

관리번호

안내서-0833-04

첨단바이오의약품

규제과학 상담 사례집

- 임상시험 신청을 위한 자료준비를 중심으로 -

[민원인 안내서]

2023. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

첨단바이오횠피약품 규제과학 상담 사례집 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<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"/> 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<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>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">2023년 10월 23일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>박동현 최미라</p> </div> </div>		

이 안내서는 세포치료제 및 유전자치료제에 대한 규제 상담 중 자주 묻는 질의와 그 답변에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전평가원의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 10월 23 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실 관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3538

팩스번호: 043-719-3530

목 차

1. 일반사항	5
2. 품질관련 질의응답	12
3. 비임상관련 질의응답	28
4. 임상관련 질의응답	38
5. 관련 규정 및 가이드라인 목록	41
제·개정 이력	43

1. 일반사항

Q1. 세포치료제나 유전자치료제를 개발하려고 할 때 허가 및 임상시험 승인을 위해서 알아야 하는 규정은 무엇입니까?

A1.1 임상시험계획 승인을 위하여 숙지해야 하는 규정은 다음과 같습니다.

- 「약사법」 제34조
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조
- 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」: 제출자료 요건, 자료작성 양식(별표3, 별표4) 등

A1.2. 품목허가를 위한 규정은 다음과 같습니다.

- 「약사법」 제31조
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조, 제9조, 제10조
- 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제23조
- 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제12조
- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」

A1.3 임상시험승인 시 또는 품목허가 시 필요한 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP) 규정은 다음과 같습니다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표1, [별표1의2, 별표3, 별표4의2
- 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제12조
- 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 제5조, 별표2
- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 :
특히 별표1은 무균의약품 제조, 별표2는 생물유래의약품 제조에 관한 내용

Q2. 개발 중인 세포치료제 또는 유전자치료제에 대한 임상시험을 준비 중입니다. 임상을 승인받는 절차가 궁금합니다.

A2. 임상시험 승인을 받기 위해서는 Q1에서 답변드린 법령에서 정한 자료들을 갖추신 다음 식약처 전자민원창구(nedrug.mfds.go.kr)을 통해 민원 신청을 하셔야 합니다. 신청 후 심사를 거쳐 결격사유가 없을 경우 임상시험을 승인합니다. 관련부서는 다음과 같습니다.

- 임상시험계획(변경) 승인: 임상정책과
- GMP 평가: 임상정책과, 바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF),
바이오의약품품질관리과
- 품질 및 비임상자료 검토: 세포유전자치료제과
- 임상시험계획서 검토: 사전상담과(임상심사 TF), 세포유전자치료제과

Q3. 전자민원창구로 임상시험계획 승인 신청을 위해 필요한 사항은 무엇입니까?

A3. 전자민원창구에서 회원가입(아이핀 또는 휴대전화 본인인증 필요)을 하신 후, 로그인하여 민원신청 메뉴에서 임상시험계획승인을 선택하여 준비하신 자료를 업로드하시고 수수료를 납부하시면 됩니다. 수수료는 계좌이체 또는 신용카드 결제가 가능합니다.

민원신청 및 처리 흐름도

제공 : 식약처 전자민원 사이트



Q4. 임상시험 승인을 받기 위해 제출해야 하는 자료는 무엇입니까?

A4. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조 및 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」을 보시면 아래의 서류를 제출토록 하고 있습니다.

- 신청서
- 개발계획
- 임상시험자 자료집
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표1의 의약품 제조 및 품질관리기준 및 같은 규칙 별표4의2의 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료
- 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료
- 비임상시험성적에 관한 자료
- 시험약의 과거 임상적 사용경험에 대한 자료(제출할 수 있는 경우만)
- 임상시험실시기관, 임상시험검체분석기관, 시험자 및 수탁기관에 관한 자료
- 임상시험 피해자 보상에 관한 규약
- 시험대상자 동의서 서식
- 임상시험 계획서

Q5. 임상시험을 준비 중인데 임상시험용의약품을 제조할 수 있는 GMP 시설이 준비되지 않았습니다. 어떤 방법이 있을까요?

A5. 임상시험용의약품은 사람에게 투여되는 것이기 때문에 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)을 준수하여 제조 및 품질관리가 되어야 합니다. 여러 여건으로 인해 자체 제조시설을 갖추기 어려운 경우는 GMP 기준에 부합하는 기존의 다른 시설에 제조와 품질관리를 위탁하는 것도 가능합니다.

Q6. 외국에서 세포를 도입해서 세포치료제를 개발하려고 합니다. 외국에서 세포를 들여와 국내에서 배양하는 경우와 외국에서 환자에게 투여할 수 있는 바이알 상태로 들여오는 경우를 비교 검토 중입니다. 각각의 경우 허가 절차와 제출자료 등이 궁금합니다.

A6. 외국에서 세포를 들여와 국내에서 배양하여 제품을 생산하시는 경우는 제조판매품목허가를, 외국에서 완제품을 들여오는 경우는 수입품목허가를 받아야 합니다. 허가를 위한 심사 자료는 수입품목과 제조품목에 따른 차이는 없습니다. 단, 수입품목의 경우 외국 정부 또는 공공기관이 발행한 제조 및 판매증명서를 제출하셔야 합니다.

사람의 세포나 조직이 수입되어 제조의 출발물질로 사용되는 경우에는 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 별표2에 따라, 품질 및 안전성 기준을 반드시 충족해야 합니다. 이 경우, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제27조에 따라 인체세포등 관리업 허가가 필요할 수 있으며, 동 규칙 제31조에 따른 인체세포등 관리업자의 준수사항을 지켜야 할 것입니다.

Q7. 외국에서 세포를 도입해서 세포치료제·유전자치료제를 개발하려고 합니다. 외국에서 진행된 비임상자료와 임상자료가 국내 허가 시 인정이 가능한지요?

A7. 외국에서 진행된 비임상시험 자료가 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조제4항제4호 또는 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사규정」 제16조에 따라 「비임상시험관리기준」(식약처 고시)에 적합하고, 「의약품등의 독성 시험기준」에 적합하거나 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 있다면 인정할 수 있습니다.

임상시험성적에 관한 자료는 과학적·의학적으로 타당한 연구방법론에 의하여 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4 임상시험 관리기준에 맞게 실시된 것을 인정하고 있습니다. 외국에서 수행된 임상시험자료의 경우 국내 환자에서 적용을 타당하게 입증할 수 있는 가교자료가 필요한 경우가 있습니다.

Q8. 유전자치료제 제조기록, 유전자원료 제조기록의 보관기간은 언제까지 인가요?

A8. 「인체세포등 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2에 따라, 첨단바이오의약품 제조기록의 보관기관은 제조일로부터 5년 이상 보관해야 합니다. 자가세포치료제 같은 경우에는 별도로 설정할 수 있습니다.

한편, 인체세포 등이 제조에 사용된 경우 기증자의 식별코드 등은 추적관리를 위해 사용기한 종료 후 30년간 보관되도록 하고 있습니다. 또한, 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 제10조제1항제2호에 따라 첨단바이오의약품 장기추적조사의 계획이나 이행 기록도 최대 30년간 보관해야 합니다.

Q9. 개발 중인 의약품의 작용기전(MOA) 규명은 제품허가 전 최소 언제까지 그리고 어느 정도 수준까지 규명해야 되는지요? (만약 3상 전까지라고 하면 조건부 허가의 경우는 어떻게 되나요?)

A9. 의약품 개발에 있어서 작용기전(MOA)은 해당 제품의 중요한 개발근거가 되며, 향후 비임상, 임상시험을 할 때 개발방향 및 해당 품목의 특성과 품질 관리의 기준을 설정하는 대단히 중요한 부분이므로 통상적으로 개발단계에서 이 부분이 명확해야 합니다. 이를 토대로 향후 임상시험계획을 적절히 수립할 수 있기에 임상시험 신청 시 작용기전에 대한 설명은 필수적입니다.

따라서, 1상 임상시험 계획 시 작용기전에 대한 요약자료를 제출하여야 합니다. 다만 해당 작용기전을 규명하는 역가 시험의 개발 수준 및 해당 역가 기준의 설정에 대해서는 개발단계에 따라 품질 특성이 조금 더 명확해지고 비임상 자료를 통해 규명된 내용을 반영하여, 단계적으로 구체화 할 수 있습니다.

제품의 MOA는 결국 임상시험결과를 통해 증명되므로, 개발 초기에는 개발하고자 하는 제품의 생물학적 특성에 근거하여 다양한 가설을 염두에 두고 여러가지 역가시험을 설정할 것을 권장합니다. 이러한 개발 전략은 추후 개발 과정 중 제조공정 변경 등 발생 시 공정간 비교동등성을 평가할 때에도 유용하게 적용될 수 있습니다.

통상적으로 제품생산이 대규모로 이뤄지는 3상 이전까지는 작용기전을 명확히 하는 게 필요합니다. 만약 조건부허가를 목표로 하여 개발되는 품목이라 하면 초기 임상이라고 하더라도 작용기전을 설명할 수 있는 정량적인 역가시험을 설정하여 품질관리를 수행하실 것을 권고합니다.

Q10. 임상시험계획승인이나 품목허가 신청 전 준비된 자료가 적합한지 식약처에 검토를 받고 싶습니다. 어떤 방법으로 가능할까요?

A10. 의약품 허가를 받거나 임상시험을 하려는 자가 허가·승인 등에 필요한 자료의 작성기준 등에 관하여 미리 식품의약품안전처에 검토를 받고자 하는 경우 ‘의약품등의 사전검토’ 민원을 통해 검토를 받을 수 있습니다. 사전검토의 대상 및 범위는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제41조제1항에 따라 “안전성·유효성에 관한 자료”, “기준 및 시험방법에 관한 자료”, “의약품 제조 및 품질관리기준에 관한 자료”, “임상시험계획에 관한 자료”, “의약품 등 개발 계획에 관한 자료”, “그 밖에 의약품등의 허가·신고, 임상시험계획의 승인 등에 필요한 자료”이며, 이는 희귀의약품 해당 여부에 대한 검토 자료를 포함합니다. ‘의약품등의 사전검토’는 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)에서 신청하실 수 있습니다. 신청 시 구비서류로는 의약품등 사전검토 신청서, 사전검토 요청사항에 대한 입증자료 등이 있습니다.

Q11. 임상시험 또는 품목허가를 준비하는 개발사입니다. 민원 신청 전 식약처와 상담을 하고 싶은데 어떤 방법이 있습니까?

A11. 우리처는 첨단바이오의약품과 관련하여 ‘규제과학상담의 날’을 정기적으로 운영하고 있습니다. 우리처와 상담을 원하시는 경우 우리처 홈페이지(www.mfds.go.kr)>통합상담예약에서 신청하시면 됩니다. 신청시 신청분야, 신청품목, 주성분, 상세상담내용 등을 신청화면에 기재하시고, 해당 사이트에서 제공하는 첨부파일 양식을 작성하셔서 첨부하시면 됩니다.

※ 규제과학상담의 날은 매달 1회 대면 또는 화상·유선으로 개최되며, 상담 신청 내용에 따라 각 분야 심사자가 질의 내용에 대한 답변을 상담일지 형태로 전달하고 있습니다.

Q12. 개발 중인 제품이 첨단바이오의약품 분류체계에서 어떤 제제에 포함되는지 확인하고 싶은데 어떻게 알 수 있나요?

A12. 유전물질이나 세포 또는 조직을 이용하여 제품을 개발하려는 경우 첨단바이오의약품에 해당하는지를 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제35조제1항 및 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제35조제2항에 따라 ‘첨단바이오의약품 품목분류’를 신청할 수 있습니다.

‘첨단바이오의약품 품목분류신청’ 민원은 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)에서 신청하실 수 있습니다. 구비서류로는 개발계획, 예상되는 효능·효과, 구성 성분, 약리작용, 제품의 특성, 제조방법, 국내외 유사제품과의 비교·검토에 관한 자료 등이 있습니다.

이 외에도, 「약사법」 제2조제4호, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표3 및 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 등에서 규정하는 기존 의약품의 정의, 분류나 개념을 벗어난 신기술을 이용하거나 혁신성이 인정되는 제품에 대해서는 차세대 바이오의약품 해당 여부/분류 검토 신청서와 그 근거가 되는 자료를 첨부하여 식약처 전자민원창구 또는 등기 우편을 통해 해당 여부 및 제품분류에 관한 질의민원을 신청하실 수 있습니다.

2. 품질관련 질의응답

Q13. 임상시험승인신청 시 제출자료 중 ‘임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료’란 무엇입니까?

A13. 임상시험용의약품을 제조하는 과정과 제조된 의약품의 시험결과가 사람에게 투여되기에 적절한 품질을 가지고 있음을 보여주는 자료를 뜻합니다. 임상시험용의약품의 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 제조원에 관한 자료, 새로운 첨가제를 사용하는 경우 이에 대한 설명, 저장방법 및 사용(유효)기한 설정을 위한 안정성 관련 자료, 이미 알려진 물질과의 구조적 유사성에 대한 설명, 원료물질 규격(구조식, 물리화학적, 생물학적 특성 등) 또는 임상시험용 의약품의 기준 및 시험방법 및 이에 따른 품질관리 결과 등이 포함된 자료, 유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 임상시험용의약품을 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 자료(제조방법에 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」 별표14에 따라 작성한다) 등이 해당됩니다.

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 별표3 및 「임상시험용 세포 치료제 유전자치료제 품질평가 가이드라인」을 참고하시어 자료를 작성하시기 바랍니다. 본 가이드라인에는 제출자료의 각 항 별로 작성해야 하는 내용이 상세히 안내하고 있으며, 일반적으로 임상시험 신청시에는 원료의약품에 대한 문서와 완제의약품에 대한 문서를 각각 하나의 파일로 작성하시는 것이 편리합니다. 추가적인 데이터나 증빙자료들은 첨부파일로 제출하시되, 첨부파일의 이름은 문서 본문에서 언급하고 있는 문서명과 일치시키시기 바랍니다. 또한, 문서 내에 약어 등을 사용할 경우에는 각 약어의 원래 의미를 반드시 정의하여 제시하시기 바라며, 문서 내에 “단위”, “배치 번호”, “코드명” 등은 일관성 있게 작성하시기 바랍니다.

Q14. 임상시험용의약품의 제조방법이 변경될 경우 어떻게 해야 하나요?

A14. 의약품 개발과정에서 공정개선, 제조소 이전 등의 이유로 제조방법이 변경되는 경우가 있습니다. 이런 경우 제조방법 변경 전후에 제조된 임상시험용 의약품이 비교동등함을 보이셔야 변경 전 제조방법에 따라 제조된 시험약으로 수행된 품질, 비임상 또는 임상시험결과를 인정받을 수 있습니다.

비교동등성 자료란 두 제조방법으로 제조된 의약품의 품질이 서로 동등함을 증명하는 자료이며 세포치료제, 유전자치료제 뿐만 아니라 모든 바이오의약품의 품질 및 안전성, 유효성 측면에서 매우 중요한 자료입니다.

제조방법 변경 내용에 따른 비교동등성 평가의 범위 등에 대한 상세한 가이드는 「생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인」을 참고하실 수 있습니다.

비교동등성은 변경의 정도에 따라 품질평가, 비임상시험, 임상시험 등을 실시하여 평가할 수 있습니다. 이 중 품질동등성평가는 물리화학적·생물학적 특성분석, 공정변수 평가, 기준규격시험, 안정성시험 등을 실시할 수 있으며, 변경이 제품의 품질에 미치는 영향에 따라 시험 범위를 결정합니다. 예를 들어 세포배양 배지를 변경하는 경우에는 보통 세포의 성장특성, 생물학적 특성, 불순물 등에 대한 특성 분석과 함께 적절한 로트 수의 기준규격 시험, 안정성 시험을 통해 동등성을 입증할 수 있습니다. 그러나 품질평가 결과만으로는 동등함을 인정하기 어려운 경우에는 비임상시험, 임상시험 등 추가적인 자료가 필요할 수 있습니다. 제조방법 변경에 따른 비교동등성 시험 범위는 개별 사안에 따라 다르므로 구체적인 내용은 담당자와 상의하시기 바랍니다.

비교동등성시험을 위한 제조규모는 실제 생산규모 대로 제조하여 비교하는 것이 원칙입니다. 다만 비교동등성 평가를 위한 실생산 규모로 제조하는 게 어렵다는 사정이 인정될 경우 적절한 생산규모로 감소하여 실시할 수 있습니다.

Q15. 해외 제조소에 임상시험용 원료의약품을 위탁 생산할 경우 품질평가 자료의 제출 범위는 어떻게 되나요?

A15. 국내 제조이든 해외 제조이든지 제출해야 하는 품질자료의 범위는 동일합니다. 따라서 제조 및 품질관리기준 가이드라인을 참고로 품질 자료를 제출하시면 됩니다. 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 별표3 임상시험용 생물학의약품 품질문서 작성방법 및 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」에 항목 및 각 항목별 작성할 내용이 기재되어 있습니다.

Q16. 세포치료제 제조 중 세포 동결과정이 있습니다. 이 경우 동결된 세포를 세포은행으로 보는지요? 세포은행에 대해 실시해야 하는 시험항목이 궁금합니다.

A16. 세포은행이란 특성이 규명된 세포를 동일한 조건에서 배양하여 얻은 균질한 세포를 여러 개의 용기에 같은 양으로 분주하고 정해진 조건에서 보관하는 것을 말합니다.(「첨단바이오의약품의 품목허가·심사규정」 제2조) 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사규정」 제14조제3호나목에 따라, 자가유래 세포치료제가 아닌 경우에는 타당한 사유가 없는 한 세포은행을 구축 및 관리하여야 하며, 동 규정에서 제시하고 있는 세포은행에 대한 자료를 제출하여야 합니다.

세포은행을 구축할 때에는 동결된 세포에 대한 분석 결과 및 동결·해동과정, 보관조건 및 보관기간의 타당성에 대한 자료, 구축된 세포은행이 세균, 진균, 마이코플라스마, 바이러스(외래성 및 종특이적) 등의 미생물에 대한 오염이 없고 목적하는 세포로 이루어져 있음을 확인하는 시험이 필요합니다.

세포은행에 대한 일반적인 원칙 등은 「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」을 참고하실 수 있으며, 세포치료제 세포은행의 경우 「세포치료제 세포은행 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q17. 원료 세포를 제공하는 사람(기증자)을 선택할 때 고려할 사항을 알고 싶습니다.

A17. 동종세포치료제 혹은 동종세포를 이용한 유전자치료제 제조에 사용되는 원료세포를 제공하는 기증자에 대해서는 세포를 통한 질병 전파를 방지하기 위해 적절한 선택기준을 정하여 문서화하여야 합니다. 정해진 기준에 따라 원료세포 기증동의를 대상으로 과거 병력 등에 대한 문진과 실험실 검사를 통해 세포 기증자로서의 적합성을 판단합니다. 상세한 사항은 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제20조제1항 및 별표1 혈액검사 기준 및 「세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

또한 첨단재생바이오법 제16조제3항에 따라 기증자로부터 세포기증에 대한 동의서를 받아야 합니다. 동의서는 「첨단재생의료 안전 및 지원에 관한 규칙」 [별지 제7호 서식]을 사용하며, 세포채취의 목적 및 방법, 개인정보 보호 및 처리, 병력 검사·확인, 동의 철회 등에 대해 충분한 설명을 제공하여야 합니다.

Q18. 세포를 키우는 배지에 항생제를 사용하고 있습니다. 의약품 제조 시 항생제 사용이 가능한지를 알고 싶습니다.

A18. 인체투여용 제품의 제조에 있어서, 페니실린에 민감한 환자가 있을 수 있으므로, 베타 락탐 계열 항생제는 사용하지 않기를 권고합니다. 배지 중 항생제가 포함된 경우는 사용 근거(이론적 근거), 최종 완제품에서는 해당 항생제가 제거 또는 세척되었음을 확인할 수 있는 시험 자료를 제출하셔야 합니다. 만약 항생제가 최종 완제품에서 잔류할 경우, 출하 규격으로 관리하는 것이 적절합니다. 또한 투여된 환자에서의 항생제 과민반응을 예방하기 위하여 사용상의 주의사항에 ‘항생제를 세포 배양 중 사용하였음’을 분명히 기재해야 합니다. 제조공정 중의 항생제 사용에 대해서는 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」에서도 안내하고 있습니다.

Q19. 세포치료제 제조공정에 사용되는 원료(시약)에 대해 임상시험승인 신청 시에 어떤 자료를 제출해야 하나요?

A19. 개별 의약품의 임상승인 및 품목허가 시에는 의약품 제조에 사용된 물질에 대한 자료가 필요합니다. 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제14조제3호라목에 따라 제조 과정 중 사용되는 물질의 규격에 관한 자료(기원, 구성성분의 확인, 순도, 역가 등에 대한 자료 및 동물유래물질의 경우 안전성 입증 자료 등), 잔류물에 관한 자료(잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거효과를 보여주는 시험 등)를 심사합니다.

동물유래 물질을 사용할 경우 필요한 안전성 입증자료로는 바이러스 안전성에 대한 자료, 반추동물유래 물질일 경우 추가로 TSE(Tissue Spongiform Encephalitis) 안전성에 대한 자료가 필요합니다. 바이러스 안전성에 대해서는 제조과정 중 수행되는 처리과정(예. 방사선조사), 원료동물의 종에 따라 바이러스에 대해 적절한 시험을 실시하여 음성인 제품만이 사용됨을 확인할 수 있는 자료 등이 필요합니다. 소유래 물질인 경우 세포병변시험, 혈구흡착시험, 특정 바이러스시험(bluetongue virus, bovine adenovirus, bovine parvovirus, bovine respiratory syncytial virus, bovine viral diarrhoea virus, rabies virus, reovirus)을 실시하는 것이 일반적입니다. TSE 안전성에 대해서는 TSE 위험 최소화를 위한 유럽약전 규정을 준수함을 확인하는 증명서(EDQM발행)를 갖춘 제품을 사용하는 것을 권고 드립니다. 원료물질에 대한 내용은 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」에서도 안내하고 있습니다.

덧붙여, 동물유래 원료물질을 사용할 경우, 아래와 같이 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제14조제3호라목에 따라 아래와 같은 바이러스 안전성에 대한 자료를 확보하셔야 할 것입니다.

○ 소 또는 돼지 유래 원료

① 혈구흡착시험(HAD), 세포병변효과(CPE) 시험 결과

* HAD: hemadsorption test / CPE : cytopathic effect

* 시험법 : USP 1237 virology test method

② 종특이적 바이러스* 시험결과

* (소 유래 원료)Bovine virus diarrhea virus, Reovirus, Rabies virus, Bluetongue virus, Bovine adenoviruses, Bovine parvovirus, Bovine respiratory syncytial virus 등

* (돼지 유래 원료)Bovine virus diarrhea virus, Reovirus, Rabies virus, Porcine adenovirus, Porcine parvovirus, transmissible gastroenteritis virus, Porcine hemagglutinating encephalitis virus 등

* 시험법 : ①HAD, CPE 확인 후 남은 검체를 이용한 면역형광법 또는 ②핵산증폭검사법 (양성 및 음성 대조군 포함)

- [예외] 트립신 : Porcine circovirus 1/2, Porcine parvovirus 시험결과

① 바이러스 제거공정 검증자료 제출 시 : 별도 바이러스 시험 결과 불필요

② 검증자료 없이 제거공정만 실시 시 : Porcine parvovirus 시험결과 (Porcine circovirus도 시험 권고)

○ 설치류 유래 원료

- 「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」에 적합한 원료임을 증명할 수 있는 자료

제출자료 종류

✓ (세포은행 특성분석) ICH Q5A에 따른 바이러스 안전성 자료

- 위 자료 확보가 어려운 경우, 원료(raw material)에 대해 아래 자료 제출로 사용 가능

* 단 이 경우, 검증된 원료물질이라고 보기 어려우므로, 자가유래 세포치료제 일지라도 외래성바이러스 시험을 매 배치마다 수행해야 할 수 있음

- (검체채취) 원료 제조 시 배양과정이 있으면 배양 종료 후, 배양과정이 없으면 설치류로부터 채취한 후
- (제출자료) 레트로바이러스, 설치류 특이적 바이러스 시험결과 (예, Antibody Production Assay 등)

○ **사람 유래 원료**

- 「세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인」 표1(기증자 적합성 평가를 위한 혈액검사항목 및 방법)에 적합한 원료임을 증명할 수 있는 자료
- * 매독검사 결과 필요

Q20. 제조 중 사용되는 원료물질은 어떻게 관리해야 합니까?

A20. 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제26조 제1항 제4호에 따라, 제조과정 중 사용되는 물질(원료물질)에 대해서는 적절한 품질관리 기준 및 절차를 수립하고 그에 따른 시험을 실시하여 적합한 것을 사용하여야 합니다. 원료의 품질이 계속적으로 균일하여 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증되는 경우에는 절차와 기준을 문서로 정하여 입고될 때마다 필요 항목만을 검사할 수 있습니다. 또한, GMP 적합 판정된 업체에서 제조된 전문의약품을 원료로 사용하는 경우에는 유효한 적합판정서 및 해당 제조단위의 제품 시험성적서로 시험을 갈음할 수 있습니다. 이와 관련한 상세한 내용은 GMP 운영과 관련된 내용이므로 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 및 「인체 세포 등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」을 참고하시길 바랍니다.

Q21. 연구용 시약을 제조 원료로서 사용할 수 있습니까?

A21. 의약품 품질 관리의 1차 목적은 안전성·유효성을 보장할 수 있는 수준의 제품 품질을 일관성 있게 제공하는 것입니다. 원하는 품질을 가진 제품을 일관되게 제조하기 위해서는 제조에 투입되는 원료도 일정 수준 이상의 품질을 가진 물질이 일관되게 공급되어야 합니다. 이러한 관점에서 볼 때 연구용 시약은 높은 수준의 품질이나 그 일관성 측면에서 한계가 있습니다. 따라서 가능하면 약전규격 혹은 품질관리가 적절히 이루어지고 있는 시약을 원료로 사용하기를 권장합니다.

허가된 의약품이나 약전규격의 시약, 혹은 GMP 시설에서의 의약품 제조에 사용할 수 있는 적합한 등급의 원료를 사용하기 불가능한 경우에는 개발사가 스스로 필요한 원료의 규격을 결정하고 그에 맞는 원료를 사용해야 하는데, 이 경우 위해성 평가 자료가 요구될 수 있습니다.

공인 규격이 없는 원료의 규격을 정하고 관리하는 부분에 대해 추가적인 정보가 필요하신 경우 미국약전 <1043> Ancillary Materials for Cell, Gene, and Tissue-engineered Products, 유럽약전 5.2.12 Raw materials of biological origin for the production of cell-based/gene therapy medicinal products를 참고하실 수 있습니다.

Q22. 마이코플라스마 부정시험을 PCR방법으로 수행 가능합니까? 그럴 경우 필요한 자료는 무엇입니까?

A22. 사용기한이 짧아 배양법으로는 시험결과를 확인하고 출고할 수 없는 제품의 경우 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제14조제4호에 따라 신속시험법을 도입할 수 있습니다.

마이코플라스마 부정시험을 배양법을 대체하여 PCR 방법으로 수행하기 위해서는 시험법 밸리데이션 자료와 배양법과의 비교동등성자료가 필요합니다. 시험법 밸리데이션은 특이성, 검출한계, 완전성 등 대한민국약전의 일반정보

중 “의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인”에 따르는 시험법 검증항목에 대해 수행하였을 때 적합하여야 하며 직접법과의 비교동등성 시험의 경우 검출한계가 10 CFU/mL 이하이면 배양법을 대체할 수 있습니다.

- * 검출한계가 10 CFU/mL이하이어야 한다는 의미는 PCR 반응에 10 CFU/mL에 해당하는 DNA를 넣어 주었을 때 검출되어야 한다는 것이 아니라, 10 CFU/mL인 균이 포함된 검체로 전처리와 PCR을 수행했을 때(예를 들어 검체 1 mL에 10 CFU를 스파이킹한 후, DNA 추출 등의 전처리를 수행하고 PCR을 실시) 마이코플라스마가 검출되어야 한다는 의미입니다.

시판되는 검사키트를 사용하시는 경우 아래의 조건을 모두 만족할 경우에는 키트 제조사에서 수행한 밸리데이션 및 공정서 시험인 배양법과의 비교동등성 자료가 인정되므로 자사에서 추가적인 밸리데이션을 수행하지 않으셔도 됩니다.

1. 키트 제조사는 GMP 인증기관, ISO 인증기관 등 제조품질관리가 적절히 이루어지는 곳일 것
2. 키트제조사에서 수행한 밸리데이션 및 비교동등성 평가 결과가 ‘핵산 증폭검사법을 이용한 마이코플라스마 검출법 밸리데이션 가이드라인’에서 요구하는 사항을 만족할 것
3. 자사의 품질관리 시험법과 키트제조사에서 밸리데이션된 시험법이 동일할 것

그러나, 키트 제조사의 밸리데이션 자료가 제출되어도 검체의 종류 및 검체량, DNA 추출방법, 검출기기 등이 키트 제조사에서 밸리데이션한 방법과 다를 경우, 해당 시험법에 대하여 세포·유전자치료제 제조사에서 특이성·검출한계·완건성 등을 직접 수행한 시험자료, 즉 시험 적합성 평가자료가 필요합니다. 또한, 적절한 시스템 적합성 기준이 포함된 시험방법을 제시해야 합니다.

시험 적합성 평가자료는 ‘핵산증폭검사법을 이용한 마이코플라스마 검출법 밸리데이션 가이드라인(2012)’에 상세히 제시되어 있으며, 아래는 핵산증폭 시험법 수행시 참고할 수 있는 시험방법 시스템 적합성의 예시입니다.

(핵산증폭 시험방법 시스템적합성의 설정)

✓ 매 검출시험마다 적절한 양성·음성 대조군 설정이 필수적임

✓ 대조군 예시

- * 양성대조군(+): PCR 반응액에 첨가하는, 염기서열과 그 양(농도 등)이 확인된 양성PCR template
- * 음성대조군(-): PCR 반응액에 첨가하는 PCR template 대신 물 또는 완충액
- * 추출대조군(+): 검출한계를 대표할 수 있는 양의 양성 PCR template를 최초 검체 추출단계부터 첨가하여 DNA 추출과정부터 PCR 시험까지 적절성을 확인할 수 있는 대조군
- * 저해대조군(+): 검체 매트릭스에 의한 PCR 반응 저해 여부를 확인하기 위해 추출된 DNA 매트릭스에 첨가된 양성 PCR template
- * 내부대조군(+): 추출된 DNA가 저해영향 없이 PCR 검출시험에 적합함을 볼 수 있는 대조군으로서 검체로부터 유래된 cellular gene 등(별도의 PCR이 필요할 수 있음)

Q23. 세포치료제는 사용기한이 72시간 이내 등 매우 짧는데 이 경우 제품 품질시험 결과를 출고 이후에 확인해도 되는지요?

A23. 의약품은 규정에 따라 제조기록 및 시험성적서가 적합할 경우 출하해야 합니다. («의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표1 ‘의약품 제조 및 품질관리기준’)

다만 세포치료제 중 비동결제품과 같이 제품의 유효기간이 매우 짧아 무균 시험 등의 결과가 나오기 전에 제품 출고를 승인해야만 하는 경우에는 조건부 출하승인을 위한 절차(제조기록서, 공정중시험 결과, 환경모니터링 결과, 공정 밸리데이션 결과, 시험분석 결과, 배양액시험 결과 등의 평가 포함)를 정하여 이에 따라 출고하고, 제품 출고 이후 기준일탈 결과가 확인된 경우 조치(의료진과의 연락, 환자 모니터링 등) 절차를 마련하고 철저한 조사 및 재발방지를 위한 시정·예방조치를 문서화하여야 합니다. («의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 별표2 ‘생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조’)

「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 ‘첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준’에 따라, 임상시험용의약품이 위와 같이 조건부승인을 통해 출고되는 경우에는 최종 품질결과가 투여 이후 확인됨을 시험 대상자 동의서에 명시하고, 출고 이후 기준 일탈 확인 시 시험책임자와 의뢰자의 행동요령을 마련해야 합니다.

덧붙여, 자가세포 유래 치료제의 경우, 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」의 제9조제3항 및 제4항에 따라 [별지 제2호 서식] ‘자가세포 유래 의약품 예외적 출하 사유서’와 관련 서류를 제출함으로써 환자에게 투여가능합니다. 단, 이 경우에도 무균시험, 엔도톡신 시험, 순도시험 등은 만족해야 합니다.

Q24. 경구 투여하는 유전자치료제의 경우에도 기준 및 시험방법에 무균 시험을 설정해야 합니까?

A24. 의약품의 제형에 따라 공통적으로 요구되는 시험항목들이 있습니다. 예를 들어 주사제의 경우 무균시험이 필수적으로 요구되며 과립제는 입도 시험법에 따라 시험할 때 적합해야 합니다. 이렇게 제형에 따라 요구되는 시험 항목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 별표13 제제학적 시험항목을 참고하실 수 있습니다. 별표13에 따르면 경구 투여하는 의약품에는 무균시험은 설정할 필요가 없고 미생물한도시험은 개별 제품의 특성에 따라 판단하여 설정하도록 하고 있습니다. 따라서 경구 투여하는 유전자치료제에는 무균시험을 설정하지 않을 수 있습니다.

단, 제품의 특성상 제제학적 시험항목의 요구사항이 아닌 경우에도 설정이 필요할 경우도 있을 수 있습니다. 피부에 적용하는 세포유전자치료제의 예를 들면, 일반적으로 외용제에는 무균시험이 의무가 아니지만 주성분이 세포인 경우에는 세포의 품질 및 안전성을 보장하기 위해서는 무균시험을 설정하는 것이 타당합니다.

Q25. 임상시험 승인신청 시 필요한 안정성자료는 무엇입니까?

A25. 안정성자료는 임상시험용의약품의 사용기한을 정하기 위해 필요한 자료입니다. 안정성시험은 먼저 목표로 하는 사용기한을 포함하는 기간에 대해 시험계획을 수립하고 해당계획에 따라 시험을 실시하여야 합니다. 임상승인 신청 시에는 현재까지의 안정성결과에 따라 사용기한으로 신청하실 수도 있고, 진행 중인 안정성시험의 계획서와 현재까지의 시험결과, 사용기간 연장계획, 안정성시험 이행서약을 제출하여 사용기간 연장을 인정받으실 수도 있습니다.

안정성시험은 ‘기준 및 시험방법’에 포함된 전 항목을 실시하는 것이 원칙이지만, 안정성 경과를 보여주는 시험(stability indicating parameter)이 아닌 경우 등 타당한 사유가 있을 시 일부 항목을 제외하거나 시험시기를 조정할 수 있습니다. 예를 들어, 마이코플라즈마 부정시험이나 외래성 바이러스 부정시험의 경우, 보관 기간 동안 추가 오염의 가능성이 낮고, 시험 검체 자체가 완제품이 아니라 배양 종료시점의 세포 및 배양회수액이기 때문에 안정성 시험항목에서 제외하는 것은 타당하다고 볼 수 있습니다. 덧붙여, 무균시험은 매 시험 시점마다 실시하는 대신 시험 시작 시점과 최종 시점을 포함하여 1년 간격으로 실시할 수 있습니다. 이는 무균제제의 경우 사용기간 동안 무균성이 유지되어야 하지만 무균시험이 제품의 안정성을 평가하는 항목은 아니기 때문에 1년 간격의 시험결과가 무균이라면 중간시점에서도 무균성이 유지된다고 판단할 수 있기 때문입니다. 그러나, 안정성시험 이행 서약을 통해 사용기한 연장을 인정받고자 할 경우에는, 최초 도래하는 안정성 시점에 무균시험을 실시할 필요가 있습니다.

보다 상세한 내용은 「생물의약품 안정성 가이드라인」과 「생물의약품의 안정성시험기준 질의응답집」을 참고하실 수 있습니다.

Q26. 초기임상 (1/2상) 단계에서 ‘외래성 바이러스 부정시험’ 자료제출 예외가 가능한지요?

A26. 제조 공정 중, 동물 또는 인체 유래 물질을 사용하는 경우, 외래성 바이러스 부정시험을 설정 관리하도록 가이드라인에 제시되어 있습니다. 특히 세포치료제 개발초기에 원료·시약의 품질에 대한 규명이 완전하지 않거나 제조공정이 외부 바이러스의 유입 가능성을 배제할 수 없다고 판단된다면 이 시험항목을 설정하는 것이 바람직합니다. 보다 상세한 내용은 「세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q27. 바이러스 벡터를 이용한 유전자치료제 생산 시 유전자 도입 효율에 따라 모든 세포가 유전자 도입이 되지 않을 수 있습니다. 유전자 도입에 대한 효율에 대한 기준이 있는지요?

A27. 본 품질관리사항은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제15조 제3호나목 중, “최종 유전자 도입·변형 세포의 특성 관련 자료”에 해당합니다. 바이러스 벡터의 종류, 도입되는 세포의 종류 및 특성에 따라 유전자 도입 효율은 달라질 수 있기에 유전자 도입의 효율에 대해 정해진 기준은 없습니다. 단, 제조공정 및 치료제 품질의 일관성을 확보하기 위하여 유전자 도입 효율을 일정한 범위로 설정하여 출하 규격 등으로 관리하여야 합니다.

Q28. 플라스미드 기반 유전자치료제의 숙주유래 불순물의 품질관리 전략은 무엇입니까?

A28. 본 품질관리사항은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제15조 제3호 제조방법에 관한 자료 중, “2) 잔류에 관한 자료”에 해당합니다. 플라스미드 생산 숙주유래 불순물의 품질관리 항목으로 숙주(Host cell) 유래 DNA, RNA, 단백질 등의 순도 관리에 대한 품질관리 항목을 설정하여야

합니다. 숙주 유래 불순물 순도시험 항목의 경우, 원료의약품(DS) 또는 완제의약품(DP) 중 합리적인 단계에서 설명할 수 있는 항목의 설정이 필요합니다. 이외에도 항생제를 포함하여 배치 구성성분, 공정 중 사용되는 물질에 대한 잔류 수준도 적절히 관리해야 합니다. 최대 허용한도를 설정하고 적절성을 설명해야 합니다.

Q29. 임상시험계획서(IND) 신청용 CTD의 module 3 항목 중에 원료 및 완제의약품의 “표준품 및 표준물질”에 관한 항목이 있습니다. 이 부분이 정확히 어떤 의미인지 가이드라인을 보아도 이해가 잘 안갑니다. 모든 특성분석 시험이 완료된 배치를 표준품으로 설정하면 될까요?

A29. 본 품질관리사항은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제14조 및 제15조제7호 “표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료”에 해당합니다. 제조 및 품질관리상에서의 표준품 및 표준물질은 기준이 되고있는 물질로써 일반적으로 공정서 규격의 표준품들을 사용할 수 있지만, 첨단바이오의약품의 경우 확립된 공정서 규격의 표준품들이 없는 경우가 많아 개발사가 자체적으로 제조하여 특성 분석을 완료한 특정 배치를 표준품으로 사용할 수 있습니다.

표준품에 관한 자료는 표준품의 출처에서부터 제조에 관한 자료, 규격, 타당성, 유효기간, 관리, 향후 표준품들의 지속적인 품질관리를 위해서 어떻게 확보하고 개발해나갈 것인지에 대한 계획 등을 포함합니다.

Q30. 유전자치료제에 항생제내성 유전자 등 선택마커를 사용할 때 고려할 점은 무엇인가요?

A30. 유전자치료제에 선택 마커를 사용할 때는 그 속성에 주의를 기울여야 합니다. 특히 최종 제품에 항생제 내성 유전자가 포함되는 것을 되도록 피해야 하며, 이것이 불가능할 때는 그 사용의 타당성을 제시해야 합니다. 불가피하게 항생제내성 유전자를 사용해야 할 경우에도 항생제내성이나 아낙필락시스를 방지

하기 위해 의료현장에서 널리 사용되는 항생제 및 베타락탐계 항생제에 대한 내성유전자는 피해야 합니다. 참고로, 현재 국제적으로 규제기관에서 인정되어 사용되는 항생제내성 유전자로 카나마이신 내성유전자가 있습니다.

또한, 유전자치료제 최종 제품에는 포함되지 않으나 원료 플라스미드에 항생제내성 마커가 포함되는 경우(예: 렌티바이러스 제조를 위한 플라스미드에 포함된 항생제내성 유전자)에도 같은 원칙이 적용됩니다.

제조공정 중의 항생제 사용에 대해서는 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」에서도 안내하고 있습니다.

Q31. 유전자치료제의 임상 승인이나 품목허가 시 유전자변형생물체의 위해성 평가자료가 필요한가요?

A31. 유전자치료제의 경우 임상시험 승인 및 품목허가 시 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 자료를 제출하여야 합니다. 유전자변형생물체의 위해성 평가자료는 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」 별표14 및 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」 R. 지역별 정보 항에 따라 작성합니다. 즉 임상시험신청 품질문서 내의 해당 내용이 제시된 각 항의 페이지를 표에 기재하여 제출할 수 있습니다.

특히, 유효성분이 유전자 조작된 미생물이며 경구 투여하는 제품의 경우, 해당 유전자 조작된 미생물로부터 장내 다른 미생물로 유전자의 전이, 분변으로 배출된 후 환경에 존재하는 다른 미생물로 유전자 전이(예: 선택 마커로 사용된 항생제내성 유전자가 다른 미생물로 전이) 등의 가능성이 있을 수 있으므로 이런 위험 요소에 대한 평가가 필요합니다.

Q32. 임상 1상 승인 시, 시험법 밸리데이션과 관련하여 자사규격인 시험 항목에 대한 시험법 밸리데이션이 반드시 필요한지요?

A32. 공정서 시험방법이 아닌, 자사시험방법으로 제품의 안전성에 관련된 시험, 즉 예를 들어 마이코플라스마 신속검출법, 무균 신속시험법, 복제가능 바이러스 신속검출법 등을 수행할 경우, 임상 1상일지라도 임상시험용의약품의 안전성을 확인하기 위하여 시험방법의 적절성을 확인할 수 있는 자료가 필요합니다. 보다 상세한 내용에 대해서는 「임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인」과 「임상시험용의약품의 품질 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

3. 비임상관련 질의응답

Q33. 비임상시험에 사용하는 시험약은 GMP를 준용하여 생산된 것을 사용해야 하는지요?

A33. 비임상시험용 시험약은 반드시 GMP 시설에서 제조되어야 하는 것은 아니나 가급적 GMP 시설에서 생산하도록 권고하고 있습니다. 다만 비임상 시험용 의약품과 임상시험용 의약품이 다르게 제조된 경우 두 시험약의 비교 동등성이 인정된 경우에만 비임상시험 결과를 인정할 수 있습니다.

비교동등성 자료의 준비에 대해서는 14번 질문의 답변을 참고하십시오.

Q34. 임상승인 신청 시 필요한 비임상시험 자료의 범위가 궁금합니다.

A34. 세포치료제의 경우 기본적으로 단회/반복투여 독성, 종양원성, 분포, 효력 시험 자료가 필요합니다. 그 외에도 제품의 특성에 따라 생식독성, 기타독성(면역원성시험, 국소내성시험 등) 등의 자료가 필요할 수 있습니다(예. 분포시험 결과 투여한 세포가 생식기관에 분포하는 것으로 판단되면 생식독성 자료 필요).

유전자치료제의 경우에도 단회/반복투여 독성, 분포, 효력시험 자료가 기본적으로 필요합니다. 그 외 발암성(종양원성), 유전독성, 생식·발생독성, 기타독성(면역원성시험, 국소반응성 시험 등) 등의 자료는 제품의 특성에 따라 필요 여부를 판단합니다.

「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제16조제2호나목에 따라 첨단바이오 의약품 특성상 비임상시험관리기준을 준수하여 독성시험을 수행하는 것이 불가능한 경우, 각 제품의 특성을 반영하여 시험목적에 따라 타당한 시험방법으로 독성시험을 실시할 수 있습니다. 다만, 주요 독성시험이 비임상시험관리기준에 적합한 자료가 아니라면 그 사유와 불가피성을 명확하게 설명하여야 합니다.

독성시험 별 상세 시험방법은 「의약품등의 독성시험기준」을 참고하시기 바랍니다.

Q35. 단회/반복투여 독성시험에 적절한 동물종은 무엇입니까?

A35. 일반적인 의약품의 독성시험에서는 설치류 1종과 비설치류 1종을 사용하고 있습니다. 그러나 첨단바이오의약품의 경우 약리학적 활성 등을 나타낼 수 있는 적절한 1종의 동물을 사용해 독성시험을 수행할 수 있습니다. 예를 들어 바이러스 벡터의 경우 감염이 될 수 있는 동물을 사용해야 하며, CAR-T 치료제의 경우 해당 표적 단백질에 대한 종간 교차반응 여부 등을 고려하여 동물 종을 선정해야 합니다. 또한, 세포치료제의 경우 시험동물에서 이종세포 투여에 따른 면역반응을 유발할 수 있으므로 면역결핍동물을 사용할 수 있습니다.

Q36. 단회/반복투여 독성시험 시 투여량은 어떻게 결정해야 합니까?

A36. 단회/반복투여 독성시험의 용량은 예비독성시험을 통해 독성을 확인할 수 있는 용량을 포함하여야 하며 투여용량군은 저·중·고용량군으로 설정하여 용량반응독성을 관찰할 수 있도록 설계할 것을 권고하고 있습니다. 이때 세포 및 유전자치료제의 특성을 고려하여 체중 또는 체표면적에 기반한 투여량 설정을 고려할 수 있습니다.

Q37. 종양원성시험은 어떤 경우에 수행해야 합니까?

A37. 줄기세포, 핵형분석시험 결과 이상이 확인된 세포 등 종양형성 가능성이 있는 세포인 경우 종양원성시험을 실시하여야 하며 최초 임상시험 진입 전 수행하는 것이 바람직합니다.

또한, 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제17조제1항제3호라목에 따라 생체 내 종양원성 시험은 면역이 결핍된 동물 등 적절한 동물을 이용하여 종양형성 여부를 충분히 관찰할 수 있는 기간(예. 6개월~1년)으로 수행하여야 합니다.

유전자치료제의 경우 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제17조제2항제3호라목에 따라 벡터 또는 도입 유전자의 산물이 종양을 형성할 가능성이 있다면 시험관 내 또는 생체 내 모델을 이용한 종양원성시험을 고려해야 합니다.

Q38. 줄기세포치료제의 종양원성시험에서 동물모델은 어떻게 정해야 하나요?

A38. 종양원성시험은 임상시험용의약품 투여를 원칙으로 하므로 시험물질이 생착 가능하고 반응성을 나타낼 수 있는 적절한 동물 종을 선택해야 하며, 또한 종양형성을 관찰하기에 충분한 기간 동안 생존이 가능한 동물모델을 선택해야 합니다. 시험물질이 사람유래 세포인 경우 시험물질과 시험동물 사이의 이종거부 반응을 피하기 위해 면역저하, 면역결핍, 또는 인간화 설치류나 다른 적합한 시험동물을 선정할 수 있습니다. 또한 적절한 질환/손상 모델을 선택하는 것도 고려할 수 있습니다. 상세한 내용은 「줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q39. 줄기세포치료제의 종양원성시험에서 동물수는 어떻게 정해야 하나요?

A39. 동물 수를 정할 때는 사용하고자 하는 동물의 시험물질에 대한 감수성, 시험방법 및 검사하고자 하는 항목의 정밀도를 고려해야 합니다. 일부 종양의 경우, 오랜 시간에 걸쳐서 드물게 발생하여 시험기간이 길어지므로 돌연사 등 시험 과정 중에 소실될 수 있는 동물 수를 고려하는 것이 좋습니다. 또한, 시험 중간시점에서의 생착, 병변 유무, 종양발생의 과정 등의 평가를 위한 중간 도살군이 필요할 경우 추가적인 동물 확보를 고려할 필요가 있습니다. 따라서 최종 판정시점에 종양원성 결과에 대한 해석(필요할 경우 통계적 분석 포함)이 가능하도록 충분한 동물 수(예. 군당 10~15마리)를 사용하여야 합니다. 상세한 내용은 「줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q40. 종양원성시험에서 투여경로는 어떻게 정해야 합니까?

A40. 시험물질의 종양원성이 생체 내 환경에 따라 달라질 수 있으므로 임상 투여경로와 동일한 경로로 투여하는 것이 적절합니다. 그러나 이것이 불가능할 경우 미세환경이 유사한 부위에 투여하는 것을 고려할 수 있습니다. 이 경우 대체 경로로 투여하는 사유, 대체 투여경로의 타당성 등에 대한 과학적 근거가 제시되어야 합니다.

종양원성시험 시 양성대조군을 설정해야 합니다. 해당 투여경로에 대해 현재 확립된 양성대조군이 없을 경우, 체내동태 등 과학적인 근거를 바탕으로 대체 투여경로를 이용한 종양원성 시험에서 임상 투여경로 시험군을 추가하는 등의 방법을 고려할 수 있습니다.

상세한 내용은 「줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q41. 종양원성시험에서 투여량과 투여횟수는 어떻게 정해야 합니까?

A41. 종양원성 시험 결과는 투여한 세포용량 의존적일 수 있으므로 임상에서 투여되는 용량을 고려하여 사람 노출량 대비 충분히 높은 용량 및 횟수를 포함하도록 설정하여야 합니다. 통상적으로는 해당 투여경로의 투여 가능한 최대량 투여를 권장합니다. 또한, 양성대조군과 동일 또는 그보다 높은 용량이 투여되어야 합니다.

종양원성시험에 대해 더욱 상세한 사항은 「줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인」을 참고하실 수 있습니다.

Q42. 분포시험은 어떤 시험기관에서 수행해야 합니까?

A42. 분포시험은 의약품 측면으로 보면 ‘약리작용에 관한 자료’ 중 ‘흡수·분포·대사·배설시험 자료’에 해당하는 시험입니다.

약리시험은 GLP 기관에서 수행하는 것이 의무사항은 아닙니다. 참고로, 독성시험의 일부로서 독성동태를 평가하는 경우 GLP 기준을 준수하여야 하며 이때 시료의 분석을 GLP 기관에서 수행하는 것이 불가능한 경우 non-GLP 기관에서 별도로 수행할 수 있습니다.

또한, 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제16조제1항제1호다목에 따르면 약리 자료의 요건이 ① 대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 것으로 기관의 장이 발급하고 그 내용(시험시설개요, 주요설비, 연구인력의 구성, 시험자의 연구경력 등)을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료, ② 해당 의약품의 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리 시험자료로서 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료, ③ 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료로 규정되어 있으므로 참고하시기 바랍니다.

Q43. 분포시험에서 동물모델은 어떻게 정해야 합니까?

A43. 시험물질이 약리학적 활성을 나타낼 수 있는 적절한 동물모델을 선택해야 합니다. 세포치료제의 경우 시험동물의 생체 내 환경이 세포의 이동, 증식, 분화, 잔존, 소실 등에 영향을 줄 수 있으므로 미세환경이 유사한 질환/손상 모델을 선택하는 것이 바람직합니다. 인간 유래 세포를 동물모델에 투여하는 경우 이종 간의 면역반응에 의해 시험물질의 평가가 제대로 이루어지지 않을 수 있습니다. 이 경우, 면역저하, 면역결핍, 또는 인간화 설치류 등을 사용할 수 있습니다. 상세한 내용은 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인」을 참고하실 수 있습니다.

Q44. 분포시험에서 관찰시점 및 관찰기간은 어느 정도로 해야 합니까?

A44. 분포시험의 3가지 목적(시험물질의 분포, 지속 또는 잔존, 소실 평가)에 따라 투여된 세포의 초기 분포양상부터 소실까지 확인하도록 설계하는 것이 바람직합니다. 또한 세포치료제의 효력을 나타내기 위해 세포의 생존/생착이 장기간 요구될 경우, 투여 후 충분한 기간 동안 체내 세포 생존과 해부학적 생착 및 생물학적 활성을 평가하는 설계를 고려해야 합니다.

Q45. 분포시험에서 투여 경로와 투여량, 투여횟수는 어떻게 정해야 합니까?

A45. 임상시험의 용법·용량을 반영할 수 있도록 설계하여야 합니다. 생체 내 환경에 따라 시험물질의 분포 양상이 달라지므로 시험물질은 임상적용 경로와 동일하게 투여해야 합니다. 그러나 동물모델에서 임상적용 경로로 투여하는 것이 불가능할 경우 미세환경이 유사한 부위에 투여하는 것을 고려할 수 있습니다. 이 경우 대체 경로/방법에 대한 과학적 타당성이 제시되어야 합니다.

분포 결과는 용량에 따라 달라질 수 있으므로 설정한 시험용량에 대한 근거가 제시되어야 합니다. 임상에서 다회 투여되는 경우 임상 투여횟수를 반영하여 분포시험을 수행하는 것이 바람직합니다. 만약 체내 소실 시점 이전에 반복 투여 하는 임상시험을 계획하는 경우 단회투여에 대한 체내분포 프로파일과 반복에 의해 축적된 영향을 각각 평가할 필요가 있습니다.

이외에 추가로 줄기세포치료제의 분포시험에 대한 상세 사항은 「줄기세포 치료제 체내분포 평가 가이드라인」을 참고하시기 바라며, 유전자치료제의 분포시험에 대한 사항은 「유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q46. 유전자치료제 특이적인 단회/반복투여 독성시험 수행 시 고려사항이 있나요?

A46. 유전자치료제의 구성요소 전체(벡터, 도입 유전자 등)에 대해 종합적으로 고려해야 합니다. 예를 들어, 복제 가능한 바이러스 벡터의 경우, 동물 종에서의 바이러스 감염 및 복제 가능 여부를 고려해야 합니다. 만약 바이러스 벡터가 동물모델에서 복제되지 않는다면 임상에서의 바이러스 복제 환경을 모방하기 위해 반복투여가 필요할 수 있습니다. 또한, 유전자치료제의 도입 유전자의 산물(Product)에 대해 약리학적으로 활성을 나타내는 동물 종을 선택해야 합니다. 만약 도입 유전자의 산물이 선택한 동물 종에서 활성을 나타내지 않는다면 (예, 사람 GM-CSF는 마우스에서 비활성), 해당 동물 종에서 활성을 보이는 상동 유전자를 발현하는 벡터를 이용하여 독성시험에서 안전성을 평가하는 것이 필요할 수 있습니다.

이외에 유전자치료제의 단회/반복투여 독성시험을 포함한 비임상시험에 대한 상세 지침은 「유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q47. 유전자치료제에 특이적인 분포시험 고려사항이 있나요?

A47. 유전자치료제의 특성상 표적 장기 여부에 상관없이 가능한 한 모든 장기에서 평가할 것을 권장합니다. 유전자치료제에 사용되는 벡터/유전자의 분포와 지속성에 대한 약동학적 특징을 알아보기 위해서는 최대한 벡터/유전자를 검출할 수 있는 예상 시점과 그 후 조직으로부터 소실 또는 지속여부를 판단할 수 있도록 설계되어야 합니다. 유전자치료제의 특성에 따라 바이러스 배출 (Shedding)을 평가하는 것이 필요할 수 있습니다. 또한, 유전자치료제에 도입된 각각의 유전자 및 그 발현 산물 또한 평가되어야 합니다.

분석 방법은 밸리데이션되어야 하며, qPCR 분석법의 경우 시험법의 정량 한계는 치료용 DNA 백신의 경우 100 copies/host DNA 1 µg, 그 외 유전자/벡터를 사용하는 경우 가능하다면 50 copies/host DNA 1 µg 이하가 되도록 설정되어야 합니다.

추가로 유전자치료제의 분포시험에 대한 상세 사항은 「유전자치료제 비임상 시험 가이드라인」, 「플라스미드 DNA 기반 치료제의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인」 및 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q48. 유전자치료제의 경우 유전독성시험은 어느 경우에 수행하나요?

A48. 개발하고자 하는 유전자치료제가 DNA 또는 염색체 성분과 직접 작용할 가능성이 있다면 유전독성시험을 수행해야 합니다.

플라스미드 DNA의 경우 체내 분포시험을 통해 체내지속성을 평가하여 투여 시험 종료 시 투여부위를 포함한 어떤 조직에서라도 30,000 copies/1 µg 이상 검출된다면, 유전독성시험을 고려해야 합니다. 또한, 숙주 유전체에 삽입될 가능성이 있는 바이러스 벡터의 경우에도 유전독성시험을 고려해야 합니다.

유전자치료제는 일반적으로 「의약품등의 독성시험기준」에 따라 유전독성을 평가하는 것이 적절하지 않을 수 있습니다. 이 경우 제품의 특성에 따라 숙주 유전체로의 삽입 여부, 표적 조직이나 장기 외에서의 검출, 발현, 지속성 등을 고려하여 유전독성을 평가할 수 있습니다.

유전자치료제의 유전독성시험에 대한 추가적인 상세 내용은 「유전자치료제 비임상시험 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q49. CAR-T 제품의 비임상시험 수행 시 고려할 사항이 무엇인가요?

A49. 일반적으로 CAR-T 제품은 독성시험을 위한 적절한 동물 종을 설정하는데 어려움이 있어, GLP 독성시험 수행이 불가능할 수 있습니다. 이러한 경우 그 사유와 수행 상 불가피성이 명백히 인정된다면, 효력 또는 분포시험에서 안전성 관찰항목(체중, 일반증상, 생존, 필요시 조직병리학적 검사, 혈액검사 등)을 포함하여 독성을 평가할 수 있습니다.

이때 사용하는 시험물질은 임상시험용 의약품과 동등해야 하며, 임상용량 및 임상용량 보다 높은 용량을 포함하여 vehicle군, Mock T 세포 대조군, CAR-T군 등을 설계하는 것이 바람직합니다.

이외에도 안전성 평가를 위해 CAR-T 제품의 표적 특성, 표적과의 결합력, 결합 특이성에 대한 자료, 분포시험 및 종양원성 시험 자료(바이러스 삽입위치 분석시험 및 증식 프로파일 자료) 등이 필요합니다.

또한, 제품의 특성에 따라 그 외 다른 자료가 요구될 수 있습니다.

Q50. 단회투여 설계로 임상시험 중인 제품이 있습니다. 현재 비임상시험 자료는 단회투여를 위한 시험이 수행된 상태인데, 향후 반복투여 임상시험을 위해 어떤 비임상시험자료가 필요한가요?

A50. 향후 임상시험 설계를 단회투여에서 반복투여로 변경한다면, 변경된 설계에 적합한 비임상시험 자료를 제출해야 합니다.

먼저, 시험물질의 증가된 노출에 대한 안전성 근거로서 반복투여 독성시험 자료가 필요할 것으로 판단되며, 추가적으로 반복투여 효력 및 분포시험자료가 필요할 수 있습니다.

종양원성은 해당 의약품의 종양유발 가능성에 대한 시험으로 종양원성 시험에서 충분히 높은 용량으로 시험되었다면, 단회투여에서 2-3회 반복 투여로 변경되는 정도의 설계에서 종양유발 가능성이 크게 변동될 것으로 예상되지는 않으나, 변경되는 임상시험 설계에 따라 추가시험이 요구될 수 있습니다.

Q51. 비임상기관과 협의해서 비임상시험 계획을 세우고 있는 중입니다. 시험에 들어가기 전에 전반적인 시험디자인이 적절한지 식약처의 의견을 듣고 싶습니다.

A51. 개발하고자 하는 제품의 품질 특성이 임상 개발 단계에서 제조공정 변화에도 변경 전·후의 비교동등성이 입증될 수 있는 수준으로 확립된 후 비임상시험 수행할 것을 권고합니다. 임상시험계획승인을 신청하기 전에 준비 중인 자료의 적절성, 시험계획 등에 대한 상담을 받고자 한다면 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제41조(사전검토의 대상 등) 및 「의료제품 사전검토 운영에 관한 규정」에 따라 사전검토를 신청하시기 바랍니다.

사전검토는 식약처 전자민원창구(nedrug.mfds.go.kr)을 통해 신청하실 수 있으며, 사전검토 결과는 식약처의 공식적인 검토의견이므로 이후 임상시험계획 승인신청 검토 시에도 사전검토 결과에 따라 수행된 시험은 인정됩니다.

4. 임상관련 질의응답

Q52. 유전자치료제 임상시험 중 장기추적이 필수입니까?

A52. 유전자치료제는 유전물질 전달을 위해 사용되는 벡터의 특성에 따라 투여 후 환자 세포의 염색체로 삽입되어 지속적으로 발현되어 환자에서의 일반적인 약동학적 특성을 명확하게 규명하기 어려울 수 있습니다. 또한, 유전자치료제를 통해 전달한 유전자의 발현이 쉽게 조절되기 어렵거나 약리 작용이 늦게 발현됨으로써 지연성 이상반응을 유발할 수 있어 장기추적조사가 요구될 수 있습니다. 비임상, 임상자료 및 이용 가능한 연구를 기반으로 유전자치료제의 지연성 이상반응의 발생 위험을 평가하여 장기추적조사 대상을 결정합니다. 다음과 같은 경우 지연성 이상사례 발생가능성이 있으므로 장기추적조사가 필요합니다.

▲분포시험에서 벡터/유전자의 지속성이 보이는 경우, ▲비임상 독성시험 결과, 도입된 치료유전자(제품 내 형질전환 유전자) 발현이 지연성 독성과 관련이 있는 경우, ▲치료목적 유전자가 환자 유전자를 대체하여 치료목적 단백질이 잠재적으로 면역원성을 보이는 경우, ▲임상시험에서 수집한 자료에서 도입 유전자의 지속적인 발현이 확인되는 경우, ▲임상시험에서 수집한 자료에서 지연성 이상사례가 확인되는 경우

유전자치료제 장기추적조사에 대한 상세사항은 「첨단바이오의약품의 품목 허가·심사 규정」 제9조 및 「첨단바이오의약품의 장기추적조사 가이드라인」에서 확인하실 수 있습니다. 위 가이드라인에서는 숙주유전체 변형을 위해 일반적으로 사용되는 유전자치료제/벡터의 유전자 변형 성향을 바탕으로 장기추적조사 대상여부를 포괄적으로 안내하고 있으니 참고하시기 바랍니다.

Q53. 유전자치료제의 경우 임상시험 대상자에게 어느 정도의 제품정보가 제공되어야 합니까?

A53. 유전자치료제의 경우, 유전자치료제의 구성성분인 유전물질 또는 유전물질을 전달하는 목적으로 사용된 벡터의 특성 때문에 지속적인 생물학적 활성을 유도하여, 투여 후 상당기간이 지난 후에도 이상반응이 나타날 수 있습니다. 따라서 임상시험에 사용되는 유전자치료제의 정보를 시험대상자에게 정확히 설명해야 합니다. 사용되는 표적유전자, 벡터정보 등이 제공되어야 하며, 바이러스 벡터의 특성상 배출(Shedding)이 예상되는 경우 이에 대한 정보 및 배출을 최소화하기 위한 주의사항에 대한 정보가 임상시험대상자 설명문에 포함될 수 있습니다.

Q54. 사용기간이 짧아 환자에 투여한 이후 제품 출하시험의 최종결과(예, 무균, 마이코플라스마 시험 등)가 확인되는 신속출하 제품은 임상시험계획서에 어떤 안전조치 내용이 반영되어야 하나요?

A54. 임상시험 의뢰자는 시험약 공급 후 품질 부적합이 확인된 경우, 시험 책임자에게 알려 시험대상자에 대한 신속한 조치가 이루어질 수 있도록 방법 및 절차를 마련하고, 품질 부적합 시험약의 제조·공급 또는 투약 중지 등 조치를 취해야 합니다. 임상시험 책임자는 투약 후 대상자 보호를 위한 모니터링 계획(감염 여부 확인, 필요시 항생제 투약 계획 등)을 마련해야 하며 이러한 사항을 임상시험 계획서에 명시합니다.

또한, 임상시험 의뢰자는 시험대상자에게 임상시험용의약품이 신속출하 제품이라는 사실과 함께 품질 부적합이 확인된 경우 즉시 그 사실이 시험대상자에게 통보될 것임을 시험대상자동의서 등을 통해 알려야 합니다. 또한 이상 사례가 발생했을 때, 바로 시험책임자에게 알리도록 안내해야 합니다.

Q55. 외국에서 임상시험을 수행한 자가 세포치료제의 경우, 가교시험을 수행해야 하나요?

A55. 「첨단바이오의약품 허가·심사 규정」 제12조제1항제3호에 따라 자가 세포치료제의 경우, 가교시험이 면제됩니다.

5. 관련 규정 및 가이드라인 목록

5.1 주요 법령 및 규정

약사법

첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률
 의약품 등의 안전에 관한 규칙

첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙

첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정

의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정

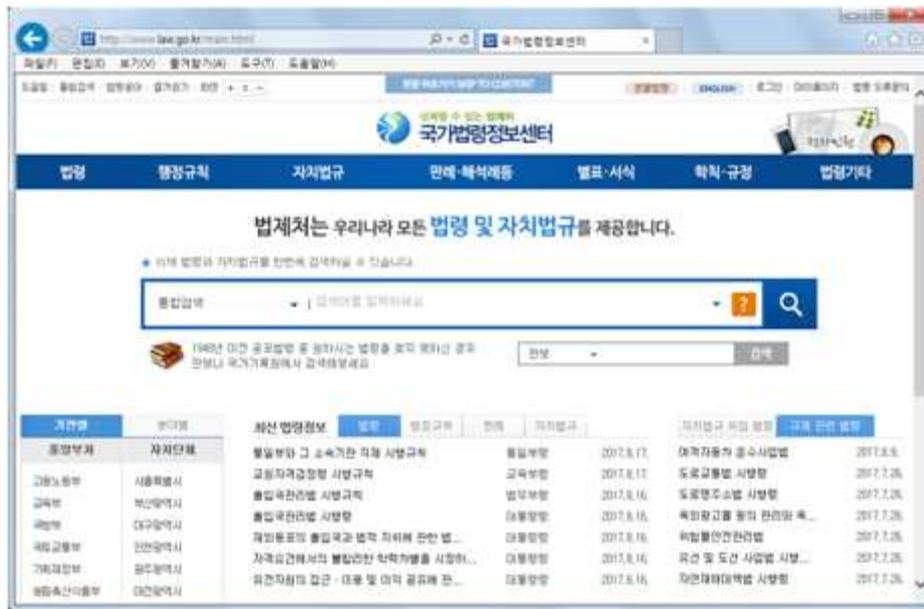
의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정
 의약품등의 안정성시험기준

첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준

< 최신 법령·규정 검색법 >

국가법령정보센터(www.law.go.kr)에 접속하여 검색메뉴 중 통합검색을 선택하고 찾고자 하는 법령·규정 명칭을 입력



5.2 주요 가이드라인

- 생물의약품의 안정성시험 가이드라인(2015.11)
- 생물의약품의 안정성시험기준 질의응답집(2020.12)
- 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인(2019.12)
- 생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(2019.12)
- 세포외소세포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인(2018.12)
- 유전자편집기술을 이용한 첨단바이오의약품 품질평가 가이드라인(2018.12)
- 줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인(2018.12)
- 유전자치료제 비임상 평가 가이드라인(2023.8)
- 지지체를 포함한 세포치료제의 평가 가이드라인(2020.12)
- 세포치료제 원료의약품 명명법 가이드라인(2017.3)
- 첨단바이오의약품의 장기추적조사 가이드라인 - 장기추적조사 대상 및 환자 추적관찰(2020.12)
- 세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인(2016.8)
- 치료용 DNA 백신의 품질 및 비임상시험 평가 가이드라인(2015.12)
- 세포·유전자치료제의 초기 임상시험 디자인 가이드라인(2015.11)
- 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(2014.9)
- 줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인(2022.3)
- 동종줄기세포치료제 면역독성 평가 가이드라인(2014.9)
- 핵산증폭검사법을 이용한 마이코플라스마 검출법 밸리데이션 가이드라인(2012.11)
- 임상시험용 유전자치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가가이드(2007)
- 암치료를 위한 수지상세포치료제 평가 시 고려사항(2005)

제·개정 이력

첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집

제 · 개정 번호	승인 일자	주요 내용
안내서-0833-01	2017. 12	제정
	2018. 12	개정(문항 추가 및 자료 업데이트)
	2020. 12	개정(문항 추가 및 자료 업데이트)
안내서-0833-04	2023. 10	개정(문항 추가 및 자료 업데이트)



생활 속 작은 실천, 모이면 청림사회

첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집

발행일 2023년 10월 23일

발행인 박윤주

편집위원장 최영주

편집위원 최미라 백대현 강진욱 최경숙 박정연 백정희 정은용
박동현 이가영 유혜선 이재린 안난영 홍영기 류정임
이주영

발행처 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) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고