

**생체시료 분석법 밸리데이션 및
시험검체 분석 가이드라인 질의응답집
[민원인 안내서]**

2024. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인 질의응답집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 7 월 22 일

담당자
 확인(부서장)

최 미 섭
 홍 정 희

이 안내서는 「생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인」과 관련된 질의응답 사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 7월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과에 문의하시기 바랍니다.
전화번호: 043-719-3157
팩스번호: 043-719-3150

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1364-01	2024.07.22.	ICH M10 가이드라인 제정에 따른 「생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인」 전면개정 및 ICH 가이드라인 질의응답집 제정 등에 따른 제정

목 차

Q1. 2. 일반 원칙(ICH M10)	1
Q2. 2. 일반 원칙, 3. 크로마토그래프법, 4. 리간드 결합 분석(ICH M10)	2
Q3. 3. 크로마토그래프법(ICH M10)	3
Q4. 3. 크로마토그래프법(ICH M10)	3
Q5. 3. 크로마토그래프법(ICH M10)	4
Q6. 3. 크로마토그래프법(ICH M10)	5
Q7. 4. 리간드 결합 분석(ICH M10)	6
Q8. 5. 검체검증분석(ICH M10)	7
Q9. 6. 부분 및 교차 밸리데이션(ICH M10)	8
Q10. 2. 일반원칙, 2.2 분석법 밸리데이션	9
Q11. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)	9
Q12. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)	9
Q13. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)	10
Q14. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.2. 특이성)	10
Q15. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.3 생체시료효과)	10
Q16. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.5 정확성 및 정밀성)	11
Q17. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)	11
Q18. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)	12
Q19. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)	13
Q20. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.9 재주입 재현성)	13
Q21. 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.3.3 검량선 범위)	14

목 차

Q22. 4. 리간드 결합 분석	14
Q23. 4. 리간드 결합 분석, 4.2 밸리데이션 (4.2.2 선택성)	14
Q24. 5. 검체검증분석	15
Q25. 7. 추가 고려사항 (7.1 내인성 물질인 분석물질 분석법)	15
Q26. 7. 추가 고려사항 (7.3 회수율)	15
Q27. 8. 문서화 (8.2 밸리데이션 및 생체시료 분석법 보고서 문서화)	16

Q1

2. 일반 원칙(ICH M10)

생체시료를 사용할 수 없는 상황(예, 공급부족, 동물시험을 위한 3R (감소, 개선, 대체) 원칙의 적용)인 경우 유사한 대체 생체시료(예, 사람 혈장)을 검체 희석에 사용할 수 있는지?

- 대체 생체 시료를 검체 희석에 사용할 수 있으며, 정확성, 정밀성, 간섭물질이 없다는 것 등을 포함하는 「생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인」(이하 가이드라인) 권고사항을 만족하고, 희석 품질관리시료를 동일 방식으로 조제하는 경우 사용이 가능합니다. 이러한 접근법에 대한 타당한 근거가 필요합니다.

ICH M10)

In situations where a matrix is unavailable (e.g., shortage, 3Rs-Reduce, Refine, Replace) can a similar surrogate matrix (e.g., human plasma) be used to dilute samples?

- Yes, as long as the use of the surrogate matrix meets the recommendations of the guideline, including accuracy and precision, lack of interferences, etc. and the dilution quality control samples (QCs) are processed in the same way. The rationale needs to be well justified because the approach might be questioned.

Q2

2. 일반 원칙, 3. 크로마토그래프법, 4. 리간드 결합 분석(ICH M10)

크로마토그래프법 또는 리간드 결합 분석에서 시험검체 분석중 검량선 범위를 변경하지 않고 새로운 농도의 품질관리시료(QC)을 추가할 때, 부분 밸리데이션으로 새로운 농도의 QC에 대해 밸리데이션해야 하는지?

- 시험검체 분석 전에 검량선 범위 내에서 새로운 농도의 QC에 대한 정밀성 및 정확성을 입증하는 부분 밸리데이션으로 가능하며, 이는 부분 밸리데이션 보고서 내에 포함하거나 또는 생체시료 분석법 보고서에서의 주석(note)으로서 문서화할 수 있습니다.

ICH M10)

When adding a new QC concentration level during study sample analysis without changing the calibration curve range in either chromatographic assays or ligand binding assays, is it necessary to validate the new QC concentration level with a partial validation?

- The precision and accuracy of the new QC concentration level should be demonstrated before use in study sample analysis. This can be documented either as a partial validation or as a note to the bioanalytical report.

Q3

3. 크로마토그래프법(ICH M10)

영시료(zero sample)의 분석 결과에 기초하여 내부표준물질 자체, 불순물 또는 동위원소로 표시된 내부표준물질의 안정성에서 간섭물질이 없다는 것을 분석적으로 입증하는 것을 허용하는지?

○ 영시료의 분석 결과에 기초하여 입증하는 것은 허용가능하며, 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 둘 다 적용가능합니다.

* 영시료(zero sample) : 공시료(blank sample)에 내부표준물질을 스파이크(spike)한 시료

ICH M10)

Is it acceptable to demonstrate the absence of analytical interference of the IS itself, any impurities or its isotopic stability based on the analytical results of the zero sample?

○ Yes, this is applicable for both method validation and study sample analysis.

Q4

3. 크로마토그래프법(ICH M10)

장기 안정성의 경우, 어느 한 시점에서 부적합으로 판정된다면, 그 뒤 시점부터는 진행하지 않아야 한다는 것을 의미하는지?

○ 장기 안정성시험에서 추가적인 시점은 평가할 수 있습니다. 그리고, 모든 부적합의 근본적인 원인 및 안정성 평가에 대한 영향을 규명해야 합니다.

ICH M10)

For long-term stability, does a failed time-point mean you should not continue with longer time-points?

○ Additional time-points can be evaluated. Any failure should be investigated to identify the root cause and the impact on the stability assessment.

Q5

3. 크로마토그래프법(ICH M10)

질량분석법(MS)으로 분석하는 경우, 유연물질의 물리화학적 특성을 사용하여 유연물질이 분석물질 측정시 동시에 검출되거나(co-elute) 또는 간섭하지 않는다는 것을 입증하는데 사용할 수 있는지?

- 분석물질과 관련된 유연물질의 물리화학적 특성을 통해 타당성을 설명할 수 있습니다. 유연물질과 분석물질이 동시에 검출(co-elution) 될 수 있는 경우, 크로마토그래프법으로 분리되는지(예, 이성체)를 입증하기 위한 추가적인 조사가 필요합니다. 분석물질과 유연물질이 공용리(co-elute)되는 경우, 생체시료 효과(이온 억제/증강) 및 역변환(back-conversion)이 평가되어야 합니다.

ICH M10)

Can the physiochemical properties of the related substances be used to justify that the related substances do not co-elute or interfere with the analyte measurement during mass spectrometry (MS) analysis?

- Yes, but if co-elution of the related substance and the analyte is not excluded, additional investigations are needed to demonstrate chromatographic separation (e.g., for isomers). If the analyte and the related substance co-elute, matrix effect (ion suppression/enhancement) and back-conversion should be evaluated.

Q6

3. 크로마토그래프법(ICH M10)

표준원액이 정확하게 조제되었다는 것을 어떻게 입증할 수 있는지?

- 표준원액을 독립적으로 2개 조제하여 각각 측정된 반응값의 차이가 5% 이내임을 나타내는 경우 입증할 수 있습니다.

$$\%차이 = \frac{|표준원액1 - 표준원액2|}{평균값} \times 100$$

ICH M10)

How is the accurate preparation of the stock solution verified?

- By comparing two independently prepared stock solutions and demonstrating that the difference of their measured responses is within 5%.

$$\%difference = \frac{|Stock\ solution1 - Stock\ solution2|}{mean\ value} \times 100$$

Q7

4. 리간드 결합 분석(ICH M10)

분석물질이 면역글로불린이면서 분석물질에 특이적인 시약(예, 포획 및/또는 검출 시약으로서 항 개별특이적 항체(anti-idiotypic antibody(ies))을 포함하는 분석일 경우, 관련없는 면역글로불린 분자에 대해 특이성(specificity) 밸리데이션이 요구되는지?

- 시약의 특성을 확인하는 과정(characterisation)에서 시약의 특이성(specificity)이 평가된 경우, 분석물질과 관련없는 면역글로불린(irrelevant immunoglobulin)의 특이성에 대한 밸리데이션은 요구되지 않습니다.

ICH M10)

Is there a requirement to test specificity in validation with an irrelevant immunoglobulin molecule when the analyte is an immunoglobulin and the assay contains analyte specific reagents (e.g., use of anti-idiotypic antibody(ies) as capture and/or detection reagents)?

- There is no requirement to assess specificity in validation with an irrelevant immunoglobulin as long as the specificity of the reagent(s) has been evaluated during reagent characterisation.

Q8

5. 검체검증분석(ICH M10)

검체검증분석(ISR)의 실패 또는 우려되는 사항에 대한 경향성(trends of concern)을 어떻게 조사할 수 있는지?

- 경향성 조사(investigation)는 표준작업지침서(SOP)에 따라 수행되어야 하며, 검체 취급, 전처리 및 분석을 포함한 전체 과정을 고려해야 합니다. 이는 간섭 및 불안정성 등 생체시료 분석법에 영향을 주는지를 과학적으로 평가하는 것도 포함해야 합니다.

ICH M10)

How should trends of concern or incurred sample reanalysis (ISR) failure be investigated?

- The investigation should be driven by an SOP and should take into account the entire process, including sample handling, processing and analysis. This should also include a scientific assessment of whether there are issues impacting the bioanalytical method, such as interferences an instability.

Q9

6. 부분 및 교차 밸리데이션(ICH M10)

「생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인」 및 ICH M10 가이드라인에서 동일 종(species) 내에서의 생체시료 또는 다른 종(species)의 동일 생체시료에서 부분 밸리데이션을 인정한다는 것을 고려하면, 비임상시험을 위한 크로마토그래프법에서 N-in-1 접근법(1개 밸리데이션 내에서 다수의 다양한 종(species) 또는 다양한 생체시료)가 허용되는지?

- N-in-1 접근법 사용은 가능합니다. 그러나, 이러한 접근법에 대한 타당한 근거가 필요합니다.

ICH M10)

Given that M10 allows partial validation for matrices within species or same matrix across species, is an N-in-1 approach (multiple species or matrices in 1 validation) allowed for chromatographic methods for nonclinical studies?

- Possibly this approach may be used. However, caution should be taken in using this approach; the rationale needs to be well justified, because the approach might be questioned.

Q10 2. 일반원칙, 2.2 분석법 밸리데이션

가이드라인에서 성별에 대한 밸리데이션을 확인할 수 없는데, 성별에 대한 밸리데이션은 수행하지 않아도 되는 항목인지?

- 2.2.1 전체 밸리데이션 항에 따르면 '분석법을 밸리데이션 할 때 종(species) 내에서 생체시료의 차이(예, 연령, 민족성, 성별)는 일반적으로 다르다고 간주되지 않는다'라고 명시되어 있으므로 별도의 성별에 대한 밸리데이션은 수행하지 않을 수 있습니다.

Q11 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)

고지방식이를 하지 않는 속방정 약물에 대한 생물학적동등성시험에 대해 지질혈증 생체시료에 대한 선택성 평가가 필요한지?

- 건강한 성인의 경우에도 다양한 지질 수치를 포함하고 있어 시료 내 지질이 약물 분석에 미치는 영향을 배제할 수 없으므로 지질혈증 생체시료 선택성 평가가 필요합니다.

Q12 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)

선택성 시험에서 지질혈증 생체시료 조제 시 중성지방 수치 기준 및 시료조제방법 기준은?

- 별도 기준은 없으나, 건강한 대상으로 실시하는 시험의 경우 최소 중성지방의 정상 상한치는 초과하도록 스파이크(spike)하는 것이 적절합니다(예, Triglyceride 200mg/dl 초과). 그리고, 지질혈증 시료 조제는 표준관리시료의 조제방법과 유사하여야 합니다.

Q13 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.1 선택성)

선택성 시험에서 용혈 생체시료를 조제해야 할 경우 최종 용혈시료의 농도가 최소 2%(v/v)가 되어야 하는지?

- 최종 용혈시료 농도가 최소 2% (v/v)가 되도록 해야 합니다.

Q14 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.2. 특이성)

특이성 시험은 관련물질(예, 분석물질과 구조적으로 유사한 성분, 대사체, 이성체, 불순물, 분해산물)에 대해 모두 입증해야 하는지?

- 특이성은 해당 생체시료에 관련물질이 존재할 것으로 예상되는 경우 평가하여야 합니다. 다만, 관련물질의 특성 및 프로파일 등이 이미 알려져 있으며 분자량 특이적으로 분석이 가능한 액체크로마토그래프-질량분석기(LC-MS/MS)로 분석하는 경우 관련물질을 스파이크한 시험방법은 면제 가능합니다.

Q15 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.3 생체시료효과)

생체시료효과 항목에서 용혈 또는 지질혈증 생체시료를 사용하여 추가평가 수행 시 기원의 개수 기준이 있는지?

- 가이드라인 3.2.3에서는 기원 수가 언급되어 있지 않으나, 7.1.2 내인성 물질에서 용혈, 지질혈증 시료에 대해 1개의 기원으로 명시하고 있으므로, 1개 기원으로 수행할 수 있습니다.

Q16 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.5 정확성 및 정밀성)

'모든 분석단위에서 시험 내 정확성 또는 정밀성 기준을 만족하지 않는 경우, 각각의 품질관리 농도에서의 시험 내 정확성 및 정밀성의 전체 예측치를 산출해야 한다'와 관련하여, 전체 예측치를 산출한다는 의미는 무엇인지?

- 모든 분석단위에서 기준을 만족하지 않는 경우(fail), 각 농도별 QC의 전체를 합친 정밀성 및 정확성 결과를 제시하라는 의미입니다. 시험 내 정확성 및 정밀성은 개별 분석단위에서 QC 농도별로 최소 5번 반복 분석을 통해 평가하도록 되어 있습니다.

Q17 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)

전처리한 시료의 안정성 중 "전처리 시료의 총 시간은 동시에 이루어져야 한다. (즉, 자동검체주입기와 다른 보관시간은 서로 함께 합할 수 없다.)"에 대한 정확한 의미는 무엇인지?

- 전처리 시료의 안정성 기간은 전처리(건조 추출 등)로부터 분석 종료(기기 주입 후 등)까지의 일련의 과정이 모두 포함되어야 한다는 의미입니다.

Q18**3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)**

전혈에서의 분석물질 안정성 (Sample Collection Stability)은 사용하는 생체시료가 혈장인 경우 채혈시점부터 혈장분리까지의 전혈 중 분석물질의 안정성을 평가하는 시험으로 구체적인 시료처리방법과 허용기준이 무엇인지?

○ 시험방법은 37°C로 맞춘 전혈에 알려진 농도의 저·고 농도의 표준용액(working solution)을 스파이크한 후 1) 바로 원심분리하여 혈장으로부터 분석한 값 (농도 평균(C_0) 또는 피크면적비의 평균(A_0))과 2) 전혈 상태에서 일정기간 보관 후 원심분리하여 혈장으로부터 분석한 값 (농도 평균(C_t) 또는 피크면적비의 평균(A_t))과 비교합니다.

* 참고: ICH M10 training Material slide(p18)

- 전혈 안정성 허용 기준은 1) 바로 원심분리하여 혈장으로부터 분석한 값 (농도 평균(C_0) 또는 피크면적비의 평균(A_0))과 2) 전혈 상태에서 일정기간 보관 후 원심분리하여 혈장으로부터 분석한 값 (농도 평균(C_t) 또는 피크면적비의 평균(A_t)) 차이가 1) 바로 원심분리하여 혈장으로부터 분석한 값 (농도 평균(C_0) 또는 피크면적비의 평균(A_0)) 의 $\pm 15\%$ 이내여야 한다.

$$\text{차이}(\%) = \frac{(C_0 - C_t)}{C_0} \times 100 \quad \text{또는} \quad \text{차이}(\%) = \frac{(A_0 - A_t)}{A_0} \times 100$$

Q19

3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.8 안정성)

생동성시험의 경우에도 전혈 안정성에 대한 밸리데이션을 수행하여야 하는지?

- 문헌 등을 통해 분석물질이 전혈에서 안정하다고 알려져 있거나, 채혈 후 바로 혈장으로 분리하여 냉동보관하는 등의 경우에는 전혈 안정성 밸리데이션은 요구되지 않습니다.
- 다만, 문헌 등을 통해 분석물질이 전혈에서 불안정하다고 알려져 있거나, 초기 채혈시점이 촘촘하여 부득이하게 일정기간 방치 후 원심분리해야 하는 경우 등 전혈 안정성 평가가 필요하다고 판단되는 경우는 실시합니다.
전혈안정성 평가를 위한 전혈시료 확보가 필요하다면 생동성시험 연구목적의 일부로서 시험계획서 내에 포함하여 시험대상자 동의 및 IRB 승인을 받은 후 실시 가능할 것으로 판단됩니다.

Q20

3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.2.9 재주입 재현성)

재주입 재현성 중 '재주입 재현성은 검량선용 표준시료 및 보관 후 저·중·고농도 품질관리시료를 5회 반복한 것으로 구성된 분석단위를 재주입하여 평가한다.'에 대한 구체적인 평가방법은?

- 재주입 재현성은 검량선용 표준시료 및 저·중·고농도 별로 5개의 품질관리시료를 주입한 후, 해당 시료들을 일정기간 보관 후(예. 자동검체주입기와 동일한 조건에서) 동일하게 재주입하여 평가합니다.

* 참고: ICH M10 training Material slide(p19~20)

Q21 3. 크로마토그래프법, 3.2 밸리데이션 (3.3.3 검량선 범위)

3.3.3 검량선 범위 내용 중 '최소 2개의 농도의 품질관리시료가 시험검체에서 측정된 농도 범위 내에 포함되어야 한다.'와 관련하여, 소량의 검체에서 LLOQ 이하로 확인될 경우에도 최소 2개의 농도의 품질관리시료가 측정된 농도 범위 내에 포함되어야 하는 것인지, 그리고 해당 문구는 상당 수의 시험검체의 분석물질 농도가 검량선 범위를 벗어날 경우에 적용하는 것인지?

- 검체의 비중 및 해당 검체들의 채혈 시점을 고려해야 하며, 상당수의 검체가 검량선의 범위를 벗어난 경우, 재밸리데이션이 수행되어야 합니다. 예를 들어, 소실기 이후 소수의 정량한계미만(BQL) 시료에 대해 해당 기준을 적용하지는 않습니다.

Q22 4. 리간드 결합 분석

크로마토그래프법에서는 검량표준시료를 만들기 위한 표준원액과, 품질관리 시료를 만들기 위한 품질관리원액을 별도로 조제하도록 되어 있는데, 리간드 결합분석은 이에 대한 언급이 없어 리간드 결합 분석에서도 검량표준시료 표준원액과 품질관리시료 품질관리 품질관리원액을 별도 조제해야 하는지, 아니면 희석만 독립적으로 하면 되는지?

- 3. '크로마토그래프법' 항과 동일한 원칙을 적용합니다.

Q23 4. 리간드 결합 분석, 4.2 밸리데이션 (4.2.2 선택성)

리간드 결합 분석의 선택성 항목에서 10가지 이상 다른 기원의 생체시료를 사용하여 확인하게 되어 있는데, 지질혈증 및 용혈시료를 포함하여 10가지로 확인 가능한지?

- 지질혈증 및 용혈시료는 별도 기원의 생체시료로 확인합니다.
(예: 일반시료 10개 + 지질혈증 1개 + 용혈시료 1개)

Q24 5. 검체검증분석

검체검증분석 항목에서 '검체검증분석이 허용기준을 충족하나 다수의 시료에 대한 결과의 차이가 크게 또는 전반적으로 관찰되는 경우, 이는 분석에 문제가 있음을 시사하므로 추가적인 조사가 권장된다.'로 언급되어 있는데 '다수', '크게', '전반적으로'에 대한 명확한 기준이 있는지?

- '다수', '크게', '전반적으로'에 대한 명확한 기준은 따로 없으나, 예를 들어, 단일 시험대상자 모든 검체검증분석의 일탈, 단일 분석단위(batch)의 모든 검체검증분석의 일탈 등과 같이 경향성이 관찰되는 경우 추가적인 조사가 필요합니다. 일탈 기준은 SOP에 명시되어야 합니다.

Q25 7. 추가 고려사항 (7.1 내인성 물질인 분석물질 분석법)

가이드라인 7.1 내인성 물질인 분석물질 분석법에 따라 내인성물질 밸리데이션 SOP를 따로 마련해야 하는 것인지? 생체시료 분석법 밸리데이션 SOP를 근거로 시험계획서에 내인성 시험 항목을 자세히 작성한다면 내인성물질 밸리데이션 SOP를 규정화하지 않아도 되는지?

- 별도의 내인성 물질 밸리데이션 SOP 마련 또는 해당 내인성 물질 별 시험 분석 계획서 마련에 대한 사항은 가이드라인에서 안내하고 있지 않습니다. 따라서, 분석 기관 별로 자체 기준에 맞게 운영할 수 있습니다.

Q26 7. 추가 고려사항 (7.3 회수율)

회수율 시험항목이 7. 추가고려사항 중 7.3항에 언급되어 있는데 언제 실시해야 하는지?

- 전처리 과정에 추출 방법 등이 포함된 경우 회수율(추출 효율성)을 평가해야 하며, 회수율은 100%일 필요는 없으나, 분석물질 및 내부표준물질의 회수율은 일정해야 합니다.

Q27

8. 문서화 (8.2 밸리데이션 및 생체시료 분석법 보고서 문서화)

8.2 밸리데이션 및 생체시료 분석법 보고서 문서화 중 표 1의 '검체검증분석'항목 중 '검체검증분석 자료 표(최초 및 재분석값 및 분석단위 ID, 백분율 차이, 적합율)'에서 '재분석값'의 의미는?

- 재분석값은 검체검증분석 시 측정한 값입니다.

본 가이드라인 중 Q1.~Q9의 경우 생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인에 대한 질의답변사항을 제시한 것으로 의약품국제조화회의(ICH) 'Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis (M10) Questions and Answers'을 참조하였고, 원 ICH 자료에서 변경된 사항이 있다는 사실 및 수정된 자료/번역본은 ICH 운영위원회가 승인하거나 지원하지 않았기 때문에 해당 자료는 공식적인 ICH 자료로 간주되지 않습니다.

생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인 질의응답집 [민원인 안내서]

발 행 일 2024년 7월 22일

발 행 인 박 윤 주

편 집 위 원 장 김 영 립

편 집 위 원 (의약품심사부 약효동등성과)

홍정희, 이경신, 변정아, 안충열, 최미섭, 이은선, 신보람,
김숙진, 윤은주, 정세희, 김나리, 나금경, 정성백, 백지영,
이하나, 한희선, 윤한나, 이주현, 강진아, 전민혜, 박인혜,
김지선, 이한나, 김산하, 한초연, 최유정, 류혜연

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과
