<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2011 년 월 일

담당자	연구관	과 장
최민정	안광수	박윤주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	에프씨비파미셀	② 문서번호	접수번호: 2010018767 접수일자: 2010.10.19
③ 제 품 명	Hearticellgram-AMI	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호: 490 (기타의 조직세포의 기능용 의약품)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	자가 골수유래 중간엽줄기세포		(별규) $5x10^7$ cells/10mL
⑥ 성 상	유백색의 세포 현탁 용액이 무색투명한 플라스틱 주사기에 채워져 있고 주사기 말단에 폐색기로 고정되어 있는 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	통 발현후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈률의 개선		
⑧ 신청용법·용량	골수채취시점의 환자의 체중에 따른 용량을 관상동맥내로 단회투여		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	- 기밀용기, 상온 (22-25℃) - 제조시간으로부터 12시간		
⑩ 기원 및 개발경위	국내·외 최초 줄기세포치료제 품목허가를 위한 안유 단독심사		
⑪ 약리작용기전	'흉통 발현 후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선' (효능 효과)을 목적으로 환자의 골수로부터 단핵세포를 분리한 후 배양을 통하여 중간엽줄기세포만을 분리 및 증식하여 제조한 자가유래 세포치료제로서, 환자의 관상동맥으로 풍선도자를 이용하여 손상된 심근주위에 주입된다. 중간엽줄기세포는 심근세포로의 분화능력과 면역기능 조절능력이 있음이 알려지면서 심장질환 치료에 적합한 세포치료제로서의 가능성이 제시되었으며, 많은 전임상 동물모델시험 및 최근의 일부 임상시험 보고에 의하면 중간엽줄기세포의 심장질환 치료효과는 심근세포로의 분화능과 더불어 혈관형성능 (angiogenesis), 항사멸능 (antiapoptosis) 및 세포 증식능 (mitogenesis) 등과 같은 paracrine action에 의한 치료효과이다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제의여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑫ 국내외 사용현황	세계최초 줄기세포치료제 품목허가허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정 (식품의약품안전청 고시 제2010-50호. 2010.06.29.) 제 5조 제 1항
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 약사법시행규칙 제35조제1항에 의한 재심사대상품목임.
   - 재심사기간 : 2011.07.01. ~ 2017.06.30. (6년)
   - 재심사신청기간 : 2017.07.01. ~ 2017.09.30. (3개월 이내)
2) 신약등의재심사기준(식품의약품안전청고시)을 준수할 것.
3) 기수행된 임상시험에 참여한 피험자에 대한 장기추적 관찰 결과를 12개월 이내에 보고할 것.
4) 장기 안전성 및 유효성을 평가할 수 있는 임상시험계획서를 3개월 이내에 제출하고 약사법시행규칙 제31조 및 제32조에 따라 실시할 것. 동 임상시험 종료보고 후 6개월 이내에 그 결과를 보고할 것.
5) 상기 허가조건을 정당한 사유없이 이행하지 않을 때에는 동 허가를 취소할 수 있음.

붙임 1. 시정사항 (허가신청시)/의약품등안전성유효성심사결과통지서 (단독심사시)
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 (허가신청시)/의약품등안전성유효성심사결과통지서

식약청브랜드 KiFDA(기프다) 식·의약품종합정보서비스

식 품 의 약 품 안 전 청

수신자 김현수 귀하(462-806, 경기 성남시 중원구 상대원1동 513-14 시콕스타워 920호, 에프씨비파미셀주식회사)

(경유)

제목 "에프씨비파미셀주식회사, Hearticellgram-AMI(자가골수유래 중간엽줄기세포)"의 안전성·유효성 심사결과 알림

1. 귀사가 우리청에 제출한 "Hearticellgram-AMI(자가골수유래 중간엽줄기세포)(접수번호 : 20100108767, 접수일자 : 2010.10.19)"의 안전성·유효성 심사와 관련하여 제출된 자료를 검토한 결과 붙임과 같이 의약품등의안전성·유효성심사결과통지서를 발급하오니 업무에 안전을 기하여 주시기 바라며,

2. 참고로, "Hearticellgram-AMI"의 품목허가는 동 심사결과, 기준 및 시험방법심사결과, 제조 및 품질관리기준결과를 종합적으로 검토한 후 최종 확정될 예정임을 알려드립니다.

붙임 1. 안전성·유효성심사결과통지서 1부.
2. 시정사항. 끝.

식 품 의 약 품 안 전 청장

[붙임] 시정사항

☐ **효능·효과를 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.**

흉통 발현후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선

☐ **용법·용량을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.**

이 약 1 프리필드시린지의 용량 및 분량은 골수채취 시점의 환자의 체중에 의해 다음과 같이 제조되며, 관상동맥 내로 투여한다.

체중	용량 및 분량
60 kg 이하	10 mL / 5 x 10^7세포수
61 kg ~ 80 kg 이하	14 mL / 7 x 10^7세포수
81 kg 이상	18 mL / 9 x 10^7세포수

(1) 본 제품의 주성분은 자가골수유래 중간엽줄기세포이므로 환자 자신의 골수를 채취하여 제조한다.

(2) 프리필드시린지를 손가락으로 가볍게 치거나, 흔들어 세포 침전물과 보존액이 균등하게 혼합되도록 한다. 프리필드시린지를 과도하게 흔들거나 섞지 않는다.

(3) 주사기 안의 공기를 제거한 후 다음과 같이 관상동맥 내로 투여한다.

1) 환자에게 관상동맥조영술을 시행한다.

2) 풍선도자를 이용하여 저기압으로 풍선확장술을 시행하면서 다음과 같이 3~4회에 나누어 주입한다.

① 풍선을 확장하여 2~3분 동안 혈류의 흐름을 막으면서 주입한다.

② 풍선 확장을 없애 3~4분 동안 혈류가 흐르도록 한다.

③ 위의 과정을 추가로 2~3회 반복 실시한다.

(4) 본 제품의 주입이 끝난 후, 재차 관상동맥조영술을 시행하여 선행혈류를 확인한다.

☐ **사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.**

1) 경고

본 제품은 자가골수유래 중간엽줄기세포이므로 타인에 사용할 경우 면역반응 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 반드시 환자 자신에게만 사용해야 한다.

2) 다음 환자에게는 투여하지 말 것

(1) 소유래 물질에 예민반응을 보인 환자.

(2) 겐타마이신(gentamycin)에 아나필락시스를 보인 병력이 있는 환자.

(3) 심도자법(cardiac catheterization)을 실시할 수 없는 환자

(4) 제조공정(수술포함)에서 사용되는 물질에 과민증이 있는 환자

(5) 투약 전 선행혈류의 혈류장애가 관찰된 환자

3) 다음 환자에게 신중히 투여할 것

(1) 본 제품을 사용하기 위해 추가로 시행되는 수술은 다음과 같으며, 수술 중 또는 수술 후 합병증 및 부작용이 발생할 수 있으므로, 본 제품 투여에 의한 유익성이 수술의 위험성을 상회한다고 판단할 경우 사용해야 한다.

① 골수채취

② 관상동맥 조영술

(2)다음 환자에 대해서는 안전성●유효성 연구가 수행되지 않았으므로 신중히 투여 한다.

① 악성 혈액질환(급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 비호지킨스 림프종, 호지킨스 림프종, 다발성 골수증)을 진단받고 관해 되지 않은 환자

② 중증 재생불량성 빈혈 환자

③ 고형암을 진단받고 현재 항암 치료중인 환자

④ 혈청 SGOT/SGPT 수치가 정상의 3배 이상인 경우 또는 Creatinine 수치가 정상의 1.5배 이상인 환자(단, SGOT는 심근경색 환자에서 일시적으로 상승 할 수 있으므로, 간기능 손상과 관련되지 않을 경우는 제외함)

⑤ 관상동맥 우회술(Coronary artery bypass grafting surgery)력이 있는 환자

⑥ 심인성 쇽(예: 수축기 혈압이 90mmHg 미만) 환자 혹은 심각한 혈역학적 이상이 지속되는(반복적인 저혈압, 심각한 부정맥) 환자

⑦ 만성심부전 환자(급성 심근경색 발병 3개월 이전에 심부전의 병력이 있는 환자)

⑧수혈을 필요로 하는 중증도 이상의 출혈이 있는 환자

⑨ 최근 1개월 동안 지속적으로 고용량의 스테로이드나 항생제 등을 복용하고 있는 환자

⑩ 최근 3개월 이내 의사가 판단하여 주요한 외과수술, 장기 생검, 유의한 외상이 있는 환자

⑪ 뇌졸중(Stroke) 또는 일과성 허혈성 발작(Transient ischemic attack)이 최근 6개월 이내에 있었던 환자나, 중추신경계의 구조적 이상(동맥류, 뇌수술 등)의 기왕력이 있는 환자

⑫ 최근 2주 이내 10분을 초과하는 심폐소생술을 실시한 환자

4) 약물유해반응

본 제품을 대상으로 수행된 임상시험결과 임상시험 등록 후 발생한 모든 이상반응은 표 1과 같다.

【표1】 급성 심근경색치료와 관련한 이상반응 (치료법과의 인과관계 없음 포함)

분류	시험군 (N=40)				대조군(N=40)	
	모든 이상반응		시험약과 관련된 이상반응		모든 이상반응	
	n(%)	건수	n(%)	건수	n(%)	건수
일반적 질병 및 투여상태	**19(47.50)**	**34**	**2(5.00)**	**2**	**18(45.00)**	**25**
발열	7(17.50)	10	-	-	7(17.50)	7
가슴불편	7(17.50)	8	1(2.50)	1	6(15.00)	6
흉통	6(15.00)	9	1(2.50)	1	4(10.00)	4
오한	3(7.50)	4	-	-	2(5.00)	2
무력증	1(2.50)	1	-	-	2(5.00)	3
하지부종	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
피로	1(2.50)	1	-	-	-	-
천자부위 통증	-	-	-	-	1(2.50)	1
비정형안면통	-	-	-	-	1(2.50)	1
위장 질환	**13(32.50)**	**25**	**2(5.00)**	**2**	**14(35.00)**	**22**
구역	6(15.00)	8	2(5.00)	2	5(12.50)	5
변비	4(10.00)	4	-	-	4(10.00)	6
복통	3(7.50)	3	-	-	1(2.50)	1
소화불량	-		-	-	3(7.50)	3
명치불쾌감	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
위염	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
위궤양	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
역류성식도염	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
잇몸질환	-		-	-	1(2.50)	1
치근막염	1(2.50)	1	-	-	-	-
치통	1(2.50)	1	-	-	-	-
상복부통	1(2.50)	1	-	-	-	-
구토	-		-	-	1(2.50)	1
위장소리이상	1(2.50)	1	-	-	-	-
대장용종	1(2.50)	1	-	-	-	-
부식성위염	1(2.50)	1	-	-	-	-
복부불편	-	-	-	-	1(2.50)	1
신경계 질환	**16(40.00)**	**24**	**1(2.50)**	**1**	**15(37.50)**	**18**
두통	11(27.50)	11	-	-	6(15.00)	7
어지럼증	9(22.50)	11	1(2.50)	1	2(5.00)	2
감각이상	-	-	-	-	5(12.50)	5
안면마비	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
지각감퇴	-	-	-	-	1(2.50)	1
졸음	1(2.50)	1	-	-	-	-
수근관 증후군	-	-	-	-	1(2.50)	1
말초신경장애	-	-	-	-	1(2.50)	1
호흡, 가슴과 종격 질환	**9(22.50)**	**13**	**1(2.50)**	**1**	**10(25.00)**	**13**
기침	2(5.00)	2	-	-	6(15.00)	8
호흡곤란	6(15.00)	6	1(2.50)	1	3(7.50)	3
객혈	1(2.50)	1	-	-	1(2.50)	1
만성 폐쇄성 폐질환	1(2.50)	1	-	-	-	-

운동성 호흡곤란	1(2.50)	1	–	–	–	–
젖은 기침	–		–	–	1(2.50)	1
구인두통	1(2.50)	1	–	–	–	–
혈흉	1(2.50)	1	–	–	–	–
신진대사 및 영양 질환	**7(17.50)**	**7**	**–**	–	**8(20.00)**	**13**
당뇨병	3(7.50)	3	–	–	4(10.00)	4
저혈당증	–		–	–	3(7.50)	4
저칼륨혈증	–		–	–	3(7.50)	3
식욕저하	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
저칼슘혈증	2(5.00)	2	–	–	–	–
수액불균형	1(2.50)	1	–	–	–	–
고지혈증	–		–	–	1(2.50)	1
근골격계와 결합조직 질환	**9(22.50)**	**13**	**–**	–	**4(10.00)**	**7**
근골격통	3(7.50)	3	–	–	1(2.50)	1
요통	3(7.50)	3	–	–	1(2.50)	1
사지통	2(5.00)	2	–	–	1(2.50)	1
경부통	2(5.00)	2	–	–	–	–
척추관협착증	–	–	–	–	1(2.50)	1
추간판탈출	–	–	–	–	1(2.50)	1
근력약화	1(2.50)	1	–	–	–	–
근골격 경직	1(2.50)	1	–	–	–	–
측복통	1(2.50)	1	–	–	–	–
근육통	–	–	–	–	1(2.50)	1
관절통	–	–	–	–	1(2.50)	1
조사	**6(15.00)**	**10**	**–**	–	**3(7.50)**	**4**
헤로글로빈 저하	5(12.50)	5	–	–	2(5.00)	2
아스파르테이트 아미노 전이효소 증가	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
알라닌아미노 전이효소 증가	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
헤마토크리트 감소	1(2.50)	1	–	–	–	–
적혈구수 감소	1(2.50)	1	–	–	–	–
심전도 T파 역위	1(2.50)	1	–	–	–	–
혈관 질환	**7(17.50)**	**7**	**–**	–	**4(10.00)**	**4**
저혈압	6(15.00)	6	–	–	2(5.00)	2
혈종	–		–	–	2(5.00)	2
말초동맥류	1(2.50)	1	–	–	–	–
피부 및 피하조직 질환	**5(12.50)**	**6**	**–**	–	**4(10.00)**	**5**
소양감	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
발진	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
식은땀	–		–	–	2(5.00)	2
반상출혈	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
두드러기	1(2.50)	1	–	–	–	–
피부손상	1(2.50)	1	–	–	–	–
다한증	1(2.50)	1	–	–	–	–
심장 질환	**5(12.50)**	**5**	**1(2.50)**	**1**	**3(7.50)**	**4**
관상동맥협착증	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	2
느린맥	2(5.00)	2	–	–	–	–
불안정 협심증	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
심계항진	–		–	–	1(2.50)	1
방실 차단	1(2.50)	1	1(2.50)	1	–	–
손상, 중독 및 시술과실	**4(10.00)**	**4**	**–**	–	**2(5.00)**	**3**
시술상 고통	–		–	–	1(2.50)	2
치아손상	1(2.50)	1	–	–	–	–
관절 탈구	1(2.50)	1	–	–	–	–
시술후 출혈	1(2.50)	1	–	–	–	–
상처분비	1(2.50)	1	–	–	–	–

시술 후 혈종	–	–	–	–	1(2.50)	1
정신 질환	**3(7.50)**	**4**	**–**	–	**2(5.00)**	**2**
불면증	2(5.00)	2	–	–	2(5.00)	2
정신상태 변화	1(2.50)	1	–	–	–	–
불안	1(2.50)	1	–	–	–	–
감염	**4(10.00)**	**4**	**–**	–	**1(2.50)**	**1**
상기도 감염	2(5.00)	2	–	–	–	–
기관지염	1(2.50)	1	–	–	–	–
비인두염	1(2.50)	1	–	–	–	–
헬리코박터 감염	–	–	–	–	1(2.50)	1
간담도 질환	**3(7.50)**	**3**	**1(2.50)**	**1**	**1(2.50)**	**1**
만성간염	1(2.50)	1	1(2.50)	1	–	–
담관결석	1(2.50)	1	–	–	–	–
급성간염	–		–	–	1(2.50)	1
담석증	1(2.50)	1	–	–	–	–
혈액 및 림프계 질환	**–**	**–**	**–**	–	**3(7.50)**	**3**
철 결핍성 빈혈	–	–	–	–	2(5.00)	2
빈혈	–	–	–	–	1(2.50)	1
비뇨기 계통 질환	**1(2.50)**	**2**	**–**	–	**1(2.50)**	**1**
단백뇨	1(2.50)	2	–	–	–	–
배뇨통	–		–	–	1(2.50)	1
귀 및 미로 질환	**2(5.00)**	**2**	**–**	–	**1(2.50)**	**1**
현기증	1(2.50)	1	–	–	–	–
이명	1(2.50)	1	–	–	–	–
난청 감각장애	–		–	–	1(2.50)	1
생식기 체계 및 유방 관련 질환	**1(2.50)**	**1**	**–**	–	**1(2.50)**	**1**
발기부전	1(2.50)	1	–	–	1(2.50)	1
양성 및 악성미확인 신생물 (낭종과 용종 포함)	**1(2.50)**	**2**	**–**	–	**–**	**–**
폐 신생물	1(2.50)	1	–	–	**–**	**–**
췌장암	1(2.50)	1	–	–	**–**	**–**
눈 질환	**1(2.50)**	**1**	**–**	–	**–**	**–**
결막충혈 및 출혈	1(2.50)	1	–	–	**–**	**–**
선천성 가족력/유전적 질환	**1(2.50)**	**1**	**–**	–	**–**	**–**
담즙결손	1(2.50)	1	–	–	**–**	**–**

5) 일반적 주의

(1) 본 제품은 살아있는 자가골수유래 중간엽줄기세포로 유효기간(제조일시로부터 18시간) 내에 사용해야 한다.

(2) 본 제품의 사용은 시술 방법을 충분히 숙지하고 사용해야 하며, 반드시 경험이 충분한 의사의 책임하에 사용해야 한다.

(3) 본 제품은 무균시험에 대해서는 공정중 관리시험 결과가 적합하고, 완제의약품의 품질 관리시험 중간 결과(3일 배양 관찰)가 적합한 경우에 출하되며, 무균시험 최종 결과(14일 배양 관찰)가 투여시에는 제출되지 않는다.

(4) 무균시험, 마이코플라스마 부정시험, 외래성 바이러스 부정시험 결과가 부적합으로 통보된 경우 환자의 상태에 따라 적절한 조치를 취해야 한다.

(5) 사용 전에는 반드시 이상한 혼탁, 착색, 이물의 혼합 등 기타 이상이 없는가를 확인하

고 이상이 있으면 사용하지 않는다.
(6) 병원성 미생물 검사(HIV, HBV, HCV, Syphilis) 양성인 환자에게는 이 제품의 제조를 위한 골수조직을 채취하지 않는다.
(7) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 부작용의 발현에 유의한다.
(8) 본 제품은 마이코플라스마부정시험에서 형광법 결과가 적합한 경우에 출하되며, 28일 배양법 결과가 투여시에는 제출되지 않는다.

6) 임산부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.
이 약을 수유부에 투여한 경험은 없으므로 수유부에 투여하지 않는다. 이 약의 투여가 필수적인 여성의 경우, 반드시 수유를 중지해야 한다.

7) 소아, 고령자에 대한 투여

18세 미만, 70세 초과 고령자에 대한 안전성•유효성 확인 임상시험은 수행되지 않았다.
소아와 고령자에서의 본 제품의 사용은 유익성이 위험성을 상회한다고 판단할 경우 사용한다.

8) 적용상의 주의

(1) 유효기간이 경과한 제품은 시술에 사용하지 않는다.
(2) 본 제품은 무균적으로 제조된 제품으로 별도의 무균과정을 시행하지 않는다.
(3) 본 제품은 무균적으로 조작되어야 한다.
(4) 본 제품은 운반이나 보관 중 세포가 중력에 의하여 가라앉아 있으므로 투여 직전에 세포를 조심스럽게 재 현탁하여 사용해야 한다.
(5) 거품이 생기지 않을 정도로 조심해서 흔들어야 한다.
(6) 재 현탁 후 에도 내용물이 엉켜 있거나, 변색 또는 세포 이외의 이물질이 관찰된 경우는 사용하지 말아야 한다.
(7) 사용 전 프리필드시린지가 파손된 경우 사용하지 말아야 한다.

9) 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 본 제품은 무균공정으로 제조된 제품으로 투여 전까지 무균상태를 유지해야 한다.
(2) 용기 내부에 세포가 붙어 용량이 달라질 수 있으므로 주의해서 보관해야 한다.
(3) 본 제품은 시술 전까지 전용 용기를 개봉하지 않아야 하며, 20~25℃에서 보관해야 한다.
(4) 개봉 후에는 세포의 안정성 및 오염 등을 고려하여 즉시 사용한다.

10) 기타

(1) 본 제품은 누드마우스를 이용한 종양원성시험 결과 종양이 형성되지 않았으며, 핵형분석 결과에서도 염색체 이상을 보이지 않았다.
(2) 임상시험결과 6개월간의 좌심실구혈율의 개선효과를 나타내었으며, 장기적인 안전성 및 유효성 평가는 수행된 바 없었다.
(3) 임상시험에 등록된 환자는 대조군과 투여군에서 각각 40명이었고, 유효성 평가에 참여한 환자는 29명, 30명이었으며, 무작위 배정시 좌심실 구혈율 평균은 52.17±9.11%, 49.03±11.70%이었다. 피험자 중 좌심실구혈률이 낮은 환자(40% 미만)는 8명이었다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1]

제출자료 구분 \ 자료번호	1	2 가 (1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	나 (1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	3)) 가 (1)	(2)	나 (3)	(1)	(2)	(3)	4 가	나	다	라	마	바	5 가	나	다	라	6 가	나 5)	7	8	비고
제출자료	○	△	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	△	○	×	×	×	○	×	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○	△	○	○	
제출여부	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	×	○	×	×	×	○	×	×	○	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	×	×	
면제사유																																				

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는 제6조 제1호부터 제8호까지의 자료를 말한다.

2. 세포치료제의 경우 원칙적으로 원료의약품과 완제의약품을 구분하지 아니한다.

3. 「의약품등의안정성시험기준」(식품의약품안전청 고시)에 적합한 자료를 제출할 수 없을 경우 제품의 특성을 고려하여 유효기간 설정의 타당한 근거자료를 제출할 수 있다.

4. 이미 허가된 품목과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제조방법을 개선한 경우 허가된 품목과의 비교시험 등을 통해 동등이상임을 입증할 수 있는 자료로서 제6조제4호 내지 제6호의 자료를 갈음할 수 있다.

5. 자가유래세포치료제의 경우 임상시험성적에 관한 자료 중 가교자료 제출을 면제한다.

6. 자가유래 연골세포, 피부세포치료제의 경우 임상시험성적에 관한 자료 중 치료적확증임상시험성적에 관한 자료는 시판 후 제출하도록 할 수 있으며, 이 경우 이미 허가된 품목(치료적확증임상시험 실시에 대한 허가조건이 삭제된 경우)과 동일하거나, 이미 허가된 적응증과 발생원인, 과정, 결과가 유사한 적응증을 효능·효과에 추가하고자 하는 경우에는 임상약리시험 및 치료적탐색임상시험 성적에 관한 자료를 제출하지 아니하도록 할 수 있다.

7. "피하지방결손부위의 개선"을 목적으로 지방세포를 최소한의 조작으로 제조한 자가유래세포치료제의 경우 제6조제2호, 제3호의 자료로서 제6조의 자료를 갈음할 수 있다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- '흉통 발현 후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선' (효능 효과)을 목적으로 환자의 골수로부터 단핵세포를 분리한 후 배양을 통하여 중간엽줄기세포만을 분리 및 증식하여 제조한 자가유래 세포치료제로서, 환자의 관상동맥으로 풍선도자를 이용하여 손상된 심근주위에 주입된다.

  중간엽줄기세포는 심근세포로의 분화능력과 면역기능 조절능력이 있음이 알려지면서 심장질환 치료에 적합한 세포치료제로서의 가능성이 제시되었으며, 전임상 동물모델시험을 통해 중간엽줄기세포의 독성 및 심근경색 동물모델에 이식시 좌심실 기능의 회복을 확인하였으며 임상시험을 통해 좌심실구혈율 개선 결과를 검토하였다. 장기 안전성 및 유효성 확보를 위해 품목허가시 조건으로서 재심사 및 추가임상을 통한 보완을 요청하였다.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

: Hearticellgram-*AMI* (자가골수유래 중간엽줄기세포)는 '흉통 발현 후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선' (효능 효과)을 목적으로 환자의 골수로부터 단핵세포를 분리한 후 배양을 통하여 중간엽줄기세포만을 분리 및 증식하여 제조한 자가유래 세포치료제로서, 환자의 관상동맥으로 풍선도자를 이용하여 손상된 심근주위에 주입된다. 중간엽줄기세포는 심근세포로의 분화능력과 면역기능 조절능력이 있음이 알려지면서 심장질환 치료에 적합한 세포치료제로서의 가능성이 제시되었으며, 많은 전임상 동물모델시험 및 최근의 일부 임상시험 보고에 의하면 중간엽줄기세포의 심장질환 치료효과는 심근세포로의 분화능과 더불어 혈관형성능(angiogenesis), 항사멸능(antiapoptosis) 및 세포 증식능(mitogenesis) 등과 같은 paracrine action이 중요함을 제시하였으며, 당사에 의해 사람 중간엽줄기세포를 심근경색 동물모델에 이식 치료한 시험에서도 이식된 중간엽줄기세포에 의한 혈관형성능 유도가 손상된 좌심실 기능의 회복에 작용함을 확인하였다. 골수 내에는 미량의 중간엽줄기세포가 존재하지만 체외에서 분리 및 배양을 통하여 일정량의 세포 수를 확보할 수 있고, 중간엽줄기세포의 특징인 증식능, 표현형 발현, 분화능 등을 유지함을 확인하였다.

파미셀(주)에 의해 중간엽줄기세포의 특성 및 심근경색 동물모델에서 손상된 심근기능 개선에 미치는 효과에 대한 연구를 8년정도 수행되어 왔으며, 동물시험에서 안전성(독성), 심근경색 동물모델에서의 치료효과, 안정적인 중간엽줄기세포 치료제의 제조 및 품질관리 기술을 바탕으로 식품의약품안전청으로부터 임상시험 승인 [임상시험의 제목: 급성 심근경색환자에서 중간엽줄기세포를 이용한 세포 이식치료의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 무작위 배정, 치료적 탐색 및 확증 임상시험, 임상시험계획 승인번호: 생물의약품팀-11624호 (2006. 4. 17), 임상시험의 단계: 2/3상]을 받아 임상시험을 진행하였다. 임상시험은 80명의 심근경색 피험자를 대상으로 무작위배정 (1:1), 다기관 임상시험(원주기독병원, 신촌세브란스병원, 인하대병원, 일산백병원)으로 진행되었으며, 2007년 3월 첫 피험자가 임상시험에 등록된 이후 2010년 5월 마지막 등록 피험자의 추적관찰을 완료하여 해당 임상시험결과를 정리하여 품목허가신청하였다.

1.2. 약리작용기전

- Hearticellgram-*AMI*의 주성분인 중간엽줄기세포는 골아세포, 지방세포, 연골세포, 신경세포, 근육세포뿐만 아니라 혈관내피세포 및 심근세포 등으로 분화가 가능한 다분화능세포이다. 또한 중간엽줄기세포는 다양한 사이토카인 및 성장인자를 분비하여 면역기능을 조절하고, 세포사를 억제하며, 혈관형성을 증진시키고, 손상된 내재적인 수복시스템을 활성화시킨다. 따라서 급성 심근경색증에서 Hearticellgram-*AMI*는 새로운

심근세포로 분화하여 손상된 세포를 대체하는 효과 및 중간엽줄기세포가 분비하는 사이토카인 및 성장인자에 의한 허혈성 심근세포의 생존을 촉진하고 세포사를 감소시키거나, 혈관형성을 통한 허혈성 심근조직의 혈류개선, 단백질 분해효소 활성조절을 통한 심장의 재구성 억제, 내제된 심근 전구세포의 활성화 등의 복합적 작용에 의해 손상된 심장기능인 좌심실구혈률의 개선효과를 나타낸다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 참조

3. 안정성에 관한 자료

- Hearticellgram-*AMI* (자가골수유래 중간엽줄기세포) 10, 14, 18 mL의 각 품목은 주성분 분량이 다른 세가지 이상의 제제에서 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우 또는 단위 중량(용량) 중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하거나 용기 충전량 만 다른 세가지 이상의 제제에 적용하는 방법인 브래케팅디자인 (Bracketing Design)(의약품등의 안정성 시험기준, 식약청)을 적용하여 안정성시험을 계획하였으며 안정성시험의 대상 뱃치의 구성은 다음의 표와 같다.

표 1. 안정성시험의 대상 뱃치의 구성

주성분의 분량		$5x10^7$ 개 세포			$7x10^7$ 개 세포			$9x10^7$ 개 세포		
로트		1	2	3	1	2	3	1	2	3
용기 충전량	10 mL	T*	T	T						
	14 mL									
	18 mL							T	T	T

* T : 시험로트, ▨ : 충전량 해당 없음.

이에 따라 Hearticellgram-*AMI* (자가골수유래 중간엽줄기세포) 10 mL 및 18 mL의 각 3 뱃치의 완제의 약품을 제조하고 이를 대상으로 안정성 시험을 실시하였다. (표2, 3)

표 2. Hearticellgram-*AMI* (자가골수유래 중간엽줄기세포) 10 mL 안정성시험 뱃치정보

제조번호	Ha-101101/01 (PV)	Ha-101101/02 (PV)	Ha-101123/01 (PV)
검체정보	P5, 완제품	P5, 완제품	P5, 완제품
충전량	10 mL (5×10^7세포)	10 mL (5×10^7세포)	10 mL (5×10^7세포)
제조일	2010년 11월 29일	2010년 11월 29일	2010년 12월 21일
시험기간	2010년 11월 29일 ~2010년 11월 30일	2010년 11월 29일 ~2010년 11월 30일	2010년 12월 21일 ~2010년 12월 22일

표 3. Hearticellgram-*AMI* (자가골수유래 중간엽줄기세포) 18 mL 안정성시험 뱃치정보

제조번호	Ha-101123/02 (PV)	Ha-101129/01 (PV)	Ha-101129/02 (PV)
검체정보	P5, 완제품	P5, 완제품	P5, 완제품
충전량	18 mL (9×10^7세포)	18 mL (9×10^7세포)	18 mL (9×10^7세포)
제조일	2010년 12월 21일	2010년 12월 27일	2010년 12월 27일
시험기간	2010년 12월 21일 ~2010년 12월 22일	2010년 12월 27일 ~2010년 12월 28일	2010년 12월 27일 ~2010년 12월 28일

4. 독성에 관한 자료

- 중간엽줄기세포의 마우스를 이용한 안전성시험 (4주 정맥 단회반복투여 독성시험)을 통해 단회투여의 안전성과 4주동안 관찰한 뒤 조직부검을 했을 때 독성관련 이상소견 없음
- 골수기질줄기세포 (중간엽줄기세포)의 NCr athymic nude 마우스를 이용한 종양원성시험에서 종양원성(피부 및 피하조직, 투여여부위, 폐 및 기관지 각각에서 종양세포괴 관찰)을 나타내지 않음
- 사람 골수기질줄기세포 (중간엽줄기세포)의 마우스를 이용한 10주 (3주 1회 투여) 반복 정맥투여 독성시험 및 4주 회복시험에서 반복투여에 의한 독성이 나타나지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력시험자료 요약서

시험명	사람 골수유래 중간엽줄기세포를 이용한 랫트의 심근경색모델에서 좌심실 기능에 미치는 연향에 관한 연구								
자료의 적합성	□ 허가당시제출자료 (허가국) □ 전문학회지(sci) ■ 국내외기관								
시험목적	사람 골수유래 중간엽줄기세포를 분리, 배양하여 랫트의 심근경색 모델에 이식 시 손상된 심근에 미치는 효과를 문석하고자 실시하였음								
시험약물	대상약물	성분명	사람 중간엽줄기세포	Code 명	MSC2	제품명	Hearticellgram-*AMI*		
	대조약물	양성	없음						
		음성	생리식염수 (0.3 mL/head)						
시험내용	시험동물	종류	Rat	계통	Sprague-Dawley	동물수	수컷 : 35마리 암컷 :	주령 (체중)	6주령 (250-300 g)
	시험계	whole animal							
	투여법	투여경로	심근경색부위 주변주입	투여량	1 x 10^6 cells/kg		투여기간 (투여횟수)	2주/4주 (단회)	
	시험방법	1. Rat의 left anterior descending coronary artery (LAD)을 ligation 시켜 심근경색 동물모델 제작 2. 사람 중간엽줄기세포 (25마리, 4주간) 및 GFP가 표지된 사람중간엽줄기세포 (10마리, 2주간)를 경색주변에 주입							

		3. 투여 2주 후 GFP 조직염색을 통한 세포잔존 확인. 4주 후 echocardiography를 실시하여 좌심실 기능을 측정 및 조직염색을 통하여 혈관밀도 측정
평가지표	좌심실 기능 개선, 모세혈관 밀도, 주입세포 잔존	
통계방법	Student paired t-test	
결과 (도표화 자료 등)	- 세포 이식 4주 후 심초음파를 이용해 측정한 좌심실 내경은 MSC군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 좌심실 분획 단축률 및 구혈율은 MSC 투여군에서 유의하게 증가하였다. - 이식 세포의 군집 주위에서는 von Willebrand factor에 염색되는 많은 혈관들을 발견할 수 있었으며, 경색 주변부의 미세혈관 개수는 MSC군에서 대조군과 비교하여 유의하게 높았다 (4.6±0.6 vs. 8.9±1.1 vessels/HPF, p=0.021). - GFP로 전처치된 MSC는 경색 주변부에 발현 되었고, sarcomeric α-actinin이 발현되는 많은 수의 이식 세포들을 확인할 수 있었다.	
시험자결론	- 흰쥐의 심근경색 모델에서 이식된 사람 중간엽줄기세포를 주입하였을 때 심기능이 향상 되었으며, 이는 이식된 중간엽줄기세포가 경색 주변부 미세혈관의 형성을 촉진시키거나 이식된 세포가 심근 특이적 단백질을 발현하는 세포로 분화하여 나타남을 의미한다. 따라서 중간엽줄기세포 치료가 심근경색환자의 심기능 회복에 효과가 있을 수 있는 가능성을 제시해 준다.	

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

해당없음

5.3 흡수분포대사배설 시험자료 요약서

시험제목	사람 골수유래 중간엽줄기세포의 마우스를 이용한 세포잔존추적시험					
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 (허가국) ☐ 전문학회지(sci) ■ 국내외기관					
	학회지명	(ISSN :)	vol			
			페이지			
			년도			
시험기관	시험물질 주입 및 장기 회수 ((주)바이오톡스텍), 세포잔존 추적검사 (에프씨비파미셀(주))					
시험기간	2009. 10. 20 - 2010. 10. 27		보고서작성일	2010. 10. 27		
시험목적	수컷 ICR 마우스를 이용하여 시험물질인 사람 중간엽줄기세포를 1회 정맥 투여 후, 세포가 순환하여 분포되는 장기를 확인하기 위함.					
시험물질	성분명	사람 중간엽줄기세포	Code 명	MSC2	제품명	Hearticellgram-*AMI*
	투여량(투여형태포함)	$6x10^5$ 세포가 생리식염주사액에 충전 (0.3 mL)	투여경로	정맥	투여기간	4,8,12주
비교물질	성분명	생리식염주사액	Code 명		제품명	생리식염주사액
	투여량(투여형태포함)	생리식염주사액 (0.3 mL)	투여경로	정맥	투여기간	4,8,12주
시험동물	종류	Mouse	계통	ICR	동물수	수컷 :21마리 암컷 :
시험방법	본 시험은 시험물질인 사람 중간엽줄기세포를 마우스에 주입하여 세포가 순환하여 분포되는 장기를 확인하기 위한 시험으로 분포만이 대상이 됨 (흡수, 대사, 배설은 대상이 아님) 1. 사람 중간엽줄기세포 ($6x10^5$ 세포수/head)를 정맥으로 주입한다. 2. 세포 주입 후 4, 8, 12주후 장기를 회수한다 (뇌, 심장, 신장, 흉선, 고환, 폐, 간, 비장, 췌장, 척수, 골격근, 악하림프절, 장간막 림프절) 3. 각 장기 및 조직으로부터 genomic DNA를 추출하고 주형으로하여 사람세포 특이적인 primer인 Cr17을 사용하여 PCR 방법으로 분석한다.					
시험결과	사람 중간엽줄기세포 투여 4, 8 및 12주후 시험동물로부터 적출한 장기 및 조직으로부터 genomic DNA를 추출하고 사람세포 특이적인 primer를 이용하여 PCR을 수행한 결과, 모든 장기 및 조직에서 사람세포가 존재하지 않음을 확인하였다.					
시험자결론	시험물질인 사람 중간엽줄기세포를 마우스에 정맥으로 투여 후 최소 4주후에는 주입된 사람 중간엽줄기세포가 체내에서 모두 소실됨을 보여준다.					

5.4. 검토의견

해당기준 요건에 타당한 자료이며 비임상시험디자인 및 결과의 타당성 인정

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 흉통 발현 후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선
- 신청 용법·용량 : 이 약 1 프리필드시린지의 용량 및 분량은 골수채취 시점의 환자의 체중에 의해 다음과 같이 제조되며, 관상동맥 내로 투여한다.

체중	용량 및 분량
60 kg 이하	10 mL / 5 x 10^7세포수
61 kg ~ 80 kg 이하	14 mL / 7 x 10^7세포수

81 kg 이상	18 mL / 9 x 10^7세포수

(1) 본 제품의 주성분은 자가골수유래 중간엽줄기세포이므로 환자 자신의 골수를 채취하여 제조한다.
(2) 프리필드시린지를 손가락으로 가볍게 치거나, 흔들어 세포 침전물과 보존액이 균등하게 혼합되도록 한다. 프리필드시린지를 과도하게 흔들거나 섞지 않는다.
(3) 주사기 안의 공기를 제거한 후 다음과 같이 관상동맥 내로 투여한다.
1) 환자에게 관상동맥조영술을 시행한다.
2) 풍선도자를 이용하여 저기압으로 풍선확장술을 시행하면서 다음과 같이 3~4회에 나누어 주입한다.
① 풍선을 확장하여 2~3분간 혈류의 흐름을 막으면서 주입한다.
② 풍선 확장을 없애 3~4분 동안 혈류가 흐르도록 한다.
③ 위의 과정을 추가로 2~3회 반복 실시한다.
(4) 본 제품의 주입이 끝난 후, 재차 관상동맥조영술을 시행하여 선행혈류를 확인한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 1건, 2/3상 임상자료 1건
- 임상단계 : 2/3상
- 임상제목 : 급성 심근경색증 환자에서 중간엽줄기세포를 이용한 세포 이식치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험
- 대상질환 : 증상발현 24시간 이내 내원한 급성 심근경색증 환자
- 피험자수 : 80명 (시험군: 40명, 대조군: 40명)
- 실시기관 : 연세대 원주 기독병원 외 3개 기관
- 용법용량 : 1 X 10^6 세포/kg, 관상 동맥내 주사
- 유효성 평가기준 : 등록 시점과 발병 180일 후 좌심실 구혈율 차이
- 안전성 평가기준 : 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 심전도 등

6.1.2 치료적 확증 시험자료

• 임상시험 결과

○ 안전성·유효성
- 안전성 시험자료
◦ 사망사례 없었으며, 시험군과 대조군 사이의 이상반응 발생율은 통계적 유의성 없음
- 유효성 시험자료
◦ 1차 유효성 평가 : 발병 180일 후 시험군의 좌심실 구혈률(LVEF)의 변화량이 대조군에 비해 유의하게 증가함
※ LVEF(Left Ventricular Ejection Fraction) : 좌심실 이완으로 들어온 혈액이 수축을 통해 대동맥으로 나가는 혈액의 비율
◦ 2차 유효성 평가 : 심장의 구조학적 변화 및 심장사건이 시험군과 대조군 사이에 유의한 차이 없음

6.1.3. 검토의견

신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 검토하였으며 아래와 같은 시정사항 도출

• 효능·효과를 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.
<u>흉통 발현후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실구혈율의 개선</u>
• 용법·용량을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.
이 약 1 프리필드시린지의 용량 및 분량은 골수채취 시점의 환자의 체중에 의해 다음과 같이 제조되며, 관상동맥 내로 투여한다.

체중	용량 및 분량
60 kg <u>이하</u>	10 mL / 5 x 10^7세포수
61 kg ~ 80 kg <u>이하</u>	14 mL / 7 x 10^7세포수
81 kg 이상	18 mL / 9 x 10^7세포수

(1) 본 제품의 주성분은 자가골수유래 중간엽줄기세포이므로 환자 자신의 골수를 채취하여 제조한다.
(2) 프리필드시린지를 손가락으로 가볍게 치거나, 흔들어 세포 침전물과 보존액이 균등하게 혼합되도록 한다. 프리필드시린지를 과도하게 흔들거나 섞지 않는다.
(3) 주사기 안의 공기를 제거한 후 다음과 같이 관상동맥 내로 투여한다.
1) 환자에게 관상동맥조영술을 시행한다.
2) 풍선도자를 이용하여 저기압으로 풍선확장술을 시행하면서 다음과 같이 3~4회에 나누어 주입한다.
① 풍선을 확장하여 2~3분 동안 혈류의 흐름을 막으면서 주입한다.
② 풍선 확장을 없애 3~4분 동안 혈류가 흐르도록 한다.
③ 위의 과정을 추가로 2~3회 반복 실시한다.
(4) 본 제품의 주입이 끝난 후, 재차 관상동맥조영술을 시행하여 선행혈류를 확인한다.

6.2. 가교자료

해당없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 세계최초 줄기세포 품목허가로 국내외에서 개발된 사례가 없으므로 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 세계최초 줄기세포 품목허가로 국내외에서 개발된 사례가 없으므로 해당사항 없음

9. 기타

• 해당없음