

# 세포외소포치료제 GMP 운영 관련 고려사항

(배포일: 2024.9.26.)

## I 서론

### 1. 목적

- 1) 이 고려사항은 최근 활발히 연구·개발되고 있는 세포외소포를 활용하여 치료제를 개발할 때 고려해야 할 제조 및 품질관리기준(GMP) 관련 사항 중 주요 내용을 제시하고자 한다.
- 2) 본 고려사항은 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로, 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하여야 한다.

## II 개요

### 1. 주요 용어

- 1) ‘세포외소포’(EV, Extracellular vesicle)는 세포에서 분비되는 이중 지질막 구조의 물질을 의미한다.
- 2) ‘세포외소포치료제’는 살아있는 세포에서 분비되는 세포외소포를 분리, 정제하여 사람의 질병 예방이나 치료 목적으로 제조하는 의약품을 말한다. 따라서 분리, 정제되지 않은 세포배양액이나 세포 파쇄물(Cell lysate) 및 세포의 물리적 파쇄에 의해 만들어지는 세포외소포 모사체(mimetics)는 정의에 해당하지 않는다.
- 3) 품질위험관리(QRM, Quality Risk Management)는 의약품품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계를 말한다.

### 2. 적용범위

- 1) 이 고려사항은 사람, 동물 또는 미생물 유래 세포에서 생산되는 세포외소포를 이용하여 개발되는 세포외소포치료제에 적용하며, 그 외의 세포(예, 식물세포)에서 분비되는 세포외소포치료제를 개발하는 경우에는 추가적인 고려사항이 필요할 수 있다.
- 2) 이 고려사항은 품목 특성, 개발단계, 새로운 위해정보 등에 따라 필요한 자료의 범위가 달라질 수 있다.

### 3. 일반사항

#### 1) 관련 규정

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표1의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
- 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제5조 및 [별표2]
- 세포외소포치료제 품질, 비임상 및 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)
- 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인(민원인 안내서)

2) 세포외소포치료제는 세포치료제와 유사한 약리작용이 기대되나 살아있는 세포를 포함하고 있지 않기 때문에 세포치료제에 해당하지 않으나, 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품으로 생물의약품의 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제로 분류한다. 이에 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제48조제5호다목에 따라 이 규칙 [별표1], [별표1의2], [별표3]의 기준에 적합하게 제조하여야 한다. 또한 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제5조 및 [별표2]를 준용하여 제조한다.

3) 세포외소포치료제는 생물학적제제등으로 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 제3조 및 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 제2조에 따라 제조 작업을 하는 작업소를 각각 분리하여야 하며, 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차 오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

## III GMP 관련 고려사항

### 1. 품질경영

- 1) 의약품제조업자는 품질로 인해 안전성, 유효성의 문제가 없도록 의약품을 제조하여야 한다. 품질 목표 달성은 의약품 제조업의 경영진의 책임이며, 이러한 목표 달성을 위하여 의약품의 제조 및 품질관리에 관계된 의약품 제조업의 경영진과 작업원은 적절한 품질보증시스템을 마련하여야 한다. 품질보증시스템은 제조 및 품질관리, 품질관리, 품질평가, 품질위험관리 등을 포함하여 적절하게 시행하여야 한다.

- 2) 품질보증은 의약품의 품질을 확보하는 모든 활동을 포함한다. 제조 및 품질관리는 의약품이 허가된 품질기준에 따라 일관성 있게 생산, 관리됨을 보장하는 체계이며, 품질관리는 검체채취, 규격 및 시험, 조직, 문서화, 출하 절차와 관련된 체계이다. 품질평가는 공정의 일관성 확인, 원료약품 및 완제품의 품질경향 파악 및 규격의 적절성 확인, 제품 및 공정 개선이 필요한 부분을 파악하는 체계이고 품질위험관리는 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계이다.
- 3) 의약품 품질시스템을 설계할 때에는 회사의 규모, 작업의 복잡성이 고려되어야 하며, 경영진이 의약품 품질시스템의 효과성 보장을 위해 활발히 관여하여야 한다.

## 2. 조직

- 1) 품질(보증)부서 책임자는 ‘4. 문서관리’ 항에 따라 추적 가능한 체계의 구축, 유지를 주관하여야 한다.

## 3. 시설 및 장비

- 1) 제조시설을 적절하게 설계하고 운영하여 모든 제품의 교차 오염을 방지해야 한다. 교차 오염 방지 조치는 제품 품질에 대한 위험에 상응해야 한다. 위험을 평가하고 관리하기 위해 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용해야 한다.
- 2) 동일한 구역에서 두 개 이상의 다른 생물학적제제 등 또는 제조단위를 동시에 생산하는 것은 전체 제조 단계 절차에 걸쳐 적용되는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 정당화되는 적절한 운영적 또는 기술적 제어가 가능할 때 허용될 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.
  - 가) 교차 오염 또는 물질의 혼입을 방지하기 위해 적절한 완화조치를 취한 경우 동일한 공간에서 동시에 두 개 이상의 폐쇄형 아이솔레이터(또는 다른 폐쇄식 시스템)를 사용할 수 있다.
  - 나) 작업을 분리하기 위해 효과적인 기술적 및 조직적 조치가 실행된 경우에만 동일한 작업실에서 두 개 이상의 생물안전작업대(Biosafety cabinet, BSC)을 사용할 수 있다. 여러 개의 생물안전작업대(BSC)를 동시에 사용하면 추가 위험이 수반되므로 실행된 조치가 제품의 품질에 대한 위험과 혼입을 방지하는 데 효과적이라는 것을 입증하여야 한다. 근거는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 정당화되어야 한다.
  - 다) 폐쇄 상태를 입증할 수 있는 경우, 동일한 구역에서 여러 개의 폐쇄식 시스템을 사용할 수 있다.

- 3) 공기조화장치는 각기 다른 제조구역 간의 교차 오염 위험을 최소화하기 위하여 설계, 시공, 유지되어야 하며, 특정 구역에 특별히 요구되는 것이 있을 수 있다. 품질 위험관리(QRM) 원칙에 근거하여 단방향 공기시스템 사용을 고려해야 한다.
- 4) 배수 시스템은 폐수가 효과적으로 중화 또는 정화될 수 있도록 설계되어야 하며 교차 오염의 위험을 최소화할 수 있어야 한다. 폐기 물질이 지닌 생물위해 특성 관련 위험성을 고려하여 외부 환경의 오염을 최소화할 수 있도록 관련 규정을 따라야 한다.
- 5) 폐쇄식 공정이 아닌 후속 미생물 불활화 공정 없이 제품이 직접적으로 환경에 노출되는 경우(예: 보충제, 배지, 완충액, 가스, 장비 연결을 추가하는 동안) 적절한 환경조건을 적용해야 한다. 무균 조작의 경우, 주변 환경이 B등급인 A등급을 적용해야 한다. 환경모니터링 프로그램에는 미립자 오염, 미생물 오염과 차압에 대한 시험 및 모니터링을 포함해야 한다. 모니터링 위치는 품질위험관리(QRM) 원칙을 고려하여 결정해야 한다. 검체의 수, 양, 모니터링 빈도, 경고 및 조치 기준은 품질위험관리(QRM) 원칙을 고려하여 적절하게 설정해야 한다. 검체채취 방법은 제조작업에 오염 위험을 초래해서는 안된다. 공정에서 적절한 제어가 필요한 경우, 온도와 상대습도를 모니터링 해야 한다. 주요 환경모니터링 결과는 경향 분석이 이루어져야 한다.
- 6) 제조 장비는 제품에 어떠한 위해도 끼치지 않아야 하며 교차 오염의 위험을 최소화하기 위해 장비의 이동은 제한해야 한다. 살아있는 유기체와 세포를 취급할 때 사용하는 장비(검체 채취 목적 포함)는 공정 중에 살아있는 유기체와 세포에 대한 오염을 예방할 수 있도록 설계해야 한다.

#### 4. 문서관리

- 1) 세포외세포치료제의 사용으로 환자의 건강에 위해가 발생할 경우 원인을 규명할 수 있도록 제조, 시험, 보관 및 반입·반출, 제조위생관리 등에 관하여 작성한 문서를 5년 이상 보관해야 한다.
- 2) 세포외세포치료제에 사용되는 유래 세포에 따라 추적이 가능한 체계를 구축 및 유지해야 한다. 인체세포등이 제조에 사용된 경우, 기증자 개인의 사생활과 건강 관련 정보는 기밀을 유지하되 출발물질로부터 해당 제품의 사용 시점까지 전주기 추적관리를 해야하며, 동물 세포를 출발물질로 사용하는 경우, 기증 동물을 확인할 수 있는 정보는 영구 보관하여야 한다.

## 5. 제조

- 1) 세포외소포치료제 원료의약품의 제조에 사용된 모든 원료물질(예: 배양배지, 버퍼 등)의 목록과 기준 및 시험방법 또는 공정서 참조 정보가 제공되어야 한다. 구매된 원료물질의 경우, 공급업체로부터 받은 대표적인 시험성적서와 제조업체의 허용 기준을 갖고 있어야 한다. 반추동물 기원 물질의 출처와 품질은 특히 중요하며 이에 관한 적절한 문서를 보존해야 한다.
- 2) 제조공정 중의 오염을 방지하기 위하여 조제와 충전은 별도의 작업실에서 수행해야 한다. 다만, 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차 오염을 방지할 수 있는 시설과 절차가 마련된 경우에는 그렇지 아니할 수 있다.
- 3) 크로마토그래피 장비가 사용되는 경우, 캠페인 생산 및 다품목 제조환경에서 사용될 때 충전재(matrix), 하우징 및 관련 장비에 대한 적절한 통제(위험에 맞게 조정) 전략을 실행하여야 한다. 전이(carry-over) 오염의 위험으로 인해 다른 공정 단계에서 동일한 충전재(matrix)를 재사용하는 것은 권장되지 않는다. 그러한 재사용은 적절한 밸리데이션 자료가 뒷받침되어야 한다. 크로마토그래피 칼럼의 허용기준, 작동 조건, 재생 방법, 수명 및 소독 또는 멸균 방법을 정해야 한다.
- 4) 병원미생물 또는 유전물질, 세포, 세포주, 조직 등에 오염되었거나 오염되었다고 의심되는 것(제조 또는 시험에 사용한 물품, 오물, 동물의 사체)은 그 제조소 안에서 소각처분하여야 한다. 다만, 소독 등의 방법으로 보건위생상 위해가 없도록 조치한 물품인 경우에는 사용한 물품을 소각하지 않아도 되며, 동물의 사체 또는 오물은 위탁하여 소각할 수 있다.
- 5) 의도하지 않은 살아있는 유기체 유출에 대처하기 위한 비상계획이 마련되어 있어야 하며 품질위험관리(QRM) 절차에 따라 각 유기체 또는 관련 유기체 집단에 대해 오염 제거 조치를 사용할 수 있어야 한다. 오염 제거 조치의 유효성은 밸리데이션 해야 한다.
- 6) 공정 중에 보관기간이 필요한 경우, 보관 조건(기간 및 온도 기준)을 정의해야 한다.
- 7) 다른 제조소에서 구축·운영된 세포은행(바이러스시드 및 형질전환 은행도 포함)을 입고하는 경우 세포의 일관성을 확인할 수 있도록 유전자계통분석을 실시해야 한다.

## 6. 세포은행

- 1) 마스터 세포은행(MCB) 또는 제조용 세포은행(WCB)에 외래성 인자 및 독성 또는 기타 불순물이 존재하지 않도록 적절한 대책이 마련되어야 한다.
- 2) 세포은행에 대하여 적합한 수준의 GMP 관리 절차가 확립되어야 하며, 제조 및 품질 관련 기록이 보존되고 열람할 수 있어야 한다.
- 3) 외인성 미생물 오염을 피하기 위한 절차가 마련되어야 한다. 또한 세포은행의 전체 손실을 예방하기 위한 대책이 마련되어야 한다.

## 7. 참고 사례

① 품목 분류 사례	
구분	식품에서 유래한 미생물에 변형된 유전자를 도입하여 세포외소포를 제조
내용	유전물질이 도입된 세포를 이용하여 제조되는 경우, 본 가이드라인과 함께 「첨단 재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」에 따른 유전자치료제로 심사될 수 있음

※ 본 지침에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 바이오의약품품질관리과로 문의하여 주시기 바랍니다. (전화번호: 043-719-3668)