

가이드라인 관리번호

안내서- 0305-02

**3D 바이오프린팅 제품 등  
세포-지지체 복합제품의  
평가 가이드라인  
[민원인 안내서]**

2017. 12



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

**바이오생약심사부 세포유전자치료제과**

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input 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"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 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.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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.

2017년      10월      31일

담당자  
확 인(부서장)

최 경 숙  
정 지 원

이 해설서는 3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 개발 시 필요한 품질, 비임상, 임상 고려사항에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2017년 12월 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 해설서에 대해 궁금하신 사항이나 의견이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오의약품심사부 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3542

- 팩스 : 043-719-3530

# 목 차

1. 서론 .....	1
1.1. 배경 .....	1
1.2. 적용 범위 · 방침 .....	2
2. 일반 고려사항 .....	4
3. 품질 · 특성분석 평가 .....	6
3.1. 지지체 .....	6
3.2. 세포 .....	8
3.3. 세포-지지체 복합제품 .....	9
3.4. 품질 · 특성분석 고려사항 종합 .....	11
4. 비임상시험 고려사항 .....	12
4.1. 일반사항 .....	12
4.2. 동물종/동물모델 .....	13
4.3. 비임상시험용 의약품 .....	14
4.4. 대조군/투여용량 .....	15
4.5. 관찰기간 .....	15
4.6. 시험항목 .....	15
4.7. 종양원성시험 .....	16
4.8. 분포시험 .....	17
5. 임상시험 고려사항 .....	18
5.1. 일반사항 .....	18
5.2. 예측 치료효과 .....	19
5.3. 약력학 .....	19

5.4. 약동학 .....	20
5.5. 유효성 평가지표 .....	21
5.6. 투여 용량 .....	22
5.7. 맹검시험 .....	23
5.8. 대조군 .....	23
5.9. 시험 기간 .....	24
5.10. 수반되는 시술 및 재활절차 .....	24
5.11. 임상 안전성 .....	25
6. 참고문헌 .....	26

## 제·개정 이력

### 3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 평가 가이드라인(민원인 안내서)

제·개정번호	승인일자	주요내용
안내서-0305-01	2014.11	지지체를 포함하는 세포치료제 평가 가이드라인 제정
안내서 OO-OOO	2017.12	3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 평가 가이드라인 제정

# 1. 서론

## 1.1 배경

최근 줄기세포연구의 적용분야 확대, 재생의료의 수요 증가와 더불어 조직공학의 특성을 갖는 다양한 제품들의 개발이 확대되고 있다. 특히 적층제조기술(Additive manufacturing 또는 3D 프린팅)의 발달로 환자맞춤형 제품의 개발이 활발히 진행되고 있으며, 3D 프린팅 기술은 의료기기 분야를 넘어 의약품, 세포치료제 분야로 그 영역을 확대하고 있다. 이에 따라 첨단 조직공학 기술이 접목되어 개발되는 지지체(3D 프린팅 제품 포함)를 포함하는 세포치료제의 경우, 세포-지지체의 복합제품으로 기존의 세포치료제와는 다르게 적용되어야 할 일반적이고 주요한 과학적 고려사항이 있다.

이 가이드라인에서 말하는 세포-지지체 복합제품은 사람 또는 동물 유래의 살아있는 세포를 이용하여 지지체와 배양, 증식, 결합되어 조직의 형태로 제조되는 제품을 말한다. 이러한 제품은 세포와 생체적합성 고분자물질이 단순히 결합한 제품으로부터 적층제조기술로 제작된 환자맞춤형 3D 바이오프린팅 제품까지 그 범위가 매우 다양하다. 지지체(scaffold)는 세포가 조직의 형태로 자라고 조직으로 기능을 하는데 필요한 구조물을 말한다.

이러한 제품들은 기존 치료제로 접근할 수 없는 새로운 임상적 요구를 충족시킬 수 있는 혁신적이고 복합적인 제품이며, 인체의 조직을 재생(regeneration), 복구(repair), 또는 대체(replace)하기 위해 사용된다. 또한 세포가 생물학적 또는 화학적 다분자 구조의 중합체인 지지체(scaffold)와 결합을 통해 새로운 구조적 특성, 생물학적 활성 또는 생리적 기능을 획득하는 과정을 거쳐 제조되므로 그 구조와 기능이 복잡하다.

이러한 복잡한 특성과 구성물을 가진 제품도 다른 의약품과 마찬가지로 반드시 정

해진 품질기준에 맞게 일관되게 제조되고, 인체에 적용하였을 때 안전하고 유효함을 증명해야 한다. 제품의 특성과 더불어 최종 치료효과에 영향을 줄 수 있는, 제품과 관련 없는 요인들(예: 시술 과정, 환자 손상 조직의 면적/부피, 지지체의 생체적합성)이 있다. 또한 일부 임상시험 평가사항(예: 용량결정, 약동학)은 이 제품에 그대로 적용하기 힘들어, 임상개발 시 새로운 접근법이 필요할 수도 있다.

<표. 세포-지지체 복합제품의 분야별 고려사항>

구분	고려사항(예시)
특성분석	완제품의 형태 및 기능적 특성, 구조의 복잡성에 따른 안전성과 특성분석법(성능·구성물 불균일성) 등
품질평가	품질기준 항목, 확인·순도·역가 등의 시험법 개발, 안정성, 시료 채취방법(지지체 내부 세포생존율 평가) 등
비임상시험	형태학적·기능적 평가, 이식된 세포의 지속기간 관찰, 동물모델 한계, 종양원성 안전성 평가 등
임상시험	조직의 기능성·구조적 측면 평가변수, 인체 내에서 약력학(기능성 등), 약동학(지속성 등) 측면의 평가 등

## 1.2 적용 범위 · 방침

이 가이드라인은 살아있는 세포를 포함하여 세포치료제로 분류된 세포-지지체 복합제품을 대상으로 하며, 동 제품의 임상시험계획 승인 및 품목허가 자료 심사 시 고려사항을 제시하고 있다. 복합제품에 의료기기가 포함된 경우 「복합·조합품목 처리규정」(식품의약품안전처 예규)의 분류기준인 ‘주작용 양식(Primary Mode of Action)’에 따라 생물의약품 또는 의료기기로 분류될 수 있다. 그러나 의약품 혹은 의료기기로 각각 별도로 허가된 제품을 환자에 투여 바로 전에 섞어 인체에 적용하는 경우는 병용요법이며, 인체투여 후 각 성분이 인체 내에서 조직의 형태를 만들더라도 그 병용요법 제품은 조직공학적으로 제조된 제품이 아니므로 이 가이드라인의 적용 대



상이 아니다.

세포-지지체 복합제품의 심사평가 시에는 식약처에서 발간한 기존의 세포치료제 평가 가이드라인이나 3D 프린터를 이용해 제조되는 의료기기 허가심사 가이드라인을 함께 참고하여야 한다. 또한 유전자가 변형된 세포를 포함하는 제품은 최종 유전자 치료제로 분류되나, 지지체를 포함한 제제로 개발되는 경우에는 이 가이드라인의 고려사항을 참고할 수 있다.

## 2. 일반 고려사항

세포-지지체 복합제품은 살아있는 세포가 생체적합성 지지체와 복합되어 세포-지지체 형태로 제조되며 일반적으로 세포는 조직의 재생, 복구의 촉진 또는 대체 등의 역할을, 지지체는 세포의 역할을 도와주는 구조물로서의 역할을 한다. 특히 세포-지지체의 복합제품은 새로운 생체유래물질을 사용하거나 다른 규정에 따라 허가되는 의료기기가 포함되므로 평가 시 새로운 고려사항이 생긴다. 또한 실제 생체 내에서는 제품 구성물 각각이 가지는 기능의 단순한 합산이 아닌 세포-지지체 간의 상호작용을 포함하여, 이식된 세포-지지체와 수여자의 생체내 환경 간의 상호작용에 의해 복합적인 결과가 나타날 가능성이 높다. 따라서 제품 구성물 각각의 평가보다는 세포-지지체 간의 상호작용을 포함한 형태로서 특성과 작용에 대한 체계적인 평가가 강조된다.

세포-지지체 복합제품의 품질 평가 시에는 먼저 구성물이 복합제로 제조되기 전에 개별적으로 수행되어야 하는 품질테스트가 어떤 것이 있는지를 파악하고, 복합형태의 제품 평가에 어떤 항목이 가장 필요한지를 규명하는 것이 유용하다. 또한 이 제품이 수술 시 절단된다든지 제품의 일부만 사용된다든지 하여 적용된 제품이 환자 생체 내에서 재구성될 수 있어서, 시판되는 제품이 환자에 적용되는 최종 형태가 아닐 수 있다. 이런 특징으로 인해 완제품 역가(기능성) 테스트 방법이 달라질 수 있고, 임상시험 전 비임상시험 단계에서 치료 개념을 입증(proof-of-concept)하기 위한 연구나 생체 내 조직 구조물의 손실에 따른 안전성 평가가 필요할 수 있다.

이 가이드라인은 세포-지지체 복합제품의 임상시험 진입이나 허가심사 시 고려해야 하는 중요한 평가 요소들을 언급하고자 한다. 물론 제품의 개발 형태나 임상시험 용도에 따라 안전성과 효과 확인은 사례별로 다양하며 각 제품별 특이하게 접근할 수 있다. 세포 및 지지체 각각에 대한 특성분석뿐 아니라, 완제품 조직의 기능성에 대해 제품별 독특한 평가 기준이 도입될 수 있다. 이 가이드라인을 통해 세포-지지체 복합

제품의 특성에 따른 사례별 평가 방안과 이를 통한 의약품으로서 발생할 수 있는 위해성을 사전에 인지함으로서 신개념 첨단 제품에 대한 평가 방안을 제시하고자 한다.

### 3. 품질 · 특성분석 평가

#### 3.1 지지체 (scaffold)

세포-지지체 복합제품의 지지체 부분은 세포가 조직의 형태로 자라고 조직으로 기능을 하는데 꼭 필요하다. 지지체는 크게 생체유래 고분자물질(콜라겐, 피브로넥틴, 젤라틴, 히알루론산, 세포외기질 등)과 합성 고분자물질(PCL, PLA, PGA, PLGA<sup>1)</sup> 등)로 나눌 수 있으며, 이 지지체들을 바탕으로 여러 종류의 세포가 다양한 형태의 조직으로 제조될 수 있다.

따라서 지지체 물질의 선택과 디자인, 섬유화/다공화 조작 등은 완제품의 생산과 기능적 특성에 중요한 영향을 미친다. 또한 지지체의 생체적합성(예. 유래, 순도, 불순물), 물리화학적 특성(무게(mass), 형태 또는 양(volume), 밀도(density), 다공성(porosity)), 분해속도와 무균 등은 조직의 안전성과 성능을 이해하는데 중요한 측면이다. 생체적합성(biocompatibility)은 넓은 의미에서 인체에 적용된 물질이 생체 내 조직 등과 부작용 반응이 없는 성질로 규명된다. 생체적합성 평가 시에는 화학적 조성(첨가제, 염료, 코팅제 포함), 제조공정, 구성성분 멸균방법, 체내에서 접촉/노출의 정도 등을 고려하여야 한다.

세포-지지체 복합제품의 지지체가 의료기기에 해당하는 경우, 의료기기 부분에 대한 자료의 타당성을 의료기기심사부에서 검토하게 된다. 의료기기 지지체는 주로 이식 용도로 사용하는 것으로서, 의료기기 중 ‘이식형 조직재생용 지지체’로 분류되거나 일부 ‘조직수복용 재료’ 혹은 ‘조직수복용 생체재료’ 등으로 분류된다. 의료기기 지지체의 안전성 · 유효성, 물리화학적 특성, 성능, 생물학적 안전성에 관한 자료 등에 대한 기술문서를 평가하게 된다. 특히 생분해성 지지체를 사용하는 경우, 지지체가 생체

---

1) PCL: polycaprolactone, PLA: poly(lactic acid), PGA: polyglycolide, PLGA: poly(lactide-glycolide)

내에서 얼마나 유지되고 어떻게 분해되는 지가 매우 중요하며 이에 대한 자료의 제출이 요구될 수 있다. 생분해성 지지체에 대한 특성자료는 의료기기 가이드라인<sup>2)</sup>을 참조할 수 있다.

제품에 포함된 지지체가 생체유래물질인 경우가 있다. 이 생체유래물질이 이식 용도로 사용되는 의료기기인 경우에는 의약품-의료기기 복합제품으로 분류된다. 다만 지지체로 사용되는 생체유래물질이 의약품의 주성분으로 사용되는 경우 복합제품으로 분류되지 않는다. 이 경우 허가된 의약품 성분의 규격, 적용 경로 및 용량 등을 기존 허가사항과 비교하고, 특히 지지체가 세포와 반응·결합하여 기능적 또는 구조적 신규성이 있는지 등을 평가하게 된다. 만약 지지체로 사용된 생체유래물질이 허가된 규격의 성분이 아니거나 새로운 안전성 고려사항이 있을 경우 그 의약품의 사용 타당성에 대해 자료 제출이 요구될 수 있다.

세포-지지체 복합제품 중에는 세포배양 중 세포가 자연적으로 밖으로 분비한 세포외기질(extracellular matrix)이 매트릭스로 작용하여 세포가 덩어리로 결합하여 구상체(beads) 형태로 제조된 것이 있다. 세포외기질은 의약품에 사용하거나 이식용도로 사용하는 의료기기의 성분이 아닐 수 있으며, 그 성분과 특성, 양과 기능을 분석·비교하였을 때 생체 내 물질과 유사할 수 있다. 이 경우 생체 내 물질과 비교자료를 바탕으로 종합적으로 판단하게 되며, 이러한 종류의 지지체는 세포와 별도로 그 특성 및 분석 자료를 제출받아 평가하게 된다.

지지체는 조직의 형태와 기능에서 중요한 역할을 하므로 그 물리적·생물학적 특징이 궁극적으로 기능과 생산성에 영향을 미친다. 따라서 제품의 기능에 미치는 중요한 변수를 찾아내고 생산의 재현성을 확인할 수 있는 충분한 시험성적 결과를 평가하는 것이 중요하다. 인체에서 제품이 조직으로서 적합한 효능(기능)을 보이기 위한 지지체의 성능을 보증할 수 있는 항목을 품질관리에 포함시키는 것이 바람직하다. 생체유

---

2) 심혈관용 완전 생분해성 약물방출 폴리머 스텐트 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인, 3D 프린터를 이용하여 제조되는 피부재생용 생분해성 지지체의 안전성 및 성능시험 가이드라인

래물질은 세포와 마찬가지로 완제품이 멸균이 곤란하므로 원료물질 단계부터 무균이 유지되도록 유의하여야 한다. 또한 제조에 동물로부터 유래된 물질을 사용할 경우에는 외래성 바이러스의 오염 여부를 확인하고 바이러스 제거 또는 불활화 공정이 추가되어야 하는지를 평가하게 된다.

## 3.2 세포

세포-지지체 복합제품에 포함되는 세포는 완제품 생산을 위해 준비하는 원료물질의 개념으로서 기본적으로 세포치료제의 품목허가심사 규정에 맞는 품질에 관한 자료를 평가하게 된다. 세포는 조직으로 생산될 때 복잡한 제조과정을 거칠 수 있으므로, 세포 특성을 잘 분석하고 이를 바탕으로 품질관리에 항목을 설정하는 것이 중요하다. 특히 세포의 종류, 채취과정, 생물학적 성질, 세포배양, 제조공정 관련 사항을 상세히 평가하고, 완제품의 규격 및 기능과 연계하여 그 적절성을 평가하게 된다.

세포-지지체의 생산을 위한 세포는 원료의약품으로 관리하거나 혹은 완제품까지 연속 과정으로 생산할 수 있다. 세포를 지지체와 합치기 전에 생산된 세포의 안전성과 품질을 확인할 수 있는 시험단계를 포함하는 것이 바람직하다. 이를 위해 세포를 원료의약품으로서 별도의 품질 기준을 확립하거나, 혹은 여러 공정중관리(in-process-control) 시험항목을 설정하는 것이 바람직하다. 만약 완제품 조직의 제조에 들어가기 전에 세포의 생산을 멈추고 동결 등을 통해 저장할 경우 세포은행이나 원료의약품의 형태로 별도 품질관리 단계를 추가하는 것이 바람직하다.

세포은행의 구축은 제품에 사용하는 세포의 공여자 관리 혹은 공정중관리나 완제품의 품질을 체계적으로 관리하는데 필요할 수 있으며, 동종 사람세포를 배양·증식 후 동결보존할 때 일반적으로 적용된다. 마스터 세포은행과 제조용 세포은행에 관한 유래, 기원, 특성, 안전성, 안정성에 관한 자료와 제조 및 보존, 관리체계 및 시험빈도 등 세포은행 전반에 관한 사항을 검토하게 된다.

세포 품질관리에 적용되는 몇몇 특성분석 및 품질시험 항목은 안전성과 안정성(사용기간 등)을 확인하는데 중요하기 때문에 완제품 분석 시에도 사용될 수 있다. 이 제품도 기존 세포치료제와 마찬가지로 특히 무균 배양이 잘 유지되도록 해야 한다. 동물 유래 원재료는 그 시약의 특성(공급사, 재료, 등급, 농도) 및 출처(제조국, 동물의 특징 및 품질)의 문서화를 포함해서 제조품질 관리에 관한 사항이 잘 마련되도록 해야 한다. 첨가제 역시 의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정 [별표3] 및 허가심사 규정에 따라 적절성을 평가하게 된다.

세포가 원료의약품, 동결보존 등 단계로 나누어져 관리될 경우에는 사용기간의 설정이 필요할 수 있다. 만약 세포를 지지체와 결합시켜 연속적으로 제조하는 경우에도 '공정중관리(in-process-control)'의 개념으로 원료 세포가 어느 정도의 시간동안 안정한지를 확인하고, 이를 반영하여 제조공정을 확립하는 것이 바람직하다. 사용기간의 설정은 안정성 시험기준에 따라 무균, 확인, 순도, 역가 등을 포함한 품질확인 시험결과로 설정하는 것이 원칙이다. 제품 특이적인 시험법, 시료채취 시간, 온도, 분석 방법의 개발에 많은 경험과 시간이 필요할 수 있다. 따라서 개발 초기단계에는 제안된 임상시험에서 환자의 적용을 고려하여 개발된 시험법에 따라 적절히 제출할 수 있으나, 이후 후기 임상시험이나 제품허가 단계에는 최종 제형의 사용기간을 충분히 확인할 수 있는 자료가 제출되어야 한다. 개발단계에서 제조방법 변경이 된 경우에는 제품 변경전 후의 특성분석과 안정성 시험자료로 동등성(comparability)을 평가한다.

### 3.3 세포-지지체 복합제품

세포-지지체의 임상시험 진입에 주된 장애요소는 일반적으로 제품의 적절한 생체 외(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험과 특성분석 방법의 개발이 쉽지 않다는 점이다. 이것은 이 제품이 가지는 특징들, 즉 ① 3차원 구조의 복잡성, ② 구성물의 불균일성, ③ 소규모 로트 생산량(때때로 1 로트 생산), ④ 이식 후 생체 내 리모델링 등에 기인한

다. 새로운 복잡한 제조방법이 적용되면 제품의 균일성 확인이 쉽지 않거나 혹은 최종 제품의 검체채취와 시험법 문제로 인해 특성 분석시험이 제한될 수 있다. 예를 들면, 3D 바이오프린팅 제품처럼 세포와 지지체가 복합된 최종 제형에서 세포생존율 등의 확인을 통해 제품의 안정성 시험을 수행하기가 어려울 수 있다.

그럼에도 불구하고 완제품 세포-지지체 복합제품의 제조 시에 제품의 특성과 성능에 대한 생체 외(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험법을 조합으로 사용하여 안전성과 유효성을 확인한 자료가 체계적으로 제출되어야 한다. 각 원재료의 중요한 시험항목을 반영하여 최종 복합제품에 설정할 수 있다. 세포관련 항목으로서 세포치료제의 일반적으로 설정하는 품질항목과 더불어 지지체를 포함한 세포군의 크기/부피(dimension)를 기준으로 잡을 필요가 있다. 적절한 역가 혹은 성능(performance) 항목도 필요하며, 때때로 세포의 역가 측정이 제품의 성능 항목에 포함되어 분석될 수도 있다. 이 과정에서 일반적인 복합제의 경우와 마찬가지로 각 성분, 즉 지지체와 세포를 배합하는 것에 대한 타당성이 우선적으로 검증되어야 한다. 이는 단일 성분에 대하여 복합제의 성능과 관련된 평가항목을 비교 평가하는 등의 방식으로 확인할 수 있다.

대부분의 경우, 지지체의 강도나 기계적 특성에 대한 평가는 세포를 포함하지 않은 상태에서 진행될 개연성이 높다. 많은 경우, 세포의 존재 유무로 지지체의 물리화학적 특성 변화가 없을 것으로 예측되나 생체유래 고분자 물질 기반의 지지체(예: 콜라겐, 젤라틴 등)는 세포의 존재가 지지체의 기계적 특성에 영향을 줄 수 있으므로 개별제품에 따라 추가적인 자료 제출이 필요할 수 있다.

제품의 복잡성으로 인해 지지체 성능도 다양한 분석과 시험 방법을 동원하여 설정이 필요할 수 있다. 특히 특성분석에 이식 후 세포-지지체가 생체 내에서 얼마나 오래 지속되는 지에 대해 예측할 수 있는 시험을 포함하는 것이 필요하다. 제품의 지속성과 관련한 특별한 고려사항은 첫째 세포가 지지체를 빠져나와 환자의 조직 등으로 이동할 수 있는 잠재력이 있고, 둘째 지지체 물질이 생분해나 흡수가 되면 세포와 지지체의 구조가 변화될 수 있다는 점이다. 따라서 이러한 이식 이후의 역가나 성능과 관계



있는 적절한 시험항목이 초기 개발단계에서 고려되어야 한다.

역가/성능에 대한 문제는 제품의 유형이나 임상 사용목적에 따라 사례별로 접근해야 한다. 예를 들어 혈관 조직으로 이식되는 세포-지지체 복합제품은 갑작스럽게 높아지는 혈압에 견디거나 반복적인 펌프에도 새지 않는 인체역학적인 시험이 필요할 수 있다. 국소 조직 대체제로 적용하는 제품은 내부로 체액의 침투나 호흡된 기체의 교환이 잘 일어나는지에 대한 기능시험이나 적용된 제품이 환부에서 생착 혹은 환부를 재생한 것 등을 평가한 자료가 요구될 수 있다. 연골 재생을 표방하는 제품은 연골 조직의 생성능이나 생체역학적(biomechanical) 근거 자료가 제출 요건이 될 수 있다. 제품별 특이적인 사항들은 임상시험 관련 및 의료기기 기술문서와 관련된 가이드라인을 참고한다. 또한 과학의 발전과 제품개발의 속도에 맞춰 현재 제시된 평가 기준과 고려 사항은 지속적으로 변할 수 있다.

### 3.4 품질 · 특성분석 고려사항 종합

세포-지지체 복합제품은 기존 의약품으로 불가능한 혁신적인 치료를 제공할 수 있는 만큼 안전하고 효과가 있음을 확인하는 과정 또한 어려운 과학적 도전이 될 수 있다. 기술적인 관점에서 보면 이것은 세포-지지체의 3차원 구조물의 제조를 잘 관리해야 하고, 생체 내 · 외에서 복합제품의 특성 분석과 시험법 설정이 쉽지 않은 ‘복잡성’에서 기인한다. 따라서 이 제품의 제조 시 복잡하고 불균일하며 역동적인(dynamic) 면이 잘 관리되도록 평가하게 된다.

제품 평가 시에는 아래의 질문이 유용한 고려사항이 될 수 있다. ① 최종 제품 또는 구성성분에 대한 어떤 테스트를 하는가? ② 제품 구성성분의 조합(assembly)과 관련하여 정확한 정보를 얻을 수 있는 단계는? ③ 제품의 가장 중요한 품질 기준은? ④ 현재 적용할 수 있는 시험방법과 새로 개발하거나 표준화해야 하는 시험방법이 있는지? ⑤ 동물시험과 임상시험에서 적용되는 다양한 기간 동안 기능과 관련된 어떤 정보를

얻을 수 있는지? 제품의 생산 및 특성분석과 관련된 이러한 질문들은 개발 초기단계부터 반영하는 것이 바람직하다.

## 4. 비임상시험 고려사항

### 4.1 일반사항

세포-지지체 복합제품의 비임상 동물시험은 임상시험 전에 안전성 · 유효성을 평가하기 위해 거쳐야 하는 중요한 과정이다. 사람에게 투여하기 전에 제품을 질환동물모델에 적용하여 표방하는 치료 개념 입증(proof-of-concept)과 제품 성능(performance)에 대한 자료를 제시하고, 세포-지지체 복합제품의 독성을 확인하기 위해서이다. 이 제품은 기존의 세포치료제와 유사하게 제품의 생물학적 특성과 임상 적응증을 감안하여 합리적이고 과학에 근거한 비임상시험 자료가 필요하다.

이에 따라 독성시험은 의약품에 일반적으로 적용되는 표준 독성시험기준을 따르지 않을 수 있으며, 각 제품의 특성과 임상시험 계획을 반영하여 시험목적에 따라 타당한 시험 방법으로 독성시험을 실시할 수 있다. 독성시험 항목은 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 종양원성시험, 생식발생독성시험, 기타 독성시험(면역독성 등)이 있으며, 독성시험 항목을 면제하고자 하는 경우 이에 대한 근거를 제출하여야 한다. 약리작용에 관한 자료는 일반적으로 효력시험 및 분포시험 자료를 제출하며, 필요한 경우 안전성 약리시험 자료를 포함하여야 한다. 독성시험과 안전성약리시험은 GLP 기준에 적합한 시스템하에서 수행하여야 한다. 다만 불가피한 경우(방사선 조사, 특수한 수술 등)에는 일부 실험에 대하여 비GLP로 수행할 수 있다.

## 4.2 동물종/동물모델

비임상시험은 약리학적 활성을 나타낼 수 있는 적절한 동물종으로 수행하는 것이 바람직하다. 이와 더불어 사람의 생리와 해부학적 구조의 유사성, 인간세포에 대한 면역 관용, 계획된 임상투여경로 또는 수술과정의 용이성 등이 고려될 수 있다. 선택한 동물종에 대한 타당성 자료는 비임상시험 성적에 관한 자료에 포함되어야 한다. 사람 세포를 포함한 제품으로 동물에서 독성시험을 수행하는 경우, 면역이 결핍된 동물 또는 인간화된 동물을 이용하거나 또는 시험동물에 면역억제제를 투여하여 면역반응을 억제한 동물을 이용할 수 있다.

적절한 동물종은 적용 가능한 최적의 과학적 근거를 기반으로 정하는 것이 바람직하다. 세포-지지체 복합제품의 경우, 국소부위에 수술과정을 통해서 이식되는 경우가 많으므로 투여의 용이성/적정성, 이식부위의 크기/부피 등을 감안하여 중대동물 사용을 고려하여야 한다. 예를 들어 3차원 구조물 형태의 지지체(예: 3D 프린팅 제품 등)를 사용하는 경우, 인체적용시의 크기를 고려하여 중대동물을 이용한 비임상시험이 요구될 수 있다. 또한 적응증별로 문헌, 가이드라인에서 제시된 적절한 동물모델을 이용한 비임상시험을 고려할 수 있다. 예를 들면, 관절 연골 수복 또는 재생이 목적인 경우 염소, 양, 말 등을, 만성 상처(궤양 등) 및 광범위한 화상의 경우 사람피부와 유사한 구조를 가진 돼지, 손상-치유 모델로서 감염, 외상 괴사, 방사선 조사, 혹은 화학요법제를 처치한 마우스, 랫드, 햄스터, 기니아피그와 같은 질환 동물의 사용을 고려할 수 있다. 제품의 적절한 구조/기능 양상과 독성 관찰을 위해 여러 동물종을 이용한 시험이 필요할 수도 있으며, 소동물과 중대동물에 대한 시험을 종합하여 분해, 지속성, 안전성과 유효성을 평가할 수 있다.

### 4.3 비임상시험용 의약품

세포-지지체 복합제품의 비임상시험은 가능하면 사람세포가 포함된 최종 제품으로 수행하는 것이 바람직하다. 그러나 간혹 질환동물모델의 면역거부반응 등의 이유로 임상시험용의약품으로 비임상시험을 수행하지 못할 수 있다. 이 경우 그 특성이 유사한 동물세포(analogous animal cells)를 이용하여 제조한 제품을 비임상시험에 사용할 수 있다. 다만, 제조과정, 세포성장, 표현형과 성능 등에 대한 특성과 품질시험결과 비교자료를 기반으로 사람세포와 동물세포로 제조한 제품의 유사성/동등성(similarity/comparability)을 증명해야 한다.

제품의 지지체는 생체유래물질 또는 합성물질이 사용될 수 있으며, 그 구성 성분, 분해 경향(degradation profile), 물리화학적 특성(physico-chemical properties), 생체적합성(biocompatibility) 등에 대한 특성이 적절하게 규명되어야 한다. 이식을 위한 지지체가 의료기기인 경우, 생물학적 안전에 관한 공통 기준규격 등에 적합함을 입증하는 자료가 필요하며 이를 의료기기심사부에 협의 요청하여 안전성 평가결과에 대한 검토를 받게 된다. 만일, 허가된 의료기기를 사용하여 제조한 경우는 의료기기로 허가되었음을 증명하는 자료가 요구된다.

세포-지지체 복합제품은 그 구성 성분과 사용 목적에 따른 특성 규명과 품질시험이 확립되어야 하며, 이를 반영하여 적절한 비임상시험을 디자인하여야 한다. 개발 초기 비임상시험 단계에는 세포-지지체 복합제품에 대한 시험 종류 및 방법이 완전히 정립되지 않을 수 있으나, 지지체, 제조과정, 세포 종류, 임상시험 목적 등을 반영하여 특성 분석과 품질관리 시험자료를 최대한 잘 확보하여야 한다. 이는 추후 좀 더 고품질로 생산된 임상시험용의약품에 대한 특성 및 품질 관련 자료와 비교가 가능해야 한다.

## 4.4 대조군/투여용량

비임상시험에서 적절한 대조군을 설정하여야 한다. 무처치군, 지지체만 투여한 동물군을 대조군에 포함하는 것이 그 예가 될 수 있다. 계획된 임상용량 범위를 포함한 용량군으로 비임상시험을 실시하여야 하며, 투여용량은 지지체내에 포함된 세포의 수를 기준으로 설정할 수 있다. 효력시험에서 얻어진 결과는 독성시험의 용량군 설정과 임상시험 투여용량 선택의 가이드가 될 수 있다. 3D 바이오프린팅 제품과 같은 세포-지지체 복합제품의 경우 동물모델에서 투여되는 고용량은 조직의 부피/크기, 투여경로, 최대 제조 가능한 용량에 의해 제한 될 수도 있다.

## 4.5 관찰기간

세포-지지체 복합제품은 동물 모델에서 조직의 수복, 재생, 대체에 필요한 최적의 용량, 기간, 효과의 지속성을 평가하여야 한다. 더불어, 지지체 구조물의 생분해 경향성도 평가되어야 한다. 평가기간은 제품과 임상적 적응증에 따라 다양하지만, 적용된 제품의 구조와 기능이 소실될 경우 부작용이 발현될 수 있으므로, 효과의 지속성을 보여줄 만한 충분한 자료가 필요하다. 예를 들면, 무릎 연골의 수복 또는 재생을 위한 제품의 경우 제제의 지속성과 성능(product performance)을 측정하기에 적절한 동물모델로 충분한 기간 동안 관찰할 것을 권고한다.

## 4.6 시험항목

독성시험의 경우 일반적인 안전성 평가지표 즉, 사망 관찰, 일반증상 관찰, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 물 섭취량 측정, 혈액검사, 뇨검사, 병리조직학적 검사(장기 무게, 육안소견 등)를 포함하는 시험을 수행한다. 이외 제제별 특성을 고려하여, 3D 바

이오프린팅 제품 등은 이미징 방법(예, MRI, 초음파, 방사선 촬영)에 의한 시험이 추가될 수 있다.

생체 조직과 제품과의 상호작용이나 적용부위에서 제제 분해에 의해 국소독성(예, 종양원성, 투여부위에서 변형된 조직의 기능, 부적절한 세포분화)이 나타날 수 있다. 목적하는 조직 이외로 세포가 이동하여 종양원성(tumorigenicity)이나 이소성 조직형성(ectopic tissue formation)과 같은 부작용이 나타날 수 있다. 또한, 제품의 구성성분에 의해 면역반응을 야기할 수 있는 경우에도 독성이 나타날 수 있다.

독성시험 및 효력시험을 통해서 제품에 의한 형태학적 자료(예, 세포의 분화, 이식 후 구성성분의 변화, 결합)와 기능적 결과자료(예, 완전하게 기능을 할 수 있는 조직으로 통합)를 포함해야 되어야 하며 효력시험과 독성시험을 조합으로 함께 수행할 수 있다.

## 4.7 종양원성시험

세포-지지체 복합제품에 포함된 세포의 분화 정도 양상, 제조과정 중 세포조작에 따른 세포 성장속도 프로파일(growth kinetic profile), 환자 세포에서 종양형성 유도능 또는 촉진 가능성 등을 고려하여 종양원성 시험이 필요할 수도 있다. 줄기세포를 이용하여 제조된 제품은 일반적으로 종양원성시험 자료의 제출이 필요하다. 이러한 경우 임상시험용의약품(완제품)을 이용하여 종양원성 시험을 실시하는 것이 원칙이나, 지지체가 세포의 특성에 영향을 미치지 않음을 입증할 경우 제품에 사용되는 줄기세포(원료의약품)만을 이용한 종양원성 자료로 갈음할 수 있다.

## 4.8 분포시험

적절한 동물종/동물모델을 이용하여 이식된 지지체 또는 세포의 분포, 생착, 지속성과 이식부위 또는 이식부위 이외의 장기로 이동 등을 관찰을 고려하여야 한다. 정량 PCR 시험법의 분포시험에 대한 보다 상세한 내용은 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(2014.9)」을 참고할 수 있다.

## 5. 임상시험 고려사항

### 5.1 일반사항

세포-지지체 복합제품은 화상부위에 적용하는 인공피부와 같이 사용경험이 있는 제품뿐 아니라 3D 바이오프린팅 제품과 같이 최신 생명공학기술이 접목되어 혁신적이고 복잡한 제품이 개발되고 있다. 이러한 신개념 제품은 기존의약품으로 치료가 불가능한 다양한 질환에 적용할 수 있을 것이다. 임상시험에서 평가방법이 잘 확립된 질환에 적용하는 경우는 관련 가이드라인에 따라 임상시험계획을 수립하면 된다. 그러나 혁신적 제품으로서 기존에 치료제가 없던 임상적 수요(unmet medical need)(적응증/질환)에 적용하는 경우 새로운 임상평가변수의 적용, 평가방법 개발 등 여러 가지 측면을 고려해야 한다. 이 제품의 임상시험 평가는 일반적으로 손상된 조직을 재생(regeneration), 복구(repair), 또는 대체(replacement)하기 위해 적용한 제품이 인체 내에서 얼마나 지속되는지 뿐만 아니라 이식된 조직의 기능과 구조적 특성 또한 종합적으로 고려하여야 한다.

세포-지지체 복합제품은 인체에 목표하는 조직/장기의 전체 또는 일부분에 대해서 재생, 복구, 또는 대체 효과를 나타낼 수 있다. 그러나, 세포 또는 지지체 단독으로도 인체 내에서 유사한 효과가 이미 알려져 있을 수 있다. 따라서, 두 성분을 배합하는 것에 대한 타당성을 입증하기 위한 치료적 탐색임상시험이 필요할 수도 있다. 목적하는 조직/장기를 완전히 대체하는 것이 불가능하여 부분적으로 적용하여 일부 기능만 회복되는 경우도 있다(예, 피부 표피 재생을 위한 물리적 장벽 역할). 이 경우에도 제품이 적용되지 않는 부분에는 기존의 최선의 보조 치료(best supportive care)를 적용하여야 한다. 환자에 적용 시 안전성과 윤리성을 최대한 확보하고, 제품의 유효성이 체계적으로 평가되도록 임상시험계획을 수립하여야 한다.



다. 또한 임상시험 수행 시 의약품 우수임상시험기준(GCP) 등 임상시험 관련 규정을 준수해야 한다.

## 5.2 예측 치료효과(Therapeutic Claim)

손상된 조직에 대한 치료효과를 측정하기 위해서는 정상(reference) 조직/장기에 대해서 전체 또는 부분적 재생 여부 또는 임상적 기능개선 등을 반영한 측정변수(parameters)를 미리 정할 수도 있다. 이와 관련된 정상 조직/장기에 대한 생리학적 수치(physiological values)는 건강한 사람으로부터 측정된 값을 말한다. 목적하는 조직/장기에 부분적으로 적용하는 경우 일부분이 재생되거나 정상과 비정상 조직이 혼합된 형태로 재생될 수도 있음을 참고하여 측정변수를 설정한다. 이를 바탕으로 유효성 평가변수에 반영하여 치료효과를 확증한다.

세포-지지체 복합제품은 조직의 재생, 수복, 또는 대체를 목적으로 하기 때문에 의약품에서 수행하는 일반적인 약동학(흡수, 분포, 대사, 배설) 시험 항목을 평가하기 곤란하다. 이러한 제품의 임상시험에서 약력학(pharmacodynamic)은 구조에 대한 평가와 기능성(functionality) 평가를, 약동학(pharmacokinetic)은 지속성, 생체 내 분포, 생분해성 등을 의미한다. 이런 사항을 고려하여 시험을 계획하고, 환자에서 약력학과 약동학 연구 결과를 서로 밀접하게 연관시켜 평가할 수 있으면 바람직하다.

## 5.3 약력학(Pharmacodynamics)

세포-지지체 복합제품을 임상시험 환자에 적용하였을 때 약력학은 목적하는 조직/장기의 구조에 대한 평가와 생리적 기능성에 대한 변수를 함께 측정하여

확인하는 것이 바람직하다. 약리학 시험에서 필요한 경우 적용된 제품에 의해서 변화될 생리학적 측정변수의 목표 값에 도달하기 위해 필요한 시간과 그 유지 기간을 미리 정할 수 있다.

정량적 측정변수를 기반으로 하는 '기능성'은 시험대상자와 대조되는 정상인 집단으로부터 얻어진 생리학적 수치의 정상 값을 미리 정해놓을 수 있다. 연골 손상에 적용되는 제품의 경우, 관련 가이드라인에 따라 통증, 기능성, 구조적 평가(MRI)가 측정방법으로 사용될 수 있으며, 유효성 측정변수는 임상적 유의성과 임상증상과의 연관성을 고려하여야 한다. 만약 대상 질환에 대증요법으로 사용하고 있는 의약품 혹은 의료기기를 대조군으로 하는 경우 임상적 치료효과의 우월성을 확인하는 것이 일반적이다.

## 5.4 약동학 (Pharmacokinetics)

세포-지지체 복합제품의 장기간 효과는 세포 자체의 체내 지속성(persistence)에 기초하여 유지되거나, 혹은 일부 제품은 구성 성분이 시간이 지남에 따라 내인성 세포와 세포외 기질(extracellular matrix)로 대체되어 나타날 수 있다. 제품이 표방하는 임상적 효과를 바탕으로 세포와 지지체의 지속성, 분포와 생분해성에 관한 사항이 약동학 개념으로 임상시험 동안 관찰되는 것이 바람직하나 비임상시험 결과 등을 근거로 수행하지 않을 수도 있다.

또한 제품의 지속성은 참여대상자의 나이, 성별, 또는 필요한 경우 민족성을 고려할 수도 있다. 예를 들어, 제품을 노인에게 적용하는 경우 나이와 관련된 퇴화(degeneration), 조직 항상성(homeostasis)의 불균형(imbalance), 조직 복구특성(repair properties)의 소실로 인해 치료 효과가 떨어질 수 있음을 감안한다.

손상된 조직의 대체, 재생 또는 복구를 위해서는 신속하게 작용하거나 혹은

장기간의 반응이 필요하여 적용받은 환자의 남은 생애동안 유지되어야 할 수도 있다. 품목허가 신청 시 제품의 효과 발현까지 시간과 지속기간에 대한 근거를 임상개발 계획을 통해 확보하고, 여기에는 시판 후 추적조사를 포함한다.

지지체에 포함된 세포는 체내 적용 후 새로운 환경에 반응할 수 있으며, 그 표현형, 이동 형태, 기타 특성이 변경될 수 있다. 또한 이식 세포에서 분비되는 인자 등에 의해 세포 성숙과 기능성에 영향을 받을 수 있다. 따라서 이식된 조직의 전반적인 약동학을 평가하는데 구조/조직학적 이미징 방법(예. 내시경, MRI 등)이 필요할 수도 있다.

3D 바이오프린팅 제품처럼 생체 내에 적용되는 복잡한 제품의 경우, 그 특성과 기능을 변경시키지 않으면서 분포/지속성을 평가할 수 있는 새로운 기술의 개발·검증과 임상시험에서 적용을 권고한다. 세포 마커로서 동종세포의 유전적 프로파일 차이, 방사선 동위원소 또는 형광염색을 이용할 수 있다. 그러나 이러한 방법들은 민감도가 떨어지는 것으로 알려져 있다. 인체 내 특정 부위에 국한되는 제품의 경우 피험자의 정상 조직에서의 재생, 복구, 대체 정도를 가능한 비침습적 방법으로 분석하는 것을 권장한다.

## 5.5 유효성 평가지표(Efficacy endpoints)

세포-지지체 복합제품의 임상적 유효성 평가는 특정 질환 가이드라인에서 제시하는 유효성 평가지표를 기반으로 한다. 예를 들면, 화상 부위에 적용되는 인공 피부의 경우 관련 가이드라인에 따라 일정기간 재생피화되는 환자 비율이나 재생피화에 걸리는 시간을 평가변수로 사용할 수 있다.

이 제품이 기존의 치료제가 없던 질환에 임상적으로 적용될 경우가 있다. 새롭게 제시되어 아직 검증되지 않은 유효성 평가지표는 의약품과 마찬가지로 치

료적 확증 임상시험에 사용되기 전에 임상시험을 통해 검증(validation)되어야 한다. 그러나 유효성 평가지표가 적용하고자 하는 조직의 생리학적 특성에 대한 정상 값을 이미 반영하고 있다면, 공식적 임상시험을 통해 평가지표 값을 검증하는 것이 필요치 않을 수 있다.

세포/조직 특이적 평가지표로서 생화학적, 형태학적, 구조적, 기능적 측정변수의 추가가 필요할 수 있으며, 이는 목적하는 기능과 연관되어야 한다. 검증된 바이오마커 또는 일반적으로 인정되는 대리변수도 이용할 수 있으나, 이 경우 임상적으로 의미 있는 평가지표와 유효성 간의 상관관계를 입증하는 것이 바람직하다.

## 5.6 투여 용량(Dose)

세포-지지체 복합제품의 투여 용량은 일반적으로 재생, 복구 또는 대체될 결손 조직의 특성에 의해 정해진다. 투여 용량 선택(예, 세포 밀도 또는 주성분의 농도)은 품질 및 비임상시험 결과를 기반으로 하여야 한다. 임상에서 용량-반응 시험이 가능하다면 수행하여야 한다.

그러나 최적용량 보다 낮은 용량 혹은 충분치 못한 세포수가 포함된 제품이 적용될 경우 조직으로서 기능을 못할 수 있으며, 이에 따른 위험도를 고려하고 임상계획에 조치사항을 반영하는 것이 바람직하다. 결손 조직의 크기·정도를 비교하여 제품에 따라 다양한 용량을 투여하는 것이 필요할 수 있다. 이 경우 다양한 용량에 대한 타당한 근거를 제시해야 하며, 용량과 임상적 유효성 간의 상관관계는 신중하게 평가되고 보고되어야 한다.

## 5.7 맹검 시험(Blinding)

기존 의약품 임상시험과 마찬가지로 이중 맹검과 대조군 임상시험을 권고한다. 3D 바이오프린팅 제품과 같은 세포-지지체 복합제품의 특성상 제품의 적용 단계에서 맹검은 쉽지 않을 수 있지만, 모든 평가단계에서는 가능하면 맹검을 유지하는 것이 바람직하며, 결과평가자는 모든 평가단계에서 맹검이 될 수 있는 방안을 강구해야 한다. 맹검적용이 쉽지않은 경우, 시험자의 판단 없이 객관적으로 측정할 수 있는 잘 정의된 평가지표를 사용할 것을 권장한다. 맹검시험 실시에 대한 고려사항은 식품의약품안전처와 개별적인 사전상담을 실시할 것을 권장한다.

## 5.8 대조군(Comparator)

세포-지지체 복합제품은 위약 혹은 대조 기술이 부적절하거나 비윤리적이어서 위약 대조군 혹은 위장기술(sham) 대조군 설정이 불가능 할 수 있다. 이 경우 현재 환자에 적용하는 최선의 치료를 대조군으로 설정하여 유효성을 탐색하거나 시험대상자의 치료 전후 비교로 유효성 탐색을 고려할 수 도 있다. 치료적 확증 임상시험에서는 시험의 목적이나 표준치료의 유무에 따라 위약대조군 이나 위장 기술 대조군 또는 활성 대조군 설정을 권고한다. 그러나, 위약대조군 혹은 위장 기술 대조군 설정이 불가능하거나 비교가 가능한 활성 대조군을 설정하기 어려운 경우, 무처치군 또는 최선의 치료를 대조군으로 설정하여 세포 지지체 복합 제품의 우월성을 확인하는 무작위 배정 임상시험을 고려해야 한다. 대조군 설정에 따른 윤리적 또는 기술적 고려사항은 식품의약품안전처와 개별적인 사전상담을 실시할 것을 권장한다.

## 5.9 시험 기간(Duration of the trials)

시험기간은 일반적으로 제품의 특성과 적용되는 질환, 환자의 위험 노출 가능성 등을 고려하여 충분한 시험기간 동안 관찰하여야 하며, 장기적으로 유효성이 유지될 것을 기대할 경우 반응의 지속성 평가항목을 고려할 수 있다. 품목허가 전에 수행할 수 없는 장기 안전성·유효성 추적조사는 필요한 경우 시판 후에 실시하여 보고해야 한다. 장기 안전성·유효성 추적조사를 수행하기 위해서는 비침습적인 마커 또는 측정변수를 이용할 수 있다. 허가 당시 장기 안전성·유효성 자료가 일부 있다고 하더라도, 시판 후 장기 안전성·유효성 추적조사를 하는 것이 바람직하다. 그러나 위험성-유익성 평가 측면에서 임상적 유효성의 지속기간과 위험도의 상관성을 고려하여 품목허가 전에 일부 장기간 평가자료를 포함하여 충분한 자료가 제출되어야 하는 경우도 있다.

## 5.10 수반되는 시술(Concomitant treatments/procedures) 및 재활 절차

제품의 적용을 위한 시술 또는 기능성 회복에 필요한 재활 절차 등은 안전성·유효성 평가와 관련되어 있으므로 임상개발 동안에 표준화되는 것이 필요할 수도 있다. 해당 제품의 실제 임상 사용을 위해 필요한 특별한 훈련이 있다면 사용상의 주의사항과 적용상의 주의 등 적절한 부분에 기술할 수 있다. 또한 이를 보완하기 위해 임상의를 대상으로 시술 기법에 대한 의무 교육이나 재활 절차와 관련된 별도 교육 자료를 제공할 수 있다. 임상 개발 중에 정의된 표준 적용, 시술은 시판 후 단계에서도 잘 준수되도록 하여야 한다.

## 5.11 임상 안전성(Clinical safety)

개발자는 단기간 및 장기간 안전성 고려사항을 평가하는 안전성 평가지표의 타당성을 제시해야 한다. 세포-지지체 복합제품과 관련된 구체적인 위해요인은 임상개발 단계에 꾸준히 연구, 조사되어 품목허가 신청 시 설명되어야 한다. 개발자는 치료 실패나 중대한 이상 반응(예, 종양형성, 이식 실패, 적용된 조직의 급성 변성)에 대비한 구제 전략(rescue strategy) 마련을 고려해야 한다. 조직 적용 후 유효성(기능) 소실을 포함한 잠재적 특정 위험성 평가는 시판 후 조사계획에 반영하거나, 추적 모니터링 체계를 추가로 구축하는 것이 필요할 수 있다.

## 6. 참고문헌

- 1) 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사 규정(식약처고시 제2013-21호, 2013.4.5)
- 2) Mark H. Lee, Judith A. Arcidiacono, Anastacia M. Bilek, Jeremiah J. Wille, Caitilin A. Hamill, Keith M. Wonnacott, Martha A. Wells and Steven S. Oh (2009) Considerations for tissue-engineered and regenerative medicine product development prior to clinical trials in the United States. Tissue Engineering 16(1): 1-14
- 3) US FDA Guidance: Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products(draft)(2012)
- 4) US FDA Guidance: Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage(2012)
- 5) US FDA Guidance: Chronic cutaneous ulcer and burn wounds - developing products for treatment(2006)
- 6) EMA: Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products(draft)(2012)
- 7) 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인(2014)



## 3D 바이오프린팅 제품 등 세포-지지체 복합제품의 평가 가이드라인

발행일	2017년 12월
발행인	식품의약품안전평가원장 이 선 희
편집위원장	바이오생약심사부장 김 대 철
편집위원	정지원, 정호상, 최경숙, 김동윤, 김지현, 김자은, 박송희, 이소영, 이정은, 권오희, 천수정
도움주신분	김천호, 송시환, 유욱준, 윤원수, 임현우, 홍장희, 박인숙, 백성인
발행처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

## 공익신고자 보호제도 소개

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하며 향후 민원 처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속 드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고

