

등록번호
안내서-1010-01



# 식물 유래 유전자재조합 생물 의약품 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

Guideline on Plant-derived Biotechnological Products for Human Use

2019. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

## 제·개정 이력서

식물 유래 유전자재조합 생물약품 평가 가이드라인

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1010-01	2019.12.26.	제정

# 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

식물 유래 유전자재조합 생물의약품 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<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.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ <b>지침서</b> ) <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(☞ <b>안내서</b> ) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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.	
<p><b>상기 사항에 대하여 확인하였음.</b></p> <p style="font-size: 1.2em;">2019 년    12 월    26 일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>김지현 오호정</p> </div> </div>		

이 안내서는 식물 유래 유전자재조합 생물약품의 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품약품안전처의 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 2019년 12월의 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 식품약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3505

팩스번호 : 043-719-3500

# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 범위 .....	1
3. 일반사항 .....	2
4. 용어 .....	3
5. 식물 유래 유전자재조합 생물의약품 제조 .....	7
5.1. 식물세포 .....	7
5.2. 식물조직 .....	7
5.3. 전 식물 .....	7
6. 품질 .....	8
6.1. 식물 확인 및 기술 .....	8
6.2. 발현 시스템 .....	9
6.3. banking 시스템 생성 .....	12
6.4. 상부 생산 단계(수확-전/수확) .....	13
6.5. 하부 생산 단계(수확-후) .....	17
6.6. 불순물과 잠재적 알레르기원성 .....	20
6.7. 제조공정 개발 .....	22
6.8. 출하시험 및 기준 한도 .....	23
6.9. 내인성 및 외래성 오염물질 관리 .....	23
7. 비임상 및 임상 정보 .....	25
7.1. 비임상 .....	25
7.2. 임상 .....	28

8. GMP .....	28
8.1. 바이오리액터에서 자란 식물세포 .....	29
8.2. 차폐 또는 격리재배한 전 식물 또는 식물조직 .....	29
9. 참고문헌 .....	32
10. 관련 규정 .....	32
11. 품질 관련 가이드라인 .....	32
12. 비임상 및 임상 관련 가이드라인 .....	33
13. 부록 A : CTD 모듈 상호 참조 .....	34
14. 부록 B : CTD 모듈 3 - 상부 단계 및 하부 단계 .....	37

# 식물 유래 유전자재조합 생물약품 평가 가이드라인

## 1. 서론

고가의 생물약품 대체 생산 시스템으로 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전(全) 식물(whole plant)을 이용한 연구는 오래되었지만, 낮은 생산성, 기존 생물약품 생산 시스템과는 다른 식물 고유의 당화 등으로 인해 상용화된 식물 유래 유전자재조합 생물약품(이하 식물 유래 생물약품)은 극소수이다. 그러나 과학 기술의 발달과 기존 생산 시스템에 비해 동물 유래 바이러스 안전성, 저비용 등의 장점이 있어 형질전환 식물을 이용한 새로운 생산 시스템을 이용하여 고부가가치의 생물약품 생산이 늘어날 전망이다.

이에 본 가이드라인에서는 식물 유래 생물약품 평가 시 필요한 자료에 관한 가이드를 제공하고자 한다. 여기에 기술된 내용은 규제 요구사항을 준수하기 위한 권고사항으로, 현재 시점 기준의 관련 지식과 정보를 반영하고 있으므로 새로운 내용이나 기술이 나타남에 따라 변경될 수 있다.

## 2. 범위

이 가이드라인은 식물 유래 생물약품 평가 시 필요한 자료에 관한 가이드를 제공하기 위한 것으로, 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물로부터 생산된 사람에게 사용하는 생물약품에 적용된다. 이 가이드라인은 일시적 또는 안정적 발현 시스템을 이용해 제조된 생물약품에 적용 가능하다.

한약(생약)제제, 전통적인 원예/번식을 이용하여 변형된(altered) 식물에서 생산된 의약품은 이 가이드라인을 적용하지 않는다.

식물 유래 생물약품의 임상시험 승인 및 품목허가 신청 시 평가에 필요한 모든 품질, 비임상, 임상 관련 요구사항 및 고려사항은 따로 명시하지 않는 한 유전자조작기술 또는 세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 주성분으로 하는 생물약품에 대한 규정과 가이드라인을 적용할 수 있다. 즉, 식물 유래 생물약품의 제조 단계와 공정 중간체(예; 초기 추출물, 원료의약품,

완제의약품)에 적용할 수 있다.

이 가이드라인에서는 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물에서 유래된 생물의약품에 국한된 특이 정보만을 다룬다.

### 3. 일반사항

식물 유래 생물의약품의 임상시험 승인 및 품목허가 절차와 품질, 안전성 및 유효성 심사를 위한 자료 요구사항은 다른 생물의약품과 같다. 따라서 전통적인 생산 플랫폼(예; 세균 및 동물세포 배양)에 의해 생산된 생물의약품과 동등한 수준의 품질과 안전성 기준을 만족해야 한다. 특히, 식물세포주를 이용하여 생물의약품을 생산하는 경우에는 기존 생물의약품 가이드라인을 기본적으로 따른다.

이 가이드라인에서는 생물의약품 생산을 위해 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물을 사용하는 경우, 이와 같은 생산 플랫폼 특유의 위험성, 특히, 식물 전체를 사용하는 제조공정의 수확-전(pre-harvest) 단계와 수확 단계에서의 식물 유래 생물의약품의 고려사항과 위험성에 대한 평가에 대해 기술한다.

본 가이드라인은 식물 유래 생물의약품의 임상시험 승인 및 품목허가와 관련된 품질, 안전성 및 유효성 평가에 관한 정보를 제공하기 위한 것이므로, 그 외에 유전자 변형 생물체의 시험·연구 또는 개발, 연구시설, 제조시설, 환경으로의 방출, 국가 간 이동에 따른 검역에 관한 사항 등에 대해서는 담당 부처 또는 기관이 정한 절차를 따를 필요가 있다. 이와 관련된 정보는 품목허가 신청 시 국제공통기술문서(common technical document, CTD) 모듈 제1부 1.11 기타 항에 제출할 것을 권고한다.

## 4. 용어

아래에 주어진 정의는 본 가이드라인에 사용되는 용어에 적용된다. 이들은 다른 맥락에서는 다른 용어 또는 의미를 가질 수도 있다.

- **격리재배(confinement)** : 유전적으로 조작된 식물이 환경에 노출되는 것을 최소화하기 위해 고안된 제한구역. 예를 들면, 격리재배의 조건은 생식 격리(reproductive isolation), 현장 모니터링, 수확-후(post-harvest) 재배지 사용 제한 등이 있으며, 이에 국한되지는 않음
- **기준(specification)** : 의약품 및 의약품 생산에 사용된 원료물질(raw material) 또는 의약품의 포장물질에 대한 상세한 기술로 다음을 포함
  - (a) 의약품의 제조, 포장 및 사용과 관련된 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 모든 특성 및 품질에 대한 서술. 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 확인, 역가 및 순도 포함
  - (b) 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 시험 및 검사에 사용한 방법에 대한 상세 기술
  - (c) 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 특성 및 품질에 대한 허용오차 기술
- **내인성 물질(endogenous agent)** : 세포주에서 원래 발현되었거나 또는 다른 방법으로 (RNA 바이러스 등 포함 가능) 숙주세포 염색체에 통합된(integrated) DNA를 가지고 있는 숙주세포에 내재하는 물질로, 세포, 조직 또는 생물체(organism) 내에서 유래, 생산 또는 성장한(growing) 물질
- **농약(pesticide or pest control product)** : (a) 직접적 또는 간접적으로 해충을 관리, 파괴, 유인하거나 퇴치하는 수단, 또는 손상을 주는, 유해하거나 골치 아픈 효과를 완화 또는 예방하는 수단으로 제조, 제시, 유통 또는 사용되는 주성분, 비활성 성분 및 오염물질로 이루어진 제품, 생물체 또는 물질(생명공학기술 유래 제품, 생물체 또는 물질 포함), (b) (a)에 기술된 것을 제조하기 위해 사용되는 주성분, (c) 해충 관리 제품으로 처방되는 것
- **마스터 은행(master bank)** : 유전자 삽입(insertion)으로 인해 변형된(modified) 유전체를 포함하는(즉, 형질전환 숙주식물) 또는 변형된 유전체를 포함하지 않는(즉, 비-형질전환 숙주식물) 유전적 구성(make-up)에서 동질인(homogeneous) 식물의 씨, 전 식물(또는 그 일부분), 조직, 세포 또는 벡터로서 동일한 구성의 일련의 앰플

또는 집합체(collection)

- **벌크 공정 중간체(bulk process intermediate)** : 완제의약품이 되기 전에 추가 공정을 거쳐야 하는 의약품의 중간체 형태(예; 최종 벌크 중간체, 벌크 물질, 벌크 농축액, 원료의약품). 보통 유지시간, 보관조건, 공정 중 시험 등에 관한 자료 필요
- **불순물(impurity)** : 합성, 정제 및 보관 중 생성되는 물질로서, 목표하는 물질 또는 화합물의 순도에 영향을 주고 목표하는 물질 또는 화합물의 화학적 조성과는 다를 것으로 여겨지는 물질(예; 다형성 형태, 이성질체 불순물). ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances 참고
- **상부 단계(upstream phase)** : 식물 재배와 생장을 포함하는 식물 유래 생물학의약품 제조 단계. 이들 초기 공정 단계는 수확-전과 수확 제조 단계를 모두 포함하고, 마스터 은행 또는 제조용 은행(뱅크화 물질, banking material) 생산은 포함하지 않음
- **생물의약품(biopharmaceuticals)** : 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제 등을 포함
- **생물학적 출발물질(biological starting material)** : 의약품 제조에 사용하고자 하는 생물학적 기원(source)에서 유래한 원료물질 및 주성분이 직접적(예; 혈장분획제제, 복수액, 소 폐 등) 또는 간접적(예; 세포 기질, 숙주/벡터 생산 세포, 계란, 바이러스 균주 등)으로 생물학적 기원에서 유래한 원료물질
- **수확 물질(harvested material)** : 주성분을 포함하고 있을 수 있는 숙주식물 또는 숙주식물의 일부분으로, 생물학적 출발물질로 사용되며, 선별 및 추출을 위해 보관
- **숙주식물(host plant)** : 생물학의약품 발현을 위해 유전자를 도입(introduction)/삽입/통합(integration) 하기에 앞서 식물 유래 생물학의약품을 생산하기 위해 사용되는 모체(parent) 또는 근원이 되는(originating) 원료 식물(조직 또는 씨를 포함)
- **식물 유래 생물학의약품(plant-derived biopharmaceuticals)** : 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물로부터 생산된 생물학의약품
- **안정적 발현 시스템(stable expression system)** : 재조합 DNA가 숙주세포에 편입된(incorporated) 발현 시스템으로 숙주식물의 많은 세대에 걸쳐 유지되고 발현됨

- **오염물질(contaminant)** : 정상적으로는 어떤 물질이나 화합물 또는 환경에는 없는 물질. 또는 내인성 물질은 아니면서 불순물 또는 외래성 물질로서 부작용을 일으키는 물질
- **완제의약품(drug product, dosage form, finished product, final container product)** : 일반적으로 첨가제를 포함하여 생물학적 원료의약품을 함유한 의약품의 형태. 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품
- **외래성 물질(adventitious agent)** : 생물약품 제조공정에 비의도적으로 혼입된 미생물[예; 세균, 진균, 마이코플라스마, 리켓치아, 원생동물, 전염성 해면상뇌증(TSE), 바이러스 입자]
- **외인성 물질(extraneous agent)** : 어떤 물질이나 화합물의 공정에서, 또는 최종 물질이나 화합물에서 자연적으로 발생하지 않는 물질로, 부수적인 방법을 거쳐 도입되거나 또는 다른 물질이나 화합물에서 유래하거나 관련이 있는 물질
- **원료물질(raw material)** : 완제의약품 또는 포장물질이 아닌 의약품 제조에 사용될 목적의 물질. 용매, 공정 중 사용 물질같이 마스터 처방(master formula)에는 있지만 완제의약품에는 남아 있지 않음
- **원료의약품(drug substance)** : 주성분을 함유하는 정의된(defined) 공정 중간체로, 첨가제와 조제하여 완제의약품을 만듦
- **유전좌위(locus)** : 숙주식물의 DNA에 삽입된 특정한 위치
- **유전적으로 조작된(genetically engineered)** : 안정적 또는 일시적으로 발현된 재조합 핵산(RNA 또는 DNA) 구조를 포함하는 식물 또는 그 일부분
- **일시적 발현 시스템(transient expression system)** : 재조합 DNA가 숙주세포 DNA에 통합되거나 그렇지 않은 발현 시스템으로, 숙주식물에 1세대만 발현되고 많은 세대에 발현되지는 않음
- **전염성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathies, TSE)** : 동물과 사람에게서 프리온에 의해 야기되는 모든 진행성 신경퇴행성 질환으로 뇌가 스폰지 형태로 됨. 예를 들면, 소 해면상뇌증(bovine spongiform encephalopathy, BSE), 만성 소모성 질병(chronic wasting disease, CWD), 고양이 해면상뇌증(feline spongiform

encephalopathy), 밍크 해면상뇌증(transmissible mink encephalopathy), 스크래피(scrapie)는 동물에 영향을 주는 프리온 질병임. 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), 변종 크로이츠펠트-야콥병(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD), 게르스트만-슈트라우슬러 샤인커 증후군(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome), 치명적 가족성 불면증(fatal familial insomnia), 쿠루(Kuru)는 사람에게 영향을 주는 프리온 질병임

- **제조용 은행(working bank)** : 마스터 은행 일부를 증식(expansion)한 것으로, 개별 생산 배치의 제조를 시작하는데 사용
- **차폐(containment)** : 제품 또는 작업자의 오염을 막기 위하여, 유전물질이 환경으로 방출되는 것을 막는 것 및/또는 공정의 모든 단계로부터 제조공정(식물 생장 및 수확 공간 포함)을 한 단계 이상 분리하는 것
- **하부 단계(downstream phase)** : GMP 요구사항에 따라 제조 설비에서 수행된, 수확된 식물 물질/초기 추출물로부터 완제의약품까지의 모든 제조 단계를 포함하는 모든 원료의약품 및 완제의약품의 제조공정
- **형질전환(transformation)** : 여러 방법[도입, 치환, 바이러스 감염, 전(whole) 핵 이식(transplant), 세포 하이브리드 이식 등]을 통해 유전정보[태생이 아닌(non-native), 외인성 DNA]의 이송(transfer), 흡수(uptake), 편입(incorporation) 또는 통합에 의해 세포 또는 세균의 유전정보의 내용/특성이 변형된 과정(정성/정량적인 변화로서)
- **형질전환 식물 또는 그 일부분(transgenic plant or parts thereof)** : 형질전환(transform) 되어 삽입된 재조합 DNA 구조체를 가지고 있는 식물 또는 식물의 일부분
- **형질전환주(transformant)** : 외래의 핵산을 받아들여 변형된 세포, 조직 또는 식물
- **GMP 유사 원칙(good manufacturing practices-like principles)** : 식물 유래 생물의약품 생산과 관련하여 품질보증, GMP 및 품질관리의 기본 개념을 적용하는 것. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준, 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조 참조
- **스톡 유지(stock maintenance)** : 상부 단계(예; 일시적 시스템을 위한 숙주식물, 안정적 시스템을 위한 형질전환 식물, 일시적 시스템을 위한 벡터)를 시작하기 위해 사용되는 생물학적 물질의 बैं킹화, 보관 및 시험

## 5. 식물 유래 유전자재조합 생물약품 제조

식물 유래 생물약품은 다양한 조건에서 제조될 수 있다.

### 5.1. 식물세포

식물세포는, 예를 들면, 바이오리액터를 이용하는 생산시스템으로, 동물세포 기질에서 만들어지는 방식과 유사하다.

### 5.2. 식물조직

식물조직은, 예를 들면, 차폐시설을 이용하는 생장 캐비닛에서 생산되는 시스템이 있다.

### 5.3. 전 식물

차폐시설에서, 예를 들면, 연구실험실 또는 온실에서 생산되는 시스템과 격리재배시설에서 생산되는 시스템이 있다. 이와 같은 시스템은 일반적인 것과 종-특이적인 것 모두에 해당될 수 있고, 생식 격리, 수확-후 재배지 사용 제한, 재배장 현장 모니터링, 재배장 크기 제한, 식물 물질 처리에 대한 요구사항이 포함된다.

식물 유래 생물약품 생산 플랫폼은 다음 3 단계로 제조공정을 나눌 수 있다.

#### - 스톡 유지 단계

식물 유래 생물약품 생산 플랫폼의 첫 단계는 일시적 또는 안정적 발현 시스템에서, 상부 단계를 시작하는데 사용하게 될 형질전환 또는 형질전환 되지 않은(non-transgenic) 식물의 은행 및/또는 스톡과 벡터의 보관 및 유지를 포함할 수 있다.

#### - 상부 단계(스톡에서부터 수확까지)

형질전환 식물은 벌크 공정 중간체를 제조하기 위한 생물학적 출발물질로 간주된다. 상부 단계는 식물 재배, 수확, 일부 경우에는 초기 추출 단계를 포함하는 모든 제조 작업을 포함한다. 대부분의 일시적 발현 시스템의 경우, 이

단계는 숙주식물로의 형질주입(transfection) 공정도 포함한다.

- 하부 단계(수확한 식물 물질에서부터 완제의약품까지)

하부 단계는 모든 원료의약품과 완제의약품 제조공정을 포함한다. 이 단계는 GMP 제조시설에서 수행된 수확한 식물 물질로부터의 주성분 추출에서부터 완제의약품까지의 모든 제조공정을 포함한다.

## 6. 품질

목표한 단백질의 발현을 위해 사용되는 생산 시스템은 숙주식물, 벡터, 바이오리액터에서 자란 형질전환 된 식물세포, 식물조직, 전 식물을 포함한다. 여기에서는 재조합 단백질을 생산하기 위해 생물공학기술을 적용한 전 식물에서 생산된 의약품에 초점을 맞춘다. 이 가이드라인에서 기술한 원칙은 식물에서 유래된 유전적으로 조작된 세포 또는 조직배양 생산 시스템에도 적용 가능하다.

이러한 식물 발현 시스템을 이용해 제조한 생물의약품은 사용된 유전자 발현 방법 또는 의약품의 특성과는 상관없이 제품 품질에 대한 적절한 평가와 판단에 충분한 자료로 뒷받침해야 한다.

### 6.1. 식물 확인 및 기술

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

숙주식물에 대해 기술한다. 학명, 속, 종, 아종, 품종/번식 계통(breeding line), 일반명을 제시하고, 동종효소 분석과 DNA 지문분석(fingerprinting) 같은 분자학적 기술을 사용한 자료를 포함하여 식물 종 확인에 관한 정보를 제공한다.

생장 주기(일년생, 다년생, 이년생), 번식 시스템, 수확 물질 및 수확 시기에 따라 최소한, 식물의 유형을 나타내도록, 변형되지 않은 식물의 번식 생태(reproductive biology)와 그 생장 특성에 대한 간단한 요약이 포함되어야 한다.

제품 개발 단계 동안 핵심 고려사항은 목적하는 의약품을 생산하기 위해 생산 숙주로 사용할 식물 종의 선택일 수 있다. 이러한 선택에 대하여 과학적인 근거와 타당성을 제공해야 한다. 또한 사람에게 잠재적으로 약물학적으로 활성이 있는지 또는 유해한지

모든 특성에 대한 위해성 평가를 제공해야 한다. 식물 종은 해당되는 경우, 다음과 같은 관련 특성에 대하여 평가해야 한다. 신청자는 이들 평가에 필요한 자료 및 참고문헌을 포함한 모든 정보를 제출해야 한다.

- 생장 특성 및 식물 증식 방법
- 일상적(routine) 재배에 대한 적합성
- 외부 물질(예; 식물 바이러스/바이로이드, 진균) 감염에 대한 감수성/저항성
- 번역 후 변형(post-translational modification)(예; 당화 위치, 당사슬 구조)
- 알레르기 유발 또는 독성 화합물 발현 가능성
- 숙주식물에 대한 외인성 또는 내인성 화합물의 존재, 사람에게 잠재적으로 약물학적 활성 또는 유해성 여부
- 식물 내에 사람에게 잠재적 위험이 있는 유전자[예; 알칼로이드, 독소 또는 반영양소(anti-nutrient)를 코딩하는 유전자, 즉각적인 자가면역반응을 유발하는 잠재적인 알레르겐을 코딩하는 유전자]와 상동성(homology)이 있는 것으로 알려진 유전자의 존재
- 오염물질(예; 중금속, 농약)의 추적 가능성

## 6.2. 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 유래 생물의약품은 전 식물 시스템, 또는 형질전환 식물의 특정 세포나 조직에서 안정적 또는 일시적으로 발현될 수 있다.

### 6.2.1. 안정적 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

안정적 발현 시스템은 일반적으로 특정 DNA 서열을 세포 게놈 내로 재조합해서 숙주 내에서 일관되게 유전자가 지속되고 발현되도록 외래(foreign) DNA를 식물세포로 단일

방향 전달(unidirectional transfer) 및 편입을 통해 만들어진다.

1차 형질전환주는 최초 형질전환(transformation)으로부터 만들어진 모체 식물이다. 1차 형질전환주는 전형적으로 최적으로 발현된 안정적 생산용 형질전환주를 생산하도록 일련의 세대를 거쳐 재배된다. 생산용 형질전환주는 이후 주성분의 추출에 필요한 생물자원(biomass)을 만들기 위하여 생산공정 동안 배양한 형질전환 식물이다.

발현 구조체 및 형질전환 시스템을 개발하기 위해 사용된 벡터에 관련된 정보는 ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products에 따라 제공한다. 여기에는 프로모터와 그 결과물로 생성된 대상 유전자의 발현 패턴(예; 항상 발현하는 vs. 유도된, 조직- 또는 발생-특이적인 vs. 어디에나 있는 발현)에 대한 정보가 포함되어야 한다.

1차 및/또는 생산용 형질전환주의 형질전환, 선별, 조제(preparation), 확립에 대해 기술하고, 여기에는 다음 정보가 포함되어야 한다.

- 형질전환에 미생물(예; *Agrobacterium*)을 사용하는 경우 미생물의 기원, 이력, 시스템의 생물학적 특성에 관한 기술
- 발현 구조체(도입 유전자, 전사 개시 인자 및 종결 인자, 선발 표지 유전자 또는 리포터 유전자, 프로모터, 인핸서 등) 각 구성요소의 기원과 작용에 관한 기술
- 목적 유전자의 코딩 부분 염기 서열, 모든 편입된 또는 변형된 유전물질에 대한 세부사항. 즉, 가능한 경우, 카피 수, 삽입 위치(site), 삽입 부위 주변을 포함한 염기 서열, 목적하지 않은 단백질이 발현되는 경우 표시, 숙주식물의 특이적 특성을 조절 또는 변형하기 위해 목적 유전자 외에 다른 유전물질을 추가로 사용하는 경우(예; glycosyltransferase의 발현 또는 억제에 영향을 주는 인자 등) 이에 대한 기술
- 대상 유전자의 유전 및 발현 패턴과 안정성. 식물 발생에 대한 일관된 명명법 시스템(예; T1, T2 등)을 적용하고 그에 대한 설명
- 형질전환 후 남아있는 공정물질의 잔류물(예; *Agrobacterium* 구성성분)에 관한 정보
- 최종 형질전환주로 선정되면 그에 대한 타당성 및 설명. 교배 과정(crossing event)을 자세히 기술하고, 만들어진 식물 주(plant line)의 특성에 미치는 교배의 영향 여부 기술

## 6.2.2. 일시적 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.6. 제조공정 개발에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

일시적 발현 시스템은 외래 유전자가 숙주 계놈에 안정적으로 통합되는 것을 요구하지 않는 시스템이다. 이 공정에서 삽입된 유전물질은 보통 숙주(recipient)의 계놈에 통합되지 않고, 세포 분열을 통해 분해되거나 희석될 수 있다.

발현 구조체 및 형질주입 시스템을 개발하기 위해 사용된 벡터에 관련된 정보는 ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products에 따라 제공한다. 여기에는 프로모터와 그 결과물로 생성된 대상 유전자의 발현 패턴(예; 구성요소인 vs. 유도된, 조직- 또는 발생-특이적인 vs. 어디에나 있는 발현)에 대한 정보가 포함되어야 한다.

개발 단계, 임상 및 상업용 규모의 공정을 확립하기 위해 사용된 형질주입 과정과 물질에 대해 기술하고, 여기에는 다음 정보가 포함되어야 한다.

- 일시적 발현의 확인(일시적 발현을 위해 사용된 벡터에 대한 확인 포함)
- 생산 식물에서의 형질주입 효율 결정(예; 공정 중 관리)
- 일시적 발현 시간 경과 범위(time course range)(공정 일관성 측정으로서)의 결정 및 적합성 검증(qualification)
- 형질주입 공정의 일관성[형질주입 된 물질의 연령 계대 한도(end point) 측정으로 증명 가능]
- 일시적 발현 유래 공정물질의 잔류물(예; *Agrobacterium* 구성성분) 확인 및 정량
- 형질주입 물질(예; 발현 구조체)의 유지[예; 보관, 안정성 한도 및 그에 대한 재 적합성 검증(requalification)]

## 6.2.3. 생장 마지막 단계에서의 발현 및 유전적 안정성

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

생산 과정 동안 형질전환 목적 유전자(transgene)와 그 발현에 대한 정확도(예; 특정

서열 및 수율)를 적절하게 모니터링(예; 식물 형태학, 생화학적 특성 등) 해야 한다. 해당하는 경우, 안정적 및 일시적 발현 시스템 모두에서 상부 생산 단계 동안 유전적 안정성에 대해 분석 측정된 자료를 이후 생산 개발 단계에서 만들어야 한다.

후반기(later) 개발 또는 생산 배치에서의 품질관리 시험결과(기능적 활성 또는 다른 결정요인 특성)는 유전적 안정성 및 품질관리를 보증하기 위한 기준과 타당하게 상관성이 있어야 한다.

ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products에 기술된 일반적인 원칙은 식물 유래 발현 시스템에 적용이 가능하다.

### 6.3. बैं킹 시스템 생성

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

어떤 생산 플랫폼을 이용하던지 생물 의약품에 대한 허용 가능한 제조 기준은 일관되고 충분하며, 장기간 공급을 확보할 수 있도록 장기간 보관이 가능한 최종 형질전환주로부터 유래된 마스터 및 제조용 은행 확립이 일반적으로 포함된다.

이 가이드라인에서 마스터 은행과 제조용 은행은 이들 참조가 되는 근원 물질(referenced parental sources)을 나타내는데 사용된다. 안정적 또는 일시적 발현 시스템을 사용하느냐에 따라 다른 물질이 बैं킹화 될 것으로 예상된다. 예를 들면, 안정적 발현 시스템은 형질전환 식물 बैं킹 물질(예; 씨, 조직 등)을 생성할 것으로 예상되고, 반면 일시적 발현 시스템은 숙주식물 및 재조합 구조체 및/또는 재조합 벡터 모두에 대한 은행을 만들 것으로 예상된다.

원료(즉, 숙주) 식물이 다른 형태(예; 씨, 배양 등)로 유지되면, 확인, 품질, 안정성을 보여주는 변수를 포함하여 생산에 사용하기 전에 물질에 대한 재 적합성 검증이 필요할 수 있다.

이런 물질은 수차례 생산 가동하는 동안 동일한 물질이 지속적으로 공급되게 하고, 지속적인 제품 개발을 위한 참조물질로서 기록되어야 하고 적절한 보관이 필요하다.

बैं킹화 한 물질의 안정성에 근거하여 용기, 보관 장소 및 조건, 사용기한 및/또는 재시험 일자를 정해야 한다.

마스터 은행과 제조용 은행은 생산 플랫폼의 근거와 유용성을 뒷받침하기 때문에 적절한 관리방안(예; GMP 요구사항, 공정 중 시험, 가능하다면 식물-특이적 방안)을 반드시 수행해야 한다. 이들 방안의 적절성은 생장 일관성, 목적하는 제품의 생산 일관성, 품질보증을 통해 입증되어야 한다.

마스터 은행과 제조용 은행의 생성, 확립 및 유지에 대해 정의하고 기술한다. 마스터 형질전환 은행을 확립하는데 사용하는 식물 물질은 유전형적, 표현형적, 형태학적으로 특성분석을 실시한다. 즉, 목적 유전자(예; 서열, 삽입 위치, 카피 수), 그의 발현 (조직/기관 특이적인, 조절, 발현 정도)은 포함되어야 하고, 특이한 특성이 있는 경우, 식물 유전자 침묵 영향(plant gene silencing effects), 목적 단백질 이외의 발현 여부 등이 포함될 수 있다.

ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products에 기술된 일반적인 원칙은 식물 생산 시스템에 적용 가능하다.

#### 6.4. 상부 생산 단계(수확-전/수확)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확-전과 수확 단계는 모든 재배, 수집 및 어떤 경우에는 원료의약품 및/또는 완제의약품 제조시설에서 생물학적 출발물질을 수령(reception)하기 전에 이루어지는 초기 추출 단계를 포함한다. 생산 단계 순서를 묘사한 흐름도를 제시하고 기술해야 한다.

증식 단계와 식물 재배 기술을 서술해야 한다. 재배 전략에 따라 식물 생장 단계의 지속기간을 명확하게 규정해야 한다.

재배 과정은 다음 사항을 포함하여 기술한다.

- 증식 단계와 그 방법. 재배 전략을 문서화 하고 유전적 안정성 결과와 각 단계별 세대 수
- 의도치 않은 식물 및 외래 유전물질의 혼입에 대한 검출과 제거 과정

- 해충의 검출과 제거 과정
- 식물 건강상태 모니터링과 질병 발생 시 취해야 할 조치 과정
- 생산 일관성을 위한 공정 중 모니터링과 재배 주요공정 변수
- 계절적 특성과 주변 식물군 특성을 포함한 환경조건을 고려한 파종(planting) 기술과 위치
- 방사능을 포함한 토양 기질의 특성
- 식물 호르몬과 비료 사용
- 화학적, 생물학적 약제를 포함하여 농약 사용
- 자웅 생식술로 인한 유전자형 확산 가능성

목적하는 주성분의 생산 관리에 중요한 생물 인자 및 비-생물 인자는 공정 개발 단계 동안 확인 및 조사되어야 한다. 가능한 한 다수의 인자에 대한 자료를 제공해야 하고, 제품의 주요 품질 특성에 미치는 영향에 대해 논의하여야 한다. 적절하게 공정 중 모니터링을 수행하고, 작업 한도(operational limit) 및/또는 범위를 수립하고 타당성을 제시해야 한다. 이들 비-생물 인자에 대한 영향이 예상되지 않거나 또는 영향을 입증할 수 없다면, 과학적 근거를 기반으로 명확히 서술해야 한다.

#### 6.4.1. 적절한 관리를 위한 품질 시스템 입증

CTD 모듈 3.2.A.1. 시설 및 장비에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

품질보증, GMP 및 품질관리의 기본 개념에 근거한 적절한 품질 시스템을 상부 생산 단계에서 확립해야 한다. 상부 생산 단계는 재배, 수확, 수확된 물질의 1차 공정(예; 스크리닝, 세척, 분류, 분쇄, 이송, 보관)을 포함한다. 신청자는 어떻게 GMP 유사 원칙을 충족하였는지 입증해야 하고, 정의된 생물학적 출발물질을 생성하기 위해 수행한 조치들을 구체적으로 확인해야 한다.

궁극적으로, 제조공정의 수확-전 및 수확 단계를 적절히 기술하고 관리(예; 적절한 공정 중 관리 및 기준을 적용하여) 해야 한다.

이 요구사항은 GMP를 준수하는 이후 공정과 완제의약품 생산에 적합한, 잘 정의되고,

특성이 분석된, 그리고 잘 문서화 된 출발물질을 확립하기 위한 것이다. 작업과 문서화 한 내용은 실사 시 제공 가능해야 한다.

#### 6.4.2. 생장 전략

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

신청자는 규모, 토양 개량제(예; 질석) 또는 다른 첨가제(예; 비료, 성장인자), 사용한 주요 장비, 빛 조절(light/dark) 주기, 온도, 습도, 기타 주요 변수를 포함하여 식물 생장 단계를 기술해야 한다. 공정 중 시험과 작업 변수를 포함한 공정 관리는 공정 단계와 중간체 작업 보유 시간(hold time)에 대한 허용 기준을 포함하여 제공해야 한다.

#### 6.4.3. 형질주입(일시적 발현 시스템에만 해당)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

일시적 발현 시스템의 경우, 상업용 제조공정에서의 형질주입 단계는 형질주입 할 물질의 제조와 형질주입 공정 개시의 기준을 포함하여 기술해야 한다. 적절한 공정 중 모니터링을 수행하고, 허용 가능한 작업 한도 및/또는 범위를 확립해야 한다.

형질주입 공정 유래 공정물질의 잔류물(예; *Agrobacterium* 구성성분)을 정량화하고, 적절한 논리를 기반으로, 적용 가능한 경우, 허용 가능한 작업 한도 및/또는 범위를 설정해야 한다.

#### 6.4.4. 식물 건강 모니터링 및 보호

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

농작물에 질병이 생기면 수확한 물질에서 고농도의 식물 병원체가 생성되고, 이는 오염물질을 생성할 뿐만 아니라 완제의약품의 발현과 구조에 영향을 미칠 수 있다.

마찬가지로, 식물 스트레스 환경은 목적하는 단백질의 품질에 영향을 미칠 수 있다.

품질관리 시스템은 식물 건강 상태 모니터링, 조사 계기(triggering), 이들 문제를 해결하기 위해 취해지는 조치를 정의하는 과정 등을 포함해야 한다.

#### 6.4.5. 수확(수확 개시 기준과 사람, 장비 및 시설 관리)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확 공정은 생장 또는 식물 완숙 단계와 같은 식물 수확 개시에 대한 잘 정의된 기준을 포함해야 한다. 식물 물질을 수확할 때에는 전용 장비를 사용할 것을 권고한다. 만약 전용 장비가 없다면, 접촉한 다른 식물 물질을 확인하고, 해당 식물 물질 이외의 사용에 대해 문서화해야 한다. 검증된 절차를 이용하여 장비를 적절히 세척한다.

수확 시 다음 사항을 포함하여 기술한다.

- 수확 개시 기준
- 설치류, 조류, 사체에 의한 오염을 방지하기 위한 기술을 포함한 수확 방법
- 운송, 보관 준비 과정, 기계적·물리적·화학적·생물학적 처리를 포함하여 수확된 생물자원의 즉각적인 조작 과정과 밸리데이션
- 분리된 1차 공정 물질의 보관조건과 기간

수확한 물질의 배치 크기를 명확히 정의하고 이에 대한 근거를 제시해야 한다. 수확물 또는 중간체의 풀링에 대한 정보를 포함하여 수확 배치의 넘버링 시스템을 기술하고 이를 제공해야 한다.

각 배치에 대한 오리지널 마스터 은행 또는 제조용 은행의 추적은 매우 중요하며, 이를 수행하기 위해 확립한 방법을 기술해야 한다.

식물 물질로부터 초기 추출은 GMP 환경에서 수행하도록 권장된다. 초기 추출이 수행되는 장소와 상관없이, 세척 및/또는 추출 동안에 사용한 소독제 또는 유기 휘발성 화학물질 같은 모든 화학물질은 하부 공정 동안에 ICH Q3C(R6) Impurities: Guideline for Residual Solvents에 따라 제거되어야 한다.

#### 6.4.6. 분리(segregation) 전략, 세척 및 전환(change-over) 공정

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.A.1. 시설 및 장비에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

주성분의 교차오염과 관련된 위험을 적절한 전략을 이용하여 처리하고 최소화 한다. 검증된 전환 공정을 수행한다면, 식물 유래 생물의약품의 생산에 사용한 구역이나 장비를 이용하여 다른 농작물을 재배할 수 있을 것이다. 잠재적인 미생물 오염물질의 관리뿐 아니라, 수확 공정 오염물질, 부산물 및/또는 세척제를 포함한 잔류물의 제거를 위한 세척 공정의 유효성을 입증해야 한다.

#### 6.4.7. 용기 마개, 조건, 생물학적 출발물질의 보관기간

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.2.6. 용기 마개 시스템, 3.2.S.2.7. 안정성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확한 원료물질을 이후 공정에 들어가기 전에 보관하는 경우, 다음과 같은 추가 정보가 요구된다.

- 사용 목적에 따른 용기 마개의 적합성과 그들 구성요소를 보여주는 정보
- 보관조건(예; 온도, 습도, 용량, 밀도, 보관시간 등) 기술
- 미생물의 생장을 도와주는 능력, 잔류 토양의 양, 외부 물질, 곤충, 해충 등의 존재를 포함하여 안정성에 영향을 미치는 인자들에 대한 적절한 관리
- 의약품의 일반적인 물리화학적 특성, 물질의 안정성과 품질에 상당히 영향을 미칠 것으로 예상되는 모든 의약품의 특성에 근거한 보류 시간에 대한 검증

원료물질은 분해 공정이 오염물질의 농도를 특정 수준 이상으로 증가시키지 않도록 또는 원료의약품, 중간체 또는 제품에 부정적 영향을 미치지 않도록 보장하기 위해 적절한 조건 하에서 보관되어야 한다.

#### 6.5. 하부 생산 단계(수확-후)

CTD 모듈 3.2.S.2.6. 용기 마개 시스템에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

전반적인 수확-후 전략은 생산된 주성분 각 배치의 주기적인 품질관리와 배치 간 일관성 보증을 목표로 해야 한다. 이 때 식물-기반 생산에 내재하는 차이(variation)를 고려해야 한다.

### 6.5.1. 공정을 위한 물질 운반

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

운반조건은 수확 물질의 물리적 특성 및/또는 주성분의 역가 및/또는 순도의 변화를 방지할 수 있도록 적절하게 확립해야 한다. 운송과 수령에 대한 표준작업지침서 및 기록을 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 따라 마련해야 한다. 수확 또는 초기 추출 시 물질의 양과 공정 설비에 도착 시 물질의 양이 일치하는 지 비교해야 한다.

### 6.5.2. 배치 정의

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

배치의 정의를 제시하고, 각 배치에 대한 बैं킹 물질의 추적이 가능해야 하고, 이를 기술해야 한다. 수확물의 풀링 또는 중간체(예; 초기 추출물, 최종 추출물, 공정 중간체, 원료의약품) 또는 완제의약품의 기준과 규정(provision)을 정의해야 한다.

해당되는 경우, 공정 중 관리 한도를 설정하고 선택된 주요 품질 특성에 대한 기준을 설정해야 한다.

### 6.5.3. 정제공정 및 공정-중 관리

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

원료의약품 제조 설비에서 수확-후 제조 단계를 시작하기 위해 사용하는 수확 물질, 초기 추출물 또는 최종 추출물은 생물학적 출발물질로 간주한다. 생물학적 출발물질의 각 배치는 이후 원료의약품을 생산하기 위한 공정과 정제 이전에 시험해야 하며,

사전에 확립된 기준을 만족해야 한다. 예를 들면, 물질 회수(수율의 결정)는 상부 제조 단계의 일관성을 나타내는데 사용할 수 있다.

추출, 농축, 정제, 제형화(formulation), 충전 등 제조방법을 구성하는 일련의 생산 단계를 보여주는 주석이 달린 흐름도를 제시하고, 이에 대해 기술해야 한다.

신청자는 대체 제조방법 또는 변경이 있는 경우, 사용한 환경과 근거(문서화를 뒷받침하는 참고문헌 포함)를 포함하여 기술해야 한다. 적용 가능한 경우, 제조공정 개발과 검증 보고서, 제품 비교동등성 등을 제공해야 한다.

전 식물 재배에 내재하는 잠재적인 다양성을 고려할 때 생산공정의 완전성을 입증하기 위해 특별한 주의가 필요하다. 생물공학 유래 완제의약품의 경우와 마찬가지로, 제품을 정제하기 위해 사용된 방법, 공정 중 관리(수행 범위에 대한 허용), 기준(예; 순도, 역가, 마이코플라스마, 바이오버든, 외래성 바이러스)을 기술하고, 타당성을 제시하고, 검증해야 한다.

식물과 생산공정에서 유래한 잠재적인 불순물 또는 오염물질(예; 숙주세포 유래 단백질, DNA, 식물 대사체, 엔도톡신, 제초제, 비료, 곰팡이 독)을 평가해야 한다. 원하는 물질과 동시 정제가 가능한 오염물질, 안전성 우려(예; 과민성, 면역원성, 독성)를 야기할 수 있는 요소들에 대해 문서화 하도록 노력해야 한다.

불순물과 오염물질을 제거하기 위한 정제공정의 능력을 입증하고, 각 정제 단계의 불순물 제거 검증뿐만 아니라 불순물에 대한 전체 제거 검증을 확립해야 한다. 필요하다면, 정상적인 생산 동안 기대치 보다 높은 불순물/오염물질을 첨가(spiking)하여 불순물/오염물질 제거공정에 대한 완전성을 연구해야 한다.

#### 6.5.4. 생산의 일관성

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.4.4. 배치 분석에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

확립된 허용 기준 내의 결과를 갖는 배치 간 일관성은 연속 재배 또는 기타 허용된 공정 검증 접근법을 이용하여 생산한 수확 물질, 원료의약품 및 완제의약품에 대해 통계적으로 타당한 수의 연속적으로 제조된 배치를 사용하여 입증해야 한다.

식물 유래 생물의약품 생산을 위한 재배 및 정제공정의 안전성 및 일관성은 배치 분석

측정을 통해 적절히 입증해야 한다.

## 6.6. 불순물과 잠재적 알레르기원성

CTD 모듈 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4. 원료의약품 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

종합적인 품질 프로파일을 확립하기 위하여 적절한 방법과 규정 및 가이드라인을 참조하여 원료의약품의 특성분석을 수행한다.

### 6.6.1. 잠재적인 제품-관련 불순물

CTD 모듈 3.2.S.3. 특성분석, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.7. 안정성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

적절한 방법을 사용하여 제품-관련 불순물 특성분석을 수행한다.

전체적인 단당류 조성의 결정, 단백질로부터 유리된 올리고당 분석[예; 측각 모양의(antennary) 구조 결정, 맵핑], 단백질과 관련된 올리고당[예; 위치(site) 당 당화, 당사슬(glycoform) 분포] 분석을 포함해 특성분석을 수행하고, 단백질의 당화가 목적하는 단백질의 면역원성, 활성 및 *in vivo* 반감기에 미치는 영향을 파악해야 한다.

특성분석에는 당화 이외에 번역 후 변형(예; 아세틸화, 인산화, 렉틴, 지질, 폴리페놀 첨가)이 포함되어야 한다. 천연의 사람 단백질에 존재하지 않는 것으로 알려진 성분이나 패턴에 대해 특별한 주의가 요구된다. 이러한 성분이나 패턴이 관찰되면, 이에 주목하고 정제과정 동안 모니터링 하거나 제거하는 전략을 문서화 하고 적절한 결과를 보여줘야 한다.

예를 들어 번역 후 변형된 형태 존재 등으로 인하여 구조적 이질성이 내재되어 있다면, 이질성 패턴을 규명해야 한다. 또한 안정성 변수를 포함하여 완제의약품에 대한 적절한 관리 및 기준의 근거를 확립하기 위하여, 재배, 수확, 수확-후 공정 및 보관이 주성분의 이질성 패턴에 미치는 영향을 규명해야 한다.

### 6.6.2. 잠재적인 공정-관련 불순물

CTD 모듈 3.2.S.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4.1. 기준에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

적절한 방법을 사용하여 공정-관련 불순물 특성분석을 수행한다. 여기에는 다음 사항들이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

- 목적 유전자-발현 단백질 외의 식물 단백질(예; 렉틴)
- 특정 기능 단백질(예; 프로테아제)
- 식물 및 일시적 발현 벡터 DNA
- 형질전환 생산 식물에 내재한 알칼로이드 또는 글리코시드 같은 2차 식물 대사체

특히, 공정 그 자체에서 유래한 불순물로는 다음과 같은 것이 있다.

- 생산 및 정제에 사용된 물질[예; 토양, 비료, 농약, 용매, 칼럼으로부터 침출된 (leached) 크로마토그래피 물질 등]
- (엔도톡신, 아플라톡신, 다른 곰팡이 독, 독성 금속 등 포함) 생산 및 정제 동안 외부에서 유입될 수 있는 물질(화학적, 생화학적, 미생물학적 및/또는 생물학적)

신청자는 수확 시 및 최종 제품에서 식물 물질에 존재할 수 있는 모든 잠재적인 공정-관련 불순물의 잔류 수준을 결정해야 한다. 생산공정에 대한 최악의 시나리오뿐만 아니라 실제 그대로의 조건을 이용하여 정량 측정을 수행해야 한다.

### 6.6.3. 공정/제품-관련 불순물의 잠재적 알레르기원성

CTD 모듈 3.2.S.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4.1. 기준에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 생산 시스템은 다양한 숙주세포 단백질, 지방, 탄수화물뿐만 아니라 많은 2차 대사체[즉, 카로티노이드, 식물 스테롤, 사포닌, 글루코시놀레이트, 플라보노이드, 식물 에스트로젠, 프로테아제 억제제, 테르펜, 셀파이드, 피트산(phytic acid)]를 포함할 수 있는데, 이들에서 유래한 완제의약품은 알레르기원성이나 다른 이상사례와 같은 잠재적 위험성이 있을 수 있다.

불순물은 정제공정을 통해 수용 가능한 수준으로 제거해야 한다. 최종 제품에 불순물이 남아 있다면(정량적으로 결정되었거나 잔존할 것으로 간주되거나) 위험성 평가 분석을 수행한다. 어떤 잠재적인 알레르기성 화합물이 있다면 완제의약품의 1회 투여량 당 불순물 양을 산출해야 한다. 식물과 사람의 N-당 공정[즉, 2등분 된  $\beta(1,2)$ -xylose와 core  $\alpha(1,3)$ -fucose 잔기] 차이로 생긴 당 구조에서 특이한 차이가 있는 화합물에 특별한 관심을 기울여야 한다. 이런 사례의 발생 정도와 심각성을 평가한 비임상 및/또는 임상 자료를 사용하여 긍정적 이익 프로파일을 제시해야 한다.

잠재적 알레르기성 화합물의 검출 및 불순물의 정량시험은 방법 변수의 선택과 제시된 방법 검증에 따라 적절하게 결정되어야 한다.

#### 6.6.4. 위험 관리

CTD 모듈 3.2.S.3.2. 순도에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

필요하다면, 공정 중 또는 배치 출하 기준의 허용 기준을 통해 모든 잔류하는 제품-또는 공정-관련 불순물의 수준을 관리하고 경향분석을 위해 모니터링 해야 한다.

필요하다면, 안전성을 결정하기 위해 위험 분석을 수행한다.

신청자는 최종 제품에 존재하는 농약 잔류물 또는 주요 농약 대사체 잔류물의 최대 양을 명시하고, 표시된 대로 의약품을 사용할 때 이들 한도의 안전성에 대한 타당성을 제시해야 한다. 최종 제품에서 불순물의 잔류 수준이 안전성에 우려가 있을 수 있는 경우, 추가적인 비임상시험이 필요할 수 있다.

#### 6.7. 제조공정 개발

CTD 모듈 3.2.S.2.6. 제조공정 개발에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

서류 제출(예; 비임상 또는 임상시험)에 사용된 원료의약품 배치의 제조방법 변경에 관한 기술은 상부 또는 하부 공정 변경 또는 주요 장비 변경을 포함해야 한다. 상부 생산 단계의 변경은 예를 들면, 식물 재배 기술, 토양 개량제 또는 제조 규모의 변경을 포함할 수 있다. 변경의 중요성이 원료의약품(및/또는 해당하는 경우, 중간체)의 품질(예; 생물학적 활성, 불순물 프로파일)에 영향을 미치는 지 여부를 평가해야 한다.

제조방법 변경이 중요하다고 판단되는 경우, 원료의약품의 품질에 미치는 영향을 결정하기 위하여 관련된 원료의약품에 대한 비교동등성 분석 시험에 대한 자료를 제공해야 한다(ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products 참조). 시험 선택 및 결과 평가에 대한 타당성을 포함하여 자료에 대한 논의를 포함해야 한다. 해당하는 경우, 원료의약품과 그에 상응하는 완제의약품에 대한 제조방법 변경의 영향을 평가하기 위해 사용하는 시험에는 비임상 및 임상시험이 사례별로(case-by-case) 포함될 수 있다.

## 6.8. 출하시험 및 기준 한도

CTD 모듈 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.4.1. 기준, 3.2.S.4.5. 기준의 타당성, 3.2.P.4.1. 기준, 3.2.P.5.6. 기준의 타당성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

규정 및 가이드라인을 참조하여 적절한 출하시험과 기준 한도를 설정한 종합적인 품질 프로파일을 제시한다.

기준에 포함해야 할 시험의 선택은 ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products에 따라 명확히 하고, 특성분석에 근거해야 한다.

허용 기준을 확립하기 위해 사용한 근거를 기술하고, 각 기준은 특성분석 자료와 비임상 및/또는 임상시험에 사용된 로트로부터 얻은 자료에 근거하여 타당성을 입증해야 한다.

## 6.9. 내인성 및 외래성 오염물질 관리

CTD 모듈 3.2.A.2. 외래성 물질 안전성 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

신청자는 주성분에서, 식물 발현 시스템에서 유래된 것을 포함하여 내인성 및 외래성의 바이러스성 및 비-바이러스성 물질의 잠재성에 대한 위험 분석을 실시해야 한다. 이 분석에 근거하여 관련성이 있다고 하면, 신청자는 완제의약품의 각 배치의 안전성을 확실하게 보장하는 통합적인 단계별 전략을 제시해야 한다.

적용 가능한 경우, 효과적인 전략은 다음과 같은 측정을 포함하되, 이에 국한되지는 않는다.

- 출발물질, 원료물질, 시약, 첨가제의 관리 및 시험
- 외래 물질 및 약제(agent)의 의도치 않은 유입 방지를 목표로 하는 농사 단계(재배, 수확, 수확-후 공정) 수준에서 적용된 장벽(차폐)
- 주요 생산 단계(예; 수확한 물질 및 공정을 거친 벌크)에서 내인성 및 외래성 물질이 없음을 보여주는 *in vitro* 및 *in vivo* 시험
- 검증된 바이러스/바이로이드 불활화/제거 공정. 좀 더 상세한 정보는 ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin 참조

### 6.9.1 바이러스와 바이로이드 외래성 물질

자연 발생적인 식물 바이러스와 바이로이드의 종류는 광범위하며, 일반적으로 식물과 조직 특이성이 있다. 경구와 국소 경로뿐 아니라 우발적인 비경구 접촉으로 사람이 식물조직과 식물 유액에 주기적으로 노출된 장기간의 경험에 따르면 이러한 인자가 사람 또는 다른 척추동물에게 병원성을 나타낸다는 근거는 없다.

곤충, 조류, 동물 분비물, 동물 사체, 유기 비료 잔류물, 작업자 유래 물질 등 외래 물질은 사람에게 질병을 야기할 수 있는 바이러스에 의한 오염을 유발할 수 있으므로, 이러한 외래 물질이 공정 물질 및/또는 장비에 의도치 않게 오염되는 것이 우려되는 사항이다. 예를 들면, 한타바이러스는 설치류 배설물로 확산되며, 세계적으로 발견되고 사람에게 치명적인 질병을 유발한다. 잠재적으로 오염 가능성이 있는 바이러스의 범위는 상당하며, 여기에는 MMV(minute virus of mice), 조류 인플루엔자 바이러스, A형 간염 바이러스 등이 포함된다. 출발물질이나 공정 중 물질에 바이러스 오염 가능성은 작업 수행 환경을 포함한 작업의 범위 및 특성, 적용한 차폐시설, 수행한 품질 및 우수 기준 시스템(good practice system), 관련 작업자에 따라 결정된다.

제조과정 중에 시약, 칼럼 물질, 성장인자, 성장 배지와 같은 생물 유래 물질을 사용 시, 잘 확립된 방법을 사용하여 이를 통한 잠재적 바이러스 오염을 관리해야 한다.

식물 질병을 모니터링 하는 프로그램을 도입하는 것이 바람직하다. 질병으로 인하여 일반적 오염원인 식물 바이러스가 수확된 물질 내에서 높은 수준으로 검출될 뿐만 아니라, 의약품의 발현과 구조에 영향을 줄 수 있다. 모니터링 프로그램을 설계할

때에는 식물 감염성 질환이 명확히 발견되지 않을 수도 있음을 고려해야 한다.

상황에 따라 생산공정은 오염 바이러스와 바이로이드를 증폭, 제거 또는 농축할 수 있다. 출발물질 또는 제조공정이 우려의 대상인 포유동물 바이러스로 오염되는 경우, 이 바이러스는, 예를 들어 동물세포가 담긴 바이오리액터 내에서와 같이 증폭되지 않는다.

위의 고려사항을 참작하여, 신청자는 외래성 바이러스 인자로 인한 주성분의 잠재적 오염에 대한 위험성 분석 자료를 제시해야 한다. 가능한 정량화된 분석을 기반으로 신청자는 의약품 각 배치의 바이러스 안전성을 보증하는 통합된 단계별 전략을 제시해야 한다.

### 6.9.2 비-바이러스성 외래성 물질

마이코플라스마, 세균 및 진균을 관리하고 시험해야 한다. 식물성 물질이 관련되어 있으면, 신청자는 수확과 공정 중 과정에서 식물조직에 오염될 수 있는 단세포 및 후생동물 생물체의 침투 가능성을 관리해야 한다.

물질과 제품의 무균성을 확보하기 위하여 물질에 적용될 수 있는 최악의 오염 수준을 참조하여 무균 공정을 검증해야 한다.

### 6.9.3. 전염성 해면상뇌증(TSE)

식물 유래 생물 의약품 생산에는 전염성 해면상뇌증 오염 가능성이 없는(TSE-free) 물질만을 사용할 것을 권장한다.

TSE를 전파시킬 위험이 있는 원료(예; 반추동물 기원)로부터 얻은 시약으로 제조한 원료 의약품 또는 완제의약품은, 가능한 경우, 잠재적인 TSE 위험에 대한 정보와 자료(예; 신청자 이름, 물질이 유래한 종과 조직, 원료동물의 원산지, 물질의 사용 및 허용 이력)를 제시해야 한다.

## 7. 비임상 및 임상 정보

### 7.1. 비임상

CTD 모듈 4.2. 연구보고서, 4.2.3. 독성, 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

비임상 평가는 식물 유래 생물약품의 전반적인 개발에 있어 중요한 역할을 한다. 다른 생산 시스템을 이용하여 제조한 생물약품의 비임상 개발과 평가에 관련된 가이드라인은 식물 유래 생물약품에도 적용할 수 있다

- ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH M3 Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines
- ICH 안전성 관련 가이드라인

일반적으로 *in vitro* 및 *in vivo* 연구를 이용하여 개념 증명(proof-of-concept)을 입증해야 한다. 안전성시험은 임상시험을 시작하기 전뿐만 아니라, 임상 개발 동안 시중 약물학적 효과와 독성학적 효과를 보여줘야 한다. 비임상시험의 범위는 제공하는 유전물질, 숙주식물, 비교할 수 있는(comparable) 완제의약품의 임상적 경험 정도를 포함하여 완제의약품의 알려진 특성에 따라 결정된다. 비임상시험 요구사항과 유형에 대해서 신청자와 규제기관 간 소통하는 것이 권고된다.

식물 유래 생물약품의 비임상시험에 대한 추가 고려사항에는 알레르기원성, 면역원성, 잠재적으로 해로운 불순물 평가가 포함된다.

### 7.1.1. 독성

CTD 모듈 4.2.3. 독성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 유래 생물약품에서 독성 평가는 다른 생산 시스템으로 생산한 생물약품의 독성 평가와 유사해야 한다. 신청자는 7.1절에 기술된 비임상 정보에 대한 관련 가이드라인을 참고한다. 그러나 독성물질, 병원체, 농약(즉, 살충제, 제초제, 살진균제), 식물에서의 농약 대사체, 비료, 중금속, 반영양소 및 알레르겐에 대해 특별한 관심을 가져야 한다.

최종 제품에서 불순물(예; 농약 및 그 대사체)의 잔류 수준이 안전성에 우려가 있다고

생각되는 경우, 특히 비경구용 제제는 반복 용량 및 장기 투여를 포함할 수 있으므로, 추가적인 비임상시험이 필요할 수 있다. 숙주식물이 독성물질(예; 프로테아제 억제제, 용혈성 물질, 신경독소, 발암물질)을 함유한 것으로 알려진 경우, 독성물질 수준이 최종 완제의약품에서 안전한 범위에 있음을 확립하기 위하여 *in vitro* 및 동물시험을 권고한다. 동물시험에서는 적절한 동물모델을 사용해야 한다. 목적 유전자의 삽입은 식물 독소 또는 다른 식물 단백질의 발현에 영향을 줄 수 있고, 이는 독성시험에서 조사해야 한다. 또한 신청자는 중금속의 존재와 수준, 사람의 건강에 미치는 잠재적 위험을 모두 평가해야 한다.

면역원성을 고려해야 할 원인이 확인되면 식물 유래 생물학의약품의 면역독성 잠재성을 조사하기 위해 면역원성 시험을 수행한다.

### 7.1.2. 면역원성

CTD 모듈 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 유래 생물학의약품에 대한 면역원성 시험은 ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals에 따라 수행해야 한다. 신청자는 식물 발현 시스템에 고유한 변역 후 변형, 예를 들면, 당단백질에서 xylose의 존재와 이것이 면역원성에 미치는 영향에 특별한 관심을 가져야 한다.

### 7.1.3. 알레르기원성

CTD 모듈 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

알레르겐은 숙주식물과 생산공정[예; 거꾸집, 동물 비듬, 동물 배설물, 사육장이나 보관조건에 기인한 먼지 진드기로 인한 우발적 오염]으로부터 최종 완제의약품에 유입될 수 있다. 신청자는 각 제품에 대해 사례별로 알레르기원성 시험 필요 여부를 평가해야 한다. 예를 들어, 만약 백신이 잠재적 알레르겐을 가진 숙주세포에서 생산되고, 백신의 면역반응을 증가시키기 위해 면역증강제를 함유하는 경우, 알레르기원성 위험은 더 높아질 수 있다.

숙주식물이 알레르겐의 근원으로 알려진 경우, 신청자는 적절한 알레르기원성 시험을 수행해야 한다. 식물-특이적 변형이 목표한 완제의약품에 대한 알레르기성 반응에

잠재적 영향을 미칠 수 있는지 평가해야 한다.

신청자는 알레르기를 일으키는 결정인자에 대해 최종 완제의약품을 평가해야 한다. 예를 들면, 의약품의 알레르기원성은 원료물질에 알레르기가 있는 환자로부터 유래한 특정 혈청을 사용해 시험할 수 있다.

## 7.2. 임상

CTD 모듈 5. 임상시험 보고서에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 유래 생물의약품을 개발하는 동안 신청자는 이미 다른 생산 시스템에서 사용하고 있는 안전성 및 유효성과 관련한 ICH 유효성 관련 가이드라인을 참고할 것을 권고한다. 식물 유래 생물의약품의 약물학적 활성은 임상시험에서 특성분석이 잘 되어야 한다.

임상시험 요구사항에 대해서 신청자와 규제기관 간 소통하는 것이 적극 권고된다.

식물에서 생산된 당단백질은 동물에서는 발견되지 않는 xylose와  $\alpha(1,3)$ -fucose와 같은 고유의 탄수화물 결정인자가 존재한다. 해당하는 경우, 식물 유래 생물의약품 당단백질의 면역원성은 면역원성 및 약동/약력학(PK/PD) 시험을 포함한 사람 대상 연구에서 평가해야 한다.

최종 제품의 일관성, 용량 및 특정 용법·용량이 확립되어야 한다.

다른 새로운 생물의약품과 같이, 안전성 및 유효성에 관한 장기 추적조사 계획이 포함된 시판 후 위해성 관리 계획을 제시해야 한다.

## 8. GMP

의약품 GMP 규정인 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 1의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준과 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조에서 규정하고 있는 사항에 따라 식물 유래 생물의약품 GMP도 적용된다.

## 8.1. 바이오리액터에서 자란 식물세포

동물세포 기질에서 만들어진 생물학약품의 제조에 대한 세포은행과 그와 관련된 안전성시험 및 품질관리 원칙에 대한 가이드라인이 식물세포를 사용한 생산 플랫폼에도 적용 가능하다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

## 8.2. 차폐 또는 격리재배한 전 식물 또는 식물조직

전 식물을 사용한 생물학약품 생산 플랫폼 각 제조공정 별 GMP 적용 기준은 다음과 같다.

### 8.2.1. 스탁 유지 단계

이 단계에서 스탁 물질은 전통적인 플랫폼(예; 세균 또는 동물세포 배양)을 사용해 제조되는 생물학약품과 같이, 가능한 경우, 적절한 특성분석을 수행하고 GMP 유사 기준(예; 원료물질로서 일시적 시스템에서 형질전환 되지 않은 숙주에 대한) 또는 GMP 기준(예; 형질전환 된 스탁에 대한)을 만족하도록 한다.

동물세포 기질에서 만들어진 생물학약품 제조에 대한 세포은행에 대한 원칙과 관련 안전성시험에 대한 품질 고려사항 가이드라인은 전 식물을 사용한 생산 플랫폼의 초기 단계에 적용이 가능할 수 있다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

가능한 경우, 마스터 및/또는 제조용 은행 물질의 스탁 유지는 안정적인 형질전환 또는

일시적으로 형질주입 된 생산 방법 모두에 적용 가능하다.

### 8.2.2. 상부 단계

신청자는 품질보증, 품질관리, GMP의 기본적인 개념을 이용한 정의된 품질 시스템에 따라서 이들 공정 단계에 대하여 적절하게 감독할 것을 기대한다. GMP 유사 원칙을 이용하는 정의된 품질 시스템을 구축하기 위하여, 가능하면, 상부 단계까지 기본 GMP 요구사항을 맞출 것을 제안한다.

해당되는 경우, 상부 제조공정에서, 매 단계 공정 모니터링과 물질 추적(품질보증), 검증된 시험으로 물질 모니터링(품질관리), 품질 기준을 준수하는 일관된 생산 및 물질 관리(GMP)의 원칙들을 이행해야 한다. 다음은 어떻게 GMP를 적용하는지 실례를 들어 설명한다.

- 허가된 기준을 준수하고 일관성을 보증하기 위하여 제조공정을 명확히 정의하고 관리해야 한다는 GMP 기본 요구사항은 농약, 토양, 물, 비료의 활용 및 식물 건강, 키, 무게 또는 다른 개발 특성의 적합성 검증에 대하여 관리된 공정을 구축함으로써 상부 단계에 맞게 조정할 수 있다.
- 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물을 사용하는 경우, 이와 같은 생산 플랫폼에 맞게 ‘배치’, ‘비위생적인’의 정의를 조정함으로써 GMP의 기본 개념을 상부 단계에 적용할 수 있다. 온실의 세척과 시설 공사는 생물학적 생산시설에서의 고전적인 완전한 GMP를 고려할 수 없다. 그러나 온실 지역은 GMP 세팅에서 이미 사용된 용어인 ‘관리된 그러나 분류되지 않은(controlled but not classified)’ 지역일 수 있다.
- 제조공정의 주요 단계 및 주요 공정 변경이 검증되어야 하는 GMP 기본 요구사항(즉, 품질 특성과 주요 공정 변수)이 상부 공정에 적용되어야 한다.
- GMP 유사 접근은 일시적 시스템에서 사용되는 식물을 유지하는 시드 은행에 적용된다. 이런 시드 은행은 세균 또는 바이러스 시드처럼 보관 또는 시험하지는 않지만, 품질관리를 위하여 GMP 유사 관리를 해야 할 것으로 여겨진다.

신청자는 상부 공정의 품질 시스템이 GMP 하에서 어떻게 이후 하부 공정에 적합한 정의된 생물학적 출발물질을 생성하는 가를 입증해야 한다. 상부 공정에 GMP 유사

원칙을 적용하는 접근법은 적절한 과학적인 타당성으로 뒷받침해야 하고 GMP 요구사항을 준수해야 한다.

### 8.2.3. 하부 단계

하부 생산 단계에서는 식물 유래 생물약품의 벌크 공정 중간체 및 완제의약품의 제조에 GMP가 적용된다.

## 9. 참고문헌

- Guidance Document: Plant Molecular Farming(PMF) Applications: Plant-Derived Biologic Drugs for Human Use. Health Canada, 2014
- Guideline on the Quality of Biological Active Substances Produced by Stable Transgene Expression in higher Plants. EMA, 2008
- Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. FDA, 2002

## 10. 관련 규정

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 총리령
- 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정, 식품의약품안전처 고시
- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정, 식품의약품안전처 고시
- 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 식품의약품안전처 고시

## 11. 품질 관련 가이드라인

- ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances
- ICH Q3C(R6) Impurities: Guideline for Residual Solvents
- ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for

Biotechnological/ Biological Products

- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development
- ICH Q9 Quality Risk Management
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances(Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
- EMA: Note for Guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products(EMA/401/01 rev.3), 2011
- WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products, 2003
- WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006

## 12. 비임상 및 임상 관련 가이드라인

- ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- ICH Guidelines in the Safety series
- ICH Guidelines in the Efficacy series
- WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO TRS No. 927, Annex 1, 2005

### 13. 부록 A : CTD 모듈 상호 참조

본 가이드라인		CTD 모듈		상부/하부 단계
<b>6.</b>	<b>품질 정보</b>			
<b>6.1.</b>	<b>식물 확인 및 서술</b>	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
<b>6.2.</b>	<b>발현 시스템</b>	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.2.1.	안정적 발현 시스템	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.2.2.	일시적 발현 시스템	3.2.S.2.3. 3.2.S.2.6.	원료관리(Control of Materials) 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)	상부 상부
6.2.3.	생장 마지막 단계에서의 발현 및 유전적 안정성	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부
<b>6.3.</b>	<b>뱅킹 시스템 생성</b>	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
<b>6.4.</b>	<b>상부 생산 단계(수확-전/수확)</b>	3.2.S.2.2.  3.2.S.2.3. 3.2.S.2.4.  3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 원료관리(Control of Materials) 주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부  상부 상부 상부
6.4.1.	적절한 관리를 위한 품질 시스템 입증	3.2.A.1.	시설과 장비(Facilities and Equipment)	상부/하부
6.4.2.	생장 전략	3.2.S.2.2.  3.2.S.2.4.  3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부 상부 상부
6.4.3.	형질주입(일시적 발현 시스템에만 해당)	3.2.S.2.2.  3.2.S.2.3. 3.2.S.3.2. 3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 원료관리(Control of Materials) 순도(Impurities) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부/하부  상부/하부 상부/하부 상부
6.4.4.	식물 건강 모니터링 및 보호	3.2.S.2.2.  3.2.S.2.4.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 주요 공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	상부 상부

6.4.5.	수확(수확 개시 기준과 사람, 장비 및 시설 관리)	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부
		3.2.S.2.4.	주요 공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	상부
		3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부
6.4.6.	분리(segregation) 전략, 세척 및 전환(change-over) 공정	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부
		3.2.A.1.	시설과 장비(Facilities and Equipment)	상부
6.4.7	용기 마개, 조건, 생물학적 출발물질의 보관기간	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부
		3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부
		3.2.S.6.	용기 및 포장(Container Closure System)	상부
		3.2.S.7.	안정성(Stability)	상부
<b>6.5.</b>	<b>하부 생산 단계(수확-후)</b>	3.2.S.2.6.	제조공정 개발(Manufacturing Process Development)	하부
6.5.1.	공정을 위한 물질 운반	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부/하부
6.5.2	배치 정의	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부/하부
6.5.3.	정제공정 및 공정-중 관리	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부/하부
		3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부/하부
		3.2.S.2.4.	주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	상부/하부
6.5.4.	생산의 일관성	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부/하부
		3.2.S.4.4.	배치분석(Batch Analyses)	상부/하부
<b>6.6.</b>	<b>불순물과 잠재적 알레르기원성</b>	3.2.S.2.4.	주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	하부
		3.2.S.3.2.	순도(Impurities)	하부
		3.2.S.4.	원료의약품 관리(Control of Drug Substance)	하부
6.6.1.	잠재적인 제품-관련 불순물	3.2.S.3.	특성(Characterization)	하부
		3.2.S.3.2.	순도(Impurities)	하부
		3.2.S.7.	안정성(Stability)	하부
6.6.2.	잠재적인 공정-관련 불순물	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	하부

		3.2.S.3.2. 3.2.S.4.1.	Evaluation) 순도(Impurities) 기준(Specification)	하부 하부
6.6.3.	공정/제품-관련 불순물의 잠재적 알레르기원성	3.2.S.2.5.  3.2.S.3.2. 3.2.S.4.1.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation) 순도(Impurities) 기준(Specification)	하부  하부 하부
6.6.4.	위험 관리	3.2.S.3.2.	순도(Impurities)	하부
<b>6.7.</b>	<b>제조공정 개발</b>	3.2.S.2.6.	제조공정 개발(Manufacturing Process Development)	상부
<b>6.8.</b>	<b>출하시험 및 기준 한도</b>	3.2.S.2.4.  3.2.S.4.1. 3.2.S.4.5.  3.2.P.4.1. 3.2.P.5.6.	주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 기준(Specification) 기준 설정 근거(Justification of Specification) 기준(Specifications) 기준 설정 근거(Justification of Specification(s))	하부  하부 하부 하부
<b>6.9.</b>	<b>내인성 및 외래성 오염물질 관리</b>	3.2.A.2.	Adventitious Agents Safety Evaluation	상부/하부
<b>7.</b>	<b>비임상 및 임상 정보</b>			
<b>7.1.</b>	<b>비임상</b>	4.2. 4.2.3. 4.2.3.7.	시험 보고서(Study Reports) 독성시험(Toxicology) 기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
7.1.1.	독성	4.2.3.	독성시험(Toxicology)	
7.1.2.	면역원성	4.2.3.7.	기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
7.1.3.	알레르기원성	4.2.3.7.	기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
<b>7.2.</b>	<b>임상</b>	5.	임상시험 보고서(Clinical Study Reports)	

## 14. 부록 B : CTD 모듈 3 - 상부 단계 및 하부 단계

상부 단계(즉, 생물학적 출발물질) 및 하부 단계(즉, 원료의약품) 공정에 제안되는 CTD 모듈 3 항목을 아래 표에 회색 배경으로 표시하였다. 여기에서 제안한 것 이외에 다른 CTD 모듈에 식물 유래 생물의약품 특이 정보를 제공하는 것도 가능하다.

국제공통기술문서 제3부(CTD 모듈 3)	
<b>3.</b>	<b>품질평가자료(Quality)</b>
<b>3.1.</b>	<b>자료목차(Table of Contents)</b>
<b>3.2.</b>	<b>본문(Body of Data)</b>
<b>3.2.S.</b>	<b>원료의약품(Drug Substance)</b>
3.2.S.1.	일반 정보(General Information)
3.2.S.1.1.	명칭(Nomenclature)
3.2.S.1.2.	구조(Structure)
3.2.S.1.3.	일반적 특징(General Properties)
3.2.S.2.	제조(Manufacture)
3.2.S.2.1.	제조원(Manufacturer(s))
3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)
3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)
3.2.S.2.4.	주요 공정 및 중간체 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)
3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation an/or Evaluation)
3.2.S.2.6.	제조공정 개발(Manufacturing Process Development)
3.2.S.3.	특성(Characterisation)
3.2.S.3.1.	구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)
3.2.S.3.2.	순도(Impurities)
3.2.S.4.	원료의약품 관리(Control of Drug Substance)
3.2.S.4.1.	기준(Specification)
3.2.S.4.2.	시험방법>Analytical Procedures)
3.2.S.4.3.	시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)
3.2.S.4.4.	배치 분석(Batch Analyses)
3.2.S.4.5.	기준 설정 근거(Justification of Specification)
3.2.S.5.	표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)
3.2.S.6.	용기 및 포장(Container Closure System)
3.2.S.7.	안정성(Stability)
3.2.S.7.1.	안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions)
3.2.S.7.2.	허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)
3.2.S.7.3.	안정성 자료(Stability Data)
<b>3.2.P.</b>	<b>완제의약품(Drug Product)</b>
3.2.P.1.	완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)
3.2.P.2.	개발 경위(Pharmaceutical Development)

3.2.P.3.	제조(Manufacture)
3.2.P.4.	첨가제의 관리(Control of Excipients)
3.2.P.5.	완제의약품의 관리(Control of Drug Product)
3.2.P.6.	표준품 및 표준물질(Reference Standards or Materials)
3.2.P.7.	용기 및 포장(Container Closure System)
3.2.P.8.	안정성(Stability)
<b>3.2.A.</b>	<b>부록(Appendices)</b>
3.2.A.1.	시설과 장비(Facilities and Equipment)
3.2.A.2.	외래성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety Evaluation)
3.2.A.3.	첨가제(Excipients)
<b>3.2.R.</b>	<b>지역별 정보(Regional Information)</b>
<b>3.3.</b>	<b>참고문헌(Literature References)</b>

## 식물 유래 유전자재조합 생물약품 평가 가이드라인

---

발 행 일 2019년 12월 26일

발 행 인 이 동 희

편집위원장 손 수 정

편 집 위 원 오호정, 김지현, 도희정, 백대현, 송현, 김진아, 최민정, 김지영,  
권도연, 박혜원, 최경민

도움 주신 분 식품의약품안전처 임상제도과 김강현  
전북대학교 양문식, 서강대학교 김성룡, 중앙대학교 김하형,  
고기성, 인하대학교 김동일

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

---

연 락 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전 화 번 호 043-719-3505

팩 스 번 호 043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

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

공익신고자 보호제도란?

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

※보호조치요구방법

전화 02-360-3761/우편(120-705) 서울특별시 서대문구 통일로 81 국민권익위원회 공익보호지원과/  
팩스 02-360-3567

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고