



생활 속 작은 실천, 모이면 청림사회

관리번호

안내서-

## 유전자치료제 품질평가 가이드라인 [민원인 안내서] [안]

2022. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	유전자치료제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서) (안)
----	--------------------------------

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(☞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
<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.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2022년    11월    일

담당자  
확 인(부서장)

이 안내서는 품목허가를 위한 유전자치료제의 품질평가에 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 2022년 11월 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 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과로 연락주시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3535

팩 스 043-719-3530

## 제·개정 이력

### 유전자치료제 품질평가 가이드라인(안)

제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
B1-2007-3-020	2007	임상시험용 유전자치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가 가이드 제정
안내서-0299-01		「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)
<del>안내서-0299-</del>	2022.	민원인안내서의 명칭, 대상범위 변경(임상 시험용 유전자치료제 → 품목허가용 유전자 치료제) 포함 전면 개정

# 목 차

I. 서론 .....	1
II. 법적근거 .....	1
III. 품질평가자료 .....	2
3.1 벡터기반 유전자치료제 .....	2
3.1.1 원료의약품 .....	2
3.1.1.1 일반정보 .....	2
3.1.1.2 제조 .....	3
3.1.1.2.1 제조공정 및 공정관리 .....	3
3.1.1.2.2 원료관리 .....	4
3.1.1.2.3 주요 공정 및 공정 중 관리 .....	6
3.1.1.2.4 공정 밸리데이션 및 평가 .....	6
3.1.1.2.5 제조공정 개발 .....	7
3.1.1.3 특성분석 .....	7
3.1.1.4 원료의약품 관리 .....	8
3.1.1.5 표준품 또는 표준물질 .....	9
3.1.1.4 원료의약품 안정성 .....	10
3.1.2 완제의약품 .....	10
3.1.2.1 완제의약품 개요와 조성 .....	10
3.1.2.2 완제의약품 제조와 공정관리 .....	10
3.1.2.3 공정 밸리데이션 .....	10
3.1.2.4 첨가제 .....	10
3.1.2.5 완제의약품 관리 .....	11
3.1.2.6 완제의약품 안정성 .....	11
3.2 유전자변형세포를 주성분으로 하는 유전자치료제 .....	12
3.2.1 제조 .....	12
3.2.1.1 제조공정 및 관리 .....	12
3.2.1.2 원료관리 .....	13
3.2.1.3 공정 밸리데이션 및 평가 .....	13

3.2.1.4 제조공정 개발 .....	13
3.2.2 특성분석 .....	14
3.2.3 원료 및 완제의약품 관리 .....	15
3.2.4 안정성 .....	15
 IV. 참고문헌 .....	 17

## I. 서론

유전자치료제는 일반적으로 목적하는 치료효과를 나타내기 위한 유전자가 발현될 수 있도록 재조합된 벡터 또는 재조합된 벡터가 도입된 세포를 유효성분으로 한다.

유전자치료제에 활용하기 위한 다양한 벡터들이 개발되고 있으며 이들은 크게 바이러스 벡터, DNA 벡터, 세균 벡터의 세 종류로 구분할 수 있다. 그러나 최근에는 mRNA를 활용한 제품 개발도 증가하고 있다.

바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노부속바이러스, 아데노바이러스 등이 개발되고 있으며 DNA 벡터는 플라스미드 DNA, 염색체 기반 벡터 등이 개발되고 있다. 세균 벡터는 유전자변형된 세균(리스테리아, 대장균 등)이 개발되고 있다.

유전자치료제는 유전질환이나 말기암 등 다른 치료대안이 없는 질환의 치료에 몇몇 경우 실제로 좋은 효과를 보이고 있어 최근 제품 개발이 증가하고 있다. 따라서 이 가이드라인은 유전자치료제 품목허가 신청 시 제출해야 할 품질자료에 대해 상세한 설명을 제공함으로써 유전자치료제 개발에 도움을 주고자 마련하였다.

## II. 법적근거

유전자치료제는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(이하 첨단재생바이오법)」 제2조제5호나목에 정의된 바와 같이 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품이며 첨단바이오의약품 및 생물학의약품에 속한다.

「첨단재생바이오법」 제23조제2항 및 제27조제1항에 따라 첨단바이오의약품을 판매하기 위해서는 품목허가를 받아야 한다. 품목허가 시 심사자료는 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제6조(국제공통기술문서의 작성)에 따라 국제공통기술문서(CTD) 양식으로 작성하여야 하며 제15조(유전자치료제의 품질평가 자료

요건)에 적합하여야 한다.

이 가이드라인은 유전자치료제의 품목허가를 위한 품질자료에 대해 규정에서 제시된 것보다 상세한 설명과 과학적 조언을 제시하기 위한 것이므로, 이 가이드라인에서 설명하는 내용은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(이하 첨허심) 별표 1 국제공통기술문서 작성방법 및 제15조(유전자치료제의 품질평가 자료 요건)과 연계하여 이해해야 한다.

### Ⅲ. 품질평가 자료

유전자치료제 품목허가를 위한 품질자료는 국제공통기술문서(CTD) 양식에 따라 작성하여야 한다. 제조공정이 전통적인 원료의약품과 완제의약품 두 단계 제조 방식과 차이가 있더라도 원료의약품과 완제의약품을 구분하여 자료를 작성한다. 원료의약품이 여러 개일 경우 각각의 원료의약품에 대한 S 절을 제출해야 한다.

자료는 명확한 표현을 사용해 기술하고 현재 과학기술의 수준에서 합리적이고 타당한 방법으로 분석한 자료를 제출해야 한다. 모든 시험결과에는 검체의 배치 번호를 기재해야 하며 자료 내에 기술된 모든 배치에 대한 정보(제조소, 제조 공정, 제조일, 사용목적 등)를 기술해야 한다.

#### 3.1 벡터기반 유전자치료제(*in vivo* 유전자치료제)

벡터기반 유전자치료제란 목적하는 치료효과를 나타내기 위한 유전자가 재조합된 벡터를 주성분으로 하는 유전자치료제를 말한다.

##### 3.1.1 원료의약품

###### 3.1.1.1 일반정보

명칭에는 원료의약품의 INN, 코드명, 일반명칭 등을 기재한다.

구조항에는 벡터 유전체의 분자량, 구조 모식도, 모든 구성요소의 참조서열 (공개 데이터베이스와 등록번호)·기능·도입목적, 각 구성요소가 표시된 염기서열을 기술한다. 구성요소 중 참조서열과 일부 서열에 차이가 있는 경우(예. 코돈최적화, 돌연변이 등) 해당 내용을 상세히 기술하고 타당성을 제시해야 한다. 각각의



구성요소들은 유전자치료제의 활성화나 제조에 필요한 것이어야 하며 선택마커를 사용했을 경우 그 타당성을 제시해야 한다. 최종 제품 내에 항생제 내성유전자가 포함되는 것은 가능한 한 피해야 하며, 불가피하게 사용해야 한다면 타당한 근거를 제시한다.

바이러스 벡터의 경우 캡시드와 외피단백질을 포함하여 구조에 대해 서술하고 구조단백질에 변형이 있을 경우 변형의 종류와 목적을 기술한다. 당화 위치, 분자량, 입자크기, 벡터 유전체의 특징(단일사슬/이중사슬, DNA/RNA, 입자당 카피수 등)등도 기술한다.

복제불능 벡터를 사용하는 경우 복제불능을 달성하기 위한 전략을 기술한다. 복제가능이나 조건부 복제 벡터를 사용하는 경우 복제가 필요한 사유, 특정 조직에서만 복제가 일어나는지 여부 등을 포함하여 해당 적응증에서 안전하게 사용할 수 있다는 근거를 제시해야 한다.

미생물 벡터의 경우 물리적·생화학적 특성, 성장특성, 유전적마커(영양요구균주, 약독화변이, 항생제내성 등), 유전자 변형위치·방법 및 도입된 유전자에 대해 서술한다.

벡터를 선정할 때는 적응증, 투여방법, 투여회수, 목적세포에 대한 특이성, 전달효율, 치료유전자의 발현기간 등을 고려하여야 한다. 벡터를 설계할 때는 벡터에서 병원성/독성을 일으키는 요소는 제거하는 것이 바람직하며 제품의 작용에 필수적인 요소들만을 포함하는 것이 적절하다. 또한 재조합 위험을 낮추기 위해 벡터와 생산세포주 간, 벡터와 다른 병원체나 내인성 바이러스 간의 염기 서열 상동성이 최소화되어야 한다.

일반적 특성 항에는 원료의약품의 물리화학적 특성과 작용기전, 생물학적 활성을 기재한다.

### 3.1.1.2 제조

#### 3.1.1.2.1 제조공정 및 공정관리

원료의약품 배치의 정의와 규모를 기술하고 배치번호 부여방식을 설명한다. 제조공정 중 풀링을 수행할 경우 배치의 정의에 이를 설명한다.

세포은행/바이러스시드 부터 원료의약품에 이르는 모든 단위공정의 흐름을 표시한 제조공정도와 제조공정에 대한 상세정보를 기술한다. 상세정보에는

각 단위공정별 규모, 사용하는 원료, 주요장비, 공정변수 관리범위, 공정관리항목 적합기준, 중간체 보관조건 및 보관기간 등이 포함된다. 각 단위공정별로 세포 농도, 배양시간, DNA 농도 등 적절한 공정변수를 설정하고 관리범위를 적절히 설정하여 공정의 일관성이 유지될 수 있어야 한다. 공정변수의 관리범위는 임상개발 과정에서 사용된 배치의 범위 이내이어야 한다.

제조공정은 미생물오염 위험을 최소화하도록 설계되어야 한다.

원료의약품 공정과 제품의 일관성을 확보하기 위해 배양 종료단계에 적절한 관리항목이 설정되어야 한다. 예를 들어 계대회수/배양기간, 세포수, 생존율, 미생물한도, 엔도톡신, 확인, 순도, 수율 등의 항목을 제품의 특성에 따라 설정한다.

불순물을 수용가능한 수준으로 제거하기 위해 효과적인 정제공정이 설정되어야 한다. 일부 바이러스 벡터의 경우 정제공정이 최소한으로 설정될 수 있다. 이런 경우 불순물 제거 공정의 부재에 대해 기술적 고려사항, 제품의 품질, 임상적 안전성과 유효성 측면에서 타당함을 충분히 설명해야 한다.

#### 3.1.1.2.2 원료관리

원료물질은 제품의 안전성, 역가, 순도 등에 영향을 줄 수 있으므로 적절한 품질을 갖는 원료만이 제조에 사용되도록 관리하는 것이 중요하다. 유전자 치료제 제조의 일관성을 위해 저장 가능한 물질은 세포은행, 바이러스시드 등 बैं킹시스템을 구축하고 이로부터 벡터를 제조해야 한다.

원료물질 중 플라스미드, 바이러스시드, 유전자변형된 세포 등에 대해서는 포함된 모든 유전요소에 대해 명칭, 기능 및 목적, 참조서열정보, 참조서열과 차이점 등의 상세정보를 제출해야 한다.

##### 가. 세포은행

세포의 기원, 세포주 수립과정 및 이후 이력 등에 대해 기술한다. 세포기질이 유전자변형된 경우 유전자변형에 사용된 물질의 정보, 유전자 지도, 품질 등에 대한 상세정보도 기술해야 한다.

세포은행의 제조와 시험에 대한 내용을 기술한다. 세포은행 시험에는 개체 간의 균질성을 포함해 평가한다. 세포은행 제조 시 반추동물유래 원료가 사용되었다면 해당 원료의 전염성해면상뇌증(TSE, Transmissible spongiform

encephalopathy) 안전성을 확인할 수 있는 자료를 제출해야 한다.

세포은행의 보관 및 안정성평가에 대한 내용도 기술한다. 생산종결세포(생산종료 시점 또는 그 이상 시점에 수확한 세포)의 제조와 시험에 대해 기술한다.

진핵세포 세포은행시스템의 경우 세포은행과 생산종결세포의 제조 및 시험은 「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」에 따라 수행한다.

원핵세포 세포은행시스템의 경우 세포은행의 확인(해당 균의 유전형/표현형에 대한 평가, 유전자변형에 대한 확인), 순도(단일 종 여부, 박테리오파지 오염, 유전자변형된 세포 비율 등), 항생제 민감성, 도입유전자 복제수, 함량, 역가, 유전자발현 등을 포함하여 분석한다. 플라스미드 생산을 위한 세포은행시스템의 평가는 「플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인」에 따라 수행할 수 있다.

#### 나. 바이러스시드

바이러스시드는 바이러스 벡터 또는 헬퍼바이러스를 제조하기 위한 것이 있을 수 있다. 두 경우 모두 아래의 자료를 제출한다.

바이러스시드도 세포은행과 마찬가지로 기원, 상세한 수립과정(유전자조작 과정, 배양, 선택 등 포함), 마스터바이러스시드/제조용바이러스시드의 제조와 시험에 대한 내용을 기술한다. 바이러스시드에 대한 유전자 지도와 상세 정보를 제출한다.

마스터바이러스시드는 세균, 진균, 마이코플라스마, 목적 바이러스 이외의 바이러스(외래성바이러스부정시험(*in vivo* 및 *in vitro*), 숙주세포에서 유래할 수 있는 바이러스, 제조공정 중 사용한 동물 또는 사람유래 물질로부터 유래할 수 있는 바이러스, 복제가능바이러스(복제불능바이러스 벡터를 사용하는 경우) 등)의 오염이 없음을 확인해야 한다. 또 바이러스 함량, 감염성바이러스 함량, 생물학적 활성, 바이러스 벡터·목적유전자 확인(캡시드확인, 염기서열분석 및 완전성 평가 등)시험 등을 수행해야 한다.

바이러스 벡터 자체의 세포독성 등으로 인해 바이러스 시험의 검체로 사용하기 부적절한 경우에는 대조세포에 대한 바이러스 시험을 수행할 필요가 있다. 대조세포는 바이러스시드 제조 및/또는 해당되는 제조단계에서 바이러스를 접종하지 않은 생산세포를 제조와 동등한 조건으로 동시에 배양하여 준비한다.

제조용바이러스시드는 세균, 진균, 마이코플라스마, 목적 바이러스 이외의 바이러스의 오염이 없음을 확인해야 한다. 또 바이러스 함량, 감염성바이러스 함량, 바이러스 벡터·목적유전자 확인(캡시드확인, 염기서열분석 및 완전성 평가 등) 시험 등이 수행되어야 한다.

#### 다. 플라스미드

벡터 제조를 위해 플라스미드를 원료로 사용하는 경우 플라스미드에 대한 충분한 관리가 필요하다. 플라스미드 제조의 일관성을 위해 세포은행시스템에서 제조되어야 한다. 제조된 세포은행은 적절한 기준을 설정해 관리해야 한다. 제조된 플라스미드는 무균, 엔도톡신, 확인, 순도 등 벡터 제조를 위해 필요한 기준을 설정해 관리해야 한다.

#### 라. 그 외 원료물질

제조과정에서 제품과 접촉하는 모든 원료물질의 목록과 원료물질의 사용단계, 공급자 정보, 기원, 특성, 규격, 시험항목 등을 포함한 상세 기술을 제출해야 한다.

사람 또는 동물유래 원료(직접 사람/동물에서 유래하거나 원료물질의 제조 과정에서 사람/동물에서 유래한 물질과 접촉한 것)에 대해서는 사람/동물 유래 성분의 명칭, 기원종과 조직, TSE 안전성, 바이러스 안전성에 대한 설명을 3.2.A.2에 기술하고 근거자료를 제출한다.

### 3.1.1.2.3 주요 공정 및 공정 중 관리

제조공정 및 공정 관리항에서 명시한 주요공정 관리를 위한 시험방법 및 허용기준을 기재한다.

중간체의 품질관리 방법을 기재한다. 중간체를 저장할 경우 저장조건을 뒷받침할 수 있는 안정성 자료를 기재한다.

### 3.1.1.2.4 공정 밸리데이션 및 평가

제조공정이 의도한 목적에 적합한지 증명하고 주요 공정의 공정변수와 관리 항목의 설정근거 및 기준에 대한 근거를 보여주는 밸리데이션 및 평가 연구 결과를 기재한다. 공정 밸리데이션에 대해서는 「바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인」을 참고할 수 있다.

해당할 경우 무균공정 밸리데이션 결과를 작성한다.

#### 3.1.1.2.5 제조공정 개발

비임상부터 품목허가 신청 시까지 제조공정의 변경사항을 기술하고 중요 변경에 대해서는 비교동등성 평가자료를 제출한다. 비교동등성 평가는 「생물 의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인」을 참고한다.

#### 3.1.1.3 특성분석

특성분석은 개발과정 및 제조공정 전체에서 얻어진 결과를 포괄하여 제출한다. 특성분석에 사용된 배치정보를 명확히 기술한다. 분석 시에는 다양한 분석원리에 기반한 최신의 방법들을 사용해야 한다.

##### 3.1.1.3.1 구조 및 기타 특성

백터의 구조, 생물학적 활성, 순도, 면역화학적 성질 등에 대해 분석한다.

백터 염기서열의 동질성과 완전성을 확인할 수 있는 자료를 제출해야 한다 (예, 염기서열 분석결과, 제한효소 지도 분석 등). 백터의 염기서열 중 일부가 결실·전이·돌연변이 등 변형된 백터가 있는지 확인하고 정량한다. 백터의 유전 적 안정성을 입증하는 자료도 제출해야 한다.

백터의 생물학적 활성과 관련해서는 목적산물의 발현여부 및 발현수준과 적절한 시험계(세포 및/또는 동물)에서의 활성 등을 평가하여 제시한 작용 기전을 입증해야 한다.

그 외에도 제품별 특성에 맞는 분석이 수행되어야 한다. 예를 들어 플라스미드 백터의 경우 형태(초나선, 선형, 열린 원형 등)별 비율, 세포에 대한 형질주입 효율 등에 대한 평가가 필요하다. 바이러스 백터의 경우 바이러스 입자 크기, 응집체 생성여부 및 비율, 빈 입자 비율, 감염 시 조직특이성, 감염력, 병원성 (virulence), 복제능, 감염성입자 대 비감염성입자 비율, 구성 단백질에 대한 분석 등이 일반적으로 요구된다. 염색체에 삽입되는 바이러스 백터의 경우 삽입 위치에 대한 분석과 염색체삽입으로 인한 위험성에 대한 평가가 필요하다. 세균 백터의 경우 유전자변형 위치 확인, 변형된 유전자의 복제수, 플라스미드가 도입된 세포비율, 표현형, 백터 확인 등이 필요하다.

복제불능 바이러스 백터의 경우 복제가능바이러스가 없음을, 조건부 복제 바이러스 백터의 경우 목표한 조건에서만 복제됨을 입증해야 한다.

##### 3.1.1.3.2 불순물

공정관련 불순물은 숙주세포DNA, 숙주세포단백질, 혈청, 효소, 헬퍼바이러스 등 원료물질유래 불순물과 미생물학적 오염 등에 대해 기술한다.

숙주세포가 종양유발 유전자(예. 아데노바이러스 E1, HPV E6/E7) 등 위해 가능한 염기서열을 가지는 경우 잔류 DNA의 생물학적 활성을 최소화할 수 있는 공정을 도입할 필요가 있으며(예. DNA 분해효소 처리), 숙주세포 유래 잔류 DNA 양과 크기 평가 및 관련 위해 유전자에 대한 잔류수준 평가가 필요하다. 평가 결과에 따라 출하규격에서 잔류 숙주세포 DNA의 양 뿐 아니라 크기도 관리가 필요할 수 있다.

#### 3.1.1.4 원료의약품 관리

원료의약품 관리기준을 제시하고 그 타당성을 설명한다.

관리기준은 시험항목, 시험방법 및 그 출처, 적합기준을 포함하는 표로 제시한다. 시험항목은 성장, 오염관련 시험(무균 또는 미생물한도, 마이코플라스마, 외래성 바이러스, 엔도톡신 등), 복제가능바이러스시험(복제불능 또는 조건부복제바이러스 벡터의 경우), 함량, 확인, 순도(제품유래불순물, 공정유래불순물), 역가를 포함하여 설정한다.

진핵세포를 배양하여 제조되는 제품의 경우 마이코플라스마부정시험과 외래성 바이러스부정시험을 수행할 필요가 있다. 이들 시험은 오염을 검출하기 가장 좋은 시점인 세포배양 종료 후 수확시점에 세포와 배양액을 채취하여 수행한다.

복제가능 바이러스시험은 배양종료 시점, 원료의약품, 완제의약품 등 적절한 시점에 수행한다. 시험은 일반적으로 복제가능 바이러스가 선별적으로 증식할 수 있는 적절한 세포주에서 충분히 배양한 후 복제가능 바이러스를 검출하는 방식으로 이루어진다. 복제가능 레트로바이러스시험에 대한 상세사항은 「복제가능 레트로바이러스 평가 가이드라인」을 참고할 수 있다. 레트로바이러스 벡터의 경우 복제가능바이러스가 없음을 보여야 하며, 복제불능 아데노바이러스 벡터의 경우  $3 \times 10^{10}$ 개의 바이러스 입자 당 복제가능한 아데노바이러스가 하나 미만으로 존재하도록 관리해야 한다. 다른 바이러스 벡터의 경우 적절한 기준을 정하고 그에 따라 관리할 수 있다.

확인시험은 목적유전자와 벡터를 각각 확인할 수 있도록 설정한다. 염기서열 분석, 제한효소지도확인, 면역학적시험 등의 방법을 사용할 수 있다.

함량시험은 플라스미드나 mRNA 벡터 등의 경우 농도로, 바이러스벡터의 경우 총입자농도, 감염성 입자농도 등을 설정한다.

순도시험은 특성분석 결과에 기반하여 관리항목을 설정한다. 바이러스벡터의 경우 빈입자, 응집체, 총입자 대 감염성입자 비율 등의 항목을, 플라스미드벡터의 경우 형태(초나선, 선형, 열린 원형 등)별 비율 등의 항목을 포함하여 설정하고 기준의 적절성을 제시한다. 또한 숙주세포유래 불순물과 제조에 사용된 원료물질 잔류량 평가 항목을 적절히 설정한다. 종양원성이 있는 세포주를 사용할 경우 잔류 DNA 수준을 엄격히 관리하여야 한다. 불순물 기준은 임상적 안전성 측면을 고려하여 설정한다.

역가시험은 주성분의 생물학적 활성을 평가할 수 있는 방법으로 하나 이상 설정한다. 일반적으로 유전자 전달 효율 평가, 유전자 전달 후 발현된 목적 산물의 발현수준이나 활성 측정, 기능 평가 등의 방법을 사용한다.

시험항목 설정과 관련된 상세사항은 플라스미드 벡터 제품의 경우 「플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인」을, mRNA 제품은 「mRNA 기반 유전자치료제의 품질평가 가이드라인」을 참고할 수 있다.

공정서에 수재된 시험방법을 따르는 경우 해당 공정서 명칭과 시험법 번호를 작성하고(예. USP<71>, EP 2.6.1) 공정서에 수재된 시험이 아닐 경우 시험의 중요사항을 상세히 기재한다.

개발과정 동안 관리 기준 또는 시험방법에 변경이 있었을 경우 해당 내용을 기술하고 변경사유 및 근거를 제시한다.

비임상배치부터 이후 제조된 모든 배치의 분석결과를 배치정보(제조방법, 배치 용도, 제조일 등 포함)와 함께 작성한다.

#### 3.1.1.5 표준품 또는 표준물질

원료의약품의 시험에 사용되는 모든 표준품 또는 표준물질에 대해 기술하고 각각의 표준품 또는 표준물질이 사용목적에 적합함을 보여야 한다.

표준품의 특성분석 및 안정성 평가를 포함하는 적격성 평가 계획을 제시하고 그에 따른 평가결과를 제시한다. 허가 후 신규 표준품에 대한 적격성평가 계획도 기술한다.

#### 3.1.1.6 원료의약품 안정성

원료의약품의 안정성시험은 「의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)」, 「생물  
의약품의 안정성시험 가이드라인」에 따라 수행한다. 상세사항은 「생물의약품  
안정성시험기준 질의응답집」을 참고할 수 있다.

#### 3.1.2 완제의약품

완제의약품 평가 시 고려사항은 많은 부분이 원료의약품에 대한 고려사항과  
일치하기 때문에 이 절에서 반복하여 기술하지는 않았다. 여기에서는 완제의약품에  
특이적인 고려사항과 CTD에 포함되어야 할 정보에 대해 기술하였다.

##### 3.1.2.1 완제의약품 개요와 조성

완제의약품의 정의와 단위제형당 구성성분의 목록, 분량, 배합목적, 규격을 기술  
한다. 첨부물이 있을 경우 동일하게 구성성분, 분량, 배합목적, 규격을 기술한다.

직접용기의 유형에 대해서 기술한다.

##### 3.1.2.2 완제의약품 제조와 공정관리

완제의약품 제조 시작부터 직접용기에 충전하여 보관하는 단계까지의 제조  
공정을 상세히 설명한다. 원료의약품과 마찬가지로 단위공정별 규모, 사용하는  
원료, 주요장비, 공정변수 관리범위, 공정관리항목 적합기준, 중간체 보관조건 및  
보관기간 등을 포함하여 작성한다.

##### 3.1.2.3 공정밸리데이션

원료의약품과 마찬가지로 공정 밸리데이션 및 평가 연구 결과를 기재한다.

무균제제일 경우 무균공정 밸리데이션 결과를 간략하게 작성한다. 또한 운송  
과정 동안 제품의 보관조건이 유지됨을 입증하는 운송 밸리데이션 결과를 기술  
한다.

##### 3.1.2.4 첨가제

지질 등 제형화를 위해 주성분과 결합하는(complexing) 물질은 첨가제로 간주  
된다. 허가된 의약품에 사용된 적이 없거나 해당 투여경로에 사용된 적이 없는



첨가제는 안전성에 대한 자료 뿐 아니라 제조, 특성, 품질관리에 대한 자료를 원료의약품 자료양식에 따라 제출해야 한다.

#### 3.1.2.5 완제의약품 관리

완제의약품 규격은 성상, 함량, 확인, 순도, 역가, 제제학적 시험항목, 복제가능 바이러스시험(해당할 경우) 등을 포함하여 설정한다.

중요한 첨가제가 포함된 제품의 경우 해당 첨가제에 대한 함량, 확인시험을 설정할 필요가 있다.

#### 3.1.2.6 완제의약품 안정성

안정성시험은 「의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)」, 「생물의약품의 안정성 시험 가이드라인」에 따라 수행한다. 상세사항은 「생물의약품 안정성시험기준 질의응답집」을 참고할 수 있다.

해동하거나 희석하는 등의 조작을 거쳐 투여되는 제품의 경우 조작조건의 타당성을 입증할 수 있도록 사용 중 안정성 평가자료를 제출해야 한다.

## 3.2. 유전자변형세포를 주성분으로 하는 유전자치료제(세포기반 유전자 치료제)

CAR-T 치료제와 같이 유전자변형세포를 주성분으로 하는 유전자치료제의 경우 유전자변형을 위해 사용되는 벡터에 대한 S 절과 세포를 채취하여 유전자변형, 배양 등을 거쳐 활성성분이 만들어지는 과정에 대한 S 절 및 완제의약품 제조에 대한 P 절을 각각 제출한다. 단, 유전자변형이 주성분의 세포은행을 만들기 이전에 일회성으로 수행되는 경우에는 구성을 달리할 수도 있다. 그러나 이런 경우에도 유전자변형을 위해 사용된 벡터의 특성, 제조, 품질관리에 대해 충분한 자료를 제출해야 한다.

유전자변형을 위해 사용되는 벡터의 품질에 대한 S 절은 이 가이드라인 3.1 벡터 기반 유전자치료제 항목을 참고하여 작성한다. 이 단원에서는 세포채취부터 유전자변형, 배양 등을 거쳐 활성성분이 만들어지는 과정에 대한 S 절과 P 절 작성 시 고려사항을 제시한다. 3.1에 기술된 내용을 반복하여 작성하지는 않았으므로 다음의 내용은 본 가이드라인 3.1에 기술된 내용과 연계하여 이해해야 한다.

### 3.2.1 제조

#### 3.2.1.1 제조공정 및 관리

배치의 정의 및 배치번호 부여방법을 기술한다.

원료 세포나 조직을 채취한 이후 세포분리, 배양, 세포 활성화, 유전자도입 등 모든 단위공정의 흐름을 표시한 제조공정도와 제조공정에 대한 상세정보를 기술한다. 상세정보에는 각 단위공정별 규모, 사용하는 원료, 주요장비, 공정변수 관리범위, 공정관리항목과 적합기준, 중간체 보관조건 및 보관기간 등이 포함된다.

유전자변형 효율은 목적세포의 특성(세포종류, 분열상태, 분화정도 등), 세포 배양의 특성(세포밀도, 부착여부, 배지종류 등), 벡터의 종류와 양, 형질도입/형질전환 시약 등 다양한 요소에 의해 달라진다. 따라서 의도하는 유전자변형이 일어날 수 있도록 제조공정을 개발하고 밸리데이션 해야 한다. 염색체에 삽입되는 벡터를 사용한다면 감염다중도(MOI, multiplicity of infection)를 개발과정 중에서 효과적이라고 확인된 최소수준으로 설정해야 한다.

제품이 방사선조사된 세포를 포함하거나 제조공정 중에 방사선조사된 세포를 사용할 경우 상세조건을 기술하고 방사선조사된 세포가 필요한 특성을 유지하면서

증식 불가임을 확인할 수 있는 자료를 제출해야 한다.

#### 3.2.1.2 원료관리

출발물질인 세포는 첨단재생바이오법 및 하위규정을 준수하여 기증, 채취, 기증자 적합성 평가 등을 수행해야 한다. 세포의 채취와 시험을 담당하는 인체 세포등 관리업자 정보, 세포채취 시 사용되는 물질, 채취방법, 기증자 적합성 평가 방법 및 결과, 채취 후 처리·보관방법, 제조소로의 운송조건 등을 상세하게 기술한다. 기증자 적합성 평가에 대해서는 「세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인」을 참고한다.

첨단재생바이오법 시행 이전에 채취된 세포를 사용하는 경우에도 해당 원료 세포의 품질과 안전성이 현재 과학기술 수준에서 적절함을 제시해야 한다.

원료세포 또는 유전자변형된 세포가 저장가능한 규모일 경우, 세포은행시스템을 구축하여 관리한다. 세포은행시스템의 제조와 시험에 대해서는 「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」, 「세포치료제 세포은행 평가 가이드라인」 등 관련 가이드라인을 참고할 수 있다.

#### 3.2.1.3 공정 밸리데이션 및 평가

전체 공정에 대해 밸리데이션을 수행해야 한다. 공정밸리데이션을 통해 외래성 오염인자의 존재, 벡터 잔류, 형질도입/형질전환 효율, 벡터 복제수, 도입유전자 완전성, 도입유전자 발현수준, 목적 산물의 기능, 불순물제거 등에 대해 평가한다.

제조공정 중 방사선 조사공정이 있을 경우 해당 공정의 타당성을 입증하는 자료를 제출해야 한다.

자가세포를 사용하는 제품의 경우 공정 밸리데이션 배치는 건강한 기증자의 세포를 사용해 제조할 수도 있다. 이 경우 건강한 기증자 유래 세포를 사용하여 제조하는 타당성을 제시해야 한다.

#### 3.2.1.4 제조공정 개발

비임상시험 단계부터 품목허가 신청 시까지 제조공정의 변경사항을 기술하고 중요변경에 대해서는 비교동등성 평가자료를 제출한다. 비교동등성 평가에 대해서는 「생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인」을 참고할

수 있다.

자가세포를 사용하는 제품의 경우 비교동등성 평가를 위한 배치의 출발물질은 건강한 기증자의 세포를 사용할 수도 있다. 이 경우 건강한 기증자의 세포가 비교동등성평가를 위한 배치의 원료물질로 타당함을 보여야 한다.

### 3.2.2 특성분석

유전자변형된 세포에 대한 깊이있고 폭넓은 특성분석이 필수적이다. 다양한 특성분석을 통해 제품의 중요 품질속성을 파악할 수 있고 출하시험으로 관리해야 할 항목을 도출할 수 있다.

일반적으로 세포의 확인·표현형·형태, 세포집단의 특성, 유전자변형된 세포의 증식능·분화능, 유전자변형된 세포 비율, 세포 당 유전자도입 카피 수, 도입된 유전자의 서열 및 완전성, 유전적 안정성, 삽입위치의 안전성, 벡터의 복제가능성 및 재활성화, 목적산물의 발현 및 활성, 종양원성 등에 대해 적절히 분석·고찰한다.

벡터의 복제가능성 및 이로 인한 벡터 방출 위험성에 대해 고찰해야 한다.

유전자도입 카피 수는 삽입 돌연변이로 인한 위험 관리 측면에서 중요한 항목이다. 유전자변형 세포 당 벡터 카피수는 제품의 안전성 측면에서 타당성을 제시해야 한다. 염색체에 삽입되는 벡터의 경우 삽입 프로파일을 분석해서 위험을 평가해야 한다.

유전자변형세포가 체내에서 오랜 기간동안 증식할 수 있는 경우 유전자변형 세포의 클론형성능 등을 평가할 필요가 있다.

유전자변형된 세포의 비율 및 목적유전자 발현 효율은 임상시험 결과와 함께 타당성을 제시해야 한다.

유전자변형세포의 세포 형태·기능·표현형·분화능 등이 변형 전 세포와 비교해 의도하지 않은 차이가 있을 경우 이에 대해 충분히 원인을 밝히고 사용목적에 적합함을 제시해야 한다.

세포집단의 특성으로 하위 군집(subpopulation)을 분석한다. 예를 들어 T세포의 경우 CD4+, CD8+, 또는 분화상태(naïve, effector T세포 등)에 따른 하위군집을 형성할 수 있고 조혈모세포의 경우 장기, 단기 전구세포 등의 하위군집을 형성할 수 있다. 또한 목적세포가 아닌 세포의 종류, 특성, 비율을 평가한다.

세포와 도입된 유전자에 의한 생물학적 활성을 평가한다.

유전자변형에 사용된 벡터의 잔류량을 평가한다. 복제불능바이러스벡터를 사용한 경우 복제가능바이러스가 존재하지 않거나 기준 이하임을 확인한다.

유전자편집이 적용된 세포의 특성분석에 대한 추가적인 고려사항은 「유전자편집 기술을 이용한 첨단바이오의약품 품질평가 가이드라인」을 참고한다.

### 3.2.3 원료 및 완제의약품 관리

원료의약품과 완제의약품에 대해 적절한 출하기준을 설정해야 하지만 「첨단 바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제15조에 기술된 바와 같이 특별한 경우에는 원료의약품에 대한 시험을 설정하지 않고 완제의약품에 대해서만 출하기준을 설정할 수도 있다.

출하시험은 성장, 무균, 마이코플라스마, 외래성바이러스부정시험, 총세포수, 세포생존율, 확인, 순도, 역가항목 등을 포함하여 설정한다.

확인시험은 세포와 유전자 각각을 확인할 수 있도록 복수의 시험을 설정해야 한다. 순도시험은 유전자변형 세포 비율, 목적세포 이외의 세포 등의 항목을 설정한다. 염색체에 삽입되는 벡터를 사용한 경우 유전자변형 세포 당 벡터 카피 수를 평가해야 한다. 복제불능 바이러스를 사용해 제조하는 제품의 경우 복제가능 바이러스 시험을 설정하고 타당한 기준을 정해야 한다.

역가시험은 세포 및 목적하는 유전자변형에 의해서 나타나는 생물학적 활성을 평가할 수 있는 시험으로 설정한다. 또한, 필요하다면 투여 후 유전자 변형 세포의 증식, 분화 및 지속성을 출하시험의 일부로 평가한다.

마이코플라스마 부정시험과 외래성바이러스 부정시험은 배양종료시점의 세포와 배양액을 검체로 사용하여 수행하는 것이 적절하다.

각 시험항목에 대한 추가적인 고려사항은 「세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인」을 참고한다.

### 3.2.4 안정성

안정성시험은 「의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)」, 「생물의약품의 안정성 시험 가이드라인」에 따라 수행한다. 상세사항은 「생물의약품 안정성시험기준

질의응답집」을 참고할 수 있다.

환자 유래 세포를 사용하는 제품의 품목허가를 위한 안정성 자료에는 공정 밸리데이션 배치 등 건강한 기증자 세포로 제조된 배치 외에도 환자의 세포로 제조된 배치의 안정성 결과도 함께 제시하여 환자유래 세포로 제조된 배치도 사용기간까지 안정하다는 것을 확인해야 한다.

## IV. 참고문헌

1. 첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)
2. 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인
3. 생물 의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인
4. 플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인
5. mRNA 기반 유전자치료제의 품질평가 가이드라인
6. 생물 의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인
7. 복제가능 레트로바이러스 평가 가이드라인
8. 생물 의약품 외래성 바이러스 부정시험 가이드라인
9. 의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)
10. 생물 의약품 안정성시험 가이드라인
11. 생물 의약품의 안정성시험기준 질의 응답집
12. 세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인
13. 유전자편집기술을 이용한 첨단바이오의약품 품질평가 가이드라인
14. 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인
15. 임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인
16. ICH guideline Q5A(R1) on Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin
17. ICH guideline Q5C on stability testing of biotechnological/biological products
18. ICH guideline Q5D on derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products
19. ICH guideline Q5E on Comparability of biotechnological/biological products
20. ICH guideline Q6B on Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products
21. EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, 2018
22. EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells, 2020

23. US FDA, Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and Control Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Application, 2020



## 유전자치료제 품질평가 가이드라인

---

발 행 일 2022월 12월

발 행 인 서 경 원

편집위원장 박 인 숙

편 집 위 원 오일웅 강진욱 최경숙 박송희 백정희 전설희 이가영  
박지원 유혜선 이재린 안난영 홍영기 유지수 류정임

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

---



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

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