

등록번호

안내서-1312-01



**합성 올리고뉴클레오타이드
임상시험용의약품 품질 가이드라인
[민원인 안내서]**

2023. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 첨단약품품질심사과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용의약품 품질 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2023년 10월 일		
담당자 확 인(부서장)		

이 안내서는 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용의약품 품질에 관한 자료에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 10월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단약품품질심사과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3118, 3123

팩스번호: 043-719-3100

목 차

I. 서론	1
II. 품질자료 작성 시 일반적 고려사항	1
III. 원료의약품에 관한 자료	2
1. 명칭, 구조, 일반적 특성	2
2. 제조원	2
3. 제조방법	2
4. 특성	3
5. 원료의약품의 규격	4
6. 안정성	5
IV. 완제의약품에 관한 자료	5
1. 완제의약품의 조성	5
2. 첨가제	5
3. 제조원	6
4. 제조방법	6
5. 완제의약품의 규격	6
6. 용기 및 포장	6
7. 안정성	7
V. 참고문헌	8

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1312-01	2023.10.26.	가이드라인 제정

I. 서론

이 가이드라인은 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 개발 시 임상시험용의약품의 제조 및 품질에 관한 자료에 대한 권고사항을 제공한다. 대표적으로 ASO(Antisense oligonucleotide) 및 siRNA(small interfering RNA)을 주성분으로 함유하는 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 개발을 중심으로 기술하였다. 그 외 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 개발 시 동 가이드라인에 제시된 원칙을 인용할 수 있다.

또한, 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용의약품에 대한 제조 및 품질에 관한 자료에 기술하는 품질정보의 수준을 제시하며, 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 품질(예, 화학구조, 제조공정, 중요품질특성 항목)에 관한 구체적인 사항을 안내한다.

II. 품질자료 작성 시 일반적 고려사항

임상시험 의뢰자가 임상시험용의약품에 대한 제조 및 품질에 관한 자료에 기술해야 하는 품질자료는 임상시험 단계, 임상시험 기간, 투여 형태, 기타 정보의 양에 따라 달라진다. 일반적으로 임상단계별로 요구되는 품질자료는 ‘임상시험용의약품의 품질 가이드라인’(민원인 안내서)를 참조하도록 한다.

비임상 시험과 임상 시험에 서로 다른 의약품 배치를 사용하는 경우, 품질에 대하여 비임상 시험에 사용된 배치가 임상시험용 배치를 대표할 수 있음을 뒷받침하는 정보를 제공한다. 관련 자료에는 비임상 시험 배치와 임상 시험 배치의 제조공정 차이, 비임상 배치가 시험 대상자에게 투여되는 배치를 대표할 수 있음을 확인할 수 있는 배치 분석자료가 포함된다.

III. 원료의약품에 관한 자료

1. 명칭, 구조, 일반적 특성

명칭, 구조, 화학식, 분자식, 분자량, 염(Counter ion)을 포함한 분자량(해당되는 경우)을 포함하여, 원료의약품에 관한 일반 정보를 기술한다. 또한 올리고뉴클레오타이드 원료의약품의 구조를 구성하는 염기 부분과 백본, 탄수화물 부분, 뉴클레오시드 간 연결부, 접합(Conjugation) 부분(예. GalNAc), 염 이온(해당되는 경우)에 관한 정보를 기술한다. 또한 흡습성, 수성 용매에서의 용해도, 녹는점(Tm)(관련이 있는 경우) 등 물리적 특성에 관한 정보를 기술한다.

2. 제조원

임상 시험에 사용할 완제의약품 배치 제조에 사용되는 올리고뉴클레오타이드 원료의약품 제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 임상시험 기간 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

3. 제조방법

정제 단계를 포함하여 제조공정 흐름도와 자세한 공정 정보를 제출한다. 커플링/체인 연장 및 탈보호(deprotection) 단계와 정제, 불순물 감소 또는 제거 단계(예, 크로마토그래피, 동결 건조 또는 용매 제거, 탈염 여과)를 모두 포함하여 흐름도를 작성한다.

공정 기술에는 출발물질, 중간체(*in-situ* 또는 분리), 그리고 가능한 경우에는 중요 부산물에 대한 입체 화학 정보를 포함하며 화학구조(structure)와 입체구조(configuration) 정보를 기술한다. 또한 합성이나 제조공정에 주요 단계 또는 특별한 제조단계에 대해서는 해당 단계에 대하여 상세히 기술하고 이를 관리하기 위한 시험 및 허용기준을 요약한다. 원료의약품의 품질을 보증하기 위한 공정 관리를 기재하고, 불순물 제거 관련 공정 등 중요 단계에 대해서는 명확하게 기술한다. 임상시험에서 사용되는 배치 생산 규모를 기재한다.

올리고뉴클레오타이드 원료의약품 제조에 사용되는 원료물질 목록을 제출하고(예, 출발 물질, 시약, 용매, 보조 물질), 원료의약품의 예측되는 중요속성에 영향을 미치는 품질 및 관리항목을 요약하여 제출한다.(예. 원료의약품 중 불순물 관리가 필요한 경우-출발물질 규격)

무균 원료의약품인 경우에는 멸균 공정(예, 건열 또는 습열멸균, 멸균여과)을 기술하며, 멸균 공정 밸리데이션 정보를 제출하지 않을 수 있다.

4. 특성

1) 구조 및 기타 특성

올리고뉴클레오타이드 서열 분석, T_m, 질량 스펙트럼, NMR(¹H, ¹³C, ³¹P-, 2D-NMR 등), FT-IR, UV, CD, XRPD, DSC, TGA, 몰흡광계수 등 물리·화학적 분석방법을 사용하여 원료의약품의 구조를 확인하고 관련 자료를 제출한다.

2) 불순물

올리고뉴클레오타이드 원료의약품의 불순물 정보를 기술하며 원료의약품 제조, 정제, 보관 과정에서 발생하는 실제 불순물과 잠재적 불순물을 포함하도록 한다. 올리고뉴클레오타이드 관련 불순물을 목록으로 요약하여 제출하고, 적절한 경우 구조 또는 상대 유지 시간을 토대로 그룹화하고 관련 고찰을 제출한다.

올리고뉴클레오타이드 관련 불순물은 다음과 같은 분류의 불순물이 생성될 수 있으며, 원료의약품의 구조적 특성에 따라 그 외 분류의 불순물 고찰도 필요할 수 있다.

- 뉴클레오타이드 연결부위의 변형
- 당 잔기, 염기 잔기의 변형
- 뉴클레오타이드 결실, 반복(예. n-1, n+1)
- 한쪽 말단에서의 여러 뉴클레오타이드 결실
- 접합(Conjugation) 유래 불순물
- 교차결합에 의한 고분자 불순물(예. inter linkage)

- 이중가닥인 경우 비변성 조건에서의 잔류 단일가닥

이러한 불순물에 대하여 불순물과 주성분, 불순물과 불순물을 분리할 수 있는 분석법을 선택하고 관련 자료를 제출한다. 일반적으로 모세관 전기영동(CGE, Capillary gel electrophoresis), 음이온 교환 HPLC(Anion Exchange-HPLC), IP(Ion-Pair)-HPLC 등이 사용되고 있다.

비-올리고뉴클레오티드 관련 불순물(예, 금속불순물, 잔류용매, 보호기)과 관리 전략을 기술한다. 확인된 비-올리고뉴클레오티드 관련 불순물의 관리 기준 또는 해당 불순물 관리 기준 설정이 불필요한 타당한 근거(예, 비-올리고뉴클레오티드 관련 불순물을 제거하는 제조 공정 단계에 관하여 설명)를 제출한다.

임상 배치가 비임상 시험에 사용된 배치와 다르면, 이들 배치 간 품질(비임상 및 임상 올리고뉴클레오티드 원료의약품 배치의 품질 균일성 및 순도)을 비교한 자료(예, 원료의약품의 HPLC 크로마토그램)를 제출한다.

5. 원료의약품의 규격

시험 항목, 허용 기준, 시험 항목별 분석법 정보를 포함한 다음의 원료의약품 규격에 관한 자료를 제출한다.

- 올리고뉴클레오티드 확인시험
 - 2개 이상의 시험방법을 조합하여 설정한다. 일반적으로 서열분석과 분자량 시험을 설정하며, 타당할 경우 Tm, HPLC를 이용한 주성분 유지시간 등도 인정될 수 있다.
- 염(Counter ion) 정량 시험(해당되는 경우)
- 정량법: 불순물 함량이 보정된 전체 길이의 의약품 함량
- 올리고뉴클레오티드 관련 불순물
 - 개개 기지 불순물 또는 불순물 그룹별 기준
 - 개개 미지 불순물 기준(ICH Q3A 참조)

- 이중가닥인 경우 변성/비변성 시험조건에서 불순물 시험 설정
- 총 불순물 기준

- 잔류용매(ICH Q3C 참조)
- 수분
- 미생물 관련 시험(예, 미생물 한도 또는 무균 시험)
- 엔도톡신 시험

비임상 배치와 임상 배치의 시험성적서를 제출한다.

6. 안정성

합성 올리고뉴클레오타이드 원료의약품의 안정성 관련 정보를 제출한다. 원료의약품 안정성 모니터링에 사용할 안정성 시험계획서와 확보된 안정성 시험결과를 제출한다. 시험결과는 표 형식으로 정리한다. 또한 용기 및 포장에 관한 정보를 포함하도록 한다.

IV. 완제의약품에 관한 자료

1. 완제의약품의 조성

완제의약품의 조성 및 분량을 표 형식으로 제출한다. 제형에 대한 간략한 서술 및 각 첨가제의 배합목적은 포함한다. 공정 보조제 또는 제조과정에서 제거되는 첨가제(예, 동결건조 제품 제조에 사용되는 주사용수)가 사용되는 경우, 사용하는 분량과 제거되는 분량을 기술한다.

2. 첨가제

완제의약품에 존재하는 첨가제와 완제의약품에 존재하지 않으나 제조공정에 사용되는 첨가제를 포함하여 임상시험용의약품 제조에 사용되는 모든 첨가제의 목록과 규격을 제출한다. 규격은 식약처장이 인정하는 공정서 규격임을 인용하여 기재할 수 있으며, 별첨규격인 경우 관련 근거자료를 제출한다.

3. 제조원

임상 시험에 사용할 완제의약품 배치 제조원의 명칭, 주소를 기재한다. 임상시험 기간 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항에 대해 기재한다.

4. 제조방법

임상시험에 사용하는 제조단위에 대해 배치 조성을 기재한다. 바이오버든 감소 및 멸균 단계(예, 멤브레인 여과, 사후 멸균)를 포함하여 각 제조단계에서 사용하는 성분과 공정관리를 포함하는 공정흐름도를 제출한다. 무균제제의 경우 무균 상태로 공급되지 않는 포장재의 발열성 물질제거 및 멸균 방법을 기술한다

5. 완제의약품의 규격

시험 항목, 허용 기준, 시험 항목별 분석법 정보를 포함한 완제의약품 규격에 관한 자료를 제출한다. 규격으로서 확인, 함량, 불순물/분해생성물(불순물의 구조, 안전성, 완제의약품에만 발생하는 새로운 불순물의 기준 설정근거), 불용성 이물시험과 불용성 미립자 시험, 무균, 엔도톡신¹⁾, 그리고 특수제형(예. 리포솜)인 경우 제제 특이적인 시험항목을 포함한다.²⁾

완제의약품의 시험법이 공정서에 수재되어 있지 않으면서 원료의약품의 시험법과 다를 경우에는 해당 시험법은 원료의약품과 동일 수준으로 상세 기술한다.

6. 용기 및 포장

임상시험용의약품에 사용하는 1차 포장, 추가로 완제의약품의 품질과 관련이 있는 경우에는 2차 포장에 대하여 기술한다. 일반적인 주사제의 경우 각 포장재의 재질 정보(예, USP Type 1 유리바이알, 브로모부틸 고무마개, 플립-오프 실)를 포함하여 기술한다. 포장자재 별 규격 또는 제조원의 시험성적서를 제출한다.

1) 투여경로에 따른 K값은 KP 일반시험법 엔도톡신시험법, USP <771> Ophthalmic products-Quality tests를 참조한다.

2) 리포솜 제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)(2017)

7. 안정성

신청 용기 및 포장마개 시스템이 적용된 올리고뉴클레오타이드 완제의약품으로 신청 보관조건에서 안정성 시험을 실시한다. 안정성 시험 배치에 대한 안정성 시험계획서를 제출하며, 이때 안정성 시험과 시험방법을 간략하게 기술하고 사용기간 동안의 완제의약품 안정성 모니터링에 관한 안정성시험 이행서약을 제출한다.

임상 배치의 초기 안정성 데이터가 확보되면 시험자료는 표 형식으로 정리하여 제출한다. 임상 배치의 안정성 시험자료가 확보되지 않은 경우, 활용가능한 안정성 시험자료를 제출한다(예, 임상 배치와 다른 경우 비임상 배치의 안정성 시험자료, 실험실 배치의 안정성 시험자료).

의약품 투여를 위하여 재구성(예, 용제로 희석 또는 수액백에 주입 희석)한 후 해당 제제를 바로 사용하지 않을 경우에는 필요한 개봉 후 보관조건을 설정하고 개봉 후 사용 안정성 자료(in-use stability data)를 제출한다. 또는, 외래성 오염 미생물의 과도한 증식 위험성을 최소화하기 위하여 재구성 투여 준비가 완료된 상태(예, 수액백 상태)에서의 보관기간을 뒷받침할 수 있는 미생물 시험을 실시하고, 조작 및 보관 중 발생할 가능성이 있는 미생물 오염 상황을 시뮬레이션한 시험결과와 시험방법을 기술한다.

V. 참고문헌

- 1) IND Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations Guidance for Sponsor-Investigators(Draft), FDA(2021)
- 2) Concept Paper on the Establishment of a Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Oligonucleotides, EMA(2022)
- 3) 임상시험용의약품의 품질 가이드라인(민원인 안내서)(2023)
- 4) 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)
- 5) Daniel Capaldi, *et al.* Impurities in Oligonucleotide Drug Substances and Drug Products. Nucleic Acid Ther 27(6)(2017)
- 6) 대한민국약전 제12개정

“합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용의약품 품질 가이드라인[민원인 안내서]”

발 행 일 2023년 10월

발 행 인 박 윤 주

편 집 위 원 장 김 영 립

편 집 위 원 박상애, 강나루, 권오석, 이희진, 최란, 김신영, 홍상미, 박한나, 김재은

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단 의약품 품질심사과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

첨단 의약품 품질심사과 전화: 043-719-3118, 3123, 팩스: 043-719-3100



【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