# [심화과정]
# (시험검사) 의료용품

# 비임상시험관리기준
## - GLP적용과 이해 -

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

1. OECD GLP제도 및 KGLP운영
2. 의료기기의 GLP적용
3. GLP조직의 역할과 책임
4. 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)
5. 비임상시험의 실시 및 자료보관

PART 1

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

### Good Laboratory Practice?

| | |
|---|---|
| GLP의 정의 | • 시험기관이 수행하는 비임상시험의 계획, 수행, 점검, 기록, 보고나 보고의 체계적인 절차 및 관련된 전반적인 사항을 규정하는 신뢰성보증시스템 |
| GLP의 목적 | • GLP 원칙 준수 하에 신뢰할 수 있는 양질의 시험자료를 생산하여 회원국간의 상호인정을 통해 시험의 중복, 시간 및 자원을 절약하고 비임상시험의 시험과정 및 결과에 대한 투명성 및 신뢰성 확보<br>• 국가간 기술장벽 제거, 인간의 건강 및 환경보호 증진 |
| GLP범위 | • 의약품, 화장품, 의료기기, 화학물질, 농약, 식품첨가물, 사료첨가물, 동물용 의약품 등 적용 |

11

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

## GLP의 역사

- 미국(USA)
  - 1975: 미국 상원위원회(1960년 탈리도마이드 사건 이후)
    (신약개발시 동물실험자료 의도적 위조문제 대책 요구)
    => 부적절한 시험, 숙련도 미흡, 고의 조작(약 40개 기관)
  - 1975: 미국 제약기업연합회 GLP자율규제가이드라인 안 작성
  - 1976: FDA GLP 가이드라인 규제안 작성(최종안 불충분 판단)
  - 1978: FDA GLP 가이드라인 최종안 공포(1979시행)

12

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

## GLP의 역사

- OECD
  - 1978~1979: OECD Principles on GLP제정
  - 1981: GLP 원칙 및 시험자료의 상호인정에 대한 이사회 결정
  - 1983: GLP 준수에 대한 상호인정에 관한 권고 채택
  - 1989: GLP 원칙 준수에 대한 이사회 결정/권고 채택
  - 1995: GLP 준수 평가절차에 대한 지침 개정(GLP guidance No. 2, 3, 9, 10)
  - 1997: 개정 GLP원칙 채택 및 시험자료 상호 인정(비회원국)
  - 1998~2000: GLP guidance No. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12
  - 2002~2007: GLP guidance No. 13, 14, 15
  - 2014, 2016, 2018, 2019: GLP guidance No. 16, 17, 18, 19, 20

13

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

## Compliance Monitoring Procedures for GLP

- National GLP Compliance Program
  - 각 회원국의 시험기관 조사 및 시험감사를 통한 GLP준수 평가 규정
  - GLP Monitoring Authorities(MA): 자국 영토내 시험기관의 GLP준수상태 평가
- 회원국 GLP 원칙과 준수 평가 결정사항
  - 시험기관 조사와 시험감사를 통해 GLP 원칙의 준수 평가를 위한 규정 마련
  - GLP 준수 평가를 위한 절차 및 관리기관 지정
  - 시험기관 운영책임자는 GLP 원칙하에 각국 법령 및 절차 규정 준수
- 회원국 GLP 준수 상호 인정
  - 회원국에서 GLP원칙에 따라 생산된 시험자료들에 대해 회원국간 상호인정

14

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

## OECD GLP Guidance

- OECD Guidance(18문서): GLP원칙 및 준수 모니터링 등
  - OECD GLP 원칙 가이드라인 1 문서
  - GLP 준수 관리기관 가이드라인 3 문서
  - GLP 원칙의 적용, 권고, 합의 가이드라인 13문서
  - OECD GLP 의견서(Position pager) 1 문서
- OECD Series of Guidance on GLP(Good Laboratory Practice)
  - No.1 OECD Principle on GLP(1981, 개정: 1997, 이사회: 1998)
  - No.2 Revised Guides for Compliance Monitoring Procedure for Good Laboratory Practice(1992, 개정: 1995)
  - No.3 Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits(1992, 개정: 1995)

15

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## OECD GLP Guidance

- No.4 Quality Assurance and GLP(1990, 개정: 1999)
- No.5 Compliance of Laboratory Suppliers with Principles(1990, 개정:1999)
- No.6 The Application of GLP Principles to Field Studies(1991, 개정: 1999)
- No.7 The Application of GLP Principles to Short-term Studies(1993, 개정: 1999)
- No.8 The Role and Responsibility of the Study Director in GLP Studies(1993, 개정: 1999)
- No.9 Guidance for Preparation of GLP Inspection Reports(1995)
- ~~No.10~~ (1995, 폐지: 2016, No.17 대체)
- No.11 The Role and Responsibility of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP(1998)
- No.12 Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country(2000)

16

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## OECD GLP Guidance

- No.13 The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site studies(2002)
- No.14 The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies(2004)
- No.15 Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP(2007)
- No.16 Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology(2014)
- No.17 Application of GLP Principles to Computerised Systems(2016)
- No.18 OECD Position Pater Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025(2016)
- No.19 Advisory Document of the Working Group on GLP on the Management, Characterisation and Use of Test Items(2018)
- No.20 Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Nonclinical Safety Studies

17

## OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

### 비임상시험관리기준

●비임상시험관리기준(제7장, 제11절, 제45조)
- 제1장(총칙), 제22장(기관 지정요건 및 지정신청 평가 등)
- 제3장(비임상시험 관리 등), 제4장(시험의 실시 및 자료 등 보관)
- 제5장(다지점시험), 제6장(사후관리 등), 제7장 보칙

●제1장 총칙
- 제1조(목적): 의약품, 의약외품, 화장품, 의료기기 등의 제조(수입)허가 또는 심사신청 등을 위한 목적으로 실시되는 비임상시험의 시험과정 및 결과에 대한 신뢰성을 확보하기 위한 비임상시험실시기관(또는 임상시험검체분석기관)의 지정・운영・관리기준 및 사후관리 등 규정
- 제2조(적용범위): 의약품, 의약외품, 화장품, 의료기기 등의 비임상시험 또는 임상시험 중 검체분석시험에 대하여 적용

18

## OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

### 비임상시험관리기준

- 제3조(정의):
  - ✓ 비임상시험실시기관: 비임상시험의 성적서(최종보고서) 발급기관
  - ✓ …

●제2장 비임상시험실시기관지정요건 및 지정신청 평가등
- 제1절 비임상시험실시기관의 지정 등
- 제4조(지정요건), 제5조(지정신청 평가), 제6조(지정변경 신청대상 및 평가)
- …

●제3장 비임상시험 관리 등
- 제1절 조직의 구성 등, 제8조(조직의 구성 등), 제9조(교육훈련 등)
- 제3절 신뢰성보증: 제14조(신뢰성보증 업무 등)-주요점검: 시험위주, 시설위주, 수행절차
- …

19

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

## 비임상시험관리기준

- 제5장 다지점시험
  - 제34조(다지점시험 시험의뢰자의 역할과 책임), 제35조(다지점시험 간의 의사소통)
  - 제36조(다지점시험의 운영), 제37조(다지점시험 시험일정총괄표 관리)
- 제6장 사후관리 등
  - 제38조(검체분석시험에의 적용), 제39조(실태조사), 제40조(우대조치), 제41조(조사관 등), 제42조(신뢰성 평가자료 등), 원료물질, 제제, 의료기기 시험자료의 신뢰성을 평가하기 위해 관련 자료를 시험기관장에게 요구
- 제7장 보칙
  - 제43조(상호인정), 제44조(다른 규정의 준용), 제45조(규정의 재검토)
- 부칙
  - [별표1] 시험분야별 시험항목, [별표2] 비임상시험기관 시험분야별 시험항목(의료기기)



# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS

## 우리나라 GLP 관리 체계

- 1980년 신약개발에 박차를 가하면서 보건복지부에서 신약허가용 독성시험자료 신뢰성을 확보하기 위해 도입
- 1996년 OECD 가입하게 됨에 따라 국제수준의 GLP운영체계를 갖추고자 OECD 가이드라인에 근거하여 규정 개정 및 운영
- 1998년부터 화학물질, 의약품, 화장품 및 농약분야 GLP제도를 도입, 운영
- 2015년 의료기기분야 GLP제도 도입(2019년 5월 시행)
- 국내 GLP Compliance Monitoring 부처

| 관리 부처 | 식품의약품안전처 | 환경부 | 농촌진흥청 |
|---|---|---|---|
| 대상물질 | 의약품, 의료기기 등 | 화학물질 | 농약 |

✓ 비임상시험관리기준[식약처 고시, 2018-93호(2018.11.21. 시행)

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의약품안전정보원

## 우리나라 GLP 관리 체계

●비임상시험실시기관(GLP) 실태조사
- 사전관리: 비임상시험실시기관 지정(변경)신청 평가

●사후관리: 비임상시험시실기관 사후평가
- 정기실태조사: 2년마다 GLP 준수상태 조사
- 수시실태조사: 시험감사(자료의 신뢰성 확인 필요)
  - ✓ 의약품 등의 제조(수입)품목 허가(변경) 신청을 위한 안전성, 유효성 자료
  - ✓ 기능성화장품 또는 새로운 화장품 원료의 안전성 심사 자료
  - ✓ 의료기기의 제조(수입)품목 허가, 인증(변경) 신청을 위한 기술문서 등의 심사자료
- 계통적 실태조사: 다지점시험의 관리, 운영 또는 신뢰성확인을 위한 시험기관 등, 시험장소

22

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

식품의약품안전처 NIDS 한국의약품안전정보원

## 우리나라 GLP 관리 체계

●비임상시험실시기관 지정신청 평가
- 지정요건(제4조)
  - ✓ 인력현황
    - ➢ 조직도: 관련 조직과 직원 업무
    - ➢ 인력현황자료: 운영책임자, 시험책임자, 시험담당자, 신뢰성보증업무담당자, 자료보관책임자 등
    - ➢ 자격과 경력 증명자료: 운영책임자, 시험책임자 등 경력증빙자료, 교육/훈련 기록
  - ✓ 장비, 기구 및 시설현황(평면도 포함)
    - ➢ 장비, 기구자료: 신청분야별 해당 비임상시험 필요 장비, 기구 및 시험건수 등 고려 적절한 수량
    - ➢ 시설현황: 시설 배치, 구조 및 면적, 사육 및 유지시설, 시험생물용품공급시설, 시험물질 및 대조물질 취급시설, 시험작업구역, 자료보관시설, 관리시설, 폐기물취급시설
    - ➢ 평면도: 신청 분야별 해당시험 실시공간, 장비, 기구 및 시설 표시 및 시험건수 등 충분한 공간

23

# OECD GLP제도 및 KGLP운영

## 우리나라 GLP 관리 체계

✓ GLP에 적합하게 비임상시험을 수행한 증명자료 및 서류
- ➢ 운영현황내역서: 운영책임자 및 시험책임자의 준수사항, 신뢰성보증 업무 담당자의 구성, 운영 및 활동, 시험생물의 사육관리사항, 기록 등 자료보관 관리상태, 기타 시설 및 운영 관련 추진 계획
- ➢ 시험계획서와 최종보고서: GLP에 적합한 시험 분야별 시험 항목

▪ 지정신청 평가(제5조)
- ✓ 서류심사: 시험기관운영체계, 건물의 설계, 시설, 조직과 인원, 시험성적서, 개인기록 등
- ✓ 현지 실태조사: 지정요건 및 평가자료의 타당성 확인



# OECD GLP제도 및 KGLP운영

## 우리나라 GLP 관리 체계

●비임상시험실시기관 실태조사 준비자료

▪ 신뢰성 평가자료 등(제42조)
- ✓ 원료물질이나 제제의 물리적/화학적/독성학적/약리학적/생태독성학적 성질 또는 의료기기의 생물학적 안전에 관련된 시험자료의 신뢰성평가자료
  - ➢ 비임상시험실시기관의 전반적 운영계획 및 관련 서류
  - ➢ 시설운영관리와 조직표, 직원의 개인기록
  - ➢ 시험목록: 시험유형, 시험개시 및 종료일, 시험방법, 시험물질 적용방법, 시험책임자 성명 등
  - ➢ 직원의 건강관리기록, 업무범위, 직원 교육프로그램, 기록표
  - ➢ 표준작업지침서 목록, 표준작업지침서
  - ➢ 대상 시험의 시험책임자와 시험의뢰자 명단

PART 2

# 의료기기의 GLP적용

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 의료기기의 GLP적용

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

### 의료기기 비임상시험제도

●의료기기 비임상시험이란?

- 인체에 직·간접적으로 접촉되는 의료기기의 허가 시 필요한 생물학적 안전에 관한 자료를 얻기 위하여 비임상시험실시기관에서 비임상시험관리기준(GLP)을 준수하여 수행하는 시험

●의료기기 비임상시험제도 도입경과

- 의료기기법('15.12.29 개정)
  - ✓비임상시험실시기관 지정 근거
- 의료기기법 시행규칙 ('17.5.1 개정)
  - ✓비임상시험실시기관 지정 요건 등
- 비임상시험관리기준 ('17.5.1 개정)
  - ✓의료기기 분야 추가(9개 시험분야, 36개 시험항목)
- 의료기기 허가신고심사 등에 관한 규정 ('18.11.19 개정)
  - ✓생물학적 안전성 시험 자료 요건 변경

27

# 의료기기의 GLP적용

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 의료기기 비임상시험제도

●의료기기 비임상시험 항목

[별첨자료] 의료기기 비임상시험기관 시험분야별 시험항목

| 시험분야 | 시험항목 |
|---|---|
| 유전:발암:생식 독성시험 | 1. 유전독성시험<br>가. 체외유전독성시험<br>나. 체내유전독성시험<br>2. 발암성시험<br>3. 생식 발생독성시험<br>가. 수태능 및 초기배발생시험<br>나. 출생전·초발생 및 모체기능시험<br>다. 배 태자발생시험(설치류/비설치류) |
| 혈액적합성시험 | 1. 체내 시험<br>2. 체내 외 순환시험<br>3. 체외 시험 |
| 세포독성시험 | 1. 용출물시험<br>2. 직접 접촉에 의한 시험<br>3. 간접 접촉에 의한 시험 |
| 이식시험 | 1. 피하조직 내 이식 시험<br>2. 근육 내 이식시험<br>3. 골조직 내 이식시험 |
| 장세적 분해 산물의 확인 및 정량 | 1. 생분해 시험<br>가. 고분자<br>나. 세라믹<br>다. 금속과 합금 |

| 시험분야 | 시험항목 |
|---|---|
| 자극성과 피부 감작성 시험 | 1. 자극성 시험(피내 반응포함)<br>가. 자극성물질(피부자극)시험<br>나. 용출 피내(진피내) 반응검사<br>다. 안자극성시험<br>라. 구강점막자극성시험<br>마. 음경자극성시험<br>바. 직장자극성시험<br>사. 질자극성 시험<br>2. 피부감작성(지연성 과민반응) 시험<br>가. 마우스 국소림프절 시험<br>나. 피부감작성 탐지를 위한 기니피그 시험 |
| 전신독성시험 | 1. 급성전신독성시험<br>2. 반복노출전신독성시험<br>가. 아만성(아급성) 전신독성시험<br>나. 만성독성시험<br>3. 발열성시험<br>가. 엔도톡신 매개성 발열성<br>나. 물질 매개성 발열성 |
| 분해산물과 용출물에 관한 독성동태 시험 | 1. 독성동태시험 |
| 기타시험 | 1. 면역독성시험<br>2. 기타 국제적으로 인정하는 시험 |



# 의료기기의 GLP적용

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 의료기기 비임상시험 운영

●기존 비임상시험관리 제도안에 의료기기에 관한 내용이 추가됨에 따라 기존 비임상시험관리기준의 동일한 절차를 따름

# 의료기기의 GLP적용

식품의약품안전처 NIDS 국립의료기기안전정보원

## 의료기기 GLP적용시 주의사항

● 기존 비임상시험관리기준하에 발생하는 점검사항들은 동일하나 다음의 사항에 대해서는 의료기기의 특성으로 추가적으로 고려해야 하는 사항이다

예시)

- 시험의 실시
  - ✓ GLP작업구역의 환경온도 관리 및 기록
    - ➢ 발열성시험, 피부감작성 시험의 경우, 시험기준(ISO10993 등)에 따라 시험 중 특정 온도 범위 유지
  - ✓ 시험물질 용출조건에 따른 온도 및 시간 기록

- 자료등의 보관
  - ✓ 의료기기 법령에 따른 자료보관기간 설정 및 보관·관리

※ 의료기기법 시행규칙 제24조의 3 제4호

30

PART 3

# GLP조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## GLP 조직의 역할과 책임

### GLP조직의 구성(제8조)

① 비임상시험실시기관의 비임상시험 수행 및 관리, 신뢰성보증을 위하여 필요한 부서를 두고 적정한 인원을 확보하여야 하다.

② 인적자원은 다음의 각 호에 적합하게 구성・운영하여야 한다.

1. 조직도에는 비임상시험과 관련된 조직과 직원의 업무를 포함하여야 한다.

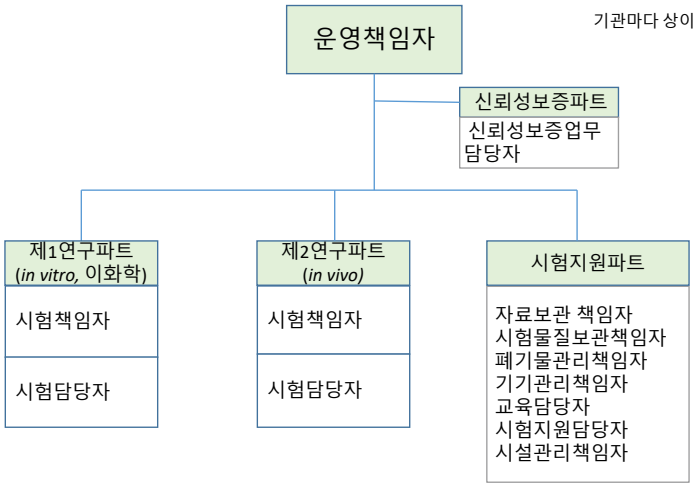
2. 인력현황자료에는 운영책임자, 시험책임자, 시험담당자, 신뢰성보증업무담당자, 자료보관책임자 등 필요한 인력을 모두 포함하고, 시험건수 등을 고려하여 적절한 인원을 배치하여야 한다.

3. 자격과 경력을 증명하는 서류에는 운영책임자, 시험책임자, 시험담당자, 신뢰성보증업무담당자의 경력 증빙자료를 확보하여야 한다.

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## GLP조직의 구성(제8조)

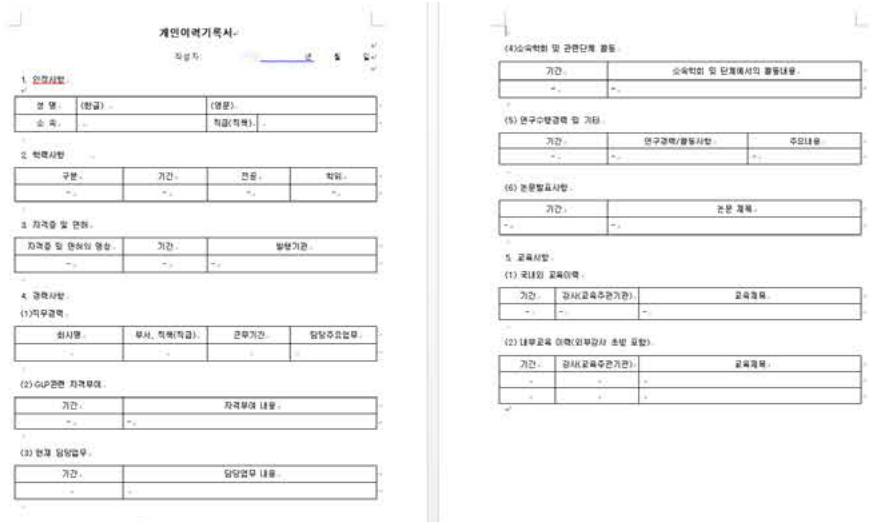



33

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## GLP조직의 구성(제8조)




34

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

- 운영책임자의 책임
  - ①운영책임자는 비임상시험실시기관 내에서 비임상시험관리기준을 적용하여 시험하고 있는지 확인
    - ✓ 운영책임자는 반드시 비임상시험실시기관 내에 소속되어야 함
    - ✓ 효율적으로 운영될 수 있도록, 필요한 관리와 운영상 총괄적 임무를 수행해야 하며 따라서, 시험진행 및 수행과정에 대한 운영체계와 확인체계, 인적, 물적 자원의 공급, 관리, 컴퓨터시스템의 검증과 사용 등을 확립해야 함
      - ➢ 시험일정총괄표 활용-적절한 시험배분
      - ➢ GLP시험인원의 자격, 인원수 – 시험의 지연, 부적절하고 불완전한 점검, 결과 분석의 지연 등 신뢰성에 영향을 줌



# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

- 운영책임자의 책임
  - ② 운영책임자의 기본 책임은 다음 각 호와 같다.
    1. GLP에서 규정된 운영의 역할을 수행하는 비임상시험실시기관내 개인을 확인할 수 있는 확인서가 있는지를 확인한다.
    2. 시험수행을 위하여 충분한 수의 유능한 담당자 및 적절한 시설, 장치 및 실험용 기자재를 확보할 수 있도록 조치한다.
    3. 각각의 시험을 담당하는 자의 자격, 훈련, 경험, 업무의 분담에 대한 기록의 유지관리를 확인한다.
    4. 담당자별로 실시해야 하는 업무를 명확히 이해하고 있도록 조치하고 필요시 이들의 업무와 관련된 훈련을 실시한다.
    5. 기술적으로 타당한 표준작업지침서가 작성되고 준수되고 있는지 확인하고, 모든 표준작업지침서의 제정, 개정, 수정 및 폐기를 승인한다.
    6. 신뢰성보증 업무의 수행여부를 확인하고 신뢰성보증 업무가 GLP에 따라 실시되고 있는지를 확인한다.
    7. 시험의 실시 전에 적절한 자격, 훈련, 경험을 갖춘 개인을 시험책임자로서 시험별로 임명하며, 시험책임자를 교체할 경우에 비임상시험실시기관에서 마련한 절차에 따라 수행하여야 한다.
    8. 주임시험자를 지명할 경우에 자격과 경험이 충분한 사람을 임명하여야 하며, 주임시험자의 변경은 비임상시험실시기관에서 마련한 절차에 따라 수행하여야 한다.

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

- 운영책임자의 책임
  - ② 운영책임자의 기본 책임은 다음 각 호와 같다.
    9. 시험책임자에 의해 시험계획서가 승인되는지를 확인한다.
    10. 시험책임자가 승인한 시험계획서를 신뢰성보증 업무 담당자가 이용할 수 있는지 여부를 확인한다.
    11. 모든 표준작업지침서의 이력을 유지토록 하여야 한다.
    12. 자료보관시설의 관리를 위해 자료보관책임자를 임명하여야 한다.
    13. 시험일정총괄표가 작성되고 유지되는지를 확인한다.
    14. 비임상시험실시기관에 공급된 물품이 시험용도에 적절한지를 확인한다.
    15. 여러 장소에서 행해지는 시험의 경우에 시험책임자, 주임시험자, 신뢰성보증 업무담당자 및 시험담당자 사이에 명확한 의사전달 수단이 있는지를 확인한다.
    16. 시험물질과 대조물질의 적절한 특성이 유지되고 있는지를 확인한다.
    17. 컴퓨터시스템이 사용목적에 적합하며, GLP와 조화롭게 검증, 조작, 유지되고 있는지를 확인하기 위한 절차를 마련한다.

37

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

- 시험책임자의 책임
  - ① 시험관리자로서 그 시험의 전반적인 실시와 최종보고서에 대하여 책임을 짐

    ✓ 시험책임자는 시험기관에서 수행되는 시험에 관해
    - ➢ 실질적인 수행자이며, 책임자
    - ➢ 시험계획, 시험수행과정의 기술적인 문제, 시험자료의 확인 및 관리, 시험결과의 분석 및 해석, 시험수행 전반 및 각 부분별 기록, 보고 및 자료의 보관관리 등 시험전반에 관한 모든 사항을 파악하고 현장 확인 등을 통하여 총괄적으로 통제해야 함

38

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

● 시험책임자의 책임

▪ ② 시험책임자의 기본 책임은 다음 각 호와 같다.

1. 시험계획서 및 그 변경서를 승인한다.
2. 시험계획서와 변경서의 사본을 신뢰성보증업무담당자가 보유할 수 있도록 확인하고, 시험 수행 중 필요시 신뢰성보증업무담당자와 효과적으로 의사소통을 하여야 한다.
3. 시험계획서와 그 변경서 및 표준작업지침서를 시험담당자가 이용할 수 있도록 유지되는지를 확인한다.
4. 여러 기관에서 실시되는 시험의 경우에 시험계획서와 최종보고서에 주임시험자의 역할, 시험을 실시하는 시험장소 및 비임상시험실시기관 등이 명시되어 있는지를 확인한다.
5. 시험계획서에서 규정된 절차가 준수되고 있는지를 확인하고, 또한 시험계획서로부터의 일탈이 시험의 통합과 신뢰성에 미치는 영향을 평가하고 기록하며, 필요시 적절한 조정 또는 개정작업을 수행하고, 실시 중에 표준작업지침서로부터의 일탈여부를 인지해야 한다.
6. 모든 시험의 기초자료가 문서화되어 기록되고 있는지를 확인한다.
7. 시험에 이용된 컴퓨터시스템의 유효성 여부를 확인한다.
8. 자료의 적당성에 대한 책임을 가지며, 시험이 GLP에 따라 수행되었음을 확인하기 위하여 최종보고서에 서명과 날짜를 기입한다.
9. 시험이 종료된 후에 시험계획서, 최종보고서, 시험의 기초자료, 검체 및 시험과 관련된 자료를 자료보관실로 이관한다.

39

# GLP 조직의 역할과 책임

식품의약품안전처 NIDS

## 조직의 인력과 책임(제10조~13조)

● 시험담당자의 책임

▪ ① 시험담당자의 책임은 다음 각 호와 같다.

✓ 1. 시험의 실시에 관련된 모든 시험담당자는 시험에 관련된 해당 GLP 조항을 숙지하고 있어야 한다

✓ 2. 시험담당자는 시험에 관련하여 적용할 수 있는 시험계획서와 적절한 표준작업지침서에 접근 할 수 있으며, 시험담당자는 이러한 문서에서 명시한 내용을 따라야 할 책무가 있고, 이러한 지시에 대한 일탈은 문서상으로 기록해야하며 시험책임자 또는 필요한 경우 주임시험자에게 직접 연락되어야 한다

✓ 3. 모든 시험담당자는 시험기초자료를 GLP에 따라 신속하고 정확하게 기록해야 할 책임이 있으며, 그 시험데이터의 신뢰성에 책임을 진다.

✓ 4. 시험담당자는 자신에 대한 위해성을 최소화하고 시험의 통합성을 확보하기 위하여 개인의 건강유지에 주의해야 한다.

40

PART 4

# 비임상시험 관리(시설 · 시험계 · 시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

### 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 시설의 배치와 설계 등
  - ① 시험의 신뢰성에 영향을 주는 간섭을 최소화하며 연구에 필요한 사항이 충족되도록 적절한 크기, 구조 및 배치를 갖추어야 한다.
    - ✓ 시험계의 시설, 시험물질 및 대조물질 취급시설, 시험작업구역
    - ✓ 자료보관실 및 폐기물 처리시설
  - ② 여러 구역이 적절하게 분리되어 각각의 시험이 적절하게 실시될 수 있도록 설계되어야 한다.
    - ✓ 각 시설은 시험의 종류, 시험물질, 시험계, 시험환경, 시험방법 등 목적과 기능에 따라 분리




시험의 종류
시험물질
시험계
시험환경
시험방법

목적과 기능에 따른 분리

- 시험계의 혼동, 시험물질과 대조물질 및 시험계에 대한 오염을 구조적으로 방지
- 외적 및 내적요인이 시험에 대해 악영향을 초래하지 않도록 배려함

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 시험계 시설
  - ① 생물학적 위해성이 의심되거나 알려진 물질 또는 생물을 포함하여, 개개의 시험계 및 프로젝트를 적절히 분리하기 위한 충분한 수의 사육실 또는 시험계 구역을 갖추어야 한다.
    - ✓ 질병 또는 다른 시험물질의 동물 유입 방지(동물의 종별 수용, 시험별 사육)

    예시) 방사선 물질 적용 사육실 <-> 일반 시험계 사육실
  - ② 시험계가 허용치 이상의 장해를 받지 않도록 질병의 진단, 치료 및 제어를 위한 적절한 설비 또는 구역을 갖추어야 한다.
  - ③ 물품이나 장비 보관을 위해 필요한 보관실이나 보관구역을 갖추어야 하며, 보관실이나 보관구역은 시험계를 수용하는 사육실 또는 구역으로부터 격리되고, 감염, 오염 및 품질저하를 방지할 적절한 보호장치를 갖추어야 한다.
    - ✓ 사료, 물 등 섭취하는 물질 및 사육기자재(사료통, cage, rack 등)
  - ④ 생물을 이용하여 시험을 행하는 비임상시험실시기관은 생물을 적절하게 사육하고 관리하기 위한 시설, 사료, 보급품 등을 보관하는 공급시설 및 기타 필요한 시설 설비를 보유하여야 한다.
    - ✓ 청소나 소독 등의 작업수행이 적합한 재질의 바닥, 벽, 천장 구성
    - ✓ 냄새나 유해물질이 역류하지 않도록 고려한 배수로 고려
    - ✓ 일정한 환경조건을 설정하고 유지할 수 있는 시설 고려
      - ➢ 사육실의 온도 및 습도 유지, 사료의 보관, 음수의 관리

43

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 시험물질 및 대조물질 취급시설
  - 시험에 따라 필요시 혈액검사, 병리검사, 수술, 부검 등 시험실시에 따른 각종 작업을 수행하는데 필요한 분리된 작업구역을 갖추어야 한다.
    - ✓ 특정 작업의 전용구역 선정 또는
    - ✓ 시험의 진행에 따른 작업수행 구역으로 사용
      (각각의 검사 수행 등은 시간차 또는 공간분리 등을 고려)
- 자료보관실 등
  - ① 시험계획서, 시험의 기초자료, 최종보고서, 시험물질 및 대조물질, 검체 등의 보관과 검색을 위한 보관실을 갖추어야 한다.
    - ✓ 자료의 손실, 손상 방지 목적
    - ✓ 문서, 검경 슬라이드, 혈액도말/성주기 표본, 장기
  - ② 보관실은 보관물이 보관기간 중에 손상되지 않도록 설계되고 관리되어야 한다.
    - ✓ 화재발생, 해충 방지 등 대책

44

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 폐기물 처리시설 등
  - ① 필요에 따라 시험의 실시에 의한 발생하는 모든 폐기물을 위생적으로 처리할 수 있도록 필요한 시설·설비를 갖추어야 한다.
    - ✓ 폐기물의 자체 처리 또는 외부의 폐기물처리 기관 등에 의뢰하여 처리
  - ② 시험의 적정성에 영향을 미치지 않도록 폐기물의 수집, 보관, 처리, 오염제거 및 운반절차 등을 수행하여야 한다.
    - ✓ 폐기물 반출 때까지 부패에 의한 악취, 미생물의 번식, 해충의 침습 등을 위생적으로 방지하기 위한 대책 강구

45

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 기기·재료·시약 관리
  - ① 검증 받은 컴퓨터시스템 등 자료의 작성, 보관 및 검색을 위한 기기나 시험 환경조건의 제어장치는 적절하게 배치하고 검증, 표준화하여야 하며, 적절한 설계와 충분한 처리능력을 갖추어야 한다.
    - ✓ 컴퓨터 시스템 도입하는 경우 시험기초자료의 신뢰성 보증에 대해 운영책임자 총괄 책임
  - ② 시험에 이용되는 기기는 표준작업지침서에 따라 정기적으로 검사, 청소, 보수, 보정되어야 하며 작업 기록은 유지·보존되어야 한다.
    - ✓ 각 기기마다 담당자를 지정 및 SOP작성(해당 작업 기록의 유지 및 보전)
  - ③ 시험에 이용되는 기기와 재료가 시험계에 악영향을 주지 않아야 한다.
  - ④ 화학물질, 시약 및 용액은 식별이 용이하도록 관리하고, 유효기한과 보관조건이 표시되어 있어야 하며, 공급처, 조제일, 안정성에 관련된 정보도 사용자가 이용할 수 있도록 하여야 한다.
    - ✓ 식별 관리: 시험계와 분리된 구역에 비치
    - ✓ 보관 관리: 환경요인에 따른 품질 변화 방지 대책, 유효기한 및 보관조건 확인
    - ✓ 정보 관리: 공급처, 조제일, 안정성 등의 관련 정보의 기록 및 보관

46

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

● 시험계의 관리

- ① 시험계는 물리적・화학적 시험계와 생물학적 시험계로 구분한다.
- ② 물리적・화학적 시험계는 물리적/화학적 자료작성을 위하여 사용되는 기기가 적절히 배치되고 적절한 설계와 충분한 처리능력을 갖추어야 하며, 적정성이 확보되어야 한다.
  - ✓ 사용되는 기기의 적절한 배치, 설계, 처리능력 및 적정성 확보
  - ✓ 배치: 특성, 사용빈도, 사용장소, 작동방법 등을 고려
  - ✓ 적정성: 적정성 확보를 위한 기준은 sop에 명기
- ③ 생물학적 시험계는 자료의 품질을 확보하기 위하여, 생물시험계의 보관, 취급 및 사육에 대한 적정 조건을 규정하고 이를 유지 관리하여야 하며, 다음 각 호의 사항을 준수하여야 한다.
  - ✓ 적절한 상태관리를 위해 생물시험계의 보관, 취급 및 사육에 대한 적정 조건을 규정하고 유지(SOP)
  - ✓ 새로이 도입된 동물 및 식물 건강상태가 확인(검역)
  - ✓ 시험계의 공급처, 도착날짜, 도착시의 상태 등은 기록・보관(추적 가능)
  - ✓ 생물시험계는 적절한 기간 동안 시험환경에 순화(순화)
  - ✓ 시험계의 적절한 식별(식별)
  - ✓ 시험계의 사육장소, 사육기자재, 사육물품 등의 청소와 소독 및 오염물 제거(사육관리)

47

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

● 시험물질 및 대조물질의 관리

- ① 시험물질 및 대조물질의 특성, 외관 및 물리화학적 성상, 수령날짜, 유효기간, 수령한 양과 시험에 이용된 양은 기록하고 그 기록은 보관하여야 한다.
  - ✓ 의료기기의 경우, 용출조건의 자료 입수 및 기술문서 등의 정보입수
- ② 균질성과 안정성을 확보하고 오염이나 혼동을 막기 위하여 취급, 표본추출, 보관 절차가 확립되어 있어야 한다.
- ③ 보관용기에는 식별에 필요한 정보, 유효기간, 특이한 보관조건 등이 기재되어 있어야 한다.
- ④ 각 시험물질 및 대조물질은 코드, CAS번호, 화학물질 이름, 생물학적 매개변수 등을 이용하여 식별이 용이해야 한다.
- ⑤ 각 시험에 있어서 시험물질 또는 대조물질은 적절하게 판별할 수 있도록 제조번호, 순도, 조성, 농도, 기타 특성 등의 식별이 명확히 이루어져야 한다.
- ⑥ 시험물질이 시험의뢰자에 의해 공급될 경우, 그 시험에 사용될 시험물질의 확인을 위한 시험기관과 시험의뢰자 간의 적절한 의사전달 체계가 확립되어야 한다.
- ⑦ 보관 및 시험조건 하에서의 시험물질과 대조물질의 안정성에 관한 정보는 최대한 확보되어야 한다.
- ⑧ 시험물질이 부형제와 함께 투여 또는 적용되는 경우에, 그 부형제에서의 시험물질의 균질성, 농도와 안정성이 가능한 결정되어져야 한다.
- ⑨ 단기간의 시험을 제외하고, 모든 시험에 있어서 시험물질의 각 시험단위에서 분석용 검체를 보관하여야 한다.
  - ✓ 허가(재심사) 후 시험물질 분석이 필요한 경우 대비(품질 평가할 수 있는 기간 동안 보관)

48

# 비임상시험 관리(시설·시험계·시험물질 등)

식품의약품안전처 NIDS

## 시설등의 관리(제 16조~22조)

- 표준작업지침서의 작성·운영
  - ① 생산할 자료의 품질과 완전성을 확보하기 위해 운영책임자가 승인한 문서화된 표준작업지침서를 구비하여야 하며, 표준작업지침서의 개정, 수정 및 폐기는 운영책임자의 승인을 받아야 한다.
  - ② 비임상시험실시기관은 각 부서 또는 구역에서 수행하는 활동과 관련된 표준작업지침서를 언제라도 이용할 수 있도록 비치하여야 하며, 표준작업지침서의 보조수단으로는 출판된 교과서, 분석 방법, 문헌 및 소책자 등을 이용할 수 있다.
  - ③ 시험과 관련하여 표준작업지침서로부터 일탈된 경우에는 이를 기록하여야 하며, 시험책임자 및 주임시험자는 이를 숙지하고 있어야 한다.
  - ④ 표준작업지침서의 개정 시에는 그 내용과 날짜를 기록하고 유지 보존하여야 한다.
  - ⑤ 표준작업지침서는 비임상시험실시기관 업무 중 다음 각 호의 모든 사항을 포함하여 작성하여야 한다.
    - ✓ 시험물질 및 대조물질
    - ✓ 기기, 재료 및 시약
    - ✓ 기록의 보존, 보고, 보관 및 검색
    - ✓ 시험계
    - ✓ 신뢰성보증 절차
  - 6. 운영책임자, 시험책임자, 신뢰성보증업무담당자의 준수사항, 교육·훈련·평가에 관한 사항 등 기타 필요한 사항

PART 5

# 비임상시험의 실시 및 자료보관

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 비임상시험의 실시 및 자료보관

### 시험의 실시 (제 27조)

- 시험계획서
  - 내용
    1. 시험의 종류, 시험물질 및 대조물질의 식별
    2. 시험의뢰자 및 비임상시험실시기관 관련 정보
    3. 날짜
       - 가. 시험책임자의 서명에 의한 시험계획서의 승인일
       - 나. 비임상시험실시기관 운영책임자 및 시험의뢰자의 서명에 의한 시험계획서의 승인일
       - 다. 예정된 실험개시 및 종료예정일
    4. 시험방법
       - 가. 시험에 사용한 해당부처 시험지침(분석법밸리데이션 등)
    5. 기타 사항(적용 가능한 경우)
       - 가. 시험계의 선정사유
       - 나. 시험계의 특성(예 : 종류, 계통, 아계통, 공급원, 수량, 체중범위, 성별, 연령, 기타의 필요한 정보)
       - 다. 투여방법과 그 선택이유
       - 라. 투여용량 또는 농도, 투여횟수, 투여 또는 적용기간
       - 마. 시험의 경시적 순서, 모든 방법, 시험재료 및 조건, 분석 유형 및 빈도, 측정, 실시된 검사 및 관찰, 사용된 통계학적방법을 포함하여 시험계획과 관련된 상세한 정보
    6. 기 록
       - 보관해야 할 문서목록

# 비임상시험의 실시 및 자료보관

식품의약품안전처 NIDS

## 시험의 실시 (제 27~29조)

● 시험의 실시

▪ 시험의 실시, 자료관리, 컴퓨터입력 등은 다음 각 호와 같이 관리하여야 한다.

1. 시험의 실시는 각 시험마다 고유의 식별방법을 사용하고 이 식별기호는 시험과정에서 모든 자료나 검체에서 공통적으로 사용하여야 하며, 식별방법을 사용할 때 시험 중 채취한 검체에 대해서는 그 기원을 알 수 있도록 한다.

2. 시험은 시험계획서에 따라 실시하여야 한다.

3. 시험의 실시 중에 얻은 모든 자료는 입력담당자가 직접, 신속, 정확, 명료하게 기록하여야 하며, 이 기록에는 서명이나 개인의 약어와 날짜가 명시되어있어야 한다.

4. 시험의 기초자료 변경은 어떠한 경우에도 이전 기록의 명확성을 저해하지 말아야 하며, 변경의 이유를 기재하고, 변경하는 개인의 서명과 날짜를 기재하여야 한다.

5. 컴퓨터에 직접 입력함으로써 얻어진 자료는 자료를 직접 입력하는 책임을 가진 사람이 입력 시에 확인하여야 하고, 컴퓨터시스템은 원자료를 모호하게 만들지 않으면서 자료 변경에 대한 모든 사실을 알 수 있도록 설계하여야 하며, 자료는 모든 변경사실에 날짜나 (전자) 서명 등을 사용함으로써 변경을 한 사람과 변경내용을 연계할 수 있어야 하며 변경이유도 나타내야 한다.

52

# 비임상시험의 실시 및 자료보관

식품의약품안전처 NIDS

## 시험결과의 보고 (제 30~31조)

● 시험결과의 보고서 작성

▪ 내용

1. 시험의 종류, 시험물질 및 대조물질의 식별
2. 시험의뢰자 및 비임상시험실시기관에 관련한 정보
3. 날 짜
   가. 시험 개시일 및 종료일
4. 신뢰성보증확인서
5. 시험재료와 시험방법
   가. 이용한 시험방법과 시험재료
   나. 시험결과를 제출할 해당부처의 시험지침 또는 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development) 시험지침
6. 결 과
   가. 시험결과의 요약
   나. 시험계획서에 제시된 관련 정보 및 자료
   다. 통계학적 유의성 결정 및 계산과정을 포함한 결과
   라. 결과의 평가와 고찰, 가능하다면 결론
7. 보 관
   가. 시험계획서, 시험물질과 대조물질의 검체, 시료, 시험기초자료 및 최종보고서의 보관 장소

53

# 비임상시험의 실시 및 자료보관

## 자료등의 보관 (제 32~33조)

- 시험종료후 이관자료
  - 시험계획서, 시험기초자료, 최종보고서, QA문서, 개인기록, 시설/장비 검증기록, 원본SOP 등
- 자료보관(기능)
  - 장기간 안전한 보고나 및 빠른 데이터 검색
  - 모든 원본 데이터, 종합문서 및 보고서 등
  - 규제기관 통제
- 자료보관(보안관리)
  - 출입제한/허가된 자 (SOP)
  - 운영책임자 허가로 복사 가능
  - 화재, 수재, 파괴로부터 보호
- 색인항목
  - 프로젝트
  - 시험물질/대조물질, 로트번호, 조제재료
  - 시험번호
  - 시험기관
  - 시험일정총괄표
  - 해당 부서 등등

54

# 시험항목에 대한 이해 및 시험방법

## - 세포독성시험, 용출물시험, 급성독성시험 -

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 목차

1. 세포독성시험
2. 용출물시험
3. 급성전신독성시험

# 세포독성시험

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

57


**1. 세포의 개요**
1) 세포의 배양
2) 세포배양의 필수요소
3) 세포의 품질

**2. 세포독성시험의 개요**
1) 세포주
2) 대조물질
3) 용출용매
4) 용출조건

**3. 세포독성시험 시험방법 및 결과**
1) 용출물시험
2) MTT test

## 1. 세포의 개요

### 세포란?

- 생명체의 기본 단위
- 생명 활동이 일어나는 기능적 단위
- 세포막으로 둘러싸여있으며 핵과 세포질로 이루어짐




### 세포사란?

- 사멸 (Apoptosis)
  외부 자극이 아닌 세포가 수명을 다해 사멸하는 자연사

- 괴사 (Necrosis)
  외부 자극에 의해 괴사하는 사고사 또는 돌연사

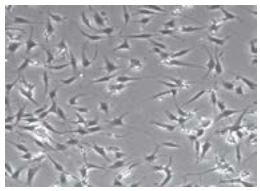


## 1) 세포의 배양

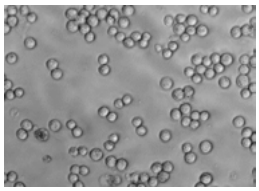
### 세포의 배양

- 부착 세포 (Attached cell)
  대부분 약한 음전하를 띠며 전하를 띄도록 처리된 배양용기에 단층으로 부착하여 증식
  세포 표면의 specific cell surface receptor를 통해 형성된 matrix가 전하를 띠는 물체에 부착하여 증식

- 부유 세포 (Suspension cell)
  부착 세포와는 반대로 바닥에 부착하여 단층으로 증식하지 않고 부유된 상태에서 증식



부착 세포



부유 세포

## 2) 세포배양의 필수요소

### 부착 세포 배양의 필수요소

- **배양액 (배지 + 혈청 + 항생제 등)**
  세포가 생존하는데 필요한 영양소로 세포를 활성화시켜주는 역할을 함
  배지에는 D-glucose, L-glutamine, Sodium bicarbonate, Phenol red 등으로 이루어져 있으며,
  배지마다 함량이 다름
  혈청은 배양액의 기본 주요 첨가제로 성장에 필요한 영양분을 제공함으로써 세포의 성장을 유지시켜줌
  항생제는 세포의 미생물의 오염을 막아줌 (단, 사용농도에 따라 독성을 나타낼 수 있음)

- **배양용기**
  전하를 띄도록 처리된 배양에 적합한 용기 (Dish, T-Flask, Well plate 등)

- **이산화탄소배양기 ($CO_2$ incubator)**
  세포는 배양기간 동안 배양 배지 내 온도 및 pH가 일정 수준을 유지하여야 하는데 이를 이산화탄소배양기가 유지시켜줌

- **생물안전작업대 (BSC) 또는 클린벤치 (Clean bench)**
  HAPA filter가 달려있는 무균 조건을 위한 살균된 작업대

※ 세포배양은 무균 상태로 진행해야 하며 사용하는 소모품은 멸균된 제품을 사용해야 함

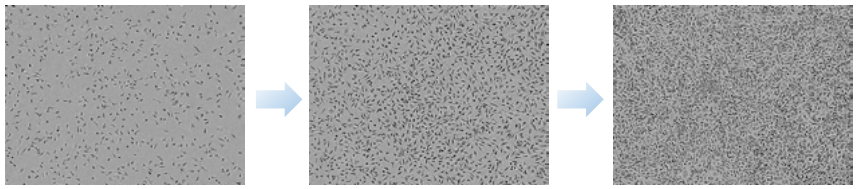
61

## 3) 세포의 품질

### 세포의 증식률

- **세포를 파종하고 일정시간 경과 후 세포를 계수하여 증식 여부 확인**

Td (Doubling time of culture population) = T(총 배양시간)/($log_2$B-$log_2$A)




62

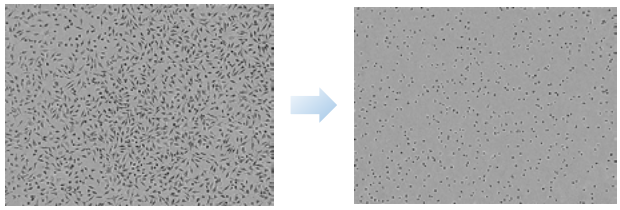
## 3) 세포의 품질

식품의약품안전처 NIDS

### 세포의 생존율

- 적절한 농도의 세포를 염색하여 생존 세포 수 확인

Cell Viability (%) = B(viable cells)/(A(non-viable cells)+B)×100



Viable cell　　Non-viable cell

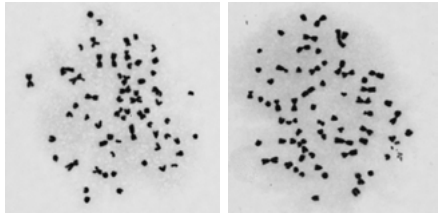
63

## 3) 세포의 품질

식품의약품안전처 NIDS

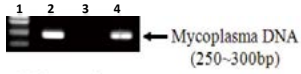
### 핵형(Karyotype) 확인

- 세포 중기상의 염색체 수 확인



### 세포의 Mycoplasma 오염여부 확인

- 세포의 미생물(Mycoplasma) 오염여부 확인




1. Size maker
2. Positive control
3. Negative control
4. Infected cell

64

## 2. 세포독성시험의 개요

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

### 시험의 목적

- 체외에서 의료기기 자체 및/또는 용출물을 접촉시켜 포유류 세포의 생물학적 반응을 평가

### 적용규격

- ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices, Part 5: Tests for in vitro Cytotoxicity
- 식약처 고시 제2020-12호, 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 제5장 : 세포독성시험
- 식약처 고시 제 2020-20호, 의료기기 기준규격



## 2. 세포독성시험의 개요

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

[식약처 고시] 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

| 의료기기 분류 | | | 생물학적 영향 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 신체 접촉의 특성 (5.2 참조) | | 접촉 지속기간 (5.3 참조) A- 제한적 (24시간 이하) B- 연장 (24시간 초과 30일까지) C- 영구적 (30일 초과) | 세포 독성 시험 | 감작시험 | 자극 또는 피내 반응시험 | 전신 독성 (급성) 시험 | 아만성 독성 (아급성 독성)시험 | 유전 독성 시험 | 이식 시험 | 혈액 적합성 시험 |
| 분류 | 접촉부위 | | | | | | | | | |
| 표면접촉 의료기기 | 피부 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| | 점막 | A | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | △ | △ | | △ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | ○ | △ | |
| | 파열 또는 외상 표면 | A | ○ | ○ | ○ | △ | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | △ | △ | | △ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | ○ | △ | |
| 체내외 연결 의료기기 | 간접적 혈액경로 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | | | ○ |
| | | C | ○ | ○ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | ○ |
| | 조직, 뼈 및 상아질 | A | ○ | ○ | ○ | △ | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | 순환 혈액 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | | △ | | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 이식 의료기기 | 조직, 뼈 | A | ○ | ○ | ○ | △ | | | | |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | 혈액 | A | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| | | B | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | C | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○ = ISO 규격에서 지정한 시험
△ = 지정된 시험 외에 추가로 적용될 수 있는 시험

## 2. 세포독성시험의 개요

식품의약품안전처 NIDS

1) 용출물시험
의료기기를 용출조건에 맞게 용출한 후 세포에 접촉시킴

2) 직접접촉법
의료기기를 세포에 직접 접촉시킴

3) 간접접촉법 (한천확산시험, 필터확산법)
의료기기를 한천 또는 필터를 통해 간접적으로 접촉시킴

4) 부록 A~D
부록 C (MTT test) -> 의료기기를 용출조건에 맞게 용출한 후 세포에 접촉시킴

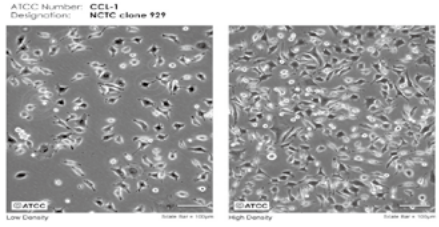
67

## 1) 세포주

식품의약품안전처 NIDS

세포주 (Cell line) : 규격에서 권장하는 세포주

- NCTC clone 929 (ATCC CCL-1)
  : Mouse, Fibroblast




- Balb/3T3 clone A31 (ATCC CCL-163)
- MRC-5 (ATCC CCL-171)
- WI-38 (ATCC CCL-75)
- Vero (ATCC CCL-81)
- BHK-21 (ATCC CCL-10)
- V-79 379A

68

## 2) 대조물질

식품의약품안전처 NIDS

**대조물질**

- **음성대조물질**
  1) PE



- **양성대조물질**
  1) SPU-ZDEC
  2) SPU-ZBEC
  3) PVC-org. Sn
  4) 천연 고무 라텍스
  5) 폴리우레탄



69

## 3) 용출용매

식품의약품안전처 NIDS

**용출용매** : 규격에서 권장하는 용출용매

- **혈청을 첨가한 배양액**
- **생리식염수**
- **기타 적절한 용매**



-> 용출용매는 용출의 목적에 맞게 선정하고, 극성 용매와 비극성 용매 모두를 사용하는 것을 고려하여야 한다.
용출용매로 **혈청을 첨가한 배양액**이 선호되는데, 이는 혈청을 첨가한 배양액이 극성 및 비극성 물질을 둘 다 용출할 뿐만 아니라 세포의 성장을 지원하기 때문이다.

70

## 4) 용출조건

### 용출조건

1) (37 ± 1) ℃에서 (72 ± 2) 시간 동안
2) (50 ± 2) ℃에서 (72 ± 2) 시간 동안
3) (70 ± 2) ℃에서 (24 ± 2) 시간 동안
4) (121 ± 2) ℃에서 (1 ± 0.1) 시간 동안

-> 세포독성시험에 한하여 조직 배양용 배지에서의 용출하는 경우 (37 ± 1) ℃에서 (24 ± 2) 시간 동안 용출할 수 있음

### 적용규격

- ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices Part 12: Sample preparation and reference materials
- 식약처 고시 제2020-12호, 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격 제11장 : 검체 준비와 표준물질
- 식약처 고시 제 2020-20호, 의료기기 기준규격

71

## 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과- 용출물시험

### 시험방법

**Day 1**

1) 용출시작
((37 ± 1) ℃에서 (24 ± 2) 시간 동안 용출에서 용출할 경우)

2) 세포접종 (6 well plate 사용)
세포 수: 1 x $10^5$ cells/mL -> 3개의 well에 seeding

**Day 2**

1) 용출물 처리
용출물을 세포가 접종된 각 well에 2 mL씩 처리

2) 세포관찰-초기
세포의 초기 형태 관찰

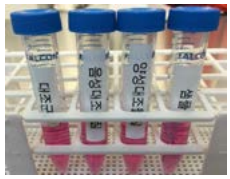
**Day 3~4**

1) 세포관찰-24 또는 48시간
세포의 24 또는 48시간 형태 관찰

2) 결과 판정(등급)

72

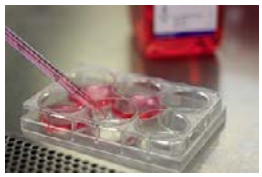
## 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과- 용출물시험



용출 준비
(용출용매: 배양액)



용출
(37 ± 1) ℃, (24 ± 2) 시간



용출물 처리



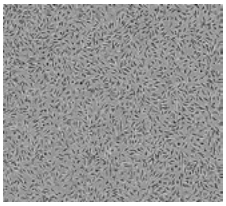
$CO_2$ incubation
24 시간 또는 48 시간



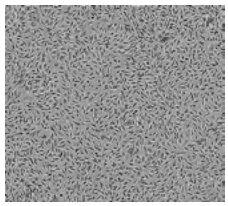
현미경 관찰

73

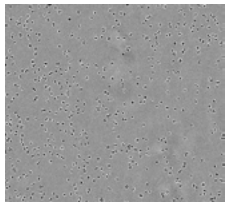
## 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과- 용출물시험



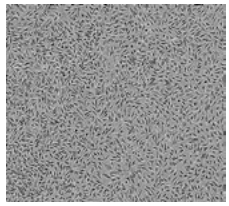
공시험액



음성대조물질



양성대조물질



시험물질(Pass)

| 등급 | 반응도 | 배양세포의 상태 |
|---|---|---|
| 0 | 없음 (None) | 세포질내 과립(intracytoplasmic granule)의 분리, 세포 용해 없음, 세포성장의 저해 없음 |
| 1 | 아주미약 (Slight) | 세포의 모양이 둥글게 되고, 느슨하게 부착되어 있으며, 세포질 내 과립이 소실되었거나, 형태에 변화를 보인 세포가 20 %를 넘지 않음. 때때로 용해된 세포가 존재하고; 약간의 성장 저해가 관찰됨. |
| ② | 미약 (Mild) | 세포의 모양이 둥글게 되고, 세포질 내 과립이 소실된 세포가 50 %를 넘지 않고, 광범위한 세포 용해는 보이지 않음. 세포의 성장 저해가 50 %를 넘지 않음. |
| 3 | 중증도 (Moderate) | 세포의 모양이 둥글게 되었거나 용해된 세포가 70 %를 넘지 않음. 세포층이 완전히 파괴되지는 않았으나 50 % 이상의 성장 저해를 보임 |
| 4 | 심함 (Severe) | 세포층이 거의 또는 완전히 파괴 됨 |

※ 반응도가 2등급 보다 큰 경우 – 세포독성이 있다고 판단

74

## 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과- MTT test

식품의약품안전처 NIDS

### 시험방법

**Day 1**

1) 용출시작
([37 ± 1) ℃에서 (24 ± 2) 시간 동안 용출에서 용출할 경우)

2) 세포접종 (96 well plate 사용)
세포 수: 1 x $10^5$ cells/mL -> 3개의 well에 seeding

**Day 2**

1) 용출물 처리
용출물을 세포가 접종된 각 well에 0.1 mL씩 처리

**Day 3~4**

1) MTT 처리
24 또는 48 시간 후 각 well에 처리

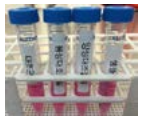
2) 흡광도 측정 (570 nm)

3) 결과 판정 (생존율)

75

## 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과- MTT test

식품의약품안전처 NIDS



용출 준비
(용출용매: 배양액)



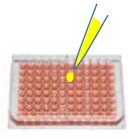
용출
(37 ± 1) ℃, (24 ± 2) 시간



용출물 처리



$CO_2$ incubation
24 시간 또는 48 시간

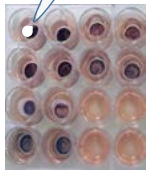


MTT 처리

Solubilization solution 처리



Incubation
3 ~ 4시간



Formazan 형성
(청보라색)



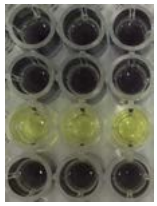
흡광도 측정 (570 nm)



데이터 산출

76

# 3. 세포독성시험 시험방법 및 결과– MTT test



예시)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 공시험액 | 0.831 | 0.894 | 0.893 |
| 음성대조물질 | 0.873 | 0.897 | 0.889 |
| 양성대조물질 | 0.070 | 0.071 | 0.075 |
| 시험물질 | 0.827 | 0.853 | 0.831 |

흡광도 측정 결과

$$Viab.\% = \frac{100 \times OD_{570e}}{OD_{570b}}$$

- $OD_{570e}$는 시험 검체 100% 용출물에 대해 측정된 광도의 평균값
- $OD_{570b}$는 공시험액에 대해 측정된 광도의 평균값

예시)

| | |
|---|---|
| 음성대조물질 | 100 % |
| 양성대조물질 | 8.3 % |
| 시험물질 | 95.9 % |

Cell viability % (Pass)

※ 70% 미만 – 세포독성이 있다고 판단

77

# 용출물시험

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

1. 용출물시험이란?
2. 시험방법 및 결과판정

## 1. 용출물시험이란? - 시험목적 (1)

- 의료기기는 다양한 원재료, 부분품이 복합적으로 구성되어 있어, 제품으로부터 용출될 수 있는 물질도 다양하다.
- 원재료 또는 완제품으로부터 용출된 특정 물질은 인체 내 위해성을 발생시킬 수 있으므로, **잠재적 위해성을 평가**하기 위해서 용출물 시험을 실시한다.

80

## 1. 용출물시험이란? - 시험목적 (2)

| 시험항목 | 시험목적 |
|---|---|
| 거품 | **거품이 발생하는 물질의 포함 여부를 확인**하기 위한 시험 |
| 성상 | 용출물로부터 나오는 가소제, 윤활제, 안정제, 색소 등을 확인하는 가장 간단한 확인방법으로 **육안관찰**을 통해 제품의 표면에 붙어 있는 입자나 색소의 용출로 인한 용출용매의 **색변화**를 관찰하는 시험 |
| pH | 인체내의 pH는 일정하게 유지가 되나 의료기기로 인해 체내 pH변화를 일으킬 수 있으며 이를 측정하기 위하여 **수소이온의 농도차이를 확인**하여 전위를 가지는 물질의 존재유무를 확인하는 시험 |
| 과망간산칼륨환원성물질 | 강력한 산화제인 과망간산칼륨을 사용하여 **유기물이나 무기물의 존재유무를 확인**하는 시험 |
| 자외가시부흡수스펙트럼 | **250 ~ 350 nm**의 눈에 보이지 않는 자외부영역대에서 **미지의 물질**을 확인 하고자 하는 시험 |
| 증발잔류물 | **미지의 물질이 용출**되었는지 여부를 확인하는 정량적 시험 |
| 중금속 | 인체에 장기간 걸쳐 유해한 작용을 하는 **중금속(미지의 2가 중금속 이온)이 용출**되는지 확인하는 시험 |

81

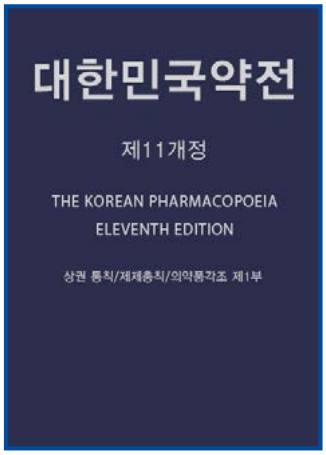
# 1. 용출물시험이란? – 시험규격 및 약전

식품의약품안전처 NIDS

의료기기 기준규격



대한민국약전 [별표 5] 일반시험법






# 1. 용출물시험이란? – 시험규격 및 약전

식품의약품안전처 NIDS

국가별 용출물시험 항목 및 기준 비교

| 대한민국약전 (KP) | 미국약전 (USP) | 유럽약전 (EP) | 일본약전 (JP) |
|---|---|---|---|
| 거품 | - | - | 거품 |
| 성상 | - | Appearance (성상) | 성상 |
| pH | Buffering Capacity (완충능력) ≤ 10 ml | Acidity and alkalinity | pH |
| 과망간산칼륨환원성물질 | - | Reducing substance | 과망간산칼륨환원성물질 |
| 자외가시부흡수스펙트럼 | - | Absorbance | 자외가시부흡수스펙트럼 |
| 증발잔류물 | Nonvolatile Residue (비휘발성잔류물) ≤ 15 mg<br>Residue on Ignition (점화잔류물) ≤ 5 mg | Water extractable substances / Residue on evaporation | 증발잔류물 |
| 중금속 | Heavy metal (중금속) ≤ 1 ppm(납) | Heavy metal (중금속) | 중금속 |
| - | - | Substances soluble in hexane | - |

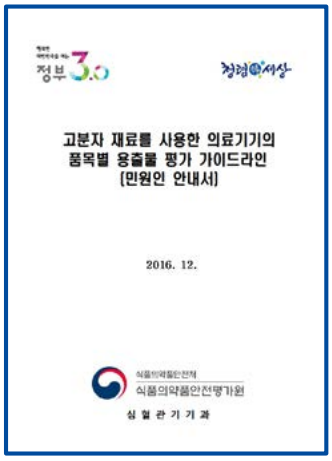
# 1. 용출물시험이란? - 가이드라인

식품의약품안전처 NIDS 한국의약품안전평가원

의료기기의 물리·화학적 특성에 관한 자료 심사 지침




고분자 재료를 사용한 의료기기의 품목별 용출물 평가 가이드라인



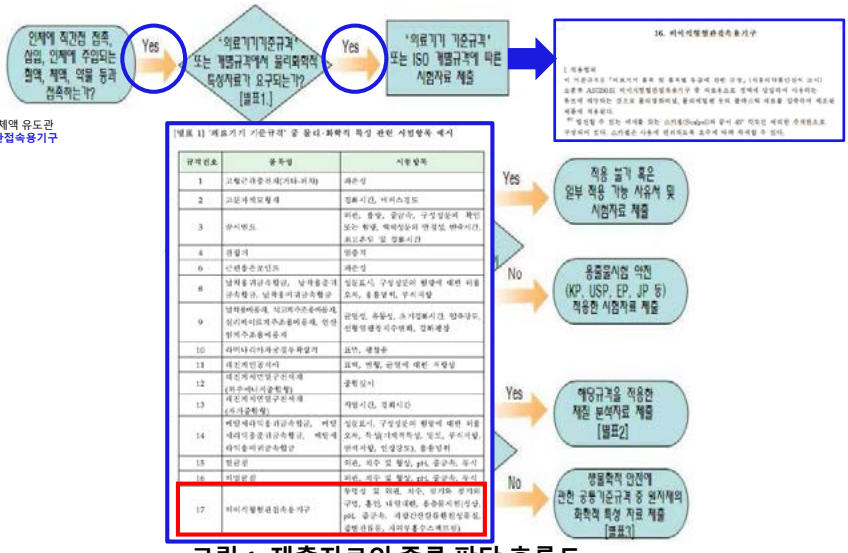

84

# 1. 용출물시험이란? - 규격적용 (2)

식품의약품안전처 NIDS 한국의약품안전평가원



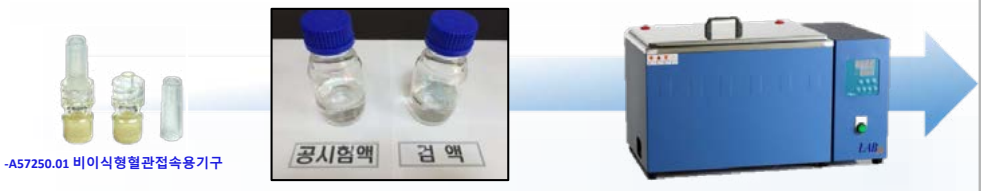
-주사기 및 주사침류
-A57000 의료용 취관 및 체액 유도관
-A57250.01 비이식형혈관접속용기구




<그림 1. 제출자료의 종류 판단 흐름도>

85

## 1. 용출물시험이란? - 시험물질의 조제




< 표 4. 대한민국약전 용출물 시험조건 및 시험방법 >

| 검체 두께 및 형태 | 표면적(양면) 또는 중량 | 추출 용매량 | 용출조건 (선택) |
|---|---|---|---|
| 0.5 mm 이하 | 120 $cm^2$ | 20 mL | 1) (37 ± 1) ℃ 에서 (72 ± 2) 시간 |
| 0.5 mm 초과 | 60 $cm^2$ | 20 mL | 2) (50 ± 2) ℃ 에서 (72 ± 2) 시간 |
| 무정형 | 4.0 g | 20 mL | 3) (70 ± 1) ℃ 에서 (24 ± 2) 시간<br>4) (121 ± 1) ℃ 에서 (1 ± 0.1) 시간 |

86

## 2. 시험방법 및 결과판정

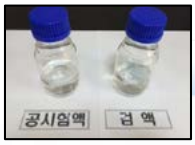



87

## 2. 시험방법 및 결과판정

식품의약품안전처 NIDS

pH









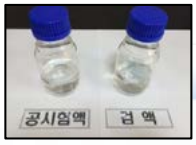
pH차이
≤ 1.5

88

## 2. 시험방법 및 결과판정

식품의약품안전처 NIDS

과망간산칼륨환원성물질









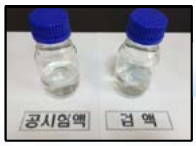
과망간산칼륨
소비량의 차
≤ 2.0 mL

89

## 2. 시험방법 및 결과판정

식품의약품안전처 NIDS

### 자외선흡수스펙트럼









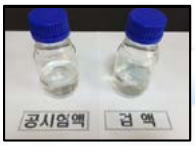
250~350 nm
≤ 0.10

90

## 2. 시험방법 및 결과판정

식품의약품안전처 NIDS

### 증발잔류물





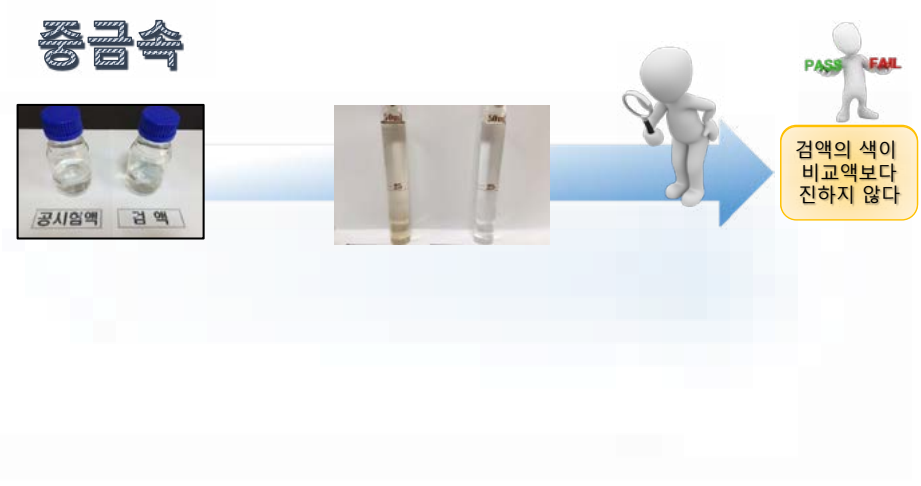




잔류량은
≤ 1.0 mg

91

## 2. 시험방법 및 결과판정




92

# 급성독성시험

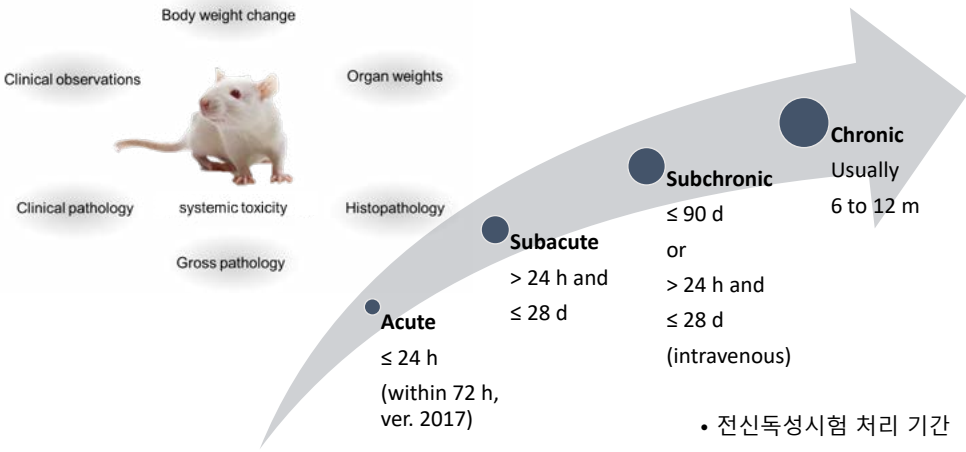
## -급성전신독성시험-

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원

## 목차

1. 전신독성시험이란?
1) 시험목적
2) 시험규격
2. 급성전신독성시험
1) 시험방법 및 결과

# 1. 전신독성시험이란? 1) 시험목적




• 전신독성시험 처리 기간

- ICR계 마우스 또는 SD Rat를 이용하여 의료기기의 **용출물을 단회 또는 반복 투여 시** 나타나는 **전신독성 변화를 평가**하기 위함.



# 1. 전신독성시험이란? 2) 시험규격

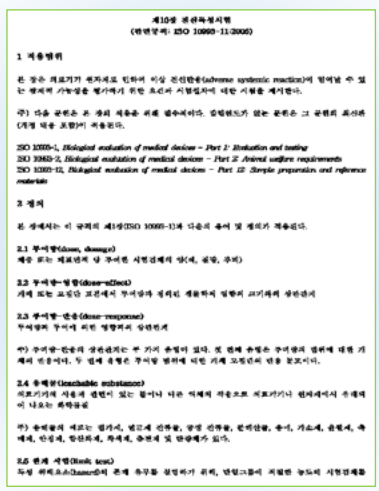
[ISO 10993] Biological evaluation of medical devices
Part 11: Tests for systemic toxicity(2017)



INTERNATIONAL STANDARD ISO 10993-11

Biological evaluation of medical devices —
Part 11:
Tests for systemic toxicity

의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격
제10장 : 전신독성 시험(ISO 10993:2006)



## 2. 급성전신독성시험 1) 시험방법 및 결과-1

- 목적 : 시험물질(용출물)의 급성노출로 발생할 수 있는 전신독성의 잠재성을 평가하기 위함
- 적용 규격
  1) ISO 10993-11:2017, Tests for systemic toxicity 5 Acute systemic toxicity
  2) 식품의약품안전처 고시 제2020-12호 의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격
     제10장 전신독성시험(ISO 10993-11:2006) 4 급성전신독성
- 용출 용매 : 극성 용매(멸균생리식염수), 비극성용매(Cottonseed Oil)
- 실험 동물 :

| 종 | 계통 | 체중 | 마리 수(용출물 별) |
|---|---|---|---|
| Mouse | ICR | 15 g ~ 30 g<br>(4주령 이상) | 시험군: 5마리x2<br>대조군: 5마리x2 |

- 투여 경로 : 복강내(IP, **Intraperitoneal**), 정맥내(IV, **Intravenous**), 경구(Oral),
  피부, 이식, 흡입, 피내, 근육내, 피하


<경구 투여>
(극성, 비극성)


<IV 투여>
(극성)


<IP 투여>
(비극성)



## 2. 급성전신독성시험 2) 시험방법 및 결과-2

투여
Ex) IV&IP

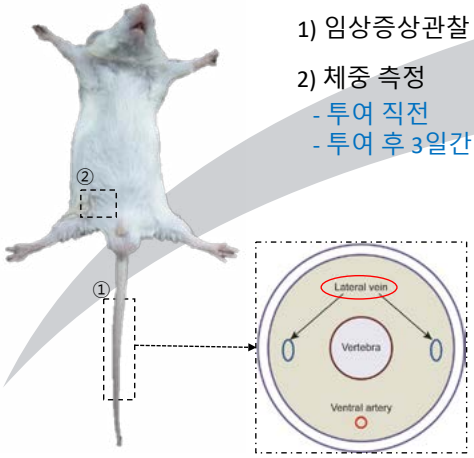
관찰

1) 임상증상관찰
2) 체중 측정
   - 투여 직전
   - 투여 후 3일간

결과 판정

1) 체중 변화 (-10%, ≥ 3/5 )
2) Mortality ( ≥ 2/5 )
   (dead / total)
3) 임상 증상 ( ≥ 2/5 )
   (Abnormal / total)

◈ 재시험 (10마리 사용)
Mortality (1/5) or 임상 증상 (1/5)




① Intravenous injection
② Intraperitoneal injection

# 감사합니다.

식품의약품안전처 NIDS 한국의료기기안전정보원