

관리번호
안내서-0833-01

첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집 [민원인 안내서]

2017. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

첨단바이오횰약품 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"/> 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.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 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 기술 하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(안내서) <input 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.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2017년 12월 26일		
담당자 확 인(부서장)		박송희 정지원

이 안내서는 세포치료제 및 유전자치료제에 대한 규제 상담 중 자주묻는 질의와 그 답변을 알기 쉽게 설명한 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 2017년 12월 26일 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 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3535

팩스번호: 043-719-3530

목 차

1. 일반사항 질의응답	5
2. 품질관련 질의응답	8
3. 비임상관련 질의응답	17
4. 관련 규정 및 가이드라인 목록	26
제·개정이력	28

1. 일반사항

Q1. 세포치료제나 유전자치료제를 개발하려할 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』: 상세한 제출자료 요건, 자료작성 양식(별표3, 별표4) 등

A1.2. 품목허가를 위한 규정은 다음과 같습니다.

- 『약사법』 제31조
- 『의약품 등의 안전에 관한 규칙』 제4조, 제9조, 제10조
- 『생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정』: 상세한 제출자료 요건과 심사 기준, 자료작성 양식(별표 4, 별표5, 별표9의2, 별표10, 별표12, 별표14) 등
특히 제3조제2항과 제3조제3항은 유전자치료제의 품목허가제한에 대해, 제30조와 제31조는 세포치료제와 유전자치료제의 품질자료 요건에 대해, 별표2는 세포치료제의 제출자료, 별표3은 유전자치료제의 제출자료에 대해 규정

A1.3 임상시험승인 시 혹은 품목허가 시 필요한 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 규정은 다음과 같습니다.

- 『의약품 등의 안전에 관한 규칙』 별표1, 별표3, 별표 4의2
- 『의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정』 :
특히 별표 1은 무균의약품 제조, 별표2는 생물유래의약품 제조에 관한 내용

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

A2. 임상시험 승인을 받기 위해서는 Q1 에서 답변드린 법령에서 정한 자료들을 갖추신 다음 식약처 전자민원창구(ezdrug.mfds.go.kr)을 통해 민원신청을 하셔야 합니다. 신청 후 심사를 거쳐 결격사유가 없을 경우 임상시험을 승인합니다. 관련부서는 다음과 같습니다.

임상시험계획(변경) 승인 및 GMP 평가 부서: 임상제도과

임상시험계획서, 안전성·유효성, 품질 서류 검토부서: 세포유전자치료제과

Q3. 전자민원창구로 임상시험계획 승인 신청을 하기 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.



Q4. 임상시험 승인을 받기 위해 제출해야 하는 자료는 무엇입니까?

A4. 『의약품 등의 안전에 관한 규칙』 제24조를 보시면 아래의 서류를 제출토록 하고 있습니다.

- 신청서

- 개발계획
- 임상시험자료집
- 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료
 - * 세포치료제와 유전자치료제는 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표1, 별표3, 별표 4의2를 따라야 함
- 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료
- 비임상시험성적에 관한 자료
- 시험약의 과거 임상적 사용경험에 대한 자료(제출할 수 있는 경우만)
- 임상시험실시기관, 시험자 및 수탁기관에 관한 자료
- 임상시험 피해자 보상에 관한 자료
- 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 제조되어야 합니다. 여러 여건으로 인해 자체 제조시설을 갖추기 어려운 경우는 이미 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 바이알상태로 들여오는 경우를 비교 검토 중입니다. 각각의 경우 허가 절차와 제출자료 등이 궁금합니다.

A6. 외국에서 세포를 들여와 국내에서 배양하여 제품을 생산하시는 경우는 제조판매품목허가에, 외국에서 완제품을 들여오는 경우는 수입품목허가에 해당합니다. 허가를 위한 심사자료는 수입품목과 제조품목에 따른 차이는 없

습니다. 단, 수입품목의 경우 외국 정부 또는 공공기관이 발행한 제조 및 판매증명서를 제출하셔야 합니다. 단, 국내 개발 제품의 경우에는 판매증명서를 제출하지 않을 수 있습니다.

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

A7. 임상시험계획 승인 또는 품목허가 신청 시 제출하는 비임상시험성적에 관한 자료는 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제5조제3항제4호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제7조제4호에 따라 「비임상시험 관리기준」(식약처 고시)에 적합한 자료로서, 「의약품등의 독성시험기준」에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료일 경우 인정할 수 있습니다.

임상시험성적에 관한 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제25조6호에 기재된 바와 같이 과학적·의학적으로 타당한 연구방법론에 의하여 임상시험관리기준에 맞게 실시된 것을 인정하고 있습니다. 외국에서 수행된 임상시험이 위의 기준에 적합하게 수행되었다면 그 결과를 인정할 수 있습니다.

2. 품질

Q8. 임상시험승인신청 시 제출자료 중 ‘임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료’란 무엇입니까?

A8. 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 임상시험 용의약품의 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 품목허가·심사 규정」별표 14에 따라 작성한다) 등이 해당됩니다.

「의약품 임상시험 등의 승인에 관한 규정」 별표3에 필요한 자료의 항목이 모두 기재되어 있으니 이를 활용하여 자료를 작성하실 수 있습니다.

Q9. 임상시험용의약품의 제조방법이 변경될 경우 어떻게 해야 하나요?

A9. 의약품 개발과정에서 공정개선, 제조소 이전 등의 이유로 제조방법이 변경되는 경우가 있습니다. 이런 경우 제조방법 변경 전후에 제조된 임상시험용의약품이 비교동등함을 보이셔야 변경 전 제조방법에 따라 제조된 시험약으로 수행된 비임상/임상시험결과를 인정받을 수 있습니다.

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

비교동등성은 변경의 정도에 따라 품질평가, 비임상시험, 임상시험 등을 실시하여 평가할 수 있습니다. 이 중 품질동등성평가는 특성분석, 기준규격시험, 안정성시험 등을 실시할 수 있으며, 시험 범위는 변경이 제품의 품질에 미치는 영향에 따라 결정됩니다. 예를 들어 세포배양 배지를 변경하는 경우에는 보통 세포의 성장특성, 생물학적 특성, 불순물 등에 대한 특성분석과 함께 3 로트의 기준규격시험, 안정성시험을 통해 동등성을 입증할 수 있습니다. 그러나 품질평가결과만으로는 동등함을 인정하기 어려운 경우에는 비임상시험, 임상시험 등 추가적인 자료가 필요할 수 있습니다. 제조방법 변경에 따른 비교동등성시험 범위는 개별 사안에 따라 다르므로 구체적인 내용은 담당자와 상의하시기 바랍니다.

비교동등성시험을 위한 제조규모는 실제 생산규모대로 제조하여 비교하는 것이 원칙입니다. 다만 비교동등성 평가를 위한 실생산 규모 제조가 납득할 정도로 어려울 경우 생산규모 감소여부를 식약처와 상담하시기 바랍니다.

Q10. 세포치료제 제조 중 세포 동결과정이 있습니다. 이 경우 동결된 세포를 세포은행으로 보는지요? 세포은행에 대해 실시해야 하는 시험항목이 궁금합니다.

A10. 세포은행이란 균일한 세포부유액을 여러 용기에 같은 양 나누어 담아 정해진 조건에서 보존하는 보관체의 집합을 말합니다. 세포은행을 구축하는 목적은 제조 및 품질의 일관성을 위해 균일한 특성을 가진 세포집합체를 보관하여 지속적으로 제조에 사용하기 위함이므로 개발자의 제조공정이 이 목적에 부합하는 지를 먼저 고려해야 합니다. 따라서 동결과정이 있다는 이유만으로 세포은행을 구축해야 하는 것은 아니며 개발하는 세포나 제조공정, 제품생산량 등 특성에 따라 결정해야 합니다. 다만 제조공정 중 다량의 세포를 동결보관 하는 과정이 필요할 경우 일반적으로 세포은행으로 설정하는 것이 일관성 있는 품질을 보장할 수 있으므로 권장할 수 있으며, 동결된 세포에 대한 분석 결과 및 동결·해동과정, 보관조건 및 보관기간의 타당성에 대한 자료를 제출하셔야 합니다.

세포은행을 구축하실 경우 구축된 세포은행이 세균, 진균, 마이코플라스마, 바이러스(외래성 및 종특이적) 등의 미생물에 대한 오염이 없고 목적하는 세포로 이루어져 있음을 확인하는 시험이 필요합니다. 아래의 표는 동종세포치료제 세포은행 분석항목 예시이며 실제 시험항목은 제품의 특성과 제조방법에 따라 달라질 수 있습니다.

세포은행에 대한 일반적인 원칙 등은 「생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

시험항목	시험대상		
	MCB	WCB	EOPC
확인(Identity)	+	+	+

세포형태(Morphology)	+	+	+
성장특성(Growth characteristic)	+	+	+
핵형분석(cytogenetics)	+	(+)	(+)
무균(세균, 진균)	+	+	-
마이코플라스마/스피로플라스마	+	+	-
바이러스			
체외시험(In vitro assay)	+	+	+
체내시험(In vivo assay)	+	-	+
Retroviruses	+		+
Tests for human viruses (ex. HBV, HCV, HIV-1/2, HTLV-1/2, EBV, HCMV, Human parvovirus B19 등)	+	-	+
소유래 바이러스/돼지유래 바이러스/항체생성 시험	(+)	(+)	(+)
종양형성능(Tumorigenicity)	-	-	+
MCB: 마스터세포은행, WCB:제조용세포은행, EOPC: 제품생산을 위해 배양되는 수준 이상으로 배양된 세포 (+) : 필요한 경우 시험 * 제조방법, 특성 등에 따라 제품별 검토			

Q11. 원료 세포를 제공하는 사람(기증자)을 선택할 때 고려할 사항을 알고 싶습니다.

A11. 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 기증동의자를 대상으로 과거 병력 등에 대한 문진과 실험실검사를 통해 세포 공여자로서의 적합성을 판단합니다. 상세한 사항은 「세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

또한 공여자로부터 세포공여에 대한 동의서를 받으셔야 합니다. 동의서에는 세포채취의 목적, 검사내용, 동의철회 등 공여자의 권리 및 정보보호에 관한 사항이 포함되어야 합니다.

Q12. 세포를 키우는 배지에 dexamethasone (100nM)을 사용하고 있습니다. 의약품 제조 시 dexamethasone 사용이 가능한지를 알고 싶습니다.

A12. 세포치료제의 제조에 사용되는 물질 중 인체에 해로울 수 있는 물질의 경우 최종제품에서의 잔류시험을 실시하시고, 해당물질의 독성과 인체 사용경험 등으로부터 잔류량이 타당한 수준임을 밝히시면 됩니다. 질의하신 dexamethasone은 스테로이드 계열의 물질로 의약품으로 사용되고 있지만, 과량 투여 시 인체부작용(특히 면역원성 등)이 우려되므로 잔류량 평가를 실시하기를 권고드립니다.

Q13. 세포치료제 제조공정에 사용되는 원료(시약)에 대해 임상시험승인 신청 시에 어떤 자료를 제출해야 합니까?

A13. 개별 의약품의 임상승인 및 품목허가 시에는 의약품 제조에 사용된 물질에 대한 자료가 필요합니다. ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정’ 제 30조 제3호 라.에 따라 제조 과정 중 사용되는 물질의 규격에 관한 자료(출처, 구성성분의 확인, 순도, 역가 등에 대한 자료 및 동물유래물질의 경우 안전성 입증 자료 등), 잔류물에 관한 자료(잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거 방법과 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 세포병변 시험, 혈구흡착시험, 특정바이러스시험(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

추천드립니다.

Q14. 제조공정에 사용되는 원료에 대해 필요한 검사가 있습니까?

A14. 제조과정 중 사용되는 물질(원료약품)에 대해서는 적절한 품질관리 기준 및 절차를 수립하고 그에 따른 시험을 실시하여 적합한 것을 사용하여야 합니다. 원료의 품질이 계속적으로 균질하여 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증되는 경우에는 절차와 기준을 문서로 정하여 입고될 때마다 필요 항목만을 검사할 수 있습니다. 다만, 확인시험 및 육안검사는 반드시 하여야 하며 정기적으로 모든 항목을 시험하여야 합니다. 또한, GMP 적합판정된 업체에서 제조된 전문의약품을 원료로 사용하는 경우에는 유효한 적합판정서 및 해당 제조단위의 제품 시험성적서로 시험을 갈음할 수 있습니다.

Q15. 연구용 시약을 제조 원료로서 사용할 수 있습니까?

A15. 의약품 품질 관리의 1차 목적은 안전성·유효성을 보장할 수 있는 수준의 제품 품질을 일관성있게 제공하는 것입니다. 원하는 품질을 가진 제품을 일관되게 제조하기 위해서는 제조에 투입되는 원료도 일정 수준이상의 품질을 가진 물질이 일관되게 공급되어야 합니다. 이러한 관점에서 볼 때 연구용 시약은 높은 수준의 품질이나 그 일관성 측면에서 한계가 있습니다. 따라서 가능하면 허가된 의약품을 원료로 사용하거나 약전규격 혹은 제조관리가 적절히 이루어지고 있는 시약(GMP grade)을 원료로 사용하기를 추천합니다.

허가된 의약품이나 약전규격의 시약, 혹은 GMP grade의 원료를 사용하기 불가능한 경우에는 개발사가 스스로 필요한 원료의 규격을 결정하고 그에 맞는 원료를 사용해야 하는 데, 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, 유럽약전 5.2.12 Raw materials for production of cell-based/gene therapy

products를 참고하실 수 있습니다.

Q16. 마이코플라스마부정시험을 PCR방법으로 수행가능합니까? 그럴 경우 필요한 자료는 무엇입니까?

A16. 사용기한이 짧아 배양법으로는 시험결과를 확인하고 출고할 수 없는 제품의 경우 신속시험법을 도입할 필요성이 있습니다. 신속시험법 중 PCR 방법은 적절한 검출한계와 특이성을 만족하는 경우 미국, 유럽, 우리나라 등 많은 국가에서 인정되고 있습니다.

마이코플라스마 부정시험을 배양법을 대체하여 PCR 방법으로 수행하기 위해서는 시험법 밸리데이션자료와 배양법과의 비교동등성자료가 필요합니다. 시험법 밸리데이션은 특이성, 검출한계, 완건성 등 대한민국약전, 일반정보, 의약품 등 시험방법 밸리데이션 가이드라인에 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 균 검체로 전처리와 PCR을 수행했을 때 검출되어야 한다는 의미입니다.

상기 대체시험에 대한 입증 방법에 대해서는 ‘핵산증폭검사법을 이용한 마이코플라스마 검출법 밸리데이션 가이드라인(2012)’에 상세히 설명되어 있습니다.

시판되는 검사키트를 사용하시는 경우 아래의 조건을 모두 만족할 경우에는 키트제조사에서 수행한 밸리데이션 및 비교동등성 자료가 인정되므로 자사에서 추가적인 밸리데이션을 수행하지 않으셔도 됩니다. 단, 이 경우에도 해당 키트가 자사의 사용목적에 적합한지 확인하기 위한 적합성평가는 수행하셔야 합니다.

1. 키트제조사는 GMP 인증기관, ISO 인증기관 등 제조품질관리가 적절히 이루어지는 곳일 것
2. 키트제조사에서 수행한 밸리데이션 및 비교동등성 평가 결과가 ‘핵산증폭검사법을 이용한 마이코플라스마 검출법 밸리데이션 가이드라인’에서 요구하는 사항을 만족할 것

3. 자사의 품질관리 시험법과 키트제조사에서 밸리데이션된 시험법이 동일할 것

- * 검체 처리과정에 밸리데이션 시 사용하지 않은 세척과정을 추가하는 등 밸리데이션된 시험방법과 달라지는 경우에는 해당과정의 적절성을 평가하기 위해 자사에서 밸리데이션 및 비교동등성 평가를 수행할 필요가 있음

사용하고자 하는 키트가 적절하다면 그 이후 자사에서 수행할 적합성 평가의 범위는 아래 표와 같습니다.

특이성	참조패널균주, 유연균주 3종에 대한 평가
검출한계	시험검체에 참조패널을 첨가하여 시험
완건성	시험방법 중 일부 조건을 의도적으로 변화시켜 영향 평가

Q17. 세포치료제는 사용기한이 72시간 이내 등 매우 짧는데 이 경우 제품 품질시험 결과를 출고 이후에 확인해도 되는지요?

A17. 의약품은 규정에 따라 제조기록 및 시험성적서가 적합할 경우 출하해야 합니다.(의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 1)

다만 세포치료제 중 비동결제품과 같이 제품의 유효기간이 매우 짧아 무균시험 등의 결과가 나오기 전에 제품 출고를 승인해야만 하는 경우에는 조건부 출하승인을 위한 절차(제조기록서, 공정중시험 결과, 환경모니터링 결과, 공정밸리데이션 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 품질관리)에 관한 규정 별표2)

임상시험용의약품이 위와 같이 조건부승인을 통해 출고되는 경우에는 최종 품질결과가 투여 이후 확인됨을 시험대상자 동의서에 명시하고, 출고 이후 기준일탈 확인 시 시험책임자와 의뢰자의 행동요령을 마련해야 합니다.

Q18 임상시험승인신청 시 필요한 안정성자료는 무엇입니까?

A18. 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, 안정성시험 이행서약을 제출하여 사용기간 연장안을 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 무균시험은 매 시험시점마다 실시하는 대신 최소 시험시작시점과 최종시점에서 실시할 수 있습니다. 이는 무균제제의 경우 사용기한 동안 무균성이 유지되어야 하지만 무균시험이 제품성분의 안정성을 평가하는 항목은 아니기 때문에 최초와 최종시점에서 무균이라면 중간시점에서도 무균성이 유지된다고 판단할 수 있기 때문입니다.

3. 비임상

Q19. 비임상시험에 사용하는 시험약은 GMP를 준용하여 생산된 것을 사용해야 하는지요?

A19. 가급적이면 임상시험용의약품과 동일한 것으로 비임상시험을 수행하는 것이 좋지만 반드시 GMP 시설에서 제조될 필요는 없습니다. 다만 비임상용 시험약과 임상시험용의약품이 다르게 제조된 경우 두 시험약의 비교동등성이 인정된 경우만 비임상시험 결과가 인정 가능합니다.

비교동등성 자료의 준비에 대해서는 8번 질문의 답변을 참고하십시오.

Q20. 임상승인 신청 시 필요한 비임상자료의 범위가 궁금합니다.

A20. 줄기세포치료제의 경우 기본적으로 단회(또는 반복)투여 독성, 종양원성, 분포, 효력시험 자료가 필요합니다. 그 외에도 생식독성, 기타독성 등의 자료가 제품의 특성에 따라 필요할 수 있습니다. (예. 분포시험 결과 투여한 세포가 생식기관에 분포하는 것으로 판단되면 생식독성자료 필요)

체세포, 면역세포의 경우 단회(또는 반복)투여 독성, 분포, 효력시험자료가 필요합니다. 그 외 면역독성, 국소내성 등의 자료는 제품의 특성에 따라 필요할 수 있습니다.

유전자치료제의 경우에도 단회(또는 반복)투여 독성, 분포, 효력시험자료가 기본적으로 필요합니다. 그 외 발암성(종양원성), 유전독성, 생식·발생독성, 기타독성 등의 자료는 제품의 특성에 따라 필요여부를 판단합니다.

Q21. 단회(반복) 독성시험에 적절한 동물종은 무엇입니까?

A21. 일반적인 의약품의 독성시험에서는 설치류 1종과 비설치류 1종을 사용하고 있습니다. 그러나 세포치료제 또는 유전자치료제는 타당한 경우 적절한 1종의 모델종을 사용해 독성시험을 할 수 있습니다. 예를 들어 세포치료제의 경우 이종인 세포치료제가 동물에 투여될 경우 동물의 면역시스템이 이종의 세포를 제거하므로 일반적인 실험동물이 독성시험에 적합하지 않을 수 있어 면역결핍동물 설치류 1종을 사용할 수 있습니다.

Q22. 단회(반복)독성시험 시 투여량은 어떻게 결정해야 합니까?

A22. 단회(반복) 독성시험 시 투여용량은 임상에서 투여할 용량에 적절한 안전역을 고려하여 설정되어야 합니다. 이를 반영하여 투여용량군을 저·중·고 용량군으로 설정하여 용량반응독성을 관찰하는 설계를 권고하고 있습니다. 이때 세포·유전자치료제의 특성상 체표면적에 기반하여 임상용량을 환산하기 보다는 체중 대비 임상용량을 환산하는 것이 일반적인 방법입니다.

Q23. 줄기세포치료제의 종양원성시험에서 동물모델은 어떻게 정해야 하나요?

A23. 종양원성시험은 임상시험용의약품 투여를 원칙으로 하므로 시험물질이 생착 가능하고 반응성을 나타낼 수 있는 적절한 동물종을 선택해야 하며, 또한 종양형성을 관찰하기에 충분한 기간 동안 생존이 가능한 동물모델을 선택해야 합니다. 시험물질이 사람유래 세포인 경우 시험물질과 시험동물 사이의 이종거부반응을 피하기 위해 면역저하, 면역결핍, 또는 인간화 설치류나 다른 적합한 시험동물을 선정할 수 있으며 시험동물에 면역억제제를 투여하는 방법을 고려할 수도 있습니다. 또한 적절한 질환/손상 모델을 선택하는 것도 고려할 수 있습니다. 상세한 내용은 「줄기세포치료제 종양원성 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q24. 줄기세포치료제의 종양원성시험에서 동물수는 어떻게 정해야 하나요?

A24. 동물 수를 정할 때는 사용하고자 하는 동물의 시험물질에 대한 감수성, 시험방법 및 검사하고자 하는 항목의 정밀도를 고려해야 합니다. 일부 종양의 경우, 오랜 시간에 걸쳐 드물게 발생하여 시험기간이 길어질 경우 돌연사 등 시험 과정 중에 소실될 수 있는 동물수를 고려하여야 하는 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 충분한 동물 수(예, 군당 10~15마리)를 사용해야 합니다.

Q25. 종양원성시험에서 투여경로는 어떻게 정해야 하나요?

A25. 시험물질의 종양원성이 생체 내 환경에 따라 달라질 수 있으므로 임상 투여경로와 동일한 경로로 투여하는 것이 적절합니다. 그러나 이것이 불

가능 할 경우 미세환경이 유사한 부위에 투여하는 것을 고려할 수 있습니다. 이럴 경우 대체 경로로 투여하는 이유, 대체 투여경로의 타당성에 대한 과학적 근거가 제시되어야 합니다.

종양원성시험 시 양성대조군과 함께 시험해야 하는데, 해당 투여경로에 대해 현재 확립된 양성대조군이 없을 경우 체내동태 등 과학적인 근거를 바탕으로 대체 투여경로 종양원성 평가를 기본으로 하여 임상 투여경로 시험군을 추가하는 등의 방법을 고려할 수 있습니다.

Q26. 종양원성시험에서 투여량과 투여회수는 어떻게 정해야 합니까?

A26. 종양원성 결과는 용량 의존적일 수 있으므로 임상에서 투여되는 용량과 회수를 고려하여 사람노출량 대비 충분히 높은 용량과 회수를 포함하도록 설정하여야 합니다. 통상적으로는 투여가능한 최대량을 포함합니다.

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

Q27. 분포시험은 어떤 시험기관에서 수행해야 합니까?

A27. 분포시험은 의약품 측면으로 보면 ‘약리작용에 관한 자료’ 중 ‘흡수·분포·대사·배설시험 자료’에 해당하는 시험입니다.

약리시험은 GLP기관에서 수행하는 것이 의무사항은 아니지만 허가 규정인 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조에 따르면 약리자료의 요건이 ①대학 또는 연구기관 등 국내외 전문기관에서 시험한 것으로 기관의장이 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 약리시험자료로서 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.

Q28. 분포시험에서 동물모델은 어떻게 정해야 합니까?

A28. 시험물질이 약리학적 활성을 나타내거나 생착할 수 있는 시험모델을 선택해야 합니다. 세포치료제의 경우 시험동물의 생체 내 환경이 세포의 이동, 증식, 분화, 잔류시간 등에 영향을 줄 수 있으므로 미세환경이 유사한 적절한 질환/손상 모델을 선택할 수 있습니다. 그러나 질환/손상 모델을 사용하기 어려운 경우에는 시험물질과 시험동물사이의 이종거부반응을 피할 수 있도록 면역저하, 면역결핍, 또는 인간화 설치류 등을 사용할 수 있습니다. 상세한 내용은 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인(식약처, 2014년)을 참고하실 수 있습니다.

Q29. 분포시험에서 관찰시점 및 관찰기간은 어느정도로 해야 합니까?

A29. 분포시험의 3가지 목적(투여직후 분포양상, 생체지속(persistence) 또는 잔존, 소실시점 프로파일)에 따라 투여된 세포의 초기 분포양상부터 소실까지 확인하도록 설계하는 것이 바람직합니다. 또한 세포치료제의 효력 달성을 위해 세포의 생존/생착이 장기간 요구될 경우, 투여 후 충분한 기간 동안 체내 세포 생존과 해부학적 생착 및 생물학적 활성을 평가하는 설계를 고려해야 합니다.

Q30. 분포시험에서 투여 경로와 투여량, 투여횟수는 어떻게 정해야 합니까?

A30. 생체 내 환경에 따라 시험물질의 분포 패턴이 달라지므로 시험물질은 임상적용 경로와 동일하게 투여해야 합니다. 그러나 분포시험에서 임상적용 경로로 투여하는 것이 불가능할 경우 미세환경이 유사한 부위에 투여하여 시험하는 것을 고려할 수 있습니다. 임상적용경로와 다른 투여경로로 투여할 때는 그 이유와 적용경로의 타당성, 시험과정이 시험목적에 부합한다는 과학적 근거가 제시될 필요가 있습니다.

체내분포 결과는 용량에 따라 달라질 수 있으므로 설정한 시험용량에 대한 근거가 제시되어야 합니다. 임상에서 다회 투여되는 경우 임상투여회수를 반영하여 분포시험을 수행하는 것이 바람직합니다. 만약 체내 소실 시점 이전에 반복투여 하는 임상디자인을 계획하실 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 바랍니다.

Q31. 유전자치료제에 특이적인 단회/반복독성시험 고려사항이 있나요?

A31. 유전자치료제의 구성요소 전체(벡터유전자, 도입유전자 등)에 대해 종합적으로 고려되어야 합니다. 예를 들어, 복제가능한 바이러스 벡터가 투여될 경우, 동물종에 대한 허용성(Permissiveness) 및 동물종에서 바이러스 벡터의 복제가능 여부를 고려해야 합니다. 만약 바이러스 벡터가 동물모델에서 복제가 되지 않는다면 임상에서의 환경을 모방하기 위해 반복투여가 필요할 수도 있습니다. 또한, 사용되는 동물종은 도입 유전자의 산물(product)에 약리학적으로 반응해야 합니다. 만약 도입유전자의 산물이 그 동물종에서 비활성이라면(예, 사람 GM-CSF는 생쥐에서 비활성), 항암 바이러스를 유사종 특이적인 도입유전자를 발현하도록 조작하여 독성시험에서 안전성을 평가하는 것이 필요할 수 있습니다.

이외에 추가로 유전자치료제의 단회/반복독성시험에 대한 상세 사항은 「유전자치료제 비임상시험 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q32. 유전자치료제에 특이적인 분포시험 고려사항이 있나요?

A32. 유전자치료제 투여후 체내 분포를 결정하는 시험을 실시해야 합니다. 유전자치료제의 특성상 표적장기 여부에 상관없이 가능한 한 모든 장기에서 평가할 것을 권장합니다. 유전자치료제에 사용되는 벡터/유전자의 분포와 지속성에 대한 약동력학의 특징을 알아보기 위해서는 최대한으로 벡터/유전자

를 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 발현산물 또한 평가되어야 합니다.

분포시험 방법은 밸리데이션되어야 하며, 시험법의 검출한계는 치료용 DNA 백신의 경우 100copies/host DNA 1 μ g, 그 외 유전자/벡터를 사용하는 경우 가능하다면 50copies/host DNA 1 μ g 이하가 되도록 설정되어야 합니다.

분포시험법 및 대상장기, 검출시점 등에 대한 상세내용은 「정량 PCR을 이용한 유전자치료제 생체분포 시험방법 밸리데이션시 고려사항」을 참고할 수 있습니다. 이외에 추가로 유전자치료제의 분포시험에 대한 상세 사항은 「유전자치료제 비임상시험 가이드라인」과 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인」을 참고하시기 바랍니다.

Q33. 유전자치료제의 경우 유전독성시험은 어느 경우에 수행하나요?

A33. DNA 또는 염색체 성분과 직접 작용할 가능성이 없다면 유전독성시험은 적용되지 않을 수 있습니다. 하지만, 플라스미드 DNA의 경우 체내 분포 시험을 통해 체내지속성을 평가하여 투여 60일 이후 최대검출부위(예, 투여 부위)에서 30,000 copies/host DNA 1 μ g 이상 지속 검출된다면, 유전독성 시험을 고려해야 합니다. 또한, 유전자치료제 바이러스 벡터가 삽입성질이 있는 경우 유전독성시험을 고려해야 합니다.

유전자치료제에는 일반적인 유전독성시험법이 적용되지 않습니다. 유전자 치료제의 유전독성시험을 위해서는 투여한 유전자의 숙주 염색체로의 삽입 여부, 표적조직이나 장기 외에서의 검출, 발현, 발현의 지속여부를 확인해야 합니다.

Q34. 유전자치료제 임상시험 중 장기추적이 필수입니까?

A34. 유전자치료제 투여 후 유전물질 또는 유전물질을 전달하는 목적으로 사용된 세포 등의 지속적인 생물학적 활성으로 인해 투여 후 상당기간이 지난 후에도 이상반응이 나타날 수도 있습니다(지연성 이상반응). 유전자 치료 후 발생하는 지연성 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있는 요소에는 바이러스 성 벡터의 지속성, 숙주 염색체 내 유전물질 삽입(integration), 도입 유전자(transgene)의 장기적인 발현, 숙주 유전자의 이상 발현 등이 있을 수 있습니다. 또한, 잠복성 바이러스에 의한 형질도입 유전자의 지속적인 발현과 바이러스 감염의 지연효과가 나타날 수도 있습니다. 따라서 지연성 이상반응에 대한 장기추적이 필요한 경우는 분포시험에서 벡터/유전자의 지속성이 보이는 경우, 벡터/유전자가 삽입 또는 잠복 후 재활성 가능성이 있는 경우, 비임상 독성시험 결과 형질도입 유전자의 발현과 지연성 독성이 관련된 것으로 보이는 경우, 도입유전자가 숙주 유전자의 기능적 변화를 가져오는 경우(예, 도입 유전자의 산물이 면역원성의 잠재성을 가지고 있음) 등으로 판단하고 있습니다.

유전자치료제 장기추적 관찰에 대한 상세사항은 「유전자치료제 임상시험 가이드라인 - 지연성 이상반응에 대비한 환자 추적관찰」을 참고하시기 바랍니다.

Q35. 비임상기관과 협의해서 비임상시험 계획을 세우고 있는 중입니다. 시험에 들어가기 전에 시험디자인이 적절한지 식약처의 의견을 듣고 싶습니다.

A35. 개발과정에서 시험계획 등에 대해 식약처의 검토의견을 받고 싶으신 경우 사전검토제도를 이용하시는 것을 추천드립니다.

사전검토는 식약처 전자민원창구(ezdrug.mfds.go.kr)을 통해 신청하실 수 있으며 비임상시험 계획 검토인 경우 사전검토-기타를 선택하시면 됩니다. 사전검토 결과는 식약처의 공식적인 검토의견이므로 이후 임상시험승인신청 검토 시에도 사전검토 결과에 따라 수행된 시험은 인정됩니다.

4. 관련 규정 및 가이드라인 목록

4.1 주요 법령 및 규정

약사법

의약품 등의 안전에 관한 규칙

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정

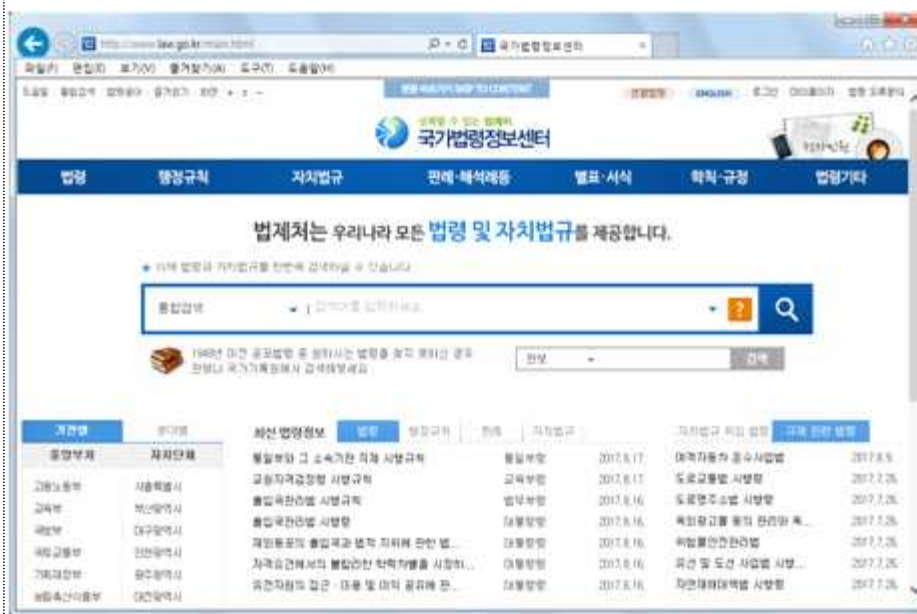
의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정

의약품등의 안정성시험 기준

< 최신 법령·규정 검색법 >

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



4.2 주요 가이드라인

유전자치료제 비임상 평가 가이드라인(2017.12)
3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 평가 가이드라인(2017.12)
세포치료제 원료의약품 명명법 가이드라인(2017.3)
유전자치료제 임상시험 가이드라인-지연성 이상반응에 대비한 환자 추적 관찰(2016.10)
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 평가 가이드라인(2014.12)
학술연구목적 세포치료제 연구자임상시험 가이드라인(2014.12)
세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인(2014.12)
줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(2014.9)
줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인(2014.9)
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)

< 최신 가이드라인 검색법 >

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr)에 접속하여 상단메뉴 중 법령·자료 하위의 공무원지침서·민원안내서 클릭



제목으로 검색하거나 구분/분야를 선택해서 바이오분야 안내서만 선별가능



제·개정 이력

첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집

제 · 개 정 번 호	승 인 일 자	주 요 내 용
안내서-0833-01	2017. 12	제정



생활 속 작은 실천, 모이면 청렴사회

첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집

발 행 일	2017월 12월
발 행 인	바이오생약심사부장 김대철
편집위원장	정지원
편 집 위 원	김지현 정호상 김자은 최경숙 박송희 이소영 이정은 양혜경 권오희 김동윤
발 행 처	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