

생물 공학 제품 실사 가이드  
(Biotechnology Inspection Guide: Reference  
Materials & Training Aids)

gmpeye

*Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).*

이 문서는 실사자 및 기타 FDA 직원을 위한 참고용 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지도 않는다.

**[목차]**

서론(INTRODUCTION)

세포 배양 및 발효(CELL CULTURE AND FERMENTATION)

복수 생산(ASCITES PRODUCTION)

추출, 분리, 정제(EXTRACTION, ISOLATION AND PURIFICATION)

세척 절차(CLEANING PROCEDURE)

가공 및 충전(PROCESSING AND FILLING)

시험 관리(LABORATORY CONTROLS)

시험(TESTING)

환경 문제(ENVIRONMENTAL COVERAGE)

부록

- A. 흐름도(Flow Chart)
- B. 시험 방법(Test Methods)
- C. 용어 정의(Glossary)
- D. 참고문헌(References)

## 서론(INTRODUCTION)

Biotechnology, defined as "the application of biological systems and organisms to technical and industrial processes", is not new. The use of yeast to ferment grain into alcohol has been ongoing for centuries. Likewise, farmers and breeders use a form of "genetic engineering" to produce improved crops and stock by selecting for desirable characteristics in plants and animals. Only recently have "new" biotechnology techniques enabled scientists to modify an organism's genetic material at the cellular or molecular level. These methods are more precise, but the results are similar to those produced with classical genetic techniques involving whole organisms. Biotechnology - derived products (BDP) used in this Guide refers to those products derived from the new biotechnology techniques.

"생물계 및 개체를 기술/산업 공정에 적용" 한다는 의미의 생물 공학은 새로운 것이 아니다. 지난 수 세기에 걸쳐 효모균을 이용하여 술을 만들었다. 이와 마찬가지로 농가나 축산 농가에서는 일종의 "유전 공학" 기법으로 식물과 동물 중에서 바람직한 특성을 지닌 것들을 선택하는 방식으로 수확량이나 종자를 개량시켜 왔다. 최근에 이르러서야 과학자들은 "새로운" 생물 공학 기술을 활용하여 세포 또는 분자 수준에서 생물체의 유전 물질을 변형시키게 되었다. 이러한 방법은 보다 정교한 것이기는 하지만, 그 결과는 전체 생물 개체를 대상으로 한 고전적인 유전 기법으로 만든 것과 유사하다. 이 가이드에서 말하는 생물 공학 제품(BDP)은 새로운 생물 공학 기술로 생산되는 제품을 의미한다.

The development of BDP and the inspection of the manufacture and control of these products offer many challenges. Because of the diversified manufacturing and control processes that are continuously being developed, considerable effort is required to achieve a level of technical competence to inspect these operations. Although the level of technology is increasing, it must be recognized that the same basic regulations and requirements are applicable to the manufacture and control of biotechnically-derived substances and devices as for "conventionally" manufactured products.

BDP의 개발과 BDP 제조 및 품질 관리의 실사에는 많은 어려움이 있다. 제조 및 관리 공정이 다양하고 계속 발달하고 있으므로, 이들 공정의 실사에 필요한 기술적 역량을 갖추려면 상당한 노력이 요구된다. 기술이 발달하고 있지만, "종래" 방식으로 제조되는 제품에 적용되는 것과 기본적으로 동일한 규정과 기준이 생물공학 유래 성분과 의료기기의 제조 및 품질 관리에 적용된다.

The same criteria have been used for many years in the inspection of manufacturers of antibiotics, enzymes and other high molecular weight substances including insulin, heparin, and albumin. This Guide will address some of the basic problems identified during inspections of manufacturers of BDP. Production systems may include animals, cell clones (e.g. hybridomas), mammalian and insect cell cultures, yeast, and bacteria or combinations of these systems.

지난 몇 년 동안 항생제, 효소, 그리고 인슐린, 헤파린, 알부민 같은 기타 고분자 물질 제조업체의 실사 시에 동일한 기준이 적용되었다. BDP 제조업체의 실사 시에 파악되었던 기본적인 문제점 일부를 이 가이드 문서에서 다룬다. 동물, 세포주(예, 하이브리도마), 포유류 세포 배양, 곤충 세포 배양, 효모, 세균 또는 이러한 시스템의 조합이 생산 시스템으로 사용된다.

#### **A. 목적(Objective)**

The major objective of an inspection is to determine whether the manufacturer is operating in a state of control and in compliance with the laws and regulations. The firm's commitment to quality is vital, regardless of the type of company or product that is being manufactured.

실사의 주요 목적은 제조업체가 법과 규정을 준수하고 관리 상태를 유지하면서 작업하는지 확인하는 것이다. 제조되고 있는 제품 종류나 회사 유형에 관계없이, 품질 의지가 가장 중요하다.

One important aspect of an inspection is to identify defective product, non-conforming product and system failures. The way in which companies investigate and correct objectionable conditions and deficient manufacturing and control systems is an important part of an inspection and typically illustrates the level of quality within a firm.

실사의 중요한 측면 가운데 하나는 결함 제품, 부적합 제품 및 시스템 이상을 파악하는 것이다. 바람직하지 않은 상태와 문제가 있는 제조 및 관리 시스템을 파악해 조사하고 시정하는 절차가 실사에서 중요하게 살펴봐야 하는 부분이며, 그 절차가 일반적으로 회사의 품질 수준을 보여주는 것이기도 하다.

#### **B. 실사팀(Inspection Team)**

As with pre-approval inspections of human and veterinary drugs and devices, it is

recommended that inspections of biotech firms be conducted by teams, with the lead Investigator being responsible for the overall conduct of the inspection. Analysts (Chemists and/or Microbiologists), Computer Specialists, and Engineers can participate in all or parts of the inspection. Prior to the inspection, the "team" should discuss the duties of the particular team members.

사람 및 동물 의약품과 의료기기의 승인전 실사와 마찬가지로, 생물 공학 제품 제조업체의 실사도 전체 실사 업무를 책임지는 선임 실사자가 주도하는 실사팀이 실시할 것을 권장한다. 분석 전문가(화학자 및/또는 미생물학자), 컴퓨터 전문가, 엔지니어도 실사의 전부 또는 일부에 참가할 수 있다. 실사에 앞서 "실사팀" 팀원의 역할을 논의한다.

### **C. 실사 방법(Inspection Approach)**

The biotech inspection is also a product-specific inspection. As with any inspection, coverage is generally an audit and is not all inclusive. Thus, validation data for all systems, processes, controls and test procedures cannot be reviewed. However, specific detailed coverage should be given to a few systems or controls. A flow chart from the application document or from the firm should be obtained prior to or early in the inspection and the specific manufacturing steps should be reviewed with the manufacturer's responsible personnel.

생물 공학 제품 제조업체의 실사도 제품 특이적인 실사이다. 다른 실사와 마찬가지로, 실사 범위는 모든 것을 포괄하지 않는다. 그러므로 모든 시스템, 공정, 관리, 시험 방법의 밸리데이션 데이터를 검토할 수 없다. 대신 일부 시스템이나 관리에 중점을 두어 세부적으로 점검한다. 실사에 앞서 또는 실사 초반에 회사에 요청하여 입수하거나 신청 문서를 참고하여 흐름도를 확보하며, 제조업체의 책임자와 함께 구체적인 제조 단계를 검토한다.

**세포 배양 및 발효(CELL CULTURE AND FERMENTATION)****A. 마스터 세포 बैं크 및 상용 세포 बैं크(Master Cell Bank and Working Cell Bank)**

The starting material for manufacturing BDP includes the bacterial, yeast, insect or mammalian cell culture which expresses the protein product or monoclonal antibody of interest. The cell seed lot system is used by manufacturers to assure identity and purity of the starting raw material. A cell seed lot consists of aliquots of a single culture. The master cell bank (MCB) is derived from a single colony (bacteria, yeast) or a single eukaryotic cell, stored cryogenically to assure genetic stability and is composed of sufficient ampules of culture to provide source material for the working cell bank (WCB). The WCB is defined as a quantity of cells derived from one or more ampules of the MCB, stored cryogenically and used to initiate the production batch.

관심 대상 단백 제품 또는 단일 클론 항체를 발현하는 세균, 효모, 곤충 또는 포유류 세포 배양액이 BDP 제조용 출발 물질로 사용된다. 출발 원료 물질의 확인과 순도를 보증하기 위해 세포 시드 로트 시스템을 채택하고 있다. 세포 시드 로트는 단일 배양액의 분주물로 구성된다. 마스터 세포 बैं크(MCB)는 단일 집락(세균, 효모) 또는 단일 진행 세포에서 기원하며, 냉동 보관하여 유전적 안정성을 유지하고 충분한 양의 배양액 앰플로 구성되어 상용 세포 बैं크(WCB)의 제조에 사용된다. WCB는 한 개 이상의 MCB 앰플에서 기원한 일정량의 세포로 정의되며, 냉동 보관하고 배치 생산을 시작하는데 사용된다.

**1. 기원 및 이력(Origin and History)**

Because genetic stability of the cell bank during storage and propagation is a major concern, it is important to know the origin and history (number of passages) of both the MCB and WCB. A MCB ampule is kept frozen or lyophilized and only used once. Occasionally, a new MCB may be generated from a WCB. The new MCB should be tested and properly characterized. For biological products, a product license application or amendment must be submitted and approved before a new MCB can be generated from a WCB.

보관과 증식 과정에서 세포 बैं크의 유전적 안정성 유지가 주요 문제이므로, MCB와 WCB의 기원 및 이력(계대 배양 횟수)을 아는 것이 중요하다. MCB 앰플을 냉동 또는 동결 건조 상태로 보관하며, 1회에 한하여 사용한다. WCB를 이용하여 새로운 MCB를 제조할 수도

있다. 새로운 MCB를 시험하고 적절하게 특성 분석을 해야 한다. 생물학적 제품인 경우에 WCB를 이용하여 새로운 MCB를 만들기 전에 제품 허가 신청 문서 또는 변경 신청 문서를 제출해 승인을 받아야 한다.

## 2. 특성 분석 및 적격성평가 시험(Characterization and Qualifying Tests)

Information about the construction of the expression vector, the fragment containing the genetic material that encodes the desired product, and the relevant genotype and phenotype of the host cell(s) are submitted as part of a product application. The major concerns of biological systems are genetic stability of cell banks during production and storage, contaminating microorganisms, and the presence of endogenous viruses in some mammalian cell lines. As part of the application document, manufacturers will submit a description of all tests performed to characterize and qualify a cell bank.

발현 벡터의 제조, 원하는 제품을 코딩하는 유전 물질을 함유한 절편, 숙주 세포의 해당 유전형과 표현형에 관한 정보를 제품 신청 문서의 일부로 제출해야 한다. 생물학적 시스템에 있어서 중요한 문제는 생산 및 보관 도중 세포 은행의 유전적 안전성, 미생물 오염, 그리고 일부 포유류 세포주에 존재하는 내인성 바이러스이다. 제조업체는 세포 은행의 특성 분석과 적격성평가를 위해 실시한 모든 시험 내용을 신청 문서에 상세히 기술하여 제출해야 한다.

It must be emphasized that the tests required to characterize a cell bank will depend on the intended use of the final product, the host/expression system and the method of production including the techniques employed for purification of the product. In addition, the types of tests may change as technology advances.

세포 은행의 특성 분석에 필요한 시험은 최종 제품의 예정 용도, 숙주/발현 시스템, 그리고 제품 정제 기술을 포함한 생산 방법에 따라 달라진다. 또한 시험 종류도 기술의 진보에 따라 변할 수 있다.

The MCB is rigorously tested. The following tests are generally performed, but are not limited to:

MCB는 엄격하게 시험해야 한다. 다음 시험을 일반적으로 실시하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

### a. Genotypic characterization by DNA fingerprinting

DNA 지문 검사법에 의한 유전형 특성 분석

- b. Phenotypic characterization by nutrient requirements, isoenzyme analysis, growth and morphological characteristics  
영양 요구성, 동위 효소 분석, 성장 특성, 형태학적 특성에 의한 표현형 특성 분석
- c. Reproducible production of desired product  
목적 제품 생산의 재현성
- d. Molecular characterization of vector/cloned fragment by restriction enzyme mapping, sequence analysis  
제한 효소 매핑, 서열 분석에 의한 벡터/클론 절편의 분자적 특성 분석
- e. Assays to detect viral contamination  
바이러스 오염 검출을 위한 분석
- f. Reverse transcriptase assay to detect retroviruses  
레트로바이러스 검출을 위한 역전사효소 분석
- g. Sterility test and mycoplasma test to detect other microbial contaminants  
기타 미생물 오염 검출을 위한 무균 시험 및 마이코플라스마 시험

It is not necessary to test the WCB as extensively as the MCB; however, limited characterization of a WCB is necessary. The following tests are generally performed on the WCB, but this list is not inclusive:

WCB인 경우에는 MCB만큼 엄격하게 시험할 필요는 없다. 그러나 WCB에 대해서도 일정한 정도의 특성 분석이 필요하다. WCB에 대하여 일반적으로 다음 시험을 실시하나, 이에 국한되는 것은 아니다.

- a. Phenotypic characterization  
표현형 특성 분석
- b. Restriction enzyme mapping  
제한 효소 매핑
- c. Sterility and mycoplasma testing  
무균 시험 및 마이코플라스마 시험
- d. Testing the reproducible production of desired product  
목적 제품 생산의 재현성 시험

3. 보관 조건 및 유지관리(Storage Conditions and Maintenance)



The MCB and WCB must be stored in conditions that assure genetic stability. Generally, cells stored in liquid nitrogen or its vapor phase are stable longer than cells stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . In addition, it is recommended that the MCB and WCB be stored in more than one location in the event that a freezer malfunctions.

유전적 안정성을 보장하는 조건에서 MCB와 WCB를 보관해야 한다. 일반적으로 액체 질소나 액체 질소 증기상에서 보관한 세포가  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하는 것보다 더 오랫동안 안정하다. 이외에도 냉동기의 오작동에 대비하여 MCB와 WCB를 한 곳 이상에서 보관할 필요가 있다.

#### 4. 실사 방법(Inspection Approach)

- a. Verify that the written procedures reflect accurately what is submitted in the application document.

신청 문서에 기술된 사항을 정확히 반영한 절차 문서를 구비하고 있는지 확인한다.

- b. Determine that batch records follow written procedures.

배치 기록서가 절차 문서에 따라 작성되었는지 확인한다.

- c. Determine the identity and traceability of the MCB/WCB.

MCB/WCB를 확인하고 추적성을 검토한다.

- d. Check the conditions of storage at each location.

각 위치의 보관 조건을 점검한다.

- e. Check the accessibility to MCB and WCB. Determine if there are security measures and accountability logs.

MCB와 WCB의 접근성을 점검한다. 보안 대책과 관리 기록이 있는지 확인한다.

- f. Document any samples of the MCB/WCB that failed to meet all specifications, especially if they have been released for use.

규격에 적합하지 않았던 MCB/WCB 샘플(특히 사용 승인된 경우)을 기록한다.

**B. 배지(Media)****1. 원료 물질(Raw Materials)**

Raw materials used to prepare the media must be carefully selected to provide the proper rate of growth and the essential nutrients for the organisms producing the desired product. Raw materials should not contain any undesirable and toxic components that may be carried through the cell culture, fermentation and the purification process to the finished product. Water is an important component of the media and the quality of the water will depend on the recombinant system used, the phase of manufacture and intended use of the product. Raw materials considered to be similar when supplied by a different vendor should meet acceptance criteria before use. In addition, a small scale pilot run followed by a full-scale production run is recommended when raw materials from a different vendor are used, to assure that growth parameters, yield, and final product purification remain the same.

원하는 제품을 생산하는 개체에 필수 영양소를 제공하며 적절한 성장율을 확보할 수 있게, 배지 제조용 원료 물질을 신중하게 선택한다. 원료 물질에는 세포 배양, 발효 및 정제 공정을 거쳐 최종 제품에까지 전이될 수 있는 바람직하지 않고 독성을 나타내는 성분이 포함되어서는 안 된다. 물은 배지의 중요한 성분이며, 사용된 재조합 시스템, 제조 단계, 제품의 목적 용도에 따라 물의 품질 기준이 결정된다. 비슷하다고 생각되는 원료 물질을 다른 업체로부터 구입하는 경우, 이 원료 물질이 허용 기준에 적합함을 확인한 다음에 사용한다. 또한 다른 업체가 공급한 원료 물질을 사용하는 경우에는 성장 파라미터, 수율, 최종 제품 정제 결과가 동일하게 유지되는지 확인하기 위해, 실제 생산에 앞서 소규모 파일럿 작업을 할 필요가 있다.

**2. 소혈청(Bovine Serum)**

Most mammalian cell cultures require serum for growth. Frequently, serum is a source of contamination by adventitious organisms, especially mycoplasma, and firms must take precautions to assure sterility of the serum. Some Brazilian bovine serum (BBS) have been contaminated with hoof and mouth disease. Also make sure that the serum is indeed bovine serum and not derived from human sources.

포유류 세포 배양 시에는 대부분 혈청이 필요하다. 또한 혈청을 통해 외래성 개체, 특히 마이코플라스마가 오염될 가능성이 있다. 그러므로 제조업체는 혈청의 무균성 보증에

주의를 기울여야 한다. 일부 브라질 소혈청(BBS)은 구제역 병원체에 오염되기도 했다. 또한 혈청이 진짜 소 혈청인지, 사람에서 유래한 것은 아닌지 확인해야 한다.

There is an additional concern that bovine serum may be contaminated with bovine spongiform encephalopathy (BSE) agent. BSE is a slow disease which has been detected in herds from the United Kingdom. Because there is no sensitive in vitro assay to detect the presence of this agent, it is essential that the manufacturers know the source of the serum and request certification that the serum does not come from areas where BSE is endemic. Other potential sources of BSE may be proteases and other enzymes derived from bovine sources. Biological product manufacturers have been requested to determine the origin of these materials used in manufacturing.

이외에도 소 혈청이 BSE(bovine spongiform encephalopathy)에 오염될 수 있다. BSE는 영국의 소에서 검출된 적이 있는 잠복기가 긴 질병이다. 체외 검사로 이 병원체의 존재를 검출할 수 있는 분석 방법이 없으므로, 제조업체는 혈청의 출처가 어디인지 파악하고 BSE가 발생한 지역에서 혈청이 수집되지 않았다는 증명서를 요구해야 한다. 또한 소에서 유래한 단백질 분해 효소와 기타 효소에 의해서도 BSE가 전파될 수 있다. 그러므로 생물학적 제품 제조업체는 제조에 사용되는 이러한 물질의 출처를 확인해야 한다.

### 3. 멸균(Sterilization)

The media used must be sterilized. A sterilized in place (SIP) or a continuous sterilizing system (CSS) process is usually used. Any nutrients or chemicals added beyond this point must be sterile. Air lines must include sterile filters.

사용하는 배지를 멸균해야 한다. SIP 또는 연속 멸균 시스템(CSS) 방법이 일반적으로 사용된다. 이 시점 이후에 추가되는 모든 영양 물질이나 화학 물질은 무균 상태여야 한다. 공기 공급 라인에는 제균 필터를 구비한다.

### 4. 실사 방법(Inspection Approach)

- a. Determine the source of serum.  
혈청의 출처를 확인한다.
- b. Confirm that the sterilization cycle has been properly validated to ensure that the media will be sterile.

멸균 사이클이 배지의 무균성을 보증할 수 있을 정도로 적절하게 밸리데이션되었는지 확인한다.

- c. Verify that all raw materials have been tested by quality control. Determine the origin of all bovine material.

모든 원료 물질을 품질 관리 부서에서 시험했는지 확인한다. 모든 소 유래 물질의 출처를 확인한다.

- d. Document instances where the media failed to meet all specifications. 배지가 규격에 부합하지 않은 경우를 확인한다.

- e. Verify that expired raw materials have not been used in manufacture. 유효 기간이 지난 원료 물질이 제조에 사용되지 않았는지 확인한다.

- f. Check that media and other additives have been properly stored. 배지와 기타 첨가물을 적절하게 보관하고 있는지 확인한다.

### **C. 배양(Culture Growth)**

#### **1. 접종 및 무균적 이송(Inoculation and Aseptic Transfer)**

Bioreactor inoculation, transfer, and harvesting operations must be done using validated aseptic techniques. Additions or withdrawals from industrial bioreactors are generally done through steam sterilized lines and steam-lock assemblies. Steam may be left on in situations for which the heating of the line or bioreactor vessel wall would not be harmful to the culture.

바이오리액터 접종, 이송 및 수득 작업을 밸리데이션된 무균 기법으로 실시해야 한다. 산업적 바이오리액터에 투입하거나 빼내는 작업은 일반적으로 스팀 멸균된 라인과 스팀 잠금 장치를 통해 실시한다. 라인이나 바이오리액터 용기 벽을 가열하는 것이 배양에 유해하지 않은 경우에는 스팀이 남아 있을 수도 있다.

#### **2. 성장 파라미터 모니터링과 관리(Monitoring of Growth Parameters and Control)**

It is important for a bioreactor system to be closely monitored and tightly controlled to achieve the proper and efficient expression of the desired product. The

parameters for the fermentation process must be specified and monitored. These may include: growth rate, pH, waste byproduct level, viscosity, addition of chemicals, density, mixing, aeration, foaming, etc. Other factors which may affect the finished product include shear forces, process-generated heat, and effectiveness of seals and gaskets.

원하는 제품이 적절하고 효율적으로 발현되도록 하기 위하여, 바이오리액터 시스템을 긴밀하게 모니터링하고 엄격하게 관리하는 것이 중요하다. 발효 공정 파라미터를 규정하고 모니터링을 해야 한다. 성장률, pH, 폐기 부산물 수준, 점도, 화학 물질 투입, 밀도, 혼합, 통기, 거품 형성 등이 모니터링 대상에 포함될 수 있다. 최종 제품에 영향을 줄 수 있는 기타 요소로는 전단력, 공정 중에 발생하는 열, 그리고 실과 가스켓의 효과 등이 있다.

Many growth parameters can influence protein production. Some of these factors may affect deamidation, isopeptide formation, or host cell proteolytic processing. Although nutrient-deficient media are used as a selection mechanism in certain cases, media deficient in certain amino acids may cause substitutions. For example, when *E. coli* is starved of methionine and/or leucine while growing, the organism will synthesize norleucine and incorporate it in a position normally occupied by methionine, yielding an analogue of the wild-type protein. The presence of these closely related products will be difficult to separate chromatographically; this may have implications both for the application of release specifications and for the effectiveness of the product purification process.

많은 성장 파라미터가 단백질 생산에 영향을 줄 수 있다. 이와 같은 요소 가운데 일부는 탈아미드화 반응, 이소펩티드 형성 또는 숙주 세포 단백질 분해 과정에 영향을 줄 수 있다. 영양 결핍 배지를 선택 기법으로 활용하기도 하지만, 일부 아미노산이 결핍된 배지는 치환을 유발할 수도 있다. 예를 들어 대장균 배양 시에 메티오닌 및/또는 류신을 첨가하지 않으면, 대장균이 노르류신을 합성하고 이 노르류신이 일반적으로는 메티오닌이 차지해야 할 위치에 들어가 야생형 단백질과 유사한 물질을 만든다. 이렇게 만들어진 유연 물질을 크로마토그래피 방법으로 분리하기가 어렵다. 이러한 점을 출하 승인 규격의 적용과 제품 정제 공정의 효과 측면에서 고려할 필요가 있다.

Computer programs used to control the course of fermentation, data logging, and data reduction and analysis should be validated.

발효 공정, 데이터 로깅, 데이터 정리 및 분석의 관리에 사용되는 컴퓨터 프로그램을 밸리데이션해야 한다.

### 3. 차폐 (Containment)

Bioreactor systems designed for recombinant microorganisms require not only that a pure culture is maintained, but also that the culture be contained within the systems. The containment can be achieved by the proper choice of a host-vector system that is less capable of surviving outside a laboratory environment and by physical means, when this is considered necessary.

재조합 미생물을 위한 바이오리액터 시스템은 미생물의 순수 배양 상태를 유지하고, 이 미생물 배양액이 시스템 내에 차폐 상태에 있도록 해야 한다. 실험실 외부 환경에서는 생존하기 힘들고 필요한 경우에는 물리적 수단으로 제거할 수 있는 숙주-벡터 시스템을 적절하게 선택하여 차폐 목적을 달성할 수 있다.

Revision of Appendix K of the NIH Guidelines (1991) reflects a formalization of suitable containment practices and facilities for the conduct of large-scale experiments involving recombinant DNA-derived industrial microorganisms. Appendix K replaces portions of Appendix G when quantities in excess of 10 liters of culture are involved in research or production. For large-scale research or production, four physical containment levels are established: GLSP, BL1-LS, BL2-LS and BL3-LS.

재조합 DNA 유래 산업 미생물과 관련된 대규모 실험의 수행을 위한 적합한 차폐 방법과 시설에 대한 기준이 NIH 가이드라인(1991) 부록 K 개정판에 기술되어 있다. 연구 또는 생산 규모가 10리터 배양액이 넘을 때는, 부록 K가 부록 G 문서의 해당 부분을 대체한다. 대규모 연구 또는 생산에 대하여, GLSP, BL1-LS, BL2-LS, BL3-LS 등 4 종류의 물리적 차폐 레벨이 설정되어 있다.

GLSP (Good Large-Scale Practice) level of physical containment is recommended for large-scale research or production involving viable, nonpathogenic and nontoxic recombinant strains derived from host organisms that have an extended history or safe large scale use. The GLSP level of physical containment is recommended for organisms such as those that have built-in environmental limitations that permit optimum growth in the large scale setting but limited survival without adverse consequences in the environment.

GLSP(Good Large-Scale Practice): 이력이 철저히 밝혀졌거나 안전하게 대규모로 이용되고 있는 숙주 세포에서 유래한, 살아있는 비병원성 및 비독성 재조합 균주를 이용하는 대규모 연구에 권고되는 물리적 차폐 수준. 대규모 시설에서는 최적으로 성장하나

외부 환경에서는 생존 능력이 떨어지고 부정적인 환경 문제를 유발하지 않는 자체적인 환경적 제한 특성을 갖고 있는 개체에 GLSP 물리적 차폐 수준이 권장된다.

BL1-LS (Biosafety Level 1-Large Scale) level of physical containment is recommended for large-scale research or production of viable organisms containing recombinant DNA molecules that require BL1 containment at the laboratory scale.

BL1-LS: 실험실 규모에서 BL1 차폐가 요구되는 재조합 DNA 분자를 함유하는 살아 있는 개체의 대규모 연구 또는 생산에 권고되는 물리적 차폐 수준.

BL2-LS Level of physical containment is required for large-scale research or production of viable organisms containing recombinant DNA molecules that require BL2 containment at the laboratory scale.

BL2-LS: 실험실 규모에서 BL2 차폐가 요구되는 재조합 DNA 분자를 함유하는 살아 있는 개체의 대규모 연구 또는 생산에 권고되는 물리적 차폐 수준.

BL3-LS Level of physical containment is required for large-scale research or production of viable organisms containing recombinant DNA molecules that require BL3 containment at the laboratory scale.

BL3-LS: 실험실 규모에서 BL3 차폐가 요구되는 재조합 DNA 분자를 함유하는 살아 있는 개체의 대규모 연구 또는 생산에 권고되는 물리적 차폐 수준.

No provisions are made at this time for large-scale research or production of viable organisms containing recombinant DNA molecules that require BL4 containment at the laboratory scale.

실험실 규모에서 BL4 차폐가 요구되는 재조합 DNA 분자를 함유하는 살아 있는 개체의 대규모 연구 또는 생산을 위한 규정은 현재 마련되어 있지 않다.

#### 4. 오염 관리(Contamination Control)

There should be no adventitious organisms in the system during cell growth. Contaminating organisms in the bioreactor may adversely affect both the product yield and the ability of the downstream process to correctly separate and purify the desired protein. The presence or effects of contaminating organisms in the bioreactor can be detected in a number of ways - growth rate, culture purity, bacteriophage assay, and fatty acid profile.

세포 성장 시스템에 외래성 개체가 없어야 한다. 바이오리액터에 오염된 개체가 존재하면, 제품 수율, 그리고 다운스트림 공정의 단백질 분리 및 정제 능력에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 바이오리액터에 존재하는 오염 개체 또는 그에 따른 영향을 성장률, 배양 온도, 박테리오파지 분석 및 지방산 분석 등 다양한 방법으로 확인할 수 있다.

5. 실사 방법(Inspection Approach)

- a. Verify that there are written procedures to assure absence of adventitious agents and criteria established to reject contaminated runs.

외래성 인자의 존재를 확인하기 위한 절차 문서와 오염 배치를 부적합 판정에 적용할 기준이 설정되어 있는지 확인한다.

- b. Review cell growth records and verify that the production run parameters are consistent with the established pattern.

세포 성장 기록을 검토하고 생산 파라미터가 설정된 패턴과 일치하는지 확인한다.

- c. Review written procedures to determine what investigations and corrective actions will be performed in the event that growth parameters exceed established limits.

절차 문서를 검토하여 성장 파라미터가 설정 기준을 벗어나는 경우에 어떤 조사와 시정 조치를 취하는지 확인한다.

- d. Assure proper aseptic techniques during cell inoculation.

세포 접종 시에 적절한 무균 기법을 사용하는지 확인한다.

- e. Determine that appropriate in-process controls are utilized prior to further processing.

이후 공정을 진행하기에 앞서 IPC를 적절하게 실시하는지 확인한다.



## 복수 생산(ASCITES PRODUCTION)

Monoclonal antibodies can be produced in cell culture or in the abdomen of a mouse. There are unique critical points in ascites production that should be examined.

세포 배양이나 마우스의 복부에서 단일 클론 항체를 생산할 수 있다. 이러한 복수 생산에서 점검해야 할 특징적인 중요한 부분이 있다.

### A. 마우스 콜로니(Mouse Colony)

#### 1. 마우스 콜로니의 특성 분석 및 관리(Characterization and Control of the Mouse Colony)

Characterization and control of the mouse colony used to produce ascites are critical. The type of mouse, source, vendor, and certification that the colony is free from viral disease should be recorded. Animals used in production should be quarantined and inspected daily for a period of a week to assure that mice remain in good health and meet all acceptance criteria. Mice should be observed daily during production. There should be strict SOPs to remove any mouse that does not remain in overt good health during quarantine and production.

복수 생산에 사용되는 마우스 콜로니의 특성 분석과 관리가 매우 중요하다. 마우스의 종류, 기원, 납품업체 및 콜로니가 바이러스성 질병에 걸리지 않았다는 증명서 등을 기록해야 한다. 생산에 사용되는 동물을 격리하여 관리하며, 1주일 동안 매일 검사하여 마우스가 건강한 상태를 유지하며 모든 허용 기준에 적합함을 확인한다. 생산 기간 동안에 마우스를 매일 관찰한다. 격리 관리 및 생산 기간에 뚜렷하게 좋은 건강 상태를 유지하지 못하는 마우스는 제외시키는 SOP가 구비되어 있어야 한다.

#### 2. 동물 사육실/환경 관리(Animal Quarters/Environmental Controls)

Strict attention to the animal quarters is necessary to assure that mice remain free from disease, especially viruses that commonly infect colonies. To prevent contamination of colonies housed in different rooms, it is a good idea for people to wear disposable gloves, lab coats, head coverings and booties so that these items can be changed before entering another room. Animal quarters and cages must be kept in sanitary condition.

마우스가 질병에 걸리지 않게, 특히 일반적으로 콜로니를 감염시키는 바이러스에 감염되지

않도록 하기 위해 동물 사육실을 엄격하게 관리할 필요가 있다. 서로 다른 방에 수용된 콜로니의 오염을 방지하기 위해, 작업자는 일회용 장갑, 작업복, 얼굴 덮개, 신발을 착용하며, 다른 방에 들어가기 전에 새 것으로 교환하여 착용하는 것이 바람직하다. 동물 사육실과 케이지를 위생적인 상태로 유지해야 한다.

## **B. 제조 공정(Manufacturing Processes)**

### **1. 동물 식별 표시(Animal Identification)**

Individual mice must be identified so that a record of the number of times a mouse has been tapped and the amount of fluid obtained from each tap can be accurately maintained.

개개 마우스에 식별 표시를 하여 마우스별로 복수를 채취한 횟수와 복수 채취 시에 채취한 양을 기록하고 이 기록을 정확하게 유지해야 한다.

### **2. 채취 절차(Tapping Procedure)**

Injection of mice and removal of ascites fluid should be done in a clean environment such as under a unidirectional hood or at a station that will protect the mice from infectious agents. There should be written procedures that describes the tapping process. A different needle for each mouse is recommended to prevent the possibility of transmitting infections from other mice. There should also be written procedures for handling needles with strict adherence to biohazardous containment to prevent cross contamination.

단일 방향 후드나 감염 인자로부터 마우스를 보호할 수 있는 장치 등 청정 환경에서 마우스 주사와 복수액 채취 작업을 실시한다. 채취 공정을 기술한 절차 문서가 있어야 한다. 마우스별로 다른 바늘을 사용할 필요가 있는데, 이렇게 하면 다른 마우스로부터 감염 인자가 전파될 가능성을 예방할 수 있다. 또한 교차 오염을 방지하기 위해 생물 위험 차폐 절차를 엄격하게 준수하며 바늘을 취급하는 절차 문서가 있어야 한다.

### **3. 복수 보관 및 풀링(Storage and Pooling of Ascites)**

In addition, there should be written procedures that describes the storage temperatures and conditions before processing. This will include establishing a time limitation on collection and processing. Pooling of ascites is acceptable, but there

should be written procedures that describes how a pool is made (how many and which mice make up a pool) and records must accurately reflect what makes up the pool. Thus, if it is discovered that an animal is infected, the records will reflect which pool contains the infected animal's ascites fluid.

또한 공정 투입 전의 보관 온도와 조건을 기술한 절차 문서가 있어야 한다. 채취와 가공 단계에 대하여 시간 제한을 설정한다. 복수를 풀링할 수 있다. 그러나 풀링 방법(얼마나 많은 양을, 그리고 어떤 마우스의 것을 하나로 풀링하는가)을 기술한 절차 문서가 있어야 하며, 어떤 것을 풀링했는지 정확하게 기록해야 한다. 그러므로 어떤 동물이 감염된 것으로 밝혀진 경우, 그 동물의 복수액을 포함하고 있는 복수액 풀이 어떤 것인지 확인할 수 있어야 한다.

#### 4. 정제(Purification)

Pristane is sometimes used to prime mice and enhance ascites production. For parenteral products, the firm must demonstrate that the purification process will remove pristane. This should not be a concern for products used in in vitro diagnostic devices.

마우스의 복수 생산을 촉진하기 위해 프리스탄을 사용하기도 한다. 주사제 제품을 생산하는 경우에, 제조업체는 정제 공정에서 프리스탄이 제거됨을 증명해야 한다. 체외 진단 의료기기에 사용되는 제품인 경우에는 해당되지 않는다.

#### 5. 실사 방법(Inspection Approach)

- a. Review SOPs to assure adequate controls for quarantining and accepting mice, housing and caring for mice, mice identification, maintaining a clean environment to prevent viral infection of colony, disposing unhealthy mice, and processing of ascites fluid.

SOP를 검토하여 마우스의 격리 관리 및 승인, 마우스 사육 및 관리, 마우스 식별 표시, 콜로니의 바이러스 감염 방지를 위한 청정 환경 유지, 건강하지 않은 마우스의 처리, 복수액 가공을 관리하는데 적절한지 확인한다.

- b. Review records to assure that animals are in good health and are observed daily during the quarantine period and production.

기록서를 검토하여 동물이 건강한 상태이며 격리 및 생산 기간에 매일 관찰하는지 확인한다.

- c. Verify the presence of a qualified animal care staff.  
적합하게 자격을 갖춘 동물 관리 작업자가 있는지 확인한다.

gmpeye

**추출, 분리, 정제 (EXTRACTION, ISOLATION AND PURIFICATION)****A. 서론(Introduction)**

Once the fermentation process is completed, the desired product is separated, and if necessary, refolded to restore configurational integrity, and purified. For recovery of intracellular proteins, cells must be disrupted after fermentation. This is done by chemical, enzymatic or physical methods. Following disruption, cellular debris can be removed by centrifugation or filtration. For recovery of extracellular protein, the primary separation of product from producing organisms is accomplished by centrifugation or membrane filtration. Initial separation methods, such as ammonium sulfate precipitation and aqueous two-phase separation, can be employed following centrifugation to concentrate the products. Further purification steps primarily involve chromatographic methods to remove impurities and bring the product closer to final specifications.

발효 공정이 완료되면 원하는 제품을 분리하고 필요하면 재구성하여 구조적 완전성을 회복하고 정제한다. 세포내 단백질의 회수를 위해 발효가 끝나면 세포를 파쇄해야 한다. 화학적 방법, 효소를 이용하는 방법 또는 물리적 방법으로 세포를 파쇄한다. 세포 파쇄 이후에 원심 분리나 여과로 세포 잔해를 제거할 수 있다. 세포외 단백질의 회수를 위해, 원심 분리나 멤브레인 여과 방식으로 생산 개체와 제품을 분리한다. 황산암모늄 침전과 액상 2단계 분리 같은 초기 분리 방법을 활용하여 원심 분리 이후에 제품을 농축할 수 있다. 추가 정제 단계는 기본적으로 크로마토그래피 방법과 관계되어 있으며, 이를 통해 불순물을 제거하고 제품을 최종 규격에 보다 근접하게 만든다.

**B. 공정 유형(Process Types)****1. 추출 및 분리(Extraction and Isolation)**

- a. Filtration - Ultrafiltration is commonly used to remove the desired product from the cell debris. The porosity of the membrane filter is calibrated to a specific molecular weight, allowing molecules below that weight to pass through while retaining molecules above that weight.

여과 - 세포 잔해에서 원하는 제품을 분리하는데 일반적으로 한외 여과 방법이 활용된다. 멤브레인 필터의 공경을 특정 분자량에 맞추어, 이 분자량 이하의 분자는 통과시키고 그 이상의 분자는 통과하지 못하게 한다.

- b. Centrifugation -Centrifugation can be open or closed. The adequacy of the environment must be evaluated for open centrifugation.

원심 분리 - 노출형 또는 폐쇄형 원심 분리가 있다. 노출형 원심 분리를 하는 경우에는 환경의 적절성을 평가해야 한다.

## 2. 정제 (Purification)

The purification process is primarily achieved by one or more column chromatography techniques.

정제 공정은 하나 이상의 칼럼 크로마토그래피 기술로 수행한다.

- a. Affinity Chromatography  
친화성 크로마토그래피
- b. Ion-Exchange Chromatography (IEC)  
이온 교환 크로마토그래피
- c. Gel filtration  
겔 여과
- d. Hydrophobic Interaction Chromatography (HIC)  
소수성 상호작용 크로마토그래피
- e. Reverse- Phase HPLC  
역상 HPLC

## C. 절차 문서 (Description/Written Procedures)

All separation and purification steps should be described in detail and presented with flow charts. Adequate descriptions and specifications should be provided for all equipment, columns, reagents, buffers and expected yields. When applicable, written procedures should be compared with the application documents submitted to the Agency. In-process storage conditions and quality control assays should be reviewed.

모든 분리 및 정제 단계를 흐름도와 함께, 상세하게 기술해야 한다. 모든 설비, 칼럼, 시약, 완충액, 예상 수율을 적절하게 기술하고 규격을 설정한다. 해당되는 경우에는 절차 문서를 FDA에 제출한 신청 문서와 비교한다. 공정 중의 보관 조건과 품질 관리 분석 결과를 검토한다.

#### **D. 공정 밸리데이션(Process Validation)**

FDA defined process validation in the May 1987 "Guideline on General Principles of Process Validation" as follows:

FDA는 1987년 5월 발행한 “공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인”에서 공정 밸리데이션을 다음과 같이 정의했다.

Validation - establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes.

밸리데이션 - 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 제품을 특정 공정이 일관되게 생산할 것임을 상당한 수준으로 보증하는 증거 문서를 확립하는 활동.

##### **1. 문서(Documentation)**

We expect to see documentation that justifies the process and demonstrates that the process works consistently. For biological products, all validation data are submitted and reviewed and the specifications are established and approved as part of the product licensing application (PLA).

공정의 일관성을 증명하고 공정의 타당성을 보여주는 문서가 있어야 한다. 생물학적 제품인 경우에는 모든 밸리데이션 데이터를 제출하여 검토를 받고, 규격을 설정하여 제품 허가 신청 문서에 기술하고 승인을 받아야 한다.

Manufacturers should have validation reports for the various key process steps. For example, if an ion-exchange column is used to remove endotoxins, there should be data documenting that this process is consistently effective. By determining endotoxin levels before and after processing, a manufacturer should be able to demonstrate the validity of this process. It is important to monitor the process before, during, and after to determine the efficiency of each key purification step. "Spiking" the preparation with a known amount of a contaminant to demonstrate its

removal may be a useful method to validate the procedure.

제조업체는 주요 공정 단계에 대한 밸리데이션 보고서를 구비해야 한다. 예를 들어 이온 교환 수지를 이용하여 엔도톡신을 제거한다면, 이 공정이 일관되게 효과적임을 보여주는 데이터가 문서화되어 있어야 한다. 공정 전/후의 엔도톡신 수준을 측정하는 방식으로, 제조업체가 이 공정의 유효성을 증명할 수 있어야 한다. 주요 정제 단계의 전/후 및 공정 도중에 공정을 모니터링하여, 각 주요 정제 단계의 효율성을 확인하는 것이 중요하다. 제거 정도를 증명하기 위해 일정량의 오염 물질을 "스파이킹"하는 것도 유용한 공정 밸리데이션 방법이 될 수 있다.

## 2. 밸리데이션(Validation)

Typically, manufacturers develop purification processes on a small scale and determine the effectiveness of the particular processing step. When scale-up is performed, allowances must be made for several differences when compared with the laboratory-scale operation. Longer processing times can affect product quality adversely, since the product is exposed to conditions of buffer and temperature for longer periods. Product stability, under purification conditions, must be carefully defined. Manufacturers should define the limitations and effectiveness of the particular step. Process validation on the production size batch will then compare the effect of scale-up. Manufacturers may sometimes use development data on the small scale for validation. However, it is important that validation be performed on the production size batches.

일반적으로 제조업체는 정제 공정을 소규모로 개발하고 특정 공정 단계의 효과를 평가한다. 스케일업 시에 시험실 스케일의 작업과 비교하여 여러 가지 차이를 고려해야 한다. 공정 시간이 길어지면 제품 품질이 부정적으로 영향 받을 수 있다. 제품이 더 오랜 기간 완충액과 온도 조건에 노출되기 때문이다. 정제 조건에서 제품 안정성을 신중하게 규정해야 한다. 제조업체는 특정 공정 단계의 한계와 효과를 규정해야 한다. 다음에 생산 규모 배치로 공정 밸리데이션을 할 때, 스케일업의 영향을 비교한다. 밸리데이션 시에 소규모로 실시한 개발 데이터를 활용할 수도 있다. 그러나 실제 생산 규모의 배치를 대상으로 밸리데이션을 하는 것이 중요하다.

Process validation and/or reports for the validation of some of the purification processes should be reviewed. Additionally, the controls and tests used to assure the consistency of the process should also be reviewed.

공정 밸리데이션 및/또는 일부 정제 공정의 밸리데이션 보고서를 검토한다. 이외에도



공정의 일관성을 보증하기 위한 관리 및 시험도 검토한다.

Often columns are regenerated to allow repeated use. Proper validation procedures should be performed and the process should be periodically monitored for chemical and microbial contamination.

칼럼을 재생하여 반복 사용하기도 한다. 이에 대해 밸리데이션을 적절하게 실시하고, 이 공정을 주기적으로 모니터링하여 화학적/미생물학적 오염을 확인한다.

### 3. 사후 조사(Follow Up Investigations)

Manufacturers occasionally reject the product following the purification process. As with other regulated products, it is expected that reports of investigations be complete and relate to other batches. For example, during one inspection it was noted that approximately six batches of a BDP were rejected because of low potency and high levels of impurities. The problem was attributed to a column and all of the batches processed on the column were rejected. It should be pointed out that any batch failing specifications should be investigated.

정제 공정 이후에 제품을 부적합 처리하기도 한다. 다른 규제 대상 제품과 마찬가지로, 조사 보고서를 작성하고 다른 배치와의 관계도 밝혀야 한다. 일례로 BDP 약 6개 배치가 저역가와 불순물 과다로 부적합 처리된 사실이 실사에서 발견된 적이 있었다. 칼럼이 문제의 원인으로 파악되었고, 이 칼럼으로 처리된 모든 배치를 부적합으로 처리한 것이다. 규격에 부적합한 모든 배치를 조사해야 한다.

It is, therefore, important to identify defective product so that the specific manufacturing and control systems can be given more detailed inspectional coverage.

그러므로 결함 제품을 파악하여 특정 제조 및 관리 시스템을 보다 구체적으로 실시하는 것이 중요하다.

### E. 공정 용수/완충액/주사용수(Process Water/Buffers/WFI)

The quality of water should depend on the intended use of the finished product. For example, CBER requires Water for Injection (WFI) quality for process water. On the other hand, for in-vitro diagnostics purified water may suffice. For drugs, the quality of water required depends on the process. Also, because processing usually occurs

cold or at room temperature, the self-sanitization of a hot WFI system at 75 to 80°C is lost.

최종 제품의 예정 용도에 따라 물의 품질이 달라야 한다. 예를 들어 CBER은 주사용수 품질의 공정 용수를 요구한다. 반면 체외 진단 시약인 경우에는 정제수 정도로 충분하다. 의약품인 경우에는 공정에 따라 용수의 품질 기준이 달라진다. 또한 공정이 일반적으로 저온이나 상온에서 진행되므로, 75~80°C 정도인 열 주사용수 시스템의 자체 위생 처리 능력이 상실된다.

For economic reasons, many of the biotech companies manufacture WFI by reverse osmosis rather than by distillation. Most of these systems have been found to be contaminated. Typically, they employ plastic pipe (PVC) and non-sealed storage tanks, which are difficult to sanitize. Any threads or drops in a cold system provide an area where microorganisms can lodge and multiply. Some of the systems employ a terminal sterilizing filter. However, the primary concern is endotoxins, and the terminal filter may merely serve to mask the true quality of the WFI used. The limitations of relying on a 0.1 ml sample of WFI for endotoxins from a system should also be recognized. The system should be designed to deliver high purity water, with the sample merely serving to assure that it is operating adequately. As with other WFI systems, if cold WFI water is needed, point-of-use heat exchangers can be used.

경제적 이유 때문에 많은 생물공학 회사가 증류가 아닌 역삼투압 방식으로 주사용수를 제조한다. 역삼투압 시스템은 대부분 오염된 것으로 밝혀졌다. 일반적으로 이들 업체는 플라스틱 파이프(PVC)와 밀봉되지 않은 저장 탱크를 갖추고 있는데, 이런 것들은 위생 처리가 어렵다. 냉시스템에 스레드나 드롭이 있으면 미생물이 증식할 수 있다. 최종 제균 필터를 이용하는 시스템도 있다. 그러나 일차적인 관심 사항은 엔도톡신이고, 최종 필터는 주사용수의 진짜 품질을 숨기는 역할을 할 수 있다. 0.1 mL 정도의 주사용수 검체를 채취해 엔도톡신 시험을 하는 것으로는 한계가 있음을 인정해야 한다. 시스템은 고순도의 용수를 제공할 수 있도록 설계해야 하며, 검체는 단지 시스템이 적절하게 작동되고 있음을 보여주는 역할을 한다. 다른 주사용수 시스템과 마찬가지로, 냉주사용수가 필요한 경우에는 사용 말단에 열교환기를 설치하여 사용할 수 있다.

Buffers can be manufactured as sterile, non-pyrogenic solutions and stored in sterile containers. Some of the smaller facilities have purchased commercial sterile, non-pyrogenic buffer solutions.

완충액은 무균, 비발열성 용액으로 제조하여 무균 용기에 보관한다. 일부 소규모 시설은

시중에서 무균, 비발열성 완충 용액을 구매해 사용한다.

The production and/or storage of non-sterile water that may be of reagent grade or used as a buffer should be evaluated from both a stability and microbiological aspect.

시약급이거나 완충액으로서 이용되는 비무균수의 생산 및/또는 보관을, 안정성과 미생물적 측면을 고려하여 평가한다.

WFI systems for BDP are the same as WFI systems for other regulated products. As with other heat sensitive products, cold WFI is used for formulation. Cold systems are prone to contamination. The cold WFI should be monitored both for endotoxins and microorganisms. Validation data and reports of monitoring should be reviewed.

BDP용 WFI 시스템은 다른 규제 대상 제품의 WFI 시스템과 동일하다. 다른 열 민감성 제품과 마찬가지로, 냉주사용수를 조제에 사용한다. 냉시스템은 오염되기 쉽다. 냉주사용수를 엔도톡신과 미생물 측면에서 모니터링 해야 한다. 밸리데이션 데이터와 모니터링 보고서를 검토한다.

#### F. 제조소 환경(Plant Environment)

Microbiological quality of the environment during various processing steps is a concern. As the process continues downstream, increased consideration should be given to environmental controls and monitoring. The environment and areas used for the isolation of the BDP should also be controlled to minimize microbiological and other foreign contaminants. The typical isolation of BDP should be of the same control as the environment used for the formulation of the solution prior to sterilization and filling.

다양한 공정 단계를 거치는 동안에 환경의 미생물적 품질이 문제가 된다. 공정이 계속 진행됨에 따라, 환경 관리와 모니터링에 더 큰 관심을 기울여야 한다. BDP 분리 지역과 환경 또한 관리하여, 미생물과 기타 외래성 오염 물질을 최소화해야 한다. 일반적인 BDP 분리 작업은 멸균 및 충전에 앞서 약액을 조제하는 작업장의 환경과 같은 수준으로 관리되는 곳에서 실시해야 한다.

## 세척 절차(CLEANING PROCEDURE)

Validation of the cleaning procedures for the processing of equipment, including columns, should be carried out. This is especially critical for a multi-product facility. The manufacturer should have determined the degree of effectiveness of the cleaning procedure for each BDP or intermediate used in that particular piece of equipment.

칼럼을 포함하여 설비 세척 절차를 밸리데이션해야 한다. 여러 제품을 생산하는 시설인 경우에 특히 중요하다. 제조업체는 특정 설비에서 처리되는 BDP 또는 중간 물질 각각에 대한 세척 절차의 유효성을 확인해야 한다.

Validation data should verify that the cleaning process will reduce the specific residues to an acceptable level. However, it may not be possible to remove absolutely every trace of material, even with a reasonable number of cleaning cycles. The permissible residue level, generally expressed in parts per million (ppm), should be justified by the manufacturer. Cleaning should remove endotoxins, bacteria, toxic elements, and contaminating proteins, while not adversely affecting the performance of the column. Specific inspectional coverage for cleaning should include:

세척 공정이 특정 잔류 물질을 허용 수준까지 감소시킨다는 것을 보여주는 밸리데이션 데이터가 있어야 한다. 그러나 합리적인 횟수만큼 세척하더라도, 모든 미량 물질을 완전히 제거하기가 불가능할 수 있다. 일반적으로 ppm으로 표기되는 허용 잔류물 수준의 타당성을 제조업체가 제시해야 한다. 세척에 의해 엔도톡신, 세균, 독성 성분, 오염 단백질이 제거되어야 하며, 칼럼 기능에 부정적인 영향을 주지 않아야 한다. 세척과 관련한 실사 대상은 다음과 같다.

### A. 구체적인 세척 절차(Detailed Cleaning Procedure)

There should be a written equipment cleaning procedure that provides details of what should be done and the materials to be utilized. Some manufacturers list the specific solvent for each BDP and intermediate.

설비 세척 절차 문서가 있어야 한다. 무엇을 하며 어떤 물품을 사용하는지 구체적으로 기술한 문서여야 한다. 일부 제조업체는 BDP와 중간물질별로 사용하는 용매 리스트를 만들어 놓고 있다.

For stationary vessels, often clean-in-place (CIP) apparatus may be encountered. For evaluation of these systems, diagrams will be necessary, along with identification of specific valves.

고정 설치된 용기인 경우에는 CIP 장치를 구비하기도 한다. 이러한 시스템을 평가하려면 밸브 위치가 표시된 도면이 필요하다.

## **B. 검체 채취 계획(Sampling Plan)**

After cleaning, there should be some routine testing to assure that the surface has been cleaned to the validated level. One common method is the analysis of the final rinse water or solvent for the presence of the cleaning agents last used in that piece of equipment. There should always be direct determination of the residual substance.

세척 이후에 표면이 밸리데이션된 수준까지 세척되었는지 확인하는 시험을 실시해야 한다. 한 가지 일반적인 방법은 최종 린스액이나 용매를 분석하여 각 설비의 세척에 마지막으로 사용된 세척제가 남아 있는지 확인하는 것이다. 잔류 성분을 직접 분석해야 한다.

## **C. 분석 방법/세척 기준(Analytical Method/Cleaning Limits)**

Part of the answer to the question, "how clean is clean?", is, "how good is your analytical system?" The sensitivity of modern analytical apparatus has lowered some detection thresholds below parts per million (ppm), down to parts per billion (ppb).

“얼마나 깨끗해야 깨끗한 것인가?”라는 질문에 답을 하려면, “분석 시스템이 얼마나 우수한지” 생각해 보아야 한다. 최신 분석 장치의 민감도는 검출 한계를 ppm 단위 이하로 낮추었으며, 심지어 ppb 수준으로도 분석할 수 있게 되었다.

The residue limits established for each piece of apparatus should be practical, achievable, and verifiable. When reviewing these limits, ascertain the rationale for establishment at that level. The manufacturer should be able to document, by means of data, that the residual level permitted has a scientifically sound basis.

장치별로 설정된 잔류물 기준은 실제적이고 달성 가능하며 확인 가능해야 한다. 이러한 기준을 검토할 때는 기준 설정의 근거를 확인한다. 제조업체는 허용 잔류물 기준이 과학적으로 타당함을 데이터로 증명할 수 있어야 한다.

Another factor to consider is the possible non-uniform distribution of the residue on a piece of equipment. The actual average residue concentration may be more than the level detected.

또 다른 고려 요소는 설비에 잔류물이 균일하지 않게 분포되어 있을 가능성이다. 실제 평균 잔류물 농도는 검출된 것보다 더 많을 수 있다.

gmpeye

## 가공 및 충전(PROCESSING AND FILLING)

### A. 가공(Processing)

Most BDP cannot be terminally sterilized and must be manufactured by aseptic processing. The presence of process related contaminants in a product or device is chiefly a safety issue. The sources of contaminants are primarily the cell substrate (DNA, host cell proteins, and other cellular constituents, viruses), the media (proteins, sera, and additives) and the purification process (process related chemicals, and product related impurities).

BDP는 대부분 사후 멸균할 수 없으며, 무균 공정으로 제조해야 한다. 제품 또는 의료기기에 공정 관련 오염물질이 존재하면 안전성 문제가 발생한다. 오염원은 일차적으로 세포 성분(DNA, 숙주 세포 단백 및 기타 세포 구성물, 바이러스), 배지(단백질, 혈청, 첨가물), 그리고 정제 공정(공정 관련 화학물질, 제품 관련 불순물)이다.

Because of stability considerations, most BDP are either refrigerated or lyophilized. Low temperatures and low moisture content are also deterrents to microbiological proliferation. For the validation of aseptic processing of the non-preserved single dose biopharmaceutical (that is aseptically filled) stored at room temperature as a solution, the limitations of 0.1% media fill contamination rate should be recognized. 안정성 문제 때문에 BDP는 대부분 냉장 보관되거나 동결 건조된다. 저온과 낮은 수분 함량은 미생물 증식을 억제한다. 액상으로 상온에서 보관되며 보존제가 함유되지 않은 단일 용량의 생물 공학 의약품(무균 충전) 제조를 위한 무균 공정을 밸리데이션할 때는, 0.1%의 배지 충전 오염 수준이 인정된다.

Media fill data and validation of the aseptic manufacturing process should be reviewed during an inspection. Some BDP may not be very stable and may require gentle mixing and processing. Whereas double filtrations are relatively common for aseptically filled parenterals, single filtration at low pressures are usually performed for BDP. It is for this reason that manufacturing directions be specific, with maximum filtration pressures given.

배지 충전 시험 데이터와 무균 제조 공정 밸리데이션 자료를 실사 시에 검토한다. 일부 BDP는 매우 불안정하기 때문에, 조심스럽게 혼합하고 처리할 필요가 있다. 무균 충전 주사제인 경우에 이중 여과 방법이 상대적으로 일반적이기는 하지만, BDP는 저압에서 한번 여과하는 것이 일반적이다. 이러한 이유 때문에 제조 지시가 구체적이어야 하며, 최대 여과

압력이 규정되어 있어야 한다.

The inspection should include a review of manufacturing directions in batch records to assure that they are complete and specific.

배치 기록서의 제조 지시 사항을 검토하고 배치 기록서가 완벽하고 구체적인지 확인한다.

The environment and accessibility for the batching of the non-sterile BDP should be controlled. Because many of these products lack preservatives, inherent bacteriostatic, or fungistatic activity, bioburden before sterilization should be low and the bioburden should be determined prior to sterilization of these bulk solutions and before filling. Obviously, the batching or compounding of these bulk solutions should be controlled in order to prevent any potential increase in microbiological levels that may occur up to the time that the bulk solutions are filtered (sterilized). One concern with any microbiological level is the possible increase in endotoxins that may develop. Good practice for the compounding of these products would also include batching in a controlled environment and in sealed tanks, particularly if the solution is to be stored prior to sterilization. Good practice would also include limitations on the length of manufacturing time between formulation and sterilization.

비무균 BDP 배치 작업을 위한 환경과 접근성을 관리해야 한다. 이들 제품은 대부분 보존제를 함유하지 않고 항세균 또는 항진균 활성을 갖지 않기 때문에, 멸균 이전의 바이오버든은 낮아야 하며, 벌크 용액 멸균 이전과 충전 이전의 바이오버든을 파악해야 한다. 이들 벌크 용액의 혼합 또는 배치 작업을 관리하여, 벌크 용액이 여과(멸균)되는 시점까지 발생할 수 있는 미생물 수준의 증가 가능성을 방지해야 한다. 미생물 수준과 관련된 한 가지 문제는 엔도톡신의 증가 가능성이다. 특히 멸균하기 전에 벌크 용액을 보관한다면, 배치 제조 작업을 관리 환경과 밀봉 탱크에서 하는 것도 좋은 방법이다. 조제와 멸균 사이의 기간에 시간 제한을 정해 두는 것도 좋다.

## **B. 공정 관리(In-Process Quality Control)**

In-process testing is an essential part of quality control and ensures that the actual, real-time performance of an operation is acceptable. Examples of in-process controls are: stream parameters, chromatography profiles, protein species and protein concentrations, bioactivity, bioburden, and endotoxin levels. This set of in-process controls and the selection of acceptance criteria require coordination with



the results from the validation program.

공정 시험은 품질 관리의 필수적인 부분이며 작업의 실제 실시간 성능이 적합한지 확인하기 위한 것이다. IPC의 예로는 스트림 파라미터, 크로마토그래피 프로파일, 단백질 종류 및 단백질 농도, 생물 활성, 바이오버든, 엔도톡신 수준이 있다. 일련의 IPC와 허용 기준을 선정하기 위해서는, 밸리데이션 프로그램의 결과를 반영한 조정 작업이 필요하다.

### C. 충전(Filling)

The filling of BDP into ampules or vials presents many of the same problems as with the processing of conventional products. In established companies these issues are relatively routine. However, for the new BDP facility, attempting to develop and prove clinical effectiveness and safety along with validation of sterile operations, equipment and systems, can be a lengthy process, particularly if requirements are not clearly understood.

BDP를 앰플이나 바이알에 충전하는 공정은 기존 제품과 마찬가지로 많은 문제점을 안고 있다. 기존 업체라면 이와 같은 충전 관련 문제는 상대적으로 일상적인 것이다. 그러나 신규 BDP 시설인 경우에는 무균 작업, 설비, 시스템의 밸리데이션과 함께, 개발 및 임상적 유효성과 안전성 증명은 상당히 힘들고 많은 시간이 걸릴 수 있으며, 기준을 명확하게 이해하지 못할 때는 특히 그렇다.

The batch size of a BDP, at least when initially produced, likely will be small. Because of the small batch size, filling lines may not be as automated as for other products typically filled in larger quantities. Thus, there is more involvement of people filling these products, particularly at some of the smaller, newer companies.

적어도 초기 단계에서는 BDP를 소규모로 제조할 것이다. 소규모 제조 단위 때문에 충전 라인은 흔히 대규모로 충전되는 다른 제품과 달리 자동화된 것이 아닐 수 있다. 그러므로 이들 제품의 충전에 작업자의 관여가 증가하며, 규모가 작은 신규 업체일수록 특히 그렇다.

Problems that have been identified during filling include inadequate attire; deficient environmental monitoring programs; hand-stoppering of vials, particularly those that are to be lyophilized; and failure to validate some of the basic sterilization processes. Because of the active involvement of people in filling and aseptic manipulations, the number of persons involved in these operations should be minimized, and an environmental program should include an evaluation of microbiological samples taken from people working in aseptic processing areas. This

program along with data should be reviewed during the inspection.

충전 작업과 관련된 문제로는 부적절한 작업복, 부적절한 환경 모니터링 프로그램, 특히 동결 건조 제품인 경우에 수작업에 의한 바이알 타전 작업, 일부 기본 멸균 공정의 밸리데이션 미실시 등이 있다. 충전과 무균 조작에 작업자가 많이 관여하기 때문에, 이러한 작업에 관여하는 작업자의 수를 최소화 해야 하며 무균 작업 지역에서 일하는 작업자로부터 검체를 채취하여 미생물 검사를 실시하는 것이 환경 관리 프로그램에 포함되어야 한다. 실사 시에 이 프로그램과 관련 데이터를 함께 검토한다.

Another concern about product stability is the use of inert gas to displace oxygen during both the processing and filling of the solution. As with other products that may be sensitive to oxidation, limits for dissolved oxygen levels for the solution should be established. Likewise, validation of the filling operation should include parameters such as line speed and location of filling syringes with respect to closure, to assure minimal exposure to air (oxygen) for oxygen-sensitive products. In the absence of inert gas displacement, the manufacturer should be able to demonstrate that the product is not affected by oxygen. These data may be reviewed during an inspection (These data are evaluated as part of a Product Licensing Application (PLA) review).

제품 안정성과 관련한 또 다른 문제는, 약액의 가공과 충전 시에 산소 제거를 위해 비활성 가스를 사용하는 것이다. 산화에 민감한 다른 제품과 마찬가지로, 약액의 용존 산소 기준을 설정해야 한다. 마찬가지로 충전 작업 밸리데이션 시에는 라인 속도와 마개에 대비한 충전 주입기의 위치 같은 파라미터를 포함시켜, 산소 민감성 제품이 공기(산소)에 노출되는 정도를 최소화 해야 한다. 비활성 가스 치환을 하지 않는 경우, 제조업체는 그 제품이 산소의 영향을 받지 않음을 증명할 수 있어야 한다. 실사 시에 이 데이터를 검토할 수 있다(제품 허가 신청 문서 심사 단계에서 이 데이터를 평가한다).

Typically, vials to be lyophilized are partially stoppered by machine. However, some filling lines have been observed that utilize an operator to place each stopper on top of the vial by hand. The concern is the immediate avenue of contamination offered by the operator. The observation of operators and active review of filling operations should be performed.

일반적으로 동결건조되는 바이알은 반타전된다. 그러나 일부 충전 라인에서는 작업자가 수작업으로 바이알 상부에 마개를 올려 놓는 식으로 작업하는 것이 관찰되기도 했다. 작업자에 의한 직접적인 오염이 발생할 수 있다. 작업자를 관찰하고 충전 작업을 적극적으로 검토해야 한다.

Another major concern with the filling operation of a lyophilized product is assurance of fill volumes. Obviously, a low fill would represent a subpotency in the vial. Unlike a powder or liquid fill, a low fill would not be readily apparent after lyophilization, particularly for a product where the active ingredient may be only a milligram. Because of the clinical significance, subpotency in a vial potentially can be a very serious situation, clinically.

동결 건조 제품의 충전 작업과 관련된 또 다른 중요한 문제는 충전량이다. 충전량이 적으면 그 바이알의 역가는 낮을 수 밖에 없다. 파우더나 액체 충전과 달리, 저충전 현상은 동결 건조 이후에 용이하게 발견되지 않는데, 활성 성분이 불과 몇 mg에 불과한 제품인 경우에는 특히 그렇다. 저역가는 임상적으로 매우 심각한 문제가 될 수 있다.

Again, the inspection should include the observation and the review of filling operations, not only regarding aseptic practices, but also for fill uniformity.

무균 작업과 관련해서 뿐만 아니라 충전 균일성 측면에서도 충전 작업을 관찰하고 검토한다.

#### D. 동결건조(Lyophilization)

Many products are lyophilized for stability concerns. Unfortunately, GMP aspects of the design of lyophilizers have lagged behind the sterilization and control technology employed for other processing equipment. It is not surprising that many problems with the lyophilization process have been identified.

안정성 문제 때문에 많은 제품이 동결건조되고 있다. 그러나 불행하게도 GMP 측면에서 동결건조기의 디자인은 다른 공정 설비의 관리 기술과 멸균 기술에 비해 뒤쳐져 있다. 동결 건조 공정과 관련하여 많은 문제가 밝혀지고 있는 것은 놀라운 일이 아니다.

These problems are not limited to BDP but generally pertain to lyophilization of all products including BDP. A detailed discussion of lyophilization and controls can be found in Inspection Technical Guide No. 43, issued 4/18/86.

이러한 문제는 BDP에만 국한되는 것이 아니라 BDP를 포함한 모든 제품의 동결건조에 관련된다. 동결 건조와 관리에 관한 세부적인 사항은 1986년 4월 18일자의 ITG(Inspection Technical Guide) No. 43을 참고한다.

## 시험 관리(LABORATORY CONTROLS)

During the inspection of the firm's laboratory facility, the following areas should be reviewed and any deficiencies should be documented:

제조업체의 시험 시설을 실사할 때는 다음 사항을 검토하고 문제점을 모두 기록한다.

### A. 교육 훈련(Training)

Laboratory personnel should be adequately trained for the jobs they are performing. 시험 작업자는 각 수행 업무에 대하여 적절하게 교육 훈련을 받아야 한다.

### B. 설비 유지관리, 교정, 모니터링(Equipment Maintenance, Calibration, Monitoring)

Firms should have documentation and schedules for maintenance, calibration, and monitoring of laboratory equipment involved in the measurement, testing and storage of raw materials, product, samples, and reference reagents.

제조업체는 원료, 제품, 검체 및 참조 시약의 측정, 시험, 보관과 관련된 시험 설비의 유지관리, 교정, 모니터링에 대한 문서와 일정을 구비해야 한다.

All laboratory methods should be validated with the equipment and reagents specified in the test methods. Changes in vendor and/or specifications of major equipment/reagents would require revalidation.

모든 시험 방법을 시험 방법에 규정된 설비와 시약을 사용하여 밸리데이션해야 한다. 주요 설비/시약의 납품업체 및/또는 규격이 변경되는 경우에는 재밸리데이션이 필요하다.

### C. 분석 방법 밸리데이션(Method Validation)

Firms should have raw data to support validation parameters in submitted applications.

제조업체는 제출된 신청 문서의 밸리데이션 파라미터를 뒷받침하는 기초 데이터를 갖추고 있어야 한다.

### D. 표준/참조 물질(Standard/Reference Material)

Reference standards should be well characterized and documented, properly stored, secured, and utilized during testing.

참조 표준품의 특성 분석을 충분히 실시하고 문서화하며, 참조 표준품을 적절하게 보관하고 안전하게 유지하며 시험에 활용해야 한다.

**E. 불안정한 성분의 보관(Storage of Labile Components)**

Laboratory cultures and reagents, such as enzymes, antibodies, test reagents, etc., may degrade if not held under proper storage conditions.

효소, 항체, 시험 시약 등 배양 물질과 시약을 적절한 조건에서 보관하지 않으면 손상될 수 있다.

**F. 시험 SOP(Laboratory SOPs)**

Procedures should be written, applicable and followed. Quality control samples should be properly segregated and stored.

절차 문서를 작성하고 적용하며 준수해야 한다. 품질 관리 검체를 적절하게 분리하여 보관한다.

## 시험(TESTING)

The following tests may be applicable to component, in process, bulk and/or final product testing. The tests that are needed will depend on the process and the intended use of the product.

원료, 공정 물품, 벌크 및/또는 최종 제품 시험에 다음의 시험 항목이 적용될 수 있다. 제품의 예정 용도와 공정에 따라 필요한 시험 항목이 정해진다.

### A. 품질(Quality)

1. Color/Appearance/Clarity  
색상/성상/투명도
2. Particulate Analysis  
미립자 분석
3. pH Determination  
pH 측정
4. Moisture Content  
함습도
5. Host Cell DNA  
숙주 세포 DNA

### B. 확인(Identity)

A single test for identity may not be sufficient. Confirmation is needed that the methods employed are validated. Availability of reference material should be checked. A comparison of the product to the reference preparation in a suitable bioassay will provide additional evidence relating to the identity and potency of the product.

한 가지 방법으로 확인 시험을 하는 것은 충분하지 않을 수 있다. 시험 방법이 밸리데이션되었는지 확인할 필요가 있다. 참조 물질의 가용성도 점검한다. 적합한 생물 분석 방법으로 참조 표준 물질에 대비하여 제품을 시험하면, 그 제품의 역가 및 확인과 관련된 추가적인 증거를 확보할 수 있다.

Tests that may be encountered:

확인 시험의 예는 다음과 같다.

1. Peptide Mapping (reduced/non-reduced)  
펩타이드 매핑 (환원/비환원)
2. Gel Electrophoresis  
전기영동
  - SDS PAGE
  - Isoelectric Focusing (IEF)  
등전점 전기영동
  - Immunoelectrophoresis  
면역 전기영동
3. 2-Dimensional Electrophoresis  
2차원 전기영동
4. Capillary Electrophoresis  
모세관 전기영동
5. HPLC (Chromographic Retention)
  - Immunosassay  
면역학적 분석
  - ELISA
  - Western Blot  
웨스턴블롯
  - Radioimmunoassay  
방사 면역 분석
6. Amino Acid Analysis  
아미노산 분석
7. Amino Acid Sequencing  
아미노산 서열 분석
8. Mass Spectroscopy  
질량 분광 분석
9. Molecular Weight (SDS PAGE)  
분자량(SDS PAGE)
10. Carbohydrate Composition Analysis (glycosylation)  
탄수화물 조성 분석(글리코실화)

**C. 단백질 농도/함량(Protein Concentration/Content)**

Tests that may be encountered:

단백 농도/함량 시험의 예는 다음과 같다.

- a. Protein Quantitations  
단백질 정량
  - Lowry  
로우리 방법
  - Biuret Method  
뷰렛 방법
- b. UV Spectrophotometry  
UV 분광광도법
- c. HPLC
- d. Amino Acid Analysis  
아미노산 분석
  - Partial Sequence Analysis  
부분 서열 분석

#### D. 순도(Purity)

"Purity" means relative freedom from extraneous matter in the finished product, whether or not harmful to the recipient or deleterious to the product. Purity includes, but is not limited to, relative freedom from residual moisture or other volatile substances and pyrogenic substances. Protein impurities are the most common contaminants. These may arise from the fermentation process, media or the host organism. Endogenous retroviruses may be present in hybridomas used for monoclonal antibody production. Specific testing for these constituents is imperative in in vivo products. Removal of extraneous antigenic proteins is essential to assure the safety and the effectiveness of the product.

“순도”라 함은 환자에 대한 위해나 제품에 미치는 유해성과 상관없이, 최종 제품에 외래성 물질이 상대적으로 없음을 의미한다. 순도에는 잔류 수분 또는 기타 휘발성 물질 및 발열성 물질이 상대적으로 없다는 것이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 단백질 불순물이 가장 일반적인 오염 물질이다. 단백질 불순물은 발효 과정, 배지 또는 숙주 세포에서 유래할 수 있다. 단일 클론 항체 생산용 하이브리도마에는 내인성 레트로바이러스가 존재할 수 있다. 체내용 제품인 경우에는 이들 구성물에 대한 특이적인 시험이 중요하다. 외래성 항원성 단백질의 제거는 제품의 안전성과 유효성을 보증하는데 필수적이다.



Tests that may be encountered:

순도 시험의 예는 다음과 같다.

1. Tests for Protein Impurities:

단백 불순물 시험

a. Electrophoresis

전기영동

- SDS PAGE
- IEF
- 2-Dimensional Electrophoresis  
2차원 전기영동

b. Peptide Mapping

펩타이드 매핑

c. Multiantigen ELISA

다중 항원 ELISA

d. HPLC

- Size Exclusion HPLC  
크기 배제 HPLC
- Reverse Phase HPLC  
역상 HPLC

2. Tests for Non-Protein Impurities:

비단백 불순물 시험

a. DNA Hybridization

DNA 하이브리드화

b. HPLC

c. Pyrogen/Endotoxin Testing

발열성물질/엔도톡신 시험

- U.S.P. Rabbit Pyrogen Test  
USP 토끼 발열성물질 시험
- Limulus Amebocyte Lysate (LAL)  
LAL 시험
- Endogenous Pyrogen Assay  
내인성 발열성물질 분석

Pyrogen Contamination - Pyrogenicity testing should be conducted by injection of rabbits with the final product or by the limulus amebocyte lysate (LAL) assay. The same criteria used for acceptance of the natural product should be used for the biotech product.

발열성물질 오염 - 발열성물질 시험은 최종 제품을 토끼에 주사하거나 LAL 분석을 통해 실시한다. 천연 제품에 적용되는 것과 동일한 기준을 생물공학 제품에도 적용한다.

The presence of endotoxins in some in vitro diagnostic products may interfere with the performance of the device. Also, it is essential that in vivo products be tested for pyrogens. Certain biological pharmaceuticals are pyrogenic in humans despite having passed the LAL test and the rabbit pyrogen test. This phenomenon may be due to materials that appear to be pyrogenic only in humans. To attempt to predict whether human subjects will experience a pyrogenic response, an endogenous pyrogen assay is used. Human blood mononuclear cells are cultured in vitro with the final product, and the cell culture fluid is injected into rabbits. A fever in the rabbits indicates the product contains a substance that may be pyrogenic in humans.

일부 체외 진단 제품에 엔도톡신이 존재하면 진단 기능을 저해할 수 있다. 또한 체내용 제품인 경우에는 발열성물질 시험을 해야 한다. 일부 생물학적 의약품은 LAL 시험과 토끼 시험을 통과해도 사람에서 발열성을 나타내기도 한다. 이러한 현상은 사람 체내에서만 발열성을 나타내는 물질 때문일 수 있다. 사람이 발열 반응을 나타낼지 예측하기 위해, 내인성 발열성물질 분석 방법이 이용된다. 사람 혈액 단핵 세포를 체외에서 최종 제품과 함께 배양하고 그 세포 배양액을 토끼에 주사한다. 토끼가 열을 보이면 그 제품에는 사람에서만 발열성을 보이는 물질이 있다는 의미이다.

Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

- a. U.S.P. Rabbit Pyrogen Test  
USP 토끼 발열성물질 시험
- b. Limulus Amebocyte Lysate (LAL)  
LAL 시험
- c. Endogenous Pyrogen Assay  
내인성 발열성물질 분석

Viral Contamination - Tests for viral contamination should be appropriate to the cell substrate and culture conditions employed. Absence of detectable adventitious viruses contaminating the final product should be demonstrated.

바이러스 오염 - 바이러스 오염 시험은 세포 기질과 배양 조건에 적절해야 한다. 최종 제품에 검출 가능한 외래성 바이러스가 없음을 증명해야 한다.

Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

- a. Cytopathic effect in several cell types  
여러 종류의 세포를 이용한 세포 병변 효과 분석
- b. Hemabsorption Embryonated Egg Testing  
계태아 혈구흡착 시험
- c. Polymerase Chain Reaction (PCR)  
PCR
- d. Viral Antigen and Antibody Immunoassay  
바이러스 항원 및 항체 면역 분석
- e. Mouse Antibody Production (MAP)  
마우스 항체 생산

Nucleic Acid Contamination - Concern about nucleic acid impurities arises from the possibility of cellular transformation events in a recipient. Removal of nucleic acid at each step in the purification process may be demonstrated in pilot experiments by examining the extent of elimination of added host cell DNA. Such an analysis would provide the theoretical extent of the removal of nucleic acid during purification.

핵산 오염 - 핵산 불순물은 세포성 형질 전환을 유발할 가능성이 있다. 파일럿 실험을 실시해 숙주 세포 DNA의 제거 정도를 조사하여, 정제 공정 단계별 핵산 제거를 증명할 수 있다. 그러한 분석을 통해 정제 과정의 이론적인 핵산 제거 수준을 제시할 수 있다.

Direct analyses of nucleic acid in several production lots of the final product should be performed by hybridization analysis of immobilized contaminating nucleic acid utilizing appropriate probes, such as nick-translated host cell and vector DNA. Theoretical concerns regarding transforming DNA derived from the cell substrate will be minimized by the general reduction of contaminating nucleic acid.

"틈새 번역" 숙주 세포와 벡터 DNA 같은 적절한 프로브를 이용하여 고정화된 오염 핵산의

하이브리드화 분석을 통해 여러 최종 제품 생산 로트를 대상으로 직접 핵산 분석을 실시해야 한다. 세포 기질에서 유래한 형질 전환 DNA와 관련된 문제를, 오염 핵산의 전반적인 감소를 통해 최소화할 수 있다.

Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

- a. DNA Hybridization (Dot Blot)  
DNA 하이브리드화(도트 블롯)
- b. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Protein Contamination

단백질 오염

Tests that may be encountered for product-related proteins:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

- a. SDS PAGE
- b. PLC
- c. IEF

Tests that may be encountered for foreign proteins:

외래성 단백질 시험 방법으로는 다음과 같은 것들이 있다

- 1. Immunoassays  
면역 분석
- 2. Radioimmunoassays  
방사 면역 분석
- 3. ELISA
- 4. Western Blot  
웨스턴 블롯
- 5. SDS PAGE
- 6. 2-Dimensional Electrophoresis  
2차원 전기영동

Microbial Contamination - Appropriate tests should be conducted for microbial contamination that demonstrate the absence of detectable bacteria (aerobes and anaerobes), fungi, yeast, and mycoplasma, when applicable.

미생물 오염 - 해당되는 경우에 검출 가능한 세균(호기성 및 혐기성), 진균, 효모 및 마이코플라즈마가 없음을 보여주는 미생물 오염 시험을 실시해야 한다.

Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

- a. U.S.P. Sterility Test  
USP 무균 시험
- b. Heterotrophic Plate Count and Total Yeasts and Molds  
일반 세균수, 효모 및 곰팡이
- c. Total Plate Count  
총균수
- d. Mycoplasma Test  
마이코플라즈마 시험
- e. LAL/Pyrogen  
LAL/발열성물질 시험

Chemical Contaminants - Other sources of contamination must be considered, e.g., allergens, petroleum oils, residual solvents, cleaning materials, column leachable materials, etc.

화학적 오염물질 - 알레르겐, 석유, 잔류 용매, 세척 물질, 칼럼 유출 물질 등 기타 오염원도 고려해야 한다.

#### **E. 역가(활성)(Potency (Activity))**

"Potency" is interpreted to mean the specific ability or capacity of the product, as indicated by appropriate laboratory tests or by adequately controlled clinical data obtained through the administration of the product in the manner intended, to produce a given result. Tests for potency should consist of either in vitro or in vivo tests, or both, which have been specifically designed for each product so as to indicate its potency. A reference preparation for biological activity should be established and used to determine the bioactivity of the final product. Note: Where

applicable, in-house biological potency standards should be cross-referenced against international (World Health Organization (WHO), National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC)) or national (National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI), Food and Drug Administration (FDA)) reference standard preparations, or USP standards.

“역가”라 함은 의도한 방식으로 제품을 투여하여 얻은 적절한 대조 임상 데이터나 적절한 시험 결과에서 나타난 바와 같이, 특정 결과를 발생시킬 수 있는 제품의 특이적 능력 또는 성능을 의미한다. 역가 시험에는 체외 시험 또는 체내 시험이 있으며 또는 이 두 방법을 모두 사용할 수도 있는데, 이러한 방법은 그 제품의 역가를 나타낼 수 있도록 각 제품에 특이적으로 설계되어야 한다. 생물학적 활성 시험을 위한 참조 물질을 확립하여 최종 제품의 생물 활성 시험에 이용해야 한다. 주: 해당되는 경우, 국제 참조 표준 물질(WHO, NIBSC) 또는 국가 참조 표준 물질(NIH, NCI, FDA) 또는 USP 표준품에 대비하여 자체 생물학적 역가 표준품을 설정한다.

Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

1. Validated method of potency determination  
    밸리데이션된 역가 시험 방법
  - Whole Animal Bioassays  
        동물 시험 방법
  - Cell Culture Bioassays  
        세포 배양 방법
  - Biochemical/Biophysical Assays  
        생화학적/생물물리학적 분석
  - Receptor Based Immunoassays  
        수용체 기반 면역 분석
2. Potency Limits  
    역가 기준
3. Identification of agents that may adversely affect potency  
    역가에 부정적인 영향을 줄 수 있는 인자 파악
4. Evaluation of functional activity and antigen/antibody specificity  
    기능적 활성 및 항원/항체 특이성 평가
  - Various immunodiffusion methods (single/double)  
        각종 면역 확산 방법(단일/이중)

- Immunoblotting/Radio-or Enzyme-linked Immunoassays  
면역블로팅/방사 또는 효소 면역 분석
5. HPLC-validated to correlate certain peaks to biological activity  
HPLC - 생물학적 활성과 피크의 상관 관계 밸리데이션

## F. 안정성(Stability)

"Stability" is the capacity of a product to remain within specifications established to ensure its identity, strength, quality, purity, safety, and effectiveness as a function of time. Studies to support the proposed dating period should be performed on the final product. Real-time stability data would be essential to support the proposed dating period. Testing might include stability of potency, pH, clarity, color, particulates, physiochemical stability, moisture and preservatives. Accelerated stability testing data may be used as supportive data. Accelerated testing or stress tests are studies designed to increase the ratio of chemical or physical degradation of a substance or product by using exaggerated storage conditions. The purpose is to determine kinetic parameters to predict the tentative expiration dating period. Stress testing of the product is frequently used to identify potential problems that may be encountered during storage and transportation and to provide an estimate of the expiration dating period. This should include a study of the effects of temperature fluctuations as appropriate for shipping and storage conditions. These tests should establish a valid dating period under realistic field conditions with the containers and closures intended for the marketed product.

"안정성"은 제품의 확인, 함량, 품질, 순도, 안전성 및 유효성을 보증하기 위해 설정된 규격에 부합하는 상태를 일정 시간 동안 유지할 수 있는 제품의 능력을 의미한다. 예정 유효 기간을 뒷받침하는 시험을 최종 제품을 상대로 실시해야 한다. 실시간 안정성 데이터는 예정 유효 기간을 뒷받침하는데 필수적이다. 역가, pH, 투명도, 색상, 미립자, 이화학적 안전성, 함습도 및 보존제 등의 시험을 실시할 수 있다. 가속 안정성 시험 데이터를 보조 데이터로 활용할 수 있다. 가속 시험 또는 가혹 시험은 가속/가혹 보관 조건으로 어떤 물질이나 제품의 화학적 또는 물리적 분해를 촉진시키는 시험이다. 역학적 파라미터를 평가하여 임시 유효 기간을 설정하는 것을 목적으로 한다. 보관 및 운송 중에 발생할 수 있는 문제점을 파악하고 추정 유효 기간을 제시하기 위해 가혹 시험을 하기도 한다. 이때 운송 및 보관 조건에서 예상되는 온도 변동에 의한 영향도 조사한다. 이러한 시험을 통해 판매용 용기와 마개에 포장한 상태로 실제 현장 조건에서 유효한 유효 기간을 설정한다.

Some relatively fragile biotechnically-derived proteins may require gentle mixing and processing and only a single filtration at low pressure. The manufacturing directions must be specific with maximum filtration pressures given in order to maintain stability in the final product. Products containing preservatives to control microbial contamination should have the preservative content monitored. This can be accomplished by performing microbial challenge tests (i.e. U.S.P. Antimicrobial Preservative Effectiveness Test) or by performing chemical assays for the preservative. Areas that should be addressed are:

일부 상대적으로 불안정한 생물 공학 단백질은 조심스럽게 혼합하고 처리하며, 저압에서 1회만 여과해야 할 수 있다. 최종 제품의 안정성 유지를 위해, 최대 여과 압력 설정 등 제조 지시 사항이 구체적이어야 한다. 미생물 오염 관리를 위해 보존제가 함유된 제품인 경우에는 보존제 함량을 모니터링해야 한다. 이를 위해 미생물 챌린지 시험(USP 항미생물 보존제 효능 시험)을 실시하거나 화학적 보존제 함량 시험을 할 수 있다. 고려해야 할 주요 사항은 다음과 같다.

- Effective monitoring of the stability test environment (i.e. light, temperature, humidity, residual moisture);  
안정성 시험 환경의 효과적인 모니터링(빛, 온도, 습도, 잔류 습도)
- Container/closure system used for bulk storage (i.e. extractables, chemical modification of protein, change in stopper formulations that may change extractable profile);  
벌크 보관용 용기/마개 시스템(추출물, 단백질의 화학적 변형, 추출물 프로파일을 변화시킬 수 있는 마개 조성의 변화)
- Identify materials that would cause product instability and test for presence of aggregation, denaturation, fragmentation, deamination, photolysis, and oxidation;  
제품 불안정성을 유발할 가능성이 있는 물질의 파악, 응집, 변성, 절편화, 탈아민화, 광분해 및 산화의 발생을 확인하기 위한 시험
- Tests to determine aggregates or degradation products.  
응집물 또는 분해 산물 시험



Tests that may be encountered:

다음과 같은 시험 방법이 있다.

1. SDS PAGE
2. IEF
3. HPLC
4. Ion Exchange Chromatography  
이온 교환 크로마토그래피
5. Gel Filtration  
겔여과
6. Peptide Mapping  
펩타이드 매핑
7. Spectrophotometric Methods  
분광 광도법
8. Potency Assays  
역가 시험
9. Performance Testing  
성능 시험
10. 2-Dimensional Electrophoresis  
2차원 전기영동

**G. 배치간 일관성 (Batch To Batch Consistency)**

The basic criterion for determining that a manufacturer is producing a standardized and reliable product is the demonstration of lot-to-lot consistency with respect to certain predetermined release specifications.

표준화되어 있고 신뢰할 만한 제품을 제조업체가 생산하는지 판단하는 기본 기준은, 사전 설정된 출하 승인 규격에 따른 로트간 일관성을 증명하는 것이다.

- Uniformity: identity, purity, functional activity  
균일성: 확인, 순도, 기능적 활성
- Stability: acceptable performance during shelf life, precision, sensitivity, specificity  
안정성: 유효기간 중 허용 성능, 정밀도, 민감도, 특이도

## 환경 문제(ENVIRONMENTAL COVERAGE)

Environmental/biocontainment coverage for biotechnology facilities should be conducted as part of regular GMP inspections, particularly pre-approval or pre-licensing inspections. FDA is responsible under the National Environmental Policy Act (NEPA) for ascertaining the environmental impact that may occur due to the manufacture, use, and disposal of FDA regulated products. No other federal or state regulatory agency can be informed by FDA of the existence of an unapproved product application. Consequently, FDA must also make sure that the product sponsor is conducting investigations safely.

생물공학 시설의 환경/바이오 차폐 부분도 정기 GMP 실사 시에 평가한다. 특히 승인전 실사나 허가전 실사 시에 평가해야 한다. FDA는 국가환경정책법(NEPA)에 따라 FDA 규제 대상 제품의 제조, 사용, 처리에 따라 발생할 수 있는 환경 영향을 확인할 책임이 있다. 제품 허가 신청과 관련하여 승인되지 않은 것에 대한 정보를 FDA가 다른 연방 또는 주 규제 기관에 알리지 않을 수 있다. 결국 FDA는 제품 신청 업체가 제품 연구를 안전하게 하는지 확인해야 한다.

### A. 환경 평가(Environmental Assessments)

Typically, a product sponsor describes environmental control measures in environmental assessments (EAs) that are part of the product application. When the product is approved, the EA is released to the public. FDA must be able to verify the accuracy and the appropriateness of the information contained in the EA. The Investigator should have a copy of the firm's environmental assessment, addressing the manufacture of the product that is the subject of the GMP inspection. The EA should be requested from the originating office if it has not been provided.

일반적으로 제품 신청 업체는 제품 신청 문서의 한 부분인 환경 평가(EA) 항목에서 환경 관리 방법을 기술해야 한다. 그 제품이 승인 받으면 EA가 일반에 공개된다. FDA는 EA에 기술된 정보의 정확성과 적절성을 확인할 수 있어야 한다. GMP 실사 대상인 제품의 제조와 관련된 환경 평가 사본을 입수해야 한다. EA가 제공되지 않은 경우에는, 원래 담당 부서가 EA를 요청해야 한다.

### B. 실사 방법(Inspection Approach)

1. Review the NIH Guidelines for Recombinant DNA Research (1987, 1988,

1991). Pay particular attention to Appendix K (1991), regarding the establishment of guidelines for the level of containment appropriate to Good Industrial Large Scale Practices (see references).

재조합 DNA 연구에 관한 NIH 가이드라인(1987, 1988, 1991)을 검토한다. 특히 GLSP에 적절한 차폐 수준의 가이드라인과 관련된 부록 K(1991)를 주의해서 검토한다(참고 문헌 참조).

2. Determine that the equipment and controls described in the EA as part of the biocontainment and waste processing systems are validated to operate to the standards; the equipment is in place, is operating, and is properly maintained. Such equipment may include, for example, HEPA filters, spill collection tanks with heat or hypochlorite treatment, and diking around bioreactors and associated drains. SOPs should be in use for the cleanup of spills, for actions to be taken in the case of accidental exposure of personnel, for opening and closing of vessels, for sampling and sample handling, and for other procedures which involve breaching containment or where exposure to living cells may occur.

바이오 차폐와 폐기물 처리 시스템의 일부로 EA에 기술된 설비와 관리 방법이 기준에 맞게 운영되도록 밸리데이션되었는지 확인한다. 설비는 제 위치에 자리잡고 있으며 작동되고 있고 적절하게 유지관리되어야 한다. 예를 들어 HEPA 필터, 열처리 또는 차아염소산염 처리 기능이 있는 누액 수집 탱크, 바이오리액터와 관련 배수관 주위의 방어 장치 등이 이에 해당될 수 있다. 누액의 처리, 우발적으로 작업자가 노출된 경우에 취할 조치, 용기의 개폐, 검체 채취와 검체 취급, 기타 차폐 침해 관련 절차 또는 생세포 노출 발생 시의 절차 등에 대한 SOP가 있어야 한다.

3. Determine if there is a workplace and/or environmental monitoring program designed to verify that organisms are subject to appropriate biocontainment practices. Review SOPs for the sampling, isolation, counting, and reporting of results. Obtain copies of relevant SOPs and monitoring data for inclusion in reports to headquarters.

생물체에 대해 적절한 바이오 차폐 조치가 취해지도록 하기 위한 작업장 및/또는 환경 모니터링 프로그램이 있는지 확인한다. 검체 채취, 동정, 계수 및 결과 보고 SOP를 검토한다. 관련 SOP 사본과 모니터링 데이터를

확보하고 보고서에 포함시켜 제출한다.

4. Ask for and obtain copies of all federal, state and local permits governing emissions and occupational safety for the facility being inspected. Determine whether any of the permits have expired and whether there is any action pending relating to violations of the permits.

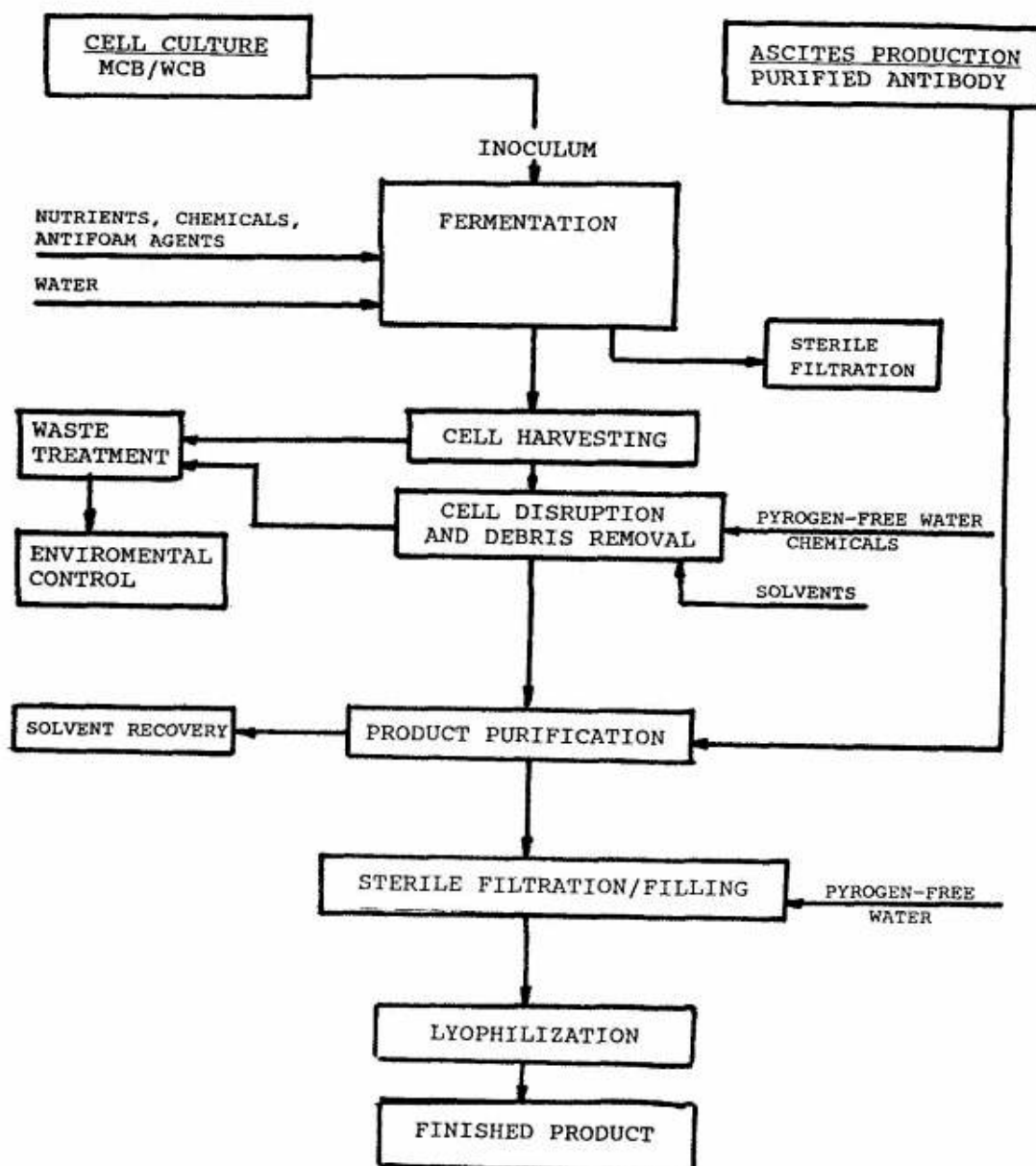
실사 대상 시설의 배기와 산업 안전 관련 연방, 주, 지방 인가서 사본을 요청하여 확보한다. 인가서 가운데 유효기간이 지난 것은 없는지, 인가 사항의 위반에 따라 진행 중인 조치가 있는지 확인한다.

5. For facilities in foreign countries, the same procedures should be followed. Compliance with the requirement of the foreign country should be demonstrated.

해외 시설도 동일한 절차에 따른다. 해당 국가 기준의 준수를 증명해야 한다.

부록:

A. 흐름도(FLOW CHART)



**B. 시험 방법 (TEST METHODS)**

친화성 크로마토그래피(Affinity Chromatography) - A chromatography separation method based on a chemical interaction specific to the target species. Types of affinity methods are: biosorption -site recognition (e.g., monoclonal antibody, protein A); hydrophobic interaction -contacts between non-polar regions in aqueous solutions; dye-ligand specific binding of macromolecules to triazine and triphenylmethane dyes; metal chelate - matrix bound chelate complexes with target molecule by exchanging low molecular weight metal bound ligands; and covalent - disulfide bonding reversible under mild conditions.

표적 종에 특이적인 화학 반응을 기반으로 하는 크로마토그래피 분리 방법. 친화성 방법의 종류로는 생물 흡착 부위 인식(예, 단일 클론 항체, 단백질 A), 수용액에서 비극성 부위 사이의 소수성 반응, 트리아진과 트리페닐메탄 염료에 대한 고분자의 염료-리간드 특이 결합, 저분자 금속 결합 리간드 교환에 의해 표적 분자와 킬레이트 복합체를 형성하는 금속 킬레이트-매트릭스 결합, 조건에 따라 가역성을 보이는 공유 결합성 이황화 결합 등이 있다.

아미노산 조성 분석(Amino Acid Composition Analysis) - Used to determine the amino acid composition and/or the protein quantity. A two step process involving a complete hydrolysis (chemical or enzymatic) of the protein into its component amino acids followed by chromatographic separation and quantitation via HPLC. The complete amino acid composition of the peptide or protein should include accurate values for methionine, cysteine, and tryptophan. The amino acid composition presented should be the average of at least three (3) separate hydrolysates of each lot number. Integral values for those amino acid residues generally found in low quantities, such as tryptophan and/or methionine, could be obtained and used to support arguments of purity.

아미노산 조성 및/또는 단백질 함량 분석 방법. 단백질을 구성 아미노산으로 완전하게 가수 분해하고(화학적 방법 또는 효소 방법) 크로마토그래피 방법으로 분리한 다음에 HPLC로 정량하는 2단계로 진행된다. 펩타이드나 단백질의 전체 아미노산 조성을 분석할 때는, 메치오닌, 시스테인, 트립토판의 정확한 값도 분석해야 한다. 아미노산 조성 결과는 각 로트에 대하여 3회 이상 별도로 가수 분해하여 분석한 결과의 평균으로 나타낸다. 트립토판이나 메치오닌 같이

일반적으로 저농도로 존재하는 아미노산 잔기의 합산값을 구하여 순도를 뒷받침하는데 활용할 수 있다.

**아미노산 서열 분석(Amino Acid Sequencing)** - A partial sequencing (8- 15 residues) of amino acids within a protein or polypeptide by either amino- terminal or carboxy-terminal sequencing. This method is done to obtain information about the primary structure of the protein, its homogeneity, and the presence or absence of polypeptide cleavages. The sequence data determined by HPLC analysis is presented in tabular form and should include the total yield for every amino acid at each sequential cleavage cycle. Full sequence is often done by sequencing the peptide fragments isolated from HPLC fractionation.

아미노 말단이나 카르복시 말단 서열 분석에 의하여 단백질이나 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 부분적으로(8-15 잔기) 분석하는 방법. 단백질의 일차 구조, 그의 균질성, 폴리펩타이드 분할의 유무에 대한 정보를 얻기 위해 이 방법을 사용한다. HPLC 분석으로 결정한 서열 데이터를 표 형식으로 정리하며, 이때 순차적 분할 사이클 각각에서 모든 아미노산의 총 수율을 포함해야 한다. HPLC 분획에서 분리한 펩타이드 절편의 서열을 분석하여 전체 서열을 파악하기도 한다.

**CE(Capillary Electrophoresis)** - Used as a complement to HPLC, particularly for peptide mapping. This technique is faster and will often separate peptides that coelute using HPLC. Separation is accomplished by relative mobility of the peptides in a buffer in response to an electrical current.

HPLC의 보완적인 방법으로 사용되며, 특히 펩타이드 매핑에 사용한다. 이 기법은 보다 빠르고 HPLC에서 함께 용출되는 펩타이드가 분리되기도 한다. 완충액에서 전류에 대한 펩타이드의 상대 이동성에 의해 분리가 이루어진다.

**탄수화물 분석(Carbohydrate Analysis)** - Used to determine the consistency of the composition of the covalently bound monosaccharides in glycoproteins. Unlike the polypeptide chain of the glycoprotein where production is controlled by the genetic code, the oligosaccharides are synthesized by posttranslational enzymes. Microheterogeneity of the carbohydrate chains is common. Determination can be accomplished on underivatized sugars after hydrolysis by HPLC separation with pulsed amperometric detection or by gas chromatography after derivatization.

당단백에서 공유 결합된 당당류의 조성 일관성을 파악하기 위한 방법. 유전자 코드에 의해 생산이 조절되는 당단백의 폴리펩타이드 체인과 달리, 올리고사카라이드는 번역후 효소에 의해 합성된다. 탄수화물 체인의 미세한 이질성이 일반적으로 나타난다. 유도체화 이후 GC 방법이나 HPLC 분리와 PAD 방법으로 가수 분해 이후 미유도체화 당을 분석한다.

CD(Circular Dichroism) - With optical rotary dispersion, one of the optical spectrophotometric methods used to determine secondary structure and to quantitate the specific structure forms ( $\alpha$ - helix,  $\beta$ -pleated sheet, and random coil) within a protein. The resultant spectra are compared to that of the natural protein form or to the reference standard for the recombinant.

CD/ORD 방법은 이차 구조를 파악하고 단백질의 특정 구조 형태( $\alpha$ -헬릭스,  $\beta$ -병풍구조, 랜덤 코일)를 정량하는 광학적 분광광도 측정법 가운데 하나이다. 그 결과로 얻은 스펙트럼을 천연 단백질 형태 또는 재조합 참조 표준품의 스펙트럼과 비교한다.

DNA 하이브리드화(도트 블롯) 분석(DNA Hybridization (Dot Blot) Analysis) - Detection of DNA to the nanogram level using hybridization of cellular DNA with specific DNA probes. Manifestation can be by  $^{32}\text{P}$ - labeling, chemiluminescence, chromogenic or avidin- biotin assays.

특이적 DNA 프로브로 세포성 DNA의 하이브리드화를 통해 나노그램 수준까지 DNA를 분석하는 방법.  $^{32}\text{P}$ -표지, 화학적 발광, 발색성 또는 아비딘-바이오틴 분석 방법을 사용할 수 있다.

에드만 분해(Edman Degradation) - A type of protein sequencing from the amino-terminus.

아미노 말단부터 단백질의 서열을 분석하는 방법.

전기영동(Electrophoresis) - Methods in which molecules or molecular complexes are separated on the basis of their relative ability to migrate when placed in an electric field. An analyte is placed on an electrophoretic support, then separated by charge (isoelectric focusing) or by molecular weight (SDS-PAGE). Visualization is accomplished by staining of the protein with nonselective (Coomassie Blue) or selective (silver) staining techniques. The dye-binding method using Coomassie blue is a quantifiable technique when



a laser densitometer is used to read the gels. The silver stain method is much more sensitive and therefore used for detection of low levels of protein impurities, but due to variability of staining from protein to protein, it cannot be used for quantitation.

전기장에서의 상대 이동성에 근거하여 분자 또는 분자 복합체를 분리하는 방법. 분석 대상물을 전기영동 지지물에 가하고, 전하(IEF)나 분자량(SDS-PAGE)에 따라 분리한다. 다음에 비선택성(Coomassie Blue) 또는 선택성(silver) 염색 기법으로 단백질을 염색하여 시각적으로 나타낸다. 쿠마시블루를 활용한 염료 결합 방법은 레이저 농도 분석 장치를 활용하면 정량적인 기법이 된다. 실버 염색 방법은 민감성이 크기 때문에, 매우 낮은 농도의 단백 불순물을 검출하는데 사용된다. 하지만 단백질별로 염색 정도가 다르므로, 정량 방법으로 사용할 수 없다.

**2차원 겔 전기영동(Two-dimensional Gel Electrophoresis)** - A type of electrophoresis in which proteins are separated first in one direction by charge followed by a size separation in the perpendicular direction.

처음에는 전하에 따라 단백질을 한 방향으로 분리하고, 다음에는 수직 방향으로 크기에 따라 분리하는 전기영동 방법.

**ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay)** - A multiantigen test for unknown residual (host) cellular protein and confirmation of desired protein. It may be used to determine the potency of a product. It is extremely specific and sensitive, basically simple, and inexpensive. It requires a reference standard preparation of host cell protein impurities to serve as an immunogen for preparation of polyclonal antibodies used for the assay.

미지의 잔류 (숙주) 세포 단백질과 목표 단백질의 확인을 위한 다항원 테스트. 제품의 역가를 분석하는데 사용되기도 한다. 특이성과 민감성이 매우 높고 간단하며 저렴하다. 분석에 사용되는 다클론 항체의 조제를 위한 면역원 역할을 하는 숙주 세포 단백질 불순물의 참조 표준 조제물이 필요하다.

**내인성 발열성물질 분석(Endogenous Pyrogen Assay)** - An in vitro assay based on the release of endogenous pyrogen produced by endotoxin from human monocytes. This assay appears to be more sensitive than the USP Rabbit Pyrogen Test, but is much less sensitive than the LAL assay. It does have the advantage that it can detect all substances that cause a pyrogenic response from human monocytes.

엔도톡신에 의해 생산된 내인성 발열성물질이 사람 단핵구에서 방출되는 것에 근거한 체외 분석 방법. USP 토끼 발열성물질 시험보다 더 민감한 것으로 보이지만, LAL 방법에 비해서는 민감성이 크게 떨어진다. 사람 단핵구의 발열성 반응을 유발하는 모든 성분을 검출할 수 있다는 장점이 있다.

겔 투과 또는 여과(크기 배제) 크로마토그래피(Gel Permeation or Filtration (Size Exclusion) Chromatography) - A separation method based on the molecular size or the hydrodynamic volume of the components being separated. This can be accomplished with the proteins in their natural state or denatured with detergents.

분리 대상 성분의 수역학적 부피 또는 분자 크기에 근거한 분리 방법. 천연 상태 단백질이나 계면활성제로 변성시킨 것으로 실시한다.

HPLC(High Performance Liquid Chromatography) - An instrumental separation technique used to characterize or to determine the purity of a BDP by passing the product (or its component peptides or amino acids) in liquid form over a chromatographic column containing a solid support matrix. The mode of separation, i.e. reversed phase, ion exchange, gel filtration, or hydrophobic interaction, is determined by the column matrix and the mobile phase. Detection is usually by UV absorbance or by electrochemical means.

액체 상태의 산물(또는 그의 구성 펩타이드나 아미노산)을 고형 지지체가 포함된 크로마토그래피 칼럼에 통과시켜 BDP의 순도를 분석하거나 특성을 평가하는 분리 기법. 분리 방식은 칼럼 매트릭스와 이동상에 따라 다르다(예, 역상, 이온 교환, 겔 여과, 소수성 상호작용). UV 흡광도나 전기화학적 수단으로 검출한다.

HIC(Hydrophobic Interaction Chromatography) - HIC is accomplished in high salt medium by binding the hydrophobic portions of a protein to a slightly hydrophobic surface containing such entities as phenyl, or short- chain hydrocarbons. The protein can be eluted in a decreasing salt gradient, with the most hydrophobic proteins eluting from the column last.

페닐이나 체인이 짧은 탄화수소 등이 함유된 약한 소수성 표면에 단백질의 소수성 부분을 결합시켜 고염 매체에서 HIC를 실시한다. 염 농도 구배를 통해 단백질을 용출하며, 소수성이 가장 큰 단백질이 칼럼에서 마지막으로 용출된다.

면역검사(Immunoassay) - A qualitative or quantitative assay technique based on the

measure of interaction of high affinity antibody with antigen used to identify and quantify proteins.

항원과 친화성이 큰 항체의 상호 작용 정도를 측정하여 단백질을 확인하고 정량하는 정량적 또는 정성적 분석 기법.

면역 블로팅(Immunoblotting) - A technique for transferring antibody/antigen from a gel to a nitrocellulose filter on which they can be complexed with their complementary antigen/antibody.

겔의 항체/항원을 니트로셀룰로오스 필터로 옮기고 여기서 상보적 항원/항체와 복합체를 형성시키는 기법.

면역 확산(단일)(Immunodiffusion (single)) - An identity diffusion technique whereby the product (antigen) is placed in a well cut into a medium such as agar containing its complementary antibody. The product diffuses into the medium forming a ring shaped precipitate whose density is a function of antigen concentration.

상보적 항체가 함유된 아가 같은 매체에 웰을 만들고 여기에 산물(항원)을 넣어 확산시키는 기법. 산물이 확산되어 나가면서 링 모양의 침전을 형성하며, 그 밀도는 항체 농도에 따라 달라진다.

면역 확산(이중)(Immunodiffusion (double, Ouchterlony technique)) - A technique in which an antigen and antibody are placed in two adjacent wells cut into a medium such as agar. As they diffuse through the medium, they form visible precipitation lines of antigen/antibody complexes at the point where the respective concentrations are at the optimum ratio for lattice formation.

아가 같은 매체에 인접하게 인접하여 웰을 2개 만들고 여기에 항원과 항체를 넣는 방법. 항원과 항체가 확산되어 나가면서, 각각의 농도가 격자 구조 형성에 최적 비율인 지점에서 항원/항체 복합체 침전 라인이 가시적으로 나타난다.

IEC(Ion Exchange Chromatography) - A gradient driven separation based on the charge of the protein and its relative affinity for the chemical backbone of the column. Anion/cation exchange is commonly used for proteins.

단백질의 전하와 칼럼의 화학적 백본에 대한 상대 친화성에 근거한 구배 기반 분리 방법. 단백질인 경우에는 음이온/양이온 교환이 흔히 사용된다.

IEF(Isoelectric Focusing) - An electrophoretic method which separates proteins by their pI. They move through a pH gradient medium in an electric field until they are located at their isoelectric point where they carry no net charge. Prior to reaching their pI, protein mobility also depends upon size, conformation, steepness of pH gradient, and the voltage gradient. This method is used to detect incorrect or altered forms of a protein as well as protein impurities.

pI 값에 근거하여 단백질을 분리하는 전기영동 방법. 순전하를 전혀 띠지 않는 등전점까지, 전기장에서 pH 구배 매체를 통해 단백질이 이동한다. pI에 도달하기 전까지 단백질의 이동성은 크기, 구조, pH 구배 정도, 전압 구배의 영향을 받는다. 단백질 불순물과 올바르게 않거나 변형된 단백질 형태를 검출하는데 이 방법이 사용된다.

LAL(Limulus Amoebocyte Lysate Test) - A sensitive test for the presence of endotoxins using the ability of the endotoxin to cause a coagulation reaction in the blood of a horseshoe crab. The LAL test is easier, quicker, less costly and much more sensitive than the rabbit test, but it can detect only endotoxins and not all types of pyrogens and must therefore be thoroughly validated before being used to replace the USP Rabbit Pyrogen test. Various forms of the LAL test include a gel clot test, a colorimetric test, a chromogenic test, and a turbidimetric test.

투구게의 혈액에서 응고 반응을 유발하는 엔도톡신의 능력을 이용하여 엔도톡신의 존재를 확인하는 민감성이 좋은 방법. 토끼 시험에 비하여 LAL 시험은 쉽고 빠르게 저렴하고 민감성이 더 크다. 하지만 엔도톡신만 검출하며, 모든 종류의 발열성물질을 검출하지는 못한다. 그러므로 USP 토끼 발열성물질 시험을 대체하여 사용하기 전에 철저하게 밸리데이션을 해야 한다. 겔화법, 박색법, 비색법, 비탁법 등 다양한 LAL 시험 방법이 있다.

MS(Mass Spectrometry) - A technique useful in primary structure analysis by determining the molecular mass of peptides and small proteins. Often used with peptide mapping to identify variants in the peptide composition. Useful to locate disulfide bonds and to identify post- translational modifications.

펩타이드와 작은 단백질의 분자 질량을 분석하여 일차 구조를 평가하는 기법. 펩타이드 매핑과 함께, 펩타이드 조성에서 변이체를 확인하는데 사용되기도 한다. 이황화 결합의 위치를 파악하고 번역후 변형을 확인하는데 유용하다.

노던 블롯(Northern Blot) - Technique for transferring RNA fragments from an agarose gel to a nitrocellulose filter on which they can be hybridized to a complementary DNA.

아가로오스 겔의 RNA 절편을 니트로셀룰로오스 필터로 옮겨, 여기에서 상보적 DNA에 하이브리드화시키는 기법.

펩타이드 매핑(Peptide Mapping) - A powerful technique which involves the breakdown of proteins into peptides using highly specific enzymes. The enzymes cleave the proteins at predictable and reproducible amino acid sites and the resultant peptides are separated via HPLC or electrophoresis. A sample peptide map is compared to a map done on a reference sample as a confirmational step in the identity profiling of a product. It is also used for confirmation of disulfide bonds, location of carbohydrate attachment, sequence analysis, and for identification of impurities and protein degradation.

특이성이 큰 효소를 사용하여 단백질을 펩타이드로 분해하는 강력한 기법. 효소가 예측 가능하고 재현성이 있는 아미노산 부위에서 단백질을 분할하고, 그에 따라 형성된 펩타이드가 HPLC나 전기영동에 의해 분리된다. 참조 검체의 펩타이드맵과 검체의 펩타이드맵을 비교하여 확인한다. 또한 이황화결합, 탄수화물 부착 위치, 서열 분석을 확인하고 불순물과 단백질 분해를 파악하는데 사용되기도 한다.

PCR(Polymerase Chain Reaction) - In vitro technique for amplifying nucleic acid. The technique involves a series of repeated cycles of high temperature denaturation, low temperature oligonucleotide primer annealing and intermediate temperature chain extension. Nucleic acid can be amplified a million- fold after 25- 30 cycles.

핵산을 증폭하는 체외 기법. 고온에서의 변성과 저온에서의 올리고뉴클레오티드 프라이머 결합, 그리고 중간 온도에서의 체인 신장으로 구성된 사이클을 반복한다. 25-30 사이클을 거치면 핵산이 1백만 배 증폭된다.

단백질 정량(Protein Quantification) - Quantitation of the total amount of protein can be done by a number of assays. There is no one method that is better than the rest; each has its own disadvantages ranging from the amount of protein required to do the test to a problem with variability between proteins. Some

of the types include Lowry, Bicinchonic Acid (BCA), Bradford, Biuret, Kjeldahl, Ultraviolet spectroscopy.

단백질의 총량을 여러 가지 방법으로 파악할 수 있다. 어느 방법이 더 좋다고 할 수 없다. 시험에 필요한 단백질의 양부터 단백질간의 편차 문제 등 나름대로 단점이 있다. 대표적인 방법으로는 로우리 방법, BCA 방법, 브래드포드 방법, 뷰렛 방법, 킬달법, UV 분광광도측정법이 있다.

단백질 서열분석(Protein Sequencing) - (See Amino Acid Sequencing).

아미노산 서열 분석 참조.

USP 토끼 발열성물질 시험(Rabbit Pyrogen Test. U.S.P.) - An assay for the presence of pyrogens (not restricted to endotoxins as is the LAL test) involving the injection of the test material into rabbits that are well controlled and of known history. The rabbits are then monitored for a rise in temperature over a period of three hours.

이력을 알고 있고 관리 상태가 우수한 토끼에 시험 물질을 주입하여 발열성물질(LAL 시험과 달리 엔도톡신에만 국한하지 않음)의 존재를 분석하는 방법. 3시간 동안 토끼의 체온 상승을 관찰한다.

RIA(Radioimmunoassay) - A generic term for immunoassays having a radioactive label (tag) on either the antigen or antibody. Common labels include I125 and H3 which are used for assay detection and quantitation. Classical RIA's are competitive binding assays where the antigen and tagged antigen compete for a limited fixed number of binding sites on the antibody. The antibody bound tagged complex is inversely proportional to the concentration of the antigen.

항원이나 항체에 부착된 방사성 표지물을 이용하는 면역 분석 방법. 일반적으로 I<sup>125</sup>와 H<sup>3</sup>를 사용하여 검출 및 정량을 실시한다. 항원과 표지물이 부착된 항원이 항체의 일정 결합 부위를 놓고 경쟁하는 경쟁적 결합 분석 방법이 대표적인 RIA이다. 표지물 복합체가 결합된 항체는 항원 농도와 반비례 관계에 있다.

역상 크로마토그래피(Reverse Phase Chromatography) - A chromatographical separation method based on a column stationary phase coated to give non-polar hydrophobic surface. Analyte retention is proportional to hydrophobic reactions between solute and surface. Retention is roughly proportional to

the length of the bonded carbon chain.

칼럼 고정상을 코팅하여 비극성 소수성 표면을 만들어 분리하는 크로마토그래피 방법. 용질과 표면 사이의 소수성 반응과 분석 대상 물질의 유지는 비례 관계를 보인다. 결합된 탄소 체인의 길이와 분석 대상 물질의 유지는 대략 비례한다.

**SDS PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis)** - An electrophoretic separation of proteins based on their molecular weights. A uniform net negative charge is imposed on the molecules by the addition of SDS. Under these conditions, migration toward the anode through a gel matrix allows separation via size, not charge, with the smaller molecules migrating the longest distance. This technique is not reliable for sizes below a MW of ca. 8000. Proteins are observed via Coomassie blue or silver staining or can be further transferred to membranes for antigen/antibody specificity testing.

분자량에 의해 단백질을 분리하는 전기영동 방법. SDS를 투입함으로써 균일하게 순 음전하를 분자에 가한다. 이 상태에서 겔 매트릭스를 통해 양극 방향으로 이동하면서 전하가 아닌 크기에 의해 분리가 일어나, 작은 분자가 가장 먼 거리를 이동한다. 분자량이 약 8000 이하인 경우에는, 이 기법의 신뢰성은 좋지 않다. 쿠마시블루나 실버 염색 방법으로 단백질을 관찰하거나, 멤브레인으로 옮겨 항원/항체 특이성 검사를 할 수도 있다.

**서던 블롯(Southern Blot)** - Technique for transferring DNA fragments from an agarose gel to a nitrocellulose filter on which they can be hybridized to a complementary DNA.

아가로오스 겔의 DNA 절편을 니트로셀룰로오스 필터에 옮겨 상보적 DNA와 하이브리드화시키는 기법.

**UV 분광법(UV Spectroscopy)** - A quantitation technique for proteins using their distinctive absorption spectra due to the presence of side-chain chromophores (phenylalanine, tryptophan, and tyrosine). Since this absorbance is linear, highly purified proteins can be quantitated by calculations using their molar extinction coefficient.

측쇄 발색단(페닐알라닌, 트립토판, 티로신)의 존재로 인한 특징적인 흡수 스펙트럼을 이용해 단백질을 정량하는 기법. 흡광도가 직선성을 보이므로, 몰 흡광 계수를 이용해 계산하여 고도로 정제된 단백질을 정량할 수 있다.



웨스턴 블롯(Western Blot) - This test is used to detect contaminating cell substrates and to evaluate recombinant polypeptides. After electrophoretic separation, the negatively charged proteins (the antigens) are electrophoretically transferred from the polyacrylamide gel onto a nitrocellulose membrane positioned on the anode side of the gel. Following incubation of the membrane with a specific antibody, they are labeled with another anti-antibody for detection.

오염된 세포 기질을 검출하고 재조합 폴리펩타이드를 평가하는 방법이다. 전기영동 방법으로 분리한 다음에, 음전하 단백질(항원)을 전기영동 방법으로 폴리아크릴아미드 겔에서 이 겔의 양극측에 위치한 니트로셀룰로오스 멤브레인으로 옮긴다. 특이 항체와 함께 멤브레인을 반응시킨 다음에, 다른 항체로 표지를 하여 검출한다.

### C. 용어 정의(GLOSSARY)

외래성 개체(ADVENTITIOUS ORGANISM) - Bacteria, yeast, mold, mycoplasma or viruses that can potentially contaminate prokaryote or eukaryote cells used in production. Potential sources of adventitious organisms include the serum used in cell culture media, persistently or latently infected cells, or the environment.

생산에 사용하는 원핵세포나 진핵세포를 오염시킬 가능성이 있는 세균, 효모, 곰팡이, 마이코플라즈마, 바이러스. 세포 배양 배지의 혈청, 지속성 또는 잠복성 감염 세포, 환경에서 외래성 개체가 발생할 수 있다.

친화성(AFFINITY) - The thermodynamic quantity defining the energy interaction or binding of two molecules, usually that of antibody with its corresponding antigenic determinant.

2개 분자, 일반적으로는 항체와 그에 상응하는 항원 결정인자의 에너지 상호작용 또는 결합을 정의하는 열역학적 양.

항체(면역글로블린)(ANTIBODY (IMMUNOGLOBULIN)) - A protein molecule having a characteristic structure consisting of two types of peptide chains: heavy (H) and light (L). Antibodies contain areas (binding sites) that specifically fit to and can bind to its corresponding determinant site on an antigen, which has



induced the production of that antibody by the B- lymphocytes and plasma cells in a living species.

2종류의 펩타이드 체인(H(heavy)와 L(light))으로 구성된 특징적 구조의 단백질 분자. 살아있는 생물체의 형질 세포와 B-림프구가 항체를 생산하도록 유도한 항원의 해당 결정인자 부위에 특이적으로 맞고 이에 결합할 수 있는 영역(결합 부위)이 항체에 있다.

**항원(ANTIGEN)** - Substance, usually a foreign protein or carbohydrate, which when introduced into a organism, activates specific receptors on the surface immunocompetent T and B lymphocytes. After interaction between antigen and receptors, there usually will be induction of an immune response, i.e. production of antibodies capable of reacting specifically with determinant sites on the antigen.

생물체에 들어가서 면역 적격성 T 림프구와 B 림프구 표면의 특이적 수용체를 활성화시키는 성분(일반적으로 외래성 단백질 또는 탄수화물). 항원과 수용체의 상호작용으로 면역 반응, 즉 항원의 결정인자 부위와 특이적으로 반응할 수 있는 항체의 생산이 유도된다.

**항원 결정 인자(ANTIGENIC DETERMINANT)** - The specific part of a structure of an antigen which will induce an immune response, i.e. will fit to the receptors on T and B lymphocytes and will also be able to react with the antibodies produced.

항원 구조 가운데 면역 반응을 유도하는, 즉 T 림프구와 B 림프구의 수용체와 반응하고 생산된 항체와도 반응할 수 있는 특이적인 부분.

**항혈청(ANTISERUM)** - Blood serum which contains antibodies against a particular antigen (or immunogen). This frequently means serum from an animal that has been inoculated with the antigen.

특정 항원(또는 면역원)에 대한 항체를 갖고 있는 혈액 혈청. 항원을 투여한 동물의 혈청을 의미하기도 한다.

**복수(ASCITES)** - Liquid accumulations in the peritoneal cavity. Monoclonal antibodies can be purified from the ascites of mice that carry a transplanted hybridoma.

복강의 액체 축적물. 이식한 하이브리도마를 갖고 있는 마우스의 복수에서 단일

클론 항체를 정제할 수 있다.

**연합 상수(ASSOCIATION CONSTANT)** - A reaction between antibody and its determinant which comprises a measure of affinity. The constant is quantitated by mass action law rate constants for association and for dissociation.

친화력 지표를 포함해, 항체와 해당 결정 인자 사이의 반응. 연합과 해리에 대한 질량 작용 법칙 속도 상수로 연합 상수를 구한다.

**자기 방사법(AUTORADIOGRAPHY)** - Detection of radioactively labelled molecules on X-ray film.

X-선 필름을 사용해 방사 활성 표지 분자를 검출하는 방법.

**결합력(AVIDITY)** - The total binding strength between all available binding sites of an antibody molecule and the corresponding determinants present on antigen.

항체 분자의 모든 가용 결합 부위와 항원에 존재하는 해당 결정 인자 사이의 결합 강도 총합.

**박테리오파지(BACTERIOPHAGE)** - A virus that attacks bacteria. The lambda bacteriophage is frequently used as a vector in recombinant gene experiments.

세균을 공격하는 바이러스. 람다 박테리오파지는 재조합 유전자 실험에서 벡터로 사용된다.

**결합 부위(BINDING SITE)** - The part of the antibody molecule that will specifically bind antigen.

항원과 특이적으로 결합하는 항체 분자의 부분.

**바이오 활성(BIOACTIVITY)** - The level of specific activity or potency as determined by animal model, cell culture, or in vitro biochemical assay.

동물 실험, 세포 배양, 체외 생화학적 분석에 의한 특이 활성 또는 역가 수준.

**생물학적 차폐(BIOLOGICAL CONTAINMENT)** - Characteristics of an organism that limit its survival and/or multiplication in the environment.

환경에서 개체의 생존 또는 증식을 제한하는 개체의 특성.

**생체 반응 조절 물질(BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIER)** - Generic term for hormones, neuroactive compounds, and immunoreactive compounds that act at the cellular level; many are possible candidates for biotechnological production.

세포 차원에서 작용하는 호르몬, 신경 활성 화합물, 면역 반응성 화합물을 지칭하는 일반적인 용어. 생명공학적 생산을 위한 후보 물질인 경우가 많다.

**바이오리액터(BIOREACTOR)** - A vessel in which the central reactions of a biotechnological process takes place. Typically the vessel contains microbes grown under controlled conditions of temperature, aeration, mixing, acidity and sterility.

생명 공학 공정의 핵심 반응이 일어나는 용기. 일반적으로 온도, 통기, 혼합, 산도, 무균성 등의 조건을 제어하는 상태로 이 용기에서 미생물이 증식한다.

**바이오센서(BIOSENSORS)** - The powerful recognition systems of biological chemicals (enzymes, antibodies, DNA) are coupled to microelectronics to enable rapid, accurate low- level detection of such substances as sugars and proteins (such as hormones) in body fluids, pollutants in water and gases in air.

생체 화학 물질(효소, 항체, DNA)과 미세 전자 장치가 결합하여, 체액의 당과 단백질(예, 호르몬), 물의 오염물질, 공기 중의 가스 등을 신속하고 정확하게 검출하는 강력한 인식 시스템.

**교정 표준(CALIBRATOR)** - A term in clinical chemistry commonly referring to the standard used to "calibrate" an instrument or used in construction of a standard (calibrator) curve.

장치를 "교정"하거나 표준(검량) 곡선을 만드는데 사용되는 표준품을 의미하는 임상 화학 분야의 용어.

**세포 배양(CELL CULTURE)** - The in- vitro growth of cells isolated from multicellular organisms. These cells are usually of one type.

다세포 개체에서 분리한 세포의 체외 증식. 한 종류의 세포로 구성된다.

**세포 분화(CELL DIFFERENTIATION)** - The process whereby descendants of a

common parental cell achieve and maintain specialization of structure and function.

하나의 모세포에서 유래하여 구조적/기능적 전문 분화 상태를 확보하고 유지하는 과정.

**세포 융합(CELL FUSION)** - The formation of a hybrid cell with nuclei and cytoplasm from different cells, produced by fusing two cells of the same or different species.

동일 또는 서로 다른 종의 세포 2개를 융합시켜, 서로 다른 세포의 핵과 세포질을 가진 하이브리드 세포의 형성 과정.

**세포주(CELL LINE)** - Cells that acquire the ability to multiply indefinitely in- vitro.

체외 조건에서 무한히 증식할 수 있는 능력을 가진 세포.

**주화성(CHEMOTAXIS)** - Net oriented movement in a concentration gradient of certain compounds. Various sugars and amino acids can serve as attractants while some substances such as acid or alkali serve as repellants in microbial chemotaxis. White blood cells and macrophages demonstrate chemotactic movement in the presence of bacterial products, complement proteins and antigen activated T cells to contribute to the local inflammatory reaction and resistance to pathogens.

특정 화합물의 농도 구배에 따라 이동하는 특성. 다양한 종류의 당과 아미노산이 유인제 역할을 하며, 산이나 알칼리 등 일부 성분은 미생물 주화성에서 기피제 역할을 한다. 백혈구와 대식 세포는 세균 산물, 보체 단백질, 항원에 의해 활성화된 T 세포가 있을 때 주화성 움직임을 보여, 국소 염증 반응과 병원체에 대한 저항성을 나타낸다.

**시스트론(CISTRON)** - The smallest unit of genetic material which is responsible for the synthesis of a specific polypeptide.

특정 폴리펩타이드의 합성을 책임지는 가장 작은 유전 물질 단위.

**클론(CLONE)** - A cell line stemming from a single ancestral cell and normally expressing all the same genes. If this is a B lymphocyte clone, they will normally produce identical antibodies, i.e. monoclonal antibodies.

하나의 세포에서 유래하며 일반적으로는 모두 동일한 유전자를 지닌 세포주. B

림프구 클론은 일반적으로 동일한 항체, 즉 단일 클론 항체를 생산한다.

코돈(CODON) - Group of three nucleotide bases in DNA or RNA that determines the composition of one amino acid in "building" a protein and also can code for chain termination.

단백질 "구성"에 있어서 1개 아미노산을 결정하며 체인 종결을 코딩할 수 있는 DNA나 RNA의 3개 뉴클레오티드 염기 그룹.

점착성 말단(COHEISVE TERMINI) - DNA molecule with single- stranded ends with exposed (cohesive) complementary bases.

노출된 (점착성) 상보적 염기로 끝나는 단일 가닥의 DNA 분자.

상보적 DNA(COMPLEMENTARY DNA (cDNA)) - DNA that is complementary to messenger RNA; used for cloning or as a probe in DNA hybridization studies.

mRNA에 상보적인 DNA. DNA 하이브리드화 연구에서 프로브로 사용되거나 클로닝에 사용된다.

코스미드(COSMID) - A vector that is similar to a plasmid but it also contains the cohesive sites (cos site) of bacteriophage lambda to permit insertion of large fragments of DNA and in vitro packaging into a phage.

플라스미드와 유사하지만 박테리오파지 람다의 점착성 부위(코스 부위)도 가지고 있어, 큰 DNA 절편의 삽입과 체외 파지 형성을 가능하게 하는 벡터.

교차 반응(CROSS REACTION) - Antibodies against an antigen A can react with other antigens if the latter has one or more determinants in common with the determinants present on the antigen A or carry one or more determinants that are structurally very similar to the determinants present on antigen A.

항원 A의 항체가 다른 항원과 반응하는 경우. 다른 항원이 항원 A의 결정 인자와 공통되는 결정 인자를 하나 이상 갖고 있거나 항원 A의 결정 인자와 구조적으로 매우 유사한 결정 인자를 하나 이상 갖고 있는 경우에 교차 반응이 일어난다.

사이토카인(CYTOKINE) - Small, non- immunoglobulin proteins produced by monocytes and lymphocytes that serve as intercellular communicators after binding to specific receptors on the responding cells. Cytokines regulate a variety of biological activities.

단핵구와 림프구가 생산한 작은 비면역글로불린 단백질로, 반응 세포의 특이 수용체에 결합하여 세포내 정보 전달 역할을 한다. 사이토카인은 다양한 생물학적 활성을 조절한다.

세포 병변 효과(CYTOPATHIC EFFECT) - Morphological alterations of cell lines produced when cells are infected with a virus. Examples of cytopathic effects include cell rounding and clumping, fusion of cell membranes, enlargement or elongation of cells, or lysis of cells.

세포가 바이러스에 감염되어 나타나는 세포주의 형태학적 변화. 세포 병변 효과의 예로는 세포의 원형화와 응집, 세포막 융합, 세포의 비대화 또는 신장, 세포 용해가 있다.

세포 독성(CYTOTOXIC) - Damaging to cells.

세포에 손상을 주는 것.

변성(DENATURATION) - Unfolding of a protein molecule into a generally bio- inactive form. Also the disruption of DNA duplex into two separate strands.

생물학적 비활성 형태로 단백질 분자가 변하는 현상. 또는 DNA 이중 구조가 파괴되어 2개 가닥으로 분리되는 현상.

DNA(DEOXYRIBONUCLEIC ACID) - The basic biochemical component of the chromosomes and the support of heredity. DNA contains the sugar deoxyribose and is the nucleic acid in which genetic information is stored (apart from some viruses).

염색체의 기본 생화학적 성분이며 유전 결정 인자. DNA는 당 디옥시리보스를 갖고 있으며, 유전 정보를 저장하는 핵산이다(일부 바이러스는 예외).

DNA 클로닝(DNA CLONING) - Production of many identical copies of a defined DNA fragment.

특정 DNA 절편의 동일 복사본을 다수 생산하는 방법.

DNA 라이브러리(DNA LIBRARY) - Set of cloned DNA fragments which together represent the entire genome or the transcription of a particular tissue.

특정 조직의 전사 또는 전체 유전체를 대표하는 클로닝된 DNA 절편 세트.

DNA 중합효소(DNA POLYMERASE) - An enzyme which catalyses the synthesis of double- stranded DNA from single- stranded DNA.

단일 가닥 DNA가 이중 가닥 DNA로 합성되는 과정을 촉매하는 효소.

DNA 합성(DNA SYNTHESIS) - The formation of DNA by the sequential addition of nucleotide bases.

뉴클레오티드 염기의 순차적 투입에 의한 DNA 형성.

DNase - An enzyme which produces single- stranded nicks in DNA. DNase is used in nick translation.

DNA에 단일 가닥 틈새를 만드는 효소. DNase는 틈새 번역에 사용된다.

용출(ELUTION) - The removal of adsorbed material from an adsorbent such as the removal of a product from an enzyme bound on a column.

칼럼에 결합된 효소에서 산물을 제거하는 것과 같이, 흡착제에서 흡착된 물질을 제거하는 과정.

엔도뉴클레아제(ENDONUCLEASES) - Enzymes which cleave bonds within nucleic acid molecules.

핵산 분자 내부의 결합을 끊는 효소.

엔도톡신(ENDOTOXIN) - A heat- stable lipopolysaccharide associated with the outer membrane of certain gram- negative bacteria. It is not secreted and is released only when the cells are disrupted. When injected into humans, endotoxins produce a febrile response, leading to severe clinical problems, including death. An endotoxin unit (EU) is defined in comparison to the current USP Reference Standard Lot EC- 5. One vial of lot EC- 5 contains 10,000 EU. The official test for endotoxin is found in the USP.

일부 그람 음성 세균의 외막에 있는 열안정성 지질다당류. 외부로 분비되지 않으며, 세포가 파쇄되었을 때만 방출된다. 사람에게 주입되면 엔도톡신이 발열 반응을 유발하여 사망을 포함해 심각한 임상적 문제를 일으킨다. EU는 현행 USP 참조 표준품 로트 EC-5에 대비하여 정한다. 로트 EC-5 1개 바이알은 10,000 EU를 함유한다. 공식 엔도톡신 시험법이 USP에 수재되어 있다.

효소(ENZYMES) - Proteins that act as a catalyst in biochemical reactions.

생화학 반응에서 촉매제 역할을 하는 단백질.

엑소뉴클레아제(EXONUCLEASES) - Enzymes that catalyze the removal of nucleotides from the ends of a DNA molecule.

DNA 분자의 말단에서 뉴클레오타이드 제거를 촉매하는 효소.

발효(FERMENTATION) - An anaerobic bioprocess. Fermentation is used in various industrial processes for the manufacture of products such as alcohols, acids, and cheese by the action of yeasts, molds, and bacteria. The fermentation process is used also in the production of monoclonal antibodies.

혐기성 생물학적 공정. 효모, 곰팡이, 세균의 작용으로 알코올, 산, 치즈 같은 제품을 만드는 다양한 산업 공정에서 사용된다. 또한 발효 공정은 단일 클론 항체 생산에도 활용된다.

원형질체의 융합(FUSION OF PROTOPLASTS) - Fusion of two cells whose walls have been eliminated, making it possible to redistribute the genetic heritage of micro-organisms.

세포벽이 제거된 2개 세포가 융합되어, 미생물의 유전 물질 재분배를 가능케 하는 과정.

유전자(GENE) - The basic unit of heredity, which plays a part in the expression of a specific characteristic. The expression of a gene is the mechanism by which the genetic information that it contains is transcribed and translated to obtain a protein. A gene is a part of the DNA molecule that directs the synthesis of a specific polypeptide chain. It is composed of many codons. When the gene is considered as a unit of function in this way, the term cistron is often used.

특이적 특성의 발현에 중요한 역할을 하는 기본 유전 단위. 유전자에 포함된 유전 정보가 전사/번역 과정을 거쳐 단백질이 형성되고 유전자가 발현된다. 유전자는 DNA 분자이며 특정 폴리펩타이드 체인의 합성을 지시한다. 여러 개의 코돈으로 구성된다. 유전자를 이와 같은 기능 단위로 생각할 때는, 시스트론이라는 표현을 사용하기도 한다.

유전자 전달(GENE TRANSFER) - The use of genetic or physical manipulation to introduce foreign genes into a host cells to achieve desired characteristics in



progeny.

외래성 유전자를 숙주 세포에 도입하여 원하는 특성을 달성하는 유전적 또는 물리적 조작.

유전 공학(GENETIC ENGINEERING) - A technique used to modify the genetic information in a living cell, reprogramming it for a desired purpose (such as the production of a substance it would not naturally produce).

살아 있는 세포의 유전 정보를 변형하여 원하는 목적(예, 천연 상태에서는 생산하지 않는 성분의 생산)에 맞게 만드는 기법.

유전체(GENOME) - All the genes carried by a cell.

세포가 갖고 있는 모든 유전자.

당단백질(GLYCOPROTEIN) - Protein to which groups of sugars become attached.

Human blood group proteins, cell wall proteins and some hormones are examples of glycoproteins.

당이 부착된 단백질. 당단백질의 예로는 사람 혈액형 단백질, 세포벽 단백질, 일부 호르몬이 있다.

글리코실화(GLYCOSYLATION) - The covalent attachment of sugars to an amino acid in the protein portion of a glycoprotein.

당단백질의 단백질 부분에 있는 아미노산에 당이 공유 결합 방식으로 부착되는 것.

합텐(HAPTEN) - A low molecular weight substance that alone can react with its corresponding antibody. In order to be immunogenic, haptens are bonded to molecules having molecular weights greater than 5000. An example would be the hapten digoxin covalently bonded to bovine serum albumin, forming the digoxin- BSA immunogen.

해당 항체와 독자적으로 반응할 수 있는 저분자 성분. 면역원성을 갖기 위해 합텐이 분자량이 5000 이상인 분자와 결합한다. 소 혈청 알부민에 디곡신 합텐이 공유 결합하여 디곡신-BSA 면역원을 형성하는 경우가 대표적인 예이다.

고친화성 항체(HIGH AFFINITY ANTIBODY) - Antibodies with a high affinity for antigen. These antibodies are predominantly IgG, and produced during a secondary response to antigen. Cells producing a high affinity antibody can

be triggered by low concentration of antigen.

항원 친화성이 큰 항체. 주로 IgG이며 항체에 대한 이차 반응 시에 생산된다. 고친화성 항체를 생산하는 세포는 저농도의 항원에 의해서도 항체 생산이 촉발될 수 있다.

HPLC(HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY) - (See Test Methods)

(시험 방법 참조)

숙주(HOST) - A cell whose metabolism is used for the growth and reproduction of a virus, plasmid, or other form of foreign DNA.

바이러스, 플라스미드, 기타 형태의 외래성 DNA의 증식과 복제에 사용되는 세포.

하이브리도마 기술(HYBRIDOMA TECHNOLOGY) - Fusion between an antibody forming cell (lymphocyte) and a malignant myeloma cell ("immortal"), which will result in a continuously growing cell clone (hybridoma), that can produce antibodies of a single specificity.

항체 생성 세포(림프구)와 악성 골수종 세포("죽지 않는" 세포)의 융합. 그에 따라 단일 특이성 항체를 생산하고 계속 증식하는 세포주(하이브리도마)가 만들어진다.

면역 분석 특이성(IMMUNOASSAY SPECIFICITY) - A performance characteristic determined by conducting cross- reactivity studies with structurally similar substances that may be present in the analyte matrix. Specificity studies are determined with each new lot of polyclonal antibodies used in the immunoassay. For monoclonal antibody, each subsequent new lot is usually characterized by biochemical and biophysical techniques in lieu of comprehensive specificity studies.

분석 대상물 매트릭스에 존재하는 구조적으로 유사한 성분과의 교차 반응성 시험을 통해 결정한 성능 특성. 면역 분석에 사용한 새로운 다클론 항체 로트 각각으로 특이성 시험을 실시한다. 단일 클론 항체인 경우에는 포괄적인 특이성 시험 대신에 새로운 로트마다 생화학적/생물물리학적 기법으로 특성을 분석한다.

IEP(IMMUNOELECTROPHORESIS) - (See Test Methods - Immunodiffusion (double, Ouchterlony techniques))

(시험방법 - 면역 확산(이중) 참조)

면역 독소(IMMUNOTOXIN) - Monoclonal antibodies coupled with toxins that are capable of delivering the toxin moiety to a target cell.

독소 부분을 표적 세포에 전달할 수 있는, 독소와 결합된 단일 클론 항체.

동소 하이브리드화(IN SITU HYBRIDIZATION) - Hybridization with an appropriate probe carried out directly on a chromosome preparation or histological section.

적절한 프로브를 사용해 염색체 또는 조직학적 절편을 상대로 직접 실시하는 하이브리드화.

체외(IN VITRO) - Biological reactions taking place outside the body in an artificial system.

인공 시스템에서 발생하는 생물학적 반응.

체내(IN VIVO) - Biological reaction taking place inside a living cell or organism.

살아있는 세포나 개체에서 발생하는 생물학적 반응.

유도인자(INDUCER) - A chemical or conditional change that activates the expression leading to the production of a desired product. A small molecule which interacts with a regulator protein and triggers gene transcription.

원하는 산물의 생산으로 이어지는 발현을 활성화시키는 화학적 또는 조건부 변화. 조절 단백질과 작용하여 유전자 전사를 촉발시키는 작은 분자.

리가아제(LIGASE) - Enzyme used to join DNA molecules.

DNA 분자의 연결에 사용되는 효소.

좌위(LOCUS) - The site of a gene on a chromosome.

염색체에서 유전자의 위치.

림포카인(LYMPHOKINES) - Substances released predominantly from T- lymphocytes after reaction with the specific antigen. Lymphokines are biologically highly active and will cause chemotaxis and activation of macrophages and other cell mediated immune reactions. Gamma- interferon is a lymphokine.

특정 항원과의 반응 이후에 T-림프구에서 주로 분비되는 성분. 림포카인은 생물학적 활성이 크며, 대식세포의 주화성과 활성화, 그리고 기타 세포 매개 면역 반응을

유발한다. 감마-인터페론이 림포카인이다.

**세포 용해(LYSIS)** - The process whereby a cell wall breakdown occurs releasing cellular content into the surrounding environment. Destruction of bacteria by infective phage.

세포벽 분해가 일어나 세포 내용물이 주변 환경으로 유출되는 과정. 감염성 파지에 의한 세균의 파괴.

**MCB(MASTER CELL BANK)** - A cell seed lot consisting of aliquots of a single culture (in most cases, expanded from a single cell) and stored cryogenically to assure genetic stability. There should be sufficient ampules of the MCB to provide the source material for a working seed bank.

단일 배양액(대개는 하나의 세포에서 유래)을 소분하고 냉동 보관하여 유전적 안정성을 확보하는 세포 시드 로트. 상용 시드 뱅크를 만드는데 사용하기 위해서는 MCB가 충분해야 한다.

**mRNA(MESSENGER RNA)** - RNA that serves as the template for protein synthesis; it carries the transcribed genetic code from the DNA to the protein synthesizing complex to direct protein synthesis.

단백질 합성을 위한 템플레이트 역할을 하는 RNA. DNA에서 전사된 유전 코드를 단백질 합성 복합체로 갖고 가서 단백질 합성을 진행한다.

**미세 이질성(MICROHETEROGENEITY)** - Slight differences in large, complex macromolecules that result in a population of closely related but not identical structures. Protein microheterogeneity can arise from many sources: genetic variants, proteolytic activity in cells, during translation into protein, during attachment of sugars and during commercial production.

밀접하게 연관되어 있으나 동일한 구조는 아닌 집단을 형성하는, 큰 거대 분자의 미세한 차이. 단백질 미세 이질성은 유전적 변종, 세포에서의 단백질 분해 활성, 단백질 번역 과정, 당의 부착 과정, 상업적 생산 과정 등 여러 경로를 통해 나타날 수 있다.

**단일 클론 항체(MONOCLONAL ANTIBODIES)** - Antibodies that are produced by a cellular clone and are all identical.

세포 클론에 의해 생산되며 모두 동일한 항체.

돌연변이 생성(MUTAGENESIS) - The induction of genetic mutation by physical or chemical means to obtain a characteristic desired by researchers.

물리적 또는 화학적 수단에 의해 유전적 돌연변이를 유도하여, 연구자가 원하는 특성을 확보하는 과정.

돌연변이(MUTATION) - A change in the genetic material, either of a single base pair (point mutation) or in the number or structure of the chromosomes.

단일 염기쌍(점돌연변이) 또는 염색체의 수나 구조 등 유전 물질의 변화.

골수종(MYELOMA) - Tumor cell line derived from a lymphocyte.

림프구에서 유래한 종양 세포주.

틈새 번역(NICK TRANSLATION) - In vitro method used to introduce radioactively labelled nucleotides into DNA.

방사 활성 표지 뉴클레오티드를 DNA에 도입시키는 체외 방법.

틈새(NICK) - A break in the sugar- phosphate backbone of a DNA or RNA strand.

DNA 또는 RNA 가닥에 있는 당-인산 백본의 절단.

올리고뉴클레오티드(OLIGONUCLEOTIDES) - Short segments of DNA or RNA, i.e.; a chain of a few nucleotides.

짧은 DNA 또는 RNA 부분, 몇 개 뉴클레오티드로 구성된 체인.

작동 유전자(OPERATOR GENE) - A gene which switches on adjacent structural gene(s).

인접한 구조적 유전자를 작동시키는 유전자.

오페론(OPERON) - Complete unit of bacterial gene expression consisting of a regulator gene(s), control elements (promoter and operator) and adjacent structural gene(s).

조절 유전자, 제어 요소(프로모터와 오퍼레이터), 인접한 구조적 유전자로 구성된 완전한 세균 유전자 발현 단위.

병원체(PATHOGEN) - A disease- producing agent, usually restricted to a living agent,

such as a bacterium or virus.

세균이나 바이러스 같은 살아있는 것으로, 질병을 유발하는 인자.

**펩타이드 결합(PEPTIDE BOND)** - Chemical bond between the carboxyl (- COOH) group of one amino acid and the amino (- NH<sub>2</sub>) group of another.

한 아미노산의 카르복실(-COOH)기와 다른 아미노산의 아미노(-NH<sub>2</sub>)기 사이의 화학적 결합.

**플라크(PLAQUE)** - Clear area in a plated bacterial culture due to lysis by a phage.

평판 세균 배양에서 파지에 의한 용해 때문에 나타나는 깨끗한 지역.

**플라스미드(PLASMID)** - An extrachromosomal, self- replicating, circular segment of DNA; plasmids (and some viruses) are used as "vectors" for cloning DNA in bacterial "host" cells.

염색체 외부에 존재하는 자가 복제성 환형 DNA. 플라스미드(와 일부 바이러스)는 세균 "숙주" 세포에서 DNA 클로닝을 위한 "벡터"로 사용된다.

**다클론성(POLYCLONAL)** - Derived from different types of cells.

서로 다른 종류의 세포에서 유래.

**원핵세포(PROKARYOTE)** - An organism (e.g. bacterium, virus, blue-green algae) whose DNA is not enclosed within a nuclear membrane.

DNA가 핵막으로 둘러싸여 있지 않은 개체(예, 세균, 바이러스, 남조류)

**단백질(PROTEIN)** - A polypeptide consisting of amino acids. In their biologically active states, proteins function as catalysts in metabolism and, to some extent, as structural elements of cells and tissues.

아미노산으로 구성된 폴리펩타이드. 생물학적 활성 상태의 단백질은 대사 과정에서 촉매 역할을 하며, 세포와 조직의 구조적 요소로 작용하기도 한다.

**발열성(PYROGENICITY)** - The tendency for some bacterial cells or parts of cells to cause inflammatory reactions in the body, which may detract from their usefulness as pharmaceutical products.

일부 세균이나 세포의 일부가 체내에서 염증 반응을 유발하는 경향. 의약품으로써의 유용성을 떨어트릴 수 있다.

**재조합 DNA(RECOMBINANT DNA)** - DNA that contains genes from different sources that have been combined by methods of genetic engineering as opposed to traditional breeding experiments.

서로 다른 곳에서 유래한 유전자를 전통적인 방법이 아닌 유전 공학적 방법으로 결합시켜 만든 DNA.

**제한효소 지도(RESTRICTION MAP)** - Linear arrangement of various restriction enzyme sites.

각종 제한 효소 부위의 선형 배치.

**제한 부위(RESTRICTION SITE)** - Base sequence recognized by an enzyme.

효소가 인식하는 염기 서열.

**레트로바이러스(RETROVIRUS)** - RNA virus which replicates via conversion into a DNA duplex.

DNA 이중나선 구조로 전환되어 복제되는 RNA 바이러스.

**역전사효소(REVERSE TRANSCRIPTASE)** - An enzyme that catalyzes the synthesis of DNA from RNA.

RNA에서 DNA의 합성을 촉매하는 효소.

**RNA(RIBONUCLEIC ACID)** - Basic biochemical component of the chromosome that is found mainly in the nucleolus and ribosomes. Messenger RNA transfers genetic information from the nucleus to the ribosomes in the cytoplasm and also acts as a template for the synthesis of polypeptides. Transfer RNA transfers activated amino acids from the cytoplasm to messenger RNA.

핵소체와 리보솜에서 주로 발견되는, 염색체의 기본 생화학적 성분. mRNA는 유전 정보를 핵에서 세포질의 리보솜으로 전달하고, 폴리펩타이드 합성을 위한 템플레이트 역할을 한다. tRNA는 활성화된 아미노산을 세포질에서 mRNA로 전달한다.

**RNA 중합효소(RNA POLYMERASE)** - An enzyme that catalyzes the synthesis of RNA in transcription.

전사 과정에서 RNA 합성을 촉매하는 효소.

SDS-PAGE(SODIUM DODECYL SULFATE POLYACRYLAMIDE GEL ELECTROPHORESIS)

(See Test Methods)

(시험 방법 참조)

균주(STRAIN) - A group of organisms of the same species having distinctive characteristics, but not usually considered a separate breed or variety.

특징적인 특성을 갖고 있으나 일반적으로는 별개 품종 또는 변종으로 간주되지 않는 동일 종의 개체군.

T-헬퍼 세포(T-HELPER CELLS) - T- lymphocytes with the specific capacity to help other cells, such as B- lymphocytes, to make antibodies. T- helper cells are also required for the induction of other T- lymphocyte activities. Synonym is T inducer cell, T4 cell, or CD 4 lymphocyte.

B-림프구 같은 다른 세포를 도와 항체를 생산하게 하는 특이적 능력을 지닌 T-림프구. T-헬퍼 세포는 다른 T-림프구의 활성화 유도에도 필요하다. T 유도 세포, T4 세포, 또는 CD4 림프구라고도 부른다.

T-억제 세포(T-SUPPRESSOR CELLS) - T- lymphocytes with specific capacity to inhibit T- helper cell function.

T-헬퍼 세포 기능을 저해하는 특이적 능력을 지닌 T-림프구.

전사(TRANSCRIPTION) - The first stage in the expression of a gene by means of genetic information being transmitted from the DNA in the chromosomes to messenger RNA.

유전자 발현의 첫 단계로, 염색체의 DNA에서 mRNA로 유전 정보를 전달하는 과정.

번역(TRANSLATION) -The second stage in the expression of a gene by means of genetic information being transmitted from the mRNA to the synthesis of protein.

유전자 발현의 두 번째 단계로, mRNA에서 단백질 합성으로 유전 정보를 전달하는 과정.

벡터(VECTOR) - A plasmid, phage or cosmid into which foreign DNA may be inserted for cloning.



클로닝을 위해 외래성 DNA를 삽입할 수 있는 플라스미드, 파지, 또는 코스미드.

웨스턴 블롯(WESTERN BLOT) - (See Test Methods).

(시험 방법 참조)

WCB(WORKING CELL BANK) - A quantity of cells derived from one or more ampules of the Master Cell Bank and used to initiate the production batch.

MCB의 앰플 하나 이상으로 만든 세포로, 생산 배치 개시에 사용된다.

#### **D. 참고문헌(REFERENCES)**

##### **책과 참고문헌(Books and Literature)**

1. Antebi, E. and Fishlock, D., Biotechnology - Strategies for Life. MIT Press, Cambridge, MA (1986).
2. Avallone, H.L., Beatrice, M.G., and Sze, T.T. Food and Drug Administration Inspection and Licensing of Manufacturing Facilities. Drug Biotechnology Regulation, Y.- y.H. Chiu and J.L. Gueriguian, Ed., 315- 340 (1991)
3. Biotechnology Quality Control Training Course Manual by PMA (1991).
4. Campbell, A.M., Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - Monoclonal Antibody Technology, Volume 13, Elsevier, New York (1986).
5. Chiu, Y.- y.H. Validation of the Fermentation Process for the Production of Recombinant DNA Drugs. Pharm. Technol 12:132. (1988).
6. Chiu, Y.- y.H. Review and Discussion of Special Chemical and Pharmaceutical Requirements in the U.S. for Biotechnology Products. Drug Information Journal 23:47 (1989).
7. Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H. and Ginsberg, H. in Microbiology, 3rd edition. Maryland, Harper & Row (1980).
8. Dorland's Pocket Medical Dictionary (23rd Edition), W. B. Saunders Company (1982).
9. Emery, A.E.H., An Introduction to Recombinant DNA, John Wiley and Sons, New York (1984).
10. "Genetic Engineering, A Natural Science," Monsanto Company, St. Louis, Mo. (1985).

11. Hanson, L.A. and Wigzell, H., Immunology, Butterworths, Boston (1985).
12. Smith, B.- H. FDA Enforcement in Bioprocessing Facilities. ASTMSTP 1051 W.C. Hyer, Jr., Ed., 152- 157 (1990).
13. Tetzlaff, R.F. FDA Regulatory Inspections of Aseptic Processing Facilities. Aseptic Pharmaceutical Manufacturing, W.P. Olson and M.J. Groves, Ed., 367- 401 (1987).
14. "What Is Biotechnology?" Industrial Biotechnology Association (1984).

**FDA와 기타 정부 발행물(FDA and Other Government Publications)**

1. Biotech Inspection Outline (1988).
2. Cytokine and Growth Factor Pre- approval Trial Information Package (1990).
3. Federal Register Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology. 51:23303- 23393 (1986).
4. Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing (1983).
5. Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (1987).
6. Guideline for the Manufacture of In Vitro Diagnostic Products (1990).
7. Guideline on the General Principles of Process Validation (1987).
8. Guidelines on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End- Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biologics and Medical Devices (1987).
9. Inspection Technical Guide No. 43 Lyophilization of Parenterals (1986).
10. Interferon Test Procedures: Points to be Considered in the Production and Testing of Interferon intended for Investigational Use in Humans (1983).
11. National Institutes of Health. Recombinant DNA Research; Action under Guidelines. Fed. Reg. 52:31848- 31850 (1987) 53:43410- 43411 (1988); 56:33174- 33183 (1991).
12. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines to Produce Biological Products (1987).
13. Points to Consider in the Collection, Processing, and Testing of Ex- Vivo Activated Mononuclear Leucocytes for Human Use (1989).
14. Points to Consider in the Manufacture and Clinical Evaluation of In Vitro Tests to Detect Antibodies to the Human Immunodeficiency Virus (1989).
15. Points to Consider in the Manufacturing of In Vitro Monoclonal Products

Subject of Licensure (1983).

16. Consider in the Manufacturing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (1987).
17. Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologics Produced by Recombinant DNA Technology (1985).
18. Recommended Test Procedures for Mycoplasmas (1988).

gmpeye