



GLP 시험에서의 시험물질 특성파악

이은정 · 송경석 · 유일재
한국생활환경시험연구원 안전성평가본부

Characterization of Test Substance in the GLP

Eun-Jung Lee, Kyung-Seuk Song and Il-Je Yu

Bio-Safety Evaluation Headquarter, Korea Environment & Merchandise Testing Institute, Incheon 406-840, Korea

Received June 4, 2007; Accepted June 25, 2007

The GLP contains specific language concerning characterization of the test, control and reference substances used in toxicity studies. This paper will describe and discuss what types of documents are required to support test/reference substance characterization under GLP system. The purpose of this article is to present an overview of data needed in the characterization package that will adequately define the substance. Most sponsors use a certificate of analysis (COA) to communicate the test substance characterization status information to the contracting research organizations. The COA should provide the test material's characterization results, substance storage requirements, expiration dates, verification of the collection of the retention sample, archival location of the data to support the characterization and GLP compliance status of the characterization.

Key words: Characterization, Test substance; GLP, Certificate of analysis.

서 론

오늘날 세계 각국에서는 첨단과학기술의 발전에 힘입어 새로운 의약품, 화학물질 등의 개발이 어느 때보다도 급속도로 증가하고 있다. 이에 따라 신물질의 안전성을 확보하기 위한 시험 자료의 신뢰성 보증 수단으로서 GLP (Good Laboratory Practice, 우수실험실 운영기준) 준수에 대한 중요성이 강조되고 있다. GLP란 시험 전반에 걸친 과정에 대해 "안전성평가에 관련된 시험기관의 조직, 시설 및 장비, 시험의 계획 및 실시, 시험물질 및 대조물질, 시험의 운영 및 보고서의 작성, 결과물의 보관 등을 조직적이고 체계적으로 관리하는 규정"이라고 할 수 있다.

우리나라는 1987년부터 안전성 평가 기술의 확보와 수준 향상을 위해 KGLP제도를 시행하고 있다. 1996년 12 월에는 국제경제협력기구(Organization for Economic Co-operation Development, OECD)에 가입하게 됨으로

화학물질의 안전성, 위해성 평가의 국제수준 GLP구축이라는 조건을 충족시켜야 하게 되었다(Yu *et al.*, 1999, 2001; 이상균, 2002).

최근에 신약개발사업이 국가의 차세대사업으로 선정되고, 유럽연합(EU)의 새로운 화학물질관리제도인 Registration Evaluation, Authorization of Chemicals(REACH)가 도입됨에 따라 신약개발 및 화학물질평가에 관한 GLP의 중요성이 더욱 부각되고 있다. 그러나 국내 GLP기관의 발전과 국내 의약품 산업의 발전을 위하여 우리나라의 독성시험기관도 외국시장에 진출하여야 하고, 또 외국의 수주도 따와야 하는데, 현재 국내의 GLP 수준으로는 미국이나 일본 등의 규제기관에 독성자료를 제출하는데 신뢰성 있는 시험물질의 분석, 안정성 및 균질성 등에 대하여 한계를 보이고 있다.

모든 국제 GLP규정은 시험물질 및 대조물질의 취급 및 시료채취, 저장, 식별과 관련하여 유사한 규정을 가지고 있다. 이 중 주목할 만한 규정은 시험 및 대조물질의 취급 및 저장 시료채취 과정에서 균질성 및 안정성이 확보되어야 한다는 OECD의 GLP 규정이다(OECD, 1997).

이러한 규정은 우선 시험 의뢰 시점에서부터 시험물질

Correspondence to: Eun-Jung Lee, Bio-Safety Evaluation Headquarter, Korea Environment & Merchandise Testing Institute, 7-44 Sondo-dong, Yeonsu-gu, Incheon 406-840, Korea
E-mail: nakweon@empal.com

Table 1. Comparison of the test substance characterization chart of FDA, EPA, OECD, and KFDA

	FDA	EPA	OECD	KFDA
물질의 특성	58.105 (a) 시험물질 또는 대조물질의 성질, 역가, 순도 및 조성 또는 그 시험물질이나 대조물질을 적절히 규정하고 있는 특성에 대해서 각 배치마다 측정하고 문서에 기록해야 한다. 시험물질 및 대조물질의 합성법, 제조법 또는 기원에 대해서는 시험의뢰자 또는 시험기관이 문서로 기록해야 한다. 대조물질로서 시판제품을 사용할 경우에는 그 제품의 라벨표시에 따라 그 특성을 구분할 수 있다.	792.105 (a) 시험실시전에 시험물질 또는 대조물질의 성질, 역가, 순도 및 조성 또는 그 시험물질이나 대조물질을 적절히 규정하고 있는 특성에 대해서 각 배치마다 측정하고 문서에 기록해야 한다. 시험물질 및 대조물질의 합성법, 제조법 또는 기원에 대해서는 시험의뢰자 또는 시험기관이 문서로 기록해야 하며, 보관 장소를 지정해야 한다.	섹션 II 6.2.1. 각 시험물질 및 대조물질은 코드, CAS번호, 생물학적 매개 변수 등으로 적절히 식별하여야 한다. 6.2.2. 각 시험에 있어서 시험물질 또는 대조물질의 각 제조단위를 적절하게 판별할 수 있도록 제조 단위 번호, 순도, 조성, 농도 및 기타 특성의 식별이 명확히 이루어져야 한다. 6.2.3. 시험물질이 시험의뢰자에 의해 공급될 경우, 그 시험에 사용될 시험물질의 식별을 확실히 하기 위하여 시험의뢰자와 시험기관간의 적절한 의사전달 체계가 확립되어야 한다.	II. GLP규정 6.2. (1) 각 시험물질 및 대조물질은 코드, CAS번호, 화학물질명, 생물학적 매개변수 등으로 식별이 용이해야 한다. 6.2. (2) 각 시험에서 시험물질 또는 대조물질은 적절하게 판별할 수 있도록 제조번호, 순도, 조성, 농도, 기타 특성 등의 식별이 정확히 이루어져야 한다. 6.2. (3) 시험물질이 의뢰자에 의해 공급될 경우, 그 시험에 사용될 시험물질의 확인을 위한 시험기관과 시험의뢰자간의 적절한 의사전달 체계가 확립되어야 한다.
물질의 안정성	58.105 (b) 시험기관 또는 시험의뢰자는 시험물질 및 대조물질 각각의 안정성을 (1) 시험개시 전 분석 (2) 주기적으로 공급되는 각각의 batch에 대해서는 표준작업 지침서에 따라 주기적으로 분석	792.105 (b) 시험물질 또는 대조물질 각각의 안전성을 실험개시일 전 또는 주기적으로 공급되는 각각의 batch에 대해서는 표준작업지침서에 따라 시험을 진행하면서 주기적으로 분석	섹션 II 6.2.4. 보관 및 시험조건하에서의 시험물질과 대조물질의 안정성에 관한 정보는 모든 시험에서 확보되어야 한다.	II. GLP규정 6.2. (4) 보관 및 시험조건하에서의 시험물질과 대조물질의 안정성에 관한 정보는 최대한 확보되어야 한다.
물질의 용해도		792.105 (b) 시험의 수행과 관련이 있는 경우에는 실험 시작일 전에 시험물질 또는 대조물질의 용해도가 시험기관 또는 시험의뢰자로부터 측정되어야 한다.		
물질과 캐리어의 혼합물의 균질성	58.113 (a) 캐리어와 혼합하는 시험물질 또는 대조물질에 대하여는 각각 적절한 분석 방법으로 아래 검사를 해야 한다. (1) 혼합물의 균질성을 측정하고 또 정기적으로 혼합물 중의 시험물질 또는 대조물질의 농도를 측정할 것	792.113 (a) 캐리어와 혼합하는 시험물질 또는 대조물질에 대하여는 각각 적절한 분석 방법으로 아래 검사를 해야 한다. (1) 혼합물의 균질성을 측정하고 또 정기적으로 혼합물 중의 시험물질 또는 대조물질의 농도를 측정할 것	섹션 II 6.2.5. 시험물질이 부형제와 함께 투여 또는 적용되는 경우에, 부형제에서의 시험물질의 균질성, 농도 및 안정성이 측정되어야 한다. 탱크 혼합과 같은 현장시험에 사용하기 위한 시험물질의 경우 별도의 연구실에서 실험을 통하여 전술한 사항들이 결정될 수 있다.	II. GLP규정 6.2. (5) 시험물질이 부형제와 함께 투여 또는 적용되는 경우에, 부형제에서의 시험물질의 균질성, 농도 및 안정성이 측정되어야 한다. 탱크 혼합과 같은 현장시험에 사용하기 위한 시험물질의 경우 별도의 연구실에서 실험을 통하여 전술한 사항들이 결정될 수 있다.
화학적/물리학적 특성을 위한 시험		792.135 (a) GLP규정의 모든 조항은 안정성, 용해도, 옥탄올-물 분배계수, 휘발성, 저항성(생분해성, 광분해성, 화학적 분해성 등)을 결정하기 위한 물리적/화학적 시험에 적용된다.	섹션 II 5.1.1. 물리적/화학적 자료 작성을 위하여 사용되는 기기는 적절히 배치되고 적절한 설계와 충분한 처리능력을 갖추어야 한다. 5.1.2. 물리적/화학적 시험기는 그 적정성이 확보되어야 한다.	II. GLP규정 5.1. (1) 물리적/화학적 자료 작성을 위하여 사용되는 기기는 적절히 배치되고 적절한 설계와 충분한 처리능력을 갖추어야 한다. 5.1. (2) 물리적/화학적 시험기는 그 적정성이 확보되어야 한다.
부형제의 간섭		792.113 © 시험물질과 캐리어의 혼합을 용이하게 하기 위하여 부형제를 사용한 경우 부형제가 시험의 운전성에 영향을 주지 않는 것을 확인해야 한다.		

의 균질성 및 안정성이 규명되어 있어야 함을 전제로 한다. 따라서 외국의 Contract Research Organization(CRO)는 시험실시 전 시험물질의 분석성적서를 시험의뢰자로부터 시험물질의 특성을 고려하여 적절한 별도의 시험을 실시한 후 시험내용에 포함시키고 있다. 만일 시험의뢰자가 이러한 시험물질의 균질성 및 안정성에 대한 별도의 시험을 원치 않는다면 그 안전성 및 균질성에 대한 책임은 시험의뢰자의 몫이다. 이런 조항이 OECD GLP principle에는 정확히 누구의 책임인지 규정되어 있지 않아 책임의 혼선이 오는 부분이다. 그러나 최근의 FDA는 시험물질의 특성화는 시험책임자(Study director)의 책임으로 보고 있다. 왜냐하면 안전성 시험에서 실험동물에게 시험물질이 시험계획서에 명시된 것 같이 정확히 투여하는 것이 매우 중요하기 때문이다, 따라서 시험책임자는 시험계획서에 명시된 양이 어느 정도 안정성 및 균질성을 가지고 투여되었는지를 보여 주어야 할 것이다.

본 논문에서는 시험물질의 특성에 대한 선진국의 GLP 규정과 우리나라 규정을 비교하며, GLP기관에서의 신뢰성 있는 시험물질 특성자료 구축의 중요성을 설명하고자 하였다.

국내의 시험물질 특성관련 GLP규정비교

미국식품의약품청(Food Drug Administration, FDA), 미국 환경보호국(Environment Protection Agency, EPA), OECD에서 시험물질 특성과 관련하여 식품의약품안전청(KFDA)의 GLP규정을 비교하면 다음 Table 1과 같다(식품의약품안전청, 2005; http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/comparison_chart/articles.html#_top).

현재 국내에서는 시험물질의 특성분석과 관련된 GLP규정은 되어 있으나 시험물질의 물리화학적 특성분석 및 안정성 등에 대한 파악은 원활하지 않다. 국내에서는 각 독성 시험항목에 대해 식품의약품안전청, 국립환경과학원과 농촌진흥청에서 GLP기관을 인증하고 있으며, 국립환경과학원의 화학물질 유해성시험연구기관의 지정 등에 관한 규정(국립환경과학원, 1998)과 농촌진흥청의 농약안전성 시험연구기관 지정 및 운영기준(농촌진흥청, 1998) 별표 1의 우수실험실의 운영기준에도 시험물질 특성과 관련하여 Table 1의 식품의약품안전청과 같은 내용으로 규정하고 있다. 그러나 시험물질 특성과 관련된 세부적인 시험 방법 등에 대해서는 국립환경과학원은 고시 1998-41호 별표 5에 물리화학적 시험의 분배계수시험(국립환경과학원, 1998), 농촌진흥청은 잔류성 시험의 기준과 방법, 농약의 경시변화 시험기준과 방법(농촌진흥청, 2006)에 시험물질의 검출한계와 회수율 구하는 방법과 기준 및 안정

성시험에 대해 제시하고 있을 뿐이다. 식품의약품안전청(2004)은 『생명공학 의약품/생물학적 제제의 규격설정에 관한 가이드』에 있는 생물의약품과 생명공학의약품에 대한 완전한 특성파악(물리화학적 성질, 생물 활성, 면역화학적 성질, 순도, 불순물 결정을 포함)과 기준 및 시험방법을 제시하고 있으나 고시 등으로 규정하지는 않고 있다. 이와 같이 현재 국내에서는 시험물질의 순도, 불순물, 증기압 등의 시험물질 특성시험에 대한 GLP 지정 기관 및 관련 시험방법에 대한 규정도 미흡한 실정이다.

GLP에서의 시험물질 특성 평가

현재 시험물질의 특성과 관련하여 국내 규정에는 시험기관은 신뢰성 있는 시험을 수행하기 위하여 시험을 시작하기 전에 시험계에 적용할 시험물질 및 대조물질에 대한 순도, 안정성, 불순물, 용해도 등의 특성을 파악하여야 한다. 따라서 시험기관은 이러한 물리화학적 실험에 필요한 실험시설을 갖추어야 하며, 만약 다른 시험기관에 해당시험을 의뢰하는 경우에는 그 시험을 행할 시험기관에도 GLP가 적용됨을 유의하여야 한다.

시험물질의 특성을 명확히 하고자 하는 목적은 우선 승인 신청 등을 하는 의약품과 안전성 시험을 행한 시험물질과 화학적으로 동등하다는 것을 후일 필요시에 입증하기 위한 것이다. 시험물질의 측정은 원칙적으로 시험 개시 전에 하도록 되어 있으나 신의약품의 연구개발의 초기 단계에서 실시되는 안전성시험에서는 표준품을 얻기 어려운 경우가 있기 때문에 전술한 특성을 충분히 측정하는 것이 곤란한 경우가 있으므로 초기의 안전성 시험의 종료 후에 같은 로트에 대한 특성을 측정하여 자료를 확보하는 방법도 있다. 특성에 대한 자료가 전혀없이 안전성시험을 개시하는 것은 불가능하므로 최소의 필요한 정보를 확보해야 한다(식품의약품안전청, 1999).

국내에서는 대부분 시험물질에 대한 분석 성적서를 의뢰자가 제공하고 있으며 GLP기관에서는 이러한 자료가 GLP수준의 자료인지에 대해 명확히 파악하지 않고 시험에 사용하고 있는 실정이다.

William *et al.*(2007)은 시험물질 특성에 대한 GLP운영 규정상의 시험물질 특성자료의 중요성, 담당책임, 항목 등을 제시하고 있다.

US EPA의 GLP감사에서 우선 점검대상 중의 하나가 시험물질의 특성 관련 자료이다. 일반적으로 GLP시험의 시험물질 특성파악에 대한 책임에 있어서 시험의뢰자와 운영책임자, 시험책임자 및 신뢰정보증책임자 등 시험기관과의 이해가 부족한 면이 있다. GLP운영규정에는 '시험의뢰자는 시험물질특성에 대한 정보를 제공할 책임이 있

다고 되어 있다. 그러나 이것은 다음의 두 가지 측면에서 오류를 범할 수 있다; 1) GLP운영규정에서 운영책임자는 시험물질의 특성분석이 GLP하에 수행되었음을 보증해야 한다, 2) 만약 GLP에 어긋난 것이 하나라도 있다면 진술서를 제시하지 못하며 이는 US EPA 규정에 위배되는 것이다. GLP운영규정에서는 시험책임자 및 의뢰자가 정확한 시험자료를 제출할 것을 요구하나 시험의뢰자는 약간의 GLP이탈에 대해 상세히 제시하지 않을 수 있으므로 이러한 자료는 부정확하다고 간주한다. GLP규정에 약간의 이라도 부적합한 시험물질의 특성자료에 대해서는 운영책임자와 시험책임자가 주지하고 있어야 하며, 신뢰성보증담당자는 QA감사보고서에 시험물질의 특성자료와 관련 기록, GLP자료로써의 신뢰성 부족 등에 대해 명시해야 한다.

시험물질의 분석은 신뢰성 있는 방법, 인증된 방법, 표준작업순수서 또는 다른 GLP규정에 맞는 방법으로 수행해야 한다. 시험물질 특성분석과정에서 생성되는 모든 자료는 GLP기준에 따라 준비되어야 하며 이러한 자료 즉 구조식, 화학분석방법, 시료와 표준물질의 전처리 방법, 기기분석조건, 보정자료(calibration data), 분석기초자료, 적절한 시료보정방법, 결과해석 또는 요약, 사용 시약/용매 목록, 사용기기목록, 보관정보 등을 작성하여야 한다. 분석성적서에는 시험물질명, 구조식, CAS번호, 제조번호, 유효기간, 분석일자, 보관방법, 순도, 물질 특성결과가 GLP운영기준을 준수하며 수행되었다는 확인서, 책임자의 서명과 날짜 등이 기재되어야 하며, 시험물질 특성시험방법 또는 표준작업 순서, 보관방법, QAU에 의한 감사일자와 서명된 QA확인서, 수행시험실, 용해도 등의 추가정보가 제공되어야 한다.

우리나라도 기존의 농촌진흥청과 국립환경과학원에서 제시되어 있는 시험물질의 분배계수, 검출한계, 안정성, 분해산물시험 방법과 식품의약품안전청에서 제안하고 있는 생물의약품과 생명공학의약품에 대한 물리화학적 성질, 생물 활성, 면역화학적 성질, 순도, 불순물 결정 방법(식품의약품안전청, 2004)을 보완 및 추가하여 GLP운영관리기준 및 시험방법을 재정립할 필요성이 있다.

고찰 및 결론

현재 전 세계에서 사용되는 화학물질은 약 8만 내지 10만 여종으로 추산되며 매년 2천 여종의 신규화학물질이 새로이 유통되고 있다. 이들 중 일반 공업용 화학물질은 인간이나 환경에 노출되는 양이나 종류가 가장 많음에도 불구하고 법적 사각지대로 방치되어 왔다. 따라서 미국, EU, 캐나다, 호주 스위스 등 OECD 선진국에서는 화학물

질의 관리제도를 확립하게 되었다(이상균, 2002).

국제적으로 위해성 평가의 중요성이 심각하게 인식되면서 시험결과와 완전성을 제도적인 차원에서 제고해야 한다는 GLP정신이 의약품뿐만 아니라 농약, 거의 모든 일반 화합물, 이와 관련된 분석 등에 이르기까지 파급되었다(유일재 & 이준연, 2002). GLP의 개념은 합리적인 제도로서 윤리적인 측면에서의 안전성 평가 분야뿐만 아니라 대학 등 일부 연구분야에서 시험결과와 질적 향상을 위한 수단으로 인식되어 확대되고 있다. 이윤을 추구하는 일반기업에서도 GLP를 안전성시험 이외의 일반 연구분야에 까지 선별적으로 확대하려는 움직임이 있기도 하다(이상균, 2002). GLP시험을 수행하면서 시험의 계획부터 최종 보고서 작성까지 시험물질의 분석, 시험계를 이용한 시험의 실시, 시험결과와 분석 등 시험의 전 과정이 관리됨에 따라 시험을 반복 실시하여도 같은 결과가 나올 수 있도록 시험의 재현성이 높아지게 된 것이다.

그러나 모든 GLP시험의 기초 중에 하나인 시험물질의 분석은 그동안 간과하여 온 것이 사실이다. 예를 들면, 시험물질의 불순물, 순도, 안정성, 균질성 등의 시험은 시험물질의 제조 또는 저장 과정 중에 불순물이 생성되거나 증가될 수 있으므로 매우 중요한 부분 중에 하나이다. 이러한 불순물은 원료 자체에서 생기는 것과 동일하거나 자체 공정관련 또는 제형화나 저장과정에서 특이하게 생기는 분해물질일 수 있다. 만약 불순물이 정량적이나 정성적으로(즉, 상대적인 양 또는 농도) 원료 속의 불순물과 동일하다면 시험을 수행할 필요가 없다. 그러나 제제의 생산이나 저장 기간 중에 불순물이 유입되거나 생긴다면 이러한 불순물의 수준을 결정해야 한다. 제품의 제조와 저장 과정 중에 원료에 변화가 있었는지를 측정해 보기 위하여, 제제에 대한 사전 자료에 기초하여 분석 시험을 수행하고 타당성을 입증해야 할 필요성이 있다(US FDA/CBER, 2003; US FDA/CBER, 2006).

미국 신뢰성보증학회(Society of Quality Assurance)에서 Liem(2007)은 US EPA와 FDA가 GLP기관에 대한 조사결과 유효기간 지난 시험물질의 보관, 시험물질 특성 시험 미수행 또는 자료부족 등의 시험물질 특성과 관련하여 지적된 건수는 2005년도에는 총 94건 중 3~4%, 2006년에는 총 102건 중 18%로 점점 지적 건수가 증가하였다고 발표하였다. 이러한 결과는 시험물질 기초자료에 대한 표준화의 중요성을 강조하고 있다고 판단된다.

최근 식품의약품안전청(2004)은 『생명공학 의약품/생물학적 제제의 규격설정에 관한 가이드』에서 기존의 일반의약품과는 달리 복잡한 분자구조를 가진 물질로 불안정하며 활성과 기능이 완벽하게 밝혀져 있지 않고 기존의 물리화학적 분석 만으로는 제품의 효능과 안전성을 평가

하기 어려운 특성을 갖고 있는 생물약품과 생명공학의 약품에 대한 완전한 특성파악(물리화학적 성질, 생물 활성, 면역화학적 성질, 순도, 불순물 결정을 포함)과 기준 및 시험방법을 제시하고 있다. 이는 정확하고 신뢰성 있는 안전성평가 자료를 구축하기 위해 시험물질의 특성파악의 중요성을 인지하기 시작하였다고 할 수 있다.

그러나 GLP기관에서의 시험물질 특성에 대한 평가는 현재 국내 GLP 규정상에는 언급되어 있지만 시험의뢰자의 다양한 수준을 고려하여 시험기관이나 허가기관에서 엄격하게 적용하고 있지 못하며, 다른 독성시험과 달리 구체적인 시험방법과 규정 등이 미흡하다. 또한 GLP기관에서의 물질 특성시험에 대한 운영 및 전문인력 양성 등의 관리도 제대로 이루어지지 않고 있다.

개발과정과 필요한 경우 공정의 변경 후에 철저한 특성 분석이 이루어져야 함은 물론, 독성시험에 앞서 신뢰성 있는 평가를 위해 GLP규정을 준수하여 시험물질의 특성 분석이 이루어져야 할 것이다.

일본, 미국 등의 선진국에서는 시험의뢰자가 GLP기준에 적합한 자료를 제출하기 위해 시험물질의 특성시험을 기본으로 하고 있으며, 이를 바탕으로 독성시험에 적용하고 있다. 나노물질, 생물학적 또는 생명공학 의약품 제제의 개발 등 시험물질의 다양화, 평가방법 개발, 기존기술의 개량화 등으로 시험물질의 특성평가의 중요성과 평가방법이 더욱 중요시 되고 있으며, 이러한 국제적 흐름에 순응하고자 한다면 조속히 우리나라에서도 신뢰성 있는 시험물질 특성 자료의 구축을 위하여 시험물질 특성(물리화학적 특성, 안정성, 균질성 등)과 관련된 시험 및 분석방법과 기준 등에 대한 규정을 제정하는 것이 요구되며, 이 부분에 대한 인식의 변화가 시험의뢰자 및 시험기관, 허가기관 모두 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Fransisca E. Leim. (2007). A Ride Down Memory Lane EPA GLP Program 1984~2007. May. 02. 2007, Society Quality Assurance.
http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/comparison_chart/articles.html#_top U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2004). Comparison Chart of FDA and EPA Good Laboratory Practice (GLP) Regulations and the OECD Principles of GLP.
 OECD (1997). OECD Principles of Good Laboratory Practices.
 US FDA/CBER (2003). Guidance for Industry Q3A Impurities in New Drug Substances, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichq3a.pdf>.
 US FDA/CBER (2006). Guidance for Industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Substances, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichq3br.pdf>.
 William Barta, Carol Lee, Maryanne Oster and Tammy White (2007). Test Substance Characterization What you've always wanted to know, but were afraid to ask. *Society of Quality Assurance*, 1-9.
 Yu, I.J., Chung, Y.H., Maeng, S.H., Song, K.S., Lee, Y.M., Chung, H.K., Kim, H.J., Park, J.I., Lee, S.K., Lee, Y.H. and Chang, J.S. (1999). History of Korean GLPs and activities and perspectives of the Korean society of GLP. *Quality Assurance*, 7, 57-62.
 Yu, I.J., Maeng, S.H., Lee, J.Y., Lee, Y.M. and Chung, H.K. (2001). Designation of a GLP facility by the Korean ministry of environment GLP authority. *Quality Assurance*, 8, 11-17.
 국립환경과학원 (1998). 국립환경과학원 고시 1998-41호 화학물질 유해성시험연구기관의 지정 등에 관한 규정 별표 1. 우수시험실 운영기준, 별표 5. 화학물질유해성 시험방법.
 농촌진흥청 (1998). 농촌진흥청 고시 제 1998-5호 농약안전성시험연구기관 지정 및 운영기준.
 농촌진흥청 (2006). 농촌진흥청 고시 제 2006-7호 농약의 등록시험 방법과 기준.
 식품의약품안전청 (2004). 생명공학 의약품/생물학적 제제의 규격 설정에 관한 가이드.
 식품의약품안전청 (2005). 식품의약품안전청 고시 제 2005-79호 비임상시험관리기준.
 식품의약품안전청 (2005). KFDA, OECD, FDA, EPA, GLP 규정비교, 27-29.
 식품의약품안전청 국립독성연구소 (1999). 의약품안전성시험관리 기준(KGLP)해설서.
 유일재, 이준연. (2002). 산업독성연구에서의 GLP (Good Laboratory Practice) System 도입의 필요성. *J. Korean Soc. Occup. Environ. Hyg.*, 12, 1-6.
 이상균 (2002). 화학물질의 위해성평가. *News & Information for Chemical Engineers*, 20, 194-199.