

문서화한다.

- 17.72 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).

불만을 API 또는 중간 제품 원 제조업체에 통보하는 경우, 원 제조업체로부터 접수한 답변을 에이전트, 브로커, 트레이더, 유통업체, 재포장업체 또는 재표시업체의 기록서에 기록한다(일자과 제공 정보 포함).

17.8 반품 처리(Handling of Returns)

- 17.80 Returns should be handled as specified in Section 14.52. The agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain documentation of returned APIs and intermediates.

14.52에 규정된 바에 따라 반품을 처리한다. 에이전트, 브로커, 트레이더, 유통업체, 재포장업체 또는 재표시업체는 반환된 API와 중간 제품에 대한 문서를 구비해야 한다.

18. 세포 배양/발효에 의한 API 제조 가이드라인(SPECIFIC GUIDANCE FOR APIs MANUFACTURED BY CELL CULTURE/FERMENTATION)

18.1 공통(General)

- 18.10 Section 18 is intended to address specific controls for APIs or intermediates manufactured by cell culture or fermentation using natural or recombinant organisms and that have not been covered adequately in the previous sections. It is not intended to be a stand-alone Section. In general, the GMP principles in the other sections of this document apply. Note that the principles of fermentation for "classical" processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this section will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that for classical fermentation processes.

18항은 앞서 적절하게 다루지 않은 천연 또는 재조합 생물을 활용한 세포 배양이나 발효 방식으로 제조되는 API 또는 중간 제품의 관리에 대한 사항을 규정하기 위한 것이다. 독립적인 항목을 목적으로 한 것은 아니다. 일반적으로 이 문서의 다른 항목에 기술된 GMP 원칙이 적용된다. 재조합 및 비재조합 생물을 활용한 단백질 및/또는 폴리펩타이드 생산 공정과 저분자 물질 생산을 위한 "고전적"인 공정의 발효 원칙은 동일하지만 관리 정도가 다르다. 가능하면 그 차이를 이 항목에서 정리한다. 일반적으로 단백질과 폴리펩타이드 생산을 위한 생명 공학 공정의 관리 강도가 고전적인 발효 공정보다 더 크다.

- 18.11 The term "biotechnological process" (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this Section. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates, can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.

"생명 공학 공정"(바이오테크)은 재조합 DNA, 하이브리도마, 기타 기술로 생성 또는 변형된 세포나 생물을 사용해 API를 생산하는 공정을 의미한다. 생명 공학 공정으로 생산되는 API는 일반적으로 단백질과 폴리펩타이드 같은 고분자 물질이며, 이에 대한 구체적인 가이드라인을 이 항목에서 설명한다. 항생제, 아미노산, 비타민, 탄수화물 등 저분자 API도 재조합 DNA 기술로 생산할 수 있다. 이와 같은 유형의 API에 대한 관리 수준은 고전적 발효 공정에 적용되는 것과 유사하다.

- 18.12 The term "classical fermentation" refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by "classical fermentation" are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.

"고전적 발효"는 자연에 존재하거나 일반적인 방법(예, 방사선 조사나 화학적 돌연변이 유도)으로 변형된 미생물을 사용한 API 생산 공정을 의미한다. "고전적 발효" 방법으로 생산되는 API는 일반적으로 항생제, 아미노산, 비타민, 탄수화물 같은 저분자 물질이다.

- 18.13 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves

biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.

세포 배양 또는 발효에 의한 API 또는 중간 제품 생산에는, 세포 배양이나 살아 있는 개체로부터 물질 추출과 정제 같은 생물학적 공정이 채택된다. 제조 공정의 한 부분으로 이화학적 변형 같은 추가 공정 단계가 있을 수 있다. 원료(배지, 완충액 성분)로 인해 미생물 오염이 발생할 가능성이 있다. 공급원, 조제 방법, API 또는 중간 제품의 예정 용도에 따라, 제조 시에 바이오버든, 바이러스 오염 및/또는 엔도톡신을 관리하고 적절한 공정 단계에서 모니터링을 해야 할 수 있다.

- 18.14 Appropriate controls should be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this Guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) should be performed under appropriate process controls. This Guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.

중간 제품 및/또는 API 품질을 보증하기 위해, 모든 제조 단계에 적절한 관리 대책을 구비한다. 이 가이드는 세포 배양/발효 단계부터 시작하지만, 이전 단계(예, 세포 बैं크 관리)에도 적절한 공정 관리를 적용한다. 제조에 사용하기 위해 세포 बैं크 바이알을 꺼내는 시점부터 세포 배양/발효에 이 가이드가 적용된다.

- 18.15 Appropriate equipment and environmental controls should be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of monitoring should depend on the step in production and the production conditions (open, closed, or contained systems).

오염 리스크의 최소화를 위하여 적절한 설비와 환경 관리 대책을 구비한다. 생산 단계와 생산 조건(개방형 시스템, 폐쇄형 시스템 또는 차폐 시스템)을 고려하여, 환경 품질의 허용 기준과 모니터링 주기를 결정한다.

- 18.16 In general, process controls should take into account:
일반적으로 다음 사항을 고려하여 공정 관리를 실시한다.

- Maintenance of the Working Cell Bank (where appropriate);
상용 세포 뱅크의 유지 관리(적절한 경우)
- Proper inoculation and expansion of the culture;
적절한 접종과 확대 배양
- Control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
발효/세포 배양 도중 중요 공정 파라미터 관리
- Monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
세포 증식, 세포 활성(세포 배양 공정 대부분), 적절한 경우에는 생산성 모니터링
- Harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
중간 제품 또는 API가 (특히 미생물에) 오염되지 않고 품질이 손상되지 않도록 보호하면서, 세포, 세포 잔해, 배지 성분을 제거하는 수확 및 정제 절차
- Monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and
적절한 생산 단계별 바이오버든과 필요한 경우에 엔도톡신 모니터링
- Viral safety concerns as described in ICH Guideline Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
ICH 가이드라인 Q5A "생명 공학 제품의 품질: 사람 또는 동물 세포주 유래 생명 공학 제품의 바이러스 안전성 평가"에 기술된 바에 따른 바이러스 안전성 문제.

18.17 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants should be

demonstrated.

적절한 경우에는 배지 성분, 숙주 세포 단백질, 기타 공정 관련 불순물, 제품 관련 불순물, 오염 물질의 제거를 증명한다.

18.2 세포 은행 유지 관리와 기록 구비(Cell Bank Maintenance and Record Keeping)

18.20 Access to cell banks should be limited to authorized personnel.

허가 받은 작업자만 세포 은행에 접근할 수 있어야 한다.

18.21 Cell banks should be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.

활성을 유지하고 오염을 방지할 수 있는 보관 조건에서 세포 은행을 관리한다.

18.22 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions should be maintained.

보관 조건과 세포 은행 바이알의 사용에 관한 기록을 구비한다.

18.23 Where appropriate, cell banks should be periodically monitored to determine suitability for use.

적절한 경우에 세포 은행을 주기적으로 모니터링하여 사용 적합성을 확인한다.

18.24 See ICH Guideline Q5D *Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products* for a more complete discussion of cell banking.

세포 은행 관리에 관한 자세한 사항은 ICH 가이드라인 Q5D "생명 공학 제품의 품질: 생명 공학/생물학적 제품 생산에 사용되는 세포 기질의 유래 및 특성 평가"를 참조한다.

18.3 세포 배양/발효(Cell Culture/Fermentation)

18.30 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems should be used where possible. If the inoculation of the initial vessel or subsequent transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there should be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

세포 기질, 배지, 완충액, 가스의 무균적 투입이 필요한 경우에는, 가능하면 폐쇄형 시스템이나 차폐 시스템을 사용한다. 최초 용기의 접종 또는 이후의 이송이나 투입(배지, 완충액)을 개방형 용기에서 하는 경우, 오염 리스크 최소화를 위한 관리 대책과 절차를 구비한다.

- 18.31 Where the quality of the API can be affected by microbial contamination, manipulations using open vessels should be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.

API 품질이 미생물 오염의 영향을 받을 수 있는 경우, 개방형 용기를 사용한 작업을 생물 안전 캐비닛이나 이와 유사한 관리 환경에서 실시한다.

- 18.32 Personnel should be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.

작업자는 적절한 복장을 착용해야 하며, 배양액 취급 시에 특히 주의를 기울여야 한다.

- 18.33 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) should be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity should also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.

설정된 공정의 일관성을 확인하기 위해 (온도, pH, 교반 속도, 가스 투입, 압력 등) 중요 공정 파라미터를 모니터링한다. 세포 증식, 세포 활성(세포 배양 공정 대부분), 적절한 경우에는 생산성을 모니터링한다. 공정에 따라 중요 파라미터가 다를 수 있으며, 고전적 발효인 경우에 일부 파라미터(예, 세포 활성)의 모니터링이 필요하지 않을 수 있다.

- 18.34 Cell culture equipment should be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment should be cleaned, and sanitized or sterilized.

세포 배양 설비를 사용 후에 세척하고 멸균한다. 적절한 경우에 발효 설비를 세척하고 위생 처리 또는 멸균한다.

- 18.35 Culture media should be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.

API 품질 보호를 위해 적절한 경우, 배양 배지를 사용 전에 멸균한다.

- 18.36 There should be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This should include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes should be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality should be assessed, if necessary. The results of such assessments should be taken into consideration in the disposition of the material produced.

오염 감지와 조치 사항 결정을 위한 적절한 절차가 있어야 한다. 이때 오염이 제품에 미치는 영향을 파악하고 설비의 오염 제거와 다음 배치에 사용할 수 있는 상태로 만드는 절차도 포함하여 구비한다. 발효 과정에서 관찰된 외래성 개체를 적절하게 확인하고 필요한 경우에는 이들의 존재가 제품 품질에 미치는 영향을 평가한다. 생산된 물품의 처리 시에 이 평가 결과를 고려한다.

- 18.37 Records of contamination events should be maintained.

오염 발생 기록을 구비한다.

- 18.38 Shared (multi-product) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of cross-contamination.

공유 설비(여러 제품 제조용)인 경우에는 교차 오염 리스크를 최소화하기 위해 캠페인 생산 사이에 세척하고 나서 추가 시험을 할 필요도 있다.

18.4 수확, 분리, 정제(Harvesting, Isolation and Purification)

- 18.40 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, should be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.

파쇄 이후 세포 또는 세포 성분을 제거하거나 세포 성분을 수집하는 수확 단계를, 오염 리스크를 최소화하도록 설계된 설비와 지역에서 실시한다.

- 18.41 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation,

contamination, and loss of quality) should be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.

(분해, 오염, 품질 손상을 최소화하면서) 생산 생물, 세포 잔해물, 배지 성분을 제거하거나 불활화하는 수확 및 정제 공정을 갖추며, 이 공정은 일관된 품질의 중간 제품 또는 API를 회수하는데 적절해야 한다.

- 18.42 All equipment should be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.

사용한 다음에는 모든 설비를 적절하게 세척하고 적절한 경우에는 위생 처리를 한다. 중간 제품 또는 API 품질이 훼손되지 않는다면, 세척 없이 연속으로 여러 배치의 생산에 사용할 수 있다.

- 18.43 If open systems are used, purification should be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.

개방형 시스템을 사용하는 경우에는 제품 품질 보존에 적절한 환경 조건에서 정제 작업을 실시한다.

- 18.44 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

설비를 여러 제품 제조에 사용하는 경우, 전용 크로마토그래피 레진 사용이나 추가 시험 실시 같은 추가적인 관리가 필요할 수 있다.

18.5 바이러스 제거/불활화 단계(Viral Removal/Inactivation steps)

- 18.50 See the ICH Guideline Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin* for more specific information.

구체적인 사항은 ICH Q5A "생명 공학 제품의 품질: 사람 또는 동물 세포주 유래 생명 공학 제품의 바이러스 안전성 평가"를 참조한다.

- 18.51 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and should be performed within their validated parameters.

바이러스 제거 및 바이러스 불활화 단계는 중요 공정 단계에 해당되며

밸리데이션된 파라미터 이내에서 실시해야 한다.

- 18.52 Appropriate precautions should be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing should be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.

바이러스 제거/불활화 단계 전/후에 바이러스 오염 가능성을 방지하기 위한 주의 조치를 적절하게 구비한다. 그러므로 별도의 공조 장치를 구비하고 다른 공정 작업과 분리된 지역에서 개방형 작업을 실시해야 한다.

- 18.53 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment should be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions should be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

일반적으로 서로 다른 정제 단계에 동일 설비를 사용하지 않는다. 그러나 동일 설비를 사용한다면, 재사용하기 전에 설비를 적절하게 세척하고 위생 처리한다. 이전 단계에서 바이러스가 이월될 가능성(예, 설비나 환경을 통해)을 방지하기 위해 적절한 주의 조치를 취한다.

19. 임상 시험용 API(APIs FOR USE IN CLINICAL TRIALS)

19.1 공통(General)

- 19.10 Not all the controls in the previous sections of this Guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development. Section 19 provides specific guidance unique to these circumstances.

앞서 설명한 모든 사항이 개발 단계에 있는 임상 시험용 새로운 API의 제조에 적용되는 것은 아니다. 19항에서는 이러한 경우에 해당되는 가이드라인을 제시한다.

- 19.11 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage