

Guidance for Industry

재조합 DNA 유래 치료 제품 또는 체내용 단일 클론
항체 제품의 CMC 정보 제출에 관한 가이드라인
(For the Submission of Chemistry, Manufacturing, and
Controls Information for a Therapeutic Recombinant
DNA-Derived Product or a Monoclonal Antibody
Product for In Vivo Use)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

August 1996

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)
 - A. 설명 및 특성 분석(Description and Characterization)
 - B. 제조업체(Manufacturer(s))
 - C. 제조 방법(Method(s) of Manufacture)
 - D. 공정 관리(Process Controls)
 - E. 참조표준품(Reference Standard(s))
 - F. 규격/분석 방법(Specifications / Analytical Methods)
 - G. 용기/마개 시스템(Container/Closure System(s))
 - H. 원료의약품 안정성(Drug Substance Stability)
- III. 완제의약품(DRUG PRODUCT)
 - A. 조성(원료 포함)(Composition, including components)
 - B. 완제의약품 원료의 규격과 시험 방법(Specifications & Methods for Drug Product Ingredients)
 - C. 제조업체(Manufacturer(s))
 - D. 제조 및 포장 방법(Methods of Manufacture and Packaging)
 - E. 완제의약품 규격 및 시험 방법(Specifications & Test Methods for Drug Product)
 - F. 용기/마개 시스템(Container/Closure System(s))
 - G. 미생물(Microbiology)
 - H. 완제의약품 안정성(Drug Product Stability)
- IV. 임상 시험용 제품/제제(INVESTIGATIONAL PRODUCT/FORMULATION)
- V. 환경 평가(ENVIRONMENTAL ASSESSMENT)
- VI. 시험법 밸리데이션(METHOD VALIDATION)
- VII. 참고 문헌(REFERENCES)

**Guidance for Industry: CMC Information for a Therapeutic Recombinant DNA-derived
Product or a Monoclonal Antibody Product for In Vivo Use¹**

I. 서론(INTRODUCTION)

In the Federal Register of May 14, 1996, the Food and Drug Administration published the final rule "Elimination of the Establishment License Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products". Under this rule manufacturers of therapeutic recombinant DNA-derived products and/or monoclonal antibody products for in vivo use are no longer required to submit an Establishment License Application and may use the interim FDA Form 3439. This document provides guidance on the content and format of the Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) section of a Biologics License Application for therapeutic recombinant DNA-derived products and monoclonal antibody products for in vivo use.

¹ This guidance is an informal communication under 21 CFR 10.90(b)(9) that represents the best judgement of employees of the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), at this time. This statement does not necessarily represent the formal position of CBER or CDER and does not bind or otherwise obligate CBER or CDER to the views expressed. For further information about this guidance, contact Neil Goldman, Ph.D., Associate Director for Research, Center for Biologics Evaluation and Research, 4401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852 (Phone: 301-827-0375; Fax: 301-827-0440) or Yuan-Yuan Chiu, Ph.D., Supervisory Chemist, Biotechnology Subcommittee, Center for Drug Evaluation and Research, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Phone: 301-443-3510; Fax: 301-443-9282).

이 가이드 문서는 CBER과 CDER 담당자가 생각하는 최선의 의견을 정리하여 21 CFR 10.90(b)(9)에 따라 발행되는 비공식 문서이다. 이 가이드 문서는 CBER이나 CDER의 공식 입장을 대변하는 것이 아니며 CBER이나 CDER 역시 이 문서에 제시된 것을 반드시 따라야 하는 것은 아니다. 이 가이드 문서에 관한 자세한 사항은 Neil Goldman(Ph.D., Associate Director for Research, Center for Biologics Evaluation and Research, 4401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852 (Phone: 301-827-0375; Fax: 301-827-0440)) 또는 Yuan-Yuan Chiu(Ph.D., Supervisory Chemist, Biotechnology Subcommittee, Center for Drug Evaluation and Research, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Phone: 301-443-3510; Fax: 301-443-9282))에게 문의한다.

1996년 5월 14일자 연방관보를 통해 FDA는 “특정 생물공학 및 합성 생물학적 제품 제조 시설 허가 신청 폐지”에 관한 최종 규칙을 발표하였다. 이 규칙에 따라 재조합 DNA 유래 치료 제품 및/또는 체내용 단일 클론 항체 제품 제조업체는 시설 허가 신청서(ELA)를 제출할 필요가 없으며 임시 FDA 3439 서식을 사용할 수 있게 되었다. 이 문서는 재조합 DNA 유래 치료 제품과 체내용 단일 클론 항체 제품의 생물학적제제 허가 신청 문서(BLA) 가운데 CMC 부분의 내용과 형식에 대한 가이드라인을 제공한다.

II. 원료의약품(DRUG SUBSTANCE)

The drug substance is defined as the unformulated active substance which may be subsequently formulated with excipients to produce the drug product.

원료의약품은 조제되지 않은 활성 성분이며, 나중에 첨가제와 함께 조제되어 완제의약품이 생산된다.

A. 설명 및 특성 분석(Description and Characterization)

1. 설명(Description)

A clear description of the drug substance should be provided. This description may include, but not be limited to, any of the following: chemical structure, primary and subunit structure, molecular weight, molecular formula, established USAN name, antibody class/subclass (if appropriate), etc.

원료의약품에 대한 정보를 명확하게 기술한다. 화학 구조, 일차 구조와 아단위 구조, 분자량, 분자식, USAN 명칭, 항체 클래스/서브클래스(해당되는 경우) 등을 포함하되 이에 국한하지 않고 원료의약품에 대한 정보를 기술한다.

2. 특성 분석/구조의 증거(Characterization / Proof of Structure)

a. 참조표준품과 적격성평가 로트의 이화학적 특성 분석(Physicochemical Characterization of Reference Standard and Qualifying Lots):

A description and the results of all the analytical testing performed on the manufacturer's reference standard lot and qualifying lots to characterize the drug substance should be included (See references 7, 8, 10). Information from specific tests regarding identity, purity,

stability and consistency of manufacture of the drug substance should be provided. Examples of analyses for which information may be submitted include, but are not necessarily limited to the following:

원료의약품의 특성 분석을 위하여 제조업체의 참조표준품 로트와 적격성평가 로트로 실시한 모든 분석 시험 항목과 시험 결과를 정리한다(참고 문헌 7, 8, 10 참조). 원료의약품의 확인, 순도, 안정성, 제조 일관성에 관한 시험 정보를 기술한다. 시험의 예는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- amino acid analysis
아미노산 분석
- amino acid sequencing, entire sequence or amino- and carboxy-terminal sequences
아미노산 서열 분석, 전체 서열 또는 아미노 말단과 카르복시 말단 서열
- peptide mapping
펩타이드 매핑
- determination of disulfide linkage
이황화 결합
- Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)
(reduced and non-reduced)
SDS-PAGE(환원, 비환원)
- isoelectric focusing
IEF
- Conventional and High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) e.g., reverse-phase, size exclusion, ion-exchange, etc.
기존 액체 크로마토그래피와 HPLC(예, 역상, 크기 배제, 이온 교환 등)
- mass spectroscopy
질량 분광법

- assays to detect product-related proteins including deamidated, oxidized, cleaved, and aggregated forms and other variants e.g., amino acid substitutions, adducts/derivatives.
탈아미드화, 산화, 절단, 응집 형태, 기타 변이체(예, 아미노산 치환, 부가물/유래물)를 포함한 제품 관련 단백질 검출 분석
- assays to detect residual host proteins, DNA, reagents
잔류 숙주 단백, DNA, 시약 검출 분석
- immunochemical analyses
면역화학적 분석
- assays to quantitate bioburden, endotoxin
바이오버든, 엔도톡신 정량 분석

Additional physicochemical characterization may be required for products undergoing post-translational modifications, for example, glycosylation, sulfation, phosphorylation, or formylation. Additional physicochemical characterization may also be required for products derivatized with other agents, including other proteins, toxins, drugs, radionuclides, or chemicals. The information submitted should include the degree of derivatization or conjugation, the amount of unmodified product, removal of free materials (e.g., toxins, radionuclides, linkers, etc.), and the stability of the modified product.

예를 들어 당화, 황산화, 인산화 또는 포르밀화 같은 번역 이후 변형을 거치는 제품인 경우, 이화학적 특성 분석을 추가로 할 필요가 있다. 이외에도 다른 단백질, 독소, 의약품, 방사성 핵종 또는 화학 물질을 포함하여, 다른 인자와 반응하여 파생되는 제품인 경우에도 추가적인 이화학적 특성 분석이 필요할 수 있다. 이때 파생 또는 접합의 정도, 미변형 물질의 양, 유리 물질 제거(예, 독소, 방사성 핵종, 링커 등), 변형 산물의 안정성에 관한 정보를 제출 문서에 기술한다.

All test methods should be fully described and the results provided. The application should also include the actual data such as legible copies of chromatograms, photographs of SDS-PAGE or agarose gel, spectra, etc.

모든 시험 방법을 충분히 기술하고 결과도 제출한다. 또한 판독 가능한 크로마토그램 사본,

SDS-PAGE 또는 아가로즈 겔 사진, 스펙트럼 등 실제 데이터를 신청 문서에 포함시킨다.

b. 생물학적 활성(Biological Activity)

A description and results of all relevant in vivo and in vitro biological testing performed on the manufacturer's reference standard lot to show the potency and activity(ies) of the drug substance should be provided. Results of relevant testing performed on lots other than the reference standard lot, that might have been used in establishing the biological activity of the product, should also be included. (See references 7 - 10, 12) The description and validation of the bioassays should include the methods and standards used, the inter- and intra-assay variability, and the acceptable limits of the assay.

원료의약품의 역가와 활성을 평가하기 위하여 제조업체의 참조표준품 로트로 실시한 모든 체내/체외 생물학적 시험을 기술하고 시험 결과를 제출한다. 해당 제품의 생물학적 활성을 확립하기 위하여, 참조표준품 로트 이외의 다른 로트로 실시한 관련 시험 결과도 제출한다(참고 문헌 7-10, 12 참조). 생물학적 분석 방법과 표준품, 분석 방법간 편차와 분석 방법내 편차, 허용 기준을 포함해, 생물학적 분석 방법을 설명하고 밸리데이션 자료를 제출한다.

B. 제조업체(Manufacturer(s))

1. 일반 정보(Identification)

The application should include the name(s), address(es), FDA registration number, and other pertinent organizational information for each manufacturer performing any portion of the manufacture or testing operations for the drug substance. This may include contractors or company subsidiaries serving as contractors, or other locations/sites owned and operated by the applicant. A brief description of the operations performed at each location, the responsibilities conferred upon each party by the applicant and a description of how the applicant will ensure that each party fulfills their responsibilities should be submitted.

원료의약품 제조 또는 시험 업무 가운데 일부를 담당하는 각 제조업체의 명칭, 주소, FDA 등록 번호, 기타 관련 정보를 신청 문서에 기술한다. 계약업체 또는 계약업체 역할을 하는 자회사 또는 신청업체가 소유하고 운영하는 기타 사업장에 관한 정보도 기술한다. 각 장소에서 실시하는 작업, 신청업체가 각 당사자에게 부여한 책임, 각 당사자의 책임 업무 수행과 관련된 신청업체의 관리 방법을 간단하게 기술한다.

2. 평면도(Floor Diagram(s))

For each manufacturing location, a floor diagram should be included that indicates the general facility(ies) layout. This diagram need not be a detailed engineering schematic or blueprint, but rather a simple drawing that depicts the relationship of the subject manufacturing areas, suites, or rooms to one another, and should indicate other uses made of adjacent areas that are not the subject of the application. This diagram should be sufficiently clear such that the reviewer may visualize the flow of the production of the drug substance and would be able to identify areas or room "proximities" that may be of concern for particular operations, e.g. segregation of pre and post viral inactivation material and operations, segregation of animal facilities, etc. Room numbers or other unique identifiers should be provided, however it is not necessary to include the location of processing equipment within rooms and areas. Reference can be made to manufacturing flow information presented in response to section II. C. 2. of this guidance.

제조 시설별로 전체적인 시설 레이아웃을 보여 주는 평면도를 제출한다. 상세한 엔지니어링 도면이나 청사진일 필요는 없으며, 대상 제조 지역, 작업장 또는 작업실의 관계를 보여 주는 간단한 도면이면 되고, 신청 대상이 아닌 인접 지역의 용도도 표시한다. 이 도면을 충분히 명확하게 작성하여, 심사자가 원료의약품의 생산 흐름을 확인하고, 바이러스 불활화 전/후 물품과 작업의 분리, 동물 시설 분리 등과 같이 특별 관심 지역 또는 작업실을 파악할 수 있도록 한다. 작업실 번호 또는 기타 고유 식별 정보를 표시하되, 작업실과 작업 지역의 공정 설비 위치까지 포함시킬 필요는 없다. 이 문서 II.C.2에 따른 제조 흐름 정보를 참조시킬 수 있다.

3. 기타 제품(Other Products)

A comprehensive list of all additional products to be manufactured or manipulated in the areas used for the product should be provided. The applicant should indicate in which rooms the additional products will be introduced and the manufacturing steps that will take place in the room. An explanation should be given as to whether these additional products will be introduced on a campaign basis or concurrently during production of the product which is the subject of the application. Any additional products that may share product contact equipment with the product in question should be indicated (dedicated vs. multi-use equipment should be delineated for each process step, in this section or other

appropriate sections of the application). A brief description should be provided as to the type and developmental status of the additional products.

해당 제품 제조 지역에서 제조 또는 취급되는 다른 모든 제품의 목록을 제공한다. 어떤 작업실에서 다른 제품이 제조되며, 그 작업실에서 어떤 제조 단계가 시행되는지 설명한다. 또한 다른 제품이 캠페인 방식으로 제조되는지, 아니면 신청 대상 제품의 생산 기간에 동시적으로 제조되는지 설명한다. 신청 대상 제품과 접촉하는 설비를 공유하는 다른 제품이 있는지 명시한다(이 항목이나 신청 문서의 다른 적당한 항목에서 공정 단계별로 전용 설비인지 공용 설비인지 명시한다). 다른 제품의 종류와 개발 단계를 간단하게 설명한다.

4. 오염 주의 대책(Contamination Precautions)

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

생산용 동물 취급 지역을 포함하여 세포 बैं크 제조 및 제품 제조 작업을 하는 모든 지역에 대하여, 오염이나 교차 오염 방지를 위한 주의 대책과 관련해 다음 정보를 기술한다.

- air quality classification of room or area in which operation is performed, as validated and measured during operations;
작업 상태에서 밸리데이션하고 측정한 작업실 또는 작업 지역의 청정도.
- a brief, narrative description of the procedures and/or facility design features for the control of contamination, cross contamination and containment (air pressure cascades, segregation of operations and product, etc.) - this is of particular importance for multi-use areas or for work with live organisms;
오염, 교차 오염, 차폐 관리 절차 및/또는 시설 디자인 요소(차압 캐스케이드, 작업과 제품의 분리 등)의 간략한 설명 - 이 부분은 살아 있는 세포를 다루는 작업이나 다용도 지역인 경우에 특히 중요하다.
- general equipment design description, eg. does design represent an open or closed system or provide for a sterile or nonsterile operation, and;
일반적인 설비 디자인. 예를 들어 개방형 시스템인지 폐쇄형 시스템인지, 아니면 무균 작업용인지 비무균 작업용인지 설명한다.

- a description of the in-process controls performed to prevent or to identify contamination or cross contamination.
오염이나 교차 오염 방지 또는 확인을 위해 실시하는 IPC.

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

단일 지역에서 하나 이상의 세포주를 취급하거나 특정 설비가 하나 이상의 세포주에 사용되면, 관련 정보를 기술하고 교차 오염 방지 대책도 설명한다.

C. 제조 방법(Method(s) of Manufacture)

1. 원료와 시약(Raw Materials and Reagents)

A list of all components used in the manufacture of the drug substance, and their tests and specifications or reference to official compendia should be provided. For purchased raw materials representative certificates of analysis from the supplier(s) and/or manufacturer's acceptance criteria should be included in the submission. Process gases (e.g., air, carbon dioxide) and water are considered raw materials.

원료의약품 제조에 사용되는 모든 원료 리스트, 그리고 원료 시험 항목과 기준 또는 관련 공정서 정보를 제공한다. 구매 원료에 대하여 공급업체의 대표 성적서 및/또는 제조업체의 허용 기준을 제출 문서에 포함시킨다. 공정 가스(예, 공기, 이산화탄소)와 용수도 원료로 간주된다.

A list with tests and specifications of all special reagents and materials used in the manufacture of the drug substance, e.g., culture media, buffers, sera, antibiotics, monoclonal antibodies, preservatives, should be submitted. In cases where an ancillary biological product is used in the manufacture of the drug substance (e.g., a monoclonal antibody used in affinity chromatography), a detailed description of the preparation and characterization of the reagent should be submitted (Reference 7, 10).

원료의약품 제조에 사용되는 모든 특별 시약과 물질, 예를 들어 배양 배지, 완충액, 혈청, 항체, 단일 클론 항체, 보존제 등의 시험 항목과 기준 목록을 제출한다. 원료의약품 제조에 생물학적 제품을 부수적으로 사용하는 경우(예를 들어 친화성 크로마토그래피에 단일 클론

항체 사용), 그 시약의 제조 및 특성 분석에 관한 구체적인 정보를 제출한다(참고 문헌 7, 10).

A description of the tests and specifications for materials of human or animal source that may potentially be contaminated with adventitious agents, e.g., mycoplasma, Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) agent for bovine derived products, and other adventitious agents of human and animal origin should be submitted. Validation data or certification supporting the freedom of reagents from adventitious agents should be included in the submission.

마이코플라스마, 소 유래 제품인 경우에 BSE, 기타 사람 및 동물 유래 외래성 인자 등 외래성 인자에 오염될 가능성이 있는 사람 또는 동물 유래 물질의 시험 및 기준에 관한 정보를 제출한다. 시약에 외래성 인자가 없음을 보여주는 밸리데이션 데이터나 증명서를 제출 문서에 포함시킨다.

2. 흐름도(Flow Charts)

A complete visual representation of the manufacturing process flow should be provided. This flow chart should indicate the step in production, the equipment and materials used, the room or area where the operation is performed (may reference the simple diagram in II. B. 2.) and a complete list of the in-process controls and tests performed on the product at each step. This diagram should also include information (or be accompanied by a descriptive narrative) on the methods used to transfer the product between steps, i.e. Sterile, steam-in-place (SIP) connection, sanitary connection, open transfers under laminar flow units etc. Such transfers should be described for movement of product between equipment, areas/rooms, buildings and sites. Manufacturing steps which are computer controlled should be identified. References can be made to other sections of the application for more detailed process information.

제조 공정 흐름을 시각적으로 완벽하게 정리한다. 생산 단계, 사용 설비와 물품, 작업실 또는 작업 지역(II.B.2의 개략도를 참조시킬 수 있다), 공정 단계별 IPC와 제품 시험 목록을 흐름도에 포함시킨다. 또한 공정 단계 사이의 제품 이동 방법(예, 무균, SIP 연결, 위생적 연결, 층류 장치 아래에서 노출 상태로 이동)에 대한 정보도 포함시킨다(또는 부가적으로 기술한다). 설비, 작업 지역/작업실, 건물, 제조소 사이 제품 이동도 설명한다. 컴퓨터로 관리되는 제조 단계도 표시한다. 신청 문서의 다른 항목을 참조시켜 상세한 공정 정보를 제공할 수 있다.

3. 상세 기술(Detailed Description)

a. 동물(Animal Sources)

The information submitted concerning animals used in production, such as mice used for ascites or transgenic animals, should include detailed descriptions of the following:

복수용 마우스나 형질 전환 동물 같은 생산용 동물과 관련하여 다음 정보를 자세히 기술한다.

- source of animals;
동물의 기원
- method of creating and the genetic stability of transgenic animals;
형질전환 동물 제조 방법과 유전적 안정성
- adventitious agent screening and quarantine procedures used to assure animals are appropriate for use in manufacturing;
동물이 제조용으로 적절함을 보증하기 위한 외래성 인자 스크리닝 방법과 격리 관리 절차
- animal husbandry procedures, and;
동물 관리 절차
- veterinary oversight.
수의학적 동물 관리

More detailed guidance in these areas may be obtained from the "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use" and the "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals."

이 부분에 대한 보다 상세한 가이드라인은 "사람용 단일 클론 항체 제품 제조 및 시험 시의 고려 사항"과 "형질 전환 동물 유래 사람용 치료 제품 제조 및 시험 시의 고려 사항"을 참조한다.

b. 세포(Cellular Sources)

i. 세포 기질/숙주 세포/발현 벡터 시스템(Cell Substrate / Host Cell / Expression Vector System)

A. 재조합 DNA 유래 단일 클론 항체를 포함하는 재조합 DNA 제품(Recombinant DNA Products including rDNA-Derived Monoclonal Antibodies)

The submission should include a detailed description of the host cell and expression vector system and their preparation as delineated below: (See References 9, 10, 12)

숙주 세포와 발현 벡터 시스템, 그리고 제조 방법을 다음과 같이 자세히 기술한다. (참고 문헌 9, 10, 12 참조)

I. 숙주 세포(Host Cells)

A description of the source, relevant phenotype, and genotype should be provided for the host cell used to construct the biological production system. The results of the characterization of the host cell for phenotypic and genotypic markers, including those that will be monitored for cell stability, purity, and selection should be included.

생물학적 생산 시스템의 구성에 사용된 숙주 세포의 출처, 관련 표현형, 유전형을 설명한다. 세포 안정성, 순도, 선별 모니터링을 포함해, 숙주 세포의 표현형과 유전형 마커 특성 분석 결과도 제출한다.

II. 유전자 구성물(Gene Construct)

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

세포 종류와 기원 물질의 유래를 포함하여, 숙주 세포에 도입된 유전자를 자세히 설명한다. 유전자 구성물의 제조 방법과 유전자 구성물의 제한 효소 절단 지도도 기술한다. 발현

구성물 가운데 코딩 지역과 조절 요소의 전체 뉴클레오타이드 서열과 번역된 아미노산 서열에 대한 정보를 제공하며, 이때 모든 중요 서열 특성의 주석 정보도 포함해 기술한다.

III. 벡터(Vector)

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

벡터와 유전적 요소에 대한 구체적인 정보를 제공하며, 이때 벡터 구성 부분의 기원과 기능(예, 복제 기점, 항생제 저항성 유전자, 프로모터, 인핸서)도 기술한다. 적어도 벡터 제조에 사용된 부분을 보여 주는 제한 효소 절단 지도를 제공한다. 생산 세포의 특성 분석에 중요한 유전적 마커도 표시한다.

IV. 최종 유전자 구성물(Final Gene Construct)

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

최종 재조합 유전자 구성물의 클로닝 과정을 상세하게 설명한다. 유전자 절편과 벡터 또는 기타 유전적 요소를 조립하여 최종 유전자 구성물을 형성하는 과정을 단계별로 설명한다. 적어도 최종 제품 구성물의 제작에 사용된 부분을 보여 주는 제한 효소 절단 지도를 제공한다.

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

Depending on the methods to be utilized to transfer a final gene construct or isolated gene fragments into its host, the mechanism of transfer, copy number, and the physical state of the final construct inside the host cell (i.e. integrated or extrachromosomal), should be

provided. In addition, the amplification of the gene construct, if applicable, selection of the recombinant cell clone, and establishment of the seed should be completely described.

최종 유전자 구성물 또는 분리된 유전자 절편을 숙주 세포에 전달하는 방법에 따라, 전달 메커니즘, 카피 수, 숙주 세포내 최종 구성물의 물리적 상태(염색체 통합 또는 염색체 외부)를 기술한다. 이외에도 해당되는 경우에는 유전자 구성물 증폭, 재조합 세포 클론 선별, 시드 확립을 충분하게 설명한다.

B. 단일 클론 항체(Monoclonal Antibodies)

A detailed description of the development of the monoclonal antibody should be provided including characterization of the parent cells, donor history for human cells, immunogen, immortalization procedures, screening, and cell cloning procedures. (See Reference 7, 9)

단일 클론 항체 개발 과정을 자세히 기술하고, 이때 모세포의 특성 분석, 사람 세포의 기증자 이력, 면역원, 불멸화 방법, 스크리닝, 세포 클로닝 절차를 포함해 기술한다. (참고 문헌 7, 9 참조)

ii. 세포 시드 로트 시스템(Cell Seed Lot System)

A. 마스터 세포 बैं크(Master Cell Bank (MCB))

A detailed description of the preparation and testing of the MCB, as outlined below and in the ICH guideline "Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of R-DNA Derived Protein Products", should be submitted.

ICH 가이드라인 "r-DNA 유래 단백질 제품 생산용 세포의 발현 구성물 분석"과 아래에 기술된 것을 참고하여, MCB 제조와 시험을 자세하게 기술한다.

The MCB should be described in detail, including methods, reagents and media used, date of creation, quantity of the cell bank, in-process controls, and storage conditions. The results of the characterization of the MCB for identity and purity using appropriate phenotypic markers such as morphology, auxotrophy, isoenzyme, etc. should be included. Restriction enzyme analysis and DNA sequencing data supporting the integrity of the introduced genetic sequence and data supporting the stability of both the host cell and final gene construct during storage should also be submitted. For bacterial cells, the results of tests for contamination with both lytic and lysogenic bacteriophages and non-host microorganism(s)

should be included.

방법, 사용 시약과 배지, 제조 일자, 세포 은행 수량, IPC, 보관 조건을 포함하여 MCB에 관해 구체적으로 기술한다. 형태학적 특성, 영양 요구성, 동위효소 등 적절한 표현형 마커를 사용한 확인 및 순도 시험 등 MCB의 특성 분석 결과를 제출한다. 도입된 유전적 서열의 완전성을 뒷받침하는 제한 효소 분석 및 DNA 서열 분석 데이터와 보관 기간 중 숙주 세포와 최종 유전자 구성물 모두의 안정성을 뒷받침하는 데이터도 제출한다. 세균 세포인 경우에 용균성 및 용원성 박테리오파지와 비숙주성 미생물의 오염 시험 결과를 포함시킨다.

The testing of the MCB for endogenous and adventitious agents (e.g. Murine retroviruses, Epstein-Barr virus, mycoplasma, bacteria, fungi, other viruses and/or virus-like particle), as appropriate, as outlined in "Points to Consider in Characterization of Cell Lines used to Produce Biological Products", 1993, and "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use" should be described. If new Master Cell Banks are to be generated by transfer of final DNA construct to host cells or by expansion of an existing MCB or Working Cell Bank (WCB), then acceptance criteria for both the new cell bank and the drug substance(s) produced by the new bank should be described. In particular, documentation of the fidelity of the introduced nucleotide sequence in the new MCB and restriction mapping analysis should be submitted.

1993년 발행된 “생물학적 제품 생산용 세포주 특성 분석 시의 고려 사항”과 “사람용 단일 클론 항체 제품 제조 및 시험 시의 고려 사항”을 참고하여, 쥐 레트로바이러스, EBV, 마이코플라스마, 세균, 진균, 기타 바이러스 및/또는 바이러스성 입자 등 내인성/외래성 인자 시험도 기술한다. 최종 DNA 구성물을 숙주 세포에 이전시키거나 기존 MCB 또는 상용 세포 은행(WCB)를 확대하여 MCB를 새로 제조하는 경우에는, 새로운 세포 은행과 이 은행으로 제조된 원료의약품의 허용 기준을 기술한다. 특히 새로운 MCB에 도입된 뉴클레오티드 서열의 정확성과 제한 효소 분석 결과를 제출한다.

B. 상용 세포 은행(Working Cell Bank)

A detailed description of the preparation and testing of the WCB such as those outlined in the applicable guidance documents (References 7, 9, 10, 12) should be submitted.

관련 가이드 문서(참고 문헌 7, 9, 10, 12)를 참고하여, WCB 제조와 시험을 자세하게 기술한다.

The production of the Working Cell Bank should be described in detail, including methods,

reagents and media used, date of creation, quantity of the cell bank, number of cell doublings from the MCB and storage conditions. If there is no MCB, the results of the characterization of the WCB should be provided in the format detailed for the MCB (Section II. C. 3. b. ii.).

방법, 사용 시약과 배지, 제조 일자, 세포 은행 수량, MCB로부터 세포 배증 횟수, 보관 조건을 포함해, WCB 생산 절차를 구체적으로 기술한다. MCB가 없는 경우에는 MCB와 같은 형식으로 WCB의 특성 분석 결과를 제공한다(II.C.3.b.ii.).

C. EPC(End of Production Cells)

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

증식 단계에서 생물학적 생산 시스템의 일관성을 보여 주는 EPC 특성 분석 결과를 자세히 기술한다. 확인과 순도 평가를 위한 표현형 또는 유전형 마커 분석 결과도 제출한다. 또한 EPC가 외래성 인자에 오염되지 않았음을 보여 주는 시험 결과도 제출한다. EPC의 유전자 구성물에 대한 제한 효소 분석 시험 결과도 제출한다. 이에 대해서는 ICH 가이드라인 "r-DNA 유래 단백질 제품 생산용 세포의 발현 구조물 분석"과 "사람용 단일 클론 항체 제품 제조 및 시험 시의 고려 사항"을 참조한다.

iii. 세포 증식과 수확(Cell Growth and Harvesting)

A detailed description of the process of inoculation, cell growth and harvesting should be submitted. The composition of the medium, equipment preparation and sterilization, as well as fermentation medium sterilization, should be described. For all stages of any fermentation process the procedures which prevent contamination with adventitious agents should be described.

접종, 세포 증식, 수확 과정을 자세하게 기술한다. 배지 조성, 설비 준비와 멸균, 발효 배지

멸균 절차를 설명한다. 발효 단계별로 외래성 인자 오염 방지 방법을 기술한다.

The stages of cell growth should be described in detail including the selection of inoculum, scale-up for propagation, and established and proposed (if different) production batch size. All operating conditions and in-process controls should also be described and appropriate ranges for operating and control parameters, such as fermentation time, cell doubling time, cell culture purity, cell viability, pH, CO₂, etc., established. If induction is required for production of protein, detailed information including induction conditions and controls employed should also be described.

접종량 선정, 증식을 스케일업, 확립된 생산 배치 규모와 예정 배치 규모(서로 다른 경우)를 포함하여 세포 증식 단계를 상세하게 기술한다. 모든 작업 조건과 IPC도 기술하며, 발효 시간, 세포 배증 시간, 세포 배양 온도, 세포 활성, pH, CO₂ 등 작업/관리 파라미터별로 적절하게 범위를 설정한다. 단백질 생산을 위해 유도가 필요한 경우, 유도 조건과 관리 방법을 포함해 구체적으로 기술한다.

The submission should include the process used to inactivate cells utilized in the production of a drug substance prior to their release into the environment. For cell lines meeting the criteria of Good Large Scale Practice (GLSP) organisms (July 18, 1991 FR notice, Vol. 56, no 138, p. 33174), which do not require inactivation prior to release into the environment, the information supporting their qualification as GLSP organisms should be provided. A description of the procedures used, in the event of a contamination, to inactivate a GLSP culture prior to release should be included.

원료의약품 생산에 사용된 세포를 외부 환경으로 방출하기 전에, 세포를 불활화하는 방법도 제출 문서에 기술한다. 외부 환경으로 방출하기 전에 불활화할 필요가 없는 GLSP 미생물 기준(July 18, 1991 FR notice, Vol. 56, no 138, p. 33174)에 부합하는 세포주인 경우, GLSP 미생물 기준에 적합함을 뒷받침하는 정보를 제공한다. 오염이 발생한 경우에 GLSP 배양액을 외부로 방출하기에 앞서 불활화하는 방법도 설명한다.

If the culture supernatant or cell pellet is stored prior to processing, data supporting its stability during storage should be provided.

배양 상청액 또는 세포 침전물을 가공에 앞서 보관하는 경우, 보관 도중 안정성이 유지됨을 뒷받침하는 데이터를 제출한다.

The manipulation of more than one cell line in a single area or the use of any piece of

equipment for more than one cell line should be indicated and measures to ensure prevention of cross contamination should be discussed.

단일 지역에서 하나 이상의 세포주를 취급하거나 특정 설비가 하나 이상의 세포주에 사용되면, 관련 정보를 기술하고 교차 오염 방지 대책도 설명한다.

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

A detailed description of the purification and downstream processing, including a rationale for the chosen methods, and the precautions taken to assure containment and prevention of contamination or cross contamination should be provided. In-process bioburden and endotoxin limits should be specified where appropriate. Any reprocessing using a validated reprocessing method and the conditions for batch eligibility should be described.

선정된 방법의 근거와 오염 또는 교차 오염 예방 및 차폐를 위한 대책을 포함하여 정제 및 다운스트림 공정을 자세하게 설명한다. 적절한 경우에는 바이오버든과 엔도톡신 공정 관리 기준을 규정한다. 밸리데이션된 재가공 방법에 따른 재가공 절차와 배치 적합성 조건을 기술한다.

If applicable, indication (or reference to II. B. 2.) should be made as to the multiuse nature of areas and equipment (e.g. campaigning vs. concurrent manufacture; dedicated vs. shared equipment) used for these procedures. A brief description of the controls employed to ensure segregation and prevent cross contamination, or reference to another section containing this information, should be provided.

해당되는 경우에는 관련 설비와 작업 지역의 특성(예, 캠페인 방식 제조 또는 동시 제조, 전용 설비 또는 공용 설비)을 기술한다(또는 II.B.2. 참조 표시). 분리를 확보하고 교차 오염을 방지하기 위한 관리 방법을 설명하거나, 이 정보가 포함된 다른 항목의 참조 정보를 표시한다.

4. 배치 기록서(Batch Records)

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

원료의약품의 대표적인 실제 배치 생산 기록서를 제출한다.

D. 공정 관리(Process Controls)

1. IPC(In-Process Controls)

A description of the methods used for in-process controls, e.g., those involved in fermentation, harvesting and downstream processing, should be provided.

IPC 방법(예, 발효, 수확, 다운스트림 공정과 관련된 것)을 기술한다.

2. 공정 밸리데이션(Process Validation)

A description and documentation of the validation studies should be provided. If the process was changed or scaled up for commercial production and involved changes in the fermentation steps, the re-validation of cell line stability during growth should be described, as in the previous section, and the data and results provided.

밸리데이션 시험을 설명하고 문서를 제출한다. 공정이 변경되었거나 상업적 생산을 위해 스케일업을 한 경우, 그리고 발효 단계가 변경된 경우에는, 배양 시 세포주 안정성의 재밸리데이션 정보를 앞서 설명한 바와 같이 기술하고 관련 데이터와 결과를 제출한다.

a. 세포 증식과 수확 공정 밸리데이션(Validation Studies for the Cell Growth and Harvesting Process)

A description and documentation of the validation studies which identify critical parameters to be used as in-process controls, to ensure the success of routine production should be submitted. Reference may be made to the flow diagram(s) as appropriate.

일상 생산 공정이 제대로 진행되는지 확인하기 위한 IPC 항목에 해당되는 중요 파라미터를 평가하고 파악한 밸리데이션 시험을 설명하고 문서를 제출한다. 적절한 경우에 흐름도를 참조하여 기술한다.

b. 정제 공정 밸리데이션(Validation Studies for the Purification Process)

A description and documentation of the validation of the purification process to demonstrate adequate removal of extraneous substances such as chemicals used for purification, column contaminants, endotoxin, antibiotics, residual host proteins, DNA, and viruses, where appropriate, should be provided. (See references 4, 7 - 10)

정제에 사용된 화학 물질, 칼럼 오염 물질, 엔도톡신, 항생제, 잔류 숙주 단백질, DNA,

바이러스 같은 외래성 물질이 적절하게 제거됨을 보여 주는 정제 공정 밸리데이션 정보를 기술하고 문서를 제출한다(참고 문헌 4, 7-10 참조).

c. 미생물(Microbiology)

A description and documentation of the validation studies for any processes used for media sterilization, inactivating cells prior to their release to the environment, if such inactivation is required, etc., should be provided. If the drug substance is intended to be sterile, information should be submitted as described in the "Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products."

배지를 멸균하는 공정, 세포를 외부 환경에 방출하기에 앞서 불활화할 필요가 있는 경우에 세포를 불활화하는 공정 등 각종 공정 밸리데이션 정보를 기술하고 관련 문서를 제출한다. 무균 원료의약품인 경우에는 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 가운데 멸균 공정 밸리데이션 문서 제출"에 관한 가이드 문서에 기술된 바에 따라 관련 정보를 제공한다.

E. 참조표준품(Reference Standard(s))

1. 일차 참조 표준품(Primary Reference Standard)

If an international reference standard (WHO, NIBSC) or compendial reference standard (USP) is used, submit the citation for the standard and a certificate of analysis. If no biological potency or chemical reference standard exists, and the applicants establish their own primary reference standard, a description of the characterization, and specifications of the standard should be provided. Submit the results of testing, such as physicochemical and biologic activity determinations, of the standard and provide a certificate of analysis. The Standard Operating Procedures (SOPs) to be used for qualifying a new reference standard should be included. Information should also be provided on the stability of any reference standard.

국제 참조 표준품(WHO, NIBSC)이나 약전 참조 표준품(미국 약전)을 사용하는 경우에는, 표준품에 대한 정보와 성적서를 제출한다. 생물학적 역가나 화학적 참조 표준품이 없고 신청업체가 자체적으로 일차 참조 표준품을 설정하는 경우에는, 그 표준품의 특성 분석 결과와 규격을 기술한다. 이화학적 분석 결과와 생물학적 활성 시험 결과 등 표준품 시험 결과를 제출하고 성적서를 제공한다. 새로운 참조 표준품의 적합성을 평가하기 위한 SOP도

제출한다. 참조 표준품의 안정성 자료도 제출한다.

2. 상용 표준품(해당되는 경우)(Working Reference Standard (if used))

If an in-house working reference standard is used, a description of the preparation, characterization, specifications, testing and results should be provided. The data from the calibration of the in-house working reference standards against a primary reference standard should also be submitted.

자체 상용 참조 표준품을 사용하는 경우, 제조 방법, 특성 분석, 규격, 시험, 결과를 기술한다. 자체 상용 참조표준품을 일차 참조 표준품과 비교한 데이터도 제출한다.

F. 규격/분석 방법(Specifications / Analytical Methods)

1. 원료의약품 규격 및 시험(Drug Substance Specifications and Tests)

- a. 승인 시험, 유효 기간, 출하 규격과 분석 방법을 기술한다(Specifications and analytical methods used for release testing, shelf life and distribution should be described).

Specifications and tests for the drug substance sufficient to assure its identity, purity, strength and/or potency, as well as lot-to-lot consistency should be submitted. (See references 3, 4, 7 - 11, 13) Validation of the analytical systems and the data should be provided for non-compendial methods to demonstrate the system suitability.

로트간 일관성 및 제품의 확인, 순도, 함량 및/또는 역가를 보증하기에 충분한 원료의약품 규격과 시험 정보를 제출한다. (참고 문헌 3, 4, 7-11, 13 참조.) 공정서에 수재되지 않은 방법인 경우에는 시스템 적합성을 증명하는 분석 시스템 밸리데이션 데이터를 제공한다.

b. 성적서와 분석 결과(Certificates of Analysis and Analytical Results)

Certificates of analysis and analytical results for at least three consecutive qualification lots of the drug substance should be submitted.

적어도 연속 3개 원료의약품 적격성평가 로트의 성적서와 분석 결과를 제출한다.

2. 불순물 프로파일(Impurities Profile)

A discussion of the impurities profiles, with supporting analytical data, should be provided. Profiles of variants of the protein drug substance (e.g., cleaved, aggregated, deamidated, oxidized forms, etc.), as well as non-product related impurities (e.g., process reagents and cell culture components), should be included.

근거 분석 데이터와 함께 불순물 프로파일을 기술한다. 단백질 원료의약품 변이체 프로파일(예, 절단, 응집, 탈아미드화, 산화형 등)과 제품과 관련이 없는 불순물(예, 공정 시약, 세포 배양 성분) 프로파일을 제출한다.

G. 용기/마개 시스템(Container/Closure System(s))

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

용기/마개 시스템, 그리고 이 시스템과 원료의약품의 조화성에 대한 정보를 기술한다. 공급업체 명칭, 주소, 조화성, 독성, 생물학적 시험 결과에 관한 자세한 정보를 제출한다. 아니면 DMF의 정보를 참조시킬 수 있다. 무균 원료의약품인 경우에는 예정 유효기간 동안 용기/마개의 완전성 유지에 대한 증거 자료를 제공한다.

H. 원료의약품 안정성(Drug Substance Stability)

A description of the storage conditions, study protocols and results supporting the stability of the drug substance should be submitted in this section. (Refer to ICH document "Stability Testing of Biotechnological/Biological Products" or other FDA documents such as "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drug and Biologics" for specific information.)

이 항목에서는 보관 조건, 시험 계획서, 원료의약품 안정성 결과를 기술한다. (구체적인 것은 ICH의 "생물공학제품/생물학적제품 안정성 시험"이나 "사람용 의약품 및 생물학적제품 안정성 문서 제출 가이드라인" 같은 기타 FDA 문서를 참조한다.)

Data from tests to monitor the biological activity and degradation products such as

aggregated, deamidated, oxidized, and cleaved forms should be included, as appropriate. Data supporting any proposed storage of intermediate(s) should also be provided.

응집, 탈아미드화, 산화, 절단 등에 의한 분해 산물과 생물학적 활성의 모니터링을 위한 모든 시험 결과도 제출한다. 중간 제품 보관에 관한 근거 데이터도 제출한다.

III. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

A. 조성(원료 포함)(Composition, including components)

A tabulated list of all components with their unit dose and batch quantities for the drug product or diluent in accordance with the "Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products" should be submitted. The composition of all ancillary products that might be included in the final product should be included.

“완제의약품 제조 및 관리 문서 제출 가이드라인”에 따라 완제의약품 또는 희석액의 모든 원료 성분, 단위 용량, 배치별 분량을 표로 정리한다. 최종 제품에 포함될 수 있는 모든 보조 제품의 조성도 정리한다.

B. 완제의약품 원료의 규격과 시험 방법(Specifications & Methods for Drug Product Ingredients)

1. 모든 활성 성분과 보조 원료를 포함한 원료의약품(Drug Substances Including All Active Ingredients and Ancillary Components)

This section should contain a description of tests and specifications for all active ingredients, if not specified in the Drug Substance section. The specifications for all ancillary products that are included in this product should be provided.

원료의약품 항목에 명기하지 않은 모든 활성 성분의 시험과 규격에 대한 정보를 기술한다. 해당 제품에 포함되는 모든 보조 제품의 규격도 기술한다.

2. 첨가제(Excipients)

Information on all excipients including process gases and water should be included.

공정 가스와 용수를 포함하여 모든 첨가제에 대한 정보를 기술한다.

a. 공정서 수재 첨가제(Compndial Excipient(s))

A list of compndial excipients and the citations for each should be submitted.

공정서 수재 첨가제 목록과 각각의 해당 공정서 정보를 표기하여 제출한다.

b. 공정서 미수재 첨가제(Non-Compndial Excipient(s))

Tests and specifications should be described. For a novel excipient, the description should include its preparation, characterization, and controls. For inactive ingredients of human or animal origin, certification, results of testing or other procedures, or validation data demonstrating their freedom from adventitious agents should be provided.

시험과 규격을 기술한다. 새로운 첨가제인 경우에는 제조 방법, 특성 분석, 관리에 대한 정보를 기술한다. 사람 또는 동물 유래 비활성 성분인 경우에는, 외래성 인자가 없음을 증명하는 증명서, 시험이나 기타 절차의 결과, 또는 밸리데이션 데이터를 제공한다.

C. 제조업체(Manufacturer(s))

The name(s) and address(s) of all manufacturers involved in the manufacture and testing of the drug product including contractors, and a description of the responsibility(ies) of each should be submitted. A list of all other products (research & development, clinical or approved) made in the same rooms should be provided. See II. B. 3. of this document for detailed guidance.

계약업체를 포함하여 완제의약품 제조 및 시험에 관련된 모든 제조업체의 명칭과 주소, 각자의 책임을 기술한다. 동일 작업실에서 제조되는 다른 모든 제품(연구 개발, 임상용 제품, 승인 제품)의 리스트를 포함시킨다. 이 문서의 II.B.3을 참조한다.

D. 제조 및 포장 방법(Methods of Manufacture and Packaging)

A complete description of the manufacturing process flow of the formulated bulk and finished drug product should be provided. This discussion should include a description of sterilization operations, aseptic processing procedures, lyophilization, and packaging procedures. Accompanying this narrative, a flow chart should be provided that indicates the production step, the equipment and materials used, the room or area where the operation is performed (may reference the simple diagram in II. B. 2.) and a listing of the in-process

controls and tests performed on the product at each step. This flow diagram or narrative should also include information on the methods of transfer of the product between steps, i.e. Sterile, SIP connection, sanitary connection, open transfers under laminar flow units, etc. Such transfers should be described for movement of product between equipment, areas/rooms, buildings and sites. References can be made to other sections of the application for more detailed process information.

조제 벌크 및 최종 완제의약품의 제조 공정 흐름을 자세히 설명한다. 멸균 공정, 무균 제조 공정, 동결 건조, 포장 작업을 포함해 기술한다. 공정 설명과 함께, 생산 단계, 사용 설비와 원료, 작업 지역 또는 작업실(II.B.2의 개략도를 참조시킬 수 있다), 공정 단계별 IPC와 제품 시험 목록을 정리한 흐름도를 제출한다. 공정 흐름도 또는 공정 설명에 단계별 제품 이동 방법을 포함시킨다. 무균, SIP 연결, 위생적 연결, 층류 장치 아래에서 노출된 상태로 이동 등 제품 이동 방법을 설명한다. 설비, 작업 지역/작업실, 건물, 제조소 사이 제품 이동도 설명한다. 신청 문서의 다른 항목을 참조하여 상세한 공정 정보를 제공할 수 있다.

E. 완제의약품 규격 및 시험 방법(Specifications & Test Methods for Drug Product)

1. 검체 채취 절차(Sampling Procedures)

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

완제의약품 배치의 모니터링을 위한 검체 채취 절차를 기술한다.

2. 규격 및 시험 방법(Specifications & Methods)

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

최종 제품의 로트간 일관성과 확인, 순도, 함량 및/또는 역가를 보증하기 위한 모든 시험 방법과 완제의약품 규격을 제출한다. 적어도 3개 연속 배치의 성적서와 분석 결과를 제출한다.

The validation data for system stability for all non-compendial tests should be provided. If compendial methods have to be validated to ensure non-interference of special inactive

ingredients, the results of those validation studies should be submitted.

공정서에 수재되지 않은 시험 방법인 경우에는 시스템 안정성 관련 밸리데이션 데이터를 제출한다. 공정서 수재 방법이라도 특정 비활성 성분의 간섭이 없음을 확인하는 밸리데이션을 해야 한다면, 해당 밸리데이션 결과를 제출한다.

F. 용기/마개 시스템(Container/Closure System(s))

A description of the container and closure system, and its compatibility with the drug product should be submitted. Detailed information concerning the supplier(s), address(es), and the results of compatibility, toxicity and biological tests should be included. Alternatively, a DMF can be referenced for this information. For sterile product, evidence of container and closure integrity should be provided for the duration of the proposed expiry period.

용기/마개 시스템, 그리고 이 시스템과 완제의약품의 조화성에 대한 정보를 기술한다. 공급업체 명칭, 주소, 조화성, 독성, 생물학적 시험 결과에 관한 자세한 정보를 제출한다. 아니면 DMF의 정보를 참조시킬 수 있다. 무균 제품인 경우에는 예정 유효기간 동안 용기/마개의 완전성 유지에 대한 증거 자료를 제공한다.

G. 미생물(Microbiology)

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

"사람 및 동물 의약품 신청 문서 가운데 멸균 공정 밸리데이션 문서 제출"에 관한 가이드라인에 기술된 정보를 제출한다.

H. 완제의약품 안정성(Drug Product Stability)

A description of the storage conditions, study protocols and results supporting the stability of the drug product should be provided. This should include information on the stability of intermediate fluids or formulated bulk under specified holding or shipping conditions, as appropriate. For products administered through pumps or other such delivery devices, data on the stability of the drug product in the delivery system should be provided. Stability data supporting the proposed shelf-life of the reconstituted drug product and for all labeled

dilutions should be included. The results of all tests used to monitor biological activity and the presence of degradation products such as aggregated, deamidated, oxidized, cleaved, etc. forms of the drug substance should also be included. (See references 3, 7 - 13)

보관 조건, 시험 계획서, 완제의약품 안정성 결과를 기술한다. 지정 보관 또는 운송 조건에서 중간 용액 또는 조제 벌크의 안정성에 대한 정보도 기술한다. 펌프나 기타 전달 장치를 통해 투여되는 제품인 경우, 전달 시스템에서 완제의약품의 안정성에 관한 데이터를 제출한다. 용해하여 사용하는 의약품인 경우에는 모든 표시 희석 상태에서 예상 유효기간을 뒷받침하는 안정성 데이터를 제출한다. 원료의약품의 응집, 탈아미드화, 산화, 절단 등 다양한 분해 산물의 존재와 생물학적 활성의 모니터링을 위한 모든 시험 결과도 제출한다. (참고 문헌 3, 7-13 참조)

IV. 임상 시험용 제품/제제(INVESTIGATIONAL PRODUCT/FORMULATION)

A discussion of any differences in formulation, manufacturing process, or site between the clinical trials materials and commercial production batches of drug substance and drug product should be submitted. If there are differences, a complete description of these differences should be included. If an investigational drug formulation was different from that of the to-be-marketed finished product, data to support comparability, bioequivalence and/or pharmacokinetic equivalence of the two formulations should be provided, if appropriate. If the manufacturing process and/or site was different, data from appropriate testing to assess the comparability of the investigational and commercial products should be provided (See reference 6).

원료의약품과 완제의약품 임상 시험 제품과 시판용 생산 배치의 조제 방법, 제조 공정, 제조소 관련 차이점을 기술한다. 다른 부분을 모두 기술한다. 임상 시험용 의약품 조성이 시판용 최종 제품과 다르면, 두 제제의 동등성, 생물학적동등성 및/또는 PK 동등성에 관한 데이터를 제출한다. 제조 공정 및/또는 제조소가 다른 경우, 임상 시험용 제품과 시판용 제품의 동등성을 평가하기 위해 실시했던 시험 데이터를 제출한다. (참고 문헌 6 참조)

V. 환경 평가(ENVIRONMENTAL ASSESSMENT)

An environmental assessment should be prepared as outlined in 21 CFR Part 25. This submission should include a description of the action that is being considered and should address all the components involved in the manufacture and disposal of the product. A statement of exemption under a Categorical Exclusion may be provided if applicable.

환경 평가 자료를 21 CFR 파트 25에 따라 작성한다. 검토 중인 조치 사항을 기술하고 제품 제조 및 처리와 관련된 모든 부분을 평가한다. 해당되는 경우에는 “제외 범주”에 따른 제외 신고서를 제출할 수 있다.

VI. 시험법 밸리데이션(METHOD VALIDATION)

Provide information as described in the "Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation."

“시험법 밸리데이션을 위한 검체와 분석 데이터 제출에 대한 가이드라인”에 따른 정보를 제출한다.

VII. 참고 문헌(REFERENCES)

가이드라인(Guidelines)

- 1 Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products
- 2 Guideline on Sterile Drug Products Produced By Aseptic Processing.
- 3 Guideline for Submitting Documentation for the stability of Human Drugs and Biologics
- 4 Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products
- 5 Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation
- 6 FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products

PTC(Points To Consider)

- 7 Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products

for Human Use (1994)

- 8 Points to Consider in the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals, 8/22/95
- 9 Points to Consider - Characterization of Cell Line used to Produce Biological Products, 7/12/93
- 10 Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologics Produced by Recombinant DNA Technology, 4/10/85

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

- 11 Stability Testing of New Drug Substances and Products, 10/27/93
- 12 Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of R-DNA Derived Protein Products, 11/28/95
- 13 Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 11/30/95