임상용 역분화줄기세포주를 위한 체세포 기증 동의 및 기증자 적합성 확인을 위한 표준절차서

질병관리본부 국립보건연구원 생명의과학센터 난치성질환과 **김용우, 구수경***
이화여자대학교 법학전문대학원 **최경석**

*교신저자 : skkoo@korea.kr / 043-249-2510

Abstract

Standard Procedure for Informed Consent of Somatic Cell or Tissue Donation and Donor Eligibility for Clinical-Grade Induced Pluripotent Stem Cell Line

Division of Intractable Disease, Center for Biomedical Science, NIH, CDC
Kim Yong-ou, Koo Soo-kyung
School of Law, Ewha Womans University
Choi Kyungsuk

BACKGROUND: Human pluripotent stem cells (hPSCs) are promising with respect to their possible application in cell therapy. To be used in clinical application, hPSCs must be derived from somatic cells or embryos that are non-contaminated with pathogenic virus or bacteria; furthermore, the samples should come from donors who provided their informed consents.

METHODOLOGY/RESULTS: The National Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Korea National Institute of Health, has prepared the standard procedure for obtaining informed consent of somatic cell or tissue donation and donor eligibility for clinical-grade human-induced pluripotent stem cell (hiPSC) lines.

CONCLUSION: In order to comply with international standards and domestic guidelines, we developed the informed consent form and donor eligibility checklist for somatic cell or tissue donation for hiPSC.

들어가는 말

국립보건연구원 국가줄기세포은행은 국립줄기세포재생센터를 통해 최고 품질의 줄기세포 자원을 확보하여 연구자들에게 제공함으로써 줄기세포 연구를 지원하고, 줄기세포 치료제를 생산할 수 있는 GMP 시설을 갖추고 임상연구에 사용할 수 있는 치료제 생산을 지원할 예정이다. 국가줄기세포은행이 연구자들에게 제공하는 대상은 줄기세포 치료제의 원료인 전분화능줄기세포이다. 전분화능줄기세포에는 배아로부터 만들어진 배아줄기세포와 체세포에 역분화인자를 도입하여 만드는 역분화줄기세포가 있다. 배아줄기세포의 경

우 현재 외부 연구자가 기탁한 세포주를 국가줄기세포은행에서 대량증식과 품질시험 과정을 거쳐 분양하고 있으며, 역분화줄기세포의 경우 대부분 자체적으로 수립한 세포주를 분양하고 있다. 또한 국가줄기세포은행은 국립줄기세포재생센터 내 GMP 시설을 이용하여 임상연구에 이용할 수 있는 역분화줄기세포를 생산하여 제공하기 위해 준비하고 있다. 줄기세포 치료제의 원료가 되는 임상용 역분화줄기세포주를 수립하여 제공하기 위해서는 원료물질인 체세포를 확보하는 단계에서부터 기증자에게 충분한 정보를 제공하고 기증에 대한 서면동의와 기증자의 체세포가 의학적으로 적합한지에 대한 확인이 필요하다.

이를 위해 국립보건연구원 난치성질환과에서는 2015년 학술연구용역사업으로 '윤리적 · 법적으로 임상활용 가능한 줄기세포주 구축 체계 확립'과제를 통해 기본적인 동의 절차와 서식 그리고 의학적 적합 여부를 판단하기 위한 실험실 검사항목과 문진을 통해 확인해야 하는 사항을 조사 · 분석하였다.

최근 2016년 8월 식품의약품안전평가원은 「세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인」을 발표하였다. 이 글에서는 2015년 학술연구용역사업의 결과와 식품의약품안전평가원의 가이드라인에 근거하여 국가줄기세포은행 내부 절차서로 준비하고 있는 「임상용 역분화줄기세포를 위한 기증자 동의 및 적합성」에 대해 정리하였다.

몸 말

1. 기증자 동의

기증자 동의에 관해 본 절차서에서 적용한 원칙은 아래와 같다.

1-1. 기증자 동의에 관한 일반 원칙

1-1-1. 동의권자의 자발적 동의

(1) 역분화줄기세포주의 수립에 이용될 체세포 등을 기증하는 사람에게 이용 목적과 계획을 설명하고 자발적으로 서면동의서에 서명하도록 하여야 한다.

(2) 동의능력이 없거나 불완전한 사람의 세포를 이용해야 하는 경우에는 법정대리인의 동의를 받아야 한다.

(3) 동의를 받을 때에는 충분한 정보를 제공하여야 하며, 기증자가 이해할 수 있는 용어와 방식으로 그 내용을 설명하여야 하며, 이를 위하여 동의를 받는 사람은 그와 관련하여 교육을 받아야 한다.

(4) 기증자는 체세포 등의 기증에 대한 결정을 위하여 설명자에게 질문할 수 있고, 주변의 사람들에게 조언을 구할 기회를 요청할 수도 있다.

(5) 체세포 등의 기증은 무상 원칙임을 동의서에 명시하여야 한다. 다만, 채취 등 기증과정에서 발생하는 비용은 적절한 한도 내에서 실비를 보상할 수 있으며, 이 경우 보상 내용에 대해 설명하여야 한다.

1-1-2. 동의 변경 및 철회 가능성

(1) 동의 내용이나 동의한 사항에 대하여 기증자의 결정에 변경이 있는 경우에는 이를 수용해야 한다.

(2) 동의한 후에도 원칙적으로 언제든지 변경 및 철회를 할 수 있지만, 기증된 체세포 등으로부터 이미 줄기세포주가 수립되어 연구에 활용된 경우에는 해당 연구로부터 줄기세포를 제외하는 것이 제한될 수 있다는 점을 설명해야 한다.

(3) 기증자가 동의를 변경하거나 철회할 경우 기증자의 정보 등 연구자가 보유하고 있는 정보가 어떻게 처리되는지에 대해서도 사전에 설명해야 한다.

(4) 기증자가 동의를 변경하거나 철회하려는 경우 연락할 수 있는 연락처와 방법에 대해 동의서에 명시해야 한다.

1-2. 연구의 목적 및 이용 절차에 대한 설명 내용

1-2-1. 연구의 목적 및 이용 절차

(1) 줄기세포를 이용하는 연구의 목적을 분명히 밝혀야 한다. 특히, 임상용 줄기세포연구를 위한 경우에는 임상연구임을 밝혀야 한다.

(2) 임상용 줄기세포연구의 경우에는 기증자의 생체정보를 가지고 있는 세포가 임상연구의 연구대상자에게 이식될 수

있음을 기증자에게 설명해야 한다.

(3) 기증을 결정하게 되면 어떠한 절차를 거쳐야 하는지에 대해 정보를 제공해야 한다.

(4) 기증자에게 자신의 세포가 어떤 과정을 거쳐 역분화줄기세포주로 수립되는지, 그 과정에 대해 설명해야 한다.

1-2-2. 위험과 이득

(1) 기증으로 인한 직접적 · 잠재적 위험은 모두 설명해야 한다.

(2) 신체적인 위험 외에도 심리적 위험이 있을 수 있음을 알려야 하고, 필요할 경우 적정한 상담을 받을 수 있다는 점도 설명해야 한다.

(3) 기증자에게는 연구결과로 직접적으로 얻어지는 의료혜택이 없다는 점과 이후에 연구결과로 인하여 상업적 개발과 특허 등 재산권이 발생할 때에도 기증자에게는 권리가 없다는 점도 설명해야 한다.

1-2-3. 개인정보보호

(1) 기증자의 프라이버시는 보호되어야 하지만, 연구과정과 임상적용에서의 안전성 확보를 위해 어느 정도의 의학정보, 추적가능성을 위한 정보 등은 연구자가 접근가능한 시스템이 마련되어야 하고, 이러한 시스템에 대한 설명이 이루어져야 한다.

(2) 기증자의 개인식별정보는 공개되지 않으며, 연구과제에서는 코드화 등 보호장치가 마련되어 있다는 점, 따라서 연구결과를 발표할 때에도 기증자가 누구인지 밝혀지지 않는다는 점을 설명해야 한다.

(3) 관계법령에 따라 정부부처 등 규제기관이 연구를 심의 관리하는 과정에서 기증자의 정보를 포함하여 연구과제를 심사할 수도 있지만, 그럼에도 개인정보는 보호된다는 점을 명시해야 한다.

(4) 줄기세포주 수립 후 이를 연구에 제공하게 될 경우, 기증자의 유전정보가 분석될 수 있으며, 연구결과를 통하여 기증자의 건강과 관련하여 중요한 정보가 나온 경우에 이를 전달받을 권리가 있으며, 그 방법에 대한 설명도 있어야 한다.

1-2-4. 동의서 설명 및 구득

(1) 동의서는 예시한 서식[1]을 활용하되 필요에 따라 적절히 수정하여 사용할 수 있다.

(2) 동의서는 기증자로부터 인체유래물을 채취하는 의료진이 설명한다.

(3) 동의서를 받는 의료진은 기증자의 서명을 확인하고 향후 기증받은 세포, 문진표와 함께 은행에 제출한다.

2. 기증자 적합성 (Donor eligibility)

기증자 적합성에 적용한 원칙은 아래와 같다.

2-1. 기증자 선별

(1) 체세포 등을 기증을 희망하는 사람의 감염병 및 기타 질병이나 약물 복용 등 의학적 · 사회적 이력(Medical and Social History)에 대한 평가가 필요하다. 이를 위해 과거 병력 등에 대한 평가를 거쳐 결격사유가 없는 사람에 대해 실험실 검사를 실시하여 최종적으로 세포 기증자로서의 적합성을 결정한다.

(2) 감염병, 약물 복용, 유전질환 내력 등 의학적 · 사회적 이력에 대한 문진표[2]를 활용한다.

(3) 문진표는 감염병 유행 등 상황을 고려하여 필요에 따라 문진 내용을 추가하여 활용할 수 있다.

(4) 의료기관의 의료진은 기증자에게 문진표를 설명하고 문진결과를 확인하여 감염병 감염 가능성과 특정 질병에 대한 가족력이 없는 것이 확인된 경우에만 인체유래물을 채취하여 실험실 검사를 진행한다.

1) 서식은 국립줄기세포재생센터 홈페이지 자료실(kscr.nih.go.kr) 참고

2) 서식은 국립줄기세포재생센터 홈페이지 자료실(kscr.nih.go.kr) 참고

2-2. 실험실 검사

2-2-1. 검사항목

(1) 모든 기증자에 대해 HBV, HCV, HIV-1, HIV-2, 매독 검사를 실시하고 그 결과가 음성이어야 한다.

(2) 세포 또는 조직의 종류에 따라 추가적인 검사를 실시해야 한다. 혈액 등 백혈구를 많이 포함하는 세포나 조직의 경우 인체 T림프영양성바이러스(HTLV type 1, 2)와 거대세포바이러스(CMV) 감염 여부를 확인하고, 생식기 감염병의 노출 위험이 있는 소변 등의 인체유래물을 채취할 경우에는 임질(Nesseria gonorrhea)과 비임균성 요도염(Chlamydia trachomatis) 검사를 추가로 실시한다.

(3) 기증 시기 및 기증자 문진 결과에 따라 검사항목을 추가할 수 있다.

2-2-2. 검체 채취 시기

(1) 기증자의 감염원 보유 여부를 검사하기 위한 시료는 기증세포를 채취하는 시기와 동시에 실시하는 것을 원칙으로 하되, 불가피한 경우에만 검사를 위한 채혈을 별도로 실시하되, 이 때에도 세포 채취 전후 7일 이내에 실시한다.

2-2-3. 검체 채취 대상

(1) 줄기세포주의 수립에 사용할 인체유래물을 대상으로 실험실 검사를 실시하는 것을 원칙으로 한다. 단, 줄기세포주 수립에 이용할 기증자의 인체유래물의 양이 검사에 이용할 만큼 충분하지 않을 경우 기증자의 혈액을 추가로 채취하여 검사에 이용한다. 신생아(출생일로부터 28일 미만)의 조직을 줄기세포주 수립에 이용할 경우 산모의 혈액을 채취하여 검사한다.

(2) 이 절차서 이전에 수립되어 은행에 기탁된 줄기세포주에서 누락된 검사항목이 있는 경우, 최종 분양용 세포를 검체로 사용하여 검사한다.

2-2-4. 검사방법

(1) 검사항목 및 방법은 표 1에 따른다.

표 1. 기증자 적합성 평가를 위한 실험실 검사항목 및 방법

연번	검사 항목[1]	검사 방법[2]	적합 기준[4]	비고
1	B형간염검사	HBs Ag [3]	음성	모든 세포
2		HBV NAT	음성	모든 세포
3	C형간염검사	Anti-HCV	음성	모든 세포
4		HCV NAT	음성	모든 세포
5	후천성면역결핍증검사	Anti-HIV 1/2 [3]	음성	모든 세포
6		HIV NAT	음성	모든 세포
7	인체 T림프영양성 바이러스검사	Anti-HTLV-1/2 [3]	음성	모든 세포
8	거대세포바이러스검사	Anti-CMV IgM or NAT	음성	모든 세포
9	매독검사	Syphilis (RPR 등)	음성	양성인 경우 FTA-ABS을 추가로 수행하여 확진함
10	비임균성요도염검사	Chlamydia Trachomatis NAT	음성	체세포가 소변 유래인 경우에만 수행
11	임질검사	Nesseria Gonorrhea NAT	음성	체세포가 소변 유래인 경우에만 수행
12	전염성 해면상뇌증 (TSE)검사	TSE test	음성	체세포가 뇌조직인 경우에만 수행

주) 1. 검사항목은 3-2-1을 참고하여 필요한 항목을 선정한다.
2. 검사방법의 약어는 다음과 같다.
HBs Ag: Hepatitis surface antigen, HBV: Hepatitis B virus, NAT: Nucleic acid amplification test, HCV: Hepatitis C virus, HIV 1/2: Human immuno-deficiency virus type 1 and 2, RPR: Rapid Plasma Reagin, FTA-ABS: Fluorescent treponemal antibody absorption, HTLV: Human T-lymphotropic virus
3. HBs Ag, HCV Ab, HIV 1/2 Ab 검사방법은 효소면역측정법(EIA) 또는 이와 동등 이상의 감도를 가진 시험방법이어야 한다.
4. 기증자 적합성은 해당 검사가 모두 음성인 경우에 적합한 것으로 판정한다.
단, 매독검사 시 RPR 등에서 양성인 경우에는 FTA-ABS 검사를 추가로 수행하여 매독 감염여부를 최종 확인해야 한다.

(2) 은행의 품질관리 담당자는 별표3의 검사결과서를 정리하여 보관 · 관리한다.

2-3. 기록 보존

(1) 은행은 기증 세포를 의료기관으로부터 제공받을 때 동의서, 문진표, 검사 결과지를 확인한다. 동의서, 문진표는 은행의 '동의서 관리 및 익명화 지침'에 따라 세포 기증자의 개인정보 및 적합성 관련 정보에 대한 기밀을 유지하여 관리한다.

(2) 동의서, 문진표, 검사 결과는 줄기세포 치료제 등에 대한 원료 세포에 대한 추적이 필요할 경우를 대비하여 줄기세포주로부터 유래한 치료제 등의 사용기간 종료 후 30년간 보존한다.

맺는 말

역분화줄기세포를 임상에 적용하기 위해 그 원료가 되는 체세포와 그 체세포가 가지고 있을 수 있는 병원체나 유전적 이상에 대해 초기 단계에서 확인하는 것은 이후 실질적으로 세포치료제로 개발되었을 때 발생할 수 있는 문제를 사전에 예방하기 위해 중요한 절차이다. 국립보건연구원(KNIH)이 회원으로 참여하고 있는 국제줄기세포은행이니셔티브(International Stem Cell Banking Initiative)에서 2015년 발표한 임상용 전분화능줄기세포 개발 시 고려사항(4)에서도 전분화능줄기세포를 수립하는데 필요한 배아나 체세포를 기증하는 기증자에게 동의를 구할 때 설명되어야 하는 사항과 기본적으로 확인해야 하는 사항들을 제시하고 있다. 그리고 각 나라의 사정에 맞게 관련 내용과 절차를 정할 것을 권고하고 있다.

국립보건연구원이 운영하는 국가줄기세포은행은 국제적인 요구사항과 국내 식약처가 제시하는 기증자 적합성에 대한 기준을 충족시킬 수 있는 역분화줄기세포를 수립할 수 있도록 절차를 마련하여 운영할 예정이다.

참고문헌

1. 윤리적 · 법적으로 임상활용 가능한 줄기세포주 구축체계 확립(최경석, 2015)
2. 식품의약품안전평가원은 「세포치료제 공여자 적합성 평가 가이드라인」(2016.8)
3. 임상용 역분화줄기세포주를 위한 세포 기증 동의서 및 기증자 적합성 기준(안)
4. Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI)
5. 국립줄기세포재생센터 국가줄기세포은행 홈페이지(kscr.nih.go.kr)

※ 이 글은 2015년 질병관리본부 학술연구용역사업 결과보고서인 "윤리적 법적으로 임상활용 가능한 줄기세포주 구축 체계 확립"과 국가줄기세포은행 절차서인 "임상용 역분화줄기세포주를 위한 세포 기증 동의서 및 기증자 적합성 기준(안)"의 일부 내용을 바탕으로 요약 정리한 내용입니다.