

---

**정보집(번역본)**  
**EMA 줄기세포 기반 의약품에 대한**  
**reflection paper**

---

2025.10.31

주관연구개발기관 : 가톨릭대학교 산학협력단  
공동연구개발기관 : 연세대학교 산학협력단  
고려대학교 산학협력단  
(주) 입셀  
(주) 지놈앤컴퍼니  
(주) 세라트젠  
(주) 애임스바이오사이언스

스마트임상시험신기술개발연구사업단

- 본 정보집(번역본)은 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한 「첨단 바이오 분야 초기 임상시험 관련 기술 개발」 (과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었습니다.
- 본 지정정보집(번역본)은 보건복지부, 식품의약품안전처 등 관련 기관의 제도 및 정책과 상이할 수 있으며, 어떠한 법적 구속력 및 책임을 가지지 않으므로 참고용으로만 활용하시기 바랍니다.
- 본 정보집(번역본)의 내용은 현재의 과학적·기술적 근거 등을 토대로 작성되었으며, 향후 과학기술의 발전 및 관련 법규정의 개정 및 구체적인 사실관계의 변화 등에 따라 내용이 달라질 수 있습니다.
- 본 저작물에 대한 권한은 (연세대학교 산학협력단)에 있으며, 무단으로 지침서의 내용을 수정하여 재배포하는 것을 금합니다. 또한, 본 지침서의 전부 또는 일부를 인용·활용할 경우 반드시 출처를 명시하여야 합니다.





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2011 년 1 월 14 일  
EMA/CAT/571134/2009  
첨단 치료 위원회(CAT)

## 줄기세포 기반 의약품에 대한 보고서

생물학적제제 작업부서(BWP) 및 안전 작업부서(SWP)이 합의한 초안	2010년 3월
세포 제품 작업 부서(CPWP)에서 합의한 초안	2010년 3월
첨단 치료 위원회(CAT)에서 자문을 위한 출시로 채택됨	2010년 3월 12일
상담 종료(의견 제출 마감일)	2010년 6월 30일
CPWP, BWP 및 SWP가 합의한 개정안	2010년 12월 03일
CAT 채택	2011년 1월 14일

키워드	첨단 치료 의약품, 배아 줄기 세포, 유도 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 체세포 줄기 세포, 시판 허가 신청, 비임상, 임상 고려 사항
-----	--

# 줄기세포 기반 의약품에 대한 보고서

## 목차

1. 소개(배경) .....	3
2. 품질 고려 사항 .....	5
3. 비임상 고려 사항 .....	7
4. 임상 고려 사항 .....	11
5. 참조 .....	15

## 1. 소개(배경)

줄기세포는 대사성, 퇴행성 및 염증성 질환, 손상되거나 손실된 조직의 복구 및 재생, 암 치료 등 다양한 질환의 치료용 세포 공급원으로서 상당한 잠재력을 가지고 있습니다. 다양한 줄기세포 유형을 인체의 여러 조직에서 분리하여 *in vitro* 증식 및/또는 분화시킨 후 환자에게 투여할 수 있습니다.

본 보고서의 목적은 시판허가 신청을 위한 줄기세포 기반 의약품과 관련된 특정 측면을 다루는 것입니다. 이 보고서는 세포 기반 의약품의 일반적인 측면을 다루는 세포 기반 의약품에 대한 기존 가이드라인(인간 세포 기반 의약품에 대한 가이드라인(EMA/CHMP/410869/2006))과 함께 읽어야 합니다. 줄기세포의 유전자 변형의 경우, 향후 유전자 변형 세포에 대한 가이드라인도 참조해야 합니다(유전자 변형 세포를 포함하는 의약품의 품질, 전임상 및 임상 측면에 대한 가이드라인 초안(EMA/CHMP/GTWP/671639/2008) 참조).

이 보고서는 투여 시점의 분화 상태에 관계없이 모든 유형의 줄기세포에 적용됩니다. 실질적으로 조작되지 않았거나 기증자와 동일한 필수 기능을 위해 수혜자에게 사용되도록 의도되지 않은 줄기세포 제제는 제1394조에서 언급된 바와 같이 규정의 범위를 벗어납니다. 2 (1 (c)) 규정 EC (No) 1394/2007에 언급된 실질적으로 조작되지 않은 줄기세포 제제는 이 반박 문서의 범위를 벗어납니다. 실질적이지 않은 것으로 간주되는 조작의 목록은 규정 EC (No) 1394/2007의 부록 I을 참조하세요.

줄기세포는 자가 재생 가능성과 분화라는 동일한 주요 특성을 공유하지만, 줄기세포 기반 의약품은 동질적인 분류를 구성하지 않습니다. 대신, 줄기세포 기반 의약품은 다양한 과학적 지식과 임상 경험이 축적되어 있는 다양한 세포 기반 제품의 스펙트럼을 나타냅니다. 예를 들어 중간엽/기질 줄기세포(MSC)나 조혈 줄기세포(HSC)는 치료 목적으로 더 광범위하게 사용되어 왔지만, 인간 배아 줄기세포(hESC)나 유도 만능 줄기세포(iPSC)는 그렇지 않습니다.

또한 특정 유형의 줄기세포는 다양한 수준의 위험과 관련될 수 있습니다. 예를 들어, 만능 줄기세포와 관련된 위험 프로파일은 이미 상당한 양의 임상 경험이 축적된 성체 줄기세포(예: 중간엽줄기세포 또는 간엽줄기세포)와는 다를 것으로 예상됩니다. 따라서 Dir 2001/83/EC의 부속서 I, 파트 IV에 따른 위험 기반 접근법을 줄기세포 함유 의약품에 적용할 수 있습니다.

이 보고서는 줄기세포를 출발 물질로 사용하는 모든 의약품과 관련이 있습니다. 최종 제품은 줄기세포에서 유래한 말기 분화 세포, 미분화 줄기세포 또는 다양한 분화 프로필을 가진 세포의 혼합물로 구성될 수 있습니다.

## 1.1. 줄기세포 정의 및 식별

줄기세포는 자기 재생 능력, 즉 딸세포를 생성하는 능력과 다계통 분화 능력을 가진 세포로 정의할 수 있습니다. 줄기세포는 미분화 상태의 줄기세포로 증식할 수 있습니다. 이 문서의 목적상 줄기세포는 다음을 포함합니다:

- 배반포에서 추출한 배아 줄기세포(hESC);
- 다음을 포함한 성체 또는 체세포 줄기세포
  - 조혈 전구세포/줄기세포(HSC);
  - 중간엽 간질/줄기세포(MSC);
  - 신경세포, 장, 피부, 폐, 근육 등 정상적인 조직 재생과 전환을 담당하는 보다 제한된 분화 능력을 가진 조직 특이 전구 세포.

또한 유도만능줄기세포(iPSC) 및/또는 그 중간 단계로, 자가 재생 배아 줄기세포의 줄기성과 분화 능력을 모두 다시 획득할 것으로 예상되는 재프로그래밍된 분화 세포도 포함됩니다.

## 1.2. 다양한 줄기세포 유형의 특성

**배아 줄기세포**는 *in vitro*에서 확립된 세포주로서 유지될 수 있습니다. HESC는 만능성이며 인체에서 발견되는 거의 모든 세포 유형으로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있습니다. HESC는 만능성을 위한 마커 유전자뿐만 아니라 뚜렷한 세포 표면 마커 세트로 특징 지을 수 있습니다. hESC는 permissive host에 이식될 때 기형종, 즉 내배엽, 중배엽 및 외배엽의 세 가지 배엽층 모두에서 파생된 다양한 세포 유형으로 구성된 양성 종양을 형성합니다. HESC는 배양 배지의 외부 인자를 사용하거나 유전자 변형을 통해 *in vitro*에서 분화할 수 있습니다. 그러나 *in vitro* 분화는 종종 다양한 정도의 이질성을 가진 세포 집단을 생성합니다.

**중간엽, 간질/줄기세포**는 주로 골수 간질 또는 지방 조직에서 유래합니다. 또한 망막, 간, 위 상피, 힘줄, 활막, 태반, 탯줄, 혈액 등 다양한 조직에서 중간엽 줄기세포가 분리되었습니다. 중간엽줄기세포는 플라스틱에 대한 부착성, 특정 표면 항원 발현 및 다능성 분화 잠재력에 의해 정의됩니다. 중간엽 계통, 주로 지방 형성, 골 형성 및 연골 형성 세포 계통으로 분화할 수 있기 때문에 계통에 한정된 세포입니다.

적절한 배양 조건 하에서 *in vitro* 조건 하에서, 중간엽 세포, 골격근 세포, 성상세포 및 뉴런으로의 분화가 설명되어 있습니다.

**조직 특정 줄기세포**는 분화 능력이 제한되어 있으며 일반적으로 단일 세포 유형 또는 해당 조직에 특정한 몇 가지 세포 유형(예: 간엽세포, 근육세포, 성상세포)을 생성합니다.

**조혈 줄기세포**는 특정 종류의 조직 특이적 줄기세포입니다. 조혈 줄기세포는 조혈 골수 또는 흉선에서 골수 및 림프계 등 모든 조혈 계통의 분화 세포를 생성할 수 있습니다. 이러한 줄기세포는 출생 시 태반과 **제대혈**에서도 성인 골수에서 발견되는 수준과 유사한 농도로 발견됩니다. 성인의 경우 HSC는 적색 골수에 국한되어 있으며 말초 혈액에서 더 낮은 빈도로 순환하는 것으로 밝혀졌습니다. 다른 조직(간, 비장, 근육)에서도 낮은 빈도로 발견될 수 있지만, 그 기원과 정상적인 조혈작용과의 관련성은 아직 완전히 밝혀지지 않았습니다. HSC는 집중적인 화학 요법 및/또는 성장 인자 치료 후 혈액 구획으로 이동합니다.

**유도만능줄기세포**는 인위적으로 생성된 줄기세포입니다. 유도만능줄기세포는 피부 섬유아세포와 같은 체세포 성체 세포에서 재프로그래밍됩니다. 유도만능줄기세포는 자가 재생 능력이 있고, 만능이며, 기형종을 형성하는 등 hESC의 많은 특징을 공유합니다. 점점 더 다양한 성체 세포 유형에서 iPSC가 생산되고 있습니다. 분화 능력은 iPSC가 재프로그래밍된 세포의 세포 유형과 나이에 따라 달라지는 것으로 보입니다. 세포 특이적 조절 경로의 변화, 유전자 발현의 차이, 후성유전학적 조절과 관련하여 해결해야 할 지식 격차가 있습니다. 이러한 특성으로 인해 조직의 키메라 현상이나 또는 세포의 기능 장애가 발생할 수 있습니다.

## 2. 품질 고려 사항

### 2.1. 일반

줄기세포 제제는 복제된 집단 또는 세포 유형의 복잡한 혼합물 또는 다양한 분화 능력과 여러 분화 단계를 가진 세포로 구성될 수 있습니다. *In vivo* 에서 이들의 분화 능력과 작용 방식은 처리 방법, 조건 및 *in vitro* 배양 기간에 따라 크게 달라질 수 있습니다. 배지 구성(예: 성장 인자 또는 혈청의 사용) 분리 방법 및 세포 융합과 같은 요인이 세포 구성 및 생물학에 영향을 미칠 수 있습니다. 이러한 가소성과 제품 차별성으로 인해 비임상 및 임상 연구는 잘 정의되고 특성화된 제품을 사용하여 수행하는 것이 필수적입니다. 임상용 줄기세포 기반 제품은 일관되고 재현 가능한 최종 제품을 보장하기에 충분한 품질 관리가 적용되는 견고한 제조 공정을 통해 생산되어야 합니다.

HESC 및 iPSC는 종양원성 위험과 관련이 있으므로 환자에게 투여하기 전에 계통 관련이 있음을 보여야 합니다.

### 2.2. 시작 물질

생산 시 사용된 원료를 포함하여 세포주 유래 및 세포 은행의 이력을 신중하게 문서화해야 합니다. 이는 특히 2004/23/EC의 요건이 발효되기 전에 확립된 세포주가 유일한 원재료이고 기증자 검사 결과를 사용할 수 없는 hESC에 특히 중요합니다.

세포 및 원료의 바이러스 및 TSE 안전성은 오염 위험을 최소화하게 위해 세포 은행 및/또는 출발 물질 적격성 평가 과정에서, 또는 생산 공정 초기에 다뤄져야 합니다. 줄기세포를 분리하기 위한 출발 물질의 출처와 조달은 최종 세포 집단의 수율과 동일성/순도에 매우 중요한 것으로 간주됩니다. 적절한 마커를 선택하는 것은 분리 조건을 표준화하고 세포 집단, 이질성 및 수율을 제어하는데 필수적입니다.

### 2.3. 제조 공정

제조는 출발 물질에 따라 다음 단계가 포함되는 경우가 많습니다.

- 조직이나 세포의 조달 과 다양한 단계에서의 처리를 통해 잘 정의되고 특성화된 세포 분산물
- 최종 분화 세포(iPSC)의 재프로그래밍;
- 미분화 세포의 성장을 지원하는 조건에서 확장;
- 세포의 in vitro 분화;
- 의도한 생물학적 활성 세포 집단의 정제(예: 미분화 만능 세포 제거, 면역 선택).

줄기세포 집단의 생체 외 확장 및 분화는 실질적인 조작으로 간주됩니다. 확장된 줄기세포는 분화된 상태에서 투여되는 경우가 많습니다. 그러나 다능성 줄기세포는 확장 및 계통 결정 후에도 여전히 미분화, 증식 상태에 있을 수 있다는 것이 인정됩니다. 이러한 경우 종양 형성 가능성으로 인해 개발 과정에서 추가 검사가 필요할 수 있습니다. 특히 배아줄기세포나 iPSC를 사용할 때 형질전환 및 종양 형성 위험을 최소화하기 위해 적절한 검사를 수행해야 합니다. 의도한 용도로 사용하기 위해 필요한 필수적인 제조 단계는 특정 분화 단계를 보장하기 위해 관련된 마커의 통제가 필요합니다. 또한, 제조 공정에서 고려해야 할 점은 제품 관련 위험 프로파일 또한 감안해야 한다는 것입니다.

## 2.4. 프로세스 유효성 검사

제품 개발/제조 공정의 검증 과정에서 제품의 안전성 프로파일을 보장하기 위해 중요한 제조 단계에서 의도한 세포군과 원치 않는 세포군을 포함한 제품의 유전형 불안정성, 종양원성 및 표현형 프로파일에 대한 in vitro 평가를 수행해야 합니다. 원래 세포 집단에서 다른 세포에 다른 영향을 미칠 수 있는 성장 인자 및 시약의 사용에 특별한 주의를 기울여야 합니다.

## 2.5. 특성화 및 품질 관리

### 2.5.1. 정체성

줄기세포의 정체성은 자가 재생 능력(증식)과 특정 마커의 발현에 의해 정의됩니다. 출발 물질은 종종 혼합 세포 집단(예: 골수, 지방 조직, 제대혈)이며, 조달 및 생산은 최종 세포 집단에 상당한 영향을 미칠 수 있습니다. 따라서 치료 효과에 필요한 최종 제품의 의도된 세포 집단/이질성 프로파일의 정체성을 신중하게

정의하고 특성화해야 합니다.

세포 유형, 만능성, 혈통적 헌신, 말단 분화 및/또는 기능 분석을 나타내는 여러 가지 세포 마커를 사용하여 본질을 확인할 수 있습니다. 세포 식별 마커 또는 이들의 조합은 의도된 세포 집단에 특이적이어야 하며 치료의 생물학적 또는 분자적 메커니즘에 대한 이해를 기반으로 해야 합니다. 이상적으로 사용되는 마커의 조합은 세포 유형과 분화 상태를 구분할 수 있어야 합니다. 단백질 마커 발현과의 검증된 상관관계가 확립된 경우 mRNA 기반 마커를 사용할 수 있습니다.

### 2.5.2. 순도

세포 기반 제품의 순도는 제조 과정에서 유입되었을 수 있는 비세포 불순물, 의약품의 전체 기능에 필요하지 않은 세포 조각 또는 세포와 같은 바람직하지 않은 특성을 최소화하는 것과 관련이 있습니다. 결과적으로 활성 성분을 최대화하고 치료 활동/안전성에 기여하지 않거나 부정적인 영향을 미칠 수 있는 특성을 최소화하는 것이 목표가 되어야 합니다. 제품 개발의 일부로 수행되는 특성화 연구를 통해 적절한 순도 사양이 설정될 것으로 예상됩니다. 순도가 반드시 균질성을 의미하지는 않습니다. 예를 들어, 줄기세포는 확인된 선택적 세포 표면 마커의 부족으로 인해 세포 분리/농축에 적합하지 않을 수 있다는 것이 인정되고 있습니다. 그러나 최소한의 요건은 제품의 일관성을 입증하는 것이어야 합니다. 이러한 목표를 달성하기 위해서는 출발 물질의 선택 및 준비, 적절한 공정 중 제어 및 방출 테스트의 개발 및 선택을 포함한 포괄적인 전략이 필요합니다.

### 2.5.3. 잠재성

줄기세포 기반 제품의 효능은 의약품에 대한 과학적 근거와 용도에 필요한 세포의 분화 상태를 기반으로 개발되어야 합니다.

효능 분석의 설계는 제품에 따라 다를 수 있으며 기능 테스트와 마커 기반 분석으로 구성될 수 있습니다. 이상적으로는 분석은 최소한 반정량적이어야 하며 의도한 치료 효과와 상관관계를 보여야 합니다. 기능적 및 표현형 가소성을 가진 혼합 세포 집단이 필요할 수 있는 경우, 효능 테스트는 다양한 세포 집단의 표현형 프로파일에 대한 데이터로 보완되어야 합니다. 생물학적 또는 세포학적 작용/치료 효과 메커니즘을

이해하면 신뢰할 수 있는 역가시험을 개발할 수 있는 탄탄한 기반을 마련할 수 있습니다.

생물학적 활성/효능의 예는 다음과 같습니다:

- 관련 생물학적 물질(예: 재조합 단백질, 당단백질 또는 지단백질, 성장 인자, 효소, 사이토카인)의 발현;
- 세포/세포외 기질/구조 형성;
- 세포 상호 작용(예: 면역 활성화/억제);
- 차별화/자가 재생산 능력/이동 측정.

*In vivo* 기능 분석은 줄기세포 기반 제품의 생물학적 활성에 대한 광범위한 관점을 제공할 수 있으며, 이는 품질 및 비임상 제품 개발 모두에서 활용되어야 합니다. 이러한 분석법은 테스트 시간이 제한될 수 있는 출시 테스트에 항상 적합하지 않을 수 있습니다. 따라서 줄기세포 제품의 효능을 확인하려면 다양한 유형의 분석법을 조합해야 할 수 있습니다.

#### 2.5.4. 종양원성 및 게놈 안전성

체세포 줄기세포뿐만 아니라 만능 줄기세포에도 종양 형성의 내재적 위험이 있으며, 이는 세포 배양 및 세포 배양 중 조작 단계로 인해 발생합니다. 피더 세포 및 부형제를 포함한 배양 조건은 줄기세포의 게놈 안정성에 상당한 영향을 미칠 수 있습니다.

미분화 및 증식/만능 세포, 즉 iPSC 및 hESC는 종양 형성의 잠재적 위험이 상대적으로 높으므로 제품 개발 과정에서 신중하게 다루어야 합니다. 최종 제품에 허용되는 증식성 및 만능 세포의 존재는 제한적이고 정당화되어야 합니다. 따라서 장기간 세포 배양과 같은 광범위한 *in vitro* 조작을 거치는 줄기세포 제제뿐만 아니라 hESC 또는 iPSC에서 유래한 줄기세포 제제는 최초 임상 사용 전에 종양원성 및 염색체 안정성을 모두 평가하는 것이 필수적입니다.

세포 유전학적 분석, 텔로머라제 활성, 증식 능력, 노화 등이 관련성이 있을 수 있습니다.

종양원성을 결정하기 위해서는 제안된 적응증 및 연구된 임상 환자 집단에 대해 연령, 성별, 치료 이력 등의 측면에서 제품 개발 시 사용된 세포 물질에 특별한 주의를 기울여야 합니다.

### 3. 비임상 고려 사항

줄기세포 기반 의약품에 대한 비임상 평가는 분화 세포만 포함된 세포 기반 의약품보다 더 많은 노력이 필요할 수 있습니다. 개념 증명, 생체 분포, 면역 거부 반응, 안전성 등 다양한 측면을 적절히 평가하기 위해서는 하나 이상의 동물 종 또는 균주가 필요할 수 있습니다.

In vitro 모델은 일부 특정 측면을 해결하기 위한 추가 및/또는 대체 방법을 제공할 수 있습니다.

#### 3.1. 동물 모델

치료 적응증을 반영하는 동물 모델, 즉 질병 모델이 가장 이상적이지만 실제로 그러한 모델을 구하는 것은 제한적일 수 있습니다. 동물 모델 및 종의 선택은 반드시 과학적으로 타당성이 입증된 stem cell-based medicinal products EMA/CAT/571134/2009 Page 8/14를 반영 해야합니다. 일부 상황에서는 소형 동물 모델이 조직 재생 및 복구, 안전성 추적에 대한 장기 평가를 위해 외과적으로 이식된 세포 제품에 유용하지 않을 수 있습니다. 이러한 경우 대형 동물 모델이 더 바람직할 수 있습니다. 동물의 크기, 생리학 또는 면역 체계가 임상 효과 (예: 조직 재생)를 적절히 연구하는 데 관련이 있는 경우에는 대형 동물 모델이 필요할 수 있습니다.

가장 관련성이 높은 동물 모델의 선택은 평가하고자 하는 특정 안전성 측면에 따라 결정되어야 합니다. 가능한 경우, 개념 증명 및 안전성 연구에는 인간 세포로 구성된 세포 기반 제품을 사용해야 합니다. 그러나 이식된 세포의 생체 내 행동을 예측하기 위해 지속성 또는 기능성과 같은 일부 측면을 최적으로 해석하지 못할 수 있는 면역 저하 및/또는 면역 억제 동물(유전적으로 면역이 저하되었거나 면역 억제제로 치료받은 동물)을 사용해야 하는 경우가 종종 있습니다. 동종 동물 모델은 개념 증명에 가장 적합한 시스템을 제공하는 경우가 많습니다. 그러나 동물 줄기세포와 인간 줄기세포 간의 유사성 또는 분화 과정에 관여하는 요인의 불확실성으로 인해 이러한 모델의 예측력이 제한될 수 있습니다. 이러한 모델의 데이터는 신중하게 해석해야 합니다.

동종 동물 모델만 사용하는 경우 결과를 해석할 때 인간과 동물 줄기세포 간의 잠재적 차이를 이해하고 고려해야 합니다.

인간 줄기세포 기반 제품에는 몇 가지 안전성 문제가 해결되어야 합니다. 줄기세포 제품의 기형종 및/또는 종양 형성 가능성을 시험할 때는 유전적으로 면역력이 저하된 동물 모델 또는 인간화 동물 모델 (예: 인간화 면역 체계를 갖춘 동물 모델)을 사용하는 것이 바람직합니다. 면역억제제의 사용은 종양 형성에 영향을 미칠 수 있으며 (면역억제제의 고유한 특성), 면역능력이 있는 동물 모델에서는 숙주 면역체계가 투여된 줄기세포 제품을 거부/사멸시켜 제품의 생착 실패를 유발하고 연구의 (잠재적으로) 위음성 결과를 초래할 수 있습니다.

동물 모델의 선택과 동물 연구 기간은 세포의 지속성과 기능을 고려하여 장기적인 효과를 평가하는 데 적절해야 합니다.

### **3.2. 생물 분포 및 틈새 시장**

현재 방법론의 한계로 인해 인체 연구에서 생체 분포에 관한 적절한 정보를 얻을 수 없습니다. 따라서 줄기세포의 비임상 생체 분포 연구는 매우 중요한 것으로 간주됩니다. 생체 분포 연구의 설계는 줄기세포의 운명이 다단계 과정(즉, 이동, 틈새, 생착, 분화 및 지속성)이라는 점을 고려해야 합니다. 마커 유전자 도입 또는 세포 라벨링과 같이 줄기세포 추적을 위한 적절한 방법을 사용할 수 있는 경우 이를 적용해야 합니다.

줄기세포의 분화와 기능은 미세 환경(틈새)에 의존하고 영향을 받습니다. 또한 생체 분포는 투여 경로 또는 이식 부위에 따라 크게 달라집니다. 많은 줄기세포 유형은 골수 유래 중간엽줄기세포를 손상 부위로 모집하는 등 원래 조직으로 돌아가거나 먼 위치로 이동하는 성향을 가지고 있습니다. 또한 중간엽줄기세포는 전이된 부위로 이동하는 것으로 나타났습니다.

이소성 조직 형성은 줄기세포 기반 제품의 분화 가능성 및 생체 분포와 관련된 잠재적 위험입니다. 이러한 위험은 세포의 전신 적용 후 잠재적으로 증가하여 먼 부위로 배포될 수 있습니다. 이소성 조직 형성 외에도 국소적인 비생리학적 또는 독성 영향이 분포된 세포에 의해 매개될 수 있습니다. 이소성 조직이 형성되면 유형과 발생률, 해부학적 위치 및 기원을 고려해야 합니다.

### **3.3. 종양원성**

종양 형성 위험은 세포의 기원, 조작 정도 및 투여 부위/경로에 따라 달라질 수 있습니다. 의도한 세포의 분화 상태, 만능성 또는 계통적 헌신, 배양 조건은 잠재적 위험(예: 종양 유발 가능성)을 식별하는 데

중요한 영향을 미칩니다.

만능 줄기세포(예: iPSC 및 hESC)와 체세포 줄기세포(예: MSC, HSC)는 종양 형성의 내재적 위험성에 있어 분명한 차이가 있습니다. 기형종 형성은 만능 줄기세포(예: iPSC 및 hESC)의 본질적인 특성으로, 해부학적으로 민감한 부위(예: 중추신경계)에 형성될 경우 안전성 문제를 야기할 수 있습니다. 미분화 만능 줄기세포는 또한 악성 기형암을 생성할 수 있습니다.

품질 섹션에서 이미 설명한 바와 같이, 광범위한 체외 조작을 거치는 줄기세포 제제 및 hESC 또는 iPSC에서 유래한 줄기세포 제제는 최초 임상 사용 전에 종양원성 및 염색체 안정성을 모두 평가하는 것이 필수적입니다. 종양원성 연구를 수행하기 위한 가장 적절하고 민감한 모델을 선택할 때는 생물학적 특성, 체외 조작 조건, 세포의 지속성, 투여 경로, 줄기세포 기반 제품의 임상적 사용 목적 등을 고려해야 합니다. 종양원성 평가는 만성 질환/독성 연구에 통합될 수 있습니다. 잔여 만능 세포를 환자에게 투여하려는 경우 비임상 수준에서 수집한 데이터를 통합하고 종양 발생 위험을 최소화하고 악성 종양을 피하기 위한 임상 전략을 제안해야 합니다.

### **3.4. 생체 내 차별화**

원하는 작용 방식을 입증하기 위해 생체 내 분화 과정과 기능을 면밀히 연구해야 합니다. 줄기세포가 의도한 위치에서 예상한 방식으로 분화하지 않을 수도 있습니다. 예를 들어 심장 또는 혈관 계통으로 분화하도록 의도된 중간엽줄기세포가 심장에서 석회화를 유도하는 것으로 밝혀졌습니다.

### **3.5. 면역 거부 및 지속성**

배아 및 중간엽줄기세포 이식을 위해서는 기증자와 수혜자 간의 신중한 HLA 매칭이 필요하지만, 중간엽줄기세포는 일반적으로 면역 특권이 있는 것으로 간주됩니다. 동종 MSC는 면역력이 있는 쥐 모델에서 면역원성이 있어 말초 혈액에서 빠르게 제거되는 것으로 알려져 있지만, 소량으로 몇 주에서 몇 달까지 지속되는 것으로 설명되어 있습니다.

중간엽줄기세포의 지속성을 평가하기 위한 연구가 권장됩니다. 줄기세포 제거의 위험을 평가하기 위해 투여된 세포 제품에 대한 잠재적인 염증/면역 반응을 평가해야 합니다.

줄기세포 제품에 대해 발생할 수 있는 면역 반응을 측정하고 설명해야 합니다. 면역 거부 반응은 중간엽줄기세포를 통한 일시적인 면역 억제와 같이 제한된 지속성을 의도하는 경우에는 허용될 수 있지만, 그 외의 경우에는 원하는 장기적인 효능을 얻지 못할 수도 있습니다. 활성화된 면역 세포를 포함할 수 있는 혼합 줄기세포 기반 의약품을 비정상적인 위치 또는 면역 특권 부위에 투여할 경우의 결과를 신중하게 평가해야 합니다.

## 4. 임상 고려 사항

일반적으로 임상 개발 계획은 의약품에 대한 해당 EU 지침과 치료하고자 하는 질병에 대한 구체적인 관련 지침을 따라야 합니다.

인간에게 투여하기 전에 관련 동물 모델에서 줄기세포 기반 제품의 원리 증명 및 안전성에 대한 비임상 증거가 필요합니다. 이는 줄기세포가 생체 외에서 광범위하게 조작되었거나 전신 투여가 제안된 경우 특히 중요합니다. 적절한 동물 모델을 찾는 데 정당한 어려움으로 인해 비임상시험에서 충분한 개념 증명 및 안전성을 확립할 수 없는 경우, 임상시험에서 효능 및 안전성에 대한 추가 평가지표를 포함하여 근거를 생성해야 합니다.

임상시험용 의약품을 대상으로 한 최초 인간 대상 임상시험의 위험을 식별하고 완화하기 위한 전략에 관한 가이드라인(EMA/CHMP/SWP/28367/07)의 원칙을 고려해야 합니다.

이러한 제품에는 특정 안전성 및 장기 유효성 문제라는 두 가지 특정 임상 관련 문제가 있습니다.

### 4.1. 약리학

임상시험은 안전성과 효능을 입증하고 임상시험 중에 확인된 작용 방식을 입증할 수 있는 증거를 제공하도록 설계되어야 합니다. 이러한 작용 방식은 줄기세포 집단, 세포가 분비하는 분자 또는 숙주 조직에서의 생착에 직접적으로 의존할 수 있습니다.

줄기세포는 투여 시점에 다양한 분화 단계에 있을 수 있습니다. 선택된 바이오마커는 환자 투여 시점에 줄기세포 기반 제품의 분화 상태를 파악할 수 있어야 하며, 투여 후 생체 내 모니터링을 용이하게 할 수 있어야 합니다.

효능 및 안전성에 대한 추적 관찰은 한편으로는 약리, 면역 및/또는 대사 효과(세포치료제)와 관련된 작용 방식 또는 다른 한편으로는 재생, 복구 및/또는 대체 효과(조직공학 제품)에 따라 크게 달라질 수 있다는 점에 유의해야 합니다.

적합한 동종 동물 모델 또는 기타 관련 비임상 모델을 사용할 수 없는 경우, 변경된 미세 환경(예: 염증, 허혈)이 줄기세포 제품에 미치는 영향을 다루기 위한 추가적인 임상 평가지표가 필요할 수 있습니다.

## 4.2. 약동학

현재 적절한 기술이 부족하여 사람을 대상으로 생체 분포 연구 (체내 줄기세포 이식 후의 운명)를 수행하는 것이 어려울 수 있음이 알려져 있습니다. 그러나 제품의 위험 프로파일과 투여 방식 및 부위에 따라 이러한 연구가 중요할 수 있으며 이러한 연구가 없는 경우에는 정당한 이유가 있어야 합니다. 의뢰자는 임상시험 중 세포를 추적할 수 있는 인체 생체 분포 연구를 위한 새로운 비침습적 방법을 개발하고 검증할 것을 권장합니다. 가능한 마커/추적자를 평가하고 정당화해야 합니다.

투여된 줄기세포가 의도한 부위 이외의 다른 부위에 존재하는지 여부를 조사해야 합니다. 다양한 투여 절차, 투여량/세포 수에 따른 효과는 비임상 단계에서 다루어져야 하며 임상시험 중에 확인되어야 합니다.

줄기세포를 기반 ATMP의 경우, 이러한 생체 내 효과에 필요한 세포 집단을 정확하게 정의하기 위해 임상 결과를 달성하는 데 걸리는 시간과 생착까지의 시간을 평가하는 것이 중요합니다.

줄기세포 기반 의약품의 특별한 특징은 세포의 재생 가능성으로 인해 시간이 지남에 따라 세포 수가 증가할 수 있다는 것입니다. 따라서 아주 작은 오염, 심지어 해로운 특성을 가진 소수의 증식 세포가 임상적으로 중요할 수 있으며 면역 억제 또는 구성적 면역 결핍 동물을 사용하거나 적절한 임상 후속 조치를 통해 비임상 모델에서 해결해야 할 수 있다는 이론적 우려가 상당 부분 제기되어 왔습니다.

## 4.3. 용량 탐색 연구

투여되는 줄기세포 및/또는 줄기세포 유래 세포의 유효 범위는 정당한 사유가 없는 한 용량 탐색 연구 중에 정의되어야 합니다. 안전하고 효과적인 치료 용량을 확인해야 하며, 가능한 경우 최소 유효 용량을 결정해야 합니다.

취약한 부위(예: 중추신경계, 심근)에 제품을 투여해야 하는 질병과 같이 형식적인 용량 결정이 불가능한 경우, 사용 가능한 비임상 증거를 기반으로 안정성을 보장하고 치료 효과가 있을 수 있는 용량을 초기 임상시험에서 사용하는 것이 적절할 수 있습니다.

#### 4.4. 임상 효능

일반적으로 효능을 연구하기 위한 임상시험은 대상 적응증에서 사용 가능한 관련 지침을 따라야 합니다. 제품의 약력학적 효과와 관련된 임상적으로 의미 있는 평가변수를 사용해야 합니다.

재생 의약품 분야에서는 조직의 재생, 복구 또는 대체를 연구하기 위해 추가적인 적절한 구조적 및 형태학적 평가지표가 필요할 수 있음을 인정합니다.

중추적 임상 연구가 동일한 적응증의 다른 의약품에 대해 수행된 연구와 크게 다른 경우, 신청자는 시판허가(MAA) 신청을 고려하여 줄기세포 기반 의약품의 남은 개발을 최적화하기 위해 당국과 연구의 설계 및 종료점에 대해 논의할 것을 권장합니다.

비임상 연구 결과도 고려하여 승인 후 장기 유효성 추적 관찰의 필요성 및 기간을 임상 연구 중에 확인해야 합니다.

#### 4.5. 임상 안전성

일반적으로 다른 의약품과 동일한 안전 요건이 적용됩니다. 줄기세포 기반 제품의 경우 다음과 같은 고유한 위험 요소가 예상되며 이를 해결해야 합니다.

중요한 안전 문제는 기형 종을 형성하는 hESC의 능력입니다. 이러한 종양은 양성이지만 중추신경계, 관절 공간 또는 심근의 전도 장치와 같이 해부학적으로 민감한 위치에 형성되는 것은 심각한 안전 문제가 될 수 있습니다. 마찬가지로 비표적 조직에서 이소성 생착의 위험도 해결해야 합니다.

종양 형성이 관찰되는 경우, 이것이 투여된 제품에 의한 것인지 아니면 내인성 종양 형성에 의한 것인지 조사해야 합니다(예: 유전자 분석)

또 다른 안전성 우려는 이러한 (iPSC/hESC) 세포의 자가 재생 특성으로 인해 원하는 특성을 가진 세포 집단으로 분화하도록 유도하는 데 사용된 공정이 아무리 효율적이거나 최종 제품에서 원치 않는 세포를

제거하는 데 사용된 방법의 효과와 상관없이 충분한 가소성을 가진 일부 세포가 줄기세포 유래 제품에서 지속될 수 있다는 점입니다.

환자에서 순환하는 줄기세포의 수는 생리적 수준보다 훨씬 많을 수 있으며, 이는 체내 분포가 비정상적일 수 있으므로 안전에 문제가 될 수 있습니다. 정맥 주사의 경우 투여 시기는 비임상 생체 분포 결과에 따라 결정되어야 하며, 비표적 조직/기관에 제품이 존재하는 것을 최소화하기 위해 최적화되어야 합니다.

비임상 상동 모델만을 사용하여 개발되고 모든 세포 및 분자 상호작용이 상동 환경에 기반하여 기능하는 것으로 밝혀진 줄기세포 제품에는 주의가 필요합니다. 사람 대상 임상시험에서는 최종 제품의 잠재적 오염물질로 인해 발생하는 독성을 조기에 감지하기 위해 이론적 고려사항을 바탕으로 특정 안전성 평가 지점을 정의해야 할 수 있습니다.

안전성 추적조사는 유효성 추적조사와 병행할 수 있습니다. 임상적 안전성과 유효성은 몇 년이 지나야 명확해질 수 있으므로 적절한 대리 평가변수를 검증해야 할 수 있습니다.

#### **4.6. 약물 감시**

효능 부족을 포함한 특정 안전성 문제는 장기 추적 관찰에서 평가되어야 합니다. 추적 관찰 기간은 의도된 치료 효과에 따라 계획되어야 하며, 줄기세포 투여와 관련된 장기적인 안전성 및 고유한 위험을 평가하기 위한 구체적인 감시 계획도 포함되어야 합니다. 장기적인 효능이 주장되는 조직 공학 제품의 경우 장기간의 시판 후 추적 관찰이 필요할 수 있습니다.

첨단 치료 의약품의 안전성 및 유효성 후속 조치 - 위험 관리에 관한 가이드라인(EMA/149995/2008)을 고려해야 합니다.

## 5. 참조

Regulation EC (No) 1394/2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use Dir 2001/83/EC and amendments.

Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)

Draft guideline on the quality, preclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CHMP/GTWP/671639/2010)

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)

Guideline on the safety and efficacy follow-up – risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)

## 부록1. 용어집

**성체 줄기세포** - 체세포 줄기세포를 참조하세요.

**배반포** - 수정 후 세포 분열에 의해 생성된 약 150개의 세포로 이루어진 착상 전 배아. 배반포는 세포의 바깥층(영양막), 체액으로 채워진 공동(배반포체), 내부의 세포 클러스터(내세포 덩어리)로 구성된 구형체입니다.

**제대혈 줄기세포** - 제대혈 줄기세포를 참조하세요.

**외배엽** - 배반포의 내부 세포 덩어리에서 유래한 세포의 가장 바깥쪽 생식층으로 신경계, 감각 기관, 피부 및 관련 구조물을 생성합니다.

**배아 줄기세포** - 착상 5일 전 배아에서 유래한 원시(미분화) 세포로, 배양에서 장기간 분화하지 않고 분열할 수 있으며, 3대 생식층의 세포 및 조직으로 발달하는 것으로 알려져 있습니다.

**배아 줄기 세포주** - 배아 줄기 세포는 수개월에서 수년간 분화 없이 증식할 수 있는 체외 조건에서 배양된 세포입니다.

**내배엽** - 배반포의 내부 세포 덩어리에서 유래한 세포의 가장 안쪽 층으로, 폐, 기타 호흡기 구조, 소화 기관 또는 일반적으로 "장"을 형성합니다.

**후성유전학적 변화** - DNA 뉴클레오티드 서열의 변화 이외의 메커니즘으로 인한 유전자 발현의 변화,

**피더 층** - 피더 세포는 줄기세포의 성장을 지원하는 데 필요한 단백질 및 기타 물질을 생산합니다.

**배아 층** - 배아 발달의 배반포기 단계 이후, 배반포의 내부 세포 덩어리는 배아 층이라고 하는 세 개의 별개의 세포 층으로 조직화되는 기간인 위장 분열을 거치게 됩니다. 이 세 가지 층은 외배엽, 중배엽, 내배엽입니다.

**조혈 줄기 세포** - 모든 적혈구와 백혈구, 혈소판을 생성하는 줄기 세포입니다.

**이종 동물 모델** - 인간 세포 기반 의약품을 직접 테스트하기 위해 동물 모델에 인간 세포를 사용하는 동물 모델입니다.

**동종 동물 모델** - 인간 세포 기반 의약품을 시뮬레이션하기 위해 동일한 동물 종의 동물 세포를 사용하는 동물 모델입니다.

**유도만능줄기세포(iPS)** - 성체 세포에서 인위적으로 추출한 만능줄기세포의 일종입니다.

**내부 세포 덩어리(ICM)** - 배반포 내부의 세포 클러스터입니다. 이 세포는 배아를 생성하고 궁극적으로 태아를 생성합니다.

**중간엽 간엽/줄기세포** - 골수 기질, 제대혈, 지방 조직 등 다양한 조직에서 발견되는 다능성 비조혈 줄기세포로, 주로 골 형성, 연골 형성, 지방 형성 계통의 중간엽 계통을 생성할 수 있습니다,

**중배엽** - 배반포의 내부 세포 덩어리에서 유래한 세포 그룹의 중간층으로 뼈, 근육, 결합 조직, 신장 및 관련 구조물을 생성합니다.

**미세 환경(틈새)** - 세포의 특성을 결정하는 데 중요한 역할을 하는 유기체에서 세포를 둘러싸고 있는 유체의 영양소 및 성장 인자와 같은 분자와 화합물입니다.

---

**발행기관** 연세대학교 산학협력단  
**발행일** 2025년 10월 31일  
**발행인** 박민수  
**편집위원장** 민창기  
**편집위원** 한승훈, 박성수, 장민정, 진병학  
**감수위원** 분과위원회 위원 중 검토 의견서를 제출한 위원(희망자에 한함)

**문의처** (우편번호) 서울특별시 마포구 마포대로 137 KPX빌딩 6층  
전화번호 : 02-398-5082  
이메일 : scrc@konect.or.kr

본 지침서/안내서는 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한 「과제명 첨단 바이오 분야 초기 임상시험 관련 기술 개발」(과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었음을 밝힙니다.