

안내서 등록번호

안내서-0303-03



줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

2026. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

줄기세포치료제 중앙원성 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유: _____)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2026년 6월 22일		
담당자 확 인(부서장)		최 진 실 왕 소 영

이 안내서는 줄기세포치료제 종양원성 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

이 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술양식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2026년 6월 22일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원 업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

- 전화 : 043-719-3539, 3547

- 팩스 : 043-719-3530

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-0303-01	2014.09.26.	줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인 제정
2	안내서-0303-02	2022.03.31.	「첨단재생바이오법」 제정 및 관련 규정 시행에 따른 변경사항 반영, 전문화능 줄기세포의 종양원성 평가 시 고려사항 구체화하여 개정
3	안내서-0303-03	2026.06.22.	종양원성 평가법 등 최신 정보 반영 및 주요 보완사례 관련 고려사항 추가 등 개정

목 차

1. 서 론	1
1.1. 도입	1
1.2. 배경	2
2. 일반 사항	4
2.1. 일반 원칙	4
2.2. 시험동물의 선택	5
2.3. 동물 수	5
2.4. 투여경로 및 투여용법·용량의 설정	6
2.4.1. 투여경로	6
2.4.2. 용량 설정 및 투여 횟수	7
2.5. 대조군	7
2.6. 관찰	8
2.6.1. 시험기간	8
2.6.2. 종양형성 관련 검사	8
2.6.3. 일반검사	9
2.7. 시험결과의 평가 및 해석	9
3. 용어정의	10
4. 참고문헌	12
부록. 종양원성 평가 시 기준 및 세부 고려사항	14

1. 서론

1.1. 도입

본 가이드라인의 발간 목적은 줄기세포치료제의 비임상 종양원성 평가 시 시험 설계, 결과 해석 등에서의 고려사항을 제시하는 데 있다.

적용 범위는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제2조제7호가목에 따른 '세포치료제'로서, 줄기세포를 이용한 세포치료제이다. 여기에는 완제품의 주성분이 줄기세포인 경우도 있겠지만, 줄기세포로부터 분화된 세포가 주성분인 경우 미분화된 줄기세포의 혼입 가능성으로 인하여 종양원성 평가가 필요한 경우도 포함될 수 있다. 또한 줄기세포를 이용한 세포치료제로 분류되지는 않으나, 사용된 세포의 특성상 이상 증식 등이 예상되어 비임상 종양원성 평가가 필요한 경우에도 본 가이드라인이 적용될 수 있다.

줄기세포치료제의 종양원성 평가 자료는 품목허가 신청이나 임상시험계획 승인신청 시 제출되는 자료이다.

품목허가 신청 시 제출자료는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 등에서 정하고 있으며, 세포치료제의 제조판매(수입)품목(변경)허가를 위한 심사에 관한 세부사항은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에서 정하고 있다.

세포치료제의 종양원성 평가는 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제17조제1항제3호라목에 따라 줄기세포, 핵형분석 시험 결과 이상이 확인된 세포 등 종양형성 가능성이 있는 세포인 경우 실시하도록 하고 있다. 또한 동 규정에서 종양원성 평가는 면역이 결핍된 동물 등 적절한 동물을 이용하여 종양형성 여부를 충분히 관찰할 수 있는 기간(예, 6~12개월 정도)을 두어 수행하도록 정하고 있다(10).

줄기세포치료제의 종양원성 시험자료는 독성에 관한 자료의 하나로서 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제16조제1항제2호에서 정하고 있는 독성에 관한 자료의 요건을 만족시켜야 한다. 종양원성 시험자료를 포함한 독성에

관한 자료는 「비임상시험관리기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합하여야 하며, 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 부합하고 시험방법 및 평가 기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되어야 한다.

또한 임상시험계획 승인신청 시 제출되는 자료는 「약사법」 제34조제7항 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제24조에 따라 세포치료제의 임상시험계획 승인신청에 필요한 자료의 작성 요령, 범위, 요건 등에 대한 세부사항은 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)에서 정하고 있다. 동 고시 제5조제4항제4호에서는 임상시험계획 (변경)승인신청 시 안전성·유효성과 관련하여 제출하는 자료의 범위를 정하고 있으며, [별표 1]에 따라 세포치료제의 특성에 따른 제출자료의 범위를 판단한다.

세포치료제의 특성에 따른 제출자료의 범위는 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)을 참고할 수 있다.

1.2. 배경

그동안 줄기세포치료제의 종양원성 평가는 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질에 대한 종양원성 평가 시험법이 적용된 경우가 많았다. 이 시험법은 세포기질 자체의 종양형성 가능성을 평가하기 위한 시험법이기 때문에 체내에 투입된 줄기세포치료제의 체내 미세환경에 따른 특성 변화, 종양형성과 관련된 변화 등 줄기세포치료제의 특수성이 반영된 종양원성 평가시험법이 필요하다는 측면에서 이 가이드라인을 제시하게 되었다.

또한, 배아줄기세포유래 및 유도만능줄기세포유래 세포치료제 등 그 자체의 종양형성 위험성이 높은 세포치료제 개발이 이루어지고 있고, 줄기세포치료제 제조과정이 복잡·다양화되고 있어 이에 따른 종양발생 위험성을 면밀히 평가해야 하는 경우가 늘어나고 있다(3-8). 이에 본 가이드라인에서는 줄기세포치료제 종양원성 평가에 적합한 시험 방법이나 관찰기간 등 시험법 설계 시 고려해야 할 세부 사항을 제시하고자 한다.

줄기세포치료제의 비임상 종양원성 평가를 주 내용으로 하는 가이드라인은 일본에서 발간된 자가 및 동종 줄기세포, 배아줄기세포, 유도만능줄기세포에 대한 가이드라인

(22-27) 등이 있다. 또한, 생물 의약품 생산에 사용되는 세포의 종양원성 평가에 대하여 「생물 의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인」(식품의약품안전처, 2025)(1)의 ‘종양형성능 (tumorigenicity) 시험’ 부분과 EMA(16, 17), FDA(18-20) 및 WHO(21) 에서 발간된 가이드라인의 ‘Tumorigenicity’에서 그 세부 내용을 참고할 수 있다. 여기에 기술되지 않은 독성 평가와 관련된 일반적인 사항은 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 또는 「의약품등의 독성시험기준 해설서」(식품의약품안전평가원, 2022)(2)의 ‘발암성시험’을 참고할 수 있다.

2. 일반 사항

2.1. 일반원칙

줄기세포치료제는 다분화능 또는 전분화능이라는 세포 자체의 특성, 세포 배양, 세포 배양 중의 조작 과정 등으로 인하여 종양발생의 위험성이 존재하고 있다. 종양원성에 영향을 미치는 요인은 다음과 같으며 이를 종합적으로 고려하여 위험도에 기반한 적절한 접근법이 요구된다(20).

- 가. 세포종류별로 분화 상태의 프로파일(미분화/배아 상태부터 최종 분화 및 특화된 상태까지)
- 나. 완제품 제조 과정 중 세포 조작 정도, 이로 인한 성장 프로파일(예, 최소 조작, 성장인자 유무에 따른 배양 증식, *ex vivo* 분화, 세포 증식 유무와 함께 *ex vivo* 유도)
- 다. 유도된 세포 내에서 발현된 유전자(예, 성장인자)
- 라. 기 존재하는 무증상 악성 종양 세포로부터 종양형성을 유도할 개연성
- 마. 대상 환자 집단, 투여 부위

종양원성을 평가하기 위해서는 시험동물을 이용한 *in vivo* 평가가 기본이며, *in vitro* 시험인 분자세포유전학분석(예, 핵형분석, Fluorescence In Situ Hybridization(FISH), Chromosomal Comparative Genomic Hybridization(CCGH), Single Nucleotide Polymorphism(SNP)) 등을 통한 유전체 기반 분석 결과가 참고될 수 있다. *In vivo* 시험은 적절한 동물 모델에서 동물세포(analogous animal cells)가 아닌 임상시험용의약품 또는 임상연구 예정물질(intended clinical product)을 사용하여 평가한다. 이 경우, 시험물질은 실제 임상시험에 적용할 세포와 제조과정, 제조소 및 품질 특성 등에서 과학적으로 타당한 수준의 동등성(Comparability)이 입증된 것이어야 한다. 줄기세포치료제의 *in vivo* 종양원성 평가 시 동물 모델은 줄기세포의 잠재적 종양원성을 확인할 수 있도록 충분한 기간 동안 생존이 가능하고 임상에서의 종양유발 가능성을 예측할 수 있는 모델로 선택하는 것이 중요하다. 이러한 *in vivo*, *in vitro* 시험을 통한 종양원성 위해성 평가는 각 제품의 특성을 고려하여 적절한 평가방법을 적용하도록 하고 있으며, 안전성 확보를 위해 최초 임상 시험에 진입하기 전에 수행하는 것이 바람직하다.

전분화능 줄기세포(배아줄기세포, 유도만능줄기세포 등) 유래 시험물질의 경우 미분화 줄기세포 잔존으로 인한 종양형성 가능성의 우려가 있으므로 생체 내 환경에서의 추가적인 시험이 권장된다. 분화되지 않은 전분화능 줄기세포를 분화된 세포에 적정 농도로 혼합한 단계적 희석군을 동물 모델에 이식하여 각 희석단계의 종양발생 프로파일을 관찰하는 방법을 고려할 수 있다(9-13). 동물 모델에 이식 시 전분화능 줄기세포 유래 시험물질의 생착과 초기 증식에 필요한 미세환경을 제공하고 시험의 민감도를 극대화하기 위해 매트리젤(Matrigel)과 같은 세포외기질을 혼합하여 투여하는 것을 고려할 수 있다(14).

2.2. 시험동물의 선택

줄기세포치료제의 종양원성 평가는 임상시험용의약품 투여가 원칙임을 고려하여 시험물질이 생착 가능하고 활성도를 나타낼 수 있는 적절한 동물 종을 선택할 필요가 있다. 또한, 잠재적 종양형성을 관찰하기 위해 충분한 시간 동안 생존이 가능한 동물 모델을 선택하는 것이 중요하다. 시험물질이 사람 유래 세포이므로 시험물질과 시험동물 사이의 이종 거부 반응을 방지하기 위해 면역저하(immunocompromised), 면역결핍(immune-deficient), 또는 인간화된(humanized) 설치류나 다른 적합한 시험동물을 선정할 수 있으며, 시험동물에 면역억제제(immunosuppressant)를 투여하는 방법을 고려할 수 있다. 또한, 적절한 질환/손상 모델(disease/injury model)을 선택하는 방법도 고려할 수 있다. 단, 현재 가용 가능한 평가방법 중 가장 높은 민감도를 가진 시험동물과 시험방법으로 선택할 것을 권장한다.

또한 시험군 당 동등한 비율로 암수 동물을 배정하여 임상시험용의약품의 성별에 따른 영향을 관찰하여야 한다. 다만, 임상 적용 대상이 특정 성별에 국한되는 등 성별 차이에 의한 영향이 미미하다고 판단되는 타당한 근거가 있는 경우에는 단일 성별의 동물만을 사용할 수 있다.

2.3. 동물 수

동물 수를 정할 때는 사용하고자 하는 동물의 시험물질에 대한 감수성, 시험방법 및 검사하고자 하는 항목의 정밀도를 고려해야 한다. 오랜 시간에 걸쳐 드물게 발생하는 일부 종양의 경우 시험 기간이 길어지므로 돌연사 등 시험 과정 중에 소실될 수 있는

동물 수를 고려하여야 한다. 또한 시험 중간 시점에서의 생착, 병변 유무, 종양발생 과정 등을 평가하기 위한 중간 도살군이 필요할 경우 추가적인 동물 확보를 고려할 필요가 있다. 따라서 최종 판정시점에 종양원성 결과에 대한 해석(필요할 경우 통계적 분석 포함)이 가능하도록 충분한 동물 수를 사용할 필요가 있다.

2.4. 투여경로 및 투여용법·용량의 설정

2.4.1. 투여경로

줄기세포치료제는 생체 내 환경에 따라 종양원성이 달라질 수 있으므로, 시험물질은 임상적용 경로와 동일한 경로로 투여하여 임상적으로 분포가 예상되는 부위와 해부학적으로 동일한 부위에 시험물질이 분포되는 것이 중요하다. 그러나 해부학적으로 동일 부위에 투여하여 시험하는 것이 기술적으로 불가능할 경우 미세환경이 유사한 부위에 투여하여 시험하는 것을 고려할 수 있다. 예를 들어, 임상 예정 투여 부위가 물리적·구조적으로 종양형성 관찰이나 평가가 어려운 부위라면 시험의 민감도를 확보하기 위해 세포의 생착 및 증식이 가장 용이한 최적의 해부학적 위치를 투여 부위로 선정하여 평가할 수 있다. 임상 적용 경로와 다른 대체 경로로 투여할 때는 그 이유와 대체 투여 경로의 타당성 및 시험 과정이 시험목적에 부합한다는 과학적 근거가 제시될 필요가 있다. 또한, 임상 적용 경로로 투여하는 것이 어려울 경우 대동물을 이용하여 평가하는 것이 고려될 수도 있다.

종양원성 시험에는 적절한 양성대조군을 두고 이에 대한 수용기준(acceptance criteria)을 설정하여 종양원성 평가가 적합하게 이루어졌음을 검증하여야 한다. 다만, 해당 투여경로에 대한 현재 보고된 양성대조군이 없거나 과학적이고 합리적인 수용 기준 확립이 어려울 경우 체내동태 등 과학적인 근거를 바탕으로 대체 투여경로(예, 피하투여) 종양원성 평가를 기본으로 하고 임상 투여경로의 시험군을 추가하거나 다른 비임상 시험과 조합하여 평가하는 방법을 고려할 수 있다. 투여경로에 따른 종양원성 결과 차이가 있을 경우 이에 대한 적절한 분석과 고찰이 요구될 수 있다.

2.4.2. 용량 설정 및 투여 횟수

줄기세포치료제에 의한 종양원성 결과는 용량 의존적일 수 있으므로 설정한 투여용량 및 횟수에 대한 근거가 제시될 필요가 있다. 이를 설정할 때는 임상에서 투여되는 용량 및 횟수를 고려하여 약물동태학적 사람 노출량 대비 충분히 높은 용량 및 횟수를 포함하도록 설정한다(예, 투여가능 최대량(MFD; Maximum feasible dose)이 포함된다). 저·중·고용량의 투여용량 단계의 평가 결과는 시험물질 간의 상관관계 해석과 시험물질 투여 후 이상병변(예, 이형성(dysplasia), 과형성(hyperplasia)) 등의 반응성 등을 통해 임상에 필요한 정보를 외삽하는 데 이용될 수 있다.

2.5. 대조군

시험결과는 대조군과 시험군을 비교함으로써 평가되기 때문에 적절한 대조군을 설정하여야 한다. 양성대조군을 설정하는 경우 이에 대한 수용기준 및 그 적절성에 대한 타당한 근거가 제출되어야 한다

- 피하투여의 경우 양성대조군이 투여된 동물의 90% 이상에서 투여물질에 의한 종양발현이 확인되어야 한다. 양성대조군은 종양형성 가능성이 충분히 연구되고 잘 확립된 세포로 사용하여야 하며, 예비시험을 통해 세포 수와 종양형성의 관계를 사전에 확인하는 것이 권장된다.
- 양성대조군에 투여하는 세포 수는 시험군에 투여하는 시험물질의 세포 수를 고려하여 종양형성 가능성을 비교·평가할 수 있는 세포 수로 설정하여야 한다.
- 전분화능 줄기세포(ESC, iPSC) 유래 시험물질의 경우 미분화 줄기세포와 혼합한 단계별 희석군 설계 시 미분화 줄기세포 단독 투여군을 양성대조군으로 추가로 설정하여야 한다. 이 경우 미분화 전분화능 줄기세포의 혼입 비율은 최종 제품의 품질관리 시 잔류 미분화세포 순도시험(예, 전분화능 줄기세포 % 이내)에서 설정한 검출한계 (Limit of Detection, LOD) 수준을 확인하여 결정하여야 한다. 또한 검출한계 수준의 미분화 세포를 혼입한 시험군을 포함함으로써, 동물 종양원성 시험이 잔류 미분화 세포에 의한 종양형성 가능성을 충분히 검출할 수 있음을 입증하여야 한다. 미분화 줄기세포 단계별 희석군의 종양형성 빈도 및 발현 시기 등을 관찰하여 미분화 줄기세포의 잔류 허용한계 등 순도시험의 기준 설정 근거로 활용이 가능하며, 최종적으로 종양이 발생하지 않는 최대 희석단계를 제시하여야 한다.

음성대조군(부형제 또는 종양발생 가능성이 있는 물질(예, 성장호르몬)을 세포 배양이나 처리 과정에 사용하는 경우 같은 방법으로 처리한 종양원성을 가지지 않는 음성 세포 등) 설정은 결과의 해석을 위하여 필요하고, 적절한 형태의 음성대조군을 설정하는 것이 권장된다.

2.6. 관찰

2.6.1. 시험기간

줄기세포의 특성이나 해당 시험에서의 세포 생착기간 등에 따른 종양형성의 속도나 빈도가 제품별로 다를 수 있으므로 충분한 시험기간이 확보되어야 한다. 전분화능 줄기세포유래 시험물질의 경우 종양형성의 유무를 평가할 수 있는 충분한 시험기간(예, 52주 이상)을 설정하는 것이 권장된다(10). 또한, 양성대조세포가 해당 시험조건에서 종양을 형성할 수 있는 최소 종양형성 용량(Minimum Tumor Producing dose, TPDmin)에서 종양 발생이 충분히 포착되는 시간 이후까지 시험군을 관찰하여 위음성(false-negative)의 가능성을 줄이는 것이 필요하다(27). 단, 시험물질의 생체 내 분포 및 소실 특성 규명 등 과학적으로 타당한 근거가 인정될 경우에는 시험 기간을 합리적으로 조정할 수 있다.

2.6.2. 종양형성 관련 검사

종양의 발생 과정을 평가하기 위하여 외관 관찰이 가능한 경우(예, 피하투여) 주 1회 이상 정량적인 외관 종양형성 검사(예, 종양 크기 측정)를 수행한다. 종양성 병변이 비가역적인 병변임을 고려하여 최종 시점에서 종양 관찰을 수행할 수도 있으나, 중간 도살군을 두어 세포의 생착 양상 및 가역적 병변(주로 과형성) 등 종양 발생과 연관이 있는 징후를 분석하는 것이 권장된다.

발생된 종양 병변을 평가하기 위한 병리학적 검사는 상세한 육안 부검 및 조직병리학적 검사가 실시되어야 하며, 종양의 발생학적 기원을 염두에 둔 종양의 조직학적 분류 및 기타 사항(크기, 형태, 유래 등)을 평가할 필요가 있다. 종양원성 평가를 위한 부검은 「의약품등의 독성시험기준 해설서」(식품의약품안전평가원, 2022)의 '발암성

시험'의 '부검'의 내용을 참고할 수 있다. 종양의 전이를 분석하기 위해서는 양성대조군을 포함하여 전 장기에 대한 육안적인 병리 소견 관찰을 실시하고, 투여 부위를 포함한 주요 전이 예상 조직에 대한 조직병리학적 검사를 수행하고, 육안적으로 관찰되는 모든 병변 및 결절조직에 대해서 조직병리검사를 수행하여야 한다.

일반 조직병리 검사 외의 종양유래 평가(예, 인간 유래 항체 염색 실험, 인간 유전자를 이용한 PCR 시험 등)는 종양 기원의 정확한 분석을 위하여 필요할 수 있다.

2.6.3. 일반검사

일반증상·사망 등 이상 외관 관찰(1회/일), 체중 변화, 부검 등은 일반적인 독성시험의 방법에 따라 수행한다. 다만, 종양의 특성에 따라 추가 검사 항목(예, 혈액학적 검사) 등이 필요할 수 있다.

2.7. 시험결과의 평가 및 해석

결절(nodule)이 발생하면 서로 수직의 두 방향으로 크기를 측정하고, 결절의 크기가 시간에 따라 점진적으로 매주 커지는지 또는 줄어드는지 확인한다. 결절이 점진적으로 커지지 않는 세포주는 종양형성 능력이 없는 것으로 판단한다. 다만, 관찰 기간 동안 결절이 지속적으로 유지되는 경우에는 종양 조직의 병리학적 분석 등 추가적인 시험이 요구될 수 있다.

관찰 기간이 종료되면 대조군을 포함한 모든 동물을 도살하고 투여 부위 및 기타 조직을 육안으로 관찰하고 투여된 세포의 증식 여부를 현미경으로 확인한다.

시험물질 투여군 10마리 중 최소 2마리에서 종양이 관찰되는 경우 시험물질의 종양형성능(tumorigenic potential) 가능성을 시사하는 소견으로 해석될 수 있다. 그러나 시험동물에서 자연발생적으로 나타날 수 있는 자발성 종양(spontaneous tumor) 발생 가능성을 배제할 수 없으므로 최종적인 종양원성 평가는 종양의 발생부위, 종양의 조직병리학적 특성, 시험물질 유래 여부에 대한 면역학적 분석 또는 유전형(genotype) 분석 등을 포함한 종합적 검토를 통해 판별한다.

3. 용어 정의

전분화능(Pluripotent)

초기 세 가지 배엽층으로 부터 다양한 종류의 세포로 분화 가능한 상태

다분화능(Multipotent)

발생 과정에 있는 배엽의 한 부분이 줄기세포와 같이 여러 종류의 세포로 분화할 수 있는 능력으로 주로 발생 과정의 초기에 나타남

미세 환경(Microenvironment (niche))

세포의 성질을 결정함에 있어서 중요한 역할을 하는 영양분이나 성장인자와 같은 분자나 복합인자들이 존재하는 장소

배아줄기세포(Embryonic stem cells, ESCs)

수정 후 5일 정도 착상 직전의 배아에서 유래되며 초기 세 가지 배엽층으로 발달할 수 있는 미분화 세포

배아줄기세포주(Embryonic stem cell line)

시험관내 조건에서 몇 개월 혹은 몇 년에 이르기까지 미분화 상태로 증식·배양할 수 있는 배아줄기세포

성체줄기세포(Somatic (adult) stem cells)

자가 재생산과 분화능에 있어 제한된 능력을 가진 다수 기관이나 분화 조직에서 발견되는 미분화 세포

세포주 (Cell line)

초대배양세포를 순차적으로 계대 배양하여 만들며, 지정 특성을 갖는 세포 집단으로 세포 은행을 만들어 관리할 수 있는 세포

유도만능줄기세포(또는 역분화줄기세포) (Induced pluripotent stem cells, iPSCs)

성체세포로부터 유래된 만능줄기세포

종양형성능 (Tumorigenicity)

동물 모델에 접종한 세포 집단이 접종 부위에서 증식하거나 전이에 의해 멀리 떨어진 부위에서 증식하여 종양을 발생시킬 수 있는 능력

형광 핵산 혼성화(Fluorescence in situ hybridization, FISH)

특정 DNA 염기서열의 존재 유무를 규명하기 위한 시험법

염색체 비교유전체혼성화(Chromosomal comparative genomic hybridization, CCGH)

시험검체와 대조군 간의 염기서열 분석을 통한 염색체 이상 검출법

단일염기다형성 (Single nucleotide polymorphisms, SNP)

개체 간 DNA 염기서열 중 하나의 염기서열에서 나타나는 차이

4. 참고문헌

1. 생물의약품 생산에 사용되는 세포기질 관리 가이드라인 (식품의약품안전평가원, 2025)
2. 의약품등의 독성시험기준 해설서(식품의약품안전평가원, 2022)
3. 줄기세포치료제 심사평가(식품의약품안전평가원, 2010~2013 연구사업)
4. 첨단바이오의약품 심사평가(식품의약품안전평가원, 2014 연구사업)
5. 차세대 줄기세포기반제제 평가(식품의약품안전평가원, 2014~2017 연구사업)
6. 직접교차분화기술을 이용한 세포치료제의 품질평가기술 개발 연구(식품의약품안전평가원, 2020)
7. 유도만능줄기세포 유래 세포치료제의 품질평가기술 개발 연구(식품의약품안전평가원, 2020)
8. 첨단 세포조직공학제제의 제제별 특이적 평가기반 연구(식품의약품안전평가원, 2018~2021 연구사업)
9. Alexander M. Bailey. Balancing tissue and tumor formation in regenerative medicine. *Sci Transl Med*, **4**(147), 149fs28 (2012)
10. Shin Kawamata et al., Design of a tumorigenicity test for induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cell products. *J. Clin. Med*, **4**, 159-171 (2015)
11. Yoji Sato et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: the need for global consensus and points to consider. *Cytotherapy*, **21**(11), 1095-1111 (2019)
12. Hannes Hentze et al. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. *Stem Cell Res.*, **2**(3), 198-210 (2009)
13. Daisuke Doi et al. Pre-clinical study of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitor cells for parkinson's disease. *Nat. Commun.*, **11**, 3369 (2020)
14. Lailiang Ou et al. Intracardiac injection of matrigel induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J. Cell. Mol. Med.*, **15**(6), 1310-1318 (2011)
15. Cellular Therapies Derived from Human Embryonic Stem Cells - Considerations for Pre-Clinical Safety Testing and Patient Monitoring (Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC) Meeting#45, 2008)
16. EMA, Guidance : Reflection paper on stem cell-based products (2011)
17. EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (2021)
18. NIH/FDA, Workshop : pluripotent stem cells in translation : preclinical consideration (2012)

19. US FDA, Guidance for industry : Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications (2010)
20. US FDA, Guidance for industry : Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy product (2013)
21. WHO, Guideline: Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (2010)
22. MHLW, Guidelines on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human somatic stem cells (2012)
23. MHLW, Guidelines on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of allogenic human somatic stem cells (2012)
24. MHLW, Guidelines on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) stem cells (2012)
25. MHLW, Guidelines on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) stem cells (2012)
26. MHLW, Guidelines on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of human embryonic stem stem cells (2012)
27. PMDA, Points to Consider Regarding Tests to Detect Undifferentiated Pluripotent Stem Cells/Transformed Cells, Tumorigenicity Tests, and Genomic Stability Evaluation for Human Cell-based Therapeutic Products (2025)

부록. 종양원성 평가 시 기준 및 세부 고려사항

시험동물의 종 및 수	- 면역저하·면역결핍 동물 또는 면역억제제 투여 동물 등 (예, SCID /NOG/ NSG 마우스, Athymic Nude 랫드 등) - 최종시점 해석 가능한 동물 수(예, 군당 10~15마리)
시험물질	- 임상시험용의약품
투여경로·부위	- 임상 투여경로·부위, 또는 (타당한 경우) 피하 투여에 임상 투여 경로군 추가
용량·투여횟수	- 투여가능 최대량(MFD) 포함한 약물 동태학적 사람 노출량 대비 충분히 높은 용량 - 임상투여 횟수 또는 단회투여(총 누적용량 이상 포함시)
양성물질	- 시험동물에 종양형성능이 있는 물질 (예, HeLa, HT-1080 등)
음성물질	- 부형제 또는 음성세포
수용기준	- 투여경로 별로 적절히 제시 (예, 피하투여의 경우 양성대조군 90% 이상 투여물질에 의한 종양 발현)
시험기간	- 시험물질에 의한 종양형성을 평가할 수 있는 충분한 기간 (예, 6~12 개월)
종양형성 관련 검사	※ 양성대조군 포함 - 종양 발생과정 평가 (예, 피하투여의 경우 정량평가 주 1회 이상) - 모든 병변, 결절 조직 조직병리검사 (병변, 결절의 조직학적 분류 및 기타사항(크기, 형태, 유래 등) 평가) - 종양유래 평가 (예, 인간 유래 항체 염색 실험, 인간 유전자를 이용한 PCR 시험)
종양전이평가	※ 양성대조군 포함 - 전 장기에 대한 육안적인 병리 검사 - 투여부위 및 주요 전이 예상조직에 대한 조직병리학적 검사
일반 검사	- 일반증상·사망 등 이상 외관 관찰(1회/일), 체중변화, 부검 등
판정 기준	- 조직병리 검사, 통계학적 분석 등을 통한 판정
전분화능 줄기세포유래 시험물질의 추가 고려사항	- NOG 또는 NSG 마우스와 같은 고도 면역결핍 마우스 권고 - 전분화능 줄기세포유래 시험물질의 경우 미분화 줄기세포와 시험물질을 적정 농도로 혼합한 단계별 희석군 추가(<i>in vivo</i>) - 양성대조군으로 미분화 줄기세포 투여군 추가 - 예비시험 또는 본시험 시 양성대조군의 TPDmin 및 종양 발생 시기를 확인하고, 이를 근거로 시험물질(최종제품) 음성 결과의 위음성 가능성 평가

줄기세포치료제 중앙원성 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

발 행 일 2026년 6월 22일

발 행 인 강석연 식품의약품안전평가원장

편 집 위 원 장 최영주 바이오생약심사부장

편 집 위 원 왕소영, 강진욱, 성수경, 백정희, 홍영기, 이가영, 박동현,
박나희, 문명숙, 허혜련, 최진실, 최미경, 임지우, 신정훈,
서지연, 박상민

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부
세포유전자치료제과

[공직자부조리 및 공익신고안내]

▶부패·공익신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고·제안 > 부패·공익신고” 또는
국민권익위원회 청렴포털 부패공익신고(www.clean.go.kr) > 신고하기



공익신고자 보호제도란?

-공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록
비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과
전화 044-200-7770, 7772~8 / 팩스 044-200-7949

“청렴한 식약처 국민 안심의 시작”