



첨단재생의료 임상연구소식

제10호

(2024.7.26)

다시 도약하는 대한민국
함께 잘사는 국민의 나라

전문가 INSIGHT

첨단재생의료 치료 적용을 위한 사전임상연구 심의



前 GCcell
세포치료연구소장,
現 유아바이오컨설팅
황유경 대표컨설턴트

‘인체세포등’을 이용하는 첨단재생의료의 제도권에 들어온 지 3년이 지난 2024년 2월 1일, ‘첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(이하, 첨단재생바이오법)’이 개정되었다. 이번 개정으로 가장 큰 변화를 보인 것은, 그동안 희귀·중증·난치 질환을 대상으로만 임상연구가 허용되었고, 이후 임상이 종료되더라도 의약품으로 개발되기 전에는 후속 사용이 쉽지 않았는데, 이제는 임상연구에는 질병의 제한이 없이 모든 질병으로 확대된 점과 더불어, 임상연구가 종료된 이후에도 ‘치료’ 과정을 통해 지속적인 사용이 가능해진 것이다. 첨단재생의료의 확대적용으로 인하여 더 많은 환자에게 적용할 기회가 생긴 것이다. 앞으로 하위법령의 정비를 거쳐 내년 2월 21일부터 개정된 법이 효력을 발휘하게 된다.

임상연구 이후 치료로 사용하기 위해서는 연상연구 계획 승인과 같은 방식으로 치료계획 승인을 심의위원회로부터 받아야 하며, 비록 선행 임상연구가 실시된 바 있다고 하여도 위험도에 따라 고위험이라면 선행 임상연구를 기 수행한 첨단재생의료실시기관(선행 임상연구 실시 병원)에서만 치료를 받을 수 있도록 제한을 두어 안전장치를 강화하였다. 치료 과정에는 국가의 연구비가 지원되던 임상연구와 달리, 환자로부터 치료비용을 받을 수 있도록 하였는데, 그간 과도한 비용을 지출하며 일본 등으로 원정 의료를 떠나는 것이 다소간 방지될 것으로 기대한다.

치료 승인을 위한 요건으로 선행 임상연구에서 안전성이 확인되어야 하는데, 사실 소규모 임상연구를 하거나 탐색적 임상연구를 수행한 것으로는 안전성을 정확하게 평가하기 매우 어렵다. 더구나 첨단 기술이 적용된 세포치료, 유전자치료, 조직공학치료, 융복합치료 등은 기술적으로도 아직까지 충분히 검증되지 않은 영역이 많아서 제한된 임상연구만으로 치료로 적용할 수 있는지 평가하기는

매우 어렵다. 즉, 이를 심의하고 결정할 심의위원회 역할과 책임이 훨씬 막중해진 것이다.

그렇다면 이러한 제도의 변화에 대하여 안전하고 유익하게 활용하기 위하여 어떤 추가 조치가 필요할지 생각하게 된다. 우선 어떠한 임상연구가 사전에 실시된 경우에 치료 승인의 요건을 갖추게 되는지가 명확하게 규정될 필요가 있다. 개정된 법에 따르면 중·고위험 치료는 ‘동일한 목적 및 내용의 첨단재생의료 임상연구가 사전에 실시되어 완료된 경우에 한하여’ 첨단재생의료 치료를 할 수 있게 되어있고, 무엇보다 선행 임상연구에서 안전성 확보는 필수라고 볼 수 있다. 그러나 앞서 지적한 바와 같이 매우 제한적인 정보가 확인된 기술을 이용하는 첨단재생 의료에서 안전성을 확보하는 선행 임상연구를 명확하게 규정하기란 매우 어렵다. 그렇다고 마냥 안전성 확인만을 요구하며 치료를 미룰 수만도 없는 일이다.

이에 대한 대안 중 하나로, 애초에 임상연구를 심의하고 실시하는 단계에서부터 임상연구를 구분해 보는 것을 제안한다. 즉, 극소수의 환자를 대상으로 탐색적으로 임상 연구를 실시하는 경우와, 충분히 잘 만들어진 인체세포등 (혹은 첨단바이오의약품)을 사용하여 안전성 및 유효성 등을 통계적으로 확인하고자 하는 임상은 향후 치료목적 사용을 고려하여 기준부터 다르게 심의해야 할 것이다. 탐색적 임상을 한 것으로 안전성이 확보되어 치료에 사용할 수 있다고 할 수는 없을 것이기 때문이다. 이처럼 향후 치료승인이 가능한 임상의 목표 수준을 미리 정하고 이에 맞는 기준으로 유연하게 심의하여, 이번 승인된 임상연구는 후속 임상연구를 더 필요로 하는지, 혹은 이 정도 임상을 잘 마치면 치료로 승인할 수 있을지 미리 구분해 둘 필요가 있다. 이렇게 될 때, 아직 치료 승인이 목적이 아니지만 다양한 적응증과 활용방안을 찾기 위한 임상연구 시도는 늘어나게 되어 더욱 많은 기술이 개발되고 정보를 확보하게 될 것이고,

그럼에도 환자에게 치료행위를 할 수 있는 임상은 더 철저히 관리를 할 수 있을 것이다.

아울러 임상연구 또는 치료를 대하는 국민들의 자세도 성숙할 필요가 있다. 말 그대로 '첨단'의 기술에는 기대되는 효력도 있지만 위험도 늘 존재한다. 모든 위험 요인을 국가나 개발자·연구자가 전적으로 방지하거나 책임을 져야 한다면 새로운 기술의 발전은 매우 더딜 수밖에 없다. 최선을 다하여 안전장치를 준비하는 것도 필요하고, 새로운 기술을 적용해 볼 때의 위험도 잘 고려하여 신중한 선택을 하는 것이 필요하다.

제도는 늘 시대와 기술의 변화에 뒤따라가기 마련이다. 이번 첨단재생바이오법의 개정이 환자를 위한, 그리고 기술 개발을 위한 선진제도로 잘 정착할 수 있기를 기대해 본다.

첨단재생의료 연구계획 심의동향

지난 제4차 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하, 심의위원회)(2024.4.25.)에서는 연구계획 1건, 제5차 심의위원회(2024.5.23.)에서는 연구계획 4건, 제6차 심의위원회(2024.6.27.)에서는 연구계획 4건 심의하여 2024년도 2분기에는 임상연구 총 2개 과제를 적합 의결하였다.

적합 의결된 첫 번째 과제는 분당차병원의 '안구함물 환자의 지방조직에서 추출된 기질혈관분획을 포함한 히알루론산 주사를 이용한 치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 임상연구'로 융복합치료 저위험 임상연구이다.

본 연구에서는 환자의 자가 지방에서 얻은 기질혈관분획(SVF)을 레스틸렌리도카인*(제조사: 갈더마코리아)과 동시에 사용하여 융복합치료로 분류되었다.

* 의약품·의료기기 복합·조합 품목(수허 10-914호)

지난 6월에 심의위원회에 상정되었으나, 연구대상자 선정기준과 안전성, 유효성 평가 변수 수정·보완 등 연구 설계 부분의 주요 문제로 재심의 결정되었으며, 연구자가 보완한 내용에 대해 이번 심의위원회에서 인정하여 적합 의결하였다.

적합 의결된 두 번째 과제는 고려대 안암병원과 서울대 보라매병원이 공동 참여하는 '탯줄 유래 중간엽 줄기세포 치료제를 활용한 회전근개 대파열 및 광범위 파열 복원술'로 세포치료 고위험 다기관 임상연구이다.

본 연구는 3개월 이상 지속된 편측의 어깨 통증으로 내원한 성인 중 컴퓨터 단층 촬영 관절 조영술 또는 자기 공명 영상검사서 회전근개 전층 파열 중 대파열 및 광범위 파열이 확인된 환자를 대상으로 탯줄 유래 중간엽 줄기 세포치료제의 안정성을 분석하고자 하는 연구로서 식약처 불승인 받은 후 재신청한 과제이다.

연구책임자는 식약처의 자료보완 요청사항인 밸리데이션 자료를 포함한 분포시험 자료 등을 제출하였고, 심의위원회에서 제출된 자료가 적절하다 판단하여 적합 의결하였다.

다만, 연구비 일부 항목이 과다 책정되어 재산정이 필요하고 복제수 변이(Copy Number Variation, CNV) 결과에서 광범위한 특정유전자의 증가(gain) 또는 감소(loss)가 관찰되어 줄기세포 치료제 환자 투여 시 발생 가능한 이상반응에 대한 조치방안 마련을 권고하였다.

해당 과제는 식약처 최종 승인 통보 후에 임상연구를 실시할 수 있다.

[김진훈/이영기 사무관]



알면 쓸모있는 심의내용

알쓸심

- 연구 개요: 연구명, 연구 배경, 연구 목표 -
[김수원/김진훈/이영기 사무관]

✓ 연구명

- 연구명은 첨단재생의료의 안전성과 유효성을 증명하고자 하는 임상연구의 내용을 구체적으로 알 수 있도록 서술되어야 한다. 즉, 연구명에는 ▲ 대상 질환·연구대상자, ▲ 사용 인체세포등의 종류, ▲ 증명 또는 확인하고자 하는 것(치료목적, 평가지표, 연구 설계 등) 등이 명확히 기술되는 것이 필요하다.

- 저위험 임상연구에서 골수, 혈액, 지방 등을 채취하여 배양 증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작한 것이 아니라면, 연구명에 '세포치료제'라는 용어를 사용하지 않도록 한다. 또한, 줄기세포를 특별히 분리하여 사용한 경우가 아니면 연구명에 '○○줄기세포'가 아닌 '○○농축액'으로 작성한다.

심의례1) 연구대상자가 오해할 수 있으므로 연구계획서 및 관련 서류에서 중간엽 줄기세포라는 용어를 삭제하고 골수농축액으로 수정하도록 심의위원회에서 요청

심의례2) 해당 연구는 줄기세포를 분리 및 배양하지 않으나 연구 제목에 줄기세포라고 명시되어 있어 연구대상자에게 오해를 일으킬 수 있으므로 자가혈 농축액으로 수정이 필요하다고 심의위원회에서 요청

✓ 연구 배경(연구필요성, 연구의 이론적 근거 등)

- (연구 필요성) 기존 치료법에 대한 설명, 기존 치료법의 한계 및 치료에 대한 시급성 (예: Unmet Medical Needs)등 연구의 필요성에 대해 기술하여야 한다. 또한, 실시하려는 임상연구와 유사한 연구(연구자가 직접 수행한 연구 포함)가 수행된 적이 있다면, 본 목차에서 해당 연구(시험) 제목과 기간, 기관, 책임자 및 주요 내용에 대하여 간략히 기술하여야 하며, 연구자가 실시하려는 임상연구와의 차이점 등을 근거로 필요성을 기술한다.

- (연구의 이론적 근거) 임상연구에 대한 이론적 근거로서 해당 연구의 대상질환 및 방법론 중심으로 관련 선행 연구결과물들을 제시하고 이에 근거하여 ▲ 개발된

임상연구 인체세포등(특징, 투여방법 등), ▲ 임상연구 설계에 대하여 설명한다.

심의례3) 해당 연구에서는 1차 평가지표를 골밀도 변화율로 설정하였으나, 기존에 수행된 임상시험(2차 평가지표를 골밀도 변화율로 설정)에서 골밀도 변화도 없었고 통계적으로 유의미한 차이가 없었으므로, 이를 고려하면 해당 연구의 필요성에 대한 근거의 타당성이 부족하다고 심의위원회에서 의견 제시

심의례4) 조기위암을 절제한 환자는 치료가 완료되었다고 판단되므로 면역세포를 투여하는 보조적 치료의 필요성이 있다고 보기 어려움. 또한, 면역세포 치료제의 안전성을 보려는 것이 연구목표라면 이미 다른 연구에서 안전성은 증명되었기에 연구의 필요성 낮다고 심의위원회에서 의견 제시

심의례5) 자가 자연살해세포(Natural Killer cell, NK)로 교묘세포종을 치료하는 것은 안전하지만 효능이 미미하다고 알려져 있고, 제출된 자료를 보더라도 유효성은 미미할 것으로 판단되므로, 유전자 조작된 NK를 사용하거나 투여 경로를 다르게 설정하는 등의 유효성을 높일 방법을 제시하는 것이 필요하며, BBB 장벽을 고려하는 등 다른 암종과는 다른 임상적 접근이 필요하므로 연구의 이론적 근거에 대한 선행연구 제시 및 구체적인 근거 제시가 필요하다고 심의위원회에서 의견 제시

✓ 연구목표

- 임상연구를 통하여 검증하고자 구체적인 효능 효과를 기술하여야 한다. 구체적인 연구목표를 작성하는 방법은 ▲ 전체적인 연구추진방법, ▲ 연구대상 인체세포등의 명칭, ▲인체세포등의 용량, ▲ 투여 방법, ▲ 연구대상 질환 및 ▲ 연구대상자(환자)의 특성 등을 포함하여 작성하며, 최종 연구목표는 '안전성', '유효성' 등 일반적으로 작성하거나 구체적인 '평가대상 항목(평가지표)'등을 포함하여 작성할 수 있다. 또한, 연구 목표는 안전성, 유효성 등 주요 목표를 설정하고, 필요에 따라 이차적 목표를 추가로 설정할 수 있다.

심의례6) 골다공증성 하지 골절에 대한 기존 치료제의 성공률이 높은 점을 고려하여 해당 연구의 필요성과 연구 목표를 제시하도록 심의위원회에서 보완 요청

⇒ 연구자는 연구목표를 하지 골절 수술 후 골수 농축 세포와 콜라겐 혼합액을 주입한 실험군은 대조군[하지골절 수술만 시행], 중재 대조군[하지 골절 수술 + DBM 사용군]과 비교해서 골유합 시기가 단축되는지 여부를 보는것으로 내용으로 수정하여 심의위원회에서 인정됨

※ 심의위원회 심의내용은 이후 심의 시 선례로 작용하나 위원회 논의 과정에서 이전과 달리 심의할 수 있습니다.

사무국이 Pick한 임상연구자! ///



동아대학교병원 혈액종양내과
허석재 교수

본 연구팀은 “**근치적 절제술을 시행한 췌장암 환자를 대상으로 표준치료와 자연살해세포를 병용하는 보조 항암치료법에 대한 안전성 확인을 위한 임상연구**”로 첨단재생의료 연구를 진행하고 있으며, 이 연구는 2022년 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회에서 적합을 통보받고, 보건복지부의 '첨단재생의료 임상연구 지원사업'에서 수도권을 제외한 지역에서 최초 선정된 연구이다.

2021년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 췌장암은 남녀를 합쳐서 전체 암 발생의 3.2%로 8위를 차지하고 있으며, 5년 상대생존율에 있어서도 “제1기 암정복 10개년 계획” 시행 이전인 1993~1995년에도 10.6%(남녀 전체)로 가장 낮은 5년 상대생존율을 보였으며, 2017~2021년에도 15.9%(남녀 전체)로 여전히 가장 낮은 생존율을 보이고 있다. 그리고 최근 5년간(2017~2021년) 병기별 상대생존율 자료에 따르면 췌장암은 44.6%의 환자가 원격 전이 상태에서 진단되었으며, 13.3%만 국한 병기에서 진단되었다. 국한 병기에서 진단되어도 5년 생존율이 47.2%로 다른 주요 암종에 비해 가장 낮은 생존율을 보이고 있다.

췌장암은 초기 진단이 어렵기 때문에 췌장암으로 진단 되었을 경우 근치적 절제술이 가장 확실한 방법이다. 하지만 조기 발견하여 근치적 절제술이 가능한 환자는 10~20% 정도로 매우 적으며, 주변 장기 또는 혈관으로 침윤되었을 경우 근치적 절제가 불가능하다. 췌장암은 다른 암종과 달리 조기 발견의 어려움과 여전히 70% 이상의 환자가 수술 이후 2년 이내 재발을 보이는 높은 재발율, 그리고 재발 이후 극히 좋지 못한 예후 등으로 인해 일반적으로 췌장 절제술을 받은 이후에 전신 상태가 적절한 환자들에게 병기에 관계 없이 보조요법의 항암치료를 권고하고 있다. 하지만 60세 이상의 비교적 고령에서 발생하는 환자가 80%에 이르는 점과 췌장암 수술 이후 환자의 전신 상태 회복이 오래 걸리거나 수술 후 췌장의 외분비 및 내분비 기능 부전

등으로 인하여 완전히 회복되지 못하여 보조 항암요법의 적용이 쉽지 않은 경우도 많다.

최근 3세대 항암제인 면역항암제는 환자의 면역 시스템을 이용하여 스스로 암을 제어하는 치료제로서 항암치료의 새로운 패러다임을 제시하였다. 특히, CTLA-4, PD-1 및 PD-L1 표적 항체(ICB therapy)는 면역항암 요법에 큰 진보를 가져오게 하는 계기가 됐다. 하지만, 이들 제제들은 다양한 암종에서 환자의 항암 치료 효과의 향상을 가져오고 있지만, 췌장암의 경우 대부분의 환자에서 치료 효과가 없는 것으로 입증되었다. 따라서 항암 능력을 강화시킨 면역항암세포를 직접 투여함으로써, 내인성 면역세포의 수가 감소되어 있거나 활성이 약화되어 있을 가능성이 높은 췌장암 환자에게 있어 항암 활성을 회복시킬 가능성을 탐색하고자 계획하였다.

본 연구에서는 안전성과 세포 독성이 높은 자연살해 세포를 표준 항암치료와 병용으로 주입하여 안전성과 치료 효능을 분석하고자 한다. 자연살해세포는 T 세포와 달리 항원의 유무 및 다양성과 무관하게 암세포를 인식하여 세포사멸을 유도할 수 있고, 동종의 세포를 사용하여도 면역거부 반응이 적고, 과도한 사이토카인 분비에 따른 부작용도 거의 없다는 장점이 있다. 이번 연구를 통해 안전성이 확인된다면 향후에는 다양한 병기 및 다양한 암종을 대상으로 연구를 확대 진행하는 목표를 세우고 있다.

동아대학교병원은 2021년 3월 부산권역에서 처음으로 “첨단재생의료실시기관”으로 지정되었으며, 부산/경남/울산지역에서는 유일하게 기증제대혈은행을 운영하고 있어 세포치료 연구에 좋은 환경을 갖추고 있다. 그리고 동아대학교병원 연구진은 동아대학교 의약생명공학과 연구진과 함께 세포치료연구회를 결성하여 다양한 고형암과 혈액암을 대상으로 기초연구부터 임상실험까지 연계하는 “벤치 투 베드”(Bench-to-Bed) 중개연구를 활발히 진행하고 있다.

발행처 보건복지부 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품
심의위원회 사무국
서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 11층
Tel 02-6456-8404~5
Fax 02-6456-8413

※ 「첨단재생의료 임상연구소식」의 이전 호는 '첨단재생의료포털 (www.k-arm.go.kr)'의 알림마당 - 자료실에서 확인하실 수 있습니다.