발 간 등 록 번 호
KIDS-2024-KP-011

국민 안심이 기준입니다

안전하 약속 국민 건강

# 첨단바이오 포커스

## 2024년 첨단바이오의약품 동향 정보 조사·분석

2024년호

Korea Institute of Drug Safety
& Risk Management

한국의약품안전관리원
첨단바이오의약품 규제과학센터

첨단바이오포커스 2024년 첨단바이오의약품 동향 정보 조사·분석 2024년호

한국의약품안전관리원 | 첨단바이오의약품 규제과학센터

첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품 동향 정보 조사·분석

2024년호

한국의약품안전관리원
첨단바이오의약품 규제과학센터

# 첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# Contents


Part. 1 첨단바이오의약품과 첨단재생바이오법 06
가. 첨단바이오의약품이란 08
나. 첨단재생바이오법 10

Part. 2 첨단바이오의약품 규제과학센터 14
가. 첨단바이오의약품 규제과학센터 역할 및 업무소개 16
나. 첨단바이오의약품 장기추적조사 18
다. 첨단바이오의약품 전문교육 21
라. 첨단바이오의약품 정보 수집 및 제공 25

Part. 3 국내 첨단바이오의약품 동향 28
가. 2024년 국내 첨단바이오의약품 허가 현황 31
나. 2024년 국내 첨단바이오의약품 법령 및 가이드라인 제·개정 34
다. 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 규제 지원 및 안전성 조치 55

Part. 4 국외 주요국 첨단바이오의약품 동향 74
가. 미국 동향 81
나. 유럽 동향 138
다. 일본 동향 157

Part. 5 첨단바이오의약품 심층조사·분석(Key Issue) 196
제37호 | 2023년 첨단바이오의약품 세포·유전자치료제 국내외 허가 현황 199
제38호 | 2023년 국내외 첨단바이오의약품 관련 교육 현황 213
제39호 | 유전자치료제의 초기 임상개발 전략과 동향 231
제40호 | 일본 PMDA, 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등에 대한 품질·안정성 등의 고려사항에 대한 보고서 237
제41호 | 킴리아주 적응증별 주요 임상시험 및 관련 최신 논문 리뷰 254
제42호 | Cellular & Gene Therapy Products(US FDA) 미국 FDA의 세포·유전자치료제 280
제43호 | 졸겐스마주 주요 임상시험 논문 리뷰 295
제44호 | 세계 최초의 고형암 표적 세포치료제: 종양 침윤 림프구 치료제 305
제45호 | ICH Q5A R2의 주요 개정 사항 318
제46호 | 미국 FDA, '산업계를 위한 키메릭 항원 수용체 T세포 치료제 개발 시 고려사항' 가이던스 328
제47호 | 유럽 EMA, 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인 – 첨단치료의약품의 위해성 관리 359
제48호 | 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도 운영 현황 383

부록 1 첨단바이오의약품 관련 용어집 410
부록 2 첨단바이오의약품 관련 사이트 416

# Part.1

## 첨단바이오의약품과
## 첨단재생바이오법

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 가. 첨단바이오의약품이란

## 01. 첨단바이오의약품의 정의

**"첨단바이오의약품"**이란 「약사법」 제2조제4호에 따른 의약품으로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 것을 말합니다.

가. **세포치료제** : 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품. 다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 총리령으로 정하는 것은 제외한다.

나. **유전자치료제** : 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품

다. **조직공학제제** : 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아 있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품

라. **첨단바이오융복합제제** : 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적·화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외한다.

마. **이종이식제제**: 동물의 살아있는 장기를 물리적·화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품

바. **이종이식융복합제제**: 이종이식제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적 또는 화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 것은 제외한다.

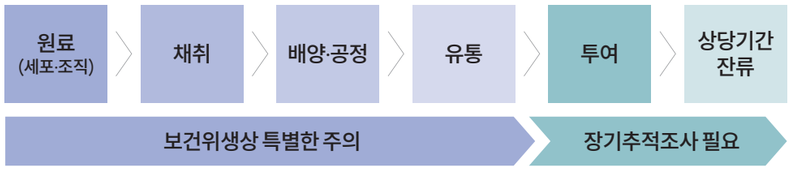


## 02. 첨단바이오의약품 안전관리의 필요성

| 구 분 | 합성의약품 | 바이오의약품 | 첨단바이오의약품 |
|---|---|---|---|
| 원료의 특성 | - 화학물질의 합성을 통해 제조된 유효성분을 원료로 사용함<br>- 분자량이 작고 분자구조가 단순함 | 펩타이드 또는 단백질 등을 추출하여 특정화한 유효성분을 원료로 사용함 | 세포, 조직 또는 유전물질을 원료로 사용함 |
| 제조 품질 측면 | 제조 및 품질관리 방안이 수립되어 있으며 대량 생산 가능함 | 합성의약품과 유사하게 제조공정의 규격화 및 대량화 가능함 | 대부분 환자 맞춤형 의약품으로 제조공정의 규격화·대량화 어려움 |
| 안전성 측면 | - 대규모 임상시험 가능함<br>- 충분한 안전성 정보가 축적되어 있음 | - 합성의약품과 유사함<br>- 상대적으로 안전성 정보가 축적되어 있음 | - 투여 후 장기간 체내 잔존할 가능성 있음<br>- 대규모 임상시험이 어려움<br>- 동물실험이 안전성을 평가하기 어려움 |

합성의약품, 바이오의약품, 첨단바이오의약품의 차이점

☑ 첨단바이오의약품은 기존 다른 의약품들과 다른 특성을 지니므로 의약품 안전관리에 있어 다양한 고려사항이 존재합니다.




첨단바이오의약품 안전관리의 필요성

☑ 첨단바이오의약품은 원료채취부터 공정, 유통, 투여단계까지 **보건위생상 특별한 주의**가 필요합니다.

☑ 줄기세포, 유전자치료제 등은 투여 후 인체에 상당기간 잔류하여 종양원성 등 **지연성 이상 사례 발생가능성이 존재**함에 따라 **장기간 추적관찰이 필요**합니다.

◎ 빠르게 성장하고 있는 재생의료 시장에서 줄기세포 등을 활용한 첨단재생의료와 **첨단바이오의약품의 전주기 안전관리체계 및 기술발전의 토대를 마련**하기 위해 **「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(약칭: 첨단재생바이오법)」이 제정('19.8.) 및 시행('20.8.)**되었습니다.

# 나. 첨단재생바이오법

## 01. 첨단재생바이오법의 체계

☑ 첨단재생바이오법의 체계도는 다음과 같습니다.




첨단재생바이오법 체계도

## 02. 첨단바이오의약품 관련 법령 제·개정 현황(2024년)

☑ 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」

**1) '24.10.22. 개정(타법 개정) 및 시행**

• 개정이유

- 마약류수출입업자 등의 결격사유 중 '금고 이상의 형을 선고받은 자'에 집행유예를 선고받은 자도 포함됨을 명확히 하기 위하여 금고 이상의 실형을 선고받은 경우와 집행유예를 선고받은 경우를 구분하여 규정
- '금고 이상의 형의 집행유예를 선고받은 경우'에 대해서는 그 유예기간 중에 있는 사람을 결격사유로 명시함으로써 국민의 법 적용에 대한 예측가능성을 높이고 불합리한 규정 개선

• 주요 개정내용

- 기존에는 특정 범죄 경력자를 배제하기 위해 '집행이 종료되지 않았거나 집행을 받지 아니하기로 확정되지 않은 자'로 규정된 부분이 개정되어, 법적 표현이 보다 명확해지고 구체화 됨. (제23조)
- 허가 취소와 업무 정지 요건에 대한 조항 변경 (제42조)

**2) '24.2.20. 개정(일부 개정), '25.2.21.시행**

• 개정이유

- 첨단재생의료 임상연구의 대상자 제한을 폐지하고, 첨단재생의료 치료를 허용하되 치료 대상자 및 위험도에 따른 단계적 허용
- 첨단재생의료의 안전성이 보장될 수 있도록 하는 종합적인 안전관리체계 마련
- 적정한 치료비용이 청구될 수 있도록 정보공개 및 사전 심의 등 규율체계를 갖추는 등 현행 제도의 운영상 나타난 일부 미비점을 개선·보완함.

• 주요 개정내용

- 첨단재생의료 치료 단계적 허용 (제2조)
  가. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 불확실하거나 그 위험도가 큰 치료
  나. 사람의 생명 및 건강에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있어 상당한 주의를 요하는 치료
  다. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 잘 알려져 있고 그 위험도가 미미한 치료
- 첨단재생의료 임상연구 대상자 범위 확대 (제2조)
  • 중대·희귀·난치질환 등을을 가진 사람, 첨단재생의료 임상연구 대상이 되는 사람
- 정책위원회 및 심의위원회 세부 기준 (제7조, 제13조, 제14조)
- 첨단재생의료 치료에 따른 실무자 교육 이수 (제10조)
- 첨단재생의료 임상연구 및 치료의 동의 (제11조, 제11조의2)
- 첨단재생의료 치료계획 사전심의 (제12조의2)
- 인체세포등 관리업(허가) 간주 대상 범위 확대 (제28조)

☑「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」('24.8.21. 개정(일부 개정) 및 시행)

- 개정이유

- 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제32조에서 장기추적조사계획 수립 시 조사대상자의 수와 모집기간 등에 대한 세부 사항이 포함되지 않아 일관된 계획 수립에 어려움이 있었던 문제를 보완하기 위함.
- 「첨단재생바이오법 시행령」제29조에 따라 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품의 지정 해제 절차 및 방법에 대한 세부 사항 마련

- 주요 개정내용

- 장기추적조사계획에 포함해야하는 세부 사항 구체화 (제3조)
- 상위법령(「첨단재생바이오법 시행령」(대통령령) 제41조제4항) 개정에 따라 장기추적조사 계획 및 결과 등의 접수·검토 업무를 첨단바이오의약품 규제과학센터로 일원화 (제4조)
- 장기추적조사 대상 지정 해제 요건 및 절차 등 마련 (제9조의2, 제9조의3)

# 첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# Part.2

## 첨단바이오의약품
## 규제과학센터

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 가. 첨단바이오의약품 규제과학센터 역할 및 업무소개

## 01. 첨단바이오의약품 규제과학센터 설립취지

**<근거 법령>**

**「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(약칭: 첨단재생바이오법)」**

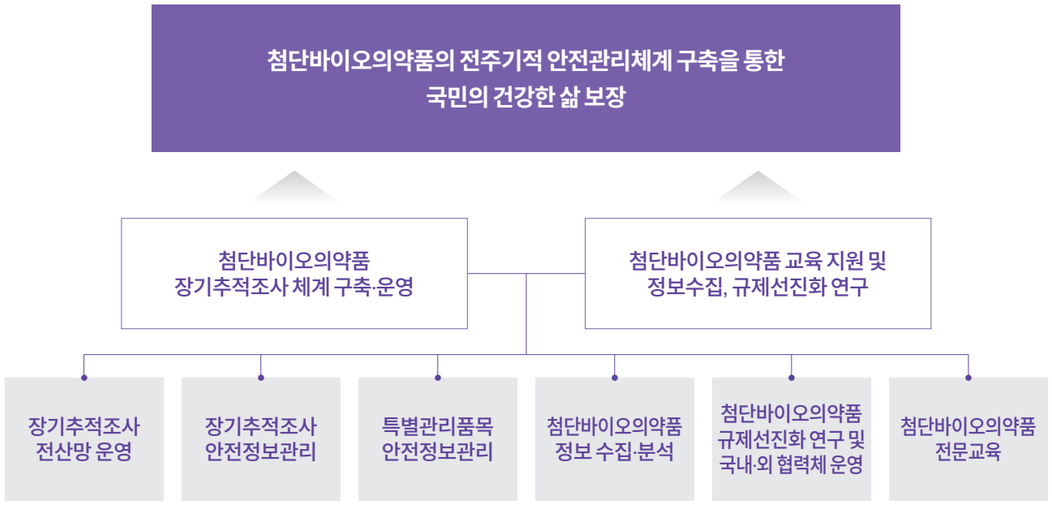
식품의약품안전처장은 제30조에 따른 **첨단바이오의약품 장기추적조사**와 **첨단바이오의약품에 대한 종합적인 정보·기술의 지원**을 위하여 첨단바이오의약품 규제과학센터를 설립하거나 관계 전문기관·단체 또는 법인을 **규제과학센터로 지정**할 수 있다.

◎ 한국의약품안전관리원은 「첨단재생바이오법」 제32조에 따라 첨단바이오의약품 규제과학센터로 지정되었습니다.(식약처 공고 2020-421)

## 02. 첨단바이오의약품 규제과학센터 미션 및 목표

☑ **미션** | 첨단바이오의약품의 전주기적 안전관리체계 구축을 통한 국민의 건강한 삶 보장

☑ **목표** | 첨단바이오의약품 장기추적조사 지원 및 종합적인 정보·기술 지원





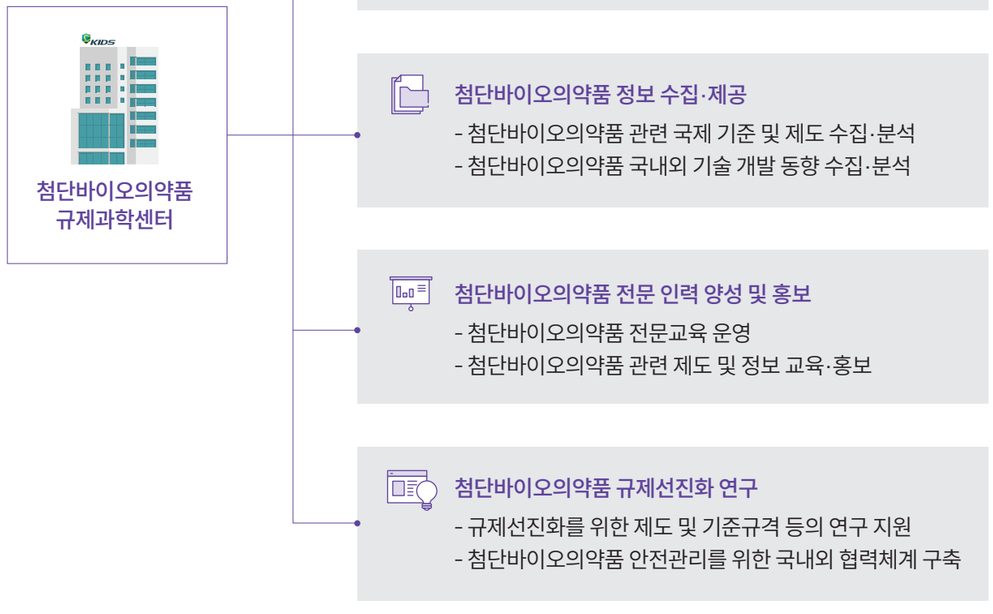

## 03. 첨단바이오의약품 규제과학센터 주요사업

☑ **첨단바이오의약품 장기추적조사 지원** | 장기추적조사 계획 접수 및 검토, 장기추적조사 이행·평가 결과보고 접수 및 검토, 장기추적조사 대상의 지정 해제 여부의 검토 지원, 중대한 이상사례 보고 및 분석 결과보고 접수, 규제과학센터 전산망 구축 및 운영, 장기추적조사 관련 자료 등의 이관 등

☑ **첨단바이오의약품 정보 수집·제공** | 첨단바이오의약품 관련 국제기준 및 제도 수집·분석, 첨단바이오의약품 국내외 기술 개발 동향 수집·분석 등

☑ **첨단바이오의약품 전문인력 양성 및 홍보** | 첨단바이오의약품 전문교육 운영, 첨단바이오의약품 관련 제도 및 정보 교육·홍보 등

☑ **첨단바이오의약품 규제선진화 연구** | 규제선진화를 위한 제도 및 기준규격 등의 연구 지원, 첨단바이오의약품 안전관리를 위한 국내외 협력체계 구축 등



# 나. 첨단바이오의약품 장기추적조사

## 01. 첨단바이오의약품 장기추적조사란

☑ **첨단바이오의약품 장기추적조사란?**

- 줄기세포 또는 유전물질을 포함하는 첨단바이오의약품을 투여받은 환자의 안전 확보를 위해 투여 후 장기간 동안 악성종양 등의 이상사례 발생 여부 등 안전성을 추적·조사하는 것

☑ **첨단바이오의약품 장기추적조사 지정 대상품목**

- 사람의 줄기세포를 포함하는 세포치료제
- 동물의 조직·세포를 포함하는 첨단바이오의약품
- 유전자치료제 등 투여 후 일정기간 동안 이상사례의 발생 여부를 확인할 필요가 있다고 인정하는 첨단바이오의약품으로서 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 첨단바이오의약품

☑ **첨단바이오의약품 장기추적조사 실시 기간**

- 줄기세포치료제 : 5년 이내
- 유전자치료제 : 15년 이내
- 동물의 조직·세포 등을 포함하는 첨단바이오의약품 : 30년 이내

*품질평가, 비임상/임상시험 결과, 투여 대상 및 방법, 기축적 안전성 정보 등을 고려하여 기간이 정해짐

관련 근거: 「첨단재생바이오법」시행령 제29조, 「첨단바이오의약품의 품목허가 심사규정」 제9호

## 02. 첨단바이오의약품 장기추적조사 흐름

| | |
|---|---|
| 1단계 | **식품의약품안전처**<br>장기추적조사 대상 지정 |
| 2단계 | **장기추적조사 실시자**<br>장기추적조사 계획 수립 및 제출 |
| 3단계 | **첨단바이오의약품 규제과학센터**<br>장기추적조사 계획서 접수 및 검토 |
| 4단계 | **장기추적조사 실시자**<br>첨단바이오의약품 판매·공급 내역 등록 |
| 5단계 | **투여병원**<br>첨단바이오의약품 투여 및 환자 투여내역 등록 |
| 6단계 | **장기추적조사 실시 의료기관**<br>장기추적조사 실시 |
| 7단계 | **장기추적조사 실시자**<br>장기추적조사 이행·평가 결과 보고(매년) |





## 03. 첨단바이오의약품 장기추적조사 체계도

① 식품의약품안전처가 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사대상 지정·통보

② 장기추적조사 실시자는 규제과학센터에 장기추적조사 계획서 및 장기추적조사 실시 의료기관과의 장기추적조사 이행 계약서 서식을 규제과학센터 전산망을 통해 제출

③ 규제과학센터는 장기추적조사 계획 접수 및 장기추적조사 실시자에게 검토결과 통보(근무일 기준 30일 이내)

④ 장기추적조사 실시자는 장기추적조사 실시 의료기관에 장기추적조사 이행 계약 및 운영관리/첨단바이오의약품 판매·공급 후 규제과학센터 전산망에 판매·공급 내역 등록

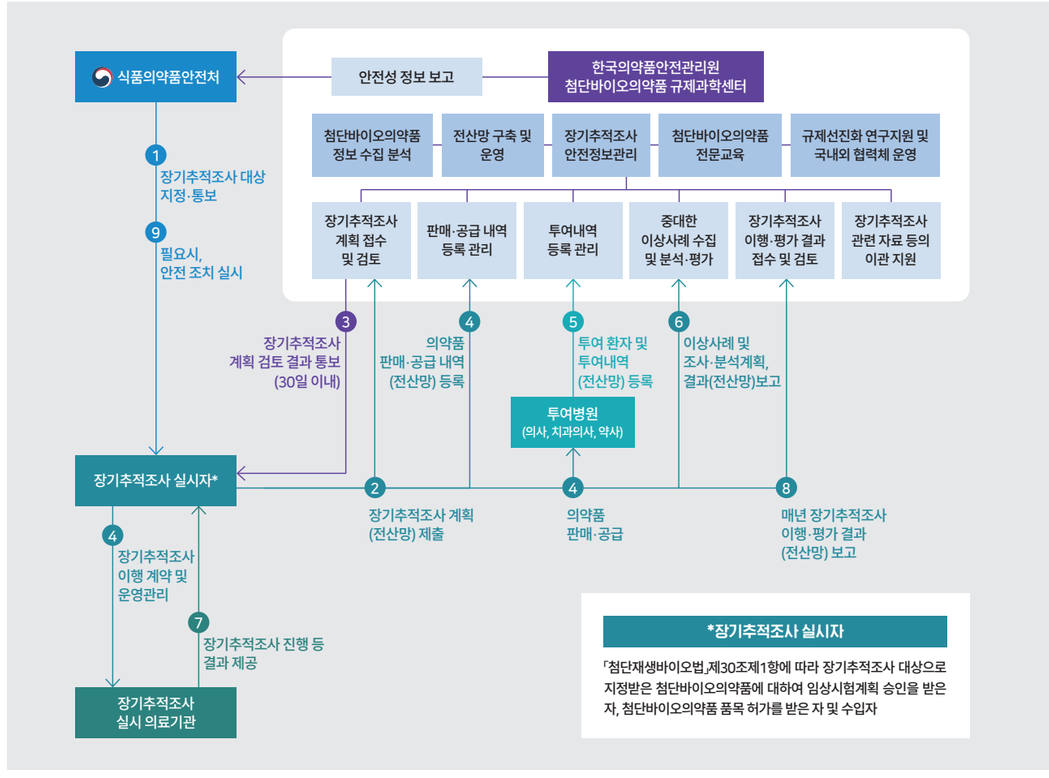
⑤ 투여병원(첨단바이오의약품 취급하는 의사, 치과의사, 약사)은 규제과학센터 전산망에 투여 환자의 인적사항 및 투여내역 등록

⑥ 장기추적조사 실시자는 중대한 이상사례가 발생한 사실을 알게 된 경우 알게 된 날부터 15일 이내에 발생사실 및 조사·분석 계획 보고, 이후 6개월 이내에 조사·분석 결과 보고

⑦ 장기추적조사 실시 의료기관은 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사 진행 등 결과를 제공

⑧ 장기추적조사 실시자는 최초 판매·공급한 날 기준으로 1년이 되는 날마다 장기추적조사 이행·평가 결과를 규제과학센터 전산망을 통해 보고

⑨ 규제과학센터는 안전성 정보를 주기적으로 식품의약품안전처에 보고하며, 필요시 식품의약품안전처는 장기추적조사 실시자에게 안전 조치를 취함



## 04. 첨단바이오의약품 장기추적조사 절차

**첨단바이오의약품 장기추적조사 계획 수립 및 제출**

| | |
|---|---|
| 보 고 자 | 장기추적조사 실시자 |
| 보고시기 | 임상시험계획 승인을 받은 자<br>임상시험용 첨단바이오의약품을 공급한 날의 전날까지 수립<br>품목허가를 받은 자 및 수입자<br>첨단바이오의약품을 판매·공급한 날의 전날까지 수립 |

▼

**첨단바이오의약품 판매·공급 내역 등록**

| | |
|---|---|
| 보 고 자 | 장기추적조사 실시자 |
| 보고시기 | 판매·공급할 때마다 **규제과학센터 전산망**을 이용하여 등록 |

▼

**첨단바이오의약품 투여내역 등록**

| | |
|---|---|
| 보 고 자 | 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품을 취급하는 의사, 치과의사, 약사 |
| 보고시기 | 매 투여일로부터 **7일 이내 등록** |

▼

**중대한 이상사례 발생 보고 및 조사·분석 결과 보고**

| | |
|---|---|
| 보 고 자 | 장기추적조사 실시자 |
| 보고시기 | 중대한 이상사례 발생 보고<br>중대한 이상사례를 알게 된 날부터 **15일 이내**에 해당 이상사례 발생 사실과 이에 대한 조사·분석 계획을 **규제과학센터 전산망**에 보고<br>중대한 이상사례 조사·분석 결과 보고<br>중대한 이상사례 조사·분석 계획을 제출한 날로부터 **6개월 이내**에 조사·분석 결과를 **규제과학센터 전산망**에 보고 |

▼

**첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과 보고**

| | |
|---|---|
| 보 고 자 | 장기추적조사 실시자 |
| 보고시기 | 이행·평가 결과를 다음 해당 날을 기준으로 규제과학센터 전산망에 보고<br>**최초보고** — **최초 판매·공급일로부터 1년**이 되는 날<br>**정기보고** — **매년 최초 보고일**에 해당되는 날<br>**최종보고** — **추적조사가 완료된 날로부터 6개월**이 되는 날 |



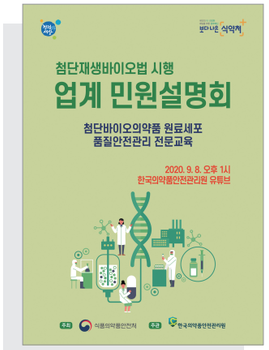
# 다. 첨단바이오의약품 전문교육

☑ 첨단바이오의약품 규제과학센터는 「첨단재생바이오법」에 따라 첨단바이오의약품 품목허가, 제조 및 품질관리 등 관련 정보에 대해 교육·홍보하고 첨단바이오의약품에 특화된 전문 인력 양성에 힘쓰고 있습니다.

## 01. 2020년

### 첨단재생바이오법 시행 업계 민원설명회

- 한국의약품안전관리원 유튜브를 통해 첨단바이오의약품 원료세포 품질안전관리 전문교육 실시
- 교육일자 | '20.9.8.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 주요내용, 인체세포 등 관리업, 세포처리시설 등 허가 및 관리에 대한 안내




### 업 허가 담당자 교육

- 식약처 지방청 업 허가 담당자 대상으로 첨단재생바이오법에 따라 신설된 업종 허가 및 관리에 대해 대면 교육 실시
- 교육일자 | '20.11.3.

## 02. 2021년

### 첨단바이오의약품 규제과학 전문 교육

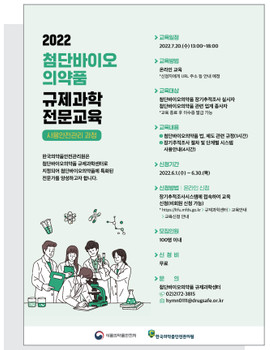
- 첨단바이오의약품 제조품질관리와 사용안전관리에 대해 온라인 교육 실시
- 교육일자 | '21.11.18.~11.19.
- 교육내용 | 인체세포등 및 첨단바이오의약품 품질관리 기초, 첨단바이오의약품 허가 심사, 첨단바이오의약품 관리체계 및 법적 준수사항의 변화



## 03.
## 2022년

### 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육 (사용안전관리 과정)

- 장기추적조사 실시자 등 관련 업계 종사자 대상으로 장기추적조사 전산망 사용법에 대해 온라인 교육 실시
- 교육일자 | '22.7.20.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 법, 제도 관련 규정, 장기추적조사 절차 및 단계별 시스템 사용안내 등




### 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육 (제조품질관리 과정)

- 제조·품질관리 전문 인력 양성을 위해 실습 및 연계 이론에 대해 온라인 교육 실시
- 교육일자 | '22.9.14.~9.15.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 법, 제도 관련 규정 및 제조품질관리 이론, 유세포 분석법 이론 및 실습 등

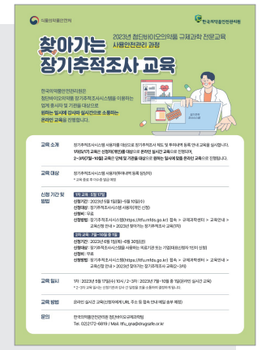





## 04.
## 2023년

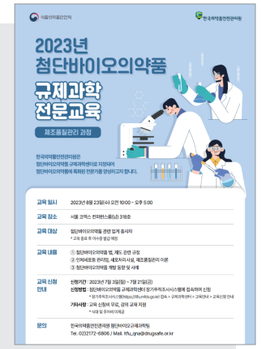
### 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육 (사용안전관리 과정) - 찾아가는 장기추적조사 교육

- 장기추적조사시스템 사용자를 대상으로 장기추적조사 제도 및 투여내역 등록 안내 온라인 교육 실시
- 교육일자 | (1차)'23.5.17. (2차)'23.8.9. (3차)'23.9.6. (심화)'23.12.5.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 장기추적조사 절차 및 시스템 소개, 장기추적조사시스템 회원가입 및 사용안내, 첨단바이오의약품 투여내역 등록, 장기추적조사 전자증례기록(eCRF) 설계 및 활용 등




### 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육 (제조품질관리 과정)

- 첨단바이오의약품 제조·품질관리 전문 인력 양성을 위해 관련 업계 종사자를 대상으로 대면 교육 실시
- 교육일자 | '23.8.23.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 관련 법률, 제도 관련 규정, 인체세포등 관리업, 세포처리시설, 제조품질관리 이론, 첨단바이오의약품 개발 동향 및 사례 등



## 05. 2024년

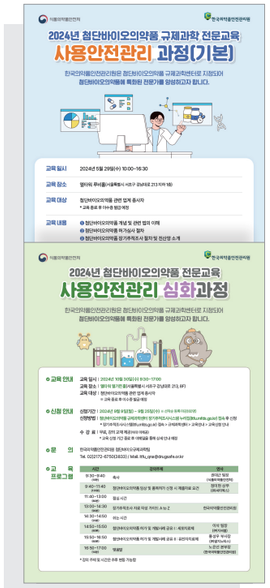
### 첨단바이오의약품 전문교육 (사용안전관리 과정)

**-기본**

- 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도에 대한 이해도 제고를 위한 관련 업계 종사자 대상 대면 교육
- 교육일자 | '24.5.29.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품의 이해, 장기추적조사 절차 및 전산망 소개, 약사법 및 첨단재생바이오법 비교, 장기추적조사 이행의 실제 등

**-심화**

- 첨단바이오의약품 허가 및 장기추적조사 이행 관련 사례 중심 대면 교육
- 교육일자 | '24.10.30.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 임상 및 품목허가 신청 시 제출자료 요건, 장기추적조사 자료 작성 가이드, 첨단바이오의약품 허가 및 개발사례 공유 등



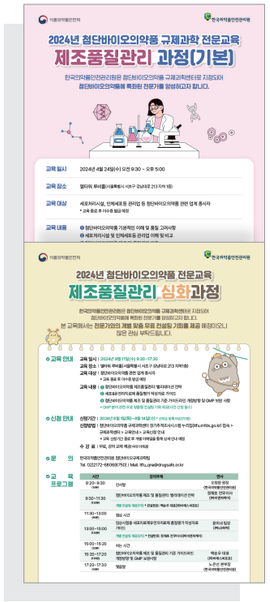

### 첨단바이오의약품 전문교육 (제조품질관리 과정)

**-기본**

- 첨단바이오의약품 제조·품질관리(인체세포등 관리업, 세포처리시설 등) 관련 전문 인력 양성을 위한 관련 업계 종사자 대상 대면 교육
- 교육일자 | '24.4.24.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품의 이해, 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 기준, 인체세포등 관리업, 세포처리시설, 첨단바이오의약품 제조소 데이터 완전성 이행사례 등

**-심화**

- 첨단바이오의약품 제조·품질관리 관련 사례 중심 대면 교육
- 교육일자 | '24.9.11.
- 교육내용 | 첨단바이오의약품 밸리데이션 전략, 임상시험용 세포&유전자치료제 품질평가 작성자료 가이드, 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 기준 가이드라인 등



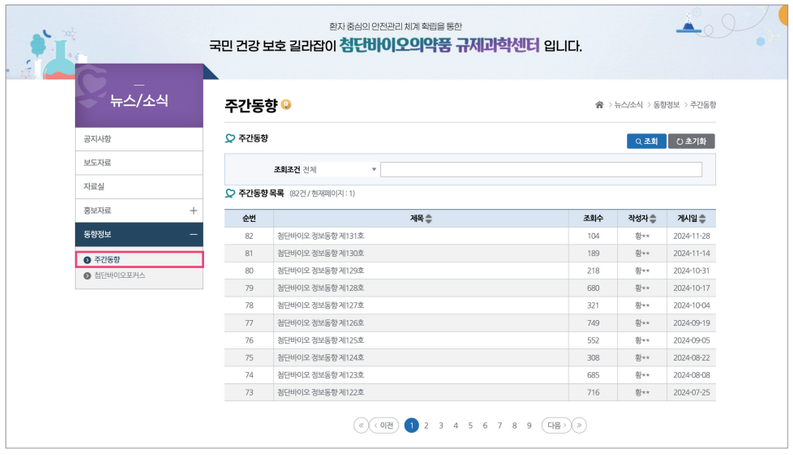



# 라. 첨단바이오의약품 정보 수집 및 제공

## 01. 첨단바이오 정보동향

☑ **첨단바이오 정보동향** | 국내외 첨단바이오의약품 규제 환경 및 개발 동향 관련 최신 정보를 수집해 2주마다 첨단바이오의약품 규제과학센터 장기추적조사시스템에 게시하고 있습니다.

☑ 장기추적조사시스템(https://ltfu.mfds.go.kr) 접속 > 뉴스/소식 > 동향정보 > 주간동향




## 02. 첨단바이오 포커스

☑ **첨단바이오 포커스** | 국내외 첨단바이오의약품 동향 정보를 수집 및 분석하여 발간하는 정기 뉴스레터입니다.

☑ 월 1회 첨단바이오의약품 장기추적조사시스템에 게시 및 구독자 이메일로 발송됩니다.

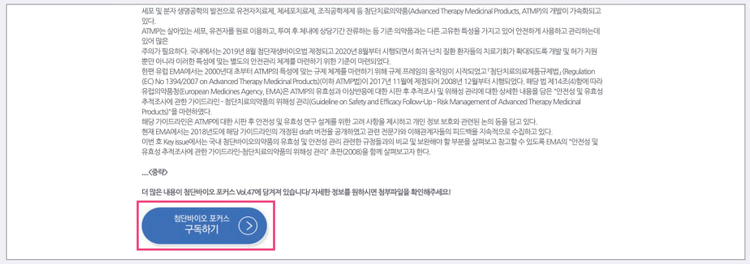


## 첨단바이오 포커스 구독방법

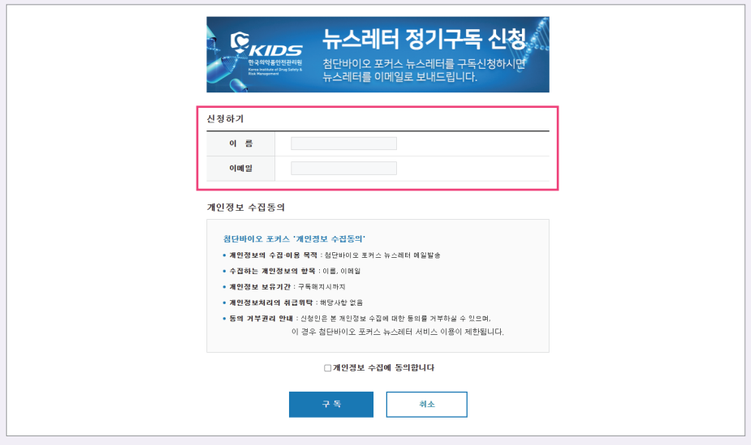
❶ 장기추적조사시스템(https://ltfu.mfds.go.kr) 접속 > 뉴스/소식 > 첨단바이오포커스 게시글 선택




❷ 첨단바이오포커스 게시글 하단의 "첨단바이오 포커스 구독하기" 클릭




❸ 이름/이메일 작성하여 첨단바이오 포커스 정기구독 신청

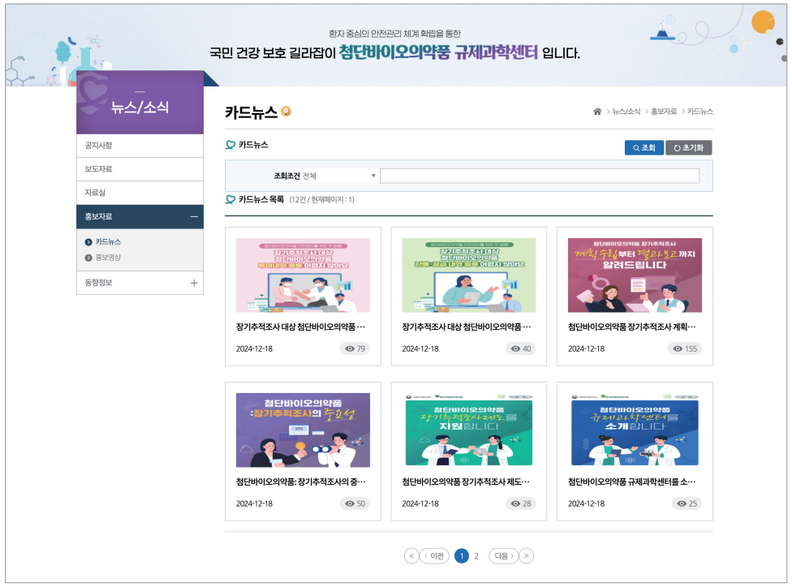





## 03. 첨단바이오의약품 관련 카드뉴스등 교육·홍보자료

☑ 장기추적조사와 전산망 사용법 등의 내용을 간략하게 전달하는 카드뉴스 등 교육·홍보자료들이 마련되어 있습니다.

☑ 장기추적조사시스템(https://ltfu.mfds.go.kr)접속 > 뉴스/소식 > 홍보자료실




## 04. 장기추적조사 관련 리플릿 등 안내자료

☑ 장기추적조사 제도 안내 리플릿 등 장기추적조사 관련 안내자료들이 마련되어 있습니다.

☑ 장기추적조사시스템(https://ltfu.mfds.go.kr) 접속 > 뉴스/소식 > 자료실



# Part.3

## 국내
## 첨단바이오의약품 동향

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 주요 소식

## 01월

**12일** 식약처, 2024년 규제지원 사업 일정 공개

**15일** 과기정통부, '2024년 바이오의료 기술개발사업 시행계획' 추진

**19일** 질병청, 「국립줄기세포재생센터 GMP 제조시설 주요 질의답변집」 발간

**26일** 복지부, '첨단바이오 국가전략기술 특화연구소 1호' 지정

## 02월

**01일** 식약처 「약사법」, 「첨단재생바이오법」 등 법률 개정안 국회 본회의 통과

**09일** 2024년 식약처 주요 정책 추진계획

**13일** 과기정통부, 2024년도 주요정책 추진계획 발표

**19일** 질병청, 2024년 주요 정책계획 발표"보건안보 강국·건강사회 실현"

## 03월

**14일** 과기정통부, 미국 등 5개 선도국들과 첨단바이오 글로벌 공동연구 프로그램 신설

## 04월

**03일** 식약처, 지역별 연구개발 특구 대상 제품화 지원

**18일** 복지부, '24년도 첨단재생의료실 시기관 지정 신청 받는다

**29일** 복지부, 첨단재생의료 임상연구로 기반 쌓아 치료로 이어간다

**30일** 식약처, 「오가노이드 재생치료제 국내외 기술개발 및 규제 동향」 발간

식약처, 「바이오의약품 사전GMP 평가 지침(공무원 지침서)」 개정

## 05월

**30일** 식약처, '의약품 변경허가 사전통보제' 시범운영 방안 개정

**31일** 식약처, 「융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서」 개정

## 06월

**20일** 식약처, 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(민원인 안내서)」 개정

**26일** 식약처, 첨단바이오의약품도 신속심사 대상에 포함 등 가이드라인·업무절차 개정

**28일** 복지부, 첨단바이오 국제 공동연구를 위한 국내 가명정보 활용 길 열려

## 07월

**17일** 식약처, 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」 발간 및 배포

**31일** 식약처, 「이종이식제제 연구개발 동향 및 제제별 품질관리 고려사항」 발간

## 08월

**20일** 식약처, 「2024년 식품의약품안전백서」 발간 및 배포

**21일** 식약처, 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 일부개정고시

**30일** 식약처, 「의약품의 위해성 관리계획 가이드라인」 개정

## 09월

**03일** 식약처, 「유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서)」 제정

**05일** 복지부, 개방형 혁신(Open Innovation)을 통한 글로벌 신약개발에 박차

**09일** 식약처, 신약허가 혁신 통해 심사 역량 강화, 허가기간 단축 추진

**13일** 식약처, B형 혈우병 치료 유전자치료제 '헴제닉스주' 국내 최초 허가

**27일** 식약처, 「융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서)」 개정

식약처, 「융복합 의료제품 해당 여부 및 분류 절차(공무원 지침서)」 개정

## 10월

**01일** 국립줄기세포재생센터 공급 줄기세포치료제, 처음으로 임상시험 승인

**07일** 식약처, 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 일부개정고시

**31일** 식약처, 「바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)」 개정

식약처, 「2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서)」 개정

## 11월

**12일** 식약처, 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 일부개정고시

**28일** 식약처, 첨단바이오의약품 장기추적조사 관련 민원인 안내서 2종 개정

**29일** 식약처, 「유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 민원인 안내서」 개정

## 12월

**11일** 식약처, 「바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 평가절차(공무원 지침서)」 개정

**17일** 식약처 「세포 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가 가이드라인 민원인 안내서」 개정

식약처, 「줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 민원인 안내서」 개정

**20일** 식약처, 「키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항 민원인 안내서」 제정

**30일** 식약처, 「신약 품목허가·심사 업무절차(공무원 지침서)」 제정

**31일** 식약처, 「생물학적 제제 등 보관 및 수송관리 가이드라인(민원인 안내서)」 개정



# 국내 첨단바이오의약품 동향

## 가. 2024년 국내 첨단바이오의약품 허가 현황

표1 국내에서 허가된 첨단바이오의약품 목록 (2024년 12월 31일 기준)

| 제품명(성분명) | 효능효과 | 업체명 | 허가일자 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 킴리아주 (티사젠렉류셀) | 1. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포 급성 림프성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia)의 치료<br>2. 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma) 성인 환자의 치료 | 한국 노바티스㈜ | '21.3.5. | 희귀 |
| | 3. 두 가지 이상의 치료 후 재발성 또는 불응성 소포림프종(follicular lymphoma, FL) 성인 환자의 치료 | | '23.4.3. | |
| 졸겐스마주 (오나셈노진아베파르보벡) | Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우:<br>- 제1형의 임상적 진단이 있는 경우<br>- Survival Motor Neuron 2(SMN2) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우 | 한국 노바티스㈜ | '21.5.28. | 희귀 |
| 퀀셀 (자가지방조직유래 최소조작지방세포) | 피하지방결손부위의 개선 | ㈜안트로젠 | '21.6.9. | |
| 카티라이프 (바솔자가연골 유래연골세포) | 무릎 연골결손 (ICRS grade III 또는 IV, 결손면적 2 내지 10 $cm^2$)의 치료 | ㈜바이오솔루션 | '21.7.22. | |
| 큐어스킨주 (자가유래피부섬유아세포) | 여드름의 치유과정에서 수반된 함몰된 흉터부위의 개선 | ㈜에스바이오메딕스 | '21.7.29. | 취하 ('24.5.9.) |
| 알엠에스오스론 (알엠에스자가골수유래뼈세포) | 국소 골형성 촉진 | 셀론텍㈜ | '21.8.6. | 폐업 ('23.12.13.) |
| 카티스템 (동종제대혈유래중간엽줄기세포) | 퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자(ICRS grade IV)의 무릎 연골 결손 치료 | 메디포스트㈜ | '21.8.19. | |
| 로스미르 (테고자가피부유래섬유아세포) | 중등도 이상의 비협골 고랑(nasojugal groove)의 개선 | 테고사이언스㈜ | '21.8.24. | |
| 큐피스템주 (자가지방유래중간엽줄기세포) | 크론병으로 인한 누공 치료 | ㈜안트로젠 | '21.8.24. | 희귀 |

| 제품명(성분명) | 효능효과 | 업체명 | 허가일자 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| **케라힐**<br>(바솔자가피부유래 각질세포) | 1. 체표면적의 30% 이상을 차지하는 이도화상<br>2. 체표면적의 10% 이상을 차지하는 삼도화상<br>위와 같은 상처에 이식하여 기능적인 표피층 생성되도록 한다. | ㈜바이오솔루션 | '21.8.25. | |
| **케라힐-알로**<br>(바솔동종피부유래 각질세포) | 심부 2도 화상의 재상피화 촉진 | ㈜바이오솔루션 | '21.8.25. | |
| **콘드론**<br>(알엠에스자가연골유래연골세포) | 무릎관절의 부분적 연골결손 환자(결손부위 크기: 단독병변의 경우 15㎠이하, 다발성의 병변의 경우 20㎠이하)의 치료 | 셀론텍㈜ | '21.8.26. | 폐업<br>('23.12.13.) |
| **하티셀그램-에이엠아이**<br>(자가골수유래중간엽줄기세포) | 흉통 발현 후 72시간 이내에 관상동맥성형술을 시행하여 재관류된 급성 심근경색 환자에서의 좌심실 구혈률의 개선 | 파미셀㈜ | '21.8.26. | |
| **뉴로나타-알주**<br>(자가골수유래중간엽줄기세포) | 리루졸과 병용하여 근위축성측삭경화증의 질환 진행속도 완화 | 코아스템켐온㈜ | '21.8.27. | 희귀 |
| **이뮨셀엘씨주**<br>(엘씨자가혈액유래티림프구) | 간세포암 제거술(수술, 고주파절제술, 경피적에탄올 주입술) 후 종양제거가 확인된 환자에서 보조요법 | ㈜지씨셀 | '21.8.27. | |
| **칼로덤**<br>(사람유래 피부각질세포) | 1. 심부이도화상의 재상피화 촉진<br>2. 혈액공급이 원활하고 감염증 소견이 없는 당뇨성 족부 궤양의 상처 치유 촉진 | 테고사이언스㈜ | '21.8.27. | |
| **홀로덤**<br>(자기유래 피부각질세포) | 1. 심한 이도화상이 체표면적의 30% 이상을 차지하는 화상<br>2. 삼도화상이 체표면적의 10% 이상을 차지하는 화상<br>위와 같은 상처에 이식하여 기능적인 표피층 생성되도록 한다. | 테고사이언스㈜ | '21.8.27. | |
| **럭스터나주**<br>(보레티진네파보벡) | 이중대립유전자성(biallelic) RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피(Inherited retinal dystrophy)로 시력을 손실하였으며, 충분한 생존 망막 세포를 가지고 있는 성인 및 소아의 치료 | 한국노바티스㈜ | '21.9.9. | 희귀 |
| **카빅티주**<br>(실타캅타젠오토류셀) | 이전에 프로테아좀억제제, 면역조절제제,항-CD38 항체를 포함하여 적어도 4가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료 | 한국얀센㈜ | '23.3.16. | 희귀 |
| **헴제닉스주**<br>(에트라나코진데자파르보벡) | 혈액응고 제9인자 억제인자가 없는 성인의 중증에 가까운 중등증 및 중증 B형 혈우병(선천성 혈액응고 제9인자 결핍) 치료 | 씨에스엘베링코리아(유) | '24.9.13. | 희귀 |

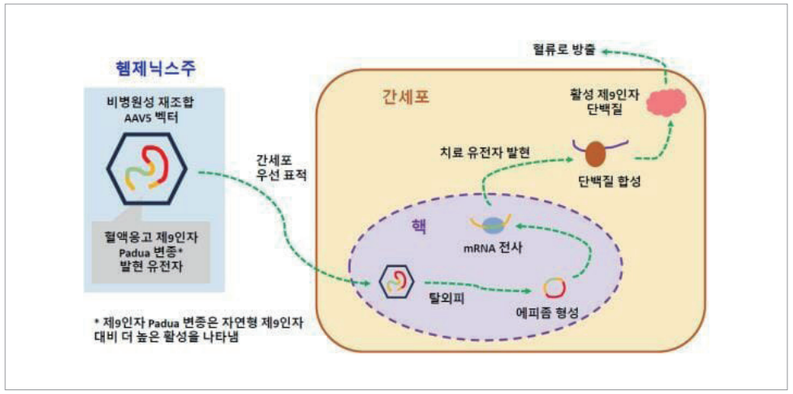


## 01. 헴제닉스주
(에트라나코진데자파르보벡)

### '24.9.13. | 식약처, B형 혈우병 치료 유전자치료제 '헴제닉스주' 국내 최초 허가[1]

- 식품의약품안전처(이하 식약처)는 씨에스엘베링코리아(유)가 수입하는 희귀의약품 '헴제닉스주(에트라나코진데자파르보벡)'를 2024년 9월 13일 허가함.
- '헴제닉스주*'는 혈액응고 제9인자에 대한 억제인자(FIX Inhibitor)가 없는 성인의 중증에 가까운 중등증 및 중증 B형 혈우병**(선천성 혈액응고 제9인자 결핍) 치료에 사용하는 제품으로, 기존 치료제와 달리 장기적인 치료를 목적으로 단회 투여함.
- 식약처는 '헴제닉스주'의 품질, 안전성·효과성, 제조 및 품질관리기준 등을 「첨단재생바이오법」(약칭: 첨단재생바이오법)에서 정한 심사기준에 따라 과학적으로 철저하게 심사·평가하면서, 신속처리 대상으로 지정함.
- 또한, 헴제닉스주는 「첨단재생바이오법」 제30조에 따른 '장기추적조사' 대상 의약품으로 제약사가 투여일로부터 15년간 이상사례 발생 현황을 추적조사하는 등 첨단바이오의약품 안전관리를 수행할 예정임.

그림
**헴제닉스주 작용기전**
출처 : 씨에스엘베링코리아(유) 제공




* (작용기전) 혈액응고 제9인자를 암호화하는 DNA 서열을 간세포에 도입하여 간세포에서 혈액응고 제9인자를 생산하도록 함
** (B형 혈우병) 혈액 응고에 관여하는 인자 중 혈액응고 제9인자의 일부 또는 전체 결핍으로 출혈 가능성이 증가하는 선천성 유전질환

# 나. 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 법령 및 가이드라인 제·개정

(2024년 12월 31일 기준)

| 연번 | 제·개정일 | 가이드라인명 | 구분 |
|---|---|---|---|
| 1 | '14.9.26. | 동종줄기세포치료제 면역 독성평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 2 | '14.12.30. | 줄기세포치료제 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 3 | '15.11.30. | 세포·유전자치료제의 초기 임상시험 디자인 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 4 | '16.1.1. | 암치료를 위한 수지상 세포치료제 평가시 고려사항 (민원인 안내서) | 제정 |
| 5 | '16.10.28. | 세포치료제의 첨부문서 작성에 관한 해설서 (민원인 안내서) | 제정 |
| 6 | '16.10.31. | 유전자치료제 임상시험 가이드라인 -지연성 이상반응에 대비한 환자 추적관찰- (민원인 안내서) | 제정 |
| 7 | '17.3.31. | 세포치료제 원료의약품 명명법 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 8 | '20.2.26. | 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 9 | '20.11.30. | 지지체를 포함하는 세포치료제 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 10 | '20.12.17. | 첨단바이오의약품 제제별 분류 해설서 (민원인 안내서) | 제정 |
| 11 | '21.5.31. | 세포치료제 기증자 적합성 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 12 | '21.7.30. | 첨단바이오의약품 민원검토를 위한 전문가 자문 절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 13 | '21.9.30. | 첨단재생의료 임상연구 계획 심사 절차 (공무원 지침서) | 제정 |
| 14 | '21.12.29. | 첨단바이오의약품 맞춤형 심사에 대한 업무 절차 (공무원 지침서) | 제정 |
| 15 | '22.3.23. | 「첨단재생바이오법」 자주묻는 질의응답집(인체세포등 관리업 분야) (민원인 안내서) | 제정 |
| 16 | '22.3.31. | 줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 17 | '22.4.27. | 임상시험용 세포치료제·유전자치료제 품질평가 가이드라인 (민원인안내서) | 제정 |
| 18 | '22.5.27. | 융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 19 | '22.5.31. | 첨단바이오의약품 장기추적조사의 중대한 이상사례 검토 및 처리절차 (공무원 지침서) | 제정 |
| 20 | '22.8.31. | 「첨단재생바이오법」 첨단바이오의약품 장기추적조사 분야 자주묻는 질의응답집 (민원인 안내서) | 제정 |
| 21 | '22.8.31. | 「첨단재생바이오법」 자주묻는 질의응답집(첨단바이오의약품 장기추적조사 분야) (민원인안내서) | 제정 |
| 22 | '22.9.22. | 복제가능 레트로바이러스 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 23 | '22.10.28. | 첨단바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차 (공무원 지침서) | 제정 |
| 24 | '22.11.29. | 유전자치료제 품질평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 25 | '23.1.30. | 첨단바이오의약품 데이터 완전성 안내서 (민원인 안내서) | 제정 |
| 26 | '23.3.27. | 융복합 의료제품 질의응답집 (민원인 안내서) | 제정 |
| 27 | '23.6.21. | 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인 | 개정 |
| 28 | '23.6.29. | 첨단바이오의약품 시험방법 및 검증시험 검토 의뢰절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 29 | '23.8.31. | 유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |



| 연번 | 제·개정일 | 가이드라인명 | 구분 |
|---|---|---|---|
| 30 | '23.10.23. | 첨단바이오의약품 규제과학 상담 사례집 (민원인 안내서) | 개정 |
| 31 | '23.10.31. | 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 32 | '23.12.28. | 첨단바이오의약품 시판 후 품질평가를 위한 고려사항 (민원인 안내서) | 제정 |
| 33 | '24.4.30. | 바이오의약품 사전 GMP 평가 지침 (공무원 지침서) | 개정 |
| 34 | '24.5.31. | 융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서 | 개정 |
| 35 | '24.6.3. | 의약품 허가·심사결과 정보공개 업무 | 개정 |
| 36 | '24.6.17. | 의약품 제조판매·수입품목허가 및 허가사항 변경허가 업무 (공무원 지침서) | 개정 |
| 37 | '24.6.18. | 사전 검토에 대한 업무절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 38 | '24.6.20. | 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인 – 정량 PCR 중심으로 (민원인 안내서) | 개정 |
| 39 | '24.6.26. | 의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항 (민원인 안내서) | 개정 |
| 40 | '24.7.17. | 2024 의료제품 신속심사 통합안내서 | 개정 |
| 41 | '24.8.13. | 의약품 제조소 GMP 현장감시 수행 절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 42 | '24.9.3. | 유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인 (민원인 안내서) | 제정 |
| 43 | '24.9.9. | 혁신제품 국가연구개발사업 규제정합성 검토 운영 지침 (공무원 지침서) | 제정 |
| 44 | '24.9.9. | 의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 45 | '24.9.27. | 융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 46 | '24.9.27. | 융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 47 | '24.9.27. | 인체조직 기증이식 적합성 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 48 | '24.10.8. | 바이오의약품 원료물질 제조소 GMP 인증을 위한 제출 자료 등 안내서 (민원인 안내서) | 제정 |
| 49 | '24.10.31. | 바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 50 | '24.10.31. | 2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집 (민원인 안내서) | 개정 |
| 51 | '24.11.28. | 첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인 (민원인안내서) | 개정 |
| 52 | '24.11.28. | 첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인 (민원인안내서) | 개정 |
| 53 | '24.11.29. | 유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 54 | '24.12.11. | 바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 평가절차 (공무원지침서) | 개정 |
| 55 | '24.12.17. | 세포 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 56 | '24.12.17. | 줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 57 | '24.12.20. | 키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항 (민원인 안내서) | 제정 |
| 58 | '24.12.26. | 의약품등 품목별 사전 GMP 평가 운영지침 (공무원 지침서) | 개정 |
| 59 | '24.12.26. | 이종이식제제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인안내서) | 개정 |
| 60 | '24.12.30. | 신약 품목허가·심사 업무절차 (공무원 지침서) | 제정 |
| 61 | '24.12.30. | 의약품 개발 시 첨단재생의료 임상연구 결과 활용을 위한 고려사항 (민원인 안내서) | 제정 |
| 62 | '24.12.31. | 생물학적 제제 등 보관 및 수송관리 가이드라인 (민원인안내서) | 개정 |

## 1월

### '24.1.19. | 질병청, 「국립줄기세포재생센터 GMP 제조시설 주요 질의·답변집」 발간[2]

- 질병청 국립보건연구원, 「국립줄기세포재생센터 GMP 제조시설 주요 질의·답변집」 발간('24.1.19.)
  - ✓ 임상용 세포치료제 제조지원을 위한 「질의·답변집」 발간
  - ✓ 첨단바이오의약품 임상연구 및 임상시험에 필요한 줄기세포치료제 생산·공급 관련 재생의료분야 연구자의 주요 질의사항 및 답변 안내

- 질병관리청(이하 질병청) 국립보건연구원은 2024년 1월 19일, 첨단바이오의약품 임상연구 및 임상시험에 필요한 GMP* 제조시설 기반의 임상용 줄기세포치료제 생산·공급을 위해 재생의료 분야 연구자들로부터 수렴된 주요 질의와 답변을 모은 「국립줄기세포재생센터 GMP 제조시설 주요 질의·답변집」(이하 질의·답변집)을 발간함.

- 질의·답변집에는 임상용 줄기세포치료제 제조 및 품질시험 지원 등과 관련된 총 37개의 질의사항에 대해 ①일반공통, ②제조공정, ③품질관리, ④품질보증, ⑤보관관리의 5개 분야별로 구분하여 자주 묻는 질문과 답변사항을 수록함.

*GMP(Good Manufacturing Practice) : 우수 의약품 제조 및 품질관리기준

## 2월

### '24.2.1. | 식약처, 「약사법」,「첨단재생바이오법」 등 법률 개정안 국회 본회의 통과[3,4]

- 식약처, 식약처 소관 법률 개정안 국회 본회의 통과('24.2.1.)
  - ✓ 식의약 분야 안전관리 강화와 환자의 치료기회를 확대하기 위한 「약사법」, 「첨단재생바이오법」 등 3개 법률안 국회 통과

- 식약처는 식의약 분야의 안전관리를 강화하고 환자의 치료기회를 확대하기 위해 추진한 「약사법」, 「첨단재생바이오법」 등 식약처 소관 3개 법률(안)이 2024년 2월 1일 국회 본회의를 통과해 2월 중 개정·공포될 예정이라고 밝힘.

표 법률안 주요내용

| 법안명 | 주요내용 | 시행일 |
|---|---|---|
| 약사법 | 신약 등에 대한 의약품 재심사 제도를 폐지하고 위해성관리제도로 통합 운영 및 자료보호제도 신설 | 공포 후 1년 |
| 첨단재생바이오법 | 인체세포등 관리업 허가 간주 대상에 재생의료실시기관 추가 | 공포 후 3개월 |
| 식품위생법 | 총리령으로 정하는 일정 규모 이상의 집단급식소는 조리사와 영양사를 각각 고용 의무화 | 공포 후 1년 |

- 「약사법」의 개정 사항은 의약품의 시판 후 안전관리 체계를 정비하고 의약품 자료보호 제도*의 법적 근거를 마련함.

- 먼저 신약 등의 시판 후 안전관리인 재심사 제도**와 위해성관리제도***의 적용 대상(신약, 희귀의약품 등), 조치 내용(시판 후 조사) 등이 중복되는 측면이 있어 위해성관리제도로 일원화하여 관리하게 됨.

- 또한 의약품 자료보호 제도는 최초 개발자가 의약품의 품목허가를 받은 자료(임상시험자료)를 보호하는 방식으로 현재 의약품 재심사 제도****를 통해 운영되어 왔으나 별도로 법적 근거가 신설됨.

- 「첨단재생바이오법」 개정안의 주요내용은 다음과 같음.

**참고 2** **첨단재생바이오법 개정안 주요내용** ('24.2 개정, '25.2 시행)

□ **(연구대상 확대) 연구대상 제한**(중대·희귀·난치 질환등)을 **삭제**하여 **치료에 필요한 모든 기술**에 대한 **임상연구가 가능**하도록 개선

□ **(치료 도입)******* 임상연구에 한해 제한적으로 허용됐던 **첨단재생의료를 환자 치료에 이용**가능하도록 **'첨단재생의료 치료'** 제도 신설

- **(허용 조건)** 의약품 품목허가·신의료기술평가 등의 보편적 이용이 전제가 아닌 **특정 기술·기관·기간에 대한 제한적 허용**

  - **(대상 제한) 중대·희귀·난치 질환자 등** 대상으로 제한적 허용
  - **(임상연구 연계)** 고위험·중위험 치료는 사전 임상연구 실시 의무화
  - **(치료계획 심의)** 심의위원회가 치료계획 심의·승인
  - **(실시기관 지정)** 복지부 지정 **재생의료기관만** 치료 실시 가능

- **(비용 관리) 비급여**이지만, **비용 수준**에 대한 **공적 관리 적용**

  - **(재생의료기관) 치료 비용에 관한 사항을 보고**
  - **(복지부장관) 치료 비용 현황을 조사·분석 및 공개**
  - **(심의위원회)** 첨단재생의료 **치료계획 심의**시 **비용에 대한 심사**

- **(안전 관리) 기존 임상연구의 안전관리체계를 치료에도 적용**하되, 치료의 특성을 감안한 **추가 장치 신설**

  - **(재생의료기관)** 실시현황 **기록·보관·보고, 이상반응** 안전관리기관 **보고**
  - **(복지부장관)** 계획과 다르게 실시 등 **의무규정 위반시 처벌**, 조사 결과에 따라 **치료 중지·치료대상자 보호대책 마련** 등 조치
  - **(심의위원회)** 중간 결과 보고를 받아 **연구 및 치료의 진행상황 점검하고, 기관 IRB 및 안전관리기관 조사·감독 요청**

- 식의약 법률 주요 제·개정 사항은 식품의약품안전처 누리집의 법률 제·개정 정보(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 법률 제·개정 현황) 또는 국회의안정보시스템(http://likms.assembly.go.kr/bill > 의안현황 > 처리의안)에서 확인할 수 있음.

* 자료보호 제도: 의약품 품목허가를 받기 위해 개발사가 제출한 허가 자료(임상시험자료 등)을 보호하여 후발의약품의 품목허가(신고)를 일정 기간 제한(관련 협정: 한·미FTA, 한·EU FTA)

** 재심사 제도: 신약 등 일부 의약품에 대하여 허가 후 일정 기간(4년 또는 6년) 동안 부작용 등을 조사('95년~)

*** 위해성관리제도(Risk Management Plan, RMP): 신약, 희귀 등에 대하여 ▲안전성·유효성 중점 검토항목, ▲위해성 완화조치(예. 환자용·전문가용 설명서), ▲약물감시계획(시판 후 조사 등) 등을 포함하는 종합적인 안전관리 계획을 수립·이행토록 하는 제도('15년~)

**** 의약품 재심사 대상에 해당하는 경우 재심사 기간 동안 후발의약품이 해당 품목의 임상시험자료를 근거로 하여 허가 신청 등을 할 수 없음

***** (연구) 사전 승인된 규모의 연구대상자 모집, 환자비용 청구 금지
(치료) 일반환자 대상, 환자비용 청구 가능



## 4월

### '24.4.30. | 식약처, 「바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원 지침서)」 개정[5]

- 식약처는 2016년 6월 30일에 제정된 「바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원지침서)」을 2024년 4월 30일에 개정하였음. 이번 개정은 바이오의약품 허가신청 시 제조 및 품질관리 기준(GMP) 실시 상황 평가 절차와 관련하여 식약처에서 운영 중인 업무처리 절차를 개선하기 위함.

- 주요 개정 내용으로는 ▲실사보고서 인정 기준 변경, ▲희귀의약품 제출자료 기준 신설, ▲신속 도입이 필요한 품목의 현장실사 일정 배정 기준 적용임.

- 「바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원 지침서)」는 식품의약품안전처 누리집의 법령/자료(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

## 5월

### '24.5.30. | 식약처, '의약품 변경허가 사전통보제' 시범운영 방안 개정[6]

- 식약처는 2024년 5월 30일, 품목 허가 변경일정에 대한 예측가능성을 높이고 안정적인 의약품 공급을 위해 '의약품 변경허가 사전통보제'를 확대운영하고자 붙임과 같이 시범운영 방안을 개정함.
- '의약품 변경허가 사전통보제'(이하 사전통보제)는 변경허가·신고 처리 전 해당 품목의 제조·수입 일정을 고려하여 신청업체가 요청한 희망일에 맞추어 변경허가·신고 처리하는 제도임.

○ **적용대상 및 운영기간**

**(적용 대상)** 법정처리기한 이후로 변경허가·신고 처리를 희망하는 '신약 및 희귀의약품', '첨단바이오의약품', '생산·수입·공급 중단 보고대상 의약품'

* 신속한 안전성 조치가 필요한 변경 및 심사가 불필요한 단순변경 민원(사전검토 완료민원 포함) 제외

**(운영 기간)** '23.12.18. ~ '24.12.31.(1년간)

**(운영 방법)** 의약품안전나라를 통한 신청 및 관리

○ **신청 및 절차**

※ 변경허가 사전통보제 절차 흐름도(요약)

| ① 업체 | 심사 완료 후 → | ② 업체 | → | ③ 식약처 | → | ④ 식약처 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **변경허가 신청**<br>* '변경일 조정' '예' 선택 | | **변경희망 기간 신청 공문 제출** | | **변경허가 예정일 사전통보**<br>* 민원처리기한 연장 공문 시행 | | **변경허가·신고** |

- '의약품 변경허가 사전통보제' 시범운영 방안 개정사항은 식약처 대표 누리집의 공지(http://mfds.go.kr > 알림 > 공지/공고 > 공고)에서 확인할 수 있음.

### '24.5.31. | 식약처, 「융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서」 개정[7]

- 식약처는 2024년 5월 31일, 「융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서」를 개정함.
- 해당 지침서의 주요 개정 내용은 신청제품과 유사 제품 간 비교표 및 작성방법 안내, 국내·외 융복합 의료 제품 허가사례 조사방법 추가 등임.
- 「융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr>법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.



## 6월

### '24.6.20. | 식약처, 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(민원인 안내서)」 개정[8]

- 식약처는 2024년 6월 20일, 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(민원인 안내서)」를 개정함.
- 해당 가이드라인은 줄기세포치료제의 비임상 분포 평가 시 시험 설계, 결과해석 등에서의 고려사항을 제시하기 위해 마련되었으며, 이번 개정을 통해 시험방법 중 정량 PCR 밸리데이션 관련하여 내용이 추가되었음.
- 「줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(민원인 안내서)」는 식약처 누리집(http://mfds.go.kr>법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.6.26. | 식약처, 첨단바이오의약품도 신속심사 대상에 포함 등 가이드라인·업무절차 개정[9]

- 식약처는 혁신제품의 신속한 공급을 통한 중증 난치성 질환 환자의 새로운 치료 기회를 제공하기 위해 글로벌 혁신제품 신속심사 지원체계(GIFT)* 지원을 확대한다고 밝힘.
- 식약처는 2024년 5월 발표한 '식의약 규제혁신 3.0과제'의 일환으로, GIFT지원 확대 요구가 증가함에 따라 ❶첨단바이오의약품을 GIFT 대상에 포함하고, ❷GIFT 조기 진입을 지원하기 위해 혁신형 제약기업 개발 국내 신약의 경우 핵심 임상시험 주요 결과를 얻으면 GIFT 신청이 가능하도록 함.
- 식약처는 이러한 내용을 담아 '의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항'과 '의료제품의 신속심사에 대한 업무절차'를 개정**하여 ▲GIFT 지원 대상 확대, ▲혁신형 제약기업 개발 신약 지정 절차, ▲희귀의약품·신속심사 지정 동시 민원 신청 방법 등을 상세하게 안내하였음.

**< 과제 세부 내용 >**

○ **(제목)** 중증 난치성 질환 환자에게 신속한 치료기회 제공을 위해 GIFT 제공을 확대합니다.

○ **(내용)** ①첨단바이오의약품을 GIFT 대상으로 포함(GIFT 대상 확대)
②GIFT 지정 신청요건 완화(GIFT 조기 진입 지원)
- (배경) GIFT 인지도 상승에 따른 지원 대상 확대 요구 증가
- (추진현황) '의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항(민원인 안내서)' 및 '의료제품의 신속심사에 대한 업무 절차(공무원 지침서)' 개정

* GIFT(Global Innovative product on Fast Track) : 생명을 위협하는 중대한 질환 또는 희귀질환 치료제 중 혁신성이 뛰어난 글로벌 혁신 의료제품을 신속하게 심사하는 제도

** 개정 내용은 '식약처 대표 누리집(www.mfds.go.kr)>국민소통>적극행정>혁신제품 신속심사 또는 '법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인안내서''에서 확인

## 7월

### '24.7.17. | 식약처, 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」 발간 및 배포[10]

- 식약처는 2024년 7월 17일, 신속심사 대상 의료제품(의약품, 첨단바이오의약품, 의료기기)의 신속한 제품화를 위하여 신속심사 관련 절차 등을 홍보하고자, '24년 개정된 공무원 지침서 및 민원인 안내서를 통합한 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」를 발간하여 배포함.
- 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.7.31. | 식약처, 「이종이식제제 연구개발 동향 및 제제별 품질관리 고려사항」 발간[11]

- 식약처의 식품의약품안전평가원(이하 평가원)은 2024년 7월 31일, 「이종이식제제 연구개발 동향 및 제제별 품질관리 고려사항」을 발간하였음.
- 해당 정보자료집은 평가원 첨단바이오융복합연구과 주관의 용역연구개발과제 수행 중 획득·수집한 정보를 바탕으로 관련 분야 연구개발자와 심사관련 종사자에게 정보를 제공하기 위한 목적으로 마련됨.
- 「이종이식제제 연구개발 동향 및 제제별 품질관리 고려사항」은 평가원 누리집의 공지(http://nifds.go.kr > 정보마당 > 간행물·자료집)에서 확인할 수 있음.



## 8월

### '24.8.21. | 식약처, 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 일부 개정고시[12]

- 식약처는 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도* 를 체계적으로 운영하기 위해 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식약처 고시)을 2024년 8월 21일 개정함.
- 개정 사유로는 ▲「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제32조에 따라 장기추적조사계획에 포함되어야 하는 사항을 정하고 있으나, 장기추적조사계획 수립 시 조사대상자의 수 및 대상자 모집기간 등에 관한 세부 사항이 포함되어 있지 않아 일관된 장기추적조사계획 수립에 어려움이 있어 이에 대한 기준을 정하고, ▲「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29조에서 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품을 지정 해제할 수 있도록 하고 있어 그 지정 해제의 절차 및 방법 등의 세부사항을 마련하기 위함임.
- 주요 개정 내용은 ❶장기추적조사계획에 포함해야 하는 세부 사항 구체화, ❷장기추적조사 대상 지정 해제 요건 및 절차 등 마련, ❸상위법령** 개정에 따라 장기추적조사계획 및 결과 등의 접수·검토 업무를 첨단바이오의약품 규제과학센터로 일원화하는 것임.
- 개정된 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식약처 고시)은 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 법률 제·개정 현황) 또는 국가법령정보센터(http://law.go.kr)에서 확인할 수 있음.

* 첨단바이오의약품 장기추적조사: 환자의 안전을 확보하기 위해 첨단바이오의약품을 투여받은 후 장기간(줄기세포치료제 5년, 유전자치료제 15년, 이종이식제제 30년)에 걸쳐 이상사례 발생 여부를 추적·조사하는 제도('20.8월 시행)

** 「첨단재생바이오법 시행령」(대통령령) 제41조제4항

### '24.8.30. | 식약처, 「의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인」 개정[13]

- 식약처는 2024년 8월 30일, 의약품의 위해성 관리 계획(RMP)의 각 항목별 작성 이행 평가와 관련한 세부 업무에 대한 이해를 돕고자 마련된 「의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인(안내서-0020-09)」을 개정함. 해당 가이드라인은 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제20조(위해성 관리계획의 작성 및 요건) 및 [별표 5] 위해성 관리 계획의 작성방법에 따라 첨단바이오의약품도 해당됨. 식약처는 이번 개정을 통해 의약품 감시방법(시판 후 조사) 계획 및 결과 제출 방법 등 상세 내용을 추가함.
- 「의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인(안내서-0020-09)」은 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

## 9월

### '24.9.3. | 식약처, 「유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서)」 제정[14]

- 식약처는 '23년 3월 ICH*에서 제정한 S12** 가이드라인을 국내에 적용하는 내용의 「유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서)」을 2024년 9월 3일에 제정함.
- S12 가이드라인은 ICH에서 발간한 첨단바이오의약품 분야 최초 가이드라인이며, 식약처는 가이드라인 발간을 위한 ICH 전문가 협의체에 초기부터 참가하며 의견을 적극 개진하였음.
- 이번 가이드라인의 주요 내용은 ▲비임상 생체분포 연구의 설계, ▲특이적 고려사항, ▲비임상 생체분포 연구의 적용 등임.

* ICH(International Council for Harmonisation) : 국제의약품규제조화위원회

** S12: 유전자치료제 비임상 분포시험 가이드라인(Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products)

### '24.9.27. | 식약처, 「융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서)」 개정[15]

- 식약처는 2024년 9월 27일, 융복합 의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정의 개정사항을 반영하고, 주관부서의 심사자료 검토 범위를 명확화하기 위해 「융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서)」를 개정함.
- 본 지침서는 식품의약품안전처예규 제209호(2024.6. 24., 일부개정) 「융복합의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정」(이하 규정) 제2조에 정의된 융복합 의료제품 허가·심사 시 주관부서(허가부서) 지정, 주작용 및 보조작용 심사 의뢰 등의 업무 수행절차를 표준화하고 관련업무 담당자의 역할, 세부처리 절차 등을 문서화함으로써 그 업무의 정확성과 일관성 및 투명성을 확보하기 위한 것임.
- 「융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr>법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.9.27. | 식약처, 「융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서)」개정[16]

- 식약처는 2024년 9월 27일, 「융복합 의료제품 해당여부 신청」 민원 접수 후 해당 제품이 융복합 의료제품에 해당되는지 여부 및 분류를 결정하기 위하여 「융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서)」를 개정함.
- 이 지침서는 식품의약품안전처예규 제209호(2024. 6. 24., 일부개정) 「융복합의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정」 제2조에 정의된 융복합의료제품의 해당여부 및 분류 업무에 있어서 관련 업무 담당자 간의 역할과 책임, 세부처리 절차 등을 문서화함으로써 업무의 정확성, 일관성 및 투명성을 확보하기 위한 것임.
- 「융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr>법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

## 10월

### '24.10.7. | 식약처, 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 일부개정 고시[17]

- 식약처는 「첨단재생바이오법」 제23조, 제27조, 제30조, 제36조, 제37조 및 「첨단재생바이오법」 제29조, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제12조, 제14조, 제15조, 제24조, 제36조부터 제38조까지에 따른 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 (식약처 고시 제2023-71호, 2023. 11. 23.)을 2024년 10월 7일 개정고시함.
- 주요 개정 내용은 ▲"신약" 정의 신설(제2조제5호), ▲판매증명서 제출 면제 기준 마련(제5조제9항), ▲동물대체시험을 활용한 비임상시험 자료 제출 허용(제16조제1항), ▲신속심사 근거 마련(제21조의2) 등임.
- 개정된 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시 제2024-59호, 2024. 10. 7.)은 식약처 대표누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 제개정고시등)에서 확인할 수 있음.

### '24.10.31. | 식약처, 「바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)」개정[18]

- 식약처는 2024년 10월 31일, 바이오의약품 허가·심사업무의 정확성과 일관성 및 투명성 확보를 위해 「바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)」를 개정함.
- 본 지침서는 바이오의약품 품목 허가 심사 등 민원 접수와 검토 및 처리의 절차에 대해 세부적으로 명시되어있으며, 기존에 허가되지 않은 새로운 분야의 첨단바이오의약품의 경우 특별심사 및 교차검토 심사 대상에 해당되며 관련 절차에 대하여 확인할 수 있음.
- 「바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.10.31. | 식약처, 「2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집 (민원인 안내서)」 개정[19]

- 식약처는 2024년 10월 31일, 민원인이 개발하려는 제품이 융복합 의료제품에 해당하는지, 해당될 경우 주작용과 보조작용이 각각 어떤 의료제품에 의해 나타나는지를 보다 쉽게 예측할 수 있도록 하여, 융복합 의료제품의 개발과 허가를 지원하고 신속한 개발을 지원하고자 「2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서)」를 개정함.
- 본 사례집은 민원인이 자주 질의한 제품을 바탕으로 단일체 및 합포장 융복합 의료제품의 분류 사례, 융복합 의료제품 비해당 사례 등을 소개하고자 함. 또한 미국, 유럽 등 국외 융복합 의료제품 규제 현황 및 허가 사례를 소개하여 보다 다양한 융복합 의료제품의 개발·허가 동향을 제시하고자 함.
- 식약처는 이번 개정을 통해 융복합 관련 규정 개정사항을 반영하였으며, 융복합 의료제품 분류 사례를 추가하였음.
- 「2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서)」은 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

## 11월

### '24.11.12. | 식약처, 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 일부개정고시[20]

- 식약처는 2024년 11월 12일, 이종이식제제에 대한 제조 및 품질관리기준을 마련하고, 직접용기·포장의 면적이 좁은 경우에 있어서의 인체세포 등의 표시 기준을 완화하고자 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2021-20호, 2021.3.10.)을 개정 고시함.
- 주요 개정 내용은 ▲이종이식제제에 대한 제조 및 품질관리 기준 마련(별표 2)과 ▲인체세포 등의 표시 및 기재사항 중 직접용기나 포장의 면적이 좁은 경우 '인체세포등 관리업자의 주소' 미기재 허용(별표 5) 등임.
- 별표 2에서는 이종이식제제의 제조에 사용되는 동물을 '원료동물'로 정의하고, 이에 대한 제조 및 품질관리 기준을 마련하였음. 또한, 별표 5에서는 인체세포 등의 용기나 포장 면적이 좁아 모든 기재사항을 적기 어려운 경우, 관리업자의 주소는 생략할 수 있으나 추적 가능하도록 관리하도록 함.
- 개정된 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2021-20호, 2021.3.10.)은 식약처 대표누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 제개정고시등)에서 확인할 수 있음.

### '24.11.28. | 식약처, 첨단바이오의약품 장기추적조사 관련 민원인 안내서 2종 개정[21,22]

- 식약처는 2024년 11월 28일, 첨단바이오의약품 장기추적조사계획에 포함되어야 하는 세부사항, 장기추적조사 대상 지정 해제 절차 및 방법 마련 등을 주요 내용으로 하는 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준(고시 제2024-47호, 2024.8.21.)」 개정사항*을 반영하여 「첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서)」 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인(민원인 안내서)」를 개정함.
- 「첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서)」은 첨단바이오의약품 투여 후 일정기간 동안 이상사례의 발생여부를 확인하기 위하여 임상시험 또는 품목허가 이후 장기추적조사를 수행할 때 장기추적조사 업무 절차 및 제출자료 등 필요한 사항을 제시(권고)하고 있음.
- 「첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인(민원인 안내서)」은 첨단바이오의약품 투여 후 일정기간 동안 이상사례의 발생여부를 확인하기 위한 장기추적조사를 이행하고, 이를 분석·평가한 이행·평가 결과보고를 작성·제출할 때 필요한 사항들을 예시를 통해 제시(권고)하고 있음.
- 「첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서)」와 「첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인(민원인 안내서)」은 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

장기추적조사 업무흐름도

| 업무단계 | 식약처 | 장기추적조사 실시자 | 규제과학센터 |
|---|---|---|---|
| **지정단계** | 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품 지정 → | 장기추적조사 실시자에게 서면으로 내용을 알림 | |
| **장기추적조사 계획 수립 및 제출** | | 장기추적조사계획 수립 및 제출 → | 장기추적조사 계획서 접수 |
| **장기추적조사 계획 검토**[1)] | | 필요시 시정 또는 보완 ↔ | 장기추적조사 계획서 검토 결과 회신 |
| **첨단바이오의약품 판매·공급내역 및 투여 내역 등록** | | (장기추적조사 실시자) 판매·공급내역 등록 (의사·치과의사·약사) 투여 내역 등록 ↔ | 필요시 수정 또는 보완 요청 |
| **중대한 이상사례 발생 시 보고** | | 중대한 이상사례 발생 및 조사·분석 보고 → | 중대한 이상사례 발생 및 조사·분석 보고 접수 |
| **장기추적조사 이행·평가 결과 보고** | | 장기추적조사의 내용 및 결과 보고 → | 이행·평가 결과 보고 접수 |
| **장기추적조사 이행평가 결과 검토** | | 필요시 시정 또는 보완 ↔ | 장기추적조사 이행·평가 결과 검토 의견 회신 |
| **장기추적조사 대상 지정 해제 검토자료 제출** | 지정해제 검토, 필요시 제출자료 보완 요청 ↔ | (조사기간 종료 후) 지정 해제 검토자료 제출 → | 장기추적조사 대상 지정 해제 타당성 1차 검토 및 식약처 검토 의뢰 |
| **장기추적조사 대상 지정 해제 검토 등** | 지정 해제 검토자료의 검토결과 알림 (임상시험계획 승인을 받은 자) → | (품목허가를 받은 자 및 수입자) 품목허가조건 변경 신청 또는 장기추적조사 변경계획서 제출 (임상시험계획 승인을 받은 자) 장기추적조사 종료 또는 장기추적조사 변경계획서 제출 ← | 지정해제 검토자료의 검토결과 알림(품목허가를 받은 자 및 수입자) |

1) 장기추적조사계획서 검토 결과 회신과는 별도로, 장기추적조사 대상으로 지정받은 첨단바이오의약품에 대하여 임상시험계획 승인을 받은 자는 임상시험을 시작할 수 있음

### '24.11.29. | 식약처, 「유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」 개정[23]

- 식약처는 2024년 11월 29일, 유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가에서 고려해야 할 사항을 구체적으로 제시하기 위해 「유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」를 개정함.
- 본 지침서는 기존 내용에 비임상 및 임상시험 시 고려사항과 표적 부위에서 일어난 유전자편집 양상에 대해 의도한 변이뿐만 아니라 의도하지 않은 변이를 포함한 표적 및 비표적 분석 시 고려사항등 내용이 추가됨.
- 비임상시험에 대한 고려사항으로 ▲유전자편집 치료제의 비임상시험 목적, ▲유전자편집 치료제의 비임상시험 설계 시 고려사항, ▲특별 고려사항 등이 마련되었고, 임상시험에 대한 고려사항으로 ▲시험대상자, ▲용량 및 투여 일정, ▲치료 계획, ▲모니터링 및 추적 관찰, ▲평가변수, ▲소아 대상 연구의 특별 고려사항 등이 추가되었음.
- 「유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr>법령/자료>법령정보>공무원지침서/민원인 안내서)에서 확인할 수 있음.



## 12월

### '24.12.11. | 식약처, 「바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 평가절차(공무원 지침서)」 개정[24]

- 식약처는 2024년 12월 11일, 바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 적합판정 제도를 보다 합리적으로 운영하기 위해 「바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 평가 절차(공무원 지침서)」를 개정함.
- 본 지침서는 허가(신청) 품목이 없이 고객사의 수주를 받아 바이오의약품을 전문적으로 생산하는 CMO에 대한 GMP 업무 수행에 관한 담당자의 역할과 책임, 세부처리절차 등에 대해 구체적으로 명시되어있으며, 주요 개정 내용으로는 적용범위 명확화 및 적합판정서 취소 등임.

**적용범위**

가. 이 지침서는 국내 바이오의약품 품목허가(신청)가 없는 바이오의약품 CMO에 대한 GMP 실시 상황 평가 업무에 적용한다.

**[평가대상] 다음의 사항을 모두 만족해야 함**

▶ 바이오의약품 전문수탁업체
- 바이오의약품 품목허가(신청) 미보유 업체 또는 바이오의약품 품목허가(신청)보유 업체 중 특정 바이오의약품 제제에 대한 전문수탁을 희망하는 업체(단, '의약품 GMP 적합판정서'를 받은 바이오의약품 동일제제는 제외)
- 바이오의약품 동일제제 기준은 다음과 같음

| 제제군 | 제제분류 |
|---|---|
| 제1군 | 백신 |
| 제2군 | 혈장분획제제 |
| 제3군 | 독소, 항독소 등 |
| 제4군 | 유전자재조합의약품, 세포배양의약품 |
| 제5군 | 세포치료제, 유전자치료제 |
| 제6군 | 그 밖의 제제 |

* (예시)
① 허가받은 특정 제제(예: 백신)에 대한 품목이 있는 경우에도, 다른 제제(예:유전자재조합의약품)에 대한 CMO 적합판정 신청 가능
② 동일제제(예: 백신)에 대한 '의약품 GMP 적합판정서'와 '바이오의약품 CMO GMP 적합판정서'의 중복 발급 불가

▶ (첨단바이오)의약품 제조업 허가 보유 업체

▶ GMP 조직을 갖추고 운영하는 업체

▶ 생물학적 약리활성이 있는 제품 대상
* 예) 위약(Placebo) 제조 실적은 적용대상 제외

▶ 생물학적 제제등 또는 첨단바이오의약품의 원료의약품 및 완제의약품 대상
* 예) 세포은행(MCB, WCB) 구축 등의 의약품이 아닌 제품은 적용대상 제외

▶ 원료(원액) 및 완제의약품 전 공정 또는 일부 공정(포장 공정 제외)

나. 이 지침서에 따른 바이오의약품 CMO에 대한 GMP 실시상황 평가는 원칙적으로 최소 3개 제조단위 이상의 수탁제조공정(원료 및 완제의약품, 일부 공정 포함)실적을 제출받아 실시한다. 단, 수탁계약 체결여부와 관계없이 전문수탁제조(CMO) 사업 진출을 목적으로 다음과 같이 생산한 제조공정 실적도 인정할 수 있으며, 이 경우 적합판정서에 '품목허가 신청용이 아닌 시험 생산용'을 기재한다.
- 임상시험용
- 자사 시험생산(예: Trial run, Engineering run)

다. GMP 실시상황을 평가받고자 하는 바이오의약품 CMO는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 1의2]원료의약품제조 및 품질관리기준 및 [별표 3] 생물학적 제제등 제조 및 품질관리 기준에 따른 평가에 필요한 자료를 제출하여야 한다.

라. GMP 평가는 CMO가 생산하고자 하는 바이오의약품 제제별, 제형별, 제조방법별로 평가하되 제출 자료에 대한 평가 및 현장 실태조사를 실시한다.

마. 전문수탁 제조업체에서 품목허가 신청용이 아닌 시험 생산 목적으로 제조한 제품이 향후 바이오의약품의 품목허가를 신청하게 될 경우 이 지침서에 따라 수행된 GMP 평가는 적용되지 않으며, 신규 품목허가 신청에 대한 GMP 실시상황 평가를 다시 실시하여야 한다.

- 「바이오의약품 전문수탁 제조업체 GMP 평가 절차(공무원 지침서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

## '24.12.17. | 식약처, 「세포 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가 가이드라인(민원인 안내서)」 개정[25]

- 식약처는 2024년 12월 17일, 바이러스 제거 및 시험을 포함한 생명공학 제품의 바이러스 안전성 평가에 관해 기술하고 있으며, 품목허가 시 어떤 자료를 제출해야 하는가에 대한 개요를 제공하기 위하여 「세포 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가 가이드라인(민원인 안내서)」를 개정함.

- 본 지침서는 제품에 부정적인 영향 없이 바이러스를 제거할 수 있다면 특정 유전자 변형, 바이러스 벡터 및 바이러스 벡터 유래 제품(예: 바이러스 백신 및 유전자치료제)가 포함되며, 자가 복제 인자를 함유한 불활화 바이러스 백신 및 약독화 생바이러스 백신은 제외됨.

- 본 지침서는 ICH Q5A(R2)에 따라서 개정되었으며, 주요 내용은 ▲잠재적 바이러스 오염원, ▲세포주 적격성 평가 바이러스 시험, ▲미처리 원액의 바이러스 시험, ▲바이러스 제거 절차의 평가 및 특성분석 등 임.

- 「세포 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가 가이드라인(민원인 안내서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.



## '24.12.17. | 식약처, 「줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」 개정[26]

- 식약처는 2024년 12월 17일, 줄기세포치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 시 고려사항에 대해 구체적으로 제시하고, 국제적으로 조화된 가이드라인을 제공하고자 「줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」를 개정함.

- 본 지침서의 적용대상은 「첨단재생바이오법」 제2조제5호에 따른 "첨단바이오의약품"으로서, '줄기세포를 이용한 세포치료제*'임. 또한 제2조제5호에 따른 줄기세포를 이용한 유전자치료제나 줄기세포 또는 줄기세포에서 분화된 세포와 지지체 등과 결합된 첨단바이오융복합제제의 경우도 포함됨.

- 주요 개정 내용으로는 줄기세포 계대 배양에 따른 유전적 안정성 평가법구체화 등이 추가됨.

- 「줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

* 줄기세포를 이용한 세포치료제: 완제품의 주성분이 줄기세포인 경우나 줄기세포로부터 분화된 세포인 경우를 포함하여 투여시점에서의 분화 상태와 관계없이 모든 형태의 줄기세포

## '24.12.20. | 식약처, 「키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항(민원인 안내서)」 제정[27]

- 식약처는 2024년 12월 20일, 키메라 항원 수용체 T (이하 CAR-T)치료제 개발 시 품질, 비임상 및 임상 평가 시 고려사항에 대해 구체적으로 제시하고, 국제적으로 조화된 가이드라인을 제공하고자 「키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항(민원인 안내서)」를 제정함.

- 본 지침서는 CAR-T 치료제 개발 시 품질평가 및 품질관리·약리·독성·임상시험(항암제 위주) 관련 일반적인 권고사항을 제시하고 있으며 동종 CAR-T 치료제에 대한 특이적 고려사항 및 비교동동성 시험에 대한 권고사항이 포함됨. 또한, 일부 사항은 CAR-NK(Natural Killer) 세포, TCR(T Cell Receptor) 변형 T 세포 등 다른 유전자 변형 림프구 제품 개발 시에 참고할 수 있음.

- 주요 내용은 ▲CAR-T 치료제의 설계와 개발에 대한 일반적 고려사항, ▲품질평가 시 고려사항, ▲비임상시험 시 권고사항, ▲임상시험 시 권고사항 등임.

- 「키메라 항원 수용체(CAR) T 치료제 개발 시 고려사항(민원인 안내서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.12.30. | 식약처, 「신약 품목허가·심사 업무절차(공무원 지침서)」 제정[28]

- 식약처는 2024년 12월 30일, 신약 허가 수수료 개편안 발표('24.9.9.) 및 '의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정'일부개정('24.12.26.)에 따라 신약 허가의 신속성, 투명성 및 전문성 확충을 위한 품목허가 심사 절차를 주요내용으로 하는 「신약 품목허가·심사 업무절차(공무원 지침서)」를 제정함.
- 본 지침서는 신약 품목허가 업무 수행 시 신속한 처리를 위해 허가·심사절차에 관하여 세부사항에 대한 내용으로, 동 지침서에 따른 신약의 품목허가·심사 절차는 '25.1.1. 이후 접수되는 신약부터 적용되며, 첨단바이오의약품의 경우 관련 규칙(「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」)의 수수료 관련 사항이 개정된 이후부터 적용 예정임.
- 「신약 품목허가·심사 업무절차(공무원 지침서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.

### '24.12.31. | 식약처, 「생물학적 제제 등 보관 및 수송관리 가이드라인(민원인 안내서)」 개정[29]

- 식약처는 2024년 12월 31일, 생물학적 제제 등 보관 수송시 준수사항에 대한 상세 운영방안 등을 담아, 「생물학적 제제 등 보관 및 수송관리 가이드라인(민원인 안내서)」를 개정함.
- 생물학적 제제 등의 제조 및 수입과 관련된 세부사항은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] '의약품 제조 및 품질관리기준', [별표3] '생물학적 제제 등 제조 및 품질 관리기준' 및 [별표 6 의2] '의약품등 수입관리 기준'에서 규정하고 있으며, 유통과 관련된 사항은 [별표6] '의약품 유통품질 관리기준' 및 「생물학적 제제 등의 제조·판매관리 규칙」에서 시설 및 설비, 공급관리 등에 대해 규정하고 있음.
- 본 지침서에서는 생물학적 제제 등을 생산·수입하는 제조·수입업체와 유통하는 도매상에서 생물학적 제제 등의 보관·수송 관리에 있어 적절한 방향을 제시하였으며, 「자주 묻는 질의응답집」을 추가하여 개정됨.
- 「생물학적 제제 등 보관 및 수송관리 가이드라인(민원인 안내서)」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr > 법령/자료 > 법령정보 > 공무원지침서/민원인안내서)에서 확인할 수 있음.



## 다. 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 규제지원 및 안전성 조치

1월

### '24.1.12. | 식약처, 2024년 규제지원 사업 일정 공개[30,31]

✓ '2024 CELL-UP 규제지원 사업 캘린더' 공개
✓ 첨단바이오의약품 제품화 규제지원 서비스 통합 제공

- 식약처는 첨단바이오의약품 개발을 지원하기 위한 '2024 CELL-UP 규제지원 사업 캘린더(CELL-UP 캘린더)'를 2024년 1월 12일 누리집에 게재함.
- 'CELL-UP'은 첨단바이오의약품 제품화 규제지원 서비스를 통합적으로 제공하기 위해 식약처를 중심으로 6개* 기관이 함께 참여하는 협의체로 2023년 12월 4일 출범함.
- CELL-UP 캘린더에는 6개 기관이 2024년에 제공하는 교육, 컨설팅, 상담, 간담회 등 70개 사업 계획이 포함되어 있으며, 주요 일정은 ▲기관간 공동간담회, ▲바이오챌린저**, ▲제조(수입)관리자 교육, ▲연구자 대상 규제 교육 기본/심화 과정 등임.

* 식품의약품안전처(식품의약품안전평가원), 범부처재생의료기술개발사업단, 오송첨단의료산업진흥재단, 재생의료진흥재단, 한국규제과학센터, 한국바이오의약품협회

** 혁신적인 개념과 기술을 가진 국내 최초 개발 첨단바이오의약품에 대한 식약처의 제품화 지원 프로그램

### '24.1.15. | 과기정통부, '2024년 바이오·의료기술개발사업 시행계획' 추진[32]

- 과학기술정보통신부(이하 과기정통부)는 2024년 1월 15일, 바이오 미래 유망기술의 확보, 바이오와 디지털 기술의 융합 및 바이오 혁신 생태계 조성 등을 위한 '2024년 바이오·의료기술개발사업의 시행계획'을 확정하고, 본격 추진한다고 밝힘.
- 2024년에 5421억 원을 투자해 ▲신약의료기기·재생의료 등 바이오 핵심산업 육성, ▲바이오 전략기술·유망기술 확보 및 디지털 기반 연구 생태계 조성, ▲세계 최초·최고를 지향하는 글로벌 R&D 협력 등을 중점적으로 추진함.
- 특히, 합성생물학·디지털바이오·재생치료 등 바이오 분야 4개 신규사업과 290여 개의 신규 연구개발과제를 추진한다고 밝힘.
- 사람의 신체구조 및 기능을 재생·회복·형성하거나 질병 치료 예방을 위해 인체세포 등을 이용하는 재생의료 분야에는 448억 원을 지원함.
- 아울러 기존 재생치료제 대비 종양 발생률이 낮고 치료 때 저비용으로 국민의 부담을 경감시킬 수 있는 세계 최초의 인공아체세포* 기반 재생치료 원천기술 연구를 신규 추진함.

* 인공아체세포(Artificial blastema cell, ABCs) : 양서류, 제브라피시와 같은 하등동물에서 조직재생을 담당하는 아체세포(Blastema cell)와 유사 기능을 수행하는 세포

## '24.1.26. | 복지부, '첨단바이오 국가전략기술 특화연구소 1호' 지정[33]

• 복지부, 첨단바이오 국가전략기술 특화연구소 1호 지정('24.1.26.)
✓ 첨단바이오 분야 기술 육성 및 글로벌 협력의 핵심 기능 수행

- 보건복지부(이하 복지부)는 2024년 1월 26일, 첨단바이오 기술 및 인력 육성의 핵심 기능을 수행할 국가전략기술 특화연구소로 서울대학교병원을 지정함.
- 국가전략기술 특화연구소는 「국가전략기술 육성에 관한 특별법」(약칭: 국가전략기술육성법)에 따라 국가전략기술 및 인력의 육성·확보를 위하여 중앙행정기관의 장이 지정하는 연구기관으로, 2023년 9월 「국가전략기술육성법」이 시행된 이후 처음으로 지정하는 특화연구소임.
- 복지부는 2023년 11월 30일부터 12월 19일까지 공모를 진행하여, 첨단바이오 분야 연구 기반, 산·학·연 협조체계 등 특화연구소 운영에 필요한 역량을 종합적으로 평가함.
- 이번에 지정한 특화연구소는 특히 우리나라가 강점을 가진 디지털 헬스데이터 분석·활용 기술을 중심으로 첨단바이오 분야의 연구개발, 인력양성, 국제협력 등 기능을 수행하게 됨.



# 2월

## '24.2.13. | 과기정통부, 2024년도 주요정책 추진계획 발표[34]

- 과기정통부는 지난 1년간 과학기술의 위상을 제고하고 R&D 추진을 위한 기틀을 마련하였으며, 그간의 성과를 바탕으로 2024년 대한민국이 과학기술 강국·디지털 모범국가로 도약할 수 있도록 4대 추진전략 및 12대 핵심과제를 본격 추진한다고 밝힘.

**<2024년 4대 추진전략 및 12대 핵심과제>**

| 1 세계 최고 R&D허브 조성 | 2 도전적 R&D로 혁신 견인 |
|---|---|
| 1. 글로벌 R&D 협력기반 강화<br>2. 글로벌 선도인재 육성<br>3. 세계 최고수준 R&D 시스템으로 혁신 | 4. 3대 게임체인저 기술 성과창출 본격화<br>5. 3대 글로벌 선도기술 중점 육성<br>6. 미래 유망기술 연구개발 활성화 |
| **3 인공지능·디지털 대전환 선도** | **4 국민과 함께하는 따뜻한 AI·디지털** |
| 7. 인공지능 기반 경제·산업 대도약<br>8. 인공지능 공존시대, 새로운 디지털 질서 안착<br>9. 인공지능·디지털 글로벌 주도권 확보 | 10. 전국민·전지역 인공지능·디지털 활용·확산<br>11. 디지털 기반 민생 안전<br>12. 더 촘촘하고 빈틈없는 디지털 안전 |

- 첨단바이오의약품과 관련된 추진전략 및 핵심과제는 다음과 같음.

❶ 세계 최고 R&D허브 조성
✓ (글로벌R&D 협력기반 강화) 세계 최고 수준의 연구기관과 국내 대학, 연구소 간 대규모 공동연구·인력교류 사업 추진을 통한 기술선진국 협력 확대

| 주요 글로벌R&D 프로젝트('24년 예산) | 국가 | 지원분야 |
|---|---|---|
| 보스턴-코리아 프로젝트(150억원) | 미국 | 첨단·디지털 바이오 |

❷ 도전적 R&D로 혁신 견인
✓ (3대 게임체인저* 기술 성과창출 본격화) 바이오 선진국과의 글로벌 협력 확대** 및 의사 과학자 육성을 위한 과학기술의학전문대학원(가칭) 신설 추진을 통한 우리나라 첨단바이오의 강점 분야에서 기술 초격자 확보

* 3대 게임체인저: 양자, 인공지능, 첨단바이오
** 보스턴-코리아 프로젝트 및 국제공동(미국·영국·캐나다·일본·핀란드) 바이오 R&D 프로그램 신규 추진

### '24.2.19. | 2024년 식약처 주요 정책 추진계획[35]

- 식약처는 2024년 2월 19일, 오송 식약처 청사에서 브리핑을 통해 "식의약 안심이 일상이 되는 세상"을 비전으로 하는 '2024년 식약처 주요 정책 추진계획'을 발표함.

- 식약처는 2023년 8월에 마련한 국민 참여형 식약처 미래 비전의 가치와 방향*을 반영하여 2024년 업무계획을 수립하였으며, '2024년 주요 정책 추진계획'의 첨단바이오의약품 관련 주요 내용은 다음과 같음.

❶ 규제과학 혁신 시행을 위한 기반 구축

✓ 신기술 활용 첨단의약품 등 혁신제품 연구개발(R&D)의 규제정합성을 검토하기 위한 업무지침을 마련하고, 연구개발 성과가 정책 의사결정으로 선순환할 수 있는 업무혁신 절차 마련할 계획임.

❷ 과학에 기반한 혁신제품 규제 지원을 강화

✓ 생균치료제 등 차세대 첨단의약품의 허가·심사 가이드라인**을 선제적으로 제시하여 개발부터 제품화까지 과학에 기반한 규제 지원을 강화할 것임.

* (비전) 식의약 안심이 일상이 되는 세상
(핵심가치, 식의약안전 SOP) 과학(Science), 현장(On-site), 협력(Partnership)

** 생균치료제·세포외소포치료제 시설운영 지침, 유전자치료제 품질·임상 지침 등 마련

### '24.2.19. | 질병청, 2024년 주요 정책계획 발표[36]

- 질병청은 2024년 2월 19일, '새로운 위기에는 신속하게, 일상 속 위험에는 탄탄하게'를 주제로, 이같은 내용의 2024년 주요 정책계획을 발표함.

- 이번 계획은 코로나19 위기단계가 '심각'에서 '경계'로 하향된 뒤 질병청에서 발표하는 첫 번째 정책계획으로, "보건안보 강국, 건강사회 실현"이라는 정책목표를 담고 있음.

- 질병청의 2024년 핵심과제는 ▲새로운 감염병 유행에 대한 선제적 대비·대응, ▲상시감염병 위험요인 관리 및 퇴치, ▲초고령사회 질병 대비 및 건강 취약계층 보호, ▲국가 보건의료 연구역량 제고, ▲공중보건 글로벌 협력선도이며, 첨단재생의료와 관련된 과제는 다음과 같음.

**4 국가 보건의료 연구역량 제고**

② 건강격차 해소를 위한 만성질환 연구

- (첨단재생의료) 고품질의 줄기세포 연구자원 제공(임상등급 역분화줄기세포 4개주 확보) 및 임상용 줄기세포치료제 제조 지원(1→2건)
  - (안전관리) 이상반응 중대성에 따른 보고시기 및 조사방법 이원화 절차를 마련*하여 임상연구 국가안전관리체계 운영 강화

* 「첨단재생바이오법」(상임위 의결, '23.12월) 및 동법 시행령 개정 예정



## 3월

### '24.3.14. | 과기정통부, 미국 등 5개 선도국들과 첨단바이오 글로벌 공동연구 프로그램 신설[37]

✓ 한국, 미국, 영국, 일본, 캐나다, 핀란드 공동 운영 (한국 이하 가나다 순)
✓ 글로벌 공동연구팀 5개 내외 선발, 국가별로 자국 연구진에 5년간 500만불 지원

- 과기정통부는 5개 선진국가들과 첨단바이오 분야 공동연구를 지원하는 「글로벌 센터」 사업 공모 절차를 2024년 3월 14일(목)(미국 현지시간 기준 3.13.(수))부터 시작한다고 밝힘.

- 최근 바이오가 과학기술 분야는 물론, 경제·사회 전 분야에 걸쳐 그 영향력을 확대하고 있음에 따라, 한국 및 미국, 일본, 영국, 캐나다, 핀란드 등 6개 국가 전문기관*들은 바이오경제 관련 핵심기술 개발에 협력하기로 합의하고, 공동연구 프로그램(Global Centers Program) 운영을 위한 협력각서(Memorandum of Cooperation, MOC)를 체결하였음.

- 해당 프로그램은 두 가지 세부 주제를 대상으로 글로벌 공동연구팀을 모집할 예정이며, 세부 주제 내용은 다음과 같음.

① 바이오경제 육성을 위한 생물다양성 활용방안

✓ 유용한 미생물, 식물, 동물 개체 및 유전체는 물론, 이들이 만들어 내는 다양한 물질과 그 정보들을 발굴·활용할 수 있는 방법을 연구

② 바이오파운드리**

✓ 연구개발 속도와 효율 향상 방안부터 식량·사료·화합물·의약품 생산에서의 활용 등을 포함함.

- 이번 프로그램에서는 총 5개 내외의 글로벌 연구팀을 선정할 계획으로, 프로그램 참여를 희망하는 한국 연구진은 미국을 포함한 다른 참가국 연구진들과 자율적으로 연구그룹을 구성하여 세부 주제와 상세 내용을 협의한 후, 2024년 6월 중순까지 공동연구계획서를 한국연구재단과 미국 국립과학재단에 제출해야함.

* (한국)과학기술정보통신부, (미국)국립과학재단, 국립인문재단, (영국)영국연구혁신청, (일본)일본과학기술진흥기구, (캐나다)자연과학공학연구위원회, 사회과학인문학연구위원회 (핀란드)핀란드 연구위원회, 핀란드 혁신지원기구

** 바이오파운드리: 다양한 생물체 연구과정(설계→제작→시험→학습, Design→Build→Test→Learn)을 연구부터 생산 단계까지 자동화할 수 있는 시스템

## 4월

### '24.4.3. | 식약처, 지역별 연구개발 특구 대상 제품화 지원[38]

• 식약처, 지역 특구별 '찾아가는 사전상담[With-U]' 진행('24.4.3.~4.4.)
✓ 첨단바이오의약품, 디지털 치료기기 등 신기술 적용 의료제품 개발 지원

- 식약처는 강소특구*에서 개발 중인 신기술 적용 의료제품의 제품화를 지원하기 위해 지역 특구별 '찾아가는 사전상담'을 연속해서 진행함.
- 강소특구 대상 첫 번째 '찾아가는 사전상담'은 2024년 4월 3일~4일 양일간 서울 '홍릉강소특구**'내 기업, 연구소를 대상으로 홍릉강소특구 회의실(서울 동대문구 소재)에서 진행함.
- 이번 '찾아가는 사전상담'에서는 첨단바이오의약품, 디지털 의료기기 등 총 11개 기업에 제품별 특성을 고려한 맞춤형 사전상담을 제공하고, 임상시험계획 승인 및 품목 허가신청을 위한 비임상시험, 품질 시험, 기술 문서 등 제출 자료 요건에 대해 안내함.
- 참고로 식약처는 국산 신기술이 혁신제품이 되어 세계시장을 선도할 수 있도록 국내 규제를 글로벌 스탠다드화하는 동시에, ❶R&D 코디, ❷맞춤형 사전상담(With-U), ❸규제 전문가 밀착 상담, ❹글로벌 기준 우선 적용, ❺신속심사 등을 제공하는 브리지(BRIDGE) 프로젝트를 추진하고 있음.

* 강소특구: 대학, 연구소, 공기업 등 지역에 위치한 주요 거점 기술핵심기관을 중심으로 소규모·고밀도 집약 공간을 R&D 특구로 지정·육성하는 사업

** 우수한 연구개발 역량을 가진 바이오, 디지털헬스케어 연구에 특화된 산업 클러스터



### '24.4.18. | 복지부, '24년도 첨단재생의료실시기관 지정 신청 받는다[39]

- 복지부는 '24년도 첨단재생의료실시기관* 지정을 위한 신청서 접수를 2024년 4월 18일(목)부터 12월 27일(금)까지 연중 상시적으로 실시함.
- '20.8월「첨단재생바이오법」시행 이후 의료기관의 준비 상황 등을 고려하여 상급종합병원을 시작으로 순차적으로 공모 대상 의료기관을 확대**하여 왔음.
- 첨단재생의료실시기관으로 지정받기 위해서는「첨단재생의료 안전 및 지원에 관한 규칙」제3조 및 별표1 등에 따른 시설·장비·인력, 표준작업지침서를 갖추어야 하고, 필수 인력(연구책임자, 연구담당자, 인체세포등 관리자, 정보관리자)은 보건복지부장관이 정하는 교육을 이수해야 하며, 복지부는 서류검증 및 현장실사 등을 거쳐 매 분기별로 지정 여부를 결정하게 됨.

**‹ 첨단재생의료실시기관 지정 공고 개요 ›**

▶ **(접수 대상)** 의료법 제3조제2항에 따른 모든 의료기관(상급종합병원·종합병원·병원·의원) 신청 가능(조산원 제외)하며,「**생명윤리법**」제10조제1항에 따라 **기관생명윤리위원회가 구성·운영되는 기관**(단, 타 기관 또는 공용기관생명윤리위원회와 **위탁 협약**의 경우도 **포함**)

▶ **(접수 기간)** : '24.4.18(목) ~ 12.27(금) 18시까지

▶ **(접수 방법)** : 첨단재생의료 누리집(www.k-arm.go.kr) 및 전자우편(이메일) 각각 접수

▶ **(기타 문의)** : 044-202-2883/2881(보건복지부 재생의료정책과)
02-6365-2266/2256(재생의료진흥재단)

- 복지부 재생의료정책과장은 첨단재생의료에 대한 환자의 치료기회를 확대하고 연구·산업 발전 기반을 강화하기 위해 첨단재생의료 치료제도*** 도입 및 임상연구 대상자 범위 확대**** 등을 내용으로 하는「첨단재생바이오법」이 2025년 2월 시행될 예정으로, 첨단재생의료에 대한 환자 접근성을 향상시키고 치료제도의 원활한 시행을 위해서는 첨단재생의료실시기관 확대가 무엇보다 중요하다고 밝힘.
- 아울러, 정부에서는 첨단재생의료실시기관 지정 시 의료질 평가지표 반영*****, 고위험 임상연구 신속·병합심사 도입******, 임상연구비용 지원******* 등 다양한 정책적 노력을 기울이고 있으며, 지정제도 및 연구계획 심의 등을 안내하기 위해 2024년 5월부터 전국 권역별 찾아가는 설명회 개최 계획을 밝힘.

* 「첨단재생바이오법」 제10조에 따라, 첨단재생의료 임상연구(세포·유전자·조직·융복합치료)를 하려는 의료기관은 보건복지부장관으로부터 첨단재생의료실시기관으로 지정을 받아야 함.

** '24.4월 기준 총 93개소(상급종합병원 44, 종합병원 33, 병원 8, 의원 8) 지정

*** (임상연구) 사전 승인된 규모의 연구대상자만 모집 가능하며, 환자비용 청구 금지
(치료) 일반환자 대상으로 시행되며, 환자에게 비용 청구 가능

**** 중대·희귀·난치질환 등 한정 → 연구대상 제한(중대·희귀·난치 질환)을 삭제하여 치료에 필요한 모든 기술에 대한 임상연구가 가능하도록 개선

***** '24년도 의료질평가 지표 중 연구개발 영역에 첨단재생의료실시기관 지정 세부지표 추가

****** 고위험 임상연구계획은 위원회 의결 후, 식약처의 추가 검토·승인 필요 → 심의위원회 심의와 식약처의 검토가 동시에 시작되도록 절차 추가('23.7월~)

******* 승인된 임상연구과제에 대한 연구비용 지원(저·중·고위험 연구별 연간 3억·5억·10억 원 이내)

## '24.4.29. | 복지부, 첨단재생의료 임상연구로 기반 쌓아 치료로 이어간다[40]

- 복지부는 2024년 3월 말 기준, 첨단재생의료* 누적 임상연구계획 심의 신청 건수는 총 125건으로, 2024년 1분기에는 12건이 신청되어 2023년 같은 기간(6건) 대비 2배로 증가하였다고 밝힘.

- 국내에서는 국민의 건강 증진과 첨단재생의료기술의 국가 경쟁력 향상을 목표로, 2019년 「첨단재생바이오법」을 제정하여 시행(2020년 8월) 중이며, 첨단재생의료 및 심의위원회가 구성되고 사무국**이 설치되어 2021년부터 '첨단재생의료 임상연구제도***'를 운영 중임.

- 2021년부터 첨단재생의료 각 분야 전문가로 구성된 심의위원회는 신청된 연구계획(125건) 중 총 96건(누적)에 대한 심의를 완료하였으며, 이 중 약 44%(42건/96건)가 '임상연구 적합'으로 심의됨. 또한 적합 연구 중 50%(21건/42건)는 '타인(동종)의 배양·처리 세포, 유전자 변형·도입 세포 등을 이용'하는 '고위험 임상연구'로 나타남.

**‹심의 결과 세부 분류›**

(단위: 건수)

| 구분 | | 누적 (계) | 위험도 | | | 분야별 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 고위험 | 중위험 | 저위험 | 세포치료 | 유전자치료 | 조직공학치료 | 융복합치료 |
| 심의완료 | | 96 | 35 | 40 | 21 | 71 | 7 | 11 | 7 |
| 심의 결과 | 적합 | 42 | 21 | 13 | 8 | 28 | 6 | 4 | 4 |
| | 부적합 | 54 | 14 | 27 | 13 | 43 | 1 | 7 | 3 |

- 국내 첨단재생의료 임상연구가 세포치료 분야에 집중****되어 있기는 하지만 유전물질이 변형·도입된 인체세포등을 이용한 유전자치료***** 연구가 적합 고위험 임상연구 중 29%(6건/21건)를 차지함. 세계적으로 유전자 편집 기술을 사용한 치료제가 활발히 개발되고 있는 상황에서 국내에서도 세포 내 원하는 유전자를 도입할 수 있는 전달체(렌티바이러스)와 세포 내 특정 유전자를 제거할 수 있는 유전자 가위기술(CRISPR/Cas9)을 동시에 이용하는 연구가 심의위원회에서 적합 의결된 바 있음.

- 정부는 임상연구 활성화를 위해 연구비 지원 등 임상연구지원사업을 추진 중으로, 심의위원회·식약처에서 임상연구계획 적합·승인을 받은 후 임상연구지원사업단(재생의료진흥재단)에 사업계획서를 제출하면 연구비 적정성 평가를 거쳐 연구비를 지원받을 수 있음.

- 한편, 2024년 2월 첨단재생바이오법이 개정되어 임상연구 등을 통해 안전성 및 유효성 관련 근거가 축적된 첨단재생의료 기술의 경우, 2025년 2월부터 심의위원회에 첨단재생의료 치료계획 심의를 거쳐 지속적으로 환자에게 첨단재생의료 치료를 제공할 수 있게 됨.

* 첨단재생의료: 사람의 신체 구조 또는 기능을 재생, 회복 또는 형성하여 질환의 근본적인 치료를 가능케 하거나, 기존 의약품으로 치료가 어려운 중대·희귀·난치 질환을 치료하는 새로운 기회를 제공할 수 있는 분야로 일찍이 미국, 유럽, 일본, 대만 등 국외에서는 관련법을 제정·정비하고 연구를 지원하고 있음.

** 심의위원회 및 분야별 전문위원회 지원을 위해 사무국 설치('20.9) 후 업무 준비를 거쳐 '21.5월부터 심의업무 본격 추진

*** '첨단재생의료 임상연구'는 의료기관이 첨단재생의료실시기관(이하 재생의료기관)으로 지정받은 후, 심의위원회 및 식약처(고위험)로부터 임상연구계획 적합·승인 통보를 받아야 실시할 수 있음.

**** 전체 적합된 임상연구 건수 중 세포치료 분야 연구는 약 67%(28건/42건)

***** 유전물질이 변형 도입된 사람 또는 동물의 세포를 인체로 전달하는 치료



## '24.4.30. | 식약처, 「오가노이드 재생치료제 국내외 기술 개발 및 규제 동향」 발간[41]

- 식약처의 평가원은 2024년 4월 30일, 첨단바이오융복합연구과 주관의 용역연구개발과제 수행을 통해 「오가노이드 재생치료제 국내외 기술 개발 및 규제 동향」을 발간함.

- 해당 간행물은 관련 분야 연구개발자와 심사관련 종사자에게 제공하기 위한 목적으로 마련되었으며, 자세한 내용은 평가원 누리집의 정보마당(http://nifds.go.kr›정보마당›간행물·자료집)에서 확인할 수 있음.

## 6월

### '24.6.28. | 복지부, 첨단바이오 국제 공동연구를 위한 국내 가명정보 활용 길 열려[42]

- 첨단바이오 국제 공동연구를 위한 국내 가명정보 활용 길 열려('24.6.28.)
  - ✓ 강화된 안전조치 조건을 전제로 첨단바이오 분야 국제 공동연구에서 가명정보를 활용할 수 있도록 규제 실증특례 적용

- 2024년 6월 28일 열린 '제36차 ICT(정보통신기술) 규제샌드박스 심의위원회'는 서울대병원이 신청한 국제공동연구 데이터 플랫폼 구축에 대한 규제 실증특례 안건*에 대해 개인정보보호위원회(이하 개인정보위)가 마련한 방안 등을 부가조건으로 심의·의결함.

- 개인정보위는 국내 병원이 보유한 의료 데이터를 안전하게 가명처리하여 첨단바이오 분야 국제 공동연구에 활용할 수 있도록 하는 방안을 마련했다고 밝히며, 첨단바이오 초격차 기술 확보를 위해 세계 최고수준의 기관들과 연구 협력을 할 수 있도록 가명정보가 안전하게 활용되기 위한 강화된 안전조치를 이행하고 현장실사를 통해 사전점검을 받는 등을 전제로 국내 병원·연구자와 공동연구를 수행하는 해외 연구자가 가명정보를 조회·활용하도록 함.

- 개인정보위는 국내 병원이 보유한 가명 의료데이터를 해외 연구자가 다운로드 받는 것을 차단하고 다른 네트워크 접근이 안 되는 플랫폼 내에서만 데이터를 분석토록 하여 가명정보가 안전하게 활용될 수 있도록 하였으며, 가명처리 적정성 등에 대해 데이터심의위원회(DRB)에서 검토하도록 하고, 연구 결과물의 외부 반출 시에도 데이터심의위원회(DRB)의 심의를 거치도록 함.

- 개인정보위는 앞으로 첨단바이오 분야 국제 공동연구를 위해 규제샌드박스를 신청하는 연구자 등에 대해서도 적절한 안전조치를 검토할 것을 밝힘.

* 국가전략기술 특화연구소로 지정된 서울대병원은 의료 가명정보 활용을 위한 데이터 플랫폼을 구축하여 MIT, 하버드 등과 공동연구를 수행하는 것을 골자로 규제 샌드박스 신청



## 8월

### '24.8.20. | 식약처, 「2024년 식품의약품안전백서」 발간 및 배포[43]

- 식약처는 2024년 8월 20일, 식품, 의약품 등 국민안심 안전관리 비전제시, 식약처 주요 정책과제 추진성과를 수록한 「2024년 식품의약품안전백서(국문·영문)」을 발간 및 배포함.

- 「2024년 식품의약품안전백서(국문·영문)」의 구성 및 주요내용은 다음과 같음.

**‹구성 및 주요내용›**

1. 개요: 비전·목표, 식약처 연혁, '23년 성과 및 '24년 업무계획
2. 위해예방: 선제적 위해예방·위기대응, 식의약 소통강화, 시험·검사기관 선진화, 위생용품 안전관리
3. 식품안전: 식품·건강기능식품·수입식품·농축수산물 안전관리, 식품 기준·규격 관리, 건강한 식생활 환경 조성
4. 의료제품안전: 의약품·바이오생약·의료기기 안전관리
5. 식품의약품 안전연구개발: 위해평가 확대, 의료제품 연구 및 제품화 지원 안전성평가기술 개발
6. 부록: 조직 변천 과정, 부서별 임무, 소관법령, 규제과학 및 글로벌 진출지원

- 이번에 발행된 식품의약품안전백서에는 ▲첨단바이오의약품과 인체조직의 안전관리 및 품질관리, ▲첨단바이오의약품 글로벌 시장 진출 지원 및 품질관리, ▲첨단바이오의약품 허가·심사체계 선진화 및 국제기준 선도, ▲첨단바이오의약품 규제과학 연구 등 첨단바이오의약품과 관련된 식약처의 2023년 주요 정책과제 추진 성과 및 2024년 업무계획이 수록되어 있음.

- 「2024년 식품의약품안전백서」는 식약처 대표 누리집(http://mfds.go.kr › 통계 › 통계간행물 › 식품의약품 안전백서)에서 확인할 수 있음.

## 9월

### '24.9.5. | 복지부, 개방형 혁신(Open Innovation)을 통한 글로벌 신약 개발에 박차[44]

- 정부는 국내 제약·바이오 산업의 글로벌 경쟁력 강화와 국민 건강의 필수조건인 의약주권 확보를 위해 제약기업과 학·연·병의 개방형 혁신(Open Innovation) 전략을 바탕으로, 분절적 지원 한계를 극복하기 위해 '11년부터 과기정통부, 산업통상자원부(이하 산업부), 복지부 3개 부처 공동으로 기초연구부터 임상 및 사업화까지 신약개발의 전주기를 지원하는 범부처 국가 연구개발(R&D) 사업을 추진해왔음.

- 특히 첨단바이오 분야 선도국으로 도약하기 위한 국가 전략으로서 '24년 4월 「첨단바이오 이니셔티브」를 수립한 바 있고, 이를 바탕으로 첨단바이오 분야에 '25년 약 2.1조원 규모('24년 약 1.8조원)의 정부 연구개발(R&D) 예산을 편성하여 다부처 협업을 기반으로 한 첨단재생의료, 데이터·인공지능 융합, 팬데믹 대비 감염병 대응 역량 강화 등에 대한 정부 연구개발(R&D) 투자를 강화하였음.

- 정부는 부처간 칸막이 없이 기초연구, 물질탐색·발굴부터 임상, 사업화까지 신약개발 전주기에 대한 산·학·연·병 대상 연구개발 과제를 지원하고, 연구 주체 간 연계, 공동연구, 국내외 네트워크 구축 등을 통한 협력을 지향함. 또한 연구 컨설팅, 사업화, 화학·제조·품질관리(CMC), 기술이전 계약 지원 등을 통해 각 단계별 신약개발의 성공률을 높여 나가는 등 신약개발 분야 개방형 혁신을 핵심적 전략으로 삼고 연구개발 지원을 지속적으로 강화할 계획임.

### '24.9.9. | 식약처, 신약허가 혁신 통해 심사역량 강화, 허가기간 단축 추진[45]

✓ '신약허가 혁신 방안' 마련, 신약허가기간을 420일 → 295일로 단축
✓ 수익자부담 원칙 적용, 신약허가 수수료 4.1억원으로 재산정(중소기업은 감면)
✓ 제품별 전담 심사팀 운영, 의·약사 전문인력 등 심사역량 크게 확충

- 식약처는 세계 최고 수준의 신속한 신약 개발을 지원하기 위한 '신약허가 혁신 방안'을 마련하고, 이를 뒷받침하기 위해 수익자부담 원칙*을 전면 적용하는 내용의 「의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정」 개정안을 2024년 9월 9일 행정예고함.

- 식약처는 2024년부터 본격적으로 의약품허가총괄과 신설 등 허가조직 개편('24.5), GMP 평가 단축방안 마련('24.5) 등 '의약품 허가 혁신'을 추진해 왔으며, '신약허가 혁신 방안'의 주요 내용은 다음과 같음.

**□ 신약허가 혁신 방안 (개요)**

❶ (신속허가) 세계 최고수준의 신속한 허가로 치료기회가 앞당겨집니다.
- ◦ (주내용) 제품별 전담 심사팀을 신설하고, 임상시험(GCP)과 제조·품질관리(GMP)는 우선 심사해, 신약 허가기간을 단축
  - 임상·제조·품질 등 분야별 심사자로 구성된 전담 심사팀(10~15팀)을 운영해 업계-규제기관 간 허가 단계별 전문 상담 제공
  - 임상시험(GCP), 제조·품질관리(GMP)를 우선 심사해 신약 신속 진입 촉진

❷ (허가 수수료) 환자-산업이 윈윈하는 바이오헬스 성장동력을 만들겠습니다.
- ◦ (주내용) 신약 중심으로 허가 수수료를 글로벌 수준으로 현실화해 환자의 치료 기회는 앞당기고, 업계를 위한 제품화 지원 강화
  - 신약 중심의 허가 수수료 현실화로 환자의 필수적 치료기회는 넓히고, 약가 등 환자의 치료비용 상승 우려는 최소화
  - 수수료를 활용해 전문성과 지원을 강화하고, 중소업체에도 개발 기회를 보장해(감면) 혁신 신약 개발 위주의 바이오헬스 산업 생태계를 조성

❸ (규제역량) 전문인력 확충과 맞춤 상담을 통해 전문성을 높이겠습니다.
- ◦ (주내용) 전문 의·약사 등 역량 높은 심사자 비율을 높이고(30→70%), 맞춤형 개발 상담을 대폭 확대해, 업계·규제기관의 규제역량 제고
  - 첨단의약품 지식을 갖춤 전문 의·약사 등 인력 비율을 높이고(30→70%), 심사자 교육프로그램을 확충해 전문성 제고
  - 대면회의(심사)를 3배 이상 확대하고, 보완자료 수시 검토 절차를 신설

❹ (글로벌 표준) 해외 국가와 공동심사를 통해 국제 심사표준을 이끌겠습니다.
- ◦ (주내용) WHO 우수규제기관 등재, EMA와 허가 공동평가 등을 통해 글로벌 규제리더로 인정받아 의약품 심사의 국제 표준을 선도
  - 신약 허가 절차에 중간검토와 동료검토 등을 보완해 WHO로부터 규제시스템과 규제역량이 우수함을 인정받는 우수규제기관으로 등재
  - 해외 규제기관과 규제조화, 규제 의사결정의 투명화 등을 보완해 EMA와 의약품 공동평가 파트너로 활동하고, 글로벌 의약품 규제리더로 활동

- 이러한 혁신 방안을 뒷받침하기 위해 「의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정」 개정안은 기존 883만원에 불과한 신약허가 수수료를 수익자부담 원칙을 전면 적용, 4억 1천만 원으로 재산정**하는 내용을 담고 있음. 업계 부담 완화를 위해 ▲중소기업이 제조 신약 허가를 신청할 경우 50%, ▲유사한 내용의 허가를 추가로 신청하는 경우*** 90%의 수수료를 감면함.

* 수익자부담 원칙: 특정 정책 시행으로 이익을 얻는 수혜자가 있는 경우 그 정책의 소요 비용 등을 수익자로 하여금 부담하게 하는 재원 마련의 기본원칙

** 바이오의약품 신약(4.1억원), 신개발의료기기 수수료 재산정(9,843만원)을 주요 내용으로 하는 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 개정안, 「의료기기법 시행규칙」 개정안의 경우 9월 11일 입법예고

*** 이미 허가신청한 신약에서 용량만 증감되거나 용기만 다른 주사제(바이알, 펜, 앰플 등)를 추가 신청하는 경우

## 10월

### '24.10.1. | 국립줄기세포재생센터 공급 줄기세포치료제, 처음으로 임상시험 승인[46]

- 질병청 국립보건연구원은 국립줄기세포재생센터 GMP* 제조시설이 제조·공급한 줄기세포치료제가 처음으로 식약처와 복지부의 임상시험 및 임상연구계획 승인**을 받았다고 밝힘.
- 국립보건연구원은 연구자들이 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품의 개발 과정에서 겪는 기술적, 경제적 부담을 덜어주기 위해 국립줄기세포재생센터 GMP 제조시설을 통해 위탁개발제조 서비스(이하 제조지원)를 제공하고 있음.

**□ 국립줄기세포재생센터 GMP 제조지원 현황**

| 지원기간 | 적응증(세포기원) | 완제품 수량 | 식약처 실사 |
|---|---|---|---|
| 2018.01~2018.06 | 회전근개질환<br>(동종 제대) | MCB 6Lots, WCB 3Lots,<br>DP 3Lots, EPC 1Lots | IND신청('19.4),<br>GMP실사('19.7) |
| 2018.10~2019.05 | 무릎연골손상<br>(동종 태아연골) | MCB 3Lots, WCB 1Lot, DP<br>3Lots | IND신청('19.5),<br>GMP실사('19.7) |
| 2020.02~2020.09 | 알츠하이머<br>(동종 ESC 유래 중간<br>엽줄기세포) | DS 6Lots, DP 3Lots,<br>Placebo 1Lot | IND신청('21.3)<br>GMP실사('21.5) |
| **2020.10~2021.03** | **회전근개질환<br>(동종 제대)** | **WCB 1Lot, DP 2Lots** | **IND신청('22.6),<br>GMP실사('22.11)<br>IND승인('24.7.31)<br>임상연구승인('24.8.30)** |
| **2021.10~2022.04** | | **DP 4Lots** | |
| 2022.08~2022.12 | 뇌척수손상<br>(동종 말초신경) | DP 4Lots | IND신청('24.1.8.)<br>(심사 중) |
| 2023.03~2023.11 | 골질환<br>(동종 태아 골조직) | MCB 1Lot, DP 3Lots | 임상연구 사전<br>신청('23.9.1.) |

- 제조지원 신청은 수시로 받고 있으며, 제조지원 대상은 제조시설 운영 심의위원회의 심의를 통해 선정하고 임상시험 또는 임상연구계획 신청에 필요한 제조 및 품질시험 등 품질관리체계 전반을 지원함. 현재 GMP 제조시설에서는 이번에 승인받은 줄기세포치료제를 추가 생산하여 임상연구 및 임상시험 추진에 차질이 없도록 제조지원 중임.

* GMP(Good Manufacturing Practice): 의약품 등의 제조나 품질관리에 관한 규칙으로 우수한 의약품을 제조하기 위해 원료 입고, 제조, 출하에 이르는 모든 과정에 필요한 관리기준을 규정

** 임상시험계획 승인('24.7.31.), 임상연구계획 승인('24.8.29.)

첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품 동향 정보 조사·분석

# 국내 동향 References


1. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48556&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
2. **질병관리청**
   Available from:https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=724386&cg_code=&act=view&nPage=2
3. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48018&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
4. **과학기술정보통신부**
   Available from: https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3184242&searchOpt=ALL&searchTxt=
5. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15066&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&i
6. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_74/view.do?seq=44833&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&it
7. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15479
8. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15476
9. **식품의약품안전처**
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48378&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&i
10. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15485&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
11. **식품의약품안전평가원**
    Available from: https://www.nifds.go.kr/brd/m_18/view.do?seq=12776
12. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48490
13. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15496&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&i
14. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48523&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&it
15. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15103&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
16. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15104&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
17. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_207/view.do?seq=15011&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&it
18. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15115&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
19. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15543&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=
20. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_207/view.do?seq=15025&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
21. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15559&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
22. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15560&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
23. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15566&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
24. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15124&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1
25. **식품의약품안전처**
    Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15588&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1

26. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15591&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1

27. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48763&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1

28. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15132&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1

29. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15617&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts=A&page=1

30. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47960&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

31. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_74/view.do?seq=44761

32. 과학기술정보통신부
Available from: https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=9&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3183950&searchOpt=ALL&searchTxt=

33. 보건복지부
Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=1480050&tag=&nPage=1

34. 과학기술정보통신부
Available from: https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3184072&searchOpt=ALL&searchTxt=

35. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48055&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

36. 질병관리청
Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=724621&cg_code=&act=view&nPage=2

37. 과학기술정보통신부
Available from: https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3184186





38. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48166&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

39. 보건복지부
Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=1481124&ta

40. 보건복지부
Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=1481226&tag=&nPage=1

41. 식품의약품안전평가원
Available from: https://www.nifds.go.kr/brd/m_18/view.do?seq=12761

42. 보건복지부
Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503000000&bid=0027&act=view&list_no=1482113&tag=&nPage=1

43. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_373/view.do?seq=33263

44. 보건복지부
Available from: https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=1483019&tag=&nPage=2

45. 식품의약품안전처
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=48540&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2

46. 질병관리청
Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=726179&cg_code=&act=view&nPage=1&newsField=

# Part.4

## 국외 주요국
## 첨단바이오의약품 동향

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 2024년 국외 주요국 첨단바이오의약품 관련 소식

## 01월

03일 **유럽** EMA, 「인간 또는 동물 세포주를 사용하여 제조된 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가 관련 ICH Q5A(R2)-Step 5」 가이드라인 공개[1]

05일 **미국** FDA, 낫적혈구병 유전자치료제 LYFGENIA® 규제 조치 요약본 게시[2]

09일 **미국** CBER, 「SOPP 8401 :생물학적 제제 허가신청(BLA)과 신약 품목허가신청(NDA) 행정처리 관련 표준작업지침서 및 정책」 업데이트[3]

10일 **미국** FDA, ELEVIDYS® 처방정보(USPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[4]

**일본** PMDA, 재생의료 등 제품에 대한 '사용상 주의' 개정 지시 통지문 게재[5]

16일 **일본** MHLW, 「희귀질병용 의약품 등의 지정에 관한 취급에 대하여」 일부개정[6]

**일본** MHLW, 「우선심사 등의 처리에 대하여」 일부개정[7]

**미국** FDA, CASGEVY® 적응증 확대 관련 Approval letter 및 규제 조치 요약본 게시[8),9)]

25일 **유럽** CHMP, Abecma의 판매허가 조건 변경 권고[10]

**유럽** EMA, 파브리병 유전자치료제 'Isaralgagene civaparvovec' PRIME 자격 부여[11]

26일 **미국** 「SOPP 8101.1 :생물학적 제제의 신청자 또는 후원자와의 규제 회의 관련 표준작업지침서 및 정책」 업데이트[12]

29일 **미국** FDA, 「인간 유전체 편집을 이용한 유전자치료제」 최종 가이던스 공개[13]

**미국** FDA, 「CAR T 세포치료제 개발 시 고려사항」 최종 가이던스 공개[14]

30일 **미국** FDA, STRATAGRAFT® 처방정보(USPI)와 환자 첨부 문서(PPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[15]

## 02월

04일 **일본** PMDA, Luxturna® 검토 보고서 영문버전 공개[16]

09일 **유럽** EMA, CASGEVY® 조건부 시판 허가 승인[17]

16일 **미국** FDA, 흑색종 세포치료제 AMTAGVI® Approval Letter 공지[18]

22일 **유럽** EMA, 당뇨병성 족부 궤양 치료제 'AUP1602-C' PRIME 자격 부여[19]

## 03월

01일 **미국** FDA, YESCARTA® 처방정보(USPI) 등 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[20]

**일본** PMDA, 재생의료 등 제품에 관한 평가 중 위험성 등의 정보 게재[21]

05일 **일본** MHLW, 「재생의료 등 안전성 확보법」 및 「임상연구법」 관련 일부 개정 법률안 국회 제출[22]

08일 **미국** FDA 세포치료제 AMTAGVI® 규제 조치 요약본 게시[23]

18일 **미국** FDA, 이염성 백질디스트로피 유전자치료제 LENMELDY™ Approval Letter 공지[24]

20일 **미국** FDA, 「실사용근거(RWE) : 의약품 및 생물학적 제제의 비중재적 연구를 위한 고려사항」 가이던스 초안 공개[25]

21일 **미국** FDA, BREYANZI® 새로운 적응증 추가 관련 Supplement Approval Letter 공지[26]

25일 **유럽** EMA, 「임상시험에서 첨단치료의약품(ATMPs)의 품질, 비임상 및 임상적 요구사항에 대한 과학적 가이드라인」 공개[27]

28일 **일본** PMDA, 재생의료 등 제품에 대한 '사용상 주의' 개정 지시 통지문 게재[28]

29일 **일본** PMDA, 가공세포 등의 치험과 관련된 통지문 게재[29]

## 04월

04일 **미국** FDA, ABECMA® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[30]

05일 **미국** FDA, CARVYKTI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[31]

**미국** FDA, SKYSONA® 처방정보(USPI) 및 복약안내문(MG) 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[32]

**일본** PMDA, 의약품, 의약외품 및 재생의료 등 제품에 관한 보고 등에서의 첨부문서 등의 취급에 대하여 통지문 게재[33]

08일 **미국** FDA, 이염성 백질디스트로피 유전자치료제 LENMELDY™ 규제 조치 요약본 게시[34]

12일 **미국** FDA, KYMRIAH® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[35]

**미국** FDA, TECARTUS® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[36]

**미국** FDA, YESCARTA® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[37]

15일 **일본** MHLW, 「재생의료 등 안전성 확보법에서의 세포보관에 관한 고려사항」 공문 게재[38),39)]

18일 **미국** FDA, BCMA 또는 CD19 표적 CAR T세포 치료제 사용 후 T세포 악성종양 발생에 대한 경고 문구(Boxed Warning) 표시 요청[40]

25일 **미국** FDA, B형 혈우병 유전자치료제 BEQVEZ™ Approval Letter 공지[41]

29일 **미국** FDA, 「세포 기반 의약품 사용을 위해 세포수를 확장한 인체 동종 세포의 안전성 시험법」 가이던스 초안 공개[42]

**미국** FDA, 「세포치료제, 유전자치료제 및 조직공학제제의 제조에서 인체 및 동물 유래 물질과 구성 요소의 사용에 대한 고려사항」 가이던스 초안 공개[43]

## 05월

01일 **미국** FDA, ADSTILADRIN® 의약품 투여 준비 및 보관 관련 Supplement Approval Letter 공지[44]

13일 **미국** CBER, 2023년 생물학적 제제 및 HCT/P 일탈 연간 요약 보고서 게시[45]

15일 **미국** FDA, BREYANZI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[46]

17일 **미국** FDA, B형 혈우병 유전자치료제 BEQVEZ™ 규제 조치 요약본 게시[47]

30일 **미국** FDA, BREYANZI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[48]

31일 **유럽** EMA, B형 혈우병 유전자치료제 Durveqtix® 조건부 시판 허가 권고[49]

**유럽** EMA, 소규모 및 중소기업을 위한 가이드 발간[50]

## 06월

04일 **일본** PMDA, 재생의료 등 제품의 최적 사용 추진 가이드라인 개정[51),52)]

12일 **미국** FDA, YESCARTA® 라벨링 및 처방정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[53),54)]

**미국** FDA, TECARTUS® 라벨링 및 처방정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[55),56)]

13일 **미국** FDA, YESCARTA® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[57),58)]

**미국** FDA, TECARTUS® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[59),60)]

**미국** FDA, KYMRIAH® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[61)]

**일본** PMDA, 「가공세포 등 치험신고서 입력 매뉴얼」 개정[62)]

14일 **미국** CBER, 「재생의학 치료를 위한 자발적 합의 기준 승인 프로그램(SRP-RMT)」 가이던스 업데이트[63)]

**일본** MHLW, 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」 및 「임상연구법」 일부 개정[64)]

20일 **미국** FDA, ELEVIDYS® 적응증 확대 및 Accelerated approval 관련 Supplement Approval Letter 공지[65)]

## 07월

**10일** **미국** CBER, 「SOPP 8217 : 임상시험 계획 승인을 위한 행정처리 및 검토 관련 절차」 업데이트[66]

**11일** **미국** FDA, 「의약품, 생물학적 제제, 복합제품에 대한 사용 관련 위해성 분석(URRA)의 목적 및 내용」 가이던스 초안 공개[67]

**18일** **유럽** EMA, BCMA 또는 CD19 표적 CAR T세포 치료제 관련 DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) 배포[68]

**23일** **미국** CBER, 「SOPP 8101.1 : 의약품 및 생물학적 제제에 대한 의뢰자 및 신청자와의 규제회의」 업데이트[69]

**24일** **유럽** EMA, BEQVEZ™ 조건부 시판 허가 승인[70]

**26일** **미국** FDA, ZOLGENSMA® 이상반응 섹션 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[71]

**31일** **일본** MHLW, 후생노동대신이 지정하는 재생의료 등 제품의 일부 개정 안내[72]

**일본** MHLW, 「줄기세포 배양 상청액 및 엑소좀 등을 이용한 의료에 대하여」 안전성 관련 주의사항 안내[73]

## 08월

**01일** **미국** FDA, 전이성 활막육종 유전자치료제 TECELRA® Approval Letter 공지[74]

**05일** **미국** FDA, ADSTILADRIN® 의약품 투여 준비 및 보관 관련 Supplement Approval Letter 공지[75]

**16일** **미국** FDA, KYMRIAH® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[76]

**일본** PMDA, Breyanzi(ブレヤンジ静注)의 최적 사용 권장 가이드라인 일부개정[77),78),79]

**19일** **미국** FDA, 전이성 활막육종 유전자치료제 TECELRA® 규제 조치 요약본 게시[80]

**23일** **미국** FDA, MACI® 처방정보(USPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[81]

**29일** **미국** FDA, ELEVIDYS® 완제의약품 관리 관련 Supplement Approval Letter 공지[82]

## 09월

**06일** **일본** PMDA, 2024년도 재생의료 등 제품 사전평가 상담 접수방법 안내[83]

## 10월

**10일** **미국** CBER, 「SOPP 8402: BLA, NDA 허가신청서 보완사항에 대한 주요 개정사항 지정」 업데이트[84]

**17일** **미국** FDA, 「신생아 의약품 개발에서 장기 임상 신경발달 안전성 연구를 위한 고려사항」 가이던스 공개[85]

**22일** **미국** FDA, 「인체용 처방의약품 및 생물학적 제제 라벨링에서의 약물 상호작용 정보」 가이던스 초안 공개[86]

**23일** **유럽** EPAR†(European Public Assessment Report) 업데이트 1건[87]

## 11월

**08일** **미국** FDA, B-ALL 유전자치료제 AUCATZYL® Approval Letter, 규제 조치 요약본 게시[88),89]

**13일** **미국** FDA, 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소 결핍증 유전자치료제 KEBILIDI™ Approval Letter, 규제조치 요약본 게시[90),91]

**18일** **미국** FDA, 「자주 묻는 질문 – 세포 및 유전자치료제 개발 과정」 가이던스 초안 공개[92]

**20일** **미국** FDA, 조혈계 질환 세포치료제 REGENECYTE™ Approval Letter, 규제 조치 요약본 게시[93),94]

**27일** **미국** FDA, SKYSONA® 투여 후 혈액학적 악성종양의 심각한 위험성 조사[95]

## 12월

**19일** **미국** FDA, SR-aGVHD 세포치료제 RYONCIL® Approval Letter 공지[96]

**유럽** EMA, Alofisel EU 시장 퇴출 및 관련 내용의 DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) 배포[97),98]

**20일** **미국** 혈류 복원을 위한 무세포 조직 공학혈관 SYMVESS™ Approval Letter 공지[99),100]

**24일** **일본** MHLW, 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」에 의거한 개선명령 발표[101),102]

**27일** **일본** PMDA, 「2023년 규제과학 활동 보고서」 게시[103),104]

**미국** FDA, 「Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices」 가이던스 초안 공개[105]

**31일** **미국** FDA, 「Advanced Manufacturing Technologies Designation Program」 가이던스 공개[106]



# References


1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q5ar2-guideline-viral-safety-evaluation-biotechnology-products-derived-cell-lines-human-or-animal-origin-step-5_en.pdf
2) https://www.fda.gov/media/175250/download
3) https://www.fda.gov/media/85659/download
4) https://www.fda.gov/media/175434/download
5) https://www.pmda.go.jp/files/000266145.pdf
6) https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001285836.pdf
7) https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001285836.pdf
8) https://www.fda.gov/media/175482/download
9) https://www.fda.gov/media/175842/download
10) https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-abecma-ii-31_en.pdf
11) https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-22-25-january-2024_en.pdf
12) https://www.fda.gov/media/84040/download
13) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing
14) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products
15) https://www.fda.gov/media/175876/download
16) https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html
17) https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-editing-therapy-treat-beta-thalassemia-and-severe-sickle-cell-disease
18) https://www.fda.gov/media/176418/download?attachment
19) https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-19-22-february-2024_en.pdf
20) https://www.fda.gov/media/177113/download?attachment
21) https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0016.html
22) https://www.mhlw.go.jp/stf/topics/bukyoku/soumu/houritu/213.html
23) https://www.fda.gov/media/176893/download?attachment
24) https://www.fda.gov/media/177122/download?attachment
25) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-evidence-considerations-regarding-non-interventional-studies-drug-and-biological-products
26) https://www.fda.gov/media/177113/download?attachment
27) https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline
28) https://www.pmda.go.jp/files/000267648.pdf
29) https://www.pmda.go.jp/files/000267785.pdf
30) https://www.fda.gov/media/177545/download?attachment
31) https://www.fda.gov/media/177564/download?attachment
32) https://www.fda.gov/media/177664/download?attachment
33) https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0002.html
34) https://www.fda.gov/media/177578/download?attachment
35) https://www.fda.gov/media/178030/download?attachment
36) https://www.fda.gov/media/178072/download?attachment
37) https://www.fda.gov/media/178106/download?attachment
38) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/saisei_iryou/index.html
39) https://www.mhlw.go.jp/content/001245723.pdf
40) https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed
41) https://www.fda.gov/media/178139/download?attachment
42) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-testing-human-allogeneic-cells-expanded-use-cell-based-medical-products
43) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-human-and-animal-derived-materials-manufacture-cell-and-gene-therapy-and-tissue
44) https://www.fda.gov/media/180756/download?attachment
45) https://www.fda.gov/media/178568/download?attachment
46) https://www.fda.gov/media/178659/download?attachment
47) https://www.fda.gov/media/178688/download?attachment
48) https://www.fda.gov/media/178992/download?attachment
49) https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treatment-haemophilia-b
50) https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf

51) https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html
52) https://www.pmda.go.jp/files/000268655.pdf
53) https://www.fda.gov/media/179361/download?attachment
54) https://www.fda.gov/media/179360/download?attachment
55) https://www.fda.gov/media/179361/download?attachment
56) https://www.fda.gov/media/179360/download?attachment
57) https://www.fda.gov/media/179362/download?attachment
58) https://www.fda.gov/media/179363/download?attachment
59) https://www.fda.gov/media/179362/download?attachment
60) https://www.fda.gov/media/179363/download?attachment
61) https://www.fda.gov/media/179659/download?attachment
62) https://www.pmda.go.jp/files/000268799.pdf
63) https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/standards-development-regenerative-medicine-therapies
64) https://www.mhlw.go.jp/stf/topics/bukyoku/soumu/houritu/213.html
65) https://www.fda.gov/media/179484/download?attachment
66) https://www.fda.gov/media/156718/download?attachment
67) https://www.fda.gov/media/120341/download
68) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-yescarta#key-facts
69) https://www.fda.gov/media/84040/download?attachment
70) https://www.fda.gov/media/180356/download?attachment
71) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beqvez
72) https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/hourei/H240731I0020.pdf
73) https://www.mhlw.go.jp/content/001281987.pdf
74) https://www.fda.gov/media/180568/download?attachment
75) https://www.fda.gov/media/180756/download?attachment
76) https://www.fda.gov/media/181491/download?attachment
77) https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html
78) https://www.pmda.go.jp/files/000270021.pdf
79) https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T240820I0010.pdf
80) https://www.fda.gov/media/180981/download?attachment
81) https://www.fda.gov/media/181301/download?attachment
82) https://www.fda.gov/media/181406/download?attachment
83) https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0024.html
84) https://www.fda.gov/media/84431/download?attachment
85) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-long-term-clinical-neurodevelopmental-safety-studies-neonatal-product-development
86) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-interaction-information-human-prescription-drug-and-biological-product-labeling
87) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beqvez
88) https://www.fda.gov/media/183464/download?attachment
89) https://www.fda.gov/media/183887/download?attachment
90) https://www.fda.gov/media/183536/download?attachment
91) https://www.fda.gov/media/184353/download?attachment
92) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/frequently-asked-questions-developing-potential-cellular-and-gene-therapy-products
93) https://www.fda.gov/media/183774/download?attachment
94) https://www.fda.gov/media/184484/download?attachment
95) https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-hematologic-malignancy-following-skysona-elivaldogene-autotemcel
96) https://www.fda.gov/media/184605/download?attachment
97) https://www.ema.europa.eu/en/news/alofisel-withdrawn-eu-market
98) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/alofisel
99) https://www.fda.gov/media/184644/download?attachment
100) https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-acellular-tissue-engineered-vessel-treat-vascular-trauma-extremities
101) https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000164606_00002.html
102) https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001362222.pdf
103) https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0001.html
104) https://www.pmda.go.jp/files/000272867.pdf
105) https://www.fda.gov/media/184745/download
106) https://www.fda.gov/media/174651/download




# 가. 미국동향

## 1. 2024년 미국 첨단바이오의약품* 승인 현황

* 첨단재생의료치료제(Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT)

### (1) 미국 첨단바이오의약품 허가 현황[1]

표 2
FDA에서 시판 승인된 Cellular and Gene theraphy product 목록 (2024년 12월 31일 기준)

| 제품명 (성분명) | 적응증 | BLA STN | 개발사 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|---|
| PROVENGE (sipuleucel-T) | 무증상 또는 최소 증상 전이성 거세 저항성(호르몬 불응성) 전립선암(prostate cancer) 환자의 치료 | 125197 | Dendreon Corporation | '10.4.29. |
| LAVIV (Azficel-T) | 성인 환자의 중간(moderate)에서 깊은(severe) 코입술주름(nasolabial fold) 외관 개선을 위한 치료 | 125348 | Fibrocell Technologies, Inc. | '11.6.22. |
| GINTUIT (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen) | 성인의 점막치은질환(mucogingival conditions) 치료를 위해 외과적으로 형성된(created) 혈관 상처 부위에 국소(non-submerged) 적용 | 125400 | Organogenesis Incorporated | '12.3.9. |
| IMLYGIC (talimogene laherparepvec) | 최초 수술 후 재발한 흑색종(melanoma) 환자의 절제 불가능한 피부, 피하, 결절 병변의 국소 치료 | 125518 | BioVex Inc., a wholly owned subsidiary of Amgen, Inc. | '15.10.27. |
| MACI (autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane) | 뼈 손상여부와 관계없이 증상이 있는 성인의 단일 또는 다중 무릎 전층(full-thickness) 연골 손상(defect) 복구(repair) | 125603 | Vericel Corporation | '16.12.13. |
| KYMRIAH (tisagenlecleucel) | 불응성 또는 2차 재발이나 그 이후에 재발된 B세포 전구체 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)을 가진 25세 이하의 환자의 치료 | 125646 | Novartis Pharmaceuticals Corporation | '17.8.30. |
| | 두 가지 이상의 전신 치료 후, 상세불명의 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 고등급 B세포 림프종(high grade B-cell lymphoma, HGBCL), 소포성 림프종(Follicular Lymphoma, FL)에서 기인한 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL arising from FL)을 포함한 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종(large B-cell lymphoma, LBCL) 성인 환자의 치료 | | | '18.5.1. |
| | 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자의 치료 | | | '22.5.27. |
| YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) | 두 가지 이상의 전신 치료 후, 상세불명의 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), 고등급 B세포 림프종(HGBL), 소포성 림프종(FL)에 기인한 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL arising from FL)를 포함한 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종(LBCL) 성인 환자의 치료 | 125643 | Kite Pharma Inc. | '17.10.18. |
| | 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자의 치료 | | | '21.3.5. |
| | 1차 화학면역요법에 불응성을 나타냈거나, 1차 화학면역요법 이후 12개월 이내에 재발한 거대B세포 림프종(LBCL) 성인 환자의 치료 | | | '22.4.1. |

| 제품명 (성분명) | 적응증 | BLA STN | 개발사 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|---|
| LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) | 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이에 의한 망막디스트로피(retinal dystrophy)를 가진 환자의 치료 | 125610 | Spark Therapeutics, Inc. | '17.12.19. |
| ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) | 이중대립유전자성 SMN1 돌연변이에 의한 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy)이 있는 2세 미만의 소아 환자의 치료 | 125694 | Novartis Gene Therapies, Inc. | '19.5.26. |
| TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) | 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma, MCL) 성인 환자의 치료 | 125703 | Kite Pharma, Inc. | '20.7.24. |
| | 재발성 또는 불응성 B세포 전구체 급성 림프성 백혈병 성인 환자의 치료 | | | '21.10.1. |
| BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) | 상세불명의 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)(진행이 느린 림프종에서 기인한 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 포함), 고등급 B세포 림프종(HGBL), 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(PMBCL), 3B등급 소포성 림프종(FL grade 3B)을 포함한 거대 B세포 림프종(LBCL) 성인 환자의 치료<br>① 두 가지 이상의 전신 치료를 받은 재발성 또는 불응성 질환<br>② 1차 화학면역요법에 불응성을 나타냈거나, 1차 화학면역요법 이후 12개월 이내에 재발한 질환<br>③ 1차 화학면역요법에 대해 불응성을 나타내거나, 또는 1차 화학면역요법 이후 재발하고, 동반질환 또는 연령으로 인해 조혈모세포이식을 받을 수 환자의 치료 | 125714 | Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company | ① '21.2.5.<br>②/③ '22.6.24. |
| | BTK(Bruton's tyrosine kinase) 억제제 및 BCL-2(B-cell lymphoma-2)억제제를 포함한 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 또는 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma) 환자의 치료 | | | '24.3.21. |
| | 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성/불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자의 치료 | | | '24.5.15. |
| | BTK 억제제 및 BCL-2 억제제를 포함한 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성/불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자의 치료 | | | '24.5.30. |
| ABECMA (idecabtagene vicleucel) | 최소 두 가지 이상의 선행 치료(면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 단일클론항체 포함)를 받은 재발성 또는 불응성 다발골수종(multiple myeloma) 성인 환자의 치료 | 125736 | Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company | '24.4.4. |
| STRATAGRAFT (allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat) | 임상적으로 수술적 개입이 필요하고 손상되지 않은 진피층을 포함한 열화상(thermal burns) 성인 환자(심재성 부분층 화상)의 치료 | 125730 | Stratatech Corporation | '21.6.15. |
| RETHYMIC (allogeneic processed thymus tissue-agdc) | 선천성 무흉선증(congenital athymia)을 앓고 있는 소아 환자의 면역 재구성(Immune reconstitution) | 125685 | Enzyvant Therapeutics GmbH | '21.10.8. |
| CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) | 한 가지 이상의 선행 치료(면역조절제, 프로테아좀 억제제, 항-CD38 단일클론항체 포함) 후, lenalidomide에 불응하는 재발성 또는 불응성 다발골수종(multiple myeloma) 성인 환자의 치료 | 125746 | Janssen Biotech, Inc. | '24.4.5. |
| ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel) | 정기적인 적혈구 수혈이 필요한 β-지중해성 빈혈(β-thalassemia)을 앓고 있는 소아 및 성인 환자의 치료 | 125717 | Bluebird bio, Inc. | '22.8.17. |
| SKYSONA (elivaldogene autotemcel) | 초기, 활동성 대뇌부신백질형성장애(cerebral adrenoleukodystrophy, CALD)를 앓고 있는 4-17세 남성 아동 환자의 신경기능장애(neurologic dysfunction)의 진행을 늦추기 위한 치료 | 125755 | Bluebird bio, Inc. | '22.9.16. |
| HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec-drlb) | 현재 제9인자 예방요법(factor IX prophylaxis therapy)을 사용하고 있거나, 현재 또는 과거에 생명을 위협하는 출혈이 있었거나, 또는 중증의 자연출혈 에피소드(spontaneous bleeding episode)가 반복적으로 나타나는 선천성 제9인자 결핍증인 B형 혈우병(hemophilia B) 성인 환자의 치료 | 125772 | CSL Behring LLC | '22.11.22. |
| ADSTILADRIN (nadofaragene firadenovec-vncg) | 유두종양(papillary tumor)의 유무와 관계없이 제자리암(carcinoma in situ)을 수반하고, Bacillus Calmette-Guérin 치료에 무반응인 고위험 비근침윤성 방광암(non-muscle invasive bladder cancer) 성인 환자 | 125700 | Ferring Pharmaceuticals A/S | '22.12.16. |
| OMISIRGE (omidubicel-onlv) | 호중구 회복 시간 및 감염 발생률을 감소시키기 위해 골수제거 전처치(myeloablative conditioning) 후 제대혈(umbilical cord blood) 이식을 계획하고 있는 성인 및 12세 이상 소아 혈액종양(hematologic malignancy) 환자의 치료 | 125738 | Gamida Cell Ltd. | '23.4.17. |
| VYJUVEK (beremagene geperpavec-svdt) | 제VII형 콜라겐 알파 1번 사슬(COL7A1) 유전자에 돌연변이가 있는 생후 6개월 이상의 이영양성 수포성 표피박리증(dystrophic epidermolysis bullosa) 환자의 상처 치료 | 125774 | Krystal Biotech, Inc. | '23.5.19. |

| 제품명 (성분명) | 적응증 | BLA STN | 개발사 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|---|
| ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl) | 보행이 가능하고, DMD 유전자의 돌연변이가 확인된 뒤센근디스트로피(duchenne muscular dystrophy, DMD)를 앓고 있는 4세 이상 환자의 치료 | 125781 | Sarepta Therapeutics, Inc. | '23.6.22. |
| | 보행이 불가능하고, DMD 유전자의 돌연변이가 확인된 뒤센근디스트로피(DMD)를 앓고 있는 4세 이상 환자의 치료 | | | '24.6.20. |
| LANTIDRA (donislecel-jujn) | 집중적인 당뇨병 관리와 교육에도 불구하고 반복되는 중증 저혈당으로 인해 목표 당화혈색소(HbA1c) 수치에 도달할 수 없는 1형 당뇨병 성인 환자의 치료 | 125734 | CellTrans Inc. | '23.6.28. |
| ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec-rvox) | FDA에서 승인된 검사(FDA-approved test)를 통해 검출된 adeno-associated virus serotype 5에 대한 기존 항체가 없는 중증 A형 혈우병(hemophilia A)(선천성 제Ⅷ인자 결핍, 제Ⅷ인자 활성<1 IU/dL)을 앓고 있는 성인 환자의 치료 | 125720 | BioMarin Pharmaceutical Inc. | '23.6.30. |
| CASGEVY (exagamglogene autotemcel) | 재발성 혈관막힘위기(vasoocclusive croses, VOCs)가 있는 12세 이상의 낫적혈구병(sickle cell disease, SCD) 환자의 치료 | 125787 | Vertex Pharmaceuticals Inc. | '23.12.8. |
| | 12세 이상의 수혈 의존성 β-지중해성 빈혈(transfusion-dependent β-thalassemia, TDT) 환자의 치료 | 125785 | | '24.1.16. |
| LYFGENIA (lovotibeglogene autotemcel) | 혈관막힘사건(vaso-occlusive events, VOEs) 병력이 있는 12세 이상의 낫적혈구병(SCD) 환자의 치료 | 125788 | bluebird bio, Inc. | '23.12.8. |
| AMTAGVI (lifileucel) | PD-1 차단 항체 치료 이후 또는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자의 경우, MEK 억제제 병용 유무에 관계없이 BRAF 억제제 치료 이후 절제 불가능하거나 전이성 흑색종(melanoma) 환자의 치료 | 125773 | Iovance Biotherapeutics, Inc. | '24.2.16. |
| LENMELDY (atidarsagene autotemcel) | 증상발현 전 후기 영아(pre-symptomatic late infantile, PSLI), 증상발현 전 조기 소아(pre-symptomatic early juvenile, PSEL), 조기 증상발현 조기 소아(early symptomatic early juvenile, ESEJ)의 이염성 백질디스트로피(metachromatic leukodystrophy, MLD)의 치료 | 125758 | Orchard Therapeutics (Europe) Limited | '24.3.18. |



| 제품명 (성분명) | 적응증 | BLA STN | 개발사 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|---|
| BEQVEZ (Fidanacogene elaparvovec-dzkt) | 제IX인자(Factor IX, FIX) 예방요법을 받고 있거나, 현재 또는 과거에 생명을 위협하는 출혈이 있거나, 반복적이고 심각한 자연출혈 경험이 있으며, FDA에서 승인된 검사(FDA-approved test)를 통해 검출된 아데노부속바이러스 혈청형 Rh74var(adeno-associated virus serotype Rh74var, AAVRh74var) 캡시드에 중화 항체가 없는 중등도~중증의 B형 혈우병(hemophilia B)(선천성 FIX 결핍) 성인 환자의 치료 | 125786 | Pfizer, Inc | '24.4.25. |
| TECELRA (afamitresgene autoleucel) | 이전에 화학요법을 받은 적 있고, HLA-A*02:01P, -A*02:02P, -A*02:03P, 또는 -A*02:06P 양성이며, FDA 승인 또는 허가 받은 동반 진단기기에 의해 진단된 대로 MAGE-A4 항원을 발현하는 절제 불가능하거나 전이성 활막육종(synovial sarcoma) 성인 환자의 치료 | 125789 | Adaptimmune LLC | '24.8.1. |
| AUCATZYL (obecabtagene autoleucel) | 재발성 또는 불응성 B세포 전구체 급성 림프구성 백혈병 성인 환자의 치료 | 125813 | Autolus Limited | '24.11.8. |
| KEBILIDI (eladocagene exuparvovec-tneq) | 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소 결핍증(Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency)을 앓고 있는 성인 및 소아 환자의 치료 | 125722 | PTC Therapeutics, inc. | '24.11.13. |
| REGENECYTE (Hematopoietic Progenitor Cell, Cord Blood) | 유전적,후천적또는골수파괴치료(myeloablative treatment)로 인하여 발생한 조혈계 질환 환자의 조혈 및 면역학적 재구성 | 125764 | StemCyte, Inc. | '24.11.20. |
| RYONCIL (remestemcel-L-rknd) | 스테로이드 불응성 급성 이식편대숙주병(steroid-refractory acute graft versus host disease, SR-aGvHD)을 앓고 있는 2개월 이상 소아 환자의 치료 | 125706 | Mesoblast, Inc. | '24.12.19. |
| SYMVESS (acellular tissue engineered vessel-tyod) | 성인의 사지 동맥 및 혈관 외상 시 갑작스러운 사지 절단을 방지하고 긴급한 혈관재건술(revascularization)이 필요하거나 자가 정맥 이식이 불가능한 경우, 손상된 혈관을 대체 | 125812 | Humacyte Global, Inc. | '24.12.19. |

## (1-1) 신규 허가 현황

01.
**AMTAGVI®**

### '24.2.16. | FDA, 흑색종 세포치료제 AMTAGVI® Approval Letter 공지[2]

- 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 2024년 2월 16일, AMTAGVI®(lifileucel)의 개발사 Iovance Biotherapeutics, Inc.가 제출한 생물학적 제제 허가신청(Biologics License Applications, BLA)을 승인함. 제출한 BLA가 승인되면서 허가번호 2298(License No. 2298)로 라이센스를 획득함.
- AMTAGVI®는 PD-1 차단 항체 치료 이후 또는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자의 경우, MEK 억제제 병용 유무에 관계없이, BRAF 억제제 치료 이후 절제 불가능하거나 전이성 흑색종(unresectable or metastatic melanoma) 성인 환자의 치료를 위한 세포치료제임.
- FDA는 허가 조건으로 Iovance Biotherapeutics, Inc.에게 약물의 임상적 유익성(clinical benefit)을 확인하기 위한 적절하고 효율적으로 통제된 임상 연구를 완료하도록 요구하였으며, 임상적 유익성은 무진행 생존율(progression free survival, PFS)과 전체 생존율(overall survival, OS)의 개선과 같은 효과를 입증해야 하며, 여기서 대리결과변수(surrogate endpoint)와 임상 결과 관계에 대한 불확실성이 있다고 지적함.
- Iovance Biotherapeutics, Inc.는 21 CFR 600.14에 따라 가공, 검사, 포장, 라벨링, 보관, 유통과 관련된 모든 제조 절차를 조사하고 제품의 안전성, 순도, 효능에 영향을 미칠 수 있는 경우에는 FDA 3486 양식으로 일탈(deviation) 보고서를 제출해야 함.
- FDA는 2024년 2월 9일 및 16일에 제출된 수정안 82(amendment 82)와 87(amendment 87)에 대한 포장용기, 라벨링 초안과 2월 16일 제출된 87(amendment 87)에 대한 제품 내용 정보를 승인함. 개발사 Iovance Biotherapeutics, Inc.는 해당 Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(Structured Product Labeling, SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(automated drug registration and listing system, eLIST)을 통해 제출해야함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.3.8. | FDA, 흑색종 세포치료제 AMTAGVI® 규제 조치 요약본 게시[3]

- FDA는 2024년 3월 8일, 규제 조치 요약본을 통해 AMTAGVI®의 Accelerated approval에 대한 근거를 제시함. Accelerated approval에 대한 권고사항은 study C-144-01(cohort 2, cohort 4)에서 입증된 반응 지속 기간(duration of response, DOR) 및 객관적 반응률(objective response rate, ORR)을 기반으로 함. FDA에서 권장하는 용량으로 투여 받은 환자 73명 중 ORR은 31.5%(23명)였으며, 완전 반응률(complete response rate, CR)은 4.1%(3명), 부분반응률(partial response rate, PR)은 27.4%(20명)으로 나타남.
- 안전성(safety)은 제품을 투여 받은 환자 156명(cohort 2, cohort 4)을 대상으로 평가되었으며, 투여 후 30일 이내에 발생한 grade 4의 투여 후 이상사례(treatment-emergent adverse events, TEAE) 발생(87.8%), 투여 후 중환자실 체류(23.6%), study C-144-01 관련 사망(7.5%)을 시사함. 또한 FDA의 평가에 따르면 중대한 이상사례(serious adverse events, SAEs)는 study C-144-01 관련 사망과 관련이 있었음.
- FDA는 임상 3상 연구(IOV-MEL-301)를 통해 Accelerated Approval Postmarketing Requirement에 따라 지속 승인 여부를 결정하며, 물리화학적 제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing, and Control, CMC), 시판 후 이행 약속(PMC)을 권장하고, 주요 변경사항에 따른 분석 비교 설정에 관한 CMC 자문 의견을 승인서에 제공할 것을 권장함.

## 02. LENMELDY™

### '24.3.18. | FDA, 이염성 백질디스트로피 유전자치료제 LENMELDY™ Approval Letter 공지[4]

- FDA는 2024년 3월 18일, 증상발현 전 후기 영아(pre-symptomatic late infantile, PSLI), 증상발현 전 조기 소아(pre-symptomatic early juvenile, PSEJ), 조기 증상발현 조기 소아(early symptomatic early juvenile, ESEJ)의 이염성 백질디스트로피(MLD) 치료를 위한 렌티 바이러스 벡터 기반 유전자치료제인 LENMELDY™(atidarsagene autotemcel)를 승인함.

- FDA는 LENMELDY™의 개발사 Orchard Therapeutics (Europe) Limited.가 2023년 7월 19일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함. 또한 Orchard Therapeutics (Europe) Limited.는 21 CFR 600.14에 따라 가공, 검사, 포장, 라벨링, 보관, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사하고, 일탈이 제품의 안전성, 순도, 효능에 영향을 미칠 수 있고, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.

- FDA는 2024년 3월 18일에 제출된 수정안 61(amendment 61)에 따라 패키지 인서트를 포함한 라벨링의 초안 내용과 2024년 3월 15일에 제출된 수정안 60(amendment 60)에 따라 패키지 및 용기 라벨 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.4.8. | FDA, 이염성 백질디스트로피 유전자치료제 LENMELDY™ 규제 조치 요약본 게시[5]

- FDA는 2024년 4월 8일, Orchard Therapeutics (Europe) Limited의 유전자치료제인 LENMELDY™의 승인 사항에 대한 규제 조치 요약본을 게시함. LENMELDY™는 증상발현 전 후기 영아(PSLI), 증상발현 전 조기 소아(PSEJ), 조기 증상발현 조기 소아(ESEJ)의 이염성 백질디스트로피(MLD) 치료를 위한 유전자치료제임.

- FDA는 규제 조치 요약본을 통해 LENMELDY™ 승인에 대한 근거를 제시함.

  ① 효능은 37명의 임상시험 및 EU의 동정적 사용 프로그램(Expanded Access Program)에 등록된 피험자 분석 모집단 비교를 통해 평가되었으며, 주요 효능 결과는 운동 및 인지 기능이었음. 운동 기능은 MLD 대동작 기능 분류(Gross Motor Function Classification, GMFC-MLD) 시스템을 사용하여 평가되었으며, 인지 기능은 어린이의 연령, 발달에 따라 척도화된 신경심리검사를 사용하여 평가되었음. PSLI MLD 아동의 경우, LENMELDY™ 투여군과 후기 영아의 자연사연구(natural history)를 통하여 출생 후 도움 없이 앉지 못하는 증상(GMFC-MLD level≥5)의 첫 발현 또는 사망까지의 기간으로 정의되는 심각한 운동 장애가 개선되고 인지기능이 개선되는 결과를 보임. PSEJ MLD 아동의 경우, LENMELDY™를 투여 받지 않은 아동 및 형제·자매 비교군에 비해 운동 및 인지 기능 저하 진행 속도를 늦추는 것이 입증됨. ESEJ MLD 아동의 경우, LENMELDY™ 투여군에서 운동 기능 상실은 지속되나 인지 기능 저하 진행을 늦추는 것으로 나타난 연구대상자 수준 분석(subject-level analysis)에서 입증됨.

  ② 안전성은 LENMELDY™를 투여 받은 39명의 어린이를 대상으로 평가하였으며, 주요 위험으로는 혈전증 및 혈전색전증, 뇌염, 중증 감염, 정맥폐쇄성 질환, 혈소판 생착 지연 등이 있음. 또한 치료 후 1년 이내에 발생한 가장 흔한 부작용으로는 (열성)호중구 감소증(85%), 구내염(77%), 호흡기 감염(54%), 발진(33%), 기기 관련 감염(26%), 기타 바이러스 감염(23%), 발열(21%), 위장염(21%), 간비대(18%)로 나타남.

- FDA는 2차 악성종양의 위험성과 및 장기 안전성을 평가하고 특성화하기 위한 시판 후 요구 사항 연구를 권고하였으며, 제품에 대한 추가적인 용출물(leachable) 평가를 수행할 것을 권고함. 또한 LENMELDY™ 개발사는 제품 품질 평가와 관련된 시판 후 이행 약속(PMC)에 동의함.

03.
## BEQVEZ™

### '24.4.25. | FDA, B형 혈우병 유전자치료제 BEQVEZ™ Approval Letter 공지[6]

- FDA는 2024년 4월 25일, 현재 제IX인자 예방요법을 받고 있거나, 현재 또는 과거에 생명을 위협하는 출혈이 있었거나, 반복적이고 심각한 자연출혈 경험이 있으며, FDA에서 승인된 검사(FDA-approved test)를 통해 검출된 아데노 관련 바이러스 혈청형 Rh74var(adeno-associated virus serotype Rh74var, AAVRh74var) 캡시드에 중화 항체가 없는 중등도~중증의 B형 혈우병(선천성 제IX인자 결핍) 성인 환자의 치료제로 BEQVEZ™(fidanacogene elaparvovec-dzkt)를 승인함.

- FDA는 BEQVEZ™의 개발사 Pfizer, Inc.가 2023년 4월 28일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함. 또한 Pfizer, Inc.는 21 CFR 600.14에 따라 공정, 시험, 포장, 라벨 작업, 보관, 대기, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사해야 함. 일탈이 유통된 제품과 관련이 있고 제품의 안전성, 순도, 역가에 영향을 미칠 수 있으며, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.

- FDA는 2024년 4월 25일에 제출된 수정안 64(amendment 64)에 따라 패키지 인서트와 2024년 3월 11일에 제출된 수정안 51(amendment 51)에 따라 패키지 및 용기 라벨 초안을 포함한 라벨링 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.5.17. | FDA, B형 혈우병 유전자치료제 BEQVEZ™ 규제 조치 요약본 게시[7]

- FDA는 2024년 5월 17일, Pfizer, Inc.의 유전자치료제인 BEQVEZ™의 승인 사항에 대한 규제 조치 요약본을 게시하여 승인에 대한 근거를 아래와 같이 제시함.

① 현재 진행 중인 핵심 임상시험인 임상 3상(n=45)은 성인 B형 혈우병 환자의 치료에 대한 안전성(safety) 및 효과(effectiveness)에 대한 주요 근거를 제공하며, 완료된 임상 1/2a상은 B형 혈우병 환자에 대한 BEQVEZ™의 추가 안전성 데이터와 개념입증(proof-of-concept)을 제공함.

② 이번 승인 권고는 외인성(exogenous) FIX 제품 투여를 통한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)과 비교하였을 때, 연간 출혈률(annualized bleeding rate)에서 비열등(non-inferior)하다는 입증과 함께 현재 진행 중인 임상 3상에서 FIX 활성도가 증가한다는 입증이 1차 효능 결과(primary efficacy outcome)를 뒷받침하는 근거가 됨.

③ BEQVEZ™의 가장 흔한 이상사례는 간 아미노 전이효소(transaminases)의 증가였으며, FIX 활성 감소 여부와 관련 없이 바이러스 캡시드에 대한 면역 반응에 이차적인 것으로 판단되는 경우에 코르티코스테로이드 사용으로 완화될 수 있음. 현재까지 악성종양은 보고되지 않았으나, 주입 반응의 잠재적인 위험성, 간세포암종 위험을 포함한 악성종양, FIX에 대한 억제제 및 효능 소실에 대한 FIX의 모니터링 필요성과 주의사항에 대해서는 처방정보에 적절히 설명되어 있음.

④ BEQVEZ™ 개발사의 약물감시 계획에는 21 CFR 600.80에 따른 이상사례 보고와 BEQVEZ™로 치료 받은 220명 환자를 15년간 장기추적관찰하는 시판 후 자발적, 전향적, 다기관, 관찰 연구(C0371007)가 포함되어 있음. 또한 FDA는 이용 가능한 안전성 데이터는 위험 평가 및 완화 전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) 또는 시판 후 요구사항(Postmarketing requirements, PMR) 안전성 연구의 필요성을 나타내지 않는다고 판단했으며, 해당 의약품에 대해 합의된 시판 후 이행 약속(PMC) 안전성 연구도 없음.

## 04. TECELRA®

### '24.8.1. | FDA, 전이성 활막육종 유전자치료제 TECELRA® Approval Letter 공지[8]

- FDA는 2024년 8월 1일, 전이성 활막육종(metastatic synovial sarcoma) 성인 환자를 위한 유전자치료제인 TECELRA®(afamitresgene autoleucel)를 승인함.
- TECELRA®는 이전에 화학요법을 받은 적 있고, HLA-A*02:01P, -A*02:02P, -A*02:03P, 또는 -A*02:06P 양성이며, FDA 승인 또는 허가 받은 동반 진단기기(companion diagnostic device)에 의해 진단된 대로 MAGE-A4 항원을 발현하는 절제 불가능하거나 전이성 활막육종 성인 환자를 위한 치료제로 FDA의 Accelerated Approval 규정(21 CFR 601.41)에 따라 승인되었음.
- FDA는 개발사 Adaptimmune LLC가 Accelerated Approval에 따른 필수 연구로 제출한 시판 후 요구사항(PMR)을 안내함. 개발사는 독립적 검토 평가에 따라 전체 반응률(overall response rate, ORR) 및 성숙 반응 지속 기간(mature response duration)을 보다 정확하게 측정하여 TECELRA®의 임상적 유익성(clinical benefit)을 확인하고 설명하기 위해 ADP-0044-002(cohort 2 또는 3)의 데이터가 포함된 최종 임상 연구 보고서를 제출해야 함. 전체 반응률(ORR)과 반응 지속 기간(DOR)은 독립적인 검토를 통해 평가되며, 모든 환자는 최소 15개월 동안의 추적관찰을 통해 반응 지속 기간이 평가될 예정임.
- 개발사는 해당 임상시험에서 TECELRA®의 임상적 유익성을 확인하지 못하거나, 명시된 조건에 따라 제대로 수행하지 않은 경우 FDA는 승인을 철회할 수 있음을 안내함.
- 또한 개발사는 빠른 시일 내에 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 판촉물 관련 Accelerated Approval 규정(21 CFR 601.45)을 참고하여 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.8.19. | FDA, 전이성 활막육종 유전자치료제 TECELRA® 규제 조치 요약본 게시[9]

- FDA는 2024년 8월 19일, 규제 조치 요약본을 통해 TECELRA®의 Accelerated Approval에 대한 근거를 아래와 같이 제시함.

① TECELRA®의 안전성(safety) 및 효과(effectiveness)에 대한 주요 근거는 이전에 화학요법을 받은 적 있고, HLA-A*02:01P, -A*02:02P, -A*02:03P, 또는 -A*02:06P 양성이며, FDA 승인 또는 허가 받은 동반 진단기기(companion diagnostic device)에 의해 진단된 대로 MAGE-A4 항원을 발현하는 절제 불가능하거나 전이성 활막육종(synovial sarcoma) 성인 환자를 대상으로 진행한 임상 2상 연구인 ADP-0044-002 cohort 1(단일군, 오픈라벨)에서 제공됨.

② 이번 TECELRA®의 Accelerated approval은 전체 반응률(ORR)과 반응 지속기간(DOR)을 근거로 함. 또한, TECELRA®의 주요 위험으로 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS), 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), 지속적인 중증 혈구감소증, 감염, 2차 악성종양, 과민반응이 포함됨.

③ 개발사 Adaptimmune LLC은 적절하고 잘 통제된 임상시험을 기반으로 유효성에 대한 실질적인 증거를 제공하였으므로 FDA는 Accelerated approval을 권고함. 이후 지속적인 승인을 위해 TECELRA®의 임상적 유익성에 대한 검증이 필요하며, Accelerated approval 시판 후 요구사항(PMR)에 따라 결정됨.

④ 또한, FD&C Act의 section 506(g)(7)에 명시된 바와 같이 첨단재생의료치료제(RMAT) 지정을 받고 Accelerated approval을 받은 제품은 개발 과정에서 합의된 대로 기존의 확증 임상시험 이외에 다른 출처에서 얻은 대규모 확증 데이터 세트 수집 등의 임상적 증거를 통해 승인 후 요구사항(post-approval requirement)을 충족할 수 있음. 이에 따라 개발사는 DOR에 따른 ORR에 대해 검증하기 위해 ADP-0044-002 연구에서 추가 코호트에 대한 확증 연구를 진행하고 있음.

⑤ 안전성 분석은 환자들이 림프구 제거 후 TECELRA® 투여를 포함한 전체적인 치료 요법을 시작한 시점부터 수행되었음. 장기추적조사(long term follow-up, LTFU) 중에도 이상사례 모니터링과 수집을 계속 수행하였음. 1차 안전성 분석은 ADP-0044-002 cohort 1에서 치료받은 44명의 활막육종 환자를 대상으로 수행되었으며, 총 24명의 환자가 연구 대상 질병으로 인해 사망했고, TECELRA®를 투여한 후 30일 이상 경과한 후에 발생함. TECELRA®의 가장 흔한 이상반응(발생률≥20%)은 CRS(75.0%), 오심(65.9%), 구토(36.4%) 등이 보고됨. 그 외 특별관심이상사례로는 환자 1명이 1등급의 ICANS가 발생함.

⑥ 또한, FDA는 시판 후 요구사항(PMR)으로, TECELRA® 투여 후 2차 악성종양의 위험을 평가하기 위한 레지스트리 기반의 시판 후 안전성 관찰연구를 수행할 예정이며, 해당 연구는 활막육종 환자를 대상으로 주입 후 최대 15년 동안 장기추적조사(LTFU)을 실시할 예정임.

## 05. AUCATZYL®

### '24.11.8. | FDA, B-ALL 유전자치료제 AUCATZYL® Approval Letter 공지[10]

- FDA는 2024년 11월 8일, 재발성·불응성 B세포 전구성 급성 림프구성 백혈병(B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia) 성인 환자의 치료제로 AUCATZYL®(obecabtagene autoleucel)를 승인함.

- AUCATZYL®은 렌티바이러스 벡터(lentiviral vector, LVV)를 통해 유전자 변형된 자가 T 세포로 구성되며, 변형된 세포는 인간 CD19를 표적화하여 지속적으로 발현되는 키메릭 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR)를 갖는 유전자치료제임.

- FDA는 AUCATZYL®의 개발사 Autolus Limited가 2023년 11월 17일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함. 또한 Autolus Limited는 21 CFR 600.14에 따라 공정, 시험, 포장, 라벨 작업, 보관, 대기, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사해야 함. 일탈이 유통된 제품과 관련이 있고 제품의 안전성, 순도, 역가에 영향을 미칠 수 있으며, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.

- FDA는 2024년 11월 7일에 제출된 수정안 94(amendment 94)에 따라 패키지 인서트와 2024년 10월 2일과 10월 16일에 제출된 수정안 76(amendment 76), 수정안 82(amendment 82)에 따라 패키지 및 용기 라벨 초안을 포함한 라벨링 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.11.8. | FDA, B-ALL 유전자치료제 AUCATZYL® 규제 조치 요약본 게시[11]

- FDA는 2024년 11월 7일, 규제 조치 요약본을 통해 AUCATZYL®의 Approval에 대한 근거를 아래와 같이 제시함.

① AUCATZYL®의 안전성(safety) 및 효과(effectiveness)에 대한 주요 근거는 재발성 또는 난치성 CD19 양성 B세포 ALL을 가진 성인 환자를 대상으로 진행한 단일군, 공개 라벨, 다기관 연구인 FELIX 연구(NCT04404660)에서 제공됨.

② 주요 효과 평가 지표는 주입 후 3개월 이내에 달성된 완전 관해(complete remission, CR) 비율과 그 지속 기간임. 65명의 평가 가능한 환자 중 27명(42%; 95% 신뢰 구간[CI]: 29%, 54%)이 3개월 이내에 CR을 달성하였으며, CR의 중앙 지속 기간은 14.1개월(95% CI: 6.1, 도달하지 않음(not reached[NR])으로 나타남.

③ 주요 안전성 결과로는 주요 위험으로 사이토카인 방출 증후군(CRS), 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS), 지속적인 세포감소증(prolonged cytopenia), 감염, 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia), 혈구 탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS), 아나필락시스(anaphylaxis), 이차성 악성종양(secondary malignancy) 등이 포함됨. CRS는 75%의 환자에서 발생했으며, 이 중 3%는 3등급으로 나타남. 신경학적 독성은 64%의 환자에서 발생했으며, 이 중 12%는 3등급 이상의 중증도를 보였음. 특히 ICANS는 24%의 환자에서 발생했고, 이 중 7%는 3등급 이상의 중증도를 나타냄.

④ 또한, AUCATZYL®는 희귀의약품(Orphan Drug) 지정 및 첨단재생의료치료제(RMAT) 지정을 받았으며, 시판 후 요구사항(PMR)으로, 2027년 9월까지 소아(1~16세)의 재발성·불응성 B-ALL 및 공격성 비호지킨 림프종(aggressive mature B-cell non-Hodgkin lymphoma)에 대한 AUCATZYL®의 용량, 약동학, 안전성 및 항종양 효과 평가를 실시할 예정임. 또한, 장기 안전성 연구(long-term safety following treatment)로 2044년 6월 30일까지 AUCATZYL® 치료 후 이차성 악성종양의 위험성을 평가하기 위해 최소 500명의 성인 환자를 대상으로 한 15년간의 장기추적조사를 시행할 예정임.

## 06. KEBILIDI™

### '24.11.13. | FDA, 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소 결핍증 유전자치료제 KEBILIDI™ Approval Letter 공지[12]

- FDA는 2024년 11월 13일, 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소 결핍증(AADC deficiency)을 앓고 있는 성인 및 소아 환자를 위한 치료제로 KEBILIDI™(eladocagene exuparvovec-tneq)를 승인함.

- KEBILIDI™는 아데노부속바이러스(adeno-associated virus, AAV) 벡터 기반의 유전자치료제로, 변형된 세포에서 기능적 AADC를 발현시켜 도파민 합성을 증가시키도록 설계되었음.

- FDA는 KEBILIDI™의 개발사 PTC Therapeutics, Inc.가 2024년 3월 15일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함. 또한, PTC Therapeutics, Inc.는 21 CFR 600.14에 따라 공정, 시험, 포장, 라벨 작업, 보관, 대기, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사해야 함. 일탈이 유통된 제품과 관련이 있고 제품의 안전성, 순도, 역가에 영향을 미칠 수 있으며, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.

- FDA는 2024년 11월 13일에 제출된 수정안 61(amendment 61)에 따라 패키지 인서트를 포함한 라벨링의 초안 내용과 2024년 10월 29일에 제출된 패키지 및 용기 라벨 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.11.13. | FDA, 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소 결핍증 유전자치료제 KEBILIDI™ 규제 조치 요약본 게시[13]

- FDA는 규제 조치 요약본을 통해 KEBILIDI™의 Accelerated Approval에 대한 근거를 아래와 같이 제시함.

① KEBILIDI™의 안전성(safety) 및 효과(effectiveness)에 대한 주요 근거는 중증 AADC 결핍증을 가진 소아 환자를 대상으로 진행한 임상 2상 연구인 AADC-002(단일군, 오픈라벨)에서 제공됨. AADC 결핍증의 중증 표현형을 가진 어린이 12명(1명은 연구 중도 탈락)으로 구성된 집단 분석을 기반으로 SmartFlow Neuro cannula를 사용하여 뇌의 선조체(putamen)에 4회 주입(전방 2회, 후방 2회)하는 방식으로 평가되었음.

② 이번 KEBILIDITM의 Accelerated approval은 치료 후 48주에 Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition(PDMS-2)이라는 중간 임상 지표를 사용하여 평가된 운동 발달 지표(motor milestone)의 달성을 근거로 함. 추가적으로 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)에서 호모바닐산(homovanillic acid, HVA)의 증가와 putamen에서 18F-DOPA 흡수 증가를 통해 AADC 활성 증가를 입증하였음. 또한, KEBILIDI™의 주요 위험으로는 시술 관련 합병증 및 운동이상증(dyskinesia)이 확인되었으며, 이러한 위험은 시술 후 모니터링과 도파민 길항제 사용으로 완화될 수 있었음.

③ 개발사 PTC Therapeutics, Inc.는 적절하고 잘 통제된 임상시험을 기반으로 유효성에 대한 실질적인 증거를 제공하였으므로 FDA는 Accelerated approval을 권고함. 이후 지속적인 승인을 위해 KEBILIDI™의 임상적 유익성에 대한 검증이 필요하며, 시판 후 요구사항(PMR)에 따라 결정됨.

④ 안전성 분석은 KEBILIDI™를 투여 받은 13명의 소아 환자를 대상으로 수행되었으며, 추적관찰(follow-up) 기간은 23주에서 101주까지 다양했고 중앙값은 63주였음. 중대한 이상사례(SAEs)로 신경외과 시술 후 24시간 이내에 발생한 급성 심장/호흡부전(acute cardiac/respiratory failure)의 사례가 2건이었으며 모두 회복이 되었음. KEBILIDI™ 투여 후 첫 3개월 동안 10명(77%)의 소아에서 가장 흔하게 보고된 이상사례(adverse events, AEs)는 운동이상증(dyskinesia)이었으며, 보고된 사례 중 2건은 입원이 필요하였음. 그 외 보고된 이상 반응으로는 발열(38%), 저혈압(38%), 빈혈(31%), 침 분비 과다(23%), 저칼륨혈증(23%), 저인산혈증(23%), 불면증(23%), 저마그네슘혈증(15%)이 포함됨.

⑤ 또한, FDA는 21 CFR 600.80에 따라 시판 후 요구사항(PMR)으로, 정기적인 약물 감시 활동이 이루어질 예정이며, 현재 데이터로는 제품에 대해 위험 평가 및 완화 전략(REMS)이 필요하지 않은 것으로 판단됨.

## 07. REGENECYTE™

### '24.11.20. | FDA, 조혈계 질환 세포치료제 REGENECYTE™ Approval Letter 공지[14]

- FDA는 2024년 11월 20일, REGENECYTE™의 개발사 StemCyte, Inc.가 2022년 1월 7일에 제출한 REGENECYTE™의 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함.

- REGENECYTE™은 제대혈의 HPC이며, 유전적(inherited), 후천적(acquired), 또는 골수파괴성 치료(myeloablative treatment)로 인해 발생한 조혈계 질환 환자의 조혈 및 면역 재구성을 위하여 비혈연 기증자 조혈 전구세포(hematopoietic progenitor cell, HPC) 이식에서 적절한 준비 요법과 함께 사용하는 세포치료제임.

- REGENECYTE™의 제조사인 StemCyte, Inc.는 21 CFR 600.14에 따라 공정, 시험, 포장, 라벨 작업, 보관, 대기, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사해야 함. 일탈이 유통된 제품과 관련이 있고 제품의 안전성, 순도, 역가에 영향을 미칠 수 있으며, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.

- FDA는 2024년 11월 19일에 제출된 수정안 50(amendment 50)에 따라 패키지 인서트와 2024년 10월 18일에 제출된 수정안 48(amendment 48)에 따라 패키지 및 용기 라벨 초안을 포함한 라벨링 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.11.20. | FDA, 조혈계 질환 세포치료제 REGENECYTE™ 규제 조치 요약본 게시[15]

- FDA는 규제 조치 요약본을 통해 REGENECYTE™의 Approval에 대한 근거를 아래와 같이 제시함.

① REGENECYTE™의 안전성(safety) 및 효과(effectiveness)에 대한 주요 근거로 유전적, 후천적 또는 골수파괴성 치료로 인해 조혈 시스템에 영향을 받는 환자들을 대상으로 한 FDA 도켓(FDA-1997-N-0010 및 FDA-2006-D-0157)의 데이터와 Cord Blood Transplantation(COBLT) 연구 및 기타 과학 문헌 결과가 제출됨.

② 주요 효과 평가 지표는 호중구 회복(neutrophil recovery) 비율과 혈소판 회복(platelet recovery) 비율, 1차 이식 실패율(primary graft failure rate)임. 비혈연 기증자 HPC를 이식한 후 42일까지 호중구 회복율*이 91%, 100일까지 혈소판 회복율**이 72%를 기록하였으며, 1차 이식 실패율***은 9.3%로, 도켓 데이터셋과 비교하여 낮았음.

③ 안전성 분석에서 주요 이상사례로 주입 반응과 관련된 이상 반응, 100일 내 사망률, 이식편대숙주병(graft versus host disease, GVHD), 이식 증후군(engraftment syndrome), 기증자 세포 백혈병(donor cell leukemia), 감염 전파, 유전 질환 전파 등이 포함됨. 주입 반응****은 대부분 경미하거나 중등도였으며 적절한 치료로 관리되었고, 100일 내 사망률은 1,299명의 환자에서 25%(장기부전: 5.4%, 감염: 3.7%, 기저질환: 1.9%)로 기존 데이터와 유사한 수준이었음. 심각한 GVHD 사례도 일부 보고(2-4등급 GVHD: 42%, 3-4등급 GVHD: 19%)되었으나 예상 범위 내였음. 이식 증후군과 공여자 세포 백혈병의 발생은 드물었으며, 감염 전파나 유전 질환 전파와 관련된 사례는 확인되지 않았음. 전반적으로, REGENECYTE™의 안전성 프로파일은 기존의 동종 제대혈 이식과 유사하며, 중대한 안전성 우려는 확인되지 않았음.

④ REGENECYTE™와 관련된 안전성 문제는 확인되지 않아 시판 후 요구사항(PMR), 시판 후 약속(PMC) 또는 위험 평가 및 완화 전략(REMS)도 필요하지 않음. 신청인은 21 CFR 600.80에 따라 일상적인 약물 감시 활동을 수행할 예정임. REGENECYTE™ 투여와 관련된 각 심각한 주입 반응에 대해 15일 이내에 경고 보고서를 제출해야 함.

* 호중구 회복율: 절대 호중구 수치(ANC)가 500 cells/μL 이상으로 회복되는 비율

** 혈소판 회복(platelet recovery): 혈소판 수치가 20,000 cells/μL 이상으로 회복되는 비율

*** 1차 이식 실패율(primary graft failure rate): 이식된 세포가 조혈계 재구성을 성공적으로 이루지 못한 비율

**** 주입 반응(Infusion Reactions): 이식 후 24시간 이내에 발생하는 이상사례(AE). REGENECYTE™의 가장 흔한 주입 반응은 고혈압(Hypertension), 오심(Nausea), 구토(Vomiting), 서맥(Bradycardia) 였음.

08.
**RYONCIL®**

### '24.12.19. | FDA, SR-aGVHD 세포치료제 RYONCIL® Approval Letter 공지[16]

- FDA는 2024년 12월 19일, RYONCIL®(remestemcel-Lrknd)의 개발사 Mesoblast, Inc.가 2020년 1월 31일에 제출한 RYONCIL®의 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 승인함.
- RYONCIL®은 중간엽 줄기세포(mesenchymal stromal cells, MSCs)를 포함하는 세포치료제로, 스테로이드 불응성 급성 이식편대숙주병(SR-aGVHD)을 앓는 2개월 이상의 소아 환자의 치료제임.
- RYONCIL®의 제조사인 Mesoblast, Inc.는 21 CFR 600.14에 따라 공정, 시험, 포장, 라벨 작업, 보관, 대기, 유통과 관련된 모든 제조 일탈(deviation)을 조사해야 함. 일탈이 유통된 제품과 관련이 있고 제품의 안전성, 순도, 역가에 영향을 미칠 수 있으며, 규정과는 다른 기준을 충족하는 경우에는 FDA 3486 양식으로 보고서를 제출해야 함.
- FDA는 2024년 12월 18일에 제출된 수정안 123(amendment 123)에 따라 패키지 인서트와 2024년 12월 19일에 제출된 수정안 115(amendment 115)에 따라 패키지 및 용기 라벨 초안을 포함한 라벨링 초안을 승인함. 이에 따라 개발사는 해당 letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

09.
**SYMVESS™**

### '24.12.20. | FDA, 혈류 복원을 위한 무세포 조직공학혈관 SYMVESS™ Approval Letter 공지[17,18]

- FDA는 2024년 12월 19일, 성인의 사지 동맥 손상으로 인해 긴급 재혈관화(혈류 복원)가 필요하지만 자가 정맥 이식이 불가능한 경우 성인 환자에게 사용 가능한 최초의 무세포 조직공학 혈관인 SYMVESS™(acellular tissue engineered vessel-tyod)를 승인함.
- SYMVESS™은 인간 혈관에 존재하는 인체 세포외기질(extracellular matrix, ECM) 단백질로 구성된 멸균 무세포 조직공학혈관으로, 사람의 대동맥 조직에서 유래한 혈관 평활근 세포를 이용한 조직 공학 기술로 제조됨. SYMVESS™는 환자의 손상된 혈관을 대체하기 위해 외상 후 외과적으로 이식되는 1회용 제품임.



## (1-2) 적응증 확대 현황

01.
**CASGEVY®**

### '24.1.16. | FDA, CASGEVY® 적응증 확대 관련 Approval letter 및 규제 조치 요약본 게시[19,20]

- FDA는 2023년 12월 16일, 12세 이상의 낫적혈구병 환자의 치료를 위한 세포 기반 유전자치료제로 승인받은 CASGEVY®(exagamglogene autotemcel)의 적응증 확대 관련 Approval letter 및 새로운 적응증에 대한 규제 조치 요약본을 게시함. 2024년 1월 16일, 추가로 승인된 적응증은 수혈 의존성 β-지중해성 빈혈(transfusion-dependent β-thalassemia, TDT)임.
- 추가된 적응증에 대한 안전성(safety) 및 유효성(effectiveness) 정보는 TDT를 가진 총 52명의 12~35세 환자들을 대상으로 진행한 단일군, 다기관 1/2/3상 임상시험(Study 111)을 통해 평가되었음. 1차 효능 평가변수는 최소 12개월간 수혈을 받지 않는 수혈 독립(transfusion independence, TI)을 달성하는 것(TI12)임. 52명의 피험자 중 효능 평가를 할 수 있을 만큼 충분한 추적관찰 시간을 가진 35명의 피험자 중 32명(91.4%)에서 TI12를 달성함. 52명의 피험자 중 투여 후 중대한 이상반응(serious adverse reaction)은 피험자의 32%에서 관찰되었으며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 정맥폐쇄성 간질환, 폐렴, 저산소증, 혈소판 감소증 등이 있음. 혈액학적, 위장관 및 점막의 후유증은 대부분 CASGEVY® 투여를 위한 골수제거 전처치(myeloablative conditioning)로 인해 발생한 이상사례였음.
- CASGEVY®는 시판 후 안전성 모니터링이 수행될 예정이며, 21 CFR 600.80에 따른 이상사례 보고와 유전체 편집 후 2차 악성종양 및 오프타겟 효과(off-target effects)에 대해 강화된 약물감시 활동(pharmacovigilance activitie)이 이루어질 예정임. 강화된 약물감시 활동에는 2차 악성종양 및 오프타겟 효과와 관련된 모든 임상 증상에 대한 신속 보고(15일)가 포함됨.

## 02. BREYANZI®

### '24.3.21. | FDA, BREYANZI® 새로운 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[21]

- FDA는 2023년 9월 13일, BREYANZI®(lisocabtagene maraleucel)의 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company가 제출한 BLA 보완 자료를 2024년 3월 21일에 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 BREYANZI®는 FDA의 Accelerated approval 규정에 따라 BTK(Bruton's tyrosine kinase) 억제제 및 BCL-2(B-cell lymphoma-2) 억제제를 포함한 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 또는 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma) 환자의 치료제로 적응증이 확대됨. 또한 승인된 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 수정 사항을 승인함.
- FDA의 Accelerated approval 규정의 법적 조항에 따라 BREYANZI®에 대한 임상적 유익성(clinical benefit)을 검증하고 설명하기 위해 추가적인 연구를 수행해야 함. 개발사는 제출한 시판 후 요구사항(PMR)에 따라 연구를 수행할 예정임.
- FDA는 2024년 3월 13일 제출된 수정안 24(amendment 24)에 대한 패키지 라벨링 초안을 승인함. 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 SPL 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.



### '24.5.15. | FDA, BREYANZI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[22]

- FDA는 2024년 5월 15일, BREYANZI®의 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company가 2023년 11월 22일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- 이번 BLA 보완 요청이 승인되면서 FDA의 Accelerated approval 규정에 따라 BREYANZI®는 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성·불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자의 치료제로 적응증이 확대됨. 또한 위험 평가 및 완화 전략(REMS) 웹사이트와 미국 패키지 인서트(U.S. package insert, USPI)를 일치시키기 위해 승인된 REMS에 대한 수정 및 REMS 자료의 명확성을 향상시키기 위한 편집 변경을 승인함.
- FDA의 Accelerated approval 규정에 따라 적절하고 잘 통제된 임상시험을 통해 생물학적 제제가 역학, 치료적, 병태생리학적 또는 기타 근거를 기반으로 임상적 유익성(clinical benefit)을 예측할 수 있는 대리 평가변수(surrogate endpoint)에 영향을 미친다는 것을 입증하거나, 생존 또는 비가역적 이환율(irreversible morbidity) 이외의 임상적 평가변수에 미치는 영향을 근거로 생물학적 제제에 대한 판매승인을 부여할 수 있음. 따라서 해당 승인을 받으려면, 대리 평가변수와 임상적 유익성의 관계 또는 관찰된 임상적 유익성과 최종 결과의 관계에 불확실성이 있는 경우 생물학적 제제를 추가로 연구하여 임상적 유익성을 검증하고 설명해야 함.
- BREYANZI®의 임상적 유익성은 첫 번째 객관적 질병 반응(objective disease response) 후 최소 24개월 이상 관찰한 TRANSCEND FL 연구에서 모든 반응자에 대한 전체 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR) 등의 효과로 입증됨. 개발사는 2024년 4월 16일에 제출한 시판 후 요구사항(PMR)에 명시된 대로 TRANSCEND FL 연구의 데이터세트를 포함하여 최종 보고서를 수집하여 제출해야 함. 해당 임상시험에서 BREYANZI®의 임상적 유익성을 확인하지 못하거나, 명시된 조건에 따라 제대로 수행하지 않은 경우 FDA는 승인을 철회할 수 있음을 안내함.
- 또한 FDA는 2024년 5월 13일 제출된 수정안 438(amendment 438)에 대한 패키지 라벨링 초안을 승인함. 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.5.30. | FDA, BREYANZI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[23]

- FDA는 2024년 5월 30일, BREYANZI®의 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company가 2023년 11월 30일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA) 보완 자료를 승인함.
- 이번 BLA 보완 요청이 승인되면서 BREYANZI®는 BTK(Bruton's tyrosine kinase) 억제제 및 BCL-2 억제제를 포함하여 최소 두 가지 이상의 치료를 받은 재발성·불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자의 치료제로 새로운 적응증이 확대됨. 또한 위험 평가 및 완화 전략(REMS) 웹사이트와 새로운 적응증과 관련한 라벨링 변경 사항을 일치시키기 위해 승인된 REMS에 대한 수정을 승인함.
- FDA는 2024년 3월 24일 제출된 수정안 18(amendment 18)에 대한 패키지 인서트 라벨링 초안을 승인함. 개발사 Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



## 03. ABECMA®

### '24.4.4. | FDA, ABECMA® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[24]

- FDA는 2024년 4월 4일, ABECMA®(idecabtagene vicleucel)의 개발사 Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company가 2023년 2월 15일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA) 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 ABECMA®는 면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 단일클론항체를 포함하는 최소 2가지 이상의 치료를 받은 재발성·불응성 다발골수종 성인 환자의 치료제로 적응증이 확대됨. 또한 승인된 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 주요 수정 사항(REMS 목표 수정, 교육 및 트레이닝 자료 요구 사항 삭제 등)도 승인됨.
- FDA는 2024년 4월 4일 제출된 수정안 65(amendment 65)에 대한 패키지 라벨링 초안과 의약품 가이드 초안 및 2023년 2월 15일 제출된 수정안 0(amendment 0)에 따른 제출된 상자, 용기 라벨 초안을 승인함. 개발사 Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

04.
**CARVYKTI®**

### '24.4.5. | FDA, CARVYKTI® 적응증 확대 관련 Supplement Approval Letter 공지[25]

- FDA는 2024년 4월 5일, CARVYKTI®(ciltacabtagene autoleucel)의 개발사 Janssen Biotech, Inc.가 2023년 6월 6일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 CARVYKTI®는 CARTITUDE-4 임상시험(NCT04181827) 결과를 바탕으로 프로테아좀 억제제, 면역조절제를 포함하여 최소 1가지의 치료를 받은 적이 있고, lenalidomide에 불응하는 재발성·불응성 다발골수종 성인 환자의 치료제로 적응증이 확대됨. 또한 승인된 REMS에 대한 수정안도 함께 승인됨.
- FDA는 2024년 4월 5일 제출된 수정안 52(amendment 52)에 대한 패키지 라벨링 초안과 복약안내문(Medication Guide, MG) 초안을 승인함. 개발사 Janssen Biotech, Inc.는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

05.
**ELEVIDYS®**

### '24.6.20. | ELEVIDYS® 적응증 확대 및 Accelerated approval 관련 Supplement Approval Letter 공지[26]

- FDA는 2024년 6월 20일, ELEVIDYS®(delandistrogene moxeparvovec-rokl)의 개발사 Sarepta Therapeutics, Inc.가 2023년 12월 21일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA) 보완 자료를 승인함.
- 이번 BLA 보완 요청 승인으로 ELEVIDYS®는 보행이 가능하고 뒤센근디스트로피(DMD) 유전자에 돌연변이가 확인된 최소 4세 이상의 DMD 환자를 위한 치료제로 적응증 확대 승인되었으며, 그와 동시에 보행이 불가능한 DMD 환자에 대해도 FDA의 Accelerated approval에 따라 승인됨.
- 또한, 개발사는 2024년 6월 11일에 제출한 시판 후 요구사항(PMR)에 따라, 보행이 불가능하고 DMD 유전자 돌연변이가 확인된 DMD 환자에서 ELEVIDYS®의 임상적 유익성을 검증하고 확인하기 위한 무작위 대조 임상시험을 실시하여 결과를 제출해야 함.
- FDA는 2024년 6월 17일에 제출된 수정안 21(amendment 21)에 따라 패키지 인서트 라벨링 초안 내용을 승인함. 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 위반 사항 없이 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



## (1-3) 허가정보 변경 현황

01.
**LYFGENIA®**

### '24.1.5. | FDA, 낫적혈구병 유전자치료제 LYFGENIA® 규제 조치 요약본 게시[27]

- FDA는 bluebird bio, Inc.의 줄기세포 기반 유전자치료제인 LYFGENIA®(lovotibeglogene autotemcel)의 허가 사항에 대한 규제 조치 요약본을 게시함. LYFGENIA®는 혈관막힘사건(vaso-occlusive events, VOEs)병력이 있는 12세 이상의 낫적혈구병(sickle cell disease, SCD) 환자를 위한 유전자치료제임.
- 안전성(safety) 및 유효성(effectiveness)은 낫적혈구병(SCD)을 가진 12~50세 환자 총 54명을 대상으로 진행한 다기관 1/2상 임상시험(Study Hgb 206)을 통해 평가되었음. 1차 효능 평가변수는 LYFGENIA® 투여 6~18개월 사이의 VOEs 완전 관해(VOE-CR) 여부로, 유효성 평가 집단에 포함된 32명의 피험자 중 28명(88%)에서 달성했음. 가장 흔한 부작용에는 구내염, 혈소판 감소증, (열성)호중구 감소증, 빈혈, 백혈구 감소증이 있음. LYFGENIA® 투여 후 3명의 피험자는 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome)으로 사망해 혈액학적 악성종양 발생에 대해 의약품 라벨링에 경고문이 표시됨.
- LYFGENIA®는 시판 후 안전성 모니터링이 수행되며, 21 CFR 600.80에 따른 이상사례 보고와 혈액학적 악성종양을 포함한 악성종양에 대해 강화된 약물감시 활동(pharmacovigilance activity)이 이루어질 예정임. 악성종양에 대한 신속 보고(15일)와 정기적인 안전성 보고를 통해 악성종양에 대한 안전성 평가도 진행할 계획임.
- 또한, LYFGENIA®에 대한 안전성 시판 후 요구사항(postmarketing requirement, PMR)의 일환으로 악성종양 위험성 평가를 위해 250명의 SCD 환자를 대상으로 최대 15년의 장기적인 관찰연구(REG-503)를 수행할 예정임. 시판 후 이행 약속(postmarketing commitment, PMC)에는 의약품에 분석에 대한 완건성* 평가를 수행해야 함.

* 완건성(robustness): 시험방법의 조건이 일부 의도적으로 변경되었을 때 측정값이 영향을 받지 않는지에 대한 척도. 시험방법이 통상 사용되는 동안 그 시험방법을 얼마나 신뢰할 수 있는 지에 대한 지표

## 02. ELEVIDYS®

### '24.1.10. | FDA, ELEVIDYS® 처방정보(USPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[28]

- FDA는 2023년 8월 10일, ELEVIDYS®(delandistrogene moxeparvovec-rokl)의 개발사 Sarepta Therapeutics, Inc.가 사용 중 정치시간*을 4시간에서 6시간으로 연장하기 위해 제출한 BLA의 보완 요청을 승인함. BLA 보완 요청이 승인되면서 충전된 주사기(filled syringe)에서 최대 6시간까지 보관이 가능함.
- FDA는 2023년 8월 10일에 제출된 라벨링 초안 내용을 승인함. Sarepta Therapeutics, Inc.는 해당 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 SPL 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. Sarepta Therapeutics, Inc.는 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

* 정치시간(hold time) : 공정·작업 단위의 서로 다른 단계에서 특정 중간체를 보관하는데 제한된 시간

### '24.8.29. | ELEVIDYS® 완제의약품 관리 관련 Supplement Approval Letter 공지[29]

- FDA는 2024년 8월 29일, ELEVIDYS®의 개발사 Sarepta Therapeutics, Inc.가 2024년 5월 30일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA) 변경 요청 자료를 승인함.
- 이번 BLA 변경 요청 승인으로 주사기에 채워진 ELEVIDYS®의 정치시간(hold time)*을 기존 6시간에서 12시간으로 연장됨.
- 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 위반 사항 없이 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

* 정치시간(hold time) : 공정·작업 단위의 서로 다른 단계에서 특정 중간체를 보관하는데 제한된 시간



## 03. STRATAGRAFT®

### '24.1.30. | FDA, STRATAGRAFT® 처방정보(USPI)와 환자 첨부 문서(PPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[30]

- FDA는 2023년 8월 1일, 외과적 처치가 필요한 환자의 피부 재생 치료를 촉진하고 상처를 봉합하기 위해 투여되는 STRATAGRAFT®(allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat)의 개발사 Stratatech Corporation가 제출한 BLA의 보완 요청을 승인함. BLA 보완 요청이 승인되면서 이종이식제제(xenotransplantation product) 요구사항의 변화를 반영해 처방정보(U.S. Prescribing Information, USPI)와 환자 첨부 문서(Patient Package Insert, PPI)가 업데이트됨.
- FDA는 2024년 1월 29일에 제출된 수정안 1(amendment 1)에 대한 패키지 인서트와 환자 첨부 문서 초안 내용을, 2023년 8월 1일 제출된 수정안 0(amendment 0)에 대한 포장용기 라벨링 초안 내용을 승인함. Stratatech Corporation는 해당 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 SPL 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

## 04. YESCARTA®

### '24.3.1. | FDA, YESCARTA® 처방정보(USPI) 등 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[31]

- FDA는 2023년 8월 31일, YESCARTA®(axicabtagene ciloleucel)의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)의 보완 요청을 2024년 3월 1일에 승인함. BLA 보완 요청이 승인되면서 처방정보(USPI) 라벨의 section 5.8(Secondary Malignancies) 및 section 6.3(Postmarketing Experience)을 수정하였고, 2건의 주입 관련 반응에 대해 안전성 검토 후 회사핵심 자료문서(Company Core Data Sheet) v13.0 및 v14.0과 일치하도록 변경됨.
- 또한 FDA는 2024년 1월 31일에 제출된 수정안 4(amendment 4)에 대한 패키지 인서트와 라벨링 초안 내용을 승인함.
- 개발사 Kite Pharma, Inc. 는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.4.12. | FDA, YESCARTA® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[32]

- FDA는 2024년 4월 12일, YESCARTA®의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 2월 16일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 YESCARTA®는 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역요법에 따른 T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보가 포함되도록 패키지 인서트(박스형 경고문, 경고 및 주의사항, 시판 후 경험, 환자 상담 정보 및 복약안내문)가 업데이트됨.
- 해당 보완자료의 검토는 2024년 1월 19일에 "안전성 라벨링 변경 안내 서한(SAFETY LABELING CHANGE NOTIFICATION LETTER)"과 관련하여 FDCA section 505(o)(4)에 따라 YESCARTA®의 라벨링에 포함되어야 한다고 판단되는 새로운 안전성 정보를 안내하기 위해 진행되었으며, 그 정보는 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역 요법 후 입원 및 사망을 포함한 심각한 결과를 초래하는 T세포 악성종양 위험과 관련이 있음.
- FDA는 2024년 4월 12일에 제출된 패키지 라벨링 초안과 복약안내문 초안을 승인함. 개발사 Kite Pharma, Inc.는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



### '24.6.12. | FDA, YESCARTA® 라벨링 및 처방정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[33,34]

- FDA는 2024년 6월 12일, YESCARTA®의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 3월 26일에 제출한 BLA를 보완하여 각 제품의 처방정보 라벨을 수정 요청을 승인함.
- 이번 요청이 승인되면서 YESCARTA®의 처방정보 라벨의 section2.2 투여(Administration), section 5.3 경고 및 주의사항(Warnings and Precautions): YESCARTA®, section 17 환자 상담 정보(Patient Counseling Information)가 수정되었음. 이번 라벨 수정을 통해 YESCARTA®의 위험 평가 및 완화 전략(REMS) 업데이트를 반영하여, 의료 전달 체계(healthcare delivery system)에서 REMS를 준수하는데 따르는 부담을 최소화함.
- FDA는 2024년 4월 19일에 제출된 수정안 2(amendment 2)에 따라 패키지 인서트와 라벨링 초안 내용을 승인함. 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 위반 사항 없이 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.6.12. | FDA, YESCARTA® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[35,36]

- FDA는 2024년 6월 12일, YESCARTA®의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 3월 25일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)를 보완하고, 승인된 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 주요 수정 사항을 포함하도록 승인함.
- 이번에 승인된 REMS의 수정 사항은 다음과 같음.
  - REMS 목표 수정: YESCARTA® 및/또는 TECARTUS®를 처방, 조제, 또는 투여하는 사람들이 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경독성(neurotoxicity, NT)의 위험을 관리하는 방법을 인지하도록 한다는 목표는 약물의 유익성이 위험을 상회하여 더 이상 필요하지 않으므로 삭제해야 함.
  - 교육 및 훈련 자료 요구사항 삭제: 환자 카드, 프로그램 훈련, 지식 평가, 이상반응(adverse reaction) 관리 가이드
  - CRS 또는 신경학적 독성을 암시하는 중대한 이상사례를 REMS에 보고해야하는 요구사항 삭제
- YESCARTA®의 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.

## 05. SKYSONA®

### '24.4.5. | FDA, SKYSONA® 처방정보(USPI) 및 복약안내문(MG) 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[37]

- FDA는 2024년 4월 5일, SKYSONA®(elivaldogene autotemcel)의 개발사 bluebird bio, Inc.가 2023년 10월 5일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 SKYSONA®는 환자 모니터링, 상담 정보를 포함하여 혈액암(hematologic malignancy) 관련 업데이트된 안전성 정보 및 경고 및 주의사항(warnings and precautions) 및 이상반응(adverse reactions)의 가독성을 개선하기 위한 설명이 포함되도록 처방정보(USPI) 및 복약안내문(MG)이 보완되었음.
- FDA는 2024년 4월 5일에 제출된 패키지 라벨링 초안과 복약안내문(MG) 초안을 승인함. 개발사 bluebird bio, Inc.는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



## 06. TECARTUS®

### '24.4.12. | FDA, TECARTUS® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[38]

- FDA는 2024년 4월 12일, TECARTUS®(brexucabtagene autoleucel)의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 2월 16일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 TECARTUS®는 B세포 성숙항원(B-cell maturation antigen, BCMA) 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역요법에 따른 T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보가 포함되도록 패키지 인서트지(박스형 경고문, 경고 및 주의사항, 시판 후 경험, 환자 상담 정보 및 복약안내문)가 업데이트됨.
- 해당 보완자료의 검토는 2024년 1월 23일에 "안전성 라벨링 변경 안내 서한(SAFETY LABELING CHANGE NOTIFICATION LETTER)"과 관련하여 연방 식품, 의약품 및 화장품법(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA) section 505(o)(4)에 따라 TECARTUS®의 라벨링에 포함되어야 한다고 판단되는 새로운 안전성 정보를 안내하기 위해 진행되었으며, 그 정보는 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역 요법 후 입원 및 사망을 포함한 심각한 결과를 초래하는 T세포 악성종양 위험과 관련이 있음.
- FDA는 2024년 4월 12일에 제출된 패키지 인서트 라벨링 초안과 복약안내문 초안을 승인함. 개발사 Kite Pharma, Inc.는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.6.12. | FDA, TECARTUS® 라벨링 및 처방정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[39,40]

- FDA는 2024년 6월 12일, TECARTUS®의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 3월 26일에 제출한 BLA를 보완하여 각 제품의 처방정보 라벨을 수정 요청을 승인함.
- 이번 요청이 승인되면서 TECARTUS®의 처방정보 라벨의 section 2.2 투여(Administration), section 5.3 경고 및 주의사항(Warnings and Precautions): TECARTUS® REMS, section 17 환자 상담 정보(Patient Counseling Information)가 수정되었음. 이번 라벨 수정을 통해 TECARTUS®의 위험 평가 및 완화 전략(REMS) 업데이트를 반영하여, 의료 전달 체계(healthcare delivery system)에서 REMS를 준수하는데 따르는 부담을 최소화함.
- FDA는 2024년 4월 19일에 제출된 수정안 2(amendment 2)에 따라 패키지 인서트와 라벨링 초안 내용을 승인함. 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 위반 사항 없이 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.6.12. | FDA, TECARTUS® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[41,42]

- FDA는 2024년 6월 12일, TECARTUS®의 개발사 Kite Pharma, Inc.가 2024년 3월 25일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)를 보완하고, 승인된 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 주요 수정 사항을 포함하도록 승인함.
- 이번에 승인된 REMS의 수정 사항은 다음과 같음.
  - REMS 목표 수정: YESCARTA® 및/또는 TECARTUS®를 처방, 조제, 또는 투여하는 사람들이 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경독성(NT)의 위험을 관리하는 방법을 인지하도록 한다는 목표는 약물의 유익성이 위험을 상회하여 더 이상 필요하지 않으므로 삭제해야 함.
  - 교육 및 훈련 자료 요구사항 삭제: 환자 카드, 프로그램 훈련, 지식 평가, 이상반응(adverse reaction) 관리 가이드
  - CRS 또는 신경학적 독성을 암시하는 중대한 이상사례를 REMS에 보고해야하는 요구사항 삭제
- TECARTUS®의 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.



## 07. KYMRIAH®

### '24.4.12. | FDA, KYMRIAH® T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[43]

- FDA는 2024년 4월 12일, KYMRIAH®(tisagenlecleucel)의 개발사 Novartis Pharmaceuticals Corporation이 2024년 2월 22일에 제출한 BLA 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 KYMRIAH®는 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역요법에 따른 T세포 악성종양 위험에 대한 안전성 정보가 포함되도록 패키지 인서트(박스형 경고문, 경고 및 주의사항, 시판 후 경험, 환자 상담 정보 및 복약안내문)가 업데이트됨.
- 해당 보완자료의 검토는 2024년 1월 19일에 "안전성 라벨링 변경 안내 서한(SAFETY LABELING CHANGE NOTIFICATION LETTER)"과 관련하여 FDCA section 505(o)(4)에 따라 KYMRIAH®의 라벨링에 포함되어야 한다고 판단되는 새로운 안전성 정보를 안내하기 위해 진행되었으며, 그 정보는 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 T세포 면역 요법 후 입원 및 사망을 포함한 심각한 결과를 초래하는 T세포 악성종양 위험과 관련이 있음.
- FDA는 2024년 4월 10일 수정안 2(amendment 2)에 따라 제출된 패키지 인서트 라벨링 초안과 복약안내문 초안을 승인함. 개발사 Novartis Pharmaceuticals Corporation는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.6.13. | FDA, KYMRIAH® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[44]

- FDA는 2024년 6월 13일, KYMRIAH®의 개발사 Novartis Pharmaceuticals Corporation이 2024년 3월 25일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)를 보완하고, 승인된 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 주요 수정 사항을 포함하도록 승인함.
- 이번에 승인된 REMS의 수정 사항은 다음과 같음.
  - REMS 목표 수정: 'KYMRIAH®를 처방, 조제, 또는 투여하는 사람들이 CRS 및 NT의 위험을 관리하는 방법을 인지하도록 한다.'는 목표는 약물의 유익성이 위험을 상회하여 더 이상 필요하지 않으므로 삭제해야 함.
  - 교육 및 훈련 자료 요구사항 삭제: 환자 카드, 실시간 교육 프로그램, 지식 평가
  - CRS 또는 신경학적 독성을 암시하는 중대한 이상사례를 REMS에 보고해야하는 요구사항 삭제
- KYMRIAH®의 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.

### '24.8.16. | FDA, KYMRIAH® REMS 주요 수정 사항 관련 Supplement Approval Letter 공지[45]

- FDA는 2024년 8월 16일, KYMRIAH®의 개발사 Novartis Pharmaceuticals Corporation가 2024년 7월 17일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)에 대한 보완 요청을 승인하였음. 이번 승인은 위험 평가 및 완화 전략(REMS)에 대한 경미한 수정사항을 포함함.
- 이번에 승인된 REMS의 수정 사항은 디지털 플랫폼 변경으로 인한 KYMRIAH® REMS 웹사이트의 시작 페이지 레이아웃을 변경하는 내용임.
- KYMRIAH®의 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.



## 08. ADSTILADRIN®

### '24.5.1. | FDA, ADSTILADRIN® 의약품 투여 준비 및 보관 관련 Supplement Approval Letter 공지[46]

- FDA는 2024년 5월 1일, ADSTILADRIN®(nadofaragene firadenovec-vncg)의 개발사 Ferring Pharmaceuticals A/S가 2023년 12월 18일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA) 보완 자료를 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 ADSTILADRIN®는 의약품 투여 전 주사기에 보관할 수 있는 시간이 6시간으로 연장됨. 또한 2024년 4월 18일에 FDA가 발행한 Supplement Approval Letter에 라벨링 관련 언급이 누락되었음을 안내함.
- FDA는 ADSTILADRIN®의 개발사 Ferring Pharmaceuticals A/S가 2023년 12월 18일에 제출한 라벨링 패키지 인서트 초안을 승인하였으며, 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

### '24.8.5. | FDA, ADSTILADRIN® 의약품 투여 준비 및 보관 관련 Supplement Approval Letter 공지[47]

- FDA는 2024년 8월 5일, ADSTILADRIN®의 개발사 Ferring Pharmaceuticals A/S가 2024년 4월 9일에 제출한 변경 요청을 승인함.
- 제품에 대한 변경사항으로 해동된 ADSTILADRIN®의 냉장 보관 기간을 2~8°C 사이에서 7일 및 실온에서 24시간 보관으로 연장하도록 함. 또한, 해동 지침 및 보관 시간에 대한 수정된 설명을 포함한 개정된 처방정보(USPI) 라벨과 구축된 제품 라벨링(SPL) 초안도 승인됨.
- 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야하며, 모든 판촉물은 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.

09.
## ZOLGENSMA®

### '24.7.26. | FDA, ZOLGENSMA® 이상반응 섹션 업데이트 관련 Supplement Approval Letter 공지[48]

- FDA는 2024년 7월 26일, Zolgensma®(Onasemnogene abeparvovec-xioi)의 개발사 Novartis Gene Therapies, Inc.가 2024년 1월 26일에 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)의 보완 요청을 승인함.
- BLA 보완 요청이 승인되면서 COAV101A12306(NCT04851873) 연구의 안전성 결과를 기반으로 처방정보(USPI)의 이상반응(adverse reactions) section에 체중이 8.5kg 이상인 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 환자에서 관찰된 아미노 전이효소(transaminase) 상승 및 일과성 혈소판 감소증(transient thrombocytopenia) 발생률을 포함하도록 업데이트함.
- Zolgensma®의 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함.

10.
## MACI®

### '24.8.23. | FDA, MACI® 처방정보(USPI) 업데이트 관련 Supplement Approval letter 공지[49]

- FDA는 2024년 8월 23일, MACI®(autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane)의 개발사 Vericel Corporation가 제출한 생물학적 제제 허가신청(BLA)의 변경 요청을 승인함. BLA 변경 요청이 승인되면서 처방정보(USPI)의 용량 및 투여 방법(Dosage and Administration) 섹션에 MACI®의 관절경적 전달방법(arthroscopic delivery)을 추가하고, 2024년 8월 22일 제출된 첨부 문서를 포함한 라벨링 초안 내용을 승인함.
- 개발사는 Supplement Approval letter를 받은 14일 이내 구축된 제품 라벨링(SPL) 형식으로 라벨링의 최종 내용을 FDA의 자동 의약품 등록 및 목록 시스템(eLIST)을 통해 제출해야 함. 또한 광고, 판촉 라벨링 최초 배포 시 FDA 2253 지정 양식과 사본을 함께 제출해야 하며, 모든 판촉물은 위반 사항 없이 승인된 라벨링 내용과 일치해야 함.



## (2) RMAT 지정* 현황[50]

* 첨단재생의료치료제(Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) 지정 제도: FDA에서 운영하는 제도로, 세포치료, 조직공학치료, 인체세포와 조직 제품 등의 첨단재생의료치료제의 개발 및 승인의 가속화를 위해 마련된 제도임.

표
**CBER에서 RMAT로 지정된 첨단바이오의약품 목록 (2024년 12월 31일 기준 현황)**

| 제품명 | 성분명 (established name) | 개발사 | 승인 일자 | 적응증 |
|---|---|---|---|---|
| BREYANZI | lisocabtagene maraleucel | Juno Therapeutics, Celgene Company | '21.2.5. | 최소 2회 선행 치료 후, 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종 성인 환자의 치료 |
| STRATAGRAFT | allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat | Stratatech Corporation | '21.6.15. | 온전한 피부가 남아있고, 임상적으로 외과적 처치가 필요한 성인 환자의 치료에서 재생 치료를 촉진하고 상처를 완전하게 봉합 |
| RETHYMIC | allogeneic processed thymus tissue-agdc | Enzyvant Therapeutics GmbH | '21.10.8. | 선천성 무흉선증 (congenital athymia) 소아의 면역 재구성 (Immune reconstitution) |
| VYJUVEK | beremagene geperpavec-svdt | Krystal Biotech, Inc. | '23.5.19. | 제VII형 콜라겐 알파 1번 사슬(COL7A1) 유전자에 돌연변이가 있는 생후 6개월 이상의 이영양성 수포성 표피박리증 환자의 치료 |
| ROCTAVIAN | valoctocogene roxaparvovec-rvox | Biomarin Pharmaceutical, Inc. | '23.6.29. | FDA에서 승인된 검사를 통해 검출된 아데노 부속 바이러스 혈청형 5에 대한 기존 항체가 없는 중증 A형 혈우병(선천성 제Ⅷ인자 결핍, 제Ⅷ인자 활성 < 1 IU/dL)을 앓고 있는 성인 환자의 치료 |
| CASGEVY | exagamglogene autotemcel | Vertex Pharmaceuticals Inc. | '23.12.8. | 재발성 혈관막힘위기(VOC)가 있는 12세 이상의 낫적혈구병(SCD) 환자의 치료 |
| LYFGENIA | lovotibeglogene autotemcel | Bluebird Bio. Inc. | '23.12.8. | 혈관막힘사건(VOE) 병력이 있는 12세 이상의 낫적혈구병(SCD) 환자의 치료 |
| AMTAGVI | Lifileucel | Iovance Biotherapeutics, Inc. | '24.2.16. | PD-1 차단 항체 치료 이후 또는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자의 경우, MEK 억제제 병용 유무에 관계없이 BRAF 억제제 치료 이후 절제 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 치료 |
| LENMELDY | atidarsagene autotemcel | Orchard Therapeutics (Europe) Ltd. | '24.3.18. | 증상발현 전 후기 영아(PSLI), 증상발현 전 조기 소아(PSEJ), 조기 증상발현 조기 소아(ESEJ)의 이염성 백질디스트로피(MLD)의 치료 |
| BEQVEZ | Fidanacogene elaparvovec-dzkt | Pfizer, Inc. | '24.4.25. | 예방요법을 받고 있으며, FDA에서 승인된 검사를 통해 아데노 부속 바이러스 혈청형 Rh74var(AAVRh74var) 캡시드에 중화 항체가 검출되지 않은 중등도~중증의 B형 혈우병(선천성 FIX 결핍) 성인 환자의 치료 |

| 제품명 | 성분명 (established name) | 개발사 | 승인 일자 | 적응증 |
|---|---|---|---|---|
| TECELRA | afamitresgene autoleucel | Adaptimmun e LLC | '24.8.1. | 절제 불가능하거나 전이성 활막육종(synovial sarcoma)을 가졌고 이전에 전신 치료를 받은 적이 있는 성인 환자의 치료 |
| AUCATZYL | Obecabtagene autoleucel | Autolus, Inc. | '24.11.8. | 재발성 또는 불응성 B-세포 전구 급성 림프모구 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 성인 환자의 치료 |
| SYMVESS | acellular tissue engineeredvessel-tyod | Humacyte Global, Inc. | '24.12.19. | 즉각적인 사지 동맥 손실을 방지하기 위하여 긴급하게 재결관화가 필요하고 자가정맥 이식이 불가능한 경우 성인 환자에서 혈관 우회로로 사용 |

- FDA는 21세기 치료법(21st Century Cures Act) 제정일로부터 연간 RMAT 지정 요청 건수와 결과 건수를 공개함.[51,52]

• Cohort : 2016년 12월 13일 ~ 2025년 9월 30일

| Fiscal Year | Total Requests Received | Granted | Denied | Withdrawn |
|---|---|---|---|---|
| 2017 | 31 | 11 | 18 | 2 |
| 2018 | 47 | 18 | 27 | 2 |
| 2019 | 37 | 17 | 18 | 2 |
| 2020 | 34 | 13 | 21 | 0 |
| 2021 | 24 | 9 | 13 | 2 |
| 2022 | 30 | 14 | 15 | 1 |
| 2023 | 35 | 17 | 18 | 0 |
| 2024 | 59 | 43 | 14 | 2 |

* 지정 결정 보류 중인 건은 "Total Requests Received"에 반영됨

- 기간 내 RMAT 지정 승인 후 철회 또는 폐지(취소) 건수는 없음.



## (3) 희귀의약품(Orphan drug) 지정 현황[53]

표
**2024년 CBER 희귀의약품 승인 목록 (2024년 8월 6일 기준)**

| 제품명 (성분명) | 적응증 | 개발사 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|
| AMTAGVI (lifileucel) | PD-1 차단 항체 치료 이후 또는 BRAF V600 돌연변이 양성 환자의 경우, MEK 억제제 병용 유무에 관계없이 BRAF 억제제 치료 이후 절제 불가능하거나 전이성 흑색종(melanoma) 환자 | Iovance Biotherapeutics, Inc. | '24.2.16. |
| LENMELDY (atidarsagene autotemcel) | 증상발현 전 후기 영아(PSLI), 증상발현 전 조기 소아(PSEJ), 조기 증상발현 조기 소아(ESEJ)의 이염성 백질디스트로피(MLD) 치료 | Orchard Therapeutics (Europe) Limited. | '24.3.18. |
| BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec- dzkt) | 제IX인자(Factor IX, FIX) 예방요법을 받고 있거나, 현재 또는 과거에 생명을 위협하는 출혈이 있거나, 반복적이고 심각한 자연출혈 경험이 있으며, FDA에서 승인된 검사(FDA approved test)를 통해 검출된 아데노 부속 바이러스 혈청형 Rh74var(AAVRh74var) 캡시드에 중화 항체가 없는 중등도~중증의 B형 혈우병(선천성 FIX 결핍) 성인 환자의 치료 | Pfizer, Inc. | '24.4.25. |
| TECELRA (afamitresgene autoleucel) | 이전에 화학요법을 받은 적 있고, HLA-A*02:01P, -A*02:02P, -A*02:03P, 또는 -A*02:06P 양성이며, FDA 승인 또는 허가 받은 동반 진단기기에 의해 진단된 MAGE-A4 항원을 발현하는 절제 불가능하거나 전이성 활막육종(synovial sarcoma) 성인 환자의 치료 | Adaptimmune LLC | '24.8.1. |

* 승인일 기준으로 신청에 관한 정보를 반영했으며, 신청자나 신청 상태의 변경에 대해선 업데이트 되어있지 않음

# 2. 2024년 미국 첨단바이오의약품의 법령 및 가이드라인 제·개정

## 1월

### '24.1.9. | CBER, 「SOPP 8101.1 :생물학적 제제 허가신청 (BLA)과 신약 품목허가신청(NDA) 행정 처리 관련 표준작업지침서 및 정책」 업데이트[54]

- FDA의 생물의약품 평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, 이하 CBER)은 「SOPP 8101.1 :생물학적 제제 허가신청(BLA)과 신약 품목허가신청(NDA) 행정 처리 관련 표준작업지침서 및 정책」을 업데이트함. 해당 문서는 PDUFA* 적용 제품을 포함하여 CBER에서 처리한 원본 BLA 및 NDA에 적용됨.
- 해당 SOPP는 허가 신청과 관련된 용어들의 정의, 허가 과정에서 진행하는 회의와 자문위원(advisory committee) 회의, 허가 신청자에게 발송하는 서한(letter)의 종류와 시기, 허가 관련 정책에 대한 전반적인 내용을 다룸.

* PDUFA(Prescription Drug User Fee Act): 신약 허가심사 신청 시, 제약사가 FDA에 사용자 수수료(심사 비용)를 지불하는 시스템을 도입하는 법안



### '24.1.26. | CBER, 「SOPP 8101.1 :생물학적 제제의 신청자 또는 후원자와의 규제 회의 관련 표준작업지침서 및 정책」 업데이트[55,56]

- FDA의 CBER는 「SOPP 8101.1 :생물학적 제제의 신청자 또는 후원자와의 규제 회의 관련 표준작업지침서 및 정책」을 업데이트함. 해당 문서는 PDUFA* 적용 제품 등에 적용되며, 해당 SOPP에서 명시하는 PDUFA 적용 제품 관련 공식 회의의 종류는 다음과 같음.
  - A형 미팅(type A meeting): 중단된 의약품 개발 프로그램이 진행되거나 중요한 안전 문제를 해결하기 위해 진행되며, 승인 이외의 FDA 규제조치에 대한 미팅
  - B형 미팅(type B meeting): pre-IND, pre-BLA/NDA, pre-EUA, 승인 이외의 규제 조치 후 3개월 이상 요청된 미팅, 마케팅 외에서 발생하는 REMS 및 PMR 미팅, 혁신 치료제(breakthrough therapy) 및 첨단재생의료치료제(RMAT)에 대한 전반적인 개발 프로그램 논의 등을 다루는 미팅 등
  - B형 (EOP) 미팅(type B (EOP) meeting): 1상 임상시험 종료 시점에 예정된 미팅 및 2상 임상시험 종료/3상 임상시험 전 미팅을 위해 예약된 미팅
  - C형 미팅(type C meeting): 제품 개발 및 검토에 관한 A형, B형, B형(EOP), D형, INTERACT 이외의 모든 미팅
  - D형 미팅(type D meeting): 한정된 안건에 대해 초점을 맞춤 미팅으로 안건은 2개 이하로 제한
  - INTERACT(initial targeted engagement for regulatory advice on CBER product) 미팅: IND 활성화를 위해 일반적으로 초기 개발 과정(IND 제출 전)에서 진행되며, 회의를 요청하기 전 임상연구에서 평가할 제품과 전략을 선택해야함.
- 공식 회의는 대면회의(face-to-face), 가상회의(virtually), 음성회의(teleconference)를 통해 진행되며, 회의를 대신하여 서면응답(Written Response Only, WRO)만 송부할 수도 있음. 이에 FDA는 SOPP 8101.1의 부록에서 회의 요청을 서면(WRO)으로 전환에 관련한 내용과 고려사항에 대해 다룸.

* PDUFA(Prescription Drug User Fee Act): 신약 허가심사 신청 시, 제약사가 FDA에 사용자 수수료(심사 비용)를 지불하는 시스템을 도입하는 법안

### '24.1.29. | FDA, 「인간 유전체 편집을 이용한 유전자치료제」 최종 가이던스 공개[57]

- FDA는 인간 체세포의 유전체 편집(genome editing)을 이용한 유전자치료제를 개발 업체에게 권장사항을 제공하는 가이던스를 공개함. 해당 가이던스는 21 CFR 312.23의 Title에서 요구하는 대로 임상시험계획 승인(investigational New Drug, IND) 신청서에 제공해야 하는 정보와 관련된 권장 사항을 제공하며, 제품 설계, 제품 제조 및 테스트, 비임상 안전성 평가, 임상 연구 설계에 대한 정보가 포함되어 있음.

### '24.1.29. | FDA, 「CAR T세포 치료제 개발 시 고려사항」 최종 가이던스 공개[58]

- FDA의 CBER은 2024년 1월 30일, 키메릭 항원 수용체 T 세포(Chimeric antigen receptor T cell, CAR T세포) 치료제 개발 시 고려사항에 대한 최종 가이던스를 공개함. CAR T세포 치료제는 원하는 표적 항원을 인식할 수 있도록 T세포 특이성을 유전자 변형한 인간 유전자치료제임. CAR T세포 치료제의 개발 과정은 복잡한 절차가 포함되며, 이는 제품 로트간 잠재적인 변동성(variability)의 원인이 됨. CAR T세포 치료제의 안전성 및 로트간의 일관성을 보장하기 위해서는 중요품질특성(critical quality attributes, CQA)을 식별하는 것이 중요함.
- 해당 가이던스는 업계 및 학계를 포함하여 CAR T세포 치료제 개발에 도움을 주기 위한 것으로, FDA는 물리화학적 제조 및 품질관리(CMC), 약리학 및 독성학, 임상시험 설계에 대한 CAR-T 세포별 권장사항과 자가 또는 동종 CAR T세포 치료제에 대한 권장사항 등을 제공함.
- 또한 해당 가이던스는 CAR T세포 치료제에 초점을 맞추고 있지만 CAR-NK(natural killer cell) 세포 또는 TCR(T-cell recepter) 변형 T세포와 같은 다른 유전자 변형 림프구 치료제에도 적용될 수 있음.



## 3월

### '24.3.20. | FDA, 「실사용근거(RWE): 의약품 및 생물학적 제제의 비중재적 연구를 위한 고려사항」 가이던스 초안 공개[59]

- FDA는 2024년 3월 20일, 「실사용근거: 의약품 및 생물학적 제제의 비중재적 연구를 위한 고려사항(Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products)」에 대한 가이던스 초안을 공개함.
- 해당 가이던스를 통해 의약품 및 생물학적 제제에 대한 약물 효과 또는 안전성에 대한 실질적 증거의 입증을 위하여 FDA에 비중재적 연구(관찰 연구) 제출을 고려중인 의뢰자(sponsor) 및 임상연구자(investigator)에게 권고사항을 제공함. 특히 의뢰자가 규제 목적을 위한 비중재적 연구를 할 때 고려해야 하는 연구 설계 및 분석에 대해 논의함.
- 또한 FDA는 규제 의사 결정을 위해 레지스트리의 데이터, 전자 건강 기록(electronic health records, EHR), 의료 청구 데이터(medical claims data)를 사용할 때 사용 적합성(신뢰성 및 관련성)과 관련된 지침과 실사용데이터(Real-World Data, RWD) 소스에서 파생된 연구 데이터를 포함해 현재 FDA의 지원을 받는 데이터 표준을 사용하기 위한 고려 사항에 대한 지침을 발표함.

## 4월

### '24.4.29. | FDA,「세포 기반 의약품 사용을 위해 세포수를 확장한 인체 동종 세포의 안전성 시험법」가이던스 초안 공개[59]

- FDA는 2024년 4월 29일,「세포 기반 의약품 사용을 위해 세포수를 확장한 인체 동종 세포의 안전성 시험법(Safety Testing of Human Allogeneic Cells Expanded for Use in Cell-Based Medical Products)」에 대한 가이던스 초안을 공개함.
- 인체 유래 동종 세포는 살아있는 세포, 비활성화 세포, 세포 용해물 또는 세포 유래 입자와 같은 기타 세포 기반 물질로 구성된 의약품을 제조하기 위해 배양과정에서 확장될 수 있음.
- FDA는 동종 세포 기반 의약품의 의뢰자(sponsor)에게 임상시험계획 승인(IND) 또는 생물의약품 승인신청(BLA)을 지원하기 위한 적절한 세포 안전성 시험법을 결정하기 위한 권장사항을 제공하고 있음.
- 세포 안전성 시험법은 세포의 확장 가능성, 배양 중인 세포를 확장하는 데 사용되는 시약, 세포 기반 의약품이 치료할 수 있는 환자의 수를 고려한 위해성 분석에 기반 해야 함.

### '24.4.29. | FDA,「세포치료제, 유전자치료제 및 조직공학제제의 제조에서 인체 및 동물 유래 물질과 구성 요소의 사용에 대한 고려사항」가이던스 초안 공개[60]

- FDA는 2024년 4월 29일,「세포치료제, 유전자치료제 및 조직공학제제의 제조에서 인체 및 동물 유래 물질과 구성 요소의 사용에 대한 고려사항(Considerations for the Use of Human- and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cell and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products)」에 대한 가이던스 초안을 공개함.
- 세포 및 유전자치료제품(cellular and gene therapy, CGT)과 조직공학제제(tissue-engineered medical products, TEMPs) 제조에 인체 및 동물 유래 물질을 사용하는 경우, 일반적인 자격 고려사항뿐만 아니라, 유해성 물질의 전염, 로트(lot) 간 일관성, 동일성 등 고려해야 할 몇 가지 주요 이슈가 발생함. FDA는 CGT 및 TEMP 제조업체에 제품 제조에 사용되는 인체 및 동물 유래 물질의 안전성, 품질 및 동일성에 대한 권장사항을 제공함. 또한 인체 및 동물 유래 물질의 사용과 관련하여 임상시험계획 승인(IND)에 제출하는 물리화학적 제조 및 품질관리(CMC) 정보에 대한 권장사항도 함께 제공함.



## 6월

### '24.6.14. | CBER,「재생의학 치료를 위한 자발적 합의 기준 승인 프로그램(SRP-RMT)」가이던스 업데이트[61]

- FDA의 CBER는 재생의학 치료(Regenerative medicine therapies, RMT)의 개발 및 평가를 촉진하기 위해 자발적 합의 기준(Voluntary Consensus Standard, VCS)을 식별하고 승인하도록 설계된 재생의학 치료 기준 승인 프로그램(standards recognition program for regenerative medicine therapies, SRP-RMT) 관련 가이던스를 2023년 10월에 공개함.
- 2024년 6월 14일, CBER의 재생의학 치료 기준 승인 프로그램(SRP-RMT)이 업데이트 되었으며, 상세 내용으로는 ▲조직 공학 의약품 연골 형성 평가를 위한 황산화 글리코사미노그리칸(sulfated glycosaminoglycans, sGAG) 등임.

## 7월

### '24.7.10. | CBER, 「SOPP 8217 : 임상시험계획 승인을 위한 행정처리 및 검토 관련 절차」 업데이트[62]

- FDA의 CBER은 2024년 7월 5일, 임상시험계획 승인(Investigational New Drug, IND)의 행정처리 및 검토 관련 절차에 사용할 수 있는 지침을 업데이트함.
- 해당 SOPP는 CBER의 관리 검토 절차(Managed Review Process, MRP)의 일부로, MRP의 목표는 CBER가 규제하는 의약품과 관련된 모든 신청 및 제출에 대한 고품질의 효율적인 절차를 제공하는 것임. 또한 MRP에는 의약품 또는 생물학적 제제의 안전성, 효능 그리고 일관된 제조 능력을 입증하는 데 필요한 기반을 구축하는 임상시험 단계(investigational phase)의 검토 절차가 포함됨.

### '24.7.11. | FDA, 「의약품, 생물학적 제제, 복합제품에 대한 사용 관련 위해성 분석(URRA)의 목적 및 내용」 가이던스 초안 공개[63]

- FDA는 2024년 7월 11일, 「의약품, 생물학적 제제, 복합제품에 대한 사용 관련 위해성 분석의 목적 및 내용(Purpose and Content of Use-Related Risk Analyses for Drugs, Biological Products, and Combination Products)」에 대한 가이던스 초안을 공개함. 해당 가이던스는 업계 및 FDA 직원을 대상으로 사용 관련 위해성 분석(use-related risk analysis, URRA)의 목적 및 내용과 제품 개발 중 필요한 인적 요인(human factor, HF) 데이터를 결정하고, 마케팅 신청을 지원하기 위해 다른 정보와 함께 URRA를 어떻게 사용할 수 있는지에 대한 지침을 제공함.
- 이 지침은 기기 구성 파트를 포함하고, 임상시험계획 승인신청(IND), 신약 품목 허가신청(New Drug Applications, NDA) 또는 생물학적 제제 허가신청(BLA) 대상이 되는 의약품 및 생물학적 제제 주도 복합제품과 이에 대한 보충 자료에 적용됨. 신청 대상인 의약품 및 생물학적 제제가 주도하는 복합제품에 적용됨.

### '24.7.23. | CBER, 「SOPP 8101.1: 의약품 및 생물학적 제제에 대한 의뢰자 및 신청자와의 규제 회의」 업데이트[64]

- FDA의 CBER은 2024년 7월 17일, 의약품 및 생물학적 제제에 대한 의뢰자 및 신청자와의 규제 회의와 관련된 지침을 업데이트함.
- 해당 SOPP는 제품 개발과 관련된 문제를 해결하기 위해 CBER과 규제 대상 업계 대표자(사용자 수수료 관련 제품의 의뢰자/신청자 포함) 및/또는 의뢰자-연구자 간의 규제 회의를 계획하고 진행하기 위한 CBER 직원의 지침 역할을 함.
- 이번 개정을 통한 SOPP 8101.1의 업데이트 사항은 ▲회의 유형 전환에 대한 정책 업데이트, ▲회의 유형 및 범주의 명확화, ▲우선순위라는 단어 삭제, ▲카메라 관련 안내 추가 등임.



## 10월

### '24.10.10. | CBER, 「SOPP 8402: BLA, NDA 허가신청서 보완사항에 대한 주요 개정사항 지정」[65]

- FDA의 CBER는 2024년 10월 10일, 의약품 및 생물학적 제제에 대한 의뢰자 및 신청자와의 규제 회의와 관련된 지침을 개정함.
- 해당 SOPP는 처방의약품 신청자 수수료법(Prescription Drug User Fee Act., PDUFA) 하에 규제되는 생물학적 제제 허가신청(BLA)/보완사항 또는 신약 품목 허가신청(NDA) /보완사항, 및 관련된 효능 및 제조 보완사항, 바이오시밀러 사용자 수수료법(Biosimilar User Fee Act, BsUFA) 하에 규제되는 바이오시밀러 생물학적 제제와 비사용자 수수료 제출에 적용됨.
- 또한, BLA/보완사항 또는 NDA/보완사항에 대한 주요 수정 사항(Major Amendment) 지정 시 정책 및 절차를 설명하고, 해당 지정을 신청자에게 통지하며, 그 지정이 목표일에 미치는 영향을 설명하는 절차를 포함함.
- 수정 사항(Amendment)은 기존에 제출된 신청서/보완 신청서를 명확히 하거나 수정하거나 변경하기 위해 보류 중인 신청서 또는 보완 신청서에 추가 정보 또는 이전에 제출된 데이터의 재분석을 제출하는 것을 의미하며, 주요 수정 사항과 미요청 수정 사항(Unsolicited Amendment)에 대해서 다음과 같이 정의함.

● 수정 사항(Amendment)
– 원래 제출된 신청서/보완 신청서를 명확히 하거나 수정하거나 변경하기 위해 보류 중인 신청서 또는 보완 신청서에 추가 정보 또는 이전에 제출된 데이터의 재분석을 제출하는 것

① 주요 수정 사항(Major Amendment)
– 신청서, 효능 보완 신청서, 제조 보완 신청서 또는 해당 신청서의 재제출서, 바이오시밀러에 대한 검토 시간을 연장하는 수정 사항

② 미요청 수정 사항(Unsolicited Amendment)
– FDA에서 요청하지 않은 정보 또는 데이터 제출

- 해당 SOPP는 FDA 홈페이지(www.fda.gov › Vaccines, Blood&Biologics › Guidance, Compliance&Regulatory Information(Biologics) › Biologics Procedures(SOPPs))에서 확인 가능함.

## '24.10.17. | FDA, 「신생아 의약품 개발에서 장기 임상 신경발달 안전성 연구를 위한 고려사항」 가이던스 공개[66]

- FDA는 2024년 10월 17일, 산업계를 위한 「신생아 의약품 개발에서 장기 임상 신경발달 안전성 연구를 위한 고려사항(Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development)」에 대한 가이던스를 발표함. 해당 가이던스는 신생아에게 사용되는 의료제품(의약품, 생물학적 제제, 의료기기 포함)의 안전성을 평가할 때, 장기적인 신경학적, 감각적 및/또는 발달적 평가가 유용한지 여부와 평가 유형을 고려할 수 있는 틀을 제공하여 어떤 기준이나 방법론을 적용할지에 대한 지침을 제공하고 있음.

- 신생아기(neonatal period)동안의 의약품 치료는 신생아의 중요한 성장과 생리학적 발달 시기가 일치함. 따라서 성인 또는 다른 모집단에서 사용하는 단기적인 안전성 평가로는 신생아 모집단(neonatal population)에서 중요한 이상사례를 식별하는 것이 어려움.

- 신생아기 연구의 임상 연구자나 신청자는 임상시험 의약품의 잠재적인 단기 및 장기 효과를 고려하고 평가해야 함. 해당 가이던스에서 설명하고 있는 '장기'의 개념은 목적상 일반적으로 2세 이상이거나 신경발달 매개변수를 합리적으로 평가할 수 있는 시기로 간주할 수 있음.

- 추적관찰(follow-up)의 최소 기간은 인구집단별, 제품별 요인에 따라 달라질 수 있으며, 신생아의 의료제품 안전성을 평가하기 위해서는 장기추적조사(long-term follow-up)를 사전에 설계하는 것이 중요함.

- 해당 가이던스는 신경 발달 안전성에 대한 장기적인 평가에 초점을 맞추고 있으며, 신경학적 결과 개선을 위한 제품의 유효성과 그 평가에 대해서는 구체적으로 다루지 않음. 신생아 의료제품 개발에서는 신독성, 폐독성 및 기타 조직과 기관에 대한 독성평가도 필요할 수 있으나, 이러한 평가 방법은 본 지침의 범위에 포함되지 않음.



## '24.10.22. | FDA, 「인체용 처방의약품 및 생물학적 제제 라벨링에서의 약물 상호작용 정보」 가이던스 초안 공개[67]

- FDA는 2024년 10월 22일, 「인체용 처방의약품 및 생물학적 제제 라벨링에서의 약물 상호작용 정보(Drug Interaction Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling)」 가이던스 초안을 공개함.

- 해당 가이던스는 인체용 처방의약품 및 생물학적 제제의 내용 및 형식에 관한 규정에 따라 라벨링에 약물 상호작용(drug interaction, DI) 정보를 일관되게 배치하여, 보건의료 전문가(health care practitioners, HCP)가 해당 정보를 명확하고 쉽게 접근할 수 있도록 하고, 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 안내하는 내용을 포함할 수 있도록 권장사항을 제공함.

- III 및 VI section에서는 위약(DRUG-X(drugozide-x))과 병용 약물(예: drugofen-a, drugofen-b, drugofen-c)을 포함한 전체 처방 정보 및 처방 정보 요약에서의 DI 정보의 내용과 형식 예시를 제공함. 또한, IX section(부록)에서는 전체 처방 정보에서 DI 정보의 추가 예시를 제공하고 있음.

- 신청자는 FD&C 법* 제505(b)조에 따른 신약 품목 허가신청(NDA) 또는 PHS 법** 제351(a)조에 따른 생물학적 제제 허가신청(BLA)을 할 경우, 그리고 현재 승인된 의약품의 라벨링 정보를 수정할 경우, 본 지침의 권장사항을 준수해야 함.

* 연방 식품, 의약품 및 화장품법(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C)
** 공중보건 서비스법(Public Health Service Act, PHS)

## 11월

### '24.11.18. | FDA, 「자주 묻는 질문 – 세포 및 유전자치료제 개발 과정」 가이던스 초안 공개[68]

- FDA는 2024년 11월 18일, 세포 및 유전자치료제 개발 과정에서 자주 발생하는 문제와 자주 묻는 질문(frequently asked questions, FAQs)에 대해 업계에 답변을 제공하고, 안전하고 효과적이며 고품질의 세포 및 유전자치료제의 개발을 지원하기 위해 「Frequently Asked Questions — Developing Potential Cellular and Gene Therapy Products」 가이던스 초안을 공개함.
- 해당 가이던스는 CBER의 치료제품국(Office of Therapeutic Products, OTP)에 주요 이해관계자와 스폰서들이 제기한 규제 심사, 물리화학적 제조 및 품질관리(CMC), 약리학/독성학(pharmacology/toxicology, PT), 임상 및 임상 약리학 등 다양한 분야의 일반적인 질문의 모음을 제공하고 있음.
- 주요 질문들은 ▲임상시험계획 승인신청(IND) 제출 및 품질, ▲회의 유형(INTERACT 미팅, 사전 IND 미팅, Type D 미팅 등), ▲제품 개발 시 고려사항, ▲비임상/임상시험 수행 등과 관련된 내용임.



## 12월

### '24.12.27. | FDA, 「Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices」 가이던스 초안 공개[69]

- FDA는 2024년 12월 27일, 산업계를 위한 「Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices」 가이던스 초안을 공개함.
- 본 가이던스는 임상시험에서 임상시험계획서(protocol)의 일탈(deviation)을 정의하고 식별하며 보고하는 데 있어 의뢰자(sponsor), 임상연구자(clinical investigator), 기관생명윤리위원회(institutional review board, IRB)를 지원하기 위한 권고사항을 제공함.
- 주요 내용으로는 임상시험계획서 위반(protocol deviations) 및 중요한 임상시험계획서 위반에 대한 정의, 신청인이 의약품 및 의료기기 임상시험 보고서(clinical study report)에 작성되어야 할 임상시험계획서 위반(protocol deviations) 유형에 대한 권고사항, 임상시험자가 신청인과 IRB에 보고해야 할 임상시험계획서 위반 유형에 대한 권고사항, IRB가 임상시험계획서 위반을 평가할 때의 권고사항 등임.
- 해당 가이던스 초안은 FDA 홈페이지(www.fda.gov > Regulatory Information > Search for FDA Guidance Documents)에서 확인 가능함.

### '24.12.31. | FDA, 「Advanced Manufacturing Technologies Designation Program」 가이던스 초안 공개[70]

- FDA는 2024년 12월 27일, 산업계를 위한 「Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices」 가이던스 초안을 공개함.
- 본 가이던스는 임상시험에서 임상시험계획서(protocol)의 일탈(deviation)을 정의하고 식별하며 보고하는 데 있어 의뢰자(sponsor), 임상연구자(clinical investigator), 기관생명윤리위원회(institutional review board, IRB)를 지원하기 위한 권고사항을 제공함.
- 주요 내용으로는 임상시험계획서 일탈(protocol deviations) 및 중요한 임상시험계획서 일탈에 대한 정의, 신청인이 의약품 및 의료기기 임상시험 보고서(clinical study report)에 작성되어야 할 임상시험계획서 일탈(protocol deviations) 유형에 대한 권고사항, 임상시험자가 신청인과 IRB에 보고해야 할 임상시험계획서 일탈 유형에 대한 권고사항, IRB가 임상시험계획서 일탈을 평가할 때의 권고사항 등임.
- 해당 가이던스 초안은 FDA 홈페이지(www.fda.gov > Regulatory Information > Search for FDA Guidance Documents)에서 확인 가능함.

# 3. 2024년 미국 첨단바이오의약품 관련 규제지원 및 안전성 조치

## 4월

### '24.4.18. | FDA, BCMA 또는 CD19 표적 CAR T세포 치료제 사용 후 T세포 악성종양 발생에 대한 경고 문구(Boxed Warning) 표시 요청[71]

- FDA는 2023년 11월, BCMA 또는 CD19 표적 자가 CAR T 세포 면역요법으로 치료 받은 환자의 CAR 양성 림프종을 포함한 T세포 악성종양의 보고에 대한 정보를 제공하기 위해 안전성 서한(safety communication)을 게재했으며, 해당 보고는 임상시험 및/또는 시판 후 이상사례 데이터 소스에서 받았음. 현재 승인된 해당 제품은 아래와 같음.

  • Abecma® (idecabtagene vicleucel)
  • Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel)
  • Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel)
  • Kymriah® (tisagenlecleucel)
  • Tecartus® (brexucabtagene autoleucel)
  • Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)

- FDA는 2023년 7-9월 분기 보고서에 FAERS(FDA Adverse Event Reporting System)*에 의해 식별된 해당 제품들에 대한 심각한 위험성/새로운 안전성 정보의 잠재적인 실마리정보로 치료 후 T세포 악성종양을 기재함. FDA는 시판 후 이상사례 및 임상시험 보고서의 데이터 평가를 기반으로 CAR 양성 종양을 포함한 성숙한 T세포 악성종양이 주입 후 수주 이내에 발생할 수 있으며, 치명적인 결과를 포함할 수 있다고 결론지음.

- FDA는 T세포 악성종양의 심각한 위험성이 현재 승인된 모든 BCMA 및 CD19 표적 유전자 변형 자가 CAR T세포 면역요법에 적용 가능하다고 결정했음. 이에 따라 2024년 1월, FDA는 안전성 라벨링 변경(2024 Safety and Availability Communications)을 개시하였으며, T세포 악성종양의 심각한 위험을 강조하기 위해 박스형 경고문(Boxed Warning)의 변경 결정과 라벨의 관련된 다른 section에 업데이트(경고 및 주의사항, 시판 후 경험, 환자 상담 정보 및 복약안내문)를 요구함. 해당 제품으로 치료 받는 환자와 임상시험 참가자는 2차 악성종양 발생 여부를 평생 모니터링 해야 함.

* FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) : 미국 FDA의 이상사례보고시스템



## 5월

### '24.5.13. | CBER, 2023년 생물학적 제제 및 HCT/P 일탈 연간 요약 보고서 게시[72]

- FDA의 CBER는 생물학적 제제 및 인체 세포, 조직, 세포 및 조직 기반 제품(HCT/P) 일탈 연간 요약 보고서를 2024년 5월 13일에 공개함.

- 21 CFR 600.14, 606.171, 1271.350(b)에 따라 제품 제조와 관련하여 발생한 일탈(deviation) 또는 예기치 못한 사건이 발생하여 제품의 순도, 효능, 안전성에 영향을 미칠 수 있는 경우, 해당 제조사는 CBER로 생물학적 제제 일탈(biological product deviation, BPD) 보고서를 제출해야 함.

- 이번 연간 요약 보고서는 2022년 10월 1일부터 2023년 9월 30일까지의 회계연도(FY23)에 제출된 보고서의 개요이며, 생물학적 제제와 HCT/P 일탈 보고서를 담당하는 회사는 자체 일탈 관리 프로그램을 평가할 때 해당 정보를 사용해야 함. CBER은 데이터 비교 및 차이를 강조하기 위해 지난 3년 이상 제출된 통합 데이터를 제공함.

**총 일탈 보고서 요약(회계연도 기준, 2021-2023년)**

| 시설 유형 | 보고된 시설 수 | | | 제출된 총 보고서 | | | 잠재적인 리콜 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2021 | 2022 | 2023 | 2021 | 2022 | 2023 |
| **혈액 이외의 바이오의약품 제조사** | | | | | | | | | |
| 알러젠 | 6(6*) | 4(4*) | 3(3*) | 85 | 81 | 89 | 0 | 0 | 2 |
| 혈장제제 | 24(18*) | 27(18*) | 23(17*) | 91 | 92 | 63 | 1 | 1 | 0 |
| 체외진단 | 9(9*) | 14(13*) | 9(9*) | 91 | 87 | 79 | 1 | 1 | 3 |
| 백신 | 16(14*) | 25(23*) | 20(18*) | 233 | 201 | 194 | 1 | 2 | 6 |
| 유전자 치료제 | 3(3*) | 4(4*) | 5(4*) | 8 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| 351 HCT/P | 6(4*) | 4(3*) | 8(7*) | 21 | 25 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| **361 HCT/P 제조사** | | | | | | | | | |
| 세포 HCT/P | 46 | 44 | 53 | 136 | 134 | 134 | 0 | 0 | 0 |
| 조직 HCT/P | 34 | 41 | 38 | 70 | 89 | 85 | 11 | 27 | 33 |
| **총 계** | 144 | 163 | 159 | 735 | 727 | 680 | 14 | 31 | 44 |

* 라이센스 소유자의 수; 1개 이상의 업체가 동일한 생물학적 제제 라이센스를 사용하는 경우

## 11월

### '24.11.27. | FDA, SKYSONA® 투여 후 혈액학적 악성종양의 심각한 위험성 조사[73]

- FDA는 2024년 11월 27일, 초기의 활동성 대뇌부신백질형성장애(CALD)환자의 치료로 자가 조혈모세포(hematopoietic stem cell, HSC)기반 유전자치료제인 SKYSONA®*를 투여한 후 생명을 위협하는 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome) 및 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)을 포함한 혈액학적 악성종양 발생 사례 보고를 추가로 접수함. 보고된 혈액학적 악성종양 사례는 SKYSONA® 치료와 관련된 것으로 보이며, 투여 후 14개월에서 92개월 사이에 임상시험 중에 진단된 것으로 나타남.

- FDA는 SKYSONA® 투여 후 발생할 수 있는 중대한 혈액학적 악성종양 위험성을 조사하고 있으며 해당 위험에 따른 입원, 동종 조혈모세포 이식 필요, 사망과 같은 결과를 포함한 상황을 평가하고 추가적인 규제조치가 필요한지 검토 중임. 이러한 혈액학적 악성종양 발생 위험성 때문에 의료진은 SKYSONA®를 환자에게 투여하기 전에 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen, HLA) 일치 기증자가 있는 경우 동종 조혈모세포 이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplant)과 같은 대체 치료법을 신중히 고려해야 함.

- 미국 내 SKYSONA® 처방 정보(USPI)에는 치료 후 중대한 혈액학적 악성종양 발생 위험성이 박스 경고(Boxed Warning), 경고 및 주의사항(Warnings and Precautions), 임상시험 경험(Clinical Trials Experience) 항목에 포함되어 있음.

- SKYSONA® 치료를 받는 환자와 임상시험 참여자는 혈액학적 악성종양에 대해 평생 모니터링을 받아야 함. 이들은 혈액학적 악성종양의 조기 진단을 위해 최소 3개월마다 전혈구(complete blood count, CBC)검사를 실시하며, SKYSONA® 투여 후 클론 확장(clonal expansion) 또는 우세성(predominance)을 평가하는 검사를 첫 해에는 최소 2회, 그 이후로는 매년 수행해야 함. 임상적으로 필요한 경우 골수검사(bone marrow evaluations)를 고려할 수 있음. SKYSONA®를 투여 받은 환자에게 혈액학적 악성종양이 발견되면 제조업체에 보고해야 하며, 추가 검사를 위해 샘플 수집에 대한 지침이 제공됨.

* SKYSONA® 승인에는 연방 식품, 의약품 및 화장품법(FDCA) 505(o)조항에 따라 SKYSONA® 치료 후 발생하는 장기적인 안전성과 2차 악성종양의 위험을 평가하기 위한 15년간의 장기추적조사, 전향적 안전성 연구를 포함하는 시판 후 요구사항(PMR)을 가짐.



# 4. 2024년 미국 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의

→ FDA는 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의 녹화 영상, 회의록 등을 모두 공개하고 있음. 세부 교육 자료는 FDA 홈페이지에서 확인이 가능함.

## (1) OTP 타운홀 미팅

- FDA에서는 매년 OTP 타운홀 시리즈를 진행하고 있음. 타운홀 시리즈는 첨단바이오의약품 개발 분야의 발전을 위해 이해관계자(stakeholder)들과 질의응답 시간을 포함한 양방향 소통을 통해 규제 정보를 제공하고 있음.

| 회의 일자 | 교육명 | 주제 |
|---|---|---|
| '24.6.4. | 유전자치료제 BLA를 위한 CMC 준비 관련 타운홀 미팅[74] | 유전자치료제의 BLA를 위한 물리화학적 제조 및 품질관리(CMC) 준비 |
| '24.9.5. | 후기(late-stage)단계 IND를 위한 세포치료제 CMC 준비사항 관련 타운홀 미팅[75] | 세포치료제와 조직공학제제의 후기 단계 IND를 위한 CMC 데이터 및 정보와 관련된 질의응답 |
| '24.12.12. | OTP와의 규제 상호작용에 대한 모범 사례 관련 타운홀 미팅[76] | 규제 상호작용에 대한 모범 사례와 관련된 질의응답 |

## (2) 기타 첨단바이오의약품 관련 회의

| 회의 일자 | 행사명 | 주제 |
|---|---|---|
| '24.4.24. | OTP 웨비나<br>- "CAR T세포 치료제 개발 시 고려사항(Considerations for the Development of CAR T Cell Products)"[77] | • "CAR T세포 치료제 개발 시 고려사항(considerations for the development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell products)"가이던스 최종본에 대한 논의로 최종 가이던스에서 주요 고려사항을 강조하고, CAR T 세포치료제에 특화된 제조, 비임상, 임상에 대한 고려사항을 다룸. |
| '24.9.16. ~9.18. | FDA<br>- 2024년 CBER 과학 심포지엄 개최[78] | • 생물학적 제제의 규제와 관련된 과학적 주제 논의<br>• 과학적 연구가 규제 의사결정에서의 미치는 영향력 |
| '24.9.20. | CBER 주최<br>– 2024 환자 및 돌봄 제공자 청취 회의[79] | • 유전자치료 관련 의사 결정 시 환자 및 간병인(caregiver)의 안전 고려사항<br>• 유전자치료를 받은 후 장기적인 연구에 대한 환자 및 간병인(caregiver)과의 협력 |
| '24.12.4. | | • 아동의 조기 등록<br>• 성인의 조기 등록 |

# 나. 유럽동향

## 1. 2024년 유럽 첨단바이오의약품* 승인 현황

* 첨단치료의약품(Advanced therapy medicinal product, ATMP)

### (1) 유럽 첨단바이오의약품 허가 현황[1]

표 3 EMA에서 시판 승인된 첨단치료의약품 목록 (2024년 12월 31일 기준)

| 제품명 (성분명) | ATMP 유형 | 승인 일자 | 희귀의약품 지정 여부 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| CHONDROCELECT (characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins) | TEP | '09.10.5. | X | 철회 (2016.7.) |
| GLYBERA (alipogene tiparvovec) | GTMP | '12.10.25. | O | 허가 만료 (2017.10.) |
| MACI (matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes) | TEP, combined ATMP | '13.6.27. | X | 허가 만료 (2018.6.) |
| PROVENGE (autologous peripheral-blood mononuclear cells including a minimum of 50 million autologous CD54+ cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) | CTMP | '13.9.6. | X | 철회 (2015.5.) |
| HOLOCLAR (ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells) | TEP | '15.2.17. | O | |
| IMLYGIC (talimogene laherparepvec) | GTMP | '15.12.16. | X | |
| STRIMVELIS (autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence) | GTMP | '16.5.26. | O | |
| ZALMOXIS (allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor and the herpes simplex I virus thymidine kinase) | CTMP | '16.8.18. | O | 철회 (2019.10.) |



| 제품명 (성분명) | ATMP 유형 | 승인 일자 | 희귀의약품 지정 여부 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| SPHEROX (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes) | TEP | '17.7.10. | X | |
| ALOFISEL (darvadstrocel) | CTMP | '18.3.23. | O | 철회 (2024.12.) |
| YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) | GTMP (CAR-T) | '18.8.23. | O | |
| KYMRIAH (tisagenlecleucel) | GTMP (CAR-T) | '18.8.23. | O | |
| LUXTURNA (voretigene neparvovec) | GTMP | '18.11.22. | O | |
| ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel) | GTMP | '19.5.29. | O | 철회 (2022.3.) |
| ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) | GTMP | '20.5.18. | O | |
| LIBMELDY (autologous CD34+ cells encoding ARSA gene) | GTMP | '20.12.17. | O | |
| TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) | GTMP (CAR-T) | '20.12.14. | O | |
| SKYSONA (elivaldogene autotemcel) | GTMP | '21.7.16. | O | 철회 (2021.11.) |
| ABECMA (idecabtagene vicleucel) | GTMP (CAR-T) | '21.8.18. | O | |
| BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) | GTMP (CAR-T) | '22.4.4. | X | |
| CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) | GTMP (CAR-T) | '22.5.25. | O | |
| UPSTAZA (eladocagene exuparvovec) | GTMP | '22.7.18. | O | |
| ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) | GTMP | '22.8.24. | O | |
| EBVALLO (tabelecleucel) | CTMP | '22.12.16. | O | |
| HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) | GTMP | '23.2.20. | O | |
| CASGEVY (exagamglogene autotemcel) | GTMP | '24.2.9. | O | |
| BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec) | GTMP | '24.7.24. | X | 이전 DURVEQTIX (24.10.23. 제품명 변경) |

## (1-1) 신규 허가 현황

### 01. CASGEVY®

#### '24.2.9. | EMA, CASGEVY® 조건부 시판 허가 승인[2]

- 유럽의약품청(European Medicines Agency, 이하 EMA)은 2024년 2월 9일, Vertex Pharmaceuticals Inc.의 CASGEVY®(exagamglogene autotemcel)를 조건부 시판 허가 승인함.
- CASGEVY®는 조혈모세포(HSC) 이식이 적합하고 인간 백혈구 항원(HLA)이 일치하는 HSC 적합 기증자가 없는 12세 이상 환자의 β-지중해성 빈혈(β-thalassemia) 치료와 HSC 이식이 적합하고 인간 백혈구 항원(HLA)이 일치하는 HSC 적합 기증자가 없는 재발성 혈관막힘 위기(vaso-occlusive crises, VOCs)를 앓고 있는 12세 이상 환자의 낫적혈구병(sickle cell disease, SCD)의 치료제로, CRISPR/Cas9 기술을 사용하여 환자의 자가 조혈모세포를 편집하는 세포 기반 유전자치료제로 환자 맞춤형의 1회성(one-off) 치료법임.
- CASGEVY®는 PRIME (PRIority MEdicines) 프로그램의 지원을 받았으며, EMA의 승인 권고는 현재 진행 중인 두 개의 단일군(single-arm) 임상시험을 기반으로 이루어짐.
- 첫 번째 임상시험에서는 수혈 의존성 베타 지중해빈혈(transfusion-dependent beta thalassemia, TDT) 환자 42명(청소년 13명 포함)이 CASGEVY®를 단일 용량으로 투여받았으며, 이 중 39명이 최소 1년 동안 수혈이 필요하지 않았음. 두 번째 임상시험에서는 심각한 SCD 환자 29명(청소년 6명 포함)이 연구에 포함되었으며, 이 중 28명이 최소 12개월 연속으로 VOCs 없이 생활하였음.
- 가장 흔한 부작용으로는 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 간 질환, 구역질, 구토, 두통, 구내염 등이 보고됨.



### 02. BEQVEZ™

#### '24.7.24. | EMA, BEQVEZ™ 조건부 시판 허가 승인[3]

- EMA는 2024년 7월 24일, Pfizer Europe MA EEIG의 B형 혈우병(Hemophilia B) 치료제 BEQVEZ™(fidanacogene elaparvovec)를 조건부 시판 허가 승인함.
- BEQVEZ™은 DURVEQTIX®의 제품명이 변경되었으며, 중증 및 중등증의 B형 혈우병(hemophilia B)(선천성 제9인자 결핍)환자 중 제9인자 억제제 병력이 없고, 변형된 AAV Rh74 혈청형에 대한 항체가 검출되지 않는 성인 환자의 유전자치료제임.
- B형 혈우병(Hemophilia B) 환자는 혈액 응고와 출혈을 멈추는데 필요한 필수 단백질인 제IX인자와 관련된 유전자가 변형된 형태를 가지고 태어남. B형 혈우병 환자는 제IX인자 수치가 부족하여 내부 또는 외부 출혈이 발생하기 쉬움. BEQVEZ™는 제IX인자를 생성하는 유전자 복제본을 포함하도록 변형된 바이러스를 기반으로 하며, 사용된 바이러스 유형은 아데노 부속 바이러스 혈청형 Rh74으로 인체 내에서 질병을 일으키지 않음. 환자에게 투여하면 변형된 바이러스가 간세포에 제IX인자 관련 유전자를 전달하여 결핍된 응고인자를 생산하고 출혈을 막을 수 있게 함.
- 제조사는 BEQVEZ™에 대한 추가 데이터를 제공해야 하며, 진행 중인 연구에서 의약품의 효과와 안전성에 대한 장기적인 데이터를 제출해야함.

## (1-2) 허가정보 변경 현황

01.

**ABECMA®**

### '24.1.25. | CHMP, Abecma의 판매허가 조건 변경 권고[4]

- 2024년 1월 25일, 약물사용자문위원회(Committee for medicinal products for human use, 이하 CHMP)는 기존에 최소 세 가지 치료(면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 항체 포함)를 받고, 마지막 치료에서 질병 진행이 입증된 재발성·불응성 다발골수종의 CAR T세포 치료제 ABECMA®의 판매허가 조건 변경의 긍정적인 의견을 채택함. 사전에 최소 세 가지 치료를 경험한 환자에서 두 가지 치료를 받은 환자로 적응증 변경을 권고하였고, 그에 따라 제품요약특성서(Summary of product characteristics, SmPC) 및 유럽공개평가보고서(European public assessment report, EPAR)가 갱신될 예정임.



## (2) EMA에서 추가 모니터링 중인 첨단바이오의약품 목록 현황

- 새로운 활성 원료의약품을 포함하거나, 혈장(혈액) 유래 생물학적 의약품이거나, 조건부승인 혹은 예외적인 상황에서의 승인을 받은 의약품의 경우 추가 모니터링 대상으로 지정됨. 해당 약품의 제약사는 희귀한 부작용에 대해서 정보를 제공해야하고, 이상 반응을 기록해야 함.[5]

표

**EMA에서 추가 모니터링 중인 첨단치료의약품 목록 (2024년 12월 10일 기준)[6]**

| 제품명 | 성분명 (established name) | 적응증 | 모니터링 시작 일자 |
|---|---|---|---|
| HOLOCLAR | ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells | 물리·화학적 안구 화상으로 인한 중증 윤부 줄기세포 결핍(limbal stem cells deficiency)(최소 두 각막의 사분면에 표면 각막혈관신생(corneal neovascularisation)이 존재하고, 중심 각막(central corneal)에 침범이 있으며, 시력이 심각하게 손상된 경우)을 앓고 있는 성인 환자의 치료 | '15.3. |
| STRIMVELIS | autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence | 아데노신 탈아미노효소 결핍으로 인한 중증복합면역결핍(severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency, ADA-SCID)의 치료 | '16.6. |
| KYMRIAH | tisagenlecleucel | - 불응성 또는 2차 재발하거나 이식 후 재발한 B세포 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)을 가진 소아 및 25세 이하의 젊은 성인 환자의 치료<br>- 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발했거나 불응성의 미만성 거대세포 B 림프종(DLBCL) 및 소포성 림프종(FL)을 가진 성인 환자의 치료 | '18.9. |
| YESCARTA | axicabtagene ciloleucel | - 1차로 화학면역요법 치료 후 12개월 이내에 재발하거나 1차 치료에 불응성인 고등급 B세포 림프종(HGBCL), 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 성인 환자의 치료<br>- 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(PMBCL) 성인 환자의 치료<br>- 세 가지 이상의 전신 치료를 받은 불응성 소포성 림프종(FL) 성인 환자의 치료 | '18.9. |
| LUXTURNA | voretigene neparvovec | 상염색체 열성 RPE65 유전자 변이(biallelic RPE65 mutations)로 발생한 유전성 망막디스트로피(retinal dystrophy)로 인하여 시력을 상실한 성인 및 소아의 치료 | '18.12. |

| 제품명 | 성분명 (established name) | 적응증 | 모니터링 시작 일자 |
|---|---|---|---|
| ZOLGENSMA | onasemnogene abeparvovec | - 이중대립유전자성 SMN1 돌연변이와 SMA type 1의 임상적 진단을 받은 5q 척추 근위축증(SMA) 환자<br>- 이중대립유전자성 SMN1 돌연변이와 SMN2 유전자의 복제수(copies)가 3개 이하인 5q 척추 근위축증(SMA) 환자 | '20.5. |
| LIBMELDY | autologous CD34+ cells encoding ARSA gene | ARSA(arylsulfatase A) 유전자에서 이중대립유전자상 돌연변이가 있는 이염성 백질디스트로피(MLD) 치료<br>- 임상 증상이 발현 되지 않은 후기 유아기 또는 초기 청소년기 환자<br>- 초기 임상 증상 발현되었지만 아직 독립적으로 걸을 수 있고, 인지 기능 저하가 시작되기 전인 초기 청소년기 환자 | '21.1. |
| TECARTUS | autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells | - 이전에 BTK 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받고 재발하거나 불응성 외투 세포림프종(MCL)을 가진 성인 환자의 치료<br>- 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 가진 26세 이상 성인 환자의 치료 | '21.1. |
| ABECMA | idecabtagene vicleucel | 면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 항체를 포함하여 최소 두 가지 이상의 치료를 받고, 마지막 치료에서 질병이 진행된 성인 재발성 및 불응성 다발골수종(multiple myeloma) 환자의 치료 | '21.9. |
| BREYANZI | lisocabtagene maraleucel | 1차 화학면역요법으로 초기 치료를 받은 후 12개월 이내에 재발하거나 불응성인 고등급 B세포 림프종(HGBCL), 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(PMBCL), 소포성 림프종 3B 등급(FL grade 3B) 환자의 치료 | '22.4. |
| CARVYKTI | ciltacabtagene autoleucel | 이전에 면역조절제 및 프로테아좀 억제제를 포함하여 최소 한 가지 이상의 치료를 받았고, 마지막 치료 이후 질병 진행이 입증되었으며 레날리도마이드(lenalidomide)에 불응성인 재발성 및 불응성 다발골수종(multiple myeloma) 성인 환자의 치료 | '22.6. |
| UPSTAZA | eladocagene exuparvovec | 중증 방향족 L-아미노산 탈카복실화 효소(AADC) 결핍증을 앓고 있는 18개월 이상의 소아 및 성인 환자의 치료 | '22.7. |
| ROCTAVIAN | valoctocogene roxaparvovec | 중증 A형 혈우병(hemophilia A)(선천성 제8인자 결핍) 환자 중 제8인자 억제제 병력이 없고, AAV5에 대한 항체가 검출되지 않는 성인 환자의 치료 | '22.9. |



| 제품명 | 성분명 (established name) | 적응증 | 모니터링 시작 일자 |
|---|---|---|---|
| EBVALLO | tabelecleucel | 이전에 한 가지 이상의 치료를 받았고, 재발성 또는 불응성 Epstein-Barr 바이러스 감염 양성 이식 후 림프증식성질환(epstein-barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease, EBV+PTLD)이 발생한 2세 이상의 소아 및 성인의 치료<br>- 고형 장기 이식(solid organ transplant) 환자의 경우, 이전 치료에 화학요법을 포함(화학요법이 부적절한 경우는 제외) | '23.1. |
| HEMGENIX | etranacogene dezaparvovec | 중증 및 중등증의 B형 혈우병(hemophilia B)(선천성 제9인자 결핍)환자 중 제9인자 억제제 병력이 없는 성인 환자의 치료 | '23.3. |
| CASGEVY | exagamglogene autotemcel | - 조혈모세포(HSC) 이식이 적합하고 인간백혈구 항원(HLA)이 일치하는 HSC 적합 기증자가 없는 12세 이상 환자의 β-지중해성 빈혈(β-thalassemia) 치료<br>- 조혈모세포(HSC) 이식이 적합하고 인간백혈구 항원(HLA)이 일치하는 HSC 적합 기증자가 없는 재발성 혈관막힘위기(VOCs)를 앓고 있는 12세 이상 환자의 낫적혈구병(SCD)의 치료 | '24.2. |
| BEQVEZ | fidanacogene elaparvovec | 중증 및 중등증의 B형 혈우병(hemophilia B)(선천성 제9인자 결핍)환자 중 제9인자 억제제 병력이 없고, 변형된 AAV Rh74 혈청형에 대한 항체가 검출되지 않는 성인 환자의 치료 | '24.9. |

## (3) PRIME* 지정 첨단바이오의약품 현황[7]

* PRIME(PRiority MEdicines) 제도: EMA에서 운영하는 제도로, 의학적 미충족 필요 영역에서 제품 개발과 승인이 신속히 이루어지도록 지원을 강화하고, 개발 초기부터 개발자 측과 강화된 상호작용 및 조기 대화를 기반으로 개발 계획을 최적화하여 신속한 평가 진행함으로써 의학적 미충족 해결 유망한 의약품들이 신속하게 시판허가 될 수 있도록 지원함

표

**PRIME 권고안 승인받은 첨단치료의약품 목록 (2024년 11월 20일 기준)[8]**

| 적응증 | 제품명 | 제품 유형 | 승인 일자 |
|---|---|---|---|
| 완전 절제술이 불가능하거나 권장되지 않거나, 추가 수술을 거부한 재발성 교모세포종(recurrent glioblastoma) 환자의 치료 | Tasadenoturev | 유전자치료제 | '16.7.21. |
| 이전에 화학요법을 받은 적이 있고, NY-ESO-1 종양 항원을 발현하는 수술 불가능하거나 전이성 활막육종(Synovial Sarcoma)을 앓고 있는 HLA-A*0201, HLA-A*0205, 또는 HLA-A*0206 대립유전자 양성 환자의 치료 | NY-ESO-1c259T | 유전자치료제 | '16.7.21. |
| CNGB3 유전자 결함과 관련된 색맹 치료 | AAV2/8-hCARp.hCNGB3 | 유전자치료제 | '18.2.22. |
| X-연관 근세관성 근육병증(X-linked myotubular myopathy)의 치료 | AT132 | 유전자치료제 | '18.5.31. |
| 수혈 의존성 β-지중해성 빈혈(transfusion-dependent β-thalassemia)의 치료 | OTL-300 | 유전자치료제 | '18.9.20. |
| 이전에 프로테아좀 억제제, 면역조절제, 항-CD38 단일클론항체를 포함한 치료를 받은 재발성 및/또는 불응성 다발골수종(multiple myeloma) 환자의 치료 | CT053 | 유전자치료제 | '19.9.19. |
| 1차 치료(frontline therapy) 후 재발하거나 불응성인 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 환자 중 자가 조혈모세포 이식이 적합하지 않은 환자의 치료 | MB-CART2019.1 | 유전자치료제 (CAR-T) | '19.10.17. |
| IIIA형 점액다당류증(mucopolysaccharidosis Type IIIA, Sanfilippo A Syndrome)의 치료 | Rebisufligene etisparvovec | 유전자치료제 | '19.12.12. |
| 동종 조혈모세포 이식 후 발생한 BK바이러스, 거대세포 바이러스, 인간 헤르페스 바이러스-6, 엡스테인 바 바이러스(Epstein Barr virus), 및/또는 아데노바이러스에 의한 심각한 감염 치료 | ALVR-105 | 세포치료제 | '20.1.30. |
| 망막색소변성증 GTPase 조절제(Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator, RPGR) 결함으로 인한 X-연관 망막색소변성증(X-linked retinitis pigmentosa, XLRP)의 치료 | Adenovirus associated viral vector serotype 5 containing the human RPGR gene | 유전자치료제 | '20.2.27. |
| 이전에 화학요법을 받은 적이 있고, MAGE-A4 종양 항원을 발현하는 수술 불가능하거나 전이성 활막육종을 앓고 있는 HLA-A*02 양성 환자의 치료 | ADP-A2M4 | 세포치료제 | '20.7.23. |
| 1형 점액다당류증(mucopolysaccharidosis Type 1, MPS-1)의 치료 | OTL-203 | 유전자치료제 | '20.9.17. |
| 고전적 호지킨림프종(classical hodgkin lymphoma)의 치료 | CD30.CAR-T | 유전자치료제 (CAR-T) | '20.9.17. |
| 백혈구 유착 결핍증-I(leukocyte adhesion deficiency-I)의 치료 | RP-L201 | 유전자치료제 | '21.3.25. |
| 새로 진단받은 유아에서 X-연관 중증복합면역결핍병(X-linked severe combined immunodeficiency, XSCID)의 치료 | MB-107 | 유전자치료제 | '21.7.22. |
| 최소 2회 이상의 전신치료에 실패한 진행성 위암 환자의 치료 | CT041 | 세포치료제 | '21.11.11. |
| 25세 이상의 재발성/불응성 B세포 급성 림프구성 백혈병(ALL) 환자의 치료 | ARI-0001 | 유전자치료제 (CAR-T) | '21.12.16. |
| 고환생식세포종양(testicular germ cell tumor)의 치료 | BNT211 | 유전자치료제 (CAR-T) | '22.6.23. |
| 신생혈관(습성) 나이관련황반변성(age-related macular degeneration, AMD) 의 치료 | ADVM-022 | 유전자치료제 | '22.6.23. |
| 당원 축적병 Ia형(glycogen storage disease type Ia, GSDIa)(폰기에르케병, von Gierke's disease)의 치료 | DTX401 | 유전자치료제 | '22.9.15. |
| 크라베병(krabbe disease)/공세포백색질장애(Globoid Cell Leukodystrophy)의 치료 | FBX-101 | 유전자치료제 | '22.12.15. |
| 광선치료가 필요한 성인 및 10세 이상의 어린이에서 중증 크리글러-나자르증후군(Crigler-Najjar syndrome)의 치료 | GNT0003 | 유전자치료제 | '23.1.26. |
| 저혈당 무감지증(impaired hypoglycemic awareness)과 중증 저혈당을 동반하는 1형 당뇨병(T1D)의 치료 | VX-880 | 세포치료제 | '23.3.30. |
| 흑색종(melanoma)의 치료 | mRNA-4157, V940 | 유전자치료제 | '23.3.30. |
| X-연관 망막색소변성증(XLRP)의 치료 | AGTC-501 (laruparetigene zovaparvovec) | 유전자치료제 | '23.4.26. |
| 다논병(Danon disease)의 치료 | RP-A501 | 유전자치료제 | '23.5.25. |
| 피르빈산키나아제 결핍증(pyruvate kinase deficiency)의 치료 | RP-L301 | 유전자치료제 | '23.7.20. |
| 신생혈관(습성) 나이관련황반변성(AMD)(습성)의 치료 | 4D-150 | 유전자치료제 | '23.10.12. |
| 유전성 혈관부종(hereditary angioedema)의 치료 | Messenger RNA encoding Cas9, Single guide RNA targeting the human KLKB1 gene | 유전자치료제 | '23.10.12. |
| II형 점액다당류증(mucopolysaccharidosis Type II)의 치료 | RGX-121 | 유전자치료제 | '23.12.14. |
| 파브리병(fabry disease)의 치료 | Isaralgagene civaparvovec | 유전자치료제 | '24.1.25. |
| 치유되지 않은 당뇨병성 족부 궤양(non-healing diabetic foot ulcer) 치료 | AUP1602-C | 유전자치료제 | '24.2.22. |
| 재발성 또는 전이성 인간유두종바이러스(human papillomavirus, HPV) 16 양성, PD-L1 CPS ≥ 20, 구강인두 편평세포암종(oropharyngeal squamous cell carcinoma) | Esepapogene zalarnarepvec | 유전자치료제 | '24.3.21. |
| 고쉐병(Gaucher disease)의 치료 | FLT201 | 유전자치료제 | '24.4.25. |
| 재발성/불응성 T세포 급성 림프구성 백혈병(T-cell acute lymphoblastic leukaemia, T-ALL) 및 T세포 림프구성 림프종(T-cell lymphoblastic lymphoma, T-LBL)의 치료 | WU-CART-007 | 유전자치료제 (CAR-T) | '24.4.25. |
| 고위험 재발성/불응성 신경모세포종(Neuroblastoma)의 치료 | GD2-CART01 | 유전자치료제 (CAR-T) | '24.7.25. |

01.

**Isaralagegene civaparvovec**

### '24.1.25. | EMA, 파브리병 유전자치료제 'Isaralgagene civaparvovec' PRIME 자격 부여[9]

- EMA의 CHMP는 2024년 1월 개최한 회의에서, 6건의 PRIME 자격 요청이 접수됐고, 그중 2건을 승인함. PRIME 자격 요청이 승인된 의약품 중 'Isaralgagene civaparvovec'은 파브리병(Fabry disease)의 유전자치료제로, 과학적 조언 및 신속평가와 같은 지원을 받게 될 예정임.
- 파브리병이란 α-galactosidase A(α-Gal A) 유전자의 돌연변이로 효소(α-gal A)가 결핍되어 발생하는 X염색체와 연관된 리소좀 저장 질환 중 하나이며, Isaralgagene civaparvovec은 간(liver) 특이적인 α-Gal A 발현을 위해 정상적인 인간 galactosidase를 포함한 재조합 AAV2/6 벡터를 사용한 유전자치료제임.

02.

**AUP1602-C**

### '24.2.22. | EMA, 당뇨병성 족부 궤양 치료제 'AUP1602-C' PRIME 자격 부여[10]

- 2024년 2월 EMA의 CHMP회의에서 3건의 PRIME 자격 요청이 접수됐고, 그중 1건이 승인됨. PRIME 자격 요청이 승인된 의약품 중 'AUP1602-C'은 당뇨병성 족부 궤양(non-healing diabetic foot ulcer) 치료제로, 과학적 조언 및 신속평가와 같은 지원을 받게될 예정임.



## 2. 2024년 유럽 첨단바이오의약품의 법령 및 가이드라인 제·개정

**1월**

### '24.1.3. | EMA, 「인간 또는 동물 세포주를 사용하여 제조된 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가 관련 ICH Q5A(R2)-Step 5 가이드라인」 공개[11]

- EMA는 2024년 1월 3일, 「인간 또는 동물 세포주를 사용하여 제조된 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가 관련 가이드라인(ICH Q5A(R2))」을 공개함. 해당 가이드라인은 바이러스 제거(clearance)와 검사를 포함하여 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가에 대해 설명하고, 해당 의약품 허가 신청 시 제출해야하는 데이터에 대해 다룸.
- 바이러스 오염은 심각한 임상 결과를 초래할 수 있기에, 세포주에서 파생된 모든 생명공학 적용 의약품의 우려사항 중 하나임. 해당 가이드라인에서는 바이러스 오염을 크게 세포주 자체(세포 기질)에서 발생하는 바이러스와 생산 공정에서 유입되는 외래 바이러스로 나누어 오염을 통제하기 위한 안전성 연구와 전략을 기재함. 언급한 바이러스 안전성 평가 방법에는 핵산 증폭기법, 차세대 염기서열 분석법 등이 있음.

**3월**

### '24.3.25. | EMA, 「임상시험에서 ATMPs의 품질, 비임상 및 임상적 요구사항에 대한 과학적 가이드라인」 공개[12]

- EMA는 2024년 3월 25일, 「임상시험에서 첨단치료의약품(ATMPs)의 품질, 비임상 및 임상적 요구사항에 대한 과학적 가이드라인(Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - Scientific guideline)」을 공개함.
- 해당 가이드라인은 임상시험용 첨단치료의약품(ATMPs)을 사용한 탐색(최초 인체 임상시험 포함) 및 확증 임상시험에 대한 임상시험 신청 구조와 데이터 요구사항에 대한 지침을 제공함. 또한 임상시험용 첨단치료의약품(ATMPs)의 비임상 및 임상 개발뿐만 아니라 개발, 제조 및 품질 관리와 관련된 내용이 포함되어 있으며, 품목 허가 신청(Marketing Authorization Application, MAA)에 대한 관점을 포함함.

5월

### '24.5.31. | EMA, 소규모 및 중소기업을 위한 가이드 발간[13]

- EMA는 2024년 5월 31일, 소규모 및 중소기업을 대상으로 의약품 법규의 주요 사항에 대한 이해를 돕기 위해 가이드를 발간하였고, 이중 첨단치료의약품(ATMP) 관련 내용은 다음과 같음.

① ATMP의 분류 절차

: ATMP는 Regulation (EC) No 1394/2007에 따라 유전자 치료, 체세포 치료 및 인체 조직공학으로 정의됨. 제품이 ATMP로 분류되는지 여부에 대한 명확한 설명이 필요한 의뢰자(Sponsor)는 EMA에 신청서를 제출하기 전 첨단치료위원회(Committee for Advanced Therapies, 이하 CAT)로부터 확인 받을 수 있음. 해당 자문은 신청자(applicant)로부터 유효한 요청을 받은 날로부터 60일 이내에 무료로 제공되며, EMA는 모든 상업적 기밀 정보를 삭제한 후 권고 사항 요약본을 게시함.

② ATMP의 인증절차

: ATMP의 인증 절차는 소규모 및 중소기업에게만 제공되며 개발 과정에서 생성된 품질 및 비임상 데이터에 대한 과학적 피드백을 받을 수 있는 메커니즘을 제공함. 인증 절차는 제품 개발을 위해 투자자를 유치하거나 라이센스를 부여하는 것을 원하는 기업의 지원을 목표로 함. 인증을 통해 기업은 현행 검토 기준에 따라 시판 허가를 위한 평가를 받을 수 있음. 이러한 인증은 과학적 조언 과정을 보완하며, 이미 도출된 실험 데이터에 대한 과학적 평가를 제공함(과학적 조언은 향후 개발 제안 및 프로토콜에 대한 피드백을 제공). 그 후 기업은 인증 평가 중 지적된 결함을 해결하는 방법에 대한 과학적 조언을 구할 수 있음.

소규모 및 중소기업은 ATMP를 개발하는 동안 언제든지 품질 데이터만 포함하거나, 품질 및 비임상 데이터를 모두 포함하여 인증 신청서를 제출할 수 있음. 해당 과정은 개발이 진행되는 동안 반복할 수 있고, 인증절차는 CAT에서 90일동안 검토하고, 보완을 요청할 수 있도록 구성됨.



## 3. 2024년 유럽 첨단바이오의약품 관련 규제지원 및 안전성 조치

5월

### '24.5.31. | EMA, B형 혈우병 유전자치료제 Durveqtix 조건부 시판 허가 권고[14]

- EMA는 2024년 5월 31일, Pfizer Europe MA EEIG의 유전자치료제인 Durveqtix(fidanacogene elaparvovec)를 제IX인자 억제제*가 없고 아데노 관련 바이러스 혈청형 Rh74var(AAVRh74var)에 중화 항체가 없는 중등도~중증의 B형 혈우병 성인 환자의 치료제로 유럽연합(European Union, EU)에서 조건부 시판 허가(conditional marketing authorisation)를 부여할 것을 권고함.
- B형 혈우병은 출혈을 멈추고 상처를 봉합하기 위해 혈전을 생성하는 단백질인 제IX 응고인자가 부족하여 쉽게 멍이 들고 오랜시간 출혈이 발생하는 유전성 희귀 출혈 장애질환으로 뇌, 관절, 근육, 내부 장기에서 출혈이 발생하여 심각한 합병증으로 이어질 수 있음. 현재 허가된 B형 혈우병 치료제 대부분은 출혈을 예방하거나 치료하기 위해 평생 정맥주사를 자주 맞아야 함. Durveqtix는 단일 주입으로 전달되는 유전자치료제로, 스스로 제IX인자를 생성하고 출혈을 예방 및 조절할 수 있도록 함.
- 해당 권고사항은 중증도~중증 B형 혈우병 성인 남성 환자(n=45)를 대상으로 진행 중인 임상 3상(단일군, 오픈 라벨)의 결과를 기반으로 함. 이 연구에서 AAVRh74var에 중화 항체 음성 판정 후 Durveqtix을 단일 정맥 주입한 환자들을 대상으로 연간 출혈률(annualized bleeding rate, ABR)을 표준요법 중 하나로 투여된 일상적 예방요법(제IX인자)으로 치료 받은 기간과 비교함.
- 그 결과, Durveqtix는 표준요법과 비교하여 출혈 빈도를 크게 감소시키는 것으로 나타났음. Durveqtix과 예방요법의 ABR은 각각 1.44, 4.50이었으며, 개별 관찰 기간(2년~최대 4년까지) 동안 60%의 환자가 출혈 없이 유지된 반면, 일상적 예방요법을 받은 환자는 29%가 출혈이 발생하지 않음. Durveqtix 치료 후 예방요법인 제IX인자의 소비량은 92.4% 감소함.
- Durveqtix로 치료 받은 환자들은 중추적 임상시험 6년과 해당 유전자 치료의 장기적인 효능과 안전성을 모니터링하기 위한 별도의 연구인 9년을 추가하여 총 15년간 추적 관찰될 예정임.
- Durveqtix의 가장 흔한 부작용은 간 아미노 전이효소(transaminases) 수치의 증가였으며, 이 경우 코르티코스테로이드 사용으로 완화될 수 있음. 다른 일반적인 부작용으로는 두통 및 독감 유사 증상, 크레아티닌** 및 젖산탈수소효소*** 수치 증가이며, 주입 관련 반응에 대한 모니터링이 필요함.

- Durveqtix는 PRIME 제도를 통해 지원을 받았음. EMA의 CAT는 이용 가능한 데이터를 전반적으로 평가한 결과, Durveqtix의 유익성이 B형 혈우병 환자에서 발생할 수 있는 위험성을 능가한다는 결론을 내렸으며, CHMP는 이러한 CAT의 평가와 긍정적인 의견에 동의하고, Durveqtix의 승인을 권고함. 이후 유럽위원회(European Commission, EC)를 통해 EU 전체에 대한 시판 허가 결정이 채택될 예정임.

* 제IX인자 억제제(factor IX inhibitor) : 제IX인자 대체 의약품에 대해 면역 체계에서 생성되는 자가 항체
** 크레아티닌(creatinine) : 신장 기능 장애를 나타내는 지표
*** 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) : 조직 손상을 나타내는 지표



## 7월

### '24.7.18. | EMA, BCMA 또는 CD19 표적 CAR T세포 치료제 관련 DHPC(Direct Healthcare Professional Communication) 배포[15]

- EMA는 2024년 7월 18일, CD19 또는 BCMA 표적 CAR T세포로 치료 받은 혈액암 환자에서 수주에서 최대 수년 내에 CAR 양성 악성종양을 포함한 T세포 기원의 2차 악성종양 발생되었다는 보고와 관련하여 투여 환자는 2차 악성종양에 대해 평생 모니터링 받아야한다는 내용의 의료전문가와의 직접적인 의사소통(direct healthcare professional communication, DHPC) 자료*를 전파함.
- EMA는 2024년 4월까지 전 세계적으로 약 42,500명의 환자가 CD19 또는 B세포 성숙항원(BCMA) 표적 CAR T세포 요법으로 치료를 받았으며, 치료 후 발생한 것으로 보고된 38건의 T세포 악성종양 사례를 평가하였음. 해당 사례는 다양한 유형의 T세포 림프종 및 T세포 림프구성 백혈병과 관련이 있으며, 투여 후 몇 주에서 최대 몇 년까지 관찰되었음.
- 해당 검토에 포함된 사례 중 보고된 T세포 악성종양의 절반을 대상으로 2차 악성종양에서의 CAR 구조체 존재 여부에 대한 추가 검사를 수행하였으며, 그 결과 7건의 사례에서 CAR 구조체의 존재가 확인됨.
- 이러한 결과는 CAR T세포 치료가 삽입 돌연변이 유발의 발생 가능성을 시사함. 그러나 정확한 작용기전과 기여 요인을 파악하기 위해 추가 조사가 필요함.
- 이와 관련하여 승인된 제품은 아래와 같으며, 해당 제품들은 제품정보에 투여한 환자에게 2차 악성종양이 발생할 수 있음을 알리는 내용이 포함되도록 업데이트될 예정임. 또한 CAR T세포 치료제로 치료받은 환자는 2차 악성종양에 대해 평생 동안 모니터링 해야 함.

| | |
|---|---|
| **제품명 (성분명)** | • Abecma(idecabtagene vicleucel)<br>• Breyanzi(Lisocabtagene maraleucel)<br>• Carvykti(ciltacabtagene autoleucel)<br>• Kymriah(tisagenlecleucel)<br>• Tecartus(brexucabtagene autoleucel)<br>• Yescarta(Axicabtagene ciloleucel) |
| **적응증** | • 다발골수종(multiple myeloma)<br>• 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)<br>• 소포성 림프종(FL)<br>• 종격동 종양(Mediastinal Neoplasms)<br>• B세포 전구체 림프구성 백혈병-림프종(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)<br>• 외투세포 림프종(MCL) |
| **규제 결과** | 변경(Variation) |
| **DHPC 유형** | 이상사례 |
| **Human ATC codes** | • L01<br>• L01XL05<br>• L01XL04<br>• L01X<br>• L01XX70 |
| **배포날짜** | 2024.7.18. |
| **주요 내용** | • 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 악성종양을 포함한 T세포 기원의 2차 악성종양은 BCMA 또는 CD19 표적 CAR T세포 요법으로 혈액암을 치료한 후 몇 주 이내에서 최대 몇 년 이내에 보고됨.<br>• 환자는 2차 악성종양에 대해 평생 모니터링 해야 함. |

* 의료전문가와의 직접적인 의사소통(DHPC) 자료: 시판 허가 보유자(marketing authorisation holder, MAH)가 의료전문가에게 의약품에 대한 중요하고 새로운 안전성 정보를 전달하고, 의료전문가가 취해야 할 조치를 알릴 수 있는 의사소통 중재임. DHPC를 통해 의료전문가에게 ▲안전상의 이유로 시판 허가 중단, 철회 또는 취소된 경우, ▲중요한 변경 사항(적응증 제한, 새로운 금기사항 또는 권장 용량 변경), ▲의약품 공급 부족, ▲의약품 품질 문제 등과 같은 정보를 알릴 수 있음



## 12월

### '24.12.19. | EMA, Alofisel EU 시장 퇴출 및 관련 내용의 DHPC(Direct Healthcare Professional Communication) 배포[16,17]

- EMA는 2024년 12월 13일, 크론병 환자의 복합 항문주위 누공 치료를 위한 세포치료제 Alofisel의 EU 시장에서의 퇴출을 발표했으며, 해당 일자 이후로는 새로운 환자에게 Alofisel 투여가 불가능함.
- Alofisel은 2018년 처음 승인될 당시, 유익성이 "제한적"으로 평가되었으며, EMA로부터 대규모 연구(ADMIRE-CD II)의 최종 결과를 제공할 것을 요구받았음. 이후 CAT가 평가한 ADMIRE-CD II 연구에서는 Alofisel이 크론병 환자의 복합 항문주위 누공 치료에서 위약(placebo)보다 더 효과적이라는 점을 입증하지 못함. 안전성 프로파일은 이전 연구들과 일치했으며, CAT은 이 약물에 관련된 위험이 있음을 언급했으나, 최신 연구에서 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았고, 또한 회사는 다른 보조 연구들의 데이터를 함께 제출함.
- 제시된 데이터는 Alofisel의 유익성을 확증하기에 부족하다고 판단되었으며, Alofisel의 제조사는 EMA가 기대하는 효과에 대한 추가 데이터를 제공하는 것이 불가능하다고 판단하여, EU 시장에서 해당 약물을 판매 중단하기로 결정하고 유럽위원회(EC)에 Alofisel의 시판 허가 철회 의사를 전달함. EC가 시판 허가 철회에 대한 최종 결정을 내리면, Alofisel은 EU 내에서 허가된 제품으로 효력을 상실함.
- EMA는 2024년 12월 19일 Alofisel의 임상적 유익성이 더 이상 입증되지 않음에 따른 EU 시장에서의 퇴출 관련 내용의 의료전문가와의 직접적인 의사소통(DHPC) 자료를 전파함.
- Alofisel은 ADMIRE-CD II 연구 결과, 크론병 환자의 복합 항문주위 누공 치료에서 임상적 유익성이 입증되지 않아 지속적인 사용을 정당화할 수 없으며, 관련 위험이 이를 상회한다는 결론에 따라 EU 시장에서 퇴출되게 됨.
- ADMIRE-CD II는 568명의 환자를 대상으로 한 무작위 위약 대조 연구로, 24주간 1차 및 2차 평가 지표를 모두 충족하지 못했고, 안전성 프로파일은 이전 연구와 일치하며 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음. 이에 따라 2024년 12월 13일 이후 EU/유럽 경제 지역(European Economic Area)에서는 새로운 환자에게 Alofisel을 투여할 수 없음.

| | |
|---|---|
| **제품명(성분명)** | Alofisel(darvadstrocel) |
| **적응증** | 직장누공(rectal fistula) |
| **규제 결과** | 철수(Withdrawal) |
| **DHPC 유형** | 효능 결여 |
| **Human ATC codes** | L04 |
| **배포날짜** | 2024.12.19. |

# 4. 2024년 유럽 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의

## (1) 첨단바이오의약품 규제 지원 프로그램

### '24.2.8. | EMA, 규제지원 파일럿 프로그램 진행 현황 공개[18]

- EMA는 ATMP을 개발 중인 학술 후원자(academic sponsor)와 비영리단체를 대상으로 강화된 규제지원을 제공하는 파일럿 프로그램을 시행하고 있음. EMA는 2024년 2월 8일 해당 프로그램 진행 현황을 공개함. 최대 5곳의 학술 후원자 및 비영리단체에 대해서 강화된 규제지원을 제공할 계획이며, 현재 3곳이 선정됨.

- 첫 번째 지원 대상으로는 키메릭 항원 수용체 T세포 치료제 ARI-0001을 개발중인 Hospital Clínic de Barcelona이 선정됨. 두 번째 지원 대상 선정 과정에서는 11명의 후보가 파일럿 프로그램에 신청했고, EMA는 이 중 2곳을 선정함. 이식 후 추가요법으로 사용하기 위한 변형된 T세포를 개발 중인 Berlin Center for Advanced Therapies와 비스코트-올드리치 증후군 치료제 Telethon 003(etuvetidigene autotemcel)을 개발중인 Fondazione Telethon을 선정함.

- 지원 대상으로 선정되면, 수수료 인하 혹은 면제와 같은 지원을 받게 됨. EMA는 2024년 말까지 미충족 의료 수요를 해결하기 위해 2곳을 추가로 선정할 계획이며, 초기 결과 보고는 2025년에 공개될 예정임.

## (2) 기타 첨단바이오의약품 관련 회의

| 일자 | 행사명 | 주제 |
|---|---|---|
| '24.7.1. | EMA<br>- 혈색소병증의 약물 개발, 규제 및 임상시험 과제에 대한 워크샵[19] | · 낫적혈구병과 지중해성 빈혈을 앓고 있는 성인과 어린이 환자의 역학 및 질환 배경을 포함하여 현재 국제 치료 가이드라인 및 낫적혈구병과 지중해성 빈혈에 대한 EU 및 미국에서 승인된 의약품/치료법에 대한 개요 소개<br>· 임상시험에 사용되는 연구 설계 및 평가 지표뿐만 아니라 유전자치료제(유전자 편집 제품 포함)와 같은 새로운 치료법의 도입과 관련한 치료/약물 개발의 과제 제시 |
| '24.10.10. | 첨단치료의약품(ATMP) 관련 과학 심포지엄[20] | · CAT의 활동이 유럽 ATMP의 규제 프레임워크와 혁신적인 제품의 승인에 대한 기여도<br>· 고품질의 안전하고 효과적인 제품이 새로운 치료 옵션이 될 수 있도록 향상 새로운 종류의 ATMP가 제기하는 도전 과제에 대한 CAT의 발전과 대처<br>· 향후 15년 동안의 ATMP 비전에 대한 논의 |



# 다. 일본동향

## 1. 2024년 일본 첨단바이오의약품* 승인 현황[1,2]

* 재생의료 등 제품(再生医療等製品)

## (1) 일본 첨단바이오의약품 허가 현황

표4 PMDA에서 시판 승인된 재생의료 등 제품 목록 (2024년 12월 31일 기준)

| 분류 | 최초 승인일자 | 제품명 | 적응증 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 재생의료 제품 | '07.10.29. | JACE<br>(ジェイス) | 1. 중증열상<br>2. 선천성 거대 색소 모반<br>3. 이영양형 수포성 표피박리증 및 연접부수포성표피박리증 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- ('16.9.29.) 적응증 변경승인<br>- ('18.12.28.) 적응증 변경승인 |
| 재생의료 제품 | '12.7.27. | JACC<br>(ジャック) | 무릎 외상성 연골 결손 또는 박리성 골연골염(변형성 슬관절증 제외)의 임상 증상 완화 | - 의료기기로서 최초 승인 |
| 재생의료 제품 | '15.9.18. | TEMCELL<br>(テムセルHS注) | 조혈모세포이식 후 급성이식편대숙주병 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '15.9.18. | HEARTSHEET<br>(ハートシート) | 허혈성 심장질환으로 인한 중증 심부전 환자 | - 조건/기한부 승인<br>- 전면 승인 거부 ('24.7.24.) |
| 재생의료 제품 | '18.12.28. | STEMIRAC<br>(ステミラック注) | 미국 척추 손상 협회 손상척도(AIS)에 따라 A,B, 또는 C등급으로 평가된 외상성 척추손상 환자에 한해 척추손상과 관련된 신경학적 증상 및 기능장애의 개선 | - 조건/기한부 승인<br>- 사키가케제도 대상 품목 |
| 재생의료 제품 | '19.3.26. | KYMRIAH<br>(キムリア点滴静注) | 1. 재발성 또는 불응성 CD19 양성 B세포 급성 림프성 백혈병<br>2. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B세포 림프종<br>3. 재발성 또는 불응성 소포 림프종 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- ('22.8.26.) 적응증 변경 승인 |
| 유전자 치료 | '19.3.26. | COLLATEGENE<br>(コラテジェン筋注用4mg) | 표준 약물 치료의 효과가 미흡하여 혈액순환재건술 시행이 어려운 만성 동맥 폐색증(폐색증 동맥 경화증 및 Burger's disease) 환자의 궤양 개선 | - 조건/기한부 승인 |
| 유전자 치료 | '20.3.19. | ZOLGENSMA<br>(ゾルゲンスマ) 点滴静注) | 항-AAV9 항체 음성 판정을 받은 척추근위축증 환자의 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- 사키가케제도 대상 품목 |
| 재생의료 제품 | '20.3.19. | NEPIC<br>(ネピック) | 윤부 줄기세포 결핍증의 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '21.1.22. | YESCARTA<br>(イエスカルタ点滴静注) | 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종(미만성 거대 B세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B세포 림프종, 변형된 소포림프종, 고등급 B세포 림프종)의 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- ('22.12.20.) 적응증 변경 승인 |

| 분류 | 최초 승인일자 | 제품명 | 적응증 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 재생의료 제품 | '21.3.22. | BREYANZI (ブレヤンジ静注) | 1. 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종(미만성 거대 B세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B세포 림프종, 변형된 저등급 비호지킨 림프종, 고등급 B세포 림프종)<br>2. 재발성 또는 불응성 소포 림프종(Grade 3B)<br>위의 질환에 대한 2차 또는 3차 치료 이후<br>3. 재발성 또는 불응성 소포 림프종(Grade 1, 2, 3A)에 대한 3차 치료 이후 및 재발 또는 불응성 고위험 소포 림프종(Grade 1, 2, 3A)에 대한 2차 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- ('22.12.20.) 적응증 변경 승인<br>- ('24.8.16.) 적응증 변경 승인 |
| 재생의료 제품 | '21.6.11. | OCURAL (オキュラル) | 윤부 줄기세포 결핍증의 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 유전자 치료 | '21.6.11. | DELYTACT (デリタクト注) | 악성 뇌교종 | - 조건/기한부 승인<br>- 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- 사키가케제도 대상 제품 |
| 재생의료 제품 | '21.9.27. | ALOFISEL (アロフィセル注) | 최소 1개의 기존 약물치료에 효과가 미흡한 비활동성 또는 경미한 활동성 크론병 환자에서 복합치루의 치료 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '22.1.20. | SAKRACY (サクラシー) | 윤부 줄기세포 결핍을 동반한 안구 표면 유착 완화 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '22.1.20. | ABECMA (アベクマ点滴静注) | 면역조절제, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한 2가지 또는 3가지 이상의 선행 치료 이력을 가진 재발성 또는 불응성 다발골수종 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- ('23.12.6.) 적응증 변경 승인 |
| 재생의료 제품 | '22.9.26. | CARVYKTI (カービクティ点滴静注) | 재발성 또는 불응성 다발골수종 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '23.3.17. | JACEMIN (ジャスミン) | 비외과적 치료 효과가 없거나 나타나지 않는 백반증 | |
| 재생의료 제품 | '23.3.17. | VYZNOVA (ビズノバ) | 수포성 각막증 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 유전자 치료 | '23.6.26. | LUXTURNA (ルクスターナ注) | 이중대립유전자성(両アレル性) RPE65 유전자 변이에 의한 유전성 망막 디스트로피 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품 |
| 재생의료 제품 | '24.7.31. | AKUUGO (アクーゴ脳内移植用注) | 외상성 뇌손상에 따른 만성기 운동마비 | - 희귀질병용 재생의료 등 제품<br>- 사키가케제도 대상 제품 |



# 2. 2024년 일본 첨단바이오의약품의 법령 및 가이드라인 제·개정

## 1월

### '24.1.16. | MHLW, 「희귀질병용 의약품 등의 지정에 관한 취급에 대하여」 일부개정[3]

- 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare, 이하 MHLW)은 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률」 제77조의2제1항에 따른 희귀질병용 의약품, 희귀질병용 의료기기 및 희귀질병용 재생의료 등 제품의 지정과 관련하여 「희귀질병용 의약품 등의 지정에 관한 취급에 대하여(2020년 8월 31일자 약생약심발 0831 제7호)」 등에 따라 처리해왔음.
- MHLW는 「희귀질병용 의약품 등의 지정에 관한 취급에 대하여(2024년 1월 16일자 의약약심발 0116 제1호)」 통지문을 통해 희귀질병용 의약품 지정 기준, 방법, 상담, 신청 등과 관련된 내용이 일부 개정되었음을 안내함.

### '24.1.16. | MHLW, 「우선심사 등의 처리에 대하여」 일부개정[4]

- MHLW는 우선심사 처리와 관련하여 「우선심사 등의 처리에 대하여(2020년 8월 31일자 약생약심발 0831 제1호)」등에 따라 처리해왔음.
- 이번 개정은 「희귀질병용 의약품 등의 지정에 관한 취급에 대하여(2024년 1월 16일자 의약약심발 0116 제1호)」가 통지됨에 따른 희귀질병용 의약품 등에 관한 우선심사 등의 처리에 대한 변경된 내용이 반영됨.
- 개정 사항들은 2024년 1월 16일부터 적용됨.

## 3월

### '24.3.5. | MHLW, 「재생의료 등의 안전성 확보법」 및 「임상연구법」 관련 일부 개정 법률안 국회 제출[5]

- MHLW는 일본 국회에 제출한 법률안을 홈페이지에 공개하고 있음. MHLW는 제213회 국회 제출 법률안 게재를 통해 2024년 3월 5일 제출된 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」 및 「임상연구법」의 일부를 개정하는 법률안의 관련 자료들을 업로드 함.
- 개정의 취지는 최근 기술혁신 등을 바탕으로 첨단의료기술의 연구 및 안전한 제공 기반을 정비하고 추진하기 위해 ▲재생의료 등 안전성 확보법의 대상 확대 및 재생의료 등의 제공 기반 정비(재생의료 등 안전성 확보법), ▲임상연구법의 특정 임상연구 등의 범위 재검토 등(임상연구법, 재생의료 등 안전성 확보법)의 조치를 강구하기 위함임.
- 제출된 법률안의 자세한 내용은 MHLW 홈페이지 '국회 제출 법안(国會提出法案)'에서 확인 가능함.



## 6월

### '24.6.4. | PMDA, 재생의료 등 제품의 최적 사용 추진 가이드라인 개정[6,7]

- 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 이하 PMDA)는 혁신적인 재생의료 등 제품을 필요로 하는 환자에게 제공하기 위해 최적 사용 추진 가이드라인을 작성하고 있으며, 2024년 진료보수개정에 따른 Abecma(アベクマ点滴静注), Yescarta(イエスカルタ点滴静注), Kymriah(キムリア点滴静注), Breyanzi(ブレヤンジ静注)의 최적 사용 추진 가이드라인이 2024년 6월 4일자로 일부 개정됨을 안내함.
- 2024년 진료보수 개정에서 특정 집중치료실 관리료의 재검토되어 '특정 집중치료실 관리료 5·6'이 신설됨에 따라 해당 재생의료 등 제품들의 최적 사용 추진 가이드라인을 개정하였으며, 개정 내용은 아래와 같음.

| 개정 전 | 개정 후 |
|---|---|
| 4. 시설에 대하여<br>(생략)<br>① 시설에 대하여<br>① - 1<br>(2) 이상사례에 대한 전신관리가 가능한 ICU 등을 보유하고 있을 것(A301 특정 집중치료실 관리료(1일당) '1' 특정 집중치료실 관리료 1에서 '4' 특정 집중치료실 관리료 4 중 하나를 신고한 의료기관). | 4. 시설에 대하여<br>(생략)<br>① 시설에 대하여<br>① - 1<br>(2) 이상사례에 대한 전신관리가 가능한 ICU 등을 보유하고 있을 것(A301 특정 집중치료실 관리료(1일당) '1' 특정 집중치료실 관리료 1에서 '6' 특정 집중치료실 관리료 6 중 하나를 신고한 의료기관). |

### '24.6.13. | PMDA, 「가공세포 등 치험신고서 입력 매뉴얼」 개정[8]

- PMDA는 2024년 6월 13일, 「가공세포 등 치험신고서 입력 매뉴얼(加工細胞等治験届入力マニュアル)」을 개정하여 공개함. 해당 매뉴얼은 가공세포 등에 관한 치험계획신고서 등 전자신고서 양식의 입력 방법에 대한 입력 방법과 그와 관련된 자료의 작성 및 제출 방법에 대해서도 함께 설명하고 있음.
- 이번 개정을 통해 업데이트된 사항은 ▲2024년 3월 29일자 통지에 따른 중단 신고서·종료신고서 기재방법, ▲개발중지신고서의 그림 수정, ▲의사 주도 치험 실시 기간 보완, ▲임의의 별지에 대한 보완임.

### '24.6.14. | MHLW, 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」 및 「임상연구법」 일부 개정[9]

- MHLW는 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률(再生医療等の安全性の確保等に関する法律)」 및 「임상연구법(臨床研究法)」을 일부 개정하여 2024년 6월 14일에 공포(산정발 0614 제7호)함.
- 이번 개정의 취지는 첨단의료기술의 연구 및 안전한 제공 기반을 정비하고, 이를 촉진하기 위하여 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」의 대상 확대 및 재생의료 등의 제공 기반 정비하고, 「임상연구법」의 특정 임상연구 등의 범위에 대한 재검토 등의 조치를 강구하기 위함이며, MHLW는 향후 개정법 시행에 필요한 시행령 및 고시 개정을 추진할 예정임.
- 법률 개정과 관련된 자세한 내용은 MHLW 홈페이지 '재생의료에 대하여(再生医療について)'에서 확인이 가능함.



## 7월

### '24.7.31. | MHLW, 후생노동대신이 지정하는 재생의료 등 제품의 일부 개정[10]

- MHLW는 2024년 7월 31일, 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률(医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律)」(1960년 법률 제145호)제68조의7제3항의 규정에 근거하여, 후생노동대신이 지정하는 지정재생의료 등 제품(2014년 후생노동성 고시 제318호)의 일부를 아래의 표와 같이 개정함.

| 개정 전 | 개정 후 |
|---|---|
| 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성의 확보 등에 관한 법률」 제68조의7제3항에서 규정하는 지정재생의료 등 제품은 재생의료 등 제품 중 다음에 열거하는 것으로 한다.<br>1~8(생략)<br>**(신설)** | 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성의 확보 등에 관한 법률」 제68조의7제3항에서 규정하는 지정재생의료 등 제품은 재생의료 등 제품 중 다음에 열거하는 것으로 한다.<br>1~8(생략)<br>**9 반데피템셀(バンデフィテムセル)** |

# 3. 2024년 일본 첨단바이오의약품 관련 규제지원 및 안전성 조치

## • PMDA, 재생의료 등 제품에 대한 '사용상 주의' 개정 지시 통지문 게재[11,12]

- PMDA는 재생의료 등 제품의 품질, 유효성 및 안전성에 관한 정보 수집, 조사, 검토 등을 바탕으로 패키지 인서트지의 '사용상 주의(使用上の注意)' 개정이 필요하다고 판단하여, 관련된 필요한 조치를 강구할 수 있도록 일본 재생의료혁신포럼*(FIRM)에 안내를 요청함.

- 또한 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률(医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律)」 제68조의2의3 제1항에서 규정하고 있는 신고가 필요한 재생의료 등 제품의 주의사항 등 정보를 개정하는 경우, 앞으로 동법 제68조의2의4 제2항에 근거하여 PMDA에 신고할 것을 고지함.

- **'24.1.10.** | 이번 패키지 인서트지 개정 대상 재생의료 등 제품은 Carvykti(カルヴィクティ)으로, 제품 패키지 인서트지 내 사용상 주의(使用上の注意)의 중요한 기본적 주의(重要な基本的注意)사항에 '본 제품을 투여 받은 환자에서 CAR 양성의 T세포를 기원으로 하는 림프계 종양의 발현이 보고되었음. 해당 제품과의 인과관계는 명확하지 않으나, T세포를 기원으로 하는 림프계 종양의 발현에는 주의할 것'에 대한 내용이 포함되어야 함.

- **'24.3.28.** | 이번 패키지 인서트지 개정 대상 재생의료 등 제품은 Yescarta(アキシカブタゲン シロルユーセル), Abecma(イデカブタゲン ビクルユーセル), Kymriah(チサゲンレクルユーセル), Breyanzi(リソカブタゲン マラルユーセル)로, 제품 패키지 인서트지 내 사용상 주의(使用上の注意)의 기타 주의(その他の注意)사항에 'CAR 발현 T세포를 포함하는 다른 재생의료 등 제품에서 제품 투여 후 CAR 양성의 T세포에서 기인한 림프계 종양의 발현이 보고되었음.'에 대한 내용이 포함되어야 함.

* 일본 재생의료혁신포럼(The Forum for Innovative Regenerative Medicine, FIRM) : 일본 재생의료 산업화 촉진 도모를 위해 약 254개의 기업 및 다양한 자문위원회로 구성



## • PMDA, 2024년 재생의료 등 제품의 결함이 의심되는 증례보고 정보 공개[13]

- PMDA는 2014년 11월 25일부터 「의약품의료기기법(医薬品医療機器法)」 제68조의13제3항에 의거하여 재생의료 등 제품의 결함이 의심되는 증례 등에 대한 보고를 받고 있음.

- PMDA는 제조판매업자로부터 보고받은 일본 내 결함 및 감염증 증례를 라인리스트 형식으로 매월 공개하고 있음. 2024년 1월부터 12월까지 공개된 정보는 2014년 11월 25일부터 2024년 8월 31일까지 접수된 결함 및 감염증 증례이며, 이후 보고에 대해서도 순차적으로 게재될 예정임.

- 또한 재생의료 등 제품, 인간(자가) 표피 유래 세포 시트 및 인간(자가) 연골 유래 조직의 경우, 「의약품의료기기법(医薬品医療機器法)」(2014.11.25.) 시행에 따라, 의료기기가 아닌 재생의료 등 제품으로 규제받게 되었음. 그러므로 개정법 시행 전, 의료기기로서 보고된 증례도 재생의료 등 제품의 결함 등이 의심되는 증례보고에 포함하여 게재하고 있음.

## • PMDA, 2024년 재생의료 등 제품의 인도적 관점에서 실시되는 치험 정보 공개[14]

- PMDA는 2024년까지의 재생의료 등 제품의 인도적 관점에서 실시되는 치험 정보를 공개함. PMDA는 홈페이지를 통해 주요 치험*과 인도적 관점에서 실시되는 치험(확대 치험)의 정보를 공개하고 있으며, 해당 정보는 매월 말 기준으로 갱신됨.

- PMDA의 "人道的見地から実施される治験(인도적 관점에서 실시되는 치험)"은 일반적인 임상시험의 기준에 부합하지 않는 환자들에게도 새로운 치료법이나 의약품에 대한 접근을 가능할 수 있도록 도입된 특별한 제도(확대 치험)(2016년 1월 22일자 약생심사발 0122 제7호, 2016년 7월 21일자 약생기심사발 0721 제1호). 이 제도는 환자의 삶의 질을 향상시키거나 생명을 연장시키는 것을 목표로 일반적 치험의 절차나 기준을 따르진 않으나, 환자의 안전을 최우선으로 고려함. 이 제도를 통해 생명에 중대한 영향을 미치는 질환으로, 현재의 승인된 치료법으로는 효과적인 치료가 어려운 환자에게 아직 승인되지 않은 의약품, 의료기기, 재생의학 제품(이하 미승인 약 등)의 사용에 따른 위험과 예상되는 치료상의 이점의 균형을 고려하여 예외적으로 사용가능하게 함.

* 주요 치험(임상시험)이란, 의약품 승인을 위해 효능 및 효과, 용법 및 용량이 일련의 개발 과정을 통해 설정된 후 진행되는 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 일반적인 치험

## • PMDA, 재생의료 등 제품(가공세포 등)의 치험 계획 신고 제도 관련 업데이트[15]

- 의약품의료기기법에 따라 보건위생상 관점에서 치험 실태를 파악하여 치험의 안전성을 확보하기 위해 치험 의뢰자 및 의사 또는 치과의사(치험 실시자)는 후생노동대신에게 치험 계획을 신고해야 함. 해당 치험 계획 신고는 PMDA에 제출되고 있으며, PMDA는 「의약품의료기기법」에 따라 접수 상황, 30일 조사결과 등을 후생노동성에 보고하게 되어 있음.
- 2024년 PMDA가 업데이트한 재생의료 등 제품(가공세포 등)의 치험 계획 신고 제도 관련 사항은 아래와 같음.

| ○ 가공세포 등의 치험에 관련된 통지문 |
|---|
| '24.3.29. | 「가공세포 등에 대한 치험 계획 등의 신고 처리 등에 대하여」의 일부 개정에 대하여 |
| **○ 가공세포 등의 치험에 관한 전자신고양식·가공세포 등 치험 신고 입력 매뉴얼** |
| '24.6.13. | 가공세포 등의 치험신고서 입력 매뉴얼 개정 |

●에 해당하는 내용은 주기적으로 업데이트 되는 내용임



## 2월

### '24.2.14. | PMDA, Luxturna 검토 보고서 영문버전 공개[16]

- PMDA는 이중대립유전자성 RPE65 돌연변이에 의한 유전성 망막디스트로피(両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー) 유전자치료제인 Luxturna의 판매허가 신청 시 제출된 자료 검토 보고서(review report)의 영문본을 게시하였음.
- Luxturna는 아데노부속바이러스(AAV) 벡터를 통해 RPE65 유전자를 망막세포에 전달하여, 결핍된 효소의 생산을 통해 질병 진행을 완화함.
- 이번 영문 버전 보고서는 기존에 허가된 검토 보고서(일문)의 번역본으로 번역상의 내용이 원본과 상이할 경우 원본의 내용을 참고하도록 권고하고 있음.

## 3월

### '24.3.1. | PMDA, 재생의료 등 제품에 관한 평가 중 위험성 등의 정보 게재[17]

- PMDA는 재생의료 등 제품에 관해서 PMDA 및 MHLW에서 평가 중인 위험성(リスク) 등의 정보를 게재하고 있음.
- 게재 대상은 사용상의 주의 개정 등으로 이어질 수 있어 주목하고 있는 위험성 정보로 결함 보고의 일정한 축적, 시판 직후 조사 등에서 시사되는 위험성 정보로 MHLW 및 PMDA에서 재생의료 등 제품과의 관련성을 평가 중인데, 사용상의 주의 개정 등으로 이어지는 것임.
- 게재된 정보는 사용상의 주의 개정을 실시했을 경우, 사용상의 주의 개정 지시의 페이지에 게재됨.
- 2024년 3월 1일자로 게재된 사용상의 주의 개정 등으로 이어질 수 있는 위험 정보는 아래와 같음.

| 게재일 | 재생의료 등 제품명 | 평가 중인 위험 정보 등 | 관련 정보 | 평가 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 2024년 3월 1일 | - Yescarta<br>(アキシカブタゲン シロルユーセル)<br>- Abecma<br>(イデカブタゲン ビクルユーセル)<br>- Kymriah<br>(チサゲンレクルユーセル)<br>- Breyanzi<br>(リソカブタゲン マラルユーセル) | CAR 양성 T세포에서 기인한 림프계 종양 | - | - |

### '24.3.29. | PMDA, 가공세포 등의 치험과 관련된 통지문 게재[18]

- PMDA는 2024년 3월 29일, 「가공세포 등에 대한 치험 계획 등의 신고 처리 등에 대하여(加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について)(의약기심발0329 제6호)」의 일부 개정 관련 통지문을 업데이트함.
- 자세한 내용은 PMDA 홈페이지 '치험 계획 신고 제도의 재생의료 등 제품(가공세포 등)(治験計画届出制度→再生医療等製品(加工細胞等))'에서 확인 가능함.



## 4월

### '24.4.5. | PMDA, 「의약품, 의약외품 및 재생의료 등 제품에 관한 보고 등에서의 첨부문서 등의 취급에 대하여」 통지문 게재[19]

- PMDA는 2024년 4월 5일, 통지문 「의약품, 의약외품 및 재생의료 등 제품에 관한 보고 등에서의 첨부문서 등의 취급에 대하여(医薬品 医薬部外品及び再生医療等製品に係る報告等における添付文書等の取扱いについて)(의약발0329 제4호)」를 게재함. 본 통지문을 통해 제조판매업자 등의 보고 등에 관한 사무의 효율화를 도모하기 위해, 의약품 등의 관련 보고에서의 첨부문서 등의 취급에 대하여 안내함. 관련한 자세한 내용은 PMDA 홈페이지 '안전 대책 업무의 관련 통지 등(関連通知等)'에서 확인 가능함.

### '24.4.15. | MHLW, 「재생의료 등 안전성 확보법에서의 세포보관에 관한 고려사항」 공개[20,21]

- MHLW는 2021~2023년도 재생의료 등 실용화 기반 촉진 사업을 통해 「재생의료 등 안전성 확보법에서의 세포보관에 관한 고려사항(2024.4.15. 의정연발 0415 제2호)」을 마련하여 공개함.
- MHLW는 재생의료 등 및 그 원료가 되는 세포는 적절하게 보관되어야 하므로, 본 공문을 통해 세포를 보관할 때 재생의료 등을 실시하는 의사 또는 치과의사가 고려해야 할 사항 및 세포 보관을 실시하는 것이 상정되는 기관과 그 시설의 바람직한 형태 등에 관한 내용을 제시함으로써 재생의료 등의 적절하고 안전한 보급과 발전에 이바지하는 것을 목적으로 함.
- 관련된 자세한 사항은 후생노동성 홈페이지 '재생의료에 대하여(再生医療について)'에서 확인 가능함.

## 7월

### '24.7.31. | MHLW, 「줄기세포 배양 상청액 및 엑소좀 등을 이용한 의료에 대하여」 안전성 관련 주의사항 안내[22]

- MHLW는 2024년 7월 31일, 「줄기세포 배양 상청액 및 엑소좀 등을 이용한 의료에 대하여(幹細胞培養上清液及びエクソソーム等を用いる医療について)」 사무연락 게재를 통해 해당 의료를 실시하는 경우 안전성에 대해 주의할 필요가 있음을 안내함.
- 인체 줄기세포의 배양 상청액 및 해당 상청액에 포함될 가능성이 있는 세포외소포 등의 세포 분비물(이하 엑소좀 등)을 이용한 의료(이하 해당 의료)에 대하여, 현재까지 사용되는 엑소좀 등은 외국을 포함하여 유효성·안전성이 입증되어 약사(薬事) 승인을 얻고 제조·판매되는 의약품은 없음. 따라서 해당 의료를 실시하는 경우, 의사·치과의사의 책임 하에 특히 안전성에 대해 주의할 필요가 있음을 언급함.
- 관련된 자세한 내용은 MHLW 홈페이지 '재생의료에 대하여(再生医療について)'에서 확인이 가능함.



## 8월

### '24.8.16. | PMDA, Breyanzi(ブレヤンジ静注)의 최적 사용 권장 가이드라인 일부개정[23,24,25]

- PMDA는 혁신적인 재생의료 등 제품을 필요로 하는 환자에게 제공하기 위해 최적 사용 권장 가이드라인을 작성하고 있음. PMDA는 Breyanzi(リソカブタゲン マラルユーセル)의 최적 사용 권장 가이드라인이 2024년 8월 16일자로 일부 개정됨을 안내함.
- Breyanzi를 재발 또는 불응성 거대 B세포 림프종(再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫) 및 재발 또는 불응성 소포림프종(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫) 환자를 위해 사용할 때의 유의사항은 「Breyanzi의 최적 사용 권장 가이드라인 일부 개정에 대하여(リソカブタゲン マラルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について)」(2022년 12월 20일 약생기심발 1220 제1호 후생노동성 의약·생활위생국 의료기기 심사 관리과장 통지)에 따라 안내되어 왔음. 이번 Breyanzi의 효능, 효과 또는 성능의 일부 변경이 승인됨에 따라 해당 유의사항을 개정함.
- 개정된 Breyanzi의 최적 사용 권장 가이드라인의 자세한 내용은 PMDA 홈페이지 '최적 사용 권장 가이드라인(재생의료 등 제품)(最適使用推進ガイドライン(再生医療等製品))'에서 확인할 수 있음.

## 9월

### '24.9.6. | PMDA, 2024년도 재생의료 등 제품 사전평가 상담 접수방법 안내[26]

- PMDA는 2024년 9월 6일, 「의약품·재생의료 등 제품 사전평가 상담 실시 의뢰서 접수방법 등에 대하여(医薬品·再生医療等製品事前評価相談実施依頼書の受付方法等について)(약기심장발 제660호)」 통지문 게재를 통해 2024년도 재생의료 등 제품 사전평가 상담 실시 의뢰서 접수방법에 대한 정보를 게재함. PMDA는 신약허가 지연((drug lag), ドラッグラグ)* 단축을 위한 다양한 대응의 일환으로 2015년도부터 재생의료 등 제품 사전평가 상담을 실시하고 있음. 관련한 자세한 내용은 PMDA 홈페이지 '재생의료 등 제품의 사전평가 상담(再生医療等製品→事前評価相談)'에서 확인 가능함.

* 신약허가 지연(drug lag) : 개발 지연 기간과 심사 지연 기간의 합



## 12월

### '24.12.24. | MHLW, 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」에 의거한 개선명령 발표[27,28]

- MHLW는 2024년 12월 24일, 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률(再生医療等の安全性の確保等に関する法律)」(이하 법) 제23조제1항 및 제48조제2항에 따라, THE K CLINIC(기호카이 의료법인, 도쿄 주오구)(「医療法人輝鳳会 THE K CLINIC」(東京都中央区)), 이케부쿠로 클리닉 배양 센터(기호카이 의료법인, 도쿄 도시마구)(「医療法人輝鳳会 池袋クリニック 培養センター」(東京都豊島区))에 대해 행정처분으로 개선명령을 내림. 또한 2024년 10월 25일 발령된 THE K CLINIC에 대한 법 제22조에 의한 긴급명령*은 2024년 12월 24일부로 해제되었으며, 자세한 내용은 MHLW 홈페이지 '보도 발표 자료(報道発表資料)'에서 확인할 수 있음.

* 「재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률」 제18조에 근거한 질병 등의 보고가 접수 및 보건위생상의 위해 발생 또는 확대를 방지하기 위한 필요가 판단되어, 2024년 10월 25일자로 동법 제22조 및 제47조에 따라 재생의료 등의 제공 및 해당 특정 세포가공물의 제조를 일시 중단하도록 명령함.

✓ **보고된 사안:**
- THE K 클리닉(기호카이 의료법인): 재생의료 등의 제공으로 인한 중대한 감염(패혈증, Pseudoxanthomonas mexicana 감염)이 발생하여 입원이 필요한 사례 2건 발생함.
- 이케부쿠로 클리닉 배양 센터(기호카이 의료법인): 이와 관련하여, 투여된 특정 세포가공물의 참고 물질 검사결과 감염을 유발한 것으로 의심되는 미생물이 양성으로 확인되었음.

✓ **긴급 명령:**
- 재생의료 등의 제공 및 해당 특정 세포가공물의 제조 일시 중단 대상: 악성종양 예방을 위한 자가 NK세포요법

✓ **경 위:**
- 2024년 10월 24일, THE K 클리닉(기호카이 의료법인)에서 후생노동성에, 재생의료 제공으로 인해 발생했을 가능성이 있는 패혈증(Pseudoxanthomonas mexicana 감염) 사례 두 건이 보고됨. 또한, 이와 관련된 세포배양가공센터(이케부쿠로 클리닉 배양센터(기호카이 의료법인))에서 감염 원인으로 추정되는 미생물이 양성 반응을 보였다는 보고도 접수됨. 이에 따라 10월 25일, 후생노동성은 법 제22조 및 제47조에 근거하여 THE 클리닉(기호카이 의료법인) 및 이케부쿠로 클리닉 배양센터(기호카이 의료법인)(세포배양가공센터)에 대해 재생의료 제공 및 특수세포가공물 제조의 일시 중단을 명령함. 이후 추가 검사를 통해 법률 위반 및 관련된 위험 요소가 확인되었음.

✓ **처분 이유:**

- 조사 결과, 아래와 같은 법률 위반 사항이 발견되었으며, 감염 사례는 이케부쿠로 클리닉 배양센터에서 제조된 특수세포가공물로 인해 발생했을 가능성이 매우 높다고 판단되었음.
  - THE K 클리닉(기호카이 의료법인)의 법률 위반:
    - ✓ 재생의료 계획 미준수, 환자 설명 및 동의 절차 미이행, 기록 작성 및 보존 불이행, 감염 사례 보고 지연
  - 이케부쿠로 클리닉(기호카이 의료법인)* 및 이케부쿠로 클리닉 배양센터(기호카이 의료법인)의 법률 위반:
    - ✓ 제조 방법 및 품질 관리 절차 미준수, 세포배양 과정의 오염 방지 대책 미흡

* 이케부쿠로 클리닉 배양센터에서 배양된 세포가공물을 관리하고, 이를 THE K 클리닉으로 공급

### '24.12.27. | PMDA, 「2023년 규제과학 활동 보고서」 게시[29,30]

- PMDA는 의약품, 의료기기 및 재생의료 등 제품에 대한 규제과학 연구 추진을 통해 규제 기관으로서 신뢰를 높이고, 국제 조화를 촉진하며, 세계적인 역할을 수행하고자 하며, 이러한 연구는 혁신적인 의약품과 의료기기, 재생의료 제품의 실용화를 가속화 및 세계 보건 향상에 기여하는 데 필수적임. PMDA는 지속적인 규제 과학 연구 활동 및 향후 활동을 대외적으로 발표하기 위한 PMDA 규제과학 활동 보고서를 발행하고 있음.
- 2024년 12월 27일 공개된 「2023년 규제과학 활동 보고서」에서는 재생의료 등 제품과 관련하여 '각막 상피 줄기세포 결핍증(角膜上皮幹細胞疲弊症)에 대해 승인된 세포치료제 3품목의 비교를 통한 재생의료 등 제품의 임상 개발에 관한 통찰' 등의 주요 논문 실적을 확인할 수 있음.



## 4. 2024년 일본 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의

**3월**

### '24.3.1. | PMDA, USP-PMDA 바이오의약품 품질관리에 관한 워크숍 개최[31]

- PMDA는 미국약전(United States Pharmacopeia, USP)과 함께 2024년 3월 1일 USP-PMDA 바이오의약품의 품질관리에 관한 워크숍 을 개최함.
- 해당 워크숍은 일본의 제약 업계, 학회, 규제당국 관계자를 대상으로 하며, 일본약전(Japanese Pharmacopoeia, JP) 및 USP 전문가에게 바이오의약품의 품질관리에 관한 JP 및 USP의 대처를 소개하는 것을 목적으로 함.
  - ✓ 일시: 2024년 3월 1일(금), 10:00~16:30
  - ✓ 장소: 의약품의료기기종합기구 회의실 14층 21-24
  - ✓ 프로그램:
    - USP의 바이오의약품 품질 관리: USP의 생물의약품 및 펩타이드 관련 솔루션 및 인포그래픽
    - 바이오 분석의 설계, 개발 및 검증에 대한 USP의 접근법
    - 품질 확보의 중요성: 항체의약품 개발 및 시험에 대한 사례 연구
    - 생물의약품 관련 JP 활동 개요
    - Multi-Attribute Method(MAM) 관련 연구
    - 단백질 의약품의 질량 분석을 이용한 MAM에 대한 지식허브 및 모범 사례 소개

### '24.3.7. | MHLW, 약사·식품위생심의회 의료기기·재생의료 등 제품 안전대책부회 개최[32]

- MHLW는 「제2회 약사·식품위생심의회 의료기기·재생의료 등 제품 안전대책부회」를 개최함.
  - ✓ 일시: 2024년 3월 7일(목), 14:00~16:00
  - ✓ 장소: 온라인 회의(web 형식)
  - ✓ 의제:
    - 의료기기·재생의료 등 제품의 시판 후 안전 대책에 대하여
    - 의료기기·재생의료 등 제품의 결함 등 보고에 대하여
    - 의료기기·재생의료 등 제품의 감염증 정기 보고에 대하여 등

### '24.3.25. | MHLW, 제4회 약사·식품위생심의회 재생의료 등 제품·생물 유래 기술 부회 개최 및 자료 공개[33,34]

- MHLW는「제4회 약사·식품위생심의회 재생의료제품·생물유래기술부회(第4回 薬事·食品衛生審議會 再生医療等製品·生物由来技術部會)」를 개최하고 이와 관련된 자료를 공개함.

  ✓ 일시: 2024년 3월 25일(월), 18:30~20:30

  ✓ 장소: 후생노동성(MHLW) 제22~24 회의실(18층)

  ✓ 의제:

  - 재생의료 등 제품에 관한 조건 및 기한부 승인과 그 후의 유효성 평가계획 책정에 관한 가이던스 및 차세대 재생의료 등 제품 평가지표에 대하여

  ✓ 심의사항(비공개)

  - 재생의료 등 제품「SB623(アクーゴ脳内移植用注)」에 대해

## 8월

### '24.8.1. | MHLW, 제1회 약사심의회 의료기기·재생의료 등 제품 안전대책부회 개최[35]

- MHLW는「제1회 약사심의회, 의료기기·재생의료 등 제품 안전대책부회」를 개최함.

  ✓ 일시: 2024년 8월 1일(목), 16:00~18:00

  ✓ 장소: 온라인 회의(web 형식)

  ✓ 의제:

  - 의료기기·재생의료 등 제품의 시판 후 안전 대책에 대하여
  - 의료기기·재생의료 등 제품의 결함 등 보고에 대하여
  - 의료기기·재생의료 등 제품의 감염증 정기보고에 대하여
  - 의료기기·재생의료 등 제품의 회수 보고에 대하여
  - 기타



## 9월

### '24.9.25. | MHLW, 제4회 약사심의회 개최 및 자료 공개[36]

- MHLW는「제4회 약사심의회」를 개최하고, 관련 자료를 공개함.

  ✓ 일시: 2024년 9월 25일(금), 13:00~15:00

  ✓ 장소: 후생노동성(MHLW) 제6 회의실

  ✓ 의제*:

  • 보고사항: 1. 각 부회로부터의 보고(비공개)

  - 재생의료 등 제품「アクーゴ脳内移植用注」의 제조판매 승인 여부, 조건 및 기한 필요성 여부, 재심사 기간 지정의 필요성 여부에 대하여
  - 재생의료 등 제품「アクーゴ脳内移植用注」의 최적 사용 권장 가이드라인에 대하여
  - 재생의료 등 제품「valoctocogene roxaparvovec (INN)」의 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 여부에 대하여
  - 재생의료 등 제품「Breyanzi(ブレヤンジ静注)」의 제조판매 승인 여부, 조건 및 기한 필요성 여부, 재심사 기간 지정의 필요성 여부에 대하여
  - 재생의료 등 제품「Breyanzi(ブレヤンジ静注)」의 최적 사용 권장 가이드라인에 대하여

  * 재생의료 등 제품 관련된 의제만 발췌함.

## 10월

### '24.10.7. | PMDA, 제12회 일본-대만 의약 교류회의 개최 및 지료 공개[37]

- PMDA는 2024년 10월 7일, 도쿄 니혼바시에서「제12회 일본-대만 의약 교류회의」를 개최하고 관련 자료를 공개함. 본 회의는 2013년 11월 5일에 공익 재단법인 교류 협회 및 아동 관계 협회 간에 체결된 "약사 규제 협력 골조에 관한 각서"를 근거로 2013년부터 매년 개최되고 있는 민관 협동의 심포지엄임.

- 이번 회의는 동아시아 지역에서의 의약품, 의료기기, 재생의료 등 제품의 접근성 향상을 위한 협력체제의 기반 구축의 일환으로 ▲의약품·의료기기·재생의료 등 제품의 규제에 관한 일본·대만의 최신 상황, ▲지속적인 의약품 공급을 향한 대처, ▲일본·대만의 의료보험제도의 최신 정보 등에 관한 강연·의견 교환을 목적으로 개최됨.

  ✓ 일시: 2024년 10월 7일(월), 9:30~17:05

  ✓ 장소: 니혼바시 생명과학 허브 8층 회의실

## MHLW, 「인간 배아를 이용한 유전성·선천성 질환 연구에 관한 전문위원회」 개최

| 회차 | 개최일 | 의제 |
|---|---|---|
| 제17회[38] | '24.9.20. | 1. 유전체편집기술 등을 이용한 인간 배아 등의 임상이용 방식에 대하여 |
| 제18회[39] | '24.11.18. | 1. 유전체편집기술 등을 이용한 인간 배아 등의 규제 방식 |

## MHLW, 약사심의회 「재생의료 등 제품·생물 유래 기술부회」 개최

| 회차 | 개최일 | 의제 |
|---|---|---|
| 令和6年度 제1회[40] | 2024.6.19. | 1. 재생의료 등 제품 「アクーゴ脳内移植用注」의 제조판매 승인 여부, 조건 및 기한 필요성 여부, 재심사 기간 지정의 필요성 여부<br>2. 재생의료 등 제품 「valoctocogene roxaparvovec」의 희귀질환용 재생의료 등 제품 지정 여부<br>3. 유전자변형생물체 등의 사용 등 규제에 의한 생물다양성 확보에 관한 법률 제4조에 따른 유전자변형생물체 등의 제1종 사용규정 승인 및 동법 제13조에 따른 유전 |
| 令和6年度 제2회[41,42] | 2024.7.19. | 1. 재생의료 등 제품 「Heartsheet(ハートシート)」의 제조 판매 승인 여부 및 재심사 기간의 지정 여부에 대하여<br>2. 재생의료 등 제품 「Breyanzi(ブレヤンジ静注)」의 제조 판매 승인 사항 일부 변경 승인 여부 및 재심사 기간의 지정 여부에 대하여<br>3. 재생의료 등 제품 「Collategene(コラテジェン筋注用 4 mg)」에 대하여 |
| 令和6年度 제3회[43] | 2024.9.20. | 1. 재생의료 등 제품 「Pariglasgene brecaparvoec」의 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 여부에 대하여 |
| 令和6年度 제4회[44] | 2024.12.9. | 1. 재생의료 등 제품 「mRNA-3927」의 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 여부<br>2. 재생의료 등 제품 「Avalotcagene ontaparvoec」의 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 여부<br>3. 재생의료 등 제품 「nadofaragene firadenovec」의 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 여부 |



## PMDA, 과학위원회 운영

○ 제6-7기 과학위원회[45,46]

| 회차 | 개최일 | 의제 |
|---|---|---|
| 제47회 | 2024.3.13. | 표적 지향성을 가진 *in vivo* 유전자치료제 벡터에 대한 평가 의견 등 |
| 제48회 | 2024.6.13. | 1. 제7기 과학위원회 위원 소개<br>2. 표적지향성을 가지는 유전자치료제 벡터에 대한 평가 등과 관련하여 전문부회 활동보고 |

○ 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회[47]

| 회차 | 개최일 | 의제 |
|---|---|---|
| 제5회 | 2024.2.8. | 1. 「표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안」에 관한 의견 교환 등 |
| 제6회 | 2024.4.11. | 1. 보고서안 검토 |
| 제7회 | 2024.5.23. | 2. 보고서안 최종 확인 |

## MHLW, 후생과학심의회(재생의료등 평가부회)[48]

| 회차 | 개최일 | 의제 |
|---|---|---|
| 제91회 | 2024.1.17. | 1. 재생의료 등 안전성 확보법에 관한 법률의 재검토(공개)<br>2. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제92회 | 2024.2.21. | 1. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제93회 | 2024.3.28. | 1. 재생의료 등의 안전성 확보법에 관한 법률의 일부를 개정하는 법률안의 보고(공개)<br>2. 인정재생의료 등 위원회*의 적절한 심사 등 업무 실시를 위한 가이던스(안내)(안)에 대하여(공개) |
| 제94회 | 2024.4.12. | 1. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제95회 | 2024.6.14. | 1. 세포외소포 등에 대하여(공개)<br>2. 재생의료 등 제공 계획과 관련된 질병 등 보고에 대하여(비공개)<br>3. 제1종 재생의료 등 제공계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제96회 | 2024.7.19. | 1. 재생의료 등 제공 계획에 관련된 정기 보고에 대하여(공개)<br>2. 인간 배아줄기세포 수립 계획 지침에 대한 적합성 확인에 대하여(공개)<br>3. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제97회 | 2024.8.22. | 1. 정부령(政省令) 등의 개정에 대하여(공개)<br>2. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제98회 | 2024.9.20. | 1. 정부령(政省令) 등의 개정에 대하여(공개)<br>2. 재생의료 등의 안전성 확보법 적용이 되는 이종이식의 실시에 관하여(공개)<br>3. 후생노동과학 특별연구사업 「유전자 변형을 실시한 이종장기이식에 관한 재생의료 등의 안전성 확보법의 적용 및 운영과 공공 보건상의 안전성 확보를 위한 조사연구」 보고(공개)<br>4. 제1종 재생의료 등 제공 계획의 재생의료 등 제공 기준 적합성 확인에 대하여(비공개) |
| 제99회 | 2024.10.18. | 1. 재생의료 등의 안전성 확보법 적용이 되는 이종이식의 실시에 관하여(공개) |
| 제100회 | 2024.11.18. | 1. 재생의료 등의 안전성 확보법에 관한 법률의 일부를 개정(안)에 대한 자문 |
| 제101회 | 2024.12.16. | 1. 후생노동과학 특별연구사업 「재생의료 안전성 등 관련법에서 리스크 분류 재검토에 대한 조사연구」에 대한 중간보고(공개)<br>2. 제1종 재생의료 등 제공 계획에서 선진의료를 이용하는 경우의 심사흐름(공개) |

* 인정재생의료 등 위원회(認定再生医療等委員會): 일정한 절차에 따라 후생노동대신의 인정을 받은 재생의료 등 기술이나 법률 전문가 등의 전문가로 구성된 합의제 위원회



## PMDA ICH 가이드라인 관련 행사 개최 안내

| 개최일 | 프로그램 개요 |
|---|---|
| 2024.1.30. | < ICH E19 가이드라인 심포지엄 >[49]<br>• ICH E19 가이드라인 개요<br>• 선택적 안전성 데이터 수집을 적용한 임상시험의 사례에 대해<br>• 선택적 안전성 데이터 수집에 있어서의 집계·해석 유의점<br>• ICH E19가 학계에 미칠 영향과 효율적 개발을 향해서<br>• 패널 토론 |
| 2024.2.22. | < ICH S12 가이드라인 설명회 >[50]<br>• 설명회 주의사항<br>• ICH S12 가이드라인 개요<br>• 사전 질문에 대한 답변 |

## PMDA Updates 발행[51]

| 발행호 | 재생의료 등 제품 관련 내용 |
|---|---|
| 2024년 1월호 | 1.「ICH 포럼: 품질 가이드라인 업데이트」의 개최('23.12.13.)<br>2. 재생의료 등 제품과 관련된 규제기관과의 협력 소식 |
| 2024년 2월호 | 1. PMDA-ATC 학습 비디오 신규 콘텐츠 추가 게시<br>• 「세포치료제품과 유전자치료제품의 품질관리」 |
| 2024년 3월호 | 1. 재생의료 등 제품 심사보고서(審査報告書) 영문 번역본 게재<br>• Luxturna(ルクスターナ注)('24.2.14.)<br>2. 재생의료 등 제품의 승인 신청, 재심사 등 신청에 이용하는 경우의 신뢰성 담보와 이와 관련된 유의점에 관한 질의응답집(Q&A)을 포함한 사무연락(事務連絡)의 영문 번역본 게재 |
| 2024년 4월호 | 1. PMDA-ATC E-러닝 코스의 리뉴얼<br>• 의약품, 첨단의료제품(先進医療製品), 한약 및 의료기기의 4개 분야의 코스 제공<br>2. 재생의료 등 제품 사용상의 주의 개정지시 통지의 영문 번역본 게재<br>• Yescarta(アキシカブタゲン シロルユーセル)<br>• Abecma(イデカブタゲン ビクルユーセル)<br>• Kymriah(チサゲンレクルユーセル)<br>• Breyanzi(リソカブタゲン マラルユーセル) |
| 2024년 5월호 | 1. 의약품·의료기기 등 안전성 정보 No.409 영문판 발행<br>• 재생의료 등 제품「사용상 주의 개정에 대하여」<br>• 참고자료「면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)에 대하여」 |
| 2024년 7월호 | 1. BIO International Convention 2024의 PMDA 참여<br>• 일본의 세포·유전자 치료 등의 혁신적인 기술 및 희귀의약품, 소아의약품에 대한 대응, PMDA의 해외 사무소 설립 등을 소개<br>2. 재생의료 등 제품에 대한 심사보고서(審査報告書) 영문 번역본 게재<br>• Abecma(イデカブタゲン ビクルユーセル) |
| 2024년 8월호 | 1. PPWG 회원국 대상 2024년 세포 및 유전자치료제에 대한 PMDA-ATC 검토 웨비나 개최('24.6.27.~6.28.)<br>• 재생의료 등 제품의 심사에 관한 교육<br>2. 제7회 일본-인도 의료제품 규제 심포지엄 개최('24.7.10.)<br>• 재생의료 등 제품 세션에서는 최근의 규제나 동향 등 소개 |
| 2024년 11월호 | 1. 제12회 일본-대만 의약 교류회의 개최('24.10.7.)<br>• 의약품·의료기기·재생의료 등 제품의 규제에 관한 일본·대만의 최신 동향<br>• 지속적인 의약품 공급을 향한 대처<br>• 일본·대만의 의료보험제도의 최신 정보 등에 관한 강연·의견 교환 |



# 국외 주요국 동향 References

## 미국


1. "2024 Biological License Application Approvals" US FDA, Last modified Sep 19 2024
   Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2024-biological-license-application-approvals
2. "FDA grants accelerated approval to lifileucel for unresectable or metastatic melanoma" US FDA Last modified Feb 16, 2024, Accessed Feb 17, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/176418/download?attachment
3. "Summary Basis for Regulatory Action – AMTAGVI - YESCARTA" US FDA, Last modified Feb 15, 2024, Accessed Mar 8, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/176893/download?attachment
4. "Approval Letter - Lenmeldy" US FDA, Last modified Mar 18, 2024, Accessed Mar 19, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177122/download?attachment
5. "Summary Basis for Regulatory Action – LENMELDY" US FDA, Last modified April 8, 2024, Accessed April 9, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177578/download?attachment
6. "BLA Approval Letter - BEQVEZ" US FDA Last modified April 25, 2024, Accessed April 26, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178139/download?attachment
7. "Summary Basis for Regulatory Action – BEQVEZ" US FDA, Last modified May 17, 2024, Accessed May 18, 2024
   Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178688/download?attachment
8. "Approval Letter – TECELRA" US FDA, Last modified Aug 2. 2024, Accessed Aug 3. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/media/180568/download?attachment
9. "Summary Basis for Regulatory Action – TECELRA" US FDA, Last modified Aug 19. 2024, Accessed Aug 20. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/media/180981/download?attachment
10. "Summary Basis for Regulatory Action – AUCATZYL" US FDA, Last modified Nov 8. 2024, Accessed Nov 9.. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/media/183887/download?attachment
11. "Approval Letter – AUCATZYL" US FDA, Last modified Nov 8. 2024, Accessed Nov 9. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/media/183464/download?attachment
12. "Approval Letter – KEBILIDI" US FDA, Last modified Nov 13. 2024, Accessed Nov 14. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/media/183536/download?attachment
13. "Summary Basis for Regulatory Action – KEBILIDI" US FDA, Last modified Nov 13. 2024, Accessed Nov 14. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/media/184353/download?attachment

14. "Approval Letter – REGENECYTE" US FDA, Last modified Nov 20. 2024, Accessed Nov 21. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/183774/download?attachment

15. "Summary Basis for Regulatory Action – REGENECYTE" US FDA, Last modified Nov 20. 2024, Accessed Nov 21. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/184484/download?attachment

16. "Approval Letter – RYONCIL" US FDA, Last modified Dec 19. 2024, Accessed Dec 20. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/184605/download?attachment

17. "Approval Letter – SYMVESS" US FDA, Last modified Dec 19, 2024, Accessed Dec 20, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/184644/download?attachment

18. "FDA Approves First Acellular Tissue Engineered Vessel to Treat Vascular Trauma in Extremities" US FDA, Last modified Dec 20, 2024, Accessed Dec 21, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-acellular-tissue-engineered-vessel-treat-vascular-trauma-extremities

19. "Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY" US FDA, Last modified Jan 31. 2024, Accessed Feb 1. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/175842/download

20. "BLA Approval Letter – CASGEVY" US FDA, Last modified Jan 16. 2024, Accessed Jan 17. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/175482/download

21. "Approval Letter - BREYANZI" US FDA, Last modified Mar 18, 2024, Accessed Mar 19, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177113/download?attachment

22. "Approval Letter - BREYANZI" US FDA, Last modified May 16, 2024, Accessed May 17, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178659/download?attachment

23. "Approval Letter - BREYANZI" US FDA, Last modified May 31, 2024, Accessed June 1, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178992/download?attachment

24. "Approval Letter – ABECMA" US FDA, Last modified April 8, 2024, Accessed April 9, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177545/download?attachment

25. "Approval Letter – CARVYKTI" US FDA, Last modified April 8, 2024, Accessed April 9, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177564/download?attachment

26. "Supplement Approval Letter – ELEVIDYS" US FDA, Last modified Jun 20, 2024 , Accessed Jun 21, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179484/download?attachment



27. "Summary Basis for Regulatory Action – LYFGENIA" US FDA, Last modified Jan 5. 2024, Accessed Jan 8. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/175250/download

28. "Supplement Approval Letter – ELEVIDYS" US FDA, Last modified Jan 11. 2024, Accessed Jan 12. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/175434/download

29. "Supplement Approval Letter – ELEVIDYS" US FDA, Last modified Aug 29. 2024, Accessed Aug 30. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/181406/download?attachment

30. "Supplement Approval Letter – STRATAGRAFT" US FDA, Last modified Jan 31. 2024, Accessed Feb 1. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/175876/download

31. "Supplement Approval Letter – YESCARTA" US FDA, Last modified Mar 1, 2024, Accessed Mar 2, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/176802/download?attachment

32. "Approval Letter - YESCARTA" US FDA, Last modified April 12, 2024, Accessed April 13, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178106/download?attachment

33. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179361/download?attachment

34. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179360/download?attachment

35. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179362/download?attachment

36. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179363/download?attachment

37. "Supplement Approval Letter – SKYSONA" US FDA, Last modified April 10, 2024, Accessed April 11, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/177664/download?attachment

38. "Supplement Approval Letter - TECARTUS" US FDA, Last modified April 12, 2024, Accessed April 13, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178072/download?attachment

39. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179361/download?attachment

40. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179360/download?attachment

41. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179362/download?attachment

42. "Supplement Approval Letter – YESCARTA, TECARTUS" US FDA, Last modified Jun 12, 2024 , Accessed Jun 13, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179363/download?attachment

43. "Supplement Approval Letter - KYMRIAH" US FDA, Last modified April 12, 2024, Accessed April 13, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178030/download?attachment

44. "Supplement Approval Letter – KYMRIAH" US FDA, Last modified Jun 13, 2024 , Accessed Jun 14, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/179659/download?attachment

45. "Supplement Approval Letter – KYMRIAH" US FDA, Last modified Sep 3. 2024, Accessed Sep 4. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/181491/download?attachment

46. "Supplement Approval Letter - ADSTILADRIN" US FDA, Last modified May 1, 2024, Accessed May 2, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178247/download?attachment

47. "Supplement Approval Letter – ADSTIILADRIN" US FDA, Last modified Aug 14. 2024, Accessed Aug 15. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/180756/download?attachment

48. "Supplement Approval Letter – ZOLGENSMA" US FDA, Last modified July 26, 2024 , Accessed July 27, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/180356/download?attachment

49. "Supplement Approval Letter – MACI" US FDA, Last modified Aug 26. 2024, Accessed Aug 27. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/181301/download?attachment

50. "CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals" US FDA, Last modified July 23. 2024, Accessed July 24. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-approvals

51. "Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year" US FDA, Last modified July 23. 2024, Accessed July 24. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal

52. "CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designations Withdrawn after Granting or Rescinded by Fiscal Year" US FDA, Last modified July 23. 2024, Accessed July 24. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designations-withdrawn-after-granting-or-rescinded



53. "CBER 2024 Orphan Approvals (new BLAs)" US FDA, Last modified Nov 27. 2024, Accessed Nov 28. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cber-2024-orphan-approvals-new-blas

54. "SOPP 8401: Administrative Processing of Original Biologics License Applications (BLA) and New Drug Applications (NDA)" US FDA, Last modified Jan 9. 2024, Accessed Jan 10. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/85659/download

55. "Formal Meetings and Requests for Feedback for CBER-Regulated Products" US FDA, Last modified Jan 26. 2024, Accessed Jan 29. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/formal-meetings-cber-regulated-products

56. "SOPP 8101.1: Regulatory Meetings with Sponsors and Applicants for Drugs and Biological Products" US FDA, Last modified Jan 26. 2024, Accessed Jan 29. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/84040/download

57. "Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing: Guidance for Industry" US FDA, Last modified Jan 29. 2024, Accessed Jan 30. 2024
Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing

58. "Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products: Guidance for Industry" US FDA, Last modified Jan 29. 2024, Accessed Jan 30, 2024
Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products

59. "Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products" US FDA, Last modified Mar 19, 2024, Accessed Mar 20, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-evidence-considerations-regarding-non-interventional-studies-drug-and-biological-products

60. "Safety Testing of Human Allogeneic Cells Expanded for Use in Cell-Based Medical Products; Draft Guidance for Industry" US FDA, Last modified April 29, 2024, Accessed April 30, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-testing-human-allogeneic-cells-expanded-use-cell-based-medical-products

61. "Considerations for the Use of Human-and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cell and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products" US FDA, Last modified April 29, 2024, Accessed April 30, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-human-and-animal-derived-materials-manufacture-cell-and-gene-therapy-and-tissue

62. "Voluntary Consensus Standards Recognition Program for Regenerative Medicine Therapies" US FDA, Last modified Jun 14, 2024 , Accessed Jun 15, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/standards-development-regenerative-medicine-therapies

63. "Guidance Agenda: Guidance Documents CBER is Planning to Publish During Calendar Year 2024" US FDA, Last modified July 16 2024, Accessed July 17. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/156718/download?attachment

64. "SOPP 8101.1: Regulatory Meetings with Sponsors and Applicants for Drugs and Biological Products" US FDA, Last modified July 23, 2024, Accessed July 24, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/84040/download?attachment

65. "SOPP 8402: Designation of Amendments as Major" US FDA, Last modified Oct 10, 2024 , Accessed Oct 11, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/84431/download?attachment

66. "Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development"US FDA, Last modified Oct 17, 2024 , Accessed Oct 18, 2024
Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-long-term-clinical-neurodevelopmental-safety-studies-neonatal-product-development

67. "Drug Interaction Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling" US FDA, Last modified Oct 22, 2024 , Accessed Oct 23, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/182893/download

68. "Frequently Asked Questions — Developing Potential Cellular and Gene Therapy Products" US FDA, Last modified Oct 10, 2024 , Accessed Oct 11, 2024
Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/frequently-asked-questions-developing-potential-cellular-and-gene-therapy-products

69. "Protocol Deviations for Clinical Investigations of Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry" US FDA, Last modified Dec 27, 2024, Accessed Dec 28, 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/184745/download

70. "Advanced Manufacturing Technologies Designation Program Guidance for Industry" US FDA, Last modified Dec 31, 2024, Accessed Jan 1, 2025
Available from: https://www.fda.gov/media/174651/download

71. "FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies" US FDA, Last modified April 18, 2024, Accessed April 19, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed

72. "Annual Summary for Fiscal Year 2023" US FDA, Last modified May 13, 2024, Accessed May 14, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/media/178568/download?attachment

73. "FDA Investigating Serious Risk of Hematologic Malignancy Following Skysona (elivaldogene autotemcel)" US FDA, Last modified Nov 27, 2024, Accessed Nov 28, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-hematologic-malignancy-following-skysona-elivaldogene-autotemcel



74. "OTP Town Hall: CMC Readiness for Gene Therapy BLAs" US FDA, Last modified Aug 6, 2024, Accessed Aug 7, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/otp-town-hall-cmc-readiness-gene-therapy-blas-06042024

75. "OTP Town Hall: Cell Therapy CMC Readiness for Late-Stage INDs" US FDA, Last modified Aug 6, 2024, Accessed Aug 7, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/otp-town-hall-cell-therapy-cmc-readiness-late-stage-inds-09052024

76. "OTP Town Hall: Best Practices for Regulatory Interactions with OTP" US FDA, Last modified Oct 10, 2024, Accessed Oct 11, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/otp-events-meetings-and-workshops/otp-town-hall-best-practices-regulatory-interactions-otp-12122024

77. "FDA CBER Webinar: Considerations for the Development of CAR T Cell Products Webinar transcript published" US FDA, Last modified April 24, 2024, Accessed April 25, 2024
Avaliable from: https://www.fda.gov/news-events/otp-events-meetings-and-workshops/fda-cber-webinar-considerations-development-car-t-cell-products-03072024

78. "2024 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Science Symposium" US FDA, Last modified Aug 9, 2024, Accessed Aug 10, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/2024-center-biologics-evaluation-and-research-cber-science-symposium-09162024

79. "2024 CBER Patient and Care Partner Listening Meetings" US FDA, Last modified July 11, 2024, Accessed July 12, 2024
Available from: https://www.fda.gov/news-events/2024-cber-patient-and-care-partner-listening-meetings

## 유럽

1. "CAT quarterly highlights and approved ATMPs" EMA, Last modified Nov 4. 2024, Accessed Nov 5. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-november-2024_en.pdf

2. "First gene editing therapy to treat beta thalassemia and severe sickle cell disease" EMA, Last modified Dec 15. 2023, Accessed Dec 16. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-editing-therapy-treat-beta-thalassemia-and-severe-sickle-cell-disease

3. "Beqvez (previously Durveqtix)" EMA, Last modified JUL 24. 2024, Accessed JUL 25. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beqvez

4. "Abecma - opinion on variation to marketing authorisation" EMA, Last modified Jan 25. 2024, Accessed Jan 26. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-abecma-ii-31_en.pdf

5. "Medicines under additional monitoring" EMA, Last modified Dec 2. 2024, Accessed Dec 3. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring

6. "List of medicinal products under additional monitoring" EMA, Last modified Nov 27. 2024, Accessed Nov 28. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring

7. "PRIME: priority medicines" EMA, Last modified Dec 2. 2024, Accessed Dec 3. 2024
Available from:https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines

8. "List of medicines currently in PRIME scheme" EMA, Last modified Nov 20. 2024, Accessed Nov 21. 2024
Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fother%2Flist-medicines-currently-prime-scheme_en.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK

9. "Recommendations on eligibility to PRIME scheme" EMA, Last modified Feb 5, 2024, Accessed Feb 6, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-22-25-january-2024_en.pdf

10. "Recommendations on eligibility to PRIME scheme Adopted at the CHMP meeting of 19-22 February 2024" EMA, Last modified Feb 28, 2024, Accessed Feb 29, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-19-22-february-2024_en.pdf

11. "ICH Q5A(R2) Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin" EMA, Last modified Jan 3. 2024, Accessed Jan 4. 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q5ar2-guideline-viral-safety-evaluation-biotechnology-products-derived-cell-lines-human-or-animal-origin-step-5_en.pdf

12. "Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - Scientific guideline" EMA, Last modified Mar 25, 2024, Accessed Mar 26, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline

13. "User guide for micro, small and medium-sized enterprises" EMA, Last modified May 31, 2024, Accessed June 1, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf



14. "New gene therapy treatment for haemophilia B" EMA, Last modified May 31, 2024, Accessed June 1, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treatment-haemophilia-b

15. "Abecma / Breyanzi / Carvykti / Kymriah / Tecartus / Yescarta - direct healthcare professional communication (DHPC)" EMA, Last modified Jul 18, 2024, Accessed Jul 22, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-yescarta#key-facts

16. "Alofisel withdrawn from the EU market" EMA, Last modified Dec 13, 2024, Accessed Dec 16, 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/alofisel-withdrawn-eu-market

17. "Alofisel - direct healthcare professional communication (DHPC)" EMA, Last modified Dec 19, 2024, Accessed Dec 23, 2024
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/alofisel

18. "Progress update on pilot for academic and non-profit developers of advanced therapy medicines" EMA, Last modified Feb 9, 2024, Accessed Feb 10, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/news/progress-update-pilot-academic-non-profit-developers-advanced-therapy-medicines

19. "EMA workshop on the challenges in drug development, regulation and clinical practice in hemoglobinopathies" EMA, Last modified Jul 3, 2024, Accessed Jul 5, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-workshop-challenges-drug-development-regulation-clinical-practice-hemoglobinopathies

20. "Scientific Symposium on Advanced Therapy Medicinal Products" EMA, Last modified Sep 9, 2024, Accessed Sep 11, 2024
Avaliable from: https://www.ema.europa.eu/en/events/scientific-symposium-advanced-therapy-medicinal-products-contribution-evolution-revolution

## 일본

1. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html

2. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0016.html

3. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001285836.pdf

4. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001285836.pdf

5. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/topics/bukyoku/soumu/houritu/213.html

6. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html

7. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000268655.pdf

8. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000268799.pdf

9. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/001265334.pdf

10. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/hourei/H240731I0020.pdf

11. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0015.html

12. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/ctp/0005.html

13. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0007.html

14. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0016.html

15. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0006.html

16. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html

17. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0016.html

18. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000267785.pdf

19. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-mah/0002.html

20. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/saisei_iryou/index.html

21. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/001245723.pdf

22. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/001281987.pdf

23. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html

24. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000270021.pdf

25. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T240820I0010.pdf



26. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0024.html

27. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000164606_00002.html

28. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001362222.pdf

29. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0001.html

30. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000272867.pdf

31. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/symposia/0028.html

32. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37958.html

33. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38593.html

34. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_39067.html

35. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_41505.html

36. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_43494.html

37. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0150.html

38. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_43718.html

39. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_45506.html

40. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_40485.html

41. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_41232.html

42. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_41633.html

43. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_43221.html

44. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_45769.html

45. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/science-committee/0054.html

46. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/science-committee/0055.html

47. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0031.html

48. 일본후생노동성 홈페이지
Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_247499.html

49. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0144.html

50. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0141.html

51. 일본의약품의료기기종합기구 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0007.html



# 첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# Part.5

## 첨단바이오의약품 심층조사·분석 (Key Issue)

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 첨단바이오포커스 Key Issue 주제 리스트

| 발행 호 | 기획 보도 자료(Key Issue) 주제 |
|---|---|
| 제37호 | • 2023년 첨단바이오의약품 세포·유전자치료제 국내외 허가 현황 |
| 2023년 국내외 주요 국가들의 첨단바이오의약품 허가 현황을 알아보고자 함 | |
| 제38호 | • 2023년 국내외 첨단바이오의약품 관련 교육 현황 |
| 2023년 국내외 주요 국가들의 첨단바이오의약품 관련 교육 현황을 알아보고자 함 | |
| 제39호 | • 유전자치료제의 초기 임상개발 전략과 동향 |
| 유전자치료제의 초기 임상개발 전략과 동향을 전문가와 함께 고견을 나누고자 함 | |
| 제40호 | • PMDA, 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등에 대한 품질·안정성 등의 고려사항에 대한 보고서 |
| 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등에 대한 품질·안전성 등의 고려사항에 대한 보고서로 관련 개념과 장기추적관찰 수행 시 고려해야할 사항에 대해 함께 알아보고자 함 | |
| 제41호 | • 킴리아주 적응증별 주요임상시험 및 관련 최신 논문 리뷰 |
| 2020년 3월 국내에서 승인받은 킴리아의 적응증별 주요 임상시험과 관련된 논문을 분석하고, 최신 분석 정보를 업데이트하고자 함 | |
| 제42호 | • US FDA의 세포·유전자치료제 |
| 미국 FDA를 통해 확인 가능한 세포 및 유전자치료제와 관련된 내용들에 대해 함께 알아보고자 함 | |
| 제43호 | • 졸겐스마주 주요임상시험 논문 리뷰 |
| 졸겐스마주의 국내 허가 심사 자료를 요약하고, 주요 임상시험과 관련된 논문을 분석해보고자 함 | |
| 제44호 | • 세계 최초의 고형암 표적 세포치료제: 종양 침윤 림프구 치료제 |
| 종양 침윤 림프구를 기반한 고형암 치료용 세포치료제와 관련하여 해당 분야의 최고 전문가인 한양대학교 약학대학 이용구 교수와 함께 고견을 나누고자 함 | |
| 제45호 | • ICH Q5A R2의 주요 개정 사항 |
| 최근 개정된 가이드라인 ICH Q5A R2에 대해 전문가들과 함께 알아보고자 함 | |
| 제46호 | • 미국 FDA, '산업계를 위한 키메릭 항원 수용체 T세포 치료제 개발 시 고려사항' 가이던스 |
| 산업계를 위한 키메릭 항원 수용체 T 세포 설계 및 개발의 핵심 고려사항에 대한 FDA 가이던스를 소개하고자 함 | |
| 제47호 | • 유럽 EMA, 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인 – 첨단치료의약품의 위해성 관리 |
| 국내 첨단바이오의약품의 유효성 및 안전성 관리 관련한 규정들과 비교 및 보완해야할 부분을 EMA 가이드라인과 함께 살펴보고자 함 | |
| 제48호 | • 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도 운영 현황 |
| 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 법령 및 가이드라인 제·개정 현황을 살펴보고, 2024년 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도를 중심으로 첨단바이오의약품 규제과학센터를 소개하고자 함 | |



Key Issue
제37호

# 2023년 첨단바이오의약품 세포·유전자치료제 국내외 허가 현황

급속히 성장하는 글로벌 세포·유전자치료제 시장에서 경쟁적 우위를 갖추기 위해 국내에서도 세포·유전자치료제 개발을 위한 다양한 제도적 지원을 지속적으로 강화해 나가고 있다. 지난 '23년 3월에 보건복지부는 바이오헬스 글로벌 중심 도약을 위해 4대 지원전략과 10대 중점 추진과제를 포함하여 「제3차 제약바이오산업 육성·지원 종합계획('23~'27년)」을 발표했다. 이렇게 국가적 차원의 강력한 제약바이오산업 육성 지원에 부응하여 산·학계 등에서는 지속적으로 연구개발 및 기술혁신에 전력을 쏟고 있다. 이번 Key Issue에서는 바이오헬스 산업에서 성장성이 높은 첨단바이오의약품의 국내·외 '23년 허가 현황을 살펴보고자 한다.

| 약어 및 명칭 정리 | | |
|---|---|---|
| AAV | adeno-associate virus | 아데노 부속 바이러스 |
| ABR | annualised bleeding rate | 연간출혈률 |
| ALT | alanine aminotransferase | 알라닌아미노전달효소 |
| AST | aspartate aminotransferase | 아스파르테이트아미노전달효소 |
| ATMP | Advanced therapy medicinal products | 첨단치료의약품 |
| BCMA | B cell maturation antigen | B세포 성숙항원 |
| CAR | chimeric antigen receptor | 키메릭 항원 수용체 |
| CI | confidence interval | 신뢰구간 |
| CPK | creatine phosphokinase | 크레아틴 인산활성효소 |
| CR | complete remission/response | 완전관해/반응 |
| DEB | dystrophic epidermolysis bullosa | 이영양성 수포성 표피박리증 |
| DMD | duchenne muscular dystrophy | 뒤센근디스트로피 |
| GGT | gamma-glutamyl transferase | 감마 글루타밀 전이효소 |
| GvHD | Graft-versus-host disease | 이식편대숙주병 |
| HbF | fetal hemoglobin | 태아혈색소 |
| HLA | human leukocyte antigen | 인간 백혈구 항원 |
| HSC | hematopoietic stem cell | 조혈모세포 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 젖산탈수소효소 |
| MLMT | Multi-Luminance Mobility Test | 다중-휘도 운동성 검사 점수 |
| PRA | panel reactive antibodies | 패널 반응성 항체 |
| PRIME | PRIority MEdicines | 의학적 미충족 필요 영역의 제품 개발 및 승인 지원 제도 |
| PI | Package Insert | 패키지 인서트 |
| RMAT | Regenerative Medicine Advanced Therapy | 첨단재생의료치료제 |
| SmPC | Summary of product characteristics | 제품특성요약서 |
| SCD | sickle cell disease | 낫적혈구병 |
| SOB | Specific obligations | 의무사항 |
| TDT | transfusion-dependent β-thalassemia | 수혈 의존성 β-지중해 빈혈 |
| TI | transfusion independence | 수혈 독립 |
| VOC | vaso-occlusive crises | 혈관막힘위기 |
| VOE | vaso-occlusive events | 혈관막힘사건 |

글을 시작하기 전, 첨단바이오의약품 관련 명칭과 규정은 나라별 상이하며 하기의 그림 1과 같다. 따라서 Key Issue에서는 미국의 첨단재생의료치료제(RMAT), 유럽의 첨단치료의약품(ATMPs), 일본의 재생의료 등 제품(再生医療等製品)의 명칭을 국내에서 사용되는 첨단바이오의약품으로 통일하여 지칭함을 알린다.

**※ 국내외 첨단바이오의약품 관련 명칭 및 규정 비교**

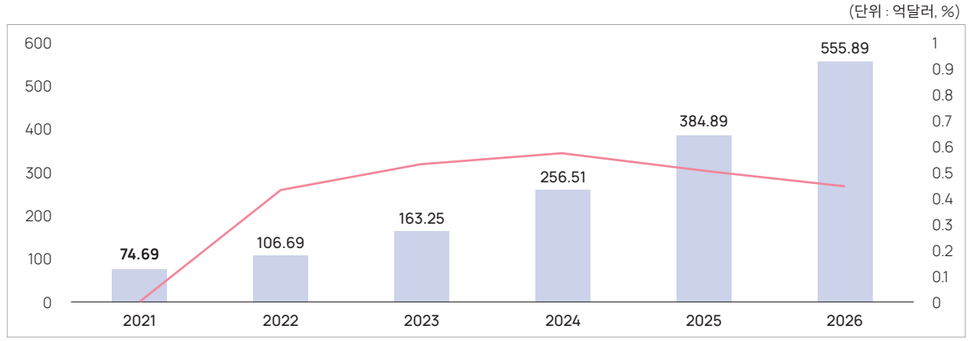
| 구 분 | 한 국 | 미 국 | 유 럽 | 일 본 |
|---|---|---|---|---|
| 명 칭 | 첨단바이오의약품 | - RMAT<br>- Human gene therapy product<br>- HCT/Ps | ATMPs | 재생의료 등 제품<br>(再生医療等製品) |
| 정 의 | 「약사법」 제2조제4호에 따른 의약품으로서 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제, 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품 | – **RMAT**: PHS Act section 361 및 21 CFR part 1271에서 규제되는 제품을 제외한 세포치료제, 치료용 조직공학제제, 인체 세포 및 조직제제, 또는 이러한 치료제 및 제품을 사용하는 복합제제<br>– **Human gene therapy product**: 유전자 발현을 수정 또는 조작하여 치료 목적으로 살아있는 세포의 생물학적 특성을 변경하는 것<br>– **HCT/Ps**: 인체로부터 유래되고 다른 인체로의 implantation, transplantation, infusion, transfer을 목적으로 하는 인체 세포 또는 조직이 포함·구성된 제품 | 유전자, 세포 또는 조직 공학을 기반으로 하는 인체용 의약품 | 1. 사람 또는 동물의 신체 구조 또는 기능의 재건, 복원 또는 형성, 사람 또는 동물의 질병 치료 또는 예방을 목적으로 하는 물질 중, 사람 또는 동물의 세포를 배양 및 기타 가공한 것<br>2. 사람 또는 동물의 질병 치료에 사용되는 것을 목적으로 하는 물질 중, 사람 또는 동물의 세포에 도입되고, 이들의 체내에서 발현하는 유전자를 함유 시킨 것 |
| 규제기관 | 식품의약품안전처<br>(이하 식약처) | FDA | EMA | - MHLW<br>- PMDA |
| 관련 법령 | 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 | - 21st Century Cures Act (section 3033)<br>- 21 CFR part 1271<br>- FD&C Act (section 506(g)) | - Regulation 1394/2007/EC<br>- Directive 2001/83/EC | – 의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성의 확보 등에 관한 법률<br>– 재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률 |

RMAT: Regenerative medicine therapy
HCT/Ps: Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products
PHS Act: Public Health Service Act
CFR: Code of Federal Regulations
FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FDA: Food and Drug Administration
ATMPs: Advanced Therapy Medicinal Product
EMA: European Medicines Agency
MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

**그림 1 | 국내·외 첨단바이오의약품 관련 명칭 및 규정 비교**[1,2,3,4,5]

한국보건산업진흥원에서 발행한 「글로벌 세포·유전자치료제 시장 전망 및 오픈 이노베이션 동향('22.3.)」에 따르면 글로벌 세포·유전자치료제 시장 규모는 2021년 기준 약 74.7억 달러이며 2026년에는 약 555.9억 달러 규모로 성장하여 연평균 약 49.1%라는 높은 성장률을 보일 것으로 전망된다.[6] 이렇듯 발전하는 세포·유전자치료제 글로벌 시장에 맞춰 국내에서도 세포 및 유전자치료제 개발을 위해 다양한 제도적 지원을 지속적으로 강화해 나가고 있다. 지난 2023년 3월에 보건복지부는 바이오헬스 글로벌 중심 도약을 위해 4대 지원전략과 10대 중점 추진과제를 포함하여 「제3차 제약바이오산업 육성·지원 종합계획(2023~2027년)」을 발표했다.[7] 이렇게 국가적 차원의 강력한 제약바이오산업 육성 지원에 부응하여 산업계·학계 등에서는 지속적으로 연구개발 및 기술혁신에 전력을 쏟고 있다. 이번 Key Issue에서는 바이오헬스 산업에서 성장성이 높은 첨단바이오의약품의 국내·외 2023년 허가 현황을 살펴보고자 한다.






| 유형 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | CAGR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 합성의약품 | 4,536.7 | 4,906.1 | 5,039.2 | 5,309.5 | 5,672.9 | 5,980.7 | 5.7 |
| 항체의약품 | 1,875.5 | 1,969.4 | 2,058.7 | 2,190.3 | 2,311.3 | 2,414.0 | 5.2 |
| 세포·유전자치료제 | 74.7 | 106.7 | 163.3 | 256.5 | 384.9 | 555.9 | 49.4 |

출처 : Evaluate Pharma(2022.2)

**그림 2 | 세포·유전자치료제 시장 규모 전망(출처: 한국보건산업진흥원)**

## 2023년 주요 국가 첨단바이오의약품 허가 현황

2023년 주요 국가에서 허가된 첨단바이오의약품은 표 1과 같다. 첨단바이오의약품은 합성의약품과는 다른 특성을 지니며, 투여 후 인체에 상당 기간 잔류하여 지연성 이상사례 발생 가능성이 존재하기 때문에 허가를 통한 제품화가 끝이 아니며 시판 후에도 꾸준한 모니터링을 통해 전주기 안전 관리가 필요하다. 2023년 각국의 허가를 받은 첨단바이오의약품 역시 시판 후 조사를 통해 유효성과 안전성에 대해 장기적으로 추적 관찰이 시행될 예정이다.

| 허가 국가 | 허가 일자 | 제품명 (개발사) | 적응증 | 주요 규제 지원 |
|---|---|---|---|---|
| 국내 | '23.3.16. | **카빅티주**[8]<br>(주)한국얀센 | 프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 항체를 포함하여 적어도 4가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 | - |
| 미국 | '23.4.17. | **OMISIRGE®**[9]<br>(Gamida Cell Ltd.) | 호중구 회복 시간 및 감염 발생률을 감소시키기 위해 골수제거 전처치(myeloablative conditioning) 후 제대혈 이식을 계획하고 있는 성인 및 12세 이상 소아 혈액암 환자 | ('16.10.7.) 혁신의약품 지정[10,11]<br>('18.5.23.) 희귀의약품 지정<br>('23.4.14.) 우선 심사 완료 |
| | '23.5.19. | **VYJUVEK®**[12]<br>(Krystal Biotech, Inc.) | 제VII형 콜라겐 알파 1번 사슬(COL7A1) 유전자에 돌연변이가 있는 생후 6개월 이상의 이영양성 수포성 표피박리증(DEB) 환자 | ('17.11.2.) 희귀의약품 지정[13]<br>('18.5.23.) 패스트트랙 지정<br>('19.6.21.) RMAT 지정 승인<br>('22.8.18.) 우선 심사 대상 지정<br>('22.8.22.) 소아 희귀질환 우선 심사 바우처 승인 |

### 표 1 | 2023년도 주요국 첨단바이오의약품 허가 현황 개요

| 허가 국가 | 허가 일자 | 제품명 (개발사) | 적응증 | 주요 규제 지원 |
|---|---|---|---|---|
| 미국 | '23.6.22. | ELEVIDYS®[14] (Sarepta Therapeutics, Inc.) | DMD 유전자의 돌연변이가 확인된 뒤센근디스트로피(DMD)를 앓고 있는 보행 가능한 4-5세 소아 환자 | * 신속허가(Accelerated approval)<br>('18.4.20.) 희귀의약품 지정[15,16]<br>('20.6.3.) 패스트트랙 지정<br>('23.6.22.) 우선 심사 완료 |
| | '23.6.28. | LANTIDRA®[17] (CellTrans Inc.) | 집중적인 당뇨병 관리와 교육에도 불구하고 반복되는 중증 저혈당증(severe hypoglycemia)으로 인해 목표 당화혈색소(HbA1c) 수치에 도달할 수 없는 1형 당뇨병 성인 환자 | ('17.2.1.) 희귀의약품 지정[18] |
| | '23.6.29. | ROCTAVIAN®[19] (BioMarin Pharmaceutical Inc.) | FDA에서 승인된 검사를 통해 검출된 아데노 부속 바이러스 혈청형 5(AAV serotype 5)에 대한 기존 항체가 없는 중증 A형 혈우병(선천성 제Ⅷ인자 결핍, 제Ⅷ인자 활성<1 IU/dL)을 앓고 있는 성인 환자 | ('16.2.29.) 희귀의약품 지정[20,21]<br>('17.10.24.) 패스트트랙 지정<br>('17.10.24.) 혁신의약품 지정<br>('21.3.4.) RMAT 지정 승인<br>('23.6.28.) 우선 심사 완료 |
| | '23.12.8. | CASGEVY®[22] (Vertex Pharmaceuticals Incorporated) | 재발성 혈관막힘위기(VOC)가 있는 12세 이상의 낫적혈구병(SCD) 환자 | ('20.5.11.) 희귀의약품 지정[23]<br>('19.1.2.) 패스트트랙 지정<br>('20.5.5.) RMAT 지정 |
| | '23.12.8. | LYFGENIA®[22] (bluebird bio, Inc.) | 혈관막힘사건(VOE) 병력이 있는 12세 이상의 낫적혈구병(SCD) 환자 | ('14.2.26.) 희귀의약품 지정[24]<br>('14.5.8.) 패스트트랙 지정<br>('17.10.26.) RMAT 지정<br>('20.5.14.) 희귀소아 질환 지정 승인 |
| 유럽 | '23.2.20. | Hemgenix®[25] (CSL Behring GmbH) | 제Ⅸ인자 억제제 투여 이력이 없는 중증 B형 혈우병 성인 환자 | ('17.4.21.) PRIME 승인[26]<br>('18.3.21.) 희귀의약품 지정 |
| | '23.12.14. | Casgevy®[27] (Vertex Pharmaceuticals Limited) (긍정적 의견 채택) | 1) HSC 이식이 가능하지만 인간 백혈구 항원(HLA)과 일치하는 조혈모세포 공여자가 없는 12세 이상의 수혈 의존성 β-지중해성 빈혈(TDT) 환자<br>2) HSC 이식이 가능하지만 인간 백혈구 항원(HLA)과 일치하는 조혈모세포 공여자가 없는 재발성 VOC가 있는 12세 이상의 낫적혈구병 환자 | ('19.10.17.) 희귀의약품 지정(TDT 적응증)[28]<br>('20.1.9.) 희귀의약품 지정(SCD 적응증)<br>('20.9.17.) PRIME 승인(SCD 적응증)<br>('21.4.22.) PRIME 승인(TDT 적응증) |
| 일본 | '23.3.17. | JACEMIN®[29] (J-TEC) | 비외과적 치료 효과가 없거나 나타나지 않는 백반증 | - |
| | '23.3.17. | VYZNOVA®[29] (オーリオンバイオテック·ジャパン) | 수포성 각막증 | ('22.2.28.) 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 |
| | '23.6.26. | LUXTURNA®[30] (ノバルティス ファーマ) | RPE65 유전자 변이에 의한 유전성 망막 디스트로피 | ('20.3.19.) 희귀질병용 재생의료 등 제품 지정 |



## 미국

### 표 2 | 2023년 미국에서 허가된 첨단바이오의약품의 주요 임상결과 및 안전성 정보

| 허가일 | 제품명 (성분명) | 품목 유형 | 주요 임상 결과 | 주요 안전성 정보 |
|---|---|---|---|---|
| '23.4.17. | OMISIRGE® (omidubicel-onlv) | 세포 치료제 | **[P0501]**(N=125)[31]<br>· 호중구 회복 평균 시간<br>OMISIRGE 투여군(n=62): 12일 (95% CI, 10-15일)<br>대조군 (n=63): 22일 (95% CI, 19-25일)<br>· 이식 100일 후 2등급 이상의 박테리아, 진균 감염 발생률<br>OMISIRGE 투여군(n=62): 39%<br>대조군 (n=63): 60% | **[경고 및 주의사항]**<br>- 공여자 기원 악성종양(2차 암종)<br>- 중증 감염 전파<br>- 희귀유전질환 전파<br>**[이상사례]**<br>- 감염<br>- 이식편대숙주병(GvHD)<br>- 주입 관련 반응<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[11]<br>- P0101, P0301, P0501 피험자를 대상으로 투여 후 5년 동안 장기적인 추적 연구 수행 (P0401_LTF(n=21), P0501_LTF(n=39)) |
| '23.5.19. | VYJUVEK® (beremagene geperpavec) | 유전자 치료제 | **[B-VEC-03]**(N=31)[32]<br>· 완전한 상처 회복 비율 n(%)<br>VYJUVEK 투여군 / 위약 투여군<br>22~24주차: 20명(65%) / 8명(26%)<br>8~10주차: 21명(68%) / 7명(23%) | **[경고 및 주의사항]**<br>- 도포 24시간 내 의약품 접촉 주의<br>**[이상사례]**<br>- 가려움증<br>- 발적, 발진<br>- 오한, 기침, 콧물<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[33]<br>- B-VEC-03 피험자를 대상으로 투여 후 5년 동안의 장기적인 추적 연구 수행 (KRYS-LTFU-01) |
| '23.6.22. | ELEVIDYS® (delandistrogene moxeparvovec-rokl) | 유전자 치료제 | **[SRP-9001-102]**(N=41)[34]<br>· 대조군 비교 ELEVIDYS 마이크로-디스트로핀 발현 %<br>Part 1(n=6) (Week 12) / Part 2 (n=21) (Week 12)<br>baseline부터 평균 변화: 43.4% / 40.7%<br>baseline부터 중앙값 변화: 24.3% / 40.8% | **[경고 및 주의사항]**<br>- 급성 중증 간 손상<br>- 면역 매개 근염<br>- 심근염<br>**[이상사례]**<br>- 오심 구토<br>- 간 수치 상승<br>- 발열, 혈소판 감소증<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[16]<br>- ELEVIDYS 투여군(중재군)과 글루코르티코이드(대조군) 투여 후 10년 동안의 장기적인 추적 연구 수행 (SRP-9001-401, n=454) |
| '23.6.28. | LANTIDRA® (donislecel-jujn) | 세포 치료제 | **[UIH-001, UIH-002]**[35]<br>· LANTIDRA 투여 후 인슐린 독립 기간<br>단위(년) / 평균 / 표준편차 / 최소 / 최대<br>Study 1 (n=10): 5.1 / 4.2 / 0.2 / 12.8<br>Study 2 (n=20): 3.2 / 3.1 / 0 / 9.9 | **[경고 및 주의사항]**<br>- 면역억제에 따른 위험성<br>- 절차상 합병증(간 열상, 출혈)<br>- 이식 거부반응 위험성 증가<br>- 공여자 기원 감염 전파<br>- 패널 반응성 항체(PRA)<br>**[이상사례]**<br>- 간 열상/혈종, 출혈, 복강 내 출혈, 문맥압 상승<br>- 감염, 악성종양<br>**[시판 후 장기추적조사]**[36]<br>- 52주간의 추적방문을 마친 피험자를 대상으로 5~10년 동안 3개월마다 추적 검사 시행 |

## 미국

| 허가일 | 제품명 (성분명) | 품목 유형 | 주요 임상 결과 | 주요 안전성 정보 |
|---|---|---|---|---|
| '23.6.29. | ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovec -rvox) | 유전자 치료제 | **[270-301]** (N=112)[37]<br>· 연간 ABR 5.4(baseline)회에서 ROCTAVIAN 투여 후 2.6회로 감소 | **[경고 및 주의사항]**<br>- 주입 관련 반응<br>- 간독성<br>- 혈전색전증<br>- 악성종양(간세포암종)<br>**[이상사례]**<br>- 오심, 구토, 복통, 피로, 두통, 주입 관련 반응<br>- 간 수치 이상(ALT, AST, LDH, CPK, GGT, 빌리루빈)<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[21]<br>- 투여 후 15년 간 장기적인 추적 연구 수행 (270-601, 270-801) |
| '23.12.8. | CASGEVY® (exagamglogene autotemcel) | 유전자 치료제 | **[Study 121]** (N=44)[38]<br>· 31명 중 29명(93.5%) 12개월 연속 VOC 경험하지 않음. | **[경고 및 주의사항]**<br>- 호중구 생착 실패<br>- 혈소판 생착 시간 연장<br>- 과민 반응<br>- 표적을 벗어난 게놈 편집 위험성<br>**[이상사례]**<br>- 점막염, 식욕 감소, 열성 호중구 감소증<br>- 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 림프구 감소증<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[39]<br>- Study 121 연구 피험자를 대상으로 투여 후 15년 동안의 장기적인 추적 연구 수행 (Study 131) |
| '23.12.8. | LYFGENIA® (lovotibeglogene autotemcel) | 유전자 치료제 | **[Study 1-C]** (N=36)[40]<br>· VOE-CR* 28/32(88%)<br>· sVOE-CR 30/32 (94%)<br>(s)VOE-CR: 투여 6~18개월 사이의 (serious)VOE 완치 | **[경고 및 주의사항]**<br>- 혈소판 생착 시간 연장<br>- 호중구 생착 실패<br>- 삽입성 종양형성(Insertional Oncogenesis)<br>- 과민 반응<br>**[이상사례]**<br>- 구내염, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 열성 호중구 감소증, 빈혈, 백혈구 감소증<br>**[시판 후 장기추적 연구]**[41]<br>- 투여 후 15년 간 장기적인 추적 연구 수행 (LTF-307) |



2023년 미국에서는 총 7개의 첨단바이오의약품이 판매허가 승인을 받았다. 2개의 세포치료제, 5개의 유전자치료제가 허가를 받았으며, 2023년 처음으로 허가된 제품은 세포치료제인 OMISIRGE®이다. OMISIRGE®는 호중구 회복 시간 및 감염 발생률을 감소시키기 위해 골수제거 전처치 후 제대혈 이식을 계획하고 있는 성인 및 12세 이상 소아 혈액암 환자에게 투여하는 줄기세포 변형 치료제이며, 공여자로부터 기증받은 줄기세포를 변형해 투여한다.[9] 공여자로부터 기원한 악성종양(2차 암종), 중증 감염 전파, 희귀유전질환 전파에 대해서는 기증자 혈액 채취 시 선별검사 시행 및 지속적인 모니터링에 대해 주의사항을 추가하였다. 또한 감염, 이식편대숙주병과 같은 이상사례에 대해서는 투여 후 5년간 2건의 장기추적 연구(P0401_LTF, P0501_LTF)를 시행할 계획이다.[11]

또 다른 세포치료제인 LANTIDRA®는 집중적인 당뇨병 관리와 교육에도 불구하고 반복되는 중증 저혈당증으로 인해 목표 당화혈색소 수치에 도달할 수 없는 1형 당뇨병 성인 환자의 치료를 위한 세포치료제이다. 사망한 공여자의 췌장세포로 만든 최초의 동종이계 췌도 세포치료제인 LANTIDRA®는 간문맥으로 투여되며, 환자의 치료 반응에 따라 추가 투여 가능하다.[17] OMISIRGE®와 같이 LANTIDRA®도 공여자의 세포를 변형하여 만든 세포치료제로 공여자 기원 감염, 이식 거부반응 등의 이상사례에 대해서 패키지 인서트(PI)에 별도로 경고문을 작성하였으며 간 열상, 혈종, 복강 내 출혈, 문맥압 상승, 악성종양 등 주요 이상사례 발생 시 투여 중단 등의 기준도 상세히 기재하였다.[35]

앞서 서술한 두 종류의 세포치료제를 제외하고 허가된 의약품은 모두 유전자치료제로, VYJUVEK®은 피부의 표피 및 진피의 강도와 안전성 유지에 필수적인 단백질인 콜라겐 VII을 암호화한 COL7A1 유전자의 돌연변이로 인해 발병한 생후 6개월 이상의 이영양성 수포성 표피박리증 환자의 상처를 치료하기 위한 최초로 FDA의 승인을 받은 국소 유전자치료제이다. VYJUVEK®은 COL7A1 유전자의 정상적인 사본을 환자의 상처에 전달하는 유전자 변형 단순 포진 바이러스(herpes-simplex virus type 1) 벡터 기반 유전자치료제이며, 정상세포에서의 복제 능력을 제거하기 위해 유전자 변형되었다. 국소도포 전 부형제 겔과 혼합하여 주 1회 환자의 상처에 VYJUVEK® 겔을 고르게 도포하여 사용한다.[12] VYJUVEK®에서 보고된 이상사례로는 가려움증, 발적, 발진이 보고되었으나 이상사례로 인한 투여 중단은 없었으며, 도포 24시간 내에 의약품에 직접 접촉하게 된 경우에는 상처를 닦아내야 한다.[32]

두 번째 허가된 유전자치료제인 ELEVIDYS®는 미충족 의료 요구를 다루기 위해 신속허가된 유전자치료제로 근육 세포 유지를 담당하는 디스트로핀 단백질과 관련된 DMD 유전자의 돌연변이로 발생한 뒤센근디스트로피(DMD)가 있는 보행 가능한 4~5세 소아 환자를 위한 치료제이다. 운동기능 개선을 포함한 유의미한 임상 결과는 확립되지 않았지만, 임상 연구를 통해 ELEVIDYS® 투여를 통한 마이크로-디스트로핀 단백질 발현 증가를 확인하였다. FDA는 해당 신속 허가를 통해 임상시험 수행 동안 환자에게 의약품 조기 접근을 가능하게 함으로써 진행성 질환의 속도를 늦추고 환자들의 삶의 질을 개선하기 위해 노력 중이다.[14] 또한, 시판 허가 후 장기적인 안전성을 평가를 위해 간 수치 상승, 혈소판 감소증 등 이상사례에 대해 ELEVIDYS®와 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 투여받은 환자 454명을 대상으로 10년간 장기추적 연구(SRP-9001-401)를 시행할 계획이다.[16]

세 번째 허가된 유전자치료제는 ROCTAVIAN®으로 AAV5에 대한 항체가 없는 중증 A형 혈우병(제VIII인자 활성<1 IU/dL)을 앓고 있는 성인 환자의 유전자치료제로, 간 특이적 프로모터를 사용해 간에서 유전자 발현되어 제VIII인자의 혈중 수치를 높이고 조절되지 않는 출혈을 예방한다.[19] ROCTAVIAN®은 간에서 유전자 발현되는 의약품으로, 투여 후 간 수치(ALT, AST, LDH, CPK, GGT, 빌리루빈) 이상에 대해서 면밀히 모니터링 중이다. 또한 간세포암종의 위험인자(B형 간염, C형 간염, 만성 음주 등) 요인이 있는 환자의 경우 정기적인 간 초음파 검사를 시행 중이며,[37] 투여 후 15년간 발생 가능한 이상사례를 면밀히 모니터링할 예정이다.[21]

2023년 미국에서 마지막으로 허가된 품목은 유전성 혈액 질환인 낫적혈구병의 유전자치료제인 CASGEVY®와 LYFGENIA®이다. CASGEVY®는 FDA 최초로 승인된 CRISPR/Cas9 기술을 활용한 세포 기반 유전자치료제로, 환자의 조혈모세포를 유전체 편집(genome editing) 기술로 변형하여 표적 영역의 DNA 제거, 편집을 통해 산소 전달을 촉진하는 헤모글로민의 일종인 태아혈색소(HbF)를 생산하여 낫적혈구화를 예방한다. LYFGENIA®는 렌티바이러스 벡터(lentiviral vector)를 통해 $HbA^{T87Q}$를 생산하도록 유전적으로 변형된 줄기세포 기반 유전자치료제로, 정상 적혈구를 생성하는 혈색소 A와 유사한 기능을 하는 유전자 요법 유래 헤모글로빈($HbA^{T87Q}$)을 생산하여 낫적혈구화와 혈관막힘사건(VOE)를 예방한다.[22] CASGEVY®와 LYFGENIA®는 공통적으로 혈소판 및 호중구 생착과 관련하여 PI에 경고문을 추가하고 출혈 증상 유무를 관찰하며, 혈액학적 검사를 시행하고 있다.[38,40] LYFGENIA®의 경우에는 임상시험 중 급성 골수성 백혈병으로 사망한 환자가 확인되어 삽입성 종양형성에 관해서도 15년간 장기추적 연구(LTF-307)를 진행할 예정이다.[41]

## 유럽

**표 3 | 2023년 유럽에서 허가된 첨단바이오의약품의 주요 임상결과 및 안전성 정보**

<table>
<tr><th>허가일자</th><th>제품명<br>(성분명)</th><th>품목<br>유형</th><th>주요 임상 결과</th><th>주요 안전성 정보</th></tr>
<tr><td>'23.2.20.</td><td>Hemgenix®<br>(etranacogene<br>dezaparvovec)</td><td>유전자<br>치료제</td><td>[HOPE-B(CSL222_3001)](N=54)[42]<br><table><tr><th></th><th>투여<br>≥6개월</th><th>투여<br>7~18개월</th></tr><tr><td>출혈 발생한<br>환자 수(단위:명)</td><td>37/54<br>(68.5%)</td><td>15/54<br>(27.8%)</td></tr><tr><td>ABR</td><td>3.65회<br>(95% CI,<br>2.82,4.74))</td><td>0.84회<br>(95% CI,<br>0.41, 1.73)</td></tr></table></td><td>[사용상 경고 및 주의사항]<br>- 간독성<br>- ALT 상승<br>- 혈전색전증<br>- 벡터 삽입으로 인한<br>악성종양(간세포암종)<br>[시판 후 장기추적 연구][43]<br>- CSL222_2001, 3001 연구<br>피험자를 대상으로 투여 후<br>15년 동안의 장기적인 추적<br>연구 수행 (CSL222_3003)</td></tr>
<tr><td>'23.12.14.<br>(긍정적<br>의견채택)</td><td>Casgevy®<br>(exagamglogene<br>autotemcel)</td><td>유전자<br>치료제</td><td>[CLIMB-131](N=83; TDT=48, SCD=35)[44]<br>- TDT 적응증 투여군<br>· 24/27(88.9%) 6~12개월 동안 TI 달성<br>· TI 기간 평균 20.5개월<br>- SCD 적응증 투여군<br>· 16/17(94.1%) 12개월 연속 VOC 경험하지 않음.<br>· VOC 없는 기간 평균 18.7개월, 최대 36.5개월</td><td>제품특성요약서(SmPC) 미공개<br>(2023년 12월 기준)</td></tr>
</table>

2023년 유럽에서는 1개의 첨단바이오의약품이 조건부 허가되었고, 1개의 의약품이 허가를 위한 긍정적 의견을 받았다. 유럽의 경우 ①해당 의약품의 이점-위험성 균형이 확실한 의약품, ②승인 후 포괄적인 데이터를 제공할 수 있는 의약품, ③미충족 의료 수요를 해결하는 의약품, ④조기에 치료를 받을 수 있는 이점이 제한된 임상 데이터에 따른 잠재적인 위험성보다 큰 의약품, 위의 ①~④번이 모두 해당되어야 인체 의약품에 대한 심의를 하는 자문위원회인 CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)는 조건부 허가를 부여할 수 있다. 조건부 판매 허가는 1년 동안 유효하며, 기간 내에 의무사항(SOB)을 수행해야 한다.[45]

Hemgenix®의 경우 제IX인자 억제제 투여 이력이 없는 중증 B형 혈우병(severe hemophilia B) 성인 환자를 적응증으로 유럽에서 2023년 2월 20일 조건부 허가를 받았다. Hemgenix®는 AAV5 벡터 기반 유전자치료제로, 간 특이적 프로모터



(liver-specific promotor 1) 통제 하에 간에서 제IX인자 생성 유전자를 발현하여 결핍된 혈액응고 제IX인자를 생성함으로써 출혈 에피소드를 예방할 것으로 예상된다. 미국에서 허가받은 ROCTAVIAN®과 같이 간에서 유전자가 발현되는 유전자치료제이므로, 투여 후 알라닌아미노전달효소(ALT) 수치 상승과 간독성 및 간세포암종 발생 여부에 대해 15년간의 장기추적 연구(CSL222_ 3003)을 통해 모니터링할 예정이다. 또한 해당 의약품은 조건부 허가 의약품으로 EMA 규정에 따라 기간 내에 제품특성요약서(SmPC)의 부속서 II 에 의무사항(SOB)으로 기재된 연구 2건(CSL222_2001, CSL222_3001)의 수행과 CSL222_4001 연구 1년 후의 추적조사에 대한 중간보고서를 제출해야 한다.[42]

조혈모세포 이식이 가능하지만 HLA와 일치하는 조혈모세포 공여자가 없는 12세 이상의 수혈 의존성 β-지중해빈혈(TDT)과 낫적혈구병(SCD) 환자의 유전자치료제인 Casgevy®는 2023년 12월 14일 CHMP로부터 조건부 허가의 긍정적 의견이 채택되었다. Casgevy®는 표 3의 주요 임상 결과 내용에서 알 수 있듯이 효능을 인정받아 조건부 허가의 긍정적인 의견을 CHMP로부터 얻었으며, 현재 진행 중인 임상연구에서 얻은 최종 결과를 2026년 8월까지 제출해야 하며, Casgevy®의 장기적인 효능·안전성을 평가하기 위해 15년간 추적관찰도 시행할 예정이다.[28]

## 일본

**표 4 | 2023년 일본에서 허가된 첨단바이오의약품의 주요 임상결과 및 안전성 정보**

<table>
<tr><th>허가일자</th><th>제품명<br>(성분명)</th><th>품목<br>유형</th><th>주요 임상 결과</th><th>주요 안전성 정보</th></tr>
<tr><td>'23.3.17.</td><td>JACEMIN®<br>(ジャスミン)</td><td>세포<br>치료제</td><td>[ACE02](N=25)[46]<br>· 피부 기저층의 멜라닌 생성 변화<br>(병리검사 대상자 11명)<br><table><tr><th></th><th>상승</th><th>변화없음</th><th>감소</th></tr><tr><td>멜라닌 생성<br>(명)</td><td>8<br>(72.7%)</td><td>3<br>(27.3%)</td><td>0<br>(0.0%)</td></tr></table>· 색소재침착 비율(repigmentation rate) <50%<br>(광선요법과 조직 이식 병행 치료보다 17.5~26.5% 낮은 수치)</td><td>[개별 이상사례]<br>- 비대성 흉터<br>- 피부 미란<br>- 종양원성<br>[시판 후 감시 계획]<br>- JACEMIN 이식 후<br>52주까지의<br>모든 이상사례를<br>모니터링(n=170)</td></tr>
<tr><td>'23.3.17.</td><td>Vyznova®<br>(ビズノバ)</td><td>유전자<br>치료제</td><td>[CHCEC-301](N=12)[47]<br>· 시간 경과에 따른 각막 내피세포 밀도, 각막 두께의 변화<br><table><tr><th></th><th>baseline</th><th>1주차</th><th>4주차</th><th>24주차</th></tr><tr><td>각막 내피세포<br>밀도(cells/㎟)</td><td>0</td><td>348.0</td><td>4347.8</td><td>4081.8</td></tr><tr><td>각막 두께(μm)</td><td>788.5</td><td>746.6</td><td>645.6</td><td>599.3</td></tr></table></td><td>[개별 이상사례]<br>- 안압 상승<br>- 낭포황반부종을 포함한<br>황반부종<br>- 안구 내 염증<br>- 안구통증<br>[시판 후 감시 계획]<br>- Vyznova 투여 후<br>52주까지의<br>모든 이상사례를<br>모니터링(n=600)</td></tr>
<tr><td>'23.6.26.</td><td>LUXTURNA®<br>(voretigene<br>neparvovec-rzyl</td><td>유전자<br>치료제</td><td>[Study 301](N=31)[48]<br>· 다중-휘도 운동성 검사 점수 변화(MLMT)<br><table><tr><th>상승</th><th>중재군<br>(N=21)</th><th>대조군<br>(N=10)</th></tr><tr><td>투여 1년 후 MLMT 점수 변화량</td><td>1.8점</td><td>0.2점</td></tr></table></td><td>[중대한 이상사례]<br>- 안내염<br>- 망막 이상<br>- 안압 상승</td></tr>
</table>

2023년 일본에서는 첨단바이오의약품 3개를 승인하였다. JACEMIN®은 비외과적 치료 효과가 없거나 나타나지 않는 백반증 치료제이다. JACEMIN®은 환자의 정상 피부 조직으로부터 분리한 세포를 멜라닌 공급 세포가 유지되도록 배양하고 시트 형태로 만들어 이식하는 자가 표피 유래 세포치료제이다. 백반증 병변에 JACEMIN®을 이식하면 함유된 멜라닌 공급 세포의 생착 및 증식을 통해 백반 부위의 색소침착이 회복될 것으로 예상된다. 임상시험 중 사망 등의 중증 이상사례는 발생하지 않았으나, 시판 후 감시를 통해 JACEMIN® 투여 후 52주 동안의 비대성 흉터, 피부 궤양, 종양성 병변, 원인 불명의 감염 등의 안전성 항목에 대해 매년 170명을 대상으로 조사할 예정이다.[46]

Vyznova®는 공여자로부터 채취한 각막조직에서 각막 내피세포를 분리해 배양한 동종 세포치료제로 수포성 각막증이 적응증이다. 두 건의(CHCEC-201, CHCEC-301) 임상 연구 결과를 토대로 Vyznova®의 치료적 이점을 확인하였고, 각막 내피세포치료제를 투여함으로써 수분이 쌓여 두꺼워진 각막의 두께를 줄여[49] 증상을 예방할 것으로 기대되어 허가됐다. 안압 상승, 낭포황반부종을 포함한 황반 변성, 안구 내 염증 등의 안전성 문제에 대해서는 투여 후 52주 동안의 시판 후 감시를 진행할 예정이다.[47]

마지막으로 일본에서 승인된 LUXTURNA®는 인간의 시각회로를 담당하는 단백질인 RPE65 유전자를 운반하는 바이러스 벡터(AAV2) 기반 유전자치료제로 유전성 망막 디스트로피의 치료제이다. 눈 망막 하에 투여하며, 희귀질병용 재생의료 제품으로 지정되었다. 주요 안전성 문제로는 안내염, 망막 이상, 안압 상승 등이 있어 추후 Review Report 공개를 통해 시판 후 감시 계획을 발표할 예정이다.

## 국내

국내에서는 「약사법」 제2조제4호에 따라 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제, 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품을 첨단바이오의약품으로 정의한다. 2023년 국내에서는 주식회사 한국얀센의 유전자치료제 카빅티주(실타캅타젠오토류셀)가 유일하게 허가되었다. 카빅티주(실타캅타젠 오토류셀)는 이전에 프로테아좀억제제, 면역조절제제, 항-CD38 항체를 포함하여 적어도 4가지 치료를 받은 재발성·불응성 다발골수종 환자에게 새로운 치료 기회를 제공하는 CAR T세포 치료제이다. 카빅티주는 환자의 T세포 채취 후 암세포에 특이적인 키메릭 항원 수용체 단백질을 발현하기 위해 유전적으로 변형된 치료제로 CAR T세포를 투여하면 T세포가 다발성 골수종 표면의 B세포 성숙항원(BCMA)에 부착되어 암세포를 사멸할 것으로 예상된다. 카빅티주는 유전적으로 변형된 의약품으로, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제30조에 따라 장기추적조사 대상 의약품으로 지정되어 15년간 이상사례 발생 여부를 추적조사할 예정이다.[8]

이렇게 첨단바이오의약품의 2023년 국내·외 허가 현황을 함께 알아보았다. 위의 표 1에 작성된 주요 규제 지원 내용처럼 하나의 첨단바이오의약품이 허가를 받고 제품화되는 과정에는 각국의 다양한 제도적 지원이 뒷받침되는 것을 볼 수 있다. 첨단바이오의약품은 일반적인 의약품과는 다른 특성을 지니기에 이러한 특성들을 기반으로 한 지원 및 규제가 필요하다. 이에 보건복지부, 식품의약품안전처(이하 식약처) 및 유관 기관, 업계, 의료기관의 긴밀한 협력을 통해 전주기적 안전관리를 수행하고 있다. 보건복지부에서는 2023년에 '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회'를 12회 개최하였고[50], 심의위원회에서 적합 의결을 받은 첨단재생의료 임상연구에 대해서는 식약처에서 신속·병합 검토를 통해 보다 신속하게 임상연구를 승인하고 있다.[51] 또한 규제지원 간담회를 통해 재생의료 업계의 건의사항을 청취하고 제품화를 위한 규제지원 방안 논의 등을 토론하는 시간을 가졌다.[52] 첨단바이오의약품 규제과학센터는 식약처 산하기관으로서 정부기관과 긴밀하게 협력하고, 업체 및 의료기관과의 적극적인 소통을 통해 더욱더 안전한 첨단바이오의약품 공급을 위해 노력중에 있다. 2024년에도 적절한 규제과학을 기반으로 하여 안전성과 효과가 입증된 첨단바이오의약품들이 허가되어 수많은 희귀·난치성 질환자들에게 새로운 희망을 전해주길 기대해 본다.



## Key Issue References


1. "Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation" US FDA, Last modified Jul 21. 2023, Accessed Jul 28. 2023
   Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation
2. "What is Gene Therapy?" US FDA, Last modified Jul 25. 2018, Accessed Jul 26. 2018
   Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy
3. Govinfo 홈페이지
   Available from: https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2001-01-19/pdf/01-1126.pdf
4. EMA 홈페이지
   Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview
5. 세계법제정보센터 홈페이지
   Available from: https://world.moleg.go.kr/web/wli/lgsIlnfoReadPage.do?A=A&searchType=all&searchText=%25EC%259E%25AC%25EC%2583%259D%25EC%259D%2598%25EB%25A3%258C&searchPageRowCnt=10&searchNtnlCls=1&searchNtnl=JP&pageIndex=1&CTS_SEQ=49162&AST_SEQ=157
6. 한국보건산업진흥원 홈페이지
   Available from: https://www.khidi.or.kr/board/view?linkId=48871290&menuId=MENU01783
7. 대한민국 정책브리핑 홈페이지
   Available from: https://korea.kr/briefing/pressReleaseView.do?newsId=156559045
8. 식품의약품안전처 홈페이지
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47087&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
9. "FDA Approves Cell Therapy for Patients with Blood Cancers to Reduce Risk of Infection Following Stem Cell Transplantation" US FDA, Last modified Apr 18. 2023, Accessed Apr 19. 2023
   Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-cell-therapy-patients-blood-cancers-reduce-risk-infection-following-stem-cell
10. "2023 Summary Basis for Regulatory Action – OMISIRGE" US FDA, Last modified Apr 18. 2023, Accessed Apr 19. 2023
    Available from: https://www.fda.gov/media/168198/download
11. "Clinical Review Memo – OMISIRGE" US FDA, Last modified Apr 18. 2023, Accessed Apr 19. 2023
    Available from: https://www.fda.gov/media/168098/download
12. "FDA Approves First Topical Gene Therapy for Treatment of Wounds in Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa" US FDA, Last modified May 19. 2023, Accessed May 22. 2023
    Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-topical-gene-therapy-treatment-wounds-patients-dystrophic-epidermolysis-bullosa

## Key Issue References


13. "Clinical Review Memo – VYJUVEK" US FDA, Last modified May 19. 2023, Accessed May 22. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169435/download
14. "FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy" US FDA, Last modified June 22. 2023, Accessed June 23. 2023
Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy
15. "2023 Summary Basis for Regulatory Action – ELEVIDYS" US FDA, Last modified June 22. 2023, Accessed June 23. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169746/download
16. "Clinical Review Memo – ELEVIDYS" US FDA, Last modified June 22. 2023, Accessed June 23. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/170230/download
17. "FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Type 1 Diabetes" US FDA, Last modified June 28. 2023, Accessed June 29. 2023
Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes
18. "2023 Summary Basis for Regulatory Action – LANTIDRA" US FDA, Last modified June 28. 2023, Accessed June 29. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/170457/download
19. "FDA Approves First Gene Therapy for Adults with Severe Hemophilia A" US FDA, Last modified June 30. 2023, Accessed July 1. 2023
Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia
20. "2023 Summary Basis for Regulatory Action – ROCTAVIAN" US FDA, Last modified June 30. 2023, Accessed July 1. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/170455/download
21. "Clinical Review Memo – ROCTAVIAN" US FDA, Last modified June 30. 2023, Accessed July 1. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/170579/download
22. "FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease
23. "2023 Summary Basis for Regulatory Action – CASGEVY" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/175179/download
24. "Summary Basis for Regulatory Action – LYFGENIA" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/175250/download
25. "Hemgenix" EMA, Last modified Feb 20. 2023, Accessed Feb 21. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix




## Key Issue References


26. "First gene therapy to treat haemophilia B" Last modified Dec 16. 2022, Accessed Dec 18. 2022
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-haemophilia-b
27. "CASGEVY" EMA, Last modified Dec 14. 2023, Accessed Dec 15. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgevy
28. "First gene editing therapy to treat beta thalassemia and severe sickle cell disease" EMA, Last modified Dec 14. 2023, Accessed Dec 15. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-editing-therapy-treat-beta-thalassemia-and-severe-sickle-cell-disease
29. PMDA 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000252078.pdf
30. PMDA 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000263697.pdf
31. "Package Insert – OMISIRGE" US FDA, Last modified Apr 18. 2023, Accessed Apr 19. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/167202/download
32. "Package Insert – VYJUVEK" US FDA, Last modified May 19. 2023, Accessed May 22. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/168350/download
33. "Clinical Review Memo – VYJUVEK" US FDA, Last modified May 19. 2023, Accessed May 22. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169435/download
34. "Package Insert – ELEVIDYS" US FDA, Last modified June 22. 2023, Accessed June 23. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169679/download
35. "Package Insert – LANTIDRA" US FDA, Last modified June 28. 2023, Accessed June 29. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169920/download
36. "Clinical Review Memo – LANTIDRA" US FDA, Last modified June 28. 2023, Accessed June 29. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/170827/download
37. "Package Insert – ROCTAVIAN" US FDA, Last modified June 30. 2023, Accessed July 1. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/169937/download
38. "Package Insert – CASGEVY" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/174615/download
39. "Clinical Review Memo – CASGEVY" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/175236/download
40. "Package Insert – LYFGENIA" US FDA, Last modified Dec 8. 2023, Accessed Dec 11. 2023
Available from: https://www.fda.gov/media/174610/download

## Key Issue References


41. "bluebird bio Announces FDA Approval of LYFGENIA™ (lovotibeglogene autotemcel) for Patients Ages 12 and Older with Sickle Cell Disease and a History of Vaso-Occlusive Events"
Available from:https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-fda-approval-lyfgeniatm-lovotibeglogene

42. "SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS – Hemgenix" FDA, Last modified Jun 20. 2023, Accessed Jun 21. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_en.pdf

43. "Risk management plan – Hemgenix" FDA, Last modified Feb 28. 2023, Accessed Mar 2. 2023
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/hemgenix-epar-risk-management-plan_en.pdf

44. Medthority 홈페이지
Available from: https://www.medthority.com/news/2023/6/climb-111-and-climb-121-phase-iii-trials-of-exa-cel-meet-their-primary-endpoint-in-beta-thalassemia-or-severe-sickle-cell-disease.-vertex-pharma/

45. EMA 홈페이지
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation

46. PMDA 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000264109.pdf

47. PMDA 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000263641.pdf

48. PMDA 홈페이지
Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultDataSetPDF/300242_4900410X1025_A_01_01

49. 정우용 기자 "수포성 각막증 환자에 iPS 유래 각막세포 이식" 의학신문(23.03.28.)
Available from: http://www.bosa.co.kr/news/articleView.html?idxno=2193714

50. 정부24 홈페이지
Available from: https://www.gov.kr/portal/ntnadmNews/3711807

51. 식품의약품안전처 홈페이지
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47474&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

52. 식품의약품안전처 홈페이지
Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47033&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2




Key Issue
제38호

# 2023년 국내외 첨단바이오의약품 관련 교육 현황

국내 첨단바이오의약품 분야는 생명공학 기술을 기반으로 개발이 빠르게 이루어지고 있고, 성장 가능성과 글로벌 도약가능성이 크다. 첨단바이오의약품 분야는 고도의 전문성과 지속적인 혁신이 요구되는 것은 물론, 기술 성장 속도에 맞춰 맞춤형 규제가 적용되므로 분야의 성장을 위해선 전문 인력 확보가 중요하다. 정부는 바이오헬스 인재양성을 위한 교육과정의 중요성을 강조하며 전문인력 양성을 위해 다양한 전략적인 지원체계를 마련하고 있다. 이에 따라, 한국의약품안전관리원은 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(이하 첨단재생바이오법)」에 따라 첨단바이오의약품 규제과학센터(이하 규제과학센터)로 지정되어, 「첨단재생바이오법」 제32조제3항에 따라 첨단바이오의약품 제조·품질관리 관련 전문 인력 양성 사업과 품목허가, 제조 및 품질관리 등 관련 정보에 대한 교육·홍보 사업을 담당하고 있다. 이번 Key Issue에서는 2023년 규제과학센터에서 실시된 첨단바이오의약품 전문교육을 포함한 국내·외 다양한 기관들에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육에 관한 내용을 제공하며, 2024년에 진행 예정인 교육도 함께 살펴보고자 한다.

첨단바이오의약품이란, 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제 등을 지칭하며 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품을 말한다.[1] 첨단바이오의약품은 일반 합성의약품과는 달리 살아있는 세포·조직을 원료로 하고, 체내에 머무르는 시간도 길기 때문에 첨단바이오의약품의 관리 및 전문적 지식을 가진 인재 양성의 중요성이 높아지고 있다.[2] 특히, 첨단바이오의약품 시장의 성장세는 가파르게 상승하고 있다. 첨단바이오의약품 글로벌 시장규모는 2026년에 581억 달러를 넘어설 것이라고 예측되며, 향후 의약품 시장에서 새 영역을 창출하는 산업으로 자리매김 할 것으로 관측되고 있다.[3]

급속히 성장하는 첨단바이오의약품 시장에 맞춰 정부기관에서는 전문 인력 양성 교육과 중요성을 강조하고 있다.[4] 2023년 3월 보건복지부(이하 복지부)는 '제3차 제약바이오산업 육성·지원 5개년 종합계획' 발표를 통해 제약바이오 전문인력을 확충하고, 연구개발 및 규제과학 분야의 융복합 인재를 양성할 계획을 밝혔다. 이와 관련하여 정부는 2023년 12월 부처별 제약바이오 인재양성 사업을 체계적으로 지원·관리하기 위해 컨트롤타워를 구축하였다. 바이오헬스 글로벌 중심국가로의 도약과 바이오헬스 산업 글로벌 경쟁 우위 확보를 목표로 정부에서 출범한 '제1차 바이오헬스혁신위원회' 회의에서는 첨단바이오의약품을 비롯한 바이오의약품 산업 육성을 위해 연구개발 투자 확대와 법 제정 및 인프라 구축, 전문지식과 경험을 갖춘 바이오헬스 인재양성의 중요성을 강조했다.[5,6]

이에 한국의약품안전관리원은 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(이하 첨단재생바이오법)」에 따라 첨단바이오의약품 규제과학센터(이하 규제과학센터)로 지정되어, 「첨단재생바이오법」 제32조제3항에 따라 첨단바이오의약품 제조·품질관리 관련 전문 인력 양성 사업과 품목허가, 제조 및 품질관리 등 관련 정보에 대한 교육·홍보 사업을 담당하고 있다.[7] 이번 Key Issue에서는 2023년 규제과학센터에서 실시된 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육을 포함하여 국내·외 다양한 기관들에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육에 관한 내용을 제공하며, 2024년에 규제과학센터에서 진행 예정인 교육도 함께 살펴보고자 한다.

덧붙여, 첨단바이오의약품과 관련 명칭과 규정은 나라별로 상이하므로 아래의 <그림1>과 같이 국내에서 사용되는 첨단바이오의약품으로 통일하여 지칭함을 안내한다.

### ※ 국내외 첨단바이오의약품 관련 명칭 및 규정 비교

| 구분 | 한국 | 미국 | 유럽 | 일본 |
|---|---|---|---|---|
| 명칭 | 첨단바이오의약품 | - RMAT<br>- Human gene therapy product<br>- HCT/Ps | ATMPs | 재생의료 등 제품<br>(再生医療等製品) |
| 정의 | 「약사법」 제2조제4호에 따른 의약품으로서 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제, 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품 | - **RMAT:** PHS Act section 361 및 21 CFR part 1271에서 규제되는 제품을 제외한 세포치료제, 치료용 조직공학제제, 인체 세포 및 조직제제, 또는 이러한 치료제 및 제품을 사용하는 복합제제<br>- **Human gene therapy product:** 유전자 발현을 수정 또는 조작하여 치료 목적으로 살아있는 세포의 생물학적 특성을 변경하는 것<br>- **HCT/Ps:** 인체로부터 유래되고 다른 인체로의 implantation, transplantation, infusion, transfer을 목적으로 하는 인체 세포 또는 조직이 포함·구성된 제품 | 유전자, 세포 또는 조직 공학을 기반으로 하는 인체용 의약품 | 1. 사람 또는 동물의 신체 구조 또는 기능의 재건, 복원 또는 형성, 사람 또는 동물의 질병 치료 또는 예방을 목적으로 하는 물질 중, 사람 또는 동물의 세포를 배양 및 기타 가공한 것<br>2. 사람 또는 동물의 질병 치료에 사용되는 것을 목적으로 하는 물질 중, 사람 또는 동물의 세포에 도입되고, 이들의 체내에서 발현하는 유전자를 함유 시킨 것 |
| 규제기관 | 식품의약품안전처<br>(이하 식약처) | FDA | EMA | - MHLW<br>- PMDA |
| 관련 법령 | 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 | - 21st Century Cures Act (section 3033)<br>- 21 CFR part 1271<br>- FD&C Act (section 506(g)) | - Regulation 1394/2007/EC<br>- Directive 2001/83/EC | - 의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성의 확보 등에 관한 법률<br>- 재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률 |

RMAT: Regenerative medicine therapy
HCT/Ps: Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products
PHS Act: Public Health Service Act
CFR: Code of Federal Regulations
FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FDA: Food and Drug Administration
ATMPs: Advanced Therapy Medicinal Product
EMA: European Medicines Agency
MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare
PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

그림 1 | 국내외 첨단바이오의약품 관련 명칭 및 규정 비교[8,9,10,11,12]

## 약어 및 명칭 정리

| | | |
|---|---|---|
| ATC | Asia Training Center | 아시아 의약품·의료기기 트레이닝센터 |
| AMAT | Advanced Manufacturing and Analytical Technologies | 첨단 제조 및 분석 기술 |
| AMED | Agency for Medical Research and Development | 일본의료연구개발기구 |
| ATMP | Advanced Therapy Medicinal Products | 첨단치료의약품 |
| BLA | Biologics License Application | 생물학적 제제 품목 허가 |
| CASSS | California Separation Science Society | 캘리포니아 전문 과학 협회 |
| CAT | Committee for Advanced Therapies | 첨단제제에 대한 심의위원회 |
| CBER | Center for Biologics Evaluation and Research | 생물의약품 평가연구센터 |
| CGP | Good Clinical Practice | 우수임상관리기준 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | 인체용 의약품 사용 관련 의견 준비/결정 위원회 |
| CMC | Chemistry, Manufacturing, and Controls | 물리화학적, 제조 및 품질관리 |
| CTGTAC | Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Commitee | 세포, 조직 및 유전자 치료 자문 위원회 |
| EATRIS | European Infrastructure for Translational Medicine | 유럽 중개의학 인프라 |
| EIC | The European Innovation Council | 유럽혁신협의회 |
| EMA | European Medicines Agency | 유럽의약품청 |
| FDA | Food and Drug Administration | 식품의약품청 |
| GMP | Good Manufacturing Practice | 의약품 제조 및 품질관리기준 |



| | | |
|---|---|---|
| MHLW | Ministry of Health, Labour and Welfare | 후생노동성 |
| MSC | Mesenchymal Stem Cell | 중간엽줄기세포 |
| IND | Investigational New Drug | 임상시험계획승인신청 |
| ITF | Innovation Task Force Service | 혁신 태그스크포스 서비스 |
| OTP | Office of Tissues and Advanced Therapies | 조직·첨단제제 사무국 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 의약품의료기기종합기구 |
| PRIME | Priority Medicines Scheme | 우선 의약품 제도 |
| QIC | Quality Innovation Group | 품질 분야 전문가 조직 |
| REdI | Regulatory Education for Industry | 산업규제교육 |
| Webinar | Web seminar | 웨비나<br>:웹 세미나의 합성어로, 온라인으로 진행되는 세미나 |

표 1 | 첨단바이오의약품 약칭 및 명칭

## 2023년 국내외 주요국가에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 및 행사

| 국가 | 주최기관 | 교육명 |
|---|---|---|
| 국내 | 식품의약품안전처 | 2023년 첨단바이오의약품 허가교육 워크숍('23.5.25.~5.26.) |
| | | 첨단바이오의약품 데이터 완전성 온라인 세미나('23.6.14.) |
| | | 제10회 첨단바이오의약품 개발 및 분석기술 워크숍('23.6.15.) |
| | | 2023 글로벌 바이오 콘퍼런스('23.8.31.~9.1.) |
| | 보건복지부 | 2023년 첨단재생의료 전략포럼('23.11.9.) |
| | 과학기술정보통신부 | 제3회 국가전략기술(첨단바이오 분야) 포럼('23.11.22.) |
| | | 제13회 시험·연구용 유전자변형생물체 안전관리 콘퍼런스('23.11.24.) |
| | 한국의약품안전관리원 | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 과정 1차('23.5.17.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 과정 2차('23.8.9.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 과정 3차('23.9.6.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 과정 4차('23.12.5.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 제조품질관리 과정('23.8.23.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 제조품질관리 기본과정('24.4.24.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 기본과정('24.5.29.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 제조품질관리 기본과정('24.9.11.) |
| | | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 기본과정('24.10.30.) |
| | 재생의료 진흥재단 | 2023 첨단재생의료 글로벌 인재양성 포럼('23.6.29.~6.30.) |
| | | 첨단재생의료 특화 현장중심형 심화교육 I<br>(1차 '23.9.4.~9.8., 2차 '23.9.11.~9.15., 3차 '23.10.23.~10.27.) |
| | | 첨단재생의료 현장형 세포 배양 교육<br>(1차 '23.9.18.~9.22., 2차 '23.11.6.~11.10., 3차 '23.10.16.~10.20., 4차 '23.10.30.~11.3.) |
| | 오송첨단의료산업진흥재단 | 2023년 첨단바이오의약품 허가 및 개발기술 교육 워크숍('23.11.16.) |
| | | 2023 세포 특성분석 심포지엄('23.12.6.) |

| 국가 | 주최기관 | 교육명 | |
|---|---|---|---|
| 미국 | FDA | OTP Learn Course | IND Decisions: Safe to Proceed, Clinical Hold, and Partial Hold |
| | | | OTP Regulated Products |
| | | OTP 타운홀 미팅 | 희귀질환 유전자치료제의 임상개발('23.2.7.) |
| | | | 유전자치료제 제조 및 품질관리/세포치료제 및 품질관리('23.4.25.) |
| | | | 세포치료 화학, 제조 및 제어('23.6.8.) |
| | | | 세포 및 유전자치료제의 비임상 평가('23.8.30.) |
| | | CASSS | 세포 및 유전자치료제 심포지엄('23.6.27.~6.29.) |
| | | CTGTAC | 세포 조직 및 유전자치료 자문 위원회 회의('23.6.27.~6.29.) |
| | | | 세포 조직 및 유전자치료 자문 위원회 회의('23.10.31.) |
| | | Health Canada ICH 공개 회의('23.2.24.) | |
| | | 재생의학치료(RMT)를 위한 첨단 제조 및 분석 기술(AMAT) 워크숍('23.3.14.) | |
| | | RegenMedEd('23.4.13.) ('23.10.5.) | |
| | | OTP Public Listening Meeting('23.4.27.) | |
| | | 2023 REdI 연례 컨퍼런스('23.6.5.~6.9.) | |
| | | 유전자치료제 활성 및 비교동등성 평가 방법 표준화와 T세포치료제 평가를 위한 워크숍('23.11.16.~11.17.) | |
| 유럽 | EMA | EIC/EMA 정보의 날: 혁신적인 의약품 및 기술 개발을 위한 규제 지원('23.1.31.) | |
| | | RNA 기반 의약품에 대한 규제과학 컨퍼런스('23.2.2.) | |
| | | 정보의 날(Info Day) ('23.11.10.) | |
| | EATRIS | ADVANCED THERAPIES CONGRESS 2023('23.3.14.~3.15.) | |
| | | 차세대 첨단 치료 의약품(ATMP) 회의('23.5.24.) | |
| | | 세포 및 유전자치료에 관한 워크숍('23.6.5.~6.9.) | |
| | | 유전자 치료 코스('23.6.22.~6.24.) | |
| | | UNCONFERENCE 2023('23.10.3.) | |
| | ATTC | ATMP 참여: 환자가 ATMP 연구 및 전달에 중심에 있도록 보장 웨비나('23.11.8.) | |
| | EMA | RAN 치료제 관련 브리핑('23.2.3.) | |
| | | QIC(Quality Innovation Group) 관련 온라인 회의('23.3.13.) | |
| 일본 | ATC | 세포 및 조직기반 제품의 비임상 안전성 평가('23.11.1.) | |
| | | 생체 내 유전자치료제의 비임상 안전성 평가('23.12.1.) | |
| | AMED | 한·일 공동 재생의료 분야 심포지엄('23.11.28.) | |
| | PMDA | 제5회 ICH 포럼: 품질가이드라인 업데이트 발표 자료 공개 설명회('23.1.20.) | |
| | | 제1회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.6.1.) | |
| | | 제2회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.8.10.) | |
| | | 제3회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.10.5.) | |
| | | 제4회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.12.6.) | |
| | | 제7회 규제과학 워크숍('23.12.13.) | |
| | MHLW | 혁신적인 의약품·의료기기·재생의료 등 제품 창출을 위한 민관 대화 개최('23.11.13.) | |

**표 2 | 국내·외에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 및 행사**



### 1) 국내에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육

| 주최 | 교육명 | 교육 내용 |
|---|---|---|
| 식품의약품안전처 | 2023년 첨단바이오의약품 허가교육 워크숍('23.5.25.~5.26.)[13] | - 유전자치료제, 세포치료제, 생균치료제 관련 가이드라인<br>- IND 자료제출을 위한 분포시험법 : 분포시험 평가법 소개<br>- CAR-T 치료제, AAV 기반 혈우병치료제 개발사례 |
| | 2023 첨단바이오의약품 데이터 완전성 세미나('23.6.14.~6.15.)[14] | - 첨단바이오의약품 데이터 완전성 안내서(민원인 안내서) 소개<br>- 데이터 완전성을 위한 IT 시스템 관리 방법<br>- 클라우드 서비스와 IT 시스템 측면의 데이터 완전성 |
| | 제10회 첨단바이오의약품 개발 및 분석기술 워크숍('23.6.15.)[15] | - 첨단바이오의약품 규제 동향 및 감염원 신속 검출 기술 현황<br>- 첨단바이오의약품 최신 분석기술 동향<br>- 첨단바이오의약품 연구개발 사례 |
| | 2023 글로벌 바이오 콘퍼런스('23.8.31.~9.1.)[16] | - 유전자재조합 의약품 포럼<br>- 유전자재조합 의약품 심사자 워크숍<br>- 첨단바이오의약품 정책 및 품질 포럼 |
| 보건복지부 | 2023년 첨단재생의료 전략포럼('23.11.9.)[17] | - 첨단재생의료 정책·규제 현황을 통한 미래 전망<br>- 첨단재생의료 분야 혁신기술 도전 |
| 과학기술정보통신부 | 제3회 국가전략기술(첨단바이오 분야) 포럼('23.11.22.)[18] | - 첨단바이오 전략로드맵 주요 내용<br>- 첨단바이오 분야 정부출연연구기관 역할·체계<br>- 첨단바이오 분야 딥테크기업 지원 활성화 방안 |
| | 제13회 시험·연구용 유전자변형생물체(LMO) 안전관리 콘퍼런스('23.11.24.)[19] | - 생물안전 우수사례 공유<br>- 생물안전 정책발표 및 정보공유<br>- LMO 안전관리 동향 이슈(첨단바이오에서 바라본 유전자변형생물체) |
| 한국의약품안전관리원 | 첨단바이오의약품 전문교육 사용안전관리 과정 (1차 '23.5.17., 2차 '23.8.9., 3차 '23.9.6, 4차 '23.12.5.)[20,21,22] | - 약사법 및 첨단재생바이오법의 이해<br>- 장기추적조사 절차 및 전산망 소개<br>- 장기추적조사 시스템 사용안내<br>- 첨단바이오의약품 투여내역 등록 |
| | 첨단바이오의약품 전문교육 제조품질관리 과정('23.8.23.)[23] | - 첨단바이오의약품 법, 제도 관련 규정<br>- 인체세포등 관리업, 세포처리시설, 제조품질관리 이론<br>- 첨단바이오의약품 개발 동향 및 사례 |
| 재생의료진흥재단 | 2023 첨단재생의료 글로벌 인재양성 포럼('23.6.29.~6.30.)[24] | - 첨단재생의료 정책현황 및 발전방안<br>- 국내 재생의료 전문인력 양성 방향<br>- 첨단재생의료 임상연구 심의현황 및 발전방향 |
| | 첨단재생의료 특화 현장중심형 심화교육 I (1차 '23.9.4.~9.8., 2차 '23.9.11.~9.15., 3차 '23.10.23. ~10.27.)[25] | - 인체유래세포 배양 실습<br>- 바이오리액터의 종류 및 공정분석 이해<br>- 첨단바이오의약품 이해 및 기술동향<br>- 첨단바이오의약품 연구개발 사례 및 품질관리 이해<br>- 세포치료제 정제 공정 이해 및 제조시설 관리<br>- 세포유전자치료제 GMP 공정 |
| | 첨단재생의료 현장형 세포 배양 교육 (1차 '23.9.18.~9.22., 2차 '23.11.6.~11.10., 3차 '23.10.16.~10.20., 4차 '23.10.30.~11.3.)[26] | - 인체유래 중간엽줄기세포(MSC)의 배양, 품질시험 실습 및 첨단재생의료 분야 필수 이론교육(GMP 시설 및 표준운영 절차, 임상시험계획승인신청, 세포치료제 제조공정 및 품질관리 등)<br>- 인체유래 T-cell의 분리 배양 특성분석, 품질시험 실습 및 첨단재생의료 분야 필수 이론교육(GMP 시설 및 표준운영 절차, 임상시험계획승인신청, 세포치료제 제조공정 및 품질관리) |
| 오송첨단의료산업진흥재단 | 2023년 첨단바이오의약품 허가 및 개발기술 교육 워크숍('23.11.16.)[27] | - 첨단바이오의약품 개발에 필요한 가이드라인 소개<br>- 첨단바이오의약품 기술 사례 발표 |
| | 2023 세포 특성분석 심포지엄('23.12.6.)[28] | - 세포 특성분석 규제 동향<br>- 첨단바이오의약품 특성분석 사례 |

**표 3 | 국내에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 세부내용**

국내에서 진행한 첨단바이오의약품 관련 교육은 크게 정부기관과 관련 재단 주최로 나뉠 수 있다. 식품의약품안전처(이하 식약처)는 2023년 5월 첨단바이오의약품을 개발하는 개발자, 연구자를 대상으로 「2023년 첨단바이오의약품 허가교육 워크숍」에서 유전자치료제, 세포치료제, 생균치료제 관련 최신 가이드라인에 대한 설명과 CAR T세포 치료제 개발 사례를 소개했고, 식품의약품안전평가원과 공동으로 규제과학상담도 진행했다.[13] 2023년 6월 14일~15일 양일간 국내 첨단바이오의약품 제조소 종사자를 대상으로 「2023 첨단바이오의약품 데이터 완전성 세미나」를 개최하여 첨단바이오의약품 데이터 완전성 가이드라인을 소개하고, 데이터 완전성을 위한 IT 시스템 관리 방법 등에 대해 설명하는 세미나를 진행했다.[14] 2023년 6월 15일에는 첨단바이오의약품 관련 기업 및 연구개발자를 대상으로 첨단바이오의약품 규제 동향 및 감염원 신속 검출 기술 현황 소개, 첨단바이오의약품 최신 분석기술 동향 소개, 첨단바이오의약품 연구개발 사례 소개 등의 프로그램으로 구성된 「제10회 첨단바이오의약품 개발 및 분석기술 워크숍」을 진행했다.[15] 2023년 8월에는 바이오의약품 관련 산업 종사자를 대상으로 「2023 글로벌 바이오 콘퍼런스」를 개최하여, 유전자재조합 의약품 포럼, 유전자재조합 의약품 심사자 워크숍, 첨단바이오의약품 정책 및 품질 포럼 등 교육을 진행했다.[16]

복지부와 과학기술정보통신부(이하 과기정통부)에서도 2023년에 첨단바이오의약품과 관련된 교육을 진행했다. 먼저, 복지부에서는 국내·외 재생의료 분야 이해관계자를 대상으로 2023년 11월 첨단재생바이오법 제정 이후의 재생의료 전략 방안 및 첨단재생의료 임상 인프라 현황 및 발전 방안에 대한 「2023년 첨단재생의료 전략포럼」을 개최했다.[17] 과기정통부에서도 첨단바이오의약품 연구자 및 기업 관계자들을 대상으로 2023년 11월에 「제3회 국가전략기술(첨단바이오 분야) 포럼」을 개최하여 첨단바이오 전략로드맵을 설명하고, 첨단바이오 분야의 경쟁력 확보를 위해 국가 차원의 임무 및 기술개발 방향 등에 논의하는 토론회를 진행했으며,[18] 유전자변형생물체를 취급하는 연구자를 대상으로 「제13회 시험·연구용 유전자변형생물체(LMO) 안전관리 콘퍼런스」를 개최하여 생물안전 우수사례 안내, 생물안전 정책발표 및 정보공유, LMO 안전관리 동향 이슈(첨단바이오에서 바라본 유전자변형생물체)에 대해 소개했다.[19]

식약처 산하 기관인 한국의약품안전관리원의 규제과학센터에서는 2023년 「첨단바이오의약품 전문교육」을 진행했다. 첨단바이오의약품 전문교육은 사용안전관리 과정과 제조품질관리 과정으로 구분되어 있으며, 각 과정은 기본 및 심화과정으로 나누어 진행되었다. 사용안전관리 과정은 첨단바이오의약품 투여내역을 등록하는 장기추적조사시스템 사용자를 대상으로 약사법과 「첨단재생바이오법」에 대한 소개, 장기추적조사 시스템을 사용방법, 투여내역 등록방법 등으로 교육 내용을 구성했으며, 2023년 5월, 8월, 9월, 12월에 걸쳐 총 4차 교육을 온라인으로 진행했다.[20,21,22] 제조품질관리 과정은 첨단바이오의약품 업계 종사자를 대상으로 인체세포등 관리업, 세포처리시설, 제조·품질관리에 대한 전문적인 내용과 첨단바이오의약품 개발 동향 사례 등으로 교육 내용을 구성했다.[23] 규제과학센터에서는 2024년에도 사용안전관리 과정과 제조품질관리 과정 등 두 가지의 첨단바이오의약품 전문교육을 각각 기본과정과 심화과정으로 구분하여 상반기와 하반기에 대면 교육으로 진행할 예정이다.

정부기관 이외에 첨단바이오의약품과 관련된 교육은 재단법인에서도 진행됐다. 재생의료진흥재단에서는 2023년 6월 29일~30일 이틀 동안 첨단재생의료 임상연구 관련 종사자를 대상으로 첨단재생의료 정책현황 및 발전방안, 국내 재생의료 전문인력 양성 방향, 첨단재생의료 임상연구 심의현황 및 발전방향 등을 설명하는 「2023 첨단재생의료 글로벌 인재양성 포럼」을 진행했다.[24] 더불어, 오송첨단의료산업진흥재단과 함께 2023년 9~10월 동안 재생의료지정 기관 및 세포처리시설 기관 근무자를 대상으로 인체유래세포를 이용한 세포 배양 실습 교육과 첨단바이오의약품 기술동향 및 제조·공정·품질관리 등의 이론 교육으로 구성된 「첨단재생의료 특화 현장중심형 심화교육 I」을 진행했으며,[25] 2023년 9~11월 동안 첨단재생의료실시기관 및 세포처리시설 종사자를 대상으로 「첨단재생의료 현장형 세포 배양 교육」을 이론 및 실습 과정으로 구성하여 총 4차례에 걸쳐 진행했다.[26] 오송첨단의료산업진흥재단에서는 첨단바이오의약품 개발 수요 확대를 위해 연구자를 대상으로 2023년 11월에 첨단바이오의약품 개발에 필요한 가이드라인 소개 및 기술 사례 등을 주제로 「2023년 첨단바이오의약품 허가 및 개발기술교육 워크숍」을 진행했고,[27] 2023년 12월에는 국내 바이오헬스 분야 산업 및 학문 관련자를 대상으로 세포 특성분석 규제 동향 소개와 첨단바이오의약품 특성분석 사례 등을 주제로 「2023 세포 특성분석 심포지엄」을 개최했다.[28]



### 2) 미국에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의

| 주최 | 교육명 | | 교육 내용 |
|---|---|---|---|
| FDA | OTP Learn Course | IND Decisions: Safe to Proceed, Clinical Hold, and Partial Hold[29] | - 임상 보류 규정과 임상 보류의 빈번한 이유, 임상 보류 절차, 임상 보류 서한에 대한 응답 방법 등 |
| | | OTP Regulated Products[30] | - OTP의 역할과 현재 조직 구조, OTP에서 규제 및 검토하는 제품의 종류 |
| | OTP 타운홀 미팅 | 희귀질환 유전자치료제의 임상개발('23.2.7.)[31] | - 희귀질환(혈액 및 종양 제품 제외) 유전자치료제의 임상개발 |
| | | 유전자치료제 제조 및 품질관리/ 세포치료제 및 품질관리('23.4.25.)[32] | - 유전자치료제의 제조 및 품질관리(CMC) |
| | | 세포치료 화학, 제조 및 제어('23.6.8.)[33] | - 세포치료제 및 조직공학제제의 물리화학적, 제조 및 품질관리(CMC) |
| | | 세포 및 유전자치료제의 비임상 평가('23.8.30.)[34] | - 세포 및 유전자치료제의 비임상 평가 |
| CASSS | | 세포 및 유전자치료제 심포지엄('23.6.27.~6.29.)[35] | - 세포 및 유전자치료제 제조, 품질 및 규제 고려 사항<br>- 유전자치료제의 비교동등성(comparability) 심층 토론 |

표 4 | 미국에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 세부내용

FDA 산하 CBER에서는 첨단재생의료치료제 관련 산업 종사자들을 위한 OTP learn 교육 프로그램을 제공하고 있다. 2023년에 공개된 OTP learn course로는 「IND Decisions: Safe to Proceed, Clinical Hold, and Partial Hold」과 「Regulated Products」가 있다. 먼저, 「IND Decisions: Safe to Proceed, Clinical Hold, and Partial Hold」는 임상 보류 규정과 임상 보류의 빈번한 이유, 임상 보류 절차, 임상 보류 서한에 대한 응답 방법 등을 안내하고 있다.[29] 「OTP Regulated Products」는 2022년 9월 16일에 새롭게 갱신된 PDUFA VII(prescription drug user fee agreement, FY 2023-2027)의 목표 이행 및 달성을 위해 조직 개편된 OTP의 역할과 현재 조직 구조, OTP에서 규제 및 검토하는 제품의 종류 등을 안내하고 있다.[30]

OTP learn 외에도 FDA가 실시한 교육은 제품 개발 관계자를 대상으로 OTP 타운홀 미팅이다. 2023년 2월에 「희귀질환을 위한 유전자치료제의 임상개발」 OTP 타운홀 미팅을 개최하여 혈액 및 종양 제품을 제외한 희귀질환 유전자치료제의 임상개발에 대한 교육을 진행했고,[31] 2023년 4월에는 유전자치료제의 제조 및 품질관리를 주제로 「유전자치료제 제조 및 품질관리/세포치료제 및 품질관리」 미팅을 개최했다.[32] 2023년 6월에는 세포치료제를 주제로 세포치료제 및 조직공학제제의 물리화학적, 제조 및 품질관리(CMC)에 관한 「세포치료 화학, 제조 및 제어」 미팅을 개최했으며,[33] 2023년 8월에는 세포치료제 및 유전자치료제의 임상시험을 뒷받침하는 데 필요한 비임상 평가에 대한 내용과 범위, 권장 사항 등을 설명하는 「세포 및 유전자치료제의 비임상 평가」 미팅을 개최했다.[30]

미국의 학계, 산업체 및 규제전문가로 구성된 비영리 학회[36]인 CASSS에서도 2023년 6월 세포 및 유전자치료제 개발을 주제로 심포지엄을 개최했다. 해당 심포지엄은 세포 및 유전자치료제 심포지엄으로 제조, 품질 및 규제 사항에 대해 다루었고, 2022년에 비해 2023년에는 유전자치료제의 비교동등성(comparability)과 관련된 심층 토론이 추가되었다.[35]

| 주최 | 회의명 | | 회의 내용 |
|---|---|---|---|
| FDA | 첨단 바이오 의약품 관련 회의 | CTGTAC 회의('23.9.27.)[36] | - BrainStorm Therapeutics, Inc.의 자가 골수 유래 중간엽줄기세포 치료제인 "debamestrocel" 품목 허가 신청(BLA 125782)에 대한 논의 |
| | | CTGTAC 회의('23.10.31.)[37] | - Vertex Pharmaceuticals의 유전자치료제인 "exagamglogene autotemcel(exa-cel)" 품목 허가 신청(BLA 125787)에 대한 논의 |
| | | Health Canada ICH 공개 회의('23.2.24.)[38] | - M11 정형화되고 조화된 전자임상시험계획서<br>- M13 속방성 내용고형제에 대한 생물학적 동등성<br>- E19 품목허가 전 특정 후기단계(late-stage) 또는 품목허가 후 임상시험의 안전성 정보 수집에 대한 선택적 접근법<br>- S12 유전자치료제를 위한 생체분포 시험<br>- Q5A(R2) 인간 또는 동물 세포주 유래 생명공학의약품의 바이러스 안전성 평가<br>- M10 생체시료분석방법 밸리데이션 |
| | | 재생의료치료(RMT)를 위한 첨단 제조 및 분석 기술(AMAT) 워크숍('23.3.14.)[39] | - 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터 개발의 발전 및 AAV 제품 특성화를 위한 새로운 분석법<br>- 생체재료 및 4D 바이오 프린팅을 포함한 조직공학제제의 제조<br>- iPSC 및 MSC-세포외소포체 제조의 발전 등 |
| | | RegenMedEd Series | • Clinical Trials: The Patient Experience('23.4.13.)[40]<br>- 환자와 간병인으로서 유전자치료제 임상시험을 찾고 참여한 경험<br>- 유전자치료제의 임상시험 참여의 위험과 이점 및 시험에서 환자의 안전을 최대한 보장하기 위한 FDA의 업무<br>• Warrior Families: Advancing Regenerative Medicine Through Science('23.10.5.)[41]<br>- 자연사(natural history) 연구, 임상시험, 동물 모델 등을 통한 희귀질환 치료제 개발 지원<br>- 연구자, 산업계 및 기타 파트너들과의 소통 방법 |
| | | OTP Public Listening Meeting('23.4.27.)[42] | • Methods and Approaches for Capturing Post-Approval Safety and Efficacy Data on Cell and Gene Therapy Products<br>- 세포 및 유전자치료제 승인 후 유효성 안전성 데이터 수집 방법, 접근법<br>- 개인 정보 보호 문제 및 기타 측면 |
| | | 2023(REdI) 연례 컨퍼런스('23.6.5.~6.9.)[43] | - 세포 및 유전자치료제와 조직공학제제 IND 준비 및 물리화학적, 제조 및 품질관리(CMC)<br>- 세포 및 유전자치료제와 조직공학제제에 적용되는 혁신적인 복합적 임상 설계(Complex Innovative Design, CID) 프로그램 등 |
| | | 유전자치료제 활성 및 비교동등성 평가 방법 표준화와 T세포 치료제 평가를 위한 워크숍('23.11.16.~11.17.)[44,45] | - 유전자치료제 비교동등성 평가 방법 표준화<br>- 유전자 치료, T세포 치료 분야의 현황 |

**표 5 | 미국에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 행사 및 회의 세부내용**

FDA는 2023년에 OTP learn, OTP 타운홀 미팅 외에도 광범위한 과학 주제 또는 특정 제품에 대해 과학을 기반으로 올바른 결정을 내릴 수 있도록 전문가의 조언을 듣는 자문위원회 회의를 개최했다. 2023년 9월에 회의를 열어 자가 골수 유래 중간엽 줄기세포치료제인 debamestrocel에 대한 생물학적 제제 품목 허가 신청(BLA** 125782)에 대해 논의하고 권장 사항을 제시했다.[36] 2023년 10월에도 세포, 조직 및 유전자 치료 자문위원회를 회의를 열어 유전자치료제인 exagamglogene autotemcel(exa-cel)에 대한 생물학적 제제 품목 허가 신청(BLA 125787)에 대해 논의했다.[37] 각 회의 주제 및 자료는 FDA 홈페이지를 통해 확인할 수 있다.[36,37]



2023년 3월에 세포 및 유전자치료제 종사자를 대상으로 재생의료치료(RMT)의 혁신적인 제조 기술과 테스트 방법을 논의하고, 세포 및 유전자치료법과 조직 공학 의료 제품의 화학, 제조 및 제어에 대한 과제 및 모범 사례를 공유하는 첨단 제조 및 분석 기술 워크숍[39]을 진행했다. 2023년 4월과 10월에는 「RegeanMedEd Series」에서 유전자치료제의 임상시험 참여의 위험과 이점 및 시험에서 환자의 안전을 최대한 보장하기 위한 FDA의 노력에 대해 설명하고, 자연경과(natural history) 연구, 임상시험, 동물 모델 등을 통한 희귀질환 치료제 개발 지원에 대해 설명하는 웨비나를 개최했다.[40,41] 세포 및 유전자치료제에 대한 회의는 2023년 4월에 「OTP Public Listening Meeting」을 통해서도 개최되었다. 세포 및 유전자치료제 승인 후 유효성 안전성 데이터 수집 방법, 접근법, 실행 계획, 개인 정보 보호 등의 내용을 다루었다.[42] 2023년 6월에는 2023 RegenMedEd 연례 컨퍼런스를 개최하여 세포 및 유전자치료제와 조직공학제제 IND준비 및 물리화학적, 제조 및 품질관리(CMC)에 대한 내용을 다루었다.[43] 2023년 11월에는 FDA와 USP가 공동으로 주최한 유전자치료제 활성 및 비교동등성 평가 방법 표준화와 T세포 치료제 평가를 위한 워크숍을 개최하여 유전자치료제 활성 및 비교동등성 평가 방법의 식별 및 표준화와 T세포 치료 평가에 대한 내용을 다루었다.[44,45] 2023년도에 개최된 대부분의 워크숍과 세미나의 주제는 세포 및 유전자치료제의 활성화 방안에 대한 내용을 많이 다루었다는 것을 확인 할 수 있다.

### 3) 유럽에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 및 회의

| 주최 | 교육명 | 교육 내용 |
|---|---|---|
| EMA | EIC/EMA 정보의 날: 혁신적인 의약품 및 기술 개발을 위한 규제 지원('23.1.31.)[46] | - 다양한 개발 단계에서 EMA와의 협력 방법<br>- 유전자 및 세포 치료, 희귀의약품 대상의 다양한 EMA 지원 서비스<br>- ITF 서비스 및 PRIME 신청서 준비 및 제출 방법 |
| | RNA 기반 의약품에 대한 규제과학 컨퍼런스('23.2.2.)[47] | - RNA 치료제 관련 과학적 규제<br>- RNA 기술의 동향과 적용 |
| | 정보의 날(Info Day) ('23.11.10.)[48] | - 첨단치료요법, PRIME 제도, 희귀의약품 관련<br>- EMA 유럽연합 규제 네트워크 |
| EATRIS | ADVANCED THERAPIES CONGRESS 2023('23.3.14.~3.15.)[49] | - 세포 및 유전자치료제 제조<br>- 바이러스 벡터 제조<br>- 첨단치료의약품(ATMP) 공급 및 규제, 상업화, 임상개발 및 임상시험 |
| | 차세대 첨단치료의약품 회의('23.5.24.)[50] | - ATMP의 연구 전문 지식 공유 및 탐구 |
| | 세포 및 유전자치료에 관한 워크숍('23.6.5.~6.9.)[51] | - ATMP의 전문가 강연<br>- ATMP 생산 시설 및 실습활동 |
| | 유전자 치료 코스 워크숍 ('23.6.22.~6.24.)[52] | - 질병 치료 및 임상을 위한 유전 정보 대체, 조절, 변경 기술 원리 이해<br>- 유전자 치료의 임상 개발 연구<br>- 유전자 치료에 대한 환자의 관점에서의 기대 및 우려 |
| | UNCONFERENCE 2023('23.10.3.)[53] | - ATMP 전략 구현 |
| ATTC | ATMP 참여: 환자가 ATMP 연구 및 전달에 중심에 있도록 보장 웨비나('23.11.8.)[54] | - ATMP의 의미와 중요성<br>- 영국의 ATMP 기반 관계자들의 협력 촉진 |

**표 6 | 유럽에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 세부내용**

EMA는 PRIME(priority medicines) 제도를 2016년부터 운영하고 있다. PRIME 제도란 충족되지 않은 의학적 수요를 목표로 하여 의약품 개발에 대한 지원을 말한다. 이 제도를 통해, 의약품 개발자에게 의약품의 유익성과 위해성에 대한 데이터를 생성하고, 최적화하여 의약품 적용에 대한 신속한 평가를 가능하게 한다.[55]

EMA는 2022년 9월에 첨단치료의약품(ATMP)를 개발 중인 학술 후원자(academic sponsor)와 비영리단체를 대상으로 최대 5개의 ATMP 개발사에 대해서 강화된 규제지원을 제공하는 파일럿 프로그램을 출시했으며, 2023년 1월 26일에는 해당 프로그램 관련 신청서 및 질의응답집을 공개했다. 질의응답집에는 신청요건, 신청방법, 신청기간, 채택기준, 상세한 규제지원 내용 등 파일럿 프로그램에 관한 전반적인 내용을 담고 있으며, EMA 홈페이지를 통해 확인이 가능하다.[56]

EMA에서 진행된 2023년 첨단바이오의약품 관련 교육은 세 차례 진행됐다. 2023년 1월에 EIC(European Innovation Council, 유럽혁신위원회)와 EMA가 의약품 및 의료 기술 분야에서 적극적으로 활동하는 중소기업에 제공하는 규제지원 프로그램에 대해서 홍보하는 「EIC/EMA 정보의 날: 혁신적인 의약품 및 기술 개발을 위한 규제 지원」을 개최했다. 해당 행사에서는 의약품 개발 과정에서 EMA와 협력하는 방법과 유전자치료제, 세포치료제 및 희귀의약품 대상 EMA 지원의 범위와 PRIME 제도와 과학적 조언의 이점과 해당 신청서를 제출하는 방법 등의 정보를 EU Science & Innovation 유튜브 채널을 통해 생중계했다.[46] 2023년 2월에는 「RNA 기반 의약품에 대한 규제과학 컨퍼런스」를 화상으로 개최하여, RNA 치료제 관련 과학적 및 규제적 과제와 CMC, 임상, 비임상 세 가지 분야에서 RNA 기술의 동향과 적용에 대해서 다뤘다.[47] 2023년 11월에는 「정보의 날(Info Day)」을 개최하여 첨단치료요법(ATMP), PRIME 제도, 희귀의약품과 관련된 행사를 진행했다.[48]

EMA 외에 EATRIS에서도 2023년에 첨단바이오의약품 관련 다양한 교육을 진행했다. EATRIS는 2023년에 ATMP와 관련된 내용을 많이 다루었다. 2023년 3월에 이틀 간 세포치료제 및 유전자치료제 제조, 바이러스 벡터 제조, ATMP 공급 및 규제, 상업화, 임상개발 및 임상시험 등 ATMP와 관련된 다양한 주제에 대해 「ADVANCED THERAPIES CONGRESS 2023」 교육을 진행했다. 해당 교육은 ATMP의 제조, 임상시험, 공급 등 의약품의 전주기에 대한 지식을 전달함으로써 ATMP 업계 종사자들의 규제업무에 상당한 도움을 주었다.[49] 2023년 5월에는 ATMP 분야 전문가를 대상으로 「차세대 첨단치료의약품 회의」를 열어, ATMP의 연구 전문 지식 공유 및 탐구를 위한 교육을 진행했다.[50] 2023년 6월 5일~9일 「세포 및 유전자치료에 관한 워크숍」을 개최하여 4일동안 ATMP의 전문가 강연을 포함한 ATMP 생산 시설 및 실습활동 교육을 진행했고,[51] 2023년 6월 22일~24일에는 「유전자 치료 코스 워크숍」을 진행했다. 질병 치료 및 임상을 위한 유전 정보 대체, 조절, 변경 기술 원리 이해와 유전자 치료의 임상 개발 연구 등에 대해 소개하고, 유전자 치료에 대한 환자의 관점에서의 기대하는 점과 우려하는 점을 안내했다.[52] 2023년 10월에는 ATMP 전략 구현을 주제로 첨단치료의약품의 최신 기술 동향을 소개하고, 첨단치료제 시장에 대한 접근 방법 및 규제를 개선하는 방법에 대한 내용을 다루는 「UNCONFERENCE 2023」 심포지엄을 개최했다.[53]

ATMP에 대한 교육은 ATTC에서도 진행했는데, 2023년 11월에 「ATMP 참여: 환자가 ATMP 연구 및 전달에 중심에 있도록 보장」 웨비나를 개최하여 ATMP의 의미와 중요성 및 영국의 ATMP 기반 관계자들의 협력 촉진을 주제에 대한 교육을 진행했다.[54]

| 주최 | 회의명 | 회의 내용 |
|---|---|---|
| EMA | RNA 치료제 관련 브리핑('23.2.3.)[57] | - RNA 기술의 응용<br>- RNA 기술의 과학적·규제적 문제 |
| | QIC(Quality Innovation Group) 온라인 회의('23.3.13.)[58] | - 첨단치료의약품(ATMP)의 개발, 제조 및 품질 관리를 위한 혁신적인 접근 방식 논의 |

**표 7 | 유럽에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 행사 및 회의 세부내용**



EMA는 2023년에 교육 외에 첨단바이오의약품 관련 행사 및 회의도 개최했다. 2023년 2월 3일에 진행된 「RNA 치료제 관련 브리핑」 회의는 2023년 2월 2일에 진행된 RNA 기반 의약품에 대한 규제과학 컨퍼런스[47]에 이어 바로 다음날 진행된 회의이며, RNA 기술의 응용 및 RNA 기술의 과학적·규제적 문제에 대해 논의했다.[57] 2023년 3월에는 「QIC(Quality Innovation Group) 온라인 회의」를 열어 QIC 분야 종사자가 참여하여 ATMP의 개발, 제조 및 품질 관리를 위한 혁신적인 접근 방식에 대해 논의했다.[58] 이외에도 2023년에 첨단바이오의약품과 관련된 자문위원회에서 다양한 회의가 개최되었다.[59]

| 주최 | 회의명 | 회의 내용 |
|---|---|---|
| ATC | 세포 및 조직기반 제품의 비임상 안전성 평가('23.11.1.)[60] | - 세포 및 조직기반 제품의 비임상 안전성 평가에 대한 견해 소개 |
| | 생체 내 유전자치료제의 비임상 안전성 평가('23.12.1.)[61] | - 생체 내 유전자치료제의 비임상 평가<br>- 임상시험 전 안전성 평가 유의사항 |
| AMED | 한·일 공동 재생의료 분야 심포지엄('23.11.16.)[62] | - 유전체 편집 기술, 세포 치료 관련 최신 동향 및 성과 |

**표 8 | 일본에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육 세부내용**

PMDA는 2016년 4월 1일에 의약품 및 의료기기 규제 업무를 위한 아시아 연수 센터(PMDA-ATC)를 설립했다. ATC센터는 규제에 대한 이해와 아시아 지역에서의 협력 강화에 기여하는 것을 목표로 의료제품의 유익성 및 위해성 평가, 시판 후 안전성, 국가 및 지역별 규제역량 강화와 관련 정보에 대한 강의를 제공하는 교육기관이다.[63] ATC에서는 E-learning 교육을 유튜브를 통해 제공하고 있으며, 2023년 E-learning에서 제공한 교육 내용 중 첨단바이오의약품과 관련된 강의를 소개하고자 한다. 2023년 11월에 공개된 「세포 및 조직기반 제품의 비임상 안전성 평가(Non-clinical safety evaluation for cellular and tissue-based products)」 강의에서는 세포 및 조직기반 제품의 비임상 안전성 평가에 대한 PMDA의 견해를 소개하고, 우수임상관리기준(GCP)에 대해 간략히 소개하는 등의 내용을 다룬다.[60] GCP란 임상시험이 윤리적, 과학적으로 적절한 방식으로 수행되었는지를 평가하기 위해 제품의 마케팅 승인, 재심사, 재평가, 사용 결과 평가 신청과 관련한 검사 및 데이터 무결성 평가를 수행하는 것으로 우수임상관리기준을 말한다.[64] 2023년 12월에 공개된 「생체 내 유전자치료제의 비임상 안전성 평가(Nonclinical safety evaluation for in vivo gene therapy products)」 강의에서는 유전자치료제의 비임상 안전성 평가에 대해 소개하고, 환자의 안전을 보호하기 위해 임상시험 전 안전성 평가에 대한 유의사항 등에 대한 내용을 다룬다.[61]

ATC 외에도 의약품과 관련된 행사를 진행하는 기관이 있다. AMED는 2015년 4월 설립되어 의료 연구 분야 연구개발 담당과 의료연구개발의 추진 및 실용화를 위한 업무를 수행하고 있다.[65] AMED에서 2023년에 진행된 첨단바이오의약품 관련 교육은 2023년 11월에 일본에서 개최한 「한·일 공동 재생의료 분야 심포지엄」이며, AMED와 한국보건산업진흥원이 함께 개최했다. 해당 심포지엄은 간경변에 대한 간엽 줄기세포 유래의 세포외소포요법, iPS 세포를 이용한 신경난병에 대한 세포 치료 및 약물 스크리닝 개발, IPSC를 이용한 중추 신경계 질환의 재생의료, 차세대 세포 요법 등 한국과 일본 양국의 재생의료 분야인 유전체 편집 기술, 세포 치료와 관련된 지식을 교류하고, 최신의 연구 개발 동향 및 성과를 소개했으며, 양국의 연구 협력에 방안에 대해 논의했다.[62]

| 주최 | 회의명 | 회의 내용 |
|---|---|---|
| PMDA | 제5회 ICH 포럼: 품질가이드라인 업데이트 발표 자료 공개('23.1.20.)[66] | - Q2(R2)/Q14 가이드라인(분석법 검증 및 분석법 개발의 개정)<br>- Q5A(R2) 가이드라인(인간 또는 동물 세포주를 사용하여 제조된 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가)<br>- Q9(R1) 가이드라인(품질 위험 관리) 및 Q13 가이드라인(API 및 제형의 연속 생산) |
| | 제1회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.6.1.)[67] | -「표적 지향성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안」에 대한 강연 및 의견 교환<br>-「겸상 적혈구 빈혈증에 대한 조혈모세포 유전자치료제의 개발」 |
| | 제2회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.8.10.)[68] | -「표적 지향성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안」에 대한 강연 및 의견 교환<br>-「mRNA 백신·mRNA 의약의 향후 전개」 |
| | 제3회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.10.5.)[69] | -「표적 지향성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안」에 대한 강연 및 의견 교환<br>-「CAR T 세포 치료제의 평가」 |
| | 제4회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회('23.12.6.)[70] | - 보고서의 논점 검토 |
| | 제7회 규제과학 워크숍('23.12.13.)[71] | - Historical Overview of Regulatory Approvals and PMDA Assessments for Biosimilar Products in Japan During 2009-2022<br>- Regulatory Issues: PMDA - Review of Sakigake Designation Products: Oncolytic Virus Therapy with Delytac Injection (Teserpaturev) for Malignant Glioma |
| MHLW | 혁신적인 의약품·의료기기·재생의료 등 제품 창출을 위한 민관 대화 개최('23.11.13.)[72] | - 이노베이션 추진을 위한 향후 방안에 대해 |

**표 9 | 일본에서 진행된 첨단바이오의약품 관련 행사 및 회의 세부내용 및 회의 세부내용**

PMDA와 MHLW는 2023년에 교육 외에 첨단바이오의약품 관련 회의도 개최했다. 먼저, PDMA에서는 2023년 1월에 「제5회 ICH 포럼」을 개최하여 최신 과학과 위험성에 대한 단면적인 관점에서 품질에 관한 ICH 가이드라인 업데이트 발표 자료 공개하고 설명회를 진행했다. 설명회에서는 ICH 가이드라인에 대한 개요 설명과 분석법 검증, 인간 또는 동물 세포주를 사용하여 제조된 생명공학 적용 의약품의 바이러스 안전성 평가, 품질 위험 관리에 대해 설명했다.[66] PMDA에서는 2023년부터 유전자치료제 분야 전문가들이 모여 유전자치료제 평가의 고려사항을 주제에 대한 강의와 토론을 하는 「표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회」를 개최했다. 2023년 6월에 겸상 적혈구 빈혈증에 대한 조혈모세포 유전자치료제의 개발을 주제로 하는 「제1회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회」 개최를 시작으로,[67] 2023년 8월에는 mRNA 백신·mRNA 의약의 향후 전개를 주제로 「제2회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회」를 개최했다.[68] 2023년 10월에는 CAR T세포 치료제의 평가를 주제로 「제3회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회」를 진행했고,[69] 2023년 12월에는 유전자치료제의 벡터에 대한 평가에 대한 보고서 검토를 주제로 「제4회 표적특이성을 가진 *in vivo* 유전자치료제의 벡터에 대한 평가 방안 전문부회」를 진행했다.[70]



2023년 12월에는 「제7회 규제과학 워크숍」을 개최하여 2009년~2022년 일본의 첨단바이오의약품 제품에 대한 규제 승인 및 PMDA의 평가, 규제과학 연구의 필요성과 규제과학 논문 저자 강연 및 논문 발표에 따른 관련 업무에 미친 영향에 대해 고찰하는 시간을 가졌다.[71]

MHLW에서는 2023년 11월에 「혁신적인 의약품·의료기기·재생의료 등 제품 창출을 위한 민관 대화」를 개최하여 일본의 의약품·의료기기·재생의료 등 제품 산업의 성장을 위한 정책 대화의 장을 가짐으로써, 산업계의 이슈 및 과제를 공유하였다.[72]

## 마치는글

이 글을 통해 첨단바이오의약품 분야 관련하여 2023년에 국내·외 정부기관 및 재단, 단체에서 진행된 다양한 교육과 행사, 회의에 대해 살펴보았다. 빠르게 성장하고 있는 첨단바이오의약품 분야에 대한 각국의 관심과 노력이 해를 거듭할수록 높아지고 있으며, 관련 규제도 강화되고 있다. 국내의 첨단바이오의약품 전문인력 양성위한 교육 지원 등을 통해 관련 분야의 지속가능한 발전과 혁신을 촉진하고 더 나아가 국제 경쟁력이 강화되기를 기대해본다.

## Key Issue References


1. 국가법령정보센터 홈페이지
   Available from : https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EC%9E%AC%EC%83%9D%EC%9D%98%EB%A3%8C%EB%B0%8F%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EC%95%88%EC%A0%84%EB%B0%8F%EC%A7%80%EC%9B%90%EC%97%90%EA%B4%80%ED%95%9C%EB%B2%95%EB%A5%A0
2. 조해진 기자, 첨단바이오의약품 산업 "전문인력 양성·고급 인력 보수교육 마련돼야" medipana('2023.10.18.)
   Available from : https://www.medipana.com/article/view.php?news_idx=317895
3. 정광성 기자, 재생의료 의약품 시장 새 영역 창출 예상...2026년 581억↑('2023.2.28.)
   Available from : http://www.bosa.co.kr/news/articleView.html?idxno=2191880
4. 보건복지부 홈페이지
   Available from : https://www.mohw.go.kr/synap/doc.html?fn=1695087607849_20230919104007.hwpx&rs=/upload/result/202402/
5. 보건복지부 홈페이지
   Available from : https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503000000&bid=0027&act=view&list_no=375537&tag
6. 보건복지부 홈페이지
   Available from : https://www.mohw.go.kr/board.es?mid=a10503010100&bid=0027&act=view&list_no=1479446&ta
7. 국가법령정보센터 홈페이지
   Available from : https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EC%9E%AC%EC%83%9D%EC%9D%98%EB%A3%8C%EB%B0%8F%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EC%95%88%EC%A0%84%EB%B0%8F%EC%A7%80%EC%9B%90%EC%97%90%EA%B4%80%ED%95%9C%EB%B2%95%EB%A5%A0%EC%8B%9C%ED%96%89%EB%A0%B9
8. "Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation" US FDA, Last modified Jul 21. 2023, Accessed Jul 28. 2023
   Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation
9. "What is Gene Therapy?" US FDA, Last modified Jul 25. 2018, Accessed Jul 26. 2018
   Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy
10. Govinfo 홈페이지
    Available from: https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2001-01-19/pdf/01-1126.pdf
11. EMA 홈페이지
    Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview
12. 세계법제정보센터 홈페이지
    Available from: https://world.moleg.go.kr/web/wli/lgsIInfoReadPage.do?A=A&searchType=all&searchText=%25EC%259E%25AC%25EC%2583%259D%25EC%259D%2598%25EB%25A3%258C&searchPageRowCnt=10&searchNtnlCls=1&searchNtnl=JP&pageIndex=1&CTS_SEQ=49162&AST_SEQ=157




## Key Issue References


13. 식품의약품안전평가원 홈페이지
    Available from : https://biomedicine.kr/
14. 식품의약품안전처 홈페이지
    Available from : https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47350
15. 식품의약품안전처 홈페이지
    Available from : https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47351
16. 식품의약품안전처 홈페이지
    Available from : https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=47494&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=3
17. 재생의료진흥재단 홈페이지
    Available from : https://www.rmaf.kr/notice/notice.php?ptype=view&idx=698&page=1&code=notice
18. 과학기술정보통신부 홈페이지
    Available from : https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3183711&searchOpt=ALL&searchTxt=
19. 과학기술정보통신부 홈페이지
    Available from : https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3183720
20. 첨단바이오의약품 규제과학센터 홈페이지
    Available from : https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/101/Detail.do?bbscttNo=5022
21. 첨단바이오의약품 규제과학센터 홈페이지
    Available from : https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/101/Detail.do?bbscttNo=5222
22. 첨단바이오의약품 규제과학센터 홈페이지
    Available from : https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/101/Detail.do?bbscttNo=6230
23. 첨단바이오의약품 규제과학센터 홈페이지
    Available from : https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/101/Detail.do?bbscttNo=5306
24. 재생의료진흥재단 홈페이지
    Available from : https://www.rmaf.kr/notice/notice.php?ptype=view&idx=607&page=2&code=notice
25. 재생의료진흥재단 홈페이지
    Available from : https://www.rmaf.kr/notice/notice.php?ptype=view&idx=651&page=1&code=notice&catego3%9D%EC%9D%98%EB%A3%8C+%EA%B8%80%EB%A1%9C%EB%B2%8C&sdate=&edate=
26. 재생의료진흥재단 홈페이지
    Available from : https://www.rmaf.kr/notice/notice.php?ptype=view&idx=671&page=1&code=notice&category=72
27. 오송첨단의료산업진흥재단 홈페이지
    Available from : https://www.kbiohealth.kr/board.es?mid=a10301000000&bid=0002&list_no=10665&act=view
28. 오송첨단의료산업진흥재단 홈페이지
    Available from : https://kbiohealthconference.kr/clca/

## Key Issue References


29. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/news-events-biologics/otp-learn

30. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/news-events-biologics/otp-learn

31. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/otat-town-hall-clinical-development-gene-therapy-products-rare-diseases-02072023

32. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/otp-town-hall-gene-therapy-chemistry-manufacturing-and-controls-april-2023-04252023

33. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/otp-town-hall-cell-therapy-chemistry-manufacturing-and-controls-june-2023-06082023

34. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/otp-town-hall-nonclinical-assessment-cell-and-gene-therapy-products-08302023

35. CASSS 홈페이지
Available from : https://www.casss.org/detail-pages/event/2023/06/27/default-calendar/cell-gene-therapy-products-2023

36. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee-september-27-2023-meeting-announcement

37. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee-october-31-2023-meeting-announcement-10312023

38. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/joint-us-fda-health-canada-ich-public-meeting-02242023

39. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/fda-cber-office-therapeutic-products-otp-advanced-manufacturing-and-analytical-technologies-amat

40. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/clinical-trials-patient-experience-04132023




## Key Issue References


41. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/warrior-families-advancing-regenerative-medicine-through-science-10052023

42. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/methods-and-approaches-capturing-post-approval-safety-and-efficacy-data-cell-and-gene-therapy

43. FDA 홈페이지
Available from : https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-education-industry-redi-annual-conference-2023-06052023

44. STANDARDS COORDINATING BODY 홈페이지
Available from : https://www.standardscoordinatingbody.org/events/workshop-for-the-identification-and-standardization-of-methods-for-assessing-gene-therapy-product-activity-and-comparability-and-the-evaluation-of-t-cell-therapies

45. evnetbrite 홈페이지
Available from : https://www.eventbrite.com/e/gene-therapy-product-activity-comparability-the-evaluation-of-t-cells-tickets-722914335237?

46. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/events/eic-ema-info-day-regulatory-support-development-innovative-medicines-and-technologies

47. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/events/past-events?f%5B0%5D=event_list_event_date%3A2023-01-01~2023-12-31&page=23

48. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/events/academia-info-day

49. EATRIS 홈페이지
Available from : https://eatris.eu/events/advanced-therapies-congress-2023/

50. EATRIS 홈페이지
Available from : https://eatris.eu/events/next-generation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-nordic-meeting/

51. EATRIS 홈페이지
Available from : https://eatris.eu/events/advance-summer-school-on-cell-and-gene-therapies/

52. EATRIS 홈페이지
Available from : https://eatris.eu/events/genetic-therapies-course/

53. EATRIS 홈페이지
Available from : https://eatris.eu/events/unconference-2023-advanced-therapies-an-innovative-market-able-to-improve-life-quality/

54. ATTC 홈페이지
Available from : https://event.on24.com/wcc/r/4374097/E07AD2794C857DD3B8D4470EBB1929CC

55. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines

## Key Issue References


56. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview

57. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-virtual-technical-media-briefing-rna-technology

58. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/events/listen-and-learn-focus-group-meeting-quality-innovation-group

59. EMA 홈페이지
Available from : https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat

60. ATC 홈페이지
Available from : https://www.youtube.com/watch?v=5-rWyo8FH_k&list=PL2Fd4ICy9OlXc8KZwRzruKUTPUUoNnlrN&index=19

61. ATC 홈페이지
Available from : https://www.youtube.com/watch?v=3zdoqLluGPM&list=PL2Fd4ICy9OlXc8KZwRzruKUTPUUoNnlrN&index=21

62. AMED 홈페이지
Available from : https://www.amed.go.jp/news/event/20231116.html

63. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/english/int-activities/training-center/0001.html

64. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/english/review-services/glp-gcp-gpsp/0001.html

65. AMED 홈페이지
Available from : https://www.amed.go.jp/aboutus/index.html

66. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0130.html

67. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0031.html

68. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0031.html

69. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0031.html

70. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0031.html

71. PMDA 홈페이지
Available from : https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/symposia/0027.html

72. MHLW 홈페이지
Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_36265.html




Key Issue
제39호

# 유전자치료제의 초기 임상개발 전략과 동향



정성철 교수, M.D.,Ph.D.
이화여자대학교 의과대학 생화학교실

최근 유전자 조작 기술발달이 신약개발에 적용되어 유전자치료제가 개발됨에 따라 미지의 영역이었던 희귀성, 난치성 질환의 새로운 치료법들이 등장하고 있다. 전 세계적으로 기업, 연구기관 등에서 다양한 유전자치료제 개발에 매진하고 승인 품목이 증가하고 있지만, 핵심 원료 확보 및 유효성·안전성 검증 모델 설정의 어려움, 경험이 풍부한 연구자·임상 인력 및 GMP 시설 갖춘 유전자·세포 처리시설의 부족 등 연구·개발 단계에서의 어려움이 있다. 또한 극소수 환자를 위해 치료제를 생산해야하므로 상업화에 어려움이 많다.

이와 같은 유전자치료제 연구개발 과정에서 발생하는 어려움을 해결하기 위해 현재까지 확보된 유전자치료제 개발 기술 및 임상시험 진행 경험을 최대한으로 활용하여 개발 과정을 효율화하는 등의 다양한 시도가 이루어지고 있다. 이번 Key Issue에서는 유전자치료제의 초기 임상개발에 대한 전략과 동향에 대해 해당 분야 최고의 전문가인 이화여자대학교 의과대학 정성철 교수와 함께 고견을 나누고자 한다.

## 1. 서론

오랜 기간의 연구개발 과정에서의 좌절과 성공을 거친 유전자치료제 개발은 2012년 LPL(lipoprotein lipase) 유전자의 결핍에 의한 가족성고지혈증에 대하여 아데노연관바이러스(adeno-associated virus, AAV) vector를 이용한 유전자치료제인 Glybera가 유럽에서 시판 승인된 이후, 2017년에 미국 FDA에서 RPE65 유전자 결핍에 의한 레베르 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis)에 대한 *in vivo* 유전자치료제인 Luxturna(voretigene neparvovec)와 B세포 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)에 대한 Kymriah(tisagenlecleucel)라는 CAR-T 세포치료제(Chimeric Antigen Receptor T cell Therapy)를 시판 승인하면서 세포 및 유전자치료제의 본격적인 시대를 열게 되었다.[1]

임상현장에서의 유전자치료제에 대한 관심은 CAR T 세포 치료제의 성공과 더불어 2019년 AAV 벡터 기반인 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy)에 대한 유전자치료제인 Zolgensma(onasemnogene abeparvovec)의 승인으로 기인하여 많은 연구자 및 바이오기업들의 세포 및 유전자치료제에 대한 개발에 더욱 더 집중하게 하는 계기가 되었다. 2022년 FDA에서 승인된 B형 혈우병 유전자치료제인 Hemgenix(etranacogene dezaparvovec)나, 2022년 유럽, 2023년 미국 FDA에서 승인된 A형 혈우병에 대한 유전자치료제인 Roctavian(valoctocogene roxaparvovec)의 개발 성과는 이러한 유전자치료제의 개발과 상업화와 관련된 주요한 이슈들이 극복되었거나, 적어도 세계적으로 세포 및 유전자치료제 개발과 관련된 생태계가 수용 가능한 상황임을 보여주고 있다. 2023년 4분기에는 겸상 적혈구 빈혈증과 수혈 의존성 베타 지중해 빈혈을 적응증으로 하는 유전자 편집 CRISPR 기반 치료제인 Casgevy(exagamglogene autotemcel)가 미국과 영국에서 승인되어 유전자치료제 개발을 가속화시키고 있다.[2] 현재까지 미국 FDA에서 35개의 세포 및 유전자치료제 품목이 승인되었으며, 2023년에만 5개의 유전자치료제와 3개의 세포치료제 품목이 승인된 것은 현재 세포 및 유전자치료제의 개발이 얼마나 활발하게 진행되고 있는지를 보여주고 있다.[3]

또한, 2023년에는 CRISPR 기반의 유전자치료제 뿐 아니라 Herpes simplex virus를 벡터로 사용한 이영양성 수포성 표피 박리증(dystrophic epidermolysis bullosa)에 대한 유전자치료제인 Vyjuvek(beremagene geperpavec)[4]이 FDA에서 승인되어 유전자치료제의 작용기전 및 전달 벡터의 적용이 더욱 다양화되었다.

유전자치료제의 주요한 적용대상은 희귀 유전질환이다. 희귀질환에 대한 유전자치료제 개발에 대한 관심은 점차 높아지고 있지만, 10,000가지가 넘는 희귀질환 중에서 대부분은 질환 단독으로는 전 세계에서 수백 명에서 수천 명에게서만 발생하기 때문에 기업이 스스로 희귀질환에 대한 유전자치료제를 개발하고 시장에 출시하는데 드는 막대한 자원을 투자하기 어려운 상황이다. 이 과정에는 십수년의 연구와 막대한 비용이 필요하기 때문이다. 희귀질환에 대한 연구 프로그램을 지원하는 재단이나 단체 또는 민간 주도의 연구기금은 장기간에 걸친 개발을 위한 지원과 운영의 비효율성, 재정적 문제에 대한 고민에 직면하게 된다. 이러한 문제점들을 해결하고자 현재까지 확보된 유전자치료제 개발 기술을 최대한 활용하여 고비용의 유전자치료제 개발 과정을 효율화하고자 하는 여러 다양한 시도가 이루어지고 있다.

## 2. 플랫폼벡터 유전자치료제 개발

바이러스를 벡터로 사용하여 치료용 유전자를 목표로 하는 세포에 전달시키는 것을 포함한 새로운 유전자전달 기술들은 희귀 유전질환 환자에게 유전자치료에 대한 기대를 높여주고 있다. 기존에 확립된 유전자전달 기술을 플랫폼으로 하여 초기 단계의 유전자치료제 개발을 효율화하고자 하는 시도 중 하나로서 미국 국립보건원(NIH)이 수행하는 Paving the Way for Rare Disease Gene Therapie(PaVe-GT) 파일럿 프로젝트[5]를 소개하고자 한다.

미국 NIH 산하의 국립중개과학발전센터(National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS)에서는 2019년부터 NIH의 다른 산하 기관인 National Human Genome Research Institute, National Institute of Neurological Disorders and Stroke 등과 함께 플랫폼 벡터 접근법을 이용하여 초기 임상시험 효율성을 높일 수 있는지에 대한 가설을 평가하기 위하여 PaVe-GT 파일럿 프로젝트를 수행하고 있다.

PaVe-GT 프로젝트의 목표는 여러 희귀질환에 대한 유전자치료 임상시험에서 동일한 유전자전달 시스템 및 제조 방법을 사용한 결과를 테스트하는 것이다. 좀 더 구체적으로 살펴보면, PaVe-GT 연구진은 가장 일반적인 유전자전달 벡터인 아데노연관바이러스(AAV)를 사용하여 4가지 희귀 유전질환에 대한 유전자치료제를 개발하고 있다. 각 질병은 현재 NIH Clinical Center에서 연구되고 있는데, 여기에는 두 가지의 선천성 근육질환/신경근접합장애(Dok7 결핍, 콜라겐 Q 결핍)와 두 가지의 유전성대사질환(프로피온산혈증, 메틸말론산혈증)이 포함되어 있다. 플랫폼으로 기능을 하기 위한 조건으로는 동일한 벡터(AAV9) 사용, 동일한 생산공정(시설, 공정, 정제 등), 그리고 동일한 팀에서 수행하는 것으로 필요로 한다.[5]

PaVe-GT 팀은 한 번에 다양한 질병을 대상으로 하여 유전자치료제 개발을 위한 임상시험의 효율성을 개선하고 희귀 유전질환에 초점을 맞춘 유사한 유전자치료 프로젝트를 위해 표준화된 모형을 개발하고자 시도하고 있다. PaVe-GT에서 수행한 프로세스를 통해 희귀 유전질환에 대한 유전자치료제를 개발하고자 하는 다른 연구팀들이 혜택을 받고 배울 수 있도록 하는 접근방식을 적용하면서 과학 및 규제에 대한 경험을 공개적으로 공유하고 있다. 이러한 공개 범위에는 전임상 독성시험 및 생체내 분포 시험 연구, 제조공정 및 임상시험계획승인신청(Investigational New Drug, IND), 미국 FDA와의 커뮤니케이션 및 기타 기술문서를 포함한 규제 문서에서 얻은 교훈 등이 포함된다.

NCATS는 희귀 대사질환인 프로피온산혈증을 치료하기 위한 PaVe-GT의 AAV9-hPCCA(NCATS-BL0746) 임상시험용 유전자치료제에 대하여 2022년 희귀의약품 지정(Orphan Drug Designation, ODD)을 받았는데, FDA부터의 ODD는 PaVe-GT 프로젝트 연구진의 주요한 성과 중 하나이다. ODD는 새로운 약물이나 치료법이 임상현장에서 출시되는 것을 촉진하는 재정적인 인센티브를 제공한다. 이러한 인센티브에는 300만 달러 이상의 비용이 소요되는 FDA의 신약 품목 허가 신청(New Drug Applications, NDA) 또는 생물학적 제제 허가 신청(Biologics License Applications, BLA) 비용에 대한 면제가 포함되어 있다. 개발기업은 또한 세금 공제과 더불어 7년간 희귀의약품을 독점적으로 판매할 수 있는 혜택이 주어지게 된다. NCATS는 또한 프로피온산혈증에 대한 희귀소아질환(Rare Pediatric Disease, RPD) 지정을 받았는데, 이는 의약품이 승인될 때 부여될 수 있는 우선 검토 바우처를 받기 위한 핵심 단계이다. 이 바우처는 희귀질환 치료제 개발에 대한 또 다른 인센티브 역할을 하게 된다. 다른 제품에 대한 이후 마케팅 응용프로그램의 우선순위 검토를 받는 데에도 사용할 수 있다. 또 다른 중요인 PaVe-GT의 목표는 희귀질환 환자들이 개발 프로세스를 보다 효율적이고 쉽게 접근할 수 있도록 하는 것이다. 국제 학술지 'Human Gene Therapy'에 게재된 논문에서, 연구팀은 ODD와 RPD 응용프로그램에 대하여 편집된 사본을 공개했으며, 또한 유전자치료제를 개발하고 있는 다른 연구진을 위하여 PaVe-GT 모델의 템플릿을 제공하고 있다.[6] 이러한 PaVe-GT 연구진은 그들이 연구와 개발 과정에서 확보한 정보들이 다른 연구진 또는 기업에 규제 프로세스를 탐색하는데 도움을 주고, 희귀 유전질환에 대한 유전자치료제를 개발하는 기업들에게 더 많은 자극이 되어 희귀질환 환자에게 의미 있는 치료법을 더 빨리 제공할 수 있을 것으로 기대하고 있다.



## 3. 세포 및 유전자치료제의 다양한 버전의 umbrella trial

최근 들어 세포 및 유전자치료제의 개발이 활성화되면서 나타나는 또 다른 현상으로 하나의 질병에 대하여 여러 버전의 세포 또는 유전자치료제의 개발을 위한 초기 임상시험 실시 사례가 많아지고 있다는 것이다. 이러한 변화에 적절하게 대응하기 위하여 2022년 11월 미국 FDA에서는 "다중 버전의 세포 및 유전자치료제 초기 단계 임상시험에 대한 지침(Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial)"을 발표하였는데, 이는 첨단재생의료 치료제의 규제 및 개발의 진행 과정을 위한 FDA의 일련의 조치 중 가장 최신의 지침 중 하나로서, 동일한 임상시험에서 단일 질환에 대하여 여러 버전의 치료제를 연구하려고 하는 개발자를 위한 권장사항을 담고 있다.[7]

이 지침은 초기 단계 임상시험에만 한정되어 적용되며, 단일 umbrella trial에서 여러 치료제에 대한 안전성 및 유효성에 대한 예비 데이터를 수집할 수 있도록 하고 있다. 이를 통하여 연구책임자는 후기 단계의 임상시험에서 집중적으로 개발하여야 하는 치료제의 버전을 평가할 수 있게 된다. 이러한 유형의 umbrella trial을 통하여 제품개발에 대한 유연성과 효율성을 확보할 수 있다. 임상연구에 대한 반복적인 시도를 대신하여 여러 버전의 세포 또는 유전자치료제를 병렬로 연구할 수 있으며, 이를 통해 더 안전하거나 더 효과적일 수 있는 치료제의 대체 버전을 신속하게 식별하여 초기 임상개발을 간소화할 수 있다. 그러나, 이러한 임상시험은 연구군 간의 통계적으로 유의한 효능에 대한 차이의 증거로 제공될 수 없고, 치료제 품목승인(BLA)의 자료로도 유효하지 않다. 대부분 경우에 있어 다수의 임상시험에 포함된 각 임상시험용 치료제는 별도의 임상시험용 의약품(IND)으로 제출하는 것이 필요하다. 한가지 중요한 것은 이 문서에서 치료제의 어떠한 변경 사항이 '세포 또는 유전자치료제의 버전'으로 확인할 수 있고 어떠한 변경 사항은 그렇지 않은 지를 강조하고 있다는 점이다(표1).

**표 1 | 초기단계 임상시험에서의 세포 또는 유전자치료제의 버전[7]**

| 세포 및 유전자치료제의 FDA 버전 | |
|---|---|
| **치료제의 새로운 버전에 해당하는 변경 사항** | **치료제의 새로운 버전에 해당하지 않는 변경 사항** |
| • 중간엽줄기세포 치료제에서의 세포 기원 변화<br>• Bulk tumor infiltrating lymphocytes에서의 세포치료제 변화<br>• 줄기세포치료제에서 분화 상태의 변경<br>• 배아줄기세포에서 유도만능줄기세포은행으로의 변경<br>• CAR T세포 치료제 에서 CAR 발현 유전자 변경<br>• CAR T세포 치료제 에서 이차적인 치료유전자 추가<br>• Promotor나 enhancer 등의 유전자발현 조절 인자가 변경되어 치료유전자가 발현되는 유전자치료제 벡터 변형<br>• 바이러스나 세균 기반의 유전자치료제 벡터에서 유전자의 결실<br>• 유전자치료제에서 전달되는 유전자의 염기서열이 변경되어 펩타이드의 서열이 변경되는 경우<br>• 바이러스 벡터의 캡시드 변경 | • 세포 대량 배양 시 혈청을 포함한 배지에서 무혈청 배지로의 교환<br>• 세포배양 방법의 변화 - 부착 또는 부유 배양법<br>• 생산 용량의 증감<br>• 새로운 생산기지의 추가 |

새로운 지침의 세포 또는 유전자치료제의 초기 단계 umbrella trial을 고려하는 개발자를 위한 몇 가지 주요 권장 사항은 다음과 같다.[7]

- 이 지침은 초기 단계의 연구로 제한되며, 그 외의 연구에 대해서는 생물학적제제평가및연구센터(Center for Biologics Evaluations and Research, CBER)에 문의해야 한다.
- IND의 의뢰자(sponsor)는 제조에 대한 책임을 지고 있으며, 제품의 모든 버전에 대한 화학, 제조 및 관리(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC) 및 약리/독성(Pharmacology/Toxicology, P/T)에 대한 세부 정보도 제공해야 한다.
- 제품의 각 버전에 대하여 별도의 IND를 제출해야 한다. 제품 A에 대한 1차 IND(IND A)가 있어야 하며, 여기에는 포괄적 임상시험에 대한 모든 임상 정보도 포함되어야 한다. 후속 제품에는 2차 IND(IND B, IND C 등)으로 표시되어야 한다.
- 시험의 한쪽 부문(arm)이 보류 상태(hold)가 되면 1차 IND가 부분 보류 상태가 된다.
- 안전성 보고서는 1차 IND와 더불어 특정 2차 IND 및 기타 관련 2차 IND로 제출한다. 2차 IND에서의 보고서는 중복하여 표기하게 된다.

## 4. 임상연구 및 임상시험의 활성화

210만 달러에 달하는 Zolgensma의 약가를 넘어서 혈우병 유전자치료제인 Hemgenix와 Roctavian의 약가는 각각 350만 달러, 290만 달러에 달하는 고가의 치료비용이 발생하는 것이 유전자치료에 있어서 주요한 이슈이다. 미국 및 유럽 등의 상황에 비하여 아직 국내에서는 유전자치료제 승인은 물론 임상시험의 현황은 너무나 부족한 실정으로 희귀 유전질환을



포함한 난치성질환의 치료를 위하여 해외에서 개발한 고가의 유전자치료제에 전적으로 의존하여야 하는 상황에서 자체적인 유전자치료제 개발을 위한 임상시험과 임상연구의 활성화가 절대적으로 필요하다. 미국에서 CAR T 세포 치료제의 개발이 본격화되기 전에 연구자 주도 임상연구를 통하여 임상에서의 Proof-of-concept를 확보하면서 본격적인 개발이 진행된 것처럼 우리나라에서도 유전자치료제 개발을 활성화하기 위하여 연구자 주도 임상연구를 활성화해야 할 필요가 있다.

국내에서 유전자치료제 임상연구를 시행하기 위해서는 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 대한 임상연구의 규정에 따라 유전자를 조작하는 경우 모두 고위험으로 분류되어 있어 첨단재생의료 심의위원회의 심의를 통과한 후 식품의약품안전처의 추가적인 검토와 승인을 얻는 과정이 필요하다.[8]

가장 많은 유전자치료제의 벡터로 사용되고 있는 AAV 벡터의 안전성 이슈로 간독성과 면역원성 및 숙주 염색체로의 삽입에 의한 돌연변이 유발 가능성 등을 이미 파악하고 있지만,[9] 지금도 희귀 유전질환을 대상으로 하는 임상시험에서 AAV 벡터가 가장 높은 비율로 이용되고 있고 PaVe-GT 프로젝트에서도 AAV 벡터를 공통 플랫폼으로 사용하는 것을 고려한다면 희귀 유전질환 환자들에 대한 근본적인 치료 기회 제공이라는 유익이 안전성에 대한 우려를 훨씬 뛰어넘는다는 공감대가 이미 유전자치료제 개발에 관여하는 과학자와 개발기업에서 폭넓게 형성되어 있는 것으로 확신한다. 이미 해외에서 여러 품목의 유전자치료제 출시 경험과 많은 임상시험 경험이 축적되어 있고 유전자치료제 개발에 대한 다양한 효율화 방법이 시도되고 있는 것으로 고려한다면, 유전자치료제의 임상연구 및 임상시험에 대하여 보다 더 선제적이고 합리적인 규제과학이 적용되어 적극적인 연구개발과 임상연구가 이루어질 수 있을 것이다.

## Key Issue References


1. (뉴스레터)첨단재생의료 임상연구 소식 5호, 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회, 첨단재생의료 포탈, https://www.k-arm.go.kr/main.do
2. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease
3. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/ approved-cellular-and-gene-therapy-products
4. Guide SV, et al., Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2211-2219.
5. PaVe-GT Platoform Vector Gene Therapy, https://pave-gt.ncats.nih.gov/
6. Lomash RM, et al., NIH PaVe-GT Team. Successfully Navigating Food and Drug Administration Orphan Drug and Rare Pediatric Disease Designations for AAV9-hPCCA Gene Therapy: The National Institutes of Health Platform Vector Gene Therapy Experience. Hum Gene Ther. 2023 Mar;34(5-6):217-227.
7. FDA Guideline "Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial"
8. 첨단재생의료 임상연구 지원, 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회, 첨단재생의료 포탈, https://www.k-arm.go.kr/main.do
9. Ertl HCJ. Immunogenicity and toxicity of AAV gene therapy. Front Immunol. 2022 Aug 12;13:975803.




Key Issue
제40호

# 일본 PMDA, 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등에 대한 품질·안전성 등의 고려사항에 대한 보고서

(ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質·安全性等の考慮事項に関する報告書)

2020년 2월 7일 일본 의약품의료기기종합기구(PMDA)는 과학위원회(科学委員會)가 발행한 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등에 대한 품질·안전성 등의 고려사항에 대한 보고서를 홈페이지에 공개했다. 본 보고서는 유전체 편집 기술을 이용한 유전자치료제를 개발하고 있는 기업이나 연구자, 심사자들을 위해 현재 일본의 유전자 치료 연구나 유전체 편집 관련 전문가들의 의견을 정리한 것이다. 이에 이번 Key Issue에서는 해당 보고서에서 제시하고 있는 현재 유전체 편집 기술에 대한 이슈 사항, 유전체 편집 기술의 분류와 그 품질 특성 관련 과제, 유전체 편집 기술을 이용한 유전자치료제의 안전성 평가에 대한 개념과 장기추적관찰 수행 시 고려해야 할 사항에 대해 함께 알아보고자 한다.

2020년 2월 7일
과 학 위 원 회

‹목차›


1. 서론
2. 정의
3. 유전체 편집 기술의 특정 이슈
   (1) 유전자 변형 세포의 종양발생 등 위험성
   (2) 생식 세포에서 의도하지 않은 유전자 변형의 위험성
4. 유전체 편집 기술의 분류와 그 품질 특성에 관한 과제
   (1) 유전체 편집 도구에 의한 분류와 그 유의사항
   (2) 유전체 편집 도구 및 유전자 변형된 세포에 대한 유의사항
   (3) 유전체 편집 목적에 따른 분류
5. 안전성 평가의 개념
   (1) 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등의 공통사항
   (2) *in vivo* 유전체 편집
6. 치험에서 유의해야 할 사항 (장기추적관찰 등)
7. 결론

본 기획 이슈 원고는 2020년 2월 일본 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 이하 PMDA) 홈페이지에 공개된 과학위원회의 「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質·安全性等の考慮事項に関する報告書」에 대한 번역 자료로, PMDA가 번역과정에 참여한 것이 아니기에 공식적인 PMDA 자료가 아님을 밝힙니다.
원고 내용 중 직역, 의역 또는 오역으로 인해 표현이 적절하지 않거나 이해하기 힘든 경우, 원문을 참고하시기 바랍니다.

## 1. 서론

특정 유전자를 특이적으로 절단(切断), 변형(改変), 편집(編集) 할 수 있는 획기적인 기술인 유전체 편집 기술(ゲノム編集技術)[1,2]의 개발이 활발히 진행되어 이를 통한 새로운 유전자 치료법으로 그 실용화가 기대되고 있다.

이 기술이 특히 주목받는 이유는 지금까지의 유전자 치료는 새로운 유전자를 삽입함으로써 질환을 치료하는 반면, 유전체 편집은 특정 유전자의 기능을 제거하거나 질환의 원인이 되는 유전자 이상(異常)을 수정하는 것이 가능하기 때문에 궁극적인 유전자 치료 기술이 될 수 있는 가능성이 있다.

유전체 편집 기술의 기본은 DNA의 특정 부위에 대한 이중 나선 절단(double strand break, DSB)의 도입과 세포가 가진 복구 시스템의 이용이다. 이중 나선 절단(DSB)의 내부 시스템으로는 비상동적말단결합(non-homologous end joining, NHEJ)과 상동재조합(homologous recombination, HR)을 이용한 복구(homology-directed repair, HDR)가 있다. 비상동적말단결합(NHEJ)에 의한 복구는 세포 주기를 통해 일어나는 응급 처치 반응으로, 결합 시 말단에서 여러 염기의 삽입이나 결손을 동반하는 경우가 있기 때문에 표적 유전자의 파괴를 일으킬 수 있다.(그림 1)

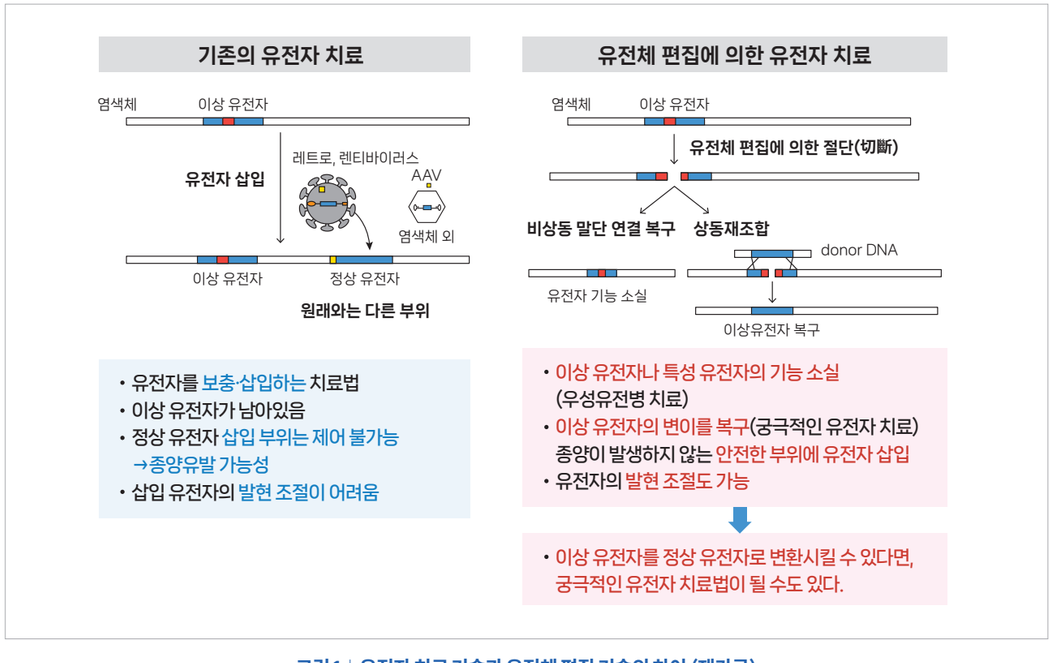



그림 1 | 유전자 치료 기술과 유전체 편집 기술의 차이 (재가공)

한편, 주로 세포주기의 S/G2 단계에서 발생하는 상동재조합(HR)[5]은 상동 서열과의 재조합을 통해 복원한다. 정상 유전자 서열을 가지고 있는 template DNA를 도입해 상동재조합을 이용한 복구(HDR)를 일으킴으로써 질환의 원인과 관련된 유전자 이상 부위의 수정도 가능해진다. 또, 상동재조합을 이용한 복구(HDR)를 이용해 특정 유전체 부위에 표적 유전자를 삽입·치환하는 유전체 편집도 시도되고 있다.

특정 염기서열에 특이적으로 이중 나선 절단(DSB)를 도입할 수 있는 인공 제한 효소(artificial restriction enzyme)로서 초기에 개발된 것이 Zinc-finger nuclease(ZFN)[4]과 transcription activator like effector nuclease(TALEN)[1]이다. 그러나 이 효소들은 단백질을 통해 특정 염기서열을 인식하기 때문에, 이러한 단백질을 제조하려면 고도의 기술과 시간이 필요하고, 막대한 비용이 소요된다. 한편, 최근 개발된 clustered regularly interspaced short palindromic repeat(CRISPR)/CRISPR associated proteins(Cas)[2]은 단일 가닥 가이드 RNA(single-guide RNA, sgRNA)를 이용하여 표적 유전자의 염기서열을 인식한다. CRISPR/Cas는 설계가 쉽고, 비용도 저렴하여 범용성이 높은 유전자 변형 기술로서 급속히 발전했다.[5] 실제로 해외에서는 감염병이나 암, 단일 유전자 질환 등을 대상으로 유전체 편집을 이용한 유전자 치료의 임상시험이 실시되고 있으며, 수년 내에 이 유전자 치료용 제품 등의 제조판매승인 신청이 이루어질 가능성이 있다. 이에 따라 일본에서도 관련 치험이 시작될 가능성이 높아져 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등의 품질 및 안전성에 대한 개념을 명확히 해 둘 필요가 있다.

본 보고서는 현재 개발 중인 유전체 편집 기술에 대한 이슈를 다루고, 세포나 인체 내에 삽입하기 위한 기법 및 도구(tool), 그리고 유전체 편집의 목적에 따라 분류한다. 또한 각각의 특성을 정리하는 동시에 유전체 편집 기술의 특성을 고려한 품질 및 안전성 평가와 임상에서의 장기추적관찰(長期フォローアップ) 수행 시 고려해야 할 사항을 정리한 것이다. 유전체 편집과 관련된 위험성에 대한 고찰은 대상 질환의 종류나 중증도에 따라 달라질 것이며, 그 임상응용을 위해 각 유전체 편집 기법들의 위험과 이점을 고려한 개별적인 평가가 필요하다. 더욱이 유전체 편집 기술은 현재 급속히 발전하고 있기 때문에 본 고려사항에 대해서도 적절한 재검토가 필요하다.

## 2. 정의

본 보고서에서는 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등(遺伝子治療用製品等)을 다음과 같이 정의한다(그림 2).

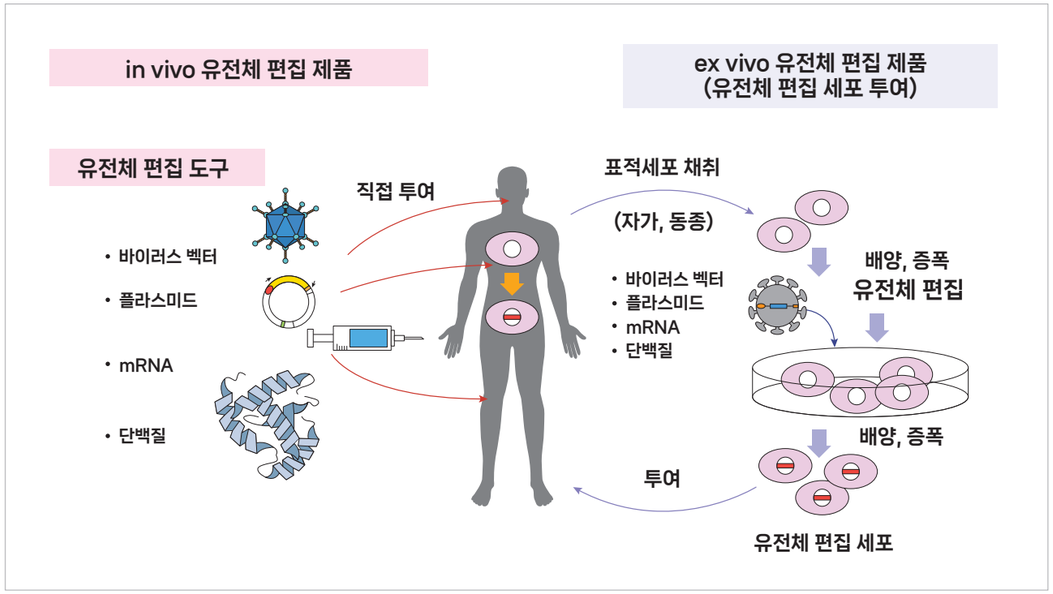



그림 2 | 유전체 편집 제품 및 투여 방법 (재가공)

(1) *in vivo* 유전체 편집 제품(*in vivo* ゲノム編集製品): 직접 체내에 투여하여 체내에서 유전체 편집을 하기 위한 제품

① 유전체 편집 유전자 치료용 제품(ゲノム編集遺伝子治療用製品): 유전체 편집을 위해 원하는 효소 단백질(이하 유전체 편집 효소)을 발현시키는 바이러스 벡터 또는 플라스미드 벡터를 주성분으로 하는 제품

② 유전체 편집 mRNA 제품(ゲノム編集mRNA 製品): 유전체 편집 효소를 발현시키는 mRNA를 주성분으로 하는 제품

③ 유전체 편집 단백질 제품(ゲノム編集タンパク質製品): 유전체 편집 효소를 주성분으로 하는 제품(sgRNA를 포함하는 경우도 있음)

(2) *ex vivo* 유전체 편집 제품(*ex vivo* ゲノム編集製品): 유전체 편집 도구로 체외에서 유전자를 변형한 세포이며, 체내에 투여하기 위한 제품

① 유전체 편집 세포 가공 제품(ゲノム編集細胞加工製品): 유전체 편집 도구로 체외에서 유전자를 변형한 인간 세포 가공 제품



## 3. 유전체 편집 기술의 특정 이슈

### (1) 유전자 변형 세포의 종양발생 등 위험성

유전체 편집 기술은 세포의 특정 유전자를 염기서열 특이적으로 절단, 변형, 편집할 수 있는 기술이다. 하지만 그와 동시에 유사한 염기서열을 가진 표적 이외의 유전자를 편집할 수 있는 위험성, 즉 오프타겟 작용(オフターゲット作用) 위험이 존재한다. 이러한 오프타겟 작용에 의한 결과로서 특히 우려되는 것이 세포의 종양발생이다. 오프타겟 작용에 의해 직접적인 암 유전자의 활성화나 암 억제 유전자의 불활성화가 일어날 가능성이 있고, 또 유전체 편집에 의한 유전자 변형은 영속적인 효과를 가져오기 때문에 그 위험성은 증대한다.

이중 나선 절단(DSB)을 유도하는 유전체 편집 기술은 염색체 절단에 의해 유전체가 불안정화되거나, 현재까지의 평가법으로는 검출할 수 없는 염색체의 대규모 결함, 절단 부위에 표적 외 염기서열의 삽입이 일어나거나 하는 위험성도 보고되어 있는 것부터, 염색체 이상에 의한 종양형성에 대한 위험성에 대해서도 검토할 필요가 있다.

### (2) 생식세포에서 의도하지 않은 유전자 변형의 위험성

*in vivo* 유전체 편집은 표적 세포 이외에서의 유전체 편집 또는 목적 유전자 이외의 유전자 변형이 생겨도 이들을 식별하거나 배제하는 것은 어렵다.

특히 소아 환자나 생식 가능 연령의 환자를 대상으로 하는 *in vivo* 유전체 편집은 생식세포에 미치는 영향이 우려되어 최근에는 유전체 절단(切断)에 따른 염색체 이상 등의 위험을 피하기 위해 유전체 절단 없이 유전자 변형을 실시하는 새로운 기술도 개발되고 있지만, 다음 세대에 미칠 수 있는 유전적인 영향에 대해 충분히 검토할 필요가 있다.

## 4. 유전체 편집 기술의 분류와 그 품질 특성에 관한 과제

### (1) 유전체 편집 도구에 의한 분류와 그 유의사항

#### 1) ZFN[4], TALEN[1]

ZFN은 3개의 특정 염기서열을 인식하는 3~6개의 zinc-finger 단백질 모티프를 가지고, 원하는 염기서열에 결합하는 도메인과 DNA 절단 효소인 Fok I nuclease를 연결시킨 인공 nuclease로, 이 DNA 결합 단백질의 설계에는 고도의 기술이 요구된다. 한편, 복잡한 ZFN을 개량한 TALEN은 식물 유래 전사인자인 TAL의 34개의 아미노산으로 구성된 모듈이 1개의 염기를 인식하는 원리를 이용하고 있다. 4개의 염기서열(A,G,C,T)을 각각 인식하는 4가지의 TAL 모듈을 연결함으로써 표적 염기서열을 인식하고, 특정 염기서열을 절단 할 수 있다. TALEN은 15~20개의 TAL 모듈을 결합시킴으로써 15~20개의 염기를 인식하도록 설계되는 경우가 많다.

ZFN과 TALEN 모두 Fok I이 이중가닥 DNA 중 단일 사슬만을 절단하기 때문에 표적 절단 부위를 사이에 두고 상류(上流, upstream)와 하류(下流, downstream)의 염기서열을 인식하는 2개의 인공 효소를 설계해야 한다. 하나의 이중 나선 절단(DSB)을 형성하기 위해 필요한 인식 염기서열은 18~40개 정도이며, 하나의 인공 효소가 인식하는 서열 길이의 2배이다. 이 때문에 염기서열의 인식 특이성이 높고, 오프타겟 효과가 발생하는 빈도는 CRISPR/Cas9보다 낮을 것으로 간주된다.[1] ZFN이나 TALEN의 오프타겟 효과는 CRISPR/Cas9만큼 보고되지 않았지만, 현시점에서 충분한 정보가 없기 때문에 신중하게 평가할 필요가 있다.

#### 2) CRISPR/Cas9[2]

CRISPR/Cas9에서는 ZFN이나 TALEN과 달리 표적 DNA 서열과 상보적인 sgRNA가 특정 염기서열의 인식을 담당하고 있다. 즉, sgRNA는 DNA 서열의 표적이 되는 20개의 염기에 상보적으로 결합하는 가이드 서열과, 그 표적 서열에 인접하는 PAM(proto-spacer adjacent motif)이라고 불리는 서열을 가질 필요가 있다. 이 sgRNA와 DNA 이중가닥의 절단효소인 Cas9

이 복합체를 형성해 sgRNA가 인식하는 염기서열을 가진 유전자를 절단한다. 한편, 이 CRISPR/Cas 시스템은 sgRNA가 최대 5개의 염기쌍 불일치(A:T 또는 G:C 등)가 있어도 표적 DNA 서열에 결합하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 표적 이외의 유전자 절단과 그에 따른 표적 외 서열의 삽입이나 결손이 일어나는 오프타겟 효과의 가능성은 높아진다.[6] 한편, 지금까지 오프타겟 효과가 일어나는 빈도에 대한 논문이 많이 발표되었지만[7,8,9], 특히 소수의 세포에서만 일어나는 드물게 발생하는 오프타겟 효과를 정확하게 평가하는 것은 어렵다.

CRISPR/Cas의 오프타겟 효과를 줄이기 위한 대책으로 가이드 RNA의 길이나 표적 DNA 서열의 입체구조 등의 영향이 검토되고 있지만, 현재 충분한 기술이 확립되어 있는 상황은 아니다. 따라서 수시로 바뀌는 새로운 지식을 바탕으로 sgRNA를 설계하고 오프타겟 효과의 빈도를 평가할 필요가 있다.

**3) 유전체를 절단하지 않는 유전체 편집**[10,11]

이중 나선 절단(DSB)로 인한 유전체의 불안정화를 줄이기 위해 유전체 절단을 실시하지 않는 유전체 편집(예: deaminase에 의한 단일 염기 편집) 등의 다양한 유전체 편집 기술이 개발되고 있다. 이러한 새로운 유전체 편집 기술을 적용하는 경우에도 어떠한 기전으로 인해 오프타겟 효과를 줄일 수 있는지에 대해 평가법을 포함하여 설명할 필요가 있다.

### (2) 유전체 편집 도구 및 유전자 변형 세포에 대한 유의사항(그림 2)

**1) 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터**

유전체 편집에 이용되는 ZFN이나 CRISPR/Cas를 세포 내에 도입하기 위해서 아데노바이러스나 아데노부속바이러스(AAV) 등의 바이러스 벡터를 이용한 임상시험이 수행되고 있다.[12,13] 이와 같이 유전체 편집 효소 유전자를 탑재한 바이러스 벡터나 플라스미드 벡터[14]를 이용하는 하는 경우, 그 품질 관리에 관해서는 기존의 유전자 치료용 제품과 같은 개념이 적용 가능하다. 또한 벡터의 제조에 관한 품질관리와 특성분석(特性解析, characterization) 및 세포 은행 시스템의 구축과 그 특성분석 등은 기존의 유전자 치료용 제품과 동일한 평가를 적용해야 한다.

한편, 기존의 유전자 치료용 제품에서는 표적 단백질의 효율적인 발현을 위해 바이러스 프로모터가 탑재되는 경우가 많은데, 이 프로모터가 암 관련 유전자 근처에 삽입됨으로써 종양발생 가능성이 보고되고 있다.[8] 유전체 편집에서 ZFN·TALEN·Cas9/sgRNA를 발현시키기 위해 같은 프로모터가 이용되는 경우도 있지만, 현재까지 프로모터 등의 삽입에 의한 종양발생의 보고는 없다. 한편, 도입된 플라스미드가 이중 나선 절단(DSB) 부위에 포함된 사례도 보고되고 있음에 따라 유전체 편집 유전자 치료용 제품에서도 기존의 유전자 치료용 제품과 동일한 비임상 안전성 평가가 필요할 것으로 생각된다. 또한 세포나 조직 지향성에 대한 생체 내 분포를 포함한 평가도 중요하다.

유전체 편집 도구를 세포 내에 도입하기 위해 바이러스 벡터를 이용하는 경우, 감염성이나 세포 친화성의 관점에서 '표적 세포에서의 유전자 변형의 정도 및 빈도'와 '표적 외 세포에서의 유전자 변형의 정도 및 빈도'에 대해 분석할 필요가 있다. 게다가 유전체 편집 효소의 발현이 지속되면 오프타겟 효과의 위험성이 증가한다는 것도 유의해야 한다. 특히, 바이러스 벡터를 이용한 경우에는 장기간에 걸쳐 지속적으로 유전체 편집 효소가 발현될 가능성이 있어 안전성의 관점에서도 유전체 편집 효소의 발현 지속성을 분석할 필요가 있다.

**2) mRNA**

세포 내에서 Cas, TALEN, ZFN 등의 단백질을 발현시키기 위해 이들 단백질을 코딩하는 mRNA를 세포 내 도입하는 방법이 보고되어 있다.[13,15,16] 「의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률(医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律)」 상에서는 mRNA는 유전자 치료용 제품 중 유전자 발현 치료 제품(遺伝子発現 治療製品) 에 포함되어 있지만, 「유전자 치료용 제품 등의 품질 및 안전성 확보에 관한 지침(遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針)」에서는 mRNA의 품질이나 안전성에 대해 다루고 있지 않다. 현재로서는 유전체 편집 분야 이외에서도 mRNA를 이용한 제품이 개발되고 있지만, 현시점에서 국내·외에서 아직 제조판매 승인된 제품은 없으며, 향후 mRNA 제품의 제조법이나 품질관리에 대한 평가법을 명확히 할 필요가 있다. 특히 세포 내에서의 안정성을 확보하기 위해 메틸화 캡(methylated Cap) 등 자연적으로 발생하지 않는 화학적 변형을 가한 mRNA를 이용하는 경우에는 해당 변형에 관한 안전성 평가도 필요하다고 생각되므로, mRNA의 품질관리나 안전성 평가에 대해 개발 초기부터 규제당국과 충분한 상담을 실시할 것을 권장한다. 화학 합성을 통해 mRNA 제품을 제조하는 경우, 핵산 의약품에 준한 제품 관리 방법을 적용할 수 있는데, 플라스미드나 PCR 산물을 template로 *in vitro* 전사에 의해 합성될 경우에는 추가적인 제조공정 유래 불순물에 대한 안전성 평가가 필요하다.



**3) 단백질 및 가이드 RNA**

ZFN이나 TALEN 기반 유전체 편집 기술은 인공 nuclease 단백질을 직접 세포 내에 도입하여 표적 유전자의 변형이 가능하다.[17,18] 또, CRISPR/Cas에서는 표적 DNA 서열에 상보적인 sgRNA와 Cas9 단백질의 복합체(ribonucleoprotein, RNP)를 미리 형성해, 이를 세포에 도입하는 방법도 보고되고 있다.[19,20] 이러한 유전체 편집 단백질 제품을 이용한 유전자 치료는, "세포 내 또는 생체에 유전자를 도입한다"라고 하는 기존 유전자 치료의 정의에는 해당되지 않는다. 그러나 유전자를 도입하는 유전자 치료와 마찬가지로 표적 외 유전자를 변형시킬 위험성이나 그에 따른 이상사례 발생이 우려되기 때문에 유전자를 사용하는 유전자 치료용 제품과 유사한 안전대책이 필요하다. 따라서 유전체 편집 단백질 제품도 표적 유전자의 수정을 목적으로 이용되므로, 기존의 유전자 치료용 기술의 관점을 바탕으로 유사한 품질·안전성 평가를 실시할 필요가 있다. 또한 2019년 2월 28일자로 개정된 「유전자 치료 등 임상연구에 관한 지침(2015년 후생노동성 고시 제344호)(遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号))」에서는 이러한 단백질 기반 유전체 편집 기술도 유전자 치료 등으로 정의하고 있다.

ZFN이나 TALEN 등의 인공 nuclease 단백질의 품질평가에 대해서는 바이오의약품의 세포은행 평가나 품질관리에 대한 ICH 가이드라인(Q5A, Q5B, Q5D, Q6B)을 참고해야 한다. 표적 DNA 서열에 상보적인 sgRNA의 품질 평가에 대해서는 「핵산 의약품의 품질 보증 및 평가에서 고려해야 할 사항에 대해서 (核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について)」(2018년 9월 27일 약생약심발 0927 제3호)가 참고가 된다. 또한 세포 내에 도입된 유전체 편집 효소에 대한 세포 내에서의 활성 지속성이나 동태 등의 평가도 필요하다.

**4) 유전체 편집 도구를 이용하여 가공한 인간 세포 가공 제품**

*ex vivo*에서 유전체 편집한 세포로 구성된 인간 세포 가공 제품의 경우, 그 품질에 관해서는 기존의 유전자 도입 세포로 구성된 인간 세포 가공 제품과 동일한 고려사항이 적용될 수 있다. 벡터를 이용하는 경우, 그 제조에 대한 품질관리 및 특성분석과 세포은행 시스템 구축 및 그 특성분석 등은 기존의 제품과 동일한 평가를 적용해야 한다. 유전체 편집 세포 가공 제품의 투여에 있어서도 기존의 유전자 도입 세포로 이루어진 인간 세포 가공 제품과 동일한 비임상 안전성 평가가 필요하다고 생각된다.

### (3) 유전체 편집 목적에 따른 분류

**1) 유전자 제거(破壊)[21-26] 및 상동재조합**[7,27,28]

유전자 제거를 목적으로 하는 경우, 표적 세포에서의 유전자 제거 빈도나 유전자 변형의 불균일성에 대해 평가할 필요가 있다. 예를 들어, CRISPR/Cas를 이용하는 경우, sgRNA 설계의 적절성을 설명할 때 이러한 유전자 변형의 효율이나 불균일성에 대해 어떠한 검토가 이루어졌는지를 포함할 필요가 있다. 상동재조합을 목적으로 하는 경우에도 세포의 이중 나선 절단(DSB) 복구 시스템를 이용하는 반응이기 때문에, 활성이 높은 배아줄기세포(Embryonic Stem Cell, ESC) 등에서는 고효율로 상동재조합이 일어나지만[29], 세포에 따라 그 효율이 극히 낮은 경우가 있다는 점에 유의해야 한다. 따라서 상동재조합의 빈도를 평가할 필요가 있으며, 경우에 따라서는 상동재조합이 일어난 세포만을 선택하여 치료에 이용할 수 있다. 이와 같이 유전자 변형 세포의 선별·정제를 실시하는 경우에는 방법의 적절성을 나타낼 필요가 있다.

상동재조합을 이용한 복구(HDR)의 경우에는 유전자 재조합용 공여자 DNA를 도입할 필요가 있다. 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)과 같은 짧은 DNA의 수정30에서는 절단한 서열의 상류(upstream) 및 하류(downstream) 양쪽에 상동적인 서열을 갖는 단일가닥 DNA(single-strand DNA, ssDNA)를 도입함으로써 상동재조합이 가능하다. 한편, 단백질을 코딩하는 유전자 전체를 상동재조합을 이용한 복구(HDR)로 치환하는 경우는, 공여하는 template DNA로서 플라스미드를 이용하는 경우가 많다. 이 경우에는 절단 부위의 상류 및 하류에 걸쳐 수백 개의 염기로 구성된 상동 서열을 가진 공여자 DNA를 도입할 필요가 있다. 이때는 공여자 DNA의 설계와 상동재조합의 효율성 평가가 중요해진다. 또 지금까지 상동재조합이 가능한 DNA 길이에 대해서, DNA 길이와 재조합 효율에는 상관관계가 없다는 보고도 있지만, 상동재조합의 효율에 대해서는 유전체 길이의 영향도 포함하여 평가해 둘 필요가 있다.

또한, 여러 유전자를 동시에 제거하거나 혹은 상동재조합을 보다 효율적으로 일으키기 위해 2개의 이중 나선 절단(DSB)을 넣는 방법도 시도되고 있지만, 2개 이상의 이중 나선 절단(DSB)을 넣은 경우에는 염색체 전위나 결손 등의 심각한 염색체 이상이 발생하기 쉽다고 여겨지고 있으며, 특히 이러한 염색체 이상에 대한 검토를 고려해야 한다.[31]

**2) 유전체 절단이 없는 유전자 변형(Dead Cas9 또는 deaminase 등에 의한 비절단 변형, DNA 메틸화·탈메틸화)**

유전체 편집에 의한 염색체 절단이나 전위·대규모 결손을 막는 방법으로서 이중 나선 절단(DSB)을 일으키지 않는 유전체 편집 기술의 개발이 이루어지고 있으며, 표적 DNA 서열의 한쪽 가닥만을 절단하는 반응이나, deaminase에 의한 C→T 변환이나 A→G 변환, 나아가 DNA의 메틸화 등의 에피제네틱 변이의 도입 등이 시도되고 있다(그림 3). 그렇지만, 이중 나선 절단(DSB)을 일으키지 않는 유전체 편집 기술도, 그 지속성이나 오프타겟 작용에 의한 이상사례 발생 가능성이 있어, 유전자 치료용 제품으로서의 품질이나 안전성 평가가 필요하다고 생각된다. 이 경우 이중 나선 절단(DSB)을 일으키는 유전체 편집의 경우와 마찬가지로 세포마다 유전체 변형의 효율이나 특이성이 달라질 수 있다는 것, 경우에 따라 변형된 세포의 선별·정제 등도 필요하다는 것을 전제로 품질평가를 실시할 필요가 있다. 또한 각 유전자 변형 기술의 내용에 따른 최적의 분석 기법을 이용해 사용하는 기술의 타당성을 설명해야 한다.

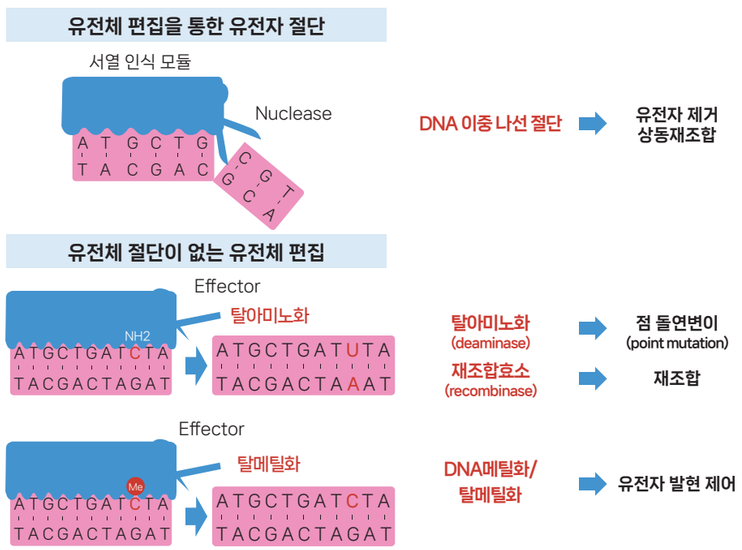



그림 3 | 유전체 편집을 통한 유전자 절단 및 유전체 절단이 없는 유전체 편집 (재가공)



## 5. 안전성 평가의 개념

### (1) 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등의 공통사항

**1) 오프타겟 작용(オフターゲット作用)**

유전체 편집 기술을 이용한 제품에 의한 오프타겟 작용의 특성을 파악하기 위해서 표적 유전자 서열과 유사한 서열의 존재를 *in silico* 분석에 의해 예측할 뿐만 아니라, 실험적 방법을 이용해 인간 유전체 전체에 걸쳐 오프타겟 후보 부위를 분석할 필요가 있다.[32-35] 실험적 방법 중 오프타겟 후보 부위를 검색하는 방법으로는 유전체 편집 시 절단 부위에 합성 DNA 태그를 삽입해 태그의 삽입을 유전체 전체에 걸쳐 염기서열 분석하는 방법(GUIDE-seq)[36]이나 세포로부터 추출한 유전체를 이용해 유전체 편집 효소에 의한 절단 가능 부위를 탐색하는 DIGENOME-seq[37,38], CIRCLE-seq[39], SITE-seq[40] 등의 방법이 있다. 이러한 분석에는 예를 들어 암 관련 유전자[41]의 SNV(single nucleotide variant)/Indel(insertion and deletion)이나 단위반복변이(copy number variant, CNV) 등의 변이를 확인하는 것 등을 생각할 수 있다. *In silico* 분석 및 실험적 방법에 의해 검출된 오프타겟 후보 부위에서 실제로 절단이나 결손이 일어나고 있는지 여부를 확인하는 방법으로는 유전체 편집 세포의 전체 유전체 염기서열(whole genome sequence, WGS) 확인[33,35]이나 후보 부위를 PCR 증폭하여 심층 염기서열 분석(deep sequencing)하는 amplicon sequencing[42] 등이 있다. 이들 분석에서는 염기서열을 어느 정도 깊이 읽느냐에 따라 검출 감도가 좌우되지만, 차세대염기서열분석법(next-generation sequencing, NGS)의 오류 빈도 때문에 0.1% 이하의 빈도로 일어나는 오프타겟 작용을 검출하는 것은 매우 어렵다(표 1).

표 1 | 오프타겟 작용 검출 방법

| 분류 | 방법 | 예시 | 장점 | 단점 |
|---|---|---|---|---|
| 전체 유전체 염기서열 (WGS) | Hi-seq 등 | - | 정확성 | - 고가<br>- 저감도 |
| *in silico* | DNA 서열의 상동성 등 | - | 용이함 | 부정확함 |
| 세포 내 (*in vitro*) | DNA 이중나선 절단 동정 | BLESS, BLISS, GUIDE-seq | 실제 세포 내 이중 나선 절단 | 일부 세포 종류에서만 가능 |
| 시험관 내 | 효소 반응 | Digenome-seq, CIRCLE-seq | - 고감도<br>- SNP도 구별 가능 | 세포 내 반응이 아님 |

CRISPR/Cas의 오프타겟 작용을 가능한 완화하기 위해서는 sgRNA의 설계가 가장 중요하며, *in sillico* 분석을 통해 다른 유전체 영역에 상동 서열이 적은 염기서열을 선택하는 것이 중요하다. 그러나 *in silico* 분석으로는 모든 오프타겟 후보 부위를 예측할 수 없을 가능성도 있기 때문에, 이에 더해 *in vitro* 분석을 조합한 오프타겟 후보 부위의 탐색이나 오프타겟 작용이 생기는 빈도와 그 영향을 가능한 한 평가해 두는 것이 유용하다. 다만 *in vitro* 분석에서는 배양 중 세포에 자연발생적인 유전자 변이가 일어날 수 있기 때문에 이러한 백그라운드 변이도 생각할 수 있으며, 경우에 따라서는 백그라운드 변이를 배제하여 유전체 편집 조작에 의해 일어나는 유전자 변이를 평가할 필요도 있다.

유전체 염기서열에는 인간과 동물에서 종의 차이가 존재함에 따라 유전체 편집에서의 오프타겟 작용에 대해 동물로 평가하는 것은 어려울 것으로 생각된다. 이 때문에, 특성 분석의 일환으로서 인간 세포를 이용한 *in vitro* 시험 중에서 오프타겟 편집의

발생 빈도나 오프타겟 편집이 일어난 염기서열을 상세하게 분석할 필요가 있다. *ex vivo* 유전체 편집의 경우, 유전체 편집 기반 제품의 특성 분석 결과에서 오프타겟 작용이 확인되었을 때는 오프타겟 작용에 의한 종양형성의 위험 등 해당 유전자 치료 자체의 안전성에 어디까지 영향을 주는지를 평가하고, 필요에 따라 그 유전자 변형 세포의 클론형성능(clonality) 분석이 필요한 경우도 있다. 한편 *in vivo* 유전체 편집의 경우, 많은 변이를 가진 주화세포(株化細胞)를 이용한 *in vitro* 분석에서는 유용한 데이터를 얻을 수 없을 가능성도 있어 초대세포(primary cell)를 이용한 분석을 고려하는 것이 바람직하다. 이 때문에 사람에서의 *in vivo* 유전체 편집의 오프타겟 작용을 평가하기 위해 유도만능줄기세포(Induced pluripotent stem cell, IPSC)나 배아줄기세포(Embryonic Stem Cell, ESC) 유래 세포를 이용하는 것도 유용하다고 생각된다. IPSC나 ESC 유래 세포는 인간 초대 배양세포를 구하기 어려운 세포에 대한 작용을 평가할 경우, 유용한 도구가 될 가능성이 높다.

**2) 유전체 결실·표적 외 서열 삽입, 염색체 전위, 역위**

유전체 편집에서는 이중 나선 절단(DSB)의 복구 과정에서 큰 결손이나 유전자 단편의 삽입, 역위가 생기는 것이 보고되고 있다.[43] 또, 유전체 편집에 사용한 바이러스 벡터의 유전체 DNA가 그 부위에 삽입되고 있는 예도 보고되고 있다.[44,45] 이것은 유전체 편집에 의한 유전자 변형이 이중 나선 절단(DSB)에 의해 유도되는 세포의 유전체 복구 시스템에 의존하고 있으며, 어떻게 유전체를 편집하는 지의 지향성(복구 지향성)이 정해지지 않은 것에 기인한다.[43] 따라서 유전체 편집에 의해 편집된 표적 유전자 근방의 유전체 서열 상태를 가능한 한 실제 표적과 유사한 세포·조직을 이용해 상세하게 분석해 둘 필요가 있다. 앞서 언급한 바와 같이 이중 나선 절단(DSB)에 이어 염색체 전위나 결손 등을 일으킬 위험이 지적되고 있으며, 특히 유전체상 2개의 이중 나선 절단(DSB)를 도입하는 경우는 유의하게 염색체 전위의 위험성이 증가하는 것으로 보고되고 있다.[46,47,48] 그 때문에, G-band 분석이나 Q-band 분석, 유사 형광색소를 이용한 다색광 형광 제자리 부합법(multicolor fluorescent in situ hybridization, mFISH), 또 비교 유전체 부합법(comparative genomichybridization, CGH) 등을 이용해 염색체 이상을 분석할 필요가 있다. 단, 이러한 분석에는 일정한 한계가 있는 것도 이해해 둘 필요가 있다. 예를 들면, G-band 분석이나 다색광 형광 제자리 부합법(mFISH)은 분열 중기(metaphase stage)에 있는 세포 밖에 해석할 수 없다. 또한 G-band 분석은 다수의 세포를 한번에 분석하는 것은 곤란하며, 염색체 이상을 가진 경우 극소수의 세포 그룹을 검출하는 것은 어렵다. 한편, 다색광 형광 제자리 부합법(mFISH)은 다른 염색체 간에서의 전위의 검출이나 염색체의 큰 결손을 검출하는 것에는 적합하지만, 동일 염색체 내에서의 역위 등은 검출할 수 없다. 게다가 비교 유전체 부합법(CGH)에서는 비정상적인 유전자 증폭이나 결손이 많은 세포에 일어난 경우에는 검출 가능하지만, 세포마다 불균일성이 있거나 일부 세포에서만 발생한 이상을 검출할 수 있는 감도는 가지고 있지 않다. 이 해석법의 특성을 충분히 고려한 후에 유전체 편집에 의한 염색체 이상의 위험을 평가할 필요가 있다.

**3) 유전체 편집 세포에서 p53 등의 유전체 복구 유전자 변이의 위험성**

상동재조합을 이용한 복구를 기반으로 한 유전체 편집에 의해 유전자 변형된 세포에서 종양 억제 유전자 p53의 변이가 검출되고, p53 유전자를 제거한 세포에서는 상동재조합을 이용한 복구(HDR)의 효율이 증가한다는 보고가 있다.[49,50] 이것은 p53 변이를 가지는 쪽이 세포사멸(cell death)의 유도가 잘 되지 않는 것 등이 큰 요인으로 생각되고 있다. 따라서 상동재조합에 의한 유전자 도입에서는 p53을 비롯한 유전체 복구에 관여하는 인자에 대한 유전자 변이 여부를 확인할 필요가 있다.

**4) 표적 세포에 의한 종양형성 위험성의 차이**

유전체 편집에 있어서 오프타겟 작용의 영향은 유전자 그 자체를 수정한다는 점에서 기존의 레트로바이러스 벡터나 렌티바이러스 벡터 등의 염색체 삽입형 벡터에 의한 위험성과 같다고 할 수 있다. 유전자 치료 개발이 시작되었을 당시부터 염색체 삽입형 벡터의 위험성으로 삽입 변이에 의한 세포의 종양형성능은 최대 우려되는 사항으로 꼽히며, 실제로 X 염색체 연관 중증복합면역결핍장애(X-linked severe combined immunodeficiency, X-SCID)나 Wiskott-Aldrich 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) 등의 조혈모세포를 이용한 유전자 치료 중 레트로바이러스 벡터를 이용한 유전자 도입에서는



백혈병이 발병[8]했기 때문에, 이러한 유전자 치료는 장기적인 추적 관찰이 필수라고 여겨지고 있다. 한편, 같은 염색체 삽입형 벡터를 이용한 유전자 치료라도, 조혈모세포 이외의 세포에 도입한 유전자 치료에서는 종양형성능은 보고되지 않았다. 조혈모세포 유전자 치료에서의 종양형성 메커니즘은 바이러스 유래 프로모터(promoter)/인핸서(enhancer)를 갖는 벡터가 염색체 상의 암 관련 유전자 근처에 삽입[51]되었기 때문으로 생각되며, 프로모터나 인핸서를 이용하지 않는 유전체 편집에서는 이러한 삽입 변이에 의한 세포 증식 촉진이 일어나는 것은 생각할 수 없다. 한편, 앞서 언급한 바와 같이 유전체 편집에서는 염색체의 전위나 결손 등이 일어날 수 있기 때문에, 염색체 전위에 의한 Bcr-abl과 같은 암 키메라 단백질 발생 또는, 암 억제 유전자가 파괴되는 것 등을 위험성으로 생각할 수 있다.[52] 또 상동재조합을 목표로 하는 유전체 편집에서는, 앞서 언급한 바와 같이 p53과 같은 암 억제 유전자에 변이가 생긴 세포가 증가할 우려가 있다. 유전체 편집에서의 염색체 이상이나 암 억제 유전자의 파괴 등에 의한 종양형성 위험성에 대해서는 현시점에서 충분히 평가되고 있다고 말할 수 없다. 그러나 유전자가 삽입되는 기존 유전자 치료에서의 경험에 따르면, 각 세포 유형에서의 종양형성 위험성은 반드시 동등하다고 생각해서는 안되며, 분화된 세포에서의 위험성은 증식능을 가진 미분화된 세포에 비해 보다 낮다고 생각된다. 반대로 IPSC/ESC나 조혈모세포에서는 조혈모세포 이외의 체세포 등에 비해 위험이 높다고 할 수 있다.

**5) 유전체 편집 효소의 면역원성**

Cas 단백질 등의 유전체 편집에 사용되는 DNA 절단효소는 세균 유래 단백질이며, *ex vivo* 유전자 치료라 하더라도 유전체 편집된 세포가 유전체 편집 효소를 발현하는 경우에는 생체 내에서 이종 항원으로 인식될 가능성이 있다(표 2). 동물실험에서는 인간에서의 면역원성을 예측하기 어렵기 때문에 유전체 편집효소에 대한 면역반응으로 임상효과가 감소하거나 아나필락시스 등 면역독성이 발생할 가능성을 고려해 임상시험을 계획할 필요가 있다.

### (2) *in vivo* 유전체 편집

**1) 표적 유전자의 변형에 관한 안전성 평가**

변형된 표적 유전자의 작용에 대한 안전성 상의 우려가 있는 경우에는, 동일 표적 유전자를 변형한 동물을 이용한 POC 연구에서 효능 또는 성능을 뒷받침하는 데이터 등과 함께 표적 유전자 변형과 관련된 체내 동태나 안전성에 관한 정보를 얻을 가능성이 있다(표 2).

**표 2 | 유전체 편집에 이용되는 DNA 절단효소의 면역원성**

| |
|---|
| • AAV-CRISPR의 마우스 골격근 투여 후, Cas9에 대한 체액성 및 세포성 면역 반응을 분석(Chew et al., Nature Methods, 2016)[53] |
| • 사람 혈청을 이용하여 2개의 Cas9에 대한 항체 보유율 분석; 각각 항spCas9 항체 65%, 항SaCas9 항체 79%, 항SaCas9 반응성 T세포 46% 확인(Charlesworth et al., BioRxiv, 2018)[54] |
| • 사람이 세균 유래 Cas9에 대한 항체를 어느 정도 보유하고 있는지 혈청을 대상으로 ELISA에서 측정; 항spCas9 항체 2.5%, 항SaCas9 항체 10% 확인(Simhadri et al., Mol Ther Methods Clin Dev, 2018)[55] |

면역원성 결정인자: 벡터의 혈청형, 투여경로, 투여량, 프로모터 특이성, 숙주 등

**2) 유전체 편집 효소의 표적화와 변형 효율성**

*in vivo* 유전체 편집에서는 수정하는 조직·세포로의 표적화가 중요[56]하며, 어떠한 유전체 편집 도구를 이용하더라도 유전체 편집 효소의 생체 내 분포를 평가하고, 표적 세포나 조직에의 분포뿐만 아니라, 표적하지 않는 부위에의 분포를 평가해 둘 필요가 있다. 또한 유전체 편집 효소의 조직·세포에서의 지속성에 대해서도 평가해 둘 필요가 있다. 특히 생체 내 분포시험에서 생식세포에 대한 분포가 확인된 경우에는 생식세포의 유전자 변형 위험성에 대한 ICH의 견해 "생식세포에 대한 유전자 치료용 벡터의 의도하지 않은 삽입 위험에 대응하기 위한 기본적인 생각(生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方)"[57]을 참고한 비임상시험 평가가 요구된다.

또, *in vivo* 유전체 편집에서는 표적 세포나 조직에서의 유전체 편집 효율이 낮기 때문에 충분한 효과를 발휘하지 않을 가능성이 있어 유전체 편집 효율을 높이기 위한 다양한 기술 개발이 이루어지고 있다. 예를 들어, HITI(homology-independent targeted integration) 법은 유전체의 절단 부위와 동일한 서열을 공여자 벡터에 역방향으로 삽입하여 유전체와 공여자 벡터가 동시에 절단되는 방법으로 *in vivo*에서도 높은 효율로 유전체 편집이 가능하다고 되어 있다.[58] 이에 대응해 CRISPR/Cas를 장기간 발현시킬 목적으로 AAV를 이용해 이들 유전자를 도입하면 비분열 세포에서도 높은 효율로 유전체 편집이 가능한 것으로 보고되고 있다.[59] 한편, 장기간에 걸쳐 CRISPR/Cas가 계속 발현된다는 것은 표적 이외로의 오프타겟 작용이나 다른 바람직하지 않은 표적 부위에서의 유전자 변형 위험성도 높아진다는 우려가 있다. 또한 *in vivo* 유전체 편집에서는 *ex vivo* 유전체 편집과 달리 표적 외 유전체 편집이 일어나도 이를 배제하기가 어렵다는 점에 유의해야 한다.

**3) 기타**

*in vivo* 유전체 편집에 대해서는 동물을 이용한 실험을 실시해도 오프타겟 작용에 관한 유용한 정보를 얻을 가능성은 낮지만, *in silico* 분석이나 인간 세포를 이용한 *in vitro* 분석의 검토에 의해서 한정적이지만, 일정하고 의미있는 정보를 얻을 가능성이 있다. 따라서 *in vivo* 유전체 편집의 개발에서는 이들 방법을 이용해 잠재적인 위험성을 평가한 후, 적응증에서 기대되는 유용성도 고려해 신중하게 임상 개발을 진행할 필요가 있다.

## 6. 치험에서 유의해야 할 사항(장기추적관찰 등)

유전체 편집 기술은 표적 유전자를 수정하는 기술로, 그 관점에서 염색체 삽입형 벡터를 이용한 기존의 유전자 치료용 제품의 위험성 평가와 유사하게 환자의 장기추적관찰이 필요하다. 한편 유전체 편집은 특정 부위의 유전자 결손이나 삽입을 목표로 한 기술이기 때문에 오프타겟 작용에 따른 안전성 우려가 없다면 유전자 삽입 부위가 무작위인 기존의 유전자 치료보다 더 안전한 기술로 여겨진다. 그러나 유전체 편집에서는 상동재조합에 의해 p53 등의 유전체 복구 유전자의 변이 위험성이 높아진다는 점과 이중 나선 절단(DSB)에 의한 염색체 전위의 위험성이 지적됨에 따라 이러한 원인으로 발생할 수 있는 이상사례를 모니터링하기 위한 추적관찰 기간을 설정할 필요가 있다[60](FDA LTF guideline).

한편 어느 정도의 기간 동안 추적관찰이 필요한지는 사용한 유전체 편집 기술(예: 단백질 등을 직접 도입을 통한 변형 또는 바이러스 벡터를 이용한 도입·변형 등의 차이), 표적이 되는 세포 유형, 표적 유전자 등에 따라 다르다고 생각된다. 기존의 유전자 치료용 제품에서의 경험을 고려했을 때, 특히 조혈모세포를 대상으로 한 유전체 편집에서는 이상사례 발생 위험성[30]이 높다고 할 수 있기 때문에 정기적인 검사를 포함한 장기적인 추적관찰을 설정하는 것이 바람직하다.

또한, *in vivo* 유전체 편집에서는 목적 외의 조직·세포, 특히 생식세포에 도입될 위험을 충분히 고려할 필요가 있으며, 생식세포에서 유전자 변형의 가능성이 있는 경우에는 다음 세대에 미치는 영향을 피하기 위해 적절한 피임기간을 설정하는 등의 대응을 취할 필요가 있다. 이때에는 유전독성을 가진 항암제의 위험성 관리 방법도 참고할 수 있을 것이다[61](FDA guideline for industry). 또 생식세포나 수정란의 유전자에 변이가 없는 것을 조사하는 것은 곤란하기 때문에, 그 영향에 대해서는 신중한 장기 추적관찰이 필요하다.



## 7. 결론

본 문서는 현시점에서의 일본의 유전자 치료 연구나 유전체 편집 관련 전문가의 논의를 정리하여 유전체 편집 기술을 이용한 유전자 치료용 제품 등의 개발에 있어서 이정표가 되도록 작성된 성과물이다. 해당 문서가 새롭게 개발하고 있는 기업이나 연구자, 심사를 수행하는 심사관들도 참고하길 바란다.

그러나 유전체 편집 기술의 개발은 날마다 급속히 발전하고 있으며, 동시에 그 적용 범위도 확대되어 다양한 평가 기술의 개발이 진행되고 있고 최근에는 RNA 유전체 편집 기술도 발전하고 있다. 이러한 새로운 제품에 대해서도 본 문서에 나타낸 견해는 적용 가능한 부분도 있다고 생각되나, 그 개발 동향에 맞추어 견해를 적절히 재검토해 가는 것이 필요하다고 생각한다.

## Key Issue References


1. Bogdanove, A.J. and D.F. Voytas, TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. Science, 2011. 333(6051): p. 1843-6.
2. Mali, P., et al., RNA-guided human genome engineering via Cas9. Science, 2013. 339(6121): p. 823-6.
3. Szostak, J.W., et al., The double-strand-break repair model for recombination. Cell, 1983. 33(1): p. 25-35.
4. Carroll, D., Genome engineering with zinc-finger nucleases. Genetics, 2011. 188(4): p. 773-82.
5. You, L., et al., Advancements and Obstacles of CRISPR-Cas9 Technology in Translational Research. Mol Ther Methods Clin Dev, 2019. 13: p. 359-370.
6. Fu, Y., et al., High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. Nat Biotechnol, 2013. 31(9): p. 822-6.
7. Li, J.F., et al., Multiplex and homologous recombination-mediated genome editing in Arabidopsis and Nicotiana benthamiana using guide RNA and Cas9. Nat Biotechnol, 2013. 31(8): p. 688-91.
8. Yang, L., et al., Optimization of scarless human stem cell genome editing. Nucleic Acids Res, 2013. 41(19): p. 9049-61.
9. Wang, T., et al., Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. Science, 2014. 343(6166): p. 80-4.
10. Chen, F., et al., Targeted activation of diverse CRISPR-Cas systems for mammalian genome editing via proximal CRISPR targeting. Nat Commun, 2017. 8: p. 14958.
11. Lei, Y., Y.H. Huang, and M.A. Goodell, DNA methylation and de-methylation using hybrid site-targeting proteins. Genome Biol, 2018. 19(1): p. 187.
12. Epstein, B.E. and D.V. Schaffer, Combining Engineered Nucleases with Adenoassociated Viral Vectors for Therapeutic Gene Editing. Adv Exp Med Biol, 2017. 1016: p. 29-42.
13. Hoban, M.D., et al., Correction of the sickle cell disease mutation in human hematopoietic stem/progenitor cells. Blood, 2015. 125(17): p. 2597-604.
14. Kim, H.J., et al., Targeted genome editing in human cells with zinc finger nucleases constructed via modular assembly. Genome Res, 2009. 19(7): p.1279-88.
15. Mock, U., et al., mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. Nucleic Acids Res, 2015. 43(11): p. 5560-71.
16. Hoban, M.D., et al., CRISPR/Cas9-Mediated Correction of the Sickle Mutation in Human CD34+ cells. Mol Ther, 2016. 24(9): p. 1561-9.
17. Gaj, T., et al., Targeted gene knockout by direct delivery of zinc-finger nuclease proteins. Nat Methods, 2012. 9(8): p. 805-7.
18. Liu, J., et al., Cell-penetrating peptide-mediated delivery of TALEN proteins via bioconjugation for genome engineering. PLoS One, 2014. 9(1): p. e85755.
19. Gomes-Silva, D., et al., CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies. Blood, 2017. 130(3): p. 285-296.
20. Zuris, J.A., et al., Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo. Nat Biotechnol, 2015. 33(1): p. 73-80.
21. Bauer, D.E., et al., An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. Science, 2013. 342(6155): p. 253-7.
22. Canver, M.C., et al., BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. Nature, 2015. 527(7577): p. 192-7.
23. Lee, H.J., E. Kim, and J.S. Kim, Targeted chromosomal deletions in human cells using zinc finger nucleases. Genome Res, 2010. 20(1): p. 81-9.
24. Gupta, A., et al., Targeted chromosomal deletions and inversions in zebrafish. Genome Res, 2013. 23(6): p. 1008-17.
25. Xiao, A., et al., Chromosomal deletions and inversions mediated by TALENs and CRISPR/Cas in zebrafish. Nucleic Acids Res, 2013. 41(14): p. e141.
26. Canver, M.C., et al., Characterization of genomic deletion efficiency mediated by clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/Cas9 nuclease system in mammalian cells. J Biol Chem, 2014. 289(31): p. 21312-24.
27. Cox, D.B., R.J. Platt, and F. Zhang, Therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nat Med, 2015. 21(2): p. 121-31.
28. Carroll, D., Genome editing: progress and challenges for medical applications. Genome Med, 2016. 8(1): p. 120.
29. Oji, A., et al., CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and its application for chimeric analysis in mice. Sci Rep, 2016. 6: p. 31666.
30. Booth, C., H.B. Gaspar, and A.J. Thrasher, Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. Trends Mol Med, 2016. 22(4): p. 317-327.
31. Abe, S., et al., Modification of single-nucleotide polymorphism in a fully humanized CYP3A mouse by genome editing technology. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 15189.
32. Smith, C., et al., Whole-genome sequencing analysis reveals high specificity of CRISPR/Cas9 and TALEN-based genome editing in human iPSCs. Cell Stem Cell, 2014. 15(1): p. 12-3.
33. Veres, A., et al., Low incidence of off-target mutations in individual CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by wholegenome sequencing. Cell Stem Cell, 2014. 15(1): p. 27-30.
34. Hendel, A., et al., Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. Nat Biotechnol, 2015. 33(9): p. 985-989.
35. Suzuki, K., et al., Targeted gene correction minimally impacts whole-genome mutational load in human-disease-specific induced pluripotent stem cell clones. Cell Stem Cell, 2014. 15(1): p. 31-6.
36. Tsai, S.Q., et al., GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. Nat Biotechnol, 2015. 33(2): p. 187-197.

## Key Issue References


37. Kim, D., et al., Genome-wide target specificities of CRISPR-Cas9 nucleases revealed by multiplex Digenome-seq. Genome Res, 2016. 26(3): p. 406-15.
38. Kim, D., et al., Digenome-seq: genome-wide profiling of CRISPR-Cas9 offtarget effects in human cells. Nat Methods, 2015. 12(3): p. 237-43, 1 p following 243.
39. Tsai, S.Q., et al., CIRCLE-seq: a highly sensitive in vitro screen for genome-wide CRISPR-Cas9 nuclease off-targets. Nat Methods, 2017. 14(6): p. 607-614.
40. Cameron, P., et al., Mapping the genomic landscape of CRISPR-Cas9 cleavage. Nat Methods, 2017. 14(6): p. 600-606.
41. Sondka, Z., et al., The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers. Nat Rev Cancer, 2018. 18(11): p. 696-705.
42. Zischewski, J., R. Fischer, and L. Bortesi, Detection of on-target and offtarget mutations generated by CRISPR/Cas9 and other sequence-specific nucleases. Biotechnol Adv, 2017. 35(1): p. 95-104.
43. Kosicki, M., K. Tomberg, and A. Bradley, Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. Nat Biotechnol, 2018. 36(8): p. 765-771.
44. Ono, R., et al., Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes. Sci Rep, 2015. 5: p. 12281.
45. Hanlon, K.S., et al., High levels of AAV vector integration into CRISPRinduced DNA breaks. Nat Commun, 2019. 10(1): p. 4439.
46. Torres, R., et al., Engineering human tumour-associated chromosomal translocations with the RNA-guided CRISPR-Cas9 system. Nat Commun, 2014. 5: p. 3964.
47. Chen, X., et al., Targeted Chromosomal Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9 Technology in Caenorhabditis elegans. Genetics, 2015. 201(4): p. 1295-306.
48. Ferguson, D.O. and F.W. Alt, DNA double strand break repair and chromosomal translocation: lessons from animal models. Oncogene, 2001. 20(40): p. 5572-9.
49. Ihry, R.J., et al., p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. Nat Med, 2018. 24(7): p. 939-946.
50. Haapaniemi, E., et al., CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. Nat Med, 2018. 24(7): p. 927-930.
51. Hacein-Bey-Abina, S., et al., LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science, 2003. 302(5644):p. 415-9.
52. Breese, E.H., et al., Use of Genome Engineering to Create Patient Specific MLL Translocations in Primary Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. PLoS One, 2015. 10(9): p. e0136644.
53. Chew, W.L., et al., A multifunctional AAV-CRISPR-Cas9 and its host response. Nat Methods, 2016. 13(10): p. 868-74.
54. Carsten T, C., et al., Identification of Pre-Existing Adaptive Immunity to Cas9 Proteins in Humans. bioRxiv, 2018.




## Key Issue References


55. Simhadri, V.L., et al., Prevalence of Pre-existing Antibodies to CRISPRAssociated Nuclease Cas9 in the USA Population. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018. 10: p. 105-112.
56. Hannah A. Grunwald, V.M.G., Gunnar Poplawski,Xiang-ru S. Xu,Ethan Bier,Kimberly L. Cooper, Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR/Cas9 in the female mouse germline. bioRxiv, 2018.
57. 平成27 年6 月23 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課 厚生労働省医薬食品局医療機器 再生医療等製品担当参事官室 事務連絡 ICH 見解 生殖細胞への遺伝子 治療用ベクターの意図｝しない組み込みリスクに対応するための基本{的な考え方について https://www.pmda.go.jp/files/000206061.pdf.
58. Suzuki, K., et al., In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. Nature, 2016. 540(7631): p. 144-149.
59. Yin, H., et al., Structure-guided chemical modification of guide RNA enables potent non-viral in vivo genome editing. Nat Biotechnol, 2017. 35(12): p. 1179-1187.
60. FDA Guidelines, Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. 2018.
61. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Oncology Pharmaceuticals:Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry. 2019.

Key Issue
제41호

# 킴리아주 적응증별 주요 임상시험 및 관련 최신 논문 리뷰

킴리아(Kymriah, 성분명 tisagenlecleucel)는 미국 FDA의 항암제 자문위원회(Oncology Drug Advisory Committee)의 만장일치 허가승인 권고를 따라 2017년 8월 30일에 미국에서 최초로 승인받은 세포 기반의 유전자치료제이다.

킴리아는 현재 주요 시장인 미국, 유럽 연합 및 일본, 그리고 한국에서 재발성 또는 불응성인 B세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종(FL)로 승인되었다. 이외 현재 약 34개 국가에서 앞서 언급된 적응증 중 적어도 하나의 적응증에 대해 사용할 수 있으며, 지금까지 임상시험 또는 실제 진료환경에서 7,000명 이상의 환자에게 투여 되었다.[1] 국내에서 킴리아는 2020년 3월에 재발성 또는 불응성 B-ALL을 앓고 있는 25세 이하의 소아 및 성인 환자와 재발성 또는 불응성 DLBCL을 앓고 있는 성인 환자를 위해 처음으로 승인되었고, 이후 2021년에 재발성 또는 불응성 FL로 적응증이 확장되었다. 킴리아는 국내 승인과 동시에 시판 후 장기추적조사 대상으로 지정되어 장기적인 안전성을 지속적으로 모니터링하고 있다.

이에 이번 Key Issue에서는 국내에서 승인 받은 킴리아의 적응증별 주요 임상시험과 관련된 논문을 분석하고, 최신 분석 정보를 업데이트하고자 한다.

1) Rakesh Awasthi et al., Kymriah® (tisagenlecleucel) – An overview of the clinical development journey of the first approved CAR-T therapy., Hum Vaccin Immunother. 2023; 19(1): 2210046.



## Tisagenlecleucel immunogenicity in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma

Karen Thudium Mueller et al., Blood Adv 2021; 5 (23): 4980–4991

| | | |
|---|---|---|
| **목적** | | •재발성/불응성(relapsed/refractory, r/r) B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 소아·청소년 환자와 r/r 미만성 대B-세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 성인 환자에서 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) 치료로 인한 체액 및 세포 면역 반응이 세포 동역학, 효능 및 안전에 미치는 영향을 평가함 |
| **연구 방법** | **연구 설계** | **•Study design**<br>▶ 연구기간 동안 면역원성(체액성, 세포성)과 CAR 전이유전자 분석을 위한 환자 샘플을 수집함.<br>▶ B-ALL 소아·청소년 환자 데이터는 ELIANA(NCT02435849)와 ENSIGN(NCT02228096) 에서 수집함.<br>- 3세부터 21세까지의 r/r B-ALL 환자를 대상으로 하는 티사젠렉류셀에 대한 단일군, 공개, 다기관, 임상 2상 연구임.<br>- 14일, 28일. 3개월, 6개월, 12개월, 24개월, 재발 시에 샘플을 수집함. (ENSIGN는 36개월에도 수집됨.)<br>▶ r/r DLBCL 성인 환자 데이터는 JULIET(NCT02445248)에서 수집함.<br>- r/r DLBCL 성인 환자를 대상으로 하는 티사젠렉류셀에 대한 단일군, 공개, 다기관, 임상 2상 연구임.<br>- 등록 후 14일, 28일, 3개월, 6개월, 12개월, 재발 시에 샘플을 수집함.<br><br>**•Bioanalytic methods**<br>▶ 체액 면역원성: 유세포 분석법을 사용하여 혈청 내 항-mCAR19 항체를 측정하여 결정함. 항-mCAR19 특이적 항체는 특이성 제어로서 mCAR19 없는 동일한 세포주와 항체 결합을 사용하여 티사젠렉류셀 mCAR19 분자를 발현하는 Jurkat 세포주의 항체 결합을 통해 검출됨.<br>▶ 세포 면역원성: mCAR19 펩타이드의 2가지 상이한 조합에 대한 T-세포 반응은 세포 내 착색과 interferon-γ(IFN-γ) 생산의 후속 유세포분석법에 의해 측정됨.<br>▶ mCAR19-specific과 IFN-γ생성 T 세포 반응을 통해 세포 동역학, 효능, 안전성에 대한 세포 면역 반응의 영향을 평가함.<br>▶ 정맥 내 주입 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)은 티사젠렉류셀의 효과인 B 세포 무형성증(B cell aplasia)으로 인한 저감마글로불린혈증의 치료제로 일부 환자에게 투여됨. IVIG는 mCAR19 세포에 결합하여 항-mCAR19 항체의 잠재적인 거짓 양성 감지를 초래할 수 있어 IVIG 수준 평가를 체액 검사의 유효성 검사에 추가함. IVIG 농도는 검출 범위(0.0391-10 mg/mL)에서 적정하며 mCAR19 세포에 대한 결합을 평가함. |

| | | |
|---|---|---|
| 연구 방법 | 연구 설계 | •**Clinical response assessments**<br>▶ Efficacy end points: r/r B-ALL은 28일차 임상 반응(완전 관해+불완전 혈액 수치 회복을 보이는 완전 관해)을 포함하였으며, 티사젠렉류셀 주입 후 3개월 이내에 최적의 전체 반응이 결정됨. r/r DLBCL은 3개월 차 전체 반응*을 포함함.<br>* 전체반응: 완전반응(complete response, CR)이나 부분반응(partial response, PR)<br>▶ Safety end points: 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS)과 면역세포 관련 신경독성 증후군의 신경학적 반응 등급을 포함함. |
| 결과 | 결과 요약 | ▶ 총 143명의 r/r B-ALL ELIANA, n=79; ENSIGN, n=64) 소아 환자와 r/r DLBCL(JULIET) 성인 환자 115명의 데이터를 분석함.<br>▶ JULIET(n=111)에서 대부분의 환자(98%)는 리툭시맙(rituximab) 치료를 티사젠렉류셀 주입 1년 전(15%)부터 1개월 이내(14%)까지 받았음. 리툭시맙 노출은 사전 노출이 없는 경우와 비교하여 기존 항-mCAR19 항체의 발생률을 증가시키지 않는 것으로 보였음. 하지만 리툭시맙 요법을 받지 않은 환자는 2명뿐임.<br>•**Cellular kinetics**<br>▶ 기존 항-mCAR19 항체의 존재와 티사젠렉류셀 투여 후 항체의 최대 농도 사이의 관계는 r/r B-ALL($r^2$<0.001) 또는 r/r DLBCL($r^2$=0.005) 환자에서 유의미하지 않음. (Fig 1) |

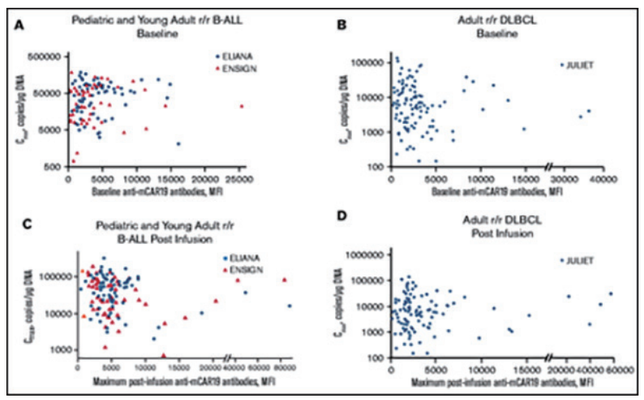



Fig 1. 기존과 치료 후 항-mCART19항체 VS 티사젠렉류셀 증식

▶ 처음 28일 이내의 전이유전자 노출은 r/r B-ALL과 r/r DLBCL의 기존 체액 반응에 의해 영향을 받지 않음.

▶ 티사젠렉류셀 투여 후 anti-mCAR19 항체의 증가 여부

- r/r B-ALL 환자의 42%와 r/r DLBCL 환자의 9%가 anti-mCAR19 항체가 치료후 증가함. 하지만 치료 후 관찰된 anti-mCAR19 항체 증가가 r/r B-ALL 환자에서 티사젠렉류셀의 지속성 또는 증식(expansion; $AUC_{0\text{-}28d}$)에 영향을 미치는 것은 아님.

| | | |
|---|---|---|
| 결과 | 결과 요약 | •**Efficacy**<br>▶ 치료 전/후 항-mCAR19 항체는 r/r B-ALL 환자의 28일차 반응과 r/r DLBCL 환자의 3개월 차 반응에 영향을 미치지 않음.(Fig 2)<br>- B-ALL 환자의 28일차 반응을 기준으로 한 전체 반응률(ORR)은 티사젠렉류셀 주입 후 검출된 항-mCAR19 항체의 MFI(median fluorescence intensity) 90번째 백분위수 이내 환자 13명 중 11명(85%)이며, 나머지 환자 122명 중 94명(77%)임.<br>- r/r B-ALL 환자의 최적의 전체 반응률(Best ORR)은 MFI 90번째 백분위수 이내 환자군(85%)이 나머지 집단(77%)과 유사함. |

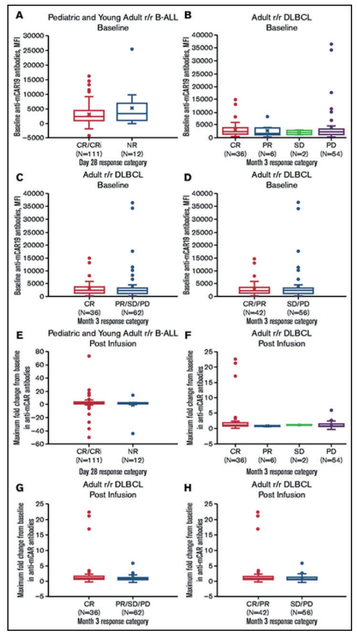



Fig 2. 반응 범주별 치료 전 체액 면역원성과 치료 후 항-mCAR19 항체의 최대 발현량의 배수 차이

▶ 치료 전/후 항-mCAR 항체의 존재는 티사젠렉류셀의 최대 증식과 지속성에 영향을 미치지 않음. (Fig 3)

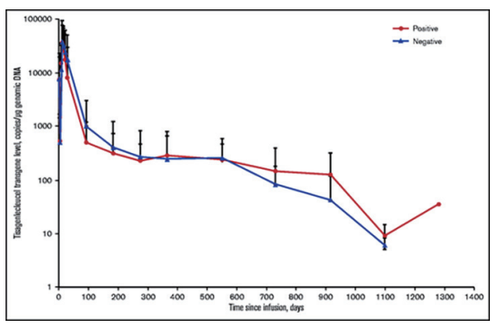



Fig 3. 소아·청소년 r/r B-ALL 환자에서 치료 후
항-mCAR19 항체가 티사젠렉류셀의 지속성에 미치는 영향

**결과**

**결과 요약**

**•Safety**

▶ CRS, Neurological Events

- r/r B-ALL과 r/r DLBCL 환자에서 검출된 치료 전/후 항-mCAR19 항체의 영향을 받지 않음. 항-mCAR19 항체는 CRS와 신경학적 반응의 모든 등급에서 유사함.

▶ 감염

- 티사젠류셀 주입 후 8주 이내에 감염이 발생한 환자를 대상으로 평가함.
- ELIANA 환자의 43%(79명 중 34명), ENSIGN 환자의 41%(64명 중 26명), JULIET 환자의 37%(115명 중 43명)가 주입 후 8주 이내에 치료 후 감염을 경험함.
- 주입 후 8주 기간 동안 mCAR19 항체 수준과 감염 간의 연관성은 없었음.

**•Hypogammaglobulinemia, B-cell aplasia, and immunogenicity**

▶ 항-mCAR19 항체 수준이 B-세포 재생에 미치는 영향을 평가하기 위해 Kaplan-Meier 분석 결과, 항-mCAR19 항체의 기준선 및 최대 발현량의 배수 차이는 B-세포 증식 기간과 관련성을 보이지 않음.

▶ 저감마글로불린혈증 치료를 위해 IVIG를 투여받은 환자들은 투여받지 않은 환자들에 비해 면역원성이 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않음.

▶ 대부분의 DLBCL 환자는 사전에 장기적인 B 세포 재생을 유발할 수 있는 리툭시맙 치료를 받았고 환자의 79%가 B 세포 무형성증을 가지고 있었음. 실제로 6명의 DLBCL 환자만 정상 범위(80-616 cells/mL)로 회복함.

▶ 141명의 B-ALL 환자 중 25명(18%)가 B세포 무형성증을 가지고 있었음. 티사젠렉류셀 주입 후 지속적인 B 세포 재생을 경험한 환자는 6개월 미만에 B 세포 회복을 경험한 환자보다 $AUC_{0\text{-}28d}$와 $C_{max}$가 더 높고 티사젠렉류셀 최대 지속성의 중앙값이 더 큼.

**•Cellular immunogenicity**

▶ 항-mCAR19 *CD4*$^+$와 *CD8*$^+$T 세포 반응은 mCAR19 펩타이드 노출에 반응한 IFN-γ 생산에 의해 측정됨.

▶ mCAR19 펩타이드의 2가지 조합에 대한 Net T 세포 반응은 r/r B-ALL 환자에서 1%미만이었음(Fig 5). *CD4*$^+$T 세포 반응은 티사젠렉류셀 전이유전자 증식과 지속성(Fig 5.A-B), 환자 결과(Fig 5.C-D)에 영향을 미치지 않음.

▶ *CD8*$^+$T 세포 반응 또한 영향을 미치지 않음.

▶ 대부분의 r/r B-ALL과 r/r DLBCL 환자의 경우 mCAR19 펩타이드 조합 중 1개에 대한 *CD4*$^+$와 *CD8*$^+$T 세포 반응은 시간이 지남에 따라 일관되었으며, 치료 전/후 반응은 1%미만이었음(Fig 6). 다른 하나의 mCAR19 펩타이드 조합 또한 유사한 반응이 관찰됨.

▶ 세포 운동의 profile은 T 세포 반응에 대한 90번째 분위수의 환자 집단과 모집단 간에 유사함.

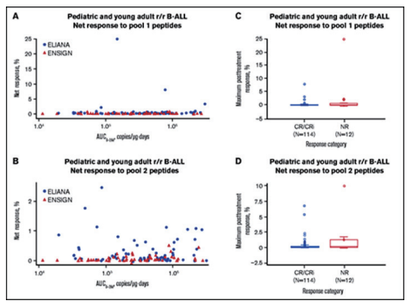



Fig 5. mCAR19 펩티드의 2가지 조합에 대한 CD4$^+$T 세포 반응이 소아·청소년 r/r B-ALL 환자의 티사젠렉류셀 전이유전자 확장과 환자 결과에 미치는 영향

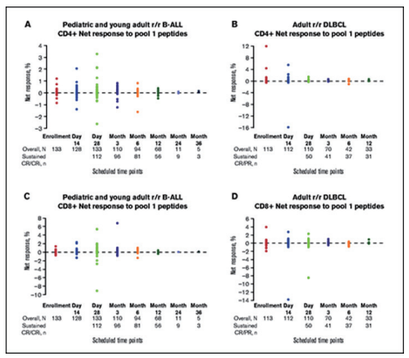



Fig 6. 관찰 시점별 Net T 세포 반응



**결과**

**결과 요약**

**•Discussion**

▶ CAR T 세포 치료 분야가 발전함에 따라 면역원성 평가의 최적화는 기능적으로 관련된 항 CAR 항체를 식별하고 정량화하는 것에 초점을 맞춰야함.

- 바이오 치료제에 결합하는 기존의 항체는 단일 사슬 항체 조각(scFc, single chain variable fragments), 나노바디(nanobodies), *F*(*cb*)*s*, *F*(*ab*')$_2$, 면역글로불린 G(immunoglobulin G)을 포함한 다양한 바이오 치료 양식에 대해 약물 치료 경험이 없는 사람에게도 검출됨. 이를 통해 기존 항체가 안전성과 효능에 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있으나, 본 임상시험에만 적용되며 다른 모집단에서 일반화해서는 안됨.

▶ 이전에 murine 항체에 노출된 환자는 항체 바이오 치료를 통해 관찰된 인간 항마우스 면역글로불린이 기존에 존재하거나 새로 생성된 것일 수 있음.

이는 r/r DLBCL 환자에서 항 m-CAR19항체의 발생률이 약간 더 높을 수 있으며 이중 2명을 제외한 모든 환자는 이전에 murine 항체에 노출되었음.

▶ 이전의 리툭시맙 노출은 면역원성률에 영향을 미치지 않았으며, r/r B-ALL 환자에서 교차 반응 위험을 증가시키지 않았음.

이는 리툭시맙에 대한 이전의 노출로 인해 생성된 모든 항 마우스 항체가 mCAR19와 교차반응을 하지 않았거나 리툭시맙 유도 B 세포 무형성증 (rituximab induced B-cell aplasia)으로 인해 수명이 짧았음을 시사함.

## Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.

Schuster SJ et al., Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1403-1415.

**목적**

•CAR-T 세포 치료제인 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) 투여 후 재발성/난치성 거대 B 세포 림프종(large B-cell lymphoma, DLBCL) 을 가진 성인 환자에 대한 임상 결과의 장기 추적 분석과 활동성과 안전성의 상관분석을 수행하고자 함.

**연구 방법**

**연구 설계**

**•Study Design**

: 단일군, 공개, 다기관, 임상 2상 연구 (JULIET trial)

: NCT02445248

**•Subject**

▶ 리툭시맙(rituximab)과 안트라사이클린(anthracycline)을 포함하여 이전에 최소 2개의 치료를 받은 적이 있고 자가 조혈 모세포 이식 후 재발했거나, 적합하지 않거나, 동의하지 않은 18세 이상의 재발성/난치성 DLBCL 환자

▶ 소포성 림프종(FL)에서 변형된 DLBCL 환자와 BCL2 or/and BCL6와 MYC가 재배열된 높은 등급의 B 세포 림프종 환자

**•Procedures**

▶ 티사젠렉류셀 주입 전 3일 동안 1일 1회 정맥 내 fludarabine (25 mg/m²)과 cyclophosphamide (250 mg/m²) 투여 또는 이틀 동안 1일 1회 정맥 내 bendamustine (90 mg/m²) 투여 중 하나로 구성된 림프구 제거 화학요법을 받음.

▶ CAR T 세포 0.1 X $10^8$ ~ 6.0 X $10^8$ 용량의 티사젠렉류셀을 단회 정맥 내 주사함.

▶ 환자가 림프구 제거 화학요법을 받기 전(30일 이내) $^{18}$F-FDG-PET 영상을 통해 Metabolic tumour volume(MTV)를 측정하였으며 CT 영상을 통해 bulky disease(최소 10cm 이상의 병변 존재)를 측정함.

▶ 티사젠렉류셀 주입 후 28일차에 CT 촬영을 실시하였으며, 3개월 차에 $^{18}$F-FDG-PET를 실시함. 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60개월 차에 추가로 실시함.

▶ 임상 실험실 평가와 이상사례 모니터링은 1, 2, 4, 7, 11, 14, 17, 21일, 3-6, 9, 12개월 차에 수행. 추가적으로 60개월까지 6개월마다 실시함.

▶ 신경학적 증상을 포함한 이상사례는 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver.4.03에 따라 등급을 매김.

- 특별관심 이상사례(Adverse Events of Special Interest, AESI)는 사이토카인 방출 증후군, 종양 용해 증후군, 열성 호중구 감소증, 감염, 신경학적 증상, 혈구 감소증임.

**•End Point**

▶ Primary end point : 전체 반응률(overall response rate, ORR)

▶ secondary end point: 반응지속기간(duration of response, DOR), 반응 시간(time to response), 전체 생존율(Overall Survival, OS), 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS), 무사건 생존(EFS) 생체 내 약물동역학, 면역원성, 복제 가능한 렌티바이러스의 존재, 안전성, 조직학적 분자적 암 아형(subtype)을 가진 환자의 티사젠렉류셀의 안전성과 활동성, cohort A(유럽연합에서 제조한 티사젠렉류셀으로 치료된 환자)의 안전성과 활동성.

▶ Exploratory endpoints: 말초 혈액 바이오 마커(cytokines, B 세포 농도, 티사젠렉류셀의 면역표현형)와 활동성의 잠재적 상관관계, 사이토카인 방출 증후군과 신경학적 증상의 발생 여부와 등급, 사이토카인 발생 증후군과 신경학적 증상의 연관성에 대한 기술적 분석



▶ 2015.7.29.부터 2017.11.2.까지 167명의 환자가 등록되었으며 2020.02.20.까지 115명이 티사젠렉류셀을 투여받음.

**•Efficacy**

▶ IRC가 평가한 전체 반응률(ORR)은 115명 환자 중 61명(53%)이고, 115명 중 45명(39%)이 최상의 전체 반응률의 완전반응(complete response, CR)이었음(Table 2).

| | Patients (n=115) |
|---|---|
| Best overall response | |
| Complete response | 45 (39%) |
| Partial response | 16 (14%) |
| Stable disease | 15 (13%) |
| Progressive disease | 30 (26%) |
| Unknown* | 9 (8%) |
| Overall response rate | 61 (53·0%, 43·5–62·4) |
| Median time to first response, days | 29·0 (28·0–31·0) |

Data are n (%), n (%, 95% CI), or median (IQR). *Data for the last assessment not available.

*Table 2:* **Overall response rates in the full analysis set**

Table 2. 전체 반응률

**결과**

**결과 요약**

▶ 전체 분석 set에서 반응기간의 중앙값은 추정할 수 없었음(Fig1-A). 반응 후 36개월 차에 반응이 있는 환자의 추정비율은 60.4%(95% CI 46.1~72.0)임.

▶ 3개월 차의 $^{18}$F-FDG-PET 검사 결과 8명의 환자가 부분반응 또는 안정 병변(stable disease)을 보임. 8명의 환자 중 5명이 CR로 전환됨. 6개월과 9개월 차 평가에서 전환된 환자는 각 1명이었으며, 12개월 이상 경과 후 전환된 환자는 3명임.

▶ 3개월 만에 완치 판정을 받은 37명의 환자 중 6명이 12개월 이내에 재발하였으며, 6개월 차에 완전 반응을 보인 34명의 환자 중 3명이 12개월 이내에 재발함.

▶ 3개월, 6개월 차에 완전 반응을 보인 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 환자 1명은 주입 후 12개월 이상 경과 후 재발함.

▶ 115명의 환자 중 71명(62%)이 질병이 진행하거나 연구 중 사망하였으며, PFS 중위수는 2.9개월(95% CI 2.3-5.2)임(Fig1-B).

▶ 115명의 환자 중 70명이 연구 중 사망하였으며, OS 중위수는 11.1개월(95% CI 6.6-23.9)임(Fig1-C). 3개월과 6개월 차에 완전 반응을 보이거나 전체적으로 최상의 반응을 보인 환자는 OS기간 중앙값에 도달하지 못함.

결과

결과 요약

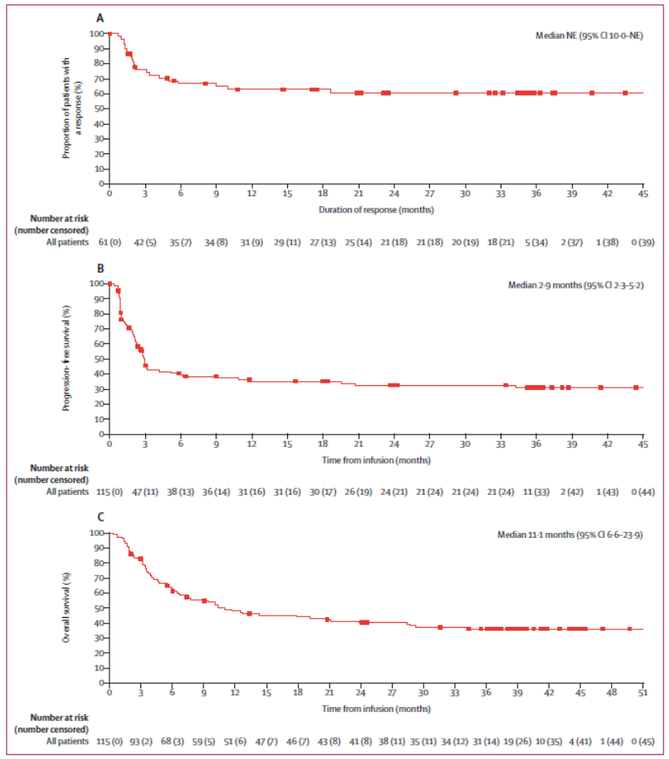



Fig 1. Kaplan–Meier 결과 추정치

▶ 티사젠렉류셀 주입 후 생체 내 증식을 걸쳤으며, 반응 환자에서 최대 1370일, 무반응 환자에서 최대 1000일 동안 CAR 전이 형질도입유전자(transgene)의 지속성을 보임.

**•Safety**

▶ 장기 추적 분석에서 관찰된 티사젠렉류셀의 안전성 프로파일은 새롭거나 예상치 못한 이상사례가 감지되지 않음.

▶ Adverse events

- 모든 등급의 가장 흔한 이상사례는 CRS(57%), 빈혈(48%), 발열(36%), 백혈구감소증(36%), 호중구감소증(35%), 혈소판감소증(34%)였음(table 3).
- 3등급 이상에서 발생하는 가장 흔한 치료 관련 이상사례는 CRS(23%), 호중구감소증(18%), 백혈구감소증(15%), 빈혈(15%), 열성호중구감소증(13%), 혈소판감소증(11%)였음.
- 치료관련 중대한 이상사례는 CRS(27%), 열성호중구감소증(6%), 발열(5%), 범혈구감소증(3%), 폐렴(3%)이었음.

▶ 사망

- 115명의 환자 중 70명이 연구 중 사망하였으나, 치료와 관련된 사망자는 보고되지 않음.
- 115명의 환자 중 3명(3%)이 주입 후 30일 이내에 사망했고, 67명(58%)은 주입 후 30일 이상 경과 후 사망했음.

| | Grades 1–2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| Cytokine release syndrome | 40 (35%) | 17 (15%) | 9 (8%) |
| Pyrexia | 35 (30%) | 6 (5%) | 0 |
| Diarrhoea | 35 (30%) | 1 (1%) | 0 |
| Nausea | 32 (28%) | 1 (1%) | 0 |
| Fatigue | 23 (20%) | 7 (6%) | 0 |
| Headache | 23 (20%) | 1 (1%) | 0 |
| Hypotension | 19 (17%) | 7 (6%) | 3 (3%) |
| Cough | 19 (17%) | 1 (1%) | 0 |
| Hypomagnesaemia | 19 (17%) | 0 | 0 |
| Constipation | 18 (16%) | 1 (1%) | 0 |
| Peripheral oedema | 17 (15%) | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 16 (14%) | 10 (9%) | 0 |
| Dyspnoea | 14 (12%) | 5 (4%) | 0 |
| Dizziness | 14 (12%) | 0 | 0 |
| Chills | 14 (12%) | 0 | 0 |
| Weight decreased | 13 (11%) | 4 (3%) | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 13 (11%) | 2 (2%) | 0 |
| Decreased appetite | 12 (10%) | 4 (3%) | 0 |
| Anaemia | 10 (9%) | 42 (37%) | 3 (3%) |
| Tachycardia | 9 (8%) | 3 (3%) | 0 |
| Blood creatinine increased | 8 (7%) | 4 (3%) | 0 |
| Pain in extremity | 8 (7%) | 3 (3%) | 0 |
| Platelet count decreased | 7 (6%) | 6 (5%) | 26 (23%) |
| Confusional state | 7 (6%) | 3 (3%) | 0 |
| Hypogammaglobulinaemia | 7 (6%) | 3 (3%) | 0 |
| Hypoxia | 5 (4%) | 3 (3%) | 1 (1%) |
| White blood cell count decreased | 4 (3%) | 16 (14%) | 21 (18%) |
| Hypophosphataemia | 4 (3%) | 15 (13%) | 0 |
| Pneumonia | 4 (3%) | 8 (7%) | 1 (1%) |
| Hyponatraemia | 4 (3%) | 4 (3%) | 1 (1%) |
| Acute kidney injury | 4 (3%) | 3 (3%) | 3 (3%) |

(Table 3 continues in next column)

| | Grades 1–2 | Grades 3 | Grades 4 |
|---|---|---|---|
| (Continued from previous column) | | | |
| Lymphocyte count decreased | 3 (3%) | 1 (1%) | 3 (3%) |
| Urinary tract infection | 6 (5%) | 4 (3%) | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 2 (2%) | 3 (3%) | 0 |
| Hypertension | 2 (2%) | 2 (2%) | 1 (1%) |
| Encephalopathy | 2 (2%) | 1 (1%) | 4 (3%) |
| Neutrophil count decreased | 1 (1%) | 11 (10%) | 28 (24%) |
| Infection | 1 (1%) | 4 (3%) | 1 (1%) |
| Thrombocytopenia | 1 (1%) | 3 (3%) | 11 (10%) |
| Weight increased | 1 (1%) | 3 (3%) | 0 |
| Pancytopenia | 1 (1%) | 2 (2%) | 1 (1%) |
| Febrile neutropenia | 0 | 16 (14%) | 3 (3%) |
| Neutropenia | 0 | 7 (6%) | 16 (14%) |
| *Clostridium difficile* infection | 0 | 5 (4%) | 0 |
| Blood fibrinogen decreased | 0 | 4 (3%) | 0 |
| Hyperbilirubinaemia | 0 | 3 (3%) | 0 |
| Immunodeficiency | 0 | 3 (3%) | 0 |
| Prostate cancer | 0 | 3 (3%) | 0 |
| Mental status changes | 0 | 3 (3%) | 0 |
| Sepsis | 0 | 0 | 4 (3%) |
| Cardiac arrest | 0 | 0 | 3 (3%) |
| Multiple organ dysfunction syndrome | 0 | 0 | 3 (3%) |

Grade 1–2 adverse events reported in 10% or more of patients and grade 3 or 4 events reported in 2% or more of patients are shown.

***Table 3*: Adverse events occurring any time after tisagenlecleucel infusion in the safety analysis set (n=115)**

table 3. 안전성 분석 set에서 tisagenlecleucel 투여 후 발생하는 이상사례

▶ CRS, Neurological Events

- 첫 번째 CRS 해결에 걸리는 시간의 중앙값은 7일(IQR5-9)이었으며, 모든 신경학적 증상 해결에 걸리는 시간의 중앙값은 13일(IQR 5-36)임.
- 신경학적 증상을 경험한 23명의 환자 중 19명(83%)는 CRS를가지고 있었으며, 그 중 심각한 신경학적 증상을 경험한 13명의 환자 중 8명(62%)도 CRS를 가지고 있었음.
- 사이토카인 방출 증후군 3급 환자 17명 중 8명과 4급 환자 9명 모두, 3급 신경학적 증상을 경험한 13명의 환자가 3개월째 무반응이었음.

▶ lactate dehydrogenase

- 티사젠렉류셀 투여 전 3-4등급 혈소판 감소증을 가진 16명의 환자 중 15명은 3개월째에 무반응이었음. 16명 중 5명은 젖산 탈수소효소의 농도가 정상이었으며 5명은 ULN의 1~2배, 6명은 ULN의 2배 이상이었음.
- 연구 항목에서 bulky disease를 가진 9명의 환자 모두가 선별 검사에서 젖산탈수소효소 농도가 높았음.

**•Discussion**

▶ 일변량과 다변량 분석을 통해 무반응자와 3개월 차의 주입 전 높은 젖산 탈수소효소의 농도의 혈청과 연관이 있으며, PFS과 OS기간이 짧고, 심각한 사이토카인 방출 증후군이 있음을 확인함.

- 젖산 탈수소 효소의 농도 상승, 종양 표지자, 대사활동, 질병 공격성은 DLBCL과 기타 B 세포 림프종 환자의 나쁜 예후와 관련이 있음.

▶ 혈청 바이오 마커의 일변량 분석을 통해 C-반응성 단백질과 페리틴이 심각한 CRS과 신경학적 증상과 관련이 있음을 확인함.

- 주입 후 한 달 동안 혈청 바이오마커의 평균 시간은 CRS의 등급이 증가함에 따라 증가함.

## Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial.

Fukuhara et al., Int J Hematol. 2023 Feb;117(2):251-259.

**목적**

2개 라인 이상의 치료를 받은 재발성/불응성(relapsed/refractory, r/r) 소포성 림프종(follicular lymphoma, FL) 환자를 대상으로 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 유효성 및 안전성 평가

**연구 방법**

**•Study Design**

: ELARA (NCT03568461)

: 단일군, 공개, 다기관, 임상 2상 연구 (24개월)

**•Subject**

▶ 항 CD20 항체요법과 알킬화제 요법의 치료를 받았으나 재발 및 불응을 보이는 18세 이상의 FL 환자군 대상

**•Intervention**

▶ 0.6~6×$10^8$ 용량의 CAR T cell 투여

▶ 티사젠렉류셀 주입 전 질병 상태 평가

▶ 티사젠렉류셀 주입 1주 전 환자 체내 림프구 제거

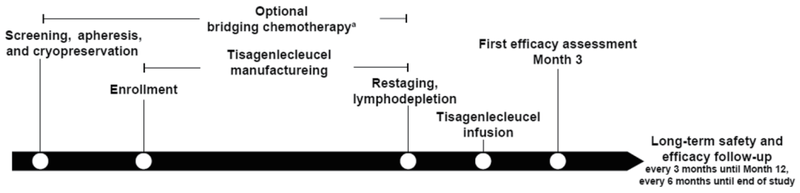



Fig1. 연구 디자인

**•Outcome Measures**

▶ 1차 평가 변수: 완전 반응률(complete response rate, CRR)

▶ 2차 평가 변수: 객관적 반응률(overall response rate, ORR), 반응지속기간(Duration of response, DOR), 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS), 전체 생존율(overall survival, OS), 안전성, 세포 동력학

* 완전반응(complete response, CR)이나 부분반응(partial response, PR)이 있는 환자를 반응이 있는 환자로 간주함.

* 진행 병변, 안정 병변, 불명 병변 상태의 환자는 반응이 없는 환자로 간주함.

▶ 주입 후 1년차까지 3개월마다, 2년차부터 연구종료(24개월)까지 6개월마다 진행.



**결과**

▶ 2021.03.29.까지 9명의 환자가 티사젠렉류셀을 주입 받았으며, 그 중 1명은 주입 전 측정 가능한 질병의 부재로 유효성 평가에서 제외됨.

**•Efficacy**

▶ 1차 평가 변수인 CRR은 100% (Fig 2) 였음.

▶ 2차 평가 변수인 DOR, PFS, OS는 중앙값을 도달하지 않음. (Fig 3)

* 주입 후 9개월에 DOR은 85.7%, 12개월에 85.7%, OS는 100% 였음.

▶ 주입 후 93일차에 CR을 보인 환자 1명은 289일차에 재발함.

**A Best overall response rate by IRC and local assessments**

| | Patients (N=8) | |
|---|---|---|
| Response rate, % | IRC assessment | Local assessment |
| CRR (95% CI) | 100 (63.1–100) | 100 (63.1–100) |
| ORR (95% CI) | 100 (63.1–100) | 100 (63.1–100) |

**B Swimmer plot of overall response status by IRC assessment**

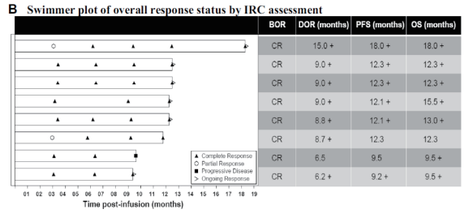



Fig 2. 반응 및 생존 결과

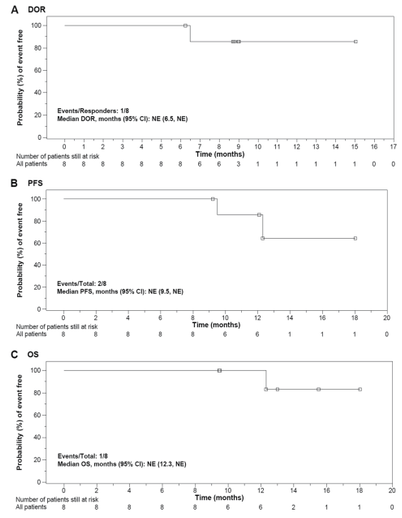



Fig 2. 반응 및 생존 결과

**•Safety**

▶ 9명의 환자 모두 모든 등급의 이상반응(adverse event, AE)을 경험하였으며, 최소 하나는 3등급 이상을 경험함.

▶ 가장 흔한 AE는 모든 등급의 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS)(66.7%), 호중구감소증(66.7%), 저감마글로블린혈증(55.6%), 혈소판감소증(44.4%)였음.

▶ 3등급 이상의 가장 흔한 AE는 호중구감소증(66.7%), 열성호중구감소증(33.3%), 림프구감소증(33.3%), 저인산혈증(33.3%)였음.

▶ 주입 후 8주 이내에 환자의 66.7%가 CRS를 경험하였으며, 모두 1등급 또는 2등급이었음 또한 주입 후 8주 이내에 심각한 신경학적 사건은 관찰되지 않음. (Table2)

▶ 368일차에 환자 1명이 CRS 2등급을 경험하였으며, 375일차에 사망함.

| Adverse events post-infusion *n* (%) | Patients (*N* = 9) |
|---|---|
| Any AEs (all grade) | 9 (100) |
| Suspected to be treatment-related | 9 (100) |
| Grade ≥ 3 AEs | 9 (100) |
| Suspected to be treatment-related | 6 (66.7) |
| Serious AEs | 2 (22.2) |
| Suspected to be treatment-related | 2 (22.2) |
| Deaths within 30 days post-infusion | 0 (0.0) |
| Deaths > 30 days post-infusion | 1 (11.1)[a] |

Table 1. 종합 안전성 프로파일

| AESI[a] within 8 weeks post-infusion, *n* (%) | Patients (*N* = 9) | |
|---|---|---|
| | All grades | Grade ≥ 3 |
| Cytokine release syndrome | 6 (66.7) | 0 (0.0) |
| Serious neurological events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections | 1 (11.1) | 1 (11.1) |
| Tumor lysis syndrome | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Prolonged depletion of normal B cells or agammaglobulinemia | 3 (33.3) | 0 (0.0) |
| Hematological disorders including cytopenias[b] | 8 (88.9) | 8 (88.9) |
| Neutropenia | 4 (44.4) | 4 (44.4) |
| Thrombocytopenia | 4 (44.4) | 2 (22.2) |
| Lymphopenia | 3 (33.3) | 3 (33.3) |
| Febrile neutropenia | 2 (22.2) | 2 (22.2) |

Table 2. 치료와 관련없는 AESI
(adverse events of special interest)

**결과**

**•Discussion**

▶ 일본인 환자의 경우 CRR이 100%로 높은 지속 반응률을 보임.

▶ 주입 후 8주 이내 3등급 이상의 CRS나 심각한 신경학적 손상은 보고되지 않음.

▶ 주입 후 375일째에 1명의 환자가 사망함 티사젠렉류셀과의 인과관계는 확인되지 않았으나, 면역학적 이상으로 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS)이 유발되었을 가능성이 있음.

▶ 환자의 수(n=9)가 적고, 추적기간(중앙값 13.6개월)이 상대적으로 짧기 때문에 티사젠렉류셀의 실제 역할을 입증하기에 한계가 있음.

▶ 티사젠렉류셀의 ELARA 일본 하위 집합의 분석 결과는 전체 ELARA 연구 모집단의 분석 결과와 일치함.



## Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial.

Fukuhara et al., Int J Hematol. 2023 Feb;117(2):251-259.

**목적**

•임상 2상 ELARA trial에서 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)투여 받은 재발성/불응성 소포성 림프종(FL) 환자들의 장기간 추적 관찰을 통해 치료의 다양한 고위험 임상적 특성 지닌 환자들에 대한 치료 효과와 관련한 바이오마커(Biomarker) 및 약물동태학적 분석을 수행하고 장기 반응 지속성 및 안전성 프로파일을 평가함.

**연구 방법**

**연구 설계**

**•Trial design**

▶ ELARA(NCT03568461)는 재발성/불응성(relapsed/refractory, r/r) 소포성 림프종(Follicular Lymphoma, FL)(1-3A등급)을 가지며, anti-CD20 항체와 알킬화제를 포함한 최소 2회 이상의 이전 치료를 받았거나, 자가 조혈모세포 이식(Autologous stem-cell transplant, autoSCT) 후 재발한 18세 이상 환자를 대상으로, 티사젠렉류셀에 대한 단일군, 공개, 다기관, 임상 2상 연구임.

▶ 가교 화학요법(bridging chemotherapy)이 허용됨.

▶ 림프구고갈(Lymphodepleting, LD) 화학요법 후, 환자들은 단일 투여량의 티사젠렉류셀(0.6-6.0×$10^8$ CAR+ viable T cells을 단일 용량으로 투여받음.

**•Biomarker analyses**

▶ 임상 및 질병 요인(clinical and disease factors), 혈액 가용성 생체지표(blood soluble biomarkers), 종양 미세환경(tumor microenvironment, TME), 순환하는 혈액 세포(circulating blood cells)들을 분석하여 임상반응 및 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)과의 연관성을 조사함.

▶ 대사정도를 반영한 종양의 전체 크기(total metabolic tumor volume, TMTV)를 알 수 있는 정량적인 종양 부담(tumor burden)은 FDG-PET/CT로 평가함.

▶ 종양 침윤 T세포(tumor-infiltrating T cell)*, 단핵구, 골수 유래 억제 세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)의 TME에서 탈진지표(exhaustion markers) 발현을 형광 면역조직화학염색법(fluorescence immunohistochemistry)을 통해 측정함.

* lymphocyte activation gene 3(LAG3), programmed cell death protein-1(PD-1), T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3(TIM-3)

▶ 티사젠렉류셀 투여 환자 97명 중 96명의 기저 종양 조직을 사용할 수 있었으며, 그 중 67명은 티사젠렉류셀 주입 1년 미만 전(57/67명) 또는 1년 이상 전(10/67명)에 얻은 LAG3+ CD3+ 생체치표의 정량화된 값을 가짐. 또한, 모든 환자는 티사젠렉류셀 주입 전과 LD화학요법 전에 말초혈액 샘플이 채취되어 순환하는 T, B, NK세포 등이 정량화됨.

**•Pharmacokinetics**

▶ 말초혈액에서 정량적 중합효소 연쇄반응(Quantitative polymerase chain reaction, qPCR)을 사용하여 형질도입 유전자(transgene) 수준을 측정하여 평가함.

**•Statistical analyses**

▶ Kaplan-Meier method: 무진행생존기간(PFS), 반응지속기간(DOR), 전체 생존(Overall survival, OS), 그리고 다음 항암치료까지 걸리는 시간(Time to next treatment, TTNT)을 추정함.

▶ 단변량 및 다변량 콕스 모델 분석(Univariate and multivariate Cox model analyses): 생체지표 및 임상/질병 특성과 PFS의 연관성을 탐색하는 데 사용함.

| | | |
|---|---|---|
| 연구 방법 | 연구 설계 | ▶ 분석에 포함된 변수: 종양 부담과 기타 임상적 요인, TME 특성, 혈액 T, B, NK 세포 수, 사이토카인 및 기타 가용성 임상 실험실 측정값, 그리고 말초혈액 T 세포의 면역표현형<br>▶ Spearman 상관 계수(Spearman correlation coefficient)를 통해 기저 종양 부담과 사전 LD 혈청 사이토카인 수준 간의 상관관계를 정량화함.<br>▶ Phoenix WinNonlin 버전 6.4(Pharsight Corp., St. Louis, MO)를 사용한 비구획법을 통해 CAR T 세포의 체내 노출 매개변수(세포 동태)를 추정함.<br>▶ 모든 데이터 분석은 SAS(버전 9.4) 및 RStudio(2022)를 사용하여 수행함. |
| 결과 | 결과 요약 | •2022년 3월 29일 기준으로 119명의 환자가 선별되었고, 그 중 98명이 등록되어 97명에게 티사젠렉류셀을 주입함. 주입 후 data cut off까지 추적관찰 기간의 중앙값은 28.9개월이었음.<br>•연구 참여 시점에서, 이전 요법의 중앙값은 4회였으며, 환자의 36%(35/97명)가 이전에 autoSCT를 받았고, 78%(76/97명)가 마지막 항암 치료에 불응성이었음.(71% [69/97명] ≥ 이전 치료 2회), 환자의 63%(61/97명)는 최초 항-CD20 병용 요법 후 2년 내에 질병 진행이 있었음(POD24*).<br>* POD24(Progression of disease within 2 years): 이전 치료 후 2년 이내 재발<br>•유효성 분석은 독립적인 심사위원회(Independent review committee, IRC)에 따라 주입 시 측정 가능한 질병을 가진 94명의 환자가 포함되었으며, 안전성 분석은 티사젠렉류셀을 주입받은 모든 97명의 환자에 대해 수행됨.<br><br>**•Efficacy**<br>▶ r/r FL 환자들이 티사젠렉류셀 주입을 받은 후의 추적 관찰에서 이차 평가변수(secondary endpoints)인 PFS, DOR, OS, TTNT은 도달하지 않았음.<br>▶ 전체 환자의 24개월 PFS 비율의 추정치는 57.4%(95% CI, 46.2-67.0)이었으며, 완전반응(complete response, CR) 환자의 24개월 DOR, OS 추정치는 각각 77.8%(95% CI, 64.7, 86.5), 87.7%(95% CI, 78.3-93.2)였음. 전체 환자의 TTNT 중앙값은 도달하지 않았으며, 24개월 TTNT 추정치는 69.7%(95% CI, 58.7-78.3)였음.<br>▶ 25명(31%)의 환자에서 재발이 발생함. 재발까지 걸린 시간의 중앙값은 121.5일(range 43-635)이었음.<br>▶ 티사젠렉류셀은 고위험의 기저 질환 특성을 가진 환자(POD24[전체 반응률(Overall response rate, ORR) 82%, 완전 반응률(Complete response rate, CRR) 59%], 큰 TMTV에 따른 높은 종양 부담[ORR 75%, CRR 40%], 거대 종양(bulky disease)[ORR 85.5%, CRR 64.5%], 높은 소포성 림프종 국제진단지표(Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) 점수[ORR 80.7%, CRR 61.4%], 이중 불응성[ORR 84.6%, CRR 66.2%])들을 포함한 모든 환자들에게서 높은 비율로 지속적인 반응을 유도함.<br><br>**•Safety**<br>▶ 장기 추적 분석에서 관찰된 티사젠렉류셀의 안전성 프로파일은 기존에 발표되었던 보고서와 일치하였으며, 새로운 안전성 실마리 정보나 치료와 관련된 사망률은 관찰되지 않음.<br>▶ 투여 후 모든 시점에서 발생한 모든 등급의 감염은 16명(16.5%)의 환자에서 발생했으며, 그 중 9명(9.3%)은 3등급 이상의 감염을 경험함.<br>▶ 투여 후 6개월 차에 모든 혈구감소증(cytopenias, 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 림프구감소증)이 해결될 확률(2등급 이하의 실험실 결과로 정의됨)은 82.0%였으며, 24개월 차에는 96.7%였음.<br>▶ 모든 등급의 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia)은 11명(11.3%)의 환자에서 경험되었으며, 그 중 1명(1%)은 3등급 이상의 증상으로 보고됨. |

| | | |
|---|---|---|
| 결과 | 결과 요약 | **Supplemental Table 4. Selected AESI, Anytime Post Infusion Suspected to Be Related to Tisagenlecleucel** |

| | All Patients,[a] N=97 | |
|---|---|---|
| | All Grades, n (%) | Grade ≥3, n (%) |
| No. of patients with at least 1 AE | 73 (75.3) | 45 (46.4) |
| CRS[b,c] | 47 (48.5) | 0 |
| Hematological disorders including cytopenias | 45 (46.4) | 43 (44.3) |
| Neutropenia | 23 (23.7) | 23 (23.7) |
| Anemia | 13 (13.4) | 7 (7.2) |
| Thrombocytopenia | 6 (6.2) | 5 (5.2) |
| Infections | 16 (16.5) | 9 (9.3) |
| Hypogammaglobulinemia | 11 (11.3) | 1 (1) |
| Serious neurological adverse events | 8 (8.2) | 2 (2.1) |
| ICANS | 4 (4.1) | 1 (1) |
| Encephalopathy | 3 (3.1) | 1 (1) |
| Dyskinesia | 1 (1) | 0 |
| Muscular weakness | 1 (1) | 0 |
| Tremor | 1 (1) | 0 |

[a]All patients infused with tisagenlecleucel. [b]CRS was graded using Lee scale 2014. [c]Refers to first CRS episode only.
AE, adverse event; AESI, AE of special interest; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

▶ 또한, 2명의 환자에서 티사젠렉류셀 주입 후 8주 이후에 심각한 신경학적 사건이 발생함. 그 외의 신경계 이상반응(neurological event)은 데이터 수집 종료 시점(data cut off)에 해결됨.
- 환자 1명은 4등급의 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)을 앓고 있던 환자에서 진행 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 발생하여 안락사(euthanasia)를 선택한 후 사망함. 나머지 1명은 사망 당시 혈구 탐식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)으로 인한 뇌병증(encephalopathy)이 진행 중이었음.

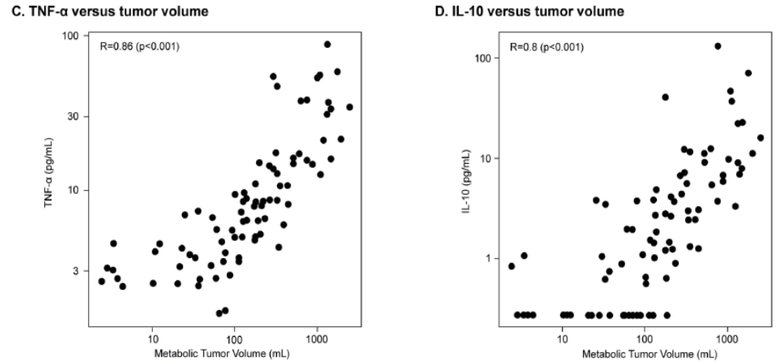
▶ 22명의 환자(22.7%)가 티사젠렉류셀 투여 후 안정적인 질환 상태 또는 질환 진행으로 인하여 1개 이상의 새로운 항암 약물(antineoplastic medication)을 받았음.
▶ 2명의 환자는 장기추적조사 기간 동안 이차 악성종양(편평세포암종 및 방광 전이성 세포암종)이 관찰되었으며, 이 업데이트된 2년의 추적 기간 동안 3건의 새로운 사망이 발생했음. 그러나 발생한 이차 악성종양이나 사망은 해당 티사젠렉류셀 치료와 관련 없는 것으로 간주됨.

**•Biomarker analysis**
▶ 기저 시점에서 종양 부담이 높을수록(LD화학요법 전, TMTV >240mL) 반응자들의 PFS와 DOR가 짧아지는 것으로 나타났으며, 특히 TME에서 종양 침윤성 LAG3+ exhausted T 세포(<3% of total CD3+ T cells) 비율이 낮은 환자들에서 PFS와 DOR이 길어지는 것과 유의미한 연관성이 있음이 확인됨.

**결과**

**결과 요약**

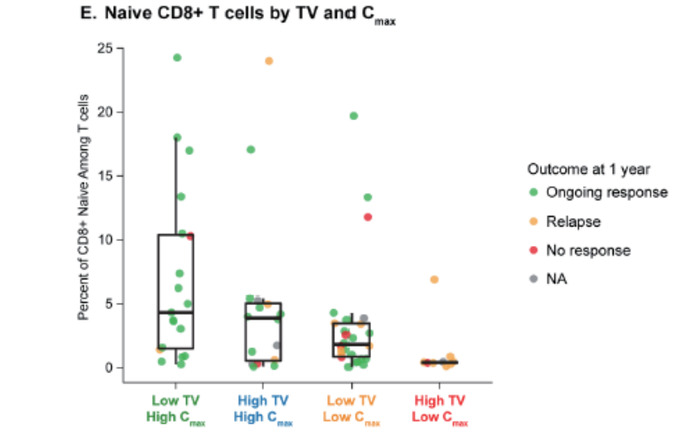
▶ TNF-α 및 IL-10 수치가 낮을수록 PFS가 연장되는 것으로 나타났으며, 혈액 샘플에서 T 및 B 세포와 다양한 사이토카인을 평가한 결과, 기저 종양 부담은 환자들의 LD치료 전 TNF-α 및 IL-10와 밀접한 상관관계가 있는 것으로 나타남(Spearman 상관 계수= 각각 0.86 및 0.8; 둘 다 $P<0.001$).




▶ 기저 시점에서 순환하는 naïve CD8+ T 세포(≥3.5% T 세포)의 비율이 높을수록 PFS와 DOR이 길어지는 것과 관련이 있음. 기저 종양 부피가 작고(≤240 mL), 최대 유전자 발현 농도($C_{max}$) (>4000 copies/μg) 높은 것은 PFS가 길어지는 것과 관련이 있으며,

- 기저 종양 부피가 크고(>240 mL) $C_{max}$가 높은 환자와 기저 종양 부피가 작고(≤240 mL) $C_{max}$x가 낮은(>4000 copies/μg) 환자들은 유사한 PFS를 보임.
- 또한 기저 종양 부피가 작고, 기준치보다 naïve CD8+ T 세포가 높은 환자는 다른 하위그룹보다 PFS가 더 길었음.

▶ 기준치보다 높은 CD8+ T 세포 수치(%)는 1년 후 지속적인 반응과 관련이 있으며, 종양 부피 및 $C_{max}$ 하위그룹에서 PFS가 길어지는 것으로 관찰됨.

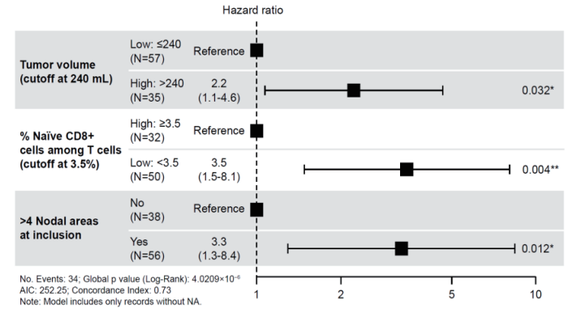





**결과**

**결과 요약**

▶ 다변량 분석 결과, 큰 종양 부피(TMTV>240 mL), 낮은 비율의 naïve CD8+ T 세포(<3.5% T 세포), 4개 이상의 결절 부위 침범이 더 좋지 않은 PFS 결과와 유의미한 연관성이 있음을 알 수 있음.




**Supplemental Figure 2. Multivariate analysis of clinical factors significantly associated with PFS.**

AIC, Akaike information criteria; CD, cluster of differentiation; NA, not available; PFS, progression-free survival.

**• Pharmacokinetics**

▶ 평가 가능한 97명의 환자 중, CAR 형질도입유전자의 지속성은 최대 925일까지 확인됨(중앙값: 210일, range 13-925일).

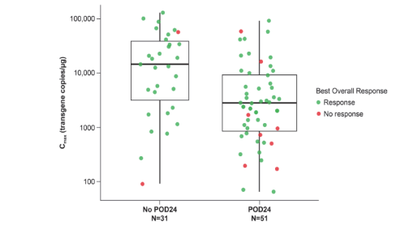
**Supplemental Table 5. Summary of Cellular Kinetic Parameters by Response at Month 3**

| Parameter | Statistics | CR/PR (N=78) | SD/PD/Unknown (N=13) | All Patients (N=91) |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}28d}$, (copies/μg × days) | n | 67 | 9 | 76 |
| | Geo-mean | 51,600 | 20,100 | 46,200 |
| | Geo-CV% | 308 | 7220 | 454 |
| | Fold difference (responders over nonresponders) | | 2.6 | |
| $AUC_{0\text{-}84d}$, (copies/μg × days) | n | 66 | 8 | 74 |
| | Geo-mean | 80,500 | 67,100 | 78,900 |
| | Geo-CV% | 273 | 555 | 289 |
| | Fold difference (responders over nonresponders) | | 1.2 | |
| $AUC_{0\text{-}180d}$, (copies/μg × days) | n | 64 | 6 | 70 |
| | Geo-mean | 105,000 | 89,200 | 104,000 |
| | Geo-CV% | 250 | 496 | 260 |
| | Fold difference (responders over nonresponders) | | 1.2 | |
| $C_{max}$, copies/μg | n | 71 | 11 | 82 |
| | Geo-mean | 4950 | 2100 | 4410 |
| | Geo-CV% | 472 | 1610 | 565 |
| | Fold difference (responders over nonresponders) | | 2.4 | |
| $T_{max}$, days | n | 71 | 11 | 82 |
| | Median | 10.0 | 13.1 | 10.7 |
| | Min, max | 1.91, 562 | 7.73, 54.8 | 1.91, 562 |
| $T_{last}$, days | n | 75 | 12 | 87 |
| | Median | 336 | 107 | 210 |
| | Min, max | 13.0, 925 | 18.7, 918 | 13.0, 925 |

n, number of patients with nonmissing values. Geo-CV% = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1) × 100.

AUC, area under the curve; $C_{max}$, maximum transgene level; CR, complete response; CV, coefficient of variation; exp, exponent; Geo, geometric; max, maximum; min, minimum; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; $T_{last}$, time to last quantifiable concentration following dosing; $T_{max}$, time to maximum transgene level.

**Figure 5**
**A. qPCR cellular kinetic parameters by POD24 in tisagenlecleucel infused set**




▶ 완전반응(complete response, CR) 및 부분반응(Partial response, PR))의 0일부터 84일까지의 농도-시간곡선 아래 면적(Area under the curve, AUC은 무반응자 안정적인 질환 상태 또는 질환 진행와 유사했음.

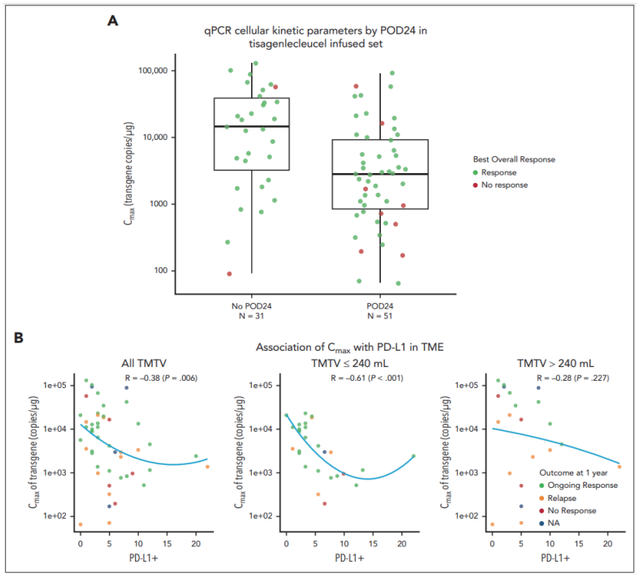
▶ 반응자의 0일부터 28일까지의 AUC와 $C_{max}$의 기하 평균값은 무반응자에 비해 약 2.4배 더 높았음. 그러나 높은 개인 간 변동성과 적은 수의 무반응자, 반응자와 무반응자 사이에 관찰된 중첩 확장 범위를 고려할 때, 노출 차이를 해석함에 있어 주의를 기울여야 함.

▶ POD24가 있거나 POD24가 없는 환자의 경우, $C_{max}$의 기하 평균은 각각 2700 copies/μg, 9890 copies/μg이었음. 그러나 POD24가 없는 환자보다 낮은 확장에도 불구하고, POD24가 있는 환자에서 반응이 관찰됨. 모든 환자와 마찬가지로 POD24 환자에서 CAR 형질전환 유전자의 지속성은 최대 925일(중앙값: 184일, range 13~925일)까지 검출됨.

▶ TME에서의 PD-L1 발현과 확장 사이에는 음의 연관성을 나타냄.

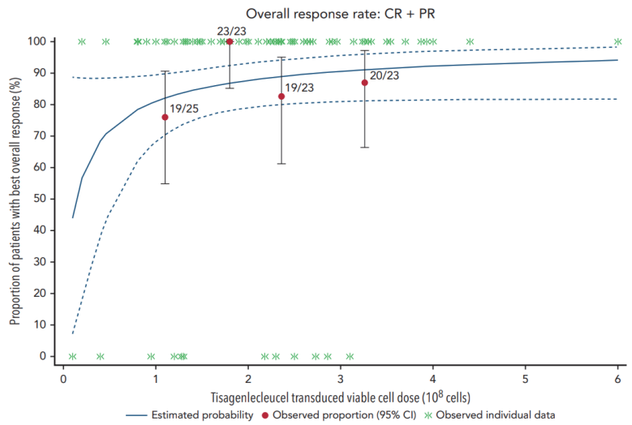
결과

결과 요약

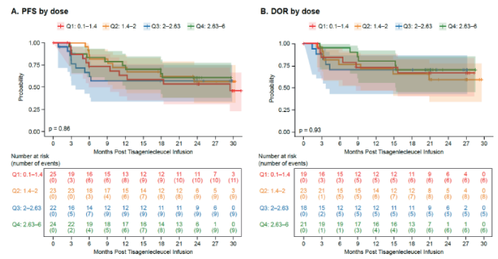



**•Dose-response relationship**

▶ 로지스틱 회귀 분석 결과, 용량-반응 관계(dose-responese relationship)에 대한 강력한 증거는 확인되지 않음.

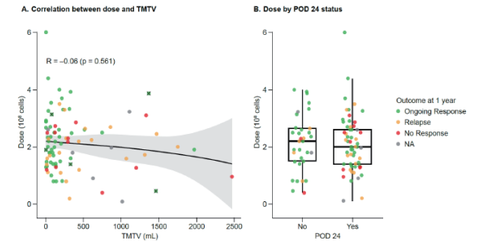



▶ $1.0\times10^8$ 세포 미만의 용량에서 저용량으로 갈수록 반응이 감소하는 경향이 관찰되었으나, 무반응자 수가 적기 때문에 결과 해석에 있어 주의를 기울여야 함. 넓은 용량 범위에서는 양호한 반응이 관찰됨.




**Supplemental Figure 3. Dose was not significantly associated with clinical outcomes.**

(A) PFS by dose. (B) DOR by dose. DOR, duration of response; PFS, progression-free survival; Q, quarter.




**Supplemental Figure 4. Dose did not show strong correlations with baseline variables.**

(A) Correlation between dose and TMTV. (B) Dose by POD 24 status. NA, not available; POD 24, progression of disease within 24 months from first immunochemotherapy; TMTV, total metabolic tumor volume.

▶ 또한 용량은 PFS 또는 DOR과 관련이 없었으며, TMTV 및 POD24 상태와 같은 기준치 특성은 용량 반응과 상관성이 없었음.

**•Discussion**

▶ ELARA 임상시험의 최신 업데이트 데이터 결과, 이전에 치료경험이 많은 r/r FL 환자들이 티사젠렉류셀 치료에 대해 양호한 안전성 프로파일과 함께 높은 반응률과 지속되는 관해를 통해 계속해서 입증하고 있음. 2년 이상의 추적관찰 결과 DOR, PFS, OS, TTNT 중앙값에는 도달하지 못함. 그러나 고위험 임상적 특성(POD24, 대사정도를 반영한 종양의 부피가 큼, 거대 종양, 이중 불응성, 높은 FLIPI 점수)을 가진 환자를 포함한 대부분의 환자에서 지속적인 항종양 유효성이 관찰되었으며, 이러한 장기적인 유효성은 r/r FL을 가진 광범위한 환자 집단에서의 티사젠렉류셀 사용을 뒷받침함.

▶ ELARA 시험의 환자들은 다른 표준 치료(standard of care, SOC) 옵션보다 개선된 효능을 보였고, 이는 실사용증거(real-world evidence, RWE)와의 비교 분석에서도 확인되었음. 이번 연구에서의 다양한 바이오마커 분석은 PFS의 예후 인자를 제공하지만, 티사젠렉류셀 유익성이 더 큰 환자를 선택하는 기준은 해당 데이터로 완전히 설명할 수 없는 다양한 요소를 포함함. 그럼에도 불구하고 이번 연구 결과는 종양 미세환경(TME)에서 낮은 LAG3+ exhausted T cells와 감소된 염증 상태(TNF-α 및 IL-10 수준 감소)가 PFS와 DOR의 개선과 연관이 있음을 시사함. 이러한 결과는 임상 의사 결정에 대한 추가적인 상관분석이 필요함.

▶ r/r FL 환자들에 대한 새로운 치료 옵션의 개발이 진행됨에 따라, 특히 CAR T세포 치료 후 재발한 환자들에서 효과적인 치료 순서를 결정하는 것이 앞으로의 중요한 과제임. 장기추적관찰 및 실사용 데이터(real world data, RWD)는 이러한 환자들에 대한 최적의 치료 순서를 파악하고 이전 치료 요법과 환자 관련 기준이 이용 가능한 치료 옵션에 어떤 영향을 미치는지를 이해하는데 도움이 될 것임 .

▶ 종합적으로 ELARA 연구에서 2년 이상의 장기추적관찰을 통해 티사젠렉류셀이 r/r FL 성인 환자에서 주목할 만한 안전성 프로파일과 함께 상당히 임상적 유익성을 지속적으로 제공하고 있음을 입증하여 새로운 표준 치료(SOC)의 가능성을 보여 주었음.

[Review Articles]

## The Implementation of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy in Pediatric Patients: Where Did We Come From, Where Are We Now, and Where are We Going?

Tristan Knight E, Olalekan Oluwole, Carrie Kitko

Clinical Hematology International Vol. 6, Issue 1, 2024

**개요**

- CAR T세포 치료제의 출현은 소아 종양학에 혁신적인 시대를 열었으며 및 재발성/불응성(relapsed/refractory, r/r) 혈액암(Hematlogic Malignancies)을 앓는 젊은 환자들에게 잠재적으로 효과있는 치료법을 제공함.
- 일반적인 종양 치료제 개발 과정은 성인 대상으로 연구되고, 이후에 소아로 확장하지만, CAR T세포 치료는 소아와 성인 환자 모두에서 동시에 시험되었음.

‹성인, 소아 환자 모두에서 동시적 시험 추진의 주요 요인›

① B세포 유래 악성종양이 소아에서 비교적 더 흔하며, B세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL)은 소아 암 진단의 약 25% 차지. 반면 성인에서는 연간 새롭게 발생 암 진단의 0.5% 미만 차지함.

② B세포 ALL은 성인보다 소아에서 더 균일한 질병으로, 돌연변이 부담이 낮고 돌연변이 배열이 덜 이질적이어서 연구 설계와 해석이 더 간단함.

③ 만성 림프구성 백혈병(CLL) 치료하려는 초기 시도는 기대한 만큼의 결과를 얻지 못했으며, 이에 따라 소아 B-ALL 및 성인 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 연구로의 전환이 이루어짐. B-ALL은 다른 CD19 양성 악성종양(CLL 및 B계열 림프종)보다 CAR T세포 치료에 특히 민감한 것으로 나타남.

- CAR T세포 치료제의 초기 임상시험은 주로 소아 환자에게 초점을 맞췄지만, r/r 악성종양을 가진 성인 환자의 수가 더 많아 성인 임상시험의 가속화와 성인 대상 치료 적응증 확장이 이루어짐.

* 현재 미국 식품의약국(FDA)에서 소아용으로 승인된 CAR T세포 치료제는 티사젠렉류셀(Tisagenlecleucel) 하나뿐이며, 성인용으로는 여섯 가지 제품이 승인되었음. 이 제품들은 CD19 외에도 다양한 항원을 표적으로 하며, 다양한 질병에 대해 승인. 소아와 성인 간의 임상시험 수에서도 큰 격차가 있으며, 이는 특히 새로운 임상시험 개시와 소아 환자 등록에 있어 두드러짐.

- 따라서 소아와 성인 인구 간에는 특히 임상시험 개시 및 소아 환자 등록과 관련하여 격차가 커지고 있으며, CAR T세포 치료제 독성의 단기 및 장기 합병증에 대한 경험과 이해에도 차이가 존재.
- 이에, 해당 리뷰 논문은 이러한 영역에 관련한 문헌을 수집하여 특정 임상 상황과 소아 환자에서 발생하는 합병증에 대한 추가 정보를 찾고자 하는 임상의(clinician)에게 정보와 지침을 제공하고자 함.



### r/r B-ALL 소아 환자에 초점을 둔 초기 임상시험(CTL109)

▶ 2013년, r/r B-ALL 소아 환자를 치료하기 위한 CAR T세포 치료제 'CTL109' 사용한 연구가 최초로 공표됨.

- 두 명의 소아 환자(7세, 10세)에 주입하였으며, 두 명 모두 초기에 완전 관해(complete remission, CR)에 도달함. 이후 한명의 환자는 CR를 유지, 다른 한 명은 2개월 후 CD19-음성 재발함.
- 두 환자 모두 사이토카인 방출 증후군(cytokine-release syndrome, CRS)이 발생했으며, 그 중 한명은 스테로이드 치료 실패 후 etanercept와 토실리주맙(tocilizumab)을 이용해 사이토카인 차단이 필요 했음. 해당 사례는 사이토카인 차단을 목적으로 토실리주맙(tocilizumab)을 투여한 첫 번째 사례로 보고되어, 이후 토실리주맙(tocilizumab) 투여는 표준 치료법으로 사용됨.

▶ 위의 두 소아 환자는 CTL109와 관련된 대규모, 단일 기관, phase I/IIA 연구의 일부였으며 본 연구에는 총 30명의 소아 및 성인 환자가 등록 됨(5~22세 환자 25명, 26~50세 환자 5명). 소아 코호트에서 치료받은 환자(n=25) 중 3명이 1차 재발, 22명이 2차 이상 재발 환자였음. 20명의 환자가 CTL109 주입 당시 감지 가능한 질병을 가지고 있었음.

- 연구 결과는 연령 코호트로 설명되어 있지 않지만, 90%(27/30명)가 1개월 차 평가에서 CR을 달성, 이 환자 중 26%(7/27명)가 주입 후 9개월 이내에 재발함(CD19-음성 질환 재발 3명, CAR-T 지속성 저하 3명, 진행성/재발성 질환 재발 1명).
- 주입 후 6개월 차에, 무사건 생존률(event-free survival, EFS)은 67%(95CI, 51-88%), 전체 생존율(overall survival, OS)은 78%(95%CI, 65-95%)였음.
- 주입 6개월 후 환자의 68%에서 검출 가능한 순환 CTL019 세포가 확인됨.
- 모든 환자들은 CRS를 경험했으며, 그 중 27%는 토실리주맙(tocilizumab) 치료가 필요한 중증 CRS를 경험함.

### 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)

**• "ELIANA" clinical trial (CCTL019B2202/ NCT02435849)**

▶ CTL109 초기 임상시험의 성공을 바탕으로 글로벌, 다기관 임상시험이 시작됨.

- 소아, 청소년(초기 적격성 심사 당시 3세~초기 진단 당시 21세)을 대상으로 유효성을 조사함.
- 투여 대상은 CD19 양성 ALL이면서, 유도치료와 재유도에 불응성이고, 2차 이상의 치료에도 재발, 조혈모 줄기세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 후 재발, HSCT가 고려되지 않는 질환이 있어야 했음. 그리고 이전에 최소 2회 이상 티로신인산화효소 억제제(tyrosine kinase inhibitor)를 투여 받은 적 있는 필라델피아 염색체 양성(Ph+)인 ALL환자도 자격이 주어졌음.
- 주입된 75명의 환자 중 6개월 차 EFS 73%(95%CI, 60-82%), OS 90%(95%CI, 81-95%), 1년 차 EFS 50%(95%CI, 35-64%), OS 76%(95%CI, 63-86%)로 나타남.
- 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) 주입 환자 중 절반 이상(61%, n=46)이 치료 이전에 HSCT를 받은 적 있었음. CRS는 77%(n=58)에서 발생했으며, 3등급과 4등급 CRS는 각각 21%(n=16)와 25%(n=19)에서 관찰되어 코호트의 47%(n=35)에서 중환자실 입원이 필요했음. 토실리주맙(tocilizumab)은 참가자의 37%(n=28)에게 투여됨.
- 신경독성(Neurotoxicity)은 40%(n=30)에서 발생했으며 4등급은 나타나지 않았지만, 13%(n=10)에서 3등급 신경독성이 관찰됨. 감염과 혈액학적 회복 지연도 각각 43%(n=32)와 37%(n=28)로 흔하게 나타났으며, 직접적으로 기인한 사망은 발생하지 않았음.

▶ 2023년 초 업데이트 분석 발표(기존 연구 코호트의 3년 차 결과 조사)

- r/r B세포 ALL 소아 및 젊은 성인 환자 79명(이 중 일부는 이전에 보고된 1차 분석 후 등록)에서 EFS 34%(95% CI, 31-57%), OS 63%(95% CI, 51-73%)로 나타남.
- 이 후의 골수 이식에 대한 검열없이 2년 차 및 3년 차 무재발 생존율(relapse-free survival, RFS)은 각각 52.3%(95% CI, 39%-64%)와 47.8%(95% CI, 34.4-60%)로 나타남.
- 1차 분석과 비교하였을 때, 새로운 안전성 관련 사례는 발생하지 않았음.
- 감염은 가장 흔한 장기적인(eg. 주입 후 1년 이상), 3 또는 4등급 이상의 부작용으로 환자의 20%에서 발생함. 주입 후 1년 및 2년 차에 각각 71%(95% CI, 57.4-81.5%)와 59%(95% CI, 43.2-71.2%)에서 B세포 무형성증이 관찰되었으며, B세포 회복의 중앙값은 35.3개월 (95%, CI 22.9개월~추정불가)이었음.

### 소아 대상 적응증으로 FDA 승인 받은 CAR T세포 치료제

- 2017년 8월 30일, 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)은 불응성 B-ALL 또는 2차 재발이나 그 이후에 재발된 B-ALL을 가진 25세 이하 환자의 치료를 위한, 최초의CAR T세포 치료제로 FDA의 승인을 받음.
- 2024년 1월까지도 소아 환자에게 사용할 수 있는 유일하게 FDA 승인 받은 CAR T세포 치료제이며, 오직 하나의 적응증(r/r B- ALL)에서만 승인됨.
- 이후 백혈병 이외의 다른 적응증에 대해 추가적인 검토가 되었지만, 아직 소아 환자의 다른 적응증에 대해서는 승인되지 않음. 그러나 r/r B세포 비호지킨림프종(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)을 가진 소아 및 청소년에서 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상 2상, 단일군, 다기관 연구(NCT03610724)가 2021년에 완료되었으며, 해당 임상시험에는 총 33명의 환자가 등록되었지만 결과는 아직 발표되지 않았음.

### 소아 대상 적응증으로 FDA 승인 받지 못한 CAR T세포 치료제

- 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) 외에도 5개의 다른 CAR T세포 치료제(ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel, lisocabtagene maraleucel)가 성인 환자를 대상으로 FDA의 승인을 받았음.
- 그 중 ciltacabtagene autoleucel와 idecabtagene vicleucel은 다발골수종의 B세포 성숙화 항원(B-cell maturation antigen, BCMA)을 표적으로 하는 2세대 CAR T세포 치료제임. 소아 및 성인 B세포 ALL과 호지킨림프종(Hodgkin Lymphoma, HL) 및 NHL 환자에서 BCMA의 발현이 설명되었으나, 발현 양상이 매우 다양하기 때문에 특별히 주목 받는 치료 표적은 아닌 것으로 보임.
- axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel, lisocabtagene maraleucel은 현재 소아 환자를 대상으로 연구를 진행 중이며, ciltacabtagene autoleucel와 idecabtagene vicleucel은 소아 환자 대상의 연구는 문헌에 기술되지 않은 것으로 확인됨.

### 실제 환경(치료율이 낮은 환자군)에서의 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 효능

▶ r/r B세포 ALL을 앓고 있는 255명의 소아 및 젊은 성인 환자 대상 연구(평균 연령 13세, 범위 0.4~26세)

- 51명의 환자 중 86%가 초기 CR을 달성했으며, 6개월 및 12개월 차 EFS는 각각 69%와 52%, 6개월 및 12개월 차 OS는 각각 89%와 77%였음.
- CRS와 신경독성의 발생 빈도는 실제 분석에서 더 낮았으며, 각각 55%와 27%의 소아 환자에 발생, 핵심 임상시험(pivotal trial)에서는 77%와 39%가 발생함. 중증 독성 또한 흔치 않았으며, 3등급 이상 CRS는 16%, 3등급 이상의 신경독성은 9%로 나타남. 두 독성의 발생 시간 및 지속 기간도 핵심 임상시험과 실제 환경 사이에 본질적으로 동일했음.

▶ r/r B세포 ALL을 앓고 있는 200명의 소아 및 젊은 성인 환자 대상 연구(평균 연령 12세, 범위 0~24세)

- 대상 환자 중 185명에게 주입되었으며, 185명 중 85%가 CR을 달성했으며, 12개월 차 OS는 72%, EFS는 50%를 기록함.
- 해당 연구는 소아 환자를 낮은 질병 부담(eg. 5% 미만의 골수 림프구/ CNS1 또는 2, 골수외 질환 없음) 또는 높은 질병 부담(eg. 5% 이상의 골수 림프구, CNS 또는 골수외 질환 있음)으로 분류할 수 있었음. 질병 부담이 높은 환자는 질병 부담이 낮은 환자(12개월 차 OS 및 EFS 각각 85% 및 70%)나 질병이 발견되지 않은 환자(undetectable disease)(12개월 차 OS 95%, 12개월 차 EFS 72%(p< 0.0001))에 비해 12개월 차 OS 및 EFS가 더 나빴음(각각 58% 및 31%).
- 환자의 63%가 모든 등급의 CRS를 경험했고, 21%는 3등급 이상의 CRS를 경험했으며, 21%는 모든 등급의 신경독성, 7%는 3등급 이상의 신경독성을 경험함. 질병 부담이 큰 소아 환자일수록 CRS의 위험이 더 높았지만 신경독성은 발생하지 않았다는 증거가 있었음. 질병 부담이 높은 환자의 79%가 CRS를 경험한 반면 질병 부담이 낮은 환자는 51%, 질병이 발견되지 않은 환자(undetectable disease)는 41%가 경험함(p<0.0001). 유사하게, 질병 부담이 높은 사람의 35%에서 중증의 CRS가 관찰되었으며, 반면 질병 부담이 낮은 환자의 경우 10%, 질병이 발견되지 않은 환자(undetectable disease)는 0.4%가 관찰됨(p<0.0001). 반대로, 신경독성은 질병 부담과 상관관계가 없었음.

▶ 많은 소규모 실제 연구들이 진행되고 있으며, 일반적으로 유사한 데이터를 제시하여 소아 r/r B-ALL 환경에서 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 유효성과 안전성을 추가 검증하고 있음.



### 비정형적인 소아 환자군에서의 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)

▶ 중추신경계 질환(CNS DISEASE)

- CNS 또는 CNS 3 상태의 소아 환자는 신경독성의 위험을 높아질 수 있는 우려로 인하여 초기에는 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) 치료 대상이 아니었으나, 후속 연구 결과를 통해 해당 우려가 입증되지 않아 CNS 관련 환자의 신경독성 비율이 현저하게 높지 않은 것으로 판단됨. CNS의 존재 여부가 신경독성의 위험이 더 높다는 것을 나타내는 것은 아니지만, 상대적으로 더 높은 부담이 신경독성의 위험을 증가시키는 것으로 보이므로, 해당 모집단에서 CNS 질병 부담을 줄이기 위한 전략이 필요함.
- 또한 CNS 소아 환자(골수 연관 유무에 관계없이)는 골수 질환만 있는 소아 환자에 비해 장기적인 OS 및 EFS가 비슷하며, 비슷한 비율로 관해에 달성할 수 있는 것으로 확인됨.

▶ 유아 B-ALL(INFANT B-ALL)

- 유아 B세포 ALL 치료에 대한 CAR-T세포치료제 사용에 관하여 질병의 공격성, 백혈구 채집의 실질적 어려움, T세포 기능과 회복에 대한 우려, 독성 위험 및 계통 전환 위험 등이 고려 대상으로 주목되었으며, 이러한 잠재적 문제에도 불구하고 유아 B세포 ALL 환자들은 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)을 주입받아 여러 후향적 분석이 발표됨.
- 가장 큰 관련 연구는 38명의 소아 환자를 대상으로 하였으며, 이전에 치료경험이 많았음에도 불구하고 B세포 ALL을 가진 유아 28명은 1년 차 EFS 69%와 OS 84%를 달성함(해당 환자 중 66% HSCT, 37% 블리나투모맙(blinatumomab) 전신 치료를 받은 이력이 있음).
- 독성의 발생률이나 중증도, 재발률이 더 높은 연령의 소아 환자와 크게 다르지 않음으로 밝혀짐.

▶ 다운증후군(DOWN SYNDROME)과 B-ALL을 앓고 있는 소아 환자

- 다운증후군 및 r/r B-ALL을 가진 소아 환자 모집단은 HSCT를 받을 때 특히 좋지 않은 결과를 나타냈으며, 이는 독성 및 감염 합병증과 재발 위험 증가와 관련 있음. 흉선 기능 저하, 감소된 T 세포 수 및 기능 저하, 심폐 독성에 대한 더 큰 취약성 증가 및 염증성 면역 미세환경에 의해 초반에는 해당 소아 환자 그룹에서 CAR T세포 치료제의 안전성, 유효성 여부가 불분명했음.
- 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)을 투여 받은 16명의 다운증후군 환자를 포함한 후속 분석을 통해 CAR T세포를 효과적으로 제조하고 안전하게 투여할 수 있으며, 다운증후군이 없는 소아 환자와 거의 유사한 치료 결과를 얻을 수 있음을 보여줌.

### 소아 환자를 위한 CAR T세포 치료제 사용 시 특별한 고려사항

**• 백혈구성분채집술(LEUKAPHERESIS)**

- 소아 환자의 백혈구성분채집술은 임상적 및 기술적 도전과제를 제기하지만 CAR T세포 치료제 투여 환자에게만 해당되는 문제는 아님. 채집 방법, 화학요법(전해질 교체), 수집 시기 등의 권장사항을 담은 모범사례 가이드라인이 최근 발표됨.

**• 림프고갈(LYMPHODEPLETION)**

- CAR T세포 치료제를 투여 받는 소아에게는 여러가지 림프고갈요법이 일반적으로 사용되며, 림프고갈의 주요 목표는 (A) 림프구 생존을 촉진하는 사이토카인에 대한 경쟁을 줄이고 (B) 면역 억제 T-조절 세포를 제거하는 것임. 림프고갈을 통해 CAR T세포 치료제의 생존과 증식을 개선하고 그에 상응하는 반응률 개선되며, 특히 플루다라빈(fludarabine) 함유 요법은 성인 환자의 결과를 개선하는 것으로 밝혀짐.
- 소아의 경우 플루다라빈(fludarabine) 투여량은 체표면적(body surface aream, BSA)을 기반으로 결정되지만, 이로 인해 혈장 농도의 환자간 변동성을 초래하며, HSCT의 경우 플루다라빈 노출은 EFS의 변화 및 이식 관련 사망률과 관련이 있음.
- r/r B-ALL로 인해 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)을 투여 받는 152명의 소아 및 청소년 환자(중앙값 연령 12.5세, 범위, <1~26년) 대상 연구에서는 최적의 플루다라빈(fludarabine) 노출에 대한 곡선 아래 면적(area-under-the-curve, AUC)이 '≥ 13.8 mg × h/L'를 확인함.
- r/r B- ALL로 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)을 투여 받은 26명의 소아 및 청소년 환자(median 14.4세, 범위, 4.0-24.5년) 대상 연구에서 '≥ 14 mg × h/L'의 AUC라는 우수한 결과가 예측되는 것으로 나타남.
- 두 연구 모두 플루다라빈(fludarabine)의 구체적인 목표 ACU가 명확하게 확립되지 않았으며, 전향적 연구가 필요하지만 약동학에 기반한 개인별 맞춤 용량 사용을 주장함.

**• 지연 효과/신경인지 기능 결과(LATE EFFECTS/NEUROCOGNITIVE OUTCOMES)**

- HSCT는 비교적 오랜 기간 동안 r/r B세포 ALL 치료법으로 사용되어 왔기 때문에 관련 지연 효과에 대한 특징이 비교적 잘 알려져 있어, 이에 대한 우수한 문헌들이 많고, 장기추적 관찰 및 지연 효과 감시에 대한 많은 지침들이 존재함. 그러나 CAR T세포 치료제는 비교적 새로운 치료법이므로, 신경인지 결과를 포함한 장기적인 지연 효능은 잘 알려져 있지 않음.
- 다양한 적응증으로 CAR T세포 치료제를 주입한 40명의 성인 코호트에서 5년간의 추적조사를 통해 그 중 19명(47.5%) 관찰 결과, 적어도 하나 이상의 지속적인 인지적 또는 임상적으로 유의미한 정신 의학적 지연 효과를 보고함.
- CAR T세포 치료제를 주입한 117명의 NHL 성인 환자를 대상으로 1년 동안 추적조사한 결과, 주입 시 환자 33%가 신경인지 기능 장애를 경험한 것으로 나타났으나, 90일째에는 48%로 증가했으며, 360일 째에는 35%로 개선됨을 확인함.
- 또한 주목할 만한 연구결과로는 이전 치료 횟수와 악화된 신경인지 결과 사이의 중요한 연관성이었으며, 급성 신경독성의 유무와 후속 인지 기능 장애 사이의 연관성은 없었음.
- 소아를 대상으로 한 유사 연구는 부족하지만 발달 결과를 특성화하기 위한 핵심 연구과제는 신경인지/발달독성을 수반하는 다른 이전 화학 요법 및 방사선 치료의 특정 효과로부터 CAR T세포 치료제의 특정 효과를 구분하는 것임. 따라서 CAR T세포 치료를 받는 소아 환자에게는 지속적인 모니터링 및 후속 조치가 권장됨. 최근 소아 종양학 그룹(the Children's Oncology Group, COG)의 지침이 발표됨. 해당 지침은 (A) CRS 및 신경 독성을 경험한 소아, (B) 치료 당시 6세 미만 소아, (C) HSCT를 받은 소아에게 특히 초점을 맞출 필요성을 강조함.

## CAR T세포 치료제의 대안

**• 이중특이적 T세포 인게이저(BISPECIFIC T-cell ENGAGERS, BITE)**

- **BITE**: 악성 세포(malignant cell)와 세포독성 T세포(cytotoxic T cell)의 두 가지 항원을 동시에 표적으로 하여, 표적세포의 교차 결합 및 세포독성 용해를 촉진할 수 있게 특수 설계된 구조
- **블리나투모맙(blinatumomab)**: r/r B-ALL 소아 환자 대상 유일한 FDA 승인 BITE 치료법

▶ 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)(ELIANA, n=79)과 블리나투모맙(blinatumomab)(MT103-205, n=70)의 여러 통계적 접근법을 활용하여 두 연구 간 CR 및 OS 비율을 비교하는 간접 비교가 발표됨.

- 그 결과, 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 사용이 통계적 접근법에 관계없이 블리나투모맙(blinatumomab)에 대비하여 CR 비율이 유의하게 높았으며, 블리나투모맙(blinatumomab)에 대비하여 우수한 OS(사망 위험이 68-74% 낮음으로 입증) 나타냄.
- 두 치료제 모두 r/r B-ALL 치료를 위해 승인되었지만, 다른 조건의 환경에서 사용되고 있음. 각각의 치료효과의 이점이 주장되고 있으며, 분명한 연구결과는 아직 존재하지 않지만 두 치료법을 활용한 조합적 접근의 가능성 또한 예측하고 있음.

**• 조혈모 줄기세포 이식(HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION, HSCT)**

- CAR T세포가 HSCT의 완벽한 대체 치료법으로 이용되는지, 이식을 용이하게 하는 수단으로 사용되는지 고려해야 함.
- 독립적인 대체 수단으로의 CAR T세포 치료는 CAR T세포의 장기적인 생체 내 지속성을 기반으로 함. CAR T세포 지속성은 지속적인 관해/치료를 보장하는 데 필수적이며, 이러한 접근법은 HSCT의 독성과 지연 효과를 피할 수 있음.

**• 동종(ALLOGENEIC) CAR T세포**

▶ 소아 환자 대상 동종 CAR T세포의 이용은 자가 CAR T세포 치료제에 비해 상대적으로 초기 단계에 있음. 하지만 세포 수집과 관련된 어려움이나 제품 오염의 가능성이 없고, 단순화된 물류체인으로 즉각적인 임상 사용이 가능하다는 장점이 있음.

- 동종유래 CAR T세포 치료제 제품에는 UCART19와 WU-CART-007를 예시로 들 수 있음.



## 소아 외래환자의 CAR-T세포 치료제 시행

- 최근 몇 년 동안 소아에서 CAR T 치료에 대한 인지도와 경험이 급격히 증가. 특히, FDA에서 승인한 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 사용이 증가하고 있으며, 2022년 중반까지 약 7,000명의 환자가 이 치료를 받았음. 사용이 늘어나고 CAR T 관련 독성 관리가 발전함에 따라 외래 환경에서 CAR T 치료를 받는 환자들이 증가하고 있음. 이로 인해 입원은 부작용 위험이 높은 환자에게만 필요하며, 일반적인 절차로 간주되지 않음.
- 여러 연구에서 외래 환경에서의 CAR T세포 치료제를 조사했으며, 주로 성인에게 초점을 맞추었지만 소수의 소아도 포함함. 외래 주입 및 모니터링 후 입원율은 36%에서 88%까지 다양하게 나타났음. 높은 재입원율에도 불구하고, 외래 CAR T세포 투여가 임상적으로 중요한 치료 지연이나 더 나쁜 결과와 관련이 없으며, 경제적 이점과 삶의 질 향상에도 기여했음.
- 소아 환자를 대상으로 한 외래 CAR T세포 치료제 투여에 대한 연구는 부족하지만, 일부 소아는 외래 주입/관리의 일부로 포함되었음. 반면, 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)의 소아 r/r ALL에 대한 승인으로 이어진 시험에서는 76%의 소아가 입원 환자로 CAR T세포 치료제를 투여받았음. 따라서 이상적인 환경(입원 또는 외래)은 환자의 위험 프로필, CAR T세포 제품의 독성 프로필, 임상 팀의 관리 능력에 따라 개별화되어야함.
- 소아를 포함한 CAR T세포의 외래 투여에 대한 지침이 최근 발표되었음. 이 지침은 신뢰할 수 있는 보호자, 신뢰할 수 있는 교통 수단, 24/7 응급 대처 및 통신 수단, 집중 치료 수준의 관리 접근성 등 안전한 외래 치료를 위한 전제 조건을 설명하며, 주입 후 고위험 기간 동안 주 2~3회 이상의 정기적인 외래 모니터링을 권장하고 있음.

## 향후 방향

- FDA가 승인한 소아 재발성/불응성 B세포 ALL에서 CAR T세포 치료제는 유일한 제품은 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel)임. 다른 CD19 표적 치료제의 임상시험도 재발성/불응성 B세포 ALL 및 다른 B세포 유래 악성종양에서 진행 중이고, 이는 CD19의 독특한 특징 때문임.
- 그러나 현재 다양한 항원을 표적으로 하는 유망한 CAR T세포 제품들이 개발 중이거나 소아 임상시험에서 평가되고 있음. 특히, 고위험군 신경모세포종, 중추신경계 종양, 급성 골수성 백혈병 치료를 위한 CAR T세포 치료에 대한 관심이 높음.

* 급성 골수성 백혈병(ACUTE MYELOID LEUKEMIA, AML), 고위험군 신경모세포종(HIGH-RISK NEUROBLASTOMA), 중추신경계 종양(CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS, CNS TUMORS)

**결론**

- CAR T세포 치료제는 r/r B-ALL 소아 환자에 비교적 널리 사용 가능하고 특성화된 잠재성을 가진 치료제임. 비록 극복해야할 사항들이 존재하지만, 해당 치료법을 통해 다양한 악성 조건의 환자를 치료할 수 있는 혁신적인 개선을 기대 할 수 있음. 기존의 화학 치료제보다 누적된 위험성 데이터가 적기 때문에, CAR T세포 치료제가 치료법으로 자리 잡음에 따라, 환자들의 장기적인 지연 효과와 결과에 대한 추적조사가 필요함.

Key Issue
제42호

# Cellular & Gene Therapy Products(US FDA)
# 미국 FDA의 세포·유전자치료제

"병의 근본을 치료한다"는 혁신적인 치료법으로 첨단바이오의약품 시장은 빠르게 성장하고 있다. '첨단'이라는 이름에 걸맞게 기존 합성의약품과 달리 그 역사가 길지 않으며, 확연히 다른 특성을 가지고 있기 때문에 첨단바이오의약품은 빠른 성장에 발맞춰 전주기적 안전관리체계를 마련할 수 있는 별도의 규제가 필요하다. 때문에 첨단바이오의약품의 개발이 진행되는 여러 나라에는 첨단바이오의약품의 규제를 담당하는 규제기관과 기관 내 첨단바이오의약품의 검토와 평가를 전담하는 부서가 존재한다. 이번 Key Issue에서는 세포 및 유전자치료제에 관련하여 미국 FDA를 통해 확인할 수 있는 내용들을 간단히 알아보고자 한다.

"병의 근본을 치료한다"는 혁신적인 치료법으로 첨단바이오의약품 시장은 빠르게 성장하고 있다. '첨단'이라는 이름에 걸맞게 기존 합성의약품과 달리 그 역사가 길지 않으며, 확연히 다른 특성을 가지고 있기 때문에 첨단바이오의약품 시장의 빠른 성장에 발맞춰 전주기적 안전관리체계를 마련할 수 있는 별도의 규제가 필요하다. 2010년 미국 FDA에 의해 최초 허가된 자가 수지상 면역조절 세포치료제[1]인 Dendreon Corporation의 전립선암 치료를 위한 PROVENGE(sipuleucel-T)를 시작으로 2017년 B세포 급성 림프구성 백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia)의 치료를 위한 KYMRIAH(tisagenlecleucel)가 미국에서 최초의 유전자치료제로 승인받으면서[2] 세계적으로 첨단바이오의약품에 대한 연구개발이 더욱더 활발해지기 시작했다. 이렇게 첨단바이오의약품의 개발이 진행되는 여러 나라에는 규제기관 내 첨단바이오의약품의 승인, 검토와 평가를 전담하는 부서가 존재하며, 각 나라마다 다른 첨단바이오의약품의 제도, 규정, 분류체계를 가지고 있다.

해외 주요국의 규제기관 내 첨단바이오의약품 관련 부서는 미국의 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 내 생물학적제제평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)의 치료제품국(Office of Therapeutic Products, OTP), 유럽의 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 Human Medicines Division 및 첨단치료의약품 심의를 담당하는 위원회인 첨단치료위원회(Committee for Advanced Therapies, CAT), 일본의 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) 의약·생활 위생국(Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, PSEHB)과 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 재생의료 등 제품 심사부가 있다.[3]

이번 Key Issue에서는 미국 FDA를 통해 확인할 수 있는 세포 유전자치료제와 연관된 내용들을 간단하게 소개하고자 한다.

## 1. 미국의 세포 유전자치료제의 분류 및 정의[4,5]

미국의 바이오의약품은 생물학적 제제(Biological products), 재생의학치료제(Regenerative medicine therapies), 인체 유전자치료제(Human gene therapy product), 인체 세포 및 조직제제(Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products, HCT/Ps)로 분류된다. 그중 국내 첨단바이오의약품 정의와 유사한 범주로는 재생의학치료제(Regenerative medicine therapies), 인체 유전자치료제(Human gene therapy product), 인체 세포 및 조직제제(Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products, HCT/Ps)가 해당되며, 해당 범위는 아래의 표 1과 같다.



| 재생의학치료제 (Regenerative medicine therapy)[4] | 인체 유전자치료제 (Human gene therapy products)[5] | HCT/Ps (Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products)[6] |
|---|---|---|
| • 세포치료제(cell therapy)<br>• 조직공학제제(therapeutic tissue engineering products)<br>• 인체 세포 및 조직제제(human cell and tissue products)<br>• 융복합제제(combination products) | • 핵산 (plasmids, in vitro transcribed ribonucleic acid(RNA))<br>• 유전적으로 변형된 미생물 (예: 바이러스, 박테리아, 진균)<br>• 인체 유전체 편집에 사용되는 조작된 위치-특이적 뉴클레아제 (engineered site-specific nucleases used for human genome editing)<br>• *ex vivo* 유전자 변형된 인체 세포(*ex vivo* genetically modified human cells) | • 뼈, 인대, 피부, 뇌막, 심장 판막, 각막<br>• 말초나 골수 혈액으로부터 유래한 조혈모세포<br>• 자가 연골세포<br>• 합성기질(synthetic matrix)의 상피세포<br>• 정액, 기타 생식 조직 |
| ‹21st Century Cures Act (sec. 3033(8))›<br>(8) For purposes of this section, the term 'regenerative medicine therapy' includes cell therapy, therapeutic tissue engineering products, human cell and tissue products, and combination products using any such therapies or products, except for those regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and part 1271 | ‹Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products : Guidance for Industry›<br>Ⅷ. Definitions<br>Human gene therapy product: FDA generally considers human gene therapy products to include all products that mediate their effects by transcription or translation of transferred genetic material or by specifically altering host (human) genetic sequences.<br>Some examples of gene therapy products include nucleic acids (e.g., plasmids, in vitro transcribed ribonucleic acid (RNA)), genetically modified microorganisms (e.g., viruses, bacteria, fungi), engineered site-specific nucleases used for human genome editing and *ex vivo* genetically modified human cells.<br>Gene therapy products meet the definition of "biological product" in section 351(i) of the Public Health Service (PHS) Act (42 U.S.C. 262(i)) when such products are applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings. | ‹21 CFR part 1271.3 (351 HCT/Ps)›<br>(d) Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) means articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient. Examples of HCT/Ps include, but are not limited to, bone, ligament, skin, dura mater, heart valve, cornea, hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood, manipulated autologous chondrocytes, epithelial cells on a synthetic matrix, and semen |

표 1 | 미국의 바이오의약품 범위 및 관련 규정(Regulation)

## 2. 생물학적제제평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)[7]

생물학적제제평가연구센터(CBER)는 「Public Health Service Act(공중보건 서비스법)」 및 「Federal Food, Drug and Cosmetic Act(연방 식품, 의약품 및 화장품법)」 등을 포함한 연방법에 따라 인체 사용을 위한 혈액, 백신, 알레르기 유발물질, 조직, 세포·유전자치료제와 같은 생물학적 제제를 규제하는 FDA 내 소속된 센터이다. 생물학적 제제의 안전성·유효성을 보장하고 규제를 통해 공중보건 보호와 혁신적인 의약품 개발을 지원하는 역할을 하고 있다.

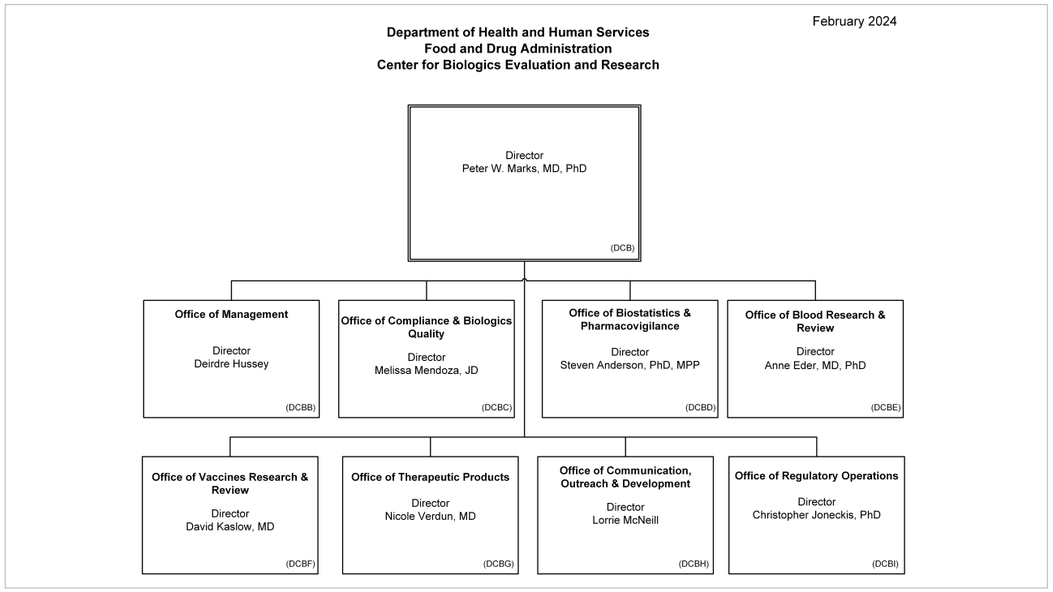



그림 1 | FDA CBER 조직도(2024년 2월 기준)[8]

### • 치료제품국(Office of Therapeutic Products, OTP)[9,10]

FDA의 CBER은 2022년 9월 16일에 갱신된 PDUFA VII(prescription drug user fee agreement, FY 2023-2027)의 목표 이행 및 달성을 위해 기존 CBER 산하의 OTAT(Office of Tissues and Advanced Therapies)를 OTP로 부서명을 변경하고 "Super office*"로 승격시키는 조직개편을 진행했다. 해당 조직 개편을 통해 심사 인력 추가 고용 증대, 기능 중심의 조직 정렬(functional alignment) 개선, 검토 능력 향상, 새로운 세포 및 유전자치료제에 대한 전문성을 향상하고자 했다. OTAT는 세포 및 유전자치료제, 조직 및 조직공학제품, 이종 제품 등을 포함한 매우 다양한 생물학적 제제에 대한 개발을 감독하는 역할을 수행하였다. 새롭게 조직개편되어 운영되는 OTP는 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 대한 규제 심사뿐만 아니라, "Super office"로서 규제하고 있는 제품과 관련된 응용과학 연구 수행 및 규제 정책 개발에 기여하고, 생물학적 제제에 대한 규정 준수 보장과 관련된 타 기관 및 센터의 업무를 지원하고 있다. OTP의 규제제품에는 유전자치료제, 종양백신, 이종이식, 줄기세포, 이식용 인체 조직, 결합제품, 생명공학조직 및 특정 의료기기가 포함된다.

#### - OTP 조직 구성[10]

OTP는 다음과 같이 크게 6개의 사무소(Offices)가 14개의 부서(Divisions)와 33개의 지사(Branches)를 감독하는 형태로 운영되고 있다. OTP 내 6개의 사무소는 유전자치료제 화학, 제조 및 제어 CMC* 사무소, 세포치료제 및 인체조직 CMC 사무소, 혈장단백질 치료제 CMC 사무소, 임상평가실, 약리학/독성학 사무소, 검토관리 및 규제 검토 사무국으로 구성되어 있다. 유전자치료제 화학, 제조 및 제어 CMC 사무소는 유전자치료제 관련 업무, 세포치료제 및 인체조직 CMC 사무소는 세포치료제 및 인체조직 관련, 혈장단백질 치료제 CMC 사무소는 지혈(Hemostasis), 혈장파생물(Derivatives), 임상평가실에서는 일반의학부, 종양학부, 혈액학부, 약리학/독성학 사무소에서는 약리학 및 독성학, 검토관리 및 규제 검토 사무소에서는 검토관리 및 규제 검토를 수행하며 담당하는 분야와 제품의 유형을 정렬하여, 세포·유전자치료제의 빠른 성장에 대비하여 업무를 수행할 수 있도록 하였다.

* 화학, 제조 및 제어(chemistry, manufacturing and control, CMC)



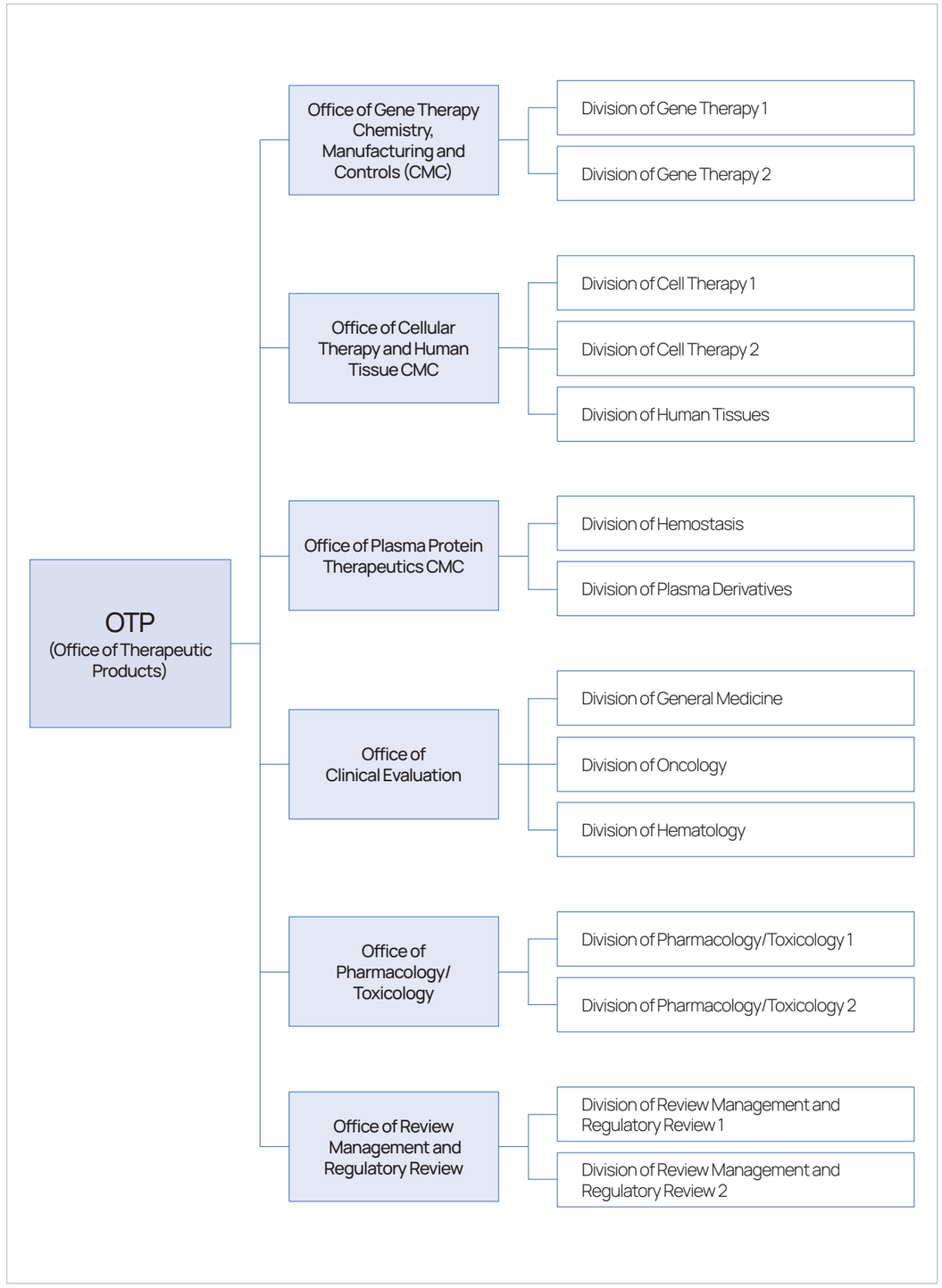



그림 2 | OTP Organizational Structure (2023년 3월 기준)

**- OTP와의 의사소통 절차**[11]

세포·유전자치료제를 포함하여 OTP에 의해 규제되는 첨단치료제 개발자들은 OTP와 공식 및 비공식회의를 포함하여 의사소통할 수 있는 다양한 기회를 가질 수 있다. 그중 공식 회의는 회의 요청, 예약, 준비, 진행 및 문서화 등 확립된 프로세스와 일정을 따르며, 이와 관련한 내용은 FDA 규정, 가이던스 또는 표준 운영 절차에 정의되어 있다. OTP와의 의사소통 절차를 조금 더 자세히 살펴보자면 아래와 같다.

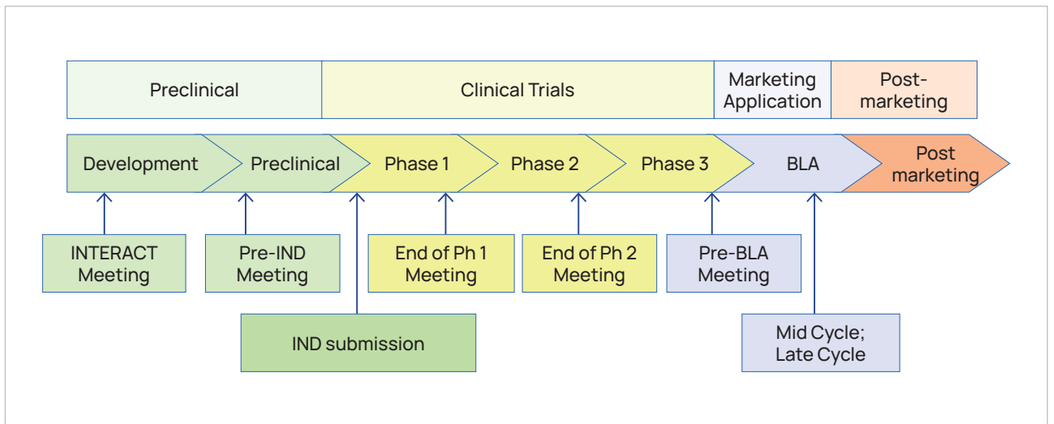



그림 3 | OTP와의 의사소통 절차도

**① 임상시험계획 승인서(Investigational New Drug, IND) 제출 전 회의**

→ 신약 개발 시, 의뢰자(sponsor)는 IND 제출과 관련하여 필요한 데이터에 대해 OTP의 조언이 필요할 때 할 수 있다. 제품개발 초기 단계에서 INTERACT(INitial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER producTs) 회의 및 Pre-IND 미팅을 진행할 수 있다.

- INTERACT 회의: 새로운 치료제를 개발하는 의뢰자들이 개발 초기 단계에서 피드백을 요청할 수 있는 기회이다. INTERACT 회의를 요청하기 전, 의뢰자는 임상시험에서 평가할 임상시험용 제품을 확정하고, 해당 임상시험용 제품에 대한 예비 전임상 개념입증(proof-of-concept) 연구를 수행했으나, 명확한 독성 연구를 설계 및 수행하지 않았어야 한다.
- pre-IND 회의: 전임상 연구의 설계, 초기 IND 연구의 설계, 인간을 대상으로 하는 연구를 시작하는데 필요한 제품의 제조 및 품질관리에 대한 검토와 피드백을 받을 수 있는 회의이다. pre-IND 회의에서는 소아 대상 의약품 연구 계획, 타겟 제품 프로파일, 자연경과(natural history) 연구의 설계 및 결과, IND에서 데이터 제시 및 형식을 위한 최선의 접근 방식에 대해 논의할 수 있다.

**② IND 제출 후 회의**

→ IND 단계의 중요한 시점에서 OTP와 의뢰자 간의 회의를 통해, OTP가 보다 효율적이고 강력한 제품 개발 프로그램을 촉진하기 위해 과학 및 규제 관련 자문을 제공할 수 있는 기회를 제공한다.

- A형 회의(type A meeting): 진행이 중단된 제품 개발 프로그램의 진행을 재개하거나 중요한 안전 문제를 해결하기 위해 마련하기 위한 회의이다.
- B형 회의(type B meeting)



- 임상 종료 후 IND 마일스톤 회의: 사용가능한 임상 안전성 및 유효성 데이터를 포함하여 개발 프로그램의 전반적인 상태를 검토하고, 제품의 추가 개발과 관련된 모든 분야(e.g. CMC, 약리학/독성학(P/T) 및 임상)에 대한 중요한 질문이나 문제를 해결하는 것을 목적으로 한 회의이다.
- 생물학적 제제 허가신청 사전 (pre-BLA) 회의: BLA에 제안된 내용을 논의하는 것을 목적으로 한 회의이다.
- 혁신치료제(BT) 및 첨단재생의료치료제(RMAT) 지정 제품 회의: BT 및 RMAT에 해당되는 경우 의뢰자는 OTP와의 활발한 상호작용 및 의사소통을 통해 효율적인 의약품 개발 프로그램에 대한 상세한 지침을 받게 된다.

- C형 회의(type C meeting): 제품 개발 및 검토와 관련된 A형 회의와 임상 종료 또는 pre-BLA 회의를 제외한 모든 회의가 해당된다.
- BLA 승인 후 회의: 효능 보완자료 또는 중요한 제조방법 변경과 같은 계획된 BLA 보완사항에 대한 OTP의 의견을 얻을 수 있다.

**④ 추가 정보**

→ 환자 및 환자 지지자 회의 참석

**⑤ CATT(CBER advanced technologies team) 회의**

→ CBER에 의해 규제되는 의약품 개발에 구현될 첨단 제조 기술과 관련된 회의이다.

- 미국 이외 지역에서 개발된 제품에 대한 회의

**- OTP Event, meeting, and Workshops**[12]

OTP는 OTP의 규제제품에 대한 정보 공유와 제품의 개발과 발전에 대해 주요 이해관계자들의 논의 진행 등 아래와 같은 관련 이벤트, 회의, 워크숍 등을 주최하고 있다. FDA 홈페이지를 통해 진행 예정이거나 과거에 진행된 이벤트, 회의, 워크숍들에 대한 정보와 녹화본 및 자료들도 함께 제공되고 있다.

**① RegenMedEd 시리즈**

재생의료에 관한 교육 시리즈로, 중요한 이해관계자와 FDA 직원이 참여하여 세포 및 유전자치료제와 같은 재생의료 요법에 대한 기본 정보를 논의하고 환자, 간병인 및 환자 지지자가 FDA와 협력하여 신약개발을 촉진시킬 수 있는 기회를 탐색하는 것을 목표로 한다.

**② OTP 타운홀 시리즈(OTP town hall series)**

OTP는 제품 개발 이해관계자들과 함께 OTP가 규제하는 제품과 관련된 주제를 논의하기 위해 온라인 타운홀 시리즈를 시작함. 타운홀 미팅은 신약개발 분야의 발전을 위해 이해관계자들에게 규제 정보를 제공하는 것을 목표로 질의응답 형식으로 진행된다.

**③ 추가 워크숍, 회의 및 이벤트**

해당 시리즈 외에도 OTP는 연중 내내 다양한 회의와 워크샵을 개최하고 있으며, 행사의 대부분이 온라인을 통해 무료로 제공된다.

| 날짜 | 제목 | 시리즈 |
|---|---|---|
| 2024.6.4. | OTP Town Hall: CMC Readiness for Gene Therapy BLAs | OTP Virtual Town Hall |
| 2024.3.7. | FDA CBER Webinar: Considerations for the Development of CAR T Cell Products | N/A |
| 2024.2.29. | FDA CBER Webinar: Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing | N/A |
| 2023.10.5. | Warrior Families: Advancing Regenerative Medicine Through Science | RegenMedEd |
| 2023.8.30. | OTP Town Hall: Nonclinical Assessment of Cell and Gene Therapy Products | OTP Virtual Town Hall |
| 2023.6.8. | OTP Town Hall: Cell Therapy Chemistry, Manufacturing, and Controls – June 2023 | OTP Virtual Town Hall |
| 2023.4.27. | Methods and Approaches for Capturing Post-Approval Safety and Efficacy Data on Cell and Gene Therapy Products | N/A |
| 2023.4.25. | OTP Town Hall: Gene Therapy Chemistry, Manufacturing, and Controls – April 2023 | OTP Virtual Town Hall |
| 2023.4.13. | Clinical Trials: The Patient Experience | RegenMedEd |
| 2023.3.30. | Immune Globulin Hypersensitivity Reactions: Root Causes and Mitigation; Public Workshop | N/A |
| 2023.3.14. | FDA CBER Office of Therapeutic Products (OTP) Advanced Manufacturing and Analytical Technologies (AMAT) for Regenerative Medicine Therapies (RMT) Workshop | N/A |
| 2023.2.7. | OTAT Town Hall: Clinical Development of Gene Therapy Products for Rare Diseases | OTP Virtual Town Hall |
| 2022.12.16. | Assessing Genetic Heterogeneity in the Context of Genome Editing Off-Targets in Gene Therapy Products | N/A |
| 2022.12.7. | OTAT Town Hall: Cell Therapy Chemistry, Manufacturing, and Controls | OTP Virtual Town Hall |
| 2022.11.17. | Information for Practitioners - FDA's Regulatory Oversight of Regenerative Medicine Products | N/A |
| 2022.11.15. | FDA CBER OTAT Patient-Focused Drug Development Listening Meeting — Patient Perspectives on Gene Therapy Products | N/A |
| 2022.10.27. | Natural History Studies to Support Regenerative Medicine: A How-To Webinar | RegenMedEd |
| 2022.9.29. | OTAT Town Hall: Gene Therapy Chemistry, Manufacturing, and Controls | OTP Virtual Town Hall |
| 2022.5.24. | Annual Patient Engagement & Regenerative Medicine Meeting 2022: An FDA CBER Workshop for Patient Advocates | RegenMedEd |
| 2022.3.9. | RegenMedEd Webinar: The Critical Role of Patients in Advancing Gene Therapy Treatments for Rare Diseases | RegenMedEd |
| 2021.11.16. | Regenerative Medicine 101 Webinar: Information for Patients, Caregivers & Advocates | RegenMedEd |
| 2021.5.6. | Patient Engagement & Regenerative Medicine: An FDA CBER Workshop for Patient Advocates | RegenMedEd |

**표 2 | FDA 홈페이지 내 OTP Events, Meetings, and Workshops (2024년 5월 기준)**



- OTP Learn[13]

그 외에도 OTP에서는 규제 제품과 관련된 온라인 강좌들을 아래와 같이 제공하고 있으며, 지속적으로 온라인 과정을 개발하여 게시·관리되고 있다.

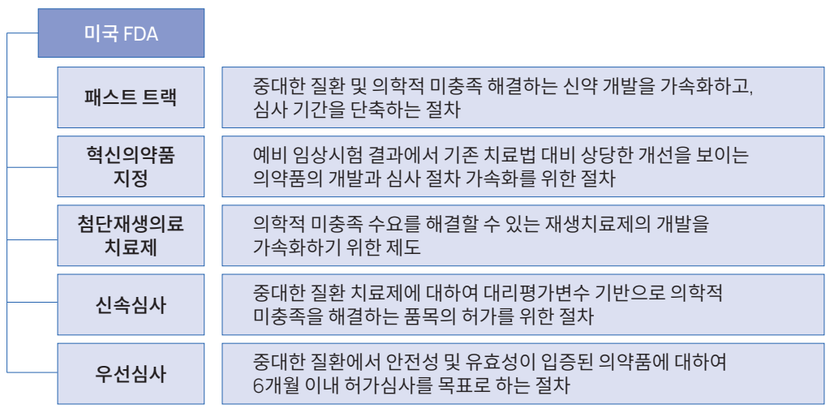
| 강좌명 | 강좌 내용 |
|---|---|
| IND Decisions: Safe to Proceed, Clinical Hold, and Partial Hold | - 임상 보류 및 부분 보류를 포함한 IND 신청에 대한 결정에 대해 논의 |
| Overview of Office of Therapeutic Products (OTP) Regulated Products | - OTP와 OTP에서 규제되는 제품에 대한 개요를 제공 |
| Original Investigational New Drug (IND) Content and Format | - OTP 원본 IND의 내용과 형식에 대해 논의 |
| Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation | - 첨단재생의료치료제(RMAT) 지정에 대해 논의 |
| Breakthrough Therapy (BT) Designation | - 혁신의약품(BT) 지정에 대해 논의 |
| Pre-Biologics License Application (Pre-BLA) Meeting for Original BLAs - An Overview | - 기존 BLA를 위한 생물학적 제제 허가신청 사전 회의(pre-BLA)에 대한 개요를 제공 |
| Original Biologics License Application Overview | - OTP의 기존 BLA(생물의약품 허가 신청) 프로세스에 대한 개요를 제공 |
| OTP Processing of Formal Meeting Requests | - OTP가 공식 회의 요청을 처리하는 방법에 대해 논의 |
| Original IND Applications – Behind the Scenes | - OTP에서 Original IND 처리 및 검토에 대한 비하인드 스토리를 제공 |
| Formal Meetings PDUFA Products for Between the FDA and Sponsors or Applicants of Industry | - PDUFA V 협상에서 설정된 합의에 따라 CBER의 OTAT와의 회의를 요청하기 위한 일정 및 요구 사항에 대한 설명을 제공 |
| Regulatory Obligations for Investigator-Sponsored Research | - IND 또는 IDE의 스폰서인 조사관에 대한 규제 요구 사항에 대해 논의 |
| Early-Phase Trials of Cellular and Gene Therapies | - 세포·유전자치료제의 임상적 위험에 대해 논의및 이러한 제품의 초기단계 시험 설계에 대한 몇 가지 고려사항 검토 |
| Pediatric Clinical Trials | - 소아 임상시험의 규정 및 설계에 대해 논의 |
| The Target Product Profile | - The Target Product Profile(TPP)을 제시하고 TPP가 제품 개발을 촉진할 수 있는 방법 설명 |
| Fast Track (FT) for Products Regulated in OCTGT | - 세포·유전자치료제를 포함한 OTP 제품에 대한 패스트 트랙 요청 및 지정에 대해 논의 |
| IND Safety Reporting | - IND에 대한 FDA 안전 보고 요구 사항에 관한 기본 정보를 제공 |
| Data Monitoring Committees(DMC) | - 데이터 모니터링 위원회(DMC)의 역사, 설립, 운영 및 책임에 대해 설명 |
| Endpoint Assessment and Adjudication Committees (EAACs) | - EAAC가 유용한 상황 제시, endpoint 평가의 잠재적 편향에 대해 논의, EAAC 헌장 및 운영 설명 |
| The Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Section of a Gene Therapy IND | - 1상 시험에서 유전자치료제 IND의 CMC 섹션을 구성하는 방법에 대한 기본 사항을 설명 |
| Advanced Topics: Successful Development of Quality Cell and Gene Therapy Products | - 제조업체가 우수한 품질의 세포 유전자치료제를 성공적으로 개발할 수 있도록 안내를 목표 |

| 강좌명 | 강좌 내용 |
|---|---|
| Cellular Therapy Products | - 세포치료제에 대한 임상시험용 신약 신청을 준비하는데 필요한 정보에 대해 논의 |
| "361" Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) | - "361" 인간 세포, 조직, 세포 및 조직 기반 제품(HCT/P)에 대한 규제 접근 방식의 개요 제공 |
| Advanced Topics: Design and Analysis of Shedding Studies | - OTP-규제 바이러스 또는 박테리아 기반 유전자치료제 및 종양용해제품에 대한 허가 이전에 수행되는 배출 연구의 설계 및 분석에 대한 개요 제공 |
| Advanced Topics: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines and Related Recombinant Viral or Microbial Products | - 유전자치료제, 벡터 백신 및 관련 재조합 바이러스 및 미생물 제품에 대한 환경평가 요구사항 검토 |
| Determining Eligibility of a Donor of Human Cells, Tissues, or Cellular or Tissue-Based Products (HCT/Ps) | - 인간세포, 조직, 세포 및 조직 기반 제품(HCT/P)의 잠재적 기증자의 적격성을 결정하는 과정을 검토 |
| Preclinical Considerations for Products Regulated in OPT | - IND 제출의 세 가지 핵심 요소 중 하나를 구성하는 전임상 고려사항에 대한 기본 개요 제공 |
| Special Protocol Assessment (SPA) | - SPA 프로세스와 관련된 2016년 가이던스 초안에 대한 몇 가지 배경 및 정보 제공 |
| Breakthrough Therapy (BT) Designation | - 혁신의약품(BT) 지정에 초점을 맞춰 중대한 질환에 대한 FDA의 신속 프로그램에 대한 개요 제공 |

**표 3 | OTP learn 목록 (2024년 5월 기준)**

## 3. 중대한 질환에 대한 재생의학치료제 신속 프로그램[14,15]

재생의료는 미충족 의료수요를 가진 환자들의 치료를 위한 잠재력을 가지고 있으며, 이러한 환자들을 대상으로 빠르게 확장되고 있는 분야이다. CBER은 재생의료의 중요성을 인식하고 있으며, 안전하고 효과적이라고 판단되는 경우 빠르게 승인을 진행해 심각한 상태를 가진 환자의 치료에 즉시 이용될 수 있도록 돕기 위해 최선을 다하고 있다. FDA에서 운영되고 있는 신속 프로그램은 중대한 질환을 가진 환자의 미충족 의료 수요를 해결하기 위한 재생의학 치료법의 개발 및 검토를 용이하게 하기 위한 것이다.



(출처: 「식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 해외 주요국 신속심사 사례집(민원인 안내서)」(2021.10.) 재가공)

**그림 4 | 미국 FDA의 신속심사 제도**



**① 신속개발 지원 프로그램**

**- 신속심사(Fast Track)[16] 지정:**

신속심사는 중대한 질환을 치료하기 위한 의약품을 대상으로 지정하며, CBER은 해당 제품의 비임상 또는 임상 데이터를 근거로 미충족 의료 수요를 해결할 수 있는 잠재력을 보유하였는지 판단하여 신속심사 지정 부여를 결정한다. 신속심사로 지정되면 제출한 임상 데이터에 대한 예비 평가를 통해 신속심사 제품이 효과적일 수 있다고 판단한 경우 개별 심사(Rolling review) 가능성과 같은 제품의 개발을 촉진하고 신속한 검토를 위한 조치가 포함된다. 또한 신속심사 지정 제품은 시판 신청서 제출 시 임상 데이터에 의해 지원되는 경우 우선심사(priority review) 대상이 될 수 있다.

**- 혁신치료제(Breakthrough therapy)[17] 지정**

혁신치료제 지정 역시 중대한 질환을 치료하기 위한 임상시험용 신약을 대상으로 하며, 예비 임상 증거에서 그 제품이 하나 이상의 임상적으로 유의한 평가변수에서 기존 치료법에 비해 상당한 개선을 입증할 수 있음을 보여야 한다. 혁신치료제 지정은 신속심사 지정이 가지고 있는 모든 이점을 포함하며, 효율적인 약물 개발에 대한 FDA 가이던스와 제품 개발 프로그램의 촉진에 고위 경영진을 참여시키겠다는 FDA의 약속도 포함된다. 혁신치료제 지정은 신속심사 지정보다 요구되는 근거 기준이 높기 때문에 유의해야 한다. 신속심사의 경우 비임상 또는 임상 데이터를 근거로 미충족 의료 수요를 해결할 수 있는 잠재력 보유만을 요구하지만, 혁신치료제 지정은 앞에서 언급한 것과 같이 예비 임상 증거에서 그 제품이 하나 이상의 임상적으로 유의한 평가변수에서 기존 치료법에 비해 상당한 개선을 입증할 수 있어야하기 때문이다.

**- 첨단재생의료치료제(Regenerative Medicine Advanced Therapy) 지정**

첨단재생의료치료제(RMAT)는 근거 법령 「21st Century Cures Act(21세기 치유법)」 Sec. 3033에 의해 추가된 「Federal Food, Drug, and Cosmetic Act(FD&C Act)」 Sec. 506(g)에 의해 다음과 같은 임상시험용 의약품이 지정 대상이 된다.

- 세포치료제, 조직공학제제, 인체 세포 및 조직제제 또는 이러한 치료제 또는 제품을 사용하는 모든 조합 제품으로 정의되는 재생의료치료제
- 중대하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태를 치료, 개선, 회복 또는 완치하기 위한 것이며
- 예비 임상 증거를 통해 위와 같은 질병이나 상태에 대한 미충족 의료 수요를 해결할 수 있는 잠재력을 입증한 경우

지정 요청을 받은 후 60일 이내에 CBER은 재생의학치료제의 RMAT 지정 여부에 대해 의뢰자(Sponsor)에게 통지하며, 만약 재생의학치료제가 RMAT 지정 기준을 충족시키지 못한다고 판단된다면, CBER은 이러한 결정의 근거에 대한 서면 설명을 포함한다. RMAT으로 지정되면 신속심사 및 혁신치료제 지정 시의 모든 이점을 포함하게 된다.

또한 다른 신속 프로그램과 마찬가지로 RMAT 지정 후 개발 중인 제품이 더 이상 자격 기준을 충족하지 못하는 경우, CBER은 RMAT 지정을 취소할 수 있다.

**② 신속 평가·검토 프로그램**

**- 우선심사(Priority Review) 지정**

신속심사, 혁신의약품, 첨단재생의료치료제 지정 제품을 포함한 중대한 질환을 치료하는 경우의 재생의학치료제는 마케팅 신청서가 제출된 시점에서 우선심사 기준을 충족하면 우선심사 대상이 될 수 있다. CBER과의 사전 생물학적 제제

허가신청 사전 회의(pre-BLA) 시, 신속 개발 프로그램에 해당되는 것을 포함하여 재생의학치료제 의뢰자는 우선심사 대상 여부를 논의하는 것을 고려해야 한다. 우선심사 지정에 대한 결정은 마케팅 신청서 또는 효능 보완자료(efficacy supplement)를 접수한 날로부터 60일 이내에 이루어지며, 우선심사로 지정되면 CBER은 생물학적 제제 허가신청서 또는 효능 보완자료 검토를 위해 6개월의 목표를 가지게 된다.

**③ 신속허가 프로그램**

**- 신속허가(Accelerated Approval)**[18]

신속허가는 질병의 경과가 길고 의약품의 의도된 임상적 유익성을 측정하기 위해 긴 기한이 필요한 환경에서 주로 사용된다. FDA는 FD&C Act Sec. 506(c)에 따라 "중대하거나 생명을 위협하는 질병 또는 상태에 대해 해당 제품이 임상적 유익성을 예측 할 수 있는 대리 평가변수, 비가역적 이환 또는 사망률보다 먼저 측정될 수 있는 임상 평가변수에 영향을 미치고, 해당 질환의 중증도, 희귀성 또는 유병률과 대체 요법의 이용 가능성 또는 부재를 고려하여 비가역적 이환 또는 사망률, 임상적 유익성에 대한 영향을 합리적으로 예측할 가능성이 있다고 판단되는 경우" 재생의학치료제를 포함한 의약품에 대해 신속허가를 승인할 수 있다. 신속심사가 승인되면 제품의 비가역적 이환율과 사망률 또는 다른 임상적 유익성에 대한 제품의 예상 효과를 검증하고 설명하기 위해 시판 허가 후 확증 임상시험을(post-approval confirmatory studies)를 수행해야 한다.

## 4. Cellular & Gene Therapy Guidances[19]

FDA는 홈페이지 내 규제와 관련한 FDA의 정책을 설명하는 가이던스를 게재하고 있다. 해당 문서들은 일반적으로 규제 제품의 설계, 생산, 라벨링, 판촉, 제조, 테스트 등 구체적인 제품 또는 관련 문제에 대해 설명하며, 또한 제출 서류의 처리, 내용, 평가, 승인, 검사 및 시행 정책과도 관련될 수 있다. 홈페이지 내 게재된 세포 및 유전자치료제와 관련된 가이던스는 아래의 표와 같다.

| 가이던스명 | 발행일 |
|---|---|
| Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy | 1998.3. |
| Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Guidance for Industry | 2007.8. |
| Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) | 2008.4. |
| Guidance for Industry: Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products | 2009.9. |
| Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease | 2010.10. |
| Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products | 2011.1. |
| Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines | 2011.10. |
| Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage | 2011.12. |



| 가이던스명 | 발행일 |
|---|---|
| Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products | 2013.11. |
| IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System - Guidance for Industry and FDA Staff | 2014.3. |
| Guidance for Industry: BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System | 2014.3. |
| Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products; Guidance for Industry | 2015.3. |
| Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry | 2015.6. |
| Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products; Guidance for Industry | 2015.8. |
| Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy; Guidance for Industry | 2016.9. |
| Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271; Guidance for Industry | 2017.9. |
| Same Surgical Procedure Exception under 21 CFR 1271.15(b): Questions and Answers Regarding the Scope of the Exception; Guidance for Industry | 2017.11. |
| Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff | Updated: 2017.12. |
| Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry | 2019.2. |
| Evaluation of Devices Used with Regenerative Medicine Advanced Therapies; Guidance for Industry | 2019.2. |
| Human Gene Therapy for Retinal Disorders; Guidance for Industry | 2020.1. |
| Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry | 2020.1. |
| Human Gene Therapy for Hemophilia; Guidance for Industry | 2020.1. |
| Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up; Guidance for Industry | 2020.1. |
| Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products; Guidance for Industry | 2020.1. |
| Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Guidance for Industry | 2020.1. |
| Manufacturing Considerations for Licensed and Investigational Cellular and Gene Therapy Products During COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry | 2021.1. |
| Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations; Guidance for Industry | 2021.9. |

| 가이던스명 | 발행일 |
|---|---|
| Human Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases; Guidance for Industry | 2022.10. |
| Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial; Guidance for Industry | 2022.11. |
| Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry | 2023.7. |
| Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry | 2023.12. |
| Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Guidance for Industry | 2024.1. |
| Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing; Guidance for Industry | 2024.1. |
| Considerations for the Use of Human-and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cell and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products; Draft Guidance for Industry | 2024.4. |
| Safety Testing of Human Allogeneic Cells Expanded for Use in Cell-Based Medical Products; Draft Guidance for Industry | 2024.4. |

**표 4 | FDA 세포·유전자치료제 가이던스 (2024년 4월 29일 기준)**[19]

## 5. 마치는 글

미국의 FDA에서는 이렇게 세포·유전자치료제와 같은 첨단재생바이오 분야를 위한 전담 부서, 규제·제도 신설 및 온라인 홈페이지 등을 통하여 관련 정보를 상시 제공하기 위해 노력하고 있다. FDA 홈페이지를 통해 제공되고 있는 세포·유전자치료제 관련 가이던스, 온라인 교육과 같이 이렇게 규제기관을 통해 제공되고 있는 유익한 정보들을 파악하고 활용하는 것 또한 중요한 부분이다. 아직까지 첨단바이오의약품은 명칭, 분류, 제도 등 나라마다 그 기준이 다른 점이 많기 때문에 이번호 Key Issue를 통해 미국의 세포·유전자치료제에 대한 정보를 파악하고 이해하는데 도움이 되는 시간이 되었길 바란다.



## Key Issue References


1. 식품의약품안전처 홈페이지
   Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_386/view.do?seq=23520
2. "FDA approval brings first gene therapy to the United States" US FDA, Last modified Aug 30. 2017, Accessed Jun 13. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states
3. 의약품안전나라 홈페이지
   Available from: https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBC07/getRuleInfo
4. "21st Century Cures Act" US FDA, Last modified Jan 31. 2020, Accessed Jun 3. 2024
   Available from: https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf
5. "Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products" US FDA, Last modified Jan 30. 2020, Accessed Jun 3. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products
6. Code of Federal Regulations(eCFR) 홈페이지
   Available from: https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-L/part-1271/subpart-A/section-1271.3
7. "About CBER" US FDA, Last modified Jan 31. 2024, Accessed Jun 3. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/about-cber
8. "Center for Biologics Evaluation and Research Organization Chart" US FDA, Last modified Feb 16. 2024, Accessed Jun 3. 2024
   Available from: https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization-charts/center-biologics-evaluation-and-research-organization-chart
9. federalregister 홈페이지
   Available from: https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-20997/statement-of-organization-functions-and-delegations-of-authority
10. "Establishment of the Office of Therapeutic Products" US FDA, Last modified Mar 15. 2023, Accessed Jun 3. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/establishment-office-therapeutic-products
11. "Interactions with Office of Therapeutic Products" US FDA, Last modified Jun 26. 2023, Accessed Jun 3. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/interactions-office-therapeutic-products
12. "OTP Events, Meetings, and Workshops" US FDA, Last modified Apr 18. 2024, Accessed Jun 3. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/news-events/otp-events-meetings-and-workshops
13. "OTP Learn" US FDA, Last modified Jan 26. 2019, Accessed Jun 3. 2024
    Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/news-events-biologics/otp-learn

## Key Issue References


14. "Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions" US FDA, Last modified May 16. 2019, Accessed Jun 3. 2024
Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions
15. "Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions Guidance for Industry" US FDA, Last modified Feb. 2019, Accessed Jun 3. 2024
Available from: https://www.fda.gov/media/120267/download
16. 첨단바이오의약품 규제과학센터, 첨단바이오 정보동향 제112호
Available from: https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/164/Detail.do?bbscttNo=6878
17. 첨단바이오의약품 규제과학센터, 첨단바이오 정보동향 제110호
Available from: https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/164/Detail.do?bbscttNo=6711
18. 첨단바이오의약품 규제과학센터, 첨단바이오 정보동향 제118호
Available from: https://ltfu.mfds.go.kr/bbs/164/Detail.do?bbscttNo=7404
19. "Biologics Guidances" US FDA, Last modified May 31. 2024, Accessed Jun 3. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances
20. "Cellular & Gene Therapy Guidances" US FDA, Last modified Apr 29. 2024, Accessed Jun 3. 2024
Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances




Key Issue
제43호

# 졸겐스마주 주요 임상시험 논문 리뷰

졸겐스마(Zolgensma, 성분명 Onasemnogene abeparvovec)는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)을 앓는 2세 미만의 환자를 위한 획기적인 유전자치료제이다. Survival Motor Neuron 1(SMN1) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 이 질환은 근육의 점진적 약화를 초래하지만, 졸겐스마는 이 문제를 근본적으로 해결할 가능성을 열어주고 있다. 미국에서는 패스트트랙, 혁신치료제, 신속심사, 희귀의약품으로 지정되어 2019년 5월에 최초로 승인받았으며, 우리나라에서는 2021년 5월, 「첨단재생바이오법」 시행 이후 두 번째 첨단바이오의약품이자 국내 최초 유전자치료제로 허가받았다. 동시에 시판 후 장기추적조사 대상의약품으로 지정되어 장기적인 안전성 모니터링이 이루어지고 있다. 이번 Key Issue에서는 졸겐스마의 국내 허가 심사 자료를 요약하고, 주요 임상시험과 관련된 논문을 분석해 보고자 한다.

## 졸겐스마주 국내 허가 심사자료 요약

| | | |
|---|---|---|
| **제품명(주성분명)** | 졸겐스마주(오나셈노진아베파르보벡) | |
| **허가일** | 2021.5.28. | |
| **효능·효과** | • Survival Motor Neuron 1(*SMN1*) 유전자에 이중대립형질 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 환자에서 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우<br>- 제1형의 임상적 진단이 있는 경우<br>- Survival Motor Neuron 2(*SMN2*) 유전자의 복제수가 3개 이하인 경우 | |
| **용법·용량** | • 단회 정맥 투여, 재투여 불가<br>• 투여 전<br>- 베이스라인 Adeno-Associated Virus Type 9(AAV9) 항체 검사 실시: 항-AAV9 항체 역가가 >1:50인 경우 재검사 실시<br>- 급성 또는 만성의 조절되지 않는 활성 감염을 동반한 환자는 감염이 치료되거나 조절될 때까지 해당 제품 투여 연기가 필요하며, 투여 시 감염의 임상 징후나 증상이 있어서는 안됨<br>• 투여: 1.1 x $10^{14}$ vg/kg을 60분에 걸쳐 천천히 정맥 주입<br>• 투여 전/후: 전신 코르티코스테로이드를 경구 투여 | |
| **작용기전** | • 형질도입을 통해 세포 내로 *SMN* 유전자의 기능성 복제본을 전달하도록 설계되었으며, 운동 뉴런에서 SMN 단백질을 대체 발현함으로써 형질도입된 운동 뉴런의 생존과 기능을 촉진함 | |
| **독성에 관한 자료** | • 단회투여독성시험<br>- 주요 표적 독성 기관은 심장, 간으로, 심방 혈전에 대한 최대 내약용량(maximum tolerated dose, MTD)는 1.5x$10^{14}$ vg/kg이었고 간 관련 이상사례는 일부 가역적인 변화로 판단<br>- 마우스에서 무독성량은 확립되지 않았고, 최대 내약용량은 권장량 대비 약 1.4배 안전성 한계를 제공하며 관리 가능한 독성 소견으로 판단 | |
| **약리작용에 관한 자료** | **흡수·분포·대사·배설** | • 분포시험<br>- 뇌, 척수, 심장 조직으로의 전달이 유의하였고 빠르게 분포하여 12주 또는 24주까지 지속되었으며, 생식선 외 대부분의 조직에서 *SMN* mRNA 발현은 높은 수준을 유지 |

| | |
|---|---|
| 임상시험에 관한 자료 | • 유효성 결과<br>- CL-303 임상시험(22명): SMA 1형이며 *SMN2* 유전자 복제수 2인 환자를 대상으로 단회 투여 실시한 임상시험. 1차 유효성 평가변수인 생후 18개월째 임상시험 방문에서 30초 이상 혼자 앉아 있을 수 있는 능력을 보인 환자의 비율과 14개월 시점에 생존 여부를 분석한 결과, 영구 환기 보조가 필요 없는 생존은 13.6개월 연령에서 PNCR* 대조군 25% vs 투여군 90.9%(p<0.0001)로 유의한 개선을 보였고 30초 이상 독립적 앉기 달성 비율도 14명(63.6%) 달성하였음<br>* PNCR: Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural history cohort<br>- CL-304 임상시험(30명): SMA 1형이며 *SMN2* 유전자 복제수 2~4인 환자를 대상으로 유효성, 증상이 나타나기 전 환자를 대상으로 한 임상시험. 모든 30명의 환자가 생존하였고, cut-off 시점까지 영구 환기 보조를 필요로 하지 않음. 또한 *SMN2* 유전자 복제 수를 2개 또는 3개를 갖는 환자 중 다수가 발달 이정표(각각 독립적인 앉기 또는 보조없이 서기)를 달성하였음<br>- CL-302 임상시험(33명): SMA 1형. *SMN2* 유전자 복제수 2인 환자를 대상으로 한 임상시험. 26명이 10초 이상 혼자 앉기 발달 이정표 달성하였고 대부분(97.0%)의 환자가 영구 환기 보조 없이 생존하였음. 1명의 환자가 시험 53일, 6.9개월 연령 시점에서 중대한 이상사례 호흡 부전 및 저산소-허혈성 뇌수종으로 사망<br>- LT-101 임상시험(CL-101 피험자 13명): 시험약은 74.1개월(6.2년)까지 지속되었으며. 대상 환자가 추가적인 발달 이정표를 달성하고 있음을 확인<br><br>• 안전성 결과<br>- ('19.12.31. 기준) 임상시험 중 100명의 환자가 시험약을 정맥 투여 받았으며, 56명(58%)에서 시험약과 연관성 있는 투여 후 이상사례(treatment-emergent adverse event, TEAE)로 판단됨. 가장 빈번한 이상사례는 아미노산전이효소 상승(12.4%), AST 상승(9.3%), 구토, ALT 상승(8.2%), hyper-transaminasemia(8.2%)가 있음<br>- AVXS-101 임상시험, RESTORE, 미국 MAP 및 시판 후 안전성 데이터 베이스 자료(cut-off: '19.12.31.)를 검토한 결과, 전체 임상 안전성 프로파일은 SMA 환자에게 우호적<br><br>• 유익성-위해성 평가<br>- 증상 발현 6개월 이내 SMA 1형 환자 및 증상 발현 전 6주 미만(*SMN2* 유전자 복제수 2~3) 환자에 대한 약 투여는 유의한 생존 연장과 자연력 대조군에서 달성하기 어려운 운동 발달 이정표 달성에 대한 유익성을 입증<br>- 증상 발현 전 *SMN2* 유전자 복제수가 2, 3인 환자의 경우 아직 시험 진행 중으로, 중간 자료를 고려하였을 때 추가적인 이익이 기대<br>- 주요 독성 표적 장기는 간과 심장이었고, 관찰된 이상사례는 4건의 임상시험에서 유사한 경향을 보임. 장기적인 유효성 및 안전성에 대한 충분한 평가는 없으나, 관리 가능한 이상사례이며 질환의 중증도를 고려하면 유익성이 더 우세한 것으로 판단 |



## (1) Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy

John W. Day et al., Drug Saf., 2021; 44(10)

| | |
|---|---|
| 목적 | • 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA)의 유전자 대체 요법인 졸겐스마주(Onasemnogene abeparvovec)에 대한 전임상 연구, 임상 연구 및 시판 후 데이터로부터 안전성을 종합적으로 평가함. |
| 연구 방법 | • 제시된 데이터는 전임상 연구, 7건의 임상시험 및 시판 후 데이터(보고된 이상사례(adverse event, AE)=665건)의 복합 자료임.<br>• **전임상 연구**(Preclinical Studies)<br>▶ 신생아 마우스와 청소년기 또는 신생아 cynomolgus 비인간 영장류(nonhuman primates, NHPs)에 정맥 주사로 투여할 때 단일 용량 독성과 내성을 평가하는 5가지 조사 연구를 수행함.<br>• **임상시험**(Clinical Trials)<br>▶ 7개의 정맥 내 투여 임상 연구는 2020년 11월 12일 기준 총 102명의 환자가 포함됨.<br>▶ 임상 연구는 NCT02122952[START], NCT03306277[STR1VE-US], NCT03505099[SPR1NT], NCT03461289[STR1VE-EU], NCT03837184[STR1VE-AP], NCT03421977[LT-001], NCT04042025[LT-002]에 등록되어 있음.<br>• **시판 후 사례**(Postmarketing Cases)<br>▶ 안전성 데이터는 자발적인 부작용 보고, 문헌 출처(Literature Search Application), 임상시험, 환자 설문조사 등 특정 목적을 가지고 수집된 데이터(solicited venue), 소셜 미디어를 통해 모니터링 되었으며, 2047건의 AE에 대한 665건의 증례보고가 포함됨.<br>• **안전성 평가**(Safety Assessments)<br>▶ AE 발생률 및 중증도 모니터링, 활력징후 평가, 심장 평가, 실험실 평가, 신체검사, 병용 약물 사용 등을 통해 안전성을 평가함.<br>• **통계 분석**(Statistical Analyses)<br>▶ 모든 데이터분석은 SAS(version 9.4)를 사용하여 분석하였으며, 모든 AE는 MedDRA를 이용하여 코딩함. |
| 결과 요약 | • **전임상 안전성 연구에서 Onasemnogene Abeparvovec 관련 독성**<br>▶ 마우스의 심장 관련 결과<br>- 심장 염증, 부종, 섬유화 및 심실의 산발성 심근 변성/재생의 특징으로 나타났으며, 이러한 결과는 모든 용량에서 나타났고 중증도와 용량이 관련성이 있음을 확인함.<br>- $2.4 \times 10^{14}$ vg/kg 이상의 용량에서 심방의 혈전증과 염증 발생.<br>- 심방 혈전은 마우스의 예상하지 못한 사망 원인으로 간주되며 마우스에서 최대 내약용량(MTD)을 $1.5 \times 10^{14}$ vg/kg으로 간주됨.<br>- 마우스에서 관찰된 결과가 영장류에도 적용이 가능할지 현재로서 알려진 바 없음.<br>▶ 마우스의 간 관련 결과<br>- $1.5 \times 10^{14}$ vg/kg 이상의 용량에서 관찰되었으며, 용량 관련 간세포 비대/재생과 드물게는 개별 세포 간세포 괴사 및 간세포 핵주위 공포형성(perinuclear vacuolization), 그리고 때때로 쿠퍼 세포(Kupfer cell)의 수 증가를 보임.<br>- 때때로 약간의 간 효소 증가를 동반했으며, 간 관련 증상은 부분적으로 가역적이며, 시간이 지남에 따라 발병률/심각도가 점진적으로 감소했음.<br>▶ 비인간 영장류(NHP)의 후근신경절(dorsal root ganglia, DRG) 관련 결과<br>- 염증은 주로 림프구인 단핵염증세포(mononuclear inflammatory cells)가 경추, 흉추, 요추, 천골 후근신경절(DRG) 및 관련 신경에 경미한 수준에서 현저한 수준까지 침윤하는 것이 특징임.<br>- 경미한 염증은 신경 괴사의 흔적 없이 후근신경절(DRG)의 산재성 침윤 또는 단핵 세포의 작은 응집체와 관련이 있었음. 경미한 수준에서 현저한 수준의 염증이 있는 경우, 단핵 세포 시트의 응집체와 함께 신경 위성증(satellitosis), 신경 괴사, 또는 드문 무기질화(mineralization)를 동반한 신경 손실이 나타남.<br>- 모든 검사 수준에서 신경절 염증이 관찰되었지만, 발병률과 중증도는 일반적으로 천골 후근신경절(DRG)에서 더 큼.<br>- 코르티코스테로이드(corticosteroids)를 투여하지 않은 동물의 천골 후근신경절(DRG)에서만 중증도에서 현저한 수준의 염증이 관찰됨.<br>- 원숭이와 미니피그에 AAV9 벡터를 투여한 후에도 유사한 결과가 보고됨. |

결과 요약

▶ 기타 독성 관련 정보 또는 데이터

- 연구용 벡터를 처리한 일부 SMA 1형 마우스는 귀 주위에 국부적인 혈관 괴사(necrotic pinna)가 발생함. 이는 벡터와 관련이 없는 것으로 추정되지만 여러 SMA 마우스 모델에서 발생하는 것으로 관찰된 기저 결함과 관련이 있을 가능성이 있음.

**·환자를 위한 Onasemnogene Abeparvovec 관련 안전성 실마리정보**

| System organ class; preferred term | START | STR1VE-EU | STR1VE-US | SPR1NT | STR1VE-AP | Therapeutic |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | All (*N* = 15) | $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg (*N* = 33) | $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg (*N* = 22) | $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg (*N* = 30) | $1.1 \times 10^{14}$ vg/kg (*N* = 2) | IV dose[a] (*N* = 99) |
| Patients with at least one related serious TEAE | 2 (13.3) | 6 (18.2) | 3 (13.6) | 0 | 0 | 10 (10.1) |
| Investigations | 2 (13.3) | 1 (3.0) | 2 (9.1) | 0 | 0 | 4 (4.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 1 (3.0) | 1 (4.5) | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 1 (3.0) | 1 (4.5) | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Transaminases increased | 2 (13.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Coagulation test abnormal | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| General disorders and administration site conditions | 0 | 2 (6.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Pyrexia | 0 | 2 (6.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Infections and infestations | 0 | 2 (6.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Gastroenteritis | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Rhinovirus infection | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Viral infection | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 2 (6.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0) |
| Feeding disorder | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Hypernatremia | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Thrombocytopenia | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Hypertransaminasemia | 0 | 1 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Nervous system disorders | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.0) |
| Hydrocephalus | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.0) |

**Table . 투여 후 중대한 이상사례(SAE) 요약**

▶ 총 102명의 환자 중 101명(99%)이 적어도 하나 이상의 TEAE를 경험했고, 58명의 환자(56.9%)가 치료와 관련된 것으로 간주하는 TEAE를 경험함.

▶ 총 50명의 환자(49%)가 SAE를 경험했으며, 이 중 11명(10.8%)이 치료와 관련된 것으로 간주됨. 가장 빈번하게 보고된 SAE(폐렴, 호흡곤란, 상부 호흡기 감염)는 치료와 관련된 것으로 간주되지 않음. 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 SAE는 증가된 간 기능 검사(liver function test, LFT) 결과와 발열(각각 99명 중 2명; 2.0%)이었으며, 다른 범주의 환자는 2명 미만이었음.

▶ 시판 후 데이터 세트에서 2407개의 AE를 포함하는 665건의 증례보고가 확인되었으며, 730건이 SAE로 보고됨. 가장 흔한 사례(보고 건수 ≥ 50)는 발열(n=185), 구토(n=168), AST 증가(n=125), ALT 증가(n=112), 간 효소 증가(n=102), 혈소판 수 감소(n=61), LFT 결과 증가(n=57), 혈소판감소증(n=50)으로 나타남.

▶ 활력징후 값의 산발적 변화가 관찰되었지만 지속되거나 임상적으로 유의미한 것은 없었으며, 프레드니솔론 사용과 관련하여 혈압 상승이 관찰됨. 이상사례(AE)가 없는 경우, 임상적으로 의미 있는 비정상적인 신체검사 소견은 기록되지 않음.

▶ onasemnogene abeparvovec 투여 후 소아에서 사망이 보고됨. 구체적으로 2020년 11월 12일 기준 임상시험에서 총 3건의 사망이 보고되었으며, STR1VE-US 환자 2명(검사 기간 동안 사망 1명, onasemnogene abeparvovec 치료를 받지 않은 환자 1명)과 STR1VE-EU 환자 1명이 포함되어 있음.

▶ 시판 후 데이터에서 2건의 추가 사망이 보고되었으나 이는 onasemnogene abeparvovec 치료의 영향보다 SMA로 인한 가능성이 높은 것으로 평가됨.



결과 요약

**·특별관심이상사례(Adverse Events of Special Interest, AESI)**

▶간 독성

- 시판 후 데이터 세트에서 총 375건(695건의 간 관련 사례)이 나타남.
  (1) 단일 간 기능 검사(LFT) 수치 상승(337건, 591사례)
  (2) 응고병증(coagulopathy), 저알부민혈증, 암모니아 증가를 나타내는 임상 징후 및 증상(황달, 복수)과 비정상적인 실험실 검사 결과(14건, 42사례)
  (3) 간담도 장애 기관계 대분류에 따른 사건 용어(20건, 46사례)
  (4) 급성 간 부전 진단 보고(4건, 16사례)
- 간 손상 가능성과 관련된 병용 약물(아세트아미노펜 18건, 라니티딘 19건)이 보고됨.

▶ 혈소판감소증

- 투여 후 약 7일째에 환자에게서 평균 혈소판 수의 일시적인 감소가 관찰됨. 임상시험에서 2명의 환자에서 혈소판 수치가 $75 \times 10^9$/L 미만인 혈소판감소증 이상사례가 발생했으며, 두 환자 모두 출혈과 관련 없었음. 1건(STR1VE-EU)은 패혈증 및 혈관 내 응고병증으로 추정되는 다발성 장기부전(multiorgan failure) 발생, 또 다른 1건(STR1VE-US)은 임상 징후 및 증상이 없는 "혈소판 수 감소"가 보고됨. 추가로 4명의 환자에서 혈소판감소증(혈소판 수치 $75 \times 10^9$/L 미만)을 보였지만, AE로 보고되지 않았음. 최저 혈소판 수치는 4~74× $10^9$/L 범위였음.
- 다른 원인에 기인하지 않는 모든 혈소판감소증은 일시적이었으며, 의료 개입이나 관련 임상적 후유증 없이 해결됨.
- 시판 후 감시 데이터는 134건(혈소판감소증 148사례)를 제공했으며, 4건의 혈전성 미세혈관병증(Thrombotic microangiopathy, TMA) 사례를 포함한 총 19건의 사례에서 출혈이 발생함. 그중 말단 하지 점상 출혈 발진(distal lower extremity petechial rash)과 혈소판감소증(혈소판 수 $11 \times 10^9$/L) 사례가 나타났으며, 이를 두 번의 혈소판 수혈로 치료해 해결함.

▶ 혈전성 미세혈관병증(TMA)

- TMA는 임상 연구에서 보고되지 않음.
- 시판 후 데이터 세트에서 TMA는 투여 후 6-11일 이내에 구토, 고혈압, 소변감소증/무뇨증, 부종 등의 증상이 동반한 사례가 4건 확인됨.
- 실험실 자료에 따르면, 혈청 크레아티닌 상승, 단백뇨 또는 혈뇨, 용혈성 빈혈이 나타남.
- 감염 상황에서 2명의 환자에게서 TMA가 발생하였으며, 의료 개입을 통해 혈소판 감소 및 빈혈 증상이 해결되었으며 혈청 크레아티닌 농도가 정상화됨. 의료 개입에는 혈액 및/또는 혈소판 수혈, 혈장분리교환술(plasmapheresis), 전신 코르티코스테로이드 치료, 에쿨리주맙(eculizumab) 및/또는 보조 수액과 전해질 및 고혈압 관리 중 하나 이상이 포함되었으며, 1명의 환자는 혈액 투석이 필요했음.

▶ 심장 관련 AE

- 임상시험에서 17명의 환자(16.7%)가 적어도 하나 이상의 심장 관련 AE를 가지고 있었음. 대부분 일시적인 빈맥(7%) 또는 서맥(6.9%)과 관련이 있었으며, 심장 내 혈전이 발생한 사례는 없었음. 2명의 환자 부검 데이터에서 혈전은 보고되지 않았으나, 패혈증으로 인한 다발성 장기부전 상황에서 심근 염증이 있었음. 심장 기능 저하 관련 AE는 보고되지 않음.
- 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)은 경계가 낮은 값(50.8%, 55.7%)을 가진 환자 2명을 제외한 모든 환자에서 정상이었음. 추가로 2명의 환자가 치료 후 각각 정상치보다 약간 낮았지만 임상적으로 유의미하지 않은 LVEF 값(51.0%, 55.4%)이 한 번씩 발생함.
- 트로포닌 I(troponin I) 수치가 상승한 16명의 환자 중 2명은 투약 후 상승, 3명은 기준치 상승이 있었고, 1명의 환자가 관련된 임상 징후나 증상 없이 악화됨. 2명의 환자는 기준치에서 수치가 감소, 치료받지 않은 환자 중 2명은 수치가 상승, 1명의 환자는 비정상적인 수치를 보임.
- 시판 후 데이터 세트에서 무증상 트로포닌 I 상승이 보고되었으며, 사망 당시(소생술 후 2시간) 트로포닌 I이 상승한 15개월 소아를 제외하고는 임상 사건과 관련된 사례는 없음. 시판 후 호흡부전으로 인한 치명적인 심정지 2건 보고됨.

▶ 신경절병증(Ganglionopathy)

- 신경절병증 관련 AE는 보고되지 않음.

**결과 요약**

•Discussion

▶ 간 독성 관련 이상사례(AE)는 임상적으로 무증상이었으며, 프레드니솔론(prednisolone)으로 해결되었음.

▶ 임상 연구와 시판 후 데이터에서, 다수의 동시 감염으로 인한 다발성 장기부전에서 후발성 혈소판감소증(투여 후 63일)이 발생한 1명의 환자를 제외하고 혈소판 수 값은 일시적이며 임상적 후유증은 없었음.

▶ 캡슐화된 박테리아는 캡슐 다당류가 독성 인자이기 때문에 혈전성 미세혈관병증(TMA)를 유발하여 면역 회피를 가능하게 함. 효과적인 치료를 위해 TMA를 조기에 인지하는 것이 중요하며, 환자가 동시 감염이나 다른 면역 유발 요인이 있는 경우 위험이 높아질 수 있음. 따라서 onasemnogene abeparvovec으로 치료하기 전에 질병이 해결되기를 기다리는 것이 권장됨. 선행 감염이 있는 환자는 투약 후 2-3주 이내에 백신을 접종받은 것으로 보아 동시 면역 체계 활성화(예: 감염, 백신 접종)가 일부 사례에서 잠재적인 원인으로 확인됨.

▶ 영장류나 사람에서 심장 내 혈전 또는 임상병리의 증거가 있는 심장 초음파 소견은 없었으며, 트로포닌 I, 심전도, 심초음파 평가 등을 포함한 임상시험 프로그램에서 임상 독성은 확인되지 않음. 소아에서 트로포닌 상승의 유의성은 아직 불분명함.

▶ 환자들은 후근신경절(DRG) 염증을 시사하는 명백한 임상 증상이나 감각 신경 병증 징후가 없었음.

▶ onasemnogene abeparvovec 투여 후 소아에서 사망이 보고됨. 투약 후 사망률은 임상시험에서 102명의 환자 중 2명(1.9%)이었고 임상시험 이외의 600명 중 2명(0.3%)이었음.

▶ 소아의 잠재적 동반 질환을 인식하고 환자가 투약 전과 투약 시점에 감염의 징후와 증상이 없는 최적의 건강 상태에 있음을 확인하는 것이 중요함.

▶ 2020년 6월 11일 기준(투여 후 5.2년) START study에 참여한 환자를 대상으로 한 장기추적분석에서 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않음. 그러나 척수성 근위축증(SMA)에 대한 유전자 치료의 장기적 효과를 분석하는 추가 연구가 필요함.

## (2) Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial

Kevin A. Strauss et al., Nat Med., 2022; 28(7)

**목적**

•조기 식별한 이중대립유전자 *SMN1* 돌연변이 보유 영아의 척수성 근위축증(Spinal Muscular Atrophy, SMA) 증상 발생 전 생후 6주 이내 onasemnogene abeparvovec 치료 효능과 안전성을 조사함.

**연구 방법**

•Study design

: 공개, 단일군, 임상 3상, 다기관, 다국가 시험

: NCT03505099(SPR1NT)

▶ 2018. 9. 18. - 2019. 7. 9. 사이의 기간 동안 평균 연령 32일의 영아를 대상으로 onasemnogene abeparvovec ($1.1\times10^{14}$ vg/kg)을 단회 정맥 주입으로 약 60분에 걸쳐 투여함.

▶ 모든 영아는 투여 24시간 전부터 투여 후 48시간 동안 예방적 프레드니솔론(prednisolone)을 투여(초기에는 1 mg/kg/일, 2019년 5월 프로토콜 변경에 따라 2 mg/kg/일로 증가)받았으며, 그 후 최소 30일 동안 1 mg/kg/일의 용량을 투여함.



•Patients

▶ SMA 1~3형이 각각 *SMN2* 유전자 복제수가 2 또는 3이고 두 대립유전자 *SMN1*의 결손에 의해 유전적으로 정의되는 증상 발현 이전(presymptomatic)의 신생아

▶ 임상시험(SPR1NT) 참가자 총 29명 중 3개의 *SMN2* 유전자 복제수를 가진 피험자 그룹(n=15)에서 AAV9 벡터 주입에 대한 새로운 효능 및 안전성 데이터를 제공함.

▶ SPR1NT에서 선별된 44명의 신생아 중 두 대립유전자 *SMN1*의 결손과 *SMN2* 유전자 복제수가 2개 또는 3개인 14명은 제외됨. 제외된 피험자는 선별 과정 또는 투여 직전 SMA로 추정되는 임상 징후(n=4)와 비골 신경(peroneal nerve)에서 전경골 복합근 활동 전위(compound muscle action potential, CMAP)가 2mV 미만(n=4)이었음.

▶ 대부분의 영아(n=13)는 신생아 선별 검사로 진단됨. 검사에 참여한 모든 영아는 정상적인 신경근 기능을 보였으며, 정상적으로 삼키고 호흡이 가능했음.

•Efficacy

▶ Primary and secondary motor milestone endpoints (그림 1)

- 15명의 영아 모두 생후 24개월까지 방문에서 1차 평가 변수인 적어도 3초 동안 독립적으로 서있기를 달성했음을 비디오 검토를 통해 확인함.
- *SMN2* 유전자 복제수 3인 코호트에서는 14명의 영아(93%)가 생후 24개월까지의 방문에서 독립적으로 적어도 5걸음 걷는 것인 2차 평가변수를 달성함. 추가로 나머지 한 명도 걷는 것이 관찰되었지만, 비디오 기록이 되지 않음.

**결과 요약**

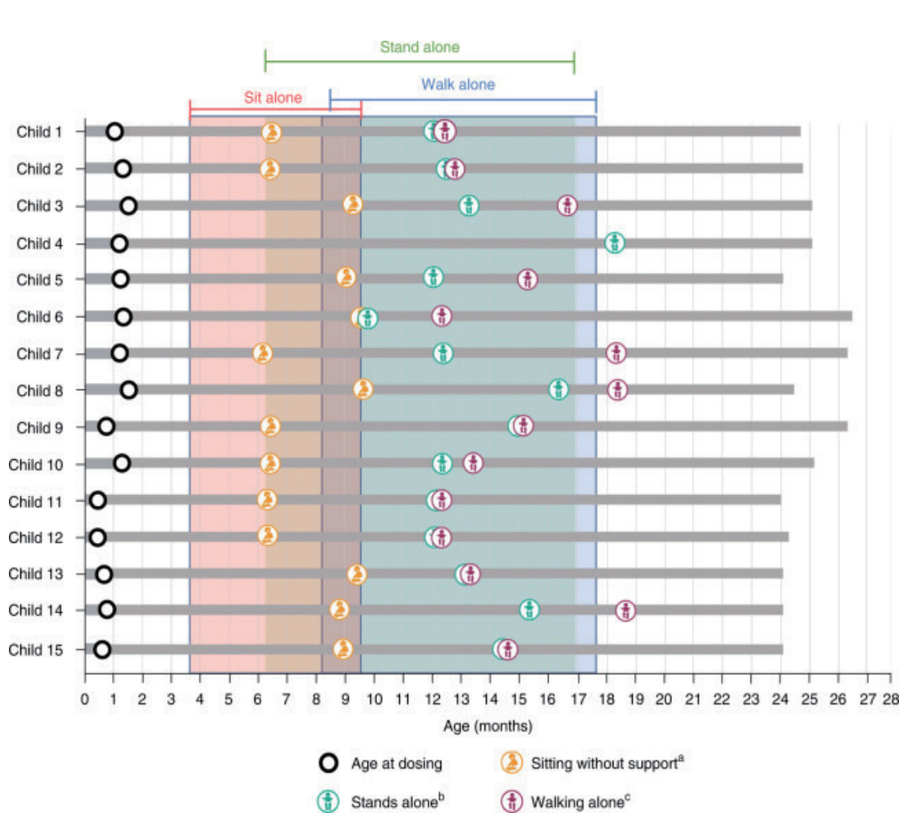



**그림 1. 비디오로 확인된 운동 발달 마일스톤**

결과 요약

▶ Exploratory functional endpoints (그림 2)

- *SMN2* 유전자 복제수 3인 코호트에 속한 영아 모두(n=15)가 생후 14개월에 영구 환기 없이 생존하였으며, 연구 종료 시에도 인공호흡기 없이 생존율 100%를 유지함.
- 15명 중 10명의 영아가 생후 24개월 모든 방문에서 비경구/기계적 영양 공급 도움 없이 체중을 WHO 기준 3번째 백분위수 이상으로 유지할 수 있는 능력을 달성함.

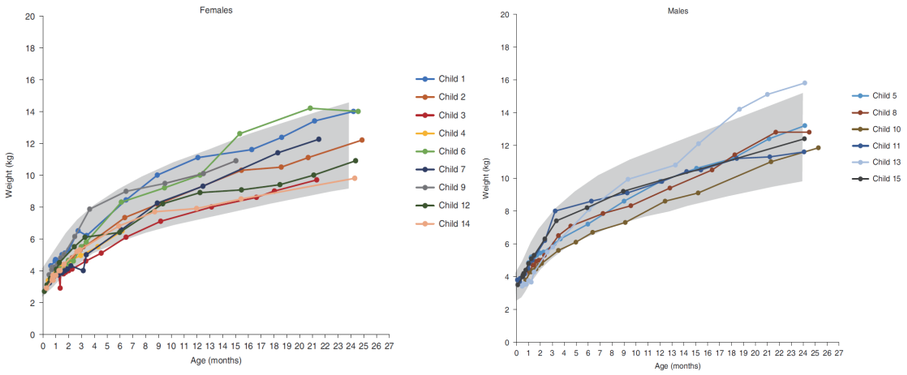



**그림 2. *SMN2* 유전자 복제수 3개인 영아의 성장 차트**

▶ Exploratory motor endpoints (그림 3)

- onasemnogene abeparvovec 주입 후 24개월까지 모든 영아가 Bayley 영유아발달척도(Bayley Scales of Infant and Todder Development, BSID)의 조대운동(gross motor) 및 미세운동(fine motor) 하위 검사에서 모든 영아의 개선이 관찰됨.

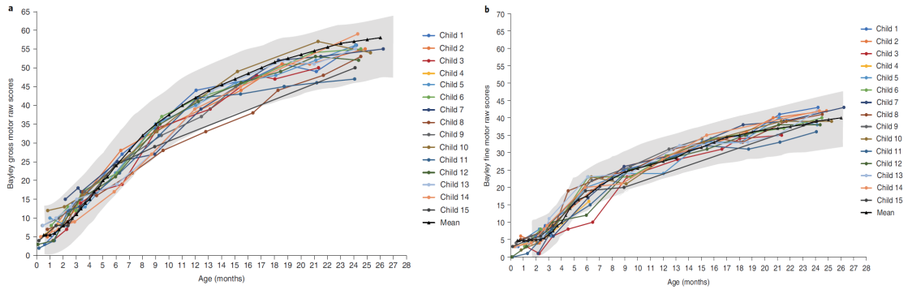



**그림 3. Bayley 영유아발달척도 중 조대운동 및 미세운동 원시점수**



결과 요약

▶ Safety (표 1)

| Category of AESI<br>Preferred term | *n* = 15[a]<br>*n* (%) |
|---|---|
| **Hepatotoxicity** | |
| Any TEAE | 4 (27) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (27) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (20) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (7) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (7) |
| **Thrombocytopenia** | |
| Any TEAE | 2 (13) |
| Hematemesis | 1 (7) |
| Hematochezia | 1 (7) |
| Contusion | 1 (7) |
| **Cardiac adverse events** | |
| Any TEAE | 3 (20) |
| Blood creatine phosphokinase MB increased | 2 (13) |
| Troponin increased | 2 (13) |
| **Thrombotic microangiopathy** | |
| Any TEAE | 0 (0) |
| Thrombocytopenia | 0 (0) |
| **Sensory abnormalities suggestive of dorsal root ganglionopathy** | |
| Any TEAE | 1 (7) |
| Areflexia | 1 (7) |

[a]Safety population: *n* = 6 males and *n* = 9 females; mean (s.d.) age at dosing, 28.7 (11.68) days.

**표 1. Onasemnogene abeparvovec 치료 관련 주요 이상사례**

▶ 총 166건의 TEAE가 보고되었음. 각 영아는 최소 한 건의 TEAE를 경험했으며, 그중 3명은 심각한 TEAE가 보고됨. 15명 중 8명의 영아는 임상시험 중 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 TEAE를 가졌지만 심각한 것은 없었음.

▶ 임상시험 데이터 결과를 바탕으로 간 독성, 혈소판감소증, 심장 독성, 혈전성 미세혈관병증, 후근신경절병증으로 추정되는 감각 이상을 특별관심이상사례(adverse events of special interest, AESI)로 특정함.

- 간 독성(hepatotoxicity): 15명 중 4명의 영아에게서 13건의 간독성 AESI가 발생함. 알라닌 아미노전이효소 상승(grade 3)을 제외하고 모든 사례는 경증 또는 중증이었으며, 프레드니솔론 증량 투여로 모든 간 독성 사례는 해결됨.
- 혈소판감소증(thrombocytopenia): 15명 중 2명의 영아에게서 3건의 혈소판감소증 관련 사례가 발생했으나, 혈소판 수 감소와 관련된 사례는 없었으며 치료와 관련이 없는 것으로 간주되어 후유증 없이 해결됨.
- 심장 독성(cardiac toxicity): 8명의 영아는 CK-MB(creatinine phosphokinase-MB) 수치가 높았고, 5명의 영아는 트로포닌 I 수치가 높았음. 총 3명의 영아에서 4건의 심장 효소 상승 관련 이상사례가 보고되었으며, 1명은 CK-MB와 트로포닌 I 수치가 함께 상승했고 1명은 CK-MB만 상승, 나머지 1명은 트로포닌 I만 상승함. 모든 사례는 경증 또는 중증이었으며 치료와 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주됨. 연구 종료 시점에 1명의 영아가 혈청 CK-MB 수치가 계속 상승했고 다른 2명의 영아는 후유증 없이 2건의 심장 관련 AESI가 해결됨.

- 혈전성 미세혈관병증(Thrombotic Microangiopathy, TMA): 연구 기간 동안 TMA 사례는 보고되지 않음.
- 후근신경절병증으로 추정되는 감각 이상: 15명 중 1명의 영아에게 후근신경절병증과 관련이 있을 수 있는 2개의 AESI로 무반사가 발생하였으나, 치료와 관련이 없었음.

▶ 치료와 관련된 중대한 이상사례나 사망은 보고되지 않음.

• Discussion

▶ SPR1NT는 onasemnogene abeparvovec을 정맥 내 단회 투여 시, 두 대립유전자 *SMN1*의 결손과 *SMN2* 유전자 복제수가 3개인 SMA 2형에 걸릴 위험이 있는 증상 발현 이전의 신생아의 운동 발달이 촉진된다는 사실을 입증함.

▶ 이번 연구 결과는 신생아 검진을 통해 SMA 발병 위험에 처한 영아를 조기에 발견하고 적시에 치료하여 사망과 장애를 예방하는 것이 시급하다는 것을 강조함. 이는 사후 대응에서 사전 예방적 패러다임으로, 생존한 환자에 초점을 맞추던 것에서 성장하는 영아에 초점을 맞추는 것으로 SMA의 표준 요법이 획기적으로 발전되었음을 의미함.

▶ 15명 중 1명을 제외하고 모두 독립적인 보행을 달성했고, 모든 영아가 신경학적으로 정상인 또래와 유사한 BSID 조대운동 및 미세운동 점수를 나타냄.

▶ 증상 발현 전 신생아에게 onasemnogene abeparvovec을 정맥 투여한 결과, 안전성 프로파일이 양호한 것으로 나타났으며, 생후 9~43일 사이에 치료제를 투여했을 때 새롭거나 예상하지 못한 안전성 문제는 확인되지 않았음.

▶ SPR1NT study의 한계점은 상대적으로 적은 수의 피험자, 외부 대조군 그룹의 사용, 선별 검사에서 CMAP가 2mV 미만인 피험자의 배제임.

**결과 요약**



**Key Issue**
제44호

# 세계 최초의 고형암 표적 세포치료제: 종양 침윤 림프구 치료제



이용구 교수, M.D.,Ph.D.
한양대학교 약학대학

생명공학 기술의 획기적인 발달로 줄기세포, 유전물질 등을 원료로 하는 첨단바이오의약품은 미충족 수요가 큰 희귀 질환, 난치성 질환 등의 근본적 치료대안으로 떠오르고 있다. 2024년 2월, 세계 최초로 종양 침윤 림프구(Tumor-infiltrating lymphocytes) 세포치료제인 AMTAGVI(Lifileucel)가 미국 FDA로부터 Accelerate approval을 받으면서 종양 침윤 림프구 치료제는 고형암의 표적 세포치료제로 자리 잡게 되었다. 이로 인해 암 치료의 패러다임이 변화하고 있으며, 특히 기존 치료법에 반응하지 않는 난치성 고형암에 대해 새로운 치료 옵션이 제공될 것으로 기대되고 있다. 그러나 종양 침윤 림프구 치료제의 더욱 활발한 활용과 여러 질병 치료를 위한 확장을 위해선 복잡한 제조 공정과 효능 개선을 위한 효과적인 치료 전략 수립 등이 반드시 이루어져야 한다. 이번 Key Issue에서는 종양 침윤 림프구를 기반한 고형암 치료용 세포치료제 연구개발과정 및 한계점, 앞으로 방향 등에 대해 해당 분야의 최고 전문가인 한양대학교 약학대학 이용구 교수와 함께 논의하고자 한다.

유전자조작 및 세포배양 기술의 획기적인 발달을 바탕으로 생물학적 제제를 활용한 첨단바이오의약품은 기존 합성의약품과 함께 다양한 질병 치료를 위해 널리 활용 중에 있다. 특히, 면역세포를 기반한 첨단바이오의약품 중 CAR-T(chimeric antigen receptor-T) 세포치료제는 유전자재조합 기술을 통해 개발된 인공적인 수용체(chimeric antigen recepotr)를 환자의 T 세포에 삽입한 형태의 새로운 개념의 면역항암세포치료제이다.[1] CAR-T 치료제는 B 세포 유래 백혈병과 림프종 치료를 위해 B 세포 특이적 항원인 CD19을 표적하도록 설계되었으며, 다양한 임상시험에서 기존 치료제 대비 월등히 높은 항암 효능을 나타내었다. 성공적인 임상 효능 평가 결과를 바탕으로 2017년 킴리아(kymriah)를 시작으로, 예스카타(yescarta), 테카투스(tecartus), 브레얀지(breyanzi) 등 4개의 CD19 기반 CAR-T 치료제가 미국 FDA 승인을 받았다. 특히, 예스카타와 브레얀지 등은 2차 치료제로 보다 확대되어 임상에서 활용 중에 있다. 가장 최근에는 다발골수종 치료를 위해 다발골수종 표적 단백질인 BCMA(B-cell maturation antigen) 표적 CAR-T 또한 아베크마(abecma)와 카빅티(carvykti)가 허가받아 미국, 유럽 및 국내에서 다발골수종 환자 치료를 위해 활용 중에 있다(그림 1).

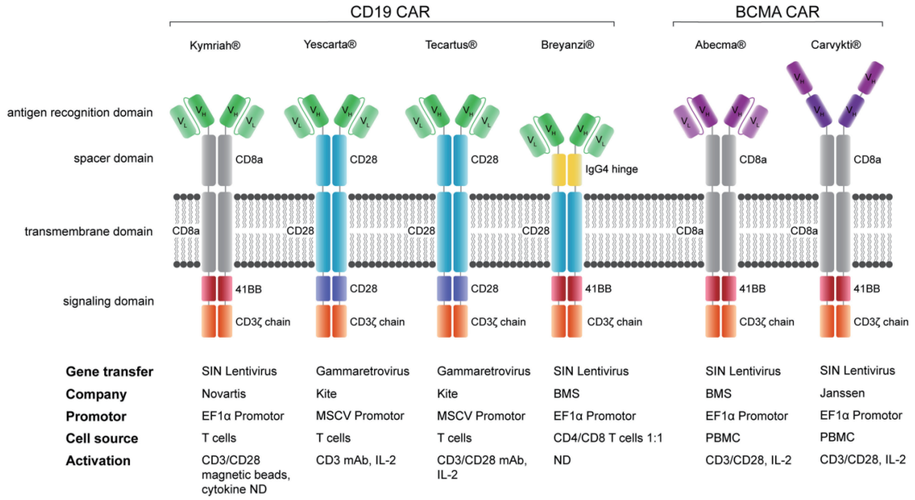



그림 1 | 미국 FDA 승인된 CAR-T 치료제[2]

하지만 혈액암에서 큰 성공을 거둔 CAR-T 치료제는 안타깝게도 고형암 대상으로는 효과적인 치료제 개발의 어려움을 겪고 있다. 고형암 세포의 이질적 표적단백질 발현, 면역억제 종양 미세환경 등이 CAR-T 치료 효능 저하의 주요 원인으로 파악되고 있다(그림 2).[3]

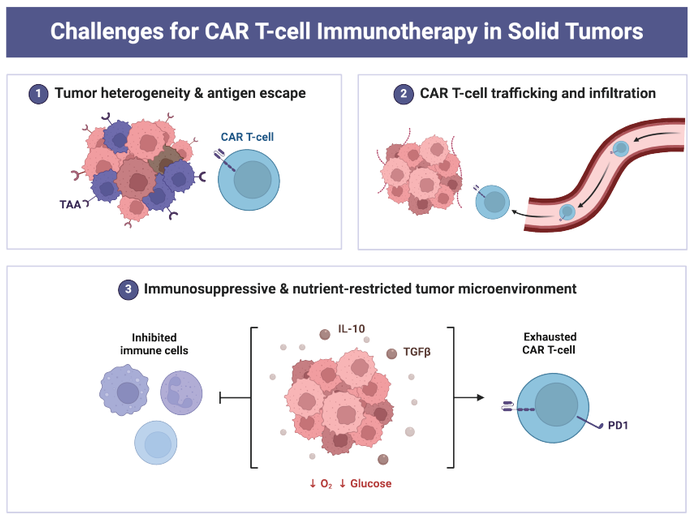



그림 2 | 고형암에서 CAR-T 치료제의 실패 요인



CAR-T를 기반한 고형암 치료용 세포치료제 개발의 어려움 속에서 다행스럽게도 최근 종양미세환경에서 추출한 종양 침윤 림프구(Tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)를 기반한 고형암 치료용 세포치료제인 리필류셀(Lifileucel, 그림 3)이 2024년 미국 FDA로부터 가속승인 받아 흑색종 치료를 위하여 세계 최초로 허가받았다.[4] 본 Key Issue에서는 종양 침윤 림프구를 기반한 고형암 치료용 세포치료제 연구개발과정 및 한계점, 앞으로 방향 등에 대해 논의하고자 한다.




그림 3 | 세계 최초 고형암 세포치료제 리필류셀(Lifileucel)[5,6]

## 1. 종양 침윤 림프구(Tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)의 작동 원리와 항암 효능

종양 침윤 림프구는 환자의 종양조직에 이미 존재하고 있는 림프구를 의미하며 암세포를 인지하고 파괴할 수 있는 능력을 보이는 특징을 가지고 있다. 종양 침윤 림프구를 활용한 세포치료제의 기본 원리는 종양에서 림프구를 추출하여 IL-2와 같은 T 세포 성장인자를 배양액에 추가하여 체외에서 대량으로 증식시킨다. 이후 종양특이적인 종양 침윤 림프구만 분리 및 재배양하여 다시 환자에게 주입함으로써 주입된 종양 침윤 림프구가 종양 세포를 공격하도록 유도하는 방법이다.[7] 이러한 치료법은 환자의 혈액 내 T 세포를 채취하여 유전적 재조합을 통해 개발되는 CAR-T 치료제의 개발법과 매우 상이한 특징을 갖는다.

종양 침윤 림프구를 활용한 치료제의 핵심개념은 1980년대 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI)의 스티븐 로젠버그(Steven Rosenberg) 박사의 연구팀에 의해 처음 제안되었다.[8] 로젠버그 박사는 종양 내에 존재하는 림프구가 실제로 암세포를 인식하고 공격할 수 있다는 사실을 발견한 후 종양 침윤 림프구를 활용한 치료제 개발을 위해 노력하였다.

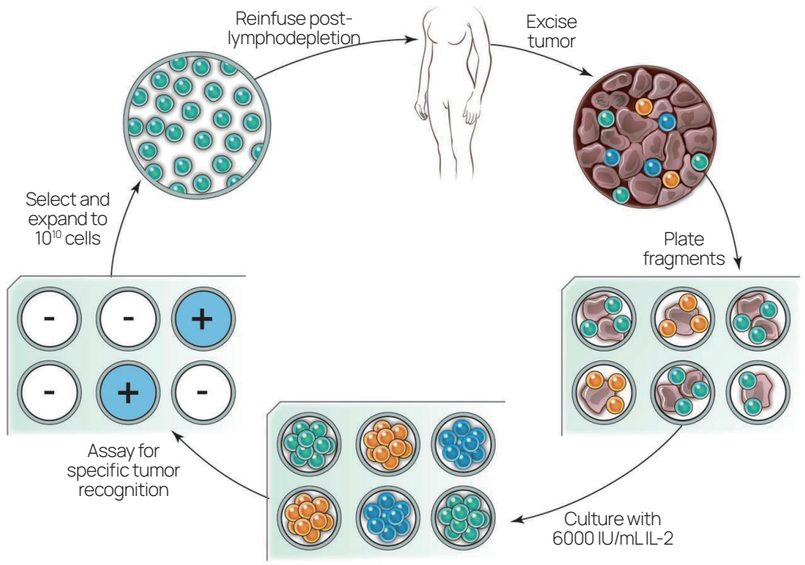



그림 4 | 종양 침윤 림프구 치료제 원리[9]

1980년대 종양 침윤 림프구를 활용한 전임상 및 초기 임상시험을 시작으로 종양 침윤 림프구의 항암 효능 평가는 상당히 오랜 시간 동안 연구되어 왔다. 로젠버그 교수팀은 1980년 초 연구결과 발표를 통해 실험동물의 암조직에서 종양 침윤 림프구를 성공적으로 분리하였으며, 종양 침윤 림프구에 높은 농도의 IL-2를 처리하면 실험실 환경에서 높은 성장 능력을 보여줌을 확인하였다. 이러한 종양 침윤 림프구를 실험동물에 재주입시 효과적으로 암세포를 제거할 수 있음을 최종적으로 밝혀냈다. 또한, 종양 침윤 림프구 주입 후 IL-2의 반복적인 실험동물 내 투여는 종양 침윤 림프구의 *in vivo* 활성 개선에 큰 역할을 수행함을 보고하였다.[10,11,12]

다양한 전임상 연구 이후 진행된 초기 임상 평가에서 종양 침윤 림프구 치료제는 전이성 흑색종 환자 대상으로 반복적인 치료 효능(객관적 반응률, 34%-56%; 무진행 생존기간, 3.7-7.5 개월; 전체생존기간, 15.9-21.8 개월)을 보여줌으로써 항암 치료제로서의 종양 침윤 림프구의 성공 가능성을 보여주었다.[13,14]



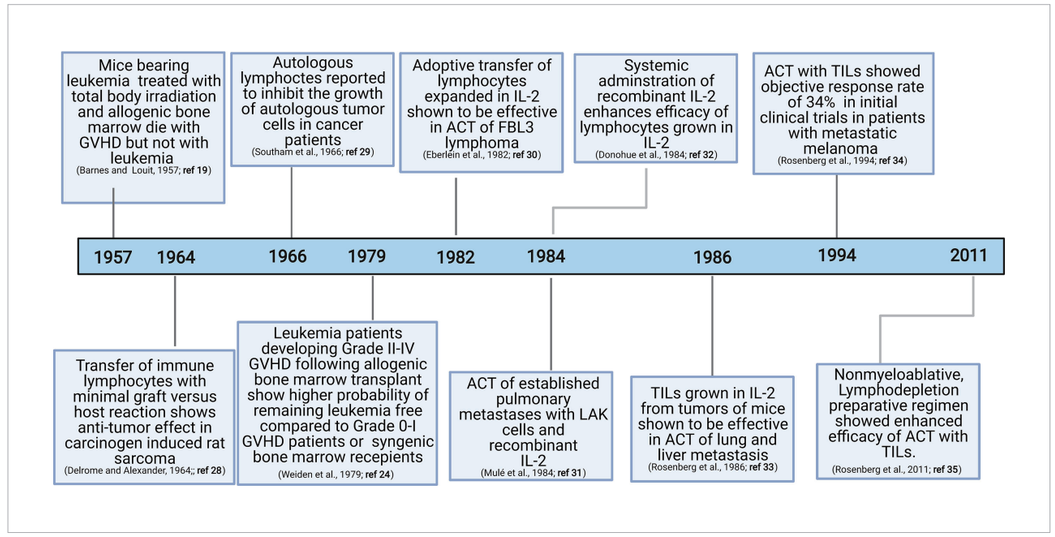



그림 5 | 초기 종양 침윤 림프구 치료제 연구 역사[15]

최종적으로는 최근 발표된 종양 침윤 림프구의 장기 효능 평가 결과(C-144-01 study)에서 종양 침윤 림프구 치료제는 면역관문억제제를 포함한 다양한 치료제에 대한 저항성을 나타내는 전이성 흑색종 환자에서 31.4%의 객관적 반응률을 달성하였으며, 반응 지속시간의 중앙값이 도달하지 않은 것으로 보고 되어 효과적인 항암 효능을 증명하였다.[16] 안전성 평가에서도 오한, 열, 피로, 설사, 호중구 감소증, 발진, 저혈압 등이 가장 흔한 부작용으로 보고하며 안정성에 특별한 문제가 없음을 보고하였다.[16] 이러한 효능 및 안전성 평가를 바탕으로 2024년 최초의 흑색종 표적 종양 침윤 림프구 세포치료제인 '리필류셀(Lifileucel, 상품명 AMTAGVI)'가 미국 FDA로부터 승인받아 임상치료에 활용되는 성과를 도출하였다.

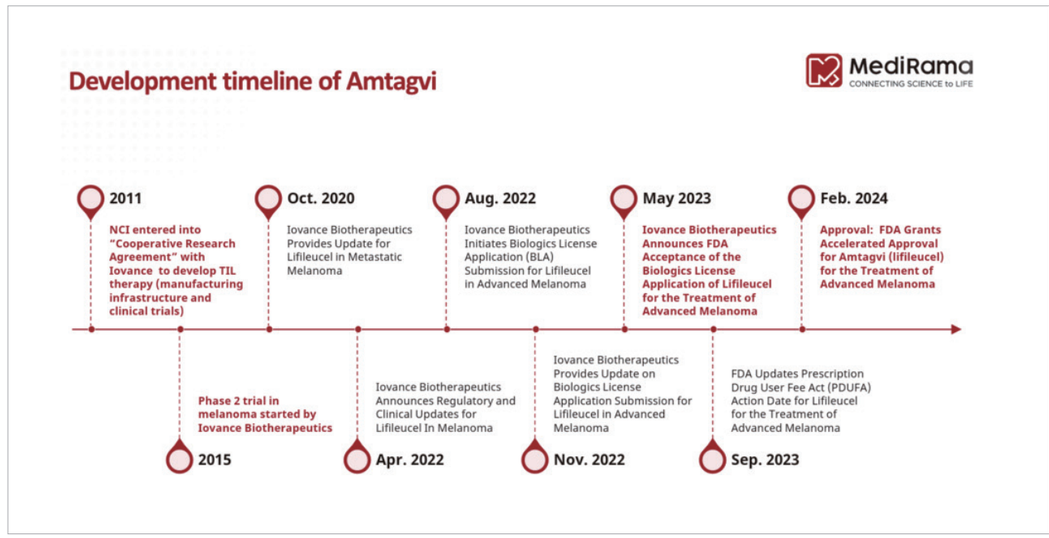



그림 5 | 초기 종양 침윤 림프구 치료제 연구 역사[15]

## 2. 종양 침윤 림프구 치료제의 제조 공정

종양 침윤 림프구 치료제는 여타 다른 바이오의약품의 생산 과정보다도 상당히 복잡한 제조 과정을 거쳐 최종 생산된다. 일반적으로 종양 침윤 림프구는 pre-Rapid Expansion protocol(pre-REP)과 Rapid Exapnsion protocol(REP)의 두 단계로 나뉘어 생산되며 대략 4-7주 정도 소요된다.[18]

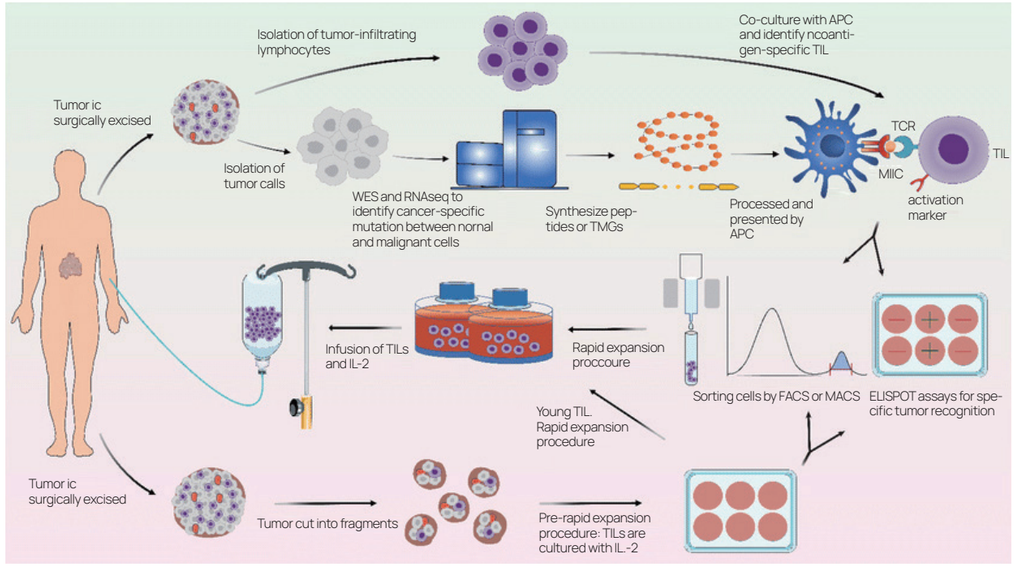



그림 7 | 종양 침윤 림프구 제조 공정 모식도[18]

단계별로는 환자로부터 종양을 채취하고, 절제된 종양을 1-3 mm 크기의 여러 조각으로 준비한다. 이후 각 조각은 고농도의 IL-2(3000-6000 IU/mL)가 포함된 배양액에 담겨 배양된다. 일정한 시간마다 세포배양 정도를 관찰하고 배지 교체 및 추가, 플레이트 확장 등을 통해 REP 단계 이전까지 지속적으로 배양한다.

pre-REP 단계의 종양 침윤 림프구 배양을 REP 단계로 넘어가기 이전 종양 특이성 평가를 통해 종양에 반응하는 종양 침윤 림프구만을 선별한다. 이를 위해 자가 종양, HLA 일치(양성 대조군) 및 HLA 불일치(음성 대조군) 종양 세포주와 공동 배양 후 효소면역측정법(ELISA)을 통해 IFN-γ 발현 여부를 측정한다. 종양 특이적인 종양 침윤 림프구는 이후 IL-2(3,000 IU/ml), 항-CD3(30 ng/ml) 및 방사선에 노출된 동종 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)와 14일간 공동 배양하는 REP 단계를 거쳐 최종 배양된다. 이렇게 준비된 종양 침윤 림프구 치료제는 여러 품질 평가(멸균성, 엔도톡신, 마이코플라즈마, 순도 및 생존율 등)를 거친 후 중 환자에게 주입된다19(표 1).



In-Process and Lot Release Testing for TIL

| | Test | Method | Acceptable Results |
|---|---|---|---|
| In-Process Testing (Pre-REP) | Sterility | Aerobic, Anaerobic culture (BACT/ ALERT®) Fungal culture | No growth |
| | Tumor-specific T cell activation | IFN-γ ELISA | >200 pg/ml |
| | Viability | Cellometer AO/PI or Manual Trypan Blue | >70% viable cells |
| | Cell Count | Cellometer AO/PI or Manual Trypan Blue | >60 × $10^6$ cells |
| Lot Release Testing (Post-REP) | Mycoplasma contamination | PCR (VenorGeM) or qPCR (MycoTOOL) | Negative |
| | Sterility * | Aerobic, Anaerobic culture (BacT/ ALERT®) Fungal culture | No growth |
| | Gross Contamination | Gram stain | No organisms seen |
| | Purity | Endosafe® | <5 EU/kg |
| | Identity | Flow cytometry | >90% CD45+ CD3+ cells |
| | Viability | Cellometer AO/PI or Manual Trypan Blue | >70% viable cells |
| | Cell Count | Cellometer AO/PI or Manual Trypan Blue | 0.1 – 2 × $10^{11}$ cells |
| | Tumor-specific T cell activation | IFN-γ ELISA | >200 pg/ml |

* Sterility test results are not available prior to release of the final product.

표 1 | 종양 침윤 림프구 치료제 품질 평가 항목[19]

## 3. 종양 침윤 림프구 치료제의 도전과 기회

종양 침윤 림프구 치료제는 세계 최초의 고형암 표적 세포치료제로써 면역세포를 활용한 세포치료제 개발의 새로운 지평을 열었다고 하여도 과언이 아닐 것으로 판단된다. 종양 침윤 림프구 치료제는 최근 연구에서는 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 환자에게서도 긍정적인 항암 효능 결과를 보여주었다. 특히, 다기관이 참여한 임상 2상 연구에서는 전이성 비소세포 폐암(metastatic NSCLC, mNSCLC) 환자들을 대상으로 자가 종양 침윤 림프구 세포 치료제인 Lifileucel(LN-145)는 객관적 반응률 21.4%(6/28)을 보여 주었고, 대체로 관리 가능한 수준의 부작용을 보여주었다.[20] 이와 같은 결과는 종양 침윤 림프구 치료제의 치료범위 확장 가능성을 보여주는 중요한 결과이다. 그러나 종양 침윤 림프구 치료제의 더욱 활발한 활용과 여러 질병 치료를 위한 확장을 위해선 반드시 극복해야 하는 문제점들이 존재한다. 특히, 복잡한 제조 공정과 효능 개선을 위한 효과적인 치료 전략 수립 등이 반드시 이루어져야 한다.

### 3-1. 종양 침윤 림프구 세포치료제의 제조공정 최적화

종양 침윤 림프구 치료제의 생산과정은 매우 복잡하고 장시간 소요되는 문제점이 존재한다. 이러한 제조공법은 치료제 생산 성공 여부, 수율 등에 큰 문제를 야기할 수 있으며, 나아가 종양 침윤 림프구 치료제의 항종양 활성에도 큰 영향을 미칠 수 있다. 따라서 복잡한 생산 공정을 효율적으로 개선하기 위한 다양한 시도들이 이루어지고 있다. 해당 시도들의 목표는 1) 제조 공정 시간의 단축 및 2) 종양 침윤 림프구의 증식 극대화에 있다. 이를 위한 대표적인 전략은 *ex vivo*에서 종양 침윤 림프구의 성장을 도울 수 있는 T 세포 공동 자극 분자 활성 유도 물질을 활용하는 것이다. 예로 pre-REP 과정 동안 T 세포의 핵심 공동자극분자인 4-1BB를 표적하고 활성을 유도할 수 있는 agonistic anti-4-1BB 항체의 추가는 종양 침윤 림프구의 높은 성장, CD8+ T 세포의 증대 및 종양반응성 증가 등으로 이루어져 많은 양의 종양 침윤 림프구 세포를 신속하게 생산할 수 있음을 보여주었다.[21]

또한 제조 공법의 최적화를 통해 종양 침윤 림프구의 생산을 극대화하고자 하는 전략이 개발되었다. 기존 개방형 배양 시스템에서 G-Rex®100M-CS 배양 플라스크와 GatheRex Cell Harvest Pump 등을 REP 단계에 도입하며 폐쇄형 배양시스템을 구축하였고, 이는 기존 배양법 대비 종양 침윤 림프구의 높은(>2000배) 증식과 우수한 생존율을 제공하였다. 이러한 노력을 통하여 전통적인 배양 방법에 비해 전체 용기 수, 배지, 인큐베이터 공간 및 노동이 감소되는 등 최적화된 제조 공법 구축이 가능함을 증명하였다.[22]

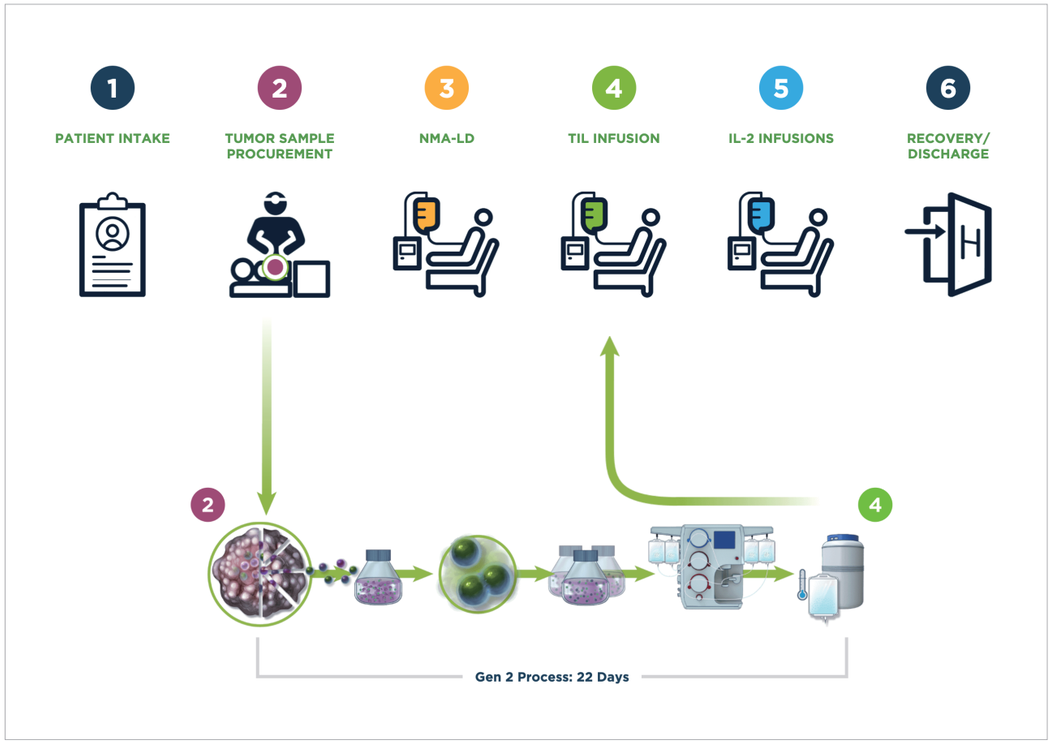



그림 7 | 아이오반스사의 22-day GMP manufacturing 과정 모식도

종양 침윤 림프구 세포치료제 제품은 최종적으로 CD45, CD3, CD4 및 CD8을 포함한 림프구 특이 표현형 마커에 대한 유세포 분석이 평가된다. 하지만 이러한 마커는 종양 침윤 림프구의 종양 특이성을 예측할 수 없다. 현재 ELISA를 통한 종양 침윤 림프구의 IFN-γ 생산 여부 평가를 통해 종양 침윤 림프구의 종양 특이성을 예측하고 있다. 하지만 이 또한 임상에서의 종양 침윤 림프구의 종양 특이적 반응 결과 측정치와 항상 상관관계를 보이는 것은 아니다. 따라서, 최적의 종양 특이적 종양 침윤 림프구의 분리 정제를 위해 신속하고 대량의 기능 평가 시스템 구축이 필요하다. 또한 기존 공여자 기반의 feeder 세포 사용을 artificial antigen presenting cell(aAPC)로의 대체 활용, 종양 림프구 신호전달 인산화 조절,[23] 동결 시스템의 최적화 등의 과정을 통해 신속하고 안정적인 종양 침윤 림프구 개발 공정 개발이 필요한 것으로 판단된다.



### 3-2. 종양 침윤 림프구 세포치료제의 항암효능 개선을 위한 노력

종양 침윤 림프구 세포치료제의 장기 효능을 평가한 C-144-01 study를 포함하여 다양한 임상 연구를 통해 종양 침윤 림프구의 항종양 활성에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 대한 연구가 활발히 수행되고 있다.

첫째로 종양 침윤 림프구 세포치료제와 면역관문억제제 치료와의 상관관계에 대한 분석들이 다각도로 이루어지고 있다. 후향적 분석에 따르면 PD-1 치료 경험 환자의 경우 그렇지 않은 환자 보다 종양 침윤 림프구 세포치료제에 대한 반응성이 떨어질 수 있음이 보고되고 있다.[24] 예를 들어, 종양 침윤 림프구 세포치료제에 반응한 전이성 흑색종 환자 112명 중 PD-1 치료를 경험하지 않은 환자는 56%(완전관해율 51%)의 반응률을 보인 반면 69명의 PD-1 치료를 경험한 환자는 41%(완전관해율 8%)만 종양 침윤 림프구에 대한 반응성을 보였다.[25] 또 다른 분석에서는 PD-1 치료 경험이 없는 환자에서 종양 침윤 림프구 치료제는 56%(무진행생존 중앙값 6.5개월)의 반응률을 나타낸 반면 PD-1 치료에 내성이 있는 환자에서 24%(무진행생존 중앙값 3.2개월)의 반응률 만을 보임으로써 PD-1 내성 여부에 따라 환자의 종양 침윤 림프구 치료제에 대한 반응 정도가 달라질 수 있음이 제시되고 있다.[26] 따라서, 전이성 흑색종 치료에 있어 면역관문억제제 치료제가 폭넓게 활용된다는 점을 고려하였을 때 종양 침윤 림프구 세포치료제의 치료 순서에 대한 고민이 필요할 것으로 판단된다.

면역관문억제제 치료에 따른 종양 침윤 림프구 세포치료제의 효능 변화에 대한 연구뿐만 아니라 최근에는 면역관문억제제와 종양 침윤 림프구 세포치료제 간의 병용 치료 효능을 평가하는 연구도 활발히 수행 중에 있다.[27] 하나의 예로, IOV-COM-202(NCT03645928) Cohort 1A 임상 연구에서는 종양 침윤 림프구와 펨브롤리주맙(pembrolizumab)간의 병용치료는 63.6%의 객관적 반응률을 나타내었다. 동일 조합의 병용 치료 요법은 면역관문억제제 치료 경험이 없는 두경부 편평세포암(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 환자 대상으로 객관적 반응률 38.9%, 자궁경부암(cervical cancer, CC) 환자 대상으로는 객관적 반응률 57.1% 등을 나타내었다.[28] 이와 같은 고무적인 항암 효능 개선은 면역관문억제제와 종양 침윤 림프구 세포치료제 간의 병용 치료 전략 개발의 중요성을 다시 한 번 강조한다.

종양 침윤 림프구의 반응성을 예측할 수 있는 바이오마커 분석 또한 활발히 이루어지고 있다. 최근 단일 세포 기반 전사체 분석 연구에 따르면 종양 침윤 림프구 세포치료제에 대한 임상반응을 보인 환자에서 CD8+ 종양 침윤 림프구의 비율이 상대적으로 높은 것으로 파악되었으며 최적 전체반응(best overall response)를 보인 환자의 CD8+ 세포는 CD39-CD69-(줄기세포 유사) 비율이 낮고 CD39+CD69+(말기 분화)의 유전자 발현 패턴이 높은 것으로 확인되었다.[29] 이러한 바이오마커 연구와 함께 종양 침윤 림프구 주입 전 환자에게 투여되는 림프구 제거(lymphodepletion) 약물의 종류 및 용량,[30] 환자에게 주입하는 IL-2의 횟수와 농도[31]에 대한 다양한 연구 및 분석들이 수행되고 있으며 이러한 노력을 통해 최적의 종양 침윤 림프구 세포치료 요법을 개발하고자 노력하고 있다.

마지막으로 유전자재조합을 통한 종양 침윤 림프구의 항종양 활성을 개선하고자 하는 노력 또한 활발히 평가되고 있다. 대표적으로 종양 세포의 neoantigen을 표적할 수 있는 TCR을 유전체 분석을 통해 선별한 후 해당 TCR(T cell receptor)을 말초혈액 유래 T 세포 내 삽입하여 TCR-T를 생산하는 방법이 활발히 개발되고 있다. 이러한 TCR-T(TCR-engineered T cell)는 항원 인식 범위의 확장, T 세포 활성 강화 및 효능 증대, 제조과정의 간소화를 이룰 수 있을 것으로 판단된다. 또한 이외에도 체내에서 종양 침윤 림프구의 강력한 공동자극 활성 유도를 위하여 암 표적 단백질을 표적할 수 있는 single chain variable fragment에 CD28 또는 CD40의 signaling domain 등을 연결한 일종의 CAR[32]등이 개발되어 종양 침윤 림프구 세포치료제 개선을 위해 효능 평가 중에 있다(자세한 유전자 변화는 표 2 참고).

**Table 3.** Select list of next-generation therapies targeting T-cell activation.

| Treatment | Category | MOA | Company | Strategy |
|---|---|---|---|---|
| **TIL therapies** | | | | |
| • ATL001 (66) | • TIL therapy | • Using the VELOS manufacturing process, cNETs that target clonal neoantigens unique to each patient's tumor, and blood sample are manufactured from TILs cocultured with neoantigen peptide-pulsed dendritic cells | Achilles Therapeutics | • 1 |
| • ITIL-168 (31)<br>• ITIL-306 (CoStAR) (99, 100, 138) | • TIL therapy | • ITIL-168: An autologous TIL cell therapy made from digested and cryopreserved tumors; offers an unrestricted TCR repertoire<br>• ITIL-306: Novel CoStAR molecule encoding an extracellular FRα-targeting scFv and intracellular CD28 and CD40 signaling sequences transduced into autologous TILs | Instil Bio, Inc. | • 1<br>• 1, 2 |
| • CISH CRISPR TIL(bioRxiv 2021.08.17.456714) (139) | • TIL therapy | • Genetically engineered, neoantigen-specific TIL in which the intracellular immune checkpoint CISH has been inhibited using CRISPR/Cas9-gene editing | Intima Bioscience, Inc. | • 1 |
| • Lifileucel (LN-144) (12)<br>• LN-145 (53)<br>• IOV-4001 (111, 112) | • TIL therapy | • Lifileucel: Cryopreserved TIL infusion products<br>• LN-145: Cryopreserved TIL infusion products<br>• IOV-4001: TALEN-mediated PDCD-1 knockout TIL cell therapy; abrogates the need for anti-PD-1 therapy | Iovance Biotherapeutics, Inc. | • 1<br>• 4<br>• 4 |
| • PH-762 (110) | • TIL therapy | • INTASYL-mediated gene silencing of PD-1 in TIL | Phio Pharmaceuticals | • 4 |
| • KSQ-001 (eTIL) (116) | • TIL therapy | • eTIL™ therapy created via CRISPR/Cas9-mediated editing of the novel gene target CT-1, which was identified using a CRISPRomics discovery platform | KSQ Therapeutics | • 4 |
| • DeTIL-0255 (117) | • TIL therapy | • DeTIL cell therapy derived via *ex vivo* treatment of autologous-derived TILs with a potent, small-molecule inhibitor of CBL-B known as NX-0255 | Nurix Therapeutics, Inc. | • 4 |
| • cytoTIL15 (OBX-115) (102) | • TIL therapy | • Genetically engineered TILs that express a regulated form of mbIL15 under the control of carbonic-anhydrase-2 DRDs, controlled by the ligand ACZ | Obsidian Therapeutics | • 3 |
| • ADP-TILIL7 (140) | • TIL therapy | • ADP-TILIL7: Autologous TILs transduced with human IL7 under the control of a NFAT inducible promoter | Adaptimmune Therapeutics | • 3 |
| **TCR-T therapies** | | | | |
| • SPEAR T-cell therapy (104) | • TCR-T therapy | • SPEAR T-cell therapy engineered to target MAGE-A4, with the ability to incorporate IL7 and CCL19, which increases migration of SPEAR T cells into tumors | Adaptimmune Therapeutics | • 1, 3 |
| • GEN-011 (92) | • TCR-T therapy | • NPT that uses ATLAS to identify immunogenic neoantigens in NPTs and excludes Inhibigens, antigen targets of T cells that promote tumor growth | Genocea Biosciences, Inc. | • 1 |
| • NeoTCR-T cells (NeoTCR-P1) (93, 94) | • TCR-T therapy | • Cancer-specific CD8 T cells derived using the imPACT Isolation Technology platform (potential HLA-binding neoAg in context of the patient's HLA class I haplotype are predicted), TCRs from antigen-experienced CD8 T cells are functionally validated by generating T cells expressing neoTCRs using non-viral precision genome engineering to insert the transgenic TCR chains into the endogenous TRAC locus. | PACT Pharma | • 1,4 |
| • IL12-tethered T cells (RPTR-168) (105, 106)<br>• PRIME IL15 (RPTR-147) (91) | • TCR-T therapy | • RPTR-168: Using the Deep Primed platform, IL12 is tethered to the surface of adoptively transferred T cells<br>• RPTR-147: Autologous anti-TAA T cells generated with a proprietary dendritic cell priming process and loaded with an IL15-Fc nanogel; TAAs used included PRAME, NY-ESO-1, SSX2, Survivin, and WT1 | Repertoire Immune Medicines | • 3<br>• 3 |

Abbreviations: ACZ, acetazolamide; ATLAS, antigen lead acquisition system; CCL19, chemokine (C–C motif) ligand 19; CISH, cytokine induced SH2 protein; DRD, drug response domains; DeTIL, drug enhanced TIL; eTIL, engineered TIL; Fc, fragment crystallizable; FRα, folate receptor alpha; MAGE-A4, melanoma-associated antigen-A; mb, membrane bound; neoAg, neoantigens; NFAT, nuclear factor of activated T cells; NPT, neoantigen-targeted autologous peripheral T-cell therapy; NY-ESO-1, New York esophageal squamous cell carcinoma 1; PDCD-1, programmed cell death protein 1; PRAME, preferentially expressed antigen in melanoma; scFv, single-chain fragment variable; TAA, tumor-associated antigens; TCR-T, TCR-engineered T cell; WT1, Wilms tumor 1.

**표 2 | 차세대 종양 침윤 림프구 치료제 개발 전략 정리**[33]



## 4. 마치는 글

이번 Key Issue를 통해 지금까지 종양 침윤 림프구를 기반한 세포치료제의 원리, 연구개발 과정, 임상적 효능 등에 대한 전반적인 논의를 진행하였다. 종양 침윤 림프구 세포치료제의 임상 활용 허가는 고형암 치료를 위한 면역세포치료제 개발의 중요한 성과이자 분기점이 되었다. 빠른 속도로 발전하는 유전자 재조합 기술, 세포공정 기술, 세포 정밀 분석 기술 등의 융합을 통한 차세대 종양 침윤 림프구 세포치료제 개발은 고형암으로 고통받는 많은 환자에게 희망의 빛이 되길 기대해 본다.

## 5. 참고문헌


1. Cappell, Kathryn M., and James N. Kochenderfer. "Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far." Nature reviews Clinical oncology 20.6 (2023): 359-371.
2. Boettcher, Michael, et al. "Development of CAR T cell therapy in children—A comprehensive overview." Journal of Clinical Medicine 11.8 (2022): 2158.
3. Albelda, Steven M. "CAR T cell therapy for patients with solid tumours: key lessons to learn and unlearn." Nature Reviews Clinical Oncology 21.1 (2024): 47-66.
4. 그림 출처: Iovance 홈페이지(https://www.iovance.com/products/?trial=AMTAGVI%E2%84%A2lifileucel)
5. 그림 출처: Fiercepharma (https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-approves-iovances-amtagvi-first-cell-therapy-solid-tumor)
6. US Food and Drug Administration. "FDA grants accelerated approval to lifileucel for unresectable or metastatic melanoma." Drug Approv Databases [Internet] (2024): 18-9.
7. Brummel, Koen, et al. "Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection." British Journal of Cancer 128.3 (2023): 451-458.
8. Rosenberg, Steven A., and Mark E. Dudley. "Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma." Current opinion in immunology 21.2 (2009): 233-240.
9. Rosenberg, Steven A., and Nicholas P. Restifo. "Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer." Science 348.6230 (2015): 62-68.
10. Eberlein, Timothy J., Maury Rosenstein, and Steven A. Rosenberg. "Regression of a disseminated syngeneic solid tumor by systemic transfer of lymphoid cells expanded in interleukin 2." The Journal of experimental medicine 156.2 (1982): 385-397.
11. Rosenberg, Steven A., Paul Spiess, and Rene Lafreniere. "A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes." Science 233.4770 (1986): 1318-1321.
12. Rosenberg, Steven A., et al. "Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer." New England journal of medicine 313.23 (1985): 1485-1492.
13. Topalian, Suzanne L., et al. "Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study." Journal of Clinical Oncology 6.5 (1988): 839-853.

14. Dudley, Mark E., et al. "Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes." Science 298.5594 (2002): 850-854.

15. Kumar, Amrendra, Reese Watkins, and Anna E. Vilgelm. "Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer." Frontiers in immunology 12 (2021): 690499.

16. Medina, T., et al. "1190 Long-term efficacy and patterns of response of lifileucel tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy in patients with advanced melanoma: A 4-year analysis of the C-144-01 study." Immuno-Oncology and Technology 20 (2023).

17. 그림 출처: 히트뉴스 (http://www.hitnews.co.kr/news/articleView.html?idxno=53580)

18. Zhao, Yueshui, et al. "Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy for solid tumor treatment: progressions and challenges." Cancers 14.17 (2022): 4160.

19. Hopewell, Emily L., et al. "Tumor-infiltrating lymphocytes: Streamlining a complex manufacturing process." Cytotherapy 21.3 (2019): 307-314.

20. Schoenfeld, Adam J., et al. "Lifileucel, an Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocyte Monotherapy, in Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Resistant to Immune Checkpoint Inhibitors." Cancer discovery (2024): OF1-OF14.

21. Chacon, Jessica Ann, et al. "Manipulating the tumor microenvironment *ex vivo* for enhanced expansion of tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy." Clinical Cancer Research 21.3 (2015): 611-621.

22. Hopewell, Emily L., et al. "Tumor-infiltrating lymphocytes: Streamlining a complex manufacturing process." Cytotherapy 21.3 (2019): 307-314.

23. Feng, Hao, et al. "Modulation of intracellular kinase signaling to improve TIL stemness and function for adoptive cell therapy."Cancer Medicine12.3 (2023): 3313-3327.

24. Larkin, James, et al. "Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy." J Clin Oncol 39.15_Suppl (2021): 9505-9505.

25. Levi, Shoshana T., et al. "Neoantigen identification and response to adoptive cell transfer in anti–PD-1 naïve and experienced patients with metastatic melanoma." Clinical cancer research 28.14 (2022): 3042-3052.

26. Larkin, J., et al. "844P Efficacy and safety of lifileucel, an investigational autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma previously treated with anti-LAG3 antibody." Annals of Oncology 33 (2022): S935-S936.

27. Thomas, Sajeve, et al. "Efficacy and safety of lifileucel, an autologous tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy, and pembrolizumab in patients with immune checkpoint inhibitor-naive unresectable or metastatic melanoma: Updated results from IOV-COM-202 cohort 1A." (2024): 9505-9505.

28. O'Malley, David, et al. "492 Phase 2 efficacy and safety of autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy in combination with pembrolizumab in immune checkpoint inhibitor-naïve patients with advanced cancers." (2021).

29. Dean, Joe, et al. "Multimodal single-cell analysis of lifileucel tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) product identifies additional high-resolution potential features."Cancer Research84.6_Supplement (2024): 25-25.

30. Mushtaq, Muhammad Umair, et al. "Reduced dose fludarabine/cyclophosphamide lymphodepletion for tumor-infiltrating lymphocytes therapy (LN-144, lifileucel) in metastatic melanoma." (2024): TPS9608-TPS9608.

31. Hassel, J. C., et al. "35MO Number of IL-2 doses and clinical outcomes of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy: Post hoc analysis of the C-144-01 trial of lifileucel in patients with advanced melanoma." Immuno-Oncology and Technology 16 (2022).

32. Sukumaran, Sujita, et al. "198 Costimulatory antigen receptor (CoStAR): a novel platform that enhances the activity of tumor infiltrating lymphocytes (TILs)." Journal for ImmunoTherapy of Cancer 9.Suppl 2 (2021): A209-A209.

33. Betof Warner, Allison, Pippa G. Corrie, and Omid Hamid. "Tumor-infiltrating lymphocyte therapy in melanoma: facts to the future." Clinical Cancer Research 29.10 (2023): 1835-1854.

Key Issue
제45호

# ICH Q5A R2의 주요 개정 사항

장종욱[1], 홍성상[2]
[1]성균관대학교 삼성융합의과학원
[2]이엔셀㈜

바이오의약품 글로벌 시장의 계속되는 성장에 따라 국가 간의 교류 및 의약품 수출입이 활발해지는 만큼, 국제적으로 통일된 규제 기준을 마련하는 것은 중요한 과제이다. 국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation, ICH)는 의약품 개발과 규제에 있어 각 국의 규제 기준을 국제적으로 조화시키기 위해 설립된 국제협력기구로, 국가 간 규제 차이를 줄여 허가절차를 간소화 하고 효율성을 높이기 위해 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 대한 과학적 기준을 바탕으로 국제적으로 통용될 수 있는 가이드라인을 개발하고 있다. ICH 가이드라인은 크게 품질(Quality), 안전성(Safety), 유효성(Efficacy), 복합(Multidisciplinary) 분야로 구분되며 그중 품질에 관련한 ICH Q5A는 인간이나 동물에서 유래한 세포주(cell line)로부터 생산된 생명 공학 생산물에 대한 가이드라인으로 바이오의약품의 바이러스 안전성 평가를 위한 국제 표준을 제시한다. 첨단바이오의약품 역시 살아있는 세포와 동물 유래 원료물질을 주요 원료로 이용하기 때문에 바이러스 오염에 대한 위험성에 주의하는 것은 중요한 부분이다. 초기 ICH Q5A는 전통적인 단백질 기반 바이오의약품에 맞추어 설계되었으나, 유전자 및 세포를 이용한 첨단의약품의 개발과 발전에 대응하기 위해 보다 포괄적이고 현대적인 접근 방식에 맞게 가이드라인이 개정되고 있다. 이번 Key Issue에서는 최근 개정된 가이드라인 ICH Q5A (R2)의 내용을 세포·유전자치료제 개발 및 첨단바이오의약품 GMP 분야에서 풍부한 경험과 전문성을 지닌 성균관대학교 삼성융합의과학원 장종욱 교수와 이엔셀㈜ 홍성상 본부장과 함께 알아보고자 한다.

## 1. ICH (International Council for Harmonization) 가이드라인

ICH는 의약품 국제 조화 기구로서 International Council on Harmonization의 약자이다.

미국, 유럽, 일본의 의약품 허가 당국과 각 제약협회가 의약품 허가심사 시 요구되는 자료를 과학화하고 표준화하기 위하여 설립된 기구이다. 국가마다 의약품 허가 당국에서 제시하는 가이드라인이 있고, 각 허가당국의 요구사항이 있기 때문에 국내외 의약품을 수출하고자 하는 경우 허가 요구 사항을 맞추기가 어려웠기 때문에 신약의 허가등록과 심사 절차의 효율성을 증진하고자 국제조화된 가이드라인과 표준지침을 개발하였으며, 이것을 흔히 ICH 가이드라인이라고 한다.

ICH 가이드라인은 크게 품질(Quality), 안전성(Safety), 유효성(Efficacy), 복합(Multidisciplinary) 분야로 구분이 된다. 이중 품질(Quality)에 대한 가이드라인은 안정성, 시험 방법 밸리데이션, 의약품 전주기에 걸친 품질 위해 관리, 품질시스템 관리 등을 기술하고 있으며 세부 구성은 아래와 같다.



| 문서 코드 (Document code) | 주제 (Subject) | 내용 (Contents) |
|---|---|---|
| Q1A-Q1F | 안정성 (Stability) | 원료의약품(Drug Substance, DS), 완제의약품(Drug Product, DP) 또는 그 밖의 복용량 등과 관련한 안정성 테스트에 대한 가이드라인 |
| Q2 | 분석적 밸리데이션 (Analytical validation) | 다양한 분석 방법에 필요한 밸리데이션 파라미터를 확인하고 그의 적용에 대한 가이드라인 |
| Q3A-Q3E | 불순물 (Impurity) | 원료의약품 및 완제의약품 등에서 발견될 수 있는 불순물에 대한 가이드라인 |
| Q4A-Q4B | 약전 (Pharmacopoeias) | 의약품에 대하여 제법, 성상, 성능, 품질 및 저장방법의 적정을 기하기 위한 기준서와 관련된 가이드라인 |
| **Q5A-Q5E** | **생명공학 생산물의 품질 (Quality of Biotechnological Products)** | **인간이나 동물에서 유래한 세포주(cell line)으로부터 생산된 생명 공학 생산물에 대한 가이드라인** |
| Q6A-Q6B | 규격 (specifications) | 원료의약품과 완제의약품의 허용 가능한 기준에 대한 가이드라인 |
| Q7 | GMP (Good Manufacturing Practice) | 우수 의약품 제조, 관리 기준에 대한 가이드라인 |
| Q8 | 약제 개발 (Pharmaceutical development) | - |
| Q9 | 품질 관리 (Quality Risk Management) | 의약품의 품질에 대하여 개발, 제조, 유통, 검사, 출하, 검토 과정 등에 관한 가이드라인 |
| Q10 | 제약 품질 관리 (Pharmaceutical quality system) | 의약품의 수명 주기 전반에 걸친, 개발 및 제조를 지원하는 시스템과 관련한 가이드라인 |
| Q11 | 원료의약품의 개발과 제조 (Development and manufacture of Drug Substances) | 완제의약품 이전의, 원료의약품 단계의 개발과 제조에 있어서 공정 개발에 대해 이해하는 방식을 설명하는 가이드라인으로, CTD(Common Technical Document)의 3.2.S에 어떤 정보를 기재해야 하는지에 대한 가이드라인도 제공 |
| Q12 | 의약품의 수명 주기 관리 (Lifecycle management) | 효율적으로 의약품이 적용되기 위한 의약품의 수명 관리에 대한 가이드라인 |
| Q13 | 원료의약품과 완제의약품의 지속적인 제조 (Continuous Manufacturing DS and DP) | - |
| Q14 | 분석 절차 개발 (Analytical Procedure Development) | 의약품을 분석하기 위한 분석법 개발에 대한 가이드라인 |

ICH Q5A는 바이오의약품의 바이러스 안전성 평가를 위한 국제 표준을 제시하는 중요한 문서이다. 본 Key Issue에서는 최근 개정된 ICH Q5A (R2)의 내용에 대하여 다루어 보고자 한다.

## 2. ICH Q5A 개정 배경

바이오 제약산업은 과학기술과 더불어 지속적으로 발전하고 있으며, 특히, 근래에는 세포 및 유전자치료제와 같은 혁신적이고 새로운 치료제 모달러티가 빠르게 성장하고 있으며, 뚜렷한 치료제가 없는 유전병 또는 희귀질환을 가지고 있는 환자들에게 근원적인 치료 가능성을 제시하고 있어 세포 및 유전자치료제와 같은 혁신적이고 새로운 치료제 모달러티에 대한 기대가 매우 크다.

그러나, 살아있는 세포(조직)와 동물유래 원료물질을 주요 원료로 사용하고 있는 세포 및 유전자치료제와 같은 첨단바이오의약품은 바이러스 오염에 대한 우려가 항상 존재하고 있어, 의약품의 안전성을 보장하기 위하여 바이러스 유해성에 대한 위험성을 철저하게 배제해야만 한다. 바이러스 안전성 평가 가이드라인 ICH Q5A는 1998년 첫 발표 이후 바이오 제약 산업의 발전과 새로운 기술의 도입에 따라 여러 차례 개정을 거쳐 왔다.

최근 개정판인 ICH Q5A (R2)는 바이러스 안전성 평가에 있어 새로운 여러 요구사항을 충족하고자 개정되었으며, 기존 ICH Q5A (R1)의 최초 구성과 과학적 원칙을 유지하면서 위험기반 접근방법으로 진보된 과학기술과 지식의 활용에 대한 유연성을 허용하고, 동물실험을 대체 또는 축소할 수 있는 새로운 기술의 도입 및 적용을 지원하고 있다.

특히, 새로운 제품 및 제조공정에서 바이러스 안전성 관련하여 고려해야 할 중요 측면을 설명하고, 연속공정(Continuous Manufacturing, CM)에 있어서도 중요한 사항들에 대하여 언급하고 있다. 또한, 바이러스 검출을 위한 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS)과 바이러스 클리어런스(virus clearance)[a] 평가에 대한 플랫폼 접근방식을 소개하고 있다.

아래 국제 조화 기구 워킹그룹에서 개정 내용에 대한 교육용 발표자료(step4)에서 새롭게 추가된 항목과 변경사항을 전체적으로 확인할 수 있다.

a. 바이러스 클리어런스(virus clearance) : 바이러스 입자를 물리적으로 제거하거나 바이러스 감염성을 불활화하여 타겟 바이러스의 위해성을 제거하는 것



ICH harmonisation for better health

**ICH Q5A(R2) Viral Safety of Biotechnology Products – *Step 4***

### Table of Contents

| Section | Title | Comment |
|---|---|---|
| Section 1 | Introduction | Major Changes |
| Section 2 | Potential Sources of Viral Contamination | Minor Changes |
| Section 3 | Cell Line Qualification: Testing for Viruses | Major Changes |
| Section 4 | Testing for Viruses for Unprocessed Bulk | Major Changes |
| Section 5 | Rationale and Action Plan for Viral Clearance Studies and Virus Tests on Purified Bulk | Major Changes |
| Section 6 | Evaluation and Characterisation of Viral Clearance Procedures | Major Changes |
| Section 7 | Points to Consider for Continuous Manufacturing | New |
| Section 8 | Summary | Minor Changes |
| Section 9 | Glossary | Major Changes |
| Section 10 | References | New |

출처: ICH Official web site : ICH

ICH harmonisation for better health

**ICH Q5A(R2) Viral Safety of Biotechnology Products – *Step 4***

### Annexes

| Annex | Title | Comment |
|---|---|---|
| Annex 1 | The Choice Of Viruses For Viral Clearance Studies | Minor Changes |
| Annex 2 | Statistical Considerations For Assessing Virus And Virus Reduction Factors | Minor Changes |
| Annex 3 | Calculation Of Reduction Factors In Studies To Determine Viral Clearance | Minor Changes |
| Annex 4 | Calculation Of Estimated Particles Per Dose | Minor Changes |
| Annex 5 | Examples Of Prior Knowledge Including In-house Experience To Reduce Product-specific Validation Effort | New |
| Annex 6 | Genetically-engineered Viral Vectors And Viral Vector-Derived Products | New |

출처: ICH Official web site : ICH

초기 ICH Q5A 가이드라인은 전통적인 단백질 기반 바이오의약품에 맞추어 설계되었으나, DNA 재조합 기술을 통해 체외 세포배양으로 생산된 제품, 유전자 조작 바이러스벡터 및 바이러스벡터 유래제품과 같은 최신 치료제가 개발되면서 새로운 바이러스 검출 및 제거 방법들에 대한 중요성이 부각되었는데, 이러한 개발과 발전에 대응하기 위해 개정된 가이드라인은 보다 포괄적이고 현대적인 접근 방식을 채택하고 있다.

최근 차세대염기서열분석(NGS)과 같은 분자 생물학적 기술은 바이러스 안전성 평가에 있어 획기적인 변화를 가져왔다. NGS는 높은 민감도와 넓은 범위의 바이러스 검출 능력을 갖추고 있어, 전통적인 세포 기반 검사의 한계를 넘어서는 데 많은 기여를 하고 있다. 이러한 최신 기술의 도입은 기존의 가이드라인을 업데이트하고 새로운 검출 방법을 반영할 필요성을 제기하였다. ICH Q5A (R2)는 이러한 진보된 기술을 도입하여 바이러스 탐지와 평가를 더 정확하고 효율적으로 할 수 있도록 하고자 하였다.

또, "사전 지식(Prior knowledge)[b]"에 대한 정의와 적용 방법을 좀 더 명확하게 제시해, 기존의 경험과 데이터를 바탕으로 새로운 제품의 검증 과정을 단순화하고, 더 유연한 접근이 가능하게 하였다. 이는 바이오제약 산업이 새로운 제품을 개발할 때 요구되는 데이터 양과 소요시간 및 비용을 줄이는 데 크게 기여할 것으로 예상된다.

개정판 ICH Q5A (R2)는 기존 가이드라인 특히, ICH Q2, ICH Q5D, ICH Q13와 연계해서 상호 보완적으로 함께 적용될 수 있도록 권장한다.

## 3. 주요 개정 사항

새로운 개정판 ICH Q5A (R2) 몇 가지 주요 변경 내용을 아래에 간단히 소개하고자 한다.

### 1) 바이러스 벡터 및 관련 제품들의 적용 대상 추가 및 고려사항

ICH Q5A의 첫 번째 개정판(R1)이 발표된 이후에도 새로운 제품 유형을 제조하기 위한 생산 플랫폼 기술이 개발되었다. 이러한 플랫폼을 사용하여 제조된 제품에는 바이러스 백신 및 유전자치료제 등 바이러스 벡터 유래 제품을 포함하고 있다. 이러한 제품의 경우, 제품에 부정적인 영향 없이 바이러스 클리어런스(virus clearance) 가 가능하다면 ICH Q5A (R2)에 적용되게 된다. 바이러스 벡터를 사용하여 제조된 제품들에 대한 구체적인 내용은 개정된 가이드 ICH Q5A (R2), 부록 6(Annex 6)에 좀 더 자세히 기술되어 있다.

바이러스 벡터 유래 제품의 생산 시 적용되는 바이러스 클리어런스 단계는 재조합 단백질에 사용되는 공정만큼은 효율적이지 않을 수 있다. 이러한 경우에는 바이러스 위해성을 줄이기 위해 원료물질의 처리, 폭넓은 바이러스 검출 시험 등을 추가로 적용할 수 있다.

제품 개발자는 마스터 세포은행(Master Cell Bank, MCB), 제조용세포 은행(Working Cell Bank, WCB), 생산용 체외세포 한계 연령(Limit of *in vitro* Cell Age, LIVCA) 세포를 위한 특성화 분석 중 외래 바이러스 시험을 진행하는 표준 접근 외에도, 잔여 보조바이러스(helper virus)와 복제 가능 바이러스(replication-competent virus)의 존재 등도 고려해야 한다. 그래서, ICH Q5A (R2)는 바이러스 시드(virus seed), 미가공벌크(unprocessed bulk), 그리고 정제된 주요 물질(purified bulk/drug substance)에서 외래/내인성(adventitious/endogenous) 바이러스뿐만 아니라 보조바이러스(helper virus) 및 복제 가능 바이러스(replication-competent virus)에 대한 시험도 권장하고 있다. 이와 관련하여 개발자가 직면할 수 있는 과제 중 하나는 지표 세포(indicator cell)를 통해 증식할 수 있는 바이러스 시드를 검사하는 것이다. 이러한 시험 방식의 세부적인 접근 방법은 사용된 특정 바이러스 벡터 및 바이러스 기반 생산 시스템 또는 잔류 레트로바이러스(retro-virus) 등의 활성을 알 수 있는 세포기질 테스트 결과에 따라 달라질 수 있다.

b. 사전 지식(Prior knowledge): 기존의 지식을 의미하며, 내부지식(예, 개발 및 제조경험), 외부지식(예, 공급업체의 데이터, 문헌 및 동료 검토 간행물을 포함한 과학기술 간행물) 또는 확립된 과학적 원리(예, 화학, 물리학 및 공학원리) 응용을 포함



### 2) 연속제조(CM)에서 고려사항

많은 전통적인 생명공학 제품의 경우, 기존 배치공정에서 연속제조(CM)로의 전환이 가속화되고 있다. 연속제조(CM) 공정은 원료물질, 공정 중간물질, 출발물질 등이 제조 공정에서 지속적으로 투입되고 제조 공정 전반에 걸쳐 제품이 배출되는 복수 단위의 작업이 통합되어 구성된 동적 시스템이다. 연속제조(CM)는 여러 공정 단계를 자동 시스템으로 제어함으로써 전체 운영을 단순화해서 공정 관련 위험성을 줄일 수 있고, 효율성 및 생산성을 증가시킬 수 있다는 것이 장점이다.

개정된 가이드라인은 바이러스 위해성을 관리하는 제어 기술적 측면에서, 연속제조(CM) 공정은 바이러스 검출 및 제거 개념, 물질 추적성, 시스템 역학, 모니터링 시작과 종료 빈도, 고급 공정제어, 공정 밸리데이션, 공정 모델, 연속공정 검증 등에 있어서 배치공정과 다를 수 있다고 언급한다. 따라서, 연속제조(CM) 공정에 대한 바이러스 안전성 평가 및 관리는 이러한 모든 측면을 고려해 설계되어야 한다.

연속제조(CM) 공정을 평가하기 위해 배치 공정을 기반으로 하는 사전 지식 사용이 가능하다고 인정한다. 일부 상황에서는 연속공정(CM)을 일련의 배치 모드 공정으로 간주할 수 있으며, 이에 대한 검증은 공정변수의 잠재적인 극단을 다루는 소규모 배치 모델을 기반으로 할 수 있다. 적절한 공정 모니터링 및 샘플링 전략은 공정 교란 및 외래성 바이러스를 감지하기 위해 필요하다. 또, 이 가이드라인은 세포 배양 생산기간 연장과 관련된 잠재적 위해성에 대해 언급하고 적절한 검체 채취 지점을 평가하도록 하고 있다.

그리고, ICH Q5A (R2)는 연속 공정에 대한 바이러스 클리어런스 시험이 소규모 배치 모델을 사용할 수 있는 여러 설정과 상황을 인정한다. 예를 들어, 배치 기반의 소규모 모델을 사용한 바이러스 제거 연구는 크로마토그래피 단위 작업에 대한 옵션이 될 수 있다. 반복 사용 시스템(예: 연속 하위 배치의 다중 컬럼 처리)의 경우, 배치 공정을 기반으로 한 잘 정당화된 축소 모델을 사용할 수 있다. 전체 단위 작업이 바이러스 클리어런스를 목표로 하는 경우 두 개 이상의 연결된 단위 작업을 동시에 검증하는 것도 가능하다.

또, Low-pH 및 용매/계면활성제 통한 불활화 공정의 경우, 관련 공정 변수들(pH, 용매/계면활성제 농도, 균질성 및 혼합 조건, 온도, 체류시간)의 관리가 잘 된다고 입증되면 배치 공정을 사용한 연속제조(CM) 검증도 정당화될 수 있다. 바이러스 여과 단계의 경우, 바이러스 제거에 영향을 미칠 수 있는 변수(예: 막 간 압력)에 대한 설정 또는 범위가 확립되고 그 범위가 잘 정당화되면 배치 공정을 사용한 연속제조(CM) 검증이 적절하다고 할 수 있다. 추가적으로, 필터 교체 및 사용 후 완전성 테스트가 연속공정의 중단 없이 수행될 수 있도록 공정 제어가 정의되어야 하며, 공정 설계에는 주요 필터 고장 또는 막힘 시 백업 필터를 사용할 수 있는 옵션이 포함되어야 한다.

### 3) 새로운 분자생물학적 분석법(NAT, NGS) 권장

ICH Q5A (R2)에서 새로운 분자생물학적 분석법인 핵산증폭기법(Nucleic acid Amplification Techniques, NAT)와 차세대염기서열분석법(NGS)을 체외 세포 배양 기반 분석 및 체내 동물 분석을 보완하거나 대체 사용할 수 있도록 하고 있다.

일반적으로 바이러스군의 염기서열을 검출하기 위해서 PCR 기반 방법과 유사한 핵산증폭기법(NAT)를 단독 또는 다중형식(multiplex format)으로 사용한다. 이러한 분자생물학적 방법은 세포 배양 분석 시 분석상 간섭(assay interference)으로 인해 한계가 있을 때 이를 보완할 수 있으며, 감염성 분석 검출용 세포 배양에서 특정 바이러스가 쉽게 증식할 수 없는 경우 이러한 바이러스 검출에 효과적인 도구이다. 또한, NAT 방법은 보다 광범위한 바이러스 검출력 향상을 위한 조정이 가능하지만(예, degenerate PCR), 이럴 경우 특이성은 감소할 수 있다.

이러한 분석 특이성으로 인해 다중 바이러스 특이적 PCR 분석법을 사용하여 보다 일반적인 단일한 생물학적 분석법으로 검출하게 될 바이러스들을 더욱 광범위하게 검출할 수 있다. 이에 NAT 분석이 사용 목적 맞는지 적절히 검증해야 한다. 여기에는 시험법 검증(method validation) 및 기질-특이적 적격성 평가(matrix-specific qualification)가 포함된다.

그리고, 개정된 가이드라인은 광범위한 바이러스 검출력이 입증된 차세대염기서열분석법(NGS)에 대해서 언급하고 있다. 이 방법은 바이러스 검출의 민감도 및 범위가 규명되어 있어, 동물 사용을 대체할 수 있고 시험시간을 줄일 수도 있다.

NGS는 체외 및 체내 분석과의 체계적인 일대일 비교 없이 알려지지 않거나 예상하지 못한 바이러스를 광범위하게 검출함으로써 체외 세포 배양 분석을 보완하거나 대체하기 위해 사용할 수 있다. 또, 잘 알려진 바이러스 서열 정보의 가용성을 기반으로 이 바이러스의 표적화 검출을 위해서도 사용할 수도 있다. NGS 방법을 사용할 경우에도 목적에 맞는지 적절하게 검증되어야 한다.

그리고, NGS는 세포주 특성분석 또는 세포은행, 바이러스 시드, 미처리 원액 수득물(harvest) 등의 시험을 위해 사용을 고려할 수 있다. 바이러스 벡터가 효과적으로 중화되지 않았거나 제품 또는 배지 성분으로 유발된 독성으로 인해 분석 간섭이 발생한 경우 이 시험법이 특히 유용할 수 있다.

### 4) 크로마토그래피 레진의 반복사용

이전 버전의 가이드라인은 시간 경과에 따라 또는 반복 사용 후에 정제 공정에 사용되는 크로마토그래피 컬럼 및 기타 구성 요소의 바이러스 제거 능력이 감소할 수 있다는 우려에 초점을 맞추어졌다. 그래서, 크로마토그래피 매체/레진 사용 수명은 적절하게 확립되고, 바이러스 제거에 영향을 미치는 중요공정변수(Critical Process Parameters, CPP)가 정의되어야 했다. ICH Q5A 초기 발표 이후, 다수의 과학적 연구 및 산업 데이터베이스가 축적되어 사전 지식에 기여해 왔다. 따라서 ICH Q5A (R2) 개정본은 단백질 A 친화성 및 음이온 교환 레진과 같은 잘 알려진 크로마토그래피 레진에 대한 이러한 요구사항에 약간의 유연성을 제공하고 있다.

단백질 A 친화성 크로마토그래피의 경우, 사용된 레진을 반복 사용해도 바이러스 제거에 영향을 거의 주지 않거나 영향을 주지 않는다는 많은 사전 지식이 축적되었기 때문에 레진의 반복에 대한 별도의 연구(study)는 생략될 수 있다. 이는 이미 규제당국에 의해 일부 인정되어 왔지만, 이제는 개정된 ICH Q5A (R2)에 명시적으로 언급되어 있다. 음이온 교환과 같은 다른 크로마토그래피 유형의 레진 수명에 대한 연구는 상대적으로 적어 축적된 사전 지식이 부족하다. 그래서, 이러한 크로마토그래피 유형에 대한 반복 레진 사용은 해당 제품별 바이러스 제거 연구를 대체하기 위해 동등한 내부 경험과 자세한 정당성이 필요할 것이다.



### 5) 사전 지식(내부 경험 포함) 적용

**■ 바이러스 클리어런스 시험(virus clearance study)에 사전 지식의 적용**

일반적 원칙으로서, 바이러스 클리어런스 시험은 조사하려는 각 단계의 제품 특이적 공정 중간체에 바이러스를 첨가하는 실험으로 평가한다. 제조사가 확립되고 특성이 잘 분석된 공정으로 유사한 제품을 개발한다면(즉, 동일한 플랫폼 기술을 사용), 다른 제품을 위해 생성된 바이러스 클리어런스 자료를 동일한 공정 단계에 대해 새로운 제품에도 적용할 수 있다. 그러나 이런 단계에서 얻은 자료를 활용하려면 공정 단계를 잘 이해하고 있어야 한다. 특정 공정 단계에 관한 사전 지식의 대표성에 대하여 그 타당성이 명확히 제시되어야 한다.

외부 사전 지식(공개된 자료 포함)은 바이러스 불활화 및 제거 단계의 잠재적 효과를 제시하는 데 도움이 될 수 있으며, 관련 기전에 대한 통찰을 제공할 수 있다. 이러한 자료는 바이러스 클리어런스에 핵심적인 공정 파라미터를 정의하기 위해 그리고 특정 바이러스 클리어런스 단계의 시험에서 최악의 경우에 해당하는 한계를 설정할 때도 사용할 수 있다. 최악의 조건에서 바이러스 클리어런스 시험을 시행하면, 제품 특이적 시험의 횟수를 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 그러나 공개된 자료의 감소계수를 특정 제품에 적용할 때는 여러 관련 제품 제조 전반에 걸친 공정의 유사성, 제품 중간체의 유사성 그리고 제품 특이적 속성이 바이러스 감소에 영향을 주지 않음을 증명함으로써 그 적용을 뒷받침해야 한다. 그러므로 공개된 자료를 면밀하게 평가하고 해당 플랫폼에 대한 내부 경험(내부 사전 지식)으로 보완해야 한다.

사전 지식을 활용하여 감소계수를 도출할 때, 관련 플랫폼 자료로부터의 모든 감소계수를 고려하여 그 타당성을 입증해야 한다. 감소계수 내용 설정은 공정 단계의 감소 능력을 과대평가할 위험을 방지하기 위해 보수적으로 설정할 것을 권장한다.

### 6) 바이러스 클리어런스(virus clearance) 절차의 평가 및 특성분석

바이러스 클리어런스 공정의 평가 및 특성분석은 제품의 안전성 확립에 매주 중요한데, 이와 관련된 시험들은 제대로 문서화하여 통제된 방식으로 진행되어야 한다. 바이러스 클리어런스 시험(virus clearance study)의 목적은 바이러스 불활화나 바이러스 제거 효과가 있다고 여겨지는 공정 단계를 평가하고 공정에서 확보한 전체적인 바이러스 감소 수준을 정량적으로 추정하는 데 있다. 개정된 가이드라인은 바이러스 벡터 및 관련 제품에서 바이러스 클리어런스 시험 수행 여부와 방법을 결정하는 특별한 고려사항을 강조하고 있다. 우선은 제품의 물리화학적 특성이 바이러스 클리어런스 평가의 수행 가능 여부와 정제 공정 내에서 어떻게 바이러스 클리어런스를 수행할지 그 방법을 결정한다. 또, 시험(virus clearance study)을 수행할 때는 해당 제품에 대해 외래/내인성 바이러스 및 보조바이러스를 가장 대표할 수 있는 모델바이러스(model virus)를 포함해야 한다. 모델바이러스는 신중하게 고려되어야 하며 과학적으로 정당화되어야 한다.

제조사는 바이러스 클리어런스 절차의 평가를 위해 시험에서 사용된 접근법을 설명하고 타당성을 제시해야 한다. 적절한 경우, 정제 과정에 유입되는 바이러스 입자의 양을 확인하기 위하여, 세포 배양액의 3개 로트(배치)에 대해 정량화를 수행해야 한다. 이 자료는 품목허가 신청의 일부로 제출해야 한다.

**① 바이러스 클리어런스 평가 및 특성분석을 위한 바이러스의 선택**

바이러스 클리어런스 평가 및 공정 특성분석 시험연구를 위한 바이러스는 제품을 오염시킬 가능성이 있는 바이러스와 유사하면서 일반적으로 시스템의 바이러스 제거 능력을 시험할 수 있도록 광범위한 물리화학적 특성을 대표할 수 있는 것으로 선택해야 한다.

② 관련바이러스(Relevant virus) 및 모델바이러스(Model virus)

바이러스 클리어런스 시험(virus clearance study) 수행 시 중요한 문제는 어떤 바이러스를 사용해야 하는가를 결정하는 일이다. 이러한 바이러스는 (1) '관련' 바이러스[c] (2) 특이적 '모델' 바이러스[d] 그리고 (3) 비특이적 '모델' 바이러스[e] 세 가지 범주로 나뉜다.

일반적으로 바이러스를 제거 또는 불활화하는 제조 공정의 능력을 특성 분석하는 것이 목적인 경우(to characterize the robustness of the clearance process), 바이러스 클리어런스 특성분석 시험은 다른 속성을 지닌 비특이적 '모델' 바이러스로 실시해야 한다. '관련' 및 특이적 '모델' 바이러스를 사용한 시험연구에서 확보한 자료도 이 평가에 도움이 될 수 있다. 모든 유형의 바이러스를 시험할 필요는 없지만, 물리적 화학적 처리에 유의한 저항성을 보이는 바이러스를 우선적으로 고려해야 한다. 이러한 바이러스에 대해 획득한 결과는 일반적으로 바이러스를 제거 또는 불활화하는 생산 공정의 능력에 대하여 유용한 정보를 제공한다. 사용하는 바이러스의 선택 및 수는 세포주와 생산 공정의 품질 및 특성분석에 따라 영향을 받는다. 일반적으로 공정은 상이한 특성을 지닌 서로 다른 세 가지 바이러스를 제거하는 능력에 대해 평가해야 한다.

## 4. 결론

바이오의약품의 글로벌 시장 확대와 규제기관 간의 일관성 있는 기준 설정은 매우 중요하다. 다양한 지역 및 국가에서의 규제 요구 사항을 조화롭게 맞추기 위해, 국제적으로 통일된 규제 기준을 마련하는 것이 필수적이다.

ICH Q5A (R2) 개정은 이러한 국제적 협력을 반영하여, 전 세계적으로 일관된 바이러스 안전성 평가 기준을 제공하고자 한다. 특히, 바이오제약 산업의 최신 기술 발전과 글로벌 규제 요구를 반영하여, 바이러스 안전성 평가를 위한 보다 포괄적이고 유연한 접근을 제시하고자 한다. 이 개정판은 생물의약품의 품질과 안전성을 높이는 데 중요한 이정표가 될 것이며, 국제 표준을 통한 효율적인 규제 관리와 산업 발전을 지원할 것으로 사료된다.

국내 식약처에서는 개정된 ICH Q5A (R2)를 산업계와 함께 검토하여 번역 작업을 진행하고 있다.

개정된 가이드라인은 많은 부분에서 진보되고 개선되었지만, 여전히 적용과 해석에 어려움이 있을 수 있다. 따라서, 생물의약품을 포함한 생명공학의약품 개발 및 제조 관련 업자는 개정된 가이드라인을 바탕으로 세부 사항에 대해 규제 당국과 긴밀한 논의 및 협의가 필요하며, 이를 통해 우수하고 안전한 제품을 질병으로 고통받는 사람들에게 신속히 공급할 수 있기를 기대한다.

c. 관련바이러스(Relevant Virus): 동정된 바이러스이거나 생산공정에 사용되는 세포기질, 기타 시약 또는 물질을 오염시키는 것으로 알려져 있거나 그럴 가능성이 있는 바이러스와 동종인 바이러스로 공정평가 연구에 사용되는 바이러스

d. 특이적 모델바이러스(Specific Model Virus): 관찰 또는 의심되는 바이러스와 유사한 물리적/화학적 특징을 지닌 알려졌거나 의심되는 바이러스와 밀접한 관계(동일 속 또는 과)에 있는 바이러스

e. 비특이적 모델바이러스(Non- Specific Model Virus): 일반적으로 바이러스를 제거 및 불활화하는 제조공정의 능력을 특성화하기 위해 바이러스 제거공정의 특성분석에 사용되는 바이러스



## 5. 참고문헌

1. ICH HARMONISED GUIDELINE, VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN Q5A(R2), Final version, Adopted on 1 November 2023
2. Viral Safety for Biotechnology Products, Including Viral Vectors: ICH Q5A Revision 2 Brings Updated and More Comprehensive Guidance, BioProcess International
3. 식품의약품안전처, 식품의약품안전평가원, 국·영문 ICH 가이드라인

Key Issue
제46호

# 미국 FDA, '산업계를 위한 키메릭 항원 수용체 T세포 치료제 개발 시 고려사항' 가이던스

## (Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Guidance for Industry)

미국 식품의약국(FDA)은 키메릭 항원 수용체(CAR) T 세포 제품을 개발하는 산업 및 학계의 임상시험 의뢰자(Sponsor)들을 지원하기 위해 2024년 1월 '산업계를 위한 키메릭 항원 수용체(CAR) T세포 치료제 개발 시 고려사항(Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Guidance for Industry)' 가이던스를 발표했다. 해당 가이던스는 CAR T 세포 제품과 관련된 물리화학적 제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC), 약리학 및 독성학, 종양학 적응증 관련 임상시험 설계에 대한 권고사항을 제시하고 있다. 또한 자가 유래 또는 동종 유래 CAR T 세포 제품에 대한 특정 권고사항과 CAR T 세포 제품의 분석적 동등성 비교 연구에 대한 지침도 포함되어 있다. 비록 CAR T 세포 제품에 중점을 두고 있지만, CAR 자연 살해(NK) 세포 또는 T 세포 수용체(TCR) 변형 T 세포와 같은 다른 유전자 변형 림프구 제품에도 적용될 수 있는 유용한 정보와 권장사항을 포함하고 있다. 해당 가이던스는CAR T세포 치료제 개발 과정에서 요구되는 안전성, 품질, 임상 설계 등에 대한 포괄적인 권장사항을 제시하고 있어 국내 유사 제품을 개발하려는 업체와 연구진들에게도 개발 단계에서 큰 도움이 될 것으로 기대된다. 이번 달 Key Issue에서는 산업계를 위한 키메릭 항원 수용체 T 세포 설계 및 개발의 핵심 고려사항에 대한 FDA의 가이던스를 소개하고자 한다.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2024

본 기획 이슈 원고는 2024년 1월 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA) 홈페이지에 공개된 「Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Guidance for Industry」에 대한 번역 자료로, FDA가 번역과정에 참여한 것이 아니기에 공식적인 FDA 자료가 아님을 밝힙니다.

원고 내용 중 직역, 의역 또는 오역으로 인해 표현이 적절하지 않거나 이해하기 힘든 경우, 원문을 참고하시기 바랍니다.



## < 목차 >

I. 서론
II. 배경
III. CAR T 세포의 설계와 개발에 대한 일반적인 고려사항
 A. CAR 구조체(Construct)
 B. 벡터(Vector)
 C. 원료 세포(Cellular Starting Material)
 D. 신선 상태 또는 동결 보존된 완제의약품
IV. CMC 권고사항
 A. 벡터 제조 및 시험
 B. 원료 세포의 채취, 취급 및 시험
 C. CAR T 세포 제조 및 시험
  1. CAR T 세포 제조공정 관리
  2. CAR T 세포 분석 시험
  3. CAR T 세포 표시기재(labeling)
 D. CAR T 세포의 전주기의 동안 제조 변경 관리 및 비교동등성 평가
  1. 변경 관리
  2. 비교동등성 연구 설계
 E. 단일 또는 다중제조소
  1. 단일 제조소(Single-Site Manufacturing)
  2. 다중 제조소(Multisite Manufacturing)
  3. 다중 제조소 시험(Multisite testing)
V. 비임상시험 시 권고사항
 A. CAR 구조체에 대한 비임상 고려사항
 B. CAR T 세포의 세포 성분에 대한 비임상 고려사항
 C. CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 시험
 D. 추가적인 변형이 있는 CAR T 세포
VI. 임상 권고사항
 A. 연구 집단
  1. 진행된 단계 VS 질병의 초기 단계
  2. 조직 불문 접근법(tissue-agnostic approach)
  3. 표적 식별
  4. 소아 대상 피험자
 B. 치료 계획
  1. 용량 선택, 시작 용량 및 용량 증량
  2. 반복투여
  3. 시간 차를 두는 투여(Staggering)
  4. 제조 지연 또는 실패의 경우에 대한 고려사항
  5. 가교 요법(Bridging Therapy)
 C. 임상 약리학적 고려사항
  1. 약동학(Pharmacokinetics)
  2. 약력학(Pharmacodynamics)
  3. 면역원성(Immunogenicity)
 D. 안전성 평가 및 모니터링
  1. 임상 모니터링
  2. 독성 등급
  3. 용량제한독성(Dose-Limiting Toxicities), 중단 규칙, 귀인(attribution)
 E. CAR T 세포 지속성 및 장기추적관찰
 F. 동종 CAR T 세포

본 지침은 해당 주제에 대한 미국 식품의약국(FDA 또는 당국)의 현재 입장을 나타냅니다. 본 지침은 어느 누구에게도 권리를 설정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중에게 구속력을 갖지 않습니다. 대체 접근방법이 해당 법령 및 규정 요건에 부합하는 경우 대체 접근방법을 사용할 수 있습니다. 대체 방법에 대해 논의하려면 제목 페이지에 기재된, 본 지침을 담당하는 FDA 직원에게 문의하십시오.

## I. 서론

키메릭 항원 수용체(Chimeric antigen receptor, CAR) T세포 제품은 치료 목적으로 원하는 표적 항원을 인식하도록 T 세포의 세포 특이성을 유전적으로 변형한 인체용 유전자치료제[1]이다. 본 지침서의 목적은 생체 외(*ex vivo*) 제조 CAR T 세포를 개발하고자 하는 산업 및 학계 임상시험 의뢰자를 포함한 의뢰자(sponsor)를 지원하는 것이다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 본 지침서를 통해 CAR T 세포와 관련하여 물리화학적 제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC), 약리학 및 독성학, 종양학 적응증(혈액학적 악성종양(hematologic malignancies) 및 고형암(solid tumors) 포함) 관련 임상시험 설계에 대한 권고사항을 제시하고자 한다. 자가 또는 동종 CAR T 세포에 대한 특이적 권고사항도 본 지침서에 포함되어 있다. 본 지침서에서는 CAR T 세포에 대한 분석적 비교동등성 연구에 대한 권고사항도 제공된다. 본 지침서는 특별히 CAR T 세포에 초점을 맞추고 있으나, 여기서 제공하는 일부 정보와 권고사항은 CAR 자연살해세포(natural killer cell, NK 세포) 또는 T 세포 수용체(T Cell Receptor, TCR) 변형 T 세포 등 다른 유전자 변형 림프구 치료제에도 적용될 수 있다. 이러한 관련 제품 유형은 종종 고도로 전문화될 수 있으며, 본 지침서에서 권고하는 것 이상의 고려사항은 대부분의 경우 특정 제품 및 제조공정에 한정되는 것이다. FDA는 이러한 관련 제품에 대한 특이 사항에 대해 논의하려는 의뢰자들이 임상시험계획승인신청(Investigational New Drug Application, IND) 제출 전 생물학적제제평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)의 치료제품국(Office of Therapeutic Products, OTP)과 협의하도록 권고하고 있다(예: 사전 IND 회의, (참조1)). 일반적으로 본 지침을 포함한 FDA 지침 문서는 법적으로 집행 가능한 책임을 확립하지 않는다. 대신 지침은 해당 주제에 대한 당국의 현재 입장을 설명하며 특정 규정 또는 법적 요건이 인용된 경우를 제외하고 권고로만 간주되어야 한다. FDA 지침에서 "*해야 한다(should)*"는 문구는 의무 사항이 아니라 제안이나 권고를 의미한다.

1) 인간 유전자 치료는 특정 유전자의 발현을 수정 또는 조직하거나 질병의 치료를 목적으로 살아있는 세포의 생물학적 특성을 변형하는 것을 기초로 한다. FDA의 일반적인 인체용 유전자치료제에 대한 정의에 따르면 치료제가 전달됨으로써 유전물질의 전사 또는 번역, 또는 숙주(인간) 유전자 서열을 특이적으로 변경하여 효과를 매개하는 모든 제품이 여기에 포함된다. 예를 들어, 핵산, 유전적으로 변형된 미생물(예: 바이러스, 박테리아, 곰팡이), 인간 유전체 편집(human genome editing)에 사용되는 조작된 부위 특이적 뉴클레아제 및 체외(*ex vivo*)에서 유전적으로 변형된 인간 세포가 유전자치료제에 해당한다. 인간 질병의 예방, 관리 또는 치료에 유전자치료제를 적용할 수 있는 경우, 공중보건(PHS) 법(42 U.S.C. 262(D) 제351 (i)절 '생물학적 제제(Biological Product)'의 정의를 따른다(연방 관보 통지: 인간 체세포 치료제 및 유전자치료제에 대한 현행 법적 권한의 적용(58 FR 53248, 1993년 10월 14일) 및 https://www.fda.gov/media/76647/download).



## II. 배경

CAR T 세포[2]는 FDA의 생물의약품에 대한 기존 틀에 따라 유전자치료(Gene Therapy, GT)제품으로 규제된다. FDA는 CAR T 세포의 개발, 제조, 시험, 임상시험 평가가 상당히 까다롭다는 점을 인지하고 있다. CAR 형질도입유전자(Transgene)[3] 및 전달 벡터를 신중하게 설계하고, 적합한 시험을 수행하는 것은 제품의 안전성, 특이성, 기능에서 매우 중요하다. CAR T 세포의 제조 과정은 여러 생물학적 물질과 복잡한 다단계 절차를 수반하며, 이것은 제품 로트(lot) 간 잠재적 가변성의 요인이 된다. 따라서 CAR T 세포의 안전성, 품질, 로트 간 일관성을 확보하기 위해서는 철저한 제조공정 관리와 공정 중 및 로트 출하 전 적절한 시험을 수행하는 것이 중요하다. 또한, 이러한 유형의 제품 개발과정에서는 일반적으로 제조공정의 변경이 필요한 경우가 많다. 이러한 변경이 제품 품질에 어떤 영향을 미칠 수 있는가를 이해하는 것은 필수적이다. 이런 면에서 포괄적인 제품 특성분석 연구는 제조 중 및 로트 출하 시, 그리고 비교동등성 및 안정성 연구에서 평가할 수 있는 중요품질특성(Critical Quality Attributes, CQA)을 식별하기 위해 유용하다(참조 2). 제조된 각 배치의 CQA가 일관되는지 확인하기 위해 공정 적격성 평가를 통해 중요공정변수(Critical Process Parameters, CPP)를 설정할 수 있다(참조 2). 2020년 1월에 발행된 '인체용 유전자치료제의 임상시험계획승인신청(IND)에 대한 CMC 정보: 산업용 지침'이라는 제목의 FDA 지침((참조3), 이하 'GT CMC 지침서')에서 GT 제품 제조 및 시험에 대해 고려해야 할 일반사항을 설명한다.

임상시험에서 제품의 투여가 합리적이며 충분히 안전하다는 결론을 뒷받침하려면 CAR T 세포에 대한 비임상 평가가 필요하다(21 CFR 312.23(a)(8)). 이 제품 유형의 고유한 생물학적 복잡성과 가변성, 안전성 및 활성 시험에 적합한 동물 모델이 제한적이라는 점은 CAR T 세포에 대한 비임상시험의 수행을 어렵게 만드는 요인이다. 제안된 임상시험에서 CAR T 세포의 사용을 지원하기 위해 관련 제품의 이용 가능한 임상 및 비임상 데이터와 함께 생체 내(*in vivo*), 모의실험(*in silico*) 및 생체 외(*in vivo*) 시험 전략을 적절히 활용하여 사례별 비임상시험 전략을 적용해야 할 필요가 있다.

섬세하게 설계된 초기 단계 임상시험은 제품의 안전성, 위험 완화 조치의 적합성, 용량-반응(dose-response) 관계, 적응증의 차이에 따른 최적 용량의 차이, 유효성 및 제조공정의 타당성에 대한 예비근거를 확립하는 데 있어서 중요하다. 자가 CAR T 세포의 경우, 초기 단계 연구는 또한 제품을 제조하기 위해 소요되는 시간과 피험자가 CAR T 세포 치료를 기다리는 동안 질병의 진행을 통제하기 위해 가교 요법(Bridging Therapy)의 적용 여부와 관련된 정보를 제공한다. 동종 CAR T 세포의 경우 초기 단계 연구는 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)의 위험과 관련된 정보를 제공할 수 있다. 이러한 초기 단계 연구에서 얻은 정보는 임상시험을 통한 CAR T 세포의 개발을 지원하고 나아가 CAR T 세포의 임상 개발을 촉진할 수도 있다.

## III. CAR T 세포의 설계와 개발에 대한 일반적인 고려사항

CAR T 세포는 여러 기능 요소들이 통합된 복합 제품이다. 이러한 기능 요소들의 특성, 기능 요소, 세포에 도입되는 방식(예: 벡터 유형), 원료 세포 및 최종 완제의약품 제형은 모두 제품의 안전성, 특이성, 유효성에 영향을 미친다. 여기에서는 CAR T 세포 설계 및 개발의 핵심 고려사항들을 간략하게 설명하고자 한다.

2) 이 지침 전체에 걸쳐 'CAR T 세포'는 CAR T 세포 제품을 의미한다.
3) 형질도입유전자(Transgene)는 본 지침서의 목적에 따라 숙주세포에 도입된 외인성 유전자를 의미한다. (참조 10)

### A. CAR 구조체(Construct)

CAR는 일반적으로 항원을 인식하는 부분과 신호 전달을 담당하는 부분의 두 가지 유형의 도메인으로 구성된다. 항원 인식 도메인은 CAR T 세포가 하나 이상의 표적 항원에 결합할 수 있도록 한다. FDA는 본 지침서의 V.B절 설명대로 각 도메인의 표적 항원에 대한 특이적 결합능을 평가하도록 권고한다. 대다수의 항원 인식 도메인은 생쥐 유래 단클론항체(murine monoclonal antibody)에서 유래하며, 이것은 인간에서 면역원성을 나타낼 가능성을 포함하여, CAR T 세포에 대한 거부반응 또는 기타 안전 위험(예: 아나필락시스(anaphylaxis))의 원인이 된다. 인체에서의 면역원성을 줄이려는 접근 방식(예: 상보성 결정부위 치환을 통한 '인간화(humanization)')을 사용하는 경우, IND에서 이러한 수정 내용과 이것이 표적 결합 및 생물학적 활성에 미치는 영향에 대해 기술하도록 권고한다(참조 4, 5, 6). 하나의 완제의약품에서 여러 CAR이 발현되는 경우, 가능한 한 CAR 구조체 설계에서 재조합이 발생할 위험을 줄여야 한다.

신호 전달 도메인은 T 세포 활성화를 개시한다. FDA는 본 지침서 V.B절의 설명에 따라 신호 전달 담당 영역 기능을 이전의 비임상 및 임상 경험의 정보로 잘 뒷받침하거나 철저히 입증하도록 권고한다. 예를 들어, 구조체의 구조 중 막횡단 도메인(Transmembrane domain), 힌지 영역(Hinge region), 링커 영역(Linker region)은 다른 기능적 영역과는 분리되지만, CAR T 세포 특이성, 지속성, 활성에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 구조 단위의 역할을 철저히 평가해야 한다(참조 7, 8, 9).

### B. 벡터(Vector)

벡터는 유전물질 전달을 위해 설계된 생물학적 물질로 구성되거나 생물학적 물질로부터 파생된 매개체이다. 이러한 벡터의 예로는 유전물질을 전달하도록 변형된 플라스미드, 바이러스 및 박테리아가 있다(참조 10). CAR T 세포에서 벡터는 질병 치료를 위한 약리학적 활성을 제공하는 주요 구성요소이다((참조 3), GT CMC 지침서 IV.B절). 세포의 DNA에 삽입될 수 있는 벡터(예: 레트로바이러스 기반 벡터 또는 트랜스포존)는 삽입되지 않는 벡터에 비해 형질도입유전자의 발현을 장기간 제공할 수 있다.

이러한 삽입 벡터가 포함된 제품의 경우, 지연성 이상사례(adverse event, AE) 발생의 위험을 증가시킬 수 있으므로 장기추적조사 (Long term follow-up)를 권고한다 (참조 10). 삽입되지 않는 벡터의 경우에는 예측되는 지연성 AE 발생에 의한 위험이 낮은 것으로 보이며, 이 경우 일반적으로 장기추적조사가 필요하지 않을 수 있다.

벡터는 CAR 외에도 추가적인 기능 요소를 발현할 수 있다. 예를 들어, 벡터는 제조 중 세포 하위 집합의 선택 또는 증식을 유도하는 추가적인 기능 요소를 발현(참조 11)하거나, T 세포 지속성 및/또는 활성의 수정(참조 11), 또는 CAR T 세포의 선택적 생체 내(*in vivo*) 제거("자살유전자(suicide genes)")를 유도할 수 있다(참조 12, 13, 14).

이러한 기능 요소는 CAR T 세포의 안전성과 효과에 영향을 미칠 수 있다는 점에 유의해야 한다. FDA는 의뢰자가 추가적인 요소의 포함을 뒷받침하는 타당성과 관련 데이터를 제공하도록 권고한다. 타당성에 대한 설명은 이러한 추가적인 요소가 CAR T 세포 특이성, 기능, 면역원성 또는 안전성에 미칠 수 있는 영향에 대한 평가를 포함해야 한다(본 지침서의 V.E절 참조). 형질도입유전자의 서열이 제품의 생물학적 기능에 불필요할 경우, 생체 내(*in vivo*)에서 면역원성을 보이거나 제품 지속성 또는 활성에 예상치 못한 다른 영향을 미칠 수 있다. FDA는 보편적인 지침의 원칙에 따라, 벡터에 불필요한 형질도입유전자(예: 플라스미드 선택에 사용되는 항생제 내성 유전자)를 포함하지 않도록 권고한다.



### C. 원료 세포 (Cellular Starting Material)

CAR T 세포 제조를 위한 원료물질은 일반적으로 환자 본인(자가 치료제) 또는 건강한 기증자(동종치료제)로부터 백혈구성분채집술(leukapheresis)을 통해 채취된다. 본 지침서 IV.B절의 설명대로 자가 및 동종치료제에 대한 안전성과 규제 관련 고려사항은 상이하다.[4)]

이전에 CAR T 세포를 투여받은 이력이 있는 환자에 대해서는 특별한 고려사항이 있다. 해당 환자는 이전에 투여한 CAR T 세포에 대한 반응 부재, 동일한 상태에서의 재발, 다른 악성종양에 대한 치료 때문에 다른 임상시험의 참여를 고려해볼 수 있다. CAR T 세포를 투여받은 경험이 있는 환자의 원료 세포(예: 백혈구성분채집술)를 사용하여 생산된 CAR T 세포는 투여 경험이 전무한 환자로부터의 원료 세포를 사용하여 생산된 동일한 유형의 CAR T 세포와 다를 수 있다. 이전에 CAR T 세포를 투여받은 경험이 있는 환자의 원료 세포는 CAR T 세포 제조(예: 증식 또는 형질도입 속도), 유효성, 생체 내(*in vivo*) 증식, 안전성 및 효과에 예상치 못한 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 채취된 원료 세포에서 이전에 투여된 CAR T 세포 수준을 평가하는 것이 적절할 수 있다. 이는 이전에 투여된 CAR T 세포의 존재를 평가하기 위해 공통 벡터 또는 CAR 기능을 감지하여 평가할 수 있다. 추가 분석이 필요한 경우를 대비해 백혈구성분채집 물질의 보관용 검체를 채취하도록 권고한다. 자가 CAR T 세포 임상시험에서 이전에 CAR T 세포를 투여받은 환자와 그렇지 않은 환자를 등록하는 경우, 임상시험 설계 및 분석에서 CAR T 세포의 잠재적인 차이를 평가하고 고려해야 한다. FDA는 의뢰자가 OTP와 협의를 통해 제품 특성분석, 검사, 투여, 임상시험 설계와 관련하여 사전 IND 회의의 일부로 IND를 제출하기 전에 이러한 고려사항을 논의하도록 권고한다(참조 1).

### D. 신선 상태 또는 동결 보존된 완제의약품

CAR T 세포는 신선한 상태로 주입되도록 즉시 제형화하거나 추후 투여를 위해 동결 보존할 수 있다. 이때 제형의 선택은 제품 개발 전략과 실제 제약 조건에 따라 달라질 수 있다.

신선한 CAR T 세포의 경우에는 제품 품질이 저하되기 전까지의 보관 수명이 제한적이다. FDA는 안정성 연구를 통해 제형화와 실제 주입 사이의 최대 간격을 정의 및 뒷받침하도록 권고한다. 또한 이러한 제품은 출하시험을 수행할 수 있는 시간도 제한된다. 따라서 잘 설계된 실행계획을 개발하고 구현하는 것이 중요한데, 여기에는 로트 출하를 위한 검체 채취 및 시험 시점, 로트 출하에 대한 품질관리(Quality Control, QC) 시험 결과 및 품질보증(Quality Assurance, QA) 검토 보고, 제품 배송 일정 수립 및 임상 현장에서의 신선한 제품의 수령 및 취급 등의 내용이 포함될 수 있다.

반면에, 동결 보존된 제품은 출시를 위한 시험을 완료하는 데에 충분한 시간이 확보될 수 있고, 주입을 위해 환자와의 일정을 조율하는 부분에서 유연성이 허용된다. FDA는 일반적으로 CAR T 세포가 중앙 제조 현장에서 제조하여 투여를 위해 임상 현장으로 배송이 필요한 경우 동결 보존을 권고한다. 동결 보존된 CAR T 세포의 경우, 동결보호제 주입과 관련된 위해성을 평가해야 하며, 임상 현장에서 제품을 제어된 상태로 해동하는 것은 제품 품질 유지에 중요하게 작용할 수 있다.

제형에 관계없이 임상 현장으로 운송되는 동안 CAR T 세포가 안전하게 제어될 수 있는 적절한 절차도 마련해야 한다. 이러한 절차는 IND에 설명되어 있어야 하며 임상시험을 시작하기 전에 마련되어야 한다. CAR T 세포 제품의 운송, 수령, 보관 및 주입 준비과정에서 품질을 보장하기 위한 절차는 허가 취득 전에 검증이 이루어져야 한다.

---

4) 2024년 1월 발행 '산업계를 위한, 인간 유전체 편집 기술을 이용한 인체용 유전자치료제 지침(Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing: Guidance for Industry, 이하 GE Guidance)'을 함께 참조한다 (참조 15).

## IV. CMC 권고사항

본 절은 CAR T 세포 제품에 특화된 고려사항을 다루며 단독 CMC 지침으로 고안된 것이 아니다. FDA 웹사이트의 세포 및 유전자치료에 대한 일반 CMC 지침 문서를 참조하면 된다.(https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances)

FDA는 의뢰자가 GT CMC 지침서의 IV.B절에 제시한 바, 원료의약품(Drug Substance, DS) 절에서 설명한 벡터 CMC 정보와 별도의 DS 및 완제의약품(Drug Product, DP) 절로 구성된 CAR T 세포 정보를 활용하여 국제공통기술문서(Common Technical Document, CTD)의 정보 형식을 갖추도록 권고한다(참조 3). DS와 DP 사이에 명확한 구분이 없는 연속공정을 사용하여 CAR T 세포를 제조하는 경우, CTD 제출 양식 모듈2의 요약 정보에서 DS/DP 구분을 뒷받침하는 설명을 제공할 것을 권고한다. CTD DS 절은 FDA 산업용 지침의 모듈 3에서 권고하는 형식 및 번호 지정 체계를 따라야 한다. 'M4Q: CTD - 품질'(2001년 8월, (참조 16)) 및 해당 절은 제목에 DS 이름과 제조업체를 포함하여 서로 명확히 구분해야 한다(예: 3.2.S.1절 일반 정보[명칭, 제조업체]).

개발 단계 전반에 걸쳐 CMC에서 강조하고자 하는 것은 제품의 안전성과 제조공정의 관리에 대한 내용이다. FDA는 제품 개발 과정 동안 수집되고, 단계별로 제출될 수 있는 정보를 기반으로 하는 전주기 접근 방식에 따라 CAR T 세포가 개발되기를 권고한다. IND에 제출할 CMC 정보의 양은 제안된 임상조사(clinical investigation)의 단계와 범위에 따라 다를 수 있다(21 CFR 312.23(a)(7)). 따라서, 초기 IND 제출 시 모든 CTD 관련 절을 완성하지 않을 수 있다. 마찬가지로, 개발 단계에 적합한 현행우수제조관리기준(Current Good Manufacturing Practice, CGMP)을 준수하여 제조해야 한다(FD&C 법 제501 (a) (2) (B)조(21 U.S.C. 351 (a) (2) (B)) (참조 17 및 21 CFR 210.2 함께 참조). 제품 개발과 임상 개발을 나란히 진행하는 경우, 특히 임상 개발이 신속 개발 프로그램에 따라 빠르게 진행 중이라면 추가적인 CMC 정보가 필요할 수 있다. 일례로 시험법에 대한 검증은 초기 단계 연구를 지원하는 목적에 적합해야 하며, 시판 신청을 뒷받침하는 효과에 대한 주요 근거를 제공하는 임상연구를 시작하기 전에 적절히 검증되어야 한다.

임상 개발의 초기 단계에 있는 CAR T 세포에 대해 정해진 규격은 거의 없으며, 일부 시험 내용은 아직 개발 단계에 있을 가능성도 있다(GT CMC 지침서의 V.A.4.a절(참조 3)). 초기 연구 동안 수집된 특성분석 데이터는 제품 및 공정 일관성을 보장하기 위한 출하 기준으로서 이후 개발에 적용된다. 따라서 특성분석 연구는 제품 개발 및 비교동등성 평가를 뒷받침하기 위해 중요하다. FDA는 연구의 주요 목표가 제품 유효성에 대한 유의미한 데이터 수집인 경우, 연구 목적에 맞게 허용 기준을 개선하여 배치(Batches)를 잘 정의하고 일관되게 제조하도록 권고한다. 생물학적 제제 허가 신청(Biologics License Application, BLA)에서 제안된 상업용 로트 출하 기준은 임상연구에서 안전하고 효과적으로 입증된 제품 로트의 데이터를 기반으로 해야 한다.

### A. 벡터 제조 및 시험

GT CMC 지침서(참조 3)를 통해 벡터의 제조 및 시험에 대한 권고사항을 제시한다. 벡터의 안전성과 품질은 임상연구 시작 전에 적절히 특성분석이 이루어져야 한다. 이후 단계 연구 및 허가를 위해서는 반드시 FD&C법 제501 (a) (2) (B)조의 CGMP 기준에 따라 벡터를 제조해야 하며 분석 시험법에 대한 검증도 실시해야 한다 (참조 18). CAR T 세포의 BLA 검토 중 벡터 제조시설은 실태조사(inspection)의 대상이 된다. 벡터의 품질은 CAR T 세포의 품질과 일관성에 직접적으로 관련된다. FDA는 의뢰자가 벡터 구조, 마스터 세포은행(Master Cell Bank) 및 제조용 세포은행(Working Cell Bank)의 특성분석 및 시험, 표준 물질의 특성분석, 벡터 제조 및 시험에 대해 설명하도록 권고한다. 또한, FDA는 GT CMC 지침(참조 3) V.A.7의 설명에 따라 보관 및 저장 기간을 뒷받침하기 위해 벡터에 대한 안정성 연구를 수행하도록 권고한다. 벡터 로트 출하시험에는 안전성, 확인 시험, 순도 및 생물학적 활성(biological activity)을 포함해야 한다. 형질도입유전자의 생물학적 활성 평가를 위한 시험법은 CAR T 세포 역가 시험법을 조율하여 개발할 수 있다(본 지침 IV.C.2절 참조). 형질도입유전자의 발현은 단독으로 초기 단계 IND 연구를 뒷받침하기 위한 생물학적 활성의 척도로서 충분할 수 있으나, 시판 신청을 뒷받침하려면 효과의 주요 근거를 제공하고자 하는 임상연구에 대해서는 생물학적 활성에 대한 추가적인 측정이 요구될 가능성이 높다. FDA는 추가적으로 벡터 로트 출하시험에 CAR T 세포 제조 중 형질도입(transduction)에 사용되는 벡터의 양을 정규화(normalization)하는 데 사용할 수 있는 벡터 함량(strength)을 결정하기 위한 분석을 포함하도록 권고한다. 예를 들어, 적합한 세포주 또는 건강한 기증자 세포에서 밀리리터(mL) 당 형질도입하기 위한 바이러스 벡터의 양을 시험하는 것이 권고사항이다. 이를 통해 CAR T 세포 DP에서 CAR-양성 세포의 목표 백분율을 달성하기 위해 세포 당 첨가되는 벡터의 양을 결정하고, 벡터 복제 수가 표적 규격 내에 유지되도록 할 수 있다.

벡터 안전성 시험에는 CAR T 세포 DP의 오염 여부를 확인하기 위한 무균, 마이코플라즈마, 엔도톡신 및 외래성 오염인자 시험과 같은 미생물학적 시험을 포함해야 한다. 사용되는 형질도입유전자 벡터의 유형에 따라 추가 검사를 권고할 수 있다. 예를 들어, 레트로바이러스 기반 벡터의 사용과 관련된 추가적인 안전성 문제와 검사 요구사항이 있다(GT CMC 지침서 V.A.4.b.ii절(참조 3 및 19)). 환자의 장기추적조사에 대한 권고사항은 일반적으로 벡터와 관련된 안전성 문제와 벡터의 삽입 경향에 달라진다(참조 10).

### B. 원료 세포의 채취, 취급 및 시험

여기에서는 백혈구성분채집술을 통해 채취된 원료물질(이하 '백혈구성분채집술의 원료물질'이라고 함)을 예시로 사용하여 원료 세포에 대한 고려사항을 설명한다. 본 절의 권고사항은 다른 유형의 원료 세포에도 적용될 수 있다. 동종 세포 또는 조직에서 유래한 세포은행에 대한 시험 권고사항은 GT CMC 지침서 V.A.2.c.ii.b 절(참조3)에서 다룬다.

백혈구성분채집술의 원료물질 채취는 21 CFR 1271의 규정에 따라 실시해야 한다. 자가 백혈구성분채집술의 원료물질은 기증자의 적합성 결정을 실시할 필요가 없으나(21 CFR 1271.90(a) (1) 및 참조 20) 선별 또는 분석시험을 위해 위험기반 접근방법 (risk-based approach)을 고려할 수 있다(참조 3). 반면, 동종 백혈구성분채집술의 원료물질은 관련 전염성 병원체 및 질병에 대한 선별 및 검사를 포함하여 기증자의 적합성을 결정해야 한다(21 CFR 1271조 C항).

FDA는 채취부터 제조공정 시작까지 백혈구성분채집술의 원료물질을 취급하는 데 사용되는 절차를 GT CMC 지침서의 V.A.2.C.ii절에 따라 IND에 설명하도록 권고한다(참조 3). 이러한 설명에는 세척 단계 또는 동결보존 절차를 포함해야 한다. FDA는 모든 백혈구성분채집술을 수행하는 현장에서 세포 취급 및 제조 현장으로의 배송을 포함한 제조공정 전반의 제품 품질을 보장하기 위한 절차를 시행하도록 권고한다. 제조 현장으로 운송하는 동안 백혈구성분채집술의 원료물질을 적절하게 제어할 수 있는 적합한 절차(예: 온도 제어)가 마련되어 있어야 하며, 운송 용기 및 온도 모니터링에 관한 정보를 제공해야 한다. 제품 허가를 위해서는 의도된 조건에서의 백혈구성분채집술의 원료물질 안정성 평가를 포함하여, 운송이나 모든 일시적 유지보관, 또는 동결보존 단계에 대한 밸리데이션이 포함되어야 한다. 제조시설이 백혈구성분채집술의 원료물질을 수령하면 이후의 제조는 개발 단계에 적합한 CGMP를 반드시 준수해야 한다(참조 17 및 21 CFR 210.2).

환자나 기증자의 다양성으로 인해 원료 세포는 CAR T 세포의 품질과 기능에 있어 로트간 변동성(lot-to-lot variability)의 주요 원인이 될 수 있다. 제품 개발을 통해 경험이 축적되므로 CAR T 세포 제조에 사용되는 백혈구성분채집술의 원료물질에 대한 허용 기준을 설정함으로써 제품 제조 성공 가능성을 높일 수 있다. 예를 들어, 이러한 기준에는 최소 세포수, 세포생존율, CD3+ 세포 백분율이 지정될 수 있다. 제조 실패 조사를 돕기 위해 FDA는 CAR T 세포 제조를 시작하기 전에 백혈구성분채집술 원료물질의 미생물 오염(예: 무균 또는 바이오버든)을 시험하거나, DP 무균 시험이 실패하는 경우에 대비하여 사후 시험을 위한 검체를 보관하도

록 권고한다. 백혈구성분채집술 원료물질의 추가적 특성분석(예: CD4+ 및 CD8+ T 세포, NK 세포, 단핵구, B 세포의 백분율 및 절대 수)은 이러한 특성이 T 세포의 선택, 증식 및 최종 CAR T 세포의 품질에 영향을 미칠 수 있음을 감안할 때 CAR T 세포 제조공정에 유용한 정보를 제공할 수 있다(참조 21, 22, 23).

"확인 연속성(Chain of Identity, COI)"을 유지하기 위해, CAR T 세포의 투여에 이르기까지 전과정에서 수집된 물질에 대한 표시기재 및 추적에 대한 정보는 반드시 문서화한다 (21 CFR 1271조 D항). 아울러 자가 제품에 대해서는 표시기재 시 각 처리 단계 전에 배치 기록의 라벨 확인과 함께 최소 2가지의 고유 식별자를 포함하도록 권고한다. COI는 임상 현장에서 유지되어야 하며 병상에서 두 번의 독립적인 환자 및 라벨 확인이 이루어져야 한다. CAR T 세포 DP의 표시기재 관련 고려사항은 본 지침서의 IV.C.3절을 참조한다.

## C. CAR T 세포 제조 및 시험

CAR T 세포 제조는 목표로 하는 제품 프로파일 달성을 위해 맞춤 제작해야 하는 복잡한 공정이다(참조 24, 25). CAR T 세포를 포함하여 체외 변형 세포(*ex vivo* modified cells)의 제조에 대한 권고사항은 GT CMC 지침서(참조 3)를 참조한다. FDA 초기 제품의 특성분석(IV.A절) 및 순도의 특성분석(V.A.3.b.i 및 ii절), 제조공정 개발(V.A.2.f 및 V.B.2.C절) 및 시설 고려사항(V.C.1 절)에 대한 적용 가능한 정보를 얻기 위해 의뢰자에게 GT CMC 지침서(참조 3)의 권고사항에 따라 수행하는 방안을 고려하도록 제안한다. 본 지침에서는 CAR T 세포 제조 및 시험에 대한 특정 권고사항과 추가적인 세부 정보가 제공된다.

### 1. CAR T 세포 제조공정 관리

다단계 제조공정은 원료 세포에 내재된 기증자 간 변동성과 결합하여 변동성의 원인이 될 수 있다. FDA는 CAR T 세포 로트 간의 변동성을 최소화하고 일관된 제품이 생산될 수 있도록 제조공정의 적절한 관리를 권고한다. 이것은 고품질 원료물질의 사용, PP의 공정 중 관리, 공정 중 시험, CQA를 위한 중간체 및 완제의약품 시험 등 제품 개발 단계에 적합한 방식으로 달성될 수 있다(참조 26).

CAR T 세포의 제조에는 선별 시약, 활성화 시약, 항체, 사이토카인, 혈청 및 성장 인자가 종종 필요하다. 이러한 원료물질의 안전성과 품질은 물질의 출처 또는 공급업체와 같은 요인에 따라 크게 달라질 수 있다. 예를 들어, 잠재적 바이러스 및/또는 전염성 해면상 뇌증(Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) 인자 오염의 우려가 있는 지리적 지역에서 인간 또는 동물 유래 성분을 공급하지 않으며, 외래성 오염인자에 대한 적절한 검사를 실시하는 것이 FDA의 권고사항이다. 로트 간 변동성과 시약의 안정성도 CAR T 세포에 잠재적인 위해성을 유발할 수 있다. FDA는 의뢰자에게 위해성 평가에 따라 적절한 경우 검평가, 육안 검사 및 시험 등을 포함한 공급업체 자격 평가 프로그램(vendor qualification program) 및 입고 자재 자격 평가 프로그램(incoming material qualification program)을 통해 시약의 품질, 안전성, 확인(identity)을 평가하도록 권고한다(참조 3).

제품의 안전성을 보장하기 위해 CAR T 세포는 생존할 수 있는 오염 미생물이 없어야 하나, 최종 DP에 세포가 완전히 생존하고 기능적이어야 하므로 필터로 멸균하거나 최종멸균(terminally sterilized)을 수행할 수 없다. 따라서 현행 우수제조관리기준(Current Good Manufacturing Practice, CGMP) 요건에 따라 적격한 무균 공정을 사용하여 제조를 수행해야 하며(참조 17, 27) 무균 제조공정은 허가를 취득하기 위해 반드시 검증되어야 한다(21 CFR 211.112, 참조 28). 제품의 안전성은 미국 약전(United States Pharmacopeia, USP) 71장에 따른 멸균 시험법(21 CFR 610.12) 또는 미국 약전 <1223>에 따라 적절하게 검증된 대체 시험 방법을 통해 더욱 뒷받침될 수 있다.



IND는 개발 또는 엔지니어링 배치 생산을 통해 제안된 제조공정에 따라 CAR T 세포를 생산하는 능력을 입증할 수 있는 정보를 포함해야 한다. 의뢰자는 공정 개발을 지원하기 위해 동일한 시설에서 관련성이 높은 CAR T 세포 제조(예: 동일한 제조공정이지만 CAR 구조체가 다름)의 정보를 교차 참조할 수 있다. 통상적으로 건강한 기증자에서 채취된 원료 세포는 제조공정 개발 배치에 적합하다. 그러나 환자 유래 원료 세포는 질병 상태, 이전의 치료 내역 또는 기타 환자의 특성으로 인해 CAR T 세포 제조에 영향을 미칠 수 있는 고유 속성을 가질 수 있다. 경우에 따라 자가 CAR T 세포에 대해 환자 유래 원료 세포를 사용한 추가 제조공정 개발이 권고될 수 있다.

FDA 백혈구성분채집 원료물질 채취 후 CAR T 세포 제조에서 승인되거나 허가된 의료기기를 장비로 사용할 필요가 없다. 제조 장비(예: 자동화 장비를 포함한 원심분리/세척, 선별 또는 배양 장비 등)는 의도된 목적에 따른 적격성을 검증해야 한다. 이러한 적격성 평가는 의료기기 또는 장비제조업체가 아니라 IND 의뢰자의 책임이다. BLA를 지원하기 위해서는 제조 장비의 운영 매개변수를 검증해야 한다.

시약[5], 벡터, 제조 장비, 제조공정 또는 제조시설을 설명하는 정보가 이미 FDA에 제출된 경우(예: 다른 IND, 연구용 기기 면제(Investigational Device Exemption, IDE) 또는 마스터 파일(Master File, MF)), FDA가 CMC에 대한 이전 제출 또는 기타 정보를 교차 참조하도록 승인하는 파일 소유자 또는 기타 정보가 IND 검토를 뒷받침하기 위해 제출될 수 있다. 의뢰자는 교차 참조되는 정보와 교차 참조 파일에 정보가 포함된 위치를 명시해야 한다. BLA에는 모든 DS, DS 중간체 및 DP 정보를 포함해야 하며, MF를 참조하여 통합되어서는 안 된다. BLA에 포함해야 하는 정보에 대한 구체적인 질문은 FDA와의 BLA 사전 회의에서 논의해야 한다.

제품 개발을 통해 경험이 쌓이면 CPP를 식별하여 공정 중 관리사항을 확립하는 데 사용해야 한다. 구체적인 예는 다음과 같다.

- 고정 비드(bead) 사용: 활성화 단계에서 세포의 비율.
- 각 세포 당 일정량의 벡터 사용(예: 바이러스 벡터에 대한 고정된 감염다중도(multiplicity of infection, MOI) 및 유전자 전달 단계의 고정된 지속시간
- 고정된 전기천공요법 설정 사용.
- 배양액에서 세포 증식을 모니터링하고 배지를 추가하여 최적의 세포 밀도를 유지

제조공정을 관리하고 유지하려면 적절한 시점에 적절한 공정 중 검사를 반드시 실시해야 한다. CAR T 세포에 대한 공정 중 검사에서는 세포와 관련된 여러 매개변수(예: 생존력, 세포 수, 세포 표현형, CAR 발현)가 평가된다. 이러한 공정 중 검사의 결과는 배양용 배지를 교체하거나 CAR T 세포를 채취할 준비가 된 시점과 같은 제조 과정 중의 주요 단계를 결정하는 것을 뒷받침하기 위해 사용될 수 있다.

FDA는 GT CMC 지침서 V.A.7, V.B.8절의 설명에 따라 보관 및 저장 시간을 뒷받침하기 위해 CAR T 세포에 대한 안정성 연구를 수행하도록 권고한다(참조 3). 신선한 제품의 경우 최종 조제 후 투여 전까지의 보관 시간, 동결 보존 제품의 경우 해동 후 투여 전까지의 시간을 뒷받침하기 위해 사용 중 안정성 연구를 실시해야 한다. 건강한 기증자 유래 물질로 제조된 제품은 초기 안정성 연구를 충분히 뒷받침할 수 있다. 그러나 허가 취득을 위해서는 제품의 유효기한 결정을 뒷받침하기 위해 환자 유래 원료물질로 제조된 제품을 포함한 추가적인 안정성 연구를 제공해야 한다.

5) 시약이란 본 지침서의 작성 목적에 따라 완제품의 일부가 아닌 제조 과정(예: 세포 성장, 분화, 선별, 정제 또는 기타 주요 제조 단계)에 사용되는 물질을 지칭한다. GT CMC 지침서의 V.A.2.C. i절(참조 3)을 함께 참조한다.

## 2. CAR T 세포 분석 시험

CAR T 세포의 분석 시험은 시험 제품의 제품 안전성, 확인 시험, 품질, 순도, 강도6의 보장을 위해 필요하다(21 CFR 312.23(a)(7)(i)). DS 및 DP의 분석 시험에 대한 일반적인 권고사항은 GT CMC 지침서의 V.A.4, V.B.5절(참조 3)에 제시되어 있다. GT CMC 지침서의 V.A.4.b.i절(참조 3)에는 공정서 분석의 대안에 대한 권고사항이 포함된다(예: 무균 및 마이코플라스마). GT CMC 지침서의 V.B.5.b.i.절(참조 3)에는 신선하게 투여하거나 최종 조제 후 환자 투여 사이에 제한된 보관 시간을 거쳐 투여하는 세포치료제에 대한 권고사항이 포함된다.

여러 환자를 치료하기 위한 각 제품 로트로 제작되는 동종 CAR T 세포의 경우, 본 절에 설명된 것 외의 추가 검사가 필요할 수 있다. 예를 들어, 로트 출하시험에 추가적인 외래성 오염인자 시험, 엄격한 잠재적인 동종반응성 림프구 수 허용 기준, 비정상적 성장(aberrant growth) 미발생을 포함해야 한다. 유전체 편집을 포함한 CAR T 세포의 분석 시험에 대한 추가 권고사항은 FDA의 "인간 유전체 편집을 이용한 인체용 유전자치료제" 지침(참조 15)(이하 'GE 지침')에서 확인할 수 있다.

CAR T 세포에 대한 분석 시험에는 종종 복잡한 시험법과 제품별 생물학적 시험법의 개발이 요구된다. 따라서 FDA는 의뢰자가 CAR T 세포 개발의 초기 단계부터 시험법의 개발을 시작하고 다양한 시험법을 활용하여 제품을 특성화하기 위해 다양한 시험법을 사용할 것을 권고한다. 분석 수행 시에는 보편적이고 과학적으로 타당한 원칙을 적용해야 한다(즉, 검사는 구체적이고 민감하며 신뢰할 수 있고 적절한 대조군 또는 표준품을 포함해야 함). FDA 공정서 방법이 적합한 경우 이를 사용하고 임상시험 시작 전에 안전성 관련 검사를 통과할 것을 권고한다. 일반적으로 1상 연구를 위한 IND 제출에는 분석 절차의 밸리데이션이 요구되지 않지만, 시험 방법을 적절히 통제했다는 것을 보여주는 정보를 제공하도록 권고한다. 로트 출하 또는 안정성 시험의 각 시험법은 시판 허가 신청을 뒷받침하기 위해 유효성의 주요 근거를 제공하는 연구를 시작하기 전에 검증해야 하며, BLA를 뒷받침하기 위해 반드시 시험법을 검증해야 한다[7](21 CFR 211.165(e)).

시험법을 변경하는 경우에 위해성 평가를 수행하여 시험법의 변경이 CAR T 세포 평가에 어떤 영향을 미치는지 판단해야 한다. 시험법 방법론에 주요한 변경이 있는 경우, 시험법 수행의 요건이 적절하게 유지되는지 확인할 수 있도록 시험법을 재검증하도록 권고한다. 동일한 방식으로 동일한 속성을 측정하는 새로운 시험법으로 대체되는 경우(예: 다른 ELISA 키트 공급업체로 변경), 새로 도입된 시험법의 적격성을 결정해야 하며, 이것이 이전의 시험법과 동일한 결과를 산출할 수 있다는 것을 입증하는 연구의 수행이 요구될 수 있다(참조 29). 이 경우 FDA는 동일한 시험 검액을 사용한 기존 및 새로운 시험법 분석의 병렬 분석(side-by-side analysis)을 포함하도록 권고한다. 시험법을 근본적으로 다른 방식으로 속성을 측정하는 새로운 시험법으로 대체하는 경우(예: 역가 시험법이 세포 사멸 시험법에서 사이토카인 방출 시험법으로 변경되는 경우), 새로운 시험법에 대한 적격성 평가가 이루어져야 하며, 분석 허용 기준 또는 안정성에 미치는 영향에 대한 기타 변경사항을 뒷받침하는 데이터를 제공해야 한다.

### a. 유세포분석법(Flow Cytometry)

유세포분석을 통해 제조공정 전반에 걸쳐 CAR T 세포의 여러 속성(예: 세포생존율, 확인 시험, 순도, 강도)을 평가할 수 있다.

7) 각 BLA에는 제조된 제품이 규정된 확인 시험, 품질, 안전, 순도 및 역가 기준을 충족함을 입증하는 분석 절차와 더불어, 제조공정에 대한 전반적인 설명을 반드시 포함한다(21 CFR 601.2(a) 및 601.2©). 또한 시험에 이용된 분석 절차가 정확성, 민감도, 특이성 및 재현성에 대한 적절한 표준을 충족하고 의도된 목적에 적합함을 입증할 수 있는 데이터를 반드시 포함한다(21 CFR 211.165(e) 및 211.194(a)(2)).



i. FDA는 초기 IND 제출 시 다음 내용을 포함하도록 권고한다.
- 유세포분석법 항체 패널 및 감지된 각 세포 집단을 정의하는 데 사용되는 게이팅(gating) 전략을 포함한 시험법에 대한 설명을 포함한다. 유세포분석법 패널에는 살아있는 세포와 죽은 세포에 대한 표지가 포함되어야 한다. FDA 최종 제품에서의 세포 구성과 관련한 정보를 수집하도록 권고하고 있으며, 여기에는 치료 효과가 기대되지 않는 세포 집단(예: 해당되는 경우 잔류 종양 세포)도 포함된다.
- 결과의 정확성을 보장하기 위한 기기 교정 및 QC(사용된 비드 및 교정 수행 빈도)에 관한 간략한 요약.
- 시험법 대조군 목록. 대조군에는 보정값 계산을 위한 단일염색 보정 대조군, 소수 집단에 대한 형광 확산 및 게이팅 경계를 결정하기 위한 FMO(Fluorescence Minus One) 대조군 그리고 비특이적 결합을 식별하기 위한 이소타입(isotype) 대조군을 포함할 수 있다. 시험법 개발 전반에 걸쳐 각 대조군에 대한 시스템 적합성 규격을 확립해야 한다.

ii. FDA는 시험법 개발의 일부로 적절한 검체 염색, 수집 및 데이터 분석을 보장하고자 문서화된 절차를 수립 및 구현하도록 권고한다.

iii. FDA는 최적의 항체 희석률을 결정하기 위한 항체 적정의 수행을 권고한다.

iv. FDA는 CAR 양성세포의 백분율을 결정하기 위해 CAR를 직접 검출하기를 권고한다. CAR가 대리 단백질 발현(예: 동시 발현 유전자 검출) 또는 기타 광범위한 특이성 시약(예: 단백질 L)에 의해 간접적으로 검출되는 경우, 이러한 현상과 CAR 발현과의 상관관계를 입증해야 한다. 사용에 대한 정당성의 근거로 대리 마커의 민감도와 특이성에 대한 평가를 포함해야 한다.

v. 허가를 뒷받침하도록 반드시 로트 출하를 위한 유세포분석시험법에 대한 포괄적인 밸리데이션 연구가 수행되어야 한다.[8](21 CFR 211.165(e)) 이러한 밸리데이션 연구는 국제의약품규격조화위원회(International Conference on Harmonisation, ICH) Q2(참조 30)에 따라 이루어져야 하며, 여기에는 CAR T 세포 출하에 사용되는 유세포 분석기의 유세포분석법 패널에 있는 각 형광 표지 마커의 밸리데이션을 포함해야 한다. 또한, 염색 전 및 염색 이후부터 데이터 수집까지 소요되는 최장 시간 결정을 포함하는 완전성 연구도 포함되어야 한다.

### b. 벡터 복제 수(Vector Copy Number, VCN)

형질도입유전자의 삽입은 잠재적으로 세포의 유전자발현을 변형하여 종양의 원인이 될 수 있다(참조 31, 32). 따라서 CAR T 세포 출하 여부를 결정할 때는 벡터의 DP 삽입 여부가 중요한 측정 가능한 안전성 매개변수이다. 벡터 시스템을 삽입하는 경우, 일반적으로 VCN이라고 하는 CAR 양성세포 당 삽입된 평균 유전자 수를 판정하고 각 로트에 대한 분석 증명서(Certificate of Analysis, COA)를 통해 이를 보고해야 한다. 총 세포를 기준으로 VCN을 계산할 때, 분모에 CAR 음성 세포가 포함되어 보고되는 벡터의 통합 비율이 낮아진다.

8) 각주 6 참조

CAR 양성세포의 백분율을 사용하여 CAR 발현 세포 당 평균 VCN을 계산할 수 있다. CAR 양성세포의 기능으로서 VCN은 변형된 세포에서 VCN을 더 정확하게 제공할 수 있고, 따라서 삽입 돌연변이 유발에 대한 제품의 위해성에 대해 더 정확하게 제공할 수 있다. FDA는 형질도입의 표적 CAR 양성세포 빈도수를 충족하면서도 VCN을 제어할 수 있도록 제조 과정을 최적화하도록 권고한다.

VCN 산출 기준은 위해성 평가를 기반으로 그 수치를 정당화하는 것이 권고된다. 위해성 평가에는 유전자 삽입 부위 분석, 클론 우세, 용량, 적응증, 연구 집단 등과 같은 연구를 통한 뒷받침 데이터가 포함될 수 있다. 이러한 뒷받침 실험 데이터는 개발 및 엔지니어링 제조 실행을 통해 얻을 수 있다.

증식 배양 없이 제조된 CAR T 세포의 경우에는 로트 출하시험 시 안정적으로 삽입된 VCN을 결정하는 것이 어려울 수 있다. (예: 비삽입 에피조말(episomal) 벡터 사본이 지속적으로 존재하는 경우). 일부 경우에, 안정적으로 통합된 VCN을 결정하기 위해 로트 출하 시의 중간 VCN 평가에 이어 배양된 CAR T 세포에 대한 후속 VCN 평가가 필요할 수 있다. 안정적으로 삽입된 VCN(및 해당되는 경우 다른 출하시험법)에 대한 적절한 증식 배양 기간은 제품마다 다르며 실험적으로 판단해야 한다.

#### c. 확인 시험(Identity)

확인 시험은 제품 개발의 모든 단계에서 필요하며(21 CFR 312.23(a)(7)) 허가를 위해 각 로트를 각 충전한 최종 내용물에 대해서 반드시 확인 시험을 실시해야 한다(21 CFR 610.14). 확인 시험을 통해 제품을 적절하게 확인할 수 있으며, 동일한 시설의 다른 제품과 구분할 수 있어야 한다. 그 중에서 FDA는 GT CMC 지침서 V.B.5.b. ii절에서 논의한 대로 CAR T 세포에 대한 확인 시험에 형질도입유전자의 존재를 측정할 수 있는 시험법(예: 유세포분석법에 의한 CAR 발현, PCR에 의한 유전자 검출) 및 완제의약품의 의도된 세포 구성에 특이적인 시험법(예: 세포 표면 마커)을 포함하도록 권고한다(참조 3). HLA 타이핑은 수행될 수 있으나, HLA 타이핑으로는 유전자 변형을 감지할 수 없으므로 충분한 확인 시험이 될 수 없다. 또한 HLA 유형 지정은 확인 연속성을 유지하기 위한 요건을 대체할 수 없다(본 지침서의 IV.B절 참조).

#### d. 역가(Potency)

CAR T 세포 DP에 대해 역가시험을 반드시 수행한다(참조 33). 항원 결합 시 CAR T 세포는 여러 작용기전을 통해 표적세포를 공격하고 사멸시킨다. 따라서 역가를 측정할 때는 직교식(orthogonal) 시험법(예: 세포 사멸 시험법, 형질도입 효율 측정, 사이토카인 분비 시험법)을 사용하는 것이 권고된다. 제품 개발 과정에서 CAR T 세포를 특성분석하며 비교동등성 연구를 지원하고 상용 로트 출하에 사용할 최상의 시험법을 결정할 수 있다.

CAR T 세포가 여러 형질도입유전자 요소를 발현하는 경우 각 형질도입유전자는 제품의 안전성과 유효성에 기여할 수 있으므로 적절하게 관리해야 한다. 각 형질도입유전자가 제품의 활성에 기여하는 정도에 따라 각 요소의 의도된 생물학적 활성을 측정하기 위한 역가 시험법이 필요할 수 있다. 제안된 시험법의 타당성은 특성분석 연구를 통해 뒷받침될 수 있다. 그 예는 다음과 같다.

- CAR T 세포가 여러 항원(예: CD19 및 CD22)을 표적으로 삼는 경우, 제품의 기능에 각 항원과 결합할 때 T 세포 활성화가 필요하므로 개별 표적 항원에 대한 CAR T 세포의 활성을 평가해야 한다.
- CAR T 세포가 CAR 활성을 강화하기 위한 사이토카인 형질도입유전자를 포함하는 경우, 사이토카인이 표적 항원에 대하여 특이적인 CAR T 세포 활성을 주로 유발하지 않으므로 표적 항원과 형질도입유전자 사이토카인의 생성에 대한 CAR T 세포의 활성을 평가해야 한다.



- CAR T 세포가 약물 내성을 부여하는 형질도입유전자를 포함하는 경우, 약물 내성과 CAR T 세포 활성은 독립적인 작용기전을 가지고 있으므로 두 가지를 모두 평가해야 한다.

### 3. CAR T 세포 표시기재(Labeling)

IND에는 임상시험에서 각 시험자들에게 제공될 모든 표시기재와 표시기재 사본을 반드시 포함해야 한다(21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(d)). CTD의 모듈 1에 검체 또는 실물 모형(Mock-up) 표시기재를 포함하도록 권고한다. IND 제품에는 반드시 '주의: 신약-연방(또는 미국)법에 의해 임상시험용으로 제한됨'이라는 문구를 포함한 표시기재를 붙이도록 유의한다(21 CFR312.6). FDA는 표시기재에 제품명, 제조사 정보, '여과 금지' 및 '방사선 조사 금지'의 경고문을 포함하도록 권고한다. 허가된 CAR T 세포 표시기재에 대해서는 반드시 21 CFR 201조와 21 CFR 610조 G항의 요건 및 FD&C법의 기타 해당 조항을 준수해야한다.[9]

자가 CAR T 세포의 경우에는 추가적인 표시기재가 필요하다. 특히 자가 원료물질로 제조된 CAR T 세포는 반드시 '자가 전용(FOR AUTOLOGOUS USE ONLY)'(21 CFR 1271.90(c)(1)) 21 CFR 1271.75, 21 CFR 1271.80 및 21 CFR 1271.85(21 CFR 1271.90(c)(2))에 의거하여 적용 가능한 모든 선별과 시험을 수행하지 않았다면, 자가 CAR T 세포에 대한 표시기재는 '감염물질에 대해 평가되지 않음(NOT EVALUATED FOR INFECTIOUS SUBSTANCES)' 표시가 반드시 기술되어야 한다. 이러한 요구사항 외에도 투여 전 환자 식별을 위한 표시기재에 두 개 이상의 고유 식별자를 포함하도록 권고된다.

CAR T 세포는 또한 수행된 선별 또는 시험 결과가 관련 전염성 병원체 및/또는 위험인자(risk factor)의 존재 또는 관련 전염성 질병의 임상 근거를 나타내는 경우 21 CFR 1271.3(h)에 표시된 생물학적 위해성 기호를 반드시 표시한다. 이러한 경우에 해당하는 제품의 표시기재에는 반응성 시험 결과의 경우 '경고: (병원체 또는 질병명)에 대한 반응성 시험 결과'라는 문구를 반드시 포함해야 한다(21 CFR 1271.90(c)(5)).

## D. CAR T 세포 치료제 전주기 동안의 제조 변경 관리 및 비교동등성 평가

FDA는 제품 개발 중 또는 승인 후 CAR T 세포 설계, 제조공정 또는 제조시설의 변경이 있을 수 있음을 인지하고 있다. 최종용기, 배양 중 사용된 사이토카인 또는 세포 증식 기간 동안 발생할 수 있는 변경사항을 포함하여 CAR T 세포 전주기 동안의 변경은 제품의 품질, 안전성, 유효성 또는 안정성에 영향을 미칠 수 있다.[10] 일부 변경사항(예: CAR 구조체의 변경 또는 자가 유래 제품에서 동종 유래 제품으로의 변경)에 대해서는 일반적으로 새로운 제품을 새로운 IND로 제출해야 한다(참조 34).

각 변경사항은 위험 기반으로 개별 사례에 따라 평가되며, FDA는 의뢰자가 이러한 변경을 고려함에 있어 OTP와 협의(예: 조언을 요청하는 IND 수정 또는 공식 회의에서의 요청(참조 1)을 통해 하도록 권고한다.[11] 이러한 변경을 계획하고 있는 의뢰자에게는 일반적으로 다음을 고려하도록 권고하고 있다.

---

9) DSCSA(의약품공급망보안법, Drug Supply Chain Security Act)(공법 제113-54호의 제II편)에 의해 추가된 FD&C법(21 U.S.C. 360eee)의 제581조 및 제582조를 함께 참조한다.
10) 연구 단계 동안 적절한 비교동등성 평가 데이터가 없는 일부 CMC 변경으로 인해 임상이 보류되는 경우가 발생한다(21 CFR 312.42).
11) 2023년 7월에 발행된 산업을 위한 초안 지침 "인간 세포 및 유전자치료제의 제조 변경과 비교동등성(Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products)"을 함께 참조한다. 이는 https://www.fda.gov/media/170198/download에서 확인할 수 있다. 본 지침서가 완성된 후에는 해당 주제에 대한 FDA의 현재 입장을 대변하게 된다.

- 벡터 제조공정에 대한 실질적인 변경(예: 부착 배양에서 부유 배양으로 변경)은 비교동등성 연구를 통해 그 타당성이 뒷받침되어야 한다. 벡터는 CAR T 세포 활성도에 필수적인 역할을 가지고 있으므로, 이러한 변경이 벡터와 CAR T 세포 모두에 미칠 수 있는 영향을 평가해야 한다. 이러한 연구에는 변경 전후 벡터에 대한 병렬식 분석을 포함해야 한다. 또한 변경 전과 후의 벡터로 제조된 CAR T 세포는 동일한 원료 세포를 사용하여 병렬식 분석을 통해 평가해야 한다(예: 동일한 기증자로부터 얻은 백혈구성분채집술의 원료물질을 분할하여 각각 분석).
- 비교동등성 평가의 복잡성은 CAR T 세포 제조공정의 변경 정도에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, CAR T 세포를 제조하기 위한 배양 배지 부피와 같은 미미한 변화는 일반적으로 세포 생존력 및 증식 데이터를 통해 쉽게 뒷받침될 수 있다. 반대로 배양 배지의 성장 인자나 보충제의 농도 또는 유형을 변경할 경우에는 더 강력한 비교동등성 연구를 실시해야 한다.
- CAR T 세포 또는 벡터의 제조시설 변경이 있는 경우에는 제조시설 변경 전후의 제품 비교동등성을 평가해야 한다.

### 1. 변경 관리

변경을 시행하기 전에, 의도하는 변경이 제품의 품질 및 안전에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해 위해성 평가가 선행되어야 한다. 변경이 미칠 수 있는 영향을 이해하는 것은 변경 전후에 생성된 임상 데이터가 통합될 수 있는지 여부를 평가하는 데 중요하다. 이러한 위해성 평가는 개발 과정 중 환자에게 투여되지 않는 로트를 사용하여 생성된 실증적 데이터를 기반으로 한 것이어야 한다. 이 위해성 평가를 통해 분석적 비교동등성 연구의 수행이 정당한지 판단할 수 있어야 한다. 추가적으로, 제품 개발 중 변경되는 단계에 따라 분석적 비교동등성 연구가 필요한지 여부를 결정하는 데 영향을 미칠 수 있다. 초기 개발 단계에서 변경사항이 구현된다면 주요 고려사항은 제품 안전성에 대한 부정적인 영향을 피하는 것이어야 한다. 그러나 제품 개발의 후반 단계에서 변경을 고려하는 의뢰자는 해당 변경이 제품의 안전성과 유효성 모두에 미치는 영향을 평가해야 한다. 실행하고자 하는 변경 유형에 따라 제품의 안정성 평가 실시 여부도 고려해야 한다. IND 수정 사항의 일부로서 CMC 정보에 대한 변경사항을 반드시 제출한다(21 CFR 312.31(a)(1)). FDA는 비교동등성 연구를 시작하거나 변경을 실행하기 전에 IND 수정의 일부로서 제안된 변경에 대한 상세 정보 및 변경에 수반되는 위험 평가 및 제안된 변경 관리 전략에 대한 세부 사항을 제출하도록 권고한다.

ICH Q5E에 설명된 일반 원칙에 따라 변경 전후 CAR T 세포의 분석적 비교동등성을 평가할 수 있다(참조 35). '동등성'이라는 용어가 반드시 변경 전후 제품이 동일하다는 것을 의미하는 것은 아니지만, 이들이 충분히 유사하여 제품 간의 CQA의 편차가 CAR T 세포의 품질, 안전성 또는 유효성에 부정적인 영향을 주어서는 안 된다는 점에 유의한다(참조 36). 변경 전 제품을 사용하며 생성된 임상 데이터가 변경 후 제품의 안전성 및 유효성과 계속 관련이 있음을 확인하는 것은 분석적 비교동등성 입증의 핵심적인 기능이다. 분석적 비교동등성을 입증할 수 있는 근거가 충분하지 않은 경우 새로운 비임상 또는 임상시험이 요청될 수 있으며, 이러한 요청으로 인해 잠재적으로 제품 허가가 지연될 수 있음에 유의해야 한다. FDA는 분석적 비교동등성 연구 및 데이터 분석을 시작하기 전에 연구 설계 및 허용 기준에 대해 OTP측과 논의를 거치도록 권고한다.

일부 경우, 분석 시험법을 통해 적절하게 측정할 수 없는 CQA가 변경으로 인해 바뀔 수 있다. 이 경우에는 분석적 비교동등성 연구는 비교동등성을 평가하기에 부적절하다. 따라서, FDA는 의뢰자가 확장성 있고 견고한 제조공정 확립에 필요한 변경사항을 예측하여 변경한 후에 시판 허가 신청을 뒷받침하는 제품 효과에 대한 주요 근거를 제공할 임상시험을 개시하도록 권고한다.

IND는 제품이 개발 단계 중 어느 시점이든 제조공정 변경을 올바로 반영할 수 있도록 반드시 업데이트한다(제조공정 변경은 정보 수정이 필요한 새로운 CMC 정보로 간주: 21 CFR 312.31 (a)). 제품 개발 후기 단계에서 변경사항이 도입되고 BLA를 지원하기 위한 추가 임상시험 계획이 없는 경우, 분석적 비교동등성 연구는 허가된 제품에 대해 수행한 것만큼 포괄적이고 철저해야 한다. CQA의 편차로 인해 새로운 비임상 또는 임상연구가 필요할 수 있다.

허가된 제품의 경우, 반드시 기존 변경 관리 절차의 맥락 안에서 제조 변경이 이루어지도록 한다(21 CFR 210, 211조)(참조 37)). 이러한 절차는 제조 변경이 CAR T 세포의 품질에 영향을 미치지 않도록 설계해야 한다. 만일 제품 출하 기준에 대한 변경이 제안되는 경우, 변경 후 제품의 안전성과 유효성을 뒷받침하기 위해 IND에 따라 생성된 임상 데이터가 요청될 수 있다.

### 2. 비교동등성 연구 설계

비교동등성 연구의 범위는 변화, 제품의 변화를 감지할 수 있는 시험법의 역량, 임상 개발 단계에 따라 달라진다. FDA는 제품 개발 단계에 맞게 변경이 제품 안전성과 유효성에 미치는 잠재적인 영향을 감지하는 데에 제안된 시험법이 적합하다는 타당성을 비교동등성 연구 설계에 포함하도록 권고한다. 제안된 변경사항을 적용하여 제조된 제품이 현재 로트 출하 기준을 충족할 수 있다는 것을 입증하는 것은 보통 비교동등성을 입증하기에 불충분하다. 비교동등성 연구는 안전성과 효과가 밝혀진 로트를 기반으로 적절한 통계적 방법 및 사전 정의된 허용 기준을 사용하여 분석해야 한다.

CQA를 설정하기 위한 초기 제품의 특성분석은 비교동등성 연구의 설계를 용이하게 한다. CAR T 세포 개발 전반에 걸쳐 다양한 특성 시험법을 활용한 분석은 제품에 대한 더 깊은 이해를 제공해줄 수 있으며, 제안된 제조 공정 변경의 영향을 받을 수 있는 품질 속성의 평가를 뒷받침할 수 있다. 예를 들어, 세포 증식 속도를 변경하기 위해 CAR T 세포 배양에 사용되는 사이토카인을 변경하도록 제안할 수 있다. 그러나 이러한 변경은 세포 소집단 및 활성화 상태에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 일반적인 로트 출하시험 외에도 세포 표면 마커 등 다양한 제품 속성은 신뢰할 수 있는 시험법을 사용하여 모니터링 해야 한다.

일부 CAR T 세포 속성은 본질적으로 원료 세포의 속성과 연결되어 있다. 자가 CAR T 세포에 대한 원료 세포의 고유한 가변성 때문에, 비교동등성을 평가하기 위해 과거 로트를 사용하는 것은 적절하지 않을 수 있다. FDA는 가능한 경우 동일한 원료 세포를 사용한 병렬식 시험을 통해 CAR T 세포 비교동등성을 평가하도록 권고한다. 예를 들어, 동일한 기증자의 백혈구성분채집술 원료물질을 둘로 나누어 한 부분은 변경 전 공정으로, 나머지 부분은 변경 후 공정을 사용하여 제품을 제조하는 데 사용할 수 있다. 어떤 경우에는 건강한 기증자로부터 유래한 CAR T 세포를 사용하여 비교동등성 연구를 적절하게 수행할 수 있다. 비교동등성 연구를 설계하고 결과를 해석할 때에는 환자와 건강한 기증자 유래 물질 간의 잠재적인 차이를 고려해야 한다. 잠재적인 차이가 확인되면 건강한 기증자 유래 물질을 사용한 연구를 보완하기 위해 환자 유래 원료물질을 포함하는 것을 고려할 수 있다.

## E. 단일 또는 다중 제조소

### 1. 단일 제조소(Single-Site Manufacturing)

CAR T 세포는 중앙집중형 단일 제조소에서 제조될 수 있다. 이런 경우, 원료 세포가 채취된 후(예를 들어, 백혈구성분채집술의 원료물질을 위한 성분채집 센터에서) CAR T 세포가 제조되는 중앙 제조소로 배송된다. 추후에 CAR T 세포는 투여를 위해 근거리 또는 원거리 임상 현장으로 배송된다. 단일 제조소(Single-Site Manufacturing)에서의 제조는 시설 간의 차이로 인한 제품 변동 가능성을 줄일 수 있다. 그러나 원료 세포, 최종 CAR T 세포 및 시험 검체의 냉동보존 또는 운송과 관련된 물류 문제가 있을 수 있다.

### 2. 다중 제조소(Multisite Manufacturing)

동일한 유형의 CAR T 세포가 여러 시설에서 제조될 수 있다. 다중 제조소(Multisite Manufacturing)에서의 제조 방식은 원료 세포 채취에서 자가치료제의 투여까지의 일정을 단축할 수 있으나, 제조시설 간의 차이가 제품 변동성에 영향을 미칠 수 있다. 이 경우 임상시험 결과 분석을 뒷받침하기 위해 각각의 장소에서 동등한 제품이 제조되었음을 입증해야 한다. 또한 의뢰자는 해당되는 경우 시험법이 여러 현장에서 비교할 수 있음을 입증해야 한다.

의뢰자는 IND 의뢰자로서 각 제조소에 대한 CGMP(21 CFR 200.10(b), 21 CFR 211.22(a), GT CMC 지침서의 V.2.a절(참조 3 및 38)) 준수 여부를 확인할 책임이 있다. FDA는 가능한 경우 제조시설 전반에 걸쳐 동일한 표준 운영 절차(Standard Operating Procedures, SOP), 교육, 시약, 장비를 사용하도록 권고한다. IND에는 제조소 전반의 제조공정 차이를 설명하는 것이 권고된다.

제품 품질 속성에 대한 규정된 허용 기준은 제조소에서 유사한 제품이 생산하는 데 도움이 될 것이다. FDA는 동일한 원료 세포를 이용해서 각 제조소에서 제조된 CAR T 세포(예: 동일한 기증자의 백혈구성분채집술의 원료물질 분할)의 데이터 제출을 통해 각 제조소별로 제조된 제품의 분석적 비교동등성을 입증할 것을 권고한다. 여기에는 시험 방법 목록과 분석적 비교동등성 결정에 사용되는 사전 규정된 허용기준을 포함한다. 여러 제조소 간의 분석적 비교동등성을 평가할 때는 모든 제조소에서 비교 기준으로 삼을 수 있도록 레퍼런스 사이트를 지정하는 것이 권고된다. 또한, 유효성 분석을 위해 해당 임상시험 데이터를 통합하는 경우 서로 다른 제조소에서 생산된 제품 로트 간의 비교동등성을 입증하는 것이 중요하다.

### 3. 다중 제조소 시험(Multisite testing)

다중 제조소에서의 제조는 종종 여러 시험 현장에서 동일한 시험법이 수행되는 것을 요구한다. 예를 들어, 유세포분석법은 종종 DS 채취 시점에 수행되므로 각 제조소과 관련된 분석실험실에서 수행할 필요가 있을 수 있다. 이 경우 FDA는 시험법 이전 임상시험계획서를 사용하여 각 현장에서 수행된 예비공정서 시험이 의도된 목적에 적합하고 모든 시험 현장에서 재현 가능하도록 할 것을 권고한다. 가능하면 여러 시험 현장에서 동일한 SOP, 시약, 장비를 사용하는 것이 권고된다. 각 현장의 기기 간의 조화(instrument harmonization)를 위해 가능한 경우 표준물질을 사용하여 여러 현장의 제조 장비를 교정해야 한다. 공정서 시험법을 사용할 경우, 일반적으로 시험 현장 간의 재현성을 입증할 필요는 없으나, 각 현장에서 의도한 대로 시험이 수행될 수 있는지 확인하는 것이 중요하다.

## V. 비임상시험 시 권고사항

임상시험용의약품에 대한 비임상 프로그램은 임상시험에서 제품을 투여하는 것이 합리적으로 안전하다는 결론을 뒷받침하는 것을 목적으로 한다. CAR T 세포를 포함한 GT 제품의 다양성과 고유한 생물학적 특성을 고려하여 사례별 시험 전략이 필요하지만 비임상시험에 대한 일반적인 고려사항은 이미 전달되었다(참조 39).



### A. CAR 구조체에 대한 비임상 고려사항

CAR 구조체의 설계와 형질도입유전자가 T 세포에 전달되는 과정은 제품 안전성과 활성을 결정하는 데 중요하다. CAR을 인코딩하는 유전물질은 감마레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터, 트랜스포존, mRNA와 같은 여러 벡터 유형을 사용하여 T 세포에 전달될 수 있다(참조 10).

CAR T 세포 안전성 및 유효성의 주요 결정 요인은 표적 특이성을 부여하는 데 사용되는 항원 인식 도메인이다. 이러한 항원 인식 도메인은 단클론항체(mAb), 내인성 리간드/수용체 쌍 또는 기타 출처로부터 유래할 수 있다. 항원 인식 도메인의 비임상 평가에는 표적 항원/세포에 대한 특이성 및 친화도/결합도에 대한 평가가 포함되어 표적 항원/종양 외 및 표적 외 독성의 가능성을 평가해야 한다. 의도한 표적 항원이 발현되는 건강한/정상 조직의 원치 않는 표적화(표적 상/종양 외)와 건강한/정상 조직에 발현된 다른 항원의 의도하지 않은 표적화는 시험관 내(*in vitro*) 및/또는 생체 내(*in vivo*) 연구를 모두 사용하여 평가할 수 있는 안전성 관련 문제이다. 그 예시로는 (1) 동일한 항원 인식 도메인을 갖는 단클론항체 또는 융합 단백질을 사용한 조직 교차 반응성 연구, (2) 단백질 배열, (3) 다양한 장기/조직에 대한 인간 일차 세포, 세포주, 유도만능줄기세포 유래 시험 시스템 등의 패널에 대한 세포독성/사이토카인 방출 시험, (4) 관련 동물모델 분석이 있다.[12] FDA는 가능한 경우 동일한 항원 인식 도메인을 가진 CAR 또는 단클론항체에 대한 이전 임상 경험의 정보를 포함하도록 권고하며, 이러한 정보가 포함될 경우 추가 특이성 및 친화성 시험 수행에 대한 권고사항은 축소 또는 생략할 수 있다. 임상시험 의뢰자는 연구 피험자에 대한 위험을 최소화하고 임상시험 설계를 제공하기 위한 다양한 방법을 탐구하는 것이 권장된다. 잠재적인 표적 상/종양 외 및 표적 외 활성의 식별은 등록 기준과 특정 주입 후 평가 및 모니터링 계획을 수립하는 데 매우 중요할 수 있다.

표적 항원의 특성분석 또한 권고한다. 표적 항원에 대한 기존 임상 경험과 표적 항원의 조직 발현 프로파일은 연구 중인 CAR T 세포의 잠재적인 종양 외 표적에 관한 지원 정보를 제공할 수 있다. 그러나, 이전 CAR T 세포와 동일한 항원을 표적으로 하는 항원 인식 도메인은 다른 안전성 프로파일을 가질 수 있고 예상치 못한 독성이 발생할 위험도 있다. 항원 인식 도메인은 표적에 대한 친화도나 결합도가 다르거나 항원의 상이한 부위를 인식할 수도 있는데, 이는 비임상적으로 평가해야 한다. 또한 동일한 단일사슬 항체 단편(Single-Chain Variable Fragment, scFv)을 사용하는 CAR T 세포 및 단클론항체도 제품 간의 고유한 차이(예: CAR T 세포의 수송, 증식, 사이토카인 생산, 세포독성 유도 및 지속 능력)로 인해 안전성 프로파일이 다를 수 있다. CAR T 세포 제품의 안전성 프로파일을 특성분석할 때에는 이러한 차이점과 제품 안전성에 미치는 영향을 고려해야 한다.

CD3ζ 사슬, 4-1 BB(CD137), CD28 및 CD40을 비롯한 다양한 활성화 및 공동 자극 도메인이 CAR T 세포에 삽입되어 있다. 이러한 도메인은 다양한 조합으로 사용된다. 세포 유형에 따라 공동 자극 도메인의 특정 조합은 고유한 사이토카인 분비 프로파일과 같은 다양한 생물학적 특성을 유발할 수 있다.

이러한 다양한 특성은 생체 내(*in vivo*) 세포 증식, 지속성 및 다른 면역 세포 유형의 활성화 정도에 영향을 줄 수 있다. CAR T 세포가 잠재적인 사이토카인 비의존적 성장과 통제되지 않는 증식을 겪을 가능성에 대해 다루는 것은 비임상 평가의 중요한 측면이다. 또한 사이토카인을 분비하고 세포용해를 매개하는 CAR T 세포의 능력은 항원 의존적 방식이어야 하며, 이는 표적 항원의 발현이 다른 다양한 세포에 노출시키는 방법으로 시험할 수 있다. 막횡단 도메인 및 힌지 영역은 또한 CAR T 세포 안전성 및 활성에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 영역은 항원 인식 도메인의 유연성에 영향을 미치고 비표적 활성화에 영향을 미침으로써 표적에 대한 제품의

12) 모든 임상시험용 제품에 대한 비임상 프로그램은 범위, 복잡성 및 전체적 설계에 대하여 개별화해야 한다. FDA는 가급적 시험에서 동물의 사용을 줄이고, 방법을 개선하고, 가능할 경우 대체하는 -3R-2I 원칙을 지지한다. 잠재적인 대체 접근 방식(예: 생체외 또는 모의실험(컴퓨터 기반 분석) 시험)에 대한 과학적 정당성을 획득한 시험 제안서는 FDA와의 초기 커뮤니케이션 회의 중에 제출해야 한다. FDA는 차차 동물실험을 대신할 수 있는 대안적 방법에 대한 허용 여부를 검토할 예정이다.

활성에 변화를 일으킬 수 있다 (참조 40). 이러한 제품 특성에 대한 포괄적인 평가 및 특성분석은 항원 의존 및 항원 비의존 활성을 평가하기 위한 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험 접근 방식을 사용하여 수행할 수 있다.

### B. CAR T 세포의 세포 성분에 대한 비임상 고려사항

CAR를 발현하는 형질도입 세포의 특성은 또한 최종 연구 제품의 생물학적 활성에 영향을 미칠 수 있다. CAR을 발현하는 데 사용되는 다양한 T 세포 집단의 예는 다음과 같다. (1) 정제된 T 세포 부분 집합, (2) 다른 오염 세포(예: NK 세포, B 세포 등)를 포함하는 선택되지 않은 T 세포 집합, (3) 바이러스 항원에 특이적인 T 세포(예: 거대세포바이러스 (Cytomegalovirus, CMV), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr Virus, EBV) 등), 및 (4) 선택된 유사줄기 세포 또는 '젊은(young)' T 세포. 통제되지 않는 증식 및 독성이 발생할 가능성은 세포의 기원에 따라 다를 수 있다. 따라서 비임상 평가 시에는 지속적 증식 가능성, T 세포클론 형성능에 대한 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험, 핵형분석, TCR 레퍼토리 분석, 시험관 내(*in vitro*) 자극 및 인식 시험법을 통한 바이러스 항원 특이성이 포함될 수 있다.

T 세포는 자가 또는 자가 외의 동종 유래일 수 있다. FDA는 동종 유래 CAR T 세포의 경우 이식편대숙주 반응의 가능성 또는 CAR T 세포의 숙주 거부 반응 등의 문제를 해결할 수 있는 데이터 제공을 권고한다. 동종이식편반응을 최소화하기 위해 유전체 편집 기술을 사용하는 경우, 추가적인 비임상시험이 요청될 수 있다(본 지침서의 V.E 절 참조).

### C. CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 시험

동물 모델은 CAR T 세포의 기능에 대한 개념입증(proof-of-concept) 데이터를 입증하는 데 유용할 수 있다. CAR T 세포 및 종양 표적의 종 특이성, 이종 이식편대숙주 반응, 동물에서 인간 면역 반응 모델링의 어려움으로 인해 몇 가지 제한 사항이 있다. 이러한 제한에도 불구하고 마우스 이종이식 모델(즉, 인간 CAR T 세포를 투여한 인간 종양 이종이식편 보유 마우스 모델)에서의 생체 내(*in vivo*) 검사는 CAR T 세포의 수송 및 증식 프로파일에 대한 정보를 제공할 수 있다.

관련된 대리 제품이 사용될 수 있는 경우, 동종 종양(syngeneic tumor) 동물 모델은 대체 CAR T 세포와 온전한 숙주 면역 시스템의 상호 작용 및 잠재적인 표적/종양 외 독성에 관한 정보를 제공할 수 있다. 인간과 동물 표적에 대한 항원 인식 도메인의 결합 친화도, 평가 대상 종에서 표적 항원의 발현 프로파일 등 모델의 적합성을 뒷받침하는 데이터를 제공해야 한다. 또한, 표적 의존적 활성화 및 증식, 항종양 반응(예: 종양 크기, 동물 생존율)과 같은 CAR T 세포 작용 특성분석은 인간을 대상으로 한 제품 시험에 대한 근거를 제공할 수 있다.

생체 내(*in vivo*)에서 다양한 정도로 증식될 것으로 예상되는 CAR T 세포의 특성으로 인해 시작 용량 수준의 선택은 종종 동물 연구에만 기초하여 결정되지 않는다. 유사한 CAR T 세포에 대한 이전의 임상 경험은 종종 연구 모집단의 시작 용량 수준, 용량 증량 계획 및 투여 요법에 대한 정보를 제공할 수 있다. 효과기-표적 비율, 세포 증식 속도, 약력학/약동학 항종양 반응을 특성화하기 위한 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 연구는 용량 선택에 도움이 될 수 있다.



### D. 추가적인 변형이 있는 CAR T 세포

CAR T 세포는 자살 유전자, 감지/선택 유전자 또는 면역 조절 요소와 같은 형질도입유전자의 추가 구성요소를 포함할 수 있다. 유전자 편집 또는 유전자발현 중지 기술은 또한 면역원성을 감소시키거나(예를 들어, 동종 CAR T 세포의 경우) 활성 또는 지속성을 증가시키기 위해 CAR T 세포를 변형시키는 데 사용될 수 있다.[13] 임상시험용 의약품의 특정 요소의 기능과 안전성을 평가하기 위해 새로운 보조 분자 및 유전자 변형에 대한 추가적인 비임상시험이 필요할 수 있다. 예를 들어, 혼합 림프구 반응은 GVHD의 위해성을 줄이기 위해 변형된 제품의 면역원성과 동종용법 치료제에 대한 면역 반응을 평가하는 데 유용할 수 있다. CAR T 세포 지속성에 영향을 미칠 수 있는 추가적인 변경은 사이토카인 비의존적 성장 시험법 또는 적절하게 설계된 생체 내(*in vivo*) 연구로 평가될 수 있다. 자살 유전자와 세포 마커/태그가 삽입되어 있는 경우, FDA는 자살 유전자의 기능을 입증하고, CAR T 세포 고갈을 유도하는 데 중요한 추가 약물 또는 생물학 제제의 투여량을 확립하기 위해 비임상시험을 권고한다.

CAR T 세포의 안전성과 활성을 정의하는 매개변수는 다인자적이다. 그러한 경우 고려사항은 (1) CAR 구조(예: 항원 인식 도메인, 신호 전달 도메인, 막횡단 및 힌지 영역)의 설계, (2) 생체 외(*ex vivo*) 벡터 전달 방법, (3) T 세포 공급원, (4) 조작 공정(예: 활성화, 세포 선택), (5) 생물학적 활성(예: 사이토카인 발현 프로파일, 세포독성, 증식), (6) 신규 구성요소(예: 자살 유전자, 감지/선택 유전자, 면역조절 요소, 유전체 편집 또는 유전자 침묵 기법)의 추가, (7) 투여 경로가 포함된다. 종합적인 비임상시험 프로그램을 위해서는 여러 시험 전략을 조합하여 사용해야 한다(참조 39). 이 정보는 관련 제품에 대한 이용 가능한 비임상 및 임상 데이터와 함께 임상시험 설계에 정보를 제공하고 인간 피험자에 대한 임상시험용 CAR T 세포의 투여를 뒷받침할 수 있다.

## VI. 임상 권고사항

본 절에서는 암(혈액암 및 고형암) 환자를 위한 CAR T 세포의 개발 초기 단계에서의 임상 고려사항을 설명한다. 초기 단계 임상시험의 1차 목표는 안전성 평가에 두어야 한다. 이외에 다른 목표로는 최적 용량 결정, 약동학/약력학(PK/PD) 연구, 임상 활성 또는 유효성 평가, 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 추가 임상시험에 적합한 연구 집단의 선택 및 기타 과학적 연구 목적이 포함될 수 있다.

### A. 연구 집단

연구 집단의 선택은 전반적인 연구를 통한 유익성이 위해성을 초과하는지 확인하기 위해 연구 피험자에 대해 예상되는 위해성과 잠재적 유익성을 함께 고려해야 한다.

#### 1. 진행된 단계 VS 질병의 초기 단계

CAR T 세포는 상당한 독성 반응, 특히 CRS 및 신경학적 독성과 관련이 있다. 어떤 경우에는 이러한 독성이 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 따라서 FDA는 연구 집단을 정의할 때 잠재적 유익성, 질병 단계 및 기타 사용가능한 치료법의 맥락에서 이러한 독성에 대해 고려하도록 권고한다.

---

13) 의뢰자는 추가적인 비임상 고려시험에 대해 FDA의 GE 지침서 초안(참조 15)의 비임상 부분(IV절)을 참조할 수도 있다.

초기 단계 임상시험에서 임상시험 의뢰자는 이용 가능한 의학적 치료에 대해 적절한 반응을 보이지 않았거나, 다른 치료적 대안이 없는 중증 또는 진행된 질환을 가진 피험자의 등록을 고려해야 한다. FDA는 이러한 피험자를 등록하도록 임상시험이 설계된 경우, 각 피험자의 치료 옵션이 적절하게 평가되었는지 확인하는 절차를 포함하고, 임상시험계획서에 이전 치료법 및 이러한 피험자 등록의 정당성에 관련된 정보를 수집하는 방법을 설명하도록 권고한다.

초기 단계의 질병에 다른 치료적 대안이 있는 피험자의 경우, 인간에게서 처음 행해지는 인간 대상 최초(First-in-Human, FIH) CAR T 세포의 명확하지 않은 유익성이 치료로 인한 위험을 상회하지 못할 수 있다. 어떤 연구든 IND를 제출할 때는 제안된 연구 집단에 대한 설정 근거와 정당성을 제공해야 하며, 대상자의 사전 동의 문서에는 시험과 관련된 합리적으로 예측 가능한 위해성뿐만 아니라 대체 치료방법을 반드시 설명해야 한다(21 CFR 50.25).

### 2. 조직 불문 접근법(Tissue-Agnostic Approach)

CAR T 세포는 암 유형에 관계없이 암세포가 발현하는 특정 항원(또는 항원들)을 표적으로 한다. 다양한 암 유형을 가지고 있지만 공통 표적 항원(예: 조직 불문 접근)을 공유하는 대상자를 포함하는 초기 단계 임상시험은 유효성과 독성 정도를 평가하기가 어려울 수 있다.

피험자의 기저 동반질환 차이, 기존 종양 부담이 독성에 미치는 영향, 용량-반응 관계의 차이는 독성과 용량을 평가하는 초기 단계 연구의 목표 달성을 어렵게 할 수 있다. 조직 불문 접근법을 사용하며 여러 암 유형의 치료를 위한 제품을 개발할 계획이라면, 질병 유형에 따라 피험자를 별도의 코호트로 지정하고 용량-반응(dose-response) 관계 및 이 코호트에서 병행 용량 증량을 통한 독성의 중증도를 평가하는 초기 단계 시험을 고려할 수 있다. FDA는 IND에 제안된 연구 설계 및 분석에 대한 근거를 포함하여 제출하도록 권고한다.

### 3. 표적 식별

CAR T 세포의 항종양 효과는 CAR와 암세포에서 발현되는 동족 항원(Cognate Antigen)의 결합에 의존한다. 따라서 CAR T 세포가 표적으로 하는 항원이 발현된 종양을 가진 환자를 등록하는 것이 필수적이다. 상업적으로 이용 가능한 표적 항원 시험방법이 없는 피험자를 적절하게 선정하기 위한 동반진단 시험을 개발해야 할 수도 있다(참조 41). 종양학 시험에서 이러한 검사를 사용하는 것에 대한 연구 위해성 결정을 위한 간소화된 과정(참조 42) 및 치료제와 시험관 내(*in vitro*) 동반 진단기기(companion diagnostic device)의 공동 개발 원칙(참조 43) 등의 FDA 지침을 참조한다. 이 경우 FDA는 임상시험계획서에서 이러한 시험법에 대한 자세한 설명을 포함하도록 권고한다.

### 4. 소아 대상 피험자

일부 CAR T 세포는 소아 질환의 치료를 위해 특별히 개발되었다. 소아 질환을 치료하기 위해 CAR T 세포를 개발하는 의뢰자는 전반적인 개발 프로그램에 걸쳐 임상시험에 소아 피험자를 위한 추가 안전 장치를 통합하는 방법을 고려해야 한다. 소아 적응증에 대한 임상 개발 프로그램에서는 일반적으로 소아에서 연구를 시작하기 전에 성인으로부터 초기 안전성 및 내약성 데이터를 얻는다. FDA는 어떤 상황에서는 소아 대상으로 CAR T 세포 제품에 대한 임상연구 시작이 적절할 수 있다는 점을 인식하고 있으며, 그러한 경우에는 임상시험계획서에 적절한 근거를 제공해야 한다. 21 CFR 50조 D항에서는 소아에 대한 임상시험에 필요한 추가 안전 장치 설정 과정에 대한 내용을 제공한다. 또한 2017년 6월 발행된 FDA 지침서 '세포 및 유전자치료제의 초기 단계 임상시험 설계 고려사항: 산업용 지침'의 IV.B.5절(참조 44)과 및 2022년 9월에 발행된 '산업, 의뢰자, IRB용 소아 대상 의료 제품 임상시험의 윤리적 고려사항 지침 초안'(참조 45)에 제시된 세포 및 유전자치료 임상시험에서의 소아 피험자 포함 관련 추가 권고사항을 참조한다.



## B. 치료 계획

### 1. 용량 선택, 초회 용량, 용량 증량

a. 용량 선택(Dose selection)

CAR T 세포의 용량을 선택하는 것은 까다로울 수 있으며, 여러 요인을 함께 고려해야 한다.

형질도입 효율은 로트마다 다를 수 있으며, 그 결과 형질이 도입된 세포의 비율이 달라질 수 있다. 이러한 편차로 인해 동일한 총 세포 용량이 투여된 경우에도 다른 피험자에게 투여된 활성 세포 용량에 상당한 차이를 초래할 수 있다. 이상적으로는, 제조업체가 형질도입 과정의 변동성을 제어하기 위해 노력해야 한다. 그러나 제조공정이 일관되더라도 이러한 변환 효율의 편차는 어느 정도 발생할 것으로 예상된다. FDA는 이러한 투여량 변동성을 완화하기 위해 총 세포 수가 아닌 제품 내 생존 가능한 형질도입 CAR T 세포 수에 따라 CAR T 세포 용량 수준을 정하도록 권고한다. 형질도입 효율 외에도 용량을 결정할 때 고려해야 하는 다른 요소에는 피험자에게 투여되는 총 세포 수와 세포 생존율이 포함된다. 의뢰자는 연령 및 질병과 같은 요인에 따라 고정 용량 또는 체중이나 체표면적을 기준으로 계산한 용량을 제안할 수 있으며, 이에 대한 적절한 근거를 제시해야 한다. 의뢰자가 FDA와 제안된 복용 전략을 논의하는 것이 권고된다.

b. 초회 용량(Starting dose)

초회 용량을 제안할 때는 사용 가능한 모든 데이터를 종합적으로 고려해야 한다. 유사한 CAR T 세포에 대한 이전의 임상 경험이 있을 경우, 다른 조건의 질환에 해당하더라도 초회 용량을 설정하는데 도움이 될 수 있다. 그러나 CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 작용은 질병, 항원 부하, 연구 집단, CAR 구조체에 따라 다를 수 있기 때문에 FDA는 의뢰자가 이러한 접근 방식으로 시작 용량을 외삽할 때 주의하도록 권고한다. 림프구고갈 전처치요법(pre-conditioning lymphodepletion)을 사용하면 생체 내(*in vivo*) CAR T 세포 증식에 영향을 미칠 수 있으며 CAR T 세포 용량을 선택할 때 이를 고려해야 한다.

c. 용량 증량(Dose escalation)

CAR T 세포의 임상 개발에는 종종 1/2 로그(약 3배) 증분의 용량 증량이 포함된다. 그러나 용량 증량에 사용되는 용량 증분은 용량 변경과 관련된 위험 및 활성에 관한 비임상 및 이용 가능한 모든 임상 데이터를 고려하여 결정해야 한다. 임상시험계획서에서는 용량 증량 및 감량에 대한 특정 기준을 제공해야 한다. 특히, 임상시험계획서에는 용량 제한 독성(Dose-limiting Toxicities, DLT)에 대한 상세한 정의와 DLT로 간주되지 않는 독성을 면제하는 타당성을 포함하여 기술해야 한다. 대부분의 CAR T 세포의 독성은 대량의 사이토카인의 빠른 방출(CRS를 초래함)과 관련이 있는 것으로 보이며, 생체 내(*in vivo*)의 종양 항원(종양 부담) 수준에 의해 유도될 수 있는 CAR T 세포의 활성화 상태와 상관관계가 있을 수 있다. 종양 부담은 피험자마다 다르기 때문에 종양

부담이 낮은 한 피험자에게는 안전할 수 있는 주어진 용량이 더 높은 종양 부담을 가진 다른 피험자에게는 동일한 용량에서도 상당한 독성을 유발할 수 있다. 따라서 단일 환자 코호트와 환자 내 용량 증량은 일반적으로 FIH CAR T 세포 용량 증량 연구에 적합하지 않다. 지속적 재평가 방법(Continual Reassessment Methods, CRM)은 적절한 근거가 있으면 적합할 수 있다.

### 2. 반복투여(Repeat dosing)

CAR T 세포는 환자의 체내에서 지속되거나 장기간 활성 상태를 유지할 수 있다. 또한, CAR T 세포 주입 전에 실시하는 림프구 고갈 요법은 골수를 억제하며, 반복적인 CAR T 세포 투여시 추가적인 림프구 고갈 요법은 피험자에게 생명을 위협하는 위험을 초래할 수 있다. 따라서 대부분의 CAR T 세포 임상시험에서는 단일 투여 또는 일회성 투여 방식을 사용한다. 반복투여를 제안할 경우, 제품의 활성 지속 기간 및 독성에 대한 사전 이해를 기반으로 해야 한다. FDA는 제안된 투여 전략에 대한 정당성 확보 및 위해성 완화 전략을 의뢰자(Sponsor)에게 제공하도록 권고한다.

### 3. 단계적 투여(Staggering)

제안된 CAR T 세포 또는 관련 제품에 대한 이전의 임상 경험이 없는 경우, 여러 대상을 병용 치료하는 것은 불합리한 위험을 초래할 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 동시 치료를 피하고 한 코호트 내에서 일정 간격을 두고 치료하는 방식을 고려하여 예기치 않은 위험에 노출될 수 있는 대상자 수를 제한하고, 이후 코호트 간의 투여에도 시간 간격을 두는 것을 권고한다. FDA는 투여 간격 설정에 대해 다음을 권고한다. (1) 동일한 용량으로 추가 대상자를 치료하거나 후속 대상자에게 용량을 증량하기 전에 급성 및 아급성 AE를 모니터링할 수 있을 만큼 충분한 긴 간격을 두는 것, (2) 동물 실험과 관련 제품에 대한 이전 임상 경험에서 관찰된 급성 및 아급성 AE의 시간 경과를 고려하는 것, (3) 제품 활성의 예상 지속 기간을 고려하는 것, (4) 전반적인 개발 일정의 맥락에서 실용적일 것을 고려하는 것이다.

### 4. 제조 지연 또는 실패의 경우에 대한 고려사항

자가 CAR T 세포는 시험에서 각 피험자에게 개별적으로 제조되며 이 제조 과정은 몇 주가 소요될 수 있다. 이 기간 동안 피험자의 질병이 진행되거나 상태가 악화되어 계획된 림프구고갈요법 및 제품의 투여 시점에 더 이상 적격 요건을 충족하지 못하는 경우가 있을 수 있다. 적격했던 피험자가 제조 완료까지 대기하다가 부적격자가 되는 위해성을 완화하기 위해 피험자 등록 기준에는 제조공정이 완료되었을 때 여전히 적격할 가능성을 평가하는 요소가 포함될 필요가 있다. 시험에는 림프구고갈요법 및 제품 투여 시점에 충족되어야 하는 별도의 기준(즉, 연구 등록 기준과 다름)을 대신 포함할 수도 있다.

경우에 따라 제조가 실패하는 사례가 발생할 수 있으며, 이로 인해 예정된 피험자에 대해 제품을 사용할 수 없는 경우가 발생할 수 있다. 제조 실패의 가능성과 그러한 실패와 관련될 수 있는 피험자 유래 요인(예: 불량한 세포 채취가 예측되는 피험자 고유의 특성)에 대한 이해를 초기 단계 시험에서 획득하는 것이 중요하다. 이러한 정보는 제조 실패 가능성을 줄이기 위해 피험자 선별 기준을 제안하거나 공식화된 제조 실패 시 대처 계획으로 치료 계획서의 개발을 촉진함으로써 후속 시험의 설계를 용이하게 할 수 있다.

생산 관련(즉, 제조) 실패로 인해 피험자가 위험에 노출되는 상황을 완화하기 위해 제품이 사용 가능하다고 확정될 때까지는 피험자가 고위험 림프구고갈요법을 받지 않도록 임상시험계획서를 설계해야 한다. 또한, 임상시험계획서에는 다른 제조



과정을 거쳐 치료를 시도할 것인지, 그리고 치료를 받지 못한 피험자를 추가 모집을 통해 대체할 것인지에 대한 여부가 명확히 명시되어야 한다. 치료 실패는 타당성 평가의 일부인 중요한 시험 결과변수일 수 있으며, 제품 투여 실패를 예측할 수 있는 요인을 찾고 치료 실패가 발생할 경우 피험자에게 미치는 결과를 평가하기 위해 치료 실패 피험자의 비율을 분석할 계획이 수립되어 있어야 한다.

### 5. 가교 요법(Bridging Therapy)

제조 지연 또는 실패가 발생할 경우 시험자는 피험자가 CAR T 세포의 생산을 기다리는 동안 기저 질환을 개선하기 위한 '가교 요법'을 받도록 할 수 있다. 그러나 이러한 가교 요법은 후속 CAR T 세포의 치료 효과 해석에 혼돈을 줄 수 있는데, 해당 피험자에서 관찰된 종양 반응이 이전 가교 요법(bridging therapy)에 의한 것인지, CAR T 세포에 의한 것인지, 혹은 둘 다에 의한 것인지 확인하기 어려울 수 있기 때문이다. 또한, 가교 요법의 표준화가 부족하면 CAR T 세포의 임상시험 결과의 해석을 더욱 복잡하게 만들 수 있다. FDA는 가교 요법이 전체 연구 결과의 해석에 미치는 영향을 이해할 수 있도록 의뢰자는 림프구 고갈 요법 실시 전 기저 상태를 재평가하고 다음과 같은 사전 지정된 별도의 분석을 수행할 것을 권고한다. (1) 모든 피험자, (2) 이전에 가교 요법을 받은 경험이 있는 피험자, (3) 이전에 가교 요법 경험이 없는 피험자

## C. 임상 약리학적 고려사항

CAR T 세포에 대한 임상 약리학적 평가에는 약동학(노출), 약력학(반응) 및 면역원성 연구가 포함된다. 약동학 및 약력학 평가는 의약품의 안전성과 유효성을 결정하기 위한 중요한 정보를 제공한다. 면역원성 평가는 CAR T 세포에 대한 면역 반응으로 인한 잠재적 위험을 평가한다.

### 1. 약동학(Pharmacokinetics, PK)

CAR T 세포는 투여 후 증식될 수 있는 살아있는 약물이다. 따라서 기존의 ADME(흡수, 분포, 대사, 배설) 기준은 CAR T 세포의 PK 모델에 적용할 수 없다. 환자에 투여 후, CAR T 세포는 체내에서 증식하며 잔류한다. 혈액 검체와 같은 검체는 CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 지속성 및 증식을 모니터링하기 위해 지정된 일정에 따라 수집해야 한다. CAR T 세포의 동역학 프로파일 특성을 더 잘 분석하기 위해 특정 질병 관련 조직에서 추가적인 PK 검체를 수집할 수 있다. 전신노출의 경우, 의뢰자는 CAR T 세포 농도-시간 곡선을 도출하기에 충분한 검체채취 시점에 혈액 검체를 수집해야 한다. FDA는 CAR T 세포 증식 및 지속성과 관련하여 최고혈중농도(Cmax), 최고혈중농도 도달시간(Tmax), 부분혈중농도시간곡선하면적(pAUC), 마지막으로 관찰된 농도(Clast), Clast 시간 등의 PK 측정을 실시하도록 권고한다. CAR T 세포 증식과 임상 결과 간의 연관성을 평가하기 위해, CAR T 세포 증식률을 평가하여 노출과 유효성 및/또는 안전성 간의 상관관계 분석에 사용할 수 있다. CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 증식 및 지속성에 영향을 미칠 수 있는 요인을 평가하려면, 피험자 관련 요인, 제품 관련 요인, 병용요법을 고려해야 한다. 피험자 관련 요인에는 연령, 성별, 표적 항원 발현 수준 및 종양 부담이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 제품 관련 요인에는 CAR T 세포 구성 및 분화상태가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

FDA는 CAR T 세포의 생체 내(*in vivo*) 동역학을 특성분석하기 위해, PK 검체 채취 일정에 충분한 시점, 특히 증식 단계(보통 투여 후 약 2주)의 일정을 포함하는 것을 권고한다. CAR T 세포의 지속성은 형질도입유전자 및 CAR 발현 수준을 측정하여

모니터링할 수 있다. CAR T 세포 노출과 반응 사이의 관계를 조사하기 위해서는 의뢰자는 가능한 경우 CAR T 세포의 기능 분석(면역표현형 검사)을 수행하도록 권고한다.

### 2. 약력학(Pharmacodynamics, PD)

항원을 발현하는 세포에 특이적으로 결합하면, CAR T 세포는 T 세포 활성화, 증식, 효과기 기능 획득, 사이토카인(cytokines) 및 케모카인(chemokines) 생성을 촉진하기 위해 신호 연쇄반응(signaling cascade)을 시작한다. 이러한 현상은 표적 세포의 제거로 이어진다. CAR T 세포의 PD 평가에는 사이토카인(cytokines), 케모카인(chemokines), 효과기들(effectors), 혈액 면역표현형 및 임상 평가 변수(예: 종양 세포 사멸) 수준의 변화 모니터링이 포함된다. FDA는 의뢰자가 CAR T 세포의 작용 기전, 표적 질환별 특성 및 임상 결과를 기반으로 약력학적 생체지표(Biomarker)를 선택하도록 권고한다. PD 검체 채취 계획에는 PD 생체지표의 특성과 예상 반응 기간을 반영해야 한다.

CAR T 세포의 안전성 및 유효성 프로파일을 개선하기 위해서는 다음과 같은 탐색적 상관 분석 평가가 권고된다. (1) CAR T 세포 완제의약품의 특성과 CAR T 세포 약동학적 프로파일 간의 관계, (2) 임상 PK 및 PD 데이터를 사용한 CAR T 세포 노출과 반응 간의 관계.

### 3. 면역원성(Immunogenicity)

면역원성 평가는 임상 결과에 대한 면역원성의 잠재적 영향으로 인해 중요하게 여겨진다. FDA는 제품 개발 중 CAR T 세포(CAR 및 공동 발현된 형질도입유전자(해당되는 경우)에 대한 체액성 및/또는 세포성 면역 반응을 검출하는 시험법을 개발하도록 권고한다. 면역원성 평가에는 CAR T 세포 면역원성에 영향을 미칠 수 있는 피험자 관련 및 제품 관련 요인을 모두 고려해야 한다. 피험자 관련 요인에는 유전, 연령, 성별, 질병 상태, 전반적인 면역 상태, CAR T 세포에 대한 기존 항체의 존재 여부 및 병용 약물 사용이 포함된다. 제품 관련 요소로는 CAR T 세포 기원(자가 또는 동종), CAR 분자구조 및 번역 후 변형(posttranslational modification), 공동 발현 형질도입유전자, 제품 불순물, 제형 부형제 및 용기 마개 물질 등이 있다.

PK, PD 및 면역원성 검체 분석의 경우 제품 개발 전반에 걸쳐 시험법을 개발하고 개선할 수 있다. FDA는 시판 신청을 뒷받침하기 위한 제품의 효과에 대한 1차 근거를 제공하기 위한 임상시험에 대해 검증된 생물학적 시험법 사용을 권고한다(참조 46).

## D. 안전성 평가 및 모니터링

CAR T 세포의 안전성 고려사항에는 다음과 관련된 위해성에 대한 내용이 포함된다. (1) 세포 제품 제조를 위한 세포 조달, (2) 병용 요법(예: CAR T 세포 투여 전 면역억제성 림프구고갈요법의 사용), (3) CAR T 세포

### 1. 임상 모니터링

FDA는 임상시험계획서에 피험자의 안전을 보호하는 데에 적합한 상세 모니터링 계획을 포함하도록 권고한다. 모니터링 계획의 요소, 절차, 일정은 제안된 제품이나 관련 제품에 대한 비임상 및 전임상 경험 등 사용 가능 정보를 기반으로 해야 한다.



FIH 제품 또는 이전의 인체 사용 경험이 제한적인 제품의 경우 피험자가 허용할 수 없는 독성에 노출될 가능성을 최소화하기 위해 시간차를 둔 피험자 등록 방식을 고려해야 한다(본 지침서의 VI.B.3 절 참조).

CAR T 세포와 관련하여 특정된 독성은 CRS이다(본 지침서의 VI.D.2절 참조). 임상적으로 항 사이토카인 요법(예: 토실리주맙(tocilizumab))에 대한 결정을 뒷받침할 수 있는 사이토카인 수준을 기반으로 관리 계획 또는 알고리즘을 설명해야 한다.

CAR 구조체는 자연적으로 발생하지 않는 조작된 유전자이므로 수혜자 입장에서 내인성이 아닌 외인성 구성요소를 포함한다. 투여 시, 이러한 외인성 구성요소는 CAR T 세포 지속성에 영향을 미치거나 CAR T 세포의 효과(항종양 활성 또는 독성)를 상쇄할 가능성이 있는 면역 반응을 유발할 수 있다. CAR 반응성 면역 반응에 대한 모니터링을 권고한다. 예를 들어, 일부 CAR T 세포는 생쥐 유래 염기서열을 포함할 수 있으며 이 경우 인간 항마우스항체(Human Anti-Mouse Antibody, HAMA)를 생성할 수 있다. FDA는 의뢰자가 그러한 모니터링에 대한 계획과 적절한 시험, 모니터링 결과를 다루는 관리 계획을 설명하도록 권장한다.

### 2. 독성 등급

FDA 용량 증량 및 피험자 관리와 같은 의사 결정 과정을 보여주는 독성 등급 시스템을 임상시험계획서에 포함하도록 권고한다. 독성 등급을 매기기 위해 의뢰자에 대해 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI)의 이상사례에 대한 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 사용을 권고한다. 이러한 독성에 대한 관리 알고리즘을 상세히 설명해야 한다.

CRS 및 신경정신과적 이상반응은 치명적일 수 있으며 생명을 위협할 수도 있는 CAR T 세포와 관련된 주요 독성이다. 따라서 CRS와 신경학적 독성의 신속한 인식과 적절한 관리는 임상시험 설계에 필수적이다. 의뢰자에게는 CRS 및 신경학적 독성 등급을 매기기 위해 표준화된 합의된 기준의 사용을 고려하거나,[14] 선택한 등급 기준의 사용에 대한 정당성을 제시하는 것이 권고된다. 정신과적 독성도 CAR T 세포와 관련이 있을 수 있으므로 적절히 평가, 보고, 관리해야 한다.

### 3. 용량제한독성, 중단 규칙, 원인 규명(attribution)

a. 용량제한독성(Dose-Limiting Toxicities, DLT)의 정의

임상시험계획서에는 적절한 DLT 정의를 제시하도록 권고한다. 이러한 정의에는 CRS 독성을 포함해야 한다. 다음은 CAR T 세포로 초래될 수 있는 DLT의 구체적인 예이다.

- 모든 4등급 또는 5등급 CRS
- 7일 이내에 2등급 이하로 회복되지 않는 모든 3등급 CRS
- 모든 3등급 이상의 자가면역 독성

14) 참조 47을 참조한다.

- 3등급 이상의 신경학적 독성
- 세포 주입과 관련된 3등급 이상의 알레르기 반응
- 3등급 이상의 장기 독성(심장, 피부, 위장관, 간, 폐, 신장/비뇨생식기)이 기존에 존재하지 않았고 기저 악성종양으로 인한 것이 아니며 세포 주입 후 30일 이내에 발생한 경우.

DLT 정의는 기저질환, CAR T 세포 특성, 독성의 특성분석에 사용되는 등급체계 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. DLT 정의에서는 치료로 인한 독성의 예외 또는 면제사항에 대해 명확하게 설명되고 정당화되어야 한다. 또한 DLT의 관찰 기간은 급성 및 지연성 독성을 모두 확인할 수 있을 만큼 충분해야 한다.

b. 원인 규명(attribution)

임상 연구 중에 관찰된 치료 유발 독성을 특정 원인으로 인한 결과라고 보는 것은 기저 질환의 증상, 병용 치료, CAR T 세포 치료와 같은 혼재 요인들 때문에 어려운 경우가 많다. 따라서 명확한 대체 원인을 설명할 수 없는 한, CAR T 세포와의 관련성과는 별개로 DLT를 정의하도록 권고한다.

c. 중단 규칙

중단 규칙은 관찰된 특정 AE의 발생 빈도를 기준으로 제품 투여를 중단할지 결정하기 위한 기준이다. 연구 중단 규칙의 목적은 안전성 문제가 발생할 경우의 위험에 대한 피험자의 노출을 제한하기 위한 것이다. 잘 설계된 중단 규칙은 의뢰자(Sponsor)가 임상시험 진행 중 확인된 위험을 평가하고 해결할 수 있도록 하며, 이러한 위험을 완화하거나 임상시험 대상자가 불합리하고 중대한 위험에 노출되지 않도록 임상시험계획서를 수정할 수 있게 해준다. CAR T 세포 임상시험 중단 규칙의 예시에는 예상되는 중대한 AE 및 예상하지 못한 중대한 AE 발생(예: FIH CAR T 제품의 경우 4등급 CRS가 2건 이상 발생) 또는 CAR T 세포 투여 후 30일 이내에 사망이 발생한 사례 등이 포함될 수 있다.

### E. CAR T 세포 지속성 및 장기추적관찰

임상시험계획서에는 임상시험 피험자에게 투여된 CAR T 세포의 활성 기간 또는 지속성을 판단하기 위한 연구 계획을 설명하도록 권고한다. 이러한 판단을 위한 검체에는 혈액, 체액 및 조직이 포함될 수 있다. 검체의 조달을 위해 침습적 절차가 필요한 경우에는 피험자에게 절차의 위해성을 사전에 알리고 별도의 사전 동의 절차를 거치도록 권고한다. CAR T 세포 지속성을 평가하기 위한 시험법 또한 자세하게 설명해야 한다. 이러한 시험법에는 CAR T 세포 또는 벡터의 존재 여부에 대한 시험, 유전자발현이나 생체지표의 변화 등 CAR T 세포의 활성에 대한 시험이 포함될 수 있다.

임상시험 중 사망 사례가 발생할 경우, CAR T 세포 지속성, 독성, 활성을 포함하여 사망 원인을 평가하기 위한 사후 연구 계획을 고려해야 한다.

CAR T 세포를 투여받은 피험자의 추적관찰 기간은 피험자의 기저 질환, CAR T 세포의 지속성, CAR 벡터에 따라 다르다. 피험자는 통합 형질도입유전자를 포함하는 CAR T 세포로 치료한 후 15년 동안 추적 관찰해야 한다. FDA는 의뢰자가 장기추적조사를 완료하기 전에 운영을 중단하거나 IND를 비활성화, 이전 또는 철회하기로 결정하는 경우 재정 지원을 포함한 후속 조치 계획을 수립하도록 권고한다. CAR T 세포에 대한 장기추적조사에 대한 추가적 정보는 2020년 1월 발행된 FDA의 '인체용 유전자치료제 투여 후 장기추적조사: 산업용 지침'을 참조한다(참조 10).



### F. 동종 CAR T 세포

위에서 논의한 모든 임상적 고려사항 외에도 동종 유래 CAR T 세포에 대한 추가적인 고려사항이 있다. FDA는 기증자와 수혜자의 면역학적 일치를 계획하고 있는지 여부를 임상시험계획서에 명시하고, 만일 있다면 그러한 일치 방법을 명확하게 기술하도록 권고한다. 또한, 동종 CAR T 세포 수혜자의 주요 관심사는 GVHD이다. 임상 모니터링에는 GVHD의 증상 및 징후에 관한 정보 수집 계획을 포함해야 한다. 임상시험계획서에는 GVHD를 평가하는 데 사용되는 등급 시스템(참조 48)과 여기에 해당하는 관리 알고리즘을 포함해야 한다. 아울러 DLT 및 투여 중단 규칙에는 GVHD를 포함해야 한다.[15]

15) FDA의 GE Draft Guidance는 또한 인간 유전체 편집을 통합하는 동종 CAR T 세포에 대한 추가 임상 고려사항을 다룬다 (참조 15).

## VII. 참고 자료(References)


1. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants; Draft Guidance for Industry, December 2017, https://www.fda.gov/media/109951/download.*
2. Guidance for Industry: Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers – Appendix: Q&As from Training Sessions (Q8, Q9, & Q10 Points to Consider), July 2012, https://www.fda.gov/media/83904/download.
3. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs): Guidance for Industry, January 2020, https://www.fda.gov/media/113760/download.
4. Jensen, M.C. and S.R. Riddell, Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors. Curr Opin Immunol, 2015. 33: p. 9-15.
5. June, C.H. and M. Sadelain, Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med, 2018. 379(1): p. 64-73.
6. Weinkove, R., et al., Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. Clin Transl Immunology, 2019. 8(5): p. e1049.
7. Alabanza, L., et al., Function of Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptors with Human Variable Regions Is Affected by Hinge and Transmembrane Domains. Mol Ther, 2017. 25(11): p. 2452-2465.
8. Hudecek, M., et al., The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for *in vivo* antitumor activity. Cancer Immunol Res, 2015. 3(2): p. 125-135.
9. Jonnalagadda, M., et al., Chimeric antigen receptors with mutated IgG4 Fc spacer avoid fc receptor binding and improve T cell persistence and antitumor efficacy. Mol Ther, 2015. 23(4): p. 757-768.
10. Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products: Guidance for Industry, January 2020, https://www.fda.gov/media/113768/download.
11. Tasian, S.K., et al., Optimized depletion of chimeric antigen receptor T cells in murine xenograft models of human acute myeloid leukemia. Blood, 2017. 129(17): p. 2395-2407.
12. Budde, L.E., et al., Combining a CD20 chimeric antigen receptor and an inducible caspase 9 suicide switch to improve the efficacy and safety of T cell adoptive immunotherapy for lymphoma. PLoS One, 2013. 8(12): p. e82742.
13. Di Stasi, A., et al., Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. N Engl J Med, 2011. 365(18): p. 1673-1683.
14. Kamiya, T., et al., A novel method to generate T-cell receptor-deficient chimeric antigen receptor T cells. Blood Adv, 2018. 2(5): p. 517-528.
15. Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing: Guidance for Industry, January 2024, https://www.fda.gov/media/156894/download.
16. Guidance for Industry: M4Q: The CTD . Quality, August 2001, https://www.fda.gov/media/71581/download.
17. Guidance for Industry: CGMP for Phase I Investigational Drugs, July 2008, https://www.fda.gov/media/70975/download
18. Guidance for Industry: Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology, May 1997, https://www.fda.gov/media/71725/download
19. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up: Guidance for Industry, January 2020, https://www.fda.gov/media/113790/download.
20. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products, August 2007, https://www.fda.gov/media/73072/download.
21. Elavia, N., et al., Effects of starting cellular material composition on chimeric antigen receptor T-cell expansion and characteristics. Transfusion, 2019. 59(5): p. 1755-1764.
22. Stroncek, D.F., et al., Elutriated lymphocytes for manufacturing chimeric antigen receptor T cells. J Transl Med, 2017. 15(1): p. 59.
23. Stroncek, D.F., et al., Myeloid cells in peripheral blood mononuclear cell concentrates inhibit the expansion of chimeric antigen receptor T cells. Cytotherapy, 2016. 18(7): p. 893-901.
24. Levine, B.L., et al., Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev, 2017. 4: p. 92-101.
25. Vormittag, P., et al., A guide to manufacturing CAR T cell therapies. Curr Opin Biotechnol, 2018. 53: p. 164-181.
26. Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development, November 2009, https://www.fda.gov/media/71535
27. Federal Register: Amendments to Sterility Test Requirements for Biological Products; Final Rule (77 FR 26162, May 3, 2012), https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2012-05-03/pdf/2012-10649.pdf.
28. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing . Current Good Manufacturing Practice, September 2004, https://www.fda.gov/media/71026/download.
29. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, July 2015, https://www.fda.gov/media/87801/download.
30. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), November 2005, https://www.fda.gov/media/152208/download.
31. Hacein-Bey-Abina, S., et al., LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science, 2003. 302(5644): p. 415-419.
32. Heinrich, T., et al., Mature T-cell lymphomagenesis induced by retroviral insertional activation of Janus kinase 1. Mol Ther, 2013. 21(6): p. 1160-1168.
33. Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products, January 2011, https://www.fda.gov/media/79856/download.
34. Guidance for Industry: Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial, November 2022, https://www.fda.gov/media/152536/download.

35. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process: Q5E, November 2004, https://www.fda.gov/media/71489/download.

36. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, June 2005, https://www.fda.gov/media/71489/download.

37. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information: Draft Guidance for Industry,* April 2016, https://www.fda.gov/media/97148/download.

38. Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements; Guidance for Industry, November 2016, https://www.fda.gov/media/86193/download.

39. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, November 2013, https://www.fda.gov/media/87564/download.

40. Fujiwara, K, et al., Hinge and transmembrane domains of chimeric antigen receptor regulate receptor expression and signaling threshold. Cells, 2020. 9(5): p. 1182.

41. *In Vitro* Companion Diagnostic Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, August 2014, https://www.fda.gov/media/81309/download.

42. Investigational *In Vitro* Diagnostics in Oncology Trials: Streamlined Submission Process for Study Risk Determination: Guidance for Industry, October 2019, https://www.fda.gov/media/112605/download.

43. Principles for Codevelopment of an *In Vitro* Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, July 2016, https://www.fda.gov/media/99030/download.*

44. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products: Guidance for Industry, June 2017, https://www.fda.gov/media/106369/download.

45. Ethical Considerations for Clinical Investigations of Medical Products Involving Children; Draft Guidance for Industry, Sponsors, and IRBs, September 2022, https://www.fda.gov/media/161740/download.*

46. Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry, May 2018, https://www.fda.gov/media/70858/download.

47. Lee, D.W., et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(4): p. 625-638.

48. Harris, A.C., et al., International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. 22(1): p. 4-10.

* 본 지침은 최종 확정되면 해당 주제에 대한 FDA의 현재 입장을 나타냄.



**Key Issue**
제47호

# 유럽EMA, 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인 – 첨단치료의약품의 위해성 관리

세포 및 분자 생명공학의 발전으로 유전자치료제, 체세포치료제, 조직공학제제 등 첨단치료의약품(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)의 개발이 가속화되고 있다. ATMP는 살아있는 세포, 유전자를 원료 이용하고, 투여 후 체내에 상당 기간 잔류하는 등 기존 의약품과는 다른 고유한 특성을 가지고 있어 안전하게 사용하고 관리하는데 있어 많은 주의가 필요하다. 국내에서는 2019년 8월 첨단재생바이오법 제정되고 2020년 8월부터 시행되면서 희귀·난치 질환 환자들의 치료기회가 확대되도록 개발 및 허가 지원 뿐만 아니라 이러한 특성에 맞는 별도의 안전관리 체계를 마련하기 위한 기준이 마련되었다. 한편 유럽 EMA에서는 2000년대 초부터 ATMP의 특성에 맞는 규제 체계를 마련하기 위해 규제 프레임의 움직임이 시작되었고 「첨단치료의료제품규제법」(Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products)(이하 ATMP법)이 2017년 11월에 제정되어 2008년 12월부터 시행되었다. 해당 법 제14조(4)항에 따라 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)은 ATMP의 유효성과 이상반응에 대한 시판 후 추적조사 및 위해성 관리에 대한 상세한 내용을 담은 "안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인 - 첨단치료의약품의 위해성 관리(Guideline on Safety and Efficacy Follow - Up - Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products)"을 마련하였다. 해당 가이드라인은 ATMP에 대한 시판 후 안전성 및 유효성 연구 설계를 위한 고려사항을 제시하고 개인 정보 보호와 관련된 논의 등을 담고 있다.

현재 EMA에서는 2018년도에 해당 가이드라인의 개정된 draft 버전을 공개하였고 관련 전문가와 이해관계자들의 피드백을 지속적으로 수집하고 있다. 이번 호 Key Issue에서는 국내 첨단바이오의약품의 유효성 및 안전성 관리 관련한 규정들과의 비교 및 보완해야 할 부분을 살펴보고 참고할 수 있도록 EMA의 "안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인- 첨단치료의약품의 위해성 관리" 초판(2008)을 함께 살펴보고자 한다.

유럽의약품청
(European Medicines Agency, EMA)

런던, 2008년 11월 20일
문서 참조. EMEA/149995/2008

# 안전성 및 유효성 추적조사에 관한 가이드라인 - 첨단치료의약품의 위해성 관리

## (Guideline on Safety and Efficacy Follow-Up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products)

약물사용자문위원회
(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)



## 개요

세포 및 분자 생명공학이 과학적으로 진보하면서 유전자치료제, 체세포치료제, 조직공학제제 등 첨단치료의약품(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)이 개발되었다. 유럽의회와 이사회는 ATMP의 상세한 규칙을 정한 「첨단치료의료제품규제법」(Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products) (이하 ATMP법)을 발표했다.

ATMP법 제14조(4)항은 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMEA)에 유효성과 이상반응에 대한 시판 후 추적조사 및 위해성 관리와 관련하여 자세한 가이드라인을 작성하도록 요구한다. 이 요건을 충족하기 위해 EMEA와 산하 과학 위원회 및 실무작업반이 본 가이드라인을 작성하였다. 본 가이드라인은 관련 가이드라인과 함께 읽고 이해해야 하며, 향후 해당 분야의 자세한 가이드라인을 개발하기 위한 기반이 된다.

첨단치료법의 약물감시 상세 규칙에 대한 과학적 근거는 ATMP에 대한 위해성관리계획(Risk Management Plan, RMP)을 준비할 때 고려할 주요 사항 목록으로 기술되어 있다.

안전성 및 유효성 추적조사시스템은 위해성관리시스템의 일부이며 EU-RMP에 포함하여 계획해야 한다. 두 추적조사시스템은 ATMP의 안전성 및/또는 유효성에 대한 학습을 가능하게 하는 방식으로 설계된 데이터의 체계적인 수집 및 정렬로 정의된다. 여기에는 수동 또는 능동 감시, 관찰 연구 또는 임상시험이 포함될 수 있다. 중요한 점은 적절한 유익성-위해성 평가를 위해 승인 시점에 충분한 데이터를 확보할 필요성을 유효성 및 안전성 추적조사시스템이 대신할 수 없다는 것이다.

본 가이드라인은 시판 허가 신청을 구성하는 두 가지 문서, 즉 EU-RMP와 약물감시 시스템의 세부사항 기술(Detailed Description of the Pharmacovigilance System, DDPS)에 직접 영향을 미친다. ATMP의 특정 문제를 고려하기 위해 약물감시 시스템 기술에 추가적인 요소를 도입해야 할 수도 있다. EU-RMP 1부에는 안전성 기준에 관한 EU의 추가 요건(Additional EU Requirements of the Safety Specifications) section에 ATMP에 대한 새로운 챕터가 포함되었다. ATMP에 더 중점을 둔 위해성 그룹은 생체기증자 조달, 의약품 제조, 투여, 환자 추적조사의 순서로 논의해야 한다. RMP 2부는 유효성 추적조사의 필요성에 대한 새로운 논의를 포함한다. 필요성이 확인되면 유효성 추적조사 계획의 세부 사항을 RMP의 부록 9로 제출해야 한다.

본 가이드라인에는 시판 후 유효성 연구에 대해 고려할 몇 가지 사항, 특히 표본 크기, 데이터 사용, 보고, 평가변수 선정, 특별한 관심 사례가 제시되어 있다.

또한 약물감시 정보의 전자적 교환 지원이 일부 조정되어야 한다는 점도 인정한다. 해당 사항은 약물감시 시스템(EudraVigilance) 이해관계자와 별도로 논의될 예정이다.

합의된 RMP를 준수하지 않으면 금전적 처벌과 규제 조치 등의 결과로 이어질 수 있다. 이 내용은 공공 협의에서 이해관계자가 요청한 바에 따라 가이드라인에 명시되어 있다.

추적조사시스템, 위해성 관리, 추적성에는 개인 데이터 처리가 필요하다. 따라서 관련 데이터 보호 문제를 법적 상황과 타당성에 중점을 두어 간략하게 논의한다.

안전성 및 유효성 추적조사에 대한 가이드라인 - 첨단치료의약품의 위해성 관리

## 목차

1. 서론
2. 가이드라인의 범위
3. 법적 근거
4. 정의
5. 의약품 시판 후 조사에 대한 공통 규칙
6. ATMP 시판 후 조사를 위한 특이적 규칙에 대한 과학적 근거
6.1. 안전성 우려 사항
6.2. 유효성 우려 사항
6.3. 연구 설계 시 고려 사항
6.3.1. 추적조사를 위한 표본 크기
6.3.2. 질병의 역학 및 의약품의 효과
6.3.3. 임상적 추적조사에 대한 고려 사항
6.3.4. 생체기증자의 안전성 추적조사에 대한 고려 사항
6.3.5. 밀접 접촉자와 자녀의 안전성 추적조사
7. 품목허가권자(MAH)의 약물감시(PV) 시스템에 대한 추가 요건
8. ATMP의 위해성 관리 시스템에 대한 추가 요건
8.1. 안전성 기준
8.1.1. EU의 추가 요건
8.2. 안전성 기준 요약
8.3. 약물감시 계획(안전성 추적조사 포함)
8.4. 유효성 추적조사 필요성 평가
8.5. 위해성 완화 계획
8.5.1. 위해성 완화 조치의 효과
8.6. 유효성 추적조사 계획(RMP 부록 9)
8.6.1. 유효성 추적조사에 대한 과학적 근거
8.6.2. 유효성 추적조사를 위한 연구 계획서 개요
8.6.3. 유효성 추적조사 연구의 세부 계획서
9. ATMP의 시판 후 조사에서 규제 도구 사용
10. 약물감시 정보의 전자적 교환
11. ATMP법 준수 모니터링
12. 개인 데이터 보호 문제
부록I – 관련 법률 및 가이드라인
관련 법률
관련 가이드라인



## 1. 서론

세포 및 분자 생명공학이 과학적으로 진보하면서 유전자 치료, 체세포 치료, 조직공학제제 등 첨단치료법이 개발되었다. ATMP는 신규성(novelty), 복잡성, 기술적 특이성 때문에 높은 수준의 건강 보호를 보장하고 시장 접근을 조율 및 촉진하며 경쟁력을 강화하고 법적 확실성을 제공하기 위해 특별히 맞춤화한 조화로운 규칙이 필요하다.

유럽의회와 이사회는 ATMP의 구체적 규칙을 정한 「첨단치료의료제품규제법」(Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products)(이하 ATMP법)을 발표했다. 이 ATMP법은 유럽 경제 지역에서 시장에 출시될 예정이며, 개정된 지침 Directive 2001/83/EC의 범위에 속하는 ATMP, 즉 산업적으로 제조되거나 산업 공정을 포함하는 방법으로 제조된 의약품을 규제한다.

ATMP법의 챕터 5는 시판 후 요건을 자세히 다룬다. 제14조(4)항에서는 EMEA가 유효성 및 이상반응에 대한 시판 후 추적조사 및 위해성 관리와 관련된 자세한 가이드라인을 작성하도록 명확하게 요구한다. EMEA는 해당 요건을 충족하기 위해 기존 관련 가이드라인을 보완할 목적으로 본 가이드라인을 발행한다. 본 가이드라인은 향후 해당 분야의 세부 가이드라인을 개발하기 위한 기반이 되어야 한다.

본 가이드라인은 지식이 빠르게 진화하고 경험이 제한적인 분야와 관련되어 있다. 품목허가 신청자(Marketing authorization applicant, MAA)와 품목허가권자(Marketing authorization holder, MAH)는 EMEA에 가능한 한 빨리 과학적 자문(scientific advice)을 신청하여 불필요한 개발 실수와 규제 과정의 지연을 방지하는 것이 권장된다.

가이드라인 조항은 "포괄적인(overarching)" 특성이 있는데, 이는 모든 ATMP에 적용되는 규제 요건의 프레임워크를 기술한다는 의미이다. 유전자치료제, 세포치료제, 조직공학제제에 대한 특정 조항은 계속하여 의약품 유형별 가이드라인에 포함된다.

가까운 미래에 경험이 증가하고 첨단치료위원회(Committee on Advanced Therapies, CAT)가 설립되어 ATMP 가이드라인을 수시로 업데이트해야 할 것으로 예상된다. 따라서 본 가이드라인의 사용자는 아래에 논의된 문제를 추가로 명시한 새로운 가이드라인이 발표되었는지 항상 확인해야 한다.

시판 후 단계에 장기 데이터를 확보한다는 개념은 시판 허가 신청 시 필요한 유효성 및 안전성 데이터를 대체하는 것이 아니다. 품질, 안전성, 유효성 데이터는 허가 승인을 위해 기초 자료로 요구되며 적절한 유익성-위해성 평가가 가능할 정도로 충분해야 한다. 이러한 데이터가 부족하고 허가 후 데이터를 확보하려는 의도가 있는 경우, 시판 허가 신청 시 충분히 입증되어야 한다. 이러한 제품들의 신기술성을 고려하여 신청자는 RMP와 관련하여 EMEA의 과학적 자문을 구하는 것이 권장된다.

규제 당국은 최적의 평가 과정이 가능하도록 다학제 팀을 사용하여 RMP를 평가하는 것이 권장되며, 특히 계획에 유효성 추적조사 활동이 포함된 경우에는 더욱 권장된다.

## 2. 가이드라인의 범위

ATMP법은 ATMP를 유전자치료제, 체세포치료제, 조직공학제제로 정의한다. 본 가이드라인은 챕터6 과학적 근거에 자세히 기술된 ATMP의 고유한 특성에 중점을 둔다. 가이드라인의 적용은 ATMP로 제한된다.

본 가이드라인은 약물감시, RMP, 허가된 ATMP의 안전성 및 유효성 추적조사의 특이적 측면과 이러한 의약품으로 치료받는 환자의 임상 추적조사에서 일부 측면을 기술한다. 본 가이드라인의 대상에는 상업적 또는 비상업적 성격과 관계없이 특히 품목허가권자(MAH), 의약품 관계 당국, 의료 서비스 제공자가 포함된다.

본 가이드라인에 설명된 특이적 측면은 유익성-위해성 분석에 필요한 정보의 일부에 불과하다. 따라서 전체적인 유익성-위해성에 대한 논의는 본 가이드라인의 범위에 포함되지 않는다.

ATMP를 사용한 중재적 임상시험의 피험자 추적조사는 본 가이드라인의 직접적인 범위가 아니다. 그러나 해당 임상시험의 일부 피험자는 매우 긴 기간 동안 또는 평생 추적조사가 필요하다는 점이 인정된다. 따라서 시판 후 환자 추적조사시스템을 설계할 때는 임상시험의 피험자 추적조사에 대한 기존 요건 및 가이드라인과 특정 ATMP를 사용한 임상시험 피험자 추적조사시스템이 존재했거나 아직도 존재하는지 항상 고려해야 한다.

본 문서의 본문은 공통 규칙을 규정하는 유럽연합의 의약품 관리 규칙(The Rules Governing Medical Products in the European Union)에 수집된 기존 약물감시 및 유효성 가이드라인을 기반으로 한다. 이후 이러한 규칙은 반복하여 제시되지 않으며 필요한 경우 요약 내용만 제공된다. 전체 정보를 확인하려면 참고문헌을 따르도록 한다.

특이적 규칙의 경우, 본 가이드라인에서는 특히 EMEA, 인체용 약물사용자문위원회(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), 해당 실무작업반이 유전자 치료, 세포 치료, 조직 공학 분야와 약물감시 및 위해성 관리 분야에서 발표하거나 초안을 작성한 기존 개념과 가이드라인을 고려했다.

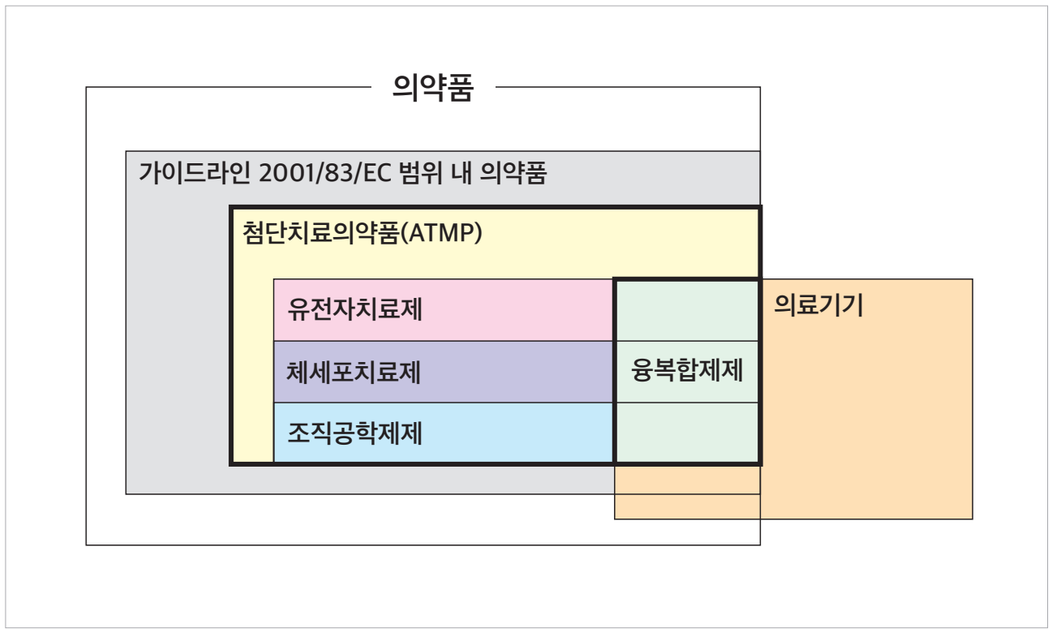



그림 1 | 가이드라인의 범위



## 3. 법적 근거

유럽의회와 이사회의 ATMP에 대한 ATMP법 (Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products)는 지침 Directive 2001/83/EC 및 Regulation (EC) 726/2004에 명시된 조항과 더불어 추가적인 조항을 포함한다. ATMP법의 제14조(4)항에서는 EMEA가 유효성 및 이상반응에 대한 시판 후 추적조사 및 위해성 관리와 관련된 자세한 가이드라인을 작성하도록 명확하게 요구한다. EMEA는 해당 요건을 충족하기 위해 기존 관련 가이드라인을 보완할 목적으로 본 가이드라인을 발행한다.

모든 관련 법률 및 가이드라인은 본 가이드라인의 부록 I에 포함하여 본 가이드라인의 본문을 업데이트할 필요 없이 참조를 정기적으로 업데이트할 수 있도록 했다.

## 4. 정의

본 가이드라인은 관련 법률 및 가이드라인에서 사용되는 정의와 함께 쓰이며 몇 가지 새로운 정의를 추가적으로 포함한다. 본 문서에서는 쉽게 참고할 수 있도록 다음과 같은 정의를 사용한다.

***약물감시(Pharmacovigilance)***

세계보건기구는 약물감시를 약물의 유해작용 또는 약물 관련 문제의 탐지, 평가, 해석, 예방에 관한 과학적 연구 및 활동이라고 정의한다.

***위해성관리시스템(Risk Management System)***

Regulation (EC) 1901/2006 및 제9A권에서 의약품과 관련된 위해성을 식별, 특성분석, 예방 또는 완화하고 이러한 개입의 효과를 평가하도록 설계된 일련의 약물감시 활동 및 개입으로 정의한다.

***EU-RMP(EU-Risk Management Plan)***

특정 의약품에 대한 위해성관리시스템을 설명하는 문서로 약어는 EU-RMP이다.(제9A권)

***위해성 완화(Risk Minimisation)***

이상반응이 발생할 확률 또는 발생할 경우의 심각성을 줄이는 데 사용되는 일련의 활동으로 정의된다.(제9A권)

***추적보고(Report follow-up)***

정기적인 약물감시의 일환으로, 보고하는 의료 전문가로부터 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)에 대한 추가 관련 정보를 얻는 것을 목표로 한다. 특정 의약품을 대상으로 한 추적조사가 시행되는 경우(예: 사전 정의된 의약품별 설문지 사용) 이를 추가 약물감시 활동으로 본다.(CIOMS V, 제9A권)

***추적성(Traceability)***

기증자 및/또는 원료 물질에서 환자까지 및 그 반대의 과정에 대해 ATMP의 각 개별 단위를 추적할 수 있는 능력을 말한다.(자세한 내용은 별도 가이드라인 참조)

***능동 감시(Active surveillance)***

능동 감시는 수동 감시와 달리 연속적인 사전 조직 과정을 통해 이상사례의 수를 완전히 파악하고자 한다. 능동 감시의 예시로는 위해성 관리 프로그램을 통해 특정 약물로 치료받은 환자를 추적조사하는 것을 들 수 있다. 이 약물의 처방을 받는 환자에게 간단한 설문 조사 양식을 작성하고 추후 연락을 허락해달라고 요청할 수 있다. 일반적으로 개별 이상사례 보고에 대한 포괄적 데이터

는 수동 보고 시스템보다 능동 감시 시스템을 통해 얻는 것이 더 적합하다.(제9A권)

추가적으로, 본 가이드라인의 목적에 따라 다음 정의가 적용된다.

***수동 감시(Passive surveillance)***
자발적인 초기 안전 정보 수집에 의존하는 방법으로 수행되는 감시이다. 수동 감시에서는 정보 제공자의 동기를 특별히 고려하지 않는다. 수동 감시의 예로는 자발적 보고 계획, 문헌 모니터링, 인터넷 검색 등이 있다.(제9A권 기준)

***임상 추적조사(Clinical follow-up)***
의료 전문가가 수행하는 개별 환자 추적조사이다. 여기에는 질병, 부상, 합병증, 이상반응, 의료과실의 예방, 선별, 모니터링, 진단, 치료가 포함된다.

***안전성 추적조사(Safety follow-up)***
의약품의 안전성에 대해 알 수 있도록 설계된 체계적인 데이터 수집 및 정렬이다. 수동 감시 또는 능동 감시, 관찰 연구 또는 임상시험이 포함될 수 있다.

***유효성 추적조사(Efficacy follow-up)***
의약품의 유효성 또는 효과에 대해 알 수 있도록 설계된 체계적인 데이터 수집 및 정렬이다. 수동 감시 또는 능동 감시, 관찰 연구 또는 임상시험이 포함될 수 있다.

***생체기증자(Living donors)***
기증 시점에 살아있는 기증자를 말한다. 본 가이드라인의 목적에 따라 이 용어에 자가헌혈(autologous donation)은 포함되지 않는다.

***환자 전처치(Conditioning of a patient)***
의약품 적용을 위해 환자를 처치하는데 사용되는 모든 의료 절차를 말한다. 예시로 면역 억제, 환자 골수 파괴, 특정 생리적 기능을 자극하거나 억제하기 위한 호르몬 사용 등이 있다.

***밀접 접촉자(Close contact)***
밀접 접촉자는 해당 의약품으로 치료받는 환자와 오랫동안, 자주 또는 집중적으로 접촉한 사람을 말한다. 이 용어는 보통 같은 집에 사는 사람들을 포함하나 해당 위해성의 성격에 따라 치료하는 의료 전문가, 친척, 친구, 직장 동료 등을 포함할 수도 있다.

## 5. 의약품 시판 후 조사에 대한 공통 규칙

인체용 의약품의 시판 후 조사(약물감시) 규칙은 모든 ATMP에 적용된다. 이러한 규칙은 법률에 명시되어 있으며, 세부 가이드라인은 유럽연합의 의약품 관리 규칙 제9A권에 정리되어 있다.

약물감시 커뮤니티 시스템(Community system of Pharmacovigilance)은 의료 전문가, 품목허가권자(MAH), 국가의 의약품 관계당국, EMEA, 유럽위원회와 직접 관련이 있다. 일부 추가적인 약물감시 의무는 국가법에 따라 부과되며, 의료 제공자, 유통업체, 약국, 임상시험 의뢰자, 비상업적 조사자, 윤리위원회와 관련될 수 있다. 주요 이해관계자 집단은 환자, 의료 전문가, 학계, 제약산업, 정부이다.

본 가이드라인에 설명된 특이적 규칙은 공통 규칙에 더하여 추가적으로 수립된다. 본 가이드라인의 사용자는 가이드라인을 읽을 때 의약품 시판 후 감시에 대한 공통 규칙을 자세히 기술한 법률 및 가이드라인과 함께 읽는 것이 매우 중요하다.



## 6. ATMP 시판 후 조사를 위한 특이적 규칙에 대한 과학적 근거

### *6.1. 안전성 우려 사항*

ATMP는 생리적 기능을 회복, 교정 또는 수정하거나 진단을 내리는 새로운 가능성을 제공한다. 동시에 신규성, 복잡성, 기술적 특수성 때문에 공중 보건과 개별 환자의 입장에서는 새로운 미지의 위해성으로 작용할 수 있다. 본 가이드라인에 설명된 특이적 규칙은 이러한 위해성을 조기에 감지하고 공중 보건이나 개별 환자에게 미치는 영향을 효과적으로 완화하기 위한 프레임워크를 제공해야 한다.

특정 ATMP에 대한 RMP를 수립할 때 중요하게 식별되었거나 잠재적인 위해성과 중요한 누락 정보에 대하여 포괄적인 과학적 고려가 이루어져야 한다. 이 작업에는 유연성과 상당한 창의성이 필요하다는 것이 인정된다. 이러한 목적에 따라 다음의 포괄적인 발생가능한 위해성 목록이 도움이 될 수 있다.

사용자는 본 목록이 관행적인 체크리스트가 아니라 추가적인 고려 사항을 위한 자극제의 역할을 한다는 점에 유의해야 한다. 아래에 제시된 모든 위해성이 ATMP에만 해당하는 것은 아니지만 고려할 위해성 중 가장 관련성이 높다. 위해성 목록은 의약품 제조, 취급, 적용, 임상 추적조사의 통상적인 시간 순서대로 정리되어 있다.

- 생체기증자에 대한 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
  - 조달 전 전처치와 관련된 생체기증자에 대한 위해성(면역억제제, 세포독성항암제, 성장인자 등)
  - 조직(tissue) 채취 여부와 관계없이 채취 중 또는 채취 후에 사용되는 수술적/의료 시술과 관련하여 생체 기증자에게 발생할 수 있는 위해성

- 특히 의약품의 품질 특성과 관련된 환자에 대한 위해성
  - 제조 중에 사용된 세포(및 관련 체액, 생체재료, 생체 분자)의 기원 종(species of origin) 및 특성, 수행된 안전성 시험
  - 유전자치료제 벡터의 특성
  - 제조에 사용되는 생물학적 활성 물질(예: 효소, 항체, 사이토카인, 혈청, 성장인자, 항생제)
  - 비생리적 단백질과 해당 단편을 기준으로 정의된 구성, 안정성, 생물학적 활성, 순도 측면에서 완제의약품의 품질 보증 및 특성
  - 전염성 질병(바이러스, 박테리아, 기생충 감염 및 침입, 악성 질환 및 기타)과 관련된 위해성

- 의약품의 보관 및 유통과 관련된 환자의 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
  - 보관, 냉동, 해동과 관련된 위해성
  - 냉장 체인 또는 기타 유형의 관리 온도 조건을 위반할 위해성
  - 의약품의 안정성과 관련된 위해성

- 투여 절차와 관련된 환자 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
  - 투여 전에 의약품 준비에 사용된 생물학적 활성 물질(예: 효소, 항체, 사이토카인, 혈청, 성장인자, 항생제)
  - 환자 전처치와 관련된 위해성
  - 관련 의료 또는 외과적 절차(마취, 주입, 수혈, 이식, 이식 또는 기타 적용 방법 등)의 위해성
  - 임상적 추적조사와 관련된 위해성(병용 투여 또는 합병증 치료에 필요한 면역 억제, 진단 절차, 입원 등)

◦ 의약품 투여에 대한 표준 절차의 실수 또는 위반과 관련된 위해성(예: 서로 다른 의료 시설/의료 전문가가 사용하는 상이한 투여 절차 때문에 결과가 달라지는 경우)

• 의약품과 환자의 상호작용과 관련된 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
◦ 원치 않는 면역원성과 그 결과(거부반응(anaphylaxis), 이식편대숙주 질환, 이식편 거부, 과민 반응, 면역 결핍 등)
◦ 환자 세포의 의도적이거나 의도하지 않은 유전자 변형과 관련된 위해성(세포 사멸, 기능 변화, 성장 및/또는 분화 변화, 악성종양)
◦ 호밍(homing), 이식, 분화, 이동, 증식의 초기 및 후기 결과
◦ 유전자치료제에 사용되는 벡터 감염 관련 위해성(벡터 유형, 표적 세포, 지속성, 잠복기 및 재활성화 가능성, 유전 물질이 숙주 유전체에 통합될 가능성, 형질도입유전자의 장기적인 발현, 숙주 유전자의 발현 변화)

• 스캐폴드, 매트릭스, 생체재료와 관련된 위해성(생분해, 기계적 요인 등)

• 환자의 의약품 지속성과 관련된 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
◦ 구조 절차 또는 해독제의 가용성 및 해당하는 위해성
◦ 후기 합병증, 특히 악성종양 및 자가면역
◦ 해당 질병의 진단 또는 치료에 일반적으로 사용되는 이전, 동시 또는 미래 요법이 의약품에 미치는 잠재적인 영향 또는 그 반대의 경우 의약품이 다른 요법에 미치는 영향(예: 추후 면역글로불린 치료를 하게 되는 경우 항체 상호작용을 통해 도입된 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있음)

• 재투여와 관련된 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
◦ 면역 반응 - 거부반응, 중화 항체 등
◦ 반복적인 수술 또는 투여 절차와 관련된 위해성

• 밀접 접촉자에 대한 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
◦ 환경적 위해 평가, 바이러스 배출(virus shedding) 및 그 결과

• 특정한 부모-자녀 위해성, 예를 들어 다음과 같다.
◦ 형질도입유전자에 생식계열 도입 위해성 또는 생식계열의 다른 유전적 변형
◦ 태아 감염(벡터, 생물학적 활성 물질, 세포, 감염체 등)
◦ 수유부의 자녀가 모유를 통해 노출(벡터, 생물학적 활성 물질, 세포, 감염체 등)

### *6.2. 유효성 우려 사항*

• ATMP의 특성과 치료하려는 질병의 특성을 고려하면 시판 전 임상시험이 완료되는 시점에는 제한된 유효성 데이터만 사용할 수 있을 것이다(질병의 느린 역학 및 치료 효과, 희귀질환 등). 따라서 완전한 유효성 평가가 이루어지려면 수년간의 추적조사가 필요할 수 있다. 결과적으로, "실제(real-life)" 환경, 즉 시판 후 단계에서 유효성 프로파일을 추가로 연구해야 하는 상황이 발생할 수 있다.

관련 예시는 다음과 같다.

• 많은 ATMP가 생물체(living organism)를 포함한다. 이러한 ATMP의 유효성은 환자에게 장기간(몇 달, 몇 년, 몇십 년) 투여한 후 변화하는 특성에 따라 달라진다. 즉, 유효성이 증가(예: 관심 유전자의 과발현)하거나 감소할 수 있으며, 환자에게 미치는 결과는 시판 전 임상시험 과정에서 완전히 확립되지 않을 수 있다. 마찬가지로 ATMP의 유효성 상실이 질병 경과와 향후 치료 옵션에 미치는 결과도 완전히 확립되지 않을 수 있다. 수용자의 벡터에 대한 기존 면역과 이후 단계에서 잠재적인 반복 투여로 인한 변화는(각 환자마다 개별 단계를 거침) 그 자체로 유효성과 안전성의 임상적 경과를 변경할 수 있으며, 환자 집단의 이질성을 증가시킬 수도 있으므로 시판 후 추적조사가 필요할 수 있다.

• 새로운 조직이 완전하게 기능하기 위한 시간은 의약품에 따라 다르며 수년이 걸릴 수 있다. 이러한 상황에서 개념입증과 유효성에 대하여 허용가능한 대리방식을 이용한 임상시험의 긍정적인 임상 결과는 시판 허가 부여에 필요한 유효성 근거로 충분할 수 있다.

그러나 임상적 결과변수를 포함한 유효성 프로파일은 시판 후 단계에서 확인해야 할 수 있다.

• 어떤 경우에는 ATMP 사용이 일생에 한 번뿐인 치료(once in a lifetime treatment)가 될 것이라고 예상한다. 시간이 흐르면서 유효성이 지속될 가능성은 장기적인 유효성 추적조사를 통해서만 파악할 수 있다. 이러한 추적조사의 형태와 기간은 의약품의 특성에 따라 달라진다.

• 많은 ATMP의 유효성은 환자의 전처치, 수술, 임상적 추적조사를 포함한 투여 절차의 질에 따라 크게 달라진다. 이는 통제를 받는 시판 전 임상시험 환경과 시판 후 일반적인 의료 환경, 그리고 각종 의료 시설마다 상당히 차이가 클 수 있다. 이러한 문제는 우수한 시판 후 유효성 추적조사시스템을 통해서만 파악하고 해결할 수 있다.

• 수명이 제한된 세포치료제의 경우 유효성의 역학을 모니터링하는 유효성 추적조사시스템이 필요할 수 있다. 이를 통해 의약품의 재적용 필요 여부를 결정하고 임상 실무에서 필요한 재적용 기간을 적절히 반영하는 정보를 생성하는 데 도움이 된다.

### *6.3. 연구 설계 시 고려 사항*

임상시험 및 관찰 연구 설계와 관련된 모든 사항을 고려하는 것은 본 가이드라인의 범위를 벗어난다. 이 챕터에서는 EMEA 과학위원회와 혁신 태스크포스(Innovation Task Force)가 논의한 바와 같이 첨단치료법 개발자들이 겪은 문제들에 대하여 지금까지의 경험을 바탕으로 몇 가지 문제만 살펴본다. 품목허가 신청자(MAA)/품목허가권자(MAH)는 항상 기존 임상 가이드라인, 특히 유럽연합의 의약품 관리 규칙 제3권에 포함된 가이드라인을 참조해야 한다.

ATMP의 경우 일반적으로 시판 허가 시점에 시판 전 임상시험 대상자에 대한 추적조사가 지속되고 있을 가능성이 높다. 이후의 시판 후 연구를 설계할 때 이 점을 항상 고려해야 한다.

*6.3.1. 추적조사를 위한 표본 크기*

법률에서는 필수 안전성 및 유효성 추적조사 조치가 모든 ATMP 수여자들을 대상으로 적용되어야 하는지 여부에 대한 명확한 가이드라인을 제공하지 않는다.

표적 집단(질병)의 역학(epidemiology), 예상되는 위해성 빈도, 안전성 또는 유효성 추적조사를 위해 선택된 결과변수를 바탕으로, 표본 크기는 모든 노출된 환자 또는 정의된 하위 집단을 포함할 수 있다. 노출된 환자의 하위 집단을 사용하는 경우에는 과학적 근거를 제공해야 한다. 희귀의약품에 대해서는 보통 하위 집단이 허용되지 않는다.

표본 크기를 계산할 때 수년에 걸친 추적조사 조사에서는 중도 탈락 가능성이 높다는 점을 고려해야 한다. 이 목적에 따라 EMEA에 과학적 자문을 요청하는 것이 적합할 수 있다.

*6.3.2. 질병의 역학 및 의약품의 효과*

초기 합병증(감염성 질환, 관련 수술 절차와 연계된 합병증)과 후기 합병증(악성 질병, 신생 질병(emerging disease) 등)을 감지하려면 상이한 접근 방식을 사용해야 할 가능성이 높다. 더욱이, 시간이 지나면서 투여된 의약품의 유효성이 점진적으로 증가하거나 감소할 가능성과 함께 고려해야 한다. 연구 설계는 이러한 역학과 개별 환자에 맞게 조정되는 특정 시술 시기, 치료 조정, 실험실 조사가 필요할 수 있는 우수 진료 가이드라인(good medical practice)을 고려해야 한다.

*6.3.3. 임상적 추적조사에 대한 고려 사항*

특정 의약품으로 치료받은 환자에 대하여 특정 실험실 및 임상 조사의 형태로 권장되는 임상적 추적조사를 제품특성요약서(Summary of Product Characteristics, SPC)과 환자용 의약품 설명서(Patient Information Leaflet, PIL)에 기술해야 한다.

이와 같은 권장 사항은 임상시험 환경과 시판 후 환경 모두에서 ATMP로 치료받는 환자의 임상적 추적조사에 대한 기존 일반 가이드라인을 항상 고려해야 한다(부록 I 참조).

안전성 및 유효성 연구는 추가적인 시술과 개입을 제한하기 위해 가능하면 항상 일반적인 임상 관행에 따라 추적조사해야 한다. 이를 통해 특정 가설을 생성하거나 시험하는 데 적합한 시판 후 연구에 대한 관찰 설계를 더욱 광범위하게 사용할 수 있다.

*6.3.4. 생체기증자의 안전성 추적조사에 대한 고려 사항*

조직, 세포 또는 혈액의 생체기증자에 대한 추적조사는 조직은행 또는 혈액은행의 법적 책임이라는 것이 인정된다. 그러나, 해당 ATMP의 생산을 위해 생체기증자의 기증이 필요한 경우 해당 ATMP의 품목허가권자(MAH)는 기증자에 대하여 식별된 위해성을 고려하고 조달하는 시설과의 데이터 교환을 보장하는 방식으로 약물감시 계획을 설계해야 한다. 목표는 의약품 생산이 생체기증자에게 과도한 위해성을 초래하지 않도록 하고 기증자에게 잠복기가 긴 감염병이 발생하는 경우 수여자가 (추적조사시스템을 사용하여) 적절한 선별 검사와 치료를 받을 수 있도록 하는 것이다.

이러한 추적조사의 특정 설계와 기간은 사례별로 결정해야 하며 조달 절차의 특성, 기증자에 대해 확인된 위해성 및 잠재적인 위해성, 기증자의 건강 특성에 비례해야 한다.

이 활동은 대부분의 약물감시 의무와 마찬가지로 서면 계약에 따라 다른 법인에 아웃소싱할 수 있다. 최소한으로, 계약에는 수집할 데이터와 데이터 교환 절차, 시스템 품질 보증, 기증자 추적조사 기간, 양측 책임자가 명시되어야 한다. 이러한 추적조사를 용이하게 하기 위해 추적성 데이터를 사용할 수 있을 것으로 예상된다.

*6.3.5. 밀접 접촉자와 자녀의 안전성 추적조사*



밀접 접촉자와 자녀의 안전성 추적조사가 필요한 경우의 연구를 설계할 때는 타당성이 중요한 특징이다. 따라서 EMEA의 과학적 자문을 받는 것이 강력히 권장된다.

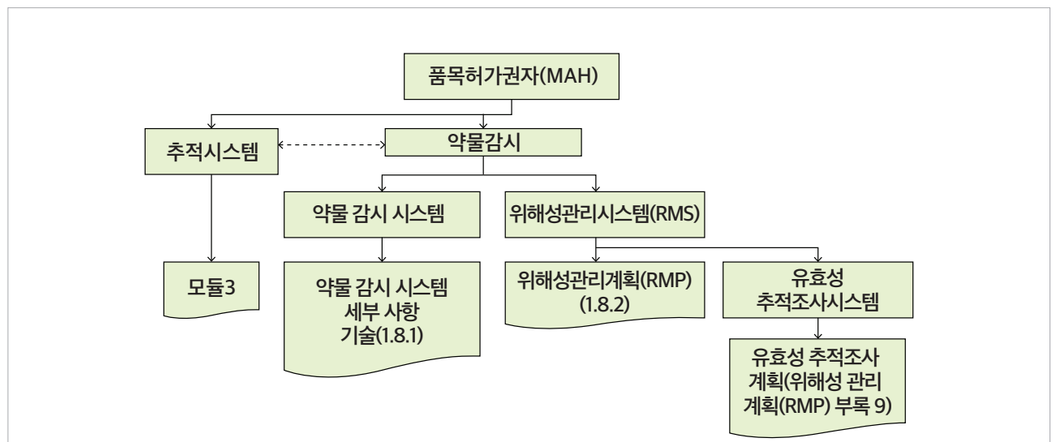



그림 2 | MAH의 ATMP에 대한 시판 후 조사 시스템 및 시판 허가 신청 서류에 대한 설명

## 7. 품목허가권자(MAH)의 약물감시 시스템에 대한 추가 요건

신청자는 의약품 시판 허가 신청의 일부로 신청자의 약물감시 시스템을 자세히 기술하여 제공해야 한다. 자세한 내용은 제9A권의 약물감시 규제 의무 및 약물감시 검사 준수 모니터링에 대한 가이드라인에 설명되어 있다.

ATMP법의 제14조(1)항은 신청자가 시판 허가 신청서에 ATMP의 유효성과 이에 대한 이상반응의 추적조사를 보장하기 위해 구상된 조치를 자세히 설명하도록 요구한다. 해당 의무는 다음 항목으로 이행해야 한다.

1. CTD 모듈 1.8.2에 제출된 RMP의 추가적인 약물감시 활동 및 유효성 추적조사시스템을 기술한다.

2. 추가적인 약물감시 및 유효성 추적조사 활동을 지원하는 데 필요한 약물감시 시스템의 요소에 대해 기술한다. 이 설명은 CTD 모듈 1.8.1에 제출된 약물감시 시스템의 세부 사항 기술에 포함되어야 한다.

또한, ATMP 품목허가권자(MAH)의 약물감시 시스템은 해당하는 경우 다음을 포함해야 한다.

- 품목허가권자(MAH)/품목허가 신청자(MAA)의 제품 특성에 따라 적용되는 다른 감시 시스템과의 데이터 교환 절차(예: 조직 및 세포 감시, 혈액 감시, 의료 기기 감시 - 부록 I의 법률 참고문헌 참조)를 포함한다. 가능한 한 데이터 교환은 전자적으로 수행해야 한다.

- 의약품명 및 배치 번호를 포함하여 생물유래의약품(biological medicinal products)에 필요한 최소한의 정보를 얻는 것을 목표로 하는 보고된 ADR의 추적조사 절차를 포함한다.
- 동일한 품목허가권자(MAH)의 추적성 데이터와 기록 연동이 가능한 데이터베이스 또는 기타 기록 시스템(예: 배치 번호를 통해)을 포함한다.

| **추가적인 약물감시 활동**(모듈 1.8.2 - RMP) | **약물감시 시스템의 요소**(모듈 1.8.1 - 약물감시 시스템의 세부 사항 기술) |
|---|---|
| 안전성 추적조사 - 추적성 데이터를 활용한 레지스트리 연구 | 레지스트리 연구를 지원하는 인프라<br><br>약물감시 및 추적조사 데이터베이스 및/또는 레지스트리 연구에 사용된 기타 기록 시스템 간 기록 연동 |
| 능동 감시 - 안전성과 유효성 추적조사를 위한 감시 지역(sentinel site) | 능동 감시 계획서 이행을 지원하는 인프라<br><br>적절한 경우 관련 질병 등록정보에 대한 지원<br><br>의료 기록 검토 또는 환자 및/또는 의사와의 인터뷰에 참여하는 직원의 가용성 및 자격<br><br>지속적인 위해성-유익성 평가 절차 |
| 관찰연구에 기초한 유효성 추적조사 | 유효성 결정변수가 있는 관찰 연구 지원<br><br>임상 연구, 약물감시, 규제 및 의료 문제에 관여하는 회사 부서 간 협력을 포함한 지속적인 위해성-유익성 평가 절차 |

**표 1 | DDPS에 기술되어야 하는 추가적인 요소 예시**

품목허가권자(MAH)/품목허가 신청자(MAA)는 약물감시 활동 일부를 다른 법인에 아웃소싱할 수 있다. 자세한 내용은 9A권에서 확인할 수 있다.

## 8. ATMP의 위해성 관리 시스템에 대한 추가 요건

유럽위원회는 제14조(2)항에 따라 EMEA의 자문에 따른 시판 허가의 일환으로 위해성 관리 시스템을 구축하고 특정 시판 후 연구를 수행하도록 요구해야 한다. 이 두 가지 요건을 충족하려면 인체용 의약품의 위해성 관리 시스템 가이드라인(Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use)(9A권에 포함)에 따라 EU-RMP를 제출해야 한다.

현재 통합 허가(centralized authorization) 절차를 통해 제출된 새로운 활성 물질이 포함된 모든 의약품은, 달리 정당화되지 않는 한 위해성 관리 시스템에 대하여 기술해야 한다. 대부분의 ATMP에 대해 특정 시판 후 연구를 포함한 위해성 관리 시스템이 요구될 것으로 예상된다. 본 가이드라인에서 다루는 의약품의 범위가 넓고, 이 분야의 신규성과 개발 속도가 빠르기 때문에 신청자는 EMEA에 RMP에 대한 과학적 자문을 구하는 것이 권장된다.



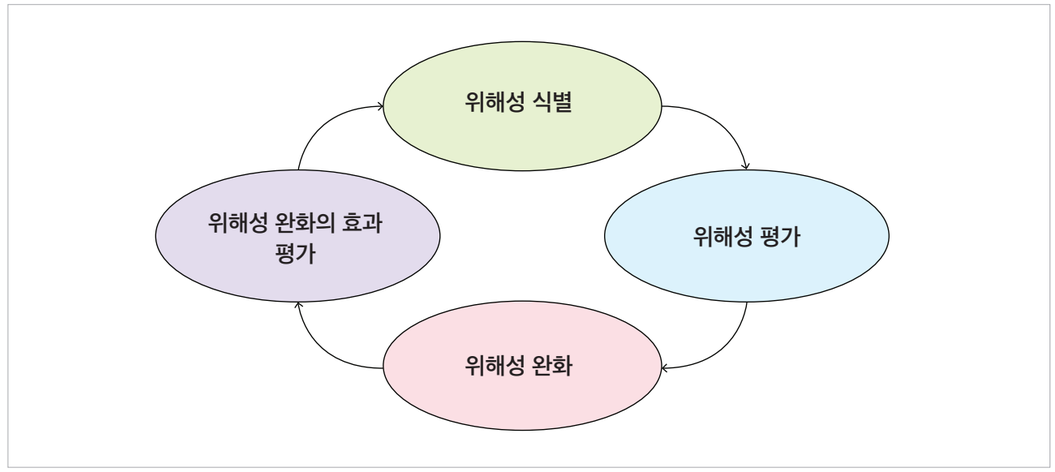



**그림 3 | 기본적인 위해성 관리 주기**

위해성 관리 시스템의 효과 평가와 모든 새로 완료된 연구 결과는 정기적인 최신 안전성정보 보고서(Periodic Safety Update Reports, PSUR)와 제9A권에 따른 EU-RMP의 정기 업데이트에 포함되어야 한다.

인체용 의약품 위해성 관리 시스템 가이드라인(Guideline on Risk Management System for Medicinal Products for Human Use)(제9A권) 중 일부 내용은 특정 ATMP에 적합하지 않을 수 있다는 점을 인정한다. 이 경우 EU-RMP 템플릿에서 적합하지 않은 부분은 과학적 근거에 따라 생략할 수 있다. 그러나, 화학의약품, 생물학적 제제, ATMP의 용어 사이에 유사점이 있는 경우에는 이를 사용해야 한다. 예를 들어 "약효군의 공통적인 작용(pharmacological class effects)"은 특정 유형의 벡터, 세포, 조직, 스캐폴드 또는 매트릭스에 공통적으로 알려진 효과로 표현될 수 있다.

EU-RMP의 내용과 범위는 특정 의약품의 위해성에 비례해야 한다. 시판 허가 신청을 위해 제출한 서류의 다른 부분을 그대로 복사하지 않아야 한다. EU-RMP, 특히 안전성 기준(Safety Specification)에 제공된 정보는 요약 방식으로 제시해야 한다. 추가적인 위해성 완화 활동이 필요한지, 일상적인 활동이 적절한지에 대한 의사 결정을 내릴 수 있도록 EU-RMP 내에 충분한 정보를 제공하는 것이 목표이다. 이는 안전성 문제를 식별하고 관리하기 위한 계획이며 중요한 안전성 문제와 관리에 대하여 신속한 방향을 제시할 수 있는 방식으로 초안을 작성해야 한다.

Regulation (EC) 1394/2007은 2008년 12월 30일 국가 또는 커뮤니티 법률에 따라 커뮤니티 시장에 합법적으로 출시된 ATMP에 대한 과도 기간을 설정하여 해당 규정을 준수했다. 이러한 의약품에 대한 RMP을 제출할 때 안전성 기준에 시판 후 경험이 포함될 것으로 기대한다.

실용적인 이유를 고려하여 유효성 추적조사도 동일한 보고 시스템을 사용하여 관계당국에 보고해야 한다. 유효성 추적조사 관리에는 기존 도구, 즉 EU-RMP를 사용해야 한다. 그와 동시에, 긍정적인 유효성 데이터는 신속 보고 대상이 아니라는 점을 명확히 해야 한다.

EU-RMP은 안전성 및 유효성 추적조사 활동을 자세히 기술해야 한다. 유효성 추적조사시스템은 안전성 및 유효성 데이터가 품질과 과학적 견고성 측면에서 비교 가능한지 확인하기 위해 가능한 한 안전성 추적조사에 사용되는 것과 동일한 인프라를 사용해야 한다.

유효성 추적조사를 위한 연구 계획서와 기타 활동에 대한 자세한 기술은 RMP의 부록 9로 제출해야 한다. 이는 안전성 감시와의 일관성을 유지하고 유효성, 안전성, 약물감시 평가자가 적절하게 평가할 수 있도록 하기 위한 것이다.

PSUR과 해당 평가보고서는 지속적인 누적 유효성 및 안전성 데이터를 내용으로 해야 한다. 이 목적을 위해 PSUR 평가보고서에 특정한 새 챕터를 포함시킬 수 있다. 해당 챕터에서는 기증자 및 밀접 접촉자와 관련된 안전성 데이터도 다루어야 한다.

ATMP의 RMP은 제9A권에 자세히 기술된 위해성관리시스템 요건 외에도 아래 사항을 포함해야 한다.

### *8.1. 안전성 기준*

*8.1.1. EU의 추가 요건*

**ATMP의 특정 위해성**

"EU의 추가 요건"에 있는 새로운 section은 ATMP의 특정 위해성을 고려해야 하며, 6장 "ATMP의 시판 후 감시를 위한 특이적 규칙에 대한 과학적 근거"에서 언급한 사항을 고려해야 한다. 이 section은 EU-RMP의 안전성 기준의 다른 부분에 맞지 않는 위해성에 대한 논의를 다룰 수 있어야 한다. 논의는 다음 순서로 구성해야 한다.

a. 치료의 물류 흐름도(예: 채취, 운송, 제어, 조작, 전처치, 투여, 임상적 추적조사 등)
b. 생체기증자에 대한 위해성(해당되는 경우)
c. 의약품의 품질 특성, 보관, 유통과 관련된 환자에 대한 위해성
d. 투여 절차와 관련된 환자에 대한 위해성
e. 의약품과 환자의 상호작용과 관련된 위해성
f. 스캐폴드, 매트릭스 및 생체재료와 관련된 위해성
g. 환자의 지속적인 의약품 사용과 관련된 위해성
h. 의료 전문가, 간병인, 자녀 및 의약품이나 그 구성 요소 또는 환자와의 기타 밀접 접촉자에 대한 위해성. 해당 내용은 요약 방식으로 제시하고 환경적 위해 평가에 근거해야 한다.

### *8.2. 안전성 기준 요약*

많은 ATMP의 경우 다음의 예시는 중요한 안전성 문제를 나타낼 가능성이 높다.

- 환자 및 밀접 접촉자에게 감염성 병원체 전파
- 이식편 기능 장애 및/또는 거부
- 자가면역 또는 면역원성 반응 유도
- 악성종양 유도
- 의약품 중단 또는 제거 불가능
- 벡터의 휴면 및 재활성화 가능성, 유전 물질이 숙주 유전체로 통합됨, 형질도입유전자의 장기 발현, 숙주 유전자의 발현 변화, 생식세포 통합 가능성



### *8.3. 약물감시 계획(안전성 추적조사 포함)*

일상적인 약물감시 외에도 추가 약물감시 활동을 도입하여 추가로 식별된 위해성을 특성분석하고, 잠재적인 위해성을 조기에 탐지하고, 누락된 정보를 보완할 수 있다. ATMP의 약물감시 계획은 다음을 고려해야 한다.

- 해당되는 경우 일상적인 약물감시의 특정 측면, 예를 들어 자발적 보고의 조정, 대상 보고 추적/조사, 환자/보호자 보고 사용, 실마리정보 탐지를 위한 특정 방법론, PSUR에 대한 추가적인 챕터 등
- 특히 감시 지역 역할을 할 수 있는 몇개의 "우수 센터"에서 ATMP를 사용할 것으로 예상되는 경우 수시로 능동 감시를 실시해야 한다.
- ATMP에 대해서는 실험실 조사를 포함한 특정 임상 추적조사가 SPC에 기술된 정상적인 관행의 일부가 될 것으로 예상된다. 비중재적 시판 후 안전성 연구는 이러한 정상적인 관행으로 이루어지는 실험실 조사의 데이터 사용을 극대화하는 방식으로 설계되어야 한다.
- 임상시험에서 의약품에 노출된 환자에 대한 지속적인 동정적 사용(compassionate use) 및 추적조사를 기술해야 하며 장기 감시/시판 후 안전성 연구 개발의 기초가 되어야 한다. 안전성 추적조사의 기간과 형태는 기존 가이드라인에 따라 사례별로 설정해야 한다.
- 감시 목적을 위한 추적성 데이터 사용(예: 특정 센터에 배포된 의약품 배치의 확립된 레지스트리 및 해당 센터에서 수신한 보고서의 약물감시 데이터베이스와의 기록 연동)
- 품목허가권자(MAH)가 더 이상 존재하지 않더라도 환자의 필수적인 안전성 추적조사를 보장하기 위해 제안된 조치(예: 치료하는 의사에게 임상 추적조사의 필수 사항을 알리는 위해성 완화 환자 주의 카드(patient alert card) 링크, 추가 정보가 있는 웹사이트 등).

### *8.4. 유효성 추적조사 필요성 평가*

이 새로운 챕터는 EU-RMP의 제2부에 포함되어야 한다. 해당 챕터에서는 유효성 추적조사의 과학적 필요성을 다루어야 한다. 그러한 필요성에 대한 근거의 몇 가지 예시는 위의 챕터6.2에 기술되어 있다.

유효성 추적조사의 경우 안전성 추적조사를 위해 이미 수립되었거나 앞으로 수립될 시스템을 최대한 활용하여 자원을 절약하고 그러한 시스템의 성공에 중요한 의료 전문가의 동기를 높여야 한다.

생명을 위협하는 질병에 사용되는 의약품의 '유효성 상실' 또는 '예상보다 낮은 유효성'은 안전성 문제로 간주된다는 점이 중요하다(제9A권 참조). 따라서 이러한 종류의 우려 사항에 대해서는 안전성 추적조사만으로 적절할 수 있다. 유효성 추적조사의 확립은 시판 후 단계에서 의약품의 유효성 프로파일에 대한 추가 연구가 필요한 상황에서만 고려되어야 하며, 이 목적을 위해 안전성 추적조사만 사용하는 것이 부적절할 때에도 고려되어야 한다.

유효성 추적조사는 특정 의약품-질병 조합에 맞게 설계되어야 한다. 따라서 추적조사의 필요성에 대한 논의도 의약품의 적응증과 다양한 사용 방법에 따라 구성되어야 한다.

이 논의에서 유효성 추적조사의 필요성이 확인되면 아래 챕터8.6에 설명된 부록 9를 작성하여 EU-RMP에 첨부해야 한다.

### *8.5. 위해성 완화 계획*

위해성 완화를 위한 기존 도구와 실행 가능한 접근 방식을 기반으로 특정 위해성을 줄이려면 다음 사항을 고려해야 한다.

- 적절한 교육을 받고 경험이 풍부한 임상의에게만 의약품 사용을 제한하고, 전문(공인) 센터에만 통제된 유통 시스템을 포함할 수 있다. 품목허가권자(MAH) 및/또는 회원국 당국이 적절한 의료 기관과 협력하여 센터를 선택하고 인증하는 것도 위해성 완화 계획의 일부가 될 수 있다.
- 특정 위해성 정보 전달(환자 주의 카드, 환자 신분증, 교육 프로그램의 위해성 정보 전달 구성 요소, 정보 제공 동의서, 동의 연령 이전에 치료를 받았거나 나중에 정보가 필요한 모든 수여자가 위해성 정보를 전달받을 수 있도록 하는 계획서 및 메커니즘, 위해성에 처할 수 있는 밀접 접촉자 및 자녀에게 위해성 정보를 전달하는 방법에 대한 수여자용 가이드라인 등)
- 오류 대응 장벽 도입(의약품 설계, 교차 확인, 이중 환자 식별, 2차 소견, 전담팀 등). 이 중 일부는 품목허가권자(MAH)가 단독으로 이행할 수 있고(의약품 설계), 일부는 의료 시설의 협력이 필요하다. 필요성이 확인되면 이러한 장벽을 구현해야 하는 요건이 의약품 사용을 위한 의료 시설 인증의 일부가 될 수 있다.
- 조달, 보관, 취급, 관리, 임상적 추적조사, 환경적 위해성 평가에 따른 보호와 관련하여 의료 전문가 교육
- 지원 인력, 가족, 간병인 교육 - 예를 들어 중요하게 식별되었거나 잠재적인 이상반응의 징후 증상, 임상적 추적조사 절차, 환경적 위해성 평가에 따른 보호 등

*8.5.1. 위해성 완화 조치의 효과*

객관적인 지표(측정 시스템 및 이러한 측정의 평가)를 통해 위해성 완화의 효과를 측정하는 특정 도구는 항상 모든 위해성 완화 활동에 수반되어야 한다. 특정 위해성 완화 활동에 대한 이러한 지표의 예는 다음과 같다.

- 교육 계획이 수립되어 있다면 특정한 교육 계획에 따라 개선되어야 할 대상의 지식과 기술에 대한 테스트가 정기적으로 실시되고 평가되어야 한다.
- 오류 대응 장벽이 도입된 경우(예: 의약품 설계), 오류에 대한 능동 감시는 장벽의 효과에 대한 매트릭스로 사용될 수 있다.
- 유통 관리를 이행하는 경우 추적성 데이터를 사용하여 환자에게 전달되는 의약품의 실제 경로를 평가할 수 있다.

### *8.6. 유효성 추적조사 계획 (RMP 부록 9)*

이 부록은 RMP의 제2부에서 필요성이 확인될 때 유효성 추적조사의 세부 사항을 기술해야 한다. 해당 문서는 다음의 구조를 사용하는 것이 권장된다.

*8.6.1. 유효성 추적조사에 대한 과학적 근거*

유효성 추적조사의 필요성에 대한 평가에 따라, 이 챕터에서는 선정한 시스템 설계의 근거를 논의해야 한다.



임상시험에서 의약품에 노출된 환자에 대한 지속적인 동정적 사용 및 추적조사를 기술해야 하며 장기 유효성 연구 개발의 기초가 되어야 한다. 유효성 추적조사의 기간과 형태는 기존 가이드라인에 따라 사례별로 설정해야 한다.

*8.6.2. 유효성 추적조사를 위한 연구 계획서 개요*

약물감시 계획에서 안전성 추적조사에 사용되는 표 형식과 일관성을 위해 아래 표를 사용하는 것이 권장된다.

| 연구 | 계획서 버전 | 계획서 상태 | 중간 데이터 제출 예정일 | 최종 데이터 제출 예정일 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |

**표 2 | 유효성 추적조사를 위한 연구 계획서 개요 템플릿**

*8.6.3. 유효성 추적조사 연구의 세부 계획서*

위의 개요 표에 나열된 모든 계획서를 포함해야 한다. 제출 시 계획서가 준비되어 있지 않은 경우라면 적어도 초안(개요)을 포함해야 한다.

시판 후 연구에서는 중재 설계와 관찰 설계를 모두 사용할 수 있다. 계획서 초안을 작성할 때는 위의 6.2 및 6.3에 나열된 사항 외에도 다음 사항을 고려해야 한다.

- 해당되는 경우 유효성 연구에 대한 기존 가이드라인을 따라야 한다.
- 시판 후 관찰 연구의 설계는 환자에 대한 기존 또는 권장되는 임상 추적조사를 기반으로 해야 한다.
- 실제 효과(임상 모니터링, 실험실 모니터링, 생체지표)를 반영하여 더 광범위한 결과변수를 고려해야 한다. 필요하지 않은 한 대리지표를 사용하지 않아야 한다.
- 유효성 추적조사를 위해 중단 이유와 재투여 또는 치료 재개 사례에 특히 관심을 가져야 한다.
- 장기 유효성 연구는 일반적으로 비교 설계여야 한다. 비교 대상의 선택이나 부족은 정당화되어야 한다. 시간이 지나면서 발생하는 치료 기준의 변화가 이러한 연구 수행에 영향을 미칠 수 있다는 점은 인정된다. 이는 관련 보고서(예: PSUR, 연례 안전성 보고서(Annual Safety Reports), EU-RMP 업데이트)의 일부로 주기적으로 규제 기관과 논의해야 한다.

## 9. ATMP의 시판 후 감시에서 규제 도구 사용

통합 절차를 통해 허가된 의약품에 대한 다양한 시판 후 약물감시 기준을 관리하는 데 사용할 수 있는 도구가 많다. 여기에는 확약서, 사후관리, 조건부 승인 또는 특정 의무가 있는 예외적인 상황에서의 승인 및 연간 재평가가 포함되며 여러 보고 의무도 있다(신속 및 정기 보고서, EU-RMP 업데이트, 규제 기관이 요청한 다양한 특별 보고서, 일몰 조항 보고 등).

이러한 도구의 사용은 의약품에 대한 공통 규칙에 따라야 한다. 모든 도구는 적절한 용도가 있으며 효과적인 조합은 의약품의 시판 후 유익성-위해성 관리의 높은 품질을 보장해야 한다. 규제 기관과 품목허가권자(MAH)는 다양한 도구의 사용 시 일관성을 보장해야 한다. 시판 후 감시 분야에서 연성 규제 및 경성 규제(법적 집행력 있는) 간의 일관성은 다음 그림으로 나타낼 수 있다.

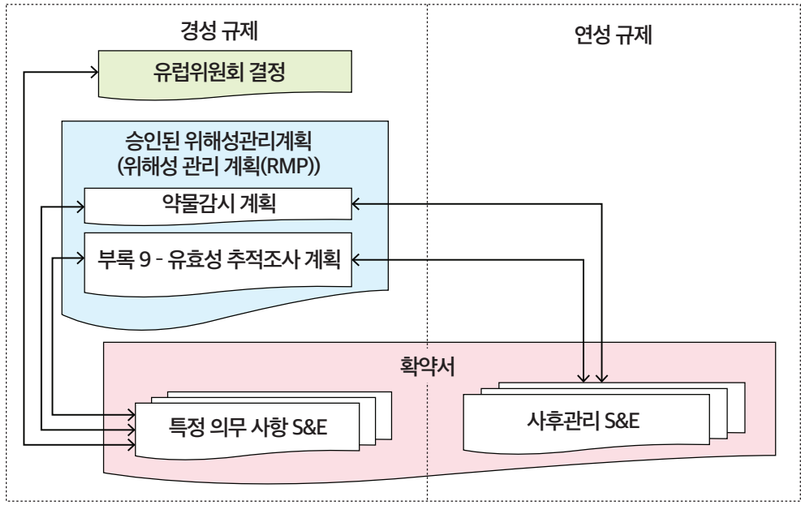



그림 4 | ATMP의 시판 후 감시에서 다양한 도구의 (병렬) 사용에서 일관성이 필요한 이유에 대한 설명

## 10. 약물감시 정보의 전자적 교환

ICH E2B(M)에서 개별 이상사례 보고(Individual Case Safety Report, ICSR)에 대해 설정한 일부 데이터 필드의 길이와 그에 따른 EudraVigilance Medicinal Product Dictionary(EVMPD)의 일부 필드 길이가 ATMP의 요구에 충분하지 않을 수 있다는 점이 인정된다. 그와 동시에 추가 필드에 대한 필요성도 고려해야 한다. 당국의 업무 규칙과 검증 절차는 ATMP의 ICSR이 다른 의약품 유형의 ICSR과 명확하게 구분/분리될 수 있도록 해야 한다는 점이 인정된다.

EMEA는 약물감시 시스템 이해관계자와 이 사안을 해결하고 약물감시 시스템 웹사이트를 통해 사용자에게 정보를 제공한다. 이후 국가 규제당국은 이해관계자와 전자 보고 시스템에 미치는 결과를 해결한다.



## 11. 규정 준수 모니터링

EMEA 및 의약품 관련 국가 규제당국은 약물감시 의무 준수를 모니터링 해야한다. 이는 다양한 내부 과정과 약물감시 검사를 수행하여 보장된다. 자세한 내용은 9A권에서 확인할 수 있다.

EMEA는 유럽위원회에 RMP을 포함한 불이행에 대해 알려야 한다 (ATMP법의 제14(3)조). 유럽위원회는 Commission Regulation 658/2007에 따라 특정 품목허가권자(MAH)의 의무 위반에 대해 금전적 처벌을 내릴 수 있다. 또한 의약품의 유익성-위해성이 손상된 것으로 밝혀지면 시판 허가가 정지될 수 있다.

## 12. 개인 데이터 보호 문제

추적조사시스템, 위해성 완화 계획, 추적조사시스템은 개인 데이터에 접근할 수 있어야 한다. 개인 데이터 처리 및 해당 데이터의 자유로운 이동과 관련된 개인보호에 관한 1995년 10월 24일 유럽의회 및 이사회 지침 Directive 95/46/EC에는 본 가이드라인에 기술된 시스템의 실행하도록 하는 조항이 포함되어 있다.

지침 Directive 95/46/EC는 특정 상황을 제외하고 건강과 관련된 개인 데이터 처리를 금지한다.

1. (회원국의 법률에서 달리 규정하는 경우를 제외하고) 데이터 주체의 명시적 동의; 또는
2. 데이터 주체의 중대한 이익을 보호하기 위해 처리가 필요한 경우, 데이터 주체가 신체적으로 또는 법적으로 동의할 수 없는 경우;
3. 데이터가 예방 의학, 진단의 범위로 처리될 때, 치료 또는 치료 제공 또는 의료 서비스 관리를 위해 처리가 필요할 때, 해당 데이터가 국가법 또는 국가 관계기관이 정한 규칙에 따라 직업적 비밀 유지 의무가 있는 의료 전문가 또는 동등한 비밀 유지 의무가 있는 다른 사람에 의해 처리되는 경우; 또는
4. 가이드라인에서 회원국이 상당한 공익을 이유로 위에 명시된 사항 외에도 면제를 규정할 가능성을 예견한 경우. 이는 국가법 또는 감독 당국의 결정에 따라 이루어질 수 있다.

ATMP법은 모든 회원국에 직접 적용되며 자기집행된다. 제14조(유효성 및 이상반응에 대한 시판 후 추적조사 및 위해성 관리)와 제15조(추적성)의 요건은 개인 데이터 보호와 관련하여 국가 차원에서 모든 단일 조항에 우선하는 "우선 조항"을 나타내며, 지침 Directive 95/46/EC의 조항을 준수한다.

지침 Directive 95/46/EC에서 규정한 개인 데이터의 합법적 처리에 대한 기본 원칙을 준수해야 한다. 개인 데이터의 모든 처리는 합법적이고 관련된 개인에게 공정해야 한다. 특히 데이터는 처리 목적과 관련하여 적절하고 관련성이 있어야 하며 과도하지 않아야 한다. 이러한 목적은 명시적이고 합법적이어야 하며 데이터 수집 시 결정되어야 한다. 수집 이후의 처리 목적은 원래 명시된 목적과 양립할 수 없다.

이러한 법적 상황에 따라 ATMP에 대한 적절한 안전성 및 유효성 추적조사시스템과 위해성관리시스템을 수립하는 데 법적 장애물이 없어야 한다. 이러한 시스템은 공익을 위한 것으로 법적으로 요구되며 치료나 처치를 제공하는 데 필요하고 직업적 비밀을 유지하는 (의료)전문가가 처리해야 하며, 품목허가권자(MAH)가 주관해야 한다.

품목허가권자(MAH)는 합법적 처리 원칙을 따라야 한다. 예를 들어, 직업적 비밀 유지 의무가 있는 직원에게만 데이터 접근을 엄격히 제한하고, 데이터는 수집된 목적으로만 사용해야 한다. 다른 용도로 데이터를 사용하는 것(예: 마케팅 용도)은 불법이다.

데이터 개인 정보 보호법을 준수하는 다양한 아웃소싱 및 계약 모델은 무한한 가능성이 있다. 이러한 시스템은 비용이 많이 들 수 있지만 실현 가능하며 법적 관점에서 확실히 가능하다는 점이 인정된다.

## 부록 I – 관련 법률 및 가이드라인

### *관련 법률*

- 인간에게 사용되는 의료 제품에 관련한 공동체법에 관한 지침 (Directive 2001/83/EC) 및 인간에게 사용되는 의약 제품의 약리 감시에 관련해 인간과 동물용인 의약 제품의 허가와 감독을 위한 공동체 절차를 규정하고 유럽 의약국의 설정에 관한 규칙 (Regulation (EC) 726/2004)
  (Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Regulation (EC) No 726/2004 for Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency)
- Directive 2001/83/EC의 부록 I 중에서 제4부 – 첨단치료의약품
  (Annex I of the Directive 2001/83/EC, particularly Part IV – Advanced Therapy Medicinal Products)
- 인간 조직 및 세포의 기증, 조달, 검사, 처리, 보존, 보관, 유통에 대한 품질 및 안전성 기준 수립 지침 (Directive 2004/23/EC) 및 하위 지침 (Daughter directives 2006/86/EC)
  (Directive 2004/23/EC and daughter Directive 2006/86/EC on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells)
- 인간 혈액 및 혈액 성분의 채취, 검사, 처리, 보관, 유통에 대한 품질 및 안전성 기준 수립 지침 (Directive 2002/98/EC 및 추적성 요건 및 심각한 이상반응 및 이상사례에 대한 통지 관련 하위 지침 (Daughter directives 2005/61/EC) 및 혈액은행에 대한 품질 시스템과 관련된 커뮤니티 표준 및 기준과 관련 하위 지침 (Daughter directives 2005/62/EC)
  (Directive 2002/98/EC setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and daughter directives 2005/61/EC as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events and 2005/62/EC as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments)
- 인체용 의약품에 대한 임상시험 수행 시 임상시험관리기준 (GCP) 이행과 관련된 회원국의 법률, 규정, 행정 조항의 통일화에 대한 지침 (Directive 2001/20/EC)
  (Directive 2001/20/EC 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)
- 능동 이식형 의료기기에 관한 회원국 법률의 조정을 위한 지침 (Directive 90/385/EEC) 및 의료기기에 관한 지침 (Directive 93/42/EEC)을 개정하는 지침 (Directive 2007/47/EC)
  (Directive 2007/47/EC amending Directive 90/385/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices and 93/42/EEC concerning medical devices)



### *관련 가이드라인*

- 유럽연합의 의약품을 규제하는 규칙, 특히 다음의 가이드라인
  - 임상 유효성 및 안전성 가이드라인 (제 3권)
  - 약물감시 가이드라인 (제 9A권)
    - 특히 CHMP의 위해성 관리 시스템에 관한 가이드라인 (EMEA/CHMP/96268/2005)과 RMP 템플릿 포함한 부속서 (http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/19263206en.pdf)
  - 임상시험 가이드라인 (제 10권)
- ATMP에 대한 추가적인 조항이 있는 가이드라인:
  - CPMP/BWP/3088/99: 유전자 전달 의약품의 품질, 전임상 및 임상적 측면에 대한 가이드라인 (CPMP/BWP/3088/99: Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products)
  - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006: 유전자치료제의 환경적 위해성 평가에 대한 과학적 요건 가이드라인 (EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006: Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products)
  - CPMP/BWP/41450/98 인간 체세포 치료의 고려 사항 (CPMP/BWP/41450/98 Points to consider on human somatic cell therapy)
  - CPMP/1199/02 이종 세포치료제의 고려 사항 (CPMP/1199/02 Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products)
  - EMEA/CHMP/GTWP/405681/2006: 유전자 변형 세포가 포함된 의약품의 품질, 전임상 및 임상적 측면에 대한 가이드라인 개발에 대한 개념 문서 (EMEA/CHMP/GTWP/405681/2006: Concept paper on the development of a guideline on the quality, preclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells)
  - EMEA/CHMP/410869/2006 인체 세포 기반 의약품에 대한 가이드라인 (EMEA/CHMP/410869/2006 Guideline on human cell-based medicinal products)
  - CHMP/GTWP/60436/07 유전자치료제를 투여받은 환자의 추적조사 관찰에 대한 가이드라인 (2008년 5월 협의를 위해 공개) (CHMP/GTWP/60436/07 Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (Released for Consultation May 2008))
  - ICH 고려 사항 - 유전자 치료 벡터의 의도치 않은 생식세포 삽입 위해성을 해결하기 위한 일반 원칙 (2006) (ICH Considerations – General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (2006))
  - CHMP/CPWP 논의에 따른 초안: 세포 기반 의약품에 대한 시판 후 감시에 대한 가이드라인 (Draft under CHMP/CPWP discussion: Guidance on the post-marketing surveillance for cell-based medicinal products)
  - CHMP/CPWP 논의에 따른 초안: 이종 세포치료제에 대한 가이드라인 (Draft under CHMP/CPWP discussion: Guideline on xenogeneic cell therapy medicinal products)
  - 예상되는 첨단치료의약품의 추적성에 대한 유럽위원회 가이드라인 (Expected European Commission Guideline on traceability of advanced therapy medicinal products)
  - 개발 중인 초안 - 첨단치료의약품 임상시험에 대한 임상시험관리기준 (Draft under development – Good Clinical Practice on clinical trials with advanced therapy medicinal products)

◦ 복합 의약품의 경우 의료기기 MedDEV, 특히 의료기기 감시 시스템에 대한 MedDEV 2.12/1 rev.5에 대한 가이드라인도 고려한다.

추가로 유용한 정보는 유럽위원회 웹사이트에서 확인할 수 있다. - DG Enterprise(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals. htm) 및 EMEA(www.emea.europa.eu).



Key Issue
제48호

# 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사제도 운영 현황

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」은 재생의료 시장에서 줄기세포 등을 활용한 첨단재생의료와 첨단바이오의약품의 전 주기 안전관리체계 및 기술발전의 토대를 마련하기 위해 2019년 9월에 제정되어 2020년 8월부터 지난 4년간 시행해 왔다. 첨단바이오의약품 기술 개발이 활성화되어 새로운 의료 패러다임이 등장함에 따라 미충족 수요가 큰 희귀·난치성 질환자에게 새로운 희망을 선사할 뿐만 아니라, 만성 질환 치료, 노화 관련 질병의 치료 등 국민들의 삶의 질 향상에 중요한 역할을 할 것으로 기대하고 있다. 국내 첨단바이오의약품 기술 개발 성장과 동시에 개발부터 제품화 그리고 허가 후 사용까지, 전 주기에 걸쳐 안전관리를 강화하기 위해 원료 세포 채취부터 세포별 안전 품질관리체계를 구축하고 투여 후 지연성 이상사례 발생 여부 등 안전성을 추적조사하는 장기추적조사제도가 시행되고 있다. 이번 호 Key Issue에서는 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 법령 및 가이드라인 제·개정 현황을 통해 최신 개정 현황과 운영 실태를 살펴보고, 2024년 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사 제도를 중심으로 첨단바이오의약품의 안전성과 효과성을 뒷받침하는 핵심 기관인 첨단바이오의약품 규제과학센터를 소개하고자 한다.

## □ 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 법령 및 가이드라인 제·개정 현황

### 1) 2024년에 제·개정된 첨단바이오의약품 관련 법령

#### ①「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」

2024년 10월 22일 개정된「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」(이하 첨단재생바이오법)에서는 제23조와 제42조를 중심으로 주요 내용이 수정되었다. 개정이유로는 마약류수출입업자 등의 결격사유 중 '금고 이상의 형을 선고받은 자'에 집행유예를 선고받은 자도 포함됨을 명확히 하기 위하여 금고 이상의 실형을 선고받은 경우와 집행유예를 선고받은 경우를 구분하여 규정하고, '금고 이상의 형의 집행유예를 선고받은 경우'에 대해서는 그 유예기간 중에 있는 사람을 결격사유로 명시함으로써 국민의 법 적용에 대한 예측가능성을 높이고 불합리한 규정을 개선하기 위함이다.

주요 개정내용으로는 제23조에서 기존에는 특정 범죄 경력자를 배제하기 위해 '집행이 종료되지 않았거나 집행을 받지 아니하기로 확정되지 않은 자'로 규정된 부분이 개정되어, 법적 표현이 보다 명확해지고 구체화되었다. 한편, 제42조에서는 허가 취소와 업무정지 요건에 대한 조항이 변경되었다. 기존에는 제23조제1항제1호부터 제5호까지만 적용 대상으로 했지만, 이번 개정을 통해 제23조의 모든 항목뿐만 아니라 제4조와 제4조의2도 추가되어 적용 범위가 확장되었다.(표 1)

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」
[시행 2024. 10. 22.] [법률 제20512호, 2024. 10. 22., 타법개정]

| 개정 전 (2024. 2. 20.) | 개정 후 (2024. 10. 22.) |
|---|---|
| **제23조(첨단바이오의약품의 제조업허가 등)** ① ~ ⑤ (생 략) | **제23조(첨단바이오의약품의 제조업허가 등)** ① ~ ⑤ (현행과 같음) |
| ⑥ 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 첨단바이오의약품의 제조업이나 위탁제조판매업에 대한 허가를 받거나 신고를 할 수 없다. | ⑥ 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 첨단바이오의약품의 제조업이나 위탁제조판매업에 대한 허가를 받거나 신고를 할 수 없다. |
| 4. 이 법 및 「약사법」·「마약류 관리에 관한 법률」·「보건범죄 단속에 관한 특별조치법」·「의료법」·「형법」 제347조(거짓으로 약제비를 청구하여 환자나 약제비를 지급하는 기관 또는 단체를 속인 경우에만 해당한다. 이하 같다), 그 밖에 약사에 관한 법령을 위반하여 금고 이상의 형을 선고받고 집행이 종료되지 아니하였거나 집행을 받지 아니하기로 확정되지 아니한 자 | 4. 이 법 및 「약사법」·「마약류 관리에 관한 법률」·「보건범죄 단속에 관한 특별조치법」·「의료법」·「형법」 제347조(거짓으로 약제비를 청구하여 환자나 약제비를 지급하는 기관 또는 단체를 속인 경우에만 해당한다. 이하 같다), 그 밖에 약사에 관한 법령을 위반한 죄를 범하여 금고 이상의 실형을 선고받고 그 집행이 끝나거나(집행이 끝난 것으로 보는 경우를 포함한다) 집행이 면제되지 아니한 사람 |
| <신 설> | 4의2. 제4호의 죄를 범하여 금고 이상의 형의 집행유예를 선고받고 그 유예기간 중에 있는 사람 |
| **제42조(허가 등의 취소와 업무정지 등)** ① (생 략) | **제42조(허가 등의 취소와 업무정지 등)** ① (현행과 같음) |
| ② 식품의약품안전처장은 첨단바이오의약품의 제조업자, 수입자, 품목허가를 받은 자, 인체세포등 관리업자, 세포처리시설이 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 그 허가나 신고수리의 취소 또는 위탁제조판매업소나 영업소 폐쇄(제27조제1항에 따라 신고한 경우만 해당한다. 이하 제43조에서 같다), 품목제조 금지나 품목수입 금지를 명하거나 1년의 범위에서 이 법에 따른 업무의 전부 또는 일부의 정지를 명할 수 있다. 다만, 제1호에 해당하는 경우에는 그 허가를 취소하여야 한다. | ② 식품의약품안전처장은 첨단바이오의약품의 제조업자, 수입자, 품목허가를 받은 자, 인체세포등 관리업자, 세포처리시설이 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 그 허가나 신고수리의 취소 또는 위탁제조판매업소나 영업소 폐쇄(제27조제1항에 따라 신고한 경우만 해당한다. 이하 제43조에서 같다), 품목제조 금지나 품목수입 금지를 명하거나 1년의 범위에서 이 법에 따른 업무의 전부 또는 일부의 정지를 명할 수 있다. 다만, 제1호에 해당하는 경우에는 그 허가를 취소하여야 한다. |
| 4. 제23조제6항제1호부터 제5호까지의 어느 하나에 해당하는 경우(제5호의 경우 수입자로 한정한다). 다만, 법인의 대표자가 같은 규정의 어느 하나에 해당하게 된 경우로서 6개월 이내에 그 대표자를 개임(改任)한 경우는 제외한다. | 4. 제23조제6항제1호부터 제4호까지, 제4호의2 또는 제5호에 해당하는 경우(제5호의 경우 수입자로 한정한다). 다만, 법인의 대표자가 같은 규정의 어느 하나에 해당하게 된 경우로서 6개월 이내에 그 대표자를 개임(改任)한 경우는 제외한다. |

**표 1 | 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 신구법비교표(일부 발췌)**

## ② 첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준

2024년 8월 21일 개정된 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」은 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제32조에서 장기추적조사계획 수립 시 조사대상자의 수와 모집기간 등에 대한 세부 사항이 포함되지 않아 일관된 계획 수립에 어려움이 있었던 문제를 보완하기 위해 개정되었다. 또한, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29조에 따라 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품의 지정 해제 절차 및 방법에 대한 세부 사항을 마련하고자 해당 고시가 개정되었다.



주요 개정내용으로 장기추적조사계획에 포함해야 하는 세부 사항 구체화, 장기추적조사 대상 지정 해제 요건 및 절차 등 마련, 상위 법령(「첨단재생바이오법 시행령」(대통령령) 제41조제4항) 개정에 따라 장기추적조사계획 및 결과 등의 접수·검토 업무를 첨단바이오의약품 규제과학센터로 일원화 하는 내용이 포함되어 있다. "시행령"을 "영"으로, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」을 "총리령"에서 "규칙"으로 개정하였다. 해당 내용은 신구법비교표에서 제외하였다.(표 2)

「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」
[식품의약품안전처 제2024-47호, 2024. 8. 21., 일부개정]

| 개정 전 (2020. 9. 7.) | 개정 후 (2024. 8. 21.) |
|---|---|
| **제3조(장기추적조사계획의 수립)** ① 총리령 제32조제1항제6호에 따라 장기추적조사계획에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다. | **제3조(장기추적조사계획의 수립)** ① 규칙 제32조제1항 각 호에 따라 장기추적조사계획에 포함되어야 하는 사항의 세부 내용은 다음 각 호의 구분과 같다. |
| 1. 조사 목적 및 기간 | 1. 조사대상자에 관한 사항: 조사대상자 선정기준 및 제외기준, 조사대상자의 수, 조사대상자의 모집기간, 조사대상자의 동의서 서식 |
| 2. 시행령 제31조제1항에 따라 보고해야 하는 중대한 이상사례, 이상사례 모니터링 및 평가·보고방법 | 2. 조사의 범위 및 항목에 관한 사항: 조사목적, 조사기간, 안전성 평가항목, 필요한 경우 유효성 평가항목, 평가항목 설정 근거 |
| 3. 환자 동의서 서식 | 3. 조사의 절차 및 방법에 관한 사항: 조사일정, 조사항목 조사방법(방문, 전화 등) |
| 4. 환자에게 발생한 피해 보상·배상과 관련된 사항으로서 다음 각 목에서 규정한 사항<br>가. 보험가입 증서(단, 「약사법」제86조의3에 따른 피해구제 대상인 경우는 제외한다)<br>나. 가목에 따른 보상·배상이 되지 않는 경우에 있어 환자에게 보상·배상할 수 있는 규약 | 4. 조사의 평가 및 보고에 관한 사항: 평가변수, 이상사례(영 제31조제1항에 따라 보고해야하는 중대한 이상사례 포함)와 약물이상반응의 보고기준·방법, 이상사례와 약물이상반응의 평가기준·방법, 자료 분석방법 |
| <신 설> | 5. 임상시험 실시기관 또는 의료기관 등과의 협력에 관한 사항 |
| <신 설> | 6. 조사대상자에게 발생한 피해 보상·배상과 관련된 사항으로서 다음 각 목에서 규정한 사항<br>가. 보험가입 증서(다만, 「약사법」 제86조의3에 따른 피해구제 대상인 경우는 제외한다)<br>나. 가목에 따른 보상·배상이 되지 않는 경우에 있어 환자에게 보상·배상할 수 있는 규약 |
| <신 설> | 7. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제1항제10호에 따른 임상시험 계획서(「약사법」 제34조제1항에 따라 임상시험계획 승인을 받은 경우에만 해당한다) |
| ② 제1항제3호의 환자 동의서 서식에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다. | ② 제1항제1호의 사항 중 조사대상자의 수 및 조사대상자의 모집기간의 경우에는 다음 각 호의 구분에 따라 정한 사항을 고려할 수 있다. |

**「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」**
[식품의약품안전처 제2024-47호, 2024. 8. 21., 일부개정]

| 개정 전 (2020. 9. 7.) | | 개정 후 (2024. 8. 21.) |
|---|---|---|
| 1. 장기추적조사 및 투여 대상자 등록의 배경 및 목적 | | 1. 조사대상자의 수: 대상 질병 또는 질환의 유병률, 해당 첨단바이오의약품의 특성 및 임상시험기간 동안 발생한 이상사례 및 약물이상반응(임상시험 중 임상 약리시험의 경우에는 시험모집단, 시험 설계 내용 등으로 한다) |
| 2. 장기추적조사 참여 대상 | | 2. 조사대상자의 모집기간: 다음 각 목의 구분에 따른 기간<br>가. 줄기세포치료제: 최초로 판매·공급한 날을 기준으로 3년 이상<br>나. 유전자치료제: 최초로 판매·공급한 날을 기준으로 5년 이상<br>다. 동물의 조직·세포 등을 포함하는 첨단바이오의약품: 최초로 판매·공급한 날을 기준으로 10년 이상 |
| <신 설> | | ③ 제1항제1호에 따른 조사대상자의 동의서 서식에는 다음 각 호의 사항이 포함되어야 한다.<br>1. 장기추적조사 및 투여 대상자 등록의 배경 및 목적<br>2. 장기추적조사 참여 대상<br>3. 장기추적조사 방법 및 기간<br>4. 장기추적조사에 따른 이익, 보상, 비용<br>5. 발생 가능한 이상사례<br>6. 인체유래물 보관 및 폐기<br>7. 자발적 조사 참여 및 중지 안내<br>8. 장기추적조사 참여 및 투여내역 등록에 대한 동의 여부<br>9. 개인정보 수집, 이용 및 제공 동의 여부 및 비밀 보장<br>10. 기타 장기추적조사 관련 문의사항 안내 전화번호 |
| <신 설> | ▶ | ④ 품목허가를 받은 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품이 다음 각 호 모두에 해당하는 경우에는 제1항제1호에 따른 조사대상자에 해당 의약품에 대하여 임상시험계획을 승인받아 실시한 장기추적조사의 조사대상자를 포함하여 장기추적조사계획을 수립할 수 있다.<br>1. 「약사법」 제34조제1항에 따라 임상시험계획 승인을 받아 장기추적조사를 실시하고 있거나 실시한 경우<br>2. 품목허가를 받은 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품과 임상시험계획을 승인받아 장기추적조사를 실시한 의약품의 주성분과 그 함량, 효능·효과, 용법·용량이 동일한 경우 |
| **제4조(장기추적조사계획의 제출 등)** ① 시행령 제30조제1항에 따라 장기추적조사 실시자가 장기추적조사계획을 수립하거나 제5항에 따라 통보받은 장기추적조사계획을 변경하려는 경우에는 별지 제1호서식의 장기추적조사(변경)계획서(전자문서를 포함한다)에 다음 각 호의 서류(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. | | **제4조(장기추적조사계획의 제출 등)** ① 영 제30조제1항에 따라 장기추적조사 실시자가 장기추적조사계획을 수립하거나 제5항에 따라 통보받은 장기추적조사계획을 변경하려는 경우에는 별지 제1호서식의 장기추적조사(변경)계획서(전자문서를 포함한다)에 다음 각 호의 서류(전자문서를 포함한다)를 첨부하여 법 제32조제1항에 따른 첨단바이오의약품 규제과학센터(이하 "규제과학센터"라 한다)의 장에게 제출하여야 한다. |
| 2. 장기추적조사를 실시하는 의료기관과의 장기추적조사 이행 계약서 서식. | | 2. 장기추적조사 실시 의료기관과의 장기추적조사 이행 계약서 서식. |

**「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」**
[식품의약품안전처 제2024-47호, 2024. 8. 21., 일부개정]

| 개정 전 (2020. 9. 7.) | | 개정 후 (2024. 8. 21.) |
|---|---|---|
| ② 식품의약품안전처장은 법 제32조제1항에 따른 규제과학센터(이하 '규제과학센터'라 한다)의 장에게 제1항에 따라 제출된 장기추적조사계획 등에 대한 검토를 의뢰할 수 있다. | | ② 규제과학센터의 장은 제1항에 따라 장기추적조사계획이 제출된 날로부터 30일 이내에 제출인에게 별지 제2호서식의 장기추적조사(변경)계획서 검토 결과를 통보해야 한다. |
| ③ 제2항에 따라 장기추적조사계획 등에 대한 검토를 의뢰받은 규제과학센터의 장은 그 검토결과를 30일 이내에 식품의약품안전처장에게 보고하여야 한다. | | ③ 규제과학센터의 장은 제1항에 따라 제출된 장기추적조사계획에 보완이 필요한 경우에는 상당한 기간을 정하여 장기추적조사계획을 제출한 자에게 보완을 요구할 수 있다. 이 경우 보완에 소요되는 기간은 해당 처리기간에 산입하지 아니한다. |
| ④ 식품의약품안전처장은 제1항에 따라 제출된 장기추적조사계획에 보완이 필요한 경우에는 상당한 기간을 정하여 장기추적조사계획을 제출한 자에게 보완을 요구할 수 있다. 이 경우 보완에 소요되는 기간은 제1항 및 제5항에 따른 결과 통보까지의 처리기간에 산입하지 아니한다. | | ④ 규제과학센터의 장은 제2항에 따라 장기추적조사(변경)계획서 검토 결과를 통보하는 경우 그 사실을 식품의약품안전처장에게 알려야 한다. |
| **제9조(장기추적조사 이행·평가 결과보고)** ① 시행령 제30조제3항에 따라 보고해야 하는 장기추적조사 이행·평가 결과는 다음 각 호의 사항을 포함하여야 한다. | | **제9조(장기추적조사 이행·평가 결과보고)** ① 영 제30조제3항에 따라 보고해야 하는 장기추적조사 이행·평가 결과는 다음 각 호의 사항을 포함하여야 한다. |
| <신 설> | ▶ | ③ 규제과학센터의 장은 제출된 장기추적조사 이행·평가 결과를 검토하여 필요한 경우 시정 또는 보완을 요구할 수 있다. |
| <신 설> | | **제9조의2(장기추적조사 대상 지정 해제 요건)** ① 영 제29조제2항에서 "장기추적조사를 지속할 필요가 없다고 인정하는 경우"란 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품에 대하여 법 제30조제2항에 따라 수립된 장기추적조사계획에 따라 장기추적조사를 실시한 결과, 다음 각 호의 어느 하나에 해당한다고 식품의약품안전처장이 인정한 경우를 말한다.<br>1. 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품에 대한 안전성 정보(지연성 이상사례를 포함한다)가 충분히 확보되고, 그 결과 위해성이 적은 경우<br>2. 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품이 유의성이 있는 치료 효과를 확보하고, 그 결과 전반적으로 유익성이 위해성을 상회한 경우<br>3. 국내에서 투여 이력이 없는 등 기타 식품의약품안전처장이 인정한 경우<br>② 식품의약품안전처장은 첨단바이오의약품의 장기추적조사 대상 지정 해제 여부를 결정하기 위하여 필요하다고 인정하는 경우에는 법 제13조제1항에 따른 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회에 자문을 요청할 수 있다.<br>③ 식품의약품안전처장은 제1항에 따른 장기추적조사 대상 지정 해제 요건의 해당 여부에 대하여 약사법 제18조에 따른 중앙약사심의위원회에 자문을 요청할 수 있다. |

「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」
[식품의약품안전처 제2024-47호, 2024. 8. 21., 일부개정]

| 개정 전<br>(2020. 9. 7.) | | 개정 후<br>(2024. 8. 21.) |
|---|---|---|
| <신 설> | ▶ | **제9조의3(장기추적조사 대상 지정 해제 시 검토자료 및 절차)** ① 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품에 대하여 조사기간이 종료된 경우 그 지정 해제를 검토하기 위한 자료는 다음 각 호와 같다.<br>1. 장기추적조사 이행·평가 결과의 분석 자료(이상사례 보고내용을 포함한다)<br>2. 의약품 특성에 관한 자료<br>3. 국내·외 허가·판매 현황<br>4. 조사기간 동안 안전성 조치 내용<br>5. 정기적인 최신 안전성정보 보고서(임상시험용 첨단바이오의약품의 경우에는 해당 의약품에 대한 정기적인 최신 안전성정보 보고서를 말한다) 및 안전관리책임자의 의견 등 그 밖에 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품에 관한 안전성 정보 평가·분석 자료<br>② 규제과학센터의 장은 장기추적조사 실시자가 제1항의 자료를 첨부하여 제9조에 따른 장기추적조사 이행·평가 결과를 최종보고 한 경우 장기추적조사 대상 지정 해제 검토를 식품의약품안전처장에게 요청할 수 있다.<br>③ 제2항에 따라 장기추적조사 대상 지정 해제 검토를 요청받은 식품의약품안전처장은 제9조의2에 따른 지정 해제 요건에 적합한 경우에는 그 검토 결과를 규제과학센터의 장에게 통보하고, 규제과학센터의 장은 그 내용을 해당 장기추적조사 실시자에게 서면으로 알려야 한다. 다만, 임상시험용 첨단바이오의약품의 경우 식품의약품안전처장이 해당 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사 대상 지정 해제 사실을 서면으로 알려야 한다.<br>④ 식품의약품안전처장은 제2항에 따른 장기추적조사 대상 지정 해제 검토를 위해 제1항에 따라 제출된 자료에 보완이 필요한 경우에는 상당한 기간을 정하여 장기추적조사 실사자에게 보완을 요구할 수 있다. |

표 2 | 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 신구법비교표(일부 발췌)

### ③「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」

2024년 10월 7일 개정된 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」은 동물실험 최소화를 위한 동물대체시험을 활용한 비임상시험자료의 제출을 허용하고, 제조 및 판매증명서의 제출 면제 기준을 마련하기 위해 개정되었다.

주요 개정내용으로는 제조 및 판매증명서 제출 면제에 대한 기준을 명확화(제5조) 하였고, 의약품 품목허가 신청 시 제출하는 비임상시험자료를 동물대체시험 및 경제협력개발기구(OECD) 비회원국에서 실시한 자료까지 인정되는 등의 동물대체시험을 활용한 비임상시험 자료 제출 허용(제16조)하는 내용이 추가되었다. 또한 신속처리 대상으로 지정되지 않은 품목 중 신약 등은 신속하게 심사하여 허가할 수 있는 근거(제21조의2)가 마련되었다.(표 3)

「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」
[식품의약품안전처 제2024-59호, 2024. 10. 7., 일부개정]

| 개정 전<br>(2023. 11. 23.) | | 개정 후<br>(2024. 10. 7.) |
|---|---|---|
| **제2조(정의)** 이 규정에서 사용하는 용어의 정의는 다음 각 호와 같다. | | **제2조(정의)** 이 규정에서 사용하는 용어의 정의는 다음 각 호와 같다. |
| <신 설> | | 5. "신약"이란 「약사법」 제2조제8호에 따른 의약품으로서 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품을 말한다. |
| **제5조(품목허가 신청서의 작성 등)** ① ⑧ (생 략) | | **제5조(품목허가 신청서의 작성 등)** ① ⑧ (현행과 같음) |
| ⑨ 수입품목의 경우에는 규칙 제24조제6항제3호에 따라 다음 각 호에 해당하는 제조 및 판매증명서를 제출하여야 하며 각각의 서류는 신청일로부터 2년 이내에 발행된 것이어야 한다(해당 국가의 발급 관리 체계에 따라 연수의 변경은 인정 가능하다). 다만, 신청 시에 제출하기 어려운 경우에는 그 신청 민원의 처리기한 내 제출할 수 있는 기한을 기재하고 그 제출기한 내에 제출할 수 있으며, 국내에서 비임상시험( 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제9조제1호부터 제3호까지의 어느 하나에 해당하는 자료에 관한 시험을 포함한다) 및 임상시험의 전부 또는 일부를 실시한 세포치료제, 유전자치료제에 대하여는 판매증명서를 제출하지 아니할 수 있다. | | ⑨ 수입품목의 경우에는 규칙 제24조제6항제3호에 따라 제조 및 판매증명서를 제출하여야 하며 각각의 서류는 신청일로부터 2년 이내에 발행된 것이어야 한다(해당 국가의 발급 관리 체계에 따라 연수의 변경은 인정 가능하다). 다만, 신청 시에 제출하기 어려운 경우에는 그 신청 민원의 처리기한 내 제출할 수 있는 기한을 기재하고 그 제출기한 내에 제출할 수 있으며, 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 각 호의 구분에 따른 자료를 제출하지 않을 수 있다. |
| 1. 해당 품목의 제품명, 원료약품 및 그 분량(주성분, 부형제, 색소 등 첨가제가 반드시 기재되어야 한다. 다만, 제2호의 판매증명서에 기재된 경우에는 생략할 수 있다), 제조원 및 소재지 등이 명기된 서류로서 해당 품목을 제조하고 있는 국가에서 적법하게 제조되고 있음을 증명하는 제조증명서 | ▶ | 1. 식품의약품안전처장으로부터 제조 및 품질관리기준에 대하여 적합평가된 제조소에서 제조된 품목의 경우 : 제조증명서 |
| 2. 해당 품목의 제품명, 원료약품 및 그 분량(주성분, 부형제, 색소 등 첨가제가 반드시 기재되어야 한다. 다만, 제1호의 제조증명서에 기재된 경우에는 생략할 수 있다), 제조원, 소재지 등이 명기된 서류로서 해당 품목을 허가하거나 등록 받은 정부 또는 공공기관이 발행한 판매증명서 | | 2. 허가신청 하고자 하는 품목의 제품명, 원료약품 및 그 분량(주성분, 부형제, 색소 등 첨가제가 반드시 기재되어야 한다), 제조자명 및 소재지, 제조의뢰자를 확인할 수 있는 자료를 제출한 경우 : 판매증명서 |
| <신 설> | | 3. 국내에서 비임상시험(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제9조제1호부터 제3호까지의 어느 하나에 해당하는 자료에 관한 시험을 포함한다) 및 임상시험의 전부 또는 일부를 실시한 세포치료제, 유전자치료제 : 판매증명서 |
| **제16조(비임상시험 자료 요건)** ① 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 비임상시험 자료 요건은 다음 각 호와 같다. | | **제16조(비임상시험 자료 요건)** ① 안전성·유효성 심사를 위하여 제출하여야 하는 비임상시험 자료 요건은 다음 각 호와 같다. |
| 2. 독성에 관한 자료 | | 2. 독성에 관한 자료 |

**「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」**
[식품의약품안전처 제2024-59호, 2024. 10. 7., 일부개정]

| 개정 전 (2023. 11. 23.) | | 개정 후 (2024. 10. 7.) |
|---|---|---|
| 가.「비임상시험관리기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 자료로서,「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출하여야 한다. | | 가. 일반사항 :「비임상시험관리기준」(식품의약품안전처 고시)에 의하여 시험한 자료(경제협력개발기구(OECD)의 회원국에서 실시한 실태조사 결과 해당 시험 분야가 비임상시험관리기준에 적합하였음을 확인할 수 있는 자료 포함)를 제출한다. 이 경우 해당 시험 자료는 국제적으로 인정되는 시험법(OECD, ICH 등) 등으로 실시한 비동물 또는 인체 생물학 기반 시험(세포기반시험, 미세생리시스템, 바이오프린팅, 컴퓨터모델링 등) 자료로 대체할 수 있다. |
| 나. 독성시험은 임상시험 투여 경로, 투여 횟수, 제제의 기원과 물리·화학·생물학적 특성을 고려하여 필요한 시험을 수행하여야 한다. | | 나.「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 적합한 자료 또는 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되는 자료를 제출하여야 한다. |
| 다. 가목 및 나목에도 불구하고 첨단바이오의약품 특성상 독성시험기준을 준수하여 독성시험을 실시하는 것이 적합하지 않은 경우, 각 제품의 특성을 반영하여 시험목적에 따라 타당한 시험방법으로 독성시험을 실시할 수 있다. 이 경우 주요 독성시험이「비임상시험관리기준」에 적합한 자료가 아닌 경우 그 사유와 수행상 불가피성이 명백히 인정되어야 한다. | | 다. 독성시험은 임상시험 투여 경로, 투여 횟수, 제제의 기원과 물리·화학·생물학적 특성을 고려하여 필요한 시험을 수행하여야 한다. |
| 라. 다목에 해당하는 경우, 효력시험 등 약리시험에 안전성 관찰항목을 포함하여 함께 수행할 수 있다. 이 경우 시험계획 수립부터 시험결과 및 분석절차에 대한 타당성이 인정되어야 하며, 시험계획에 따라 수행되지 않은 부분이 있다면, 그 내용과 그 결과에 미치는 영향에 대한 분석이 포함되어야 한다. | ▶ | 라. 가목부터 다목까지에도 불구하고 첨단바이오의약품 특성상 독성시험기준을 준수하여 독성시험을 실시하는 것이 적합하지 않은 경우, 각 제품의 특성을 반영하여 시험목적에 따라 타당한 시험방법으로 독성시험을 실시할 수 있다. 이 경우 주요 독성시험이「비임상시험관리기준」에 적합한 자료가 아닌 경우 그 사유와 수행상 불가피성이 명백히 인정되어야 한다. |
| <신 설> | | 마. 라목에 해당하는 경우, 효력시험 등 약리시험에 안전성 관찰항목을 포함하여 함께 수행할 수 있다. 이 경우 시험계획 수립부터 시험결과 및 분석절차에 대한 타당성이 인정되어야 하며, 시험계획에 따라 수행되지 않은 부분이 있다면, 그 내용과 그 결과에 미치는 영향에 대한 분석이 포함되어야 한다. |
| **제17조(비임상시험 자료 심사기준)** ② 유전자치료제의 비임상시험 종류별 수행과 평가의 고려사항은 다음 각 호와 같다. | | **제17조(비임상시험 자료 심사기준)** ② 유전자치료제의 비임상시험 종류별 수행과 평가의 고려사항은 다음 각 호와 같다. |
| 1. 약리작용에 관한 자료 | | 1. 약리작용에 관한 자료 |
| 나. 실험동물을 이용한 시험자료는 실험동물로의 유전자 도입의 효율과 도입 유전자의 구조와 안정성, 실험동물에 도입된 유전자의 기능적 분석 및 실험동물에 대한 유전자 도입 실험결과에 대한 평가를 포함하여야 한다. | | 나. 실험동물을 이용한 시험자료는 실험동물로의 유전자 도입의 효율과 도입 유전자의 구조와 안정성, 시험동물에 도입된 유전자의 기능적 분석 및 유효성에 대한 평가를 포함하여야 한다. |
| 3. 독성에 관한 자료 | | 3. 독성에 관한 자료 |

**「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」**
[식품의약품안전처 제2024-59호, 2024. 10. 7., 일부개정]

| 개정 전 (2023. 11. 23.) | | 개정 후 (2024. 10. 7.) |
|---|---|---|
| 마. 생식·발생 독성시험 : 생식선 및 생식기관에서의 발현 및 발현지속에 관한 자료가 요구된다. 생식선 및 생식기관에서 발현되지 않는다면 수태능 및 일반생식독성시험이 필요하지 않을 수 있으며 생식선과 생식기관의 조직병리학적 자료(예 : 반복투여독성시험 자료)로서 대체할 수 있다. 유전자치료제가 염색체에 삽입 가능성이 있고 생식선 및 생식기관에서 지속적으로 분포한다는 근거가 있는 경우에는 수태능 및 일반생식독성시험을 실시하여야 하며, 임부 및 가임여성에 사용되어 임신의 유지나 태아발생 등에 위해한 영향을 미칠 가능성이 있을 경우에는 배·태자 발생 및 출생 전·후 발생시험을 실시하여야 한다. | | 마. 생식·발생 독성시험 : 생식선 및 생식기관에서의 발현 및 발현지속에 관한 자료가 요구된다. 생식선 및 생식기관에서 발현되지 않는다면 생식·발생 독성시험이 필요하지 않을 수 있으며 생식선과 생식기관의 조직병리학적 자료(예 : 반복투여독성시험 자료)로서 대체할 수 있다. 유전자치료제가 염색체에 삽입 가능성이 있고 생식선 및 생식기관에서 지속적으로 분포한다는 근거가 있는 경우와 임부 및 가임여성에 사용되어 임신의 유지나 태아발생 등에 위해한 영향을 미칠 가능성이 있을 경우에는 생식·발생 독성시험을 실시하여야 한다. |
| 바. 기타독성시험 | | 바. 기타독성시험 |
| 2) 국소반응성시험 : 적절한 동물종을 이용하여 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 실시하는 국소반응성 시험이 필요할 수 있다. 그러나 임상에 적용되는 제품의 조성 및 투여경로를 이용한 전임상시험이 이미 수행되었다면 별도의 국소반응성 시험은 생략할 수 있다. | | 2) 국소내성시험 : 적절한 동물종을 이용하여 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 실시하는 국소내성 시험이 필요할 수 있으며, 단회 또는 반복투여독성시험 등의 부분으로 수행할 수 있다. <단서 삭제> |
| <신 설> | ▶ | **제21조의2(신속심사)** 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의약품에 대하여는 우선적으로 신속하게 심사하여 허가할 수 있다.<br>1.「약사법」 제35조의6에 따라 독성·약리작용·임상시험성적에 관한 자료의 작성기준에 관하여 사전 검토를 받은 의약품<br>2. 제2조제5호에 따른 신약 |
| <신 설> | | **제21조의3(화상회의 등)** ① 식품의약품안전처장은 법 제23조 또는 제27조에 따라 신약의 품목허가를 신청한 자가 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 회의의 개최를 요청하는 경우 민원처리기한에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 회의를 개최하고, 그 결과를 회의일로부터 10일 이내에 신청인에게 통지하여야 한다.<br>1. 개시회의: 제품의 개발경위 등 허가·심사 시 고려해야 할 사항 등에 대해 설명이 필요한 경우<br>2. 보완설명회의: 보완요구 자료의 종류, 범위, 요건 등에 대한 사유 및 근거 등에 대해 설명이 필요한 경우<br>3. 추가 보완회의: 보완요구 제출자료에 대해 추가 설명이 필요하거나 재보완 요구자료에 대한 설명이 필요한 경우<br>② 제1항에 따른 회의는 화상을 이용하거나 대면(對面)에 의한 방법으로 할 수 있다. |

**표 3 | 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 신구법비교표(일부 발췌)**

### ④「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」

2024년 11월 12일 개정된「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」은 이종이식제제에 대한 제조 및 품질관리기준을 마련하고, 직접용기·포장의 면적이 좁은 경우에 있어서의 인체세포등의 표시 기준을 완화하기 위해 개정되었다.

주요 개정내용으로는 이종이식제제에 대한 제조 및 품질관리 기준 마련(별표 2)하였고, 인체세포등의 표시 및 기재사항 중 직접용기나 포장의 면적이 좁은 경우 '인체세포등 관리업자의 주소'를 미기재할 수 있도록 허용(별표 5)했다.(표 4)

**「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」**
[식품의약품안전처 제2024-70호, 2024. 11. 12., 일부개정]

| 개정 전 (2021. 3. 10.) | | 개정 후 (2024. 11. 12.) |
|---|---|---|
| 제4조(세포처리시설의 허가 기준) 법 제17조제1항에 따라 세포처리시설로 허가를 받으려는 자가 갖추어야 하는 영 제17조제1항 및 제2항에 따른 시설·장비·인력의 세부 기준은 별표 1과 같다. | | 제4조(세포처리시설의 허가 기준) 법 제15조제1항에 따라 세포처리시설로 허가를 받으려는 자가 갖추어야 하는 영 제17조제1항 및 제2항에 따른 시설·장비·인력의 세부 기준은 별표 1과 같다. |
| **[별표 2] 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준** | | **[별표 2] 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준** |
| **1. 개요** | | **1. 개요** |
| 1.2 용어의 정의 | | **1.2 용어의 정의** |
| 다. "출발물질"이란 완제품의 제조에 사용되는 유전물질, 세포, 세포주, 조직 등을 말한다. | | 다. ---------- 조직, 장기----. |
| 마. "주성분"이란 약리활성을 나타내는 유전물질, 세포, 세포주, 조직 등을 말한다. | ▶ | 마. ---------- 조직, 장기----. |
| <신 설> | | 바. "원료동물"이란 법 제2조제2호 및 규칙 제2조제2항제1호에 따른 이종이식제제의 제조에 사용되는 동물을 말한다. |
| **2. 품질(보증)부서 책임자** | | **2. 품질(보증)부서 책임자** |
| 품질(보증)부서 책임자는 제5호의 추적 가능한 체계의 구축·유지를 주관하여야 한다. | | 가. 품질(보증)부서 책임자는 제5호의 추적 가능한 체계의 구축·유지를 주관하여야 한다. |
| <신 설> | | 나. 이종이식제제의 제조에 사용되는 원료동물이 항상 적절한 관리 하에 사육되고 건강상태 및 이식 적합성을 점검한 후에 사용하는지 검토하고 승인하여야 한다. |
| **3. 기준서** | | **3. 기준서** |



**「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」**
[식품의약품안전처 제2024-70호, 2024. 11. 12., 일부개정]

| 개정 전 (2021. 3. 10.) | | 개정 후 (2024. 11. 12.) |
|---|---|---|
| 3.1 제품표준서에 인체세포등 관리업자에 관한 정보가 포함해야 한다. | | 3.1 제품표준서에 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.<br>가. 인체세포등 관리업자에 관한 정보<br>나. 이종이식제제의 경우에는 가목 및 원료동물에 관한 다음에 해당하는 사항<br>1) 기원(원료동물의 규격-품종 및 계통, 사육 및 관리 방법과 유전적 특성, 감염인자 등 외래성 물질에 대한 안전성 평가에 관한 내용을 포함한다)<br>2) 사용 부위 및 채취 방법<br>3) 제조방법(제제의 특성에 따른 조건을 포함한다)<br>4) 규격 및 시험방법<br>5) 보관 방법 및 조건<br>6) 작업공정별 유의할 사항<br>7) 채취 후 원료동물의 처리에 관한 사항 |
| 3.2. 품질관리기준서에 시험검사에 사용하는 동물 및 유전물질, 세포, 세포주, 조직 등의 관리에 관한 사항이 포함해야 한다. | | 3.2 품질관리기준서에 시험검사에 사용하는 동물 및 유전물질, 세포, 세포주, 조직, 장기 등의 관리에 관한 사항이 포함되어야 한다. |
| 3.3 제조관리기준서에 다음 각 목의 사항을 포함해야 한다. | | 3.3 제조관리기준서에 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다. |
| 나. 기증자 식별이 가능한 관리번호 | | 나. 기증자 또는 원료동물 식별이 가능한 관리번호 |
| <신 설> | ▶ | 3.4 이종이식제제를 제조하는 경우에는 제조위생관리기준서에 병원성미생물 등에 의한 종간 교차감염 방지대책에 관한 사항이 포함되어야 한다. |
| **5. 추적 가능한 체계의 구축 및 유지** | | **5. 추적 가능한 체계의 구축 및 유지** |
| 다. 동물 세포를 출발물질로 사용하는 경우, 기증 동물을 확인할 수 있는 정보는 영구 보관하여야 한다. | | 다. -- 세포, 조직 또는 장기---------- 기증 동물 또는 원료동물----------. |
| <신 설> | | **9. 원료동물의 관리(이종이식제제에 한한다)** |
| <신 설> | | 가. 이종이식제제의 제조에 사용되는 동물은 기원 및 유전형 등이 확립된 개체로서 병원성 미생물에 감염되었거나 감염이 의심되는 동물이 이종이식제제의 제조 또는 시험에 사용되지 않도록 폐기물, 냄새, 병원성 미생물 및 화학물질의 오염을 방지할 수 있는 격리된 시설에서 생산·사육하여야 한다. |
| <신 설> | | 나. 원료동물은 항상 건강상태를 관찰하면서 사육하여야 하고, 병원성 미생물에 감염되었거나 감염이 의심되는 동물은 이종이식제제의 제조에 사용하지 않아야 한다. |

「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」
[식품의약품안전처 제2024-70호, 2024. 11. 12., 일부개정]

| 개정 전 (2021. 3. 10.) | | 개정 후 (2024. 11. 12.) |
|---|---|---|
| <신 설> | | 다. 이종이식제제를 제조하거나 이종이식제제의 원료를 공급하기 위하여 원료동물을 사육·관리하려는 제조업자 또는 인체세포등 관리업자는 다음 사항을 준수하여야 한다.<br>1) 개별 원료동물이 서로 혼동되지 않게 하기 위한 식별코드 또는 관리번호를 부여하여 기록·관리할 것<br>2) 제조에 사용하는 원료동물에 대해서는 제조용 동물의 사육 및 관리 등에 관한 기준 을 준수하여 사육·관리할 것<br>3) 원료동물의 사육업무에 관한 교육계획을 수립하고 그 계획에 따라 원료동물 취급자를 교육 할 것 |
| <신 설> | | 라. 원료동물이 유전자변형생물체인 경우에는 유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률 을 준수하여 동물을 사육·관리하여야 한다. |
| <신 설> | | 마. 제조에 사용된 원료동물의 처리에 관해서는 폐기물관리법 등 관련 법령이 정하는 범위에 따라 절차를 수립하고 이에 따라야 한다. |
| **[별표 5] 인체세포등의 품질 및 안전성 확보 기준** | | **[별표 5] 인체세포등의 품질 및 안전성 확보 기준** |
| 8.7 표시 및 기재사항 | | 8.7 표시 및 기재사항 |
| <신 설> | | 다. 나목에도 불구하고 인체세포등의 용기나 포장의 면적이 좁아 기재사항을 전부 기재할 수 없는 경우에는 인체세포등 관리업자의 주소는 적지 않을 수 있다. 다만, 이 경우에도 해당 주소는 추적될 수 있도록 관리하여야 한다. |
| **[별지 제2호서식] 자가세포 유래 의약품 예외적 출하 사유서** | | **[별지 제2호서식] 자가세포 유래 의약품 예외적 출하 사유서** |

■ [별지 제2호서식]

**자가세포 유래 의약품 예외적 출하 사유서**

※ [ ]에는 해당되는 곳에 √ 표시를 합니다.

(앞 쪽)

| 접수번호 | | 제출일 | |
|---|---|---|---|
| 제출인 (대표자) | 성명(법인은 법인 명칭 및 대표자 성명) | | 생년월일(법인은 법인등록번호 및 대표자 생년월일) |
| | 주소 | | |
| 제조소 (영업소) | 명칭 | | 업 허가번호 |
| | 소재지 | | |
| 제품정보 | 제품명 | | 품목기준코드 |
| 신청사항 | 제조번호 | | 투여대상자 성명 |
| | 투여량 | | 투여일자 |
| | 시험항목 | | 허가기준 |
| | 시험결과 | | 품질위험평가 결과 |

「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제20조제3항제6호 및 제27조제1항제4호에 따라 예외적 출하 사유서를 위와 같이 제출합니다.

년 월 일

신고인 (서명 또는 인)

**식품의약품안전처장** 귀하

210㎜×297㎜[백상지(80g/㎡) 또는 중질지(80g/㎡)]

■ [별지 제2호서식]

**자가세포 유래 의약품 예외적 출하 사유서**

※ [ ]에는 해당되는 곳에 √ 표시를 합니다.

(앞 쪽)

| 접수번호 | | 제출일 | |
|---|---|---|---|
| 제출인 (대표자) | 성명(법인은 법인 명칭 및 대표자 성명) | | 생년월일(법인은 법인등록번호 및 대표자 생년월일) |
| | 주소 | | |
| 제조소 (영업소) | 명칭 | | 업 허가번호 |
| | 소재지 | | |
| 제품정보 | 제품명 | | 품목기준코드 |
| 신청사항 | 제조번호 | | 투여대상자 성명 |
| | 투여량 | | 투여일자 |
| | 시험항목 | | 허가기준 |
| | 시험결과 | | 품질위험평가 결과 |

「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제20조제3항제6호 및 제25조제3항제4호에 따라 예외적 출하 사유서를 위와 같이 제출합니다.

년 월 일

신고인 (서명 또는 인)

**식품의약품안전처장** 귀하

210㎜×297㎜[백상지(80g/㎡) 또는 중질지(80g/㎡)]

### 2) 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 제도 및 가이드라인 제·개정 현황

(2024년 12월 2일 기준)

| 연번 | 제·개정일 | 가이드라인명 | 구분 |
|---|---|---|---|
| 1 | '24.4.30. | 바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원지침서) | 개정 |
| 2 | '24.5.31. | 융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서 | 개정 |
| 3 | '24.6.3. | 의약품 허가심사결과 정보공개 업무 | 개정 |
| 4 | '24.6.17. | 의약품 제조판매 수입품목허가 및 허가사항 변경허가 업무(공무원 지침서) | 개정 |
| 5 | '24.6.18. | 사전 검토에 대한 업무절차(공무원 지침서) | 개정 |
| 6 | '24.6.20. | 줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로 (민원인 안내서) | 개정 |
| 7 | '24.6.26. | 의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항(민원인 안내서) | 개정 |
| 8 | '24.7.17. | 2024 의료제품 신속심사 통합 안내서 | 개정 |
| 9 | '24.8.13. | 의약품 제조소 GMP 현장감시 수행 절차(공무원 지침서) | 개정 |
| 10 | '24.9.3. | 유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서) | 제정 |
| 11 | '24.9.9. | 혁신제품 국가연구개발사업 규제정합성검토 운영 지침(공무원 지침서) | 제정 |
| 12 | '24.9.9. | 의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인(민원인 안내서) | 개정 |
| 13 | '24.9.27. | 융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서) | 개정 |
| 14 | '24.9.27. | 융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서) | 개정 |
| 15 | '24.9.27. | 인체조직 기증이식 적합성 평가 가이드라인(민원인 안내서) | 개정 |
| 16 | '24.10.8. | 바이오의약품 원료물질 제조소 GMP 인증을 위한 제출 자료 등 안내서 (민원인 안내서) | 제정 |
| 17 | '24.10.31. | 바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차 (공무원 지침서) | 개정 |
| 18 | '24.10.31. | 2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서) | 개정 |
| 19 | '24.11.28. | 첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서) | 개정 |
| 20 | '24.11.28. | 첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인 (민원인 안내서) | 개정 |
| 21 | '24.11.29. | 유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서) | 개정 |

**표 7 | 2024년 국내 첨단바이오의약품 관련 제도 및 가이드라인 목록**

#### ● ('24.4.30.) 식약처, '바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원 지침서)' 개정[1]

- 식품의약품안전처(이하 식약처)는 바이오의약품 허가신청 시 제조 및 품질관리기준(GMP) 실시상황 평가 절차와 관련하여 현재 운영 중인 업무처리 절차를 개선하기 위하여 '바이오의약품 사전 GMP 평가 지침(공무원 지침서)'을 개정함.

- 주요 개정 내용은 ▲실사보고서 인정 기준 변경, ▲희귀의약품 제출자료 기준 신설,▲신속한 도입이 필요한 품목의 현장실사 일정 배정 기준 적용임.

- 서류평가 및 실태조사 실시 시에 희귀의약품(희귀의약품이면서 신약에 해당하는 경우 포함) 제조소의 경우, 식약처 실태조사 이력이 있는 경우에는 서류평가로 실시하고, 필요 시 실태조사를 실시할 수 있으며, 「생물학적 제제 등의 품목·허가심사 규정」 제41조 및 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」제21조에 해당하는 품목 중 국내에 긴급하게 도입이 필요한 품목으로서 제출 자료를 모두 제출한 경우에는 서류평가로 실시할 수 있음.

**● ('24.5.31.) 식약처, '융복합 의료제품 분류 신청을 위한 민원인 안내서' 개정**[2]

- 식약처는 신속한 융복합 의료제품 분류신청에 도움을 주고 민원 편의를 제고하고자 '융복합 의료제품 분류신청을 위한 민원인 안내서'를 개정함.

- 해당 지침서는 융복합 의료제품 해당여부 신청을 위한 신청서 항목별 작성 방법과 해설, 유사제품 비교표, 판단불가 사례 등을 제공하고 해당여부 판단에 필요한 구체적인 자료 제시가 어려운 민원인을 위해 국내·외 기허가 융복합 의료제품 자료조사 방법 등에 대하여 기술하고 있음.

**● ('24.6.3.) 식약처, '의약품 허가심사결과 정보공개 업무(17개정)' 개정**[3]

- 식약처는 의약품(생물의약품, 첨단바이오의약품 및 한약(생약)제제 포함)의 제조판매·수입품목 허가·변경허가 업무를 수행함에 있어 품목허가·심사 결과에 대한 정보를 공개함으로써 허가·심사의 신뢰성을 확보하기 위하여 '의약품 허가심사결과 정보공개 업무(17개정)'를 개정함.

- 해당 지침서는 첨단바이오의약품 허가·심사 유형 및 정보공개 대상과 업무처리 절차에 대하여 기술하고 있음.

**● ('24.6.17.) 식약처, '의약품 제조판매 수입품목허가 및 허가사항 변경허가 업무(공무원 지침서)' 개정**[4]

- 식약처는 의약품의 제조판매·수입품목 허가·변경허가 업무를 수행함에 있어 세부절차를 문서화함으로써 업무의 정확성, 일관성 및 투명성을 확보하기 위하여 '의약품 제조판매 수입품목허가 및 허가사항 변경허가 업무(공무원 지침서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 첨단바이오의약품 품목허가·심사, 의약품별 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 등 심사부서, GMP와 RMP 등 관련 검토 및 평가 부서에 대한 내용과 의약품 품목허가(변경허가) 업무의 전체적인 흐름에 대하여 기술하고 있음.

**● ('24.6.18.) 평가원, '사전 검토에 대한 업무절차(공무원 지침서)' 개정**[5]

- 식약처의 평가원은 의약품·의약외품 또는 의료기기(체외진단의료기기 포함)의 사전 검토에 필요한 대상·범위, 절차 및 방법 등에 관하여 세부사항을 정함으로써 업무의 일관성과 통일성을 기하는 것을 목적으로 '사전 검토에 대한 업무절차(공무원 지침서)'를 개정함.

- 해당 지침서에는 사전 검토의 대상 및 범위, 사전 검토의 신청사항에 따른 처리절차와 검토 및 처리 내용 등에 대하여 기술하고 있음.



**● ('24.6.20.) 식약처, '줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인' 개정**[6]

- 식약처는 줄기세포치료제의 비임상 분포 평가 시 시험 설계, 결과해석 등에서의 고려사항을 제시하기 위하여 '줄기세포치료제 체내분포 평가 가이드라인-정량 PCR 중심으로(민원인 안내서)'을 개정함.

- 주요 개정 내용은 줄기세포치료제의 비임상 체내분포 평가 시 고려사항과 그 대표적 체내분포 시험방법인 정량 PCR 방법을 제시하고 있으며, 「Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products(FDA, 2013)」 및 「Reflection pa- per on stem cell-based medicinal products(EMA, 2011)」을 참고할 수 있음.

**● ('24.6.26.) 평가원, '의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항(민원인 안내서)' 개정**[7]

- 평가원은 의료제품의 신속심사 업무를 수행함에 있어, 신속(우선)심사 대상 지정 신청 관련 규정, 대상 품목, 신청 절차 등 세부사항을 제공하여 민원인의 이해도를 높이기 위하여 '의료제품의 신속심사 지정신청 시 고려사항(민원인 안내서)'을 개정함.

- 해당 지침서는 신속심사 업무수행 이후 개선된 사항 등을 최대한 반영하기 위하여 기존 지침서 내용을 전면 개정함.

**● ('24.7.17.) 식약처, 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」 발간**[8]

- 평가원은 신속(우선)심사 대상 의료제품의 신속한 제품화를 위하여 신속심사 관련 절차 등을 홍보하고자, '24년 개정된 공무원 지침서 및 민원인 안내서를 통합한 「2024 의료제품 신속심사 통합 안내서」를 발간하여 배포함.

- 식약처는 의료제품의 신속(우선)심사대상 중 신속심사과 소관 업무에 필요한 대상·범위, 절차 및 방법 등에 관하여 세부사항을 정함으로써 업무의 일관성과 통일성을 기하기 위하여 '의료제품의 신속심사에 대한 업무 절차(공무원 지침서)'를 개정함(24.6.26.).

- 단, 「첨단재생바이오법」에 따른 첨단바이오의약품 중 신속처리 대상품목의 심사는 '의료제품의 신속심사에 대한 업무 절차' 대상에 포함되지 않음.

**● ('24.8.13.) 식약처, '의약품 제조소 GMP 현장감시 수행 절차(공무원 지침서)' 개정**[9]

- 식약처는 의약품 제조소의 GMP 현장감시를 수행함에 있어 관련자의 역할과 책임, 시행, 후속조치 및 세부 처리절차 등을 정함으로써 업무의 정확성, 일관성 및 투명성을 확보하기 위하여 '의약품 제조소 GMP 현장감시 수행 절차(공무원 지침서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 「첨단재생바이오법」제25조(첨단바이오의약품의 제조 관리의무), 제26조(첨단바이오의약품의 제조·품질 관리의무 및 보고), 제39조(보고와 검사 등)에 따른 첨단바이오의약품 제조·품질관리도 해당됨.

● ('24.9.3.) 식약처, '유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서)' 제정[10]

- 식약처는 유전자치료제의 개발에 있어서 비임상 생체분포 시험의 수행에 관하여 일치된 권고사항을 제공하기 위하여 '유전자치료제 비임상 생체분포시험 가이드라인(민원인 안내서)'를 제정함.

- 해당 지침서는 ▲비임상 생체분포 평가의 전반적인 설계에 대한 권고사항, ▲비임상 개발 프로그램 및 임상시험 설계를 지원하기 위한 생체분포 자료의 해석 및 적용에 대한 고려사항 등이 포함되어있으며 3R(감소/개선/대체) 원칙에 따라 동물을 불필요하게 사용하지 않으면서 유전자치료제의 개발을 용이하게 하기 위한 것임.

● ('24.9.9.) 식약처, '혁신제품 국가연구개발사업 규제정합성 검토 운영 지침(공무원 지침서)' 제정[11]

- 식약처는 혁신제품 개발을 위하여 중앙행정기관에서 추진하거나 추진할 예정인 국가연구개발사업을 대상으로 하는 '규제정합성 검토' 제도를 효율적으로 운영함으로써 식품·의약품 등 신기술을 이용한 혁신제품의 신속한 제품화를 수행하고자 '혁신제품 국가연구개발사업 규제정합성 검토운영 지침(공무원 지침서)'를 제정함.

- '규제정합성 검토'는 혁신제품 개발을 위하여 국가연구개발사업을 추진하거나 추진할 예정인 중앙행정기관의 장이 식약처(장)에 해당 제품에 대한 안전성, 유효성, 품질 등에 대하여 검토를 요청하여 식약처(장)이 검토하는 것을 말함.

- 적용 범위는 중앙행정기관이 법령에 근거하여 연구개발을 위하여 예산 또는 기금 등을 지원하는 국가연구개발사업을 대상으로 하는 규제정합성 검토 건으로, 선정기준은 국가연구개발사업을 통해 개발되는 식품 및 의료제품의 혁신성, 공공성, 제품화 가능성을 항목으로 함.

● ('24.9.9.) 식약처, '의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인(민원인 안내서)' 개정[12]

- 식약처는 의약품의 위해성 관리 계획(Risk Management Plan, RMP)의 각 항목별 작성 이행 평가와 관련한 세부 업무에 대한 이해를 돕고자 마련된 '의약품의 위해성 관리 계획 가이드라인(민원인 안내서)'을 개정함.

- 해당 지침서는 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제20조(위해성 관리계획의 작성 및 요건) 및 [별표 5] 위해성 관리계획의 작성방법에 따라 첨단바이오의약품도 해당됨.

- 주요 개정 내용은 의약품 감시방법(시판 후 조사) 계획 및 결과 제출 방법 등 상세 내용을 추가함.

● ('24.9.27.) 식약처, '융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차(공무원 지침서)' 개정[13]

- 식약처는 융복합 의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정의 개정사항을 반영하고, 융복합 의료제품 허가 심사 시 주관부서 허가부서 지정 주작용 및 보조작용 심사 의뢰 등의 업무 수행절차를 표준화하고 관련업무 담당자의 역할, 세부처리 절차 등을 문서화하여 업무를 명확화하기 위해 '융복합 의료제품 허가·심사 처리 절차'를 개정함.

- 주요 개정 내용은 ▲융복합 의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정 개정사항 반영, ▲주관부서의 심사자료 검토 범위 명확화 등임.



● ('24.9.27.) 식약처, '융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서)' 개정[14]

- 식약처는 '융복합 의료제품 해당여부 신청' 민원 접수 후 해당 제품이 융복합 의료제품에 해당되는지 여부 및 분류를 결정하기 위하여 '융복합 의료제품 해당여부 및 분류 절차(공무원 지침서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 식품의약품안전처예규 제209호(2024. 6. 24., 일부개정) 「융복합의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정」 제2조에 정의된 융복합의료제품의 해당여부 및 분류 업무에 있어서 관련 업무 담당자 간의 역할과 책임, 세부처리 절차 등을 문서화함으로써 업무의 정확성, 일관성 및 투명성을 확보하기 위한 것임.

- 주요 개정 내용은  융복합 의료제품 민원 조정·처리 및 사후관리 등에 관한 규정 개정사항 반영 등임.

● ('24.9.27.) 식약처, '인체조직 기증이식 적합성 평가 가이드라인(민원인 안내서)' 개정[15]

- 식약처는 「인체조직 안전 및 관리 등에 관한 법률」 및 「조직은행 허가 및 인체조직 안전관리 등에 관한 규정」에 따라 인체조직 기증자 적합성과 조직이식의 적합성여부 판정기준에 대한 세부기준을 설명하고자 '인체조직 기증이식 적합성 평가 가이드라인(민원인 안내서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 조직은행이 인체조직 기증·이식의 적합성을 평가하기 위하여 실시하는 문진, 병력 및 투약이력 조사, 혈액검사 및 미생물학적 검사의 주요 내용과 절차 및 평가 시 고려사항에 대하여 기술하고 있음.

● ('24.10.8.) 식약처, '바이오의약품 원료물질 제조소 GMP 인증을 위한 제출 자료 등 안내서(민원인 안내서)' 제정[16]

- 식약처는 국내 바이오의약품 원료물질 연구개발을 지원하고자 바이오의약품 원료물질(세포은행, 벡터 등) 제조소에 대한 GMP 인증 제도를 마련하고 2024년 10월 22일부터 11월 4일까지 GMP 인증을 희망하는 업체 대상으로 신청을 받는다고 밝힘.

- 바이오의약품 품목허가가 없는 원료물질 제조업체가 제출한 자료의 적절성을 판단하여 GMP 인증 평가 대상 업체를 2024년 11월 중순 선정하고, 이후 백신안전기술지원센터와 함께 서류평가 및 실태조사를 실시하여 제조 및 품질관리 기준에 적합한 경우 최종적으로 인증서를 발급할 예정임.

- 해당 지침서는 GMP 인증 평가를 위한 대상, 제출자료, GMP 인증 평가 절차 등에 대하여 기술하고 있음.

● ('24.10.31.) 식약처, '바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)' 개정[17]

- 식약처는 바이오의약품 허가·심사업무의 정확성과 일관성 및 투명성 확보를 위하여 '바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무절차(공무원 지침서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 바이오의약품 품목허가 등 민원 관련 접수, 검토 및 처리 업무 절차에 관한 세부 지침을 정한 것으로서, 관련 규정으로 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제9조 내지 제15조, 제24조 내지 제25조와 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시)이 해당됨.

- 주요 개정 내용은 ▲민원 협의절차 명확화, ▲바이오의약품 정의 추가 및 최신 직제 반영 등임.

● ('24.10.31.) 식약처, '2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서)' 개정[18]

- 식약처는 국내·외 융복합 의료제품의 분류 사례를 제시하여 융복합 의료제품 개발 시 참고할 수 있도록 '2024년 국내·외 융복합 의료제품 분류 사례집(민원인 안내서)'를 개정함.

- 해당 지침서는 민원인이 개발하고자 하는 제품이 융복합 의료제품에 해당하는지, 해당하는 경우 주작용 및 보조작용은 각각 어느 의료제품에 의한 것인지 등에 대한 예측 가능성을 높여 융복합 의료제품 개발 및 허가에 도움을 주고자 함.

- 주요 개정 내용은 ▲융복합 관련 규정 개정사항 반영, ▲융복합 의료제품 분류 사례 추가 등임.

● ('24.11.28.) 식약처, '첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서)' 개정[19]

- 식약처는 임상시험 또는 품목허가 이후 장기추적조사를 수행할 때 장기추적조사 업무 절차 및 제출자료 등 필요한 사항을 명확히 하기 위하여 '첨단바이오의약품 장기추적조사 실시절차 가이드라인(민원인 안내서)'를 개정함.

- 2024년 8월 21일 개정된 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」은 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제32조에서 장기추적조사계획 수립 시 조사대상자의 수와 모집기간 등에 대한 세부 사항이 포함되지 않아 일관된 계획 수립에 어려움이 있었던 문제를 보완하기 위해 개정됨. 또한, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29조에 따라 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품의 지정 해제 절차 및 방법에 대한 세부 사항을 마련하였음.

- 해당 지침서는 '첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준(고시 제2024-47호)' 개정사항을 반영하여 개정되었음.

● ('24.11.28.) 식약처, '첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인(민원인 안내서)' 개정[20]

- 식약처는 '첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준(고시 제2024-47호)' 개정사항을 반영하고, 첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고에 대한 세부사항을 제공하여 민원인의 이해도를 높이기 위하여 '첨단바이오의약품 장기추적조사 이행·평가 결과보고 가이드라인(민원인 안내서)' 개정함.

- 장기추적조사 이행·평가 결과는 장기추적조사 실시자가 장기추적조사 대상으로 지정된 첨단바이오의약품을 판매·공급한 날을 기준으로 1년이 되는 날마다 장기추적조사의 내용 및 결과 등을 첨단바이오의약품 규제과학센터(이하 규제과학센터)의 장에게 보고해야 하며, 정기보고 시 연단위 평가를 제출하고 장기추적조사 지정기간의 주기별 평가가 종료된 경우 주기별 종료평가를 수행하여 보고함.

- 해당 지침서는 첨단바이오의약품 투여 후 일정기간 동안 이상사례의 발생여부를 확인하기 위한 장기추적조사를 이행하고, 이를 분석·평가한 이행·평가 결과보고를 작성·제출할 때 필요한 사항들을 예시를 통해 제시(권고)하고 있음.

● ('24.11.29.) 식약처, '유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)' 개정[21]

- 식약처는 유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가에서 고려해야 할 사항을 구체적으로 제시하기 위해 '유전자편집기술을 이용한 유전자치료제의 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인(민원인 안내서)'를 개정함.



- 해당 지침서는 기존 내용에 비임상 및 임상시험 시 고려사항과 표적 부위에서 일어난 유전자편집 양상에 대해 의도한 변이뿐만 아니라 의도하지 않은 변이를 포함한 표적 및 비표적 분석 시 고려사항 등 내용이 추가됨.

- 비임상시험에 대한 고려사항으로 ▲유전자편집 치료제의 비임상시험 목적, ▲유전자편집 치료제의 비임상시험 설계 시 고려사항, ▲특별 고려사항 등이 마련되었고, 임상시험에 대한 고려사항으로는 ▲시험대상자, ▲용량 및 투여 일정, ▲치료 계획, ▲모니터링 및 추적 관찰, ▲평가변수, ▲소아 대상 연구의 특별 고려사항 등이 추가되었음.

## □ 2024년 국내 첨단바이오의약품 장기추적조사제도 운영 현황

### 1) 첨단바이오의약품 장기추적조사

첨단바이오의약품은 체내에 상당기간 머무르면서 특성 변화나 종양 발생 등 지연성 이상사례 발생 가능성이 있어, 투여 받은 환자의 안전을 위해 투여 후 장기간에 걸쳐 이상사례 발생 등을 추적·조사하는 장기추적조사 제도가 도입되었다.

첨단바이오의약품의 품질평가, 비임상시험 및 임상시험 결과, 투여 대상 및 방법, 기축적된 안전성 정보 등을 고려하여 장기추적조사 대상을 지정하며, 장기추적조사 기간은 「첨단바이오의약품 품목허가·심사 규정」 제9조제2항에 따라 줄기세포치료제 5년, 유전자치료제 15년, 동물의 조직·세포 등을 포함하는 첨단바이오의약품은 30년 이내에서 정해진다.

장기추적조사 업무 절차는 기존에는 식약처에서 장기추적조사 실시자의 장기추적조사 계획, 이행·평가결과 보고를 접수하고 첨단바이오의약품 규제과학센터에서 검토하던 절차였으나, 식약처가 「첨단재생바이오법 시행령」('23.8.16.) 및 하위 법령인 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」('23.9.21.)을 개정·공포함(표 2)에 따라 첨단바이오의약품 장기추적조사 접수 및 검토 업무의 과정을 첨단바이오의약품 규제과학센터로 일원화하여 절차를 효율적으로 운영하고 있다.(그림 1)




그림 1 | 첨단바이오의약품 장기추적조사 흐름도

## 2) 첨단바이오의약품 장기추적조사 수행체계

첨단바이오의약품 장기추적조사 수행체계는 다음과 같은 단계로 이루어진다.(그림 2)

먼저, 식품의약품안전처는 첨단바이오의약품의 장기추적조사 대상을 지정하고 실시자에게 통보한다.

이후 장기추적조사 실시자는 환자 관찰 방법, 조사 기간, 안전성 관리 방안 등을 포함한 계획을 수립해 전산망을 통해 제출하며, 규제과학센터에서는 이를 접수하고 검토하여 제출된 날로부터 30일 이내에 제출인에게 장기추적조사 계획 검토 결과를 통보한다.

장기추적조사 실시자는 첨단바이오의약품의 판매와 공급 내역에 대한 정보를 전산망에 등록한다.

의약품 공급이 이루어진 의료기관(투여병원)에서는 투여 환자의 동의를 득하여 투여 환자의 인적사항 및 투여내역이 전산망에 등록되며, 이 과정에는 의사, 제약회사, 약사 등이 참여한다.

장기추적조사 실시자는 승인받은 장기추적조사 계획에 따라 장기추적조사를 수행하고, 계약을 맺은 장기추적조사 실시 의료기관으로 장기추적조사 참여하는 투여 환자들을 배정하여 안전성 조사와 평가를 진행한다. 장기추적조사 실시 의료기관은 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사 진행 등 결과를 제공하고, 장기추적조사 실시자는 규제과학센터에 매년 장기추적조사 이행·평가 결과를 정기적으로 전산망을 통해 보고하며 해당 의약품 및 투여 환자의 안전성을 지속적으로 모니터링하고 평가한다.

장기추적조사 참여하는 투여 환자에게 이상사례가 발생할 경우, 장기추적조사 실시자는 인지일로부터 15일 이내에 발생 사실 및 조사·분석 계획을 제출하고, 이로부터 6개월 이내에 이상사례 발생에 대한 조사·분석결과를 제출해야 한다.

규제과학센터는 이와 같은 과정을 통해 수집된 중대한 이상사례에 대한 정보를 수집하고 분석하여 평가를 진행하며, 장기추적조사 이행·평가 결과를 접수하고 검토하며 필요시 안전조치를 실시한다.



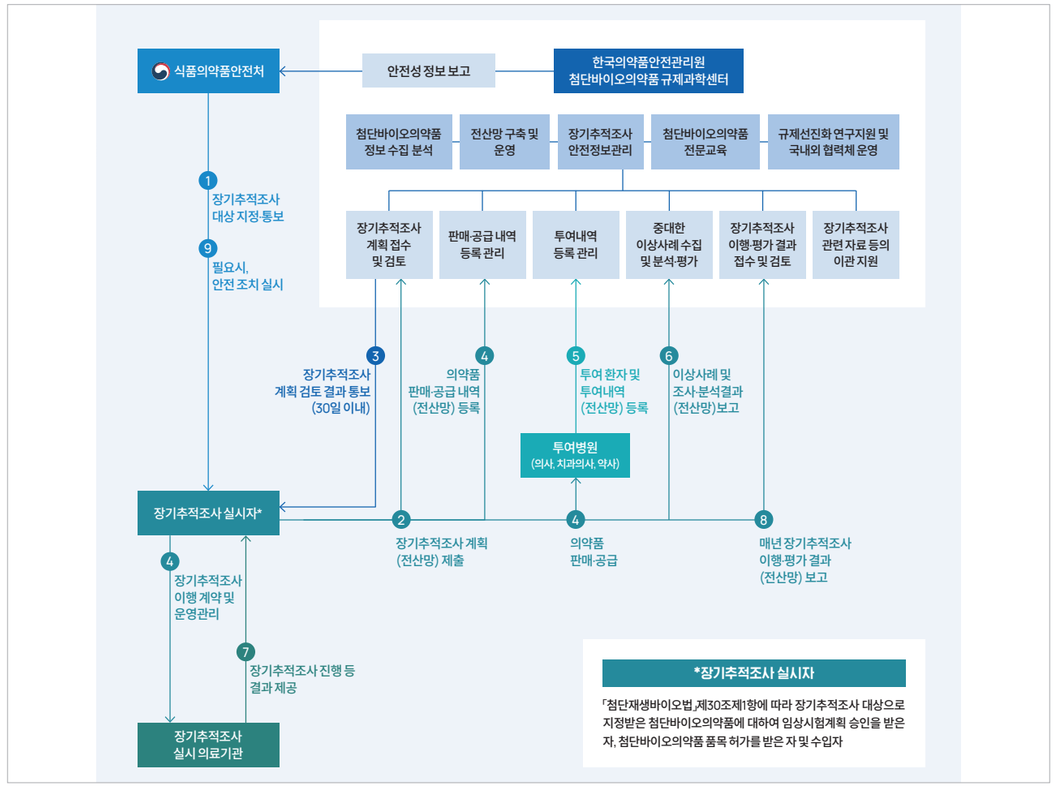



**그림 2 | 첨단바이오의약품 장기추적조사 체계도**

① 식품의약품안전처가 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사대상 지정·통보

② 장기추적조사 실시자는 규제과학센터에 장기추적조사 계획서 및 장기추적조사 실시 의료기관과의 장기추적조사 이행 계약서 서식을 규제과학센터 전산망을 통해 제출

③ 규제과학센터는 장기추적조사 계획 접수 및 장기추적조사 실시자에게 검토결과 통보(근무일 기준 30일 이내)

④ 장기추적조사 실시자는 장기추적조사 실시 의료기관에 장기추적조사 이행 계약 및 운영관리/첨단바이오의약품 판매·공급 후 규제과학센터 전산망에 판매·공급 내역 등록

⑤ 투여병원(첨단바이오의약품 취급하는 의사, 치과의사, 약사)은 규제과학센터 전산망에 투여환자의 인적사항 및 투여내역 등록

⑥ 장기추적조사 실시자는 중대한 이상사례가 발생한 사실을 알게 된 경우 알게된 날부터 15일 이내에 발생사실 및 조사·분석 계획 보고, 이후 6개월 이내에 조사·분석 결과보고

⑦ 장기추적조사 실시 의료기관은 장기추적조사 실시자에게 장기추적조사 진행 등 결과를 제공

⑧ 장기추적조사 실시자는 최초 판매·공급한 날 기준으로 1년이 되는 날마다 장기추적조사 이행·평가 결과보고를 규제과학센터 전산망을 통해 보고

⑨ 규제과학센터는 안전성 정보를 주기적으로 식품의약품안전처에 보고하며, 필요시 식품의약품안전처는 장기추적조사 실시자에게 안전 조치를 취함

### 3) 첨단바이오의약품 장기추적조사 절차

첨단바이오의약품의 안전성을 체계적으로 관리하기 위하여 장기추적조사는 아래와 같은 단계로 진행된다.(그림 3) 장기추적조사 실시자는 임상시험계획 승인을 받은 경우, 임상시험용 첨단바이오의약품을 공급하기 전날까지 전산망을 통해 장기추적조사 계획을 제출해야 한다. 또한, 품목허가를 받은 자 또는 수입자의 경우, 첨단바이오의약품을 판매·공급하기 전날까지 전산망을 통해 장기추적조사 계획을 제출해야 한다. 이후 장기추적조사 실시자는 첨단바이오의약품이 판매 및 공급될 때마다 그 내역을 규제과학센터 전산망에 등록한다. 이를 통해 체계적으로 판매 및 공급 기록이 관리된다. 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품을 취급하는 의사, 치과의사, 약사는 매 투여 후 7일 이내에 투여대상자의 동의를 득하여 인적사항과 투여 내역을 규제과학센터 전산망에 등록하여야 한다. 장기추적조사 실시자는 중대한 이상사례 발생 시, 발생을 인지한 시점으로부터 15일 이내에 해당 이상사례 발생 사실과 이에 대한 조사·분석 계획을 규제과학센터 전산망에 보고하고, 조사·분석 계획을 제출한 날로부터 6개월 이내에 조사·분석 결과를 규제과학센터에 등록해야 한다. 이후 장기추적조사 실시자는 장기추적조사의 이행·평가 결과를 규제과학센터에 주기적으로 보고해야 하며, 최초보고는 최초 판매·공급일로부터 1년이 되는 날, 정기 보고는 매년 최초 보고일, 최종 보고는 장기추적조사 완료일로부터 6개월이 되는 날에 이루어진다.




그림 3 | 첨단바이오의약품 장기추적조사 절차



## □ 첨단바이오의약품 규제과학센터

첨단바이오의약품 장기추적조사와 첨단바이오의약품에 대한 종합적인 정보·기술의 지원을 위하여 첨단바이오의약품 규제과학센터 설립의 필요성이 대두되었으며, 2020년 9월 23일 식약처는 첨단재생바이오법 제32조에 따라 한국의약품안전관리원을 첨단바이오 의약품 규제과학센터로 지정하였다.(식약처 공고 2020-421) 이에 따라 첨단바이오의약품 규제과학센터는 첨단바이오의약품의 전주기적 안전관리체계 구축을 통하여 국민의 건강한 삶을 보장할 수 있도록 첨단바이오의약품 장기추적조사 지원 및 종합적인 정보·기술 지원에 최선을 다하고 있다.




그림 4 | 첨단바이오의약품 규제과학센터 주요 사업

첨단바이오의약품 규제과학센터의 주요 사업(그림 4)은 크게 4가지로 나눌 수 있다. 첫 번째는 첨단바이오의약품 장기추적조사 지원으로 장기추적조사 계획 접수 및 검토, 장기추적조사 이행·평가 결과보고 접수 및 검토, 장기추적조사대상의 지정 해제 여부의 검토 지원, 중대한 이상사례 보고 및 분석 결과보고 접수, 규제과학센터 전산망 구축 및 운영(그림 4), 장기추적조사 관련 자료 이관 지원 등이다. 두 번째는 첨단바이오의약품과 관련된 국제 기준 및 제도와 국내·외 기술 개발 동향 수집·분석을 통해 제공(그림 5-a)하고 있으며, 월간 주요 이슈를 선정하여 첨단 기술 및 규제 정보를 제공하고 있다. 세 번째는 매년 첨단바이오의약품 전문교육(사용안전관리과정/제조품질관리과정)을 통해 전문 인력을 양성(그림 5-b)하고, 업계 종사자들이 원활하게 장기추적조사 업무를 수행할 수 있도록 첨단바이오의약품 품목허가, 제조 및 품질관리 등 관련 정보에 대한 교육 및 홍보도 함께 수행하고 있다. 마지막으로 첨단바이오의약품과 관련된 규제 선진화를 위한 제도 및 기준규격의 연구를 지원하고 첨단바이오의약품 안전관리를 위한 국내외 협력체계를 구축 운영하고 있다.




그림 5 | 첨단바이오의약품 규제과학센터 주요 사업

a.




b.

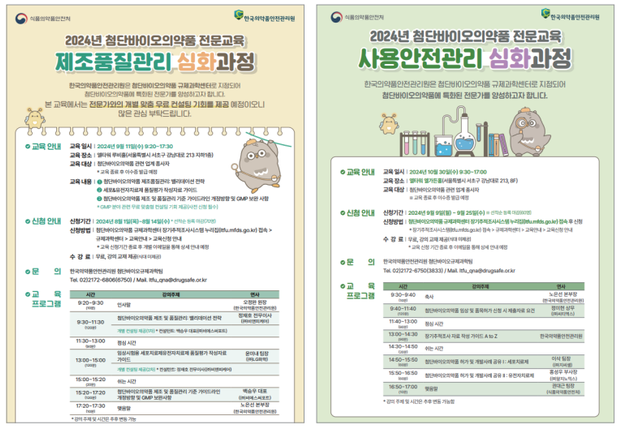






그림 6 | 첨단바이오 포커스(a) 및 첨단바이오의약품 규제과학 전문교육 홍보 포스터(b)



## Key Issue References


1. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15066&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=5
2. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15479
3. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15070&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=4
4. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15073&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=4
5. https://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do?seq=13224
6. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15476
7. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15477&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=
8. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15485&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
9. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15096&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2
10. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15502&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=5
11. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15102&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
12. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15496&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2
13. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15103&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
14. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15104&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
15. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15515
16. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15524&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
17. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1059/view.do?seq=15115&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

## Key Issue References


18. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15543&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
19. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15560&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
20. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15559&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
21. https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15566&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1


# 첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 부록 1

## 첨단바이오의약품
## 관련 용어집

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 첨단바이오의약품 관련 용어집

### 첨단바이오의약품 규제과학센터(규제과학센터)

첨단바이오의약품 장기추적조사와 첨단바이오의약품에 대한 종합적인 정보·기술의 지원을 위한 기관이며, 첨단바이오의약품 투여 및 판매·공급내역 등록·관리에 필요한 전산망의 구축·운영, 첨단바이오의약품 관련 국제기준 제도, 국내외 개발 동향 정보 등의 수집 및 분석 등의 사업을 수행함.

### 능동 감시(Active surveillance)

능동 감시는 수동 감시와 반대되는 개념으로, 사전에 구성된 연속성 있는 과정을 통해 이상반응 발현건수를 완전히 확인하고자 하는 감시활동임.
능동 감시의 예로는 위해성 관리 프로그램을 통하여 특정 의약품으로 치료받은 환자들을 추적조사하는 것이 있으며, 해당 약물의 처방을 받은 환자들은 짧은 조사양식을 작성해 줄 것과 이후 연락을 취할 수 있도록 허락해 줄 것을 요구받을 수도 있음.
일반적으로, 수동적 보고 시스템을 통하는 경우보다 능동적 조사 시스템을 통해 개별 부작용 발생보고에 대한 종합적 자료를 얻을 수 있는 가능성이 더 높음.

### 수동 감시(Passive surveillance)

자발적인 초기 안정성 정보에 의존하는 방법으로 실시하는 감시활동임. 수동적 감시에서는 개인들의 정보제공 동기부여가 특별히 요구되지 않음.
수동적 감시의 예로는 자발적 보고, 문헌 조사, 인터넷 검색과 같은 것들이 있음.

### 안전성 추적조사(Safety follow-up)

의약품의 안전성에 대한 정보를 얻을 수 있도록 고안된 모든 종류의 체계적 자료수집 및 조사를 말함. 여기에는 수동 또는 능동 감시, 표적임상 연구, 비교관찰 연구, 기술적 연구 등이 포함될 수 있으나, 능동 감시를 '안전성 추적조사'의 기본 원칙으로 함.

### 연구대상자

대체치료제가 없거나 생명을 위협하는 중대한 질환, 「희귀질환관리법」 제2조제1호에 따른 희귀질환, 그 밖에 난치질환 등을 가진 사람으로서 첨단재생의료 임상연구의 대상이 되는 사람을 말함.



### 위해성(Risk)

의약품에 기인하여 발생할 수 있으며 환자에게 발생할 우려가 있는 부정적인 효과

### 위해인자(Risk factor)

의약품의 취급 또는 투여 이후 수반되는 특이적 위해성에 기여하는 요소

### 위해성 양상 분석(Risk profiling)

의약품과 관련된 개별 위해성 양상을 얻기 위한 목적으로 위해성 및 위해인자에 관한 모든 가용한 정보를 체계적으로 통합하기 위한 방법론적 접근법

### 위해성 기반 접근법(Risk-based approach)

위해성 양상 분석을 통하여 확인된 위해성을 관리하기 위한 전략을 수립하는 방법

### 인체세포등

인체에서 유래한 줄기세포·조혈모세포·체세포·면역세포, 이종세포 등 대통령령으로 정하는 세포, 조직 및 장기를 말함. 다만, 「인체조직안전 및 관리 등에 관한 법률」 제3조제1호에 따른 인체조직과 「장기등 이식에 관한 법률」 제4조제1호에 따른 장기 등은 제외함.

### 장기추적조사(Long term follow-up)

줄기세포 또는 동물의 조직, 세포를 포함하는 첨단바이오의약품이나 투여 후 장기간 모니터링이 필요한 의약품을 투여받은 환자에 대해 발생하는 부작용 등을 일정기간 동안 조사, 분석하는 제도를 말함.

**장기추적조사계획**

장기추적조사를 실시하기 위하여 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 제32조제1항 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 제3조제1항 각호의 사항을 기술한 문서

**장기추적조사 실시자**

「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제30조제1항에 따라 장기추적조사 대상으로 지정받은 첨단바이오의약품에 대하여 장기추적조사계획을 수립하는 「약사법」 제34조제1항에 따라 임상시험계획 승인을 받은 자, 첨단바이오의약품의 품목허가를 받은 자 및 수입자를 말함.

**장기추적조사 실시 의료기관**

장기추적조사를 실시하는 의료기관

**장기추적조사 업무기준서**

장기추적조사 업무를 적정하게 수행하기 위하여 장기추적조사와 관련된 업무 내용과 기준을 명시한 문서

**장기추적조사 이행·평가 결과**

장기추적조사계획에 따라 장기추적조사를 이행하고 분석·평가한 결과

**장기추적조사 전산망**

법 제32조제3항제1호에 따라 규제과학센터에서 구축·운영하며, 장기추적조사 대상으로 지정 받은 첨단바이오의약품의 전주기적 관리를 위한 정보시스템을 말함.

**중대한 이상사례**

장기추적조사 실시자가 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」 제3조제1항제2호에 따라 장기추적조사계획에서 정한 중대한 이상사례

**증례기록서**

임상시험계획서에 따라 각각의 시험 대상자에 대하여 요구되어지는 정보를 기록하여 임상시험 의뢰자에게 보고 및 전달되어지는 정보의 점검 가능한 전자 기록을 뜻함. eCRF를 통해 임상시험 자료를 체계적으로 수집, 검토, 관리, 보관, 분석 및 보고할 수 있음.



**첨단바이오의약품**

「약사법」 제2조제4호에 따른 의약품으로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 것을 말함.

**가. 세포치료제** | 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품. 다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 총리령으로 정하는 것은 제외함.

**나. 유전자치료제** | 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품

**다. 조직공학제제** | 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아 있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품

**라. 첨단바이오융복합제제** | 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적·화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외함.

**마. 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품**

**첨단재생의료**

사람의 신체 구조 또는 기능을 재생, 회복 또는 형성하거나, 질병을 치료 또는 예방하기 위하여 인체세포등을 이용하여 실시하는 세포치료, 유전자치료, 조직공학치료, 그 밖에 법 제7조의 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 정책심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령으로 정하는 것(「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 제2조)

**첨단바이오의약품 규제과학센터**

첨단바이오의약품 장기추적조사와 첨단바이오의약품에 대한 종합적인 정보·기술의 지원을 위한 기관이며, 첨단바이오의약품 투여 및 판매·공급내역 등록·관리에 필요한 전산망의 구축·운영, 첨단바이오의약품 관련 국제기준 제도, 국내·외 개발 동향 정보 등의 수집 및 분석 등의 사업을 수행함.

**투여 대상자**

장기추적조사 대상 첨단바이오의약품을 투여 받는 환자

**환자등록체계(patient registry)**

건강과 관련하여 특정 질환이나 위험 상태를 가지고 있거나, 이전에 건강이 좋지 않다고 판단되는 상황이나 물질에 노출된 개인에 대한 정보를 수집, 검색, 저장 분석 및 확산하기 위한 체계(출처: 미국보건통계위원회)

# 부록 2

## 첨단바이오의약품
## 관련 사이트

첨단바이오
포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석

# 첨단바이오의약품 관련 용어집

| 국내 기관 | |
|---|---|
| 건강보험심사평가원 | http://www.hira.or.kr |
| 국민건강보험관리공단 | http://www.nhic.or.kr |
| 보건복지부 | http://www.mohw.go.kr/ |
| 식품의약품안전처 | http://www.mfds.go.kr/ |
| 질병관리청 | http://www.kdca.go.kr/ |
| 첨단바이오의약품 규제과학센터 장기추적조사시스템 | https://ltfu.mfds.go.kr/main.do |
| 통계청 | http://kostat.go.kr |

| 국외 기관 | |
|---|---|
| AHC<br>(APEC Harmonization Center, APEC 규제조화센터) | http://www.apec-ahc.org/ |
| ClinicalTrials.gov | https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/home |
| EDQM<br>(European Directorate for the Quality of Medicines, 유럽의약품품질위원회) | https://www.edqm.eu/en/ |
| EFPIA<br>(European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 유럽제약산업협회) | https://www.efpia.eu/ |
| EMA<br>(European Medicines Agency, 유럽의약품청) | http://www.ema.europa.eu/ |
| Europabio<br>(European Association of Bio-industries, 유럽바이오산업협회) | https://www.europabio.org/ |
| ICH<br>(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Phamaceuticals for Human Use, 국제의약품규제조화위원회) | http://www.ich.org/ |
| MHLW<br>(Ministry of Health, Labour and Welfare, 일본후생노동성) | https://www.mhlw.go.jp/index.html |
| PhRMA<br>(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 미국제약협회) | https://phrma.org/home |
| PMDA<br>(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 일본의약품의료기기종합기구) | http://www.pmda.go.jp/ |
| U.S. FDA<br>(United States Food and Drug Administration, 미국식품의약품청) | http://www.fda.gov/ |
| WHO<br>(World Health Organization, 세계보건기구) | http://www.who.int/ |

# 첨단바이오 포커스

2024년 첨단바이오의약품
동향 정보 조사·분석