

**유전자치료제 생체분포시험 비임상  
가이드라인(안)  
[민원인 안내서]**

**(Guideline on Nonclinical Biodistribution  
Considerations for Gene Therapy Products)**

2024. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

## 지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

<b>명칭</b>	유전자치료제 생체분포시험 비임상 가이드라인(안)(민원인 안내서)
-----------	-------------------------------------

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.	
	<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(☞ <b>지침서</b> ) <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(☞ <b>안내서</b> ) <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.

2024년 7월 일

담당자  
확 인(부서장)

이 재 린  
신 인 수

이 안내서는 유전자치료제 개발 시 고려사항에 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 2024년 ○월 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

- 전화 : 043-719-3536
- 팩스 : 043-719-3530



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

\*\* 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너

## 제·개정 이력

유전자치료제 생체분포시험 비임상 가이드라인(안)(민원인  
안내서)

제·개정번호	승인일자	주요내용
안내서-○○○	2024. ○	유전자치료제 생체분포시험 비임상 가이드라인 제정

# 목 차

1. 서론 .....	1
1.1. 목적 .....	1
1.2. 배경 .....	1
1.3. 범위 .....	1
2. 비임상 생체분포의 정의 .....	2
3. 비임상 생체분포 평가 시점 .....	3
4. 비임상 생체분포 연구의 설계 .....	3
4.1. 일반 고려사항 .....	3
4.2. 시험물질 .....	4
4.3. 동물종 또는 모델 .....	4
4.4. 동물군의 크기 및 성별 .....	5
4.5. 투여경로 및 용량수준 .....	5
4.6. 검체 수집 .....	6
5. 특이적 고려 사항 .....	7
5.1. 시험법 .....	7
5.2. 발현 산물 측정 .....	8
5.3. 면역학적 고려사항 .....	8
5.4. 생체 외 유전자 변형 세포 .....	9
5.5. 생식선 조직의 생체분포 평가 .....	10
5.6. 추가 비임상 생체분포 연구 .....	10
5.7. 대체법에 대한 고려사항 .....	11
6. 비임상 생체분포 연구의 적용 .....	12

7. 참고사항 .....	12
8. 용어 .....	13
9. 참고문헌 .....	16

# 1. 서론

## 1.1. 목적

본 가이드라인의 목적은 유전자치료제의 개발에 있어서 비임상 생체 분포 시험의 수행에 관하여 일치된 권고사항을 제공하는 것이다. 본 문서는 비임상 생체분포 평가의 전반적인 설계에 대한 권고사항을 제공한다. 비임상 개발 프로그램 및 임상시험 설계를 지원하기 위한 생체분포 자료의 해석 및 적용에 대한 고려사항도 제공된다. 본 가이드라인의 권고사항은 3R(감소/개선/대체) 원칙에 따라 동물을 불필요하게 사용하지 않으면서 유전자치료제의 개발을 용이하게 하기 위한 것이다.

## 1.2. 배경

체내 투여 후 유전자치료제 생체분포 양상에 대한 이해는 비임상 개발 프로그램에서 중요한 요소이다. 생체분포 자료는 대상 모집단으로 실시하는 초기 단계 임상시험을 뒷받침하기 위하여 수행되는 비임상 약리 및 독성학 연구의 해석 및 설계에 기여한다. 본 문서는 비임상 생체분포에 대한 국제적으로 조화된 정의를 제공하며 유전자치료제에 대한 생체분포 평가에 관한 전반적인 고려사항을 제공하고 있다. 유전자치료제 분야에 과학적 진보가 지속되는 상황에서, 이 주제를 유전자치료제 비임상 프로그램에 관한 규제당국과의 논의에도 포함하도록 독려하는 바이다.

## 1.3. 범위

본 가이드라인의 적용 범위에 속하는 유전자치료제에는 전달된 유전 물질의 발현(전사 또는 번역)으로 그 효과를 매개하는 제품이 포함된다. 유

전자치료제의 예시로는 정제된 핵산(예: 플라스미드 및 RNA), 도입 유전자의 발현을 위해 유전적으로 변형된 미생물(예: 바이러스, 세균, 진균)(숙주 유전체를 편집하는 제품을 포함), 생체 외(ex vivo)에서 유전적으로 변형된 인간 세포 등이 있다. 특정한 전사나 번역 없이 체내 숙주 세포의 유전체 변형을 목적으로 하는 제품(즉, 비-바이러스 방법에 의한 핵산분해효소 및 가이드 RNA 전달)도 본 가이드라인에서 다룬다. 본 가이드라인에 요약된 원칙은 도입 유전자 발현을 위한 유전적 변형을 실시하지 않은 항암바이러스에도 적용할 수 있다.

본 가이드라인은 예방 백신에는 적용되지 않는다. 생명공학 기반의 제조 공정을 사용하여 생산한 것이 아닌 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드 또는 그 유사체는 이 가이드라인의 범위에 속하지 않는다.

배설물 및 분비물(대변, 소변, 침, 비인두액 등) 또는 피부(농포, 궤양, 상처)를 통해 전자치료제를 몸 밖으로 방출하는 것을 배출(shedding)이라고 한다. 전자치료제의 비임상 배출 양상 평가는 본 가이드라인의 범위에 속하지 않는다. 전자치료제의 유전체 삽입 및 생식세포 삽입에 대한 평가 역시 본 가이드라인의 범위를 벗어난다. 비임상 자료의 이러한 측면에 대한 고려사항은 기존의 ICH 문서(1, 2)에서 찾아볼 수 있다.

## 2. 비임상 생체분포의 정의

생체분포는 투여 부위 그리고 체액(예: 혈액, 뇌척수액, 유리액)을 포

함한 표적 및 비표적 조직 내 유전자치료제의 체내 분포, 지속성 및 소실로 정의된다. 비임상 생체분포 평가에는 수집된 검체에서 유전자치료제 및 전달된 유전물질을 검출하기 위한 분석 방법 사용이 수반되며, 전달된 유전물질의 발현 산물을 검출하는 방법을 포함할 수 있다.

### 3. 비임상 생체분포 평가 시점

비임상 약리학 및 독성학적 결과를 평가하고 해석할 때 생체분포 자료를 이용할 수 있어야 한다. 또한 비임상 생체분포 자료는 최초 임상시험 (first-in-human clinical trial)의 설계에 정보를 제공할 수 있다(6 참조), 임상시험을 시작하기 전에 비임상 생체분포 평가를 완료하는 것이 중요하다.

## 4. 비임상 생체분포 연구의 설계

### 4.1. 일반 고려사항

비임상 생체분포 연구는 독립적인 생체분포 연구로 수행하거나 비임상 약리학 및 독성학 연구와 연계하여 수행할 수 있다. 따라서, 이 문서에서 “생체분포 연구”라는 용어는 두 가지 중 어느 쪽이든 지칭할 수 있다.

비임상 생체분포 평가는 임상에서 사용하고자 하는 유전자치료제를 투여한 후 생물학적으로 관련성이 있는 동물종(4.3 참조)에서 실시해야 한

다(4.2 참조). 투여 경로는 가능한 한 임상 투여 경로를 반영하고, 시험하는 용량 수준은 생체분포 양상의 충분한 특성을 제공할 수 있도록 하는 것이 중요하다(4.5 참조).

생체분포 평가 자료의 품질, 완전성 및 신뢰성을 확인하는 것이 중요하다. 원칙적으로, 비임상시험관리기준(GLP)에 따라 수행되지 않는 비임상 생체분포 연구가 허용은 되나, 생체분포 평가가 GLP에 따른 독성시험의 일부로 수행될 때에는, 생존 기간 중의 모든 평가 및 검체 채취 절차가 지속적으로 GLP 준수 하에 진행되는 것이 중요하다. 생체분포 관련 검체 분석은 GLP 미준수 방식으로 진행할 수 있다.

생체 외(ex vivo) 유전자 변형 세포 제품에 특이적인 고려사항은 5.4에서 다루고 있다.

## 4.2. 시험 물질

비임상 생체분포 연구에서 투여하는 시험 물질은, 제조공정, 중요 제품 특성(예: 역가) 및 최종 임상 제형을 고려하여, 투여하고자 하는 임상시험용 의약품을 대표해야 한다(5.7 참조). 일부 상황에서는, 벡터는 임상에서 사용하고자 계획한 것과 동일하지만, 치료용 도입 유전자가 다르거나 발현 표지자로 구성된(예: 동일 혈청형 및 동일 프로모터를 지니고 있는 형광 표지자 발현 아데노부속바이러스 벡터) 유전자치료제를 사용한 비임상 생체분포 자료를 사용할 수 있다(5.7 참조).

## 4.3. 동물종 또는 모델

생체분포 평가는 유전 물질의 전달 및 발현을 뒷받침하는 생물학적

으로 타당한 동물종이나 모델을 사용해 실시해야 한다(참고사항 1 참조). 동물종을 선택할 때 고려할 요소에는 조직 친화성에 대한 종간 차이, 유전자 전달 효율, 표적 및 비표적 조직/세포에서의 도입 유전자 발현이 포함될 수 있다. 만약 복제 가능 바이러스 벡터를 이용한다면 바이러스 복제가 가능한 동물종이나 모델을 사용하여야 한다.

생체분포 양상에 대한 종, 성별, 나이, 생리적 조건(즉, 건강한 동물 대 질환 동물 모델)의 영향도 중요할 수 있다. 또한, 투여한 벡터 및/또는 발현 산물에 대해 동물종이 면역반응을 유발할 가능성도 고려해야 한다(5.3 참조).

#### 4.4. 동물군의 크기 및 성별

종합적인 생체분포 평가를 뒷받침하는 충분한 자료를 만들기 위해서는 사전에 정한 각 검체 채취 시점에서 성별당 적절한 수의 동물을 이용해 평가해야 한다(참고사항 2 참조). 3R의 원칙에 따라, 동물의 총수는 여러 시험들로부터 합산된 마릿수가 될 수 있다. 이 경우, 여러 연구로부터 결합된 자료의 사용뿐 아니라, 각 시점에서 평가한 동물의 수에 대한 타당성이 제시되어야 한다. 한 성별만 평가할 때도 타당성을 제시해야 한다.

#### 4.5. 투여경로 및 용량 수준

유전자치료제의 투여 경로는 형질도입된 세포 유형과 면역반응과 함께 생체분포 양상에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 유전자치료제는 가능한 한 임상 투여경로를 이용하여 투여해야 한다(참고사항 3 참조). 투여된 유전자치료제의 용량 수준은 약리학 및 독성학 결과를 해석하는 데 도움이 되도록 생체분포 양상의 적절한 특성을 제공해야 한다. 투여된 최고 용량

수준은 독성학 연구에서 예상되는 최대 용량 수준이어야 한다(일반적으로 동물 크기, 투여경로/해부학적 표적 또는 유전자치료제 농도에 의해 제한됨). 생체분포 평가를 위한 용량 수준은 예상되는 최대 임상 용량 수준 이상이어야 한다는 것이 중요하다. 그러나, 독성연구에서 투여하는 최대 용량 수준을 초과해서는 안 된다.

## 4.6. 검체 수집

표적 및 비표적 조직 그리고 체액에 대한 검체 채취 절차는 오염 가능성을 최소화하도록 설계되어야 한다. 각 동물(부형제 대조군 및 시험군)에서 얻은 검체의 적절한 보관 및 검체 수집 순서의 문서화를 포함하여 사전에 설정된 절차를 따르는 것이 중요하다. 비임상 생체분포 연구 중 검체 채취 시점은 시간에 따른 유전자치료제 수준의 변화에 따른 특성을 충분히 분석할 수 있도록 적절히 선택해야 한다. 해당 사항에 따라, 항정상상태 (steady-state)인 기간을 광범위하게 포함하거나 또는 지속성을 추정하기 위한 시점을 추가할 수 있다. 이 경우, 반복 투여 후 유전자치료제 수준을 평가할 수 있는 시점을 포함하는 것을 고려해야 한다.

복제 가능 벡터의 경우, 검체 수집 시점은 관련 검체에서 벡터 복제로 인한 두 번째 피크 수준 시점 그리고 이후 소실시점도 포함하고 있어야 한다.

수집한 검체는 다음의 핵심적인 조직/체액을 포함하고 있어야 한다: 투여부위, 생식선, 부신, 뇌, 척수(경추, 흉추 및 요추), 간, 신장, 폐, 심장, 비장 및 혈액.

이 핵심 조직/체액은 벡터 유형/친화성, 발현 산물, 투여경로, 질병

병태생리, 동물의 성별 및 연령 등 추가적인 고려사항에 따라 확장될 수 있다. 예를 들어, 추가적인 조직/체액은 말초신경, 후근신경절, 뇌척수액, 유리액, 배수 림프절, 골수 및/또는 눈과 시신경을 포함할 수 있다. 최종적으로 조직/체액 검체 수집에 대한 결정은 유전자치료제 특성, 목표 임상 집단, 투여경로 및 기존 비임상 자료를 바탕으로 이루어져야 한다.

수집된 검체를 통해 발현 산물을 분석할 수 있다. 이 평가에 관한 고려사항은 5.2에서 제공된다.

## 5. 특이적 고려사항

### 5.1. 시험법

생체분포 양상을 평가하려면 조직/체액 내의 유전자치료제의 유전 물질(DNA/RNA)과 가능하다면 발현 산물의 양을 정량화해야 한다. 최근에는, 확립된 핵산 증폭 시험법(예: 정량적 중합효소 연쇄반응(qPCR), 디지털 PCR 등)을 사용하여 투입 유전체 DNA(input genomic DNA) 대비 벡터 유전체 및/또는 도입 유전자 DNA/RNA를 정량화하는 기법을 시간에 따른 조직/체액 내의 유전자치료제 검출을 위한 표준시험법으로 고려하고 있다. 세포 내용물이 검체(예: 체액)에서 상당한 변동을 보일 때에는, DNA/RNA 농도(예: 복제 수/ $\mu\text{L}$ )를 사용할 수 있다. 각기 다른 조직/체액 내의 표적 핵산 염기서열에 대한 검출력을 증명하기 위해서는 분석법의 일부로써 스파이크 및 회수 시험을 실시해야 한다.

비임상 연구에서 벡터 및/또는 발현 산물의 생체분포를 관찰하기

위해 다른 기법들도 사용될 수 있다. 여기에는 다음의 시험법들이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다: 간접 효소 면역 측정(ELISA), 면역조직화학(IHC), 웨스턴 블롯(western blot), 동소 교잡(in situ hybridization(ISH)), 디지털 PCR, 유세포분석(flow cytometry), 다양한 생체 내 및 생체 외 영상 기법, 그리고 기타 새로운 기술.

분석법에 대해 종합적으로 설명하고 사용된 시험법의 성능지표(예: 민감성 및 반복성)를 포함하여 이 방법에 대한 타당성을 제시하는 것이 중요하다.

## 5.2. 발현 산물 측정

유전자치료제의 유전 물질 정량화가 일차적인 생체분포 평가이지만 (5.1 참조), 벡터 유전체 양성인 조직/체액에서 발현 산물의 수준을 평가하는 것도 유전자치료제 투여 후 안전성 및 활성 양상의 특성 분석에 중요할 수 있다. 이러한 평가 수행에 관한 결정은 유전자치료제에 필요한 비임상 생체분포 분석 범위에 기반해야 하며, 이는 위해성 기반 접근법을 사용하여 결정된다. 이 접근 방식은 유전자치료제 수준과 조직/체액 내의 지속성, 목표 임상 모집단, 벡터 및/또는 발현 산물 관련된 잠재적 안전성을 고려하여야 한다.

## 5.3. 면역학적 고려사항

유전자치료제에 대한 동물, 특히 비인간 영장류 및 기타 비설치류의 기존 면역은 생체분포 양상에 영향을 미칠 수도 있다. 비임상 연구 개시 전 벡터에 대한 기존 면역을 보유한 동물의 선별을 고려해야 한다. 이 경우, 동물을 시험군에 무작위 배정하기 위해 편향되지 않은 방법을 고려하

는 것이 중요하다.

유전자치료제 투여 후 벡터에 대한 세포 매개성 또는 체액성 면역반응이 발생할 수 있다. 이러한 반응은 생체분포 양상에 대한 유용한 정보를 제공하지 못할 수 있다. 따라서, 의뢰자는 생체분포 자료의 해석을 위해 면역원성 분석을 위한 검체의 수집을 고려할 수 있다.

생체분포 양상 평가만을 목적으로 동물의 면역을 억제하는 것은 권장되지 않는다. 그러나 제품 특이적 또는 동물종 특이적인 상황으로 인해 면역억제가 필요하다면, 그 타당성이 제시되어야 한다.

어떤 상황에서는, 종 특이적인 도입 유전자의 특성으로 인해, 동물이 발현 산물에 대해 세포 매개성 또는 체액성 면역반응을 보일 수 있다. 이러한 면역반응이 발생한다면, 면역반응을 회피하기 위하여 종 특이적 상동 유전자 도입을 고려할 수 있다.

#### 5.4. 생체 외 유전자 변형 세포

생체 외 유전자 변형 세포로 구성된 유전자치료제의 생체분포 평가에 대한 고려사항(즉, 생체 외에서 세포에 형질도입/형질주입 후 동물/인간 시험대상에게 투여)은 세포유형, 투여경로, 그리고 발현 산물이나 유전자 변형이 체내 세포 분포에 영향을 줄 가능성(예: 세포부착분자의 새로운 또는 변형된 발현)과 같은 요소를 포함해야 한다. 또한, 동물에서 이식편대 숙주 질환의 발생은 유전자 변형 인간 T 세포에 대한 생체분포 평가의 해석을 복잡하게 할 수 있다. 일반적으로, 조혈모세포 유래 세포를 생체 외 유전자 변형한 경우, 전신 투여 후 광범위한 분포가 예상됨에 따라 생체분

포 평가가 필수적이지 않다. 표적 장기/조직에 대한 분포가 예상되는 경우 생체분포 평가를 고려해야 한다.

## 5.5. 생식선 조직의 생체분포 평가

대상 임상 모집단이 한 성별로 제한되지 않는 한(예: 전립선암 또는 자궁암 치료), 유전자치료제의 생체분포 평가를 암수 모두에 대해 수행하는 것이 중요하다. 적절한 분석 방법으로 평가했을 때, 유전자치료제 또는 그 유전 물질이 잔존하지 않는 경우(4.6 및 5.1 참조), 추가 평가는 필요하지 않을 수 있다.

유전자치료제가 생식선 내에 지속적으로 존재할 경우, 동물 생식세포(예: 난모세포, 정자) 또는 비-생식세포에서 유전자치료제의 수준을 결정하기 위한 추가 연구를 수행할 수 있다. 이러한 자료 및 기타 요인(벡터 유형, 복제능, 삽입 가능성, 용량 수준, 투여 경로 등)을 통해 생식선 내 유전자의 무작위적 삽입 또는 생식세포 유전체 변형의 위험에 대한 정보를 얻을 수 있다. 이 문제에 대한 보다 종합적인 설명은 유전자치료제 벡터의 생식선 내 무작위적 삽입에 관한 ICH 문서(2)를 참조할 것.

생식선 조직 내의 비-생식세포(예: 백혈구, 세르톨리(Sertoli) 세포, 라이디히(Leydig) 세포) 내에 유전자치료제가 검출되고, 특히 해당 세포 유형이 생식에 중요하다면, 추가적으로 비-생식세포의 기능에 대한 잠재적 영향을 고려해야 할 수 있다.

## 5.6. 추가 비임상 생체분포 연구

제품을 개발하는 동안, 다양한 상황으로 인해 생체분포 평가를 위한 추가 연구가 필요할 수 있다. 가능한 예는 다음과 같다.

- 임상 개발 프로그램의 중요한 변화: 투여경로의 변화, 최대 비임상시험 용량을 초과하는 용량 수준의 증가, 투여 계획의 변화, 원래 제안된 단일 성별 대신 모든 성별을 포함하는 또 다른 적응증 포함. 추가 생체분포 평가는 추가 약리 및/또는 독성 연구에 포함하여 평가할 수 있다.
- 벡터 구조 또는 혈청형의 중요한 변화, 그리고 분포 또는 도입 유전자 발현의 변화를 초래할 수 있는 다른 변경 사항.
- 최종 유전자치료제 제형에 영향을 미칠 수 있는 제조 공정의 변화(예: 벡터의 조직 친화성 변화시킬 수 있는 첨가제 추가) 또는 유전자치료제의 관련 품질 특성(예: 유전자 전달 효율, 제품 역가). 제조 변경에 대해 고려해야 할 다른 요인으로는 벡터 입자 크기, 응집 상태, 항원성, 그리고 다른 숙주 성분과의 잠재적 상호작용(예: 혈청 인자)이 있다.

## 5.7. 대체법에 대한 고려사항

동일한 유전자치료제로 수행한 비임상시험에서 얻은 기존 생체분포는 다른 임상 적응증을 뒷받침하기 위한 자료로 충분할 수 있다. 그러나 용량 수준, 투여 계획, 투여 경로, 프로모터의 변경 등을 고려하여야 한다. 벡터의 구조, 조직 친화성을 결정하는 다른 특성들은 동일하나 도입 유전자만 다른 경우, 기존에 특성이 분석된 유전자치료제의 생체분포 자료로 갈음할 수 있다. 이런 경우 타당성이 제시되어야 한다.

어떤 경우에는, 임상 모집단의 생체분포 양상에 대한 정보를 제공할

수 있는 생물학적 관련 동물종이 존재하지 않는다. 예를 들어, 벡터가 인간 세포의 표적 분자에는 결합하지만 이 표적이 동물 세포에는 존재하지 않는 경우이다. 이 경우, 비임상 생체분포 평가의 대체법에 대한 종합적인 논의 및 타당성을 제공하는 것이 중요하다.

## 6. 비임상 생체분포 연구의 적용

동물에 유전자치료제 투여 후 생체분포 양상을 분석하는 것은 비임상 개발 프로그램의 중요한 구성요소이다. 비임상 생체분포 자료는 투여한 유전자치료제에 대해 수행된 여러 연구에서 확인된 다양한(의도하거나 의도하지 않은) 결과의 해석을 용이하게 할 수 있다. 동물에서 발견된 사항이 유전물질(DNA/RNA) 및/또는 발현 산물에서 기인했는가는 사람 투여 전 유전자치료제의 잠재적 유익성:위해성 양상을 확인하는 요소에 포함된다.

투여경로, 용량 수준, 투여 계획 및 동물 면역반응과 같은 요소들을 기반으로 하여 임상 모집단에 대한 생체분포 자료의 관련성을 고려하는 것이 중요하다. 또한 이러한 자료는 투여 절차(즉, 시험대상자 간 투여 간격), 모니터링 계획 및 장기 추적 평가와 같은 최초 임상시험 및 후속 임상시험에 대한 정보를 제공할 수 있다.

## 7. 참고사항

1. 생체분포 평가에서 생물학적 관련 종 또는 모델이란 인간에서와 유사한

용량-관련 유전자치료제의 조직 내 분포 및 유전자 산물 발현의 양상을 제공할 것으로 기대되는 종 또는 모델이다. 보조 자료는, 조직 친화성을 결정하는 동일한 요소(예: 벡터 캡시드) 및 도입 유전자의 프로모터를 지닌 동일 벡터 구조로 구성된 유전자치료제를 사용해 실시한 이전의 비임상시험 자료, 또는 임상시험 자료나 출간된 문헌자료를 활용할 수 있다. 이러한 보조 자료는 유전자치료제가 유사한 공정으로 제조되었으며 용량 수준 및 투여경로가 의뢰자가 사용하고자 제안한 것과 유사한 연구에서 도출된 것이어야 한다. 시험동물에 관한 연령-특이적 고려사항은 ICH S11 가이드라인의 Appendix A에서 종 사이의 장기 성숙도를 비교하는 정보를 제공하고 있다(3).

2. 일반적으로, 성별/군/시점당 최소 5마리의 설치류 또는 3마리의 비설치류를 평가하는 것이 권장된다. 수/성별을 포함하여, 동물의 수에 대한 타당성을 제시해야 한다.
3. 전달에 기기 시스템을 사용하는 경우, 동물에 투여한 유전자치료제의 부피 및 용량 수준을 입증하는 자료를 제공하는 것이 중요하다. 이 정보는 결과적인 생체분포 양상의 해석에 영향을 미칠 수 있다. 임상시험에서 새로운 전달 기기 시스템을 사용할 계획이 있는 경우, 기기 시스템 또는 이와 동등한 장치를 사용해 수행된 약리학 및/또는 독성학 시험과 연계하여 생체분포 시험 수행을 고려해야 한다.

## 8. 용어

## 생체분포(biodistribution(BD))

### 발현 산물(expression product):

전달된 유전 물질에 의해 세포에서 생성된 RNA 및 단백질과 같은 분자.

### 유전자치료제(gene therapy(GT) product):

전달된 유전 물질의 발현(전사/번역) 또는 인간 세포의 표적 유전체의 특이적 변형을 통해 그 효과를 매개하는 치료제. 이 정의는 본 가이드라인의 목적에 따른 것이다.

### 유전자 전달(gene transfer):

벡터를 사용하여 치료 유전물질을 세포로 전달함(예: 바이러스 벡터의 형질 도입 및 플라스미드의 형질주입).

### 지속성(persistence):

유전자치료제에 집중적으로 노출된 후, 유전자 서열의 숙주 유전체 내 통합, 결실, 삽입, 또는 유전체 편집 후 이외의 다른 방식으로 변형되었거나, 도입 유전자를 지닌 바이러스 벡터로 잠복 감염되었거나, 또는 에피솜 형태인 전달된 유전 물질로 인하여, 전달된 또는 변형된 유전자 서열이 숙주 내에 지속하여 존재하는 것.

### 투여경로(route of administration(ROA))

**조직 친화성(tissue tropism):**

유전자치료제의 경우, 해당 벡터가 각각 별도의 조직(또는 세포)군에 형질 도입 또는 형질주입하는 경향.

**도입 유전자(transgene):**

세포 내 발현 후 생물학적 활성을 부여할 의도로 벡터를 통해 전달되고, 전사 또는 번역을 통해 활성화되는 유전 물질.

**벡터(vector):**

숙주 유전체의 변형을 목적으로 전사 또는 번역을 통해 활성화되는 치료용 유전물질 또는 유전물질을 함유하고 있는, 유전자치료제의 전달체 또는 운반체. 벡터에는 아데노바이러스나 아데노부속바이러스와 같은 유전자 변형 바이러스, 그리고 플라스미드 및 유전자 변형 미생물과 같은 비-바이러스 벡터가 모두 포함되며, 유전 물질이나 유전자 편집 성분을 세포에 전달할 수 있는 표적형 나노입자가 포함될 수 있다.

## 9. 참고문헌

1. ICH Considerations: General Principles to Address Virus and Vector Shedding, Jun 2009.
2. ICH Considerations: General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors, Oct 2006.
3. ICH Guideline S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals, Apr 2020.
4. ICH Harmonized Guideline: Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products, S12, Mar 2023.



## 유전자치료제 생체분포시험 비임상 가이드라인

---

발행일 2024년 ○월

발행인 박윤주

편집위원장 최영주

편집위원 신인수 백대현 강진욱 백정희 이가영  
박동현 유혜선 이재린 허혜련 안난영  
홍영기 홍지희 이소연

발행처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부  
세포유전자치료제과

---



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원