

# 기관고유연구사업 최종보고서

## 편집순서 1 : 결표지 (앞면)

(과제번호 : )

생물의약품생산실 운영지원을 통한 면역치료제의 이행성 및 임상연구 촉진

Promoting translational and clinical research of cell therapeutics utilizing  
Biomedicine Production Branch

과제책임자 : 최범규

# 국립암센터

## 편집순서 1 : 결표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

↑  
5cm  
↓

과  
제  
명

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

(14 pont, 고딕체)

국  
립  
암  
센  
터

↑  
3cm  
↓

↑  
6cm  
↓

편집순서 2 : 제출문

# 제 출 문

## 국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “생물의약품생산실 운영지원을 통한 면역치료제의 이행성 및 임상연구 촉진” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11. 07

국립암센터

과제책임자 : 최범규

연구원 : 김영호

          "      : 이현경

          "      : 김세원

제1세부과제명(과제책임자) :

제2세부과제명(과제책임자) :

.  
.  
.

참여기업명 :

편집순서 3 : 목차

# 목 차

## < 요약 문 >

(한글) 생물의약품생산실 운영지원을 통한 면역치료제의 이행성 및 임상연구 촉진  
(영문) Promoting translational and clinical research of cell therapeutics utilizing Biomedicine Production Branch

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

**편집순서 4 : 요약문 (한글)**

**< 요약 문 >**

연구분야(코드)				과제번호			
과제명	생물의약품생산실 운영지원을 통한 면역치료제의 이행성 및 임상연구 촉진						
연구기간/연구비 (천원)	합계	2012년07월01일 ~ 2012년12월31일		80,000,000			
	1차년도	2012년07월01일 ~ 2012년12월31일		80,000,000			
	2차년도	년	월 일 ~ 년 월 일				
	3차년도	년	월 일 ~ 년 월 일				
과제책임자	성명	최범규					
	소속	중앙면역학연구과/생물의약품생산실					
색인단어	국문	GMP, 생물의약품, 임상시험, 이행성연구					
	영문	GMP, Biomedicine, Clinical trial, Translational research					

◆ 연구목표  
 <최종목표>  
 국립암센터 생물의약품생산실의 운영지원을 통해 임상시험용 생물의약품 제조/공급과 임상시험 인허가/대관업무를 위한 기반을 구축함으로써 생물의약품의 이행성 및 임상연구를 효과적으로 추진하기 위한 저변을 확충.

<당해연도목표>  
 ○ 자가유래 T 세포치료제의 임상시험 피험자 선별을 위한 스크리닝  
 ○ 임상시험승인 신청에 필요한 T 세포치료제 시험생산  
 ○ 임상시험용 생물의약품 제조  
 ○ 응급임상시험 지원

◆ 연구내용 및 방법  
 ○ 자가유래 T 세포치료제의 임상시험 피험자 선별을 위한 스크리닝  
   - 엠비엔티셀 피험자 선별을 위한 사전선별검사 및 유전자 검사  
 ○ 임상시험승인 신청에 필요한 T 세포치료제 시험생산  
   - WT1 T 세포제조에 적합한 피험자 선별을 위한 사전선별검사 및 유전자 검사  
   - WT1 T 세포치료제(위티엔티셀)의 시험생산을 통한 제조기록서 작성  
   - WT1 T 세포치료제(위티엔티셀)의 안정성 시험계획 수립 및 시험보고서 작성  
   - WT1 T 세포치료제(위티엔티셀)의 제1상 임상시험계획 승인신청에 필요한 자료 제공  
 ○ 임상시험용 생물의약품 제조 및 생물의약품생산실 유지관리  
   - 세포치료제 생산실 유지 및 관리  
     · 세포치료제 생산실 시설/설비/장비의 주기적 적격성 평가 수행 (2012.07)  
     · 일간/주간/월간 제조위생 관련 업무 및 제조설비 점검  
   - 품질보증 (Quality Assurance; QA) 및 품질관리 (Quality Control; QC)  
     · 품질관리 업무: 엔도톡신시험, 마이코플라즈마 시험, 무균시험, 바이러스 시험, 기능시험

- 환경모니터링 수행 (월 1회 수행)
- 세포치료제 생산실 운영체계 구축
- 기준서, 관리운영규정 (Standard Operating Procedure), 및 기록서 개정
- T 세포치료제 제조 및 임상시험용 의약품 제공

○ 응급임상시험 지원  
 - 응급임상시험 제조요청 없었음.

**◆ 연구성과**

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)
SCI 논문 편수		
IF 합		
기타 성과	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 엠비엔티셀 피험자 선별검사 4건 수행</li> <li>· 엠비엔티셀 제조 2건</li> <li>· WT1 T 세포치료제 (위티엔티셀) 제조기록서 및 안정성시험 보고서 발행</li> <li>· WT1 T 세포치료제의 제1상 임상시험 계획 승인신청에 필요한 임상시험용 의약품 제조에 관한 자료 제출</li> </ul>	100

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

- 정성적 성과  
 WT1 T 세포치료제의 제1상 임상시험계획승인 신청에 필요한 시험생산, 안정성시험, 및 제품에 관한 자료를 제공함으로써, 지속적으로 자가유래 T 세포치료제의 임상시험승인신청에 필요한 경험을 축적하고 있음.

◆ 참여연구원  
 (최종연도 참여인원)

성명	최범규, 김영호, 이현경, 김세원, 유은미, 김세호, 서지예, 김유익, 이은아, 황인구, 남연주
----	---

\* 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

## 편집순서 5 : 요약문 (영문)

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Promoting translational and clinical research of cell therapeutics utilizing Biomedicine Production Branch
<b>Key Words</b>	GMP, Biomedicine, Clinical trial, Translational research
<b>Project Leader</b>	Beom-Kyu Choi
<b>Associated Company</b>	
<p>○ Epitope screening of cancer patients to select the subjects for the clinical trials of adoptive T cell therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epitope screening of EBV+ cancer patients and HLA-A genotyping</li> </ul> <p>○ Pilot production of autologous T cell therapeutics for IND application</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epitope screening of glioblastoma pateints with WT1 peptides and HLA-A genotyping</li> <li>- Pilot productions of WT1 T cell therapeutics and preparation of batch record</li> <li>- Design of stability test for WT1 T cell therapeutics and preparation of its report</li> <li>- Issuing of product-related documents for IND application</li> </ul> <p>○ Maintenance of GMP facility and production of T cell therapeutics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maintenance of GMP facility <ul style="list-style-type: none"> <li>· Performance requalification (PRQ) of Biomedicine production branch (2012.07)</li> <li>· Daily, weekly, and monthly hygiene management</li> </ul> </li> <li>- Quality Assurance and Quality Control <ul style="list-style-type: none"> <li>· QC: endotoxin test, mycoplasma test, viral test, sterility Tes</li> <li>· Monthly environmental monitoring</li> </ul> </li> <li>- Operation manuals 세포치료제 생산실 운영체계 구축 <ul style="list-style-type: none"> <li>· Revision of SOPs and Records</li> </ul> </li> <li>- Production of EBViNT Cell for the phase I clinical trial.</li> </ul>	

## 편집순서 6 : 연구결과

## 1. 연구의 최종목표

(1) 최종목표 : 세포치료제의 임상시험승인신청지원 및 임상시험용 생물의약품용 제조/공급함으로써, 국립암센터의 생물의약품의 이행성연구 및 임상연구를 촉진

(2) 연차별 목표 및 내용

(단위 : 천원)

구분	목표	내용 및 범위	연구비
1차년도 (2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 생물의약품생산실의 운영/유지</li> <li>● 임상시험용 생물의약품 제조/공급</li> <li>● 임상시험승인신청 지원</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 주기적제적격성평가 및 환경모니터링 등을 포함하여 생물의약품생산실의 청정도를 유지하기 위한 업무 수행</li> <li>● 1상 임상시험용 엠비엔티셀의 제조/공급</li> <li>● 신규 T 세포치료제의 임상시험승인신청에 필요한 시험생산 및 안정성시험 수행</li> </ul>	80,000

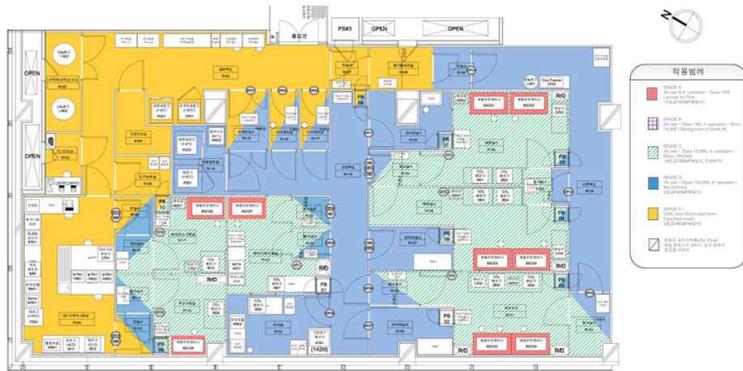
## 1-1. T 세포치료제 제조/공급

## □ GMP (Good Manufacturing Practice) 관리

임상시험에 사용할 의약품 수준의 EBV T 세포치료제를 생산하기 위해서는 세포치료제 생산실의 청정도 및 무균상태를 kGMP 기준에 적합하게 유지해야함. 이를 위해서는 HVAC 관리와 제조위생관리 등이 필요. 국립암센터 세포치료제 생산실의 각 구역별 관리기준은 위의 그림과 같음. 위의 그림에 기술된 기준을 충족시키기 위해 HVAC 및 제조위생관리를 수행.

## ① HVAC (Heating, Ventilation &amp; Air Conditioning)

- HVAC 관리의 필요성 및 주요관리항목: HVAC은 풍량, 풍속, 환기회수 등 제조소의 주변환경을 적절한 조건하에서 유지시키기 위한 관리임. 주요 관리항목은 해파필터 교체 및 완전성시험, 생물안전작업대 운전시험, 작업장 온/습도 시험, 작업장 환기시험, 작업장 차압 조절



/시험, 작업장 부유입자 측정 등.

세포치료제 생산은 부유입자 10만 클래스의 클린복도를 거쳐, 부유입자 1만 클래스의 배양실에서 부유입자 100 클래스 이하를 유지하는 생물안전작업대 (BSC) 내에서 임상시험용 세포치료제를 배양하게 되며, 실내 온도 및 습도는 21℃/65%를 유지하는 것을 기준을 함. 공조시스템은 외부 공기를 1차 필터를 거쳐 유입시킨 후, 냉각기를 통과시켜 공기의 온도와 습도를 낮춘 후, 다시 가열하여 제조실내 온/습도를 21℃/65% 기준에 적합하도록 맞춘 후, HEPA필터를 통해 각 구역에 공급.

② 제조위생관리

- 제조위생관리의 필요성 및 주요관리항목: 제조실내 미립자 및 미생물을 컨트롤하기 위한 관리 항목. 주요 관리항목은 작업장 훈증 및 소독, 그리고 환경모니터링 수행이 주요 항목임.

- 관리기준: 작업장 소독 후 환경모니터링은 환경모니터링 Phase I 실시구역 및 시험항목에 따라 수행함. Phase I 환경모니터링은 제조소를 재가동할 경우, 5일간에 걸쳐 수행.

□ GEP (Good Engineering Practice) 관리

임상시험용 의약품 생산하는 시설은 kGMP 기준에 적합한 청정도 및 무균상태를 유지하기 위한 시설 및 설비를 갖추어야하며, 운영기준에 따라 시설 및 설비의 점검, 세척, 검증을 수행하여야 함. 국립암센터 세포치료제 생산실의 주요 GEP 관리 항목은 중앙 공급되는 난방과, 공조시스템 및 냉방시스템임.

① 공기조화장치 (AHU: Air Handling Unit)

- 공기 사용되는 필터는 3 종류로 Pre-filter, 미디움 필터, HEPA필터이며, 이중

- 1) Pre-filter: 11장, 매월 자체 교체
- 2) 미디움필터: 11장 분기별 자체 교체
- 3) 공조기 점검: 윤활유 (분기별 보충) 및 팬벨트 (분기별 교체) 등
- 4) 외조기 필터 점검 및 교체: HEPA필터 4장, 년 1회 교체 및 필터 완전성 검사, 일일 점검
- 5) 일일 점검표 작성

② 냉동기

- 공기조화장치를 통해 유입된 공기의 냉각.

- 1) 냉동기 일일점검: 온도, 전류, 압력 등
- 2) 냉동기 윤활유: 반기별 보충

③ 난방

- 중앙공급을 통해 공급

□ 임상시험용 엠비엔티셀 제조/공급

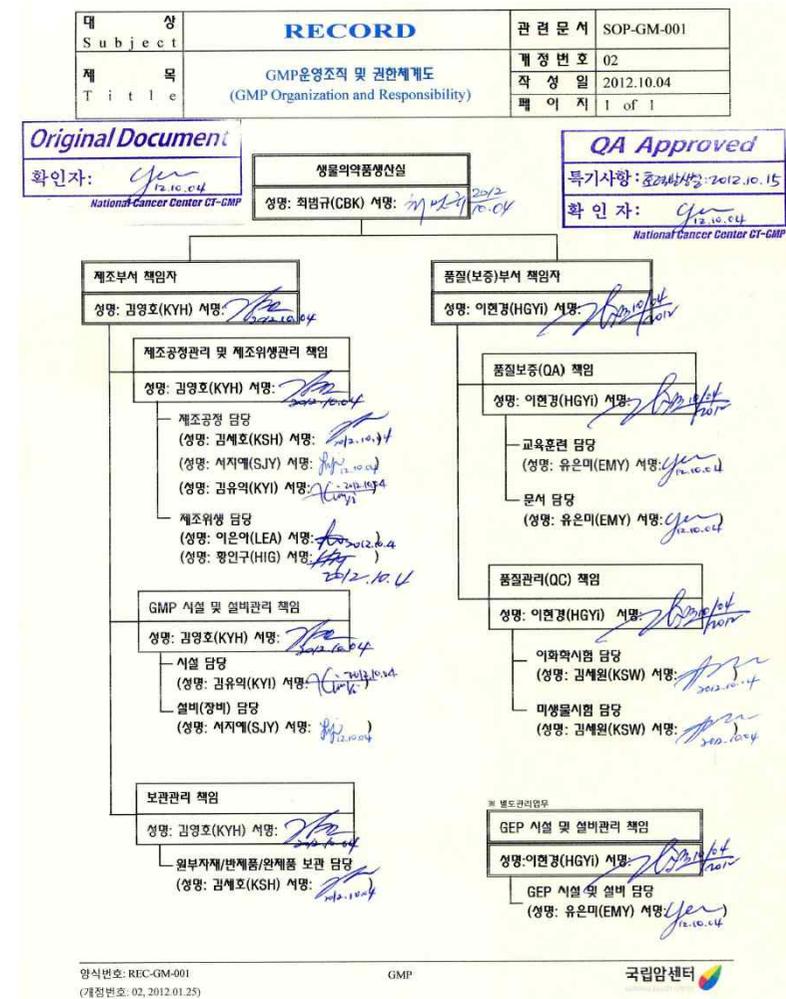
엠비엔티셀은 31일간의 세포배양을 통해 제조. 50cc 암환자 혈액으로부터 PBMC를 분리한 후, HLA-A\*02 및 HLA-A\*24 type으로 나누어 공정에 따라 엠비엔티셀을 생산. EBV T 세포치료제 생산 과정, 사용된 원부자재, 배양장소 및 시간, 작업자 등에 관한 사항은 "EBV T 세포치료제 제조 지시 및 기록서"에 기록하며, 최종 완제품 생산까지의 생산공정 전체에 대한 사항을 명시함. 또한 아래와 같은 항목의 검사를 수행하며, 그 기준에 따라 제품성적서를 발행.

시험항목	허용기준	시험방법(방법서)	검체량(단위)
성상	미황색의 세포현탁액으로 PVC 저장용기에 충전된 수액제	성상확인시험방법	-
확인	CD8 T 세포 >65% CD45RA: CD8 T 세포 중 ≤ 20% CD45RO: CD8 T 세포 중 ≥ 80%	확인시험방법	2mL
순도	CD57: CD8 T 세포 중 ≤ 35% PD-1: CD8 T 세포 중 ≤ 20% Anti-CD3 mAb: 미검출	순도시험 방법	1mL
역가시험	≥ 20%의 TCRvβ subtype 존재	효능시험방법	1mL
총세포수 시험	3.5×10 <sup>6</sup> cells/mL (±10%)	효능시험방법	1mL
세포생존률 시험	살아 있는 세포가 ≥70% 이어야 함	효능시험방법	1mL

엔도톡신 시험	≤1.0 EU/mL	엔도톡신 정량시험	1mL
마이코플라스마 부정시험	양성대조군: 180bp, 270bp 증폭확인 음성대조군+검체: 180bp 증폭확인	마이코플라스마 실시방법	1mL
외래성 바이러스 부정시험	바이러스가 검출되지 않아야 함	외래성 바이러스 부정시험 실시방법	4mL
무균시험	균 집중 후 3,7,14일째 균의 성장이 관찰되지 않아야 함	무균시험 실시방법	20mL

## 2. 연구의 내용 및 결과

국립암센터 연구동 1층에 위치하고 있는 생물약품생산실은 임상시험용 세포치료제를 제조/공급하는 목적으로 설립/운영되고 있음. 제조부서 및 품질보증부서 책임자 각 1인과 품질관리담당자 1인을 포함하여 6명의 과제연구원으로 구성된 인력으로 생물약품생산실을 운영유지하고 있음. 아래의 표는 생물약품생산실의 운영조직 및 권한체계도임.



2-1. 자가유래 T 세포치료제의 임상시험 피험자 선별을 위한 사전선별검사

EBV T 세포치료제 (엡비엔티셀)의 제1상 임상시험을 주관하고 있는 국립암센터 혈액종양내과로부터 피험자선별을 위한 사전선별검사 의뢰에 따라 2012년 1월부터 아래에 명시된 11건에 대해 epitope screening 및 HLA-A genotype을 수행하여 엡비엔티셀 제조 가능여부에 대한 결과를 통지.

Epitope screening은 Fig. 1에 모식된 과정을 통해 수행. 피험자의 혈액으로부터 PBMC (peripheral blood mononuclear cells)를 분리한 후, 각각 EBV peptide들을 첨가하여 14일간 배양. 배양과정 중 2, 7, 9, 11, 13일째에 배지를 교체하여 주며, 14일째 각 튜브의 세포를 수거하여 배양에 사용한 동일한 peptide 재활성화를 유도. 24시간 후 유세포분석을 통해 4-1BB를 발현하는 CD8 T 세포의 비율을 측정함으로써, 피험자의 EBV peptide에 대한 반응성을 결정.

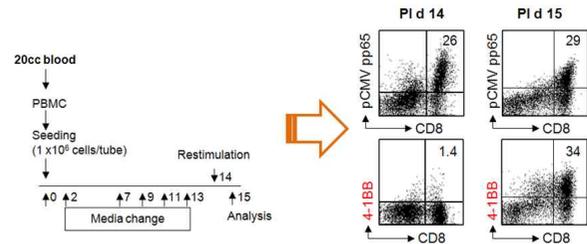


Figure 1. Epitope screening procedure to select HLA-A subtype-restricted CD8 T cell epitopes.

Epitope screening 결과는 Fig. 2와 같이 정리되어 EBV screening 결과통보기록서에 첨부되어 요청부서에 회신.

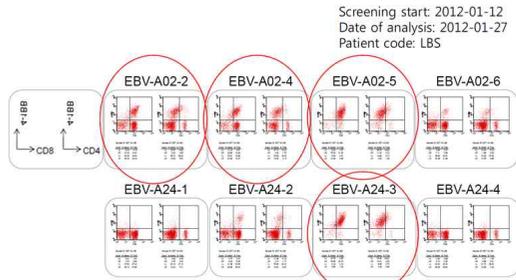


Figure 2. Raw data of EBV epitope screening.

구분대상 Subject	<b>RECORDS</b>	관련 문서	SOP-QM-005
제목 Title	(EBV Screening) 결과통보기록서 (Notice for EBV screening Test Results)	개정 번호	00
		작성 일자	2012.10.04
		페이지	1 of 1

*시험요청서 문서번호	JBR-120919	수행일	2012.09.19 ~ 2012.10.04				
시험결과	시험항목구분	검체번호	결과		판정		
			4-1BB <sup>+</sup> cells in CD8 <sup>+</sup> cells	4-1BB <sup>+</sup> cells in CD8 <sup>+</sup> cells			
			EBV A02-2	37.38 %		6.30 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
			EBV A02-4	49.61 %		6.73 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
			EBV A02-5	63.26 %		3.36 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
			EBV A02-6	57.59 %		4.72 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
			EBV A24-1	31.29 %		4.76 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
			EBV A24-2	15.83 %		62.02 %	<input checked="" type="checkbox"/> 적합, <input type="checkbox"/> 부적합
			EBV A24-3	50.10 %		10.28 %	<input type="checkbox"/> 적합, <input checked="" type="checkbox"/> 부적합
EBV A24-4	28.61 %	15.44 %	<input checked="" type="checkbox"/> 적합, <input type="checkbox"/> 부적합				
종합의견	첨부1: EBV epitope 스크리닝 결과(JBR-120919) 첨부2: HLA-A typing (국립암센터 진단검사의학과) 1. EBV A24-2,4 peptides가 EBV T 세포 제조에 적합한 것으로 판정. 2. 시험요청서는 해당 물품인수확인기록서의 접수로 별도 발행을 하지 않으며, 문서번호는 물품인수확인 시 부여된 관리번호로 대체 함.						
	검토자: 제조책임자/검염호 종합의견에 따라 상기 환자(관리번호: JBR-120919)는 EBV A24 peptide mixture를 사용하여 엡비엔티셀 제조가 가능한 환자임.		승인자: 품질(보증)책임자/이현경 종합의견 및 검토의견에 따라 JBR-120919 피험자의 제조일정 수립을 허가함. (※ 제조요청서 접수 및 제조일정 협의)				
작성 (Written by)	전산배포 (서명생략)	검토 (Reviewed by)	전산배포 (서명생략)	승인 (Approved by)	전산배포 (서명생략)		

2012년 7월 이후 4건의 EBV epitope screening을 수행하였으며, 현재 2건의 임상시험용 엡비엔티셀 제조를 2012. 10. 08 및 2012. 10. 17부터 진행 중.

- 1) 엡비엔티셀 Lot # JBR-CT-121008
  - HL, F/66
  - HLA-A type :HLA-A\*24/A\*26
- 2) 엡비엔티셀 Lot # HPS-CT-121017
  - NKT lymphoma, F/69
  - HLA-A type :HLA-A\*11/A\*24

## 2-2. WT1 T 세포치료제의 임상시험승인 신청에 필요한 시험생산

□ WT1 T 세포제조에 적합한 피험자 선별을 위한 사전선별검사 및 유전자 검사

WT1 T 세포치료제 (위티엔티셀)의 제1상 임상시험계획 승인신청을 위한 WT1 T 세포제조공정 개발 및 시험생산을 위해 악성 신경교종환자의 혈액을 사용하여 WT1 epitope screening을 아래에 명시된 13건에 대해 수행하였으며, 이 중 일부 환자의 서면동의하에 위티엔티셀 시험생산 수행.

## 1) HIS-120117

- 33126859 (M/59)
- 수행기간: 2012.01.17 - 2012.02.01
- HLA-A type :HLA-A\*01/A\*24
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide에 대한 반응성이 미비하여, WT1 T 세포치료제 제조가 불가능함.

## 2) CHY-120120

- 33150478 (M/45)
- 수행기간: 2012.01.20 - 2012.02.04
- HLA-A type :HLA-A\*02/A\*33
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 3) WDH-120202

- 33163233 (M/8)
- 수행기간: 2012.02.02 - 2012.02.17
- HLA-A type :HLA-A\*11/A\*31
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide에 대한 반응성이 미비하여, WT1 T 세포치료제 제조가 불가능함.

## 4) JYS-120213

- 31555706 (F/61)
- 수행기간: 2012.02.13 - 2012.02.28
- HLA-A type :HLA-A\*02/A\*24
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 5) HIS-120214

- 33126859 (M/59)
- 수행기간: 2012.02.14 - 2012.02.29
- HLA-A type :HLA-A\*01/A\*24
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 6) ABS-120215

- 31134558 (M/37)
- 수행기간: 2012.02.15 - 2012.03.01
- HLA-A type :HLA-A\*??/A\*??
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 7) LYJ-120326

- 33165536 (M/67)
- 수행기간: 2012.03.26 - 2012.04.10
- HLA-A type :추후 결과통보 예정
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 8) SBS-120326

- 33164799 (M/73)
- 수행기간: 2012.03.26 - 2012.04.10
- HLA-A type :추후 결과통보 예정
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 9) PJB-120412

- 33141894 (M/36)
- 수행기간: 2012.04.12 - 2012.04.27
- HLA-A type :HLA-A\*24/A\*33
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

## 10) JJS-120507

- 33118959 (M/52)
- 수행기간: 2012.05.07 - 2012.05.22
- HLA-A type :HLA-A\*02/A\*33
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함.

11) LJH-120717

- 31581325 (M/6)
- 수행기간: 2012.07.17 - 2012.08.01
- HLA-A type :HLA-A\*02/A\*33
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 불가능함.

12) RLYH-120806

- 33138241 (M/19)
- HLA-A type: HLA-A\*11/A\*30
- 1차 WT1 스크리닝 결과 (이전): WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 가능함 (제조 적합 판정).
- 2차 WT1 스크리닝 결과 (현재): WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 불가능함 (제조 부적합 판정).

13) SSO-120917

- 33166897 (F/57)

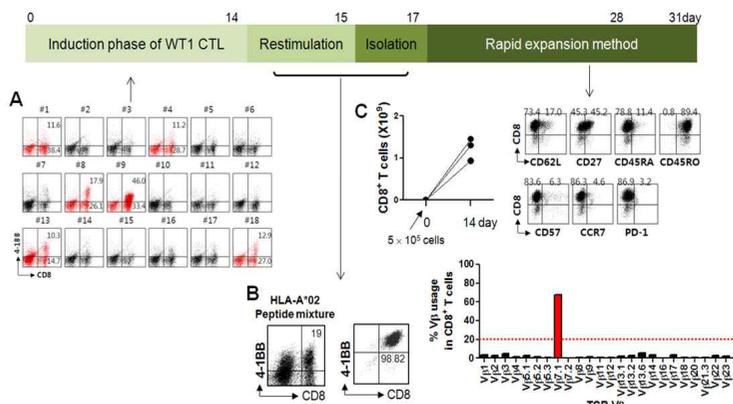


Figure 3. 4-1BB-based isolation and expansion of WT1-specific CD8 T cells from glioblastoma patients

- 수행기간: 2012.09.17 - 2012.10.02
- HLA-A type :HLA-A\*02/A\*30
- WT1 스크리닝 결과: WT1 peptide mixture를 사용하여 WT1 T 세포치료제 제조가 불가능함

□ WT1 T 세포치료제(위티엔티셀)의 시험생산을 통한 제조기록서 작성

2012년도 WT1 epitope screening에서 제조 가능 판정을 받은 악성신경교종 환자중 7명을 대상으로 WT1 T 세포치료제인 위티엔티셀의 시험생산을 수행.

시험생산된 위티엔티셀의 Lot #는 YSB-ECT-120214, KYA-ECT-120214, OJH-ECT-120214, LYH-ECT-120220, CHY-ECT-120313, JYS-ECT-120313, ABS-ECT-120313 로 **Fig. 3**에 모식된 31일간의 배양과정을 통해 위티엔티셀 완제품을 생산.

자가 기준 및 시험방법에 따라서 각종 검사를 수행함으로써 제조 완료된 위티엔티셀이 임상시험용 의약품으로서 적합한지 판정하였으며, 제조공정 및 자가 기준 및 시험방법에 따른 결과보고서들은 제조기록서에 첨부하여 발행함으로써 (**Fig. 4**), 위티엔티셀의 제1상 임상시험계획승인신청에 필요한 시험생산 자료들을 제작하였음.

**자가기준 및 시험방법**

**자 가 기 준**

- 명칭**  
위티엔티셀 (영문명칭: WTINT Cell, 종류: WT1 T 세포치료제)
- 성상**  
비활성의 세포원액으로 PVC직접용기에 충전된 수액
- 무균시험**  
다음 방법항의 시험법에 따라서 시험할 때 균의 증식이 없어야 한다.
- 마이코플라스마 부정시험**
  - 직접(배양)법**: 다음 방법항의 시험법에 따라서 시험했을 때 마이코플라스마의 증식이 없어야 한다.
  - 신속검출(PCR)법**: 다음 방법항의 시험법에 따라서 시험했을 때 양성대조군으로 사용된 마이코플라스마의 DNA가 증폭되지 않아야 한다.
- 엔도톡신시험**  
다음 시험법에 따라서 시험했을 때 1.0 EU/ml 이하로 엔도톡신이 검출되어야 한다.
- 외래생마이러스부정시험**  
다음 시험법에 따라서 시험할 때 바이러스의 존재가 확인되지 않아야 한다.
- 총세포수 측정시험**  
다음 세포수 측정방법에 따라서 시험했을 때 100cc 완제품당 10<sup>6</sup>이여야 한다.

구분	부서	역할	서명	일자
발명				
검역				
확안				

제조지시	역할	서명	일자
제조지시자			
검토자			

**3. 제조기록서 작성정보**

최종판본	이름	서명
생성일	제조관리담당자	
검토일	제조관리담당자	
용량보증일	문서관리담당자	
	품질보증담당자	

Page 1 of 145

Figure 4. WT1 T 세포치료제 제조를 위한 자가기준 및 시험법과 제조지시 및 기록서 표지.



· 일간/주간/월간 제조위생 관련 업무 및 환경모니터링 수행을 수행하고 있으며, 환경모니터링을 통해 부적합 판정을 받은 제조구역에 대해 청정도를 유지하기 위한 조치하고 있음 (Fig. 6).

□ 품질보증 (Quality Assurance; QA) 및 품질관리 (Quality Control; QC)

- 정기 환경모니터링
- 작업장 램프 및 필터의 주기적 교체
- 작업장 정기 T.A.B.
- 무균작업원 적격성평가 및 사내정기교육
- 에어샘플러 등 기기 정기교정
- 일부 GMP 문서 개정 및 등록
- 작업원 교육
- 제조용 원부자재에 대한 품질감사 수행 및 관리목록 승인 등
  - \* 생물의약품생산실 주요업무는 '생물의약품생산실 연간 종합계획'에 목록화되어 수행 중.

□ 세포치료제 생산실 운영체계 구축

- 기준서, 관리운영규정 (Standard Operating Procedure), 및 기록서 개정 진행 중

□ 임상시험용 생물의약품 제조 및 공급

- 엠비엔티셀: 2012년 7월 이후 4건의 EBV epitope screening을 수행하였으며, 현재 2건의 임상시험용 엠비엔티셀 제조를 2012. 10. 08 및 2012. 10. 17부터 진행 중.

- 1) 엠비엔티셀 Lot # JBR-CT-121008
  - HL, F/66
  - HLA-A type :HLA-A\*24/A\*26
- 2) 엠비엔티셀 Lot # HPS-CT-121017
  - NKT lymphoma, F/69
  - HLA-A type :HLA-A\*11/A\*24

2-4. 응급임상시험 지원

- 응급임상시험 제조요청 없었음.

3. 연구결과 고찰 및 결론



암환자 자신의 T 세포를 이용하여 암을 치료하는 방식의 adoptive T cell therapy는 표준 치료에 불응한 환자를 치료할 수 있을 정도로 강력한 치료방법으로 평가되고 있음. 국립암센터 생물의약품생산실은 자체 개발하여 임상시험을 수행하고 있는 자가유래 항암 T 세포치료제를 의약품으로서 생산하기에 적합한 환경을 갖추고 있음. 2011년도 최초 EBV T 세포치료제인 엠비엔티셀의 제1상 임상시험계획승인을 시작으로 2012년도인 올해에는 WT1 T 세포치료제의 임상시험승인신청을 완료하였으며, 올해 내로 승인을 받을 것으로 기대.

국립암센터 면역세포치료사업단은 2011년도 EBV T 세포치료제 (엠비엔티셀, EBV+ 림프종), 2012년도 WT1 T 세포치료제 (위티엔티셀, 악성 신경교종), 2013년도 hTERT T 세포치료제 (티티엔티셀, 폐암, 위암, 췌장암) 등 순차적으로 개발되어 있는 T 세포치료제의 임상시험계획 승인신청을 할 예정임. 따라서 위의 그림에 모식된 것처럼, 식약청 임상시험계획 승인 신청에 필요한 시험생산, 안정성시험, 제품 및 GMP 시설 운영에 관한 자료를 제공함으로써, 자가유래 T 세포치료제의 임상시험계획승인신청을 지원 할 것임. 동시에 지속적으로 제조인력을 포함한 세포치료제생산실 인력을 충원하여 교육함으로써, 기승인된 임상시험에 필요한 임상시험용 T 세포치료제를 원활히 제조/공급할 것임.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 <sup>1)</sup> )	저널명(IF.)	Year; Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 <sup>1)</sup>	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)	
			연차	최종
1차년도 (2012)	1차년도	<ul style="list-style-type: none"> <li>주기적제작적성평가 및 환경모니터링 등을 포함하여 생물의약품생산실의 청정도를 유지하기 위한 업무 수행</li> </ul>	100	100
	1차년도	<ul style="list-style-type: none"> <li>1상 임상시험용 엠비엔티셀의 제조/공급</li> </ul>		
	1차년도	<ul style="list-style-type: none"> <li>신규 T 세포치료제의 임상시험승인신청에 필요한 시험생산 및 안정성시험 수행</li> </ul>		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
임상시험용 생물의약품의 제조 기준에 적합한 수준으로 생물의약품생산실 시설 및 설비의 운영/유지	연간계획에 의거 생물의약품생산실의 청정도를 유지하기 위한 업무를 지속적으로 진행함으로써, CGMP 기준에 부합하는 조건하에서 임상시험용 T 세포치료제 생산 중
엠비엔티셀의 기준 및 시험방법에 부합되는 임상시험용 엠비엔티셀의 제조/공급	1차선별된 피험자를 대상으로 엠비엔티셀 제조 가능 여부를 판정하기 위한 사전선별검사를 지속적으로 수행하고 있으며, 적합판정을 받은 피험자를 대상으로 엠비엔티셀 제조/공급
임상시험승인신청에 필요한 시설에 관한 자료, 연속3로트 제조기록서, 연속3로트 안정성시험 결과보고서 작성	악성신경교종 환자를 치료하기 위한 WT1 T 세포치료제의 제1상 임상시험계획 승인신청에 필요한 자료 생성 및 제공하여 승인신청 완료 지원

## 5. 연구결과의 활용계획

### (1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재		
산업재산권 등록		
기 타	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>● EBV T 세포치료제 임상시험 종료</li> <li>● WT1 T 세포치료제 제1상임상시험 수행</li> <li>● hTERT T 세포치료제 제1상 임상시험승인신청 지원</li> </ul>

### (2) 연구성과의 활용계획

본 기반구축사업은 학술지 논문 게재나 산업재산권 등록과 같은 성과를 창출 할 수는 없음. 그러나 국내외적으로 기반연구 및 실용화가 점차 증가추세에 있는 세포치료제들이 임상시험에 진입하기 위한 꼭 필요한 세포치료제 제조방법의 CGMP translation 및 GMP 교육을 받은 제조인력의 양성과 같은 기반의 확충에 기여. 많은 기초연구자들에 의해 다양한 세포치료제들이 개발되고 있지만, CGMP translation을 고려하지 않은 기초연구로 인해 제조공정이 복잡하여 공정화하기 어려워, 제조과정을 단순화시키기 위한 연구를 오랜 시간을 소모하며 다시 수행해야만 임상시험승인 신청이 가능하게 됨. 또한 CGMP translation이 가능한 세포치료제라도 세포치료제를 생산할 수 있는 GMP 교육을 받은 제조인력이 부족하여 임상연구의 진행이 원활히 진행되지 못함.

국립암센터 생물약품생산실은 이러한 문제점을 극복하고 현재 자가유래 항암 T 세포치료제의 지속적 임상시험을 지원 할 수 있는 시설, 인력, 및 시스템을 구축하여 운영하고 있음. 따라서 이후 새롭게 개발되는 자가유래 항암 T 세포치료제의 임상시험 진입 및 임상연구 수행이 계획에 따라 진행될 수 있도록 지원할 수 있을 것임.

## 6. 참고문헌

### 7. 첨부서류

첨부 1. 임상시험용의약품 제조현황 기록서

첨부 2. 세포치료제생산실 (2012)년 연간 종합계획 실시계획

첨부 3. (5-7월) 정기 환경모니터링 결과통보서

첨부 4. 안정성시험 종합결과보고서

편집순서 7 : 세부과제 결과

## II. 제0세부과제

- 세부과제별로 별도로 작성함
- 각 세부과제의 계획서의 표지는 색지로 작성하여 쉽게 구분될 수 있도록 함.  
표지에는 다음과 같은 사항을 반드시 기재함.

**세부과제명 :**

**세부과제책임자(성명/소속) :**