



생활 속 작은 실천, 모이면 청림사회

# 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인(민원인 안내서)

(Guideline For Cell Bank Evaluation  
for Cell Therapy Products)

2021. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

이 안내서는 세포치료제 세포은행 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 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 2021년 8월 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 행정규칙을 등을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3545

팩스번호: 043-719-3530

# 목 차

1. 서론 .....	4
2. 적용범위 .....	5
3. 세포치료제의 세포은행 구축 .....	5
3.1. 세포은행 구축 과정 .....	7
3.2. 세포은행 구축 시 고려사항 .....	8
4. 세포은행 특성 분석 .....	9
4.1. 확인 .....	10
4.2. 안정성 .....	11
4.3. 유전적 안전성 .....	12
4.4. 외래성오염인자부정시험 .....	13
4.4.1. 바이러스 .....	13
4.4.2. 세균, 진균, 물리큐트 및 결핵균 .....	21
4.4.3. 해면상뇌증 인자 .....	23
4.5. 세포은행 특성 분석을 위한 시험 요약 .....	24
5. 예외사항 .....	25
6. 참고문헌 .....	27
제·개정이력 .....	28

# 1. 서 론

첨단바이오향품은 살아있는 세포, 조직, 또는 유전자 등을 이용하여 개발되는 치료제로서 희귀 난치성 질환 등 기존 의약품으로는 치료가 어려운 질환의 치료제로 기대를 받고 있다. 하지만 기증자로부터 얻어지는 살아있는 세포 또는 조직을 이용하여 생산이 이루어지므로 세포의 기원, 출처를 명확하게 확인할 수 있어야 한다. 또한 세포은행을 확립, 세포은행의 특성 분석, 품질관리 등 세포은행이 첨단바이오향품의 제조에 적합함을 입증할 수 있는 자료를 충분히 확보하여야 한다.

첨단바이오향품 중 세포치료제의 경우 원료로서의 적합성을 평가하기 위하여 기증자의 병력조사, 혈액검사, 미생물학적 검사 등의 자료를 확보하여야 하며, 초기의 안전성 평가 자료, 세포은행 확립 과정과 특성분석, 안전성 시험 등에 관한 정보를 확보해야 한다.

이 가이드라인은 「첨단바이오향품의 품목허가심사 규정」 제14조 (세포치료제의 품질평가 자료 요건), 세포치료제의 ‘세포은행 구축’에 관한 상세한 고려사항을 제시하고자 마련하였다. 이 가이드라인의 목적은 고품질의 세포치료제를 제조하고 효과적인 품질관리를 위하여 세포은행 특성의 이해 및 일련의 과정에 대한 적절한 관리를 위한 원칙을 제시하고 있다.

이 가이드라인에서 제시된 권고기준은 세포 자체가 의약품으로서 투여되게 되는 첨단바이오향품 제조에 사용되는 모든 세포에 적용되며, 이 가이드라인에서 제시되는 세포은행 관리 사항 이외에 제품의 특성에 따라서 추가적인 고려사항이 있을 수 있다.

## 2. 적용 범위

이 가이드라인은 주성분이 사람유래 세포인 세포치료제의 세포은행에 적용한다. 세포치료제 제조 시 사용되는 배양보조세포의 세포은행의 평가에 대해서는 ‘생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’을 참고한다.

## 3. 세포치료제의 세포은행 구축

세포치료제의 생산에 있어 세포은행을 구축하는 것의 장점은 각 생산 로트 (production lot)에 대하여 특성이 결정된 공통된 출발물질을 제조할 수 있다는 것이다.

세포치료제 생산에 있어 세포은행 구축의 장점은 특성이 결정된 공통된 출발물질인 세포은행을 사용함으로써 완제품 품질의 일관성을 기대할 수 있다는 것이다. 제조자는 자신만의 고유한 세포은행을 만들거나 외부로부터 이미 확립된 세포은행을 얻을 수도 있다. 제조자는 각 세포은행의 관리를 위해 특성분석을 실시하고 이에 대한 적절성을 입증할 수 있어야 한다.

세포치료제는 생물학적제제와는 다르게 원료에서부터 최종 환자에게 투여되는 완제의약품까지 살아있는 세포로 구성된다. 또한 원료로 사용되는 세포는 일반적으로 기증자의 동의하에 채취된다. 또한, 세포치료제의 경우 원료에 대한 기증자 적합성 평가를 수행해야 하며, 채취 이후부터 세포은행을 구축하기까지 모든 처리, 배양, 보관 과정은 인체세포 등 관리업자 준수사항 또는 의약품품질관리기준(GMP)에 적합하게 수행되어야 한다. 세포치료제는 원료가 되는 세포의 기원에 따라 다음과 같이 분류할 수 있다.

- 1) 체세포 치료제
- 2) 성체줄기세포 유래 치료제
- 3) 배아줄기세포, 유도만능줄기세포 (iPSC, induced Pluripotent Stem Cell) 유래 치료제

체세포치료제 및 성체줄기세포는 채취 시 단일 세포로 구성되어 있지 않으므로 분리 배양 시 목적으로 하는 세포의 특성을 반드시 확인해야 하며, 확인된 세포는 세포은행을 설정할 때까지 그 특성이 유지되어야 한다. 세포은행 구축 시 목적세포 이외의 세포 혼입을 확인할 수 있는 시험 항목을 설정하여 세포은행의 순도가 유지됨을 확인할 수 있어야 한다. 체세포 및 성체줄기세포의 경우 채취할 수 있는 원료물질의 양이 제한적이기 때문에 세포은행을 자주 변경해야 하는 상황이 발생할 수 있다. 이 경우 기증자 별로 채취되어 생산되는 세포들 간 [세포은행, 완제의약품(또는 생산종결 세포)]에 동등한 특성을 지니고 있음을 확인할 수 있는 시험법들을 설정하고, 관리하여야 한다.

배아줄기세포 또는 iPSC 유래 세포치료제의 경우 체세포 또는 성체줄기세포의 세포은행 구축과는 다르게 제품의 목표하는 특성에 따라 배아줄기세포은행 또는 분화된 세포로 구성된 세포은행을 구축할 수 있다. 배아줄기세포은행의 경우, 미분화에 대한 특성 및 전분화능 (pluripotent)을 입증 할 수 있는 분화능에 대한 특성분석 (ex. 삼배엽 분화 등) 시험이 필요할 수 있다. 분화된 세포로 구성된 세포은행의 경우에는 미분화된 세포가 포함되어 있지 않음을 입증할 수 있는 특성분석(ex. 미분화 마커 잔류 확인 등) 시험이 포함되어야 한다. 또한, 두 가지 세포은행으로부터 제조된 완제의약품(또는 EOPC)에서도 미분화 세포가 존재하지 않음을 입증할 수 있어야 한다.

위와 같이 각 세포치료제 세포 기원에 따라 혼입세포, 분화효율 등의 특정 항목에 대한 세포은행 관리가 필요할 수 있으므로 해당 원료물질의

특성을 잘 파악하여 세포은행을 구축하여 관리하는 것이 필요하다.

### 3.1. 세포은행 구축 과정

일반적으로 세포치료제를 생산하는데 사용되는 생산세포를 공급하기 위한 가장 유용한 방법은 마스터 세포은행 (Master Cell Bank, MCB)와 제조용 세포은행 (Working Cell Bank, WCB)을 생산에 이용하는 2 단계 세포은행 시스템을 구축하는 것이다. 모세포를 확보한 후, 몇 개의 바이알로 구성된 초기 단계 예비 마스터 세포은행 (preMCB) 또는 연구용 세포은행 (Research Cell Bank, RCB)을 확립한다. 예비 마스터 세포은행에서 하나 이상의 바이알을 이용하여 마스터 세포은행을 확립한다. 하나 이상의 마스터 세포은행 바이알을 확대 배양하여 제조용 세포은행을 만든다. 구축된 세포은행을 이용하여 완제의약품을 생산하고, 이 완제의약품이 자사 품질관리 기준에 적합한 경우 세포은행을 사용한다.

일반적인 세포치료제에서는 마스터 세포은행과 제조용 세포은행의 배양성분, 배양조건 등이 같은 경우가 있으나 일부 줄기세포치료제 등 분화 과정이 포함된 경우에는 배양성분, 배양조건 등에서 서로 다를 수 있다는 점을 유의하여 관리해야 한다. 만약 세포은행 변경 시 배양 조건 등의 생산 공정의 변화가 제품의 품질에 영향을 준다면, 새롭게 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행을 구축하고 관리하여야 한다. 개발 과정에서 마스터 세포은행이 교체되는 경우, 교체된 마스터 세포은행도 교체 전 마스터 세포은행과 동등 수준 이상의 특성분석 시험을 실시한다.

## 3.2. 세포은행 관리 시 고려사항

세포은행을 관리하는 목적은 오염된 세포은행이 생산에 사용되는 것을 막고, 오염으로 인하여 세포은행을 다시 제조해야 할 때 걸리는 시간 또는 제품 공급에 있어서의 차질 등의 손실을 피하기 위해서이다.

사용한 세포은행 시스템의 유형, 세포은행의 규모, 용기(바이알, 앰플 등), 밀봉 수단, 동결보호제 및 배지 등을 포함한 세포은행 제조 시 사용한 방법, 냉동보존 (cryopreservation)과 저장의 조건 등이 기술되어야 한다. 미생물 오염이나 실험실에 존재하는 다른 유형의 세포에 의한 교차오염 (cross contamination)을 피하기 위한 방법과 제조된 세포은행을 추적할 수 있는 방법을 기록해야 한다. 이를 위하여 저장, 보관, 회수의 과정 동안 용기 라벨의 정보가 손실되지 않도록 견딜 수 있는 라벨 시스템 뿐 아니라 기록 체계에 대해서도 기술해야 한다.

세포를 하나로 모아 저장배지에 현탁시킨 후 멸균한 용기에 소분하여 밀봉하고 적절한 조건 하에 저장하는데, 세포은행을 제조할 때 최종 배양된 세포는 동결보호제가 들어있는 배지를 사용하여 정해진 관리 조건(또는 장비)하에 밀봉된 용기에서 초저온 냉동고, 액체질소나 기체 상태의 질소 탱크 등 극저온 시설로 옮겨서 보관한다. 세포은행은 세포 기원에 따라 저장과 보관에 다양한 방법이 사용될 수 있으나 제품 생산 시 일정한 세포 생존율 (cell viability) 및 품질을 유지할 수 있도록 관리해야 한다.

세포치료제의 품질을 유지하기 위해서는 재난 등 각종 상황에서부터 세포은행을 보호할 수 있는 방안을 마련해야 한다. 제조소의 화재, 정전 등 다양한 상황에서 세포은행의 손실을 막기 위하여 제조자들은 다음과 같은 예방조치 계획을 제시하여야 한다. 예를 들면, 세포은행 용기를 여러 개의 동결보관소에 나누어서 보관하거나, 예비전력(자가발전 등)의 사용, 보관



설비에 자동 액체질소 충전 체계를 사용하는 경우에는 보조 액체질소 충전기 설치, 일부 마스터 세포은행과 제조용 세포은행의 보관을 격리된 장소에서 나누어 보관하는 것 등이 이에 포함된다.

*In vitro* 계대배양 측정은 하나 또는 그 이상의 마스터 세포 바이알을 녹이는 시점으로부터 시작하여야 한다. 세포은행에서의 세포 수명은 세포 수 증식수준 (population doubling level)에 의거하여 측정해야 하며, 노화가 일어나는 세포수의 증식수준도 측정해야 한다.

## 4. 세포은행 특성 분석

세포치료제의 세포은행의 특성 분석은 안전성·유효성 관리에 필수적인 요소이다. 일반적으로 마스터 세포은행의 특성분석을 통하여 다른 세포로부터 혼입된 세포, 외래성 오염인자, 내인성 인자 등과 관련하여 세포은행을 평가할 수 있다. 이러한 시험의 목적은 세포치료제 제조를 위한 원료인 세포은행의 확인, 순도 및 제조목적상 적합성을 입증하기 위한 것이다. 세포은행의 특성을 확인하기 위한 시험 항목들은 원료세포의 생물학적 특성 (예를 들어 성장 요구조건), 배양이력(사람 및 동물 유래 시약의 사용 포함) 및 허용 가능한 시험 방법에 따라 다양한 시험법이 설정될 수 있다. 세포은행의 특성분석의 설정 정도는 제조과정 후반 단계에서 일상적으로 수행하는 시험의 종류나 수준에 영향을 줄 수 있다. 제조자들은 각각의 마스터 세포은행에 대하여 확인, 외래성 오염인자 부정시험을 실시해야 하며 세포 배양 동안의 안정성시험을 실시해야 한다. 또한 각각의 제조용 세포은행에 대하여 외래성 오염인자 부정시험과 필요한 확인시험을 실시하여야 한다. 더 자세한 사항에 관하여는 바이러스 안전성에 대한 ICH 가이드라인(Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell

Lines of Human or Animal Origin Q5A(R1))을 참고할 수 있다.

#### 4.1. 확인

세포은행으로 제조된 세포를 확인 (identification)하기 위하여 적절한 시험을 수행하여야 하며, 다른 시험과 연계한 형태학적 분석 (morphological analysis)을 유용하게 사용할 수 있다. 세포치료제의 경우 기원 중, 개개의 세포에 대한 증거자 출처를 구분하기 위해 염색체 핵형분석 (cytogenetic analysis), 단편일렬반복(short tandem repeats), genomic dinucleotide repeats 등의 DNA 분석으로 유전체 다형화 형태 (genomic polymorphism pattern)를 확인하는 시험법을 적용할 수 있다. 이 외에도, 고유의 지표 염색체를 검출하는 염색체 핵형분석 (cytogenetic analysis) 제한효소 단편 다형화 (restriction fragment length polymorphism) 등도 가능하다. 이들 시험법은 최종 완제의약품의 발현 또한 보완적인 확인시험으로 사용될 수 있다. 사람 세포인 경우 DNA 프로파일링과 같은 유전적 시험(예, STR(Short Tandem Repeat)분석, 다중 SNP (Single Nucleotide Polymorphisms))을 통해, 그 세포의 특이적인 프로파일을 얻을 수 있다. 사람 세포에 적용할 수 있는 또 다른 시험으로는 조직 적합성 항원(HLA typing)시험이 있다.

또한 세포은행제조에 사용된 세포가 사용 목적에 맞는 특성임을 확인할 수 있는 지표와 시험방법을 설정하여야 한다. 이러한 시험방법에는 형태학적 특징, 세포 표면표현형 마커, 특정 유전자 발현 수준 등을 확인하는 항목을 설정할 수 있다.

기원 (origin)에 따라 동종이나 이종의 세포에 의한 오염으로 원료세포의 순도(purity)가 저하될 수 있다. 세포은행 생산 시 다른 세포 또는 배치에 의한 교차 오염 (cross contamination)의 기회가 있었는지에 따라 수행할

시험을 선택하여야 한다. 어떤 경우에는 동일 실험실내에서 이중 세포를 배양하여야 할 수도 있다. 세포은행 제조과정에 있어서 열린 공간에서의 조작이 포함되어 있는 경우 교차 오염을 막기 위해, 하나 이상의 세포 또는 배치들을 동시에 개봉하여 조작하는 것을 피하도록 주의하여야 한다. 선택된 세포를 확장하거나 하나로 모으거나, 또는 소분하는 것과 같은 열린 공간에서의 조작을 세포은행 과정에 포함하여 수행할 때, 동일 실험실내에 동시에 다른 세포가 존재하였다면 그 때마다 그 세포은행에 대하여 다른 세포 유래의 세포(또는 그로부터 유래된 제품)의 존재를 시험하여야 한다. 이때 위의 확인시험을 수행하는 것이 세포의 교차오염을 확인하는데 충분하다고 할 수 있다. 또 생산세포로부터 목적하는 제품이 성공적으로 생산되었다면 교차 오염이 없음을 추가로 확신할 수 있다.

## 4.2. 안정성

냉동보관 시 세포은행의 안정성, 세포의 유전적 안정성 확보는 성공적인 세포은행 시스템 확립의 필수요건이다. 세포은행의 안정성 평가를 위해서는 형태적인 특성, 성장특성, 생화학적 지표, 면역학적 지표, 완제의약품의 생산성 또는 기타 적절한 유전형이나 표현형 지표 등을 사용하여 평가하여야 한다. 예를 들어 세포은행과 완제의약품 세포의 특성이 동일할 때에는 완제의약품의 기준 및 시험방법에서 설정된 확인, 순도, 역가 항목 등을 이용하여 설정할 수 있다. 어떤 경우에는 마스터 세포은행과 *in vitro* 계대배양 한도나 그 이상으로 배양된 생산종결세포 (End of Production cells, EOPC)와의 직접적인 특성 비교가 어렵거나 불가능한데, 이런 경우 생산과정 동안의 세포의 안정성을 평가하기 위하여 배양이나 생산의 초기 단계에서의 세포와 *in vitro* 계대배양 한도나 그 이상으로 배양된 생산종결세포와의 특성을 비교할 수 있다. 이러한 경우, 생산세포의 *in vitro* 계대

배양을 설정된 것 이상으로 높이려면 세포를 새로 설정한 *in vitro* 계대배양 한도까지 확장 계대하여 얻은 자료에 근거해야만 한다.

설정된 저장조건에서의 세포은행의 안정성은 세포은행으로부터 제품을 생산하는 동안에 입증한다. 제품을 생산하기 위하여 저장된 세포를 녹였을 때의 세포생존율 (viability)을 측정함으로써 녹인 세포가 보관과정 동안 살아 남았음을 확인할 수 있으며 녹인 세포를 목적으로 하는 완제의약품 생산에 사용할 수 있음을 증명할 수 있다. 세포은행의 안정성을 모니터하기 위한 계획도 제출하여야 한다. 장기간 임상시험용 의약품 생산을 하지 않을 경우에도, 생산에 사용되는 세포은행에 대한 생존율 시험을 안정성 시험 계획에 따라 수행하여야 한다.

성장특성의 변화는 세포 배양 시 발생하는 다양한 문제발생의 징후로 볼 수 있기 때문에 생산의 일관성을 보장하기 위하여 생산 공정 개발 시 생산 세포의 성장특성 (Growth characteristics)을 충분히 이해해야 한다. 세포의 성장특성에 관련된 활성, 형태, 세포 증식에 소요되는 시간 등에 관한 자료를 축적해야 하고, 이를 보장하기 위한 시험이 필요할 수 있다.

### 4.3. 유전적 안전성

세포치료제의 경우 체외 배양에 따른 유전자의 변이가 나타날 우려가 있을 수 있고, 특히 줄기세포의 경우 유전자의 변이에 따른 종양원성이 발생할 수 있는 가능성이 존재하기 때문에 세포의 염색체 특성 분석에 대한 유전적 안전성은 반드시 실시하여야 한다.

사람 이배체세포 (diploid cell)는 정상 사람 이배체 핵형을 포함하므로, 정상 세포의 특성을 유지한다는 점에서 핵형분석 (karyology), CGH (Comparative Genomic Hybridization) array 등과 같은 시험을 통한 유전적 안정성 확인이 필요하다. 새로 만든 이배체세포나 이전에 특성 분

석을 충분히 하지 않은 이배체세포인 경우 마스터 세포은행에서 검체를 취하여 예정 생산 계대배양 수준 또는 그 이상까지 연속 배양하면서 적절한 간격으로 전반적인 세포유전학적 특성을 평가하여야 한다.

세포치료제에 사용되는 세포들의 경우 유전적 변이가 나타날 가능성이 있으므로 핵형분석, CGH array 등 유전적 안전성을 확인할 수 있는 시험을 반드시 수행하여야 한다. 특히 유전적 변이가 나타나는 원인이 밝혀지지 않은 현 상황에서 유전적 안전성은 무엇보다 중요하기 때문에 최종 완제품에서 변이가 일어나지 않음을 확인하는 것이 무엇보다 중요하다.

#### 4.4. 외래성오염인자부정시험

많은 세포치료제 생산 시스템에서 다양한 세포들을 사용하기 때문에, 마이코플라스마나 바이러스와 같은 미생물 오염인자 및 해면상뇌증인자(transmissible spongiform encephalopathy, TSE)에 의해 오염될 수 있으므로 철저한 관리가 필요하다. 일부 동물 세포는 레트로바이러스 같은 내인성 인자를 함유하고 발현하기도 한다. 일반적으로 외래성 인자에 오염된 세포들의 경우 세포치료제 생산에 적합하지 않다. 마스터 세포은행, 제조용 세포은행, 생산종결세포를 포함하여 세포치료제 제조 단계에서 각종 외래성 오염인자부정시험을 수행하여야 한다. 시험방법의 선정에 관하여는 규제기관과 논의가 필요할 수도 있다.

##### 4.4.1. 바이러스

세포은행 제조를 위한 세포에 존재할 가능성이 있는 특정 바이러스를 고려하여 세포은행의 바이러스 부정시험 전략을 수립해야 한다. 생산세포의 유래가 되는 종과 조직, 그리고 사람 유래 생산세포인 경우 기증자의 병력

등을 고려해야 한다. 또한 세포은행 제조 또는 생산 이전, 세포 주 확립 및 계대 배양할 때 사용한 기증자나 동물 또는 사람 유래 원료 또는 부가물질 (ancillary reagents)(예, 혈청, 트립신, 동물/사람 유래 배지 성분, 선별을 위한 항체, 또는 생산세포를 증식시키는데 사용된 동물 중)에서 유래하여 생산세포 또는 세포은행을 오염시킬 가능성이 있는 바이러스, 그리고 작업자나 다른 세포 배양액에 의한 오염 가능성도 고려해야 한다. 세포에 존재할 가능성이 있는 내인성 (endogenous) 또는 외인성 (exogenous) 바이러스를 검출하고 가능한 경우 동정시험을 실시해야 한다. 해당 세포에서 불현성 감염을 유발시켜 검출이 어려운 것으로 알려진 바이러스의 시험에 특히 주의를 기울여야 한다. 바이러스 안전성에 관하여는 ICH 가이드라인(Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin Q5A(R1))과 ‘생물의약품 외래성바이러스 부정시험 가이드라인’을 참고할 수 있다.

#### 4.4.1.1. 체내실험(*in vivo* test)

외래성 및 내인성 바이러스 검출을 위한 체내 (*in vivo*) 시험 방법으로 성숙 마우스 (adult mouse), 젖먹이 마우스 (suckling mouse), 기니픽, 토끼 접종 시험과 유정란 (embryonated chicken eggs) 접종시험이 있다. 성숙 마우스접종시험법으로 림프구막락수막염바이러스(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV), coxsackievirus, flavivirus 그리고 rabies virus를 검출할 수 있다. 각 동물모델에 해당하는 검출 가능한 바이러스는 다음과 같다

- 젖먹이 마우스접종시험 : Cocksackievirus
- 기니픽 접종시험 : LCMV, Mycobacterium tuberculosis
- 토끼 접종시험 : herpes B virus

(원숭이 초대배양세포주 (primary monkey cell) 시 고려)

생산에 사용된 세포의 최대 체외 계대배양 또는 그 이상으로 증식된 마스터 세포은행 또는 제조용 세포은행의 세포를 위의 동물군에 각각 근육 주사로 접종하며, 적어도  $10^7$  이상의 살아있는 세포를 각군 내에서 동물들에게 동등하게 나누어 접종하여야 한다. 시험동물은 적어도 4주 이상 관찰하여야 하며 아프거나 어떠한 이상증상 징후라도 보이는 모든 동물은 조사하여 원인을 밝혀야 한다. 만약 시험군의 20% 이상의 동물이 특별한 이유 없이 관찰기간 동안 생존하지 못했다면 시험은 유효하지 않다.

유정란 접종시험의 목적은 Sendai virus (SV-5)의 검출이다. 최대 *in vitro* 계대배양(또는 최대 세포 배가수) 또는 그 이상으로 증식된 마스터 세포은행 또는 제조용 세포은행으로부터 적어도  $10^6$ 의 살아있는 세포를 10개의 유정란 (embryonated chicken eggs) 각각의 요낭(allantoic cavity)과 또 다른 10개의 유정란 각각의 난황낭 (yolk sac)에 주사한다. 유정란은 5일 이상 배양하여 검사한다. 적혈구응집원 (haemagglutinins)의 유무를 확인하기 위하여 유정란의 요막액 (allantoic fluids)을 기니픽과 닭 (또는 다른 조류)의 적혈구로 시험한다. 만약 시험군 유정란의 20% 이상이 특별한 이유 없이 못쓰게 되었다면 시험은 유효하지 않다.

#### 4.4.1.2. 체외실험(*in vitro* test)

##### 세포배양 접종시험

세포배양 접종시험으로 광범위한 종류의 바이러스군을 검출할 수 있다. 다음과 같은 세포를 포함하여, 세포에 노출되었을 가능성이 있는 바이러스 즉 검출하고자하는 바이러스의 종류를 고려하여 지표세포 (indicator cell)로 사용할 세포 주를 결정한다.

- 생산에 사용하는 것과 같은 종과 유형 조직의 배양세포
- 인간 이배체 세포 주 (MRC5)

－ 원숭이 신장 세포 주 (Vero)

최소 3개 세포 유형의 배양세포에 적절한 양의 생산 세포 파쇄물이 함유된 배양액과 함께 접종한다. 시험 검체는 가능한 최저 수준으로 희석하며, 세포병변시험, 혈구응집시험, 혈구흡착시험을 수행하여야 한다. (외래성바이러스부정시험 가이드라인 참고)

\* ‘세포은행을 해동 후 배양하여 얻은 최종 단계 배양액’과 ‘최종단계 배양액에서 수확한 세포를 3회 이상 동결 및 해동을 반복하여 얻은 파쇄물을 원심분리하여 얻은 상등액’의 혼합물

시험대상 샘플은 가능한 한 최소한으로 희석해야 한다. 세포배양을 2주 이상 관찰해야 한다. 관찰 2주 후, 배양액 또는 세포 파쇄물을 신선한 세포에 접종 후 추가로 2주 이상 관찰한다. 추가 계대배양은 바이러스 특이적 세포병변효과 (cytopathic effect, CPE)를 증폭시킬 수 있어 비-특이적 CPE와 virus 특이적 CPE를 구분하는데 도움을 줄 수 있다. 사람 또는 원숭이 사이토메갈로바이러스 (Cytomegalovirus, CMV)의 오염 가능성은 4주 이상의 관찰로 확인할 수 있다. 다만, 4주보다 짧은 배양으로 확인하려면 4주 이상 배양하는 방법과 동등 이상의 민감도가 있는 방법임을 입증하여야 한다. 최종 배양 플라스크의 80% 이상이 성공적으로 배양되고, 외래성 오염인자가 없다는 것이 밝혀지면 적합으로 판정한다.

CPE로 세포배양 시험에서 바이러스가 복제됨을 평가할 수 있다. 해당 제품에 적용 가능한 경우, 관찰기간 종료 시 혈구흡착 (Hemadsorption) 및 혈구응집 (Hemagglutination) 시험은 비-세포병변 바이러스의 검출을 용이하게 할 수 있다. 혈구흡착은 감염된 세포가 적혈구 (RBCs)에 결합하는 능력을 말하는 반면 혈구응집은 감염된 세포 상층액이 RBCs를 응집시키는 능력을 말한다. 혈구흡착 및 혈구응집 바이러스 시험은 세포병변효과 관찰기간 종료 시 수행되는데, 일반적으로 기니피그, 닭, 사람 O형 또는 원숭이 RBCs를 이용하며, 배양이 종료된 세포에 각각 접종하여 2-8°C 에서 30분간 배양한다. 이후 실온에서 30분간 RBCs와 배양하고, 혈구흡착/혈구응집



에 대해 관찰한다. 때로 붉은 털 원숭이로부터 얻은 적혈구를 특정 호흡기 바이러스의 검출에 사용될 수 있다. 일반적으로, 대조군 용기의 4분의 1 또는 3분의 1을 혈구흡착 바이러스에 대해 검사한다.

## 투과 전자현미경 (Transmission Electron Microscopy) 시험법

투과 전자현미경 시험법으로 내인성 레트로바이러스를 포함하여 생산세포 중의 바이러스 입자를 검출할 수 있다. 내인성 또는 잠복성 바이러스의 생산을 활성화시키기 위하여 유도제나 화학물질로 세포를 전처리해야 하는 경우도 있다. 투과형전자현미경시험법은 민감성이 상당히 떨어지지만, 많은 종류의 외래성 바이러스를 검출할 수 있다. 또한 바이러스 입자의 농도를 추정하고 바이러스 제거공정 검증을 뒷받침하는 수단이 될 수 있다.

## 레트로바이러스 부정시험

최대 *in vitro* 계대배양 또는 그 이상 증식된 마스터 세포은행이나 제조용 세포은행에서 레트로바이러스 부정시험을 실시해야 한다.

역전사효소 (Reverse transcriptase) 활성시험법은 고도로 민감한 PCR 기반 역전사효소시험법 (PCR based Reverse transcriptase: PBRT)을 이용해 세포배양액에서 레트로바이러스 부정시험을 실시한다. 내인성 레트로바이러스의 화학적 유도제로 세포를 전처리해야 하는 경우도 있다.

해당 생산세포시험에서 PBRT 시험법의 성능을 검증해야 하며, 이 때 특히 망간/마그네슘 의존성 레트로바이러스 역전사효소시험의 검출 한계 (detection limit), 특이도 (specificity), 재현성 (repeatability)을 조사해야 한다. 시험결과가 양성으로 나온다면 감염성 시험(infectivity test)을 수행하여 양성 시험결과의 원인이 감염성 레트로바이러스인지 증명할 필요가 있다. 역전사효소 활성이 레트로바이러스 뿐 아니라 레트로바이러스 유사

물질 (retrovirus-like elements)등 다른 출처로부터도 기인될 수 있으므로 결과 해석에 주의해야 한다.

역전사효소 활성시험법에서 양성을 나타내는 경우, 감염성 시험 (infectivity test)을 실시해야 한다. 소량 있을지도 모르는 어떠한 레트로 바이러스 오염을 증폭시키기 위하여 레트로바이러스가 성장할 수 있는 사람 세포에 검체를 먼저 접종하여 세포배양 감염성 시험 (cell-culture infectivity assay)의 감도를 높이는 방법을 종종 사용할 수 있다. 쥐 유래가 아닌 레트로바이러스 (non-murine retroviruses)의 경우, 사람 및 그 이외의 영장류에서 유래되는 바이러스를 포함하여 광범위한 레트로바이러스의 성장을 지속시킬 수 있는 시험 세포를 선택하여야 한다. 시험전략에 관하여 규제기관과 논의가 필요할 수도 있다.

쥐 유래 레트로바이러스의 경우 소량의 오염 증폭은 감수성이 높은 세포(예를 들면 Mus dunni 세포)와 혼합 배양하여 얻을 수 있다. Musdunni 세포는 모든 murine leukaemia virus (MLV)에 감수성이 있으나 Moloney murine leukaemia virus는 예외이므로 SC-1과 같은 다른 감수성이 있는 세포도 사용하여야 한다. 혼합배양으로부터 얻은 배양액은 Mus dunni나 다른 감수성이 있는 세포로 더 계대한 후 murine leukaemia virus에 대한 시험을 하여야 한다. 상황에 따라 다양한 종류의 다른 시험법을 이용할 수 있다. 예를 들어, ecotropic (자기 숙주 종에서만 자라는 것), xenotropic (다른 종에서만 자라는 것), mink-cell focus-forming, amphotropic (자기 숙주 및 다른 종에서도 자라는 것) 바이러스를 검출하기 위하여 광범위한 활성을 갖는 단클론항체(예 HY95)를 이용하여, 시험 세포와 혼합 배양된 Mus dunni 세포에 대해 실시하는 생세포의 면역형광법 (IFA), amphotropic 바이러스의 검출을 위하여 PG4 세포를 이용하는 feline S+L- 시험법, xenotropic 바이러스의 검출을 위한 mink S+L- 시험법, ecotropic 바이러스의 검출을 위하여 D56 세포를 이용하는

mouse S+L- 시험법 등이 있다. 어떠한 시험을 설정하였든지 각각의 경우에 따라 국가 규제기관과 상의하여야 한다.

Probe hybridization/중합효소연쇄반응 증식 및 바이러스-특이 단클론항체 검출법도 특정 오염원의 존재 유무에 대한 추가적인 정보를 제공할 수 있다.

### 특정바이러스 시험

B형 또는 C형 간염 바이러스 (hepatitis B or C viruses) 또는 사람 파필로마바이러스 (human papillomaviruses) 등 일부 바이러스는 일반적인 바이러스 검출법으로는 용이하게 검출되지 않는다. 이들 바이러스는 세포 배양에서 용이하게 배양되지 않으며 사람 숙주 범위(human host range)에 제한되어 있기 때문이다. 이런 경우 특정 바이러스 검출 시험을 포함시킬 필요가 있다. 일부 바이러스는 분자적 기법(예, 핵산 증폭) 또는 면역형광 시험법 (immunofluorescence assay)같은 특이적 분석 방법이 필요할 수도 있다.

일반적으로 마스터 세포은행, 제조용 세포은행, 또는 생산 종결세포에 특정 바이러스의 부재가 증명되고, 배양 도중에 특정 바이러스가 도입될 가능성이 없는 상황에서는 이후 단계(즉, 생산 레벨)에서 세포를 시험할 필요는 없다.

사람 세포에서 위의 일반적인 바이러스 검출시험법으로 검출이 어렵거나 불가능한 바이러스와 잠복성 (latent) 또는 지속적 감염 상태의 바이러스, 그리고 유의한 이환율 (morbidity)의 원인이 되는 특정 바이러스를 적절한 체외 (*in vitro*) 기법을 적용하여 시험하여야 한다. 대상 바이러스의 선정 시에는, 조직의 유래와 기증자의 병력을 고려한다.

기증자의 병력이나 세포의 유래를 감안하여, 아래의 바이러스의 존재가 의심되는 상황이라면, 사람 헤르페스바이러스 (herpes viruses),

사람 레트로바이러스 (human retroviruses), 사람 파필로마바이러스 (human papillomaviruses), 사람 간염 바이러스 (human hepatitis viruses), 사람 폴리오마바이러스 (human polioviruses), 또는 배양하기 어려운 사람 아데노바이러스 (human adenoviruses)의 존재를 적절한 방법으로 시험하여야 한다.

#### 핵산 검출 방법 (nucleic acid amplification methods)

특정 바이러스 검출 시험에는 핵산 증폭 검출시험법 (nucleic acid amplification test)이 사용될 수 있다. 세포나 세포 용해물 또는 상층액에서 추출한 DNA를 증폭시키거나 RNA를 역전사 (Reverse transcription) 후 DNA 증폭 (Reverse transcriptase-PCR)시험을 실시한다. 핵산 검출 시험은 DNA와 RNA 바이러스 모두를 검출할 수 있으며, 레트로바이러스의 프로바이러스 DNA 검출도 가능하다. 특정 바이러스의 검출을 위해 다양한 서열에 적용되는 PCR 프라이머 (primer)를 고안하거나, 연관된 여러 바이러스의 검출 기회를 높이기 위하여 여러 바이러스 주 또는 그룹이 공유하는 바이러스 서열 보존 지역을 대상으로 PCR 프라이머를 적용할 수 있다. 표준 PCR 분석 방법과 혼성화시험 (hybridization test)을 결합시켜, 특이도, 민감도, 적용 유연성을 높일 수 있다. 하지만 PCR 시험법은 보존 서열을 선정해도 특정 바이러스주의 모든 바이러스 사이에 바이러스 유전자가 충분히 보존(conserved) 되지 않아 검출되지 않을 수도 있다는 한계가 있다. 이에 검출 범위가 넓고 민감성이 좋은 최신의 분자적 시험법이 개발되고 있다. 이런 새로운 시험법의 장점 가운데 하나는, 새로운 바이러스를 발견할 가능성이 있다는 점이다.

#### 4.4.2. 세균, 진균, 물리큐트 및 결핵균

세포 배양 시 가장 일반적으로 발생하는 오염 미생물은 바이러스가 아니다. 비 바이러스성 오염 미생물은 환경, 물건, 사람을 통해 용이하게 도입될 수 있다. 또한 이런 미생물은 빠르게 증식하고 질병을 유발할 수 있다. 세포치료제 생산에 사용되는 원료물질은 세균, 진균, 배양가능 및 배양불능 마이코플라스마 (mycoplasma), 스피로플라스마 (spiroplasma, 곤충 세포나 식물유래 물질에 노출된 세포인 경우), 결핵균 등 감염성 미생물 오염되지 않았음을 확인해야 한다. 시험하려는 물질이 미생물에 오염되지 않았다는 것을 증명하기 위해서는 적용하려는 시험방법으로, 사전에 정의된 수준에서, 일정량의 시료에서 검출가능한 수준의 오염물질을 포함하지 않음을 증명하여야 한다. 결과의 위양성을 피하기 위하여 적절한 청정실 조건의 무균 환경에서 시험을 실시하며 시험에 사용할 시약의 사전 적격성 평가 계획과 위양성 결과 발생 시의 반복 시험 필요성 등에 관한 방침을 시험 계획에 포함시켜야 한다.

##### 4.4.2.1. 무균 (Sterility)

기본적인 시험방법은 대한약전 등 각종 공정서나 생물학적제제 기준 및 시험방법 등을 따른다. 마스터 세포은행과 제조용 세포은행에서 세포 배양 상층액 10 mL를 각 배지에 사용하여 시험한다. 이외에도 충전 용기 (즉, 냉동 보존 바이알)의 최소 1%(최소 2개 용기)를 시험한다. 유럽약전, 일본약전, 미국약전 또는 생물학적제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전청 고시) 등에 기술되어 있는 미생물 한도시험(microbial limits)이나 무균시험(microbial sterility)과 같은 현행 시험방법들이 적절한 것으로 인정된다.

#### 4.4.2.2. 몰리큐트 (Mollicutes)

몰리큐트는 세균의 일종으로서 세포벽이 없는 특징이 있다. 세포 배양 시 흔히 오염되는 미생물이다. 병원성 이외에도 염색체 이상을 유도하며 대사를 방해하고 숙주 세포의 세포 융합을 저해한다. *M. pneumoniae*는 사람에게 대해 병원성이지만, 세포 배양이나 세포 유래 물질에 노출되어 이 미생물에 사람이 감염되었다는 보고는 없다. 그러나 어떤 경우든 세포은행이 첨단바이오의약품 생산에 적합하기 위해서는 몰리큐트에 오염되어있지 않음이 증명되어야 한다.

#### 마이코플라스마 (Mycoplasma)

마스터 세포은행과 제조용 세포은행에 대해 마이코플라스마부정시험을 실시하여야 한다. 현행 마이코플라스마부정시험에 대한 시험방법은 유럽약전, 일본약전, 및 생물학적제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전청 고시) 등에 기술되어 있는 방법으로 시험하는 것을 권고한다. 마이코플라스마 검출 시험법으로는 배양법 (한천 및 액체 배지 시험방법)과 주로 Vero 세포주를 지표세포로 사용하는 DNA염색법 (indicator cell culture procedure) 이 있다. 일반적인 양성대조로 사용되는 균주로는 배양법에는 *Mycoplasma pneumoniae* 및 *M. orale*를 DNA염색법에는 *M. orale* 및 *M. hyorhinis*를 사용한다. 두 방법 (배양법 및 DNA염색법) 모두의 대체 방법으로, 핵산 증폭시험 (nucleic acid amplification test, NAT), 핵산증폭시험과 세포 배양의 결합, 또는 핵산증폭시험과 적절한 검출 방법의 조합으로 시험할 수 있다. 이 경우에 배양법 또는 지표 세포배양 방법과 동등성 시험을 수행하여 해당 핵산증폭시험이 공정서 방법과 동등한 수준의 검출한계와 민감도를 보임을 증명하는 자료를 함께 제시하여야 한다. 하지만 각 시험법의 특이도 역시 고려되어야 하며 이에 대하여는 규제기관과 논의 하여야 한다.

#### 4.4.2.3. 결핵균 (Mycobacteria)

결핵균부정시험은 규제기관에 의해 승인된 시험법으로 수행되어야 한다. 검체와 함께 적절한 양성 대조 시험을 동시에 실시하여 결핵균 증식을 확인한다. BCG 같은 적합한 결핵균 균주를 스파이크 접종하여, 검사 대상 검액이 있는 상태에서 배지의 성장 촉진성을 확인하여야 한다. 배양 기간 말기에 검체 접종 배지에서 결핵균 증식이 관찰되지 않고, 양성 대조와 스파이크 대조에서 증식이 나타나면, 시험에 적합하다고 볼 수 있다. 배양 시험법 외에 핵산 증폭 시험 (NAT)이 사용될 수 있다. 다만 공정서 수재 배양 방법과의 동등성 (comparability)이 증명되어야 한다. 적절한 동등성 실험을 실시하며, 이때 대체 방법과 배양 방법의 각 검출 한계 (detection limit)를 비교한다. 하지만 시험의 특이도(결핵균 패널, 다른 세균과의 교차 반응에 따른 위양성 결과) 역시 고려되어야 한다.

#### 4.4.3. 해면상뇌증 (Transmissible Spongiform Encephalopathies; TSE)인자

세포치료제 제조에 사용되는 반추동물 유래 물질에 해면상뇌증 (TSE) 유발 인자가 존재하지 않음을 확인해야 한다. 현재는 감수성 종을 감염시키는 방법 이외에 첨단바이오횰약품이나 세포를 상대로 해면상뇌증 (TSE) 인자를 시험할 수 있는 검증된 방법이 없으며, 이 방법도 배양 기간이 매우 길어 적용하기 어렵다. 이외 분자생물학적 검출시험법등이 고안되었으나 첨단바이오횰약품이나 세포 중의 해면상뇌증 (TSE) 인자 검출성능 특성은 확립되지 않았다. 그러므로 지금까지 해면상뇌증 (TSE)인자 위해 경감을 위한 전략은 감염 위험이 매우 낮을 것으로 확신하는 국가에서 원료를 구입하고 동물유래 부가물질 (ancillary reagents)등을 동물 유래가 아닌 것으로 대체하는 것이다. 반추동물 유래 물질의 효과적인 대체물이 있다면, 이를 세포치료제 제조 공정에 사용하도록 권장한다.

첨단바이오의약품 제조업체는 기록서를 구비하여 제조에 사용된 반추동물 성분의 출처를 확인하고 각 반추동물 성분도 어떤 최종 제품의 생산에 사용되었는지 확인할 수 있어야 한다. 마스터 세포은행과 제조용 세포은행의 개발 및 생산에 사용된 성분과 가능하면 세포 자체의 수립에 사용된 성분도 동일한 방식으로 관리해야 한다. 이러한 소급성(traceability)의 확보는 사용한 물질 및 생산세포에 해면상뇌증인자(TSE) 감염성 위험이 있다는 새로운 과학적 연구 결과가 나오거나 제품의 사용과 변형 크로이츠펔터야콥슨병(vCJD) 사이에 연관이 있는 경우에 적절한 규제 조치를 내리는데 매우 중요하다.

#### 4.5. 세포은행 특성분석을 위한 시험 요약

세포치료제 생산에 사용할 생산세포의 평가 및 특성 분석에 권장되는 시험 방법을 아래에서 정리하였다. 생산세포가 특정 첨단바이오의약품의 제조에 사용된다는 점을 감안하여, 각각의 시험을 검토하고 특정 생산세포에 적용할지 결정한다. 또한 시험 시점도 타당하게 설정할 필요가 있다. 시험 전략을 규제기관과 미리 협의하여야 할 경우도 있다.

표 1. 세포은행시스템에서의 특성분석(예시)

시험항목	시험대상		
	MCB	WCB	EOPC
확인(Identity)	+	+	+
안정성(Stability)	+		(+)
세포형태(Morphology)	+	+	+
성장특성(Growth characteristics)	+	+	+
유전적 안정성(Genetic Stability)	+	-	(+)
세포유전학(cytogenetics)	(+)	(+)	(+)
종양형성능(Tumorigenicity)	(+)		(+)
발암원성(oncogenicity)	(+)		(+)
무균(Sterility)			



세균, 진균		+	+	+
마이코플라스마/스피로플라스마		+	+	+
마이코박테리아		(+)	(+)	(+)
외래성 오염인자(Adventitious agent)				
레트로 바이러스 또는 다른 내인성 바이러스 (Tests for Retroviruses and other endogenous Viruses)	역전사 효소 (Reverse transcriptase)	+	-	+
	전자 현미경 (Electron Microscopy)	+ <sup>(1)</sup>	-	+ <sup>(1)</sup>
	감염성 (Infectivity)	+ <sup>(2)</sup>	-	+ <sup>(2)</sup>
	특이적 바이러스 (Test for specific viruses <sup>(3)</sup> )	As appropriate <sup>(3)</sup>	-	As appropriate <sup>(3)</sup>
비내인성 바이러스 또는 외인성 바이러스 (Tests for Non-endogenous or Adventitious Viruses)	체외시험 ( <i>in vitro</i> assay)	+	- <sup>(4)</sup>	+
	체내시험 ( <i>in vivo</i> assay)	+	- <sup>(4)</sup>	+
	특이적 바이러스 (Test for specific viruses)	+ <sup>(5)</sup>	-	-

(+) : 필요한 경우 시험 할 수 있음

1. 다른 인자도 검출 가능
2. 역전사효소 검사에서 양성 나오면 실시함
3. 해당 감염 인자에 의해 감염되는 것으로 알려진 세포에 적용
4. 첫 WCB인 경우, 그 WCB에서 유래한 체외 계대배양 한계 시점의 세포에 대하여 이 검사를 실시해야 한다. 첫 WCB 이후의 WCB인 경우, WCB 또는 체외 계대배양 한계 시점의 세포에 대하여 단일 체외 및 체내 검사를 직접 실시할 수 있다
5. 예: 사람 또는 비사람 영양류 유래 세포, 또는 기타 세포에 대한 검사

## 5. 예외사항

일차세포 유래 세포치료제의 경우 원료세포의 특성에 따라 제한된 체외 세포연령한도 또는 증식능으로 인해 세포은행을 만드는 것이 어려울

수 있다. 이러한 경우 동결 중간체로 설정하는 것도 가능하다. 다만 세포은행으로 설정하지 않는 세포치료제의 경우에도 세포은행에 준하는 안전성을 확보할 필요가 있기 때문에 세포은행에 적용되는 시험항목들을 수행하여야 한다. 특히 줄기세포치료제의 경우 유전적 안전성, 종양원성 등 다양한 위험을 내포하고 있기 때문에 이러한 시험들은 반드시 수행하는 것이 필요하다. 다만 자가세포치료제나 동종세포치료제 중 1개의 배치가 1명의 환자에게 투여되는 경우(1인 치료제)에는 표1의 항목들을 설정하지 않을 수 있다. 또한 세포치료제의 원료세포의 특성(제한적 증식능 등)상 시험항목을 제한적으로 설정해야 하는 경우에는 해당 부서와의 협의를 통해 시험범위를 조절하는 것이 필요할 수 있다.

## 6. 참고문헌

1. 첨단바이오향약품의 품목허가·심사규정
2. Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications, GFI, OCOD, 2010.
3. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin, ICH Q5A, 1999.
4. Cell Substrates For The Production Of Vaccines For Human use, EP 9.0
5. 생물약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인, 식품약품안전처, 2010.
6. Recommendations for the Evaluation of Animal Cell Cultures as Substrates for the Manufacture of Biological Medicinal Products and for the Characterization of Cell Banks, WHO, 2013.
7. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), GFI, OCOD, 2020.

## 제·개정 이력

### 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인(민원인 안내서)

제·개정번호	승인일자	주요 내용
	2021.7.	세포치료제 세포은행 평가 가이드라인 제정



## 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인

---

발 행 일 2021월 7월

발 행 인 서경원

편집위원장 박인숙

편 집 위 원 김세은 양성준 송 현 박송희 백정희 김 호  
박지원 유혜선 이재린 박나희 한덕희 김동윤  
조안나 홍영기 유지수

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부  
세포유전자치료제과

---



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원