

발 간 등 록 번 호

00-0000000-000000-00

청렴·**한**·세상

# 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 정보집

2021. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원



발 간 등 록 번 호

00-0000000-000000-00

청렴<sup>·</sup>한국<sup>·</sup>세상

# 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 정보집

2021. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

이 정보집은 식품의약품안전처에서 시행한 용역연구개발과제의 연구결과를 바탕으로 정보 제공을 목적으로 마련한 것입니다.

본 정보집에서 기술한 내용은 법적인 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 또한 제시된 정보 등은 2020년 11월 현재의 과학적 근거를 바탕으로 기술된 것으로 추후 규정 개정 및 최신의 과학의 발전으로 수정될 수 있습니다.

또한 여기에 제시된 정보 등은 식약처의 정책이나 심사 방향과는 다를 수 있음을 알려드립니다.

※ 과제번호/과제명/주관연구기관/총연구기간: 20172생물안292/식물기반 백신의 안전성·유효성 평가 연구/연세대학교 산학협력단(성백린)/2020.02.01.~2020.11.30.

※ 본 정보집에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의료제품 연구부 바이오의약품연구과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4705

팩스번호: 043-719-4700

# 목 차

## 제1장 배경과 현황

1. 식물 플랫폼 백신 개발의 배경 .....	3
2. 식물 플랫폼 백신 개발의 국내외 기술 현황 .....	7
2-1. 국외 .....	7
가. 정책 동향	
나. 산업 동향	
다. 연구개발 동향	
라. 해외 인허가 관련 현황	
2-2. 국내 .....	14
가. 정책 동향	
나. 산업 동향	
다. 연구개발 동향	
2-3. 국내외 식물 플랫폼 업체 코로나19 관련 개발 동향 .....	16
3. 식물 플랫폼 백신 개발 현황 분석 .....	21
3-1. 식물 플랫폼 백신 개발 현황과 문제점 .....	21
3-2. 식물 플랫폼 백신의 생산 방법 .....	25
가. 식물체를 이용한 바이오의약품 생산	
나. 식물세포배양을 이용한 바이오의약품 생산	
다. 종자 기반 시스템	
라. 형질전환 잎살조직 시스템	
마. 일시적 발현 시스템	
바. 색소체 발현 시스템	
사. 식물 삼출물 이용 시스템	

3-3. 재조합 단백질 생산을 위해 사용하는 식물 .....	37
가. 담배	
나. 애기장대	
다. 곡물류	
라. 콩과 식물	
마. 과일과 채소	
4. 백신 등 식물생산 의약품의 임상시험 .....	40
5. 백신 등 식물생산 바이오의약품의 전망 .....	43
6. 식물 플랫폼 백신개발 과정의 특이점 .....	45
6-1. 식물 배양 과정 및 형질전환 .....	45
6-2. 형질전환작물의 관리 현황 .....	45
6-3. 식물생산 바이오의약품의 GMO 관련 사항 .....	46
6-4. 원료 추출 및 정제과정 .....	48
6-5. 임상시험 및 인허가 과정 .....	49

# 목 차

## 제2장 식물 플랫폼 백신 개발의 고려사항

1. 식물 플랫폼 백신 개발 인허가 관련 고려사항 .....	53
1-1. 상부 단계(스톡관리부터 수확) .....	53
가. 종자 및 식물체 관리	
나. 식물 발현 시스템	
다. 식물 수확	
1-2. 원료 추출 및 정제과정 .....	54
1-3. 임상 시험 및 인허가 과정 .....	55
가. 국내외 가이드라인	
나. 임상 관련 국내 가이드라인	
2. 식물 플랫폼 백신 평가 관련 고려사항 .....	70
2-1. 서론 .....	70
2-2. 범위 .....	70
2-3. 일반사항 .....	71
2-4. 용어 .....	71
2-5. 식물 플랫폼 유전자재조합 백신 제조 .....	79
가. 식물세포	
나. 식물조직	
다. 전 식물	
2-6. 품질 .....	80
가. 식물 확인 및 기술	
나. 발현 시스템	

다. बैं킹 시스템 생성	
라. 상부 생산 단계(수확-전/수확)	
마. 하부 생산 단계(수확-후)	
바. 불순물과 잠재적 알레르기원성	
사. 제조공정 개발	
아. 출하시험 및 기준 한도	
자. 내인성 및 외래성 오염물질 관리	
<b>2-7. 비임상 및 임상 정보</b>	<b>97</b>
가. 비임상	
나. 임상	
<b>2-8. GMP</b>	<b>99</b>
가. 바이오리액터에서 자란 식물세포	
나. 차폐 또는 격리 재배한 전 식물 또는 식물조직	
<b>2-9. 참고 문헌</b>	<b>102</b>
<b>2-10. 관련 규정</b>	<b>102</b>
<b>2-11. 품질 관련 고려사항</b>	<b>102</b>
<b>2-12. 비임상 및 임상 관련 고려사항</b>	<b>103</b>
<b>2-13. 부록 A : CTD 모듈 상호 참조</b>	<b>104</b>
<b>2-14. 부록 B : CTD 모듈 3 - 상부 단계 및 하부 단계</b>	<b>107</b>

## 부 록

<b>총괄 참고문헌</b>	<b>111</b>
----------------	------------





# 제1장

## 배경과 현황



## 1

## 식물 플랫폼 백신 개발의 배경

- 식물 플랫폼 백신은 기존의 동물세포 또는 미생물 세포 배양 대신 식물세포 배양 또는 형질 전환된 식물체를 이용하여 생산되는 경제적이며 효율적인 백신임. 최초 식용으로 사용할 수 있는 경구백신의 가능성이 부각되어 음식과 같은 형태의 투여에 관심을 보였던 개발 방향은 향후 재조합 항원을 발현 시키는 플랫폼으로서의 식물체의 강점이 조명을 받으면서 보다 안전하고 대량으로 저렴하게 생산할 수 있도록 개발하는 방향으로 정립되어가고 있음. 이와 더불어 일정한 양의 백신을 단시간 내에 신속 생산하는 시스템으로서의 적합성도 식물 플랫폼 백신의 중요성을 더하는 요소로 산업적인 가치를 배가시키고 있음
- 1989년 처음으로 식물체에서 항체의 생산이 가능하게 된 이후, 항체, 백신, 효소 등의 생산에 관한 연구가 빠르게 증가하고 있음. 식물체의 당쇄화, 단백질 타겟팅 등의 기술을 고려한 치료제, 항체 등에 비해 백신 개발에서는 기존의 재조합백신 항원을 보다 빠르고 안전하게 생산할 수 있을 뿐 아니라 에이즈, 간염 등 아직 우수한 백신 항원을 찾아내지 못한 질병에 대해서 새로운 항원 단백질의 스펙트럼을 넓혀나갈 수 있는 방식으로서도 각광 받고 있음
- 2006년 처음으로 식물에서 생산된 뉴캐슬 바이러스(Newcastle disease virus)에 대한 동물 백신이 미국에서 상용화되었으며 2012년 식물세포에서 생산된 고셔병(Gaucher disease)에 대한 치료제가 사람에게 대해 처음으로 승인되었음. 이후 전 세계적으로 다양한 병원체에 대한 식물 플랫폼 백신 개발에 관한 연구가 활발히 진행 중이며 일부는 현재 임상에서 안전성 및 유효성에 대해 평가가 진행되고 있음. 바이오의약품에 대한 수요는 지속적으로 크게 증가하고 있음
- ❖ 고셔병(Gaucher disease): 효소의 결핍에 의해 일어나는 유전병. 몸속의 낡은 세포들을 없애는 데 도움을 주는 글루코셀브로시데이즈(glucocerebrosidase) 효소가 유전자 이상으로 결핍되어 생기는 유전병

표 1. 형질전환 식물을 이용한 경구 백신 (Biosafety Vol.10, No.2)

회사	식물	생산방법	산물	적용대상	현재상황
Plant Biotechnology	담배	시험지 (Field)	secretory antibody vaccine	총치	EU 승인
Dow Agrosciences	담배	세포배양	가축 백신	뉴캐슬병	USDA 승인
CIGB, Cuba	담배	온실	백신 정제 항체	B형 감염	시판
Large Scale Biology	담배		항암 항체	Non-Hodgkin's lymphoma	임상 II 상
Arizona State University	감자	온실	항원	B형 감염	임상 II 상
Plant Biotechnology	담배		항체	일반 감기 (Rhinovirus)	임상 II 상
Arizona State University	감자	온실	항원	설사 (Norwalk virus)	임상 I 상
Tomas Jefferson	시금치		항원	광견병	임상 I 상
ProdiGene	옥수수		항원	설사	임상 I 상

- 기존의 백신 생산에 이용되는 미생물이나 동물세포의 경우 생산과정에서 병원균 및 독성물질 오염의 문제가 우려되는 반면, 식물은 사람과 계통상 거리가 멀어 거의 감염되지 않기 때문에 상대적으로 안전함. 또한, 인체 질병에 대한 특이적 작용으로 화학합성약품에 비해 부작용이 적고 효능이 우수함
- 기존 생산방식은 미생물이나 동물세포를 배양하기 위한 대규모 공정 투자가 필요하지만, 식물 플랫폼 백신은 배양조건이 까다롭지 않아 초기 비용이 세포배양보다 상대적으로 훨씬 적게 들고, 공기 중의 탄소원과 태양에너지를 근원적인 에너지원으로 사용하기 때문에 동물세포 배양법보다 비교적 저비용으로 생산이 가능한 미래지향적인 대안이 될 수 있음. 실제 진단시약의 일종인 Avidin은 옥수수에서 생산하는 것이 계란으로부터 분리하는 것에 비해 생산단가가 1/10 수준으로 매우 저렴하여 자금 부족을 겪고 있는 개발도상국들에게 혜택을 가져다 줄 수 있음
- 기후변화 및 글로벌화에 따른 신종플루, 메르스, 코로나19 등 감염병의 대유행 위기가 대두되는 상황에서 식물 플랫폼의 백신 생산시스템은 비교적 단기간에 백신의 대량 생산이 가능하여 감염병에 대한 신속한 대응이 가능함. 인플루엔자백신의 경우 계란에서 생산 기간이 6-7개월의 시간이 걸리는 반면, 식물 플랫폼 인플루엔자백신은 3-5주에 백신의 생산이 가능함

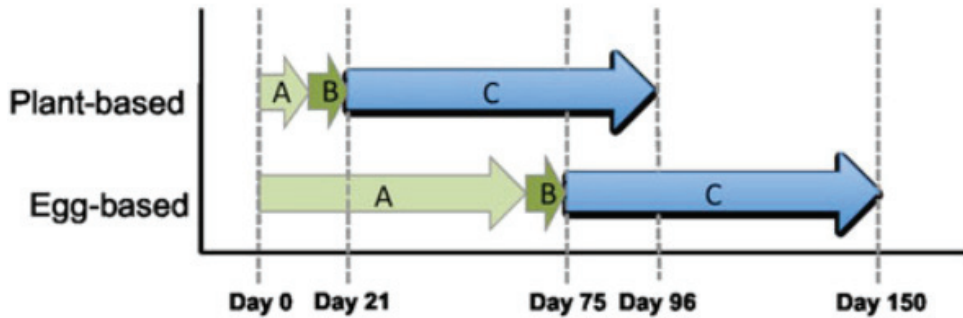


그림 1. 식물 플랫폼과 계란 플랫폼 백신 생산의 타임라인.

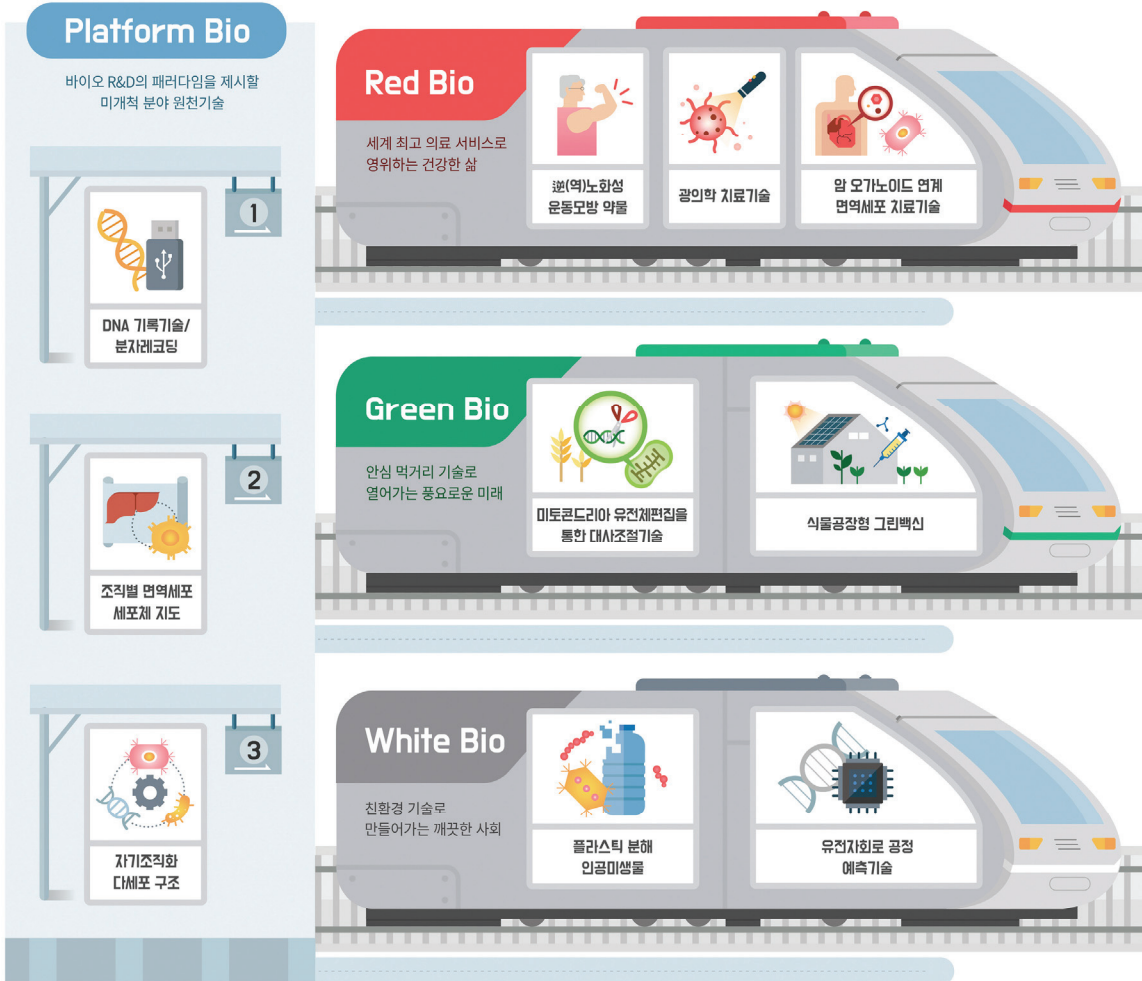
0일차: 타겟 종자 발견. A: 생산 전 단계. B: 첫 번째 배치(batch) 생산.

C. 시험·분석과 승인 절차의 예상 소요 시간, 약 2.5개월(Plant Cell Rep. 2011)

- 생명공학정책연구센터에서 발행한 보고서에서 2019년 10대 바이오 미래유망기술 중 그린바이오 부분에서 식물공장형 그린백신을 선정하였고, 식물공장 생산방식을 적용하여 부작용이 적고 효율적인 식물백신을 대량으로 생산하는 기술을 인정함. 밀폐형의 식물 플랫폼의 생산시스템은 비교적 단기간 내에 백신의 대량생산이 가능하여 감염병에 대한 신속한 대응이 가능할 것으로 보고되었음. 이는 식물 플랫폼 백신의 성장 가능성과 중요성을 인정함

# 2019년 10대 바이오 미래유망기술

Platform, Red, Green, White Bio로 살펴본 미래유망기술



Platform Bio	Red Bio	Green Bio	White Bio
<p><b>DNA 기록기술/분자레코딩</b> (DNA writer/Molecular recording)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 생물학적 인공적 정보를 살아있는 세포 내에서 처리하고 저장할 수 있도록 DNA를 역동적인 기록 매개체로 활용하는 기술</li> <li>• 생물시스템의 분자적인 현상과 정보를 DNA에 기록하고 저장함으로써 생명현상을 이해하는데 큰 도움이 될 뿐만 아니라 질병치료, 품종개발 등 실용적인 면에서도 활용 가능</li> </ul> <p><b>조직별 면역세포 세포제 지도</b> (Cellomics map of tissue-resident immune cells)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 조직 특이적 면역세포의 종류, 기능 및 상호 관계를 이해하기 위해 세포체의 전체상을 파악하고 시각화하는 기술</li> <li>• 조직별 면역세포의 기능과 발발기전을 연계하여 이해하고, 이를 바탕으로 효과적인 면역세포 기반 치료제 개발에 기여</li> </ul> <p><b>자기조직화 다세포 구조</b> (Self-organizing multicellular structures)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 합성유전회로(synthetic genetic circuits)를 설계하여 생물의 능력을 모방할 수 있는 맞춤형의 3D 구조(조직)를 제작하는 기술</li> <li>• 생물의 능력을 모방할 수 있는 재료 제작이 가능하여 맞춤형 생체물질, 조직 및 대체장기 개발에 기여</li> </ul>	<p><b>역(역)노화성 운동모방 약물</b> (Exercise-mimicking medicine for anti-aging)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 실제 운동을 하지 않아도 운동효과를 나타내어 근육노쇠 등 노인성질환을 예방할 수 있는 약물</li> <li>• 건강증진에 가장 효과적이라고 증명된 운동의 좋은 효과를 모방하는 약물개발을 통해 건강노화와 노화예방에 기여</li> </ul> <p><b>광의학 치료기술</b> (Photodynamic/Photothermal therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 특정 파장대의 빛과 광민감제(photosensitizer)를 암세포의 내부로 도입시켜 그 빛을 이용하여 암세포를 제거하는 기술</li> <li>• 특정 암세포만을 선택적으로 파괴할 수 있어 비교적 고통과 부작용이 없고, 보다 안전하고 효율적인 차세대 암 치료기술</li> </ul> <p><b>암 오가노이드 연계 면역세포 치료기술</b> (Canceroid-mediated immune cell therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 암환자 세포 유래 암 오가노이드를 이용하여 환자 맞춤형 면역세포치료를 생산하고, 이를 항암치료에 활용하는 기술</li> <li>• 암 오가노이드는 다양한 암종에 대한 환자 맞춤형 면역세포 치료제 생산으로 암암치료에 기여할 뿐만 아니라 최적의 항암효과를 평가하는 플랫폼으로도 이용 가능</li> </ul>	<p><b>미토콘드리아 유전체편집을 통한 대사조절기술</b> (Metabolic modification by mitochondrial genome editing)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 에너지 생산기관인 미토콘드리아 유전체편집을 통해 식물의 물질대사를 조절하고 생산성을 증대시키는 기술</li> <li>• 급격한 환경변화에도 식물 대사조절을 통해 지속가능한 작물 재배가 가능하여 안정적인 식량지원 확보에 기여</li> </ul> <p><b>식물공장형 그린백신</b> (Plant-based vaccine production in plant factory)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 식물공장 생산방식을 적용하여 부작용이 적고 효율적인 식물백신을 대량으로 생산하는 기술</li> <li>• 일대형의 식물 기반의 생산시스템은 비교적 단기간 내에 백신의 대량생산이 가능하여 감염병에 대한 신속한 대응이 가능</li> </ul>	<p><b>플라스틱 분해 인공미생물</b> (Plastic degrading artificial microorganism)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 합성생물학을 통해 플라스틱 분해능을 보유한 미생물을 상향식(bottom-up) 방식으로 개발하는 기술</li> <li>• 플라스틱 분해능이 우수한 미생물의 유전체를 디자인(design)-빌드(build)-테스트(test)-린(learn) 사이클로 합성하여 해양 등에 심각한 환경오염을 일으키는 플라스틱 문제해결에 기여</li> </ul> <p><b>유전자회로 공정 예측기술</b> (Predictable genetic circuit engineering)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 빅데이터로 기계학습 된 시뮬레이션으로 합성유전자회로의 최종출력(소자-물질 생산 등)을 예측하는 기술</li> <li>• 예측 가능하며, 엄격한 제어가 가능한 유전자회로 설계로 생물시스템의 불확실성을 줄여 반복실험의 비용과 시간을 절감하여 바이오 기반의 지속가능한 산업으로의 전환을 촉진</li> </ul>

그림 2. 2019 10대 바이오 미래유망기술(BiInsay No.34, 2018, 생명공학정책연구센터)

## 2

## 식물 플랫폼 백신 개발의 국내외 기술 현황

## 2-1. 국외

## 가. 정책 동향

- (EU) 식물 플랫폼 바이오 소재 개발을 위한 연구지원은 EU에서 가장 활발하게 진행되고 있으며 과거부터 현재까지의 정책적 흐름을 보면 다음과 같음
  - 제6차 Framework(2002년~2006년) 및 제7차(2007년~2013년) Framework에서 식물분자 농업에 대한 투자 확대와 녹색의약품(Green Pharmaceuticals) 생산을 목표로 Pharma-Planta 프로젝트가 진행된 바 있음(1,200만 유로 규모)
  - FA(Food and Agriculture) 세션에서 수행되는 식물분자농업의 연구 목적은 새로운 고부가가치 작물을 개발하여 유럽의 농업에 새로운 기회를 제공하기 위함
  - 프라운호퍼연구소 주관 CoMoFarm 프로젝트(Contained Molecular Farming-Controllable Contained System for High Yield and Consistency, 2009년~2012년)에 기업 등이 참여하는 중소규모의 연구에 440만 유로를 지원함. 이 프로젝트의 목표는 의료용 및 산업용 단백질의 대규모 생산을 위해 식물(조직 및 세포배양 포함)을 플랫폼으로 한 고수익 생산시스템을 개발하는 것임
  - Pharma-Factory project(<https://pharmafactory.org>)는 St George 's University of London과 공동으로 14개 기관(EU 회원국 13개, 이스라엘 1개)을 포함하며, 식물분자농업(PMF)의 기술적, 사회적, 경제적 병목 현상을 해결하는 것을 목표로 함
  - Newcotiana project(<https://newcotiana.org>)는 스페인의 Consejo Superior de Investigaciones Cientificas(CSIC)가 주관하며 19개 기관(EU 회원국 18개, 호주 1개)을 포함하며, PMF 플랫폼으로서 N. tabacum과 N. benthamiana의 최적화를 위한 유전자편집 기술(new plant breeding techniques, NPBT)의 적용에 집중하고자 하는 과제임
- (미국) 연구개발 재정펀드는 정부지원, 외부기관지원, 컨소시엄 및 프로젝트 베이스로 운영되고 있음
  - 정부지원 : 미국 DARPA, NIAID, BARDA 등
  - 외부기관지원 : 빌게이츠재단 등

- GreenVax 프로젝트: 2010년부터 4천만 달러 투자. 담배 식물체를 이용한 1억 도스의 독감백신 생산 목표. 이를 기반으로 4,000개의 일자리 창출 및 8억 달러의 경제적 효과를 기대
- 유럽 COST 프로젝트(Pharma-Planta, SmartCell, CoMoFarm)에 참여함
- **(중국)** 기초과학이 식물바이오테크놀로지와 만나 바이오산업으로 구현되고 또 중국경제의 큰 축으로 육성 발전될 수 있도록 정부와 민간이 힘을 합쳐야 할 중요한 시점임을 강조하고 있음[신화망(新華網) 2013. 6. 24]
  - 제7회 중국바이오산업대회(第七屆中國生物產業大會)에서 바이오의약산업의 중요성을 강조하고 지원을 약속함
- **(일본)** 밀폐형 식물공장 기술 강국을 적극 활용 및 선진 외국기업의 전략적 인수 합병
  - 일본첨단산업과학기술센터(AIST)는 2010년 4월 1일에 Bioproduction Research Institute라는 새로운 연구소를 설립, 이 분야에 대한 집중적인 연구를 수행함. Development of Fundamental Technologies for Production of High-value Materials using Transgenic Plants (2006-2010) 프로젝트 수행
  - 2013년 개의 치주염 치료제 Canine interferon- $\alpha$ (cIFN- $\alpha$ )를 생산하는 딸기를 개발, 동물 의약품으로 승인받음
  - 미쓰비시 타나베-메디카고의 독감백신 기술, Denka-아이콘제네틱스사의 고발현기술, Daichi-Sankyo와 GSK의 합작회사 설립
- **(아프리카)** 증대하는 경제성장과 기초를 같이하여 일부의 아프리카 지역들은 건강 개선을 위한 의약품 현지 제조를 위한 노력을 시작함. 예를 들어 단백질 플랫폼의 백신 또는 바이오의약품이 그 대상이 되겠으며, 이는 빈곤층 구제를 위한 cost-effective 전략이 중요한 내용임. East African Community (EAC)-Regional Pharmaceutical Plan of Action(2017-2027), 업데이트된 Southern African Development Community(SADC)-Pharmaceutical Business Plan(2017) 프로그램 진행



## 나. 산업 동향

- 저비용 고효율 식물 단백질 생산을 위해 식물바이오기술을 집적화한 플랫폼 기술의 확보를 위한 기업과 각국의 연구 경쟁이 치열함

표 2. 식물을 플랫폼으로 한 대표적인 주요 분자농업 관련 회사(2020)

회사	웹주소
PRF Genetics (Iceland)	www.orfgenetics.com
Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology	www.fraunhofer.org
Medicago Inc. (Canada)	www.medicago.com
Icon genetics (Germany)	www.icogenetics.com
Kentucky Bioprocessing (USA)	www.kbpllc.com
Protalix Bioprocessing (Israel)	www.protalix.com
Root Lines Tech (France)	www.samabriva.com
Greenovation GmbH (Germany)	www.greenovation.com
Biolex. Inc. (USA)	www.biolex.com
Agrenvec (Spain)	www.agrenvec.com
Syngenta Int.	www.syngenta.com
Angany (Canada)	www.angany.com
AntoXz Corp (Canada)	www.antoxacorp.com
Cape Bio Pharms (South Africa)	www.capebiopharms.com
CollPlant (Israel)	www.collplant.com
Diamante SRL (Italy)	www.diamante.tech
iBio Inc (USA)	www.ibionc.com
Leaf Expression Systems (UK)	www.leafexpressionsystems.com
Mapp Bio (USA)	www.mapbio.com
Nomad Bio (Germany)	www.nomadbioscience.com
Origin Afritech	www.originseed.com.cn
PlantVax	www.plantvax.net
Pharmaplant (Germany)	www.pharmaplant.com
Plant Adv. Tech (PAT) (France)	www.plantadvanced.com
Ventria Bioscience (USA)	www.ventria.com

- 최근 고위험 오염원의 감염 우려를 감소시키기 위한 animal-free가 대세가 되면서 식물유래 단백질들에 대한 기업들의 관심과 투자가 활발해짐
- 이스라엘의 Protalix사에서는 인간의 고셔병 치료제인 Glucocerebrosidase (Taliglucerase alfa)를 개발하여 라이선스 독점권을 1억 1,500만 달러에 미국 Pfizer사에 이전했으며, 형질전환 식물 세포를 이용한 단백질의약품으로 세계 최초의 미국 FDA 제품 허가를 2012년 7월 획득함
- Kentucky Bioprocessing사의 식물 플랫폼 단백질 생산 시스템을 통해 에볼라 바이러스 치료제를 생산해 냈으며, 낮은 비용으로 대량생산을 가능하게 함
- 메디카고는 SARS-CoV-2 gene을 이용하여 20일 안에 코로나바이러스 VLPs를 만드는데 성공하였으며 2020년 5월 현재 안전성과 효능 시험을 위한 preclinical test를 진행하고 있음 ([www.medicago.com/en/pipeline/](http://www.medicago.com/en/pipeline/)). IBio ([www.ibioinc.com/pipeline](http://www.ibioinc.com/pipeline))에서도 VLP 백신 개발 중. Preclinical trial 수행 중임
- 독일 Bayer사는 미국 Kentucky Bioprocessing사와 식물생산 단백질 생산시설을 세우기로 제휴를 체결하고, Bayer사의 매그니콘(magnICON) 기반 발현 플랫폼 기술을 적용하여 담배로부터 의약품 단백질을 신속·대량생산해낼 수 있는 공장을 건립함
- Biolex Therapeutics사에서는 자체 식물 플랫폼 시스템인 LEX system을 이용하여 Interferon  $\alpha$ -2b 조절방출형 제제를 현재 C형 간염 치료 목적으로 임상2b 시험을 진행하고 있음
- Biolex Therapeutics사는 후기단계 제품기반에 투자를 하는 것으로 알려진 Clarus Ventures사와 Orbimed Advisors사가 주관하는 그룹으로부터 6,000만 달러의 투자를 받았음



그림 3. 해외의 대표적인 GMP 수준의 식물 플랫폼 유용 단백질 생산 기반 시설 사례

#### 다. 연구개발 동향

- 2019년 출간된 형질전환체 관련 논문들 3,027건 중 식물 플랫폼의 재조합단백질 생산 관련 연구는 424건이며, 백신, 항원 또는 항체를 포함하는 논문은 모두 약 200여 건에 달함
- 1990년 초반부터 현재까지의 연구개발 동향을 살펴보면, 국가별로는 유럽 (주로 독일과 영국)이 전체의 50%이상을 차지하고 있으며, 미국은 약 16% 정도로 전체 국가별로는 2위에 해당하나 유럽(EU)에 비해 상대적으로 낮음. 우리나라는 전체에서 약 3% 정도의 논문 발표 현황이며, 순위별로는 16위에 해당함. 중국(7번째)은 6.5%, 일본은 약 4%에 해당하는 논문을 발표하고 있음
- 기간별로 보면 2008년 이후 꾸준히 매년 70여 편의 논문들이 발표되고 있으며 2014년, 2015년 80여 편 넘는 논문이 발표됨

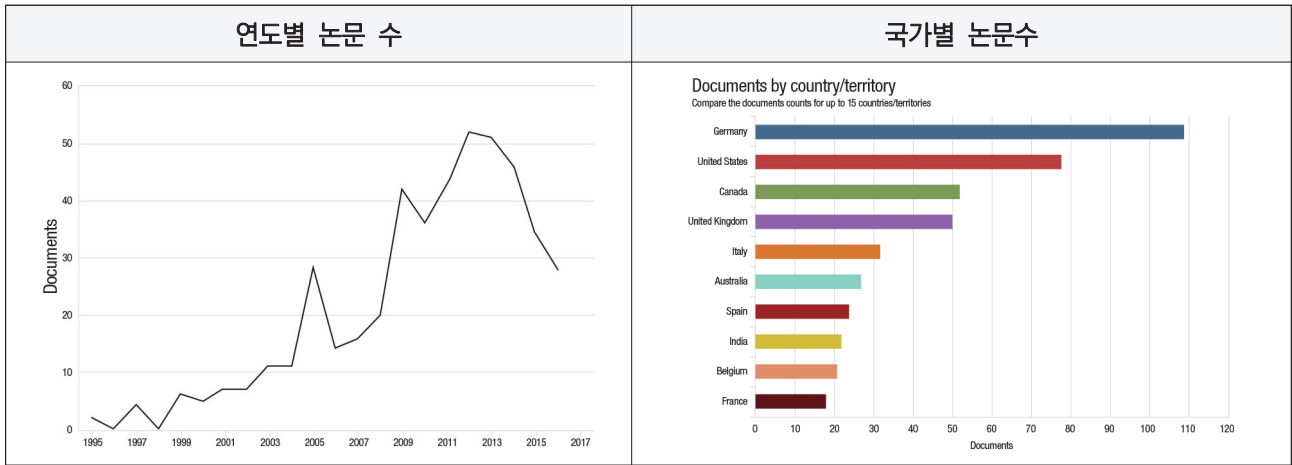


그림 4. 연도별, 국가별 논문 발표 동향

- 본 주제와 연관 있는 주제어 검색 기준, recombinant protein, vaccine, antibodies을 포함하는 논문은 약 50%에 달하고 있음. 이들 논문의 재정적 지원 기관으로 10회 이상인 언급된 기관은 European commission, European Research Council, Deutsche Forschungsgemeinschaft, National Natural Science Foundation of China, NIH가 있음
- 식물유래 백신 연구 동향
  - 지금까지 보고된 식물 플랫폼 백신 생산 시스템에 사용된 대표적인 항원, 식물체는 아래 표와 같음

표 3. 식물 플랫폼 시스템으로 발현 및 생산되는 대상 질병 및 항원

Disease	antigen	plant
Cholera	Cholera toxin B subunit (CTB) Heat labile toxin B subunit (LTB)	Tobacco; Potato; Lettuce; Tomato
Diarrhea	LTB-S COE CO-26K	Potato; Maize
TGE	TGEV glycoprotein S	Maize; Tobacco; Tomato; Arabidopsis; soybean; Carrot
Hepatitis	HBsAg	Tobacco; Potato; Banana; Tomato



Disease	antigen	plant
Gastroenteritis	Capsid protein (NVCP) Glycoprotein VP7	Potato; Alfalfa
Viral gastroenteritis	PBsVP6 human group A rotavirus	Alfalfa
Cervical cancer	HPV11 L1 major capsid protein HPV 16 Virus-Like Particles	Tomato; Arabidopsis; potato
Diphtheria, Pertussis and Tetanus (DPT)	Epitopes of the C, diphtheriae, B. pertussis and C. tetani exotoxins	Tomato
Rabies	RGP RNP	Tomato; Tobacco;
Newcastle disease	NDV envelope fusion(F) glycoprotein	Rice
Measles	MV-H (Measels virus hemagglutinin)	Tobacco; Carrot;
Smallpos and human SARS	B5 coat protein and spike glycoprotein	Collard; Cauliflower
Foot and mouth disease	Structural protein VP1	Arabidopsis; Potato; Alfalfa;
Severe acute respiratory syndrome	Glycoprotein of VSVG; S protein of SARS-CoV	Tobacco
Anthrax	Protective antigen	Tobacco
Tetanus	Tetanus vaccine antigen (TetC)	Tobacco
AIDS	Tat protein of HIV-1	Tomato
Bluetongue	VP2 gene	Peanut
Avian flu	H5/HA1 variant-HDEL	Tobacco
plague	F1-V fusion protein	Tobacco
Severe acute pancreatitis and myocardial injury	Human acetylcholinesterase (Ache)	Tomato
Arthritis	Type II collagen peptide	Rice

## 라. 해외 인허가 관련 현황

- 지난 30여년 간의 연구를 바탕으로 현재 20종 이상의 식물 플랫폼 의약품 단백질이 판매승인 혹은 임상시험 중에 있음.
- 미국의 PEPROTECH사는 식물유래 사이토카인 판매, 스웨덴의 Agrenvec사는 2012년부터 식물 유래 고부가가치 재조합단백질 판매
- 미국의 Dow AgroSciences사가 수의용 Newcastle 백신을 개발하여 2006년 2월 미국 농무부 (USDA)로부터 최초로 허가를 받았음. 다만, 이 경우 상업용으로 시장에 나오지는 않음
  - ❖ ELELYSO: 2012년 최초로 상업적 사용 승인이 된 인간 적용 가능한 고셔병 치료제로서 이스라엘 프로탈릭스 바이오테라퓨틱스회사에서 개발, FDA승인을 받음. 전세계 판매권은 화이자에서 획득함으로써 더 큰 세간의 관심을 받은 바 있음
  - ❖ Zmapp: 2014년 발발한 에볼라 사태 때 임상 과정 없이 긴급 투여된 에볼라바이러스 항체 칩테일 치료제. 세 종류의 에볼라바이러스에 대한 항체를 담배식물에서 발현하여 사용함. Mapp 바이오파마슈티컬(미국), LeafBio(미국), Defyrus(캐나다), PHAC(Public Health Agency of Canada), US 정부의 합작으로 만들어냄
- 국내 바이오엠펜은 2019년 세계 최초로 형질전환된 식물로부터 돼지열병 마커백신 품목 허가를 받음

## 2-2. 국내

### 가. 정책 동향

- 국내에서는 90년대부터 분자농업이라는 용어로 시작하여 식물기반 백신 개발에 관한 관심이 높아 지고 단위 과제의 연구지원이 시작됨
- 농촌진흥청 주관 바이오그린 사업은 2001년부터 2010년까지 10년, 그리고 2011년부터 10년간 차세대바이오그린21사업을 통하여 농생명과학 기술의 실용화 측면에서 기능성 단백질 생산에 관한 지원은 있었지만, 식물 백신에 초점을 맞춘 프로그램은 전무하였음
- 산업통상자원부(당시, 산업자원부)에서 2001년 차세대 신기술 개발사업 7개 중 하나로 “식물체를



이용한 고부가가치 단백질 생산기술” 과제를 선정하여 10년간 약 400억의 예산을 투입하였고, 식물 플랫폼 단백질 의약품 생산기술을 신기술로 지정한 바 있음

- 농림축산식품부에서는 2018년부터 3년 동안 식물 플랫폼 백신 기업지원시설 사업(총사업비 135억)을 추진하고 있음

## 나. 산업 동향

- 1999년에 설립된 (주)넥스젠은 식물 생명공학 기술을 이용한 의약품 생산을 목표로 하고, 2005년에 산업자원부로부터 “식물생산 인간 TSHR 단백질 생산기술”을 신기술로 인증 받은 바 있음
- 2005년에 설립된 (주)바이오에프디엔씨는 다양한 식물의 세포배양기술을 확보하고 식물세포 플랫폼 백신과 의약품 개발을 진행 중임
- (주)엔비엠은 벼 현탁세포배양을 통하여 다양한 사이토카인을 생산하고 있고, 희귀병 치료제와 백신 개발을 진행 중임
- 2011년에 설립된 (주)바이오랩은 포항공대 식물 단백질 고발현 및 분리정제 원천기술을 기반으로 창업된 벤처기업으로 2019년 세계 최초로 형질전환 식물 생산한 돼지열병 마커백신 품목 허가를 득하여 식물 백신의 상용화 가능성을 확인하였고, 현재 결핵, 지카, 코로나19 백신 등을 개발 중임
- 2014년에 서울대에서 창업된 지플러스생명과학은 유전자가위기술을 이용한 당패턴 엔지니어링 된 기주식물(host plant)을 이용하여 바이오시밀러를 생산하여 바이오베터 제품 개발을 목표로 하고 있고, 코로나19 식물 백신 개발도 진행 중임

## 다. 연구개발 동향


- 과학기술정보통신부, 농림축산식품부, 농촌진흥청 중심으로 단위 과제 형태의 연구가 진행되어왔음
- 사업화 실용화 목표 선제적 달성을 위해서 가축용 백신 개발 연구 등이 활발하게 진행되었고, 최근 벤처기업에 의해 세계 최초 식물 플랫폼 돼지용 백신 품목 허가를 받음

- 해외에서 인체대상 의약품과 백신 제품 개발이 가속화되면서 국내 연구진들도 동물용 백신을 넘어 인체용 백신 개발에 참여하고 있음
- 식물 플랫폼 백신 관련 특허 중에 미국에서 최초로 2002년에 등록된 특허는 국내 연구진이 개발한 형질전환 식물을 이용한 자궁경부암 예방 백신 생산 방법에 관한 특허임
- 엔비엠, 바이오엠프, 지플러스생명과학 기업들은 식물 플랫폼 단백질 의약품과 백신 개발을 위하여 민간 투자금을 유치하여 연구개발을 진행하는 등 민간영역의 투자가 연구개발을 견인하고 있음
- 식물공장 기술과 접목하여 식물 플랫폼 백신 개발에 관한 관심이 높아지고, 과학기술정보통신부와 농촌진흥청 중심으로 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 사업 기획이 진행되고 있는 것으로 파악됨

### 2-3. 국내외 식물 플랫폼 업체의 코로나19 관련 개발 동향

- 코로나19 대응을 위해 식물 플랫폼 업체에서 코로나19 백신 개발에 박차를 가하고 있고, 아래와 같이 개발 단계부터 임상 단계까지 코로나19 백신 개발을 위해 많은 노력을 하고 있음

표 4. 국내외 식물 플랫폼 업체 코로나19 개발 현황

					 <small>(주)지플러스생명과학</small>
회사명	메디카고	iBIO	KBP	바이오엠프	지플러스생명과학
국가	캐나다	미국	미국	한국	한국
백신유형	VLP	VLP / Subunit	Subunit(예상)	VLP	Subunit
발현시스템	담배 (일시적발현)	담배 (일시적발현)	담배 (일시적발현)	담배 (안정적발현)	담배 (일시적발현)
단계	임상 1상	비임상	비임상	비임상	비임상
면역증강제	사용 (GSK, Dynavas)	사용 (자체 개발)	미확인	사용 (큐라티스)	미사용



#### □ Medicago(메디카고, 캐나다)

- 비감염성 바이러스 형태 VLP(Virus-like Particle)을 주로 연구 개발. VLP는 매우 효율적인 방식으로 개인의 면역 체계에 항원을 제시하여 보호적이고 오래 지속되는 면역 반응을 유도. 2012년 DARPA(미국국방연구계획국)의 Blue Angel 프로그램 통해 한달 만에 연구 등급의 H1N1 유행성 백신 1,000만회 생산
- SARS-CoV-2의 유전 정보를 파악 약 20일 후인 2020년 3월 초에 SARS-CoV-2의 VLP를 성공적으로 생산하였으며 임상 1상 진행 중이며 올해 중으로 임상2/3단계 진입 전망. 또한 GSK의 백신 보조제 기술과 미국 캘리포니아 버클리 소재 생명공학기업 다이나백스 테크놀로지스 코퍼레이션의 CpG 1018이란 항원 보강제를 사용한 임상 함께 진행
- 백신 프로그램 외에도 Laval University의 감염병 연구센터와 협력하여 SARS-CoV-2 에 대한 항체를 개발하기 위해 식물 플랫폼을 활용. 본 연구는 캐나다 보건 연구소(CIHR)에서 부분적으로 자금을 지원받고 있으며 비임상 단계

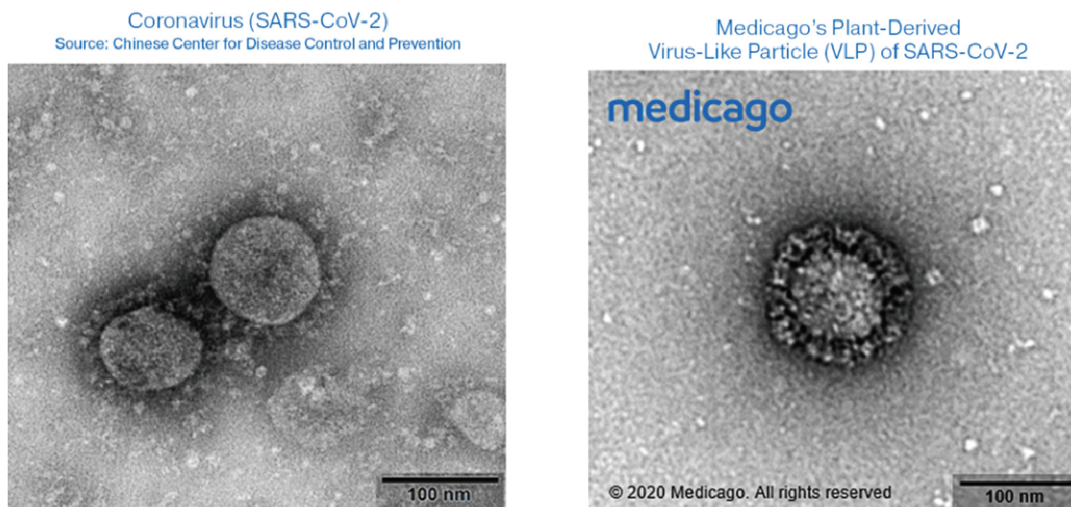


그림 5. Medicago에서 개발한 코로나19 VLP 플랫폼 백신 후모 물질

#### □ iBio(아이바이오, 미국)

- IBIO-200은 iBio의 자체 VLP(Virus-Like Particle)를 플랫폼으로 한 코로나19 백신 후보 . VLP 플랫폼 백신은 가용성 항원과는 다르게 면역 세포와 상호 작용하며 체액성 및 세포 반응을 유발. IBIO-200은 VLP 구조 내에 SARS-CoV-2의 수용체 결합 모티프(RBM)를 통합하여 항원 제시를 지시하여 CD4+ 및 CD8+ T세포를 활성화하고 전반적인 면역 반응을 증가시키는 접근법으로 설계. 고도로 구조화된 형식으로 면역계에 고밀도 항원을 표시하는 다가 입자를 제시

- iBio의 FastPharming 제조 시스템과 결합된 백신 후보물질은 엄격하게 제어된 입자 크기를 제공하여 더 나은 용량 정의와 더 높은 제품 일관성을 제공. IBIO-200는 안전성을 확보할 수 있도록 설계
- IBIO-201 면역 반응을 향상시키기 위해 특허받은 'LicKM' 부스터 분자와 융합된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에서 파생된 항원을 결합하는 서브 유닛을 플랫폼으로 하는 코로나19 백신 후보 개발. iBio의 독점적인 LicKM 기술은 항원에 대한 초기 면역 반응을 강화하고 면역 반응의 기간을 연장하여 백신 항원 용량 요구 사항을 낮추거나 더 적은 용량으로 면역을 연장할 수 있는 잠재력 제공. SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항원을 iBio의 LicKM 기술과 융합하면 코로나19에 대한 장기간 면역 반응을 달성하는 데 유리할 것으로 기대
- IBIO-200(VLP) 및 IBIO-201(Subunit)은 모두 비임상 단계

□ Kentucky BioProcessing(KBP, 미국)

- 1회 단일 용량으로 코로나19의 면역 반응을 제공 가능한 담배 식물 플랫폼 백신 후보물질 개발. 담배 식물이 인간 질병을 유발 할 수 있는 병원체를 수용할 수 없어 안전성을 높일 것으로 예상되며, KBP가 자체 개발한 담배 작물은 실온에서 안정적으로 단백질 생산
- 기존에 에볼라 발병에 따른 항체치료제 개발 프로세스를 활용하여 백신을 개발하고 있으며 비임상에서 유의미한 결과 계속되어 금년 내에 임상 진입 목표

□ 바이오엠펜(대한민국)

- 식물유래 VLP(Virus Like Particle)으로 백신을 개발하고 있으며 조선대 의과대학 교수 연구팀과 함께 바이오엠펜에서 생산한 항원과 큐라티스의 다양한 면역 증강제를 활용해 마우스 2회 주사 면역 실험을 수행. 세포매개성 면역반응과 체액성 면역반응 활성화 확인 하였고 ELISA 방법으로 1만 6,000배 양성 항체반응 확인하였고, 중화항체 분석 준비
- 한미사이언스와 MOU를 체결하여 한미사이언스의 바이오 생산 공법 및 연구 파이프라인의 식물 플랫폼 재조합 단백질 생산 플랫폼 적용 가능성을 활용하고 식물 플랫폼 신약 개발 등에 대한 연구 협의



그림 6. 바이오앱 식물 플랫폼 생산 시스템

□ 엔비엠(대한민국)

- 벼에서 분리한 식물세포를 플랫폼으로 다양한 사이토카인 및 식물기반 단백질 생산 및 정제 시스템을 오랜 기간에 걸쳐 구축함. 이를 기반으로 돼지열병 백신, 일본뇌염백신, 코로나19 백신 등의 개발을 진행 중
- 일본뇌염백신의 경우 2020년 하반기 시작된 보건복지부 백신실용화사업단 선정과제인 안전성 개선 재조합백신개발연구를 서강대, 유바이오로직스 등과 함께 수행 예정으로 세포배양 방식과 VLP 방식, 일시적 발현방식을 망라하여 백신항원 생산 예정



그림 7. 엔비엠의 식물세포 플랫폼 생산 시스템

□ 지플러스생명과학(대한민국)

- 코로나19 유전자 정보 확보하여, 백신 후보 부분으로 스파이크 단백질을 선정하고 이에 대한 다양한 형태의 단백질에 대한 식물 세포 발현용 유전자 최적화시켜 인공합성. 현재 기주식물 발현과 정제 공법을 개발 완료하였고 동물 실험 통해서 중화항체 형성 여부 확인
- 향후 재조합 백신 후보물질에 대한 면역 증강제 활용 여부 등을 추가 검토하여 2020년 이내 비임상 진행하고 GMP 공정 설계 예정



그림 8. 지플러스생명과학 식물발현 시스템

## 3

## 식물 플랫폼 백신 개발 현황 분석

## 3-1. 식물 플랫폼 백신 개발 현황과 문제점

- 1990년대 초에 미국의 Arizona 주립대학의 Charles Arntzen, Pennsylvania 대학의 Hilary Koprowski 그리고 Florida 대학의 Roy Curtiss를 포함한 대학의 연구 그룹이 식물 백신의 개념을 입증하기 위해 노력
- 초기 연구를 통하여, 항원을 생성하는 과일 또는 채소가 안전하고 비용 효과적인 방식으로 백신을 제공할 뿐만 아니라 아동의 예방 접종 빈도를 제고시킬 수 있다고 제안
- 생산 방법이 확립된 경쟁 시장에서 대체 백신 공급원으로 식물을 사용한다는 개념은 비현실적이지 않았으며, 식용 식물 재료를 사용하여 백신을 발현하고 전달한다는 아이디어와 전망은 참신하고 매력적이었음
- 현지에서 식물을 재배할 수 있고 저렴하고 쉬운 예방 접종 방식을 택할 수 있다고 제안되었기 때문에, 식용 백신은 기존 백신에 사용되는 운송, 생산, 정제 및 기타 하류 공정과 관련된 비용을 줄임으로써 예방 접종 비용을 절감할 것으로 생각되었음
- 그러나 식용 백신에 관한 아이디어는 백신 용량을 표준화하는 데 어려움이 있고 식품 먹이 사슬을 오염시킬 우려가 있는 형질전환 식물의 관리를 포함하여 몇 가지 문제점을 안고 있음
- 식용을 목적으로 재배된 비-유전자 변형(non-GM) 옥수수가 가축의 사료용으로 승인된 GM 품종으로 오염된 사건("StarLink Affair")의 교훈이 항원을 생산하는 식용 작물에 대한 아이디어에 잘 반영되지 않았음
- GM 품종에 의한 식용 작물의 오염을 예방하기 위해서, 식물 백신을 포함한 의약품을 생산하는 형질전환 식물은 일반적인 식용 작물과 분리하여 재배하거나 수나무 불임(male sterile)이 되도록 설계되어야 할 필요성이 있음

- 식용 백신 사용에 대한 또 다른 한계는 식물 백신 항원을 발현하는 식물체나 조직을 바로 섭취할 경우 백신 용량을 표준화하는 데 어려움이 있음
- 식물체나 조직을 바로 섭취하는 대신 처리량을 조절하기 위해 동결 처리하고 분쇄하거나 풀링을 통해 최소한으로 가공되어야 할 필요성이 있음
- 온화한 조건을 포함하는 저비용 처리 방식은 저장 수명을 증가시키고 발현된 단백질의 항원성을 유지하는 데 도움을 줄 수 있음
- 식용 백신 경구 전달의 주요 장애물은 백신이 기능을 수행하기 전에 단백질을 분해하고 소화하는 소화계임
- 결과적으로, 면역계로 전달되는 항원의 양에 상당한 변화가 있을 수 있으며, 항원 손실을 상쇄하기 위해 더 많은 양의 백신 제제 투여가 필요함
- 백신 종류에 따른 반응의 다양성, 항원의 요구량, 경구 내성 증가 그리고 의약품 생산 식물에 의한 식용 먹이 사슬의 오염에 대한 지속적인 우려로 인해 주로 비-식용 식물을 이용한 의약품 개발이 진행되었음
- 담배와 같은 비-식용 작물에서 생산된 의약품은 비경구 투여를 위해 고도로 정제되어 사용됨
- 인체 임상 시험에 사용하기 위해 식물원으로부터 정제된 재조합 단백질의 목록(표5). 이들 식물성 의약품의 복용량 및 품질관리는 기존의 의약품과 유사한 방식으로 조절됨

표5. 인체에 사용되는 식물성 의약품, 백신 및 식이 보조 단백질(Biotechnology and Applied Biochemistry 2011, 58, 58-67)

제품명	종류	치료/적용	사업체	작물	상태	비고
Apo-A1Milano	Therapeutic protein	Cardiovascular disease	SemBioSys Genetics, (Calgary, Canada)	Safflower	Preclinical. Still under development as of 03/2010.	<a href="http://www.sembiosys.com">http://www.sembiosys.com</a> <a href="http://www.sembiosys.com/Docs/ACC.10Abstract.pdf">http://www.sembiosys.com/Docs/ACC.10Abstract.pdf</a>
			Plant techno srl. (Vicomoscano, Cremona, Italy)	Transgenic rice	Preclinical. Patent protection in the USA (US2010/0168006A1).	<a href="http://www.planttechno.com">http://www.planttechno.com</a>



제품명	종류	치료/적용	사업체	작물	상태	비고
Insulin (SBS-1000)	Therapeutic protein	Diabetes	SemBioSys Genetics	Safflower	Phase I/II completed Q1 2009.	
Glucocerebrosidase (UPLYSO)	Therapeutic enzyme	Gaucher's disease	Protalix (Carmiel, Israel)	Carrot cell culture	Phase III trial complete Sept. 2009. Currently available under the FDA's Expanded Access Program, full licensure being sought.	<a href="http://www.protalix.com/&amp;clinicaltrials.gov/identifiers/NCT00258778">http://www.protalix.com/&amp;clinicaltrials.gov/identifiers/NCT00258778</a> , NCT00376168
Alpha-galactosidase (PRX-102)	Therapeutic enzyme	Fabry's disease	Protalix	Carrot cell culture	Preclinical	See website
Acetylcholinesterase (PRX-105)	Therapeutic enzyme	Biodefense	Protalix	Carrot cell culture	Phase I (March 2010)	See website
Antitumor necrosis factor (Pr-anti-TNF)	Antibody	Arthritis	Protalix	Carrot cell culture	Preclinical	See website
$\beta$ -Glucosidase	Therapeutic protein	Gaucher's disease	Plantechno srl	Tobacco seeds	Preclinical	See website
			TransPharma srl (Trieste, Italy)	Transgenic tobacco	Phase I	See website
2G12 IgG	Antibody	HIV prophylactic	Pharma-planta consortium	Transgenic tobacco	Phase I (commencing Q2 2009)	<a href="http://www.pharma-planta.org">http://www.pharma-planta.org</a>
Interferon-alpha modified release (Locteron®)	Cytokine	Hepatitis C	Biolex Therapeutics (Pittsboro, NC, USA)	Lemna (Duckweed)	Phase IIb (April 2009-ongoing)	<a href="http://www.biolex.com">http://www.biolex.com</a> & [8]
Recombinant plasmin (BLX-155)	Therapeutic enzyme	Thrombosis prophylaxis	Biolex Therapeutics	Lemna (Duckweed)	Preclinical	See website
Anti-CD20 mAb (BLX-301)	Antibody	Non-Hodgkin's lymphomas	Biolex Therapeutics	Lemna (Duckweed)	Preclinical	

제품명	종류	치료/적용	사업체	작물	상태	비고
Human serum albumin	Therapeutic protein	Maintenance of blood plasma pressure	Agragen (Cincinnati, OH, USA)	Flax	Preclinical	<a href="http://www.plantpharma.org/2005/06/state-shouldnt-miss-opportunities-with-agragen/">http://www.plantpharma.org/2005/06/state-shouldnt-miss-opportunities-with-agragen/</a>
Lysozyme	Dietary	GI infections in infants	Ventria Bioscience	Transgenic rice	FDA GRAS application withdrawn	
(RhinoRx)	Antibody	Rhinovirus prophylactic	Planet Biotechnology (Hayward, CA, USA)	Transgenic tobacco leaves	Phase II	<a href="http://www.planetbiotechnology.com">http://www.planetbiotechnology.com</a>
Guy's 13 SlgA (CaroRx)	Antibody	Dental caries	Planet Biotechnology	Transgenic tobacco leaves	Phase II complete. Approved for use in the EU, but not marketed.	<a href="http://www.planetbiotechnology.com">http://www.planetbiotechnology.com</a>
Collagen	Structural protein	Reconstructive surgery	Meristem therapeutics	Transgenic maize	Preclinical	<a href="http://web.archive.org/web/20071012232910/www.meristem-therapeutics.com/rubrique.php3?id_rubrique=64">http://web.archive.org/web/20071012232910/www.meristem-therapeutics.com/rubrique.php3?id_rubrique=64</a> <a href="http://web.archive.org/web/20071012232733/www.meristem-therapeutics.com/rubrique.php3?id_rubrique=38">http://web.archive.org/web/20071012232733/www.meristem-therapeutics.com/rubrique.php3?id_rubrique=38</a>
	Therapeutic enzyme	Cystic fibrosis, pancreatitis	Meristem therapeutics	Transgenic maize	Phase IIa	
Human intrinsic factor	Dietary	Vitamin B12 deficiency	Cobento Biotech AS (Aarhus, Denmark)	Transgenic Arabidopsis	Phase II complete. Marketed in the EU.	



제품명	종류	치료/적용	사업체	작물	상태	비고
Pandemic and seasonal influenza vaccines	Vaccine (virus-like particle)	Risk of influenza transmission	Medicago (Quebec City, Canada)	ProficiaTM infiltrated N. benthamiana	Phase I complete Dec. 2009. Phase II Q4 2010.	<a href="http://www.medicago.com">http://www.medicago.com</a> Clinical trial NCT00984945
Hepatitis B surface antigen	Vaccine	Hepatitis B	Arntzen group, Arizona State University Thomas Jefferson University/Polish NAS (Posnan, Poland)	Transgenic potato Transgenic lettuce	Phase I Phase I	
Rabies glycoprotein	Vaccine	Rabies	Yusibov group, Fraunhofer USA	Viral vectors in spinach	Phase I	
Various anti-idiotypic IgG antibodies	Vaccine	Non-Hodgkin's lymphomas	Bayer Innovation (Halle, Germany)	MagnICON infiltrated N. benthamiana	Phase I (Dec. 2009)	<a href="http://www.bayer-innovation.com">http://www.bayer-innovation.com</a> , clinical trial NCT01022255
Norwalk virus capsid protein	Vaccine	Norovirus vaccine	Arntzen group, Arizona State University	Transgenic potato	Phase I	

### 3-2. 식물 플랫폼 백신의 생산 방법

- 동물 세포 배양을 통한 백신 생산방식과 달리 식물을 이용하여 백신을 포함한 재조합 단백질을 생산하는 방법은 매우 다양한 것이 특징임
- 식물을 생산 플랫폼으로 사용하기 위한 기술의 개발은 제약 부문에서 새로운 상업적 기회 창출로 이어졌으며 앞으로도 계속될 것임
- 각 제품에 따라 물리적 특성과 치료적 적용이 다르므로 관심 있는 모든 재조합 단백질의 생산에 최적의 단일 시스템이 사용될 수 없음
- 강화된 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준(cGMP)에 부합하는 생산시설을 갖추기 위해서는 막대한

자본이 필요하며 생명공학 기술은 한계를 극복하고 식물 플랫폼 백신을 실용화할 수 있는 잠재력을 가지고 있지만, 아직 몇 가지 장애물이 남아 있음

- 생명공학 기술의 발전으로 인해 식물에서 재조합 의약품을 생산할 수 있는 시스템의 수가 확대되고 있음
- 많은 식물 종들이 현재 유전자 조작이 가능하며, 관심 유전자를 도입하여 다양한 조직과 기관에서 높은 수율로 발현시키는 것이 가능해짐
- 비-형질전환 담배(*Nicotiana benthamiana*) 식물에서 일시적 발현의 폭발(transient burst of transgene expression)뿐만 아니라, 식물세포 생물 반응기(plant cell cultures in bioreactor), 잎(형질전환 및 일시적), 종자(seed) 및 삼출물(exudate)을 포함한 다양한 식물 조직에서 식물 백신을 생산할 수 있음
- 표적 단백질에 대한 최상의 발현 시스템을 찾고 이용하기 위해서는 단백질의 생화학적 성질에 대한 깊은 이해가 요구됨

### 가. 식물체를 이용한 바이오의약품 생산

- 일시적 발현시스템: 재조합 DNA가 숙주세포 DNA에 통합되지 않은 발현 시스템으로 숙주식물에 1세대만 발현되고 많은 세대에 발현되지는 않음. 빠르고, 경제적으로 백신 생산이 가능함

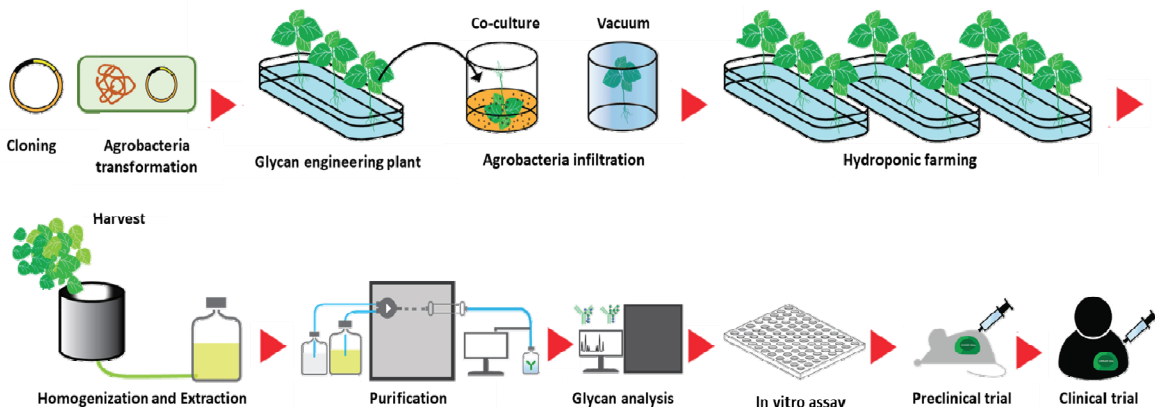


그림 9. 일시적 발현시스템의 생산 과정

- 안정적 발현시스템: 재조합 DNA가 숙주세포에 편입된(incorporated) 발현 시스템으로 숙주식물의 많은 세대에 걸쳐 유지되고 발현됨



그림 10. 안정적 발현시스템의 생산 과정

- 식물 생명공학 기술을 활용하여 시장에 출시된 최초의 재조합 단백질 제품은 의약품이 아니라 진단 효소와 시약용 단백질이었음
- 상업적 목적을 위한 난백 avidin과 박테리아 beta glucuronidase의 생산과 정제는 1998년에 처음 보고되었으며, 지금은 없어진 생명공학 회사인 Prodigene과의 협력을 통해 시그마-알드리치가 일정 기간 판매하였음
- 적극적인 R&D 노력과 벤처 투자에도 불구하고 시장에 출시되는 새로운 비-의약용 단백질 제품은 여전히 부족한 상태임
- 이 선구 제품들은 높은 단백질 수율과 기존 농경법의 확장성 및 경제성을 이용하기 위해 노지(field) 환경의 유전자 변형 식용 작물(옥수수)에서 발현되었음
- 재조합 단백질 생산을 위한 식용 작물의 사용은 소비자 그룹과 식품 산업 간의 부정적인 감정 대립과 관련이 있으며, 이로 인해 미국 식품 의약국(FDA)은 기업에 대한 현재 식물유래 바이오의약품(plant-made biopharmaceuticals, PMPs) 지침 초안([www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf))에서 PMP 유전자 방출과 오염에 대한 “제로 관용” 정책을 채택

- Prodigene이 경험한 높은 봉쇄 손실로 인해 미국 농림 축산물 건강 검역국은 미국에서 향후 PMP 작물의 모든 노지 방출에 대해 추가 요구 사항([http://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/complete\\_eis.pdf](http://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/complete_eis.pdf))을 맞추도록 하였음
- 이러한 요인들로 인해 유전자 변형 식용 작물의 노지 재배를 이용하는 방식은 비-의약품 제품에 의해 정의된 상용화 경로를 벗어난 PMP 제조를 위해 완전 비-식용 작물 시스템을 이용하는 쪽으로 많이 변화되었음

#### 나. 식물세포배양을 이용한 바이오의약품 생산

- 현재 이용 가능한 재조합 단백질 의약품 대부분은 포유동물, 곤충 또는 미생물 세포를 생물 반응기 (bioreactor)를 이용한 세포배양을 통하여 생산됨
- 식물세포를 생물 반응기에서 배양하는 방법은 기존 시스템과 비교하면 몇 가지 주요 이점을 가지고 있음
- 식물세포는 인체 감염 병원체를 포함하지 않고 배양에 필요한 배지 조성이 간단하여 운영 및 규모 확장이 일반적으로 더 저렴함
- 식물세포배양 시스템은 환경 및 식품 먹이 사슬로의 유전자 이동과 오염 가능성이 매우 적고, cGMP와의 호환성이 우수하여서, 지금까지 지적되어 온 식물체(whole plant)를 이용한 PMP 생산의 단점을 거의 포함하지 않음
- 또한, 식물체를 이용한 생산방식과 비교하여 2차대사산물, 섬유질 그리고 오일 또는 왁스의 함유량이 상당히 낮아서 제품 생산과정 중 분리정제 등의 공정이 단순화될 수 있음
- 하지만, 식물세포를 이용한 방법의 경우 재조합 항체에 대해 보고된 수율은 포유동물 세포(CHO) 시스템에 보고된 것보다 낮아 생산 수율 제고에 대한 지속적인 연구개발이 요구됨
- 가금류의 뉴캐슬병에 대한 백신이 형질전환된 *N. tabacum*-1(NT-1) 세포를 비-일회성 생물 반응기(미국 특허 출원 US2008/0076177, Cardineau et al.)를 이용하여 생산되었음



- 일반적으로 식물세포를 이용하였을 경우 비교적 낮은 생산 수율[배양 배지에서 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ (미국 특허 출원 US2008/0076177, Cardineau et al.)]은 식물세포배양 시스템을 이용한 상업적 생산에 제한 요소가 될 수 있음
- Protalix Biotherapeutics사는 3가지 후보 제품을 생산하기 위해 당근 세포와 일회용 고 확장성 폴리에틸렌 생물 반응기를 사용하는 시스템을 사용하였음
- $\beta$ -glucocerebrosidase(GCD)는 현재 주로 대식세포에 영향을 미치는 리소좀 축적 질환인 고세 병의 효과적인 치료제로 사용되나, CHO 세포로부터 정제된 재조합 GCD는 생산 후 당 잔기를 효소처리하여 제거하는 공정으로 생산비용이 높아 일부 환자들에게 사용이 제한적이나 Protalix사는 담배 chitinase의 C-말단 vacuole 분류 신호의 추가를 포함하여 세포 내 소기관 축적을 변경하기 위해 GCD 단백질을 상당히 변형시킴으로써 대식세포 흡수에 요구되는 당질의 당 잔기를 노출하는데 필요한 추가 처리의 필요성을 없앨 수 있었음
- 이끼는 배양 용기에서 키우기에 적합하며 Greenovation GmbH에 의해 PMP를 위한 발현 플랫폼으로 개발되었음
- 생물 반응기에서 배양된 이끼 protonema는 광합성을 할 수 있어서 배양 배지의 영양소 요구량이 추가로 감소함
- Greenovation GmbH의 시스템에서 재조합 단백질 제품은 protonema로부터 분비되고 배지에서 수확되도록 설계되었음
- 이끼는 상당한 빈도로 염기서열간의 상동 재조합(homologous recombination, HR)이 일어나는 것으로 밝혀진 특이한 식물이고 이 특성은 연구자들이 유전체의 특정 영역에 외래 유전자를 통합할 수 있는 설계를 할 수 있게 함
- 이 접근법은 형질전환 라인 사이의 발현 수준의 변동성을 감소시킬 수 있어서, 신속하고 예측 가능한 생산 규모 조절을 쉽게 함
- 외래 유전자의 통합 부위에 대한 정보는 international protection(IP)과 규제 승인을 위한 준비에 유리할 수 있음

- 상동 재조합을 사용한 이끼 유전체의 표적화 돌연변이는 개선된 단백질 처리 특성, 예를 들어 변형된 당질화 형태를 가지는 이끼 라인을 생성하는 데 사용될 수 있음
- 총괄적으로 개구리밥(duckweed)으로 알려진 *Lemna* 종은 단백질이 풍부하고 클론이 있으며 빠르게 성장하는 수생 식물로 PMP 생산 시스템으로 적합함
- Biolex Therapeutics사는 *Lemna*를 발현 플랫폼으로 사용하여 시장에 나와 있는 기존의 관련 의약품보다 우수한 임상 효능을 제공하는 제품 개발에 중점을 두고 있음
- B cell non-Hodgkin lymphoma(NHL)를 치료할 수 있는 CD20-특이적 항체인 BLX-301은 RNA 간섭의 사용을 통해 당질화 경로를 조절하여 생산됨
- 이러한 방식으로 생산된 항체는 개선된 항체효과 및 기능이 있는 보다 균질한 당질 구성을 가지는 것으로 나타났음
- 최근에, 대장균에서 발현된 2개의 부분 결실된 플라스민(plasmin, 원사체) 버전의 치료 가능성이 입증되었음
- 대조적으로, full-length 인간 plasmin이 *Lemna* 생산시스템에서 활성 가지고 높은 수율로 축적되었음
- *Lemna*에서 생산된 plasmin의 도메인이 혈전의 주요 성분인 피브린에 대한 친화성을 증가시킴으로써 효능을 향상시킬 수 있다고 제안되었음
- *Lemna*에서 생산된 plasmin은 내인성 plasmin 억제제에 의해 정확하게 억제되기 때문에 개선된 안전성 프로파일을 얻을 수 있음

#### 다. 종자 기반 시스템

- Cobento Biotech AS사는 애기장대(*Arabidopsis thaliana*)를 플랫폼으로 이용하여 재조합 인간 고유 인자(rhIF)를 위한 생산시스템을 개발하였음
- 애기장대는 유전자 도입이 쉽고 유리 온실 환경에서 고밀도로 재배할 수 있는 짧은 세대 시간을 가진 강건한 식물이며, 상업적 용도로 재배되지 않고 유성생식으로 호환되는 친척이 없어서 형질 전환된 유전자의 이동 가능성이 매우 낮음(<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/DocumentSet/>)



02\_gmo\_partii\_summary\_gmb12vitamin\_en.pdf?sbinary)

- Cobento 시스템에서 보고된 rhIF의 수율(70 mg/kg 생중량)은 배큘로바이러스(baculovirus) 시스템(1-2 mg/L)과 methylotrophic 효모 *Pichia pastoris*를 사용하여 rhIF 생산한 것에 대해 보고된 것(30-40 mg/L)과 비교하여 볼 때 월등한 것으로 평가할 수 있음
- 애기장대는 널리 사용되는 모델 식물로서 분자생물학적 도구와 발달상의 특성이 잘 연구되어 있고 해독된 유전체 염기서열과 생명 정보를 사용할 수 있는 장점이 있음
- 특이적 프로모터 서열의 동정은 형질전환 유전자 산물의 발현을 특정 조직과 발달 단계로 제한하는 형질전환 계통의 개발로 이어졌음
- 애기장대의 로제트 잎은 경쟁력 있는 생산 플랫폼으로서 종자에서 높은 수준의 단백질을 축적하는 기술 개발이 이루어졌음
- SemBioSys Genetics는 종자로부터 하류 정제에 대한 독특한 접근 방식을 개발
- 많은 식물 종의 씨앗은 건조가 되는 동안 안정화되는 오일 바디 올레오신(oleosin)에 의해 다량의 triacylglyceride를 축적함
- 재조합 단백질을 oleosin open reading frame (ORF)과의 직접적인 유전자 융합 또는 식물 자체 oleosin에 특이적인 단일쇄 가변 단편(single-chain variable fragment, scFv)을 암호화하는 ORF와의 융합을 통해 생체 내 oleosin과 결합하도록 설계할 수 있음
- 재조합 단백질을 축적하는 오일 바디는 원심 분리로 단백질이 풍부한 다른 세포 하 구획으로부터 쉽게 분리될 수 있음
- 이러한 접근법은 애기장대 씨앗에서 인슐린을 생산하는 데 사용되었으며 홍화(*Carthamus tinctorius L.*)에서 임상 시험을 위해 생산이 확대되었음
- 곡물(옥수수, 쌀, 보리와 밀), 콩류(완두콩과 대두) 및 종자 작물 홍화를 포함한 다른 식물에 대해서도 종자 중심 생산 접근 방식이 시연되고 있음
- Ventria Biosciences는 형질전환된 벼에서 유래된 인간 리소자임(lysozyme)과 락토페린(lactoferrin) 제품을 개발했음

- 코돈 최적화와 높은 전사유도 활성을 가진 조직-특이적 프로모터의 사용을 포함한 기술의 조합을 통해 연구자들은 락토페린에 대해 5 g/kg 곡물의 수율을 얻을 수 있었음
- 이러한 접근법은 수확 후 하류 정제 비용을 감소시킴으로써 비용 효율적인 생산을 달성하기 위해 증가한 수율이 요구되는 다른 식물 플랫폼과 일반적으로 연관될 수 있음

## 라. 형질전환 잎살조직 시스템

- 재조합 항체는 비-인체 유래 항체들의 면역원성을 감소시키는 반면 항체 선택의 폭과 항원에 대한 친화력을 증가시켜 면역 치료법에서 mAb의 잠재력을 일깨웠음
- 높은 치료 용량과 생산 비용으로 인하여 포유동물 세포 생물 반응기에서 항체 의약품을 생산하는 것은 일부 소비자들의 접근을 제한할 수 있음
- 식물에서 여러 종류의 항체와 항체 기반 분자의 생산이 보고된 바 있음
- Planet Biotechnology사는 *Streptococcus mutans*의 표면 adhesin과 결합을 통한 박테리아의 구강 균집회를 차단하도록 설계된 분비 면역 글로불린 A(SIgA)인 CaroRX™의 개발을 진행하였음 (<http://web.archive.org/web/20080531015736/> <http://www.planetbiotechnology.com/products.html>)
- SIgA는 4개의 중쇄, 4개의 경쇄, J쇄 그리고 다중 면역 글로불린 수용체의 분비 성분으로 구성된 이종 십량체성 복합체임
- 통상적인 식물 육종 기술을 통해 4가지 구성 요소 단백질을 각각 발현하는 형질전환 담배 (*Nicotiana tabacum*) 라인의 개발이 이루어졌음
- 오랜 제작 기간과 많은 계통을 스크리닝해야 하지만, 이러한 방식으로 육종된 형질전환 라인을 사용하는 것은 식물에서 이종 다량복합체의 생산을 위한 강력한 접근법임
- 이 경우 항체는 노지 재배 담뱃잎에서 생산되었지만, 담배와 같은 비-식용 작물도 규제 감독을 강화해야 할 경우, 사업 사례와 노지 생산 지속 가능성에 영향을 미칠 수 있음
- 식물에서 제약 단백질을 생산하는 절차와 방법을 정하기 위해 유럽 연합(EU)이 지원하는 공동 연구 프로젝트인 Pharma-Planta 컨소시엄(<http://www.pharma-planta.org>)은 두 번째 식물유래





mAb를 임상 시험에 제공하는 것을 목표로 하였음

- 2G12 면역 글로불린 G(IgG)는 인간 혈청으로부터 분리된 많은 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 분리체에 대해 강력하고 광범위한 중화 활성을 나타내는 항체로 확인되었고, 형질전환 담배 식물에서 2G12의 생산을 위해서 유리 온실 시나리오가 구상되었음
- 격리된 온실에서 생산된 바이오매스의 비용은 높은 시작 비용, 인건비 및 운영비 등으로 인해 야외 농작물 비용을 항상 초과하지만 몇 가지 주요 장점이 있음
- 격리된 유리 온실에서 식물을 키우면 꽃가루가 빠져나가 환경으로 방출되는 잠재적인 유전자 흐름이 제거되어 환경 규정을 쉽게 준수할 수 있음
- 온실에서 PMP 수율을 최적화하기 위해 환경적 요인을 엄격히 제어할 수 있으며, 실제로 온도가 형질전환 담배에서 유린 IgG와 HIV를 위한 cyanovirin-N (CV-N)의 수율에 영향을 미치는 것으로 나타났음
- 격리된 온실 환경은 IgG와 CV-N 담배의 생산성과 관련이 있는 작물의 물리적 손상 가능성도 낮춤
- 두 가지 요소는 모두 국제적으로 일치된 치료제 생산 표준인 cGMP의 핵심 원칙인 하류 공정 후 배치 간 일관성을 높이는 데 기여할 수 있음
- 온실 재배 형질전환 식물이 기술적으로 실현 가능한 PMP 생산 시스템을 대표한다고 할 수 있지만, 상업적 목적으로 PMP를 생산하기 위해 이러한 환경을 채택하는 데 낮은 수율이 문제가 될 수 있음

#### 마. 일시적 발현 시스템

- PMP 생산 수율을 높이면 식물재배 비용과 하류 공정처리 부담이 줄어들음
- 높은 수준의 전사체 일시적 발현이 최적화된 발현 벡터와 함께 아그로박테리움-침윤 (Agrobacterium-infiltration) 기술을 사용함으로써 달성될 수 있음
- Medicago는 자사의 독점적 Proficia™ 기술을 중심으로 항체와 인플루엔자 백신(계절 및 유행성)을 포함한 PMP를 생산하고 있음

- Proficia™은 광합성 유전자로부터 분리된 다양한 프로모터 서열을 포함하여 높은 전사유도 활성을 지닌 *cis-element*에 기초한 플라스미드 벡터를 포함하고 있음
- 이들 벡터는 다중 발현 카세트를 포함하도록 설계되어, 다량체 PMP의 소단위, 전사 후 유전자 침묵 억제 인자 또는 당질화 경로에 관여하는 효소를 발현할 수 있는 개별 단백질 유전자의 공동 발현이 가능
- 이 시스템을 사용한 담배(*N. benthamiana*)에서 mAb의 생체 축적은 총 가용성 단백질의 25% 또는 1.5 g/kg 신선한 잎 무게(fresh weight, f.w.)에 근접한 것으로 보고되었음
- 아그로박테리움 잎 침윤 후 발현 수준을 개선하기 위해 식물 바이러스로부터 유래된 서열을 사용하도록 설계된 플라스미드를 사용하는 것에 초점을 맞추어 추가 노력이 진행되었음
- 이들 서열은 pEAQ-HT 계열의 벡터의 일부를 형성하는 cowpea mosaic virus 5'과 3' untranslated region (UTRs)과 같은 간단한 번역 인핸서의 형태를 취하거나 플라스미드 벡터 내에 기초한 바이러스 유전자 또는 심지어 전체 재조합 유전체를 포함할 수 있음
- 단일 가닥 DNA 바이러스 계열인 *Geminiviridae*의 한 종류인 bean yellow dwarf virus를 플랫폼으로 하는 벡터 시스템은 2개의 바이러스 ORF와 2개의 바이러스 UTR을 사용하여 식물에서 바이러스 복제 효소가 합성되어 활성이 생기게 함
- 이 복제 효소에 의해 생성된 constitutive promoter, 전이 유전자 ORF 그리고 terminator로 구성된 발현 카세트의 DNA 복사본은 원하는 유전자 생성물의 전사가 극대화되도록 함
- 이 시스템은 실험실 규모로 담배(*N. benthamiana*) 식물의 잎에서 사용되어 Ebola-directed mAb (0.5 g/kg f.w.)와 C형 간염 코어 항원 또는 노로바이러스 캡시드 단백질 (각각 0.8과 0.53 g/kg f.w.)로 구성된 바이러스 유사 입자를 생산
- Bayer Innovation의 전액 출자 자회사인 ICON Genetics는 non-Hodgkin's lymphomas (NHL)의 치료를 위한 idiotype 백신으로서 환자 특이적 항체의 상업적 생산을 위한 별도의 벡터 세트를 개발하고 있음
- 이 시스템에서, 비-형질전환 담배(*N. benthamiana*) 식물의 잎을 tobacco mosaic virus나 potato virus X minigenome과 연계하여 환자의 림프종으로부터 분리된 항체 idiotype 의 발현을 지시할 수 있는 혼합된 아그로박테리움 배양으로 침지시킴



- 이 시스템의 최신 버전은 항체의 수율이 0.5-4.8 g/kg f.w. 범위로 보고됨
- 제안된 시스템을 사용하면 품질관리와 단일 환자의 치료에 충분하다고 추정되는 225 mg 정도의 양이 분자 클로닝 완료 후 2주 이내에 생산될 수 있음
- 이 기술의 시연은 4 g/kg f.w. 를 초과하는 green fluorescent protein의 수율을 보고하였음
- 일시적 발현 접근법의 고유한 속도와 확장성의 이점을 고려할 때, 이들 수율은 불멸화된 인간 망막 세포(PER.C6®)나 Chinese hamster ovary (CHO) 세포를 사용하여 보고된 10 g/L의 포유동물 세포 배양 IgG 수율과 호의적으로 비교될 수 있음
- 높은 수율의 일시 발현 시스템이 하류 공정처리에 대한 부담을 매우 감소시키지만, 그람 음성 박테리아인 *Agrobacterium tumefaciens* 를 바이오매스에 도입하면 박테리아 내 독소 오염의 위험이 증가함
- 하류 공정처리 절차의 최적화는 박테리아 세포막으로부터 내 독소의 방출을 감소시킬 수 있지만, 이러한 방식으로 생산된 제품이 cGMP 지침을 충족시키기 위해서는 고가의 lipopolysaccharide 모니터링 및 제거가 필요할 수 있음

## 바. 색소체 발현 시스템

- 외래 유전자를 식물 핵에 삽입하고 에피솜(episome) 또는 통합된 요소로부터 전사하는 것 외에도, 색소체 유전체에 외래 유전자를 도입하여 잎살조직에서 재조합 단백질을 고수준으로 발현시키는 방법이 사용됨
- 이 방법은 잎살조직에 미세 충격(microbombardment)을 통해 금 입자에 코팅된 상동성 재조합으로 색소체 유전체에 통합되도록 설계된 선형 DNA 단편을 도입함으로써 가능하고, 분리 (segregation) 후 다수의 도입 유전자로 인해 높은 수준의 단백질 축적이 이루어지는 경향이 있음
- 색소체 유전자 발현은 전사 유전자 침묵과 무작위 transgene 삽입의 위치 효과와 같은 염색체 유전자 좌위에서 종종 관찰되는 후성유전학적 효과에 의해 제한되지 않음
- 하지만, 색소체는 진핵생물 분비 경로의 특징인 번역 후 변형(주로 당질화, glycosylation) 경로가 없어 안정성과 기능성을 위해 그러한 변형에 의존하는 PMP의 생산에 적합하지 않을 수 있음

- 항원 및 항체와 같은 약학적 잠재력을 가진 단백질의 엽록체 발현에 대한 다수의 보고가 있음에도 불구하고, 색소체 플랫폼 기술을 적극적으로 활용하려는 기업은 현재 없음
- 지금은 없는 바이오테크 start-up인 클로로젠은 엽록체 형질전환과 관련된 광범위한 지적 재산 포트폴리오를 인수하거나 획득하였으며, 이 회사의 자산이 매각되면 향후 새로운 플레이어가 이 프로세스를 상용화할 수 있을 것임

#### 사. 식물 삼출물 이용 시스템

- 형질전환 식물의 조직 주변 공간으로부터 재조합 단백질을 수집하는 것은 PMP 생산의 매력적인 방법임
- 담배잎 수액 및 apoplast (원형질막 외부의 공간) 세포 사이액 진공 수집과 뿌리 분비물 (rhizosecretion) 수집의 두 가지 접근법이 알려져 있음
- 균질화된 식물 조직과 비교하여, 이들 액체는 기계적 파괴 및 추출물 정화와 같은 비싸고 손실되는 초기 처리 단계가 필요하지 않기 때문에 하류 공정을 위한 우수한 공급 원료임
- 또한, 수확하는 동안 식물 조직이 파괴되지 않기 때문에, 공급 원료는 세포 내 프로테아제 또는 생산물의 분해 단편으로 오염되지 않으며 연속 생산도 가능할 수 있음
- 또한, 이러한 접근법은 식물체 사용, 유전자 안정성, 광자가영양(photoautotrophy) 및 확장성 등 많은 장점이 있음
- 이러한 장점에도 불구하고, 생명 공학 회사인 Biosource Technologies가 입증한 식물 잎에서 alpha-galactosidase A의 진공 수집이 비-파괴적 수확 접근법의 유일한 대규모 적용 사례로 남아 있음
- 식물 세포벽의 다공성으로 인해, 삼출물 내 재조합 단백질의 축적은 분자의 유효 분자 반경에 의해 영향을 받기 때문에, 이러한 시스템은 분자량이 작은 단백질 또는 항체와 같은 콤팩트한 구조를 가진 단백질의 생산에 적합할 수 있음
- 식물 조직에 존재하는 PMP와 분자 사이의 비공유 상호 작용은 생리학적 완충액을 사용할 경우 효율적인 분리가 방해될 수 있음



- 높은 강도의 이온 완충액은 전형적으로 이들 상호 작용을 방해하고 현탁 배양 식물 세포로부터 PMP를 방출시키는 데 사용되었지만, 이러한 접근법이 연속 생산하에서 뿌리 분비 모델에서 실행 가능한지 아직 알 수 없음
- 생산 수율이 식물 조직 삼출물에 의존하는 시스템의 주요 단점으로 남아 있음
- 형질전환 담뱃잎 수액으로부터 분비된 알칼리성 포스파타아제(SEAP)는 하루에 0.15-1.1  $\mu\text{g/g}$ 의 건조 잎 중량이었음
- 뿌리 분비물 수율을 증가시키기 위한 노력은 뿌리 특이적 프로모터의 사용, 뿌리털의 유도, 분비 단백질 분해 억제 효소의 공동 발현과 식물 성장 조절제의 첨가를 포함함
- Murine IgG와 cyanovirin-N (CV-N)의 최대 뿌리 분비 속도는 각각 58과 766  $\mu\text{g/g}$  건조 뿌리 중량/24 h로 보고되었고, 이 수율은 이전에 보고된 비율보다 5배 증가한 수치임
- 뿌리 분비 기반 PMPs 생산 시스템을 개발하는 다음 단계는 재순환 영양 필름 기술 용기를 사용하거나 멸균 용기에서 배치 생산을 통해 대규모 수경 액 수집에 적합한 엔지니어링 솔루션을 구축하는 것임

### 3-3. 재조합 단백질 생산을 위해 사용하는 식물

#### 가. 담배

- 현재 재조합 단백질 생산을 위해 가장 널리 사용되는 종임
- 높은 바이오매스 수율을 가짐(밀폐 담배의 경우 헥타르 당 10 kg 이상)
- 종자 생산 능력이 높아서 빠른 확장 가능성이 있음
- 잎에서 단백질 발현을 하므로 단백질 저장은 안정적이지 않으며 분해에 취약함
- 저장을 위해 잎을 동결 또는 건조 시키거나 발현 직후 단백질을 추출해야 함
- 순수 분리정제에 영향을 미치는 페놀 및 독성 알칼로이드를 함유하고 있음

## 나. 애기장대

- 짧은 세대, 밀폐공간에서 고밀도 성장과 형질전환이 쉬움
- 다른 잡초와의 교배가 쉽지 않아 transgene 전파의 위험도를 크게 줄임
- 효모와 baculovirus 시스템과 비교하여 발현 수율이 높음
- 광범위하고도 깊은 기초연구배경과 소재를 확보하고 있음
- 잎의 바이오매스가 다른 식물에 비해 매우 적어 경쟁력이 떨어지며 이에 대한 경쟁력 개발이 필요함

## 다. 곡물류

- 곡물류의 씨앗은 우수한 단백질 저장 장치임(단백질 저장 소기관이 존재하며, 건조한 세포 환경으로 인해 단백질분해효소 활성 저해되어 있음)
- 옥수수는 식량 작물 중에서 가장 높은 바이오매스 수율을 가지고 있음(소 트립신 및 재조합 항체 생산에 사용)
- 쌀 및 밀은 높은 단백질 안정성의 이점을 가지며, 활성 손실 없이 수개월 동안 실온에서 저장될 수 있음
- 벼는 자가 수정을 하여 다른 식물로의 유전자 전이가 발생할 위험이 적음
- 최소한의 처리만으로 환자에게 공급 가능한 경구 백신으로 개발할 수 있는 이점이 있음
- 미국의 경우 옥수수에서 생산된 대장균 백신의 야생 생태계로의 유전자 전이 사건의 발생으로 엄격한 규제가 적용됨

## 라. 콩과 식물

- 의약품 단백질을 생산을 위해 주목되는 종임
- 대기 질소를 고정할 수 있으므로 재배 비용이 절감됨



- 완두콩과 같은 곡물 콩과 식물은 단백질 함량이 높음
- 담배보다 잎 바이오매스가 낮음

#### 마. 과일과 채소

- 의약품 재조합 단백질 생산에 자주 사용됨(상추, 감자, 토마토 등)
- 최소한의 가공으로 단백질을 경구를 통해 전달 가능
- 담배보다 잎 바이오매스 수율이 낮음
- 일관성 있는 용량 및 역가를 재현할 수 있는 가공 조제 기술이 필요함

## 4

## 백신 등 식물생산 의약품의 임상시험

- 모든 신약과 마찬가지로 PMP는 마케팅에 대한 규제 승인을 얻기 위해 일련의 임상 시험을 통과해야 함
- 각 PMP의 정확한 임상 시험 진행 경로는 약물의 특성에 따라 달라짐, 예를 들어, 이미 시판되고 있는 식물성 생물 의약품 또는 희귀질환을 치료하도록 설계된 약물은 승인 과정을 더 짧게 통과하는 혜택을 받을 수 있으므로 PMP로 개발하기에 매력적인 후보가 될 수 있음
- 후보 PMP의 생산 공정은 임상 시험에 대한 규제 요건에 대처하기 위해 처음부터 설계되어야 함
- 형질전환 식물로부터 재조합 단백질 약제의 특이적 생산에 관한 지침이 EU에서 채택되었음 (EMA/CHMP/BWP/48316/2006)
- 일시적인 발현 시스템의 일부 측면을 다루는 보다 일반적인 지침의 초안이 미국에서 작성 중임([www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf))
- 형질전환 식물의 경우, 이 지침은 대상 식물의 특성 규명과 종자 은행에 대한 요구 사항을 설정하고 있음
- PMP 특성에 대한 사양은 사례별로 설정해야 하지만 가능하고 적절한 경우 자연적인 대응물질과의 적절한 비교를 포함해야 함
- 특이적인 복합 당질화 패턴 및 기타 번역 후 변형과 같은 식물별 변형의 분석은 PMP 사양의 중요한 구성 요소임
- 식물-특이적 당질 유형에 의해 유발되는 비경구 투여 PMP에 대한 부적절한 면역 반응의 유도에 상당한 관심이 집중되고 있음
- 외래 유전자 생성물이 분비 경로의 초기(소포체)에 효과적으로 유지되는 시스템에서의 생산은 이러한 부위의 첨가를 제한할 수 있음





- 포유류 세포 시스템을 사용하여 생산된 것을 포함하여 모든 생산 시스템의 당단백질 의약품은 약물의 효능과 약동학적 프로파일에 영향을 줄 수 있는 당질의 동질성과 특성에 대해 일상적으로 분석되어야 함
- *Nicotiana spp.*와 *Lemna* 플랫폼 시스템을 포함한 다양한 식물 시스템은 개선된 치료 효과를 위한 당질 엔지니어링 PMP의 가능성을 열어주는 변형된 당질화 경로가 개발되었음
- 이러한 기술은 현재 1상 임상 시험을 진행 중인 Bayer Innovation의 항-idiotypic NHL 백신과 같은 항체 의약품들과 특히 관련이 있음([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), identifier NCT01022255)
- 홍화씨 오일 바디 시스템(SBS-1000, Sembiosys Genetics)을 사용하여 생산된 인슐린에 대하여 23명의 건강한 지원자가 참여하는 I/II 단계 임상 시험이 진행되었음
- 이 연구는 박테리아 발효기에서 생산되어 널리 사용되는 특허가 만료된 인슐린 제품인 SBS-1000과 Humulin-R® (Eli Lilly) 사이의 생물학적 동등성을 확립하는 것을 목표로 진행되었음
- 각 그룹에서, 건강한 지원자의 혈청에서 혈당 클램프(euglycemic clamp)와 인슐린 농도를 유지하는데 필요한 총 포도당 주입은 등가 범위 내에 있는 것으로 밝혀졌고, 제품의 부작용 또한 재조합 인간 인슐린의 투여에 허용되는 프로파일 내에 있었음
- 이러한 생물학적 동등성 입증은 관련 기관으로부터 라이선스를 얻는 데 필요한 추가 임상 효능 데이터에 대한 요구 사항을 감소시킬 것임
- 이 과정에 대한 지침은 EU(CHMP/437/2004)에서 발표되었으며 미국에서는 특정 바이오시밀러 제품이 약식 NDA로 승인되었음
- 하지만, SBS-1000과 같은 바이오시밀러 제품은 경쟁 제품과 비교하면 입증 가능한 임상적 이점이 부족하여 식물생산 시스템의 경제적 이점만으로도 충분한 가치가 있어야 상용화될 수 있을 것으로 예상
- 대조적으로, *Lemna*의 인터페론-알파(Locteron®) I 상 시험은 변형된-방출 제형 사용을 통해 인트론 A(Merck)와 비교할 때 우수한 약동학적 프로파일을 입증하는 것을 목표로 하였으며, 따라서 새로운 약물로서의 완전한 승인이 필요할 것임
- 우수한 임상 효능을 달성하기 위해 PMP를 제형화하는 것이 시장 침투의 열쇠일 수 있음

- 미처리 또는 최소 처리된 식물 바이오매스 제제로서 전달되는 아단위 백신도 I 상 임상 시험에 들어갔으며, 감자와 양상추의 HBsAg, 시금치의 광견병 당단백질, 옥수수과 감자의 장독소성 대장균 열불안정 독소 B 아단위, 감자의 norovirus nucleocapsid가 포함됨
- 이 접근법의 효능은 장에서 항원의 적절한 안정성, 적합한 보조제의 개발 및 일관된 투약을 보장하는 방법에 따라 결정될 것임

## 5

## 백신 등 식물생산 바이오의약품의 전망

- 재조합 단백질을 생산하기 위해 사용 가능한 무수한 식물생산 시스템은 PMP 생산을 위해 재정적, 기술적으로 실행 가능한 접근 방식을 만들 수 있는 탁월한 유연성을 제공하지만, 특정 기술에 중점을 두고 개발되지 않았음
- 구체적인 PMP의 상용화 경로가 아직 불분명하지만, 식물로부터 생산된 인간 치료제의 초기 상용화는 기존의 규제 형식과의 호환성으로 인해 세포 배양 접근법을 사용하여 이루어질 것으로 예상함
- PMP 후보군에서 세 가지 광범위한 부류의 약물이 특히 주목을 받고 있음
  - ① 치료용 항체와 항체 유래 단백질
    - 항체 PMP 제조는 우수한 수율과 고유한 기술적 이점을 제공할 수 있는 기술 세트에 의해 지원됨
    - 실제로, 식물은 SIgA 분자의 제조를 위한 유일하게 실행 가능한 생산 플랫폼으로 사용될 수 있음
    - 식물에서 생산된 항체(CaroRX™)는 EU에서 국소 사용이 승인되었으며, 미국에서는 전신 사용(NHL scFvs)에 대한 임상 시험을 진행하고 있음
    - 노지와 격리된 유리 온실 환경에서 재배된 형질전환 담배는 현재 국소 사용을 위한 항체(예: CaroRX™ 및 mAb 2G12)뿐만 아니라, B형 간염 백신의 하류 공정처리에 사용되는 항체(항-HbsAg)의 생산에 사용되는 저렴한 제조 경로를 제공
    - mAb 2G12를 1상 임상 시험의 끝까지 이르게 한 EU Pharma-Planta 컨소시엄의 개입은 온실에서 전체 식물 바이오매스로부터 PMP의 생산을 위한 명확한 규제 지침이 마련되는데 기여하였음
  - ② 아단위 백신 항원
    - 경구 전달에 의한 비-침습적 면역은 매력적인 면역 경로이며, 먹는 백신의 용량 표준화, 식품 먹이 사슬 오염 그리고 구강 백신 접종의 효능에 관한 중요한 문제가 여전히 다루어지고 있지만 몇몇 "식용 백신"에 관한 1상 임상 시험이 진행되었음
    - 담배(*N. benthamiana*)의 일시적으로 형질 도입된 잎에서 백신 항원의 빠른 생산은 식물 생산의 잠재적인 추가 이점을 제공함
    - 이 접근법은 현재 Medicago가 지원하는 임상 시험에서 계절 및 유행성 독감백신 생산에 이용되고 있음

③ 세 번째 종류는 치료 효소

- 이 종류의 초기 PMP는 인슐린(SBS-100), 글루코세레브로시다아제(UPLYSO) 및 인터페론-알파 (Locteron®)와 같은 "바이오시밀러"일 가능성이 크고, 이러한 제품은 잠재적으로 약식 검토 과정과 간소화된 제품 개발의 이점을 가지고 있음

□ PMP 기술을 사용하면 다른 생산 시스템과 차별된 기술의 특허 보호를 통해 바이오시밀러 버전의 의약품을 판매할 수 있음

□ 그러나 이미 존재하는 방대한 제네릭 제조 능력을 고려하여 시장에서 효율적으로 경쟁하기 위해서는 식물 플랫폼의 장점에 의존한 생산 비용 절감과 안전성 및 효능 제고에 기술 개발의 초점이 맞추어져야 할 것으로 사료됨

## 6

## 식물 플랫폼 백신개발 과정의 특이점

## 6-1. 식물 배양 과정 및 형질전환

 식물체 배양 및 관리 조건상의 특이점

양 식물의 최적의 조건을 찾아야 하는 것이 기본이지만 식물배양이 주가 아니고 식물을 숙주로 하여 단백질 발현을 하는 것이기 때문에 단백질 발현이 된 상태의 최적의 조건을 찾는 것이어야 함

 GMO 관련 식물체의 특이점

GMO 식물체의 배양 및 식물의 특성상 격리된 조건하에서 배양이 되어야 하고 외부(필드)로 노출될 경우 LMO법에 저촉되는지는 확인해야 함

## 6-2. 형질전환작물의 관리 현황

(유럽) 1990년대 초반부터 유전자변형생물체에 대한 규정 시행. 유전자변형생물체를 환경에 의도적으로 방출하는 것에 대한 지침은 실험 목적으로 환경에 유전자변형생물체를 방출하는 것(필드테스트)과 유전자변형생물체를 포함하고 있는 제품의 시장진출로 나누어 규제

(미국) 미국은 공정, 기술 또는 생산방식에 기초하여 GMO와 전통적인 육종방법에 의해 생산된 non-GMO를 구분하지 않고, 기존의 법을 GMO의 위해성 평가에 적합하도록 수정 및 보완한 내용으로 GMO를 관리

미국에서는 생명공학이 경제적, 사회적 측면에서 다양한 기회를 제공하는 성장산업으로 발전 및 성장 시켜야 할 대상으로 유전자변형의 기술적 프로세스가 그 자체적으로 인체 및 환경에 대한 위해성이 없다는 전제조건에 근거함 (한국생명공학연구원(2004) 참조)

(일본) 2004년 2월 19일부터 바이오안전성의정서의 국내이행법인 '유전자재조합생물 등의 사용 등 규제에 따른 생물다양성 확보에 관한법률'이 시행

- (국내) 2000년 9월에 바이오안전성의정서 서명을 마친 상태이고, 2001년 3월 바이오안전성의정서 이행 및 바이오안전성 확보를 위한 '유전자변형생물체의 국가 간 이동 등에 관한 법률(LMO법률)'을 제정, 공포

### 6-3. 식물생산 바이오의약품의 GMO 관련 사항

- 유전자변형생물체의 국가 간 이동에 관한 법률(LMO법)은 2001년 제정/공포하였고, 2000년 생물 다양성협약(CBD, Convention on Biological Diversity) 특별당사국총회에서 채택된 바이오안전성에 관한 카르티헤나 의정서를 2007년 10월에 비준함으로써 2008년 1월 1일부터 시행되었음
- 이후 2005년 9월 및 2006년 3월 LMO법 시행령 및 LMO법 시행규칙이 제정되었고, 다섯 차례에 걸쳐 시행령이 개정되었고 네 차례에 걸쳐 통합고시가 개정되었음
- 이 법의 목적은 '바이오안전성에 관한 카르티헤나 의정서'의 시행에 필요한 사항과 유전자변형생물체의 개발, 생산, 수입, 수출, 유통 등에 관한 안전성의 확보를 위하여 필요한 사항을 정함으로써 유전자 변형생물체로 인한 국민의 건강과 생물 다양성의 보전 및 지속적인 이용에 미치는 위해를 사전에 방지하고 국민생활의 향상 및 국제협력을 증진함을 목적으로 하고 있음(LMO법 1조)
- 이 법의 주요내용으로는 법 이행 대상자 (수입·수출·운반·판매·보관하고자 하는 자, 개발·실험·생산하고자 하는 자, 연구시설 설치·운영하는 자) 및 주요 이행사항 (연구시설 설치·운영하는 경우 허가·신고하고, 수출입-개발, 실험-생산하는 경우 승인·신고하여야 하며, 수입·개발·운반·보관 시 표시하고 취급관리하며 관리·운영기록을 보존함)을 규정하고 있음
- 이 법에서는 유전자변형생물체의 사용 용도에 따라 부처별로 역할을 구분하고 있으며, 산업통상자원부는 국가책임기관으로서 총괄업무를 담당하고 바이오안전성위원회가 설치되어 의정서 이행 및 안전관리 계획 수립 등을 관리하고 있음
- 이 법에서 유전자변형 생물체 (Living Modified Organism, LMO)란 현대생물공학기술을 이용하여 새롭게 조합된 유전물질을 포함하고 있는 생물체로 정의하고 있으며, 현대생명공학기술은 인위적으로 유전자를 재조합하거나 유전자를 구성하는 핵산을 세포 또는 세포내 소기관으로 직접주입하는 기술을 말하고 분류학에 의한 과(科)의 범위를 넘는 세포융합기술로서 자연상태의 생리적 증식이나 재조합이 아니고 전통적인 교배나 선발에서 사용되지 않는 기술로 정의하고 있음



- 유전자변형생물체의 국가 간 이동에 관한 법률(LMO법)은 유전자변형생물체를 사용 용도별로 구분하고 용도에 따라서 7개 부처에서 안전관리를 담당하도록 규정하고 있으며, 그 용도에 따라서 시험·연구용, 농업용, 임업용, 축산업용(곤충, 미생물 포함) 또는 동물약품용, 산업용, 보건의료용, 환경정화용, 해양·수산용, 식품용 또는 의료기기용으로 구분함
- 식물체를 이용한 백신생산을 위해 개발되는 형질전환식물체는 시험·연구용 및 보건의료용으로 구분하여 관련 안전관리 규정에 적합하도록 관리될 필요가 있음
- 국내 LMO 식물체의 생산 및 재배를 위한 인허가 관련 사항  
연구개발 단계에서는 시험·연구용, 생산 단계에서는 산업용 또는 보건의료용의 용도로 하여 관련 규정에 따라 진행 (식품의약품안전처 및 보건복지부 제시 가이드라인 적용)할 필요가 있음
- 발현 단백질의 post translational modification  
식물 특이적 glycosylation pattern에 대한 고려가 필요함
- 관련 가이드라인
  - 식품의약품안전처 ‘유전자변형생물체(LMO) 관리 가이드라인(민원인 안내서), 안내서-0074-01’ (2015년 12월 22일 발행)
  - 2018 보건복지부 소관 유전자변형생물체 안전관리 가이드 (정부간행물발간등록번호 11-1352159-001201-01)
  - 식물이용 연구시설 관련 규정(2015 생물안전 1·2등급 연구시설 안전관리지침, ‘식물이용 연구시설의 설치·운영기준’ 제9-2조 제2항 제4조)
  - 격리포장시설 관련 규정(국가포장 격리재배 식물 식재 및 시설관리 요령)
  - 보건의료용 LMO 생산시설에 관한 규정(유전자변형생물체의 국가 간 이동 등에 관한 법률; LMO법)
  - 식품의약품안전처 ‘당단백질의약품의 당구조 특성분석 및 규격설정에 관한 가이드라인(가이드라인 관리번호 B1-2015-3-004)

## 6-4. 원료 추출 및 정제과정

- 원료 추출 및 정제과정은 GMP 기준에 적합하게 관리 되어야 하며 CIP 과정 및 안전성, IPC (In Process Control) 등이 고려되어 모든 과정이 진행되어야 함
- 식물 플랫폼 백신원료의 정제 과정은 동물 플랫폼의 백신원료와 비교해서 큰 차이는 없음. Upstream의 수확-전 과정과 수확과정은 새로운 공정이라고 할 수 있지만, 이후 정제과정은 식물 플랫폼과 동물 플랫폼의 백신원료는 같다고 할 수 있음
  - 동물 플랫폼 정제공정의 경우, 항체와 같은 의약품이 많기 때문에 Protein A chromatography와 같이 우수한 품질을 얻을 수 있는 공정이 있지만, 식물은 Protein A처럼 우수한 resin을 사용할 수 없을 수도 있기 때문에 capture step, intermediate step, polishing step에 다양한 resin을 사용하게 됨
  - 식물 플랫폼 정제공정의 경우, Protein A binding site가 있는 경우 Protein A capture step을 진행하며, 사용하지 않을 경우, hydrophobic interaction chromatography, ion-exchange chromatography, reverse phase chromatography, affinity chromatography의 조합을 사용하여, 품질을 확보할 수 있도록 해야 함
  - 동물 플랫폼과 마찬가지로 UF/DF 공정이 1회 이상 포함되며, 농축과 버퍼교환의 목적으로 공정 중에 사용 됨
  - 동물 플랫폼과 마찬가지로 virus 제거 공정이 필수적으로 포함됨. 외래성 virus의 경우 사전에 차단하는 것이 원칙이지만, 원하지 않게 유입이 되었을 때도 virus가 제거된다는 것을 입증해야 함. virus를 제거하는 방법은 여러 가지 방법이 있을 수 있으며, 일반적으로 백신원료와 같은 경우, virus inactivation과 virus filtration을 포함





## 6-5. 임상시험 및 인허가 과정

□ 임상시험 및 인허가 과정은 동물세포 플랫폼 생물약품과 동일한 과정으로 진행됨

□ 식물 플랫폼 백신후보물질 임상시험 시 주요 고려사항

식물 플랫폼 백신 후보물질은 원료 의약품 제조사의 차이점이 있을 뿐이고, 이를 바탕으로 제조되는 임상시험용의약품은 동물세포 플랫폼 의약품과 동일한 것으로 판단함. 즉, 임상시험 및 인허가 과정은 동일함

□ 식물 플랫폼 백신후보물질 임상시험 시 추가확인 요구 사항

식물 플랫폼 백신 후보물질은 원료 의약품 제조사의 차이점이 있을 뿐이고, 이를 바탕으로 제조되는 임상시험용의약품은 동물세포 플랫폼 의약품과 동일한 것으로 판단함. 즉, 추가적인 요구사항은 없음





## 제2장

# 식물 플랫폼 백신 개발의 고려사항





## 1

## 식물 플랫폼 백신 개발 인허가 관련 고려 사항

## 1-1. 상부 단계 (스톡관리부터 수확)

## 가. 종자 및 식물체 관리

- 은행 시스템(banking system)을 이용한 관리
  - 배치간 일관성 보증 전략을 위해 은행 시스템 도입
  - 물질 생산 기법에 따라 생산 품종과 엘리트 종을 구분하여 보관
  - 장기적인 공급 연속성과 물질 활성 검사를 보장하기 위해 충분한 양의 최종 형질 전환체로부터 파생된 생산 라인과 마스터 라인을 확보하고, 장기 보관이 가능하게 함
  - 마스터 및 생산 라인 은행의 생성, 설정 및 유지 보수를 명확하게 정의하고 설명
  - 마스터 및 생산 라인 은행을 확립하는 데 사용 된 식물 재료의 유전적, 표현형적 특성을 철저히 규명
  - 마스터 및 생산 라인 은행을 구성하는 유전자변형 식물재료의 변형(유전자 침묵 활성 또는 활성 물질의 품질 및 안전성에 영향을 미칠 수 있는 것)을 식별할 수 있는 관점에 대해 기술
  - 도입된 transgene 유전자에 대한 분석이 포함 되어야 함
    - 염기 서열, 도입 부위, copy number, 마커 유전자의 유무
    - 변이 유전자의 발현 조직/조절/수준
    - 유전자 침묵 현상, 다른 단백질의 과발현, 배수체, 핵형

## 나. 식물 발현 시스템

- 재배 과정은 다음 사항을 포함하여 기술해야 함
  - 증식 단계와 그 방법. 재배 전략을 문서화하고 유전적 안정성 결과와 각 단계별 세대 수
  - 의도치 않은 식물 및 외래 유전물질의 혼입에 대한 검출과 제거 과정
  - 해충의 검출과 제거 과정
  - 식물 건강상태 모니터링과 질병 발생 시 취해야 할 조치 과정
  - 생산 일관성을 위한 생산공정 중 모니터링과 재배 주요공정 변수

- 계절적 특성과 주변 식물군 특성을 포함한 환경조건을 고려한 파종(planting) 기술과 위치
  - 방사능을 포함한 토양 기질의 특성
  - 식물 호르몬과 비료 사용
  - 화학적, 생물학적 약제를 포함하여 농약 사용
- 배양시설의 요건 및 기준의 일반적 내용
- 사용하는 식물체의 배양 조건도 중요하지만 단백질이 발현된 식물체의 배양조건을 중심으로 최적의 배양 시설을 확립하는 것이 중요

## 다. 식물 수확

- 수확물질의 기준 및 시험방법 확립
- 원료의약품 제조 설비에서 수확-후 제조 단계를 시작하기 위해 사용하는 수확 물질은 생물학적 출발물질로 간주함. 생물학적 출발물질의 각 배치는 이후 원료의약품을 생산하기 위한 공정과 정제 이전에 시험해야 하며, 사전에 확립된 기준을 만족해야 함
  - 이 기준에는 중금속 함량, 잔류 농약의 함량, 식물의 종류, 목적 의약품의 확인 및 함량이 그 허용범위와 더불어 설정되어야 함. 예를 들면, 수확물질에서 목적 의약품의 함량(수율의 결정)는 상부 재배 또는 배양의 제조 단계에서 일관성을 나타내는데 사용할 수 있음
  - 상부단계는 GMP 원리에 맞게끔 설계 및 운영이 되어야 함. 품질보증시스템에 따라서 적절하게 재배 및 수확되어야 함
  - GMP는 수확 물질을 해당 작업장에 입고할 때부터 적용함. 수확물질은 배치 개념에 맞게 입고 번호가 부여되고 이미 설정된 기준에 따라 시험할 적합해야 함

## 1-2. 원료 추출 및 정제공정

- 식물체 원료 추출과정의 특징
- 착즙 : 수확의 과정을 거친 잎에 일정 비율의 버퍼를 섞어서 착즙기를 이용하여 잎과 버퍼가 섞여진 “그린 주스(Green Juice)” 상태가 되는 과정을 착즙이라고 함
  - 분리 및 여과 : 그린 주스가 되어 있는 것을 필터를 이용하여 식물유래 불순물을 분리 및 제거하는 과정을 분리 및 여과라고 함



## □ 식물체 원료 추출과정 및 기기의 요건 및 기준

- 착즙기 : 착즙을 수행하는데 사용하는 기기로서 버퍼에 담겨진 잎을 잘게 부수고 잎 안에 포함되어 있는 단백질을 분리하는데 사용하는 기기로 잘게 가는 과정에서 과도한 열 발생이 되지 않아야 하면 너무 작은 크기로 갈아져서는 분리 효능이 떨어진다. 착즙이 되고 난 후에는 CIP 과정을 수행하여야 하고, 단계마다 수율 및 순도에 대한 자료가 확보 되어야 함
- 여과 : 분리 및 여과 시에 사용하는 필터를 사용하여 단백질과 불순물을 분리 시 사용하며 필터에 단백질이 침착되어서는 안 됨
- 청정도 및 관리 작업장은 GMP에 준하는 기준으로 관리 되어야 함
- 추출 공정은 식물로부터 목적 의약품을 회수하는데 적합하게 설계되어야 함. 식물유래의 불순물이 추출되지 않도록 공정인자 및 운전 범위를 설정해야 함
- 사용되는 기기도 최종 의약품 품질에 영향이 없는 재질 및 구조로 설치되어야 함

## □ 추출작업장의 청정도 기준

- 식물로부터 목적 의약품을 추출하는 작업장은 최소 CNC(Controlled, but Not Classified)로 청정도가 관리되어야 함
- 특히 방충 방서, 청소 주기 및 방법 등의 표준작업절차가 확립되어야 함
- 추출 공정 전후의 작업장은 작업장을 달리하거나 혹은 폐쇄장치(Closed System)를 이용하여 청정도가 분리되어야 함. 추출 후 공정은 최소 Class 100,000 이상의 청정도가 유지되어야 함
- 추출공정 이후는 일반적인 생물유래 의약품 제조와 동일하게 GMP 규정을 적용함

## □ 식물 플랫폼 백신원료 정제 공정 기기의 요건 및 기준

- 식물 플랫폼 백신원료의 정제공정부터는 GMP시설에서 진행하기 때문에 GMP를 준수하여 정제 기기의 요건 및 기준을 확립하고 일관된 품질을 유지할 수 있도록 해야 함
- 식물체를 착즙하는 착즙기의 온도 및 스피드에 대한 규정 및 착즙 전후의 원하는 단백질의 수율 및 안정성에 대한 규정이 필요함
- 정제 기기의 경우, 검증된 업체에서 구입하여 진행하는 것이 일반적이며, scale이 클 경우, customized 제품으로 정제공정을 완성함. 또한 qualification을 수행하여, 정제 기기가 기준을 만족하는지를 확인해야 함
- 상업화 scale에서는 정제 기기와 연관된 packing station, chromaflow column, axichrom column과 같은 상호연관성이 큰 기기 및 도구와의 호환성과 qualification을 완료하여, 제품 품질에 영향이 없도록 해야 함

□ 식물 플랫폼 백신 정제 과정 기준

정제 과정의 기준은 정제물의 수율 및 순도에 대한 기준과 투여 경로에 따른 순도 기준이 필요함

### 1-3. 임상 시험 및 인허가 과정

□ 식물유래 백신 제조 및 품질관리기준 준수는 의약품 제조자 및 수입자의 의무사항이며, 백신의 임상 시험 수행에 있어 일반적인 고려사항을 담은 백신 임상평가 가이드라인을 준수 필요. 백신 임상평가 가이드라인은 백신의 임상개발 프로그램, 임상시험 디자인, 시험결과 해석 및 허가 이후 활동에 대한 내용을 포함

□ WHO에서는 수십 년 동안 백신의 품질, 임상시험 등의 가이드라인을 제공하고 있으며 이 가이드라인은 2001년 WHO 백신 임상 평가 가이드라인을 제정한 이후 그 동안 백신의 임상시험 개발에 있어 과학 및 규제 경험을 반영하여 전면적으로 개정된 내용을 기반으로 작성

□ 이 외에도 백신 임상개발 프로그램에 대해 생물의약품 비임상시험 가이드라인, 각 백신별 가이드라인과 WHO에서 발간한 의약품 임상시험을 위한 GCP(good clinical practice), 생물의약품 GMP(good manufacturing practice) 등을 참고 가능. 그러나 이러한 백신 임상평가 가이드라인은 기술의 발전에 따라 등장한 다양한 식물 플랫폼 백신의 특수성을 모두 반영은 불가

□ 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」[별표2] '생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조'의 적용 범위에 따라 생물의약품의 GMP 기준에 따라야 하지만, 유전자 치료제, 체세포 치료제, 조직공학제제, 세포주 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 벡터, 일시적 생산 시스템을 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 벡터 등의 첨단바이오의약품의 특성을 반영하지 못하여 식품의약품안전처는 '첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인'을 제정하여 관리

□ 식물유래 백신을 포함한 식물유래 바이오의약품의 연구 개발 및 임상이 진행된 미국, 캐나다, 유럽 등은 식물유래 바이오의약품, 의료기기 등의 특수성을 반영하여 가이드라인을 제작. 본 가이드라인들을 비교 분석해 볼 때 원천이 되는 식물과 유전자재조합 단백질 발현 시스템, 상부 생산 단계 및 하부 생산 단계, 불순물과 잠재적 알레르기원성을 규명하고 이에 대한 제조공정 개발 등이 상세하게 내용 정리되어 있지만, 임상에 대한 내용은 기존 제정된 임상 및 이상반응에 대한 가이드라인을 활용하고 사전에 규제기관과 면밀한 소통을 권고





- 캐나다의 가이드라인에서 자일로스와 푸코즈 등 식물 특이적 당단백질에 대한 면역원성에 대한 주의와 이에 맞는 면역원성 및 약동/약력학(PK/PD) 시험을 포함한 사람 대상 연구 평가 내용이 담겨 있으며 이를 사람 대상 연구에서 평가하는 것으로 권고
- 경구용 백신의 가능성으로 시작된 식물유래 백신에 대한 연구에 있어서 식물유래 알레르기원성과 식물 특이적 당단백질에 따른 약효 및 안전성의 문제가 끊임없이 제기. 식물유래 백신에 대한 임상 연구가 다양하게 진행되지 않아서 일반화된 결론을 내리기 어렵지만, 캐나다 메디카고의 *Nicotiana benthamiana*를 활용한 VLP형 독감백신 연구(NCT00984945) 따르면  $\alpha$ -1,3-fucose 및  $\beta$ -1,2-xylose 잔기와 말단 N-아세틸글루코사민이 존재하는 HA VLP 백신에 대하여 식물 특이적 당단백질에 대한 IgG 또는 IgE 반응을 유도 유무를 확인하는 실험에서 HA VLP 백신 2회 투여 후 알레르기 이력 있는 임상시험 대상자 1명(1/12명)과 알레르기 이력이 없는 임상시험 대상자 4명(4/24명)만이 식물 특이적 당단백질에 반응하는 IgG가 작지만 감질 할 수 있는 증가를 확인
- 본 임상 1상 시험은 심각한 알레르기 반응 배경을 가진 대상은 제외했지만 식물 유도체에 대해 알려진 경증 내지 중등도 알레르기가 있는 대상들에 대하여 시험기간 동안 관찰된 새로운 과민 반응 또는 식물 당단백질에 대한 항체 유도에 대한 설득력 있는 증거 발견 불가. 식물 특이적 당단백질에 대한 IgG의 자연 발생은 건강한 사람의 25-50% 수준으로 보고
- 본 임상도 유사한 수치가 확인되었으며 식물에서 만든 HA VLP를 사용한 면역화는 매우 심각하거나 유의한 식물 특이적 당단백질에 대한 반응을 유발하지 않음. 전반적인 결과를 통해 식물유래 HA VLP 백신의 성공 가능성을 보여주었으며 다른 유행병 감염병 및 유행병 상황에서 사용될 수 있을 것으로 예상
- 재조합 단백질 백신의 용법용량과 메디카고의 HA VLP 백신 후보물질의 임상 3상 진입 등을 고려할 때 식물 플랫폼 백신으로 인한 식물유래의 알레르기 반응 물질과 식물 특이적 당단백질에 의한 중등도 이상의 유해반응의 위험성은 다소 낮을 것으로 예상. 하지만 다양한 항원성 단백질에 대한 비임상 및 임상 연구가 진행되지 않았으므로 이에 대한 연구 진행과 임상 진입을 위해 규제기관과 사전에 면밀한 소통이 필요할 것으로 예상. 또한, 국내외 백신 및 최근 연구 개발되는 분야의 가이드라인을 참고하여 식물 플랫폼 백신에 대한 가이드라인의 제정이 필요 예상

## 가. 국내외 가이드라인

### □ 국내 가이드라인

- 식물유래 백신 의약품의 평가 시 고려사항에 대한 연구를 위해, 사전에 제정된 ‘식물유래 생물의약품 평가 가이드라인(2019.12 제정)’과 ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(2020.09 시행)’, ‘첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인(2020.02 제정)’, ‘의약품 등의 안전에 관한 규칙(2019.12 시행)’, ‘의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(2019.12 시행)’, ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(2020.09 시행)’ 등의 규정을 비교 분석
- 백신의 임상평가에 있어서 중요한 안전성 평가에 대한 연구를 위해 ‘의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항(2017.07 고시)’, ‘백신 임상평가 가이드라인(2017.06 고시)’, ‘백신 임상시험 이상반응 중등도 평가 가이드라인(2017.06 고시)’ 등을 활용

### □ 해외 문헌

- 해외에서 임상 진행 및 의약품 상업화 등이 이루어진 미국, 캐나다, 유럽의 규정들을 살펴보고, 국제적인 비임상 및 임상 관련 가이드라인을 분석
  - ① Guidance Document: Plant Molecular Farming(PMF) Applications: Plant-Derived Biologic Drugs for Human Use. Health Canada, 2014
  - ② Guideline on the Quality of Biological Active Substances Produced by Stable Transgene Expression in higher Plants. EMA, 2008
  - ③ Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. FDA, 2002
  - ④ ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
  - ⑤ ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
  - ⑥ ICH Guidelines in the Safety series
  - ⑦ ICH Guidelines in the Efficacy series
  - ⑧ WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO TRS No. 927, Annex 1, 2005



## 나. 국내 가이드라인 임상 관련 내용

### 식물유래 생물약품 평가 가이드라인(2019.12 제정)

#### CTD 모듈 5. 임상시험보고서 정보

CTD 모듈 5. 임상시험자료

5.1 목차(TOC of Module 5)

5.2 임상시험 일람표(Tabular listing of all CS)

5.3 임상시험보고서 (clinical study reports)

5.3.1 생물약제학시험보고서

5.3.2 인체시료를 이용한 약동학과 관련한 시험보고서

5.3.3 인체약동학(PK) 시험보고서

5.3.4 인체약력학(PD) 시험보고서

5.3.5 유효성과 안전성 시험보고서

5.3.6 시판 후 경험에 대한 보고서

5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록

5.4. 참고문헌

- ICH 유효성 관련 가이드라인 참고하며, 식물유래 특성분석 내용 포함 권고
- 식물 고유 탄수화물 결정인자 대한 면역원성 및 약동/약력학(PK/PD) 시험 권고
- 최종 제품의 일관성, 용량 및 특정 용법·용량 확립 필요
- 안전성 및 유효성에 대한 장기 추적조사 계획 및 시판 후 위해성 관리계획 필요

### 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정 (2020.09 시행)

- ‘의약품 등의 안전에 관한 규칙’ 제4조제1항, 제9조 및 제10조제1항에 따른 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사를 위해 제출하는 자료 중 백신 제제의 임상시험성적에 관한 자료는 ‘임상시험자료집’과 ‘가교자료’ 필요
- 임상시험자료집은 과학적·의학적으로 타당한 연구방법론에 의하여 ‘의약품 등의 안전에 관한 규칙’의 ‘의약품 임상시험 관리기준’에 따라 실시된 것이어야 하며, 다음의 (1)부터 (7)사항 중 어느 하나를 포함
  - 생물약제학에 관한 자료
  - 인체시료를 이용한 약동학에 관한 사항
  - 약동학(PK)에 관한 사항

- 약력학(PD)에 관한 사항
  - 유효성과 안전성에 관한 사항
  - 시판 후 사용경험에 관한 사항
  - 증례기록서 양식과 개별 환자 목록
  - 가교자료는 임상시험자료집에 근거하여 외국임상자료의 국내적용 타당하게 입증
  - 임상시험 대상자 수는 의약품의 특성과 임상시험방법 등에 따라 합리적 결정 필요하며 탐색적 임상시험 또는 가교 자료 수집 목적 임상 시험의 경우 의약품의 특성과 임상시험방법에 따라 임상시험 목적에 맞게 임상시험 대상자수 합리적으로 결정
- 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인(2020.02 제정)
- 유전자 변형 세포를 활용한 유전자 치료제, 체세포 치료제, 조직 공학체제, 안정한 세포주 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 벡터, 일시적 생산 시스템 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 벡터 등에 대한 가이드라인으로써 임상 관련 규정 내용 미포함
- 의약품 등의 안전에 관한 규칙(2019.12 시행)
- 임상시험계획서 포함 사항
  - 시험 제목, 단계, 계획서, 식별번호 및 제개정 이력 등
  - 시험계획서 요약
  - 서론(배경, 이론적 근거, 유익성·위험성 평가 및 용량 설정 근거 등)
  - 시험의 목적
  - 시험모집단(대상자수, 선정기준, 제외기준 및 중도탈락기준 등)
  - 시험 설계 내용(시험기간, 시험군, 대조군, 배정, 눈가림 및 흐림도 등)
  - 시험종료 및 조기중단 기준
  - 임상시험용의약품의 정보 및 관리(표시 및 포장, 투여경로, 투여방법, 보관조건, 수불관리, 회수 및 폐기 등)
  - 시험의 방법 및 투약계획 등(투여 및 치료일정, 병용약물, 투여금지 약물 및 치료 순응도 등)
  - 시험절차 및 평가(방문일정, 시험일정표, 유효성 안전성 평가변수와 평가 및 이상 반응 보고 등)
  - 자료분석 및 통계학적 고려사항(분석군, 통계분석방법, 판정기준, 분석시기 및 대상자수 설정근거 등)
  - 자료관리(기록, 수집, 접근, 보호 및 보관 등)
  - 윤리적 고려사항 및 행정적 절차(임상시험관리기준 및 동의절차 등 규정, 윤리 준수, 대상자 안전보호 대책, 결과발표, 환자기록 비밀유지, 품질관리 및 신뢰성 보증 등)



- 그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위해 필요한 사항
- 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정 (2019.12 시행)
  - 임상시험 계획 승인 신청서 포함 서류 및 자료
  - 개발계획
  - 임상시험자 자료집
  - 의약품 제조 및 품질관리기준 및 임상시험용의약품제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료
  - 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료
  - 비임상시험성적에 관한 자료
  - 시험약의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료(제출 가능 한 경우)
  - 임상시험실시기관 및 임상시험검체분석기관, 시험자 및 수탁기관 대한 자료
  - 임상시험 피해자 보상에 대한 규약
  - 시험대상자 동의서 서식
  - 임상시험 계획서
- 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(2020.09 시행)
  - 임상 관련 내용 부재
- 의약품 임상시험 의뢰자의 안전성 평가 및 보고 시 고려사항 (2017.07 고시)
  - 목적: 임상시험의뢰자가 임상시험과 관련한 안전성 정보를 평가하고 보고 의무를 준수하는데 고려해야 할 사항을 제시; 식물 플랫폼 백신 임상 시 고려사항 포괄
  - 책임: 임상시험 의뢰자는 임상시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 위해 임상시험과 관련한 안전성 정보를 지속적으로 모니터링 하고 평가, 관리해야 할 책임이 있고, 임상시험 의뢰자는 안전성 정보 평가를 통해 시험대상자의 안전을 위협하거나 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치는 등 중요한 안전성 정보를 취득한 경우에 식품의약품안전처장에게 신속하게 보고 하며, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응이 발생한 경우에도 약사법령에서 정한 기한 내에 식약처장에게 보고 책임 발생. 이러한 약물이상반응 등 안전성 정보 평가 및 보고 의무는 임상 시험 의뢰자로 하여금 중대한 안전성 정보를 조기에 감지하고 규제당국으로 보고함으로써 임상 시험에 참여하는 시험대상자의 안전과 권익 보호를 증대

○ 적용범위: 약사법 제34조에 따라 실시하는 의약품 임상시험에 적용

**약사법 제34조(임상시험의 계획 승인 등)**

- ① 의약품 등으로 임상시험 하려는 자는 그에 관한 계획서를 작성하여 식품의약품안전처장 승인을 받아야 하며, 승인받은 사항을 변경하는 경우도 총리령으로 정하는 바에 따라 변경승인 확보 필요. 다만, 임상시험 계획서 중 총리령으로 정하는 사항을 변경하는 경우에는 식품의약품안전처장에게 보고
- ② 제1항에도 불구하고, 판매 중인 의약품 등에 대하여 그 품목허가를 받거나 품목신고를 한 범위에서 임상적인 효과 등을 관찰하고 이상 반응이 있는지를 조사하기 위한 시험 등 총리령으로 정하는 임상시험은 제1항에 따른 승인 없이 진행 예외 가능
- ③ 제1항에 따라 임상시험을 하려는 자는 다음 각 호의 사항 이행 필요
  - 1. 제34조의2제1항에 따라 지정된 임상시험실시기관 또는 임상시험검체분석기관에서 임상시험 실시. 다만, 임상시험 특성상 임상시험실시기관 또는 임상시험검체분석기관이 아닌 의료기관의 참여가 필요하다고 인정되는 총리령으로 정하는 임상시험 예외 가능
  - 2. 총리령으로 정하는 적합한 제조시설에서 제조되거나 제조되어 수입된 의약품등을 사용하는 등 임상시험 실시 기준 준수
  - 3. 임상시험 실시 위한 대상자의 모집 공고 시 임상시험의 명칭, 목적, 방법, 대상자 자격과 선정기준, 의뢰자와 책임자의 성명(법인명)·주소·연락처 및 예측 가능한 부작용에 관한 사항 고시
  - 4. 삭제 (2017. 10. 24.)
  - 5. 임상시험 대상자 발생할 수 있는 건강상 피해를 배상 또는 보상하기 위하여 보험에 가입하고, 피해 발생으로 보상하는 경우에는 제34조의2제3항제2호에 따라 임상시험 대상자에게 사전에 설명한 보상 절차 등을 준수
  - 6. 임상시험용 의약품 등의 안전성 정보를 총리령으로 정하는 바에 따라 평가·기록·보존·보고
- ④ 임상시험(생물학적 동등성시험은 제외)을 위하여 제조되거나 제조되어 수입된 의약품등은 임상시험이 아닌 다른 용도 사용 금지. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하여 총리령으로 정하는 바에 따라 식품의약품안전처장의 승인을 받은 경우에는 해당 의약품 등을 임상시험이 아닌 다른 용도에 사용할 수 있으며, 이 경우 제34조의2제3항제2호를 준용
  - 1. 말기암 또는 후천성면역결핍증 등 생명 위협하는 중대 질환 가진 환자 치료 경우
  - 2. 생명 위급하거나 대체치료수단이 없는 등 총리령으로 정하는 응급환자를 치료 경우
  - 3. 해당 의약품등을 연구 또는 분석(사람 비대상)의 목적으로 사용하는 경우
- ⑤ 식품의약품안전처장은 안전성·유효성에 문제가 있는 성분 포함한 제제, 혈액 제제, 유전자 치료제, 세포 치료제 등에 대한 임상시험이 공익상 또는 보건위생상 위해를 끼치거나 끼칠 우려가 있으면 제1항에 따라 승인을 받으려는 임상시험을 제한 가능
- ⑥ 식품의약품안전처장은 제1항 전단 및 후단에 따라 승인을 받은 임상시험이 그 승인을 받은 사항에 위반되거나 임상시험에 대하여 중대한 안전성·윤리성 문제가 제기되는 경우에는 임상시험을 중지하거나 임상시험의 용도로 의약품등을 사용하는 것을 금지하거나 해당 의약품등을 회수·폐기하는 등 필요한 조치 가능
- ⑦ 제1항에 따른 임상시험의 계획 승인 및 계획에 포함될 사항, 제3항제2호에 따른 임상시험의 실시 기준 등에 관하여 필요한 사항은 총리령으로 지정



○ 기본원칙

○ 책임 및 담당

- 임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 등 안전성 정보를 신속하게 식약처장에게 보고하여야 할 의무 있으므로, 약물감시(Pharmacovigilance, PV) 분야 담당인력을 두고 관련 업무 수행
- 일반적으로 의약품 개발단계부터 시판 후까지 전주기에 걸쳐 안전성 정보를 지속적이고 체계적으로 모니터링하고 평가함으로써 잠재적인 위험성을 조기에 발견하고 적절한 조치 가능
- 임상시험용 의약품의 안전성 평가 업무는 이러한 일련의 약물감시 업무의 한 부분이므로 약물감시 분야 담당인력은 안전관리책임자 또는 이 기준에 관한 충분한 지식과 경험을 가진 사람 수행. 이에, 의약품 품목허가를 받은 자가 의뢰자인 경우에는 안전관리책임자가 동 약물감시 업무를 수행하는 것이 바람직
- 임상시험계획승인을 받은 자는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응을 식약처장에게 보고하고, 임상시험 진행 중 SUSAR를 평가, 보고하는 과정에서 눈가림 해제되는 경우가 발생할 수 있으므로 약물감시 담당인력은 임상시험에 직접적 참여하지 않는 자이어야 하며, 임상시험 모니터요원 등 눈가림이 유지되어야 하는 임상시험 운영부서의 담당자가 동 약물이상반응 보고 업무 관여 금지

○ 보고 기간

- 식약처장으로부터 승인받은 임상시험 진행 중 발생한 SUSAR 보고기간은 초기 보고(initial report)를 기준으로 할 때 식약처장으로부터 임상시험계획 승인을 받은 날부터 식약처장에게 임상시험 종료 보고 시까지 보고하는 것을 원칙
- 이미 보고된 SUSAR 사례의 추적보고(follow-up report)는 종료 보고 이후라도 가능한 한 계속 보고. 다만, 임상시험계획서에 SUSAR 보고 기간을 별도로 정하여 식약처장의 승인을 받은 경우에는 기간 내 보고 가능
- 국내 임상시험 종료 이후에 시험자에 의해 SUSAR가 임상시험대상자의 안전과 관련된 신속 보고 사항으로 의뢰자에게 보고될 경우, 의뢰자는 인과관계 평가 등을 통해 신속보고 여부를 결정하여 식약처에 보고하는 것이 바람직

○ 보고 대상

- SUSAR 보고 대상은 임상시험용의약품(시험약 및 대조약)에 한하여 적용
- 대조약으로 위약을 사용하는 임상시험의 경우, 위약에서 발생한 이상사례는 보고 대상에서 제외.

다만, 대조약으로 타사에서 국내 품목허가를 받은 의약품을 사용하는 경우, SUSAR 발생 시 해당 제약사가 필요한 안전 조치를 취할 수 있도록 해당 제약사에 관련 정보를 제공하는 것이 바람직

○ 보고 기한

- SUSAR 발생 경우 임상시험 의뢰자는 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 식약처장에게 보고. 다만, 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우 상세정보를 충분히 확인하지 못하더라도 7일 이내에 신속히 보고
- 의뢰자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날("day 0"라 함)은 시험책임자가 임상시험계획서에 정한 기한 내(일반적으로 24시간 이내)에 그 계획서에서 정한 보고방법에 따라 신속히 의뢰자에게 중대한 이상사례를 보고하여 의뢰자에게 도달한 날을 의미
- 다국가 임상시험이나 임상시험계획승인을 받은 자가 임상시험 관련 안전성 평가를 계약에 의해 외부에 의뢰하는 경우, 식약처에 SUSAR 보고를 담당하는 부서에 CIOMS 등 약물이상반응 보고서가 도달한 날이 아닌, 임상시험계획서에 따라서 시험책임자 등으로 중대한 이상사례를 최초로 보고받은 날을 기준

○ 눈가림 해제

- SUSAR 평가 및 보고 시에는 ICH E2A 가이드라인에 따라 임상시험 수행이나 결과에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 필요한 경우 눈가림 해제를 실시. 다만, 약물이상반응으로 사망이 초래 경우에는 반드시 눈가림 해제 실시하여 의심되는 약물 종류를 확인하고 SUSAR 보고서에 이를 포함하여 보고. 눈가림을 해제한 SUSAR 보고서는 눈가림팀(blind team)에게 제공 또는 노출 금지

○ 안전성 정보의 검토

- 의약품 개발 단계 기간 중 의뢰자는 임상시험을 수행하는 시험자로부터 이상사례를 보고 받지만 국내 및 해외 다양한 출처로부터 새로운 안전성 정보를 인지 가능 의뢰자의 안전성 정보의 출처의 예시는 아래와 같으나 다른 출처들로부터 안전성 정보를 얻을 수 있고 이에 대해 의뢰자는 철저한 평가 필요
  - 동물실험 또는 생체 외 연구 (Animal studies or in vitro study)
  - 임상적 또는 역학조사 (Clinical or epidemiological investigations)
  - 과학 문헌 내 보고서 (Reports in the scientific literature)
  - 출판되지 않은 과학 논문 (Unpublished scientific paper)





- 과학적 학술회의 발표 자료 (Information presented at scientific meeting)
- 외국 규제당국으로부터의 정보 (Reports from foreign regulatory authorities)
- 상업적 시판 경험 보고서 (Reports from commercial marketing experience)
- 전문가 회의에서 발표된 안전성 정보 (Safety information presented at a professional meeting)
- 외국의 자발적 보고서 (Foreign spontaneous reports)
- 안전성 데이터베이스(Safety Database) 모니터링과 임상시험 관련 안전성 보고 의뢰자는 유사한 의심되는 약물이상반응과 관련하여 이전에 식약처에 제출하였던 임상시험 관련 모든 안전성 보고서를 확인하고, 이전 보고서나 유사한 보고서 또는 기타 관련 자료들에 비추어 약물 이상반응의 유의성(significance)을 분석
- 이러한 분석에는 의뢰자가 주관한 모든 임상시험에서 발생한 유사한 보고서들과 의뢰자에게 알려진 모든 기타 관련 자료를 포함하고, 의뢰자는 위약 또는 활성 대조군에서 발생한 사례와 동물실험 또는 시판 후 연구에서 발생한 사례도 포함하여, 기타 관련된 보고서에 기재된 의심되는 약물이상반응 또는 이상사례를 평가
- 의뢰자는 SUSAR 보고 사례에 대해 추가적 정보를 수집 평가함에 따라 의심되는 약물과의 관련성을 다시 평가할 수 있으며, 모니터링 계획 등 추가적인 조치사항이 발생하는 경우에는 해당 내용을 업데이트하여 보고
- 임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품 안전성에 대한 평가를 지속적으로 실시하고 대상자의 안전을 위협하거나, 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 심사위원회의 결정사항을 변경하게 할 만한 임상시험 의약품의 안전성에 관한 정보를 취득한 경우에는 시험자 및 식약처장에게 신속히 보고
- 축적된 데이터 등을 통해 제출되는 안전성 보고에 포함되어야 할 사항은 의뢰자가 결정해야 하며, 이 보고서에는 다음과 같은 사항을 포함
- 의심되는 약물이상반응에 대한 기술: 증상, 병용 약물, 인구통계학적 정보, 동반 질환, 과거 병력, 관련 실험실적 검사 결과, 이상사례 발현기간, 치료 기간 등에 관한 요약 정보를 포함 하되, 가능하면 이전에 제출된 개별사례에 대한 정보도 포함하고, 분석 결과에 다음과 같은 사항을 포함하여 기술
- 분석 결과에 대한 기술: 데이터베이스에 대한 기술, 결론 도출 과정, 분석 검토
- 주체, 모니터링 계획 또는 임상시험 관련 문서(시험대상자 동의서, 임상시험자 자료집 등)의

개정, 향후 추가 분석 계획 등을 포함하여 기술

- 임상시험자 자료집
- 임상시험자 자료집은 시험자들에게 임상시험용 의약품에 관한 정보(임상시험 및 비임상시험)를 제공하기 위한 목적으로 작성. 임상시험자 자료집은 해당 임상시험용 의약품을 시험대상자에게 투여하는 시험자들이 알고 이해해야 하는 중요한 정보를 포함
- 원료의약품 및 제형 (Drug substance and formulation)
- 동물에서 약물의 약리학적 및 독성학적 효과(인간에서 효과도 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함) (Pharmacological and toxicological effects of the drug in animals (and in humans, if known))
- 동물에서 약물의 약동학적 및 생물학적 특징(인간에서의 효과 알려진 것이 있는 경우에는 이를 포함) (Pharmacokinetics and biological disposition of the drug in animals (and in humans, if known))
- 이전 임상시험을 통해 얻은 사람에서의 안전성 및 유효성과 관련된 정보 (Information relating to safety and effectiveness in humans obtained from prior clinical studies)
- 임상시험용 의약품 또는 관련 의약품의 이전 사용 경험을 토대로 예상되는 잠재적인 위험성 및 이상사례에 대한 정보 (Information about possible risks and side effects to be anticipated on the basis of prior experience with the drug under investigation or with related drugs)
- 임상시험 목적으로 사용됨에 있어 사용상의 주의사항 또는 특별 모니터링 (Precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the drug)

□ 백신 임상평가 가이드라인(2017.06 고시)

- 범위: 방어 면역반응(protective immune response)을 유도하여 사람의 질병을 예방하는 백신의 임상시험에 대한 내용. 예방접종에 의한 방어 면역반응은 미생물의 하나 이상의 특정 항원 성분 또는 질병의 원인이 되는 독소 등에 의해 생성, 분비되는 물질들에 대항할 수 있게 함. 백신 접종에 의해 예방되는 질병은 급성 감염 질환 및/또는 감염인자로 인한 만성 감염으로 생기는 질환
- 화학적 및/또는 물리적 방법에 의해 불활성화된 미생물
- 약독화 과정(attenuation process)이나 특정 유전자 변형에 의한 결과로 병독성(virulent)이



없는 살아있는 미생물

- 미생물 유래된 항원성 물질(이들 물질은 미생물로부터 정제되어 그대로 사용되거나 변형(예, 화학적 또는 물리적 방법에 의한 해독, 응집 또는 중합)될 수 있다)
- 합성 공정 의해 제조된 또는 재조합 RNA 또는 DNA 기술을 사용하여 살아있는 유기체에서 생산된 항원
- 숙주 면역계와 항원의 상호작용을 변경하기 위해 운반체(carrier molecule)에 화학적으로 접합되어 제조된 항원
- 그 자체로는 질병의 원인이 되지 않으나 살아있는 벡터로서 작용하는 또 다른 미생물에 의해 발현된 항원(생바이러스 벡터 백신, 약독화 키메라 생백신)

#### □ 백신 임상개발 프로그램

##### ○ 일반적 고려사항

- 허가 전 임상개발 프로그램 동안에 식약처와 정기적으로 대화를 갖고 최초 신청 서류의 내용과 규모에 대해 협의하기를 강력 권장. 특히 선례나 이용할 수 있는 지침이 없어서 임상 프로그램에서 새로운 개발 접근방식을 제안하는 경우나 백신유효성에 대한 기대를 뒷받침 위한 증거제시에 특별한 어려움이 예상되는 경우
- 임상시험의 의뢰자가 미고용한 사람들로 독립 모니터링 위원회 구성

##### ○ 허가 전 임상개발 프로그램

- 허가 전 임상 개발 프로그램 주요 목적: 허가를 뒷받침 충분한 자료 수집
- 백신과 숙주 면역반응 간의 상호작용 설명
- 안전하고 효과적인 용량과 투여주기의 확인
- 유효성을 직접 평가하여 백신 유효성을 추정하고/추정하거나 면역반응을 근거로 백신 유효성 증거를 제공
- 안전성 프로파일 설명 및 필요시 다른 백신과의 병용 투여 평가
- 초기 임상시험(preliminary trials): 새로운 후보 백신에 대한 임상 프로그램은 보통 면역 증강제를 포함하거나 포함하지 않은 각각의 후보 백신 제형에서 각기 다른 항원량의 안전성을 탐색하는 것으로 시작
- 항원 성분에 대한 면역반응도 탐색하며 건강한 성인을 대상으로 실시
- 핵심 시험(Pivotal trials): 백신 유효성에 대한 추정치를 제공하도록 또는 면역원성자료를 바탕으로 질병을 예방하는 백신의 능력에 대한 근거를 제공하도록 디자인

○ 허가 후 임상평가

- 최초 허가 후, 일상사용에서 백신 안전성을 모니터링 하는 것은 필수적이며 허가 전 임상시험에서 잠재적 우려사항으로 확인된 특정 안전성 문제들도 다루도록 디자인된 시험 필요

□ 면역원성(immunogenicity)

○ 일반적 고려사항

- 면역원성시험은 허가 전 백신 개발의 모든 단계에서 수행되며, 추가 시험은 허가 후 기간에 수행. 면역반응에 대한 평가는 적절한 간격을 두고 적절한 검체의 수집과 백신과 가장 관련된 면역변수의 측정을 바탕으로 함

○ 면역반응 측정

- 예방 접종에 의한 면역반응은 일반적으로 혈청(체액성 면역반응)과 혈액(세포성 면역반응)에서 측정. 일부 백신의 경우, 해당 백신의 예방효과와 전신면역반응간 강력한 상관관계가 없다고 알려지거나 의심되는 경우, 표적 미생물이 감염시키는 그리고/또는 복제하는 부위와 관련 있는 체액에서 면역반응을 탐구하는 것 고려
- 초기 면역원성시험에서 백신접종 전 검체는 모든 시험대상자들에게서 채취되어야 하고, 이 시험 후에는 이들 검체를 생략하거나 일부 하위집단에서 확보
- 백신접종 후 검체 채취 시기는 최초 및 해당될 경우 연속 투여(예, 감작을 유도하는 백신의 경우, 초기 접종 후와 비교했을 때 추가 접종 후에 항체 상승이 훨씬 빠르다) 후에 최고 면역 반응(peak immune response)에 대해 이미 알려진 것을 토대로 진행

○ 면역학적 변수

- 면역학적 변수는 체액성 면역반응(예, 분석 결과에 따른 항체 농도 또는 항체가) 또는 세포매개성 면역반응(예, 감작 T-세포 비율)을 설명하는 측정방법
- 이전에 포함된 적 없는 미생물이나 항원을 사용하는 후보백신의 경우, 측정되어야 할 변수의 선택은 자연 면역에 대해 알려진 바를 고려 필요

○ 분석법

- 허가를 뒷받침 위한 임상시험(핵심 임상시험)에서 예방접종에 의한 면역 반응을 보고하기 위해 이용되는 기능항체 분석법 또는 총 항체 분석법은 식약처에 의해 허용될 수 있는지 여부 사전 확인 필요
- 항체를 정량화할 수 있도록 특별히 디자인된 상용화된 분석법
- 상용화되어 있지 않지만 ICH Q2 (R1) 문서의 정량적 로트 출하 시험법



- 출하승인시험을 위한 함량시험을 위해 권고된 것과 유사 원칙에 검증된 분석법
- 상업적으로는 이용할 수 없지만 표준 분석법(예, WHO 표준시험실내에서 확립된 분석법, 또는 공인된 공중보건 시험실에서 확립되어 허가에 핵심이 되는 임상시험을 뒷받침하기 위해 이전에 사용되었던 분석법)과 유사한 것으로 입증된 분석법

## 2

# 식물 플랫폼 백신 평가 관련 고려사항

### 2-1. 서론

감염병에 대한 백신의 대체 생산시스템으로 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전(全) 식물(whole plant)을 이용한 연구는 오래되었지만, 낮은 생산성, 기존 백신 생산시스템과는 다른 식물 고유의 당화 등으로 인해 상용화된 식물 플랫폼 인체 백신은 아직 없지만, 과학 기술의 발달과 기존 생산시스템에 비해 호스트 생물체 유래 병원균 및 독소의 불검출, 저비용 등의 장점이 있어 형질전환 식물 및 식물 세포를 이용한 새로운 생산시스템을 이용하여 백신의 생산이 늘어날 전망이다.

이에 본 정보집에서는 식물 플랫폼 백신 평가 시 필요한 자료에 관한 방향을 제시하고자 한다. 여기에 기술된 내용은 규제 요구사항을 준수하기 위한 권고사항으로, 현재 시점 기준의 관련 지식과 정보를 반영하고 있으므로 새로운 내용이나 기술이 나타남에 따라 변경될 수 있다.

### 2-2. 범위

이 정보집은 식물 플랫폼 백신 평가 시 필요한 자료에 관한 방향을 제시하기 위한 것으로, 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물로부터 생산된 사람에게 사용하는 백신에 적용된다. 그리고 일시적 또는 안정적 발현시스템을 이용해 제조된 백신에 적용 가능하다.

식물 플랫폼 백신의 임상시험 승인 및 품목허가 신청 시 평가에 필요한 모든 품질, 비임상, 임상 관련 요구사항 및 고려사항은 따로 명시하지 않는 한 유전자조작기술 또는 세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 주성분으로 하는 식물 플랫폼 백신에 대한 규정과 가이드라인을 적용할 수 있다. 즉, 식물 플랫폼 백신의 제조 단계와 공정 중간체(예: 초기 추출물, 원료의약품, 완제의약품)에 적용할 수 있다.

여기서는 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물에 기반한 백신에 국한된 특이 정보만을 다룬다.

## 2-3. 일반사항

식물 플랫폼 백신의 임상시험 승인 및 품목허가 절차와 품질, 안전성 및 유효성 심사를 위한 자료 요구 사항은 다른 백신과 같다. 따라서 전통적인 생산 플랫폼(예: 세균 및 동물세포 배양)에 의해 생산된 백신과 동등한 수준의 품질과 안전성 기준을 만족해야 한다. 특히, 식물세포주를 이용하여 백신을 생산하는 경우에는 기존 백신가이드라인을 기본적으로 따른다.

여기서는 백신 생산을 위해 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물을 사용하는 경우, 이와 같은 생산 플랫폼 특유의 위험성, 특히, 식물 전체를 사용하는 제조공정의 수확-전(pre-harvest) 단계와 수확 단계에서의 식물 플랫폼 백신의 고려사항과 위험성에 대한 평가에 대해 기술한다.

본 정보집은 식물 플랫폼 백신의 임상시험 승인 및 품목허가와 관련된 품질, 안전성 및 유효성 평가에 관한 정보를 제공하기 위한 것이므로, 그 외에 유전자 변형 생물체의 시험·연구 또는 개발, 연구시설, 제조 시설, 환경으로의 방출, 국가 간 이동에 따른 검역에 관한 사항 등에 대해서는 담당 부처 또는 기관이 정한 절차를 따를 필요가 있다. 이와 관련된 정보는 품목허가 신청 시 국제공통기술문서(common technical document, CTD) 모듈 제1부 1.11 기타 항에 제출할 것을 권고한다.

## 2-4. 용어

아래에 주어진 정의는 본 정보집에서 사용되는 용어에 적용된다. 이들은 다른 맥락에서는 다른 용어 또는 의미를 가질 수도 있다.

- 격리재배(confinement) : 유전적으로 조작된 식물이 환경에 노출되는 것을 최소화하기 위해 고안된 제한구역. 예를 들면, 격리재배의 조건은 생식 격리(reproductive isolation), 현장 모니터링, 수확-후(post-harvest) 재배지 사용 제한 등이 있으며, 이에 국한되지는 않음
- 기준(specification) : 식물 플랫폼 백신 생산에 사용된 원료물질(raw material) 또는 백신의 포장물질에 대한 상세한 기술로 다음을 포함
  - (a) 식물 플랫폼 백신의 제조, 포장 및 사용과 관련된 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 모든 특성 및 품질에 대한 서술. 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 확인, 역가 및 순도 포함
  - (b) 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 시험 및 검사에 사용한 방법에 대한 상세 기술

(c) 의약품, 원료물질 또는 포장물질의 특성 및 품질에 대한 허용오차 기술

- 기초 접종(Primary vaccination) : 최초 접종 또는 임상적 예방 효과를 유도하기 위한 일련의 최초 접종
- 기초 접종 이후 투여(Post-primary doses) : 기초 접종 이후 시간 간격을 두고 투여되는 백신의 추가 투여
- 내인성 물질(endogenous agent) : 세포주에서 원래 발현되었거나 또는 다른 방법으로 (RNA 바이러스 등 포함 가능) 숙주세포 염색체에 통합된(integrated) DNA를 가지고 있는 숙주세포에 내재하는 물질로, 세포, 조직 또는 생물체(organism) 내에서 유래, 생산 또는 성장한(growing) 물질
- 농약(pesticide or pest control product)
  - (a) 직접적 또는 간접적으로 해충을 관리, 파괴, 유인하거나 퇴치하는 수단, 또는 손상을 주는, 유해하거나 원하지 않는 효과를 완화 또는 예방하는 수단으로 제조, 제시, 유통 또는 사용되는 주성분, 비활성 성분 및 오염물질로 이루어진 제품, 생물체 또는 물질(생명공학기술 유래 제품, 생물체 또는 물질 포함)
  - (b) (a)에 기술된 것을 제조하기 위해 사용되는 주성분
  - (c) 해충 관리 제품으로 처방되는 것
- 마스터 은행(master bank) : 유전자 삽입(insertion)으로 인해 변형된(modified) 유전체를 포함하는 (즉, 형질전환 숙주식물) 또는 변형된 유전체를 포함하지 않는(즉, 비-형질전환 숙주식물) 유전적 구성 (make-up)에서 동질인(homogeneous) 식물의 씨, 전 식물(또는 그 일부분), 조직, 세포 또는 벡터로서 동일한 구성의 일련의 앰플 또는 집합체(collection)
- 면역기억(Immune memory) : 숙주 면역계와 항원 간의 1차 접촉으로 T-세포 의존성 면역 반응을 유도하는 면역현상으로 종종 면역계의 감작(priming)이라고 함. 효과적인 감작은 항원 특이적 기억 B-세포(antigen-specific memory B-cell)와 기초 접종 이후 투여(일반적으로 추가 접종(booster doses)이라고 함)에 의해 기왕성(기억) 면역반응(anamnestic (memory) immune response)을 유도함
- 면역원성(Immunogenicity) : 측정 가능한 면역 반응을 유도하는 백신의 능력
- 반응자(Responder) : 특정 시험법을 사용하여 미리 정한 역치에 도달하거나 초과하는 면역반응(체액성 또는 세포성)을 나타내는 시험대상자. 이 용어는 확립된 ICP(Immunological correlate of





protection)가 있든 없든 간에, 그리고 미리 정한 반응에 도달하거나 초과하는 것의 임상적 타당성이 알려지지 않았을 때에도 적용될 수 있음

- 반응자 비율(Responder rate) : 투여 군에서 미리 정한 면역반응을 보이는(혹은 초과하는) 시험대상자들의 비율
- 발병률(Attack rate) : 감염성 인자에 노출되어, 임상적으로 명백한 질환이 발생한 집단의 비율
- 벌크 공정 중간체(bulk process intermediate) : 완제품이 되기 전에 추가 공정을 거쳐야 하는 백신의 중간체 형태(예: 최종 벌크 중간체, 벌크 물질, 벌크 농축액, 원료의약품). 보통 유지시간, 보관조건, 공정 중 시험 등에 관한 자료 필요
- 불순물(impurity) : 합성, 정제 및 보관 중 생성되는 물질로서, 목표하는 물질 또는 화합물의 순도에 영향을 주고 목표하는 물질 또는 화합물의 화학적 조성과는 다를 것으로 여겨지는 물질(예: 다형성 형태, 이성질체 불순물). ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances 참고
- 백신 (vaccine) : 감염병에 대하여 인공적으로 면역을 주기 위해 생체에 투여하는 항원의 하나. 생균에 조작을 가하여 독소를 약화시키거나 균을 죽게 하여 만든 의약품으로 자가 백신, 다가 백신 등이 있음
- 벡터(vector) : 하나 이상의 외부 항원(즉, 다른 미생물로부터 얻은 항원)을 발현하는 유전적으로 조작된 플라스미드
- 백신 유용성(Vaccine effectiveness) : 백신 접종에 의한 예방에 대한 추정이다. 보통 특정 모집단에서 일상적인 사용 중에 백신에 의해 예방될 수 있는 질병을 모니터하여 얻을 수 있다. 직접적인 예방과 간접적 예방을 모두 측정함 (즉, 이 추정은 백신접종 집단에서 백신의 사용 효과 다음으로 비접종자의 예방을 부분적으로 반영할 수 있음)
- 백신 유효성(Vaccine efficacy) : 백신 유효성은 직접적 예방(즉, 백신접종군에서 백신 접종에 의해 유도된 예방)를 기준으로 평가. 시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받지 않은 대조군(ARU)과 백신접종(ARV)군 사이에서 질병 발병률(AR)의 비례 감소(proportionate reduction)가 가장 일반적으로 사용되는 척도. 백신 접종 군에서 질병의 상대 위험(RR)으로부터  $(ARU - ARV / ARU) \times 100$ 과  $(1 - RR) \times 100$ 로 계산될 수 있다. 이 추정은 절대 백신 유효성(absolute vaccine efficacy)이라고 할 수 있음. 또는 시험 중인 감염질환에 대해 백신접종을 받은 대조군과 후보백신 접종을 받은 시험군과의 사이에서 질병 발병률의 비례 감소에 대한 척도로도 정의될 수 있음. 이 추정은 상대적 백신 유효성이라고 할 수 있음

- 비열등성 시험(Non-inferiority trial) : 비열등성 시험의 목적은 시험군이 미리 정한 비열등성 마진의 범위 내에서 대조군보다 나쁘지 않음을 보여주는 것이다. 비열등성시험에서는 대조군이 위약에 비해 유의한 임상적 효과를 가지도록 설정되었다고 가정
- 상부 단계(upstream phase) : 식물 재배와 생장을 포함하는 식물 플랫폼 백신 제조 단계. 이들 초기 공정 단계는 수확-전과 수확 제조 단계를 모두 포함하고, 마스터 은행 또는 제조용 은행(뱅크화 물질, banking material) 생산은 포함하지 않음
- 새로운 후보 백신 (New candidate vaccine) : 새로운 후보 백신의 예는 다음을 포함할 수 있음
  - 새로운 항원 성분(즉, 기허가 백신에 사용된 적이 없는)을 포함하는 백신
  - 새로운 면역증강제를 포함하는 백신
  - 이전 백신에 조합된 적이 없는 항원(들) 그리고/또는 면역증강제를 포함하는 백신

다른 제조자에 의해 생산되는 기허가 백신과 같은 항원성분(들) 그리고/또는 면역증강제를 포함하는 백신(자사 백신 생산을 위해 다른 제조자들에게 기허가 백신을 만드는데 사용될 시드 로트(seed lot)나 항원성분 원액(bulk antigenic components) 을 공급하는 상황 포함)
- 생물학적 출발물질(biological starting material) : 백신 제조에 사용하고자 하는 생물학적 기원 (source)에서 유래한 원료물질 및 주성분이 직접적(예: 혈장분획제제, 복수액, 소 폐 등) 또는 간접적 (예: 세포 기질, 숙주/백터 생산 세포, 계란, 바이러스 균주 등)으로 생물학적 기원에서 유래한 원료 물질
- 수확 물질(harvested material) : 주성분을 포함하고 있을 수 있는 숙주식물 또는 숙주식물의 일부분 으로, 생물학적 출발물질로 사용되며, 선별 및 추출을 위해 보관
- 숙주식물(host plant) : 백신 발현을 위해 유전자를 도입(introduction)/삽입/통합(integration)하기에 앞서 식물 플랫폼 백신을 생산하기 위해 사용되는 모체(parent) 또는 기원이 되는(originating) 원료 식물(조직 또는 씨를 포함)
- 스톡 유지(stock maintenance) : 상부 단계(예: 일시적 시스템을 위한 숙주식물, 안정적 시스템을 위한 형질전환 식물, 일시적 시스템을 위한 벡터)를 시작하기 위해 사용되는 생물학적 물질의 뱅킹화, 보관 및 시험



- 식물 플랫폼 백신(plant-derived vaccine) : 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물로부터 생산된 백신
- 안정적 발현 시스템(stable expression system) : 재조합 DNA가 숙주세포에 편입된(incorporated) 발현 시스템으로 숙주식물의 많은 세대에 걸쳐 유지되고 발현됨
- 약물 감시(Pharmacovigilance) : 약물감시는 이상사례나 그 외의 모든 가능한 약물 관련 문제들을 발견, 평가, 이해 및 예방하는 것과 관련된 과학 및 활동을 포함
- 오염물질(contaminant) : 정상적으로는 어떤 물질이나 화합물 또는 환경에는 없는 물질. 또는 내인성 물질은 아니면서 불순물 또는 외래성 물질로서 부작용을 일으키는 물질
- 용법·용량(Posology)
  - 1회 투여용량 당 전달되는 함량(항원의 양) 및 용량
  - 투여요법(즉, 기초접종과 해당되는 경우 기초접종 후에 투여할 투여횟수)
  - 투여일정(즉, 기초접종 내에서 그리고 기초접종과 추가 접종 사이에서 지켜야 할 투여 간격)
- 완제의약품(drug product, dosage form, finished product, final container product) : 일반적으로 첨가제를 포함하여 생물학적 백신을 함유한 의약품의 형태. 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 백신
- 원료물질(raw material) : 완제품 또는 포장물질이 아닌 백신 제조에 사용될 목적의 물질. 용매, 공정 중 사용 물질같이 마스터 처방(master formula)에는 있지만 완제품에는 남아 있지 않음
- 원료의약품(drug substance) : 주성분을 함유하는 정의된(defined) 공정 중간체로, 첨가제와 조제하여 완제의약품을 만듦
- 우월성 시험(Superiority trial) : 시험군이 1차 평가변수를 근거로 대조군보다 우월함을 증명하는 것을 일차적인 목적으로 하는 시험. 백신 개발의 측면에서, 1차 평가변수는 안전성 변수(예, 특이한 유형의 이상사례 발생), 임상적인 상태(예, 특정 감염성 질환의 발생) 또는 면역학적 변수 (예, 백신의 하나 이상의 항원성분에 대한 면역반응의 측정)가 될 수 있음
- 유전자좌위(locus) : 숙주식물의 DNA에 삽입된 특정한 위치

- 유전적으로 조작된(genetically engineered) : 안정적 또는 일시적으로 발현된 재조합 핵산(RNA 또는 DNA) 구조를 포함하는 식물 또는 그 일부분
- 외래성 물질(adventitious agent) : 백신 제조공정에 비의도적으로 혼입된 미생물. 예를 들어 세균, 진균, 마이코플라스마, 리켓치아, 원생동물, 전염성 해면상뇌증(TSE), 바이러스 입자
- 외인성 물질(extraneous agent) : 어떤 물질이나 화합물의 공정에서, 또는 최종 물질이나 화합물에서 자연적으로 발생하지 않는 물질로, 부수적인 방법을 거쳐 도입되거나 또는 다른 물질이나 화합물에서 유래하거나 관련이 있는 물질
- 이상사례(Adverse event) 또는 백신 접종 후의 이상사례(Adverse Events Following Immunization, AEFI) : 임상시험 참가자에게서 발생하는 예기치 못한 의학적 반응으로 백신의 사용과 반드시 인과 관계가 있는 것은 아니다. 바람직하지 않은 또는 의도하지 않은 징후, 비정상적인 실험실 결과, 증상 또는 질병이 해당될 수 있음 임상시험에서 백신 접종 후 이상사례 (AEFI)의 문서화는 종종 이상사례로 줄여지기도 함
- 일시적 발현 시스템(transient expression system) : 재조합 DNA가 숙주세포 DNA에 통합되거나 그렇지 않은 발현 시스템으로, 숙주식물에 1세대만 발현되고 많은 세대에 발현되지는 않음
- 전염성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathies, TSE) : 동물과 사람에게서 프리온에 의해 야기되는 모든 진행성 신경퇴행성 질환으로 뇌가 스폰지 형태로 됨. 예를 들면, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), 변종 크로이츠펠트-야콥병(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD), 게르스트만-슈트라우슬러 샤인커 증후군(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome), 치명적 가족성 불면증(fatal familial insomnia), 쿠루(Kuru)는 사람에게 영향을 주는 프리온 질병임
- 제조용 은행(working bank) : 마스터 은행 일부를 증식(expansion)한 것으로, 개별생산 배치의 제조를 시작하는데 사용
- 중대한 이상사례(Serious adverse event, SAE) 또는 백신 접종 후 중대한 이상사례 (serious AEFI, SAEFI) : 사망, 입원, 입원 기간 연장, 지속적인 또는 상당한 장애나 능력 상실로 이어지거나, 그렇지 않으면 생명을 위협하거나 선천성 기형/선천성 결손증, 기타 의학적으로 중요한 상황으로 이어지는 심각한 이상사례. 중대한 이상사례는 임상시험 중에 발생하는 사례임. 백신 접종 후 중대한



이상사례(SAEFI)는 허가 이후 안전성 감시 기간에 발생하는 사례임

- 증례 정의(Case definition) : 백신 유효성시험 또는 백신 유용성시험에서 임상적으로 분명한 질병의 증례를 확인하기 위해 반드시 충족되어야 하는 사전에 규정한 임상 및/또는 실험실 기준
- 증례 확인 조사(Case ascertainment) : 백신 유효성시험이나 백신 유용성시험에서 백신 접종에 의해 예방하고자 하는 질병의 증례를 알아내기 위해 채택되는 방법
- 차폐(containment) : 제품 또는 작업자의 오염을 막기 위하여, 유전물질이 환경으로 방출되는 것을 막는 것 및/또는 공정의 모든 단계로부터 제조과정(식물 생장 및 수확 공간 포함)을 한 단계 이상 분리하는 것
- 초기 시험(Preliminary trial) : 핵심 시험(pivotal trial) 역할을 하도록 의도된 것이 아닌 임상시험. 보통 후보 백신 제형의 안전성과 면역원성에 대한 정보를 수집하여, 핵심 시험에서 평가할 조성 및 용법을 선택하기 위해 수행된다. 또한, 핵심 시험 디자인에 대한 정보를 제공하기 위해 활용될 수 있다 (예, 가장 적합한 모집단과 추가 시험을 위한 변수를 확인함으로써). 때때로 백신 유효성에 대한 초기 평가를 제공할 수 있다.
- 추가 접종(Booster dose) : 예방하고자 하는 질병에 대하여 면역력을 높이고 이로 인해 예방 효과를 지속하기 위해 기초접종을 완료한 후에 일정한 간격을 두고 투여하는 접종
- 클러스터 무작위배정(Cluster randomization) : 임상시험 내에서 개별 시험대상자들의 무작위배정과 반대로 시험대상자들을 집단(예, 가정 또는 지역사회)으로 무작위 배정하는 것
- 특별 관심 대상의 이상사례(Adverse event of special interest, AESI) : 시험 중인 백신의 유형을 투여한 후에 발생하는 것으로 알려진(예, 저긴장-저반응 에피소드, 열성경련), 또는 백신의 함량 그리고 /또는 숙주면역계와의 상호작용에 대한 지식을 근거로 가능한 위험으로 간주되는(예, 자가 면역 질환, 항체 의존 면역증강 임상질환) 임상적으로 중요한 예기치 못한 의학적 반응
- 항체양전(Seroconversion) : 사전에 정한 혈청 항체 농도 또는 역가의 증가. 백신접종 전에 검출 가능한 항체가 없는(최저 검출한계 이하인[LLOD]) 또는 정량 가능한 항체가 없는(최저 정량한계 이하인[LLOQ]) 시험대상자들에서 항체양전은 주로 백신 접종 후 정량 가능한 항체 수준에 도달하는 것으로 정의된다. 백신 접종 전에 정량 가능한 항체 수준을 가진 시험대상자들의 항체양전은 흔히 백신 접종 전후에 미리 정한 배수로 증가하는 것으로 정의된다.

- 핵심 시험(Pivotal trials) : 허가를 뒷받침해주는 주요 증거를 제공하는 임상시험 허가 이후 안전성 감시(Post-licensure safety surveillance) 허가 이후 기간에 백신 접종 후 이상사례(AEFI)를 모니터링하기 위한 시스템
- 하부 단계(downstream phase) : GMP 요구사항에 따라 제조 설비에서 수행된, 수확된 식물체 또는 초기 추출물로부터 완제품까지의 모든 제조 단계를 포함하는 모든 원료의약품 및 완제품의 제조과정
- 형질전환(transformation) : 여러 방법[도입, 치환, 바이러스 감염, 전(whole) 핵 이식(transplant), 세포 하이브리드 이식 등]을 통해 유전정보[태생이 아닌(non-native), 외인성 DNA]의 이송(transfer), 흡수(uptake), 편입(incorporation) 또는 통합에 의해 세포 또는 세균의 유전정보의 내용/특성이 변형된 과정(정성/정량적인 변화로서)
- 형질전환 식물 또는 그 일부분(transgenic plant or parts thereof) : 형질전환되어 삽입된 재조합 DNA 구조체를 가지고 있는 식물 또는 식물의 일부분
- 형질전환주(transformant) : 외래의 핵산을 받아들여 변형된 세포, 조직 또는 식물
- GMC(Geometric mean concentration) : 모든 값을 곱하고 이 수치의 n차 루트 값을 취해(여기서 n은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 농도를 계산하는 방법
- GMP 유사 원칙(good manufacturing practices-like principles) : 식물 플랫폼 백신 생산과 관련하여 품질보증, GMP 및 품질관리의 기본 개념을 적용하는 것. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준, 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조 참조
- GMT(Geometric mean titre) : 모든 값을 곱하고 이 수치의 n차 루트 값을 취해(여기서 n은 가용한 자료가 있는 시험대상자의 수), 시험대상자 집단에 대한 평균 항체 역가를 계산하는 방법
- ICP(Immunological correlate of protection) : 흔히 임상적으로 명백한 감염성 질환에 대해 백신에서 유도된 예방과 상관관계가 있는 면역반응의 유형(type) 및 양(amount)이라고 정의되며, 임상 유효성을 예측하는 것으로 간주됨. 일부 백신 유형의 경우, ICP는 감염에 대한 백신 유도 방어와 상관관계가 있는 면역반응의 유형 및 양이 될 수 있음(예, A형 및 B형 간염 백신). ICP는 기전적(mechanistic)일 수도 있고(즉, 바이러스를 중화시키는 항체 또는 혈청 살균 항체와 같이 방어와 인과



관계가 있는 경우) 비기전적(non-mechanistic)일수도 있음(즉, 백신접종으로 예방된 사람들에게서 인과 관계가 없는(non-causative) 면역반응이 발생하는 경우, 예를 들면 대상포진의 방어 상황에서 수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 혈청 면역글로불린 G(IgG)가 방어의 원인이 되지 않음)

## 2-5. 식물 플랫폼 유전자재조합 백신 제조

식물 플랫폼 백신은 다양한 조건에서 제조될 수 있다.

### 가. 식물세포

식물세포는, 예를 들면, 바이오리액터를 이용하는 생산시스템으로, 동물세포 기질에서 만들어지는 방식과 유사하다.

### 나. 식물조직

식물조직은, 예를 들면, 차폐시설을 이용하는 생장 캐비닛 또는 배양기에서 생산되는 물질이 있다.

### 다. 전 식물

차폐시설에서, 예를 들면, 연구실험실 또는 온실에서 생산되는 시스템과 격리재배시설에서 생산되는 시스템이 있다. 이와 같은 시스템은 일반적인 것과 종-특이적인 것 모두에 해당될 수 있고, 생식 격리, 수확-후 재배지 사용 제한, 재배장소 현장 모니터링, 재배장소 크기 제한, 식물 물질 처리에 대한 요구 사항이 포함된다. 식물 플랫폼 백신 생산은 다음 3 단계로 제조공정을 나눌 수 있다.

스톡 유지 단계 : 식물 플랫폼 백신 생산의 첫 단계는 일시적 또는 안정적 발현시스템에서, 상부 단계를 시작하는데 사용하게 될 형질전환 또는 형질전환되지 않은 식물의 은행(master bank) 및/또는 스톡과 벡터의 보관 및 유지를 포함할 수 있다.

상부 단계(스톡에서부터 수확까지) : 형질전환 식물은 벌크 공정 중간체를 제조하기 위한 생물학적 출발 물질로 간주된다. 상부 단계는 식물 재배, 수확, 일부 경우에는 초기 추출 단계를 포함하는 모든 제조 작업을 포함한다. 대부분의 일시적 발현시스템의 경우, 이 단계는 숙주식물로의 형질주입(transfection) 공정도 포함한다.

하부 단계(수확한 식물 물질에서부터 완제품까지) : 하부 단계는 모든 원료의약품과 완제의약품 제조 공정을 포함한다. 이 단계는 GMP 제조시설에서 수행된 수확한 식물 물질로부터의 주성분 추출에서부터 완제의약품까지의 모든 제조공정을 포함한다.

## 2-6. 품질

목적 단백질의 발현을 위해 사용되는 생산 시스템은 숙주식물, 벡터, 바이오리액터에서 자란 형질전환된 식물세포, 식물조직 등을 포함하는 전체 식물을 포함한다. 가이드라인에서는 생물공학기술을 활용하여 전체 식물에서 생산된 재조합 백신에 초점을 맞춘다. 본 정보집에서 기술한 원칙은 식물에서 유래된 유전적으로 조작된 세포 또는 조직배양 생산 시스템에도 적용 가능하다.

이러한 식물 발현 시스템을 이용하여 제조한 백신은 사용된 유전자 발현 방법 또는 백신의 특성과는 상관없이 제품 품질에 대한 적절한 평가와 판단에 충분한 자료로 뒷받침해야 한다.

### 가. 식물 확인 및 기술

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

숙주식물에 대해 기술한다. 학명, 속, 종, 아종, 품종/번식 계통 (breeding line), 일반명을 제시하고, 동종효소 분석과 DNA 지문분석 (fingerprinting) 같은 분자학적 기술을 사용한 자료를 포함하여 식물 종 확인에 관한 정보를 제공한다.

생장 주기(일년생, 다년생, 이년생), 번식 시스템, 수확 물질 및 수확 시기에 따라 최소한, 식물의 유형을 나타내도록, 변형되지 않은 식물의 번식 생태(reproductive biology)와 그 성장 특성에 대한 간단한 요약이 포함되어야 한다.

제품 개발 과정에서 핵심 고려사항은 목적하는 백신을 생산하기 위해 생산 숙주로 사용할 식물 종의 선택일 수 있다. 이러한 선택에 대하여 과학적인 근거와 타당성을 제공해야 한다. 또한 사람에게 잠재적으로 약물학적으로 활성이 있는지 또는 유해한지 모든 특성에 대한 위해성 평가를 제공해야 한다. 식물 종은 해당되는 경우, 다음과 같은 관련 특성에 대하여 평가해야 한다. 신청자는 이들 평가에 필요한 자료 및 참고문헌을 포함한 모든 정보를 제출해야 한다.





- 생장 특성 및 식물 증식 방법
- 일상적(routine) 재배에 대한 적합성
- 외부 물질(예: 식물 바이러스/바이로이드, 진균) 감염에 대한 감수성/저항성
- 번역 후 변형(post-translational modification)(예: 당화 위치, 당사슬 구조)
- 알레르기 유발 또는 독성 화합물 발현 가능성
- 숙주식물에 대한 외인성 또는 내인성 화합물의 존재, 사람에게 잠재적으로 약물학적 활성 또는 유해성 여부
- 식물 내에 사람에게 잠재적 위험이 있는 유전자[예: 알칼로이드, 독소 또는 반영양소(anti-nutrient)를 코딩하는 유전자, 즉각적인 자가면역반응을 유발하는 잠재적인 알레르겐을 코딩하는 유전자]와 상동성(homology)이 있는 것으로 알려진 유전자의 존재
- 오염물질(예: 중금속, 농약)의 축적 가능성

## 나. 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 플랫폼 백신은 전체 식물 시스템, 또는 형질전환 식물의 특정 세포나 조직에서 안정적 또는 일시적으로 발현될 수 있다.

### ① 안정적 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

안정적 발현 시스템은 일반적으로 외래성(foreign) 특정 DNA서열을 식물세포 게놈 내부로 단 방향 전달(unidirectional transfer) 및 편입을 통해 재조합해서 제작한다. 이로 인해 숙주 내에서 특정 DNA 유전자가 일관되고 지속적으로 발현되도록 한다.

1차 형질전환주는 최초 형질전환(transformation)으로부터 만들어진 모체 식물이다. 1차 형질전환주는 전형적으로 최적으로 발현된 안정적 생산용 형질전환주를 생산하도록 일련의 세대를 거쳐 재배된다. 생산용 형질전환주는 생산공정 동안 배양한 형질전환 식물로서 주성분의 추출에 필요한 생물자원(biomass)을 생산한다.

발현 구조체 및 형질전환 시스템을 개발하기 위해 사용된 벡터에 관련된 정보는 ICH Q5B 규정의 생명공학 제품의 품질: 유전자재조합 DNA유래 단백질 제품의 생산에 사용되는 세포의 발현구축 분석 (Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products)의 내용에 따라 제공한다. 여기에는 프로모터와 그 결과물로 생성된 대상 유전자의 발현 패턴(예: 항시 발현하는 vs. 유도된, 조직- 또는 발생-특이적인 vs. 어디에나 있는 발현)에 대한 정보가 포함되어야 한다.

1차 및/또는 생산용 형질전환주의 형질전환, 선별, 조제(preparation), 확립에 대해 기술하고, 여기에는 다음과 같은 정보가 포함되어야 한다.

- 형질전환에 미생물(예: *Agrobacterium*)을 사용하는 경우 미생물의 기원, 이력, 시스템의 생물학적 특성에 관한 기술
- 발현 구조체(도입 유전자, 전사 개시 인자 및 종결 인자, 선별 표지 유전자 또는 리포터 유전자, 프로모터, 인핸서 등) 각 구성요소의 기원과 작용에 관한 기술
- 목적 유전자의 코딩부분 염기서열, 모든 편집된 또는 변형된 유전물질에 대한 세부사항. 즉, 가능한 경우, 유전자 카피 수, 삽입 위치(site), 삽입 부위 주변을 포함한 염기서열, 목적하지 않은 단백질이 발현되는 경우 표시, 숙주식물의 특이적 특성을 조절 또는 변형하기 위해 목적 유전자 외에 다른 유전 물질을 추가로 사용하는 경우(예: glycosyltransferase의 발현 또는 억제에 영향을 주는 인자 등) 이에 대한 기술
- 대상 유전자의 유전 및 발현 패턴과 안정성. 식물 발생에 대한 일관된 명명법 시스템(예: T1, T2 등)을 적용하고 그에 대한 설명
- 형질전환 후 남아있는 공정물질의 잔류물(예: *Agrobacterium* 구성성분)에 관한 정보
- 최종 형질전환주로 선정되면 그에 대한 타당성 및 설명. 교배 과정(crossing event)을 자세히 기술 하고, 만들어진 식물 주(plant line)의 특성에 미치는 교배의 영향 여부 기술

## ② 일시적 발현 시스템

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.6. 제조공정 개발에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

일시적 발현 시스템은 외래 유전자가 숙주 게놈에 안정적으로 통합되지 않은 시스템이다. 이 공정에서 삽입된 유전물질은 보통 숙주(recipient)의 게놈에 통합되지 않고, 세포 분열을 통해 분해되거나 희석될 수 있다.



발현 구조체 및 형질주입 시스템을 개발하기 위해 사용된 벡터에 관련된 정보는 ICH Q5B 규정의 생명공학 제품의 품질: 유전자재조합 DNA유래 단백질 제품의 생산에 사용되는 세포의 발현구축 분석 (Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products)에 따라 제공한다. 여기에는 프로모터와 그 결과물로 생성된 대상 유전자의 발현 패턴(예: 구성요소인 vs. 유도된, 조직- 또는 발생-특이적인 vs. 어디에나 있는 발현)에 대한 정보가 포함되어야 한다.

개발 단계, 임상 및 상업용 규모의 공정을 확립하기 위해 사용된 형질주입 과정과 물질에 대해 기술하고, 여기에는 다음과 같은 정보가 포함되어야 한다.

- 일시적 발현의 확인 (일시적 발현을 위해 사용된 벡터에 대한 확인 포함)
- 생산 식물에서의 형질주입 효율 결정 (예: 생산공정 중 관리)
- 일시적 발현시간 경과 범위(time course range)(생산공정의 일관성 측정으로서)의 결정 및 적격성평가 (qualification)
- 형질주입 공정의 일관성[형질주입 된 물질의 연령 계대 한도(end point) 측정으로 증명 가능]
- 일시적 발현 유래 공정물질의 잔류물(예: *Agrobacterium* 구성성분) 확인 및 정량
- 형질주입 물질(예: 발현 구조체)의 유지[예: 보관, 안정성 한도 및 그에 대한 재 적격성평가 (requalification)]

### ③ 성장 마지막 단계에서의 발현 및 유전적 안정성

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

생산 과정 동안 형질전환 목적 유전자(transgene)와 그 발현에 대한 정확도(예: 특정 서열 및 수율)를 적절하게 모니터링(예: 식물 형태학, 생화학적 특성 등) 해야 한다. 해당하는 경우, 안정적 및 일시적 발현 시스템 모두에서 상부 생산단계 동안 유전적 안정성에 대해 분석 측정된 자료를 이후 생산 개발단계에서 만들어야 한다.

후반기(later) 개발 또는 생산 배치에서의 품질관리 시험결과(기능적 활성 또는 다른 결정요인 특성)는 유전적 안정성 및 품질관리를 보증하기 위한 기준과 타당하게 연관성이 있어야 한다.

ICH Q5B 규정의 생명공학 제품의 품질: 유전자재조합 DNA유래 단백질 제품의 생산에 사용되는 세포의

발현구축 분석 (Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products)의 내용에 언급한 일반적인 원칙은 식물 플랫폼 발현 시스템에 적용이 가능하다.

#### 다. 세포주 은행 시스템 생성

CTD 모듈 3.2.S.2.3. 물질 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

어떤 생산 플랫폼을 이용하든지 백신에 적용할 수 있는 제조 기준은 일관되고 충분하며, 장기간 공급을 확보하기 위하여 장기간 보관이 가능한 최종 형질전환주로부터 유래된 마스터 및 제조용 세포주 은행을 확립해야 한다.

이 정보집에서 마스터 세포주은행과 제조용 세포주은행은 이들 참조가 되는 근원 물질 (referenced parental sources)을 나타내는데 사용된다. 어떤 발현 시스템을 사용하느냐에 따라 다른 물질이 बैं킹화 될 것으로 예상된다. 예를 들면, 안정적 발현 시스템은 형질전환 식물 세포주은행 물질(예: 씨, 조직 등)로 생성할 것이고, 일시적 발현 시스템은 숙주식물 및 재조합 구조체 및/또는 재조합 벡터 모두에 대한 은행을 제작한다.

원료(즉, 숙주) 식물이 다른 형태(예: 씨, 배양 등)로 유지되면, 확인, 품질, 안정성을 보여주는 변수를 포함하여 생산에 사용하기 전에 물질에 대한 적격성평가의 재확인이 필요할 수 있다.

이런 물질은 수차례 생산가동하는 동안 동일한 물질이 지속적으로 공급되게 하고, 지속적인 제품 개발을 위한 참조대조용 물질로서 기록하고 적절히 보관해야 한다.

세포주은행의 구축이 완료된 물질의 안정성에 근거하여 용기, 보관 장소 및 조건, 사용기한 및 재시험 일자를 정해야 한다.

마스터 세포주은행과 제조용 세포주은행은 생산 플랫폼의 근거와 유용성을 뒷받침하기 때문에 적절한 관리방안(예: GMP 요구사항, 생산공정 중 시험, 가능하다면 식물-특이적 방안)을 반드시 수행해야 한다. 이들 방안의 적절성은 생장 일관성, 목적하는 제품의 생산 일관성, 품질보증을 통해 입증되어야 한다.

마스터 세포주은행과 제조용 세포주은행의 생성, 확립 및 유지에 대해 정의하고 기술한다. 마스터 형질 전환 세포주은행을 확립하는데 사용하는 식물 물질은 유전형적, 표현형적, 형태학적으로 특성분석을 실시한다. 즉, 목적 유전자(예: 서열, 삽입 위치, 카피 수), 그의 발현 (조직/기관 특이적인, 조절, 발현 정도)은



포함되어야 하고, 특이한 특성이 있는 경우, 식물 유전자 침묵 영향(plant gene silencing effects), 목적 단백질 이외의 발현 여부 등이 포함될 수 있다.

ICH Q5D 규정의 생명공학 및 생물학적 제품 생산에 사용된 세포 기질의 유도과 특성화 (Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products)의 내용에 언급된 일반적인 원칙은 식물 생산 시스템에 적용이 가능하다.

#### 라. 상부 생산 단계(수확-전/수확)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 생산공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확-전과 수확 단계는 모든 재배, 수집 및 어떤 경우에는 원료의약품 및/또는 완제의약품 제조시설에서 생물학적 출발물질을 수령(reception)하기 전에 이루어지는 초기 추출 및 배양 단계를 포함한다. 생산 단계 순서를 묘사한 생산공정 흐름도를 제시하고 기술해야 한다.

증식 단계와 식물 재배 및 배양기술을 서술해야 한다. 재배 전략에 따라 식물 성장단계의 지속기간을 명확하게 규정해야 한다.

재배 과정은 다음 사항을 포함하여 기술한다.

- 증식 단계와 그 방법. 재배 전략을 문서화하고 유전적 안정성 결과와 각 단계별 세대 수
- 의도치 않은 식물 및 외래 유전물질의 혼입에 대한 검출과 제거 과정
- 해충의 검출과 제거 과정
- 식물 건강상태 모니터링과 질병 발생 시 취해야 할 조치 과정
- 생산 일관성을 위한 생산공정 중 모니터링과 재배 주요공정 변수
- 계절적 특성과 주변 식물군 특성을 포함한 환경조건을 고려한 파종(planting) 기술과 위치
- 방사능을 포함한 토양 기질의 특성
- 식물 호르몬과 비료 사용
- 화학적, 생물학적 약제를 포함하여 농약 사용
- 자웅 생식술로 인한 유전자형 확산 가능성

목적하는 주성분의 생산 관리에 중요한 생물 인자 및 비-생물 인자는 생산공정 개발단계 동안 확인 및

조사해야 한다. 가능한 한 다수의 인자에 대한 자료를 제공해야 하고, 제품의 주요 품질특성에 미치는 영향에 대해 논의하여야 한다. 적절하게 생산공정 중 모니터링을 수행하고, 작업 한도(operational limit)와 범위를 수립하고 타당성을 제시해야 한다. 이들 비-생물 인자에 대한 영향이 없다고 판단되거나 또는 그 영향을 입증할 수 없다면, 과학적 근거를 기반으로 명확히 서술해야 한다.

① 적절한 관리를 위한 품질 시스템 입증

CTD 모듈 3.2.A.1. 시설 및 장비에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

품질보증, GMP 및 품질관리의 기본 개념에 근거한 적절한 품질 시스템을 상부 생산 단계에서 확립해야 한다. 상부 생산 단계는 재배, 수확, 수확된 물질의 1차 공정(예: 스크리닝, 세척, 분류, 분쇄, 이송, 보관)을 포함한다. 신청자는 어떻게 GMP 유사 원칙을 충족하였는지 입증해야 하고, 정의된 생물학적 출발물질을 생성하기 위해 수행한 조치들을 구체적으로 확인해야 한다.

궁극적으로, 제조공정의 수확-전 및 수확 단계를 적절히 기술하고 관리(예: 적절한 생산공정 중 관리 및 기준을 적용하여) 해야 한다.

이 요구사항은 GMP를 준수하는 이후 생산공정과 완제의약품 생산에 적합하도록, 잘 정의되고, 특성을 분석하고 잘 문서화된 출발물질을 확립하기 위한 것이다. 작업과 문서화 한 내용은 실사 시 제공 가능해야 한다.

② 생장 전략

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 생산 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

신청자는 규모, 토양 개량제(예: 질석) 또는 다른 첨가제(예: 비료, 성장인자), 사용한 주요 장비, 빛 조절(light/dark) 주기, 온도, 습도, 기타 주요 변수를 포함하여 식물 성장단계를 기술해야 한다. 생산공정 중 시험과 작업 변수를 포함한 공정 관리는 생산공정 단계와 중간체 작업 보류시간(hold time)에 대한 허용 기준을 포함하여 제공해야 한다.



## ③ 형질주입(일시적 발현 시스템에만 해당)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.2.5. 생산 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

일시적 발현 시스템의 경우, 상업용 제조공정에서의 형질주입 단계는 형질주입할 물질의 제조와 형질주입 공정 개시의 기준을 포함하여 기술해야 한다. 적절하게 생산공정 중 모니터링을 수행하고, 허용 가능한 작업 한도 및 범위를 확립해야 한다.

형질주입 공정유래 공정물질의 잔류물(예: *Agrobacterium* 구성성분)을 정량화하고, 적절한 논리를 기반으로 적용 가능한 경우, 허용 가능한 작업 한도 및 범위를 설정해야 한다.

## ④ 식물 건강 모니터링 및 보호

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

농작물에 질병이 생기면 수확한 물질에서 고농도의 식물 병원체가 생성되고, 이는 오염물질을 생성할 뿐만 아니라 완제의약품의 발현과 구조에 영향을 미칠 수 있다. 마찬가지로, 식물 스트레스 환경은 목적하는 단백질의 품질에 영향을 미칠 수 있다.

품질관리 시스템은 식물의 건강상태 모니터링, 조사 계기(triggering), 이들 문제를 해결하기 위해 취해지는 조치를 정의하는 과정 등을 포함해야 한다.

## ⑤ 수확(수확 개시 기준과 사람, 장비 및 시설 관리)

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 생산 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확공정은 생장 또는 식물 완숙단계와 같은 식물 수확 개시에 대한 잘 정의된 기준을 포함해야 한다. 식물 물질을 수확할 때에는 전용 장비를 사용할 것을 권고한다. 만약 전용 장비가 없다면, 접촉한 다른 식물 물질을 확인하고, 해당 식물 물질 이외의 사용에 대해 문서화해야 한다. 검증된 절차를 이용하여 장비를 적절히 세척한다. 수확 시 다음 사항을 포함하여 기술한다.

- 수확 개시 기준
- 설치류, 조류, 사체에 의한 오염을 방지하기 위한 기술을 포함한 수확 방법
- 운송, 보관 준비 과정, 기계적·물리적·화학적·생물학적 처리를 포함하여 수확된 생물자원의 즉각적인 조작 과정과 밸리데이션
- 분리된 1차 공정 물질의 보관조건과 기간

수확한 물질의 배치 크기를 명확히 정의하고 이에 대한 근거를 제시해야 한다. 수확물 또는 중간체의 혼합에 대한 정보를 포함하여 수확 배치의 넘버링 시스템을 기술하고 이를 제공해야 한다.

각 배치에 대한 오리지널 마스터 세포주은행 또는 제조용 세포주은행의 추적은 매우 중요하며, 이를 수행하기 위해 확립한 방법을 기술해야 한다.

식물 물질로부터 초기 추출은 GMP 환경에서 수행하도록 권장된다. 초기 추출이 수행되는 장소와 상관 없이, 세척 및/또는 추출 동안에 사용한 소독제 또는 유기 휘발성 화학물질 같은 모든 화학물질은 하부 정제과정 동안에 ICH Q3C(R6) 규정 불순물: 잔류 용매에 관한 가이드라인 (Impurities: Guideline for Residual Solvents)에 언급한 대로 제거되어야 한다.

#### ⑥ 분리(segregation) 전략, 세척 및 전환(change-over) 공정

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.A.1. 시설 및 장비에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

주성분의 교차오염과 관련된 위험을 적절한 전략을 이용하여 처리하고 최소화 한다. 검증된 전환 공정을 수행한다면, 식물 플랫폼 백신의 생산에 사용한 구역이나 장비를 이용하여 다른 농작물을 재배할 수 있을 것이다. 잠재적인 미생물 오염물질의 관리 뿐 아니라, 수확공정 오염물질, 부산물 및 세척제를 포함한 잔류물의 제거를 위한 세척 공정의 유효성을 입증해야 한다.

#### ⑦ 용기 마개, 조건, 생물학적 출발물질의 보관기간

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.2.6. 용기 마개 시스템, 3.2.S.2.7. 안정성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

수확한 원료물질을 이후 정제공정에 들어가기 전에 보관하는 경우, 다음과 같은 추가 정보가 요구된다.





- 사용 목적에 따른 용기 마개의 적합성과 그들 구성요소를 보여주는 정보
- 보관조건(예: 온도, 습도, 용량, 밀도, 보관시간 등) 기술
- 미생물의 생장을 도와주는 능력, 잔류 토양의 양, 외부 물질, 곤충, 해충 등의 존재를 포함하여 안정성에 영향을 미치는 인자들에 대한 적절한 관리
- 의약품의 일반적인 물리화학적 특성, 물질의 안정성과 품질에 상당히 영향을 미칠 것으로 예상되는 모든 의약품의 특성에 근거한 보류 시간에 대한 검증

원료물질은 분해 공정이 오염물질의 농도를 특정 수준 이상으로 증가시키지 않도록 또는 원료의약품, 중간체 또는 제품에 부정적 영향을 미치지 않도록 보장하기 위해 적절한 조건 하에서 보관되어야 한다.

#### 마. 하부 생산 단계(수확-후)

CTD 모듈 3.2.S.2.6. 용기 마개 시스템에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

전반적인 수확-후 전략은 생산된 주성분 각 배치의 주기적인 품질관리와 배치간 일관성 보증을 목표로 해야 한다. 이 때 식물-플랫폼 생산에 내재하는 차이(variation)를 고려해야 한다.

##### ① 공정을 위한 물질 운반

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

운반조건은 수확 물질의 물리적 특성, 주성분의 역가, 순도의 변화를 방지할 수 있도록 적절하게 확립해야 한다. 운송과 수령에 대한 표준작업지침서 및 기록을 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 따라 마련해야 한다. 수확 또는 초기 추출시 물질의 양과 생산공정 설비에 도착시 물질의 양이 일치하는지 비교해야 한다.

##### ② 배치 정의

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

배치의 정의를 제시하고, 각 배치에 대한 세포주은행 물질의 추적성이 가능해야 하고, 이를 기술해야 한다.

수확물의 풀링 또는 중간체(예: 초기 추출물, 최종 추출물, 공정 중간체, 원료의약품) 또는 완제의약품의

기준과 규정(provision)을 정의해야 한다. 해당하는 경우, 생산공정 중 관리 한도를 설정하고 선택된 주요 품질 특성에 대한 기준을 설정해야 한다.

### ③ 정제공정 및 생산공정 중 관리

CTD 모듈 3.2.S.2.2. 제조공정 및 공정 관리, 3.2.S.2.3. 물질 관리, 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

원료의약품 제조 설비에서 수확-후 제조 단계를 시작하기 위해 사용하는 수확 물질, 초기 추출물 또는 최종 추출물은 생물학적 출발물질로 간주한다. 생물학적 출발물질의 각 배치는 이후 원료의약품을 생산하기 위한 공정과 정제 이전에 시험해야 하며, 사전에 확립된 기준을 만족해야 한다. 이 기준에는 중금속 함량, 잔류 농약의 함량, 식물의 종류, 목적 의약품의 확인 및 함량이 그 허용범위와 더불어 설정되어야 한다. 예를 들면, 물질 회수(수율의 결정)는 상부 재배 또는 배양의 제조 단계에서 일관성을 나타내는데 사용할 수 있다.

추출, 농축, 정제, 제형화(formulation), 충전 등 제조방법을 구성하는 일련의 생산 단계를 보여주는 주석이 달린 생산공정 흐름도를 제시하고, 이에 대해 기술해야 한다. 특히 추출 공정은 식물로부터 목적 의약품을 회수하는데 적합하게 설계되어야 하고, 이에 사용되는 기기도 최종 의약품 품질에 영향이 없는 재질 및 구조로 설치되어야 한다.

신청자는 대체 제조방법 또는 변경이 있는 경우, 사용한 환경과 근거(문서화를 뒷받침하는 참고문헌 포함)를 포함하여 기술해야 한다. 적용 가능한 경우, 제조공정 개발과 검증 보고서, 제품 비교동등성 등을 제공해야 한다.

전체 식물 재배에 내재하는 잠재적인 다양성을 고려할 때 생산공정의 완건성 (robustness) 을 입증하기 위해 특별한 주의가 필요하다. 생물공학 유래 완제의약품의 경우와 마찬가지로, 제품을 정제하기 위해 사용된 방법, 공정 중 관리(수행 범위에 대한 허용), 기준 (예: 순도, 역가, 바이오버든, 외래성 바이러스)을 기술하고, 타당성을 제시하고, 검증해야 한다.

식물과 생산공정에서 유래한 잠재적인 불순물 또는 오염물질 (예: 형질전환에 사용된 바이러스 혹은 세균, 숙주세포유래 단백질, DNA, 식물 대사체, 엔도톡신, 제조제, 비료, 곰팡이 독)을 평가해야한다. 원하는 물질과 동시 정제가 가능한 오염물질, 안전성 우려(예: 과민성, 면역원성, 독성)를 야기할 수 있는 요소들에



대해 문서화 하도록 노력해야 한다.

불순물과 오염물질을 제거하기 위한 정제공정의 능력을 입증하고, 각 정제 단계의 불순물 제거 검증뿐만 아니라 불순물에 대한 전체 제거검증을 확립해야 한다. 필요하다면, 정상적인 생산 동안 기대치 보다 높은 불순물/오염물질을 첨가(spiking)하여 불순물/오염물질 제거공정에 대한 완전성을 연구해야 한다.

#### ④ 생산의 일관성

CTD 모듈 3.2.S.2.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.4.4. 배치 분석에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

확립된 허용 기준 내의 결과를 갖는 배치간 일관성은 연속 재배 또는 기타 허용된 공정 검증 접근법을 이용하여 생산한 수확 물질, 원료의약품 및 완제의약품에 대해 통계적으로 타당한 수의 연속적으로 제조된 배치를 사용하여 입증해야 한다.

식물 플랫폼 백신 생산을 위한 재배 및 정제공정의 안전성 및 일관성은 배치 분석 측정을 통해 적절히 입증해야 한다.

### 바. 불순물과 잠재적 알레르기원성

CTD 모듈 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4. 원료의약품 관리에 관한 정보를 포함할 것을 권고한다.

종합적인 품질 프로파일을 확립하기 위하여 적절한 방법과 규정 및 가이드라인을 참조하여 원료의약품의 특성분석을 수행한다.

#### ① 잠재적인 제품-관련 불순물

CTD 모듈 3.2.S.3. 특성분석, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.7. 안정성에 관한 정보를 포함할 것을 권고한다.

적절한 방법을 사용하여 제품-관련 불순물 특성분석을 수행한다.

전체적인 단당류 조성의 결정, 단백질로부터 유리된 올리고당 분석[예: 축각 모양의(antennary) 구조 결정, 맵핑], 단백질과 관련된 올리고당[예: 위치(site) 당 당화, 당사슬(glycoform) 분포] 분석을 포함해

특성분석을 수행해야하고, 단백질의 당화가 목적하는 단백질의 면역원성, 활성 및 *in vivo* 반감기에 미치는 영향을 결정해야 한다.

특성분석에는 당화 이외에 번역 후 변형(예: 아세틸화, 인산화, 렉틴, 지질, 폴리페놀 첨가)이 포함되어야 한다. 천연의 사람 단백질에 존재하지 않는 것으로 알려진 성분이나 패턴에 대해 특별한 주의가 요구된다. 이러한 성분이나 패턴이 관찰된 경우는 이에 주목하고 정제과정 동안 모니터링하거나 제거하는 전략을 문서화하고 적절한 결과를 보여줘야 한다.

예를 들어 번역 후 변형된 형태 존재 등으로 인하여 구조적 변화를 일으킬 가능성이 내재되어 있다면 이를 규명해야 한다. 또한 안정성 변수를 포함하여 완제의약품에 대한 적절한 관리 및 기준의 근거를 확립하기 위하여, 재배, 수확, 수확-후 공정 및 보관이 주성분의 구조적 변화에 미치는 영향을 규명해야 한다.

## ② 잠재적인 공정-관련 불순물

CTD 모듈 3.2.S.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4.1. 기준에 대한 정보를 포함할 것을 권고한다.

적절한 방법을 사용하여 공정-관련 불순물 특성분석을 수행해야 한다. 여기에는 다음 사항들이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

- 도입 유전자-발현 단백질 외의 식물 단백질(예: 렉틴)
- 특정 기능 단백질(예: 프로테아제)
- 식물 및 일시적 발현 벡터 DNA
- 형질전환 생산 식물에 내재한 알칼로이드 또는 글리코시드 같은 2차 식물 대사체 특히, 공정 그 자체에서 유래한 불순물로는 다음과 같은 것이 있다.
- 생산 및 정제에 사용된 물질[예: 토양, 비료, 농약, 용매, 칼럼으로부터 침출된 (leached) 크로마토그래피 물질 등]
- (엔도톡신, 아플라톡신, 다른 곰팡이 독, 독성 금속 등 포함) 생산 및 정제 동안 외부에서 유입될 수 있는 물질(화학적, 생화학적, 미생물학적 및/또는 생물학적)

신청자는 수확 시 및 최종 제품에서 식물 물질에 존재할 수 있는 모든 잠재적인 공정관련 불순물의 잔류 수준을 결정해야 한다. 생산공정에 대한 실제 그대로의 조건뿐만 아니라 최악의 시나리오를 이용하여 정량 측정을 수행해야 한다.



### ③ 공정/제품-관련 불순물의 잠재적 알레르기원성

CTD 모듈 3.2.S.5. 공정 검증 및/또는 평가, 3.2.S.3.2. 순도, 3.2.S.4.1. 기준에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 생산 시스템은 다양한 숙주세포 유래 단백질, 지방, 탄수화물뿐만 아니라 많은 2차 대사체[즉, 카로티노이드, 식물 스테롤, 사포닌, 글루코시놀레이트, 플라보노이드, 식물 에스트로겐, 프로테아제 억제제, 테르펜, 셀파이드, 피트산(phytic acid)]을 포함할 수 있는데, 이들에서 유래한 완제의약품은 알레르기원성이나 다른 부작용과 같은 잠재적 위험성을 초래할 수 있다.

불순물은 정제공정을 통해 수용 가능한 수준으로 제거해야 한다. 최종 제품에 불순물이 남아 있다면(정량적으로 결정되었거나 잔존할 것으로 간주되거나) 위험성 평가 분석을 수행해야 한다. 어떤 잠재적인 알레르기성 화합물이 있다면 완제의약품의 1회 투여량 당 불순물 양을 산출해야 한다. 식물과 사람의 N-당 공정[즉, 2등분 된  $\beta(1,2)$ -xylose와 core  $\alpha(1,3)$ -fucose 잔기] 차이로 생긴 당 구조에서 특이한 차이가 있는 화합물에 특별한 관심을 기울여야 한다. 이런 사례의 발생률과 중증도를 평가한 비임상 및/또는 임상 자료를 사용하여 긍정적 이익 프로파일을 제시해야 한다.

잠재적 알레르기성 화합물의 검출 및 불순물의 정량시험은 방법 변수의 선택과 제시된 시험법 검증의 선택에 따라 적절하게 결정되어야 한다.

### ④ 위험 관리

CTD 모듈 3.2.S.3.2. 순도에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

필요하다면, 공정 중 또는 배치 출하 기준의 허용 기준을 통해 모든 잔류하는 제품- 또는 공정-관련 불순물의 수준을 관리하고 경향분석을 위해 모니터링 해야 한다.

필요하다면, 안전성을 결정하기 위해 위험성 분석을 수행한다.

신청자는 최종 제품에 존재하는 농약 잔류물 또는 주요 농약 대사체 잔류물의 최대 양을 명시하고, 표시된 대로 의약품을 사용할 때 이들 한도의 안전성에 대한 타당성을 제시해야 한다. 최종 제품에서 불순물의 잔류 수준이 안전성에 우려가 있을 수 있는 경우, 추가적인 비임상시험이 필요할 수 있다.

## 사. 제조공정 개발

CTD 모듈 3.2.S.2.6. 제조공정 개발에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

서류 제출(예: 비임상 또는 임상시험)에 사용된 원료의약품 배치의 제조방법 변경에 관한 기술은 상부 또는 하부 공정 변경 또는 주요 장비 변경을 포함해야 한다. 상부 생산 단계의 변경은 예를 들면, 식물 재배 기술, 토양 개량제 또는 제조 규모의 변경을 포함할 수 있다. 변경 이유는 설명되어야 하고 그 변경의 중요성이 원료의약품(및/또는 해당하는 경우, 중간체)의 품질 (예: 생물학적 활성, 불순물 프로파일)에 영향을 미치는지 여부를 평가해야 한다.

제조방법 변경이 중요하다고 판단되는 경우, 원료의약품의 품질에 미치는 영향을 결정하기 위하여 관련된 원료의약품에 대한 비교동등성 분석 시험에 대한 자료를 제공해야 한다(ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products 참조). 시험 선택 및 결과 평가에 대한 타당성을 포함하여 자료에 대한 논의를 포함해야 한다. 해당하는 경우, 원료의약품과 그에 상응하는 완제의약품에 대한 제조방법 변경의 영향을 평가하기 위해 사용하는 시험에는 비임상 및 임상시험이 사례별로(case-by-case) 포함될 수 있다.

## 아. 출하시험 및 기준 한도

CTD 모듈 3.2.S.2.4. 주요 단계 및 중간체 관리, 3.2.S.4.1. 원료의약품 기준, 3.2.S.4.5. 원료의약품 기준의 타당성, 3.2.P.4.1. 완제의약품 기준, 3.2.P.5.6. 완제의약품 기준의 타당성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

규정 및 가이드라인을 참조하여 적절한 출하시험과 기준 한도를 설정한 종합적인 품질 프로파일을 제시한다.

기준에 포함해야 할 시험의 선택은 ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products에 따라 정의해야 하고, 특성분석에 근거해야 한다.

허용 기준을 확립하기 위해 사용한 근거를 기술해야 하고, 각 기준은 특성분석 자료와 비임상 및/또는 임상시험에 사용된 로트로부터 얻은 자료에 근거하여 타당성을 입증해야 한다.



## 자. 내인성 및 외래성 오염물질 관리

CTD 모듈 3.2.A.2. 외래성 물질 안전성 평가에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

신청자는 주성분에서, 식물 발현 시스템에서 유래된 물질을 포함하여 내인성 및 외래성의 바이러스성 및 비-바이러스성 물질의 잠재성에 대한 위험성 분석을 실시해야 한다. 이 분석에 근거하여 관련성이 있다고 하면, 신청자는 완제의약품의 각 배치의 안전성을 확실하게 보장하는 통합적인 단계별 전략을 제시해야 한다.

적용 가능한 경우, 효과적인 전략은 다음과 같은 조치를 포함하되, 이에 국한되지는 않는다.

- 출발물질, 원료물질, 시약, 첨가제의 관리 및 시험
- 외래 물질 및 약제(agent)의 의도치 않은 유입 방지를 목표로 하는 농사 단계(재배, 수확, 수확-후 공정) 수준에서 적용된 장벽(차폐)
- 주요 생산 단계(예: 수확한 물질 및 공정을 거친 벌크원액)에서 내인성 및 외래성 물질이 없음을 보여주는 *in vitro* 및 *in vivo* 시험
- 검증된 바이러스/바이로이드 불활화/제거 공정. 좀 더 상세한 정보는 ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin 참조

### ① 바이러스와 바이로이드 외래성 물질

자연 발생적인 식물 바이러스와 바이로이드의 종류는 광범위하며, 일반적으로 식물과 조직 특이성이 있다. 경구와 국소 경로 뿐만 아니라 우발적인 비경구 접촉으로 사람이 식물 조직과 식물 유액에 주기적으로 노출된 장기간의 경험에 따르면 이러한 인자가 사람 또는 다른 척추동물에게 병원성을 나타낸다는 근거는 없다.

곤충, 조류, 동물 분비물, 동물 사체, 유기 비료 잔류물, 작업자 유래 물질 등 외래 물질은 사람에게 질병을 야기할 수 있는 바이러스에 의한 오염을 유발할 수 있으므로, 이러한 외래성 물질이 공정 물질 및 /또는 장비에 의도치 않게 오염되는 것이 우려될 수 있는 사항이다. 예를 들면, 한타바이러스는 설치류 배설물로 확산되며, 세계적으로 발견되고 사람에게 치명적인 질병을 유발한다. 잠재적으로 오염 가능성이 있는 바이러스의 범위는 상당하며, 여기에는 MVM (minute virus of mice), 조류 인플루엔자 바이러스, A형 간염 바이러스 등이 포함된다. 출발물질이나 공정 중 물질에 바이러스 오염 가능성은 작업 수행 환경을 포함한 작업의 범위 및 특성, 적용한 차폐시설, 수행한 품질 및 우수 기준 시스템(good practice

system), 관련 작업자에 따라 결정된다.

제조과정 중에 시약, 칼럼 물질, 성장인자, 성장 배지와 같은 생물 유래 물질을 사용 시, 잘 확립된 방법을 사용하여 이를 통한 잠재적 바이러스 오염을 관리해야 한다.

식물 질병을 모니터링하는 프로그램을 도입하는 것이 바람직하다. 질병으로 인하여 일반적 오염원인 식물 바이러스가 수확된 물질 내에서 높은 수준으로 검출될 뿐만 아니라, 의약품의 발현과 구조에 영향을 줄 수 있다. 모니터링 프로그램을 설계할 때에는 식물 감염성 질환이 명확히 발견되지 않을 수도 있음을 고려해야 한다.

상황에 따라 생산공정은 오염 바이러스와 바이로이드를 증폭, 제거 및/또는 농축할 수 있다. 출발물질 또는 제조공정이 우려의 대상인 포유동물 바이러스로 오염되는 경우, 이 바이러스는, 예를 들어 동물세포가 담긴 바이오리액터 내에서와 같이 증폭되지 않는다.

위의 고려사항을 참작하여, 신청자는 외래성 바이러스 인자로 인한 주성분의 잠재적 오염에 대한 위험성 분석 자료를 제시해야 한다. 가능한 정량화된 분석을 기반으로 신청자는 의약품 각 배치의 바이러스 안전성을 보증하는 통합된 단계별 전략을 제시해야 한다.

## ② 비-바이러스성 외래성 물질

마이코플라스마, 세균 및 진균을 관리하고 시험해야 한다. 식물성 물질이 관련되어 있으면, 신청자는 수확과 공정 중 과정에서 식물조직에 오염될 수 있는 단세포 및 후생동물 생물체의 침투 가능성을 관리해야 한다.

물질과 제품의 무균성을 확보하기 위하여 물질에 적용될 수 있는 최악의 오염 수준을 참조하여 무균 공정을 검증해야 한다.

## ③ 전염성 해면상뇌증 (TSE)

식물 플랫폼 백신 생산에는 전염성 해면상뇌증 오염 가능성이 없는 (TSE-free) 물질만을 사용할 것을 권장한다.

TSE를 전파시킬 위험이 있는 원료(예: 반추동물 유래)로부터 얻은 시약으로 제조한 원료의약품 또는 완제 의약품은, 가능한 경우, 잠재적인 TSE 위험에 대한 정보와 자료(예: 신청자 이름, 물질이 유래한 종과 조직, 원료 동물의 원산지, 물질의 사용 및 허용 이력)를 제시해야 한다.





## 2-7. 비임상 및 임상 정보

### 가. 비임상

CTD 모듈 4.2. 연구보고서, 4.2.3. 독성, 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

비임상 평가는 식물 플랫폼 백신의 전반적인 개발에 있어 중요한 역할을 한다.

다른 생산 시스템을 이용하여 제조한 백신의 비임상 개발과 평가에 관련된 가이드라인은 식물 플랫폼 백신에도 적용할 수 있다

- ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH M3 Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines
- ICH 안전성 관련 가이드라인

일반적으로 *in vitro* 및 *in vivo* 연구를 이용하여 개념 증명(proof-of-concept)을 입증해야 한다. 안전성시험은 임상시험을 시작하기 전뿐만 아니라, 임상 개발 동안 시종 약물학적 효과와 독성학적 효과를 보여줘야 한다. 비임상시험의 범위는 제공하는 유전물질, 숙주식물, 비교할 수 있는(comparable) 완제의 약품의 임상적 경험 정도를 포함하여 완제의약품의 알려진 특성에 따라 결정된다. 비임상시험 요구사항과 유형에 대해서 신청자와 규제기관 간 소통하는 것이 권고된다.

식물 플랫폼 백신의 비임상 시험에 대한 추가 고려사항에는 알레르기원성, 면역원성, 잠재적으로 해로운 불순물 평가가 포함된다.

#### ① 독성

CTD 모듈 4.2.3. 독성에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 플랫폼 백신에서 독성 평가는 다른 생산 시스템으로 생산한 백신의 독성 평가와 유사해야 한다. 신청자는 7.1절에 기술된 비임상 정보에 대한 관련 가이드라인을 참고한다. 그러나 독성물질, 병원체, 농약(즉, 살충제, 제초제, 살진균제), 식물에서의 농약 대사체, 비료, 중금속 및 알레르겐에 대해 특별한 관심을 가져야 한다.

최종 제품에서 불순물(예: 농약 및 그 대사체)의 잔류 수준이 안전성에 우려가 있다고 생각되는 경우, 특히 비경구용 제제는 반복 용량 및 장기 투여를 포함할 수 있으므로, 추가적인 비임상시험이 필요할 수 있다. 숙주식물이 독성물질(예: 프로테아제 억제제, 용혈성 물질, 신경독소, 발암물질)을 함유한 것으로 알려진 경우, 독성물질 수준이 최종 완제의약품에서 안전한 범위에 있음을 확립하기 위하여 *in vitro* 및 동물시험을 권고한다. 동물시험에서는 적절한 동물모델을 사용해야 한다. 목적 유전자의 삽입은 식물 독소 또는 다른 식물 단백질의 발현에 영향을 줄 수 있고, 이는 독성시험에서 조사해야 한다. 또한 신청자는 중금속의 존재와 수준, 사람의 건강에 미치는 잠재적 위험을 모두 평가해야 한다.

면역원성을 고려해야 할 원인이 확인되면 식물 백신의 면역독성 잠재성을 조사하기 위해 면역원성 시험을 수행한다.

### ② 면역원성

CTD 모듈 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 플랫폼 백신에 대한 면역원성 시험은 ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals에 따라 수행해야 한다. 신청자는 식물 발현 시스템에 고유한 번역 후 변형, N-glycosylation에 의해 형성되는 xylose나 fucose와 같은 당단백질의 형성이 식물유래 virus-like particle 의 변형을 유발하여 면역원성 자체에 영향을 줄 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

### ③ 알레르기원성

CTD 모듈 4.2.3.7. 기타 독성시험(가능한 경우)에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

알레르겐은 숙주식물(감자, 양배추, 옥수수 등)과 재배 또는 생산과정(예: 거꾸집, 동물 비듬, 동물 배설물, 사육장이나 보관조건에 기인한 먼지 진드기로 인한 우발적 오염)으로부터 최종 완제의약품에 유입될 수 있다. 숙주식물에 대한 단독 알레르기 유발률이 높지 않더라도 다른 식품들과의 교차 반응성이 나타날 수 있으므로 신청자는 각 제품에 대해 사례별로 알레르기원성 시험 필요 여부를 평가해야 한다. 예를 들어, 만약 백신이 잠재적 알레르겐을 가진 숙주세포에서 생산되고, 백신의 면역반응을 증가시키기 위해 면역증강제를 함유하는 경우, 알레르기원성 위험은 더 높아질 수 있다.

숙주 식물의 종류 및 성분을 검토하여 숙주식물의 알레르기원성이 알려진 경우, 신청자는 적절한 알레르기원성 시험을 수행해야 한다. 식물-특이적 변형이 목표한 완제의약품에 대한 알레르기성 반응에 잠재적 영향을 미칠 수 있는지 평가해야 한다.



신청자는 알레르기를 일으키는 결정인자에 대해 최종 완제의약품을 평가해야 한다. 예를 들면, 의약품의 알레르기원성은 원료물질에 알레르기가 있는 환자로부터 유래한 특정 혈청을 사용해 시험할 수 있다.

## 나. 임상

CTD 모듈 5. 임상시험 보고서에 있는 정보를 포함할 것을 권고한다.

식물 플랫폼 백신을 개발하는 동안 신청자는 이미 다른 생산 시스템에서 사용하고 있는 안전성 및 유효성과 관련한 ICH 유효성 관련 가이드라인을 참고할 것을 권고한다. 식물 플랫폼 백신의 약물학적 활성은 임상 시험에서 특성분석이 잘 되어야 한다.

임상시험 요구사항에 대해서 신청자와 규제기관 간 소통하는 것이 적극 권고된다. 식물에서 생산된 당 단백질은 동물에서는 발견되지 않는 xylose와  $\alpha(1,3)$ -fucose와 같은 고유의 탄수화물 결정인자가 존재한다. 해당하는 경우, 식물 플랫폼 백신 당단백질의 알레르기원성을 포함한 안전성, 면역원성 및 약동/약력학(PK/PD) 시험 등은 사람 대상연구에서 평가해야 한다.

또한 원료나 공정 등에서 알레르기 반응 유발 원인으로 작용할 수 있는 물질에 대한 알레르기원성 평가 및 완제품에 대한 알레르기 반응 발생에 대한 평가도 포함되어야 한다.

최종 제품의 일관성, 용량 및 특정 용법·용량이 확립되어야 한다.

다른 새로운 백신과 같이, 안전성 및 유효성에 관한 장기 추적조사 계획이 포함된 시판 후 위해성 관리 계획을 제시해야 한다.

## 2-8. GMP

의약품 GMP 규정인 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 1 의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준과 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조에서 규정하고 있는 사항에 따라 식물 플랫폼 백신 GMP도 적용된다.

## 가. 바이오리액터에서 자란 식물세포

동물세포 기질에서 만들어진 백신의 제조에 대한 세포은행과 그와 관련된 안전성시험 및 품질관리 원칙에 대한 가이드라인이 식물세포를 사용한 생산 플랫폼에도 적용 가능하다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

## 나. 차폐 또는 격리 재배한 전 식물 또는 식물조직

전 식물을 사용한 백신 생산 플랫폼 각 제조공정 별 GMP 적용 기준은 다음과 같다.

### ① 스톡 유지 단계

이 단계에서 스톡 물질은 전통적인 플랫폼(예: 세균 또는 동물세포 배양)을 사용해 제조되는 백신과 같이, 가능한 경우, 적절한 특성분석을 수행하고 GMP 유사 기준(예: 원료물질로서 일시적 시스템에서 형질전환 되지 않은 숙주에 대한) 또는 GMP 기준(예: 형질전환 된 스톡에 대한)을 만족하도록 한다.

동물세포 기질에서 만들어진 백신 제조에 대한 세포은행에 대한 원칙과 관련 안전성시험에 대한 품질 고려사항 가이드라인은 전 식물을 사용한 생산 플랫폼의 초기 단계에 적용이 가능할 수 있다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products

가능한 경우, 마스터 및/또는 제조용 은행 물질의 스톡 유지는 안정적인 형질전환 또는 일시적으로 형질주입 된 생산 방법 모두에 적용 가능하다.

### ② 상부 단계

신청자는 품질보증, 품질관리, GMP의 기본적인 개념을 이용한 정의된 품질 시스템에 따라서 이들 공정 단계에 대하여 적절하게 감독할 것을 기대한다. GMP 유사 원칙을 이용하는 정의된 품질 시스템을 구축



하기 위하여, 가능하면, 상부 단계까지 기본 GMP 요구사항을 맞출 것을 제안한다.

해당되는 경우, 상부 제조공정에서, 매 단계 공정 모니터링과 물질 추적(품질보증), 검증된 시험으로 물질 모니터링(품질관리), 품질 기준을 준수하는 일관된 생산 및 물질 관리(GMP)의 원칙들을 이행해야 한다. 다음은 어떻게 GMP를 적용하는지 실례를 들어 설명한다.

- 허가된 기준을 준수하고 일관성을 보증하기 위하여 제조공정을 명확히 정의하고 관리해야 한다는 GMP 기본 요구사항은 농약, 토양, 물, 비료의 활용 및 식물 건강, 키, 무게 또는 다른 개발 특성의 적합성 검증에 대하여 관리된 공정을 구축함으로써 상부 단계에 맞게 조정할 수 있다.
- 유전적으로 조작된 식물세포, 식물조직 또는 전 식물을 사용하는 경우, 이와 같은 생산 플랫폼에 맞게 '배치', '비위생적인'의 정의를 조정함으로써 GMP의 기본 개념을 상부 단계에 적용할 수 있다. 온실의 세척과 시설 공사는 생물학적 생산시설에서의 고전적인 완전한 GMP를 고려할 수 없다. 그러나 온실 지역은 GMP 세팅에서 이미 사용된 용어인 '관리된 그러나 분류되지 않은(controlled but not classified)' 지역일 수 있다.
- 제조공정의 주요 단계 및 주요 공정 변경이 검증되어야 하는 GMP 기본 요구사항 (즉, 품질 특성과 주요 공정 변수)이 상부 공정에 적용되어야 한다.
- GMP 유사 접근은 일시적 시스템에서 사용되는 식물을 유지하는 시드 은행에 적용된다. 이런 시드 은행은 세균 또는 바이러스 시드처럼 보관 또는 시험하지는 않지만, 품질관리를 위하여 GMP 유사 관리를 해야 할 것으로 여겨진다.

신청자는 상부 공정의 품질 시스템이 GMP 하에서 어떻게 이후 하부 공정에 적합한 정의된 생물학적 출발물질을 생성하는 가를 입증해야 한다. 상부 공정에 GMP 유사 원칙을 적용하는 접근법은 적절한 과학적인 타당성으로 뒷받침해야하고 GMP 요구사항을 준수해야 한다.

### ③ 하부 단계

하부 생산 단계에서는 식물 플랫폼 백신의 벌크 공정 중간체 및 완제의약품의 제조에 GMP가 적용된다.

수확물질이 입고부터 최종 제품이 출하될 때 GMP 규정을 준수해야 한다. 수확물질은 배치 개념에 맞게 입고 번호가 부여되고 이미 설정된 기준에 따라 시험할 적합해야 한다.

식물로부터 목적 의약품을 추출하는 작업장은 최소 CNC(Controlled ,but Not Classified)로 청정도가 관리되어야 한다. 특히 방충 방서, 청소 주기 및 방법 등의 표준작업절차가 확립되어야 한다.

추출 공정 전후의 작업장은 작업장을 달리하거나 혹은 폐쇄장치(Closed System)를 이용하여 청정도가 분리되어야 한다. 추출 후 공정은 최소 Class 100,000 이상의 청정도가 유지되어야 한다. 그 이후의 공정은 일반적인 생물유래 의약품 제조와 동일하게 GMP 규정을 적용한다.

## 2-9. 참고 문헌

- Guidance Document: Plant Molecular Farming(PMF) Applications: Plant-Derived Biologic Drugs for Human Use. Health Canada, 2014
- Guideline on the Quality of Biological Active Substances Produced by Stable Transgene Expression in higher Plants. EMA, 2008
- Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. FDA, 2002

## 2-10. 관련 규정

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 총리령
- 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정, 식품의약품안전처 고시
- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정, 식품의약품안전처 고시
- 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 식품의약품안전처 고시

## 2-11. 품질 관련 고려사항

- ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances
- ICH Q3C(R6) Impurities: Guideline for Residual Solvents
- ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin



- ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products
- ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development
- ICH Q9 Quality Risk Management
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances(Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
- EMA: Note for Guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products(EMA/401/01 rev.3), 2011
- WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products, 2003
- WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006

## 2-12. 비임상 및 임상 관련 고려사항

- ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- ICH Guidelines in the Safety series
- ICH Guidelines in the Efficacy series ·WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO TRS No. 927, Annex 1, 2005

## 2-13. 부록 A: CTD 모듈 상호 참조

본 정보집		CTD 모듈		상부/하부 단계
6.	품질 정보			
6.1.	식물 확인 및 서술	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.2.	발현 시스템	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.2.1.	안정적 발현 시스템	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.2.2.	일시적 발현 시스템	3.2.S.2.3. 3.2.S.2.6.	원료관리(Control of Materials) 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)	상부 상부
6.2.3.	생장 마지막 단계에서의 발현 및 유전적 안정성	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부
6.3.	뱅킹 시스템 생성	3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)	상부
6.4.	상부 생산 단계 (수확-전/수확)	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.3. 3.2.S.2.4. 3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls) 원료관리(Control of Materials) 주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부 상부 상부 상부
6.4.1.	적절한 관리를 위한 품질 시스템 입증	3.2.A.1.	시설과 장비(Facilities and Equipment)	상부/하부
6.4.2.	생장 전략	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.4. 3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부 상부 상부
6.4.3.	형질주입(일시적 발현 시스템에만 해당)	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.3. 3.2.S.3.2. 3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 원료관리(Control of Materials) 순도(Impurities) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부/하부 상부/하부 상부/하부
6.4.4.	식물 건강 모니터링 및 보호	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.4.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 주요 공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	상부 상부





본 정보집		CTD 모듈		상부/하부 단계
6.4.5.	수확(수확 개시 기준과 사람, 장비 및 시설 관리)	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.4. 3.2.S.2.5.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 주요 공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부 상부 상부
6.4.6.	분리 (segregation) 전략, 세척 및 전환 (change-over) 공정	3.2.S.2.2. 3.2.A.1.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 시설과 장비(Facilities and Equipment)	상부 상부
6.4.7	용기 마개, 조건, 생물학적 출발물질의 보관기간	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.5. 3.2.S.6. 3.2.S.7.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls) 공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation) 용기 및 포장(Container Closure System) 안정성(Stability)	상부 상부 상부 상부
6.5.	하부 생산 단계 (수확-후)	3.2.S.2.6.	제조공정 개발 (Manufacturing Process Development)	하부
6.5.1.	공정을 위한 물질 운반	3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation)	상부/하부
6.5.2	배치 정의	3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리 (Description of Manufacturing Process and Process Controls)	상부/하부
6.5.3.	정제공정 및 공정-중 관리	3.2.S.2.2. 3.2.S.2.3. 3.2.S.2.4.	제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls) 원료관리(Control of Materials) 주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates)	상부/하부 상부/하부 상부/하부
6.5.4.	생산의 일관성	3.2.S.2.5. 3.2.S.4.4.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation) 배치분석(Batch Analyses)	상부/하부 상부/하부
6.6.	불순물과 잠재적 알레르기원성	3.2.S.2.4. 3.2.S.3.2. 3.2.S.4.	주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 순도(Impurities) 원료의약품 관리(Control of Drug Substance)	하부 하부 하부
6.6.1.	잠재적인 제품-관련 불순물	3.2.S.3. 3.2.S.3.2. 3.2.S.7.	특성(Characterization) 순도(Impurities) 안정성(Stability)	하부 하부 하부

본 정보집		CTD 모듈		상부/하부 단계
6.6.2.	잠재적인 공정-관련 불순물	3.2.S.2.5. 3.2.S.3.2. 3.2.S.4.1.	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation) 순도(Impurities) 기준(Specification)	하부 하부 하부
6.6.3.	공정/제품-관련 불순물의 잠재적 알레르기원성	3.2.S.2.5. 3.2.S.3.2. 3.2.S.4.1	공정 밸리데이션 및 평가 (Process Validation and/or Evaluation) 순도(Impurities) 기준(Specification)	하부 하부 하부
6.6.4.	위험 관리	3.2.S.3.2.	순도(Impurities)	하부
6.7.	제조공정 개발	3.2.S.2.6.	제조공정 개발(Manufacturing Process Development)	상부
6.8.	출하시험 및 기준 한도	3.2.S.2.4. 3.2.S.4.1. 3.2.S.4.5. 3.2.P.4.1. 3.2.P.5.6.	주요공정 및 중간체 관리 (Controls of Critical Steps and Intermediates) 기준(Specification) 기준 설정 근거(Justification of Specification) 기준(Specifications) 기준 설정 근거(Justification of Specification(s))	하부 하부 하부 하부 하부
6.9.	내인성 및 외래성 오염물질 관리	3.2.A.2.	Adventitious Agents Safety Evaluation	상부/하부
7.	비임상 및 임상 정보			
7.1.	비임상	4.2. 4.2.3. 4.2.3.7.	시험 보고서(Study Reports) 독성시험(Toxicology) 기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
7.1.1.	독성	4.2.3.	독성시험(Toxicology)	
7.1.2.	면역원성	4.2.3.7.	기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
7.1.3.	알레르기원성	4.2.3.7.	기타 독성시험(실시한 경우) [Other Toxicity Studies, (if available)]	
7.2.	임상	5.	임상시험 보고서(Clinical Study Reports)	



## 2-14. 부록 B: CTD 모듈 3 - 상부 단계 및 하부 단계

상부 단계(즉, 생물학적 출발물질) 및 하부 단계(즉, 원료의약품) 공정에 제안되는 CTD 모듈 3 항을 아래 표에 회색 배경으로 표시하였다. 여기에서 제안한 것 이외에 다른 CTD 모듈에 식물 플랫폼 백신 특이 정보를 제공하는 것도 가능하다.

국제공통기술문서 제3부(CTD 모듈 3)	
3.	품질평가자료(Quality)
3.1.	자료목차(Table of Contents)
3.2.	본문(Body of Data)
3.2.S.	원료의약품(Drug Substance)
3.2.S.1.	일반 정보(General Information)
3.2.S.1.1.	명칭(Nomenclature)
3.2.S.1.2.	구조(Structure)
3.2.S.1.3.	일반적 특징(General Properties)
3.2.S.2.	제조(Manufacture)
3.2.S.2.1.	제조원(Manufacturer(s))
3.2.S.2.2.	제조공정 및 공정관리(Description of Manufacturing Process and Process Controls)
3.2.S.2.3.	원료관리(Control of Materials)
3.2.S.2.4.	주요 공정 및 중간체 관리(Controls of Critical Steps and Intermediates)
3.2.S.2.5.	공정 밸리데이션 및 평가(Process Validation an/or Evaluation)
3.2.S.2.6.	제조공정 개발(Manufacturing Process Development)
3.2.S.3.	특성(Characterisation)
3.2.S.3.1.	구조 및 기타 특성(Elucidation of Structure and other Characteristics)
3.2.S.3.2.	순도(Impurities)
3.2.S.4.	원료의약품 관리(Control of Drug Substance)
3.2.S.4.1.	기준(Specification)
3.2.S.4.2.	시험방법(Analytical Procedures)
3.2.S.4.3.	시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures)
3.2.S.4.4.	배치 분석(Batch Analyses)
3.2.S.4.5.	기준 설정 근거(Justification of Specification)
3.2.S.5.	표준품 또는 표준물질(Reference Standards or Materials)
3.2.S.6.	용기 및 포장(Container Closure System)

3.2.S.7.	안정성(Stability)
3.2.S.7.1.	안정성 요약과 결론(Stability Summary and Conclusions)
3.2.S.7.2.	허가 후 안정성시험 계획 및 이행 서약(Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)
3.2.S.7.3.	안정성 자료(Stability Data)
3.2.P.	완제의약품(Drug Product)
3.2.P.1.	완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)
3.2.P.2.	개발 경위(Pharmaceutical Development)
3.2.P.3.	제조(Manufacture)
3.2.P.4.	첨가제의 관리(Control of Excipients)
3.2.P.5.	완제의약품의 관리(Control of Drug Product)
3.2.P.6.	표준품 및 표준물질(Reference Standards or Materials)
3.2.P.7.	용기 및 포장(Container Closure System)
3.2.P.8.	안정성(Stability)
3.2.A.	부록(Appendices)
3.2.A.1.	시설과 장비(Facilities and Equipment)
3.2.A.2.	외래성 물질에 대한 안전성 평가(Adventitious Agents Safety)



부 록

총괄 참고문헌





## 총괄 참고문헌

1. 강태진, 김재훈, 분자 농업 기술과 산업 동향, BioWave, 2008, Vol. 10, No. 5
2. 양문식, 형질전환 식물을 이용한 경구백신 개발 및 현황, BIOSAFETY, Vol. 10, No. 2
3. 김종법, 식물 유래 인체질병 백신 연구개발 동향, BIOSAFETY, Vol. 10, No. 2
4. 김현한, 고유상, 임영모, 이치호, 한국이 주목해야할 차세대 바이오산업 5選, CEO information, 2009, 제731호
5. 2019 바이오 미래유망기술, 2019, BiolNsay No.34
6. 국내외 분자농업 연구 및 산업화 현황 iPET 이슈보고서 2015-2호
7. 일본 의약품허가제도, 인허가 보고서 시리즈-5, 2016, APEC 규제조화센터
8. 양문식, 식물경구백신의 개념 및 생산 방법, BIOSAFETY, Vol. 10, No. 2
9. 이영선, 황철호, 자돈 설사병 방지를 위한 경구백신용 형질전환 당근 개발. Korea J. Plant Biotechnology, 2002, 29:287-293
10. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-second report. Geneva: World Health Organization; 2004: Annex 1 (WHO Technical Report Series No. 924; [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical\\_evaluation/035-101.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/035-101.pdf), accessed 31 August 2015)
11. WHO Technical Report Series (TRS) chronological listing([http://who.int/biologicals/technical\\_report\\_series/en/](http://who.int/biologicals/technical_report_series/en/), accessed 18 June 2016)
12. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927; ([http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical\\_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1), accessed 31 August 2015)
13. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs: sixth report. Geneva: World Health

Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850; ([http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_850.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_850.pdf?ua=1), accessed 31 August 2015)

14. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles
15. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; accessed 31 August 2015)
16. GMP for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva: World Health Organization; (revision in process)
17. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted
18. vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, 987; accessed 31 August 2015).
19. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 WHO Technical Report Series, 993; 18 June 2016
20. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 978; 2015)
21. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 978
22. Clinical considerations for evaluation of vaccines for prequalification. Geneva: World Health Organization; 2010
23. Immunization in practice: a practical guide for health staff. 2015 update. Geneva: World Health Organization; 2015
24. Expert consultation on the use of placebos in vaccine trials. Geneva: World Health Organization; 2013





25. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization ; 2002
26. Siegrist C-A. Vaccine immunology. Chapter 2 in: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines, sixth edition. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2012
27. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1) document. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1996: 6-13
28. Recommendations to assure the quality, safety, and efficacy of DT-based combined vaccines. Table 6.2 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-third report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 6 (WHO Technical Report Series, No.980; [http://www.who.int/biologicals/WHO\\_TRS\\_980\\_WEB.pdf](http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_980_WEB.pdf), accessed 18 June 2016)
29. BATTERY JP, RIDDILL A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(14):1751-8. 19. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis. 2000;181(2):761-4
30. WHO consultation on influenza vaccines for pregnant and lactating women: clinical data requirements for product labelling, 15-16 July 2014, Geneva, Switzerland
31. Henao-Restrepo AM. The ring vaccination trial: a novel cluster randomized controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola. BMJ. 2015;351:h3740. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3740>
32. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. Vaccine. 2013;31:3104-9
33. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014



## 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 정보집

---

발행일	2021년 5월
발행인	서경원
편집위원장	손수정
편집위원	이광문, 윤경은, 전형옥, 엄소영, 박은혜, 김지화, 박태준
발행처	식품의약품안전평가원 의료제품연구부 바이오의약품연구과

---

## 식물 플랫폼 백신 개발을 위한 정보집



**【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