

줄기세포치료제 개발 및 규제 동향 2013

2014. 3. 28.

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
차세대 줄기세포기반치료제 평가 연구사업단

목 차

□ 머릿말 -----	1
I. 줄기세포치료제의 상업적 임상연구 동향	
1. 서론 -----	2
2. 연구방법 -----	3
3. 상업적 임상연구 동향 -----	6
4. 고찰 -----	22
II. 미국 및 유럽의 관련 정책 동향	
1. 세포치료제의 허가 및 관리 체계 -----	26
2. 첨단제제의 장기 추적조사 체계 -----	36
3. 첨단제제의 비임상연구 지침 -----	55

□ 머리말

의약품의 허가·심사 기관인 식품의약품안전처는 줄기세포치료제에 대한 평가 체계 구축을 위한 노력을 꾸준히 진행해 오고 있다. 그 일환으로 줄기세포치료제의 안전성과 유효성을 과학적이고 합리적인 기준으로 심사·평가를 위한 기반 마련을 목적으로 2010년부터 줄기세포치료제 연구사업단을 운영하고 있다.

줄기세포치료제 연구사업단에서는 줄기세포치료제의 연구, 분석 결과를 바탕으로 하여 2012년부터 정기적으로 줄기세포치료제 시장 및 연구개발 현황, 특히 동향, 국내외 주요국가의 줄기세포치료제 허가와 관련된 규제 동향 및 뼈질환 등의 임상연구 동향 등에 대한 분석 정보를 정기적으로 제공한 바 있다.

이번에 발간되는 「줄기세포치료제 개발 및 규제 동향보고서 2013」에는 2013년도에 조사, 발표한 내용을 토대로 2014년 3월 현재 기준의 미국 임상연구 등록 사이트 (www.clinicaltrials.gov)에 등재된 임상연구 정보를 대상으로 심층조사 분석정보와 함께, 미국, 유럽에서 줄기세포를 기반으로 한 치료제 허가 시 고려되는 규제 현황을 분석하여 제시하고자 한다.

1. 서 론

줄기세포치료제는 자기재생능과 분화능이라는 특성을 이용하여 조직재생은 물론 항섬유화, 항염증 효과 등을 통해 기존의 의학적 치료법으로는 해결되지 않는 많은 치료 영역에 활용될 수 있는 잠재력으로 각광받고 있다. 줄기세포치료제는 의학적 요구뿐만 아니라 잠재적으로 높은 부가가치를 생성할 수 있는 경제적 가치가 예견되고 있어 세계 각국에서는 앞 다투어 줄기세포치료제 개발을 지원하고 있다. 치료제로서 실용화가 본격적으로 예견되기 이전에 연구영역에서 실험적으로 진행되어오던 연구들을 거쳐, 이미 세계적으로 우리나라를 포함하는 총 4종의 줄기세포를 이용한 치료제가 시판허가를 취득하여 본격적인 실용화가 시작되었으며, 다양한 적응증의 적용을 목표로 본격적인 상업임상의 시대에 접어들었다.

연구개발 동향을 파악하는 것은 개발자의 측면에서 전략을 수립하는 데에 중요한 자료가 될 뿐만 아니라 국가적 차원에서도 지원 및 규제방향을 설정하기 위한 기초자료가 된다. 그러나, 통상적으로 접할 수 있는 연구개발 동향 분석 자료들은 시험적 연구에 가까운 예비연구나 연구자임상으로, 기업의 주도로 이루어지는 상업적 임상을 별도로 구분하지 않은 탓에 실제 상용화에 근접해 있는 임상연구의 동향을 파악하는 데에 어려움이 있었다. 이에 식품의약품안전처의 지원으로 줄기세포치료제 심사평가사업단에서는 2013년 상업적 개발을 목적으로 하고 있는 임상연구의 동향을 살펴보기 위해 대표적인 미국의 임상연구 등록 사이트인 www.clinicaltrials.gov에 등록되어 있는 산업체 주도로 이루어진 214건의 줄기세포치료제를 이용한 임상연구들을 조사하여 분석을 실시한 결과를 발표한 바 있다.

2013년 7월 1일을 기준으로 작성된 2013년도의 보고서에 이어 동 보고서에서는 2014년 3월 15일을 기준으로 확인된 258건에 대한 상업적 임상연구 동향을 추가로 분석한 결과를 분석하여 동향을 제시하고자 한다. 동 조사분석 자료는 2013년도 줄기세포치료제 심사평가 연구사업단을 통해 구축된 DB를 토대로 하여 식품의약품안전처의 지원으로 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단에서 업데이트, 분석한 결과로 작성된 것이며, 다른 모든 통계와 마찬가지로 결과의 해석에는 조사자료의 선정기준과 분석과정에서 적용된 각종 분류기준 등에 유의해야 한다. 동 보고서 내에서 ‘임상연구’라 함은 2014년 3월 15일까지 기업체에서 주도 또는 협력한 것으로 확인되는 임상연구들을 의미하며, 이들을 상업적 임상연구로 간주한 것이다.

2. 연구방법

가. 검색방법 및 선별기준

1) 검색방법

대표적인 임상연구 등록 웹사이트인 www.clinicaltrials.gov에서 “Stem cell”을 키워드로 검색한 후, 얻어진 4,385건의 1차 검색 결과(2014년 3월 15일 기준)를 대상으로 “By Topic”으로 정렬한 후 Sponsor/Collaborator 항목 중 “By Category”로 지정하고, “Industry”를 선택함으로써 1,046건의 산업체 주도 임상연구를 2차 선별하였다.

2차 선별로 얻어진 검색 결과들은 개별 연구 내용을 확인하여 줄기세포치료제에 해당하는 임상연구여부를 확인하여 최종 258건의 임상을 상업 임상연구 분석대상으로 확정하였다.



2) 선별기준

분석대상 258건의 임상은 다음의 기준을 토대로 선별하였다.

- 치료제가 미국 PHS Act 351규정에 해당하는 것으로, 임상시험 진행을 위해 허가당국의 승인을 필요로 하는 연구
- 기업체가 책임주도하는 연구이거나, 연구기관 및 병원이 책임주도하는 경우에는 기업체가 협력, 공동으로 수행하는 연구를 대상으로 하였다.
- 중재요법에 대한 안전성 및 유효성 확인을 위한 목적으로 수행한 연구를 대상으로 하였으며, 단순 관찰 연구나 본 임상 후 이어지는 관찰이나 피험자 모니터링을 위한 연구는 제외하였다.
- 여러 기업체가 공동으로 관여되어 있는 임상연구는 중복을 피하기 위해 주도한 회사를 기준으로 하여 한 건으로 간주하였다.
- 줄기세포기반제제는 규정적 정의에 얽매이지 않고, 줄기세포가 최종 제품의 주요 유효성분인 경우, 최종 투여시 줄기세포가 포함되는 경우, 줄기세포와 함께 복합제품으로 만들어진 의료용구 등을 모두 포함하였다.

- 이에 따라, 유전자가 도입된 줄기세포제제, 의료용구로 분류될 수 있는 줄기세포-지지체 복합제제 등도 줄기세포기반제제로서 분석에 포함되었다.
- 다만, 줄기세포의 선별 등을 위한 의료기기와 면역세포를 이용한 치료요법제제는 제외하였다.

나. 분석에 적용된 기본적 원칙

동 보고서에서는 다음과 같은 기본 원칙을 적용하여 분석을 실시하였다.

- 개발국은 임상을 책임주도한 기업체의 본사가 위치한 국가를 기준으로 분석하였다.
- 임상실시국은 해당국가의 허가당국의 승인 하에 실제 임상이 실시된 국가를 의미하며 다국적임상인 경우 국가별로 모두 1건으로 간주하였다.
- 연도에 따른 분석시에는, 임상실시 일자(Starting Date)를 기준으로 분석하였다.
- 적응증 분류시에는, 침범기관과 작용기전을 함께 고려하였으며, 표적기관과 작용기전에 따른 분류가 달라질 수 있는 경우에는 작용기전을 우선으로 적용하였다.

다. 국가별 임상연구 현황

- 개발국별로 임상건수와 임상규모를 파악하고, 개발국별 임상점유율을 비교하였다.
- 임상규모는 해당 임상연구들의 대상 피험자수를 기준으로 한 것으로, 해당 임상연구들의 총 피험자수로 정의하였다.
- 분석기간 동안 시간적 추이에 따른 임상개발 현황을 살펴보기 위해 기간별 주요 개발국(미국, 한국, 스페인, 중국, 이스라엘, 인도)의 상업임상 건수를 분석하였다.

라. 세포기원 및 종류별 임상연구 현황

- 세포의 기원은 자가유래(Autologous)와 동종유래(Allogenic)로 구분하여 분석하였으며, 임상실시 시기에 따른 변화를 보기위해 기간별 분포를 별도로 분석하였다.
- 줄기세포의 종류는 중간엽줄기세포(MSC), 조혈줄기세포(HSC), 신경줄기세포(NSC), 배아유래줄기세포(ES-derived), 기타로 구분하여 분석하였다.
- 줄기세포의 유래조직은 골수(Bone marrow), 지방조직(Adipose tissue), 제대혈(Cord blood), 가동화한 말초혈액(Mobilized peripheral blood), 배아(Embryo), 기타로 구분하여 분석하였다.

마. 적응증별 연구현황

- 적응증은 심혈관계, 신경계, 소화기계, 정형외과, 암, 내분비계, 면역계, 안과, 호흡기계, 비뇨기계, 혈액계, 근육계, 피부과, 기타 질환으로 구분하여 분석하였다.
- 심혈관계 질환으로는 심근경색, 심부전, 협심증, 중증사지허혈, 말초혈관질환 등이 포함되었다.
- 신경계 질환으로는 근위축성 측삭경화증, 치매, 알츠하이머병, 뇌손상, 뇌졸중, 척수질환 등이 포함되었다.
- 소화기계 질환으로는 크론병, 치루, 간경변 등이 포함되었다.
- 정형외과 질환으로는 퇴행성 추간판질환, 골관절염 등이 포함되었다.
- 암질환으로는 백혈병 등의 혈액암, 림프종 등이 포함되었다.
- 내분비계 질환으로는 제1형 및 제2형 당뇨병이 포함되었다.
- 면역계 질환으로는 이식편대숙주병(GvHD), 다발성경화증 등이 포함되었다.
- 안과 질환으로는 황반변성 등이 포함되었다.
- 호흡기계 질환으로는 기관지폐형성이상, 만성폐쇄폐질환 등이 포함되었다.
- 비뇨기계 질환으로는 신장관련질환 등이 포함되었다.
- 혈액계 질환으로는 빈혈 등이 포함되었다.
- 근육계 질환으로는 근육퇴행위축 등이 포함되었다.
- 피부과 질환으로는 화상 등이 포함되었다.
- 기타 질환으로는 HIV, 치과질환, 탈모 등이 포함되었다.

바. 개발국별 적응증 개발현황

- 각 국가별로 강세를 보이는 임상 적응증 현황을 살펴보기 위해, 주요 개발국(미국, 한국, 스페인, 중국)의 적응증별 임상 분포도를 임상 건수를 기준으로 비교 분석하였다.
- 각 적응증별로 강세를 보이는 개발국 현황을 살펴보기 위해, 주요 적응증(심혈관계 질환, 신경계 질환, 소화기계 질환, 정형외과 질환, 암 질환, 면역 질환)에 대한 국가별 임상건수를 기준으로 임상 점유율을 비교 분석하였다.

3. 상업적 임상연구 동향

가. 국제적 상업임상연구 추이

- 1998년 최초로 기업체 주도 임상연구가 시작된 이래, 2014년 3월 15일 현재까지 조사된 바로는 총 258건의 상업적 임상연구가 진행되었거나, 진행중이거나, 수행이 예정되어 있는 것으로 확인되었다.
- 연도별로 총 상업적 임상연구 건수를 분석한 결과, 2004년부터 본격적으로 상업적 임상연구가 시작되면서 2011년까지 꾸준한 증가를 보였다.
- 2011년에 정점을 이룬 이후 2012~2013년에 걸쳐서 다소 둔화된 양상을 보이나 꾸준히 2010년도 정도의 수준을 유지하고 있다.

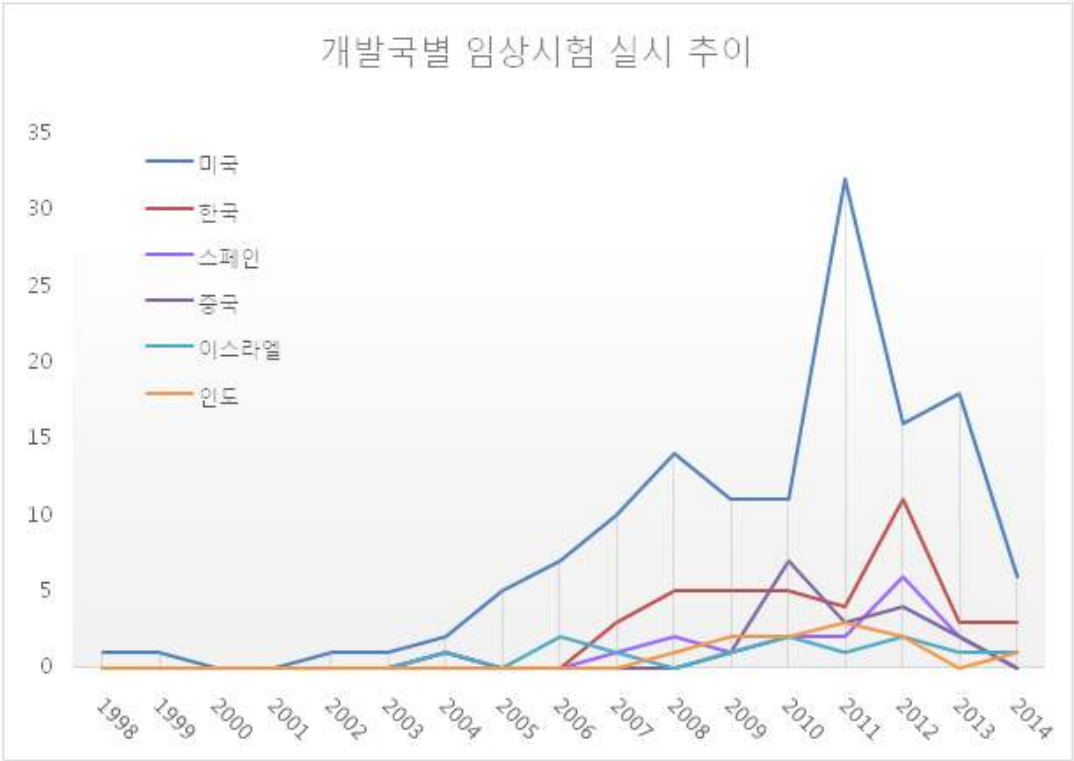


[그림1. 연도별 임상연구 개발 추이]

나. 국가별 임상연구 현황

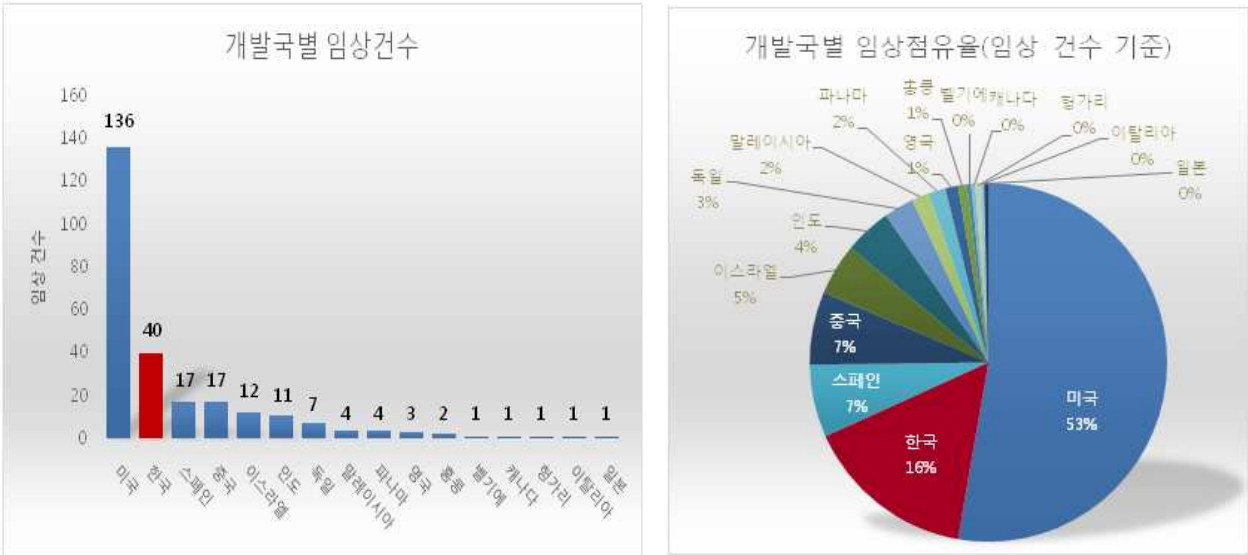
- 국가별 임상건수는 미국이 136건으로 가장 많은 비율(54%)을 차지하고 있으며, 한국은 40건으로 2013년도 조사결과와 같이, 미국에 뒤이어 두번째로 많은 비중(16%)을 차지하는 것으로 확인되었다.
- 임상건수면에서는 한국이 2위인 것으로 나타났으나, 1위를 차지하고 있는 미국과 비교하였을 때에는 1/3 수준으로 여전히 격차가 벌어져 있다.
- 연도별 임상연구 추이를 볼 때, 미국은 2011년을 정점으로 하향세를 보이고 있기는 하지만 2008~2013년까지 꾸준한 수준이 유지되고 있는 것으로 나타났고, 한국은 2007년부터 본격적으로 임상연구가 증가하기 시작하여 2012년 정점을 보인 이후

2013년에는 다소 줄어든 것으로 나타났으나, 미국과 마찬가지로 2014년 현재까지 꾸준한 수준이 유지되고 있는 것으로 관찰되었다.



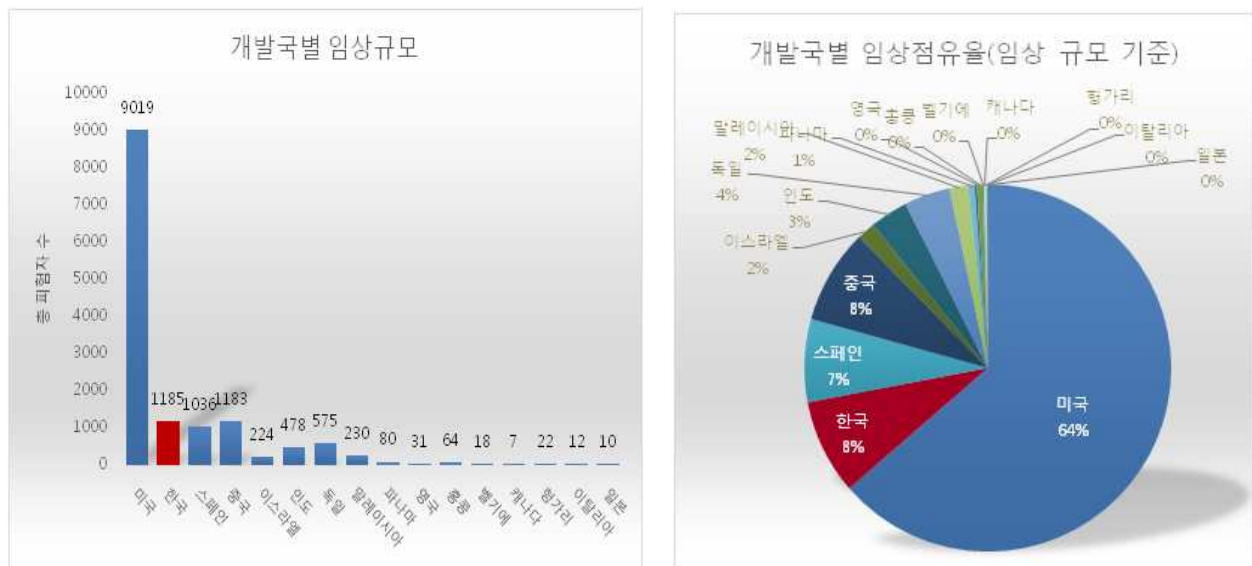
[그림2. 연도별 개발국에 따른 임상시험 실시 추이]

- 스페인의 약진으로 중국과 함께 17건으로 3위로 도약하였으며, 이스라엘(12건), 인도(11건)가 그 뒤를 잇는 주요 개발국으로 확인되고 있다.



[그림3. 국가별 임상연구 현황 (임상 건수 기준)]

- 한국에 뒤이어 스페인(17건), 중국(17건), 이스라엘(12건), 인도(11건), 이 주요 개발국으로 나타났으며, 한국 다음으로 임상건수가 많은 중국은 한국과 비교하여 절반 수준인 것으로 확인되고 있다.
- 특히, 파나마의 경우 2013년 후반부부터 2014년 상반기까지 4건의 상업적 임상 연구를 추진함으로써 최초로 상업적 임상연구 실시 국가대열에 합류하였다.
- 임상의 규모에 따른 비교를 실시하기 위해 각 개발국별로 진행중인 임상연구의 총 피험자수를 기준으로 분석을 실시한 결과, 한국은 지난 분석 이래 추가된 임상연구들로 인해 중국과 같은 수준으로 임상 규모면에서도 미국에 이어 세계 2위를 차지한 것으로 나타났다.

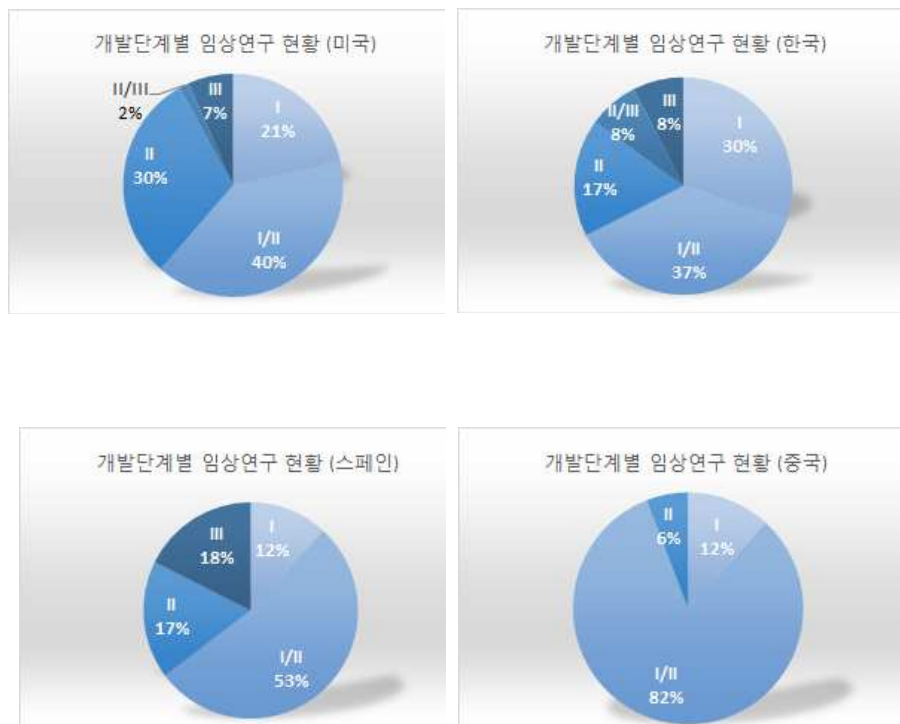


[그림4. 국가별 임상연구 현황 (임상 규모 기준)]

- 임상 규모에 있어서는 근소한 차이로 스페인이 중국에 비해 아직 뒤지고 있는 것으로 나타났다.
- 한국의 임상 건수가 중국의 2배가 넘는 데에도 불구하고 총 참여 피험자수는 유사한 수준인 것으로 볼 때, 대체로 중국의 임상은 평균적으로 한국에서 실시되는 임상의 2배 규모로 진행되었다고 볼 수 있다.
- 마찬가지로 한국은 임상 건수 면에서는 미국의 1/3이지만, 총 임상 규모 면에서는 미국의 1/9 수준에 머무르고 있어, 전반적으로 한국은 중국이나 미국에 비해 1/2~1/3 수준의 작은 규모로 이루어지고 있는 것으로 드러났다.

다. 임상단계별 임상연구 현황

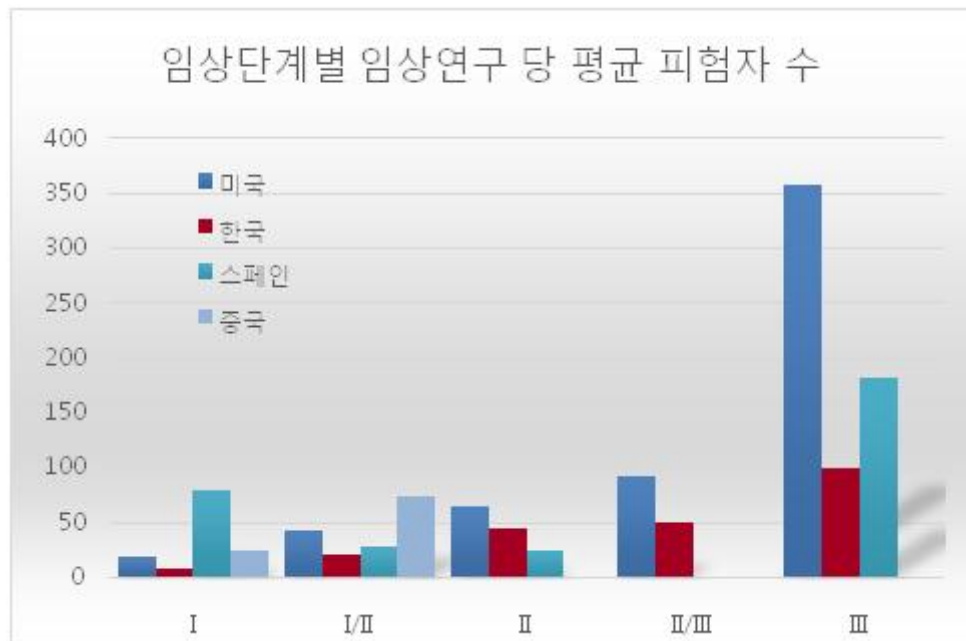
- 각 개발국별로 임상단계별 연구 현황을 살펴본 결과,
- 가장 많은 수의 임상연구가 가장 큰 규모로 진행되고 있는 미국의 경우 I상에서 III상까지 고른 분포를 보이고 있었고,
- 한국을 포함하여 스페인도 유사한 개발단계별 분포를 보이는 것으로 확인되었다.
- 다만, 스페인은 초기임상의 비율은 한국과 유사하나, 한국과 비교하여 I상에 비해 I/II상의 비율이 높고, II/III상에 비해 III상의 비율이 높은 특징을 보이고 있고, 각 임상단계별 연구건수는 한국이 스페인에 앞서고 있는 경향을 보인다.
- 중국은 여전히 절대다수(94%)가 초기임상(I~I/II)에 머무르는 수준으로 확인되었다.



구 분	제I상	제I/II상	제II상	제II/III상	제III상	합계
미국	29	54	41	2	10	136
한국	12	15	7	3	3	40
스페인	2	9	3	0	3	17
중국	2	14	1	0	0	17

[그림5. 국가별 개발 단계별 임상연구 현황]

- 임상개발이 가장 활발히 이루어지고 있는 미국, 한국, 스페인, 중국을 대상으로 하여 임상단계별로 임상연구 당 평균 피험자 수를 분석한 결과, 한국은 미국에 비해 임상연구 당 평균 피험자수가 50~60% 정도인 것으로 확인되었다.
- 특히 III상 연구의 경우 미국에 비해 1/3 규모로 이와 같은 차이가 더 확연하게 보이고 있다.



[그림6. 임상단계별 임상연구 당 평균 피험자 수]

- 스페인은 약 150명을 대상으로 하는 대규모 I상 임상연구가 포함되어 있어, I상 단계에서 연구 당 평균 피험자 수가 높게 나타났으며, III상의 연구 규모는 한국의 약 2배에 달하는 것으로 산출되었다.
- 반면, 중국은 미국에 비해 I상 임상의 경우 임상연구 당 평균 피험자수가 84%에 그쳤으나, I/II상과 II 상 임상의 경우 약 1.5배에 달하는 것으로 나타났다.
- 임상단계별 임상피험자 수는 임상연구의 성격과 연구용 치료제의 특성에 따라 달라지는 부분이지만, 미국을 기준으로 하였을 때 한국의 임상은 상대적으로 적은 피험자 수를, 중국은 상대적으로 많은 피험자 수를 대상으로 하고 있다.



[그림7. 임상 시험국별 임상연구 현황]

- 실제로 임상연구가 실시된 국가별로 허가 당국으로부터 승인받아 진행된 임상 건수를 분석해본 결과, 미국에서 가장 많은 임상연구가 실시되었고, 한국과 스페인, 중국이 뒤를 이어 개발국 기준의 임상분포와 유사한 양상으로 확인되었다.
- 미국, 한국, 스페인, 중국의 경우 대부분의 개발자들이 본국에서 임상을 실시함으로써 자국 개발 임상건수와 큰 차이를 보이지 않았다.
- 임상에 진입한 자국 개발제제에 비해, 국내에서 진행되고 있는 임상 건수가 많은 국가들, 즉, 자체개발 제제보다는 외국에서 개발된 제제에 대한 임상을 더 많이 수행하고 있는 국가들로는 멕시코, 캐나다, 영국, 호주, 네덜란드 등이 눈에 띈다.
- 반대로, 개발한 제제를 자국이 아닌 타국에서 주로 임상을 진행하는 국가들은 거의 없는 것으로 확인되었다.

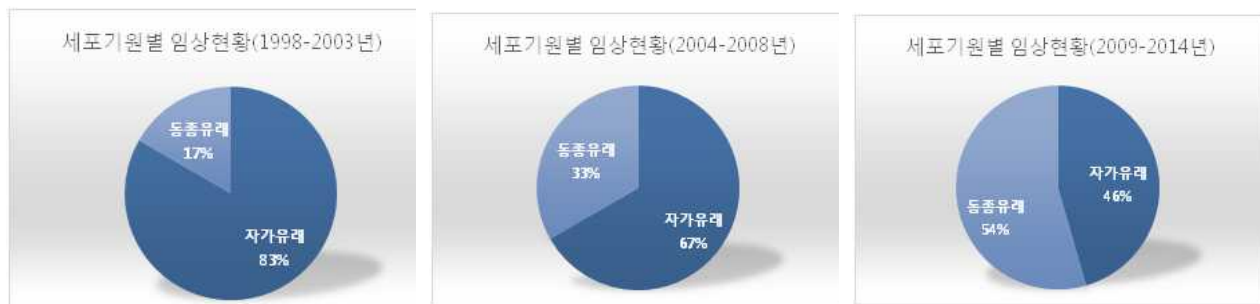
라. 세포기원, 종류, 원료별 임상연구 현황

- 세포 공여자를 기준으로 자가유래(autologous)와 동종유래(allogenic)로 기원을 구분하여 분석한 결과, 1998년 이래 2014년 3월까지 누적한 결과는 두 종류의 세포치료제가 비슷한 비율로 개발되어 온 것으로 드러났다.



[그림8. 세포기원별 임상개발 현황]

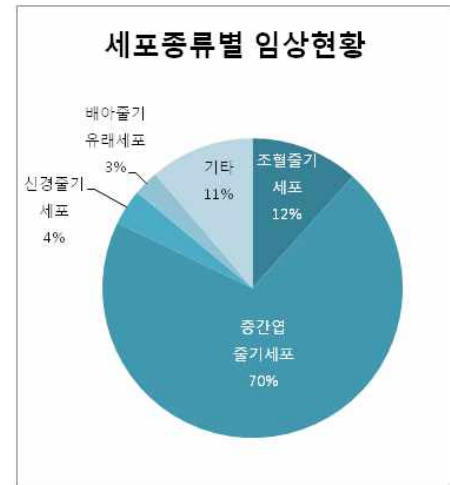
- 자가유래제제는 임상연구 초반부터 꾸준히 증가하다가 2011년을 정점으로 급격히 줄어드는 양상을 보이는 반면, 동종유래제제는 2008년부터 2012년까지 꾸준히 증가하여 현재까지도 상당한 임상개발 수준을 유지하고 있다.



[그림9. 연대별 세포기원에 따른 임상개발 현황]

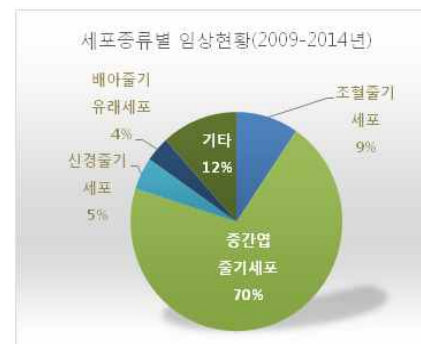
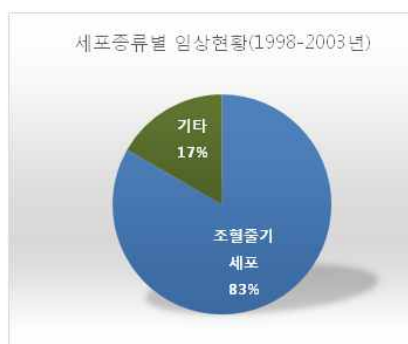
- 연도별로 각 기원에 따른 줄기세포치료제의 임상연구 추이를 분석해 본 결과, 개발 초기인 2003년까지는 자가유래제제가 대부분을 차지하고 있었으나, 임상연구가 본격화되기 시작한 2004~2008년 사이 동종유래제제가 차지하는 비율이 증가하였고, 임상연구 정점기라 할 수 있는 2009~2014년 사이에 진행된 임상연구들 중에는 동종유래제제가 거의 절반을 차지하고 있었다.
- 이와 같은 추세는 알려져 있는 바와 같이 상업화를 위한 대량생산에는 자가 유래제제에 비해 동종유래제제가 가지는 이점이 더 많다는 것에 기인한 현상으로 추정된다.

- 줄기세포의 유형별 임상연구 비율을 비교해본 결과 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell) 또는 중간엽기질세포(mesenchymal stromal cell)가 70%에 해당하는 대다수를 차지하였고 조혈줄기세포가 뒤를 이어 12%, 신경줄기가 4%를 차지하였으며 배아줄기세포에서 유래한 줄기세포치료제제의 비율도 3%에 달하였다. 이외 다양한 특정조직 유래 줄기세포도 11%로 상당한 비율을 차지하였다.



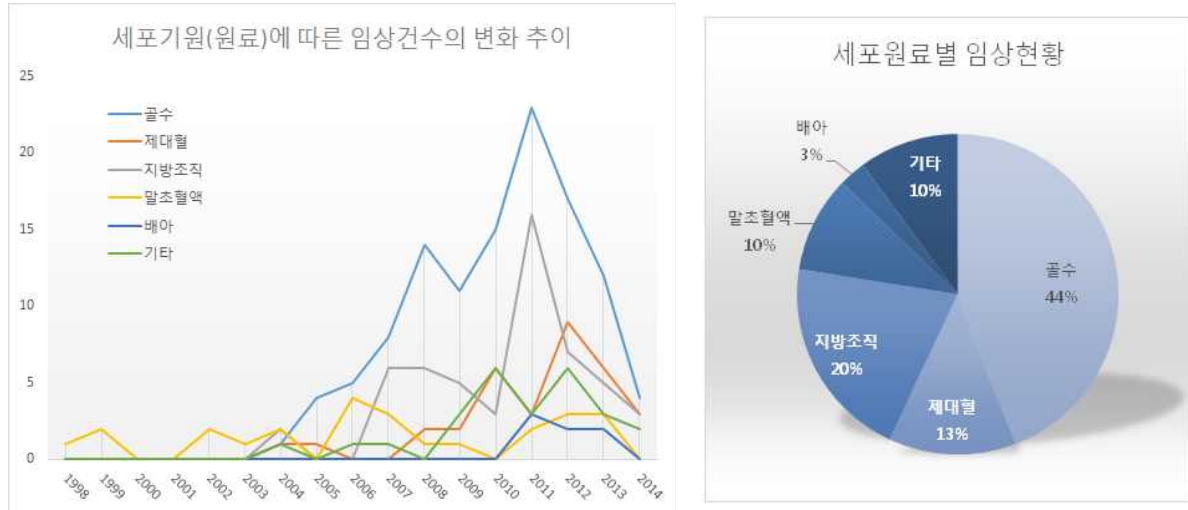
[그림10. 세포종류별 임상개발 현황]

- 연도별로 분석해 본 결과, 연구 초창기인 2003년까지는 거의 대부분의 임상에서 조혈줄기세포가 사용되다가, 이 후 상업임상이 본격화되기 시작한 2008년 사이에 중간엽줄기세포가 대부분을 차지할 만큼 비중이 높아졌으며, 신경줄기세포를 이용한 임상연구도 등장하기 시작하였다.
- 상업적 임상연구가 정점을 맞이한 2009년부터 2014년 현재까지 중간엽줄기세포의 비중은 거의 유사한 수준으로 유지되고 있으며, 신경줄기세포에 대한 비중이 증가하였고, 배아줄기세포에서 유래한 제제가 새롭게 등장하여 4%에 달하는 비중을 차지하게 되었다.



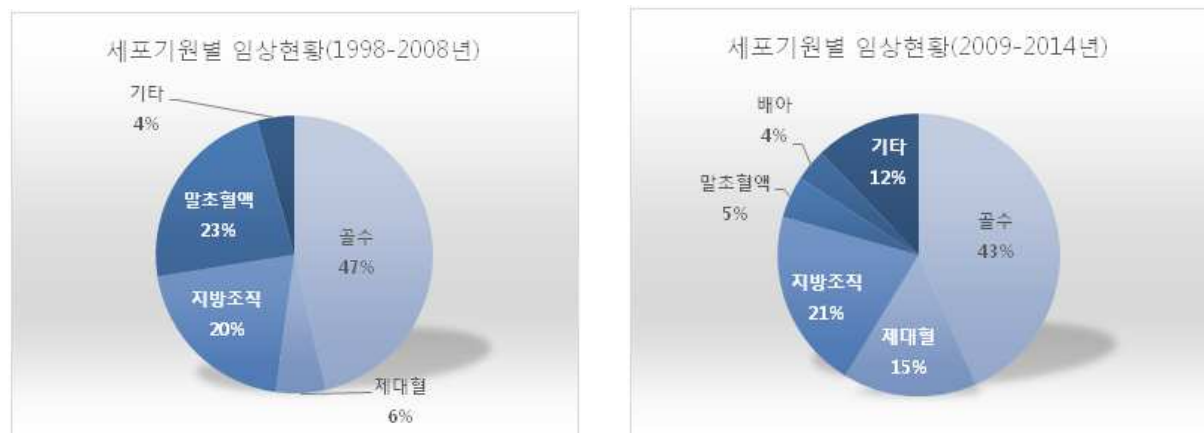
[그림11. 연대별 세포종류에 따른 임상개발 현황]

- 줄기세포의 유래조직에 따른 임상연구 비율을 분석한 결과, 골수가 44%로 가장 높은 비율을 차지하고 있었으며, 지방조직이 20%, 제대혈이 13%의 순서로 이 세 종류의 유래조직이 전체의 77%를 차지하고 있었다.



[그림12. 세포기원(원료)별 임상개발 현황]

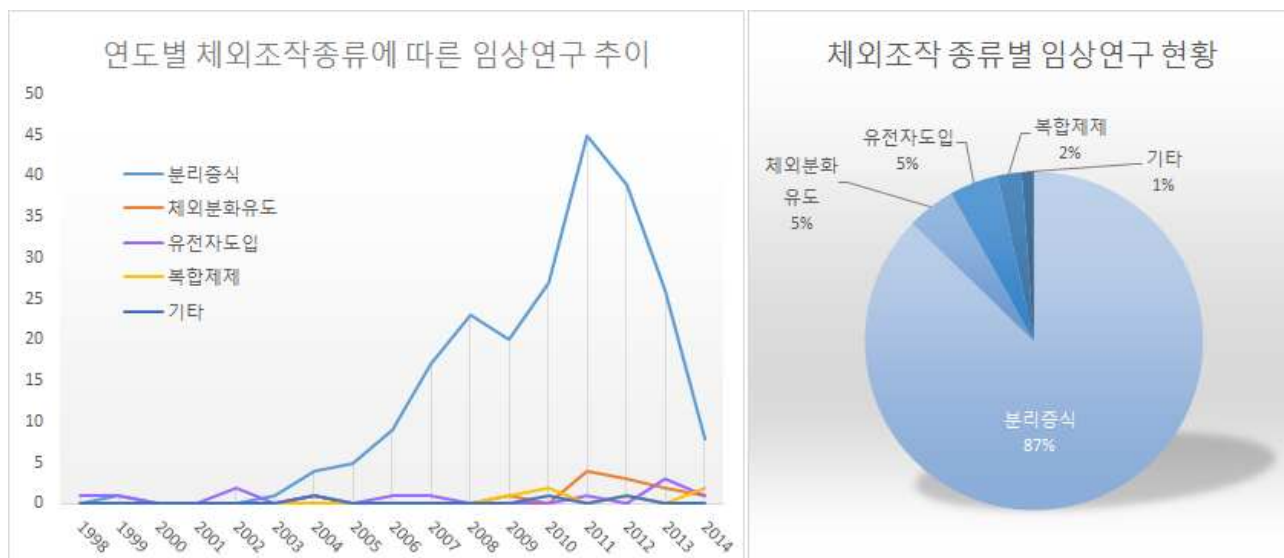
- 상업임상 초창기부터 2003년까지는 말초혈액으로 가동화한 조혈줄기세포가 주를 이루고 있었으며, 골수, 제대혈, 지방조직 등 현재 빈번히 원료로 이용되고 있는 조직들은 2004년부터 사용되기 시작하였다.
- 연대별로 분석해 본 결과, 2008년까지는 골수, 말초혈액, 지방조직이 주로 활용되다가, 2009년 이후부터는 제대혈의 비중이 높아지면서 말초혈액이 차지하는 비중은 현저히 낮아졌다.
- 또한, 2009년 이후부터 배아를 활용하기 시작하였으며 다른 특이조직을 활용한 비율도 증가하는 추세에 있다.



[그림13. 연대별 세포기원(원료)에 따른 임상개발 현황]

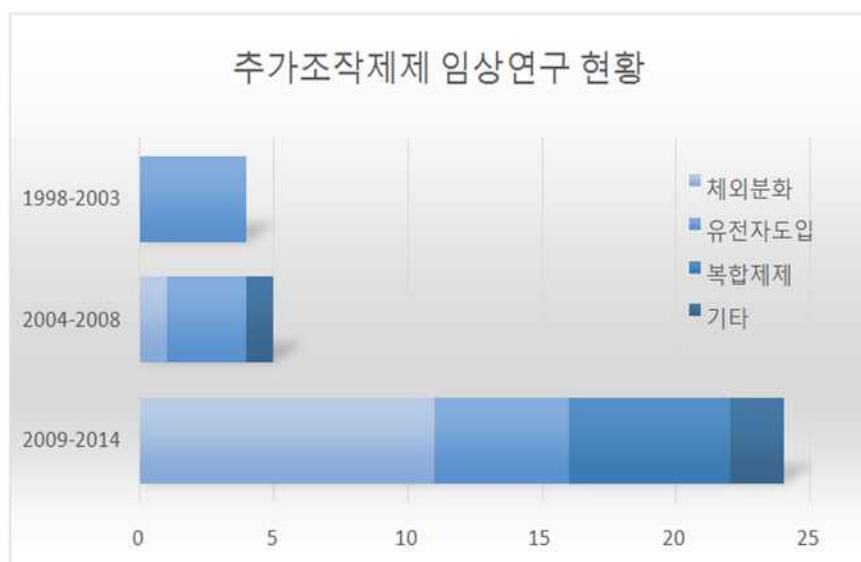
마. 체외조작 종류별 임상연구 현황

- 세포의 조작 유형별 분포를 살펴본 결과, 87%에 해당하는 대부분의 경우 체외 분리, 증식을 주된 공정으로 사용하였고, 이외 유전자변형, 체외분화유도, 지지체등과 복합된 형태의 복합의료용구제품 등이 각 5~3%의 비율을 차지하였다.
- 이외에도 드물게 2종 이상의 세포군을 혼합하는 등의 시도도 이루어지고 있는 것으로 나타났다.



[그림14. 체외조작 종류별 임상연구 개발 현황]

- 체외분리 증식 이외 다른 조작을 추가한 제제의 임상연구 현황을 분석한 결과, 그림 15에서 보이는 바와 같이 2003년까지는 유전자도입이 이루어지다가 2004년부터 2008년 사이 체외분화 등의 다른 조작을 가한 제제가 등장하기 시작하였다.



[그림15. 분리증식 이외 추가조작을 가한 제제의 임상연구 현황]

- 분리증식 이외 추가조작을 가한 제제의 국가별 개발 현황을 살펴본 결과, 한국은 체외분화유도제제에 있어서 미국, 이스라엘과 함께 전체 36%를 개발한 것으로 나타났고, 유전자도입제제의 경우 미국이 67%로 다수를 차지하였으며 한국이 17%로 그 뒤를 잇는 등, 한국은 비교적 다양한 체외조작을 시도하고 있는 것으로 나타났다.

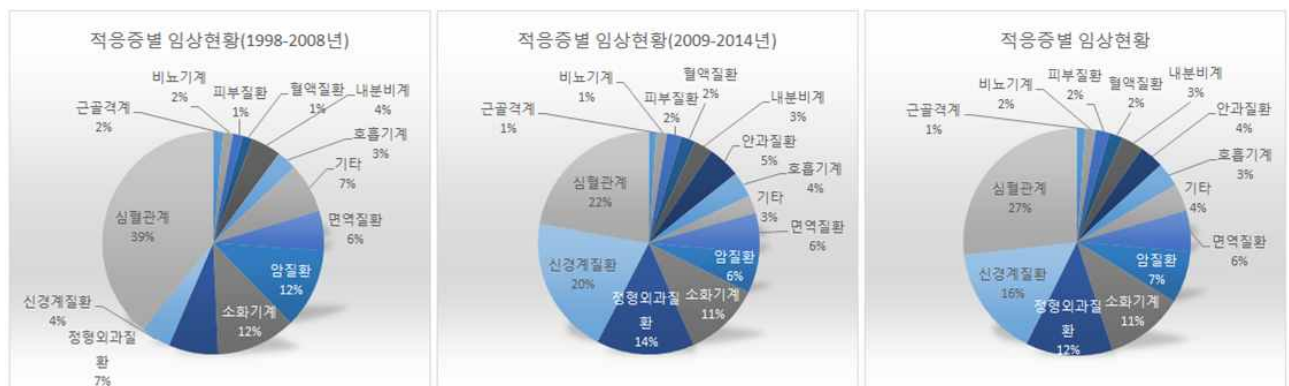


[그림16. 체외조작유형별 개발국 현황]

- 지지체 등과 복합제제 형태로 줄기세포를 활용한 경우는 미국이 83%로 대다수를 차지하였으며, 미국 이외에는 스페인이 유일하게 1건의 임상을 실시한 바 있는 것으로 나타났고, 한국은 이와 관련된 제제에 대한 임상은 아직까지 실시된 바 없는 것으로 조사되었다.

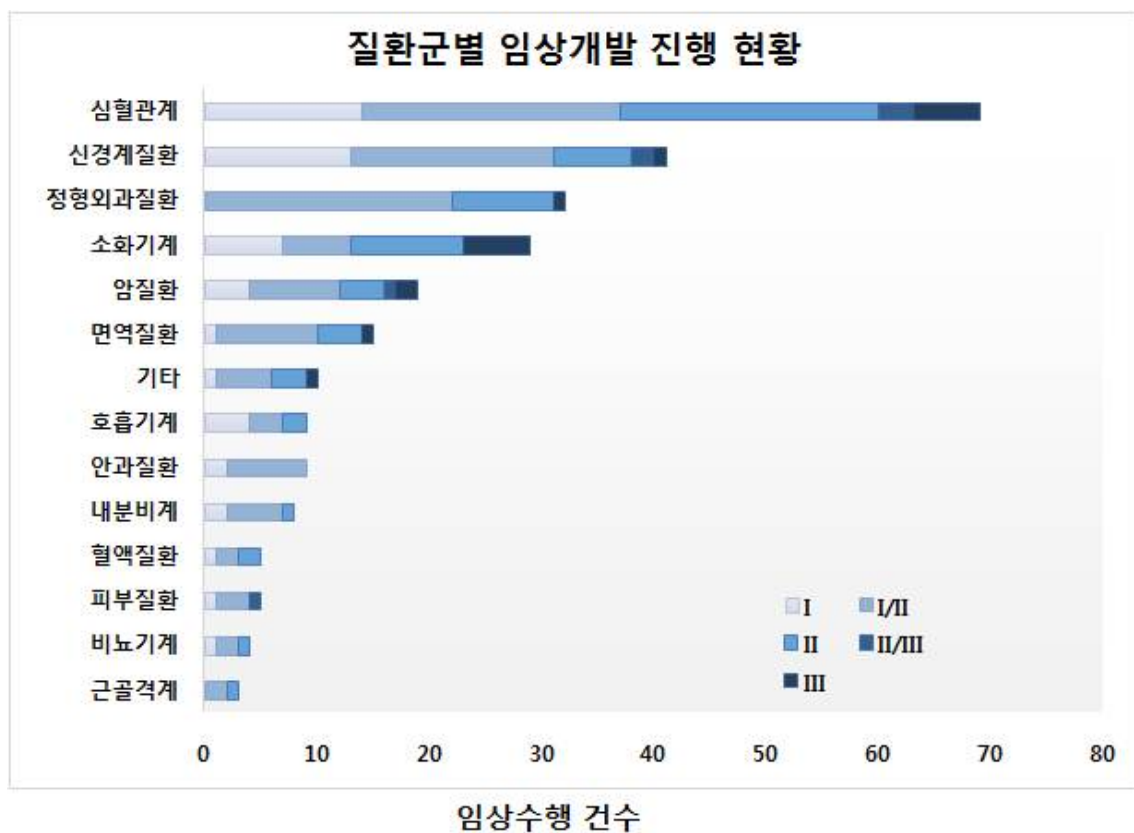
바. 적응증별 임상연구 현황

- 적응증별 임상연구 비율을 조사한 결과 심혈관계 질환이 27%로 가장 높은 비율을 차지하고 있었고, 신경계가 16%, 정형외과 12%, 소화기계가 11%, 암질환이 7%로 뒤를 이었다.

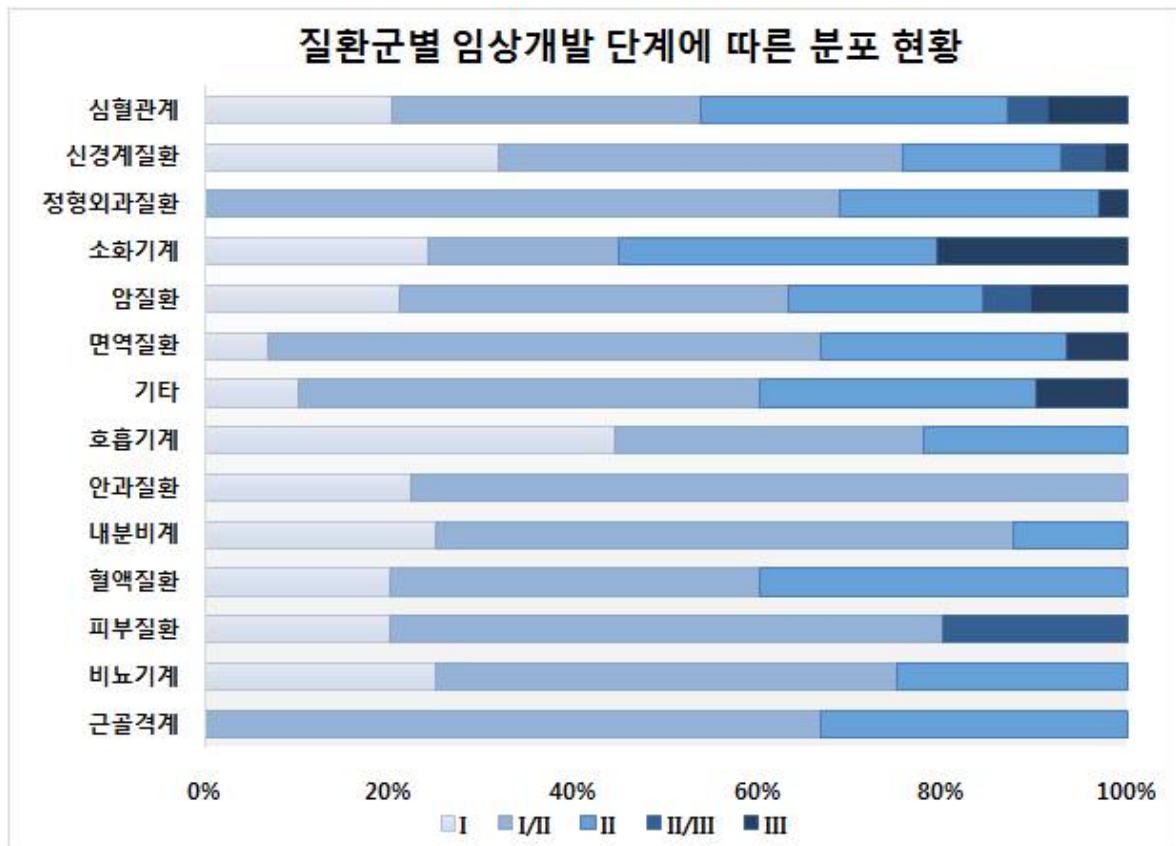


[그림17. 연대별 적응증에 따른 임상개발 현황]

- 연도별로 적응증의 분포를 분석한 결과, 상업적 임상연구가 본격화되기 이전인 2008년까지는 심혈관계가 39%로 높은 비율을 차지하고 있었으나, 2009년부터 2014년 현재까지에 이르는 기간 중에는 비율이 22%까지 낮아졌다.
- 반면, 신경계 질환은 2008년까지 4%에 불과하였다가 2009년 이후 기간 동안 20%까지 비중이 현저히 증가하였고, 정형외과 질환의 경우도 7%에서 14%로 비중이 증가하였다.
- 암질환의 경우도 2008년까지는 12%를 차지하고 있던 비중이 2009년도 이후부터 6%로 낮아졌다.
- 안과질환은 2009년도 이후 임상연구에 새롭게 등장한 질환군으로, 2009년부터 2014년 현재에 이르는 시기 동안 5%라는 상당한 비중을 차지하고 있다.
- 적응증별로 임상개발 진행단계별 분포를 분석한 결과, 가장 많은 임상건수를 차지하고 있는 6개 질환군 중에서 II상~III상에 해당하는 후기임상이 차지하는 비율은 소화기계 질환에서 55%로 가장 높았고, 심혈관계 질환이 46%로 그 뒤를 이었으며, 암 질환이 37%, 면역계 질환이 33%인 것으로 나타났다.
- 신경계 질환의 경우 전체 임상에서 차지하는 비중은 두번째로 높았으나, 초기임상인 I상~I/II상의 비율이 76%로 다른 질환군에 비하여 상대적으로 높은 것으로 나타났다.



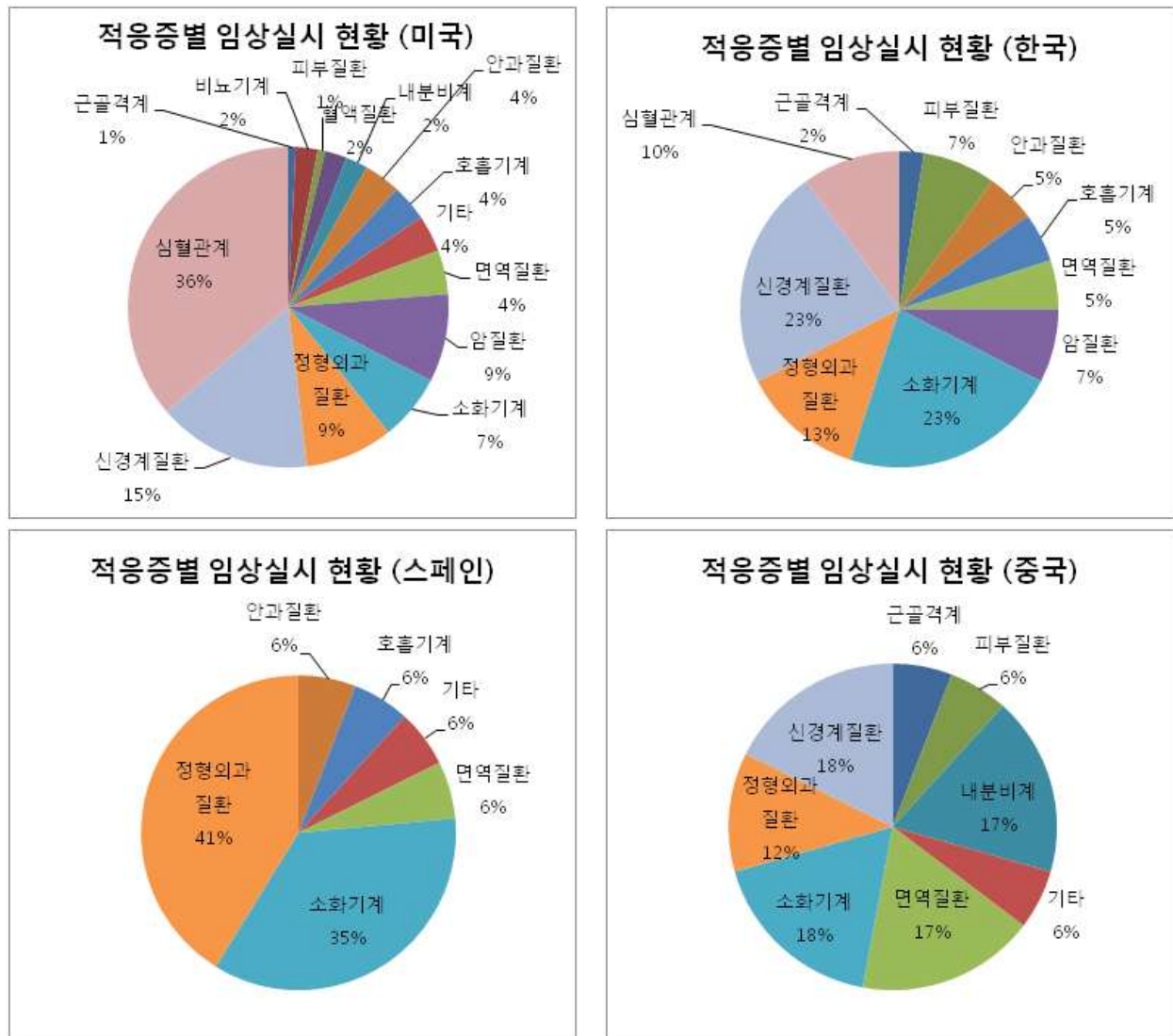
[그림18. 질환군별 임상개발단계 진행 현황]



[그림19. 질환군별 임상개발단계에 따른 분포 현황]

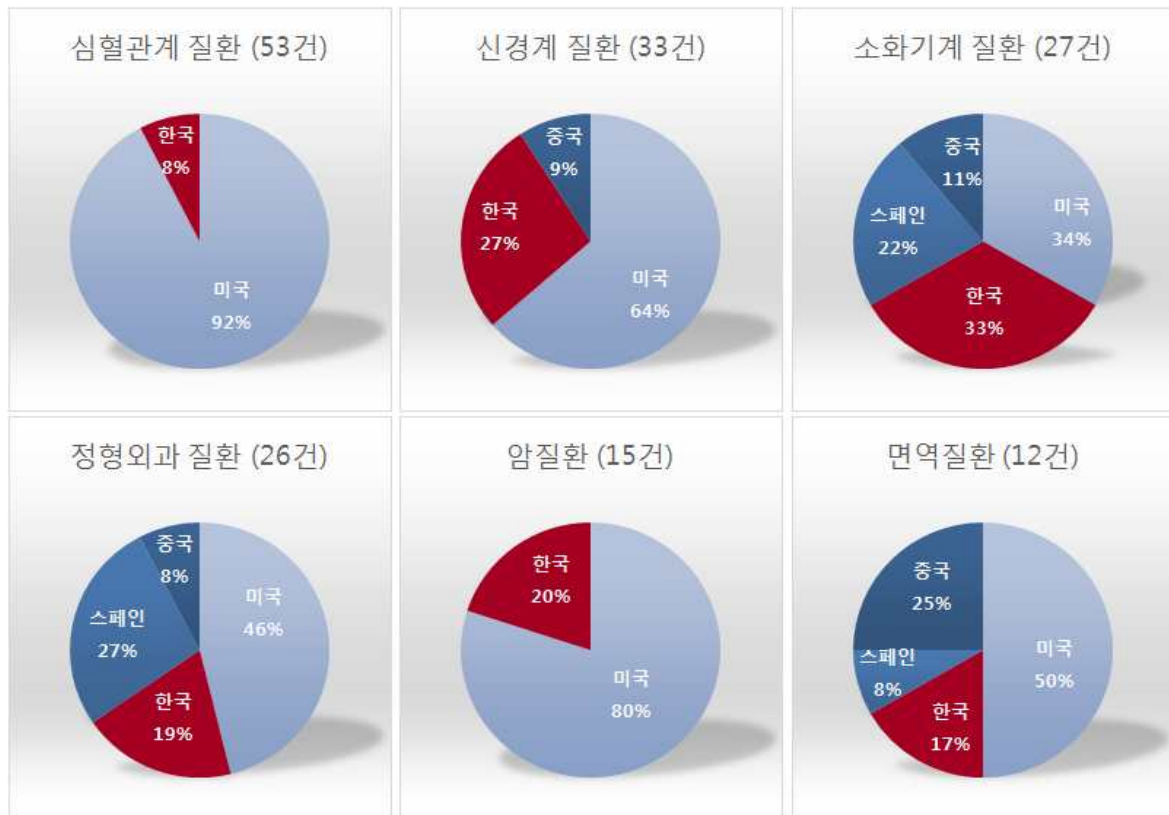
사. 개발국가별 적응증 개발 현황

- 국가별로 적응증에 따른 개발 잠재력 수준을 보기 위해, 적응증에 따른 임상개발 현황을 주요 임상개발 국가별로 분석하였다.
- 미국은 심혈관계 질환, 신경계 질환, 정형외과 질환, 암 질환, 소화기계 질환이 전체의 76%를 차지하고 있는 것으로 드러났으며, 이외에도 현재 임상개발이 진행중인 모든 적응증에 대한 임상을 보유하고 있는 것으로 나타났다.
- 한국은 신경계 질환과 소화기계 질환이 각 23%로 가장 높은 비중을 차지하고 있었으며, 정형외과 질환, 심혈관계 질환, 암 질환의 순서로 뒤를 이어 전체 76%의 임상이 이들 5개 질환군에 대해 이루어지고 있는 것으로 확인되었다.
- 스페인의 경우 정형외과 질환 41%, 소화기계 질환 35%로 이들 두 질환군이 전체의 76%를 차지하여, 주요 개발국 중에서 가장 질환군별 분포가 불균형적인 양상을 보였다.



[그림20. 주요 임상개발 국가별 적응증에 따른 임상개발 현황]

- 중국은 신경계 질환, 소화기계 질환, 내분비계 질환, 면역 질환, 정형외과 질환이 높은 비율로 전체의 88%를 차지하고 있었다.
- 6대 대표 적응증에 대해 주요 임상 개발국이 가지고 있는 임상개발 잠재력을 알아보기 위해, 상업적 임상 연구에서 가장 많은 비율을 차지하고 있는 6개의 대표적인 적응증에 대하여 주요 임상 개발국인 미국, 한국, 스페인, 중국을 대상으로 각 개발국이 해당 적응증 임상연구에서 차지하고 있는 비율을 분석하였다.



[그림21. 주요 6개 질환별 상위 4개 개발국가 임상개발 현황]

- 미국은 주요 6개 질환 모두에서 주개발국의 위치를 확보하고 있는 것으로 나타났으며, 한국도 6개 질환군 모두 개발이 이루어지고 있는 것으로 확인되었다.
- 심혈관계 질환의 경우 미국이 92%로 대다수를 차지하고 있으며, 주요 개발국 중에는 미국 이외에 심혈관계 질환을 연구하는 국가로 한국이 유일하였다.
- 신경계 질환에서도 역시 미국이 64%로 과반수를 차지하고 있으며, 한국이 27%로 두번째 높은 점유율을 보이고 있으며, 중국이 9% 비율로 임상을 수행하고 있었다.
- 소화기계 질환은 다른 질환에 비해 한국이 가장 강세를 보이는 질환군으로, 미국 34%에 비슷한 수준인 33%를 차지하고 있으며, 스페인 역시 22%로 타 질환군에 비해 상당한 강세를 보이고 있다.
- 정형외과 질환은 역시 미국이 절반가량을 차지하고 있으며, 스페인이 27%로 다른 질환군에 비해 가장 강세를 보이는 질환군인 것으로 나타났다. 한국은 정형외과 질환군에서 19%의 점유율을 보였다.
- 암 질환은 미국이 80%로 절대다수의 임상을 진행하는 가운데 한국이 미국 이외 유일하게 20%의 임상개발을 수행한 국가인 것으로 나타났다.
- 면역 질환은 중국이 가장 강세를 보이는 질환군으로 50%를 차지하고 있는 미국에 이어 25%의 비율을 점유하고 있었으며, 한국도 17%의 임상을 수행한 것으로

확인되고 있다.

- 6대 대표 질환군을 대상으로 보았을 때, 한국은 소화기계에서 가장 높은 비중으로 강세를 보이고 있으며, 신경계 질환, 정형외과 질환, 암 질환, 면역 질환에서 고른 비중을 보였으며, 심혈관계 질환에서는 미국이 절대다수를 차지하고 있는 것으로 나타났다.

4. 고찰

동 보고서에서는 2014년 3월까지 미국의 임상연구 등록 사이트(www.clinicaltrials.gov)에 등록된 임상연구 중 줄기세포치료제를 이용하여, 기업체가 주도하거나 협력하고 있는 상업적 임상연구에 대한 국제동향을 분석하고 있다. 동 보고서에서 대상으로 하고 있는 임상연구가 제품개발 동향을 전적으로 반영한다고 볼 수는 없지만, 최소한 각 국가의 허가당국에서 정하고 있는 안전성 및 유효성이 비임상적으로 입증되어 인체에 투여가 가능한 수준으로 개발이 진행되었고, 실제 임상연구가 진행중인 치료제들을 대상으로 하였다는 측면에서, 현 시점에서의 제품개발 동향에 대한 흐름을 파악하기 위한 하나의 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

다각도로 분석한 결과, 동 보고서에서는 다음과 같은 줄기세포치료제의 국제적인 임상연구 동향이 도출되었다.

- 2014년 3월 기준으로 총 258건의 상업적 줄기세포치료제 임상연구가 전세계적으로 진행되어오고 있다.
- 국제적으로 줄기세포의 상업임상은 2011년 정점에 달한 후 다소 감소되고 있는 추세를 보이고 있으며, 2013년도 전체 임상건수는 2010년 수준에 그치는 것으로 나타났다.
- 가장 개발이 집중적으로 이루어지고 있는 주된 임상적 적응증은 심혈관계 질환, 신경계 질환, 정형외과 질환, 소화기계 질환, 암 질환인 것으로 나타났다.
- 줄기세포의 기원에 따른 분석 결과 전체적으로 자가유래와 동종유래 치료제가 비슷한 비율로 개발이 진행되어오고 있으나, 2009년을 기점으로 동종유래 줄기세포치료제의 신규 임상이 더 우세한 추세에 있다.
- 줄기세포 종류에 따른 분석결과 전체의 70%에 해당하는 대부분의 경우 중간엽줄기세포 또는 중간엽기질세포를 이용한 것이었으며, 조혈줄기세포, 신경줄기세포, 배아유래 세포 등도 상당한 비율을 차지하고 있다.
- 줄기세포치료제의 기원은 현재까지 가동화 말초혈액, 골수, 지방조직, 제대혈이 가장 주를 이루고 있으며, 가동화 말초혈액과 골수의 비율은 줄어드는 반면 다른 조직을 활용하는 임상비율은 증가되고 있는 것으로 드러났다.
- 현재까지 개발되고 있는 줄기세포치료제의 대부분은 분리증식을 주요 제조공정으로 이용하고 있으며, 유전자도입, 분화유도, 의료용구와의 복합제품 등의 추가적인 체외조작의 시도도 2009년 이후 현저히 증가되고 있는 추세에 있다.

줄기세포치료제 임상 개발에 있어서 한국의 위상과 관련하여서 다음과 같은 사항들이 동향 분석 과정에서 나타났다.

- 총 258건의 상업적 임상연구 가운데 53%는 미국에 의해 주도되고 있으며, 한국은 16%의 비율로 미국에 이어 두 번째로 많은 임상연구가 진행하고 있는 것으로 확인되었다.
- 2013년 7월 이후 추가된 임상으로 인해 한국은 임상건수나 임상규모 모두에 있어서 세계 2위인 것으로 나타났다.
- 각 임상연구별 피험자수를 지표로 한 개발 임상연구 규모면에서는 중국과 미국에 비해 피험자수가 적은 것으로 나타났으며, 미국과 비교하였을 때에는 50~60% 수준인 것으로 드러났다.
- 분화유도, 유전자도입을 활용한 침단체제 개발에 있어서 한국은 전체의 각 36%, 17%를 차지하고 있는 것으로 드러나 한국이 침단체제 개발에 있어서도 미국에 뒤이어 2위를 차지하고 있는 것으로 확인되었다.
- 국제적인 임상 적응증 개발 분포와 비교하였을 때 한국은 다른 국가에 비해 신경계 질환, 소화기계 질환, 정형외과 질환에서 상대적으로 더 높은 비율을 점하고 있었으며, 주요 개발 질환은 아니지만 호흡기계 질환과 안과 질환에서도 한국이 높은 비중을 차지하고 있는 것으로 확인되었다.

줄기세포치료제의 상업적 개발동향 분석과정에서 국가별로 다음과 같은 임상연구 특성이 확인되었다.

- 스페인이 중국과 함께 공동 3위로 도약하였으며, 이스라엘과 인도는 큰 변화가 없는 가운데 스페인 및 중국 뒤를 잇고 있으며, 4건의 신규 임상개발을 통해 파나마가 새로운 임상 개발국으로 등장하였다.
- 중국은 임상건수 면에서는 한국에 뒤지고 있으나, 임상규모가 평균적인 미국의 임상연구 규모에 비해서도 I/II상 및 II상에서는 45~75%가 더 많은 것으로 나타났으며, 피험자수를 기준으로 산출한 전체 임상규모로 분석하였을 경우 한국을 앞서는 것으로 드러났다.
- 주요 개발국인 미국, 한국, 중국의 임상개발 단계별 분석 결과, 미국과 한국, 새롭게 3위로 도약한 스페인은 I상에서 III상까지 유사한 분포를 보이는 반면, 중국은 아직까지 II/II상 및 III상에 진입한 임상이 없는 것으로 나타났다.
- 미국은 전체 임상의 50~60%를 차지할 정도로 절대 우위를 점하고 있으며, 전체적으로 고른 적응증 분포를 보이고 있다.

- 한국은 다른 국가에 비해 소화기계 질환, 신경계 질환, 암 질환, 정형외과 질환에서 상대적으로 더 높은 비율을 점하고 있었으며, 주요 개발 질환은 아니지만 호흡기계 질환과 안과 질환에서도 한국이 높은 비중을 차지하고 있는 것으로 확인되었다.
- 스페인은 상대적으로 정형외과 질환과 소화기계 질환에서 강세를 보이고 있으며, 전반적인 적응증별 개발 분포가 이 두 질환에 많이 집중되어 있는 양상으로 나타났다.
- 중국은 스페인에 비해서는 다양한 적응증에 대한 개발이 진행되고 있는 것으로 나타났으나, 국제적으로 가장 많은 개발이 이루어지고 있는 심혈관계 질환에 대한 상업적 임상연구가 1건도 없는 등 전반적으로 개발중인 적응증 분포 양상에서 미국이나 한국과는 차이를 보였으며, 당뇨병을 포함하는 내분비계 질환에서는 상대적으로 우위를 점하고 있는 것으로 드러났다.
- 일본은 유도만능줄기세포 연구로 노벨상까지 수상하고 최근 세계최초로 유도만능 줄기세포에 대한 임상연구가 승인을 받았지만, 기업체 주도로 이루어지고 있는 상업적 임상연구 실적은 여전히 1건에 불과한 것으로 나타났다. 이는 개발의 상당 부분이 국가 주도형으로 이루어지고 있다는 점과 고도 선진의료기술 등의 우회적인 경로로 임상에 진입하는 사례가 많은 일본 자국내 특수적인 상황에 따른 결과일 것으로 추정된다. 2013년에 새롭게 도입한 “재생의료등의 안전성 확보 등에 관한 법률”을 통해 위험도에 기반한 임상 진입경로의 다양화 정책이 장기적으로 어떤 영향을 미칠지에 대해서는 향후 추이를 지켜볼 필요가 있을 것으로 보인다.

최초로 국내 승인된 줄기세포치료제의 사례에서도 입증되었듯이 반드시 수나 양적인 측면에서 우위를 점하는 것이 개발의 확률을 높인다고 볼 수만은 없다. 국가별로 혹은 분야별로 현재까지 진행되어온 연구들로부터 축적된 결과를 잘 활용하여 고유한 역량을 집중하는 바에 따라 개발 성공률은 달라질 수 있을 것으로 보인다. 따라서, 동 보고서의 분석내용을 특정 분야에서 절대적인 강세 또는 우위로 해석하는 데에는 무리가 있다는 점을 감안하여 활용할 것이 권고된다.

현재 줄기세포를 기반으로 한 치료제제에 대한 분류체계는 국가별로 차이가 존재한다. 유럽 의약품청(EMA)에서는 유전자치료제 및 모든 세포치료제와 함께 통칭하여 첨단제제(ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)로 관리하고 있으며, 미국의 경우에는 세포치료제에 포함된 개념으로 간주되고 있다. 이에 동 보고서에서는 줄기세포치료제와 관련된 국외 정책 동향으로 다음의 내용들을 제공하고자 한다.

1. 세포치료제의 허가 및 관리 체계

- ☐ 미국의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 체계
- ☐ 유럽의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 체계
- ☐ 미국과 유럽의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 시스템 비교

2. 첨단제제의 장기 추적조사 체계

- ☐ 미국의 시판승인 후 사후관리 시스템
- ☐ 유럽의 시판승인 후 사후관리 시스템
- ☐ 미국과 유럽의 시판승인 후 사후관리 시스템의 비교
- ☐ 유럽의 첨단제제 위험성 관리를 위한 안전성 및 유효성 추적조사 지침
- ☐ 줄기세포치료제의 시판 후 추적조사 사례 (캐나다 Prochymal)

3. 첨단제제의 비임상연구 지침

- ☐ 미국의 임상시험용 세포유전자치료제의 전임상 평가 지침
- ☐ 유럽의 첨단제제 인증획득을 위한 최소한의 품질, 비임상 자료 지침
- ☐ 미국과 유럽의 비임상연구 지침 비교

□ 미국의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 체계

가. HCT/Ps 규정

미국은 인간 세포/조직 및 세포/조직 기반 제품(HCT/Ps, HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS)에 대한 기본 관리 규정(21 CFR 1271)을 두고 관리하고 있다.

1. 목적

- 1) 인간 세포/조직 및 세포/조직 기반 제품을 제조하는 시설에 대하여 단일화된 등록 및 목록 시스템을 만들고,
- 2) 인간 세포/조직 및 세포/조직 기반 제품으로 인하여 전염성질환의 도입, 전이 및 전염을 예방하기 위한 공여자 선정기준, 우수조직관리기준(cGTP, current Good Tissue Practice) 및 기타 절차들을 확립하고자 한다.

2. 적용범위

- 1) HCT/Ps란 인간 수여자에게 주입(implantation), 이식(transplantation), 투입(infusion), 또는 전달(transfer)할 목적으로 인간 세포나 조직을 함유하고 있거나, 그로 구성된 물질로, 뼈, 인대, 피부, 경막, 심장 판막, 각막, 말초혈액 및 제대혈에서 유래한 조혈줄기/모세포, 조작을 거친 자가유래 연골세포, 합성 지지체 위에 배양된 상피세포, 정자 또는 다른 생식조직 등 포함한다.
- 2) 다음 물질은 HCT/Ps에서 제외(즉, 관리제외 대상)
 - 이식을 목적으로 하는 혈관이 형성되어 있는 인체 장기(vascularized human organ)
 - 전혈 또는 혈액 성분 또는 혈액 유래 제품 (별도 규정 적용, 21 CFR 207, 607)
 - 젯, 콜라겐, 세포 인자 등과 같은 인체에서 분비되거나 추출된 산물 (단, 정자는 HCT/Ps로 관리됨)
 - 동종사용(homologous use)을 목적으로 하며 다른 물질(물, 결정화질[crystalloids] 또는 멸균, 방부 및 보존제 제외)과 혼합되지 않은 최소 조작 골수 (단, 혼합된 물질은 골수와 관련하여 새로운 임상적 안전성 문제를 야기하지 않아야 함.)
 - HCT/Ps의 제조에 이용되는 부가적 제품들

- 사람 이외의 동물에서 유래한 세포, 조직 및 장기
- 체외 진단용 제품
- 장기와 함께 회수된 것으로, 장기이식을 목적으로 하며 “장기이식 전용”으로 표시된 혈관

3) 다음 기관은 본 규정의 적용을 받지 않음(관리제외 기관)

- 비임상 과학 또는 교육의 용도로만 HCT/Ps를 사용하는 기관
- 동일 시설 내에서 환자의 신체로부터 채취한 HCT/Ps를 환자 자신에게 이식하는 기관
- 통상적인 유통경로 중 이송자로서 HCT/Ps를 수용, 수납, 이송 또는 전달에만 관여하는 기관
- HCT/Ps의 채취, 선별, 검사, 가공, 표지, 포장 또는 유통을 실시하지 않으면서, 기관 내에서 주입, 이식, 투입 또는 전달만을 목적으로 HCT/Ps를 수납하거나 보관하는 기관
- 생식세포나 조직을 채취만 하여 채취한 즉시 세포 및 조직을 공여한 공여자의 성적 친교자에게 전달하는 기관
- 등록된 기관과의 계약, 합의 또는 다른 절차에 따라 채취한 세포나 조직을 등록 기관에 전하는 개인인 경우, 개별적으로 등록할 필요는 없지만, 관련하여 적용받는 요건들은 따라야 함.

4) 최소조작의 정의(minimal manipulation)

- 구조적 조직인 경우, 조직의 재건, 수복 또는 대체의 용도와 관련하여 조직이 갖고 있는 본래의 관련된 특성들을 변화시키지 않는 조작
- 세포 또는 비구조적 조직인 경우, 세포나 조직의 관련된 생물학적 특성을 변화시키지 않는 조작

3. 규정내용

1) 시설의 등록 및 목록에 관한 사항(Subpart B): FDA 3356 서식을 이용하여, 시설 등록, HCT/P 목록, 시설등록 및 HCT/P 목록 업데이트에 관한 내용을 제출해야 함.

- 시설등록
 - (a) 시설의 법적 명칭
 - (b) 각 시설의 위치
 - (c) 보고자의 성명, 주소, 직위

- HCT/P 목록: 채취, 가공, 보관, 표시, 포장, 공급하는 모든 HCT/P와 공여자 선별 또는 검사를 실시하는 모든 HCT/P를 포함해야 하며, 각 HCT/P가 PHS Act 361의 적용을 받는지 여부도 기재해야 함.

- 시설등록 및 HCT/P 목록 업데이트에는 새롭게 추가하여 채취, 가공, 보관, 표시, 포장, 공급하는 모든 HCT/P와 공여자 선별 또는 검사를 실시하는 모든 HCT/P에 대한 사항과, 기존의 목록에 있던 HCT/P 중 중단된 사항이 있는 경우 정보를 업데이트하도록 하고 있음.

2) 공여자 선별에 관한 사항(Subpart C): 관련된 전염성 질환 물질 및 질환들에 대한 공여자 선별 및 검사를 토대로 공여자 적합성이 평가되어야 하며, 배아 또는 배아로부터 유래한 경우에는 난자 기증자와 정자 기증자 모두에 대한 공여자 적합성에 대한 평가가 이루어져야 함.

- 모든 공여자

- (a) 관련 전염성 질환 물질 및 질환들과 관련된 위험 요인 및 임상적 근거: HIV, HBV, HCV, Creutzfeldt-Jakob disease를 포함한 인간 전염성 해면상뇌증 등

- (b) 이종이식과 관련된 전염성 질환 위험

- 살아있는 백혈구 풍부 세포 또는 조직 공여자: 비뇨생식관의 관련 전염성 질환에 따른 감염에 관한 전염성 질환 물질 및 질환들과 관련된 위험 요인 및 임상적 근거에 관하여 공여자의 관련 의학적 기록을 평가함으로써 살아있는 백혈구 풍부 세포 또는 조직을 선별해야 함.

- 생식 세포 또는 조직 공여자

- (a) 관련 세포에 대한 전염성 질환 물질 및 질환들과 관련된 위험 요인 및 임상적 근거에 관하여 공여자의 관련 의학적 기록을 평가함으로써 공여자의 생식 세포 또는 조직을 선별해야 함.

- (b) 비뇨생식관 관련 전염성 질환으로써 검사해야 할 항목으로는 *Chlamydia trachomatis*와 *Neisseria gonorrhea*가 반드시 포함됨.

- (c) 다만, 감염성 질환체에 의하여 세포나 조직의 오염이 발생하지 않음을 확신할 수 있는 방법에 의해 생식 세포 또는 조직이 채취된 경우에는 비뇨생식관 관련 전염성질환에 대한 별도의 선별검사가 요구되지 않음.

- 공여자 선별에서 제외되는 경우(다음 중 하나)

- (a) 자가투여를 목적으로 하는 세포 및 조직

- (b) 생식의 목적으로 성적으로 친밀한 상대자에 의해 생식 세포 또는 조직을 공여받는 경우

- (c) 원래 자가투여 또는 성적 친밀 상대자에게 생식을 위해 공여함으로 인해

공여자 선별에서 제외되었다가, 이후 지정 혹은 무기명 기증할 목적으로 냉동 보존된 세포 또는 조직으로서, 다음의 조건에 모두 해당하는 경우

- 냉동 보존한 생식세포 또는 조직을 공여한 공여자가 불임이거나 건강상의 문제 등으로 인하여 추가적 공여가 불가능하며,
- 수여자에게 전달되기 전에 공여자를 선별 및 검사하기 위하여 적절한 조치가 취해질 수 있는 경우.

(d) 원래 성적 친밀 상대자에게 공여할 목적으로 냉동보관된 배아가 지정 혹은 무기명 기증되는 경우로, 가능한 경우 배아를 수여자에게 전달하기 전 정자 및 난자 기증자를 선별 및 검사를 위해 적절한 조치가 취해져야 함.

3) 우수조직관리기준(cGTP, current Good Tissue Practice)에 관한 사항(Subpart D)

4) 361 product에 대한 추가적 요건(Subpart E)

5) 361 product 취급 기관에 대한 실사 및 강제사항들(Subpart F)

나. PHS Act 351과 Act 361의 비교

인간 세포/조직을 이용한 시술과 치료제의 구분은 PHS Act 351(42 U.S.C. 262)과 PHS Act 361(42 U.S.C. 264)을 통하여 규정되어 있다.

1. PHS Act 351: 생물학적제제에 관한 규정으로, 판매를 위해서는 FDA의 규정에 따른 품목허가를 필요로 함.
2. PHS Act 361: 생물학적제제로 간주되지 않으므로 품목허가를 취득할 필요는 없으나, 기본 관리 규정인 21 CFR 1271에 기술된 요건들을 준수해야 함. 동 규정 적용을 받기 위해서는 다음 항목들을 모두 충족해야 함.
 - 1) 최소 조작(minimally manipulated)을 거치고,
 - 2) 제조자의 사용목적, 표시사항, 광고, 적응증 등에 비추어 보았을 때 동종 사용(homologous use)만을 목적으로 하며,
 - 3) 혼합된 물, 결정화질(crystalloids) 또는 멸균, 방부 및 보존제는 HCT/P와 관련하여 새로운 임상적 안전성 문제를 야기 하지 않는 다는 조건 하에, 물, 결정화질(crystalloids) 또는 멸균, 방부 및 보존제 이외의 다른 물질과는 혼합되지 않았으며,
 - 4) 다음 중 한 가지에 해당하는 경우
 - a) 전신 효과가 없으며 일차적 기능에 있어서 살아있는 세포의 대사활성에 의존적이지 않은 HCT/P
 - b) 전신 효과가 있거나 일차적 기능에 있어서 살아있는 세포의 대사활성에 의존적인 HCT/P로 다음 중 한 가지에 해당하는 경우
 - 동종 사용(homologous use)을 목적으로 하거나,
 - 일차 혹은 이차 혈연 관계 이내의 동종 치료(allogenic use)인 경우이거나,
 - 생식의 목적으로 이용되는 경우

21 CFR 1271	인체적용 목적의 인간유래 세포와 조직, 세포 및 조직 기반 제품 (HCT/PS)		• 동일 시설내에서 채취하여 자가이식하는 조직 및 세포 • 생식세포나 생식조직을 채취하여 즉시 대상에게 이식하는 경우 • 연구목적
PHS Act	361 (Lower risk) ✓최소조작 ✓본연의 목적으로 사용 ✓타물질과 혼합하지 않음 ✓다음 중 하나 - 전신작용 및 대사활성의존성 없음 - 전신작용 및 대사활성의존성 있더라도 i) 자가이식이거나, ii) 1~2차 혈연관계의 동종이식이거나, iii) 생식의 목적인 경우	351 (Higher risk) Expanded Access Program	
FDA 관할	혈액 및 혈액 제품		
HRSA 관할	Vascularized organ Blood vessels(이식용) Minimally manipulated bone marrow		

[그림22. 미국의 인체유래 세포 및 조직 관리 체계]

□ 유럽의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 체계

가. 인간 세포 및 조직 관리 규정(Directive 2004/23/EC)

유럽은 인간 세포 및 조직의 기증, 채취, 검사, 가공, 보존, 보관 및 공급에 관하여 기본 관리 규정(Directive 2004/23/EC)을 두고 관리하고 있다.

1. 목적

대중의 건강을 보호하고, 감염성 질환의 전염 방지

2. 적용범위

- 1) 조혈말초혈액, 제대 및 제대혈, 골수 줄기세포, 생식세포(난자, 정자), 태아조직 및 세포, 성체줄기세포 및 배아줄기세포 등을 포함하여 인간에게 이용을 목적으로 하는 인간 조직 및 세포로부터 유래하여 생산된 제품의 기증, 채취, 검사, 보존, 보관 및 공급에 적용됨.
- 2) 조직 및 세포로부터 산업적으로 제조된 제품의 경우에 본 규정은 기증, 채취 및 검사에만 적용됨.
- 3) (조혈모세포 이외의) 혈액 및 혈액 제품과 인체 장기, 그리고 동물에서 유래한 장기, 조직, 세포는 별도 규정이 있어, 동 규정에서는 제외됨.
- 4) 동일한 기술 과정 중 자가이식으로 이용되며 banking 공정에 적용되지 않는 세포 및 조직은 동 규정에서 제외됨.
- 5) 연구 목적으로 이용되는 인간 조직 및 세포는 제외됨. 임상연구를 통해 인체에 적용되는 세포와 조직들은 동 규정에 적용됨.

3. 규정내용

- 1) 회원국의 의무: 인간 세포 및 조직 채취의 관리 감독, 관련 시설 인증/지정/허가, 감사 및 규제적 방안, 이력추적조사(임상 적용 후 최소 30년), 인간 세포 및 조직의 수출입에 관한 사항, 시설 등록 및 보고 의무, 중대 이상반응 고지
- 2) 공여자 선별에 관한 사항(시행규정 2006/17/EC): 공여의 기본적인 원칙(자발성, 무보상, 단, 교통비 등 기본경비는 지급 가능), 동의, 자료의 기밀성 유지(무기명 유지), 선별/평가/채취에 관한 사항
- 3) 세포 및 조직의 품질과 안전성 관련 규정: 품질관리, 세포 및 조직의 수령/가공/보관에 관한 사항
- 4) 회원국간의 정보 공유, 보고 및 처벌에 관한 사항(시행규정 2006/86/EC):

나. 인간 세포 및 조직을 이용한 치료제 규정(Directive 2009/120/EC, Annex I, part IV)

인간 세포 및 조직을 이용한 치료제의 정의는 유럽연합규정(Directive 2001/83/EC, 개정 Directive 2009/120/EC)의 Annex I, part IV을 통하여 규정되어 있음.

1. 상당한 조작을 통하여 의도된 임상적 용도와 관련된 생물학적 특성, 생리적 기능 또는 구조적 특성이 변화된 세포나 조직, 또는 공여자와 수여자 내에서 동일한 핵심적 기능을 목적으로 하지 않는 세포나 조직을 함유하거나 그로 구성되어 있으면서,
2. 세포 및 조직의 약리학적, 면역학적 또는 대사학적 활성을 통하여 질환을 치료, 예방 또는 진단하기 위한 특성을 보유하고 있는 것으로 공여받거나, 인체에 이용되거나, 투여되는 경우

다. 예외적 규정

기본 규정에 따라 임상시험을 실시하거나, 품목허가를 취득하여 시판하여야 함에도 불구하고, 유럽연합 차원에서 특정 환자에의 사용(named patient use), 개별시술기관 허가제(hospital exemption), 동정적 사용(compassionate use)과 같은 예외적 규정을 두고 회원국들로 하여금 개별적으로 운영하도록 하고 있음.

라. 개별시술기관 허가제(Hospital exemption)

Regulation 1394/2007의 Article 28, No.7 항에서 규정하고 있음.

1. 주요내용

품목허가를 목적으로 하지 않는 첨단제제로, 특이적인 품질 표준에 따라 비통상적 빈도(non-routine base)로 제조되어, 동일 회원국가 내에 있는 단일 의료기관에서 개인 환자에 대해 맞춤형 제품의 의료적 처치로서 담당 시술자의 독자적인 전문적 책임하에 투여될 수 있도록 하는 것.

2. 적용요건

- 1) 개별시술기관 허가 제품은 회원국에서 승인하도록 함.
- 2) 해당국의 이력추적시스템(traceability)과 부작용모니터링(pharmacovigilance) 요건을 따라야 하며, 특이적인 품질 표준에 대한 기준이 마련되어야 함.

3. 국가별 규정 현황

- 1) 핀란드, 독일, 영국, 아일랜드는 자국 규정을 마련하였으나, 대부분 회원국의 경우 해석에 대한 의견차로 조화로운 규정 마련에 어려움을 겪고 있음.
- 2) EMEA의 CAT는 각 회원국의 규제당국자와 합동실무그룹을 구성하는 데에 합의하여 공동의 노력을 기울이고자 하고 있음.

4. 제기되고 있는 문제점들

- 1) 특이적인 품질 표준에 대한 기준
- 2) 비통상적 사용빈도에 대한 기준
- 3) 품목허가를 얻을 목적으로 하지 않는다는 기준만 있으므로, 임상시험 실시는 가능한 것인지에 대한 여부
- 4) 유효성 자료의 요건



[그림23. 유럽의 인체유래 세포 및 조직 관리 체계]

□ 미국과 유럽의 세포 및 조직 관련 제제의 관리 시스템 비교

구 분	미국	유럽
인체유래 세포 및 조직 전반에 걸친 관리 시스템	- 21 CFR 1271 - 혈액 및 혈액제품과 이식용 장기, 최소 조작의 골수는 별도 법률에 근거하여 관리되고 있음.	- Dir. 2004/23/EC - 혈액 및 혈액제품과 이식용 장기는 별도 법률에 근거하여 관리되고 있음.
관리 제외 대상	- 동일 시설내에서 채취하여 자가 이식하는 조직 및 세포 - 생식세포나 생식조직을 채취하여 즉시 대상에게 이식하는 경우 - 연구목적	- banking과 무관하며 동일 시설내에서 채취하여 자가 이식하는 조직 및 세포 - 연구목적
이력추적시스템 (Traceability)	세포치료제가 아니어도, 관리대상인 경우에는 cGTP에서 규정하고 있는 이력추적을 하도록 하고 있음.	세포치료제가 아니어도, 관리대상인 경우에는 이력추적을 의무화하고 있음.
시설과 치료제의 구분	- PHS Act 351 vs. 361 - 가장 엄격한 치료제 제외 기준을 운용하고 있음.	- Dir 2001/83/EC - 치료제 제외 기준(상당한 조작, 동종적 목적의 사용, 동일 시설내 자가투여)은 미국과 유사하나, 치료제 적용기준에 '시판을 목적으로 함'이 추가됨으로써 해석에 여러 이견이 제시되고 있음.

□ 미국의 시판승인 후 사후관리 시스템

미국은 기본적으로 약물감시계획(pharmacovigilance plan)은 허가신청시 제출하도록 하고 있으며, 이력추적(Traceability), 우수조직관리기준(cGTP, current Good Tissue Practice)의 일환으로, 모든 인간 세포, 조직, 또는 세포 및 조직기반제품(HCT/Ps)에 대하여 공여자로부터 인수인 또는 최종 처리점(disposition), 그리고 인수인 또는 최종 처리점부터 수여자에 이르기까지 이력추적을 위한 시스템과 자료를 보증할 수 있도록 하고 있다.

1. 기본 관련 법규

다음의 관련 법규(및 지침)를 기반으로 기존의 약물감시(Pharmacovigilance) 외에 추가적인 시판 후 연구 및 임상을 FDA가 요구할 수 있도록 하고 있음.

- Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA), Section 901
- Federal Food, Drug, and Cosmetic Act(FDCA), Section 505(o)(3), Section 505-1
- Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials - Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
- Guidance for Industry: Format and content of proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications (*draft*)

2. 첨단치료제 관련 별도의 관리 시스템

세포치료제와 관련한 별도 추적관리 시스템은 없으나, 유전자치료제의 경우 “Gene Therapy Patient Tracking System”이라는 별도 추적관리 시스템을 통해 임상연구 과정 및 시판 후 유전자치료제에 노출된 환자를 대상으로 안전성 평가를 목적으로 한 장기추적을 실시하도록 하고 있음.

3. 시판승인 후 연구의 종류

- 시판후 연구 합의(PMC, Postmarketing Commitment): 요구에 의해서가 아니라 신청인과 허가당국이 수행하기로 동의한 연구 및 임상연구. 제품의 시판 후 안전성, 유효성 또는 사용의 최적화를 좀 더 개선하거나 제품 품질의 일관성이나 신뢰도를

보증하기 위한 목적으로 수행하며, 동의를 바탕으로 하므로 법적요건은 아님.

- 시판후 연구 요구(PMR, Postmarketing Requirement): FDCA Section 505(o)(3)에 따라 허가당국이 실시하도록 한 모든 시판후 연구 및 임상이 포함되며, 법적요건으로 요구됨.
- 위험도 평가 및 완화 전략(REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy): FDCA Section 505-1을 신설하여, FDA가 필요하다고 판단하는 경우 신청인에게 의약품의 유익성이 위험도를 상회하는지를 확증하기 위한 프로그램을 실시하도록 요구할 수 있으며, 회사가 자발적으로도 실시할 수 있도록 하고 있음.

4. 시판 후 연구 요구 제도(PMR)

4-1. 적용대상

- 1) FDCA Section 505(b)에 따라 승인된 전문의약품(일반의약품과 제네릭의약품 제외)
- 2) PHS Act Section 351에 따라 승인된 생물학적제제

4-2. 목적

제품 승인시점이나 승인 이후 FDA가 새로운 안전성정보에 대해 알게 된 경우 시판 후 연구나 임상시험을 실시하도록 요구할 수 있음.

- 1) 제품의 사용과 관련하여 알려진 중대한 위험도 평가
- 2) 제품의 사용과 관련된 중대한 위험의 징후 평가
- 3) 심각한 위험이 잠재되어 있을 가능성을 보여주는 자료가 있는 경우 예견되지 않은 중대한 위험도 확인

4-3. 연구의 종류

FDAAA Section 901에 근거(타 규정의 용어에는 영향을 미치지 않음)

- 1) 임상시험(Clinical Trials): 신청인이나 연구자가 한명 이상의 피험자에게 대상 제품이나 다른 중재법을 투여하도록 할당하는 방법을 결정하여 실시하는 전향적 임상시험
- 2) 연구(Studies): 위에서 정의되지 않은 임상연구(예, 관찰연구, 역학연구 등), 동물연구, 실험실적 연구 등을 포함하는 모든 다른 연구들

4.4. 요구되는 경우

다음 조건들을 모두 충족해야 함.

- 1) 화학적 또는 약리학적으로 관련된 의약품에 관한 정보를 포함하여 과학적 정보를 근거로, FDA가 시판후 연구 또는 임상시험 실시가 적절하다고 간주되는 경우.
- 2) FDA가 다음 중 한 가지를 발견한 경우
 - 시판후 연구를 요구하기 전, FDCA section 505(k)(1)에 따른 이상반응보고 및 505(k)(3)에 따라 확립된 새로운 부작용모니터링(pharmacovigilance) 시스템으로는 아래 3번 항에 기술된 연구 목적을 충분히 충족되지 않음.
 - 시판후 임상시험을 요구하기 전, 아래 3번 항에 기술된 연구 목적을 충분히 충족되지 않음
- 3) FDCA Section 505(o)(3)에 기술된 바대로, 다음 중 한가지 이상의 목적이 있는 경우
 - 약물의 사용과 관련하여 알려진 중대한 위험성 평가
 - 약물의 사용과 관련하여 중대한 위험성의 증후 평가
 - 중대한 위험성이 잠재되어 있을 가능성을 보여주는 자료가 있는 경우, 예측하지 못한 중대한 위험성 확인

4.5. 수행절차

- 1) FDA는 60일간의 filing date 중 14일 이내에 신청인에게 서면으로 PMR 및 PMC와 관련된 평가부서 의견과 함께 논의를 위한 교신 계획 통보
- 2) 신청인은 FDA 평가팀과 함께 PMR 및 PMC의 설계와 수행에 관하여 논의할 기회를 가짐.
- 3) 신청인이 연구계획(protocol)을 제출하게 되면, FDA 평가팀은 연구설계가 목적을 충분히 달성할 수 있을지를 검토하고, 신청인이 제안한 일정이 현실적이면서 연구를 계획된 일정에 따라 종료할 수 있을 것인지를 평가
- 4) PMC의 경우 신청인이 수행에 동의함을 서면으로 제출해야 하지만, PMR의 경우 신청인의 동의없이 FDA가 요구할 수 있음.
- 5) PMC의 경우 연구 진행상태를 매년 보고해야 하며, PMR은 연구 진행상태를 정기적으로 보고해야 하고 경우에 따라서는, 특정 시점에서 “정기 보고서”를 제출하도록 할 수도 있음.

5. 미국의 시판후 안전성관리 제도의 특징

- 1) 약물감시(Pharmacovigilance) 계획이 제품승인 신청시 함께 제출되도록 하여, 시판 후 기본적 부작용모니터링 활동을 담보함.
- 2) 시판 후 어떤 시점에서든 안전성을 근거로 하여, 허가당국에서 적극적으로 시판후 연구를 요구할 수 있음(PMR).
- 3) 반드시 요구되는 것은 아니지만, 안전성, 유효성 또는 사용의 최적화를 좀 더 개선하거나 제품 품질의 일관성이나 신뢰도 보증을 목적으로 시판후 연구를 권고할 수 있으며, 연구 설계 과정에서 허가당국이 적극적으로 개입, 평가하고, 수행 과정도 지속적으로 보고받는 등 사후관리에도 적극적임(PMC).
- 4) 시판후 연구 수행을 FDA에서 요구하는 경우에는 위해도 평가 및 보증을 일차적인 목적으로 간주하고 있음.

6. 참고문헌

- Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials - Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (April 2011)
- Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (March 2005)
- Gene Therapy Patient Tracking System (June 27, 2002)
- Report to Congress - Reports on postmarketing studies [FDAMA130]

□ 유럽의 시판승인 후 사후관리 시스템

1. 근거법규

가. Regulation EC/1901/2006, Volume 9A

나. Regulation EC/1394/2007, Article 14 (4)

다. EMEA/CHMP/96268/2005, Guideline on risk management system for medicinal products for human use

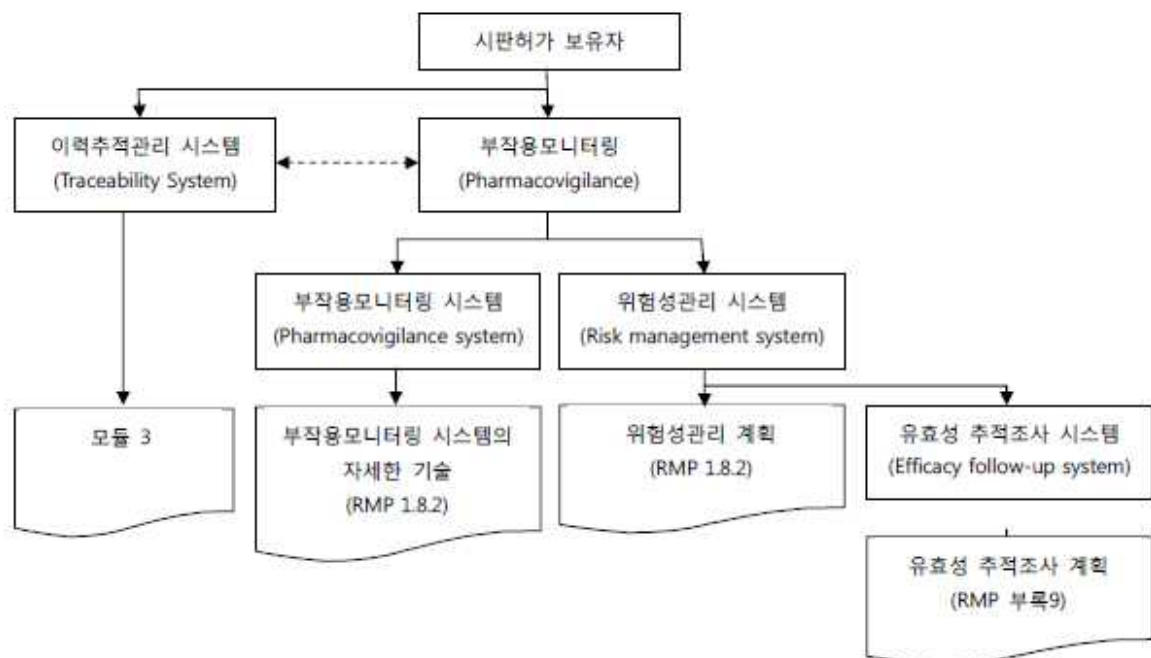
2. 통합 위험성 관리시스템

기본적으로 EU-Risk Management System(EU-RMS)의 통합 위험성관리시스템으로 안전관리가 이루어지며, 관련 계획은 허가신청 서류의 일부로 제출하도록 되어 있음.

1) Part I : 안전성 기준, 부작용모니터링 계획

2) Part II: 위험성 최소화 활동의 필요성 평가, (필요한 경우) 위험성 최소화 활동 계획

3. 시판승인후 조사를 위한 시스템과 신청서류 중 기술내용

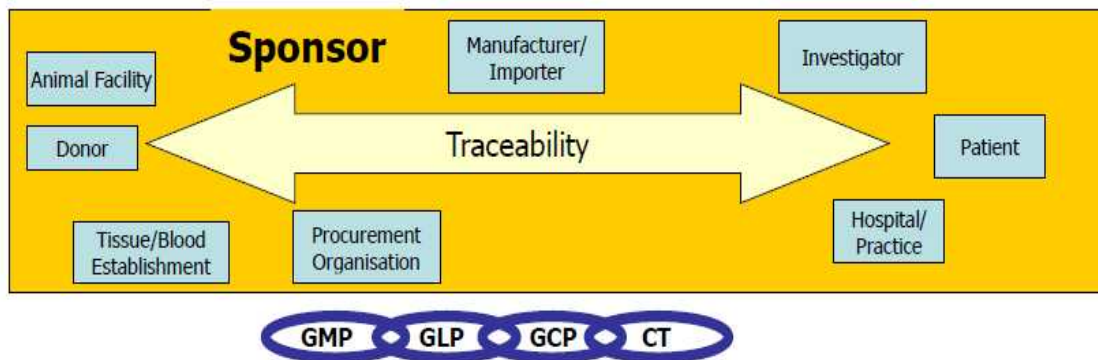


[그림24. 유럽의 시판후 안전성관리 시스템과 신청서류 중 제출사항]

4. 이력추적(Traceability)

EC/1394/2007, Article 15를 근거로 하여 두 개 단위(세포 및 조직의 기증 및 채취로부터 제조사 및 사용자까지)를 바탕으로 한 이력추적이 가능한 시스템을 확립하도록 하고 있음.

- 1) 세포 및 조직을 다루는 시설: 기증자로부터 기증단위까지
- 2) 제조사: 기증단위로부터 제품까지
- 3) 병원 및 임상시설기관: 제품에서 수여자까지
- 4) 기증자에서부터 수여자에 이르기까지 '무기명 암호화 시스템'을 이용하여 총체적인 이력추적이 가능해야 함.
- 5) 암호화시스템은 허가 신청자가 확립해야 함.



[그림25. 유럽의 이력 추적 관리 시스템]

5. 총 16개 부분(module)으로 구성된 우수약물감시시스템운영(GVP, Good Pharmacovigilance Practices)에 대한 가이드라인 제정 계획을 세우고, 2014년 3월 현재 총 12개 부분을 확정지은 데에 이어, 2014년 2/4분기까지 모든 부분에 대한 구성을 완료할 예정이다.

Module	제목
MODULE I	Pharmacovigilance Systems and their Quality Systems
MODULE II	Pharmacovigilance System Master File
MODULE III	Pharmacovigilance Inspections
MODULE IV	Pharmacovigilance Audits
MODULE V	Risk Management Systems
MODULE VI	Management and Reporting of Adverse Reactions to Medicinal Products
MODULE VII	Periodic Safety Update Report
MODULE VIII	Post-Authorisation Safety Studies
MODULE IX	Signal Management
MODULE X	Additional Monitoring
MODULE XI	Public Participation in Pharmacovigilance
MODULE XII	Continuous Pharmacovigilance, Ongoing Benefit-Risk Evaluation, Regulatory Action and Planning of Public Communication
MODULE XIII	Incident Management (tbc)
MODULE XIV	International Collaboration (tbc)
MODULE XV	Safety Communication
MODULE XVI	Tools, Educational Materials and Effectiveness Measurement for Risk Minimisation

[표 1. 유럽연합 우수부작용모니터링시스템(GVP) 운영 지침 목록]

6. 첨단제제와 관련된 별도 안전성 관리 시스템

- 1) 안전성 및 유효성 추적조사-위험도 관리에 관한 지침(Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products, EMEA/149995/2008) 운영
- 2) 세포기반치료제의 시판후 감시(surveillance)에 관한 지침이 현재 개발 중임.

7. 첨단제제와 관련된 별도 위험도 관리 계획

EC/1394/2007 규정에서 정의하고 있는 첨단치료의약품(advanced therapy medicinal products)의 경우, 별도의 가이드라인(EMA/149995/2008) 운영을 통해 기존의 인체적용약물이 실시하는 위험도관리계획에 추가적 요소들을 요구하고 있음.

1) 별도 지침 마련의 배경

- 첨단제제는 새롭고, 복잡하며, 기술적 특이성이 있어서, 개발을 용이하게 하면서도 경쟁력을 높이는 것은 물론 높은 수준의 건강권 보호를 보장하기 위해서는 특이적인 위험성 관리 관련 규정이 필요함.
- 첨단제제와 관련된 특정 문제들을 다루기 위해서는 기존의 약물감시 시스템과 위험성 관리시스템에 추가적인 요소들을 도입할 필요가 있음.
- 시판 후 단계에서 장기간에 걸쳐 이루어지는 안전성 및 유효성 조사는, 시판허가를 얻기 위한 자료의 부족함을 대신하여 이용될 수 없음. 시판허가를 얻기 위한 자료는 신청시점에서 해당 자료만으로도 적절한 유익성과 위험성을 평가하기에 충분한 수준으로 제출되어야 함.

2) 위험성 관리 시스템

- 현재 유럽에서는, 중앙승인절차(centralized authorization procedure)를 통하여 접수된, 새로운 활성성분을 포함하는 모든 의약품은, 면제의 정당성이 입증된 경우를 제외하고 위험성관리시스템에 대한 내용을 기술, 제시해야 함.
- 위험성 관리 계획의 내용과 범위는 해당 제품이 가진 위험성에 따라 달라짐.

3) 첨단제제에 추가적으로 요구되는 부분

- EU-RMP Part I, 안전성 기준 부분에 ‘생존 공여자로부터의 채취, 제품 생산, 투여, 환자의 추적관리’에 관한 사항이 추가되어야 함.
- EU-RMP Part II 에서는 ‘유효성 추적조사의 필요성에 대한 논의’가 포함되어야 하며, 필요성이 확인될 경우, 유효성 추적조사계획의 상세내용이 RMP의 별첨 9로 제출되어야 함.

8. 유럽의 시판후 안전성 관리제도의 특징

- 1) 약물감시(Pharmacovigilance), 안전성 기준, 위험성을 최소화하기 위한 활동여부를 평가하고 위험성 최소화 활동계획 등 안전성 관리에 관한 내용들을 체계적으로 위험성관리시스템(Riskment Management System)으로 통합하여 관리하고 있음.
- 2) 위험성 관리 시스템은 허가신청서류로서 제출하도록 되어있으며, 제품의 안전성 및 유효성에 관하여 알려져 있는 정보와 함께 연속성을 확보한 상태에서 검토됨.
- 3) 기존의 시판후 안전성 관리제도에서는 안전성만을 고려한 반면, 새로운 규정에서는 첨단제제의 특성 상 장기간에 걸친 유효성에 대한 장기 추적조사가 요구되는 경우를 별도로 고려해야 한다고 보고 있음.
- 4) 원료물질이 되는 세포 및 조직의 공여자에서부터 제품으로 가공되는 과정을 통해

최종 수여자에게 투여되는 이력을 추적관리 할 허가신청자의 의무에 대해 상위 법률에서 엄격히 규정하고 있음.

9. 참고문헌

- EMEA/CHMP/96268/2005, Guideline on risk management system for medicinal products for human use
- EMEA/149995/2008, Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products
- Presentation at ASEAN training, Kuala Lumpur (Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)-European Experience and Challenges, 31 May 2011)

□ 미국과 유럽의 시판승인 후 사후관리 시스템의 비교

비교 항목	미국	유럽
주요 시스템	- 이력추적(cGTP에 포함) - Pharmacovigilance - 시판후 연구 합의 (PMC, Postmarketing Commitment) - 시판후 연구 요구 (PMR, Postmarketing Requirement)	- 이력추적(상위법령 근거) - 위험도 관리 시스템 (EU-Risk Management System) - 첨단제제 위험도 관리를 위한 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 별도 규정
이력추적시스템 (Traceability)	cGTP에 포함되어 규정하고 있음.	상위법령(EC/1394/2007, Article 15)에서 별도로 의무화 규정하고 있음.
줄기세포치료제 포함 첨단의약품에 대한 별도 규정	유전자치료제의 경우 추적 시스템 도입(Gene Therapy Tracking System)	첨단제제 위험도 관리를 위한 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 규정 (EMA/149995/2008)
시판승인 후 안전관리 계획에 대한 검토 시점	승인신청을 위한 제출 서류 중 포함되어, 제품허가를 위한 평가과정에서 함께 검토됨. PMR의 경우 시점과 무관.	승인신청을 위한 제출 서류 중 해당 항목이 포함되어 있으며, 별도로 위험도 관리 계획(Risk Management Plan)을 제출하도록 하여, 제품허가를 위한 평가과정에서 함께 검토됨.
임상시험 중 첨단제제를 투여받은 환자의 추적 조사	기본적으로 임상시험 계획서에 따르지만, PMC 또는 PMR의 대상으로서 추적조사가 이루어질 가능성도 존재함.	기본적으로 임상시험 계획서에 따르지만, 위험도 관리를 위한 안전성 및 유효성 추적조사의 대상이 될 가능성도 존재함.
시판 후 안전관리의 주요 관점	안전성, 위험도 최소화	안전성과 유효성, 위험도 최소화
추적조사 기간과 대상환자 규모	제품에 잠재된 위험성에 따라, 평가하고자 하는 위험성을 적절하게 확인, 평가할 수 있도록 연구를 설계하도록 하고 있음.	제품에 잠재된 위험성을 우선 평가하고, 평가하고자 하는 위험성에 따라 기간과 대상환자 규모를 결정하도록 하고 있음.
시판후 추적조사 연구 평가부서	시판후 안전성 연구에 대한 전반적 계획과, PMC 및 PMR의 세부 계획까지 평가팀(review team)에서 검토	평가팀에 의해 중앙승인절차를 통한 시판승인 신청용 서류 중 제출되는 시판후 안전관리계획에 대한 검토가 이루어짐.
허가당국의 요구에 의한 시판후 연구	잠재적 위험성에 대한 우려가 있다고 판단되는 경우, PMR을 통해 시판후 연구 및 임상연구 수행 지시 가능함.	별도 규정 없음.

□ 유럽의 첨단제제 위험성 관리를 위한 안전성 및 유효성 추적조사 지침

<Guideline on Safety and Efficacy Follow-up - Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products (EMA/149995/2008)>

1. 지침 마련의 배경

- 1) 첨단제제는 새롭고, 복잡하며, 기술적 특이성이 있어서, 개발을 용이하게 하면서도 경쟁력을 높이는 것은 물론 높은 수준의 건강권 보호를 보장하기 위해서는 특이적인 위험성 관리 관련 규정이 필요함.
- 2) 첨단제제와 관련된 특정 문제들을 다루기 위해서는 기존의 약물감시 시스템과 위험성 관리시스템에 추가적인 요소들을 도입할 필요가 있음.
- 3) 시판 후 단계에서 장기간에 걸쳐 이루어지는 안전성 및 유효성 조사는, 시판 허가를 얻기 위한 자료의 부족함을 대신하여 이용될 수 없음. 시판허가를 얻기 위한 자료는 신청시점에서 해당 자료만으로도 적절한 유익성과 위험성을 평가하기에 충분한 수준으로 제출되어야 함.

2. 과학적 배경 근거

1) 안전성에 관한 사항들

○ 생존 공여자에 대한 위험성

- 채취 전 상태 조절(면역억제, 성장인자 투여 등)과 관련한 위험성들
- 세포의 채취과정 또는 채취과정 이후의 수술적/약물적 처치와 관련한 위험성들

○ 제품의 품질관련 특성에 따른 환자에 대한 위험성

- 제품 생산, 안전성 연구 중 이용된 세포의 유래종과 세포, 그리고 관련된 체액, 생체재료, 생물학적 분자들 등의 특성\
- 제품 제조에 이용된 생물학적 활성 물질들(효소, 항체, 싸이토카인, 혈청, 성장인자, 항생제 등)
- 최종 제품의 품질 및 규격(조성, 안정성, 생물학적 활성, 순도 등)
- 전염성 질환(바이러스 등에 의한 감염 및 체내 침입, 악성질환 및 기타 질환 등)과 관련된 위험성

○ 제품의 보관 및 유통과 관련된 환자의 위험성

- 보존, 냉동 및 해동과 관련된 위험성
- 저온 유통체계 및 온도통제 조건 이상에 따른 위험성
- 제품의 안정성과 관련된 위험성

○ 제품의 투여 과정과 관련된 환자의 위험성

- 제품 투여전 조제에 이용되는 생물학적 활성물질(효소, 싸이토카인, 혈청, 성장인자, 항생제 등)과 관련된 위험성
- 환자의 상태조절과 관련된 위험성
- 관련된 의학적/수술적 기술(마취, 주입, 이식, 삽입 등)과 관련된 위험성
- 임상적 추적조사와 관련된 위험성(합병증 치료의 필요에 따른 면역억제, 기타 의학적 진단 및 처치 등)
- 제품 투여시 이용되는 기술의 실수 또는 위반과 관련된 위험성(기술자 및 기관별 투여방법의 차이에 따른 결과 차이)

○ 제품과 환자간 상호작용에 따른 위험성

- 원치않는 면역원성과 그 결과(아나필락시스, 이식편대숙주병, 이식거부, 과민반응, 면역결핍 등)
- 세포의 귀소, 생착, 분화, 이동, 생장에 따른 초기/후기 결과

○ 골격(scaffolds), 기질(matrices), 생체재료 등과 관련된 위험성

○ 환자 내 제품 잔존에 따른 위험성

- 구조 과정(rescue procedures) 또는 해독제의 가용성과 그에 따른 위험성
- 늦게 발현하는 합병증들(특히 악성종양, 자가면역 등)
- 제품 투여 이전에 또는 병용으로 또는 이후에 실시하게 되는 치료와 제품 간의 상호적 영향

○ 재 투여와 관련된 위험성

- 면역반응
- 반복된 수술적/투여적 기술과 관련된 위험성

2) 유효성에 관한 사항들

○ 살아있는 유기체를 포함한다는 측면

- 제품에 포함된 살아있는 유기체들이 환자 체내에 투여된 후 오랜기간 (수 개월,

수 년, 수십 년)에 걸친 특성 변화에 따라 유효성의 증가 또는 감소가 초래될 수 있음.

- 환자에게 나타나는 결과는 허가전 임상시험 중에 완전히 확인되지 않을 수도 있음.
- 제품의 유효성이 상실될 경우와 그 이후에 대한 치료적 방법에 대한 확인도 장기적으로 필요함.

○ 새로운 조직이 완전한 기능성을 갖추기까지 소요되는 시간

- 새로운 조직이 완전한 기능성을 가지기까지 필요한 시간은 수 년 동안에 걸쳐 진행될 수 있으며, 제품에 따라 다를 수 있음.
- 개념적 증명, 유효성에 대하여 수용가능 한 대리 인자를 이용한 임상연구에서 긍정적 임상 결과를 얻은 경우에는 시판허가에 요구되는 유효성 근거로는 충분할 수도 있음.

○ 효력의 지속성 측면

- 시간의 경과에 따른 유효성 지속 정도는 장기간의 유효성 추적조사를 통해서만 확인이 가능함.

○ 투여과정이 미치는 영향

- 환자의 상태조절, 수술 등 투여과정의 품질에 따라 유효성이 크게 좌우됨.
- 투여과정의 품질은 의료기관 간 차이가 있을 수 있으므로, 시판승인 전 임상시험 조건과 시판 후 통상적으로 이용되는 의료기관 간에 유의한 차이가 존재할 가능성 있음.

○ 유효성의 동역학 평가

- 제한적 수명을 가진 경우에는 유효성 추적조사를 통하여 얻어지는 유효성의 동역학 정보에 따라 재투여 필요성 여부 및 간격이 결정될 수 있음.

3. 시판후 조사연구 설계의 고려사항

1) 표본 수 및 대상환자

- 모든 수여자를 대상으로 해야 하는 지에 대한 지침은 명확히 규정되어 있지 않음.
- 일반적으로는 시판승인 시점에서 승인 전 임상연구에 참여하였던 피험자들을 지속적으로 추적조사하게 될 가능성이 높으며, 이 부분은 시판승인 후 연구 설계에 항상 고려되어야 함.
- 대상환자 선택에 있어서 표적 환자군(질환군)의 역학, 예상되는 위험성 발생

빈도, 추적조사에서 선택된 평가변수 등에 기초하여, 모든 환자 또는 특정 세부 환자군을 대상으로 할 수도 있음.

○ 다만, 세부 환자군을 대상으로 할 경우에는 과학적 타당성이 제시되어야 함.

○ 희귀의약품인 경우에는 세부군을 대상으로 하는 것이 허용되지 않음.

2) 대상 질환 및 제품의 효력이 가지는 동역학(dynamics)

○ 합병증은 종류에 따라 초기에 발생(감염 등)할 수도 있지만 후기에 발생(악성종양 질환 등)하는 경우도 있음.

○ 유효성 또한 시간의 경과에 따라 점진적으로 증가 또는 감소할 수도 있음.

○ 이처럼 시간에 따른 안전성 및 유효성의 변화가 고려되어야 함.

3) 임상적 추적조사에서 고려사항

○ 임상연구 환경 및 시판승인 후 환경에서 치료받은 환자들의 임상적 추적조사에는 통상적 임상적 진료를 추적조사에 활용해야 함.

4) 살아있는 공여자의 안전성 추적조사

○ 살아있는 공여자의 추적조사에 대한 일차적 법적 의무는 조직 또는 혈액기관에 있음.

○ 그러나, 제품 생산을 위한 채취공정으로 인하여 살아있는 공여자에게 불필요한 위험성이 야기되지 않음을 확실히 하고, 공여자에게 긴 잠복기를 가진 감염성 질환이 발생하였을 경우 수여자가 적절한 진단과 치료를 받을 수 있도록 하기 위해, 채취 실시기관들 간의 자료 교환이 보장되어야 함.

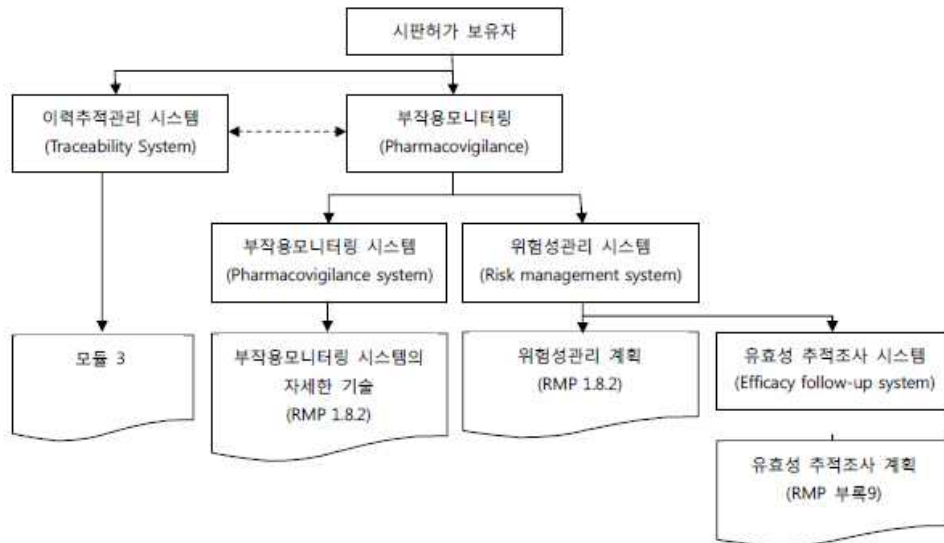
○ 채취 공정의 성격, 알려져 있는 위험성 및 잠재적 위험성, 공여자의 건강상 특성 등에 따라 살아있는 공여자의 추적조사 형태와 기간이 설정되어야 함.

4. 위험성 관리 시스템

1) 위험성 관리 대상 및 체계

○ 현재 유럽에서는, 중앙승인절차(centralized authorization procedure)를 통하여 접수된, 새로운 활성성분을 포함하는 모든 의약품은, 면제의 정당성이 입증된 경우를 제외하고 위험성 관리시스템에 대한 내용을 기술, 제시해야 함.

○ 위험성 관리 계획의 내용과 범위는 해당 제품이 가진 위험성에 따라 달라짐.



[그림26. 시판승인 후 조사를 위한 시스템과 신청자료 중 기술되어야 하는 내용들]

2) 안전성 기준

2-1) 특이적 위험성들

- 치료의 세부계획 흐름(채취, 이송, 취급, 조작, 조절, 투여, 임상적 추적조사 등)
- 살아있는 공여자에 대한 위험성
- 품질적 특성, 제품의 보관 및 배송과 관련하여 환자에 미치는 위험성
- 투여과정과 관련하여 환자에게 미치는 위험성
- 제품과 환자간 상호작용과 관련된 위험성
- 지지체, 기질, 생체재료와 관련된 위험성
- 환자 체내에서 제품의 지속성과 관련된 위험성
- 제품, 구성성분, 환자와 관련하여 보건 의료 전문가, 간호자, 후손 및 기타 가까운 접촉이 있는 자들에게 미치는 위험성

2-2) 안전성 기준 (중요 안전성 문제의 예)

- 환자 및 가까운 접촉자에게 감염성 물질의 전염
- 이식체의 기능장애 및 이식거부
- 자가면역 유도 또는 자가면역 반응
- 악성종양의 유도
- 제품의 중단 또는 제거 불능

2-3) 약물감시

- 통상적 약물감시와 관련된 모든 항목에 있어서 특이적인 측면들
- 감시기관이 될 가능성이 있는 소수의 “우수기관”에서 이용될 것으로 예상되는 경우 능동적 조사가 실시되도록 함.
- 실험실적 검사를 포함한 특이적 임상 추적조사가 제품의 허가사항에 기술된 정상적 진료의 일부가 될 것이 예상됨. 시판승인 후 안전성 연구 중 중재적 성격을 가지지 않는 경우에는 정상적인 진료 차원에서 얻어진 자료를 최대한 활용할 수 있도록 설계할 것.
- 현재 진행중인 모든 동정적 사용과 임상연구를 통하여 제품에 노출된 환자들의 추적조사가 실시될 필요가 있음.
- 이력추적관리 자료를 약물감시 조사 목적으로 활용함.
- 시판허가 보유자가 더 이상 존재하지 않는 상황에서도 환자에 대한 필수적인 안전성 추적조사를 보장하기 위한 방법들을 강구해야 함.

3) 유효성 추적 조사의 필요성

- 자원을 절약하고, 유효성 추적조사의 성공과 직결되어 있는 보건의료 전문가들에게 사용 편의를 통한 더 높은 수준의 동기부여를 위해, 안전성 추적 조사 시스템을 최대한 활용하도록 함.
- 생명을 위협하는 질환에 이용된 제품이 ‘유효성을 상실’하거나 ‘예측된 것보다 낮은 수준의 유효성’을 나타내는 경우는 안전성의 문제로 간주됨.
- 시판 승인 후 단계에서 제품의 유효성에 대한 추가적 연구가 요구되는 경우, 그리고 안전성 추적 조사만을 활용하여서는 제품의 유효성에 대한 추가적 연구가 부적절한 경우에, 유효성 추적조사 확립이 고려되어야 함.
- 특정 제품-질환 조합에 대하여 유효성 추적조사를 설계할 필요가 있음.
- 따라서, 유효성 추적조사의 필요성에 대한 논의도 적응증과 제품의 사용방법에 따라서 구성되어야 함.

5. 위험성 최소화 계획(risk minimization plan)

1) 위험성 최소화를 위한 고려사항들

- 가능한 경우, 전문(인증) 기관에만 통제적 배급이 이루어지도록 하는 시스템, 적절히 훈련받고 경험이 있는 임상의들에게만 제품 사용 제한, 적절한 의료협회와 협력하여 시판허가 보유자 및 허가 관계당국이 기관을 선택하고 인증하도록 함.

- 특이적인 위험성 정보 교류(환자 식별 카드 등)
- 오류가 발생하지 않도록 하는 대책 도입(교차 점검 등)
- 채취, 보관, 취급, 투여, 임상적 추적조사 등과 관련된 보건의료 전문가들의 훈련
- 지원 인력, 가족 및 간호자의 교육

2) 위험성 최소화 방안의 효과

- 교육이 실시되었다면, 교육대상자들의 지식과 기술에 대한 검사를 정기적으로 수행, 평가
- 오류가 발생하지 않도록 하는 방안이 도입된 경우, 오류에 대한 자발적 조사를 지표로 함.
- 통제된 배급이 시행된 경우, 환자에 이르기까지 제품의 실질적 경로 평가에 이력추적 관리 자료 이용.

6. 유효성 추적관찰 계획

1) 유효성 추적조사 연구

- 동정적 사용이 진행 중인 환자와 임상연구에서 제품에 노출된 후 추적조사를 받고 있는 환자들 모두 포함할 필요가 있음.
- 안전성 추적조사에 이용되는 형식과 일관성을 유지하기 위해 동일한 서식을 이용할 것이 권고됨.
- 허가신청자료 제출 시점에서 계획서 준비가 완료되지 않은 상태라면, 최소한 초안(개요)은 포함되어야 함.

2) 유효성 추적조사 연구의 세부 계획 수립 시 고려 사항들

- 적용 가능한 경우, 동시점의 유효성 연구에 관한 지침을 따를 것.
- 동 시점에서 존재하거나 권고되는 환자의 임상적 추적조사를 토대로 할 것.
- 현실 세계에서 유효성이 반영될 수 있도록 더 넓은 범위의 평가변수들을 고려할 것.
- 대리인자는 필요한 경우를 제외하고는 평가변수로 이용될 수 없음.
- 탈락 사유, 제품의 재투여, 치료의 재개시 등의 경우는 유효성 추적조사에서 특별한 관심 대상이 되어야 함.
- 장기적 유효성 연구에 있어서 비교임상 설계를 기본으로 할 것. 비교대상의 선택 및 비교대상이 없는 경우에는 정당화되어야 함.

□ 줄기세포치료제의 시판 후 추적조사 사례 (캐나다 Prochymal)

캐나다에서 해당 품목이 최초 승인 시에 시판 후 추적조사에 대한 조건이 함께 부과되었다.

1. 유효성 확증

- 1) 전문가문위원회의 권고사항에 따라, Osiris사는 급성 이식편대숙주병(GvHD) 소아 환자군 또는 스테로이드 무반응성 GvHD 환자군에서 Prochymal의 유효성을 입증할 수 있는 확고한 임상연구 설계를 고안해야 한다. 이 임상연구는 최선의 표준 치료법과 비교하는 무작위배정 임상(선택 1) 또는 동시적이거나 과거 대조군과 적절히 짝지은 증례대조연구(선택 2) 중 한가지로 선택할 수 있다. Osiris사는 스테로이드 무반응성 GvHD 환자군에 있어서 Prochymal의 유효성을 통계적 유의성으로 확고히 입증할 수 있는 자료를 제출해야 한다. Osiris사는 2016년 6월까지 부가신약신청-확증자료(SNDS-c, Supplemental New Drug Submission - Confirmatory)의 형태로 최종 보고서를 제출해야 한다. 이 날짜는 이행서약서에 명시되어야 한다. 회사는 본 통지서에 대한 답변으로 임상연구계획서(안)을 제출하도록 한다.
- 2) 전문가문위원회의 권고사항에 따라, Osiris사는 Prochymal의 안전성을 추적하기 위한 공식적인 장기추적 레지스트리를 고안해야 한다. 이 레지스트리는 역추적을 가능하게 하고, 과거자료를 다시 돌아볼 수 있게 하며, 임상연구에서 제외되었던 환자군(그리고/또는 Prochymal이 허가된 적응증 이외의 용도로 이용된 사람들)에 대한 정보를 모으는 데에 도움이 된다. 환자에 대한 부검이 실시된 경우, 잔존 Prochymal 세포들의 존재 가능성에 대해 살펴보아야 한다.

2. 안전성 모니터링

- 1) 캐나다에서 발생하는 모든 중대한 이상반응 및 캐나다 이외의 국가에서 발생하는 모든 중대하고 예기치 못한 이상반응들은 캐나다 허가당국에 15일 이내 보고되어야 한다.
- 2) Prochymal(remestemel-L)에 대한 NOC/c 제품(PSUR-Cs)의 정기적 안전성 업데이트 보고서는 시판 허가가 소멸될 때까지 해마다 제출되어야 한다.
- 3) 캐나다에서 위험도 관리계획(RMP, risk management plant)을 다음과 같은 권고사항에 따라 실시하고 업데이트 계획을 제시해야 한다.
 - i) 제출된 RMP 범위내에서 확인된 위험성들의 잠재적 가능성을 반영하기 위해 제품 설명서에 대한 업데이트가 이루어져야 한다.

- ii) 안전성 정보가 결여되어 있는 부분에 대한 잠재적 안전성 우려로, RMP에 임신부나 수유부도 포함하는 것이 고려되어야 한다.
- iii) 허가범위를 벗어나서 사용할 가능성은 항상 존재한다. 특히, 조건부 허가를 받은 경우는 더욱 그러하다. 허가범위를 벗어난 사용을 어떻게 감시하고 보고할 것인지를 고려해야 한다. 허가된 적응증의 적응을 받고 있는 환자군 규모가 작기 때문에 안전성 데이터베이스가 제한적이다. 따라서, NOC/c 규정을 준수하는 조건부 허가를 발효하기 전에는 드물지만 잠재적으로 유의한 징후가 발견되지 않았을 가능성도 있을 것으로 예견된다. 더 큰 환자군을 대상으로 할 경우 새로운 징후 또는 이상반응을 감지할 가능성은 증가되므로 더 나은 수준의 안전성이 도출될 수 있다.
- iv) 미국 식품의약품청의 공여자 적합성 기준에 따라 공여자 적합성에 대한 평가를 실시하도록 한 바 있다. 관련 기준들이 캐나다의 여건에서 어떻게 적용될 수 있을 지를 입증하기 위해 RMP 개정을 통해 공여자 선별에 관한 세부내용이 제시되어야 한다.
- v) 전문가문위원회에서 밝힌 바와 같이, 판곳조직(ectopic tissue)의 자연 발생 가능성이 더 장기간 동안 어떻게 추적될 것인지를 명확히 해야 한다.

3. 전문가문위원회 권고사항과 같이, Prochymal의 적응증이 소아에서의 급성 GvHD만을 적응증으로 하므로, Osiris사에서 Prochymal의 공급을 어떻게 캐나다 내의 소아 혈액 및 골수 이식 센터들에 국한하여 공급할 것인지에 대한 내용을 이행 서약서에 명시해야 함.

- 줄기세포기반제제를 포함한 모든 의약품은 개발과정 중 *in vitro*, 또는 *in vivo* 연구를 포함하는 일련의 비임상연구를 통해 인체에 투여할 수 있는 수준의 충분한 안전성 및 유효성 정보가 얻어졌다고 판단되는 시점에서, 임상연구를 통해 인체에서의 안전성과 유효성을 평가하고자 할 경우 허가당국의 승인이 요구된다.
- 줄기세포기반제제를 포함한 첨단제제의 경우 내인성 성분들의 조성과 작용기전의 기존 치료제와는 다르기 때문에, 기존제제들을 기준으로 운영되고 있는 전통적이고 표준화되어 있는 전임상 연구 접근법을 활용하기에 적절치 않은 경우가 발생한다.
- 이에 각국의 허가당국은 이와 같은 특이성과 한계성을 인지하고 있으며, 전임상 평가에 대하여 유동적인 태도를 취하고 있다.
- 동 보고서에서는 그 일례로 미국의 “임상시험용 세포유전자치료제의 전임상 평가 지침(Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products)”과 유럽의 “첨단제제의 인증획득을 위한 최소한의 품질 및 비임상 자료에 관한 지침(Guideline on the Minimum Quality and Non-clinical Data for Certification of Advanced Therapy Medicinal Products)”을 비교 분석하여 국외의 첨단제제 비임상 지침 운용 현황에 대해 제시하고자 한다.

□ 미국의 임상시험용 세포유전자치료제의 전임상 평가 지침

1. 제안 배경

- 전임상 약리 및 독성 연구의 설계 및 수행여부에 대한 정보를 제공하는 것은 인체에 임상시험용 세포유전자치료제의 안전한 투여를 보장할 수 있도록 돕기 위한 규제적 판단을 내리는 데에 중요한 의미를 가진다.
- 특정 제품의 특성과 작용기전(MOA, mechanism of action), 표적질환 적응증, 제품 투여방법은 전임상시험 프로그램의 구성요소와 설계를 결정하는 데에 도움이 된다
- 세포유전자치료제와 같은 생물학적제제들은 새로운 제조공정의 산물인 경우가 빈번하고, 그리고/또는 이전에 공식적인 독성연구나 임상연구에서 시험한 바가 없는 성분을 포함하고 있다.
- 세포유전자치료제의 내인성 성분들의 조성과 작용기전은 저분자의약품, 고분자 생물학적제제(즉, 치료용 단백질), 의료용구의 경우와는 다르다. 따라서, 저분자 약물의 개발 및 의료용구 시험을 위해 개발된 전통적이고 표준화되어 있는 전임상 독성연구 접근법은 세포유전자치료제의 안전성을 평가하기에 적절치 않은 경우가 종종 발생한다.
- 이와 같은 맥락에서 안전성과 관련하여 규제적으로 기대되는 수준, 잠재적 활성의 입증, 가능한 작용기전의 이해 등이 다루어질 수 있도록 보증하는 데에 도움을 주고자 지침을 발간한다.

2. 일반적 전임상 프로그램 설계를 위한 고려사항들

- 1) 전임상연구에 사용되는 임상시험용 세포유전자치료제 제품
- 가능한 경우, 확정적 전임상연구에는 환자에게 투여될 임상시험용 세포유전자치료제를 이용해야 함.
- *In vivo* 전임상 시험에 사용된 치료제는 각 롯트(lot)별로 전향적으로 확립된 기준에 따라 특성규명이 이루어져야 함.
- IND 신청시에는 전임상 연구 목적으로 생산된 제품 롯트들과 임상연구 목적으로 생산된 제품 롯트들 간의 유사성과 차이점에 대하여 강조하여 논의되어야 함.
- 경우에 따라서는, 임상제품이 가지는 종특이성(예, 인간유래 유전자를 발현하는 벡터, 인체유래 세포치료제)으로 인하여 임상투여용 제품을 동물에서 투여하는 것으로부터 유용한 정보를 얻지 못할 수도 있음. 이런 경우, 제품의 특성에 따른 전임상연구 설계가 고려됨.

2) 동물종의 선택

- 세포치료제가 인체에서 유발할 것으로 예상되는 것과 유사한 생물학적 반응을 보일 수 있음을 입증할 수 있어야 함.
- 고려 요인들 (다음 사항들을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 인체와 비교하여 생리학 및 해부학적 유사성
 - 바이러스 또는 미생물 유전자치료 벡터의 감염 및 증식에 대한 증식허용/관용
 - 인간 세포치료제 또는 유전자치료제로 발현되는 인간유래의 외래유입유전자에 대한 면역관용
 - 계획된 임상 투여시스템/과정을 이용할 수 있을 가능성
- 이런 요인들의 평가를 위해서는 특정 제품 및 임상적 적응증을 고려할 필요가 있음.
- 유전자 조작 설치류(즉, 유전자 도입 또는 유전자결핍)나 대동물(예. 양, 돼지, 염소, 말)과 같은 “비표준적(non-standard)” 실험동물종이 허용되기도 함.
- 안전성과 유효성은 한가지 동물종에서만 평가될 가능성도 있겠지만, 다른 요인들(예, 세포유전자치료제의 원료, 임상투여경로)로 인해 두 가지 이상의 종에서 평가할 필요가 있을 수도 있음

3) 질환/손상 동물모델 선택

- 질환/손상 동물모델에서 전임상연구를 수행하는 것은 투여용량과 활성 및 독성 간의 상관성에 관한 정보를 얻는 것이 목적임.
- 치료제와 관련된 위험도-유익성을 더 잘 확인하기 위한 목적으로 이런 질환/손상 모델에서의 전임상연구를 실시할 것이 권장됨.
- 질환/손상 모델을 사용함으로써 임상연구에서 모니터링에 적용할 수 있는 활성-위험도 생체지표를 발굴할 가능성도 있음.
- 동물모델이 안고 있는 한계에 대한 인식도 요구됨.
 - 모델의 내재적 변이성
 - 해당 모델에 대하여 제한적인 과거/기저 자료
 - 모델의 생리학적 및 해부학적 제약에 따른 기술적 한계
 - 동물 사육 문제
 - 대상 질환/손상의 인체내 병태생리학을 모형화하는 데에 있어서 정확도의 한계
- 모델별로 장단점이 존재하므로 단일 모델로 임상에서 적용 시 치료제의 유효성 및 안전성을 완전히 정확하게 예측할 수는 없음.
- 표적 질환군을 모방하고 제품의 안전성을 평가하기 위한 목적으로 선택된 동물모델의 유용성/검증력을 뒷받침하는 정보가 IND 신청서류에 포함되어야 함. (다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 질환/손상 동물모델의 병태생리학과 인간의 질환/손상의 병태생리학간의 유사성과

차이점

- 동물의 질환/손상 상태가 임상시험용 세포유전자치료제의 약리/독성에 미치는 영향(즉, 실험조건 하에서 특정 제품에 대한 동물모델의 감수성 변형)
 - 투여된 제품이 동물모델내에 존재하는 질환/손상 상태에 미치는 유해한 영향(즉, 동물모델에 존재하는 질환/손상 상태의 악화 또는 새로운 질환/독성의 유도)
- 개발 중에 있는 제품의 기능적 측면과 잠재적 독성을 적절히 확인하기 위해서는 여러 종류의 동물모델이 필요할 수도 있으며, 1) 대동물과 소동물 모델, 2) 여러 종류의 소동물 모델, 또는 3) 대동물 모델만 이용하는 경우 등의 체계를 활용할 수 있음.

4) 개념입증(POC, Proof-of-concept) 연구

○ 개념입증 연구의 목적

- 세포치료제를 표적 환자군에 사용하는 것에 대한 개연성과 타당성 확립
- 세포치료제의 위험도-유익성 평가의 유익성 측면의 정보를 얻는 데에 도움이 됨
- 개념입증 연구에서 얻어진 자료는 동물종 선택에도 크게 기여할 수 있음.
- 결과를 통해 초기단계의 임상연구는 물론 전임상 독성 연구를 설계하는 데에 지침이 되어줄 수 있어야 함.

○ 개념 입증 연구를 통해 입증, 제시되어야 할 자료들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)

- 약리학적 유효용량 범위(즉, 최소유효용량과 최적 생물학적 용량)
- 임상투여경로의 최적화
- 질환/손상의 발현과 관련하여 제품투여 시점의 최적화
- 투여계획의 최적화
- 신청인이 주장하는 임상시험용 세포유전자치료제의 작용기전 또는 가설로 제시된 생물학적 활성화에 대한 특성규명

○ 세포치료제의 잠재적 안전성 문제들과 작용기전을 확인할 목적으로는 *in vitro* 시험을 활용하는 것이 강력히 권장되나, *in vitro* 시험만으로는 생리학적 및 기능적 생체 결과를 신뢰도 있게 예측하기 어려움.

○ 질환/손상 동물모델에서는 관찰가능한 기능적/행동학적 변화와 함께 결과로 유도되는 형태학적 변화의 특성 규명이 가능하기 때문에, *in vivo* 전임상연구의 경우 질환/손상 동물모델을 사용하는 것이 권장됨.

○ 표적 환자군에서 임상시험용 세포유전자치료제 사용의 생물학적 개연성을 이해할 수 있도록 하기 위해서는 전임상연구 프로그램에 단계적이고도 다원적인 접근법을 활용해야 함.

5) 독성 연구

- 독성평가를 통해 확인되어야 할 사항들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 잠재적인 국소 및 전신 독성들의 확인, 특성평가, 정량
 - 독성의 발현시기(즉, 급성 또는 지연성)
 - 발현되는 독성의 해결 가능성
 - 투여용량이 확인 가능한 독성수준에 미치는 영향
- 연구 설계시 고려사항들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 제안된 임상적응증
 - 개발 중에 있는 특정 세포치료제 또는 유사품목에 관하여 발표된 전임상 및 임상 안전성 정보의 양과 질(즉, 알려져 있는 독성 또는 부작용)
 - 개발 중에 있는 특정 세포치료제 또는 유사품목에 관하여 현존하는 약리학적(*in vitro/in vivo*) 또는 개념입증 정보의 양과 질
 - 제안된 임상투여기구/투여방법, 또는 관련 기구/방법에 대한 기존의 전임상/임상적 경험
 - 세포치료제에 대한 다양한 동물종의 생물학적 반응
 - 세포치료제의 작용기전
 - 세포치료제의 내인적 특성
 - 질환/손상 동물모델이 이용될 경우, 해당 동물모델의 병태생리학
- 연구 설계시 가능한 한 포함되어야 할 사항들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 각 시험군에 성별군별(적용가능한 경우) 적절한 수의 동물들의 적절한 무작위 배정. 필요한 동물의 숫자는 임상시험용 세포유전자치료제에 대한 신규성 그리고/또는 잠재적 안전성 우려, 동물종, 모델, 투여시스템, 제품의 종류에 따라 달라질 수 있음.
 - 적절한 대조군. 특정 대조군을 선택한 것에 대한 타당성이 제시되어야 함.
 - 제안된 임상투여용량 범위를 포함하는, 임상시험용 세포치료제의 다중투여용량 수준. 특정한 용량수준 선택에 대한 근거자료와 함께 타당성이 입증되어야 함.
 - 가능한 수준에서, 의도된 임상적 용법, 용량을 반영하는 투여 계획.
 - 의도한 임상적 투여경로와 최대한 가깝게 모방한 투여경로. 임상연구에서 이용하도록 되어 있는 투여기구를 사용하지 않을 경우 타당성이 제시되어야 함.
 - 잠재적 급성, 만성, 그리고/또는 지연성 발현 독성을 확인하기 위한 복수의 동물 희생 시점.
 - 잠재적 독성을 확인할 수 있는 안전성 평가변수들.
 - 임상시험용 세포치료제 그리고/또는 표적환자군에 특이적인 추가적인 지표들.

6) 제품 투여와 관련한 고려사항들

- 확정적 전임상연구에서 임상시험용의약품을 투여할 때에는 가능하면 최대한 임상적 상황에서 이용될 투여경로와 유사한 경로를 이용해야 함.
- 동물모델에서 임상투여경로를 그대로 적용하는 것이 불가능할 경우, 대체 경로/방법을 제안해야 하며, 이에 대한 과학적 타당성이 제시되어야 함.
- 확정적 전임상 연구에서는 가능하면 임상에서 제품 투여에 이용할 기구와 동일한 투여기구시스템을 이용해야 함.
- 임상시험용 세포치료제의 투여에 새로운 투여기구 그리고/또는 투여과정이 이용될 경우 이들의 사용과 관련 가능성이 있는 잠재적 위험도를 확인하고 평가해야 함.

7) 우수실험실운영기준(GLP, Good Laboratory Practice)

- 모든 전임상 독성연구는 GLP를 준수하여 수행하도록 하고 있으나, 일부 독성평가의 경우 GLP 규정을 완전히 따르지 않을 수도 있다는 점을 FDA에서는 인지하고 있음.(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - GLP 시험 시설기준을 충족할 수 없는 고유한 동물사육의 문제나
 - 기술적인 전문성이 요구되는 질환/손상 동물모델을 활용한 개념입증 연구로부터 독성자료가 수집되는 경우
 - 세포의 운명, 또는 특이적인 면역학적 평가변수등과 같이 독성 연구에 포함된 일부 평가변수들을 결합시킨 연구들의 경우
- *In vitro* 및 *in vivo* 약리/개념입증 연구들은 GLP 기준 준수가 권장되기는 하지만 요건은 아님.
- GLP 규정에 적용을 받는 각각의 비임상 실험실적 연구들의 경우, GLP 준수 수행 진술서를, 해당 규정을 준수하지 않은 상태에서 수행된 연구라면 준수하지 못한 데에 대한 이유에 대한 짧은 진술서를 최종 연구보고서에 제출해야 함

8) 동물사용의 감소, 개선, 대체에 대한 원칙들

- 전임상 개발 프로그램을 설계하는 과정 동안 동물 사용 감소, 개선, 대체의 기회를 활용할 것이 권장됨.
 - 실용적인 경우에는 언제나 약리학적 자료와 독성학적 자료 모두를 얻을 수 있는 단일 연구계획을 이용
 - 타당한 경우 종말적 평가변수를 가지는 여러 코호트의 동물군 대신 비종말적 평가를 활용하여 단일 동물종 사용수 감소
 - 통증 관리와 인도적인 종말점을 삽입하고, 비종말적 영상 검사들을 활용하는 등의 개선
 - 대체 방법이 존재하거나 개발 가능한 경우, 동물연구를 *in vitro* 연구로 대체

- 이와 같은 노력들의 적절성은, 해당 전임상연구 프로그램을 통해 필요한 자료를 얻을 수 있는 잠재력에 미칠 수 있는 영향과 함께 고려되어야 함.

9) 후기단계 임상을 위한 제품 개발

- 후기단계 임상의 진행에 따라, 눈에 띄는 문제에 대하여 추가적 전임상시험 실시를 고려해야 함

10) 전임상 연구 보고서

- 임상시험용 세포치료제의 안전성을 입증할 목적으로 수행된 *in vitro* 및 *in vivo* 전임상 연구 각각에 대해서는 다음 사항을 포함한 완전한 형태의 보고서가 제출되어야 함.(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 전향적 연구 계획서 및 모든 계획서 수정사항 목록
 - 연구 설계에 대한 상세한 기술(즉, 사용된 시험 시스템, 사용된 동물 종/모델, 대조군, 투여된 임상시험용의약품, 용량수준, 제품의 투여와 연구계획에서 정한 모든 지표들의 수집)
 - 개개 동물별 자료와 도표/요약 자료 등을 포함하여 평가된 모든 지표들에 대한 완전한 자료
 - 얻어진 결과의 분석과 해석.
- 약리/개념입증 연구에 대해서는 완전한 형태의 보고서 제출이 요구되지는 않지만, 충분한 정보가 제시되어야 함.

3. 임상시험용 세포치료제 관련 추가적 권고사항들

1) 동물 종/모델

- 동물 모델 선택 시 추가적 고려사항
 - 제품이 투여될 해부학적 위치로의 접근 능력
 - 표적부위로 특이적인 절대량의 세포가 모두 전달될 가능성
 - 인간 세포치료제의 장기적 안전성 평가를 실시할 수 있는 면역결핍 동물의 활용가능성
- 세포치료제와 관련하여 상관성이 있는 동물 종/모델을 선택 시 일차적으로 세포치료제에 대한 해당 동물의 면역허용(immunologic tolerance) 문제를 고려해야 함. (다음에 포함한 동물모델 고려 가능)
 - 면역억제제를 투여한 면역 활성이 있는 동물
 - 유전적 면역결핍 동물
 - 인간화 동물
 - 면역관용 부위로의 투여,

- 활용 가능한 상기 방법들의 복합
- 유사 세포치료제를 이용하여 전임상연구를 수행 시 평가해야 할 지표들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)
 - 확립된 조직/시료 채취 방법
 - 세포 확인, 분리, 증식 및 체외 배양과정
 - 세포 성장역학(예, 세포배가시간, 세포성장곡선, 세포증식안정기)
 - 표현형 및 기능적 성상(예, 성장인자 및 사이토카인 분비, 세포군 특이적 표현형/유전형 지표)
 - 최종 제품 제형/세포-골격체 접종(적용 가능한 경우)
 - 최종제품 보관 조건 및 세포 생존율

2) 전반적 연구 설계

- 세포치료제에 대한 전임상 연구를 설계 시 추가적 고려 사항들
 - 표적으로 하는 세포군의 표현형(들)
 - 세포의 기원
 - 수행된 체외 조작(예, 선별, 정제, 증식, 활성화)
 - 생물학적으로 적절한 반응을 얻기 위해 필요한 최소 세포투여량
 - 원치 않는 반응을 초래하는 세포투여량
 - 투여후 세포의 운명
 - 투여된 세포에 대한 수여자의 면역반응 가능성
 - 잠재적인 국소 및 전신 독성들

3) 안전성

- 세포치료제의 잠재적 안전성 우려사항들
 - 투여부위 반응
 - 표적 그리고/또는 비표적 조직에서 잠재적 염증 반응
 - 세포에 대한 수여자의 면역반응
 - 투여부위로부터 이동
 - 의도하지 않은/부적절한 세포종류로의 분화 가능성(만곳 조직 형성)
 - 수여자내에서 세포증식의 비조절/이상조절
 - 잠재적 종양원성

4) 투여후 세포치료제의 운명

- 동물에 세포치료제를 투여한 후 세포운명을 결정하는 것은 세포의 활성 및 안전성 양상을 분석하는 데에 중요함.
- *In vivo*에서 세포 운명 평가 시 고려 사항

A. 생존/생착(Survival/engraftment)

□ 세포의 생존율과 이후 생착은 다음의 요인 등에 의해 영향을 받을 수 있다.

- 세포 투여기구와 세포치료제간의 생물적합성(세포 깍임과 카테터/주사기 벽에의 흡착 등 고려)
- 투여경로
- 세포와 수여 동물의 유전적 상관관계 (자가/동계, 동종, 또는 이종)
- 수여 동물의 면역학적 상태
- 질환/손상의 발현과 관계된 투여 시기(즉, 미세환경의 생태병리학적 상태)

B. 분포

□ 표준적인 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)과 약동학적 평가기법들과 양상 등은 적용되지 않음

□ 세포치료제의 종류와 그 투여경로에 따라 분포가 영향을 받기도 하지만, 표적 장기/조직 이외의 곳에 분포할 가능성도 내재되어 있음

□ 여러 측정기법을 사용하기 위해 세포에 변형이 가해진 경우 세포치료제의 변이도와 기능을 뒷받침하기 위한 자료도 제출되어야 함

C. 분화 및 생착

□ 세포가 위치한 곳의 국소적 미세환경 내의 조건은 다음 등에 영향을 미침으로써 세포치료제의 안전성 그리고/또는 생물학적 활성에 영향을 미칠 가능성이 높음

- 구조적 및 기능적 조직 생착
- 전환분화(transdifferentiation)
- 다른 종류의 세포와 융합에 따른 표현형 발현의 유연성, 즉 세포분화능

□ 동물연구를 통해 수행되어야 할 평가사항들: 발현 상태와 *in vivo* 투여 전 세포에 가해진 조작의 정도에 따라

- 세포 형태
- 표현형
- *in vivo* 투여 후 분화 수준 등

D. 종양원성

□ 종양원성 평가에 영향을 미칠 수 있는 인자들

- 세포치료제 중 포함된 세포군들의 분화정도에 대한 양상 (미분화/배아줄기세포에서부터 마지막단계까지 분화/특화된 수준까지 다양)
- 제품의 생산 중 도입된 세포 조작 정도와 그에 따른 성장역학 양상 (예. 최소조작, 단순 배양증식, 성장인자와 함께/없이 배양증식, 체외 분화,

세포증식과 함께/없이 체외 유전자도입)

- 유전자도입 세포에서 도입 유전자의 발현 (예. 다양한 성장인자들)
- 수여자에 존재하고 있던 무증상 악성 세포들로부터 종양 형성 유도 또는 촉진 가능성
- 표적 환자군

□ 추가적 연구설계 고려사항들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)

- 적절한 대조군(예, 미분화 세포, 부분적으로 분화된 세포, 양성대조, 기제 대조)
- 기저 종양형성 발생을 포함하여 모든 생물학적 관찰에 있어서 통계학적 유의성을 보증하기 위해 군당 적절한 동물의 수
- 투여가능한 절대적 최대세포수로 이루어진 최소 한 가지 이상 용량수준의 포함
- 임상적으로 계획된 해부학적 위치를 표적으로 세포치료제의 투여
- 충분한 연구기간

4. 이식가능한 지지체와 함께 구성된 세포치료제 복합제제 관련 권고사항들

1) 세포

○ 지지체에 이식하기 전의 세포특성 분석 자료가 제시되어야 함.

2) 지지체(scaffolds)

○ 임상에서 쓰고자 하는 것과 동일한 지지체를 사용해야 함

○ 지지체와 관련하여 특성이 규명되어야 할 사항들(다음 사항을 포함하지만 아래 사항들로 한정되지는 않음)

- 조성
- 분해 양상
- 생체역학적 성능
- 생체적합성(제품의 골격체 부분과 세포 부분에 대한 수여자의 반응 관련)

3) 생체적합성

○ 임상제품을 구성하는 물질에 따라, 생체적합성시험이 요구될 수도 있음.

○ 수행된 시험법, 사용된 특이적 시험방법과 시험결과를 기술한 완전한 시험보고서를 신청서에 포함하여 제출해야 함.

4) 세포파종(cell seeding)

○ 동물에 투여되는 세포치료제 복합제제는 임상적으로 제안된 것과 동일한 세포파종 과정/파종밀도를 사용해야 함.

5) 시험군

- 의도된 임상제품(즉, 다양한 세포 밀도로 파종된 골격체)이 투여된 시험군과 함께, 적절한 대조군으로 구성되어야 함.

6) 생물학적 반응성

- 투여된 세포치료제와 제품 구성물들의 안전성과 개념입증은 생화학적, 형태학적(즉, 조성 및 조직 구조), 기능학적 평가변수를 통해 증명해야 함.

7) 용량 반응성 및 반응 지속성

- 임상적 병소의 수복, 교체, 또는 재생(즉, 구조적 성능)을 평가를 위해 고려해야 할 사항
 - 필요한 최적용량 및 기간,
 - 효과지속력
 - 골격체 구조의 생분해 양상
 - 효과 지속력을 보여주는 자료를 얻기에 충분한 연구 기간

8) 안전성

- 투여부위에서 제품성분과 조직간의 상호작용이나 제품성분의 분해로 인해 국소독성(예, 종양원성, 투여부위 조직기능 변형, 부적절한 세포분화)이 발생할 수 있음
- 구성성분(즉, 지지체 그리고/또는 세포)의 면역반응 가능성도 독성을 유발할 수 있음
- 제품의 급성 및 장기 안전성도 *in vivo*에서 평가해야 함

□ 유럽의 첨단제제 인증획득을 위한 최소한의 품질, 비임상자료 지침

1. 제안배경 및 범위

1) 인증 절차

- 인증획득 절차는 첨단제제를 개발하는 중소기업에 대한 장려책
- 시판허가 신청과는 별개이기는 하지만, 이후 임상연구 및 시판허가 신청시 동일한 자료에 근거하여 평가를 신속히 할 수도 있도록 함.
- 동 지침에서는 절차의 범위내에서 제출된 품질, 그리고 자료가 있는 경우 비임상 자료에 대한 과학적 평가와 일련의 인증을 다루고 있음.

2) 인증을 신청하기 위한 최소한의 요건

- 최소한도 수준의 제품 개발이 진행된 상태
- 의도된 임상적 용도/적응증과 제안된 투여경로에 대한 설명
- 개발 중에 있는 활성 성분/최종약품에 대한 명확한 설명

3) 지침의 범위

- 품질 및 비임상 자료 인증 신청에 포함되는 과학적 내용
- 인증신청 서류에 포함되어야 할 최소한의 자료 규정

2. 일반적 고려사항

- 최소한도로 요구되는 품질자료에는 다음 사항들을 포함함.
 - 최소한의 일반적 정보
 - 시작 및 원료물질
 - 활성물질의 제조공정
 - 활성물질의 특성에 관한 자료(활성물질을 적절히 기술하기위해 필요한 자료로 국한)
 - 제품의 관리
 - 최종제품에 대한 기술 및 조성
 - 의료용구에 관한 자료
- 비임상자료
 - 최소한 제안된 치료적 용도의 타당성을 뒷받침하는 일차 약력학적 자료
 - 약동학과 관련이 있는 경우 생체분포 자료
 - 최소한 한 개의 독성자료

- 추가 가능한 보조적 자료 (인증범위에는 포함되지 않음)
 - 이미 일부 비임상 약리 연구들(개념 입증 연구)를 수행하여 그 결과가 품질 자료를 뒷받침할 경우
 - 일부 임상적 경험에 있는 경우 임상적으로 확인된 내용들에 대한 요약
- 제조공정에 관한 추가 개발이 이루어질 경우
 - 새로운 비임상 안전성 연구 또는 품질 향상 자료와 같이 유의한 추가자료가 포함될 것이 기대됨.
 - 추가정보의 유의성에 관한 정당성 및 최초 신청과 비교하였을 때 차이점에 관한 상세내용이 제시되어야 함.

3. 모듈 2 관련 사항

- 서론에서는 의도하고 있는 임상적 사용/적응증과 제안된 투여경로는 물론 개발 중인 활성물질/의약품에 관한 명확한 기술이 포함되어야 함.
- 전반적 품질 관련 요약 및 비임상 개요가 제출되어야 하고, 비임상 개발에 대한 타당성, 정당화에 대한 논의가 이루어져야 함.
- 위험도기초 접근법을 이용한 예비 분석 결과도 가능한 경우 포함되어야 함
- 제품과 관련된 가용한 모든 임상적 경험도 요약하여 제출해야 함(공식 인증부분에 포함되지는 않음)

4. 모듈 3 관련 사항

1) 약물 성분

- 일반정보
 - 가용한 경우 생물학적 활성(역가)에 대한 기술도 포함되어야 함.
- 제조
 - 위탁자들을 비롯하여 제조 및 시험에 관련된 각 제품제조소들을 포함하여 제품개발에 관련된 모든 제조자 및 장소들의 이름, 주소, 책임을 맡고 있는 부분들에 대한 정보가 제시되어야 함.
 - 제조공정에 관한 요약, 생물학적 체액/조직/기관의 수령자로부터, 혹은 세포은행으로부터 시작되는 공정 전반에 관한 흐름도를 각 공정별로 원료물질, 중간물질(예, 중간 세포 배치들), 사용된 시약들에 대한 설명과 함께 제시되어야 함.
 - 세포와 함께 결합하여 제품의 중요한 부분을 이루고 있는 어떤 추가 성분, 구조적 요소들(예, 지지체, 매트릭스, 용구, 생체재료, 생체분자, 또는 다른 요소들)의 품질관리에 대한 사항도 기술되어야 함.

○ 특성규명

- 확인시험은 최종 제품내에서 요구되는 기능과 관련된 세포 구성 성분(최소한 표현형 및 관련 표지자들 언급) 확인과 비세포성 요소 확인을 포함해야 함.
- 세포구성성분에 대한 특성규명에는 생존율이 포함되어 있어야 함.
- 원치 않는 세포 종류와 비생존 세포들의 비율에 대한 최소한의 정보는 있어야 함.

○ 원료물질 관리

- 공식적 기준은 인증에 요구되지 않지만 원료물질 검사에 이용되는 분석법은 기술되어야 함.
- 사용된 분석법의 적절성/검출능에 대한 자료는 제시되어야 함.

2) 의약품

○ 의약품의 기술 및 조성

- 최종 제품의 정성적 및 정량적 조성이 제시되어야 함.
- 확인시험, 세포수 및 생존율이 제출되어야 함.
- 가능한 경우 순도와 생물학적 활성/역가 측정결과도 제시되어야 함.

○ 제조

- 위탁자들을 비롯하여 제조 및 시험에 관련된 각 제품제조소들을 포함하여 제품개발에 관련된 모든 제조자 및 장소들의 이름, 주소, 책임을 맡고 있는 부분들에 대한 정보가 제시되어야 함.
- 매트릭스/지지체/용구 또는 의료용구가 재료에 추가되는 경우, 이 과정도 확인되어야 함.

○ 부형제 관리

○ 의약품의 관리

- 가능한 경우, 예비적으로 설정된 기준이나 품질 요소들이 제시되어야 함
- 예비적으로 설정된 기준에 따른 모든 시험법에 대한 분석방법이 기술되어야 함
- 최소한 사용된 분석법의 적절성이나 검증력이 언급되어야 함.
- 가능한 경우, 제품의 안정성에 필수적인 것으로 알려져 있는 지표들은 확인해서 표의 형식으로 요약하여 제출해야 함.

5. 모듈 4 관련 사항

○ 자료의 범위는 개발 단계에 따라서 기대되는 정도가 달라짐.

○ 모듈3에서 기술된 내용에 따라 생산되고 시험한 제품을 사용하여 수행한 연구결과

가 제출되어야 함.

○ 비임상연구에 사용된 배치에 대한 배치분석 자료도 제출되어야 함.

○ 인증을 위한 비임상자료의 최소 요구자료

1) 개념/원리 입증 (일차적 약리학)

- *In vitro* 연구와,
- 가능한 경우 의도한 임상적 용도를 반영하는 최소 한 개의 *in vivo* 동물모델에서의 연구를 포함하는 비임상 약리학 “개념/원리 입증”

2) 생체분포(약동학) 자료

- 생체 분포만을 위한 연구로부터 얻을 수도 있고, 다른 종류의 연구들(예, “개념입증” 또는 독성연구) 내에서 평가 변수를 결부시켜서 생성될 수도 있음.
- 생체분포 자료가 없는 경우에는 타당성이 입증되어야 함.

3) 안전성(독성/안전성 약리학)

- 최소한 한 개의 안전성 연구(독성 그리고/또는 안전성 약리학)가 제출되어야 함.
- GLP 연구일 필요는 없지만 GLP 원칙과 표준에 따라 수행할 것이 기대됨.
- 임상연구를 뒷받침하기 위한 비임상 안전성 연구는 GLP를 준수해야 함.
- 과학적으로 잘 규명이 되어있는 특정 경우에는, 관련 안전성 평가변수를 포함하는 개념 입증 연구(예. 질환 모델에서)도 독성연구로 간주될 수 있음.
- 인증에는 최종 보고서만 허용됨.

□ 미국과 유럽의 비임상연구 지침 비교

1. 조사 방법

- 2012년 11월, 미국 식품의약품청(FDA)에서 발표한 “임상시험용 세포 및 유전자치료제의 전임상 평가 지침 (Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products)” 분석
- 유럽 의약품청(EMA)에서 발표한 “첨단제제의 인증획득을 위한 최소한의 품질 및 비임상 자료에 관한 지침(Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products, Oct. 2010)” 분석
- 이와 유사한 미국 FDA의 “임상연구승인용 인간체세포치료제의 원료, 제조, 품질관리의 내용 및 평가에 관한 지침(Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), Apr. 2008)”과 유럽의 EMA의 “줄기세포기반 의약품에 관한 입장표명서(Reflection paper on stem cell-based medicinal products, Jan. 2011)”를 함께 참고하여 임상연구를 시작하기 전 품질 및 비임상 자료의 범위와 과학적 고려사항에 대한 부분을 비교 분석하였다.

2. 연구범위 및 참고문헌 비교

미국과 유럽의 첨단제제 비임상연구지침 현황을 비교 분석하기 위해, 각 영역별로 참조한 지침은 다음과 같다.

구분	FDA	EMA
품질자료 내용 및 요건	임상연구승인용 인간체세포치료제의 원료, 제조, 품질관리의 내용 및 평가에 관한 지침	사전확인증 발급(certification)을 위한 첨단치료의약품의 품질, 비임상자료의 최소수준에 관한 지침
비임상자료 범위 및 요건	임상시험용 세포 및 유전자치료제의 전임상 평가 지침	
과학적 고려사항		줄기세포기반 의약품에 관한 입장표명서

3. 임상연구 시작 전 단계에서 비임상자료의 범위와 과학적 고려사항 비교

구분	FDA	EMA
적용범위	품목허가대상(351 product)으로 임상시험을 실시하고자 하는 경우	중소기업이 개발하는 첨단 의약품으로 임상연구전 품질 및 비임상 자료에 대한 확인증(certificate) 발급을 받고자 하는 경우
전제요건	임상적 적응증에 따른 위험도-유익성 평가가 이루어져야 하며, 제품의 특성, 작용기전, 적응증, 투여경로를 알면 평가에 도움이 됨.	활성물질, 최종제품에 대한 명확한 기술, 임상적 적응증, 투여경로는 반드시 사전에 결정되어야 함.
최소 요구자료	반드시 제출되어야 한다고 있는 최소 자료범위는 정하고 있지 않으며, 권장사항으로 제시함.	최소 1개의 개념입증연구자료(POC), 최소 1개의 생체분포자료(biodistribution), 최소 1개의 독성 연구자료가 제출되어야 함.
GLP 요건여부	약리/개념입증연구를 비롯하여 모든 비임상 독성연구는 GLP기관에서 수행할 것이 권장되지만 반드시 요구되는 것은 아님.	반드시 GLP 기관에서 실시할 필요는 없으나 GLP 이외의 기관에서 실시한 경우라도 GLP에서 정하고 있는 내용은 준수해야 함.
비임상연구 설계시 고려사항	○ 동물모델(동물종, 질환모델) ○ 개념입증 ○ 안전성(투여부위 반응, 염증반응, 수여자 면역 반응, 투여부위로부터 세포 이동, 부적절한 형태로의 분화 가능성, 조절되지 않는 증식, 종양원성) ○ 투여후 세포의 운명(생존율, 생착, 분포, 분화, 종양원성)	○ 동물모델 ○ 분포 및 적소(niche) ○ 종양원성 ○ 체내 분화 및 생착 ○ 면역거부 및 지속성