

**Guidance for Industry**  
**백신 및 관련 제품 CMC 정보와 시설 정보의 형식과**  
**내용**  
**(Content and Format of Chemistry,**  
**Manufacturing and Controls Information and**  
**Establishment Description Information for a**  
**Vaccine or Related Products)**

Additional copies are available from:

Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40)

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448

(Tel) 800-835-4709

or 301-827-1800

(Internet) <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services**  
**Food and Drug Administration**  
**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

January 1999

[목차]

공통 정보(GENERAL INFORMATION)

I. 배경(BACKGROUND)

II. 용어정의(DEFINITIONS)

PART 1 – CMC(CHEMISTRY, MANUFACTURING AND CONTROLS) SECTION

I. 약효 성분(DRUG SUBSTANCE)

A. 설명 및 특성 분석(Description and Characterization)

1. 설명(Description)
2. 특성 분석(Characterization)
  - a. 이화학적 특성 분석(Physicochemical Characterization)
  - b. 생물학적 활성(Biological Activity)

B. 제조업체(Manufacturer)

1. 기본 정보(Identification)
2. 도면(Floor Diagram(s))
3. 기타 제품 제조(Manufacture of Other Products)
4. 오염 주의 사항(Contamination Precautions)

C. 제조 방법(Method of Manufacture)

1. 원료(Raw Materials)
2. 흐름도(Flow Charts)
3. 세부 설명(Detailed Description)
  - a. 동물 기원(계태아 포함)(Animal Sources (including fertilized avian eggs))
  - b. 바이러스 기원(Virus Sources)
  - c. 세포 기원(Cellular Sources)
    - i. 미생물 세포(Microbial Cells)
    - ii. 동물 세포(Animal Cells)
    - iii. 유전적 구성물 및 재조합 세포주(Genetic

- Constructs and Recombinant Cell Lines)
  - iv. 세포 बैं크 시스템 (Cell Bank System)
  - v. 세포 성장 및 수득 (Cell Growth and Harvesting)
- d. 정제 및 다운스트림 공정 (Purification and Downstream Processing)
  - i. 불활화(적절한 경우) (Inactivation (if appropriate))
  - ii. 정제(적절한 경우) (Purification (if appropriate))
  - iii. 안정화 공정 (Stability Processing)
  - iv. 무독화 (Detoxification)
- e. 합성 약효 성분 (Synthetic Drug Substance)
  - i. 합성 펩타이드 (Synthetic Peptides)
  - ii. 접합체 및 변형 약효 성분 (Conjugates and Modified Drug Substance)
- 4. 배치 기록서 (Batch Records)
- D. 공정 관리 (Process Controls)
  - 1. IPC (In-process Controls)
  - 2. 공정 밸리데이션 (Process Validation)
    - a. 증식 (Propagation)
    - b. 수득 (Harvest)
    - c. 불활화 (Inactivation)
    - d. 정제 (Purification)
    - e. 미생물학 (Microbiology)
  - 3. 바이오버든 관리 (Control of Bioburden)
- E. 제조 일관성 (Manufacturing Consistency)
  - 1. 참조 표준품 (Reference Standards)
  - 2. 출하 승인 시험 (Release Testing)
- F. 약효 성분 규격 (Drug Substance Specifications)
  - 1. 규격 (Specifications)
  - 2. 불순물 프로파일 (Impurities Profile)
- G. 재가공 (Reprocessing)
- H. 용기 마감 시스템 (Container and Closure System)
- I. 약효 성분 안정성 (Drug Substance Stability)

## **II. 의약품(DRUG PRODUCT)**

### **A. 조성 및 특성 분석(Composition and Characterization)**

#### **1. 조성(Composition)**

- a. 약효 성분(Drug Substance(s))
- b. 첨가물(Excipient)
- c. 면역보조제(Adjuvant)
- d. 보존제(Preservative)

#### **2. 의약품 성분 규격 및 분석 방법(Specifications and Analytical Methods for Drug Product Ingredients)**

- a. 설명(Description)
- b. 확인(Identity)
- c. 순도와 불순물(Purity and Impurities)
- d. 역가(Potency)

### **B. 제조업체 및 시설(Manufacturer and Facilities)**

### **C. 제조 방법(Manufacturing Methods)**

### **D. 의약품 규격(Drug Product Specifications)**

- 1. 검체 채취 절차(Sampling Procedures)
- 2. 규격 및 방법(Specifications and Methods)
- 3. 밸리데이션 결과(Validation Results)

### **E. 용기 마개 시스템(Container and Closure System)**

### **F. 미생물학(Microbiology)**

### **G. 동결건조(Lyophilization)**

### **H. 의약품 안정성(Drug Product Stability)**

- 1. 안정성 프로토콜(Stability Protocol)
- 2. 안정성 데이터(Stability Data)
- 3. 안정성 프로그램(Stability Program)

## **III. 연구용 제조(INVESTIGATIONAL FORMULATION)**

## **IV. 환경 평가(ENVIRONMENTAL ASSESSMENT)**

## **V. 시험 방법 밸리데이션(METHOD VALIDATION)**

## PART 2 – 시설 설명 섹션 (ESTABLISHMENT DESCRIPTION SECTION)

### I. 서론 (INTRODUCTION)

### II. 일반 사항 (GENERAL INFORMATION)

### III. 특정 시스템 (SPECIFIC SYSTEMS)

#### A. 용수 시스템 (Water Systems)

1. 일반 사항 (General Description)
2. 밸리데이션 요약 (Validation Summary)
3. 정규 모니터 프로그램 (Routine Monitoring Program)

#### B. HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning Systems)

1. 일반 사항 (General Description)
2. 밸리데이션 요약 (Validation Summary)
3. 정규 모니터 프로그램 (Routine Monitoring Program)

#### C. 컴퓨터 시스템 (Computer Systems)

### IV. 오염/교차오염 이슈 (CONTAMINATION/CROSS CONTAMINATION ISSUES)

#### A. 세척 절차 및 밸리데이션 (Cleaning procedures and validation)

1. 전용 설비 (Dedicated Equipment)
2. 공용 설비 (Shared Equipment)

#### B. 봉쇄 특징 (Containment features)

## APPENDIX A

## Guidance for Industry<sup>1</sup>

### Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Control Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product

#### 공통 정보(GENERAL INFORMATION)

#### I. 배경(BACKGROUND)

In the Federal Register of July 8, 1997, the Food and Drug Administration announced the availability of Revised Form FDA 356h, "Application to Market a New Drug, Biologic, or an Antibiotic for Human Use." This document provides guidance on the content and format of the Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) and Establishment Description sections of a License Application for a vaccine or related product. Reagents for in vitro diagnostic use are outside the scope of this document.

1997년 7월 8일자 연방관보를 통해 FDA는 "사람용 신약, 생물학적제제, 또는 항생제 판매 허가 신청" 개정 서식 FDA 356h의 시행을 발표했다. 이 문서는 "백신 또는 관련 제품 제조 및 품질 관리(CMC)와 시설 항목의 형식과 내용"에 대한 가이드라인을 제공한다. 제외 진단 용도 시약은 이 문서의 적용 범위에 포함되지 않는다.

#### II. 용어정의(DEFINITIONS)

<sup>1</sup> This guidance document represents FDA's current thinking on the content and format of the Chemistry, Manufacturing and Controls information and Establishment Description information for a vaccine or related product. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statute, regulations, or both.

이 가이드 문서는 백신 또는 관련 제품의 CMC 정보 및 시설 정보의 형식과 내용에 관한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다.

백신 또는 백신 관련 제품(Vaccine or Vaccine Related Product)

A vaccine is an immunogen, the administration of which is intended to stimulate the immune system to result in the prevention, amelioration or therapy of any disease or infection. A vaccine may be a live attenuated preparation of bacteria, viruses or parasites, inactivated (killed) whole organisms, living irradiated cells, crude fractions or purified immunogens, including those derived from recombinant DNA in a host cell, conjugates formed by covalent linkage of components, synthetic antigens, polynucleotides (such as the plasmid DNA vaccines), living vectored cells expressing specific heterologous immunogens, or cells pulsed with immunogen. It may also be a combination of vaccines listed above. Prophylactic vaccines are not currently recognized as specified biotechnology products in Title 21 Code of Federal Regulations 601.2.

백신이라 함은 질병 또는 감염의 예방, 경감, 또는 치료를 위한 면역계의 자극을 목적으로 투여되는 면역원을 의미한다. 백신은 세균, 바이러스 또는 기생충의 생 약독화 조제물 또는, 불활화 (사멸) 전체 개체, 살아 있는 방사선 조사 세포, 미가공 분획물, 정제 면역원 등이 될 수 있으며, 숙주 세포 내의 재조합 DNA에서 유래한 것, 성분의 공유 결합에 의해 형성된 접합체, 합성 항원, (플라스미드 DNA 백신과 같은) 폴리뉴클레오티드, 특히 이중 면역원을 발현하는 살아있는 벡터 세포, 또는 면역원으로 펄스된 세포 등을 포함한다. 또한 상기에 열거된 백신의 조합이 될 수도 있다. 예방 백신은 현재 21 CFR 601.2에 의해 지정 생명 공학 제품으로 인정되고 있지 않다.

Vaccine related products include in vivo diagnostic antigens, other microbial derived proteins such as asparaginase or toxins such as botulinum toxin. A diagnostic antigen is a crude or purified fraction isolated from microbial culture and intended for in vivo detection of an existing specific immune response, usually by intradermal or percutaneous skin testing, e.g., histoplasmin or coccidioidin.

백신 관련 제품에는 체내 진단 항원, 아스파라기나제 같은 기타 미생물 유래 단백질 또는 보툴리눔 독소 같은 독소가 포함된다. 진단용 항원은 미생물 배양을 통해 분리된 미가공 또는 정제 분획이며, 일반적으로 피내 또는 경피 피부 시험에 의해 기존 특이 면역 반응의 체내 확인을 목적으로 하는 것으로, 히스토플라스민이나 콕시디오이딘 등이 그 예가 된다.

약효 성분(Drug Substance)

The drug substance is the unformulated active (immunogenic) substance which may be subsequently formulated with excipients to produce the drug product. The drug substance may be whole bacterial cells, viruses, or parasites (live or killed); crude or purified antigens isolated from killed or living cells; crude or purified antigens secreted from living cells; recombinant or synthetic carbohydrate, protein or peptide antigens; polynucleotides (as in plasmid DNA vaccines); or conjugates. For combination vaccines, each active substance, which will be pooled, combined with other antigens and formulated, should be described.

약효 성분이라 함은 첨가물과 함께 조제되어 의약품으로 만들어지는 미조제 활성 (면역원성) 성분을 의미한다. 약효 성분은 전체 세균 세포, 바이러스, 기생충(살아있거나 사멸된), 또는 사멸된 또는 살아있는 세포에서 분리된 미가공 또는 정제 항원, 살아 있는 세포에서 분리된 미가공 또는 정제 항원, 재조합 또는 합성 탄수화물, 단백질 또는 펩타이드 항원, 폴리뉴클레오티드(예, 플라스미드 DNA 백신), 접합체 등이 될 수 있다. 혼합 백신의 경우에는, 혼합되어 다른 항원과 결합된 다음에 조제되는, 각 활성 성분을 설명해야 한다.

#### 의약품(Drug Product)

The drug product is the finished dosage form of the product. The drug product contains the drug substance(s) formulated with other ingredients in the finished dosage form ready for marketing. Other ingredients, active or inactive, may include adjuvants, preservatives, stabilizers, and/or excipients. For vaccine formulation, the drug substance(s) may be diluted, adsorbed, mixed with adjuvants or additives, and/or lyophilized to become the drug product.

의약품이라 함은 제품의 최종 제형을 의미한다. 의약품은 판매 준비가 완료된 최종 제형 상태로 기타 성분과 약효 성분이 조제된 상태로 되어 있다. 기타 활성 또는 비활성 성분으로는 면역보조제, 보존제, 안정제 및/또는 첨가물이 있다. 백신 조제 시에 약효 성분을 면역보조제 또는 부가제와 희석, 흡착, 혼합하며, 그리고/또는 동결 건조를 거쳐 의약품이 된다.

## **PART 1 – CMC(CHEMISTRY, MANUFACTURING AND CONTROLS) SECTION**

### **I. 약효 성분(DRUG SUBSTANCE)**

Production of a drug substance, whether by fermentation, cultivation, isolation, or



synthesis, usually starts with raw materials. Subsequent steps of the procedure involve preparation, characterization and purification of intermediates eventually resulting in the drug substance. The quality and purity of the drug substance cannot be assured solely by downstream testing, but depends on proper control of the manufacturing and synthetic process as well. Proper control and attainment of minimal levels of impurities depends on:

발효, 배양, 분리, 합성 등 어떤 방법으로 생산되든, 약효 성분의 생산은 일반적으로 원료에서 시작된다. 이후의 생산 단계는 준비, 특성 분석, 중간 제품 정제로 이어져 결국에는 약효 성분이 제조된다. 약효 성분의 품질과 순도는 다운스트림 시험만으로 보증되지 않으며, 제조와 합성 과정의 적절한 관리가 필요하다. 불순물 수준을 최소화하기 위한 적절한 관리와 이의 성취를 위해서는 다음 사항이 필요하다.

- appropriate quality and purity of the starting materials, including the seed organisms, and reagents;  
시드 개체 및 시약을 포함하여 출발 물품의 적절한 품질과 순도
- establishment and use of in-process controls for intermediates; 중간제품의 IPC 확립과 활용
- consistent adherence to validated process procedures;  
and 밸리데이션된 공정 절차의 일관된 준수
- adequacy of the final (release) control testing of the drug substance.  
약효 성분에 대한 최종 (승인) 품질 관리 시험의 적절성

#### A. 설명 및 특성 분석(Description and Characterization)

This section should be completed for each drug substance identified as being present in the final drug product. For combination vaccines, referencing the approved license application may be acceptable.

최종 의약품에 존재하는 것으로 파악된 각 약효 성분에 대하여 이 섹션을 작성한다. 혼합 백신인 경우에는 승인 받은 허가 신청 서류 참조 정보를 제시해도 된다.

##### 1. 설명(Description)

This section should contain a clear description of the drug substance. The biological name (including strain and/or clone designation) or chemical name, including any

established USAN name, should be provided. The description should also include the source of the cells, including microbes, from which the drug substances were derived, the active components of the cell fractions or purified antigens, and the physical and chemical properties of the synthetic drug substance. Any chemical modification or conjugation of the drug substance should be described in detail. Also, a list of any inactive substances, which may be present in the drug substance, should be provided.

이 섹션에는 해당 약효 성분에 대한 명확한 설명을 포함시켜야 한다. 생물학적 명칭(균주 및/또는 클론 명칭 포함) 또는 확립된 USAN 명을 포함한 화학명을 제공해야 한다. 또한 해당 약효 성분의 기원이 되는 미생물을 포함한 세포의 출처, 세포 분획물 또는 정제 항원의 활성 성분, 합성 약효 성분의 물리/화학적 특징을 포함해야 한다. 해당 약효 성분의 화학적 변형이나 접합도 상세하게 기술해야 한다. 또한 약효 성분에 존재할 수 있는 일체의 비활성 성분 목록도 제공해야 한다.

## 2. 특성 분석(Characterization)

This section should contain a description of all analytical testing performed to characterize the drug substance with respect to identity, purity, potency, and stability. (See references 2, 3, 7, 11-17, 19, 21). Test results should include actual data such as tabular data, legible copies of chromatograms or spectra, photographs of gels or immunoblots, actual histograms of cytometric analysis, or other appropriate formats. Data should be well organized and fully indexed to enable easy access. Results for quantitative assays should be presented as actual data, not generally as "Pass" or "Fail." Some tests listed below may not be necessary or applicable for all substances.

이 섹션에는 약효 성분의 확인, 순도, 역가, 안정성 등 특성 분석을 위한 모든 분석 시험에 대한 설명을 포함시킨다. (참고문헌2, 3, 7, 11-17, 19, 21 참조) 도표 처리된 데이터, 크로마토그램이나 스펙트럼 사본, 겔 또는 면역탁본 사진, 세포 분석의 실제 히스토그램, 또는 기타 적절한 형식의 실제 데이터를 시험 결과로 포함시킨다. 데이터를 잘 정리하고, 완벽하게 표시하여 쉽게 접근할 수 있도록 한다. 정량 분석 결과는 "적합" 또는 "부적합" 식으로 표기하지 말고, 실제 데이터로 나타내야 한다. 아래의 시험 항목이 모든 성분에 필요하거나 적용되지 않을 수도 있다.

### a. 이화학적 특성 분석(Physicochemical Characterization)

In general, characterization may include, but is not limited to the following:

일반적으로 특성 분석에 다음 항목이 포함될 수 있으나 이에 국한되지 않는다.

- UV/visible or mass spectrometry;  
UV/Vis 또는 질량 분광 분석
- amino acid analysis;  
아미노산 분석
- amino acid or nucleic acid sequencing; 아미노산 또는 핵산 서열 분석
- carbohydrate analysis and, if appropriate, sequencing; 탄수화물 분석과  
적절한 경우에는 서열 분석
- peptide mapping;  
펩타이드 매핑
- determination of disulfide linkage;  
이황화결합 파악
- Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-  
PAGE) (reduced and non-reduced);  
SDS-PAGE(환원 및 비환원 조건)
- isoelectric focusing (1D or 2D);  
IEF(1D 또는 2D)
- various chromatographic methods such as HPLC, GC, LC, or thin layer  
chromatography;  
각종 크로마토그래피 방법(예, HPLC, GC, LC, TLC)
- nuclear magnetic resonance spectroscopy; and/or  
NMR
- assays to detect related proteins including deamidated, oxidized,  
processed, and aggregated forms and other variants, such as amino  
acid substitutions and adducts/derivatives, and other process  
contaminants such as sulfhydryl reagents, urea, residual host proteins,  
residual DNA, and endotoxin.  
탈아미드화, 산화, 가공, 응집 형태 및 기타 변종(예, 아미노산 치환 및  
부가체/유도체)을 포함한 관련 단백질과 기타 공정 오염물(예,  
SH(sulfhydryl) 시약, 요소, 잔류 숙주 단백질, 잔류 DNA, 엔도톡신)

Additional physicochemical characterization may be required for modified drug substances such as conjugates, multiple antigen peptides (MAP), or those undergoing further chemical or enzymatic modifications. The information provided should include the degree of derivatization or conjugation, the amount of unmodified substance, removal of free materials (e.g., toxins, linkers, etc.), and the stability of the modified substance.

접합체, 다중 항원 펩타이드(MAP), 또는 추가적인 화학적/효소적 변형을 거치는 것 등 변형된 약효 성분에 대해서는 추가적인 이화학적 특성 분석이 필요할 수 있다. 이때 유도 또는 접합의 정도, 미변형 성분의 양, 유리 물품의 제거(예, 독소, 링커 등), 변형 성분의 안정성에 대한 정보를 포함시킨다.

b. 생물학적 활성(Biological Activity)

Further characterization of vaccines may include, but is not limited to the following: 백신의 추가 특성 분석에는 다음 사항이 포함될 수 있으나, 이에 국한되지 않는다.

- specific identity testing such as Western blot analysis or ELISA; 특이적 확인 시험(예, WB(Western blot) 분석 또는 ELISA)
- cytometric analysis; 세포 분석
- neurovirulence testing, if appropriate; 신경 독성 시험(적절한 경우)
- serotyping; 혈청형 분석
- electrophoretic typing; 전기영동 패턴
- inactivation studies; 불활화 실험
- neutralization assays; and 중화 분석
- titrations. 적정

A description and results of all relevant in vivo and in vitro biological testing (bioassays) performed on the manufacturer's reference standard lot or other

relevant lots to demonstrate the potency and activity(ies) of the drug substance should be provided. This section should include a complete description of the protocol used for each bioassay, the control standards used, the validation of the inherent variability of the test, and the established acceptance limits for each assay. The characteristics of specific antibodies used in the immunochemical or serological assays should also be included.

약효 성분의 활성과 역가를 증명하기 위하여, 제조업체의 참조 표준품 로트나 기타 관련 로트에 대해 실시한 모든 관련 체내 및 체외 생물학적 시험(생물검정)에 대한 설명과 결과를 제공해야 한다. 생물검정, 사용된 대조 표준품, 그 시험 자체의 편차에 대한 밸리데이션, 허용 기준에 대한 완벽한 설명을 포함해야 한다. 면역 화학 또는 혈청학적 분석에 사용된 특이 항체의 특성 분석 정보도 포함해야 한다.

**B. 제조업체(Manufacturer)**

**1. 기본 정보(Identification)**

The application should include the name(s), address(es), FDA registration number, and other pertinent organizational information for each manufacturer responsible for any portion of the manufacture or testing operations for the drug substance. This may include independent contractors or other company subsidiaries serving as contractors, or other locations/sites owned and operated by the applicant. Also included in this section should be a discussion of the operations performed by each party and the responsibilities delegated to each party by the applicant.

신청 서류에는 약효 성분 제조 또는 시험 작업의 한 부분을 맡고 있는 각 제조업체의 명칭, 주소, FDA 등록 번호, 기타 관련 정보를 포함해야 한다. 여기에는 신청업체가 소유하면서 운영하고 있는 소재지/사업장 또는 독립 계약업체, 기타 계약업체로 기능하는 자회사 등이 포함될 수 있다. 또한 각 당사자의 업무와 신청업체가 각 당사자에게 부여한 책임 사항도 기술해야 한다.

**2. 도면(Floor Diagram(s))**

For each manufacturing location, a simple floor diagram of the general layout of the facilities, which traces the drug substance through the manufacturing process should be included. This diagram need not be a detailed engineering schematic or

blueprint, but rather a simple drawing that clearly depicts the relationship of each manufacturing area, suite, or room to the others. The uses made of adjacent areas that are not the subject of the application should also be included. The diagrams should be sufficiently clear to enable visualization of the production flow and to identify adjacent operations that may create particular concerns, e.g., the proximity of live viral cultures to inactivated intermediates or final products, segregation of animal facilities, etc. Room numbers or other unique identifiers should be clearly indicated. Reference can be made to the manufacturing flow chart in section I.C.2.

제조업체 소재지 별로 시설의 전반적인 레이아웃을 보여 주는 간단한 도면이 포함시키며, 제조 공정을 따라 약효 성분을 추적할 수 있어야 한다. 이 도면은 상세한 엔지니어링 도면이나 청사진일 필요가 없으며, 각 제조 지역, 작업장 또는 작업실의 관계를 명확하게 보여줄 수 있는 간단한 도면이면 된다. 신청 대상이 되지 않는 인접 지역의 용도도 포함시켜야 한다. 이러한 도면은 제조 흐름을 시각적으로 보여줄 수 있고, 특히 관심을 불러 일으킬만한 인접 작업, 즉 불활화 중간 제품이나 최종 제품과 생 바이러스 배양물과의 인접성, 동물 시설의 분리 등을 확인할 수 있는 정도로 상세해야 한다. 작업실 번호나 기타 고유 식별 정보를 명확하게 나타내야 한다. 섹션 I.C.2의 제조 흐름도를 참조하도록 할 수 있다.

### 3. 기타 제품 제조(Manufacture of Other Products)

A comprehensive list of all additional products that are manufactured or manipulated in the same areas used to produce the drug substance that is the subject of this application should be provided. This section should include a brief description of the type and developmental status of the additional drug substances/products and indicate the areas into which these other products will be introduced, whether on an ongoing or campaign basis, and what manufacturing steps will be performed in the multiple-use area(s). Also, the applicant should indicate whether the production of other products will utilize the same product contact equipment and, if so, how that equipment will be cleaned and validated between operations for the manufacturing of different products. Data should be provided for the validation and cleaning in the appropriate section.

신청 서류의 대상이 되는 해당 약효 성분 생산 지역에서 제조 또는 조작되는 모든 기타 제품에 대한 완벽한 현황을 제공해야 한다. 상기 추가 약효 성분/제품의 종류와 개발 상태에 대한 간단한 설명을 포함시키며, 이들 기타 제품이 도입되는 지역, 계속 생산인지

캠페인 생산인지 여부, 다용도 작업 지역에서 어떤 제조 단계가 수행되는지 등을 기재해야 한다. 또한 신청업체는 기타 제품의 생산 과정에서 동일 제품 접촉 설비가 사용되는지 여부, 만약 그렇다면, 서로 다른 제품의 제조 작업 사이에 그 설비를 어떻게 세척하고 밸리데이션 하는지 등을 기술해야 한다. 적절한 섹션에서 밸리데이션과 세척에 대한 데이터를 제공한다.

#### 4. 오염 주의 사항(Contamination Precautions)

For all areas in which operations for the preparation of cell banks and product manufacturing are performed, including areas for the handling of animals used in production, the following information concerning precautions taken to prevent contamination or cross-contamination, should be provided:

생산용 동물의 취급 지역을 포함하여, 세포 은행의 제조와 제품 제조 작업이 이루어지는 모든 지역에 대하여, 오염이나 교차 오염을 방지하기 위한 조치와 관련하여, 다음 정보 사항이 제공되어야 한다.

- air quality classification of a room or area in which an operation is performed, as validated and measured during operations;  
작업이 수행되는 작업실 또는 작업 지역에 대하여, 작업 중에 밸리데이션을 실시하고 측정한 공기 청정도 구분.
- a brief, narrative description of the procedures and/or facility design features for the control of contamination, cross contamination, and containment (air pressure cascades, segregation of operations and product, etc.) - this is of particular importance for multiuse areas or for work with live organisms;  
오염, 교차 오염, 봉쇄 관리를 위한 절차 및/또는 시설 디자인 특징(차압, 작업과 제품의 분리 등)에 대한 간단한 서술적 설명 - 이 사항은 다용도 작업 지역이나 생 개체 취급 지역의 경우에 특히 중요하다.
- general equipment design description, e.g., does design represent an open or closed system or provide for a sterile or non-sterile operation; and  
일반적인 설비 디자인 설명(예, 노출형 또는 폐쇄형 시스템, 또는 무균 작업 또는 비무균 작업 대비)

- a description of the in-process controls performed to prevent or to identify contamination or cross contamination. The manipulation of more than one cell line in a single area, or the use of any piece of equipment for more than one cell line, should be indicated and measures to ensure prevention of cross contamination should be discussed.

오염 또는 교차 오염의 예방 또는 이의 확인을 위한 IPC에 대한 설명. 한 곳에서 하나 이상의 세포주를 조작하거나, 어떤 설비를 하나 이상의 세포주 취급에 사용하는 경우에는, 그 사실을 명시하고 교차 오염 예방 대책을 기술해야 한다.

#### C. 제조 방법(Method of Manufacture)

This section should be completed for each drug substance described in I.A. A detailed description of the manufacturing and controls should be provided to demonstrate proper quality control and prevention of possible contamination with adventitious agents. The inclusion of a list of all relevant SOPs is recommended; however, actual copies of the SOPs are not required.

I.A.에 기술한 약효 성분별로 이 섹션을 작성한다. 제조 및 품질 관리에 대한 상세한 정보를 제공하여, 외래성 인자에 의한 오염 가능성을 예방하고 적절한 품질 관리가 가능함을 증명해야 한다. 모든 관련 SOP 목록을 포함하는 것이 바람직하다. 하지만 SOP 사본을 첨부할 필요는 없다.

##### 1. 원료(Raw Materials)

A list of all materials (culture media, buffers, resins for peptide synthesis, chemicals, columns, etc.) used in the manufacture of the drug substance, and their tests and specifications, or reference to official compendia, should be provided. For purchased materials, representative certificates of analysis from the supplier(s) and/or manufacturer's acceptance criteria should be provided. Redundant testing at the purchasing manufacturer may not be necessary if the testing methods at the vendor are approved by the purchasing manufacturer. Custom reagents, such as monoclonal antibodies, enzymes, other proteins, uncommon amino acids and



derivatives, or glycolipids, used in purification or production of the drug substance, should be described in detail, including identification of the vendor/supplier, specificity, and origin, including the manufacturing scheme, if applicable (references 3, 11, 14, 16). Results of adventitious agent testing of raw materials used in propagation, e.g., serum, trypsin, should be provided. Process gases (compressed air, carbon dioxide, nitrogen) and water are considered raw materials. This list should be referenced in parts of the Application which provide detailed descriptions of the use of each component (see I.C.4, Batch Records).

약효 성분 제조용 모든 물품(배양 배지, 완충액, 펩타이드 합성용 레진, 화학물질, 칼럼 등) 리스트와, 그 시험 항목 및 규격, 또는 공식 공정서 참조 정보를 제공해야 한다. 구입 물품인 경우에는 납품업체가 제공한 대표 성적서(COA) 및/또는 제조업체의 허용 기준을 제공해야 한다. 공급업체의 시험 방법을 구매 제조업체가 승인했다면, 구매 제조업체가 중복 시험하지 않을 수도 있다. 단클론 항체, 효소, 기타 단백질, 특별한 아미노산 및 유도체, 또는 당지질 등 약효 성분의 정제 또는 생산에 사용되는 특수 시약인 경우에는, 해당되는 경우에는 제조 개략도를 포함하여 납품업체/공급자 명칭, 특이도, 기원 등을 상세하게 기술해야 한다(참고문헌3, 11, 14, 16 참조). 혈청, 트립신 등과 같이 증식에 사용되는 원료의 외래성 인자 시험 결과도 제공해야 한다. 공정 가스(압축 공기, 이산화 탄소, 질소) 및 용수도 원료로 간주된다. 각 원료의 사용에 대한 세부 설명을 제공하는 신청 서류 중의 해당 부분에서 이 리스트를 인용해야 한다(I.C.4, 배치 기록서 참조).

## 2. 흐름도(Flow Charts)

In this section, a complete visual representation of the manufacturing process flow should be provided for each drug substance. For multiple drug substances prepared from a single strain, a common flow chart is acceptable, through the propagation and harvest cycle, with indications of where the processing diverges. This flow chart should show the steps in production, equipment and materials used, room or area where the operation is performed (may reference diagrams in other sections of the application), and a complete list of the in-process controls and tests performed on the product at each step. In-process holding steps should be included, with time and temperature limits indicated. For chemical synthesis, a flow chart should include all the steps in a general synthesis cycle with other specific steps, such as fragment condensation or peptide cleavage, indicated. This diagram should also include information (or be accompanied by a descriptive narrative) on the methods

used to transfer the product between steps, (e.g., open transfers under laminar flow units). Such transfers should be described for movement of product between equipment, areas, rooms, buildings and sites. Manufacturing steps which are computer controlled should be identified. Reference may be made to other sections of the application for more detailed process information. If equipment is dedicated to specific areas or products, it should be identified.

이 섹션에서는 약효 성분별로 제조 공정 흐름을 완벽하게 시각적으로 나타내야 한다. 단일 균주로 제조된 다수의 약효 성분인 경우, 증식과 수득 사이클에 이르기까지 공통 흐름도로 나타내고, 공정이 나누어지는 부분을 표기하는 식으로 해도 된다. 이러한 흐름도는 생산 단계, 사용 설비 및 물품, 작업 수행 지역 또는 작업실(신청 서류의 기타 섹션에 있는 도면을 참조하도록 할 수 있다), 그리고 단계별로 제품에 대해 실시하는 모든 시험과 IPC 리스트를 포함해야 한다. 공정중 보관 단계도 그 시간과 온도 기준과 함께 표기해야 한다. 화학 합성인 경우에는 흐름도에 단편 농축과 펩타이드 절단과 같이 기타 특이 단계와 함께 전반적인 합성 사이클의 모든 단계를 나타내야 한다. 이러한 개략도에는 각 단계 사이의 제품 이동(예, 층류 장치 하에서 노출된 상태의 이동) 방법에 대한 정보를 포함(또는 서술적 설명 수반)해야 한다. 설비, 지역, 작업실, 건물, 사업장 사이의 제품 이동에 대한 사항을 기술해야 한다. 컴퓨터에 의해 제어되는 제조 단계도 표시해야 한다. 보다 상세한 공정 설명은 신청 서류의 기타 섹션을 참조하도록 할 수 있다. 설비가 특정 지역 또는 제품 전용인 경우, 그 사항을 나타내야 한다.

### 3. 세부 설명(Detailed Description)

#### a. 동물 기원(계태아 포함)(Animal Sources (including fertilized avian eggs))

Detailed information on any animals used for the propagation of microorganisms, or production of recombinant proteins (reference 12), for use as vaccines should include, but is not limited to:

백신 제조를 위한 미생물 증식 또는 재조합 단백질 생산(참고 문헌 12)에 사용되는 동물에 대한 상세한 정보를 제공해야 하며, 이때 다음 사항을 포함하되 이에 국한하지 않는다.

- the species and age of the animals;  
동물종 및 연령
- the health status of the animals, e.g., specific pathogen free; 동물 건강

상태(예, 특이 병원체 무감염)

- the results of adventitious agent screening; 외래성 인자 검사 결과
- the animal husbandry practices, e.g., quarantine procedures, used to ensure the suitability of the animals;  
동물의 적합성 보증을 위한 동물 관리 방법(예, 격리 사육 절차)
- the veterinary and laboratory monitoring used to ensure the suitability of the animals;  
동물 적합성 보증을 위한 수의학적/실험실적 모니터
- a description of the inoculation of the animals; and 동물 접종 사항
- a description of the tissues harvested and the method of harvest. 수득 조직 및 수득 방법에 대한 설명

b. 바이러스 기원(Virus Sources)

This section should include a detailed description of the virus seed used for vaccine production. The information submitted should include, but is not limited to:

이 섹션에는 백신 생산용 바이러스 시드에 대한 상세한 설명을 포함시켜야 한다. 제출 정보는 다음 사항을 포함하되, 이에 국한해서는 안 된다.

- the original source of the virus  
바이러스의 기원
- the passage history of the virus strains 바이러스 주의 계대 내역
- details of the seed lot system  
시드 로트 시스템 세부 사항
- the culture techniques for virus seed maintenance 바이러스 시드 유지 관리를 위한 배양 기법

c. 세포 기원(Cellular Sources)

For the purposes of this document, cell substrate refers to microbial cells, or cells or cell lines of animal (insect, as well as human and other mammalian) origin (references 13, 21). Cell seed lot systems are frequently adopted for cells or cell lines, whether they are used as vaccine components (whole cells or subunits), or as the cell substrate for propagation of viruses, recombinant DNA products, or

polynucleotide vaccine constructs. Details of the cell seed lot system should be submitted as explained in iv. of this section. The history and general characteristics of the cell lines should be provided. All specific procedures used to generate the cell substrate should be well documented and submitted as outlined in the following sections. These may include, for example, cell fusion, selection, transfection, colony isolation, cloning, gene amplification, and adaptation to specific culture conditions or media. The growth pattern and morphological appearance of the cell lines, from the master cell bank to the end-of-production cells, should be submitted. A thorough discussion of the adventitious agent profile of any cell substrate should be provided.

이 문서에서 세포 기질이라 함은 미생물 세포 또는 동물(사람 및 기타 포유류, 곤충) 기원의 세포 또는 세포주를 의미한다(참고문헌 13, 21 참조). 세포 또는 세포주가 백신 성분(전체 세포 또는 구성 단위 별로)으로 사용되건, 또는 바이러스, 재조합 DNA 제품, 또는 폴리뉴클레오티드 백신 구성물 증식을 위한 세포 기질로 사용되건, 세포 또는 세포주별로 세포 시드 로트 시스템이 채택된다. 세포 시드 로트 시스템에 대한 세부 사항은 이 섹션 iv에 설명된 바에 따라 제출해야 한다. 세포주의 이력과 일반적인 특성 정보를 제공해야 한다. 세포 기질 제조에 이용된 모든 구체적인 방법을 아래에 기술된 바에 따라 잘 정리하여 제출해야 한다. 예를 들어 세포 융합, 선정, 형질 감염, 콜로니 분리, 클로닝, 유전자 증폭, 특히 배양 조건이나 배지에의 적응 등이 포함될 수 있다. 세포주의 성장 패턴과 형태학적 특성을 마스터 세포 은행에서 최종 생산용 세포에 이르기까지 기술하여야 한다. 일체의 세포 기질에 대한 외래성 인자 프로파일을 완벽하게 기술해야 한다.

i. 미생물 세포(Microbial Cells)

This section should contain a description of the species, strain and known genotypic and phenotypic characteristics of the microorganism from which the drug substance is derived. Microbial cells and their derivatives used as the vaccine drug substance include whole cell vaccines (live or killed), crude lysate or purified immunogens, recombinant DNA products, conjugates, and plasmid DNA vaccines.

이 섹션에는 약효 성분이 유래하는 미생물의 종, 균주 및 알려진 유전형 및 표현형 특성을 기술해야 한다. 백신 약효 성분으로 이용되는 미생물 세포와 그 유도체는 전세포 백신(생세포 또는 사멸 세포), 미가공 용해물 또는 정제 면역원, 재조합 DNA 제품, 접합체 및 플라스미드 DNA 백신 등을 포함한다.

The history and characteristics of each strain used to produce the product and a complete strain description should be provided, including:

제품 생산용 각 균주의 이력과 특성 및 균주에 대한 완벽한 설명이 다음 사항을 포함하여 제공되어야 한다.

- origin of isolate;  
분리 균주의 기원;
- species;  
종
- biochemistry (fermentation profile, etc.); 생화학(발효 프로파일 등)
- strain identifier and specific identifying characteristics (serotype, etc.); 균주 식별 특징 및 특이적인 확인 특성(혈청형 등)
- virulence (attenuation method, if performed); 독성(약독화 방법, 실시한 경우)
- genetic characterization, if known (markers, inserts, deletions, etc.); 유전적 특성 분석(파악된 경우)(마커, 삽입, 결실 등)
- plasmids; and  
플라스미드
- genetic stability.  
유전적 안정성

ii. 동물 세포(Animal Cells)

Cells of animal origin may harbor adventitious agents and consequently pose a potentially greater risk to humans if not properly controlled(reference 21). The measures taken to remove, inactivate, or prevent contamination of the product from any adventitious agent present in the cell substrate should be described.

동물 유래의 세포에는 외래성 인자가 포함되어 있을 수 있어, 적절하게 관리하지 않으면 사람에게 매우 큰 위험이 될 수도 있다(참고문헌 21 참조). 세포 기질에 존재하는 외래성 인자에 의한 제품 오염을 방지하거나, 이를 제거 또는 불활화시키기 위한 대책을 설명해야 한다.

일차 세포(Primary Cells)

This category generally includes the primary cells and those used within the first passage after establishment from the tissue of origin. Consequently, primary cells may not be amenable to the establishment of cell banks. A discussion of the rationale for the use of primary cells should be provided. The information submitted for each primary cell line used should include, but is not limited to:

이 카테고리에는 일반적으로 일차 세포와 기원 조직으로부터 확립된 이후 첫 계대에서 사용된 세포가 포함된다. 결국 일차 세포는 세포 은행 확립에 적당하지 않을 수 있다. 일차 세포의 사용에 대한 근거를 설명해야 한다. 각 일차 세포주에 대하여 제출하는 정보에는 다음 사항을 포함시키되, 이에 국한되지 않는다.

- the species and age of the animals and the source tissue from which the cells are derived;  
해당 세포가 기원한 동물 및 원 조직의 종 및 연령
- the health status of the animals from which the cells are derived, e.g., specific pathogen free;  
세포가 기원한 동물의 건강 상태(예, 특이 병원체 무감염)
- the animal husbandry practices (quarantine, etc.) used to ensure the suitability of the animals;  
해당 동물의 적합성 보증을 위한 동물 사육 관리 방법(격리 사육 등)
- the veterinary and laboratory monitoring used to ensure the suitability of the animals;  
해당 동물의 적합성 보증을 위한 수의학적/실험실적 모니터 방법
- a description of the preparation of primary cell substrates; and  
일차 세포 기질 제조에 대한 설명
- an explanation of the concurrent testing done to demonstrate the absence of adventitious agents and the results of those tests.  
외래성 인자가 없음을 증명하기 위해 실시한 시험에 대한 설명 및 그 시험의 결과

#### 세포주(Cell Lines)

The production substrate may consist of a continuous cell line or diploid cell strain of human or animal origin. For human cell substrates, the source of cells should be

clearly described, including the materials and methods used, the tissue or organ of origin, ethnic and geographical origin, age, gender and general physiological condition. The health or medical history of the donor, if known, should be provided along with the results of any tests for pathogenic agents. For animal cell lines, relevant descriptions of the source may include species, strains, breeding conditions, tissue or organ of origin, geographical origin, age, gender, and general physiological condition of the original donor. Testing for detection of adventitious agents should be undertaken with consideration of the possible agents which may be present in the cells. Results of all testing should be included.

생산 기질은 연속 세포주 또는 사람이나 동물 유래 이배체 세포주로 구성될 수 있다. 사람 세포 기질인 경우에는 세포의 출처를 명확하게 기술해야 하며, 이때 사용 재료와 방법, 기원 조직이나 기관, 인종적 및 지리적 기원, 연령, 성별, 일반 생리 조건 등을 포함해야 한다. 알 수 있는 경우에는 병원성 인자에 대한 일체의 검사 결과와 함께 기증자의 건강 또는 병력도 제공해야 한다. 동물 세포주인 경우에는, 종, 변종, 육종 조건, 기원 조직이나 기관, 지리적 기원, 연령, 성별, 원 제공 동물의 일반 생리적 조건을 포함하여 기원에 대해 설명한다. 세포에 존재할 가능성이 있는 인자를 고려하여, 외래성 인자 검출 시험도 실시한다. 모든 시험 결과를 포함시켜야 한다.

iii. 유전적 구성물 및 재조합 세포주 (Genetic Constructs and Recombinant Cell Lines)

For recombinant DNA (rDNA) derived products and rDNA-modified cell substrates, detailed information should be provided regarding the host cells, and the source and function of the component parts of the recombinant gene construct (references 7, 13-16, 19, 21), including:

재조합 DNA(rDNA) 유래 제품과 rDNA-변형 세포 기질인 경우에는, 다음 사항을 포함하여, 재조합 유전자 구성물 구성 부분의 출처와 기능, 숙주 세포와 관련된 상세한 정보를 제공해야 한다(참고 문헌 7, 13-16, 19, 21).

숙주 세포(Host Cells)

A description of the source, relevant phenotype, and genotype should be provided for the host cell used to construct the biological production system. The results of the characterization of the host cell for phenotypic and genotypic markers, including

those that will be monitored for cell stability, purity, and selection should be included.

생물학적 생산 시스템 구성을 위한 숙주 세포에 대하여, 그 출처, 관련 표현형, 유전형을 상세하게 기술해야 한다. 세포 안정성, 순도 및 선정을 위한 모니터 항목을 포함하여, 숙주 세포의 표현형 및 유전형적 마커에 대한 특성 분석 결과를 포함해야 한다.

#### 유전자 구성물(Gene Construct)

A detailed description of the gene which was introduced into the host cells, including both the cell type and origin of the source material, should be provided. A description of the method(s) used to prepare the gene construct and a restriction enzyme digestion map of the construct should be included. The complete nucleotide sequence of the coding region and regulatory elements of the expression construct, with translated amino acid sequence, should be provided, including annotation designating all important sequence features.

세포 유형 및 원료 물질의 기원을 포함하여, 숙주 세포에 도입되는 유전자에 대한 상세한 설명을 제공해야 한다. 유전자 구성물 제조 방법과 그 구성물에 대한 제한 효소 절단 지도에 대한 설명이 포함되어야 한다. 코딩 지역에 대한 완벽한 뉴클레오티드 서열 및 발현 구성물의 조절 요소, 번역된 아미노산 서열이 제공되어야 하며, 이때 모든 중요한 서열 특징에 대한 주석이 포함되어야 한다.

#### 벡터(Vector)

Detailed information regarding the vector and genetic elements should be provided, including a description of the source and function of the component parts of the vector, e.g. origins of replication, antibiotic resistance genes, promoters, enhancers. A restriction enzyme digestion map indicating at least those sites used in construction of the vector should be provided. The genetic markers critical for the characterization of the production cells should be indicated.

벡터와 유전적 요소에 관한 상세한 정보가 제공되어야 하며, 이때 벡터 구성 부분의 출처와 기능에 대한 설명, 즉, 복제 기점, 항생제 저항성 유전자, 프로모터, 인핸서 등에 대한 설명이 포함되어야 한다. 적어도 벡터 구성을 위한 부위를 나타내는 제한 효소 절단 지도가 제공되어야 한다. 생산 세포의 특성 분석에 중요한 유전적 마커를 표시해야 한다.



최종 유전자 구성물(Final Gene Construct)

A detailed description should be provided of the cloning process which resulted in the final recombinant gene construct. The information should include a step-by-step description of the assembly of the gene fragments and vector or other genetic elements to form the final gene construct. A restriction enzyme digestion map indicating at least those sites used in construction of the final product construct should be provided.

최종 재조합 유전자 구성물을 만드는 클로닝 과정에 대한 상세한 설명이 제공되어야 한다. 이때 유전자 절편과 벡터 또는 기타 유전적 요소를 조합하여 최종 유전자 구성물을 만드는 과정을 단계별로 설명해야 한다. 적어도 최종 제품 구성물 제조에 이용된 부분을 나타내는 제한 효소 절단 지도를 제공해야 한다.

클로닝과 재조합 세포주의 확립(Cloning and Establishment of the Recombinant Cell Lines)

Depending on the methods to be utilized to transfer a final gene construct or isolated gene fragments into its host, the mechanism of transfer, copy number, and the physical state of the final construct inside the host cell (i.e. integrated or extrachromosomal), should be provided. In addition, the amplification of the gene construct, if applicable, selection of the recombinant cell clone, and establishment of the seed should be completely described.

최종 유전자 구성물 또는 분리된 유전자 절편을 숙주에 전달하기 위한 방법에 따라, 전달 기작, 복제수 및 숙주 세포에서 최종 구성물의 물리적 상태(예, 염색체에 통합된 상태 또는 외부에 존재하는 상태)를 기술해야 한다. 이외에도 해당되는 경우에는 유전자 구성물의 증폭, 재조합 세포 클론의 선정, 시드의 확립에 관한 사항을 완벽하게 기술해야 한다.

iv. 세포 बैं크 시스템(Cell Bank System)

A description of the cell banking procedures used should be provided, including:  
세포 बैं크 절차에 대한 설명을 제공해야 하며, 이때 다음 사항을 포함해야 한다.

- the banking system used;  
    뱅크 시스템

- the size of the cell banks;  
세포 बैं크 규모
- the container and closure system used;  
용기 및 마개 시스템
- a detailed description of the methods, reagents and media used for preparation of the cell banks;  
세포 बैं크 제조를 위한 방법, 시약 및 배지에 대한 상세한 설명
- the conditions employed for cryopreservation and storage;  
냉동 보존 및 보관 조건
- in-process controls; and  
IPC
- storage conditions.  
보관 조건

A description should be provided of the procedures used to avoid microbial contamination and cross-contamination by other cell types present in the facility, and the procedures that allow the banked cells to be traced. A discussion of precautions taken to prevent any catastrophic event that could render the cell banks unusable and to ensure continuous production of vaccines, for example, storage of cell banks in multiple freezers or at different sites, should be included. The cell bank system generally consists of two tiers: a Master Cell Bank (MCB), and a Working Cell Bank (WCB) generated from the MCB for vaccine manufacturing. In some instances, another tier of 'Primary Cell Bank' may be established which allows the manufacturers to perform extensive testing on a pool of cryopreserved primary cells prior to their usage in vaccine production.

시설에 존재하는 다른 세포에 의한 교차 오염과 미생물 오염의 방지 대책 및 세포 बैं크의 추적 관리 절차를 설명한다. 세포 बैं크를 사용할 수 없게 할 수 있는 일체의 재난에 대한 대비책과 백신의 연속 생산을 보증하기 위한 방법, 예를 들어 세포 बैं크를 여러 냉동고에 보관하거나 여러 장소에 보관하는 방법 등이 포함되어야 한다. 세포 बैं크 시스템은 두 종류로 구성된다. 마스터 세포 बैं크(MCB)와 백신 제조를 위해 MCB를 이용하여 만든 상용 세포 बैं크(WCB)가 그것이다. "일차 세포 बैं크"라는 또 다른 것을 만들어, 백신 생산에 이용하기 전에 냉동 보존된 일차 세포 풀을 상대로 광범위한 시험을 수행하기도 한다.

MCB(Master Cell Bank)

The cells comprising the MCB should be identified and a complete history and characterization of the MCB should be provided, including, as appropriate for the given cells:

MCB를 구성하는 세포를 명시하고, MCB의 완벽한 내역과 특성 분석 정보를 제공해야 하며, 이때 세포에 따라 다음 사항이 포함될 수 있다.

- the biological or chemical method used to derive the cell bank;  
세포 बैं크 제조를 위한 생물학적 또는 화학적 방법
- biochemistry (cell surface markers, isoenzyme analysis, specific protein or mRNA, etc.);  
생화학적 정보(세포 표면 마커, 동위효소 분석, 특이 단백질 또는 mRNA 등)
- specific identifying characteristics (morphology, serotype, etc.);  
특이적인 확인 특성(형태, 혈청형 등)
- karyology and tumorigenicity;  
핵학 및 종양 형성능
- virulence markers;  
독성 마커
- genetic markers;  
유전적 마커
- purity of culture; and  
배양 순도
- media and components (e.g., serum).  
배지 및 원료(예, 혈청)

For recombinant products, the cell substrate used to establish the MCB is the transfected cell containing the desired genetic construct which has been cloned from a single cell progenitor. For non-recombinant products, the cell substrate is the cell from the parental cell line chosen for preparation of the MCB without further modification. For a diploid cell line the population doubling level chosen for the MCB should be given.

재조합 제품인 경우에는 MCB 확립용 세포 기질은 단일 세포 프로제니터에서 클론된 목적 유전적 구성물을 포함하는 형질 감염 세포이다. 비재조합 제품인 경우에 세포 기질은 추가 변형 없이 MCB 조제를 위해 선정된 모 세포주 유래 세포이다. 이배체 세포주인 경우,

MCB용으로 선정된 집단 증식 수준을 제공한다.

#### WCB(Working Cell Bank)

This section should contain a description of the procedures used to derive a WCB from the MCB. The description should include the identification system used for the WCB as well as the procedures for storage and cataloging of the WCB. The assays used for qualification and characterization of each new WCB should be included with the results of those assays for the WCB currently in use. If applicable, a description of animal passage of the WCB performed to assure the presence of virulence factors which are protective antigens should be supplied. This section should also contain a description of the methods and procedures used to assure culture purity and identity.

이 섹션에서는 MCB로 WCB를 만드는 절차를 설명한다. 이때 WCB 확인 시스템, WCB의 보관 및 분류 방법을 포함한다. 각 신규 WCB의 적격성평가와 특성 분석을 위한 방법도 설명해야 하며, 이때 현재 사용 중인 WCB의 분석 결과도 포함한다. 해당되는 경우에는 보호 항원인 독성 요소의 존재를 확인하기 위해 실시한 WCB의 동물 계대에 대한 설명도 제공해야 한다. 또한 배양액의 순도와 확인 검사 방법 및 절차도 설명한다.

#### EPC(End of Production Cells)

For r-DNA derived drug substances, a detailed description of the characterization of the EPC that demonstrates that the biological production system is consistent during growth should be provided. The results of the analysis of the EPC for phenotypic or genotypic markers to confirm identity and purity should be included. This section should also contain the results of testing supporting the freedom of the EPC from contamination by adventitious agents. The results of restriction enzyme analysis of the gene constructs in the EPC should be submitted. Further guidance can be obtained from the ICH document on "Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products".

r-DNA 유래 약효 성분인 경우에는 생물학적 생산 시스템이 성장 중에 일관성을 유지한다는 점을 증명하는 EPC 특성 분석 정보를 상세하게 제공해야 한다. 순도와 확인 검사를 위한 표현형 또는 유전형 마커를 분석한 결과도 포함한다. 또한 EPC에 외래성 인자 오염이 없다는 점을 뒷받침 하는 시험 결과도 포함한다. EPC의 유전자 구성물에 대한 제한

효소 분석 결과도 제출한다. 보다 자세한 사항은 ICH의 "R-DNA 유래 단백질 제품 생산용 세포의 발현 구조물 분석"을 참조한다.

#### 세포 은행 특성 분석 및 시험(Characterization and Testing of Cell Banks)

Detailed information on the characterization and testing of banked cell substrates should be submitted (references 7, 13-16). This should include the results of testing to confirm the identity, purity, and suitability of the cell substrate for manufacturing use. Relevant tests should be described in the Application, along with the results of the testing. In general, the methods described in Section I.A.2.a. are considered adequate tests to confirm the identity and purity. For metazoan cells, results of tests for the presence of bioburden (bacteria and fungi) and mycoplasma should be submitted for the MCB and WCB. The results of virus testing of metazoan cell substrates to detect possible contaminating viruses, using appropriate screening tests designed to detect a wide spectrum of viruses and relevant specific tests based on the cultivation history of the cell line, should be submitted. Further guidance may be obtained from the "Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals, 1993."

세포 은행 기질의 특성 분석과 시험에 대한 상세한 정보를 제출해야 한다(참고 문헌 7, 13-16). 이때 제조용 세포 기질의 확인, 순도 및 적합성 시험 결과를 포함시켜야 한다. 신청 서류에 해당 시험에 대한 설명과, 시험 결과를 제공해야 한다. 일반적으로 섹션 I.A.2.a에 기술된 방법은 확인과 순도 시험에 적절한 것으로 간주된다. 후생동물 세포인 경우, MCB와 WCB에 대한 바이오버든(세균 및 진균)과 마이코플라스마 시험 결과도 제출해야 한다. 다양한 바이러스 검출을 위한 적정 스크리닝 검사와 세포주의 배양 내역에 근거한 특이적 시험 방법을 활용하여, 오염 가능성이 있는 바이러스 확인을 위해 후생 동물 세포 기질에 대해 실시한 바이러스 검사 결과도 제출해야 한다. 이와 관련하여 "생물학적제제 생산용 세포주의 특성 분석 시에 고려할 사항, 1993"을 참조한다.

#### v. 세포 성장 및 수득(Cell Growth and Harvesting)

This section should contain a description of each of the following manufacturing processes, as appropriate. The description should contain sufficient detail to support the consistency of manufacture of the drug substance. It is understood that all of the processes listed below may not be performed on every drug substance, or be

performed in the order given. A description of the assignment of batch numbers and how each batch of a stabilized intermediate containing multiple drug substances can be related to its component harvests and batches of individual drug substances should be included.

이 섹션에서는 다음의 제조 공정 각각에 대해 적절하게 기술해야 한다. 해당 약효 성분 제조의 일관성을 뒷받침할 수 있도록, 충분히 자세하게 기술해야 한다. 아래에 기술된 공정 모두가 모든 약효 성분에 적용되지 않을 수 있으며, 또는 주어진 순서로 실시하지 않을 수도 있다. 배치 번호의 부여 방법과 여러 약효 성분을 포함하는 안정화된 중간 제품 각 배치가, 각 성분 수득 및 개개 약효 성분 배치와 어떤 관계를 맺고 있는지 설명해야 한다.

### 증식(Propagation)

This section should contain descriptions of:

이 섹션에는 다음 사항에 대한 설명을 포함해야 한다.

- each step in propagation from retrieval of the WCB to culture harvest (stages of growth);  
WCB의 인출부터 배양액 수득까지, 증식의 각 단계(성장 단계)
- the media used at each step (including water quality), with details of their preparation and sterilization;  
단계별 사용 배지(용수 품질 포함) 및 배지의 조제와 멸균 세부 정보 포함
- the inoculation and growth of initial and sub-cultures, including volumes, time and temperature of incubation(s);  
배양 용량, 시간, 온도를 포함하여, 초기 및 아배양액의 접종과 성장
- how transfers are performed;  
이송 방법
- precautions taken to control contamination;  
오염 관리를 위한 대책
- in-process testing which determines inoculation of the main culture system;  
주 배양 시스템의 접종 결정을 위한 공정중시험
- in-process testing to ensure freedom from adventitious agents, including tests on culture cells, if applicable;  
해당되는 경우, 배양 세포에 대한 시험을 포함하여, 외래성 인자가 없음을

확인하기 위한 공정중시험

- the nature of the main culture system including operating conditions and control parameters (e.g., temperature of incubation, static vs. agitated, aerobic vs. anaerobic, culture vessels vs. fermenter, volume of fermenter, or number and volume of culture vessels);  
운전 조건과 관리 변수(예, 배양 온도, 교반 여부, 통기 여부, 배양 용기인지 발효기인지 여부, 발효기의 용량, 또는 배양 용기의 수와 양)을 포함하여 주 배양 시스템의 특징
- the parallel control cell cultures, if applicable, including number and volume of culture vessels;  
해당되는 경우, 배양 용기의 수와 용량을 포함하여 병행 대조 세포 배양
- induction of antigen, if applicable; and  
해당되는 경우, 항원 유도
- the use of antibiotics in the medium and rationale, if applicable.  
해당되는 경우, 항생제의 사용과 그 근거

A brief description of all process parameters which are monitored and a typical growth curve or growth description (see Process validation, I.D.2) should be provided. A list of in-process controls and testing for purity, viability, antigen yields, and phenotypic identity; as well as the time points at which testing is performed should be included in both the Flow Chart (Section I.C.2.) and the Batch Records (Section I.C.4.). A description should be provided of the precautions taken to control contamination, e.g., during sample removal and transfers, and whether these are "closed" or "open" procedures.

모니터 대상 모든 공정 변수에 대한 설명과 전형적인 성장 곡선 또는 성장에 대한 설명(공정 밸리데이션 참조, I.D.2)을 제공해야 한다. 순도, 활력, 항원 수율, 표현형 확인을 위한 IPC 및 시험 목록과 시험 실시 시점을 흐름도(섹션 I.C.2)와 배치 기록서(섹션 I.C.4)에 포함시켜야 한다. 예를 들어 검체 채취나 이송 과정에서의 오염 관리 대책에 대한 설명과 “폐쇄” 상태 또는 “노출” 상태에서 이루어지는지 여부에 대한 설명이 제공되어야 한다.

#### 수득(Harvest)

A description of the method(s) used for separation of crude drug substance from

the propagation system (precipitation, centrifugation, filtration, etc.) should be provided. Brief descriptions should be given for the following:

증식 시스템에서 미가공 약효 성분의 분리를 위한 방법(침전, 원심 분리, 여과 등)을 설명해야 한다. 다음 사항에 대하여 간단하게 설명한다.

- the process parameters monitored;  
모니터 대상 공정 변수
- the criteria for harvesting;  
수득 기준
- the determination of yields; and  
수율 확인
- the criteria for pooling more than one harvest, if applicable.  
해당되는 경우, 하나 이상의 수득물을 혼합하는 기준

This section should include a working definition of a harvest "batch." A description should be provided of the precautions taken to maintain aseptic conditions and prevent contamination during harvesting. A description of the procedures used to monitor bioburden (including acceptance limits) or sterility should be included. If the harvested crude drug substance is held prior to further processing, a description of storage conditions and time limits should be provided.

이 섹션에서는 수득 "배치"에 대한 실질적 정의를 제시해야 한다. 수득 과정 중의 오염 예방 대책과 무균 조건 유지를 위한 주의 사항을 설명한다. 바이오버든(허용 기준 포함) 또는 무균 상태 모니터를 위한 방법도 설명한다. 추가 가공에 앞서 수득된 미가공 약효 성분을 보관한다면, 보관 조건과 시간 제한에 대한 설명이 있어야 한다.

d. 정제 및 다운스트림 공정(Purification and Downstream Processing)

This section should contain a description of the methods and materials by which intermediate forms and the final bulk of the drug substance are separated and concentrated from the cells, media, solvents or solutions used in the production process. The description of each step of the purification process should also include the accompanying analytical tests developed or adopted by the manufacturer to show identity, purity, and concentration, and the levels of product related and non-product related impurities. This is particularly important if the latter materials are



determined to be toxins, carcinogens, teratogens, or allergens. Antibiotics and other components (e.g., growth factors, antibodies) used in the culture but neither required nor specifically intended to be in the final vaccine product should be removed before use. Procedures to assure containment and prevention of contamination or cross contamination should be provided.

이 섹션에서는 생산 공정에 사용된 세포, 배지, 용매 또는 용액으로부터 약효 성분의 중간 제품 형태와 최종 벌크를 분리하고 농축하는 방법과 사용 재료를 설명한다. 정제 공정 각 단계를 설명할 때는, 확인, 순도, 농도 및 제품 관련 및 비제품 관련 불순물의 농도를 보여 주기 위해 제조업체에서 개발하거나 채택한 시험 방법을 포함시켜야 한다. 비제품 관련 불순물이 독소, 발암물질, 기형발생물질 또는 알레르기 발생물질인 경우에 특히 중요하다. 최종 백신 제품에 필요하지 않으며 존재해서도 안 되는, 항생제와 기타 원료(예, 성장 인자, 항체)가 배양에 사용되는 경우, 사용 전에 제거해야 한다. 오염 또는 교차 오염의 방지와 봉쇄 절차를 제시해야 한다.

i. 불활화(적절한 경우)(Inactivation (if appropriate))

Descriptions should be provided for:

다음에 대한 설명이 제공되어야 한다.

- how culture purity is verified before inactivation;  
불활화 전의 배양 순도 확인 방법
- the method(s) and agent(s) used for inactivation;  
불활화 방법과 사용 재료
- the method(s) undertaken to prevent aggregation and assure homogeneous access of inactivating agent(s).  
불활화 재료의 균질한 접근과 응집 방지를 위한 방법
- the stage in production where inactivation or killing is performed; and  
불활화 또는 사멸을 수행하는 생산 단계
- the parameters which are monitored.  
모니터 대상 변수

Verification of the adequacy of and margin of safety achieved by the method of inactivation or killing should be provided (see I.D.2., Process Validation).

불활화 또는 사멸 방법에 의해 성취되는 안전성의 적절성 및 한계의 확인을 제공해야

한다(I.D.2 공정 밸리데이션 참조).

ii. 정제(적절한 경우)(Purification (if appropriate))

This section should contain an explanation of the objectives and rationale for purification of component antigens from crude harvest. Descriptions should be provided for:

이 섹션에서는 미가공 수득물에서 구성 항원을 정제하는 목적과 근거에 대해 설명한다. 다음 사항에 대한 설명이 제공되어야 한다.

- the methods used, including specialized equipment such as columns; ultracentrifugation, ultrafiltration, and custom reagents such as monoclonal antibodies;  
칼럼 같은 전문 설비를 포함한, 정제 방법: 초원심 분리, 한외여과, 단클론 항체 같은 맞춤형 시약
- the process parameters monitored;  
모니터 대상 공정 변수
- the determination of yields;  
수율 확인
- in-process testing (e.g., sensitivity and specificity of ELISA);  
공정중시험(예, ELISA의 민감도 및 특이도)
- the criteria for pooling more than one batch, if applicable;  
해당되는 경우, 한 배치 이상의 풀링에 대한 기준
- sterility or bioburden monitoring and the precautions taken to prevent contamination during purification;  
정제 과정 중의 오염 방지 대책 및 무균 또는 바이오버든 모니터
- the reuse and/or regeneration of columns and adsorbents; and  
칼럼 및 흡착제의 재사용 및/또는 재생
- monitoring for residual impurities and leachable reagents.  
잔류 불순물 및 유출 시약 모니터

A list of in-process controls and tests for purity, identity, and biological activity should be provided. The time points at which testing is performed should be included in both the Flow Chart (Section I.C.2) and the Batch Records (Section

I.C.4.). A list of the final acceptance criteria for the purified drug substance should be provided. If the purified drug substance is held prior to further processing, a description of the storage conditions and time limits should be included. Verification of the stability of the purified substance under the conditions described should be included (see I.D.2, Process Validation).

순도, 확인, 생물학적 활성 시험 및 IPC 리스트를 제공해야 한다. 시험 실시 시기도 흐름도(섹션 I.C.2) 및 배치 기록서(섹션 I.C.4.)에 포함시켜야 한다. 정제 약효 성분의 최종 허용 기준 리스트도 제공해야 한다. 정제 약효 성분을 추가 공정 투입에 앞서 보관한다면, 보관 조건과 시간 제한에 대한 설명도 포함해야 한다. 지정 조건에서 정제 성분의 안정성 확인에 대한 사항도 포함해야 한다(섹션 I.D.2. 공정 밸리데이션 참조).

iii. 안정화 공정(Stability Processing)

A description should be provided for any post-purification steps performed to produce a stabilized intermediate, (e.g., adsorption, addition of stabilizers, addition of preservatives, lyophilization (in bulk), desiccation), and the objectives and rationale for performing each process. A description of precautions taken to monitor bioburden and prevent contamination during these processes should also be given. If the stabilized intermediate is held prior to further processing, a description of storage conditions and time limits should be included. Verification of the stability of the drug substance under the conditions described should be provided (see I.D.2, Process Validation).

안정화된 중간제품을 생산하기 위해 실시하는 정제 이후 단계에 대한 설명(예, 흡착, 안정제 추가, 보존제 추가, 동결 건조(벌크 상태), 탈수)과, 각 공정의 목적과 그 근거를 제시한다. 이 공정 과정에서 바이오버든 모니터와 오염 방지를 위한 대책에 대해서도 설명한다. 안정화된 중간 제품이 추가 공정 투입에 앞서 보관된다면, 보관 조건과 시간 제한에 대한 설명이 포함되어야 한다. 지정 조건에서 해당 약효 성분의 안정성 확인에 대한 사항도 제공해야 한다(I.D.2 공정 밸리데이션 참조).

iv. 무독화(Detoxification)

For toxoid or toxoid-containing vaccines, the detoxification procedures should be described in detail for the toxin component(s):

독소이드 또는 독소이드 함유 백신인 경우, 해당 독소 성분의 무독화 공정을 상세하게

기술한다.

- the method(s) and agent(s) used for detoxification;  
무독화 방법과 재료
- the stage in production where detoxification is performed; and  
무독화 실시 단계
- the parameters which are monitored.  
모니터 대상 변수

Verification of the adequacy of the method for detoxification should be provided (see I.D.2, Process Validation).

무독화 방법의 적절성 확인에 대한 사항도 제공해야 한다(I.D.2 공정 밸리데이션 참조).

e. 합성 약효 성분(Synthetic Drug Substance)

For the purposes of this guidance, synthetic drug substance includes: linear or complex synthetic peptides, or modified synthetic or semi-synthetic immunogens such as lipopeptides, peptide to carrier protein or polysaccharide to carrier protein conjugates.

이 가이드라인의 대상이 되는 합성 약효 성분에는 선형 또는 복합 합성 펩타이드, 또는 리포펩타이드 같은 변형 합성 또는 반합성 면역원, 캐리어 단백질과 펩타이드 또는 캐리어 단백질과 다당류 접합체가 포함된다.

i. 합성 펩타이드(Synthetic Peptides)

The detail of the peptide synthesis including purification procedures should be provided as outlined in the "Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Synthetic Peptide Substances".

정제 방법을 포함하여 펩타이드 합성에 대한 세부 사항을, "제약업계 가이드라인: 합성 펩타이드 성분의 CMC 정보 제출"에 제시된 바와 같이 제공한다.

ii. 접합체 및 변형 약효 성분(Conjugates and Modified Drug Substance)

This section of the guidance refers to drug substances derived from another drug

substance or intermediate through chemical or enzymatic modification, e.g., conjugation of an immunogen to a carrier molecule, enzymatic or chemical cleavage and purification of the non-toxic subunit of a toxin, or derivatization. The modification may change the fundamental immunogenicity, toxicity, stability, or pharmacokinetics of the source drug substance. The derived drug substance may include linking moieties and new antigenic epitopes.

이 섹션은 캐리어 분자와 면역원의 접합이나 한 독소를 구성하는 비독성 아단위의 효소적/화학적 절단과 정제, 또는 유도체 형성 같이, 화학적 또는 효소적 변형을 통해 다른 약효 성분이나 중간 제품에서 유래한 약효 성분에 관한 것이다. 변형은 원 약효 성분의 기본적인 면역원성, 독성, 안정성 또는 약리 역학을 변경시킬 수 있다. 그에 유도된 의약품 물질에는 결합 부분과 새로운 항원 에피토프가 포함되어 있을 수 있다.

#### 제조 방법(Manufacturing Methods)

This section should provide a detailed description of:

이 섹션에서는 다음에 대한 세부 사항을 제공한다.

- the specifications and acceptance criteria, for the native drug substance starting materials, which assure suitability for conjugation or modification;  
접합이나 변형의 적합성을 보증하는, 원래의 약효 성분 출발 물품에 대한 규격과 허용 기준
- the conditions of all reactions and/or syntheses used to produce a semisynthetic conjugated molecule, derivatized molecule, or subunit, including intermediate forms of the reactants and drug substance; also include the process parameters which are monitored, in-process controls, testing for identity and biologic activity, and any post-purification steps performed to produce a stabilized derived drug substance.

반응물과 약효 성분의 중간 제품 형태를 포함하여, 반합성 접합 분자, 유도 분자, 또는 아단위를 생산하기 위한 모든 반응 및/또는 합성의 조건. 또한 공정 모니터 항목, IPC, 확인 및 생물학적 활성 시험, 안정화된 약효 성분 생산을 위한 정제 이후 단계를 포함한다.

The application should include a description of the methods and equipment used for separation of unreacted materials and reagents from the conjugate, derivative, or subunit, and a rationale for the choice of methods.

신청 서류에는 미반응 물질 및 시약을 접합체, 유도체 또는 아단위와 분리하는 방법과 설비에 대한 설명 및 그 방법 선정의 이유를 포함해야 한다.

#### 규격(Specifications)

Specifications should be provided for each modified drug substance, including identity, purity, potency, physical-chemical measurements, and measures of stability. If test results for the derived substance will be reported for final release of the drug product, a validation report, to include estimates of variability and upper and lower limits, should be provided for each specification. Specifications should include the amount of unreacted starting materials and process reagents unless their removal has been validated.

확인, 순도, 역가, 이화학적 측정 항목 및 안정성을 포함하여, 각 변형 약효 성분에 대한 규격이 제공되어야 한다. 의약품의 최종 출하 승인에 유도 약효 성분의 시험 결과를 활용한다면, 각 규격에 대하여 변동성 및 상/하한 기준 추정치를 포함한 밸리데이션 보고서를 제공해야 한다. 미반응 출발 물질과 공정 시약의 제거 방법이 밸리데이션되지 않은 경우, 이들의 양도 규격에 포함시켜야 한다.

#### 4. 배치 기록서(Batch Records)

A completed (executed) representative batch record of the process of production of the drug substance should be provided.

약효 성분 생산 공정에 대한 완벽한 (실제 실시한) 대표 배치 기록서를 제출해야 한다.

#### D. 공정 관리(Process Controls)

##### 1. IPC(In-process Controls)

For all in-process testing indicated in the Flow Charts, a brief description of the sampling procedures and the test methods used should be provided. For testing performed at significant phases of production, the criteria for accepting or rejecting

an in-process batch should be specified.

흐름도에 제시된 모든 공정중시험에 대하여, 검체 채취 방법과 시험 방법을 간단하게 설명한다. 주요 생산 단계별로 실시하는 시험인 경우, 공정중 배치의 적/부 기준을 규정해야 한다.

## 2. 공정 밸리데이션(Process Validation)

A summary report, including protocols and results, should be provided for the validation studies of each critical process or factor that affects drug substance specifications, i.e., a decision to accept or reject a batch (see "Guideline on General Principles of Process Validation, 1987" and references 2, 3, 7, 12, 14, 16, 17). The validation study reports with statistical rigor should document the variability in each process as it relates to final specifications and quality.

약효 성분 규격에 영향을 미치는 각 핵심 공정 또는 요소(예, 한 배치의 적/부 결정)에 대해 실시한 밸리데이션 실험의 프로토콜과 결과를 포함하는 요약 보고서를 제출해야 한다("공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인, 1987" 및 참고 문헌 2, 3, 7, 12, 14, 16, 17 참조). 통계적 엄격성을 갖춘 밸리데이션 실험 보고서는, 최종 규격 및 품질과 관련하여 각 공정의 변동성을 문서화해야 한다.

### a. 증식(Propagation)

A growth curve or tabular representation of growth characteristics for each propagation step, based on historical performance under specified conditions, should be provided. Data should be included which demonstrate the efficiency of induction of antigen production, if applicable. Data should also be provided showing the stability of genetic markers under the conditions of propagation, if applicable.

특정 조건에서의 과거 경험에 근거하여, 증식 단계의 성장 곡선이나 성장 특성을 보여 주는 도표를 제시해야 한다. 해당되는 경우에는, 항원 생산 유도 효율성을 증명하는 데이터가 포함되어야 한다. 해당되는 경우에는, 증식 조건에서 유전적 마커의 안정성을 보여 주는 데이터가 제공되어야 한다.

### b. 수득(Harvest)

For each method or combination of methods, a tabulation should be provided of

yields, purity, and viability (if applicable) of the crude harvest, based on historical performance.

각 방법 또는 방법의 조합 별로, 생산 내역에 근거해 미가공 수집물의 수율, 순도 및 활력(해당되는 경우) 데이터를 도표로 정리하여 제공한다.

c. 불활화(Inactivation)

Inactivation or killing curves, or a tabular representation, based on historical performance should be provided. Validation of the titration method to measure residual live agents, including sensitivity in a background of inactivated agents, should be provided.

생산 내역에 근거하여 불활화 또는 사멸 커브, 또는 도표화한 데이터를 제공해야 한다. 잔류한 살아있는 인자의 적정 시험 방법의 밸리데이션(불활화 인자 백그라운드에서의 민감도 포함) 제공해야 한다.

d. 정제(Purification)

For each method or combination of methods used, a tabulation of yields, purity, and biological activity should be provided. Verification of the removal or dilution of product related and non-product related impurities, e.g., processing reagents, endotoxin, contaminating cell proteins or nucleic acids, and other residual contaminants should be included. A standard denominator (e.g., international units) should be used to facilitate comparison through processing, concentration, or dilution.

각 방법 또는 방법의 조합별로 수율, 순도 및 생물학적 활성 데이터를 도표화하여 제공한다. 제품 관련 및 비제품 관련 불순물(예, 공정 시약, 엔도톡신, 오염된 세포 단백질 또는 핵산, 및 기타 잔류 오염물질) 제거 또는 희석 베리피케이션을 포함해야 한다. 가공, 농축 또는 희석 과정에서의 비교를 용이하게 하도록, 국제 표준 단위 같은 표준 용어로 표현한다.

e. 미생물학(Microbiology)

A description and documentation of the validation studies for any processes used for media sterilization, effectiveness of preservatives, decontamination, inactivating cells prior to their release to the environment, if such inactivation is required, etc.,



should be provided. If the drug substance is intended to be sterile, information should be submitted as described in the "Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products."

배지 멸균, 보존제 효능 시험, 오염 제거, 외부 환경으로 방출하기 전의 세포 불활화(그런 불활화가 필요한 경우) 등의 밸리데이션에 대해 설명하고 관련 문서를 제출한다. 무균 약효 성분인 경우에는, "제약업계 가이드라인: 사람 및 동물 의약품 신청 서류 중 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"에 기술된 바에 따라 필요 정보를 제출한다.

### 3. 바이오버든 관리(Control of Bioburden)

For each process which is not intended to be sterile, documentation of the control of extraneous bioburden by a tabulation of in-process testing for bioburden should be provided. (Validation of bioburden control techniques may be described under Item 15 of the Application.) For aseptic processing, further guidance may be found in the "Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing."

비무균 공정인 경우에도, 공정중의 바이오버든 시험 결과를 도표화하여 외래성 바이오버든의 관리에 관한 문서를 제출한다. (바이오버든 관리 기법의 밸리데이션은 신청서류 15항에 기술할 수 있다.) 무균 공정인 경우에는 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 가이드라인"을 참조할 수 있다.

### E. 제조 일관성(Manufacturing Consistency)

Consistency of the manufacturing process for each vaccine component should be demonstrated by manufacturing at least three, preferably consecutive, batches of drug substance. The establishment and use of reference standards in assuring consistency in product characteristics should be described.

바람직하게는 연속적인 최소 3개 약효 성분 배치 제조를 통해 각 백신 성분 제조 공정의 일관성을 증명해야 한다. 제품 특성의 일관성을 보증하기 위한 참조 표준품의 확립과 활용에 대해 설명한다.

#### 1. 참조 표준품(Reference Standards)

A description of the preparation, characterization, and stability of primary and

working reference standards should be provided. A detailed description of the procedures to qualify new lots of reference standards and acceptance criteria for a new reference standard should be included.

일차 및 상용 참조 표준품 제조, 특성 분석, 안정성에 대한 설명이 있어야 한다. 신규 참조 표준품 로트의 적격성평가 방법 및 신규 참조 표준품의 허용 기준을 설명한다.

## 2. 출하 승인 시험(Release Testing)

Release (acceptance criteria) testing results and other (for information only) characterization data (e.g., certificates of analysis) for each batch should be submitted.

각 배치의 출하 승인 시험 결과(허용 기준) 및 기타 (참고용) 특성 분석 데이터(예, 성적서)를 제공한다.

## F. 약효 성분 규격(Drug Substance Specifications)

### 1. 규격(Specifications)

This section should contain the specifications and tests for each drug substance. These should include assays for identity, purity, potency (biologic effect), physicochemical measurements which predict potency, and where applicable, measures of stability. For highly purified substances, purity in reference to the theoretical composition should be presented. In some cases test results for the stabilized intermediates of component antigens should be included in the final release of the drug product. The results of the validation studies for each of these specifications, including estimates of variability and upper and lower limits, should be provided. Where appropriate, potency should be presented relative to the respective U.S. Reference Standard as defined in 21 CFR 610.20.

이 섹션에는 각 약효 성분의 규격과 시험에 관한 사항을 기술한다. 역가를 예측할 수 있는 이화학적 시험, 역가(생물학적 효과), 순도, 확인, 그리고 해당되는 경우에는 안정성 척도 항목 시험에 관한 사항을 포함한다. 고도 정제 성분인 경우에는, 이론적인 조성을 감안한 순도를 제시해야 한다. 구성 항원의 안정화 중간 제품에 대한 시험 결과를 해당 의약품의 최종 출하 승인 항목으로 포함시켜야 하는 경우도 있다. 변동성 및 상/하한 추정치를 포함하여, 이들 규격 각각에 대한 밸리데이션 실험 결과를 제시해야 한다. 적절한 경우에는

21 CFR 610.20에 규정된 해당 미국 참조 표준품에 대비하여 역가를 표시한다.

## 2. 불순물 프로파일(Impurities Profile)

This section should include a discussion of the impurities in the drug substance. The identity and quantity of impurities should be provided along with the analytical data (gels, elution profiles, Western blots, etc.) which support the impurities profile. Impurities that should be characterized and quantitated include:

이 섹션에서는 약효 성분 중의 불순물 정보를 기술한다. 불순물의 확인 정보와 그 양을, 불순물 프로파일 근거 데이터(겔, 용출 프로파일, 웨스턴 블롯 등)와 함께 제출한다. 특성 분석과 정량을 해야 하는 불순물은 다음과 같다.

- product related impurities (variants or alterations of antigen occurring during processing or storage)  
제품 관련 불순물(가공 또는 보관 중에 발생하는 항원의 변형물 또는 변이체)
- Process related impurities  
공정 관련 불순물
  - media components;  
배지 성분
  - cell substrate proteins or nucleic acids; or  
세포 기질 단백질 또는 핵산
  - process reagents which have not been removed by the purification process (see I.D., Process Controls).  
정제 공정에 의해 제거되지 않은 공정 시약(I.D. 공정 관리 참조).

## G. 재가공(Reprocessing)

This section should include detailed information on any reprocessing that may be done on each drug substance. The information provided for each reprocessing procedure should include:

이 섹션에서는 각 약효 성분에 대해 실시 될 수 있는 재가공에 관한 상세한 정보를 제공한다. 각 재가공 절차와 관련하여 다음의 정보를 포함시켜 기술한다.

- a description of the conditions or criteria, determined from process

controls or specifications, which indicate the need for re-processing;

공정 관리 또는 규격에 근거하여 결정되는, 재가공 필요성을 보여 주는 조건  
또는 기준에 대한 설명

- a description of the reprocessing step;  
재가공 단계에 대한 설명
- the Standard Operating Procedure for the step;  
해당 단계의 SOP
- a description of any additional or modified in-process controls or specifications which are included to monitor re-processing steps;  
재가공 단계의 모니터를 위한, 추가 또는 변형 IPC 또는 규격에 대한 설명
- a description of the modifications in batch numbers and documentation of re-processing in the Batch Production Record (BPR); and  
배치 수량 변경에 대한 설명과 배치 생산 기록서에 재가공 활동을 문서화하는 방법
- the evidence derived from validation studies which assures that product identity, purity, potency, and stability is preserved for re-processed batches.  
재가공 배치의 확인, 순도, 역가, 안정성 보증을 위한 밸리데이션 실험 데이터

#### H. 용기 마감 시스템(Container and Closure System)

A description of the container and closure system, and its compatibility with the drug substance should be submitted. The submission should include detailed information concerning the supplier, address, and the results of compatibility, toxicity and biological tests. Alternatively, a Drug Master File (DMF) may be referenced for this information. If the drug substance is intended to be sterile, evidence of container and closure integrity for the duration of the proposed expiry period should be provided.

용기 마감 시스템에 대한 설명과 약효 성분과의 조화성 자료를 제출해야 한다. 납품업체 명칭, 주소, 조화성/독성/생물학적 시험 결과 등 상세한 정보를 포함시킨다. 아니면 DMF를 참조하도록 할 수 있다. 무균 약효 성분이라면, 예정 유효 기간 동안 용기 마감 시스템의 완전성에 대한 증거를 제공해야 한다.

#### I. 약효 성분 안정성(Drug Substance Stability)

This section should contain information on the stability of the drug substance and any in-process material at each holding step, as outlined in "Stability Testing of New Drug Substances and Products, 10/27/93," "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 11/30/95" and "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics, 1987."

이 섹션에는 "신규 약효 성분 및 제품의 안정성 시험, 10/27/93", "생명 공학 제품의 품질: 생명공학/생물학적 제품의 안정성 시험, 11/30/95", "사람 의약품 및 생물학적 제제 안정성 문서 제출 가이드라인, 1987"에 제시된 바와 같이, 보관 단계별로 공정중물품과 약효 성분의 안정성과 관련된 정보를 포함시킨다.

## **II. 의약품(DRUG PRODUCT)**

This section should contain information on the final drug product including all drug substances and excipients in the final product. If any proprietary preparations or mixtures are used as components, the information provided should include a complete statement of composition and other information that will properly describe and identify these materials. For all ingredients of human or animal origin, testing results or certificates of analysis demonstrating their freedom from adventitious agents should be provided. Appropriate information may be cross-referenced to those under Drug Substance.

이 섹션에는 최종 제품 중의 모든 약효 성분과 첨가물을 포함하여, 최종 의약품에 대한 정보를 포함시킨다. 독자적인 조제물 또는 혼합물을 원료로 사용한다면, 그 조성에 대한 완벽한 설명과 그러한 물품에 대한 적절하게 설명하고 이를 확인할 수 있는 모든 기타 정보 사항이 제공되어야 한다. 사람 또는 동물 기원의 모든 성분에 대하여, 외래성 인자가 없음을 증명하는 시험 결과나 성적서가 제공한다. "약효 성분" 부분에 제시된 사항을 참조하도록 할 수 있다.

### **A. 조성 및 특성 분석(Composition and Characterization)**

#### **1. 조성(Composition)**

A list should be provided of all components in the drug product, including drug

substance(s) and other ingredients, with their unit doses and batch quantities specified. For some inactive ingredients, the quantity may be expressed as percent or molarity.

약효 성분과 기타 성분을 포함하여 의약품 중의 모든 성분 리스트와, 각각의 단위 용량 및 배치 수량 정보를 제공한다. 일부 비활성 성분은 양을 퍼센트 또는 몰농도로 표현할 수 있다.

a. 약효 성분(Drug Substance(s))

A list of each drug substance should be provided.

각 약효 성분 리스트를 제공해야 한다.

b. 첨가물(Excipient)

This section should contain a list of all inactive components with the rationale for the inclusion of each in the final product. The information provided should include certificates of analysis, results of analytical testing, or other information that will describe or identify each excipient. If compendial excipients are used, citations may be included in lieu of analytical testing. Excipients may include, but not be limited to:

이 섹션에서는 모든 비활성 원료 리스트와 함께, 각 원료를 최종 제품에 포함시킨 이유도 설명한다. 성적서, 분석 시험 결과, 또는 각 첨가물에 대한 설명 또는 그의 확인에 대한 정보 등이 포함되어야 한다. 공정서 수재 첨가물이 사용되는 경우, 분석 시험 대신에 해당 공정서를 참조 표기 할 수 있다. 첨가물로는 다음의 물품이 있지만, 이에 국한되지 않는다.

- diluents (molarity, pH should be included for these);  
희석제(몰 농도, pH 포함)
- bulking agents;  
부형제
- adsorbents (other than adjuvants); and  
흡착제(면역보조제 이외)
- stabilizers (e.g., sugars, wetting agents).  
안정제(예, 당, 습윤제)

c. 면역보조제 (Adjuvant)

This section should contain a list of the chemical formula and precise quantity of each adjuvant per unit dose. Whether the quantity of adjuvant is determined by assay or by calculation should be indicated and the method used should be described.

이 섹션에는 단위 용량당 각 면역보조제의 정확한 양과 화학적 조성 정보를 정리하여 포함시킨다. 면역보조제의 양을 정량 분석으로 결정하는지, 아니면 계산에 의해 결정하는지 표기하고, 그 방법을 설명한다.

d. 보존제 (Preservative)

Each preservative should be identified by chemical as well as any trade name or reference to compendial sources. A rationale should be provided for the inclusion of a preservative in single dose drug products. The results of the preservative effectiveness studies should be included or reference may be made to other files.

각 보존제에 대하여 화학명과 상품명 또는 해당 공정서 참조 정보를 제시한다. 단일 용량 의약품에 어떤 보존제를 첨가한다면, 그 근거를 제시한다. 보존제 효능 시험 결과도 포함하거나, 다른 파일을 참조하도록 할 수 있다.

2. 의약품 성분 규격 및 분석 방법 (Specifications and Analytical Methods for Drug Product Ingredients)

This section should contain a description of tests and specifications for all ingredients, if not specified in the Drug Substance section.

이 섹션에서는 약효 성분 부분에 명시되지 않은, 모든 성분의 시험과 규격에 대한 설명을 포함시킨다.

a. 설명 (Description)

A qualitative statement describing the physical state (lyophilized solid, powder, liquid) and color and clarity of the drug product and other ingredients should be provided.

의약품 및 기타 성분의 물리적 상태(동결건조 고체, 파우더, 액상) 및 색상과 투명도 등

정성적인 면에서의 설명이 제공되어야 한다.

b. 확인(Identity)

The assays used to establish the identity of the drug product should be described. The description of each assay should include an evaluation of its specificity and sensitivity.

해당 의약품의 확인을 위한 분석 방법을 설명해야 한다. 각 분석 방법에 대한 설명에는 그의 특이도와 민감도에 대한 평가 사항도 포함해야 한다.

c. 순도와 불순물(Purity and Impurities)

This section should include information on the purity of the final product including identification and quantitation of impurities, including degradation products, inherent in the final dosage form. If impurities are known to be introduced or formed during the production of the drug product, the acceptable limits of these impurities should be determined and included in the specifications.

이 섹션에는 최종 제품의 순도에 대한 정보가 제시되어야 하며, 이때 최종 제형에 내재된 분해 산물을 포함하여 불순물의 확인과 그 양을 제공한다. 의약품 생산 과정에서 불순물이 도입되거나 형성되는 것으로 알려져 있는 경우, 이들 불순물의 허용 기준을 정하여 규격에 포함시켜야 한다.

d. 역가(Potency)

A description should be provided of the potency assay for the drug product. Information should be submitted on the sensitivity, specificity, and variability of the assay including the data from the material used to prepare clinical/preclinical lots which were used to set the acceptance limits for the assay.

의약품의 역가 분석 방법을 설명한다. 역가 분석 허용 기준 설정을 위한, 임상/전임상 로트 제조에 이용된 물품에서 획득한 데이터를 포함하여, 분석 방법의 민감도, 특이도 및 편차에 대한 정보가 제출되어야 한다.

B. 제조업체 및 시설(Manufacturer and Facilities)



The name(s) and address(s) of all manufacturers involved in the manufacture and testing of the drug product including contractors, and a description of the responsibility(ies) of each should be submitted. A list of all other products (research & development, clinical or approved) made in the same rooms should be provided. See Part 1, Section I. B. of this document for detailed guidance.

계약업체를 포함하여 의약품의 제조 및 시험에 관련된 모든 제조업체의 명칭과 주소, 각각의 책임에 대한 설명을 제공해야 한다. 동일 작업실에서 제조되는 모든 기타 제품 현황(연구 개발 제품, 임상 제품 또는 허가 받은 제품 등)을 제공한다. 이와 관련하여 이 문서 섹션 I.B. 파트 1을 참조한다.

#### C. 제조 방법(Manufacturing Methods)

This section should include a detailed description of the manufacturing process flow of the formulated bulk and finished drug product including the sterilization operations, aseptic processing procedures, lyophilization, and packaging. Accompanying this narrative, a flow chart should be provided that indicates the production step, the equipment and materials used, the room or area where the operation is performed (may reference the simple floor diagram) and a listing of the in-process controls and tests performed on the product at each step. A Master Production Record (MPR) for the drug product should be provided, including complete manufacturing instructions for adsorption (if applicable), formulation, filling, labeling, and packaging. References may be made to other sections for more detailed information. Results of studies validating the compatibility of the components including the adjuvants and/or preservatives, if applicable, should be provided. Lot-to-lot consistency of the drug product should be demonstrated.

이 섹션에서는 멸균 작업, 무균 제조 방법, 동결 건조 및 포장 등 조제 벌크 및 최종 의약품의 제조 공정 흐름을 상세하게 기술한다. 이러한 설명과 함께 생산 단계, 사용 설비 및 물품, 해당 작업이 수행되는 작업실 또는 작업 지역(단순한 도면을 참조할 수 있음) 및 각 단계에서 제품에 대해 실시하는 IPC 및 공정중시험에 대한 사항 등이 표기된 흐름도를 제출한다. 의약품 마스터 생산 기록서(MPR)를 제공해야 하는데, 이때 (해당되는 경우에는) 흡착, 조제, 충전, 라벨 작업, 포장에 대한 완벽한 제조 지시 사항이 포함되어야 한다. 보다 상세한 정보는 다른 섹션을 참조하도록 할 수 있다. 면역보조제 및/또는 해당되는 경우에는 보존제를 포함하여, 원료의 조화성에 대한 밸리데이션 실험 결과도 제공해야 한다. 의약품 로트간 일관성도 증명해야 한다.

D. 의약품 규격(Drug Product Specifications)

1. 검체 채취 절차(Sampling Procedures)

The sampling procedures for monitoring a batch of finished drug product should be included.

최종 의약품 배치의 모니터를 위한 검체 채취 방법이 포함되어야 한다.

2. 규격 및 방법(Specifications and Methods)

A description of all test methods selected to assure the identity, purity, strength and/or potency, as well as the lot-to-lot consistency of the finished product and the specifications used for the drug product should be submitted. Certificates of analysis and analytical results for at least three consecutive batches should be provided.

최종 제품의 로트간 일관성 및 제품의 확인, 순도, 함량 및/또는 역가의 보증을 위한 모든 시험 방법에 대한 설명과 의약품 규격을 제출해야 한다. 적어도 3개 연속 배치에 대한 성적서와 분석 결과를 제공한다.

3. 밸리데이션 결과(Validation Results)

The results of studies validating the specificity, sensitivity, and variability of each method used for release testing should be provided. Where applicable this should include descriptions of reference standards and their validation. For analytical methods in compendial sources, the appropriate citations should be provided.

출하 승인 시험을 위한 시험 방법별로 특이도, 민감도 및 변동성에 대한 밸리데이션 실험 결과를 제공한다. 해당되는 경우에는 참조 표준품에 대한 설명과 그에 대한 밸리데이션 사항도 포함한다. 공정서 수재 시험 방법인 경우에는 그 정보를 적절하게 표기한다.

E. 용기 마개 시스템(Container and Closure System)

A description of the container and closure system, and its compatibility with the drug product should be submitted. Detailed information concerning the supplier(s),

address(es), and the results of compatibility, toxicity and biological tests should be included. Alternatively, a DMF can be referenced for this information. For sterile product, evidence of container and closure integrity should be provided for the duration of the proposed expiry period.

용기 마개 시스템에 대한 설명과 의약품과의 조화성 정보를 제출한다. 납품업체 명칭, 주소, 및 조화성/독성/생물학적 시험 결과도 포함한다. 아니면 관련 DMF를 참조하도록 할 수 있다. 무균 제품인 경우에는 예정 유효 기간 동안 용기 마개 시스템의 완전성에 대한 증거가 제공되어야 한다.

F. 미생물학(Microbiology)

Information should be submitted as described in the "Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products."

"제약업계 가이드라인: 사람 및 동물 의약품 신청 시 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"에 기술된 바에 따른 정보를 제출해야 한다.

G. 동결건조(Lyophilization)

A validation summary for lyophilization of the drug product should be given which includes:

다음 사항을 포함하여, 의약품 동결건조 밸리데이션 실험을 요약해 제공한다.

- A narrative description of the validation (or protocol);  
밸리데이션에 대한 설명(또는 프로토콜)
- Certification that IQ and OQ have been completed;  
IQ/OQ 완료 증명
- A validation data summary;  
밸리데이션 데이터 요약
- Explanation of all excursions or failures; and  
모든 일탈 또는 이상 사항의 설명
- Deviation reports and results of investigations of all excursions or failures.  
일탈 보고서 및 모든 일탈 또는 이상 사항의 조사 결과

## H. 의약품 안정성(Drug Product Stability)

This section should state the proposed expiration dating period for the drug product and the recommended storage conditions. The criteria for determining the date of manufacture, from which the expiration dating period begins, should be defined. For lyophilized products, a shelf-life after reconstitution should be proposed. Detailed guidance on stability may be found in "Stability Testing of New Drug Substances and Products, 10/27/93," "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 11/30/95" "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics, 1987," and "Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products," June 1998.

이 섹션에서는 의약품의 예정 유효 기간과 권장 보관 조건을 설명한다. 유효 기간이 시작되는 제조 일자 결정 기준이 규정되어야 한다. 동결 건조 제품인 경우, 재구성 이후의 유효 기간도 제시해야 한다. 안정성과 관련된 세부 사항은 "신규 약효 성분 및 제품의 안정성 시험, 10/27/93", "생명 공학 제품의 품질: 생명공학/생물학적 제품의 안정성 시험, 11/30/95", "사람 의약품 및 생물학적 제제 안정성 문서 제출 가이드라인, 1987", "제약업계 가이드라인: 약효 성분 및 의약품 안정성 시험, 1998년 6월"을 참조한다.

### 1. 안정성 프로토콜(Stability Protocol)

A stability study protocol should be provided which includes, but is not limited to, testing for:

다음 시험 항목을 포함하되 이에 국한되지 않는 안정성 시험 프로토콜을 제공해야 한다.

- potency;  
역가
- physicochemical measurements which are potency-indicating;  
역가의 지표로 활용할 수 있는 이화학적 측정
- moisture, if lyophilized;  
동결건조 제품인 경우, 함유도
- pH, if appropriate;  
pH(적절한 경우)

- sterility or control of bioburden;  
무균 또는 바이오버든
- viability of cells, if frozen and thawed;  
세포 활력(동결 및 용해하는 경우)
- pyrogenicity; and  
발열성
- general safety.  
일반 독성

## 2. 안정성 데이터(Stability Data)

The summary results which support the proposed expiration dating period, under recommended conditions, in the final container and closure system, should be provided. The stability of each dosage form should be separately documented. For lyophilized products the data supporting the shelf-life of the product following reconstitution should be included. If the drug product is frozen, data supporting the stability of the product through a stated number of freeze-thaw cycles should be provided.

권장 보관 조건에서 최종 용기 및 마개 시스템 상태의 예정 유효 기간을 뒷받침하는 시험 결과 요약을 제공해야 한다. 각 제형의 안정성 결과를 별도로 문서화한다. 동결 건조 제품인 경우에는 재구성 이후의 제품 유효 기간을 뒷받침하는 데이터가 포함되어야 한다. 의약품이 동결되는 경우, 정해진 동결-용해 사이클 동안 제품의 안정성을 뒷받침하는 데이터가 제출되어야 한다.

## 3. 안정성 프로그램(Stability Program)

A plan for an on-going stability program should be provided. This should include the protocol to be used, number of final lots to be entered into the stability protocol each year and how such lots will be selected.

계속 안정성 프로그램 계획을 제출해야 한다. 이때 프로토콜, 매년 안정성 프로토콜에 추가되는 최종 로트의 수 및 로트 선정 방법을 포함한다.

## III. 연구용 제조(INVESTIGATIONAL FORMULATION)

A discussion of any differences in formulation, manufacturing process, or site between the clinical trials materials and commercial production batches of drug substance and drug product should be submitted. If there are differences, a complete description of these differences should be included. If an investigational drug formulation was different from that of the to-be-marketed finished product, data to support comparability, bioequivalence and/or pharmacokinetic equivalence of the two formulations should be provided, if appropriate (reference 9). If the manufacturing process and/or site was different, data from appropriate testing to assess the comparability of the investigational and commercial products should be provided.

약효 성분과 의약품 임상 시험 물품과 판매용 생산 배치 사이의 조제 방법, 제조 방법 또는 사업장에 차이가 있으면, 그 사항을 설명한다. 차이가 있다면, 그에 대한 완벽한 설명이 있어야 한다. 연구용 의약품 조제 방법이 판매용 최종 제품과 다르다면, 두 가지 조제 방법의 동등성, 생물학적동등성 및/또는 약동학적 동등성을 뒷받침하는 데이터를 제공해야 한다(참고문헌 9). 제조 공정 및/또는 사업장이 다른 경우, 연구용 제품과 판매용 제품의 동등성 평가를 위한 적절한 시험 데이터가 제공되어야 한다.

#### **IV. 환경 평가(ENVIRONMENTAL ASSESSMENT)**

An environmental assessment (EA), as outlined in 21 CFR Part 25, or a request for a categorical exclusion with the basis for the exclusion, should be submitted. If an EA is appropriate, it should include a description of the action that is being considered and should address all the components involved in the manufacture and disposal of the product.

21 CFR 25에 제시된 바에 따른 환경 평가서(EA) 또는 면제의 근거로서 범주적 면제 요청서를 제출해야 한다. EA가 적절한 경우에는 검토 중인 조치 사항에 대해 설명하고 해당 제품의 제조 및 처분에 관련된 모든 요소를 다루어야 한다.

#### **V. 시험 방법 밸리데이션(METHOD VALIDATION)**

For all release or acceptance testing performed on the drug substance(s) or product, information as described in the "Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation" should be provided.

약효 성분 또는 제품에 대한 모든 출하 승인 또는 인수 승인 시험과 관련하여, "시험 방법

밸리데이션을 위한 검체 및 분석 데이터 제출 가이드라인"에 기술된 정보를 제공해야 한다.

## **PART 2 – 시설 설명 섹션(ESTABLISHMENT DESCRIPTION SECTION)**

### **I. 서론(INTRODUCTION)**

In the Federal Register of July 8, 1997, the Food and Drug Administration announced the availability of Revised Form FDA 356h "Application to Market a New Drug, Biologic, or an Antibiotic for Human Use." This section provides guidance on the content and format of information submitted in Section 15, the Establishment Description section, of a License Application for vaccines and vaccine related products. The information contained in this section need not be submitted for recombinant DNA derived vaccines or synthetic peptide vaccines.

1997년 7월 8일자 연방관보를 통해 FDA는 "사람용 신약, 생물학적제제, 항생제 판매 허가 신청" 개정 서식 FDA 356h의 발효를 발표했다. 이 섹션에서는 백신 및 백신 관련 제품의 허가 신청 중 섹션 15, 즉 "시설 설명" 섹션으로 제출되는 정보 사항의 내용과 형식에 대한 가이드라인을 제공한다. 이 섹션에 포함된 정보는 재조합 DNA 유래 백신 또는 합성 펩타이드 백신의 경우에 제출할 필요가 없다.

### **II. 일반 사항(GENERAL INFORMATION)**

For each manufacturing location, a floor diagram should be included that indicates the general facility layout. The following information should be provided on each floor diagram and/or in an accompanying narrative:

제조 사업장별로 전반적인 시설 레이아웃을 보여 주는 도면이 제출되어야 한다. 각 도면 및/또는 그에 대한 부속 설명을 통해 다음 정보가 제공되어야 한다.

- Product, personnel, equipment, waste and air flow;  
제품, 작업자, 설비, 폐기물, 공기 흐름
- An illustration or indication of which areas are served by each air handling unit; and  
공기조화장치별 해당 지역에 대한 설명 또는 표시
- Air pressure differentials between adjacent areas.  
인접 작업 지역 사이의 차압

Alternatively, this information may be illustrated on the floor diagram requested in the CMC section. The manufacturing flow chart requested in the CMC section may also be referenced as applicable.

아니면 이 정보를 CMC 섹션에서 요구하는 도면에 나타낼 수도 있다. CMC 섹션의 제조 흐름도를 참조하게 하는 방법도 가능하다.

### **III. 특정 시스템(SPECIFIC SYSTEMS)**

#### **A. 용수 시스템(Water Systems)**

The following information on water purification systems for the production of water for use in manufacturing and rinsing of product contact equipment, and containers and closures, should be provided.

제조용 용수 및 제품 접촉 기기, 용기 및 마개의 린스용 용수 생산을 위한 수처리 시스템에 대하여 다음 정보를 제공해야 한다.

##### **1. 일반 사항(General Description)**

A general description of the water system(s) should be submitted, including water source, major components, and a general discussion of the type of water used for each stage of processing.

수원, 주요 구성품, 각 공정 단계별로 사용하는 용수의 종류에 대한 일반적인 설명을 포함하여, 용수 시스템에 대한 전반적인 설명이 제출되어야 한다.

##### **2. 밸리데이션 요약(Validation Summary)**

A validation summary should be provided containing:

다음 사항을 포함하여 밸리데이션을 요약하여 제공한다.

- a narrative description of the validation process (or protocol) including acceptance criteria;  
허용 기준을 포함하여 밸리데이션 과정(또는 프로토콜)에 대한 서술적 설명
- certification that installation qualification (IQ) and operational



qualification (OQ) have been completed;

IQ 및 OQ가 완료되었다는 증명

- the length of the validation period;  
밸리데이션 실시 기간
- the parameters monitored and tests performed;  
모니터 대상 변수 및 시험 항목
- the frequency of monitoring each point of use during the validation period;  
밸리데이션 기간 중 사용 말단 각각에 대한 모니터 빈도
- a validation data summary; and  
밸리데이션 데이터 요약
- an explanation of all excursions or failures, including deviation reports and results of investigations.  
일탈 보고서 및 조사 결과를 포함하여, 모든 일탈 또는 이상에 대한 설명

### 3. 정규 모니터 프로그램(Routine Monitoring Program)

A narrative description of the routine monitoring program should be submitted, to include:

다음 사항을 포함하여, 정규 모니터 프로그램을 서술적으로 설명한다.

- the tests performed;  
시험 항목
- the frequency of testing;  
시험 빈도
- the alert and action limits used; and  
경계 및 조치 기준
- a summary of actions to be taken when limits are exceeded.  
기준 초과 시의 조치 사항 요약

### B. HVAC(Heating, Ventilation, and Air Conditioning Systems)

#### 1. 일반 사항(General Description)

A general description of the HVAC system(s) should be provided including:

다음 사항을 포함하여, HVAC 시스템에 대한 일반 사항을 제출해야 한다.

- the number and segregation of air handling units;  
AHU의 수와 분리
- whether air is once-through or recirculated;  
공기 순환 여부
- containment features; and  
봉쇄 특징
- air changes/hour.  
시간당 환기 횟수

The information required for some of these features is described below in greater detail in the contamination/cross contamination section of this document. Reference may be made to information in the CMC section.

이러한 특징 중 일부 정보 사항은 이 문서의 오염/교차 오염 섹션에서 보다 상세하게 기술할 수 있다. CMC 섹션의 정보를 참조하도록 할 수 있다.

## 2. 밸리데이션 요약(Validation Summary)

A validation summary with the following information should be provided for the system, which contains:

시스템에 대해 다음 사항을 포함하여 밸리데이션을 요약한다.

- a narrative description of the validation process (or protocol), including the acceptance criteria;  
허용 기준을 포함하여, 밸리데이션 과정(또는 프로토콜)에 대한 서술적 설명
- certification that IQ, OQ and certification of filters has been completed;  
IQ, OQ 및 필터 증명이 완료되었다는 증명
- length of the validation period;  
밸리데이션 기간
- a validation data summary (validation data should include Performance Qualification data accumulated during actual

processing); and

밸리데이션 데이터 요약(실제 작업 과정 중의 PQ 데이터를 포함해야 한다)

- an explanation of all excursions or failures, including deviation reports and results of investigations.

일탈 보고서 및 조사 결과를 포함하여, 모든 일탈 또는 이상에 대한 설명

### 3. 정규 모니터 프로그램(Routine Monitoring Program)

A narrative description of the routine monitoring program should be provided including:

다음 사항을 포함하여, 정규 모니터 프로그램을 서술적으로 설명한다.

- the tests performed and frequencies of testing for viable and nonviable particulate monitoring parameters;  
미생물 및 미립자 모니터 시험 및 시험 주기
- viable and nonviable particulate action and alert limits for production operations for each manufacturing area; and  
제조 작업 지역별로 생산 작업 중의 미생물 및 미립자 경계 기준 및 조치 기준
- a summary of actions to be taken when limits are exceeded.  
기준 초과 시 조치 사항 요약

### C. 컴퓨터 시스템(Computer Systems)

This section should contain information on computer systems which control critical manufacturing processes. The developer of the system, i.e., whether in-house or contractor, should be identified. The information provided should also include a brief description of procedures for changes to the computer system. For each of these systems a list of the manufacturing steps which are computer-controlled should be provided. This section should also contain a validation summary for each of these systems, which includes:

이 섹션에서는 핵심 제조 공정 관리용 컴퓨터 시스템에 대한 정보를 제공한다. 시스템 개발업자, 즉 자체 개발 또는 외부 계약업체 개발 여부를 명시한다. 또한 컴퓨터 시스템 변경 절차를 간단하게 설명한다. 이들 시스템 각각에 대하여, 컴퓨터에 의해 관리되는 제조

단계 리스트를 제공한다. 또한 다음 사항을 포함하여, 각 시스템의 밸리데이션 요약 정보를 제공한다.

- a narrative description of the validation process (or protocol), including acceptance criteria;  
허용 기준을 포함하여 밸리데이션 과정(또는 프로토콜)에 대한 서술적 설명
- certification that IQ and OQ have been completed;  
IQ 및 OQ가 완료되었다는 증명
- an explanation of the parameters monitored and tests performed;  
모니터 대상 변수 및 시험 항목에 대한 설명
- a validation data summary;  
밸리데이션 데이터 요약
- an explanation of all excursions or failures; and  
모든 일탈 또는 이상에 대한 설명
- deviation reports and results of investigations for all excursions or failures.  
모든 일탈 또는 이상에 대한 일탈 보고서와 조사 결과

#### **IV. 오염/교차오염 이슈(CONTAMINATION/CROSS CONTAMINATION ISSUES)**

The following information regarding methods to prevent contamination and cross contamination should be provided to supplement the information requested in the CMC section of the application.

오염과 교차 오염의 예방 방법과 관련한 다음의 정보를 제공하여, 신청 서류의 CMC 섹션에서 요구되는 정보를 보완한다.

##### **A. 세척 절차 및 밸리데이션(Cleaning procedures and validation)**

###### **1. 전용 설비(Dedicated Equipment)**

A brief description of the cleaning procedures and cleaning reagents used should be provided. This section should also contain a certification that the cleaning validation for removal of product residuals and cleaning agents has been successfully

completed.

세척 방법과 세척제에 대한 간단한 설명이 있어야 한다. 또한 제품 잔류물과 세척제의 제거에 관한 세척 밸리데이션이 성공적으로 완료되었다는 증명을 포함한다.

## 2. 공용 설비(Shared Equipment)

This section should contain:

이 섹션에는 다음 사항을 포함시킨다.

- a brief description of the cleaning procedures and cleaning reagents;  
세척 절차와 세척제에 대한 간단한 설명
- a rationale for the cleaning procedures chosen which addresses their effectiveness for the residual products to be removed; and  
세척 방법의 선정 근거와 제품 잔류물 제거 효용성에 관한 사항
- a validation report describing the cleaning validation procedures for removal of product residues and cleaning agents. The report should identify the sampling and analytical methods used and address their sensitivities and specificities.  
제품 잔류물과 세척제의 제거를 위한 세척 밸리데이션 방법을 기술한 밸리데이션 보고서. 검체 채취 방법과 분석 방법을 명시하고, 그 방법의 민감도와 특이도를 제시한다.

## B. 봉쇄 특징(Containment features)

This section should contain a description of segregation and containment procedures for areas, manufacturing operations, personnel, equipment and waste materials designed to prevent contamination of products. The features that are employed to maintain segregation and containment should be discussed. These features might include but is not limited to:

이 섹션에서는 제품 오염 예방을 위한 작업 지역, 제조 작업, 작업자, 설비, 폐기물의 분리와 봉쇄 절차에 대해 설명한다. 분리와 격리의 유지를 위한 특징을 설명한다. 이러한 특징에는 다음 사항이 포함될 수 있으나, 이에 국한되지 않는다.

- air pressure differentials between adjacent manufacturing areas;

인접 제조 작업 지역 사이의 차압

- segregation of air handling units;  
공기 조화 장치의 분리
- air supply and return (recirculated, once-through, HEPA filtered out,  
etc.); and  
급기 및 리턴(재순환, 무순환, HEPA 필터 여과 등)
- use of airlocks  
에어록

Reference may be made to information in the CMC section.

CMC 섹션의 정보를 참조하도록 할 수 있다.

## **APPENDIX A**

### **Guidance**

1. Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products, 1994
2. Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing, and Clinical Studies, 1997
3. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Synthetic Peptide Substances, 1994
4. Guideline on Sterile Drug Products Produced By Aseptic Processing, 1987
5. Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics, 1987
6. Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances, 1987
7. Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation, 1987
8. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Therapeutic Recombinant DNA-Derived Product or a Monoclonal Antibody Product for In Vivo Use, 1996
9. FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-Derived Products, 1996
10. Guideline on General Principles of Process Validation, 1987

**Points To Consider**

11. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use , 1997
12. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals, 1995
13. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals, 1993
14. Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology, 1985
15. Supplement to the Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology: Nucleic Acid Characterization and Genetic Stability, 1992
16. Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications, 1996
17. Points to Consider in Human Somatic Cell and Gene Therapy, 1991

**International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines**

18. Stability Testing of New Drug Substances and Products, 10/27/93
19. Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products, 11/29/95
20. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 11/30/95
21. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, 11/29/95



22. Guidance on Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 9/21/98

gmpeye