

유전자치료제 비임상 생체분포 고려사항(안)

ICH S12 draft

목차

1. 소개

- 1.1. ICHS12 가이드라인의 목적
- 1.2. 배경
- 1.3. 범위

2. 비임상 생체분포의 정의

3. 비임상 생체분포 평가 시점

4. 비임상 생체분포 시험의 설계

- 4.1. 일반 고려사항
- 4.2. 시험 물질(Test article)
- 4.3. 동물종 또는 모델
- 4.4. 동물 그룹 크기와 성별
- 4.5. 투여 경로(ROA) 및 용량 수준 선택
- 4.6. 샘플 수집

5. 특정 고려사항

- 5.1. 검사 방법론
- 5.2. 발현 산물 측정
- 5.3. 약리시험과 독성시험의 구성요소로서 비임상 생체분포 평가
- 5.4. 면역원성
- 5.5. 생체 외 유전자 변형 세포
- 5.6. 생식선 조직의 생체분포 평가
- 5.7. 추가 비임상 생체분포 시험이 필요한 경우
- 5.8. 비임상 생체분포 시험이 필요하지 않거나 실현 가능하지 않은 상황

6. 비임상 생체분포 시험의 적용

Notes

용어집

참고문헌

1. 소개

1.1. ICHS12 가이드라인의 목적

이 가이드라인의 목적은 유전자치료제의 개발에 있어 비임상 생체분포(생체분포) 시험의 수행을 위한 일치된 권고안을 제공하는 것이다. 이 문서는 비임상 생체분포 평가의 전반적인 설계에 대한 권고사항을 제공한다. 비임상 개발 프로그램 및 임상 시험 설계를 지원하기 위한 생체분포 데이터의 해석 및 적용에 대한 고려사항도 제공된다. 본 가이드라인의 권고사항은 3R(/축소/고통 완화/대체) 원칙에 따라 동물을 불필요하게 사용하지 않으면서 유전자치료제의 개발을 용이하게 하기 위한 것이다.

1.2. 배경

체내 투여 후 유전자치료제의 생체분포 프로파일에 대한 이해는 비임상 개발 프로그램에서 중요한 요소이다. 생체분포 데이터는 대상 모집단의 초기 단계 임상시험을 지원하기 위해 수행된 비임상 약리 및 독성학 시험의 해석 및 설계에 기여한다. 생체분포 시험에 대한 권고안을 포함하는 가이드라인을 다양한 규제 당국에서 발표해 왔으나, 이 문서는 비임상 생체분포에 대한 일치된 정의를 제공하며 유전자치료제에 대한 생체분포평가를 위한 전반적인 고려사항을 제공하고 있다.

1.3. 범위

본 가이드라인의 적용범위에 속하는 유전자치료제에는 전달된 유전 물질의 발현(전사 또는 번역)으로 그 효과를 매개하는 제품이 포함된다. 유전자치료제의 예시로는 정제된 핵산(예: 플라스미드와 RNA), 형질도입 유전자(transgene)의 발현을 위해 유전적으로 변형된 미생물(예: 바이러스, 박테리아, 곰팡이), 생체외(ex vivo)에서 유전적으로 변형된 인간 세포 등이 있다.

특정한 전사나 번역 없이 체내 숙주 세포의 유전체(genome)을 바꾸기 위한 제품(즉, 비바이러스 방법에 의한 핵산분해효소(nuclease) 및 가이드 RNA 전달)도 이 가이드라인에서 다룬다.

현재 특정 지역에서는 유전자치료제로 간주되지 않지만, 본 가이드라인에 요약된 원칙은 형질도입유전자를 발현시키기 위한 목적으로 유전적 변형이 이루어지지 않은 항암바이러스(oncolytic virus)에도 적용할 수 있다. 이 가이드라인은 예방 백신에는 적용되지 않는다. 생명공학 기반의 제조 공정을 사용하여 생산한 것이 아닌 화학적으로 합성한 올리고뉴클레오타이드 또는 그 유사체는 이 가이드라인의 범위에 속하지 않는다.

배설물(변), 분비물(소변, 침, 비인두액 등) 또는 피부(농포, 궤양, 상처)를 통해 유전

자치료제를 몸 밖으로 방출하는 것을 'shedding'이라고 한다. 유전자치료제의 비임상 shedding 프로파일 평가는 이 가이드라인의 범위에 속하지 않는다.

유전자치료제의 유전체 삽입 및 생식세포 삽입에 대한 평가도 본 가이드라인의 적용 범위를 벗어난다.

2. 비임상 생체분포의 정의

생체분포는 생물학적 관련된 동물종에서 투여 부위와 체액(예: 혈액, 뇌척수액, 유리액)을 포함한 표적 및 비표적 조직 내 유전자치료제의 체내 분포, 지속성 및 제거이다.

비임상 생체분포시험은 수집된 샘플에서 유전자치료제와 전달 유전 물질을 검출하기 위한 분석 방법의 사용을 수반하며, 전달한 유전 물질의 발현 산물을 검출하는 방법을 포함할 수 있다.

3. 비임상 생체분포 평가 시점

비임상 개발 프로그램의 초기 단계에서 얻은 예비 생체분포 데이터는 후속 약리학과 독성학 시험을 위한 종 선택에서 잠재적으로 도움이 될 수 있다(섹션 4.3 참조). 또한 비임상 약리학과 독성학 소견을 평가하고 해석할 때 생체분포 데이터를 이용할 수 있어야 한다. 또한 비임상 생체분포 데이터가 최초 임상시험(first-in-human clinical trial)의 설계에 정보를 제공할 수 있으므로(섹션 6 참조), **임상시험을 시작하기 전에 비임상 생체분포 평가를 완료하는 것이 중요하다.**

4. 비임상 생체분포 시험의 설계

4.1. 일반 고려사항

생체분포시험은 독립적인 생체분포시험으로 수행하거나 비임상 약리학과 독성학 시험과 연계하여 수행할 수 있다(섹션 5.3 참조). 따라서 이 문서에서 “생체분포 시험”이라는 용어는 두 가지 시나리오 중 하나를 나타낸다.

비임상 생체분포 평가는 투여하고자 하는 임상용 유전자치료제를 투여한 후 생물학적으로 관련성이 있는 동물종(섹션 4.3 참조)에서 실시해야 한다(가능한 대체 시나리오는 섹션 4.2 참조).

투여 경로(ROA)는 가능한 한 의도한 임상 투여 경로를 반영하고, 시험한 용량 수준이 생체분포 프로파일의 충분한 특성을 제공할 수 있도록 하는 것이 중요하다(섹션 4.5 참조). 생체분포 평가의 데이터 품질, 완전성(integrity) 및 신뢰성을 확인하는 것이 중요하다. 원칙적으로 GLP에 따라 수행되지 않는 비임상 생체분포 시험은 허용

은 되나, 생체분포 평가가 GLP에 따른 독성시험의 일부로 수행될 때는 생존 기간 중의 모든 파라미터와 검체 채취 절차가 GLP를 준수하는 상태로 유지되는 것이 중요하다.

4.2. 시험 물질(Test article)

비임상 생체분포시험에서 투여하는 시험 물질은 제조 과정, 중요한 제품 특성(예: 역가) 및 최종 임상 제형을 고려하여, 투여하고자 하는 임상용 유전자치료제를 대표해야 한다(섹션 5.7 참조).

일부 상황에서는 다른 치료용 형질도입 유전자나 발현 마커 유전자(예: 형광 마커 단백질 표현 카세트)를 가진 동일한 세로타입 및 프로모터의 아데노 관련 바이러스 벡터)를 포함하는 임상용 벡터로 구성된 유전자치료제에서 얻은 비임상 생체분포 데이터를 활용하여 생체분포 프로파일을 지원할 수 있다(섹션 5.8 참조).

4.3. 동물종 또는 모델

생체분포 평가는 유전 물질의 전달과 발현을 허용하는 생물학 관련 동물종이나 모델에서 수행되어야 한다. 동물종을 선택할 때 고려할 인자에는 조직 친화도(tropism)에 대한 종간 차이, 유전자 전달 효율, 표적 및 비표적 조직/세포에서의 형질도입 유전자 발현이 포함될 수 있다. 만약 복제 가능 벡터를 이용한다면, 동물종이나 모델이 벡터 복제가 가능한 것이어야 한다는 점이 중요하다.

생체분포 프로파일에 대한 종, 성별, 나이, 생리적 조건(즉, 건강한 동물 vs. 질환동물 모델)의 영향도 중요할 수 있다. 또한, 동물에서 투여한 벡터 및/또는 발현 산물에 대해 면역반응을 개시할 가능성도 고려해야 한다(섹션 5.4절 참조).

유전자 전달 효율성 또는 검사 방법론을 평가하는 예비 시험에서 얻은 생체분포 데이터가 후속시험에서 종합적인 생체분포 평가를 하기 위해 선택하는 적절한 동물종의 타당성에 대한 설명이 될 수 있다.

4.4. 동물 그룹 크기와 성별

종합적인 생체분포 평가를 지원하는 충분한 데이터를 생성하기 위해서는 사전에 정한 샘플링 시점에 적절한 성별당 동물 수를 이용하여 평가를 실시해야 한다(섹션 4.6 참조). 동물 수에 대한 일반적인 권고사항은 Note. 1에 제시되어 있다. 3R의 원칙에 따라, 전체 동물의 수는 여러 시험들에서 합한 총 마리수가 될 수 있다.

해당되는 경우, 여러 연구의 결합된 데이터 사용뿐만 아니라, 각 시점에서 평가한 동물 수에 대한 타당성이 제시되어야 한다. 한 성별만 평가할 때도 정당성이 제공

해야 한다.

4.5. 투여 경로(ROA) 및 용량 수준 선택

유전자치료제의 투여 경로는 형질도입된 세포 유형과 면역 반응을 포함하여 생체분포 프로파일에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 유전자치료제는 가능한 임상 투여경로를 이용하여 투여해야 한다(Note 2 참조).

투여된 유전자치료제의 선택된 용량 수준은 약리학과 독성학 평가를 해석하는 데 도움이 되도록 생체분포 프로파일의 적절한 특성을 제공해야 한다. 투여된 최고 용량 수준은 독성학 연구에서 예상되는 최대 용량 수준이어야 한다(일반적으로 동물 크기, 투여경로/해부학적 타겟 또는 유전자치료제 농도에 의해 제한됨).

그러나 적절한 타당성이 제시되는 경우, 최대 임상 예상 용량이 생체분포 평가를 위한 최고 용량 수준이 될 수도 있다.

4.6. 샘플 수집

표적 및 비표적 조직 그리고 체액에 대한 검체 채취 절차는 오염 가능성을 최소화하도록 설계되어야 한다. 각 동물(vehicle control 투여 및 유전자치료제 투여)에서 얻은 샘플의 적절한 보관과 샘플 수집 순서를 문서화하는 것을 포함한 사전에 정해진 프로세스를 따르는 것이 중요하다.

샘플 채취 시점은 유전자치료제 투여 후 목표 조직 및 비표적 조직/체액에서의 최고, 항정상태(즉, plateau), 감소(가능한 경우)를 고려한 예상 시간을 반영해야 한다.

해당되는 경우 항정상태 기간의 길이를 좀더 확실하게 찾아내고 지속성을 측정하기 위해 샘플 채취 시점을 추가할 수 있다.

해당되는 경우, 반복 투여 후 유전자치료제 수치를 평가할 수 있는 시점을 포함할 것을 고려해야 한다.

복제 가능 벡터의 경우, 샘플 수집 시점은 벡터 복제로 인한 두 번째 피크 레벨 시점 및 이후 제거기를 포함하고 있어야 한다.

수집한 샘플은 다음의 조직/체액에 대한 핵심 패널을 포함하고 있어야 한다 ;

- 혈액, 주사부위(들), 생식선, 부신, 뇌, 척수(경추, 흉부 및 요추), 간, 신장, 폐, 심장 및 비장

이 핵심 패널은 벡터 유형/tropism, 발현 산물, 투여경로, 질병 병태생리, 동물의 성별 및 연령 등 추가적인 고려사항에 따라 확장될 수 있다. 예를 들어, 추가적인 조직/체액은 말초신경, 등근신경(dorsal root ganglia), 뇌척수액, 유리액, 배수 림프절(drainage lymph nodes), 골수 및/또는 눈과 시신경을 포함할 수 있다.

최종 샘플 수집 패널에 대한 결정은 유전자치료제, 목표 임상 집단 및 기존 비임상

데이터에 대한 이해를 통해 이루어져 한다.

전신 노출이 예상되지 않거나(예: 망막하 투여) 투여 부위로부터 누출이 없음이 증명된다면, 조직/체액의 특정 패널 선택에 대한 타당성이 될 수 있다.

발현 산물의 존재에 대해서도 수집된 샘플을 통해 분석할 수 있다. 이 평가에 관한 고려사항은 섹션 5.2에서 제공된다.

5. 특정 고려 사항

5.1. 검사 방법론

생체분포 프로파일을 평가하려면 조직/체액에서 유전자치료제의 유전 물질(DNA/RNA), 적절한 경우 발현 산물의 양을 정량화해야 한다.

최근에는 실시간(real-time) 정량적 중합효소 연쇄 반응(qPCR)이 조직/체액에서 특정 DNA(또는 역전사 단계를 통해 RNA도) 존재 여부를 측정하기 위한 '표준시험법'으로 간주된다.

핵산 염기서열의 정량은 유전자치료제 중 유전 물질의 상대적 양을 평가하고 그 축적이나 감소하는 kinetics를 결정하는 데 중요하다. 정량화 방법의 민감도 및 재현성의 한계를 설정하고 문서화해야 한다.

시험법 개발의 일부로 간주되는 스파이크 및 회복 실험은 다른 조직/체액에서 타겟 염기서열을 검출할 수 있는 능력을 입증하기 위해 수행되어야 한다.

비임상 연구에서 벡터 및/또는 발현 산물의 생체분포를 모니터링하기 위해 다른 기법들도 사용될 수 있다. 여기에는 다음 시험법들이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다 ; ELISA, IHC, western blot, ISH, digital PCR, flow cytometry, 다양한 생체 내 및 생체 외 영상 기술, 그리고 기타 새로운 기술.

방법론에 대해 종합적으로 설명하고 사용된 방법의 성능매개변수(performance parameters)를 포함하여 사용 기술에 대한 타당성을 제시하는 것이 중요하다.

5.2. 발현 산물 측정

유전자치료제의 유전 물질 정량화가 일차적인 생체분포 평가이지만(섹션 5.1 참조), 서로 다른 조직/체액에서 발현 산물의 수치를 결정하는 것도 유전자치료제 투여 후 안전성과 활성 프로파일의 특성 분석에 기여할 수 있다.

그러한 평가 수행에 관한 결정은 위험 기반 접근법을 사용하여 결정되는 유전자치료제에서 필요한 비임상 생체분포 분석 범위에 기반해야 한다. 이 접근 방식은 유전자치료제 수치와 조직/체액 중의 지속성, 목표 임상 모집단, 벡터 및/또는 발현 산물 관련된 잠재적 안전성 고려사항을 포함할 수 있다.

5.3. 약리시험과 독성시험의 구성요소로서 비임상 생체분포 평가

생체분포 평가는 독립적인 시험 외에도 비임상 약리학과 독성학 연구의 일부로 수행할 수 있다. 이러한 시나리오에서 생체분포 평가는 섹션 4에 명시한 권고안을 따라야 한다. 단일 연구에서 특정 권고안을 충족할 수 없는 경우(예: 그룹당 동물 수 또는 각 동물로부터 사전에 결정된 조직/체액 패넬의 수집, 여러 연구에서 생체분포 데이터를 얻어야 한다(섹션 4.4 참조).

5.4. 면역원성

유전자치료제의 벡터에 대한 동물, 특히 비인간 영장류 및 기타 비-설치류에 이전부터 존재한 면역은 생체분포 프로파일에 영향을 미칠 수 있다. 비임상 연구에 포함되기 전에 벡터에 대한 면역이 사전에 존재하는 동물의 선별을 고려해야 한다. 이상적으로는, 적절한 시험을 통해 기존의 면역성이 없는 동물을 선택하는 것이 선호되지만, 항상 가능한 것은 아닐 수 있다. 그런 상황에서는 동물을 시험군에 무작위배정하기 위해 사용하는 비-편향(non-biased) 방법에 이러한 측면을 고려하는 것이 중요하다.

어떤 경우에는 발현 산물의 중 특이적인 특성으로 인해 동물에서 세포매개 또는 체액 면역반응이 발생할 수도 있다. 유전자치료제 투여 후 벡터에 대한 세포 매개 면역반응 또한 발생할 수 있다. 이러한 반응은 유용한 정보를 제공하지 못하는 생체분포 프로파일로 귀결될 수 있다. 만약 그러한 상황이 예상된다면, 스폰서는 생체분포 자료를 해석하기 위해 가능한 면역원성의 분석을 위한 적절한 검체의 수집 및 보완을 고려할 수 있다.

생체분포 프로파일을 평가하기 위한 유일한 목적으로 동물을 면역억제하는 것은 권장되지 않는다. 그러나 제품 특이적 또는 동물종 특이적인 상황으로 인해 면역억제가 필요한 경우라면 그 타당성이 제시되어야 한다. 어떤 상황에서는 중-특이적 대리 형질도입 유전자를 사용하는 경우 면역 반응을 피해가는 것으로 간주될 수 있다.

5.5. 생체 외 유전자 변형 세포

생체 외 유전자 변형 세포로 구성된 유전자치료제의 생체분포 평가에 대한 고려사항(즉, 생체 외에서 세포에 형질도입/형질주입 후 동물/인간 대상으로 투여)은 세포 유형, 투여경로, 그리고 체내 세포의 예상되는 분포에 영향을 줄 수 있는 발현 산물 또는 유전자 변형의 가능성(예: 세포부착분자의 새로운 발현 또는 변형된 발현)과 같은 요소를 포함해야 한다.

또한, 동물에서 이식 대 숙주 질환의 발생은 유전자 변형 인간 T 세포에 대한 생체 분포 평가의 해석을 복잡하게 할 수 있다. 일반적으로 조혈모세포 유래 세포를 생체 외 유전자 변형한 경우, 전신 투여 후 광범위한 분포가 예상됨에 따라 생체 분포 평가가 필수적이지 않다.

타겟 기관/조직에 대한 분포가 예상되는 경우 생체 분포 평가를 고려해야 한다.

5.6. 생식선 조직의 생체 분포 평가

대상 임상 모집단이 한 성별(예: 전립선암 치료)로 제한되지 않는 한, 두 성별 모두에 대해 유전자 치료제의 생체 분포 평가를 수행하는 것이 중요하다. 적절한 분석 방법으로 평가했을 때 벡터 또는 전달된 유전 물질 신호가 지속적이지 않을 경우(섹션 4.6절 및 5.1절 참조) 추가 평가가 필요하지 않을 수 있다.

생식선에서 유전자 치료제의 지속적인 존재할 경우, 동물 생식 세포(예: 난모세포, 정자)에서 유전자 치료제의 수준을 결정하기 위한 추가 연구로 이어질 수 있다. 이러한 데이터와 기타 요인(벡터 유형, 복제능, 삽입 가능성, 용량 수준, 투여 경로 등)은 우발적인 생식세포 내 유전자 삽입 위험성에 대한 정보를 줄 수 있다.

이 이슈에 대한 보다 종합적인 설명은 ICH 고려사항 문서(1)를 참조.

비-생식세포(예: 백혈구, 세르톨리 세포, 라이디히 세포)에서 유전자 치료제가 검출되면, 영향을 받는 비-생식세포의 기능에 대한 추가적인 고려가 필요할 수 있으며, 특히 세포 유형이 성공적인 생식번식에 중요한 경우 더욱 그러하다.

5.7. 추가 비임상 생체 분포 시험이 필요한 경우

유전자 치료제에 대한 비임상 생체 분포 평가는 최초 임상 시험 이전에 결정되지만, 다양한 상황으로 인해 생체 분포 평가를 위한 추가 연구의 수행이 필요할 수 있다. 가능한 시나리오의 예는 다음과 같다.

- 임상 개발 프로그램의 중요한 변화
: 투여경로의 변화, 최대 비임상시험 용량을 유의하게 초과하는 용량 수준의 증가, 투여 요법의 변화, 원래 제안된 단일 성별 대신 두 성별을 모두 포함하는 또 다른 적응증 포함.
추가 생체 분포 평가는 수행되는 모든 추가 약리 및/또는 독성 연구에 포함되어 평가될 수 있다.
- 벡터 구조 또는 serotype의 유의한 변화, 그리고 tropism의 변화를 초래할 수 있는 다른 변경 사항.
- 최종 유전자 치료제 제형에 영향을 미칠 수 있는 제조 공정의 변화(예: 벡터

트로피즘을 변화시킬 수 있는 부형제 추가) 또는 유전자치료제의 관련 품질 속성(예: empty/full 캡시드 비율, 시험관 내 유전자 전달능, 역가) 제조 변경에 대해 고려해야 할 다른 요인으로는 벡터 입자 크기, 응집 상태, 항원성, 그리고 다른 숙주 성분과의 잠재적 상호작용(예: 혈청 인자)이 있다.

5.8. 비임상 생체분포 시험이 필요하지 않거나 실시가 가능하지 않은 상황

다른 적응증을 추가하고자 할 경우, 동일한 유전자치료제로 수행한 비임상시험 중 기존 생체분포 자료로 충분할 수도 있다. 그러나 용량 수준, 투여 요법, 투여경로, 프로모터의 변경 같은 고려사항이 이 결정에 반영될 것이다.

동일한 벡터 구조와 조직/세포 트로피즘을 결정하는 다른 특성이 있는 유전자치료제로 생체분포 평가한 경우, 전사/번역된 제품이 다르더라도 추가적인 비임상 생체분포 자료의 면제가 가능할 수 있다. 이 접근법에 대한 타당성이 제시되어야 한다. 어떤 경우에는 임상 개체군의 생체분포 프로파일 정보를 제공할 수 있는 생물학적 관련 동물종이 존재하지 않는다. 예를 들어, 벡터가 인간 세포의 표적 분자에는 결합하지만 이 표적은 동물 세포에 존재하지 않는 경우이다. 이러한 상황에서는 비임상 생체분포 평가에 대한 대안적인 접근법을 뒷받침하기 위해 문제에 대한 종합적인 논의와 타당성을 제공하는 것이 중요하다.

6. 비임상 생체분포 시험의 적용

동물에 유전자치료제 투여 후 생체분포 프로파일의 특성 분석은 비임상 개발 프로그램의 중요한 구성요소이다. 비임상 생체분포 데이터는 투여한 유전자치료제에서 관찰되는 다양한 소견들(원하는 것과 원하지 않는 것)의 관련성을 좀 더 잘 이해할 수 있도록, 시험에서 확인된 결과들의 전반적인 이해에 기여하게 된다.

유전자치료제를 투여한 동물에서 관찰된 소견은 사함에 투여하기 전 유전자 물질(DNA/RNA) 및/또는 발현 산물에 의한 유전자치료제의 잠재적 유익성 : 위험성 프로파일 확인하는 요인에 포함된다.

투여경로, 용량 수준, 투여 요법 및 동물 면역 반응과 같은 인자들을 기반으로 하여 임상 모집단에 대한 생체분포 데이터의 관련성을 고려하는 것이 중요하다. 또한 이러한 데이터는 투여 절차(즉, 시험대상자 간 투여 간격), 모니터링 계획 및 장기 추적 평가와 같은 최초 임상시험 및 후속 임상시험에서 고려해야 하는 요소들에 대한 정보를 제공할 수 있다.

Notes

1. 일반적으로 성별/군/시점당 최소 5마리의 설치류 또는 3마리의 비-설치류를 평가하는 것이 권장되지만, 각 성별이 동등한 수여야 하는 것은 중요하지 않을 수 있다. 이러한 결정에 대한 타당성이 제시되어야 한다.
2. 사용하는 각 전달 장치(device)에 대해 동물에서 투여한 유전자치료제의 부피 및 용량 수준을 확인할 수 있는 자료를 제공하는 것이 중요하다.
이 정보는 결과 생체분포 프로파일의 해석에 영향을 미칠 수 있다. 임상시험에 새로운 전달 장치를 사용할 계획이 있는 경우, 장치 시스템 또는 그와 동등한 장치로 수행된 약리학 및/또는 독성학 시험과 함께 생체분포 데이터 수집을 고려해야 한다.

용어집

생체분포: 생체분포.

발현 산물 : 전달받은 유전 물질에 의해 세포에서 생성된 RNA와 단백질과 같은 분자

유전자치료제:

전이된 유전 물질의 발현(전사/번역) 또는 인간 세포의 표적 계층을 구체적으로 변화시킴으로써 그 효과를 매개하는 치료 제품. 이 정의는 이 가이드라인의 목적을 위한 것이다.

유전자 전달:

벡터를 사용하여 치료 유전자 물질을 세포로 전달(예: 바이러스 벡터의 형질도입 및 플라스미드의 형질주입)

ROA: 투여경로

형질도입 유전자(transgene) : 치료를 목적으로 세포 내로 전달되도록 의도된 전사 또는 번역 활성 유전자 물질. 이 경우 벡터 또는 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드는 포함하지 않는다.

벡터:

숙주 유전체를 변형하기 위한 목적으로 전사 또는 번역을 통해 활성화된 치료 유전

자 또는 유전 물질을 포함한 유전자 치료 수송 또는 운반체.

아데노바이러스나 아데노부속바이러스 등 유전자 변형 바이러스와 플라스미드, 유전자 변형 미생물과 같은 비-바이러스 벡터를 모두 포함하며, 유전 물질이나 유전자 편집 성분을 세포에 전달할 수 있는 표적형 나노입자를 포함될 수 있다.

참고문헌

(1) ICH Considerations: General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors, Oct 2006.