

안내서 등록번호

안내서-0273-02



세균백신 자가 기준 및 시험방법 작성 해설서[민원인 안내서]

Guidelines on dossier preparation for manufacturing process,
specifications and test methods of bacterial vaccines

2022. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

세균백신 자가 기준 및 시험방법 작성 해설서(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;"> 2022년 10월 28일 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: right;"> 이 현 김재욱 </div> </div>		

이 안내서는 바이오, 생약, 화장품의 허가 관련 질의에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2022년 10월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3451

팩스번호 : 043-719-3450

제·개정 이력서

세균백신 자가 기준 및 시험방법 작성 해설서(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	B1-2007-3-028	2014.11.27	제정
2	C0-2015-3-003	2015.6.30	개정
3	안내서-0273-01		「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비
4	안내서-0273-02	2022.10.28	규정에 따른 작성 예시 등을 추가하여 개정

목 차

1. 서론	1
1.1. 목적 및 배경	1
1.2. 적용 범위	1
2. 기준 및 시험방법 심사를 위한 허가 또는 변경허가 신청서 작성 예시	1
2.1. 제조판매 · 수입품목 허가 신청서	2
2.2. 제조판매 · 수입품목 변경허가 신청서	3
3. 원료약품 및 그 분량 작성 예시	4
4. 원료의약품의 별첨규격 작성 예시	6
5. 제조방법 작성 예시	12
6. 기준 및 시험방법 작성 예시	18
7. 참고문헌	24
[부록 1] 의약품에 포함된 주사침의 심사자료 제출 안내서(민원인 안내서) 중 주사침 별첨규격 작성 예	24

1. 서론

1.1. 목적 및 배경

본 해설서는 세균백신 기준 및 시험방법과 관련된 허가 또는 변경시 심사 신청서 작성과 품질 관련 허가항목(원료약품 및 그 분량, 제조방법, 원료의약품 별첨규격, 완제의약품 기준 및 시험방법) 작성 예시를 제시하여 세균백신 제조 및 수입하려는 민원인에게 조금이나마 도움을 주고자 마련하게 되었다. 다만, 허가항목 예시는 “성인용 디프테리아 및 파상풍 혼합백신”에 대한 사례를 작성한 것으로, 제품별 특성을 고려하여 작성하여야 한다.

세균백신 품목허가 또는 변경시에는 신청서와 함께 「생물학적제제 등 품목허가·심사 규정(이하 생허심)」 제6조(심사자료의 종류) 및 제7조(심사자료의 요건)에 따라 심사자료를 제출하여야 한다. 기준 및 시험방법 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류는 동 규정 제27조(제출자료의 범위) 및 「[별표 1] 생물학적제제 등의 품목허가 제출자료의 종류 및 범위」에 따르며, 제품 및 변경사항에 따라 일부 자료 제출을 생략할 수 있다. 유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 「[별표 14] 유전자변형생물체 위해성 평가를 위한 자료」의 내용을 작성하여 제출한다. 제조방법 변경시 심사자료는 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)’을 참고할 수 있다.

1.2. 적용 범위

본 지침서는 세균백신의 허가 및 변경허가 시 품질 관련 허가항목 작성에 한한다.

2. 기준 및 시험방법 심사를 위한 허가 또는 변경허가 신청서 작성 예시

2.1. 제조판매·수입품목 허가신청서

생물학적제제 세균백신의 품목 허가시에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별지 제4호서식의 ‘의약품 등 제조판매·수입품목 허가 신청서’에 심사자료를 첨부하여 방문 신청하거나 의약품안전나라(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 신청할 수 있다. 이때 신청서는 심사자료 등을 근거로 적합하게 작성하여야 한다. 다음은 품목 허가신청서 예시로 참고할 수 있다.

<작성 예시 1>

■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제4호서식] <개정 2022. 7. 21.>

[√]의약품 [√]제조판매 [√]품목허가
[]의약외품 []수입 [](시설, 품목) 조건부허가 신청서

※ 뒤쪽의 제출서류를 읽고 작성하시기 바라며, []에는 해당되는 곳에 √ 표시를 합니다.

(총 3쪽 중 제1쪽)

접수번호	접수일	처리기간 <생략> 나. 기준 및 시험방법 제출자료 검토 필요 품목: 55일(다만, 생물학적제제등: 115일) <생략>
------	-----	---

신청인	성명 다생산	생년월일 1990년 1월 1일
	주소 (12345) 경기도 수원시 세균구 백신길 1	
	제 조(영업)소의 명칭 예방백신(주)	업허가(업신고)번호 의약품-0000
	제 조(영업)소의 소재지 (12345) 경기도 수원시 세균구 백신길 1	

제 품 명	티디프리필드시린지(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합백신)	의약품 분류	[√] 전문 [] 일반 [] 희귀 [] 신약
원료약품(원자재) 및 그 분량	별첨		
성상	무색투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제		
제 조 방법	별첨		
효능·효과	별첨		
용법·용량	별첨		
사용상의 주의사항	별첨		
포장단위	10 프리필드시린지/상자, 프리필드시린지(0.5mL)		
저장방법 및 사용(유효)기간	밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 36개월		
기준 및 시험방법	별첨		
제조원(수입의 경우)	해당없음		
등록대상 원료의약품 자료목록	해당없음		
비고			

「약사법」 제31조, 제35조제1항·제2항, 제42조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항, 제39조제3항 및 제39조의2제2항에 따라 위와 같이 의약품등 제조판매 품목의 허가를 신청합니다.

2022년 10 월 28 일

신청인 다생산 (서명 또는 인)

담당자 성명 나세백

담당자 전화번호 010-0000-0000

식품의약품안전처장 귀하

210mm×297mm[백상지(80g/㎡) 또는 중질지(80g/㎡)]

<이하 생략>

1. 제품명 : “상품명(제제명(고시 등제명) 기록)” 으로 표기
 - 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 수재된 일반명칭(각조)을 괄호와 같이 병기
2. 의약품분류 : “전문의약품” 선택
3. 성상 : 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 ‘1.2 성상’ 내용 기술
4. 제조방법 : “별첨” 으로 표기
 - 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」[별표5]에 따라 제품의 특성에 맞게 작성
5. 효능·효과 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
6. 용법·용량 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
7. 사용상 주의사항 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
8. 포장단위 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
9. 저장방법 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
10. 사용(유효)기간 : 신청사항 또는 허가받은 사항을 기재
11. 기준 및 시험방법 : “별첨” 으로 표기
 - 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」[별표13]에 따라 제품의 특성에 맞게 작성
12. 제조원 : 위탁 제조 시, 수행공정별 위탁 제조원 사항 기재

2.2. 제조판매 · 수입품목 변경허가 신청서

생물학적제제 세균백신의 품목 변경허가시에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별지 제8호서식의 ‘의약품등(제조판매, 수입) 품목 허가사항 변경허가 신청서’에 심사자료를 첨부하여 방문 신청하거나 의약품안전나라(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 신청할 수 있다. 이때 신청서는 심사자료 등을 근거로 적합하게 작성하여야 한다. 다음은 품목 변경허가 신청서 예시로 참고할 수 있다.

<작성 예시 2>

■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제8호서식] <개정 2021. 3. 8.>

의약품등 [√]제조판매 []수입 품목 허가사항 변경허가 신청서

접수번호	접수일	처리기간	<생략> 다. 기준 및 시험방법 제출자료 검토 필요 품목: 50일 <생략>
신청인	성명 다생산	생년월일 1990년 1월 1일	
	제조(영업)소의 명칭 예방백신(주)	전화번호 031-0000-0000	
	제조(영업)소의 소재지(우편번호: 12345) 경기도 수원시 세균구 백신길 1		

변경신청 제품명		티디프리필드시린지(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합백신)		품목허가번호 1234	
변경사항					
항목	허가받은 사항	변경허가 신청사항	사유		
기준 및 시험방법	첨부 변경대비표 참조	첨부 변경대비표 참조	역가시험법 변경 상세내용 첨부자료 참조		
<p>「약사법」 제42조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제1항에 따라 위와 같이 의약품등의 제조 품목 허가사항 변경허가를 신청합니다.</p> <p style="text-align: right;">2022년 10월 28일</p> <p style="text-align: right;">신청인 다생산 (서명 또는 인)</p> <p style="text-align: right;">담당자 성명 나세백</p> <p style="text-align: right;">담당자 전화번호 010-0000-0000</p> <p>식품의약품안전처장 귀하</p> <p style="text-align: center;"><이하 생략></p>					

1. 변경사항: 허가받은 사항과 변경허가 신청사항, 사유를 기재하거나 변경대비표로 별첨으로 작성

3. 원료약품 및 그 분량 작성 예시

원료약품 및 그 분량은 생허심 제12조(원료약품 및 그분량)에 따라 배합목적, 성분명, 규격, 분량(중량, 용량, 역가 등) 순으로 기재한다. 주사제는 단위용기 [1 바이알, 앰플, 병 또는 프리필드시린지 등](용량 또는 중량 표기) 중'의 함량으로 표기한다. 특수한 목적으로 분할투여하는 주사제는 단위량(1밀리리터 또는 밀리그램)중의 함량(vol%, w/v%, %)으로 각각 표기할 수 있다. 각 원료약품의 성분명과 규격을 작성하는데 공정서에 수재된 성분은 해당 공정서의 명칭(또는 약칭)을 작성하고 신청업소에서 직접 작성한 성분규격은 '별규'로 표기한다. 주성분의 규격은 '별규'로 표기하고 「생물학적제제 등 품목허가·심사 규정」의 「[별표 11] 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예」의 기재형식에 따라 작성한다. 생물학적제제 원료의약품이 아닌 성분의 규격은 「[별표 10] 원료의약품의 별첨규격 작성 예」의 기재형식에 따라 작성할 수 있다. 주성분 및 그 분량(중량, 용량, 역가 등)에는 품목에 따라 괄호로 해당 균주명, 속주 벡터

제의 종류, 종세포주의 명칭 등을 주성분 원료명에 같이 쓰는 것이 원칙으로 한다. 원칙적으로 모든 첨가제의 분량을 정확히 기재하여야 하며 등장화제와 pH조절제 등 일부 첨가제는 적량으로 기재할 수 있다. 첨부물 중 주사침은 국내 허가를 받았음을 확인할 수 있는 자료(허가증 등) 제출 시, 별첨규격 작성은 필요하지 않으며, 원료의약품 및 그 분량에 주사침의 허가번호 및 모델명(예: 멸균주사침(수인 00-000호, SR-0000A))을 기재한다. 주사침 별첨규격에 기재해야 하는 항목은 「의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정」 제8조부터 제18조에 따라 작성하여야 하며, 상세 작성에 관한 내용 및 예시(첨부 1)는 ‘의약품에 포함된 주사침의 심사자료 제출 안내서(민원인 안내서)’를 참고할 수 있다.

<작성 예시 3 - 원료약품 및 그 분량>

○ 총량정보관리

순번	총량정보		세부구성	1일 최대 복용량
	기준단위	추가기술		
1	1프리필드시린지(0.5 밀리리터)			

○ 원료약품 및 그 분량

순번	원료배합 목적	원료코드	원료명	반제	활성 물질 용량	규격	분량	단위	계통성분명	비고
1	주성분	M000000	디프테리아독소이드(균주명: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Dokhan 주)	아니오		별규	10	아이.유	디프테리아독소이드	
2	주성분	M000000	파상풍독소이드(균주명: <i>Clostridium tetani</i> Kill 주)	아니오		별규	5	아이.유	파상풍독소이드	
4	흡착제	M083652	수산화알루미늄	아니오		별규	1.0	밀리그램	수산화알루미늄	알루미늄으로서 0.5 mg
5	등장화제	M040426	염화나트륨	아니오		KP	2.25	밀리그램	염화나트륨	
6	용제	M040534	주사용수	아니오		KP	0.5	밀리리터	주사용수	
7	첨부물	M268431	멸균주사침	아니오		별규	1	개	주사침	25G x 5/8(0.5 x 16mm) 허가증 제출시: '수인 00-000호, SR-0000A'

4. 원료의약품의 별첨규격 작성 예시

원료의약품의 별첨규격은 생허심 제28조(생물학적제제의 심사기준) 제4호 가목에 근거하여 「별표 11」 생물학적제제 원료의약품의 별첨규격 작성 예」 또는 「별표 10」 원료의약품의 별첨규격 작성 예」의 기재형식에 따라 작성하여야 한다. 아래의 별첨규격은 ‘성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 혼합백신’의 원료의약품을 예시로 하여 작성된 것이므로, 신청 품목의 특성을 고려하여 제조방법 및 품질관리 사항을 기본으로 하여 작성하여야 한다.

<작성 예시 4 - 주성분(디프테리아독소이드) 별첨규격>

☞ 가상의 제조공정 및 시험방법으로 작성된 예시임.

디프테리아 독소이드

(균주명: *Corynebacterium diphtheriae* Dokhan 주)(별규)

Diphtheria Toxoid

☞ 한글명은 원료약품 및 그 분량의 주성분 원료명(균주명 포함)과 동일하게 작성한다.

1. 정의

1.1 기원

미국 백신연구소 유래 디프테리아균(Dokhan 주)을 배양한 후 배양액을 제균 여과하고 무독화시켜 정제하여 얻은 디프테리아 독소이드이다.

1.2 명칭

이 원료약품은 “디프테리아 독소이드”라 한다.

1.3 성상

육안으로 확인하였을 때, 유백색 또는 무색의 투명한 액상이다.

2. 제조방법 및 시험기준

2.1 재료

2.1.1 디프테리아 균주

2.1.1.1 마스터 균주

미국 백신연구소로부터 분양받은 디프테리아균 Dokhan 주를 해동하여 혈액배지에서 배양한다. 동일한 혈액배지에서 계대 배양하여 수집한 후, 무균 글리세롤이 최종 15%가 되도록 첨가하고 1 mL씩 바이알에 소분하여 -135℃ 이하에 동결 보관한다.

2.1.1.2 제조용 균주

마스터 균주를 해동하여 혈액 한천배지에서 배양하여 얻은 단일 집락형성 균주를 선택하여 Fenton bouillon 액상배지에 접종하고 배양한다. 이 배양균을 혈액배지에 한 계대 더 배양 후 무균 글리세롤이 최종 15%가 되도록 첨가하고 1 mL씩 바이알에 소분하여 $-60\sim-70^{\circ}\text{C}$ 이하에 동결 보관한다.

☞ 균주의 기원 및 계대력에 대한 내용을 기재한다. 제조방법의 간략한 설명을 명기하여도 된다.

2.2.2 배지

혈액배지, 혈액 한천배지, Fenton bouillon 액상배지를 사용한다. 각각의 배지는 멸균하고, 사용 전 무균 여부를 확인하여야 한다.

☞ 균주의 배양에 사용된 배지의 조성을 기술한다. 간단한 배지의 제조방법을 명기하여도 된다.

2.2 균주에 대한 시험

2.2.1. 마스터 균주에 대한 시험

2.2.1.1 순도시험

배양액의 일부를 그림염색을 하여 광학현미경(1,000배)으로 관찰하였을 때, 다른 세균의 오염이 관찰되어서는 안 된다.

2.2.1.2 독소함량시험

유럽약전의 최소 치사량 시험법에 따른다. 디프테리아 독소를 포함한 종균 균주 배지의 부유액을 1:100에서 1:1,000,000으로 인산펩톤 완충용액으로 희석하여 초기 시험을 준비하고 1:1,000에서 1:16,000으로 희석비율을 달리하여 본 시험을 준비한다. 280~320g의 기니픽에 최대 희석된 독소부터 1 mL씩 투여하여 5일 동안 관찰했을 때, 최소 치사량은 0.0025 mL 이하이어야 한다.

2.2.2. 제조용 균주에 대한 시험

2.2.1항에 따른다.

☞ 성장특성, 형태학적 특성, 독소 생산능, 기타 오염 등을 확인하기 위해 수행하는 시험을 명기한다.

2.3 원액

디프테리아균을 배양하고 침전 및 회수하여 디프테리아 독소액을 얻는다. 디프테리아 독소액을 무독화제인 포름알데히드를 사용하여 독소이드화 한 후 농축 및 정제하며, 이를 디프테리아 독소이드 원액으로 한다.

☞ 독소 및 Crude 독소이드 등 중간체에 대한 품질관리 시험항목이 설정된 경우 이를 구분하여 기재한다.

2.4 원액에 대한 시험

2.4.1 무균시험

대한민국약전 무균시험법 중 멤브레인필터법에 따라 시험하였을 때, 어떠한 미생물의 증식도 나타나서는 안 된다.

2.4.2 독성회복부정시험

최종원액과 같은 농도로 하여 4℃ 및 37℃에서 6주간 방치한 후 각각의 시료 0.1 mL과 쉼크 반응액을 0.2 w/v% 젤라틴 0.017 mol/L 인산염완충염화나트륨액으로 40배로 희석한 것의 0.1 mL를 체중 2.5 kg의 토끼 2마리 이상의 각각의 피내에 주사하여 2일간 관찰한다. 이때 쉼크 반응액 희석액의 주사부위는 독소에 의한 명료한 특이 반응을 나타내어야 하며, 각 시료의 주사부위는 이러한 특이 반응 및 기타의 이상을 나타내어서는 안 된다.

2.4.3 무독화시험

검체를 0.017 mol/L 인산염완충염화나트륨액으로 희석하여 1 mL 중에 독소이드 200 Lf 함유되도록 한 것을 체중 300-400 g의 기니픽 4 마리 이상을 사용하여 1 마리당 5 mL를 피하에 주사하여 6주 이상 관찰한다. 관찰기간 중 어느 동물도 독소에 의한 중독사, 괴사(塊死), 마비 등의 중독현상이나 현저한 체중 감소, 기타 이상한 증상을 나타내어서는 안 된다.

2.4.4 순도시험

유럽약전 디프테리아 및 파상풍 독소이드 응결값 측정법(Ramon 함량법)에 따라 독소이드 함량을 측정하고, 생물학적제제 기준 및 시험방법의 일반시험법 중 단백질정량법(1)으로 단백질소 함량을 측정한다. 독소이드 함량을 질소함량으로 나누어 순도를 계산하였을 때, 단백질소 1 mg 당 디프테리아 독소이드는 1,500 Lf 이상을 함유하여야 한다.

☞ Crude 디프테리아 및 파상풍 독소이드를 제조공정에 명시한 농도로 농축 또는 희석하여 혼합한다. 이 때 사용되는 제조공정 및 시험방법 등을 기재한다.

<작성 예시 5 - 주성분(파상풍 독소이드) 별첨규격>

☞ 가상의 제조 공정 및 시험방법으로 작성된 예시임.

파상풍 독소이드
(균주명: *Clostridium tetani* Kill 주)(별규)
Diphtheria Toxoid

☞ 한글명은 원료약품 및 그 분량의 주성분 원료명과 동일하게 작성한다.

1. 정의

1.1 기원

미국 백신연구소 유래 *Clostridium tetani* Kill 주를 배양한 후 배양액을 제균 여과하고 무독화시켜 정제하여 얻은 파상풍 독소이드이다.

1.2 명칭

이 원료약품은 “파상풍 독소이드”라 한다.

1.3 성상

육안으로 확인하였을 때, 유백색 또는 무색의 투명한 액상이다.

2. 제조방법 및 시험기준

2.1 재료

2.1.1 파상풍 균주

2.1.1.1 마스터 균주

미국 백신연구소로부터 분양받은 동결건조된 *Clostridium tetani* Kill 주를 Ramon bouillon 배지에서 배양하여 무균 skimmed milk를 첨가한 후 바이알에 분주하여 -135℃ 이하에 동결 보관한다.

2.1.1.2 제조용 균주

마스터 균주를 해동하여 thioglycollate 배지에 접종하여 진공에서 배양한다. 이 배양균을 thioglycollate 배지 한 계대 더 배양 후 무균 skimmed milk를 첨가하고 1 mL씩 바이알에 소분하여 -60~-70℃에서 동결 보관한다.

☞ 균주의 기원 및 계대력에 대한 내용을 기재한다. 제조방법의 간략한 설명을 명기하여도 된다.

2.2.2 배지

Ramon bouillon 배지 및 thioglycollate 배지를 사용한다. 각각의 배지는 멸균하고, 사용 전 무균 여부를 확인하여야 한다.

☞ 균주의 배양에 사용된 배지의 조성을 기술한다. 간단한 배지의 제조방법을 명기하여도 된다.

2.2 균주에 대한 시험

2.2.1. 마스터 균주에 대한 시험

2.2.1.1 microscopic 순도시험

배양 최종단계에서 검체를 채취하여 그람 염색법으로 염색하여 현미경으로 관찰했을 때 그람 양성이 나타나야 한다.

2.2.1.2 배지 순도 시험

과상풍 배지에서 검체를 채취하여 thioglycollate 배지와 혈액 agar 배지 각각 2개에 1 mL씩 접종한다. 30~35°C에서 10~13일간 배양한다. thioglycollate 배지의 호기성 조건에서는 균의 증식이 발견되고 혈액 agar 배지에서는 증식이 발견되어서는 안 된다.

2.2.2. 제조용 균주에 대한 시험

2.2.1항에 따른다.

☞ 성장특성, 형태학적 특성, 독소 생산능, 기타 오염 등을 확인하기 위해 수행하는 시험을 명기한다.

2.3 원액

과상풍균을 배양하고 침전 및 회수하여 과상풍 독소액을 얻는다. 과상풍 독소액을 무독화제인 포름알데히드를 사용하여 독소이드화 한 후 농축 및 정제하며, 이를 과상풍 독소이드 원액으로 한다.

☞ 독소 및 Crude 독소이드 등 중간체에 대한 품질관리 시험항목이 설정된 경우 이를 구분하여 기재한다.

2.4 원액에 대한 시험

2.4.1 무균시험

유럽약전 무균시험법 중 직접법에 따라 시험하였을 때, 어떠한 미생물의 증식도 나타나서는 안 된다.

2.4.2 독소회복부정시험

유럽약전에 따라 과상풍 독소이드 검체를 생리식염수로 희석하여 27 Lf/mL로 만들어

37°C(±2°C)에서 42일간 방치한 것을 검액 1로 하고 500 Lf/mL로 제조한 것을 검액 2로 하여 검액 1을 기니픽 5마리에 5 mL씩 피하접종하고 검액 2를 기니픽 5마리에 1 mL씩 피하접종하여 21일간 관찰하며 1주일에 2회 이상 관찰한다. 이 기간 동안 어느 동물도 파상풍의 증상, 체중 감소 및 기타 이상을 나타내서는 안 된다.

2.4.3 무독화시험

유럽약전에 따라 검체를 생리식염수로 500 Lf/mL로 희석하여 체중 300~350 g의 기니픽 5수에 각각 1 mL씩 피하 접종하여 디프테리아는 42일간, 파상풍은 30일간 일주일에 1회 관찰한다. 이 기간 동안 어느 동물도 독소에 의한 중독사, 경련, 강직 등의 중독 증상, 현저한 체중감소, 기타의 이상을 나타내서는 안 된다.

2.4.4 독소함량시험(순도시험)

검체를 0.017 mol/L 인산염완충염화나트륨액으로 희석하여 최종원액의 3 배의 농도로 한 것과 최종원액과 같은 농도로 하여 37°C에서 20 일간 방치한 것을 각각 시료로 하여 다음 시험을 실시하여야 한다. 검체 및 시료에 각각 체중 300~400 g 기니픽 4 마리 이상을 사용하여 1 마리당 5 mL를 피하에 주사하여 21 일 이상 관찰한다. 이 사이에 어느 동물도 독소에 의한 중독사, 경련, 강직 등의 중독 증상, 현저한 체중 감소, 기타의 이상을 나타내어서는 안 된다.

2.4.5 pH측정시험

생물학적제제 기준 및 시험방법(이하 생기)의 일반시험법 중 pH측정법에 따르며, pH는 7.0~7.8 이어야 한다.

2.4.6 단백질소함량시험

생기의 일반시험법 중 단백질정량법 (1)에 따르며, 함량은 1 mL 중 20 µg 이하이어야 한다.

2.4.7 황산염 함량시험

이온교환 크로마토그래피법으로 시험한다. 용리액의 기본 전도도를 없애고 이온은 더 강한 전도도를 갖도록 고안된 압축 column으로 이온을 분리하고, 전기 전도도로 이온을 정량하였을 때, 황산염함량은 0.2 mg/mL 이하이어야 한다.

2.4.8 포름알데히드함량시험

산·중성에서 검체를 페닐하이드라진(Phenylhydrazine)과 반응시켜 페닐하이드라존(Phenylhydrazone)을 생성시킨 후, 이를 다시 Potassium hexacyanoferrate III로 산화시켜 적색을 띠게 한다. 발색정도를 492nm에서 분광광도계로 측정하여 포름알데히드 함량을 계산하였을 때, 200 mg/L 이하이어야 한다.

2.4.9 염화나트륨함량시험

유럽약전에 따라 시험하였을 때, 염화나트륨 함량은 8~9 mg/mL 이어야 한다.

2.4.10 보존제부정시험

검체를 희석한 후, 냉각 수증기를 이용한 원자흡광도기로 50℃, 253.7 nm에서 수은함량을 측정했을 때 검출되지 않아야 한다.

☞ Crude 디프테리아 및 파상풍 독소이드를 제조공정에 명시한 농도로 농축 또는 희석한다. 이때 사용되는 제조공정 및 시험방법 등을 기재한다.

1. 정의(기원, 명칭, 성상)는 원료의 대표성을 나타낼 수 있도록 작성한다.
2. 시험항목 및 그 기준은 제품을 개발한 제조사의 기준 및 시험방법을 기반으로 하되, 공정서(대한민국약전, 유럽약전, 미국약전 등) 및 국제 가이드라인 등을 참고로 작성한다. 이때 제조사의 제조공정(또는 시험성적서)에 표기된 시험법이 포함되어야 한다. 그러나 기본적으로 「생물학적제제 기준 및 시험방법」의 기본 틀을 유지하여 작성하여야 한다.
3. 작성 시 제조방법에 언급된 내용과 일관성을 유지하여야 한다.
4. 시험방법은 기본적으로 제조사의 시험법을 준용하여 작성하는데 그 범위는 명칭, 시험방법 및 판정 값으로 구분된다.
 - 공정서에 등재된 시험법인 경우는 관련 공정서를 명기할 것.
 - 제조사의 시험법을 기술(검체 준비, 조작 방법, 표준품 등)
 - 기기를 사용한 경우는 기기의 일반명칭 등,
 - 시험결과 적합성 평가, 판정기준을 명기할 것.

5. 제조방법 작성 예시

제조방법은 「생물학적제제 등 품목허가·심사 규정」 제14조(제조방법) 및 제28조(생물학적제제의 심사기준) 제3호 가목에 근거하여 「별표 5」 제조방법 작성요령」의 기재형식에 따라 작성한다. 아래의 예시는 작성방법의 참고사항으로 제조사의 제조방법을 기본으로 하여 작성한다.

<작성 예시 6 - 제조방법>

☞ 가상의 제조공정 및 시험방법으로 작성된 예시임.

제조방법

티디프리필드시린지

[성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 독소이드]

Adsorbed Diphtheria-Tetanus combined Vaccine for adult

1. 디프테리아 독소이드 원액

공정 번호	공정 명칭	원료 · 시약 · 용매 등	공정과정	비고
1	마스터균주 제조	a. 균주: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Dokhan 주 b. 배양배지: 혈액배지 * 배지 성분 중 탈삼요소 말 혈액 말의 혈액에서 삼유소를 제거하여 사용 c. 동결보존제: 100 % 글리세롤	a를 해동하여 b에 접종하고, $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 동안 배양한다(1차 배양). 1차 배양된 균을 b에 계대하여, $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 동안 배양한다(2차 배양). 2차 배양 후 c로 최종 농도가 15% v/v 되게 첨가한 후 $1\text{mL} \pm 0.02\text{mL}$ 씩 바이알에 분주하여 보관한다. (제조량: 200 바이알)	균주의 기원: 미국 백신연구소 품질관리시험: 순도시험, 독소함량시험 보관조건: 액체질소 - 135°C 이하
2	제조용균주 제조	d. 균주: 공정1의 마스터균주 e. 배양배지: 혈액한천배지 f. 배양배지: Fenton bouillon 액상배지 * 배지 성분 중 골격근 추출물: 건강한 소의 골격근을 열처리 하여 사용(원산지: 호주)	d를 해동하여 e에 접종하고, $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 동안 배양한다(1차 배양). 1차 배양된 균을 f에 계대하여, $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 동안 배양한다(2차 배양). 2차 배양된 균에 c로 최종 농도가 15% v/v 되게 첨가한 후 $1\text{mL} \pm 0.02\text{mL}$ 씩 바이알에 분주하여 보관한다. (제조량: 400 바이알)	품질관리시험: 순도시험, 독소함량시험 보관조건: $-60 \sim -70^\circ\text{C}$ 제조자(소재지): 예방 백신(주)(경기도 수원 시 세균구 백신길 2)
3	중균배양	g. 균주: 공정2의 제조용균주	g를 해동하여 f에 접종한다. $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 배양한다. (배양크기: 50L)	
4	본배양	h. 주성분: 공정3의 중균배양액	h를 f가 들어있는 발효기에 무균적으로 접종한다. $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 50 ± 2 시간 배양한다. (배양크기: 150L)	공정중검사: 그람염 색시험, pH측정시 험
5	침전 및 회수	i. 주성분: 공정4의 본배양액 j. 침전제: 황산암모늄 포화액 k. 완충액: 200mM 인산염 완충용액	i를 원심분리하여 독소를 함유하는 상층액을 수거한다. 수거액에 포화 도가 40 %가 되도록 j를 처리하고 4 ~ 5시간 동안 교반 후, 원심분리 하여 침전물을 k에 녹여 회수하여 디프테리아 독소 원액을 얻는다.	
6	무독화	l. 주성분: 공정5의 독소 원액 m. 안정제: 10mM N-acetyl- tryptophan, 1 % 라이신 n. 무독화제: 60% 포르말린 o. 완충제: 5N 수산화나트륨	l에 m을 첨가한 후 $34 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 23 ~ 24시간 처리한다. n의 최종 농도 10% v/v가 되도록 첨가하고 o를 첨가하여 $\text{pH}7.0 \pm 0.2$ 가 되도 록 조정한다. 이를 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 23 ~ 24시간 무독화한다. 이를 crude 디프테리아 독소이드라 한다.	

7	정제 (한외여과 및 음이온교환 크로마토그 래피)	p. 주성분: 공정6의 무독화액 q. 완충액: 20mM 인산염 r. 재생 완충액: 10mM 인산염, 20mM 염화나트륨 s. 평형 완충액: 20mM 인산염 30mM 염화나트륨	q를 투입하여 100kDA MWCO 멤 브레인이 장착된 접선유동여과시 스템을 평형하고 p를 투입하여 농 축한다. 이후 q를 이용하여 완충 액 교환을 하고 회수한 뒤 0.2 μ m 필터로 여과한다. r로 DEAE 레진 이 충전된 컬럼을 재생하고 s를 투입하여 컬럼을 평형화한 뒤 여 과액을 투입한다. 이후 q를 사용 하여 전도도와 pH를 조정한다.	공정중점사: 전도 도측정시험, pH 측 정시험
8	원액 제조 (제균여과)	t. 주성분: 공정7의 정제액	t를 독소이드 함량이 1000 Lf/mL 이 되도록 제균여과한 것을 디프 테리아 독소이드 원액이라 한다. (제조량: 100L)	보관조건: PETG 용기 (EP), 2 ~ 8℃, 24개월 품질관리시험: 순도시 험, 무균시험, 무독화시 험, 독성회복부정시험 제조자(소재지): 예방백신 (주)(경기도 수원시 세균구 백신길 1)

2. 파상풍 독소이드 원액 제조

공정 번호	공정 명칭	원료 · 시약 · 용매 등	공정과정	비고
1	마스터균주 제조	a. 균주: <i>Clostridium tetani</i> Kill 주 b. 배양배지: Ramon bouillon * 배지 성분 중 폴리젤린: 건 강한 소의 뼈부위에서 채취 하여 알카리 처리한 젤라틴 에서 유래(원산지: 호주) c. 동결보존제 30% skimmed milk	a를 해동하여 b에 접종하고, 36 ± 1℃에서 20 ± 2시간 동안 배양한 다. c로 최종 농도가 5% v/v 되 게 첨가한 후 1mL ± 0.02 mL씩 바이알에 분주하여 보관한다. (제 조량: 100 바이알)	균주의 기원: 미국 백신연구소 품질관리시험: 순도시험, 독소함량시험 보관조건: 액체질소 -135℃ 이하
2	제조용균주 제조	d. 균주: 공정1의 마스터균주 e. 배양배지: thioglycollate 배지	d를 해동하여 e에 접종하고, 36 ± 1℃에서 20 ± 2시간 동안 배양한 다(1차 배양). 1차 배양된 균을 다 시 e에 계대하여, 36 ± 1℃에서 20 ± 2시간 동안 배양한다(2차 배 양). 2차 배양된 균에 c로 최종 농 도가 5% v/v 되게 첨가한 후 1mL ± 0.02 mL씩 바이알에 분주하여 보관한다. (제조량: 200 바이알)	품질관리시험: microscopic 순도시험, 배지 순도시험 보관조건: -60~-70℃ 제조자(소재지): 예방 백신(주)(경기도 수원시 세균구 백신길 2)

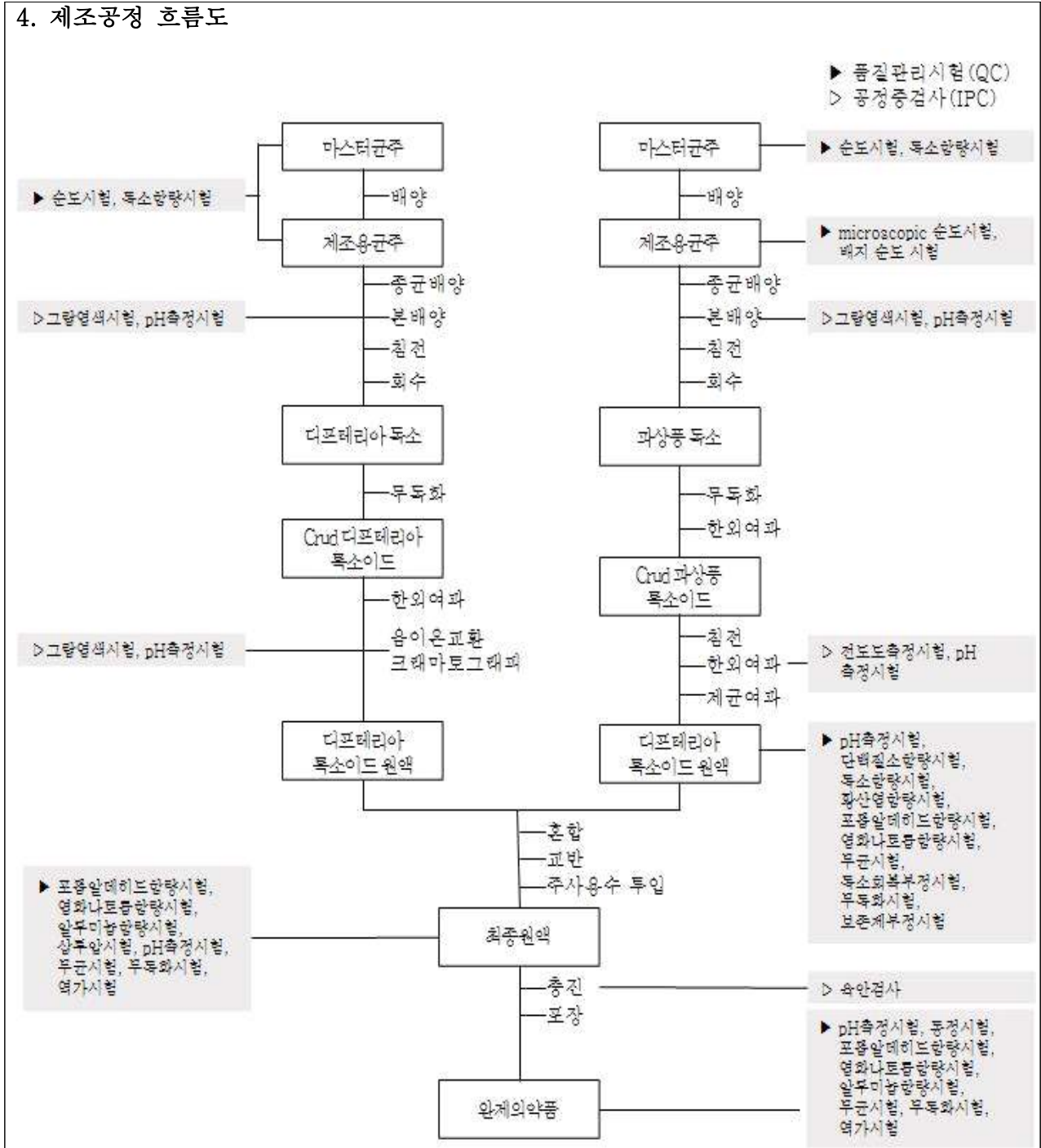
3	종균배양	f. 균주: 공정2의 제조용균주 g. 배양배지: Preculture 배지	f를 해동하여 g에 접종하고, $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 에서 20 ± 2 시간 배양한다. (배양크기: 50L)	
4	본배양	h. 주성분: 공정3의 증균배양액 i. 배양배지: Latham 배지	h를 i가 들어있는 발효기에 무균적으로 접종하고, $35 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 에서 50 ± 2 시간 배양한다. (배양크기: 150L)	공정중점사: 그람염색시험, pH측정시험
5	회수	j. 주성분: 공정4의 본배양액 k. 침전제: 황산암모늄 포화액 l. 완충액: 200mM 인산염 완충용액	i를 원심분리하여 독소를 함유하는 상층액을 수거한다. 수거액에 포화도가 40 %가 되도록 k를 처리하고 4 ~ 5시간 동안 교반 후, 원심분리하여 침전물을 l에 녹여 회수하여 과상풍 독소 원액을 얻는다.	
6	무독화	m. 주성분: 공정5의 독소 원액 n 무독화제 : 60% 포르말린 o. 완충제: 5N 수산화나트륨 p. 완충액: 20mM 인산염	m에 n의 최종 농도 10% v/v가 되도록 첨가하고 o를 첨가하여 pH7.0 \pm 0.2가 되도록 조정한다. 이를 15 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 25 ~ 27일간 방치하여 무독화한다. p를 투입하여 100kDA MWCO 멤브레인이 장착된 접선유동여과시스템을 평형하고 무독화액을 투입하여 농축한다. 이후 p를 이용하여 완충액 교환을 하고 회수한 뒤 0.2 μm 필터로 여과한다. 이를 crude 과상풍 독소이드라 한다.	보관조건: PETG 용기(USP), 2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$, 10개월
7	정제 (한외여과)	q. 주성분: 공정6의 독소이드 r. 용제: 주사용수	q에 r을 첨가하고, k의 최종 농도가 35% 되도록 첨가하여 침전시킨다. r를 투입하여 100kDA MWCO 멤브레인이 장착된 접선유동여과시스템을 평형하고 q를 투입하여 농축한다.	공정중점사: 전도도측정시험, pH 측정시험
8	원액 제조 (제균여과)	s. 주성분: 공정7의 정제액 t. 등장화제: 8.5 g/L의 염화나트륨 용액	s의 독소이드 함량이 1000 Lf/mL이 되도록 t를 첨가하고 제균여과한 것을 디프테리아 독소이드 원액이라 한다. (제조량: 100L)	품질관리시험 pH측정시험, 단백질소함량시험, 독소함량시험, 황산염함량시험, 포름알데히드함량시험, 염화나트륨함량시험, 무균시험, 독소회복부정시험, 무독화시험, 보존재부정시험 보관조건: PETG 용기(EP), 2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$, 24개월 제조사(소재지): 예방백신(주)(경기도 수원시 세균구 백신길 1)

3. 최종원액 및 완제의약품

공정 번호	공정 명칭	원료 · 시약 · 용매 등	공정과정	비고
1	최종원액 제조	a. 주성분1: 디프테리아 톡소이드 원액 b. 주성분2: 파상풍 톡소이드 원액 c. 흡착제: 수산화알루미늄 겔 d. 등장화제: 8.5 g/L의 염화나트륨 용액 e. 용제: 주사용수	준비된 조제용기에 d, c, a와 b를 순서대로 첨가하고 첨가시 마다 교반한다. 최종 용량을 e로 조절 하여 최종원액을 제조한다. (제조량: 150L)	품질관리시험: 포름알데히드함량시 험, 염화나트륨함량시 험, 알루미늄함량시험, 삼투압시험, pH측정 시험, 무균시험, 무독 화시험, 역가시험 보관조건: 스테인리 스스틸 탱크, 2~8 ℃, 최대 12개월
2	충진	f. 주성분: 공정1의 최종원액	f를 프리필드시린지에 충전하고, 고무마개로 타전하여 완제의약품 을 제조한다. (제조량: 약 270,000 시린지)	공정중검사: 육안검사 보관조건: 2-8℃, 최대 36개월 용기: 1) 시린지: Type I 유리(EP) 2) 마개: Type II 고무(EP) 3) 플런저스토퍼: Type I 고무(EP)
3	포장	g. 주성분: 공정2의 프리필드시린지 h. 멸균주사침	f를 h와 함께 포장하여 최종적으 로 완제의약품을 완성한다.	품질관리시험: pH 측정 시험, 확인시험, 포름알데히드함량시험, 염화나트륨함량 시험, 알루미늄 함량 시험, 무균시험, 무독화시 험, 역가시험, 엔도톡 신시험 제조사(소재지): 예방 백신(주)(경기도 수원시 세균구 백신길 1)

☞ 최종원액 수입인 경우는 제조사의 제조균주, 원액, 최종원액까지의 제조공정도를 품질관리시험
(가능한 주요 공정중검사 항목이 포함되도록)이 포함되도록 흐름도로 작성한다. 그리고 마지막 단
계에 의뢰사의 충전 과정도 포함하여야 한다.

4. 제조공정 흐름도



6. 기준 및 시험방법 작성 예시

완제의약품에 대한 기준 및 시험방법은 생허심 제28조(생물학적제제의 심사기준) 제4호 나목에 근거하여 「[별표 13] 생물학적제제 완제의약품의 기준 및 시험방법 작성 예」의 기재형식에 따라 작성하여야 한다. 다음의 별첨규격은 ‘성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 혼합백신’의 완제의약품을 예시로 하여 작성하고 설명을 기재하였다. 작성 예시는 참고사항으로 제조사의 제조방법 및 품질관리 사항을 기본으로 하여 작성하여야 한다.

<작성 예시 7 - 기준 및 시험방법>

☞ 가상의 제조공정 및 시험방법으로 작성된 예시임.

기준 및 시험방법

티디프리필드시린지

(성인용 흡착 디프테리아 및 파상풍 혼합백신)

Adsorbed Diphtheria-Tetanus combined Vaccine for adult

☞ 생기의 각조 중 해당하는 제제의 명칭을 포함하여 적는다.

1. 정의

1.1. 명칭

이 제제는 「티디프리필드시린지(성인용 흡착디프테리아 및 파상풍 혼합 독소이드)」라 한다.

1.2. 성상

무색투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제이다.

1.3. 제제

이 제제는 파상풍 독소 및 디프테리아 독소를 포름알데히드로 가급적 그 면역원성에 영향을 주지 않고 무독화하여 얻은 파상풍 및 디프테리아 독소이드(이하 “각 독소이드”라 한다.)를 함유한 액에 수산화알루미늄을 가하여 각 독소이드를 불용성으로 한 액상제제로서 진탕하면 균등한 백탁액으로 된다.

☞ 이 부분은 제제의 명칭과 제품의 특징에 대하여 간략하게 서술한다. 또는 제조방법의 간략한 설명을 명기하여도 된다.

2. 시험기준

2.1. 최종원액

☞ 공정서에 기재된 시험방법이 아닌 제조사에서 설정한 시험법인 경우 시험방법을 상세히 기술한다.

2.1.1 포름알데히드함량시험

생물학적제제 기준 및 시험방법(이하 생기)의 포름알데히드정량법에 따르며, 함량은 0.002 mg/mL 이하이어야 한다.

2.1.2 염화나트륨함량시험

대한민국약전 일반시험법의 전위차적정법에 따르며, 함량은 8~9 mg/mL 이어야 한다.

2.1.3 알루미늄함량시험

생기의 알루미늄정량법에 따르며, 함량은 0.9~1.1 mg/mL이어야 한다.

2.1.4 삼투압시험

대한민국약전 일반시험법의 삼투압측정법에 따르며, 함량은 240 ~ 295 mosmol/kg 이어야 한다.

2.1.5 pH측정시험

생기의 pH측정법에 따르며, 6.0 ~ 7.0이어야 한다.

2.1.6 무균시험

대한민국약전 일반시험법의 무균시험법 중 멤브레인필터법에 따르며, 이에 적합하여야 한다.

2.1.7 무독화시험

검체를 체중 300 ~ 350 g의 기니픽 5수에 각각 5 mL씩 피하 접종하여 42일간 관찰한다. 이 기간 동안 어느 동물도 독소에 의한 중독사, 경련, 강직 등의 중독 증상, 현저한 체중 감소, 기타의 이상을 나타내어서는 안 된다.

2.1.8 역가시험

2.1.8.1 디프테리아 독소이드 역가시험

2.1.8.1.1 재료

검체, 표준 디프테리아 독소이드(이하 “표준품”이라 한다.) 및 디프테리아 독소액을 사용한다. 검체 및 표준품의 희석은 생리식염수로 또한 독소액의 희석은 인산캐톤액으로 한다.

2.1.8.1.2 시험

표준품을 생리식염수로 4 IU가 되도록 희석하고, 이 표준품과 검체를 각각 4 단계로 1.7배씩 대수적 등간격의 계단 희석액을 만든다. 체중 250~350 g의 기니픽 10마리 이상을 1군으로 하고 검체 및 표준품의 각 희석액에 1군씩을 사용하여 1마리당 1 mL를 피하에 주사한다. 면역주사 후 4주 후에 각각의

동물에 약 100 LD50의 독소로 공격하여 4일간 관찰한다. 따로 독소액을 1:10(10 LD50), 1:50(2 LD50), 1:250(0.4 LD50), 1:1,250(0.08 LD50)으로 희석하여 기니픽 5마리 이상을 1군으로 하고, 4군 이상을 사용하여 공격에 사용한 독소의 LD50수를 측정하였을 때 그 값은 50 ~ 200 이어야 한다.

2.1.8.1.3 판정

참조백신과 비교하여 검체의 역가를 측정했을 때 측정역가의 하한 신뢰한계 ($p=0.95$)는 0.5 mL당 2 IU 이상이어야 한다.

2.1.8.2 파상풍 독소이드 역가시험

2.1.8.2.1 재료

검체, 표준 파상풍 독소이드(이하 “표준품”이라 한다) 및 파상풍 독소액을 사용한다. 검체 및 표준품의 희석은 생리식염수로 또한 독소액의 희석은 인산캐톤액으로 한다.

2.1.8.2.2 시험

표준품을 생리식염수로 2.5 IU가 되도록 희석하고, 이 표준품과 검체를 각각 3단계로 2배씩 대수적 등간격의 계단 희석액을 만든다. 체중 17~20 g의 마우스 16마리 이상을 1군으로 하고 검체 및 표준품의 각 희석액에 1군씩을 사용하여 1마리당 0.5 mL를 피하에 주사한다. 면역주사 후 4주 후에 각각의 동물에 0.5 mL당 약 100 LD50의 독소로 공격하여 4일간 관찰한다. 따로 독소액을 1:10(10 LD50), 1:50(2 LD50), 1:250(0.4 LD50), 1:1,250(0.08 LD50)으로 희석하여 마우스 5마리 이상을 1군으로 하고, 4군 이상을 사용하여 공격에 사용한 독소의 LD50수를 측정하였을 때, 그 값은 50~200 이어야 한다.

2.1.8.2.3 판정

참조백신과 비교하여 검체의 역가를 측정했을 때 측정역가의 하한 신뢰한계 ($p=0.95$)는 0.5 mL당 20 IU 이상이어야 한다.

2.2. 완제의약품

☞ 공정서에 기재된 시험방법이 아닌 제조사에서 설정한 시험법인 경우 시험방법을 상세히 기술한다.

2.2.1 pH측정시험

생기의 pH측정법에 따르며, 6.0 ~ 7.0이어야 한다.

2.2.2 확인시험

검체를 원심분리하여 상청액은 제거하고 침전물을 0.5 mL의 인산염 완충용액(pH 7.4)에 혼합한다. 이를 교반, 원심분리하여 상청액을 따로 시험관에 분주하고 이를 “추출물 가”라 한다. “추출물 가” 100 μ L를 인산염 완충용액(pH 7.2)와 1:5의 비율

로 희석하여 “추출물 나”라 하여 “추출물 가”와 “추출물 나”를 동정시험의 검체로 한다. 베로날 완충용액이 함유된 1.2% 아가로스 겔 슬라디드 판에 웰을 만들어 검체와 디프테리아 및 표준혈청을 넣어 18~24시간 동안 실온에서 반응시킨다. 반응 후 표준혈청과 검체간의 침강이 관찰되어야 한다.

2.2.3 포름알데히드함량시험

생기의 포름알데히드정량법에 따르며, 함량은 0.002 mg/mL 이하이어야 한다.

2.2.4 염화나트륨함량시험

대한민국약전 일반시험법의 전위차적정법에 따르며, 함량은 8~9 mg/mL 이어야 한다.

2.2.5 알루미늄함량시험

생기의 알루미늄정량법에 따르며, 함량은 0.9~1.1 mg/mL이어야 한다.

2.2.6 무균시험

유럽약전의 <2.6.1> 무균시험법 중 멤브레인필터법에 따르며, 이에 적합하여야 한다.

2.2.7 무독화시험

검체를 체중 300 ~ 350 g의 기니픽 5수에 각각 5 mL씩 피하 접종하여 42일간 관찰한다. 이 기간 동안 어느 동물도 독소에 의한 중독사, 경련, 강직 등의 중독 증상, 현저한 체중 감소, 기타의 이상을 나타내어서는 안 된다.

2.2.8 역가시험

2.2.8.1 디프테리아 독소이드 역가시험

2.2.8.1.1 재료

검체, 표준 디프테리아 독소이드(이하 “표준품”이라 한다) 및 디프테리아 독소액을 사용한다. 검체 및 표준품의 희석은 생리식염수로 또한 독소액의 희석은 인산캐톤액으로 한다.

2.2.8.1.2 시험

표준품을 생리식염수로 4 IU가 되도록 희석하고, 이 표준품과 검체를 각각 4단계로 1.7배씩 대수적 등간격의 계단 희석액을 만든다. 체중 250~350 g의 기니픽 10마리 이상을 1군으로 하고 검체 및 표준품의 각 희석액에 1군씩을 사용하여 1마리당 1 mL를 피하에 주사한다. 면역주사 후 4주 후에 각각의 동물에 약 100 LD₅₀의 독소로 공격하여 4일간 관찰한다. 따로 독소액을 1:10 (10 LD₅₀), 1:50 (2 LD₅₀), 1:250 (0.4 LD₅₀), 1:1,250 (0.08 LD₅₀)으로 희석하여 기니픽 5마리 이상을 1군으로 하고, 4군 이상을 사용하여 공격에 사용한 독소의 LD₅₀수를 측정하였을 때 그 값은 50 ~ 200 이어야 한다.

2.2.8.1.3 판정

참조백신과 비교하여 검체의 역가를 측정했을 때 측정역가의 하한 신뢰한계 ($p=0.95$)는 0.5 mL당 2 IU 이상이어야 한다.

2.2.8.2 과상품 독소이드 역가시험

2.2.8.2.1 재료

검체, 표준 과상품 독소이드(이하 “표준품”이라 한다.) 및 과상품 독소액을 사용한다. 검체 및 표준품의 희석은 생리식염수로 또한 독소액의 희석은 인산캐톤액으로 한다.

2.2.8.2.2 시험

표준품을 생리식염수로 2.5 IU가 되도록 희석하고, 이 표준품과 검체를 각각 3단계로 2배씩 대수적 등간격의 계단 희석액을 만든다. 체중 17~20 g의 마우스 16마리 이상을 1군으로 하고 검체 및 표준품의 각 희석액에 1군씩을 사용하여 1마리당 0.5 mL를 피하에 주사한다. 면역주사 후 4주 후에 각각의 동물에 0.5 mL당 약 100 LD₅₀의 독소로 공격하여 4일간 관찰한다. 따로 독소액을 1:10 (10 LD₅₀), 1:50 (2 LD₅₀), 1:250 (0.4 LD₅₀), 1:1,250 (0.08 LD₅₀)으로 희석하여 마우스 5마리 이상을 1군으로 하고, 4군 이상을 사용하여 공격에 사용한 독소의 LD₅₀수를 측정하였을 때, 그 값은 50~200 이어야 한다.

2.2.8.2.3 판정

참조백신과 비교하여 검체의 역가를 측정했을 때 측정역가의 하한 신뢰한계 ($p=0.95$)는 0.5 mL당 20 IU 이상이어야 한다.

2.2.9 엔도톡신시험

유럽약전 엔도톡신시험법 중 비색법(Method D)에 따르며, 10.00 EU/mL 미만이어야 한다.

- ☞ 주사제인 경우, 따로 규정이 없는 한 대한약전에 언급된 주사제에 관한 일반시험(불용성미립자시험, 이물시험, 용기·용량시험(실용량 혹은 질량편차시험)),性状, 함량균질성 및 함습도시험(건조제제에 한함)등을 설정함을 원칙으로 하며, 사유가 타당할 경우 제제특성에 따라 설정할 수 있다.
- ☞ 최종원액을 수입하여 국내에서 충전하는 경우는 국내 제조사가 최종원액 제조사의 기준 및 시험방법을 참조하여 완제의약품에 대한 시험항을 설정하여야 한다.

3. 기타

생기의 제제규칙 7. 용기 및 포장의 표시항에 따른다.

1. 시험항목 및 그 기준은 제품을 개발한 제조사의 기준 및 시험방법을 기반으로 하되, 공정서(대한민국약전, 유럽약전, 미국약전 등) 및 국제 가이드라인 등을 참고로 작성한다. 이때 제조사의 제조공정(또는 시험성적서)에 표기된 시험법이 포함되어야 한다. 그러나 기본적으로 「생물학적제제 기준 및 시험방법」의 기본 틀을 유지하여 작성하여야 한다.
2. 작성 시 제조방법에 언급된 내용과 일관성을 유지하여야 한다.
3. 시험방법은 기본적으로 제조사의 시험법을 원칙적으로 준용하여 작성하는데 그 범위는

명칭, 시험방법, 판정 값으로 구분된다.

- 공정서에 언급된 시험법인 경우는 근거 공정서를 명기할 것.
- 제조사의 시험방법을 기술(검체 준비, 조작 방법, 표준품 등)
- 기기를 사용한 경우는 기기의 일반명칭 등,
- 흡광도를 측정하는 경우는 그 범위 등,
- 시험결과의 적합성 평가, 판정기준을 명기할 것.

7. 참고문헌

[부록 1] 의약품에 포함된 주사침의 심사자료 제출 안내서(민원인 안내서) 중 주사침 별첨규격 작성 예

[붙임 1] 별첨규격 작성예시

[별첨규격 예시 1]

멸균주사침

- ※ 다음의 작성방법은 주사침에 대한 별첨규격 작성방법을 해설하고자 예시한 것이므로, 특정 회사의 제품과는 관련이 없습니다.
- ※ 따라서 이를 참고로 하여 별첨규격 작성 시에는 각 항목의 내용을 귀 회사 제품의 특성을 고려하여 작성해 주시기 바랍니다.

1. 제품명

- 1) 모델명 : ABC

2. 모양 및 구조

- 1) 작용원리

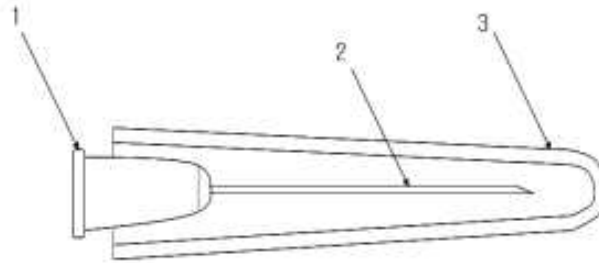
이 제품은 주사침 끝의 작은 구멍을 통해 인체에 직접 의약품을 주입하는 멸균된 1회용 주사침이다.

- 2) 외형

- 가. 외관사진

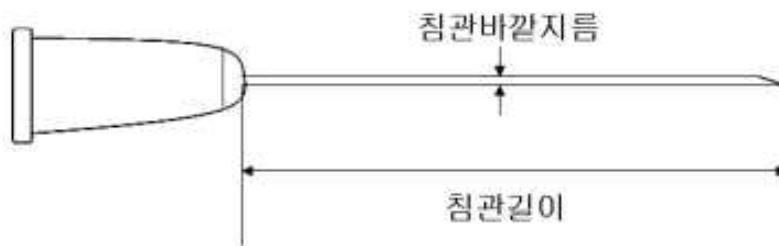


나. 외관설명



번호	명칭	기 능
1	침기	주사침관을 침기구멍에 삽입하여 고정시켜 주사침의 부착을 용이하게 한다.
2	침관	체내에 삽입되는 부분으로서 각종 주사액을 원활하게 흐르게 한다.
3	보호덮개	주사침관의 날끝을 보호하고 이물질의 흡입을 막아주며 찔림을 방지한다

3) 치수



모델명	침관의 호수	침관의 치수	
		길이	바깥지름
ABC	25 G	16 mm	0.50 mm

3. 원재료

일련 번호	부분품의 명칭	원재료명 또는 성분명	규 격	분량	비고 (접촉여부 및 접촉부위)
1	보호덮개	고밀도 폴리에틸렌	자사규격 1	100%	비접촉
2	침관	스테인리스 강 304	KS D 3698	100%	접촉 (피하)
3	침기	고밀도 폴리에틸렌	자사규격 1	100%	접촉 (약물)
4	윤활제	실리콘 오일	EP 3.1.8	0.1~0.2mg	접촉 (피하)
5	접착제	에폭시	자사규격 2	100%	접촉 (약물)

※ 원재료 함은 제조원에서 해당 양식으로 작성한 자료 및 이에 적합하게 제조되고
있음을 의료기기 제조원의 품질(보증)부서 책임자 또는 그 동급 이상의 책임
자가 서명한 문서와 함께 별도 제출 가능(원재료 근거자료 포함)

※ 임상시험계획승인 신청 시 규격 및 분량 미기재

자사규격 1 : 고밀도 폴리에틸렌

원재료 공통기재사항	일반명	고밀도 폴리에틸렌
	화학명	○○○

자사규격 2 : 접착제

원재료 공통기재사항	일반명	접착제
	화학명	○○○
원재료 제조사 정보	제조업자명	○○ Inc.
	제품명 또는 상품명	MFDS@123
	제품번호 또는 모델명	○○○

* 「의료기기 원재료 작성 가이드라인」을 참고하시어 원재료 자사규격을 작성하시기
바랍니다.

4. 제조방법

※ 의약품과 별도 포장되고 멸균의료기기인 경우에만 멸균방법을 작성

- 1) 멸균방법 : 산화에틸렌 멸균(ISO 11135)

5. 저장방법 및 사용기한

※ 의약품과 별도 포장된 경우에만 작성

- 1) 저장방법 : 직사광선 및 습기를 피해 상온보관(15~25℃)한다.
- 2) 사용기한 : 제조일로부터 0년
- 3) 포장방법 및 포장재질
- 포장방법: Pack 포장
 - 포장재질: Polypropylene co-polymer+Polyethylene 필름과 멸균지

6. 시험규격

※ 의약품 품목허가 신청 시 기재하고, 임상시험계획승인 신청 시 미기재

1. 안전성에 관한 시험
- 「의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격」에 따른다.
 - 「의료기기 기준규격」 [별표1](35. 멸균주사침)(또는 ISO 7864에 따른다.)

2. 성능에 관한 시험

- 1) 물리·화학적 특성에 관한 시험

* 검액제조 조건			
검체두께 및 형태	표면적(양면)또는 중량	추출 용매량	용출조건
무정형	4.0 g	20 ml	121±2.0℃, 1시간±0.2시간

번호	시험항목		시험기준	시험방법
I	용출물 시험	Non Volatile Residue	≤15mg	USP 35. Physicochemical-Plastics 방법에 따라 시험한다.
		Residue on Ignition	≤5mg	
		Heavy Metals	비교액보다 진하지 않음	
		Buffering Capacity	≤10ml	

7. 제조원

- 제조의뢰자 : (주)식약처, 충북 청원군 오송읍 오송생명2로 187
- 제조자 : (주)오송의료기기, 충북 청원군 오송읍 오송생명5로 303

※ (수입의 경우)

- 제조자 : 미국, FDA, 10903 New Hampshire Ave Silver Spring, MD 20993

세균백신 자가 기준 및 시험방법 작성 해설서(민원인 안내서)

발행일	2022년 10월 28일
발행인	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장 박인숙
편집위원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과 김재욱, 김영훈, 김연희, 배창준, 박상미, 양미숙, 송주경, 이은경, 박소영, 신진영, 이 현, 박종식, 신숙진, 송민지, 이경윤, 권혜진, 천수정
발행부서	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

연락처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전화번호	043) 719-3451
팩스번호	043) 719-3450

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고