

ISSCR 

국제줄기세포학회

줄기세포 연구 및 임상 중개 지침



한국줄기세포학회

Korean Society for Stem Cell Research



ACTER

Advanced Cell & Tissue Therapeutics
Evaluation Research Center

첨단 세포조직공학제제 평가기반 연구단

본 한글 번역본은 첨단 세포조직공학제제 평가기반 연구단(ACTER, 18172MFDS182)과 한국줄기세포학회(KSSCR)에서 작성했습니다.

2016년 5월 12일
WWW.ISSCR.ORG

서문

이 지침은, 인간 배아 줄기세포 연구를 수행하기 위한 지침(ISSCR, 2006)과 줄기세포의 임상 중개에 대한 지침(ISSCR, 2008)을 담당했던 ISSCR 지침 개정 위원회(ISSCR Guidelines Updates Task Force)가 작성하였다.

위원회는 9개국 25명의 과학자, 윤리학자, 보건의료정책 전문가들로 구성되었으며, 생명윤리학자인 Jonathan Kimmelman이 의장을 맡았다.

위원회의 의장을 맡았던 George Daley(2006년) 와 Insoo Hyun(2008년) 은 세 개의 ISSCR 지침이 만들어지기까지 지속적으로 수고해주었다.

헌사

ISSCR은 지침의 최종 검토 단계 중 뜻하지 않게 세상을 떠난 지침 개정 위원회 위원인 Paolo Bianco, M.D. (1955–2015)를 기리며 이 지침을 헌정하고자 한다.

Bianco 박사는 Sapienza University(이태리, 로마 소재)의 교수였다.

Bianco 박사는 선구적 줄기세포 연구자이자 중간엽 줄기세포를 이해하는 데에 노력을 쏟은 리더, 과학적 진실성과 엄정함의 확고한 수호자, 존경 받는 동료이자 스승으로 눈부신 경력을 쌓았다.

© 2016, INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

목차

서문	2
헌사	2
1. 기본 윤리 원칙	4
2. 실험실에 기반을 둔 인간 배아 줄기세포 연구, 배아 연구 및 관련 연구 활동	5
2.1 심의 절차	6
2.2 생체 유래 물질의 입수	9
2.3 인간 만능 줄기세포주의 유도, banking, 배포	11
2.4 시행 방안	13
3. 줄기세포의 임상 중개	14
3.1 세포 가공 및 제조	14
3.1.1 원료의 확보	14
3.1.2 제조	14
3.2 전임상시험	16
3.2.1 일반적 고려사항	16
3.2.2 안전성 연구	16
3.2.3 유효성 시험	18
3.2.4 투명성 및 발표	18
3.3 임상시험	20
3.3.1 관리 감독	20
3.3.2 임상시험 실시 기준	20
3.3.3 특히 초기 단계 임상시험과 관련된 문제들	22
3.3.4 특히 후기 단계 임상시험과 관련된 문제들	23
3.3.5 연구 대상자 추적 관찰과 임상시험 모니터링	23
3.3.7 투명성과 연구 결과 보고	24
3.4 줄기세포를 기반으로 한 혁신 의료	27
3.5 임상 적용	29
3.5.1 규제적 승인	29
3.5.2 접근성과 경제적 조건	29
4. 의사소통	31
5. 줄기세포 연구의 표준	32
감사의 말씀	33
2016년 5월 12일	33
별첨	34
용어	35
참고문헌	39

1. 기본 윤리 원칙

기초 생물 의학 연구와 임상 중개의 주된 사회적 임무는 사람들이 겪고 있는 질병과 상해를 경감시키고 사전에 예방하는 것이다. 이와 같은 생물 의학 연구는 공동의 노력을 필요로 하며, 기초 과학자, 의사, 환자, 산업계, 정부 공무원 등 많은 개인의 협력으로 이루어진다. 개인은 흔히 여러 연구소, 다양한 직종과 국경을 초월하여 참여해서 일하기도 하고, 서로 다른 사회 문화적 이념, 법규 체계, 도덕적 기대의 지배를 받기도 한다. 각자는 서로 다른 목표를 향해 일하고 있을 수도 있다. 이런 공동의 노력이 제대로 이루어질 때, 다양한 기여자들의 개인적 이해 관계와 함께 임상 중개 연구의 사회적 임무가 효과적으로 달성된다.

이런 공동의 노력은 윤리적 원칙과 지침을 토대로 함으로써 공고해진다. 환자는 연구계획이 타당하고 잠재적 혜택과 비교하여 위험과 부담이 합리적이라고 신뢰할 수 있는 임상시험에 등록할 수 있다. 의사들과 의료 비용 지불자들은 자신들이 중요한 보건 의료 결정을 내리는 데에 사용하는 근거가 철저하고 왜곡되지 않은 것이라는 확신을 가질 수 있다. 개인기업들은 예측 가능한 가까운 미래에 공적 지원 및 제도적 지원이 이루어질 것임을 아는 상태에서 연구 프로그램에 투자할 수 있다.

국제 줄기세포 학회(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)의 지침은 인간 줄기세포 연구, 임상 중개 연구, 유관 연구 활동에 관한 것이다. 이 지침은 인류 건강 증진을 가져올 줄기세포 연구 및 의학적 중재의 연구 산업 분야가 효율적이고 적절하며 지속가능하도록 촉진한다. 지침이 현재의 법규와 규정들을 대체하는 것은 아니다. 그러나 지역별 법규의 해석과 발전에 영향을 미칠 수 있으며, 법제도가 다루지 못하고 있는 연구 활동에 지침을 제공할 수 있다. ISSCR의 지침은 과학, 인간 대상 연구, 의학계의 윤리적 원칙들(Nuremberg Code, 1949; Department of Health, and Education and Welfare, 1979; European Science Foundation, 2000; Medical Professionalism Project, 2002; Institute of Medicine, 2009; World Medical Association, 2013)에서 널리 공유되고 있는 부분들을 토대로 제정되었다. 다음에 기술된 지침들 중 일부는 기초 연구 및 임상 중개를 위한 활동 일체에도 적용될 수 있다. 줄기세포 기반 연구에 특별히 해당되는 문제들을 다른 부분도 있다. 이와 같은 문제들로는 인간 배아 및 생식세포를 사용하는 연구 활동을 둘러싼 민감한 사안들, 일부 세포 기반 중재 요법들과 관련된 비가역적인 위험들, 현재 효과적인 치료법이 없는 중대한 질병을 가진 환자들이 가진 취약성과 의학적 필요의 절박함, 의학적 발전과 접근성에 대한 대중의 기대, 해당 연구 분야 내에서의 경쟁 등이 있다.

연구 사업의 진실성

줄기세포 연구의 일차 목적은 충족되지 못하고 있는 의료 및 공중 보건 수요를 충족하기 위해 과학적 이해를 발전시키고 근거를 만들어 내는 것이다.

이 연구는 자격을 갖춘 연구자의 감독 하에 이루어져야 하고, 해당 연구로부터 얻어진 정보는 신실하고, 믿을 수 있으며, 활용이 가능하고, 과학적 불확실성과 우선적인 보건 수요에 대응할 수 있도록 보장하고 공신력을 유지하는 방식으로 조직되어야 한다. 연구 사업의 진실성을 유지하기 위한 핵심적인 방안으로는 독립적인 동료 평가 및 감독, 반복 재현, 각 연구 단계에서 책임 관리 등이 있다.

환자 복지의 최우선성

의사들과 의사 연구자들은 환자 및/또는 연구 대상자에게 기본적인 의무감을 가져야 하고, 취약한 환자들을 부당하게 위험한 상태에 처하도록 해서는 안된다. 임상시험은 절대로 현재 연구 대상자들의 복지보다 미래 환자들을 대상으로 한 장래성을 더 우선시해서는 안된다. 공식적인 연구 이외의 상황에서 줄기세포 기반 중재 요법을 적용하는 경우에는 근거를 바탕으로 하고, 독립적인 전문가의 검토를 받도록 하며, 환자에게 최선의 이익이 되도록 해야 한다. 유망하고 혁신적인 요법은 대규모로 적용하기 전에 최대한 초기에 체계적으로 평가해야 한다. 전문가가 독립적으로 철저하게 안전성과 유효성을 평가하기 전에 대규모 환자를 대상으로 줄기세포 기반 중재 요법을 판매하고 제공하는 것은 의료 윤리에 위배된다.

연구대상자에 대한 존중

연구자, 의사, 의료기관은 연구 참여자(인간 대상자)가 적절한 의사 결정 능력이 있는 경우 타당한 시험 대상자 동의 절차를 실시할 수 있는 권한을 부여해야 한다. 이는 연구 상황이든 진료 상황이든 관계 없이 참여자들이 새로운 줄기세포 기반 중재 요법이 가지고 있는 위험과 근거의 현황에 대해 정확한 정보를 얻을 수 있어야 한다는 것을 의미한다. 의사 결정 능력이 없는 개인의 경우에는 대리인의 동의를 취득해야 하며, 최소한도를 넘어 미미한 수준 이상으로 증가된 위험이 따르는 비치료적 시술로부터 엄격하게 보호해야 한다. 또한, 연구 대상자 존중의 원칙은 인간 줄기세포 연구의 특정한 측면에 대해 양심적 거부사를 가지고 있는 조직 제공자들, 연구자들, 또는 그들의 보조원들을 포함하여 연구활동에 직접 영향을 받는 다른 당사자들까지 망라할 수 있도록 넓은 의미로 해석해야 한다.

투명성

줄기세포 연구를 하고 있는 연구자들과 의사들은 다른 이해 당사자들과 시의적절하게 정확한 과학적 정보 교환을 도모해야 한다. 연구자들은 정보를 필요로 하는 곳에 정보가 전달될 수 있도록 환우회 등의 다양한 공공 단체들과 교류해야 하고, 가능성 있는 임상적 응용이 가지고 있는 안전성, 신뢰도, 또는 유효성에 대한 불확실성을 포함하여 최근의 과학적 견지를 전달해야 한다. 연구자들과 임상시험 의뢰자들은 아이디어, 방법론, 데이터, 시험물질들에 대해 터놓고 신속하게 공유하도록 노력해야 한다.

사회 정의

임상 중개 연구의 혜택은, 미충족 의료 및 공중 보건



수요를 해결하는 것에 특히 중점을 두고, 공정하게 국제사회에 배포되어야 한다. 혜택을 받은 자들은 혜택을 받지 못한 자들과 혜택을 나누기 위한 노력을 기울여야 한다. 임상시험은 다양한 연령, 성별, 인종을 반영한 환자군을 등록하기 위해 노력해야 한다. 임상 중개 연구를 통해 얻은 지식으로 혜택을 볼 가능성이 낮은 자들에게 임상 중개와 관련된 위험성과 부담을 감당하게 해서는 안된다. 기본 원칙으로서, 상승하고 있는 의료비로 이미 과중한 부담을 안고 있는 보건 의료 기관들, 정부, 보험 제공자들, 환자들로 하여금 줄기세포 기반 중재 요법들의 안전성과 유효성 입증에 대한 비용을 부담하게 해서는 안된다. 이들은 업계의 투자가 충분하지 않은 미충족 의학적 수요가 있는 경우 등 일부의 경우에 임상 개발을 재정적으로 지원하는 것을 선택할 수도 있지만, 의학적 중재 요법이 시판되었을 때 명백하게 이익을 얻는 당사자가 해당 의학적 중재요법의 안전성과 유효성을 입증하기 위한 비용을 부담하는 것은 사회정의에 문제가 된다. 세포 기반 중재 요법을 임상적 치료 요법으로 도입할 때에는, 해당 요법을 임상적으로 사용하는 것에 대해 확고한 근거가 확보되어 있어야 한다.

2. 실험실에 기반을 둔 인간 배아 줄기세포 연구, 배아 연구 및 관련 연구 활동

줄기세포 연구는 인간의 발달 과정과 질병에 대한 이해 증진의 가능성을 보여주고 있다. 인간 발달의 가장 초기 단계에 관한 사안을 다루는 연구와 고도의 분화능을 가지는 줄기세포주 유도 연구에는 인간 배아 연구가 필요하다.

ISSCR은, 특히 인간 발생학, 유전자 및 염색체 질환, 인간의 생식, 새로운 질병 치료와 같은 분야의 과학적 연구에, 착상 전 단계의 인간 배아를 사용하는 것은 엄격한 과학적, 윤리적 관리 감독 하에서 실시할 경우 윤리적으로 허용된다고 생각한다. 인간 배아 연구의 허용성, 그리고 엄격한 과학적, 윤리적 관리 감독의 필요성에 대하여 ISSCR이 가지고 있는 입장은 다른 기관들, 특히 미국 생식 의학회(Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013), 유럽 인간 생식 및 배아 발생 학회(ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001), 미국 산부인과 학회(the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2006), 영국 인간 수정 및 배아 발생학 담당국(UK Human Fertilisation and Embryology Authority, 2008)이 표명한 정책들과도 일맥상통한다.

이 지침 중 본 항은 다음과 관련되어 있다:

1. 인간 배아 줄기세포(hESCs)의 유도.
2. 인간 만능 줄기세포의 बैं킹, 배포, 전임상시험에의 사용.
3. 명백한 줄기세포 유도가 수반되지 않는 줄기세포

연구와 체외 배아 연구를 위한 인간 배아, 생식세포, 체세포의 입수.

4. 아래에 자세히 기술한 바와 같이, 인간 전능 또는 만능 세포를 체외 및 동물 모델링에 사용하되 특별한 고려를 필요로 하는 경우.

본 장의 지침들은 인간 배아 세포 및 태아 유래 세포와 태아 조직 유래 배아 생식세포에 관한 다양한 형태의 연구들과 인간 배아 및 생식세포에 관한 연구에 적용된다. 이와 같은 인체 유래물로 기초 연구를 수행하는 연구기관과 시험자들은 아래에 기술된 항목들과 관련이 있는 한 지침을 따라야 한다.

2.1 심의 절차

관리 감독

권고 2.1.1: (1) 인간 발생 중 착상 전 단계, 인간 배아, 또는 배아 유래 세포와 관련된 모든 연구, 또는 **(2)** 수정을 통해 연구하거나 배아 형성에 이용되는 인간 생식세포의 체외 생성이 수반되는 모든 연구는, 고유한 과학적 측면의 평가가 이루어질 수 있도록 전문적인 인간 배아 연구 관리 감독 (**embryo research oversight, EMRO**) 절차를 통해 심의, 승인, 지속적 모니터링을 받아야 한다. 유전적 또는 화학적 방법의 리프로그래밍을 이용하여 체세포로부터 인간 만능 줄기세포를 유도(예: 유도 만능 줄기세포 또는 **iPSC**)하는 경우는, 인간 배아를 생성하거나 이 항에 요약된 것과 같은 인간 전능 혹은 만능 줄기세포 연구의 민감한 사안이 수반되지 않는 한, 인간 시험대상자 관련 심의는 받아야 하되 전문적인 인간 **EMRO**는 요구되지 않는다.

EMRO 절차는 인간 배아 줄기세포 연구를 비롯하여 줄기세포의 유도와 명확히 관련되어 있지 않은 연구들에 대해서도 관리 감독을 담당한다. EMRO 절차는 기관, 지방, 지역, 국가, 국제적 수준에서, 또는 이들 중 일부가 공동으로 실시할 수 있으며, 심의 절차가 전 과정에 걸쳐 효과적이고, 공정하며, 엄격하게 진행되는 한 특정 단일 위원회를 통해 실시할 필요는 없다.

해당 연구의 과학적, 윤리적 측면의 엄격한 평가를 보장할 수 있는 적절한 전문성을 활용할 수 있다면, 인간 시험대상자 참여, 연구에서 인간 조직 입수, 또는 생물 안전성 또는 그 외 유사한 사항에 대한 관리 감독을 평가하는 현행 의무화되어 있는 기관 심의로도 충분할 수 있다. 많은 경우, 미국의 배아 줄기세포 연구 관리 감독(Embryonic Stem Cell Research Oversight, **ESCR**) 혹은 **ESCR** 위원회들 (미국 의학한림원[Institute of Medicine] 및 미국 국가 연구 평의회[National Research Council], 2005)과 같은 기존의 심의 기구들은 줄기세포 연구나 인간 배아 줄기세포주의 유도를 명시적으로 수반하지 않는 배아 연구들의 심의 및 관리 감독을 수행할 수 있도록 잘 확립되어 있다. 철저하게 심의를 실시하고 인간 배아 연구 및 인간 배아 줄기세포 연구 고유의 민감한 사안 일체를 다룰 수 있는 능력이 있다면, 중복 심의보다는 단일 심의가 더 바람직하다.

심의에는 다음에 대한 평가가 포함되어야 한다:

1. 연구 계획서의 과학적 타당성과 가치. 인간 배아 또는 배아 유래 전능 또는 만능 세포를 이용한 연구는 과학적인 목적과 방법론이 과학적 엄정성을 보증할 수 있도록 면밀히 검토해야 한다. 특정 물질을 사용하여 연구를 수행하는 것에 대해 적절한 과학적 타당성이 요구된다.
2. 적절한 연구자 전문성. 연구 물질의 최적 활용을 보장하기 위해 해당 실험을 수행하는 연구자의 적절한 전문성 및/또는 교육 여부를 확인해야 한다. 새로운 인간 배아 유래 줄기세포주의 유도 또는 인간 배아 사용이 수반되는 실험의 경우, 적절한 전문성이라 함은 이전에 배아 배양이나 동물 시스템에서 줄기세포를 유도해본 경험, 인간 배아 줄기세포 배양 및 유지에 대한 숙련도 등이 포함된다. 배아 유래 세포주 유도를 수행하는 연구자는 새로운 세포주의 특성 분석, 보관, banking, 배포에 대하여 문서로 된 상세 계획을 가지고 있어야 한다.
3. 윤리적 허용성 및 타당성.

연구가 반드시 투명하고 책임감있게 진행되도록 윤리적 체계 하에서 연구 목적에 대한 평가가 이루어져야 한다.

연구계획서에는 다른 대체 연구 방법에 대한 논의가 기술되어 있어야 하고, 사용될 착상 전 배아 수, 제안 방법, 동물 모델 시스템 대신 인간 시스템을 대상으로 실험을 수행하는 이유에 대한 타당성 등 심의 청구 대상 인체 유래물 사용에 대하여 합리적 근거를 제시해야 한다.

EMRO 절차 제공 기구 또는 실시 단체는 지침을 해석하고, 연구 활동을 규정하며, 준수 여부를 감시할 책임이 있다.

EMRO 절차는 (1) 어떤 연구 계획서가 허용되는 연구인지 또는 허용되지 않는 연구가 되는지를 규정할 책임이 있으며, (2) 진행 중인 연구 계획을 감시하고, 정기적으로 검토하며, 재승인할 책임이 있다.

유도 만능 줄기세포 유도와 관련하여, 인간 대상자 심의 위원회는 권고 2.2.3항에서 논의하고 별첨 1에서 상세히 설명한 줄기세포 특이적 시험 대상자 동의의 고려사항들을 활용해야 한다.

연구 심의와 관리 감독 기관의 구성

권고 2.1.2: EMRO 절차는 검토 대상 연구와 직접적 연관이 없으며, 자질이 검증된 과학자들, 윤리학자들, 지역사회 구성원들이 수행해야 한다.

EMRO 절차 참여자는 관련 분야에 특이적인 과학적 및/또는 임상적 전문성, 윤리 및 연구 정책 전문성, 공정성을 유지할 수 있는 능력, 평가대상 연구와 관련된 정치적 혹은 재정적 이해관계 상충 여부를 근거로 선별해야 한다. 연구 심의와 관리 감독 역할을 맡은 자들은 심의의 공정성을 약화시킬 수

있는 잠재적인 재정 및 비재정적 이해상충 관계를 인지하고 있어야 한다. 그와 같은 이해상충 관계는 평가를 실시하여, 최소화하고, 최대한 제거해야 한다. 인간 배아 연구에 관여하는 각 교육 또는 산업 기관은 해당 기관 연구자들의 인간 배아 연구 활동에 적용되는 독립 심의, 승인, 모니터링을 실시할 수 있는 적절한 내부 또는 외부 EMRO 절차를 확립해야 한다. 적절한 전문성, 객관성, 책임감의 측면에서 EMRO 기능을 수행할 참여자 구성에 대한 권고사항:

1. 심의 대상 연구에 직접적 연관이 없는 과학자들 중에서 대표성 및 적절한 전문성을 가진 과학자 및/또는 의사. 적절한 전문성으로는 줄기세포 생물학, 보조 생식, 발달 생물학, 임상 의학과 같은 분야들이 포함된다.
2. 심의 대상 연구의 윤리적 타당성과 해당 연구의 파급 효과를 해석할 수 있는 윤리학자.
3. 해당 연구를 관할하는 현지 관련 규정 법규를 잘 알고 있는 위원 또는 자문위원.
4. 고용이나 기타 사례를 받는 관계로 해당 기관에 연계되어 있지 않으며, 공정하고, 줄기세포 연구로 혜택을 볼 가능성이 있는 연구 대상자, 환자 및 환우회의 입장과 요구를 잘 알고 있는 지역사회 위원.

심의 범주

권고 2.1.3: 인간 배아 및 배아 줄기세포 연구가 충분한 고려 속에서 진행되고 있음을 보증하고, 국제적으로 과학자들 간에 연구 관행이 일관되도록 보증하며, 심의 대상이 되는 과학 연구 사업의 특성에 따라 구분하기 위하여, 본 장에서 기술하고 있는 3가지 심의 범주를 연구 심의 및 관리 감독에 활용하도록 한다.

2.1.3.1 범주 1. 기존의 법규 및/또는 위원회의 심의로 승인이 가능하고, EMRO 절차 면제 대상으로 결정된 연구. 범주 1 연구에는 다음이 포함된다:

1. 세포 배양에 한정되거나, 체외 분화 또는 면역 결핍 생쥐에서 기형종 형성과 같은 통상적이고 표준적인 연구 활동으로 이루어지는 기확립 인간 배아 유래 줄기세포주 연구.
2. 배아 또는 전능 세포를 형성하지 않고, 만능 세포로 인간 체세포를 리프로그래밍하는 연구(예, 유도 만능 줄기세포 생성).

범주 1의 연구를 추진하는 기관은, (1) 인체 조직, 동물, 생물안전성, 방사선 등에 관한 연구를 관할하는 위원회가 해당 연구를 적절히 심의할 수 있고, (2) EMRO 절차에 따른 특별 심의를 받을 필요가 없음을 확인할 수 있는 행정 절차를 확립하도록 한다. 사용될 인간 배아 유래 줄기세포주의 출처에 대한 조사가 면밀히 이루어졌고 본 지침에서 기술하고



있는 원칙들에 따라 허용 가능한 것으로 간주할 수 있는지 여부와, 해당 연구가 과학적, 법률적, 윤리적 기준에 부합되는지 여부를 결정하는 것이 이 행정 절차에 포함되도록 한다.

2.1.3.2 범주 2. EMRO 절차의 심의를 받아야만 허용되는 연구 형태. 인간 시험 대상자 연구 심의 위원회 또는 체외수정(IVF) 의료기관 관리 감독 기구 같은 다른 관련 관리 감독 체계와 함께 조직적으로 종합 심의를 실시해야 한다. EMRO 절차에 따른 종합 심의가 요구되는 연구들로는 다음과 같은 것들이 있다:

1. 연구용 IVF 배아의 입수 및 사용.
2. 연구용 배아 생성을 위한 인간 생식세포의 입수.
3. 인간 생식세포를 생성하는 연구에서 인간 배아를 생성하는 수정 연구 실시가 수반되는 경우.
4. 인간 배아 또는 체외 배아 생성에 이용되는 생식세포의 유전적 조작이 관련된 연구.
5. 인간 배아로부터 새로운 만능 줄기세포주 확립.
6. 배태자 발생이 계속될 가능성이 있는 인간 전능 줄기세포 생성을 목적으로 하는 연구.
7. 최소 기간 동안의 체외 배양을 보장하는 가운데, 확고한 과학적 근거로 타당성이 입증된 바에 따라 배아의 체외 배양 또는 인간 유기체의 잠재력을 보일 수 있는 배아 유사 구조의 실험적 생성이 수반되는 연구.
8. 인간 전능세포 또는 일체의 방법으로 유도된 만능 줄기세포가 인간 배아와 섞여 있는 연구.

2.1.3.3 범주 3. 금지된 연구 활동. 이 범주에 해당하는 연구들은, 확고한 과학적 근거가 부족하고, 상당한 윤리적 우려를 불러 일으키고/일으키거나 다수의 관할권에서 불법이라는 광범위한 국제적 공동 인식이 존재하므로 현시점에서는 수행해서는 안된다. 그와 같은 연구로는 다음과 같은 것들이 있다:

1. 원형 그대로의 착상 전 인간 배아 또는 인간 유기체의 잠재력이 있는 배아 유사 구조 생성물(유도 방법에 관계 없이)을 14일 또는 원시선 생성 중 먼저 도래하는 시점을 넘는 기간 동안 체외 배양.
2. 인간 배아 또는 인간 유기체의 잠재력을 보일 수 있는 유기체화 세포 구조를 자궁외 또는 사람이 아닌 동물 자궁 내에서 임신 상태로 유지하는 실험.
3. 핵치환 또는 그에 상응하는 기술을 이용하여 체세포로부터 핵의 리프로그래밍을 통해 생성된 인간 배아를 인간이나 동물의 자궁 내에

착상시키는 연구. 현재의 과학적 및 의학적 안전성 우려를 고려하여, 인간의 생식 복제 시도는 금지한다.

4. 핵 유전체에 변형을 가한 인간 배아를 인간이나 동물의 자궁 내에 착상시키는 연구. 유전체 변형 인간 배아에는, 핵 DNA에 가공 변형을 가한 인간 배아 및/또는 핵 DNA가 변형된 인간 생식세포로부터 생성된 배아로 해당 변형이 생식계를 통해 유전되는 경우 등이 포함된다.
5. 인간 생식세포를 형성할 가능성이 있는 인간 세포를 결합시킨 동물 키메라끼리 상호 교배 번식시키는 연구.

면밀한 검토를 필요로 하는 새로운 배아 연구 범주

권고 2.1.4: ISSCR은, 엄격한 **EMRO** 절차 하에서 실시될 경우, 생식세포, 접합체 및/또는 착상 전 인간 배아의 핵 유전체 변형이 수반되는 실험실적 연구를 지지한다. 그와 같은 연구는 기반 지식을 향상시키고, 유전질환의 유전을 방지하기 위한 방안으로 핵 유전체 변형을 사용하는 것과 그에 대한 잠재적 안전성에 대해 심사숙고해야 할 사항들을 알아내는 데에 중요하다. **ISSCR**은, 과학적 측면과 윤리적 측면 모두 더욱 명료해지기 전까지, 인간 생식을 목적으로 인간 배아의 핵 유전체를 변형하고자 하는 일체의 시도는 아직 시기상조이며 현 시점에서는 금지해야 한다는 입장을 가지고 있다.

과학자들은 현재 인간 배아의 핵 유전체 변형 기술이 가진 정확도와 정밀도를 충분히 알지 못하며, 그와 같은 과정을 통해 태어난 개인에게 미치는 안전성 및 잠재적인 장기 위험성에 대한 평가도 완전히 이루어지지 않았다. 뿐만 아니라, 이런 유전체 편집 기술이 가진 능력과 한계, 그리고 이 기술을 인간의 생식계에 적용했을 때 미칠 수 있는 영향에 대해 대중적으로 및 국제적으로 충분한 논의가 아직까지 이루어지지 않은 상태이다. **ISSCR**은, 인간 생식계에 변형을 가하는 것이 만에 하나 임상적 적용에 대한 허가를 받을 경우, 윤리적, 법적, 사회적으로 미칠 파장에 대해 더욱 깊이 있고 철저한 고찰이 이루어져야 한다고 생각한다.

반면, 미토콘드리아 치환 요법은 명백히 다른 방법을 사용하며 핵 유전체에 직접적인 변형을 수반하지 않는다. 미토콘드리아 치환 요법의 안전성과 유효성을 알아보기 위한 전임상시험은 현재 진행 중에 있으며 적절한 규제 관리 감독 하에 계속되어야 한다. 이 기술에 대한 깊이 있는 과학적 및 윤리적 논의가 최근 영국과 미국을 비롯하여 세계 여러 곳에서 이루어진 바 있다(영국 보건국[U.K. Department of Health], 2014; 미국 과학공학의학한림원[National Academies of Science, Engineering and Medicine], 2016). 이 기존의 보고서들이 제시한 지침에서는 미토콘드리아 치환 요법의 임상 중개 연구를 위한 타당한 검토, 승인, 관리 감독 체계를 제시하고 있다.

특별 검토가 요구되는 인간-동물 키메라 연구

권고 2.1.5: 중추신경계 또는 생식계의 키메라 형성을 위해 인간 전능 또는 만능 세포를 동물 숙주에 결합시켜 넣는 것이 수반되는 연구는 특별한 연구 관리 감독이 요구된다. 이를 관리 감독하는 데에는 철저한 과학적 지식이나 타당한 추론을 바탕으로 확보된 기초 동물 자료를 활용해야 하며, 동물 복지 원칙이 철저히 준수되어야 한다.

동물의 중추신경계 내에 고도의 기능적 외삽이 발생할 가능성을 가지고 있는 인간 세포를 이용하거나 동물 숙주 내에서 인간 생식세포 생성을 목적으로 하는 키메라 연구는 특별 검토가 필요하다(ISSCR, 2006; 영국 의과학회[Academy of Medical Sciences], 2011). 기관은, 실험동물의 신경계로 삽입되어 들어갈 수 있는 능력이 있는 인간 신경세포를 이용하는 키메라 연구를 특별 심사 절차로 검토할지 기존의 동물연구 심사 절차로 검토할지를 결정해야 한다. 동물 숙주의 특성을 상당한 수준으로 변형시킬 수 있다는 우려를 불러 일으키기에 충분할 만큼 기능적 삽입 정도가 상당한 경우는 특별 심사 절차로 진행해야 하며, 유연관계가 가까운 영장류에서 키메라를 생성하는 경우에는 특히 엄격하게 심사 절차를 실시해야 한다. 동물실험윤리위원회에는 관련 사안에 대한 전문성이 있는 과학자와 윤리학자를 추가해야 한다.

줄기세포를 기반으로 하는 인간-비인간 키메라 연구의 심의 및 관리 감독을 돕기 위해, ISSCR 법제 윤리 위원회는 기관 동물 연구 윤리 위원회에서 일반적으로 다루지 않는 사안이지만 심의와 관련된 일련의 고려사항을 통해 심사자들에게 지침이 될 수 있는 권고사항을 보고서로 발간했다(Hyun 등, 2007). 과거 유전자 변형 실험 동물에서 얻은 경험들은, 새로운 결합 및 결손 발생 가능성이 존재하는 변형에는 적절한 주의를 기울일 필요가 있음을 보여주었다. 오늘날의 표준 기준은 변형 동물이 수반되는 연구에 다음 사항을 반드시 포함할 것을 요구하고 있다. (1) 기저상태 동물 자료 확립, (2) 연구가 진행되는 동안 해당 종 동물의 정상 상태에서 벗어난 일체의 사항에 관하여 지속적으로 자료 수집, (3) 변형 동물에 발생하는 일체의 건강 상태 변화를 알아내기 위한 소규모 예비 연구 활용, (4) 연구 계획서 변경의 필요성과 실험대상 동물의 실험 중단을 결정할 권한이 있는 관리 감독 위원회의 지속적인 모니터링과 해당 위원회 대상 보고, 자료 수집 활동을 통해 확인된 사항들은 정확하게 보고해야 하고 다른 사람들도 이를 토대로 할 수 있도록 출판해야 한다. 이와 같은 4단계는 변형 동물에서 예측하지 못한 고통과 괴로움을 최소화하기 위한 것이다. 심사자와 시험자들은 개별 상황에서 적절한 판단을 내리는 가운데 이 권고 보고서에서 제안한 윤리 기준을 따라야 한다.

2.2 생체 유래 물질의 입수

인간 생식세포, 배아, 태아 조직, 체세포의 입수는 인간 배아 및 줄기세포 연구 수행의 일부이다. 인간 배아 및 줄기세포 연구에 관계된 국제 전문 과학계는 반드시 국제적으로 허용되는 연구 윤리 원칙과 현지 법률 및 규정에 따라 인체 생물학적 물질이 입수되도록 해야 한다.

원료 입수의 관리 감독

권고 2.2.1: 인간 배아 및 줄기세포 연구에 사용하는 것을 목적으로 하는 모든 생식세포, 배아, 또는 체세포는 입수하기 전 엄격한 사전 심의를 받아야 한다.

특별 EMRO 절차 또는 줄기세포 전문가를 보강하여 실시하는 기존의 인간 시험 대상자 연구 심의 위원회의 심의에서는, 취약 계층이 그들이 처한 의존적 상태나 자발적 동의 제공 능력 부족으로 인해 이용당하는 일이 없도록 해야 하고, 인체 유래물을 제공하도록 부당한 권고나 기타 부당한 영향을 받는 일이 없도록 보장해야 한다.

생체 유래 물질에 대한 동의

권고 2.2.2: 모든 생식세포 공여자들을 비롯하여 배아 및 배아 줄기세포 연구를 위한 모든 생체 유래 물질 제공 대상자 동의는 명시적이면서도 동시점에 이루어져야 한다. 대상자 동의는 일체의 생체 유래 물질을 연구팀에 전달할 것이 제안된 시점에 또는 생체 유래 물질을 채취하고 향후 연구 목적으로 보관하는 기간 동안 취득해야 한다.

명시적이면서 동시점에 이루어지는 동의란, 연구용 배아 및/또는 불멸 줄기세포주 유도에 특이적으로 사용하기 위해 입수가 이루어지는 시점에 공여자가 제공하는 동의로 정의된다. 임상 진료 과정에서 채취되었다가 폐기되는 조직 및 세포의 경우에도, 해당 생체유래물질을 인간 배아 생성이 수반되는 연구(예: 체세포 핵치환 또는 기타 전능성화 리프로그래밍 방법)에 사용하려면 명시적 동의를 획득해야 한다. 연구자가 조직은행을 통해 체세포를 입수하는 경우는 동시점 동의를 필요로 하지 않는다.

그러나, 배아 또는 생식세포 연구를 위해 조직 은행으로부터 체세포를 확보하는 것은, 공여자 조직을 사용할 가능성이 있는 용도 중 하나로 연구용 배아 또는 생식세포 생성을 특정하여 해당 조직은행의 대상자 동의 문서에 명시하고 있고, 해당 공여자가 이와 같은 잠재적 용도에 명확히 동의한 조직 검체의 체세포를 연구자가 사용하는 경우에 한하여 가능하다. 인체 유래물을 소아나 의사 결정 능력이 없는 성인으로부터 확보하는 경우, 부모 중 한 명, 법적 후견인, 또는 기타 관련 법규에 의해 승인된 사람의 동의를 받아야 한다. 미성년자 또는 의사결정능력이 없는 성인에게서도 승낙을 받는 것이 강력하게 권장된다.

배아 및 줄기세포 연구용 생체유래물질 입수에 대한 심의

권고 2.2.3: 입수 계획서 심의에서는 반드시 생체유래물질 공여자가 본인의 자발적 연구 참여라는 특정 측면에 대하여 적절히 고지를 받도록 보장해야 한다.

연구자들은 주의를 기울여 대상자 동의를 얻어야 한다. 대상자 동의 과정은 언어 장벽과 연구대상자의 교육 수준을 고려해야 한다. 연구용 생체유래물질 입수를 위한 대상자 동의에 공정하고 균일한 기준의 채택을 촉진하기 위해, ISSCR은 다운로드 후 특정



시험 계획서에 맞추어 변형할 수 있는 서식 문서를 제공하고 있다(별첨 2).

이 견본 문서들은 특정 연구의 용도에 맞게, 그리고 현지 법률을 준수하도록 변형해야 한다.

확보된 생체 유래 물질로부터 만능 줄기세포가 유도되는 경우에는, 그에 대한 대상자 동의서와 논의에서 해당 인간 줄기세포 연구의 핵심적인 측면을 설명하는 정보를 다루어야 한다. 이와 같은 정보에는 생체 유래 물질 공여자와 부분적 또는 완전한 유전적 일치 여부를 보이는 불멸 줄기세포주가 확립될 수 있다는 사실과, 현재로서는 완전히 예상할 수 없는 다른 연구 목적으로 해당 연구기관에 소속되지 않은 다른 연구자들과 그 줄기세포를 공유할 수도 있다는 사실 등이 포함되지만 그에 국한되지는 않는다. 대상자 동의서의 목록은 별첨 1을 참조하도록 한다.

연구용 조직을 제공하는 개인에 대한 금전적 사례

권고 2.2.4: 연구 관리 감독 주체는 배아, 생식세포, 또는 체세포 제공자들에게 주어지는 일체의 배상, 보상, 대가의 지급과 관련된 모든 계획을 승인 대상으로 해야 한다.

보관 중이던 생체 유래 물질을 연구용으로 제공하기로 결정한 개인은 연구에 참여하기로 결정하기 이전의 보관 비용을 보상으로 받아서는 안된다. 신선 체세포나 정자를 연구용으로 제공하는 경우, 공여자가 자가 부담해야 하는 비용에 대한 보상은 심의 과정 중에 결정할 수 있다. 연구용 배아 제공 또는 태아 조직의 제공 시에는, 해당 물질의 입수와 관련하여 공여자에게 자가 부담 비용 이외 일체의 금전적 사례나 대가를 제시할 수 없다.

권고 2.2.5: 연구용 난자 제공을 위해, 임상적 치료 과정이 아닌 난자 채취가 이루어지는 경우, 비금전적 부담에 대한 보상을 부당한 유인책으로 삼아서는 안된다.

생식세포를 채취하는 과정에서 여성은 남성에 비해 더 큰 부담을 안기 때문에, 여성의 노력에 대한 사사는 공정하고도 적절하게 이루어져야 한다. 동시에, 부당하게 이용될 가능성을 피하기 위한 주의도 기울여야 한다.

연구용 난자 제공이 허용되는 관찰권이라면, 인간 시험 대상자 연구 심의 위원회와 특별 EMRO 수행 주체는 다음의 기준에 따라 여성의 안전과 연구용 난자를 제공하는 여성이 자발적이면서도 정보를 안내 받은 상태에서 선택하는 것인지 여부를 평가해야 한다.

1. 사회적 약자(예: 경제적으로 어려운 여성)에게 치우쳐서 연구용 난자 제공에 참여할 것을 권장하는 일이 발생하지 않도록 모집 활동에 대한 모니터링을 실시해야 한다.
2. 비금전적 부담에 대한 보상이나 대가가 허용되는

관할권이라면, 그와 같은 보상이 부당한 유인책이 되지 않도록 보장하기 위해 대상자의 시간, 수고, 불편에 대한 금전적 사사 금액을 엄격하게 심의해야 한다.

3. 현지 인간 시험 대상자 연구 심의 위원회에서 허용하는 경우, 난자 제공자의 시간, 수고, 불편에 대한 보상은 유사한 침습도 및 부담의 의학적 절차를 받는 다른 연구 참여자들에 대한 보상 수준에 합당하게 상응해야 한다. 보상 수준은 난자 제공자들이 연구에 참여함으로써 겪는 신체적 불편 및 수고 등 당사자의 비금전적 부담에 대한 사사를 목적으로 해야 한다.
4. 어떤 종류의 금전 지급이나 기타 보상도 절대로 연구용으로 제공되는 난자의 수나 품질에 대한 반대급부로 지급되어서는 안된다.
5. 난자 채취는 의학적으로 자격이 있으며 숙련된 의사에 의해서만 실시되어야 하고, 난소 과다 자극 증후군의 위험을 줄이기 위해 빈번한 모니터링을 실시해야 한다.
6. 배란 유도의 장기적 영향은 알려져 있지 않으므로, 여성들은 배란 유도가 연구를 목적으로 하는 것이든 보조 생식술을 목적으로 하는 것이든 관계 없이 일생 동안 받는 호르몬 유도 난소 자극 주기의 횟수를 제한해야 한다. 한도는 세심한 연구 심의 및 관리 감독 절차로 결정되어야 하며, 건강에 미치는 위험에 대하여 최근에 입수된 과학적 정보를 절차 과정에서 안내해야 한다.
7. 생체 유래 물질의 동의를 받거나 채취를 담당하는 불임 클리닉이나 다른 제3자는 명시적으로 규정된 비용에 근거한 보상 및 전문적 서비스에 대한 비용 외에 획득한 물질에 대한 대가를 받아서는 안된다. 불임 클리닉은 연구용 조직 제공을 통해 영리를 취해서는 안된다.

난자 채취 및 제공자의 수고에 대한 금전적 사사를 둘러싼 윤리적 고려사항과 관련하여 심의 위원회에 지침을 제공하고자, ISSCR 법제윤리위원회는 해당 문제들에 대한 고려사항들을 기술한 자문보고서를 발간했다(Haimes 등, 2013).

치료와 연구 동의를 분리

권고 2.2.6: 연구 기증을 위한 대상자 동의는 임상 치료를 위한 환자 동의와 구분되어야 한다.

자유롭고 자발적인 선택을 용이하게 하기 위해, 불임 치료를 위한 생식세포 제공이나 배아 생성과 관련된 결정을 내리는 데에 있어서 해당 생체유래물질을 연구에 사용할 것을 제안하는 연구자가 영향을 미쳐서는 안된다. 임상적 치료 과정 동안, 연구자들은 불임 치료팀원에게 환자로부터 최적의 불임 치료에 필요한 것보다 더 많은 수의 배아 생성 또는 더 많은 수의 난자 채취를 요청해서는 안 된다. 가능한 한,



주치의 또는 불임 전문의가 입수된 물질에 대한 연구 수행을 제안하는 연구자이기도 해서는 안 된다.

유럽 CNS 이식 및 보존 네트워크(Network of European CNS Transplantation and Restoration, NECTAR)가 발간한 태아 조직 연구 지침과 미국 법령에 따라, 임신의 종료에 대하여 여성이 내리는 결정은 당사자의 태아 조직이 연구에 사용될 가능성에 영향을 받아서는 안 된다. 태아 조직 입수 및 연구에 대한 대상자 동의는 대상 여성이 합법적으로 임신을 종료하기로 결정한 후이면서 유산 절차를 실시하기 전에 취득해야 한다. 의학적 절차는 공여 태아 조직을 연구에 사용하기 용이하게 하기 위한 목적만으로 표준 진료를 벗어나서는 안 된다. 의사와 의료기관은 연구용 태아 조직의 입수를 통해 영리를 취해서는 안 된다.

생체 유래 물질 입수를 위한 대상자 동의

권고 2.2.7: 인체유래물 입수와 관련된 대상자 동의 절차와 연구 설계는 엄격하게 이루어져야 한다.

대상자 동의서는 대상자 동의 절차 중 하나의 측면에 불과하다. 대상자 동의서의 목적은 윤리적으로 관련된 모든 정보가 논의되었음을 기록으로 남기는 것이다. 대상자 동의서만으로 연구진과 인체유래물 제공자들 간의 논의를 대체할 수는 없다. 그러므로 연구자들은 대상자 동의 과정 자체를 강화하는 데에 집중할 것이 권장된다. 이 절차는 다음의 방식으로 강화될 수 있다.

1. 가능한 한, 대상자 동의 논의를 수행하는 자는 연구 계획서와 관련하여 기득권이 없어야 한다. 연구팀원이 대상자 동의 과정에 참여할 경우, 그 역할이 공개되어 있어야 하고 투명하고 정확하게 정보가 제공되도록 보장하기 위해 주의를 기울여야 한다.
2. 실증 연구에 따르면 대상자 동의는 정적인 일회성 공개 행사에 반해, 동적이고 상호작용이 있으며 발전적인 절차일 때 가장 효과적인 것으로 나타났다(Flory와 Emanuel, 2004). 따라서, 연구자들은 생체유래물질 공여자들에게 연구 계획에 참여하는 것에 대해 충분히 논의할 수 있는 기회를 주어야 한다.
3. 인체 유래물을 입수하기 이전에 해당 물질 제공자가 요청에 따른 상담 서비스를 활용할 수 있어야 한다.
4. 모든 유형의 인체 생물학적 물질 입수에 대한 대상자 동의 관련 연구와 함께, 관련이 있는 경우 난자 회수와 연관된 장기적 위험에 대하여 진행 중인 연구를 고려하여 동의 절차를 수정해야 한다.

2.3 인간 만능 즐기세포주의 유도, बैं킹, 배포

권고 2.3.1: 새로운 hESC 세포주 유도 연구 계획서는 과학적 타당성이 제시되어야 하고 적절한 전문성을 갖춘 과학자가 실시해야 한다. 이와 같은 세포주 유도를 수행할 수 있는 특권에는 해당 세포주를 연구 단체들과 나누어야 하는 의무가 수반된다.

비배아 즐기세포주 유도에 대하여 특별 EMRO 절차가 요구되는 것은 아니지만, बैं킹과 배포에 대한 일반적 원칙과 기대되는 바는 과학적으로 귀중한 모든 종류의 즐기세포주에 폭넓게 적용된다.

세포주 유도 계획 중 बैं킹

권고 2.3.2: 유도 연구계획서에는 새로운 세포주의 बैं킹과 공동이용에 대한 사항이 명확하고 상세하게 기술되어야 한다. 새로운 만능 즐기세포주는 일반적으로 세포주 유도와 최초 발표가 이루어진 후 가능한 한 빨리 이용할 수 있게 해야 한다.

많은 자금 제공처 및 학술지들의 정책과 마찬가지로, ISSCR은 발표와 동시에 해당 세포주가 분양 및 배포되도록 연구자들이 조기에 세포주를 중앙 보관소에 기탁할 것을 권장한다. 세포주 유도를 수행하는 연구자는 새로운 세포주의 특성 분석, 보관, बैं킹, 배포에 대하여 문서로 된 상세 계획을 가지고 있어야 한다. 유도를 수행하는 연구자는 공여자의 개인정보 보호를 위한 계획을 제시해야 한다. 연구자는 또한, 요즘과 같은 데이터 집약적 연구 시대에, 완전한 개인정보 보호는 보증하기 어려울 수 있음을 공여자에게 알려야 한다.

우연한 발견사항

권고 2.3.3: 연구자 및 보관소는 우연히 발견한 사항을 연구대상자에게 알려줄지 여부와 알릴 방법에 대한 방침을 세워야 한다. 대상자 동의 과정 동안 이 방침에 대한 설명이 이루어져야 하며, 만약 있다면 잠재적 대상자는 어떤 종류의 우연한 발견사항을 알기를 원하는지 선택할 수 있어야 한다. 관찰권에 따라 공중 보건과 관련된 발견사항은 보고가 법으로 요구될 수도 있다.

인간 즐기세포주, 특히 체세포로부터 유래된 세포주로 연구가 진행되는 동안, 연구자는 생체 유래 물질 공여자에게 중요할 수 있는 정보를 발견할 수도 있다. 우연한 발견사항을 생체 유래 물질 공여자에게 알리는 것이 가지는 최종적인 손익은 현재로서는 불분명하기 때문에, 모든 연구와 관찰권에 걸쳐 단일한 방안으로 우연한 발견사항을 관리하는 것은 적절하지 않을 수도 있다. 우연한 발견사항을 연구 대상자에게 알려주는 계획이 연구에 포함되어 있는 경우, 연구자들은 대상자의 담담의가 참여하는 가운데 충분한 자원이 지원되고 실용적인 피드백 방식을 제안해야 하고, 가능한 경우 일체의 우연한 발견사항에 대한 검증을 포함하도록 한다.

다른 연구자로부터 물질을 제공 받는 연구자는

우연히 발견된 정보와 관련하여 공여자에게 연락을 취하거나 공여자의 신원을 알아내려는 시도를 하는 것이 일반적으로는 금지되어 있다는 것을 알고 있어야 한다. 공여자에게 연락을 취하는 것은 일차 연구기관 또는 중앙 보관소가 다루어야 할 문제이다. 그러나 이차 연구자는, 책임있는 당사자들 중 어느 쪽이든 가지고 있는 우연한 발견사항에 대한 방침을 알고 있어야 한다.

앞선 예시의 경우, 중앙 보관소는 일차 연구자(또는 다른 생체 유래 물질 채취자)가 수립하고 대상자 동의 과정 동안 공여자에게 안내되었던 우연한 발견사항 방침을 따라야 한다.

우연한 발견사항에 관한 방침이 성공적으로 이행될 수 있는지 여부는 세포주 배포 시 이력추적 가능 여부에 달려 있다. 그러므로, 모든 제공자와 수여자는 반드시 물질 이전 계약을 철저히 준수하는 가운데 세포주 배포가 이루어지도록 보장해야 한다.

보관소

권고 2.3.4: ISSCR은 새롭게 유도된 줄기세포주 수용과 국제적 배포를 담당할 것으로 기대되는 국가 및 국제 보관소 설립을 권장한다.

줄기세포주의 교환과 배포를 용이하게 하기 위해, 보관소는 공통의 방법과 기준을 세우고 준수하기 위한 노력을 기울여야 한다(5항, 줄기세포 연구 기준 참조). 최소한 각 보관소는 자체 지침을 확립하고 그 지침을 일반에 공개해야 한다. 보관소는 명확하고 쉽게 이용할 수 있는 물질 이전 계약서를 가지고 있어야 한다. 물질 이전 계약서 견본은 별첨 3에서 확인 가능하다. 각 보관소는 자체 배포 기준을 가지고 있을 수 있다. 보관소는 세포주가 해당 보관소의 기준을 충족하지 못하는 경우 보관을 거절할 권리가 있다. 보관소는 만능 줄기세포주 및 관련 물질들의 기탁, 보관, 분양과 관련하여 명확하면서도 대중들이 활용할 수 있는 실시 계획서도 보유하고 있어야 한다.

기탁의 경우, 보관소는 기탁자 측의 관련 연구 심의 및 관리 감독 절차와 관련된 문서를 받아야 한다. 이 문서들은 보관소에서 파일로 보관해야 한다. 여기에는 연구 물질을 이 지침에 요약된 대로 윤리적이고도 법적인 입수 원칙에 따라 입수하는 과정이 승인되었다는 근거, 새로운 세포주 유도의 연구계획서 승인, 공여자의 동의서 사본, 해당 사항이 있는 경우 공여자에게 제공되는 모든 종류의 직접 비용 보상 및 금전적 사사에 대한 내용이 포함되지만 그에 국한되지는 않는다.

보관소는 기탁자로부터 모든 기술적 정보를 확보해야 한다. 예를 들면, 세포주 유도에 사용된 방법, 배양 조건, 감염성 질환에 대한 검사, 계대 수, 특성 분석 결과가 이에 해당한다. 보관소는 이 정보를 대중에 공개하도록 한다. 보관소가 기탁자의 시험 계획서를 변형하거나 추가 자료를 얻었다면 이에 관련된 내용도 대중에 공개하도록 한다.

보관소는 다음의 업무들을 수행하지만 수행 범위가

다음에 국한되지는 않는다.

1. 기탁 신청의 검토 및 승인.
2. 기탁물에 고유 식별자(색인 번호) 부여.
3. 세포주의 특성 분석.
4. 인간 병원체 검사.
5. 세포주의 증식, 관리, 보관.
6. 모든 절차의 품질 보증 및 품질 관리.
7. 관련 특성 분석 자료, 시험계획서, 세포주 활용 가능 여부에 대한 내용을 담고 있는 웹사이트의 관리.
8. 분양된 세포주의 이력 추적.
9. 물질 분양에 대하여 명확하고도 공정한 요금 내역 고지. 보관소는 국제적으로 분양하도록 하고, 배송료 및 수수료를 포함하여 필요한 비용 만을 부과하도록 한다.
10. 우연히 알게 된 건강 관련 사항을 공여자에게 알려줄 경우, 실시 계획 준수.

줄기세포주의 출처

권고 2.3.5: 해당 세포주들이 연구 단체들에서 널리 사용되는 경우, 줄기세포주의 출처를 문서화하는 것이 필수적이다. 관련된 대상자 동의서와 유전체 및 기능 특성 분석에 관한 일차 원자료 열람을 통해 쉽게 출처를 확인할 수 있어야 한다.

인간 줄기세포주 생성에 관여되는 원료의 특성으로 인해, 공여자와 공여자 정보를 기밀유지를 보호할 수 있는 적절한 안전조치를 취하도록 한다. 줄기세포주의 유용성을 최대화하고 향후 잠재적인 치료적 활용을 불가능하게 만들지 않기 위해, 가능한 한 많은 공여자 정보를 세포주와 함께 유지하도록 한다. 이 정보에는 성별, 민족, 병력, 감염성 질환 선별 등이 포함되지만 그에 국한되지 않는다. 현지 법률에 따라, 공여자 검체와 세포주는 무기명화 또는 신원을 확인할 수 없도록 해야 한다. 보관소는 입수하는 과정에서 제공되었던 모든 직접 비용 보상 또는 모든 종류의 금전적 사사를 포함하여 대상자 동의서와 공여자 정보를 모으고 관리한다.

연구 물질의 이용 기회

권고 2.3.6: 공공기관이든 사립기관이든, 학계이든 학계가 아니든 관계없이, 인간 줄기세포 연구에 관여하는 기관은 이 지침 및 관련 법규로 결정된 바에 따라 절차를 수립하고 그 절차에 따라 과도한 금전적 제약이나 행정적 저항 없이 과학적으로 타당하고 윤리적인 목적을 위해 연구 과학자들이 제약없이 연구 물질을 이용할 기회를 가질 수 있도록 해야 한다.



ISSCR은 그와 같은 기관들이 지적 재산을 산업체에 분양하게 될 때 연구 단체들을 위해 비독점적 접근권을 유지하고 대중의 이익을 일차 목적으로 우선시할 것을 권고한다. ISSCR은 연구자들이 인간 줄기세포 연구에 참여하는 특권을 부여 받은 것에 대한 필수조건으로 생물학 연구 단체들이 비상업적 연구를 목적으로 연구물질을 용이하게 구할 수 있도록 하는 것에 동의해야 한다는 원칙을 지지한다. 세포를 공급하는 기관이나 연구자에게 과도한 재정적 부담이 되지 않도록, 수령하는 측에서 세포주 증식, 취급, 배송에 따른 수수료를 부담하도록 한다.

ISSCR은 소중한 연구 자원이 국경을 초월하여 더 널리 보급될 수 있도록, 인간 줄기세포 연구를 수행하는 과학자들에게 자신이 유도한 일체의 인간 줄기세포주를 국가 또는 국제 보관소에 기탁할 것을 권장한다. 과학자들과 줄기세포 보관소는 국제 협력 촉진을 위한 표준 작업 지침서 조화에 협력해야 한다 (5항 줄기세포 연구의 표준을 함께 참조).

2.4 시행 방안

권고 2.4.1: ISSCR 지침은 학계, 전문가 사회, 기관의 자체 규정 기준을 통해 유지 및 시행하도록 한다.

신중하고도 투명한 대화를 통해 인간 배아 및 줄기세포 연구의 윤리 기준 및 실천에 관한 합의의 도출하는 것은 신뢰를 바탕으로 국제 협력을 진행하고 세계 어느 곳에서도 과학계 및 윤리계가 타당한 것으로 수용할 수 있는 연구를 수행할 수 있도록 하는 필수 촉매제이다. 이와 같은 기준과 지침은 해당 분야의 모든 연구자들에게 적용되는 종합 행동 수칙이 된다. 과학 출판물의 선임 또는 책임 저자는 특히 인간 배아 및 줄기세포 연구를 수행하는 과정과 각각의 조직 또는 과제에서 일하는 연구자들을 감독하는 과정에서 이 지침에 담긴 행동 수칙의 준수를 보장할 책임을 진다. 인간 배아 및 줄기세포 연구를 수행하는 기관은 해당 기관의 후원으로 일체의 관련 과제에 종사하는 연구자들, 특히 비선임급 연구자들에게 관련 기준 및 지침에 관하여 지속적으로 최신의 정보를 제공하기 위해 최선의 노력을 기울이도록 한다.

논문 출판 시 동료 검토 및 편집위원단 심사과정에서 면밀한 윤리 기준에 따라 연구가 수행되고 있는지를 보장하는 것에 관심을 두는 것이 타당하다. 학술지 편집위원과 투고 논문 심사자는 적절한 윤리 체계 심사와 연구 과정 감독을 위해 연구 계획서와 동의서 열람을 요청할 수 있으며, 해당 지침이나 규정 또는 그에 상응하는 바를 준수하였음에 대한 저자의 진술을 요구할 수 있다. 저자는 적절한 연구 감독 절차에 따라 승인을 취득한 후 해당 연구를 실시했다는 진술을 포함하도록 한다.

연구비 지원자, 특히 해당 연구를 수행하는 개별 과학자는 제안한 연구가 윤리적 및 법적으로 관련 현지 및 국가 규정과 이 지침 또는 그에 상당한 바를 준수하고 있음을 입증하는 충분한 문서를 연구비 지원 기관에 제출하도록 한다. 연구비 지원

기관은 이 지침 또는 그에 상당한 바를 준수할 것을 서약하고 해당 기관의 연구비 지원을 받는 기관에게도 동일한 서약을 요구하도록 한다.

마지막으로, 앞서 기술한 바와 같이, ISSCR은 국제적으로 용인되는 인간 배아 및 줄기세포 연구의 기준 및 지침이 용이하게 채택될 수 있도록, 연구용 인체 유래물 확보를 위한 동의서 견본과 물질 이전 및 공유 계약서 견본을 다운로드할 수 있도록 공개해 두었다(별첨 2 및 3). 이 서식들은 현지 법규를 따르도록 변형할 수 있다.

3. 줄기세포의 임상 중개

이 항에서는 기초 줄기세포 연구를 적절한 임상적 응용으로 책임감 있게 중개하기 위해 언급되어야 하는 과학적, 임상적, 규제적, 윤리적, 사회적 문제들을 다루고 있다.

기초 줄기세포 연구의 급격한 발전과 인간 질환 동물 모델에서 세포를 이용한 성공적 중재를 다룬 수많은 보고들로 인해 재생 의학과 세포 치료의 희망에 거는 기대가 높아졌다. 언론과 대중이 세포치료에 보내는 막대한 관심은, 공정하고 철저하면서도 냉정하게 평가한 전임상 근거로 타당성을 입증하기 훨씬 이전에 임상에 적용하고 임상시험을 개시하려는 방향으로 문제가 되는 경향을 보이고 있다. 임상시험은 연구 대상자에게는 부담이 되며 비용도 많이 소요된다. 합리적 근거, 가능성 있는 작용기전, 높은 성공률이 입증되기 전에 새로운 기전의 의학 중재법에 투자가 이루어지게 되면 한정되어 있는 자원을 허비하게 되며 임상시험 대상자들을 불필요하게 위험에 노출시키게 된다. 이 항에서는 신중하면서도 근거에 기반한 임상 중개 발전에 대하여 논한다. 줄기세포 과학은 일반적으로 받아들여지는 철저한 일련의 이행지침을 준수할 때 그 가능성을 가장 잘 실현할 수 있게 된다.

3.1 세포 가공 및 제조

대부분의 국가 및 관할권에서는, 환자 보호와 신중한 자원 활용을 보장함으로써 새로운 치료법이 대중을 위해 가장 널리 유익하게 활용될 수 있도록 의학적 치료용 세포 제품의 사용을 정부 기관이 규제하고 있다. 현재 일부 세포 및 줄기세포 기반 제품들이 인체 적용에 승인을 받은 상태이기는 하지만, 무수한 질환에 적용하기 위해 시험 실시 중에 있는 새로운 세포 제품의 수는 증가하고 있으며 이 제품들의 가공, 제조, 규제 승인을 받기 위한 과정에서는 새로운 어려움이 발생하고 있다. 잠재적 세포 제품의 다양성을 고려하여, 이 지침에서는 환자에게 투여될 세포들이 최대한 안전한 상태로 효과가 있으면서도 안전하도록 보장하기 위해 모든 제품의 세포 가공 및 제조 과정을 치밀하고, 전문적이며, 독립적인 심의

및 관리 감독 하에서 실시해야 한다는 점을 강조한다. 인체 밖에서 세포에 가하는 조작은 최소한도라 하더라도 병원체 오염이라는 추가적인 위험을 가져올 수 있으며, 배양액 중에서 장기간 계대 배양을 실시할 경우 유전체 불안정성 및 후성유전학적 불안정성이 발생하여 세포의 기능 변형 또는 종양화가 초래될 가능성이 있다. 많은 국가에서 세포를 환자에게 투여하는 것을 관리하기 위한 규정을 확립하였으나, 새로운 유사 만능 세포 및 다수의 관련 세포치료와 관련하여 최적화된 세포 가공 표준작업지침서, 특성 분석 시험계획서, 출하 시 기준은 더 정비가 필요한 상황이다.

줄기세포와 그 후대 세포가 가지고 있는 고유한 특성인 증식 및 재생능과 해당 치료 방식 적용에 잠재된 불확실성으로 인하여, 규제 당국은 줄기세포 기반 치료와 관련하여 기존의 규정 범위에서 예견할 수 없었던 특수한 어려움을 겪고 있다. 다음의 권고사항들은 세포 가공 및 제조와 관련된 일반적인 고려사항들을 담고 있다.

3.1.1 원료의 확보

공여자 동의

권고 3.1.1.1: 세포를 동종적 사용을 목적으로 기증하는 경우, 공여자는, 가능한 한 잠재적인 연구 및 치료적 사용 조건, 우연한 발견사항에 대한 고지, 상업적 활용의 가능성, 기타 사항 등을 다루며 법적으로 유효한 서면 대상자 동의를 제공해야 한다.

연구자들은 반드시 대상자 또는 대상자를 대신하여 결정을 내릴 대리자가 연구 참여와 관련된 줄기세포의 특이적인 측면을 충분히 이해하도록 해야 한다. 공여자 동의와 관련된 논점 목록은 별첨 1을 참조하도록 한다.

인간 공여자로부터 최초로 조직을 입수하는 단계는 관할권에 따라 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)이 요구될 수도 요구되지 않을 수도 있지만, 항상 비임상 시험 관리기준(GLP) 및/또는 인간 조직 입수와 관련된 규제 지침을 따르고 오염, 감염, 병원체 전염의 위험을 최소화하기 위해 지속적으로 전반적 주의를 기울여야 한다.

공여자 선별

권고 3.1.1.2: 혈액 및 고형 장기 기증의 경우와 마찬가지로 감염성 질환과 다른 위험 요인들에 대해, 그리고 적절한 경우 유전 질환에 대해 공여자를 선별해야 한다.

만능 세포 생성을 위한 조직 입수는 다른 목적을 위한 세포 입수와 유사하며 동일한 법규와 규정을 적용한다. 그러나, 조직은 한정된 수의 수여자에게 배포되는 반면 iPSC나 다른 만능 유도 동종 조직은 대규모 대상군에게 이식될 가능성이 있다는 점에서 조직 공여와 만능 줄기세포 생성 사이에 선별을 더욱 중요하게 만드는 중요한 차이가 있다.

또한, 세포는 이식 전에 배양으로 증식하고/하거나 이종 배양 물질에 노출될 가능성이 높다. 그에 따라 바이러스 및 프리온 입자 같은 다른 감염성 물질이 전염될 위험도 비례하여 증가한다. 세포 기반 치료의 중개 및 활용 시에는 규정을 주의하여 준수하고 세포의 이력을 추적하는 한편 위험 완화 계획을 수립하는 것이 필수적이다. 미국 식품의약청(FDA; <http://www.fda.gov/>) 및 유럽의약국(EMA; <http://www.ema.europa.eu/>)과 같은 규제기관은 공여자 검사 및 선별에 관한 지침을 발간한 바 있다.

3.1.2 제조

조직으로부터 생성된 파생 세포는 제조된 제품으로 간주되며 다양한 규정의 적용을 받는다. 일반적으로, 세포 제품을 제조하고자 하는 모든 연구자들은 최신의 GMP 실시 계획서를 활용하도록 한다.

제조 품질 관리

권고 3.1.2.1: 시약의 품질과 제조에 사용되는 실시 계획서의 일관성을 보장하기 위해 모든 시약과 공정에 품질 관리 시스템 및 표준 작업 지침서를 적용한다. 임상적 적용을 목적으로 광범위한 조작을 거친 줄기세포는 GMP 절차를 따르도록 한다.

서로 다른 세포 유형, 조직 기원, 제조 및 적용 방식들이 다양하여 세포 가공 및 제조에는 개별적인 맞춤형 접근이 필요하다. 배양액 중에 세포를 일정 기간 동안 둘 경우 세포는 체내에서와는 다른 선별압의 영향을 받게 된다. 배양액 중에서 세포는 노화하고 유전적 및 후성 유전적 변화 모두 축적될 수 있을 뿐 아니라 분화 거동 및 기능에도 변화가 발생할 수 있다. 세포를 배양하는 동안의 유전체 안정성에 대한 과학적 지식과 배양된 세포의 유전적 및 후성 유전적 상태 분석법은 아직도 확립 중에 있다. FDA와 EMA의 지침은 다른 문서들과 함께 세포 제품의 제조 및 품질관리에 대한 로드맵을 제공한다. 그러나, 앞으로 개발될 많은 세포 제품들이 예측하기 어려운 거동을 보이는 전적으로 새로운 형태가 될 것임을 고려하여, 과학자들은 반드시 가장 최신의 정보가 규제 절차에 반영될 수 있도록 규제자들과 나란히 함께 협력해야 한다. 시험간 비교와 용량-반응 상관성의 신뢰도 및 독성 기전 평가 결과를 보장하기 위해 필수적인 세포의 확인, 순도, 역가를 비교할 수 있도록 공통 기준을 마련하는 것은 중요한 목표이다.

가공 및 제조 관리 감독

권고 3.1.2.2: 세포 가공 및 제조 실시 계획서의 관리 감독 및 심의 정도는 세포의 조작, 기원, 적용 목적에 따른 위험, 임상시험의 특성, 해당 제품에 노출될 연구대상자 수에 비례한다.

만능 줄기세포는 오랜 기간 동안 배양 유지됨에 따라 발생하는 돌연변이 획득, 부적절한 세포 표현형으로의 증식 및 분화, 양성 기형종 형성 또는

악성 종양 파생, 분화 실패 등의 가능성이 포함된
만능성으로 인해 추가 위험을 가지고 있다.

줄기세포 유래 제품의 안전성을 최대화하기 위해
적절한 검사가 개발되어야 한다.

수여자에게 더 큰 위험을 가중할 수 있는 요인들로는
세포의 증식 및 분화 잠재력, 기원(자가 유래, 동종
유래), 유전적 조작의 유형(조작을 가한 경우), 동종
목적 대비 비동종 목적 사용 또는 이소성 사용,
수여자 체내 잔존성, 세포 유형의 종특이성 수준,
조직 및 장기 내로 기대되는 세포 생착(대비, 예를
들면, 캡슐화)등이 있다.

적절한 세포원료를 활용할 수 있는 경우, 전반적이고
종합적인 유전 및 후성유전 평가와 기능 평가 등이
적용되며, 이들은 독립적인 전문가로 구성된 패널의
심사 과정 중에 명시되어 있어야 한다. 동결보존
또는 다른 방법으로 보존된 제품의 경우, 단기 또는
장기 보존이 제품의 역가에 미치는 일체의 영향을
확인해야 한다. 위험도 상승과 관련이 있는 인체
유래물(예: 동종 및 혼합 원료 물질)은 안전성과
품질에 대해 엄격히 검사한다.

세포 기반 제품이 최소 조작임을 주장하고 이를
근거로 규제 관리 감독에서 면제 받는 경우,
독립적이며 이해관계가 없는 전문가가 규제 관리
감독의 적정 수준을 결정할 수 있으며 그 결과에
따라 세포 조작 공정에 걸친 철저한 검토는 시술자가
책임진다. 최근 FDA가 대중의 의견을 듣고자 발표한
지침 초안에는 자가 유래 세포 기반 제품의 조작이
더 이상 최소한도 또는 동종 목적 사용으로 간주되지
않을 수 있으며 그에 따라 FDA 관리 감독 대상이
되어야 함을 설명하고 있는 일련의 사례 깊고 설득력
있는 원칙을 담고 있다.

일반적으로, 세포 가공 및 제조의 검토는 후기
임상시험에서 세포를 검사하는 경우, 임상 환경에서
사용되는 세포의 경우, 또는 다수의 환자에게
투여되는 세포의 경우에 더욱 엄격하게 이루어진다.

세포의 배양액 또는 보존액 중 성분

권고 3.1.2.3: 세포 배양액이나 보존액에 사용된 동물 유래
성분은 언제든지 가능한 경우 인체 유래 성분 또는 화학적으로
규명된 성분으로 대체해야 한다.

동물 유래 성분은 변이도가 높고 병원체 또는 원치
않는 생물학적 물질의 전염 위험이 존재하는 경우가
빈번하다. 연구자들은 가능한 대체물이 없음을
입증하고 동물 기반 성분 사용에 대하여 우호적인
위험성/유익성을 문서로 제시함으로써 이 권고를
반박할 수 있다.

출하 기준

권고 3.1.2.4: 인체 투여용 세포 출하 기준은 배양 중 획득된
이상으로 초래되는 위험성을 최소화할 수 있도록 설정해야
한다. 제품 출하를 위해서는 공정 중 검사를 비롯하여 최종

제품의 검사가 필요할 수 있으며 해당 검사는 심사 과정 중에
명시되어야 한다.

만능 세포의 특성과 특징적인 기형종 형성능으로
인해, hESC와 유도 만능 줄기세포 또는 그 분화
유도체의 잠재적 종양원성이 특히 우려되고 있다.
공정 중 검사를 실시하는 동안, 핵형 상의 불안정성과
더불어 시험계획서 검토 과정에서 규정된 추가적인
전반적 유전 및 후성유전 평가지표를 평가하는 것이
중요하다.

보관소 및 데이터베이스

권고 3.1.2.5: 연구비 지원처, 산업계, 규제처는 임상적으로
유용한 세포주의 공공 보관소와 데이터베이스를 확립하고
특정 질환 치료에 해당 세포의 활용도를 결정할 수 있는
적절한 정보가 포함되도록 함께 노력을 기울여야 한다.

일부 줄기세포 제품은 최소 조작과 즉시 사용을
수반하는 반면 향후 사용을 위한 보관을 필요로
하는 줄기세포 제품도 있다. 기존에는 두 가지
형태의 줄기세포 은행이 존재한다: (1) 개인으로부터
세포를 채취하고 해당 개인 또는 지명된 가족 일원의
향후 사용을 위해 보관하는 민영 은행과 (2) 혈액
은행과 비슷한 형태로, 세포를 확보, 가공, 보관하여
필요도에 기초한 우선순위 목록에 있는 적합
수여자에게 전달하는 공공 은행. 줄기세포에 기반한
치료법이 효과가 있는 것으로 입증되고 표준 치료가
된다면, 은행 설립은 공익을 위한 것이 될 수 있다.
은행은 사회 정의와 광범위한 활용을 고취할 수
있도록 유전적 다양성을 반영하도록 한다.

데이터베이스는 소유권자의 정보 유출을
방지하면서도 적절한 개인이 활용하기 용이하도록
신중히 검토하여 설계가 이루어져야 한다. 단일화된
보관소가 확립될 가능성이 낮기 때문에, 보관에
관한 표준 기준의 조화와 합의된 표준 작업 지침서
개발을 촉진할 수 있도록 필수 레지스트리 또는 혈액
은행 협회들을 아우르며 국제적으로 어느 곳에서도
소속되지 않은 기관을 두는 것이 중요하다.

3.2 전임상시험

전임상시험의 목적은 1) 제품의 안전성에 대한
근거를 제시하고, 2) 치료 효과에 대한 원리 증명
(proof-of principle)을 확립하는 것이다. 헬싱키
선언 및 뉘른베르크 강령과 같은 국제 연구 윤리
원칙에서는 임상시험을 실시하기 전에 동물 시험을
수행할 것을 강력히 권장하고 있다. 연구자들은
사람을 대상으로 줄기세포 임상시험을 개시하기
전, 적절한 생체외 및/또는 동물 모델에서 임상적인
전망을 설득할 수 있는 근거를 얻어야 한다. 이
때 전임상시험을 엄격하게 설계하고, 보고하며,
독립적으로 검토하고, 임상시험을 개시하기 전에
규제적인 관리 감독의 적용을 받도록 해야 하는 것이
기본 원칙이다. 이는 임상시험의 과학적 및 의학적
타당성을 보장하는 데에 도움이 된다.



세포 기반 치료는 전임상시험을 실시하는 데에 고유한 어려움이 있다. 많은 경우 동일한 종에서 상용 세포를 얻을 수 없다. 면역 억제 동물 모델은 유용하기는 하지만 이식된 세포에 면역계가 미치는 영향을 확인할 수 없다. 이식된 세포는 훨씬 더 복잡적이고 이식 후에 예측할 수 없는 방향으로 변화할 수도 있기 때문에, 동물 모델에 적용한 세포 치료를 인체에 외삽하는 것은 저분자 제품에 비해 훨씬 더 어려움이 따른다.

3.2.1 일반적 고려사항

동물 복지

권고 3.2.1.1: 줄기세포 기반 치료제의 전임상시험에서는 동물 모델을 많이 사용한다는 점을 생각해 볼 때, 연구자는 **3R** 원칙, 즉 개체수를 줄이고(**Reduce**), 시험계획을 개선하며(**Refine**), 언제나 가능한 경우 생체외 또는 비동물 실험 체제로 대체하는(**Replace**) 원칙을 준수하도록 한다.

이 권고는 재현 실험 실시나 적절한 통계적 검정력 달성에 배치되는 것이 아니다. 오히려, 이들은 동물 실험이 확고한 결론을 뒷받침할 수 있도록 하기 위한 핵심적인 단계이다. 또한 이 권고를 제외 또는 비동물 기반 시스템이 임상시험을 뒷받침하기에 충분하다고 시사하는 것으로 해석해서도 안된다.

전임상시험의 목적

권고 3.2.1.2: 초기 단계 임상시험에 앞서 전임상시험에서 안전성과 유효성이 엄격하게 입증되어야 한다. 임상시험 실시에 요구되는 전임상 입증 강도는 예정된 임상시험의 위험성, 부담, 윤리적 민감도에 비례하여 증가한다.

효력 시험은 임상시험으로 진입하기 위한 과학적 타당성을 제시한다.

계획된 임상시험이 진행도가 낮은 질환자를 연구대상자로 하는 경우, 침습적인 투여 접근법이 계획되어 있는 경우, 또는 세포 제품이 더 높은 수준의 위험성 및 불확실성을 가지고 있는 경우에는 더욱 엄격한 설계와 보고 기준이 요구된다.

그러나, 과학적 자원들을 신중하게 활용한다는 것은 인간 연구대상자가 진행도가 높은 질환을 가지고 있거나 위험성이 크지 않을 때조차도 시험은 기대되는 유효성의 타당한 과학적 근거를 기반으로 해야 함을 의미한다.

시험의 타당성

권고 3.2.1.3: 모든 전임상 안전성 및 유효성 평가 시험은 임상에서 예견되는 전망을 정밀하고, 정확하며, 편향되지 않도록 측정할 수 있는 방식으로 설계해야 한다. 특히, 임상시험 진입 신청을 위해 설계된 시험은 높은 수준의 내적

타당성을 가져야 한다. 즉, 그와 같은 시험은 모호화하고자 하는 임상 시나리오를 보여주는 것이어야 하고 반복 검증이 이루어져야 한다.

임상시험과 마찬가지로, 전임상 실험에서도 선택 편향과 출판 편향 등 수많은 편향 및 교란인자들의 원인들을 마주치게 된다. 수십 년간, 임상 연구자들은 무작위 배정 할당, 눈가림 상태에서의 결과 평가, 또는 검정력 계산 등의 기법을 활용하여 편향 및 교란 효과의 최소화를 추구해 왔다. 임상시험을 뒷받침하기 위한 전임상시험에도 그와 같은 엄격함을 적용해야 한다. 무수한 연구진들이 임상시험을 뒷받침하는 것을 목적으로 하는 전임상시험 설계의 기준에 대하여 분명한 견해를 제시했다(Fisher 등, 2009; Henderson 등, 2013; Landis 등, 2012; Kimmelman 등, 2014). 핵심적인 설계 원칙으로는 다음과 같은 것들이 있다:

1. 연구자들은 시험이 적절한 통계적 검정력을 가지도록 하고, 적합한 대조, 무작위 배정, 눈가림을 사용하며, 적절한 경우 용량-반응 상관성이 확립되도록 보장함으로써 편향과 임의 변이를 감소시켜야 한다.
2. 연구자 및 의뢰자는 반드시 전임상시험이 임상시험 상황을 모형화하도록 해야 한다. 연구자는 기저 상태에서 질환의 표현형에 대한 특성을 분석해야 하고, 인간의 질환을 가장 잘 반영하는 동물 모델을 선택하며, 임상 결과를 가장 잘 반영하는 결과 척도를 사용하고, 치료 효과의 작용기전을 뒷받침하는 근거를 제시해야 한다.
3. 연구자 및 의뢰자는 가급적이면 독립된 실험실 조건에서 두 가지 이상의 동물 모델을 대상으로 결과를 반복 검증하여 동물에서의 효과가 확고함을 보장해야 한다.
4. 연구자 및 의뢰자는 해당 시험이 탐색적 시험(즉, 가설을 만들거나 기초 과학에서 주장하는 바의 입증 목적 포함) 또는 확증적 시험(즉, 사전에 명시된 가설과 실험계획서를 사용하고 확고한 결론을 뒷받침할 수 있게 통계적 검정력을 가짐) 인지 여부를 사전에 명시하여 보고해야 한다. 전임상 연구자는 확증적 시험을 실시한 이후에만 임상적 사용에 대한 주장을 내세울 수 있다.

3.2.2 안전성 연구

인간 세포는 3.1항, 세포 가공 및 제조에서 기술된 조건 하에서 생산해야 한다. 원치 않는 세포 유형의 오염 가능성을 포함하는 세포군의 특성 분석, 세포 제품의 증식 및/또는 비정상적 분화의 통제를 위한 적절한 안전대책에 특별히 주의를 기울여야 한다. 배양액에서 성장한 세포, 특히 장기간 배양하거나 스트레스 조건에서 배양한 경우에는 흠배수체 또는 DNA의 재배열, 결손, 기타 유전적 및 후성 유전적 변화와 같은 이상이나 세포 특성이 나타날 수 있으며, 그로 인해 종양 형성과 같은 심각한 병태가 초래될 수도 있다.

세포의 특성 분석

권고 3.2.2.1: 임상시험에 사용할 세포는 우선 잠재적 독성 평가를 위해 생체외 실험을 통하여 그리고 가능한 경우 동물에서 연구 대상인 임상적 병태 및 조직 생리 조건에서 엄격한 특성 분석이 이루어져야 한다.

조혈계 및 중추상피계를 제외하고 줄기세포 또는 그 유도체의 주입이나 이식과 연관된 독성에 대하여 임상적 경험이 거의 없다. 세포 기반 중재법은 알려져 있는 위험성 및 예견되는 위험성(예: 급성 주입 독성, 면역 반응, 종양 발생) 뿐만 아니라 경험을 통해서만 발견할 수 있는 위험성을 가지고 있다. 동물 모델이 세포 기반 중재법과 연관된 인체 내 독성을 완전히 재현하지는 못하므로, 전임상 분석 시 각별한 주의 기울여야 한다. 이 항에서는 줄기세포 또는 그 자손세포가 고유하게 가지고 있는 것일 가능성이 높은 독성을 설명한다.

종양원성 시험

권고 3.2.2.2: 일체의 줄기세포 기반 제품에 대하여, 특히 배양 중에 광범위한 조작을 거쳤거나, 유전적 변형이 가했거나, 만능성인 경우, 종양원성의 위험성을 엄격하게 평가해야 한다.

종양원성의 위험성을 평가하기 위한 계획은 최초 임상시험 이전에 검토 및 승인을 받아야 한다. 만능 줄기세포 유도 제품의 경우, 최종 제품에 일체의 잔존 미분화 세포 존재를 최소화하고, 이 세포들이 장기 동물 실험에서 종양을 생성하지 않음을 입증할 수 있는 시험 계획이 수립되어 있어야 한다.

생체 분포 시험

권고 3.2.2.3: 국소로 주사하든 전신으로 주사하든 관계 없이 모든 세포 기반 제품들에 대하여 면밀하고 민감한 세포 생체분포 시험을 수행해야 한다.

세포가 체내에 잔존하거나 증식할 가능성이 있으므로, 연구자는 세포를 전신 투여할 경우 세포가 어느 정도로 전신에 분포하고, 조직 내에 정착하여 증식하고 분화하는지, 그리고 그 특성은 어떤지를 알아내야 하는 추가 부담이 있다. 유효성과 이상반응 모두를 해석하기 위해, 항상 민감한 기법의 도움을 통해 이식된 세포군의 귀소, 정체, 이후 이동을 영상화하고 관찰하는 면밀한 생체분포 시험을 반드시 실시해야 한다. 설치류나 다른 소동물 모델은 줄기세포 기반 치료 개발에서 전형적으로 요구되는 단계이기는 하지만 이들 중에서는 주요 독성 사례만 나타날 가능성이 높다. 최소 한 종의 대동물 모델을 대상으로 새로운 세포치료의 생체분포와 독성 시험을 실시하는 것은 많은 필수적인 생리학적 기능들이 대동물과 사람 사이에 유사하다는 점으로 뒷받침할 수도 있다.

추가적인 조직학적 분석을 실시하거나 후반부 시점에서 그와 같은 분석을 실시하기 위해 장기를

보관하는 것이 권고된다. 특정 국가에서는 법규 및 규정에 따라, 비임상 시험 관리 기준(GLP) 인증 동물 시설에서 생체분포와 독성시험을 실시해야 할 수도 있다.

국소 또는 전신, 동종 또는 비동종/이소성 투여와 같이 서로 다른 세포 투여 경로에 따라 서로 다른 이상반응이 초래될 수 있다. 예를 들어, 심장이나 뇌와 같은 장기 내 국소 이식은 이식 자체 또는 이식된 세포가 생체 구조에 초래할 수 있는 손상으로 인하여 생명을 위협하는 이상반응이 발생할 수 있다. 특히 세포 체제를 기원 조직과 다른 해부학적 위치에 주입하는 경우(예: 비동종적 사용 목적), 국소적인 특정 해부학적 위치에 발생하는 독성이나 전신 독성을 주의 깊게 평가해야 한다.

보조적 치료 요소

권고 3.2.2.4: 다수의 요소를 가지고 있는 고위험 임상시험 또는 연구를 실시하기 전에, 연구자들은 기기나 수술 같은 병용 중재 요법 등 다른 중재 요소들의 안전성과 최적성을 확립하도록 한다.

세포 기반 중재법에는 수술과 같은 병용 중재법, 조직 채취 과정, 면역억제를 비롯하여 생체 유래 물질, 가공 지지체, 기기와 같은 세포 이외의 다른 요소들도 관여할 수 있다. 이는 추가적인 위험을 부가하며 서로 상호작용이 발생할 수도 있다. 완전 이식형 기기를 사용하는 경우, 해당 기기에 대한 별도의 독성시험을 실시해야 하고 이후 별도의 시험을 통해 세포/기기 복합제품에 대한 타당성을 입증한다. 세포 기반 중재법 연구에서는 다수의 시험대상자가 면역억제제 또는 본인의 질병을 관리하기 위한 약물을 투여 받을 수 있으며, 이는 세포와 상호작용을 할 가능성이 있다. 높은 수준의 안전성이 요구되는 경우(예: 고위험 관련 시험), 연구자들은 상호작용에 대한 시험을 실시해야 한다.

장기 안전성 시험

권고 3.2.2.5: 전임상 연구자들은 장기 안전성 문제를 다루고 예견되지 않은 새로운 안전성 문제를 감지할 수 있는 조치를 취해야 한다.

세포가 장기간 잔존할 가능성이 있다는 점과 일부 세포 기반 중재법은 비가역적일 가능성이 높다는 점을 고려하여, 동물을 대상으로 세포 이식의 장기 효과에 대한 시험을 실시할 것이 권고되며 장기 추적관찰을 할 수 있도록 설계된 임상시험에서는 해당 사항이 명기되어 있어야 한다. 추적관찰 기간은 해당 임상시험 등록이 계획된 환자군의 예상 생존기간에 따라 달라진다.

독성학 분야에 줄기세포의 잠재성



권고 3.2.2.6: 연구자, 규제 담당자, 심사자는 전임상 독성 시험의 예측도를 향상시키기 위해 줄기세포 기반 시스템이 가진 잠재력을 활용해야 한다

줄기세포 과학은 동물 모델에 비해 더욱 충실히 인간의 생리학을 모사하는 세포 기반 시스템이나 인공 장기에서 독성을 평가할 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 그와 같은 접근법은 동물을 대상으로 하는 생체내 시험을 완전히 대체할 가능성은 낮지만, 안전성 평가 시 동물에 가하는 부담을 줄이고 전임상 안전성 시험 예측도를 향상시키는 데에 상당히 유망하다.

3.2.3 유효성 시험

전임상시험은 줄기세포 기반 중재 요법의 치료 목표를 고려하여 연구 대상 임상 병태와 조직 생리학에 맞는 적절한 동물 모델을 대상으로 치료 효과의 근거를 입증해야 한다. 동물 모델이나 질환자 조직으로부터 분리 및/또는 배양한 세포를 활용한 기전 연구는 세포치료의 근간을 이루는 생물학 규명에 필수적이다. 그러나, 줄기세포 이식 후의 생물학적 작용 기전을 완전히 이해해야만 임상시험을 개시할 수 있는 것은 아니며, 특히 해당 임상시험이 심각한 불치 질환과 관련되어 있고 동일한 세포 기원으로 해당 질환에 대한 유효성과 안전성이 적절한 동물 모델에서 및/또는 확증적 인체 대상 임상시험에서 입증되었다면 더욱 그러하다.

임상시험 개시를 위한 유효성 근거

권고 3.2.3.1: 일반적으로 임상시험을 시작하기에 앞서, 잘 설계된 전임상시험에서 임상적 전망에 대한 근거가 얻어져야 한다. 유사한 인간 질환에 대하여 유사한 제품을 사용한 유효성 근거가 존재하지 않는다면, 임상 병태 및 조직 생리학에 적합한 동물 모델을 사용해야 한다.

세포 치료는 독특한 약리학적 특성을 가지고 있으므로, 줄기세포 기반 중재법의 경우 동물 모델에서 엄격한 전임상시험을 실시하는 것이 특히 중요하다. 임상시험을 실시하기 전, 다음과 같은 전임상 근거가 제시되는 것이 이상적이다.

1. 작용 기전.
2. 세포 기반 중재법의 최적 투여 조건(예: 용량, 병용 중재법, 투여법).
3. 적절한 동물계를 대상으로 예상되는 임상시험과 유사한 조건에서 투여하였을 때 질병 경과나 손상을 변형할 수 있는 능력(3.2.1.3항 시험의 타당성에서 설계 원칙을 참조할 것).
4. 임상적으로 유의한 질병 경과를 변형하거나 손상을 조절하기에 충분한 강도와 지속성.

광범위한 세포 체외 조작이 이루어지는 경우 및/또는 만능 줄기세포 유래 세포의 경우에는 특히

동물 모델이 강력히 요구된다. 그러나, 세포 거동과 수여자의 면역 반응은 상황에 따라 달라지는 특성이 있기 때문에 최적 용량이라던지 이식된 사람 세포가 사람 수여자의 체내에서 어떻게 거동할 것인지 등의 변수들을 알아내기에는 동물 모델 연구 등의 전임상 평가에 한계가 있을 수 있다.

이미 사람을 대상으로 시험을 실시한 것과 상당히 유사한 제품일 경우, 임상시험 근거를 통해 전임상 근거의 부담이 줄어들 수도 있다.

소동물 시험

권고 3.2.3.2: 세포 기반 중재요법에 따른 형태적 및 기능적 회복과 활성의 생물학적 기전을 평가하고 중재요법 실시를 최적화하기 위해 소동물 모델을 사용한다.

면역 결핍 설치류는 특히 인간 세포의 이식 결과, 체내 생착, 분화된 세포의 안정성, 암발생 위험성 평가에 유용하다. 상당한 한계가 있기는 하지만 다수의 소동물 질환 모델들은 인간 질환의 양상을 충실히 재현할 수 있다. 소동물 시험에서는, 대동물 시험과 그 후속 임상시험에서 필요로 하는 세포 수와 역가의 상관관계를 밝힐 수 있도록 표준 역가 평가법을 사용해야 한다.

대동물 시험

권고 3.2.3.3: 대동물 모델이 소동물 모델에 비해 인체 구조나 병리를 더 잘 모사한다고 생각되는 경우와 예정된 임상시험에서 인간 시험 대상자에 대한 위험도가 높은 경우에는 대동물 모델을 줄기세포 연구에 사용하도록 한다.

대동물은 유전적으로 무작위 교배되는 경우가 많고 구조적으로 유사하며 면역능이 있어 사람의 생리학을 더 잘 나타낼 수 있다. 대동물에서는 임상시험에 사용되는 병용 중재법(예: 면역억제제 보조요법)이나 세포 제품의 시술 도구 적합성을 연구할 수 있다. 제조 규모 확대 관련 문제, 치료 효과에 영향을 미칠 가능성이 높은 해부구조 요인(예: 하중 지지 모형에서 뼈, 연골, 힘줄)을 평가하는 데에도 대동물이 필수적일 수 있다.

비인간 영장류를 대상으로 한 침습적 연구는, 임상시험에 높은 위험도가 예상되거나 다른 모델에서는 얻을 수 없는 세포 기반 중재요법 관련 정보를 비인간 영장류에서 얻을 수 있을 것으로 예상되는 경우에 한하여 실시하도록 하며, 그 필요 여부는 매 사례별로 평가하도록 한다. 비인간 영장류를 사용하는 모든 연구는 해당 동물의 관리와 고유하게 요구되는 환경에 대한 전문지식을 갖춘 자격 수의사가 면밀히 관리 감독하는 가운데 수행해야 한다. 고통은 최소화하면서도, 엄격한 설계를 사용하고 모든 결과를 보고함으로써 연구의 가치를 최대화할 수 있도록 각별한 주의를 기울여야

한다.

3.2.4 투명성 및 발표

권고 3.2.4.1: 임상시험 의뢰자, 연구자, 임상시험자는 전임상시험을 빠짐없이, 그리고 독립적인 관찰자가 결론을 뒷받침하는 근거의 강도를 해석할 수 있도록 하는 방식으로 발표하도록 한다.

전임상시험의 발표는 여러 목적을 가지고 있다. 임상시험 프로그램에 대한 동료 평가를 가능하게 하여 임상시험에서 위험성/유익성 비율을 높이고, 연구로부터 알게 된 사실을 전파하여 동물 및 시약을 가치 있게 사용할 수 있게 하며, 더욱 정교한 임상시험 결과 해석을 가능하게 하고, 전임상 모델 및 분석법의 평가를 가능하게 하여 더욱 효과적인 연구 사업을 촉진한다. 그러나, 많은 연구들이 전임상 결과 출판에서 편향된 양상을 보이는 것으로 나타나고 있다(Sena 등, 2010; Tsilidis 등, 2013). 전임상시험은, 적어도 개발 프로그램을 뒷받침하는 핵심 원칙과 가설을 확인하는 것을 목적으로 하는 경우라면, 검정 대상 가설이 확인되었는지, 부당한 것으로 드러났는지, 아니면 불분명한 결론이 얻어졌는지에 관계없이 빠짐없이 보고가 이루어져야 한다. 지침에서는 발표 시 상업적으로 민감한 정보가 드러날 수 있음을 인지하고 있으므로 지적 재산권의 적절한 보호를 위해 합당한 수준으로 발표를 미루는 것이 용인된다고 밝히고 있다. 그럼에도 불구하고, 어떤 임상시험을 뒷받침하는 전임상시험은 임상시험의 최초 결과 보고 이전에 발표가 이루어져야 한다. 동물 연구는 저명한 생물의학 학술지들이 지지하는 ARRIVE (동물 연구: 체내 시험 결과보고) 기준과 같이 인정 받는 보고 기준에 따라 출간해야 한다(Kilkenny 등, 2010).

3.3 임상시험

실험적 중재 요법 임상시험 등을 포함하는 임상시험은 세포 기반 치료를 이해하는 데에 필수적인 것으로, 인간 대상자의 참여를 필요로 한다. 이 때 해당 대상자들의 권리와 복지는 반드시 보호되어야 한다. 임상시험은 환자, 의사, 임상시험자, 임상시험 의뢰자, 정책 입안자들이 중요한 결정을 내릴 때 지침으로 쓸 수 있는 정보도 생성한다. 이와 같은 정보의 과학적 완결성은 반드시 보호해야 한다.

임상시험 의뢰자, 임상시험자, 실시 기관, 감독 기관, 규제 기관은 임상시험이 윤리적으로 수행되도록 보증할 책임이 있다. 뿐만 아니라, 더 넓은 범위의 연구 기관 구성원들도 윤리적 연구 수행을 독려할 책임이 있다. 다른 모든 임상시험들과 마찬가지로, 즐기세포 기반 중재요법의 임상시험은 국제적으로 용인되는 윤리적 설계 및 임상시험 실시 원칙과 인간 대상자 보호 원칙을 따라야 한다(미국 보건 교육 복지부[Department of Health, and Education and Welfare], 1979; 유럽연합의 유럽 의회 및 유럽

위원회[European Parliament and Council of the European Union], 2001; 세계 의사 협회[World Medical Association], 1964). 적절한 전임상 자료 확보, 독립적인 관리 감독 및 동료 평가, 공정한 시험대상자 선정, 대상자 동의, 연구대상자 모니터링, 임상시험 수행에 대한 감사, 임상시험 등록 및 보고 등이 핵심적인 필수 요건에 포함된다.

보조 생식기술과 같은 일부 중재법은 표준 임상시험 설계에 어려움이 존재하며, 혁신 진료 경로와 레지스트리를 활용하는 것이 평가하기에 더 나을 수도 있다. 그렇기는 하지만, 그와 같은 접근법에도 사전에 명시된 시험계획서, 과학적 가치 및 윤리에 대한 독립적 검토, 결과 보고 계획이 포함되어야 한다. 새로운 보조 생식기술에 관한 중개 연구는 엄격한 EMRO와 인간 대상자 연구 검토를 모두 받도록 하는 것이 이상적이다.

이 항에서 다루고 있는 사항들은 혁신 진료 경로 및 관찰 연구를 비롯한 임상시험들과 관련되어 있다.

3.3.1 관리 감독

연구 관리 감독이 가지고 있는 중요한 목표는 연구가 안전하고, 인간 대상자를 보호하며, 과학적 및 의학적 가치를 가질 가능성이 높도록 보증하고, 신뢰할 수 있는 데이터를 생성하고 과학적 및 의학적 이해를 증진할 수 있는 방식으로 연구를 설계 및 수행하도록 보증하는 것이다.

사전 심사

권고 3.3.1.1: 즐기세포 기반 중재요법의 임상적 적용이 포함된 모든 연구는 독립적인 인간 시험대상자 연구 심의 위원회로부터 사전 심사, 승인, 지속적인 모니터링을 받아야 한다.

독립적인 사전 심사 및 모니터링은 채용과 무관하게 인간 대상자를 대상으로 하는 연구의 윤리적 근거를 보증하기 위해 매우 중요하다. 당국의 심사는 연구 설계에 편향을 초래할 수 있는 이해관계(금전적 및 비금전적 이해관계 모두) 상충을 최소화하고, 연구 목적을 연구대상자의 권리와 복지에 맞추어 최대한 조정하며, 적절한 대상자 동의를 촉진하는 데에 도움이 될 수 있다.

연구비 지원처, 동료 평가, 배아 및 배아 즐기세포 연구 관리 감독 기관, 데이터 및 안전성 모니터링 위원회 등과 같은 다른 단체를 통해 추가로 연구에 대한 독립적인 평가가 이루어지기도 한다. 이런 단체들은 심의 및 관리 감독 실시에 필요한 과학적, 의학적, 윤리적 전문성을 통합적으로 갖추는 것이 매우 중요하다. 연구자들이 즐기세포 기반 임상시험을 개시하기 위해서는, 현지 및 국가 규정에서 정한 승인 절차를 따르고 준수해야 한다.



임상시험의 전문가 심의

권고 3.3.1.2: 줄기세포 기반 임상시험의 심의 절차에서는 (1) 임상시험으로의 진행에 근간이 되는 체외 및 체내 전임상시험과 (2) 계획된 분석 결과 변수, 통계적 고려, 특정 질환에 관련된 인간 대상자 보호 문제 등 해당 임상시험 설계를 평가할 능력이 있는 독립적인 전문가가 임상시험 계획서를 심사하도록 보장해야 한다.

동료 평가에서는 제안된 줄기세포 기반 임상시험이 중요한 신규 지식이나 건강 개선을 가져올 가능성이 높은지 여부도 판단해야 한다. 심의 절차에서는 기존의 치료 방식에 비해 새로운 줄기세포 기반 중재요법이 가진 상대적 가치를 비교하는 것이 필수적이다. 동료 평가 시에는 가능한 경우 해당 중재법을 뒷받침하는 기존 근거에 대한 체계적 고찰 정보가 제시되도록 한다. 활용할 수 있는 관련 문헌이 없어 전문가 의견에만 의존하여 결정을 내려야 하는 경우, 특정 임상시험에 대한 의견서에 이를 명시해야 한다.

3.3.2 임상시험 실시 기준

근거의 체계적 평가

권고 3.3.2.1: 임상시험을 개시하기 위해서는 해당 중재법을 뒷받침하는 근거의 체계적 평가가 뒷받침되어야 한다.

특정한 연구적 시도를 진행할지 여부를 결정하기 위해서는 활용 가능한 과학적 근거들의 체계적 고찰이 뒷받침되어야 한다. 이 고찰은 최소한 동물 시스템에서 해당 중재법에 대해 실험한 연구 발표물의 체계적 검색과 함께 존재하는 경우 미발표 연구 결과를 통합하여 실시한다. 초기 단계 임상시험의 경우는 대부분 기초 연구와 전임상시험을 통합하여 체계적 고찰을 실시하고, 후기 단계 임상시험의 경우는 임상적 근거가 체계적 고찰에 포함되어야 한다. 유사한 중재 요법들과 관련된 연구 결과들을 검토하고 통합하는 과정을 통해 체계적 고찰에 필요한 정보를 얻을 수도 있다. 임상시험 자료집에서는 체계적 고찰로부터 얻은 정보를 편향되지 않게 요약하도록 한다.

위험성-유익성 분석

권고 3.3.2.2: 위험성을 찾아내어 최소화하고, 알려지지 않은 위험성은 찾아내며, 시험대상자 및 사회에 대한 잠재적 유익성을 평가하도록 한다. 임상시험에서는 위험성과 유익성 간에 호의적인 균형이 예상되어야 한다.

위험성을 최소화하면서도 최소한의 시험대상자를 포함하여 알아내고자 하는 과학적 질문들에 적절한 답을 구할 수 있도록 효율적인 설계를 채택해야 한다. 승인 전 단계에서 시험대상자 선별기준은, 위험성을 최소화하기 위해, 위험성을 증가시키거나 위험성/

유익성 비율을 변형시킬 수 있는 잠재적 동반 질병을 고려하여 정하도록 한다. 연구 대상 요법의 안전성과 활성에 대해 가능한 최대 정보를 얻을 수 있도록 보장하기 위해 상관성 연구를 실시하도록 한다. 단, 그와 같은 평가는 시험대상자에게 과도한 부담을 가중하지 않아야 한다.

동의 능력이 없는 연구대상자

권고 3.3.2.3: 적절한 대상자 동의를 제공할 능력이 없는 인간 대상자를 대상으로 중재법을 시험할 때, 해당 중재법을 통해 예견되는 치료적 유익성이 관련 위험성보다 더 크지 않은 한 시험 절차에 따른 위험성은 최소한도의 위험성을 경미하게 증가한 수준을 넘지 않아야 한다.

줄기세포 기반 임상시험은 소아나 진행성 중추 신경계 질환자와 같이 적절한 대상자 동의를 제공할 능력이 없을 수도 있는 환자군을 포함하는 경우가 빈번하다. 그와 같은 자들은 스스로의 권익을 보호할 수 없기 때문에 연구 위험성으로부터 특별한 보호를 받아야 한다. 이 권고는, 생체 분포 연구를 위한 생검, 모의 시술, 비치료기 동안의 반응을 보기 위한 표준 치료 중단 등과 같이 치료적 적절성이 결여된 위험성과 관련된 것이다. 임상시험 대상군이 적절한 대상자 동의를 제공할 능력이 없는 경우 그와 같은 시술들은 최소한도의 위험성을 경미하게 증가한 수준을 넘지 않아야 한다. 또한, 가능하다면 이와 같은 상황에서 연구대상자의 승낙을 받아야 한다. 최소한도의 위험성이라는 정의는 관찰권마다 다양하기 때문에, 연구자들은 현지 인간 시험대상자 연구 심의 위원회에서 정한 정책을 따르거나 최소한도의 위험성을 “통상적인 의학적 또는 심리학적 검사와 관련된 위험성보다 크지 않은 수준”으로 간주한다.

대상자 동의 및/또는 소아로부터 연구에 대한 승낙을 받는 문제는 줄기세포 연구에 국한된 것은 아니다. 소아를 대상으로 하는 연구는 해당 연구와 관련된 윤리적 및 법적 기준을 준수해야 한다.

임상시험의 목적

권고 3.3.2.4: 줄기세포 기반 중재요법은 궁극적으로 기존의 치료제와 비교하여 임상적으로 동등 또는 더 우월함을 보이거나 고유한 치료적 수요를 충족하는 것을 목표로 해야 한다. 임상적으로 동등하려면, 기존 치료법이 그와 관련된 일종의 부담이 있으며, 안전하면서도 효과가 있는 것으로 입증된 줄기세포 기반 중재 요법으로 그와 같은 부담이 극복될 가능성이 높음을 입증하는 타당한 근거가 있어야 한다.

시험 대상자 선별

권고 3.3.2.5: 줄기세포 임상연구에 참여하는 자는 해당 연구 결과로부터 유익성을 얻을 수 있는 환자군에서 모집해야 한다. 어떤 환자군이나 개인도 정당한 타당성 없이 줄기세포 임상시험에 참여할 기회로부터 배제되어서는 안된다. 과학적으로 부적절한 경우가 아닌 한, 임상시험은 남성과 여성, 소수 인종 및/또는 민족까지도 포함하도록 노력해야 한다.

환자들은 재정적 상태, 보험 혜택, 또는 지불 능력에 관계 없이 잘 설계된 임상시험과 효과가 있는 즐기세포 기반 치료를 활용할 수 있어야 한다. 즐기세포 기반 임상시험에서, 임상시험 의뢰자와 시험책임자는 환자가 적합성 기준을 충족함에도 불구하고 참여에 소요되는 비용을 지급할 능력이 없어서 등록하지 못하는 사례를 방지할 수 있도록 충분한 연구비를 확보하기 위해 적절한 노력을 기울여야 한다.

현재 과학적 지식을 고려할 때, 태아에 대한 잠재적 위험성을 감안하여 임신부는 즐기세포 임상시험으로부터 배제하는 것이 합리적으로 타당할 수 있다. 마찬가지로, 가령 어떤 특정한 병태가 의사 결정 능력에 부정적 영향을 미치지 않을 것으로 생각되면, 임상시험에서는 일반적으로 동의를 제공할 능력이 없는 사람보다는 동의를 제공할 능력이 있는 사람을 등록하고자 해야 한다. 그러나, 특정 중재요법의 위험성 및 유익성에 대해 더 많이 알게 될 수록 그와 같은 결정도 변경되어야 한다. 후기 임상시험이나 승인 후 임상시험을 수행할 경우, 시험자들은 일반적으로 해당 요법에 대한 반응과 성/성별, 인종, 또는 민족 간의 상관성을 연구할 수 있도록 임상시험을 계획, 설계, 분석, 보고해야 한다.

대상자 동의

권고 3.3.2.6: 잠재적 인간 대상자나 대상자의 법정 대리인으로부터 반드시 대상자 동의를 얻어야 한다. 해당 임상을 진행하는 중에 시험 중재 요법이나 대체 요법의 위험성 또는 유익성에 상당한 변경이 발생할 경우, 반드시 시험대상자로부터 재동의를 얻어야 한다.

문화적으로 적절하고, 자발적인 대상자 동의는 임상시험의 윤리적 수행과 인간 대상자의 보호를 위한 필연적 요소이다. 시험대상자들로 하여금 본인의 참여는 자발적인 것이고, 임상 진료를 계속 받기 위해 참여할 필요는 없으며, 참여 또는 비참여 여부가 현재의 임상적 진료에 지장을 초래하지 않을 것임을 이해할 수 있게 해야 한다. 또한, 동의에 관한 논의에서는 일단 치료가 실시되고 나면 제거할 수 없다는 점과 시험대상자는 불이익을 받지 않고 동의를 철회할 자유를 가진다는 점이 강조되어야 한다. 초기 단계 임상시험에서 특히 발생할 수 있는 동의의 어려움은 아래에 논의되어 있다.

동의 능력의 평가

권고 3.3.2.7: 인지에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는 질병이나 병태를 가지고 있는 잠재적 성인 시험대상자들은 동의를 얻기 전에 정식으로 인지 능력에 대한 평가를 실시해야 한다.

의사 결정 능력이 없고 의사 결정 능력에 부정적 영향을 미칠 수 있는 의학적 병태를 가진 시험대상자들이 즐기세포를 포함한 잠재적 생물

의학적 발전으로부터 소외되지 않도록 한다. 동시에, 무능력자인 환자들은 특히 취약한 것으로 인식해야 한다. 법에서 허용하는 바에 따라, 대신하여 연구에 관한 결정을 내리고 환자에 대한 기타 보호 조치를 취할 수 있는 자격이 있으며 설명을 들은 보호자나 대리인이 해당 절차에 관여해야 한다. 권고 3.3.2.3도 참조하도록 한다.

개인 정보 보호

권고 3.3.2.8: 연구진은 인간 대상자의 개인 정보를 보호해야 한다.

개인 정보는 여러 상황에서 중요한 가치를 가지고 있다. 또한, 의학적 진료 및 연구에서는 기밀을 유지할 장기적이고 전문적인 의무가 있다. 많은 즐기세포 기반 중재 요법의 임상시험에 대하여 세간의 관심이 높다는 점을 고려하면, 연구진이 연구 대상자의 개인 정보를 보호하기 위한 조치를 취하는 것은 특히 중요하다. 예를 들어, 연구 자료는 해당 자료를 열람할 정당한 권리를 가지고 있는 연구진, 관리 감독체 및 기관을 대상으로 접근을 한정하고 안전한 방식으로 유지해야 한다.

환자 주도 및 참여 비용 부담 임상시험

권고 3.3.2.9: 환자 주도 및 참여 비용 부담 임상시험은 공정성은 물론 과학적 가치, 무결성, 우선권을 보장하기 어렵게 만든다. 따라서, 연구체계의 무결성, 투명성, 환자 복지와 관련하여 이 지침에 기술된 원칙들을 지지하는 엄격한 독립적 심사위원회의 승인 및 감독 하에서만 이같은 재정적 형태를 이용해야 한다.

환자는 적어도 2가지 주요 역할을 통해 임상시험에 재정적으로 관여할 수 있다. 환자 주도 임상시험에서는, 환자가 전반적으로 연구비를 지원한다. 이는 종종 재단이나 다른 독립체를 통해 이루어진다. 참여 비용 부담 임상시험에서는, 개인 환자가 비용을 지불하고 연구에 등록하거나 그렇지 않으면 실험적 즐기세포 기반 중재 요법을 받기 위해 비용을 부담한다.

환자 주도 임상시험에서는 환자 개인이나 환자군이 직접 연구 절차에 참여하고 공공이나 기업 의뢰자들이 말고 싶어하지 않는 부분에 연구비 지원을 할 수 있는 기회가 주어진다. 그럼에도 불구하고, 여기에는 윤리적 및 정책적 문제가 존재한다. 환자 의뢰자들은 비교 대상군으로의 무작위 배정과 적합성 기준과 같이 과학적 타당성과 환자 복지 증진에 필수적인 요소들이 빠진 시험 설계를 하도록 압력을 가할 수 있다. 환자 의뢰자들은 과학적으로 미심쩍은 것과 가치 있는 시험 계획서를 구분할 수 있는 전문성도 부족할 수 있다. 또한, 성공적인 중재법과 관련된 지적재산권에 대해 혼동이 있을 수도 있다. 마지막으로, 환자 주도 임상시험 임상시험 인력과 같은 자원들이 더욱 유망한 연구 방안들을 발전시키는 연구 활동들로부터 관심을 다른 곳으로 돌리도록 만들 수도 있다.

참여 비용 부담 임상시험은 책임 있는 연구 설계 및 수행의 측면에서 비슷한 우려를 야기한다. 그러나, 환자 집단은 연구에 있어서 강력한 방향성을 가질 수 있는 반면, 임상시험에 접근할 기회를 찾는 개인 환자들은 그렇지 않을 수 있다. 따라서, 개인적으로 비용을 부담하는 환자들은 타당성이 떨어지거나 제대로 설계되지 않은 임상시험을 실시하도록 압력을 행사할 수 있다. 동료 평가를 거치는 형태의 더 전통적 방식을 통해 지원을 받은 연구 활동을 추구하는 것으로부터 연구진을 끌어내어올 가능성이 있어서, 이런 형태의 임상시험은 연구 현안들을 해결하기 위한 자원이 부족한 환자들에게 불공평한 불이익을 초래할 수 있다. 참여 비용 부담 연구는 자원을 활용할 수 있는 사람들만 임상시험에 등록할 수 있다는 점을 고려할 때 선택 편향의 문제도 야기할 수 있다. 마지막으로, 환자와 임상시험 참여를 권유하는 측 사이에 직접 거래를 하므로, 참여를 댓가로 직접 비용을 지불하는 것은 환자들이 아직 입증되지 않고 효과가 없는 줄기세포 기반 중재 요법을 받으면서 돈을 지불하게 되는 사업 모델을 지원하게 된다. 환자 주도 및 참여 비용 부담과 같은 형태의 활용을 고려하고 있는 임상시험 계획서는 과학적 타당성, 우선권, 설계에 대해 독립적 전문가 검토를 받도록 하여 그와 같은 연구에 대한 책임을 관리해야 한다. 환우회의 후원은 연구 절차를 크게 향상시키는 하지만, 책임 있는 연구 수행과 그 결과 보고를 보장하기 위해서는 독립적인 관리 감독이 필수적이다.

3.3.3 특히 초기 단계 임상시험과 관련된 문제들

초기 단계 임상시험은 최초로 사람을 대상으로 하여 유망한 줄기세포 기반 중재요법의 투여법과 효과를 평가할 수 있는 기회가 된다. 초기 단계 임상시험은 사람이 미입증 중재요법에 최초로 노출되는 때이기도 하다. 줄기세포 기반 중재 요법의 초기 단계 임상시험에는 고도의 불확실성이 내포되어 있기 때문에, 임상시험을 개시하기에 충분한 수준의 전임상으로 뒷받침되고 있는지에 대해서는 시험자, 의뢰자, 심사자들이 매우 다른 시각을 가질 수 있다.

초기 단계 임상시험의 대상자 동의

권고 3.3.3.1: 시판 승인을 받기 이전에는 어떤 단계에서도, 하지만 특히 줄기세포 기반 중재 요법의 초기 단계 임상시험의 대상자 동의 절차에서는 연구대상자가 유익성을 과대평가하고 치료효과를 오해할 가능성을 없앨 수 있도록 노력해야 한다.

줄기세포 기반 중재 요법이 포함된 초기 단계 임상시험은 표준 치료 중에 선택할 수 있는 옵션이 없는 연구대상자를 등록할 수도 있다. 일부의 경우, 삶이 바뀔 만한 의학적 사건을 얼마 전에 경험한 사람을 등록하는 임상시험도 있다. 그런 환자들은 실험적인 중재 요법의 유익성이 가진 가능성이나 정도를 과대평가(“치료효과에 대한 잘못된 평가”) 하거나, 임상시험 참여가 미치는 영향을 간과하거나, 치료 절차와 시험 절차의 경계를 잘 못 알고 있기 (“치료로 오해”) 쉬울 수 있다. 따라서, 시험자들은 각별한 노력을 기울여 이런 환경 속에서 적절한

대상자 동의가 이루어질 수 있도록 보장해야 한다. 고려해 볼 수 있는 방법으로는 다음과 같은 것들이 있다.

1. 연구진과 무관한 논의자를 포함하여 대상자 동의 논의를 진행한다.
2. 초기 단계 임상시험에서는 주요 치료적 유익성이 극도로 드물다는 점을 잠재적 시험대상자에게 설명한다.
3. 잠재적 시험대상자의 동의를 수락하기 전에 대상자의 이해도를 확인한다.
4. 동의서 설명 제공 후 동의서 수락까지 사이에 반드시 “냉각”기를 가지도록 한다.
5. 치료의 의미를 내포하는 표현을 삼가도록 한다. 예를 들어, 치료제라는 용어대신 물질이나 세포와 같은 용어를 사용한다.
6. 추가적인 교육용 매체로 동의서를 보완한다.

초기 단계 임상시험의 동의서 작성을 위한 자료들은 미국 국립보건원 생명 공학과(National Institutes of Health, 2014)에서 확인 가능하다.

시험의 진행 속도

권고 3.3.3.2: 일반적으로, 새로운 요법에 대한 최초의 임상시험은, 더 높은 위험도 조건에서 치료적 유익성을 나타낼 가능성이 더 높다 하더라도, 위험도가 더 낮은 조건에서 먼저 시험을 실시한 후 더 높은 위험도의 시험 조건으로 확대해야 한다.

위험도를 확장시켜 나가는 접근법을 사용할 경우, 연구자들은 더 공격적인 전략으로 진행하기 전에 해당 기술을 다듬고 시험해볼 수 있게 된다. 이는 줄기세포 기반 중재요법 개발에 있어서 신뢰를 손상시킬 수도 있는 비극적 사건의 발생 가능성을 최소화하는 데에도 도움이 된다. 시험자들은 일반적으로 저용량에서 시작하며, 위험도가 더 낮은 투여 절차를 사용하고, 덜 공격적인 병용 중재요법을 사용하며, 시험 간에 시차를 뒤야 한다. 시차를 두고 시험을 진행할 경우, 추가되는 시험대상자가 위험에 노출되기 전에 경험과 결과들을 면밀하게 검토할 기회가 주어진다. 연구자들은 일반적으로 더 최근에 질병이 발생한 연구대상자를 대상으로 제품을 시험하기 앞서 진행성 질병을 가지고 있는 연구대상자를 대상으로 하여 안전성과 기술을 검증하도록 한다. 그럼에도 불구하고, 표적으로 하는 투여나 질병 대상으로 인해, 진행성 질병을 가진 자를 대상으로 최초의 평가를 실시하기에는 적합하지 않은 세포 제품도 있을 수 있다.

가치의 최대화

권고 3.3.3.3: 연구자들은 초기 단계 임상시험의 과학적 가치를 최대화할 수 있는 방안을 강구해야 한다.

초기 단계 임상시험에서 시험을 실시한 중재 요법 중에는 결국 안전성과 유효성을 보이지 않는 경우가 다수이다. 그러나, 성공하지 못한 중개 연구에서조차도 줄기세포 기반 중재 요법 개발을 위한 풍부한 정보를 얻게 된다. 초기 단계 연구자들은 초기 단계 임상시험에서 얻는 교훈을 최대화할 수 있게 여러 조치를 취해야 한다. 먼저, 가능한 경우 연구자들은 용량의 영향과 작용 기전을 확인할 수 있도록 임상시험을 설계해야 한다. 이는 연구자들이 표적 부위에 세포의 도달 또는 생착 여부를 확인하는 데에 도움이 된다. 두 번째로, 연구자들은 표준화된 측정법, 평가 변수, 시험방법을 사용하고자 노력해야 한다. 연구자들은 이를 통해서 개별적이고도 통계적 검정력이 부족한 임상시험들로부터 결과를 종합할 수 있게 된다(권고 5.1 참조). 세 번째로, 연구자들은 임상시험, 시험법, 하위군 분석을 빠짐없이 발표해야 한다. 연구에 따르면 초기 단계 임상시험들은 다양한 측면에서 불완전한 보고가 이루어지고 있다 (Camacho 등, 2005; Freeman과 Kimmelman, 2012). 마지막으로, 자원이 허용된다면, 연구자들은 조직을 보관하고/하거나 사망이 발생할 경우 부검을 실시할 수 있게 연구대상자나 가족들에게 동의를 요청해야 한다.

3.3.4 특히 후기 단계 임상시험과 관련된 문제들

후기 단계 임상시험은 임상적 유용성에 대한 결정적 근거를 제시하는 것을 목표로 한다. 이와 같은 목표를 이루기 위해 일반적으로 더 많은 수의 참여자들을 대상으로 유의성의 임상적 측정치를 활용하고, 더 장기간 동안 임상적으로 더 적절한 기간에 걸쳐 반응을 모니터링한다. 임상적 유의성에 대하여 타당한 결론을 내릴 수 있는 능력을 보호하기 위해, 후기 단계 임상시험은 일반적으로 무작위 배정과 비교군을 사용한다. 줄기세포 기반 중재요법이 투여되는 상황에서는 대조군 선택에 일부 특별한 윤리적 문제들이 존재한다.

대조요법의 선택

권고 3.3.4.1: 임상시험에서는 현지인들이 현재 합당하게 구할 수 있거나 구할 가능성이 있는 최상의 치료 방법을 대상으로 새로운 줄기세포 기반 중재 요법을 비교해야 한다.

ISSCR은 각 지역의 표준 진료법이 현저히 다른 가운데 이루어지는 줄기세포 연구가 겪고 있는 국제적인 문제점을 인지하고 있다. 현지에서 활용되고 있는 진료의 질에 영향을 줄 수 있는 적법한 요인들을 고려하여, 해당 지역에서 최적인 진료법이 이루어질 수 있도록 충분한 고려가 이루어져야 한다. 임상시험이 오로지 의뢰자의 자국 환자의 이익만을 위해 외국에서 수행되어서는 안된다. 마찬가지로, 규정이 없거나 덜 엄격하다는 이유만으로 외국에서 임상시험을 실시해서는 안된다. 시험 요법은 승인될 경우 해당 임상시험에 참여하고 있는 환자군이 기존의 의료 체계나 임상시험과 연계하여 영구적으로 설립된 주체를 통해 실제로 해당 시험 요법을 구할 수 있는 상태가 될 것이 예견되어야 한다.

또한, 연구는 해당 임상시험을 실시하는 국가의 보건 수요에 부응해야 한다. 예를 들어 대조군을 두는 임상시험에서는 현지인이 현재 구할 수 있는 최상의 치료 방법에 대비하여 새로운 줄기세포 기반 중재요법을 비교해야 한다.

위약과 모의 대조요법

권고 3.3.4.2: 어떤 의학적 병태에 대해 검증된 효과적인 치료법이 없고 줄기세포 기반 중재 요법에 침습적 투여가 포함되는 경우, 초기 투여 경험에서 해당 중재 요법의 실시 가능성과 안전성이 입증되었다면 위약이나 모의 대조 요법과 비교 시험을 실시하는 것이 적절할 수도 있다.

초기 단계 임상시험에서 안전성과 유효성이 입증된 것으로 나타난다면, 후기 단계 임상시험에서 위약이나 모의군을 정당화할 수 있는 타당한 과학적 사유가 있을 수도 있다. 모든 경우, 대조군의 선택은 타당성이 명확히 제시되어야 한다.

엄격하고 내적 타당도가 있는 줄기세포 기반 중재 요법 평가를 위해서는 모의 시술을 대조요법으로 하는 무작위 배정 임상시험이 필요할 수도 있다. 그러나, 모의 시술은 환자에게 부담이 되며 해당 대상자에게는 직접적인 유의성이 없다. 해당 임상시험의 내적 타당성이 필수적이고, 해당 임상시험이 적절한 검정력을 가지며, 연구자들이 활용 가능한 최소한도의 침습 모의 시술 사용을 선택함으로써 부담을 최소화한 경우에만 모의 대조 요법을 사용하는 것이 적절하다. 또한 연구자들은 연구대상자나 시험자의 눈가림이 해제될 수 있는 요인 등과 같은 시험계획서 결함으로 인해 모의 시술이 가지는 타당도 상의 이점을 무효로 만들지 않도록 보장해야 한다. 어쨌거나, 위약이나 모의 시술은 반드시 임상적 전후사정에 들어 맞아야 하며, 시험대상자에게 해당 임상시험에 참여함으로써 인해 최소한의 증가를 넘어서는 위험성, 즉 발생하는 총 위험도에 비례하여 최소한도로 증가되는 위험성보다 가중되어서는 안된다.

연구자들은 대상자 동의 과정 동안 위약이나 모의 시술 사용을 설명하는 데에 각별한 주의를 기울여야 하고, 환자들이 예견되는 임상적 유의성이 없는 처치를 받을 수도 있다는 점을 반드시 이해한 상태에서 동의하도록 해야 한다.

3.3.5 연구 대상자 추적 관찰과 임상시험 모니터링

데이터 모니터링

권고 3.3.5.1: 임상시험에는 독립적인 데이터 모니터링 계획이 요구된다. 적절하다고 여겨지는 경우, 사전에 예정된 시점이나 요구에 따라 집계 보고가 이루어지도록 한다. 그와 같은 보고에는 이상 반응 보고와 적절한 경우 진행 중 통계 분석이 포함된다. 데이터 모니터링 요원 및 위원회는 연구진으로부터 독립적이어야 한다.

위험성/유의성 균형은 안전성 및 반응이 관찰됨에



따라, 대상자 등록이 점차 줄어들면서, 또는 새로운 치료법을 이용할 수 있게 되면서 임상시험이 진행되는 과정 중에 변할 수 있다. 이는 불확실성이 높고 과학의 급격한 발전을 특성으로 하는 줄기세포 기반 중재 요법의 경우 특히 더하다. 시험 대상자의 복지는 반드시 줄기세포 기반 임상시험 기간 전반에 걸쳐 주의 깊게 모니터링해야 하며, 위험성/유익성 균형이 불리하게 될 경우 해당 임상시험은 중지해야 하고, 시험대상자 본인, 해당 임상시험, 또는 중재법에 대하여 임상시험에 지속적인 참여에 실질적으로 영향을 미칠 수 있는 새로운 정보를 얻게 되면 이를 시험대상자들에게 알려야 한다.

장기 추적관찰

권고 3.3.5.2: 이식된 세포 제품이 잔존할 가능성을 고려할 때, 그리고 실험적 줄기세포 기반 중재요법의 특성으로 인해, 시험대상자들에게 장기 건강 모니터링을 받을 것을 권고해야 한다. 진행 중인 연구의 시험 대상자 개인 정보를 위한 추가 보호 조치가 제시되어야 한다. 시험 대상자가 연구 참여를 중단하고자 할 경우 신체적 및 정신적 복지를 증진할 수 있도록 질서정연한 방식으로 이루어져야 한다.

장기 추적 관찰은 늦게 발현되는 이상반응과 유익성의 지속 정도를 관찰할 수 있는 기회가 된다. 실제 상황을 고려할 때, 장기 추적 관찰을 수행하는 데에는 어려움이 따를 수 있다. 시험자들은 연구대상자들과 연락을 유지할 수 있는 방안을 고안하고 채택해야 한다. 또한, 장기 추적 관찰을 지원하는 방안을 개발할 수 있도록 연구비 지원기관을 독려해야 한다. 적절한 추적 관찰 기간을 추상적으로 명시하는 것은 불가능하므로, 시험자가 이에 대한 결정 사항을 분명히 표현해야 하고 독립적인 동료 심사자 및 관리 감독 주체들이 이를 심의해야 한다.

부검

권고 3.3.5.3: 과학 발전의 기회를 최대화하기 위해 줄기세포 기반 중재 요법 임상시험의 시험대상자들에게는 사망할 경우 세포 생학 및 기능적 결과에 대한 정보를 얻을 수 있도록 부분 또는 완전 부검에 대한 동의를 요청하도록 한다. 부검을 요청할 때에는 문화적 및 가족적 민감성을 고려해야 한다. 연구자들은 본인의 임상시험에 부검을 위한 예산을 책정하기 위해 노력하고, 필요한 경우 장기적 관점에서 해당 자금이 가용한 상태로 남아있도록 보장할 수 있는 장치를 마련해야 한다.

민감한 문제이긴 하지만, 사체 유래 물질에 대한 검토를 통해 임상시험으로부터 얻을 수 있는 정보가 현저히 늘어나고 투여가 이루어진 병태를 대상으로 향후 제품 또는 투여를 개선할 수 있게 된다. 부검에 대한 동의는 일반적으로 사망자의 가족 구성원으로부터 얻게 되므로, 시험자는 일체 예견되는 사망 사건이 발생하기에 훨씬 앞서서 이 문제가 시험 대상자와 적절한 가족 성원 사이에 잘 논의될 수 있도록 중재해야 한다.

3.3.6 투명성과 연구 결과 보고

등록

권고 3.3.6.1: 모든 임상시험은 사전에 공공 데이터베이스에 등록해야 한다.

임상시험 등록은 유망한 줄기세포 기반 중재요법과 관련하여 투명성을 제공함으로써 환자들, 규제기관들, 과학계가 이런 연구 활동들을 모니터링하고 이를 향후 연구 활동에 접목하여 위험성은 최소화하고 임상시험의 유익성은 최대화할 수 있도록 한다. 또한, 등록되지 않았더라면 임상시험에 대해 알 길이 없었을 환자들에게 임상시험에 접근할 수 있는 기회를 높여주기도 한다.

이상 반응 보고

권고 3.3.6.2: 시험자들은 이상반응을 보고하되 중증도와 해당 이상반응과 실험적 중재요법과의 잠재적 인과관계까지 함께 보고해야 한다.

효과적 중개를 위해서는 줄기세포 기반 중재 요법의 안전성 프로파일을 반드시 알아야 한다. 시의적절한 안전성 정보의 분석은 줄기세포 기반 중재 요법을 둘러싼 불확실성을 낮추는 데에도 반드시 필요하다. 불행히도 많은 연구에서 새로운 치료제에 대한 이상반응 보고가 불충분하게 이루어지고 있다고 보고하고 있다(Saini 등, 2014). 연구자들은 중재 요법의 세포, 절차, 모든 다른 측면들과 연관된 이상반응을 보고해야 한다. 적절하다면, 연구자들은 중대한 또는 치명적인 이상반응이 발생하지 않았음도 적극적으로 보고해야 한다.

발표

권고 3.3.6.3: 연구자들은 연구결과가 우호적이든, 부정적이든, 결론을 내리지 못하는 것이든 상관없이 모든 결과를 즉각 발표해야 한다. 임상시험은 국제 결과보고 지침에 따라 빠짐없이 발표해야 한다.

시험 물질에 대한 추가 중개를 진행하거나 개발을 포기하는 것과 무관하게, 줄기세포 기반 치료제의 임상 중개에 투명성을 향상시키고, 임상적으로 효과와 경쟁력이 있는 줄기세포 기반 치료제의 개발을 보장하며, 향후 임상시험에서 환자들이 불합리한 위험에 처하는 것을 방지하고, 연구대상자의 기여를 존중하는 차원에서 모든 결과와 분석을 발표할 것이 강력히 권고된다. 마찬가지로, 결과 보고는 반드시 시의적절하며 정확하게 이루어져야 한다. 연구자들은 연구대상자의 개인정보 보호가 적절히 이루어지도록 보장하는 범위 내에서 연구대상자 개인의 자료를 공유하는 방안도 고려해야 한다. 미국 의학 한림원에서는 최근 보고서를 통해 임상시험 자료 공유에 관한 원칙을 제시하고 있다



(Institute of Medicine, 2015). 연구자, 임상시험 의뢰자, 다른 관계자들은 이 원칙을 따르도록 해야 한다.

국제적으로 인정된 결과보고 지침에 따라 기술이 가능한 프로젝트라면, 이 형태를 사용하도록 한다. 예를 들어, 연구자들은 모든 무작위 배정 임상시험을 CONSORT(임상시험 결과보고 통합 기준) 성명 권고사항에 따라 결과보고해야 한다(Consolidated Standards of Reporting Trials; <http://www.consort-statement.org/>). 학술지 편집자들은 결론을 내리지 못하고 확증적이지 못한 결과들도 수용해야 한다. 4항의 의사소통도 참조하도록 한다.

3.4 줄기세포를 기반으로 한 혁신 의료

전통적으로 많은 혁신 의료는 정식 임상시험 과정 없이 임상 진료로 도입되었다. 일부 혁신은 임상 진료에 오래 지속되는 의미있는 발전을 가져온 반면 효과가 없거나 유해한 경우도 있었다. 줄기세포 기반 제품들은 일반적으로 복잡한 제조 과정이 포함되고, 줄기세포 기반의 조직 수복 및 재생 기전을 이용하여 임상적 유익성을 얻을 수 있게 개발하려면 상당한 과학적 전문성이 요구된다. 결과적으로, 단순히 경험적 접근을 쫓아서는 줄기세포 기반 중재요법을 임상적으로 성공시킬 가능성은 매우 희박하며, 따라서 원칙적으로 정식 임상시험 절차의 범주를 벗어나 줄기세포 기반 제품들을 개발하는 경우가 실사 있다하더라도 거의 없어야 한다. 그럼에도 불구하고, ISSCR은 일부 극히 제한된 경우 의사들이 소수의 중대한 질환자들을 대상으로 의학적으로 획기적인 줄기세포 기반 중재요법을 시도하는 것이 정당화될 수도 있다는 점을 인정한다. 여기서 말하는 제한적인 혁신 의료의 시도는 이 항과 '미입증 줄기세포 기반 중재요법의 시판에 대한 경고'라는 항에서 언급하고 있는 미입증 줄기세포 중재법의 시판과는 다르다.

줄기세포 및 그의 직접 유도물을 이용한 혁신 의료의 경우, 강화된 수준의 주의를 기울여야 할 필요성을 정당화하는 특별한 고려 사항들을 가지고 있다. 줄기세포 기반 중재요법의 대상이 될 잠재적 가능성이 있는 질환은 의사들이 당면한 일부 난치성 질환으로, 줄기세포 연구에 대한 관심은 향후 줄기세포 치료 가능성에 대한 높은 기대를 가진 환우회의 조직화를 가져왔다(Lau 등, 2008; Hyun, 2013).

상대적으로 새로운 과학분야인 까닭에 줄기세포와 그 직접 유도물이 사람의 체내로 투입되었을 때에는 허가 외 사용 약물이거나 변형된 수술 기법에 비해 더욱 예측하기 어려운 거동을 보일 수 있다. 줄기세포와 그 직접 유도물을 이용한 혁신 의료는 시도하는 것은 유익성에 비해 더 큰 손실을 유발함으로써 “해를 끼치지 말라”는 의사의 윤리 강령을 무심코 위반할 소지가 있다(Munsie 및 Hyun, 2014). 혁신 의료와 임상시험은 서로 다른 목표를 지향하고 있다. 단순히 어떤 시술이 의학적으로

혁신적이라고 해서 그것만으로 임상시험으로 인정 받을 수 있는 것은 아니다. 임상시험은 새로운 세포나 약물 치료법, 또는 새로운 수술 방법에 대하여 일반화할 수 있는 지식 생성을 목표로 한다. 특히, 개개 환자의 유익성은 임상시험에서 주목하고 있는 점이 아니며, 임상시험을 관리 감독하는 인간 시험 대상자 연구 심의 위원회에서도 개개 환자의 유익성을 우선하여 주안점으로 두지 않는다. 반면, 혁신 의료는 일반화된 지식 생성을 목표로 하지는 않지만, 허용되는 의학적 대안이 거의 없거나 전무한 개별 환자들을 대상으로 상당한 성공 가능성이 있는 새로운 형태의 임상 진료를 제공하는 것을 주된 목표로 한다. 임상시험과 달리, 혁신 의료의 주요 목적은 개인 환자의 병태를 향상시키는 것이다. 의학적으로 혁신 의료 시도를 하는 것 자체가 연구는 아니지만, 여전히 과학적 및 윤리적 검토를 받아야 하며 적절한 연구대상자 보호가 이루어져야 한다. 소수의 환자에 적용되었던 줄기세포 기반 혁신 의료는 더 많은 수의 환자에 적용해도 될 만큼 충분한 장래성이 있다고 여겨지는 상황에서는 더욱 그러하다. 임상 진료의 새로운 발견 및 개선에 필수적인 이 단계에서, 진료자는 동료 평가, 임상기관의 관리 감독, 동료 평가를 받는 의학 출판물에 관찰 결과와 자료 발표와 같은 형태로 외부 전문가에 의한 철저한 조사가 이루어지도록 할 책임이 있다.

세포를 다른 부위에 주입하는 것을 둘러싼 수많은 불확실성과 세포 제품의 가공 및 제조에 따르는 상당한 어려움을 고려할 때, ISSCR은 줄기세포 및 그 직접 유도물을 포함하는 혁신 의료는 예외적인 상황에서만 시도하도록 허용해야 한다고 생각한다. 그와 같은 중재 요법은 실험적이며 매우 불확실하다는 특성을 감안하여, 의료 종사자들은 어떤 경우에도 그와 같은 중재 요법을 홍보하거나, 광고하거나, 광범위하게 환자를 모집하려는 시도를 하거나, 판매해서는 안된다. 일반화가 가능한 지식을 생성하는 것이 목표라면, 그와 같은 중재 요법은 비교 대상을 가진 등록된 임상시험의 대상이 되어야 한다. 독립적인 전문가의 엄격한 규제 심사의 판단에 따라 안전성 및 유효성을 입증하는 임상시험이 완료되어야만 시판 및 보험 적용 승인을 받도록 해야 한다.

혁신 진료의 제공

권고 3.4.1: 의사인 과학자들은 극소수의 환자들을 대상으로, 이 항에 기술된 고도로 제한적인 규정들에 따라, 정규 임상시험의 범주 밖에서 미입증 줄기세포 기반 중재 요법을 제공할 수도 있다.

이 규정들로는 다음과 같은 것들이 포함된다.

1. 다음을 포함하여 해당 시술에 대한 서면 계획이 존재한다:
 - i. 유효성과 안전성에 대한 개념 입증의 모든 전임상 근거를 포함하여 해당 시술이 충분한



미입증 줄기세포 기반 중재 요법의 시판에 대한 경고

ISSCR은 이 문서의 지침과 관련 법규를 준수하는 임상연구나 혁신 의료의 범주 밖에서, 특히 상업적 행위로서 미입증 줄기세포 기반 중재요법을 투여하는 것을 규탄한다. 과학자 및 의사는 전문가 윤리에 따라 그와 같은 행위에 동참해서는 안된다. “줄기세포 치료제”로 추정되는 요법들이 현재 판촉 대상으로 하고 있는 의학적 병태의 대다수는, 일상적 또는 상업적 사용을 정당화하기에는 안전성과 유효성이 불충분하다. 그와 같은 시술의 결과로 중대한 이상반응이 발생한 것으로 보고되었으며, 대부분의 줄기세포 기반 중재 요법의 장기적 안전성은 여전히 확인되지 않은 상태이다. 미입증 줄기세포 치료의 선부른 상업화, 그리고 줄기세포를 함유하고 있거나 줄기세포에 작용하는 것으로 잘못 시판되고 있는 다른 세포 기반 중재 요법들은 환자를 위험에 처하게 할 뿐 아니라, 해당 연구 분야의 명성을 위태롭게 만들고 실제 과학 및 임상적 발전 단계에 대해 혼동을 야기할 수 있어 줄기세포 연구계에 가장 중대한 위협이 된다. 정부 당국과 전문 단체들은 줄기세포 기반 의료 중재 요법을 상업적 용도로 도입하는 단계를 관할하는 규정을 확립하고 엄격히 집행할 것이 강력하게 권장된다.

성공 확률을 가지고 있는 이유를 설명하는 과학적 근거와 타당성.

- ii. 기존 치료와 비교하여, 제안된 줄기세포 기반 중재 요법을 시도해야 하는 이유에 대한 설명.
 - iii. 3.1항 세포 가공 및 제조에 기술되어 있는 바에 따라, 이식되는 세포의 유형과 특성에 대한 완전한 특성분석.
 - iv. 보조 약물, 제제, 수술적 시술 등을 포함하여 세포 투여 방식에 대한 기술.
 - v. 세포 치료제의 효과와 부작용 평가를 위한 임상적 추적 관찰과 자료 수집 계획.
2. 서면 계획은 제안된 절차와 관련된 기득권이 없는 적절한 전문가의 동료 평가 절차를 통해 승인한다.
 3. 환자가 해당 적응증에 대한 기존의 줄기세포 기반 임상시험에 참여할 자격이 없다.
 4. 해당 의료기관의 임상 및 행정 지도부는 혁신 의료의 시도에 대한 결정을 지원하고 해당 기관에서 혁신적 시술에 대한 책임을 진다.
 5. 모든 인력은 적절한 자격을 갖추고 있고, 해당 시술을 실시하는 기관은 적절한 설비와 동료 평가 및 임상 품질 관리 모니터링 절차를 갖추고 있다.
 6. 해당 중재 요법이 검증이 안된 상태임을 이해하고 해당 시술이 가지고 있는 위험성과 잠재적 유익성을 이해하고 있음을 입증할 수 있는 환자가 자발적으로 대상자 동의를 제공한다.
 7. 이상 반응이 발생할 때 시의적절하고 적당한 의학적 처치와 필요한 경우 심리적 지원 서비스를 받을 수 있도록 실행계획이 마련되어 있다.
 8. 해당 시술로부터 발생하는 일체의 합병증에 대한 조치를 취할 수 있도록 보험 처리나 다른 적절한 재정적 또는 의학적 자원이 환자에게 제공된다.

9. 의사인 과학자들은 일반화 가능한 지식에 기여하기 위해 개별 환자에게 대한 본인의 경험을 활용하고자 하는 의지가 있다. 여기에는 다음과 같은 것들이 포함된다:

- i. 체계적이고 객관적인 방식으로 결과 확인
- ii. 비평적 검토가 가능하도록 부정적인 결과와 이상반응을 포함하여 결과를 학계에 알리기 위한 계획(예: 학술대회에 초록 발표 또는 동료 평가 학술지에 논문 발표).
- iii. 극소수의 환자들을 통한 경험 후 시의적절하게 정규 임상시험으로 넘어감.

그와 같은 기준들을 따르지 않을 경우 환자의 희망을 부당하게 이용하며, 줄기세포 연구에 대한 대중의 신뢰를 약화시키고, 엄격한 임상시험을 불필요하게 지연시킬 수 있다. 정규 임상시험의 범주 밖에서 이루어지는 그와 같은 다수의 임상 중재들에 위의 기준들을 엄격히 적용해 보면, 혁신 의료 시도라고 알려진 것들의 적절성에 대해 의문을 제기해야 하는 중대한 문제점들이 발견될 것이다.

3.5 임상 적용

임상 중재는 어떤 제품을 임상 진료에 채택한 후에도 지속적으로 이루어진다. 어떤 제품의 잠재력을 온전히 알아내기 위해서는 추가적인 안전성 및 유효성 근거를 수집하고, 확고한 근거 기반이 부족한 적응증은 통제하며, 환자와 보건 의료 시스템에 유용성을 가져올 수 있도록 제품의 가격을 책정하는 것이 필요하다.

3.5.1 규제적 승인

권고 3.5.1.1: 새로운 제품을 임상적 임상에 사용하도록 도입하는 것은, 새 치료법의 적용대상이 되는 의학적 병태와

환자군에 대하여 적절한 위험성과 임상적 유의성의 균형이 수용가능한지를 입증하는 데에 달려 있다.

규제적 승인은 제품의 중개에 결정적 전기가 된다. 정부와 규제 당국은 줄기세포 기반 제품이 근거 기반 의약품의 최고 기준에 부합되도록 보장하기 위해 엄격한 심사 경로를 유지해야 한다.

최고 수준의 임상시험으로 안전성과 유효성을 입증하고 규제 승인 절차를 완료한 후에도, 임상적 또는 상업적 임상 사용에 진입한 상태에서 해당 중재요법의 안전성 및 효과를 보장하고 현지 규제 요건 및 기준과 윤리적인 근거 기반 의약품의 기준에 부합되면서 공정하게 활용될 수 있도록 보장하는 것에 만전을 기해야 한다. 이 기준들에는 지속적인 안전성 및 임상 결과 모니터링과 임상적으로 가장 긴급히 필요로 하는 환자들이 활용할 수 있도록 보장하는 것 등이 포함된다.

생물 감시 체계 및 약물 감시 체계

권고 3.5.1.2: 줄기세포 기반 중재 요법의 개발자, 제조자, 실시자, 규제기관은 해당 중재요법의 임상 사용이 본격화된 이후 안전성, 유효성, 효용성에 대한 데이터를 지속적으로 고도 체계적으로 수집하고 보고해야 한다.

줄기세포 기반 중재요법은 오랜 기간 동안 생물학적으로 활성상태를 유지할 수 있어 잠복기가 긴 위험이 존재할 수 있다. 또한 줄기세포와 그 유래물은 광범위한 역동적인 생물학적 활성을 나타낼 수 있어 예측과 통제가 어려울 가능성이 있다. 이는 종양 생성, 증식증, 염증이나 면역 반응과 같은 생리학적 활동에 2차 영향을 줄 수 있는 생물활성 인자들의 분비 등과 같은 병적인 상태를 초래할 수도 있다. 어떤 줄기세포 유형은 이식 후 이동하는 능력이 있다. 이는 표적에서 벗어나 부적절하게 정착할 위험성이 있음을 의미한다. 또한 현재 기술로는 이식된 세포의 위치를 추적하는 것이 어려울 수 있다.

이런 이유들 때문에, 장기간에 걸쳐 환자의 전반적 건강 상태를 모니터링하는 것이 중요하며, 새로운 중재법의 개발 초기단계에 장기 모니터링의 재정 지원과 수행에 대한 계획이 임상시험 계획서에 포함되어 있어야 한다. 이런 모니터링 활동으로는 체계적 시판 후 연구, 의료 종사자 및/또는 환자에 의한 증례 및 결과 보고, 환자 레지스트리, 및/또는 비교 효과에 대한 경제적 분석 등이 포함될 수 있다. 그와 같은 모니터링 활동의 결과는 규제 당국과 의료계에 신속히 보고가 이루어져야 한다.

환자 레지스트리

권고 3.5.1.3: 특정 환자군의 레지스트리는 규정된 환자군 내에서 얻어진 줄기세포 기반 중재 요법의 안전성과 결과에 대한 소중한 자료를 제공할 수 있기는 하지만 이것이 표준 진료에 도입되기 전 임상시험을 통해 실시되는 엄격한 평가를 대체해서는 안된다.

연구자, 의사, 규제기관, 산업계, 환자 및 질환 지원 단체 등 줄기세포 기반 치료제의 이해당사자들은 임상적 사용에 대하여 검증된 줄기세포 기반 중재요법에 대한 추가 자료를 수집할 수 있는 안전성 및 결과 레지스트리를 만들기 위해 협력해야 한다.

허가 외 사용

권고 3.5.1.4: 줄기세포 기반 중재 요법의 허가 외 사용은 줄기세포 기반 중재요법과 관련된 불확실성을 고려할 때 특별한 주의를 기울여야 한다.

의사는 안전하고 효과가 있는 것으로 나타난 적응증이나 환자군 이외에도 중재법을 사용할 수 있다. 그와 같은 허가 외 사용은 의학적 진료에서 일종의 일반적 형태로 여겨지고 있다. 그렇지만, 줄기세포 기반 중재요법에서 허가 외 사용에는 분명한 문제점들이 존재한다.

먼저, 일부 줄기세포 기반 중재 요법은 관할권에 따라 규제 면제 대상이어서 어떤 특정 용도로 승인되어 있지 않다. 이로 인해 의사가 검증된 용도에 대하여 신뢰할 수 있는 정보를 얻지 못할 수 있다. 두 번째로, 살아있는 세포는 복합적인 생물학적 특성을 나타내며 세포 기반 치료제에 대한 임상적 경험도 제한적이어서 장기적 안전성 및 효과에 대한 불확실성이 존재한다. 따라서 의사는 줄기세포 기반 중재 요법을 허가 외 용도로 쓰고자 할 때 특별히 주의를 기울여야 한다. 원칙적으로, 허가 외 사용은 높은 수준의 근거로 뒷받침되거나 현재의 과학적 지식, 현지 법률 및 제도적 규정, 국제 의료계의 기준에 따르는 상황에서만 제안되어야 한다. 제안된 허가 외 사용이 환자가 가지고 있는 특정한 의학적 병태와 관련하여 안전성 및/또는 유효성에 대한 평가가 이루어지지 않았다면 환자에게 반드시 사전에 설명해야 한다.

일반적 원칙으로는, 명확한 임상적 환경에서 승인된 의료제품이나 중재법의 새로운 적응증에 대한 안전성과 유효성을 확립하려면 의사는 비교 대상을 두고 관리 감독이 이루어지는 임상시험을 실시해야 한다.

3.5.2 접근성과 경제적 조건

줄기세포 연구에 대한 지원은, 부분적으로는, 과학적 지식의 향상을 통해 임상적 적용에 발전을 가져올 가능성에 달려 있다. 공공 및 민간 부문 양측 모두의 기관, 연구자, 의료종사자들은 공공의 혜택을 증진하고, 특히 연구 결과와 그 혜택은 국제 과학계, 그리고 무엇보다도 도움을 필요로 하는 사람들에게 돌아갈 수 있도록 보장할 책임이 있다. 줄기세포 연구 기관들은 환자와 일반 대중에게 과학 정보, 임상시험에 참여할 기회, 치료에 접근할 수 있는 기회를 제공함으로써 이익을 얻는다. 이런 이유로 연구, 임상, 상업 활동은 비용의 적정성과 접근성을 최대화할 수 있도록 해야 한다.



4. 의사소통

줄기세포 연구는 정책 입안자, 대중 매체, 소셜 미디어 등 대중 문화의 지대한 관심을 받고 있다. 과학적 및 임상적 잠재력과 이 분야를 둘러싼 논란들을 고려해 볼 때, 이렇게 높은 대중의 관심도 이해가 된다. 그러나, 의학 문헌에 대한 대중 매체의 보도와 보고는 종종 매우 적절하지 않은 경우가 있다. 때로는 잠재적 유익성이 과장되기도 하고 임상적 응용까지의 어려움과 위험성이 종종 과소평가되기도 한다. 이런 종류의 부정확하거나 불완전한 발표는 일반 대중, 환자들, 의사들이 가지는 기대와 보건 및 과학 정책에 실질적인 영향을 미칠 수 있다. 입증되지 않은 임상적 용도로 줄기세포를 판매하려는 회사와 개인도 부정확하거나 불완전한 발표를 부당하게 이용할 수 있다.

과학의 대외 발표

권고 4.1: 줄기세포 연구계는 줄기세포 연구에 대하여 정확하고, 균형이 잡혀 있으면서, 책임 있는 대외 발표가 이루어지도록 해야 한다.

이 분야에 대한 높은 수준의 대중 및 언론매체의 관심은 줄기세포 과학자들에게 자신들의 연구결과를 다양한 대중매체 및 소셜미디어를 통해 소통할 기회를 제공하고 있다. 연구계는 책임 있는 대외 활동과 소통을 하고 대중들이 견해와 의견을 밝힐 수 있는 기회를 제공함으로써 대중과 상호적인 관계를 맺는 것이 권장된다.

과학자들은 그와 같은 기회를 통해 비전문가들을 대상으로 본인의 업적에 대해 인지도를 얻고 이해도를 높일 수도 있지만, 현재의 과학적 발전도, 적용의 가능성, 관련된 위험성 및 불확실성에 대해 부정확한 대중적 인식을 부채질할 가능성도 있다 (Kamenova와 Caulfield, 2015). 과학자들, 의사들, 학교 및 연구소의 과학 언론인들, 산업계 대변인들은 줄기세포 과학의 유익성, 위험성, 불확실성이 잘못 전달되지 않도록 하기 위해 최선을 다해야 한다. 또한, hESC 연구의 윤리에 대한 대중의 관심과 우려가 있기도 하고 연구와 중개 활동에 완전한 투명성을 보장하기 위해, 모든 전언에서 줄기세포 원료의 기원을 명확히 명시하도록 한다.

결과 발표, 연구 및 중개활동의 홍보, 소셜미디어의 사용, 출판 및 방송 매체와의 모든 교신 등 과학 교신의 전반에 걸쳐 주의를 기울여야 한다. 연구자들은 연구 과제, 성과 또는 목표와 관련하여 부정확하거나 오도하는 언론 표현이 있는 경우 부정확하게 바로잡기 위한 노력을 기울여야 한다. 과학자들은 동료 평가를 거치지 않은 연구 결과 발표에 대해서도 특별히 주의해야 한다. 선부른 발표는 해당 결과가 틀린 것으로 판정될 경우 공신력을 약화시킬 수 있기 때문이다. 마찬가지로, 임상 적용까지 요구되는 시간의 예측, 제품의 승인 가능성, 현재 실현되지 않은 기술들이 가지는 잠재적 경제 파급 효과 등과 같이 본질적으로 불확실한

보건 의료 시스템에 대한 상대적 가치와 접근성 문제

권고 3.5.2.1: 줄기세포 기반 중재 요법은 환자, 의료 비용 지불자, 보건 의료 시스템에 경제적인 가치를 가져올 수 있도록 개발되어야 한다.

환자, 의료 전문가, 의료 비용 지불자가 내린 결정을 근거로 하여 임상 중재법의 개발과 제공이 이루어진다. 그와 같은 결정에 영향을 미치는 핵심 요인들로는 활용가능한 치료적 선택의 위험성과 유익성, 환자측과 치료 실시자측의 개별적 선호, 상대적 유용성과 가격 등이 있다. 줄기세포 기반 중재 요법의 개발자, 제조자, 실시자는 모든 치료제에 있어서 안전성, 유효성, 접근성과 함께 경제적 가치가 전반적 활용도의 중요한 척도임을 인식해야 한다. 따라서 이들은, 특히 상대적 효과를 평가하기 위한 연구가 법적으로 의무사항인 국가에서는, 이와 같은 연구에 참여해야 한다. 그와 같은 연구는 모든 측면의 유익성에 대하여 현재 가용한 치료법과의 체계적 비교를 포함하며, 의학적 결정을 내리는 데에 중요한 정보를 제공한다.

가격 책정

권고 3.5.2.2: 개발자, 자금지원자, 의료 종사자, 의료 비용 지불자는 환자가 생명을 위협하거나 심각하게 심신을 쇠약화시키는 의학적 병태를 가지고 있음에도 불구하고 치료 비용으로 인해 줄기세포 기반 중재요법을 받지 못하는 일이 발생하지 않도록 해야 한다.

심각하게 심신을 쇠약하게 만들거나 생명을 위협하는 의학적 병태를 표적으로 하는 줄기세포 기반 중재 요법을 개발하는 임상시험 의뢰자는, 필요로 하는 환자는 누구든 재정적 상태에 관계 없이 안전하고 효과가 있는 치료를 받을 수 있도록 지원해야 한다. 승인된 줄기세포 치료제가 개발되도록 한 임상시험에 참여했던 사람들에게 특히 우선적으로 기회가 주어져야 한다.

줄기세포 기반 중재 요법을 개발하고 시판하고자 하는 사기업은 안전하고 효과가 있는 제품을 사회적 약자들도 감당할 수 있는 비용으로 사용할 수 있도록 공공 및 자선 기관들과 협력해야 한다. 생명을 위협하거나 심각하게 심신을 쇠약화 시키는 의학적 병태에 줄기세포 중재 요법을 신속하고도 지속 가능하게 채택할 수 있도록 하는 장치를 마련하기 위해 개발자, 제조자, 환우회는 정부 규제기관 및 보건 의료 자금지원기관들과 함께 협력해야 한다. 그와 같은 장치는 혜택을 받는 환자들의 요구도와 의료 비용 지불자가 서비스를 제공하는 지역사회에 대하여 가지는 책임 간에 균형을 이루어야 하고, 해당 치료제가 가지는 안전성, 효과, 장기적 가치에 대한 근거 기반을 강화해야 한다.

개발물에 대한 전향적 표현은 반드시 정확하고 신중해야 하며, 자제해야 한다.

지나치게 단순화시키지 않으면서도 이해하기 쉽고, 위험성과 불확실성을 덜 중요한 것처럼 보이게 하지 않는 정보 자원을 만들 수 있도록 과학자들은 자신의 기관에 있는 공보 전문가들과 긴밀히 협력하도록 한다. 마찬가지로 연구 지원 기관들과 언론인 등 공보 전문가들은 연구 성과를 언급하는 일체의 정보물이 이런 원칙들을 준수하고, 발표 전에 해당 결과와 관련된 교신 과학자들의 내용 검토 및 동의가 이루어질 수 있도록 보장할 책임이 있다. 민감하거나 세간의 이목을 끌 가능성이 있는 경우에는, 객관성과 균형성을 보장할 수 있도록 독립적인 전문가로부터 추가 의견을 구하는 것이 바람직하다.

임상시험에 대한 의사소통

권고 4.2: 임상시험을 매체나 의학 전문에 기술할 때, 시험자, 의뢰자, 시험기관은 균형을 유지해야 하고, 사전에 명시한 일차 유효성 결과변수가 통계적으로 유의하지 않은 경우 이차 결과변수의 통계적 유의성을 강조해서는 안된다. 연구는 안전성과 유효성에 대한 체계적 정보를 생성하는 것이 주목적이며 치료가 주목적이 아니라는 것도 강조해야 한다.

통계적으로 유의한 이차 결과 변수와 같은 다른 결과들에 호소하면서 통계적으로 유의하지 않은 일차 결과 변수를 그럴듯하게 만드는 일이 너무나 빈번하다(Boutron 등, 2010). 그와 같은 보도 관행은 임상시험 결과에 대한 의학적 해석 및 대중의 해석을 왜곡할 수 있다. 임상연구의 결과를 발표할 때, 과학자, 기관, 언론인들은 해당 임상시험에서 사전에 명시한 일차 결과 변수를 분명히 하고 그것이 통계적 유의성에 도달했는지 여부를 명확하게 기술해야 한다.

안전성 및/또는 유효성을 평가하도록 설계한 임상시험은 치료를 실시하는 것이 주된 의도인 것처럼 암시할 수 있는 표현을 사용하여 기술해서는 안된다. 이는 임상시험 참여에 따른 안전성/유익성 프로파일에 대해 혼란을 초래할 수 있기 때문이다(권고 3.3.3.1도 참조). 진행 중인 임상시험에 대하여 논할 때는 임상적 유효성이 아직 확립되어 있지 않으며 결과를 통해 해당 중재 요법이 유효하지 않거나, 경우에 따라서는 유해한 것으로 나타날 수 있음을 설명해야 한다.

임상연구에 참여하고 있는 과학자들은 특정한 의학적 병태에 대하여 개발 중인 즐기세포 기반 치료제의 임상연구 과정과 현재 개발 단계에 대한 명확한 이해를 촉진하기 위해 관련된 환자 및 지원 단체들과 의사소통을 도모해야 한다. 그에 맞추어, 시험자와 의뢰기관 뿐 아니라 환자, 가족, 지원단체까지 포함한 모든 임상연구 관련자들은 대중과 의사를 교환할 때 주의를 기울여야 한다. 또한, 연구자들은 어떤 임상시험에 대해서도 잠재적 결과의 전망을 논할 때에는 세심한 주의를 기울이도록 한다.

임상 진료에 대한 의사소통

권고 4.3: 즐기세포 기반 중재 요법에 대하여 환자에게 정보를 제공할 때에는 반드시 환자의 복지와 과학적 완결성을 최우선으로 해야 한다.

진료를 실시하는 데에 있어서는 위험성, 한계, 가능한 유익성, 환자가 선택할 수 있는 대안에 대하여 정확한 정보를 전달하는 것이 필수적이다. 사용 시 권고 사항 등의 임상 정보를 제공할 때에는, 개별 환자의 사례를 잘 아는 의료 전문가와 직접 상담하는 것과 독립적인 전문가 의견을 구하는 것이 중요하다는 점에 초점을 두어야 한다. 임상적 의사소통의 목표는 충분한 정보를 토대로 환자가 자율적인 결정을 내릴 수 있게 하는 것이다.

즐기세포 기반 중재 요법의 신규성과 새로운 의약품의 임상적 사용에 도입하는 과정을 다루는 규제 경로가 잘 확립되어 있지 않은 국가들이 많은 점을 고려하여, 의료 종사자들은 그와 같은 치료법의 임상적 유용성과 관련된 이야기를 나눌 때 절제를 해야 한다. 유효성이 확립되지 않은 즐기세포 기반 중재 요법과 관련하여 홍보성, 보장성, 임상적 효과의 암시를 주는 것으로 간주될 수 있는 표현을 사용하는 것을 피하도록 한다. 특정한 적응증에 대하여 새로운 즐기세포 기반 중재 요법의 사용이 승인된 경우, 해당 중재 요법이 다른 적응증에도 효과가 있는 것처럼 환자에게 표현하거나 암시를 주는 의사소통을 피하도록 반드시 주의를 기울여야 한다.

규제 및 법 집행 당국은 영리활동을 하는 자들이 만든 근거 없는 관측 주장을, 관련 소비자 보호, 광고의 진실성, 보안, 관할권 내 상법의 위반 정도에 따라, 조사하고 적절한 경우 제재를 가할 것이 권장된다.

5. 즐기세포 연구의 표준

세포 기반 중재 요법의 중개는 과학자, 의료기관, 산업계, 규제기관, 환자들이 함께 노력해야 하는 부분이다. 표준은 그와 같은 협력이 가능하도록 도와주고 여러 방면으로 효율적인 임상 중개가 이루어질 수 있도록 지원한다. 예를 들어, 표준을 통하여 과학자들은 임상시험 결과들을 비교할 수 있으며, 의료기관은 출판된 임상시험에 보고된 치료를 재현할 수 있다. 규제적 표준 또한 민간 업체들에 대하여 불확실성에 따른 비용을 줄여주고, 독립적인 심사를 용이하게 하며, 환자들 사이에 신뢰를 불러일으킨다.

표준의 확립

권고 5.1: 연구자들, 산업계, 규제기관은 즐기세포 과학 및 의학 분야 연구의 설계, 수행, 해석, 결과보고에 대하여 표준을 확립하고 시행하는 방향으로 노력해야 한다.



표준의 확립을 통해 줄기세포 과학 및 그 임상 적용에 큰 향상을 가져올 수 있는 분야는 무수하다. 특별히 그런 기회를 가져올 수 있는 분야로 다음 등에 대한 표준이 포함된다: (1) 동의 및 원료 입수, (2) 제조 규정, (3) 세포 역가 측정법, (4) 기구 교정용 표준물질, (5) 세포 배양 동안 최소한도로 허용되는 변경, (6) 새로운 줄기세포 기반 중재 요법의 투여 방법 및 대상자 선별, (7) 동물 실험의 결과 보고, (8) 임상시험 설계, (9) 임상시험 결과 보고, (10) 정보의 미제출 또는 임상시험 결과보고 지연을 정당화할 수 있을 만큼 “민감한” 분석군 내 정보를 정의하는 원칙.

ISSCR은 과학자, 규제기관, 자금지원기관, 기타 줄기세포 연구 관련 당사자들이 줄기세포 연구 및 중개를 위해 시의적절한 표준 확립에 협력할 것을 권장한다. 대상자 동의와 생체 유래 물질의 입수에 대하여 일반적이면서도 보편적인 표준을 장려하기 위해 ISSCR은 공여자 동의서 서식을 제시한 바 있다 (별첨 2).

윤리 지침의 개정

권고 5.2: 이 지침은 과학의 발전, 새로운 문제, 변모하는 사회적 우선순위를 반영하기 위해 정기적으로 개정하도록 한다.

과학과 의학적 처치가 반드시 사회적으로 책임감 있고 윤리적으로 허용되는 방식으로 실시될 수 있도록 하기 위해, 줄기세포 연구 및 새롭게 등장하고 있는 보조 생식 기술의 실시에 있어서 새로운 의학적 기회와 윤리적 문제들을 시의적절하게 다루어야 한다. 정기적인 개정은 국제 연구 학계가 줄기세포 연구의 수행에 적용되는 일련의 공통된 원칙을 통해 함께 결속될 가능성을 높여준다.

감사의 말씀

태스크포스는 지침 초안을 검토하고 의견을 제시하거나 그 외 기여해 주신 수많은 개인 및 단체에 감사를 전한다.

ISSCR 지침 개정 위원회

운영위원회

Jonathan Kimmelman, Chair, STREAM Research Group, Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, QC, Canada

Nissim Benvenisty, Department of Genetics, The Azrieli Center for Stem Cells and Genetic

Research, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

Timothy Caulfield, Health Law Institute, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

George Q. Daley, Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital and Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

Helen E. Heslop, Center for Cell & Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Insoo Hyun, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

Charles E. Murry, Departments of Pathology, Bioengineering and Medicine/Cardiology, Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Center for Cardiovascular Biology, University of Washington, Seattle, WA, USA

Douglas Sipp, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe, Japan and Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Lorenz Studer, Center for Stem Cell Biology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Jeremy Sugarman, Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics, Baltimore, MD, USA

실무그룹 위원

Jane F. Apperley, Centre for Hematology, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, UK

Roger A. Barker, John Van Geest Center for Brain Repair, Department of Clinical Neuroscience, Cambridge, UK

Annelien L. Bredenoord, Department of Medical Humanities, Julius Center, University Medical Center Utrecht, GA Utrecht, The Netherlands

Christopher Breuer, Center for Cardiovascular Research, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA

Marcelle I. Cedars, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

Joyce Frey-Vasconcells, Frey-Vasconcells Consulting, Sykesville, MD, USA

Ying Jin, Institute of Health Science, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/Shanghai Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, P.R.

China

Richard T. Lee, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge MA, USA

Christopher McCabe, Department of Emergency Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

Megan Munsie, Education, Ethics, Law & Community Awareness Unit, Stem Cells Australia, Department of Anatomy and Neuroscience, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

Steven Piantadosi, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Mahendra Rao, The New York Stem Cell Foundation Research Institute, New York, NY, USA and Q Therapeutics, Salt Lake City, UT, USA

Masayo Takahashi, Center for Developmental Biology, RIKEN, Kobe, Hyogo, Japan

Mark Zimmerman, ViaCyte, San Diego, CA, USA

도움 주신 ISSCR 직원:

Heather Rooke, Scientific Director

Glori Rosenson, Director of Outreach

별첨

별첨 1.

줄기세포 연구 및 중개 연구용 생체유래물질 채취를 위한 대상자 동의 고려사항

줄기세포 연구 및 중개 연구용 생체유래물질 채취를 위한 대상자 동의에서는 다음의 문구들을 프로젝트별로 맞게 변형하여 포함해야 한다.

1. 해당 생체유래물질은 연구용 전능 또는 만능 세포 유도에 사용될 것임.
2. 해당 생체유래물질은 연구용 전능 또는 만능 세포를 유도하는 과정 동안 파괴될 것임.
3. 유도된 세포 및/또는 세포주는 보관소에 여러 해 동안 보관 또는 저장될 수 있으며, 지금 시점에서는

상당 수 예측할 수 없는 향후 연구를 위해 내부적으로 사용될 수 있음.

4. 세포 및/또는 세포주는 해당 세포의 유전적 변형, 인간-동물 키메라(인간 줄기세포나 그 유도체를 동물 모델에 이입하여 생성), 또는 줄기세포나 그 유도체를 인간이나 동물 배아에 도입하는 것이 포함되는 연구에 사용될 수 있음.
5. 해당 기증은, 자가유래 이식이나 지정 이타적 기증의 경우를 제외하고, 유도된 세포의 이식물 수여자가 될 가능성이 있는 사람과 관련하여 일체의 제한이나 지정 없이 이루어지는 것임.
6. 기증이 특정 연구 목적으로 한정되는 것인지, 아니면 현 시점에서는 예측하지 못하는 연구 및/또는 임상적 응용을 포함하여 광범위하게 기술된 목적을 위한 것인지 여부. 후자의 경우, 관할 법령에 해당된다면, 추후 더 광범위한 사용에 대한 승낙을 구할 수도 있다는 점과 적절한 상황에서는 인간 시험대상자 심사위원회에 의해 동의가 면제될 수 있다는 점을 동의서를 통해 기증자에게 알려주어야 한다. 동의 절차는, 연구 계획서에 기술된 특정 형태의 연구 및/또는 임상 적용에 대하여 기증자가 반대 의사를 가지고 있는지 여부를 알아보고 문서화 해야 한다.
7. 새로운 용도에 대한 추가 동의를 구하거나 추가 물질(예: 혈액이나 다른 임상 검체) 또는 정보를 요청하기 위해, 향후 추가로 기증자가 연락을 받을 가능성이 있는지 여부.
8. 기증자의 의료 정보 또는 기타 정보 중 어떤 것이 공개되는지, 기증자의 인적사항 중 어떤 것을 보관하는지, 기증자의 개인정보와 보관될 정보의 기밀유지를 보호하기 위한 구체적 조치, 줄기세포주를 유도하거나 결과로 얻어진 줄기세포주를 이용하여 일을 하는 사람들 또는 특히 일체의 관리감독기관 및 정부기관 등 일체의 다른 단체나 사람들이 기증자의 인적사항을 용이하게 확인할 수 있을지 여부.
9. 일체의 세포 또는 세포주에 상업적 잠재력이 있을 수 있는지 여부의 공개와 향후 일체의 상업적 개발에 따른 재정적 이익을 공여자가 받게 될지 여부.
10. 제안된 연구와 관련이 있거나 그로부터 발생한 것으로서 연구자 및 연구기관에게 돌아가는 일체의 현재 또는 향후의 잠재적인 재정적 이익에 대한 공개.
11. 연구 발전이 사회에 유익을 가져올 수 있다는 점을 제외하고, 해당 연구는 공여자를 포함한 어느 누구에게도 직접적인 의학적 혜택을 제공하는 것을 목적으로 하지 않는다는 점.
12. 연구용 생체유래물질 기증에 동의하든 거부하든 관계 없이, 잠재적 공여자에게 제공될 진료의 질에는 영향을 미치지 않을 것이라는 점.
13. 연구용 인체유래물질 기증에 대한 대안이

존재한다는 점과 이와 같은 대안에 어떤 것이 있는지에 대한 설명.

- 14. 배아를 기증하거나 생성할 경우, 임신을 시도하기 위한 목적으로 해당 배아들을 사용하지 않을 것이며 수정 시점으로부터 14일 넘게 체외 배양 조건에서의 발생은 허용되지 않을 것이라는 점.
- 15. 배아줄기세포 유도, 체세포 핵치환, 체세포 리프로그래밍, 처녀생식, 또는 동정생식 분야의 실험에서, 결과로 얻어지는 세포 또는 유도되는 줄기세포주는 공여자 DNA의 일부 또는 전부를 가지게 되므로 공여자와 부분적으로 또는 완전히 유전적으로 일치할 것이라는 점.
- 16. 결과로 얻어진 줄기세포주의 핵산 서열결정이 실시될 가능성이 높고, 해당 데이터는 대중이나 자격이 있는 연구자들에게 기밀유지를 조건으로 제공되는 데이터베이스에 보관될 수 있다는 점과, 이는 기증물이 익명으로 및/또는 개인정보가 제거된 상태로 유지될 수 있는 능력을 약화시킬 수 있다는 점.
- 17. 공여자 및/또는 생체유래물을 대상으로 감염성 질환 및 가능성이 있는 유전적 질환이나 질환 표지자에 대한 스크리닝이 이루어질 것이라는 점.
- 18. 연구를 진행하는 동안 우연히 발견된 일체의 임상적으로 의미있는 건강 정보를 생체유래물질 공여자에게 알릴 계획이 있는지 여부.

별첨 2.

줄기세포 연구용 인체유래물 채취를 위한 대상자 동의서 견본

A2.1 줄기세포 연구용 배아 기증: 생식 목적으로 생성된 것으로 임상적 필요 초과분

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>

A2.2 유도 만능 줄기세포 연구용 체세포 기증

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsomaticcells.doc>

A2.3 줄기세포 연구용 난자 기증(오직 줄기세포 연구를 위해 직접 제공)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsforresearch.doc>

A2.4 줄기세포 연구용 난자 기증(생식 목적으로 채취된 것으로 임상적 필요 초과분)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsexcessofclinical.doc>

A2.5 줄기세포 연구용 정자 기증

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

별첨 3.

물질이전계약서 견본

A3.1 물질이전계약(MATERIAL TRANSFER AGREEMENT, MTA) 견본

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.doc>

용어

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

G.1 “배아(EMBRYO)”라는 용어 및 발생의 초기 단계 설명에 사용된 기타 용어들

배아(Embryo): “배아”라는 용어는 아래에 설명한 바와 같이 다양한 생물학적 상황에서 다르게 정의 및 사용되어 왔다.

본 문서에서, “배아”라는 용어는 사람의 경우 수정된 난자의 첫 난할에서부터 임신 9주령까지의 모든 발생 단계의 설명에 총칭으로 사용되고 있다. 배아발생의 특정 단계 설명에는 더 세분화된 용어를 사용했다. 예를 들어 2세포기, 4세포기, 8세포기, 압축 오디배, 주머니배는 모두 착상 전 배아발생의 특정 단계를 의미한다.

착상 전 배아는 최소한의 세포 특수화가 이루어진 단순한 세포 구조를 나타내지만, 착상 후에는 곧 원시선이라고 하는 뚜렷한 발생 축이 형성되기 시작한다. 이 시기 후에는 더욱 복잡하고 특화된 조직 및 장기로 발생되도록 하는 비가역적 결정이 이루어지므로, 더 이상 배아에서 쌍둥이가 생길 수 없게 된다.

전통적인 발생학에서는 착상 후 발생 단계(예: 원시선 및 그 이후 태아 단계까지)의 각기 다른 단계들을 포괄하여 배아라는 용어를 사용했었다. 실제로, Dorland’s Illustrated Medical Dictionary(27 개정본, 1988년판, W. B. Saunders Company)에는 “동물의 경우, 가장 급격한 발생이 이루어지는 기간 동안(즉, 장축이 나타난 후부터 모든 주요 구조가 생길 때까지)의 수정 난자 유래물로, 최종적으로는 후손이 된다. 사람의 경우, 발생중인 개체는 수정



후 약 2주부터 7~8주 말까지의 배아이다.”라고 정의를 제시하고 있다. Random House Webster’s College Dictionary에는 “사람의 경우, 대략 수정된 난자가 자궁벽에 착상할 때부터 약 임신 8주까지의 단계”로 기재되어 있다. 그러나, 현대 발생학자들에게 의해 해당 명명법은 사람의 경우 수정된 난자의 첫 난할부터 이후 임신 7~9주까지의 단계를 포함하도록 확장되는 일이 빈번하며, 그 이후 단계에는 태아라는 용어가 사용되고 있다.

접합체(Zygote): 수정된 단일 세포 전핵 난자(난모세포)로, 통상 사람에서는 정자가 함유된 정액 주입 후 20~35시간 사이에 관찰됨.

난할 단계 배아(Cleavage stage embryo, 착상 전 단계[preimplantation stage]): 접합체의 첫 분할 후부터 시작하여 오디배 압축까지의 배아 단계로, 세부 단계로는 2세포, 4세포, 8세포, 16세포 배아가 포함된다. 사람에서는, 각 난할의 분할에 약 18~24시간이 소요된다.

오디배(Morula): 압축이 발생하는 16세포의 포도상 균락으로, 통상 수정 후 4일째 형성된다.

주머니배(Blastocyst): 약 64세포부터 시작하여 형성되는 배아 단계로, 주머니배 공간이 되는 내부 공간으로 액이 유입되어 들어오는 것으로 정의된다. 주머니배의 바깥세포층은 분화된 영양외배엽 세포가 둘러싸고 있는 층으로, 이는 내세포집단(inner cell mass, ICM)이라는 용어로 불리는 10~25개 세포 덩이를 에워싸고 있다. 영양외배엽 세포는 배아를 자궁벽에 착상시키고, ICM은 배아를 적절한 형태가 되도록 한다. 주머니배는 수정 후 5~7일에 형성된다. 주머니배는 수정 후 6~7일 경에 투명대(둘러싸고 있는 당단백 껍질)로부터 부화한다. 그 이후에는 착상과 함께, 주머니배의 ICM이 앞뒤 방향을 가진 긴 축으로 스스로 형성하기 시작한다.

처녀생식 배아(Parthenogenetic embryo): 수정되지 않은 포유류 난자의 활성화로 배아 발생이 가능하며, 처녀생식 주머니배의 ICM에서는 배아줄기세포가 유도될 수 있다. 처녀생식 배아는 비인간 동물에 자궁 이식한 후 태아기까지 진행되는 것이 관찰된 바 있지만, 태반 시스템이 충분히 발달하지 못해 정상적인 임신이 저해되어 더 이상의 발생은 제대로 이루어지지 못한다. 난자단독발생은 처녀생식의 특정한 한가지 형태로, 2개의 서로 다른 수정된 난모세포의 유전적 기여(여성 전핵)로 배아가 생성된다. 동정생식은 2개의 서로 다른 수정 난모세포에서 유래한 남성 전핵을 포함하는 배아 생성을 수반한다.

배아 유사 구조체(Embryo-like structures): 세포공학의 발달은 배아 발달의 주요 단계를 모사 또는 재현하는 방식을 통해 세포군의 결합, 분화, 응집, 또는 재접합을 가능하게 만들고 있다. 그와 같은 실험적 시스템은 조직과 장기의 발달에 대한 핵심적인 이해를 가져올 수 있지만, 그와 같은 구조들이 공학이나 자가 형성을 통해 실제로 인간 개체의 형성이나 발생의 가능성을 보일 수 있는 시점까지 복잡한 구조를 만들어 내는 경우에 대해서는 우려를 낳고 있다. 착상 전 배아를 14일

또는 원시선의 형성 이후까지 배양을 금지하는 것이 배아 유사 구조체에는 적용되도록 명문화되어 있지 않기 때문에, 본 지침에서는 실험적으로 생성된 배아 유사 구조체가 인간 개체 형성, 통합된 장기 시스템 발달, 자발적인 발생 능력, 또는 완전한 개체 발생의 가능성이 나타날 수 있는 경우 전문가 검토에서 규정한 바에 따라 반드시 특별 심의를 받아야 한다고 명시하고 있다. 인간 개체의 형성이나 발생 잠재력을 나타낼 수 있는 배아 유사 구조체는, 철저한 심의 과정을 통해 매우 가치가 높다고 여겨지는 과학적 의문 해결에 필요한 최소 시간을 넘어 더 오래 배양을 계속해서는 안된다는 것이 심의의 원칙이 되어야 한다.

핵치환(Nuclear Transfer): 핵 물질(염색체)을 제거한 난자에 어떤 세포의 핵을 이입하는 것이 포함된다. 해당 난자는 해당 세포 핵이 다시 발생을 시작하도록 (불완전하게) 리프로그래밍한다. 핵치환으로 생성된 배아는 통상 비정상적이며 발생 중 죽는 경우가 빈번하지만, 드물게 만기까지 발생하는 것도 가능하다. 핵치환으로 유도된 주머니배에서 유래한 ICM은 겔보기에 정상적인 배아줄기세포를 형성한다.

태아(Fetus): 본 문서에서는, “태아”라는 용어를 주요 구조가 형성된 후, 배아 단계 이후의 출생전 발생 설명에 사용하고 있다. 사람에서 이 기간은 수정 후 7~9주부터 출생 전까지이다.

G.2 발생 가능성과 관련된 용어

전능(Totipotent): 태반의 배아 바깥 지지 구조를 비롯하여, 한 개체에서 발견되는 모든 유형의 분화 세포들을 생성할 능력이 있는 단일 세포의 상태. 단일 전능 세포는 자궁내 분열을 통해 완전한 개체를 번식할 수 있다.

만능(Pluripotent): 한 개체의 모든 조직으로 분화할 능력이 있는 단일 세포의 상태이지만, 예를 들어 태반의 배아바깥 지지 구조를 생성할 수 있는 능력이 없기 때문에 그 자체만으로 완전한 개체 발생을 지속하지는 못한다.

다능(Multipotent): 다수의 세포 유형으로 분화할 능력이 있는 단일 세포의 상태이지만, 한 개체의 모든 세포로는 분화하지 못한다. 조혈줄기세포를 예로 들 수 있는 다능세포는 특정 조직 내에서 다양한 세포를 생성한다. 발생 중인 개체 내에서 다능세포는, 중내배엽 전구세포처럼 하나 이상의 배엽층 유래물을 생성할 수 있다. 성체에서 다능세포는 일반적으로 특정 배엽층(내배엽, 외배엽, 중배엽)의 유래물이 되도록 제한된다.

분화능(Unipotent): 하나의 특정 세포 계통을 따라서만 분화하는 능력이 있는 단일 세포의 상태로, 계통이 결정된 조혈계 전구세포를 예로 들 수 있다 (예: 적혈구모세포). 정원 줄기세포의 사례와 같이, 단분화능 줄기세포는 자기재생산과 단일 계통에 따른 분화를 하게 된다.



기형종(Teratoma): 양성인 복합 분화 조직 덩어리로, 피막으로 덮혀있고, 3개 배엽층(외배엽, 내배엽, 중배엽) 요소들로 구성되어 있다. 줄기세포 연구 상황에서, 기형종 평가에는 세포군의 만능성(생체 내 모든 조직을 형성할 수 있는 능력) 평가를 위해 면역결핍 설치류 숙주에 해당 세포군을 주사하는 것이 수반된다.

G.3 줄기세포 연구에서 “키메라(CHIMERA)”라는 용어

키메라(Chimera): 동일하거나 다른 종에서 유래한 2개 이상의 서로 다른 접합체로부터 유래한 세포군을 가진 개체.

미량 키메라(Trace chimeras): 가장 단순한 형태의 키메라로, 출생 전 또는 출생 후 일체의 발달 단계에서 한정된 수의 사람 세포를 또 다른 개체에 도입한 것이며, 일체의 계통 또는 조직 내로의 이입은 최소한의 수준일 가능성이 높다. 한 예로서 면역결핍 생쥐를 숙주로 사용하여 인간 암세포주로부터 종양 형성을 연구하는 것이 이에 해당한다. 그와 같은 키메라는 동물의 사용 및 생물안전성과 관련하여 적절한 감독이 요구되며, 일반적으로 인간 줄기세포에 수반되는 우려를 유의한 수준으로 발생시키지 않는다. 사람의 생식계 세포를 가진 일체의 미량 인간/동물 키메라는 특수한 우려를 내포한다.

종간 키메라(Interspecies chimeras): 종간 키메라는 다른 종에서 유래한, 광범위 통합 세포 기여분을 함유하는 동물이다. 특수한 우려를 내포하는 진성 인간-동물 키메라에는 두 가지 유형이 있다: (1) 발생의 가장 초기 단계에 형성된 것으로, 광범위 키메라 형성능이 있는 경우, (2) 이후에 형성되었지만 중추신경계 및/또는 생식계에 상당한 수준의 키메라형성에 기여하는 경우. 인간과 비인간 영장류 간의 키메라는 어떤 발생 단계에서 생성된 것이라도 특별한 주의가 필요하다. 중추신경계 키메라성 혼합을 포함하는 인간과 비인간 간의 키메라 또한 각별한 주의를 필요로 한다. 인간-동물 키메라의 심의에 대한 추가 지침은, ISSCR 윤리 및 공공정책 위원회 백서(Hyun 등, 2007)를 참조하도록 한다.

잡종(Hybrids): 종간 교배 또는 유전 물질 융합을 통해, 각 개별 세포들이 두 개의 서로 다른 종으로부터 대략 비슷한 유전적 기여분을 가지도록 생성된 동물. 예로 노새(당나귀와 교배한 말)가 있다.

G.4 이식에 사용되는 용어들

동종 이식(Allogeneic transplantation): 어떤 공여자로부터 또 다른 사람에게 세포를 이식하는 것으로, 이때 이식은 혈연(형제자매 또는 부모로부터 받는 경우 또는 비혈연 개인으로부터 이루어질 수 있다. 조혈줄기세포 이식의 경우, 대규모 공여자

레지스트리에서 비혈연 공여자가 이식 거부를 매개하는 것으로 알려진 일련의 사람 백혈구 항원에 대하여 조직적합한지 또는 이식 수여자에게 적합한지를 확인할 수 있다. 고행 장기 이식은 수여자의 면역계가 동종이식편을 거부할 위험을 가지고 있는 것에 반해, 동종 조혈줄기세포 이식은 공여자 유래 이식 세포가 수여자에 대항하여 면역 공격(이식편대숙주질환)을 할 가능성을 가지고 있다. 두 가지 임상적 상황 모두 면역억제제를 사용해야 하며, 고행 장기 이식 수여자의 경우에는 면역억제제를 평생 복용해야 하므로 감염 합병증의 위험에 처하게 된다.

자가 이식(Autologous transplantation): 환자 본인의 세포를 자신에게 이식하는 것을 일컫는다. 해당 세포는 환자의 면역계가 “자기”로 인식하므로, 거부반응이나 면역 부적합이 관찰되지 않는다. 따라서, 세포의 자가 이식은 일반적으로 동종 이식에 비해 위험도가 더 낮다. 체세포 핵치환으로 배아 줄기세포를 생성하거나 리프로그래밍으로 유도 만능 줄기세포를 유도하는 것은 이식 연구를 위한 자가유래 세포 공급원으로 이용되며, 이는 면역적합성에 있어서 이론적 장점을 가지고 있다.

동종목적 사용(Homologous use): 세포의 의도한 치료 목적이 해당 세포의 원래 생리학적 특성 범위 내에 있는 경우를 일컫는다. 혈액 재생을 위한 조혈줄기세포 이식, 또는 뼈나 연골 수복을 위한 중간엽 줄기세포의 사용을 예로 들 수 있다.

비동종목적 사용(Non-homologous use): 세포의 의도한 치료 목적이 해당 세포의 원래 생리학적 특성을 벗어나는 경우를 일컫는다. 조혈세포나 중간엽 줄기세포를 심장이나 뇌에 이식하는 경우를 예로 들 수 있다.

종양원성(Tumorigenicity): 종양을 형성하거나 비정상적 세포 성장을 할 가능성을 의미하는 세포 특성.

G.5. 연구대상자 및 임상연구 관련 용어들

임상연구(Clinical research): 인간 대상자 또는 인간 대상군을 대상으로 조직 검체와 같은 인체 유래 물질에 대하여 수행하는 일체의 체계적 연구.

임상시험(Clinical trials): 인간 대상자 또는 인간 대상군을 하나 이상의 건강 관련 중재법에 전향적으로 배정하여 건강 결과에 미치는 영향을 평가하는 일체의 연구 시험. 중재법으로는 약물, 세포 및 기타 생물학적제제, 외과적 기술, 방사선학적 기술, 진단, 의료기기, 행동학적 치료, 진료 프로세스 변경, 예방적 진료 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

상관성 연구(Correlative studies): 일반적으로 임상시험 범위 내에서 실시되는 연구로, 질병 진행과 관련된 원인 및 관련 생물학적 표적에 대한 어떤 중재법의 영향, 또는 군간이나 어떤 군 내의 서로 다른 요소간의 연계성을 탐색한다.

관찰 연구(Observational studies): 임상연구의 한 유형으로, 시험자들은 인간 대상자 또는 인간 대상군을 관찰하여 관심 대상 변수들을 측정한다. 시험자는 시험대상자들을 처치군 대비 대조군에 할당하는 것에 대한 통제를 시행하지 않는다.

모의 절차(Sham procedures): 임상시험에서 대조로 사용되는 절차로, “처치”군에 있는 연구대상자를 대상으로 실시하는 실험적 절차를 모사한다. 이는 연구대상자와 그 결과를 평가하는 의사가 해당 시험대상자가 임상시험의 어떤 군에 등록되어 있는지를 알지 못하도록 하기 위해 실시하는 것이다. 때로는 투여 전달과정(투여물 자체보다는) 질병 진행에 미치는 영향에 대한 대조를 위해 실시하기도 한다. 모의 절차는 침습도에 따라 다양하다 사례들로는 식염수 주사(연구대상자에게 세포 대신 식염수를 주사함), 모의 심장 카테터삽입(연구대상자는 심장 카테터삽입을 받지만 세포는 주사받지 않음), 두개골에 부분 천두공(연구자들은 두개골 내에 움푹하게 드릴링을 함으로써 뇌수술을 받는 것처럼 흉내냄).

최소한의 위험(Minimal risk): 일상 생활에서 또는 통상적인 물리적 또는 정신적 검진이나 검사 동안 일반적으로 접하게 되는 위험의 확률 및 정도와 비교하여, 절차가 인간 대상자 또는 조직 공여자에게 미치는 위험

최소한의 위험을 약간 상회한 위험(Minor increase over minimal risk): 최소한의 위험 한계에 비해 극히 일부에 불과한 수준의 위험 증가로, 적정 수준의 사람에서는 허용가능한 것으로 간주된다.

우연한 발견사항(Incidental finding): 임상시험의 목적과 직접 관련은 없지만 해당 개인에게 잠재적인 건강 또는 생식에 중요할 가능성이 있는, 개별 연구 참여자 또는 조직 기증자와 관련된 발견사항.

승낙(Assent): 임상연구의 상황에서, 승낙은 참여자가 참여에 동의한다는 것을 의미한다. 승낙을 한다는 것은 해당 참여자가 본인의 능력에 부합되도록 연구 참여 결정에 관여한다는 것을 의미한다. 법적 미성년자인 소아와 청소년은 법률상 유효한 대상자 동의를 할 수는 없지만 승낙을 할 수는 있다. 승낙에는 법적 미성년자가 연구 참여에 긍정적인 동의를 제공하는 것이 필요하다.

보상(Compensation): 연구 참여 과정 중 발생한 연구대상자의 비금전적 부담에 대한 비용 지급으로, 가장 흔하게는 대상자의 시간, 노력, 불편이 이에 해당된다.

상환(Reimbursement): 연구 참여 동안 발생한 연구대상자의 자가 부담 비용에 대한 환급.

부당한 유인(Undue inducement): 너무나 매력적이어서, 가능성이 있는 연구대상자나 공여자가 적절한 판단을 내릴 수 있는 능력을 해칠 위험에 빠뜨리거나 강하게 반대하는 절차에 동의하도록 유도하는 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.

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.

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.

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.

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://www.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 (2014). Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm>

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.

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.

Human Fertilization and Embryology Authority (2015). Code of Practice, 8th Edition. [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_\(Oct_2015\).pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_(Oct_2015).pdf)

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2016). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.

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>.

Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/12192.

Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Institute of Medicine and National Research Council (2005). *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/11278 [Amendments published in 2007, 2008, and 2010].

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

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.

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.

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). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

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>

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.

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.

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

World Medical Association (2013). *Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA* 310, 2191–2194.