

등록번호
안내서-1242-02



이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

2024. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" 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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<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.		
2024 년 12 월 26 일		
담당자 확 인(부서장)		이 가 영 왕 소 영

이 안내서는 이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3539/3547

팩스번호: 043-719-3530

제·개정 이력

이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)

제·개정번호	승인일자	주요 내용
안내서-1242-01	2022.10.	이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 제정
안내서-1242-02	2024.12.	유전자 변형 원료동물의 유전적 안전성 평가 시 고려사항 추가

목 차

1. 품질 관리 고려사항	1
1.1. 이종이식제제의 특성 분석 및 품질관리	1
1.2. 이종이식제제의 감염성 인자 시험 방안	4
2. 비임상 고려사항	13
2.1. 일반적인 고려사항	13
2.2. 감염원과 관련된 문제들	14
2.3. 이종이식제제와 숙주와의 반응성	16
2.4. 이질적 이종이식제제 사용 시 고려사항	18
2.5. 이식용 이종이식제제에 대한 <i>in vitro</i> 및 <i>in vivo</i> 종양원성 모델들	20
2.6. 이종이식제제와 의료기기의 조합	21
3. 임상 고려사항	24
3.1. 일반적인 고려사항	24
3.2. 임상시험계획서 심사	24
3.3. 이종이식 실시기관	24
3.4. 시험대상자 선별 기준	25
3.5. 위험과 이익의 분석	26
3.6. 이식 관련 주요 안전성 평가항목 설정	26
3.7. 면역억제요법 적용 시 고려사항	27
3.8. 감염원의 검색	28
3.9. 환자 추적조사	35
3.10. 환자의 혈장과 조직 검체의 보관	36

3.11. 건강기록과 자료관리	37
3.12. 시험대상자 동의서	40
3.13. 환자에게 새로운 과학적 정보를 알려야 할 의뢰자의 의무	45
4. 참고문헌	46
 부 록 [원료동물의 사육 및 관리 등에 관한 고려사항]	48
1. 서론	48
2. 원료동물	48
2.1. 일반사항	48
2.2. 동물복지 및 동물 실험윤리 적용	49
2.3. 동물종의 선택	49
3. 원료동물 시설의 준수사항	51
4. 원료동물의 개별 관리기준	54
4.1. 감염원 검사	54
4.2. 검역	55
5. 동물군의 건강 유지와 감시	56
5.1. 건강관리 조치들	56
5.2. 감염원 감시 모니터링 시스템	57
5.3. 폐쇄군에 대한 일상적인 검사	57
5.4. 먹이 관리	58
5.5. 관리인	59
6. 이종이식용 세포, 조직, 장기의 획득과 검사	60
7. 원료동물로 사용되는 유전자 변형 동물의 유전적 안전성	65

1. 품질 관리 고려사항

1.1. 이종이식제제의 특성 분석 및 품질관리

이종이식제제의 특성 분석 및 품질관리는 일반적으로 안전성(Safety), 확인(Identity), 순도(Purity) 및 역가(Potency) 시험을 실시하여야 한다. 시험방법은 첨단바이오횰약품 및 생물학적제제의 특성 분석 및 품질관리에 사용하는 시험방법을 이용할 수 있다. 특정 이종이식제제의 경우 제제 내의 세포 집단 측정이 포함될 수 있다.

1.1.1. 분류에 따른 고려사항

1.1.1.1. 원료동물로부터 채취 이후 즉시 사용하는 이종이식제제

원료동물에서 채취 후 즉시 이식되는 이종이식제제의 경우 투여(또는 이식) 전까지 시험수행 및 그 결과를 확인하는 것이 어려울 수 있다. 그러나 이러한 경우에도 장기의 조직 검체나 이종이식제제를 대체할 수 있는 검체(인접 조직 또는 2개의 장기가 있는 경우 다른 하나)를 사용하여 이종이식제제에 대한 안전성 시험을 실시하여야 한다. 안전성 시험은 무균시험(세균 및 진균), 마이코플라스마 부정시험 및 바이러스 부정시험을 수행하여야 하며 엔도톡신 또는 발열성 물질 시험을 수행하여야 한다.

이종이식제제의 이식 전에 모든 시험 결과를 활용할 수 없더라도 모든 시험을 수행하고 그 결과를 확인하여야 한다. 필요한 경우, 보유 검체나 이종이식제제의 조직 검체에 대한 조직학적 검사 결과를 확인하는 것이 필요할 수 있다.

1.1.1.2. 저장 또는 가공 과정을 거친 이종이식제제

채취 후 바로 사용하지 않고 저장하거나 가공 또는 증식 후 사용하는 살아있는 이종 세포나 조직의 경우, 안전성 시험 외에 추가적으로 확인, 순도 및 역가를 측정하기 위한 제제의 품질관리를 수행하여야 한다. 이러한 품질관리 결과는 이종이식 전 제품 출하 시에 확인하여야 한다. 이는 사람 유래가 아닌 세포 또는 조직 등과 공배양(co-culture) 등으로 체외 접촉이 이루어진 사람 세포를 이용한 제품에도 동일하게 적용하여야 한다.

1.1.1.2.1. 안전성 시험

안전성 시험은 무균시험(세균 및 진균), 마이코플라스마 부정시험과 바이러스 부정시험이 포함되며 자세한 사항은 1.2. 이종이식제제의 감염성인자 시험 방안에서 기술한다. 최종 제품에서 엔도톡신을 측정하여야 하고 그 결과를 제품 출하 기준으로 사용하여야 한다.

1.1.1.2.2. 확인

이종이식제제의 활성 성분을 확인하기 위한 시험방법을 마련해야 한다. 관련 세포나 조직 유형을 확인할 수 있는 시험방법으로 면역학적, 면역조직학적 또는 생화학적 지표들을 활용할 수 있고, 조직학적 평가를 이용할 수도 있다. 만약 원료동물 사육시설에서 한 가지 이상 계통이나 종을 사육하는 경우, 제조 과정에 따라 최종 제품의 종이나 계통의 확인이 필요할 수 있다. 추가적으로 총 세포수 및 세포 생존율 시험을 하여야 하고 그 결과를 제품 출하에 사용하여야 한다.

1.1.1.2.3. 순도

최종 제품이 다양한 종류로 이루어진 이종이식제제의 경우, 예를 들어 조직, 여러 종류의 세포를 함유한 경우, 또는 세포 가공이나 체외 배양 등 과정 중 제거되지 못한 관련 없는 조직이나 세포를 포함하는 세포주입물(implant)의 경우에 세포군에 대한 순도시험 항목을 설정하는 것은 아주 중요하다.

최종 제품에서 활성을 나타내는 세포뿐만 아니라, 오염된 세포 종류를 정량적으로 평가할 수 있는 방법을 개발하여야 한다. 이를 확인하기 위해서 형태학적, 조직학적, 분자유전학적, 생화학적, 면역세포화학적 방법을 이용할 수 있다.

사람 유래가 아닌 세포 또는 조직과 체외 접촉이 이루어진 사람 세포로 구성된 이종이식제제의 경우 최종 제품에서 순도시험 항목으로 사람 유래가 아닌 세포의 존재를 확인하기 위한 정량시험을 실시하여야 한다.

순도시험은 일관성 있는 제품의 생산 있어 중요하므로 순도시험법에 대한 검증(Validation)이 이루어져야 하고, 가능하면 이러한 시험의 결과들은 제품 출하 기준으로 사용하여야 한다. 최종 제품이 확립된 세포주와 같은 하나 또는 여러 종류의 정제된 세포 집단의 경우에도 순도 시험을 실시하여야 하며 세포의 확인을 위한 시험법을 개발하여야 한다.

1.1.1.2.4. 역가

최종 제품의 생물학적 활성을 반영할 수 있는 측정법을 역가시험으로 설정하여야 한다. 예를 들어 사이토카인, 호르몬, 신경전달 물질 등 이종이식제제에서 분비되거나 생산되는 생물학적 활성 분자들을 측정하는 방법을 역가시험으로 설정할 수 있다. 역가시험법은 제품 개발 초기에 반드시 설정하여야 하는 것은 아니며 제품 개발 중에 설정할 수 있다.

1.2. 이중이식제제의 감염성 인자 시험방안

1.2.1. 일반적인 고려사항

여기에서는 이중이식제제에 대한 감염성 인자 시험에 대한 일반적인 구성에 대하여 안내하며 시험과 감염성 인자에 대한 몇 가지 예시를 제시한다. 민원 신청인은 식품의약품안전처와 상의하여 잠재적 병원체와 시험법에 관해 모든 최신 정보를 고려하여 자신의 시스템을 평가하고 잠재적인 감염성 인자를 확인하기 위한 적절한 시험을 제시하고 검증하는 것이 바람직하다.

연구개발 초기에는 일반적인 무균시험을 제외하고는 모든 시험법에 대한 완벽한 밸리데이션을 수행하지는 않아도 된다. 하지만 감염성 인자 검출에 사용되는 모든 절차에 대해서는 특이성, 정확성, 정밀성을 가능한 범위까지 확립해야 한다.

1.2.1.1. 감염성 인자의 불활성화 또는 제거

이중이식제제가 훼손되지 않고 그 효과가 저해되지 않는 범위 내에서 가능한 한 외래성 인자, 감염성 인자 또는 다른 미생물학적 오염인자를 불활성화하거나 제거하기 위한 검증된 공정을 마련하여야 한다.

1.2.1.2. 보관

필요한 경우, 채취 직후의 것이든 채외 배양된 것이든 모든 최종 제품의 검체(세포, 조직 또는 장기의 조직 검체)는 추가적인 시험을 위해 보관해야 한다. 이중이식제제가 온전한 장기인 경우와 같은 몇몇 경우에는 이중이식제제를 대체할 수 있는 검체(인접 조직 또는 2개의 장기가 있는 경우 다른 하나)를 보관할 수

있다.

최종 제품이 사람 세포로 구성된 경우에는 생체 외에서 살아있는 동물 세포, 조직 또는 장기와 접촉한 조직 또는 장기, 최종 제품의 샘플과 해당 동물 세포, 조직 또는 장기를 보관하여야 한다.

다음 세 가지 용도로 사용하기에 충분한 양과 수의 이중이식제제를 채취하고 동결보관 하여야 한다.

- 공중보건 조사용 지정 검체
- 수혜자의 진단과 치료에 필요한 경우
- 의뢰자가 사용할 필요가 있는 경우

임상시험계획승인 신청(IND) 시에 보관 검체들의 획득과 저장에 대한 상세한 계획을 제출하여야 한다. 검체들은 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 [별표2] 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 따라(예, 50년) 보관하여야 하고 검체의 기록과 접근에 대한 책임을 명확하게 작성하여야 한다. 만약 의뢰자가 시설 가동을 중지하는 경우에도 모든 검체와 관련 기록들을 보관 기간 동안 유지하여야 한다.

1.2.2. 이중이식제제 분류에 따른 고려사항

1.2.2.1. 원료동물로부터 채취 이후 즉시 사용하는 이중이식제제

장기 전체를 이식하는 것과 같이 이중이식제제가 원료동물로부터 채취된 후 즉시 이식되는 경우 이중이식제제의 시험 결과를 임상 적용 전까지 확인할 수 없다. 이러한 경우 원료동물에 대한 시험이 이중이식 수행 전 확인 가능한 유일한 시험 결과일 수 있다. 이중이식제제 또는 인접 조직이나 이중이식제제를 대체할 수 있는 검체를 대상으로 한 시험은, 이중이식제제 사용 전에 결과를 확인할 수는 없겠지만, 투여(또는

이식) 후 환자 관리를 위해 필요하므로 수행해야 한다.

1.2.2.2. 저장 또는 가공 처리된 이종이식제제

생체 외에서 저장, 가공하거나 증식되는 절차를 거친 이종 유래 세포나 조직의 경우 이종이식 전에 감염성 인자에 대한 시험을 완료하거나 최소한의 시험을 시작하여야 한다. 세포나 조직이 배양 상태로 유지되는 경우, 이종 감염성 인자와 세포 배양 유래 외래성 인자를 포함한 미생물 무균 상태 유지를 위해 배양 과정과 사용된 시약에 대하여 검증하여야 하고, 배양 과정 중 정기적으로 검사를 수행하여야 한다.

모든 시점마다 모든 시험을 수행하는 것이 필요하지 않을 수 있다. 하지만 임상시험계획승인 신청 시에는 특정 시점에서 시험수행에 대한 과학적 근거를 제시하여야 한다. 예를 들어 다음과 같은 시점에서 검체에 대한 시험을 실시할 수 있다.

- 생체 외 배양을 시작하는 시점
- 제조 공정 중의 단계로 수행되었다면 동결보관 전
- 제품 출하에 사용할 미생물 배양 목적이면 임상에 사용하기 2~3일 전
- 시험 결과를 제품의 임상 사용 전 활용할 수 없을지라도 최종 제품을 수확하는 시점

1.2.2.3. 이종이식제제와 의료기기의 조합으로 이루어진 제품

이종이식제제와 의료기기가 물리적·화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품을 첨단바이오통합제제라 한다. 이종이식제제가 사용된 첨단바이오통합제제는 물리적 방어막으로 인해 사람의 체액이나 조직과 이종 유래 성분이 분리될 수 있으며 이는 특정 종류의 감염성 인자의

전파를 막거나 감소시킬 수 있다. 신청인이 전염 위험을 낮추기 위한 다른 예방조치 대신 물리적 방어막을 사용하려는 경우 임상시험계획승인 신청 시에 특정 감염 인자 전파가 억제되고, 의료기기/방어막의 무결성이 유지됨을 입증하는 검증 연구 결과를 제시하여야 한다. 예를 들어 그러한 주장이 환자의 피험자동의서에 있는 경우, 임상시험계획승인 신청 시에 검증 연구 결과를 제공하여야 하며, 만약 그러한 주장이 제품을 판매하는 동안 인정되려면 품목허가 신청 시에 자료를 제공하여야 한다.

이러한 연구를 설계할 때는 다음과 같은 요소들을 고려하여야 한다.

- 이종이식제제와 의료기기가 조합된 제품의 정상적인 생리적 사용 상태와 물리적·생물학적 스트레스
- 감염원의 크기와 유연성을 고려하여 이종이식제제에 잠재적으로 존재할 수 있는 대표적인 감염성 인자의 사용 여부
- 방어막의 물리적 특성(바이러스의 투과성이나 크기, 전하, 소수성, 형상 등과 같은 성질)을 입증할 수 있는 인자의 사용 여부

이러한 연구들로부터 확보된 자료가 없다면, 방어막 내에 있는 이종이식제제가 그렇지 않은 이종이식제제보다 사람에게 감염의 위험이 낮다고 가정할 수 없다.

1.2.3. 감염성 인자의 검출을 위한 시험 설계

원료동물(종, 계통, 기원 지역 고려), 조직의 유형, 사용 전 조직의 가공, 제시된 용법 또는 임상 적응증 등에 따라 시험의 선택은 달라질 것이다. 원료동물을 감염시키는 것으로 알려진 감염성 인자와 인수공통감염(zoonoses)을 일으키는 것으로 알려진 감염성 인자들을 주의해야 한다. 감염성 인자의 목록은 개별 원료동물의 적격성을 위해 시험했던 목록에 기초하여야 한다. 임상시험계획승인 신청 시에 감염성 인자 검출에 사용했던 새로운 시험법에 대해서 밸리데이션

자료를 제출하여야 한다.

1.2.3.1. 세균, 진균 및 마이코플라스마 시험

「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 세균, 진균, 마이코플라스마의 검출에 대한 기준 및 시험방법을 찾을 수 있다. 제품을 개발하는 동안 대체 방법들을 사용할 수도 있으나 대체 방법의 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 이종이식제제의 경우 사용된 원료동물의 종, 기원 지역을 고려한 감염성 인자와 사용할 세포, 조직 또는 장기를 사용하여 자료를 확보하고 임상시험계획승인 신청 시에 제출하여야 한다. 최종 제품에서 무균시험 및 마이코플라스마 부정시험 외에 모든 최종 이종이식제제의 적절한 검체에 대해 그람 염색을 추가로 수행하여야 한다. 그람 염색 결과는 사람에게 제품을 사용하기 전에 확인할 수 있어야 하며 제품 출하 시 기준은 음성으로 설정되어야 한다.

1.2.3.2. 엔도톡신 시험

엔도톡신 시험은 수 시간 내에 가능하므로 최종 제품에 적절한 시험법을 선택하여 수행하여야 하며, 모든 이종이식제제에 대해서는 최종 제품의 사용 전에 검사 결과를 이용할 수 있어야 한다.

1.2.3.3. 바이러스

1.2.3.3.1. 배양 검사

바이러스 오염원을 증폭시키기 위하여 이종이식에 사용된 이종 유래 세포(채취 후 바로 또는 배양된)는 적절한 지시 세포와 공동 배양하여 시험하여야 한다. 분석을 위한 지시 세포로는 원료동물 종을 대표하는 세포주,

이종이식제 제조에 사용된 동물 조직을 대표하는 세포주 및 사람 세포주가 포함되어야 한다. 또한, 가능하다면 수혜자 세포(예: 말초 혈액 세포)와 조작/조작되지 않은 원료동물 세포와 공동 배양하여야 한다.

공동 배양에서 세포병변효과(cytopathic effect, CPE), 초점 형성(focus formation assay, FFA), 역전사 효소 활성(RT enzyme activity), 세포 성장의 변화 또는 다른 예상하지 못한 변화를 항상 관찰하여야 한다. 형태학적 변화를 확인하거나 어떠한 바이러스를 인지하기 위해서 전자현미경으로 공동 배양 세포를 관찰하는 것을 권장한다. 면역검사법, PCR법 또는 바이러스 특이적 프로브를 이용한 다른 검사법을 이용하여 배양을 통해 검출된 모든 바이러스를 확인하기 위하여 노력하여야 한다. 배양 기간이 종료되는 시점에 세 가지 다른 종의 적혈구를 이용하여 혈구응집 반응(Hemagglutination, HA)과 혈구흡착 반응(Hemadsorption, HAD)을 검사하여야 한다. 검출된 바이러스가 새로운 바이러스이거나 아직 특정 프로브를 사용할 수 없는 바이러스인 경우에는 특성을 규명하기 위해 추가적인 노력이 필요할 수 있다.

제품 출하 규격은 사용 가능한 자료에 근거하여야 한다. 동결 보관할 수 있는 제품과 같이 사람에게 적용하기 전에 결과를 이용할 수 있는 제품들은 이러한 규격을 제품 출하에 적용하여야 한다. 생체 외에서 조작된 세포의 경우 시간이 허락된다면 배양 또는 조작 기간 동안 바이러스 검사를 수행해야 하고, 제품이 수혜자에게 전달되기 전에 결과를 확인할 수 있도록 해야 한다.

제품의 사용 전에 검사 결과를 이용하는 것이 불가능하더라도 각 제품의 로트마다 검체를 시험해야 한다. 이러한 경우에는 임상시험을 개시하기 전에 시험 검사 절차를 검증하고, 최종 제품의 안전성을 확인할 수 있을 만큼 자료를 확보하여야 한다.

1.2.3.3.2. 바이러스 검출을 위한 *in vivo* 시험

In vitro 배양검사를 통해서 발견할 수 없는 특정 바이러스를 검출하기 위해서 이종이식제제에 대한 *in vivo* 시험을 수행하여야 한다. 예를 들어 Coxsackie A 바이러스의 여러 혈청형은 신생 마우스에 접종하는 방법에 의해서만 검출된다. 그러므로 만약 신뢰할 수 있는 *in vitro* 검사 방법이 없다면 적절한 *in vivo* 검사 방법을 적용하여야 한다. 항체 생성 검사와 같은 특정 *in vivo* 시험은 설치류 바이러스 검사에 특히 유용할 수 있다.

1.2.3.3.3. 잠복성 바이러스의 활성화

잠복상태에 있다가 발병한다고 알려진 바이러스를 시험하기 위해서는 특별한 고려사항이 필요하다. 임상적 잠복기가 긴 바이러스에 의한 감염은 질병의 증상이나 징후가 없는 수혜자로부터 그들과 접촉하는 사람에게 전파될 수 있어 우려된다. 이종이식제제에 대하여 이식을 하거나 이식 후 면역억제제를 투여하게 되면 인체 내에서 잠복성 바이러스가 활성화되어 감염될 수 있다. 생체 외에서 세포를 조작하거나 배양하는 것 또한 잠복성 바이러스를 활성화할 수 있다. 어떤 실험이 동물 세포, 조직 또는 장기에서 잠복성 바이러스를 검출하는데 적절할지는 조직의 유형이나 해당 바이러스에 따라 달라진다. 바이러스 활성화를 알아내기 위해 사용되었던 시험들 중 이종이식제제에서 유용하게 적용할 수 있는 시험은 아래와 같다.

- 내인성 레트로바이러스의 발현은 *in vitro* 배양을 통해 유도된다.
- iododeoxyuridine이나 5-aza-cytidine과 같은 탈메틸화제(demethylating agent)의 처리에 의해 바이러스의 활성화가 유도된다.
- Herpes Simplex Virus로 잠복 감염된 신경절을 *in vitro*에서 배양하면 감염성 바이러스가 생산된다.

특정한 경우(예, PERV를 포함하는 이종이식 제품에 관한 정보) 양성 결과가 나온 조직을 이종이식제제에서 반드시 배제할 필요는 없지만 검출된 바이러스의 확인 및 특성 분석이 이종이식제제의 수혜자에서 활성화된 바이러스의 모니터링에 유용한 정보와 자료를 제공할 수 있다. 이종이식제제를 사용하기 전에 제품의 가공 또는 임상적 사용이 잠복성 바이러스를 활성화시킬 수 있는 가능성을 평가하여야 한다.

1.2.3.3.4. 돼지 내인성 레트로바이러스(PERV)

돼지로부터 유래한 모든 살아있는 세포, 조직이나 장기는 그들의 유전체(genome) 내에 내인성 레트로바이러스에 대한 염기서열을 가지고 있고 일부 돼지의 초대 배양 세포에서 이들 서열이 발현되고 감염성 레트로바이러스가 생산된다는 것이 증명되었다. PERV가 시험관내(*in vitro*)에서 사람 세포주를 감염시킬 수 있어 모든 돼지 유래 이종이식제제에 대해 적절한 검사 방법으로 감염성 레트로바이러스의 생산을 평가하는 것을 권고한다.

각 이종이식제제의 여러 로트를 평가하여야 하며 신규 원료동물이나 동물군 사용 또는 제품의 획득 방법이 변경되는 등의 제조 공정상 주요한 변화가 있을 때마다 감염성 PERV의 시험을 반복하여야 한다.

감염성 레트로바이러스를 증폭시키기 위해 이종이식제제(제품으로부터 얻은 시료나 인접 조직 또는 2개의 장기가 있는 경우 다른 하나 또는 배양된 이종 유래 세포와 같은 적절한 대용 시료)를 적절한 지시 세포와 공동 배양하여 검사하여야 한다. PERV 복제가 가능한 것으로 입증된 지시 세포에는 human embryonic kidney cell line 293(HEK293; ATCC CRL-1573), mink lung fibroblast(ATCC CCL-64), Feline cell lines(PG-4, ATCC CRL-2032)와 같은 세포주 및 swine testis(ST) cell line(ATCC CRL-1746)이 있다. 돼지 유래 이종이식제제나 적절한

대체 조직의 초기 검사를 위해 이들 세포주 중 하나 또는 그 이상을 선택하여야 한다. 최소 30일 또는 10 세대 이상의 공동 배양 후 최적화된 역전사효소 검사법이나 역전사된 바이러스 RNA 또는 세포 RNA를 증폭시키기 위한 PERV 특이적 primer를 이용한 PCR법을 이용하여 돼지 세포로부터 지시 세포로 전파된 PERV를 분석하여야 한다.

바이러스 생산의 증거가 있다고 하더라도 이종이식제제의 임상적 사용이 적합하지 않다고 결론지어지는 것은 아니다. 그 대신 식품의약품안전처와 상의하여 수혜자의 추적 조사를 위한 적절한 시약들을 이용할 수 있게 하기 위해, 바이러스에 대한 추가적인 특성 분석을 실시하여야 한다. 추가적인 특성 분석에는 이종이식제제에 존재하는 PERV의 특정 계통에 의한 감염에 가장 민감한 세포 기질에 대한 분석과 이종이식제제에 의해 생산된 감염성 바이러스의 염기서열 분석이 포함될 수 있다. 이러한 단계들은 감염의 증거에 대해 수혜자를 추적 조사하는 프로토콜의 최적화를 위한 중요한 정보를 제공하고 진단 기법을 개발할 수 있게 해 줄 것이다.

2. 비임상 고려사항

2.1. 일반적인 고려사항

여기에서는 이종이식제제의 임상시험 전에 실시하는 비임상평가의 일반적인 고려사항에 대해서 설명한다.

일반적으로, 이종이식제제의 안전성을 확인하는 연구는 숙주계에 대한 의도하지 않은 영향(즉, 독성)뿐만 아니라 병리생리학적 상태(즉, 활성화)에 대한 의도된 변화에 초점을 두고 확인해야 하는데, 윤리적인 문제나 실질적인 사유로 수혜자에 대한 안전성 관련 문제들을 평가할 수 없을 경우에 비임상연구가 이를 평가하는데 매우 유용하다.

비임상시험은 비인간 영장류를 포함한 동물모델을 사용해야 한다. 일반적으로 생명공학의약품에 대한 비임상 ICH가이드라인(S6(R1))을 적용해야 하며, 임상시험에 적합하게 비임상시험이 설계되어야 한다. 또한, 비임상시험은 임상시험에 사용될 이종이식제제를 사용하여야 한다.

이종이식제제의 안전성을 확인하기 위한 비임상평가를 계획할 때 다음을 고려하여야 한다.

- ① 이종이식제제 생산에 사용된 원료동물
- ② 해당 사람 조직에 대한 동물 조직의 해부학적, 생리학적 유사성
- ③ 이종이식제제의 기능
- ④ 동물모델 시스템
- ⑤ 의료기기가 사용되었다면 의료기기 구성 요소의 완전성(integrity)

- ⑥ 생체 활성 분자의 약리/대사 활성 또는 방출 동역학과 조직무게에 근거한 용량 수준
- ⑦ 투여(또는 이식) 경로(이식/주입 부위, 생체 외 사용 등)
- ⑧ 잠재적인 인체 노출 기간과 관련된 연구 기간
- ⑨ 원료동물과 숙주 면역계 사이의 반응
- ⑩ 중간 외삽(분비된 단백질/호르몬의 수용체에 대한 중간 활성)
- ⑪ 의료기기의 생체 적합성

비임상시험 및 *in vitro* 시험의 일차적인 목적은 잠재적인 임상적 위험 요소들을 확인하기 위한 것이므로 비임상 연구는 시험 물질, 투여(또는 이식) 경로, 투여 용량에 있어서 임상시험과 최대한 유사하도록 전략을 세워야 한다.

이종이식의 동물모델은 임상에 적용할 세포, 조직, 장기를 평가할 수 있는 이종이식 시스템을 이용하여야 하며 임상과 유사한 면역억제치료를 병행하여야 한다.

임상시험 설계와 비임상시험의 비교를 위해 엄격한 비임상 프로그램 설계가 필요하고 이러한 비임상 프로그램의 설계는 적절한 임상 적응증, 포함/제외 기준, 수혜자 모니터링 계획, 용량 및 수반되는 치료의 선별뿐만 아니라 수혜자의 잠재적인 위험에 대한 조언(사전 동의)을 포함하는 임상시험 프로그램의 계획에 중요하다.

2.2. 감염원과 관련된 문제들

자연 상태의 동물 숙주에서 병원성, 잠복성 또는 비병원성일지라도 감염원의 전파는 면역이 억제된 환자에게 심각한 질병을 일으킬 수 있으므로

비임상 연구의 설계에서 수혜자의 면역 상태뿐만 아니라 이중이식제제에 의해 전파되는 미생물을 고려하여야 한다. 추가적으로 비임상연구의 설계에는 다음의 사항도 포함되어야 한다.

- ① 동물에 대한 주의 깊은 수의학적인 모니터링 방법, 감염의 모든 초기증상에 대한 기록
- ② 사망원인을 판정하는데 필요한 절차(병원체의 동정에 적절한 혈청학적인 방법이나 면역조직화학법 이용)

감염원 또는 감염 가능성이 있는 인자들의 확산을 막기 위해서 동물에 대해 충분한 주의를 기울여 사육하고, 필요하다면 격리시킨다.

동물모델에서는 이중 유래의 살아있는 세포, 조직, 장기의 거부반응을 피하고, 개념증명(proof-of-concept)에 대한 증거 자료를 얻기 위해 의도적으로 임상 적용치보다 훨씬 고용량의 면역억제제를 처방할 수 있기 때문에 감염에 의한 사망이 발생할 수 있다. 그러므로 ‘이중 유래 감염원’ 또는 ‘숙주의 잠복성 감염체의 활성화’ 등과 같은 사망원인을 확인하는 것은 임상에서 발생할 수 있는 위험요인을 밝히고, 동물 모델을 개선하는 데 도움을 줄 수 있으며 원료동물에서 병원성 감염원도 규명할 수 있다.

이중이식 동물모델은 중간 감염 정보의 외삽에 대한 불확실성 때문에 한계가 있는데, 예를 들어 동물에서(특히, 영장류 모델에서도) 감염이 없었다고 해서 임상시험에서 이중이식제제에 의해 전파되는 감염에 대해 안전할 것이라는 확신을 줄 수는 없다.

숙주의 저항성을 평가함으로써 동물모델에 대한 면역억제제 처치를 보다 적절하게 할 수 있다. 숙주의 면역능은 이중이식제제에 있을 수 있는 감염원을 포함한 다양한 병원체로 인한 감염에 대한 저항성을 측정함으로써 평가할 수 있다.

2.3. 이종이식제제와 숙주와의 반응성

2.3.1. 면역 거부반응

동물모델에서 이종 세포, 조직, 장기의 생존을 다음 사항에 따라 평가하여야 한다.

- ① 이종이식제제로 면역 또는 염증성 세포의 침윤을 확인하거나 혈액 및 뇌척수액 같은 다른 관련 부분에서 면역 또는 염증 세포의 변화를 확인
- ② 이종이식제제의 기능 손상 또는 소실을 초래하게 되는 것과 같은 이종 이식제제의 섬유소성 캡슐화(fibrotic encapsulation)
- ③ 이종이식제제의 괴사
- ④ 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)의 증상
- ⑤ 거부 반응이나 염증 반응을 감소시킬 목적으로 사용된 캡슐화 또는 장벽의 생체내 기능 및 내구성
- ⑥ 이종이식제제의 이식 부위와 성질에 관련된 모든 특별한 주의사항
- ⑦ 특정 이종이식제제에 대한 거부반응이 다른 이종이식제제나 동종이식편에 대한 거부반응을 일으키기 쉽게 할 가능성

2.3.2. 면역억제

면역반응이 억제된 숙주에서 이종이식제제가 사용되는 비임상시험은 임상약리학, 독성학 또는 면역학적 연관성에 관한 의문을 제기할 수 있다. 또한 임상 적용 사례와의 관련성을 설명할 수 있어야 한다. 숙주와 원료동물 중 모두에서 면역억제제가 어떻게 처리되는지를 고려할 필요가 있지만(예, 신장 독성 약물이 간

효소에 의해 대사되는 경우), 같은 종에서도 대사의 차이가 존재한다. 면역억제제에 대한 치료 지표(therapeutic indices)는 종종 매우 제한적이기 때문에, 숙주에서의 약동학과 대사가 숙주나 이종이식제제에서 면역억제제의 활성 및/또는 독성에 현저하게 영향을 줄 수 있다. 이종이식제제로 인한 독성에서 면역억제제로 인한 독성을 설명할 수 있도록 하여야 한다.

숙주종에서 선택적으로 면역을 억제하는 면역억제제로 인해 이식편대숙주병(GVHD)이 발생할 수 있으므로 살아 있는 이종 세포, 조직, 장기의 원료 종에 대한 면역억제의 상대적 활성을 고려하고 연구해야 한다. 면역학적으로 활성이 있는 세포가 이종이식제제 안에 의도적 또는 우연히 포함된 경우에 이러한 반응이 일어날 수 있다.

2.3.3. 면역억제된 숙주에서의 종양원성

세포성장 조절의 변화 또는 숙주의 면역억제 때문에 발생할 수 있는 이종이식제제의 종양 형성 가능성 또한 중요한 고려사항이다.

2.3.4. 생체활성 물질의 중간 적합성

이종이식제제가 사이토카인, 호르몬과 같은 생체활성 물질을 합성하거나 공급하기 위한 목적이라면 생산된 물질들이 사람에서도 활성을 가질 것임을 보여주는 비임상시험 자료를 임상시험계획승인 신청 시에 식약처에 제출해야 한다.

이를 입증하기 위한 실험에서는 농도 반응 관계를 평가해야 한다. *In vitro* 실험 및/또는 적절한 비임상모델에서 *In vivo* 시험을 수행해야 한다.

한 종류의 세포로 구성된 이종이식제제라 하더라도 이 제품이 의도하지 않은 생체활성 물질을 분비하여 숙주의 정상적 생리환경을 바꿀 수도 있다. 또한, 숙주에 존재하는 물질이 제품의 기능에 영향을 미칠 수도 있다. 그러므로,

비임상모델에서는 이종이식제제의 활성 지표들뿐만 아니라 이종이식제제를 이식받은 동물의 전반적인 건강상태(임상징후, 전반적인 병리상태, 조직병리)를 평가해야 한다.

이종이식제제의 잠재적인 치료능과 본질적인 기능을 평가하기 위해 독성과 활성을 조합한 연구를 사용할 수도 있다. 이종이식제제를 주기적으로 생검할 수 있다면, 임상화학적 방법과 연계하였을 때 제품과 숙주면역반응의 조직병리학적인 상태를 평가하는 유용한 방법이 된다.

2.3.5. 이종세포의 이동

이종이식제제에서 유래된 세포들이 숙주 내에서 이동할 수도 있으며, 이동한 생체활성 세포나 예기치 못한 해부학적 장애물들로 인한 부작용과 관련된 임상 문제를 야기할 수 있다. 이런 현상은 불완전하게 분화된 세포에서 특별히 보일 수도 있고 조직병리학적인 방법으로 동물모델에서 평가 가능하며 형광염색 처리 및/또는 종 특이적 항체, 또는 PCR과 같은 보다 민감한 방법 등 최신의 과학적인 기법과 함께 사용할 수도 있다.

2.4. 이질적 이종이식제제 사용 시 고려사항

이질적 이종이식제제의 부작용을 평가하기 위한 적절한 비임상시험을 개발할 때에는 아래의 원칙이 적용 되어야 한다.

다음과 같은 경우에 이종이식제제를 이질적 제품으로 생각할 수 있다.

- ① 많은 다양한 종류의 세포로 이루어진 조직이나 고형 장기
- ② 생체 외에서 짧은 시간 배양되었거나 조직 채취 시 불완전하게 제거된 외래성 조직 또는 세포를 포함하는 세포 이식편

2.4.1. 이질적 이종이식제제를 구성하는 세포종류의 특성 규명

이종이식제제의 수집, 분리, 그리고 관련이 있다면 활성화 또는 증폭을 위해 비임상시험에서 사용된 절차는 임상 적용 절차와 유사해야 하고 임상용 이종이식제제에서 사용할 방법과 유사한 방식으로 제품 내의 세포종류의 특성을 규명해야 한다.

2.4.2. 이종이식제제에 의한 생체활성 물질의 분비

이종이식제제에 존재하는 특성이 결정되지 않은 세포 또는 조직이 의도하지 않은 활성을 나타내는 생체활성 물질을 생산할 수 있다.

특정 이종이식제제에서 분비된 중요한 활성을 나타낼 가능성이 있는 생체활성 물질(예, 신경전달물질, 호르몬, 사이토카인 등)이 이종이식제제의 구성 세포 중 의도한 것에 의한 것인지 무관한 세포에 의한 것인지 확인하는 실험을 수행해야 한다. 예를 들어 이식용 조직의 *In vitro* 검체를 유지하거나 배양할 수 있으며 상층액을 사용하여 활성이나 관련된 생체활성 물질에 대한 시험을 할 수도 있다.

In vitro 시험에 추가하여 적절한 동물모델에서 이질적 이종이식제제를 평가해야 한다.

2.4.3. 이질적 이종이식제제에서의 분화

동물 태아, 역분화된 세포나 조직, 생체 외에서 증식된 세포로부터 유래된 이종이식제제는 세포 성숙도 면에서 이질적인 집단을 포함할 수 있다.

이질성의 정도는 이종이식제제가 유래한 세포나 조직의 종류, 조직을 획득하는 동안의 태아 발달 기간 및/또는 배양 기간에 좌우될 것이다. 이런

경우에는, 비임상시험을 통해 이종이식제제 내 처음으로 이식된 세포의 종류와 다음에 나타나는 세포 종류를 비교하여야 한다. 면역조직화학 염색법, 트리판블루 배제법, 생물활성시험법, PCR 시험 등은 이질적 세포분화를 확인하는 데 유용할 수 있다.

분화가 이종이식제제의 기능에 미치는 영향을 평가하기 위한 모델을 개발해야 하는데, 예를 들어 이종이식제제의 효능에 대해 의도하지는 않았지만 생산될 수 있는 생체활성 물질의 방출이나 분비를 측정하는 방법을 사용할 수 있다.

살아있는 제품은 시간이 흐름에 따라 숙주의 환경에 반응하고 적응하며 기능면에서 통합되면서 변할 수 있다. 그러므로 임상시험계획에서 시간에 따른 세포 생존능, 형태, 그리고 기능적인 결과변수(예, 내분비, 행동학적 또는 면역학적 기능 등)를 관찰할 수 있다.

2.5. 이식용 이종이식제제에 대한 *In vivo* 및 *In vitro* 종양원성 모델들

종양원성은 생체 외에서 조작된 것과 같은 이종이식제제의 비임상시험에서 중요한 부분을 차지한다.

이종이식제제는 유전자 이식 조작, 내인성 바이러스, 생체 외 배양 그리고 숙주의 면역억제와 같은 여러 가지 요인들 때문에 새로운 종에서 종양을 유발할 수 있다. 그러므로 이식용 이종이식제제에 대한 *In vivo* 및 *In vitro* 종양원성 평가를 고려해야 한다.

In vivo 종양원성을 시험하기 위한 다양한 모델이 있다. 비임상시험을 통해 다루어야 할 중요한 안전성 관련 사항으로는 면역적인 처치 및 면역억제제의 역할, 특정 감염원에의 노출 등이 있다. 비임상시험은 전 기간에 걸쳐 대조군에 대한 주의 깊은 평가, 자연적으로 발생하는(background) 종양병변의 성장률, 종양 발생률과 유형, 위치 및 종양발생 시점을 포함해야

한다. 이들은 병리조직학적 평가를 포함해야 한다.

연한천에서의 콜로니 형성(clonogenic assay)과 장기배양(organ culture)에서의 성장은 특히 세포주에서 종양유발 가능성을 측정하는데 유용한 *In vitro* 시험이 될 수 있다. 이러한 시험들은 세포주의 안정성이나 비정상적 특성에 대한 정보를 제공할 수 있고 만약 시험이 동등한 민감도를 가진다는 것을 입증한다면 동물에서의 시험을 대체할 수도 있다.

생체 외에서 증식된 세포로 구성된 이종이식제제의 경우에, 세포 성장 양상, 형태, 또는 성장 인자 의존성에 변화가 있다면 형질이 변환되었을 수 있으며 더욱 엄격한 조사가 필요하게 될 것이다.

2.6. 이종이식제제와 의료기기의 조합

이식을 하거나, 생체 외에서 사용되거나, 많은 치료용 이종이식제제들이 의료기기와 조합된 형태로 사용된다. 앞에서 언급된 사항들이 그대로 이러한 제품에 적용될 수 있으며 이에 더하여 의료기기 구성 요소들의 생체 활성과 생체 적합성에 대하여 비임상단계에서 특성 규명이 필요하다.

종종 비임상시험에서는 작은 실험동물 종에 맞는 크기로, 실제와 유사하게 만들어진 제품보다는 임상에 적용할 의료기기의 특성 결정이 필요하게 된다. 따라서 사람과 유사한 혈액량, 크기, 해부학적 구조를 가진 동물 종에서 장치에 대한 시험이 이루어져야 한다.

동물 조직을 수혜자와 격리시키는 역할을 하는 의료기기 구성 요소(예, 막 및 필터)의 기능 이상은 안전성 평가에서 중요한 측면이다.

이식된 의료기기는 인체에 영구적으로 또는 장기간 남아있을 의도로 사용될 수 있다. 이러한 제품들은 장기간의 치료를 고려하는 것이므로 이식된 이종이식제제와 의료기기의 복합물에 대한 장기간의 위험(예, 만성 염증, 발암성,

재이식의 결과, 그리고 국소/전신적 독성 등) 때문에 제품의 시판 승인 전에, 혹은 임상시험이 시작되기 전에 평가가 필요하다. 임상시험 전에 수행할 경우, 일반적으로 최소한 3개월 동안 수행한다.

다공성 막은 숙주 면역세포의 공격으로부터 의료기기 안의 이종 조직을 부분적으로 격리시킬 수 있지만, 이종 조직으로부터 단백질이나 병원성 물질이 의도한 약리적 활성물질과 함께 숙주 내로 방출될 수 있다. 이러한 특성의 의료기기는 이종유래 감염 위험성을 줄일 수는 있으나 제거하지는 못하며 국소 염증이나 피브린 침전물을 유도하는 자극제로서 작용할 수도 있다. 또한 숙주 조직에 유착되거나 육아종이 형성될 수도 있고, 이식편 상의 침착물은 활성과 이식된 세포의 생존을 방해할 수 있다. 생체활성 물질이 투과될 수 있도록 고안된 캡슐화된 이종이식제제(예, 캡슐화된 췌도 등)는 이식 전의 활성을 평가해야 하고 동물에서 다양한 시간 간격으로 제품을 회수해서 활성, 캡슐의 보전상태, 조직 생존을 평가해야 한다.

임상 투여(또는 이식) 경로(예, 이식 장소)와 임상에 적용할 물질들을 사용하여 장기간의 동물연구(예, 12~24개월)를 실시해야 한다. 특히 세포를 이용한 이종이식제제의 경우 완제품의 임상시험에서의 투여량과 초과 임상적 투여량을 적용한 군들뿐 아니라 생체재료 자체에 대한 반응을 규명하기 위한 군들을 포함하여 연구를 설계해야 한다.

이전에 비세포성 의료기기의 사용경험이 있는 생체재료에 대한 독성연구는 이종이식/의료기기 조합 제품의 안전성 평가 시 참고할 수 있지만 임상에 사용한 완전한 형태의 새로운 제품의 독성 평가를 완전히 대체할 수는 없다. 이종이식제제의 제조방법 변경으로 인해 새로운 독성 연구가 필요할 수 있다.

체외 혈액 관류에 사용되는 의료기기에 대해서는, 체외에서 혈액 순환과 차단에 대한 혈액 동역학 효과, 의료기기 내에 있는 조직에서 분비되는 물질들(예, 아나필락시스 반응을 일으키거나 비의도적으로 자가면역반응을 자극할

있는 단백질들), 기구의 튜브나 다른 조성물에 대한 혈액세포(예, 혈소판 등)의 침전, 응집이나 보체 활성화, 그리고 여과를 통한 수혜자의 혈류로부터 약 성분의 제거 또는 기구에 의해 국부적으로 제한된 세포들의 대사 등을 평가하기 위한 연구를 수행해야 한다. 복합 제품의 생물활성 평가는 종종 비임상 안전성 평가의 한 요소이기도 하다. 예를 들면, 세포활성(예, 세포 카트리지)의 지속성과 예측성을 평가하는 연구를 실시함으로써, 생명 유지를 위한 약리적 또는 대사적인 활성 유지를 위해 적절한 간격으로 의료기기의 생물학적 성분을 교환할 수도 있다.

요약하면, 이종이식제제/의료기기 복합체에 관한 동물연구를 설계할 때에는 다른 비임상시험과 마찬가지로, 임상시험과 설정한 환자군의 모든 요소, 이종이식제제의 특이적 활성 및 비특이적 활성 모두에 대한 연구의 필요성, 국소 및 전신 수준의 독성 등을 고려해야 한다.

3. 임상 고려사항

3.1. 일반적인 고려사항

이종이식과 관련된 기초지식과 임상적 경험이 제한되어 있어, 현재의 문제들은 새로운 지식이 획득됨에 따라 해결될 것이고 새로운 사안들이 나타날 것이다. 따라서 여기에서는 일반적인 원칙을 제시하고자 한다.

3.2. 임상시험계획서 심사

이종이식을 포함하여 모든 임상시험들은 식품의약품안전처의 규제를 받으며 임상시험의뢰자는 임상시험심사위원회(IRB)의 심사를 거쳐야 한다. 이종이식 임상시험계획서에 대한 심사위원회의 심사에서는 통상 다루는 시험대상자 보호 내용에 추가하여 아래 사항들을 다루어야 한다.

- 1) 건강관리 종사자, 가족 구성원, 친구, 크게는 지역사회를 포함한 접촉집단에 대한 감염의 잠재적 위험
- 2) 검색 프로그램, 동물 검역 등 원료동물의 사육
- 3) 사람과 수의학적 전염병 관련 사항의 관리에 대한 계획서의 적절성(바이러스학, 실험실적 진단, 역학, 및 위해성 평가 등을 포함)

3.3. 이종이식 실시기관

모든 이종이식 수술은 비교할 만한 동종이식 수술에 대한 적절한 경험과 전문적 지식을 가지고 있고, 이종이식 실시기관 자체나 문서화된

공동연구를 통해 *in vitro* 및 *in vivo*에서 바이러스성 병원체를 확인하고 배양할 수 있는 능력을 가진 이식 센터에서 수행해야 한다. 각각의 임상시험계획서마다 사람과 동물에 대한 미생물학 및 감염성 질병 전문지식과 경험을 요구하는 고유한 진단, 감시, 연구가 필요하게 될 것이다. 임상시험 의뢰자는 실시기관 자체나 공식적이고 문서화된 기관 외에서의 협조를 통해 적절한 경험과 전문성을 가진 개인이나 기관이 계획서의 개발, 임상적 적용 및 추적조사에 관여하도록 해야 한다.

3.3.1. 이종이식팀

이종이식 임상시험계획서를 개발하고 실시하기 위해서는 사람 수혜자 및 원료동물의 감염성 질환에 대한 전문 지식이 필요하다. 따라서 이종이식팀에는 이식에 대한 임상경험이 있는 전문가들과 더불어 다음과 같은 사람들이 적극적으로 참여를 권고한다. (1) 인수공통 전염병, 이식, 역학 분야의 전문 지식을 보유한 감염성질환 전문의, (2) 원료동물과 관련된 동물사육 및 감염성 질환 전문 수의사, (3) 병원 역학 및 감염 관리 전문가, (4) 연구 및 진단 미생물학 실험 전문가. 임상시험의뢰자는 이종이식제제 수혜자를 현장에서 지속적으로 관찰하는 것을 포함하여 임상 프로토콜을 개발하고 실행하는데 적절한 전문가가 관여하도록 해야 한다.

3.4. 시험대상자 선별 기준

안전성이 확실히 보장됨을 입증할 수 있는 경우를 제외하고는, 인수공통 감염으로 인한 공중보건 위험의 잠재적인 심각성 때문에, 안전하고 효과적인 적절한 대체치료가 가능하지 않은 환자로서 심각하거나 생명을 위협하는 질환을 가진 환자만으로 이종이식을 제한해야 한다. 임상적용 후 삶의 질이 증진되고 더불어 임상적으로 현저하게 개선될 가능성이 있는 환자들로

후보를 제한해야 한다. 또한 시험대상자가 장기간의 모니터링을 포함하여 계획서에 기술된 공중보건 조치를 따를 수 있는지를 고려해야 한다.

3.5. 위험과 이익의 분석

다른 치료적 선택이 별로 없고 심각한 질병의 경우 일부 개인에 대하여 이익에 대한 위험 비율이 커질 수 있으나, 이종이식의 위험과 이익에 대한 고려와 평가는 수혜자와 공중보건 문제 모두를 다루어야 한다. 이익 대 위험 분석을 제공하는 것에 있어서 다음을 고려해야 한다. 이종이식제제의 사용에 의해서 수혜자와 일반 대중 모두가 감염성 질환의 잠재적 위험에 놓이게 된다. 다음 각각의 사례의 잠재적인 수혜자 및 그 결과로 나타나는 공중보건과 관련된 가능성과 불확실성을 설명하고 검사해야 한다. 이종이식제제로부터 미생물의 전파는 수혜자에게 전신질환(예를 들어, 감염이나 종양) 또는 이종이식제제의 기능상실을 가져올 수 있다. 또한 감염원이 전이됨으로써 인수공통질환의 창궐, 잠복성 바이러스의 잠재적 전이, 또는 병원체의 새로운 변종의 출현이 일어날 수 있다. HIV처럼 병원체가 인식되기도 전에 새로운 병원체의 광범위한 수직적 또는 수평적 전염이 가능하다. 이종이식제제로 인하여 피험자 또는 공중보건에 잠재적이고 중요한 영향을 줄 수 있는 모든 다른 유형의 이상반응과 관련된 가능성과 불확실성을 설명하고 검사해야 한다. 마찬가지로, 살아있는 이종유래 세포, 조직, 장기의 거부반응 및 몇몇 경우에 이식편대숙주병을 포함한 모든 면역학적 위험을 설명해야 한다.

3.6. 이식 관련 주요 안전성 평가항목 설정

3.6.1. 비임상시험을 통한 안전성 평가항목 설정

이종이식 절차와 관련된 안전성, 위험과 이익을 종합적으로 분석해야

하며, 비임상시험을 통해 이중이식 절차에서의 안전성을 입증할 수 있어야 한다. 비임상시험 생성 시 가장 적절한 동물 모델을 이용하여 안전성 평가에 대한 정당성을 확보해야 한다.

3.6.2. 감염에 대한 안전성 평가항목 설정

면역억제요법에 따라 수혜자의 감염에 대한 위험성이 높아지기 때문에 감염에 대한 안전성 평가항목을 설정하여야 한다. 이때 이상사례에 대한 감염 전문의의 검토 및 이중의 바이러스성 분석(xenogeneic viral analysis) 등의 방법을 고려할 수 있다. 또한 감염으로 인한 수혜자의 위험을 감소시킬 수 있는 방안에 대한 대책을 제시할 수 있어야 한다.

3.6.3. 면역억제요법에 대한 안전성 평가항목 설정

병용하는 면역억제요법에 대한 안전성 평가변수를 설정하는 것을 권고한다.

3.6.4. 후기 합병증에 대한 안전성 평가항목 설정

암, 기회감염 등과 같은 후기 합병증에 대한 안전성 평가를 권고한다.

3.7. 면역억제요법 적용 시 고려사항

3.7.1. 비임상시험을 통한 면역억제요법 확인

적절한 동물모델을 이용하여 임상적으로 적절한 면역억제요법을 탐색해야 한다.

3.7.2. 동종이식과의 비교

필요한 경우 동종이식(allotransplantation)과 비교했을 때 면역억제 정도의 차이점을 기술하고 본 차이가 수혜자에게 어떠한 위험을 일으킬 수 있는지 기술하는 것을 권고한다.

3.8. 감염원의 검색

3.8.1. 우려되는 감염원

우려되는 감염원은 원료동물 종에 따라 그리고 각 동물 종의 세포 또는 조직의 유형에 따라 달라질 것이다. 그러므로 대상이 되는 특정 이종이식제제에 대해 개별적으로 임상 검사를 실시해야 한다. 우려되는 감염원의 범주에는 세균(리케차 포함), 진균, 마이코플라스마, 바이러스, 기생충(parasite) 및 전염성해면상뇌증(TSE)의 원인체가 포함한다. 원료동물 중에서 병원성인 것과, *In vivo* 또는 *In vitro* 에서 사람 세포를 감염시킨다고 알려진 감염원을 포함하여 존재할 가능성이 있는 모든 감염원에 대해 시험할 수 있어야 한다. 잠복성 바이러스 또는 병원체에 대한 검사능력이 있어야 하고, 이종이식의 시점에서 인지되지 못하는 새로운 병원체에 대한 임상적 시험을 개발하고 검증할 준비를 해야 한다. 시험이 어떤 특정한 감염원에 대해 수행될 것인지 확인해야 한다.

3.8.2. 임상 검체의 수집과 분석

예외적인 병원체의 분리와 동정에 대한 지식과 경험을 갖춘 직원을 포함하고 현 기술 수준의 바이러스학과 미생물학 실험실들을 이용할 수 있는 임상 센터에서만 이종이식이 실행되어야 한다. 또한 유정란 및 젖먹이 마우스와 같은 *In vivo* 에서의 바이러스 배양이 가능한 실험실 시설을 이용할 수 있어야

한다. 병상에서 바이러스 운반 배지에 검체를 넣어서 4℃에 보관하며, 가능한 빨리 배양세포를 접종하고 수집 후 24시간 이내에는 항상 접종해야 한다. 배양용 검체의 선택은 수혜자의 임상 평가에 따라 달라질 것이다. 식품의약품안전처에 제출한 임상시험계획 승인 신청에서 세포 및 조직 배양 시스템을 설명해야 한다. 여기에는 일차 배양된 원숭이 세포, 일차 배양된 사람 배아 신장 세포, 사람 이배체 세포, 그리고 이배체가 아닌 사람 세포주 등이 포함될 것이다. 만약 분리가 어렵다면 유정란 및/또는 젓먹이 마우스와 같은 *in vivo*에서 접종이 필요할 것이다. 배양 외에 추가적으로 전자현미경에 의한 조직 검사를 할 수도 있다. 적절한 항체와 탐침자를 이용할 수 있을 때는 면역조직병리학, 면역형광항체검사, 방사성면역검사법, ELISA 및 PCR이 유용할 수 있다.

3.8.3. 감염원에 대한 수혜자의 검사와 검사 일정

임상시험계획 승인 신청 시 주요 감염원에 대한 수혜자의 임상검체의 검사를 기술해야 한다. 검사에는 혈청학적 검사와 배양 검사 등이 포함될 수 있다. 원료동물 종에 있는 것으로 알려진 잠복성 감염원(예를 들어, 레트로바이러스, 헤르페스 바이러스 등)에 대한 검사도 기술해야 한다. 검사는 원료동물 종으로부터 유래된 감염원과 이와 관련된 사람에 존재하는 감염원(즉, 돼지 CMV와 사람 CMV)을 구별할 수 있어야 한다. 널리 사용되지 않는 모든 검사 또는 새롭게 개발된 검사에 대한 민감도, 특이도, 재현성을 입증하는 자료가 있어야 한다. 어떤 경우에는, 유용성, 특이도 및 재현성이 이미 어느 정도 입증되어 있는 새로운 시험법의 개발을 임상시험을 진행하면서 완성할 수도 있다. 임상시험 계획 승인신청 시에 감염에 대한 수혜자의 검색 일정도 기술해야 한다.

3.8.3.1. 급성 감염

수혜자는 동종이식을 받은 개인들에게서 일반적인 것과 동일한 감염의 위험을 안고 있다. 일반적으로, 이러한 감염은 면역억제제의 사용과 관련될 것이고 수혜자의 내인성 미생물, 잠복성 감염의 재활성화, 그리고 환경적 요인에 의해 발생할 것이다. 이러한 질병에 유용한 검출 방법은 동종이식 후의 감염 검출에 사용되는 방법과 다르지 않을 것이다.

이러한 감염에 대한 위험 외에도, 수혜자는 이종이식제제에 포함된 감염원에 의한 감염 위험에 놓일 수 있다. 이종이식제제로부터 사람을 감염시키는 이종 유래 감염원에 대한 임상적 경험은 거의 없다. 이식 후 처음 몇 개월 동안이 감염의 위험이 가장 클 것으로 예상된다. 그러나 어떤 경우에는 감염의 임상적인 발현이 상당히 지연될 수도 있다. 감염의 증상발현 시점은 면역억제에 따라 달라질 수 있다.

임상시험 동안 그리고 수혜자의 일생동안 관련 자료를 수집하는 것과 적절한 검사를 포함하여 급성 감염의 증상발현에 대한 조사가 중요하다. 면역이 억제된 환자에게서 이 같은 감염의 진단적 증상과 징후를 예측하기는 어렵다. 이식 후 수혜자의 질병의 원인이 불분명할 때, 적절한 채액과 조직 검체를 시험해야 한다.

이러한 검사는 혈청학적 검사 뿐 아니라 다양한 세포와 미생물 배양 시스템, *In vivo* 시스템을 포함해야 한다. 예를 들어, 면역이 억제된 이식 수혜자가 병원체에 대한 일상적인 면역학적 반응을 나타낼 수 없을 때, 배양은 혈청학적 검사에서 놓친 감염을 검출할 수도 있다.

급성 질환이 나타난 수혜자와 함께 일하는 환자 간호 종사자는 의료기구의 취급, 살균/멸균 및 감염성 폐기물의 처리에 대한 권장 절차를 따라야 한다. 이종유래 감염 가능성에 대한 의심이 있을 때, 이종 유래가 아닌 원인 감염체가 쉽게 확인되지 않는다면 신속히 식품의약품안전처에 보고해야 하고, 잠정적으로

이중 유래 원인 감염체로 확인되면 이 또한 즉시 보고해야 한다.

3.8.3.2 만성 감염

면역이 억제된 수혜자는 동종이식과 관련되어 가장 흔히 나타나는 병원체에 의한 감염의 위험이 있을 것이다. 또한 원료동물에서 유래될 수 있는 병원체를 고려해야 한다.

3.8.3.3. 임상적 불현성 감염과 혈청변환에 대한 상시 검색

수혜자가 질환에 걸린 것으로 보일 때 진단적 검사에 추가하여, 질환이 진행 중인 수혜자를 검색하는 프로그램을 수립하는 것이 중요하다. 임상시험 의뢰자는 원료동물 종과 사용된 세포, 조직, 장기의 종류를 고려하여 검색 프로그램을 기술하고 검증해야 한다.

1) 수동적 검사 프로그램

기본 검색 프로그램에서 혈액, 혈장, 소변 등과 같은 적절한 임상 검체를 주기적으로 확보하고 발생 가능한 미래의 검사를 위해 보관한다. 감염이 진단된 경우나 한 명의 수혜자에게서 감염을 나타내는 증상이 시작되었을 때, 이러한 검체는 증상의 유무에 상관없이 한 이중이식제제에 일상적으로 노출되었거나 노출 가능성이 있는 사람들을 소급하여 검색하는 데 유용하게 된다. 수동적 검사 프로그램은 증상이 없는 수혜자로부터 일상적으로 검체를 수집하고 보관하기 위한 일정을 확립하여 실시하는 것을 권장한다. 최소한 다음 시점에서 검체의 채취 및 보관을 실시한다.

- ① 이중이식 전(1개월 간격으로 2개의 검체)
- ② 이식 시점
- ③ 이식 후 즉시

④ 이식 후 1개월과 6개월째

⑤ 처음 2년은 1년마다

⑥ 그 후는 매 5년마다

어떤 경우에는, 보다 빈번하게 검체를 획득하는 것이 좋을 수도 있다. 의뢰자는 기본 검색 프로그램에 사용되는 일정과 검사를 설정할 때 원료동물과 제품 유형을 고려하여야 한다.

2) 능동적 검사

기본 프로그램에 추가하여, 능동적 검사를 고려하여야 한다. 가능한 방법에는 수혜자로부터 검체 채취 직후에 검사하는 것부터 수동적 검사 프로그램에서 수집된 검체의 일부에 대해 특정한 실험실 검사를 추가하여 주기적으로 검사하는 것까지 포함된다. 추가적으로, 질병의 출현을 암시하는 경향을 탐지하기 위하여 일상적으로 수집된 임상 자료의 집중 심사를 고려하여야 한다. 환자가 이종이식체제를 이식받은 후 2, 4, 6주에 얻어지는 검체의 시험과 함께 이종이식체제에 있다고 알려진 감염원에 대한 확장 검색 프로그램을 실시하는 것을 권장한다. 이런 프로그램의 중요한 장점은 증상이 없는 감염의 증거를 전향적으로 검색하여 수혜자에게 발생할 수 있는 질병과 감염의 양상을 전향적으로 이해할 수 있도록 해준다는 것이다. 확장 검색을 통해 증상이 없는 수혜자의 신종 감염을 잠재적으로 검출할 수 있고, 관련된 질병의 발현이 없더라도(전적으로 없거나 발병이 연기된 경우) 사람 대 사람의 이차적인 전염이나 일반 대중 사이에 광범위하게 확산되기 전에 감염 관리 절차를 이행할 수 있다. 만약 감염원을 가지고 있다고 알려진 이종이식체제가 사용되면 그 감염원에 대한 능동적 검사를 실시해야 한다. 예를 들어, 돼지의 세포, 조직, 장기를 포함하는 이종이식체제의 모든 수혜자를 대상으로 PERV(돼지 내인성 레트로바이러스)에 의한 감염 여부를 평가하여야 한다. PERV에 대한 수혜자 검색을 위해 여러 가지 방법이 사용되어야 한다.

이상적으로는, 다음의 검출법을 모두 사용하는 것을 권장한다.

- ① PERV DNA서열을 탐지하기 위한 수혜자의 말초혈액단핵세포(PBMC)에 대한 PCR
- ② PERV 특이적 항체에 대한 혈청학적 분석
- ③ 혈장의 비리온의 검출이 가능한 검사법, 예를 들어 바이러스성 RNA의 검출을 위한 RT-PCR, 또는 역전사효소 활성 검출을 위한 고감도의 방법 등 확장 검색 프로그램에서는 각 검체의 충분한 양을 수집하여 미래에 발생하는 요구에 사용할 수 있도록 보관해야 한다.

또한 원료에서 전장유전체분석(Whole genome sequencing) 등과 같은 민감도가 높은 시험을 통해 잠복바이러스가 확인된다면 감염이 의심되는 경우에 잠복 바이러스에 대한 시험을 수행해야 한다.

3.8.3.4. 수혜자에서 이중 레트로바이러스의 확인

특별히 우려되는 사항 중 하나는 돼지에서 유래된 제품의 수혜자의 경우에 PERV와 같은, 이중 레트로바이러스의 전파 가능성이다. 만약, 돼지유래 이중이식제제의 임상시험 의뢰자라면, 수혜자가 PERV나 다른 비슷한 이중 감염원에 대한 검사에서 양성반응일 경우에 대한 처리계획을 수립해야 하며 다음 사항이 포함되어야 한다.

- ① 검색 시험에서 양성반응의 원인(예, 감염 대 위양성)을 규명하기 위한 전략. 예를 들어, 돼지 유래 이중이식제제의 경우에, PERV 유전자 서열의 탐지를 위해 수혜자 PBMC로부터 분리된 DNA에 대한 PCR 수행을 권고한다. 그러나 이 검사에서 양성 결과가 나타난다면, 이는 돼지 세포가 존재한다는 것을 의미한다. 그러므로 양성 결과의 원인이 돼지 레트로바이러스에 감염된 사람 세포보다는 돼지 세포의 마이크로키메리즘(microchimerism)에 기인한 것인지를 결정하기 위하여

돼지의 반복 유전서열에 대한 추가적인 DNA PCR을 수행해야 한다. 만약, 이 분석이 사람 세포에 감염된 것에 의한 가능성을 제기한다면, 추가적인 분석에서 적절한 공동배양 분석을 통하여 관련 수혜자 검체로부터 바이러스를 분리하기 위한 시도를 해야 한다.

- ② 공동배양과 같은 적절한 시험법을 사용하여 감염원의 감염성을 결정하고 필요하다면 감염원에 대하여 추가적인 특성 규명을 실시
- ③ 식품의약품안전처, 관련 임상시험 의뢰자, 시험자와 IRB에 대한 보고계획
- ④ 시험대상자 모집을 중지하거나 중단하는 것을 포함하여 임상시험 변경에 관한 부수적인 계획
- ⑤ 시험대상자의 급성 및 추적조사 의학적 관리와 상담을 위한 조항
- ⑥ 시험대상자와 긴밀한 접촉자의 안전이 요구되는 경우에 대한 추가 조치와 잠재적인 공중 보건상의 위험에 대한 관리

3.8.3.5. 감염원 사후 검출과 부검샘플 확인

모든 수혜자에 대해 조직병리학과 배양을 포함한 전신 부검을 요청하여야 한다. 부검 과정에서 광학현미경과 전자현미경 검사를 위해 조직 검체를 고정하고 포매(embedding) 시켜야 한다. 이종이식제제와 제품이나 임상증상과 관련된 주요장기(수혜자의 심각하거나 원인을 설명할 수 없는 사망이 발생한 경우)의 검체를 확보해야 하며 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 따라(예, 50년) 조직과 체액 검체를 적절한 보관 기간 및 조건(-70℃ 또는 그보다 낮은 온도)에서 보관해야 한다.

3.8.4. 수혜자 접촉자들에 대한 감염

건강관리 종사자를 교육하고 모니터링하며, 다른 밀접접촉자(수혜자와

긴밀한 채액의 교류가 일어날 수 있는 행위를 반복적으로 하는 사람)를 모니터링하기 위한 프로그램 개발을 권고한다. 이런 집단에 대해서는, 기본 검색이 적절할 것이다. 건강관리 종사자들의 경우에는, 예를 들어 임상시험팀에 참여할 때, 혈장의 기준 검체(baseline sample)를 얻어서 -70℃에 보관해야 하고 백혈구를 확보하여 액체질소에 보관해야 한다. 또한 접촉자들에게 잠재 위험에 대한 조언과 상담을 보장해야 한다.

3.9. 환자 추적조사

의뢰자는 임상시험계획승인 신청시에 수혜자에 대한 추적조사에 대한 계획을 수립하고 제출하여야 하며, 아래와 같은 내용이 포함되어야 한다.

- ① 추적조사의 대상 및 방법
- ② 이중의식 실시기관 및 추적조사 대상자의 준수사항
- ③ 그 밖의 추적조사의 실시에 필요한 사항

이 계획에는 수동적 검사 프로그램을 위한 검체의 수집 및 저장에 관한 일정표가 고려되어야 하며, 투여 후 최대 30년간 관찰하여야 한다.

추적조사의 빈도는 제품 투여 후 시간이 지남에 따라 감소할 수 있다. 임상시험 모니터링과 추적조사는, 필요한 경우 개별 수혜자 또는 임상시험 참가자에 대한 빈도를 증가시켜 유연하게 운영하고, 점차적으로 그 빈도를 줄이도록 계획하는 것이 적절하다.

3.10. 환자의 혈장과 조직 검체의 보관

3.10.1. 보관 계획과 표준작업지침서(SOP) 작성

환자에게 처치하기 전에 수혜자 검색의 일부로 보관되는 검체, 부검 검체, 공중보건 조사용 검체를 포함하여 환자의 조직 및 체액의 모든 검체의 보관에 대한 계획서나 표준작업지침서(SOP)를 아래와 같은 내용을 고려하여 작성해야 한다.

- ① 수혜자로부터 임상 검체를 수집할 때는 적절한 생물 안전성에 대한 주의사항을 따라야 한다. 수혜자로부터 채혈 시에도 규정된 주의사항을 따라야 한다. 임상 검체를 조작할 때는 BSL-3(생물안전 3등급) 절차에 따라 최소한 BSL-2(생물안전 2등급)의 격리시설을 이용하는 것을 권장한다.
- ② 특정한 임상시험계획서나 수혜자의 의학적 경과에 따라 보관 빈도가 더 빈번해질 수도 있다.
- ③ 급성 감염 증상이 발현되는 환자와 건강관리 종사자로부터의 검체를 포함하여, 보관된 모든 검체에 대한 유지 계획이 있어야 한다.
- ④ 환자의 혈액과 혈장 검체도 동물 검체와 동일한 용량과 개수를 보관하여야 한다.
- ⑤ 검색 프로그램이나 부검 후에 수집되는 수혜자 검체와 더불어, 이식 수혜자의 조직이 진단 목적의 생검과 같은 의학적 용도에 따라 수집될 때도 검체를 보관하여야 한다. 검체들은 -70°C 또는 더 낮은 온도에서 보관해야 한다.

3.10.2. 검체의 보관

- ① 혈장, 혈액, 그리고 다른 검체는 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 따라(예, 50년) 보관한다.
- ② 의뢰자는 공중보건 조사용 검체와 함께 환자의 혈장, 혈액세포, 이종이식제제, 또는 다른 조직의 검체를 임상적 추적조사와 기본 검색 프로그램을 위해 별도로 보관해야 한다.
- ③ 공중보건 조사용 검체나 기본 검색 프로그램을 통한 수혜자 모니터링용 검체를 연구와 같은 다른 목적으로 사용해서는 안 된다.

3.11. 건강기록과 자료관리

3.11.1. 의료기록 및 추적시스템

수혜자의 의료기록에 수혜자의 건강, 처치 과정을 포함하여 이종이식과 관련된 모든 정보, 이종이식제제의 설명, 그리고 이종이식제제와 관련된 모든 이상사례에 대한 정보가 포함되어야 한다. 또한 모든 이종이식제제의 수혜자에 대한 적절한 추적 시스템을 개발하고 이종이식제제와 관련한 심각한 이상사례의 경우 보고를 용이하게 하기 위해 이 추적 정보를 사용해야 한다. 이종이식 과정이나 이상사례와 같이 어떤 일이 발생했을 때나 임상시험 추적 조사 시에 정보를 수집해야 한다.

보고형식은 규격화되어 있어야 하고 수혜자와 관련된 정보를 포함하고 있어야 한다. 수집, 추적하는 정보에는 최소한 다음 사항이 포함되도록 한다.

- 1) 시설 정보 - 의뢰자는 각각의 원료동물, 이종이식제제 및 수혜자와 관련된

동물 시설, 제조 시설, 임상 센터에 대한 정보를 기록해야 한다.

2) 수혜자 정보 - 수혜자와 추적시스템의 관련 정보를 연결시키기 위해 코드 번호나 다른 인식 기호를 사용해서 수혜자를 구분해야 한다.

3) 이식과정 정보 - 각각의 이종이식 과정에 대한 정보를 기록해야 한다. 이 정보는 다음을 포함해야 하지만 여기에 국한되는 것은 아니다.

- ① 수혜자의 인식 기호
- ② 이종이식 날짜
- ③ 이종이식을 한 임상 센터
- ④ 이종이식을 수행한 의사 또는 시험자
- ⑤ 이종이식에 대한 임상 적응증
- ⑥ 이식에 동반된 약물 투여와 치료들
- ⑦ 이종이식제제 설명
- ⑧ 원료동물의 종류
- ⑨ 각 원료동물에 대한 동물시설
- ⑩ 이종이식제제 제조 시설
- ⑪ 다른 적절한 임상적 정보

4) 이상사례 보고 - 의뢰자는 이상사례를 기록하고 식품의약품안전처에 보고 해야 한다. 의뢰자는 각 사건의 기록을 유지해야 한다. 중대한 이상사례의 보고는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제31조에 따라 수행해야 한다.

5) 수혜자의 임상 추적 검사 - 이종이식제제 수혜자의 임상적 상태에 대한

정보를 주기적으로 수집해야 한다. 이 정보는 다음 사항을 포함해야 하지만 이것에 국한되는 것은 아니다.

- ① 임상 추적 검사일
- ② 임상 추적 검사 부위
- ③ 수혜자에서의 이중이식제제의 상태
- ④ 모든 새로운 중요 공동 병적상태(co-morbidities)
- ⑤ 수혜자의 마지막 임상 추적 검사 이후의 모든 입원 치료

6) 동물의 건강 상태 - 동물시설에서는 동물의 건강과 관련된 사건을 기록해야 한다. 이러한 사건에는 다음 사항이 포함되지만 여기에 국한되는 것은 아니다.

- ① 동물시설을 보호하고 있는 환경 장벽의 파손
- ② 질병 발생
- ③ 갑작스럽거나 설명할 수 없거나 예상하지 못한 동물의 죽음

- 동물 시설은 임상시험 의뢰자에게 동물의 건강과 관련된 사건을 보고해야 한다. 의뢰자는 수혜자에 대한 추적시스템 및 식품의약품안전처에 대한 보고 시에 이 정보를 포함시켜야 한다.

7) 수혜자 사망 보고서 - 의뢰자는 수혜자의 사망 보고서를 관리해야 한다. 이 정보에는 수혜자의 식별 정보, 사망일, 사망원인이 포함되어야 한다. 가능하면 사망확인서와 부검정보를 기록해야 한다. 또한 식품의약품안전처에 사망을 보고해야 한다.

3.11.2. 건강기록의 유지

이식일로부터 적어도 건강기록을 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의

허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 근거하여 영구 보관해야 한다.

3.11.3. 기록과 검체에 관한 규정

의뢰자는 사업이 운영을 중단할 경우에 요청된 기간동안 유지될 수 있도록 부검 검체를 포함하여 모든 기록과 검체에 관한 규정을 만들어야 한다.

3.12. 시험대상자 동의서

3.12.1. 일반적인 사항

시험대상자 동의를 얻고 문서화하는 과정에서 임상시험의뢰자와 시험자는 모든 관련 규정을 준수하고 의약품임상시험관리기준(GCP)과 헬싱키 선언에 근거한 윤리적 원칙을 따라야 한다. 임상시험 의뢰자는 동의 전 및 동의 시점에서 감염의 위험과 관련되어 바꾸어야 할 행동 및 다른 문제들에 관한 상담을 환자에게 제공하며 환자 가족과 접촉자들도 상담받을 수 있도록 해야 한다. 그러한 상담은 이후에도 지속적으로 이루어질 수 있도록 해야 한다.

3.12.2. 특이 사항

동의서의 일반적인 구성 내에, 수혜자에 관한 특이 사항을 명시하여야 한다.

1) 임상시험 참여

- ① 인수공통 감염, 기회감염, 그리고 이종유래 감염의 위험을 수혜자의 가족이나 밀접접촉자들에게 전파할 수 있으므로 수혜자는 원료동물에 의한 잠재적인 위험과 수혈의 유예에 대해 현재와 미래의 밀접접촉자들에게

정보를 제공하는데 동의해야 한다. 이종이식제제 수혜자의 밀접접촉자에는 이종이식제제 수혜자와 혈액이나 타액을 포함한 체액의 밀접 교류가 일어날 수 있는 활동에 반복적으로 관련되는 사람들이 포함된다. 밀접접촉자의 예로는 성적 상대자, 면도기나 칫솔을 공유하는 가정의 구성원, 그리고 반복적으로 경피적, 점막성, 또는 다른 직접적인 노출에 놓이는 건강관리 종사자나 실험실 직원 등이 있으나 이들에 국한되는 것은 아니다. 단지, 주거 공유나 타액의 교환이 없는 포옹이나 키스와 같은 가벼운 접촉은 밀접 접촉으로 보지 않는다. 원한다면, 이러한 교육과정을 제공함으로써 수혜자를 도와주어야 한다. 여기에는 만약 그런 감염이 발생한다면 수혜자가 인수공통 감염이나 기회 감염을 전파할 수 있으며 유아, 임산부, 노인, 만성 질환자 또는 면역이 억제된 환자처럼 인수공통 감염이나 기회 감염 병원체에 대한 위험이 높은 사람들에게 전염 가능성이 증가할 것이라는 내용이 포함되어야 한다.

- ② 위험을 보다 명확하게 알 수 있는 정보가 나오고 대중에 대한 상담과 토론이 더 진행될 때까지, 이종이식제제 수혜자와 그들의 밀접접촉자들은 혈장과 백혈구를 포함하여 전혈 및 혈액 성분, 조직, 모유, 난자, 정자, 또는 사람에서 사용할 수 있는 모든 다른 신체부위의 기증을 연기해야 한다
- ③ 다른 행동의 변경사항들에 관해서는 수혜자와 상의해야 한다. 성행위를 하는 동안 감염원의 전파에 대한 보호기구의 사용과 비성교적 접촉에 대한 적절한 예방조치에 대해 조언해야 한다.
- ④ 동의서에는 모든 수혜자에 대해 설정된 30년 동안의 조사에 대한 정보와 전체에 걸친 임상과 실험실 모니터링의 필요성이 포함되어야 한다. 그러한 임상과 실험실 모니터링의 일정에 대해서 가능한 범위까지 설명해야 한다.
- ⑤ 동의서는 이종 질환이 우려되는 경우의 분석을 위해 원료동물과 수혜자의 혈장과 조직검체를 보관할 필요에 대해 설명해야 한다. 동의서에서는 이종

감염과 관련된 사항을 평가할 필요가 있을 때 의뢰자나 조사당국이 미래에 그러한 검체를 검사할 수 있다는 내용을 설명해야 한다.

- ⑥ 동의서는 30년 동안의 건강감시를 위해서 수혜자들의 주소나 전화번호가 바뀌었을 경우 시험자나 지정된 사람들에게 알려줄 책임이 있음을 명시해야 한다.
- ⑦ 동의서는 해당 보건 당국이 수혜자의 의료기록에 장기적으로 접근할 필요성이 있음을 수혜자에게 알려주어야 한다. 관련 법규나 규정이 허용하는 한도까지 의료기록의 보안을 유지해야 한다.
- ⑧ 수혜자 또는 적절한 대리인이 서명한 동의서에 부검에 대한 요청이 포함되어야 한다.

2) 수혜자 또는 그들의 밀접접촉자들에 대한 위험

- ① 동의서는 원료동물 종과 관련될 수 있는 기지 및 미지의 인수공통감염뿐만 아니라 원료동물 관련 사항들과 직접적으로 연관되지 않는 임상시험계획서와 관련된 모든 활동의 특이적이고 알려진 위험에 대해서 다루어야 한다. 동의서는 감염이나 전파 위험의 불확실성과 종양 유발의 위험에 대해서 언급해야 한다. 동의서는 가능한 이상사례가 나타나기 전에 장기간의 잠복기가 있을 수 있음을 언급해야 한다. 동의서는 미생물과 바이러스에 대한 예방 또는 다른 화학 또는 면역 치료의 필요성과 이로부터 오는 위험을 명시해야 한다. 또한 예방 치료를 하는 이유를 수혜자와 그 가족에게 제공해야 한다.
- ② 격리를 할 필요가 있을 수도 있으며 추정되는 격리 기간, 다른 전문 의료 주거지 등을 설명해야 한다. 동의서는 모든 특이 식이요법, 여행 또는 다른 주의사항에 대해서 가능한 한 상세하게 기술해야 한다.
- ③ 원료동물과 같은 종인 가축과 이종이식제제 수혜자가 서로에게 주는

생물학적 위험을 최소화하기 위해 퇴원 후에도 특별한 주의가 필요함을 알려야 한다. 예를 들어, 수혜자가 이종이식제제의 원료동물 종과 접촉하게 된다면, 이종이식제제와 수혜자는 이종이식제제 원료 종의 감염원에 노출됨에 따라 위험이 증가될 수 있다. 역으로, 만일 이종이식제제로 인해 수혜자가 원료동물과 같은 종인 가축에서 질병을 발발하는 매개체가 될 수 있다면 수혜자가 건강한 가축에 대한 생물학적 위해인자가 될 수 있다.

- ④ 미래에 아이를 낳을 계획이 있는 이종이식제제 수혜자는 그들의 배우자뿐만 아니라 임신기간, 배아/태아 발달 혹은 모유 수유기간 동안 자손에게도 이종 감염원들이 전이될 잠재적 위험을 배제할 수 없다는 것을 알아야 한다.
- ⑤ 동의서는 질병발달과 전파의 위험에 대해 알려져 있는 경과를 포함해야 한다. 동의서는 전염성해면상뇌증(TSE)와 다른 특이적인 병원체를 포함하여 장기간의 잠복기를 가진 감염성 질환들에 대해 논의해야 한다.
- ⑥ 돼지로부터 유래된 이종이식제제의 경우, 특별히 동의서에 다음 정보가 포함되어야 한다.
 - i) PERV는 배양 중에 돼지 세포에서 사람 세포로 전파될 수 있고, 배양 중에 사람 세포주에서 다른 사람 세포주로 전파될 수 있다.
 - ii) 이러한 관찰이 임상적으로 중요한 의미를 갖는지는 알려져 있지 않으며 활발히 연구되고 있는 분야이다. 그러나 PERV와 구조가 비슷한 C형 레트로바이러스에 의한 감염이 동물모델에서 림프종 및 다른 악성종양과 같은 신경학적 장애와 질병을 일으킬 수 있음이 알려져 있다.

3) 잠재적 이익

이종이식이 개개의 수혜자가 처한 상황에 대한 1차 치료인지, 2차

치료인지 또는 최종적인 선택인지 동의서에 명시되어야 한다. 한시적인 생명 연장, 특정한 장기 기능의 개선, 동종이식이 가능할 때까지 이종이식제제 사용, 또는 알려져 있거나 예상된 이익이 없이 실험적으로 사용하는 것 등 구체적으로 얻고자 하는 이익을 명확하게 전달해야 한다.

4) 대체 치료

동의서는 또한 이종이식제제가 실패할 경우에 참여자들이 이용할 수 있을 것으로 예상되는 치료적 선택사항에 대해서 상세하게 설명해야 한다.

5) 가능한 결과와 이후의 치료적 선택사항

동의서는 동종이식처럼 이종이식제제의 거부반응 후에는 불가능할 수도 있는 선택사항에 대하여 분명하게 기술하는 것을 포함하여 이종이식제제의 실패나 비가역적인 거부반응에 대하여 환자에게 그 결과를 가능한 한도까지 설명해야 한다.

6) 보안성 문제

동의서는 추적조사기간 동안 수집한 자료를 포함하여 모든 자료를 보건 당국이 이용할 수 있다는 것을 환자에게 알려야 한다.

7) 이종이식 센터의 교육에 대한 의무

이종이식이 행해지는 모든 센터들은 잠재적 이종이식제제 수혜자와 그들과 접촉하는 사람을 교육하고 상담하는데 이용할 수 있는, 이종이식 전문 교육 자료들을 개발해야 한다. 이런 자료를 통해 이종이식 과정에 대해 설명하고 이로 인해 위험하다고 알려져 있거나 잠재적 위험성이 있는 이종유래 감염이 발생할 수 있음을 알려야 한다. 접촉자들에 대한 감염이 전파될 위험이 가장 크다고 생각되는 활동들을 설명해야 한다. 교육 프로그램은 장갑, 가운, 마스크와 같은 개인적인 보호 장비의 이용 또는 특별한 감염 관리 기준이 필요한 상황을 자세히 설명하고, 손 씻는 것의 중요성을 강조해야 한다. 이러한

감염원들이 일반 대중에게 전파될 가능성을 논의해야 한다.

3.13. 환자에게 새로운 과학적 정보를 알려야 할 의뢰자의 의무

의뢰자는 위험과 이익에 대한 새로운 자료가 나타나거나 수혜자의 임상적 경과와 관련된 추가적인 치료가 필요하게 될 경우에 가능한 한 빨리 최신 정보를 수혜자에게 제공해야 한다. 의뢰자는 수혜자의 사망 및 잠재적인 노출과 관련된 새로운 안전성 정보가 알려지는 경우에 수혜자의 가족들에게 정보 제공에 대한 장기적인 약속을 해야 한다. 의뢰자는 또한 시험자들도 수혜자와 가족들에게 새로운 정보를 제공하도록 해야 한다.

4. 참고문헌

1. 첨단바이오의약품의 품목허가·심사규정
2. Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications, Guidance for Industry, FDA, 2010.
3. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, ICH Q5A, 1999.
4. Cell substrates for the production of vaccines for human use, EP 9.0.
5. 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인, 식품의약품안전처, 2010.
6. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks, WHO, 2013.
7. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications, Guidance for Industry, 2020.
8. Source animal, product, preclinical, and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in humans, Guidance for industry. FDA, 2016.
9. Guidelines for preparation of applications involving clinical trials of xenotransplantation in New Zealand. HRC Gene Technology Advisory Committee, 2007.
10. Public health guidelines on infectious diseases issues in xeno transplantation, Updated guidelines 2016(Iseikenhatsu No. 0613-1).

11. Cooper DKC, and Casu A. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes—Chapter 4: Pre-clinical efficacy and complication data required to justify a clinical trial, *Xenotransplantation* 16, 229–238, 2009.
12. Kim *et al.*, The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of xenocorneal transplantation. *Xenotransplantation* 21, 420–430, 2014.
13. Heritable intentional genomic alterations in animals. Guidance Document, FDA, 2024.

부 록

[원료동물의 사육 및 관리 등에 관한 고려사항]

1. 서론

여기에서는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 및 시행령」에 따라 의약품 중 이종이식제제의 제조에 사용되는 동물(이하 “원료동물”이라 한다)에 대한 사육 및 사육관리에 필요한 시설과 그 관리에 관한 세부 사항을 규정함으로써 이종이식제제의 제조 및 품질관리에 만전을 기하고, 공중보건학적으로 이종이식으로 인한 잠재적인 병원체의 감염 및 전파를 방지하기 위함을 목적으로 한다. 또한, 본 고려사항은 제시한 방법보다 감염예방 효과가 크다는 과학적인 근거를 제시하는 경우에는 그 방법을 적용할 수 있다.

2. 원료동물

2.1. 일반사항

이종이식제제를 위한 원료동물을 선정하는 데 있어 가장 중요한 고려사항은 동물의 특정 감염원에 의한 종간 교차감염 위험성이다. 원료동물의 해부학적, 생리학적 유사성 또한 중요하다. 예를 들어 장기가 적절한 크기인지 여부, 이종이식제제의 거부반응을 예방하기 위한 현재 요법의 적합성을 포함하여 특정 면역학적 문제 등이 고려사항이 될 것이다.

이종이식제제의 사용과 관련된 잠재적인 감염성 질병의 위험으로 인하여

원료동물에 대한 적절한 자격 요건을 확립해야 한다. 이러한 자격 요건에는 동물군에 대한 관리, 감염성 인자의 예방 및 선별을 위한 프로그램이 포함되어야 한다. 비록 최종 이중이식제제에서 시행되는 감염성 인자에 대한 검사가 중요하지만, 원료동물과 사육 관리사항(husbandry)에 대한 적절한 통제는 널리 알려지거나 심지어는 알려지지 않은 인자에 의한 감염을 조절함으로써 제제에 대한 추가적인 안전성을 제공할 수 있다. 그러므로 제조사에 의해 제공되는 원료동물군, 각 원료동물의 사육공간, 사료 급여, 수의학적 관리, 약물과 생물학적 치료 등과 같은 동물사육 관리사항에 대한 특별한 정보는 원료동물로부터 유래한 세포, 조직 또는 장기의 안전성을 평가하는 데 중요하다.

2.2. 동물복지 및 동물실험윤리 적용

원료동물의 사육관리, 샘플 채취, 폐사 처리 등의 모든 과정은 「동물보호법」과 「실험동물에 관한 법률」에 따라 사육 관리되어야 하며, 기관 동물실험윤리위원회(IACUC)의 심의 및 승인을 반드시 거쳐야 한다. 원료동물의 사육시설은 식품의약품안전처 우수동물실험시설, 우수실험동물생산시설 또는 국제실험동물관리인증협회(AAALAC International)에 의해 인증받은 시설을 권장한다.

2.3. 동물 종의 선택

모든 이중이식제제는 사람에게 감염과 질병 유발의 위험성을 가지고 있다. 이러한 위험을 최소화하기 위해서는 원료동물 관리에 대하여 특히 주의를 기울여야 한다. 이중이식에 사용할 세포, 조직, 장기 채취용 동물은 격리되어 사육·번식해야 하며, 해당 동물의 건강 기록과 기원 지역, 종, 계통, 계보를

문서화해야 한다. 감염원의 유입이나 전파를 막기 위하여 원료동물을 적절한 방어벽이 있는 격리된 시설에서 사육하여야 한다. 또한 신규 동물 허용에 대한 제한 기준이 있는 폐쇄군으로부터 얻어야 하며, 이 폐쇄군에는 동물 종과 관련된 감염원 및 환자나 일반 대중에게 위험을 일으킬 수 있는 감염원이 없어야 한다. 이 점에 있어서 잠복기가 긴 바이러스의 감염은 특별한 주의 대상이다. 특히 원료동물은 확인 가능한 잠복기가 긴 외래성 바이러스 감염이 하나도 없어야 한다. 모체에서 태아로 수직감염 위험을 줄이기 위해 가능하면 제왕절개를 하여야 한다. 혈청학적 방법 및 적절한 진단 방법을 사용하여 동물군을 주기적으로 관리함으로써 이들 감염원에 대한 노출 정도를 문서화하여야 한다. 동물 종을 선택하기 위해서는 다음의 사항에 주의하여야 한다.

- ① 일반가축, 야생 또는 야외에서 사육(포획)된 동물은 다른 동물이나 조류, 곤충 또는 통제되지 않은 다른 환경요인들에 노출되어 감염성 병원체를 가지고 있을 가능성이 있으므로 원료동물로 사용할 수 없다.
- ② 수입 동물 또는 그 1세대 자손은 국내에서 구할 수 없는 종이거나 임상적 장점이 명백한 경우를 제외하고 원료동물로 사용할 수 없다. 이 경우 수입 동물은 본 고려사항에 기술된 대로 번식, 사육되었음을 문서화해야 한다. 원료동물 시설, 생산과정 및 기록은 식품의약품안전처의 제조소 실사 시 제출해야 한다. 수입된 동물의 검사, 검역 계획 및 수입된 동물과 같이 사육되는 동물군의 건강관리와 감시는 전문 교육을 받았거나 외국산 동물 질병에 대한 전문지식이 있는 수의사에 의해 이루어져야 한다.
- ③ 도축장의 동물은 격리되어 사육되지 않으며, 개체 건강관리기록이 없는 경우가 많고, 동물에 대한 기원 지역 정보 및 잠재적 감염원에 대한 정보 등을 알 수 없는 경우가 많다. 따라서 도축장에서 획득한 동물의 세포, 조직 또는 장기는 이중이식체제로 사용할 수 없다.

- ④ 인간 이외의 영장류는 미생물학적 특성이 불분명하여서 원료동물로 사용할 수 없다.
- ⑤ 개방(방목 등)된 사육시설에서 생산된 동물은 절지동물을 포함한 다른 생물과 접촉하여 감염성 병원체에 감염될 가능성이 크므로 원료동물로 사용할 수 없다.
- ⑥ 백신 접종 이력이 있는 동물은, 항체 검사 등 미생물 모니터링을 방해할 수 있어서 원료동물로 사용할 수 없다.
- ⑦ 태반을 통한 바이러스 감염이 확인되지 않은 건강한 모체로부터 제왕절개를 통해 적출된 후 격리 장치(isolate) 내에서 사육된 무균 상태 유지 동물 개체 또는 그런 동물을 기반으로 격리된 환경에서 번식·유지된 동물 종은 원료동물로 사용할 수 있다.
- ⑧ 프리온 질환(예를 들어, 전염성 해면상뇌증)이 보고된 동물 종으로부터 이종이식제제를 얻고자 한다면, 사용되기 최소 2세대 동안 뇌신경계 발병기록이 없어야 하고 엄격한 표준작업지침서를 통해 사육관리된 폐쇄군으로부터 유래된 동물이어야 한다. 하지만, 농림축산식품부에서 프리온 질환의 발생이 인정된 국가나 현재 전염성 해면상뇌증이 있다고 알려진 국가, 발생의 위험성이 높은 국가에서 생산된 원료동물의 세포, 조직이나 장기는 이종이식제제로 사용할 수 없다.

3. 원료동물 시설의 준수사항

사육시설은 해당 동물종의 감염원의 유입과 전파를 막기 위한 적절한 방어시스템을 갖추어야 하며, 종간 전염성 감염원에 대한 노출을 최소화하기 위해 사람과 동물의 출입을 분리하여야 한다. 사육시설은 생물학적 안전을

위협할 수 있는 제조업체 또는 농업활동 지역에 위치해서는 안된다. 사육시설에는 해당 동물 중에 전문적인 지식을 가진 수의사가 있어야 하며, 미생물검사실과 협력 체계를 유지하여야 한다.

사육시설은 “동물보호법(법률 제16977호)” 및 “실험동물에 관한 법률(법률 제15944호)”을 준수하여야 하며, 식품의약품안전처 우수동물실험시설(KELAF), 우수실험동물생산시설, 또는 국제실험동물관리인증협회(AAALAC Int.)에 의해 인증된 시설을 권장한다.

사육시설은 표준작업지침서, 원료동물의 건강 개체기록 및 미생물학적 감시 모니터링 시스템을 갖추어야 한다. 표준작업지침서에는 다음의 사항에 대해 구체적으로 설명하여야 한다.

- ① 원료동물의 공급원과 도입절차를 포함한 도입 허용기준 : 내부시설에서 번식·유지되는 개체를 제외하고, 타 시설에서 도입되는 모든 원료동물은 미리 지정된 검역실에서 일정 기간 격리해야 한다. 또한, 번식 시 감염원이 태아에게 전파되는 위험을 줄이기 위하여 인공수정, 수정란이식, 복제 또는 제왕절개와 인공포유 등을 이용하는 것이 권장된다.
- ② 질병에 대한 수의학적 관리 및 미생물모니터링 기준
- ③ 질병에 걸린 개체의 격리 또는 처리에 대한 기준(질병에 걸렸거나 폐사한 개체의 진단 방법 포함)
- ④ 사육시설 청소 및 소독방법
- ⑤ 사료, 음수, 각종 장비 반입 및 의약품 등의 출처와 판매정보 : 의약품 및 첨가물 포함, 모든 사료의 성분은 원료동물의 최소 2세대 전부터 기록 관리되어야 한다. 프리온 관련 질병이나 기타 감염성 병원체의 예방을 위해 반드시 사료 중의 동물성 성분에 대한 기록 관리를 하여야 한다.
- ⑥ 사육시설 출입시 관리방법 : 원료동물을 사육하는 사육기술원들은

출입의 모든 과정, 복장, 먹이, 물, 청소, 소독, 사육관리에 있어 전반적인 모든 내용에 대해 표준작업지침서를 숙지해야 하고 이를 위해 충분한 교육이 이루어져야 한다.

- ⑦ 사육시설 출입자의 건강관리* 및 감독 기준 : 원료동물의 건강관리뿐만 아니라 원료동물을 다루는 사육기술원들을 포함한 시설을 출입하는 모든 인원에게 대해서도 건강관리가 항상 이루어져야 한다. 기본적인 모니터링을 포함하여 주기적으로 건강검진 프로그램에 따라 검진을 받아야 하며 모든 검진 기록은 보관해야 한다. 사육 중인 원료동물과 동일한 혈청 모니터링을 통해 감염원에 대한 노출이나 감염 여부를 확인하고 관리하여야 한다.

* Noordergraaf 등(2018)은 사육직원 채용 전 건강관련 검사항목을 아래와 같이 보고하였음. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Tuberculosis, Hepatitis A·B·C·E, Toxoplasma, Strongyloidiasis, Giardiasis, Round worm, Fecal Ova, Leptospirosis

- ⑧ 해충(절지동물 등) 및 다른 동물(설치류, 조류 등)의 제거 방법
- ⑨ 시설 내 동물 수송 방법 : 각 원료동물의 최종 검사 및 품질관리, 이종이식제제의 적출 또는 제조하는 동안 원료동물은 연속적으로 한 마리씩 수송하는 것보다, 각 단계에서 배치 별 또는 전체 동물을 함께 이동하는 것이 감염성 병원체와의 접촉 가능성을 줄일 수 있다. 동물의 한 배치를 수송한 후, 사육시설의 검역 구역 및 이종이식 제조 구역은 다음 배치 동물을 이동하기 전에 세척 및 소독을 해야 한다.
- ⑩ 사체 또는 폐기물의 처리방법
- ⑪ 원료동물의 공급에 관한 기록방법 : 이식에 사용되는 각 원료동물, 이종이식제제의 세포, 조직 또는 장기의 종류, 금액 및 이종이식 실시 시설의 기관명 등을 포함하여 원료동물 공급기록시스템을 마련하여야 한다.

⑫ 이종이식제제 보관 검체의 범위 및 보관 방법 : 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 근거하여(예, 50년) 보관하여야 한다.

⑬ 각종 기록의 보존방법 : 다음의 기록을 보존하여야 하며, 이 기록에 포함된 정보를 쉽고 빠르게 찾기 위해 동물의 개체식별 코드명 등으로 관리되어야 한다.

- 공급된 원료동물의 출생 이후의 건강관리기록
- 원료동물 집단의 건강관리기록(사료음수 관리기록 포함)
- 원료동물로부터 이종이식제제를 채취하거나 제조 또는 운송에 대한 표준작업지침서의 기록

원료동물의 사육시설이 폐쇄되거나 운영이 정지된 경우, 각종 이종이식제제 검체 및 원료동물 건강관리기록 등을 이식실시기관 또는 기록보존 업무를 위탁한 시설로 이관하여야 한다.

4. 원료동물의 개별 관리기준

4.1. 감염원 검사

모든 개별 원료동물에 대하여 미생물 모니터링을 포함한 감염원을 검사하여 원료동물군 도입 시 감염원 확인에 사용된 항목과 동일한 감염원을 확인하여야 한다. 추가적으로 동물 혈액이나 조직의 적절한 검체에 대하여 본 가이드라인의 품질관리 고려사항에 설명된 감염원에 대한 실험을 실시하여야 한다. 태아 또는 신생아 동물을 원료동물로 사용할 경우 모체에 대한 실험을 실시해야

하며, 기술적, 일시적인 어려움으로 인해 시험을 실시하기 어려운 경우에 태아 또는 신생아 시험을 대체할 수 있다.

가능한 경우 조직병리학적 검사를 통해 살아있는 동물 세포, 조직, 장기 또는 기타 관련 조직(예: 심장을 대체할 수 있는 흉부 조직이나 하나의 신장 이식 시 다른 쪽 신장)에 대하여 조직 검사를 실시하고 적절한 검사를 통해 감염원을 검사해야 한다. 검체 채취의 경우 새로운 미생물이 오염되지 않도록 세심한 멸균 기법을 사용하여 채취해야 하며 검체 보관은 본 가이드라인의 품질관리 고려사항에서 기술한 대로 보관하여야 한다. 모든 검사는 가능한 살아있는 세포, 조직 또는 장기의 채취일에 가깝게 수행해야 하며 이식 전에 결과를 얻어야 한다. 원료동물에 대한 최초 검사 또는 조직검사 후 3개월이 경과된 경우에는 채취 전에 검사를 다시 수행해야 한다. 개별 동물의 적절한 검사방법을 설계할 때 개별 동물이 확보되는 집단에 대한 성격, 시기 및 감시 결과를 고려해야 한다.

4.2. 검역

일반적으로 원료동물의 살아있는 세포, 조직, 또는 장기를 수확하기 전 최소 3주 동안 개별 원료동물의 격리를 진행해야 한다. 원료동물 집단의 특성 규명과 감시, 시설의 설계, 임상 적응증에 따라 필요한 검사 기간은 조정이 가능하다. 검역 기간이 짧아지는 경우에는 임상승인 신청 시 식품의약품안전처에 격리 기간이 짧아지는 것에 대한 정당성을 증명하는 자료를 제출하여야 한다. 격리기간 동안 수의사가 혈청학적 검사, 배양, 혈청 임상화학적 검사, 총 혈구 수, 말초혈액 도말법, 배설물 기생충 검사를 포함한 원료동물의 신체검사를 실시하여야 한다. 인수공통감염성이 알려져 있지는 않으나 사람이나 영장류 세포에 *in vivo* 또는 *in vitro* 결과에서 감염이 되는 것으로 보고된 바이러스에 대한 평가도 고려해야 하며, 유전자 재조합(recombination), 상보(complementation) 또는 위형(pseudotype)

기능을 가진 바이러스는 특별히 주의하여야 한다.

5. 동물군의 건강 유지와 감시

동물 종, 이종이식제제와 임상 적용 목적에 적합한 표준운영절차(SOP)에 따라 원료동물을 관리해야 한다. SOP는 원료동물시설(SAF) 및 원료동물 후보군에 새로운 동물의 도입, 검역 및 질병이 있는 동물의 이동, 격리 또는 제거에 대한 정보를 제공하여야 한다. 임상시험 신청 시 본 자료는 식품의약품안전처에 제출하여야 한다. 질병이나 감염으로 인해 원료동물 후보군에서 제거된 동물은 다시 도입할 수 없다.

동물 군체나 무리의 건강에 부정적인 영향을 미치는 사고를 확인하는 절차를 개발해야 한다. 이 정보는 모든 이종이식제제 신청서 안전성 검토와 관련이 있으므로 안전성 정보뿐만 아니라 정보 수집 절차를 설정하는 것이 필요하다.

지정된 병원균이 없는 것으로 간주되는 원균제어시설(Designated Pathogen Free, DPF)에서 동물을 유지해야 하고 적절하게 관리되었다는 것을 입증하여야 한다. 초기 감염검사 및 정기적인 모니터링을 통하여 사육시설이 DPF 상태를 유지하는 것을 확인하는 것이 중요하다.

5.1. 건강관리 조치들

동물군의 건강관리를 위해서 동물시설에서는 해당 동물 종에 대한 표준 수의학적 관리(standard veterinary care)에 해당하는 건강관리 조치들(예 : 기생충 방지 조치)을 실시하고 기록한다. 예를 들어, 채혈, 생검 등의 비경구적 처치를 할 때에는 멸균 기구를 이용하여 무균 조작을 하여야 한다. 동물군의 건강에 영향을 미칠 수 있는 사건은 모두 기록한다(관리되고 있는 DPF

시설의 환경 유지에 실패하는 경우, 질병 발생, 동물의 돌연사 등). 선별검사 일정을 자세히 설명해야 하며 혈청학적 선별 검사를 해석할 때 이를 고려해야 한다.

5.2. 감염원 감시 모니터링 시스템

표준 수의학적 관리뿐만 아니라 동물군에 대하여 임상증상이 없는 감염원에 대한 감염 여부도 감시하여야 한다. 민원 신청인은 감염원 검출에 사용된 물리적 검사법과 실험실 검사의 종류와 일정이 포함된 모니터링 프로그램을 기술하여야 하며 결과를 기록으로 남겨야 한다.

5.3. 폐쇄군에 대한 일상적인 검사

국내에서 사육되는 관련 동물 종에 존재하는 인수공통감염병에 집중하여야 한다. 중요한 병원체 중 상당수가 국내에서는 확인되지 않거나 야생 동물에서만 나타나므로 번식군(breeding stock)의 검사와 폐쇄적으로 관리된 동물군을 유지함으로써 개개 원료동물에 대한 광범위한 검사를 줄일 수 있다. 병원체의 존재 가능성을 고려할 때 동물군의 서식지도 관련되며 폐쇄적으로 관리된 동물군의 확립 시 이용한 검역, 검색 과정과 더불어 최초동물군(founding stock)의 지역적 기원도 고려해야 한다. 원료동물의 출생지와 사육지에서 유행하고 있는 지역에서 발생하는 고유의 감염원에 대해서도 해당 지역에 대한 충분한 지식을 가진 수의사와 상의해야 한다.

5.3.1. 무작위 추출검사

감시 프로그램 중의 일부로, 정기적으로 동물군에서 실험군을 무작위로 선별하여 혈청 시료를 채취, 검사하여 종과 관련 있는 감염원 및 역학적 노출 가능성이 있는 병원체에 대한 지표로 삼아야 한다. 임상적 징후가 관찰되었을 때에는 개개 동물에 대한 혈청 분석, 배양 검사 또는 다른 실험실 진단검사를 추가적으로 수행해야 한다. 동물군에서 한 마리만 감염되어도 나머지 동물에 대한 포괄적인 임상적, 역학적 평가를 해야 한다. 일상적 감시 및 특정 질병 조사를 위해 수집된 혈청 시료는 소분하여 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 따라(예, 50년) 보관하여야 한다. 원료동물시설 또는 민원 신청인은 동물군, 개개 원료동물, 동물시설의 직원에게서 예기치 못한 질병이 나타날 경우의 조사에 대비하여 이들 시료를 보관하여야 하며 필요할 때 조사기관이 이용할 수 있어야 한다.

5.3.2. 사산 및 유산

사산, 유산을 포함한 원인불명 또는 불명확한 이유로 동물이 사망했을 때는 훈련받은 수의학 병리학자에 의해 완전 부검과 전염성/감염성 원인(전염성 해면상뇌증 포함)에 대한 평가가 이루어져야 하며 조사 결과는 기록으로 남겨야 한다.

5.4. 먹이 관리

사료, 물 및 기타 소모품의 저장 및 전달에 대해 작성해야 한다. 기록에는 제조업체, 배치 번호 및 기타 관련 정보가 포함되어야 하며, 사용자는

표준작업지침서에서 기록 관리 절차를 설명해야 한다. 이중이식에 사용되는 살아있는 세포, 조직 또는 장기의 공급원으로 사용하기 전 적어도 2세대 동안 공급된 사료에 대한 공급자와 공급된 사료의 내용을 개별 공급 동물의 기록지에 기록해야 한다. 사료관리법에 따른 적합한 사료를 사용해야 하며, 약물 오염, 살충제 또는 제초제 잔류물이 포함된 사료를 원료동물에 사용하면 안된다. 병충해나 전염성 물질에 노출될 수 있는 위험을 최소화하기 위해 건초와 같은 자연산, 비살균성 식품을 사용해서는 안 된다. 물은 동물들이 전염성 물질 또는 외래성 물질, 약물, 살충제, 제초제 및 비료 등에 불필요하게 노출되는 것을 막기 위해 충분한 품질을 가져야 한다. 저온 살균 우유 제품을 사료에 포함할 수 있으나 갓 태어난 동물에게는 자격을 갖춘 동물군과 동일한 절차에 의해 특별하게 관리된 모체(dam)를 통한 초유 또는 우유를 먹여야 한다.

5.5. 관리인

동물 관리인을 위한 표준작업지침서를 작성해야 하며, 입출입 방법, 작업복 조건, 그리고 동물과의 모든 상호작용(예: 먹이주기, 물주기, 운동시키기 등)을 포함해야 한다. 「첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인」에 따른 관리가 필요할 수 있다.

동물과 접촉하는 사람의 건강을 정기적으로 관찰해야 한다. 관리자와 다른 직원의 선별 및 모니터링을 위한 프로그램을 미리 결정하고 사용자에게 맞게 정의하여 선별 정보(Screening information)를 극대화해야 하며, 해당 프로그램에 대한 표준작업지침서를 작성해야 한다.

동물과 접촉한 관리자에 대한 건강 모니터링에는 기준 검사인 신체검사를 바탕으로 원료동물과 가깝게 접촉하거나 자주 접촉하는 관리자들에 대한 검사(혈청 또는 혈장 정기 채취 및 저장), 그리고 간혹 접촉한 관리자들에 대한 완화된 감시가 포함되어야 한다. 신체검사 시료는 모든 관리자로부터 채취해야 한다.

6. 이종이식용 세포, 조직, 장기의 획득과 검사

세포, 조직, 장기를 획득하는 과정은 지정된 시설에서, 오염을 최소화하도록 설계된 무균 조건 하에 수행하여야 하며 수행 절차 및 물리적 시설에 대하여 문서화해야 한다. 또한 동물 마취제를 사용할 경우 인간에게 해를 끼칠 수 있는 동물 마취제는 제외하고 사용해야 한다. 원료동물의 운송은 감염원의 위험에 노출될 수 있으므로 가능하면 피해야 한다.

이종이식 전에 배양상태로 유지되는 이종이식용 세포, 조직, 장기는 바이러스와 마이코플라스마 검사를 포함하여 무균 상태를 유지하기 위한 주기적인 검사를 실시하여야 한다. 의뢰자는 획득 및 검사 과정에 대한 표준작업지침서를 개발, 도입하고 엄격하게 시행해야 하며, 이종이식제제 자체의 상태 및 기능에 영향을 미치지 않고 병원체를 불활성화하거나 제거할 수 있는 절차를 사용해야 한다.

이종이식 제품을 생산하기 위한 살아 있는 세포, 조직, 장기 또는 이종이식제제의 획득, 처리, 검사와 관련된 모든 단계는 품질관리의 재현성을 보증하기 위해 임상 전에 생산 및 결과를 확인해야 한다.

만약 원료동물을 안락사시키지 않고 이종이식용 세포, 조직, 장기를 얻었다면 원료동물로부터 채취된 물질의 일부, 혈장, 혈구 세포와 같은 샘플을 채취하고 보관해야 하며 동물의 건강을 평생 관찰하여야 한다. 만약 원료동물이 희생되었다면 이종이식용 대상 물질의 획득에서 사망할 때까지의 기간에 관계없이 숙련된 수의병리학자가 육안소견, 조직병리학적, 미생물학적 평가를 포함한 전신 부검을 실시해야 하며 전염성해면상뇌증에 대한 평가도 포함하여야 한다. 민원 신청자는 모든 부검 결과를 동물 건강 기록의 일부분으로 포함하여 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 별표2 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 따라 영구 보관해야 한다. 이종이식제제 수혜자의 건강에 관련이 있는 사실이 부검에서 밝혀지면(예를 들어, 전염성해면상뇌증의 소견), 지체 없이 식품의약품안전처에 보고해야 한다.

표 1. 원료동물(돼지)의 DPF 검사항목

번호	검사항목
	Bacteria
1	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
2	<i>Actinobacillus equuli</i>
3	<i>Actinobacillus suis</i>
4	<i>Actinomyces (Eubacterium) suis</i>
5	<i>Arcobacter spp.</i>
6	<i>Bacillus anthracis</i>
7	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
8	<i>Brachyspira spp. (hyodysenteriae, pilosicoli)</i>
9	<i>Brucella suis</i>
10	<i>Campylobacter spp. (e.g., coli, jejuni)</i>
11	<i>Chlamydia spp.</i>
12	<i>Clostridium difficile</i>
13	<i>Coxiella burnetii</i>
14	<i>E.coli (K88)</i>
15	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
16	<i>Hemophilus parasuis</i>
17	<i>Klebsiella spp. (e.g. pneumoniae)</i>
18	<i>Lawsonia intracellularis</i>
19	<i>Legionella pneumophila</i>
20	<i>Leptospira spp. (hardjo, pomona, tarrasovi, interrogans)</i>
21	<i>Listeria monocytogenes</i>
22	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
23	<i>Mycobacterium spp. (bovis, tuberculosis, non-tuberculosis mycobacteria)</i>
24	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>
25	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>
26	<i>Mycoplasma suis</i>
27	<i>Norcardia sp.</i>
28	<i>Pasteurella haemolytica</i>
29	<i>Pasteurella multocida</i>
30	<i>Pseudomonas sp.</i>
31	<i>Rhodococcus equi</i>
32	<i>Salmonella</i>
33	<i>Shigella</i>
34	<i>Staphylococcus hyicus</i>
35	<i>Streptococcus spp.(exclude only types known to be pig pathogens or that result in clinical disease in the donor cohort)</i>
36	<i>Streptococcus suis</i>
37	<i>Ureaplasma parvum</i>
38	<i>Vancomycin intermediate-resistant Staphylococcus aureus</i>
39	<i>Vancomycin-resistant enterococci</i>
40	<i>Yersinia</i>

번호	검사항목
	Fungi
41	<i>Aspergillus</i> spp.
42	<i>Blastomyces</i> spp.
43	<i>Candida</i> spp.
44	<i>Cryptococcus</i> spp.
45	<i>Histoplasma</i> spp.
46	<i>Microsporium</i> spp.
47	<i>Systemic mycoses</i>
48	<i>Trichophytum</i> spp.
	Parasite
49	<i>Ascaris suum</i>
50	<i>Echinococcus</i> spp.
51	<i>Esophagostomum</i> spp.
52	<i>Hyoststrongylus rubidus</i>
53	<i>Macrocanthorhynchus hirudinaceous</i>
54	<i>Metastrongylus</i> spp.
55	<i>Stephanura dentatus</i>
56	<i>Strongyloides</i> spp.
57	<i>Taenia solium</i>
58	<i>Toxocara</i> spp.
59	<i>Trichinella spiralis</i>
60	<i>Trichostrongylus</i> spp.
61	<i>Trichuris suis</i>
	Protozoa
62	All arthropods
63	<i>Babesia</i> spp.
64	<i>Balantidium coli</i>
65	<i>Cryptosporidium parvum</i>
66	<i>Eimeria</i> spp.
67	<i>Entamoeba suis</i>
68	<i>Giardia</i> sp.
69	<i>Isosporas</i> spp.
70	<i>Neospora</i>
71	<i>Sarcocystis miescheriana</i>
72	<i>Sarcocystis suis</i> hominis
73	<i>Toxoplasma</i> spp.
74	<i>Trypanosoma</i> spp.

번호	검사항목
	Viruses
75	African swine fever virus (ASFV)
76	Akabane virus (AKAV)*
77	Alphatorquevirus (Torque teno virus, TTV)
78	Apoi virus (APOIV)*
79	Batai virus (BATV)*
80	Border disease virus (BDV)*
81	Borna disease virus (BDV)*
82	Bovine viral diarrhea virus (BVDV)
83	Cache valley virus (CVV)*
84	Chikungunya virus (CHIKV)
85	Classical Swine Fever (CSFV)
86	Cowpox virus (CPXV)*
87	Dengue virus (DENV)
88	Eastern equine encephalitis virus (EEEV)*
89	Encephalomyocarditis Virus (EMCV)
90	Enterovirus G (EV-G)
91	Foot and mouth disease virus (FMDV)
92	Getah virus (GETV)
93	Hantavirus
94	Hepatitis A virus (HAV)
95	Hepatitis B virus (HBV)
96	Hepatitis E Virus (HEV)
97	Human enterovirus (EV)
98	Human parainfluenza 1 (HPIV1)
99	Human parainfluenza 2 (HPIV2)
100	Human parainfluenza 3 (HPIV3)
101	Human serotypes (HRV)
102	Ibaraki virus (IBAV)*
103	Japanese encephalitis virus (JEV)
104	Ljungan-like virus (LV)*
105	Louping ILL virus (LV)*
106	Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)*
107	Measles virus (MV)
108	Menangle virus(MenPV)*
109	Nipah virus (NiV)*
110	Porcine adenovirus (PAdV)
111	Porcine astrovirus (PAstV)
112	Porcine bocavirus (PBoV)
113	Porcine circovirus type 1 (PCV1)
114	Porcine circovirus type 2 (PCV2)
115	Porcine circovirus type 3 (PCV3)
116	Porcine cytomegalovirus (PCMV)
117	Porcine endogenous retrovirus (PERV) ^{2)*}
118	Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)
119	Porcine genital papillomavirus*
120	Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (PHEV)
121	Porcine kobuvirus (PKoV)

122	Porcine lymphotropic herpesvirus type 2 (PLHV2)
123	Porcine lymphotropic herpesvirus type 1 (PLHV1)
124	Porcine parvovirus (PPV)
125	Porcine picobirnavirus (enterovirus)*
126	Porcine polyomavirus*
127	Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)
128	Porcine respiratory coronavirus (PRCV)
129	Porcine rubulavirus (PoRV)*
130	Porcine sapovirus (PSaV)
131	Porcine Teschovirus (PTV)
132	Porcine torovirus (PToV)
133	Pseudorabies virus (PrV, Aujeszky's Disease)
134	Rabies virus (RABV)
135	Reovirus ALL
136	Respiratory syncytial virus (RSV)
137	Rotavirus A, B, C, D, E
138	Swine Influenza virus (SIV)
139	Swine vesicular disease virus (SVDV)*
140	Swinepox virus (SWPV)
141	Tick-born encephalitis virus (TBEV)*
142	Tioman virus (TioPV)*
143	Transmissible gastroenteritis virus (TGEV)
144	Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)*
145	Vesicular Stomatitis Virus (VSV)*
146	Wesselsbron virus (WSLV)*
147	West Nile virus (WNV)
148	Western equine encephalitis virus (WEEV)*

* 국내 돼지에서 발생한 사례가 없거나, 돼지만 유일한 숙주이거나 사람의 감염 사례가 없는 항목으로 국내 DPF 시설에서 6개월 이상 사육 관리된 원료동물은 연 1회 모니터링이 가능하다. 다만, DPF 항목의 적절성에 대해서는 주기적으로 점검하고 새로운 병원체가 확인된 경우에는 신속하게 추가하여야 한다.

** PERV는 거의 모든 돼지 유전자에 포함되어 완전히 없애는 것은 불가능하나, 적절한 방법을 통해 사람 감염 유무에 대해 지속적으로 모니터링해야 한다.

※ 감염성 인자를 확인하기 위한 시험법은 현재 시행되고 있는 가장 최신의 시험법을 적용하여야 하며, 본 가이드라인의 품질관리 고려사항에 따라 검출한계, 정량한계를 포함한 특이성, 정확성, 정밀성을 확인할 수 있는 시험법을 사용하여야 한다.

7. 원료동물로 사용되는 유전자 변형 동물의 유전적 안전성

이종이식 면역 거부 반응 제어 등을 위해 이종이식의 원료동물로 유전자 변형 동물을 사용할 수 있다. 이러한 경우 유전자 변형에 의해 발생할 수 있는 원료동물의 이상 유무와 의도하지 않은 영향 등을 확인하기 위하여 다음 사항을 충분히 고려하여야 한다.

(1) 원료동물 게놈 DNA의 유전자 변형을 위해 사용된 유전자편집 구성요소 (플라스미드 또는 바이러스 벡터 등)의 분자생물학적 특성 분석 결과로 다음 사항이 포함된 자료를 제출하여야 한다.

- ① 유전자 변형에 사용된 유전자편집 구성요소의 전체 염기서열
- ② 유전자 변형에 사용된 유전자편집 구성요소에 대한 설명 및 정보(예, 벡터 이름, 전체 길이 및 유전자 발현을 위한 프로모터의 구성 내용 및 항생제 내성 유전자의 삽입 여부 등)
- ③ 유전자 변형에 사용한 벡터의 제작 방법에 대한 설명(예, 벡터의 골격, 유전자 변형을 위한 DNA를 벡터에 삽입하는 방법, 벡터의 순도 등)
- ④ 유전자편집 구성요소 도입을 통해 달성하고자 하는 유전자 변형의 목적에 대한 기술

(2) 변형된 게놈 DNA와 유전자 변형 동물에 대한 분자생물학적 특성 분석이 이루어져야 하며 다음 사항을 포함하여야 한다.

- ① 유전자 변형에 사용된 동물의 학명(또는 일반명 및 품종) 및 계통, 배수성(Ploidy) 및 접합성(Zygosity)과 그 사용 목적
 - ② 유전자 변형 동물 게놈 DNA의 분자생물학적 분석을 통하여 키메라 여부를 포함한 유전형 확인
 - ③ 변형된 유전자 좌의 염기서열 분석 등을 통해 결실/치환/삽입 등 유전자 변형 여부 및 그 위치(site)/유전자 수(copy number) 확인
 - ④ 핵형 분석(Karyotyping)을 통해 염색체 형태 및 수의 이상 유무 확인
- (3) 유전자 변형 동물의 표현형 및 정상성을 확인하기 위해서 유전자 변형에 의해 나타나는 형질 변화를 확인하여야 하며 다음 사항을 포함하여야 한다.
- ① 유전자 변형에 의해 목적하는 기능 및 그 달성 여부를 확인하고 그 표현형 변화에 대해 분석한 결과(예, 유전자를 제거(Knock-out) 또는 삽입하는 경우 목표 단백질 또는 목표 단백질의 최종 산물이 발현되는지 여부를 확인한 자료)
 - ② 특정 조직이나 세포 등에서만 발현되는 것을 목적으로 하는 경우에는 목적하는 조직 또는 세포에서 삽입된 유전자가 발현하는지, 삽입된 유전자 유래 단백질이 발현하는지 여부를 확인하고, 그 외 조직 또는 세포에서 발현하는지 여부를 확인한 자료
 - ③ 유전자 변형 동물의 건강 상태에 대한 주기적 확인 및 수의학적 처치 기록, 성장 지표(체중 등) 및 번식 기능(초발정(first estrus), 발정 주기, 교배, 분만, 생산 산자수(number of offspring)) 및 행동학적 특성 자료

④ 유전자 변형 동물의 생리학적 상태를 확인하기 위한 임상화학적 및 혈액학적 지표, 조직병리학적 특성 및 부검 소견 등에 대한 자료

⑤ 가장 가까운 세대의 유전자 변형 동물로부터 채취하여 분석한 임상화학적·혈액학적 지표, 조직병리학적 특성 등 생리학적 자료, 만약 사용하고자 하는 동물의 검체 분석이 불가능할 경우(예, 체세포 핵 이식 등 동물이 번식되지 않는 경우) 부모, 형제 등 가까운 세대의 동물의 검체를 대신 채취하여 분석하는 것을 권고한다.

(4) 유전자 변형 동물 간 교배를 통해 계통을 구성하는 경우 동물 계통에 대한 특성 분석이 이루어져야 하며 다음 사항이 포함된 자료를 제출하여야 한다.

① 유전자 변형 동물 계통을 구성하는 데 이용된 최초의 동물에서 유전자 변형을 유도한 방법 및 키메라 여부 기록

② 유전자 변형 동물 계통의 시조(founder)를 구축하기 위한 교배 전략

③ 유전자 변형 동물 계통에서 최종적으로 안정화된 계놈 DNA 변형에 대하여 분석한 자료

④ 변형된 유전자 좌의 염기서열 분석 등을 통해 결실/치환/삽입 등 유전자 변형 여부 및 그 위치(site)/유전자 수(copy number) 확인

⑤ 유전자 변형 동물 계통에서 목적했던 유전자 변형과 그로 인해 달성하고자 한 기능이 후속 세대로 안정적으로 전달되고 지속되는지에 대해 분석한 자료(예, 목적했던 유전자 변형이 안정적으로 유지되고 있는지, 여러 세대 간 유전자가 발현되는지 및 변형된 유전자 유래

단백질 또는 그 단백질의 최종 산물의 발현 특성이 일관성 있게 유지되고 있는지를 확인한 자료)

이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인

발 행 일 2024년 12월

발 행 인 식품의약품안전평가원장 강석연

편집위원장 바이오생약심사부장 최영주

편 집 위 원 왕소영 백대현 강진욱 백정희 홍영기 이가영 박동현
유혜선 이재린 문명숙 허혜련 최진실 안난영 홍지희
이소연

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

세포유전자치료제과 전화: 043-719-3539/3547 팩스: 043-719-3530



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담" 코너