

줄기세포연구 및
임상적용을 위한
ISSCR
가이드라인



ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY
FOR STEM CELL RESEARCH



Translation:

KoNIBP
(Korea National Institute
for Bioethics Policy)

Supervision:

Eun Ae Kim, Ph.D.

Member,
Legislation and Ethics Committee,
KSSCR

Professor for Special Appointment,
Center for Research Compliance,
Ewha Womans University

버전 1.1, 2021년 5월

www.isscr.org

저작권 및 면책조항

국제줄기세포연구학회(ISSCR) 자료를 영어 이외의 언어로 번역하는 것은 오로지 글로벌 커뮤니티 구성원과 전 세계 과학자들의 편의를 위한 것입니다. ISSCR과 그 협력자들은 영어 원본 자료의 정확한 번역을 제공하기 위하여 노력하였지만, 원본과 약간의 차이가 있을 수 있습니다. 대부분의 비영어로 번역된 문서에서 영어로 된 원문을 확인하는 참고문헌 목록을 이용할 수 있습니다. 웹 페이지(URL), 애플리케이션, 그래픽 및 PDF 링크 문서에서 일부 텍스트는 번역되지 않을 수 있습니다.

ISSCR이나 ISSCR의 어떠한 기관, 임원 또는 직원도 번역된 정보의 정확성, 신뢰성 또는 적시성을 보증하지 않으며, 해당 정보의 정확성, 신뢰성 또는 적시성에 의존하여 발생하는 손실에 대해 책임을 지지 않습니다. 정보 번역된 정보에 의존하는 모든 개인이나 단체가 직접 그 손실에 대한 책임을 부담합니다.

번역된 자료는 저작권으로 보호되며 ISSCR의 허가 없이 무단 전재할 수 없습니다. ISSCR에 서면 신청을 통하여 허가를 받을 수 있습니다.

서면신청 주소 : ISSCR(630 Davis St, Suite 200, Evanston, IL 60201, USA)

이메일 : isscr@isscr.org

이 페이지의 번역은 KoNIBP에 의해 제공되었습니다.

목차

1. 기본윤리원칙	4	감사의 말	45
		ISSCR 가이드라인 업데이트를 위한 태스크포스	45
2. 실험실 기반 인간배아줄기세포연구, 배아연구, 그리고 이와 관계되는 연구활동	6	부록	46
2.1 심의 과정	6	A1. 인간줄기세포나 이의 직접적인 유도체를 동물 수용체에 이식하는 것	46
2.2 연구 심의 범주	8	A2. 줄기세포 연구를 위해 인간의 생체물질을 구득하기 위한 충분한 정보에 의한 동의 문서 견본	47
2.2.1 범주1	9	A2.1 줄기세포 연구를 위한 배아 기증: 난임 목적과 임상적 필요를 초과하여 생성된 배아	47
2.2.2 범주2	10	A2.2 줄기세포 연구를 위한 체세포 기증	47
2.2.3 범주3	11	A2.3 줄기세포 연구를 위한 난자 기증: 줄기세포 연구를 위해 직접적이고 단독으로 제공되는 난자	47
2.3 인간의 생물학적 시료의 구득 및 충분한 정보에 의한 동의	12	A2.4 줄기세포 연구를 위한 난자 기증: 난임 치료 과정에서 임상적 필요를 초과하여 채취된 난자	47
2.3.1 인간의 세포와 조직의 구득을 위한 심의 과정	13	A2.5 줄기세포 연구를 위한 정자 기증	47
2.3.2 인간의 세포와 조직의 기증에 대한 충분한 정보에 의한 동의	13	A3. 줄기세포 연구와 그 이식을 위한 세포와 조직을 구득하기 위한 충분한 정보에 의한 동의 시 고려사항	47
2.3.3 연구를 위해 세포와 조직을 기증하는 개인에 대한 금전지급	15	A4. 물질이전계약서 견본문서	48
2.4 인간줄기세포주의 유도, 저장 및 분양	16	A5. 유전체 편집 연구를 위한 고려사항	48
2.5 시행을 위한 메커니즘	17	A6. 정식 임상시험 외에서 제공되는 줄기세포기반 중재에 대한 충분한 정보에 의한 동의의 기준	51
3. 줄기세포기반 중재의 임상적용	19	용어집	52
3.1 줄기세포, 세포, 조직을 기반으로 하는 중재의 분류	19	G.1 “배아”라는 용어 및 발달의 초기단계를 설명하기 위해 사용되는 그 밖의 용어	52
3.2 세포 처리와 제조	20	G.2 발달 잠재력과 관련된 용어	53
3.2.1 자원이 되는 시료	20	G.3 줄기세포연구에서 “키메라”	54
3.2.2 제조	21	G.4 이식에 사용되는 용어들	54
3.3 전임상시험	22	G.5 연구 및 연구 참여자와 관련된 일반 용어	54
3.3.1 일반적인 고려사항	23	참고문헌	56
3.3.2 안전성 연구	24		
3.3.3 유효성 연구	26		
3.3.4 투명성과 출판	26		
3.4 임상연구	27		
3.4.1 감독	27		
3.4.2 임상연구 수행의 기준	28		
3.4.3 연구결과의 투명성과 보고	30		
3.4.4 초기단계 임상시험에 특유한 쟁점	31		
3.4.5 후기 단계 임상시험에 특유한 쟁점	32		
3.4.6 연구대상자 추적조사 및 임상시험 모니터링	33		
3.4.7 체세포줄기세포의 유전체편집에 특유한 쟁점	34		
3.4.8 인간 유전체에 대한 후손에게 유전될 수 있는 변형을 포함하는 임상연구	34		
3.4.9 자궁 내 줄기세포 유전체편집 중재와 관련되는 임상연구	36		
3.5 입증되지 않은 줄기세포기반 중재와 의료 혁신	36		
3.6 임상적용	39		
3.6.1 규제당국의 허가	39		
3.6.2 접근성과 경제성	40		
4. 의사소통	42		
5. 줄기세포연구의 기준	44		

기본윤리원칙

기초생명의학연구와 그 임상적용의 주요한 사회적 임무는 질병과 상해로 인해 야기되어 인간이 겪게 되는 고통을 완화하고 예방하는 것이다. 모든 생명의학연구는 공동의 노력이다. 이는 과학자, 임상 의사, 환자와 환자단체, 연구참여자, 업계종사자, 규제당국자와 그 밖에 정부관계자, 입법자 등을 포함하는 많은 개인들의 공적 지원과 기여에 달려있다. 이러한 개인들은 종종 자신이 맡은 일을 기관, 직종, 국경을 초월하여 수행하고, 이들은 서로 다른 사회문화적 믿음, 규제 시스템, 그리고 도덕적 행위에 대한 기대에 의해 좌우된다. 또한 이러한 개인들 각자는 서로 다른 목표를 향해 노력하고 있을 수 있다. 이러한 공동의 노력이 잘 이루어질 때, 책임 있는 기초연구와 임상적용이라는 사회적 임무가 다양한 기여자들의 사적인 이익과 함께 효율적으로 달성될 것이다.

윤리원칙과 윤리지침은 임상시험과 검증된 중재에 대한 시장접근을 포함하는 모든 수준에서의 연구를 규제하기 위해 국제적으로 조정된 틀과 함께 이러한 공동의 노력을 위한 기초를 확보하는 데 도움이 된다. 이는 일반국민과 연구비 지원기관에게 기초연구나 임상연구에 있어 일반적으로 받아들여지는 윤리적 경계를 넘지 않을 것이라는 확신을 주는 데 도움이 된다. 환자는 연구가 상당히 정당하고 적절하게 설계되었으며 윤리적으로 건설하고, 위험과 부담이 잠재적 이익과 비교할 때 합리적이며, 실험의 대상이 되는 제제 품질과 제제가 안전한 인체투여를 기대할 수 있는 기준을 충족하고, 연구가 더 나은 중재의 개발을 지원하기 위하여 의미 있는 정보를 수집할 것임을 신뢰하는 임상연구에 등록할 수 있어야 한다. 의사와 납세자는 자신들이 중요한 의료적 결정을 내리는 데 사용하는 증거가 엄격하며 편향되지 않았다고 확신할 필요가 있다. 민간기업을 포함하여 기관은 제제가 규제당국에 의해 지체 없이 그리고 공정하게 평가될 것이라는 점을 알고 있으면서 연구 및 제제개발프로그램에 투자할 수 있다.

국제줄기세포연구학회(이하 ISSCR) 가이드라인은 인간줄기세포 연구, 임상적용, 그리고 이와 관계되는 연구활동과 관련이 있다. 이 가이드라인은 줄기세포연구 그리고 인간의 건강을 증진시킬 것이고 이를 필요로 하는 환자에게 사용될 수 있어야 하는 세포 치료법의 개발을 위해서 윤리적이고 실용적이면서도 적절하고 지속 가능한 계획을 촉진한다. 이 가이드라인이 현지 법과 규정을 대체하지 않는다. 그러나, 이 가이드라인은 기존의 법적 틀을

보완하고, 줄기세포연구에 적용 가능한 법의 해석과 진전에 대한 정보를 알려줄 뿐 아니라 법에 의해 다루어지지 않는 연구관행에 대한 지침을 제공할 수 있다. 이 가이드라인은 과학, 인간대상연구, 그리고 의학 분야에서 널리 공유되는 윤리 원칙을 기반으로 한다(뉘른베르크강령, 1949; 세계의사회 헬싱키선언, 1964; 보건교육복지부, 1979; 유럽과학재단, 2000; 의료전문성프로젝트, 2002; 의학연구소, 2009; 세계의사회, 2018; 국제의과학기구협의회, 2016).

이 가이드라인 중 일부는 모든 기초연구 및 임상적용을 위한 노력에 적용할 수 있다. 그 밖에 다른 가이드라인은 특히 줄기세포기반연구 및 중재(이하, ‘줄기세포기반연구·중재’라 한다)와 관계되는 과제에 대응한다. 이는 인간의 배아와 생식세포를 사용하는 연구활동을 둘러싼 민감성, 유전체편집(genome editing)과 관계되는 중재를 포함하여 세포를 기반으로 하는 몇몇 중재와 관계되는 돌이킬 수 없는 위험, 심각한 질병을 앓고 있거나 현재 효과적인 치료법이 없는 의료적 상황에 있는 환자의 취약성과 긴급한 의료적 요구, 의료적 발전과 접근에 대한 일반국민의 기대, 그리고 이러한 연구 맥락에서의 경쟁력 등을 포함한다.

연구계획의 온전성

줄기세포연구의 주요한 목적은 과학적 이해를 증진시키는 것, 충족되지 않은 의료적 요구와 일반국민의 보건요구를 해결하기 위한 증거를 생성하는 것, 그리고 환자를 위해 안전하고 효과적인 치료법을 개발하는 것이다. 줄기세포연구는 자격을 갖춘 조사자에 의해 감독되어야 하고, 일반국민의 신뢰를 유지하는 방식으로 수행되어야 한다. 기초연구든, 전임상시험이나 임상시험이든, 연구는 이를 통해 획득되는 정보가 신뢰할 수 있고 확실하며 접근 가능할 것이라는 점 그리고 과학적 불확실성과 우선적인 보건요구에 대응할 것이라는 점을 보장해야만 한다. 연구계획의 온전성(integrity)을 유지하기 위한 핵심적인 과정은 각각의 연구 단계에서 독립적인 동료평가와 감독, 재현, 기관 차원에서 이루어지는 감독을 위한 과정 그리고 책임을 포함한다.

환자/연구참여자 복지 우선

의사 그리고 의사인 연구자는 환자 그리고/또는 연구대상자에 대해 치료라는 우선적인 의무를 가진다. 이들은 취약한 환자나 연구대상자를 절대로 과도하게 위험에 빠뜨리지 않아야만 한다. 임상시험은 미래의 환자들을 위한 약속이 현재 연구대상자의 복지를 무시하는 것을 절대 허용해서는 안 된다. 또한, 연구대상자는 이익에 대한 전망을 제공하지 않으면서 최소위험에서 사소하게 증가된 위험보다 큰 위험에 관계되는 절차로부터 엄격하게 보호되어야 한다. 공식적인 연구상황 외에서 줄기세포를 기반으로 하는 중재(이하, 줄기세포기반중재)를 적용하는 것은 중재용 제제가 규제당국에 의해 승인을 받은 후 그리고 장기간의 환자 추적조사와 이상사건(adverse event) 보고를 포함하여 제제의 안전성과 유효성이 입증된 후에 이루어져야 하며, 환자에게 최선의 이익을 제공해야 한다. 또한 중재의 적용에 있어 제제의 품질 및 안전성은 초기임상사용을 위해 요구되는 제제의 품질 및 안전성과 유사한 기준에 따른다는 것을 보장해야 하고, 이러한 중재의 적용은 공식적인 규제 틀 하에서 운영되는 허가된 시설에서 수행되어야 한다. 유망한 혁신 전략은 가능한 한 빨리 그리고 대규모 인구집단에 적용되기 전에 체계적으로 평가되어야 한다. 안전성과 유효성에 대한 엄격하고 독립적인 전문가의 심의와 적절한 규제당국의 승인을 받기 전에 줄기세포기반중재를 시판하거나 제공하는 것은 직업의료윤리와 책임 있는 과학적 관행을 위반하는 것이다.

환자와 연구대상자에 대한 존중

연구자, 임상실무자 및 의료기관은 잠재적인 인간 연구대상자에게 적절한 의사결정능력이 있는 경우 유효한 충분한 정보에 의한 동의를 할 수 있는 권한을 부여해야 한다. 연구에 참여하는 상황이든 치료를 받는 상황이든 관계없이, 환자는 새로운 줄기세포기반중재에 대한 위험 및 증거의 현재 상태에 대한 정확한 정보를 제공받아야만 한다. 개인에게 의사결정능력이 결여되어 있는 경우, 합법적으로 권한을 부여받은 대리인으로부터 대리동의를 받아야 한다.

투명성

연구자는 정확한 과학적 정보를 다른 이해관계자들과 적시에 교환하는 일을 촉진해야 한다. 연구자는 환자단체나 신흥DIY생물학운동을 하는 개인과 같은 다양한 일반집단과 소통하여 그들에게 관련이 있는 정보와 그들이 필요로 하는 정보에 대한 합리적인 요구에 대응해야 하고, 그리고 잠재적 적용의 안전성, 신뢰성 또는 유효성에 대한 불확실성을 포함하여 최신의 과학적 상태를 전달해야 한다. 연구자와

의뢰자는 긍정적인 결과와 부정적인 결과를 적시에 출판함으로써 아이디어, 방법, 데이터와 자료를 개방적이면서도 신속하게 공유하는 일을 촉진해야 한다.

사회적 정의와 분배적 정의

공정성은 특히 충족되지 않는 의료적 요구와 일반국민의 보건요구를 해결하는 데 특별한 강조점을 두고, 임상적용을 위한 노력이라는 이익이 정의로우면서도 전 세계적으로 분배되어야 함을 요구한다. 이를 위해 과학계는 민간자금제공자 및 공적자금제공자와 협력하여 연구, 개발, 적용이 유망한 분야를 식별하는 일에 도움을 줌으로써 충족되지 않은 요구사항을 해결하는 데에 중점을 두도록 권장 받는다.

사회적 정의의 고려사항에는 사회경제적 불평등, 현존하는 차별적인 관행, 그리고 배제와 소외의 역사와 같은 구조적인 부정의로 인한 과제들이 포함된다. 혜택을 받는 인구집단은 혜택을 받지 못한 인구집단과 연구의 이익을 공유하기 위해 노력해야 한다. 이는 혜택을 받지 못한 인구집단에게 장기적으로 이익을 줄 수 있는 훈련과 시설의 설치 등 다를 의미하는 ‘역량 구축(capacity building)’을 포함한다. 또한 혜택을 받지 못한 인구집단과 부담을 적절하게 공유해야 한다. 임상시험은 연령, 생물학적 성별, 사회학적 성 정체성, 민족성과 같은 다양성을 반영하는 인구집단을 임상시험연구대상자로 등록하기 위해 노력해야 한다. 이러한 노력을 통해 생성된 지식으로부터 혜택을 받을 가능성이 없는 인구집단이 임상적용과 관계되는 위험과 부담을 감당하게 해서는 안 된다. 과학계는 정부 및 산업계와 협력하여 임상적용의 비용을 줄이기 위한 메커니즘을 개발하도록 권장 받는다.

일반적으로 보건의료제공시스템, 정부, 보험제공자 및 환자가 실험적인 줄기세포기반중재의 안전성과 유효성을 입증하는 데에 필요한 재정적 비용을 부담해서는 안 된다. 그러나, 예를 들어 만약 충족되지 못한 의료적 요구가 있으나 상업적인 부문으로부터의 투자가 불충분한 상태라면, 이들 당사자들이 임상개발에 자금을 지원하기로 선택할 수 있다. 제제에 명확하고 실질적인 상업적 잠재력이 있는 경우라면, 제제의 안전성과 유효성을 테스트하는 비용은 투자자에 의해 총당되어야 한다. 개발자는 가능한 한 많은 환자가 새로운 제제에 접근할 수 있도록 하기 위해 제제의 원가를 절감하도록 노력해야 한다.

실험실 기반 인간배아줄기세포연구, 배아연구, 그리고 이와 관계되는 연구활동

줄기세포연구와 배아연구는 유산의 원인, 후생유전(epigenetic), 유전질환(genetic disorders)과 염색체질환(chromosomal disorders), 그리고 인간재생산(human reproduction)과 같은 인간 발달의 초기단계와 관계되는 쟁점들을 다루는 연구를 포함하여, 인간 발달과 질병에 대한 우리의 이해를 증진시킬 전도유망함을 보여준다.

더욱이, 몇몇 유형의 줄기세포주의 유도는 인간배아의 사용을 필요로 한다.

인간배아와 배양 중인 배아줄기세포주에 대한 과학적 연구나 이를 사용하는 연구는 과학적 윤리적 측면에 대한 엄격한 감독 하에 수행되는 경우에 많은 국가들에서 윤리적으로 허용가능한 것처럼 보인다. 이는 다른 조직들의 정책적 성명, 특히 미국 생식의학회(Ethics in Embryo Research Task Force and Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020), 유럽 인간생식및배아발생학회(ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001), 미국 산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, 2006) 및 영국 인간수정및배아발생관할관청(Human Fertilization and Embryology Authority, 2019)의 정책적 성명과 일치한다. 상대적으로 소수의 관할구역에서 허용되는 연구용 배아 생성은(미토콘드리아 대체 기술과 체외에서 유도된 생식세포 등의 사용을 포함하는) 체외수정기술과 관계되는 표준적인 방법과 새로운 방법 모두가 안전하고 효율적이며 효과적일 뿐만 아니라 인간 발달의 첫 단계에 대한 정보를 제공한다는 점을 발전시키고 보장하기 위해 요구된다.

이 가이드라인의 이 장은 다음과 관련된다.

- 인간배아줄기세포를 포함하여 인간만능줄기세포의 저장, 유도, 분양, 전임상사용
- 줄기세포연구 및 줄기세포 유도를 명백하게 수반하지 않는 배아연구를 체외에서 수행하기 위해 인간의 배아, 생식세포, 체세포를 구득
- 체외에서 인간만능줄기세포를 수용체인 동물배아에 이식
- 줄기세포기반 인간 발달 모델 생성

- 인간줄기세포나 이의 직접적인 유도체를 수용체인 동물에 이식하는 일과 관계되는 동물연구.

이러한 인간의 세포와 조직으로 기초연구를 수행하는 기관과 연구자는 연구가 아래에서 논의되는 심의 범주와 관련되는 경우에는 이 가이드라인을 따라야 한다.

2.1 심의 과정

감독

권고사항 2.1.1: (a)인간 발달에 있어 착상전 단계, 체외에서의 인간배아 배양, 새로운 배아유래세포나 배아유래세포주의 유도, 통합된 줄기세포기반 배아모델에 관계되거나, 또는 (b)인간생식세포가 수정에 의해 테스트되거나 배아생성을 위해 사용되는 경우처럼 체외에서 인간생식세포의 생성을 수반하는 모든 연구는, 적절한 경우, 이러한 연구에 특유한 과학적 측면과 이에 관계되는 윤리적 쟁점을 평가할 역량이 있는 전문적인 감독 과정을 통한 심의, 승인, 그리고 지속적인 모니터링의 대상이 되어야 한다. (아래 참조)

과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정은 인간배아연구 그리고 이와 관계되는 줄기세포연구에 대한 심의를 포함한다. 이 감독 과정은 기관, 지방, 지역, 국가, 국제적인 차원에서 수행될 수 있고, 이러한 요소들이 일부 조정된 결합체에 의해 수행될 수도 있으며, 이 감독과정 전체가 효과적이고 공정하고 엄격하게 수행된다면 단일한 특정 위원회에 의해 이 감독과정이 수행될 필요는 없다. 연구의 과학적, 윤리적, 법적 측면이 엄격하게 평가될 수 있다는 것을 보장하기 위해 적절한 전문성이 제공된다면, 전문적인 감독은 연구 대상자의 연구 참여, 연구에서 그리고 연구를 위한 인체조직의 구득, 또는 연구와 관계되는 생물안전과 윤리적 쟁점을 평가하는 기존의 기관 차원에서의 심의 과정을 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 미국 배아줄기세포연구감독위원회(ESCR0; 의학연구소 및 국가 연구위원회, 2005), 줄기세포연구감독위원회(SCRO; ISSCR 가이드라인, 2006) 배아연구감독위원회(EMRO; ISSCR 가이드라인, 2016), 또는 영국 인간수정및배아발생관할관청(HFEA)과 지역윤리위원회(RECs)와 같은 기존의 심의기구가 배아연구 그리고

이와 관계되는 연구에 대한 심의와 감독을 수행하기에 적절한 지위에 있다. 인간배아연구와 인간배아줄기세포연구에 있어 특유하게 민감한 요소들을 철저하게 다룰 수 있는 역량이 있다면 중복 심의보다는 단일심의가 바람직하다.

권고사항 2.1.2: 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정은 연구 계획서의 과학적 근거와 가치, 연구자의 해당 분야 관련 전문성, 그리고 아래에서 논의되는 것처럼 연구에 대한 윤리적 허용성과 정당성에 대한 평가를 포함해야만 한다.

- a. 연구계획서의 과학적 근거와 가치: 인간배아세포 또는 인간 배아 및 인간생식세포와 관계되는 연구는 과학적 엄격성을 보장하기 위해 과학적 목적과 방법이 면밀하게 조사되는 것을 요구한다. 인간배아세포 또는 인간의 배아와 생식 세포라는 특수한 시료를 사용하는 연구를 수행하는 것에 대해 충분히 적절한 과학적 정당성이 요구된다.
- b. 연구자의 해당 분야 관련 전문성: 연구 시료의 적절한 사용을 보장하기 위해 연구계획서에 명시되어 있는 실험을 수행하기 위한 연구자의 적절한 전문성과 훈련 정도가 확인되어야만 한다. 새로운 인간배아유래세포주의 유도, 줄기세포로부터 인간배아 모델의 형성, 또는 인간배아의 사용과 관계되는 실험에 대해, 연구자의 해당 분야 관련 전문성은 이전에 동물시스템에서 배아 배양과 줄기세포 유도를 해본 경험 그리고 인간배아줄기세포의 배양과 유지에 대한 역량을 포함한다. 배아유래세포주의 유도를 수행하는 연구자는 새로운 세포주의 특성화, 보관, 저장, 분양에 대한 상세하고 문서화된 계획서를 가지고 있어야 한다.
- c. 윤리적 허용성과 정당성: 연구가 투명하고 책임 있는 방식으로 진행된다는 것을 보장하기 위해 연구목적은 윤리적 틀 안에서 평가되어야만 한다. 연구계획서는 대체할 수 있는 방법에 대한 논의를 포함해야 하고, 연구를 위해 제안된 방법론에 대해 동물모델시스템에서가 아니라 인간을 대상으로 하는 실험을 수행하는 것에 대한 근거를 제공해야 하며, 만약 연구가 착상전 인간배아와 관계되는 경우라면 연구에 사용될 것으로 예상되는 인간배아의 수에 대한 정당성을 제시해야 한다.

권고사항 2.1.3: 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정을 수행하는 위원회나 기구는 (a) 연구자에게 연구의 분류에 대해 자문을 해주고 (권고사항 2.2 참고), (b) 연구계획서가 허용될 수 있는 연구나 허용될 수 없는 연구로 이루어져 있는지 여부를 결정하며, (c) 진행 중인 연구를 모니터링하면서 정기적으로 심의하고, (d) 범주2에 해당되는 연구에 사용되는 인간만능줄기세포주의 출처를 감독할 (권고사항 2.2.2 참고) 책임이 있다.

책임있는 위원회나 주체는 이 가이드라인을 해석해주고, 연구 관행을 설명해주며, 이 가이드라인과 연구관행을 준수하는지 여부를 모니터링 해야 한다.

연구자는 이 위원회나 주체에게서 연구가 범주1A에 해당되는 연구라서 심의가 면제되는지 여부를 결정하는 방법에 대해 자문을 받을 것을 권장 받는다(권고사항 2.2.1 참고).

연구 심의와 감독기구의 구성

권고사항 2.1.4: 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정은 검토 중인 연구에 직접 관여하지 않는 사람이면서 자격을 갖춘 과학자, 윤리학자, 법률·규제 전문가, 지역사회 구성원에 의해 수행되어야 한다. 감독과정은 다음과 같은 관점을 가진 참여자를 포함해야만 한다:

- a. 검토 중인 연구에 직접 관여하지 않으면서 과학자를 대표하는 사람을 포함하여, 관련 전문성을 갖춘 과학자 그리고/또는 의사 관련 전문성은 줄기세포생물학, 보조생식학, 발달생물학, 임상의학 분야를 포함한다.
- b. 검토 중인 연구의 윤리적 정당성과 함의를 해석할 수 있는 능력을 갖춘 윤리학자
- c. 검토 중인 연구를 관할하는 해당 지역 정책과 법령에 정통한 사람
- d. 고용을 통해 연구가 수행되는 기관에 소속되어 있지 않은 지역사회 구성원으로서, 줄기세포연구에 의해 혜택을 받을 수 있는 환자와 환자단체의 견해와 요구 그리고 지역사회의 기준에 대해 공정하고 합리적으로 정통한 사람
- e. 예를 들어, 인간유전학, 생리학, 분자생물학 등과 관계되는 연구를 다룰 수 있으려면, 감독 기구에 아직 이런 분야를 대표하는 전문성을 갖춘 구성원이 없는 경우 대표되지 않은 관련 전문성을 갖춘 추가 구성원이 필요에 따라 포함되어야 한다.

각 국가나 관할구역의 정책과 규정은 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정이 기관이나 국가적인 차원에서 내부기구나 외부 기구에 의해 수행될 수 있을 것인지를 결정할 것이다. 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정에 참여하는 사람은 관련 분야에 특유한 전문성(예를 들어, 과학분야, 임상분야, 윤리분야, 연구분야 정책)을 기반으로 선정되어야 한다. 감독과정에 참여하는 사람들은 심의의 온전성을 손상시킬 수 있는 잠재적인 재정적 비재정적 이해 상충을 인식해야만 한다. 이러한 이해상충은 가능한 한 공개되고, 평가되고, 최소화되거나 제거되어야만 한다.

2.2 연구 심의 범주

권고사항 2.2: 인간배아 및 이와 관계되는 줄기세포연구가 적절한 검토를 받아 진행되는 것을 보장하기 위해, 전 세계 과학자들 사이에서 연구관행의 일관성을 보장하기 위해, 그리고 심의 대상이 되어야 하는 과학프로젝트의 유형을 특정하기 위해, 연구 심의와 감독과정은 이 부분에 설명된 3가지 범주를 사용해야 한다.

범주1	범주2	범주3
<p>1A 전문적인 감독과정에 의한 심의가 면제됨</p> <ul style="list-style-type: none"> • 체외에서 수행되는 만능줄기세포연구의 대부분 • 체외에서 수행되는 오가노이드연구의 대부분 • 수용체인 출산 후 동물에게 인간줄기세포 이식 	<p>2A 전문적인 감독과정에 의해 심의됨</p> <ul style="list-style-type: none"> • 체외에서 연구하기 위해 배아를 구득하거나 배아를 생성하기 위해 생식세포를 구득 • 인간배아에서 세포주를 유도 • 배아나 생식세포의 유전적 변형(genetic alteration) • 원시선(primitive streak)이 형성될 때까지 또는 수정된 날부터 14일 후까지 중 어느 것이 먼저 발생할 때까지 연구를 위해 인간배아를 체외에서 배양 • 비인간의 자궁에 임신된 비인간배아에 이식된 인간세포 • 통합된 줄기세포기반배아모델 • 미토콘드리아 대체기술(Mitochondrial Replacement Techniques)이 적용된 인간배아를 인간의 자궁에 이식 	<p>3A 허용되지 않음; 현재 안전하지 않음</p> <ul style="list-style-type: none"> • 후손에게 유전될 수 있는 유전체 편집 (genome editing) • mtDNA 변형된(미토콘드리아 대체 기술 제외) 배아를 자궁에 이식 • 인간줄기세포로부터 분화된 생식세포를 임신을 위해 사용
<p>1B 보고는 가능하지만, 일반적으로 전문적인 감독과정에 의해 심의되지 않음</p> <ul style="list-style-type: none"> • 통합되지 않은 줄기세포기반 배아모델 • 체외에서 키메라 배아(chimeric embryos) 배양(인간세포를 비인간배아에 주입) • 수정이나 배아생성을 하지 않고 체외에서 생식세포를 생성 		<p>3B 허용되지 않음; 설득력 있는 과학적 근거가 결여되어 있거나 윤리적 측면에서의 우려가 있음</p> <ul style="list-style-type: none"> • 인간줄기세포기반배아모델을 임신 상태로 만들 • 인간재생산복제 (human reproductive cloning) • 인간생식세포가 존재할 수 있는 인간-동물 키메라 사육 • 인간-동물 키메라 배아를 인간이나 유인원의 자궁에 이식 • 기원에 관계없이, 인간배아를 동물의 자궁에 이식

2.2.1 범주1

2.2.1A: 범주1A. 권한을 위임받은 적절한 기존의 심의 기구와 위원회에 의해 실험실 연구가 평가된 후 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정이 면제되는 것으로 결정된 연구.

범주1A 연구는 다음과 같은 활동을 포함한다:

- 인간만능줄기세포주를 이용하는 연구이지만, 조직특이적 세포 유형으로의 분화와 같이, 세포 배양에 국한되고 일상적인 연구관행에 관계되는 연구
- 인간체세포를 만능으로 리프로그래밍(reprogramming) 하는 연구(예를 들어, 유도만능줄기세포의 생성)
- 인간태아의 조직과 세포의 사용을 수반하는 연구이면서, 단지 이 조직과 세포가 아래 권고사항2.3에 따라 권고사항에 따라 구득된 경우
- 손상되지 않은 배아나 태아의 지속적인 발달보다는 발달의 특정한 단계나 특정한 해부학적 구조를 모델링하는 줄기세포 배양시스템에 대한 연구. 여기에는 양막 형성, 신경관 발달, 원시생식세포의 발달, 태반 구조, 낭배 형성 또는 낭배 형성 후의 2D모델이나 3D 모델, 그리고 장기 기능 대부분의 측면을 개괄하는 체외 줄기세포에서 유래된 오가노이드로서 배양 중인 것이 포함되지만 이에 국한되지는 않고, 그러나 후속 범주에 속하는 것을 포함하지 않는다.
- 인간줄기세포, 인간줄기세포의 유도체, 또는 그 밖의 인간세포를 수용체인 출산 후 동물에게 이식(권고사항 2.2.1.1 참고)

오가노이드 연구

현재, 중추신경계 조직에 해당하는 오가노이드(organoid)를 이용한 자각이나 통증 인식과 같이, 전문적인 감독과정을 통한 심의를 타당하게 만들만큼 우려되는 쟁점을 제시하는 생물학적 증거는 없다. 그러나, 연구자들은 오가노이드 모델이 장기간의 성숙이나 다중 오가노이드의 조립을 통해 더욱 복잡해짐에 따라 미래에 제기될 수 있는 윤리적 쟁점을 인식해야 한다(Hyun et al. 2020).

2.2.1B: 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정을 책임지고 있는 주체나 기구에 보고될 수 있는 연구이지만, 이러한 주체나 기구의 재량에 따라 일반적으로 더 이상의 심의나 지속적인 심의의 대상이 되지 않고 관찰구역의 규정과 정책이 적용되는 연구.

범주1B 연구는 다음과 같은 활동을 포함한다:

- 배아 외막(extraembryonic membranes)을 포함하여

전체 배아의 통합적인 발달을 보여주거나 하는 것이 아닌 인간줄기세포기반배아모델의 체외 형성을 수반하는 연구

- 인간만능줄기세포가 비인간 포유류의 배아에 이식되거나 이 배아로는 포태되도록 하지 않고 과학적 목적을 달성하기 위해 필요한 최소 시간동안 체외에서 배양되는 키메라 배아 연구
- 수정이나 배아생성에 대한 시도와 관계되지 않는, 유전적으로 변형된 만능줄기세포를 포함하는 인간세포로부터 발생하는 생식세포의 체외 생성에 대한 연구

범주1A와 범주1B에 해당하는 연구를 추진 중인 과학자는 새로운 연구계획서의 분류를 결정하기 위해 기관심의위원회(Institutional Review Committee) 또는 과학적 윤리적 측면에 대한 전문화된 심의 과정에 대한 책임이 있는 위원회나 기구와 상의할 것을 권고 받는다. 관련 연구에 대한 관찰권을 갖고 있는 위원회는 세포, 조직, 유도된 인간만능줄기세포주의 구득과 분양이 이 가이드라인에 제시된 원칙에 따라 허용될 수 있는 것으로 간주되고(권고사항 2.3 및 2.4 참고) 엄격한 과학적, 법적, 윤리적 기준을 준수한다는 것을 보장하기 위해 이들의 출처를 감독해야 한다.

범주1B는 인간의 배아나 태아를 생성하려는 의도 없이 체외에서 이루어지는 키메라 배아 연구와 생식세포 생성을 포함한다. 연구자들은 미래에 정규심을 타당하게 만들 수 있는 사례들을 확인하는 것을 돕기 위해 가능하다면 기존의 체외실험이나 계획된 체외실험을 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정에 대한 책임이 있는 위원회에 보고하도록 권장 받는다.

인간줄기세포 또는 이의 직접적인 유도체를 동물의 중추신경계에 이식하는 연구

권고사항 2.2.1.1: 인간줄기세포나 이의 직접적인 신경유도체 그리고/또는 신경유도체를 수용체인 출산 후 동물의 중추신경계에 이식하는 것과 관계되는 연구는 줄기세포나 발달생물학에 대한 전문성을 갖춘 심의자에 의해 보완되는 기관동물연구감독위원회에 의한 심의를 요구한다.(ISSCR 가이드라인, 2006; 의과학아카데미, 2011). 그러한 감독은 연구의 잠재적 이익을 평가해야 하고, 엄격한 과학적 지식이나 합리적인 추론에 근거하여 이용 가능한 기초정보로 비인간 동물 데이터를 활용해야 하며, 동물복지 원칙을 성실하게 적용하는 일을 포함해야 한다.

기관은 실험실 동물의 신경계에 통합될 수 있는 역량을 가진 인간세포를 이용하는 연구가 이에 관련 주제에 특유한 전문성을 갖춘 과학자 및 윤리학자와 함께 기존의 동물실험 심의과정을 보충하도록 요구하는지 여부를 결정해야 한다.

줄기세포기반으로 하는 인간 대 비인간(human -to-non-human) 동물실험에 대한 심의와 감독을 돕기 위해, ISSCR은 일반적으로는 기관동물연구위원회에 의해 다루어지지 않지만

심의회 관련되는 일련의 고려사항들을 심의자에게 안내하는
 자문보고서를 제공했다(Hyun et al., 2021). 유전적으로 변형된
 실험동물에 대한 과거의 경험은 만약 변화가 새로운 결함과 결손을
 발생시킬 잠재성을 수반한다면 합리적인 주의가 타당할 수 있음을
 보여주었다.

현재 최선의 관행에 따르면 변형된 동물을 대상으로 하는 연구는
 다음과 같은 사항을 수반해야만 한다.

- a. 기준치가 되는 동물 데이터의 설정
- b. 종-전형적인(species-typical animals) 동물이라는
 표준에서 벗어나는 것과 관계되는 연구를 수행하는 동안
 지속적으로 데이터를 수집
- c. 유전적으로 변형된 동물의 복지에 있어서의 변화를 확인하기
 위해 소규모 예비연구를 활용
- d. 지속적으로 모니터링하여 연구계획의 실시간 변경 필요성을
 결정하고 만약 필요한 경우에는 연구대상 동물의 철회를
 결정할 수 있는 권한을 부여 받은 동물연구감독위원회에
 보고

실험동물의 생식선(gonads)에 인간생식세포와 그 전구체가
 결과적으로 존재할 수 있게 하는 연구는, 동물이 번식하도록
 허용되지 않는 한, 그 자체로는 심각한 윤리적 문제가 되지 않는다
 (범주3 참고). 심의자와 조사자는, 개별적인 상황에서 적절한 판단
 을 내리면서, 2020년 백서와 부록1에 제시된 제안된 윤리적 기준을
 준수해야 한다. 또한 동물실험은 일반적으로 3R 원칙(www.nc3
 rs.org.uk 참고)을 준수하고 ‘ARRIVE 가이드라인’(Percie du
 Sert et. al 2020)¹을 따라야 한다.

2.2.2 범주2

2.2.2 범주2. 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 심의 과정을
 통해 심의와 승인을 받은 후에만 허용되는 배아, 특정 키메라,
 줄기세포기반 배아모형을 사용하는 연구 형태. 이러한 연구에 대한
 종합적인 심의는 인간대상연구심의위원회, 체외수정시술 의료기관
 감독기구, 동물실험 심의 과정에 의해 제공되는 것과 같은 그 밖의
 관련 감독과 조화를 이루어야 하고, 이러한 연구는 현지 법과 정책을
 준수해야 한다. 이러한 연구 모두는 설득력 있는 과학적 근거를
 가지고 있어야 하고 대체할 수 있는 모델을 사용하기보다는 이러한
 시료의 사용을 필요로 해야 한다. 연구는 과학적 목적을 달성하는 데
 필요한 최소 수의 배아를 사용해야 한다.

전문적인 심의 과정에 의한 종합적인 심의를 요구하는 연구 형태는
 다음과 같은 활동을 포함한다.

- a. 체외에서 연구하기 위해 체외수정시술용 인간배아를
 구득하여 사용
- b. 체외에서 연구용 배아를 생성하기 위해 인간생식세포를
 구득
- c. 인간접합자와 배아를 생성하는 수정에 대한 연구의 수행을
 수반하는 경우, 체외에서 전구세포/전구체세포 유형에서
 인간생식세포를 생성하는 연구. 생식세포는 체외에서
 유지되는 인간만능줄기세포, 난원세포, 정소줄기세포로부터
 유도될 수 있고, 유전적으로 변형되거나 변형되지 않을
 수 있다. 그러한 생식세포에서 얻어진 인간배아는 단지
 체외에서만 연구되어야 하거나, 배아줄기세포와 같은
 줄기세포주를 유도하기 위해서만 사용되어야 한다.
- d. 인간배아나 체외에서 배아를 생성하는데 사용되는
 생식세포의 유전적 변형과 관계되는 연구
- e. 인간배아에서 새로운 세포주 유도(만능세포주에 국한되지
 않음)
- f. 원시선이 형성될 때까지 또는 수정된 날부터 14일 후까지
 중 어느 것이 먼저 발생할 때까지 배아를 배양 중인 상태로
 유지하는, 인간배아의 체외 배양과 관계되는 연구
- g. 배아 외막(extraembryonic membranes)을 포함하여
 전체 배아의 통합적인 발달을 보여주고자 하는 줄기세포
 기반배아모델의 체외 형성. 이런 통합된 줄기세포기반배
 아모델은 연구 목적을 달성하기 위해 필요한 최소 시간동안
 배양 중인 상태로 유지되어야 한다.
- h. 체외에서 배아 발달을 지속할 수 있는 잠재력을 가진 인간
 만능 줄기세포를 생성하는 것을 목적으로 하는 연구
- i. 인간만능줄기세포나 광범위한 잠재력을 지닌 이의 유도체를
 a) 비인간배아나 자궁내 태아 또는 b) 비인간자궁에 이식한

¹ARRIVE 가이드라인은 National Center for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research에서 만든 가이드라인임

후 체외에서 비인간배아에 도입하는 키메라 연구. 그러한 실험은, 만약 모든 다른 종류의 실험실 종보다 비인간 영장류를 사용하는 것이 과학적으로 정당화된다면, 크고 작은 유인원 수용체(예를 들어, 침팬지, 고릴라, 오랑우탄, 보노보, 긴팔원숭이, 큰팔원숭이)는 제외해야만 하는데, 이는 유인원이 침입적 연구에 사용되는 것이 전 세계 대부분의 지역에서 금지되어 있기 때문이다.

j. 미토콘드리아 교체 후 인간배아를 인간자궁에 이식

원시선 형성 또는 14일 이후 인간배아의 배양

원시선이 형성되거나 수정 후 14일 이후에 인간배아를 배양하는 것은 현재 기술적으로 가능하지 않다. 그러나, 배양시스템이 진화하고 있으므로 가까운 미래에 이는 가능해질 것이다. 인간의 원시선, 초기 배엽의 발생, 원시생식세포의 형성을 이해하는 것은 난임, 체외수정, 유산, 착상 직후에 발생하거나 비롯되는 발달장애에 대한 우리의 이해를 향상시키고 중재를 개선하는 데 중요하다. 또한 배아를 이용한 연구는 통합된 줄기세포기반배아모델을 검증하는 데에도 중요하는데, 이는 미래에 초기 인간 발달의 일부 측면을 이해하는 데 보다 실용적인 대안을 제공할 수 있을 것이다.

권고사항 2.2.2.1: 인간 배아 배양 기술의 발전과 그러한 연구가 인간의 건강과 복지를 증진하는 유익한 지식을 산출할 수 있는 잠재력을 감안하여, ISSCR은 국립과학아카데미, 학회, 연구비 지원기관, 규제당국이 그러한 연구를 허용함으로써 제기되는 사회적 윤리적 쟁점뿐만 아니라 과학적 중요성을 다루는 공적 담론을 이끌 것을 요구한다. 관찰구역 내에서 광범위한 공적 지원이 달성되어야 하고, 만약 지역 정책과 규정이 허용한다면, 과학적 윤리적 측면에 대한 전문적인 감독과정은, 단지 최소 수의 배아가 연구 목적을 달성하기 위해 사용된다는 것을 보장하면서, 연구의 과학적 목적이 14일 이후 배양에 소요되는 시간을 필요로 하고 정당화하는지 여부를 판단할 수 있다.

인간-동물 교배 배아연구

권고사항 2.2.2.2: ‘범주2, i’(위의 내용 참고)에 설명된 키메라배아(chimeric embryo)와 자궁내 연구는 과학적 목적을 달성하기 위해 필요한 최소 시간동안 진행되어야 한다. 이 연구는, 만약 완전한 포태가 연구의 잘 정당화된 목표 중 하나인 경우, 완전한 포태로 진행되기 전에 발달 중인 키메라현상의 정도와 범위를 평가하기 위해 잘 정의된 시점에서 중단하면서, 점진적으로 진행되어야만 합니다. 예측할 수 없고 널리 퍼진 키메라현상을 피하기 위해, 연구자들은 키메라현상을 임신 중인 키메라 동물의 특정 기관 시스템이나 영역으로 제한하기 위해 표적화된 키메라 현상 전략을 사용하도록 노력해야 한다.

수용체인 배아가 발달함에 따라 특이적 세포 유형이나 기관이 효과적으로 제거되는 배반포 보완과 같은 기술은, 특이적 세포 유형이나 기관이 기증자유래만능줄기세포의 유도체에 의해 완전하게 대체되도록 할 수 있다. 이 표적화된 키메라현상 자체만으로는 키메라의 다른 부분에 기여하는 것을 막을 수 없을 것이므로

점진적인 접근 방식이 필요하다. 그럼에도 불구하고, 만약 수용체 세포가 기증자의 세포에 비해 약간 더 빠른 세포 복제 속도와 같은 장점을 가지고 있다면, 기증자의 세포는 불리하게 될 것이고 효과적으로 도태될 것인데, 왜냐하면 가치가 있어 선택되는 장기를 제외 하고는 거의 기여를 하지 않거나 전혀 기여를 하지 않을 것이기 때문이다.

일반적인 원칙에 따르면, 비인간 영장류 종은 단지 진화 과정에서 인간과 더 멀리 떨어져 있는 다른 모든 종들이 연구에 의해 추구되는 과학적으로 잘 정당화된 연구질문에 적합하지 않은 경우에만 사용되어야 한다. 적절한 연구 목적은 인간 발달에 대한 이해, 키메라 현상에 대한 종의 장벽에 대한 이해, 질병 치료를 포함한다. 비인간 영장류를 대상으로 하는 연구는 생명의학연구에 널리 사용되는 일반적인 실험실 종(유인원 제외)을 활용해야만 한다. 비인간 영장류에 대한 치료를 전문으로 하는 훈련된 수의학 분야를 전공한 직원 이 인간줄기세포와 이의 유도체를 비인간 영장류 수용체에 이식하는 것과 관계되는 연구를 심의하고 감독하는 데 철저히 참여해야만 한다.

미토콘드리아 대체 기술

권고사항 2.2.2.3: 추가 연구는 a)미토콘드리아 동반이동(mitochondrial carryover)²의 위험, b) 미토콘드리아 유전자 (mitochondrial genomes)와 핵 유전자(nuclear genomes) 사이에서의 상호작용에 지장을 주는 요소를 최소화하는 일을 포함하여, 미토콘드리아 대체기술의 안전성과 효용성을 개선하고 평가하기 위해 수행되어야 한다. 또한, 극체 이식 기술과 미토파지(mitophagy)³나 유전체 편집의 사용에 대한 추가 연구는 병원성 미토콘드리아 DNA를 줄이거나 제거하기 위해 필요하다. 이러한 연구는 범주2 연구(권고사항 2.2.2부분 참고)로서 전문적인 감독 과정에 의한 심의의 대상이 되어야 한다.

미토콘드리아 대체기술은 위험성이 있는 임신에서 심각한 미토콘드리아 DNA를 기반으로 하는 질병의 전파를 예방하기 위해 연구 되고 있다 (권고사항 3.4.8부분 참고). 미토콘드리아 대체 기술은 가장 일반적으로는 어머니가 될 사람의 난자나 수정된 난자(전핵 단계)의 핵 DNA를 핵 DNA가 제거된 미토콘드리아 기증자의 난자로 옮기는 것을 포함한다. [각각, 모체방추이식 또는 전핵이식] 미토콘드리아 기증자는 알려진 병원성 돌연변이가 없는 사람으로 선택된다. 미토콘드리아 및 배아 생물학 관련 전문성을 갖춘 임상사와 과학자의 의견은 인간재생산을 목적으로 인간배아의 자궁이식을 수반하는 임상계획을 평가하기 위한 심의 과정을 강화해야 한다.

2.2.3A: 범주3

2.2.3A: 범주3A. 현재 허용되지 않는 연구 활동.

이 범주에 속하는 연구는 접근 방식이 현재 안전하지 않거나 해결되지 않은 윤리적 쟁점을 제기하므로 현재 계속되어서는 안 된다.

²세포에서 핵을 빼낼 때 완벽하게 핵 DNA만 채취하기가 어려워 세포질과 세포질 안의 mtDNA가 일부 섞여 혼합되는 것을 의미

³세포가 사멸하기 전에 세포 속에 있던 손상된 미토콘드리아가 먼저 제거되는 현상

미래에 연구를 수행해야 할 타당한 이유가 있을 수 있지만, 안전성과 윤리적 쟁점이 해결될 때까지 연구를 진행해서는 안 된다. 이러한 연구는 다음과 같은 연구를 포함한다.

- 핵 유전자가 변형된 인간배아를 인간자궁에 이식하거나 포태되도록 하는 연구. 유전자변형된 인간배아는 핵 DNA가 공학적으로 변형된 인간배아와 핵 DNA가 변형된 인간생식세포로 생성된 배아를 포함하는데, 이러한 변형은 생식세포계를 통해 후손에게 유전될 수 있다. 결함이 있는 유전자 변이(gene variant)를 교정하는 것이 예비 부모가 유전적으로 연관성이 있는 자녀를 가질 수 있는 유일한 방법인 상황을 포함하여(국립의학아카데미, 국립과학아카데미, 왕립학회, 2020), 이러한 계열의 연구를 계속하는 타당한 이유가 있지만, 이러한 연구의 수행은 적절한 정책, 규정 및 감독에 의해 좌우된다.
- 미토콘드리아 유전자에 대한 편집을 거친 인간배아를 인간자궁에 이식하거나 포태되도록 하는 연구로, 이러한 중재에 대한 현재 지식은 안전을 보장하기에 부적절하다.
- 수정 및 인간재생산을 목적으로 인간줄기세포에서 분화된 인간생식세포를 사용. 만약 안전성, 정책 및 규제적 쟁점이 해결된다면, 이러한 접근은, 예를 들어 소아암 치료로 인해 난임이 발생한 경우에 바람직할 수 있거나, 위의 (a)에 표시된 대로 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집을 위한 경로로 바람직할 수 있다.

2.2.3B: 범주3B. 금지되는 연구 활동.

이 범주에 속하는 연구는 설득력 있는 과학적 근거를 결여하고 있거나 비윤리적이라고 널리 간주되기 때문에 계속되어서는 안 된다.

이러한 연구는 다음과 같은 연구를 포함한다.

- 인간 줄기세포기반 배아모델을 수용체인 인간이나 동물의 자궁에 이식
- 핵의 리프로그래밍에 의해 생성된 인간배아를 인간이나 동물의 자궁에 이식하는 연구(중중 인간재생산복제라고 함)
- 인간생식세포를 형성할 잠재력이 있는 인간세포를 통합한 동물키메라를 서로 교배시키는 연구
- 동물과 인간세포를 혼합한 키메라배아(대개 동물이든 인간이든 관계 없음)를 인간이나 대형 또는 소형 유인원(예를 들어, 침팬지, 고릴라, 오랑우탄, 보노보, 긴팔원숭이, 큰긴팔원숭이)의 자궁에 이식
- 기원에 관계 없이, 인간배아를 동물의 자궁에 이식

면밀한 심의가 필요한 배아연구의 새로운 범주 : 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집

권고사항 2.2.3.1: 원하는 유전적 변형을 달성하는 방법, 안전성에 대한 추가적인 증거, 윤리에 대한 더 폭넓은 논의와 합의(즉, 수행되어야 하는지, 만약 그렇다면 어떤 상황에서 수행되어야 하는지)에 대한 추가적인 과학적 명확성이 있을 때까지, 인간재생산을 목적으로 미토콘드리아 유전자를 편집하거나 인간배아의 핵 유전자를 변형하려는 시도는 시기상조이며 현재로서는 허용되어서는 안 된다(권고사항 2.2.3A부분, 범주3A, a 참고).

생식세포, 접합자, 인간배아의 핵 유전자를 변형하는 것을 수반하는 전임상연구는 엄격한 전문적인 감독과정 하에서 허용될 수 있다(범주2). 이러한 연구는 기초지식을 향상시킬 것을 약속하고, 심각한 유전질환의 전달을 예방하기 위한 목적의 전략에서 핵 또는 미토콘드리아 DNA 유전체편집의 잠재적인 안전성과 사용에 대한 속고를 알리는 데에 필수적이다. 과학자들은 현재 인간배아의 유전체 편집을 위한 기술의 충실도와 정확성에 대한 적절한 이해가 부족하고, 그러한 과정을 통해 태어난 개인에 대한 안전성, 윤리성, 잠재적인 장기간의 위험과 이익에 대한 완전한 이해도 부족하다. 이에 대해서는 인간 유전체 편집의 임상사용에 관한 국제 위원회(National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society, 2020)의 최근 보고서인 “후손에게 유전 가능한 인간 유전체 편집(Heritable Human Genome Editing)”에 더 자세하게 설명되어 있는데, 비록 현재는 충족될 수 없는 상황이지만, 특정상황에서는 책임있는 중개경로를 제안한다. 중요한 것은, 이 보고서의 초점이 책임있는 중개경로를 개발하는 것에 있었다는 점이다. 이 보고서는 사회적 윤리적 쟁점에 대한 광범위한 시각을 포함하지 않았는데, 이는 과업의 범주에서 벗어나 있었기 때문이다. 이러한 쟁점은 다른데에서 고려되었다(예를 들어, Nuffield Council on Bioethics). 인간 유전체편집에 대한 거버넌스와 감독을 위한 국제기준 개발에 관한 세계보건기구 자문위원회에서 곧 발간할 보고서는 사회적 관점과 윤리원칙을 염두에 두겠지만, 이는 거버넌스의 메커니즘에 초점을 맞출 것이다. 배아의 생존가능성이나 발달 잠재력에 영향을 미칠 수 있는 편집 과정에 대한 직접적이거나 간접적인 영향뿐만 아니라 미래세대에 전달될 수 있는 의도하거나 의도하지 않은 편집으로 인한 잠재적 피해를 최소화하기 위해서는 기초연구와 전임상연구가 필요하다.

2.3 인간의 생물학적 시료의 구득 및 충분한 정보에 의한 동의

인간의 생식세포, 배아, 태아의 조직, 체세포의 구득은 인간배아 연구와 인간배아줄기세포연구의 수행에 필수적이다. 인간의 생물학적 시료는 일반적으로 받아들여지는 연구윤리원칙과 해당 관할 구역의 법과 정책에 따라 구득되어야 한다.

2.3.1 인간의 세포와 조직의 구득을 위한 심의 과정

권고사항 2.3.1: 인간의 세포와 조직의 구득을 위한 심의 과정은 아래 3 단계에 설명된 대로 시료의 출처와 의도된 용도를 기반으로 해야 한다.

1단계. 저장되어 있는 세포주와 이력이 있는 세포주

만약 기증된 인간의 세포와 조직의 사용에 대한 본인의 원래 동의와 이 가이드라인(권고사항 2.4부분 인간줄기세포주의 유도, 저장, 분양 참고), 그리고 그 당시의 기준에 맞게 시료가 기탁되고 분양된다면 저장소나 은행에서 세포주를 구득하는 것은 허용된다.(Sugarman et al. 2008). 이를 위해, 저장소나 은행은 동의와 윤리적 승인을 포함하여, 이러한 세포의 윤리적 출처를 확인하는 증명을 기탁자에게 요구해야 한다. 헬라(HeLa)와 같은 병리학적 시료에서 얻어진 이력이 있는 세포주는 이 가이드라인에 따른 줄기세포연구에 사용하는 것이 허용될 수 있다. 마찬가지로, 공급업체에서 조달되는 줄기세포주는, 공급업체가 기증자의 원래 동의 그리고 윤리적 기준과 규제 기준에 맞는 방식으로 생성되고 분양되는 줄기세포주를 제공한다는 것을 전제로, 줄기세포연구에 사용하는 것이 허용될 수 있다. 1단계 세포주의 구득은 재생산의 목적으로 사용되어서는 안된다.

2단계. 인간의 비동결 체세포와 조직

줄기세포연구를 목적으로 하는 인간의 비동결 체세포와 조직의 구득은 일반적으로 받아들여지는 연구윤리원칙과 해당 관할구역의 법과 규정에 따라 줄기세포에 특유한 전문성에 의해 강화된 기존의 연구심의위원회에 의해 심의되어야 한다. (권고사항 2.3.2부분 및 2.3.3부분 참고)

3단계. 생식세포와 배아

인간배아연구와 인간배아줄기세포연구에 사용되는 인간의 생식세포와 배아의 구득은 일반적으로 받아들여지는 연구윤리원칙과 해당 관할구역의 법과 규정 그리고 이 가이드라인에 따라 전문적인 감독과정과 기존의 연구심의위원회를 통해 심의되어야만 한다. (권고사항 2.3.2부분과 2.3.3부분 참고) 전문적인 심의 과정(3단계)이나 줄기세포에 특유한 전문성에 의해 강화된 기존의 연구심의 위원회에 의한 심의는 취약한 인구집단이 자발적인 동의를 제공함에 있어 의존적인 지위나 손상된 능력 때문에 착취당하지 않는다는 것 그리고 인간의 세포와 조직의 제공에 대해 부당한 유인이나 그 밖에 부당한 영향이 없다는 것을 보장해야만 한다.

2.3.2 인간의 세포와 조직의 기증에 대한 충분한 정보에 의한 동의

권고사항 2.3.2.1: 오직 연구가 시작되기 전에 기증자로부터 자발적인

충분한 정보에 의한 동의가 획득된 경우에만 배아, 태아의 조직 그리고 그 밖의 세포와 조직이 연구에 사용되어야 한다. 충분한 정보에 의한 동의 과정은 견고해야 하고, 인간배아줄기세포, 유도만능줄기세포, 그 밖에 불멸의 세포주, 배아, 생식세포의 생성과 같은 잠재적 연구 이용 뿐만 아니라 치료에 대한 전망과 상업적 활용에 대한 예상을 문서화해야 한다. 태아 조직의 경우, 조직을 기증하는 여성의 동의로 충분하다. 기증자의 생식세포로 생성된 배아의 경우, 동의는 생식세포 기증자와 배아를 기증하는 것에 대한 권한을 가진 당사자로부터 동의가 획득되어야 한다.

대부분의 환자와 연구대상자는 세포와 조직이 미래에 사용되는 것에 대해 포괄적 동의(broad consent)를 하면서 이를 기증할 것이다. 그러나, 포괄적 동의는 재생산을 목적으로 기증된 세포와 조직의 사용에 적용되지 않는다. 동의는 조직 채취 시점에 획득될 수 있거나 아니면 재생산을 목적으로 기증된 세포와 조직의 사용에 대한 추가적인 동의를 획득하기 위해 재연락을 하는 시점에 획득될 수 있을 것이다.

인간의 세포와 조직이 충분한 정보에 의한 동의를 제공하기 위한 의사결정능력이 결여된 미성년자와 성인으로부터 구득되는 경우에는, 동의가 부모, 법적 보호자 또는 그 밖에 법적으로 권한을 부여 받은 사람에 의해 제공되어야만 한다. 가능할 때는 언제든지, 미성년자와 의사결정능력이 부족한 성인의 승낙의 획득 또한 강력하게 권장된다.

경험적인 연구는 충분한 정보에 의한 동의가 정적이고 일회성이며 공개적인 사건과 대조적으로 동적이고 상호작용하며 진화하는 절차로서 가장 효과적이라는 것을 보여준다(Flory and Emanuel, 2004). 충분한 정보에 의한 동의 문서만으로는 동의를 획득하는 사람과 인간의 세포와 조직의 기증자 사이에서의 의미 있는 대화를 결코 대신할 수 없다.

충분한 정보에 의한 동의 과정은 다음과 같은 방식으로 향상될 수 있다.

- 가능한 한, 충분한 정보에 의한 동의를 위한 대화를 수행하는 사람은 연구계획서에 기득권을 가지고 있지 않아야 한다. 만약 연구팀의 구성원이 충분한 정보에 의한 동의 과정에 참여한다면, 그들의 역할과 그 밖에 잠재적인 이해 상충은 공개되어야만 하고, 정보가 투명하고 정확하며 편향되지 않은 방법으로 제공된다는 것을 보장하기 위해 주의를 기울여야만 한다.
- 충분한 정보에 의한 동의 과정을 수행하는 사람은 세포와 조직의 기증자를 위해 연구계획에 기증자가 개입되는 것에 대해 질문을 하고 논의를 할 수 있는 충분한 기회를 제공해야 한다.
- 상담서비스는 인간의 생식세포와 조직의 구득에 앞서 잠재적인 기증자에게 그 요청에 따라 제공될 수 있어야 한다.

- d. 동의 과정과 문서는 모든 유형의 인간 생물학적 시료 구득에 대한 충분한 정보에 의한 동의에 대한 새로운 연구를 고려하여, 그리고 관련이 있는 경우에는 난자 채취와 관계되는 장기간의 위험에 대한 지속적인 연구를 고려하여 수정되어야 한다.

치료와 구분되는 연구 동의

권고사항 2.3.2.2: 연구 사용에 대한 충분한 정보에 의한 동의는 임상치료에 대한 충분한 정보에 의한 동의와 구분되어야만 한다.

생식세포의 제공이나 난임치료를 위한 배아의 생성과 관계되는 결정은 이러한 세포를 연구에 사용하겠다고 제안하는 연구자에 의한 부당한 영향으로부터 자유로운 상태에서의 자발적인 선택이어야 한다. 임상치료 과정이 진행되는 동안, 연구자는 난임치료 팀의 구성원에게 환자에 대한 최적의 난임치료가 필요한 것보다 더 많은 수의 배아를 생성하거나 더 많은 수의 난자를 채취하도록 요청할 수 없을 것이다. 가능하다면, 난임을 치료하는 임상적사는 구득된 시료에 대한 연구를 수행하기 위해 제안하는 연구자여서는 안 된다.

유럽 중추신경계이식복원네트워크(NECTAR)에 의해 발행된 태아 조직연구 가이드라인과 미국 규정에 맞추어, 임신중단에 대한 여성의 결정은 태아의 조직을 연구에 사용할 가능성에 의해 영향을 받지 않아야만 한다(Boer, 1994; OHRP, 1993). 태아 조직 구득과 연구에 대한 충분한 정보에 의한 동의는 합법적으로 임신을 중단하기 위한 결정을 내린 후 낙태 절차 전에만, 또는 자연유산 후에만 여성으로부터 획득되어야 한다. 의료적 절차는 단지 기증된 태아 조직의 연구 사용을 촉진하기 위해 여성이 어떤 증가된 위험에 처하지 않게 해야만 한다. 충분한 정보에 의한 동의를 획득하는 임상적사와 이러한 동의를 구하는 의료기관은 연구를 위해 태아 조직을 구득하는 것으로부터 이익을 얻을 수 없을 것이다.

배아연구와 줄기세포연구를 위한 세포와 조직 수집에 대한 심의

권고사항 2.3.2.3: 세포와 조직의 구득 계획에 대한 심의는 세포와 조직의 기증자가 자발적인 연구 참여의 특정한 측면에 대해 적절하게 정보를 제공받는다 것을 보장해야만 한다.

연구자는 예비기증자로부터 충분한 정보에 의한 동의를 구하고 획득하는 데에 주의를 기울여야 한다. 충분한 정보에 의한 동의 과정은 언어 장벽, 연구대상자의 교육 수준과 읽고 이해하는 수준, 원활한 의사소통에 대한 그 밖의 장애요인을 고려해야 한다. 경험적인 연구는 충분한 정보에 의한 동의 과정이 진행되는 동안의 이해력은 대화를 하는 방식의 상호작용 방법을 사용하면 향상되는 것으로 나타났습니다(Flory and Emanuel, 2004). 연구를 위한 세포와 조직의 구득에 대한 충분한 정보에 의한 동의의 적절하고 통일된 표준의 채택을 촉진하기 위해, ISSCR은 다운로드하여 특정한 연구계획에 맞게 바꿀 수 있는 견본문서를 제공한다(부록2)

이러한 견본문서는 특정한 연구에 사용하기 위해 맞춤형으로 수정될 필요가 있을 것이고 현지 법과 정책을 준수해야 할 필요가 있을 것이다.

만약 구득된 세포나 조직에서 만능줄기세포가 유도되는 경우, 충분한 정보에 의한 동의 문서와 논의는 인간줄기세포연구의 핵심적인 측면을 다루는 정보를 포함해야 하는데, 이러한 정보는 불멸의 줄기세포주가 수립될 수 있고 이는 세포나 조직의 기증자와 부분적으로나 전체적으로 유전적으로 일치된다는 점 그리고 이 줄기세포주가 현재로서는 완전하게 예상할 수 없는 다른 연구 목적을 위해 기증자가 세포나 조직을 기증하는 기관이나 관할구역 외부에 있는 다른 연구자와 공유될 수 있다는 사실을 말하지만, 충분한 정보에 의한 동의 문서와 논의가 포함해야 하는 정보가 이에 한정되지 않는다. 충분한 정보에 의한 동의에 있어 논의 사항의 목록은 부록3 참고.

부수적인 발견사항

권고사항 2.3.2.4: 연구자는 부수적인 발견사항을 세포와 조직의 기증자에게 제공할지 여부와 제공하는 방법을 명시하는 정책을 개발해야 한다. 이 정책은 충분한 정보에 의한 동의 과정에서 기증자에게 설명되어야 한다. 세포와 조직의 기증자는 부수적인 발견사항을 제공받기를 원하는지 여부를 선택할 수 있어야 한다. 공중보건과 관계되는 발견사항을 보고하는 것이 특정한 관할구역에서는 법에 의해 요구될 수 있다.

인간줄기세포주, 특히 체세포에서 유도된 세포주를 대상으로 연구하는 동안, 연구자는 BRCA1/2 돌연변이와 같이 세포와 조직의 기증자에게 중요할 수 있는 정보를 발견할 수 있다. 부수적인 발견사항을 세포와 조직의 기증자에게 공개하는 일의 순피해와 순이익이 현재로서는 명확하지 않기 때문에, 부수적인 발견사항을 관리하는 단일한 접근방식은 모든 연구와 관할구역 전체에 걸쳐서는 적절하지 않을 수 있을 것이다. 연구가 부수적인 발견사항을 연구대상자에게 공개하기 위한 계획을 포함하는 경우, 연구자는 기증자의 담당의사를 개입시키고, 가능한 경우에는 부수적인 발견사항에 대한 검증을 포함하는, 실용적이고 적절하게 자원이 갖추어진 피드백 메커니즘을 제공해야만 한다.

주어진 시료에 대해, 2차 연구자는 1차 연구자(또는 세포와 조직을 수집하는 다른 사람)에 의해 마련되고 충분한 정보에 의한 동의 과정에서 기증자에게 공개된 부수적인 발견사항에 대한 정책을 준수해야 한다.

만약 재연락이 필요하다면, 부수적인 발견사항을 (제공자, 연구자, 기관, 담당의사 등에게) 보고하기 위한 방법에 대한 지침을 물질이전계약서에 명시해야 한다. 재연락은 1차 연구기관이 관리해야 하는 일이다. 그러나, 2차 연구자는 이러한 책임이 있는 당사자 중 하나로서 부수적인 발견사항에 대한 정책을 알고 있어야 한다.

부수적인 발견사항에 대한 정책의 성공적인 구현은 세포주 분양의 추적가능성에 결정적으로 달려있다. 그러므로 모든 제공자(1차 연구자)와 수령자(2차 연구자)는 세포주가 물질이전계약서와 충분한 정보에 의한 동의 과정에서 정한 바를 엄격하게 준수하여 사용될 것이라는 점을 보장해야 한다.

비식별화된 세포와 조직에 대한 동의

권고사항 2.3.2.5: 연구자는 세포와 조직의 기증에 대한 충분한 정보에 의한 동의 과정에서 비식별화된 세포와 조직을 기증자와 그 친척과 연결할 수 있는 유전자 염기서열 분석(genomic sequencing)의 잠재력에 대해 논의하도록 권장받는다.

연구를 위해 기증된 세포와 조직은 기증자의 프라이버시(privacy)를 보호하기 위해 종종 비식별화된다. 유전자 염기서열분석의 발전으로 인해, 연구자가 비식별화된 세포와 조직 시료를 기증자나 그 친척과 연결하는 것이 가능할 수 있다. 연구자는 기증자와 그 가족구성원을 비식별화된 세포와 조직과 연결할 수 있는 잠재력을 가지고 있는 유전 데이터를 공유할 때 비밀보장을 요구하도록 권장받는다.

2.3.3 연구를 위해 세포와 조직을 기증하는 개인에 대한 금전지급

권고사항 2.3.3.1: 연구감독위원회는 배아, 정자, 체세포의 기증자에게 이들이 부담한 비용을 보상해주기 위한 모든 제안사항들을 재가해야만 한다.

연구를 위해 이미 보관되어 있는 세포와 조직을 연구를 위해 제공하기로 선택하는 개인이 연구에 참여하는 것을 결정하기 전에 세포와 조직의 보관 비용을 보상받아서 안 된다. 연구를 위한 비동결 체세포나 정자의 제공에 대해, 기증자가 부담한 비용에 대한 보상은 심의 과정에서 결정될 수 있다. 연구를 위한 배아나 태아의 조직의 제공에 대해, 이를 구득하기 위해 기증자가 부담한 비용 이상으로 기증자에게 금전이 지급되거나 어떤 종류의 가치 있는 대가도 제공될 수 없다.

권고사항 2.3.3.2: 연구를 위한 남자 제공에 대해, 남자가 임상치료 과정 외에서 채취되는 경우, 비재정적 부담에 대한 보상이 부당한 유인을 야기해서는 안 된다.

여성은 자신의 생식세포를 구득하는 동안 특별한 부담을 지기 때문에, 여성의 노력은 공정하고 적절하게 인정되어야 한다. 이와 동시에, 여성이 착취될 수 있는 잠재성을 피하기 위해 예방조치가 필요하다. 연구를 위한 남자의 제공이 법적으로 허용되는 관찰 구역에서, 인간대상연구심의위원회와 전문적인 연구감독을 수행하는 책임을 가진 위원회는 다음과 같은 기준에 따라 연구를

위해 남자를 제공하는 여성의 안전과 자발적이고 충분한 정보에 의한 선택을 평가해야만 한다.

- a. 자신의 난자를 기증하기 위한 여성의 결정이 부당한 유인이나 착취로부터 자유롭다는 것을 보장하기 위해 난자 기증자의 모집 관행은 모니터링 되어야 한다.
- b. 연구대상자에게 발생한 비재정적 부담에 대해 보상이나 가치 있는 대가가 허용되는 관찰구역에서, 연구대상자의 시간, 노력, 불편에 대해 재정적으로 인정되는 금액은 그러한 보상이 부당한 유인이 되지 않는다는 것을 보장하기 위해 심의되어야만 한다.
- c. 남자 제공자의 시간, 노력, 불편에 대한 보상은, 만약 현행 법과 인간대상연구심의위원회에 의해 허용된다면, 난자 제공을 위한 의료절차와 유사하게 침습적이고 부담스러운 의료절차를 포함하는 그 밖의 유형의 연구 참여에 대한 보상 수준과 합리적으로 맞아야 한다. 보상 수준은 난자 제공자의 신체적 불편과 노력과 같이, 난자제공자가 연구에 참여한 결과로 발생하는 비재정적 부담을 인정하는 것을 목표로 해야 한다.
- d. 연구를 위해 제공되는 난자의 수나 질을 이유로 해서는 결코 금전이나 그 밖에 어떠한 종류의 보상도 주어져서는 안 된다.
- e. 남자 구득은 오직 의학적으로 자격을 갖추고 있고 경험이 있는 임상 의사에 의해 수행되어야만 하고, 난소과자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome)의 위험을 줄이기 위해 빈번한 모니터링과 용량 조절이 이루어져야만 한다.
- f. 배란 유도가 여성에게 미칠 수 있는 잠재적인 장기간의 영향 때문에, 여성은 연구를 위해 유도되었는지 아니면 보조생식을 위해 유도되었는지 여부에 관계 없이, 평생 동안 호르몬으로 유도된 난소자극제를 제한된 횟수로 겪어야 한다. 이러한 제한은 사려 깊은 연구 심의와 감독과정에 의해 결정되어야 하고, 연구 심의와 감독과정에는 건강 위험에 대해 이용 가능한 최신의 과학적 정보가 제공되어야 한다.
- g. 동의를 획득하거나 세포나 조직을 수집하는 일에 대한 책임이 있는 난임의료기관이나 그 밖의 제3자는 획득된 시료에 대해 금전을 지급받아서 안 된다. 전문적인 서비스에 대해 구체적으로 정해진 비용을 기반으로 하는 보상과 금전지급은 받을 자격이 있어야 한다. 난임의료기관은 연구를 위해 조직을 제공하는 것으로부터 이윤을 얻어서 안 된다.

심의위원회에게 남자 채취와 제공자의 노력에 대한 재정적 인정을 둘러싼 윤리적인 고려사항에 대해 안내하는 것을 돕기 위해,

ISSCR 윤리공정정책위원회는 이러한 쟁점에 대한 심의위원회의 숙고한 바의 윤곽을 보여주는 자문보고서를 개발했다(Haimes et al., 2013).

2.4 인간줄기세포주의 유도, 저장 및 분양

권고사항 2.4.1: 새로운 인간배아줄기세포주의 유도에 대한 제안은 과학적으로 정당화되어야 하고 적절한 전문성을 갖춘 과학자에 의해 실행되어야 한다. 새로운 세포주를 저장하기 위한 명확하고 상세한 개요가 유도에 대한 제안에 통합되어 있어야 한다. 가능할 때는 언제든지, 연구계에 인간배아줄기세포주를 분양해주는 것은 인간배아줄기세포주의 유도와 첫번째 출판 이후 강력하게 권장된다.

여러 연구비 지원기관과 과학저널의 정책에 맞추어, 연구자는 출판 이후 인간배아줄기세포주가 공개되고 분양될 중앙저장소에 인간배아줄기세포주를 기탁해야 한다. 인간배아줄기세포주의 유도를 수행하는 연구자는 새로운 인간배아줄기세포주의 특성화, 보관, 저장, 분양에 대한 상세하고 문서화된 계획을 가지고 있어야 한다. 인간배아줄기세포주의 유도를 수행하는 연구자는 기증자의 프라이버시를 보호하기 위한 계획을 제안해야 하고, 데이터 집약적인 연구 시대에, 완전한 프라이버시 보호는 보장되기 어렵거나 불가능할 수 있음을 기증자에게 알려야 한다.

비록 전문적인 감독과정이 배아줄기세포주의 유도에 대해서는 요구되지 않지만, 저장과 분양에 대한 일반적인 원칙과 궁극적인 목적은 과학적으로 가치 있는 모든 유형의 줄기세포주에 광범위하게 적용된다. 상업적인 목적을 위해 만들어진 세포주(예를 들어: 만능줄기세포, 신경줄기세포, 조혈줄기세포)는 일반적인 분양이 가능하지 않을 수 있다고 이해된다.

또한, 자가적용을 위해 만들어진 세포주는 일반적인 분양이 적합하지 않거나 이용 가능하지 않을 수 있다.

줄기세포주를 위한 저장소와 등록부

권고사항 2.4.2: 국내저장소와 국제저장소는 새롭게 유도된 줄기세포주의 기탁을 받아들여 보존하고, 이를 높은 수준으로 유지하며, 이의 진위성을 보장해야 한다. 저장소는 줄기세포주가 보급될 수 있도록 하기 위해 이를 국제적으로 분양할 것을 권장받는다. 연구자는 줄기세포주에 대한 데이터를 등록부에 기록하도록 권장받는다.

저장소는 줄기세포주의 쉬운 교환과 배포를 촉진하기 위해 일반적인 방법과 기준을 준수하도록 노력해야 한다(제5장 줄기세포연구의 기준 참고). 최소한, 각 저장소는 자체 가이드라인을 수립해야만 하고, 명확하고 쉽게 접근할 수 있는 물질이전계약서를 구비해두고 있어야만 한다. 물질이전계약서 견본서식은 부록 4에서 확인할 수 있다. 각 저장소는 자체분양기준을 가지고 있을 수 있다. 또한

저장소는 만능줄기세포주와 관련 시료의 기탁, 보관, 분양을 위해 명확하고 공개적으로 이용 가능한 계획서를 가지고 있어야 한다. 저장소는 만약 세포주가 저장소가 가지고 있는 기준을 충족하지 않는다면 거부할 권리가 있다.

저장소는 연구 시료가 윤리원칙에 따라 구득되고 해당 관할구역의 규정과 정책을 준수했다는 서면 보증을 기탁자에게 요구해야만 한다. 기탁자는 인간을 대상으로 하는 모든 작업에 대해 (IRB나 이에 준하는 위원회에 의해) 적절한 감독을 받았다는 것과 연구 시료 기증자로부터 충분한 정보에 의한 동의를 획득했다는 것을 증명해야 하고, 연구 시료의 분양과 사용에 대한 동의 문서를 계속 보관하고 있어야 한다. 또한 제공자/기탁자는 시료의 이전을 위해 제공된 물질이전계약서(material transfer agreement)가 시료의 사용에 대한 기증자의 충분한 정보에 의한 동의에 맞는 모든 제한사항, 규정, 의무를 포함하고 있다는 서면 보증을 제공해야만 한다. 저장소는 모든 시료 기탁에 대해 물질이전계약서를 받아 보존해야만 하고, 시료를 요구하는 연구자에게 시료를 이전하기 전에 물질이전계약서에 있는 내용의 완전한 이행을 보장해야만 한다.

저장소는 제공자/기탁자에게서 예를 들어 세포주의 유도에 사용된 방법, 배양 조건, 감염성 질병 검사, 계대번호, 특성분석 데이터와 같은 이용 가능한 모든 기술적 정보를 얻어야 한다. 저장소는 이러한 정보를 연구자가 이용할 수 있게 해야 한다. 만약 저장소가 제공자/기탁자의 프로토콜을 수정하거나 추가적인 데이터를 얻는다면, 이 정보도 연구자가 이용할 수 있게 해야 한다.

저장소는 다음과 같은 사항에 관여해야 하지만, 저장소가 관여해야 하는 사항이 이에 한정되지 않는다.

- 기탁 신청에 대한 검토와 수락
- 기탁되는 시료에 고유한 식별자(카탈로그 번호)를 부여
- 세포주의 증식, 유지, 보관
- 모든 절차에 대한 품질보증과 품질관리
- 세포주의 관련 특성분석 데이터, 프로토콜, 가용성에 대한 웹사이트 유지
- 1차 연구자가 세포주를 추적하고 분양하는 것을 허용하기 위한 데이터베이스 유지
- 시료의 분양을 위한 명확하고 공정한 비용산정기준 게시. 저장소는 시료를 해외에 분양하기 위해 노력해야 하고 배송과 취급에 소요되는 비용을 포함하여 필요한 비용만 청구해야 한다.
- 향후 사용을 위한 세포주 보존

줄기세포주의 출처

권고사항 2.4.3: 줄기세포주가 연구계에서 널리 사용될 수 있도록 하기

위해서는 줄기세포주의 출처에 대한 문서화가 중요하다. 줄기세포주의 출처는 해당 줄기세포주 관련 물질이전계약서에 접근하는 것에 의해 그리고 해당 줄기세포주의 정체성을 입증하는 데이터로서 줄기세포주의 출처와 관계되는 사람의 원래 충분한 정보에 의한 동의 하에 사용이 허용되어 있는 데이터에 접근하는 것에 의해 쉽게 검증될 수 있어야 한다. 만약 줄기세포주가 임상적으로 사용될 잠재성이 있다면, 연구자는 유도과 증식에 사용되는 시료에 대한 정보를 제공하도록 권장받는다.

인간줄기세포주의 생성에 관계되는 시료의 특성 때문에 기증자의 프라이버시와 정보를 보호하기 위해 적절한 안전장치가 사용되어야 한다. 줄기세포주가 가능한 한 유용하게 사용될 수 있고 미래의 잠재적인 치료적 적용에서 배제되지 않을 수 있으려면, 가능한 한 기증자의 많은 정보가 세포주와 함께 유지되어야 한다.(권고사항 3.2.1.2 참고) 현지 법에 따라, 기증자의 시료와 세포주는 충분한 정보에 의한 동의의 서식에 명시되어 있는 대로 익명화되거나 비식별화되어야 한다.

물질이전계약서의 내용과 이에 준하는 계약서의 내용은 충분한 정보에 의한 동의서의 내용과 일치해야만 하고, 시료 제공자에게 의해 정해지는 모든 제한, 제약, 의무를 포함해야 한다. 이러한 물질이전계약서는 시료가 기탁되기 전이나 기탁되는 시점에 저장소에 제출되어야만 하고, 저장소가 시료를 보관하는 동안 저장소에 의해 유지되어야만 한다. 시료제공자는 동의에 관한 문서를 유지해야만 하고, 그리고 시료 구득 과정에서 제공되는 직접적인 비용에 대한 보상이나 모든 종류의 재정적이거나 가치 있는 대가를 포함하여, 보상이나 대가 관련 규정에 대해 기탁을 받는 당사자에게 알려야만 한다.

연구 시료에 대한 접근

권고사항 2.4.4: 공적 자금으로 수행되는 인간줄기세포연구에 관여하는 기관은, 이 가이드라인과 적용 가능한 법률에 따라 결정되는 바와 같이, 연구자가 과학적 윤리적으로 적절한 목적을 위해 연구 시료에 접근하는 것이 보장되는 절차를 개발하도록 권장받는다.

연구자는 비상업적 연구를 위해 생명과학연구계가 시료에 쉽게 접근할 수 있도록 하는 것을 권장받는다. 공적 자금으로 생성된 물권을 상업적 주체에 처분할 때, 기관은 연구계를 위해 비독점적 접근을 유지하도록 권장받는다. 만약 시료가 저장소나 은행에서 연구자 간 전송으로 제공될 수 있는 경우, 세포주의 증식, 취급, 배송에 소요되는 비용은 세포를 제공하는 주체나 연구자에게 부당한 재정적 부담을 주지 않도록 하기 위해 시료를 수령하는 당사자가 부담해야 한다.

2.5 시행을 위한 메커니즘

권고사항 2.5.1: 이 가이드라인은 학문적 전문적 자체 규제 기준 그리고 기관 차원에서의 자체 규제 기준을 통해 유지되고 시행되어야 한다.

이 가이드라인은 인간배아연구와 인간배아줄기세포연구에 있어 윤리적 기준과 관행에 대한 국제적인 합의를 형성하기 위해 공동으로 개발되었다. 이 기준과 관행은 해당 분야의 모든 연구자에게 적용 가능한 포괄적인 행동강령을 보여준다. 이 기준과 관행은 국제적인 협력을 보장하고 연구가 과학계와 윤리계에 의해 타당하다고 받아들여지는 방식으로 전 세계 어디에서나 자신 있게 진행될 수 있게 하는 중요한 촉매제이다.

연구비 신청자, 특히 연구를 수행하는 개별적인 과학자는, 제안된 연구가 해당 지역과 국가 규정 그리고 이 가이드라인과 이에 준하는 가이드라인을 준수한다는 것을 입증할 수 있는 충분한 문서를 연구비 지원기관에 제공해야 한다. 연구비 지원기관은 이 가이드라인이나 이에 준하는 가이드라인에 따를 것을 서약해야 하고, 자신에게서 연구비를 지원받는 연구기관에게도 동일하게 이를 요구해야 한다.

과학출판물의 주저자나 교신저자는 인간배아연구와 인간배아 줄기세포연구를 수행하는 과정에서 이 가이드라인에 구체화되어 있는 행동강령을 준수하도록 보장할 책임을 부여받아야 한다. 이는 해당 조직이나 연구프로젝트에 참여하는 공동연구자들에게 대한 감독을 포함한다. 인간배아연구와 인간배아줄기세포연구가 수행되는 기관은 자신의 후원으로 그러한 연구프로젝트에 참여하는 연구자들, 특히 공동연구자들에게 그러한 기준과 관행에 대한 최신 정보를 제공하기 위해 노력해야 한다.

연구가 엄밀한 윤리적 기준에 따라 수행되는 것을 보장하는 일은 과학적 출판에 있어서의 동료평가와 편집과정에 대한 정당한 관심사이다. 저널편집자와 원고심사자는 윤리적 틀에 대한 적절한 검토와 연구과정에 대한 감독을 가능하게 하기 위해 연구계획서와 그리고 인간배아와 인간배아줄기세포의 출처에 관한 문서에 접근을 요청할 수 있고, 저자에게 이 가이드라인이나 이에 준하는 가이드라인 또는 적용 가능한 규정을 준수했는지에 대한 진술을 요청할 수 있다. 저자는 이러한 요청에 대한 답변에 연구가 적절한 연구 감독과정에 따라 승인을 받은 후 수행되었다는 진술을 포함해야 한다.

마지막으로, 이전에 언급된 바와 같이, ISSCR은 인간배아연구와 인간배아줄기세포연구에 있어 전 세계적으로 받아들여지는 기준과 관행의 채택을 촉진하기 위해, 연구를 위해 인간의 시료(생식세포, 배아, 체세포)를 얻기 위한 충분한 정보에 의한 동의서의 견본문서 그리고 시료의 공유와 분양을 위한 물질이전계약서의 견본문서를 다운로드 할 수 있도록 하였다(부록2와 부록3). 이 견본문서는 해당 관할구역의 정책과 규정을 준수하기 위해 변형될 수 있을 것이다.

줄기세포기반 중재의 임상적용

이 장에서는 기초적인 줄기세포연구가 적절한 임상적용으로 책임감 있게 전환될 수 있도록 하기 위해 다루어져야 하는 과학적, 임상적, 규제적, 윤리적, 사회적 쟁점을 강조한다.

줄기세포연구와 유전체 편집 기술에 있어 급속한 발전은 재생의학과 유전자와 세포를 기반으로 하는 치료의 가능성에 대한 높은 기대를 만들었다. 이 분야가 발전함에 따라, 중증질환에 대한 임상시험의 수적 증가에 대한 환자, 과학자, 임상, 국민매체의 기대를 각각의 잠재적인 새로운 중재의 안전과 유효성을 엄격하게 평가해야 한다는 요구와 견주어 보는 것이 중요하다. 일부 임상적용과 임상시험이 건설하고 엄격하며 냉정하게 평가된 전임상증거에 의해 타당화되기 훨씬 전에 수행된 사례가 있었다. 임상시험⁴은 연구대상자에게 부담스럽고 비용이 많이 든다. 따라서 새로운 중재는 설득력 있는 과학적 근거, 타당한 작용기전, 받아들여질 수 있을 만한 성공 가능성이 있는 경우에만 임상시험으로 진행되어야 한다. 게다가, 새로운 중재의 안전성과 유효성은 중재가 환자에게 소비자직접서비스(direct-to-consumer) 상황에서 제공되거나 표준적인 임상치료에 통합되기 전에 잘 설계되고 전문적으로 수행되는 임상시험이면서 규제당국의 승인을 받은 임상시험을 통해 입증되어야만 한다. 마지막으로, 만약 부적절한 시험 설계나 제제 제조로 인해 어떤 이상사건이 발생한다면, 유망한 신기술에 대한 조기임상시험은 더 이상의 개발을 저해할 수 있다. 줄기세포 과학은 증거를 기반으로 하는 치료법 개발을 위해 일반적으로 받아들여지고 있는 것이면서 탄탄하게 유지되고 있는 지침을 준수함으로써 그 잠재력을 실현시킬 수 있는 가장 좋은 위치에 있게 된다.

3.1 줄기세포, 세포, 조직을 기반으로 하는 중재의 분류

권고사항 3.1.1: 실질적으로 조작되거나 비상동적인 방법으로 사용되는 줄기세포, 세포, 조직은 환자에게 판매되거나 표준적인 임상치료에 통합되기 전에 의도된 용도에 대한 안전성과 유효성이 입증되어야만 한다.

비상동적 치료를 위해 실질적으로 조작된 줄기세포, 세포, 조직이나

최소한으로 조작된 줄기세포, 세포, 조직의 치료적 사용은 복잡하고, 충분한 증거가 없어 불확실하며, 치료를 받는 사람에게 위험이 있는 것으로 나타났다. 이러한 제제는 전임상시험과 임상시험을 통해 철저하게 테스트되어야 하고, 규제당국에 의해 약물, 생물학적 제제, 첨단치료의약품으로 평가되어야 한다.

최소한으로 조작된 줄기세포, 세포, 조직

어떤 경우에는, 신체의 한 부분에서 다른 부분으로 옮겨진 지방 조직과 같이, 최소한으로 조작된 세포와 조직에 대한 규제 요구사항이 일반적으로 더 적다. 줄기세포, 세포, 조직을 기반으로 하는 중재가 최소한으로 조작된 것이고 이를 근거로 규제 감독에서 면제된다고 주장되는 경우, 조작 과정에 대한 독립적인 조사를 요청하는 책임은 임상자에게 있고, 과학 분야 전문가와 규제 전문가는 적절한 규제 감독의 수준을 결정할 수 있다. 특정한 중재가 규제 대상인지에 대해 불확실성이나 불일치가 있는 경우, 법적으로 권한을 부여받은 규제기관에 연락하여 특정한 중재가 분류되는 방법에 대한 지침을 구하는 것이 가장 좋다. 미국 식품의약청(FDA), 유럽 의약품청(EMA), 호주 치료제청(Australian Therapeutic Goods Administration), 일본 후생노동성(Ministry of Health, Labor, and Welfare) 및 그 밖의 규제당국은 세포를 기반으로 하는 제제의 조작이 더 이상 최소한의 조작으로 간주될 수 없거나 이의 사용이 상동적인 것으로 간주될 수 없기 때문에 첨단치료제로서 규제 감독의 대상이 되어야만 하는 경우를 기술하기 위해 세부 기준을 발표했다.

실질적으로 조작된 줄기세포, 세포, 조직

실질적으로 조작된 줄기세포, 세포, 조직은 원래의 구조적 특성이나 생물학적 특성을 변경하는 처리 단계의 대상이 된다. 이러한 과정에는 분리와 정제 과정, 조직 배양과 세포 증식, 유전자 조작, 또는 그 밖의 단계가 포함될 수 있다. 예를 들어, 효소 분해, 초음파 캐비테이션(ultrasonic cavitation), 또는 조직에 내재되어 있는 세포의 원래 기능을 변경할 수 있는 처리 단계와 관계되는 그 밖의 수단을 사용하여 지방 조직에서 세포를 추출하는 것. 그러한 중재의 안전성과 유효성에 대한 개요는 엄격한 연구 방법을 사용하여 특정한 적응증에 대해 결정되어야 한다. 중재의 구성이 원래의 원천 조직과 다를 수 있으므로 안전성과 유효성은 가정될 수 없다. 안전성과 유효성의 입증은 특정한 중재와 목표가 된 특정한 상태에

⁴첨단재생의료임상연구 줄기세포기반 중재가 개입된 임상시험을 의미

따라 달라진다. 환자를 위험으로부터 보호하면서 유망한 중재가 연구되는 것을 보장하는 데에 도움을 주기 위해, 실질적으로 조작된 세포와 조직이 국가 차원에서의 규제당국에 의해 약물, 생물학적 제제, 첨단치료의약품으로 평가되는 것은 중요하다.

줄기세포, 세포, 조직의 비상동적 사용

비상동적 사용은 줄기세포, 세포, 조직이 제거되고, 가공되어, 이식되거나 전달되기 전에 세포나 조직이 원래 수행했던 것과 다른 기본 기능을 수증자에게서 수행하도록 목적이 변경되는 경우에 발생한다. 예를 들어, 황반변성을 치료할 의도로 지방유래간질세포를 눈에 전달하는 것은 지방 조직의 기본 기능이 망막의 영양 지원이 아니기 때문에 비상동적 사용이 된다. 실질적으로 조작된 세포와 조직과 마찬가지로, 줄기세포, 세포, 조직의 비상동적 사용은 잠재적 이익이 있지만 심각한 위험을 초래할 수도 있다. 예를 들어, 황반변성을 치료하기 위해 지방 유래 간질 세포를 사용하는 경우, 시력 상실에 대한 잘 문서화된 보고가 있다(Kuriyan et al., 2017). 이러한 보고는 세포와 조직이 그것이 투여되는 방법에 따라 심각한 해를 야기할 수 있다는 점을 상기시켜준다. 비상동적 사용에 대한 이익-위험 비율은 특정한 중재와 특정한 용도에 따라 달라질 것이다. 환자를 위험으로부터 보호하고 필요한 연구가 수행되는 것을 보장하기 위해, 비상동적 사용의 안전성과 유효성은 잘 설계되고 신중하게 통제된 전임상시험과 임상시험이 완료된 후 규제당국에 의해 엄격하게 평가되는 것이 중요하다.

3.2 세포 처리와 제조

대부분의 관할구역에서, 의학적 치료를 위해 세포 제제를 사용하는 것은 환자에 대한 보호를 보장하기 위해 정부기관에 의해 규제된다. 비록 일부 줄기세포기반제제가 현재 인간에게 사용되도록 승인되었지만, 수적으로 증가되고 있는 새로운 세포 제제가 광범위한 질병 적응증에 대해 테스트되고 있고, 세포 제제의 처리, 제조 및 규제당국의 승인을 받기 위한 경로에 새로운 과제를 제시하고 있다. 잠재적인 줄기세포기반 중재의 다양성을 감안하여, 이 가이드라인은 환자에게 사용될 세포의 온전성, 기능, 안전성을 보장하기 위해 모든 제제의 세포 처리와 제조가 꼼꼼하고 전문적이며 독립적인 검토와 감독 하에서 수행되어야 한다는 것을 강조한다. 인체 외부에서 이루어지는 세포의 제조는 병원체에 의한 오염이라는 추가적인 위험을 초래하고, 세포 배양에 있어 장기간의 계대는 돌연변이를 늘리고 유전적이고 후생유전학적인 불안정성을 높일 잠재성을 수반하며, 특히 그러한 세포는 배양에 있어 다른 세포보다 더 커질 수 있다. 많은 국가들이 배양, 유전적 변형, 환자에 대한 세포 전달을 관리하는 규정을 확립했지만, 유전체편집과 만능세포의 새로운 유도체와 같은 새로운 기술을 활용한 제제와 여러 수반되는 제제에 대해서는 세포 처리를 위한 최적화된 표준운영절차(standard operating procedures), 특성분석을

위한 프로토콜, 공개 기준에는 개선되어야 하는 부분이 남아있다. 줄기세포와 그 자손세포가 가지고 있는 증식과 재생이라는 특유한 특성 그리고 이를 치료법으로 사용하는 경우에 내재된 불확실성을 감안하여, 줄기세포기반치료법은 기존의 규정 내에서 예상할 수 없었던 특유한 과제를 규제당국에 제시한다. 다음과 같은 권고사항은 세포 처리와 제조에 대한 일반적인 고려사항을 포함하고 있다.

3.2.1 자원이 되는 시료

기증자의 동의

권고사항 3.2.1.1: 동종 사용을 위한 세포의 기증자는, 해당되는 경우, 연구와 치료에 사용될 잠재성과 관련한 조건, 부수적인 발견사항에 대한 공개 여부, 상업적 적용의 가능성, 개발 중인 중재의 유형과 관계되는 특수한 쟁점을 포함하는, 법적으로 유효한 충분한 정보에 의한 동의를 서면으로 해야 한다.

연구자는 잠재적인 기증자 또는 법적으로 권한을 부여받은 대리인이 기증자의 연구 참여에 있어 줄기세포라는 특수한 측면을 적절하게 이해한다는 것을 보장해야 한다. 기증자의 충분한 정보에 의한 동의에 있어 논의 사항의 목록은 권고사항 2.3.2 부분과 부록 3 참고.

인간 기증자에게서 처음 조직을 채취하는 것은 관할구역에 따라 제조품질관리기준(GMP, good manufacturing practice) 인증이 필요할 수도 있고 필요하지 않을 수도 있으나, 이러한 채취는 항상 인체조직 채취와 관계되는 규제 가이드라인을 따라야 하고 오염, 감염, 병원체 전파의 위험을 최소화하기 위해 보편적인 예방조치를 유지해야 한다.

기증자 스크리닝

권고사항 3.2.1.2: 동종 줄기세포기반 중재를 진행하기 위한 기증자 그리고 /또는 그 결과로 마련된 세포은행은 적용 가능한 규제 가이드라인에 따라 감염성 질병과 그 밖에 위험 요인에 해당되는지 선별되어야 하고/하거나 테스트되어야 한다. (권고사항 2.4.3 참고)

줄기세포기반 중재를 진행하기 위한 조직 구득은 다른 잠재적 임상 목적을 위한 세포/조직의 구득과 유사하고 이에 대한 정책과 동일한 정책이 적용된다. 그러나, 조직 기증과 스크리닝의 중요성을 증가시키는 줄기세포 생성 사이에서의 중요한 구분점은, 혈액 이외의 조직과 장기는 일반적으로 제한된 수의 수증자에게 분배되는 반면, 동종세포나 동종조직에서 유도된 체세포나 만능세포는 잠재적으로 많은 수의 환자에게 이식될 수 있다는 것이다. 기증자 스크리닝은 의학적 검사, 기증자의 병력 수집, 혈액검사가 포함되어야 한다. 이 과정은 줄기세포제제를 받게 되는 환자에게 기증자의 외래성

오염인자(adventitious agents)가 전파 잠재성이라는 위험을 완화시킨다. 미국 식품의약청(FDA, <https://www.fda.gov/>) 및 유럽 의약품청(EMA, <https://www.ema.europa.eu/>)과 같은 규제 기관은 기증자 테스트 및 스크리닝에 관한 지침을 발표했다. 만약 외래성 오염인자에 대해 높은 수준의 특이도 테스트가 가능하다면, 기증된 세포와 조직에 대한 직접 테스트는 그러한 인자에 대한 스크리닝의 필요성을 완화시킬 수 있다. 그러나 이러한 유형의 테스트 전략은 적절한 위험 완화를 보장하기 위해 규제당국과 사전에 논의되어야 한다.

어떤 경우에는 기증자 스크리닝이 불가능할 수 있다. 예를 들어, 인간배아줄기세포의 추출을 위한 인간배아의 기증은 종종 윤리적 기준과 규제적 기준에 따라 생식세포를 채취하여 배아를 생성한 지 수년이 지난 후에 이루어진다. 따라서 생식세포 채취 시점에 기증자 스크리닝을 하는 것은 적절하지 않다. 이러한 경우 외래성 오염인자가 없다는 것을 보장하기 위해 인간배아줄기세포 세포 은행이 철저하게 테스트될 수 있다. 그러나, 검증된 테스트가 이용 가능하지 않은 경우 병원체의 위험은 여전히 남는다.

3.2.2 제조

줄기세포와 조직에서 생성된 세포유도체들은 제조된 제제로 간주되고 이의 품질(일관성, 순도, 효능)과 안전성을 보장하기 위해 다양한 규제의 대상이 된다.

제조에 있어 품질관리

권고사항 3.2.2.1: 모든 시약과 과정은 시약의 품질과 제조에 사용되는 프로토콜의 일관성을 보장하기 위해 품질관리시스템과 표준운영절차(standard operating procedures)를 따라야 한다. 제조는 가능하거나 규정에 의해 의무화되는 경우 제조품질관리기준(GMP) 조건 하에서 수행되어야 한다. 그러나, 초기단계 임상시험에서는 제조품질관리기준이 일부 지역에서 단계에 적절한 방법으로 도입될 수 있는 것으로 이해된다.

구분되는 세포 유형, 조직 원천, 제조와 사용 방법의 다양성은 세포 처리와 제조에 대한 개별화된 접근을 필요로 한다. 배양 중인 상태에 있는 세포의 유지는 어떤 기간에도 체내에 있는 세포와 달리 배양 중인 세포에 선택적인 압력을 가한다. 배양 중인 시기에 있는 세포는 성숙하면서 거동과 기능의 분화에 있어서의 변화뿐만 아니라 유전적 변형과 후생유전학적 변형 모두를 겪을 수 있다. 세포가 배양되는 동안의 유전적 안정성에 대한 과학적 이해, 그리고 배양된 세포의 유전적 상태와 후생유전학적 상태에 대한 분석방법은 여전히 진화하고 있다. 미국 FDA와 유럽 EMA의 지침서뿐만 아니라 다른 문서도 세포 제제의 제조와 품질관리를 위한 로드맵을 제공한다. 그러나, 미래에 개발될 많은 세포 제제가 예측하기 어려운 거동을 하는 완전히 새로운 형태를 보여줄 것이라는 점을 감안하여, 과학자는 최신의 정보가 규제 과정에 사용될 수 있다는 것을 보장하기 위해 규제당국자들과 협력해야만 한다.

중요한 목표는 세포의 정체성, 순도, 효능의 비교를 가능하게 하는 보편적인 기준을 개발하는 것이고, 이는 연구를 서로 비교하고 용량-반응 관계의 신뢰성과 독성의 메커니즘에 대한 평가를 보장하는 데에 중요하다.

세포 처리와 제조에 대한 감독

권고사항 3.2.2.2: 세포 처리와 제조 프로토콜에 대한 감독과 심의는 철저해야 하고, 세포의 조작, 세포의 원천과 의도된 용도, 임상시험의 특성, 이에 노출될 연구대상자를 고려해야 한다.

줄기세포는 장기간 동안 배양 중에 있으면 증식할 수 있다. 이러한 증식할 수 있는 역량은 위험을 수반한다. 장기간 동안 배양 중인 상태로 유지되는 경우, 세포가 돌연변이를 얻을 수 있고, 성장하여 부적절한 세포 표현형으로 분화할 수 있으며, 양성이거나 악성인 산물을 형성할 수 있고, 성숙에 실패할 수 있다. 줄기세포유래제제의 안전성을 극대화하기 위해서는 적절한 테스트가 고안되어야만 한다. 많은 줄기세포제제에 공통적인 요소는 세포의 증식 및 분화 잠재력, 원천(자가, 동종), 유전자 조작의 유형, 만약 있다면, 상동적 사용 대 비상동적 사용 또는 이소성 사용, 수증자에서의 지속성, 조직이나 기관으로 들어가는 세포의 예상되는 통합성(예를 들어, 캡슐화와의 비교)을 포함한다. 요구되는 표현형의 배양 구성과 순도 대 잔여 미분화 전구세포 정도의 비교는 신중하게 평가되어야 한다. 이러한 요인과 관계되는 위험을 완화하기 위해, 줄기세포 기반 증제는 전임상시험을 통해 안전성과 유효성이 철저하게 테스트되어야 한다. 각각의 줄기세포치료제가 특유한 제제라는 점을 감안하면, 각각의 제제에 대한 평가에는 세포 제제의 특성, 그리고 임상적 적응증과 관계되는 위험/이익을 바탕으로 하여 정보가 제공되어야 한다.

줄기세포기반제제의 유전적 평가와 후생유전학적 평가에 사용할 수 있는 분석방법이 발전하고 있다. 연구자는 임상적 결과를 예측하는 데 있어 이러한 분석방법의 한계를 인식해야 한다. 냉동 보존되거나 다른 방법으로 보관되는 제제의 경우, 단기보관이나 장기보관이 제제의 효능과 안정성에 미치는 영향이 결정되어야만 한다. 높은 위험과 관계되는 인간의 시료와 이종 시료(예를 들어, 인간 동종 원천 시료나 혼합 원천 시료 또는 소태아혈청과 같은 이종 시약)는 안전성과 품질에 대해 엄격하게 테스트되어야 한다.

배양 중에 있는 구성성분 또는 세포의 보존

권고사항 3.2.2.3: 인간의 구성성분이나 화학적으로 규정된 구성성분은 가능한 한 세포의 배양이나 보존에 사용되어야 한다.

세포는 배양 중에 증식될 가능성이 있고 이식 전에 이종 시료에 노출될 수 있다. 비인간 동물 원천에서 유래된 구성성분은 병원균이나 원치 않는 생물학적 시료를 옮길 위험을 제시하고 구성과 생리활성에 있어 매우 다양할 수 있다. 따라서 바이러스와 그 밖의 감염성 인자의 전파되는 위험은 이종시료를 사용할 때 비례적으로 더 커진다.

연구자는 알려진 병원체가 없다고 합리적으로 추정되는 지역에서 이중 시약을 적절하게 조달함으로써 이러한 위험을 완화할 수 있다. 만약 이중 구성성분이 합리적으로 제거될 수 없는 경우라면, 연구자는 실행 가능한 대안이 없음을 입증하고 동물을 기반으로 하는 구성성분을 사용하는 것에 있어 유리한 위험/이익을 문서화해야 한다. 이러한 위험은 제조업체가 병원체를 제거하는 병원체 감소 단계(예를 들어, 바이러스 불활성화)를 포함시킨 시약을 사용하거나 또는 이러한 시약의 제조에 사용되는 세포주(예를 들어, CHO 계통)를 테스트함으로써 완화될 수 있다. 또한 세포에 대한 외래성 오염인자 테스트는 적절한 이중 발생 병원체에 대한 테스트를 포함해야 한다. 이러한 요구사항은 FDA, EMA 및 그 밖의 규제기관에 의해 발행된 지침서에 명시되어 있다. 세포와 시약에 대한 규제와 추적 그리고 위험 완화 계획의 개발에 대해 주의 깊게 고수하는 것은 세포를 기반으로 하는 치료법의 적용과 활용에 매우 중요하다.

권고사항 3.2.2.4: 줄기세포유래제제의 제조에 사용되는 모든 시약은 가능한 최상의 품질의 시약이어야 한다.

줄기세포제제의 안전성을 보장하기 위해, 줄기세포제제의 제조에 사용되는 시약과 원료는, 가능한 한, 제조품질관리기준(GMP) 하에서 제조되어야 한다. GMP 하에서의 제조는 제제의 일관성과 순도를 보장하는 반면, 외래성 인자가 없다는 것을 반드시 보장하지는 않는다는 점에 유의해야 한다. 그러므로 위험 완화 평가 및 외래성 인자 테스트 계획은 줄기세포제제의 제조에 사용되는 모든 시약과 관계되는 위험을 다루기 위해 수행되어야 한다.

경우에 따라서는, GMP에 맞는 등급의 시약이 사용 가능하지 않을 수 있다. 이러한 경우에는 공정서 요구사항(예를 들어, USP, 영국 약전)을 준수하고 가능한 최고 수준의 통제를 사용하는 곳에서 제조된 시약을 사용하는 것이 권고된다. 만약 GMP 하에서 제조되지 않은 시약이 인간을 대상으로 사용하는 데에 충분히 높은 품질인지 여부에 대해 의문이 있는 경우라면 규제기관에 시약과 원료의 적합성을 명확히 하는 것이 필요할 수도 있다. 최종적으로 치료제제 생성에 사용될 줄기세포의 분리, 증식, 조작에 사용되는 모든 시약에 대해 로트 번호(lot numbers)⁵를 포함하는 문서, 분석 증명서, 원천 증명서가 유지되는 것은 필수적이다.

공개 기준

권고사항 3.2.2.5: 제조과정과 공개 규격에 대한 기준은 규제 심의 과정에서 개발되어야 한다. 배양에서 얻어진 유전적 이상은 심각한 위험이 될 수 있으므로 이러한 유전적 이상 여부를 확인하기 위한 기준이 체외에서 광범위한 증식을 거친 줄기세포제제에 대한 제조과정 그리고/또는 최종 제제 테스트의 일부가 되어야 한다.

만능줄기세포유래제제의 유전적 안정성과 후생유전학적 안정성은 면밀한 조사를 타당하게 한다. 제조 과정에서, 프로토콜 검토 과정에 의해 정의된 추가적인 유전적 모수와 후생유전학적 모수

뿐만 아니라 세포유전학적 이상을 테스트하는 것이 중요하다. 그러한 테스트의 한계는 주어진 사례에 있어 위험/이익 및 환자 집단과 비교하여 평가되고 가중될 것이다.

권고사항 3.2.2.6: 세포의 공개 기준은, 가장 민감한 분석방법을 사용하는, 표적 외 세포의 평가를 포함해야 한다.

줄기세포기반 중재에 대한 공개 기준은 제제의 확인, 순도, 활성, 효능을 평가하는 적합하고 검증된 분석방법을 사용해야 한다. 줄기세포제제는 이질적인 세포 집단으로 구성될 수 있기 때문에, 제제의 생리활성을 담당하는 표적 세포뿐만 아니라 그 외에 “표적 외” 세포 집단을 검출하고 정량화하는 분석방법을 포함하는 것이 중요하다.

표적 외 세포는 다른 계통의 세포이거나, 같은 계통의 세포이거나, 부분적으로 분화된 세포이거나, 미분화된 줄기세포와 같은 원하지 않는 세포일 수 있다. 만능줄기세포유래제제의 경우, 제제에 남아있을 수 있는 미분화된 만능줄기세포에 대한 우려가 있다. 만능줄기세포의 특성과 기형종을 형성할 수 있는 타고난 역량을 감안하면, 줄기세포기반 중재의 잠재적인 종양원성에 대한 특정한 우려가 있다.

그러므로, 최종 제제에서 오염된 미분화만능줄기세포를 검출하기 위한 민감한 분석방법의 개발은 중요하고, 특히 대용량세포를 전달할 때 그러하다. 또한, 이 분석방법의 민감도는 규제 제출에 있어 문서화되어야 한다. (FACS 분석과 같은) 일부 분석방법은 수백만 개 세포용량에 적합할 수 있지만 108-109 정도 되는 범위의 세포용량에 대해서는 더 민감한 분석방법이 개발될 필요가 있을 수 있다.

요약하자면, 모든 줄기세포기반 중재는, 종양 형성을 포함하여 주요한 부작용을 야기할 수 있는 세포를 최소화하는 것뿐만 아니라 최종 세포 제제 내에 있는 치료용(표적) 세포의 비율을 최소한으로 포함하여, 가능한 한 완전하게 그 구성성분으로 정의되어야 한다.

3.3 전임상시험

전임상시험의 목적은 (a) 제제 안전성에 대한 증거를 제공하는 것과 (b) 치료 효과에 대한 원리 검증을 확립하는 것이다. 헬싱키 선언(1964)이나 뉘른베르크 강령(1949)과 같은 국제적인 연구윤리정책은 임상시험에 앞서 비인간 동물실험의 수행을 강력하게 권장한다. 인간을 대상으로 하는 줄기세포기반 중재에 대한 임상시험을 시작하기 전에, 연구자는 적절한 체외모델 그리고/또는 동물모델에서 안전성과 임상적 효용성에 대한 잠재성에 대해 설득력 있는 증거를 확보해야 한다. 이러한 전임상시험은 엄격하게 설계되어야만 하고, 규제 감독의 대상이 되어야만 하며, 임상시험 시작 전에 독립적으로 심의되어야 한다. 이는 임상시험이 과학적,

⁵일정한 제조단위분에 대하여 제조관리 및 출하에 관한 모든 사항을 확인할 수 있도록 표시된 번호로서 숫자, 문자, 또는 이들을 조합한 것

의학적, 윤리적으로 타당하다는 것을 보장하는 데에 도움이 된다.

세포를 기반으로 하는 중재는 전임상시험에 특유한 과제를 제공한다. 어떤 경우에는, 동종의 상동세포가 사용될 수 없다. 면역이 억제된 동물모델은, 유용하기는 하지만, 이식된 세포에 대한 면역체계의 영향을 이해하는 것을 허용하지 않거나, 또는, 더 자주, 면역이 억제된 인간모델과 동일한 생물학적 특성을 모두 공유하지 않을 수 있다. 이식된 세포는 훨씬 더 복잡하고 이식 후 예측할 수 없는 방식으로 변형될 수 있기 때문에, 동물모델에서의 세포치료법을 통해 인간에게 적용할 수 있는 세포치료법을 추정하는 것은 소분자치료 후보물질을 인간에게 적용할 수 있는지를 추정하는 것보다 훨씬 더 어렵다.

3.3.1 일반적인 고려사항

동물복지

권고사항 3.3.1.1: 동물을 대상으로 하는 줄기세포기반 중재에 대한 전임상연구는 3R 원칙을 준수해야 한다. 실험동물의 수를 줄이고, 동물실험의 프로토콜을 개선하며, 가능한 실험동물을 생체 외 또는 비동물 실험플랫폼으로 대체한다.

이 권고사항은 재현실험을 수행하거나 적절한 통계적 검정력을 달성하고자 하는 경우와 양립할 수 없다. (www.nc3rs.org.uk 참고). 실제로, 동물실험은 확실한 결론을 뒷받침한다는 것을 보장하기 위한 핵심 단계이다. 또한 이 권고사항은 생체 외 또는 비동물 실험플랫폼이 임상시험을 뒷받침하기에 충분하다고 제안하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 대부분의 줄기세포치료제 안전성 테스트는 생체 내에서 수행되어야 한다. 그러나, 오가노이드 시스템에 있어 최근의 발전은 생체 내에서의 유효성 테스트가 어떤 상황에서는 적합할 수 있다는 것을 시사한다.

전임상연구의 목적

권고사항 3.3.1.2: 초기단계 인간대상연구는 전임상연구에서 안전성과 유효성에 대한 엄격한 입증에 의해 선행되어야 한다. 이러한 전임상연구에는 생체 외 모델링과 생체 내 모델링이 포함될 수 있다.

유효성에 대한 전임상연구는 인간 대상 임상시험을 진행하는 것에 대한 과학적 근거를 제공하는 데에 도움이 된다. 계획된 임상 시험에 침습적 전달 접근법이 포함되거나 세포 제제가 더 큰 위험과 불확실성을 나타내는 경우 엄격한 설계와 보고 기준이 요구되어야 한다. 그러나, 과학적 자원의 신중한 사용은, 위험이 미미한 경우조차도, 연구가 기대되는 유효성에 대한 건실한 과학적 증거에 기초해야 한다는 것을 의미한다.

줄기세포기반제제의 개발은 일반적으로 제조 과정이 최적화되는 과정 개발 기간을 포함한다. 과정 개발 기간은 제품품질관리기준

(GMP)에 따라 제조된 시약을 연구 등급 시약으로 교체하는 것과 이 과정에서 이종 시약을 제거하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 최종 제제의 세포 구성과 생리활성에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 유효성에 대한 전임상연구가, 가능할 때는 언제든지, 임상 적용을 위해 의도된 과정을 사용하여 제조된 줄기세포제제를 사용하는 것이 중요하다.

연구 타당성

권고사항 3.3.1.3: 안전성과 유효성을 테스트하는 모든 전임상연구는 잠재적인 임상적 효용성에 대한 정밀하고 정확하며 편견 없는 측정을 뒷받침하는 방식으로 설계되어야 한다. 특히, 임상시험 개시를 알리기 위해 설계된 연구는 내부적 타당성이 높아야 한다. 이러한 연구는 모델링을 하기 위해 의도된 임상적 시나리오를 가능한 한 대표해야 하고, 이러한 연구는 되풀이되어야 한다.

전임상연구는 선택 편향을 포함하여 많은 편향과 교란 요인들에 직면한다. 수십 년 동안, 임상연구자는 무작위배정이나 맹검된 결과 평가나 검정력 계산과 같은 기술을 사용하여 편향과 교란의 영향을 최소화하기 위해 노력해왔다. 이러한 엄격함은 또한 임상 시험을 뒷받침하기 위해 의도된 전임상연구에 적용되어야 한다. 수많은 집단이 임상시험을 지원하는 것을 목표로 하는 전임상 연구를 설계하는 것에 대한 기준을 명시했다(Fisher 등, 2009; Henderson 등, 2013; Landis 등, 2012; Kimmelman 등, 2014).

주요 설계 원칙은 다음과 같다.

- 연구자는 자신의 연구가 적절한 통계적 검정력이 있고, 적절한 대조군, 무작위배정, 눈가림방법을 사용하며, 적절한 경우, 용량-반응 관계를 확립한다는 것을 보장함으로써 편향과 무작위 변수를 줄여야 한다.
- 중요하거나 확정적인 안전성과 유효성 연구는 전향적 프로토콜을 사용하여 수행되어야 하고 독립적인 품질감독을 받아야 한다.
- 연구자와 의뢰자는 전임상연구 모델 임상시험 설계를 보장해야 한다. 연구자는 기준선에서 질병 표현형을 특성화해야 하고, 인간의 질병과 가장 잘 일치되는 동물모델을 선택해야 하며, 임상적 결과와 가장 잘 일치되는 결과 측정방법을 사용해야 하고, 치료 효과에 대한 메커니즘을 뒷받침하는 증거를 제공해야 한다.
- 연구자와 의뢰자는 연구를 통해 발견한 사항을, 이상적으로는 독립적인 실험실 상황에서 발견한 사항을, 재현함으로써 동물에 대한 효과가 강력하다는 것을 보장해야 한다.
- 연구자와 의뢰자는 연구가 탐색적인 연구인지(즉, 가설 생성 또는 기초과학 주장을 입증하는 것을 목적으로 함)

또는 확증적인 연구인지(즉, 사전에 설정된 가설 및 프로토콜을 사용하고 강력한 주장을 뒷받침하는 데에 힘을 실음)을 사전에 지정하고 보고해야 한다. 전임상연구자는 확증 연구를 수행하여 결과를 확인한 후에야 잠재적인 임상적 효용성에 대해 감히 주장해야 한다.

생물학적 변수로서의 성별

권고 3.3.1.4: 전임상연구는, 동물의 암수를 구분하여 평가하지 않는 것이 과학적으로 타당하다는 근거가 있는 경우를 제외하고는, 안전성과 유효성 테스트에 있어 수컷 동물과 암컷 동물 모두를 평가해야 한다.

수컷 동물과 암컷 동물은, 염색체 구성과 생식 호르몬의 영향 때문에, 질병의 발병률뿐만 아니라 의학적 치료에도 다르게 반응할 수 있고, 이는 구분되는 기저 경로와 메커니즘을 반영할 수 있다. 그러므로, 유효성과 안전성에 대한 전임상연구에 수컷 동물과 암컷 동물 모두를 포함시키는 것이 중요하다. 특히 중요한 것은 장기 안전성 연구에 수컷 동물과 암컷 동물 모두를 포함시키는 것인데, 이는 일반적으로 많은 연구비 지원기관과 규제당국으로부터 필수적으로 요구되는 사항이다.

또한 생체 외 모델 시스템은, 가능한 한, 수컷 동물의 세포와 암컷 동물의 세포에서 유도되어야 한다.

3.3.2 안전성 연구

인간의 세포는 3.2 세포 처리와 제조에서 논의된 조건 하에서 생산되어야 한다. 특정 지역의 법률 및 규정에 따라, 체내분포와 독성에 대한 연구는 우수실험실관리기준(Good Laboratory Practice, 이하 GLPs)을 사용하여 수행되어야 한다. 이러한 연구는 임상시험수탁기관(Contract Research Organization, 이하 CRO)과 같은 제3자에 의해 수행되는 것이 권장된다.

세포 특성분석

권고사항 3.3.2.1: 임상시험에 사용되는 세포는 생체 외 연구를 통해 잠재적인 독성을 평가하기 위해 엄격하게 특성분석이 되어야만 하고, 가능한 한, 동물모델에서 임상적 조건과 조직 생리에 대해서도 시험되어야 한다.

조혈세포, 중증상피세포, 다양한 기질세포 시스템 외에 줄기세포나 이의 유도체의 주입이나 이식과 관계되는 독성에 대한 임상 경험은 거의 없다. 알려져 있고 예상되는 위험(예를 들어, 급성 주입 독성, 면역 반응, 종양 발생) 외에, 줄기세포기반 중재는 경험을 통해서만 발견될 위험을 제시한다. 비인간 동물모델은 줄기세포기반 중재와 관계되는 인체 독성의 전체 범위를 모사할 수 없으므로, 전임상 분석에서는 특별한 주의가 기울여져야만 한다. 이 장은 줄기세포나

그 자손세포에 특유할 수 있는 독성을 다룬다.

종양원성 연구

권고사항 3.3.2.2: 종양원성에 대한 위험은 줄기세포기반모든 제제에 대해 엄격하게 평가되어야만 하고, 특히 만약 세포가 배양 중에 광범위하게 조작되거나, 세포가 유전적으로 변형되거나, 세포가 만능 원천에서 유도되는 경우라면 더욱 그러하다.

종양원성을 평가하는 것은 줄기세포제제의 안전성에 대한 개요를 결정하는 일에 있어 중요한 부분이다. 이 연구는 어려울 수 있는데, 이 연구가 일반적으로 이종 모델에서 인간세포제제의 평가를 요구하기 때문이다. 또한, 이 연구는 일반적으로 몇 달에서 몇 년까지가 될 수 있는 장기간 이루어질 수 있다. 그러므로, 면역 시스템이 손상된 동물이, 일반적으로 설치류가, 종종 동물모델로 선택된다.

모든 줄기세포유래제제는 종양원성에 대해 테스트되어야 한다. 권고사항 3.2.2.5 참고. 장기간 동물 연구는 최종 제제에 남아있는 미분화된 세포의 지속성이 결과적으로 종양을 유발하지 않는다는 것을 입증하기 위해 필요하다.

동물모델에서 종양원성을 평가하는 것은 이식 기술, 검사 물질의 구성(미분화된 세포의 비율 대 세포 제제의 비율), 그 밖의 다양한 요인으로 인해 복잡하다고 이해된다. 이러한 복잡성 때문에, 종양원성 연구는 추가적인 생체 외 연구가 종양원성 연구에 도움이 될 수 있다. 이러한 연구는 증식의 비율을 시험하는 것, 더 빠르게 분열하는 하위클론이 배양물을 장악하는 경향이 있는지를 관찰하는 것, 종양형성유전자의 발현이나 종양억제유전자 활동의 상실을 찾는 것을 포함한다. 그러나, 이러한 테스트가 생체 내 연구에 추가될 수 있는 반면, 이러한 테스트가 종양원성 연구를 대체할 수는 없다.

결과를 검증하기 위한 이러한 연구에서 양성 종양을 생성하는 대조군과 종양 발생 배경을 평가하는 음성 대조군이 병행되어야 한다. 특히, 이는 이식 부위와 그 밖의 전달 매개변수가 종양 형성에 허용적인지 여부를 알려주어 부정적인 결과의 해석을 가능하게 한다. 이러한 연구에서, 만약 가능하다면, 세포 제제를 의도된 임상적 부위에 전달하는 것이 중요하다. 또한, 임상 용량의 평가도 중요하다. 인체 투여량에 매우 많은 양의 세포가 포함된 경우, 이는 매우 어려운 일이 될 수 있으므로, 제안된 연구 설계가 적절하다는 것을 보장하기 위해 규제당국과 협력하는 것이 중요하다. 예를 들어, 면역 시스템이 손상된 동물모델에 인간에게 맞춰진 용량을 사용하는 것이 가능하지 않은 경우, 제제에 남아 있는 미분화된 세포로 인한 위험은 동물에게 사용 가능한 최대 용량의 치료제에 (임상용량에서 세포의 존재를 측정하는 데에 사용되는 분석방법의 민감도에 기초하여) 인간에게 맞춰진 용량에 존재할 수 있는 미분화된 세포의 수를 최대화하여 섞어 평가할 수 있다.

종양원성의 위험을 평가하기 위한 계획은 확정적인 전임상연구와

임상시험을 시작하기 전에 규제당국에 의해 검토되고 승인되어야 한다. 유전체편집 중재에 유용할 수 있는 특정한 기술에 대한 추가적인 지침에 대해서는 부록5 참고.

체내분포 연구

권고사항 3.3.2.3: 국소적으로 주입되든 전신에 주입되든, 줄기세포에서 유래된 모든 제제에 대해, 연구자는 세포에 대해 상세하고 민감하게 체내 분포 연구를 수행해야 한다.

세포가 체내에서 유지되거나 확장될 가능성이 있기 때문에, 연구자는 세포가 인체 전체에 분포하고, 조직에 머물고, 확장되고 분화하는 특성과 정도를 이해하기 위해 노력해야만 한다. 이식된 세포 집단의 회귀, 유지, 후속 이동을 이미지화 하고 모니터링 하기 위한 보다 정교한 기술에 의해 도움을 받아 이루어지는, 면밀한 체내분포 연구는 유효성과 이상사건 모두를 해석하는 데에 필수적이다. 이러한 연구는, 가능할 때는, 언제든지 의도된 임상경로와 전달 부위에 사용하는 세포 제제의 전달을 포함해야 한다.

추가적인 조직학적 분석 또는 추후 시점에 그러한 분석을 하기 위한 장기(organs)의 보관이 권장된다. 특정한 관찰구역 내 법규에 따라, 체내분포 연구와 독성 연구는 GLPs에 따라 인증된 동물시설에서 수행되어야 할 필요가 있을 수 있다.

세포 투여에 있어 구분되는 경로들, 국소인지 전신인지, 상동적인지 비상동적인지는, 서로 다른 이상사건을 야기할 수 있다. 예를 들어, 심장이나 뇌와 같은 장기로의 국소적 이식은 이식 자체와 관련하여 생명을 위협하는 이상사건을 초래할 수 있고 이식된 세포가 생명 유지에 필요한 조직구조에 야기할 수 있는 손상을 초래할 수 있다. 특히 세포 제제가 이의 원천이 되는 조직과 구분되는 해부학적 부위에 주입되는 경우(예를 들어, 비상동적 사용의 경우), 국소적, 해부학적 특이성과 전신 독성의 가능성을 평가하는 데에 주의를 기울여야만 한다.

보조치료 구성성분

권고사항 3.3.2.4: 많은 구성성분을 가진 고위험 시험이나 연구를 시작하기 전에 연구자는, 기기 또는 수술과 같은 공동중재처럼, 중재에 있어 그 밖의 구성요소의 안전성과 최적성을 확립해야 한다.

세포를 기반으로 하는 중재는 생체물질, 지지체, 기기와 같은 세포 이외의 다른 물질을 포함할 수 있다. 또한 이러한 중재에는 수술, 조직 구득 절차, 면역 억제와 같은 공동중재가 있을 수 있다. 줄기세포제제에 더해지는 추가적인 구성요소, 또는 전달 기기는 줄기세포제제와 상호작용할 수 있고 이들과 서로 상호작용할 수 있다. 이러한 경우 안전성과 유효성 연구는 최종 융복합제제에 대한 평가를 포함해야 한다. 세포를 기반으로 하는 중재 연구의 많은 연구대상자들은 그들의 질병을 관리하기 위해 면역억제제나 약물을 받을 수 있다. 이 또한 이식된 세포제제와 상호작용할

수 있다. 안전성과 유효성 연구는 생체 내 또는 생체 외에서 세포제제와 이러한 유형의 약물사이에 가능한 상호작용에 대한 평가를 포함해야 한다.

장기 안전성 연구

권고사항 3.3.2.5: 연구자는 전임상연구에서 장기적인 위험을 다루기 위한 관행을 채택해야 한다.

세포의 장기 지속성에 대한 가능성과 세포를 기반으로 하는 일부 중재의 불가역성을 감안하여, 동물모델에서 세포 이식의 장기간 효과에 대한 테스트가 권장된다.

줄기세포제제에 대한 유전적 변형과 유전체 편집 기술의 적용

권고사항 3.3.2.6: 연구자는 도입된 유전적 변형의 유형, 범위, 유전적 분포 뿐만 아니라 이것이 단기적인 시점이나 장기적인 시점에 유전체와 처치된 세포의 생물학적 특성에 미칠 잠재적인 역효과를 포괄적으로 조사해야 한다.

유전적 변형과 유전체편집 기술은 줄기세포치료법에 결합될 수 있거나 다양한 치료적 목적을 위해 체내에 상주하는 조직 세포에 직접적으로 적용될 수 있다. 유전자 대체 접근방법은 조혈줄기세포, 림프구, 상피줄기세포에 대해 체외에서 수행되거나 아니면 간, 망막, 중추신경계를 대상으로 체외에서 수행되는 임상시험에서 상당한 진전과 발전을 이루었고, 시판 허가된 치료법의 수가 증가하고 있다. 표적 유전체편집 전략은 여전히 임상적 개발의 초기 단계에 있지만, 지속적인 진전이 있고 초기임상시험은 최소한 체외 기반 전략에 대해서는 안전성과 일부 유효성을 보여주고 있다.

많은 줄기세포 유형의 장기 지속성, 증식, 광범위한 복제 가능성 그리고 유전자 전달이나 유전체편집을 통합하는 것에 의해 도입된 유전적 변형의 비가역성을 고려할 때, 단기적으로는 물론 장기적으로도 유전체와 처치된 세포의 생물학적 특성에 미칠 잠재적인 부작용 뿐만 아니라, 표적이 되거나 표적이 되지 않는 사례를 포함하여, 도입된 유전적 변형의 유형, 범위, 유전적 분포는, 포괄적으로 조사되어야 한다. 이는 DNA의 이중나선 절단과 관련되는 유전체편집 이후에 특히 중요하다; 조작된 세포에 대한 분석은 잘못 표적이 되거나 표적이 되지 않은 사례에 대한 평가, 그리고 이것이 어떤 위험을 초래하는지 여부를 포함해야 한다. 가능한 한 그리고 과학적으로 적절 할 때마다, 그러한 테스트는 장기적인 관찰을 위해 적합한 이종 숙주에 있어 세포 이식을 포함해야 한다.

독성에 있어 줄기세포의 잠재력

권고사항 3.3.2.7: 연구자, 의뢰자, 규제당국은 전임상 독성 연구의 예측도를 향상시키기 위해 줄기세포기반시스템을 사용하여 잠재력의 장점을 활용해야 한다.

줄기세포 과학은 동물모델보다 더 정확하게 인간 생리를 모방하는 세포를 기반으로 하는 시스템이나 인공장치에서 독성을 테스트하는 가능성을 제공한다. 이러한 접근은, 비록 이것이 동물을 대상으로 하는 생체 내 테스트를 완전하게 대체할 수는 없지만, 안전성 테스트에서 동물에게 부가되는 부담을 줄이는 것과 안전성에 대한 전임상연구의 예측도를 개선하는 것에 대해 상당한 가능성을 가지고 있다.

3.3.3 유효성 연구

줄기세포기반 중재의 치료적 목적을 고려할 때, 전임상연구는 연구되어야 하는 임상적 조건과 조직 생리에 대해 관련 동물모델에서 치료 효과의 증거를 입증해야 한다. 질병에 걸린 근과 대조군 모두에서, 동물모델이나 인체조직에서 분리되고/되거나 배양된 세포를 활용하는 메커니즘 연구는 세포를 기반으로 하는 중재의 기본 생물학을 정의하는 데 중요하다.

그러나, 줄기세포기반 중재 후에 작용하는 생물학적 메커니즘에 대한 완전한 이해는 임상시험을 시작하기 위한 전제조건이 아니고, 특히 임상시험이 관련 동물모델 그리고/또는 세포 원천이 동일한 결론적인 인간대상연구에서 유효성과 안전성이 증명된 심각한 치료 불가능한 질병에 관계되는 경우에 있어 임상시험을 시작하기 위한 전제조건이 아니다. 또한, 드문 경우에, 적절한 동물모델이 존재하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 생체 외 연구는 잠재적인 유효성에 대한 근거를 뒷받침하기 위해 사용될 수 있다.

임상시험을 시작하기 위한 유효성 근거

권고사항 3.3.3.1: 임상시험은 일반적으로 잘 설계된 연구에서 얻어진 임상적 유효성에 대한 설득력 있는 전임상 근거자료가 선행되어야 한다. 유사한 인간 질병에 대해 유사한 제제를 사용한 유효성의 증거가 있거나, 또는 만약 적절하거나 예측 가능한 동물모델을 확립하는 것이 불가능한 경우를 제외하고는, 임상적 조건과 조직 생리에 맞는 동물모델이 사용되어야 한다.

세포치료는 특유의 약리학적 특성을 가지고 있기 때문에 줄기세포 기반접근방법에 있어 동물모델에서의 엄격한 전임상연구는 특히 중요하다.

임상시험 전에, 전임상증거는 이상적으로 다음과 같은 사항을 제시해야 한다.

- a. 작용기전. 전임상연구는 동물모델에 대한 세포를 기반으로 하는 중재의 치료적 활동을 병태생리학적 과정에 연결하는 증거를 확립해야 한다. 이 연구는 이식된 세포의 국소화를 규명하고 예측된 국소화가 제안된 작용기전과 관련성이 있다는 증거를 제시한다.

- b. 줄기세포기반 중재를 적용하는 것에 있어 최적의 조건(예를 들어, 용량, 공동중재, 전달)
- c. 적절한 동물시스템에 적용될 때, 그리고 예상되는 임상시험과 유사한 조건 하에서, 질병이나 상해를 치료할 수 있는 능력(권고사항 3.3.1.3, 연구 타당성 하에 있는 설계 원칙 참고)
- d. 임상적으로 의미가 있다고 여겨질 수 있는 정도의 질병 치료 또는 상해 관리의 충분한 규모와 지속성. 중재가 인간을 대상으로 이미 테스트된 중재와 실질적으로 유사한 경우, 임상시험 증거는 전임상 증거에 대한 요구를 줄일 수 있다.

동물실험

권고사항 3.3.3.2: 줄기세포기반 중재의 유효성과 안전성을 평가할 수 있는 적절한 동물모델이 선정되어야 한다. 안전성 테스트는 세포의 이식에 사용되는 전달 절차나 수술 기술에 대한 평가를 포함해야 한다.

면역이 결핍된 설치류나 인간화된 면역체계를 갖도록 조작된 설치류는 인간 세포 이식 결과, 생체 내 생착, 분화된 세포의 안정성, 암 위험을 평가하는데 특히 유용할 수 있다. 질병을 가진 많은 소형동물모델은, 비록 상당한 한계가 있지만, 인간 질병의 측면을 충실하게 재현할 수 있다. 소형동물실험은 또한 대형동물실험과 후속 임상시험을 위해 요구되는 세포 수와 효능의 상관관계를 보여주기 위해 시도되어야 한다.

대형동물은 종종 유전적으로 비근교계교배(유전적으로 다른 교배친 사이의 번식에 의해 개체가 생산되는 것)되고, 더 다양한 환경에서 유지되고, 해부학적으로 더 유사하기 때문에 인간 생리를 더 잘 보여줄 수 있다. 대형동물은 임상시험(예를 들어, 보조적 면역억제 약물 치료)에 사용된 공동중재, 개입의 방법, 수술 기기와 세포 제제의 호환성을 테스트할 기회를 제공할 수 있다. 또한 대형동물은 제조 규모 확대 관련 쟁점이나 치료적 효과를 중재할 수 있는 해부학적 요인(예를 들어, 하중 지지 모델에 있어 뼈, 연골 또는 힘줄)을 평가하는 데에 필수적일 수도 있다. 위험하거나 새로운 접근방법을 포함하는 임상시험은 일반적으로 대형동물모델이 인간의 질병과 인간의 해부학적 구조(예를 들어, 심근세포 이식)를 더 잘 요약하는 경우에 대형동물 모델에서 얻은 증거에 의해 뒷받침되어야 한다.

비인간 영장류를 대상으로 하는 침습적인 연구에 대한 필요성은 사례별로 평가되어야 하고, 만약 임상시험이 높은 위험을 나타낼 것으로 예상되고 비인간 영장류가 다른 모델에서는 얻을 수 없는 세포를 기반으로 하는 중재에 대한 정보를 제공할 것으로 예상되는 경우에만 비인간 영장류를 대상으로 하는 연구가 수행되어야 한다. 비인간 영장류의 사용과 관계되는 모든 연구는 비인간 영장류의 돌봄과 특유한 환경적 요구사항에 대한 전문성을 가지고 있는, 자격을 갖춘 수의사의 면밀한 감독 하에서 수행되어야만 한다. 엄격한 설계를 사용하고 결과 전체를 보고함으로써 비인간

영장류에게 발생 가능한 고통을 최소화하고 연구의 가치를 최대화하기 위해 특별한 주의가 기울여져야 한다.

3.3.4 투명성과 출판

권고사항 3.3.4.1: 의뢰자, 연구자, 임상연구자는 전임상연구의 결과를 전면적으로 그리고 독립적인 관찰자가 결론을 뒷받침하는 증거의 강도를 해석할 수 있는 방식으로 발표해야 한다.

전임상연구 결과의 출판은 여러 가지 목적에 이바지한다. 이 출판은 임상연구프로그램에 대한 동료심사를 가능하게 하고, 그래서 시험에 있어 위험/이익 비율을 높이고, 연구를 통한 발견 사항을 전파함으로써 동물과 시약의 사용을 준수하며, 전임상 모델과 분석에 대한 평가를 가능하게 하고, 그래서 보다 효과적인 연구계획을 촉진한다. 그러나, 많은 연구는 전임상연구 결과의 출판의 편향된 패턴을 보여준다(Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013). 전임상연구의 결과는 - 적어도 개발 프로그램에 동기를 부여하는 가설을 확인하는 것을 목표로 하는데 - 테스트 중인 가설과 관련하여 확인하거나, 확인하지 못했거나, 결론이 나지 않았는지 여부에 관계없이 전체적으로 보고되어야 한다. 이 가이드라인은 출판물이 상업적으로 민감한 정보를 노출할 수 있다는 점을 인정하고, 따라서 지적 재산의 적절한 보호를 보장하기 위해 전임상연구 결과의 출판을 합리적으로 지연시키는 일이 허용 가능하다는 점을 인정한다. 그럼에도 불구하고, 임상시험을 뒷받침하는 전임상연구 결과는 임상시험의 첫 번째 보고 이전에 발표되어야 한다. 동물실험은 선도적인 생물의학 저널(Percie du Sert et al., 2020)이 승인한 ARRIVE (동물실험: 생체 내 실험 보고) 기준처럼 잘 알려진 기준에 따라 출판되어야 한다.

3.4 임상연구

임상시험에 참여하는 인간연구대상자의 권리와 복지는 줄기세포 기반 중재 및 새로운 재생산기술과 관계되는 어떤 임상연구에서도 보호되어야만 한다. 임상연구는 환자, 임상, 임상연구자, 의뢰자, 정책입안자를 위한 중요한 결정을 안내하는 데에 사용될 과학적으로 엄격한 정보를 생성하기 위해 설계되어야 한다. 의뢰자, 연구자, 연구수행기관, 감독기구, 규제당국은 임상연구의 윤리적 수행을 보장하는 것에 대한 책임이 있다. 추가로, 광범위한 연구계의 구성원은 연구의 윤리적 수행을 장려할 책임이 있다. 모든 임상연구와 마찬가지로, 줄기세포기반 중재에 대한 임상연구는 임상연구의 윤리적인 설계와 수행 그리고 인간 연구대상자 보호를 규율하는 국제적으로 인정된 원칙을 따라야 한다(보건교육복지부, 1979년; 유럽의회 및 유럽연합 이사회, 2001년; 세계의사협회, 1964년; 국제의과학기구협의회, 2016). 핵심 요구사항에는 적절한 전임상

데이터 보유, 위험을 최소화하는 엄격한 연구 설계, 독립적인 감독 및 동료 평가, 연구대상자의 공정한 선정, 충분한 정보에 의한 동의, 연구 연구대상자에 대한 모니터링, 연구 수행에 대한 감사, 임상시험 등록 및 보고를 포함한다. 이상적으로 이는 관련 환자/보인자 집단의 참여를 포함한다.

일부 중재와 조건은 표준 임상시험 설계에 대해 과제를 제시한다. 그럼에도 불구하고, 그러한 상황에서의 연구는 미리 지정된 연구계획서, 과학적 가치와 윤리성에 대한 독립적인 심의, 그리고 보고에 대한 계획을 유사하게 포함해야 한다. 새로운 보조생식기술에 대한 중개연구는 전문적인 감독과정(권고사항 2.1 참고)과 인간 연구대상자 검토를 이상적으로 결합한다. 이 권고사항의 다음 내용은 임상시험뿐만 아니라 혁신적인 진로 지침 및 관찰연구와 관련된다.

3.4.1 감독

연구 감독의 가장 중요한 목적은 연구가 안전하고, 연구대상자를 보호하며, 과학적 의학적 가치를 가지고 있고, 신뢰할 수 있는 데이터를 산출하고 과학적 이해와 의학적 이해를 향상시킬 수 있도록 설계되어 수행된다는 것을 보장하는 것이다.

사전 심의

권고사항 3.4.1.1: 줄기세포기반 중재의 임상 적용과 관계되는 모든 연구는 독립적인 인간대상연구심의위원회에 의한 사전 심의, 승인, 지속적인 모니터링의 대상이 되어야만 한다.

독립적인사전심의와모니터링은,연구비의출처와관계없이,인간을대상으로하는연구의윤리적인기반을보장하기위해중요하다.제대로된심의는연구설계에대한평가를편향시킬수있는(재정적이고비재정적인)이해상충의부재를전제로할것이고,연구의목적을연구대상자의권리와복지에최대한일치시킬것이며,유효한충분한정보에의한동의를촉진할것이다.연구에대한추가적인독립적인평가연구비지원기관,동료평가,전문적인감독과정(권고사항2.1참고),규제당국,그리고데이터안전모니터링위원회를포함하는다른집단을통해서도이루어질수있다.중요한것은이러한집단이필요한심의와감독을수행하기위해과학적,의학적,윤리적전문성을종합적으로가지고있다는것이다.줄기세포기반임상연구를시작하기위해,연구자는또한지역과국가규제승인절차를따르고준수해야한다.

임상연구에 대한 전문가 심의

권고사항 3.4.1.2: 줄기세포기반임상연구에 대한 심의 과정은 연구계획서가 연구계획서가 (a) 임상시험 진행의 기초가 되는 체내 및 체외 전임상연구 그리고 (b) 계획된 분석 종료 시점의 적절성, 통계적 고려사항 그리고 인간

연구대상자 보호와 관계되는 질병 특유의 쟁점을 포함하는 임상시험의 설계를 평가할 능력이 있는 독립적인 전문가에 의해 심의된다는 것을 보장해야 한다.

연구심의위원회 뿐만 아니라 동료 평가는 또한 제안된 줄기세포기반임상연구가 중요한 새로운 지식이나 건강 개선으로 이어질 가능성이 있는지 여부를 판단해야 한다. 새로운 줄기세포기반 중재의 상대적인 가치를 이미 확립된 치료법과 비교하는 것은 심의 과정에 있어 필수적이다. 동료 평가에는, 가능한 경우, 해당 질병에 대해 기존의 다른 치료법과 비교하면서 새로운 줄기세포기반 중재의 유용성에 대한 검토하는 일을 포함하여 중재를 뒷받침하는 기존 증거에 대한 체계적인 검토에 의해 정보가 제공되어야 한다. 만약 관련 문헌이 없기 때문에 결정이 오직 전문가의 의견만을 기반으로 해서 내려져야만 한다면, 이는 특정한 임상시험에 관한 권고사항에 명시적으로 기술되어야 한다.

3.4.2 임상연구 수행의 기준

위험-이익 분석

권고사항 3.4.2.1: 위험은 식별되고 최소화되어야 하고, 알려지지 않은 위험이 인정되어야 하며, 연구대상자에 대한 잠재적인 이익과 과학적 이해가 추정되어야 한다. 의뢰자는 전임상연구와 출판된 문헌에서 얻은 증거를 바탕으로 위험과 이익의 측면에서 인간을 대상으로 하는 연구를 정당화할 수 있어야 한다.

위험을 최소화하고 당면한 과학적 질문에 적절하게 답하기 위해 요구되는 최소 연구대상자 수를 포함하는 효율적인 설계가 사용되어야 한다. 허가 전 단계에서의 적격성 기준은 위험을 증가시키거나 위험/이익 비율을 바꿀 수 있는 잠재적인 동반질환을 고려하여 위험을 최소화하도록 설계되어야 한다. 그러한 평가가 연구대상자에게 과도한 부담을 초래하지 않는 한, 테스트되고 있는 중인 접근방법의 안전성과 유효성에 대해 최대한의 정보가 얻어진다는 것을 보장하기 위해 상관연구가 수행되어야 한다.

증거에 대한 체계적인 평가

권고사항 3.4.2.2: 임상시험의 시작은 중재를 뒷받침하는 증거 그리고 질병이나 장애의 치료에 대해 현재 충족되지 않은 요구에 대한 체계적인 평가에 의해 뒷받침되어야 한다.

주어진 연구를 수행하기 위해 노력을 계속할지 여부에 대한 의사결정은 이용 가능한 과학적 증거에 대한 체계적인 검토에 의해 뒷받침되어야 한다. 최소한, 이 검토는 동물시스템에 대한 중재를 테스트하는 출판된 연구와 미출판된 연구 결과에 대한 체계적인 검색의 종합으로 구성되어야 한다. 초기 단계 임상시험의 경우, 체계적인 검토는 대부분 기초연구와 전임상연구를 종합하는 것을

포함하고, 반면 후기 단계 연구의 경우 체계적인 검토는 임상적 증거를 포함해야 한다. 체계적인 검토에는 또한 현재 표준치료 뿐만 아니라 유사한 중재 전략에 대한 테스트를 포함하는 결과에 접근하고 종합하는 것에 의해 정보가 제공되어야 한다. 임상시험 브로셔는 체계적인 검토를 통해 수집된 정보를 그 어떤 편견 없이 요약해야 한다.

임상시험의 목적

권고사항 3.4.2.3: 줄기세포기반 중재는 기존의 치료법과 비교할 때 임상적으로 경쟁력이 있게 되거나 특유한 치료적 요구사항을 충족하는 것을 목표로 해야만 한다. 임상적으로 경쟁력을 갖추기 위해서는, 기존의 치료법이 최적이지 아니하거나 또는 줄기세포기반 중재가 안전하고 효과적이라는 것이 증명되는 경우 극복될 수 있는 부담을 초래한다는 합리적인 증거를 가지고 있어야 한다.

새로운 줄기세포기반 중재를 개발하는 것에 대한 근거는 이러한 새로운 중재가 이환율이 낮고 비용 이익 분석이 유리한 기존의 치료법만큼 또는 그보다 더 잘 작용할 수 있다는 점이다. 만약 환자를 위한 효과적인 치료법이 이미 존재하고, 이 치료법이 주요한 임상적 영향을 미치는 것으로 밝혀졌으며, 비용-효과적인 치료법이 이미 널리 사용되고 있다면, 단지 어떤 상태에 대한 치료법을 마련할 수 있다는 것만으로는 임상시험을 실시하기에 충분하지 않다. 임상시험은 주어진 의학적/외과적 상황에서 임상시험의 궁극적으로 경쟁력 있는 장점에 대한 건실한 주장이 명확하게 표현될 때에만 진행되어야 한다.

연구대상자 선정

권고사항 3.4.2.4: 줄기세포 임상시험에 참여하는 개인은 이 연구의 결과로 이익을 얻을 수 있는 입장에 있는 인구집단에서 모집되어야 한다. 어떤 집단이나 개인도 합리적인 과학적 정당성 없이 줄기세포 임상시험에 참여할 기회에서 배제되어서는 안 된다. 과학적으로 부적절한 경우를 제외하고는, 임상시험은 남성뿐만 아니라 여성 그리고 모든 인종집단의 구성원을 비례적으로 포함하도록 노력해야 한다.

잘 설계된 임상시험과 줄기세포기반 효과적인 치료는 환자의 재정적 상태, 보험 적용 범위, 비용을 지불할 능력에 관계없이 환자에게 접근 가능해야 한다. 줄기세포기반 임상시험에서, 의뢰자와 연구 책임자는 연구대상자 적격 기준을 충족하는 사람이 임상시험 참여에 소요되는 비용을 감당할 능력이 없기 때문에 연구대상자로 등록되는 일이 막히지 않도록 충분한 연구비를 확보하기 위해 합리적인 노력을 기울여야 한다. 특정한 조건이 의사결정능력에 부정적인 영향을 미칠 것으로 생각되지 않는다는 것을 가정할 때, 임상연구는 일반적으로 동의를 제공할 수 없는 사람보다는 동의를 제공할 수 있는 능력을 가진 사람을 연구대상자로 등록하도록 노력해야 한다. 어떤 경우에는, 어린이가 중재로부터 이익을 얻을 수 있는 질병의 영향을 받고 있는 유일한 개인이기 때문에 인간을 대상으로 하는 최초의 임상시험이 어린이를 대상으로 시작될 수도

있다. 후기 단계 임상시험이나 승인 후 임상시험을 수행할 때, 연구자는 일반적으로 치료 반응과 연령, 생물학적 성별/사회학적 성별 또는 자체 선택한 인종집단 간의 관계를 조사하기 위해 임상시험을 계획, 설계, 분석 및 보고해야 한다.

충분한 정보에 의한 동의

권고사항 3.4.2.5: 충분한 정보에 의한 동의는 잠재적인 연구대상자나 법적으로 권한을 부여받은 대리인으로부터 획득되어야만 한다. 만약 연구 중재의 위험이나 이익에 상당한 변화가 확인되거나 연구가 진행되는 동안 대체 가능한 치료법이 나타나면 연구대상자의 재동의를 획득되어야만 한다.

문화적으로나 언어적으로 적절한 상담과 자발적인 충분한 정보에 의한 동의는 임상연구의 윤리적 수행과 연구대상자 보호에 필수적인 구성요소이다. 연구대상자는 자신의 참여가 자발적이라는 것을 인식해야 한다. 임상연구에 참여할 것인지를 결정하는 환자는 그들이 임상적 치료를 계속 받을 수 있을 것이라는 점에 대해 안심할 수 있어야 한다. 추가로, 동의 논의는 한번 줄기세포 중재가 제공되면 이것이 제거될 수 없다는 점과, 연구대상자는 언제든지 불이익 없이 후속조치에 대한 동의를 자유롭게 철회할 수 있어야만 한다는 점을 강조해야 한다. 연구대상자는 연구용 줄기세포 중재가 자신이 다른 치료를 받는 일이나 향후 임상시험에 참여하는 일을 막을 수 있다는 점에 대해 정보를 제공받아야 한다. 초기단계 시험에서의 구체적인 동의 과정은 아래에서 논의된다.

권고사항 3.4.2.6: 인간 연구대상자가 유효한 충분한 정보에 의한 동의를 제공할 능력을 결여하고 있는 경우인데, 합리적이고 효과적인 다른 선택지가 존재하지 않는 경우, 연구 절차로부터의 위험은, 중재와 관계되는 위험이 치료적 이익의 전망에 의해 초과되는 경우를 제외하고는, 최소위험보다 약간 증가된 위험을 넘지 않도록 제한되어야 한다. 법적으로 권한을 부여받은 대리인 또는 대리사결정자는 환자의 이익에 맞게 결정을 내리는 것을 도와주어야 한다.

줄기세포기반임상연구는 충분한 정보에 의한 동의를 제공하기 위해 요구되는 지식, 이해력, 의사결정능력을 결여하고 있을 수 있는 어린이나 진행성 신경성 장애가 있는 사람과 같은 인구집단을 대상으로 할 수 있다. 그러한 개인은 스스로 결정을 내릴 수 없고 자신의 이익을 보호할 수 없기 때문에, 연구의 위험으로부터 추가적인 보호를 요구한다. 대부분의 관할구역은 잠재적인 연구대상자가 의사결정능력을 결여하고 있을 때 법적으로 권한을 부여 받은 연구대상자의 대리인이나 대리사결정자가 접근되어야 하는 것에 대한 지침을 제공한다. 이 지침은, 예를 들어 체내분포를 검사하기 위한 조직 생검, 삼절차, 또는 약물을 사용하지 않는 기간 동안 반응을 모니터링을 하기 위해 표준치료를 중단하는 것과 같이, 치료적 정당성을 결여하고 있는 위험과 관련된다. 임상시험의 대상이 되는 집단이 유효한 충분한 정보에 의한 동의를 제공하는 능력을 결여하고 있을 때 그러한 절차는 최소위험보다 약간 증가된 위험을 넘지 않아야 한다. 추가로, 이 상황에서, 충분한 정보에 의한

동의를 획득될 수 없는 경우에도 가능한 한 연구대상자의 승낙 (consent)이 획득되어야 한다. 최소위험의 정의가 관할구역마다 다양하기 때문에, 연구자는 지역 연구대상자심의위원회에 의해 정의된 정책을 준수해야 한다.

연구를 위해 아동으로부터 충분한 정보에 의한 동의나 승낙을 획득하는 것에 있어서의 쟁점은 줄기세포연구에만 특유하지 않다. 따라서, 유효한 동의를 제공할 능력을 결여하고 있는 다른 개인과 마찬가지로, 아동을 대상으로 하여 수행되는 연구는 이 연구에 대해 인정되는 윤리적 기준과 법적 기준을 준수해야 한다.

동의를 할 수 있는 능력에 대한 평가

권고사항 3.4.2.7: 인지에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있는 질병이나 상태에 있는 잠재적인 성인 연구대상자로부터 동의를 획득하기 전에, 동의를 할 수 있는 능력은 공식적으로 평가되어야 한다.

의사결정능력을 결여하고 있는 연구대상자 또는 의사결정능력에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는 의학적 상태에 있는 연구대상자가 줄기 세포와 관계되는 잠재적인 생명의학 발전에서 배제되어서는 안 된다. 동시에, 의사결정능력을 결여하고 있는 환자는 특별하게 취약하다고 여겨져야 한다. 개인이 의사결정능력을 결여하고 있다는 결론은 동의를 제공할 수 있는 능력을 공식적으로 평가한 후에만 내려져야 한다. 법에 의해 허용되고 확립되어 있는 윤리 가이드라인에 따라 개인이 의사결정능력을 결여하고 있다고 판단 되는 경우, 연구 결정을 대리하기 위해 자격을 갖추고 정보를 제공 받는 법적으로 권한을 부여받은 대리인을 참여시키기 위한 조치가 취해져야 한다. 권고사항 3.4.2.6 참고.

프라이버시

권고사항 3.4.2.8: 연구팀은 연구대상자의 프라이버시를 보호해야만 한다.

프라이버시는 임상 상황에서 중요한 가치이다. 또한, 의학적 치료와 연구에 있어 의료인과 연구자에게는 환자와 연구대상자의 프라이버시와 관계되는 사항에 대해 비밀을 유지해야 하는 오랜 직업적 의무와 법적 의무가 있다. 줄기세포기반 중재에 대한 많은 임상시험에 대한 높은 관심을 고려할 때, 연구팀이 연구대상자의 프라이버시를 보호하기 위한 조치를 취하는 것이 특히 중요하다. 예를 들어, 연구 데이터는 모든 임상시험에서와 마찬가지로, 연구 데이터를 검토할 수 있는 합법적인 권리를 가지고 있으면서 개인 데이터의 관리에 대한 훈련을 받은 연구진, 감독기구와 기관으로 제한된 접근을 통해 안전한 방식으로 유지되어야 한다.

환자가 의뢰자가 되어 참여 비용을 지불하는 임상시험

권고사항 3.4.2.9: 환자가 의뢰자가 되어 참여 비용을 지불하는 임상시험은 연구참여자의 공정한 선정을 보장하는 일뿐만 아니라 과학적 장점, 온전성, 우선순위를 보장하는 일에 있어 어려움을 겪는다. 따라서, 임상시험에 참여하는

개인에게 비용을 청구하는 것은 오직 해당 임상시험이 적용 가능한 국가 규정을 준수하는 경에 한정되어야 하고 연구심의위원회와 같은 엄격한 독립적인 심의기구에 의해 승인되고 감독되어야 한다.

일반적인 규칙에 따르면, 연구참여자가 연구용 제제에 접근하거나 임상시험에 참여하는 일에 대한 비용을 청구받아서 안 된다. 이 규칙에 대한 예외는 연구심의위원회와 국가 차원에서의 규제당국과 같은 책임 있는 당사자에 의해 철저한 조사의 대상이 되어야 한다. 연구참여자가 되는 환자가 참여 비용을 지불하는 임상시험에 대한 심의 과정은 연구계획의 온전성, 투명성, 환자의 복지와 관련하여 이 가이드라인에 제시된 원칙을 준수해야 한다. 이 심의 과정은 연구대상자가 지불해야 할 것으로 예상되는 모든 비용을 고려해야 하고 임상시험에 등록되는 개인에게 비용이 청구되는 것에 대한 신뢰할 수 있는 근거가 있는지 여부를 결정해야 한다. 국가 차원에서의 규제당국에 의한 허가나 승인을 요구하는 연구의 경우, 그러한 규제당국은 연구대상자에게 비용이 청구될 것이라는 정보를 제공받아야 한다. 그 다음 규제당국은 연구참여자에게 부과되는 모든 비용이 윤리적, 법적, 과학적 기준을 준수하는지 여부를 결정해야만 한다. 환자가 의뢰자가 되어 참여 비용을 지불하는 연구의 잠재적인 책임은 그러한 합의의 사용을 고려하는 연구계획서가 과학적 근거, 우선순위 및 설계에 대해 독립적인 전문가의 심의를 받도록 요구함으로써 관리되어야 한다. 환자단체의 조언이 연구과정을 크게 향상시킬 수 있지만, 책임 있는 연구 수행과 보고를 보장하기 위해 독립적인 감독이 필수적이다. 연구심의위원회 및 연구윤리위원회와 같은 감독기구는 연구가 연구윤리에 대해 적용 가능한 규정과 현재의 기준을 준수한다는 것을 보장하기 위해서 연구참여자가 연구 참여를 위해 비용을 지불하는 연구의 윤리적, 과학적, 법적 특징을 조사해야만 한다.

임상시험에 자금을 지원하는 것에 관심이 있는 환자옹호집단과 환자집단은 강력한 연구 방향을 가지고 있을 수 있고 임상시험을 설계하고 수행하는 것과 관계되는 윤리적, 법적, 과학적 쟁점을 신중하게 평가하기 위해 요구되는 역량을 가지고 있을 수 있는 반면, 임상시험에 접근을 원하는 개별적인 환자는 임상시험에서 투여되는 임상시험용 제제에 접근하는 것에 대해 연구참여자에게 비용을 청구하는 일의 윤리적 과학적 함의를 평가하는 데에 필요한 자원이나 배경지식을 가지고 있지 않을 수 있다. 결과적으로, 환자가 비용을 지불하는 것은, 좋은 의도일 수 있으나, 정당화되기에 부족한 연구, 잘 설계되지 않은 연구, 치료와 연구 사이의 경계가 모호한 연구를 강요할 수 있고, 그리고 의미 있는 충분한 정보에 의한 동의를 훼손하는 치료적 오해나 그 밖의 오해를 조장할 수 있다. 연구참여자가 되는 환자가 참여 비용을 지불하는 임상시험은 또한 오직 자원에 접근할 수 있는 사람만이 임상시험에 등록될 수 있을 것이라는 점을 감안하면 선택 편향이라는 의문을 제기하고 그리고 위약군과 비교할 때 치료군에 참여하는 것에 대한 우호적인 편향을 제기한다.

환자가 의뢰자인 임상시험은 개인과 환자집단에게 연구과정에

직접 관여하기 위한 기회 그리고 공공과 산업의뢰자가 수행하기를 꺼리는 일에 자금을 지원할 수 있는 기회를 제공한다. 그럼에도 불구하고, 이는 해결되어야 할 필요가 있는 심각한 윤리적, 정책적 과제를 제시한다. 환자인 의뢰자는 과학적 타당성과 환자의 복지를 증진하는 데 중요한 비교군에 대한 무작위배정 및 연구대상자 적격 기준과 같은 요소를 제거하는 연구 설계를 요구할 수 있다. 환자인 의뢰자는 또한 과학적으로 의심스러운 연구계획서와 가치 있는 연구계획서를 구별할 수 있는 전문성을 결여하고 있을 수 있다. 게다가, 성공적인 중재와 관계되는 지적재산권에 대한 혼란이 있을 수 있다. 마지막으로, 환자인 의뢰자는 또한 잘 설계되어 의미 있는 안전성과 유효성 데이터를 생성할 수 있는 잠재성을 가진 연구에서 심각한 방법론적 결함을 가진 임상시험으로 잠재적인 연구참여자의 주의를 돌리도록 영향을 미칠 수 있다.

연구참여자가 되는 환자가 참여 비용을 지불하는 임상시험은 또한 임상시험에 등록하기를 원하는 연구대상자에게만 국한되지 않는 윤리적인 문제를 제기한다. 연구참여자가 되는 환자가 비용을 지불하는 임상시험은, 보다 전통적인 동료평가 메커니즘을 통해 지원을 받은 연구 시도를 추구하는 것에서 연구팀을 잠재적으로 흡수함으로써, 연구 의제를 설정하기 위한 재정적 자원이 부족한 환자에게 부당하게 불이익을 줄 수 있는 결과를 초래할 수 있다.

또한, 환자가 의뢰자가 되는 임상시험은 보다 유망한 연구 방법을 발전시키는 연구활동에서 연구인력과 같은 자원을 전용할 수 있다. 마지막으로, 환자가 임상시험 참여를 제안하는 사람들과 직접적으로 거래하기 때문에, 임상시험 참여를 위한 직접 지불은 환자가 입증되지 않았고 효과적이지 않은 줄기세포기반 중재를 받는 것에 대해 비용을 청구 받고 환자가 이러한 중재를 “판매”하는 사람으로부터 이러한 중재를 받아들여야 한다는 압박감을 느낄 수 있는 사업모델을 지원한다.

3.4.3 연구결과의 투명성과 보고

등록

권고사항 3.4.3.1: 모든 임상시험은 공공데이터베이스에 전형적으로 등록되어야 한다.

등록은 유망한 줄기세포기반 중재에 대한 투명성을 제공하므로 환자, 규제당국, 과학계는 이러한 노력을 모니터링하고 이를 향후 노력에 통합시킬 수 있으며, 그렇게 함으로써 임상시험의 위험을 최소화하고 이익을 최대화할 수 있다. 등록은 또한, 과학자가 연구가 시작된 후에 1차 평가변수를 변경하지 않거나 연구 데이터의 품질을 손상시킬 수 있는 조치를 취하지 않도록 보장하는 것과 같이, 과학적 연구에 있어 온전성을 증진시킨다. 또한, 등록은 다른 방법으로는 임상시험에 대해 알 수 없는 환자를 위해 임상시험에 대한 접근을 촉진한다. 그러나, 임상시험이 등록되어 공공데이터베이스 목록에

제시되어 있는 것이 반드시 해당 임상시험이 규제당국에 의해 심의되었다거나 이 가이드라인을 준수한다는 것을 의미하지는 않는다. 잠재적인 환자나 그 대리인은 임상시험에 연구대상자로 등록되기 전에 해당 임상시험이 진짜인지를 항상 확인해야 한다.

이상사건 보고

권고사항 3.4.3.2: 연구자는, 심각성과 실험적인 중재와의 잠재적인 인과관계를 포함하여, 이상사건을 보고해야 한다.

줄기세포기반 중재의 안전성에 대한 개요를 아는 것은 효과적인 적용을 위해 중요하다. 안전성 정보에 대한 적시 분석은 또한 줄기세포기반 중재를 둘러싼 불확실성을 줄이는 데에 중요하다. 불행하게도, 많은 연구는 새로운 치료제에 대한 이상사건 보고에 있어서의 결함을 보고했다(Saini et al., 2014). 연구자는 세포, 절차, 그리고 그 밖에 중재의 모든 다른 측면들과 관계되는 이상사건을 보고해야 한다. 모든 국가적 차원에서의 규제기관이 그러한 이상사건의 보고를 의무화하고 있는 것은 아니지만, 모든 임상시험에 대해서 그러한 이상 사건의 보고를 의무화하고 있기 때문에, 줄기세포에 대한 임상 시험은 모든 임상시험단계에서 동일하게 이상사건을 보고해야 한다.

출판

권고사항 3.4.3.3: 연구자는 결과가 긍정적이든, 부정적이든, 결정적이지 않든 여부에 관계없이 결과를 적절하게 출판해야 한다. 연구는 공공 데이터 베이스에 등록되는 것을 포함하여, 국제적인 보고 지침에 따라 전부 출판되어야 한다.

모든 결과 및 분석의 출판은, 제제가 추가로 적용되는지나 버려지는지 여부에 관계없이, 줄기세포기반 치료법의 임상적용에 있어 투명성을 증진시키고, 임상적으로 효과적이고 경쟁력 있는 줄기세포기반 치료법의 개발을 보장하며, 개인이 향후 임상시험에서 불필요한 위험에 노출되는 것을 예방하고, 연구대상자의 기여를 존중하기 위해 강력하게 권장된다(Funget. al 2017). 따라서, 제제가 장기간 생존할 것으로 예상되는 치료법에 대해서는 장기추적을 보고하려는 의욕을 가지고, 보고는 시의적절하고 정확해야만 한다. 유료화 벽이 없는 데이터 출판이 권장된다. 연구자는 또한, 연구 대상자에 대한 적절한 개인정보 보호가 보장될 수 있다면, 개별 연구 대상자의 데이터를 공유하기 위한 방법을 고려해야 한다. 미국 의학 연구소의 보고서는 임상시험 데이터의 공유에 대한 원칙을 제시하고 있다 (Institute of Medicine, 2015). 연구자, 의뢰자, 그리고 그 밖에 관계자는 이러한 원칙을 준수해야 한다. 추가적인 정보는 또한 ISSCR 이 지원하는 AllTrials initiative (<https://www.alltrials.net>)에서 확인할 수 있다.

만약 특정한 프로젝트가 국제적으로 인정되는 보고 지침에 따라 설명될 수 있다면, 이 형식이 사용되어야 한다. 예를 들어, 연구자는 CONSORT 선언문 권고사항(임상시험 보고에 대한 통합된 기준,

<http://www.consort-statement.org/>)에 따라 무작위배정 임상시험을 보고해야 한다. 저널 편집자는 결론이 나지 않거나 확증되지 않는 결과의 출판을 수용해야 한다. 제4장 커뮤니케이션 참고. 출판은 또한 임상시험의 결과에 쉽게 접근할 수 있도록 하기 위해 임상시험 등록부에 포함되어야 한다.

3.4.4 초기단계 임상시험에 특유한 쟁점

초기단계 임상시험은 인간을 대상으로 하는 유망한 줄기세포기반 중재의 방법과 효과를 평가하기 위한 첫번째 기회를 제공한다. 초기 단계 임상시험은 또한 인간이 입증되지 않은 중재에 노출되는 첫번째 경우를 나타낸다. 부정적 임상시험과 중립적 임상시험을 포함하는 모든 전임상연구의 결과는, 인간을 대상으로 하는 최초 임상 시험이 시작되기 전에 고려되어야 한다. 줄기세포기반 중재에 대한 초기단계 임상시험에는 높은 수준의 불확실성이 수반되기 때문에, 연구자, 의뢰자, 심의자는 임상시험 시작을 위한 전임상 지원의 적절성에 대해 매우 다른 견해를 가질 수 있다.

초기단계 임상시험에 있어 동의

권고사항 3.4.4.1: 모든 허가 전 단계에서의 동의 절차는, 특히 줄기세포기반 중재에 대한 초기단계 임상시험에서의 동의 절차는, 임상시험 참여를 통해 얻을 수 있는 이익에 대한 잠재적인 연구대상자의 과대평가와 치료적 오해를 없애기 위해 작동해야 한다.

줄기세포기반 중재와 관계되는 초기단계 임상시험은 표준치료선택지를 모두 소진한 연구대상자를 등록할 수 있다. 어떤 경우에는, 임상시험은 척수손상과 같이 삶을 바꾸는 의학적 사건을 막 경험한 개인을 등록한다. 그러한 개인은 실험적인 중재에 따른 이익의 가능성이나 정도를 과대평가하기 쉬울 수 있다.["치료적 오추정(therapeutic misestimation)"] 개인은 더 나아가 연구 절차가 치료적 이익을 가지고 있는 것으로 인식할 수 있다.["치료적 오해(therapeutic misconception)"] 치료적 오추정과 치료적 오해 모두 개인이 건강 위험, 사회적 위험, 논리적 위험, 경제적 위험을 포함하여 연구 참여의 위험을 부적절하게 평가하도록 이끈다. 치료적 오추정과 치료적 오해 모두 전통적인 소셜미디어와 새로운 소셜미디어에서 줄기세포 연구에 대해 지나치게 낙관적으로 보도한 것에서 비롯될 수 있다. 따라서, 연구자는 치료적 균형의 입장을 채택하여야 하고, 자신의 분야에 대한 미디어의 표현이나 공적 견해표명을 인지하여야 하며, 이러한 상황에서 충분한 정보에 의한 동의가 유효하다는 것을 보장하기 위해 특별한 노력을 기울여야 한다(Benjamin et al., 2015). 고려될 수 있는 접근방법은 다음을 포함한다.

- 연구팀과 독립적인 사람을 포함하여 충분한 정보에 의한 동의 논의를 수행하는 것
- 초기단계 연구에서 주요한 치료적 이익은 매우 드물다는

것과 이전에 중재가 사람에게 시도된 적이 없다는 점을 감안하면 알려지지 않은 부작용이 있을 수 있다는 것을 설명하는 것

- c. 해당 분야에 대한 공적 견해표명에서 비롯되는 오해와 오추정을 해결하는 것
- d. 잠재적인 연구대상자에게 관련 데이터를 읽고 이해하고 이에 대해 질문할 수 있는 기회를 제공하기 위해, 동의를 받기 전에 위험과 이익에 대한 잠재적인 참여자의 이해를 테스트하는 것
- e. 동의할지 여부를 의논하는 일과 동의를 수락하는 일 사이에 시간을 주는 것
- f. 예를 들어, “줄기세포 치료”나 “치료”보다는 제제, 세포, 중재와 같은 단어를 사용하는 등 치료적 의미가 있는 언어를 피하는 것
- g. 추가적인 교육자료로 동의서를 보완하는 것

초기단계 임상시험에 있어 동의서 초안을 작성하는데 도움이 될 만한 자료는 국립보건원 생명공학활동사무국(국립보건원, 2014)에서 찾을 수 있다.

테스트의 순서

권고사항 3.4.4.2: 일반적으로, 새로운 전략에 대한 첫 테스트는 치료적 이익을 제공할 가능성이 더욱 큰 경우조차도 더 높은 위험의 연구조건으로 확대하기 전에 위험이 낮은 조건 하에서 테스트되어야 한다.

위험을 고조시키는 접근방법은 연구자가 보다 공격적인 전략을 향해 나아가기 전에 기술을 개선하고 테스트하는 것을 가능하게 한다. 또한 이는 줄기세포기반 중재의 개발에 있어 확신을 훼손할 수 있는 치명적인 사건의 발생 가능성을 최소화하는 것을 돕는다. 연구자는 일반적으로 낮은 용량으로 시작해야 하고, 덜 위험한 전달 절차를 사용해야 하며, 덜 공격적인 공동중재를 사용해야 하고, 시차를 두고 치료를 하여야 하며, 환자에게 그 어떤 치료적 효과도 없을 것 같은 용량은 사용하지 않아야 한다. 시차를 둔 치료는 추가적인 연구대상자에게 위험을 초래하기 전에 다음 치료를 하기에 앞서 이전 치료의 경험과 결과를 신중하게 검토할 수 있는 기회를 제공한다. 용량 변경에 대한 결정이 내려지는 과정의 측면에서, 이전 치료의 경험과 결과에 대한 신중한 검토를 어떻게 수행할 것인지에 명확한 계획이 필요하다. 연구자는, 일반적으로, 보다 최근에 질병이 발병한 연구대상자에게 제제를 테스트하기 전에 진행성 질병이 있는 연구대상자에 대해 안전성과 기술을 검증해야 한다. 그럼에도 불구하고, 전달 또는 질병 표적 때문에, 세포 제제가 진행성 질병이 있는 개인을 대상으로 하는 첫 평가에 적합하지 않은 상황이 있을 수 있다.

가치의 최대화

권고사항 3.4.4.3: 연구자는 초기단계 임상시험의 과학적 가치를 최대화하기 위한 조치를 취해야 한다.

초기단계 임상시험에서 테스트된 많은 중재는 최종적으로 유효성을 나타내지 않는다. 그러나, 적용에 실패한 노력조차도 줄기세포기반 중재를 개발하기 위한 풍부한 정보를 돌려준다. 연구자는 초기단계 임상시험에서 배운 내용을 최대화하기 위해 여러 단계를 수행해야 한다.

첫째, 가능하다면 용량 효과와 작용의 메커니즘을 식별하는 연구를 설계해야 한다. 이는 연구자가 세포가 예상했던 방식으로 작동했는지 여부를 결정하는 것을 돕는다.

둘째, 표준화된 분석, 평가변수 및 방법을 사용하도록 노력해야 한다. 이를 통해 연구자는 개별적이고 통계적으로 전력이 부족한 임상시험의 결과를 종합할 수 있다(권고사항 5.1 참고).

셋째, 연구자는 임상시험, 방법, 하위분석을 전체적으로 출판해야 한다. 초기단계 연구의 여러 측면이 불완전하게 보고되었다는 것을 보여주는 연구결과가 있다.(Camacho et al., 2005; Freeman and Kimmelman, 2012).

마지막으로, 자원이 허락하고 적절한 동의를 받은 경우, 연구자는 조직을 보관하고 연구대상자 사망 시에 부검을 할 수 있도록 허락을 받기 위해 연구대상자나 그 가족에게 접근하여야 한다(권고사항 3.4.6.3 참고).

3.4.5 후기 단계 임상시험에 특유한 쟁점

후기 단계 임상시험은 임상적 유효성에 대한 결정적인 증거를 제공하는 것을 목표로 한다. 후기 단계 임상시험은 일반적으로 더 많은 수의 참여자를 대상으로 하여 이익에 대한 임상적 척도를 사용함으로써, 그리고 길고, 더 임상적으로 관련성 있는 기간에 걸쳐 반응을 모니터링 함으로써 이를 수행한다. 후기 단계 임상시험은 임상적 이익에 대한 타당한 결론을 도출하기 위한 능력을 보호하기 위해 일반적으로 무작위배정과 대조군을 사용한다. 대조약의 선택은 줄기세포기반 중재의 맥락에서 몇 가지 특유한 윤리적 과제를 제시한다. 후기 단계 임상시험을 설계할 때, 연구자는 객관적이고 측정 가능한 1차 평가변수(임상적이고 검증된 대리 평가변수)를 선택해야 한다.

대조군의 선택

권고사항 3.4.5.1: 임상연구는 새로운 줄기세포기반 중재를 지역 연구 집단에게 현재 이용 가능하거나 합리적으로 이용 가능해질 수 있는 최선의 치료적 접근법과 비교해야 한다.

줄기세포연구는 지역의 표준치료가 극적으로 다른 국제적인 시도이다. 특정 국가에서 최선의 치료를 달성하기 위해서는, 현지에서 이용 가능한 치료의 질에 영향을 미치는 합법적인 요소를 참작하여, 충분한 고려가 이루어져야 한다. 오직 의뢰기관이 속해 있는 국가의

환자에게 이익을 주기 위해 임상시험이 외국에서 수행되어서는 안 된다.

마찬가지로, 단지 규제가 덜 엄격하다는 이유만으로 외국에서 임상시험이 외국에서 수행되어서도 안 된다. 테스트용 중재는, 만약 승인된 경우, 기존의 보건시스템이나 임상시험과 관련하여 영구적인 기반으로 개발된 보건시스템을 통해 임상시험에 참여하는 인구집단에게 이용 가능해질 것으로 현실적으로 예상되어야 한다. 또한, 연구는 연구가 수행되는 국가의 보건요구에 부응해야 한다. 예를 들어, 대조군이 있는 임상시험은 새로운 줄기세포기반 중재를 현재 지역 인구집단이 이용할 수 있는 최선의 치료적 접근법과 비교해야 한다.

위약과 삼대조

권고사항 3.4.5.2: 의학적 상태에 대해 입증된 효과적인 치료법이 없고 줄기세포기반 중재가 침습적인 전달을 포함하는 경우, 초기 경험이 특정한 중재의 타당성과 안전성을 입증했다고 가정하고, 과거대조군(historical controls), 위약(placebo), 삼대조(sham comparators)와 비교하여 줄기세포기반 중재를 테스트하는 것이 적절할 수 있다.

초기단계 임상시험에서 타당성과 내약성/안전성을 입증할 수 있는 것으로 나타나면, 그 다음 제2상 임상시험과 제3상 임상시험은 안전성과 유효성을 보여주기 위해 설계되어야 하고, 뿐만 아니라 각각의 질병에 대한 표준치료보다 우수한 치료이거나 최소한 안전성과 비용-효율적인 장점에 있어 동등성을 보여주기 위해 설계되어야 한다. 이러한 일이 이루어지려면, 줄기세포기반 중재는 다른 치료제와 마찬가지로 테스트되어야 하고 대조 연구대상자를 포함해야 한다. 어떤 경우에는, 연구대상자나 환자집단의 과거 데이터가 적합할 수 있다. 만약 과거 데이터가 위약이나 삼대조를 포함하여 적절한 대조를 제공하지 못하거나 또는 예외적인 상황인 경우, 치료 대조약이 정당화될 수 있다. 그러한 모든 경우에, 대조군의 선택은 명시적으로 정당화되어야 한다. 투여되기 위해 수술이 필요한 세포치료제의 경우, 삼수술의 침습성과 윤리성을 고려하여, 눈가림의 타당성을 주의 깊게 조사하는 것이 중요하다. 만약 삼수술을 눈가림하는 것이 가능하지 않은 경우라면, 평가자를 눈가림하는 것과 같은, 눈가림을 강화하기 위한 다른 전략을 고려하는 것이 필수적이다.

분명히, 예를 들어 수술과 같이, 어떤 삼절차는 위험이 없는 것이 아니다. 그러나, 삼대조의 사용은 중재의 치료적 잠재성을 평가하기 위해 필요할 수 있으나, 삼대조는 오직 투여와 전달을 둘러싼 쟁점이 해결되고 최적화되었다고 느껴질 때만 현실적으로 사용될 수 있다. 또한, 연구자는 삼절차의 타당성과 장점이 연구대상자나 연구자의 눈가림을 해제할 수 있는 요소에 의해 무효화되지 않도록 한다는 것을 보장해야 한다. 눈가림을 유지하는 것은 연구참여자가 서로의 위치를 찾고 연구대상자로서의 경험에 대해 의사소통하기 위해 소셜미디어 플랫폼을 사용할 수 있는 시대에 특히 어려울 수 있다.

연구자는 또한 충분한 정보에 의한 동의 과정에서 위약이나 삼절차의 사용을 설명하는 데 특별한 주의를 기울여야 하고, 환자가 예상되는 임상적 이익이 없는 치료를 받을 수 있으며 이것이 환자를 수년간 임상시험에 결부시킬 수 있다는 점을 이해하고 동의한다는 것을 보장해야 한다.

3.4.6 연구대상자 추적조사 및 임상시험 모니터링

데이터 모니터링

권고사항 3.4.6.1: 데이터모니터링계획은 임상시험을 위해 요구된다. 적절하다고 판단되는 경우, 집계 업데이트는 미리 결정된 시거나 요구되는 경우에 제공되어야 한다. 그러한 업데이트는 만약 적절하다면 이상 사건 보고와 지속적인 통계분석을 포함해야 한다. 데이터모니터링담당자나 데이터모니터링위원회는 연구팀으로부터 독립적이어야 한다.

위험/이익 균형은, 안전성과 반응이 관찰되거나, 모집이 줄어들거나, 새로운 치료법이 이용 가능해지는 경우에, 임상연구 과정에서 변경될 수 있다. 이는 높은 불확실성과 급격하게 발전하는 과학으로 특징지어지는 줄기세포기반 중재 임상시험에 대해 특히 그러하다.

연구대상자의 복지는 줄기세포기반 중재 임상시험의 기간 동안 주의 깊게 모니터링되어야만 하고, 위험/이익 균형이 유리해지거나 불리해지면 연구는 중단되어야만 하며, 연구대상자는 자신이 임상 시험에 계속 참여할 것인지에 대해 중요하게 영향을 줄 수 있는 자신, 임상시험, 중재에 대한 새로운 정보를 제공받아야만 한다.

장기추적조사

권고사항 3.4.6.2: 이식된 세포 제제가 무기한 지속될 잠재성이 있다는 점을 감안하면 그리고 실험적인 줄기세포기반 중재의 성격에 따라, 연구대상자는 장기간의 건강 모니터링을 받도록 권고 받아야 한다. 장기추적조사는 일부 국가에서 의무화되어 있고, 종종 유전자치료의 사용이나 이종이식에 대해서도 그러하다. 진행 중인 연구에 참여하고 있는 연구대상자의 프라이버시에 대한 추가적인 안전장치가 제공되어야 한다. 연구대상자가 연구 참여를 철회하는 것은 신체적, 정신적 복지를 증진하기 위해 질서정연하게 이루어져야 한다.

장기추적조사는 나중에 발생하는 부작용의 출현과 이익의 지속성을 모니터링할 수 있는 기회를 제공한다. 실질적인 현실을 감안하면, 장기추적조사를 수행하는 것은 어려울 수 있다. 연구자는 연구대상자와의 연락을 유지하기 위한 방안을 개발하고 채택해야 한다. 또한, 연구비지원기관은 장기추적조사를 지원하기 위한 메커니즘을 개발하도록 권장 받아야 한다. 적절한 추적조사 기간이 초록에 명시되는 것은 불가능하므로, 이에 대한 결정은 연구자에 의해 명확하게 설명되어야 하고 독립적인 동료평가자와 감독기구에 의해 검토되어야 한다. 만약 제제가 투여된 후 연구대상자가 연구

참여를 철회하는 경우, 연구자는 만약 연구대상자가 동의한다면 이상사건의 출현을 모니터링하기 위해 장기추적조사를 유지해야 한다.

부검

권고사항 3.4.6.3: 과학 발전을 위한 기회를 최대화하기 위해, 줄기세포기반 중재 연구에서 연구대상자나 생존하고 있는 가까운 친족은 임상시험에 있어 세포 이식과 특정 시점에서의 기능적 결과에 대한 정보를 얻기 위해 연구 대상자 사망 시에 일부 부검이나 전체 부검을 하는 것에 대한 동의를 요청 받아야 한다. 부검에 대한 요청은 문화적, 가족적 민감성을 고려하여야만 하고 정중하고 동정적인 방식으로 수행되어야만 한다. 연구자는 임상시험에 있어 부검을 위한 예산을 포함시키기 위해 노력해야 하고 이러한 자금이 장기간에 걸쳐 계속 사용 가능하다는 것을 보장하기 위한 메커니즘을 개발해야 한다.

비록 민감한 쟁점이기는 하지만, 사후분석자료에 접근하는 것은 실질적으로 임상시험에서 도출되는 정보를 늘리고 치료된 상태에서 추후 제제나 전달의 개선을 가능하게 한다. 부검에 대한 동의는 일반적으로 사망한 사람의 가족 구성원으로부터 획득되기 때문에, 연구자는 예상되는 그 어떤 말기사건(사망 또는 사망진단서에 작성되는 기전)이 발생하기 훨씬 전에 연구대상자와 적절한 가족 구성원 사이에서 이 쟁점에 대해 논의하는 것을 촉진해야 한다.

3.4.7 체세포줄기세포의 유전체편집에 특유한 쟁점

권고사항 3.4.7.1: (유전체편집을 포함하여) 유전적으로 변형된 체세포 줄기세포의 임상사용은 심각한 질병과 장애의 치료나 교정을 위해서는 유보되어야 한다. 내재되어 있는 위험 때문에, 이 제제는 유전체편집과 세포기반제에 대해 확립되어 있는 정책과 규정을 준수해야 한다.

유전적으로 변형된 체세포줄기세포의 잠재적인 임상적용은 평가되어야 하고 현재로서는 그 위험을 상쇄시킬 수 없다. 이는 국민의 지지를 받을 수 없다. 그리고 이는 그 분야의 평판이 나빠지게 할 수 있다. 이 방법과 관계되는 현재 위험은 또한 질병 저항성을 부여하려는 시도에 이 방법을 사용하는 것을 바람직하지 않게 만든다. 세포의 유전적 변형은 특정한 질병에 대한 잠재적인 장기 간의/평생 치료를 제공한다. 그러나, 다음과 같은 사항을 포함하여, 이 접근 방식에 관계되는 위험이 있다.

- 유전자대체적용에 있어 외인성 DNA의 삽입으로 인해 표적을 벗어나는 효과/표적 외 효과
- 유전체편집적용에 있어 부정확한 표적과 표적을 벗어나는 / 표적 외 유전적 사건
- 유전체편집에 있어 표적 뉴클레아제가 사용되는 경우 다중

DNA 절단 사건으로 인한 대규모 염색체 재배열/역위

- DNA나 외인성 DNA를 운반하는 바이러스 벡터에서 바이러스나 핵산에 대한 원하지 않는 면역반응

유전체편집줄기세포를 사용하는 임상시험을 둘러싼 이러한 쟁점이나 그 밖의 쟁점에 대한 자세한 논의는 부록5에서 확인될 수 있다.

3.4.8 인간 유전체에 대한 후손에게 유전될 수 있는 변형을 포함하는 임상연구

미토콘드리아 대체기술

권고사항 3.4.8.1: 미토콘드리아 대체 기술 (Mitochondrial Replacement Techniques)은 오직 엄격한 규제적 감독의 대상이 되는 임상시험의 맥락에서만 제공되어야 하고, 후손에게 심각한 미토콘드리아 DNA기반 질병을 전파할 위험이 높은 환자인데서 다른 치료가 받아들여질 수 없고 장기추적조사가 가능한 경우로 제한되어야 한다. 최초 사용에서 발생하는 데이터의 국제적 공유는 해당 분야에 정보를 제공하는 것을 돕고 이의 적절한 사용을 보장하는 데에 필수적이다.

미토콘드리아 대체기술의 초기적용은 병원성 미토콘드리아 DNA의 전달 가능성이 매우 높고, 착상전유전진단(preimplantation genetic testing)이 이식에 적합한 배아를 식별할 수 있는 가능성이 없으며, 현재 입증되지 않은 실험적인 기술에 대하여 일반화할 수 있는 지식에 기여할 수 있는 임상시험의 맥락에서 절차가 수행되는 경우로 계속 제한되어야 한다. 미토콘드리아 대체기술 이후 인간배아유래줄기세포에 대한 전임상연구는 계대 기간이 연장됨에 따라 모계 미토콘드리아 DNA의 수준이 높아질 가능성을 보여주었지만, 이러한 데이터의 임상적 관련성은 불분명하다. 미토콘드리아 대체기술에 의해 미토콘드리아와 핵의 상호작용이 방해될 가능성에 대한 우려 또한 표명되어 왔지만, 이는 여전히 이론적인 것으로 남아있다. 미토콘드리아 대체기술 이후 배아에서 유래된 배아줄기세포에 대한 연구나 체외에서 유지되는 배아 자체에 대한 연구는 이 쟁점을 탐구하는 것을 도와줄 것이다. 이 실험은 연구를 위한 배아의 생성이 허용되는 관찰구역에서, 그리고 오직 전문적인 감독과정에 의한 심의에 따라 허가되는 관찰구역에서 진행될 수 있다(권고사항 2.1 참고).

권고사항 3.4.8.2: 질이 좋지 않은 여성의 난모세포/배아와 관계되는 원인 불명의 난임을 치료하기 위해 미토콘드리아 대체기술을 사용하는 것을 정당화하기에 임상 데이터와 전임상 데이터는 불충분하므로, 현재로서는 중재를 하지 않는 것이 권장된다.

미토콘드리아 대체기술은 난임에 대해 추측에 근거한 치료법으로 의료기관에서 사용되었다(Zhang et al 2016). 원인불명의 난임에 대해 미토콘드리아 대체기술을 사용하는 것에 수반되는 위험이

있고 이에 대한 명확한 메커니즘과 설득력 있는 근거가 없다는 점을 감안하면, 추가적인 전임상 경험과 임상 경험이 안전성과 유효성을 확립하기 위해 필요하다. 미토콘드리아 대체기술에 대해 보고된 한 예비 임상시험에서, 연령이 높은 여성환자(30명)에 있어 배아 발생과 임신율이 증가하지 않았고, 그러한 환자는 미토콘드리아 대체기술을 적용 받지 않아야 한다고 권고되었다(Mazur, 2019). 미토콘드리아 대체기술에 대한 또 다른 소규모(25명)의(비무작위배정) 임상시험에서 도출된 데이터는, 이전에 체외수정시술을 여러 번 실패한 40세 이하 여성에 있어(Costa - Borges et al, 2020), 더 많은 대조임상 시험과 추적조사가 요구된다는 것을 시사했다. 기술의 적용이(미토콘드리아와 관계되지 않을 수 있는) 원인불명의 난임에 도움을 줄 수 있는 메커니즘을 이해하기 위해 체외에서 수행되는 연구는 수행되어야 하는데, 특히 왜냐하면 이러한 연구는 기술적으로 어려운 방법의 사용을 피해서 우회할 수 있을 뿐만 아니라 이종조작성(heteroplasmy)⁶과 관계되는 그 어떤 위험이나 미토콘드리아와 핵의 상호작용이 방해되는 것을 피할 수 있는 대안을 이끌어낼 수 있을 것이기 때문이다.

후손에게 유전될 수 있는 유전체편집

권고사항 3.4.8.3.1: 상당한 전임상연구는 후손에게 유전될 수 있는 유전체 편집을 포함하는 임상적용에 관계되는 잠재적인 피해를 최소화하기 위해 필요하다. 그러므로, 재생산을 목적으로 인간 배아의 핵 유전자를 변형하기 위한 그 어떤 시도도 현재로서는 허용되지 않아야 한다.

(권고사항 2.2.3.A 범주 3A, a 참고)

후손에게 유전될 수 있는 유전체편집을 진행하기 위한 모든 결정은, 변형된 인간 배아가 자궁에 이식되거나 또는 그렇지 않고 자궁 내에서 발달하도록 허용된 경우, 의도된 편집과 의도되지 않은 편집으로 인한 잠재적인 피해를 최소화하기 위해 적절한 전임상연구가 선행되어야만 한다(권고사항 2.1.4 참고). 인간을 대상으로 하는 최초 임상사용은 오직 잠재적인 피해와 이익의 가장 유리한 균형을 위해서만 고려되어야 하고 이는 실행 가능한 대안이 없는 질병과 환자에 대해 가장 명확하게 정의될 것이다. 이는 사망률이 높고 이환율이 심각한 질병과 상태의 전파를 예방하기 위해 사용 가능한 대안이 없거나 매우 제한되어 있는 예비 부모를 포함할 수 있다. 입양, 생식 세포 또는 배아 기증, 착상전 유전진단을 포함하여 건강한 아이를 갖기 위한 다른 선택지는 진행을 위한 그 어떤 결정을 내리기 전에 적절한 상담을 통해 고려되어야 한다.

권고사항 3.4.8.3.2: 만약 인간 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집과 관계되는 기술과 안전 문제가 해결된다면 (권고사항 2.1.4 및 3.4.8.3.1 참고), 인간 후손에게 유전될 수 있는 유전체 편집의 최초 임상사용을 위한 모든 적용은 사례별로 평가되어야 한다. 이 평가는 단지 과학적 방법뿐만 아니라, 제한된 사용과 관계되는 사회적, 윤리적 쟁점도 또한 고려해야 할 필요가 있다.

인간을 대상으로 하는 최초 임상사용을 진행하기 위한 결정은 의미

있는 국민의 참여를 통해 생성된 충분한 정보에 의한 여론 대한 탄탄한 고려와 더불어 공개적으로 내려질 필요가 있다.

또한, 결정적으로, 후손에게 유전될 수 있는 인간 유전체편집의 모든 실험적인 사용은 적절하고 강력한 규정과 감독이 있는 관할 구역에서만 진행되어야 한다.

후손에게 유전될 수 있는 유전체편집의 잠재적인 사용에 있어 주요 고려사항은, 착상전유전진단이나 배아 선별과 같이, 심각한 유전질환을 물려받지 않으면서 자신과 유전적으로 연관성이 있는 자녀를 임신하기 위해 예비부모가 실행 가능한 선택지를 가지고 있는지 여부이다. 최초 사용은 유전질환을 물려받지 않고 자신과 유전적으로 연관성이 있는 자녀를 임신할 수 있기 위해 선택 가능한 합리적인 대안이 없는 예비부모에게 국한되어야 한다.

직계자손과 이를 물려받을 수 있는 미래세대 둘 다를 위해, 그리고(자체적으로, 다른 유전자 자리와의 유전적 상호작용을 통해 또는 환경적인 상호작용을 통해) 의도되지 않은 해로운 결과를 초래할 수 있는 의도된 유전체편집에 있어서의 잠재성을 최소화하기 위해, 의도된 유전체편집의 생물학적 결과가 잘 이해되는 것은 중요하다. 현재, 이 목표를 달성하기 위한 최선의 방법은 이미 알려져 있는 병원성 유전자 변이를 이의 영향을 받지 않은 가족 구성원에게 존재하거나, 관련 인구집단에 있어 일반적이거나, 질병을 유발하지 않는 것으로 알려진 것으로 바꾸기 위해 유전체 편집을 사용하는 것이다.

권고사항 3.4.8.3.3: 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집을 감독하기 위한 포괄적인 규제적 틀과 윤리적 틀은 이러한 유전체편집이 인간을 대상으로 하는 최초의 적용이 고려되기 전에 확립되어야만 한다. 이들은 새로운 생명 기술에 대한 기존의 규제 틀, 의료관행, 이 가이드라인에 제시된 원칙을 기반으로 해야 한다.(3.3장 및 3.4장 참고)

후손에게 유전될 수 있는 유전체편집에 대한 규제 틀은 유전된 유전자 변형으로 인해 발생할 수 있는 이상반응을 식별하기 위한 강력하게 여러 세대에 걸쳐 수 있는 추적조사가 이루어질 것을 보장해야만 한다. 그러나, 이는 예비 부모와 태어나는 자녀의 비밀을 보호하기 위한 방식으로 이루어져야 할 필요가 있다. 이들은 이 가이드라인(권고사항 3.4.2.5와 3.4.4.1 참고)에서 논의된 충분한 정보에 의한 동의 과정을 기반으로 하면서 만약 있다면 잠재적인 대체 치료 법과 유전적으로 변형된 생식세포에서 유도된 것을 포함하여 생식 세포 유전체편집 배아의 이식에 관계되는 임신의 여러 세대에 걸쳐 수 있는 위험과 이익에 대한 논의를 포함하는 강력한 충분한 정보에 의한 동의 과정이 있다는 것을 보장해야만 한다.

권고사항 3.4.8.3.4: 규제당국, 연구비 지원기관, 학계, 의학계는 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집의 사용과 관계되는 안전성 쟁점, 윤리적 쟁점, 사회적 쟁점이 해결되지 않는 한 그리고 해결될 때까지 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집의 조기 사용과 비윤리적인 사용을 막기 위해 노력해야 한다.

⁶세포 또는 개체 내에 두 가지 이상의 유형의 소기관 게놈(미토콘드리아 DNA 또는 플라스티드 DNA)이 존재하는 것.

인간 후손에게 유전될 수 있는 유전체편집의 비윤리적 사용과 조기 사용 가능성을 모니터링하는 것은 전체 생명과학연구계의 의무이다. 연구자들은 이 기술의 비윤리적 사용의 가능성을 평가하기 위해 규제당국, 연구비 지원기관, 허가기관 및 학계에 비윤리적 사용의 가능성을 보고할 것을 강력하게 권장 받는다.

3.4.9 자궁 내 줄기세포 유전체편집 중재와 관련되는 임상연구

줄기세포기반 중재 또는 유전자기반 중재의 자궁 내 투여는 1) 조직 손상이 확립되기 전 그리고 조직/세포가 가장 고도의 성장을 하고 있고 재생 잠재성을 가지고 있을 때 조기 중재, 2) 침입형 확산이 촉진되고, 조직 장벽이 아직 미성숙하며, 표적 세포의 크기가 작기 때문에 표적 세포 집단의 보다 포괄인 변형이 가능한 반면, 의도된 조직 내에서 중재의 보다 효과적인 체내분포, 3) 적응면역 체계의 불완전한 발달 때문에, 줄기세포기반 제제나 유전자 제제에 대한 면역반응을 유도할 위험이 낮은 것을 포함하여 몇 가지 장점을 제공 할 수 있다.

자궁 내 유전체편집 중재에 있어 고려사항

치료적 장점이 있을 수 있지만, 자궁 내 유전체편집 중재는 또한 일부 안전관련 우려, 특히 유전적 중재와 관계되는 우려를 악화시킬 수 있다. 유전자전달/유전체편집 기술에 대한 조기 노출과 보다 포괄적인 노출은 유전독성의 위험을 증가시킬 수 있는데, 이는 세포 증식과 조직 성장의 비율이 높고 자가재생 전구세포의 비율이 증가되기 때문이다. 치료적 제제의 넓은 체내분포는 또한 생식계열 세포처럼 노년기에 보호되는 조직 또는 세포 집단과 같이 의도되지 않은 조직이나 세포에 도달할 수 있다. 마지막으로, 표적 조직과 표적 외 조직에 투여된 세포제제/유전자 제제에 의해 촉발되는 급성 독성이나 지연 독성은, 기형을 포함하여, 유전체편집이 삶의 후기 단계에서 수행될 때 관찰되는 것보다 훨씬 더 해로운 결과를 초래할 수 있다. 따라서 이러한 위험을 평가하고 중재의 장기적인 결과를 조사하기 위해 소형대리 동물모델과 대형대리 동물모델을 대상으로 하는 특별한 포괄적인 연구가 설계되어야 한다.

권고사항 3.4.9.1 자궁 내 줄기세포기반 중재나 유전체편집에 관계되는 임상연구는 임신부와 미래의 아이 모두에게 대한 위험과 관계되므로, 오직 출산 후 중재의 이익보다 더 큰 이익을 제공할 가능성이 있고, 임신부에게 과도한 위험을 초래하지 않으며, (유산이나 사산이 발생하는 경우) 부검을 할 수 있거나 (아이가 생존해서 태어나는 경우) 추적조사를 할 수 있는 역할이 있는 기관에서만 수행되어야 한다.

자궁 내 유전체편집이나 줄기세포기반 중재에 관계되는 임상연구는 오직 자궁 내 수술에 대한 훈련을 받은 인력이 있는 의료기관이면서

극심한 조산이나 치명적인 상태/생명을 위협받는 상태에 있는 아이의 출산에 관한 기존의 지침이나 관행을 갖춘 의료기관에서만 수행되어야 한다. 실험적인 자궁 내 중재에 대한 연구계획서는 환자를 모집하기 전에 연구감독위원회에 의해 심의되고 승인되어야 한다. 모체 건강에 대한 위험 때문이거나 또는 유산, 사산, 생존에 지장을 주는 신생아의 상태 때문에 예상하지 않게 임신중단이 필요한 경우에 대비하여 의학적으로 적절한 경우에 중재는 임신 초기에 수행되어야 한다. 태아에 대한 중재가 이루어진 후에 임신 합병증의 위험이 있지만, 중재로부터 예상되는 이익의 전망은 경험이 풍부한 전문가에 의한 중재에 따른 합병증의 위험보다 커야 한다.

또한, 임신부는 동의를 할 수 있는 능력이 있어야 하고 중재를 자발적으로 선택하거나 거절할 수 있어야 한다. 동의 과정은 대안적인 출산 후 치료적 중재에 대한 완전한 논의를 포함해야 하고, 뿐만 아니라 이러한 산전 중재가 성공하더라도 유산, 사산, 또는 심각한 건강 문제를 가진 아이의 출생이 이루어질 수 있다는 가능성에 대한 완전한 논의도 포함해야 한다. 만약 임신부가 허락하거나 법에 의해 요구되는 경우에는, 태어나는 아이를 양육할 의도가 있는 배우자와 상의해야 한다.

3.5 입증되지 않은 줄기세포기반 중재와 의료 혁신

ISSCR은 이 문서에 있는 가이드라인(권고사항 3.5.2 참고)을 준수하는 임상연구나 의료 혁신의 맥락을 벗어난 입증되지 않은 줄기세포기반 중재와 기타세포기반 중재, 조직 기반 중재의 투여를 비난하고, 특히 이러한 중재가 사업활동으로 수행되는 경우를 비난한다. 과학자와 임상외사는 전문직 윤리로서 임상연구나 의료중재 외에 입증되지 않은 중재를 실시해서는 안 된다. “줄기세포 치료제”나 “재생 치료제”로 추정되며 현재 시판되고 있는 것이 대상으로 하는 의학적 상태의 대부분에 대해, 이러한 치료제의 일상적 사용이나 상업적 사용을 정당화할 수 있는 안전성과 유효성에 대한 증거는 불충분하다. 그러한 중재에 따른 심각한 이상사건이 보고되었고, 대부분의 줄기세포기반 중재, 제대혈기반 중재, 골수기반 중재, 기타세포기반 중재의 장기간의 안전성은 결정되지 않은 상태로 남아있다. 입증되지 않은 줄기세포기반 중재의 조기 상업화, 그리고 줄기세포 “함유”, “작용”, “유래”, “유사”라고 부정확하게 판매되는 기타세포기반 중재는, 환자를 위험에 처하게 할 뿐만 아니라 합법적인 줄기세포연구에 심각한 위협을 나타낸다. 입증되지 않은 세포기반 중재나 조직기반 중재에 대한 광범위한 판매와 임상사용은 신뢰할 수 있는 임상시험에 참여할 수 있는 개인의 수를 줄이고, 해당 분야의 평판을 위태롭게 할 위험이 있으며, 과학적 발전과 임상적 발전의 실제 현황에 대한 광범위한 혼란을 야기한다.

⁷질병에 걸리거나 예방접종을 해서 얻어지는 면역체계

권고사항 3.5.1: 입증되지 않은 줄기세포기반 중재의 임상사용은 이 가이드라인(권고사항 3.5.2 참고)과 현지 법, 정책, 규정을 준수하며 잘 규제되는 임상 시험과 의료 혁신에 제한되어야 한다. 정부당국과 전문가단체는 줄기세포기반 의료적 중재의 상업적 사용을 관할하는 정책과 규정을 수립하고 엄격하게 시행해야 한다.

역사적으로, 많은 의료 혁신이 공식적인 임상시험 과정 없이 임상 진료에 도입되어 왔다. 일부 혁신은 임상진료에서 중요하고 오래도록 지속되는 발전이라는 결과를 가져온 반면, 일부는 결과적으로 효과가 없거나 유해한 것으로 나타났다. 줄기세포 기반 중재는 일반적으로 공식적인 임상시험 과정 외에서는 거의 개발되지 않는, 설령 그렇다고 하더라도 극히 드문, 복잡한 제조 프로토콜을 수반한다. 그럼에도 불구하고, 일부 극히 제한된 경우에, 임상 의사가 소수의 중증 질환자에게 의학적으로 혁신적인 줄기세포기반 중재를 시도하는 것이 정당화될 수 있다. 비록 의학적으로 혁신적인 치료를 시도하는 것 자체가 연구는 아니지만, 일반적으로 시작되어서는 안 된다. 이러한 시도를 통해 얻어지는 지식이 모두에게 이익이 될 수 있도록 하기 위해 동료평가, 기관 차원에서 이루어지는 감독, 동료평가가 이루어진 의학 출판물에 관찰사항과 데이터 제시를 통해 외부 전문가에 의한 조사를 받는 것은 임상 의사의 의무이다. 의료 혁신에 있어 그러한 제한된 시도는 입증되지 않은 줄기세포기반 중재의 광고, 판매, 투여와는 대조적이다.

병원 면제

일부 국가에서 규제당국은 환자에 대한 개별적인 치료를 가능하게 하기 위해 “병원 면제(hospital exemption)”를 제공한다. 안전성과 유효성의 규제적 평가에 대한 요구사항들로부터의 면제는 오직 중재의 위험이 낮으면서 기존의 수술적 절차나 의료적 절차와 일반적으로 관계되는 위험과 비슷할 때에만 적절하다. 게다가, 시판 전에 허가가 요구되는 세포기반 중재가 병원 면제로 인해 규제 조사와 허가 요구에서 면제되기 때문에 부정확하게 촉진되는 경우가 발생하는 것처럼, 그러한 제한적인 면제의 존재는 허가되지 않은 줄기세포기반 중재를 제공하거나 규제 감독을 피하기 위한 수단으로 이용되지 않아야 한다. 상당히 조작된 조직과 세포 그리고 비상동적 사용과 관계되는 심각하고 중대한 위험, 그리고 이의 효과를 연구할 필요성을 감안하면, 그러한 중재와 사용이 이러한 규제적 면제의 대상이 아니라는 것은 중요하다. 병원 면제를 제공하지만 병원 면제의 범위를 제한하는 잘 정의된 기준을 수립하지 않고 있는 관할구역에서는, 규제당국이 상동적 사용을 위해 위험이 낮고 최소한으로 조작된 세포와 조직만 포함하는 것으로 기준을 좁게 정의할 것이 요구된다.

수술 절차 면제

규제당국은 또한 세포나 조직이 동일한 수술 절차가 진행되는 동안 동일한 환자에게서 수집되고 전달되는 경우 특정한 규제 요구사항에서 조직기반 중재와 세포기반 중재를 제외하는, 좁은 "동일 수술

절차 면제(same surgical procedure exemption)”를 종종 제공한다. 이러한 면제는 피부이식과 같은 일반적인 수술 절차를 허용하기 위해 좁게 만들어져야 하지만, 상당히 조작되었거나 비동종적 사용을 위해 제공되는 조직과 세포 제제는 제외한다. 이 경로가 실험적이고 승인되지 않은 줄기세포기반 중재를 제공하기 위해 사용되지 않아야 한다.

줄기세포기반 의료 혁신

권고사항 3.5.2: 줄기세포와 이의 직접적인 유도체에 관계되는 의료 혁신을 둘러싼 많은 불확실성을 감안하면, 이 경로는 윤리적으로나 과학적으로 거의 정당화될 수 없고 매우 소수의 환자에게 제한되어야 하며 a) 허가의 사용(권고사항 3.5.3 참고), b) 확장된 접근 경로를 통해 제공되는 입증되지 않은 중재(권고사항 3.5.4 참고), c) 상동적 사용을 위한 최소한으로 조작된 줄기세포기반 중재로 제한되어야 한다. 이러한 개입은 오직 이 장과 그 외 참고된 권고사항에 제시된 매우 제한적인 조항에 따라 환자에게 제공되어야 한다

- a. 절차에 대한 서면화된 계획은 다음과 같은 사항을 포함해야만 한다.
 - i. 유효성과 안전성에 대한 원리를 증명하는 전임상 증거를 포함하여, 해당 절차가 합리적인 성공 가능성을 갖는 이유를 설명하는 과학적 근거와 정당성
 - ii. 기존 치료법 보다는 제안된 줄기세포기반 중재를 시도해야 하는 이유에 대한 설명
 - iii. 보조약물, 제제, 수술 절차를 포함하여 세포가 투여될 방법에 대한 설명
 - iv. 세포기반 중재의 유효성과 부작용을 평가하기 위한 임상적인 장기추적조사와 데이터 수집을 위한 계획
- b. 서면화된 계획은 제안된 절차에 대한 기득권을 가지고 있지 않은 적절한 전문가에 의한 동료평가 과정을 통해 승인된다.
- c. 서면화된 계획은 환자에 대한 위험과 이익을 평가한 후에 독립적인 감독기구에 의해 승인된다. 학문적 맥락에서 이는 인간대상연구에 대한 기관 차원에서의 심의과정을 통해 임상적으로 수행된다.
- d. 환자는 이 적응증에 대한 기존의 줄기세포기반 임상시험에 참여할 자격이 없다.
- e. 의료기관의 임상책임자와 행정책임자는 의료 혁신을 시도하기 위한 결정을 지원하고 해당 의료기관은 혁신적인 절차에 대해 책임을 진다.
- f. 모든 관련 인력은 적절한 자격을 갖추고 있고 훈련되어 있으며, 절차가 수행될 의료기관은 적절한 시설 그리고 동료평가와 임상적 품질 관리 모니터링을 위한 과정을 갖추고 있다.
- g. 자발적인 충분한 정보에 의한 동의는 ISSCR의 충분한

정보에 의한 동의 기준(부록 6 참고)에 따라 환자에 의해 제공된다.

- h. 적시에 적절한 의학적 치료를 제공하는 것과 필요한 경우 심리적 지원 서비스를 제공하는 것을 포함하여, 이상사건을 해결하기 위한 실행계획이 있다.
- i. 중재로 인해 발생하는 모든 이상사건을 감당하기 위해 보험 보장이나 기타 적절한 재정적 자원이나 의료적 자원이 환자에게 제공된다.
- j. 일반화할 수 있는 지식에 기여하기 위해 개별 환자에 대해 자신의 경험을 활용해야 하는 임상사의인 과학자의 의무가 있다. 이는 다음을 포함한다.
 - i. 체계적이고 객관적인 방법으로 결과를 확인하는 것
 - ii. 비판적인 검토가 가능할 수 있도록 하기 위해 부정적인 결과와 이상사건을 포함하는 결과에 대해 과학계와 의사소통하기 위한 계획(예를 들어, 전문가 회의에서 초록 발표 또는 동료심사가 이루어지는 저널에 출판)
 - iii. 매우 적은 수의 환자를 대상으로 경험한 후 적시에 중재에 대한 공식적인 임상시험을 시작하는 것

허가 외 사용

권고사항 3.5.3: 줄기세포기반 중재의 허가 외 사용은, 허가 외 사용과 일반적으로 종종 관계되는 불확실성 그리고 줄기세포기반 중재와 특별하게 관계되는 불확실성을 감안할 때, 특별한 주의가 기울여져야 한다.

일반적으로 의사는 승인된 의약품과 생물학적 제제를 이의 사용이 안전하고 효과적인 것으로 나타난 적응증이나 환자집단 이외의 적응증과 환자집단에게 사용할 수 있다. 이러한 관행은 일반적으로 “허가 외” 사용에 기반한 제제 제공으로 알려져 있다. 이러한 허가 외 적용은, 처방된 정보와 포장 라벨에 명시된 바에 따라 연구되고 허가된 목적을 위해 제제를 투여하는 것과 달리, 의학적 관행의 일반적인 측면을 구성한다. 그럼에도 불구하고, 줄기세포 기반 중재, 조직기반 중재, 세포기반 중재에 대한 특유한 과제를 보여준다. 첫째, 관찰구역에 따라, 일부 줄기세포기반 중재는 시판 허가 전 요구사항에 대한 면제를 이유로 특정한 사용에 대해 허가되지 않는다. 이는 검증된 사용에 대한 신뢰할 수 있는 정보에 의사가 접근하는 것을 제한할 수 있다. 둘째, 살아있는 세포의 복잡한 생물학적 특성과 세포기반 치료에 대한 제한된 임상 경험은 장기간의 안전성과 유효성에 대한 불확실성을 보여준다. 그러므로 의사는 허가 외 사용으로 줄기세포기반 중재를 투여할 때 특별한 주의를 기울여야 한다. 원칙적으로, 허가 외 사용은 오직 높은 질적 수준의 증거에 의해 뒷받침되거나 현재의 과학적 지식, 적용 가능한 규정과 기관 차원에서 의 정책, 그리고 국제의학계의 기준에 따르는 상황에서만 제공되어야 한다. 만약 제안된 허가 외 사용이 환자의 특정한 의학적 상태와 관련하여 안전성과 유효성에 대한 평가가 이루어지지

않았다면, 환자는 사전에 이에 대한 정보를 제공받아야만 한다. 줄기세포제제의 허가 외 사용은 더 많은 줄기세포 치료제가 특정한 적응증에 대한 시판 전 허가를 획득함에 따라 증가할 가능성이 있다. 허가 외 사용으로 이러한 중재를 제공하는 것은 상당한 주의가 기울여져야 하고 이용 가능한 증거 기반에 관심을 집중시켜야 하며, 이는 잠재적인 수증자의 충분한 정보에 의한 동의 하에 이루어져야 할 필요가 있다.

일반적인 원칙에 따르면, 의사는 명확한 임상적 상황에서 허가된 제제나 중재의 새로운 임상적응에 대한 안전성과 유효성을 확립하기 위해 대조군이 있고, 감독되는 연구를 수행해야 한다. 안전성과 유효성에 대한 증거로서, 규제기관은 그들이 제제 라벨에 표시된 범위에 속하는 적응증의 확장을 고려하기 위해 요구하는 데이터를 제공한다.

실험적인 줄기세포기반 중재에 대한 허가 전 비임상 시험 접근

권고사항 3.5.4: 실험적인 줄기세포기반 중재에 대한 승인 전 접근은 국가 차원에서 규제당국의 사전 허가를 요구하면서 적절하게 규제되는 프로그램에 제한되어야 한다.

중증이거나 말기의 질환이나 상태에 대한 확립되고 허가된 치료 방법이 없는 경우 환자는 당연히 때때로 실험적인 중재를 받고자 한다. 종종 확장된 접근으로 서술되는 허가 전 비임상시험 접근에 대한 규제적 허가는 환자의 안전을 보장하기 위한 중요한 확인 사항과 균형을 제공하고, 의약품 개발을 촉진하며, 임상시험의 온전성을 보존한다. 특히, 국가적 차원에서 규제기관은 때때로 개별 환자나 기관심의위원회가 항상 이용할 수 없는 특정한 연구용 중재와 관계되는 위험에 대한 중요한 정보에 접근한다.

3.6 임상적용

임상적용은 제제가 임상진료에 채택된 후에도 계속된다. 제제의 모든 잠재력을 알아내는 것은 추가적인 안전성과 유효성 증거를 수집하는 일, 완전한 증거 기반을 결여하고 있는 임상적용을 통제하는 일, 환자와 의료시스템에 가치를 전달하는 방식으로 제제의 가격을 책정하는 일을 요구한다.

3.6.1 규제당국의 허가

줄기세포기반 중재에 대한 규제 심의와 허가 과정은 새로운 치료의 품질, 안전성, 유효성을 보장하기 위해 각각의 잠재적 중재를 엄격하게 평가해야만 한다. 규제당국은 새로운 제제가 표적 적응증에 대해 임상적으로 의미 있는 이익을 제공한다는 것을 입증하기 위해 잘 설계된 임상시험에서 도출된 실질적인 증거를

요구해야 한다. 줄기세포기반 중재의 조기 상업화는 안전하고 효과적인 증거를 기반으로 하는 치료법의 개발을 위협하고 의료시스템과 일반국민에게 불필요한 경제적 부담을 준다.

시판 허가를 위해 유효성을 입증하기 위한 실질적인 증거

권고사항 3.6.1.1 새로운 제제를 일상적인 임상사용에 도입하는 것은 적절하게 강화되고 잘 통제된 임상시험에서, 통계적으로 중요한 발견과 함께, 유효성에 대한 실질적인 증거를 제시하는 것에 달려있다.

상업화를 위한 규제당국의 허가는 제제의 임상적용에 있어 핵심적인 중심점이다. 정부와 국가적인 차원에서의 규제당국은 줄기세포기반 제제가 증거를 기반으로 하는 의학의 최고 기준에 합한다는 것을 보장하기 위해 엄격한 심사 경로를 유지해야 한다. 제제 개발 과정 중에 초기 상호작용과 조연은 안전하고 효과적인 새로운 치료법 개발의 가속화를 도울 수 있다.

최고 기준의 임상시험이 안전성과 유효성을 입증했고 규제적인 승인 경로가 완료된 후에도, 일상적인 임상사용이나 상업적 임상사용에 진입한 중재의 안전성과 유효성을 보장하기 위해 세심한 주의가 기울여져야만 한다. 또한, 접근의 공정성은 현지 법적 요구사항과 기준 그리고 윤리적이면서 증거를 기반으로 하는 의학의 기준과 일치되어야 한다. 이 기준은 안전성에 대한 지속적인 모니터링 그리고 가장 긴급한 임상적 요구가 있는 환자에 의한 접근 가능성을 보장하는 것을 포함한다.

신속허가절차

권고사항 3.6.1.2 희귀질환이나 생명을 위협하는 의학적 상태에 대한 새로운 중재를 평가할 때, 규제당국은 새로운 치료의 위험과 새로운 치료의 임상적 이익이 새로운 치료가 고안된 의학적 상태와 환자집단에게 받아들여질 수 있을 만한 균형을 이루는지를 고려해야 한다. 모든 허가 경로는 제제가 환자에게 판매되기 전에 안전성과 유효성에 대한 실질적인 증거를 요구해야 한다.

많은 국가는 이미 줄기세포기반 제제에 대해 적용할 수 있는 신속 허가 경로를 잘 정의하고 있다. 이러한 경로는 제제 개발자들과 더 많은 규제적 상호작용을 할 수 있게 할 것이고 그리고 의미 있는 임상적 이익을 합리적으로 예측하는 대리 평가변수나 중간 평가변수를 기반으로 하여 제제에 대한 더 빠른 승인을 가능하게 할 수 있을 것이다.

조건부 시판 허가

권고사항 3.6.1.3 조건부 시판 허가 메커니즘이 있는 관할구역에서, 규제당국은 적절한 경우 규제당국이 시장에서 제제의 시판을 금지시킬 수 있는 역량과 권한을 가지는 강력한 시판 후 조사 체계가 있다는 것을 보장해야만 한다.

규제당국은 안전성과 유효성에 대한 제한적인 데이터를 바탕으로 줄기세포제제에 대한 결정을 내려야 할 필요가 있을 수 있다 (Bubela et al 2015). 안전성의 측면에서, 많은 세포치료의 목적은 장기간의 생착이고, 그래서 부작용이 오직 임상시험 종료 후 몇 년이 지나서 나타날 수 있다. 희귀질환을 표적으로 하는 줄기세포제제에 대해, 임상시험의 규모와 기간은 유효성을 결정하기에 적절하지 않을 수 있다. 게다가, 위험하고 침습적인 치료에 대한 무작위배정 대조임상 시험은 대조군에 등록되는 환자의 관점에서 볼 때 엄청나게 비싸고 비윤리적인 것일 수 있다. 그러므로, 국제적인 차원에서의 규제기구가 안전성과 예측된 유효성을 확인하기 위해 조건부 시판 허가와 시판 허가 후 연구에 대한 조항을 마련했다. 시판 허가 후 연구가 안전성과 유효성에 대한 추가적인 데이터를 제공할 가능성이 있지만, 제제 개발자는 이상사건을 식별하고 조건부 시판 허가된 제제의 치료적 이익을 확인하기 위해 안전성과 유효성에 대한 데이터를 계속 수집, 분석, 보고해야만 한다. 시판 허가 후 연구가 요구되는 경우, 규제감독기구는 해당 연구가 수행되는 것을 보장할 필요가 있다.

희귀질환에 대한 고려사항

권고사항 3.6.1.4 희귀질환에 대한 기존의 허가 경로가 있는 관할구역에서는, 이러한 경로가 줄기세포기반 중재의 개발을 촉진하기 위해 사용되어야 한다.

많은 관할구역에서 규제적 허가에 있어 희귀질환을 지정하고 있는데, 이는 희귀질환에 대한 임상시험에서 적절한 통계적 검증력을 확보하는 것이 종종 어렵기 때문이다. 이러한 경로는 안전성과 유효성이 입증되어 허가된 줄기세포치료에 대한 접근을 가속화할 수 있다. 희귀질환 규제 기준을 수립할 때, 관할구역은 발생률에 기초한 희귀질환의 정의(예를 들어, 일본의 경우 환자수 5만명 미만, 미국의 경우 환자수 20만명 미만, 유럽의 경우 1만명 중 5명 미만)를 고려하여야 한다. 관할구역에서는 일반적으로 심각하고, 생명을 위협하며, 만성적으로 쇠약해지는 질병과 미충족 의료 요구(만족스러운 허가된 제제가 없음)로 지정을 제한한다. 또한, 유럽과 미국에서는 제제의 시판이 제제의 개발에 대한 투자를 정당화하기에 충분한 수익을 창출할 가능성이 거의 없어야만 한다. 관할구역은 다음과 같은 사항을 포함할 수 있는 인센티브를 제공한다. 임상적 테스트에 대한 세금 공제, 다른 제제에 대한 신속 허가를 위한 바우처 제공, 규제당국자로부터의 과학적 조연과 계획서 지원, 신청 수수료에 대한 감면, 사전 검토, 규제 당국 사이에서 잠재적인 조정, 시장 독점 기간의 연장, 일부 관할 구역은 만약 치료제가 높은 수익성을 보이는 경우 재정적 인센티브를 회수하려고 노력할 수 있다.

바이오 의약품 안전성 감시

권고사항 3.6.1.5 줄기세포기반 중재의 개발자, 제조업체, 제공자, 규제당국은 줄기세포기반 중재가 임상사용에 들어간 후에도 안전성, 유효성, 유용성에 대한 데이터를 계속 체계적으로 수집하고 보고해야 한다.

줄기세포기반 중재는 생물학적으로 장기간 활성상태를 유지할 수 있기 때문에 긴 잠복기를 가지는 위험을 나타낼 수 있다. 또한, 줄기세포와 이의 유도체는 다양한 동적인 생물학적 활동을 나타낼 수 있으므로 예측하고 제어하기가 상당히 어려울 수 있다. 이는 종양 발생, 과다형성, 그리고 염증이나 면역반응처럼 생리학 과정에 2차적인 영향을 미칠 수 있는 생체활성 요소의 분비를 초래할 수 있다. 일부 유형의 줄기세포는 이식 후, 체내에서 이동할 수 있으므로, 즉 표적 외 영향의 위험과 부적절한 통합의 위험이 있다. 또한, 이식된 세포의 위치를 추적하는 것은 현재의 기술을 사용할 때 어려울 수 있다.

이러한 이유 때문에, 치료적 이익이 기대되는 기간 동안 환자의 전반적인 건강상태를 모니터링하는 것이 중요하고, 장기간의 모니터링을 위한 자금 조달과 수행 계획이 새로운 중재의 개발에 있어 초기에 연구계획서에 포함되어야 한다. 이러한 모니터링 활동은 체계적인 시판 후 연구, 임상 의사와 환자에 의한 이상사건과 결과 보고, 환자 등록, 그리고/또한 비교 효과에 대한 경제적 분석을 포함할 수 있다. 그러한 모니터링 활동의 결과는 규제당국과의 학계에 즉각적으로 보고되어야 한다.

환자 등록

권고사항 3.6.1.6 특정한 환자집단의 등록은 새로운 제제의 개발을 촉진하기 위해 의미 있는 평가변수, 바이오마커, 결과 지표의 개발을 지원할 수 있는 질병의 자연경과와 진행에 대한 가치 있는 데이터를 제공하는 데에 사용되어야 한다. 또한, 환자 등록은 규제당국이 일상적인 임상사용을 위해 제제를 시판 허가 한 후 이상사건을 모니터링하기 위한 유용한 도구이다. 그러나, 환자 등록이 줄기세포기반 중재나 유전자기반 중재와 같은 복잡한 제제의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 설계되고 적절하게 규제되는 무작위배정 대조임상시험을 대체해서는 안 된다.

연구자, 의사, 규제기관, 산업계, 환자옹호집단과 환자집단을 포함하여 줄기세포기반 치료법의 이해관계자는 줄기세포기반 제제와 유전자기반 제제의 개발을 촉진하기 위해 질병의 자연경과와 등록을 개발하는 것에 협력해야 한다. 이러한 치료법은 새로운 것이고 약간 증가된 위험을 가지고 있을 수 있기 때문에, 세포기반 제제나 유전자기반 제제의 상업적 출시 이후에 환자의 결과에 대한 지속적인 조사가 권장된다. 이러한 목적에서, 줄기세포기반 중재와 유전자기반 중재가 임상사용을 위해 허가된 후 추가적인 안전성, 유효성, 지속성에 대한 데이터를 수집하기 위한 환자 등록을 확립해야 한다. 그러한 환자 등록이 가치가 있는 만큼, 환자 등록은 무작위배정 대조임상시험을 보완해야 하고 이를 대체하는 것으로 사용되어서는 안 된다.

바이오해킹

권고사항 3.6.1.7 인간에 있어 세포기반 중재와 유전자기반 중재에 대한 장비와 상업용 키트의 제공과 사용은 이의 안전하고 책임 있는 사용을 보장하기 위해 적절한 수준의 규제 감독이 이루어지는 상황으로 제한되어야 한다.

유전자기반 치료법과 줄기세포기반 치료법의 개발과 함께 자가투여 그리고 ‘do-it-yourself(이하 DIY)’ 키트와 장비에 대한 관심이 증가했다. 이러한 “DIY” 중재는 이의 사용에 의해 야기되는 위험을 거의 인식하지 못한 채 개인의 건강과 복지를 향상시키기 위해 “바이오해킹”을 사용하는 일의 수단으로 종종 홍보된다. 규제기관과 상업적 제공자는 유전자 변형 키트와 장비에 자가투여가 승인되지 않았다는 경고가 표시된다는 것을 보장하여야 한다(예를 들어, SB-180, 캘리포니아주의회, 2019). 새롭게 떠오르는 DIY생물학운동에 있어 지도자는 모범사례기준을 알리기 위해 이러한 가이드라인과 그 밖의 표준을 기반으로 실천강령을 계속 개발하도록 권장 받는다.

3.6.2 접근성과 경제성

줄기세포연구에 대한 지원은, 부분적으로, 과학적 지식을 발전시킬 수 있는 연구의 잠재성에 달려 있고, 결과적으로 임상적용의 개발로 이어질 수 있는지에 달려 있다. 따라서 공공 부문과 민간 부문 모두에 있어 기관, 연구자, 제공자는 공공의 이익을 증진할 책임이 있고, 특히 연구 결과가 국제과학계에 의해 접근 가능하다는 것을 보장하며, 그리고 중요하게는 치료법을 필요로 하는 환자를 위해 안전하고 효과적인 치료법에 대한 공정한 접근을 보장할 책임이 있다. 이러한 이유로, 연구 활동, 임상적 활동, 상업적 활동은 경제성과 접근성을 최대화하도록 노력해야 한다.

개발자의 가치 고려

권고사항 3.6.2.1 줄기세포기반 중재는 환자, 의료비지급기관, 보건의료 시스템에 건강과 경제적인 가치를 가져다 주기 위해 개발되어야 한다.

규제 시판 허가와 더불어 시장 접근의 가능성을 높이기 위해 가치와 접근에 대한 고려가 연구 개발 파이프라인에 조기에 구축되어야 한다. 시판 허가 이후에, 제제 개발자는 공공 의료비지급기관 그리고/또는 민간 의료비지급기관에게 의료비 지급 대상이 되도록 긍정적인 결정을 내려달라고 요구할 필요가 여전히 있다. 많은 의료비지급기관은 의료기술평가(health technology assessments, HTA)를 기반으로 보장 결정을 내린다. 의료기술 평가는 특정한 기술이 특정한 보건의료시스템에서 제공되는 기술 포트폴리오에 포함되어야 하는지 또는 특정 의료비지급 기관에 의해 의료비 지급대상이 되는지 여부에 대한 결정에 도달하기 위해 종합된 증거를 고려하는 과정이다. 권고사항은 임상적 증거와 약리경제적 증거, 비용-효율성 데이터 또는 비교-효율성 데이터, 환자의 관점은 물론 윤리적 고려사항과 실행 고려사항을 기반으로 한다. 그러나 가장 중요한 것은, 의료기술평가가 의료비지급기관의 예산 내에서 기회비용을 인식한다는 것이다. 이는 하나의 기술이나 서비스에 지출된 돈은 다른 기술이나 서비스에

지출될 수 없음을 의미한다.

많은 공공의료시스템은 점증적 비용 효율성 비율(ICER)을 기반으로 비용-효율성을 고려한다. 점증적 비용 효율성 비율은 기존 치료법과 새로운 치료법을 비교하는 것이고, 직접적인 의료비용과 질-보정 수명(기대수명 X 삶의 질)에 달려있다. 점증적 비용 효율성 비율의 임계치 수준은 국가 그리고/또는 의료비지급기관마다 다르다. 일부 의료비지급기관은 희귀의약품을 포함하는 복잡하고 전문적인 보건의료에 대해 차등적인 점증적 비용 효율성 비율의 임계치를 가지고 있다.

보상 그리고 의료비지급기관의 고려사항

권고사항 3.6.2.2 의료비지급기관 그리고 보건의료시스템은 조건부 경로를 포함하여 그들의 건강과 경제적 가치를 평가하기 위한 과정을 수립하기 위해 줄기세포 중재의 개발자, 환자, 규제당국과 협력하여야 한다.

일부 관할구역에 있는 의료비지급기관은 줄기세포기반 치료법, 특히 희귀질환에 대한 줄기세포기반 치료법이 직면하고 있는 증거 생성에 있어서의 과제를 인식하면서, 조건부 규제 승인 모델과 조건부 보상 모델의 연계를 고려하고 있다. 이러한 모델은 증거 생성이 시판 후 기간에 따라 다양한 범위로 이동하기 때문에 시판 후 감시를 위한 규제기관의 확대된 권한, 그리고 시판 후 조사를 위한 인프라와 시스템에 의존한다. 이러한 접근방식은 시판 후 데이터의 가용성과 품질 그리고 관련 분석 역량에 크게 의존할 것이다. 또한, 만약 기술이 약속된 이익을 제공하지 않거나, 기술이 예상했던 것보다 짧은 기간 동안 효과적이거나, 또는 기술이 줄기세포기반 제제의 재투여를 요구하는 경우라면, 기술 임대계약 또는 환급, 리베이트 또는 할인처럼 시간이 지남에 따라 지급을 분할상환하는 대체지불계획이 고려되고 있다. 이러한 복잡한 자금 조달 방식은 미리 결정되어 있다. 이는 관리된 접근 계약을 통해 협상되고 시행된다.

임상적 중재의 개발과 제공은 환자, 의료전문가, 의료비지급기관에 의해 내려지는 결정을 기반으로 한다. 그러한 결정에 영향을 미치는 주요 요소는 이용 가능한 치료 선택지의 알려진 위험과 이익, 환자와 치료 제공자의 개인적인 선호, 비교 가용성과 비용을 포함한다. 줄기세포기반 중재의 개발자, 제조업체, 제공자는 안전성, 유효성, 접근성과 함께 경제적 가치가 모든 치료법의 전반적인 유용성을 측정하는 중요한 척도라는 점을 인식해야 한다. 따라서 그들은 특히 그러한 연구가 법적으로 의무화된 국가에서 비교 효과를 평가하기 위해 의도된 연구에 참여해야 한다. 이러한 연구는 현재 이용 가능한 치료법을 통해 얻을 수 있는 이익의 전체 범위에서 이러한 치료법을 체계적으로 비교하는 일을 포함하고 의료적 의사결정에 중요한 정보를 제공한다.

가격 책정

권고사항 3.6.2.3 개발자, 연구비 지원기관, 제공자, 의료비지급기관은

치료비용 때문에 생명을 위협하거나 심각하게 쇠약해지는 의학적 상태에 있는 환자가 줄기세포기반 중재에 접근하는 것이 막히지 않는다는 것을 보장하기 위해 노력해야 한다.

심각하게 쇠약해지거나 생명을 위협하는 의학적 상태를 표적으로 하며 줄기세포기반 중재의 개발을 목표로 하는 연구의 의뢰자는, 환자의 재정적인 상태에 관계없이, 도움이 필요한 모든 환자에게 안전하고 효과적인 치료법에 대한 접근을 지원하기 위해 노력해야 한다. 허가된 줄기세포 치료법의 개발로 이어지는 임상연구에 참여한 개인이 임상시험 후에도 줄기세포기반 중재에 접근할 수 있도록 하는 것은 특히 우선순위로 이루어져야 한다.

줄기세포기반 중재를 개발하고 판매하려는 민간기업은 빈곤한 환자집단에게 이들이 감당할 수 있는 가격으로 안전하고 효과적인 제제를 이용 가능하게 하기 위해 공공기관 및 자선단체와 협력해야 한다. 개발자, 제조업체, 환자집단은 생명을 위협하거나 심각하게 쇠약해지는 의학적 상태에 대한 줄기세포 중재의 신속하고 지속 가능한 채택을 위한 메커니즘을 개발하기 위해 정부규제당국자 및 의료비지급기관과 협력해야 한다. 그러한 메커니즘은 이익을 얻을 환자의 요구와 정부규제당국자 및 의료비지급기관이 담당하는 지역사회에 대한 의료비지급기관의 책임 사이에서 균형을 맞추어야 하고, 해당 치료법의 안전성, 유효성, 장기적인 가치에 대한 증거 기반을 강화해야 한다.

의사소통

줄기세포연구는 정책입안자, 언론, 소셜미디어를 포함하는 대중문화로부터 큰 관심을 받고 있다. 줄기세포의 과학적, 임상적 잠재성과 이 분야를 둘러싸고 있는 논쟁을 감안하면, 높은 대중적 관심은 이해될 수 있다. 그러나, 일반적인 보도나 의학논문에서의 보고는 종종 이상과 거리가 멀다. 줄기세포기반 중재의 잠재적인 이익은 때때로 과장되는 반면, 이러한 중재의 임상적용과 위험을 포함하는 과정은 종종 과소평가된다. 부정확하거나 불안정한 표현은 일반국민, 환자단체, 의사의 기대 그리고 보건과학정책의 설정에 분명히 실재하는 영향을 미칠 수 있다. 입증되지 않은 임상 사용을 위한 줄기세포를 판매하는 회사와 개인은 이러한 부정확하고 불안정한 표현을 부당하게 이용한다.

과학의 공적 표현

권고사항 4.1: 줄기세포연구계는 줄기세포연구에 대한 정확하고, 최신의, 균형 잡힌, 책임 있는 공개적인 표현을 증진시켜야 한다.

이 분야에 대한 일반국민과 미디어의 높은 수준의 관심은 줄기세포과학자에게 다양한 대중매체와 소셜미디어채널을 통해 그들이 확인한 바를 소통할 수 있는 충분한 기회를 제공한다. 연구계는 홍보와 의사소통을 통해 그리고 과학적 진보에 대한 일반국민의 코멘트나 피드백을 위한 기회를 제공하는 것에 의해 일반국민과 책임감 있게 소통하는 것을 권장 받는다. 이러한 기회는 과학자가 비전문가들 사이에서 자신의 성과에 대한 인식과 이해를 얻을 수 있게 하지만, 그러한 기회는 또한 현재의 과학적 진보 상태, 적용에 대한 가능성, 관계되는 위험과 불확실성에 대한 일반국민의 부정확한 인식을 불러일으킬 가능성도 갖고 있다(Kamenova and Caulfield. , 2015). 과학자, 임상 의사, 생명윤리학자, 학계와 연구기관에 있는 과학의사소통 전문가, 산업계 대변인은 줄기세포과학의 이익, 위험, 불확실성이 과소평가되거나, 잘못 표현되거나, 과장되지 않는다는 것을 보장하기 위해 노력해야 한다. (권고사항 3.3.4.1 참고) 또한 인간만능줄기세포연구의 윤리적인 문제에 대한 일반국민의 관심과 우려 때문에, 그리고 연구와 임상적용 활동의 완전한 투명성을 보장하기 위해, 줄기세포제제의 원천을 모든 의사소통에 있어 명확하게 명시해야 한다.

연구와 임상적용 활동의 촉진뿐만 아니라 과학적 결과의 발표, 소셜미디어의 사용, 인쇄매체와 방송매체와의 의사소통 등

과학의사소통과정 전반에 걸쳐 주의가 기울여져야 한다. 보도자료와 기타 홍보자료를 준비할 때는 특별한 주의가 기울여져야 한다. 연구자는 연구프로젝트, 성과, 목표에 대한 부정확하거나 오해의 소지가 있는 공개적인 표현을 적시에 수정하기 위해 노력해야 한다. 또한 과학자는 동료평가를 통과하지 못한 연구결과를 공개하는 일에 대해 특별히 주의해야 하는데, 성급한 보고는 만약 나중에 결과가 반증될 경우 일반국민의 신뢰를 약화시킬 수 있기 때문이다. 예를 들어, 만약 연구자가 동료평가를 거치지 않은 사전인쇄본을 온라인에 게시하는 경우, 독자는 그러한 원고의 예비적 성격에 대한 정보를 제공받아야 한다.

연구자는 키메라, 유전체편집, 일반국민의 상상 속에서 오랜 역사를 가지고 있는 그 밖의 쟁점들에 관한 모든 의사소통에서 부정확한 오해를 의도적으로 피하고 수정해야만 한다. 오가노이드, 키메라, 배아 모델, 그 밖에 줄기세포기반 모델은 추가적인 과학적 진보를 위한 가능성을 제공하는 유용한 연구 도구이지만, 일반국민이나 미디어와의 의사소통에서는 현재 과학적 지식 상태에 있어서의 한계와 규제적 제약이 명확하게 설명되어야만 한다. 현재 생체 외 모델이 손상되지 않은 배아, 인간의 감각, 통합된 뇌기능을 재현할 수 있다는 제안은 피해야 하는 근거 없는 과장이고 현재의 이해에 대한 보다 정확한 특성화와 모순된다.

이는 뇌 오가노이드나 인간-동물 키메라와 관련이 있는데, 특히 인간의 의식, 인간의 자기인식을 암시하는 진술뿐만 아니라 인간과 유사한 인지능력을 보여주는 문장이나 시각적인 표현은 일반국민을 오도하고 그러한 연구의 합법적인 특성에 대해 의구심이 들게 할 위험이 있다. 마찬가지로, 임상사용까지 요구되는 시간에 대한 예측, 제제 승인의 가능성, 현재 실현되지 않은 기술의 잠재적인 경제적 영향에 대한 추측과 같이, 본질적으로 불확실한 개발에 대해 미래를 예측하는 진술은 정확하고 신중하며 제한되어야만 한다. 줄기세포계는 지나치게 단순화하지 않으면서 이해하기 쉬운 정보 자원 그리고 위험과 불확실성을 과소평가하거나 잠재적인 이익을 과장하지 않는 정보 자원을 마련하기 위해 해당 줄기세포기반 중재가 제공되는 의료기관의 의사소통전문가와 긴밀히 협력하여야 한다. 마찬가지로, 연구의뢰기관과 의사소통전문가는 연구 성과를 언급하는 모든 정보 자료가 이러한 원칙을 준수한다는 것을 보장할 책임이 있다. 또한 정보 자료에 포함된 연구 결과를 담당하는

과학자는 공개 전에 내용을 검토하고 동의해야 한다. 잠재적으로 민감한 사례나 높은 관심을 받는 사례의 경우, 객관성과 균형을 보장하고, 기존 증거의 맥락에 연구를 배치하며, 주요 결과에 대한 연구의 한계와 대안을 식별하는 것을 돕기 위해 독립적인 전문가로부터 추가 의견을 구하는 것이 좋다.

임상시험에 대한 의사소통

권고사항 4.2 미디어나 의료의사소통에서 임상시험을 설명할 때, 연구자, 연구의뢰자, 기관은 균형을 유지해야 하고 사전에 지정된 1차 유효성 결과가 통계적으로 유의하지 않은 경우 통계적으로 유의한 2차 유효성 결과를 강조하지 않아야 한다.

너무 자주, 통계적으로 유의하지 않은 1차 결과를 보고하는 연구가 통계적으로 유의한 2차 결과와 같은 다른 결과에 호소하여 “변형” 된다(Boutron et al., 2010). 그러한 보고 관행은 임상시험 결과에 대한 의학적 해석과 일반국민의 해석을 왜곡할 수 있다. 임상연구 결과에 대해 의사소통을 할 때, 과학자, 기관, 언론인은 연구에 대해 사전에 지정된 1차 평가변수와 그것이 통계적 유의성에 도달했는지 아닌지 여부를 명확하게 언급되어야 한다. 이 기준은 학술행사에서 발표되는 초록, 투자자와 기타 당사자를 대상으로 하는 보도자료, 동료평가가 이루어진 간행물에 적용되어야 한다.

안전성과 유효성을 평가하기 위해 설계되는 임상시험은 임상 시험의 1차적인 의도가 치료를 제공하는 것임을 암시할 수 있는 언어를 사용하여 설명되지 않아야 하는데, 이는 연구 참여의 위험/이익 비율에 대한 혼란을 초래할 수 있기 때문이다(권고사항 3.4.2.1 참고). 진행 중인 연구에 대한 의사소통은 임상적 유효성이 확립되지 않았다는 것을 설명해야 하고, 그리고 그 결과가 중재가 효과가 없음을 나타낼 수 있거나 경우에 따라서는 중재가 해롭다는 것을 나타낼 수 있음을 설명해야 한다.

과학자는 특정한 의학적 상태에 대한 줄기세포기반 치료법의 개발에 있어 임상연구 과정과 현재 진행 상태에 대한 명확한 이해를 촉진하기 위해 환자집단 및 환자옹호집단과 협력해야 한다. 따라서, 연구자와 연구의뢰자 뿐만 아니라 환자, 연구참여자, 연구비 지원기관, 환자의 가족과 환자옹호집단을 포함하여 임상연구에 관련된 모든 사람은 일반국민과 의사소통을 할 때 주의를 기울여야 한다. 또한, 연구자는 연구의 잠재적인 결과에 대해 미래를 예측하는 진술을 할 때 세심한 주의를 기울여야 한다.

임상적 치료에 대한 의사소통

권고사항 4.3: 줄기세포기반 중재를 고려하는 환자에게 정보를 제공하는 것은 환자의 복지라는 우선순위, 그리고 과학적, 윤리적 안전성과 일치 하여야만 한다.

환자에게 줄기세포기반 중재의 위험, 한계, 가능한 이익, 이용 가능한 대안에 대한 정확한 정보를 제공하는 것은 의료의 제공에 있어 필수적이다. 줄기세포기반 중재의 사용에 있어서의 권고사항을

포함하여, 임상적 정보를 제공하는 것은 개별 환자의 사례에 대해 직접적으로 잘 알고 있는 의료전문가와 상담의 중요성 그리고 독립적인 전문가의 의견을 구하는 것에 중점을 두어야 한다. 임상적 의사소통의 목표는 환자가 자율적으로, 충분한 정보에 의한 의사결정을 잘 할 수 있게 하는 것이다.

질병이나 상태가 완전하게 완화되거나 영구적으로 완화된다는 증거가 없으면 새로운 중재가 “치료적”이라고 암시하는 언어는 피해야 한다. 치료는 개인이 중재의 표적이 되는 질병이나 상태로 인해 지속적인 병적 상태나 부작용을 경험하지 않는다는 것을 의미한다. 치료는 치료를 받은 환자에 있어 모든 원인에 의한 연간 사망률이 동일한 성별과 연령 분포를 보이면서 질병이 없는 인구집단의 연간 사망률과 유사하다는 것을 입증하는 장기간의 연구를 통해 검증되어야만 한다(Easson et al., 1963; Frei et al., 1971; Ravi et al., 2018).

줄기세포기반 중재의 새로움과 많은 국가에 임상사용에 있어 새로운 의학적 제제의 도입을 관할하는 규제 경로가 많은 국가에 잘 확립되어 있지 않다는 사실을 감안할 때, 임상적 치료법의 임상적 유효성에 관한 의사소통을 자제해야 한다. 유효성이 확립되지 않은 줄기세포기반 중재와 관련하여 임상적 유효성을 홍보하거나 약속하거나 암시하는 것으로 해석될 수 있는 환자의 일화, 추천사, 기타 언어를 사용하는 것은 피해야 한다. 새로운 줄기세포기반 중재가 특정 적응증을 위해 사용되는 것이 허가된 경우, 그러한 중재가 다른 적응증에 효과적이라는 것을 환자에게 나타내거나 암시할 수 있는 의사소통을 피하기 위해 주의가 기울여져야만 한다.

규제당국과 법 집행 당국은, 해당 관할구역에서 소비자 보호, 광고에 있어 진실성, 보안, 상법을 위반하는 정도까지, 상업적 행위자에 의해 주장된 근거 없는 마케팅 주장을 조사하고, 필요한 경우, 이러한 주장을 제한할 것을 권장 받는다.

시판 허가된 줄기세포 제제가 허가 외 적응증에 대해 사용되는 경우, 의사소통은 그러한 중재가 허가 외 사용을 기반으로 사용될 것이라는 점을 명확하게 명시해야 한다. 그러한 의사소통은 규제기구에 의해 허가된 마케팅 라벨에 따른 제제 투여와 그러한 허가 없이 이루어지는 허가 외 사용 사이에서의 차이를 설명해야 한다. 많은 국가에 허가 외 사용과 관련된 마케팅 내용에 대한 법적 제약이 있다. 이러한 제약은 광고 내용이 증거를 기반으로 하고 홍보용 문구가 신뢰할 수 있는 안전성과 유효성 데이터 그리고 관련 규제 허가사항을 넘지 않는다는 것을 보장하기 위해 의도된 것이다.

줄기세포연구의 기준

세포기반중재의 적용은 과학자, 의료기관, 산업계, 규제당국, 환자 간의 협력적 시도이다. 기준은 이러한 협력을 가능하게 하고 다양한 방식으로 중요한 임상적용을 지원한다. 예를 들어, 표준은 과학자가 임상 시험의 결과를 비교하게 하고 의료기관이 출판된 연구에서 보고된 치료법을 재현하게 한다. 규제 기준은 또한 민간주체를 위해 불확실성의 비용을 줄이고, 독립적인 검토를 용이하게 하며, 환자 간 신뢰를 조성한다.

기준 개발

권고사항 5.1: 연구자, 산업계, 규제당국은 줄기세포 과학과 의학에 있어 연구의 설계, 수행, 해석, 전임상 안전성 테스트, 보고에 있어 기준을 개발하고 이행하기 위해 노력해야 한다.

기준 개발이 줄기세포 과학과 이의 임상적용을 크게 발전시킬 수 있는 많은 분야가 있다. 줄기세포 과학과 의학의 급속한 발전을 충족시키기 위해 기준 개발에 있어 간극과 우선순위는 광범위하고 철저하게 연구되어야 한다. 특정한 기회 주제는 다음과 같은 기준을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

- a. 출처 자료: (a) 동의, (b) 구독, (c) 제조 규정, (d) 세포 효능 분석 주요 품질 속성, (e) 장비를 교정하는 것에 대한 참고 자료;
- b. 공정 관리: (a) 검출 및 점사, (b) 줄기세포의 바이오뱅크, (c) 세포가 배양되는 동안에 최소한으로 허용되는 변화, (d) 새로운 줄기세포기반 중재에 있어 전달 방법과 대상자 선택 (e) 동물실험에 대한 보고, (f) 임상시험의 설계, (g) 임상시험에 대한 보고, (h) 연구에 대한 보고의 정당한 보류나 지연이 이루어지는 경우와 같이 데이터셋에 있는 정보를 “민감한” 것으로 정의하기 위한 원칙
- c. 장비, 시설, 환경 및 인력
- d. 분석 방법; 그리고
- e. 데이터 처리

줄기세포연구와 관련된 과학자, 규제당국, 연구비 지원기관, 환자 집단 등 줄기세포연구와 임상적용에 대한 기준을 적시에 개발하기 위해 협력해야 한다. 동의와 인체유래물의 구독에 대한 일반적이고 보편적인 기준을 증진시키기 위해, ISSCR은 기증자 동의서

견본문서를 제공하고 있다. (부록2 참고)

ISSCR 가이드라인의 재검토

권고사항 5.2: ISSCR 가이드라인은 과학적 발전, 새로운 과제, 사회적 우선순위 반영을 위해 정기적으로 개정되어야 한다.

줄기세포연구의 수행과 곧 이루어질 줄기세포기반 중재에 있어 새로운 과학적 기회와 윤리적 도전은 과학과 의학적 치료가 사회적으로 책임 있고 윤리적으로 받아들여질 수 있는 방식으로 진행된다는 것을 보장하기 위해 적시에 다루어져야만 한다. 정기적인 개정은 국제적인 과학연구계가 줄기세포연구의 수행을 규율하는 공통된 원칙에 의해 결속될 가능성을 높인다.

이 가이드라인은 줄기세포연구 및 임상적용을 위한 ISSCR 가이드라인의 개정과 업데이트를 담당할, ISSCR 가이드라인 업데이트를 위한 태스크포스팀에 의해 준비되었다.

태스크포스팀은 이 가이드라인의 초안을 검토하고 의견을 주었거나 우리의 속고에 기여한 수많은 개인과 기관에 감사한다.

사사

ISSCR 가이드라인 업데이트를 위한 태스크포스

운영위원회

Robin Lovell-Badge, Chair, Francis Crick Institute, UK
Melissa Carpenter, ElevateBio/Carpenter Group Consulting, USA
R. Alta Charo, University of Wisconsin, USA
Amander Clark, University of California, Los Angeles, USA
George Q. Daley, Harvard Medical School, USA
Insoo Hyun, Case Western Reserve University School of Medicine/Harvard Medical School, USA
Jürgen Knoblich, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology, Austria
Heather Rooke, Broad Institute, USA
Janet Rossant, Gairdner Foundation/SickKids, Canada
Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology, Japan and Keio University School of Medicine, Japan

실무진 구성원

Roger Barker, Cambridge Center for Brain Repair, UK
Tania Bubela, Simon Fraser University, Canada
Ali H. Brivanlou, The Rockefeller University, USA
Ellen Clayton, Vanderbilt University, USA
Yali Cong, Peking University, China
Jianping Fu, University of Michigan, USA
Misao Fujita, Kyoto University, Japan
Andy Greenfield, MRC Harwell Institute, UK
Steve Goldman, University of Rochester Medical Center, USA
Lori Hill, MD Anderson, USA

Rosario Isasi, University of Miami, USA
Jeffrey Kahn, Johns Hopkins University, USA
Kazuto Kato, Osaka University, Japan
Jin-Soo Kim, Seoul National University, Korea
Jonathan Kimmelman, McGill University, Canada
Debra Mathews, Johns Hopkins University, USA
Nuria Montserrat, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Spain
Megan Munsie, University of Melbourne, Australia
Hiromitsu Nakauchi, Stanford University, USA/
University of Tokyo, Japan
Luigi Naldini, Università Vita-Salute San Raffaele, Italy
Gail Naughton, Histogen, USA
Kathy Niakan, Francis Crick Institute, UK
Ubaka Ogbogu, University of Alberta, Canada
Roger Pedersen, Stanford University, USA
Nicolas Rivron, IMBA-Institute of Molecular Biotechnology, Austria
Jeff Round, Institute of Health Economics, Canada
Mitinori Saitou, Kyoto University, Japan
Julie Steffann, Université Paris Descartes, France
Jeremy Sugarman, Johns Hopkins University, USA
Azim Surani, University of Cambridge, UK
Jun Takahashi, Kyoto University, Japan
Fuchou Tang, Peking University, China
Leigh Turner, University of Minnesota, USA
Patti Zettler, Ohio State University, USA
Xiaomei Zhai, Peking Union Medical College, China

지원을 제공한 ISSCR 직원

Eric Anthony, Director of Policy
Jack Mosher, Scientific Affairs, Senior Manager
Glori Rosenson, Director of Outreach

부록 1. 인간줄기세포나 이의 직접적인 유도체를 동물 수용체에 이식하는 것

권고 A6.1: 인간줄기세포나 이의 직접적인 신경유도체 그리고/또는 신경교 유도체를 출생 후 동물의 중추신경계에 이식하는 것과 관련된 연구는 줄기 세포나 발달생물학에 대한 전문성을 갖춘 심의자에 의해 보완되는 동물연구 감독위원회 심의를 요구한다.

1. 수용체인 출산 후 동물의 중추신경계에 기여하는 인간줄기 세포나 이의 직접적인 신경유도체 그리고/ 또는 신경교 유도체를 이식하는 것과 관계되는 연구계획에 대해서는, 줄기 세포나 발달생물학에 대한 전문성을 갖춘 심의자에 의해 보완되는 동물연구심의위원회에 의해 연구 심의가 수행 되어야 한다. 연구심의회는 동물의 건강과 복지뿐만 아니라 인지적 결과와 기능적 결과의 측정에 있어 연구 조작의 영향에 대한 합리적, 실용적, 사실 기반 평가를 기반으로 하여 기존의 동물연구 기준을 합리적으로 확장한 것에 근거하여야 한다.
2. 동물연구위원회에 의한 추가 데이터 수집과 모니터링은 제안된 연구의 맥락에서 변형된 동물의 예상 특성에 적합한 것이어야 한다. 동물의 행동이나 조작 중에 평가된 인지에 있어서의 가능한 변화나 향상과 관련된 쟁점은 연구에 있어 동물에 대한 인도주의적 취급과 보호를 위해 받아 들여지는 원칙의 부지런한 적용, 그리고 주로 정기적인 동물연구감독 메커니즘을 통해 해결되어야 한다.
3. 모니터링과 데이터 수집은, 기증자의 유전자나 세포가 배치될 환경적 맥락과 후생적 맥락을 고려함으로써 추가로 영향을 받을 수 있는 수용체 동물의 발달 궤적에 대한 건실한 평가에 기초해야 한다. 이것은 그들의 표현형 잠재성과 운명 잠재성에 대한 합리적인 과학적 추론, 수용체 중을 평가하기 위해, 그리고 현재 이용 가능한 생리학적, 행동학적 테스트와 평가를 철저한 참고와 더불어, 그 발달 과정에 관한 기존 지식을 기반으로 이루어져야 한다.

4. 중추신경계의 변형을 관계되는 연구는, 인간줄기세포나 그들의 신경유도체 그리고/또는 신경교유도체들이 동물 수용체의 뇌나 척수에 기여하는 방식으로 구축된 것처럼, 인간 신경학적 기능과 신경정신학적기능의 측면을 모델링 하거나 직접 모방하려고 시도할 수 있다. 그러한 경우, 이 연구는 신경과학 연구에서 수행되는 것과 같은 특화된 인지평가와 행동평가를 요구할 수 있다. 모든 새로운 동물 모델의 내부인지 과정에는 특히 고통, 불안 그리고 그 밖의 동물복지와 관련한 다른 측면들을 어떻게 표현할지에 대한 불가피한 불확실성이 존재할 수 있다. 이러한 경우, 유전자 변형 동물과 마찬가지로, 연구자와 연구기관은 행동 반응 평가를 위해 이용 가능한 선택지를 숙지해야 한다. 치료 그리고/또는 인간 세포 이식과 관련한 행동적 차이나 이상반응을 명확하고 신속하게 식별할 수 있도록, 실험이 허가되기 전에 실험대상 종과 변종에 대한 정상 행동 데이터의 기준이 마련되어야 한다. 또한, 연구자와 연구기관은 최종 실험을 진행하기 전에 관련 동물복지 위원회와 미리 정해진 사항을 논의하여, 변형된 동물에 대한 실험적인 중재의 효과와 관련한 초기 데이터를 생성하기 위하여 제한된 파일럿 연구를 요구하는 것과, 정상 행동에서 벗어나는 모든 이탈을 모니터링 하는 것을 고려해야 한다.
5. 또한, 연구자와 연구기관은 동물이 연구에 참여하는 것에 대한 계속 허용 여부를 알리거나 대체 할 수 있는 새로운 데이터나 실험 동물의 예상치 못한 반응을 고려하여 연구 프로토콜을 적절히 조정해야 한다. 이는 악화되든 향상되든, 동물의 건강상태, 편안함, 행동 상태, 행동 래퍼토리의 물리적인 변화를 암시하는 새로운 신호를 식별하는 것을 포함한다. 실험 과정 동안 동물 복지에 대한 정기적인 재평가는 필수적이다.
6. 인간의 인지, 자아의식, 행동이나 행동병리를 암시하는 일부 측면을 생성하는 것에 대해 알려져 있거나, 의도되었거나, 충분한 근거가 있는 중대한 잠재성이 있는 연구는, 금지되지 않지만, 실험동물의 인도적인 보호를 보장하도록, 철저한 조사의 대상이 되어야 한다. 이러한 연구는 중요한 과학적 혁신 임상적 진보 또는 이 두 가지 모두에 대한 잠재성에

근거한 명확하고 강력한 정당성을 요구한다.

- 7. 동물연구감독위원회는 자문위원 또는 위원회의 다양성을 확보함으로써 본 권고안에서 논의된 사항에 대해 적절한 판단을 내릴 수 있는 충분한 과학적, 임상적 전문성을 갖는다는 것을 보장해야 한다.

권고 A6.2: 가축과 비인간 영장류와 같은 크고 복잡한 동물 모델을 사용하는 연구자는, 예상하지 못한 결과와 형질이 발생할 가능성이 있는 경우에 더 자주 그 동물을 모니터링 해야 한다는 가축 및 비인간 영장류 연구에 관한 국제기준을 준수해야 한다.

모범사례는 비인간 영장류(NHPs) 연구가 다음 사항을 고려해야 한다고 요구한다(Tardif et al. 2013).

- 1. 연구자는 연구의 목적에 비추어 비인간 영장류의 선택이 정당함을 증명해야만 한다.
- 2. 일부 비인간 영장류의 경우, 그들의 사회 집단에서 일시적인 분리는 비인간 영장류에게 급성 스트레스를 유발할 수 있고, 영구적인 분리는 비인간 영장류에게 고통(스트레스에 대처 불가능성)을 유발할 수 있다. 이러한 가변성 때문에 연구자와 수의사는 개별 비인간 영장류의 정상 행동을 파악해야만 하고, 스트레스와 고통의 잠재적인 징후를 식별하는 방법을 알고 있어야만 한다.
- 3. 비인간 영장류는 가치있는 실험 대상이므로, 종종 연속적인 연구에 사용된다. 비인간 영장류가 사용되는 연구 절차의 횟수와 그로 인한 부담의 수준은 연구자에 의해 강력하게 정당화 되어야만 하고 훈련된 수의사에 의해 모니터링 되어야만 한다.
- 4. 비인간 영장류를 사회 집단에서 기르는 것은 그들이 야생에서 경험하는 사회적 상호작용을 가장 잘 재현하여 종의 전형적인 행동과 심리적 안녕을 촉진한다. 이러한 이유로, 변형된 비인간 영장류는 요구되는 최소한의 시간만 단독으로 수용되어야 한다. 단독 수용의 필요성은 동물연구위원회 위원과 수의사에 의해 심의되어야 한다. 비인간 영장류는 사회적 동물이기 때문에, 단독 수용은 종의 전형적인 행동 범위 감소, 환경적인 스트레스의 증가, 자해, 위축 행동을 초래할 수 있다. 이러한 결과들은 변형된 비인간 영장류의 복지에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 인간 줄기세포나 이의 직접적인 유도체의 이식에 의해 야기되는 잠재적인 행동 변화에 대한 연구자의 판단을 혼동시킬 수 있다.

모범사례는 가축을 사용한 연구는 다음과 같은 기준을 준수해야 한다고 요구한다.

- 1. 실험동물 관리 및 사용을 위한 지침 - 미국의 PHS (공공보건서비스) 지원 연구와 전 세계 AAALAC(미국

산업실험동물학회) 인증 시설에 필요한 지침 문서 <https://www.aaalac.org/the-guide/>

- 2. 유럽 기준은 또한 AAALAC의 핵심 참고 자료이기도 하다.
- 3. 농업용 동물과 야생동물을 사용하는 연구 ILAR Journal, Volume 60, Issue 1, 2019, Pages 66-73. <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/60/1/66/5490285>
- 4. 생의학 모델로서의 농업 동물: 산업 보건 및 안전 고려 사항 ILAR Journal, Volume 59, Issue 2, 2018, Pages 161-167. <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/59/2/161/5196514#140647793>

부록 2. 줄기세포 연구를 위해 인간의 생체물질을 구득하기 위한 충분한 정보에 의한 동의 문서 견본

- A2.1 [줄기세포연구를위한배아기증:난임목적과임상적필요를초과하여 생성된 배아](#)
- A2.2 [줄기세포 연구를 위한 체세포 기증](#)
- A2.3 [줄기세포 연구를 위한 난자 기증: 줄기세포 연구를 위해 직접적이고 단독으로 제공되는 난자](#)
- A2.4 [줄기세포 연구를 위한 난자 기증: 난임 치료 과정에서 임상적 필요를 초과하여 채취된 난자](#)
- A2.5 [줄기세포 연구를 위한 정자 기증](#)

부록 3. 줄기세포 연구와 그 이식을 위한 세포와 조직을 구득하기 위한 충분한 정보에 의한 동의 시 고려사항

줄기세포 연구와 그 이식을 위한 세포와 조직의 구득을 위한 충분한 설명에 의한 동의 과정은 특정한 프로젝트의 목적에 적합하도록 다음의 설명을 포함해야 한다.

- a. 배아줄기세포주 또는 만능줄기세포주의 생성을 포함하여, 세포와 조직은 지속적으로 성장하는 세포 배양 유도에 사용될 수 있다.
- b. 연구를 위하여 다능 줄기세포나 만능 줄기세포를 추출하는 과정에서 배아나 조직이 파괴되거나 분리된 세포가 변형될

- 수 있다.
- c. 유도된 세포 그리고/또는 세포주는 수년 동안 저장소에 기탁되어 보관되고, 현재로서는 예측할 수 없는 많은 미래 연구를 위해 국제적으로 사용될 수 있다.
- d. 세포 그리고/또는 세포주는 세포의 유전적 변형에 관계되는 연구, 오가노이드(소규모 장기 모델) 생성 연구나 동물 연구(인간줄기세포나 이의 직접적인 유도체를 동물 모델에 이식하여 결과를 도출하는 것 또는 동물 배아에 인간줄기세포를 유입시켜 결과를 도출하는 것)에 사용될 수 있다.
- e. 자가이식 또는 직접적인 이타적 기증의 경우를 제외하고, 기증은 유도된 줄기세포의 수혜자에 대한 어떠한 제한이나 지시 없이 이루어진다.
- f. 기증이 특정 연구 목적에만 한정되는지 또는 현재 예상되지 않는 연구 그리고/또는 임상 적용을 포함하여 광범위하게 언급된 목적으로 수행되는지 여부는 기증자에게 알려져야 하고, 만약 준거법 하에서 적용 가능하다면, 인간대상연구심의위원회에 의하여 광범위한 사용에 대한 허가가 추후에 부여될 가능성과 적절한 상황 하에서 동의가 면제될 수 있는 가능성을 기증자에게 알려야 한다. 동의 과정에서는 기증자가 연구계획서에 설명된 특정 연구 그리고/또는 임상적 적용에 대하여 이의를 제기하는지 여부를 조사하고 이를 문서화해야 한다.
- g. 향후 기증자에게 구득된 세포 및 조직을 새로운 용도로 활용하는 것에 대한 추가 동의를 구하거나 추가 물질(혈액 또는 다른 임상 시료와 같은) 또는 추가 정보를 요청할 수 있는지 여부
- h. 기증자의 어떤 의료 정보나 기타 정보, 그리고 기증자의 어떤 개인식별정보가 보관될 것인지에 대한 공개, 기증자의 프라이버시 보호와 보관된 정보의 보호를 위해 취해질 구체적인 조치에 대한 공개, 그리고 생성된 줄기세포주를 추출하거나 처리하는 사람들, 특히 감독기구 및 정부 기관을 포함하는 기관이나 개인에게 기증자의 신원이 쉽게 확인될 수 있는지 여부에 대한 공개
- i. 생성된 줄기세포나 줄기세포주가 상업성을 가질 가능성, 그리고 기증자에게 미래 상업적 개발로 인하여 금전적 이익이 발생하는지 여부에 대한 공개
- j. 기증자에게 제안된 연구와 관련되거나 이로부터 파생되어 발생할 수 있는 현재 또는 미래의 금전적 이익에 대한 공개
- k. 연구 발전이 지역사회에 이익을 줄 수 있다는 점을 제외하고는, 연구는 기증자를 포함한 누구에게도 직접적인 의료적 혜택을 제공하려는 목적이 아니라는 점
- l. 연구를 위해 생체물질을 기증하는 것에 동의하거나 거절하는 것이 잠재적 기증자에게 제공될 의료의 질에 영향을 미치지 않을 것이라는 점
- m. 연구를 위해 생체물질의 기증하는 것에 대한 대안의 유무와 그 대안이 무엇인지에 대한 설명
- n. 연구를 위한 배아의 기증이나 생성에 있어, 그 배아는 임신을 시도하는데 사용되지 않을 것이라는 점
- o. 생식세포 기증에 있어, 기증자의 명시적인 동의 없이는 그 생식세포가 배아 생성에 사용되지 않을 것이고, 그 생식세포로 생성된 배아는 임신 목적으로 사용되지 않을 것이라는 점
- p. 배아줄기세포 유도, 체세포 핵이식, 체세포 재프로그래밍, 처녀 생식 또는 무성생식에 대한 실험에 있어, 이를 통해 생성된 줄기세포나 줄기세포주는 기증자 DNA의 일부나 전부를 보유하고, 그렇기 때문에 기증자와 부분적으로 또는 완전하게 유전적으로 일치한다는 점
- q. 생성된 줄기세포주의 핵산 염기서열 분석이 수행될 수 있고, 이 데이터는 비밀유지 조항이 있으면서 일반국민이나 자격을 갖춘 연구자가 접근할 수 있는 데이터베이스에 저장될 수 있으며, 이는 기증에 있어 익명성 그리고/또는 비식별성을 유지하기 위한 능력을 손상시킬 수 있다는 점
- r. 기증자 그리고/또는 생체물질은 감염 및 가능한 유전적 질병 또는 질병의 표지자로 스크리닝 될 것이라는 점
- s. 연구과정에서 임상적으로 관련이 있는 건강 정보가 우연히 발견되는 경우 이를 생체물질 기증자와 공유할 계획이 있는지 여부, 만약 공유할 계획이 있다면, 그러한 결과를 받지 않을 권리를 포함하여, 그 계획이 무엇인지

부록 4. 물질이전계약서 견본문서

ISSCR 견본 서식 내려받기: 통합 인간배아줄기세포 관련 물질양도각서

부록 5. 유전체 편집 연구를 위한 고려사항

유전자 변형 세포 개입에서 종양원성 평가

유전자변형 세포제제에 있어, 잠재적인 종양원성 위험에 관한 조기 판독은 이종이식이 이루어진 수용체의 다클론성 이식편에서 하나 또는 소수의 우성 클론이 팽창하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 우성 클론의 출현은, 투여된 세포 집단에서 유전자 전달 매개체의 통합이나 종양 유전자 근처의 편집 유도된 전좌(translocation)와 같은, 유전적 변형에 따른 일부 유전독성 사건이 발생했음을

강조하여 나타낼 수 있다. 이러한 무작위적이고 추정컨대 드문 사건은 종양 유전자의 종양원성을 활성화시킬 수 있고, 영향받은 세포에 그의 성장을 촉진하도록 하는 기능을 획득한 돌연변이를 발생시킬 수 있다.

기능의 획득으로 이어지는 유전독성 사건을 가져오는 세포는 적절한 지원 조건의 결여, 충분한 추적조사 시간, 소규모 연구로 인해 전임상 모델에서 완전한 종양 형성으로 진행되지 않을 수 있다는 점을 인지하여야 한다. 반면에, 이는 더 많은 세포가 투여되고 임상 지속성이 기존의 전임상모델에서보다 더 길게 연장될 수 있는 인간에게서 발생할 수 있다. 생체 내에서 투여된 세포의 클론 추적은 주로 조혈줄기세포 유전자 치료 분야에서 안전성의 판독으로 개발되어 검증되었고, 벡터의 준무작위 전장 유전체 삽입은 형질이 도입된 세포의 독특한 클론 마크를 제공한다. 초기세대 레트로바이러스 벡터를 사용한 연구에서, 특정 종양 유전자 근처에서 벡터 통합을 일으키는 희귀 클론의 확장이 종종 보고되었는데, 이는 동물모델과 인간 대상자 모두에서였고, 이러한 클론의 일부는 결국 명백한 백혈병으로 진행되었다. 이러한 경우에, 백혈병 클론의 종양유전자 옆에 삽입된 벡터의 식별은, 원래 유전자 변형을 추적하여 백혈병의 기원을 알 수 있다. 이러한 유전자 변형 세포의 클론 마커는 유전체 편집과 같은 다른 조작 플랫폼을 사용하거나 세포 제제가 유전자 조작을 거치지 않은 경우에는 사용가능하지 않을 수 있다. 클론 추적은 무작위로 획득된 게놈 돌연변이와 같은 대리 판독을 사용하는 것, 그리고 다클론성 구성에서 희소클론성 구성으로의 왜곡과 결과적으로 종양으로 진행될 수 있는, 성장에 유리한 클론의 잠재적 출현과 확장 가능성에 대한 이식편을 모니터링함으로써 시도될 수 있다.

유전체변형세포 중재와 관계되는 전임상연구의 안전성과 유효성

다음과 같은 사항은 인간을 대상으로 하는 최초의 임상시험을 시작하기 전에 전임상연구를 통해 준비되어야만 하고 최소화되어야만 한다.

유전자 대체에 있어 특정한 쟁점

1. 외인성 DNA의 준무작위 삽입은 산발적 삽입이 암 유전자 근처에서 이루어져 절단의 의한 암유전자의 활성화 그리고/또는 암유전자의 전사 활성화를 유발하거나 또는 종양 억제 유전자를 파괴하는 경우 유전독성을 유발할 수 있다. 이러한 현상은 드물게 발생할 수 있지만, 일부 세포에서 일반적으로 매우 많은 외인성 DNA의 삽입이 이루어지기 때문이고, 세포 제제 내에서도 충분히 발생할 수 있다. 이러한 삽입이 있는 소수의 세포는 돌연변이에 의해 향상된 성장 가능성 때문에 생체 내에서 우세해질 수 있다. 유전체 삽입은 통합 벡터 플랫폼(레트로바이러스벡터/렌티바이러스벡터 또는 트랜스포존 등)을 사용하는 경우 예상되나, 에피솜 DNA

(즉, AAV 벡터 및 플라스미드)가 DNA 이중 가닥 절단 부위 (NHEJ)에 비상동성 말단 연결에 의해 통합될 때 우연히 그리고 매우 낮은 가능성으로 발생할 수도 있다 (DSB). 벡터를 통합하는 것에 있어, 유전독성 삽입의 위험을 최소화하는 설계가 사용되어야 한다(즉 전사 활성화의 정도를 줄이는 것 또는 삽입부위에 대한 판독). 또한 선택된 세포 유형에 있어 전장유전체 삽입 패턴 그리고 유전독성 삽입의 위험을 증가시킬 수 있는 기존의 특정 편향에 대한 지식을 습득해야 한다. 벡터 삽입의 유전체 분포는 배양되어 처리된 세포에 대한 전임상연구에 의해 평가되어야 할 뿐만 아니라 수증자에게 생체 내로 투여된 후에도 평가되어야 하는데, 유전독성 삽입을 일으킬 수 있는 우성 클론의 출현이 모니터링 되어야 한다. 동일하거나 유사한 벡터 백본 및 표적 세포를 사용하여 수행된 선행 연구에서 확인할 수 있는 정보는 새로운 광범위한 조사의 요구를 완화시킬 수 있다. 비통합 플랫폼에 있어, 삽입의 잔여 정도나 부족 여부가 조사되거나 사전에 알려져야 한다.

2. 벡터의 잠재적 동원은 통합되거나 에피솜으로 유지되는지 여부에 관계없이, 야생형 바이러스에 의해 수증자에서 조작된 세포의 중복감염이 발생하면 잠재적인 장기적 위험 중 하나로 고려되어야 하고, 그리고 야생형 바이러스 유전체와 벡터 유전체의 재조합 가능성도 잠재적인 장기적 위험 중 하나로 고려되어야 한다. 모체 바이러스 유전체와 벡터 염기서열의 재조합은 가장 자주 복제 결함이 있는 바이러스를 발생시킬 것으로 예상된다. 그러나 바이러스 유전자 풀에 새로운 유전자와 생물학적 유래 유전자를 결합시키는 것에 있어서의 만약 잠재적인 위험이 있다면, 그러한 위험을 최소화하는 조건을 채택하여 완화시켜야 한다. 레트로/렌티-바이러스에서 유도된 통합 벡터의 대부분은 일반적으로 “자체 비활성화”되도록 설계되었다. 이 설계는 통합 시 대부분의 전사 활성화 염기서열에서 바이러스의 긴 말단 반복이 제거되는 것을 의미한다. 이 제거는 프로바이러스의 발현을 회복시키고, 중복간염 바이러스에 감염될 가능성은 거의 없다.
3. 바이러스, 플라스미드 또는 다른 원인에 관계없이, 외인성 핵산에 노출된 세포질과 핵 그리고 그 복제 매개체는 처리된 세포에서 선천적인 면역 감지 체계를 활성화시킬 수 있다. 이 활성화는 유해한 염증 반응을 유발할 수 있고, 이러한 염증반응은 잠재적으로 주변 세포로 퍼질 수 있다. 그러한 반응은 미미할 수 있으며, 단지 미묘한 영향만을 미칠 수 있다. 그러나 만약 활성화가 더 강력하거나 지속되면, 결합 능력에 영향을 미칠 수 있으며 조작된 세포 이식 물질의 장기적 안정성과 클론 구성에 악영향을 미칠 수 있다. 중요한 것은, 이러한 반응이 최종 세포 제제에 있어 DNA 조각과 잔류 플라스미드와 같은 과도한 불순물에 의해 실질적으로 증가될 수 있다는 것이다. 따라서 벡터 제조 시 불순물을 줄이기 위한 노력이 필요하다.

4. 기존 면역은 유전체 이식 벡터를 만드는 데 사용되는 바이러스에 대한 생체 내 적용을 제한할 수 있다. 이는 혈장 내에 벡터를 비활성화하여 유전자 전달을 차단할 수 있는 고역가 중화 항체가 존재하기 때문일 수 있다. 또 다른 가능성은 T세포가 전이된 세포의 잔류 바이러스 성분을 인식하는 것으로, 이는 전이된 세포의 면역 매개 제거로 이어질 수 있다. 후자의 반응은 또한 만약 벡터 노출 직후에 투여할 경우 생체 외에서 조작된 세포에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 면역 반응은 조작된 세포의 생체 내 생존에 영향을 미칠 수 있으며 임상적으로 테스트하기 전에 적절하게 조사되어야 한다.

유전체편집과 관련된 쟁점

1. 유전체 편집에 대한 최초이자 가장 잘 개발된 접근 방식은 의도된 표적 시퀀스에 DNA 이중가닥 절단 (DSB)을 전달하기 위하여 조작된 핵산중간분해효소를 활용하는 것이다. 안전에 대한 주요한 우려 사항 중 하나는 핵산분해효소의 표적 외 활성화이다. 직교 기술을 사용하는 편집용 시약의 전장유전체 특이성에 대한 정보를 얻기 위해 광범위한 전임상 테스트가 수행되어야 한다. 표적 염기서열은 먼저 유전체에서 고유하게 표현되는 것으로, 단지 약간의 불일치만 갖는 매우 유사한 상동 염기서열이 제한되거나 발생하지 않는 것을 선택한다. 이어서, 알려진 민감한 유전체 부위(종양 억제 유전자와 같은)에서 잠재적인 활성화를 배제하기 위해 표적을 벗어날 가능성에 관한 생물정보학적 예측을 수행한다. 이어서, 하나 이상의 기법에 의하여 체외 또는 고농도의 핵산분해효소에 노출된 줄기세포주 내 DNA에 대한 특이성을 실험적으로 평가하여 생물정보학적 예측과 비교 분석되는 후보 표적 외 영역의 목록을 생성한다. 마지막으로, 의도된 임상 프로토콜을 가장 잘 대표하는 조건에서 선택된 표적 세포의 핵산가수분해효소에 의한 약물표적화를 위해 심층 염기서열분석을 통하여 높은 순위의 표적 외 영역을 조사한다. 이 연구는 민감도 임계치를 결정하기 위해 적절한 양성 및 음성 대조군을 사용하여 수행되어야 한다. 표적 외 영역에 대한 표준 또는 임계치 허용 값을 플랫폼, 표적 세포 및 적용 전반에 제공하기 어렵기 때문에 의도된 용도에 따라 결정해야 한다.
2. 대규모 유전체의 변형, 제거, 전이가 또한 발생되고, 비록 이는 DNA의 DSB 영역에서 NHEJ 및 HDR 매개 복구보다는 정도는 낮지만 모든 것을 평가하기는 어렵다. 이는 특히 DNA의 큰 부분을 포함할 수 있는 대규모 결손으로 인한 대립형질 유전자의 탈락에 대해서 특히 그러하다. 이 사건은 만약 종양 억제 유전자의 기능 상실 돌연변이에 대한 반접합성 또는 동형접합성으로 이어질 경우 특정한 우려가 있을 수 있다. 또한, DNA의 DSB를 복구하는

과정에서 유전자 변환에 의해 이형접합성 소실이 발생할 가능성도 고려되어야 한다. 검출 그리고/또는 예상의 임계치를 초과하여 원치 않는 표적 유전자 변형이 발생하는 것을 배제하기 위한 노력을 기울여야 한다. 더욱이, 민감한 위치에 관계되는 유전체 재배열의 발생 가능성은 후보 시약 폐기하는 이유가 되어야 한다. 검출 임계치 이하의 유전자 변형이 있는 세포의 작은 부분을 구성할 수 있는 세포 제제의 전반적인 안전성을 다룰 때, 똑같은 표적 세포를 다루는 동일한 또는 다른 플랫폼을 사용하는 유전자기반 종재나 및 세포기반 종재에 대한 이용가능한 과거 경험을 허용할 수 있다.

3. 적절한 이종면역결핍 수증자에게 투여된 유전체 편집 세포의 생체 내 분포 연구는 처리되지 않은 세포와 유사행동을 확립하기 위해 수행되어야 한다. 핵산분해효소에 의한 표적 편집은 유전체에 흔적을 남길 수 있다. 이러한 흔적은 DNA DSB의 복구 메커니즘에 따라 추적될 수 있다. NHEJ 매개 DSB 복구는 일반적으로 대상 부위에 작은 뉴클레오티드 삽입/삭제를 포함하며, 이는 그 위치에 대한 심층 염기서열 분석에 의해 식별될 수 있다. 그러나 일부 편집 사건은 원래 염기서열이 재구성되거나, 대량 삭제에 의해 손실되었기 때문에 또는 전좌에 관련되었기 때문에 누락될 수 있다. 만약 원래 염기서열이 하나만 변경되면, 이를 염기서열 오류와 구별하기 어려울 수 있다. DSB의 HDR(Homology directed repair)은 표적 유전자 위치에 있어 염기서열 변화가 주형화 되어 있기 때문에 더 쉽게 추적될 수 있다. 가능할 때는 언제든지, 편집된 세포를 확실하게 추적할 수 있는 전략이 채택되어야 하는데, 예를 들어 추적 가능한 유전체 마커를 도입하기 위해 주형에 있는 표적 염기서열의 일부를 다시 코딩하는 방법이 있다. 또한 이러한 기본적인 염기서열의 변경은 핵산분해효소의 작용으로부터 주형을 보호하고 편집의 효율성을 향상시키는데 기여할 수 있다. 편집 중에 도입된 유전자 변형은 편집된 세포와 그 자손의 운명, 생존, 생체 내 분포를 추적하는데 사용될 수 있다. 이러한 연구는 치료의 안전성과 효능을 확립하는 것, 편집 과정과 최종 부작용의 개연성을 다루는데 도움을 줄 수 있다(즉, 일부 편집된 세포의 비정상적인 분화, 성장, 변형의 가능한 원인을 배경 질병이나 연령 관련 사건의 가능한 원인과 구별하기 위함). 그러나 일부 편집된 세포는 여전히 추적을 피할 수 있다. 기본 편집자나 후성유전학 편집자에 의하여 편집된 세포의 추적하는 것은 이러한 추적이 더욱더 어렵거나 불가능함이 판명될 수 있다.
4. DNA DSB는 편집 처리된 세포에서 다른 신호와 전사 반응뿐 아니라 용량-의존 방식으로 DNA 손상 반응을 유도할 수 있다. P53 매개 반응은 장기적으로 유해한 영향을 미치고 p53+/- 또는 -/- 변이체를 선택하는 세포노화를

유도할 가능성이 있다. 유전체 편집에 있어 그러한 반응의 발생, 범위 및 특정한 모드는 대부분의 표적 세포와 적용에 있어 여전히 조사될 필요가 있다. 더욱이, HDR에 대한 복구 템플릿을 전달하기 위해 사용되는 벡터와 DNA DSB의 조합은 선천적 면역 센서의 누적 활성화를 유도하고 더 해로운 반응을 유발할 수 있다. 그러한 반응은 일시적인 영향만을 미칠 수 있으나, 만약 견고하고 장기적으로 지속될 경우 이러한 반응은 세포 생존, 생체 내 생착의 범위와 생착에 소요되는 시간, 클론 구성, 조작된 세포나 조직 이식의 장기적 안정성에 영향을 미칠 수 있다.

5. 더 넓은 범위에서 그리고 잠재적으로 개선된 정확성과 안전성을 가진 새로운 편집 방식을 도입한 새로운 기술 플랫폼이 지속적으로 등장하고 있다. 예를 들면 브레이크리스 편집기, 염기 편집기, 프라임 편집기가 있다 (Anzalone et al., 2020). 이러한 새로운 전략은 잠재적 결과의 스펙트럼을 줄임으로써 표적 부위에서 향상된 편집 정확성을 제공하고, DNA DSB에 의해 표적 세포에 부과되는 부담을 완화할 것으로 기대된다. 그러나 이러한 새로운 전략은 또한 표적 외 영향에 대한 모니터링과 관련된 특정한 쟁점을 제기한다. 이러한 편집자의 전장유전체 특수성을 다루기 위해 특정한 테스트가 설계되어야 할 필요가 있다. 특히, 이러한 편집자 중 대부분은 DNA에 대한 융합 단백질의 결합과 무관한 구성 활성을 지닌 효소의 편집 영역을 이용한다. 따라서 표적 외 활성은 유전체에서 준무작위로 나타날 수 있고, 그래서 상동성의 발생부터 의도된 표적 염기서열까지와는 무관하게 발생할 수 있다. 표적 외 활성의 준무작위 발생 때문에 그러한 표적 외 활성은, 대량 처리된 세포를 조사할 때, 그리고 준무작위로 분산된 희귀 사건이 방해가 되는 곳에서 탐지를 피할 수 있다. 이 문제를 다룰 수 있는 가능한 전략은, 처리된 세포에서 여러 단일 세포 유래 클론 사이의 단일 염기서열 변이를 비교하는 것이다.
6. 생체 내 유전체 편집은 충분한 수의 관련 세포 유형에 편집 체계의 효과적이고 안전한 전달을 요구하기 때문에 유전체 편집은 여전히 쉽지 않다. 현재 플랫폼은 (AAV 벡터를 사용할 때와 같이) 독성, 표적 외 활성, 면역 유전성에 있어 증가된 위험을 수반하는 편집자의 안정적이고 높은 수준의 발현을 지지하거나, 또는 낮은 발현 수준으로 인해 어느 쪽으로든 만족스러운 효과를 달성하지 못한다. 나노입자 기반의 전달 방법은 단기 발현에 대한 유망한 접근법을 보여주지만, 간 이외의 조직을 표적으로 삼는 것은 여전히 어렵다. 게다가, 대부분의 유전체 편집자는 적어도 박테리아 원천의 일부 성분으로 구성되고 그래서 면역성을 가질 가능성이 있다. 이러한 물질의 지속적인 발현이나 잔여는 편집된 세포의 생체 내 생존에 영향을 미칠 수 있으며, 이 위험은 임상시험 전에 적절하게 조사되어야 한다.

부록 6. 정식 임상시험 외에서 제공되는 줄기세포기반 중재에 대한 충분한 정보에 의한 동의의 기준

정식 임상시험 외에서 제공되는 줄기세포기반 중재에 대한 충분한 정보에 의한 동의의 기준(2019년 8월 12일, 버전 1.0 다운로드)

본 지침과 관련된 용어의 정의 및 논의. 기타 정의는 <http://stemcells.nih.gov>에서 확인할 수 있다.

G.1 “배아”라는 용어 및 발달의 초기단계를 설명하기 위해 사용되는 그 밖의 용어

배반포: 수정이나 세포질 내 정자 주입 후 5-6일 경에 발생하는 착상 전 배아 발생 단계이다. 배반포는 액체로 채워진 중앙 공동(주머니배공간), 세포의 외부층(영양외배엽), 내세포집단을 포함한다. 영양외배엽 세포는 배아를 자궁벽에 부착하고, 내세포집단은 배아를 적절하게 형성한다. 인간 배반포는 수정 후 6~7일 경에 투명대(주변의 당단백질 껍질)에서 부화한다. 그 후, 착상으로 연결되어, 배반포의 내세포집단은 배상배엽과 관련 양막으로 조직되기 시작한다.

난할기 배아(착상 전 단계): 난할기는 접합자의 첫 번째 분할에서 시작되어 상실배 형성으로 끝난다. 정확한 단계는 2세포기, 4세포기, 8세포기, 16세포기 배아를 포함한다. 인간의 경우, 각각의 난할 단계는 18~24시간 정도가 걸린다.

배아: “배아”라는 용어는 아래에서 논의된 것처럼 다양한 생물학적 맥락에서 서로 다르게 정의되고 사용되어 왔다. 이 문서에서, “배아”라는 용어는 수정된 난자의 첫번째 분열부터, 태반과 그 밖의 배외막을 포함하여, 인간에 있어 수정 후 9주까지의 모든 단계를 설명하기 위해 일반적으로 사용된다. 보다 정확한 용어는 배아 발생의 특정한 단계를 설명하기 위해 사용되어 왔다. 예를 들어, 2세포기, 4세포기, 8세포기 단계, 치밀화 진행 상실배와 배반포 모두는 착상 전 배아 발달의 특정한 단계를 말한다. 착상 전에, 배아는 최소한의 세포 특성을 가진 단순한 세포 구조를 나타내지만, 착상된 이후 곧 원시선이라고 불리는 정의된 구조가 형성되기 시작하고 배아에 있어 향후 뒷부분이 될 영역을 표시한다. 이 시기 이후 더 복잡하고 특화된 조직과 기관의 발달에 대한 비가역적인 진전이 나타나기 때문에 배아가 분할되어 2개의 배아가 되는 것은 더 이상 발생하지 않는다. 고전적 배아학은 배아라는 용어를 착상 후 다른 발달 단계(예를 들어, 원시선과 그 이후 태아 단계)를 내포하는 의미로 사용하였다.

실제로, Dorland의 Illustrated Medical Dictionary (27th edition, 1988 edition, W.B.Saunders Company)에서는 배아에 대한 정의를 다음과 같이 제공한다. “동물의 경우, 수정된 난자의 유도체로, 결국 새로운 생물체가 되는 것을 의미하며, 가장 빠르게 발달하는 기간, 즉 모든 주요 구조가 출현하는 긴 축이 나타난 후에 모든 구조가 표현될 때까지의 기간을 의미한다. 인간의 경우, 수정 후 약 2주에서 7~8주 말까지의 기간 동안 발생하는 유기체를 배아라고 한다.” Random House Webster’s College Dictionary에서는 “인간에서, 수정된 난자(난자 또는 제2 감수분열 중기의 난모세포)가 자궁 벽에 착상하는 단계부터 약 임신 8주까지”라고 기재되어 있다. 그러나, 현대 발생학자들에 의해 인간의 명명법은 수정란의 제1 분열부터 수정 후 7~9주까지의 단계를 포함하도록 종종 확장되며, 그 이후에는 태아라는 용어가 사용된다.

태아: 이 문서에서 “태아”라는 용어는 주요한 구조가 형성된 후, 출산 전 발달에서 후배아 단계를 설명하기 위하여 사용된다. 인간의 경우, 이 기간은 수정 후 8주에서 9주부터 출생까지이다. 이 용어는 수정부터 출산까지 모든 단계에서 “배아”라는 용어가 사용되는 동물에게는 사용되지 않는다.

줄기세포기반 배아 모델: 세포 공학의 발전은 배아 발달의 주요 단계를 모방 또는 재현하는 방식으로 세포 집단의 구조화(assembly), 분화(differentiation), 응집(aggregation), 또는 재결합(reassociation)을 가능하게 한다. 이 같은 실험 시스템은 그러한 구조가 체외에서 추가적인 시간 동안 배양될 경우, 이 구조가 어느 정도 복잡해지고 현실적으로 더 통합된 발달 능력을 나타낼 수 있는 지점에 도달할 때 배아와 조직 발달에 대한 필수적인 통찰을 제공할 수 있지만 우려도 일으킨다. 줄기세포를 기반으로 한 배아 모델에는 두 가지 유형이 있다.

비통합적 줄기세포기반 배아 모형: 이 줄기세포기반 배아 모델은 착상 전후 배아의 모든 측면은 아니지만, 예를 들어 여분의 배아세포가 없는 상황에서, 배낭(embryonic sac) 또는 배아원반(embryonic disc)이 분화될 경우와 같은 일부 측면을 실험적으로 재현한다. 이러한 줄기세포기반 배아모델은 통합된 배아 모델 형성에 기여할

수 있는 추가적인 세포 유형의 특성에 대해 합리적인 예측을 할 수 없다. 가스트룰로이드(Gastruloids)는 비통합적 줄기세포기반 배아 모델의 한 예이다.

통합적 줄기세포기반 배아 모델: 이 줄기세포기반 배아 모델은 관련 배아구조와 배아 외 구조를 포함하고 있으며, 체외에서 일정 시간 이상 동안 배양될 경우 현실적으로 더욱 통합된 발달 능력을 나타낼 수 있는 복잡성에 도달할 가능성이 있다.

통합적 줄기세포기반 배아 모델은 단일 세포 공급원, 예를 들어 배아구조와 배아 외 구조로 조화롭게 분화될 수 있는 확장된 잠재력을 가진 인간만능줄기세포로부터 생성될 수 있다. 또는 통합적 줄기세포기반 배아 모델은 통합적 인간 발달을 위하여 하나의 세포 원천으로부터 생성된 배아와 배아 외 세포가 다른 세포 원천으로부터 생성된 배아와 배아 외 세포와 결합되어 세포 집합체의 형성을 통해서도 생성될 수 있다. 여기에는 비인간 영장류의 세포를 그 세포 원천으로 사용하는 것도 포함될 수 있다.

이식 전 인간 배아 배양에 대한 이전의 제한사항(14일/원시선 규칙)은 통합적 줄기세포기반 배아 모델에 적용되도록 서면화 되지 않았었다. 따라서 이 가이드라인은 그러한 연구가 배아 외막을 포함한 전체 배아의 통합적 발달을 모델링하도록 설계된 경우에 전문화된 심의가 필요함을 명시한다. 심의의 기본원칙은 엄격한 심의 과정에 의하여 중요한 가치가 있다고 여겨지는 과학적 문제를 해결하기 위해서만 통합적 줄기세포기반 배아 모델을 사용해야 한다는 것이다. 블라스토이드(Blastoids)는 통합적 줄기세포 모델의 한 예이다.

상실배: 압축한 포도 같은 모양의 16개 세포 다발을 말하는데, 일반적으로 수정 후 4일경 인간 배아에 의해 형성된다.

핵 이식: 이 과정은 핵 물질(염색체)이 제거된 난자에 세포의 핵을 삽입하는 것을 포함한다. 난자는 발생을 다시 시작하기 위해 세포 핵을 (완전하지는 않게) 재프로그래밍할 것이다. 핵 이식에 의해 생성된 배아는 일반적으로 비정상적이고 종종 발생 과정에서 죽지만, 드물게는 끝까지 발생할 수 있다. 핵 이식에 의해 유래된 배반포에서 추출한 내세포집단은 겉으로 보기에는 정상적인 배아줄기세포를 형성할 수 있다.

오가노이드: 3차원으로 성장하는 자가 조직화 원리에 따라 장기의 생리학적 기능 일부와 장기의 세포 구조를 재현하는 줄기세포로부터 유래된 조직 유래 배양구조이다.

단성생식 배아: 수정되지 않는 포유류 난자의 활성화(일반적으로 반수체 복제에 의해 수반됨)는 배아 발달을 초래할 수 있으며, 배아줄기세포는 단성생식 배반포의 내세포집단으로부터 파생될 수 있다. 자궁에 이식된 후, 비인간 동물의 단성생식 배아는 초기 이식 후 발달이 진행되는 것으로 관찰되었지만, 정상적인 임신을 저해하는

미성숙한 태반 시스템에 의해 그 이상의 발달은 제약을 받는다. 자성생식(Gynogenesis)은 두 개의 다른 접합자의 유전적 기여(여성 전핵)로부터 생성된 배아로, 단성생식의 특정 형태이다. 동정생식(Androgenesis)은 두 개의 다른 접합자로부터 남성 전핵을 포함한 배아의 생성을 나타낸다.

접합자: 수정된 단일세포 전핵 난자로, 일반적으로 정자가 주입된 후 20-35시간 사이에 인체에서 관찰된다.

G.2 발달 잠재력과 관련된 용어

만능: 배아 외 세포 유형을 제외한, 유기체의 모든 조직으로 분화할 수 있는 단일 세포의 상태이다.

다분화능: 여러 세포 유형으로 분화할 수 있는 단일 세포 상태이지만, 유기체의 모든 세포로 분화될 수 있는 것은 아니다. 조혈모세포로 대표되는 다분화능 세포는 특정 조직 내에서 세포의 범위로 분화한다. 발달 중인 유기체 내에서, 다분화능 세포는 중배엽의 전구세포와 같이 하나 이상의 배아 배엽층(embryonic germ layer)의 유도체를 생성할 수 있다. 성인에서 다분화능 세포는 일반적으로 특정 배엽층(내배엽, 외배엽, 중배엽), 장기, 조직의 유도체로 제한된다.

테라토마: 배아 배엽층(외배엽, 내배엽, 중배엽)의 요소를 모두 포함하는 복잡하게 분화된 조직의 양성 피포성 덩어리이다. 줄기세포 연구의 맥락에서 테라토마 분석은 줄기 세포군을 면역 결핍 쥐와 동물에 주입하여 수용체에 주입하여 만능성(외배엽, 내배엽, 중배엽)의 3가지 배엽층 모두에서 유도체를 생산하는 능력을 평가한다. 이러한 구조는 분화된 유도체 외에도 미분화된 줄기 세포가 남아 있는 기형 암종과는 다르다.

전분화능: 태반의 배아 외 구조를 지원할 뿐 아니라, 유기체에서 발견되는 모든 종류의 분화된 세포를 만들 수 있는 세포의 상태이다. 단일 전분화능 세포는 자궁 내 분열에 의하여 완전한 유기체로 생성될 수 있지만 현재까지는 이것이 접합자나 초기 난할 단계 배아의 할구에서만 증명되었다.

단분화능: 특정 세포 계통을 따라서만 분화할 수 있는 단일 세포 상태이며, 혈구형성계통(예를 들어 적혈구)을 이어받은 전구세포 등으로 예시된다. 단분화능 줄기세포는 정원줄기세포처럼 단일 계통에 따라 자가 재생과 분화를 진행한다.

G.3 줄기세포연구에서 “키메라”

키메라: 두 개 이상의 (유전적으로 구분되는)원천으로부터 유래된 세포집단을 포함하는 유기체로, 이러한 원천은 접합자에서부터 후기단계 배아, 살아있는 동물, 또는 배양되어 자란 세포를 포함한다.

드물기는 하지만 일부 인간은 2개의 착상 전 단계의 배아가 결합하여 자연 발생적으로 키메라가 되기도 한다. 더 일반적으로 세포는 모체로부터 태아에게로 또는 그 반대로 태반 장벽을 통과하여 평생 ‘수용체’에 머물 수 있다(Madam 2020). 그러므로 키메라라는 단어는 그것의 신화적 기원과 대조적으로 중립적인 과학 용어로 사용되어야 한다.

이종간 키메라: 이종 간 키메라는 다른 종으로부터 융합된 세포 기여를 포함하는 동물이다. 기여도는 경미한 수준부터 광범위한 수준까지 다양하다. 예를 들어 인간 줄기세포가 비인간 배아에 이식되면 키메라가 생성될 수 있다. 특별한 우려를 낳고 있는 진짜 인간-동물 키메라는 세 가지 유형이 있다. (a) 광범위한 키메라현상을 일으킬 수 있는 능력을 가진 경우, (b) 중추 신경계에 대해 상당한 정도의 키메라현상을 나타내는 경우, (c) 생식계열의 키메라현상을 나타내는 경우

인간 대 비인간 영장류 키메라 또는 발달의 모든 단계에서 형성된 세포 이종이식에는 특별한 주의가 필요하다. 인간-동물 키메라 심의에 대한 추가 지침은 키메라 관련 ISSCR 백서 참고 (Hyun et al., 2020).

수용체인 출산 후 동물에 세포 이식: 비록 공식적으로는 키메라 과정을 통해 결과적으로 발생된 동물이 여전히 키메라로 분류될 수 있지만, 출생 후 동물(또는 후기 배아 단계)을 대상으로 지정된 위치에, 세포의 유형이나 조직의 분포 측면에서 분화능이 제한된 인간세포가 주입되는 것이 일반적으로 수용체에 이식 또는 접목이라고 일컬어진다. 이식편은 수용체 조직에 통합될 수 있는 동소성, 또는 지정된 구조로 발달할 수 있는 이소성이 될 수 있다. 동물의 생식선(난소나 고환)에 인간의 생식세포를 이식하는 방법을 포함하는 경우를 제외하고는, 비록 이러한 유형의 실험이 동물 윤리위원회의 심의의 대상이 되어야 하지만, 일반적으로 거의 문제가 되지 않을 것이다.

G.4 이식에 사용되는 용어들

동종이식: 기증자에게서 다른 사람에게로 세포가 이식되는 것을 말하는데, 기증자는 (형제자매나 부모와 같이) 연관성이 있는

사람일 수도 있고 연관성이 없는 사람일 수도 있다. 조혈줄기세포 이식에서, 연관성이 없는 기증자는 대규모 기증자 레지스트리에서 조직 적합성이 있거나 또는 이식 거부를 증재하는 것으로 알려져 있는 일련의 인간 백혈구 항원이 이식 수증자와 일치되어 식별될 수 있다. 동종 조혈줄기세포 이식은 이식되는 기증자의 세포가 수증자에 대한 면역 공격(이식편 대 수용체 질환)을 일으킬 가능성을 수반하는 반면, 고행 장기이식은 수증자의 면역체계가 동종이식을 거부할 위험을 수반한다. 두 임상적 상황 모두 면역억제제 사용을 요구하는데, 고행 장기 이식 수증자는 평생 면역억제제를 복용해야만 하고, 이는 수증자를 감염성 합병증의 위험에 놓이게 한다.

자가이식: 동물이나 인간에게 자신의 세포를 이식하는 것을 말한다. 자신의 세포는 환자의 면역체계에 의해 “자기”로 인식되기 때문에, 거부반응이나 면역 부적합성이 관찰되지 않는다. 결과적으로, 자가 세포 이식은 일반적으로 동종 이식보다 더 적은 위험을 수반한다. 체세포 핵 이식에 의한 배아줄기세포의 생성 또는 재프로그래밍에 의한 유도만능줄기세포의 유도는, 면역 적합성이라는 논리적 이점을 제공하며, 많은 다른 이식 연구를 위해 자가 세포의 잠재적인 원천을 제공한다.

상동적 사용: 예를 들어, 혈액을 재생하기 위한 조혈모세포의 이식 또는 유방을 재건하기 위한 지방조직의 사용과 같이, 그 고유한 생리학적 맥락 안에서 세포를 의도된 치료적 목적으로 사용하는 것을 말한다.

비상동적 사용: 예를 들어, 조혈모세포나 중간엽줄기세포를 심장이나 뇌로 이식하는 것과 같이, 그 고유한 생리적 맥락을 벗어나 세포를 의도된 치료적 목적으로 사용하는 것을 말한다.

종양원성: 종양을 형성하는 것에 대한 잠재력을 설명하는 세포의 속성, 또는 세포의 비정상적 성장

G.5 연구 및 연구 참여자와 관련된 일반 용어

승낙: 임상연구의 맥락에서, 승낙은 참여자가 참여에 동의한다는 것을 의미한다. 승낙한다는 것은, 대상자가 자신의 능력에 따라 연구 의사결정에 참여한다는 것을 의미한다. 법적으로 미성년자인 아동과 청소년은 법적으로 유효한 충분한 정보에 의한 동의를 제공할 수 없지만, 승낙을 할 수는 있다. 승낙은 법적인 미성년자가 연구에 참여하는 것에 대해 적극적인 동의를 제공하는 것을 요구한다.

임상연구: 인간대상자나 인간대상자의 집단을 대상으로 수행되거나 조직 샘플과 같은 인간의 시료를 대상으로 수행되는 모든 체계적인 연구

임상시험: 인간대상자나 인간대상자의 집단을 하나 또는 그 이상의 건강 관련 중재에 전향적으로 할당하여 해당 중재가 건강 결과에 미치는 영향을 평가하는 모든 연구 또는 할당하여 건강 결과에 대한 해당 중재의 영향을 평가하기 위한 모든 연구. 중재는 약물, 세포와 그 밖의 생물학적 제제, 수술, 방사선 치료, 진단, 의료기기, 행동 치료, 치료 과정의 변경, 예방적 치료가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

보상: 연구대상자가 연구에 참여하는 동안 연구대상자에게 발생하는, 가장 일반적으로는 시간, 노력, 불편과 같은, 비재정적 부담에 대한 보상

상관 연구: 일반적으로 임상시험 내에서 이루어지는 연구로, 질병 진행 과정 또는 집단들 사이에서의 연관성이나 집단의 다른 요소들 사이에서의 연관성과 관련된 생물학적 표적에 대해 원인과 중재의 효과를 탐구하는 연구

부수적인 발견사항: 연구의 목적과 직접적으로 관련되지는 않지만 개인에게 잠재적인 건강이나 생식 중요성을 갖는, 개별 연구대상자나 개별 조직기증자에 관한 발견사항

최소위험: 일상생활에서 또는 일상적인 신체적 심리적 검사나 테스트가 수행되는 동안 일반적으로 직면하게 되는 해의 가능성과 정도와 비교할 수 있는, 인간연구대상자나 조직기증자에 대해 절차에서 발생하는 위험.

최소위험에서 사소하게 증가된 위험: 최소위험의 한계점을 단지 아주 조금 넘으면서 합리적인 사람에 의해 받아들여질 수 있다고 간주되는 위험에 있어서의 증가

관찰연구: 연구자가 관심 변수를 측정하기 위해 인간대상자나 인간대상자 집단을 관찰하는 임상연구의 유형으로, 연구대상자가 치료군이나 대조군에 배정되는 것이 연구자에 의해 통제되지 않는다.

배상: 연구대상자가 연구에 참여하는 동안 발생한 연구대상자 부담 비용에 대한 상환

삼 절차: 임상시험에서 대조절차로 사용되는 절차로, 치료군에 속한 연구대상자에 대한 실험적 절차를 모방하는 절차. 이러한

절차는 연구대상자와 의사가 결과를 평가하는 것과 연구대상자가 임상시험의 어느 군에 등록되었는지 알게 되는 것을 막기 위해 수행된다. 또한 이러한 절차는 때때로 (치료 자체가 아닌) 치료 전달이 질병 진행과정에 미치는 영향을 통제하기 위해 수행된다. 이러한 절차는 침습성이 다양하다. 이러한 예는 식염수 주사 (연구대상자가 세포 대신 식염수를 주사로 맞는 경우), 삼 심장 카테터 삽입(연구대상자가 심장카테터를 삽입받지만 세포는 주입되지 않은 경우), 두개골에 부분적인 천공 구멍 뚫기(연구자가 연구 대상자 두개골에 구멍을 뚫어 뇌 수술을 받는 경험을 모방하는 것)을 포함한다.

부당한 유인: 적절한 판단을 내릴 수 있는 연구대상자나 기증자가 될 사람의 능력을 손상시킬 정도로 위협적이거나 아니면 연구대상자나 기증자가 될 사람이 강하게 반대하는 절차에 동의하도록 이들을 장려하는 너무 매력적인 제안이나 보상.

참고문헌

- Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317.
- Bacman, S., Williams, S., Pinto, M. *et al.* Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med* 19, 1111–1113 (2013). <https://doi.org/10.1038/nm.3261>
- Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, *et al.* MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation [published correction appears in *Nat Med.* 2018 Oct 5;]. *Nat Med.* 2018;24(11):1696–1700. doi:10.1038/s41591-018-0166-8
- Benjamin S, Kowal SP, MacDonald IM, Bubela T. Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):408–415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.026. Epub 2015 May 30. PMID: 26032192.
- Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.
- Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058–2064.
- Bubela T, McCabe C, Archibald P, Atkins H, Bradshaw SE, Kefalas P, Mujoomdar M, Packer C, Piret J, Raxworthy M, Soares M, Viswanathan S. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen Med.* 2015;10(7):897–911. doi: 10.2217/rme.15.51. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26565607.
- Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497–1504.
- Costa-Borges, N., Nikitos, E., Spath, K. *et al.* (2020) First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertility & Sterility* (Abstract only) 114, issue 3, supplement , e71–e72 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192. ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409–1419.
- Easson EC, Russell MH. Cure of Hodgkin's disease. *BMJ.* 1963;5347:1704–7.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935–939.
- European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).
- European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf

Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244–2250.

Flory, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593–1601.

Food and Drug Administration (2017). FDA Announces Comprehensive Regenerative Medicine Policy Framework. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-comprehensive-regenerative-medicine-policy-framework>

Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478–6484.

Frei, E. 3rd & Gehan, E. A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31, 1828–1833 (1971).

Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 2017 May 9;8(5):1190–1201. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28416287; PMCID: PMC5425617.

Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285–291.

Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for *in vivo* animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.

Hudson, G., Takeda, Y. & Herbert, M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E8–E11 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>

Human Fertilization and Embryology Authority (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf

Human Fertilization and Embryology Authority (2019). Code of Practice, 9th Edition. <https://portal.hfea.gov.uk/media/1527/2019-12-16-code-of-practice-9th-edition-december-2019.pdf>

Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, Lamb M, Wamaita SE, Prathalingam N, Zhang Q, O'Keefe H. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016 Jun 8 534: 383–386.

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505–507. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(13\)00146-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(13)00146-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue)

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2007). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159–163. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(07\)00080-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(07)00080-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue)

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <https://isscr.org/the-archives/#GuidelinesArchive>

Madan K. Natural human chimeras: A review. *Eur J Med Genet*. 2020 Sep;63(9):103971. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103971. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565253.

National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine. 2009. On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12192>.

National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society. 2020. *Heritable Human Genome Editing*. Washington, DC.: The National Academies Press. doi: 10.17226/25665. Institute of Medicine (2015). Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

Institute of Medicine and National Research Council. 2010. Final Report of the National Academies' Human Embryonic Stem Cell Research Advisory Committee and 2010 Amendments to the National Academies' Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12923>.

Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kang, E., Koski, A., Amato, P. *et al.* Reply to: Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E12–E13 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1624-2>

Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, Tippner-Hedges R, Agaronyan K, Platero-Luengo A, Martinez-Redondo P, Ma H, Lee Y, Hayama T, Van Dyken C, Wang X, Luo S, Ahmed R, Li Y, Ji D, Kayali R, Cinnioglu C, Olson S, Jensen J, Battaglia D, Lee D, Wu D, Huang T, Wolf DP, Temiakov D, Izpisua Belmonte JC, Amato P, Mitalipov S. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature* 2016 DOI: 10.1038/nature20592

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, and Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, *et al.* Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *N Engl J Med.* 2017; 376(11):1047–1053. doi:10.1056/NEJMoa1609583

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Crystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., *et al.* (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187–191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591–594.

Mazur, P *et al.* 2019 “P-221 Mitochondrial Replacement Therapy Gives No Benefits to Patients of Advanced Maternal Age.” Paper presented to ASRM Scientific Conference and Expo, Philadelphia, Oct. 14–16. <https://asrm.confex.com/asrm/2019/meetingapp.cgi/Paper/2347>

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal medicine* 136, 243–246.

Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647–653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/10/IC2013.pdf>

Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep.* 2020;21(3):e49612. doi:10.15252/embr.201949612

Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2* (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181–182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, *et al.* (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 18(7): e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

Ravi, P., Kumar, S.K., Cerhan, J.R. *et al.* Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer Journal* 8, 26 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>

Reddy, Pradeep *et al.* Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, Volume 161, Issue 3 (2015) pp. 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>

Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

SB-180 Gene therapy kits: advisory notice and labels. (2019–2020). California State Legislature.

S.D. Tardif, K. Coleman, T.R. Hobbs, C. Lutz, "IACUC Review of Nonhuman Primate Research," *ILAR Journal* 53, no. 2, 2013: DOI: 10.1093/ilar/ilt040.

Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.

Sugarman J, Siegel A. How to determine whether existing human embryonic stem cell lines can be used ethically. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 238–9. PMID: 18786411.

Sugarman J, Siegel AW. When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. *Science* 2008; 322: 379. PMID: 18927375.

Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman. R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf

Wang, Tian *et al.* Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157 (2014), pp. 1591–1604. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.042>

World Medical Association (2018). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Wu, K., Zhong, C., Chen, T. *et al.* Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy. *Cell Res* 27, 1069–1072 (2017). <https://doi.org/10.1038/cr.2017.67>

Yamada M, Emmanuele V, Sanchez-Quintero MJ, Sun B, Lalloo G, Paull D, Zimmer M, Pagett S, Prosser RW, Sauer MV, Hirano M. Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell stem cell.* 2016 Jun 2;18(6): 749–54.

Zhang, John *et al.* "Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF." *Reproductive biomedicine online* vol. 33,4 (2016): 529–533. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.008

**줄기세포연구 및 임상적용을 위한 ISSCR
가이드라인**

2021년 5월

© 2021 International Society
for Stem Cell Research

www.isscr.org