

# 임상시험용 세포치료제 · 유전자치료제 품질평가 가이드라인

(Guideline on The Requirements for Quality Dossier of  
Cell and Gene Therapy Products)

2022. 4.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인

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.

2022 년 4 월 26 일

담당자  
확 인(부서장)

백 정 희  
오 일 웅

이 안내서는 임상시험용 세포치료제·유전자치료제의 품질문서 작성에 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 4월 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 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3539

팩스번호: 043-719-3530

## 제·개정 이력

### 임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인

제·개정번호	승인일자	주요 내용
안내서-1196-01	2022.4.27.	임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인 제정

# 목 차

I. 서 론 .....	1
II. 임상시험용 세포치료제 품질평가자료 작성 가이드 .....	2
III. 임상시험용 유전자치료제 품질평가자료 작성 가이드 .....	18
IV. 참고문헌 .....	38

# I. 서론

임상시험계획 승인신청시 제출되는 품질에 대한 자료는 개발 단계별로 가능한 범위까지 제출하는 것을 원칙으로 한다. 임상 단계별로 제출되어야 하는 최소한의 자료는 아래 원칙을 고려하여 작성되어야 한다.

임상약리시험(1상) 승인신청시 임상시험용의약품(완제의약품)의 품질에 대한 자료는 시험대상자의 안전성을 확보하는데 주안점을 두고 작성되어야 하며 인체에 대한 안전성 여부를 평가하는데 필요한 정보를 충분히 제공해야 한다. 치료적탐색임상시험(2상) 승인신청시 제출되는 자료는 시험대상자의 안전성을 추가 확보하는데 충분한 자료를 포함하여 작성되어야 하며 각 항에서 임상약리시험 승인 이후 변경되거나 추가된 사항을 기재한다. 치료적확증임상시험(3상) 단계에서는 경우에 따라, 장기/반복 투여에 따른 시험대상자의 안전성을 안정적으로 확보할 수 있는지에 대한 자료에 주안점을 두고 작성되어야 하며 각 항에서 치료적탐색임상시험 승인 이후 변경되거나 추가된 사항을 기재한다.

본 가이드라인의 항목 번호는 국제조화를 위하여 IMPD(Investigational Medicinal Product Dossier) 항목 순서를 따랐고 이에 S(substance)는 원료의약품, P(Product)는 임상시험용의약품(완제의약품), A(Additional information)는 추가 자료, R(Regional information)은 지역별 정보를 나타내고 있다.

본 가이드라인에서 제시하고 있는 내용은 임상시험을 위한 임상시험용의약품의 품질 자료의 요건을 최소한으로 제시하고 있는 것이므로, 품목허가 신청시에는 실제 시험결과를 기반으로 한 폭넓고 상세한 품질관리 자료가 요구된다.

## II. 임상시험용 세포치료제 품질평가자료 작성 가이드

임상시험용 세포치료제의 특성에 따라 일부 항목이 적용되지 않을 수도 있다.

### 1. 자료목차(Table Of Contents)

제출한 문서에 대한 목차와 페이지를 기재한다.

첨부한 파일이 있는 경우 첨부파일의 파일명과 그 내용을 기재한다.

### 2.S. 원료의약품(Drug Substance)

#### 2.S.1. 일반정보

##### 2.S.1.1. 명칭

주성분이 되는 세포 또는 원료의약품에 대하여 아래의 정보 중 해당되는 내용을 기재한다.

- 국제일반명칭(INN: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances):
- 공정서 수재 명칭
- 등록된 명칭
- 회사 코드
- 그 외 명칭 또는 코드

##### 2.S.1.2. 구조

해당 사항이 있는 경우 예측되는 구조, 구성 성분에 대한 정보를 기재하고 그 근거자료를 제시한다.

##### 2.S.1.3. 일반적 특성

원료의약품의 물리화학적 특성, 생물학적 활성(in vitro 또는 in vivo 활성) 및 기타 면역학적 특징 등의 중요한 특성을 기재한다. 예상되는 작용기전(Mode of Action)을 간략히 기술한다. 이에 대한 상세한 자료와 근거자료는 2.S.3.1. 항에 기재한다.

#### 2.S.2. 제조

임상시험에 사용하게 될 세포치료제에 대하여 현재까지 확립된 제조공정과 공정관리를 적절히 서술한다. 제조공정은 일반적으로 하나의 세포은행에서 배양, 회수, 정제 및 충전 등으로 구성된다. 저장 및 운반 조건을 간략히 기재한다. 자가 세포치료제의 경우 조직 채취단계부터 제조소로의 운반, 입고검사 항목 등을 포함하여 기재하며, 제조단위(회수물 또는 중간체의 풀링(pooling) 정보 포함)와 생산규모를 정하여 제시한다.

제조공정 중 동결 저장한 세포를 세포은행으로 설정시에는 해당 세포은행에 대하여 2.S.2.3. 원료관리 항에 해당 세포은행에 대한 자료를 기재한다.

또한, 원료의약품 제조공정 중, 재가공을 실시할 경우(예: 세포수 부족으로 인한 추가 배양 등)는 그 공

정을 명확히 하고 그 타당성을 기재한다. 타당성을 뒷받침하는 모든 자료는 문헌을 인용하거나 2.S.2.5 공정 밸리데이션 및 평가 항에 기재한다.

## 2.S.2.1. 제조원

임상시험용 세포치료제의 기원 조직을 채취/가공, 제조 및 시험에 관한 모든 사업소 또는 시설에 해당하는 내용을 기재한다. 제조와 시험(출하시험)을 2개 이상의 독립된 소재지에서 수행하는 경우에는 각각의 기관에 대하여 명칭, 주소, 위탁사항 및 책임부과범위(Responsibility)를 기재한다. 제조 또는 시험의 위수탁 사항이 있을 경우, 수탁제조원(또는 시험기관)을 구분하여 기재한다.

## 2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리

제조공정에 대한 설명은 제조공정도와 상응하도록 각 단계별 공정으로 나누어 작성한다. 일반적으로 주요 단위공정별 공정명, 공정관리(예, in-process control) 방법 또는 그에 대한 정보가 포함되도록 제조공정을 그림(flow diagram)으로 작성하고, 제조공정도에서 제시하는 각 단위공정에 대하여 설명하는 방식으로 기재한다. 제조공정도의 각 단계에는 공정명, 공정 목적, 사용한 주요 시약 및 초자, 세포 배양 단계에서는 배양 규모를 알 수 있는 정보(초기 접종 세포수, 세포 계대수, 최종 생산된 세포 수 또는 바이알 수 등)을 포함하여 기재한다.

세포치료제의 생산을 위한 세포은행 단계부터(필요한 경우에만 기재), 세포 배양, 세척, 분리, 정제, 제형화, 충전, 저장, 출하 조건을 포함하여 상세히 기술한다.

원료의약품의 제조공정 중, 중간체 단계가 있다면 중간체의 저장에 대한 사항(온도, 보관 기간, 보관 용기 등)도 제조공정도에 기재하며, 필요하다면 해당 중간체의 저장단계의 적절성을 확인할 수 있는 자료를 마련한다. 중간체와는 별도로, 중간에 공정시료를 유지 또는 정지(hold)하거나 보관하는 경우에는 각 공정에 소요되는 예측 시간, 공정 단계 사이의 소요 시간, 유지 또는 정지·저장되는 원액(bulk harvest)의 안정성 확보를 위한 절차를 적절히 기재한다.

세포 배양 및 회수 공정에 대한 설명에는 모든 단위 공정에 대한 스케일과 풀링(pooling) 여부 등을 쉽게 이해할 수 있도록 기재한다. 단계별로 공정 중 관리의 관련 시험법과 기준을 목록화하여 제시한다. 공정 중 품질관리항목으로는 배양 중인 세포가 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스 등 오염생물체가 없음을 입증하기 위한 항목을 고려해야 한다. 이 외의 주요 공정관리인자에 대한 상세한 사항(공정 중 관리항목 설정 근거, 허용기준 및 시험법 설정 근거, 생산에서 얻어진 결과 범위, 조치 기준(action limit), 경고 기준(alert limit), 폐기 기준 등)은 2.S.2.4 주요 공정 및 중간체 관리 항에 상세히 기재한다. 기타 작동 매개 변수(pH, 배양시간, 원심분리 속도, 시간, 온도 등)에 대해서도 설정치와 허용 범위 등을 기재한다.

임상시험신청서와 함께 제출하게 되는 “제조방법”은 첨단바이오의약품 품목허가 심사규정의 [별표 2] 제조방법 작성 요령을 참고하여 작성하며, 앞서 기술한 바와 같이 아래의 내용이 포함되어야 한다. 상세한 내용은 “첨단바이오의약품 품목허가 심사규정 제 14조 제 3호”를 참고한다.

### 1) 세포채취, 가공 및 배양 조건

- 세포의 채취 방법, 채취량 등 최초 채취 단계
- 수집되는 조직 또는 혈액 등의 부피 및/또는 세포수
- 기계적, 효소적 분해 과정
- 세포 수집장치 또는 분리장치
- 세포배양시스템(예. flasks, bag) 구분(open system 또는 closed system 여부)



- 배양 조건을 포함한 세포배양 방법, 세포배양과정에서의 품질관리 과정

**2) 방사선 조사(또는 증식억제 물질의 전처리, 해당 사항이 있는 경우)**

- 환자에게 투여하는 세포 또는 제조공정 중에 사용하는 배양보조 세포(feeder cell)에 대해 방사선 조사 조건, 증식억제 물질 등의 전처리 과정
- 전처리한 세포의 특성에 관한 자료(예. 복제 불능, 증식억제 또는 세포 고유의 특성 유지 여부 등)

**3) 세포수집**

- 제조공정 중 사용된 원료·시약의 개별 물질에 대한 독성정보, 잔류물질의 제거 여부 등
- 세포수집 과정의 세척조건 및 사용 용액에 대한 정보

**4) 제조 시간 및 중간 보관시간**

- 세포채취부터 수집까지 걸리는 대략적인 시간을 공정별로 구분하여 기재
- 세포를 동결 보관 시 보관조건 및 최대 보관 기간, 세포 동결 공정 도입의 타당성
- 계대 배양 시, 동결 및 해동 시의 공정관리 기준
- 최대 계대 배양 횟수 및 최대 동결공정 횟수
- 제조공정 중 동결과정이 있는 경우, 다음 제조공정을 위해 해동한 세포에 대한 자료

**5) 최종 제형화, 충전, 저장, 운반(출하)**

- 주성분 및 첨가제 등 각 구성 성분의 유래, 제조원/공급처, 농도 등
- 동결된 상태로 투여장소로 운송되는 경우 운송 방법과 운송 중 안정성에 대한 자료
- 해동 후 제품의 특성이 유지됨을 보여주는 자료

**2.S.2.3. 원료관리**

원료의약품의 출발 물질에 대한 정보를 기재한다. 세포은행을 설정할 경우 해당 세포은행에 대한 정보와 상세 근거자료를 함께 제출한다.

**원료 및 출발 물질(Raw and Starting Materials)**

원료의약품의 제조에 사용하는 물질(예: 원료 물질, 출발 물질, 세포 배양 배지, 성장 인자, 칼럼 수지, 용매, 시약)들의 사용되는 공정을 포함한 목록을 작성한다. 품질관리 기준(예: 공정서, 자사 기준 등)을 기재한다. 공정서 미수재 물질은 품질 및 관리에 대한 정보를 기재한다. 필요한 경우, 사용물질(배지 성분, 단클론 항체, 효소와 같은 생물 유래 물질 포함)이 해당 기준에 적합함을 증명하는 정보를 제공한다.

제조에 사용된 시약의 품질은 가능한 약전 규격의 시약 또는 허가된 의약품을 사용할 것이 권장되며 연구 등급의 시약을 사용하는 경우 기원, 안전성 및 성능(performance)을 증명할 수 있는 자료(시험성적서 등 포함)를 제출한다. 연구 등급의 시약은 시약의 안전성과 최종 제조되는 세포치료제의 품질을 보증하기 위해서 추가적인 시험이 요구될 수 있다. 원료 물질의 선정, 관리 요구 사항에 대한 내용은 USP<1043> 항을 참고할 수 있다.

인체투여용 제품의 제조에 있어서, 페니실린에 민감한 환자가 있을 수 있으므로, 베타 락탐 계열 항생제 사용 자체가 권고된다. 사용하는 경우는 사용 근거(이론적 근거), 최종 완제품에서는 해당 항생제가 제거 또는 세척되었음을 확인할 수 있는 시험 자료를 제출하여야 한다. 또한 과민반응을 예방하기 위하여 사용상 주의사항에 해당 항생제를 제조 중 사용하였음을 분명히 기재하여야 한다.

생물 유래 원료 물질(세포은행 제조에 사용되는 물질 포함)은 기원과 사용되는 제조공정 단계를 기

제한다. 생물 유래 물질에 대한 외래성 물질의 안전성 정보(‘세포주로부터 개발한 생물공학체제의 바이러스 안전성 평가 가이드’, ‘생물의약품의 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’ 참고)는 요약하여 부록 3.A.2에 기재한다.

사람 알부민 혈청 등 인체 유래 성분을 사용하였다면, 해당 물질에 대하여, 적합한 혈청 사용 여부, 임상투여용인지 연구용인지 확인할 수 있는 자료, 시험성적서 등의 정보(허가된 의약품인 경우 이로 갈음할 수 있음) 등을 제시하여야 하며, 반추동물 유래 성분을 사용할 경우 해당 성분에 대한 전염성해면상뇌증(TSE, Transmissible Spongiform Encephalopathy) 감염을 방지하기 위한 원료 선택(기원 동물의 명칭, 원산국, 연령, 사용 부위 등)과/또는 처리 방법 또는 미감염을 입증할 수 있는 증명서도 바이러스 안전성 정보와 함께 제출해야 한다. 예를 들어, 돼지유래 트립신을 사용할 경우, 해당 물질에 대하여 porcine parvovirus 등에 대한 바이러스 안전성 정보를 제출해야 한다.

세포 배양 배지를 자사에서 조제하여 사용할 경우, 해당 세포배양배지에 대하여 제조 후 보관방법을 포함한 배지의 제조방법, 배지조성 및 그 품질관리에 관한 자료를 기재한다.

[목록작성예시]

시약/첨가제명	사용 농도	제조중 사용단계	기원(출처)	품질관리기준	제조사(공급사)	비고
Sodium bicarbonate	3mM	초대배양	-	USP	SOO	첨부 1. CoA
FBS	5%	-	소 태아혈청 (오스트레일리아)	자사기준	COO	첨부 2. CoA 첨부 3. CoC 첨부 4. 분석자료

### 세포 기질의 출처, 이력 및 세대(Source, history and generation of the cell substrate)

최종제품에는 포함되지 않으나 제조과정 중에 이용되는 세포가 있을 경우에도 세포의 유래(자가/ 동종/ 이종 여부), 기원, 참고문헌, 구입처, 배양 조건, 보관 조건 등에 관한 모든 관리기록을 기재한다.

주성분의 세포에 대하여 아래의 사항을 기재한다.

- 1) 세포의 종류 : 세포의 기원, 출처(예, 피부 진피조직, 말초혈액 등), 확인을 위한 자료
- 2) 세포기증자의 선택 : 기증자 제외기준, 기증자와 관련되는 특성, 기증자의 혈청학적, 진단학적 자료를 포함한 임상력 등에 관한 자료. 다만, 자가세포치료제의 경우 기증자 제외기준에 관한 타당한 자료를 제출한다. “세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인”을 참고한다.
- 3) 조직 타이핑 : 기증자와 수여자간의 조직 적합성 항원, 조직 타이핑 과정 및 적합 기준에 관한 자료. 다만, 조직 타이핑이 고려되어야 하는 세포치료제에 한한다.
- 4) 세포 채취 : 채취 방법(예, 수술, 백혈구 분반술 등), 채취량, 사용한 재료 및 제조소까지의 운송 조건 및 채취한 혈액이나 세포 또는 세포 분획물을 일시적으로 동결하여 저장해 두었다가 사용하는 경우, 동결 세포의 동결저장 과정(세포의 동결, 해동 과정, 동결 안정화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수, 보관용기, 저장조건 등). 동결저장과정 동안의 미생물학적 안전성 시험 및 동결 보관 기간을 확보하기 위한 안정성 시험 자료를 제시한다.
- 5) 세포 기증의 동의 : 세포 채취의 목적, 기증자 선택을 위한 검사 내용, 동의를 철회 등 기증자의 권리 및 정보보호에 관한 사항 등을 설명하고 동의를 받았음을 확인할 수 있는 자료
- 6) 인체세포등 채취의 책임, 권한 및 관리에 관한 자료: 채취 및 처리를 담당하는 기관의 목록, 각각의 역할을 가능한 범위 내에서 기재한다.

## 세포은행 시스템과 특성분석 및 시험(Cell bank system, characterisation and testing)

자가유래 세포치료제가 아닌 경우 타당한 사유가 없는 한 세포은행을 구축하여 관리하여야 한다. 제1상 임상시험 시작 전에 마스터 세포은행(MCB)은 반드시 확립되어야 하나 제조용 세포은행(WCB)은 반드시 확립되어야 하는 것은 아니다.

세포은행들의 구축, 검증(qualification) 및 보관 관련 정보를 기재한다. MCB 및/또는 WCB의 특성을 분석하고 시험 결과를 제시한다. 세포은행 구축과 특성 분석은 ICH 가이드라인 Q5D의 원칙에 따라 실시한다.

세포은행은 생산에 사용하는 세포의 확인(identity), 생존(viability) 및 순도(purity)를 보장하기 위해 관련 표현형(phenotype)과 유전형(genotype)의 마커들에 대한 특성이 밝혀져야 한다.

필요한 경우, 원료의약품 생산에 사용되는 세포은행에 대한 외래성 물질의 안전성 평가 및 검증(qualification)자료를 부록 3.A.2에 포함시켜 제출할 수도 있다.

세포은행에 대한 아래와 같은 자료를 제출한다. 상세한 내용은 “세포치료제 세포은행 품질평가 가이드라인”을 참고한다.

- 1) 세포의 안정성, 확인, 순도를 확보하기 위한 시험, 기원(history), 출처(source) 및 유래(derivation)에 관한 자료
- 2) 세포은행 제조과정 : 세포은행 조제, 세포의 동결 및 해동 과정, 동결 안정화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수(세포 수(세포 농도) 포함), 저장조건, 관리시스템, 배양조건(배지, 시약 등) 및 관련 시험성적서, 계대 배양에 따른 유전적 또는 표현형의 안정성 자료 등
- 3) 세포의 특성 : 유전자형 및/또는 표현형, 성장특성, 확인, 순도, 목적 세포 외 유입될 수 있는 세포의 동정 및 함량에 관한 자료, 세포의 활성이 치료적 특성과 관련이 있는 경우 세포활성시험(예. 활성화된 림프구, 인슐린 분비 등), 세포성숙(예. 수지상세포) 등의 확인시험
- 4) 외래성 미생물 부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스, 예. 사람유래 세포는 CMV, HIV-1/2, HTLV-1, HTLV-2, EBV, B19, HBV 및 HCV 등 오염생물체가 없음을 입증하는 자료, 세포은행 구축 중, 소 또는 돼지유래 시약에 노출된 경우 이러한 동물 유래 바이러스 인자에 대한 시험, 복제가능 바이러스 부정시험 자료
- 5) 세포은행의 동결 유효기간에 대한 자료 : 임상 진입 전까지의 세포은행의 실시간 안정성 자료 및 향후 세포은행에 대한 품질시험 주기를 제시한다. 총 세포수, 세포 생존율 및 필요시 확인시험 자료가 포함되어야 한다.
- 6) 해동세포에 대한 시험 : 해동 및/또는 증폭 후 세포의 확인, 세포의 기능시험, 생존세포 회수율, 무균시험
- 7) 생산종결세포(EPC) : 원료의약품 제조조건과 동일하게 또는 이를 초과하여 증식하거나 추가 계대 배양한 세포에 대한 유전적 안정성 평가 결과, 세포의 확인, 특성, 외래성 미생물 부정시험 등의 시험결과를 품목허가 전까지는 마련해야 한다.
- 8) 세포은행 구축·운영과정에서 세포 동일성을 확인할 수 있는 단편일렬반복(Short tandem repeat) 등 유전자 분석 자료

### 2.S.2.4. 주요 공정 및 중간체 관리

제조공정의 주요 단계중 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 주요 공정에 대한 시험법과 허용 기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제1상, 제2상)에는 제한된 자료로 인해 완전한 정보가 제공되지 않을 수 있어 가능한 범위 내에서 기재한다.

필요시 반제품(process intermediates)의 저장 기간, 저장 조건을 기재하고 해당 근거자료를 제시한다. 제조공정 중 반제품 보관 단계가 있는 경우 보관조건에 대한 안정성 시험 결과에 근거하여야 한다.

### 2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가

임상 단계에서 해당 자료의 제출을 생략 또는 가능한 범위에서 제출할 수 있다. 향후 품목허가를 위해서는 공정 밸리데이션 및 평가 자료를 수집하여야 한다.

무균 원료의약품은 무균공정 밸리데이션 현황을 기재한다.

제조공정 중 바이러스 오염에 대한 제거 또는 불활화 단계가 있다면, 이에 대한 정보를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

### 2.S.2.6. 제조공정개발

제출 단계 별로 그 전 단계와 비교하여 제조공정에 변경사항이 있는 경우 변경대비표와 변경사유, 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 설명하는 자료를 제출한다. 기타 자세한 사항은 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인’을 참고한다.

#### 공정 개선(Process Improvement)

개발 단계와 초기 임상시험 단계 동안, 제조공정 및 관리 전략은 계속 개선되고 최적화된다. 제조공정에 변경사항이 있는 경우, 발생한 변경에 대해 요약하고 그 근거와 잠재적인 영향에 대한 평가를 기술한다. 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 평가를 위해서는 공정중관리 시험(IPC, in process control) 및 품질평가항목의 비교시험 결과 자료 및 (필요시)특성분석 항목의 비교시험 결과 분석자료가 제출되어야 한다. 이는 비임상시험용 배치의 제조공정에 대한 정보를 포함한다. 비임상시험과 임상시험에 사용된 각 배치들의 생산 시 제조공정(공정 버전)을 명확히 비교·확인할 수 있도록 작성되어야 한다.

공정 변경 내역, 변경 시기, 이로부터 제조된 완제의약품의 제조번호를 요약하여 제시한다.

공정 변경에 대한 배치 분석 결과는 2.S.4.4. 및/또는 2.P.5.4.에, 공정중시험 결과는 2.S.2.4. 및/또는 2.S.2.5, 그리고 불순물시험 자료는 2.S.3.2. 및/또는 2.P.5.5 에 기재할 수 있다.

#### 비교분석 연구(Comparability Study)

도입된 변경의 중요성과 개발 단계에 따라, 해당 변경이 세포치료제의 임상적 특성에 유의한 영향을 미치지 않는다는 것을 보장하기 위해 비교분석연구가 필요하다. 이 연구는 변경 후 제품이, 향후 실시될 임상시험에 적절하며 시험대상자의 안전에 어떤 문제도 야기하지 않음을 보장하기 위한 것이다.

이러한 비교분석 연구는 일반적으로 단계적 접근법에 따라, 적절한 분석 방법으로 원료의약품과 관련 중간체의 품질 속성을 비교한다. 분석 방법은 보통 품질관리 시험항목을 포함하며, 필요시 추가 특성 시험(characterization tests)이 실시될 수 있다. 제조원의 축적된 경험과 기타 관련 정보가 변경에 의해 도입되는 위험을 평가하기에 충분하지 않거나, 시험대상자에게 잠재적인 위험이 예상될 경우, 품질만 고려한 비교 분석 실험으로는 충분하지 않을 수 있으며, 이 경우, 비임상시험 및 임상시험이 추가될 수 있다.

비임상시험과 임상시험 초기 단계 동안, 일반적으로 비교분석 시험은 허가된 의약품만큼 광범위하게 수행되지는 않는다. 최초 인체 적용(First-in-human) 임상시험의 경우, 안전성(독성)과 관련된 주요한 비임상시험에는 제조공정을 대표하는 임상시험용의약품을 사용할 것을 권장한다.

## 2.S.3. 특성

### 2.S.3.1. 구조 및 기타 특성

원료의약품 및 목적 산물의 일반적 성질, 구조, 물리화학적 특성 및 생물학적 특성 등의 정보를 기재한다. 줄기세포치료제의 경우 유전적 안정성 자료 등 종양형성에 대한 특성분석 자료 및 세포의 분화 정도를 확인할 수 있는 마커에 대한 자료를 제출한다. 특성 분석에 사용된 방법의 선정 사유를 기재하고 적합한 근거를 제시한다.

자세한 사항은 ‘첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정’을 참고한다.

### 2.S.3.2. 순도

#### (2.S.3.2. 불순물(Impurities))

잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거효과를 보여주는 시험 등을 포함하여, 공정 관련 불순물(예: 배지구성성분, 배양 중 사용하는 효소 등) 및 제품 관련 불순물(예: 미분화 세포, 비목적 세포 등)을 기재한다. 최고 임상 용량에 대한 최대 함량을 포함하여 불순물에 대한 정량적 정보를 기재하고, 위해평가를 실시한다. 초기 임상에서는 모든 잔류물에 대한 분석이 불가능할 수 있다. 이 경우, 제조공정 중 사용하는 농도, 사용 공정, 공정 중 사용량 및 위해평가 결과 등을 고려하여, 잔류 예상물질 중 대표성분을 선정하여 실제 잔류량에 대한 분석을 실시할 수 있다.

일부 불순물에 대해 정성적 자료만 제시할 경우, 이에 대한 근거를 기재한다. 불순물의 잔류량 및 이에 대한 위해평가 결과에 따라 원료의약품 또는 완제의약품의 출하규격으로 설정할 필요가 있을 수 있다. 이 경우, 제조공정 및 제제 관련 불순물에 대한 종류 및 허용 기준을 기존의 생산배치 시험결과 이력 및 안정성 시험 자료 등을 고려하여 설정한다.

## 2.S.4. 원료의약품의 관리

### 2.S.4.1. 기준

임상시험에 사용되는 원료의약품 배치의 기준은 원료의약품의 품질을 충분히 관리하기 위해 사용되는 시험항목과 허용기준을 정하여 기재한다. 함량, 확인 및 순도 시험은 필수항목이다. 다른 근거가 없는 경우 역가시험(생물학적 활성 시험)도 포함된다. 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다. 원료의약품의 미생물학적 품질을 명시한다.

일반적으로 세포치료제의 경우 세포의 배양이 완료되는 단계를 원료의약품으로 설정하고 규격을 제시하도록 권고하고 있으나, 부득이한 경우, 이전 단계의 세포동결체를 원료의약품으로 설정하거나, 연속 공정으로 완제의약품을 생산할 경우, 원료의약품의 규격 설정 없이 완제의약품의 규격으로 원료의약품 규격을 갈음할 수 있다.

치료적탐색임상시험 또는 치료적확증임상시험의 경우, 정보와 경험이 축적되므로 파라미터의 추가나 삭제, 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 이전 단계에서 설정된 기준이 현재 단계에 적합하지 검토가 이루어져야 하고, 현 개발 단계에 맞게 조정되어야 한다.

제조규모, 제조방법, 공정 소요 시간 등을 고려하여 일반적인 원료의약품의 기준 및 시험항목 설정과는 다른 방법으로 시험항목과 기준을 설정하고 검체 채취 단계, 검체량 등을 조정하고자 할 경우, 그 타당성을 제시해야 한다.

세포치료제 원료의약품에 대하여 아래의 항목을 포함하여 시험 항목 및 허용 기준을 기재하며, 앞서

언급한 바와 같이 초기 임상일 경우, 확정된 기준일 필요는 없으나 예비 기준의 설정이 요구된다.

- 정의
- 정상
- 무균시험
- 마이코플라스마 부정시험
- 엔도톡신 시험
- 외래성 바이러스 부정시험
- 총세포수 측정시험
- 세포생존율 시험
- 확인시험
- 순도시험(불순물 시험 포함)
- 역가시험

### 2.S.4.2. 시험방법

허용 한도가 설정되지 않은 시험을 포함하여 기준에 포함된 모든 시험에 대해 원료의약품에 사용하는 시험법을 목록으로 작성한다(예: 크로마토그래프법, 생물학적 분석, 등). 공정서에 수재되지 않은 모든 시험방법은 해당 시험 과정에 대한 설명을 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험법은 해당 공정서를 인용할 수 있다.

설정된 시험 항목에 대한 시험방법을 기재하되, 최종 원액이 아닌 중간 제조 단계의 검체를 시험검체로 사용하거나 할 경우, 검체 채취 단계 등을 시험방법 내에 명시한다. 공정서에 수재된 시험방법의 경우에는 이를 근거자료로 기재하며, 공정서 시험방법이라도 하더라도 사용 검체에 대한 정보(검체량과 검체 채취 단계)는 정확하게 제시한다.

시험결과가 제품 출하 이후 나오는 경우 해당 항목에 대해 기재하여야 하며, 시험결과가 제품 출하 후에 부적합으로 나오는 경우 임상시험계획서 등에서 보고 방법 및 조치 방법을 설정하여야 한다.

<요약표 예시>

구분	시험법명	기준	시험법	시험법 근거
정상	정상	000	육안관찰	자사
확인시험	표면 항원 표지자 분석	000	유세포분석법	자사
무균시험	무균시험(직접법)	무균	USP 직접법	USP

### 2.S.4.3. 시험방법의 밸리데이션

제1상 임상시험의 경우, 사용되는 시험법의 적합성을 확증한다. 시험법의 밸리데이션을 수행하기 위한 허용한도(예: 관련성이 있는 불순물 함량 측정에 대한 허용한도) 및 파라미터(적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 서식으로 기재한다.

첨단바이오의약품 중 외래성 미생물의 존재는 임상시험 대상자 안전에 중대한 영향을 미친다. 따라서 초기 단계 임상시험부터 설정한 외래성 미생물 부정 시험법이 일관성 있는 결과를 산출할 수 있다는 점을 확인할 필요가 있다. 일관성 있는 결과 산출 여부를 확인하는 자료는 시험법의 공정서 수재

여부에 따라 달라진다. 공정서 수재 시험법은 시험법 적합성 자료(예: 무균시험의 발육 저지 활성 시험 자료 등)가 있으며, 공정서 미수재 시험법은 공정서 수재 시험법과 비교동등성 자료, 시험법 적합성 자료(예: 임상시험용 의약품에 양성대조 바이러스를 spiking 하여 시험한 외래성 바이러스 부정시험 등)가 있다.

치료적탐색 임상시험이나 치료적확증 임상시험 단계에서는 식품의약품안전처에서 인정하는 공인된 시험방법(공정서 시험법 등)이 아닌 경우, 가능한 범위에서 시험방법의 검증자료를 제출한다. 검증자료는 수행한 밸리데이션의 결과 요약된 표 형태(특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치)로 제출할 수 있다. 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

### 2.S.4.4. 배치분석

비임상 및 이전 임상 단계에 사용된 배치를 포함하여, 각 배치의 목록과 해당 배치의 배치 생산 목적, 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 요약된 표로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조공정을 기재한다.

<요약표 예시>

항목	배치번호 (제조규모)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)
	제조일	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.
	제조공정	공정 A	공정 B	공정 B	공정 B'	공정 C
	제조소	제조소 K	제조소 J	제조소 J	제조소 J	제조소 J
	제조목적	비임상	비임상	안정성	공정 밸리데이션	공정 밸리데이션
	기준	시험결과				
△△△						

### 2.S.4.5. 기준 설정 근거

기준 설정 근거에 대해 간략히 기재한다. 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정 이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정 근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함하여 기재한다. 근거자료로서 그간 제조된 배치들의 시험결과, 안정성 시험 결과, 시험방법 등이 포함될 수 있다.

임상 초기 단계에서는 제조 경험이 충분하지 않아 예비 기준으로 설정할 수 있으나, 안전성 관련 시험의 경우는 임상 초기부터 제조공정과 임상적 사용을 충분히 고려하여 근거를 제시해야 한다.

임상 개발 단계에 따라 기준이 변경될 경우, 타당성에 관한 자료를 제출한다.

### 2.S.5. 표준품 또는 표준물질

품질관리 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질이 있다면 해당 물질에 대한 제조(또는 출처), 규격(설정 근거 포함), 향후 품질관리 계획 등의 전반적인 관리사항을 기재한다.

### 2.S.6. 용기 및 포장

원료의약품을 보관하는 데에 있어 원료의약품과 직접 접촉하게 되는 1차 포장재에 대하여, 용기의 재료, 용량, 크기, 규격 등에 대해서 기재하며, 해당 용기의 적절성을 확인할 수 있는 근거자료를 함께 제출한다.

## 2.S.7. 원료의약품의 안정성

### 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions(protocol / material and method))

제안된 원료의약품의 보관 기간을 보장하는 안정성 시험계획(기준, 시험법 및 시험 간격 포함)을 기재한다. 시험 간격은 일반적으로 ICH Q5C를 따른다.

안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품 배치의 품질은 계획된 임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표할 수 있어야 한다. 따라서, 안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품은 임상시험 배치 제조 시 사용된 원료의약품의 용기 및 포장과 동일한 유형과 재료의 용기에 담아서 보관해야 하며, 원료의약품의 안정성 시험에는 일반적으로 크기를 줄인 용기의 사용이 허용된다.

안정성 시험은 제안된 보관 조건에서 원료의약품의 안정성을 평가하여야 하며, 제품 분해 프로파일의 이해를 위해 가속 및/또는 가혹 조건 시험이 권장된다.

안정성 시험에는 원료의약품의 순도/불순물 프로파일과 역가 변화를 검출할 수 있는 시험이 포함되어야 하며, 경시적 변화가 예상되지 않는 시험항목(예, 잔류 항생제 시험 등)의 경우 안정성 시험의 시험항목에서 제외할 수 있다. 단, 다른 근거가 없는 경우, 역가 시험은 안정성 시험계획에 포함되어야 한다.

### 안정성 자료(Stability data / results)

제조공정을 대표하는 배치에 대해 안정성 자료를 기재한다. 관련 개발 배치 또는 이전 제조공정을 사용하여 제조된 배치에 대한 안정성 자료도 제시한다. 임상시험용 물질과 품질의 동등성을 제시할 경우 이전 제조공정으로 제조한 배치의 시험 자료도 원료의약품의 사용기간을 정할 때 참고할 수 있다.

안정성 자료는 안정성 시험 항목 및 시험방법, 허용기준에 대해 간략히 기재하고 배치 정보(배치 번호, 배치 크기, 제조일, 제조소, 제형, 보관 조건, 측정 시험 등), 시험 결과를 요약된 표로 제출한다.

정량적 파라미터는 실제 수치를 기재하며, 정량적인 시험의 경우, 보관 기간에 따른 경향성이 안정성 시험 자료로 제시되어야 한다.

### 사용(유효)기한 설정(Shelf-life determination)

원료의약품의 안정성에 대해 확보된 자료에 대한 평가를 바탕으로 제안된 보관 조건하의 원료의약품의 사용기한(보관 기간)을 기재한다. 관찰된 모든 자료의 경향성이 고려되어야 한다. 사용기한(보관 기간)은 ICH Q5C에 서술된 대로, 장기, 실시간 및 실제 온도 안정성 시험에 근거하여 설정한다.

실시간 안정성 자료의 범위를 초과하는 사용기간의 연장은 관련 자료에 의해 근거가 타당하면 허용된다. 연장 후 최대 사용기간은 대표 배치에 따라 제시된 안정성 자료의 2배나 12개월 이상을 초과하지 않는다. 그러나, 계획된 장기보존시험의 기간을 초과하는 연장은 허용되지 않는다. 사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장안, 안정성 시험 계획서 및 안정성 시험 이행서약을 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성 시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성 시험을 실시할 것이며, 안정성 시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치계획(CAPA)을 포함하여 규제당국에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다. 안정성 시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

일반적으로 원료의약품 사용기한은 제조공정을 대표하는 1개 이상의 배치에 대해 실시간 안정성 시험 자료를 토대로 설정한다. 다만, 자가유래 세포치료제는 기증자별 변동성이 클 수 있으므로 기증자 차이가 임상시험용 의약품의 안정성에 영향을 미치지 않는다는 점을 미리 확인할 필요가 있다. 이를 위해 충분한 숫자의 배치를 대상으로 안정성 시험을 진행하는 것이 바람직하다.



## 2.P. 임상시험용 의약품(Drug Product)

### 2.P.1. 임상시험용 의약품의 개요와 조성

임상시험용 의약품의 주성분과 첨가제에 대하여 단위 용기(질량 또는 용량) 중 원료약품의 배합 목적, 성분명, 규격, 분량, 단위를 기재한다.

### 2.P.2. 개발경위

새로운 제형 또는 첨가제를 사용한 근거를 포함하여 임상시험용 의약품의 제형 선택 이유를 포함하여 개발 경위를 기재한다. 개발 초기에는 이 장에 포함될 정보가 없거나 제한적일 수 있다.

의약품의 추가 조제가 필요한 제품인 경우(예: 재용해, 희석, 혼합), 사용된 물질(예: 용매, 희석제 등)의 적합성을 증명하고 조제 방법을 요약한다(임상시험 계획서에 상세하게 서술되어 있다고 언급할 수도 있다).

제제가 포장재와 함께 사용될 경우, 정확한 투여에 영향을 주지 않다는 사실을 기재한다.(예를 들어, 제품이 용기 또는 주입 시스템의 벽에 흡착되지 않음을 보증) 특히 저용량 및 고희석 제제와 관련이 있다. 해당되는 경우, 최초 인체 적용(first-in-human) 임상시험에서는 신뢰할 수 있는 매우 작은 용량의 투여를 다루어야 한다.

이전 임상단계와 비교하여 제형(formulation), 투여 형태(dosage form), 충전 등 제조공정의 변경 사항이 있는 경우 변경대비표와 변경 사유, 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 설명하는 자료를 제출한다. 기타 자세한 사항은 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교 동등성 평가 가이드라인’을 참고한다.

### 2.P.3. 제조

#### 2.P.3.1. 제조원

완제의약품의 제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임부과범위(Responsibility)를 기재한다. 복수의 제조원이 제조에 관여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확히 서술한다.

#### 2.P.3.2. 배치조성

제조과정에서 사용되는 원료의약품 및 첨가제의 모든 조성에 대하여 임상시험에 사용하는 배치당 과다투입량이 포함된 배치 조성, 분량, 규격을 기재한다.

#### 2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리

완제의약품 제조방법에 대해 제형화, 여과, 충전, 포장, 저장 및 출하를 포함하여 단위공정별로 간략히 기재하고 공정 중 관리(In-Process Control) 등이 포함된 제조공정도를 제출한다. 본 가이드라인 ‘2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리’항을 참고로 하여 기재한다.

완제의약품의 배치 크기 및 생산 규모에 대한 정보를 기재한다. 치료적확증 임상시험의 경우 임상시험용 의약품의 배치 크기를 결정할 때 품목허가 신청 시 실제 생산 규모에 대해 고려하여야 한다.

제조공정 중 사용된 시약, 용매 및 기기 등이 포함되도록 작성한다.

## 2.P.3.4. 주요 공정 및 반제품 관리

제조공정의 주요 단계중 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 주요 공정에 대한 시험법과 허용기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제 1상, 제 2상)에는 제한된 자료로 인해 완전한 정보가 제공되지 않을 수 있어 가능한 범위 내에서 기재한다.

필요시 반제품(process intermediates)의 저장 기간, 저장 조건을 기재하고 해당 근거자료를 제시한다. 이 경우, 저장 조건과 기간은 해당 반제품의 안정성 시험 결과에 근거하여야 한다.

## 2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가

임상 단계에서 해당 자료의 제출을 생략 또는 가능한 범위에서 제출할 수 있다. 향후 품목허가를 위해서는 공정 밸리데이션 및 평가 자료를 수집하여야 한다.

무균 완제의약품은 무균공정 밸리데이션 현황을 기재한다.

제조공정 중 바이러스 오염에 대한 제거 또는 불활화 단계가 있다면, 이에 대한 정보를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

## 2.P.4. 첨가제 관리

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고 정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다.

### 2.P.4.1. 기준

첨가제에 대한 기준을 간략히 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서의 기준을 적용할 수 있다. 해당되지 않을 경우 첨가제는 자사 기준을 기재한다.

### 2.P.4.2. 시험방법

설정된 시험항목에 대한 시험방법을 기재한다. 공정서에 수재된 경우에는 이를 근거자료로 기재한다.

### 2.P.4.3. 시험방법의 밸리데이션

임상 시험 단계에서는 해당 자료의 제출을 생략할 수 있다.

### 2.P.4.4. 기준 설정 근거

식약처장이 인정하는 공정서에 첨가제가 수재되어 있지 않을 경우, 자사 기준의 근거를 기재한다.

### 2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래의 첨가제

사람 또는 동물 유래 첨가제는, 외래성 물질의 안전성 평가(예: 출처, 기준, 수행한 시험의 내용) 및 바이러스 안전성 자료에 관한 정보를 부록 3.A.2에 기재한다. TSE/BSE 인자관련 안전성 정보도 부록 3.A.2장에 기재한다.

사람 또는 동물 유래의 첨가제를 사용할 경우, 잠재적 오염에 대한 위해평가 정보를 아래 항목을 포

함하여 제출한다.

- 첨가제의 기원, 규격 및 시험방법, 바이러스 안전성 정보에 대한 요약('ICH Q5A((R1)' 참고)
- 사람 알부민 혈청 등 인체 유래 물질을 첨가제로 사용하였다면 적합한 혈청 사용 여부를 확인할 수 있는 자료 즉, 임상시험용인지 연구용인지 확인할 수 있는 시험성적서 및 해당 사용 물질이 허가된 의약품인 경우 해당 의약품에 대한 성적서 정보
- 반추동물 유래 성분인 경우 전염성해면상뇌증(TSE, Transmissible Spongiform Encephalopathy)감염을 방지하기 위한 원료 선택(기원 동물의 명칭, 원산국, 연령, 사용 부위 등)과/또는 처리 방법 또는 미감염을 입증할 수 있는 증명서

## 2.P.4.6. 새로운 첨가제

임상시험용의약품에 국내 사용례가 없는 새로운 첨가제나, 새로운 투여 경로로 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상시험 및 임상시험 자료) 및 제조, 특성, 규격, 배합 목적 및 용도에 대한 사항을 'S. 원료의약품'항의 양식에 따른 내용을 기재한다.

## 2.P.5. 임상시험용의약품의 관리

### 2.P.5.1. 기준

원료의약품 기준 설정 시 서술한 원칙과 동일한 원칙이 적용한다. 제품의 품질을 충분히 관리할 수 있도록 임상시험에 사용하는 제품의 배치에 대해 사용하는 시험 및 허용 기준을 기재한다.

임상시험용의약품에 대해 아래 항목 및 제제학적 시험을 포함하여 시험 항목 및 기준을 기재하며, 확정된 기준일 필요는 없으나 예비 기준의 설정은 요구된다. 이런 기준들은 후속 개발 과정에서 재검토하고 조정될 필요가 있다. 시험항목 설정과 관련한 구체적인 내용은 “세포치료제 품질평가 가이드라인”을 참고하여 설정한다. 다른 근거가 없는 경우 생물학적 활성 시험이 포함된다.

- 명칭
- 성상
- 무균시험
- 마이코플라스마 부정시험
- 엔도톡신시험
- 외래성 바이러스 부정시험
- 총세포수 측정시험
- 세포생존율 시험
- 확인시험
- 순도시험
- 역가시험

치료적탐색 임상시험 또는 치료적확증 임상시험의 경우, 정보와 경험이 축적되므로 파라미터의 추가나 삭제, 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 이전 단계에서 설정된 기준이 현재 단계에 적합한지 검토가 이루어져야 하고, 현 개발 단계에 맞게 조정되어야 한다.

일반적인 완제의약품의 기준 및 시험항목 설정과는 다른 방법으로, 제조규모, 제조방법, 공정 소요 시간

등을 고려하여 시험항목과 기준을 설정하고 검체 채취 단계, 검체량 등을 조정하고자 할 경우, 그 타당성을 제시해야 한다.

## 2.P.5.2. 시험방법

허용 한도가 설정되지 않은 시험을 포함하여 기준에 포함된 모든 시험에 대해 원료의약품에 사용하는 시험법을 목록으로 작성한다(예: 크로마토그래프법, 생물학적 분석, 등). 공정서에 수재되지 않은 모든 시험방법은 해당 시험 과정에 대한 설명을 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험법은 해당 공정서를 인용할 수 있다.

설정된 시험 항목에 대한 시험방법을 기재하되, 최종 원액이 아닌 중간 제조 단계의 검체를 시험검체로 사용하거나 할 경우, 검체 채취 단계 등을 시험방법 내에 명시한다. 공정서에 수재된 시험방법의 경우에는 이를 근거자료로 기재하며, 공정서 시험방법이라도 하더라도 사용 검체에 대한 정보(검체량과 검체 채취 단계)는 정확하게 제시한다.

시험결과가 제품 출하 이후 나오는 경우 해당 항목에 대해 기재하여야 하며, 시험결과가 제품 출하 후에 부적합으로 나오는 경우 임상시험계획서 등에서 보고 방법 및 조치 방법을 설정하여야 한다.

## 2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션

상세한 요건은 2.S.4.3을 참조한다.

## 2.P.5.4. 배치분석

비임상 및 이전 임상 단계에 사용된 배치를 포함하여, 각 배치의 목록과 해당 배치의 배치 생산 목적, 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 요약된 표로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조공정을 기재한다.

## 2.P.5.5. 불순물의 특성

‘S.3.2. 불순물’항에 기재되지 않은 임상시험용의약품에서 추가로 관찰되는 불순물 및 분해 산물이 있을 경우, 이에 대하여 분석하고 기재한다.

## 2.P.5.6. 기준 설정 근거

설정된 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정 이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정 근거, 계산 예 등에 대한 자료. 또한 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제 설계항을 설정하여 제형 선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정 이유 등에 관한 자료를 기재한다.

기준 설정 근거에 대해 간략히 기재한다. 근거자료로서 배치 시험 결과, 안정성 시험 결과, 시험방법 등이 포함될 수 있다. 임상 초기 단계에서는 제조 경험이 충분하지 않아 예비 기준으로 설정할 수 있으나, 안전성 관련 시험의 경우는 임상 초기부터 제조공정과 임상적 사용을 충분히 고려하여 근거를 제시해야 한다.

임상 개발 단계에 따라 기준이 변경될 경우 타당성에 관한 자료를 제출한다.

## 2.P.6. 표준품 또는 표준물질

해당될 경우, 2.S.5.을 인용할 수 있다.

## 2.P.7. 용기 및 포장

임상시험용의약품을 보관하는 데에 있어 임상시험용의약품과 직접 접촉하게 되는 1차 포장재에 대하여, 용기의 재료, 용량, 크기, 규격 등에 대해서 기재한다. 일반적으로 약전 규격 재질의 용기를 사용하는 것이 적절하다. 완제품을 비표준적 투여 기구에 담아 포장하거나, 공정서 미수재 물질을 사용할 경우, 성상 및 기준을 기재한다. 해당될 경우, 첨부된 의료기기의 CE 인증서를 제출한다.

1차 포장용기의 구성 재료, 안전성, 성능 등의 적절성을 확인할 수 있는 근거자료를 함께 제출한다.

## 2.P.8. 안정성

2.S.7. 원료의약품의 안정성 항에 참고로 하여 작성한다.

임상시험용의약품은 실시간 안정성 시험 자료, 안정성 시험 이행 서약 및 승인 후 연장에 의해 보장되는 사용기간 연장을 포함하여 안정성 시험 계획, 안정성 시험결과, 사용기간 결정에 대해 원료의약품과 동일한 요건이 적용된다. 안정성 시험은 의도하는 보관 기간 동안 임상시험용의약품이 안정하다고 충분히 보장할 수 있어야 한다. 제시된 자료는 제품의 출하부터 임상시험 대상자에게 투여할 때까지 제안된 사용기간을 뒷받침하는 근거가 되어야 한다. 임상시험용의약품의 안정성 시험 계획은 원료의약품의 안정성 프로파일에서 얻은 지식을 충분히 고려하여 작성되어야 한다.

근거가 있을 경우, 브래के팅(bracketing) 및 매트릭스(matrixing) 접근법이 허용될 수 있다.

의약품의 투여 시 해동, 용해, 희석, 방치 등의 과정이 있는 경우, 개봉 후 사용(in-use) 안정성 자료를 포함하여 기재한다.

일반적으로 임상시험용 의약품 사용기한은 제조공정을 대표하는 1개 이상의 배치에 대해 실시간 안정성 시험 자료를 토대로 설정한다. 다만, 자가유래 세포치료제는 기증자별 변동성이 클 수 있으므로 기증자 차이가 임상시험용 의약품의 안정성에 영향을 미치지 않는다는 점을 미리 확인할 필요가 있다. 이를 위해 충분한 숫자의 배치를 대상으로 안정성 시험을 진행하는 것이 바람직하다.

### **3. 부록(Appendices)**

#### **3.A.1. 시설과 장비**

해당사항 없음.

#### **3.A.2. 외래성 물질에 대한 안전성 평가**

제조과정 동안 원료의약품 및 의약품과 접촉하는 그러한 물질이 있는지 확인한다. 사람 또는 동물 유래 외래성 물질의 잠재적인 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

##### **TSE 인자(TSE Agents)**

전염성 해면상뇌증 인자의 회피 및 관리를 위한 세부 정보를 기재한다. 이 정보에는 예를 들어 물질, 공정 및 인자에 대해 적절한 생산 공정의 확인서 및 관리가 포함될 수 있다.

##### **바이러스 안전성(Viral Safety)**

해당될 경우, 잠재적인 바이러스 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

##### **기타 외래성 물질(Other Adventitious Agents)**

세균, 마이코플라스마 및 진균과 같은 기타 외래 물질에 관한 세부 정보를 핵심 문서(core dossier)의 적절한 장에 기재한다.

#### **3.A.3. 첨가제**

새로운 첨가제는 의약품 국제공통 기술문서(CTD, Common Technical documents)의 S장에 따라 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재한다.

#### **3.A.4. 재용해 및 희석을 위한 용매**

재용해 및 희석에 사용하는 용매는 의약품 국제공통 기술문서(CTD, Common Technical documents)의 P장에 따라 적용 가능한 관련 정보를 기재한다.

#### **3.A.5 위약 또는 대조약**

위약 또는 대조약을 사용할 경우, 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료(제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성 시험 자료 등)를 제출한다.

다만, 위약 또는 대조약을 구매하여 사용하는 경우 일부 자료를 생략할 수 있다.

# III. 임상시험용 유전자치료제 품질평가자료 작성 가이드

임상시험용 유전자치료제의 특성에 따라 일부 항목이 적용되지 않을 수도 있다.

## 1. 자료목차(Table Of Contents)

제출한 문서에 대한 목차와 페이지를 기재한다.

첨부한 파일이 있는 경우, 첨부파일의 파일명과 그 내용을 기재한다.

## 2.S. 원료의약품(Drug Substance)

### 2.S.1. 일반정보

#### 2.S.1.1. 명칭

원료가 되는 벡터 또는 원료의약품에 대하여 아래의 정보 중 해당되는 내용을 기재한다.

- 국제일반명칭(INN: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances):
- 공정서 수재 명칭
- 등록된 명칭
- 회사 코드
- 그외 명칭 또는 코드

#### 2.S.1.2. 구조

주성분(벡터 등)의 구조를 명료하게 기술하되, 주성분에 대한 정의를 간략하게 기술한다. 벡터를 이용하는 경우, 벡터의 종류, 크기 및 벡터 구조를 기재한다. 벡터의 종류는 바이러스성 및 비바이러스성 벡터의 종류(naked plasmid DNA, adenovirus, retrovirus, RNA 등)을 나타내며, 벡터의 크기는 base pair 또는 nucleotide 수로 나타내며, 구조는 환형(circular form) 또는 선형(linear form)으로 나타내고 주요한 유전자 및 제한효소 자리의 위치를 표시한다.

세포기반 유전자치료제의 경우에도 세포에 도입하게 되는 유전자전달 벡터에 대하여 상기 내용을 기재한다. 특히 일부로 존재하는 다양한 변형체나 주성분 관련 불순물 등은 2.S.3.2. 순도 항에 기재하며, 벡터의 세부적인 구조를 비롯한 구성유전자의 명칭 및 종류, 기능, 해당 염기서열, 제한효소 분석 자료 등의 정보는 2.S.3.1 구조 및 기타 특성 항에 기재한다.

#### 2.S.1.3. 일반적 특성

원료의약품의 물리화학적 특성, 생물학적 활성(in vitro 또는 in vivo 활성) 및 기타 면역학적 특징 등의 중요한 특성을 기재한다. 예상되는 작용기전(Mode of Action)을 간략히 기술한다. 이에 대한 상세한 자료와 근거자료는 2.S.3.1. 구조 및 기타 특성 항에 기재한다.

## 2.S.2. 제조

임상시험에 사용하게 될 유전자치료제에 대하여 현재까지 확립된 제조공정과 공정관리를 적절히 서술한다. 제조공정은 일반적으로 하나의 세포은행에서 배양, 회수, 정제 및 충전 등으로 구성된다. 저장 및 운반 조건을 간략히 기재한다. 세포기반 유전자치료제의 경우 조직 채취단계부터 제조소로의 운반, 입고검사항목 등을 포함하여 기재하며, 제조단위(회수물 또는 중간체의 풀링(pooling) 정보 포함)와 생산 규모를 정하여 제시한다.

제조공정 중 동결 저장한 세포를 세포은행으로 설정시에는 해당 세포은행에 대하여 2.S.2.3. 원료관리항에 해당 세포은행에 대한 자료를 기재한다. 또한 백터를 생산하기 위한 생산세포의 세포은행 구축, 특성 및 품질평가와 관련한 내용도 2.S.2.3. 원료관리항에 해당 세포은행에 대한 자료를 제출한다.

또한, 원료의약품 제조공정 중, 재가공을 실시할 경우(예: 세포수 부족으로 인한 추가 배양 등)는 그 공정을 명확히 하고 그 타당성을 기재한다. 타당성을 뒷받침하는 모든 자료는 문헌을 인용하거나 2.S.2.5 공정 밸리데이션 및 평가 항에 기재한다.

### 2.S.2.1. 제조원

세포기반 유전자치료제의 경우, 임상시험용 세포기반 유전자치료제의 기원 조직을 채취/가공, 제조 및 시험에 관한 모든 사업소 또는 시설에 해당하는 내용을 기재한다. 제조와 시험(출하시험)을 2개 이상의 독립된 소재지에서 수행하는 경우에는 각각의 기관에 대하여 명칭, 주소, 위탁사항 및 책임부과범위 (Responsibility)를 기재한다. 제조 또는 시험의 위수탁 사항이 있을 경우, 수탁제조원(또는 시험기관)을 구분하여 기재한다.

### 2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리

제조공정에 대한 설명은 제조공정도와 상응하도록 각 단계별 공정으로 나누어 작성한다. 일반적으로 주요 단위공정별 공정명, 공정관리(예, in-process control) 방법 또는 그에 대한 정보가 포함되도록 제조공정을 그림(flow diagram)으로 작성하고, 제조공정도에서 제시하는 각 단위공정에 대하여 설명하는 방식으로 기재한다. 제조공정도의 각 단계에는 공정명, 공정 목적, 사용한 주요 시약 및 초자, 세포 배양 단계에서는 배양 규모를 알 수 있는 정보(초기 접종 세포수, 세포 계대수, 최종 생산된 세포 수 또는 바이알 수 등)을 포함하여 기재한다. 일반적으로 유전자치료제의 경우, 세포배양(또는 발효)에서 회수까지의 공정에 대한 제조공정도와 해당 공정에 대한 설명을 한 후, 회수물로부터 정제를 거쳐 원료의약품의 충전, 보관에 대한 흐름도와 해당 공정을 설명하는 방식으로 기재한다.

세포를 이용한 유전자치료제의 경우 세포은행 단계부터(필요한 경우에만 기재), 세포 배양, 형질 도입 단계(필요할 경우에만 기재), 세척, 분리, 정제, 제형화, 충전, 저장, 출하 조건을 포함하여 상세히 기술한다.

백터를 이용한 유전자치료제의 경우, 백터의 생산, 정제 과정 전반에 대해 기술한다. 특히, 백터 생산을 위한 세포은행 단계부터 백터를 생산하는 동안 필요한 세포 계대 배양 회수와 세포 접종 농도, 정제 단계 등을 상세히 기술한다.

원료의약품의 제조공정 중, 중간체 단계가 있다면 중간체의 저장에 대한 사항(온도, 보관 기간, 보관 용기 등)이 있다면 해당 내용도 제조공정도에 기재하며, 필요하다면 해당 중간체의 저장단계의 적절성을 확인할 수 있는 자료를 마련한다. 중간체와는 별도로, 중간에 공정시료를 유지 또는 정치(hold)하거나 보관하는 경우에는 각 공정에 소요되는 예측 시간, 공정 단계 사이의 소요 시간, 유지 또는 정치·저장되는 원액(bulk harvest)의 안정성 확보를 위한 절차를 적절히 기재한다.



세포 배양(또는 발효) 및 회수 공정에 대한 설명에는 모든 단위 공정에 대한 스케일과 풀링(pooling) 여부 등을 쉽게 이해할 수 있도록 기재한다. 단계별로 공정 중 관리의 관련 시험법과 기준을 목록화하여 제시한다. 공정중 품질관리항목으로는 배양 중인 세포가 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스, 복제가능 바이러스 등 오염생물체가 없음을 입증하기 위한 항목을 고려해야 한다. 이 외의 주요 공정관리인자에 대한 상세한 사항(공정 중 관리항목 설정 근거, 허용기준 및 시험법 설정 근거, 생산에서 얻어진 결과 범위, 조치 기준(action limit), 경고 기준(alert limit), 폐기 기준 등)은 2.S.2.4 주요 공정 및 중간체 관리 항에 상세 기재한다. 기타 작동매개변수(pH, 배양시간, 원심분리 속도, 시간, 온도 등)에 대해서도 설정치와 허용 범위 등을 기재한다.

임상시험신청서와 함께 제출하게 되는 “제조방법”은 첨단바이오의약품 품목허가 심사규정의 [별표 2] 제조방법 작성 요령을 참고하여 작성하며, 앞서 기술한 바와 같이 아래의 내용이 포함되어야 한다. 상세한 내용은 “첨단바이오의약품 품목허가 심사규정 제 15조 제 3호”를 참고한다.

세포은행 및 바이러스은행에 대한 시험결과도 아래 사항을 포함하여 요약된 표로 작성하여 앞서 기술한 바와 같이 2.S.2.3. 원료관리 항에 제시한다.

### **1) 백터의 생산 및 정제**

- 배양 절차, 혈청, 성장 인자 등 사용된 배양액의 성분, 세포 증식 동안 사용된 항생제 등
- 백터 생산물의 생산 동안 필요한 세포 계대 배양 횟수 및 세포 접종 농도
- 제작 과정에 따른 정제 단계(예; 원심분리, 컬럼 정제, 밀도 구배 등)

### **2) 세포 배양과 회수**(Ex vivo 유전자 변형 자가유래 또는 동종유래 세포기반 유전자치료제일 경우)

#### i) 세포채취, 수집, 가공, 배양 조건 및 방법

- 세포의 채취방법, 채취량 등 최초 채취 단계
- 수집되는 조직 또는 혈액 등의 부피 및/또는 세포수
- 기계적, 효소적 분해 과정
- 세포 수집장치 또는 분리장치
- 세포배양시스템(예. flasks, bag) 구분(open system 또는 closed system 여부)
- 배양 조건을 포함한 세포 배양 방법, 세포배양과정에서의 품질관리 과정

#### ii) Ex vivo 유전자변형

- 형질전환, 형질도입 조건, 형질 도입 방법 및 감염 등 유전자 변형 공정
- 세포의 선별 방법, 시약 및 장치
- 유전자 변형 후 세포가 배양되는 경우 배양 조건 및 시간, 보관 등

#### iii) 방사선 조사(또는 증식억제 물질의 전처리, 해당 사항이 있는 경우)

- 환자에게 투여하는 세포 또는 제조공정 중에 사용하는 배양보조 세포 (feeder cell)에 대해 방사선 조사 조건, 증식억제 물질 등의 전처리 과정
- 전처리한 세포의 특성에 관한 자료(예. 복제불능, 증식억제 또는 세포 고유의 특성 유지 여부 등)

#### iv) 세포수집

- 제조공정 중 사용된 원료·시약의 개별 물질에 대한 독성정보, 잔류물질의 제거 여부 등
- 세포수집 과정의 세척조건 및 사용 용액에 대한 정보

#### v) 제조 시간 및 중간 보관시간

- 세포채취부터 수집까지 걸리는 대략적인 시간을 공정별로 구분하여 기재
- 세포를 동결 보관 시 보관조건 및 최대 보관 기간, 세포 동결 공정 도입의 타당성
- 계대 배양 시 및 동결 및 해동 시의 공정관리 기준
- 최대 계대 배양 횟수 및 최대 동결공정 횟수
- 제조공정 중 동결과정이 있는 경우, 다음 제조공정을 위해 해동한 세포에 대한 자료

### 3) 최종원액 수집

- 세척 조건 및 세척액에 대한 사항을 포함하여야 하며 최종 수집물이 저장되는 경우 저장조건 및 저장 기간에 대해 기재한다.

### 4) 충전, 저장 및 운반(출하)

- 최종 제품의 세포 밀도 및 농도, 백터 농도
- 주성분 및 첨가제 등 각 구성 성분의 유래, 제조원/공급처, 농도 등
- 동결된 상태로 투여장소로 운송되는 경우 운송 방법과 운송 중 안정성에 대한 자료
- 해동 후 제품의 특성이 유지됨을 보여주는 자료

## 2.S.2.3. 원료관리

원료의약품의 출발 물질에 대한 정보를 기재한다. 세포은행을 설정할 경우, 해당 세포은행에 대한 정보와 상세 근거자료를 함께 제출한다.

### 원료 및 출발 물질(Raw and Starting Materials)

원료의약품의 제조에 사용하는 물질(예: 원료 물질, 출발 물질, 세포 배양 배지, 성장 인자, 칼럼 수지, 용매, 시약)들의 사용되는 공정을 포함한 목록을 작성한다. 품질관리 기준(예: 공정서, 자사 기준 등)을 기재한다. 공정서 미수재 물질은 품질 및 관리에 대한 정보를 기재한다. 필요한 경우, 사용물질(배지 성분, 단클론 항체, 효소와 같은 생물 유래 물질 포함)이 해당 기준에 적합함을 증명하는 정보를 제공한다.

제조에 사용된 시약의 품질은 가능한 약전 규격의 시약 또는 허가된 의약품을 사용할 것이 권장되며 연구 등급의 시약을 사용하는 경우 기원, 안전성 및 성능(performance)을 증명할 수 있는 자료(시험성적서 등 포함)를 제출한다. 연구 등급의 시약은 시약의 안전성과 최종 제조되는 유전자치료제의 품질을 보증하기 위해서 추가적인 시험이 요구될 수 있다. 원료 물질의 선정, 관리 요구 사항에 대한 내용은 USP<1043> 항을 참고할 수 있다.

인체투여용 제품의 제조에 있어서, 페니실린에 민감한 환자가 있을 수 있으므로, 베타 락탐 계열 항생제 사용 자체가 권고된다. 사용하는 경우는 사용 근거(이론적 근거), 최종 완제품에서는 해당 항생제가 제거 또는 세척되었음을 확인할 수 있는 시험 자료를 제출하여야 한다. 또한 과민반응을 예방하기 위하여 사용상 주의사항에 해당 항생제를 제조 중 사용하였음을 분명히 기재하여야 한다.

생물 유래 원료 물질(세포은행 제조에 사용되는 물질 포함)은 기원과 사용되는 제조공정 단계를 기재한다. 생물 유래 물질에 대한 외래성 물질의 안전성 정보(‘세포주로부터 개발한 생물공학체제의 바이러스 안전성 평가 가이드’, ‘생물의약품의 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인’ 참고)는 요약하여 부록 3.A.2에 기재한다.

사람 알부민 혈청 등 인체 유래 성분을 사용하였다면, 해당 물질에 대하여, 적합한 혈청 사용 여부, 임상투여용인지 연구용인지 확인할 수 있는 자료, 시험성적서 등의 정보(허가된 의약품인 경우 이로 갈음할 수 있음) 등을 제시하여야 하며, 반추동물 유래 성분을 사용할 경우 해당 성분에 대한 전염성해면상뇌증(TSE, Transmissible Spongiform Encephalopathy) 감염을 방지하기 위한 원료 선택(기원 동물

의 명칭, 원산국, 연령, 사용 부위 등)과/또는 처리방법 또는 미감염을 입증할 수 있는 증명서도 바이러스 안전성 정보와 함께 제출해야 한다. 예를 들어, 돼지유래 트립신을 사용할 경우, 해당 물질에 대하여 porcine parvovirus 등에 대한 바이러스 안전성 정보를 제출해야 한다.

세포 배양 배지를 자사에서 조제하여 사용할 경우 해당 세포배양배지에 대하여 제조 후 보관방법을 포함한 배지의 제조방법, 배지조성 및 그 품질관리에 관한 자료를 기재한다.

[목록작성예시]

시약/첨가제명	사용 농도	제조중 사용단계	기원(출처)	품질관리기준	제조사(공급사)	비고
Sodium bicarbonate	3mM	초대배양	-	USP	SOO	첨부 1. CoA
FBS	5%	-	소 태아혈청 (오스트레일리아)	자사기준	COO	첨부 2. CoA 첨부 3. CoC 첨부 4. 분석자료

제조에 사용되는 벡터(발현 구조체)에 대해서는 제한효소 등의 유전자지도, 벡터 생산 시 사용된 모든 벡터와 삽입 유전자의 정보, 프로모터 등의 조절유전자 위치 및 선별마커에 대한 정보를 기재한다(벡터 도식(vector diagram) 포함). 40kb 이하의 벡터에 대한 염기서열 분석 시 아래사항을 참고하여 모든 염기서열을 분석하고 분석방법을 기재한다.

- 염기서열분석 결과 요약, 벡터의 구성 유전자에 대한 기원, 기능 및 벡터 제작 또는 확인시험 시 사용된 제한효소 자리
- 예상되는 염기서열과 실험에 의해 결정된 염기서열 간 차이에 대한 평가 및 ORF를 포함하여 예상치 못한 특정 염기서열 인자에 대한 평가, 벡터와 관련한 최신 데이터베이스에서 확인한 염기서열과 비교(alignment) 자료도 기재
- 연구용 바이러스은행, 마스터 바이러스은행 및 제조용 바이러스은행의 염기서열을 분석한 결과

40kb 이상의 벡터는 제한효소 처리 등의 방법으로 수행된 유전자의 크기와 염기서열 분석 결과를 요약하고, 특히 유전자 삽입부위, flanking 부위, 벡터에서 유전자 변형된 부위에 대한 염기서열 분석 결과를 포함하여 기재한다.

발현구조체(바이러스 또는 비바이러스성 벡터)를 제작하는 단계별 과정에 대해서도 벡터도식도(vector diagram)을 포함하여 기재한다. 발현 구조체에 대하여 기술하여야 할 상세한 사항은 ICH Q5B를 참고하여 작성한다.

**세포 기질의 출처, 이력 및 세대(Source, history and generation of the cell substrate)**

최종제품에는 포함되지 않으나 제조과정 중에 이용되는 세포가 있을 경우에도 세포의 유래(자가/ 동종/ 이종 여부), 기원, 참고문헌, 구입처, 배양 조건, 보관 조건 등에 관한 모든 관리기록을 기재한다.

주성분의 세포에 대하여 아래의 사항을 기재한다.

- 1) 세포의 종류 : 세포의 기원, 출처(예, 피부 진피조직, 말초혈액 등), 확인을 위한 자료
- 2) 세포기증자의 선택 : 기증자 제외기준, 기증자와 관련되는 특성, 기증자의 혈청학적, 진단학적 자료를 포함한 임상력 등에 관한 자료. 다만, 자가유래 세포기반 유전자치료제의 경우 기증자 제외기준에 관한 타당한 자료를 제출한다. “세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인”을 참고한다.
- 3) 조직 타이핑 : 기증자와 수여자간의 조직 적합성 항원, 조직 타이핑 과정 및 적합기준에 관한 자료. 다만, 조직 타이핑이 고려되어야 하는 세포기반 유전자치료제에 한한다.
- 4) 세포 채취 : 채취방법(예, 수술, 백혈구 분반술 등), 채취량, 사용한 재료 및 제조소까지의 운송 조

건 및 채취한 혈액이나 세포 또는 세포 분획물을 일시적으로 동결하여 저장해 두었다가 사용하는 경우, 동결세포의 동결저장 과정(세포의 동결, 해동 과정, 동결 안정화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수, 보관용기, 저장조건 등). 동결저장과정 동안의 미생물학적 안전성 시험 및 동결보관 기간을 확보하기 위한 안정성 시험 자료를 제시한다.

5) 세포 기증의 동의 : 세포 채취의 목적, 기증자 선택을 위한 검사 내용, 동의의 철회 등 기증자의 권리 및 정보보호에 관한 사항 등을 설명하고 동의를 받았음을 확인할 수 있는 자료

6) 인체세포등 채취의 책임, 권한 및 관리에 관한 자료: 채취 및 처리를 담당하는 기관의 목록, 각각의 역할을 가능한 범위 내에서 기재한다.

### **세포은행/바이러스은행 시스템과 특성분석 및 시험(Cell bank system, Virus bank system characterisation and testing)**

바이러스 벡터 또는 플라스미드, 선형화된 DNA 벡터 생산을 위한 경우는 물론이고, 자가유래 세포 기반 유전자치료제가 아닌 경우 타당한 사유가 없는 한 해당 인체세포에 대하여도 세포은행을 구축하여 관리하여야 한다. 제1상 임상시험 시작 전에 마스터 세포은행(MCB)은 반드시 확립되어야 하나 제조용 세포은행(WCB)은 반드시 확립되어야 하는 것은 아니다.

세포은행들의 구축, 검증(qualification) 및 보관 관련 정보를 기재한다. MCB 및/또는 WCB의 특성을 분석하고 시험 결과를 제시한다. 세포은행 구축과 특성 분석은 ICH 가이드라인 Q5D의 원칙에 따라 실시한다. MCB와 WCB를 제조하는 과정은 GMP 관리하에서 이루어져야 하고, 미리 규정한 문서화된 절차에 따라서 수행되어야 하며, 배양 방법, 배지, 보관 용기, 보관 조건 등에 대한 사항을 상세히 기재하여야 한다. 세포 기질에 대한 안정성은 세포은행의 저장기간 동안의 안정성으로서 ICH Q5D를 참고하여 작성하며, 세포은행(또는 바이러스 은행) 내에 포함된 발현 구조체에 대한 특성분석은 ICH Q5B를 참조하여 작성한다.

세포은행은 생산에 사용하는 세포의 확인(identity), 생존(viability) 및 순도(purity)를 보장하기 위해 관련 표현형(phenotype)과 유전형(genotype)의 마커들에 대한 특성이 밝혀져야 한다.

필요한 경우, 원료의약품 생산에 사용되는 세포은행에 대한 외래성 물질의 안전성 평가 및 검증(qualification)자료를 부록 3.A.2에 포함시켜 제출할 수도 있다.

세포은행에 대한 아래와 같은 자료를 제출한다. 주성분이 세포일 경우, “세포치료제 세포은행 품질 평가 가이드라인(2021)”을 참고할 수 있다. 벡터 생산을 위한 패키징 세포은행은 “생명공학의약품 생산 세포주 관리를 위한 시험방법(2007)” 가이드라인과 “생물의약품의 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드(2010)” 및 “WHO\_978\_Annex\_3”, ICH Q5D를 참고한다.

1) 세포의 안정성, 확인, 순도를 확보하기 위한 시험, 기원(history), 출처(source) 및 유래(derivation)에 관한 자료, 패키징 세포의 경우, 벡터의 마스터세포은행 또는 모세포로의 도입 방법(예. 감염, 형질전환 등) 및 벡터 생산세포의 확립 방법, 생산세포 클론의 분석 및 선택 방법 등

2) 세포은행 제조과정 : 세포은행 조제, 세포의 동결 및 해동 과정, 동결 안정화제, 단일 로트로 저장된 바이알 수(세포 수(세포 농도) 포함), 저장조건, 관리시스템, 배양조건(배지, 시약 등) 및 관련 시험 성적서, 계대 배양에 따른 유전적 또는 표현형의 안정성 자료 등

3) 세포의 특성 : 유전자형 및/또는 표현형, 성장특성, 확인, 순도, 목적 세포 외 유입될 수 있는 세포의 동정 및 함량에 관한 자료, 세포의 활성이 치료적 특성과 관련이 있는 경우 세포활성시험(예. 활성화된 림프구, 인슐린 분비 등), 세포성숙(예. 수지상세포) 등의 확인시험, 벡터가 유전체 내에 삽입된 패키징 세포은행의 경우, 해당 벡터에 대한 확인시험(염기서열 분석 등)

4) 외래성 미생물부정시험 : 세균, 진균, 마이코플라스마, 외래성 바이러스, (예. 사람유래 세포는 CMV,

HIV-1/2, HTLV-1, HTLV-2, EBV, B19, HBV 및 HCV 등 오염생물체가 없음을 입증하는 자료, 세포 은행 구축 중, 소 또는 돼지유래 시약에 노출된 경우 이러한 동물 유래 바이러스 인자에 대한 시험, 복제가능 바이러스 부정시험 자료, 박테리아 세포은행의 경우, 확인, 선택마커(항생제 내성유전자) 또는 박테리오파지 시험

5) 세포은행의 동결 유효기간에 대한 자료 : 임상 진입 전까지의 세포은행의 실시간 안정성 자료 및 향후 세포은행에 대한 품질시험 주기를 제시한다. 총 세포수, 세포 생존율 및 필요시 확인시험 자료가 포함되어야 한다.

6) 해동세포에 대한 시험 : 해동 및/또는 증폭 후 세포의 확인, 세포의 기능시험, 생존세포 회수율, 무균시험

7) 생산종결세포(EPC) : 원료의약품 제조조건과 동일하게 또는 이를 초과하여 증식하거나 추가 계대 배양한 세포에 대한 유전적 안정성 평가 결과, 세포의 확인, 특성, 외래성 미생물 부정시험 등의 시험 결과를 품목허가 전까지는 마련해야 한다.

8) 세포은행 구축·운영과정에서 세포 동일성을 확인할 수 있는 단편일렬반복(Short tandem repeat) 등 유전자 분석 자료

마스터 바이러스 은행에 대한 아래와 같은 자료를 제출한다.

- 1) 마스터바이러스 은행의 기원 및 유래: 마스터바이러스에 대한 안전성, 확인, 순도 역가 등을 확인하기 위하여 수행한 시험결과 포함
- 2) 생산 중 사용된 원료에 대한 자료(CoA 포함), 배양 규모 확장 단계에서 사용된 배양 조건
- 3) 무균, 마이코플라스마 부정시험, 외래성 바이러스 부정시험(in vivo, in vitro) 등 미생물학적 시험
- 4) 생산세포(패키징 세포)의 기원에 따른 종 특이적 병원인자(바이러스) 검출시험: 동물유래 성분(예, 혈청, 트립신 등)를 사용하여 제조시, 해당 동물종 유래 바이러스에 대한 시험 및 평가 결과
- 5) 복제가능바이러스 부정시험 및 바이러스 종류에 따라 근연 바이러스 종에 대한 시험 및 평가 결과
- 6) 백터와 목적 유전자에 대한 확인시험(염기서열 분석 등)
- 7) 보관에 대한 정보(보관 조건, 바이알 수, 바이알 당 바이러스 역가 등)

제조용 세포은행 및 제조용 바이러스은행은 마스터세포은행 또는 마스터바이러스 은행에 비해 간략한 특성분석 자료(in vitro 외래성 바이러스 부정시험, 복제가능 바이러스 부정시험, 무균시험(세균 및 진균), 마이코플라스마 부정시험, 일부 확인시험(예, 서던블롯, 형광표지 분석 등)을 제출할 수 있다.

#### 2.S.2.4. 주요 공정 및 중간체 관리

제조공정의 주요 단계중 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 주요 공정에 대한 시험법과 허용 기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제1상, 제2상)에는 제한된 자료로 인해 완전한 정보가 제공되지 않을 수 있어 가능한 범위 내에서 기재한다.

필요시 반제품(process intermediates)의 저장 기간, 저장 조건을 기재하고 해당 근거자료를 제시한다. 제조공정 중 반제품 보관 단계가 있는 경우 보관조건에 대한 안정성 시험 결과에 근거하여야 한다.

## 2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가

임상 단계에서 해당 자료의 제출을 생략 또는 가능한 범위에서 제출할 수 있다. 향후 품목허가를 위해서는 공정 밸리데이션 및 평가 자료를 수집하여야 한다.

무균 원료의약품은 무균공정 밸리데이션 현황을 기재한다.

제조공정 중 바이러스 오염에 대한 제거 또는 불활화 단계가 있다면, 이에 대한 정보를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

## 2.S.2.6. 제조공정개발

제출 단계 별로 그 전 단계와 비교하여 제조공정에 변경사항이 있는 경우 변경대비표와 변경사유, 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 설명하는 자료를 제출한다. 기타 자세한 사항은 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인’을 참고한다.

### 공정 개선(Process Improvement)

개발 단계와 초기 임상시험 단계 동안, 제조공정 및 관리 전략은 계속 개선되고 최적화된다. 제조공정에 변경사항이 있는 경우, 발생한 변경에 대해 요약하고 그 근거와 잠재적인 영향에 대한 평가를 기술한다. 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 평가를 위해서는 공정중관리 시험(IPC, in process control) 및 품질평가항목의 비교시험결과 자료 및 (필요시)특성분석항목의 비교시험결과 분석자료가 제출되어야 한다. 이는 비임상시험용 배치의 제조공정에 대한 정보를 포함한다. 비임상시험과 임상시험에 사용된 각 배치들의 생산 시 제조공정(공정 버전)을 명확히 비교·확인할 수 있도록 작성되어야 한다.

공정변경내역, 변경시기, 이로부터 제조된 완제의약품의 제조번호를 요약하여 제시한다.

공정변경에 대한 배치분석 결과는 2.S.4.4. 및/또는 2.P.5.4.에, 공정중 시험 결과는 2.S.2.4. 및/또는 2.S.2.5, 그리고 불순물시험 자료는 2.S.3.2. 및/또는 2.P.5.5 에 기재할 수 있다.

### 비교분석 연구(Comparability Study)

도입된 변경의 중요성과 개발 단계에 따라, 해당 변경이 유전자치료제의 임상적 특성에 유의한 영향을 미치지 않는다는 것을 보장하기 위해 비교분석연구가 필요하다. 이 연구는 변경 후 제품이, 향후 실시될 임상시험에 적절하며 시험대상자의 안전에 어떤 문제도 야기하지 않음을 보장하기 위한 것이다.

이러한 비교분석 연구는 일반적으로 단계적 접근법에 따라, 적절한 분석방법으로 원료의약품과 관련 중간체의 품질 속성을 비교한다. 분석 방법은 보통 품질관리 시험항목을 포함하며, 필요시 추가 특성 시험(characterization tests)이 실시될 수 있다. 제조원의 축적된 경험과 기타 관련 정보가 변경에 의해 도입되는 위험을 평가하기에 충분하지 않거나, 시험대상자에게 잠재적인 위험이 예상될 경우, 품질만 고려한 비교 분석 실험으로는 충분하지 않을 수 있으며, 이 경우, 비임상시험 및 임상시험이 추가될 수 있다.

비임상시험과 임상시험 초기 단계 동안, 일반적으로 비교 분석 시험은 허가된 의약품만큼 광범위하게 수행되지는 않는다. 최초 인체 적용(First-in-human) 임상시험의 경우, 안전성(독성)과 관련된 주요한 비임상시험에는 제조공정을 대표하는 임상시험용의약품을 사용할 것을 권장한다.

## 2.S.3. 특성

### 2.S.3.1. 구조 및 기타 특성

적절한 기술로 생물공학적 또는 생물학적 물질의 특성(물리화학적 특성, 생물학적 활성, 면역화학적 특성, 순도 및 불순물의 측정 포함)을 분석하여 관련 기준을 확립할 필요가 있다. 문헌 자료만 인용하는 것은 받아들여지지 않는다. 유의한 공정 변경 후, 필요한 경우 제1상 임상시험 이전의 개발 단계에서 적절한 특성 분석을 실시한다.

특성 분석에 사용된 방법의 선정 사유를 기재하고 적합한 근거를 제시한다.

유전자치료제의 원료의약품 및 목적산물의 일반적 성질, 구조, 물리화학적 특성 및 생물학적 특성 등의 정보를 아래사항을 참고하여 기재한다. 보통 제1상 임상시험 시작 전에, 신뢰할 수 있고 검증된(qualified) 방법으로 생물학적 활성을 측정한다. 그런 시험법이 없으면 근거를 제시한다. 후기 임상 단계에서는 특성분석 자료의 규모가 증가할 것이다.

- 벡터의 염기서열분석, 결과, 염기조성분석, 제한효소지도, 벡터지도와 치료용 DNA 구조체의 구성 및 해당 유전자를 포함하는 각 유전자, 전사조절인자 등의 표시 및 설명, 해당 염기서열들의 출처, 치료용 유전자에 존재하는 특이적인 유전자 변형(삽입, 치환 등), codon optimization, 바이러스 입자구조 및 세포형태
- 벡터의 크기(base pair), 분자량, 입자의 크기, 흡광계수, 분자형태분석, 전기영동 양상
- 핵산-고분자 복합체의 경우, 복합체 구성 고분자물질의 물리화학적 특성, 핵산-고분자 복합체의 형태 및 구성, 단, 고분자 복합체가 새로운 첨가제일 경우, 해당 고분자 복합체에 대하여, 별도의 품질 및 비임상 자료를 제출해야 할 수 있음
- 목적 유전자의 발현 여부, 발현량 및 목적 유전자와 벡터의 체내 작용기전을 반영할 수 있는 생물학적 분석, 생체 외의 생화학적 분석(ELISA, ELIspot assay, 웨스턴블롯 및 세포 또는 조직의 면역염색 등)
- 세포기반 유전자치료제의 경우, 세포내에 도입된 치료용 유전자의 복제수, 염기서열, 삽입위치 및 안정성에 관한 자료, 세포·유전학적 특성(동종세포기반 유전자치료제의 경우, 유전자 도입으로 인한 세포의 형태 변형, 치료용 유전자 이외 유전자 발현 변화 등), 증식능, 종양원성 등에 관한 자료

그 밖의 자세한 사항은 ‘침단바이오의약품의 품목허가·심사 규정’을 참고한다.

### 2.S.3.2. 순도

#### (2.S.3.2. 불순물(Impurities))

잔류물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거효과를 보여주는 시험 등을 포함하여, 공정 관련 불순물(예: 배지구성성분, 배양 중 사용하는 효소 등) 및 제품 관련 불순물(예: 미분화 세포, 비목적 세포 등)을 기재한다. 최고 임상 용량에 대한 최대 함량을 포함하여 불순물에 대한 정량적 정보를 기재하고, 위해평가를 실시한다. 초기 임상에서는 모든 잔류물에 대한 분석이 불가능할 수 있다. 이 경우, 제조공정 중 사용하는 농도, 사용 공정, 공정 중 사용량 및 위해평가 결과 등을 고려하여, 잔류 예상물질 중 대표성분을 선정하여 실제 잔류량에 대한 분석을 실시할 수 있다.

일부 불순물에 대해 정성적 자료만 제시할 경우, 이에 대한 근거를 기재한다. 불순물의 잔류량 및 이에 대한 위해평가 결과에 따라 원료의약품 또는 완제의약품의 출하규격으로 설정할 필요가 있을 수 있다. 이 경우, 제조공정 및 제제 관련 불순물에 대한 종류 및 허용 기준을 기존의 생산배치 시험결과 이력 및 안정성 시험 자료 등을 고려하여 설정한다.

## 2.S.4. 원료의약품의 관리

### 2.S.4.1. 기준

임상시험에 사용되는 원료의약품 배치의 기준은 원료의약품의 품질을 충분히 관리하기 위해 사용되는 시험항목과 허용기준을 정하여 기재한다. 함량, 확인 및 순도 시험은 필수항목이다. 다른 근거가 없는 경우 역가시험(생물학적 활성 시험)도 포함된다. 불순물은 안전성을 고려하여 상한치를 설정한다. 원료의약품의 미생물학적 품질을 명시한다.

자가세포 기반 유전자치료제의 경우, 연속 공정으로 완제의약품을 생산시, 원료의약품의 규격 설정 없이 완제의약품의 규격으로 원료의약품 규격을 같음할 수 있다.

치료적탐색 임상시험 또는 치료적확증 임상시험의 경우, 정보와 경험이 축적되므로 파라미터의 추가나 삭제, 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 이전 단계에서 설정된 기준이 현재 단계에 적합한지 검토가 이루어져야 하고, 현 개발 단계에 맞게 조정되어야 한다.

제조규모, 제조방법, 공정 소요 시간 등을 고려하여 일반적인 원료의약품의 기준 및 시험항목 설정과는 다른 방법으로 시험항목과 기준을 설정하고 검체 채취 단계, 검체량 등을 조정하고자 할 경우 그 타당성을 제시해야 한다.

유전자치료제 원료의약품에 대하여 아래의 항목을 포함하여 시험 항목 및 허용 기준을 기재하며, 앞서 언급한 바와 같이 초기 임상일 경우, 확정된 기준일 필요는 없으나 예비 기준의 설정이 요구된다.

#### 1) 벡터를 이용하는 경우

- 정의
- 성상
- 무균시험
- 마이코플라스마 부정시험
- 엔도톡신 시험
- 외래성 바이러스 부정시험
- 복제가능 바이러스 부정시험
- 확인
- 함량
- 순도
- 역가

#### 2) 세포를 이용하는 경우

- 정의
- 성상
- 무균시험
- 마이코플라스마 부정시험
- 엔도톡신 시험
- 외래성 바이러스 부정시험
- 복제가능 바이러스 부정시험
- 총세포수 측정시험
- 세포생존율 시험
- 확인
- 순도
- 역가



### 2.S.4.2. 시험방법

허용 한도가 설정되지 않은 시험을 포함하여 기준에 포함된 모든 시험에 대해 원료의약품에 사용하는 시험법을 목록으로 작성한다(예: 크로마토그래프법, 생물학적 분석, 등). 공정서에 수재되지 않은 모든 시험방법은 해당 시험과정에 대한 설명을 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험법은 해당 공정서를 인용할 수 있다.

설정된 시험 항목에 대한 시험방법을 기재하되, 최종 원액이 아닌 중간제조 단계의 검체를 시험검체로 사용하거나 할 경우, 검체 채취 단계 등을 시험방법 내에 명시한다. 공정서에 수재된 시험방법의 경우에는 이를 근거자료로 기재하며, 공정서 시험방법이라도 하더라도 사용 검체에 대한 정보(검체량과 검체 채취 단계)는 정확하게 제시한다.

시험결과가 제품 출하 이후 나오는 경우 해당 항목에 대해 기재하여야 하며, 시험결과가 제품 출하 후에 부적합으로 나오는 경우 임상시험계획서 등에서 보고 방법 및 조치 방법을 설정하여야 한다.

<요약표 예시>

구분	시험법명	기준	시험법	시험법 근거
성상	성상	OOO	육안관찰	자사
확인시험	염기서열분석	OOO	autosequencing	자사
	제한효소지도작성	OOO	RFLP	자사
무균시험	무균시험(직접법)	무균	USP<00> 직접법	USP

### 2.S.4.3. 시험방법의 밸리데이션

제1상 임상시험의 경우, 사용되는 시험법의 적합성을 확증한다. 시험법의 밸리데이션을 수행하기 위한 허용한도(예: 관련성이 있는 불순물 함량 측정에 대한 허용한도) 및 파라미터(적절할 경우, 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계)를 표 서식으로 기재한다.

첨단바이오횰약품 중 외래성 미생물의 존재는 임상시험 대상자 안전에 중대한 영향을 미친다. 따라서 초기 단계 임상시험부터 설정한 외래성 미생물 부정 시험법이 일관성 있는 결과를 산출할 수 있다는 점을 확인할 필요가 있다. 일관성 있는 결과 산출 여부를 확인하는 자료는 시험법의 공정서 수재 여부에 따라 달라진다. 공정서 수재 시험법은 시험법 적합성 자료(예: 무균시험의 발육 저지 활성 시험 자료 등)가 있으며, 공정서 미수재 시험법은 공정서 수재 시험법과 비교동등성 자료, 시험법 적합성 자료(예: 임상시험용 의약품에 양성대조 바이러스를 spiking 하여 시험한 외래성 바이러스 부정시험 등)가 있다.

치료적탐색 임상시험이나 치료적확증 임상시험 단계에서는 식품의약품안전처에서 인정하는 공인된 시험방법(공정서 시험법 등)이 아닌 경우, 가능한 범위에서 시험방법의 검증자료를 제출한다. 검증자료는 수행한 밸리데이션의 결과 요약된 표 형태(특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 정량한계 및 검출한계에 대한 결과 또는 수치)로 제출할 수 있다. 전체 밸리데이션 보고서를 제시할 필요는 없다.

### 2.S.4.4. 배치분석

비임상 및 이전 임상 단계에 사용된 배치를 포함하여, 각 배치의 목록과 해당 배치의 배치 생산 목적, 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 요약된 표로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조공정을 기재한다.

<요약표 예시>

항목	배치번호 (제조규모)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)	XX-XXX (00L)
	제조일	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.	0000.00.00.
	제조공정	공정 A	공정 B	공정 B	공정 B'	공정 C
	제조소	제조소 K	제조소 J	제조소 J	제조소 J	제조소 J
	제조목적	비임상	비임상	안정성	공정 밸리데이션	공정 밸리데이션
	기준	시험결과				
△△△						

### 2.S.4.5. 기준 설정 근거

기준 설정 근거에 대해 간략히 기재한다. 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험 조건 설정 이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정 근거, 계산 예 등에 대한 자료를 포함하여 기재한다. 근거자료로서 그간 제조된 배치들의 시험결과, 안정성 시험 결과, 시험방법 등이 포함될 수 있다.

임상 초기 단계에서는 제조 경험이 충분하지 않아 예비 기준으로 설정할 수 있으나, 안전성 관련 시험의 경우는 임상 초기부터 제조공정과 임상적 사용을 충분히 고려하여 근거를 제시해야 한다.

임상 개발 단계에 따라 기준이 변경될 경우, 타당성에 관한 자료를 제출한다.

### 2.S.5. 표준품 또는 표준물질

품질관리 시험에 사용되는 표준품 또는 표준물질이 있다면 해당 물질에 대한 제조(또는 출처), 규격 (설정 근거 포함), 향후 품질관리 계획 등의 전반적인 관리사항을 기재한다.

### 2.S.6. 용기 및 포장

원료의약품을 보관하는 데에 있어 원료의약품과 직접 접촉하게 되는 1차 포장재에 대하여, 용기의 재료, 용량, 크기, 규격 등에 대해서 기재하며, 해당 용기의 적절성을 확인할 수 있는 근거자료를 함께 제출한다.

### 2.S.7. 원료의약품의 안정성

#### 안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions(protocol / material and method))

제안된 원료의약품의 보관 기간을 보장하는 안정성 시험계획(기준, 시험법 및 시험 간격 포함)을 기재한다. 시험 간격은 일반적으로 ICH Q5C를 따른다.

안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품 배치의 품질은 계획된 임상시험에 사용될 물질의 품질을 대표할 수 있어야 한다. 따라서, 안정성 프로그램의 대상이 되는 원료의약품은 임상시험 배치 제조 시 사용된 원료의약품의 용기 및 포장과 동일한 유형과 재료의 용기에 담아서 보관해야 하며, 원료의약품의 안정성 시험에는 일반적으로 크기를 줄인 용기의 사용이 허용된다.

안정성 시험은 제안된 보관 조건에서 원료의약품의 안정성을 평가하여야 하며, 제품 분해 프로파일의 이해 및 사용기간 연장을 위해 가속 및 가혹 조건 시험이 권장된다.

안정성 시험에는 원료의약품의 순도/불순물 프로파일과 역가 변화를 검출할 수 있는 시험이 포함되어야 하며, 경시적 변화가 예상되지 않는 시험항목(예, 잔류 항생제 시험 등)의 경우 안정성 시험의 시험항목에서 제외할 수 있다. 단, 다른 근거가 없는 경우, 역가 시험은 안정성 시험계획에 포함되어야 한다.

### 안정성 자료(Stability data / results)

제조공정을 대표하는 배치에 대해 안정성 자료를 기재한다. 관련 개발 배치 또는 이전 제조공정을 사용하여 제조된 배치에 대한 안정성 자료도 제시한다. 임상시험용 물질과 품질의 동등성을 제시할 경우 이전 제조공정으로 제조한 배치의 시험 자료도 원료의약품의 사용기간을 정할 때 참고할 수 있다.

안정성 자료는 안정성 시험 항목 및 시험방법, 허용기준에 대해 간략히 기재하고 배치 정보(배치 번호, 배치 크기, 제조일, 제조소, 제형, 보관 조건, 측정 시험 등), 시험 결과를 요약된 표로 제출한다.

정량적 파라미터는 실제 수치를 기재하며, 정량적인 시험의 경우, 보관 기간에 따른 경향성이 안정성 시험 자료로 제시되어야 한다.

### 사용(유효)기한 설정(Shelf-life determination)

원료의약품의 안정성에 대해 확보된 자료에 대한 평가를 바탕으로 제안된 보관 조건하의 원료의약품의 사용기한(보관 기간)을 기재한다. 관찰된 모든 자료의 경향성이 고려되어야 한다. 사용기한(보관 기간)은 ICH Q5C에 서술된 대로, 장기, 실시간 및 실제 온도 안정성 시험에 근거하여 설정한다.

실시간 안정성 자료의 범위를 초과하는 사용기간의 연장은 가속 시험을 포함한 관련 자료에 의해 근거가 타당하면 허용된다. 연장 후 최대 사용기간은 대표 배치에 따라 제시된 안정성 자료의 2배나 12개월 이상을 초과하지 않는다. 그러나, 계획된 장기보존시험의 기간을 초과하는 연장은 허용되지 않는다. 사용기간 연장을 적용하여 사용기간을 설정하는 경우, 사용기간 연장안, 안정성 시험 계획서 및 안정성 시험 이행서약서를 제출한다. 이행서약서에는 제출한 안정성 시험 계획서 및 사용기간 연장안에 따라 안정성 시험을 실시할 것이며, 안정성 시험 중 기준일탈, 시험결과의 부정적인 경향성 등이 발생하면 사용기간 연장은 이루어지지 않으며, 즉시 시정조치계획(CAPA)을 포함하여 규제당국에 해당 사항을 보고할 것을 기재한다. 안정성 시험 계획서는 최대 사용기간을 포함하여야 한다.

일반적으로 원료의약품 사용기한은 제조공정을 대표하는 1개 이상의 배치에 대해 실시간 안정성 시험 자료를 토대로 설정한다. 다만, 자가유래 세포기반 유전자치료제는 기증자별 변동성이 클 수 있으므로 기증자 차이가 임상시험용 의약품의 안정성에 영향을 미치지 않는다는 점을 미리 확인할 필요가 있다. 이를 위해 충분한 숫자의 배치를 대상으로 안정성 시험을 진행하는 것이 바람직하다.

## 2.P. 임상시험용의약품(Drug Product)

### 2.P.1. 임상시험용의약품의 개요와 조성

임상시험용의약품의 주성분과 첨가제에 대하여 단위 용기(질량 또는 용량) 중 원료약품의 배합 목적, 성분명, 규격, 분량, 단위를 기재한다.

### 2.P.2. 개발경위

새로운 제형 또는 첨가제를 사용한 근거를 포함하여 임상시험용의약품의 제형 선택 이유를 포함하여 개발 경위를 기재한다. 개발 초기에는 이 장에 포함될 정보가 없거나 제한적일 수 있다.

의약품의 추가 조제가 필요한 제품인 경우(예: 재용해, 희석, 혼합), 사용된 물질(예: 용매, 희석제 등)의 적합성을 증명하고 조제 방법을 요약한다(임상시험계획서에 상세하게 서술되어 있다고 언급할 수도 있다).

제제가 포장재와 함께 사용될 경우, 정확한 투여에 영향을 주지 않다는 사실을 기재한다.(예를 들어, 제품이 용기 또는 주입 시스템의 벽에 흡착되지 않음을 보증) 특히 저용량 및 고희석 제제와 관련이 있다. 해당되는 경우, 최초 인체 적용(first-in-human) 임상시험에서는 신뢰할 수 있는 매우 작은 용량의 투여를 다루어야 한다.

이전 임상단계와 비교하여 제형(formulation), 투여 형태(dosage form), 충전 등 제조공정의 변경 사항이 있는 경우 변경대비표와 변경 사유, 변경 전·후 공정 간의 비교동등성을 설명하는 자료를 제출한다. 기타 자세한 사항은 ‘생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교 동등성 평가 가이드라인’을 참고한다.

## **2.P.3. 제조**

### **2.P.3.1. 제조원**

완제의약품의 제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임부과범위 (Responsibility)를 기재한다. 복수의 제조원이 제조에 관여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확히 서술한다.

### **2.P.3.2. 배치조성**

제조과정에서 사용되는 원료의약품 및 첨가제의 모든 조성에 대하여 임상시험에 사용하는 배치당 과다투입량이 포함된 배치 조성, 분량, 규격을 기재한다.

### **2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리**

완제의약품 제조방법에 대해 제형화, 여과, 충전, 포장, 저장 및 출하를 포함하여 단위공정별로 간략히 기재하고 공정 중 관리(In-Process Control) 등이 포함된 제조공정도를 제출한다. 본 가이드라인 ‘2.S.2.2. 제조공정 및 공정관리’항을 참고로 하여 기재한다.

완제의약품의 배치의 크기 및 생산 규모에 대한 정보를 기재한다. 치료적확증임상시험의 경우 임상 시험용의약품의 배치 크기를 결정할 때 품목허가 신청 시 실제 생산 규모에 대해 고려하여야 한다.

제조공정 중 사용된 시약, 용매 및 기기 등이 포함되도록 작성한다.

### **2.P.3.4. 주요 공정 및 반제품 관리**

제조공정의 주요 단계중 품질과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 주요 공정에 대한 시험법과 허용기준을 기재한다. 개발 초기 단계(제 1상, 제 2상)에는 제한된 자료로 인해 완전한 정보가 제공되지 않을 수 있어 가능한 범위 내에서 기재한다.

필요시 반제품(process intermediates)의 저장 기간, 저장 조건을 기재하고 해당 근거자료를 제시한다. 이 경우, 저장 조건과 기간은 해당 반제품의 안정성 시험 결과에 근거하여야 한다.

### **2.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가**

임상 단계에서 해당 자료의 제출을 생략 또는 가능한 범위에서 제출할 수 있다. 향후 품목허가를

위해서는 공정 밸리데이션 및 평가 자료를 수집하여야 한다.

무균 완제의약품은 무균공정 밸리데이션 현황을 기재한다.

제조공정 중 바이러스 오염에 대한 제거 또는 불활화 단계가 있다면, 이에 대한 정보를 부록 3.A.2에 포함시킨다.

## 2.P.4. 첨가제 관리

첨가제의 제조(필요한 경우)와 품질관리정보, 참고 정보(기허가사항 여부)에 대해 기술한다.

### 2.P.4.1. 기준

첨가제에 대한 기준을 간략히 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서의 기준을 적용할 수 있다. 해당되지 않을 경우, 첨가제는 자사 기준을 기재한다.

### 2.P.4.2. 시험방법

설정된 시험항목에 대한 시험방법을 기재한다. 공정서에 수재된 경우에는 이를 근거자료로 기재한다.

### 2.P.4.3. 시험방법의 밸리데이션

임상 시험 단계에서는 해당 자료의 제출을 생략할 수 있다.

### 2.P.4.4. 기준 설정 근거

식약처장이 인정하는 공정서에 첨가제가 수재되어 있지 않을 경우, 자사 기준의 근거를 기재한다.

### 2.P.4.5. 사람 또는 동물 유래의 첨가제

사람 또는 동물 유래 첨가제는, 외래성 물질의 안전성 평가(예: 출처, 기준, 수행한 시험의 내용) 및 바이러스 안전성 자료에 관한 정보를 부록 3.A.2에 기재한다. TSE/BSE 인자관련 안전성 정보도 부록 3.A.2장에 기재한다.

사람 또는 동물 유래의 첨가제를 사용할 경우 잠재적 오염에 대한 위해평가 정보를 아래 항목을 포함하여 제출한다.

- 첨가제의 기원, 규격 및 시험방법, 바이러스 안전성 정보에 대한 요약('ICH Q5A((R1)' 참고)
- 사람 알부민 혈청 등 인체 유래 물질을 첨가제로 사용하였다면 적합한 혈청 사용 여부를 확인할 수 있는 자료 즉, 임상시험용인지 연구용인지 확인할 수 있는 시험성적서 및 해당 사용 물질이 허가된 의약품인 경우 해당 의약품에 대한 성적서 정보
- 반추동물 유래 성분인 경우 전염성해면상뇌증(TSE, Transmissible Spongiform Encephalopathy)감염을 방지하기 위한 원료 선택(기원 동물의 명칭, 원산국, 연령, 사용 부위 등)과/또는 처리방법 또는 미감염을 입증할 수 있는 증명서

## 2.P.4.6. 새로운 첨가제

임상시험용의약품에 국내 사용례가 없는 새로운 첨가제나 처음으로 사용되거나 새로운 투여 경로로 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상시험 및 임상시험 자료) 및 제조, 특성, 규격, 배합 목적 및 용도에 대한 사항을 ‘S. 원료의약품’항의 양식에 따른 내용을 기재한다.

## 2.P.5. 임상시험용의약품의 관리

### 2.P.5.1. 기준

원료의약품 기준 설정 시 서술한 원칙과 동일한 원칙이 적용한다. 제품의 품질을 충분히 관리할 수 있도록 임상시험에 사용하는 제품의 배치에 대해 사용하는 시험 및 허용 기준을 기재한다.

임상시험용의약품에 대해 아래 항목 및 제제학적 시험을 포함하여 시험 항목 및 기준을 기재하며, 확정된 기준일 필요는 없으나 예비 기준의 설정은 요구된다. 이런 기준들은 후속 개발 과정에서 재검토하고 조정될 필요가 있다. 시험항목 설정과 관련한 구체적인 내용은 “세포치료제 품질평가 가이드라인”을 참고하여 설정할 수 있다. 다른 근거가 없는 경우 생물학적 활성 시험이 포함된다.

1) 박터를 이용하는 경우: 제조과정 중 항생물질 사용시 잔류항생물질 시험, 제조과정 중 유독성 화학물질 또는 유기용매 사용시 잔류 화학물질, 잔류 유기용매 시험, 핵산복합체 제제의 경우 핵산에 첨가되는 지질 등에 대한 함량, 확인 등에 대한 항목을 설정한다.

- 명칭
- 정상
- 무균시험
- 엔도톡신 시험
- 복제가능 바이러스 부정시험
- 확인
- 순도
- 역가
- 함량
- 제조과정 중 항생물질 사용 시 잔류 항생물질 시험
- 제조과정 중 유독성 화학물질 또는 유기용매 사용 시 잔류 화학물질, 잔류 유기용매 시험
- 핵산복합체 제제의 경우 핵산에 첨가되는 지질 등에 대한 함량, 확인

2) 세포를 이용하는 경우

- 명칭
- 정상
- 무균시험
- 마이코플라스마 부정시험
- 엔도톡신시험
- 외래성 바이러스 부정시험
- 복제가능 바이러스 부정시험
- 총세포수 측정시험
- 세포 생존율 시험
- 확인
- 순도
- 역가

치료적탐색 임상시험 또는 치료적확증 임상시험의 경우, 정보와 경험이 축적되므로 파라미터의 추가나 삭제, 시험법의 변경이 필요할 수 있다. 이전 단계에서 설정된 기준이 현재 단계에 적합한지 검토가 이루어져야 하고, 현 개발 단계에 맞게 조정되어야 한다.

일반적인 완제의약품의 기준 및 시험항목 설정과는 다른 방법으로, 제조규모, 제조방법, 공정 소요 시간 등을 고려하여 시험항목과 기준을 설정하고 검체 채취 단계, 검체량 등을 조정하고자 할 경우 그 타당성을 제시해야 한다.

## 2.P.5.2. 시험방법

허용 한도가 설정되지 않은 시험을 포함하여 기준에 포함된 모든 시험에 대해 원료의약품에 사용하는 시험법을 목록으로 작성한다(예: 크로마토그래프법, 생물학적 분석, 등). 공정서에 수재되지 않은 모든 시험방법은 해당 시험과정에 대한 설명을 기재한다. 식약처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험방법은 해당 공정서를 인용할 수 있다.

설정된 시험 항목에 대한 시험방법을 기재하되, 최종 원액이 아닌 중간제조 단계의 검체를 시험검체로 사용하거나 할 경우, 검체 채취 단계 등을 시험방법 내에 명시한다. 공정서에 수재된 시험방법의 경우에는 이를 근거자료로 기재하며, 공정서 시험방법이라도 하더라도 사용 검체에 대한 정보(검체량과 검체 채취 단계)는 정확하게 제시한다.

시험결과가 제품출하 이후 나오는 경우 해당 항목에 대해 기재하여야 하며, 시험결과가 제품 출하 후에 부적합으로 나오는 경우 임상시험계획서 등에서 보고 방법 및 조치 방법을 설정하여야 한다.

## 2.P.5.3. 시험방법의 밸리데이션

상세한 요건은 2.S.4.3을 참조한다.

## 2.P.5.4. 배치분석

비임상 및 이전 임상 단계에 사용된 배치를 포함하여, 각 배치의 목록과 해당 배치의 배치 생산 목적, 배치 번호, 배치 크기, 제조소, 제조일자, 관리 방법, 허용 기준 및 시험 결과를 요약된 표로 작성한다. 각 배치에 사용한 제조공정을 기재한다.

## 2.P.5.5. 불순물의 특성

‘S.3.2. 불순물’항에 기재되지 않은 임상시험용의약품에서 추가로 관찰되는 불순물 및 분해 산물이 있을 경우, 이에 대하여 분석하고 기재한다.

## 2.P.5.6. 기준 설정 근거

설정된 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정 이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정 근거, 계산 예 등에 대한 자료. 또한 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제 설계항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정 이유 등에 관한 자료를 기재한다.

기준 설정 근거에 대해 간략히 기재한다. 근거자료로서 배치 시험 결과, 안정성 시험 결과, 시험방법 등이 포함될 수 있다. 임상 초기 단계에서는 제조 경험이 충분하지 않아 예비 기준으로 설정할 수 있으나, 안전성 관련 시험의 경우는 임상 초기부터 제조공정과 임상적 사용을 충분히 고려하여 근거를

제시해야 한다.

임상 개발 단계에 따라 기준이 변경될 경우, 타당성에 관한 자료를 제출한다.

## **2.P.6. 표준품 또는 표준물질**

해당될 경우 2.S.5.을 인용할 수 있다.

## **2.P.7. 용기 및 포장**

임상시험용의약품을 보관하는 데에 있어 임상시험용의약품과 직접 접촉하게 되는 1차 포장재에 대하여, 용기의 재료, 용량, 크기, 규격 등에 대해서 기재한다. 일반적으로 약전 규격 재질의 용기를 사용하는 것이 적절하다. 완제품을 비표준적 투여 기구에 담아 포장하거나, 공정서 미수재 물질을 사용할 경우, 성상 및 기준을 기재한다. 해당될 경우, 첨부된 의료기기의 CE 인증서를 제출한다.

1차 포장용기의 구성 재료, 안전성, 성능 등의 적절성을 확인할 수 있는 근거자료를 함께 제출한다.

## **2.P.8. 안정성**

2.S.7. 원료의약품의 안정성 항에 참고로 하여 작성한다.

임상시험용의약품은 실시간 안정성 시험 자료, 안정성 시험 이행 서약 및 승인 후 연장에 의해 보장되는 사용기간 연장을 포함하여 안정성 시험 계획, 안정성 시험결과, 사용기간 결정에 대해 원료의약품과 동일한 요건이 적용된다. 안정성 시험은 의도하는 보관 기간 동안 임상시험용의약품이 안정하다고 충분히 보장할 수 있어야 한다. 제시된 자료는 제품의 출하부터 임상시험 대상자에게 투여할 때까지 제안된 사용기간을 뒷받침하는 근거가 되어야 한다. 임상시험용의약품의 안정성 시험계획은 원료의약품의 안정성 프로파일에서 얻은 지식을 충분히 고려하여 작성되어야 한다.

근거가 있을 경우, 브래के팅(bracketing) 및 매트릭스(matrixing) 접근법이 허용될 수 있다.

의약품의 투여 시 해동, 용해, 희석, 방치 등의 과정이 있는 경우, 개봉 후 사용(in-use) 안정성 자료를 포함하여 기재한다.

일반적으로 임상시험용 의약품 사용기한은 제조공정을 대표하는 1개 이상의 배치에 대해 실시간 안정성 시험 자료를 토대로 설정한다. 다만, 자가유래 세포기반 유전자치료제는 기증자별 변동성이 클 수 있으므로 기증자 차이가 임상시험용 의약품의 안정성에 영향을 미치지 않는다는 점을 미리 확인할 필요가 있다. 이를 위해 충분한 숫자의 배치를 대상으로 안정성 시험을 진행하는 것이 바람직하다.



### **3. 부록(Appendices)**

#### **3.A.1. 시설과 장비**

해당사항 없음.

#### **3.A.2. 외래성 물질에 대한 안전성 평가**

제조과정 동안 원료의약품 및 의약품과 접촉하는 그러한 물질이 있는지 확인한다. 사람 또는 동물 유래 외래성 물질의 잠재적인 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

##### **TSE 인자(TSE Agents)**

전염성 해면상뇌증 인자의 회피 및 관리를 위한 세부 정보를 기재한다. 이 정보에는 예를 들어 물질, 공정 및 인자에 대해 적절한 생산 공정의 확인서 및 관리가 포함될 수 있다.

##### **바이러스 안전성(Viral Safety)**

해당될 경우, 잠재적인 바이러스 오염 측면에서 위험을 평가한 정보를 기재한다.

##### **기타 외래성 물질(Other Adventitious Agents)**

세균, 마이코플라스마 및 진균과 같은 기타 외래 물질에 관한 세부 정보를 핵심 문서(core dossier)의 적절한 장에 기재한다.

#### **3.A.3. 첨가제**

새로운 첨가제는 의약품 국제공통 기술문서(CTD, Common Technical documents)의 S장에 따라 각 임상시험 단계에 부합하는 정보를 기재한다.

#### **3.A.4. 채용해 및 희석을 위한 용매**

채용해 및 희석에 사용하는 용매는 의약품국제공통기술문서(CTD, Common Technical documents)의 P장에 따라 적용 가능한 관련 정보를 기재한다.

#### **3.A.5. 위약 또는 대조약**

위약 또는 대조약을 사용할 경우 원료약품 및 그 분량, 제조원, 구조결정·물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료(제조방법, 기준 및 시험방법, 품질관리시험 결과, 안정성 시험 자료 등)를 제출한다.

다만, 위약 또는 대조약을 구매하여 사용하는 경우 일부 자료를 생략할 수 있다.

## R. 지역별 정보

유전자변형생물체를 이용하여 국내에서 임상시험용의약품을 제조하는 경우에는 해당 유전자변형생물체의 위해성 평가에 필요한 자료로서 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정 [별표14]」을 작성하여 제출하여야 한다. 단, 유전자변형생물체의 위해성 평가자료가 ‘품질평가자료’ 안에 충분히 제시되어 있다면, 아래의 제출 비교표를 작성하여 제출함으로써 [별표14]를 갈음할 수 있다.

유전자변형생물체의 위해성 평가자료	품질평가자료 항목	제출 페이지	비고
<b>1. 숙주에 관한 자료</b>			
가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성			
나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험			
다. 숙주 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료			
<b>2. 공여체에 관한 자료</b>			
가. 명칭, 유래 및 분류학적 특성			
나. 유전자변형생물체의 사용목적과 같은 용도로 이용된 경험			
다. 공여체 및 근연종에서의 유해물질 생산 등 위해성 보고자료			
<b>3. 벡터에 관한 자료</b>			
가. 명칭 및 유전요소의 유래			
나. 벡터 내 유전적 요소 및 유전자 염기서열			
다. 벡터가 다른 세포로 전달될 가능성 또는 숙주 의존성			
라. 중간숙주에 대한 자료			
<b>4. 도입유전자에 관한 자료</b>			
가. 도입유전자의 명칭, 크기 및 기능			
나. 조절인자 (전사개시인자 및 종결인자) 및 선발표지유전자			
다. 그 밖의 조절인자 및 위해염기서열의 존재여부			
라. 외인성(exogenous) 전사 해독프레임(open reading frame)의 유무 및 발현 정도			
<b>5. 유전자변형생물체의 일반적 특성에 관한 자료</b>			
가. 유전자변형생물체 내 도입된 유전자에 관한 자료			
(1) 유전자변형생물체 내에 도입된 유전자의 도입위치 및 주변을 포함한 염기서열			
(2) 유전자변형생물체 게놈에 도입된 유전자의 도입부위의 수 및 복제 수			
(3) 유전적 안정성 및 측정방법에 관한 자료			
나. 유전자산물에 관한 자료			
(1) 유전자산물의 형질 특성(단백질, 비번역 RNA 등)			
(2) 유전자산물의 기능			
(3) 도입결과 변화되는 표적단백질의 발현 정도, 시기 및 측정방법과 이의 민감도			
다. 숙주와 유전자변형생물체의 생존 및 증식의 차이를 비교한 자료			
라. 유전자변형생물체의 검출 및 확인방법			

#### IV. 참고문헌

1. 첨단바이오의약품의 품목허가·심사규정(식약처 고시)
2. 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시)
3. 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)
4. 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(식약처 고시)
5. 인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정(식약처 고시)
6. 세포치료제 제조 및 품질관리기준 가이드라인
7. 생물약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인
8. 임상시험용 유전자치료제의 특성분석, 제조 및 품질관리 평가 가이드
9. 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인
10. 세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인
11. 첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집
12. 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인



## 임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인

---

발 행 일 2022년 4월 27일

발 행 인 서경원

편집위원장 박인숙

편 집 위 원 오일웅 양성준 백정희 박송희 박지원 한덕희 류정임 유지수  
최경숙 유혜선 이재린 박정연 홍영기

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

---



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원