

# 표준작업지침서

– Clinical Research Associate(CRA) –

**KFDA** 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

**NiTR** 국립독성연구원  
National Institute of Toxicological Research

## 차 례

표준작업지침서의 작성, 시행, 개정(SOP on SOPs) .....	3
SOP_1. 임상시험 전 방문 및 개시 방문 (예시) .....	9
SOP_2. 정기적인 임상시험 모니터링 방문 절차 (예시) .....	14
SOP_3. 임상시험 종료 방문 절차 (예시) .....	21

## 표준작업지침서의 작성, 시행, 개정 (SOP on SOP)

본 내용은 의뢰자나 임상시험수탁기관(Contract Research Organizations(CROs))에 의해 수행되는 임상시험과 관련된 전반적 업무에 대한 표준작업지침서(Standard Operating Procedures(SOPs))의 작성시 필요한 일반적인 원칙을 제시한 것이다..

이는 ICH(International Conference on Harmonization) 및 관련 규정을 참고하여 작성하였으며 SOP 작성법에 대한 제안 또는 권고이므로 실제 사용에서는 상황에 맞게 수정하여야 한다.

### I. 일반사항

#### 1. 표준작업지침서(Standard Operating Procedures(SOPs)) 정의

표준작업지침서(Standard Operating Procedures, 이하 SOP)라 함은 특정 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 실시할 목적으로 해당 절차 및 수행 방법 등을 상세하게 기술한 문서를 말한다. 즉, 특별한 업무를 수행하는 자에게 그 "표준작업"에 대한 상세한 지침을 제공하여 일관되게 업무를 수행하게끔 하는 문서이다. 이러한 SOP는 품질관리(Quality Control)가 필요한 모든 업무에 필요한데, 특히 여러 업무가 유기적으로 행해지고 여러 상황에서 각기 다른 자료가 얻어지는 복잡한 업무인 임상시험에서는 반드시 필요하다.

#### 2. SOP의 목적

SOP의 목적은 앞서 말한 대로 임상시험과 관련된 업무를 표준화된 방법에 따라 일관되게 수행할 수 있도록 해당 절차 및 수행 방법 등을 전달하기 위함이다. 임상시험 관련 업무의 성격 또는 내용에 따라 그 목적을 특수화 하고 세분화 할 수 있다.

- 최초 업무 수행 시 교육을 위한 도구로 사용하기 위함.
- 임상시험 착수 전에 임상팀(또는 해당 업무팀)은 임상시험의 신뢰성 보증(Quality Assurance) 및 품질관리(Quality Control)를 위한 시스템들(임상시험 계획, 관련자 교육, 모니터링, 데이터 검토 등 임상시험과 관련한 모든 활동에 대한 SOP)을 만들어야만 한다.

#### 3. 작성 시 주의 사항

- 1) SOP는 읽는 사람이 순차적으로 무엇을 해야 하는지 알기 쉽게 작성되어야 하며

- 실시하는 사람들이 가능한 동일한 품질(Quality)을 제공할 수 있어야 한다.
- 2) 점검자나 관계 당국이 아니라 그것을 사용할 사람의 수준과 능력에 맞게 작성되어야 한다. .
  - 3) 명확하고 이해하기 쉽게 충분히 자세해야 하며 이용하기 쉬워야 한다.
  - 4) 임상시험 업무에 대한 SOP 뿐만 아니라 SOP의 분포 규정, 번호 체계, 검토, 서명, 재수정에 대한 절차를 규정하는 master SOP를 작성하여 운용하는 것이 좋다.
  - 5) 여러 국가에서 사용해야 하는 경우라면, International SOP는 기본적으로 임상시험에 대한 품질(Quality)과 임상시험 수행에 대한 유연성(flexibility)을 동시에 확보할 수 있도록 작성해야 한다.
  - 6) SOP에는 임상시험의뢰자(Sponsor, 이하 의뢰자) 또는 임상시험수탁기관이 수행하는 임상시험과 관련된 모든 활동들을 관련규정(Applicable Regulatory Requirement) 및 각종 가이드라인에 준하여 기록해야 한다.
  - 7) 임상시험수행과 관련된 모든 직원은 가장 최신의 SOP에 따라 업무를 수행해야 하며 회사 조직 변화나 외부 환경의 변경이 있을 경우 새로운 SOP의 준비나 현 SOP의 개정이 필요하다.
  - 8) 의뢰자가 임상시험수탁기관에 임상시험을 의뢰할 경우 의뢰자의 SOP와 임상시험수탁기관의 SOP가 서로 순용해야 한다.

#### 4. SOP 구성

의뢰자/임상시험수탁기관이 최초 SOP를 작성할 때, 임상시험 업무를 구분하고 각 업무영역에 따라 해당 SOP를 작성하는 것이 바람직하다. 그런데 업무를 구분하는 기준이 해당 팀 및 관련 팀의 성격과 역할, 구조, 구성원의 특성에 따라 달라지므로 아래에서는 일반적인 기준을 제시하고자 한다.

- 1) 표준작업지침서의 준비, 개정 및 배포
- 2) 임상시험 업무자(staff)의 교육 및 훈련
- 3) 제품의 개발 전략과 계획(clinical development plan)의 수립, 검토 및 승인
- 4) 임상시험계획 수립과 세부 일정 작성, 검토 및 승인
- 5) 임상시험의 예산 수립, 검토 및 승인
- 6) 임상시험자 자료집 작성, 수정, 검토, 승인, 개정 및 배포
- 7) 임상시험계획서의 작성, 수정, 검토, 승인, 개정 및 배포
- 8) 증례기록서의 작성, 수정, 검토, 승인, 개정 및 배포
- 9) 피험자동의서 개발
- 10) 시험자 및 임상시험실시기관(Institution, 이하 시험기관)의 선정 절차 및 기준
- 11) 시험자, 시험기관, 보험사 등과의 각종 계약

- 12) 임상시험수탁기관 또는 임상 검사 기관의 선정 및 관리
- 13) 임상시험 개시 모니터링 방문 실행
- 14) 정기적인 모니터링 방문 실행
- 15) 시험기관에서의 근거자료(Source Data), 근거문서(Source Document)와 증례 기록서 검토
- 16) 임상시험기본문서(Essential Document) 검토 및 정리
- 17) 임상시험 종료 모니터링 방문 실행
- 18) 유선 상 연락 사항 보고
- 19) 데이터 입력, 관리 검토
- 20) 통계 검토
- 21) 임상시험에 사용되는 의약품의 준비, 보관, 배송 및 회수
- 22) 이상반응, 이상약물반응, 중대한 이상반응/이상약물반응(serious AE/ADR) 및 기타 안전성 관련 정보 보고 및 기록
- 23) 임상시험결과보고서의 작성, 수정, 검토, 승인 및 배포
- 24) 점검
- 25) 실태조사

## 5. 항목 별 SOP 구조

SOP를 작성할 때 그 내용은 각각의 SOP 별로 다르겠지만 구조 또는 형태는 동일하게 하는 것이 내용을 이해하기에 좋다. SOP의 일반적인 구조 또는 형태를 예시하면 다음과 같이 나눌 수 있다.

- 1) 제목(title or topic) : 해당 SOP의 명칭을 기록.
- 2) 목적(purpose) : 해당 SOP의 목적을 기록.
- 3) 정책(policy) : 해당 SOP의 이론적 근거, 관련규정 등을 기록.
- 4) 범위(scope) : SOP가 적용되는 사람, 과제, 상황에 대한 설명을 포함한 범위(Scope) 등을 기록
- 5) 절차(procedures) : 해당 업무의 절차 및 수행방법 등을 알기 쉽게 상세하게 기술. 먼저 전체 절차를 한 눈에 볼 수 있도록 도식화 하거나 시간적 흐름대로 요약 정리한 뒤 세부 사항을 설명하는 방식도 있음.
- 6) 참고(references)
- 7) 첨부(attachments)

## II. 세부 사항

다음은 SOP의 준비, 개정 및 배포에 대한 과정의 세부 사항이다.

### 1. SOP 준비와 형식

- 1) 임상시험관련 업무를 위해 최초 SOP의 준비가 필요하며 필요에 따라 수정보완이 요구된다.
- 2) 임상시험 관련 부서의 책임자는 SOP의 필요성에 대해 결정하고 최초 작성본에 대한 책임을 진다.
- 3) SOP 준비 및 작성에 대한 책임자(개인 또는 위원회)는 문서로 서명한다. (첨부 1 참조)
- 4) SOP 관리를 위하여 다음사항을 포함하는 것이 좋다.
  - (1) 각 페이지마다 SOP 고유번호를 기록하고 매 페이지마다 SOP의 유효일을 기록.
  - (2) 보안을 유지하기 위해 SOP의 표지에 '본 내용은 기밀사항' 임을 표시.
  - (3) 첫 페이지에 다음과 같은 정보를 기록
    - 제목 : SOP의 주제를 알 수 있도록 한 두줄 정도로 함.
    - SOP 번호 : 각 SOP는 제 3자가 쉽게 알아 볼 수 있는 번호 체계를 가지고 있어야 함. 예를 들어 다섯 자리까지 연속하여 사용하는 경우, 처음 세 자리는 해당 SOP 의 업무 영역을 나타내며 다음 두 자리는 버전 번호를 나타내기도 한다.
    - 배포 날짜 : SOP가 효력을 나타내는 날짜. 이는 SOP의 승인 날 또는 그 이후 이어야 함.
    - 기타 사항 : 개정력, 마지막 검토 날짜, 다음 검토 날짜, SOP의 작성자, 부서 장 (Department Head), 에 의한 승인 서명 및 날짜
  - (4) 각 SOP는 본문에 다음 부분을 포함.
    - 목차(Content) : SOP에 포함된 목록 리스트와 해당 페이지
    - 목적(Objective) : SOP의 목적
    - 기본원칙(Policy) : SOP의 이론적 근거, 임상시험관리규정(GCP), ICH-Guideline 등과 같은 관련규정
    - 범위(Scope) : SOP가 적용되는 사람, 과제, 상황에 대한 설명
    - 절차 (Procedure)
      - 과정의 항목들은 목차에 기록된 순서에 따라 설명되는데 일반적으로 시간적으로 일어 나는 순서에 기준 한다.
      - 문장은 명확하고, 간결하며, 간략하고 SOP 주제에 맞아야 하며 내용은 특정 절차를 완료하기 위한 설명에 관한 것이므로 애매하거나 혼동되어서는 안 된다.
      - 따라야 할 과정에 관한 문장은 '해야만 한다', '할 것이다' 와 같은 단어를 사용하여 단정적으로 끝나야 하며 '할 수도 있다'라는 단어는 조건을 말할 때 사

용될 수 있다.

- SOP 하에서 수행되는 모든 과정을 자세하게 설명해야 하며 언제, 어디서, 누구에 의해 수행되는지에 대한 설명이 기본적으로 있어야 한다. 과정 설명 시 각 단계는 일련번호를 매겨서 설명하면 좋다.
- 새롭거나 특별한 용어가 있을 경우는 정의(또는 설명)해 주어야 하며 만약 약어를 사용할 경우 괄호 안에 병기해야 한다.
- 특정 양식 또는 지식이 사용되어질 경우 구체화 하여 설명해야 한다.
- SOP의 적용을 위해 필요한 양식은 각 SOP의 첨부 부분에 삽입한다.

#### (5) 참조 및 첨부

적용 규정 및 가이드라인, 출판물 또는 다른 SOP의 인용 참고자료는 인용을 하되 참고 자료 자체를 SOP에 첨부할 필요는 없다.

SOP 실행 시 사용될 각종 체크리스트, 도표, 표는 SOP 본문에 나온 순서대로 목록화 하여 기재하며 SOP의 끝부분에 첨부한다.

## 2. SOP의 검토 및 승인

새로운 SOP 또는 기존의 SOP의 개정이 필요한 지 결정하기 위해 승인된 SOP를 최소한 1 내지 2년에 1회(긴급히 변화가 필요할 경우 더 자주) 검토한다. 아래 절차에 따라 임상시험팀(또는 해당 업무팀) 관계자는 SOP 요약서 또는 개정 SOP를 검토를 위해 배포한다.

- 1) 배포된 SOP는 임상시험팀(또는 해당 업무팀), 관계부서의 장(있는 경우)이 검토한다. SOP 검토를 받은 날짜와 SOP 번호, 검토 의견(즉시 승인, 보완 승인, 승인보류 및 해당 코멘트)을 기록하고 서명할 양식을 만들고 검토자들은 이 양식을 채우고 서명한다.
- 2) 최종 수정된 SOP에 대한 승인이 완료되면 이를 문서화 한다. 이 경우 관련된 모든 코멘트를 문서화 하고 의뢰자/임상시험수탁기관의 프로젝트 공문서에 파일화 한다.

## 3. SOP의 이행

SOP는 유효일자 이전에 미리 배포되어 관련자들이 충분히 숙지하고 관련 교육이 실시될 수 있도록 해야 한다.

## 4. SOP의 배포와 문서화

SOP는 준수해야 할 임상시험팀(또는 해당 업무팀)의 모든 구성원들이 필요한 경

우 언제든지 열람할 수 있어야 한다. 최근에는 전자문서 형태로 보관 배포되기도 하나 여기서는 일반적인 문서형태의 배포절차에 대해 언급하기로 한다.

SOP 는 해당 팀에서 원본 SOP를 보관하고, 동일한 SOP의 복사본을 관련부서에 배포한다. SOP 수취인의 명단은 임상시험팀(또는 해당 업무팀)에서 준비하고 관리하며, 복사본 SOP의 번호와 복사본을 받은 자의 명단을 기록한다. 또한 문서로 된 동의 없이 사외의 사람에게 전달되지 않도록 한다. 하지만 때에 따라 사외 사람에게 배포될 수 있는데 이때에도 비밀 유지를 위해 SOP의 외부 배포에 대한 관리 절차가 마련되어야 한다.

#### SOP 배포에 대한 일반적인 주의 사항.

- 1) SOP의 배포를 조절하기 위해 각 SOP의 바인더의 앞 페이지에 복사 번호를 기입하며, 이 번호를 SOP 수취자 명단에 기록한다.
- 2) 현 SOP와 배포일을 모든 SOP를 포함하는 소책자 또는 바인더의 처음 부분에 목록으로 만들어 관리한다.
- 3) 새로운 SOP가 만들어지거나 SOP의 개정이 있을 때 상기 목록을 개정한다.
- 4) 현 SOP나 예전 버전의 SOP 모두는 점검과 실사 대상이다. 사내외로 배포된 이전 버전의 SOP는 개정된 SOP가 배포된 이후 수거하여 폐기하여야 한다.
- 5) SOP 수취인은 SOP에 대해 사진을 찍거나 승인 없이 외부인에게 배포해서는 안되며 퇴사 시 즉시 SOP를 반납하도록 한다.

#### [참고문헌]

1. Bohachuk, Wedny (1998) Standard Operating Procedures for Clinical Research Personnel-Part 1, The Quality Assurance Journal 3 : 137~150
2. Clive, Celine M.Handbook of SOPs for good clinical practice(second edition)  
Preparation, Issue, and Revision of Standard Operating Procedures(SOPs)
3. ICH Guidelines for Good Clinical Practice (E6) 5.1 Quality Assurance/Quality Control

## SOP1. 임상시험 전 방문 및 개시 방문(예시)

Standard Operating Procedure: MON-00X.0	유효일자 :
제목 : 임상시험 전 방문 및 개시 방문	이전 버전:

저자	
이름:	
직책:	
소속부서:	
서명 및 서명일:	

승인자	이름 /직책	서명/서명일
승인자 1		
승인자 2		

개정이력

버전 번호	항목	페이지	서명/일자

## I. 목적(Purpose)

본 SOP는 임상시험실시기관(이하 시험기관) 선정 후와 최초 피험자 등록 전에 진행되는 임상시험 개시를 위한 준비 절차를 설명하는 것이다. 임상시험 개시 모임에서 임상시험 담당자(이하 시험자)와 관련자들에게 임상시험 수행에 관한 세부 사항을 설명하고 검토하는 것은 임상시험과 관련되어 발생할 수 있는 문제들의 해결에 도움이 될 것이다.

## II. 범위(Scope)

임상시험 개시 전 방문(Pre-study Visit) 및 개시 방문(Study Initiation Visits)에 적용

## III. 절차(Procedures)

### A. 일반적 원칙 (General Principle)

임상시험모니터요원(Monitor, 이하 모니터요원/CRA (Clinical Research Associate)이 임상시험 개시 방문을 실시한다. 모니터 요원은 임상시험 개시 모임에 시험자와 임상시험 관련자들이 모두 참여하도록 하며 이 모임을 통해 시험자 및 관련자들 모두가 각자의 책무를 완전히 이해하고 동의하도록 한다. 이 모임에서 미결된 문제들은 사내 프로젝트 담당자(또는 팀장)와 논의한 후 그 결과를 시험자에게 알린다.

임상시험 개시 방문은 시험기관 선정 이후, 최초 피험자 등록 전에 실시한다. 본 방문을 통해 임상시험과 관련한 모든 사람에게 임상시험에서 그들의 역할과 세부 사항을 설명하고 알린다.

### B. 임상시험개시방문전(Pri-Study Visit)

임상시험 개시 방문 전에 모니터요원은 다음 사항을 실시한다 :

1. 관련규정과 관련하여 어떤 문서가 미결되었고 어떤 문서가 방문 시 수정되어야 하는지 검토한다.
2. 시험자 및 임상시험 관련자와 개시 방문 날짜를 정한다.
3. 방문 목적 및 토의 항목, 수정이 필요한 관련규정과 관련된 미결문서에 대한 개요 메일을 발송한다.

임상시험심사위원회(Institutional review board ; 이하 IRB)의 임상 시험 승인 문서를 받고 임상시험 개시 방문이 있기 전에는 피험자 등록이 진행되지 않도록 알린다.

4. 증례기록서 샘플, 관련규정 관련 문서 모집 철, 기타 임상시험 절차 관련 매뉴얼 등과 같이 임상시험 기관에 전달해야 할 임상시험 관련 물품을 확인, 정리한다.
5. 임상시험 기관에 전달할 임상시험에 사용되는 의약품을 확인한다.
6. 예산 및 연구비 지급 계획을 검토한다.

### C. 개시방문(Study Initiation Visit)

임상시험 개시 방문 동안 모니터 요원은 다음 사항을 확인하여야 한다.

1. 다음 사항들에 대해 시험자와 논의한다.
  - a. 동의서의 획득과 문서화
  - b. IRB 승인 및 변경 사항 문서화
  - c. 중대한 이상반응 등에 대한 보고
  - d. 임상시험 계획서 준수
  - e. 임상시험에 사용되는 의약품의 수불 일치
  - f. 기록의 보관
2. 시험기관에 관련규정 관련 문서의 사본을 전달하고 시험자 및 임상 시험 관련자들이 임상시험 파일(study file)에 보관하도록 한다.
3. 시험자 및 임상시험 관련자들과 다음 사항에 대해 검토한다.
  - a. 시험자자료집 : 시험약의 개발 개요와 주요한 전임상, 임상 결과 등에 대해 검토
  - b. 임상시험계획서 : 임상시험 목적, 디자인, 선정/제외 기준, 임상시험 절차, 방문일, 시험일정 및 피험자 등록 계획 등에 대해 검토
  - c. IRB 이슈 : 동의서 관련 지적 사항, 임상시험에 대한 요청 사항, 임상시험 계획서의 변경에 대한 IRB 승인을 얻기 위해 필요한 사항, IRB에 모든 중대한 이상반응에 대해 보고서를 제출할 때 요구되는 사항에 대해 검토
  - d. 이상반응/중대한 이상반응 : 정의 및 보고서 필요 사항, 보고절차, IRB에 중대한 이상반응을 보고하기 위해 시험자에게 요구되는 사항에 대해 검토

- e. 임상시험과 관련한 책임의 위임 : 임상시험과 관련한 각종 역할의 책임에 대해 문서화
- f. 계약과 연구비 지급 계획
- g. 임상시험과 관련한 문서의 보관 : 임상시험과 관련한 문서는 해당 규정에 명시된 기간동안 보관해야 함
- h. 점검 및 식품의약품안전청의 실태조사의 실시계획

4. 관리약사 및 관련자를 만나 임상시험에 사용되는 의약품의 수불과 관련하여 임상시험에 사용되는 의약품의 입수, 배포, 보관 절차 및 수불 절차, 반납 받은 의약품의 취급 및 보관 절차 그리고 의뢰자에게 반납하는 절차와 임상시험 종료시에 의약품의 폐기 절차에 대해 논의한다.

5. 실험실적 검사자 및 관련자를 만나 검체의 보관과 전처리, 이송 그리고 결과 처리 방법, 분석 방법 및 절차 등에 관해 논의한다.

6. 임상시험 코디네이터와 만나 다음 사항에 대해 논의한다.

- a. 증례기록서의 완결 : 기록에 대한 지시사항, 서명방법, 기록의 정정 절차 등
- b. 임상시험 관련 물품의 추가 전달
  - 관련규정 관련 문서철
  - 실험실적 검사용 키트
  - 모니터링 로그 기록지
  - 선별기록과 등재기록 등을 포함하는 임상시험과 관련한 특별한 양식, 물품
- c. 모니터링 방문 : 모니터링 일정, 빈도, 항목에 대해 논의 그리고 임상시험 진행 중 또는 종료 후 점검 또는 식품의약품안전청의 실태조사 가능성에 대해 논의

7. 미결된 문서의 보완 및 완결

8. 모니터링 로그지에 기록

#### **D. 개시방문 이후 절차(Follow-Up Initiation Visit)**

임상시험 개시 방문 이후 모니터 요원은 방문 내용에 대해 문서화해야 한다.

1. 임상시험 개시 방문 보고서 작성
2. 시험자에게 발송할 관련 문서(follow-up letter) 작성. 개시 방문 동안에 한 일과 추가적으로 주의가 필요한 부분에 대해 언급
3. 임상시험 개시 방문 보고서와 관련문서(follow-up letters)의 사본 보관

#### IV. 참고문헌

ICH Guidelines for Good Clinical Practice (E6)  
식품의약품안전청(2000) 의약품임상시험관리기준

## SOP 2 정기적인 임상시험 모니터링 방문 절차 (예시)

Standard Operating Procedure: MON-00X.0	유효일자 :
제목 : 정기적인 임상시험 모니터링 방문 절차	이전 버전:

저자	
이름:	
직책:	
소속부서:	
서명 및 서명일:	

승인자	이름 /직책	서명/서명일
승인자 1		
승인자 2		

개정이력

버전 번호	항목	페이지	서명/일자

## I. 목적(Purpose)

본 SOP의 목적은 정기적인 임상시험실시기관(이하 시험기관) 모니터링 방문시에 수행되는 활동을 설명하는 것이다. 정기적인 시험기관 모니터링 방문의 목적은 다음을 보증하는 것이다 :

- 임상시험이 임상시험계획서와 GCP에 따라 실시
- 모든 활동이 해당되는 FDA 규정과 ICH 지침 준수
- 임상시험의 실시를 위해 임상시험의 시설과 직원이 적합하게 유지되고 있음

## II. 범위(Scope)

사내에서 실시되는 모든 정기적인 시험기관 방문(Periodic Site Visits)에 적용

## III. 절차 (Procedures)

### A. 일반적 원칙 (General Principle)

정기적인 시험기관 방문은 임상시험모니터요원(Monitor, 이하 모니터요원/CRA (Clinical Research Associate)에 따라 실시된다. 정기적인 시험기관 방문의 시기는 임상시험에 따라 다양하며, 아래 사항에 기초한다 :

1. 임상시험의 피험자 수와 비율
2. 임상시험 설계의 복잡성
3. 연구자의 경험
4. 발생된 문제의 종류와 수
5. 치료되고 있는 질환

1상 임상시험은 Project Leader 또는 담당자에 의해 적당한 간격으로 모니터링 되어야 한다. 2상과 3상 임상시험에서 시험기관은 아래 시기에 모니터링 되어야 한다 :

1. 임상시험 시작 전 (임상시험 실시 전 모니터링)
2. 최초 피험자 등록 후와 증례기록서 작성이 완료된 후
3. 임상 진행 중 최소 8주마다
4. 마지막 피험자 등록 후 (임상시험 종료 방문)

모니터링 방문의 빈도가 특별한 사유에 의해 감소될 수 있지만, 모든 시험

기관에 대해 최소 1개월에 1번은 모니터랑방문이 이루어져야 한다.  
Study file에 모니터링 방문 빈도 감소에 대한 설명을 기록하도록 한다.

## B.       모니터링 방문 전 준비 (Prior to the Periodic Site Visit)

모니터요원은 임상 시험의 현재 상황과 기관별 활동을 검토한다 :

1.   시험자 및 임상시험 관련자와 모니터링 날짜를 정함
2.   방문 목적 및 토의 항목에 대한 개요 메일을 발송
3.   주의 사항 또는 미결 항목에 대한 이전 방문에서 추적조사까지의  
      모니터링 보고서 검토
4.   등록현황과 등록 목표를 비교
5.   보고된 Serious Adverse Experiences (SAEs) 검토
6.   중도탈락 검토
7.   데이터 관리와 관련한 미결 항목 검토
8.   실험실적 검사와 관련된 미결 항목 검토
9.   모니터링 방문에 필요한 서류와 준비물 챙기기

## C. 모니터링 방문 실시 (Conducting the Periodic Site Visit)

### 1. 관련규정과 임상시험계획서의 준수

임상시험계획서와 해당되는 FDA 규정, ICH 지침과 사내 SOP를 충실하게 엄수하는지를 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 확인 및 실시 해야 한다 :

- a. 임상시험 착수부터 발생한 모든 시험 과정과 기록의 상세한 검토 수행
- b. 각각의 피험자가 선정기준을 만족하는지를 확인
- c. 계획서 위반사항(Protocol violation)이 근거문서와 증례기록서에 기재되어 있는지를 확인
- d. 이상반응의 적절한 보고 및 기록 여부 확인
- e. 무작위배정의 정확성 및 (만약 가능할 경우) 맹검 유지 확인
- f. 선정기준의 위반을 포함한 계획서 위반사항을 정기적인 임상시험 기관 방문 보고서와 시험자에게 발송되는 문서(follow up letter)에 기재

### 2. Data Verification(자료 검증)

근거문서의 타당성과 정확성의 유지와 증례기록서에 기록된 자료의

타당성, 정확성 및 완결성을 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 확인 및 실시 해야 한다 :

- a. 피험자의 임상시험 참여기간 동안의 모든 근거문서(예: 병원 차트, 경과 기록지, 실험실적 검사 등) 검토
- b. 임상시험과 관련된 방문시에 시행된 평가/시험, 동의서 및 병원 기록을 확인
- c. 등록 시 명백한 위반사항의 설명과 사유가 근거문서와 증례기록서에 기재되어 있는지를 확인
- d. 임상시험 중지된 피험자에 대해 근거문서와 증례기록서에 중지된 날짜와 중지 사유가 있는지를 확인
- e. 근거문서와 증례기록서 사이에 불일치가 발견되었을 때, 가능하다면 모니터링 방문 시 연구간호사에게 수정을 의뢰하도록 함. 만약 불가능하다면, 불일치 사항에 대해 정리하여 문서를 남겨두도록 함
- f. 증례기록서에 연구자의 서명과 서명일이 있는지를 확인
- g. 정기적인 임상시험기관 모니터링 방문 보고서(Periodic Site Visit trip report)에 미결사항을 기록
- h. 데이터 관리(Data Management) 부서로 완결된 증례기록서 발송을 위해 준비함

원칙적으로 모니터요원은 증례기록서와 근거문서에 기입 및 변경을 해서는 안된다. 단, 시험자와 별도의 합의를 한 간단하고 명백한 오류의 수정일 경우는 예외로 한다.

### 3. 시설과 직원(Facilities and Staff)

시설과 직원의 자질 등을 보증하기 위해, 모니터요원은 임상병리검사 시설과 시험기관 직원의 허가 또는 공간 및 장비에 대해 변동사항이 있는지를 기록하도록 한다. 만약 필요하다면, 관련 문서를 갱신하고 파일에 추가하도록 한다.

### 4. 임상시험에 사용되는 의약품의 보관 및 책임(Investigational Product Storage and Accountability)

임상시험에 사용되는 의약품의 인수와 반납에 대한 정확한 기록 유지와 임상시험에 사용되는 의약품의 적절한 공급을 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 해야 한다 :

- a. 임상시험 물품의 배송, 인수 및 반납과 관련된 모든 기록에 대해 정기적으로 확인

- b. 인수 기록과 함께 배송 기록을 이중 확인(예: 배송 내용물, 해당되는 번호와 날짜)
  - c. 임상시험 물품이 적절한 공급 및 보관, 임상시험에 사용되는 의약품의 유효기간의 기록 등을 보증하기 위해 재고 목록을 정기적으로 확인
  - d. 시험자와 피험자(예: 피험자 번호, 제조번호, 처방 및 반납 수량, 처방 및 반납일, 무작위번호) 사이에 임상시험 물품에 대한 처방 및 반납 기록의 정확성을 확인
5. 시험 등록 전에 동의서에 서명이 되었는지를 검증하기 위해, 모니터는 하기사항을 확인해야 한다 :
- a. 임상시험에 등록 및 스크리닝 탈락된 피험자들의 서명이 된 동의서 사본이 있는지 확인
  - b. 등록 전에 임상시험에 참여하기 위해 피험자가 동의했는지를 보증하기 위해, 피험자가 동의서에 서명한 날짜와 처치 시작일 또는 시험전 검사일 비교
  - c. 정기적인 모니터링 방문 보고서에 방문 시에 검토된 동의서의 피험자 번호와 위반사항을 기록. 관련 문서(follow up letter)에 위반사항을 기재하여 연구자에게 발송

정기적인 임상시험기관 방문 시에 이전 버전의 동의서 사용을 발견했다면, 연구간호사가 피험자에게 연락하여 정확한 버전에 서명하도록 지시한다. 정확한 버전에 서명 및 날짜 기입 시, 피험자는 현재 날짜를 사용한다(즉, 이전 버전에 사용된 서명일을 사용하거나 소급 적용해서는 안된다). 모니터는 연구간호사에게 파일에 2가지 버전의 동의서를 보관할 것을 지시하도록 한다. 동일한 피험자에서 2개의 동의서에 서명했는지를 추후에 점검자가 이해할 수 있도록 파일에 사유를 기재할 것을 권고하도록 한다. 연구간호사가 피험자와의 연락이 불가능하다면, 피험자에게 연락을 시도한 방법과 날짜에 대해 기재하도록 한다.

결코 모니터는 사내로 서명된 동의서를 가지고 가서는 안된다.

6. 이상반응과 중대한 이상반응(Adverse Experiences and Serious Adverse Experiences)
- 이상반응의 수집 및 보고를 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 해야 한다 :

- a. 모든 이상반응 기록 검토
  - b. 시험기관으로부터 추가적인 이상반응 정보 입수
  - c. 실험실적 검사치 검토
  - d. 타기관에서 발생한 이상반응에 대해 시험자와 함께 검토
  - e. 정기적인 모니터링 방문 보고서 현저히 발생한 이상반응 또는 이상반응의 경향 기재
7. 관련규정과 타기관 관련된 문서(Regulatory and Other Study-Related Documents)
- 모든 시험 문서 유지를 보증하기 위해, 모니터요원은 임상시험기본 문서(Essential Document, 이하 기본문서라 함)를 확인해야 한다 :
- a. 중대한 이상반응, 계획 변경과 관련된 IRB 문서
  - b. 스크리닝, 등록 로그 등
8. 생물학적 검체(Biological Samples)
- 임상시험계획서에서 요구하는 생물학적 검체의 수집, 라벨링, 보관 및 포장을 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 해야 한다 :
- a. 생물학적 검체의 수집, 라벨링, 보관, 포장 및 배송 방법 확인
  - b. 검체 및 분석의 취급이 적절한지를 확인
  - c. 실험실적 검사치의 정상범위 검토
  - d. 실험실적 문제사항에 대해 검토 및 해결
  - e. 인증서 확인
  - f. 임상시험결과보고서와 함께 문제사항 검토
9. 시험자와 연구간호사 방문(Meet with the Investigator and Study Coordinator)
- 정기적인 임상시험기관 방문시, 발견된 문제사항을 검토하기 위해 시험자 또는 임상시험 관련자와 만나야 한다. 모니터요원은 하기 사항을 해야 한다 :
- a. 현재 현황 요약
  - b. 문제사항 또는 안전 요약
  - c. 필요한 수정방안에 대한 합의 도출
  - d. 시험기관이 가진 문제사항에 대해 시험 관련자와 검토(예: 피험자 증가 또는 순응도)
  - e. 다음 방문 약속
10. 방문 기록 문서화(Document the Visit)

모니터요원은 모니터링 로그에 서명하고 기록하도록 한다.

#### D. 모니터링 방문 이후 절차 (Follow-Up to the Periodic Site Visit)

모니터요원은 하기 사항을 실시해야 한다 :

1. 정기적인 모니터링 방문 보고서 작성
2. 시험자에게 발송할 관련문서(follow-up letter) 작성  
: 모니터링 방문 동안에 한 일과 추가적으로 주의가 필요한 부분에 대해 언급
3. 모니터링 방문 보고서와 관련문서(follow-up letters)의 사본 보관

모니터요원은 데이터 관리(Data Management) 부서에서 증례기록서와 관련 기록을 받았는지를 확인함

#### IV. 참고문헌

ICH Guidelines for Good Clinical Practice (E6)  
식품의약품안전청(2000) 의약품임상시험관리기준

### SOP-3 임상시험 종료 방문 절차 (예시)

Standard Operating Procedure: MON-00X.0	유효 일자:
제목 : 임상시험 종료 방문 절차	이전 버전:

저자	
이름:	
직책:	
소속부서:	
서명 및 서명일:	

승인자	이름 / 직책	서명/서명일
승인자 1		
승인자 2		

개정이력

버전 번호	항목	페이지	서명/일자

## I. 목적(Purpose)

본 SOP는 임상시험의 종료시에 임상시험실시기관(이하 시험기관)의 최종 모니터링 방문 동안 해야 할 활동들에 관한 것이다.

임상시험 종료 모니터링 방문의 목적은 다음과 같다 :

임상시험 기록과 데이터 완결 여부 확인  
완료된 임상시험 기록과 관련 문서의 회수 보관, 사본 파일화  
임상시험에 사용되는 의약품의 수불 확인  
시험자의 기록 보관에 대한 관계 당국 요구사항 이해도 확인

## II. 범위(Scope)

임상시험 종료 모니터링 방문(Site Closure Visit)에 적용

## III. 절차(Procedures)

### A. 일반적 원칙(General Principle)

임상시험모니터요원(Monitor, 이하 모니터요원/CRA (Clinical Research Associate)이 임상시험 종료 방문을 실시한다. 임상시험 종료 방문은 모든 임상시험에 의무적이며 대개 마지막 피험자의 임상시험 종료 직후 이루어지는데 정기적 임상시험기관 모니터링 방문의 최종일에 함께 수행해도 된다(본 SOP에 수록된 모든 활동들은 정기적 모니터링 방문의 마지막 부분에 수행해도 된다.). 모든 미결된 피험자/환자 데이터가 수집되어야 하고 질의(Quary)가 해결되어야 한다. 임상시험 연구자 파일(임상시험 기본문서)이 완료되어야 하며 순차적으로 배치되어야 하며 시험자의 기록 보존 의무가 재확인되어야 한다. 또한 임상시험에 사용되는 의약품은 수량 일치가 될 때까지 시험기관으로부터 회수하지 않아야 한다.

### B. 종료방문준비(Prior to the Site Closure Visit)

종료 방문 전에 모니터요원은 시험기관에서 수행된 활동들에 대해 전반적으로 검토하고 다음과 같은 업무를 수행한다.

1. 마지막 피험자가 임상시험을 완료하기 전에 임상시험 종료 방문일을 설정/확정한다.
2. 방문 목적과 논의할 항목들에 대한 확정 메일(confirmation letter)을

보낸다.

3. 사내 담당자와 임상시험에 사용되는 의약품의 회수와 폐기를 위한 필요사항에 대해 논의한다.
4. 미결되거나 주의가 필요한 항목들에 관해 이전의 모니터링 보고서를 검토한다.
5. 중대한 이상반응에 대해 검토한다.
6. 탈락 사안에 대해 검토한다.
7. 미결된 데이터 관리 이슈들에 관해 검토한다.
8. 미결된 실험실적 검사 이슈들에 관해 검토한다.
9. 기타 방문에 필요한 문서나 자료들을 수집한다.
10. 방문 전에 아래와 관련된 모든 문서의 완결을 의뢰한다.
  - 모든 미결 증례기록서
  - 모든 미결 데이터 해명 기록서(Data Clarification Form)
  - 실험실적 검사 보고서
  - 임상시험에 사용되는 의약품의 수불기록
  - 중대한 이상반응에 대한 최종 추적조사(follow-up) 정보
  - 피험자 스크리닝 로그/피험자 등록 로그 등

### C. 종료방문 실시 (Conducting the Site Closure Visit)

#### 1. 관련규정과 임상시험계획서의 준수

임상시험계획서와 해당되는 FDA 규정, ICH 지침과 사내 SOP를 충실하게 엄수하는지를 보증하기 위해, 모니터요원은 하기사항을 확인하거나 실시해야 한다 :

- a. 임상시험 착수부터 발생된 모든 시험 과정과 기록 검토
- b. 정기적인 시험기관 모니터링 방문에서 나온 미결된 문제 해결
- c. 추가적인 조사가 필요한 피험자들에 대한 조사 현황이 만족스러운지 확인
- d. 미결된 선정 기준 위반 문제를 해결하고 시험자가 증례기록서의 시험자 코멘트 항목에 상세 설명을 기록했는지 확인

#### 2. 증례기록서 기록의 완료

모든 데이터가 최종적으로 수정되고 기록이 완료되었는지 확인하기 위해 모니터요원은 하기 사항을 확인하거나 실시해야 한다.

- a. 임상시험에 등록된 모든 피험자들의 증례기록서 기록이 완료되어 시험기관에 보관되어 있는지 확인
- b. 미결된 데이터 관련 확인사항이 모두 해결되었고 해당자의 서명이 기록되었는지 확인
- c. 증례기록서 내용 및 데이터 관련 수정 사항이 데이터 관리팀으로 모두 전달 완료 되었는지 확인
- d. 시험자 및 관련자들이 데이터 보관에 대한 필요성과 요구사항에 대해 이해하고 있는지 확인

### 3. 임상시험 관련 서류

임상시험과 관련된 기록과 문서가 완전한지 확인하기 위해 모니터 요원은 시험자 파일(Investigator's files)을 점검해야 하고 다음 사항을 확인해야 한다 :

- a. 피험자들에게 동의서의 사본이 전달되었는지 확인  
 동의서와 관련하여 아직 문서화 되지 않은 위반사항이 있을 경우 임상시험 종료 방문 보고서에 기록해야 함
- b. 임상시험과 관련된 문서들이 완전한지 확인하고 기본적으로 다음 문서들이 보관되어 있는지 확인
  - 서명된 임상시험계획서의 원본 및 수정본
  - 시험자자료집
  - 동의서 양식 및 서명된 동의서 원본
  - 계약서 및 제정관련 문서
  - 임상시험심사위원회(이하 IRB) 관련 문서(서신, 위원 구성포함)
  - IRB 승인 변경과 관련한 문서
  - 식품의약품안전청장의 계획서 승인 통보서, 임상시험승인변경과 관련된 문서
  - 시험자 및 관련자들의 서명록, 이력서(새로 참여한 시험자 포함)
  - 실험실 관련 문서(정상범위 포함) 및 변경 문서
  - 임상시험에 사용되는 의약품의 인수/반납 기록
  - 임상시험에 사용되는 의약품의 수불기록
  - 완결된 증례기록서
  - 중대한 이상반응 보고 내용
  - 피험자 선별/등재 기록
  - 피험자 식별코드 명단 등

c. 모니터 요원은 다음 사항에 대해서도 확인해야 한다.

- 식품의약품안전청의 기록 보관에 대한 필수 규정에 따라 임상시험 관련 기록들을 보관하도록 시험자 및 관련자들에게 환기시킴.
- 시험자와 임상시험 기관은 이러한 문서를 우연한 또는 영구적 파괴가 되지 않도록 노력해야 한다.
- 이러한 기록들이 점검이나 실태 조사 등에서 검토될 수 있다는 사실을 인지시켜야 한다.
- 임상시험 관련 기록들의 보관 책임자가 특정한 사유에 의해 그 책임을 이행하지 못해 다른 시험자에게 그 책임이 전가될 경우 해당 기록이 있어야 한다.

#### 4. 임상시험에 사용되는 의약품에 대한 기록

임상시험에 사용되는 의약품의 배포, 반납에 대한 기록을 정확하게 하기 위해 모니터 요원은 다음 사항을 해야 한다.

- a. 임상시험에 사용되는 의약품의 배분과 회수와 관련한 모든 기록이 정확한지 확인한다. 특히 다음 항목에 대해 주의 깊게 확인한다.
  - 피험자 번호
  - 로트 번호
  - 배분 및 회수 양과 일자
  - 라벨 번호 등
- b. 임상시험에 사용되는 의약품의 최종 재고와 배분 대장을 완성하고 시험자의 서명을 받는다.
- c. 임상시험 종료 후 모든 의약품을 반납받고 서류화 한다.
- d. 임상시험에 사용되는 의약품의 기관 내 폐기가 허용된 경우, 책임 있는 담당자와 폐기 절차 및 관련 기록에 대해 확인한다.

#### 5. 임상시험 현황 최종 보고서

모니터 요원은 시험자가 임상시험 완료 보고서를 작성 완료하였는지 확인하고 그 사본은 IRB와 의뢰자에 전송한다. 또한 IRB에 제출한 임상시험 완료 보고서 사본은 시험자 연구 파일 및 의뢰자 문서 파일에 저장한다.

#### 6. 시험자 및 관련자와의 최종 모임

시험자 및 관련자와의 최종 모임에서 다음 사항을 확인 해야 한다.

- a. 임상시험의 종료에 대한 종합 정리
- b. 미결된 문제나 이슈에 대한 종합 정리
- c. 시험자 및 관련자들에게 임상시험 관련 기록의 보관 의무에 대해 환기
- d. 계약서상의 연구비 지급 조건 재확인
- e. 식품의약품안전청의 실태 조사가 예정될 경우 가능한 한 빨리 의뢰자에게 공유 줄 것을 확인

#### D. 종료 방문 이후 절차(Follow-Up to the Site Closure Visit)

임상시험 종료 방문 이후 모니터 요원은 다음 사항을 통해 종료 방문에 대해 문서화 한다.

1. 임상시험 종료 방문 보고서를 작성하고 사내에서 검토한다.
2. 시험자에게 발송할 관련문서(follow-up letter) 작성
3. 방문 동안에 한 일과 추가적으로 주의가 필요한 부분에 대해 언급
4. 방문 보고서와 관련문서(follow-up letters)의 사본 보관

모니터요원은 데이터 관리(Data Management) 부서가 증례기록서와 관련 기록을 받았는지를 확인한다. 또한 시험자에게 연구비가 최종적으로 지급되었는지 확인한다.

#### IV. 참고문헌

ICH Guidelines for Good Clinical Practice (E6)  
 식품의약품안전청(2000) 의약품임상시험관리기준