발 간 등 록 번 호
11-1352000-003309-01

OPEN 공공누리 출처표시 상업용금지 변경금지 공공저작물 자유이용허락

첨단재생의료 임상연구계획 심의 안내 및 작성 가이드라인

2022.5.

보건복지부
첨단재생의료 및 첨단바이오의약품
심의위원회 사무국

이 가이드라인은,

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 시행('20.8.28)에 따라 첨단재생의료실시기관 및 소속 연구자가 연구계획 작성시 이를 **참고**할 수 있도록 하여 첨단재생의료 연구를 지원하기 위한 목적으로 만들어졌습니다.

이 가이드라인에는 법령에 따라 반드시 준수해야 하는 사항과 원활한 심의를 위해 실시기관 등에 준수를 권고하는 내용이 모두 포함되어 있습니다.

이 가이드라인의 내용이 이전 지침 등과 다른 경우에는 해당 내용을 변경하고 이전 지침을 폐지한 것으로 봅니다.

이 지침 내용에 관한 문의사항은 보건복지부 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 사무국에 문의하시기 바랍니다.

CONTENTS

I. 서론 005

II. 첨단재생의료 임상연구 개요 012

III. 심의 신청 및 절차 019

IV. 첨단재생의료 임상연구에 관한 실시계획 작성 025

0. 목차 025
1. 연구계획의 개요 026
2. 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분 030
3. 인체세포등의 정보, 채취·처리·검사·보관 절차 및 방법 033
4. 임상연구의 안전성·유효성 근거 047
5. 임상연구의 실시방법 056
6. 연구대상자의 선정기준 및 수 059
7. 연구대상자의 동의 및 개인정보 보호 대책 060
8. 이상반응 발생 시의 조치매뉴얼 등 안전관리 방안 062
9. 임상연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약 065
10. 임상연구를 통해 생성된 자료의 기록, 수집 및 보관 등 관리 방안 066
11. 연구비의 규모 및 재원 조달 방안 067
12. 임상연구 인력 · 시설 · 장비 운용 계획 067
13. 참고문헌 068

V. 제출서류 서식 069

Ⅰ. 서론

1. 배경

첨단재생의료는 사람의 신체 구조 또는 기능을 재생, 회복 또는 형성하는 등 근본적 치료를 가능하게 하는 분야로서 희귀·난치질환자 등 현재의 치료법으로는 치료가 어려운 환자를 치료할 수 있는 기술로 주목받고 있다.

첨단재생의료 분야에 적용되는 생명공학기술 등은 빠르게 발전하고 있으나, 이에 대한 규제는 「의료법」 및 「약사법」이라는 전통적이고 포괄적인 틀에서 이루어지고 있기에 일각에서는 그 특수성을 제대로 반영하기 어렵다는 아쉬움이 있었던 것도 사실이다.

이러한 아쉬움을 극복하고 첨단재생의료의 안전성 확보 체계 및 기술혁신·실용화 방안을 마련함으로써 국민 건강 및 삶의 질 향상에 이바지하기 위하여 2019년 8월27일 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」(이하, 첨단재생바이오법)이 제정되어 2020년 8월 28일부터 시행 중에 있다.

첨단재생의료 임상연구는 첨단재생바이오법의 핵심 개념이다. 첨단재생의료 임상연구를 수행하고자 하는 의료기관은 보건복지부장관으로부터 첨단재생의료실시기관(이하, 재생의료기관) 지정을 받아야 한다.

재생의료기관은 임상연구 계획서를 보건복지부와 식품의약품안전처 공동 소관 전문가 위원회인 '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하, 심의위원회)'에 제출하고 심의위원회는 첨단재생의료 임상연구에 관한 실시계획(이하, 연구계획)의 과학적·윤리적 타당성, 시급성 및 필요성 등을 고려하여 심의하고, 그 적합 여부를 결정한다.

심의위원회 심의 적합 또는 식약처 승인을 받은 첨단재생의료 임상연구만 의료현장에서 실시할 수 있으며 심의·승인받지 않거나 심의·승인 내용과 다른 임상연구를 실시하는 경우 관계 법령에 따른 처벌 대상이 될 수 있다.

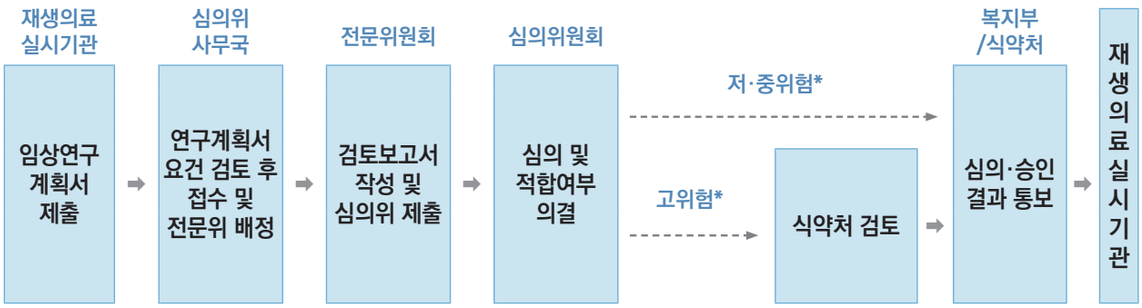
이번 가이드라인은 지난 2021년 4월 발간된 「첨단재생의료 연구계획 작성 및 심의 안내」를 보완한 것으로서 재생의료기관 및 소속 연구자가 임상연구의 계획서를 작성할 때 법령에 따라 지켜야 할 기준과 절차를 안내하고, 실제 심의위원회의 심의과정을 참고하여 임상연구계획서 작성시 필요한 사항을 정리한 것이다.

2. 첨단재생의료 연구계획 심의제도의 이해

2-1. 개요

연구계획 심의는 계획 제출 및 접수 → 전문위원회 검토 → 심의위원회 심의·의결의 절차를 거치는데, 연구계획은 위험도(고위험, 중위험, 저위험)에 따라서 3단계로 구분되고 중위험과 저위험의 경우에는 심의위원회의 연구계획 심의만으로 적합·부적합 여부가 확정되며, 고위험의 경우에는 심의위원회의 심의 이후 추가로 식품의약품안전처의 최종 승인을 받아야 한다.

이는 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 불확실하거나 상대적으로 위험도가 높은 연구에 대해서는 심의위원회와 식품의약품안전처가 이를 이중으로 검토·심의하도록 하여 국민의 건강을 두텁게 보호하고자 하는 취지이다.



*접수일부터 결과 통보일까지의 처리기한은 중·저위험은 90일, 고위험은 120일

관련 법령

첨단재생바이오법 제2조제3호 "첨단재생의료 임상연구"란 환자의 삶의 질 향상 및 질병 치료 기회 확대를 목적으로 사람을 대상으로 첨단재생의료에 관하여 실시하는 연구로서 다음 각 목의 구분에 따라 대통령령으로 정하는 연구를 말한다.
가. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 불확실하거나 그 위험도가 큰 임상연구
나. 사람의 생명 및 건강에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있어 상당한 주의를 요하는 임상연구
다. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 잘 알려져 있고 그 위험도가 미미한 임상연구

제12조(첨단재생의료 연구계획에 대한 심의 및 승인) ① 재생의료기관이 첨단재생의료 임상연구를 하기 위해서는 대통령령으로 정하는 바에 따라 연구에 관한 실시계획(이하 "첨단재생의료 연구계획"이라 한다)을 작성하여 제13조제1항에 따른 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하 "심의위원회"라 한다)의 심의를 받아야 한다.
② 보건복지부장관 또는 식품의약품안전처장은 첨단재생의료 연구계획의 적합여부에 관한 심의위원회의 심의 결과를 재생의료기관에 통보하여야 하며, 적합 통보를 받은 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구를 할 수 있다.
③ 제1항 및 제2항에도 불구하고 제2조제3호가목에 해당하는 첨단재생의료 임상연구를 하기 위해서는 제1항에 따른 심의위원회의 심의를 거쳐 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 한다. 이 경우 현재 이용가능한 치료법이 없거나 다른 치료법과 비교하여 현저히 효과가 우수할 것으로 예측되는 치료법에 해당하는지를 고려하여야 한다.

2-2. 심의위원회 및 전문위원회의 구성

2-2-1. 심의위원회

심의위원회는 보건복지부 및 식품의약품안전처가 공동으로 소관하는 관련 전문가로 이루어진 위원회로, 위원장 1명을 포함하여 20명 이내 위원으로 구성되며 첨단재생의료 ① 분야의 전문지식과 경험이 풍부한 의료인, ② 관련된 다양한 연구분야(분자생물학, 세포생물학, 유전학, 독성학, 임상약리학, 면역학 또는 병리학 등)에 대한 전문지식과 경험이 풍부한 사람, ③ 관련된 사회적·윤리적 타당성을 심의할 수 있는 사람 또는 환자를 대변할 수 있는 사람으로 구성되어 있다.

심의위원회는 원칙적으로 월 1회, 매주 넷째주 목요일 개최되며 연구계획의 적합여부 외 장기추적조사의 필요성 및 장기추적조사계획, 위험도 구분 등을 심의한다.

2-2-2. 전문위원회

심의위원회 심의 전, 각 분야 전문가들의 심도 깊은 검토를 위하여 총 4가지 치료분야별 전문위원회(1. 세포치료 전문위원회, 2. 유전자치료 전문위원회, 3. 조직공학치료 전문위원회, 4. 융복합치료 전문위원회)를 구성·운영 중이다.

전문위원회는 각각 위원장 1명을 포함한 12명 이내의 전문위원으로 구성되어 있으며, 심의위원회 일정에 따라 매월 1회 개최되는 것이 원칙이다.

전문위원회 위원장은 전문위원들의 의견을 수렴 후 심의의 기초가 되는 전문위원회 검토보고서를 작성하여 심의위원회에 제출한다.

관련 법령

첨단재생바이오법 제13조(첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회) ① 보건복지부장관과 식품의약품안전처장은 첨단재생의료 연구계획의 심의 및 첨단바이오의약품 평가에 대한 자문 업무를 수행하기 위하여 공동 소속으로 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회를 둔다.
② 심의위원회의 위원은 다음 각 호의 사람 중에서 보건복지부장관이 식품의약품안전처장과 협의하여 위원장 1명을 포함한 20명 이내로 임명 또는 위촉하고 부위원장은 위원 중에서 호선한다.
1. 첨단재생의료 또는 첨단바이오의약품 분야의 전문지식과 경험이 풍부한 의료인
2. 분자생물학, 세포생물학, 유전학, 독성학, 임상약리학, 면역학 또는 병리학 등 연구 분야에 대한 전문지식과 경험이 풍부한 사람
3. 첨단재생의료 또는 첨단바이오의약품 관련 사회적 · 윤리적 타당성을 심의할 수 있는 사람 또는 환자를 대변할 수 있는 사람

③ 생략
④ 심의위원회는 첨단재생의료 임상연구의 방법, 인체세포등의 종류 등에 따라 분야별 전문위원회를 둘 수 있다.
⑤, ⑥ 생략

시행령 제15조(전문위원회의 구성 등) ① 법 제13조제4항에 따라 심의위원회에 다음 각 호의 전문위원회를 둔다.
1. 세포치료 전문위원회 / 2. 유전자치료 전문위원회 / 3. 조직공학치료 전문위원회 / 4. 융복합치료 전문위원회
② 전문위원회는 각각 위원장 1명을 포함한 12명 이내의 전문위원으로 성별을 고려하여 구성하되, 전문위원은 관련 분야 전문가 중에서 보건복지부장관이 식품의약품안전처장과 협의하여 임명 또는 위촉하는 사람으로 한다.
③ 전문위원회는 심의위원회의 위원장이 심의위원회의 심의 사항 중 전문적인 검토가 필요하다고 인정하는 사항에 대해 검토한다.
④ 전문위원회는 제3항에 따른 검토 결과를 심의위원회에 보고해야 한다.

2-3. 심의기준 및 근거

심의위원회는 첨단재생바이오법 제14조제2항에 따라 연구계획의 적합여부에 관하여 심의하는 경우 다음의 사항을 고려하여 적합여부를 결정한다.

1. 연구의 과학적 · 윤리적 타당성, 시급성 및 필요성
2. 연구대상자의 선정 및 그 수와 연구기간의 적정성
3. 연구대상자에 대한 안전성 확보 대책의 적절성
4. 그 밖에 대통령령으로 정하는 사항

"4. 그 밖에 대통령령으로 정하는 사항"이란 같은 법 시행령 제16조제2항에서 규정하고 있으며 '서면동의의 내용 및 대상자 등의 적합성', '연구대상자에 대한 개인정보 보호 대책의 적절성' 및 '연구비 규모의 타당성'을 말한다.

마지막으로 시행령 제11조에서는 연구계획 작성·제출시 반드시 포함되어야 할 내용을 규정하고 있으며, 심의위원회는 이를 근거로 연구계획이 법 제14조제2항의 기준에 부합하는지를 심의하게 된다.

〈표1. 연구계획 작성 항목 및 심의기준 비교〉

적합여부 심의시 고려사항 (법 제14조제2항 등)	연구계획서 작성시 포함 사항 (영 제11조)
1. 연구의 과학적 · 윤리적 타당성, 시급성 및 필요성 2. 연구대상자의 선정 및 그 수와 연구기간의 적정성 3. 연구대상자에 대한 안전성 확보 대책의 적절성 4. 서면동의의 내용 및 대상자 등의 적합성 5. 연구대상자에 대한 개인정보 보호 대책의 적절성 6. 연구비 규모의 타당성	1. 첨단재생의료 임상연구의 목표 및 실시기간 2. 제4조에 따른 첨단재생의료 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분 및 첨단재생의료 임상연구의 안전성 · 유효성에 대한 근거 3. 첨단재생의료 임상연구에 사용되는 인체세포등의 종류, 채취 · 검사 · 처리 · 보관 절차 및 방법 4. 인체세포등의 투여 방법 · 경로 · 주기 등 첨단재생의료 임상연구의 실시방법 5. 법 제11조제1항 및 제2항에 따른 연구대상자의 서면동의서 6. 연구대상자의 선정기준 및 수 7. 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼 등 연구대상자에 대한 안전관리 방안 8. 첨단재생의료 임상연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약 9. 연구대상자의 개인정보 보호 대책 10. 연구비의 규모 및 재원(財源) 조달 방안 11. 첨단재생의료 임상연구를 통해 생성된 자료의 기록, 수집 및 보관 등 관리 방안

3. 임상연구 심의 절차

연구계획이 제출되면 사무국에서는 접수 후 전문위 배정결과를 재생의료기관에 통보한다. 심의는 전문위원회와 심의위원회를 거쳐 진행되며 구체적인 진행 과정은 아래의 표와 같다.

※ 법 제12조 및 제13조, 시행령 제11조~제13조, 복지부령 제9조, 총리령 제4조,「첨단재생의료 연구계획 작성·제출 및 심의 등에 관한 규정(이하 "연구계획 작성 규정")」 제4조~제7조

재생의료 기관	• 심의위원회(첨단재생의료포털(www.k-arm.go.kr))로 **첨단재생의료 연구계획을 제출** (시행령 제11조 및 제13조, 연구계획 작성 규정 제4조)
심의위원회 (사무국)	• **첨단재생의료 연구계획 요건 검토(미충족 시 반려)** 및 **접수** • **접수 및 전문위 배정 통보일로부터 60일 이내 심의위원회 상정** (연구계획 작성 규정 제5조, 제6조)
전문위원회	• 첨단재생의료 연구계획 **검토보고서 작성 후 심의위원회 제출** *전문위원장이 검토보고서 심의위원회 보고(시행령 제12조제1항)
심의위원회	• 첨단재생의료 연구계획 **심의 및 적합 여부 의결**(시행령 제12조제2항) • (적합시) **장기추적조사 실시여부도 병행하여 검토·의결** • **고위험 연구**는 **식품의약품안전처에 송부**(시행령 제13조제2항)
심의위원회 (사무국) · 식품의약품안전처 (바이오의약품 정책과)	• (저·중위험) **재생의료기관·보건복지부 등**에 **심의 결과 통보** *심의위 송부일로부터 7일 이내 (시행령 제12조제3항) ⇒ 심의위원회에서 **수정·보완 필요성을 이유로 부적합 통보를 한 재생의료기관에 한해서**는 보건복지부장관은 수정·보완 후 재신청을 요청할 수 있으며, 심의위원회는 해당 연구계획의 심의를 우선적으로 처리할 수 있음 (연구계획 작성 규정 제6조) • (고위험) **식품의약품안전처 승인여부 검토 후 재생의료기관 및 심의위원회에 최종 승인 결과 통보** (시행령 제13조제4항)
재생의료 기관	• **임상연구 실시** • **첨단재생의료 연구계획 변경사유 발생 시 심의위원회 사무국**에 **연구계획 변경 신청** (연구계획 작성 규정 제7조) *전문위원회 검토 후 중요사항 변경이 아닌 경우 연구 가능 통보 • (장기추적대상) 안전관리기관(질병관리청 국립보건연구원)과 협의하여 **장기추적 계획 등 작성**

4. 관련 규정

- 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률
- 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령
- 첨단재생의료 안전 및 지원에 관한 규칙
  - 임상연구의 실시, 안전관리 등을 포함한 첨단재생의료 전반에 대한 기본 법률 및 이에따라 위임된 사항 등을 규율하는 하위법령
- 첨단재생의료 연구계획 작성·제출 및 심의 등에 관한 규정
  - 첨단재생의료 임상연구 실시기준 및 첨단재생의료 임상연구에 관한 실시계획 심의에 필요한 자료의 범위 등 첨단재생의료 연구계획 심의에 필요한 세부사항을 규정
- 첨단재생의료실시기관 지정 및 세포처리업무 관련 준수사항 등에 관한 규정
  - 첨단재생의료실시기관의 지정 · 운영 및 첨단재생의료실시기관과 첨단재생의료세포처리시설에서의 인체세포등 세포처리 업무 수행 등에 필요한 세부사항을 규정
- 첨단재생의료 안전관리에 관한 규정
  - 국립보건연구원장이 첨단재생의료안전관리기관의 장으로서 첨단재생의료의 안전성 확보를 위하여 수행하는 첨단재생의료실시기관 실태조사, 안전성 모니터링, 이상반응 조사, 장기추적조사, 첨단재생의료안전관리자문단 등의 운영에 필요한 사항을 정함
- 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 운영규정
  - 연구계획의 심의 및 첨단바이오의약품 평가에 대한 자문 업무를 수행하기 위해 두는 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 및 분야별 전문위원회의 구성 및 운영 등 필요한 사항을 정함

상기 규정은 국가법령정보센터(http://www.law.go.kr)을 통해서 확인 가능

[의약품 관련 법·규정]

·약사법
·약사법 시행령
·약사법 시행규칙
·의약품 등의 안전에 관한 규칙
·첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙
·비임상시험관리기준
·생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정
·의약품 등 임상시험 실시기관 지정에 관한 규정
·의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정
·의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정
·의약품등의 독성시험기준
·의약품등의 안정성시험 기준
·의약품등의 약리시험기준
·첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정
·생물학적제제 기준 및 시험방법

[의료기기 관련 법·규정]

·의료기기법
·의료기기법 시행령
·의료기기법 시행규칙
·의료기기 임상시험계획 승인에 관한 규정
·의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격

[관련 기타 법·규정]

·생명윤리 및 안전에 관한 법률
·생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령
·생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙
·개인정보 보호법
·개인정보 보호법 시행령
·개인정보 보호법 시행규칙

II. 첨단재생의료 임상연구 개요

1. 첨단재생의료 정의(법 제2조제1호)

첨단재생의료란 사람의 신체 구조 또는 기능을 재생·회복·형성하거나 질병을 치료·예방하기 위하여(목적) 인체세포등을 이용하여 실시(수단)하는 ▲세포치료, ▲유전자치료, ▲조직공학치료, ▲융·복합치료 등 대통령령으로 정하는 것(분야)을 말한다. 이에 따라 첨단재생의료에 해당하기 위해서는 연구의 목적, 수단 및 분야가 법률상 정의에 부합하여야 한다.

*치료분야 분류 등 첨단재생의료 범위에 관한 상세 내용은 「II. 3. 첨단재생의료의 범위」 참조

다만, 위 정의에 해당한다 하더라도 법 제2조제1호 후단에 따라 세포·조직을 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등 최소한의 조작(이하, 최소조작)을 통하여 시술하는 것으로서 "대통령령으로 정하는 것*"은 첨단재생의료에서 제외된다.

"대통령령으로 정하는 것"이란 같은법 시행령 제2조제2항에서 규정하고 있으며, ①「국민건강보험법」제41조제4항에 따른 비급여 대상으로서 미용·성형을 목적으로 하는 시술과 ②그 밖에 법 제7조제1항에 따른 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 정책심의위원회(정책위원회)*의 심의를 거쳐 보건복지부장관이 고시하는 시술을 말한다.

*보건복지부장관 소속의 위원회로서, 위원장(보건복지부장관) 및 부위원장(식약처장)을 포함하여 21명 내외로 구성되어 재생의료 범정부 지원정책 및 임상연구 관련 주요사항을 심의하는 기능을 담당

예를 들어, 인체세포등을 활용한다고 하더라도 최소조작을 통한 미용·성형 목적의 비급여 시술이라면 첨단재생의료에서 제외된다. 다만, 미용·성형 목적의 비급여 시술이라도 최소조작이 아닌 경우, 또는 최소조작을 통한 미용·성형 목적 시술이라도 국민건강보험법에 따른 급여대상일 경우에는 첨단재생의료에 해당할 수 있다. (아래 **표2. 영 제2조제2항에 따른 첨단재생의료 해당여부** 참고)

〈표2. 영 제2조제2항에 따른 첨단재생의료 해당 여부〉

미용·성형목적 시술	최소조작 여부	국민건강보험법에 따른 급여대상 여부		첨단재생의료 해당여부
해당	해당하지 않음	해당하지 않음	➡	해당
해당	해당	해당		해당
해당	해당	해당하지 않음		해당하지 않음

미용·성형 목적 시술의 첨단재생의료 해당 여부 예시

- 노화와 유전에 의한 탈모는 「국민건강보험법」에 따른 비급여 대상에 해당하여 첨단재생의료에 해당하지 않음. 다만, 병적 탈모(지루성 피부염, 스트레스로 인한 탈모)를 위한 치료는 비급여 대상이 아니므로 첨단재생의료에 해당할 수 있음
- 복부 지방흡입을 통해 얻은 지방조직에 효소 처리하여 세포 요소를 분리하여 얻은 기질 혈관 분획(SVF, stromal vascular fraction)을 얼굴 윤곽 시술이나 주름 개선 시술 등에 사용 시, 미용·성형을 목적으로 하는 것이므로 첨단재생의료에 해당하지 않음

2. 인체세포등의 정의(법 제2조제2호)

인체세포등이란 인체에서 유래한 줄기세포 · 조혈모세포 · 체세포 · 면역세포, 이종세포 등 대통령령(시행령)으로 정하는 세포, 조직 및 장기를 말한다.

시행령 제3조에서는 인체세포등을 사람으로부터 유래한 세포뿐 아니라 동물로부터 유래한 세포 · 조직 · 장기, 이를 조작 · 가공 · 제작 등 물리적·화학적·생물학적 방법으로 처리한 것 등으로 폭넓게 규정하고 있다.

더불어 지속적으로 발전하고 변화하는 첨단재생의료의 특성을 고려하여 시행령 제3조제3호에서는 반드시 사람 또는 동물로부터 유래한 세포(물리적·화학적·생물학적 방법으로 처리한 것 포함) 또는 동물의 장기(물리적·화학적·생물학적 방법으로 처리한 것 포함)가 아니더라도 이를 활용한 것을 인체세포등에 포함시킬 가능성을 열어두고 있다.

〈 인체세포등의 범위(시행령 제3조) 〉

1. 사람 또는 동물로부터 유래한 세포·조직 또는 이를 조작, 가공 및 제작 등 물리적·화학적·생물학적 방법으로 처리한 것
2. 동물의 장기 또는 이를 조작, 가공 및 제작 등 물리적·화학적·생물학적 방법으로 처리한 것
3. 그 밖에 제1호 또는 제2호에 따른 세포·조직 또는 장기 등을 활용한 것으로서 첨단재생의료·첨단바이오의약품 심의위원회의 심의를 거쳐 복지부장관이 식약처장과 협의하여 고시하는 것

마지막으로, 동 조항 단서에 따라 「인체조직안전 및 관리 등에 관한 법률」 제3조제1호에 따른 인체조직과 「장기등 이식에 관한 법률」 제4조제1호에 따른 장기등은 인체세포등에서 제외된다.

※ 인체조직법에 따라 제외된 인체조직이라 하더라도 이를 인체세포등을 함께 이용하여 수행하는 연구는 인체세포등의 활용 목적에 따라 첨단재생의료에 포함 가능

〈 인체조직법 및 장기이식법에 따른 제외 대상 〉

「인체조직안전 및 관리 등에 관한 법률」제3조제1호에 따른 인체조직

- 인체조직은 「장기등 이식에 관한 법률」 제4조제1호에 따른 장기등에 속하지 아니하는 것으로 다음의 것을 말함.

1. 뼈 · 연골 · 근막 · 피부 · 양막 · 인대 및 건, 심장판막 · 혈관
2. 신체 일부로서 사람의 건강, 신체회복 및 장애예방을 위하여 채취하여 이식될 수 있는 것으로 대통령령이 정하는 것(인체조직 안전 및 관리 등에 관한 법률 시행령 제2조; 신경, 심장막)

「장기등 이식에 관한 법률」제4조제1호에 따른 장기

- 사람의 내장이나 그 밖에 손상되거나 정지된 기능을 회복하기 위하여 이식이 필요한 조직으로 다음의 것을 말함.

1. 신장 · 간장 · 췌장 · 심장 · 폐
2. 말초혈(조혈모세포를 이식할 목적으로 채취하는 경우에 한정) · 골수 · 안구
3. 뼈 · 피부 · 근육 · 신경 · 혈관 등으로 구성된 복합조직으로서의 손 · 팔 또는 발 · 다리
4. 장기등이식윤리위원회의 심의를 거쳐 보건복지부장관이 결정 · 고시한 것
5. 그 밖에 사람의 내장 또는 조직 중 기능회복을 위하여 적출 · 이식할 수 있는 것으로서 대통령령으로 정하는 것(장기등 이식에 관한 법률 시행령 제2조; 췌도, 소장, 그리고 소장과 동시에 이식하기 위한 경우 위장, 십이지장, 대장, 비장 및 말초혈(조혈모세포를 이식할 목적으로 채취하는 경우에 한정))을 말함.

3. 첨단재생의료의 범위(시행령 제2조제1항)

3-1. 치료범위(분야)의 분류

첨단재생의료에 해당하려면 세포치료, 유전자치료, 조직공학치료, 융복합치료 총 4가지 분야 중 어느 하나에 해당하여야 한다. 첨단재생의료의 범위는 법 제2조제1호 및 시행령 제2조제1항에서 규정하고 있으며 각각의 정의는 아래와 같다.

3-1-1. 세포치료

세포치료란 사람·동물로부터 유래한 세포를 이용하여 사람을 대상으로 하는 치료를 말한다 (시행령 제2조제1항제1호)

세포치료분야 임상연구 예시

- 호르몬 음성 유방암 환자를 대상으로 자가 유래 사이토카인 유도 살해 세포 치료 연구
- 전두측두치매 환자를 대상으로 동종 탯줄유래 중간엽 줄기세포 치료 연구
- 무릎 골관절염 환자를 대상으로 유도만능줄기세포(역분화줄기세포) 유래 연골세포 치료 연구
- 말초동맥질환 환자에서 줄기세포유래 내피세포 이식치료의 안전성 및 유효성 평가를 위한 임상연구

3-1-2. 유전자치료

유전자치료란 유전물질을 인체로 전달하거나 유전물질이 변형·도입된 사람 또는 동물의 세포를 인체로 전달하는 치료를 말한다 (시행령 제2조제1항제2호)

유전자치료분야 임상연구 예시

- 재발성·불응성 소아청소년 급성림프모구 백혈병 환자에 자신의 T 세포를 분리하여 CD19 CAR 수용체의 유전자를 도입한 세포(CD19 CAR-T)를 이용한 치료 연구

체외에서 인체세포 또는 동물세포에 유전자를 삽입하거나 변형시킨 후 인체로 주사하는 경우는 유전자치료로 판단될 수 있으나, 유전자 조작으로 만든 세포에 해당 변이 유전자가 남아 있지 않음을 검증한 경우에는 세포치료로 분류될 수 있다.

3-1-3. 조직공학치료

조직공학치료란 조직의 재생, 복원, 대체 등을 목적으로 사람·동물 유래 세포·조직에 공학기술을 적용하여 사람을 대상으로 하는 치료를 말한다 (시행령 제2조제1항제3호)

조직공학치료분야 임상연구 예시

- 무릎 관절연골 전층 결손 환자를 대상으로 인공 연골젤의 안전성 및 유효성 평가연구
  *태아연골조직유래 줄기세포를 이용하여 세포와 세포가 분비한 세포외기질만으로 3차원 인공연골 제작
- 장골의 분절성 골소실로 인한 골이식술이 필요한 환자를 대상으로 인체유래 지방줄기세포를 활용한 인공골막의 안전성 및 유효성 평가 연구

3-1-4. 융복합치료

융복합치료란 ▲세포, ▲유전자, ▲조직공학치료 중 둘 이상 혼합한 치료, 위 각각의 치료에 의료기기법 제2조제1항에 따른 의료기기를 물리적·화학적으로 결합한 치료를 말한다 (시행령 제2조제1항제4호)

융복합치료분야 임상연구 예시

- 호흡기도(기관, trachea) 재생을 위한 환자 맞춤형 바이오프린팅 기관 실용화 연구
  *줄기세포와 연골세포를 함입한 콜라겐으로 구성된 바이오잉크로 고분자 스캐폴드 위에 세포 프린팅하여 기관 결손부위에 맞는 인공호흡기도 제작

〈 참고: 「의료기기법」에 따른 의료기기의 정의 〉

- (제2조 정의) ① "의료기기"란 사람이나 동물에게 단독 또는 조합하여 사용되는 기구·기계·장치·재료·소프트웨어 또는 이와 유사한 제품으로 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 제품을 말한다. 다만, 「약사법」에 따른 의약품과 의약외품 및 「장애인복지법」제65조에 따른 장애인보조기구 중 의지(義肢) · 보조기(補助器)는 제외한다.
  1. 질병을 진단·치료·경감·처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 제품
  2. 상해 또는 장애를 진단·치료·경감 또는 보정할 목적으로 사용되는 제품
  3. 구조 또는 기능을 검사·대체 또는 변형할 목적으로 사용되는 제품
  4. 임신을 조절할 목적으로 사용되는 제품

3-2. 치료분야의 최종 결정

치료분야는 법령에 따른 정의를 기준으로 선행 검토사례, 첨단바이오의약품의 정의 등을 참고하여 심의위원회에서 최종적으로 결정된다. 따라서 재생의료기관이 우선적으로 치료분야를 지정하여 신청하더라도 심의과정에서 치료분야 분류는 변동될 수 있다.

치료분야의 변경은 원칙적으로 심의위원회의 심의를 통해 이루어지나, 필요한 경우 사무국, 전문위원회 차원에서 연구자에게 변경을 권고할 수 있으며 해당 권고를 실시기관이 수용한다면 이에 따라서도 변경이 가능하다.

필요한 경우 치료분야의 결정을 위해 심의위원회는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 운영규정」 제9조에 따라 소위원회 등을 개최하여 이를 결정할 수도 있다.

〈 참고: 첨단바이오의약품 정의(법 제2조제5호) 〉

가. 세포치료제 : 사람 또는 동물의 살아있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품. 다만, 최소한의 조작을 통하여 제조된 것*으로서 총리령으로 정하는 것은 제외

*의료법에 따른 의료기관에서 환자의 수술 또는 시술에 사용하기 위해 해당 환자의 세포로 제조된 것

나. 유전자치료제 : 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품

다. 조직공학제제 : 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품

라. 첨단바이오융복합제제 : 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 의료기기가 물리·화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함)하여 이루어진 의약품. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외

마. 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품

4. 첨단재생의료 임상연구 정의 (법 제2조제3호)

첨단재생의료 임상연구란 환자의 삶의 질 향상 및 질병 치료 확대를 목적으로 사람을 대상으로 재생의료기관이 첨단재생의료*에 관하여 실시하는 연구로서 사람의 생명·건강에 미치는 위험도*에 따라 ▲고위험, ▲중위험, ▲저위험으로 구분된다.

*위험도 구분에 대한 세부 기준 등 상세 내용은 「Ⅱ. 5. 위험도 정의 및 분류」 참조

의약품 허가를 위한 임상시험은 기본적으로 다수의 사람에게 적용될 수 있다는 점에서 일반·보편적 기준에 따라 임상시험계획의 승인과 허가 등이 이루어지는 반면, 개별 연구를 위한 임상연구는 개별·구체적 특성에 따라서 임상연구계획 심의 및 승인이 이루어진다는 점에서 차이가 있다.

예를 들어 임상시험에서는 해당 의약품의 안전성과 유효성을 확인하기 위한 통계적 유의성을 확인하는 과정이 중요하나, 임상연구의 경우 연구계획의 특성에 따라 반드시 통계적 유의성을 확보할 대상자 수를 확보하지 않더라도 파일럿 형식의 연구도 가능할 수 있으며 경우에 따라서는 권고되기도 한다. (예: 아직 인체에 미치는 영향이 확실히 밝혀지지 않은 경우에는 연구대상자 수를 최소한으로 하여 연구를 진행하는 방법 등)

더불어, 임상연구의 경우에는 환자의 상태(더 이상의 치료방법이 없는 한계적 상황에 있는 환자(Terminal Patient)에 대한 연구와 그렇지 않은 환자에 대한 연구) 등에 따라 환자 동의 등 연구윤리, 시험자료 등을 근거로 하는 안전성 확인 기준이 더 강화되거나 완화되는 등 각 연구의 특성에 맞는 개별적이고 구체적인 심의 기준이 적용될 수 있다.

첨단재생의료 임상연구는 의약품 등의 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 해당 약물의 약동(藥動)·약력(藥力)·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하는 시험인 약사법상 임상시험과 구분되며 첨단재생의료에 관한 연구는 약사법상 임상시험이 아닌 첨단재생바이오법에 따른 임상연구의 심의 및 승인절차를 거치게 된다.

5. 위험도 정의 및 분류 (법 시행령 제4조)

현행 법령은 이용되는 인체세포등의 종류와 최소조작 여부를 기본으로 사람의 생명·건강에 미치는 위험도를 판단하고 있으며 이를 기준으로 임상연구의 위험도를 구분하고 있다.

사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 잘 알려져 있고 그 위험도가 미미한 임상연구인 경우는 저위험(법 제2조제3호다목)으로, 사람의 생명 및 건강에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있어 상당한 주의를 요하는 임상연구는 중위험(법 제2조제3호나목)으로, 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 불확실하거나 그 위험도가 큰 임상연구는 고위험(법 제2조제3호가목)으로 각각 분류하고 있다.

시행령 제4조에 따른 위험도 별 구체적인 분류 기준을 살펴보면

고위험에는 ▲배아줄기세포 및 역분화줄기세포, ▲동물 유래 세포, ▲다른 사람 세포 이용(최소조작제외), ▲유전자 이용, ▲신체 기능 완전 대체 목적의 인공 조직·장기 이용 연구 등(시행령 제4조제1호)이 있다.

중위험에는 ▲연구대상자 본인 세포(최소조작제외), ▲다른 사람 세포의 최소조작 이용, ▲신체 기능 구조적 복원 목적의 인공 조직·장기 이용 연구(시행령 제4조제2호)가 해당한다.

저위험에는 ▲연구대상자 본인 세포의 최소조작 이용 연구, ▲중위험 연구 중 충분한 연구자료의 축적 등으로 안전성이 증명된 연구로서 심의위원회 심의를 거쳐 보건복지부장관이 고시하는 연구(시행령 제4조제3호)등이 포함된다.

위험도 구분에 따라 심의절차 및 제출자료 등이 달라지게 되므로 명확한 기준에 따라 이를 구분하는 것은 매우 중요하며, 구체적으로 위험도 수준에 따라 심의 절차, 자체처리 세포 이용 가능여부, 제출 자료 등이 상이하다.

6. 임상연구 대상자 (법 제2조제4호)

첨단재생의료 임상연구는 대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 중대한 질환 (뇌혈관질환, 심장질환, 중증화상 등), 「희귀질환관리법」 제2조제1호에 따른 희귀질환, 그 밖에 난치질환 등을 가진 사람을 대상으로 한다.

대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 중대한 질환의 경우 건강보험법상 산정특례 대상자 등을 참고할 수 있을 것이나 반드시 이에 국한되어야 하는 것은 아니며, 일반적으로 암, 뇌혈관질환, 심장질환, 중증화상 등이 두루 넓게 인정될 수 있을 것이다.

희귀질환의 경우 희귀질환관리법에 따라 유병인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환으로 보건복지부령으로 정한 질환으로 규정하고 있으며 희귀질환관리법 시행규칙 제2조제4항에서는 질병관리청장이 희귀질환을 지정한 경우에 그 지정 내용을 인터넷 홈페이지에 공고하도록 되어있어, 질병관리청 홈페이지 등을 통해 확인할 수 있다.

그 밖에 난치질환과 관련해서도 법 취지 등을 고려하여 이를 반드시 제한적이고 한정적인 것으로 해석하지는 않으며 생명을 중대하게 위협하거나 삶의 질을 급격히 감소시키는 질환으로서 기존 치료법에 실패한 경우 또는 일반적으로 널리 사용되는 치료만으로는 근본적 치료에 한계가 있는 경우 등의 경우에는 첨단재생의료 임상연구 대상으로 인정될 수 있다.

선정 가능한 임상연구 대상자 예시

- 예시1
  - (연구대상자) 불응성 중증하지허혈(CLI) 환자
  - (치료연구 필요성) 현재 말초동맥질환의 대표적 치료방법인 외과적수술은 재발이 빈번하고 일부 불응성 중증하지허혈(CLI) 환자들도 존재하여 치료 만족도가 높지 않음. 또한, 신혈관을 생성하는 기존 세포치료연구들은 paracrine 효과와 같은 간접적인 영향을 주요 기반으로 하기 때문에 치료효과가 미비하고 동종이식의 한계가 있음.
- 예시2
  - (연구대상자) 인공관절 시술을 필요로 하는 K&L Grade 3 이상의 무릎 골관절염 환자
  - (치료연구 필요성) 시중의 줄기세포치료제의 경우 연골재생효과는 과학적 근거가 부족한 것으로 알려져 있어 실질적으로 통증을 완화시키는 약물 치료 밖에 없음.

Ⅲ. 심의신청 및 절차

1. 연구계획의 심의신청

1-1. 심의신청 주체

법 제10조에 따라 첨단재생의료실시기관으로 지정받은 의료기관만이 첨단재생의료 임상연구 실시 주체로서 심의신청이 가능하다. (법 제12조, 시행령 제11조)

「첨단재생바이오법」

·**제10조 (첨단재생의료실시기관)** ① 첨단재생의료 임상연구를 하려는 「의료법」 제3조에 따른 의료기관(이하 "의료기관" 이라 한다)은 보건복지부장관으로부터 첨단재생의료실시기관으로 지정을 받아야 한다.

② 제1항에 따라 첨단재생의료실시기관으로 지정을 받고자 하는 자는 보건복지부령으로 정하는 시설, 장비 및 인력 등을 갖추어야 한다.

연구계획의 심의신청이란 재생의료기관이 연구계획 신청서를 제출하는 행위를 의미하며, 심의신청 주체는 재생의료기관으로 연구책임자 등은 심의신청 주체가 아니므로 첨단재생의료 연구계획 심의신청에는 반드시 첨단재생의료실시기관장의 확인에 따른 서명 또는 직인이 필요하다.

여러 재생의료기관이 참여하는 임상연구(이하, 다기관 임상연구)를 실시할 경우, 개별 재생의료기관이 각각의 연구계획을 작성·제출하는 것이 아니라 해당 임상연구를 총괄하는 기관에서 하나의 임상연구계획을 작성하여 제출하는 것을 원칙으로 한다.

또한, 아직 재생의료기관으로 지정되지 않은 의료기관이라 하더라도「첨단재생의료실시기관 지정 및 세포처리업무 관련 준수사항 등에 관한 규정」제5조의2에 따라 재생의료 실시기관 지정신청서와 규칙 제9조에 따른 첨단재생의료 연구계획 심의신청서를 함께 제출하는 것이 가능하다.

다만, 이러한 경우라도 연구계획의 심의는 재생의료기관으로 지정된 이후 (조건부 지정을 포함) 진행하는 것이 원칙이다.

※ 재생의료기관 지정 관련 문의 : 보건복지부 재생의료정책과 (☎044-202-2881, 2883)

1-2. 제출서류

연구계획 신청시 제출서류는 연구의 위험도에 따라 상이함에 유의해야 한다.

1-2-1. 공통 필수 제출서류 (저·중·고위험 연구 모두 제출)

- 첨단재생의료 연구계획 심의신청서
- 첨단재생의료 연구계획
  - 연구대상자 설명서 및 서면동의서
- 세포처리시설 허가증 사본 및 공급계약서

1-2-2. 고위험 임상연구 추가 제출서류

- 첨단재생의료 임상연구 승인 신청서
- 시행령 제13조제1항의 자료
  - 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료
  - 인체세포등의 채취·검사·처리·보관 기준에 관한 근거자료
  - 그 밖에 식품의약품안전처장이 정하여 고시한 자료
- (고위험 신속 · 병합검토 희망시) 고위험 임상연구 식약처 신속 · 병합 검토 신청서 (향후 확정 예정)

  *고위험 임상연구의 심의위원회 심의, 식약처 승인에 소요되는 시간을 단축하기 위하여 심의위원회 심의와 병행하여 식약처 검토를 요청하는 제도

1-2-3. 저위험 임상연구 추가 제출서류
(세포처리시설이 아닌 재생의료기관에서 자체적으로 세포를 처리할 경우)

- 재생의료기관의 자체세포 처리 시 현황

1-2-4. 기타 유의사항

앞서 언급된 공통 필수제출서류 중 첨단재생의료 연구계획 내에는 임상연구시 요구되는 법령상 의무준수 등을 위하여 ▲연구대상자 피해 보상 대책 및 관련 규약, ▲연구책임자 연구실적내역, ▲참여연구자 성명·직책 등 정보를 포함한 인력현황, ▲참여 연구자별 교육이수증 사본, ▲연구비 예산 내역서 등의 자료를 포함하여 제출해야 한다.

한편, 선택사항으로서 요양급여 적용을 희망할 경우, 임상연구 요양급여 적용 결정신청서를 제출할 수 있다.

또한, 사무국(전문위원회 및 심의위원회)은 심의에 필요한 경우 추가적인 자료 제출을 요청할 수 있다.

외국의 자료는 '한글 요약문(주요 사항 발췌) 및 영문 요약문'이 원칙이나, 명확한 해석이 필요하여 사무국이 요청하는 경우에는 전체 원문 또는 전체 번역문을 제출해야 한다.

연구자는 연구계획 작성 시 「첨단재생의료 연구계획 작성을 위한 연구자 자가점검표」 (첨단재생의료포털 〉 알림마당 〉 자료실에서 파일 다운로드)를 이용하여 연구계획의 완성도를 높일 수 있으므로 이를 적극 활용할 것을 권고한다.

1-3. 심의신청서 제출처 및 제출방법

첨단재생의료포털(www.k-arm.go.kr)에 접속하여 ①회원가입 후 ②실시하려는 임상연구에 대한 정보를 입력하고, ③해당 서식*을 다운로드 받아서 작성한 후 심의에 필요한 서류(연구계획서, 증빙자료 등) 등과 함께 각각 업로드한다.

*첨단재생의료포털 〉 알림마당 〉 자료실에서 한글파일 다운로드

1-4. 심의신청서의 접수

연구계획의 심의신청서 접수는 사무국이 심의신청 관련 규정*에 따라 요구되는 서류 등의 구비 여부를 확인하고, 해당 서류 등의 구비가 완료된 경우 신청서를 수리하는 행위를 의미한다.

이때의 '구비 여부 확인'이란 단순히 관련 서류 제출 여부 확인이 아닌, 해당 서류 내 필수적으로 포함되어야 할 내용이 포함되었는지 여부**를 종합적으로 검토하는 것을 말한다.

*「첨단재생바이오법」 시행령 제11조 및 「첨단재생의료 연구계획 작성·제출 및 심의 등에 관한 규정」등
**예: 연구계획서는 제출되었으나 연구계획서 내 연구대상자 피해 보상 대책 등이 서술·첨부되지 않은 경우
→ 사무국은 연구자에게 수정을 요청하며 수정이 완료된 후 접수가 이루어짐

심의신청서를 접수하기로 결정되면 사무국은 담당 전문위를 배정하고 그 사실을 해당 재생의료기관에 통보한다.

1-5. 심의기간

1-5-1. 상정기간(접수~상정) : 60일

「첨단재생의료 연구계획 작성·제출 및 심의 등에 관한 규정」 제5조제2항에 따라 재생의료기관에 접수일자가 통보된 날로부터 60일 이내에 심의위원회에 상정하는 것이 원칙이다.

다만, 위험도 변경 또는 소관 치료분야 결정 등 불가피한 지연 사유가 있을 경우, 사무국은 이를 재생의료기관에 통보하고 연구계획의 심의위원회 상정을 연기할 수 있다.

1-5-2. 처리기간(접수~심의) : 중·저위험 90일, 고위험 120일

첨단재생의료의 안전 및 지원에 관한 규칙 [별지 제5호 서식] 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙 [별지 제1호서식]에 따라, 연구계획의 처리기간은 ▲중·저위험 90일, ▲고위험 120일로 규정되어있다.

1-6. 기간의 기산

민원 처리에 관한 법률에 따라 상정 기간 및 처리기간을 기산한다.

공휴일, 토요일은 산입되지 아니하며, 추가자료 제출 요구 등 신청서 보완에 소요되는 기간은 처리기간에서 제외된다.

「민원 처리에 관한 법률」

·**제19조(처리기간의 계산)** ② 민원의 처리기간을 6일 이상으로 정한 경우에는 "일" 단위로 계산하고 첫날을 산입하되, 공휴일과 토요일은 산입하지 아니한다.

「행정절차법」

·**제11조(처리기간에 산입하지 아니하는 기간)** 법 제19조제5항의 규정에 의하여 처리기간에 산입하지 아니하는 기간은 다음 각호의 1에 해당하는 기간을 말한다. (민원처리법은 행정절차법 제11조 준용)

1. 신청서의 보완에 소요되는 기간(보완을 위하여 신청서를 신청인에게 발송한 날과 보완되어 행정청에 도달한 날을 포함한다)

2. 연구계획의 변경 신청

2-1. 연구계획의 변경

재생의료기관은 적합 또는 승인 통보를 받은 첨단재생의료 연구계획을 변경하려는 경우, 「첨단재생의료 연구계획 작성·제출 및 심의 등에 관한 규정」 제8조에 따라 사무국에 변경 내용을 보고해야 한다. 보고해야 하는 연구계획 변경사항은 다음과 같다.

〈표3. 보고해야 하는 연구계획 변경사항〉

1. 첨단재생의료 임상연구의 목표 및 실시기간
2. 제4조에 따른 첨단재생의료 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분 및 첨단재생의료 임상연구의 안전성 · 유효성에 대한 근거
3. 첨단재생의료 임상연구에 사용되는 인체세포등의 종류, 채취 · 검사 · 처리 · 보관 절차 및 방법
4. 인체세포등의 투여 방법 · 경로 · 주기 등 첨단재생의료 임상연구의 실시방법
5. 법 제11조제1항 및 제2항에 따른 연구대상자의 서면동의서
6. 연구대상자의 선정기준 및 수
7. 인체세포등의 주성분 분량의 변경, 용법 및 용량의 변경
8. 사용예가 없는 새로운 물질 등 사용
9. 연구대상자의 안전 또는 첨단재생의료 임상연구 결과의 신뢰성에 중대한 영향을 미치는 변경으로서 자료분석 및 통계학적 고려사항, 연구대상자의 안전과 직접적으로 관련이 있는 주요 임상검사항목, 관찰 및 검사방법
10. 기타 보건복지부장관이 별도로 인정하는 경우(연구책임자 등)

2-2. 변경 신청 제출서류

- 첨단재생의료 연구계획 변경 신청서
- 연구계획 변경사항 대비표 (변경사유 포함 필수)
  - 「Ⅴ. 제출서류 서식」[예시5] 첨단재생의료 연구계획 변경 신청서, [예시6] 연구계획 변경사항 대비표 이용 (첨단재생의료포털 〉 알림마당 〉 자료실에서 한글파일 다운로드)

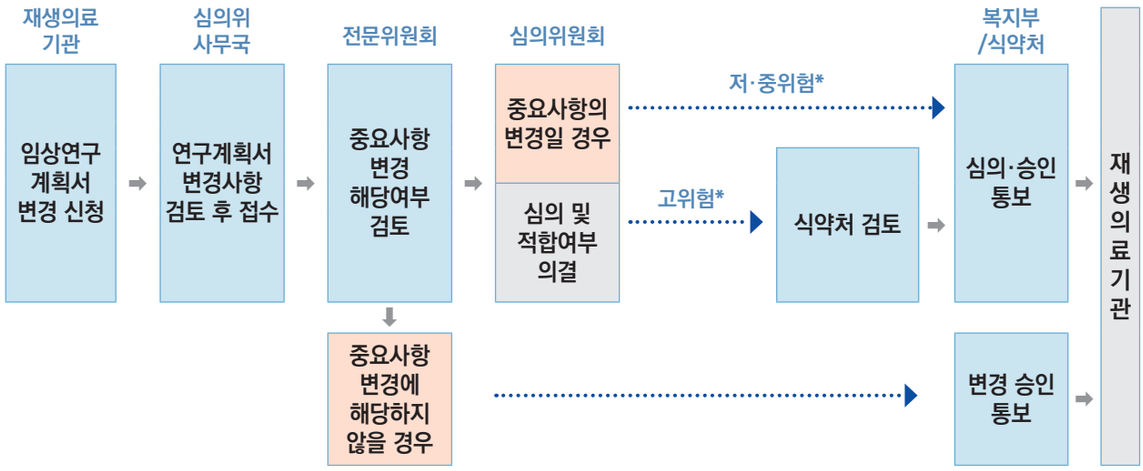
2-3. 연구계획 변경 신청 및 검토 절차

재생의료기관이 연구계획 변경사항을 보고하려는 경우, 연구계획 변경 신청서를 제출하고 관련 절차를 거쳐야 한다. 사무국에서 변경신청 접수 후, 해당 연구계획을 검토하였던 전문위원회에서 보고받은 변경사항이 심의위원회에서 심의 의결한 내용 중 중요사항의 변경에 해당하는지 여부를 검토한다.

중요사항의 변경인 경우, 변경 신청 된 연구계획의 적합 여부를 결정하기 위해 심의위원회 심의를 다시 거쳐야 한다는 사실을 재생의료기관에 통보한다.

한편, 중요사항의 변경에 해당하지 않을 경우 심의위원회 심의를 거치지 않고 변경된 연구계획에 따라 임상연구를 실시할 수 있으며 그 사실을 사무국이 재생의료기관에 통보한다.

〈 첨단재생의료 임상연구 변경 검토(심의) 절차 〉



【참고】 연구계획 사전상담 안내

연구자는 연구계획 심의신청 전에 임상연구계획의 작성 및 심의 등에 관하여 사무국에 사전상담을 요청할 수 있다.

연구계획에 대한 검토 및 최종 의결은 심의위원회 권한이므로 사무국에서 진행하는 사전상담이 심의위원회 심의 결과를 구속하지 않는다.

사전상담이 가능한 업무범위는 1. 법령에 따른 자료 제출 여부 확인, 2. 연구계획이 가이드라인을 준수하여 작성되었는지 등이다.

사전상담이 필요한 경우 별도의 사전상담 신청서를 작성하여 사무국에 제출하면 되고, 전화, 이메일, 연구자의 사무국 직접 방문 등을 통해 진행된다.

* **"첨단재생의료 연구계획 사전상담 신청서"** 이용

(첨단재생의료포털 〉 알림마당 〉 자료실에서 한글파일 다운로드)

모든 상담 내용 및 결과 등은 연구자의 연구계획 작성 과정에서 참고사항이며, 연구자는 자신의 책임과 판단하에 반영 여부를 결정하여 연구계획서를 제출할 수 있다.

※ 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 사무국(02-6456-8404~5)으로 문의

Ⅳ. 첨단재생의료 임상연구에 관한 실시계획 작성

0. 목차

첨단재생의료 연구계획서는 기본적으로 아래의 목차를 기준으로 작성되어야 한다. 다만, 연구자는 개별 연구의 특수성을 고려하여 이를 일부 변경하는 것도 가능하나 가급적 해당 목차를 준수할 것을 권장한다.

가령 연구계획서 작성 시, 연구자의 편의에 따라 3. 인체세포등의 종류, 채취·검사·처리·보관 절차 및 방법과 4. 임상연구의 안전성·유효성에 대한 근거의 경우 별도문서로 제출 가능하며, 연구계획서 내에서는 해당 내용을 간략히 요약하여 작성하거나 이를 생략할 수 있다.

〈표4. 첨단재생의료 연구계획서 목차(예시)〉

1. 연구계획의 개요

2. 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분

3. 인체세포등의 정보, 채취·처리·검사·보관 절차 및 방법

- **3-1. 인체세포등의 일반 정보**
- **3-2. 인체세포등의 채취·처리·검사·보관 절차 및 방법**
  - 3-2-1. 인체세포등의 채취
  - 3-2-2. 인체세포등의 처리
  - 3-2-3. 투여용 인체세포등의 검사
  - 3-2-4. 투여용 인체세포등의 보관 및 이동
  - 3-2-5. 인체세포등의 기록, 관리 등

4. 임상연구의 안전성·유효성에 대한 근거

- **4-1. 비임상시험 자료**

5. 임상연구의 실시방법

6. 연구대상자 선정기준 및 수

7. 연구대상자의 동의 및 개인정보 보호 대책

8. 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼 등 관련 연구대상자 안전관리 방안

9. 임상연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약

10. 임상연구를 통해 생성된 자료의 기록, 수집 및 보관 등 관리 방안

11. 연구비 규모 및 재원 조달 방안

12. 임상연구 인력·시설·장비 운용 계획

13. 참고문헌

14. 제출서류

※ 연구자가 임의로 연구계획서 목차의 대부분을 생략·수정·변경하거나 기존 식약처 제출 임상시험 계획서를 그대로 제출하는 경우 등 제출된 연구계획으로 정상적인 심의 진행이 곤란한 경우, 사무국은 해당 연구계획의 접수를 반려할 수 있음.

1. 연구계획의 개요

연구계획의 개요에는 1. 연구명, 2. 연구배경, 3. 연구목표, 4.연구방법이 반드시 포함되어야 한다.

이 중 4. 연구방법의 경우 연구계획서 내 별도 목차를 통해서 각 항목에 대한 자세한 서술이 필요하므로 연구개요 내에는 이에대한 내용을 간략히 요약하는 것으로 충분하나, 1. 연구명, 2. 연구배경, 3. 연구목표의 경우에는 연구개요 내에서 해당 내용이 완전하고 충실하게 기술되어야 한다.

1-1. 연구명

연구명은 첨단재생의료의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상연구의 내용을 구체적으로 알 수 있도록 서술되어야 한다. 즉, 연구명에는 ▲대상질환·연구대상자, ▲사용 인체세포등의 종류, ▲증명 또는 확인하고자 하는 것 등이 명확히 기술되는 것이 필요하다.

특히, 전술한 바와 같이 임상연구와 임상시험은 구분되므로 연구명과 연구계획서 내에 '임상시험'이라는 용어(예:○○○에 관한 **임상시험**) 또는 임상시험에 사용되는 용어 (예: △△△의 **제1상** 임상연구, □□□의 **제1b/2a상** 임상연구)을 사용하지 않도록 유의하여야 한다.

마지막으로 연구명은 국문으로 작성하되 반드시 영문명을 병기하여야 한다.

작성예시

1-1. 연구명

- (국문) 재발성 또는 불응성 CD19 양성 B세포 급성 림프모구 백혈병인 소아 및 청소년에서 병원 생산 CD19 키메라 항원 수용체 T세포의 안전성 확인을 위한 임상연구
- (영문) Clinical Research of Hospital-manufactured CD19 Chimeric Antigen Receptor T cells (SNUH-CD19-CAR-T) in Children and Adolescents with Relapsed or Refractory CD19 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia)

1-2. 연구배경

연구배경에는 1. 연구대상 질환, 2. 연구의 필요성에 대한 소개, 3. 연구의 이론적 근거 등을 기술하여야 한다.

특히, 연구대상 질환 및 연구의 필요성은 향후 심의과정에서 동 연구계획이 첨단재생의료의 임상연구 대상에 해당할 수 있는지에 관한 판단근거가 되므로 중요한 의미를 가진다.

1-2-1. 연구대상 질환

연구대상이 되는 ▲질환의 병인, ▲일반적 증상, ▲유병인구 규모 및 ▲이로 인해 발생 가능한 건강상 및 사회적 문제점, ▲기존 치료법에 대한 설명 등을 객관적이고 구체적으로 기술하여야 한다.

또한 이러한 기술이 상기된 ▲대체치료의 유무, ▲생명 위협 중대질환 및 ▲희귀·난치 질환 등에 해당하는지*에 대한 연구자의 고찰이 반드시 포함되어야 한다.

*법 제2조제4호에 따라 첨단재생의료 연구의 "연구대상자"란 대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 중대한 질환, 「희귀질환관리법」 제2조제1호에 따른 희귀질환, 그 밖에 난치질환 등을 가진 사람으로서 첨단재생의료 임상연구의 대상이 되는 사람을 의미함

〈 참고: 대체치료제 유무 판단시 고려 사항 〉

① 기존 치료제가 존재한다고 하더라도 이에 대한 환자의 치료 만족도가 낮아 연구를 통해 환자의 치료 만족도를 획기적으로 높일 수 있는 경우에는 연구대상에 해당할 수 있음

예: 무릎 골관절염의 경우 연골은 자발적으로 재생되지 않고 현재까지 치료는 악화요인을 제거하는 수동적 치료법에 의존한다는 한계가 있으며, 수술적 치료의 경우에도 인공관절의 제한된 수명의 관점에서 젊은 나이의 환자에게는 적극적으로 권유되지 못한다는 점에서 환자의 치료 만족도가 낮으므로 연구대상에 해당할 수 있음

② 미충족 의료수요(Unmet Medical Needs)가 높은 질환의 경우에도 연구대상에 해당할 수 있음

예: 기존 치료법이 존재한다 하더라도 치료비용 등을 획기적으로 낮추거나, 치료기간 등을 단축하는 등 환자의 치료 접근성을 높일 수 있는 치료법의 개발

1-2-2. 연구 필요성

기존 치료법의 한계 및 치료에 대한 시급성 (예: Unmet Medical Needs)등 연구의 필요성에 대해 기술하여야 한다.

연구대상 질환이 질병 자체에 대한 객관적 설명에 초점을 둔다면 연구 필요성의 경우에는 해당 연구가 필요한 이유에 대한 주관적 설명에 초점을 둔다.

*기존치료법의 유무 및 방법에 대한 설명은 '1-2-1. 연구대상 질환'에서, 기존치료법의 한계에 대한 고찰은 '1-2-2. 연구 필요성'에서 기술하는 것을 권장

1-2-3. 연구의 이론적 근거

임상연구에 대한 이론적 근거로서 해당 연구의 대상질환 및 방법론 중심으로 관련 선행 연구결과물들을 제시하고 이에 근거하여 ▲개발된 임상연구 인체세포등(특징, 투여방법 등), ▲임상연구 설계에 대하여 설명한다.

작성예시

1-2. 연구배경

1.2.1. 연구대상 질환

골관절염은 관절연골이 파괴되는 질환으로 관절을 이루는 뼈와 인대까지 손상이 유발되어 염증과 심한 통증을 동반하여 관절의 외형변화 및 행동의 제약을 초래하는 심각한 근골격계 난치성 질환

1.2.2. 연구 필요성

현재까지 골관절염 치료는 악화요인을 제거하는 수동적인 치료법에 의존하고 있음
현재 시판되고 있는 제품들은 통증완화에 효과는 있지만 관절의 재생효과를 과학적으로 입증하지 못했다고 여겨지고 있어 관절재생효과가 분명한 치료제의 개발 경쟁이 치열한 상황임

1.2.3. 연구의 이론적 근거

[선행연구결과]
- XXX에서 공급받아 동종 지방유래 중간엽줄기세포를 주사하여 연골 손상의 감소, 관절경 소견의 호전, 조직학적 호전을 관찰함

- OOO를 관절강내 주사치료 통해 골관절염에서 통증의 호전과 관절기능의 향상을 보임

[개발가능성]

- 유도만능줄기세포 유래 연골세포가 중간엽줄기세포 유래 연골세포에 비해 연골분화율이 뛰어나고 좋은 성분의 연골이 생성됨을 확인함

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

1-3. 연구목표

임상연구를 통하여 파악하고자 하는 질문과 검증하고자 하는 가설을 제시하고 임상연구를 통하여 입증하고자 하는 구체적인 효능·효과를 기술하여야 한다.

임상연구의 목표가 복수인 경우 1차, 2차 목표 등을 설정하는 것도 가능하다.

연구목표의 달성 여부를 판단하기 위한 유효성 평가 변수를 적절히 설정하여야 하며 연구목표에 맞게 평가지표를 세우고, 평가기준 및 범위를 정하여 연구결과도 설명할 수 있어야 한다.

작성예시

1-3. 연구목표

(1차 목표) 병원 내 세포처리시설 생산 ★★★ 치료제의 안전성을 확인한다.

(2차 목표)
- 병원 생산 ★★★ 치료제로 치료한 r/r ALL의 전체 반응률(ORR) 및 완전 관해율(CRR)을 확인한다.
- 전체 생존율(OS) 및 무사건 생존율(EFS)을 포함한 기타 생존율 변수를 평가한다.

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

1-4. 연구방법

연구방법에는 1. 연구대상자, 2. 인체세포등의 종류 및 투여량, 3. 투여방법 · 경로 · 주기 등에 대한 정보가 요약되어 기술되어야 한다. 자세한 사항은 뒤의 해당하는 연구계획 항목에 서술한다.

작성예시

1-4. 연구방법

1.4.1. 연구대상자

BCLC 분류상 intermediate stage B에 해당하며 OOO 적응증이 되는 다발성 간세포암 환자 총 ◎◎명

1.4.2. 인체세포등의 종류와 투여량

자가 혈액 유래 △△△세포 치료제 □ X 10^9 cells/kg

1.4.3. 투여 방법·횟수·주기·경로

OOO 시행 후 X회(X, X, X, X일째) 정맥주사

1-5. 실시기간

연구대상자 모집, 임상관찰 및 연구수행, 통계처리 기간 등을 고려하여 "임상연구계획 심의 승인일로부터 '00년 00월 00일 까지" 또는 "임상연구계획 심의 승인일로부터 '□□년 □□개월 □□일의 기간 동안"이라는 형식으로 작성되어야 한다. 후자의 형식으로 작성이 되는 경우, 승인 통보 시 사무국 또는 식약처에서 기간 기산 후 연구종료일을 명시하여 통보된다.

다기관 임상연구의 경우 위와 같은 형식으로 모든 기관의 연구실시기간을 포함하는 전체 실시기간을 작성하되 모든 기관의 연구가 종료되는 날이 전체 실시기간의 종료일에 해당한다. 또한, 기관별 연구 일정이 상이한 경우 관리를 위해 각 실시기관별 연구종료일을 추가정보로서 기재한다.

다만, 장기추적은 임상연구 종료 후 실시되므로, 임상연구기간에는 장기추적조사 실시기간을 포함하지 않는다.

작성예시

1-5. 실시기간

- 예시1
  임상연구계획 심의 승인일로부터 '24년 12월 31일까지 수행
  - (△△병원) 임상연구계획 심의승인일로부터 '23년 12월 31일까지
  - (○○병원) 임상연구계획 심의승인일로부터 '24년 12월 31일까지
- 예시2
  임상연구계획 심의 승인일로부터 3년 10개월의 기간 동안 수행
  - (□□병원) 임상연구계획 심의승인일로부터 1년 2개월의 기간동안
  - (◇◇병원) 임상연구계획 심의승인일로부터 3년 10개월의 기간동안

1-6. 연구계획의 이해상충

연구의 실시에 관한 이해상충의 유무를 확인하는 것이 중요하므로, 책임연구자는 본인을 포함하여 연구에 참여하는 연구원들의 이해상충 유무를 확인하고 이해상충이 없는 경우 이해상충이 없음을 연구계획 내 명시하도록 한다.

일반적으로 이해상충이 있는 경우는 ① 본인 또는 직계가족이 인체세포등 관련 회사(예: 개발회사, 제조회사, 세포처리시설 등)의 대표이사, 임원, 중역 등 참여 여부, ② 본인 또는 직계가족이 인체세포등 관련 회사로부터 보수(또는 지분·주식)를 수령(또는 보유)하거나 예정일 경우 등이다.

연구자의 점검결과 이해상충이 있는 경우에는, 이해상충 관련 조치방안을 연구계획 내 별도 목차로 작성하도록 한다.

일반적으로 이해상충은 연구대상자 권익보호(연구대상자가 이를 명확히 인지하지 못하거나, 안전성·유효성 확보, 연구설계 등에서 연구대상자의 권익을 최우선으로 고려하지 못할 가능성) 및 연구결과의 객관성 확보(더 좋은 연구결과를 도출하려는 유인 및 연구결과 영향 가능성)와 관련될 수 있다.

따라서 연구대상자의 동의서에 해당 이해상충을 명시하고, 연구계획서 내 임상연구의 각 단계에 따른 조치사항(연구대상자 모집, 연구대상자 동의, 자료 평가 및 분석, 결과보고서 작성 등)을 작성한다.

가령, 연구대상자 모집, 동의과정, 자료 분석, 결과보고서 작성 등 연구의 일정 부분을 이해상충이 없는 사람이 담당하거나, 객관적인 제3자의 모니터링 하에서 실시하도록 하는 등의 방법이 제시될 수 있다.

작성예시

1-6. 연구계획의 이해상충

- 예시1

  동 연구에 참여하는 연구자들은 연구결과와 관련하여 이해관계의 상충이 없음을 확인함

- 예시2

  동 연구에 참여하는 연구자 ○○○은 인체세포등을 개발 중인 '□□바이오'의 대표이사로 재직 중이므로 연구 관련 이해상충이 존재함

  이와 관련하여 본 연구에서는 연구대상자의 동의서에 이러한 이해상충을 명시하고, 연구자 ○○○의 경우, 연구대상자 모집, 동의과정, 자료 분석, 결과보고서 작성에 참여하지 않기로 하였음. 마지막으로 연구대상자 권익 보장, 결과의 객관성 확보를 위하여 연구에 참여하지 않는 홍길동(○○과 교수), 김철수(△△과 임상강사) 외 3인으로 된 별도 팀을 구성하여 동 연구의 전반적 절차를 모니터링 할 예정임

2. 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분

임상연구는 사람의 생명·건강에 미치는 위험도를 기준으로 고위험, 중위험, 저위험으로 구분하며, 해당 기준에 따른 자체적인 구분 결과 및 그 근거를 서술하도록 한다.

2-1. 구분 필요성

위험도 구분에 따라 심의절차 및 제출자료 등이 달라지므로 명확한 기준에 따라 이를 구분하는 것은 매우 중요하다. 구체적으로 위험도 수준에 따라 심의 절차, 세포처리시설 외 재생의료기관 자체시설에서의 세포처리 가능 여부, 제출자료 등이 상이해지며, 위험도 별 차이점은 아래 표와 같다.

〈표5. 위험도 별 임상연구의 차이점〉

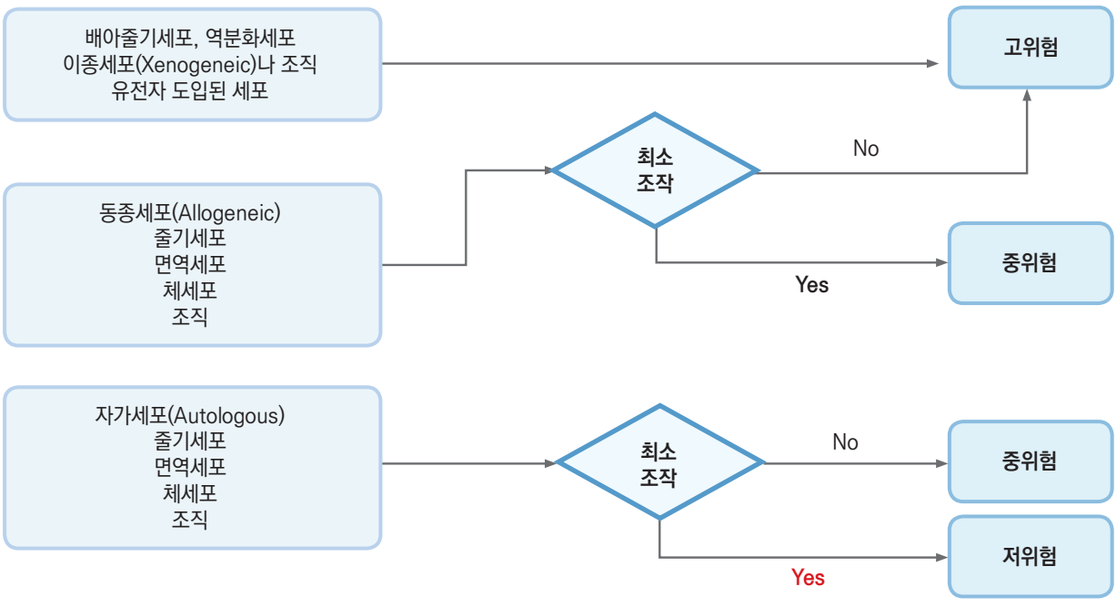
	고위험	중위험	저위험
심의절차	심의위 심의 후 식약처 승인 필요	심의위 심의	심의위 심의
처리기간	120일	90일	90일
자체시설 세포처리	불가	불가	가능 (법 제10조제3항)

2-2. 구분 기준

첨단재생바이오법 제2조제3호 및 시행령 제4조는 이용되는 인체세포등의 종류나 최소조작 여부로 사람의 생명·건강에 미치는 위험도를 구분하고 있다.

인체세포등의 종류 및 최소조작 여부에 따른 위험도 분류 기준 및 결과는 아래의 표와 같다.

〈표6. 인체세포등의 종류 및 최소조작 여부에 따른 위험도 구분〉



위험도 구분 모식도에 따라 위험도를 구분한 예시는 아래의 표와 같다.

인체세포등 유래	원료 인체세포등	체외배양/증식	투여 인체세포등	위험도구분
동종	제대혈유래 단핵구	○	자연살해세포	고
자가	말초혈액유래 림프구	○	림프구	중
자가	말초혈액유래 단핵구	×	단핵구	저

2-3. 최소조작 여부의 판단

최소조작이란 세포와 조직을 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 하여 이용하는 것(시행령 제4조제1호)을 말한다.

가령 세포배양을 통해 세포수 증가, 세포의 기능, 표현형, 분화상태, 대사활성 등 생물학적 특성의 변화가 나타나는 경우라면 이는 최소조작에 해당하지 않는다.

최소조작 여부에 대한 주요 예시 및 심의위원회 결정례는 아래의 표와 같다.

「최소조작 해당하는 경우」

·배양 없이 단순 분리된 자가골수 유래 줄기세포를 사용하는 경우

·지방에서 세포복합체인 기질혈관분획(SVF)을 분리하기 위하여, 효소처리 후 효소 잔여물, 처리시간, 효소농도 등에 의한 생물학적 특성의 변화가 없는 경우

·세포나 조직을 액체질소에 저장할 때 특성 변화를 막기 위하여 생물학적 특성의 변화 없이 동결보존제를 사용하는 경우

「최소조작 해당하지 않는 경우」

·골수유래 말초혈액 줄기세포에 특정 단백질을 일정 기간동안 처리하여 혈관내피세포로 분화시키는 경우

·제대혈 유래 단핵세포에 사이토카인 처리 및 체외에서 14일 동안의 배양 공정을 거치는 경우

〈 참고: 첨단바이오의약품 제제별 분류 해설서(2020.12)에 따른 최소조작 범위 〉

1. 조직의 절단 및 분쇄, 세척, 여과, 원심분리, 냉동, 해동, 세포선별(골수로부터 CD34 양성세포의 선별, 혈액으로부터 B세포, T세포, 적혈구 및 혈소판의 선택적 제거 등) 및 지방세포 분리를 위한 지방조직에 콜라게네이즈 처리 등
2. 세포를 배양하는 경우 세포의 배양·증식과정에서 세포 수의 증가, 세포의 기능, 표현형, 분화상태, 대사활성, 증식 가능성 등에 변화가 일어날 수 있으므로 생물학적 특성이 유지되지 않는 것으로 판단

2-4. 위험도 분류의 예외

시행령 제4조제3호나목에서는 제2호 각 목의 어느 하나에 해당하는 연구(중위험 연구) 중 충분한 연구자료의 축적 등으로 안전성이 증명된 연구로서 심의위원회의 심의를 거쳐 보건복지부장관이 고시하는 연구는 저위험으로 분류할 수 있도록 규정하고 있다.

예를 들어, 현재 중위험 연구 중 자가 면역세포 등을 이용하는 연구에 대해 연구자가 안전성과 관련하여 충분히 축적된 자료를 제시할 경우, 상기 절차 등을 거쳐 위험도 변경이 가능할 수 있다.

작성예시

2. 임상연구의 위험도에 대한 자체 구분

(사례1) 본 연구에서 이용하는 인체세포등은 동종(다른사람) 유래 자연살해세포로써 다른사람의 제대혈에서 분리된 단핵세포들을 이용하여 사이토카인 처리 및 체외에서 14일 동안의 배양 공정으로 생산된 바, 최소조작 이상의 처리를 거쳤으므로 고위험에 해당함

(사례2) 동 연구는 자가혈액에서 분리된 림프구를 ○○○, ◇◇◇이 고상화된 □□□에 AA가 포함된 BBB 배지와 자가혈장, CCC, DDD를 사용하여 배양하여 체외 증식과정을 거쳤으므로 중위험에 해당함

※본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

2-5. 위험도 분류의 변경

최종 위험도 분류에 관한 판단 권한은 심의위원회의 의결에 따르므로 해당 임상연구에 대해 연구자가 자체 분류한 위험도가 해당 기준에 부합하지 않을 경우 심의위원회 의결을 통해 위험도는 변경될 수 있다. 심의위원회에서 최종 위험도 분류 변경이 결정되면 연구자에게 위험도 변경 사실이 통보되며, 연구자는 해당 위험도에 부합하도록 관련 자료 등을 준비 및 제출하여 심의를 진행하여야 한다.

심의위원회 상정 전이라도 사무국 및 전문위원회 검토 과정에서 위험도 변경 필요성이 확인되는 경우, 연구자에 변경을 권고할 수 있다.

연구자가 위험도 변경을 수용할 경우, 연구자는 위험도 변경에 따른 연구계획서 등을 수정하고 추가 제출서류를 준비하여야 하며, 해당 문서가 사무국으로 제출되면 즉시 전문위원회 검토 등 심의절차가 진행된다.

「위험도 변경 심의사례」

- 사례1
  - (연구제목) 표준치료에 실패한 OOO 환자를 대상으로 항암능력이 강화된 OO세포를 이용하여 치료 효과 평가 임상연구
  - (연구분야) 세포치료
  - (위험도 구분) 저위험 → 고위험 변경
  - (변경 사유) 동종(allogenic)세포를 처리·배양하여 사용되는 OO세포로 고위험에 해당
- 사례2
  - (연구제목) OOO 환자를 대상으로 OOO로 priming한 자가 OOO 세포의 안전성 연구
  - (연구분야) 세포치료
  - (위험도 구분) 저위험 → 중위험 변경
  - (변경 사유) 자가세포를 사용하나 유전자재조합단백질로 세포의 대사활성 등 생물학적 특성의 변화를 야기하여 최소조작에 해당되지 않으므로 중위험에 해당

3. 인체세포등의 정보, 채취·검사·처리·보관 절차 및 방법

「인체세포등의 종류, 채취, 검사, 처리 보관 절차 및 방법」에서는 임상연구를 실시하기 위하여 원료가 되는 인체세포등(이하, 원료세포 등)으로부터 실제 연구대상자에 투여되는 인체세포등 (이하, 투여용 인체세포등)이 준비되기까지의 과정을 구체적으로 작성해야 한다. 본 가이드라인에서는 원료세포등과 투여용 인체세포등을 통틀어서 '임상연구용 인체세포등'이라 명명한다.

고위험 임상연구의 경우에는 법 제12조 및 시행령 제13조제3호에 따른 「인체세포등의 채취 · 검사 · 처리 · 보관 기준에 관한 근거 자료」가 별도의 문서로 작성되어야 한다. 이 경우 구체적 작성방식은 **식약처 고시 「고위험 임상연구계획 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정 [별표2] – 고위험 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 채취 · 검사 · 처리 · 보관방법 및 타당성에 대한 문서 작성방법***」(향후 확정예정)을 따르도록 한다.

*동 규정에 따라 '채취·검사·처리·보관 절차 및 방법'이 작성된 경우에는 연구계획서 내에서 해당 부분의 작성을 생략할 수 있음

중·저위험 임상연구의 경우에는 별도의 문서를 작성할 필요는 없으며 연구계획 내에서 해당 내용을 기술할 수 있다*. 중·저위험 임상연구에서 연구계획을 작성할 경우 동 가이드라인을 따르는 것을 원칙으로 한다.

*중·저위험 임상연구의 경우에도 연구자가 희망하는 경우 「고위험 임상연구계획 승인 절차 및 방법등에 관한 규정」(향후 확정예정)에 따른 별도 문서를 작성한 후 연구계획서 내 해당 목차 부분을 동 문서로 갈음할 수 있음

3-1. 인체세포등의 일반 정보

해당 목차에서는 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 일반적인 정보가 기술되어야 한다. 필수적으로 기술되어야 하는 정보는 인체세포등의 종류, 기원, 구성성분(지지체 등 부수적 구성성분, 첨부용제 등) 및 그 특징 등에 관한 사항이다.

임상연구용 인체세포등의 일반 정보와 관련해서는 가급적 **표7. 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 정보 등**을 기준으로 그 내용을 기술하는 것을 권고하나, 추가적으로 필요한 정보가 있거나 연구자의 필요에 의한 경우에는 표7을 수정하거나 이를 활용하지 않고 자유롭게 기술하는 것도 가능하다.

〈표7. 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 정보 등〉

❶ 허가 첨단바이오의약품 해당 여부			
허가 여부	☐ 해당	☐ 미해당	(임상시험 수행이력* ☐ 있음 ☐ 없음) (임상연구 수행이력* ☐ 있음 ☐ 없음)
(해당시) 첨단바이오의약품 정보	(품목명) (제조사) (적응증)		

❷ 원료 세포등의 정보	
인체세포등 기원	☐ 사람 (☐ 자가, ☐ 동종) ☐ 동물 (기원종)
장기·조직·세포	☐ 세포(이름 *역분화줄기세포*) ☐ 장기(이름) ☐ 조직(이름 *제대혈*)
일반적 특성 및 기타 특이사항	*성상, 발현양상, 유전특성 및 물리화학적 특성, 생물학적 활성 등 기타 중요한 특성 및 예상 작용기전을 자유롭게 시술*

❸ 투여용 인체세포등의 정보					
	구분	원료명	목적	분량	단위
	주성분	*자가혈액유래 T림프구*	*주성분*	*1 X 10× cells*	*개*
	기타성분 1	*사람혈청알부민*	*안정화제*	*○○○*	*용량백분율*
	기타성분 2	*복합전해질주사액 I형*	*용제*	*△△△*	*밀리리터*
유전물질 관련	☐ 직접사용 ☐ 유전물질 도입된 세포사용 ☐ 미사용				
	유전물질 사용 시 (사용물질: *1) 벡터)*				
	(제조자명)				
	(주소)				
	(명칭 또는 제품명과 카탈로그 번호)				
	(사용시) 유전물질 명칭 및 특성	*유전물질의 명칭 및 특성 등을 기술*			
지지체 등 부수적 구성성분 관련 (예)생체재료	☐ 사용 (의료기기 ☐ 허가 ☐ 미허가) ☐ 미사용				
	(제조자명)				
	(주소)				
	(명칭 또는 제품명과 허가번호)				
	구분	원료명	목적	분량	단위
	생체재료 또는 의료기기	*PLGA, 콜라겐 등*	*세포전달*	*XXX*	*그람*
	(사용시) 구성성분 및 특성	*지지체 등 구성성분의 종류 및 특성 등을 기술*			
기타 특이사항	*기타 특이사항 등을 자유롭게 기술*				

❹ 임상연구용 인체세포등의 수급 계획	
자체시설*이용 여부 *저위험 연구로서 세포처리시설이 아닌 실시기관 자체 생산의 경우를 말함	☐ 해당 ☐ 미해당
세포처리시설 정보	(관리번호)
	(시설명)
	(주소)
	(허가 인체세포등 종류) – 유전자조작 : ☐ 해당 ☐ 미해당
기타 특이사항	

*위의 표에서 임상시험·임상연구 수행이력이 있음을 체크하는 경우, 관련 내용을 자료를 제출할 수 있다.

※ 연구에 맞게 표를 작성하되 해당사항이 없는 항목에는 '해당사항 없음'이라고 작성

재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구를 하는 경우 첨단재생의료세포처리시설(이하, 세포처리시설)로부터 공급받은 인체세포등을 사용해야 한다. 다만, 법 제10조제3항에 따라 저위험 연구는 해당 재생의료기관에서 자체처리한 인체세포등을 이용할 수 있다.

이러한 인체세포등의 수급 계획 역시 해당 목차에서 반드시 포함되어야 하며, 인체세포등을 세포처리시설로부터 공급받은 경우에는 ▲공급계약서, ▲세포처리시설 허가증을 제출해야 한다. 세포처리시설 허가증의 취급 인체세포등에는 해당 연구에서 사용하려는 세포의 유래(자가/동종), 종류(면역세포, 줄기세포 등) 및 유전자 도입 여부(해당/미해당)에 대한 내용이 반드시 포함되어 있어야 한다.

세포처리시설 허가증 - 임상연구 사용 인체세포등과 불일치로 접수 반려 사례

- 사례1. (사용하려는 세포가 취급 인체세포등에 없는 경우)

연구계획 사용 예정세포	허가증 내 세포처리시설 취급 인체세포등
동종 면역세포	자가 - 면역세포 / 동종 - 줄기세포

- 사례2. (유전자 도입 여부가 일치하지 않는 경우)

연구계획 사용 예정세포	허가증 내 세포처리시설 취급 인체세포등
유전자 변형시킨 자가유래 T세포	자가 - 면역세포 - 미해당*

*유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포 해당여부

〈 참고: 세포처리시설의 허가 (법 제15조) 〉

·인체세포등을 채취하고 이를 검사·처리하여 재생의료기관에 공급하는 업무를 하려는 자는 식품의약품안전처장으로부터 첨단재생의료세포처리시설로 허가를 받아야 함

·세포처리시설로 허가받을 수 있는 자는 국가 또는 지방자치단체, 의료기관 개설자. 의약품 제조업자, 제대혈 은행, 세포처리에 관련된 사업을 주된 목적으로 하여 설립된 법인 등임

·다만, 인체세포등 관리업 허가를 받은 자 또는 인체세포등 관리업 허가를 받은 것으로 간주되는 자(자사 첨단바이오의약품 제조하기 위해 인체세포등 관리업무를 수행하는 제조업자, 첨단바이오의약품 원료로서 제대혈 및 제대혈제제를 제공하는 제대혈은행)는 식약처장에게 같은법 시행령 제17조제4항에 따른 서류를 신고서에 첨부하여 신고하면 허가를 받은 것으로 본다.

·시행령 제17조제4항에 따른 서류란 아래와 같다.

1. 다음 각 목의 구분에 따른 허가서류

가. 법 제28조제1항에 해당하는 경우: 법 제28조제1항에 따른 인체세포등 관리업(이하 "인체세포등 관리업"이라 한다)의 허가를 받았음을 증명하는 서류

나. 법 제28조제2항제1호에 해당하는 경우: 법 제23조제1항에 따른 첨단바이오의약품의 제조업허가를 받았음을 증명하는 서류

다. 법 제28조제2항제2호에 해당하는 경우: 「제대혈 관리 및 연구에 관한 법률」 제11조제1항에 따른 제대혈은행의 허가를 받았음을 증명하는 서류

2. 세포처리업무를 위한 사업계획서

3. 세포처리업무를 위한 시설 · 인력 · 장비 현황(법 제28조제2항 각 호에 해당하는 자만 제출한다)

※ 세포처리시설 관련 사항은 식품의약품안전처(바이오의약품정책과)로 문의

3-2. 인체세포등의 채취·처리·검사·보관 절차 및 방법

투여용 인체세포등 제조과정에서는, 채취대상자(또는 연구대상자 본인)로부터 원료세포등을 채취하는 단계부터 임상연구에 사용될 투여용 인체세포등을 만들기 위한 처리단계를 거치며, 각 단계별로 적절한 보관 및 검사 절차를 거치게 된다.

본 가이드라인에서는 투여용 인세세포등이 만들어지는 일련의 과정을 연구자 및 심사자가 잘 이해할 수 있도록 채취와 처리 및 최종 보관까지의 진행과정을 시계열로 나열하고, 각 과정에서 수반되는 보관 및 검사 등에 관한 절차와 방법을 기술하는 것을 원칙으로 작성되었다.

그럼에도 불구하고 연구자는 자신의 연구계획에 보다 적합한 방식의 목차 및 서술방식을 선택하여 서술할 수 있으며, 이 경우에도 연구자는 투여용 인체세포등의 제조 및 품질에 관한 충분한 정보를 기술하여야 한다.

3-2-1. 인체세포등의 채취

채취란 치료목적으로 사용하기 위한 인체세포등을 기증자로부터 수득하는 과정을 말한다. 동 항목에서는 적합한 기증자의 선택부터 구체적인 채취 방법 및 절차, 그리고 채취한 인체세포 등에 대한 적절한 검사 및 보관방법 등에 관한 내용이 기술되어야 한다.

3-2-1-1. 기증자 선정

채취한 인체세포등이 연구에 사용하기에 적합한지 확인하기 위하여 적절한 공여자 선택기준을 마련하고, 해당 기준에 따른 기증자를 확보하기 위한 과정에 대한 설명이 필요하다.

자가세포의 경우 일반적으로 기증자에 존재할 수 있는 병원균이 전염가능성이 있는 지를 우선 판단하되 기증자 적합성 평가까지는 요구되지 않는다. 다만, 제조과정 중 작업자 등 환자 이외의 사람에 전염되는 것을 방지하기 위하여 적절한 공여자 제외기준을 마련하고 문진 등의 방식으로 병력 조사를 수행할 것을 권고한다.

동종세포를 사용하여 고위험 임상연구로 분류된 경우에는 식약처 고시(향후 확정 예정)에 따라 기증자 적합성 검사를 실시하여야 한다. 이때 기증자적합성검사에는 기증자 적합성 평가 기준과 평가결과, (필요시) 조직타이핑 검사(HLA typing) 자료 등이 포함되어야 한다.

※ 식약처 고시「고위험 임상연구계획 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정 [별표2] – 고위험 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 채취·검사·처리·보관방법 및 타당성에 대한 문서 작성방법(향후 확정예정) 참고

동종세포를 사용한 중위험 임상연구에 대해서는 위 기준에 따라 적절한 기증자 적합성 평가를 수행하되 기증자 적합성 평가를 수행하는 것이 불가능하거나 불필요하다고 판단되는 경우에는 그 사유를 연구계획 내 작성하여 이를 생략할 수 있다. 다만, 그 사유의 인정 여부는 최종적으로 심의위원회 등의 판단에 따른다.

참고로 아래는 첨단바이오의약품 제조를 위한 기증자 적합성 평가를 위한 기증자 병력 조사(문진) 및 기증자 적합성 평가를 위한 혈액검사항목 및 방법에 관한 기준이다. 아래의 항목을 그대로 적용할 필요는 없으며 연구자는 장기이식, 조혈모세포 이식 등에서 활용되는 기증자 적합성 평가를 종합적으로 고려하여 자신의 임상연구의 목적과 필요성에 부합하는 기증자(공여자) 적합성 평가를 설계할 수 있다.

마지막으로 인체에서 직접 채취한 인체세포등을 사용하지 않고 세포·조직 은행에서 보관 중인 것을 사용하는 경우, 해당 세포은행의 생성, 검증 및 보관 관련 정보를 기재한다.

【참고】 기증자 적합성 평가를 위한 기증자 병력 조사
(법 제26조제1항제1호, 규칙(총리령) 제20조제1항 등)

1. 인체세포등의 채취 당시 체온이 37.5도를 넘는 사람

2. 인체세포등의 채취 당시 발열, 인후통, 설사 등 급성 감염성 질환이 의심되는 증상이 있거나 없어진지 3일이 경과하지 않은 사람

3. 그 밖에 제1호 및 제2호에 준하는 경우로서 문진 결과 인체세포등을 채취하기에 부적합하다고 담당 의사가 인정하는 사람

4. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 감염성 질환을 가진 사람
   가. B형 또는 C형 간염
   나. 매독
   다. 후천성면역결핍증후군
   라. 말라리아, 결핵 또는 한센병
   마. 브루셀라, 바베스열원충증 또는 샤가스병

5. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 질환을 가진 사람
   가. 크로이츠펠트-야콥병 또는 변종크로이츠펠트-야콥병
   나. 쿠루병(kuru)

6. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 약물을 투여받은 사람
   가. 뇌하수체 유래 성장호르몬 또는 성선자극 호르몬
   나. 변종 크로이츠펠트-야콥병 위험지역에서 거주한 사람의 혈액을 원료로 하여 제조된 의약품
   다. 생(生)백신 주사. 다만, 인체세포등을 채취하기 이전 1개월 이내에 투여받은 경우만 해당한다.
   라. 면역억제제
   마. 항암제. 다만, 인체세포등을 채취하기 이전 3개월 이내에 투여받은 경우만 해당한다.

7. 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 치료, 시술 또는 수술을 받은 사람
   가. 뇌막(腦膜) 동종이식
   나. 암과 관련된 치료, 시술 또는 수술. 다만, 인체세포등을 채취하기 이전 3개월 이내에 치료, 시술 또는 수술을 받은 경우만 해당한다.

8. 다음 각 목의 어느 하나에 해당한다고 의사가 진단한 사람
   가. 마약, 대마 또는 향정신성의약품 중독자
   나. 고엽제후유증 또는 고엽제후유의증 환자
   다. 농약 또는 중금속 중독자

【참고】 기증자 적합성 평가를 위한 혈액검사항목 및 방법
(법 제26조 등)

구분	검사 항목	검사 방법	적합기준	비고
1	B형 간염	B형 간염 표면항원(HBsAg) 검사	음성	
		B형 간염 바이러스(HBV) 핵산증폭검사	음성	
2	C형 간염	C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사	음성	
		C형 간염 바이러스(HCV) 핵산증폭검사	음성	
3	후천성면역결핍증(HIV)	인체면역결핍바이러스(HIV) 항체 검사	음성	
		인체면역결핍바이러스(HIV) 핵산증폭검사	음성	
4	매독(Syphilis)	비트레포네마(Non-Treponema) 검사	음성	
		트레포네마(Treponema) 검사	음성	
5	인체T세포림프친화바이러스(HTLV)	인체T세포림프친화바이러스(HTLV) 항체 검사 (혈장성분은 제외한다)	음성	혈액, 골수 등 백혈구 풍부 조직인 경우에 실시
6	거대세포바이러스(CMV)	거대세포바이러스(CMV) 항체검사	음성	
		핵산증폭검사	음성	
7	클라미디아	핵산증폭검사	음성	생식세포 또는 배아유래 세포인 경우에만 실시
8	임질(Gonorrhea)	핵산증폭검사	음성	

비고

1. 혈액검사를 위한 혈액은 인체세포등의 채취 전 7일부터 채취 후 7일까지의 기간 동안에 채취한다.
2. 혈액검사에는 「체외진단의료기기법」에 따라 허가 · 인증받거나 신고한 체외진단의료기기를 사용해야 한다.
3. 표면항원 검사 또는 항체 검사는 효소면역측정법(EIA) 또는 이와 동등 이상의 감도를 가진 시험방법을 사용해야 한다.
4. 검사결과가 모든 적합기준을 충족하는 경우에만 적합한 것으로 판정한다.
5. 수입 인체세포등에 대해서는 수출국의 감염병 유병률(有病率) 등을 고려하여 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 바에 따라 추가적인 검사를 실시할 수 있다.
6. 첨단바이오의약품의 투여대상자로부터 인체세포등을 직접 채취하는 경우에는 위 표의 적합기준을 적용하지 않을 수 있다.
7. 위 표의 제5호부터 제8호까지의 규정에 따른 검사는 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 인체세포등을 채취하는 경우에만 실시한다.

3-2-1-2. 채취절차

해당 내용에는 채취조건, ▲채취 절차, ▲채취량, ▲채취 장소, ▲채취 재료·기구·장비, ▲사용되는 기술·방법, ▲채취 동의 획득 방법 및 ▲채취 관련 기록에 대한 관리·유지 계획 등에 관한 내용이 기술되어야 한다.

채취조건은 인체세포등의 물리적·생물학적 성질이 유지되고 보장될 수 있도록 설정되어야 하며, 오염 및 감염원의 유입·전파·확산의 위험이 없도록 유의하여야 한다. 특별히 인체세포등의 채취과정에서 우려되는 사항이 있다면 반드시 이를 기술하고 이에 대한 보완방안을 기술하도록 한다.

채취량, 채취 재료·기구·장비, 사용되는 기술·방법 역시 기증자 및 연구대상자의 안전을 보장할 수 있는 방법으로 이루어져야하며, 채취 동의에 관한 사항 등 채취 관련 기록을 관리하고 유지하는 계획 역시 법령에 따른 기록·보관 의무가 철저히 지켜지도록 한다. (기록·관리에 관한 사항은 「3-2-4. 인체세포등의 기록, 관리 등」에서 별도 서술)

참고로 채취과정에서 준수해야할 법적 의무는 첨단재생바이오법 제16조 등에서 규정하고 있으므로 이를 반드시 참고하도록 한다.

관련 법령

첨단재생바이오법 제16조 (인체세포등의 채취) ① 세포처리시설의 장은 인체세포등을 채취하고자 하는 경우 의료기관에서 의사가 직접 채취하도록 하거나 「의료법」 제2조에 따른 의사를 제외한 의료인이 의사의 감독 하에 채취하도록 하여야 한다.
② 의료인은 제1항에 따라 인체세포등을 채취하는 경우 연구대상자와 인체세포등의 기증자의 건강에 지장을 주지 아니하는 방법으로 행하여야 한다.
③ 의료인은 인체세포등을 채취하기 전에 채취의 대상이 되는 본인으로부터 다음 각 호의 사항이 포함된 서면동의를 받아야 한다.
1. 인체세포등의 채취의 목적 및 방법에 관한 사항
2. 개인정보의 보호 및 처리에 관한 사항
3. 인체세포등이 첨단재생의료 임상연구에 적합함을 결정하기 위한 병력 검사 · 확인 등에 관한 사항
4. 인체세포등의 제공, 보존 및 폐기 등에 관한 사항
5. 동의의 철회 등 그 밖에 보건복지부령으로 정하는 사항
④ 제3항에도 불구하고 인체세포등의 채취대상자가 미성년자인 경우에는 본인과 그 부모(부모가 없는 경우에는 법정대리인을 말한다)의 동의를 함께 받아야 하고, 본인이 동의 능력이 없거나 불완전한 사람인 경우에는 다음 각 호에서 정한 대리인의 서면동의를 받아야 한다. 이 경우 동의 능력이 없거나 불완전한 사람에 대한 인체세포등의 채취는 본인 스스로의 치료를 위한 경우에 한정한다.
1. 법정대리인
2. 법정대리인이 없는 경우 배우자, 직계존속, 직계비속의 순으로 하되, 직계존속 또는 직계비속이 여러 사람일 경우 협의하여 정하고, 협의가 되지 아니하면 연장자가 대리인이 된다.
⑤ 제3항 및 제4항에 따라 인체세포등의 채취에 동의한 채취대상자, 그 대상자의 법정대리인 또는 가족은 인체세포등의 안전성을 확인하기 위하여 필요한 신상 및 병력에 관한 정보를 사실대로 성실하게 제공하여야 한다.
⑥ 이종세포, 이종세포를 추출하기 위한 조직 및 이종장기는 대통령령으로 정하는 바에 따라 「동물보호법」 제2조제5호에 따른 동물실험시행기관에서 의료인이 아닌 자도 채취할 수 있다.
⑦ 제3항 및 제4항에 따른 동의의 내용, 절차, 그 밖에 필요한 사항은 대통령령으로 정한다.

3-2-1-3. 채취 후 보관

인체세포등의 채취 후 처리하기 전까지의 중간 보관 및 이동(이동 중 인체세포등의 오염방지 대책도 포함) 과정이 있다면 품질관리방안, 저장기간, 저장조건을 작성한다.

채취 후 별도 시설 등으로 이동 없이 처리 단계와 연속적으로 수행되는 경우에는 생략 가능하다.

작성예시

- 사례1

3-2-1. 채취

3-2-1-1. 기증자 선정

- 기증자 적합성 검사

본 검체는 20XX년에 채취된 검체로 2005년 제대혈은행 표준업무지침에 따라 B형 간염, C형 간염, 후천성 면역결핍증, 매독 등에 대한 검사항목을 진행하여 검사결과 첨부함

3-2-1-2. 채취절차

탯줄을 통해 혈액을 수집하여 ○○○ 조혈모 은행으로 이송함

3-2-1-3. 채취 후 보관

- 멸균된 조직보관용기에 넣은 후 보관액(멸균생리식염수)을 제대혈이 잠길때까지 넣은 후 조직 보관용기를 밀폐한다. 밀폐된 조직보관용기를 운송용 박스에 넣은 후 제조소로 운반한다.

- 사례2

3-2-1. 채취

3-2-1-1. 기증자 선정

- 기증자 적합성 검사

기증자 적합성 검사서는 별도 첨부

3-2-1-2. 채취절차

본 기관의 ○○○ 규정에 따라 공여자로부터 혈액 △△을 heparin 코팅 튜브에 받는다.

3-2-1-3. 채취 후 보관(생략)

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

3-2-2. 인체세포등의 처리

처리란 인체세포등의 채취 이후부터 환자에게 투여되는 형태로 완성할 때까지 인체세포등을 조작·가공·제작하는 과정을 의미한다.

투여용 인체세포등이 어떤 절차와 공정에 따라 만들어졌으며(처리절차), 각 공정 별 목표 및 일련의 과정이 목표한 바와 같이 잘 관리되고 있음을 확인할 수 있는 제조·품질에 관한 내용(공정관리)이 작성되어야 한다.

3-2-2-1. 처리절차

인체에 적용하는 투여용 인체세포등을 만드는 전(全) 단계와 관련되므로 최소조작(물리적·화학적 조직처리, 세포선별·분리 등)을 포함하여 인체세포등의 배양, 시약 등 처리, 공학기술 적용, 특정 물질 제거나 분리 등 투여용 인체세포등을 만드는 과정과 방법에 관한 내용이 기술되어야 한다.

세부적으로는 각 처리 단계별로 사용하는 ▲원료물질(예: 배지, 성장 인자, 용매, 시약, 의약품, 벡터 등), ▲의료기기, ▲기자재(예: 배양접시, 기구 등)를 포함하여 ▲처리방법, ▲공정관리 단계별 소요시간, ▲중간보관 단계가 있을 경우 보관조건(온도, 분량, 용기 등) 및 보관기간 등을 가급적 상세하게 기재하는 것을 원칙으로 한다.

작성예시

- 사례1 : 허가된 의약품을 사용하는 경우 (간략 서술 가능)

  3-2-2-1 처리절차

  환자 말초혈액 단핵구를 추출하여 ○○○와 △△△를 동시에 자극하여 2주 이상의 체외배양으로 제조

- 사례2 : 허가된 의약품이 아닌 경우

  3-2-2-1 처리절차

  ① 제조공정 및 중간체 관리 [공정도 별도 작성]
  세포분리 및 배양 → 1차 계대 배양 → 2차 계대 배양 → 3차 계대 배양 → 4차 계대 배양 → 수확 → 충전 → 동결 → LN2 탱크 보관 (세포은행) → 세포 해동 및 분주 → 배양 → 계대배양 및 △△△ priming → 수확 → 세척 → 충전, 포장 → 출하

  ② 감염원의 교차오염을 방지하기 위하여 동시에 두 명 이상의 기증자의 인체세포등을 처리하지 않으며, 인체세포등의 처리과정에서 섞이지 않도록 관리한다.

  ③ 인체세포등의 종류, 구조, 특성 및 처리 공정에 따라 중요한 처리공정 등에 대해서는 첨단재생의료실시기관 지정 및 세포처리시설의 장의 세부 준수사항(「세포처리업무 관련 준수사항 등에 관한 규정」 [별표1])의 준수 여부를 확인하며, 필요할 경우 공정관리를 위해 추가적 관리기준을 적절히 정하고 관리할 예정이다.

- 사례3 : 인체세포등 처리 및 제조공정에 따른 작성 예시

  3-2-2-1 처리절차

공정 번호	공정 명칭	원료, 시약 등	공정 과정	비고
1	탯줄 채취	a. 주성분 : 탯줄	분만실에서 a 채취 후 밀폐용기에 보관, 제조소로 운반	공여자 선택기준 원료의 기원 : 동종, 탯줄
2	OOO 세포 분리	b. 주성분 : 공정 1의 탯줄 c. 세척배지 : OOO가 들어있는 DPBS 용액 d. 분리액 : OO% 콜라게네이즈 타입 1 용액 e. 중화액 : 배지 1	b를 무균 전처리실에서 조직을 채취 c로 세척하고, d를 이용하여 세포를 분리하고, e를 이용하여 분리반응을 중단시킨다	공정소요시간 : 약 4시간 Rapid test 기증자적합시험 내용
3	…	…	…	…
4	…	…	…	…

- 사례4 : 조직공학 지지체와 생체재료를 사용하는 경우

  3-2-2-1 처리절차

  1) 인체세포 처리 및 제조 (요약)

  ① 세포 준비 : 기도를 구성할 세포 입수 또는 배양 방법에 관한 내용을 서술

  ② 지지체 준비 : 생체재료 종류 및 가공 방법, 지지체 구성과 모양 설명
  독성 등 생물학적 검사, 생분해성 등 물리학적 검사 수행

  ③ 바이오잉크 준비 : 바이오잉크용 생체재료의 특성 검사세포와 혼합 방법, 비율, 배양 기간, 농도 등

  ④ 인공기도 제작 : 생체재료와 섞은 바이오잉크를 지지체에 적용하는 방법
  배양기간 및 조건, 성능 확인에 관한 사항 기술

  ※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
  실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

참고로 세포처리시설에서 관련 업무를 수행하는 자가 준수해야할 상세한 법적 요건은 보건복지부 고시인 「첨단재생의료 실시기관 지정 및 세포처리업무 관련 준수사항 등에 관한 규정」에서 정하고 있으므로 이를 참고하여 세포처리시설의 관련 규정 준수여부를 확인하여야 한다.

참고로 저위험 임상연구에서 해당 연구를 수행하는 재생의료기관에서 자체처리한 인체세포등을 사용할 경우, "재생의료기관의 장"을 "세포처리시설의 장" 으로 보고 시행규칙 제12조에 따라 해당 재생의료기관의 장이 세포처리업무의 기록책임자를 지정하고, 인체세포등의 처리를 위한 표준작업지침서를 마련하여 정기적으로 인체세포등의 오염 상태를 확인하고 기록하는 등의 내용을 작성하여 법적 요건을 준수해야 한다.

3-2-2-2. 처리 공정 관리

각 처리 절차에 따른 공정이 연구자가 목표한 바에 따라 제대로 이루어지고 있음을 확인할 수 있는 기준을 설정하고 그 기준을 확인할 수 있는 적절한 시험방법에 관한 내용이 기술되어야 한다.

구체적으로 원료물질의 잔류에 관한 자료가 필요할 경우 잔류 물질의 농도범위, 잔류물의 제거방법과 제거효과를 보여주는 시험 등이 포함될 수 있다.

또한 세포배양 시 배양세포에 대한 주요특성 분석 등이 필요할 경우 배양기간 중 시간 또는 주기에 따른 안전성을 입증할 수 있는 자료가 제출될 수 있을 것이다. 만일 인체세포등의 특성에 따라 유전적 변이 가능성이 높은 경우에는 유전적 안정성에 관한 자료가 포함될 수 있다.

인체세포등 처리 시 사용하는 원료물질 중, 특히 동물유래 원료물질은 외래성 미생물 관련 안전성 자료 등이 추가로 필요할 수 있다. 다만, 각 연구의 특성을 고려하여 요구되는 자료는 반드시 연구자가 직접 수행한 시험일 필요는 없으며, EMA, FDA 등 가이드라인에 따라서 승인된 물질 또는 기준 그리고 원료물질의 시험성적서(COA, certificate of analysis) 등의 자료를 제출하는 것도 가능하다.

작성예시

- 사례1

  3-2-2-2. 처리 공정 관리

  - 최소조작으로 투여하므로 생략

- 사례2

  3-2-2-2. 처리 공정 관리

  1) 불순물 잔류시험

  - 불순물은 DMSO이다. 이들 물질은 제조 중 세척단계에서 세척되며, GC-FID 시험방법으로 분석하였음
  - 불순물 시험 결과 제시

  2) 유전적 안정성

  - MCB, WCB의 핵형 분석시험 결과 제출

  3) 원료물질의 규격 및 동물성유래물질 안전성

  - 공정중 사용 시약 및 배지의 COA 별도 제출
  - FBS 원산지: 호주

3-2-3. 투여용 인체세포등의 검사

최종적으로 완성된 인체투여용 인체세포 등의 품질을 관리하기 위한 기준설정 및 이에 대한 시험방법에 관한 내용을 작성한다.

임상연구용 인체세포등과 관련된 기준 및 시험방법 목록은 아래의 표와 같으나, 반드시 모든 시험 항목이 필수적으로 요구되는 것은 아니다. 연구자는 자신의 임상연구계획에 필요한 적절한 기준 및 시험방법 목록을 설정할 수 있으며, 해당 기준을 설정하고 시험을 수행하는 것이 불가능하거나 불필요하다 판단 시 그 사유를 기재하여 제출할 수 있다.

다만, 심의위원회 심의과정에서 기준 및 시험방법이 확인되지 않거나, 제시된 기준 및 시험방법이 적절하지 않다고 판단되었을 경우에는 그 사유 등의 추가적 설명이 요구될 수 있으며, 필요한 경우 특정 기준 및 시험방법의 상세한 실시 결과(시험성적서) 또는 특정 기준 설정 및 시험실시가 요구될 수 있음에 유의하여야 한다.

【참고】 기준 및 시험방법 목록
1) 정의 2) 성상 3) 무균시험 : 제조규모를 고려하여 검체수, 검체 접종량을 조정하여 설정할 수 있다. 4) 마이코플라스마 부정시험 : 제품의 출하시기를 고려하여 신속검출이 가능한 시험법을 설정하는 것이 필요 5) 엔도톡신시험 6) 외래성 바이러스 부정시험 7) 총세포수 측정시험 8) 세포생존율시험 9) 확인시험 : 해당 세포의 확인을 위한 형태학적, 면역학적 또는 생물학적 특징이 유지됨을 보여주는 시험으로 하나 이상의 시험을 설정 10) 순도시험 : 최종 제품에는 포함되지 않으나 배양과정에 사용하는 주성분 외의 혼입세포 또는 공정관련 불순물에 대한 시험을 설정. 11) 역가시험 : 세포 특성에 따른 생물활성을 확인할 수 있는 시험으로 원칙적으로 정량적인 방법에 의함. (단, 확립된 역가시험을 수행할 수 없을 경우 예상되는 역가 평가 방법을 하나 이상 포함하는 것을 권고함.)

일반적으로 인체세포등의 품질 확인을 위해 ▲성상, ▲확인 및 ▲순도시험의 수행이 권고되며, 고위험 임상연구의 경우 식약처 고시(향후 확정예정)에 따라 해당 시험의 수행이 필수항목으로 분류되어 있다.

더불어 ▲무균시험, ▲마이코플라스마 부정시험, ▲엔도톡신시험 항목 역시 처리(공정)에 따른 품질관리기준으로서 일반적으로 수행이 권고된다.

마지막으로 기준 및 시험방법의 목록 및 작성요령은 식품의약품안전처 고시 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」을 참고할 수 있으며, 첨단재생바이오법 시행령 제22조제1항제2호에 따른 의료기관, 세포처리시설, 첨단바이오의약품제조업자, 인체세포등 관리업자, 대한적십자(혈액검사 중 핵산증폭검사만 수탁가능), 유전자 검사기관(유전자검사만 수탁가능), 식약처 지정 시험기관 등과 같은 검사업무를 수탁할 수 있는 기관에 검사를 위탁하는 것도 가능하다.

작성예시

- 사례1

3-2-3. 투여용 인체세포등의 검사

- 자가 골수유래 말초줄기세포를 투여하므로, apheresis 후 일반 혈액 검사를 시행하여 획득 세포수를 확인한다. (추정 획득 세포 수 : □□ X $10^{\triangle}$ cells)
- closed loop circuit을 이용하기에 감염의 위험성이 없다.

- 사례2

3-2-3. 투여용 인체세포등의 검사

항목	시험방법	기준
성상	육안관찰	무색투명한 바이알에 연황색의 세포가 무색의 현탁액에 부유, 침전된 주사제
무균시험(3일전)	대한민국약전 일반시험법 무균시험 중 맴브레인필터법	No Growth
무균시험	대한민국약전 일반시험법 무균시험 중 맴브레인필터법	No Growth
그람염색시험	그람염색	Not detected
마이코플라스마 부정시험 (직접법) 또는 신속검출법(핵산증폭법)	생물학적제제 기준 및 시험방법 [별표6] 일반시험법 중 마이코플라스마부정시험법	No Growth
엔도톡신시험	대한민국약전 일반시험법 엔도톡신시험 광학적 방법 중 비색법 또는 비탁법	〈 ◇◇ EU/mL
외래성바이러스 부정시험 (*in vitro*)	세포병변관찰법 혈구흡착반응법 혈구응집반응법	Not detected
총세포수	트리판블루 염색법 또는 자동세포계수기 사용	☆☆ x 10^{X} cells/mL
세포생존율	트리판블루 염색법 또는 자동세포계수기 사용	≥ ○○%
확인시험	유세포 분석법	CDXX, CDXXX, ≥ 표지자 △△%
순도시험	유세포 분석법	CDYY, CDYYY, CDZZ≤ □%

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

3-2-4. 투여용 인체세포등의 보관 및 이동

해당 목차에서는 인체세포등의 처리과정 후 포장·보관하는 절차, 방법 및 관리, 포장된 투여용 인체세포등을 임상연구를 실시하는 장소로 옮기는 절차 및 관리 등 이동 과정을 포함한다.

최소조작인 경우에도 인체 적용 전 보관과 이동 과정이 동반된다면 관련 내용을 기술한다.

3-2-4-1. 보관 방법과 조건

투여용 인체세포등의 포장에 관하여 ▲포장방법 및 ▲포장용기 (포장재료의 적합성 및 멸균 등) 등에 관한 사항을 기술하고, ▲인체세포등의 보관하는 방법·조건(장소포함), ▲인체세포등의 사용기한 등을 기재한다. (중간 보관단계(세포은행 등))가 있는 경우도 이와 같다). 설정된 사용기한과 보관기간이 적절함을 확인할 수 있는 안정성 시험자료가 요구될 수 있다.

3-2-4-2. 이동 방법 및 조건

보관 중인 인체세포등을 다른 장소로 이동할 경우 품질 보증과 안전한 이동을 위하여 ▲운송조건(온도, 시간제한 등) 그리고 ▲오염방지 대책을 기술하고, 실제 운송 과정에서 준수되었는지 확인 가능해야 한다.

작성예시

3-2-4. 투여용 인체세포등의 보관 및 이동

3-2-4-1. 보관 방법 및 조건

- 투여되는 ○○○ 는 V-Bottom 유리 바이알에 충전되고 고무마개와 알루미늄 실로 밀봉된다. 유리 바이알은 내용물을 관찰할 수 있도록 투명하게 만들어졌으며 고무마개와 알루미늄 실은 내용물의 손실과 외부오염방지에 적합하도록 설계하였다.
- 이는 인체세포등에 직접 접촉하는 1차 용기로, 무균, 엔도톡신, 미립성물질시험 등의 기준에 적합한 용기만 사용한다.
- 보관 절차 : 공급 가능한 인체세포등, 처리 중인 인체세포등, 검사가 끝나지 않은 인체세포등, 부적합 인체세포등은 시설 및 장비에 이를 알아볼 수 있도록 표시하여 구획, 보관하고 오염과 혼동을 막아야 한다.
- 보관 요구조건에 따른 보관 온도:
  생산이 완료된 인체세포 등의 완제품은 냉장(2~8℃)으로 보관 및 이동
- 유효기간 : 냉장보관 시 유효기간은 3개월이며, 상온보관 시 8시간 내에 투여
- 보관기간 설정 근거 : 안정성 시험으로 상온에서 9시간 동안 장기보존시험을 수행하였고, 세포 생존율 등을 통해 6시간까지 안정한 것을 확인하였음

3-2-3-2. 이동 방법 및 조건

생산이 완료된 인체세포등의 완제품은 냉장(2~8℃)으로 운송

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

3-2-5. 인체세포등의 기록, 관리 등

인체세포등 수급, 처리, 보관 등에 대한 기록, 관리 방법을 작성하고, 인체세포등 고유식별번호 부여 체계 및 방법을 서술한다.

작성예시

3-2-5. 인체세포등의 기록, 관리 등

① 인체세포등 처리 시 단계별 처리 내용, 처리 일시, 처리한 사람의 성명을 기록하고 서명하여야 한다.

② 인체세포등의 추적 체계 – 고유식별번호 부여 체계 및 방법

– 고유식별번호는 "AA(A)-BB(B)-YYYY-XXX-☆☆"로 ◎◎자리의 영문 또는 숫자를 사용한다.

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

고위험 첨단재생의료 임상연구용 인체세포등의 채취·검사·처리·보관방법 및 타당성에 대한 문서 작성방법

(제6조제2항제2호 관련)

(향후 확정 예정)

4. 임상연구의 안전성·유효성에 대한 근거

첨단재생의료 임상연구의 안전성·유효성에 대한 근거로서 인체세포등을 이용한 치료가 안전하다는 사실과 대상질환에 유효할 수 있다는 사실을 입증하는 비임상시험 자료를 제출하며 타 임상연구/임상시험 자료 등도 제출가능하다.

특히, 첨단재생의료에 사용되는 인체세포등의 경우 일반적으로 생물체 유래물에 해당하여 고유독성은 낮으나 면역거부 반응, 종양발생 등의 이상반응에 대한 고려가 필요하며 동물 시험 만으로는 인체결과를 예측하는데 한계가 있다고 알려져 있다. 따라서 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 **모든 비임상시험 자료가 반드시 요구되는 것은 아니며, 재생의료실시기관은 각 연구의 특성에 따라 안전성과 유효성을 설명할 수 있는 적절한 시험방법을 선택하여 안전성 및 유효성을 입증할 수 있다.**

가령 ①시험 자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 무의미하다고 인정되는 경우, ②생명을 위협하는 중대·희귀질환이나 긴박한 상황에서 적용되는 경우, ③연구 특성상 또는 선행 임상연구들로부터 안전성 근거가 축적된 경우 등의 사유로 비임상시험 항목 중 일부를 대체 또는 생략할 수 있으며 이에 대한 판단은 최종적으로 심의위원회를 통해 결정된다.

예를 들어 장기생존을 기대하기 어려운 중증질환을 가진 희귀·난치질환자로서 기존 표준치료에 더 이상 반응하지 않으며 효력시험 등을 통하여 이를 완전히 입증할 시간이 없는 경우라면 환자의 생명에 직접적인 영향을 미치지 않는 질병에 대한 임상연구에서 요구되는 유효성의 엄격성과는 다르게 적용될 수 있을 것이다.

또한 동일 투여경로와 동일한 인체세포등으로 이미 수행된 임상연구 또는 임상시험 사례가 있을 경우에는 해당 자료를 근거로 미제출 사유를 작성할 수 있을 것이다.

해당 인체세포등을 활용한 임상 연구자료 또는 품목허가사항이 있을 경우, 연구계획 심의에 도움이 될 수 있으므로 이에 대한 정보도 요약하여 작성한다. 이 밖에, 국내외 유사사례 등 안전성과 유효성을 확보하였음을 입증하는 내용을 기술할 수 있다.

마지막으로, 저위험 및 중위험 연구와 달리 고위험 연구의 경우에는 식약처의 최종 승인 과정을 거치게 되므로 **「고위험 임상연구계획 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정」[별표2-고위험 임상연구계획 승인을 위한 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료 종류별 고려사항] (향후 확정예정)를 추가적으로 확인하고 해당 기준에 따른 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료 작성이 필요하다.**

4-1. 비임상시험 자료

4-1-1. 안전성 관련 비임상시험 자료

사용하려는 인체세포등의 안전성이 확보되었는지 확인하기 위하여 비임상시험을 수행한다. 안전성과 관련된 비임상시험의 경우에는 비임상시험관리기준*(이하, GLP)에 따라 적합하게 시험이 수행되어야 하며 이를 입증하는 자료**를 제출하는 것이 원칙이다. 다만, 인체세포등의 특성상 상기 기준을 준수하여 실시하는 것이 불가능하거나 적합하지 않은 경우 등에는 그 사유를 작성하여 제출할 수 있다.

이 경우, 그 사유에 대한 인정여부는 전문위원회 및 심의위원회의 판단에 따르게 되므로 GLP 입증자료가 아닌 자료 (Non-GLP 자료) 제출시 그 사유를 가급적 상세히 작성하는 것이 필요하다.

*비임상시험관리기준 (GLP; Good Laboratory Practice) : GLP실시기관(식약처 지정) 등에서 수행하는 시험의 계획, 실행, 점검, 기록, 보고되는 체계적인 과정 및 이와 관련된 전반적 사항을 규정하는 것, GLP실시기관은 GLP 시험 성적서(최종보고서 및 신뢰성보증서)를 발급하는 기관

**GLP 입증자료 : GLP실시기관 또는 그에 준하는 기관에서 발행된 보고서 등을 말하며, OECD 회원국에서 실시한 실태조사 결과 해당 독성시험 분야가 GLP에 적합하였음을 확인할 수 있는 자료도 포함

비임상시험의 경우 실제 임상연구에서 사용하려는 인체세포등과 동일한 인체세포등을 이용하여, 임상의 경우와 동일한 투여경로·방법·횟수·주기로 이를 수행하는 것이 원칙이다. 다만, 시험 동물에서 투여경로·방법·횟수·주기의 특이성이 과학적으로 타당하다고 판단되는 경우, 임상연구 수행시의 투여경로*·방법·횟수·주기와 다르게 적용할 수 있다.

*예) 마우스의 경우는 전신작용을 나타내기 위해 정맥주사 외에 복강주사를 통해 면역반응을 유도할 수 있음.

만약, 위에서 언급한 내용과 다른 방식의 비임상시험이 수행된 경우 그 사유 및 이에 대한 고찰이 연구계획 내 포함되어야 하며, 가급적 아래와 같이 관련 시험 결과를 요약한 표를 우선 작성하고 비임상시험에 대한 상세 내용을 서술하는 방식으로 연구계획서를 작성할 것을 권고한다.

〈표8. 독성시험 요약자료 〉

시험종류		종 및 계통 (동물수)	모델종	투여방법[1]	투여기간	용량[2]	GLP 준수	결과	비고[3]
단회투여 독성시험		마우스	누드	피하	단회		예		
		랫드	〃	피하	단회		아니오		
반복투여 독성시험		랫드	누드	피하	2~4주				
		랫드	〃	피하	6개월				
		마우스	〃	피하	3개월				
유전독성 시험	시험방법 예) 복귀돌연변이	–		–					
		–		–					
		–		–					
생식·발생 독성시험									
면역원성 시험 (면역독성)									
		–							
종양원성(발암성)시험		마우스	면역결핍	피하	6개월				
국소내성시험 (국소독성시험)									

1) 원칙적으로 임상 사용 투여경로와 동일하게 투여한다.

2) 투여 용량의 단위는 사용되는 인체세포등·유전물질이나 투여계획에 따라 변경될 수 있다.

3) 미실시인 경우 사유를 기재하도록 한다.

예) 생식발생독성시험 : 독성시험 결과 투여된 세포가 생식선 및 생식기관에 분포(생착, 분화 등)되지 않으며 생식선 및 생식기관에서 이상이 확인되지 않았으므로, 생식발생독성시험을 수행하지 않음

예) 면역독성시험 : 반복투여독성시험에서 면역계 이상이 관찰되지 않았으므로 수행하지 않음.

〈표9. 효력시험 요약자료〉

시험종류		종 및 계통 (동물수)	모델종	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과	비고
약리작용시험	*in vitro* 또는 *in vivo*	*마우스*	*누드*	*피하*	*단회*		*예*		
				피하	*단회*		*해당사항 없음*		
안전성약리작용시험		*랫드*		*피하*	*2~4주*				
흡수·분포·대사·배설시험		*토끼*	*관절연골 손상모델*	*연골손상부*					*체내분포 시험*

그 밖에 개별 비임상시험 방법에 대한 세부내용은 아래의 식품의약품안전처의 관련 가이드라인 또는 안내서를 참고할 수 있다.

비임상시험 관련 참고할 수 있는 가이드라인 및 안내서
Ⅰ.세포치료제 비임상 관련 가이드 1. 줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인 2. 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인 3. 동종줄기세포치료제 면역독성 평가 가이드라인 4. 세포치료제의 비임상 평가를 위한 동물모델 적용사례 Ⅱ. 세포별 평가 가이드(제조품질+비임상) 1. 줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 2. 암치료를 위한 수지상 세포치료제 평가시 고려사항 3. 지지체를 포함하는 세포치료제 평가 가이드라인 Ⅲ. 유전자치료제 비임상 관련 가이드 1. 유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인 2. 유전자편집기술을 이용한 첨단바이오의약품 품질평가 가이드라인 (참고) 유전자치료제 임상시험 가이드라인 Ⅳ. 조직공학 및 융복합제제 관련 가이드 1. 환자 맞춤형 3D 바이오프린팅 기술적용 융복합제제 비임상평가 가이드라인 2. 3D 바이오프린팅 제품 등 세포 지지체 복합제품의 평가 가이드라인 Ⅴ. 상담사례집 첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집 Ⅵ. 기타 참고자료 1. 세포치료제 원료의약품 명명법 가이드라인 2. 의약품의 신속심사 적용기준 가이드라인 3. 생물의약품 국제공동기술문서 작성 가이드라인 해설 4. 임상시험용의약품의 치료목적 사용을 위한 가이드라인 5. 첨단바이오의약품 제제별 분류 해설서 6. 세포외소포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 7. 임상시험의 전반적인 고려사항 8. 혈장분획제제 품질평가 가이드

※ 상기 가이드라인은 지속적으로 수정·보완될 수 있으므로 연구계획서 작성시 반드시 최신 버전 여부를 확인할 것

4-1-1-1. 단회·반복투여독성시험

기본적으로 단기간 내에 나타나는 독성을 질적·양적으로 검사하는 단회투여독성시험을 실시하며, 임상연구의 연구계획상의 투여계획이 반복투여일 경우에는 장기간 내에 나타나는 독성을 검사하는 반복투여독성시험을 수행한다. 평가항목 및 관찰기간은 투여 방법과 투여된 세포의 조직에서의 생착, 분포, 지속성 등을 종합적으로 고려하여 설정한다.

독성시험에서는 개별 연구계획의 특성에 따라 적절한 평가항목 및 관찰기간을 설정하는 것이 중요하다. 가령 단회투여독성시험이라 하더라도 반복투여독성시험에서의 평가항목 및 관찰기간을 적용하여 독성시험을 실시할 수 있으며, 일반적으로 임상연구에서 독성시험으로 무독성용량(NOAEL)을 확인(제시)하는 것이 권고된다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우

① 반복투여가 예정된 경우에는 반복투여 독성시험으로 단회투여 독성시험을 갈음할 수 있다.

4-1-1-2. 종양원성시험(발암성시험)

종양원성시험(발암성시험)은 인체세포등을 시험동물에 투여한 후 장기적인 암의 유발여부를 질적·양적으로 검사하는 시험을 말한다.

세포치료제 중 ▲줄기세포, ▲핵형분석시험 결과 이상이 확인된 세포 등 종양형성 가능성이 있는 세포의 경우, ▲유전자치료제의 벡터 또는 도입 유전자의 산물이 종양을 형성할 가능성이 있는 경우, ▲유전자 조작된 세포 등을 사용하는 경우에는 기본적으로 종양원성시험을 고려해야 한다.

또한, 세포의 배양 또는 분화 등 처리 과정에서 종양을 일으킬 수 있는 요인이 포함되는 경우 등에도 투여용 인체세포등의 종양원성에 영향을 줄 수 있으므로 종양원성시험이 요구될 수 있다.

종양원성시험은 일반적으로 6개월이 필요하나, 배아줄기세포 또는 역분화줄기세포(유도만능줄기세포)와 같이 분화과정에서 종양 형성 가능성이 상대적으로 높다고 알려진 세포의 경우에는 그 이상의 추적관찰(예: 1년 이상)이 필요할 수 있다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우

① 세포의 기원, 제조방법 상 조작 및 처리정도, 시험관내 종양원성시험 등을 종합하여 종양형성 가능성이 낮은 경우 생체내 종양원성시험을 생략할 수 있다.

② 일반적으로 사람의 면역세포 및 체세포를 최소조작하여 인체에 투여하는 경우에는 종양원성시험을 생략할 수 있다.

③ 동물을 이용하여 인체세포등에 대한 종양원성을 평가하는 것이 불가능한 경우(또는 적절하지 않은 경우), 개별 연구의 특성을 고려하여 그 사유를 기술하고 종양원성시험의 수행을 생략할 수 있다.

【종양원성시험 대체 심의 사례】

- CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-cell)와 같은 면역세포-유전자치료 연구의 경우, 세포에 유전자가 무작위적인 위치에 삽입이 되는 것을 NGS(Next Generation Sequencing) 분석 등으로 증명하는 것으로 종양원성시험을 대체

4-1-1-3. 유전독성시험

유전독성시험은 투여용 인체세포등이 유전자(DNA 등) 또는 유전자의 담체인 염색체 성분에 미치는 상해작용을 검사하는 시험을 말한다. 따라서 유전자(DNA등)나 염색체 성분에 삽입 등 직접적으로 작용할 가능성이 있는 경우에는 유전독성시험이 요구될 수 있다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우

① 일반적으로 사람의 세포(면역세포, 체세포, 줄기세포)를 최소조작하여 인체에 투여하는 경우에는 유전독성시험을 생략할 수 있다.

② 일반적으로 DNA 또는 염색체 성분에 직접 작용할 가능성이 없다면 수행하지 않을 수 있다.

【유전독성시험 대체 심의 사례】

- CAR-T와 같은 면역세포-유전자치료 연구의 경우, 세포에 유전자가 무작위적인 위치에 삽입이 되는 여부를 NGS 분석 등으로 확인하는 것으로 유전독성시험을 대체

4-1-1-4. 생식·발생독성시험

생식·발생독성시험은 시험물질이 포유류의 생식·발생에 미치는 영향을 규명하는 시험을 말한다. 생체내 분포 시험 결과 투여한 인체세포등이 생식기관에 분포되는 것이 확인되었을 경우 필요로 할 수 있으며, 연구계획의 연구대상자에 임산부를 제외하지 않는 경우 해당 시험이 필수적으로 요구될 수 있다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우(식약처)

① 반복투여독성시험 및 분포시험 등을 통한 웅성(雄性)생식기관에 대해 검토가 이루어진 경우 웅성생식독성시험 자료를 생략할 수 있다.

② 반복투여독성시험 및 분포시험 등을 통한 자성(雌性)생식기관에 대해 적절한 검토가 이루어진 경우 영구피임, 폐경기 이후 등 임신가능성이 없는 여성에 대하여는 생식·발생독성시험자료 없이 임상연구를 실시할 수 있다.

4-1-1-5. 면역원성시험

면역원성시험은 투여용 인체세포등의 이상면역반응을 검사하는 시험을 말하며, 단회 또는 반복투여독성시험 등의 일부분으로 수행할 수 있다. 동종 유래의 인체세포등을 사용할 경우에는 해당 시험 결과가 요구될 수 있으며 자가세포라 하더라도 조작을 통하여 형질전환이 된 경우, 도입유전자의 발현산물 및 벡터에 함유되는 단백질 등에 의한 항원성 유발 가능성이 있는 경우 등에는 면역원성 시험이 필요할 수 있다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우

① 동물을 이용하여 인체세포등에 대한 면역원성을 평가하는 것이 불가능한 경우 (또는 적절하지 않은 경우), 적절한 시험관 내 시험(*in vitro*)으로 평가할 수 있다.

4-1-1-6. 국소내성(반응성)시험

국소내성(반응성)시험이란 투여용 인체세포등이 주사로 인체에 투여되는 경우에 주사부위(예: 정맥, 근육, 피내, 피하 등)에 나타나는 작용을 확인하기 위하여, 시험 동물을 이용하여 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 수행하는 시험을 말한다.

국소내성(반응성)시험은 단회 또는 반복투여독성시험 등의 부분으로 수행될 수 있으며, 임상연구에 있어 국소내성시험까지 요구되지 않는 경우가 일반적이다.

*[참고] **국소독성시험** : 투여용 인체세포등이 피부 또는 점막에 국소적으로 나타내는 자극을 검사하는 시험으로 단회 또는 반복투여독성시험 등의 일부분으로 수행될 수 있으며, 투여용 인체세포등이 피부(패치 등) 또는 점막을 통하여 투여되거나 직접 적용되는 경우에 국소독성시험을 실시

4-1-1-7 의료기기 또는 지지체 등 부수적 구성물질 안전성시험

인체세포등과 함께 의료기기 또는 지지체 등 부수적 구성물질을 사용하는 경우에는 안전성을 평가하기 위해 세포독성시험, 자극성시험, 급성 전신독성시험, 반복 노출 전신독성시험, 발암성시험, 생분해 시험, 독성동태시험, 면역독성시험 등의 결과가 요구될 수 있다.

다만, 허가된 의료기기를 사용하는 경우에는 해당 의료기기에 대한 허가사항 및 정보 등으로 갈음될 수 있다.

의료기기를 사용하는 경우의 제출자료는 「의료기기 생물학적 안전성 통합 가이드라인(식품의약품안전처 민원인안내서, 2019.10)」을 참고하면 된다.

4-1-2. 유효성 관련 비임상시험 자료

사용하려는 인체세포등의 치료 작용기전 및 유효성을 확인하기 위하여 비임상시험을 수행한다. 유효성 관련 비임상시험의 경우에는 GLP가 적용된 시험 결과가 필수적으로 요구되지 않으므로 ①대학 또는 연구기관 등 국내·외 전문기관에서 시험한 것으로서 기관의 장이 발급하고 그 내용등을 검토하여 타당하다고 인정할 수 있는 자료, ②해외에서 의약품이 허가된 경우 해당 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 약리시험자료로서 허가국 정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 확인 또는 공증한 자료, ③과학논문인용색인(Science Citation Index) 에 등재된 전문학회지에 게재된 자료 및 그 밖에 ①, ②, ③의 자료에 준하는 자료 등을 대체 자료로써 제출할 수 있다. 다만, 임상연구에 사용하려는 인체세포등을 이용한 자료이어야 하며 해당 임상연구의 투여용법 ·용량을 반영한 자료에 한하여 갈음될 수 있다.

비임상시험을 수행하지 않고 관련 문헌 등으로 대체할 경우에는 투여용 인체세포등의 작용기전에 대한 근거와 함께 해당 연구의 결과(요약을 포함) 및 유효성에 대한 고찰을 작성하여 제출하여야 하며, 심의위원회 등은 이에 대한 심의 후 인정 여부를 결정한다.

4-1-2-1. 약리작용시험

효과발현의 작용기전과 함께 효능을 포함한 효력을 뒷받침하는 약리작용에 관한 시험을 말한다. 시험관내 실험*(in vitro)*과 동물실험*(in vivo)*으로 구분할 수 있다. 시험관내 실험은 해당 질환을 대표하는 세포주를 이용하고, 동물실험은 해당 대상질환의 동물모델을 이용하여 확인하는 것이 원칙이다.

인체세포등이 투여 후 전신에 분포되는 등 분포 양상이나 이종세포에 대한 독성 등을 고려했을 때 시험동물을 사용하는 효력시험이 생체 내 활동을 예측하기에 적절하지 않을 수 있는 경우에는 시험관내 효력시험으로 갈음하거나 혹은 생체 내

활동을 예측할 수 있는 자료(선행연구 혹은 국내외 임상 선례 등)를 제출할 수 있다. 다만, 이 경우에는 심의위원회 등에서 해당 자료를 통한 약리 작용의 인정 여부에 대한 검토를 수행하며 그 결과에 따라 인정 여부가 결정된다.

4-1-2-2. 안전성약리시험

세포 또는 세포에서 분비된 활성물질이 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 등에 바람직하지 않은 잠재적인 약력학적 영향이 예측되는 경우 안전성약리시험이 필요할 수 있다. 개별 연구의 성격에 따라서는 단회 또는 반복투여독성시험 등의 부분으로 안전성약리시험이 수행될 수 있다.

4-1-2-3. 흡수·분포·대사·배설시험

적절한 동물종을 이용하여 투여된 시험물질의 흡수, 목적하는 부위 및 주변 또는 주요 장기 등에의 분포 및 지속성과 배출을 평가하는 시험을 말한다.

생식독성시험의 필요성 등을 가늠하기 위하여 일반적으로 분포에 관한 시험(체내분포시험)은 요구되며 시험방법 및 평가기준 등은 과학적 타당성이 인정되어야 한다.

제출자료 면제·대체·갈음 가능한 경우

- 정맥 투여되는 면역세포 등과 같이 흡수·분포·대사·배설시험 실시가 의미가 없다고 판단되는 경우 수행하지 않을 수 있다.

4-1-3. 기타 참고사항

임상연구에서 투여될 인체세포등이 비임상시험에 사용된 인체세포등과 다를 경우에는 투여용과 비임상시험용의 인체세포등이 동일한 제조공정과정을 거쳤음을 확인할 수 있는 자료 등 투여용과 비임상시험용의 인체세포등이 서로 동등하다는 자료가 요구될 수 있다.

작성예시

4-1-1. 안전성 관련 비임상 자료

4-1-1-1. 단회투여독성시험

투여용 인체세포등을 OOO 랫드에 정맥 투여 후 2일 및 2주 관찰 독성시험 및 24주 회복시험에서 암수 모두 임상적용 예정용량의 30배에서 무독성량을 확인함. GLP 보고서 별도 첨부함.

4-1-1-2. 종양원성시험

투여용 인체세포등을 OOO 랫드에 정맥 투여 후 26주 또는 52주 관찰하였을 때 종양이 형성되지 않음을 확인함. GLP 보고서 별도 첨부함.

4-1-1-3. 유전독성시험

투여용 인체세포등의 유전자 안정성을 확인한 결과, 유전자 변이가 발생하지 않았고 핵내 유전자에 변이를 일으킬만한 위험이 없으므로 유전독성시험을 실시하지 않음

4-1-1-4. 생식발생시험

투여용 인체세포등의 분포시험결과 생식기관에 분포하지 않음을 확인하였고, 또한 연구대상자에 임산부를 제외하므로, 생식발생시험은 실시하지 않음

4-1-1-5. 면역원성시험

본 세포는 동종세포를 이용하므로 면역원성시험을 실시함
면역원성을 평가하고 예측하기 위한 시험법으로 연구대상자의 말초혈액 단핵구를 *in vitro* 상에서 이식에 사용된 세포와 공동배양을 통해 말초혈액 내 포함된 면역세포들의 반응성을 측정하는 방식으로 혼합림프구 반응 시험을 진행하였음 식약처에서 제시한 혼합림프구반응시험의 시험정보집을 참고하여 상업적으로 구매 가능한 인간 말초혈액 단핵구 세포(ATCC, PCS-800-011)와 투여용 인체세포간에 혼합림프구 반응을 시행하여 면역 반응을 보이지 않는 것을 확인하였음. 면역원성시험 보고서 별도 첨부함. (또한 단핵구와 투여용 세포등의 공동배양을 통해 면역활성 결과로 나타나는 염증성 사이토카인인 interferon gamma와 tumor necrosis factor alpha 수준을 측정하여 면역활성이 없는 것을 확인하였음. 면역활성시험 보고서 별도 첨부함)
(또는)
본 세포는 자가세포를 최소조작하여 이용하므로 면역원성시험을 실시하지 않음

4-1-1-6. 국소독성시험

본 연구에서는 정맥 투여 예정이므로 국소독성시험을 실시하지 않음

4-1-2. 유효성 관련 비임상 자료

4-1-2-1. 약리작용시험(효력시험)

O개월령의 토끼 관절에 ACLT(Anterior cruciate ligament transsection) 수행하여 제작된 골관절염 모델에 투여용 세포치료제를 OOO에 반복 투여(투여 주기 명시) 후, △주/□주 째에 조직병리학적 분석을 통해 ☆☆☆ 효과를 확인함. 효력시험은 OOO에서 시행하였으며, 성적서를 확보하여 별도 첨부함

4-1-2-2. 안전성 약리시험

별도로 수행하지 않음

4-1-2-3. 체내분포시험

본 시험은 OO 마우스를 사용하여 투여용 세포치료제를 단회 △△△에 투여 후 체내분포도를 평가하기 위해 수행함. 투여 후 △△△에서의 최고농도 시점은 투여 후 1시간, 그 외 조직에서는 7일 경과 시점으로 확인되었으며, ◇◇일 경과 시점에 모든 조직에서 검출되지 않음을 확인함. 분포시험은 OOO에서 시행하였으며, 성적서를 확보하여 별도 첨부함

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

고위험 임상연구계획 승인을 위한 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료 종류별 고려사항
(제6조제2항제1호관련)

(향후 확정 예정)

5. 임상연구의 실시방법

임상연구의 실시방법에서는 인체세포등의 투여 방법, 경로, 투여계획(투여량·투여횟수·투여주기) 등의 내용을 근거와 함께 서술하고, 구체적인 임상연구 방법과 관련하여 투여 전 스크리닝부터 투여 이후 추적관찰 전까지 연구계획 세부 내용을 서술한다.

5-1. 인체세포 등의 투여

연구자는 투여용 인체세포등이 안전하고 효과적으로 투여될 수 있도록 적절한 투여 경로, 투여 방법, 투여 주기 등을 결정하여 그 방법 및 근거를 기술해야 한다.

투여 경로는 인체에 약물을 투여하는 부위와 관련된 것으로, 정맥, 근육, 경피, 피내, 경구, 비강 투여 등이 있다.

투여 방법은 크게 경구투여와 비경구투여로 구분되며, 비경구투여의 대표적인 예는 주사, 흡입, 외용제 등이 있다. 투여 과정에서 인체세포등의 희석, 용해, 분배, 혼합 등을 수행하는 경우 이에 대한 사항도 기록한다.

투여계획으로써 투여 예정 용량과 투여 횟수, 투여 주기를 기술한다. 투여량에 대해서는 용량 설정 근거에 대한 내용이 필요하다.

마지막으로 선행 및 병행치료, 병용 금기 약물 등의 임상연구 수행 시 특이사항이 있는 경우 해당 내용을 구체적으로 서술한다.

5-2 연구대상자의 방문 주기 및 방문 차수별 검사

연구대상자의 방문 주기 및 방문 차수별 검사 내용을 기술한다. 방문 차수에 따른 관찰 항목, 임상검사항목을 포함하여 투여 후 추적관찰하는 기간 및 계획을 구체적으로 서술한다. 장기추적관찰을 계획할 경우 장기추적관찰 기간에 대한 내용도 함께 명시한다.

[참고] 임상연구 설계·분석 방법 및 근거

임상연구에서 그 결과의 신뢰성과 타당성을 확보하기 위한 적절한 임상연구 설계·분석 방법 및 근거가 작성되어야 한다.

임상연구에 있어 일반적으로 단일군 투여 전후 비교방법과 무작위배정 비교방법이 활용될 수 있으며 무작위배정 비교방법에는 평행설계(Parallel Design), 교차설계(Cross-over Design) 및 요인설계(Factorial Design)등이 있다.

자료분석계획으로는 먼저 자료수집을 위한 증례기록표(CRF)를 작성하고 자료의 통계적 분석 원칙(예: 배정된대로 분석(Intention to treat analysis, 계획서 순응군 분석, 치료받은 대로 분석) 및 방법(예: t-test·ANOVA 등 연속변수에 대한 분석, 카이제곱검정·비모수검정 등 이산변수에 대한 분석)을 세우고 기술할 수 있다.

한편, 위에서 언급한 임상연구 설계분석 방법 및 근거 관련 내용은 임상연구제도의 취지에 따라 소수의 연구대상자를 선정하여 연구하는 파일럿형태의 연구 등 통계적 유의미성을 따지기 어려운 임상연구에서는 생략될 수 있다.

작성예시

5-1. 인체세포 등의 투여

5.1.1. 투여 방법

표적항암제 투여 후 ○일째 투여용 인체세포등을 투여
(혹은)
카테터를 삽입 후 ○일 내에 투여용 인체세포등을 투여

5.1.2. 투여 경로

정맥 투여

5.1.3 투여량/투여횟수/주기

○ X 10^8 cells, 3회, 1주 간격

5.1.3.1 용량 설정의 근거

비임상시험에서 수행한 유효성 평가 시 동물의 ☆☆ 대비 투여된 인체세포 등의 수에서 유의미한 도출 결과를 성인의 평균 ☆☆로 산출한 세포수임.

5.1.4. 임상연구 절차

[스크리닝 및 연구대상자 선정]

스크리닝 시, 연구대상자들로부터 인구학적 정보를 수집한다. 동의 시점으로부터 3개월 이내의 과거와 현재의 병력, 약물 복용력, 수술력을 조사한다. △△△의 발병시기 및 아형도 함께 확인한다.

대조군과 시험군은 순차적으로 배정된다. 선정기준에 해당되는 환자들은 먼저 1차적으로 시험군에 1차적 배정을 마친 후, 대조군으로 1:1로 배정된다.

[투여 당일]

• 절차

1) 대상자의 ☆☆☆ 부위의 피부를 소독한다.

2) 한 손으로 ☆☆☆를 고정하고 스칼프 바늘을 삽입한다.

3) 스칼프 바늘에 주사기를 연결해 혈액이 역류되는지 확인한다.

4) 검사에 필요한 양만큼 혈액을 분당 1cc 속도로 총 ○○cc를 채취한다.

5) 줄기세포 주사기를 연결해 투여용 인체세포등을 분당 1cc 속도로 천천히 주입한다.

(...)

• 주의사항

연구대상자는 투여용 인체세포 ◎◎◎을 투여 받은 후 24시간 동안 급성 이상반응을 확인하기 위해 입원하게 되며, ◇차 투여 후 4주 뒤 안전성 및 잠재적 유효성을 확인함

• 투여직전 보관 방법, 장소 등

투여용 세포치료제는 투여 시기에 맞춰서 세포처리시설 내에서 10cc syringe 에 ○ml의 현탁화제 ◎◎◎ 에 준비하여, 멸균백내에 보관 이동 후 60분 이내로 환자에게 투여함. 대조군은 △△△을 통일하게 스티커로 가려서

(...)

[선행 및 병행 치료]

임상연구 참여 이전부터 대상자가 지속적으로 복용하던 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 치료약물은 원칙적으로 허용한다. 다른 치료제 중 ◇◇ 치료제는 연구 종료까지 동일용량으로 병용투여를 지속하도록 하며, 새로운 약물의 추가는 허용되지 않는다.

[병용금기 약물]

임상연구 과정 중 □□□ 약물은 연구기간 내내 병용투여가 허용되지 않는다.

5.2. 연구대상자의 방문 주기 및 방문 차수별 검사

(표로 제시)

1) 임상적 평가(과거력, 가족력 등)

2) 활력 징후 및 체중

3) 신체검진 및 신경학적 검진

4) 심전도 및 심장 초음파 (스크리닝(방문1), 12주(방문10))

5) 흉부 X-ray

(...)

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

6. 연구대상자 선정기준 및 수

연구대상자란 대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 중대한 질환, 「희귀질환관리법」제2조제1호에 따른 희귀질환, 그 밖에 난치질환 등을 가진 사람으로서 첨단재생의료의 임상연구의 대상이 되는 사람을 말한다.

연구자는 연구대상자의 안전과 인권보호를 위하여 임상연구의 목적에 적합한 연구대상자의 선정기준을 설정하여야 한다. 필요할 경우 성별, 인종(필요한 경우), 연령, 체중, 건강상태, 질병정도(증상), 동반질환, 임신 및 병용약물 등을 고려한 연구대상자의 선정·제외기준에 대한 검토 내용도 기술되어야 한다.

연구 수행 시 검정하고자 하는 일차적 연구가설과 연구자가 의도하지 않은 연구대상자의 이탈, 연구 중지 등에 대비한 중지·탈락기준 설정과 예상 탈락률을 고려한 목표 연구대상자의 수 설정을 권장한다.

예상 연구대상자 수는 절대적이 아니며, 계획된 연구에 필요한 결과를 얻을 수 있는 최소한 이상의 연구대상자 이여야 한다.

대조군이 있는 연구의 경우, 각 군에 대한 배정방법(무작위, 양측눈가림 등) 및 필요성 등에 대하여 구체적으로 기록하되 대조군에 대한 치료가 환자의 질병 및 건강상태를 악화시키지 않도록 권익 보호 등에 유의하여야 한다.

적정 연구대상자 수는 일차적 연구가설이 명확히 설정되어 있는 경우에는 이를 검정할 수 있는 최소한의 대상자 수를 통계적으로 산출하는 것이 원칙이나, 반드시 통계적 유의성을 확보할 수 있는 연구대상자 수를 설정 및 모집하도록 요구되는 것은 아니다. 가령 상대적으로 관련 연구성과가 부족한 고위험 연구과제에 대해서는 연구대상자의 수를 최소한으로 수행하는 파일럿 연구와 같은 방식이 권고될 수 있다.

작성예시

6. 연구대상자의 선정기준 및 수

6.1. 선정기준

연구대상자는 임상연구에 참여하기 위하여 반드시 다음의 기준을 모두 충족해야 한다.

1. 스크리닝 검사 당시 연령이 20세 이상 55세 이하
2. 연구자가 인체세포등의 특성에 따라 설정, 실시한 건강검진(문진, 활력징후, 12-lead ECG, 신체검사, 진단검사 등)을 통하여 대상자로 적합하다고 판단된 자
3. 본 임상연구 참여에 앞서 시험의 목적, 내용, 임상연구에서 사용할 인체세포등의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 임상연구의 전 과정 참여에 자발적으로 동의한 자

6.2. 제외 기준

다음의 기준 중 어느 것이라도 해당되는 연구대상자는 본 임상연구에 참여할 수 없다.

1. 연구자가 임상적으로 유의한 것으로 판단한 동반 질환의 증거가 있는 경우
2. 병인을 알 수 없는 활동성 감염 또는 발열(≥38℃)환자 혹은 진행 중인 세균 혹은 진균 감염자
3. 위장관, 간, 신장, 호흡기계, 대사, 면역 또는 호르몬 장애가 있는 경우
4. 다른 임상연구에 참여 중인 경우
5. 임상연구에 대한 순응도를 저하시킬 수 있는 기타 심각한 의학적 상태

6.3. 중도탈락 기준

다음의 기준 중 해당되는 개별 연구대상자는 임상연구에서 제외될 수 있다.

1. 연구대상자의 자발적인 동의 철회에 해당되는 경우
2. 연구대상자가 다른 의학적 이유(수술, 질병 또는 이상반응)로 더 이상 참여할 수 없을 경우
3. 이 기준 외에, 연구자의 임상적 판단을 토대로 언제라도 연구대상자의 참여를 중단시킬 수 있다.

6.4. 목표한 대상자 수 및 산출 근거

목표한 연구대상자 수는 총 5명이다. 본 임상연구는 최초의 인간 대상 연구로서, 환자의 안전성·유효성 자료 수집 및 후속 임상연구의 설계에 대한 정보의 목적으로 계획되어 연구대상자 수의 통계적 검정을 고려하지 않았다.

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

마지막으로, 연구대상자를 모집공고문을 통하여 모집하여 연구를 실시할 경우, 연구대상자 모집공고문을 마련하여야 한다. 연구대상자 모집공고문 역시 「약사법」 제34조에 따른 임상시험 대상자 모집 공고를 참고할 수 있다.

연구대상자 모집공고문의 내용은 「첨단재생바이오법」 제48조, 시행령 제42조의 거짓·과대 광고의 내용에 따라 임상연구 참여에 부당한 영향을 미치는 사항인 거짓·과대 광고 등이 금지되므로 이 점에도 유의하여야 한다.

참고로, 연구대상자 모집공고문을 작성하는 경우 「Ⅴ. 제출서류 서식」의 **[예시4] 임상연구 모집공고문 예시(안)**을 이용할 수 있다.

7. 연구대상자의 동의 및 개인정보 보호 대책

「7. 연구대상자의 동의 및 개인정보 보호 대책」에서는 연구대상자에게 어떠한 방식과 내용으로 동의가 이루어지고 있는지에 대한 내용과 적절한 개인정보보호 대책이 기술되어야 한다.

7-1. 연구대상자의 동의

연구책임자 또는 연구책임자의 위임을 받은 자는 임상연구를 실시하기 전에 연구대상자 또는 법정대리인(또는 대리인)의 자발적인 동의 및 자필 서명을 받아야 하고, 이를 문서화할 때 관련 규정을 준수하며, 헬싱키선언에 근거한 윤리적인 원칙을 바탕으로 합법적인 절차를 따라야 한다.

연구대상자 또는 법정대리인(또는 대리인)에게 동의를 얻기 전에, 설명문 및 동의서 등의 서식을 포함하여 임상연구와 관련된 서면 정보들을 읽을 충분한 기회를 제공하여야 한다. 또한 임상연구에 대해 충분한 설명을 하고, 세부사항에 대한 질문을 받아 만족할 수 있는 답변을 통하여 임상연구의 참여 여부를 자발적으로 결정할 수 있도록 충분한 시간과 기회를 제공하여야 한다.

연구대상자에게 제공되는 설명문 및 동의서에는 임상연구에서 제안된 방법 및 연구대상자들에게 정보를 전달하기 위해 계획된 절차를 구체적으로 기술하여야 하고, 법 제11조 및 규칙 제8조에 따라 다음의 사항이 포함되어야 한다.

【참고】 동의서 필수 포함 내용
• (법 제11조제1항) 1. 임상연구의 목적 및 내용, 2. 임상연구 후 예측되는 결과 및 이상반응, 3. 손실에 대한 보상, 4. 개인정보 보호 및 제공, 5. 동의의 철회, 6. 이상반응 신고 및 장기추적조사 등 사후조치에 관한 사항 • (복지부령 제8조) 1. 다른 치료법이 있을 경우 그 치료법의 종류 및 방법, 2. 안전관리기관의 연구대상자에 대한 개인정보 관리, 3. 안전성 확보를 위한 연구대상자의 행동지침 및 제약 등

한편, 취약한 환경에 있는 연구대상자를 대상으로 하는 임상연구의 경우 대상자의 대리인에게 반드시 동의를 받아야 하며, 취약한 환경에 있는 연구대상자란 응급상황에 처한 환자, 미성년자와 자기 의사결정에 의해 동의를 할 수 없는 대상자 등이 포함된다.

연구책임자는 취약한 연구대상자인 미성년자를 포함시키는 연구를 수행하고자 할 경우, 법 제11조제2항에 따라 미성년자인 본인과 부모(또는 법정대리인)의 동의를 함께 받아야 한다. 인간대상연구에서 미성년자의 기준은 생명윤리법 제16조제2항 및 동법 칙 제14조제1항에 따라 18세 미만을 말한다. 미성년자 대상자가 동의 능력이 제한되어 대리인의 동의를 받더라도 이들에게 직접 연구 참여 의사를 묻는 것은 필요하다.

연구책임자는 설명문 및 동의서 등의 서식을 심의위원회의 승인을 받은 서식을 사용하여야 하며, 승인 이후 변경이 필요한 경우에는 변경승인 및 재승인을 받은 것만 사용할 수 있다. 또한 동의 과정에 대한 기록이 적절히 문서화 되어야 한다.

참고로, 설명문 및 동의서를 작성하는 경우「Ⅴ. 제출서류 서식」의 **[예시1] 설명문 및 동의서**를 이용할 수 있다.

7-2. 연구대상자의 개인정보 보호 대책

임상연구에 참여하는 연구대상자에 관한 개인정보는 비밀로 유지되며, 관련 법률 및 규정에 따라 관리해야 한다. 임상연구를 목적으로 개인정보를 수집하기 위해서는 연구대상자로부터 수집하고자 하는 ▲개인정보의 범위·열람 및 그에 대한 사유, ▲개인정보 이용·처리 및 공개에 관한 사항, ▲개인정보의 수집·이용 및 처리에 대한 동의를 철회할 수 있는 연구대상자의 권리에 관한 내용이 포함되어야 하며, ▲정보 처리 및 보호를 위한 개인정보 수집 동의 절차 및 보호 대책을 기술하도록 한다.

개인정보보호법「개인정보 처리 방법에 관한 고시」제4조 표시방법에 의거하여 서면동의 시 중요한 내용을 표기하도록 하고 있어 수집하고자 하는 연구대상자의 개인정보의 항목, 보관 및 폐기 등에 관한 중요한 내용에 글씨 크기·색깔·굵기·밑줄 등으로 명확히 표시하여야 한다.

【참고】 개인정보 처리 방법에 관한 고시
• (제4조 서면 동의 시 중요한 내용의 표시 방법) 1. 글씨의 크기는 최소한 9포인트 이상으로서 다른 내용보다 20퍼센트 이상 크게 하여 알아보기 쉽게 할 것 2. 글씨의 색깔, 굵기 또는 밑줄 등을 통하여 그 내용이 명확히 표시되도록 할 3. 동의 사항이 많아 중요한 내용이 명확히 구분되기 어려운 경우에는 중요한 내용이 쉽게 확인될 수 있도록 그 밖의 내용과 별도로 구분하여 표시할 것.

작성예시

7-1 연구대상자의 동의

임상연구책임자는 연구대상자 및 대리인에게 해당 임상연구와 관련된 모든 사항과 예측 가능한 결과에 대해 자세히 설명하고, 대상자가 궁금해하는 모든 문의사항에 대해 답변하여 임상연구 참여에 대해 자발적으로 결정할 수 있도록 충분한 시간을 주어야 함

임상연구책임자는 임상연구 대상자로부터 동의를 받을 때까지는 해당 임상연구의 계획서에 기재된 특정 검사나 임상연구를 진행할 수 없다. 연구대상자가 자발적으로 희망하는 경우 책임자가 서면으로 대상자의 서명을 취득하고, 책임자의 서명 후 동의설명문과 서명한 동의서의 사본을 임상연구대상자에게 제공함

* 설명서 및 동의서 별도 제출.

7-2 개인정보 보호 대책

임상연구 참여기록과 의무기록 등을 포함한 임상연구대상자의 개인정보는 정보 검토를 담당하는 관련자에게만 제공되도록 관리하고, 임상연구 심의위원회를 포함한 관련 기관은 대상자의 자료를 열람하여 확인하고 복사할 수 있음

임상연구 결과는 차후 출판될 수 있으나 임상연구 대상자의 이름과 다른 신상에 대한 정보는 익명화되어 기밀로 유지함

수집하는 임상연구 대상자의 개인정보, 민감정보는 다음과 같음

1. 개인정보: 성명, 병원등록번호, 성별, 생년월일, 연락처
2. 의무기록: 과거병력, 시술 및 수술력, 동반질환, 약물 투여력

개인정보와 관련된 문서의 보관은 첨생법에 따라 10년 동안 보관하고, 이후 기관 내 표준작업지침서의 절차에 따라 적절하게 폐기하도록 한다.

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

8. 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼 등 연구대상자 안전관리 방안

첨단재생바이오법 제10조제4항, 시행령 제10조제2호에 따라, 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구 실시기준에서 정한 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼을 마련하여 준수해야 한다. 또한, 첨단재생바이오법 제20조제2항, 규칙 제16조제1항, 첨단재생의료 안전관리에 관한 규정 제6조에 따라 재생의료기관은 이상반응에 대해 조치 및 보고하여야 한다.

임상연구를 진행하는 도중 발생할 수 있는 부작용을 포함한 예측되는 이상반응을 상세하게 나열하고, 이에 대한 주의사항과 조치사항에 대해 구체적으로 기술해야 한다. 연구대상자의 안전보호를 위하여 연구책임자 및 연구담당자 등의 역할을 기술하고, 기관 내부에서 취해야 할 조치사항 등을 기술한다.

*[참고] 특별관심이상반응(AESI: Adverse Event of Special Interest): 해당 재생의료기술(세포치료제, 유전자치료제 등) 적용에 따라 발생하는 것으로 알려진 또는 가능한 위험으로 간주되는 임상적으로 중요한 이상반응
예) CRS(Cytokine Release Syndrome)는 유전자치료(CAR-T 치료 등)연구대상자들에게 자주 발생하며 인과성을 인정받은 이상반응

기관 내 표준작업지침서(SOP) 등을 통해 이상반응 조치 및 보고 절차가 이미 정립되어 있고, 해당 연구의 특성상 동 SOP만으로 연구수행이 가능한 경우에는 '기관 내 SOP에 따름' 등의 서술도 가능하다.

작성예시

8. 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼 등 관련 연구대상자 안전관리 방안

8.1. 예측 가능한 중대한 이상반응

- 인체세포 주입에 따른 예측 가능한 중대한 이상반응

▶ 사망

▶ 심각한 생명의 위험을 가져온 경우

8.2 예측 가능한 기타 이상반응

- 인체세포 주입에 따른 예측 가능한 기타 이상반응

▶ 피부 (발진), 소화계 (구토, 설사, 복통 등), 호흡계 (기침, 저산소증, 호흡곤란 등) …

▶ 피부 (다한증), 소화계 (복부 팽만), 감각계 (시각 장애, 후각 상실 등) …

〈참고〉

▶ 첨단재생의료 안전관리에 관한 규정 제2조제7호

- 중대한 이상반응 : 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다
  가. 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
  나. 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
  다. 선천성 기형 또는 이상이 발생한 경우
  라. 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
  마. 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생한 경우를 중대한 이상반응의 경우
- 기타 이상반응 : 그 외에 발생한 모든 이상반응. 임상연구와 반드시 인과관계를 가지는 것은 아니다.

8.3. 이상반응 발생 시 담당자의 의무

- 현재까지 비임상연구에서 발생한 예측하지 못한 중대한 이상반응은 없었으나, 인체세포등에 대한 투여로 인해 예측 불가능한 이상반응은 일어날 수 있다. 따라서, 본 연구에 대한 이상반응 시 각 담당자는 다음과 같은 의무를 수행할 예정이다.

1) 연구책임자의 의무

(1) 연구대상자의 이상반응 발생과 관련하여 다음과 같이 필요한 조치를 취할 것이다

① 연구대상자의 생명 및 건강의 보호를 위하여 필요한 의학적 조치 (감염성이 있다고 의심될 경우에는 격리 조치를 포함한다.)

② 해당 첨단재생의료 임상연구의 중지 검토

③ 인체세포등을 공급한 세포처리시설에 대한 이상반응 발생 사실의 통지

④ 이상반응 중증도에 따라 기관생명윤리위원회 및 안전관리기관 보고절차 준수

(2) 중대한 이상반응의 경우 필요한 의학적 조치 후 지체없이 기관생명윤리위원회와 안전관리기관에 각각 서면 및 안전관리정보시스템을 통해 보고하고, 해당 이상반응이 종결될 때까지 지속적으로 조치사항에 대해 보고한다.

(3) 기타 이상반응의 경우 인지한 날로부터 30일 이내에 안전관리정보시스템을 통해 안전관리기관에 보고한다.

연구대상자 안전관리 방안에 관한 사항은 재생의료실시기관 SOP 규정을 따른다.

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

【참고】 첨단재생의료 임상연구의 이상반응 정의 및 기록·보고

「첨단재생의료 안전관리에 관한 규정」

■ 이상반응(Adverse Event, AE) 정의

- 임상연구 중 연구대상자에게서 발생한 바람직하지 않고 의도하지 않은 증후, 증상, 질병을 말하며, 이상반응의 증상 정도에 따라 크게 중대한 이상반응과 기타 이상반응으로 분류한다.
  - 중대한 이상반응: 임상연구에 참여한 연구대상자에게 발생한 이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

    가. 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우

    나. 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우

    다. 선천성 기형 또는 이상이 발생한 경우

    라. 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우

    마. 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례
  - 기타 이상반응: '중대한 이상반응'을 제외하고 연구대상자에게 발생한 모든 이상반응(임상연구와 반드시 인과관계를 가지는 것은 아니다)

■ 이상반응 기록·보고

- 임상연구에 참여한 연구대상자에게 발생한 모든 이상반응은 중증도에 따라 정해진 기한 내에 안전관리정보 시스템을 통해 기록하고, 안전관리기관에 보고한다.
  - 중대한 이상반응: 의학적 조치 후 지체없이
  - 기타 이상반응: 30일 이내
- 이상반응은 다음과 같은 항목이 포함된 「첨단재생의료 안전관리에 관한 규정」 별지서식 '이상반응 보고서'를 작성하여 보고한다.
  - 보고자의 성명, 재생의료기관명, 소재지
  - 임상연구과제정보(승인번호), 과제명, 승인일자
  - 이상반응 최초보고 및 추적보고(최초 보고 이후 의학적 조치 후 보고)
  - 중대한 이상반응 여부 (중대한 이상반응일 경우 해당 정보 기재)
  - 이상반응에 대한 구체적인 정보(이상반응명, 증상 발현일·종료일, 증상 지속 기간, 이상반응 경과 및 이상반응에 대한 조치 등)
  - 연구대상자에게 사용된 인체세포등에 관한 정보
  - 해당 치료제와 이상반응간의 인과관계
  - 연구자의 종합의견

관련 법령

법 제20조(안전성 모니터링과 이상반응 보고) ② 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구를 한 후 연구대상자에게 이상반응이 발생한 사실을 알게 되거나 제3항에 따라 연구대상자로부터 신고를 받은 경우 지체 없이 안전관리의 장에게 보고하여야 한다.
③ 연구대상자는 첨단재생의료 임상연구로 인하여 이상반응이 발생하였다고 의심되는 경우 재생의료기관 또는 안전관리기관의 장에게 신고하여야 한다.

복지부령 제16조(이상반응의 보고 등) ① 재생의료기관은 법 제20조제2항에 따라 이상반응이 발생한 사실을 알게 되거나 같은 조 제3항에 따라 연구대상자로부터 신고를 받은 경우 다음 각 호의 조치 중 필요한 조치를 해야 한다.
1. 연구대상자의 생명 및 건강의 보호를 위하여 필요한 의학적 조치(감염성이 있다고 의심될 경우에는 격리조치를 포함한다)
2. 해당 첨단재생의료 임상연구의 중지
3. 인체세포등을 공급한 세포처리시설에 대한 이상반응 발생 사실의 통지
② 법 제20조제3항에 따라 연구대상자가 안전관리기관의 장 또는 재생의료기관의 장에게 이상반응 발생 의심신고를 하는 경우에는 서면, 전화, 전자우편 등의 방법으로 할 수 있다.
③ 안전관리기관의 장은 제2항에 따른 신고를 받은 경우 그 사실을 지체 없이 해당 임상연구를 실시한 재생의료기관에 알려야 한다

9. 임상연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약

법 제11조제4항에 따라, 재생의료기관은 연구대상자에게 발생할 수 있는 건강상의 피해를 배상 또는 보상하기 위해 보험에 가입하고, 피해 발생으로 보상하는 경우에는 연구대상자에게 사전에 설명한 보상 절차 등을 준수해야 한다.

연구 중단에 따른 손실 보상에 관한 사항을 포함하여 임상연구에 참여함으로써 발생할 수 있는 건강상의 피해 또는 사고가 발생하였을 경우 보상, 배상 및 치료방법 등 연구대상자에 대한 보상대책을 구체적으로 기술하고, 이와 관련한 보상규약을 제출해야 한다.

참고로, 피해자보상에 대한 규약을 작성하는 경우 「Ⅴ. 제출서류 서식」의 **[예시1] 붙임. 피해자보상에 대한 규약**을 이용할 수 있다.

작성예시

9. 임상연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약

첨단재생바이오법 제10조에 따라, 첨단재생의료실시기관으로 지정 받은 후, 첨단재생의료 임상연구를 실시한다. 또한, 규정에 따라 임상연구에 필요한 설비 및 전문 인력을 갖추어, 연구대상자의 안전보호를 위해 노력한다. 연구담당자는 본 연구계획서에 명시된 이상반응 및 주의사항 등을 사전에 충분히 숙지하여 연구 도중 발생할 수 있는 이상반응에 대해 대비하여 조치를 취한다.

임상연구가 중지 및 탈락된 경우, 연구책임자는 해당 시점까지 진행된 연구 자료를 기록, 보관해야 한다. 또한, 이에 대한 내용을 기관생명윤리위원회와 안전관리기관에 보고해야 한다.

연구책임자는 해당 임상연구로 인해 발생한 신체적인 손상(사망포함)에 대해 보상하여 연구대상자가 본 연구에 의해 어떠한 불이익을 받지 않도록, 별도의 보상규약[별도첨부]에 의거하여 연구대상자에게 보상 할 것이다. 이를 위해 임상연구를 실시하기 전에 "보험의 보장범위, 비보장범위 및 보험 보장금액" 등을 충분히 검토한 후, 보험에 가입한다.

*별도첨부: **피해자 보상에 대한 규약**

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

관련 법령

법 제11조(첨단재생의료 임상연구의 동의) ④ 재생의료기관은 연구대상자에게 발생할 수 있는 건강상의 피해를 배상 또는 보상하기 위하여 보험에 가입하고, 피해 발생으로 보상하는 경우에는 연구대상자에게 설명한 보상 절차 등을 준수하여야 한다.

10. 임상연구를 통해 생성된 자료의 기록, 수집 및 보관 등 관리 방안

법 제10조제4항과 복지부령 제5조 및 첨단재생의료 안전관리에 관한 규정 제3조에 따라, 모든 임상연구 관한 사항을 기록하여 관리·보관하고 안전관리기관에 보고하여야 한다. 이를 위하여, 임상연구 관련 자료의 이용 및 열람 범위, 관리·책임 주체, 보관 기간 및 보관 방법, 폐기 방법 등에 대하여 자세히 기술해야 한다.

관련 법령

법 제10조(첨단재생의료실시기관) ④ 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구에 관한 사항을 보건복지부령으로 정하는 바에 따라 기록하고 관리·보관하고, 그 기록을 제19조에 따른 첨단재생의료안전관리기관의 장에게 보고하여야 하며, 그 밖에 대통령령으로 정하는 첨단재생의료 임상연구 실시기준을 지켜야 한다.

복지부령 제5조(첨단재생의료 임상연구의 기록 및 보고 등) ① 재생의료기관은 법 제10조제4항에 따라 다음 각 호의 사항을 포함하는 연구대상자별 임상연구에 관한 기록(전자문서를 포함한다)을 작성하여 영 제23조제1호에 따른 첨단재생의료 임상연구 정보를 수집 · 관리하기 위한 정보시스템(이하 "임상연구정보시스템"이라 한다)을 통하여 법 제19조에 따른 첨단재생의료안전관리기관(이하 "안전관리기관"이라 한다)의 장에게 보고해야 한다.

1. 인체세포등의 투여 등 첨단재생의료 임상연구의 실시 내용 및 그 결과
2. 세포처리시설에서 제공받은 인체세포등에 관한 사항
3. 법 제10조제3항 단서에 따라 처리한 인체세포등의 이용에 관한 사항(법 제10조제3항 단서에 따라 재생의료기관에서 직접 인체세포등을 처리한 경우만 해당한다)
4. 법 제20조제2항에 따른 이상반응 발생 등의 보고에 관한 사항
5. 첨단재생의료 임상연구의 최종 연구 결과

② 제1항에 따른 보고의 방법 및 절차는 안전관리기관의 장이 정하여 고시한다.

③ 재생의료기관은 제1항 각 호의 사항에 관한 원본 데이터를 첨단재생의료 임상연구를 실시한 날부터 10년 동안 관리 · 보관해야 한다. 다만, 안전관리기관의 장은 법 제21조에 따른 장기추적조사의 실시 대상인 첨단재생의료 임상연구의 경우 영 제24조제1항에 따라 법 제13조에 따른 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하 "심의위원회"라 한다)의 심의를 받은 장기추적조사계획에 따라 첨단재생의료 임상연구에 관한 기록의 관리 · 보관 기간을 연장할 수 있다.

국립보건연구원고시 제3조(임상연구 기록의 보고) ① 재생의료기관은「첨단재생의료 안전 및 지원에 관한 규칙」(이하 "규칙"이라 한다) 제5조제1항에 따라 임상연구 계획서에 대하여 적합 통보 또는 승인을 받은 날로부터 30일 이내에 임상연구 과제개요 등 관련 정보를 정보시스템에 등록하여야 한다. 다만 해당 기한 내에 첫 번째 연구대상자 동의서를 취득하게 된 경우 취득일로부터 7일 이내에 등록하여야 한다.

② 재생의료기관은 제1항의 등록 이후 임상연구 진행에 따라 연구대상자 등록, 인체세포등 투여 등의 기록사항이 발생하면 해당일로부터 7일 이내에 정보시스템에 등록하여야 한다.

③ 재생의료기관은 제1항에도 불구하고 정보시스템에 임상연구 관련 정보를 기한 내에 등록할 수 없는 부득이한 사유가 있는 경우 국립보건연구원장과 협의하여 정보 등록시점을 연장할 수 있다.

11. 연구비 규모 및 재원 조달 방안

연구대상자 수, 연구 기간 등을 고려하여 임상연구의 목적을 달성하는데 필요한 연구비 규모 및 재원 조달 방안에 대해 기술한다.

연구비는 재생의료기관 자체 조달, 국가연구비 지원 및 외부지원의 형태로 마련될 수 있는데, 국가연구비 지원사업에 신청할 경우 3책5공*을 고려해야 한다.

*[참고]「보건의료기술연구개발사업 관리규정」제11조제2항에 따라 연구자가 참여연구원으로 동시에 수행할 수 있는 연구개발과제는 최대 5개 이내로 하며, 그중 주관연구책임자로서 동시에 수행할 수 있는 연구개발 과제는 최대 3개이며, 공동연구책임자로서 동시에 수행할 수 있는 연구개발과제는 최대 5개임

더불어 외부지원 연구비로 재원 조달 시, 해당 연구비의 지원 목적, 지원 규모, 외부지원에 따른 이해상충의 여부를 검토한 후 이를 기술해야한다.

참고로, 연구비 규모 및 재원 조달 방안을 작성하는 경우 「Ⅴ. 제출서류 서식」의 **[예시3] 재생의료 임상연구비 예산 내역서**를 이용할 수 있다.

작성예시

11. 연구비 규모 및 재원 조달 방안

본 임상연구는 '22년 03월 01일부터 '24년 05월 02일까지 4명을 대상으로 총 550,000,000원의 연구비가 필요하다. 그 중, 300,000,000원을 기관 내 자체로 재원을 조달 할 예정이다. 첨부한 [서식13]은 자체로 조달한 재원으로 인체세포등 관련 재료비, 연구대상자 지원비, 현미경 사용비 등을 고려하여 예산 계획을 산정하였다. 임상연구의 필요한 금액 중 남은 재원 250,000,000원은 '첨단재생의료 임상연구지원사업'을 신청하여 조달할 계획이다. 추후 연구비 조달이 완료될 경우, 해당 부분에 대한 연구계획을 변경할 예정이다.

*별도첨부: 연구비 예산 내역서

※ 본 예시는 참고사항으로 심의사례를 바탕으로 요약·재구성하여 작성된 것임.
실제 연구계획서 작성 시에는 보다 구체적이고 상세한 기술이 필요함

12. 임상연구 인력·시설·장비 운용 계획

임상연구에 참여하는 인력, 활용되는 시설 및 장비에 대한 운용계획을 작성하여야 한다.

인력의 경우 임상연구의 수행에 실제 참여하는 인력을 중심으로 작성하되 아래의 표를 활용하여 기재하고, 임상연구시 기존 재생의료실시기관 지정시 등록된 시설·장비 외 별도로 추가 활용되는 시설·장비가 있을 경우 구체적 사용 목적, 활용계획, 겸용 또는 전용 여부 등을 작성하여 기술한다.

다만, 재생의료기관이 인체세포등을 직접 채취·배양·해동·세척 등의 처리를 하는 경우에는 보건복지부장관이 정하여 고시하는 바에 따라 인체세포등 관리자와 별도로 인체세포등의 처리 업무를 수행하는 담당자를 두어야 한다.

참고로, 연구책임자의 연구실적내역을 작성하는 경우 「Ⅴ. 제출서류 서식」의 **[예시2] 연구책임자 연구실적내역**을 이용할 수 있다.

〈 표10. 참여 연구자 인력 정보 〉

번호	인력구분[1]	성명	전공	소속 및 직책	교육 이수 여부[2] (O/X)
1	*연구책임자*				
2	*연구담당자*				
3	*인체세포등 관리자*				
4	*정보관리자*				
5	*(자체처리 시 추가)* *인체세포 등 처리담당자*				

1) 임상연구 내 해당 인력의 역할을 기준으로 구분
2) 「첨단재생의료 안전 및 지원에 관한 규칙」[별표1] 제2호바목에 따라 보건복지부장관이 정하는 교육을 말함

또한 임상연구계획서가 적합 또는 승인을 받은 후 참여인력 변경이 필요한 경우에도 **첨단재생의료실시기관 필수인력 현황 등록**과 **연구계획서(참여인력) 변경이 필요함**에 유의하여야 한다.

※ 첨단재생의료실시기관 필수인력 변경신청 → 보건복지부 재생의료정책과연구계획서 참여인력 변경신청 → 심의위원회 사무국

13. 참고문헌

연구의 계획 및 수행을 위해 참조한 참고문헌들을 기술한다. 특히, 연구의 배경과 방법 등 과학적 타당성을 근거로 제시한 내용에 대한 참고문헌을 모두 기재해야 한다. 참고한 논문은 저자, 논문명, 학술지명(게재지명), 발행연도, 권(호), 페이지수 순서대로 정리하여 작성한다. 다만, 참고문헌은 본문에 인용된 순서대로 작성하고, 해당 본문에 그 번호를 표기한다.

작성예시

13. 참고문헌

(1) Gil-dong Hong et al, "논문 제목", Journal of Korea, 2001, 1(3):45-55
(2) Young-Hee Kim et al, "논문 제목", Journal of Immunology, 2021, 4(3):7-20

III. 제출서류 서식

■ 제출서류 목록

구분	제출서류	제출여부	비고
〈공통 필수 제출서류〉			
● 연구계획 심의신청서 [서식1] / (연구계획변경시)첨단재생의료 연구계획 변경 신청서 [예시5]		□유 □무	
● 첨단재생의료 연구계획		□유 □무	
	• 연구대상자 설명서 및 서면동의서 ([예시1] 참조)	□유 □무	
	• 세포처리시설 허가증 사본, 공급계약서	□유 □무	
	• 기타 *(추가 제출서류가 있는 경우 목록 작성)* *예) 연구계획 변경사항 대비표[예시6]*	□유 □무	
〈고위험 임상연구 추가 제출서류〉			
● 연구계획 승인신청서[서식2]		□유 □무	
● 시행령 제13조제1항의 자료			
	• 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료	□유 □무	
	• 인체세포등의 채취 · 검사 · 처리 · 보관 기준에 관한 근거자료	□유 □무	
	• 기타 *(추가 제출서류가 있는 경우 목록 작성)*	□유 □무	
● (식약처 신속 · 병합 검토 희망시) 고위험 임상연구 식약처 신속 · 병합 검토 신청서			
〈저위험 임상연구 추가 제출서류〉			
	• 재생의료기관의 자체 세포처리 시 현황*[서식3] *세포처리시설이 아닌 재생의료기관에서 자체적으로 세포를 처리할 경우에 한함	□유 □무	
〈기타 제출서류〉			
	• 연구대상자 피해 보상 규약 ([예시1] 붙임참조)	□유 □무	
	• 연구책임자 연구실적내역 ([예시2] 참조)	□유 □무	
	• 참여 연구자 인력 정보	□유 □무	
	• 참여 연구자별 교육이수증 사본	□유 □무	
	• 선행연구 및 비임상연구결과 근거자료	□유 □무	
	• 재생의료 임상연구비 예산 내역서 ([예시3] 참조)	□유 □무	
	• 연구대상자 모집 공고 ([예시4] 참조)	□유 □무	
	• (요양급여 적용 신청 시) 임상연구 요양급여 적용 결정신청서[서식4]	□유 □무	

*상기 요약표는 신청기관의 작성 편의를 위한 것으로, 세부 내용 및 제출서류 등은 요건 심사과정에서 수정 · 추가될 수 있음
** 진한 글씨는 필수로 제출하여야 하는 서류

※ 해당사항이 없는 항목에는 비고란에 '해당사항 없음'이라고 작성

[서식1] (공통) 첨단재생의료 연구계획 심의신청서

■ 첨단재생의료의 안전 및 지원에 관한 규칙 [별지 제5호서식]

첨단재생의료 연구계획 심의신청서

※ 색상이 어두운 난은 신청인이 작성하지 않습니다.

접수번호	접수일	처리기간	90일

신청인 (연구책임자)	성명	전화번호
	주소	

연구기관	기관 명칭	등록번호
	소재지	
	대표자 성명	

연구내용	연구제목
	연구목적
	연구기간
	이용할 인체세포등

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제12조제1항, 같은 법 시행령 제11조제1항 및 「첨단재생의료의 안전 및 지원에 관한 규칙」 제9조에 따라 위와 같이 신청합니다.

년 월 일

신청인(연구책임자) (서명 또는 인)

기관장 (서명 또는 인)

첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 위원장 귀하

첨부서류	다음 각 호의 사항이 포함된 첨단재생의료 연구계획 1. 연구의 목표 및 실시기간 2. 연구의 위험도에 대한 자체 구분 및 연구의 안전성 · 유효성에 대한 근거 3. 연구에 사용되는 인체세포등의 종류, 채취 · 검사 · 처리 · 보관 절차 및 방법 4. 인체세포등의 투여 방법 · 경로 · 주기 등 연구의 실시방법 5. 연구대상자의 서면동의서 6. 연구대상자의 선정기준 및 수 7. 이상반응 발생 시의 조치 매뉴얼 등 연구대상자에 대한 안전관리 방안 8. 연구 참여로 인한 사고 발생 시 연구대상자에 대한 보상 대책 및 관련 규약 (연구 중단에 따른 손실 보상에 관한 사항을 포함합니다) 9. 연구대상자의 개인정보 보호 대책 10. 연구비의 규모 및 재원 조달 방안 11. 연구를 통해 생성된 자료의 기록, 수집 및 보관 등 관리 방안	수수료 없음

210mm×297mm[백상지 80g/㎡(재활용품)]

서식

[서식2] (고위험) 첨단재생의료 임상연구 승인 신청서

■ **첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙 [별지 제1호서식]**

첨단재생의료 임상연구 승인 신청서

접수번호	접수일	처리기간 120일

신청인 (대표자)	의료기관의 명칭	의료기관장의 성명
	주소 및 연락처	

연구내용	연구 제목
	연구 목적
	연구 기간
	연구대상 인체세포등

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제12조제3항, 같은 법 시행령 제13조제1항 및 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제4조에 따라 위와 같이 첨단재생의료 임상연구의 계획 승인을 신청합니다.

년 월 일

신청인(대표자) 성명 (서명 또는 인)

담당자 성명 및 전화번호

첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 위원장 귀하

첨부서류	1. 첨단재생의료 연구계획 2. 비임상시험에 관한 결과 내용 및 관련 자료 3. 인체세포등의 채취 · 검사 · 처리 · 보관 기준에 관한 근거 자료 4. 그 밖에 제1호부터 제3호까지의 규정에 따른 자료와 유사한 것으로서 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 자료	수수료 없음

210㎜ × 297㎜[백상지 80g/㎡ 또는 중질지 80g/㎡]

서식

[서식3] 재생의료기관의 자체 세포처리 시 현황

■ 첨단재생의료실시기관 지정 및 세포처리업무 관련 준수사항 등에 관한 규정 [별지 제3호서식]

재생의료기관의 자체 세포처리 시 현황

시설 현황	
인체세포등 자체 처리 관련 시설	구획 구분 여부
채취실	예 [ ] 아니오 [ ]
인체세포등 처리실	예 [ ] 아니오 [ ]
1) 기구·기계·용기 등의 세척시설 및 세척 후 건조·멸균에 필요한 시설과 멸균상태를 유지할 수 있는 보관시설	예 [ ] 아니오 [ ]
2) 인체세포등을 처리하기 위해 필요한 멸균시설 또는 제균시설	예 [ ] 아니오 [ ]

장비 현황					
자체처리 관련 장비	설치장소	용도	수량	제조회사	비고
무균작업대(레벨2 이상)					
인체세포등 보관 관련 장비 (자동온도기록계 등)					
인체세포등 처리에 필요한 기구·기계(원심분리기 등)					
시설·장비의 오염 방지 및 온도·습도 유지 장치					
기타					

인력 현황			
인체세포등 처리책임자	담당자:	인체세포등 관리자 겸임 여부	예 [ ] 아니오 [ ]
세포처리업무 기록 책임자	담당자:	정보관리자 겸임 여부	예 [ ] 아니오 [ ]
연락처 (행정업무담당)	담당자 : 전화번호 : 팩스번호 : 이메일 :		

첨부서류	「첨단재생의료 실시의료기관 지정에 관한 규정」 제8조에 따른 시설·장비·인력 등을 갖추었음을 확인할 수 있는 서류(각 시설·장비 목록에 대한 설명과 실증자료, 도면 등을 포함한다)

작성 방법
○ 해당사항이 없는 경우 '해당없음'으로 기입하고, 내용이 많은 경우 별지로 첨부

210mm×297mm[백상지(80g/㎡) 또는 중질지(80g/㎡)]

서식

[서식4] 「임상연구의 요양급여 적용에 관한 기준」 별지1호

■ **임상연구의 요양급여 적용에 관한 기준 [별지 제1호서식] 〈개정 2019.1.18., 2021.4.30.〉**

임상연구 요양급여 적용 결정신청서

※ [ ]에는 해당되는 곳에 √표를 합니다. (앞쪽)

접수번호	접수일	처리일	처리기간

요양기관	기관(단체)명	기관기호	
	소재지(주소) (전화번호:) (전자우편:)		
연구책임자	성명	생년월일	
연구명	한글명	CRIS 등록번호	
	영문명		
심의여부 (중복체크 가능)	식품의약품안전처	심의대상 [ ] 심의면제 [ ] 해당없음 [ ]	
	임상시험심사위원회(IRB)	심의대상 [ ] 해당없음 [ ]	
	첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회	심의대상 [ ] 해당없음 [ ]	
수행기관	단일기관 [ ]		
	다(多)기관 [ ] (임상연구 수행기관명 및 기관기호(모두 기재):)	신청형태	단일신청 [ ]
			개별신청 [ ]
연구설계	임상연구 대상자 (실험군: 명, 대조군: 명)		
	연구기간 년 월 일 부터 년 월 일 까지 (개월)		
연구종류	국가연구개발사업 연구 [ ] 해당사항 없음 [ ]		
기획주체	연구자 주도 [ ] 의뢰자 주도 [ ] (의뢰자 명칭:)		

연구 지원 항목(의약품 및 의료기기, 연구비 등 구체적으로 기재)

※ 다기관 단일신청의 경우 기관별로 연구 지원 항목이 상이하다면 각 기관별로 기재

서식

(뒤쪽)

예측되는 부작용(합병증)	(주합병증:)	(부합병증:)
비 고		

「임상연구의 요양급여 적용에 관한 기준」 제4조 제1항에 따라 위 연구에 대한 요양급여 적용결정을 신청합니다.

년 월 일

신청인(신청기관): (서명 또는 인)
담당자 성명:
담당자 전화번호:
담당자 전자우편(e-mail):

건강보험심사평가원장 귀하

제출서류	1. 임상시험심사위원회(IRB) 심의의뢰서 등 2. 기타 보건복지부장관이 필요하다고 인정하여 제출을 요청하는 자료

작 성 방 법

1. 각 항목의 란이 부족한 경우에는 별지를 활용하시기 바랍니다.
2. 요양급여 결정신청 당시 CRIS 등록이 완료된 경우 서식에 따라 CRIS 등록번호를 기재하고, CRIS 등록이 완료되지 않은 경우에는 완료 후 임상연구를 실시하기 전에 CRIS 등록번호를 건강보험심사평가원에 제출하여 주시기 바랍니다.
3. '국가연구개발사업 연구'는 중앙행정기관이 법령에 근거하여 연구개발과제를 특정하여 그 연구개발비의 전부 또는 일부를 출연하거나 공공기금 등으로 지원하는 과학기술 분야의 연구개발사업을 의미합니다.
4. 다기관 단일신청의 경우 각 기관별로 연구책임자 성명 및 생년월일, IRB 승인여부, 연구기간(개월수) 등을 비고란에 기재해주시기 바랍니다.

처 리 절 차

이 신청서는 아래와 같이 처리됩니다.

신 청 인	처리기관
임상연구 요양급여 적용 결정신청서 작성 · 제출 →	**건강보험심사평가원장 접수**
	↓
보건복지부장관 결정 통보 **(접수 후 30일 이내)** *제3조제2항에 해당하는 임상연구의 경우 60일 이내 ←	**임상연구급여평가위원회 심의** *제3조제2항에 해당하는 임상연구의 경우

[예시1] 연구대상자 설명문 및 동의서 예시(안)

연구대상자 설명문 및 동의서

본 연구대상자 설명문 및 동의서 예문은 연구자들이 연구를 시행하고자 할 때 사전에 해당 연구대상자에게 충분한 설명을 제공 후 자발적인 동의를 얻는데 도움을 주고자 작성되었습니다. 본 예문은 관련 법령이나 지침에서 요구되는 사항들을 연구자들이 사용하기 쉽게 기본 틀로서 제공하는 것이 주요 목적이므로 연구자들은 이를 바탕으로 해당 연구에 맞춰 연구대상자, 연구대상자의 대리인 또는 참관인이 이해할 수 있는 쉬운 용어를 사용하여 작성하여 주시기 바랍니다.

연구대상자 설명문

Version. ____

연구과제명 :

기관명, 소속 및 직책 :

연구책임자 성명 :

주소 :

공동연구자 성명, 소속 및 직책 :

본 연구는 (연구에 대한 간략한 설명) 에 대한 연구입니다. 이 설명문 및 동의서에서 수반되는 검사 및 절차 등 본 연구에 대하여 자세히 알려드리며, 이러한 사항을 귀하게 알게 되면 본 연구 참여를 원하는지에 대한 여부를 결정하는데 도움이 될 것입니다.

귀하는 본 연구에 참여할 것인가에 대한 여부를 결정하기 전에, 이 설명문과 동의서를 주의 깊게 읽으시기 바랍니다. 이 연구가 왜 수행되며, 무엇을 수행하는지 귀하가 이해하는 것이 중요합니다. 본 연구를 수행하기 전 귀하에게 본 연구에 대한 설명을 해드릴 것이며, 이해되지 않는 사항이 있거나 더 알고 싶은 사항이 있다면 질문하시기 바랍니다. 귀하는 참여 여부를 결정하기 전에 필요하다면 가족, 친구 또는 주치의와 의논할 수 있습니다.

이 연구는 자발적으로 참여 의사를 밝히신 분에 한하여 연구가 수행될 것이며, 참여를 원하지 않으시면 참여하실 필요가 없습니다. 귀하는 참여 여부에 상관없이 가능한 최선의 진료를 받을 것입니다.

귀하가 본 연구에 참여를 원한다고 결정하는 경우, 귀하에게 동의 부문에 서명하도록 요청할 것입니다. 귀하의 서명은 귀하께서 자신(또는 법정대리인)이 이 연구의 참여에 동의하고 본 연구에 대해 그리고 위험성에 대한 설명을 듣고 이해했음을 의미합니다.

귀하가 보관할 수 있도록 연구대상자 설명문 및 동의서의 사본을 귀하에게 드릴 것입니다.

1. 연구의 배경 및 목적

간략하게 연구 배경 및 목적에 대해 기술

2. 연구 참여 대상

연구에 선정되는 대상자의 특성 및 대상자 수를 기술

3. 연구 방법

모든 연구 과정. 각종 검사 방법, 횟수, 장소 등 전반적인 연구 절차에 대해 상세히 기술

예시

4. 임상연구 참여 기간

전체 연구 참여 기간 및 방문 횟수 등에 대해 자세히 기술

예시) 총 연구 참여 기간은 선별검사 기간을 제외하고 투여 후 첫 방문일로부터 추적방문일까지 0회 방문, 00일~00일이 소요됩니다.

5. 연구 참여에 따른 이득 및 위험

연구 참여에 따른 이득 및 위험요소 상세히 나열

예시) 본 연구는 OOO 투여 시 OOO을 평가하는 것으로 귀하가 이 연구에 참여하는데 있어서 직접적인 이득은 없으며 어떠한 금전적 보상도 없습니다. 그러나 귀하가 제공하는 정보는 OOO에 대한 이해를 증진하는데 도움이 될 것입니다. 연구 기간 동안 대상자분께 실시되는 모든 검사와 OO비용의 부담은 연구자가 부담하게 됩니다. 또한 귀하가 연구 참여 시 교통비 등의 사례비로 귀하에게 매 방문시 OOO원이 지급될 것입니다.

본 연구에 참여하시게 되면 OOO을 투여 시 불쾌한 감정이 유발될 수 있으며 투여 과정에서 통증이 동반됩니다. 하지만 혈관 내 삽입이 정상적으로 이루어지고 일정시간이 경과하면 큰 불편 없이 지낼 수 있습니다.

6. 임상연구 후 예측되는 결과 및 이상반응

임상연구 후 예측되는 결과 및 예측 가능한 부작용, 예측 불가능한 부작용 등 상세히 기술

7. 이상반응 신고, 장기추적조사 등 사후 조치에 관한 사항

이상반응 신고, 장기추적조사 등과 같은 임상연구에 대한 사후 조치 계획 및 과정 등 상세히 기술

예시) 본 연구에 참여하는 동안 발생하는 이상반응은 즉시 연구진(Tel.OO-OOO-OOOO)에게 연락주시고 안내사항을 따르시기 바랍니다. 만일 필요한 경우에는 직접 첨단재생의료안전관리기관(Tel.043-719 -7694)에 이상반응을 신고할 수 있습니다.
(장기추적조사 대상과제) 본 연구는 첨단재생의료기술이 적용되기 때문에 장기적인 안전성 확인을 위하여 연구종료 후 일정기간 장기추적조사를 받게 됩니다.
(장기추적조사 비대상과제) 본 연구는 첨단재생의료기술이 적용되기 때문에 연구종료 후라도 새로운 안전성 문제가 밝혀지는 경우 장기추적조사를 받으실 수 있습니다.)

8. 임상연구 참여에 따른 손실에 대한 보상

예시) 본 연구에 참여함으로써 예측된 이상반응 및 부작용을 비롯하여 연구 목적으로 투여한 것이 직접적인 원인이 되어 귀하에게 피해가 발생한 경우에는 귀하가 피해로부터 회복될 때까지 피해자 보상규약에 따라 연구자가 피해를 보상합니다. 다만 대상자가 서로 합의한 연구 방법에서 이탈함으로써 야기된 손상, 대상자의 부주의에 의해서 초래된 손상에 대해서는 보상하지 않습니다.

9. 연구대상자의 안전성 확보를 위한 행동지침 및 제약

임상연구 진행 중 안전성 확보하기 위한 연구대상자의 준수사항 및 주의사항을 기술하고, 법 제20조제2항에 따라 연구대상자는 이상반응이 발생하였다고 의심이 되는 경우 재생의료기관(연구책임자) 또는 안전관리기관의 장에게 신고하여야 함을 기술함.

예시) 본 연구에 참여하기로 한 날부터 OO일 이내에 전문의약품이나 일반의약품 또는 비타민제제 등을 복용하지 않도록 하며 투여 후 과도한 음주(30g/일) 및 과도한 운동(30분 이상 지속적인 전신 동작이 포함된 운동)을 삼가셔야 합니다. 또한 이상반응이 발생하였다고 의심이 되는 경우 동의서 마지막 장 아래에 적혀 있는 연락처로 재생의료기관 또는 안전관리기관의 장에게 신고하여야 합니다.

10. 검체 채취 등 이용에 대한 사항

검체 채취 등 이용 및 폐기 등에 대한 사항 기술함

예시

11. 개인정보 보호 및 이용·제공 & 문서 관리에 관한 사항

개인정보 보호 및 이용·제공에 대한 세부 사항을 상세히 기술하며, 「개인정보 처리 방법에 관한 고시」 제4조에 의거하여 서면동의 시 중요한 내용의 표기

예시) 본 연구의 참여로 귀하에게 수집되는 개인정보는 개인정보보호법 등의 관계 법령에 의해 보호를 받습니다. 이에 본 임상연구가 진행되는 동안 수집되는 개인정보(민감정보 포함) 항목, 목적, 보유기간, 활용, 제공 등에 대해 귀하에게 설명하고 동의를 받고자 합니다. 연구대상자의 정보보호를 위해 수집되는 자료의 불필요한 개인식별자는 제거합니다. 다만, 안전 관리를 위한 목적으로 연구대상자의 인체세포등 채취, 처리 및 이후 추적관리 등 개인을 식별하기 위해 연구대상자의 주민등록번호가 수집될 수 있습니다. 수집한 주민등록번호는 별도의 가명화 시스템 등을 활용하여 개인식별번호로 변환 처리하여 사용할 것이며, 연구대상자의 장기추적조사 등 개인 식별이 필요한 경우에는 익명화된 정보를 재식별하여 사용할 수 있습니다. 이 정보는 연구를 위해 OO년간 사용되며 수집된 정보는 개인정보 보호법에 따라 적절히 관리됩니다. 관련 기록의 보관은 접근이 통제된 안전한 공간이나 잠금장치가 있는 파일 보관함에 보관하도록 합니다. 전자문서파일은 적절한 방화벽을 설치하고 비밀번호를 설정하여 보관할 것이며 패스워드는 주기별로 변경하도록 합니다. 또한 연구 파일에 접근할 수 있는 사람은 연구에 등록되어 접근권한을 가진 자로 제한하도록 합니다. 연구에서 수집된 자료는 연구 종료일로부터 OO년간 보관 및 활용할 수 있으며, 장기추적대상의 경우에는 기간이 연장될 수 있습니다. 보관기간이 지난 문서의 폐기는 재생의료기관의 표준작업지침에 따라 폐기할 것이며, 연구 종료일 이후로는 이들 문서가 사고 등에 의해 파손 또는 분실되지 않도록 문서 보관실 등 지정된 장소에 이관하여 보관합니다.

귀하의 개인정보 및 민감정보를 수집 및 이용하는 목적은 본 임상연구의 활용 및 결과에 대한 정리, 분석 및 보고 업무를 수행하기 위함입니다. 이를 위해 본 연구에서 수집하는 개인정보와 민감정보에 대한 보호 및 이용·제공에 대한 사항입니다.

1) 본 연구에서 수집하는 개인정보와 민감정보는 다음과 같습니다.
①수집하는 개인정보의 항목 : 성명, 성별, 주민등록번호, 연락처, 주소
②수집하는 민감정보의 항목 : 병력, 진료기록, 검사결과, 이상반응 등 건강관련 정보

2) 본 연구의 실시절차 및 자료의 신뢰성 검증, 이상반응조사 등 안전관리를 위해 본원 기관생명윤리심의위원회, 보건복지부 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회, 첨단재생의료안전관리기관, 식품의약품안전처 (고위험 연구일 경우)가 본 연구에서 수집된 귀하의 개인정보 및 민감정보를 확인할 수 있습니다.

3) 또한, 첨단재생바이오법 제22조에 따라 첨단재생의료안전관리기관(국립보건연구원)은 본 임상연구의 장기적 안전성 조사를 목적으로 귀하의 개인정보와 민감정보를 수집하여 활용할 수 있으며, 필요시 타 기관(국민건강보험공단, 통계청 등)이 보유한 자료와 연계할 수 있습니다.

4) 모든 정보는 관련 법령에 따라 관리·보호되며, 연구결과 또는 조사결과 발표 시에도 익명화를 통해 귀하의 신원에 대한 비밀은 보장됩니다.

5) 귀하께서 동의하는 경우에 한하여 희귀질환 및 난치성질환 연구의 발전을 위해 본 연구에서 수집된 귀하의 개인정보(성별), 민감정보(건강관련 정보) 및 타기관(국민건강보험공단, 통계청, 건강보험심사평가원 등) 연계자료를 제3의 연구자에게 제공할 수 있습니다. 제공 절차는 첨단재생의료안전관리기관에서 익명화 및 기관생명윤리심의위원회의 심의를 거쳐 진행됩니다. 이 모든 과정에서 귀하에 대한 모든 기록에 대하여 비밀을 보장하며, 법적인 범위 내에서 공개적으로 이용되지 않을 것이며, 연구 결과는 발표하더라도 귀하의 신원에 대한 비밀은 보장됩니다.

12. 동의의 철회에 관한 사항

언제든지 자발적인 동의 철회가 가능하도록 기술하고 동의의 철회 후 대상자 안전에 대한 사항(추적관찰 등)을 기술

예시

예시) 귀하는 본 연구에 참여할 것인지의 여부를 자발적으로 결정하십시오. 동의 후에라도 연구에 관계없이 언제라도 원하시면 동의를 철회하고 연구 참여를 중도에 그만둘 수 있으며 이로 인한 불이익은 없습니다. 단, 아래의 경우에는 연구책임자의 판단하에 귀하는 연구가 중지, 탈락이 됩니다.

1) 본 연구에 참여하는 동안 연구책임자의 판단 없이 연구의 안전성 평가에 영향을 줄 것으로 예상되는 약물을 복용한 경우
2) 임상적으로 받아들일 수 없을 정도의 중대한 이상반응 또는 이상소견으로 더이상 연구 진행이 불가능하다고 판단되는 대상자
3) 대상자가 요청하는 경우
4) 기타 연구책임자의 판단으로 연구를 중단시켜야 하는 경우
동의의 철회가 되면 귀하의 안전을 위해 추적관찰이 진행됩니다. 추적관찰은 OO회 방문이 시행되며 추적관찰 시 OO 검사를 요구할 수 있습니다.

13. 참여의 대안(치료의 대안)

본 연구 참여 외 연구대상자가 선택할 수 있는 다른 치료법이 있을 경우 그 치료법의 종류 및 방법 기술

예시) 귀하는 이 병원에서 치료를 받기 위해 본 연구에 참여할 필요는 없습니다. 귀하가 이 연구에 참여하지 않을 선택권이 있으며 본 연구에 참여하지 않더라도 이 병원에서 치료를 받을 수 있습니다. 귀하의 선택에는 다음과 같은 방법이 포함될 수 있습니다.

1) 귀하의 질환에 도움이 되는 약물을 투여받지 않고 증상 조절에 도움이 되는 치료만 받는 것을 선택할 수 있습니다.
2) 귀하의 질병 치료를 위해 다른 치료를 선택하여 받을 수 있으며, 이와 관련하여 연구자에게 질문을 할 수 있습니다.
3) 귀하는 연구에 참여를 원하지 않는다고 결정할 수 있으며, 다른 연구 참여가 가능할 때까지 기다릴 것입니다.

14. 새로운 정보의 생성에 따른 사항

연구대상자의 지속적인 연구참여에 대하여 자발적인 동의를 위한 새로운 정보의 공유 등에 대한 내용 기술

예시) 연구기간 동안 대상자의 연구 지속 참여 의지에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 수집되면 적시에 대상자에게 알려드립니다.

15. 윤리의 확보 방안

연구자의 윤리적인 연구 수행을 위한 준수 및 윤리성 확보 방안을 기술

예시) 본 계획서에 규정된 절차는 연구자가 이 연구를 실시, 평가하고 결과를 기록하는데 있어 헬싱키 선언의 근본 정신을 준수하도록 하고 첨단재생바이오법, 생명윤리 및 안전에 관한 법률 및 관련 규정에 따라 시행할 것입니다. 계획서 및 연구대상자에게 제공되는 사항은 국내 규정에 따라 연구 실시 전에 정식 승인을 얻을 것이며 승인 전에 연구를 실시하지 않을 것입니다.

16. 연구 문의

연구대상자의 권리, 안전, 복지를 위한 기관의 관련 부서 및 연구책임자의 연락처와 함께 안전성 모니터링 기관인 안전관리기관의 연락처도 함께 기술

예시) 본 연구에 대해 질문이 있거나 연구대상자 등으로서 귀하의 권리에 대한 질문이 있을 경우 또는 이상반응이 발생하였다고 의심이 되는 경우 다음 연락처로 신고하여 주시기 바랍니다.

연구책임자	성명		연락처	
담당연구코디네이터	성명		연락처	
기관생명연구윤리심의위원회(IRB)	연락처			
임상연구보호센터(HRPP)	연락처			
안전관리기관 (이상반응 발생 시 신고)	연락처	043-719-7692/7694	사이트 주소	

예시

연구대상자 동의서

연구과제명 :

1	나는 동의서를 읽었고, 내용을 충분히 이해합니다.	□
2	나는 담당의사_____ (으)로부터 자세하게 설명을 듣고, 궁금한 사항이 있으면 질문을 하였으며, 적절한 답변을 들었습니다.	□
3	나는 이 연구에 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.	□
4	나는 이 동의서에 기술된 바에 따라 이 연구에서 얻어진 나에 대한 정보를 현행 법률과 연구윤리심의위원회 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는데 동의합니다.	□
5	나는 담당 연구자나 위임받은 대리인이 연구를 진행하거나 결과 관리를 하는 경우와 보건 당국 등 실태조사를 하는 경우에는 비밀로 유지되는 나의 개인 신상 정보를 직접적으로 열람하는 것에 동의합니다.	□
6	나는 임상연구 외의 다른 치료를 받아야 하거나 이 연구계획서에 따르지 않을 경우, 기타 임상연구 대상자 선정기준에서 제외되는 경우에 이 임상연구에 참여할 수 없다는 것을 알고 있습니다.	□
7	나는 임상연구 기간 중 언제라도 중도에 임상연구 참여를 거부하거나 중단할 수 있고 이러한 결정이 나에게 어떠한 불이익이 없다는 것을 알고 있습니다.	□
8	나는 자유로운 의사에 따라 임상연구 참여를 요청하며, 나의 서명은 이 설명문과 동의서 사본 1부를 받았다는 것을 뜻하며 연구 참여가 끝날 때까지 사본을 보관하겠습니다.	□
9	(장기추적조사 대상과제) 나는 이 연구가 종료된 후 장기추적조사에 참여해야 함을 알고 있습니다. (장기추적조사 비대상과제) 나는 이 연구가 진행중 또는 종료된 후에라도 안전성에 대한 우려사항이 새롭게 밝혀지는 경우 장기추적조사에 참여해야 함을 알고 있습니다.	□
10	나는 희귀질환 및 난치성질환 극복과 첨단재생의료기술의 발전을 위해 첨단재생의료안전관리기관이 본 연구에서 수집한 개인정보(성별), 민감정보(건강관련 정보), 타기관(국민건강보험공단, 통계청, 건강보험심사평가원 등)의 연계 자료를 익명화 및 생명연구윤리심의 절차에 따라 제3의 연구자에게 제공하는 것에 (동의합니다 □, 동의하지 않습니다 □).	

연구대상자	성명:	서명 또는 인:	서명일:
법정대리인 (필요시)	성명: 연구대상자등과의 관계:	서명 또는 인:	서명일:
입회인 (필요시)	성명:	서명 또는 인:	서명일:
연구책임자	성명:	서명 또는 인:	서명일:

붙임. 피해자 보상에 대한 규약(예시참고)

【참고】 피해자 보상규약
임상연구과 관련하여 발생한 손상에 대한 연구대상자의 치료비 및 치료방법 등을 제공하는 원칙과 절차를 수립하여 제시한다. 피해자 보상에 대한 규약에는 보상원칙과 보상이 되지 않는 경우에 대한 원칙, 보상수준에 대한 기준을 포함한다. 2021년 6월에 공표된 식품의약품안전처의 "임상시험 피해자 보상에 대한 규약 및 절차 마련을 위한 가이드라인"을 참고하여 〈첨단재생의료 임상연구 피해자 보상규약〉을 제출해야 한다.

(예시)

피해자 보상에 대한 규약

■ **연구제목** : XX대상으로 00줄기세포를 이용한 안전성·유효성 검증을 위한 임상연구

■ 보상원칙

1) 본 임상연구 기간 중 발생한 연구대상자의 이상반응이나, 일시적인 손상에 대해서는 적절한 의학적 처치를 실시할 것이며, 본 임상연구로 인한 예측하지 못한 부작용 등 예기치 않은 사고에 의한 연구대상자의 신체적 손상 (사망 포함)에 대해서는 적절히 보상한다.
2) 손상의 원인이 인체세포등 투여 또는 임상연구 관련 치료 등으로 발생한 것이 명백히 판명될 경우에 연구대상자에게 보상한다.
3) 일시적인 통증 또는 쉽게 치료할 수 있는 정도의 손상이 아니라 지속적인 장애 등이 남는 심각한 손상에 대해서만 보상한다.
4) 본 임상연구 중에 의해 생긴 부작용이나 부작용 처치 과정에서 발생된 손상이 있는 경우, 인체세포등 투여로 인한 직접적인 원인이 된 손상에 대해 보상한다.

■ 보상제외

1) 연구책임자의 후원하에 시행되지 않았거나 연구자가 제공하지 않은 인체세포등, 치료방법 등으로 인하여 발생한 유해사례의 경우
2) 임상연구의 결과로 기대되는 결과의 불충분에 대한 보상
3) 서류 합의한 임상연구계획서를 준수하지 않아 일어난 손상(임상연구계획서에 요구되지 않은 검사 또는 치료적 조치로 인한 경우 포함)
4) 연구대상자의 부주의로부터 발생된 경우
5) 연구대상자의 기저 질환의 진행 및 악화에 의해 발생한 경우

■ 보상절차

1) 연구책임자(담당자)의 보편적이고 적절한 의학적 처치에도 불구하고 신체상의 손상을 입은 연구대상자는 연구책임자(담당자)나 재생의료기관에 보상을 요구한다.

예시

2) 재생의료기관은 위 보상요청을 받은 후 지체 없이 보상대상 해당여부 및 보상기준에 대한 평가를 마치고 전조의 규정에 따라 연구대상자에게 통보하며, 이에 관한 합의가 성립하거나 이에 갈음하는 자문결과, 확정판결 또는 결정 후 보상해야 한다.

■ 보상 평가 기준

보상수준은 손상의 본질, 그 정도, 지속성 여부 등을 고려한 적절한 액수여야 하며, 한국 법정 판례의 유사손상들에 대해 일반적으로 지급되는 것과 동일하여야 한다.

위의 여러 제반 내용을 참고하여, 연구대상자가 본 임상연구에 의해 어떠한 불이익이라도 받지 않도록 주의하며, 만약 본 임상연구에 의해 문제점이 발생한 경우 피해자 보상규약에 의거하여 책임질 것을 서약합니다.

예시

[예시2] 연구책임자 연구실적내역 서식

연구책임자 연구실적내역

기 본 정 보			
성 명		소 속	
전공 및 학위		현 직 책	

논문·특허·저서 실적(최근 5년)				
번호	구분[1]	논문명/특허명/저서명[2]	게재지/출판사/등록번호[3]	연도[4]
1				
2				
3				
···				

기타 실적(최근 5년)		
번호	구분[1]	기타 실적내용[5]
1		
2		
3		
···		

년 월 일

성 명 (서명 또는 인)

예시

주요 항목 설명

1) 구분 : 논문, 특허(국내/국외), 저서, 기타(기술이전, 과제 등) 등 하나 선택하여 기재

2) 논문명/특허명/저서명 : 논문명, 특허명 또는 저서명을 기재
- 논문은 게재가 확정된 것(accepted, in press)까지 포함하며, 특허는 등록된 것만 인정

3) 게재지/출판사/등록번호 : 논문 및 저서의 경우 출판한 저널의 명칭 또는 회사를 기재하고, 특허인 경우는 등록번호를 기재

4) 연도 : 실적 발생 연도(게재년도, 특허 등록연도 등)를 네 자리 숫자로 입력(예 : 2020)

5) 기타 실적내용 : 국제학회 초청강연, 국제학술지 편집위원 참여, 기술이전 등과 관련된 재생의료 관련 연구실적 기재

[예시3] 재생의료 임상연구비 예산 내역서

재생의료 임상연구비 예산 내역서

(단위 : 천 원, %)

① 자체조달 연구비		
② 외부지원 연구비	지원기관명	금 액 (현물지원제외)
③ 총연구비(①+②)		

연구비 세부내역		
구 분		금 액
⑥ 직접비	④ 인건비	
	⑤ 사업비	
	합 계(④+⑤)	
⑦ 간접비	비 율	금 액
⑧ 총연구비(⑥+⑦)		

예시

상기와 같이 연구비 실행예산 내역을 제출합니다.

20 년 월 일

주요 항목 설명

① 자체조달 연구비 : 해당 재생의료 기관이 부담하는 연구비용

② 외부지원 연구비 : 해당 재생의료 기관이 아닌 민간 또는 국가 기관이 부담하는 연구비용

④ 인건비 : 연구참여 연구자의 참여시간 비율에 따른 임금, 간접 인건비 등을 합산한 인건비 총액

⑤ 사업비 : 진료비, 연구시설비(장비비 포함), 활동비(여비, 회의비, 교육훈련비, 기술 도입비 포함), 재료비(시약 및 재료비, 시험재료), 연구대상자 지원비, 약제관리비, 위탁연구개발비 등 연구에 소요되는 제반비용

⑥ 간접비 : 직접비에 적용하는 간접 비율과 금액 적시

※ 연구비 예산 내역서는 임상연구 개시부터 종결까지 내역을 기재

※ '③ 총연구비'와 '⑧ 총연구비'는 일치하도록 작성

[예시4] 임상연구 모집공고문 예시(안)

임상연구 대상자 모집

임상연구명

1. 임상연구 목적

임상연구를 실시하는 간략한 이유

2. 임상연구 방법

연구대상자 참여 기간 및 방문 일정, 검사 종류, 임상연구의 유효성 평가 방법 등 기입

3. 대상자 선정기준

연구대상자 자격 및 필수 선정기준 작성

4. 예측 가능한 부작용

시험군과 대조군에 대한 부작용 및 집중 모니터링이 필요한 부작용을 포함한 심각한 부작용

5. 참여문의

임상연구 중 발생할 수 있는 부작용과 연구 방법 등에 대해 문의할 수 있는 연구책임자 또는 연구담당자의 이름, 연락처 기입

재생의료기관명

서울특별시 ○○구 ◇◇로 123

예시

[예시5] 첨단재생의료 연구계획 변경 신청서

첨단재생의료 연구계획 변경 신청서

승인번호	(최종승인번호를 기입)

연구과제명	

신청인 (연구책임자)	성명
	연락처/E-mail
	소속
	직책

연구기관	기관명
	주소

연구분야	☐ 세포치료 ☐ 유전자치료 ☐ 조직공학치료 ☐ 융복합치료

위험도구분	☐ 저위험 ☐ 중위험 ☐ 고위험

변경구분	☐ 중요 사항의 변경인 경우 ☐ 중요 사항의 변경이 아닌 경우
변경서류	☐ 연구계획서 ☐ 시설·인력 변경 ☐ 연구대상자 설명문 및 동의서 ☐ 연구대상자 모집 공고문 ☐ 연구비 예산 내역서 ☐ 기타 ( )
변경사유 (변경대비표 첨부)	* 변경 심의신청서 제출 시 유의사항 1. 변경 전, 변경 후를 대조할 수 있는 "변경대비표"를 작성하여 첨부하시기 바랍니다. 2. 변경사항에 따른 수정된 서류는 수정된 부분을 표시하여 (음영 처리 등) 첨부하시기 바랍니다.

년 월 일

신청인(연구책임자) (서명 또는 인)

첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 위원장 귀하

첨부서류	1. 변경된 최종 연구계획서 및 관련 서류 2. 변경대비표

※ 색상이 어두운 난은 신청인이 작성하지 않습니다.

예시

[예시6] 연구계획 변경사항 대비표

연구계획 변경사항 대비표

기 본 정 보				
승인번호		연구책임자 소속 및 실시기관		연구책임자 성명
연 구 과 제 명				
연 구 분 야	□ 세포치료 □ 유전자치료 □ 조직공학치료 □ 융복합치료			

(※ 변경 전·후 내용은 본문내용 복사하여 삽입)

변 경 대 비 표					
번호	문서명/항목	변경 전 page	변경 전 내용	변경 후 page	변경 후 내용	변경사유
1	연구계획서 - 연구제목	ver.01 예) 00쪽	본문 내용 그대로 기술 예) 줄기세포 기반 신경세포 분화 및 생산을 통한 파킨슨 질환 연구	ver.02 예) 00쪽	수정된 본문 내용 그대로 기술 예) 배아줄기세포 기반 신경전구세포 분화 및 생산을 통한 파킨슨 질환 연구	구체적으로 작성 예) 연구내용의 명확화

예시

첨단재생의료 임상연구계획
심의 안내 및 작성 가이드라인

발 행 일	2022년 5월
발 행 처	보건복지부 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 사무국
주 소	서울특별시 중구 한강대로 416
전 화	02) 6456-8404~5
F A X	02) 6456-8413
발 행 처	(주)어진기획