

가이드라인 관리번호

B1-2018-###

세포외소포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인(안) [민원인 안내서]

(Guideline on Quality, Non-clinical and Clinical
Assessment of Extracellular Vesicles Therapy Products)

2018. 12.



식품의약품안전평가원

National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

이 안내서는 세포외소포치료제의 품질, 비임상, 임상 평가에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한 본 안내서는 2018년 ○월 ○일 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 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3542

팩스번호: 043-719-3530

목 차

1. 적용 범위	4
2. 관련 규정	4
3. 세포외소포치료제 품질 고려사항	5
3.1. 세포외소포치료제 생산을 위한 출발물질의 특성분석	5
3.2. 세포외소포치료제 제조방법, 분리 및 정제, 특성분석	6
3.3. 세포외소포치료제 품질관리	9
4. 세포외소포치료제 비임상시험 고려사항	14
4.1. 약리작용에 관한 자료	14
4.2. 독성에 관한 자료	16
5. 세포외소포치료제 임상시험 고려사항	17
6. 참고문헌	18
제·개정이력	19

1. 적용 범위

이 가이드라인은 세포 또는 유전물질이 도입된 세포가 분비하는 세포외소포(Extracellular Vesicles, EV)를 치료제로 개발 시 고려사항을 제시하고자 마련하였다. 이 가이드라인은 일관성 있는 품질과 안전성, 유효성을 가진 세포외소포치료제 개발을 위해 품질, 비임상, 임상시험 시 고려사항에 대한 원칙을 제시하고 있다.

세포외소포는 세포에서 분비되는 이중 지질막 구조의 물질을 의미하며 세포외소포치료제는 살아있는 세포에서 분비되는 세포외소포를 분리, 정제하여 제조하는 의약품으로 정의한다. 따라서, 분리, 정제되지 않은 세포 배양액이나 세포 파쇄물(cell lysate)은 이 가이드라인에서 정의하는 세포외소포치료제에 해당하지 않는다. 또한 세포의 물리적 파쇄에 의해 만들어지는 세포외소포 모사체(mimetics)는 세포내 소기관 유래의 소포체를 포함할 수 있고 이는 세포외소포체의 순도를 떨어뜨릴 수 있기 때문에 세포외소포치료제에 해당하지 않는다.

이 가이드라인은 사람유래 세포에서 생산되는 세포외소포를 이용하여 개발되는 세포외소포치료제에 적용되며, 사람외의 세포(예, 동·식물세포 또는 미생물)에서 분비되는 세포외소포치료제를 개발할 경우에는 이 가이드라인에서 제시하는 내용 외에도 세포의 특성에 따라 추가적인 고려사항이 있을 수 있다.

2. 관련 규정

세포외소포치료제는 세포치료제와 유사한 약리작용이 기대되나 살아있는 세포를 포함하고 있지 않기 때문에 현재 생물의약품 분류 상, 세포치료제에 해

당하지 않는다. 그러나, 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품으로 생물의약품의 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제로 분류된다. 세포외소포치료제는 세포에서 유래된 형태로 세포치료제와 유사한 품질, 안전성 유효성 평가가 필요하며, 만약 세포외소포 제조를 위하여 유전적 변형이 이루어졌다면 유전자치료제로 분류될 수도 있다. 유전물질이 도입된 세포를 이용하여 제조되는 세포외소포치료제는 본 가이드라인과 함께 유전자치료제의 심사기준이 적용될 수 있다.

세포외소포치료제 평가 시 약사법과 그 하위 규정 뿐만 아니라 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 제대혈 관리 및 연구에 관한 법률, 혈액관리법 등 관련된 법률 및 그 하위규정의 적용을 받는다.

3. 세포외소포치료제 품질 고려사항

세포외소포치료제 생산을 위해서는 다음 사항에 대하여 광범위하게 고려되어야 한다.

- (1) 세포외소포 생산을 위한 출발물질의 특성분석
- (2) 세포외소포의 제조방법, 분리 및 정제, 특성분석
- (3) 품질관리

3.1 세포외소포치료제 생산을 위한 출발물질의 특성분석

세포외소포의 특성분석에 있어서 중요한 점은 세포외소포를 생산하

는 조직이나 세포의 기원, 공여자와 수여자와의 관계(자가, 동종, 이종 등)이다. 만약 세포외소포를 생산하는데 있어 사용되는 세포의 수집절차, 환자/공여자 적합성 기준, 건강상태와 의학적 병력이 문서화되어야 한다. 공여자로부터 조직을 수집하기 전에 감염의 징후를 스크리닝하는 것은 필수적이다. 세포외소포 생산을 위한 세포 또는 조직을 제공하는 공여자의 적합성 기준은 '세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인'을 적용한다.

세포외소포를 생산하는데 있어 다양한 공여자는 기능적으로 다른 특성을 갖는 세포외소포를 생산할 수 있기 때문에 공여자에 따른 변이를 고려하여야 한다. 마스터 세포은행을 구축하는 것이 공여자에 따른 변이를 최소화하는데 도움을 줄 수 있다.

만약, 불멸화된 클론성 세포주(immortalized clonal cell lines)에서 세포외소포를 생산한다면 유전형, 표현형과 세포외소포 생산에서 안정성이 엄격하게 시험되어야 한다.

3.2 세포외소포치료제 제조방법, 분리 및 정제, 특성분석

세포외소포치료제 제조를 위해서는 살아있는 세포를 이용하게 된다. 따라서 세포 배양에서의 작은 변화가 세포외소포 생산공정과 세포외소포의 생물학적 성질에 큰 영향을 미칠 수 있으며 따라서 특성(물리화학적, 생물학적)을 변화시킬 수 있다.

세포외소포는 주로 세포배양 상등액으로부터 분리, 정제되기 때문에 배양조건이 표준화되어야 하며 배치간 재현성이 입증되어야 한다. 세포 밀도, 계대횟수, 배가시간(doubling time), 산소 농도, pH, 배양조건(배지조성, 사이토카인, 배양용기 등) 등은 세포외소포의 양이나 품질에 큰 영향을 미칠 수 있다. 또한 소유래 혈청이 포함된 배지와 비교하여 무혈청배지

(serum-free media), 소유래 세포외소포가 제거된 배지에서 자라는 세포는 세포자체의 특성이 달라진다는 보고가 있으며 따라서 분비되는 세포외소포의 양이나 질에도 영향을 미칠 수 있다.

세포외소포를 생산하는데 있어서 죽어가는 세포는 apoptotic body나 세포내 성분들을 분비할 수 있기 때문에 세포외소포 생산세포의 생존율을 관리하는 것은 매우 중요하다.

세포외소포의 기원외에도 세포외소포 생산에 사용되는 모든 시약에 대한 기원을 서술하여야 한다. 가능한 한 우태아혈청 등과 같이 동물유래 성분의 사용을 피하여야 한다. 동물유래시약은 수혜자에서 이종의 감염성 인자 그리고/또는 바람직하지 않은 면역반응을 증가시킬 수 있다. 배양배지에 우태아혈청을 사용하게 되면 분리된 사람 세포외소포에 소유래 세포외소포가 포함되게 되며 이는 의도하지 않은 생물학적 영향을 일으키게 된다. 따라서 세포외소포 생산에서 우태아혈청을 사용하고자 한다면 소유래 바이러스가 없음을 입증하는 등 엄격하게 관리된 우태아혈청만을 사용할 것을 권장한다. 가능하면 명확히 알려진 성분 또는 사람유래 성분의 비동물유래 시약을 사용할 것을 권장한다.

세포외소포치료제 분리 및 정제를 위해서는 한외여과(ultrafiltration), 초원심분리, 침전, 크로마토그래피 등을 사용하거나 두 가지 이상의 방법을 조합하여 분리할 수 있다. 세포외소포를 분리하는 방법에 따라 형태학적, RNA 프로파일을 포함한 정량적 측면 등, 세포외소포의 완전성(integrity), 기능적인 특성에 영향을 미칠 수 있으며 동물시험에서 체내분포에 영향을 미칠 수 있다는 실험적인 보고가 있다. 따라서, 분리 방법에 대해 재현성, 순도, 불순물, 세포외소포의 기능적 특성과 관련하여 표준화하여야 하며 재현성을 입증하기 위하여 분리방법에 대해 상세한 기술이 필요하다.

세포외소포체는 세포의 상태나 제조공정 등에 따라 영향을 크게 받기 때문에 특정 제조공정으로 분리 정제된 세포외소포가 일관된 특성을 가짐을 보여주기 위하여 단백질, RNA, 지질의 조성 및 양에 대한 프로파일 분석이 필요하다. 일반적으로 세포 종류에 따라 지질의 조성은 다르지만, 동일한 세포에서 얻어진 지질의 조성 및 함량은 유사하다고 알려져 있다. 프로파일분석을 위해서는 최대한 많은 수의 단백질, RNA, 지질 등이 분석될 수 있도록 최선의 기술(예. LC-MS/MS)을 이용하여 분석하는 것이 필요하다. 또한 개발자들은 EVpedia나 Vesiclepedia와 같은 데이터베이스를 통하여 분리한 세포외소포에서 확인된 단백질과 다른 세포외소포에서 확인된 단백질과 비교하는 것이 필요하다.

세포외소포체 및 단일 소포에 대하여 Cryo TEM 등으로 이중지질막 구조 및 크기 분포, 세포외소포의 비율에 대한 분석이 필요하다. 또한 용량 증량에 따른 세포외소포의 기능적 활성화에 대한 정량적인 분석이 필요하다. 이 때 최소한의 기능적 효과를 나타낼 수 있는 대조군을 설정하는 것이 중요하다. 예를 들면, 세포가 추가되지 않은 배양배지(제조에 사용되는 것처럼 37°C에서 배양된 것)에서 얻은 mock 세포외소포가 될 수 있다. 이러한 대조군은 세포외소포의 기능적 활성화의 ‘배경(background)효과’에 대한 정보를 제공하며 기능적 활성화에서 차지하는 수용성 성분과 세포외소포에 부착된 성분의 비율에 대한 정보를 제공한다.

성분 프로파일 분석자료 등 특성분석자료는 제조방법, 분리방법 등 제조공정 변경 시 비교동등성을 입증할 때에도 중요하다.

불순물에 대한 특성분석도 필요하다. 사용되는 물질 중 잔류물 (serum albumin, 항생제 등)에 대하여 잔류물의 제거방법과 잔류물질의 농도에 대한 자료가 제출되어야 한다.

3.3 세포외소포치료제 품질관리

3.3.1 정상시험

‘정상’시험은 해당 품목의 외형적 특성과 형상이 잘 나타날 수 있도록 기준을 설정하여야 한다. 정상시험은 제품에 대한 기본적인 외형의 적합여부를 시험하는 것으로 육안으로 관찰한다. 주사제인 경우, 약물이 충전된 직접용기(바이알, 시린지, 팩 등)를 포함하고, 해동해서 사용하는 경우에는 해동 전후의 원료(완제)의약품의 색, 형상 등을 포함하여야 한다

3.3.2 세포외소포 수

세포외소포치료제에서 세포외소포의 수는 제품의 용량을 확인할 수 있는 가장 직접적인 시험으로 다른 의약품의 함량시험과 유사하다. 용기에 충전된 세포외소포 수는 제품의 ‘원료약품 및 그 분량’을 대변할 수 있어야 한다.

세포외소포 수는 Nanoparticle Tracking Analysis(NTA) 등을 이용하여 측정할 수 있다. 세포외소포에 특이적인 마커가 없고 NTA가 세포외소포와 함께 분리된 유사한 크기의 입자를 구분할 수 없기 때문에 Transmission electron microscope(TEM), Atomic force microscopy(AFM) 또는 다른 현미경적 방법 및 단백질량 등의 시험결과와 비교가 필요하다

시험검체는 최대한 균질하게 채취하는 것이 중요하며 매 로트 시험시 반복시험을 통하여 시험결과의 정확성을 높이는 것이 중요하다.

3.3.3 세포외소포 크기

세포외소포의 크기 분포는 NTA, dynamic light scattering,

resistive pulse sensing, fluorescence correlation spectroscopy 등을 이용하여 측정할 수 있다. 그러나 이러한 방법으로 얻어진 자료는 세포외소포와 함께 분리된 유사한 크기의 입자를 구분할 수 없기 때문에 TEM, AFM 또는 다른 현미경적 방법으로 시험한 결과와 비교가 필요하다.

3.3.4 마이코플라스마부정시험

세포외소포치료제는 완제품에 세포를 포함하고 있지 않으나 세포로부터 생산, 분리, 정제되는 공정 중 동물유래 원료·시약 또는 시설·환경에 의해 오염될 수 있다. 세포외소포에 존재하는 마이코플라스마가 polyclonal B 세포 반응을 유도하는 등 피험자의 안전에 영향을 미칠 수 있으므로 관리가 필요하다.

마이코플라스마부정시험에 사용되는 검체는 마이코플라스마 검출이 가장 용이한 시점에서 채취하는 것이 적절하다. 일반적으로 세포외소포를 분리·정제하기 전단계인 마지막 배양이 완료된 시점에서 모은 배양액과 세척하기 전의 세포를 함께 사용하는 것이 바람직하다. 만약 신속법(예. 핵산 증폭검사법)을 사용하는 경우 공정서 배양법과의 동등성을 확보하여야 한다.

3.3.5 외래성바이러스부정시험

세포외소포치료제는 세포를 이용하여 제조하게 되므로 바이러스에 오염될 가능성이 존재하며, 이러한 바이러스는 환자의 안전과 직결되므로 제품에서 바이러스의 오염이 없음을 입증하는 것은 매우 중요하다.

외래성바이러스부정시험은 세포외소포를 분리·정제하기 전단계인 마

지막 배양이 완료된 시점에서 모은 배양액과 세척하기 전의 세포를 함께 사용하는 것이 바람직하다.

3.3.6 무균시험

무균시험은 완제품에서 미생물(세균 및 진균) 오염여부를 확인하는 시험으로 대한민국약전 등 식약처장이 인정하는 공정서에 수록된 시험방법에 따라 시험을 실시하는 것이 원칙이다. 또한 측정법 및 배지의 적합성시험을 실시하여야 한다.

세포외소포치료제는 완제품에 세포를 포함하고 있지 않으나 세포로부터 생산, 분리, 정제되는 공정 중 원료·시약 또는 시설·환경에 의해 오염될 수 있으며 이는 세포외소포의 품질을 떨어뜨릴 수 있다. 따라서, 환경모니터링과 함께 공정 중 관리(in process control)시험으로 무균시험을 적절하게 수행할 것을 권장한다.

3.3.7 엔도톡신시험

세포외소포치료제 제조공정 중에 작업자 또는 사용되는 다양한 종류의 배지·시약(예, 혈청, 세포성장인자, 분화 유도물질) 등을 통해서 엔도톡신이 오염될 수 있어 세포외소포치료제의 원료의약품, 완제의약품 단계에서 오염 여부를 확인하는 것이 필요하다.

원료의약품 및/또는 완제의약품의 투여방법, 투여시간, 체중 등을 고려하여 시험기준을 설정하여야 하며, 대한민국약전에 수재된 바와 같이 겔화법, 비탁법 및 비색법 중 하나를 선택하여 시험한다.

각 방법에 따라 대한민국약전에 따라 시험의 정밀도와 유효성을 보

증하기 위한 밸리데이션 시험을 수행한 후 유효회석배수가 결정된 시험법을 사용하여 매 제조로트마다 엔도톡신시험을 실시한다.

3.3.8 확인시험

확인시험은 원료의약품 또는 완제의약품에 있는 물질이 주성분 세포외소포가 맞는지를 검증하는 것이 목적이며, 세포외소포의 종류나 활성 등 세포외소포가 가지는 본질을 다양한 지표와 시험방법을 이용하여 확인할 수 있도록 한다. 확인시험은 세포외소포의 본질을 규명할 수 있는 시험항목으로 형태학적, 면역학적, 생물학적 시험 등을 설정하여, 각각의 특성별로 서로 다른 지표를 설정하는 것을 권장한다.

현재까지 세포외소포 특이적인 마커로 알려진 것은 없기 때문에 세포외소포 농축단백질, RNA 또는 지질을 측정하는 것이 필요하다. 세포외소포 구성에 대한 특성분석 결과를 바탕으로 몇 개의 단백질, RNA 또는 지질을 선정하고, 선정된 물질에 대하여 적어도 반정량적인 방법으로 시험한 결과를 제시하는 것이 필요하다.

이러한 물질은 분리하고자 하는 세포외소포에 존재할 것으로 기대하는 막단백질과 막에 결합할 수 있는 능력이 있는 세포질내 단백질, 이중지질막 성분, miRNA 등이다.

3.3.9 순도시험

① 세포질 단백질(cytosolic protein) 또는 핵단백질

세포질 단백질이나 핵단백질과 같이 세포외소포에서 농축되지 않을 것으로 기대되는 단백질(예, 핵 단백질, 미토콘드리아 마커, 골지체 마커,

면역글로불린(IgG), 지질단백질) 몇 종에 대하여 잔존량에 대한 자료를 제출하여야 한다.

② 공정 불순물

사용되는 물질 중 잔류물(혈청 알부민, 항생제 등)에 대하여 적절한 기준을 설정하여 관리하여야 한다.

3.3.10 역가시험

세포외소포치료제의 작용기전을 포함하여 생물학적 기능과 관련하여 세포외소포에 있는 단백질이나 miRNA와 같은 RNA가 역할을 한다는 연구결과가 있다.

그러나, 구성성분의 복잡성 때문에 세포외소포는 복합적인 방법으로 작용할 것으로 예상된다. 치료적 효과가 특성분석을 위한 프로파일 분석만으로 설명될 수 없기 때문에 세포외소포의 기능적 특성을 예측할 수 있는 생물학적 분석법을 확립하는 것이 필요하다.

시험방법의 적합성을 확인한 후, 역가시험법으로 사용될 수 있으며 이러한 방법은 예상되는 세포외소포의 작용기전을 반영해야 한다. 예를 들면, 세포외소포가 생체내에서 면역억제기능을 한다면, 생체외에서 세포외소포의 면역조절특성을 평가하기 위하여 T 세포 증식시험을 역가시험으로 설정할 수 있다. 세포외소포를 이용하여 생체외에서 역가시험을 수행할 때에는 용량에 따른 활성평가가 수행되어야 한다. 역가시험 기준의 적절성은 비임상과 임상시험 동안 평가되어야 한다.

in vitro 기능분석을 할 때에는 용량-반응관계의 정량적인 분석이 이루어져야 한다. 만약 세포외소포의 특정 치료 효과를 입증하기 위하여 in

vivo 역가시험을 사용한다면 선택된 동물종의 적절성에 대하여 기술하여야 한다.

4. 세포외소포치료제 비임상시험 고려사항

세포외소포치료제의 비임상평가 항목은 일반적인 화학의약품의 비임상평가 항목과 원칙적으로 동일하다. 세포외소포 투여가 효력, 분포, 일반독성, 면역원성, 면역독성, 안전성약리 또는 종양원성 등에 미치는 영향을 평가하여야 한다.

4.1 약리작용에 관한 자료

4.1.1 효력시험

세포외소포치료제의 효력시험을 위해서는 사용목적에 적절한 동물종에서 용량증량연구가 수행되어야 하며 독성시험을 병행할 수도 있다.

4.1.2 흡수·분포·대사·배설시험

세포외소포의 생체내 분포는 치료적 유효성과 함께 비표적부위의 독성에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 조직분포, 혈중 농도, 소변에서 제거 등을 포함한 생체내에서 분포와 세포외소포의 자세한 생체내 운명과 약동학적 특성에 대해 자세히 이해하는 것이 향후 치료적 적용에 매우 중요하다. 대부분의 세포외소포의 생체분포연구는 염색시약이나 유전자조작(예, GFP 또는 luciferase 발현), 방사선 동위원소로 표지 또는 나노입자로 표지된 세포외소포를 검출하는 영상기법을 이용하여 관찰할 수 있다.

그러나 염색이나 유전자조작, 방사선 동위원소로 표지 또는 나노입자로 표지된 세포외소포를 검출하는 방법은 민감도가 낮다는 단점이 있다

따라서, 세포외소포의 분포를 확인하기 위하여 형광 염색과 RNA 또는 단백질을 확인하는 PCR 또는 면역염색방법 등 두 가지 방법을 병행하여 분포시험을 수행하는 것이 적절하다.

세포외소포의 생체내 추적에 흔히 쓰이는 PKH67, DiD, DiR과 같은 저분자 친유성 형광염색시약은 세포외소포의 막 지질층에 삽입된다. 이러한 염색시약의 가장 큰 문제는 염색시약의 생체내 반감기가 5일에서 100일 이상으로 길다는 것이다. 염색시약으로 염색된 세포외소포가 분해된 후에도 염색시약은 남아서 세포외소포의 분포관련하여 정확하지 않은 정보를 줄 수 있기 때문이다.

또한 이러한 막 염색은 알데히드 매개 고정, 지질 추출 후에 사라지기 때문에 immunocytochemistry/immunohistochemistry를 통한 분석에 제한이 있다.

또한, 표지나 유전적변형이 세포외소포의 기능에 영향을 미치지 않음을 증명하는 자료가 추가로 요구될 수 있다. 사용한 시험방법에 대해서는 검출한계, 정량한계, 정확성, 정밀성 등 적절한 민감도를 가지며 재현성 있는 결과를 도출함을 보여 줄 수 있는 밸리데이션 자료가 필요하다. 또한 투여된 세포외소포의 반감기와 분해에 대한 시험이 필요할 수 있다. 모든 동물모델에 대해서는 결과 해석에 있어서 과학적인 해석이 가능하도록 그룹 간 사이즈가 충분히 커야 하고 적절한 대조군이 반드시 포함되어야 한다.

염색 기반 시스템은 염색된 세포외소포가 아닌 염색시약 자체가 투여될 가능성이 있으며, 투여된 염색시약은 혈청 단백질, 순환하는 세포, 혈

관 등에 결합할 수 있기 때문에 결과해석에 어려움을 야기할 수 있다. 따라서 결합하지 않은 염색시약이 제거되었음을 보여주는 시험들이 수행되어야 한다. Sucrose gradient fractionation, electron microscope, fluorescence 와 세포외소포의 마커와의 상관성 확인 등의 방법들이 라벨링 기술의 신뢰성 확인을 위한 방법으로 사용될 수 있다.

4.1.3 안전성약리시험

세포외소포는 농축되어 투여되고 분해되면 단백질이 전 장기에 퍼질 수 있기 때문에 환자의 안전성과 관련이 있을 수 있는 바람직하지 않은 약력학적 특성을 가질 수 있다. 따라서 세포외소포치료제는 원칙적으로 안전성약리시험을 수행하는 것이 필요하다. 안전성약리시험은 독성시험과 병행하여 시험 가능하다.

4.2 독성에 관한 자료

4.2.1 단회/반복 독성시험

세포외소포치료제의 독성시험을 위해서는 사용목적에 적절한 동물종에서 용량증량연구가 수행되어야 한다. 시험결과 면역계의 이상이 의심될 경우 면역독성시험이 수행되어야 한다.

4.2.2 종양원성/발암성시험

세포외소포는 (줄기)세포가 없으므로 일반적으로 종양원성이 요구되지 않는다. 그러나 불멸화된 세포 또는 외래유전자가 도입된 세포의 경

우에는 발암유전자의 단백질이나 유전물질이 세포외소포에 포함될 가능성이 있어 기원 세포의 종류 및 도입유전자에 따라 종양원성/발암성시험이 필요할 수도 있다. 또한 반복투여독성시험결과 발암성이 의심되거나 임상적으로 장기간 사용된다면 발암성시험이 필요하다.

4.2.3 면역원성시험

일반적으로 세포외소포는 면역원성이 낮다고 알려져 있으나 면역원성을 유발한다는 보고도 있기 때문에 면역원성시험이 필요하다. 그리고, 제조공정 중 우태아혈청 등과 같이 동물유래성분의 사용한 경우 수혜자에서 바람직하지 않은 면역반응을 증가시킬 수 있음이 보고되었다. 또한 유전자 조작된 세포에서 세포외소포를 생산한다면 이에 따른 면역원성에 대한 영향 등이 고려되어야 한다.

5. 세포외소포치료제 임상시험 고려사항

세포치료제와 달리 세포가 배제되어 있는 형태이므로 기존의 의약품 임상시험과 동일한 기준과 방법이 적용 가능하다.

6. 참고문헌

1. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an ISEV position paper, Journal of Extracellular Vesicles, 2015
2. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the international Society for Extracellular Vesicles, Journal of Extracellular Vesicles, 2014
3. Updating the MISEV minimal requirements for extracellular vesicle studies: building bridges to reproducibility, Journal of Extracellular Vesicles, 2017
4. 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인, 2014
5. 세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인, 2016
6. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting, Journal of Extracellular Vesicles, 2015
7. Therapeutic Potential of Engineered Extracellular Vesicles, The AAPS Journal, 2018

제·개정 이력

세포외소포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인

제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
B1-2018-#-###	2018. 12	제정



“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”



세포외소포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인

발 행 일 2018월 12월

발 행 인 바이오생약심사부장

편집위원장 정호상

편 집 위 원 최경숙 이영숙 김자은 박송희 이소영 이정은
권오희 김동윤 장미희

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부
세포유전자치료제과



식품의약품안전평가원

National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

공익신고자 보호제도 소개

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하며 향후 민원 처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속 드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

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