

줄기세포치료제 개발 및 규제동향 2012

2013. 5. 30.

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
줄기세포치료제 심사평가기반 연구사업단

내 용 목 차

I. 서론 -----	3
II. 국내외 줄기세포 개발 및 규제 동향 -----	4
1. 국내 현황 -----	4
가. 국내 개발 현황 -----	4
나. 국내 규제 현황 -----	6
2. 국외 동향 -----	13
가. 국외 허가 현황 -----	13
나. 국외 정책 동향 -----	16
3. 국제시장 및 임상/특허 -----	24
가. 국제 시장 동향 -----	24
나. 줄기세포 임상 현황 -----	26
다. 줄기세포 특허 현황 -----	28
III. 줄기세포치료제 임상연구 현황 분석(뼈질환 관련) -----	30
1. 분석 방법 -----	30
2. 분석 결과 -----	30
가. 세부질환군 별 분석 -----	30
나. 국가 별 분석 -----	32
다. 임상단계 별 분석 -----	33
라. 임상연구 형태 별 분석 -----	34
마. 피험자 규모 별 분석 -----	36
바. 연구목적 별 분석 -----	37
사. 세포 유형 별 분석 -----	38
IV. 첨부자료 -----	40
1. 첨단제제의 위험도 기초 접근법에 관한 지침(안) (번역 전문) -----	40
2. 유럽연합(EMA)의 첨단제제 분류에 관한 지침 (번역 전문) -----	62

표 및 그림 목차

표1. 국내 줄기세포치료제 시판승인 현황 -----	4
표2. 국내 줄기세포치료제 임상계획승인 현황 -----	5
그림1. 국내 줄기세포치료제의 연도별 신규 임상승인 현황 -----	5
그림2. 유전자치료의약품의 분류 결정 과정 -----	22
그림3. 체세포치료의약품 및 조직공학제품 분류 결정 과정 -----	23
그림4. 줄기세포 시장 동향 및 예측 -----	24
그림5. 응용분야별 줄기세포치료제 및 조직공학 제품의 시장규모 성장 예측 ---	25
그림6. 줄기세포를 이용한 임상연구 현황 -----	26
그림7. 중간엽 줄기세포를 이용한 임상연구 현황 -----	27
그림8. 국가별 줄기세포 관련 특허 현황 -----	28
그림9. 국가별 줄기세포 관련 특허 발명 및 출원 현황 -----	29
그림10. 문헌으로 발표된 뼈질환의 세부질환군별 임상연구 현황 -----	31
그림11. 문헌으로 발표된 뼈질환 임상연구의 국가별 현황 -----	32
그림 12. 연구단계별 뼈질환 임상연구 발표 현황 -----	33
그림13. 임상연구 설계별 임상연구 발표현황 -----	34
표3. 뼈질환의 비교임상연구 세부정보(~2012.3.31)] -----	35
그림14. 뼈질환 임상연구 피험자수 분포 -----	36
그림15. 연구목적별 뼈질환 임상연구 -----	37
그림16. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황 -----	38
그림17. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황 (1978~2004) -----	39
그림18. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황 (2005~2012) -----	39

줄기세포는 과학적 연구들을 바탕으로 대사성질환, 퇴행성질환 및 염증질환, 암, 손상된 조직의 복구 등 여러 분야에 걸쳐 치료 목적의 이용 가능한 잠재력을 인정받고 있다. 줄기세포치료제 시장 규모는 빠르게 성장하고 있으며, 이미 국내의 기초 연구 분야는 상당한 국제경쟁력을 갖는 것으로 분석되고 있어 제품화의 가능성이 더 높게 예상되고 있다.

그러나, 줄기세포에 대한 정확한 정보의 부재와 선부른 기대감은 안전성과 유효성이 충분히 검증되지 않은 제품 또는 기술을 초래하여 상당수 환자들의 안전을 위협할 가능성이 있다. 이를 방지하기 위해 사람을 대상으로 임상연구를 하고자 하는 경우나, 제품 개발을 통해 시장에 진입하기 위해서는 국가별 허가 담당기구를 통하여 안전성과 유효성에 대한 평가를 거치게 되어 있다.

줄기세포치료제는, 원료물질인 줄기세포가 가진 특이성 때문에 기존 일반의약품의 평가기준을 동일한 잣대로 이용하여 평가하기 어렵고, 임상적 경험이 적어 줄기세포의 특성이 반영된 평가기법이나 기준이 기존 의약품에 비해 상대적으로 잘 확립되어 있지 않은 실정이다.

허가·심사 기관인 식약처는 줄기세포치료제에 대한 평가 체계 구축을 위한 노력을 꾸준히 진행해 오고 있다. 그 일환으로 줄기세포치료제의 안전성과 유효성을 과학적이고 합리적인 기준으로 심사·평가를 위한 기반 마련을 목적으로 '줄기세포치료제 심사평가 기반 연구사업단'을 운영해 오고 있다.

연구사업단은 연구 결과를 바탕으로 2012년 5월 「줄기세포치료제 동향보고서 2011」를 발간하여 줄기세포치료제 시장 및 연구 현황, 심장질환에 대한 임상연구 현황 등에 대한 분석 결과 정보를 제공한 바 있다.

이번에 발간되는 「줄기세포치료제 동향 및 임상연구 현황 2012」는 그 이후에 발표된 국내외 줄기세포치료제 시장, 허가 및 규제 현황과 함께, 뼈질환에 대한 줄기세포치료제의 임상시험 연구 현황 정보를 제공하고자 발간하게 되었다.

1. 국내 동향

가. 국내 개발 현황

국내 줄기세포치료제 개발 현황은 2011년도 세계 최초로 ‘하티셀그램-AMI’가 승인된 이후 2012년에 ‘카티스템’과 ‘큐피스템’ 등 2개 품목이 추가로 시판 승인되어 상업화되었다(표1).

- ※ 메디포스트의 ‘카티스템’은 세계 최초의 동종 줄기세포치료제
- ※ 큐피스템은 세계 최초의 지방조직 이용 줄기세포치료제

(2013.1.1. 현재)

	업체명	제품명	분류	분류	대상질환	승인 일자
1	파미셀	하티셀그램-에이엠아이	자가	골수유래 중간엽 줄기세포	급성심근경색환자에서 좌심실구혈을 개선	2011.7.1
2	메디포스트	카티스템	동종	제대혈유래 중간엽줄기세포	퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자(ICRS grade IV)의 무릎 연골결손 치료	2012.1.18
3	안트로젠	큐피스템	자가	지방유래 중간엽줄기세포	크론병으로 인한 누공 치료	2012.1.18

[표1. 국내 줄기세포치료제 시판승인 현황]

줄기세포치료제 임상연구는 ‘13년 1월 1일 현재, 총 24건이 승인되었으며, 그 중 1건의 중단을 포함하여 13건이 종료되었고, 현재 11건이 진행 중에 있어, 2012년 1월 기준인 22건에 비교해 2건이 추가된 상황이다.

- ※ 배아줄기세포 유래된 분화세포는 일반 세포치료제로 분류되어 줄기세포치료제가 아닌 일반 세포치료제 임상 건수로 산정되며, 현재 동일 세포의 2개 적응증에 대한 임상연구 2건이 승인되었음

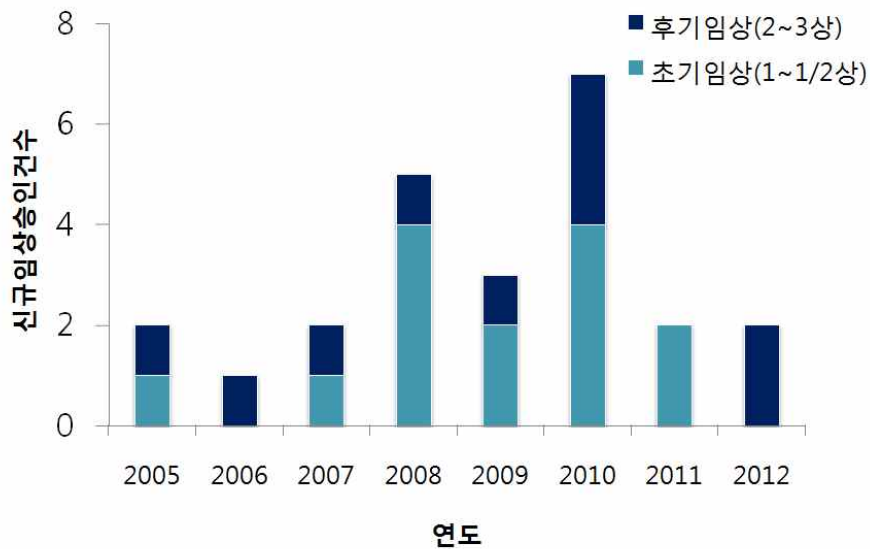
줄기세포치료제 임상계획 승인을 받은 전체 24건 중 자가 세포가 총 14건으로 가장 많았으며, 세포 유래는 지방유래가 10건, 골수유래와 제대혈유래는 모두 7건으로 비슷한 것으로 나타났다.

(2013.1.1. 현재)

전체	업체수	세포기원		세포유래		
		자가	동종	골수유래	제대혈유래	지방유래
24	7	14	10	7	7	10

[표2. 국내 줄기세포치료제 임상계획승인 현황]

연도별 줄기세포치료제 임상시험 현상을 살펴보면, 2005년도 최초의 줄기세포 임상시험(2건)이 승인된 이후 2008년과 2010년까지 지속적으로 증가하는 양상을 보였다. 2010년에는 가장 많은 7건의 임상연구 승인이 이루어 졌으며 특히 후기임상의 수도 크게 늘어난 것을 확인할 수 있었다.



[그림1. 국내 줄기세포치료제의 연도별 신규 임상승인 현황]

나. 국내 규제 현황

1) 세포치료제의 품목허가 관련 주요 개정 내용

식약처는 「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전청 고시 제2012-3호) 개정을 통해 세포치료제에 관한 자료제출 범위의 합리화, 자가유래 세포치료제 자료 제출 범위의 합리화 및 연구자 임상연구 자료의 인정 범위 확대 등의 주요내용을 제시하고 있다.

※ 현재 유효한 최종 고시는 지난 2013년 4월 5일 개정된 제2013-1호가 적용되고 있다.

가) 자가유래 세포치료제의 품질자료 일부 면제

- 자가세포치료제의 경우, 공여자와 수여자가 동일하여 공여자 선택 기준 및 조직 타이핑에 대한 자료 중 일부 불필요함
- 자가세포치료제에 대해 공여자 제외기준에 관한 자료를 제외한 세포공여자의 선택 기준 자료와 조직 타이핑에 관한 자료 면제함
- 합리적인 제출자료 기준 제시를 통해 업계의 부담과 시험비용 감소가 기대됨

「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전청 고시 제2012-3호)

제30조(세포치료제 심사기준) 3. 제조방법에 관한 자료,

가. 세포 채취

(2) 세포공여자의 선택 : 공여자 제외기준, 공여자와 관련되는 특성, 공여자의 혈청학적, 진단학적 자료를 포함한 임상력 등에 관한 자료. 다만, 자가세포치료제의 경우 공여자 제외기준에 관한 자료만을 제출한다.

나) 세포치료제 특성에 적합한 제출자료 요건을 마련

- 기준규격 중 일부 항목 및 비임상시험 개별 항목에 대한 제출여부와 이에 따른 자료에 대한 구체적인 기준이 필요함
- 마이코플라스마 부정시험의 신속법을 인정하고, 외래성 바이러스 부정시험의 시험주기를 조정 가능하게 하며, 독성·약리시험 각 항목별 시험기준 등에 대한 요건 정비
- 제제 특성에 맞는 시험주기 설정 및 비임상시험의 기준을 제시함으로써 사회적·경제적 비용의 절감이 기대됨

제30조(세포치료제 심사기준) 4. 기준 및 시험방법

별표2 세포치료제의 제출자료

주4. 자료번호 4, 5에 대한 일반사항

- 가. 제출자료 목록은 자가·동종세포치료제에 해당하는 사항으로, 이종세포치료제는 적용되지 않는다.
- 나. 일반적인 독성시험기준을 준수하여 독성시험을 실시하는 것이 적합하지 않을 수 있으며 각 제품의 특성을 반영하여 시험목적에 따라 타당한 시험방법으로 독성시험을 실시할 수 있다.
- 다. 약리학적 활성 등을 나타낼 수 있는 적절한 동물종으로 비임상시험이 수행되어야 한다. 환자에게 투여되는 인간세포로 비임상시험을 수행하는 경우 면역이 결핍된 동물 또는 인간화된 동물 등이 필요할 수 있다. 동물에서 생체내 활동 등을 예측하기에 인간세포가 적절하지 않은 경우 그 특성이 유사한 동물세포를 이용할 수 있다.
- 라. 독성시험은 비임상시험관리기준을 준수하여 실시하여야 한다. 다만, 세포치료제는 효력시험, 안전성 약리시험 등을 독성시험과 함께 수행할 수 있다. 이러한 경우 시험방법 및 평가기준 등이 과학적·합리적으로 타당성이 인정되어야 하며 비임상시험관리기준에 적합하지 않은 부분을 명확히 기재하여야 한다.

주5. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험

임상에서 단회 투여되는 경우에는 단회투여독성시험을 수행해야하며 반복투여 독성시험에서의 평가항목 및 관찰기간을 적용해서 독성시험을 실시할 수 있다. 타당한 경우 적절한 동물종 1종에 대해서 실시할 수 있다.

나. 반복투여독성시험

임상에서 반복 투여되는 경우에는 반복투여독성시험을 수행해야하며 투여기간 및 관찰기간은 환자에게 투여되는 방법과 투여된 세포의 조직에서의 생착, 분포, 지속성 등을 종합적으로 고려하여 설정하여야 한다. 타당한 경우 적절한 동물종 1종에 대해서 실시할 수 있다.

다. 유전독성시험

DNA 또는 염색체 성분과 직접 작용할 가능성이 없다면 수행하지 않을 수 있다.

라. 발암성시험(종양원성시험)

줄기세포, 핵형분석시험 결과 이상이 확인된 세포 등 종양형성 가능성이 있는

세포인 경우 실시하여야 한다. 면역이 결핍된 동물 등 적절한 동물을 이용하여 종양형성 여부를 충분히 관찰할 수 있는 기간(예; 6개월 정도)으로 수행하여야 한다.

마. 생식발생독성시험

투여된 세포가 생식선 및 생식기관에 분포(생착, 분화 등)되지 않으며 생식선 및 생식기관에서 이상이 확인되지 않은 경우, 생식발생독성시험을 수행하지 않을 수 있다.

바. 기타 독성시험

(1) 면역독성시험

세포(예, 동종세포) 등에 의해 면역반응을 일으킬 가능성이 있는 경우 면역독성시험이 필요할 수 있으며 단회 또는 반복투여독성시험 등의 일부분으로 수행할 수 있다.

(2) 국소내성시험

적절한 동물종을 이용하여 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 실시하는 국소내성시험이 필요할 수 있으며 단회 또는 반복투여독성시험 등의 부분으로 수행할 수 있다.

주6. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험

적절한 동물종으로 질환동물모델을 이용한 효력시험이 필요하며 원칙적으로 시험관내 효력시험과 시험동물을 이용한 효력시험이 요구된다.

나. 안전성 약리시험

세포 또는 세포에서 분비된 활성물질이 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 등에 바람직하지 않은 잠재적인 약력학적 영향이 예측되는 경우 안전성약리시험이 필요할 수 있다.

다. 흡수·분포·대사·배설시험 자료

적절한 동물종을 이용하여 투여된 세포의 조직내 분포, 지속성 등을 확인할 수 있는 시험을 수행하여야 한다. 시험방법 및 평가기준 등은 과학적·합리적으로 타당성이 인정되어야 한다.

다. 자가세포치료제의 연구자임상시험이 상업화 연계가 용이하도록 허가자료 인정 범위를 확대하고자 함

- 의사 책임 하에서 이루어지는 연구자 임상시험 활성화에 따른 빠른 제품 개발기간 단축 및 환자 접근성 제고
- 자가세포치료제의 연구자 임상시험 자료 또는 전문학회지에 게재된 자료로서

안전성이 확보된 경우 이를 초기 안전성 임상시험 자료로 갈음

- 연구자 임상시험을 통해 인체 적용 여부에 대한 최소한의 안전성이 확인된 자가 세포치료제의 임상 단계를 간소화하여 환자의 치료기회 확보
- 연구자 임상시험을 통해 최소한의 안전성이 확인된 자가 세포치료제의 임상 단계를 간소화하여 환자의 치료기회를 확보하고자 함. 이러한 연구자 임상 활성화를 통해 상업화 연계를 용이하도록 지원하고자 함

「생물학적제제등의 품목허가심사 규정」 (식품의약품안전청 고시 제2012-3호)

별표2 세포치료제의 제출자료

주9. 임상시험성적에 관한 자료

다. 자가세포치료제의 경우 해당 품목으로 수행한 연구자 임상시험 자료 또는 전문학회지에 게재된 자료로서 안전성이 확보된 경우, 초기 안전성 임상시험 자료로 갈음할 수 있다.

2) 희귀의약품 지정에 관한 주요 개정 내용

희귀의약품 지정을 개발단계에서부터 지정이 가능토록 하여 적절한 개발을 유도할 수 있도록 하는 제도적 마련을 골자로 하는 「**희귀의약품 지정에 관한 규정**」에 대한 개정고시가 2013년 2월 28일에 발표되었다.

※ 이후 현재 최종 고시는 2013년 4월 5일 개정된 제2013-127호가 적용되고 있다.

가) 희귀의약품 지정 기준 현실화·합리화로 희귀질환 치료 기회 확대

- 의료상 필요성이 있으나 고가인 희귀의약품은 연간 생산(수입)실적 금액제한으로 공급기회 부족
- 연간 생산(수입)실적을 현행 15억원(150만불)에서 50억원(500만불) 상향 조정하여 희귀의약품 공급 확대
- 연간 수입량·수입금액 때문에 공급이 제한된 희귀의약품이 국내 도입이 가능하게 되어 희귀질환의 치료기회 확대가 기대됨

「희귀의약품 지정에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2013-127호)

제2조(지정기준) ① 희귀의약품의 지정기준은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

3. 원칙적으로 동일제제의 연간 총 수입실적이 150만불(미화) 이하이거나 연간 국내 총 생산실적이 15억원 이하인 의약품[국내 환자수(유병인구)가 500명 이하인 질환에 사용되는 의약품의 경우 동일제제의 연간 총 수입실적이 500만불(미화) 이하이거나 연간 국내 총 생산실적이 50억원 이하]

나) 개발단계 희귀의약품의 지정기준을 정함(제2조제2항)

- 장기간 많은 투자가 필요한 희귀의약품의 개발과정에서 향후 허가 신청 시 제출 자료가 불명확함은 개발성공의 불확실성을 높여 기업의 희귀의약품 개발의 기피를 초래하고 있음
- 비임상시험이 완료되었거나 임상시험을 시작하는 단계부터 희귀의약품으로 지정할 수 있도록 하여 허가 신청 시 필요한 제출자료를 미리 확정할 수 있도록 함
- 개발초기단계에서 연구개발의 불확실성을 제거하여 기업의 희귀질환자 치료제 개발의 활성화가 기대됨

「희귀의약품 지정에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2013-127호)

제2조(지정기준) ② 제1항에도 불구하고 국내에서 임상시험 단계(비임상시험 단계인 경우, 임상시험 진입이 가능하다는 근거가 확보된 경우를 포함한다)에 있는 의약품(이하 “개발단계 희귀의약품”이라 한다)의 지정기준은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 국내 환자수(유병인구)가 20,000명 이하인 질환에 사용되는 의약품
2. 다음 각 목의 어느 하나에 해당 할 것
 - 가. 적절한 치료방법과 의약품(희귀의약품으로 지정·허가된 의약품은 제외한다)이 개발되지 않은 질환에 사용하기 위해 개발하는 경우
 - 나. 약리기전이나 비임상 시험등으로 볼 때 기존 대체의약품(희귀의약품으로 지정·허가된 의약품은 제외한다)보다 현저히 안전성 또는 유효성 개선이 예상되는 경우

다) 약사법 개정으로 신설된 의약품위탁제조판매업자도 희귀의약품 지정을 신청할 수 있도록 함

「희귀의약품 지정에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2013-127호)

제3조(지정신청) 희귀의약품(개발단계 희귀의약품을 포함한다)으로 지정 받고자 하는 의약품의 제조업자, 위탁제조판매업자 또는 수입자는 별지 제1호 서식의 희귀의약품 지정신청서에 다음 각 호의 서류를 첨부하여 처장에게 제출하여야 한다. 다만, 외국에서 희귀의약품(개발단계 희귀의약품을 포함한다)으로 지정되었다는 근거자료 또는 희귀질환에 사용될 수 있다는 국내·외의 명확한 입증자료 등이 있는 경우에는 제2호의 서류를 생략할 수 있다.

1. 제2조에 해당함을 증명하는 자료
2. 별지 제2호서식에 따른 대한의사협회장, 대한치과의사협회장, 대한병원협회장, 한국희귀의약품센터소장 또는 해당질환 관련 대한의학회 소속 학회장의 희귀의약품 지정 추천서 또는 개발단계 희귀의약품 경우 지정 의견서 1부

라) 개발단계 희귀의약품의 지정·고시, 지정 타당성 검토 및 지정서 발급에 대한 사항을 정함

- 개발단계 희귀의약품 지정신청이 예측가능하고 연구개발에 실질적인 도움이 될 수 있는 제도운영 필요
- 지정서 평가를 위한 심사위원회 구성과 운영에 관한 사항을 정하고, 지정이 되면, 지정서를 발급하여 기업이 지정되었음을 증명할 수 있도록 함
- 개발단계 희귀의약품 지정제도의 객관성·전문성을 확보하여 투명한 제도운영을 통해 희귀의약품 개발 활성화가 기대됨

「희귀의약품 지정에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2013-127호)

제4조(지정) ① 처장은 제3조의 규정에 따라 제출된 희귀의약품 지정신청에 대하여 제2조의 규정에 의한 기준에 적합하다고 인정되는 경우 희귀의약품으로 지정하고 제2조제1항에 따른 희귀의약품은 별표 1의 희귀의약품 지정 목록에, 제2조제2항에 따른 개발단계 희귀의약품은 별표 2의 개발단계 희귀의약품 지정 목록에 고시한다.

- ② 처장은 희귀의약품을 지정함에 있어 중앙약사심의위원회, 의·약학 관련 학회 등 관련기관의 의견을 들을 수 있다.
- ③ 처장은 제2조제2항의 개발단계 희귀의약품 지정의 타당성을 검토하기 위하여 개

발단계 희귀의약품 심사위원회를 운영할 수 있다.

- ④ 제3항에 따른 개발단계 희귀의약품 심사위원회는 위원장 1명을 포함하여 15인 이내의 위원으로 구성하며, 위원장은 위원 중에서 호선한다.
- ⑤ 위원은 처장이 임명하거나 위촉하되 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자가 각각 1명 이상 포함되어야 한다.
 - 1. 식품의약품안전처 소속 공무원
 - 2. 한국희귀의약품센터, 건강보험심사평가원, 첨단의료복합단지 신약개발지원센터 또는 한국보건산업진흥원 소속 전문가
 - 3. 한국제약협회장, 한국다국적의약산업협회장 또는 한국바이오의약품협회장에서 추천하는 전문가
- ⑥ 제3항에 따른 심사위원회 운영과 관련하여 위원의 제척·기피·회피, 위원의 의무, 위원회의 심의, 회의 결과의 공개 및 수당 지급 등에 관한 사항은 중앙약사심의위원회 규정(식품의약품안전처 예규)을 준용한다.
- ⑦ 제2조제1항에 따른 희귀의약품은 성분(원칙적으로 일반명)별로 대상질환과 함께 지정(필요시 제형·함량 등 병기)한다.
- ⑧ 제2조제2항에 따른 개발단계 희귀의약품은 성분명(또는 코드명), 예상되는 대상질환, 신청자명을 함께 지정(필요시 제형·함량 등 병기)한다.
- ⑨ 처장은 별지 제3호서식에 따른 개발단계 희귀의약품 지정서를 발급한다.

마) 의약품등 생산실적 및 수입실적 보고에 관한 규정(식약청 고시)에 따른 실적 자료가 제출되므로 희귀의약품 지정 갱신을 위한 별도의 생산·수입실적 보고제를 폐지함

「희귀의약품 지정에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2013-127호)

- 제5조(지정의 갱신 등) ① 처장은 「의약품등 생산실적 및 수입실적 보고에 관한 규정」 (식약처 고시)에 따라 보고된 생산 또는 수입실적자료를 토대로 1년마다 제2조 및 제4조 규정에 의한 지정절차에 따라 일괄 검토하여 지정을 갱신하고 이를 고시한다.
- ② 제1항의 규정에 따른 희귀의약품의 지정을 갱신할 때 제1항의 규정에 따른 보고 자료가 제출되지 아니하거나 제2조의 규정에 의한 기준에 적합하지 아니한 경우에는 갱신 대상에서 제외(희귀의약품 지정 해제)할 수 있다.
 - ③ 처장은 제4조제8항에 따라 지정된 개발단계 희귀의약품의 시판 허가 하기 전 희귀의약품 지정의 범위·지속 필요성 여부를 다시 평가 할 수 있다.

2. 국외 동향

가. 국외 허가 현황

1) Prochymal 허가 내용 (2012. 5. 18)

Osiris 사의 줄기세포치료제(제품명: Prochymal)가 소아환자군에서 급성 이식편대숙주 질환(GvHD)을 적응증으로 하여 캐나다(2012년 5월 18일) 및 뉴질랜드(2012년 6월 15일)에서 허가를 취득하였다.

캐나다의 경우 시판 후 유효성 확증 자료 제출과 시판후 안전성 모니터링 그리고 제한적 공급을 조건으로 시판허가가 이루어졌다.

Prochymal의 미국 내에서 2008년 5월 소아 GvHD, 2009년 1월 성인 GvHD에서 동정적 사용이 있었으며, 2012년 10월 현재 스위스 당국에 신속심사로 허가 심사 중에 있으며, 캐나다와 뉴질랜드에서 시판승인을 받은 GvHD 외에도, 크론병에 대한 후기임상과 심근경색 및 제1형 당뇨병에 대한 초기임상이 진행 중에 있다.

○ 캐나다의 prochymal 시판허가 조건 내용

[참고자료: 캐나다 당국의 품목허가승인서]

가. 유효성 확증

- 1) 전문자문위원회의 권고사항에 따라, Osiris사는 소아 GvHD 환자군 또는 스테로이드 무반응성 GvHD 환자군에서 Prochymal의 유효성을 입증할 수 있는 확고한 임상연구설계를 고안해야 한다. 이 임상연구는 최선의 표준치료법과 비교하는 무작위배정 임상(선택 1) 또는 동시적이거나 과거 대조군과 적절히 짝지은 증례대조 연구(선택 2) 중 한가지로 선택할 수 있다. Osiris사는 스테로이드 무반응성 GvHD 환자군에 있어서 Prochymal의 유효성을 통계적 유의성으로 확고히 입증할 수 있는 자료를 제출해야 한다. Osiris사는 2016년 6월까지 부가신약신청-확증자료(SNDS-c, Supplemental New Drug Submission - Confirmatory)의 형태로 최종 보고서를 제출해야 한다. 이 날짜는 이행서약서에 명시되어야 한다. 회사는 본 통지서에 대한 답변으로 임상연구계획서(안)을 제출하도록 한다.
- 2) 전문자문위원회의 권고사항에 따라, Osiris사는 Prochymal의 안전성을 추적하기 위한 공식적인 장기추적 레지스트리를 고안해야 한다. 이 레지스트리는 역추적을 가능하게 하고, 과거자료를 다시 돌아볼 수 있게 하며, 임상연구에서 제외되었

던 환자군(그리고/또는 Prochymal이 허가된 적응증 이외의 용도로 이용된 사람 들)에 대한 정보를 모으는 데에 도움이 된다. 환자에 대한 부검이 실시된 경우, 잔존 Prochymal 세포들의 존재 가능성에 대해 살펴보아야 한다.

나. 안전성모니터링

- 1) 캐나다에서 발생하는 모든 중대한 이상반응 및 캐나다 이외의 국가에서 발생하는 모든 중대하고 예기치 못한 이상반응들은 캐나다 허가당국에 15일 이내 보고되어야 한다.
- 2) Prochymal(remestemel-L)에 대한 NOC/c 제품(PSUR-Cs)의 정기적 안전성 업데이트 보고서는 시판허가가 소멸될 때까지 해마다 제출되어야 한다.
- 3) 캐나다에서 위험도관리계획(RMP, risk management plant)을 다음과 같은 권고사항에 따라 실시하고 업데이트 계획을 제시해야 한다.
 - i) 제출된 RMP 범위내에서 확인된 위험성들의 잠재적 가능성을 반영하기 위해 제품 설명서에 대한 업데이트가 이루어져야 한다.
 - ii) 안전성 정보가 결여되어 있는 부분에 대한 잠재적 안전성 우려로, RMP에 임신부나 수유부도 포함하는 것이 고려되어야 한다.
 - iii) 허가범위를 벗어나서 사용할 가능성은 항상 존재한다. 특히, 조건부 허가를 받은 경우는 더욱 그러하다. 허가범위를 벗어난 사용을 어떻게 감시하고 보고할 것인지를 고려해야 한다. 허가된 적응증의 적용을 받고 있는 환자군 규모가 작기 때문에 안전성 데이터베이스가 제한적이다. 따라서, NOC/c 규정을 준수하는 조건부 허가를 발효하기 전에는 드물지만 잠재적으로 유의한 징후가 발견되지 않았을 가능성도 있을 것으로 예견된다. 더 큰 환자군을 대상으로 할 경우 새로운 징후 또는 이상반응을 감지할 가능성은 증가되므로 더 나은 수준의 안전성이 도출될 수 있다.
 - iv) 미국 식품의약품의 공여자 적합성 기준에 따라 공여자 적합성에 대한 평가를 실시하도록 한 바 있다. 관련 기준들이 캐나다의 여건에서 어떻게 적용될 수 있을지를 입증하기 위해 RMP 개정을 통해 공여자 선별에 관한 세부내용이 제시되어야 한다.
 - v) 삭제됨.
 - vi) 전문자문위원회에서 밝힌 바와 같이, 락곳조직(ectopic tissue)의 자연 발생 가능성이 더 장기간 동안 어떻게 추적될 것인지를 명확히 해야 한다.

다. 전문자문위원회 권고사항과 같이, Prochymal의 적응증이 소아에서의 급성 GvHD

만을 적응증으로 하므로, Osiris사에서 Prochymal의 공급을 어떻게 캐나다 내의 소아혈액 및 골수이식센터들에 국한하여 공급할 것인지에 대한 내용을 이행서약서에 명시해야 함.

2) HPC cord 및 Ducord 허가 내용(2012년) (최소조작 동종조혈모세포치료제)

2011년도 Hemacord가 미국에서 시판허가를 취득한 이래, 2012년 동안 미국내 2개 제품이 허가되었다.

○ HPC Cord Blood (Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank)

- 승인일 : 2012년 5월 24일
- 적응증 : 선천적, 후천적 또는 골수절제식 치료의 결과로 조혈계에 영향을 미치는 질환을 가진 환자에게 조혈계 및 면역계 재구성을 위한 적절한 준비요법과 함께 비혈연 공여 조혈모세포 이식 시술에 이용하는 경우

○ Ducord (Duke University School of Medicine)

- 승인일 : 2012년 10월 4일
- 적응증 : 선천적, 후천적 또는 골수절제식 치료의 결과로 조혈계에 영향을 미치는 질환을 가진 환자에게 조혈계 및 면역계 재구성을 위한 적절한 준비요법과 함께 비혈연 공여 조혈모세포 이식 시술에 이용하는 경우

나. 국외 정책 동향

전년도 보고서(2011년 11월) 이후 2012년 9월 현재까지 미국(FDA)에서는 새롭게 제정된 관련 지침은 없는 상태이다. 유럽(EMA)에서는 줄기세포치료제의 심사평가의 원칙과 관련하여 2012년 1월 '첨단제제의 위험도 기초 접근법에 관한 가이드라인(안)'과, 2012년 4월 '첨단제제의 분류에 관한 지침(안)'을 발표하였다.

본 단락에서는 유럽에서 새롭게 발표한 두 지침에 대한 주요 내용 요약을 소개하고 전문은 본 보고서 별첨으로 제공하고 있다.

1) 첨단제제의 위험도 기초 접근법에 관한 지침 [요약]

2012년 1월 19일

EMA/CAT/CPWP/686637/2011

Committee for Advanced Therapies (CAT)

첨단제제의 위험도 기초 접근법(risk-based approach)에 관한 가이드라인(안)

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120989.pdf)

가) 필요성

- 첨단제제의 경우 환자와 제 3자에 대해서도 특이적인 위험도를 가지고 있을 가능성이 있다.
- 이와 같은 위험도는 첨단제제의 품질, 생물학적 활성, 투여방법과 관련되어 있는 다양한 위험 인자들에 따라 결정된다.
- 그 종류가 매우 다양하기 때문에 (즉, 유전자치료제, 체세포치료제, 조직공학제품), 일괄적 평가기준을 적용하기보다는, 첨단제제의 임상적 적용과 관련된 잠재적 위험성을 다루고 평가하기 위한 유연성 있는 접근법이 요구된다.
- 첨단제제들의 각 위험 인자들은 첨단제제의 생물학적 특성, 제조공정, 특이적인 치료적 용법 등과 관련되어 있다.
- 따라서, 각각의 위험 인자들이, 개발 중인 제품과 관련하여 알려져 있는 위험도에 얼마나 기여할 것인지를 평가해 볼 필요가 있다.
- 첨단제제 개발 과정 중 위험도에 기초한 접근을 실시함으로써, 의약품등의 품질, 안전성 및 유효성에 관한 과학적 지침들을 준수하는 가운데 품목허가신청서류

에 포함될 품질, 비임상 및 임상 자료들의 범위를 합리적으로 결정하는 데에 활용될 수 있다.

나) 위험성

- 위험성이란 “첨단제제로 인하여 발생할 수 있으며, 환자 그리고/또는 제3자에게 우려되는 부정적인 효과”로 정의된다.
- 첨단제제와 관련된 위험성들로는 구조적 성분으로부터 유래된 독성 물질의 분해/유출에 기인하거나, 의도하지 않은 세포 항상성의 변이에 기인하거나, 원하지 않는 세포/기관이 표적이 됨으로써, 혹은 치료적 유전자 발현의 조절장애에 기인하여 발생하는 독성은 물론, 원하지 않는 면역원성, 종양 형성, 치료 실패, 원하지 않는 조직 형성, 의도하지 않은 생식계열로의 전달 등과 같은 예가 있을 수 있다.
- 줄기세포치료제와 관련된 대표적 위험성들로는 다음과 같은 것들이 있을 수 있으나, 다음의 예에 국한되지는 않는다.
 - 종양의 형성
 - 원하지 않는 면역원성
 - 치료 실패(효과 없음)
 - 질병의 전염
 - 의도되지 않은 조직 형성
 - 국소 및 전신 독성

다) 위험인자(risk factors)

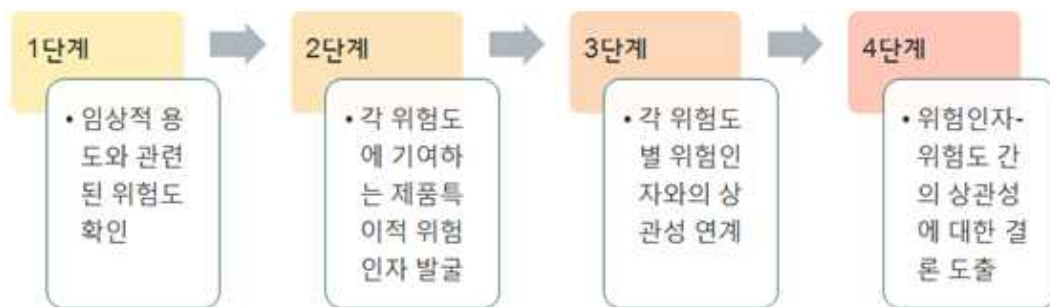
- 위험인자는 “첨단제제의 투여에 따르는 특정 위험도에 기여하는 질적 또는 양적 특성”으로 정의된다.
- 위험 인자를 발굴할 때 고려되어야 할 측면들은 제품의 특성, 비세포성 구성성분들, 생체내 분포, 생산과 관련된 사항들, 임상적 관점 등이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다.
 - 제품의 특성(세포의 기원, 세포의 증식능 및 분화능, 면역원성 등)
 - 생산과 관련된 사항들(세포의 조작 종류 및 조작 정도, 제조공정 요인 등)
 - 비세포성 구성성분들
 - 임상적 관점(투여경로, 투여량, 노출기간 등)
- 줄기세포치료제와 관련된 대표적 위험인자들로는 다음과 같은 것들이 있을 수 있으나, 다음의 예에 국한되지는 않는다.

- 세포원료물질
- 배양에 이용된 지지세포와 성장인자
- 세포군 비균질도 및 분화잠재력
- 유전적 안정성
- 동물모델의 적합성
- 투여보조물질 및 기구
- 구조적 및 기능적 생착
- 생체분포
- 환자 관련 요인
- 질환 관련 요인
- 시술 관련 요인(용량, 병용요법, 투여경로, 시술자의 숙련도 등)

라) 위험도 양상 (Risk profiling)

- 특정 첨단제제와 관련되어 있는 각각의 개별적 위험도에 대한 양상을 얻기 위하여 위험도 및 위험인자에 관하여 가용한 모든 정보를 체계적으로 통합하는 방법론적 접근법을 의미한다.

마) 위험도 양상 확인을 위한 방법론 (4단계)



- 1단계 : 임상적 용도와 관련된 위험도를 확인할 것.
 - 위험도를 확인하는 작업은 최대한 이른 시기에 제품개발과 함께 시작해야 하며, 기존에 발표된 자료들을 참고로 할 수도 있다.
- 2단계 : 각 위험도에 기여하는 제품 특이적인 위험인자를 찾아낼 것.
 - 개발 중인 첨단제제 및 그의 의학적 이용과 관련된 위험 인자들은 제품을 개발하는 시점에서부터 생산 및 시험이 진행되는 동안에도 지속적으로 발굴되어야 한다.
 - 한가지 위험인자가 여러종류의 위험도에 영향을 미칠 수도 있다.
- 3단계 : 각 위험도에 대하여 발굴된 위험 인자별로 관련 정보를 연계하여 보여줄 것.

- 각 위험 인자들이 확인된 위험도에 대하여 얼마나 기여하는지를 평가하기 위하여, 각 위험인자와 관련된 근거자료들은 2차원적 표의 형태로 연계하여 정리한다.
- 다음과 같은 내용이 표의 내용에 포함되도록 해야한다.
 - 상관성에 대한 과학적 설명
 - 이 상관성을 입증할 목적으로 수행된 연구 또는 연구 생략에 대한 정당성
 - 신청서류 중 관련 연구자료의 위치
- 4단계 : 위험 인자와 위험도 간의 상관성에 대한 결론을 내릴 것.
 - 현재의 과학적 지식에 근거하여 합당한 수준의 상관성이 확인된 위험인자-위험도 조합에 대해서는 다음과 관련하여 추가적으로 상세히 기술하도록 한다.
 - 원인이 되는 과학적 관련성
 - 확인된 위험인자가 특정 위험도에 미치는 영향을 결정하기 위해 실시한 시험의 개요. 그와 같은 연구가 생략된 경우, 실험적 및 임상적 자료가 신청서류 중에 제출될 필요가 없는 이유에 대한 과학적으로 타당한 정당성 기술
 - 개별적 위험인자-위험도에 대하여 언급하고 있는 제출된 과학적 근거자료 (품질, 비임상, 임상) 및 문헌 정보들이 품목허가신청을 뒷받침하기에 적절하고 충분한 것으로 간주되는 지에 대한 결론

바) 참고문헌

- Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products (EMA/CAT/CPWP/686637/2011)

2) 유럽연합(EMA)의 첨단제제 분류에 관한 지침 [요약]

2012년 4월 13일

EMA/CAT/600280/2010

Committee for Advanced Therapies (CAT)

EMA 첨단제제의 분류에 관한 지침

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500126681.pdf)

가) 첨단제제의 정의

○ 다음과 같이 정의된 제품들을 포함한다.

- 법령 2001/83/EC 별첨 I의 파트 IV와 개정에서 정의되어 있는 유전자치료의약품
- 법령 2001/83/EC 별첨 I의 파트 IV와 개정에서 정의되어 있는 체세포치료의약품
- 법령 (EC) No. 1394/2007 제1(b)항에서 정의된 조직공학제품

나) 유전자치료제 분류

○ 다음 두가지 특성을 충족하는 생물학적 의약품으로 정의된다.

- (a) 유전적 염기서열을 조절, 수복, 대체, 추가 혹은 삭제할 목적으로 인체에 이용되거나 투여되는 재조합 핵산을 포함하거나 재조합 핵산으로 구성된 활성물질을 포함
- (b) 치료적, 예방적, 또는 진단적 효과는 제품이 포함하고 있는 재조합 핵산 염기서열에 또는 이 염기서열의 유전적 발현을 위한 제품에 직접적으로 관련이 되어 있음

○ 감염성 질환에 대한 백신은 유전자치료의약품에 포함되지 않는다.

다) 체세포치료의약품 분류

○ 다음 두가지 특성을 충족하는 생물학적인약품으로 정의된다

- (a) 임상적 용도에 따라 생물학적 특징, 생리학적 기능이나 구조적 성질을 변경할 목적으로 상당한 조작에 적용되는 세포나 조직, 공여자와 수여자에게서 동일한 필수 기능으로 이용되지 않을 목적의 세포나 조직을 포함하거나 그로 구성되어 있음
- (b) 세포나 조직의 약물학적, 면역학적, 또는 대사적 작용을 통해 질병을 치료, 예방 또는 진단할 목적으로 인체에 이용되거나 인체에 투여되는 특성을 가지고 있음

절단, 분쇄, 성형(shaping), 원심분리, 항생제나 항미생물 용액에 침지, 멸균, 방사선

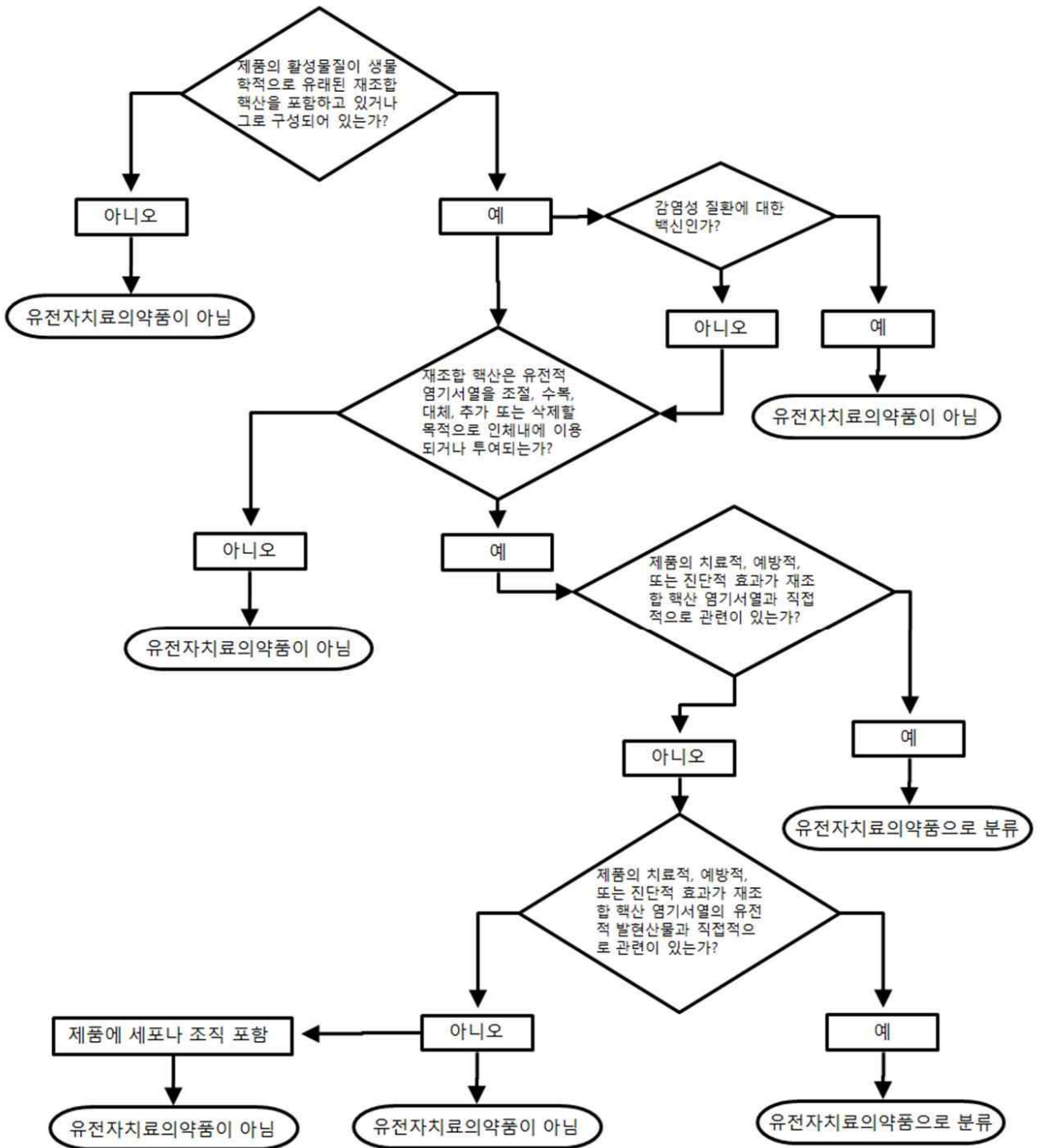
조사, 세포 분리, 농축 또는 정제, 여과, 동결건조, 동결, 냉동보존(cryopreservation), 유리화(vitrification)와 같은 조작은 상당한 조작으로 간주되지 않을 것이며, 위에 열거되지 않은 경우도 과학적 근거에 따라 상당한 조작으로 간주되지 않을 가능성이 있다.

라) 조직공학제품 분류

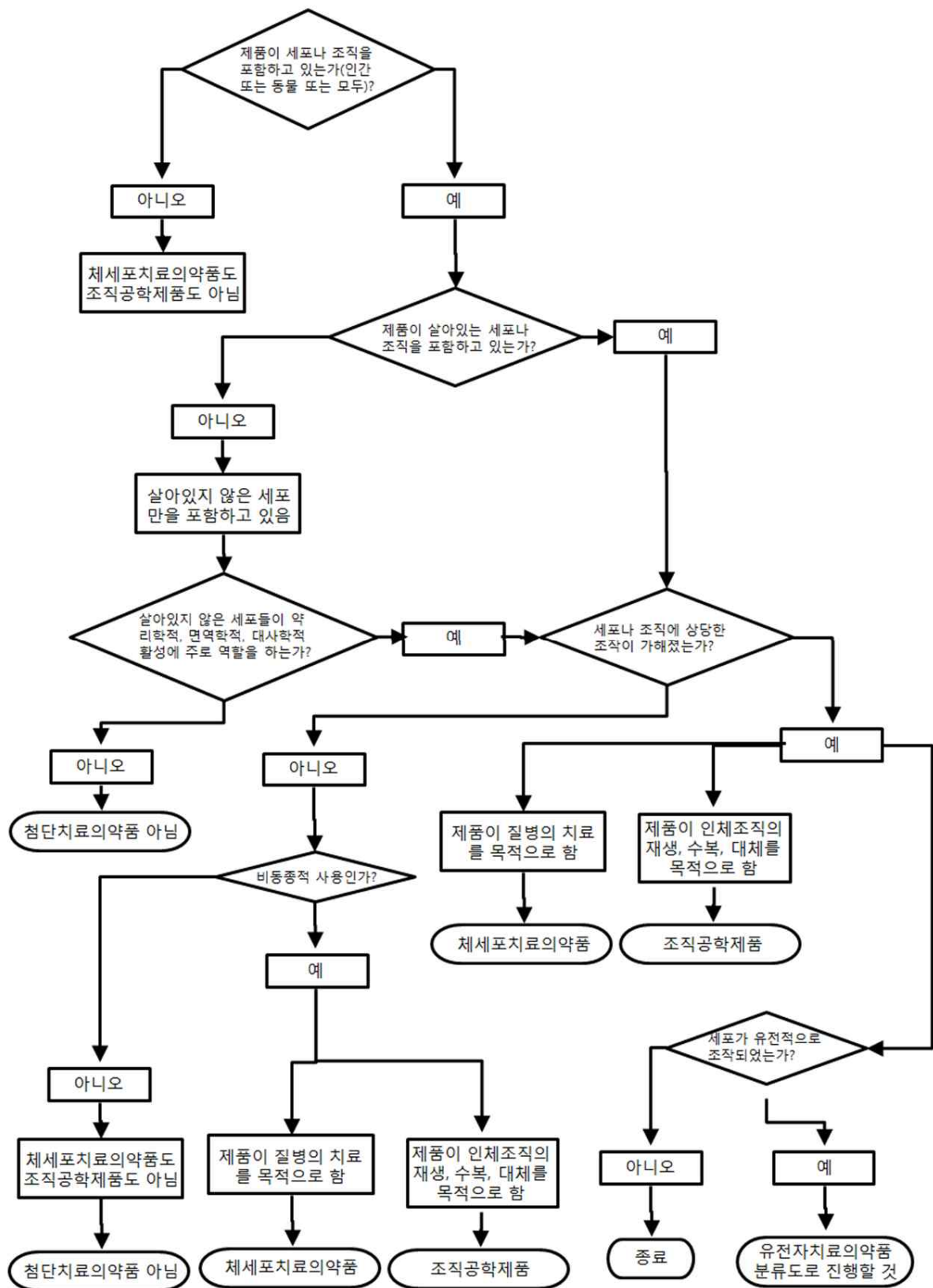
- 다음 두 가지 특성을 충족하는 생물학적인약품으로 정의된다
 - (a) 가공된 세포나 조직을 포함하거나 그로 구성되어 있음.
 - (b) 인체 조직의 재생, 수복 또는 대체를 하는 성질을 가지고 있는 것으로 보이거나, 그를 목적으로 하여 인체에 이용되거나 투여되는 것.
- 살아있는 세포나 조직을 전혀 함유하지 않으면서 일차적으로 약학적, 면역학적, 또는 대사학 작용을 하지 않는 인간 또는 동물의 살아있지 않은 세포 및 조직만을 함유하고 있거나 그로 구성된 제품은 본 정의에서 제외된다.

마) 복합침단치료의약품 분류

- 침단치료의약품은 다음 조건을 충족하는 제품들로 정의된다.
 - (a) 제품의 통합 부위 중 하나로, 법령 93/42/EEC의 제1(2)(a)항에서 정하고 있는 범위내의 의료기구를 하나 이상, 혹은 법령 90/385/EEC의 제1(2)(c)항에서 정하고 있는 범위내의 활성 이식용 의료기구를 하나 이상 결합된 형태이고,
 - (b) 세포 또는 조직부분은 살아있는 세포나 조직을 포함하거나,
 - (c) 살아있지 않은 세포나 조직을 포함하는 세포나 조직 부분은 기구의 활성화에 우선하여 인체에 주된 활성을 가져야 함.
- 제품이 살아있는 세포나 조직을 포함하는 경우, 이들 세포나 조직의 약리학적, 면역학적, 또는 대사학적 활성화는 제품의 주된 작용기전으로 간주된다. 자가유래 세포와 동종유래 세포 또는 조직을 모두 포함하는 침단치료의약품은 동종사용을 위한 것으로 간주된다.



[그림2. 유전자치료의약품의 분류 결정 과정]



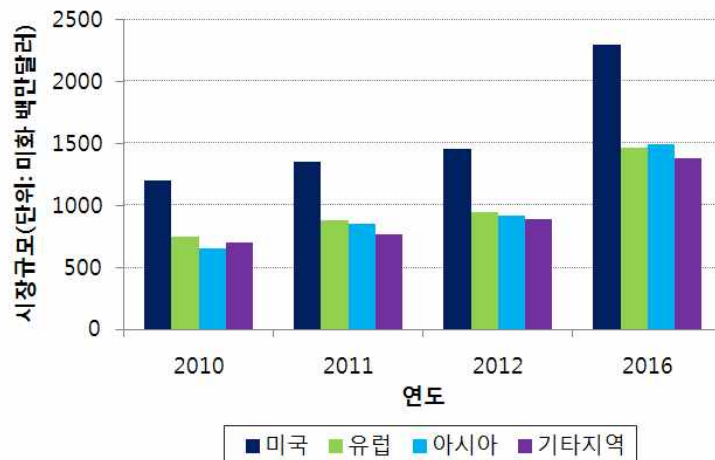
[그림3. 체세포치료의약품 및 조직공학제품 분류 결정 과정]

3. 국제시장 및 임상/특허

가. 국제 시장 동향

1) 줄기세포치료제 시장 동향

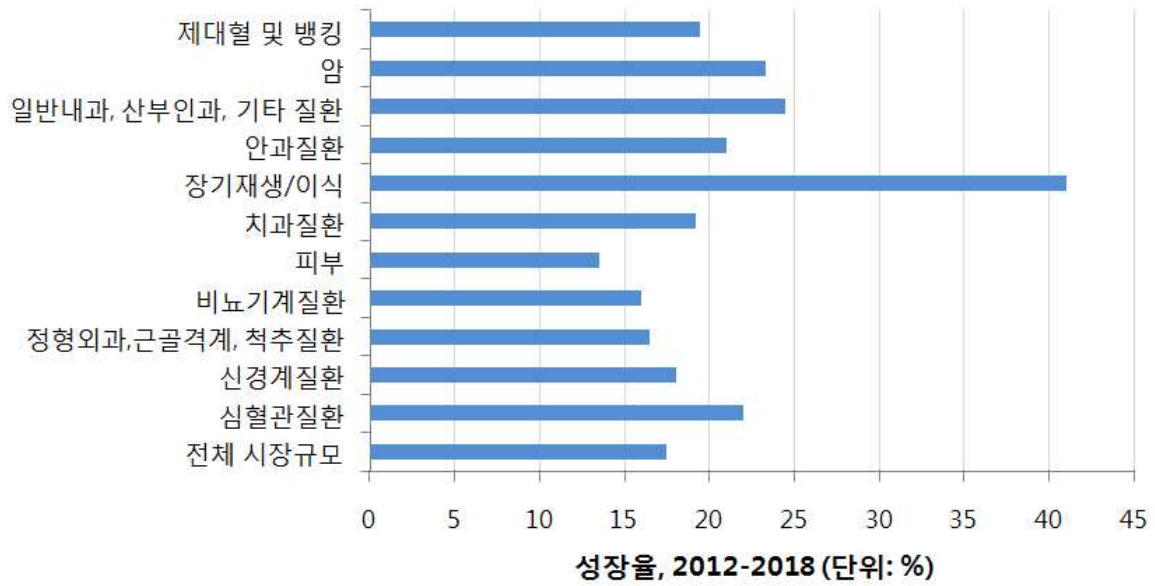
미국의 줄기세포 시장에 대한 전문 분석보고서에 따르면, 2011년 한해 국제 줄기세포 시장 규모는 38억달러 였으며, 2012년에는 43억달러, 2016년까지 66억 달러로 2011년부터 2016년까지 11.7%의 연평균 복합성장률을 이어나갈 것으로 전망하고 있다. 미국의 줄기세포치료제 시장은 2011년 13억달러로 연평균복합성장률 11.5%의 수준으로 2016년까지 23억 달러에 이를 것으로 전망되고 있으며, 유럽의 줄기세포치료제 시장은 2011년 8억 7200만달러의 규모였으며 연평균 복합 성장률 10.9%로 2016년까지 15억 달러에 이를 것으로 전망되고 있다.



[그림4. 줄기세포 시장 동향 및 예측(출처: Global markets for stem cells by BCC Research, 2012)]

2) 조직공학/세포치료제 관련 응용 분야별 시장 성장 예측

조직공학 및 세포치료제와 관련된 국제 시장의 동향을 분석한 한 보고서에 따르면, 적어도 2018년까지는 지속적인 성장세를 이어갈 것으로 전망하고 있다. 임상 적용분야 별로 보았을 때 장기이식 분야가 가장 높은 성장세를 이어갈 것으로 예측되고 있으며, 암, 심혈관계, 제대혈 및 세포은행, 안과 및 치과 분야의 예측 성장율이 그 뒤를 잇고 있다. 최초의 세포치료제 및 조직공학제품 상용화를 이끌어내었던 피부 분야는 성장세가 타 응용분야에 비해 가장 둔화될 것으로 전망되고 있다.



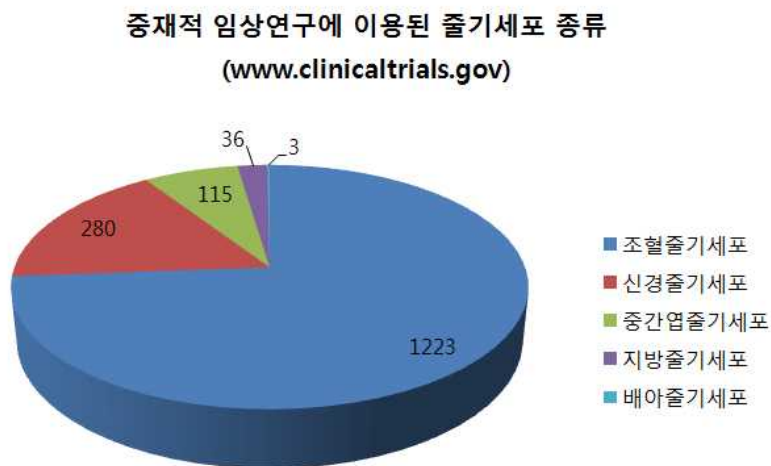
[그림5 . 응용분야별 줄기세포치료제 및 조직공학 제품의 시장규모 성장 예측 (2012-2018)

(출처: "Tissue Engineering, Cell Therapy and Transplantation: Products, Technologies & Market Opportunities, Worldwide, 2009-2018."by MedMarket Diligence, LLC.), 2010]

나. 줄기세포 임상 현황

2012년 6월을 기준으로 미국의 임상연구등록 사이트인 clinicaltrials.gov에서 줄기세포를 중재적 요법으로 하는 임상시험 중 진행 중인 것으로 파악되는 1,750개 임상을 분석한 문헌에 따르면, 전체 임상의 70%는 조혈줄기세포가 차지하고 있었으며, 신경줄기세포가 16%, 중간엽줄기세포가 6.5%로 뒤를 잇고 있는 수준으로, 절대 다수의 연구는 조혈줄기세포를 중심으로 이루어지고 있는 것으로 보고되고 있다.

이는 골수와 제대혈로부터 분리되는 조혈줄기세포가 백혈병과 림프종과 같은 악성 혈액병 또는 면역결핍 등의 질환에 널리 적용되어 온 이유로 생각된다.

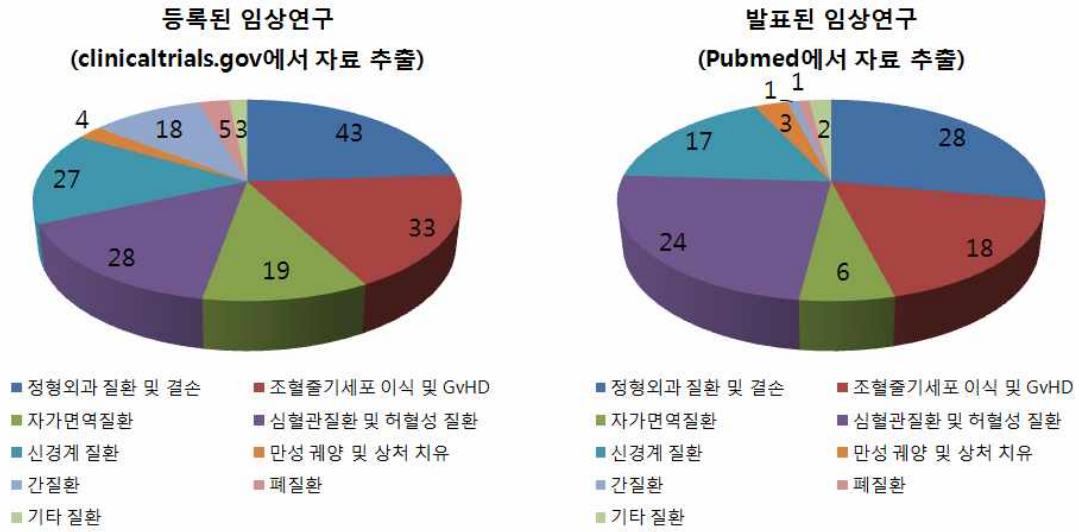


[그림6. 줄기세포를 이용한 임상연구 현황(출처: Cell Stem Cell, 2012, 10(6): 740-749)]

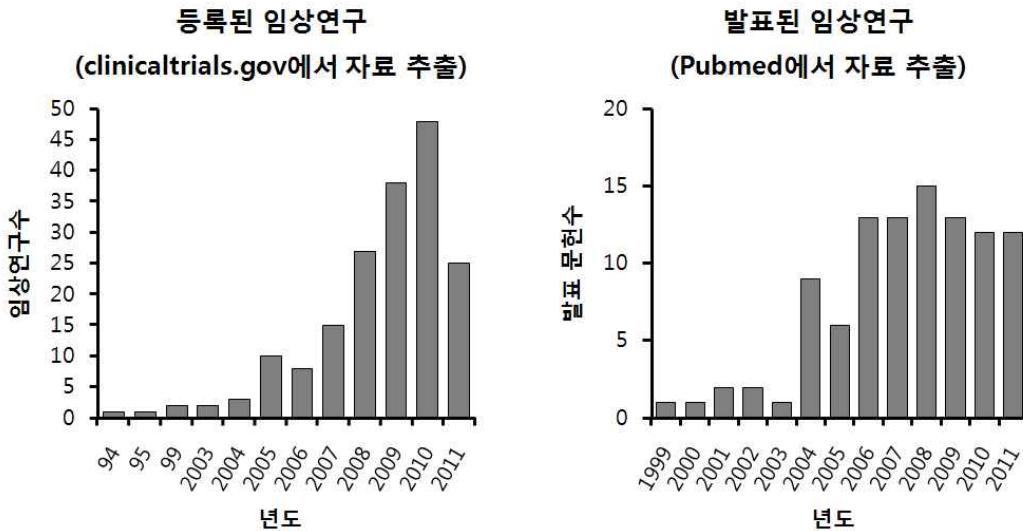
특히 중간엽줄기세포는 지방 등 다양한 조직에서 분리될 수 있으며, 손상된 심장 조직의 재생이나, 혈관신생 등 재생의학 분야와 함께 면역관용 등의 다양한 적응증을 가지는 등의 특징을 가지고 있다.

중간엽줄기세포를 이용한 임상연구들을 대상으로 분석을 실시한 한 문헌에 따르면, ▲ MSC를 이용하는 임상연구의 신규 등록은 2008~2010년을 정점으로 증가에서 감소 추세로 돌아섰으며, ▲ 주된 적응증은 심혈관계 질환, 조혈모세포 생착 및 GvHD, 자가면역 질환이 차지하고 있는 것으로 나타났다.

등록 및 발표된 임상연구 수



등록 및 발표된 임상연구 수

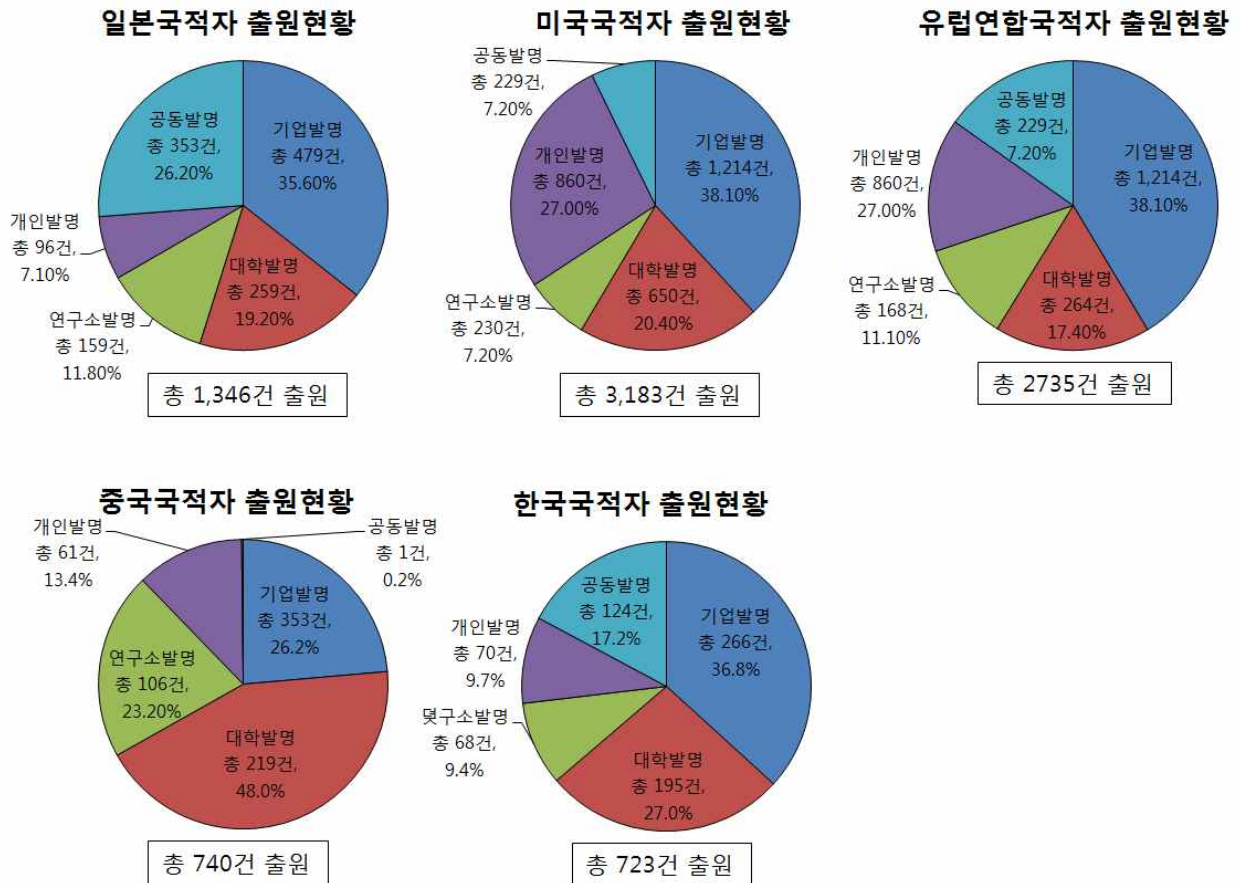


[그림7. 중간엽 줄기세포를 이용한 임상연구 현황(출처: The potential of human fetal mesenchymal stem cells for off-the-shelf bone tissue engineering application, Biomaterials, 2012, 33(9): 2656 - 2672)]

다. 줄기세포 특허 현황

줄기세포의 정책 및 윤리와 관련한 민간 컨소시엄인 Hinxton Group의 2012년 특허 분석 자료에 따르면, 한국의 특허 출원 건수는 일본이나 미국, 유럽의 수준과 비교하여 적은 것으로 나타나고 있다.

특허출원자 국적별 특허출원 건수 및 군별 비율
(일본, 미국, 유럽, 중국, 한국으로 특허 출원(우선권요청): 2004-2008년)

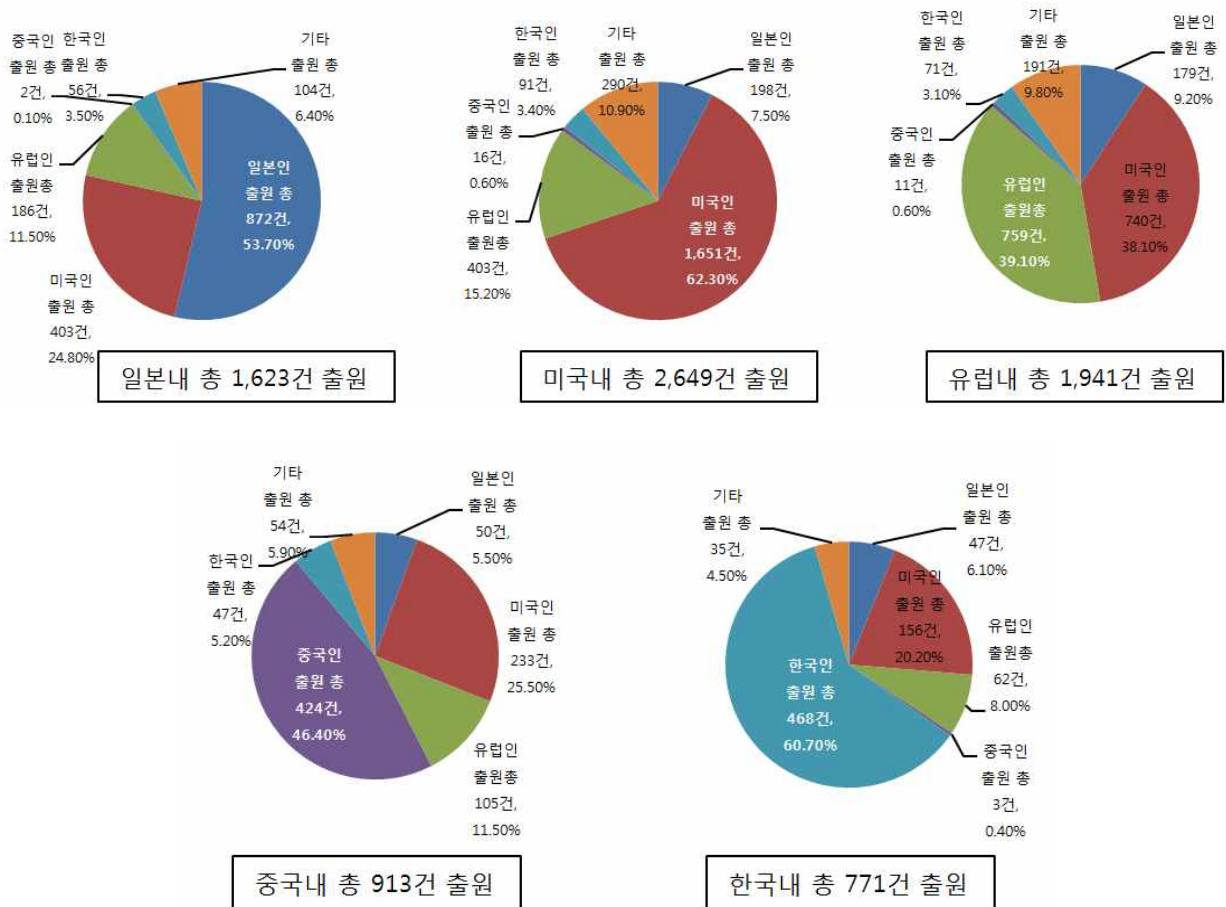


[그림8. 국가별 줄기세포 관련 특허 현황

(출처: JPO Heisei22 Stem Cell Patent Report by Hinxton Group), 2012]

Hinxton Group의 국가간 상호 특허 개발 현황에 따르면, 미국은 가장 많은 특허를 보유하고 있는 동시에, 타국가로의 특허 출원도 가장 활발히 진행하고 있는 것으로 나타났으며, 한국의 경우 외국으로의 특허 출원이 다른 나라들에 비해 적은 것으로 나타나고 있다.

각국내 특허출원자 국적별 특허출원 건수 (일본, 미국, 유럽, 중국, 한국으로 특허 출원(우선권요청): 2004-2008년)



[그림9. 국가별 줄기세포 관련 특허 발명 및 출원 현황(출처: Hinxtion Group), 2012]

1. 분석 방법

2012년 3월 31일까지, 미국 국립보건원(National Institute of Health) 산하의 국립의학도서관(National Library of Medicine)인 Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)에서 발표된 뼈질환과 관련된 줄기세포 치료제의 임상시험 논문 자료를 검색하였다. 줄기세포에 대한 정의는 골수유래조혈모세포부터, 선별·배양·타가 줄기세포 등을 포함하도록 하여 검색하였다. 검색식을 통해 얻어진 자료 총 12,712건의 문헌을 대상으로 뼈질환 임상연구 여부를 확인하는 문헌 선정 과정을 거쳐 1차로 395건의 문헌을 선정하고, 다시 2차 선정 과정을 거쳐 최종 123건의 분석대상 논문을 확정하였다.

2. 분석 결과

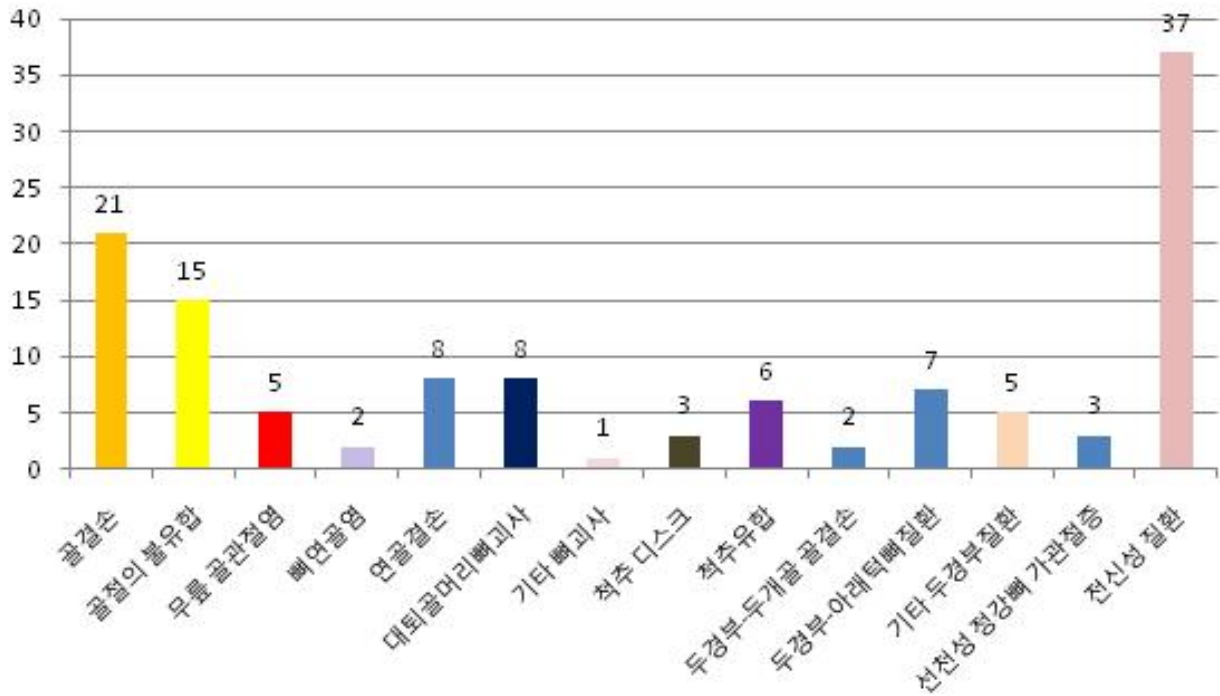
가. 세부질환군 별 분석

뼈질환의 세부 질환군은 아래와 같이 분류하였다.

- | | |
|--|--------------------------------|
| · 골결손(Bone defect) | · 골절 불유합(Nonunion of fracture) |
| · 골관절염(OA, osteoarthritis) | · 척추 디스크(Spine DISC) |
| · 대퇴골머리뼈괴사(osteonecrosis [ON] of femoral Head) | |
| · 정강뼈 가관절증(Pseudoarthrosis of tibia) | · 뼈연골염(Osteochondritis) |
| · 아래턱뼈 질환(Mandible disease) | · 연골결손(Cartilage defect) |
| · 기타 뼈의 뼈괴사(Other Osteoncosis) | · 척추유합(Spine fusion) |
| · 두개골 골결손 (bone defect in skull) | · 기타 두경부질환(H&N Others) |
| · 전신성 질환(Systemic disease) | |

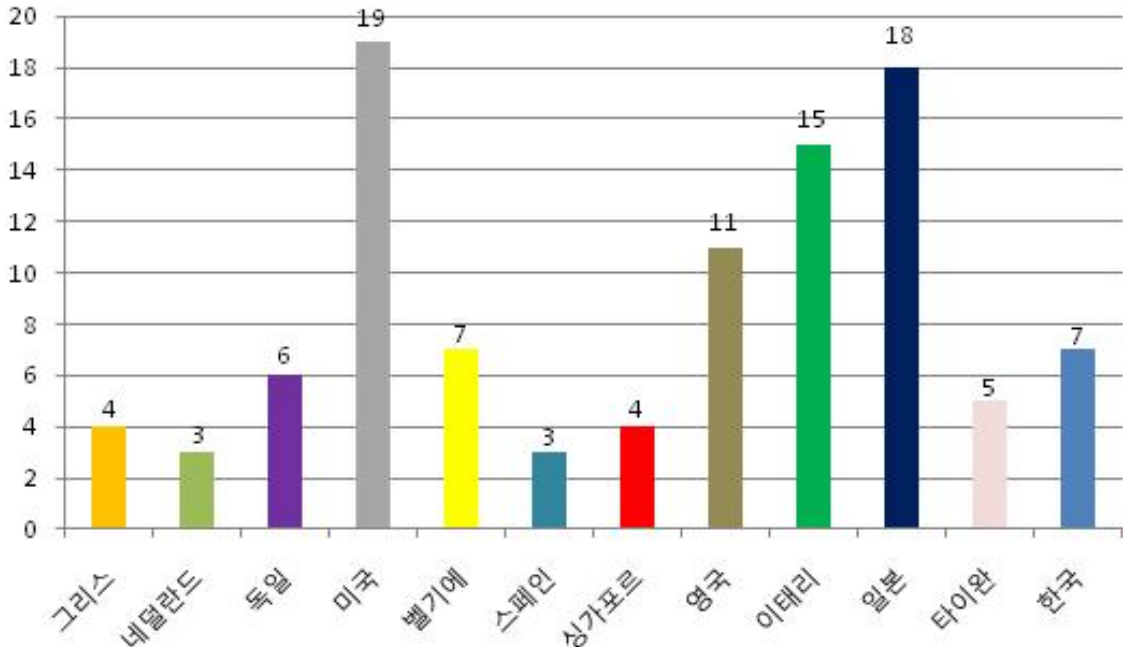
전신성 질환에 대해서는 모두 37개 논문이 있었다. 그 중 골화석증(Osteopetrosis)에 관련된 논문은 27개로, 희귀질환이므로 사례보고 형태의 보고서가 많은 비중을 차지하였다.

단일 질환으로는 골결손이 21개 논문이 보고되어 가장 큰 많았으며, 골절 불유합은 15개 논문, 연골결손은 8개의 논문, 대퇴골머리뼈괴사, 아래턱뼈 질환 등이 그 뒤를 따르고 있다.



[그림10. 문헌으로 발표된 뼈질환의 세부질환군별 임상연구 현황]

나. 국가 별 분석



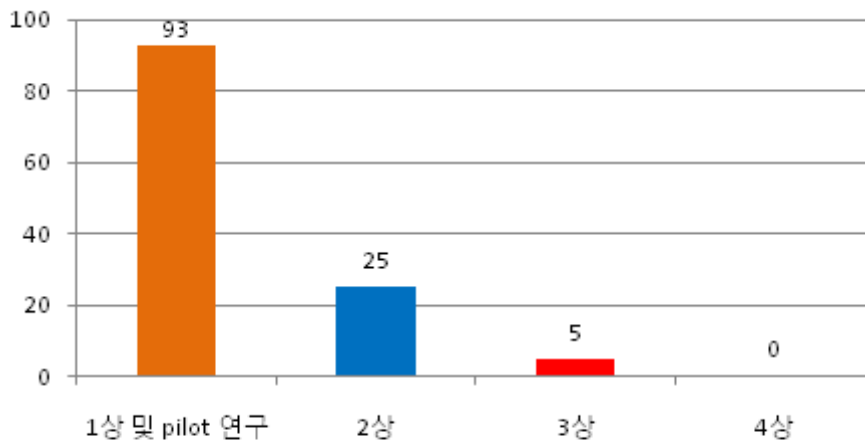
[그림11. 문헌으로 발표된 뼈질환 임상연구의 국가별 현황]

미국이 19개 논문으로 가장 많은 뼈질환 임상보고를 한 것으로 확인되었고, 일본이 18개, 이태리가 15개로 그 뒤를 잇고 있다. 한국은 7개 논문을 발표하여 미국, 일본, 벨기에와 함께 전체 국가들 중 5번째 순이었다.

다. 임상단계 별 분석

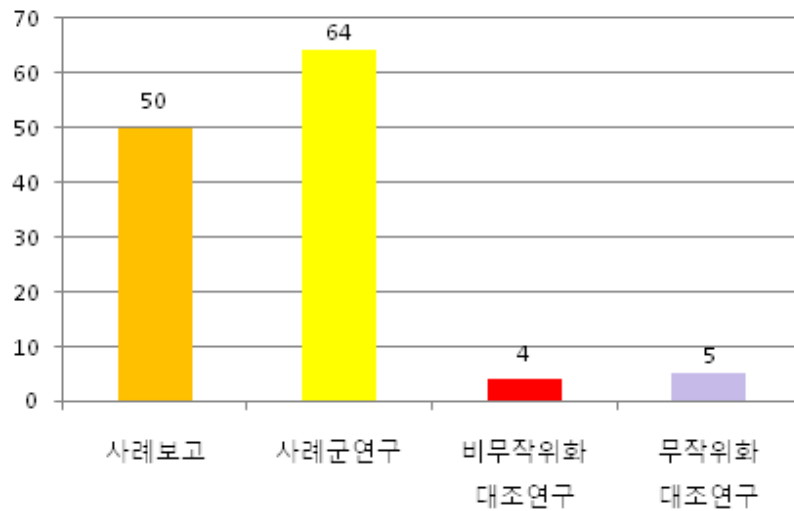
기본적으로는 문헌에 기술된 임상연구단계에 따라 1상 또는 pilot, 2상, 3상, 4상으로 분류하였으며, 별도로 임상연구단계를 기술하지 않은 경우에는, 심층분석을 수행한 2명의 연구자 판단에 따라 분류하였다.

대부분의 경우 사례연구나 사례군연구로서 1상에 해당하였으며, 2012년 3월까지 발표된 문헌들 중 3상 무작위배정 비교임상연구는 5건인 것으로 확인되었다.



[그림 12. 연구단계별 뼈질환 임상연구 발표 현황]

라. 임상연구 형태 별 분석



[그림13. 임상연구 설계별 임상연구 발표현황]

임상연구 설계는 사례보고(case study), 사례군연구(case series), 비무작위화 대조연구(non-randomized control study), 무작위화 대조연구(randomized control study)로 구분하였다.

대부분의 경우 사례연구나 사례군연구 형태로 진행되었으며, 무작위화 대조연구는 5건으로 확인되었다.

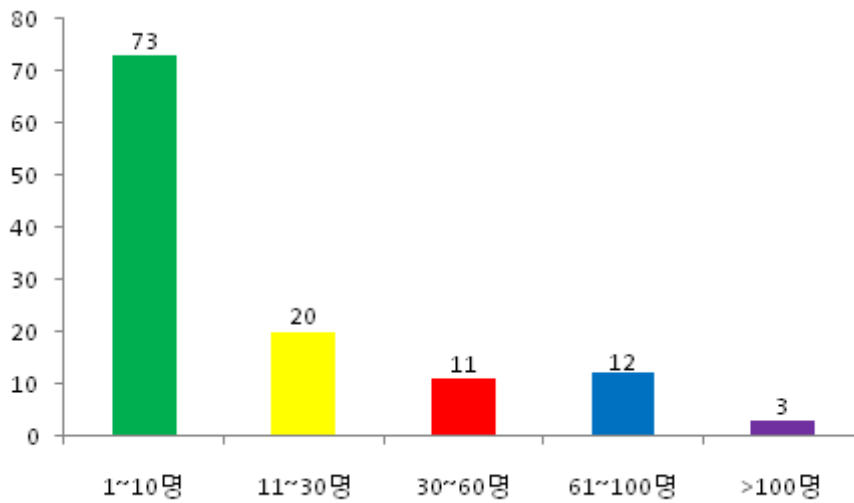
5건의 무작위화 대조연구가 실시된 세부질환군은 뼈낭종(bone cyst) 1건, 골절 2건, 척추질환 1건, 대퇴골머리뼈괴사 1건이었으며, 투여된 줄기세포에 따라 구분하면 골수의 주입이 3건이고, 중간엽줄기세포로 배양해서 주입한 경우 1건, 조골세포(osteoblast)로 분화시켜서 주입한 경우가 1건이었다. 이들 결과를 발표한 국가는 네팔 1건(2004), 캐나다 1건(2008), 한국 1건(2009), 벨지움 1건(2011), 중국 1건(2012)으로 나타났다.

비교임상으로 진행된 9건의 임상연구에 대한 세부정보는 다음과 같이 확인되고 있다.

저자	발간 년도	나라	질환	시험군	총 피험자수	지지체	추적기간	무작위	눈가림
Zhao D	2012	중국	ON of femoral head	시험군: Core decompression + 2주 배양 BM MSC 대조군: Core decompression	100	Osteoset(cal cium sulfate pellets)	60M 이상	Yes	평가자
Niu CC	2009	타이완	Spine(fusion)	시험군1: BMA + autologous laminectomy bone chips 시험군2: BMA + calcium sulfate pellets 대조군: autologous iliac crest bone graft	43	Osteoset(cal cium sulfate pellets)	36M	Yes	평가자
Kim SJ	2009	한국	Nonunion	시험군: injection of BM osteoblast 대조군: no treat	64	fibrin	3M 이하	Yes	평가자
Wright JG	2008	캐나다	Bone cyst	시험군: injection of BM cell 대조군: methylprednisolone acetate	77		13-24M	Yes	평가자
Khanal GP	2004	네팔	Nonunion	시험군: injection of BM cel 대조군: casting	40		4-6M	Yes	평가자
Gangi V	2011	벨지움	ON of femoral head	시험군: autologous BM cell + CD 대조군: core decompression	24		60M 이상	No	환자 평가자
Moro-Barre ro L	2007	스페인	Spine (fusion)	시험군: 왼쪽에 fresh autogenous bone marrow 대조군: 왼쪽 autologous bone graft	35	Biphasic calcium phosphate	36M	No	?
Chang CH	2002	타이완	Bone cyst	시험군: Aspiration + injection of BM cells 대조군: Aspiration + steroid injection	79		60M 이상	No	?
Gangii V	2004	벨지움	ON of femoral head	시험군: autologous implantation of BM MNC + CD 대조군: core decompression	18		13-24M	No	환자 평가자

[표3. 뼈질환의 비교임상연구 세부정보(~2012.3.31)]

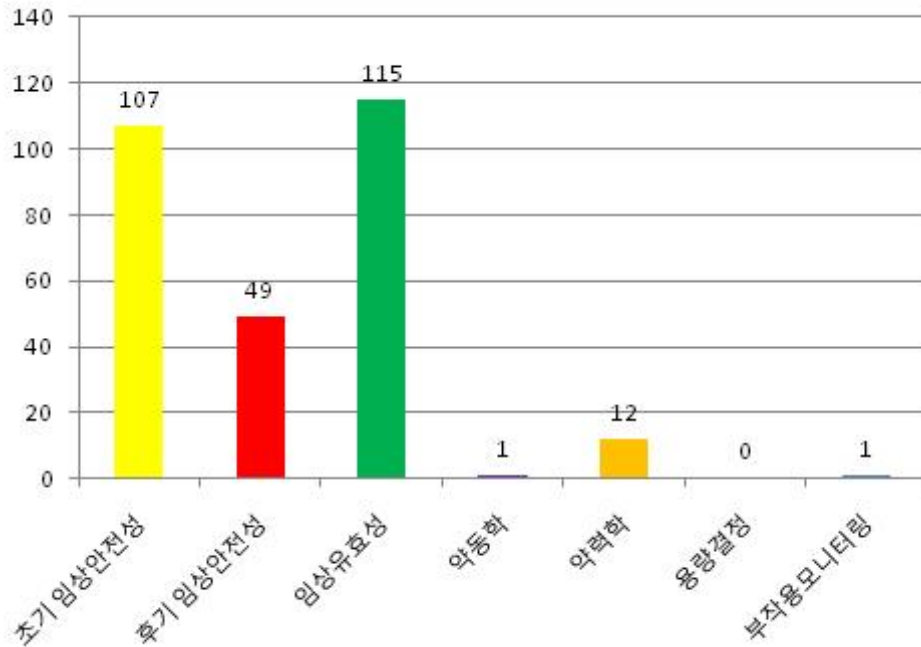
마. 피험자 규모 별 분석



[그림14. 뼈질환 임상연구 피험자수 분포

심층 분석 논문에서 확인된 피험자수는 연구설계에 따라 편차가 크게 나타났다. 1명의 환자를 대상으로 하는 증례보고가 가장 많았으며, 대부분의 임상연구 73건이 1~10명 단위의 소그룹 임상을 진행중임을 확인하였다. 100명 이상의 피험자를 대상으로 한 연구는 3건으로 확인되었다.

바. 연구 목적 별 분석



[그림15. 연구목적별 뼈질환 임상연구

연구목적은 초기 임상안전성(Clinical safety [early]), 후기 임상안전성(Clinical safety [late]), 임상유효성(Clinical efficacy), 약동학(Pharmacokinetics), 약력학(Pharmacodynamics), 용량결정(Dose finding), 부작용모니터링(Pharmacovigilance)으로 구분하여 분석하였으며, 문헌에서 확인되는 모든 연구목적을 분석대상으로 하였다.

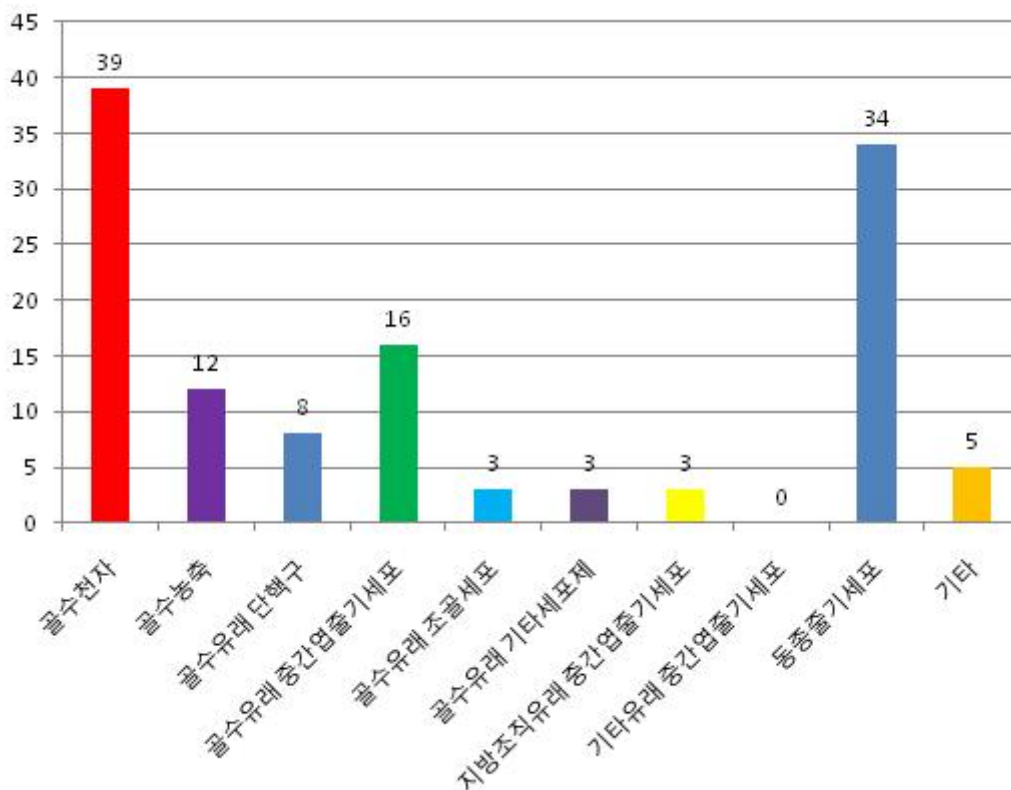
연구목적 중 안전성(초기 임상안전성 + 후기 임상안전성)이 가장 큰 부분을 차지하고 있었으며, 임상유효성 평가를 목적으로 하는 경우도 높은 비율을 차지하였다.

상대적으로 약동학, 약력학, 용량결정, 부작용모니터링을 목적으로 하는 경우는 드문 것으로 확인되었다. 안전성 관련은 153건, 유효성은 115건, 약력학 12건으로 나타나 의약품 허가 단계의 초기 안전성 평가에 주로 임상연구가 진행중인 것으로 분석되었다.

사. 세포 유형 별 분석

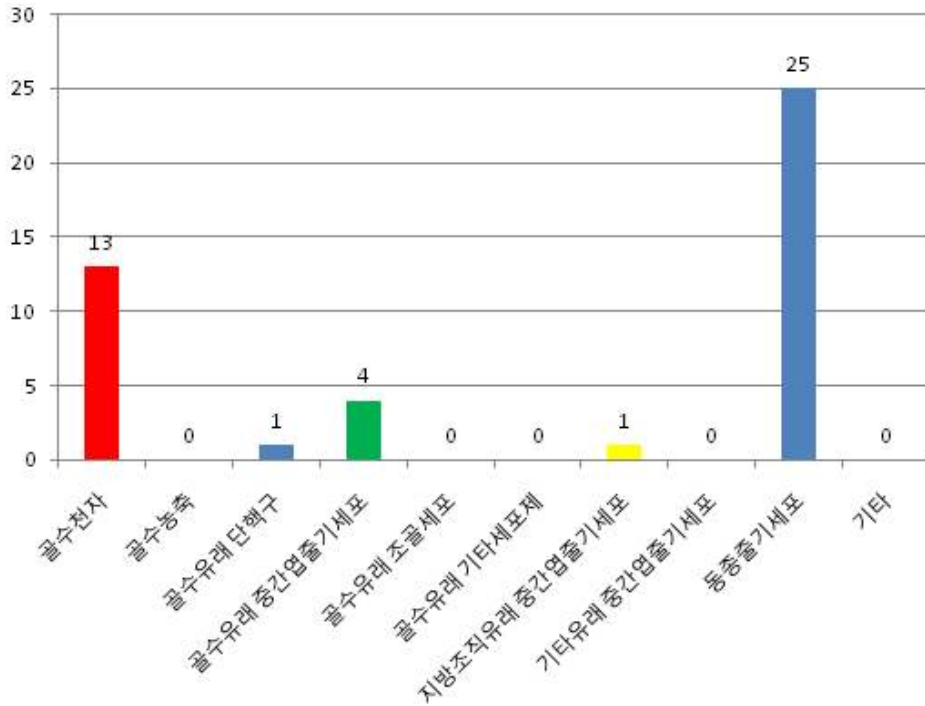
사용된 세포유형은 골수 유래 줄기세포로서 골수천자(Bone marrow(BM) aspirate), 골수 농축(BM concentrate), 골수유래 단핵구(BM MNC), 골수유래 중간엽줄기세포(BM MSC), 골수유래 조골세포(BM Osteoblast), 골수유래 기타 세포제(BM_others)로 구분하였고, 지방조직유래 중간엽줄기세포(MSC_Adipose Derived), 기타 유래 중간엽줄기세포(MSC_Others Derived), 동종줄기세포(Allogenic stem cell), 기타로 구분하여 분석하였다.

골수천자(BM aspirate)하여 주입한 경우가 39건으로 가장 많았고, 동종줄기세포(allogenic stem cell)를 준 경우도 34건의 보고를 보였으나, 이는 뼈화석증(Osteopetrosis)에서 골수이식을 한 경우의 사례보고가 많았기 때문인 것으로 확인되었다.

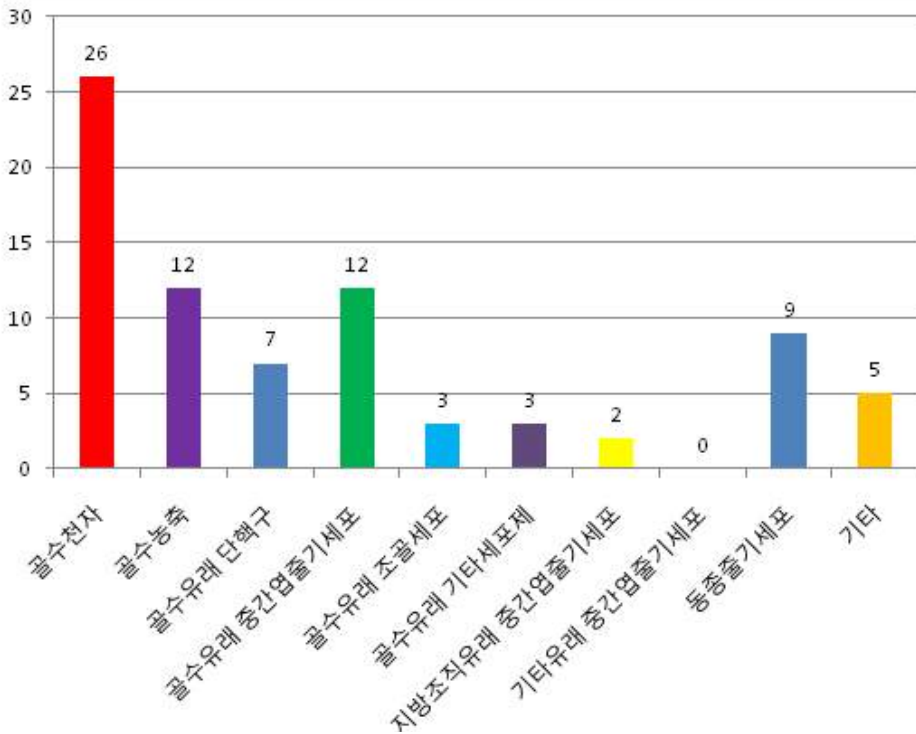


[그림16. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황

연구에 사용된 세포유형의 시대별 변화를 알아보기 위해 2005년 전후로 나누어 분석하였다. 2004년까지는 단순히 골수천자(BM aspirate)한 것을 주로 투여하였으나, 2005년 이후에는 골수 유래 줄기세포의 농축 또는 배양해서 중간엽줄기세포(MSC)로 투여하거나, 분화시켜 조골세포(osteoblast)로 투여하는 임상연구가 증가하는 양상을 보이고 있다. 골수천자는 사례는 13건에서 26건으로, 골수농축 사례는 0건에서 12건으로, 골수유래중간엽줄기세포 사례는 4건에서 12건으로 증가하였으나, 동종줄기세포 사례는 25건에서 9건으로 급격히 감소하였다.



[그림17. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황 (1978~2004)]



[그림18. 사용된 세포유형별 뼈질환 임상연구 발표현황 (2005~2012)]

1. 첨단제제의 위험도 기초 접근법에 관한 지침(안) [번역 전문]

2012년 1월 19일

EMA/CAT/CPWP/686637/2011

Committee for Advanced Therapies (CAT)

첨단제제의 위험도 기초 접근법(risk-based approach)에 관한 가이드라인(안)

요약

인체에 임상적으로 적용되는 첨단제제(ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)는 환자와 그리고 제 3자에 대해서도 특이적인 위험도를 가지고 있을 가능성이 있다. 이와 같은 위험도는 첨단제제의 품질, 생물학적 활성, 투여방법과 관련되어 있는 다양한 위험 인자들에 따라 결정된다. 첨단제제들은 그 종류가 매우 다양하기 때문에 (즉, 유전자치료제, 체세포치료제, 조직공학제품), 본 '위험도에 기초한 접근' 가이드(안)에서는 첨단제제의 임상적 적용과 관련된 잠재적 위험성을 다루고 평가하기 위한 유연성 있는 접근점을 기술하고 있다.

'위험도에 기초한 접근'의 개념은 유럽법령 2009/120 EC에 의해 개정된 법률 2001/83/EC의 제 1장, 첨부 1의 개정에 따라 소개된 바 있다. 첨단제제 개발에 있어서 위험도에 기초한 접근을 실시하는 목적은 의약품등의 품질, 안전성 및 유효성에 관한 과학적 가이드라인을 준수하면서 품목허가신청서류에 포함될 품질, 비임상 및 임상 자료들의 범위를 결정하는 한편, 본 첨부문서에서 요구하는 요건으로부터 벗어나는 부분이 있는 경우 그를 정당화하기 위함이다.

품목허가신청서를 준비하는 데에 있어서 위험도 기초 접근을 적용할 지 여부는 선택 사항이다. 그러나, 위험도 기초 접근이 적용되고 있는 경우, 신청자는 본 가이드라인에 기술된 방법론을 따를 것이 권고된다.

1. 서론 (배경)

위험도 기초 접근은 첨단제제의 임상적 사용과 관련된 다양한 위험성들과 품질, 안전성 및 유효성의 측면에서 첨단제제가 안고 있는 위험 인자들을 확인하는 것에 기반을 두고 있다.

특정 위험도(예, 종양원성, 치료 실패)와 관련된 위험 인자들은 특이적이면서도 복합적으로 작용할 가능성이 높다(위험도와 위험 인자에 대한 정의는 4.1과 4.2 참조). 예를 들면 위험 인자들은 첨단제제의 생물학적 특성, 제조공정, 특이적인 치료적 용법 등과 관련되어 있다. 각각의 위험 인자들이, 개발 중인 제품과 관련하여 알려져 있는 위험도에 얼마나 기여할 것인지를 평가해 볼 필요가 있다. 알려져 있는 위험도/위험인자의 조합에 대해 완전히 양상이 분석되어 있는 상태에서 각 위험도에 대한 특이적 양상에 대한 결론을 내릴 수 있을 것으로 예상된다.

본 가이드라인은 위험도 기초 접근의 목적을 기술하고 있으며, 그를 방법론적 적용 방법을 자세히 안내하고 있다. 이 방법론은 첨단제제가 안고 있는 위험도와 관련된 위험 인자를 확인하고 각 위험도에 대한 특이적 양상을 확립하는 것이 기본을 이루고 있다. 품목 신청자는 확인된 위험도 양상을 활용하여, 첨단제제 허가서류의 다양한 항목에서 제출 자료 범위를 정당화할 수 있게 될 것이다.

2. 범위

본 가이드라인은 유럽연합 법령 2001/83/EC, 제 IV장, 참고 I (체세포치료제 및 유전자치료제)과 시행규칙(EC) No. 1394/2007 (조직공학제품과 조합제품[combination product])에서 정의하고 있는 모든 첨단제제에 적용가능하다. 본 가이드라인은 세포 기반치료제(체세포치료제 및 조직공학제품)와 유전자치료제에 대한 관련 기술 가이드라인[즉, 인체세포기반치료제(EMEA/CHMP/410869/2006)에 관한 가이드라인, 유전자 전달의약품의 품질, 전임상, 임상적 측면에서의 가이드라인(CPMP/BWP/3088/99)]과 함께 참고해야 한다.

3. 법적 근거

‘위험도 기초 접근’은 유럽법령 2009/120 EC에 의해 개정된 법률 2001/83/EC의 제 1장, 첨부 1의 개정에 따라 도입된 선택적인 접근법이다.

4. 위험도 기초 접근을 위한 방법론

위험도 기초 접근법은 의약품등의 품질, 안전성 및 유효성에 관한 과학적 가이드라인을 준수하면서 품목허가신청서류에 포함되어야 할 품질, 비임상 및 임상자료의 범위를 결정하고, 유럽법령 2001/83/EC 제 IV장 참고 I에 규정되어 있는 기술적 요건에서 벗어나는

부분이 있는 경우 그를 정당화하기 위한 전략으로 정의된다. 위험도 기초 접근법은 신청자에 대한 공고 제 9A권에 정의되어 있는 위험성 관리 시스템(Risk Management Systems), 유럽법령 2001/83/EC 제 8(3)항에 근거한 환경 위험도 평가(Environmental Risk Assessment), 그리고 시판허가를 위한 평가의 일환에서 실시되는 유익성/위험성 평가(Benefit / Risk Assessment)와는 구분해야 한다. 또한, 의료기기에서 이용되거나 ICHQ9/별첨20 GMP 가이드라인에 기술되어 있는 첨단제제의 품질 관리의 일환으로 실시되는 위험도 분석과도 구분되는 개념이다². 위험도 기초 접근법은 또한 GMP, GLP, GCP 원칙에 적용되는 위험도 기초 품질관리 및 위험인자를 논할 목적으로 이용되어서도 안된다. 위험도 기초 접근은 제품에 내재되어 있는 각 위험도를 확인하는 것이며, 제품 전체의 위험도를 확인하는 것은 아니라는 점을 분명히 하는 것이 중요하다. 따라서, 위험도 기초 접근법은 고위험제품군 또는 저위험 제품군과 같이 제품의 위험도에 따른 확고한 분류시스템을 제시하고자 하는 것은 아니다.

위험도 기초 접근법의 개념에 따른 자료 수집은 품목허가 신청을 접수하기 전에 진행되는 과정이어야 한다. 이 과정은 제품의 개발과 동시에 시작되어서 제품과 제품의 특성에 대해 더 많은 사실이 밝혀질 수록 시간의 경과에 따라 더 심화되어가는 점이라는 것을 명심할 필요가 있다. 그럼에도 불구하고 위험도 기초 접근법을 활용하는 신청자들은 품목허가신청서를 접수하는 시점에서 확인된 위험도 양상에 대한 자료를 신청서류에 제출할 것이 기대되고 있다.

4.1 위험도

본 가이드라인에서의 ‘위험도(risk)’는 “첨단제제로 인하여 발생할 수 있으며, 환자 그리고 /또는 제 3자에게 우려가되는 부정적인 효과”로 정의된다³. 위험도에는 환자뿐만 아니라 다른 사람들(예, 간호자)과 후손에게 미치는 위험도들도 포함된다.

위험도를 확인하는 것은 제품 개발이 시작됨과 동시에 개시되어야 한다.

첨단제제와 관련된 위험으로는 구조적 성분으로부터 유래된 독성 물질의 분해/유출에 기인하거나, 의도하지 않은 세포 항상성의 변이에 기인하거나, 원하지 않는 세포/기관이 표적이 됨으로써, 혹은 치료적 유전자 발현의 조절장애에 기인하여 발생하는 독성은 물론, 원하지 않는 면역원성, 종양 형성, 치료 실패, 원하지 않는 조직 형성, 의도하지 않은 생식계열로의 전달 등과 같은 예가 있을 수 있다

4.2 위험 인자들

본 가이드라인의 목적 상, ‘위험 인자(risk factor)’는 “첨단제제의 투여에 따르는 특정 위험도에 기여하는 질적 또는 양적 특성”으로 정의된다. 위험 인자를 발굴할 때 고려되어야 할 측면들은 제품의 특성, 비세포성 구성성분들, 생체내 분포, 생산과 관련된 사항들, 임상적 관점 등이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다.

세포기반 치료제와 관련될 수 있는 위험인자의 예들로는 세포의 기원(자가유래 vs. 동종유래), 세포의 증식능과 분화능, 면역반응을 유발할 수 있는 능력(표적으로서 또는 효과기[effector]로서), 세포의 조작 정도(시험관내/체외 증식/활성화, 유전자 조작), 제조 공정의 측면, 비세포성 구성물질들, 투여형태(체외 관류, 국소, 전신), 노출 기간(단기간에서부터 영구적).

유전자치료제와 연관 가능성이 있는 위험 인자들은 활용된 도입유전자 발현 카세트는 물론 벡터에 따라서 달라지며, 세포 기반 유전자치료제의 경우에는 유전적으로 변형된 세포군에 따라서도 달라질 수 있다. 전형적인 위험 인자들로는 벡터가 가진 염색체 삽입(chromosomal integration)의 여부 및 그 정도, 벡터의 면역원성, 벡터가 가지고 있는 잠복기(latency)/재활성화(reactivation) 및 가동화(mobilization)와 재조합(recombination)/재편성(re-assortment)의 가능성, 그리고 비표적 부위로의 생체분포와 같은 것들이 포함되며, 이에 국한되지는 않는다. 위험인자들은 전달된 치료적 목적의 전이유전자나 다른 전이유전자의 발현과 발현지속기간에 기인할 수도 있다. 세포 기반 유전자치료제의 경우, 세포기반 치료제에 기술된 위험 인자들도 적용될 수 있다. 벡터의 복제 불능성 또는 복제 가능성, 그리고 각 야생형 또는 보조바이러스에 의한 상보(complementation) 이후 비의도적인 복제의 가능성도 위험 인자로 고려해야 할 수 있다.

4.3 위험도 양상 확인

위험도 양상 확인은 특정 첨단제제와 관련되어 있는 각각의 개별적 위험도에 대한 양상을 얻기 위하여 위험도 및 위험인자에 관하여 가용한 모든 정보를 체계적으로 통합하는 방법론적 접근법으로 정의된다. 위험도 양상 확인은 다음과 같은 4단계로 이루어진다.

위험도 양상 확인을 위한 방법론

1단계:첨단제제의 임상적 용도와 관련된 위험도를 확인할 것

위험도 기초 접근법은 첨단제제의 임상적 용도와 관련된 위험도를 확인하는 것에서 출발한다. 환자 및 제3자와 관련될 수 있는 어떤 종류의 위험에 대해서도 고려하도록 한다. 위험도를 확인하는 작업은 최대한 이른 시기에 제품개발과 함께 시작해야 하며, 발표된 자료들을 참고로 하여 뒷받침될 수도 있다. 일반적으로, 첨단제제의 위험도가 다른 종류의 의약품들과 비교하여 반드시 크게 다른 것은 아니다. 위험도의 예는 4.1.장에서 다루고 있다.

2단계:확인된 각 위험도에 기여하는 제품 특이적인 위험인자를 찾아낼 것

신청자는 확인된 위험도에 기여할 가능성이 있는 관련 위험 인자는 어떤 것이라도 찾아내야 한다. 이와 같은 위험 인자들은 예를 들면 제품의 특성 및 조성, 제조 공정,

비임상 및 임상적 측면 등과 관련되어 있을 수 있다. 이와 같은 위험인자들이 여러 위험도에 기여할 수 있으며, 특정 위험도에 미치는 영향에 있어서 연계가 되어 있을 수 있다는 점에 주목하기 바란다. 개발 중인 유전자치료제 및 그의 의학적 이용과 관련된 위험 인자들은 제품을 개발 시점에서부터 생산 및 시험이 진행되는 동안에도 지속적으로 발굴되어야 한다.

3단계: 각각의 확인된 위험도에 대하여 발굴된 각 위험 인자들에 대한 관련 정보를 연계하여 보여줄 것

각 위험 인자들이 확인된 위험도에 대하여 얼마나 기여하는지를 평가하기 위하여, 각 위험인자와 관련된 근거자료들은 2차원적 표의 형태로 연계하여 보여주어야 한다 (본 지침의 **참고**에 소개된 예를 참고할 것). 이 표를 활용하여 위험인자와 위험도 간의 상관관계를 체계적으로 살펴볼 수 있게 된다. 이와 같은 위험 인자-위험도 조합에 있어서, 어떤 상관성이 확인되는 경우, 신청자는 다음과 같은 정보를 문서에 포함하여 제출해야 한다.

1. 상관성에 대한 과학적 설명
2. 이 상관성을 입증할 목적으로 수행된 연구 또는 연구 생략에 대한 정당성 기술
3. 신청서류의 표준기술문서(CTD, Common Technical Document) 중 관련 연구의 위치

4단계: 위험 인자-위험도 상관성에 대한 결론을 내릴 것

위험도 기초 접근법은 예로 든 표에서 요약되어 있는 바와 같은 행렬표의 형태와 각 첨단제제의 사용과 관련하여 확인된 위험도 및 위험인자에 대한 기술문으로 제출하도록 한다.

현재의 과학적 지식에 근거하여 합당한 수준의 상관성이 확인된 위험인자-위험도 조합에 대해서는 다음과 관련하여 추가적으로 상세히 기술되어야 할 것이다.

- (i) 원인이 되는 과학적 관련성
- (ii) 확인된 위험인자가 특정 위험도에 미치는 영향을 결정하기 위해 실시한 시험의 개요. 그와 같은 연구가 생략된 경우, 실험적 및 임상적 자료가 신청서류 중에 제출될 필요가 없는 이유에 대한 과학적으로 타당한 정당성이 제출되어야 할 것이다.
- (iii) 개별적 위험인자-위험도에 대하여 언급하고 있는 제출된 과학적 근거자료(품질, 비임상, 임상) 및 문헌 정보들이 품목허가신청을 뒷받침하기에 적절하고 충분한 것으로 간주 되는 지에 대한 결론.

4.4 위험도 기초 접근법을 보여주기 위한 가상의 예

위험도 기초 접근법의 방법론을 보여주기 위하여 본 지침의 참고에 유전자치료제(참고 1), 세포치료제(참고 2), 조직공학제품(참고 3)에 관한 서로 다른 표 예시가 제시되어 있다. 제시된 표들은 가상의 것으로 완전하지 않은 예에 불과하다는 것을 명심해야 한다. 이 표들은 보여주기 위한 것으로 방법론을 활용하기 위한 지침으로 제공된 것이지 기술적 지침으로 제공된 것은 아니다. 표에서, 위험 인자들과 위험도에 대한 예들 또한 보여주기 위한 것으로 완전한 것들은 아니다. 신청자는 자신의 제품에 특이적인 관련 위험 인자들과 위험도를 확인해야 한다.

세포기반 치료제 및 유전자치료제에 관한 기술적 지침을 얻고자 한다면, 세포기반 치료제(체세포치료제 및 조직공학제품)와 유전자치료제에 관한 기술적 지침(즉, 인간 세포기반 의약품에 관한 지침(EMEA/CHMP/410869/2006)과 유전자 전달 치료제의 품질, 전임상 및 임상적 측면에 관한 지침(CPMP/BWP/3088/99), 법령 2009/120/EC, 기타 더욱 특이적인 지침들과 입장표명서들)을 참조하도록 한다.

표에서, 비어있는 부분들은 현재 알려져 있는 바에 근거하여 위험인자/위험도 간의 합당한 상관성이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.

5. 시판허가신청 서류에 미치는 영향

시판허가신청서류를 평가하는 시점에서 자료들에 대한 정당화에 논리적이고도 의미 있는 방법으로 기여하기 위해, 신청자는 위험도에 기초하여 제품개발에 접근하였음을 밝히는 자료를 제출하는 것이 중요한 부분이 될 것이다. 이 정보는 공통기술서류의 제2장(Module2)에 포함되어야 한다.

이 정보를 제출하는 데에 있어 지정된 서식은 없으므로, 신청자는 자신의 선택에 따라 형식을 개발할 수 있다. 그러나, 본 지침에서 밝히고 있는 방법론을 따를 것과 시판허가신청 서류 중에 포함된 자료의 범위와 관련된 결론과 정당성에 대한 전략과 논의 사항에 대해 잘 기술한 요약적 개요를 포함하도록 할 것이 권고된다.

2장에서 기술된 바에 따라 적용가능한 경우, 위험도 기초 접근법의 결과는 위험도 관리 계획(Risk Management Plan)의 부분으로 안전성 규격의 출발점으로도 이용될 수 있다(인간 세포기반 치료제에 관한 지침도 참조할 것[EMEA/CHMP/410869/2006]).

6. 용어

위험도 기초 접근법: 시판허가신청 자료 중 포함될 품질, 비임상 및 임상 자료의 범위를 결정하기 위한 전략

위험도: 첨단제제에 기인하여 발생할 수 있으며 환자 그리고/또는 제3자에게 발생할 우려가 있는 비호의적인 효과

위험 인자: 첨단제제의 투여 이후 수반되는 특이적 위험도에 기여하는 정성적 또는 정량적 특성

위험도 양상: 특정 첨단제제와 관련된 각 개별적 위험도 양상을 얻기 위한 목적으로 위험도 및 위험인자에 관한 모든 가용한 정보를 체계적으로 통합하기 위한 방법론적 접근법

참고문헌

- 첨단제제에 관한 규정 Regulation (EC) No. 1394/2007
- 인체 사용 목적의 의약품 관련 지역 코드에 관한 법령 Directive 2001/83/EC
- 첨단제제의 측면에서 인체 사용 목적의 치료제 관련 법령 Directive 2001/83/EC에 대한 개정법령 Directive 2009/120/EC
- 인간 세포 기반 의약품에 관한 지침(EMEA/CHMP/410869/2006)
- 유전자 전달 의약품에 관한 지침(CPMP/BWP/3088/99)
- ICHQ9 품질 위험도 관리
- EUDRALEX 제4권. 우수제조시설에 관한 EU 지침 중 별첨 20 GMP 지침
- 유럽연합에서 의약품에 관한 규정 중 제9A권 (인체 사용을 목적으로 하는 의약품의 부작용모니터링에 관한 지침)

참고 1 : 유전자치료제 예시 <Fictionase enzyme (FE) 결핍 치료를 위해 근육주사용 FE 발현 AAV 벡터>

위험성 위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	치료 유전자 발현에 있어서 의도되지 않은 변형이 발생함으로써 야기되는 독성
재조합/가동화	재조합은 AAV 복제를 야기할 수 있다. 종양 형성은 AAV 유전체가 숙주의 유전체로 삽입되어 들어가는 수준에 따라 달라진다. CTD 3.2.P.5 - DP의 조절과 CTD 4.2.3 - 독성(독성/삽입 시험)에 언급되어 있다.	재조합/가동화는 벡터/RCV 입자 수 증가에 따른 면역원성 증가로 이어질 수 있다. CTD 3.2.P.5 - DP의 조절과 CTD 4.2.3 - 독성에 언급되어 있다.	제조 중 재조합은 도입유전자 소실을 야기할 수 있으며 이에 따른 기능 소실로 이어질 수 있다. CTD 3.2.P.5 - DP의 조절에 언급되어 있다.	가동화(야생형 및 보조바이러스와 함께 감염시킴)로 인하여 더 높은 수준으로 치료 유전자가 발현하게 될 수도 있다. 과발현에 따라 발생할 수 있는 면역원성 이외의 독성효과는 낮은 것으로 간주된다. CTD 4.2.1-약리와 CTD 4.2.3 - 독성에 언급되어 있으며, 문헌 정보를 통해 정당화되어 있다.
삽입	AAV 벡터는 미미한 수준이기는 하지만 유전체에 삽입되어 들어갈 수 있다. 삽입과 관련된 연구를 수행하였다(CTD 4.2.3-독성). 위험요인 '생체분포' (CTD 4.2.2 - 약물동역학)도 참고하도록 한다.			
벡터의 종류	AAV는 그 자체로는 종양원성이 있는 것으로 알려져 있지는 않다. 삽입에 따른 돌연변이가 발생할 가능성이 낮지만 존재한다(RF '삽입' 참조). 삽입 시험(CTD 4.2.3-독성)에 언급되어 있다. 종양원성 연구를 실시하지 않은 것은 개별적 삽입 시험 자료에 근거하여 정당화하고자 한다.	AAV는 면역원성이 있는 것으로 알려져 있다. 면역원성 및 독성 연구(CTD 4.2.3)와 임상 안전성 연구(CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서)에 언급되어 있다.	벡터에 대한 면역이 이미 존재하는 경우 치료 효율 저하가 발생할 수 있다. 뿐만 아니라 반복 투여는 벡터에 대한 면역반응을 증가시킴으로써 이또한 치료 효율 저하로 이어질 수 있다. CTD 4.2.1 - 약리와 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	

위험성 위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	치료 유전자 발현에 있어서 의도되지 않은 변형이 발생함으로써 야기되는 독성
불순물	불순물은 종양형성에 기여할 수 있다. 최초 원료물질에 관한 모든 정보와 문서가 제출되도록 한다. 세포성 불순물과 바이러스성 불순물의 관리는 출고시험(CTD 3.2.S4 - 핵심과정 및 중간물질의 관리, 3.2.P5 - DP의 조절)에 언급되어 있다.	AAV는 정제하기 어려울 수 있다. 불순물의 종류와 양에 따라 면역학적 반응으로 이어질 수 있다. CTD 3.2.S2 (제조), 3.2.S4 (DS의 관리), 4.2.3 (독성), 5.3.5 - 안전성 및 유효성 연구 보고서에 언급되어 있다.	불순물들은 치료 유효성에 부정적 영향을 미칠 수 있다. 3.2.S4 - DS의 조절 중 약성분 조절에 언급되어 있다.	
생체내 분포	백터의 생체내 분포는 백터의 잔존과 삽입 발생을 통하여 종양형성 위험도에 기여한다(삽입에 영향을 미치는 위험인자 참조). 에피솜/삽입 백터 상태에 관한 연구에 유전자 도입된 비표적 장기도 포함되어 있다. CTD 4.2.2-약동학(생체내 분포), CTD 4.2.3 - 독성학(삽입 연구)에 언급되어 있다.	비표적 부위, 면역원성이 있는 부위로의 생체내 백터 분포. 생체내 분포/면역원성시험-CTD 4.2.2-약동학(생체내 분포), CTD 4.2.3-독성(면역원성), CTD 5.3.5 - 안전성 및 유효성 연구 보고서, (임상적 안전성)에 언급되어 있다.	비표적 부위, 면역원성이 있는 부위로 분포로 인한 원치않는 면역원성으로 치료가 실패할 가능성이 있다. 생체내 분포 및 장기 도입유전자 발현 연구에 언급되어 있다. CTD 4.2.1 - 약리학과 CTD 4.2.2 - 약동학.	비표적 세포내에서 도입된 유전자의 과발현에 따른 독성 발현의 가능성은 낮을 것으로 간주된다. 미표적 조직 및 세포 내에서 독성과 도입유전자 발현 수준에 대한 평가가 수행되었다. CTD 4.2.2-약동학(생체내 분포)와 4.2.3 - 독성학(독성)
동물모델의 적절성		동물모델은 인간과 면역반응에 있어서 차이가 있으므로, 환자에서의 면역원성을 예측할 수 없다. 면역원성을 검토하기 위해 추가적인 동물모델이 이용되었다. CTD 4.2.3 - 독성(면역원성) 부분과 임상연구 중 CTD 5.3.5-유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	동물모델은 인간과 면역상태에 있어서 차이가 있으므로, 환자에서의 치료실패를 예측할 수 없다. 동물모델의 면역 상태는 환자의 상황(예, 동물에서 혈청전환을 유도하기 위한 백터로 치료하기 전)과 연계하여 설명되어 있다. CTD 4.2.1 - 약리와 4.2.3 - 독성을 참조할 것.	

위험성 위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	치료 유전자 발현에 있어서 의도되지 않은 변형이 발생함으로써 야기되는 독성
환자 관련		면역 반응은 환자의 면역상태에 따라서 작동할 수도 있다. 벡터를 사전처리한 동물을 이용한 비임상 연구가 CTD 4.2.3 - 독성에, 그리고 임상 연구 중 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서(임상 안전성)에 언급되어 있다.	예를 들면 환자가 사전에 가지고 있던 벡터에 대한 면역과 같은 면역 상태는 치료의 효율성에 영향을 미칠 수 있다. 비임상 연구로 CTD 4.2.1 - 약리와 임상연구로 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서(임상 안전성)에 언급되어 있다.	
질환 관련	기저질환의 존재는 임 발생을 증가와 관련이 있을 가능성이 있다. 이는 안전성 결과를 왜곡할 소지가 있다. 이 내용은 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	치료단백질에 대하여 면역 반응을 유발할 수 있는 기능장애 단백질이 다양한 수준으로 환자 체내에서 발현할 수 있다. 이 내용은 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	도입된 유전자에 대한 면역 반응은 치료 유효성을 감소시킬 수 있다. 이 내용은 비임상 연구로 CTD 4.2.1 - 약리와 CTD 4.2.3 - 독성에, 그리고 임상연구로 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	
의학적 시술 관련	함께 투여한 면역 억제제가 종양 형성을 유도할 수도 있다. 이 내용은 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	국소에 높은 용량으로 투여되는 근육내주사는 벡터 성분 또는 발현된 치료 단백질에 대한 면역반응으로 인한 국소 염증반응을 유발할 수 있다. 이 내용은 CTD 4.2.3 - 독성과 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서에 언급되어 있다.	근육내 여러차례 투여가 어려움으로 인하여 계획된 용량의 투여가 제대로 이루어지지 않을 수도 있다. 이 내용은 CTD 5.3.5 - 유효성 및 안전성 연구 보고서와 SmPC에 언급되어 있다.	

빈 칸은 현재 알려져 있는 바에 근거하였을 때 타당한 위험인자/위험도 상관성이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.

참고 2 : 세포치료제 예시 <중추신경계에 투여되는 인간 배아줄기세포 유래 생물활성 물질 분비 세포>

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
세포 원료 물질	hESC는 기형종(teratoma) 형성능을 가지고 있다. 본 표의 다른 부분과 CTD 3.2.S.2.3 - 원료 관리에서 이 위험성에 대해 언급되어 있다.	HLA 비일치의 가능성이 있다. 이는 공여자 선별과 선택으로 조절된다. CTD 3.2.R - 지역 정보를 참조할 것.		세포의 유래에 관한 정보가 완전하지 않다. 공여자 및 유도과정에 대한 정보 부족분은 바이러스 검사를 통해 언급되었다. CTD 3.2.S.2.3 - 원료 관리(IVF 배지에 이용된 HAS의 관리), CTD 3.2.A.2 - 우발적 물질의 안전성 평가에서 언급되어 있다.		
배양/지지세포와 성장인자	증식을 촉진하거나 분화를 유도하기 위한 목적으로 성장인자나 호르몬과 함께 배양하는 것은 종양 형성을 유도할 가능성이 있다. 제조공정 관련 불순물은 CTD 3.2.S.2.3 - 원료 관리; 3.2.S.2.5 - 제조공정 검증 그리고/또는 평가; 3.2.S.4 - DS의 관리에 따라 관리되었다.	동물유래 물질, 지지세포에 대한 면역 반응의 가능성이 있다. 불순물 관리와 관련하여서는 CTD 3.2.S.2.3 - 물질 관리, 3.2.S.3.2 - 불순물에서 다루고 있다.		세포의 유래, 동물유래 물질 및 지지세포로부터 질환 전염의 가능성이 있다. 관련된 출발물질 및 원료 물질의 바이러스 안전성 검사와 관련하여서는 CTD 3.2.S.2.3 - 물질 관리, 3.2.S.3.2 - 불순물에서 다루고 있다.		

위험인자	중양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
세포균, 비균질도 & 분화잠재력	동시통합적 분화가 이루어지지 않음으로 인하여 미분화 세포 및 원하지 않는 계통으로 분화를 지향하는 세포들이 존재할 가능성이 있다. 제품관련 불순물 관리에 대해서는 CTD 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가와 3.2.S.4 - DS 관리에서 다루고 있다.	동시통합적 분화가 이루어지지 않음으로 인하여 원하지 않는 계통으로 분화를 지향하는 세포들이 존재할 가능성이 있다. 면역 반응에 대해서는 CTD 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가와 3.2.S.4 - DS 관리에서 다루고 있다.	동시통합적 분화가 이루어지지 않음으로 인하여 부적절한 특성을 가진 세포가 존재할 가능성이 있다. 미분화 세포 및 원하지 않는 계통으로 분화를 지향하는 세포들에 대해서는 CTD 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가와 3.2.S.4 - DS 관리(DS의 역가 측정법), CTD - 3.2.S.3 - DP의 특성분석, 에서 다루고 있다. CTD 3.2.P.5 - DP의 관리, CTD 3.2.P.8 - 안정성에서 다루고 있다.			
보조 물질 및 기구			세포와 투여기구간의 적합성이 부족할 가능성이 있다. CTD 3.2.P.2. - 약제학적 개발에서 다루고 있다.			

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
유전적 안정성	유전적 불안정성은 종양원성과 상관성이 있다. 유전적 안전성에 대한 검사가 실시되었으며, CTD - 4.2.2.3 - 약동학 - 분포 (in vivo 종양원성 연구)에서 다루고 있다.		유전적 불안정성은 분비되는 생활성 물질 소실을 초래할 가능성이 있다. 최종 제형 중 세포의 안정성은 CTD 3.2.P.8 - 안정성에서 다루고 있다.			
생체 분포	각기 다른 장기에서 종양 형성에 대한 연구가 생체분포 연구에서 수행되었으며, CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.	세포의 분포는 면역원성의 위험도를 높일 가능성이 있다. 생체분포 연구에서 언급되었으며, CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.	이동에 의한 세포의 소실로 인해 활성의 소실이 발생할 가능성이 있다. 생체분포 연구에서 언급되었으며, CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.		각기 다른 장기에서 조직 형성에 대한 사항은 생체분포 연구에서 언급되었으며, CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.	의도되지 않은 미세환경에서 생활성 물질의 분비는 독성 효과를 초래할 수 있다. 생체분포 연구에서 언급되었으며, CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.
동물모델의 적절성	동물의 수명, 투여용량, 면역능, 활용가능한 동물 연구 기간 등이 종양 형성을 감지하기에 적당하지 않을 가능성도 있다. 종양원성에 대한 in vivo 연구는 CTD 4.2.3.4 - 독성 - 발암성에서 다루고 있다.		사용된 동물모델의 한계로 인하여 유효성 예측값이 저하될 수도 있다. 원리증명(POC) 연구는 CTD 4.2.1 - 약리학에서 다루고 있다.		원하지 않는 조직 형성을 확인하기에 동물 연구가 적절치 않을 수도 있다. 원리증명(POC) 연구는 CTD 4.2.1 - 약리학에서, 생체분포는 CTD 4.2.2.3 - 약동학-분포에서 다루고 있다.	

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
환자 관련	환자의 의학적/치료적 이력, 나이, 면역억제 상태로 인하여 환자에게 암이 발생할 가능성도 있다. 안전성 및 유효성 연구와 시판후 연구조사 결과에 대한 보고가 CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편에 제출되어 있다.	HLA 불일치, 생활성 물질의 분비, 또는 투여방법 등에 따라 원하지 않는 면역원성이 발생할 수 있다. 면역감시를 포함한 안전성 및 유효성 연구와 시판후 연구조사 결과에 대한 보고가 CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편에 제출되어 있다.	환자의 나이, 질환의 병기, 치료에 대한 선정 오류 등으로 인하여 치료 실패가 발생할 가능성이 있다. 전임상 연구 결과에 근거하여 환자의 선정/제외 기준이 설정되었다. 안전성 및 유효성 연구와 시판후 연구조사 결과에 대한 보고가 CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편에 제출되어 있다.		환자의 이력, 이전의 치료 경력에 따라서 CNS 미세환경은 원하지 않는 조직 형성을 지원할 수도 있다. CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편과 CTD 5.4. - 참고문헌에서 다루고 있다.	환자의 의학적/치료적 이력은 생활성 물질에 대한 과민반응의 잠재력이 결정될 수도 있다. 치료전 검사와 환자의 선별을 통해 이 문제를 다루었으며, CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편에 제출되어 있다.
질환 관련			환자의 의학적/치료적 이력으로 인하여 예상 분비 물질에 반응하지 않을 경우 치료 실패로 이어질 가능성이 있다. 제외기준, 환자의 선별, 예방적 조치로 이 부분을 다루었으며, CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편에 제출되어 있다.		환자의 이력, 이전의 치료 경력에 따라서 CNS 미세환경은 원하지 않는 조직 형성을 지원할 수도 있다. CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편과 CTD 5.4. - 참고문헌에서 다루고 있다.	

위험인자	중양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
의료 - 용량 기술관련	비임상 연구에서 용량을 제대로 설정하지 못할 경우 중양이 형성될 위험이 있다. 용량 설정 연구는 CTD 5.3. - 임상연구보고에 제출되어 있다.		효과가 없는 용량을 투여할 경우 치료 실패로 이어질 위험이 있다. 용량 설정 연구를 통하여 최적 용량 결정으로 한계를 설정하였다. CTD 5.3. - 임상연구보고에 제출되어 있다.		CNS 미세환경은 치료용량을 상회하는 용량으로 혹은 초과 용량이 없는 상태에서도 원하지 않는 조직 형성을 지원할 수도 있다. CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편과 CTD 5.4. - 참고 문헌에서 다루고 있다.	치료용량을 상회하는 용량 그리고/또는 다른 곳에 투여로 인해 독성이나 활성 물질 생성 과다의 위험성이 있을 수 있다. CTD 5.3. - 임상연구 보고서 편과 CTD 5.4. - 참고문헌에서 다루고 있다.
의료 - 병용치료 기술관련	이전의 면역억제제 사용으로 인하여 중양이 형성될 위험이 있다. In vivo 중양 형성 연구를 수행하였으며, 안전성 이상 반응은 CTD 2.5 - 임상개요, CTD 2.7 - 임상요약, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.		병용하는 치료가 투여된 세포의 생착 및 생물학적 활성에 영향으로 미침으로써 치료 실패로 이어질 가능성이 있다. 안전성 이상반응은 CTD 2.5 - 임상개요, CTD 2.7 - 임상요약, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.	면역제제를 사용함으로써 감염이나 잠복성 감염의 재활성화 위험이 있다. 안전성 이상반응은 CTD 2.5 - 임상개요, CTD 2.7 - 임상요약, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.	병용하는 치료가 투여된 세포의 생착 및 분화 상태와 생물학적 활성에 영향으로 미침으로써 원하지 않는 조직이 형성될 위험이 있다. 안전성 이상반응은 CTD 2.5 - 임상개요, CTD 2.7 - 임상요약, 비임상 생체분포연구인 CTD 4.2.2.3 - 약동학 - 분포, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.	병용하는 치료가 투여된 세포용량에서 추가적 효과(예, 면역억제 요법의 효과, 잠복성 바이러스의 재활성화)를 초래할 가능성이 있다. 안전성 이상반응은 CTD 2.5 - 임상개요, CTD 2.7 - 임상요약, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
의료 기술관련 - 투여기전(뇌내 투여)	투여 기술로 인하여 국소 그리고/또는 원위에서 종양이 형성될 가능성은 in vivo 종양원성 연구에서 언급되어 있으며, CTD 4.2.3.4 - 독성 - 발암성, CTD 5.3 - 임상연구 보고서 CTD 5.4 - 참고문헌에 보고되어 있다.		부적절한 투여로 인하여 치료 실패가 발생할 수 있다. 기술과정에 대한 검증은 CTD 5.3 - 임상연구보고서에 보고되어 있다.		원하지 않는 조직의 형성 (예, 흉터 그리고/또는 판곳 조직 형성)의 위험이 있다. 기술과정에 대한 검증과 원리증명 비임상 연구에서 언급되어 있으며, 생체분포 연구인 CTD 4.2.2.3 - 약동학 - 분포, CTD 4.2.3 - 독성, CTD 5.3 - 임상연구보고서, CTD 5.4. - 참고문헌에 보고되어 있다.	

빈 칸은 현재 알려져 있는 바에 근거하였을 때 타당한 위험인자/위험도 상관성이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.

참고 3 : 조직공학제품 예시 <외상으로 인한 관절손상 치료로서 투여되는 자가유래 연골세포 현탁액>

위험인자	증상 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
세포 원료 물질						
배양 조건	<p>배양조건으로 인하여 세포 형질전환의 위험성이 있다. 세포군 배가 제한에 대한 내용은, CTD 3.2.S.2.4. & 5에서 유사한 제품 및 세포 노화 연구에 대한 문헌 자료, CTD 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가, 3.2.S.4.2. - 분석과정을 통해 언급하였다.</p>	<p>환자에서 면역반응이 발생할 가능성이 있다. 동물 유래 물질과 항생제를 제거하였으며 관련 기록은 CTD - 3.2.S.2.3 - 물질 관리, 3.2.S.3.2 - 불순물에서 보고하였다.</p>	<p>세포배양(즉, 시간, 세포군 배가)이 연골세포의 노화 / 역분화 (dedifferentiation)에 미치는 영향으로 인하여 치료 실패가 발생할 가능성이 있다. 세포군 배가 관리에 대한 내용은 CTD 3.2.S.2.3 - 물질 관리, 3.2.S.3 - 특성확인, in vivo 연골형성모델, CTD 4.2.2.3 - 약동학 - 분포에서 보고하였다.</p>	<p>마이코플라즈마 오염의 가능성이 있다. 미생물학적 관리에 대한 내용은 - CTD 3.2.A.2 - 우연히 혼입되는 물질에 대한 안전성 평가에서 보고하였다.</p>		

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
세포군, 비균질도 & 분화잠재력		활성화된 자가유래 세포들에 대한 면역 반응이 발생할 가능성이 있다. 관련내용은 CTD - 3.2.S.2.3 - 물질 관리, 3.2.S.3.2 - 불순물에서 보고하였다.	비표적 세포의 존재, 세포군 배가 제한에 대한 내용은 CTD 3.2.S.2.4 - 주요 단계와 중간생성물의 관리, 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가, 그리고 섬유모세포에 대한 기준은 CTD 3.2.S.4.1 - 품질기준에서, 유리연골 형성은 CTD 3.2.S.3 - 특성 규명과 3.2.P.5 - DP의 관리에서, 세포사멸 (apoptosis)에 대한 내용은 3.2.P.5 - DP의 관리에서 다루고 있다.		부적절한 특성을 가지고 있는 세포의 존재 가능성이 있다. 섬유모세포에 대한 기준 한계치를 설정하였으며, 해당 내용은 CTD 3.2.S.2.4 - 주요 단계와 중간생성물의 관리, 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가에서 보고하였다.	
구조적/기능적 생착			부적당한 세포외기질 형성 및 기능의 위험이 있다. DP의 역가 측정에 대한 내용은 CTD 3.2.P.5 - DP의 관리, CTD 3.2.P.8 - 안정성에 언급되어 있다.			

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
유전적 안정성	장기간의 세포배양으로 인하여 유전적 불안정성이 야기될 가능성이 있다. 세포군 배가 제한에 대한 내용은, CTD 3.2.S.2.4. & 5에서 유사한 제품 및 세포 노화 연구에 대한 문헌 자료, CTD 3.2.S.2.5 - 공정 검증 그리고/또는 평가, 4.2.3 - 독성을 통해 언급하였다.					
보조 물질, 기구 및 조성			투여기구가 생물학적 활성에 영향을 미칠 가능성이 있으며, 기구에 대한 생체 적합성에 대한 연구 수행내용은 CTD 3.2.P.2 - 약물 개발 부분에 언급되어 있다.			기구에 잠재적 독성 가능성이 있다. 의도한 목적으로 이용되는 기구는 CE 마크를 획득하였다. CTD 3.2.R - 지역 정보에 언급되어 있다.

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
생체 분포			투여부위에 세포를 제대로 봉쇄하지 못할 가능성에 대해서, 생체분포 연구를 실시하여 CTD 4.2.2. - 약동학에 보고하였으며, 유사한 제품의 생체분포연구를 근거로 정당화하였다.		이식부위로 부터 세포가 유출되어 이동할 가능성에 대해서는 생체분포 연구를 실시하여 CTD 4.2.2. - 약동학에 보고하였다.	
동물모델의 적합성	동물의 수명, 투여용량, 면역능, 활용가능한 동물 연구 기간 등이 종양 형성을 감지하기에 적당하지 않을 가능성도 있다. 종양원성에 대한 in vivo 연구는 CTD4.2.3.4 - 독성 - 발암성에서 다루고 있다.		가용한 동물모델은 인간 질환을 반영하고 있지 않다. 원리증명에 대한 부분은 CTD 4.2.1 - 약리학과 CTD 2.4 - 비임상 개요에서 논하고 있다.			

위험인자	중양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
환자 관련		환자의 이력(제품 성분 에 대한 알레르기)으로 인하여 원하지 않는 면역원성이 발생할 위험이 있다. 환자 선정기준(투여금지), 알레르기에 대한 사전 검사로 해결하고자 하였으며, CTD 5.3 - 임상연구 보고서에 언급되어 있다.	환자의 이력(나이, 부적절한 미세환경)과 용량설정자료가 불충분한 경우 치료실패의 위험성이 있다. In vivo 그리고/또는 in vitro 연구를 근거로 최적 연령과 용량제한이 설정되었으며, CTD 5.3 - 임상연구보고서에 언급되어 있다.		미세환경(투여부위에서 성숙 부재, 흉터조직 형성)으로 인하여 원하지 않는 조직 형성의 위험에 대해서는 CTD 2.5.-임상개요에 언급되어 있다.	
질환 관련			만성 염증과 다른 요인들로 인하여 세포 분화 실패의 위험이 존재할 수 있다. 환자의 이력과 사전 검사를 바탕으로 환자를 선별하였고, 안전성 유효성 연구 및 시판후 연구 보고서를 통해 보고하였다. CTD 5.3.5 - 안전성 및 유효성 연구보고서, 5.3.6 - 시판후 사용경험 보고서, 5.3.7 - 증례보고서와 환자 개인 목록 참조			

위험인자	종양 형성	원하지 않는 면역원성	치료 실패	질병 전염	원하지 않는 조직 형성	독성
의료 기술 관련		투여부위(관절)에서 병용되는 물질에 대하여 원하지 않는 면역 반응 및 알레르기가 발생할 가능성이 있다. 알레르기에 대해서는 환자의 이력과 사전 검사를 통해 투여금기로 하였고, 안전성 이상반응은 CTD 2.5-임상개요, 2.7 - 임상요약, 5.3 - 임상연구보고서에서 보고하였다	사고로 비투여부위 살포의 위험이 존재한다. 수술적 기술 방법에 대한 검증은 CTD 5.3. - 임상연구보고서에 언급되어 있다.	관절 감염의 위험이 있다. CTD 2.5- 임상개요, 2.7 - 임상요약, 5.3 - 임상연구보고서에서 보고하였다.	수술적 투여과정으로 인하여 비후성장이 발생할 가능성이 있다. 안전성 이상반응은 CTD 2.5-임상개요, 2.7 - 임상요약, 5.3 - 임상연구보고서에서 보고하였다.	

빈 칸은 현재 알려져 있는 바에 근거하였을 때 타당한 위험인자/위험도 상관성이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.

2. 유럽연합(EMA)의 첨단제제 분류에 관한 지침 [번역 전문]

2012년 4월 13일

EMA/CAT/600280/2010

Committee for Advanced Therapies (CAT)

EMA 첨단제제의 분류에 관한 지침

1. 요약

유럽규정 (EC) No 1394/2007i 제17장 (이후 첨단치료의약품(ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)로 칭함)을 시행한 데에 추가하여, 허가신청인은 첨단치료의약품의 분류와 관련하여 첨단치료제위원회(CAT, Committee for Advanced Therapies)의 과학적 권고사항(이후 “첨단치료의약품 분류”로 칭함)을 요청할 수 있는 선택적 절차를 밟을 수도 있게 되었다. 이는 첨단치료의약품을 정의하고 있는 ATMP 규정이 근거로 뒷받침하고 있어서, 어떤 제품이 과학적 기준을 충족하는지 여부를 결정하기 위해 유럽위원회(European Commission)와 긴밀한 협력을 할 수 있도록 하고 있다. ATMP 분류 절차는 제품이 다른 규정의 적용을 받을 수도 있는 상태에 있는지를 명확히 하기 위해 이용될 수 있다(예, 의료용구, 이식재 및 화장품 등).

첨단치료제위원회는 의뢰된 제품이 유럽연합 내에서 첨단치료의약품의 정의 내에 부합되는지 여부를 결정하는 권고문을 발행한다.

첨단치료의약품 규정과 유럽법령 Directive 2001/83/EC 별첨 I 파트 IVⁱⁱ는 첨단치료의약품에 대한 세밀한 법적 정의를 제시하고 있다. 추가적인 첨단치료의약품 분류에 대한 전제조건으로, 개발중인 제품은 먼저 유럽법령 2001/83/ECⁱⁱⁱ의 정의에 따라 인체 적용을 목적으로 하는 생물학적인약품이라는 것이 확인되어야 한다.

주어진 제품이 유전자치료의약품(GTMP, gene therapy medicinal product), 체세포치료의약품(sCTMP, somatic cell therapy medicinal product) 또는 조직공학제품(TEP, tissue engineered product)의 정의들 중 하나를 충족하는지, 그리고 복합 첨단치료의약품의 정의를 충족하는지 여부를 평가한 결과에 근거하여 첨단치료의약품 분류가 이루어진다. 그러나, 이런 치료제들이 복잡한 성질을 가지고 있고, 제품 개발 초기단계에서는

자료가 제한적인 측면도 있으며, 과학과 기술이 빠른 속도로 진화하는 측면도 있어 경계선상에 있는 의문들이 발생할 가능성도 있다는 점도 알려져 있다^{iv}.

첨단치료의약품 분류는 개발자들이 적용가능한 규정적 틀을 명확히 하는 것을 돕기 위한 것으로, 의무사항이 아니며, 별도 비용도 없고, 법적으로 구속력도 없는 절차이다. 이는 또한 개발경로와 따라야 할 과학적 규정 지침을 명확히 해주기도 한다. 첨단치료 의약품 분류는 때로 신청자에게 있어서 제품개발에 관해 허가당국과 맞춤형 상담을 개시할 수 있는 유용한 도구가 될 수도 있다.

첨단치료의약품 분류는 쉽고 신속한 절차이므로, 다른 도구들(예, ITF 브리핑 회의¹)과 함께 허가당국과 연계할 수 있는 첫 기회로 보아야 한다. 대상품목에 대한 첨단치료 의약품 분류가 일단 결정되면, 과학적 조언 및 전문위원회(첨단치료제위원회)의 후원 하에서 독점적으로 이루어지는 첨단치료의약품 인증절차와 같은 다른 규정적 절차를 활용하여 대화를 지속적으로 이어나갈 수 있다. 또한, 개발중인 제품의 형태에 따라 희귀의약품위원회(COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) 및 소아위원회(PDCO, Paediatric Committee)와 같은 다른 위원회와의 연계도 권고될 수 있다. 첨단치료의약품 분류는 개발자에게 있어서 EMA에 의해 제공되는 모든 관련된 서비스들과 장려책들에 대한 버근기회를 얻을 수 있도록 돕는 방법이 될 수도 있다.

임상연구는 해당국가의 당국의 책임하에 이루어지는 것이지만, 첨단치료제위원회가 내린 분류 권고는 가장 관련이 높은 기준과 적용될 가능성이 높은 절차의 확인을 명확하고도 용이하게 할 수 있도록, 신청자와 관계 당국이 분류에 관한 유럽의 입장을 알 수 있게 만들어줌으로써 임상연구승인을 위한 자료제출 시 도움이 될 수도 있다.

또한, 첨단치료의약품 분류는 비임상 및 임상자료가 존재하지 않는 개발 초기단계를 포함하여, 제품의 어떤 개발단계에서도 적용 가능하다. 첨단치료제위원회의 과학적 권고는 항상 정의가 내려져 있는 제품과 관련해서만 내려질 수 있다는 점을 분명히 해야 한다. 따라서, 제품에 대한 명확한 기술이 제공될 수 없는 상황에서 과학적 '개념'을 분류하는 것은 불가능하다.

범위

본 입장표명서의 목적은 다음을 통해 첨단치료의약품의 불규 절차를 소개하는 것이다.

- 첨단치료의약품 분류의 법적 근거 명확화
- 첨단치료의약품의 분류에 적용되는 배경 명확히 제공
- 첨단치료의약품 분류의 목적으로 신청인이 제공해야 하는 정보를 추가적으로

명확히 제공

-일부 경제선상에 있는 경우와 과학적 지식이 빠르게 변하고 있거나 경험이 제한적인 특정 분야에 대한 논의의 현 상태에 대하여 의사소통

2. 논의사항

2.1. 첨단의료제품 분류의 법적 근거

유럽법령 (EC) No.1394/2007의 제1(a) 항에 따라, '첨단치료의약품(advanced therapy medicinal product)'은 인체적용을 목적으로 하는 다음 의약품들 중 하나를 의미한다.

법령 2001/83/EC 별첨 I의 파트 IV와 개정에서 정의되어 있는 유전자치료의약품

법령 2001/83/EC 별첨 I의 파트 IV와 개정에서 정의되어 있는 체세포치료의약품

법령 (EC) No. 1394/2007 제1(b)항에서 정의된 조직공학제품

첨단치료의약품 규정은 또한 제품의 부분으로 결합되어 있는 의료용구를 포함하는 '복합 첨단치료의약품'에 대한 정의도 내리고 있다(다음 참조).

법령 2001/83/EC 별첨 I의 파트 IV와 개정(시행 법령 2009/120/EC)에 따라 정의되어 있는 유전자치료의약품과 체세포치료의약품의 정의는 다음과 같다.

유전자치료의약품

유전자치료의약품이란 다음 두가지 특성을 충족하는 생물학적 의약품을 의미한다:

- (a) 유전적 염기서열을 조절, 수복, 대체, 추가 혹은 삭제할 목적으로 인체에 이용되거나 투여되는 재조합 핵산을 포함하거나 재조합 핵산으로 구성된 활성물질을 포함한다.
- (b) 치료적, 예방적, 또는 진단적 효과는 제품이 포함하고 있는 재조합 핵산 염기서열에 또는 이 염기서열의 유전적 발현을 위한 제품에 직접적으로 관련이 되어 있다.

감염성 질환에 대한 백신은 유전자치료의약품에 포함되지 않을 것이다.

체세포치료의약품

체세포치료의약품이란 다음 두가지 특성을 충족하는 생물학적인의약품을 의미한다.

- (a) 임상적 용도에 따라 생물학적 특징, 생리학적 기능이나 구조적 성질을 변경할 목

적으로 상당한 조작에 적용되는 세포나 조직, 공여자와 수여자에게서 동일한 필수 기능으로 이용되지 않을 목적의 세포나 조직을 포함하거나 그로 구성되어 있다.

(b) 세포나 조직의 약물학적, 면역학적, 또는 대사적 작용을 통해 질병을 치료, 예방 또는 진단할 목적으로 인체에 이용되거나 인체에 투여되는 특성을 가지고 있다.

(a) 측면의 목적에서 볼 때, 특히 법령 (EC) No 1394/2007의 별첨 I에 열거된 절단, 분쇄, 성형(shaping), 원심분리, 항생제나 항미생물 용액에 침지, 멸균, 방사선조사, 세포 분리, 농축 또는 정제, 여과, 동결건조, 동결, 냉동보존(cryopreservation), 유리화(vitrification)와 같은 조작은 상당한 조작으로 간주되지 않을 것이다. 이 목록이 완전한 것은 아니라는 점을 분명히 할 필요가 있다. 따라서, 과학적인 고려에 근거하여, 첨단의약품위원회는 열거되지 않은 어떤 다른 조작도 “상당하지 않은” 것으로 간주할 수 있다. 이미 백혈구의 방사선표지에 대해 첨단의약품위원회가 이와 같은 결정을 내린 경우가 있었다. 이 기술은 여러해 도안 병원에서 임상적 시술로 이용되어 온 것이라 상당한 조작으로 간주될 수 없는 것이었다. 따라서, 첨단의약품위원회는 방사선으로 표시된 백혈구는 주로 첨단치료의약품으로 간주되지 않는 것으로 결론을 내렸다.

또한, 법령 (EC) No. 1394/2007 제1(b)항에 따른 ‘조직공학제품’은 다음의 제품을 의미한다:

“- 가공된 세포나 조직을 포함하거나 그로 구성되어 있으며,

- 인체 조직의 재생, 수복 또는 대체를 하는 성질을 가지고 있는 것으로 보이거나, 그를 목적으로 하여 인체에 이용되거나 투여되는 것.

조직공학제품은 인간이나 동물 유래 세포 또는 조직을 함유하고 있을 수 있다. 세포나 조직은 살아있는 경우도 있고 살아있지 않는 경우도 있다. 세포 산물, 생체분자, 생체 재료, 화학물질, 골격체나 지지체와 같은 부가적 물질들을 포함하고 있는 경우도 있다.

살아있는 세포나 조직을 전혀 함유하지 않으면서 일차적으로 약학적, 면역학적, 또는 대사학 작용을 하지 않는 인간 또는 동물의 살아있지 않은 세포 및 조직만을 함유하고 있거나 그로 구성된 제품은 본 정의에서 제외된다.”

법령 (EC) No. 1394/2007 제1(c)항에서는 다음과 같은 사항도 언급되어 있다:

“다음 조건들 중 하나 이상을 충족하는 세포나 조직은 ‘가공된’ 것으로 간주될 것이다:

- 의도된 재생, 수복 혹은 대체와 관련된 생물학적 특성, 생리학적 기능, 구조적 성질을

얻을 수 있도록 세포나 조직에 상당한 조작이 가해진 경우

- 수여자에 있어서 공여자에서와 동일한 필수기능이나 기능들을 위해 이용되는 것을 목적으로 하지 않는 세포나 조직”

법령 (EC) No. 1394/2007 제1(d)항에 따르면, ‘복합첨단치료의약품(Combined advanced therapy medicinal product)’은 다음 조건을 충족하는 첨단치료의약품을 의미한다:

- 제품의 통합 부위 중 하나로, 법령 93/42/EEC의 제1(2)(a)항에서 정하고 있는 범위내의 의료기구를 하나 이상, 혹은 법령 90/385/EEC의 제1(2)(c)항에서 정하고 있는 범위내의 활성 이식용 의료기구를 하나 이상 결합된 형태라야 한다. 그리고,
- 세포 또는 조직부분은 살아있는 세포나 조직을 포함해야 함, 또는
- 살아있지 않은 세포나 조직을 포함하는 세포나 조직 부분은 기구의 활성화에 우선하여 인체에 주된 활성을 가져야 한다.

유럽규정 (EC) No. 1394/2007의 제1(2)항에서는 다음과 같이 밝히고 있다:

“제품이 살아있는 세포나 조직을 포함하는 경우, 이들 세포나 조직의 약리학적, 면역학적, 또는 대사학적 활성은 제품의 주된 작용기전으로 간주될 것이다.”

또한, 자가유래 세포와 동종유래 세포 또는 조직을 모두 포함하는 첨단치료의약품은 동종사용을 위한 것으로 간주될 것이다.

마지막으로 유럽규정 (EC) No. 1394/2007의 제1(5)항에서는 다음과 같이 밝히고 있다.

“조직공학제품의 정의와 체세포치료의약품의 정의에 부합되는 제품은 조직공학제품으로 간주될 것이다. 체세포치료의약품 또는 조직공학의약품의 정의와 유전자치료의약품의 정의에 부합되는 제품은 유전자치료의약품으로 간주될 것이다.”

2.2. 첨단치료의약품의 분류에 적용되는 과학적 배경

첨단치료의약품 규정 제17조에 따르면, 유전자치료의약품, 체세포치료의약품, 조직공학 제품, 복합 첨단치료의약품에 대한 각각의 정의에 따라서 신청자가 제공한 과학적 정보에 근거하여 제품의 분류가 이루어진다.

여기서는 첨단치료의약품의 분류에 적용되는 과학적 기준을 설명하고 있다. 다음의 기준

목록은 대부분 현재까지 첨단치료의약품 분류와 관련하여 조언을 하면서 얻은 첨단치료제 위원회의 경험에 근거하고 있다.²

이들은 열거된 목록에 국한된다고 간주해서는 안되며 과학의 진보에 따라 변경될 수 있다.

2.2.1. 작용기전에 대한 주장

해당 제품이 질병의 치료, 예방 또는 진단을 위한 것인지, 그리고 그의 활성이 약리학적, 면역학적, 혹은 대사학적 활성을 통해 영향을 미치는 것인지를 확인하고, 제품의 의도된 작용기전이 세포/조직의 재생, 수복 또는 대체인지를 확인하기 위해서는, 제기된 작용기전에 대한 정보가 특히 중요하다.

예를 들면, 중간엽줄기세포가 질환이 있는 장기를 치료하기 위해 이용되는 경우라면, 이 경우 대사, 면역학, 약리학, 재생 및 수복을 포함하는 복합적 기전에 의한 활성일 것으로 추정된다. 그런 경우, 가장 주된 것으로 주장되는 작용기전이 이 제품을 체세포치료제 또는 조직공학제품으로 분류될 지 여부에 영향을 미치게 될 것이다.

작용기전에 대한 주장은 자료 그리고/또는 현재 과학적 지식 중 어떤 것에 근거하여도 상관없지만, 각 경우에 있어서 충분히 입증되어야 한다. 그렇지 않은 경우, 첨단치료에 위원회는 해당 제품이 첨단치료의약품이라는 결론만을 내릴 수는 있겠지만, 예를 들면 이것이 조직공학제품인지 체세포치료의약품인지 여부는 결론을 내리지 못할 수도 있다.

2.2.2. 유전자치료제의 정의

유럽법령 2001/83/EC 별첨 I 파트 IV, 2.1장 및 개정규정에 따른 유전자치료의약품의 정의는 동시에 충족되어야 하는 두가지 조건으로 설명되어 있다. 1) 제품은 생물학적으로 유래해야 하며, 재조합 핵산을 함유하고 있어야 하고, 2) 재조합 핵산들은 직접적으로 제품의 치료적 활성에 직접적으로 관여를 하고 있어야 한다. 이런 측면에서 볼 때 다음과 같은 측면에서의 관찰이 이루어질 수 있을 것이다:

유전자치료의약품의 정의 중 조건 (a):

재조합 핵산은 사용된 벡터 시스템(예, 바이러스/세균 벡터 또는 마이셀 및 리포솜 제형 등)의 기원과는 다른 독자적인 생물학적 기원으로부터 유래해야 한다.

유전자치료의약품의 정의 중 “치료적, 예방적, 진단적 효과는 제품이 함유하고 있는 재조합 핵산 염기서열이나 그 염기서열에 따른 유전적 발현산물에 직접적으로 관련된다”라는 측면에서 조건(b):

정의 중 조건(a)의 충족여부를 심리하는 동안, 효과가 전달된 유전자 염기서열이나 발현된 산물과 “직접적” 상관성을 고려하면, 신청자가 해당 제품과 관련하여 주장하는 작용기전과 제안된 적응증은 중요한 의미를 가진다. 그림에서 보여지는 것처럼, 첨단치료제위원회는 외래성 thymidine kinase 유전자 염기서열을 내포하고 있는 유전자변형 T세포에 대하여 두가지의 과학적 권고를 제시하였다. T 세포 제제는 조혈줄기세포이식에 보조요법으로 면역재구성을 목적으로 하는 것이었다.

이런 T세포제제들은 골수박멸형전처치요법(myeloablative conditioning regime)을 받은 후 골수이식(bone marrow transplantation)을 받은 백혈병 환자의 면역 재구성을 지지하기 위한 보조적 T세포 치료로 간주하여 체세포치료의약품으로 분류되었다. 두가지 경우 모두, 유전적 염기서열을 추가함으로써 외래 유전자인 herpes simplex virus thymidine kinase 의 발현을 가져오도록 하는 유전적 변형이 조혈줄기세포치료(HSCT, Haematopoietic Stem Cell Therapy)를 받는 일부 환자에서 발생할 수 있는 잠재적 이식편대숙주병(graft versus host disease)의 치료(ganciclovir 투여와 함께)와 관련되어 있다. 체세포치료제로 분류하도록 한 권고에서는, 유전적 변형은 잠재적인 이식편대숙주병의 위험성을 조절하기 위한 2차적 역할에 한정되어 있는 반면, 세포의 일차적 역할이 환자의 “면역재구성”을 의도한 것으로 간주한 것이었다. 그러나, 이 제품은 유전적으로 변형된 체세포치료제품으로 고려한다는 것은 유전자치료의약품에 통상적으로 적용되는 대부분의 원칙과 요건이 이 제품에도 적용될 수 있다는 것을 의미한다(즉, 체세포치료제로 분류되었다고 해서 유전자치료의약품에 관련되고 적용가능한 규정적 요건으로부터 면제될 수 있다는 것을 의미하는 것은 아니다).

예를 들어 각막조직에 체외전달을 위하여 어떤 단백질에 대한 유전적 암호를 포함하고 있는 제품도 유전자치료의약품으로 분류된 바, 유전자 전달이 인체내에서 일어나야하는 것은 아니다.

규정에서는 “유전자치료의약품에는 감염성질환에 대한 백신이 포함되지 않을 것”으로 보았다. (인간 체세포에 특이적인 항원 염기서열에 대한 암호를 포함하고 있는 유전자를 전달하는) 살아있는 재조합 바이러스 벡터는 암과 같은 질환에 적용될 경우에는 유전자치료의약품(GTMP)의 정의를 충족할 수 있지만, 규정적 면제조항에 근거하여 감염성질환에 예방 혹은 치료적 목적으로 투여되는 유사제품의 경우에는 유전자치료의약품으로 분류되지 않을 것이다. 즉, 과학적 수준에서 볼 때, “암백신”이라는 것은 더이상 유효하지 않은 개념으로 간주되며 “암 면역치료제”로 대체되어야 한다는 점이 반영된 것이다.

예를 들어, 첨단치료제위원회는 바이러스에 대한 치료적 예방접종을 위해 바이러스의 항원결정기(epitopes)에 대한 유전적 암호를 내포하고 있는 살아있는 재조합 렌티바이러스 벡터는 위에 언급된 면제조항을 적용하여 첨단치료의약품이 아닌 것으로 분류하였다.

기준들 중 적어도 1가지 이상을 충족해야 한다.

1. 상당한 조작: 제조과정 중, 세포나 조직이 의도된 기능을 수행할 수 있도록 생물학적 특성, 생리학적 기능 또는 구조적 특성이 변형될 수 있도록 조작되기도 한다. 상당한 조작의 예로는 세포팽창(배양), 세포의 유전적 변형, 성장인자를 이용한 분화 등이 포함된다.

배양을 통한 세포 농축 및 팽창은 현재로서는 자연스럽게 상당한 조작으로 간주된다. 배양을 전후로 하여 세포의 전반적 표현형 측면에서 세포 거동에 명백한 변화가 반드시 초래되지 않을 수도 있지만, 세포배양에 의해 세포의 생물학적 특성, 생리학적 기능이나 구조적 성질이 변경될 가능성이 있다. 예를 들어, 대부분의 부착성 세포들은 반복된 부착과 탈착 주기에 의해 영향을 받게 된다. 세포 탈착에 적용되는 기술이라도 표현형, 특히 세포 표면 단백질에 영구적인 변화를 가져올 수도 있다는 것이 입증되어 있다. 체외 세포배양과정 중 나타나기 시작하는 노화를 초래하는 유전학적 수준의 변화가 발생하는 일차 세포들은 또다른 예가 된다. 어떤 세포의 종류들은 특히 배양조건에 민감하고 유전적 변형이 발생하기 쉬운 것으로 알려져 있다.

2. 비동종적 사용: 공여자에서 가지고 있던 필수적인 기능 혹은 기능들과 동일한 기능을 목적으로 수여자에게서 이용되는 것을 목적으로 하지 않는 세포 또는 조직들이 있다. 최소한의 조작(예, 골수 흡인)만을 거친 자가유래 골수유래 세포로 환자의 심근 재생을 위해 심장에 투여되는 경우가 이와 관련된 예가 된다. 이런 맥락에서, 비동종적 사용과 관련하여서는, 적용되는 해부학적 부위와 관계없이 세포의 활성화 기능과 기전이 중요하다는 것을 언급하는 것이 중요하다.

체세포치료의약품과 조직공학제품 사이의 주된 차이는 신청자가 주장하는 제품의 의도된 기능에 근거하여 결정된다. 조직공학제품은 인체조직을 재생, 수복 혹은 대체를 목적으로 인체에 이용되거나 투여되는 것인 반면, 체세포치료의약품은 약리학적, 대사학적 활성을 통해 질병의 예방, 진단 그리고/또는 치료를 목적으로 한다. 제품이 체세포치료의약품 또는 조직공학제품의 요건을 충족하는지에 따라, 신청자가 제기한 작용기전을 신청자가 역시 제기한 의도적 기능과 함께 기초로 결정을 내리게 된다.

제품의 치료적 활성화, 즉 “재생-수복-대체”은 조직공학제품으로 분류를 결정하는 데에 중요한 요소가 된다. 이들은 개별적으로 규정할 수 없는 상호연계된 과정일 수 있지만, 함께 고려되어야 한다. 이 세가지 기전은 동시에 발생할 수도 있으며 순차적으로 발생할 수도 있다(예, 소실된 연골을 대체한 후 수복과 재생유도가 뒤따르는 연골 이식).

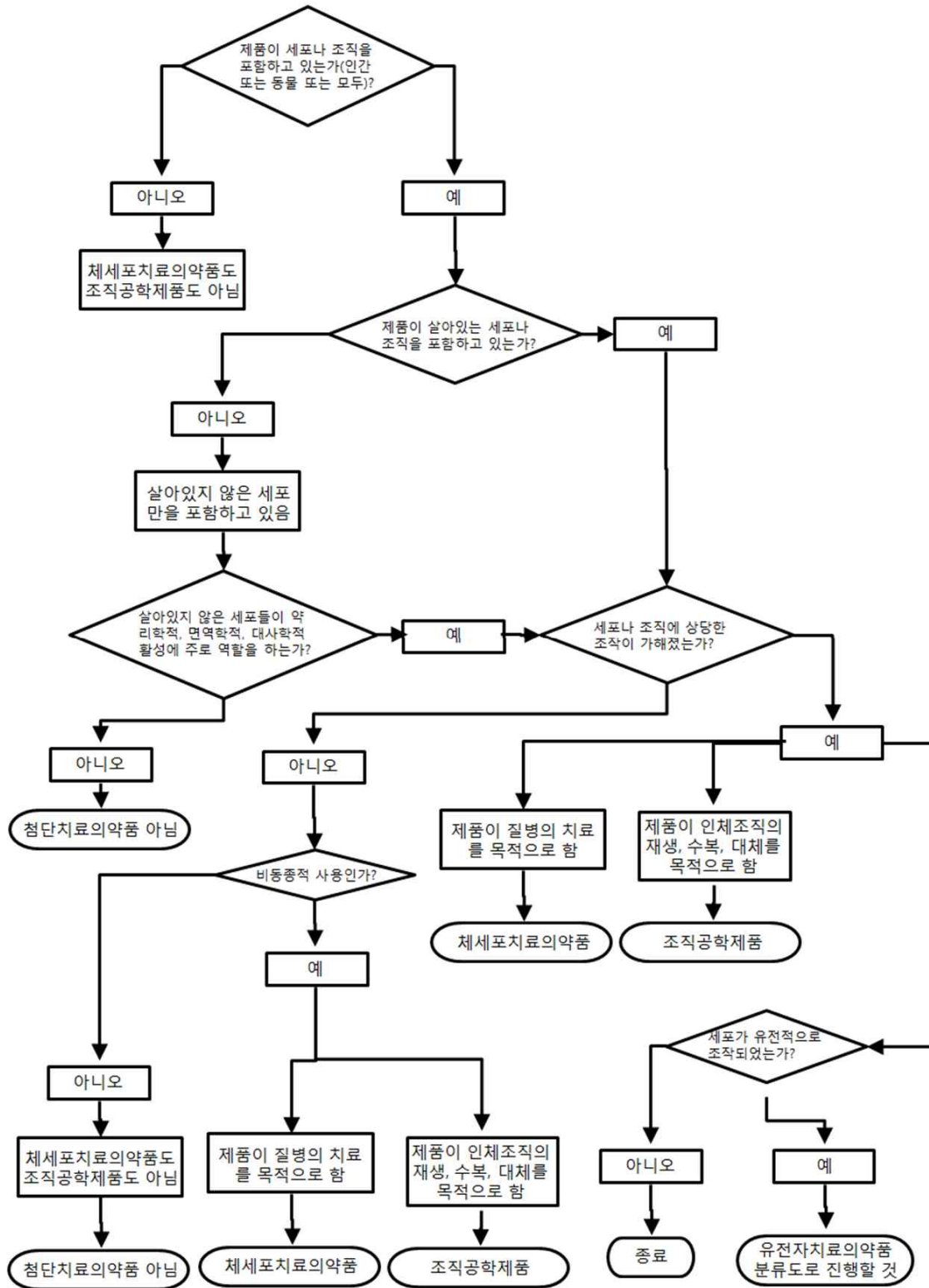
알긴산(alginate) 지지체에 내장된 분리 췌장 베타세포는 체세포치료의약품과 조직공학 제품 간의 차이를 보여주는 예가 될 수 있다. 이 제품은 제품에 함유되어 있는 세포의 대사적 활성을 통해 생리학적 기능을 보존, 교정 또는 변형하는 것을 목적(인슐린 분비)으로 환자에게 투여된다. 의도된 기능은 장기나 조직을 재생, 수복 또는 대체하는 것이 아니다. 신청자가 제기한 제품의 작용기전이 일시적인 베타세포 활성 보존(“기능의 대체”)이며, 인체 조직 자체를 재생, 수복, 대체하는 것이 아니라는 점에 기인하여 결정이 내려졌다. 이런 접근법의 연장선상에서, 세포는 조직 자체라기 보다는 일차적으로 기능을 대체하는 기능(간대사의 선천적 오류의 치료)을 하므로 인간 간유래 전구세포도 체세포 치료의약품으로 분류되었다.

반면, 스트레스성 요실금의 치료를 목적으로 성인 근골격조직에서 유래된 세포제제는 조직공학제품으로 분류되었다. 이 제품은, 요도괄약근세포의 대체 혹은 손상된 조직을 수복하는 것으로 일차적으로 인간 조직을 재생, 수복 혹은 대체하기 위한 목적으로 투여되는 것이다.

조직공학제품의 효과는 일시적일 수 있다는 점을 지적해야 한다. 예, 급성 화상의 치료를 목적으로 하는 자가유래 인간 각질세포는 하부의 구조를 일시적으로만 수복하고 이후에 대체될 가능성이 있다.

그림 2. 체세포치료의약품과 조직공학제품 결정 과정

다음과 같은 질문들을 통해 신청인들은 자신들의 제품을 분류하는 데에 도움이 될 수 있을 것이다



2.2.4. 복합 첨단치료의약품의 기준

첨단치료의약품 규정 (EC) 1394/2007의 제 2(1)(d)항에서 제시하고 있는 정의를 충족하는 경우 복합 첨단치료의약품으로 분류된다(상기 2.1장 참조)

복합 첨단치료의약품은 살아있거나 살아있지 않은 세포나 조직으로 구성된 세포 부분과 한가지 이상 의료용구 혹은 한가지 이상의 활성 이식용 의료용구가 제품의 통합부분으로 결합되어 있다. 세포나 조직이 살아있지 않은 경우라면, 이들이 복합제품의 일차적 활성을 담당하고 있어야 한다.

복합 첨단치료의약품들의 예:

자가유래 연골세포들은 적정세포수에 도달할 때까지 증식하기 위해 배양액에 놓여있게 된다. 팽창된 세포들은 이후 콜라겐막에 파종된 후 이 막에 있는 상태에서 관절내 연골 손상부위에 투여된다. 의료용구부분은 세포를 물리적으로 연골 손상부위에 머물 수 있도록 하고 국소적 분포를 안내하는 데에 필요한 반면 이 복합제품의 일차적 작용은 손상된 조직을 수복하는 살아있는 세포에 의해 제공된다.

골수에서 분리된 자가유래 골모세포(osteoprogenitor cells)는 수술용으로 CE 마크를 받은 생체흡수성 구조물과 함께 배양된다. 세포배양 동안, 세포는 물리적 지지체 역할을 하는 구조물 안쪽과 주변으로 증식, 성장하게 된다. 최종 복합제품은 세포성 성분과 지지체로 구성되어 있는 총체적 제품이다. 생체분해성 지지체는 점차 제거되는 반면, 뼈에 대한 수복/대체 효력은 손상부위내에서 지속적으로 자라는 살아있는 세포에 의한 것이다. 그러나, 첫 사례와 같이, 지지체는 여전히 이식시점에서 자체적으로 의도된 기능을 가지고 있다.

통상적으로 의료용구는 최종 제품의 “통합된 부분”으로 간주되는 원래의 형태와 기능을 유지하기때문에 이 제품이 복합제품으로 분류된다는 점을 분명히 해야 한다. 예를 들면, 첨단치료제위원회는 alginate 지지체에 췌장 베타세포를 포함하고 있는 제품은 지지체의 기능이 그의 구조적 성질과 연계되는 것이라고 간주되지 않았기 때문에 비복합성 첨단 치료의약품(체세포치료제)로 분류한 바 있다(경계선상에 있는 경우에 대한 논의는 다음 사항들을 추가로 참조할 것).

비복합성 첨단치료의약품들의 예:

인간 내피세포들은 젤라틴 지지체에서 배양되어 혈관손상 치료에 이용된다. 신청인은 이 제품이 혈액투석을 받는 환자에서 빈번한 동정맥 이식과 셋길 설치로 손상된 혈관의

내막 비후를 감소시킨다고 주장하였다. 기저 작용기전은 동종내피세포가 내막과증식을 억제하는 생물학적 인자들을 분비하고 이식 혈전을 감소시키며 혈관손상을 수복한다는 개념에 기초하고 있다.

젤 지지체는 지혈에 보조적으로 수술과정에 이용하는 용도로 CE 마크를 부여받은 의료용구이다. 내피세포와의 복합으로, 젤에 세포가 원료물질로 파종되고, 최종 제품의 통합부분이 되었다. 신청자는 젤 지지체가 세포가 치료인자들을 분비하기 위해 혈관손상 부위 주변에 세포가 머무를 수 있도록 하는 기능을 가지고 있지만, 어떤 면에 있어서는 세포에 교정 신호를 제공하는 데에 기여하고 있기도 한 것으로 추정하고 있다. 따라서 지지체는 최종제품의 활성 구성물질로 작용하며, 그로 인하여 이 제품은 복합 침단치료 의약품이 아닌 체세포치료의약품으로 간주하게 되었다.

2.3. 변화하면서도 경계선상에 있는 분야

침단치료의약품 분류 절차는 침단치료의약품 범주 내의 서로 다른 제품군간의 구분은 물론 침단치료의약품과 비침단치료의약품의 경계선상에 있는 경우들도 명확히 해야 한다. 다음은 각 분류범주를 침단치료의약품으로 하는 데에 있어서 논란이 있었던 사례들이다.

2.3.1. 침단치료제 대비 이식/수혈

세포와 조직으로 구성된 제품들은 과학적으로 보았을 때 조직및세포법령(Directive 2004/23/EC)과 침단치료의약품 규정의 경계선에 놓여있을 수도 있다. 한가지 예가 바로 인간 췌장 랑게르한스섬(Langerhans' islets) 제제는 침단치료의약품으로 분류되어서는 안된다고 한 침단치료제위원회의 권고결정이었다.

침단치료제위원회는 이제제에 대해서, 기술된 제조공정은 상당한 조작으로 구성되지 않으며 랑게르한스섬의 생물학적 특성에 변화가 없다고 간주하였다. 또한, 이 제품은 기술된 동종적 혹은 자가적 적용 조건에서 수여자에서 동일한 필수기능을 목적으로 이용된다. 그러나, 이 결론은 분류를 요청하기 위해 접수된 다른 췌장베타세포제품들에 바로 적용되지 않을 수도 있다. 다른 췌장베타세포제품들의 경우 본 문서의 다른 곳에서 논의된 것과 같이 매우 다르면서도 훨씬 더 복잡한 공정과 상당한 조작을 통해 유래한 것일 수도 있기때문이다.

반면, 일부 제품들은 필수적인 최소한의 조작만을 가하였거나 최초의 생물학적 특성이 유지가 되면서 자가유래이기때문에 처음에는 침단치료의약품이 아닌것으로 간주되었다가, 이후 비동종적 사용을 목적으로 함에 따라 침단치료제위원회에 의해 침단치료의약품으로 분류되기도 하였다. 예를 들어, 자가 골수유래 전구세포로 심근경색 또는 다른 혈관성

질환이 있는 환자의 치를 목적으로 하는 경우 비동종적 사용으로 간주될 수 있어 첨단 치료의약품으로 분류된다(이 경우는 조직공학제품).

2.3.2. 유전자치료의약품 대비 유전자변형체(GMOs, genetically modified organisms)을 함유하고 있거나 그로 구성된 생물학적 제제

첨단치료제위원회는 인간의 유전적 염기서열을 발현하도록 유전적으로 변형된 세균에 대한 여러가지 사례에 대하여 논의하였다. 분류에 있어 결정적인 요인은 의약품이 유전적 염기서열의 조절, 수복, 대체, 추가 또는 삭제에 위한 목적으로 인체에게 투여되는 것인지 여부를 결정하는 것이었다. 이 경우, 유전적 염기서열이 인간 세포에 “추가”되는 것이 아니라 세균내에 존재하는 것이며, 세균이 발현하는 단백질도 마찬가지로 주장할 수도 있을 것이다. 반면, 유전적 염기서열이 인간세포내로 끼어들어가지 않음에도 불구하고, 여전히 인체에게 약물학적 효과를 가져올 수 있도록 유전적 염기서열을 추가하는 것이라는 주장도 있을 수 있다. 이는 “*이제품은유전적염기서열의조절, 수복, 대체, 추가 또는 삭제를 목적으로 인체에 이용되거나 투여되는 재조합 핵산을 포함하거나 그로 구성되는 활성물질을 포함하고 있다*”라는 법적 정의는 해석할 때 예를 들어 “인체에”라는 의미를 더하지 말고 “있는 그대로” 보아야 한다고 결론지어졌다. 이에 따라, 첨단제품위원회는 이 의약품의 경우 유전적 염기서열이 추가된 것으로 간주하여, 유전자치료의약품으로 분류하였다.

2.3.3. 유전자치료의약품 대비 세포치료의약품

또 다른 경계선상에 놓일 가능성이 있는 시나리오는, 예를 들어 특이적인 면역반응을 유도하기 위한 목적으로 체외에서 수지상세포(DC, dendritic cells)에 mRNA를 전기천공으로 도입하여 환자에게 투여하는 경우와 같이 mRNA 염기서열을 추가함으로써 변형된 제품이다. 주장되는 작용기전이 예를 들면 종양특이적 면역반응과 같은 것을 자극하기 위한 mRNA의 서열이 내장된 항원 발현과 직접적으로 관련되어 있다고 주장할 수도 있을 것이다.

그러나, mRNA의 경우 상대적으로 짧은 반감기로 인하여, 환자에게 수지상세포를 다시 투여할 때쯤이면 mRNA가 거의 없거나 잔존하지 않을 것이다. 따라서, 이 경우 재조합 핵산은 유전적 염기서열을 추가하기 위한 목적으로 인체에 투여되는 것이 아니며, 오히려 mRNA를 전기천공으로 도입한 수지상세포들은 세포의 유전형에 변형을 가하지 않은 상태에서 표현형만 최종적으로 변형되는 제조공정중의 중간산물로 보아야 한다는 주장이 제기될 수 있다. 따라서, 이 제품은 유전자치료의약품의 정의를 따르지 않는 것으로 간주

되었다. 대신, 첨단제품위원회는 해당 제품의 경우 인체에 변형된 세포군의 면역학적 활성을 통해 질병을 치료하기 위한 목적으로 인체에 투여되는 세포로 구성되어 있다는 측면에서 체세포치료의약품으로 간주하였다.

2.3.4. 복합제품 대비 비복합 조직공학제품

(의료용구가 부형제로 작용하거나 더이상 용구로 작용하지 않는 경우)

복합 첨단치료의약품과 비복합 첨단치료의약품간의 경계선도 종종 분류과정에서 논의되고 있다. 두가지 상황이 고려되어야 한다. 먼저는, 의료용구가 최종제품의 활성통합 부분 중 하나인 경우(복합제품)이고, 두번째는 복합된 구성요소가 의료용구가 아니라 최종 의약품 제형에서 부형제로 작용하는 것으로 간주되는 경우이다(비복합제품).

지지체 중에서 배양되어 혈관손상치료목적으로 이용되는 인간의 대동맥내피세포는 체세포치료의약품으로 비복합성인 것으로 분류되었다. 지지체는 단독으로 유럽연합에서 의료용구로 승인되어 있었지만, 첨단치료제위원회는 지지체를 본 의약품의 구성요소로서, 세포에 의해 재성형되면서 제품의 유효성에 기여하는 것으로 간주하였다. 따라서, 제조공정은 의료용구를 본래의 용도와 다른 의도로 이용하고 있다. 최종제품에서 활성이 있는 통합적 부분으로서, 이는 더이상 의료용구로 간주되지 않았다.

이미 논의된 바 있듯이, 당뇨병치료를 위해 alginate 지지체에 내장된 췌장 베타세포와 그에 수반된 내분비세포 혼합체에 유사한 결정이 적용되었다. 첨단치료제위원회는 비활성인 alginate 지지체가 배양과정 동안 세포에 의해 재정비되어 세포의 생물학적 특성과 기능적 활성을 함유 및 보존을 지원하기 위한 제품의 활성 통합적 부분이 된다는 의견을 가지고 있었다. 첨단치료제위원회는 따라서 이 제품을 복합제가 아닌 체세포치료제로 분류하였다.

반면, 생분해성 지지체 상에서 배양된 인간 섬유모세포는 복합 조직공학제품으로 분류되었다. 이 제품에서 지지체는 통합적 부분이기는 하지만 제품의 활성부분은 아니며, 환자에게 투여되었을 때 CE 마크를 받은 의료용구로서의 역할을 하기때문이다.

2.4. 신청인에 의해 제출된 절차적 측면의 정보에 대한 설명

첨단치료의약품 분류에 대한 접근을 촉진하기 위하여, 첨단치료제위원회는 첨단치료의약품 분류의 절차에 관한 설명서를 발간하였다³. 이 문서에서는 신청인이 첨단치료의약품 분류 신청을 한 후 따라야 할 과정들을 기술하고 지침을 설명하고 있다.

유효한 요청이 접수되면⁴, 첨단치료제위원회는 60일 이내에 유럽연합과의 협의 후

침단치료의약품 분류에 관한 과학적 권고문을 제출한다.

침단치료제위원회가 제품을 분류할 수 있도록 하기위해서, 최소한의 수준으로 다음과 같은 **과학적정보**가 제출될 필요가 있다.

활성성분: 활성성분(관련이 있는 경우 원료물질 포함), 부가적 물질들(예, 적용가능한 경우, 구조체, 지지체, 생체재료, 생체분자 그리고/또는 다른 성분들과 같은 구조적 요소), 의료용구 또는 활성 이식용 의료용구(적용가능한 경우 의료용구 허가당국으로부터 받은 의료용구 분류 상태에 관한 정보 포함)에 관한 기술

최종제품: 질적 및 양적 조성, 투여경로, 약제학적 제형과 임상적 사용을 위한 최종 제품에 대한 기술

작용기전/제안된 용도: 신청자가 주장하는 작용기전, 성질(적용가능한 경우 약리학적, 면역학적, 또는 대사학적), 제안된 용도/적응증(치료적, 예방적, 진단적 용도 포함). 위에 2.2.1장도 참조하기 바란다. 신청인은 제품이 어떻게 작용하고 작용기전을 뒷받침할 수 있는 자료가 어떤 것이 존재하는 지에 대해 자세히 기술한 내용을 제시해야 한다. 분류 결과는 신청인이 제시한 주장과 근거가 얼마나 강력하게 뒷받침되고 있는지에 따라 달라질 수 있기 때문에, 이 내용들은 필수적이다. 예를 들어, 침단치료제위원회는 신청인이 제기하는 작용기전이 충분히 정의되지 않고 신청인의 주장을 뒷받침할 수 있는 자료(제품에 관한 자료이거나 주어진 제품과 같은 부류에 대한 문헌)가 충분치 않아, 한 제품에 대해 조직공학제품인지 체세포치료의약품인지 분류할 수 없었던 사례도 있다.

제품개발 상태에 관한 요약: 제조의 핵심적 사항들, 품질적 측면(적용가능한 경우 세포와 조직에 관한 조작 관련 기술과 정도 포함). 침단치료의약품 분류와 관련된 비임상 개발 및 임상 개발에 대한 개요. 분류에 관한 조언을 구하는 시점에서의 개발단계에 따라, 위에 요구된 일부 지표들이나 정보들에 대한 결론이 나 있지 않은 상황일 수도 있다. 이 경우, 표적으로 하는 제품 양상과 의도하고 있는 제품에 대한 기술만으로도 충분할 수 있다.

분류될 제품의 정성적 및 정량적 기술에 추가하여, 신청인은 현재 개발중인 제품의 규정적 정의에 대해 자신들이 이해하고 있는 바를 제출할 것이 독려된다. 신청인은 개발에 대한 제약학적 개요의 적용가능성과 제품에 대한 평가를 뒷받침할 수 있는 측면 혹은 뒷받침할 수 없는 측면에 대하여 상의해야 한다. 의료용구, 화장품, 인체조직 및 세포, 혈액제품, 경계선상에 있는 의학적 용도 또는 다른 문제들 등과 관련하여 겹치는 측면에 대해서도 적절한 경우 논의되어야 한다.

제품(적용가능한 경우 의료용구/활성 이식용 용구 포함)의 규정적 상태에 대한 상세한 내용, 유럽연합과 비유럽연합국가들에서의 판매 이력, 그리고 국제적으로 현재 의료용 사용현황에 관한 정보또한 신청인의 첨단치료의약품 후보제품의 규정적 상태에 대한 전반적 이해를 돕기위해 요구된다.

신청인들은 법적인 정의가 내려지기를 기다리는 동안 자신들의 제품의 분류와 관련한 자신들의 입장을 추가적으로 입증하기 위해 정보다 참고문헌 추가를 요구할 수 있다.

참고문헌

ⁱ *Article 17(1) 유전자, 세포 또는 조직에 기반한 제품을 개발하고 있는 신청인은 누구라도 자신의 제품이 과학적 근거에서 볼 때 첨단치료의약품의 정의에 부합되는지를 결정하는데 있어서 EMA의 과학적 권고를 요구할 수 있다. EMA는 분류에 관한 요구가 접수된 지 60일 이내에 Commission의 의견조회를 거친 후 권고사항을 전달하게 될 것이다.*

(2). EMA는 1절에 근거하여 전달된 권고내용 중 상업적으로 기밀의 성격을 가지고 있는 모든 정보를 삭제한 후 요약을 발표하게 될 것이다.

ⁱⁱ Directive 2009/120/EC 개정과 함께 Directive 2001/83/EC Annex I Part IV:

Directive 2009/120/EC의 인터넷 링크:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:242:0003:0012:EN:PDF>

ⁱⁱⁱ Directive 2001/83/EC Article 1(2)와 개정내용에서 정의된 의약품은:

(a) 인체에서 질환을 치료하거나 예방하기 위한 성질을 가지고 있는 물질 또는 물질들의 혼합체;

또는

(b) 약리학적, 면역학적 또는 대사학적 활성을 보임으로써 생리학적 기능을 보존, 교정 또는 변형하거나 의학적 진단을 하기 위한 목적으로 인체에 이용되거나 투여되는 물질 또는 물질의 혼합체

^{iv} ATMP Regulation Recital 24: *EMA는 최대한 이른 시점에서, 과학이 발전함에 따라 발생하게 되는 화장품이나 의료기기와 같은 다른 분야와의 경계선 상의 의문점을 해결하기 위해 유전자, 세포 또는 조직에 기반한 제품이 첨단치료의약품을 정의하는 과학적 기준을 충족하는지에 대한 과학적 권고를 줄 수 있는 권한이 있다.*