# 정보집(번역본)
# EMA 유전자 치료제의 최초 임상 사용 전 요구되는 비임상연구에 대한 가이드라인

2025.10.31


주관연구개발기관 : 가톨릭대학교 산학협력단
공동연구개발기관 : 연세대학교 산학협력단
고려대학교 산학협력단
㈜ 입셀
㈜ 지놈앤컴퍼니
㈜ 세라트젠
㈜ 애임스바이오사이언스



스마트임상시험신기술개발연구사업단

- 본 정보집(번역본)은 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한「첨단 바이오 분야 초기 임상시험 관련 기술 개발」 (과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었습니다.



- 본 정보집(번역본)은  보건복지부, 식품의약품안전처 등 관련 기관의 제도 및 정책과 상이할 수 있으며, 어떠한 법적 구속력 및 책임을 가 지지 않으므로 참고용으로만 활용하시기 바랍니다.
- 본 정보집(번역본)의 내용은 현재의 과학적·기술적 근거 등을 토대로 작성되었으며, 향후 과학기술의 발전 및 관련 법규정의 개정 및 구체적인 사실관계의 변화 등에 따라 내용이 잘라질 수 있습니다.
- 본 저작물에 대한 권한은 (연세대학교 산학협력단)에 있으며, 무단으로 지침서의 내용을 수정하여 재배포하는 것을 금합니다. 또한, 본 지침서의 전부 또는 일부를 인용·활용할 경우 반드시 출처를 명시하여야 합니다.

# 제·개정 이력

| 연번 | 제·개정번호 | 승인일자 | 주요내용 및 사유 |
|---|---|---|---|
| 1 | | 2025.10.31 | 제정 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

유럽 의약품청

런던 2008년 5월 30일

EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006

**인체용 의약품 위원회(CHMP)**

# 유전자 치료 의약품의 최초 임상 사용 전에 필요한 비임상 연구에 대한 가이드라인

| | |
|---|---|
| **유전자 치료 실무 당사자가 합의한 초안** | 2007년 2월 |
| **안전 작업반이 합의한 초안** | 2007년 2월 |
| **CHMP의 자문용 릴리스 채택** | 2007년 3월 |
| **상담 종료(의견 제출 마감일)** | 2007년 9월 |
| **유전자 치료 실무 당사자가 동의한 경우** | 2008년 4월 |
| **안전 작업반의 동의** | 2008년 3월 |
| **CHMP에서 채택** | 2008년 5월 |
| **발효 날짜** | 2008년 11월 |


| | |
|---|---|
| **키워드** | **유전자치료 의약품, 비임상연구, 최초 임상 사용** |

# 유전자 치료 의약품의 임상 사용 전에 필요한 비임상 연구에 대한 가이드라인

## 목차


**총괄 요약** ..... **3**

**1. 소개(배경)** ..... **3**

**2. 범위** ..... **3**

**3. 법적 근거** ..... **3**

**4. 주요 가이드라인 텍스트** ..... **4**

*4.1. 일반 원칙* ..... 4

*4.2. 인간 피험자에게 처음 사용하기 전에 GTMP에 대한 비임상 연구를 위한 최소 요구 사항* ..... 4

*4.3. 사용된 GT 제품 또는 벡터 유형에 따른 비임상 연구* ..... 9

*4.3.1. **플라스미드*** ..... 9

*4.3.2. **바이러스성 벡터*** ..... 10

*4.3.3. **비바이러스성 벡터*** ..... 11

*4.3.4. **유전자 변형 체세포*** ..... 11

**참고자료** ..... **14**

**총괄 요약**

이 가이드라인은 과학적 원칙을 정의하고 유전자 치료 의약품(GTMP)을 개발하는 신청자에게 지침을 제공합니다. 이 가이드라인은 사람을 대상으로 유전자 치료 의약품을 처음 사용하기 전에 필요한 비임상 연구에 중점을 두고 있습니다.

**1. 소개(배경)**

유전자 치료 의약품(GTMP)에는 다양한 인간 질병의 치료 또는 예방을 위해 개발된 플라스미드 DNA, 바이러스 및 비바이러스 벡터, 유전자 변형 바이러스 및 유전자 변형 세포와 같은 다양한 제품이 포함됩니다. GTMP는 투여 대상자를 보호하기 위해 임상 사용 전에 해결해야 하는 특정 안전 문제를 제기합니다. 유전자 전달 의약품의 품질, 전임상 및 임상 측면에 대한 지침(CPMP/BWP/3088/99)은 EU에서 GTMP 마케팅 허가 신청자에 대한 일반적인 지침을 제공합니다. 그러나 이 지침 노트는 사람에게 GTMP를 처음 사용하기 전에 어떤 연구가 필요하며 어떤 연구가 임상 개발의 후기 단계로 연기될 수 있는지에 대해서는 명시하지 않습니다.

의약품의 인체시험 수행을 위한 비임상 안전성 연구 지침에 대한 ICH M3(M) 참고사항은 의약품의 첫 임상 사용 전에 필요한 연구를 명시하고 있습니다. 그러나 ICH M3 문서는 기존 의약품 개발만을 다루고 있으므로 안전성 평가에 대해 설명된 패러다임이 항상 GTMP에 적합하거나 관련성이 있는 것은 아니라는 점을 인식해야 합니다.

**2. 범위**

이 가이드라인은 과학적 원칙을 정의하고 유전자 치료 의약품(GTMP)을 개발하는 신청자에게 EU에서 조화로운 접근 방식을 촉진하기 위한 지침을 제공합니다. 이 문서의 초점은 인간 대상의 유전자 치료 의약품을 처음 사용하기 전에 필요한 비임상 연구에 맞춰져 있습니다.

**3. 법적 근거**

본 지침은 서론 및 일반 원칙, 개정된 지침 2001/83의 부록 I, 규정(EC) 제 726/2004호 및 첨단 요법에 관한 규정(EC) 제 1394/2007호(부록 IV)와 함께 읽어야 합니다.

## 4. 주요 가이드라인 텍스트

### *4.1. 일반 원칙*

GTMP의 생물학적 효과는 대부분 전달 시스템/전달 입자/바이러스, 형질전환 유전자/발현 벡터 및 유전자 산물에서 비롯됩니다. 따라서 아래에 설명된 연구에는 달리 정당화할 수 없는 한, 벡터 입자/전달 시스템과 치료용 형질전환 유전자에 대한 조사가 모두 포함될 것으로 예상됩니다. 다른 "유사" 제품에서 얻은 데이터는 도움이 될 수 있지만 일반적으로 첫 임상 사용을 보증하기에는 충분하지 않습니다. 비임상 및 임상 수준에서 유사한 GTMP를 사용한 이전 경험은 적절한 연구를 설계하기 위한 과학적 지침으로 사용될 수 있습니다. 각 GTMP의 특정 특성으로 인해 첫 임상 사용 전 비임상 연구 프로그램과 그 적절성에 대한 최종 결정은 사례별로 이루어져야 합니다.

신청자는 발현된 유전자의 약리학적 효과 및 치료 기능을 탐구하는 데 사용되는 모델을 고려하여 임상 사용 목적에 따른 발달 단계를 포함한 동물 모델의 관련성을 정당화해야 합니다. 선택한 동물 모델은 가능한 한 사람에게서 예상되는 약리 효과를 평가할 수 있어야 합니다.

연구는 다음을 확립하는 것을 목표로 설계 및 수행되어야 합니다

- 비임상 모델에서의 약력학적 '개념 증명'
- GTMP의 바이오 배포
- 제안된 임상시험에서 사용할 초기 용량 및 용량 증량 계획에 대한 권장 사항
- 잠재적인 독성 표적 장기 식별
- 생물학적 활성의 잠재적 표적 기관 식별
- 제안된 임상시험에서 모니터링할 지표의 식별
- 특정 환자 자격 기준 식별

### *4.2. 인간 피험자에게 처음 사용하기 전에 GTMP에 대한 비임상 연구를 위한 최소 요구 사항*

유전자 치료의 전임상 데이터 평가는 인체 대상 제품 사용에 대한 적절한 위험 평가를 위한 충분한 정보를 제공하는 것이 주요 목적입니다. 연구는 단독으로 수행하거나 다른 연구와 결합하여 수행할 수 있습니다.

**비임상 모델에서의 약력학적 '개념 증명'**

연구는 잠재적 임상 효과 또는 최소한 관련 생물학적 효과/분자 작용 기전을 뒷받침하는 비임상적 증거를 생성해야 합니다[생체 내 및/또는 시험관 내 연구 수행 - 특히 생체 내 관련 질병 모델을 사용할 수 없는 경우]. 잠재적인 임상 효과를 탐색하기 위해 동종 동물 모델을 사용하는 것이 권장됩니다. 적절한 표적 기관에서 "올바른" 형질전환 제품의 발현 및 생산에 대한 발현 및 특정 제어(의도된 경우)가 입증되어야 합니다. GTMP의 품질 데이터를 기반으로 비정상 유전자 산물의 생산이 예측되는 경우, 비정상 유전자 산물 형성의 생물학적 결과를 평가해야 합니다.

**생물 분포**

연구는 반복 투여 독성에 대한 지침(CPMP/SWP/1042/99)의 부록 A에서 권장하는 대로 표적 여부에 관계없이 모든 장기에 대한 데이터를 제공해야 하며, GTMP 지속성, 동원 및 배출에 대한 조사를 포함해야 합니다. 일반적으로 형질전환 유전자/발현 벡터에서 얻은 데이터로도 이러한 목적을 충족하기 충분합니다. 관찰 시간은 신호의 지속성(즉, 형질전환 유전자 발현 및 활동 기간)을 포함해야 하며, 해당되는 경우 신호가 감지되지 않는 시점을 포함해야 합니다. 투여량은 적절한 안전 여유를 두고 임상 사용량을 모방해야 합니다.

이러한 연구에서 수집된 데이터는 환경 위험 평가(ERA)에도 기여할 수 있습니다.

**용량 설정을 위한 연구**

인체 피험자의 첫 번째 투여 결정은 다음 사항에 근거해야 합니다:

- 인간 피험자에게 GTMP를 사용하는 근거: 유전자 전달이 질병 경로를 수정하거나(예: 결함이 있는 유전자의 영구적 대체) 인간 피험자에게 감염으로부터 보호할 수 있다고 가정하는 정당성
- 투여 용량 및 투여 일정이 근거의 근간이 되는 가정을 확인하는 연구 설계를 통해 동물에서 관찰된 초기 생물학적 효과.

그런 다음 독성 연구 결과를 고려하여 권장 복용량을 세분화합니다.

GTMP의 잠재적 독성은 여러 요인에 의해 영향을 받습니다. 예를 들어, 바이러스 외피 단백질과 같은

구조적 구성 요소를 포함하고 있는 벡터 입자의 수가 투여 받는 환자에게 영향을 미칠 수 있습니다. 또한, GTMP의 잠재적 독성은 전달된 유전자의 발현 및/또는 통합에 의해서도 영향을 받습니다. 따라서 용량 결정에는 주어진 GTMP 용량과 관련하여 표적 세포에 전달되는 유전자의 추정치가 포함되어야 합니다. 용량은 총 바이러스 입자 수 대비 감염성/전달성 바이러스 입자의 비율을 기준으로 결정해야 합니다.

**독성 연구**

이러한 연구는 달리 정당한 사유가 없는 한 임상 프로토콜과 동일한 투여 경로 및 방법을 사용하여 수행해야 합니다. GTMP에 대한 노출은 계획된 임상 용량과 개발 중인 특정 유형의 GTMP에 적합한 수준에서 연구되어야 합니다. 투여량은 적절한 안전 여유를 두고 임상 사용량을 모방해야 합니다. 한 종만 사용하는 경우, 이용 가능한 생물학적/약리학적 데이터를 기반으로 예상되는 독성 효과와 가장 관련성이 높은 종을 선택해야 하며, 그 선택은 과학적으로 정당화되어야 합니다. 비임상시험의 기간과 동물의 성별은 ICHM3에 부합해야 합니다. 단회 투여의 경우, 그리고 형질전환 유전자의 발현이 ICHM3에 명시된 기간보다 더 긴 기간 동안 지속될 것으로 예상되거나 알려진 경우, 관찰 기간은 최소 한 발현 기간을 반영해야 합니다. 경우에 따라 임상 환경에서 예상되는 경우 병용 약물과의 상호 작용을 연구해야 합니다.

이러한 연구에는 부검, 조직병리학적 소견, 독성의 지속 기간 및 가역성 등 반복투여 독성 연구 CPMP/SWP/1042/99 가이드라인에서 다루는 평가지표가 포함되어야 하며, 관련 GTMP와 관련된 평가지표에 초점을 맞추어야 합니다.

단회 투여를 이용한 독성 연구는 일반적으로 단회 GTMP 투여를 위해 설계된 임상시험 전에 요구되며, 동물에 대한 투여 빈도는 달리 정당화되지 않는 한 최소한 임상시험의 투여 빈도와 동일해야 합니다. 예를 들어, 아데노바이러스 벡터를 전신 투여하는 경우 관련 평가변수에는 간 또는 신장 독성 및 전염 성 사이토카인 폭풍 발생이 포함될 수 있습니다. 그럼에도 불구하고 임상 상황을 모방하기 위해(예: 유전자 발현의 지속성과 관련된 효과를 모방하기 위해) 동물에 여러 번 투여해야 할 수도 있습니다.

다중 투여를 사용한 독성 연구는 다중 GTMP 투여를 위해 설계된 임상시험 전에 필요합니다.

또한 지원자는 동물 모델에서 독성을 예측할 수 있는 적절한 바이오마커를 탐색할 것을 권장합니다.

독성은 세포 내 위치(예: 미토콘드리아 또는 핵 염색체 위치)와 발현 벡터/유전자 사본의 수(예: 삽입 종양 발생을 고려하여)를 고려하여 전체 유전자 치료 의약품 구성(바이러스 또는 기타 미생물 또는 벡터 입자 및/또는 전달 시스템 + 카세트 + 트랜스젠을 포함한 발현 벡터)에 대해 평가해야 합니다. 또한 형질전환 제품의 과발현 및/또는 면역원성(아래 참조) 또는 원치 않는 약리학적 효과의 결과를 결정하기 위해 형질전환 제품에 대한 독성을 평가해야 합니다.

약물 물질의 순도를 고려해야 합니다. GTMP의 품질 데이터를 기반으로 비정상적인 유전자 제품의 생산이 예상되는 경우 독성학적 결과를 평가해야 합니다.

발현 벡터 관련 비치료용 단백질(예: 플라스미드의 항생제 내성 유전자, 구조체에서 발현되는 바이러스 단백질 등)의 생체 내 효과를 평가해야 합니다.

**통합 연구**

제안된 임상 용도(예: 생명을 위협하지 않는 질병 또는 소아 사용)에 따라 모든 GTMP에 대해 통합 연구가 요청될 수 있습니다. 통합이 불가능할 것으로 예상되는 분자 설계를 기반으로 하는 GTMP의 경우, 통합을 감지하는 생체 내 또는 시험관 내 연구 데이터가 필요합니다. 벡터 통합의 가능성과 가능한 결과를 평가하고 잠재적인 관련 위험을 통제하기 위한 조치를 설명하고 정당화해야 합니다.

**생식선 전파**

연구는 유전자 전달 벡터의 의도하지 않은 생식세포 전염에 대한 비임상 시험에 관한 부속서 CPMP/BWP/3088/99 지침(EMEA/273974/2005)에 명시된 대로 수행되어야 합니다.

**표적 조직 선택성**

생체 분포 데이터 외에도 GTMP가 선택적 또는 제한된 표적화 및 발현(트로피즘)을 갖도록 설계된 경우 표적 조직에서 유전자 발현 및 활성의 특이성과 지속 시간을 확인하기 위한 연구가 필요합니다.

**면역원성 및 면역 독성**

일반적으로 성장 인자, 사이토카인 또는 면역계에 영향을 미치는 것으로 알려진 기타 거대 분자를 코

딩하는 유전자를 가진 GTMP의 경우 체액성 및/또는 세포 매개 면역에 대한 기능적 평가변수를 포함 한 면역원성 및 면역독성 연구가 필요합니다.

유전자재조합 제품의 면역원성은 GTMP의 품질 데이터에서 비정상적인 제품 또는 천연 단백질과 비교하여 구조가 변경된 단백질이 생산되는 것으로 나타난 경우 조사해야 합니다. 유전자재조합 제품에 대한 기존 면역의 영향도 연구해야 합니다.

바이러스 벡터를 여러 번 투여한 후 항바이러스 면역을 연구해야 합니다.

일부 특정 GTMP의 경우 동물 모델이 임상 상황을 대표하지 않을 수 있으며, 따라서 면역 독성에 대한 해석 가능한 데이터를 제공하지 못할 수 있음을 인정합니다. 이러한 특정 경우에는 동종 동물 모델을 사용하는 것이 권장됩니다. 비임상 면역원성 연구 외에도 이러한 특정 경우에는 임상 수준에서 자격 기준 및 면역원성 연구를 신중하게 계획해야 합니다.

**전달 장치 및 부형제**

전달 장치 및/또는 부형제가 이전에 GTMP와 함께 임상용으로 승인된 적이 없는 경우, GTMP 활성에 대한 예상 기여도를 평가하고 GTMP 생체 분포에 대한 기여도를 결정하기 위한 연구가 요청됩니다.

다른 유형의 GTMP로 임상 사용을 승인 받은 경우, 기존 데이터를 보완하도록 연구를 설계해야 합니다.

연구 중인 GTMP에 대해 임상 사용을 승인 받은 경우에도 새로 제안된 임상 환경이 현저하게 다른 경우 연구가 필요할 수 있으며, 신청자는 이용 가능한 임상 경험을 바탕으로 추가 비임상 연구를 수행하지 않는 근거를 제시해야 합니다.

**생식 독성학**

생물 분포 연구 및 생식세포 전파 연구는 이미 이 개발 단계에서 생식 기관에 대한 잠재적 위험을 강조했어야 합니다. GTMP 및/또는 제안된 적응증의 생물학적 특징 및/또는 환자 집단의 특성이 생식 기관 또는 기능에 대한 위험을 시사하지 않는 한, 일반적으로 사람에게 처음 사용하기 전에 ICH M3에서 강조하는

표준 연구는 필요하지 않습니다.

**유전 독성 연구**

일반적으로 표준 유전 독성 연구는 필요하지 않습니다.

**Carcinogenicity/oncogenicity/tumorigenicity 연구**

일반적으로 표준 생애주기 설치류 발암성 연구는 필요하지 않습니다. 그러나 GTMP 제품의 특성으로 인해 다른 연구가 필요할 수 있습니다. GTMP 또는 그 유전자 산물은 발암 활성을 가질 수 있습니다. GTMP의 발암 가능성은 *in silico*에서 평가되어야 합니다(예: 발암 유전자 단백질 서열의 존재 또는 게놈에서 GTMP의 작용 모드). 발암 가능성이 이미 나타난 경우 적절한 생체 내/시험관 내 모델에서 종양 원성을 평가해야 합니다(예: 증식 능력, 외인성 자극에 대한 의존성, 세포 사멸 자극에 대한 반응 및 게놈 변형 분석). 이는 ICH Q5D, Eur. Ph. 04/2005:0153 Vaccines for human use 및 Eur. Ph. 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccines for human use를 참조합니다.

**환경 위험/유출**

연구는 유전자 치료 의약품의 환경 위해성 평가를 위한 과학적 요건에 관한 가이드라인 (EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006)에 명시된 대로 수행되어야 합니다.

### *4.3. 사용된 GT 제품 또는 벡터 유형에 따른 비임상 연구*

#### *4.3.1. 플라스미드*

일반적으로 적용되는 고려 사항 외에도 다음과 같은 특정 기능을 플라스미드 및 naked DNA에 적용할 수 있습니다.

제안된 임상 용도(예: 생명을 위협하지 않는 질병, 소아 및 예방적 사용)와 투여 방법(예: 생체 내 전기 천공)에 따라 플라스미드에 대한 통합 연구가 요청될 수 있습니다. 플라스미드를 생체 내에서 소아 및 일반적으로 생명을 위협하지 않는 질병에 사용하는 경우 이러한 통합 연구가 권장됩니다.

항생제 내성 유전자를 벡터의 선택 마커로 사용하는 것은 일반적으로 권장하지 않습니다. 불가피한 경우,

인간 체세포에서 내성 유전자의 의도치 않은 발현을 다루는 첫 번째 임상 연구를 수행하기 전에 연구를 수행해야 합니다.

예를 들어, 핵산 백신의 경우와 같이 보조 서열이 존재하는 경우, 해당 보조 물질의 면역독성학적 안전성을 조사해야 합니다. 최종 제형에 추가 보조 물질이 존재하는 경우, 전체 제품의 면역 독성학적 안전성을 조사해야 합니다.

예를 들어 트랜스포손으로 조작된 플라스미드와 같이 플라스미드가 통합 능력을 갖도록 설계된 경우, 위에서 설명한 대로 생식세포 전달 및 통합 연구를 수행해야 합니다.

플라스미드가 복제 능력이 없는 바이러스 벡터 또는 복제 능력이 있는 바이러스를 지정하도록 설계된 경우, 플라스미드 자체의 특성 외에 전달된 바이러스/벡터 입자의 특성도 충분히 분석해야 합니다.

#### *4.3.2. 바이러스성 벡터*

일반적으로 적용되는 고려 사항 외에도 다음과 같은 특정 기능을 바이러스 벡터에 적용할 수 있습니다

i) 복제: 유전자 변형 바이러스 또는 바이러스 벡터는 복제가 불가능하거나 반대로 완전 복제가 가능하거나 특정 조건에서만 복제할 수 있도록 설계될 수 있습니다(즉, 조건부 복제 가능).
복제가 불가능하도록 설계된 바이러스 벡터의 경우 야생형 바이러스에 의해 보완된 후 의도치 않게 복제될 가능성을 조사해야 할 수 있습니다. 재조합 사건으로 인해 바이러스가 영구적으로 복제될 수 있는 경우, 비임상 환경에서 이러한 재조합체의 독성을 조사해야 할 수 있습니다.
완전 복제성 또는 조건부 복제성으로 설계된 벡터의 경우, 이러한 벡터가 표적과 비표적을 포함한 다양한 조직과 세포 유형에서 예상대로 작동하는지 여부를 조사해야 합니다. 병용 가능한 약물의 영향도 고려해야 합니다. 이러한 연구는 벡터-숙주 특이성으로 인해 방해를 받을 수 있습니다.

ii) 통합: 벡터가 통합 능력을 가지고 있거나 모바이러스가 이러한 능력을 가지고 있고 재조합에 의해 복원될 수 있는 경우, 생식세포 전염 및 발암은 위에서 설명한 대로 해결해야 합니다.

iii) 잠복기/재활성화: 모 바이러스에 잠복기 능력이 있는 경우(예: 헤르페스 바이러스), 이 능력이 벡터에 지속되는지 조사해야 합니다. 그러한 능력이 있거나, 벡터가 잠복할 수 있도록 설계된 경우, 잠복이 특정 조직으로 제한되는지 여부와 벡터가 재활성화할 수 있는 능력이 있는지 여부를 조사해야 합니다. 잠복기 동안 벡터 유전자의 발현 가능성과 이러한 발현이 특정 조직에 국한되는지 여부도 조사해야 하며, 이 문제를 해결하기 위한 전략이 정당화되어야 합니다. 이러한 연구는 벡터-숙주 특이성으로 인해 방해를 받을 수 있습니다.

iv) 면역원성: 상당한 면역 반응을 유도하는 벡터는 효과적으로 재투여하기 어려울 수 있습니다. 환자에게 재투여가 필요할 것으로 예상되는 경우, 재투여된 GTMP에 대한 이러한 면역 반응의 영향을 조사해야 할 수 있습니다. 이러한 조사는 숙주 특이성으로 인해 방해를 받을 수 있습니다.

#### *4.3.3. 비바이러스성 벡터*

박테리아나 합성 핵산과 같은 비바이러스성 벡터를 통한 유전자 전달이 연구되어 왔지만, 그 효능과 부작용은 거의 알려지지 않았습니다. 따라서 1단계 이전에 위에 제시된 일반적인 원칙을 따라야 합니다.

리포좀과 같은 전달체는 플라스미드 또는 발현 벡터의 감염에 사용될 수 있습니다. 이는 다른 의약품이나 백신 전달에 사용되는 리포좀 및 비로솜과 동일한 방식으로 조사해야 합니다.

비바이러스 벡터와 관련된 독성: 연구는 감염 시약 자체(예: 리포솜)의 독성을 조사하는 데 유용합니다. 또한, 이 접근법은 전체 유전자 치료 구조에서 관찰된 독성을 평가하는 데 유용한 대조군을 제공하여 유전자 발현 관련 독성의 구성 요소를 식별하는 데 도움이 됩니다. 이러한 연구는 또한 선택한 모델이 고려했던 벡터에 적합한지(예: 사용된 비바이러스 벡터의 독성 및 적절한 영양성) 재확인 할 수 있도록 도와주게 됩니다.

#### *4.3.4. 유전자 변형 체세포*

효능 및 안전성 측면에서 전달된 유전자의 발현을 포함한 생체 분포, 이동, 지속성(또는 수명)이 조사되어야 합니다. 분화(해당되는 경우) 또는 증식을 포함한 세포 표현형에 대한 기타 영향을 조사해야하고, 국소 내성을 시험 해야하며, 변형된 세포에 의해 유도된 면역 반응을 조사해야 합니다.

**생체 내 전달 벡터 방출.** 의도적으로 이러한 목적으로 설계되었든 아니든 유전자 변형 세포가 생체 내로 전달될 때 벡터 또는 플라스미드를 방출할 가능성을 조사해야 하며, 해당되는 경우 다른 감염원 또는 질병 관련 약물과의 상호작용 가능성을 포함해야 합니다. 이러한 연구의 범위는 세포 형질전환에 사용되는 벡터 또는 플라스미드, 복제 능력 및 세포 내 통합 상태에 따라 달라집니다. 다양한 조직과 장기, 특히 생식선 및 환경에 대한 벡터의 전파를 조사해야 합니다. 전파된 매개체의 신원, 감염성, 지속성 및 활성을 확인해야 합니다.

**유도된 세포 변화.** 증식, 분화, 불멸화 또는 변형된 표현형의 유도 등 세포 형태, 표현형, 기능 및 행동에 미치는 영향을 조사하기 위해 시험관 및/또는 해당되는 경우 생체 내 연구를 사용해야 합니다. 변형되지 않은 세포 집단과 비교하여 벡터 전달 후 발생하는 의도하지 않은 예기치 않은 변화는 신중하게 고려해야 합니다.

유전자 산물의 발현 정도와 품질을 평가해야 합니다.

복제 가능성이 있는 세포(예: 전구세포)를 통합 벡터(예: 레트로 또는 렌티바이러스 벡터)로 형질전환하는 경우, 통합 부위의 수를 조사하고 임상적 사용과 관련하여 논의해야 합니다. 통합 부위는 가능한 경우 인접한 유전자 정체성과 기능에 대해 특성화해야 합니다. 발암 유전자의 활성화 및/또는 종양 억제 유전자의 비활성화에 특별한 주의를 기울여야 합니다. 단일 세포에서 복제본 수의 영향은 품질 요건(예: 일관성)에 비추어 평가되어야 합니다. 또한, 잠복 바이러스(예: 대상포진, Epstein-Barr 바이러스, 거대 세포 바이러스)가 재활성화되어 감염성 바이러스를 생성할 가능성도 벡터 유형 및/또는 사용된 수용자 세포에 따라 해당되는 경우 조사해야 합니다.

**형질 전환된 세포의 생체 내 행동 및 활동.** 생체 내에서 유전자 변형 세포의 적절한 분포, 이동, 국소화 및 지속성을 입증하기 위한 연구를 수행해야 합니다. 마찬가지로 관련 유전자 산물의 발현, 활성, 국소화 및 지속성 및 발현이 발생하는 부위의 병리학적인 변화도 연구해야 합니다.

형질 전환된 세포 및/또는 형질 전환된 유전자의 치료 효과는 의도된 장기/조직에 국한되는 것으로 입증되고 확인되어야 합니다.

**원치 않는 면역 반응.** 유전자 변형의 의도된 특성이 아닌 경우, 형질 전환된 세포가 원치 않는 면역 반응을 유발하지 않는다는 증거를 제공해야 합니다.

동종 또는 이종 세포를 사용하면 투여된 세포에 대해 원치 않는 면역 반응이 발생할 수 있으며, 생체 내 동물 연구를 통해 이러한 면역 반응의 독성학적 결과에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있습니다.

**캡슐화된 세포.** 생체 적합성 물질로 캡슐화된 세포의 경우, 포함된 세포 및 이식 부위의 조직과의 호환성을 뒷받침하는 데이터를 제공해야 합니다. 변형된 세포의 분해 및 누출과 관련하여 캡슐화 물질의 안정성이 입증되어야 합니다. 세포가 유전자 제품을 분비하도록 설계된 경우, 유익한 효과와 잠재적인 독성 효과를 연구해야 합니다.

**용어집**

**이 문서의 목적상 다음과 같은 정의가 사용되었습니다.**

| | |
|---|---|
| 전달 장치 | 유전자 치료 제품과 함께 사용되거나 최종 유전자 치료 제품이 준비되는 모든 물질로, 환자에게 생체 내 투여를 촉진/지시하는 기능을 가지고 있음. |
| 부형제 | 의약품을 제조할 때 의약품에 첨가하는 물질. |
| In silico | 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 수행되는 모든 분석/연구 |
| 통합 | 유전자 치료 제품의 DNA 서열이 표적 세포 염색체의 DNA 서열에 삽입되는 과정. |
| 동원 | 표적 세포에서 유전자 전달/발현 벡터의 출구/방출 및 다른 조직 또는 세포에 의한 흡수 |

**참고자료**

Regulation (Ec) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No726/2004.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Consolidated Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human. In particular Part IV of Annex I, as amended.

Regulation (Ec) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

EMEA/CHMP Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products CPMP/BWP/3088/99

EMEA/CHMP Note for guidance on repeated dose toxicity CPMP/SWP/1042/99

EMEA/CHMP Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005

EMEA/CHMP Guideline on scientific requirements for environmental risk assessments of gene therapy medicinal products (EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006)

EMEA/CHMP Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use (EMEA/CHMP/VEG/134716/2004)

ICH guideline Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

ICH guideline S8: Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals

ICH guideline M3: Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals

Eur. Ph. 04/2005:0153 Vaccines for human use

Eur. Ph. 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccines for human use

| | |
|---|---|
| **발행기관** | 연세대학교 산학협력단 |
| **발 행 일** | 2025년 10월 31일 |
| **발 행 인** | 박 민 수 |
| **편 집 위 원 장** | 민 창 기 |
| **편 집 위 원** | 한 승 훈, 박 성 수, 장 민 정, 진 병 학 |
| **감 수 위 원** | 분과위원회 위원 중 검토 의견서를 제출한 위원(희망자에 한함) |
| **문 의 처** | (우편번호) 서울특별시 마포구 마포대로 137 KPX빌딩 6층<br>전화번호 : 02-398-5082<br>이 메 일 : scrc@konect.or.kr |

본 지침서/안내서는 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한 「과제명 첨단 바이오 분야
초기 임상시험 관련 기술 개발」(과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었음을 밝힙니다.