

Developmental Strategy for Stem Cell Therapy Products in Regulatory Considerations

In Young Chang, Kyung Suk Kim

Bioengineering Institute, Corestem Inc., Seoul, Korea

Expectation that stem cell therapy products will prove better and more effective in treating a variety of medical conditions continues to drive expanding research efforts. Stem cell therapy products consist of, or are derived from, populations of stem cell progenitors. They are complex and dynamic biological therapies which are highly regulated for safety and efficacy as biological products. The Korea Food Drug Administration (KFDA) is the legal authority responsible to regulate stem cell therapy products as stipulated by the Pharmaceutical Affairs Act. In this article, the regulatory review process used by the KFDA to assess the safety and effectiveness of novel stem-cell therapy products is described. The agency regularly updates and re-evaluates recommendations applicable to production and testing of stem cell therapy products based on the accumulation of scientific and clinical experiences.

Key Words: Stem Cells; Biological Agents; Informed Consent By Minors; Safety; Treatment Outcome

책임저자: 김 경 숙
우 133-710, 서울시 성동구 성수일로 55
SK 테크노빌딩 902호 코아스템(주)
부설 생명공학연구소
Tel: +82-2-497-3711, 3713
Fax: +82-2-497-3793
E-mail: kskim@corestem.com

투고일자: 2012년 6월 28일
심사일자: 2012년 6월 30일
게재확정일자: 2012년 7월 20일

서 론

다양한 환경적 요인과 유전적 감수성 및 고령화 등으로 인한 여러 난치성 질환의 새로운 치료전략으로 줄기세포 및 재생의료 기술 개발에 대한 연구가 폭발적으로 증가하고 있고, 최근 국내에서 세 종류의 줄기세포치료제가 생물의약품으로 품목허가를 받는 등 줄기세포치료제의 상업화가 빠르게 가시화되고 있는 상황이다.

많은 연구자들은 줄기세포를 난치성 퇴행성 질환 및 염증성 질환, 암, 손상된 조직의 복구 등 다양한 치료적 응용 분야에 적용하기 위한 시도를 활발히 하고 있다. 치료제로 이용되는 줄기세포를 포함한 세포들은 기원 및 유래부위, 배양 정도, 분화 정도 등 다양한 요인들에 기인된 의약품으로서의 여러 위험요소가 내재되어 있어 미국, 유럽 및 일본 등 선진국에서는 세포치료제에 대하여 의약품 허가사항으로 약사법 규제 하에서 관리하고 있다. 한편 세포치

료제는 첨단 생명과학기술이 다양하게 접목되어 적용되고 그 적용을 위해 특수 부위로의 주입을 위한 의료기술 혹은 시술 등이 필요한 환자 개인 맞춤형의 특성이 있기 때문에 기존의 약사법으로 명확히 한정하기 어려운 부분이 있어, 일본에서는 '고도의료', 유럽에서는 'hospital exemption'에 대한 규정을 두어 관리하고 있다. 국내에서도 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종 줄기세포를 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작만을 하여 사용하는 경우에는 의료행위에 해당된다. 그러나 줄기세포치료제를 포함한 세포치료제에 대해서는 생물의약품으로 분류하여 보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품으로 약사법에 의거하여 관리하고 있다. 생물의약품은 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 생물학적 제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전청장(이하 식약청장)이 인정하는 제제를 포함한

다[1]. 따라서 우리나라에서 세포치료제를 상용화하기 위해서는 신약개발의 과정과 같이 치료제의 안전성과 유효성 검증을 위한 식품의약품안전청(이하 식약청)의 승인을 받아 단계별 임상시험을 수행한 후 품목허가를 받는 과정이 필요하다[2].

줄기세포 및 재생의료 산업을 국가의 신성장동력 산업으로 육성하고자 하는 국가의 의지와 함께 많은 연구자들이 난치성질환의 줄기세포를 이용한 세포치료제 개발을 계획하고 있고[3], 연구개발 초기 단계부터 식약청의 세포치료제 관련 안전관리 지침들을 고려하여 개발 전략과 계획을 수립하고 진행하면 보다 효율적이고 성공적인 연구 성과가 도출될 것으로 사료된다. 필자들은 지난 9년간 희귀난치성 신경계 퇴행성 질환인 근위축성측삭경화증(일명 루게릭 병)의 자가골수유래 줄기세포를 이용한 세포치료제를 연구개발하고 있고[4-6], 현재 2상 임상시험을 진행 중에 있다. 그 동안 식약청의 세포치료제 관련 규정들이 많이 제·개정되면서 역동적인 변화가 있었고, 이러한 변화에 대응하며 개발자로서 많은 시행착오와 수정을 반복했던 아픈 경험들이 있다. 필자들은 세포치료제를 개발하고 상용화하고자 하는 임상연구자들에게 ‘세포치료제는 의료기술이 아닌 의약품이다’라는 대전제 하에 낯선 용어와 규정들에 친숙해지라는 조언을 가장 먼저 하고 싶다. 이것은 마치 문제를 푸는 공식이 이미 지정되어 있고 빈칸에 문제의 출처자가 요구하는 정해진 답을 적어 넣으면 되는 것 같이 생각되기도 한다.

본 론

의약품의 개발과 허가를 위한 규정은 약사법과 그 하위법령인 시행령, 시행규칙 및 식약청 고시로 구성되어 있다. 국내에서 개발 중인 의약품이 임상시험에 진입하기 위해서는 약사법 제34조에 의거하여 식약청에 “임상시험계획승인신청서”, 이른바 “investigational new drug (IND) 자료”를 제출하여야 한다. 임상시험계획승인신청서에는 임상시험계획서, 의약품 제조 및 품질관리기준과 생물학적 제제 등 제조 및 품질관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 자료, 자가기준 및 시험방법, 그리고 안전성·유효성과 관련하여 식약청장이 고시한 자료가 포함되어야 한다[2]. 제출된 세포치료제의 “임상시험계획승인신청서”는 약사법 시행규칙 제31조, 제32조, 제33조, 제34조에서 정하는 바에 따라 심사승인을 거쳐 임상시험이 실시되며, 식약청 고시인 의약품임상시험계획승인지침, 의약품임상시험관리기준, 의약품 등 임상시험 실시기관 지정 등의 관련 지침에 따라 시행된다. 이에 향후 세포치료제의 개발을 계획하고 임상시험을 준비하는 연구자들을 위해 필자들의 경험과 국가기관인 식약청의 이와 관련된 안전관리 규정들을 바탕으로 세포치료제의 임상시험 자료 마련 시 고려사항들에 대해 정리하여 기술하고자 한다.

1. 임상시험계획 신청 시 제출자료 고려사항

세포치료제의 임상시험 심사를 받기 위해 식약청에 제출해야 할 자료들을 Appendix 1 [2]에 요약하였다. 개발계획의 항목에는 임상시험 실시에 대한 이론적 근거, 임상시험 대상 적응증, 임상평가방법 등 임상시험의 단계와 목적에 따른 임상시험의 형태 등 개략적인 정보가 기술되어야 한다. 특히 임상시험의 방법에서 투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등의 설정에 따라서 동물모델을 이용한 약리작용 시험, 독성시험 등에 대한 시험 설계가 결정되기 때문에 이에 대한 신중한 고려가 필요하다[7]. 비 임상시험 성적에 관한 자료에는 시험방법과 시험결과 등이 임상과 연관성 있게 고찰된 자료가 포함되어야 하고, 특히 독성시험 관련 자료는 시험의 종류, 시험동물 선정, 투여기간 등에 대해서 사전에 식약청과 충분한 사전검토 후에 전문 GLP 수탁기관에서 진행하는 것이 인허가에 소요되는 기간의 단축을 위해 바람직하다고 사료된다. 또한 독성시험에 사용되는 시험약은 설정된 자가기준 및 시험방법에 따른 성적서가 첨부되어야 하므로 독성시험 이전에 기준 및 시험방법이 가능한 확정되어야 한다. 줄기세포치료제의 독성시험 중 가장 오랜 기간이 소요되고 비용이 많이 드는 발암성시험의 경우, 중앙원성시험으로 대체 가능하며 최근에는 임상시험계획 승인 신청 시 필수 자료로 첨부하도록 하고 있다. 약리작용에 관한 자료는 연구자들이 직접 수행한 시험자료를 제출 가능하고, 효력시험 자료에서는 임상시험에서 사용되는 시험약의 투여량, 투여 방법, 투여기간 등의 설정 근거가 제시될 수 있어야 한다.

2. 세포치료제의 품질(기준 및 시험방법)에 관한 자료 마련을 위한 고려사항

품질 심사자료, 이른바 chemistry, manufacturing, and controls (CMC) 자료란 생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정 제6조 2호(구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료[품질에 관한 자료])와 3호(안정성에 관한 자료)를 말한다. 세포치료제의 경우, 구조 또는 구성성분에 관한 자료, 물리화학적, 생물학적 성질, 기준 및 시험방법에 관한 근거자료, 시험성적에 관한 자료, 표준품 및 용기포장에 관한 자료, 원료의약품 및 그 분량, 제조방법(사용물질 포함), 기준 및 시험방법, 안정성(사용기간)에 관한 자료가 포함된다. 구조 또는 구성성분에 관한 자료, 물리화학적, 생물학적 성질에 관한 자료는 주로 주성분인 줄기세포의 특성분석에 관한 자료가 되며 통상 이 자료를 근거로 확인, 순도, 역가 시험방법을 설정하게 된다. 필자의 경우 근위축성측삭경화증 환자들의 골수유래 줄기세포에 대한 성상, 성장곡선, 분화능, 세포표면항원 발현, 장기 배양 시 시토카인 및 성장인자 분비량 변화에 대한 분석을 실시하고 이 자료를 근거로 기준 및 시험방법을 설정하였다[6,8-16].

세포치료제는 살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양 증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작

하여 제조하는 의약품을 말하고[2], 세포의 종류에 따라 조직세포 치료제, 면역세포치료제, 그리고 줄기세포치료제로 분류된다. 줄기세포치료제는 줄기세포에서 유래한 모든 세포치료제를 말하는데, 특정한 세포로 분화가 진행되지 않은 채 유지되다가 필요할 경우 신경, 혈액, 연골 등 몸을 구성하는 모든 종류의 세포로 분화할 가능성을 가진 세포를 이용하여 제조하는 의약품이다. 줄기세포에 대한 기본적인 특성인 자기복제와 분화라는 부분 이외에는 줄기세포의 공급원, 분화의 정도 및 이용형태에 따라 제품마다 세포의 특성이나 위험성의 수준에 차이점이 있어서 단일한 분류원칙이 적용되기는 어려우나 다음과 같은 줄기세포들을 이용한 치료제가 개발되고 있다.

- 성체줄기세포
 - 조혈줄기세포
 - (중)간엽줄기세포
 - 피부, 연골, 신경, 장, 간, 폐, 근육 등 정상적 조직 재생 및 교체에 관여하는 다소 제한된 분화능을 가진 조직 특이적 전구세포
- 성체의 분화된 체세포를 재프로그래밍하여 배아줄기세포의 특성(자기복제와 분화능)을 재획득할 수 있도록 유도한 유도만능 줄기세포 또는 그 중간단계의 세포
- 배반포유래 배아줄기세포

줄기세포치료제는 제품의 주성분을 단일한 종류의 세포군으로 설정한다 하더라도 배양조건에 따라 분화 단계가 다른 다양한 세포가 혼재될 수 있다. 배양조건에 영향을 미치는 요인으로는 배양액 조성, 분리방법, 계대 배양의 시기, 배양기간 등 다양한 조건에 대한 명확한 검증을 통해 제품의 특성을 잘 규명하고, 그러한 세포 특성의 재현성을 충분히 보장할 수 있는 수준으로 제조공정이 확립되고 품질관리가 이루어져야 한다. 또한 특성이 명확하게 규명된 세포를 이용한 전임상 연구 또는 임상연구라야 그 유효성과 안전성에 대한 신뢰성이 보장될 수 있을 것이다. 따라서 치료제로 사용되는 주원료인 세포들은 세포 제공원 및 유래부위, 세포의 수집 및 배양, 세포은행, 제조과정 등의 다양한 편차적 요소를 내포하고 있기 때문에 최종제품의 균일화된 특성을 정의 내릴 수 있는 과학적이고 합리적인 특성 분석 자료 마련이 필요하다. 줄기세포치료제에서 품질관리 항목 설정 시에 주의할 사항들을 Appendix 2 [1]과 Appendix 3 [1]에 요약하였고, 순도, 역가 및 유전적 안정성의 특성들에서 대해서는 특히 세포·분자생물학적 지식과 방법을 활용한 검증과 표준화가 중요하다[17].

3. 세포치료제 제조 및 품질관리 기준(good manufacturing practice, GMP)의 운영을 위한 고려사항

임상시험 단계부터 GMP 기준에 적합하게 제조된 의약품 사용이 의무화 되어있기 때문에 임상시험용 의약품의 기준 및 시험방법

설정 근거자료 마련도 GMP 기준에 적합하게 이루어져야 한다. KGMP라고 하는 것은 대한민국 약사법 시행규칙 [별표 2] <개정 2012.5.9> 의약품 제조 및 품질관리기준(제24조제1항제6호 및 제43조제6호·제9호·제14호 관련)을 말하며, 생물학약품의 경우 [별표 3] <개정 2011.5.6> 생물학적제제등 제조 및 품질관리 기준(제24조제1항 제6호 및 제43조 제6호·제9호 관련)이 추가된다. 따라서 세포치료제의 제조 및 품질관리 기준(GMP)이라 함은 별표 2와 별표 3을 모두 포함한다[18,19]. 그러나 세포치료제 제조공정이 무균 작업 공정의 소규모 환자 맞춤형 제조라는 점 등 세포치료제 고유의 제품 특성 때문에 기존의 의약품을 대상으로 만들어진 GMP 기준의 일괄 적용이 어려운 면이 있기 때문에 이러한 현실을 고려하여 2010년에 식약청에서 세포치료제 GMP 운영 방안에 관한 가이드라인이 만들어졌고[20], 동 가이드라인은 Appendix 4 [9]에 요약하였다. 국내에서는 1994년부터 GMP 제도가 전면 의무화된 이래로, KGMP 기준은 과학기술의 발달 수준을 반영하고 cGMP 및 EU-GMP 등과의 국제조화를 이루기 위해 지속적으로 개선되고 체계화되고 있다.

GMP는 품질이 보장된 우수한 의약품을 제조 공급하기 위하여 제조소의 구조 및 설비를 비롯하여 의약품의 원료, 자재 등의 구입으로부터 제조, 포장 등 모든 공정 관리와 출하에 이르기까지 제조 및 품질관리 전반에 걸쳐 지켜야 할 사항을 규정한 법적 기준으로, 제조시설, 설비 및 공정, 원료, 품질시스템, 그리고 교육훈련을 받은 작업자가 GMP의 핵심 요소이다. 임상시험약 개발 단계부터 제조 공정 및 시설 모두에 GMP 기준이 적용된다. 임상시험용 의약품의 GMP 실시상황 평가를 위해 마련해야 할 자료들은 다음과 같다.

- 제조소 평면도(Site Master File)
- 신청품목과 관련된 작업소 시설관련 자료(Site Master File)
- 신청품목과 관련된 시설 및 환경관리 자료(Site Master File)
- GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련 자료(Site Master File)
- 문서관리 규정 및 문서목록(Site Master File)
- 신청품목 제품표준서, 제조 및 품질관리기록서 사본(3로트)
- 신청품목과 관련된 밸리데이션 자료, SOP 등

제조시설의 공기조화시스템(heating, ventilation, and air conditioning, HVAC)은 제조소의 개념설계 단계에서부터 생산할 제품과 공정의 특성 정보를 수집하고 분석한 후 적절히 설계하는 것이 매우 중요하다. 세포치료제 제조소의 설비 중 특히 세포가 직접 노출될 수 있는 무균작업대(biological safety cabinet, BSC)와 CO₂ 배양기는 특별한 관리가 필요하다. GMP 운영 측면에 있어서 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서(4대 기준서)를 마련해야 하고, 설치된 기계, 설비들은 목적에 맞게 설계되고 제작되었으며, 작동하여 원하는 결과가 얻어진다는 것을 증

명하고 문서화하는 작업을 시행해야 한다. 이들 작업이 기계, 설비 또는 시스템의 설계 적격성평가(design qualification, DQ), 설치 적격성평가(install qualification, IQ), 운전 적격성평가(operation qualification, OQ), 성능 적격성평가(performance qualification, PQ)에 해당한다. 또한 어느 특정한 공정, 방법 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 적합한 결과를 얻는다는 것을 검증하고 이를 문서화 하는 것이 밸리데이션 과정으로 공정 밸리데이션, 시험방법 밸리데이션, 세척 밸리데이션, 제조지원설비 밸리데이션, 그리고 컴퓨터시스템 밸리데이션이 있다. 제품의 품목허가 신청을 위해서는 상기에 기술된 모든 밸리데이션 수행자료가 필요하지만, 임상시험 승인신청 단계에서는 이들 밸리데이션 가운데 제품의 제조공정에 기초한 중요 제조공정 및 제조지원 설비 등의 밸리데이션 자료 마련을 권장한다. GMP에서 교육훈련을 받은 작업자가 핵심 요소이고, 특히 세포치료제의 제조 공정이 대부분 작업자에 의한 수작업이 많으므로 작업자의 교육이 다른 어떤 의약품보다도 중요하게 강조된다. 따라서 일반적인 GMP 교육 이외에 무균 작업자에 대한 교육을 강화하고 숙련된 작업자가 작업할 수 있는 시스템 구축이 필요하다.

결론

대부분의 세포치료제는 다음과 같은 고유한 제품의 특성을 갖고 있다. 첫째, 최종 제품이 살아있는 세포이기 때문에 최종 제품을 멸균 또는 여과하는 등의 방법으로 무균처리를 할 수 없으므로 세포를 죽이지 않고 미생물이나 바이러스를 제거하거나 불활화하기 어렵다. 따라서 제조 공정이 무균 작업 공정이어야 한다. 둘째, 제조 과정 중에 사용된 주요 원료 중 세포와 직접 접촉하는 배지, 우태아 혈청, 트립신, 세척용 완충액 등이 최종 제품에 잔존할 가능성이 있으므로 모든 원료의 적격성 평가 및 안정적인 구입원 확보는 효과적인 제품 생산에 매우 중요하다. 셋째, 세포치료제는 살아있는 상태로 목적인 효능효과를 나타내기 때문에 최종 제품 충전 후 단기 보관이나 원료 상태로의 보관에 어려움이 있다. 장기보관을 위한 세포 동결보존 시 보존되어 있는 상태나 동결·해동 과정 중 기본 특성이 변할 수 있으므로 동결보존 방법이나 기간설정에 대한 검증이 필요하며, 최종 제품 상태에서도 세포사멸, 세포 활성 감소, 세포들간의 응집이 일어날 수 있으므로 제조 공정 완료 이후 몇 시간 또는 최대 며칠 이내에 환자에게 투약해야 한다. 넷째, 이러한 이유로 최종 제품으로 시간이 소요되는 기존의 품질관리 시험 검사법을 따르기 어려운 면이 있고, 자가유래 세포치료제와 같은 일부 제품은 1회 투여 용량이 1 배치(batch)가 되기 때문에 매우 작은 규모의 배치 제조가 되므로 매 배치마다 기존의 의약품에 적용되는 품질관리 시험 분석방법들, 특히 무균, 바이러스, 마이코플라스마, 역가 시험법 등을 적용하기가 어렵다. 특히 역가 시험은 작용 및 치료

효과를 나타내는 생물학적 기전에 대한 과학적 근거를 바탕으로 생물활성을 측정할 수 있는 지표물질을 선정하고 측정하는 시험법을 설정하고 밸리데이션해야 한다. 또한 기존의 생물학적 제제의 기준 및 시험방법에 이용되는 분석 방법으로는 빠른 출하가 요구되는 제품의 경우에는 환자에게 투약되기 전에 시험의 결과를 확인할 수 없기 때문에 새롭고 신속하면서 소용량에 적용될 수 있는 시험방법들의 개발이 절실히 필요하며, 이러한 방법들에 대한 공식 기준은 없으나 새로운 방법들에 대해서 적절한 밸리데이션 자료를 마련하면 식약청에 자료 제출은 가능한 상황이다. 이러한 세포치료제 특성상의 어려움은 규제당국과 함께 고민하고 해결해 나가야 할 것이다.

줄기세포치료제의 상용화는 이제 막 시작되는 초기단계에 있으며, 첨단과학기술의 발전과 더불어 다양한 기술 융합이 이루어지면서 빠르게 성장하고 있다. 이에 따라 상용화되는 제품의 안전성과 유효성을 향상시키기 위한 적극적이고 다양한 연구개발이 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

1. Korea Food Drug Administration (KFDA). Regulation on review and authorization of biological products. Seoul: KFDA; 2012. Admin Regist. 2012-3.
2. Pharmaceutical affairs Act of 2007, 10324, 285th cong., 5th chap. (2010).
3. Kim SH. Clinical application of adult stem cell therapy in neurological disorders. J Korean Med Assoc AID - 105124/jkma2011545482 [doi] 2011;54:482-90.
4. Kim HY, Paek JY, Park HK, Choi MR, Yoon HS, Kim KS, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Korean Neurol Assoc 2009;27:163-9.
5. Kim H, Kim HY, Choi MR, Hwang S, Nam KH, Kim HC, et al. Dose-dependent efficacy of ALS-human mesenchymal stem cells transplantation into cisterna magna in SOD1-G93A ALS mice. Neurosci Lett 2010;468:190-4.
6. Choi MR, Kim HY, Park JY, Lee TY, Baik CS, Chai YG, et al. Selection of optimal passage of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for stem cell therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 2010;472:94-8.
7. Fink DW, Bauer SR. Stem cell-based therapies: food and drug administration product and pre-clinical regulatory considerations. London (UK): Academic press; 2009:619-30.
8. Bieback K, Schallmoser K, Kluter H, Strunk D. Clinical protocols for the isolation and expansion of mesenchymal stromal cells. Transfus Med Hemother 2008;35:286-94.
9. Sensebe L, Bourin P. Producing MSC according GMP: process and controls. Biomed Mater Eng 2008;18:173-7.
10. Sensebe L. Clinical grade production of mesenchymal stem cells. Biomed Mater Eng 2008;18:S3-10.
11. Sensebe L, Bourin P. Mesenchymal stem cells for therapeutic purposes. Transplantation 2009;87:S49-53.
12. Uccelli A, Benvenuto F, Laroni A, Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. Best Pract Res Clin Haematol 2011;24:59-64.

13. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang* 2010;98:93-107.
14. Haack-Sorensen M, Friis T, Bindslev L, Mortensen S, Johnsen HE, Kasstrup J. Comparison of different culture conditions for human mesenchymal stromal cells for clinical stem cell therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:192-203.
15. Williams DJ, Thomas RJ, Hourd PC, Chandra A, Ratcliffe E, Liu Y, et al. Precision manufacturing for clinical-quality regenerative medicines. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2012;370:3924-49.
16. Unger C, Skottman H, Blomberg P, Dilber MS, Hovatta O. Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. *Hum Mol Genet* 2008;17:R48-53.
17. The International Conference on Harmonisation (ICH) Steering Committee. ICH Guideline Q7. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients. Geneva: ICH; 2000.
18. Korea Food Drug Administration (KFDA). New guide for good manufacturing practice (GMP). 4th ed. Seoul: KFDA; 2008.
19. Korea Food Drug Administration (KFDA). Regulation on validation of drug. Seoul: KFDA; 2009. Admin Regist, 2009-173.
20. Korea Food Drug Administration (KFDA). Good manufacturing practice (GMP) guideline for cell therapy products. Seoul: KFDA; 2010. Report No. 11-1470000-002492-01.

Appendix 1. Documents for Investigational New Drug (IND) Submission

구분	포함되어야 할 내용
임상시험 계획서	<ol style="list-style-type: none"> 1. 임상시험의 명칭 및 단계 2. 임상시험의 실시기관명 및 주소 3. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명 4. 임상시험용 의약품등을 관리하는 약사의 성명 및 직명 5. 임상시험의 의뢰자명 및 주소 6. 임상시험의 목적 및 배경 7. 임상시험용 의약품등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등 8. 대상질환 9. 피험자의 선정기준, 제외기준, 목표한 피험자의 수 및 그 근거 10. 임상시험의 기간 11. 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용방법, 투여·사용기간, 병용요법 등) 12. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법 13. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항 14. 중지·탈락 기준 15. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법) 16. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법 17. 피험자 동의서 양식 18. 피험자 보상에 대한 규약 19. 임상시험 후 피험자의 진료 및 치료기준 20. 피험자의 안전보호에 관한 대책 21. 그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항
(생물)의약품 제조 및 품질 관리기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 자료 (GMP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 시설 및 환경의 관리 2. 조직의 구성, 제조 및 품질(보증)부서 별 책임자가 이행해야 하는 사항 3. GMP 위원회의 구성 4. 4대 기준서의 종류와 포함되어야 하는 내용 5. 문서의 작성과 관리에 관한 사항 6. 밸리데이션의 실시대상과 내용 7. 품질관리 8. 제조관리 9. 제조위생관리 10. 원자재 및 제품의 관리 11. 불만처리 및 제품회수에 관한 사항 12. 변경관리에 관한 사항 13. 자율검검에 관한 사항 14. 교육 및 훈련에 관한 사항 15. 실태조사에 관한 사항
자가기준 및 시험방법	<ol style="list-style-type: none"> 1. 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료 2. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료 3. 제조방법에 관한 자료 4. 기준 및 시험방법 5. 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 6. 시험성적에 관한 자료 7. 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료 8. 용기 및 포장에 관한 자료 9. 안정성에 관한 자료
안전성·유효성과 관련하여 식약청장이 정하여 고시한 자료	<ol style="list-style-type: none"> 1. 독성에 관한 자료 <ol style="list-style-type: none"> ① 단위투여독성시험 ② 반복투여독성시험(필요 시) ③ 유전독성시험(필요 시) ④ 발암성시험(종양원성시험)(필요 시) ⑤ 생식발생독성시험(필요 시) ⑥ 기타독성시험(면역독성시험, 국소내성시험) 2. 약리작용에 관한 자료 <ol style="list-style-type: none"> ① 효력시험 ② 안전성 약리시험 ③ 흡수·분포·대사·배설시험 자료 3. 임상시험성적에 관한 자료(자가세포치료제의 경우 해당 품목으로 수행한 연구자임상시험 자료 또는 전문학회에 게재된 자료로서 안전성이 확보된 경우, 초기 안전성 임상시험 자료로 갈음할 수 있음) 4. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

Appendix 2. Critical Issues to Establish QC Item of Stem Cell Therapy Products

품질관리 항목	목표	적절한 분석 방법
순도	활성 성분(주성분) 극대화 불순물 최소화	선택적 표면 표지자 확립 선택적 표지자를 이용한 분리 및 농축 등 공정관리를 통한 품질의 일관성 입증
역가	작용 및 치료효과를 나타내는 생물학적 기전에 대한 과학적 근거 의도한 용도에 맞는 세포의 (분화) 상태	정량적 검사 의도된 치료 효과와의 관련성을 입증할 수 있는 검사 (예) 분화능, 자기복제능, 이동능, 세포간 상호작용, 세포/세포외기질/구조의 형성, 생물학적 활성을 나타내는 물질 정량 등
유전적 안정성	배양과정 중에서뿐만 아니라 체내에 주입된 이후 종양 세포화 되거나 유전적으로 변형되지 않아야 함	세포발생학적 분석, telomerase 활성, 증식능, 세포노화 분석 등

Appendix 3. Criteria and Issues of Quality Control (QC) Test for Cell Therapy Products

항목	특징
정의	
성상	최종 완제품의 육안적 형태로 설정
무균시험	제조규모를 반영하여 검체수, 검체접종량을 조정하여 설정
마이크로플라스마 부정시험	제품출하시기를 고려하여 신속검출이 가능한 시험법 설정 가능 누적된 시험결과를 통해 시험주기 조정 가능
엔도톡신시험	
외래성 바이러스 부정시험	누적된 시험결과를 통해 시험주기 조정 가능
총세포수 측정시험	
세포생존율시험	
확인시험	해당 세포의 확인을 위한 형태학적, 면역학적 또는 생물학적 특징이 유지됨을 보여주는 시험으로 하나 이상의 시험을 설정
순도시험	주성분 외의 혼입세포 또는 공정관련 불순물에 대한 시험 설정
역가시험	생물활성을 확인할 수 있는 정량적 시험 방법 설정

Appendix 4. Summary of GMP Guideline for Cell Therapy Products

항목	내용
시설 및 환경관리	
제조 시설 및 설비	<p>작업소</p> <p>무균 공정이 이루어지는 주요 작업실의 청정도는 class 10,000 이상으로 관리해야 하며 세척·준비실은 class 100,000 이상으로 관리해야 함</p> <p>제조 설비</p> <p>세포치료제는 살아있는 세포가 제품의 주성분이므로 최종 멸균 공정을 수행할 수 없어 미생물의 오염에 취약하므로 제조과정 중 세포가 직접 노출되는 BSC (Bio-logical Safety Cabinet)와 CO₂ 배양기는 특별한 관리가 필요함</p> <p>1. BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> - 세포분리, 배지교체, 계대배양, 충전 및 포장과정에서 세포가 외부 오염에 직접 노출되므로 BSC의 규격 설정 시 사용할 균주, 제품, 병원성으로부터 작업자의 보호가 가능한지, 재질이 작업에 영향을 미칠 수 있는지, 청정도를 유지 관리하기 편리하게 설계·제작되었는지, 정기점검을 위한 입자발생기의 투입구·점검구가 있는지, 풍속, 환기횟수, 조도 등 기타사항을 고려해야 함 - 각 로트별 배양기를 사용하는 것이 바람직하나 한 배양기에 여러 로트를 적재하는 경우 로트 간 교차오염 방지를 위한 대책을 마련해야 함 - 무균작업이 이루어지는 BSC는 청정도 class 100에 준하여 관리해야 하며, 설치구역은 class 10,000 이상이어야 함 - BSC의 HEPA 필터는 정기적으로 점검 및 유지보수해야 하며, 일반적으로 BSC의 밸리데이션은 매 6개월마다 풍속, 조도, 소음, HEPA 필터의 완전성 검사, 공기 흐름 검사 등의 항목에 대하여 실시 <p>2. CO₂ 배양기</p> <ul style="list-style-type: none"> - 세포치료제 제조과정 중 가장 오랜 시간동안 진행되는 공정이 배양 공정이므로 배양기 내의 습도조절용수에서 미생물 생육 방지 등 관리에 만전을 기해야 함 - 밸리데이션을 통하여 CO₂ 배양기의 청소 주기, 습도조절용수의 생균수 측정을 통한 교체 주기를 설정하여 관리해야 하며 밸리데이션의 주요항목은 CO₂ 농도 편차, 챔버 내부의 위치별 온도 편차, 습도조절용수의 교체주기 등이 있음 - 로트별로 독립적인 배양기를 사용하는 것이 바람직하나 한 배양기에 여러 로트를 적재하는 경우 로트 간 교차오염 방지를 위한 대책을 마련해야 함 - CO₂ 가스 인입부의 필터 및 기타 소모품의 교체주기를 설정하고 예방정비 등 정기적인 유지보수 계획을 수립하여 관리해야 함
제조지원시설	<p>제조용수</p> <ul style="list-style-type: none"> - 세포치료제는 일반적인 의약품 제조소와 달리 제조용수의 사용량이 소량이거나 직접 원료로 사용되지 않을 수 있으며, 규격에 맞는 제조용수를 구매하는 등 용도에 적합한 품질의 용수를 확보할 경우 별도의 제조용수 설비를 갖추지 않을 수 있음 - 제조용수 구매 시 자사의 제조용수 규격에 따라 구매 시마다 품질검사를 철저히 해야 하며, 용도에 따라 기준을 설정하도록 하며, 제품과 직접 접촉하거나 제품의 원료로 사용되는 용수는 주사용수를 사용해야 함 - 자사에서 제조용수를 제조할 경우에는 일반적인 의약품의 제조용수시스템과 동일한 기준으로 설계, 유지관리 해야 함 <p>공기조화시스템(HVAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 다른 제제와 별도로 제조소나 작업소를 분리 또는 구획하여야 하며, 필요하다고 판단될 경우 품목별, 공정별로 독립된 HVAC를 설치·사용할 수 있음 - 제조공정에 따라 청정도 등급을 설정하고 교차오염방지를 위한 공기의 재순환을 고려해야 함 - 온습도, 환기횟수, 제품과 공정의 특성 정보를 수집·분석한 후 HVAC를 설계해야 함 - HVAC의 밸리데이션은 DQ, IQ, OQ, PQ를 적절히 수행하고 결과를 문서화하여 보관해야 하며 그 결과에 따라 HVAC 관리기준과 SOP를 확립하고 주기적으로 점검해야 함. Class 10,000 이상의 청정 구역으로 관리되는 구역의 HEPA 필터는 매 6개월마다 정기점검을 실시하는 것이 바람직함 - 부품의 교체, 세척, 윤활유 보충, 예방 정비 등 정기관리에 관한 자사 규격을 설정할 때에는 풍량, 풍속, 환기횟수, air flow pattern, HEPA 필터의 완전성시험 및 차압 조정 등을 관리 항목으로 설정하도록 하며, 예방 점검 또는 유지 보수가 완료된 후에는 그 내용 및 결과 문서를 반드시 보관해야 함 - 세포치료제는 제품 특성상 생산이 연속적으로 이루어지므로 정기점검 또는 유지보수 시, 제조중인 제품을 독립된 공조가 진행되는 별도의 작업장에 이동시켜 제품에 영향을 미치지 않도록 조치한 후 진행해야 함
가스시스템	<ul style="list-style-type: none"> - 직접 제품과 접촉하거나 제품의 품질에 중대한 영향을 미칠 수 있는 가스는 별도로 자사기준을 설정하여 관리해야 함 - 제조소 설계 단계부터 사용목적과 규격을 고려하여 가스시스템을 설계해야 함 - 외부에서 구매 시 의뢰용 가스를 구매하는 것이 바람직하며 구매 시마다 반드시 제조사로부터 CoA를 수령하여 확인·점검해야 함 - CO₂ 탱크에서 CO₂ 배양기까지 위생적으로 처리된 관을 통하여 공급하고 사용하는 점에 0.2 µm 또는 0.22 µm의 membrane filter 등을 장착하여 불순물이 나 미생물 등이 함께 공급되지 않도록 하는 것이 바람직함
환경관리 (청정도 관리)	<p>제조실</p> <ul style="list-style-type: none"> - 미생물 오염 방지를 위해 HVAC가 가장 중요한 시스템이며 대부분의 세포치료제 제조소는 작업실을 무균제조실(class 10,000)으로 관리하고 있으며 세포가 직접적으로 공기에 노출되는 공정은 청정도 등급 class 100인 무균작업대에서 이루어짐 - 가장 중요한 제조 작업이 이루어지는 작업실이 가장 차압이 높게 관리하는 것이 바람직하며 청정도가 높은 곳에서 낮은 곳으로 공기가 흐를 수 있도록 차압을 관리해야 함 - 제조 로트별로 다른 무균작업대를 사용하는 것이 바람직하며 무균작업대 내부에는 물품을 적재하여 공기의 흐름에 영향을 미치는 일이 없도록 하고 무균작업대는 강화된 환경모니터링을 수행해야 함 - 배양공정중에는 class 10,000 구역의 CO₂ 배양기내에서 배양되므로 미생물이 통과하지 못하도록 필터를 장착한 마개가 있는 일회용 용기나 밀폐된 백을 사용하는 것이 바람직함 <p>시험실</p> <ul style="list-style-type: none"> - 품질관리 시험 시 양성대조군주 및 바이러스주를 사용하는 경우 제조 구역과 구분된 별도의 공기조화시스템을 운영해야 하며 배기 방식은 전배기 방식이 바람직함 - 양성대조군주 및 바이러스주를 사용하는 시험은 무균시험실과 별도의 실험실에서 수행해야 하며 무균시험실과 바이러스 시험실의 통로를 함께 사용하지 않는 것이 바람직함 - 무균시험실을 제외한 일반 미생물시험실은 음압을 유지하는 것이 바람직함
제조관리	
무균공정관리	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 주사제의 충전공정에 대한 검증, 즉 모의충전시험 등을 참고하여 제품 특성에 맞도록 무균공정에 대한 밸리데이션을 실시하며 최종 충전공정 단계에 대한 밸리데이션은 반드시 포함시켜야 함 - 매 작업시마다 환경모니터링을 실시하여 무균공정의 적절성을 확인해야 하나, 공정의 특성상 불가능한 경우 밸리데이션 및 경향분석 등을 통하여 환경모니터링 주기를 설정하고 별도의 관리방법을 마련해야 함 - 무균실의 청정도 유지를 위해 동시 입실하는 인원을 최소화하고 동시에 입실 가능한 최대 인원은 검증 절차를 통해 설정한 수 운영하는 것이 바람직함
위생관리	<p>멸균 바이알 등의 관리</p> <ul style="list-style-type: none"> - 바이알, 고무전 등 최종 용기는 반드시 멸균하여 사용 - 멸균은 온도 범위 등 멸균 조건에 적합한 멸균기를 구비하여 사용 - 멸균된 바이알 등을 구입하여 충전 시 개봉하여 사용할 것을 권장하나, 제조소 시설 여건 및 제조단위 규모 등의 사유로 구입이 어려운 경우 반드시 밸리데이션을 통하여 멸균 과정 및 멸균 후 유효기간에 대한 검증을 실시해야 함 - 입고된 원자재는 제조단위 또는 관리번호 별로 입고시험을 실시해야 함 - 세척 전 멸균된 바이알 등을 구입할 경우 구입처로부터 입고시마다 세척·멸균 여부 또는 depyrogenation 등의 결과가 명시된 CoA를 받아 적합한 규격인 지 확인해야 함 <p>무균 작업대의 세척 검증</p> <ul style="list-style-type: none"> - 세포치료제는 특성상 동일한 설비를 이용하여 여러 로트의제품을 순차적으로 제조하는 경우가 많으므로 BSC의 세척 및 소독 등 위생관리를 철저히 해야 함 - BSC 내의 세척 검증은 다음의 2가지로 구분됨 <ol style="list-style-type: none"> ① BSC의 청소 및 소독에 사용하는 세척제 및 소독제 등의 효과를 확인하기 위해 소독제 자체의 세척력 시험 및 소독제 효력시험 등을 실시함 ② 동일한 설비를 이용하여 여러 로트의 제품을 순차적으로 제조하는 경우, 이전 제품의 잔류물로부터 교차오염을 최소화하기 위하여 세척 절차, 세척 후 잔류량 및 그 영향 등을 각각 평가하여 그 세척 절차가 적절한지 여부를 검증함 - BSC 내 세척 완료 후 청정도 회복시험 등을 실시하여 전 작업으로부터 영향을 받지 않도록 안정화시간을 설정하여 관리하는 것이 바람직함 <p>기타 설비의 세척</p> <ul style="list-style-type: none"> - 동일한 설비에서 서로 다른 로트의 제품이 동시에 배양하는 경우, 배양설비에 대한 청소 및 소독을 철저히 하여 오염을 방지해야 함 - 제조공정에 사용하는 용기 중 일회용이 아닌 용기류는 세척 및 멸균방법에 대한 검증이 필요함 - 제조 시작 전 반드시 이전 작업으로부터의 청소 및 소독상태를 확인하는 절차를 거쳐야 하며, 제조관리기록서에 전 작업의 청소 완료 확인절차를 삽입해야 함
작업자 교육	<p>세포치료제는 무균작업공정이 작업자에 의한 수작업으로 이루어지기 때문에 다른 어떤 제제보다 작업자의 교육이 중요함. 따라서 일반적인 GMP 교육에 추가하여 무균 작업자에 대한 교육을 강화하고 숙련된 작업자가 작업할 수 있도록 시스템을 구축해야 함</p> <p>무균작업장 대하여는 별도의 인증 프로그램을 수립하여 시험을 거쳐 선발하고 주기적으로 재교육 또는 재시험을 실시 등을 고려할 수 있음</p>
기타	<p>자가유래 세포의 특수상, 제조 후 투여까지의 짧은 기간, 최소량의 배치크기 등 세포치료제의 특수성을 반영하여 안정성 시험 실시, 보관검체의 보관량 및 기간, 최종 품질검사 완료 후 출고 조건 조항 등의 운영 방안 등을 반영하는 규정 정비가 필요함. 이들 사항에 대해서는 제조업체가 식약청과의 긴밀한 상담을 통하여 각 제품에 적합한 운영방안을 찾아 적정히 관리하는 것이 바람직함</p>