

첨단바이오의약품의 장기추적조사 가이드라인

- 장기추적조사 대상 및 환자 추적관찰 -

**Guideline on Long-term Follow-up of
Advanced Biopharmaceutical Products:
Products subject to Long-term Follow-up and
Observing Subjects**

[민원인 안내서]

2020. 12



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

첨단바이오의약품 장기추적조사 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : 첨단재생바이오법 시행에 따른 규정 신설에 따라 기존 안내서 폐지)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술 하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서· 안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2020 년 12 월 17일

담당자
확 인(부서장)

이소영
김세은

이 안내서는 첨단바이오횰약품의 장기추적조사에 관한 고려사항에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하여야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서 대해 궁금하신 사항이나 의견이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3538

- 팩스 : 043-719-3530

목 차

1. 서론	1
2. 법적 근거	2
3. 줄기세포를 포함한 제품의 장기추적조사	
3.1 줄기세포를 포함한 제품의 장기추적조사 계획	3
4. 동물의 조직·세포를 이용한 제품의 장기추적조사	
4.1 동물의 조직·세포를 이용한 제품 특이적 고려사항	6
4.2 동물의 조직·세포를 이용한 제품의 장기추적조사계획	10
5. 유전자치료제를 포함한 제품의 장기추적조사	
5.1 장기추적조사 대상 결정을 위한 위해성 평가	12
5.2 유전자치료제를 포함한 제품의 장기추적조사계획	17
5.3 삽입가능한 벡터에 대한 특별 고려사항	20
5.4 유전체 편집기술 적용제품에 대한 특별 고려사항	24
6. 참고문헌	25
제·개정이력	26

1. 서론

이 가이드라인의 목적은 첨단바이오의약품 투여 후 일정기간 동안 이상사례 발생여부를 확인할 필요가 있어 임상시험 또는 품목허가 이후 장기추적조사가 필요한 품목을 지정하는 기준 및 품목 특성에 따른 장기추적조사 시 관찰이 필요한 사항을 제시하는 데 있다.

첨단바이오의약품이란 「약사법」 제2조제4호에 따른 의약품으로서 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 것을 말한다.

- 가. 세포치료제: 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품. 다만, 의료기관에서 환자의 수술 또는 시술에 사용하기 위해 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 해당 환자의 세포로 제조한 경우는 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: 제1호에 따른 이종이식제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적 또는 화학적으로 결합(융합·복합 또는 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 것은 제외한다.

첨단바이오의약품 중 줄기세포를 포함하는 세포치료제, 동물의 조직·세포를 포

합하는 첨단바이오의약품, 자연성 이상사례 위해도가 높은 유전자치료제 등 투여 후 일정기간 동안 이상사례의 발생 여부를 확인할 필요가 있는 제품은 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제30조제1항 및 동법 시행령 제29조제1항에 따라 장기추적조사 대상으로 지정할 수 있다.

이러한 장기추적조사의 대상이 되는 첨단바이오의약품은 임상단계에서는 제조에 사용되는 원료의 특성(즉, 분화가능 세포 포함 여부 또는 동물의 세포·조직 포함 여부 등), 유전물질 전달을 위해 사용되는 벡터 특성(투여후 체내 지속성, 염색체 삽입 가능성 등)을 고려하여 지정하며, 시판단계에서는 축적된 비임상 및 임상시험 자료를 고려하여 결정하게 된다.

장기추적조사 계획 수립, 투여내역 등록, 중대한 이상사례 보고 및 장기추적조사 준수사항 등에 일반적인 기준은 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」에 따라 수행해야 하며, 이 가이드라인에서 그 상세내용을 언급하지 않는다.

2. 법적 근거

- 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」
제30조(첨단바이오의약품 장기추적조사 및 투여내역 등록) 제1항 및 제2항
- 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」
제29조(장기추적조사의 지정 대상 등) 제1항 및 제4항
- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 (식약처고시)
제9조(장기추적조사 대상 지정 등)
제10조(심사대상) 제2항제3호라목

3. 줄기세포를 포함한 제품의 장기추적조사

줄기세포는 딸세포를 생성시킬 수 있는 자가재생능과 다양한 계열의 세포로 분화할 수 있는 다분화능을 가진 세포로 정의되며, 미분화 줄기세포로서 계속 증식할 수 있는 능력이 있다. 구체적으로는 성체줄기세포, 유도만능줄기세포, 배반포유래 배아줄기세포 등이 포함된다.

줄기세포를 주성분으로 하는 줄기세포치료제 또는 첨단바이오의약품에 포함된 줄기세포는 지속성, 증식능, 분화능 외에 생체 내 환경에 따른 특성 변화, 투여 외 장소로 이동 가능성 등 일반 의약품과 다른 특성을 가지고 있어, 장기적 안전성과 유효성을 평가하기 위해서는 위해성 평가를 통한 추가적인 고려가 필요하다.

줄기세포치료제와 관련된 위해성으로는 의도치 아니한 세포 항상성의 변이, 원하지 아니한 세포/기관으로의 표적화 등에 의한 원하지 아니한 면역 원성, 종양 형성, 치료 실패, 원하지 아니한 조직 형성 등의 예가 있을 수 있다. 이러한 위해성은 세포나 조직의 기원(자가유래 vs 동종유래), 세포의 증식능과 분화능, 면역반응을 유발할 수 있는 능력, 세포의 조작정도(시험관내/체외증식/활성화), 제조공정의 측면, 비세포성 구성물질, 투여형태(국소, 전신), 체내 잔류기간 등의 위해인자들에 의해 결정된다.

3.1 줄기세포를 포함한 제품의 장기추적조사 계획

제품별 위해성 분석 및 위해성 양상이 확인되면, 다음의 사항들을 고려하여 장기추적조사계획을 수립한다.

가. 기 수행된 임상시험에 참여한 환자의 추적조사 결과 및 유사제제의 장기안전성 평가결과를 장기추적조사계획의 근거로 활용하여야 한다.

나. 장기추적조사 기간은 임상단계에서는 제품의 특성에 따라 5년 이내 기간에서 정해야 한다. 그 이후 허가 신청시까지 밝혀진 제품 특성 및 임상시험 결과 등을 고려하여 허가단계에서 다시 결정할 수 있다. 또한, 추적조사기간 중 중요한 정보가 추가로 밝혀진다면 추적조사계획을 보완하여 이를 반영하여야 한다.

예를 들어, 국소투여되는 성체 줄기세포의 분포시험에서 실제로 국소적 노출과 빠른 소실이 확인되고 독성시험에서 지연성 이상사례 위해성이 낮다고 판단되는 경우는 위해성으로 이어질 가능성이 낮다고 할 수 있으며, 이 경우에는 장기 추적조사 기간을 단축하여 설정할 수 있다. 임상단계에서 얻은 장기추적조사 결과, 충분한 기간동안 적절한 수의 환자에서 위해성이 없다고 종합적으로 판단된다면 허가신청단계에서는 장기추적조사 기간을 단축하거나 실시하지 않을 수 있다.

다. 임상단계의 장기추적조사는 임상시험계획서와는 별도로 장기추적조사계획을 수립하여야 한다. 허가신청 단계에서 장기추적조사는 위해성관리계획의 추가적 검토가 필요한 의약품 감시계획으로서 포함되어 수행되어야 하며, 이 때도 마찬가지로 별도의 장기추적조사 연구계획을 수립하여 제출하여야 한다. 상세 내용 및 절차는 「첨단바이오효약품 장기추적조사 관리기준」을 참고할 수 있다.

라. 일반적으로 장기추적조사는 임상시험에서의 안전성 모니터링같이 모든 이상사례를 조사하는 것을 목적으로 하지는 않는다. 장기추적조사는 생존이나 중대한 이상사례(예를 들어, 종양 발생 등)의 발생여부에 중점을 두게 된다.

마. 초기 이상사례(감염성 질환, 연계된 수술적 시술과 관련된 합병증)와 후기 이상사례(악성종양, 새로이 생겨난 질환 등)를 발견하기 위해서는 서로 다른 접근법이 필요할 수 있다. 특히 임상단계에서는 이러한 이상사례들을 투여된 의약품의 유효성이 시간의 경과에 따라 점진적으로 증가 또는 감소할 가능성과 연관하여 판단할 필요가 있다.

바. 투여 경로나 용량의 변경은 생체분포나 지연성 이상 반응의 발생 가능성에 영향을 줄 수 있으므로, 장기 안전성 추적조사 계획의 변경이 필요할 수 있다.

사. 필요시 환자 등록을 위한 레지스트리(registry) 등을 구축하여 장기 조사에 활용할 수 있다.

생명을 위협하는 질환에 이용된 의약품의 '유효성 상실' 또는 '예측된 것보다 낮은 수준의 유효성'은 안전성의 문제로 간주된다. 이 경우 시간 경과에 따라 유효성이 지속되는지 여부를 관찰해야 할 필요가 있을 수 있다.

3.1.1 줄기세포를 포함한 제품의 장기추적조사 조사항목

줄기세포치료 관련 지연성 이상반응을 발견하기에 적절한 장기추적조사를 계획하는 것이 중요하다. 본 가이드라인에서는 장기추적조사의 최소한의 조사항목에 대한 권고사항을 제시하였다.

가. 아래의 사항들을 투여일로부터 최대 처음 5년간 확인할 것을 권고한다. 다만, 제품 개발단계에서부터 축적된 안전성 프로파일에 큰 문제가 없다고 판단되는 경우에는 이보다 짧게 설정할 수 있다.

- 사망
- 조직 또는 기관 내 신생물 또는 악성종양 생성
- 과거 앓았던 자가면역 질환의 악화 또는 새로운 발생
- 그 외 특정 줄기세포치료제와 관련된 지연성 이상 반응 발생

나. 가목에 따른 조사 결과, 안전성 추적조사의 기간 연장이 필요하다고 판단될 시, 아래의 사항을 최대 다음 5년간 확인할 것을 권고한다. 이 경우, 조사결과에 따라 추가 연장조사 여부를 결정할 수 있다.

- 사망
- 종양 및 면역반응 발생 등 중대한 이상사례 발생(최소 1년에 한 번 환자와의 연락(전화, 설문지 등))

다. 예상하지 못한 질병의 발생과 입원을 포함한 지연성 이상반응을 보고하는 데 있어 환자와 의료인의 협력을 유도할 방안이 계획내에 포함되어야 하며, 이를 지속적으로 확인하며, 필요시 계획을 보완하여 수행한다.

4. 동물의 조직·세포를 이용한 제품의 장기추적조사

동물의 조직·세포를 이용한 제품은 사람에게 감염과 질병의 위험성을 갖고 있다. 제품으로부터 수여자에게 미생물이 전이되어 전신질환(예를 들어, 감염이나 종양) 또는 투여된 제품의 기능상실을 가져올 수 있다. HIV처럼 병원체가 인식되기도 전에 새로운 병원체의 광범위한 수직적 또는 수평적 전염이 가능할 수 있으며, 감염원이 전이되어 인수공통질환의 창궐, 잠복성 바이러스의 전이, 또는 병원체의 새로운 변종의 출현이 일어날 수 있는 등 동물세포 및 조직을 이용한 제품이 투여된 수여자뿐 아니라 일반 대중에 잠재적으로 감염성 질환의 위험에 처하게 할 위험이 존재한다.

이러한 위험성을 최소화하기 위해서는 제품마다 동물 사육, 동물의 세포, 조직 또는 장기의 획득 및 조작 등 생산의 모든 과정에서 주의를 기울여야 할 뿐만 아니라, 투여 이후 원료동물의 감염원 또는 환자에서의 잠복성 감염의 활성화 등에 대한 광범위하고 종합적인 고려가 필요하다. 다른 치료적 선택이 별로 없고 심각한 질병의 경우 일부 개인에 대하여 위험에 대한 유익 비율이 커질 수 있으나, 동물세포 및 조직을 이용한 제품의 위험과 유익에 대한 고려와 평가는 수여자와 공중보건 문제 모두를 다루어야 한다.

4.1 동물의 조직·세포를 이용한 제품 특이적 고려사항

4.1.1 동물의 조직·세포 유래 감염원에 대한 검사

동물세포 및 조직을 이용한 제품 수여자는 동종이식을 받은 사람에서 관찰되는 것과 동일한 감염의 위험을 안고 있다. 일반적으로, 이러한 감염은 면역억제제의 사용과 관련될 것이고 수여자의 내인성 미생물, 잠복성 감염의 재활성화, 그리고 환경적 요인에 의해 발생할 것이다. 이러한 질병에 대한 검사 방법은 동종이식 후의 감염 검출에 사용되는 방법과 다르지 않을 것이다. 또한, 이러한 감염위험 외에도, 수여자는 동물세포 및 조직을 이용한 제품에 포함된 감염원에 의해 추가적인 감염 위험에 놓일 수 있다. 동물세포 및 조직을 이용한 제품으로부터 유래한 사람 감염능이 있는 이종감염원에 대한 임상적 경험은 거의 없다. 이식 후 처음 몇 개월 동안이 감염의

위험이 가장 클 것으로 예상된다. 그러나 어떤 경우에는 감염의 임상적인 발현이 지연되어 나타날 수도 있다. 감염의 증상발현 시점은 면역억제에 따라 달라질 수 있다. 임상시험 그리고 장기추적조사 기간 동안 관련 자료를 수집, 적절한 검사를 포함하여 급성 감염의 증상발현에 대한 조사가 중요하다. 면역이 억제된 환자에게서 이 같은 감염의 진단적 증상과 징후를 예측하기는 어렵다. 이식 후 수여자의 질병의 원인이 불분명할 때, 적절한 채액과 조직 검체를 시험하여야 한다.

우려되는 감염원은 원료동물 종에 따라 그리고 각 동물 종의 세포 또는 조직의 유형에 따라 달라질 것이다. 우려되는 감염원의 범주에는 세균(리케차 포함), 진균, 마이코플라스마, 바이러스 및 전염성해면상뇌증의 원인체가 포함된다. 원료동물 종에서 병원성인 것과, *in vivo* 또는 *in vitro*에서 사람 세포를 감염시킨다고 알려진 감염원을 포함하여 존재할 가능성이 있는 모든 감염원에 대해 시험할 수 있어야 한다. 잠복성 바이러스 또는 병원체에 대한 검사능력이 있어야 하고, 이종이식의 시점에서 인지되지 못하는 새로운 병원체에 대한 임상적 시험을 개발하고 검증할 준비를 하여야 한다. 그리고, 수여자에 투여된 이후 어떤 특정한 감염원에 대해 검사를 수행할 것인지 명확히 해야 한다.

가. 임상증상 발현 이전 일반 검사

수여자가 질환에 걸린 것으로 보일 때 진단적 검사 이외에도, 질환이 진행중인 수여자를 검사하는 프로그램을 수립하는 것이 중요하다. 원료동물 종과 사용된 세포, 조직, 장기의 종류를 고려하여 검사 계획을 수립해야 한다.

1) 수동적 검사 프로그램

기본 검사 프로그램에서 혈액, 혈장, 소변 등과 같은 적절한 임상 검체를 주기적으로 확보하고 발생 가능한 향후 검사를 위해 보관한다. 감염이 진단된 경우나 한 명의 수여자에게서 감염을 나타내는 증상이 시작되었을 때, 이러한 검체는 증상의 유무에 상관없이 제품에 일상적으로 노출되었거나 노출 가능성이 있는 사람들을 소급하여 검색하는데 유용하게 된다. 수동적 검사 프로그램은 증상이 없는 수여자로부터 일상적으로 검체를 수집하고 보관하기 위한 일정을 확립하여 실시하는 것이 좋

다. 최소한 다음 시점에서 검체의 채취 및 보관을 실시한다.

- ① 이종 이식 전(1개월 간격으로 2개의 검체)
- ② 이식시점
- ③ 이식 후 즉시
- ④ 이식 후 1개월과 6개월째
- ⑤ 처음 2년은 1년 마다
- ⑥ 그 후는 매 5년마다

어떤 경우에는, 보다 빈번하게 검체를 획득하는 것이 좋을 수도 있다. 의뢰자는 수동적 검사 프로그램에 사용되는 일정과 검사를 설정할 때 원료 동물과 제품 유형을 고려하여야 한다.

2) 능동적 검사

기본 프로그램에 추가하여, 능동적 검사를 고려하여야 한다. 가능한 방법에는 수여자로부터 검체 채취 직후에 검사하는 것부터 수동적 검사 프로그램에서 수집된 검체의 일부에 대해 특정한 실험실 검사를 추가하여 주기적으로 검사하는 것까지 포함된다. 추가적으로, 질병의 출현을 암시하는 경향을 탐지하기 위하여 수집된 임상 자료를 중앙 검토자가 일관되게 검토하는 것을 고려하여야 한다. 환자가 제품을 투여받은 후 2, 4, 6주에 얻어지는 검체의 시험과 함께 우려되는 감염원에 대한 능동적 검사를 실시하는 것이 좋다. 이런 프로그램의 장점은 증상이 없는 감염의 증거를 전향적으로 스크리닝하여 수여자에게 발생할 수 있는 질병과 감염의 양상을 전향적으로 이해할 수 있도록 해준다는 것이다. 능동적 검사를 통해 증상이 없는 수여자의 신종 감염을 잠재적으로 검출할 수 있고, 관련된 질병의 발현이 없더라도(전적으로 없거나 발병이 연기된 경우) 사람 대 사람의 이차적인 전염이나 일반 대중사이에 광범위하게 확산되기 전에 감염 관리 절차를 이행할 수 있을 것이다. 예를 들어, 돼지의 세포, 조직, 장기를 포함하는 제품의 모든 수여자를 대상으로 PERV(Porcine Endogenous Retrovirus, 돼지 내인성 레트로바이러스)에 의한 감염유무를 평가하여야 한다. PERV에 대한 수여자 검사를 위해 여러 가지 방법이 사용되어야 한다. 이상적으로는, 다음의 검출법을 모두 사용하는 것이 좋다.

- ① PERV DNA서열을 검출하기 위한 수여자의 말초혈액단핵세포(PBMC)에 대

한 PCR(Polymerase Chain Reaction, 중합효소 연쇄반응)

② PERV 특이적 항체에 대한 혈청학적 분석, 그리고

③ 혈장의 비리온의 검출이 가능한 검사법, 예를 들어 바이러스성 RNA의 검출을 위한 RT-PCR, 또는 역전사효소 활성 검출을 위한 고감도의 방법 등

능동적 검사에서는 각 검체의 충분한 양을 수집하여 미래에 발생하는 요구에 사용할 수 있도록 보관해야 한다.

나. 수여자에서 이종 레트로바이러스가 확인된 경우

특별히 우려되는 사항 중 하나는 돼지에서 유래된 제품의 수여자의 경우에 PERV와 같은 이종 레트로바이러스의 전이 가능성이다. 이와 같이 수여자에서 이종 레트로바이러스가 확인된 경우에 대한 처리계획을 수립해야 한다.

① 검사에서 양성반응의 원인(예, 감염 대 위양성)을 규명하기 위한 전략

예를 들어, 돼지유래 이종이식제제의 경우에, PERV 유전자 서열의 검출을 위해 수여자 PBMC로부터 분리된 DNA에 대한 PCR을 할 수 있다. 그러나 이 검사에서 양성 결과가 나타난다면, 이는 돼지 세포가 존재한다는 것을 의미하게 될 것이다. 그러므로 양성 결과의 원인이 돼지 레트로바이러스에 감염된 사람 세포에 의한 것인지, 오히려 돼지 세포의 microchimerism에 기인한 것인지를 결정하기 위하여 돼지의 반복유전서열에 대한 추가적인 DNA PCR을 수행하여야 한다. 만약, 이 분석이 사람 세포에 감염된 것에 의한 가능성을 제기한다면, 추가적인 분석에서 적절한 공동배양 분석을 통하여 관련 수여자 검체로부터 바이러스를 분리하기 위한 시도를 하여야 한다.

② 공동배양과 같은 적절한 시험법을 사용하여 감염원의 감염성을 결정하고 필요하다면 감염원에 대하여 추가적인 특성규명을 실시

③ 식약처, 관련 임상시험의뢰자, 시험자와 IRB 등에 대한 보고계획

④ 임상시험대상자 모집을 정지하거나 종결하는 것을 포함하여 임상시험 변경에

관한 비상 계획

- ⑤ 수여자의 급성 및 후속 의학적 관리와 상담을 위한 조항
- ⑥ 수여자와 긴밀한 접촉자의 안전이 요구되는 경우에 대한 추가 조치와 잠재적인 공중 보건상의 위험에 대한 관리

다. 수여자 접촉자들에 대한 감염

수여자 뿐만 아니라, 수여자와 밀접 접촉자를 모니터링하기 위한 프로그램 및 의료 종사자에 대한 교육 프로그램을 개발하는 것이 권고된다. 이런 집단에 대해서는 수동적 검사 프로그램이 적절할 수 있다. 의료 종사자들의 경우에는 혈장의 기준 검체 (baseline sample)를 얻어서 -70°C에 보관해야 하고 백혈구를 확보하여 액체질소에 보관해야 한다. 수여자와 밀접접촉자들에게는 잠재된 위험에 대한 정보제공과 함께 상담 또한 제공되어야 한다.

4.2 동물의 조직·세포를 이용한 제품의 장기추적조사계획

동물의 조직·세포를 이용한 제품의 경우 임상 단계부터 수여자에 대한 추적조사에 대한 계획을 수립하여야 한다. 이 계획에는 수동적 검사 프로그램을 위한 검체의 수집 및 저장에 관한 일정표가 고려되어야 하며, 투여 후 최대 30년간 관찰하여야 한다. 추적조사의 빈도는 제품 투여 후 시간이 지남에 따라 감소할 수 있다. 추적조사는, 필요한 경우에는 개별 수여자 또는 임상시험 대상자에 대한 빈도를 증가시켜 유연하게 운영하고, 점차적으로 그 빈도를 줄이도록 계획하는 것이 적절하다.

가. 환자의 혈장과 조직 검체의 보관

환자에게 처치하기 전에 수여자 검사의 일부로 보관되는 검체, 부검 검체, 공중보건 조사용 검체를 포함하여 환자의 조직 및 체액의 모든 검체의 보관에 대한 계획 또는 표준작업지침서를 작성해야 한다.

- ① 수여자로부터 검체를 수집할 때는 적절한 생물 안전성에 대한 주의사항을 따라

야 한다. 수여자로부터 채혈 시에도 규정된 주의사항을 따라야 한다. 임상 검체를 조작할 때는 BSL-3 (생물안전 3등급) 절차에 따라 최소한 BSL-2 (생물안전 2등급)의 격리시설을 이용하는 것이 좋다.

- ② 특정한 제품이나 수여자의 의학적 경과에 따라 보관 빈도가 더 빈번해질 수도 있다.
- ③ 급성 감염 증상이 발현되는 환자와 의료 종사자로부터의 검체를 포함하여, 보관된 모든 검체에 대한 유지 계획이 있어야 한다.
- ④ 환자의 혈액과 혈장 검체도 동물 검체와 마찬가지로 용량과 갯수를 보관하여야 한다.
- ⑤ 검색 프로그램이나 부검 후에 수집되는 수여자 검체와 더불어, 이식 수여자의 조직이 진단목적의 생검과 같은 의학적 용도에 따라 수집될 때도 검체를 보관하여야 한다. 검체들은 -70°C 또는 더 낮은 온도에서 보관해야 한다.

5. 유전자치료제를 포함한 제품의 장기추적조사

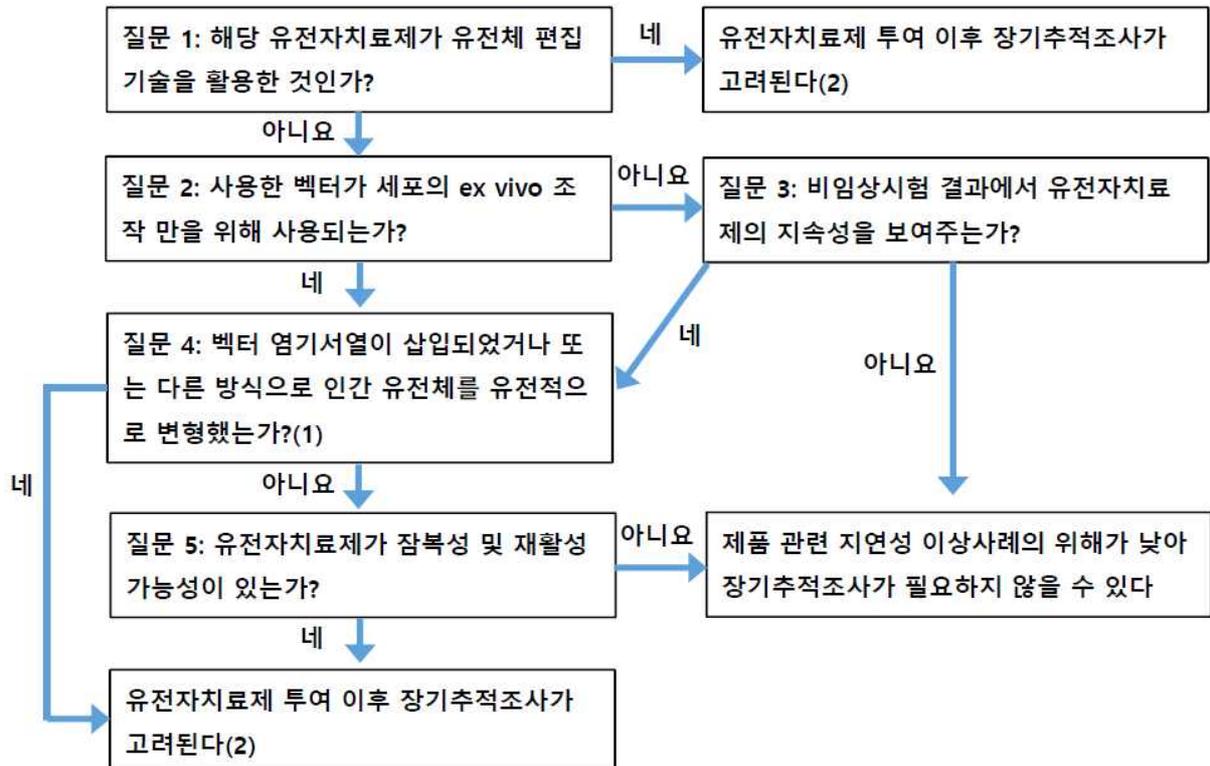
유전자치료제는 유전물질 전달을 위해 사용되는 벡터의 특성에 따라 투여 이후 환자 세포의 염색체로 삽입되어 지속적 발현 가능성 등의 이유로 약동학이 명확하지 않는 특성을 가질 수 있으며, 유전자치료제를 통해 전달한 유전자의 발현이 쉽게 조절되기 어렵거나 약리 작용이 지연되어 발현될 수도 있어 장기 추적조사의 필요성이 강조되고 있다.

유전자치료제의 지연성 이상사례 발생 위험을 평가하기 위하여 비임상 및 임상 자료 그리고 다른 이용가능한 연구를 기반으로 해당 제품 및 유사 제품에 대한 최신 정보를 활용하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 유전자치료제 투여 후 지연성 이상사례 발생 위험이 낮은 경우 장기추적조사는 권고되지 않는다. 위해성 평가는 연속적인 과정으로서, 더 많은 자료가 축적됨에 따라 시험대상자에 대한 위험을 재평가하고, 필요 시 기존 장기추적조사 계획서를 수정하거나 혹은 이전에 장기 추적조사 계획서 없이 진행하도록 허용했다라도 장기 추적조사조사 계획을 수립해야 한다.

5.1 장기추적조사 대상 결정을 위한 위해성 평가

해당 제품 또는 유사 제품에 대한 비임상 및 임상 경험은 지연성 이상사례 발생에 대한 위해성 평가에 근거가 될 수 있다. 예를 들어, 동일한 임상 적응증에 대하여, 유사한 경로로 투여하는 동일 벡터 유형의 유전자치료제의 경우 이전의 경험은 유용한 정보를 제공할 수 있다. 그러나 신규 제품에 대해서는 이러한 정보가 제한적일 수 있기 때문에, 지연성 이상사례의 위해성 평가 시 잘 설계된 비임상시험에서 획득한 자료(5.2항 참조)를 사용해야 한다. 유전자치료제 지연성 이상사례 위해수준에 따른 장기추적조사 필요성 평가를 위해 미국 FDA 가이드라인에서 제시한 결정과정을 참고할 수 있다.

그림 1 유전자치료제의 지연성 이상사례 위해성의 평가 체계



- 1 제품이 염색체 내에 삽입될 수 있음을 나타내는 증거가 있거나 제품이 의도적으로 유전자 삽입을 촉진하도록 설계된 경우
- 2 장기추적조사 수행 방법에 대한 권고사항은 본문 5.1.1항을 참조

유전자치료제의 생체 내 지속 여부를 알 수 없는 경우에는, 유전자치료제의 지연성 이상사례 위해성 평가를 위하여, 유전자치료제가 지속성이 있다고 가정하거나 혹은 적절한 동물종으로 유전자치료제의 지속성에 대해 시험하는 비임상시험을 실시해야 한다(5.2항 참조). 구체적으로 생체분포 연구에서 벡터 지속성 판단을 위하여 PCR 분석법을 권고한다. 유전자치료제 투여 후, PCR 분석에서 유전자치료제의 염기서열이 역치수준(≤ 50 copies/ μg genomic DNA)을 상회하는 수준으로 검출되며, 여러 시점에 걸쳐 명백한 하향 추세를 보이지 않는 경우, 지속성이 있음을 시사한다. 반면, PCR과 같은 민감한 분석으로도 제품의 염기서열을 검출할 수 없거나, 유전자치료제 염기서열 분석에서 시간 경과에 따라 감소 추세를 보이는 경우, 지속성이 없다고 할 수 있다.

유사한 제품에 대한 지연성 이상사례 위해성이 낮다는 비임상시험 결과는 장기추적조사가 필요하지 않음을 시사할 수 있다. 이러한 자료의 검토가 가능한 경우, 두 제품 간 유사점 및 차이점에 대한 적절한 세부근거를 제공한다면 해당 제품과

의 관련성을 평가할 수 있게 된다. 이와 관련된 두 가지 예시를 제시한다.

- 해당 유전자치료제는 플라스미드이며 유사 제품도 플라스미드이나 치료용 유전자는 암호화 서열이 다르다. 이 유사 제품의 비임상 및 임상연구는 의뢰자의 개발 프로그램 중 전향적 연구에서 제안한 투여경로 및 최종 제형과 동일하게 진행되었다. 이 경우, 유사(플라스미드) 제품에 대하여 벡터 서열이 잔존하지 않음을 입증한 연구가 게재된 문헌을 참조하여, 제안한 벡터(플라스미드)의 지속성에 관한 우려를 적절히 해결할 수 있다.
- 해당 유전자치료제와 유사 제품은 투여 경로만 다른 경우이다. 유사 제품의 경로는 종양 내 투여인 반면, 해당 유전자치료제는 정맥 내 투여이다. 유사 제품은 종양 내 투여 시 잔존하지 않음을 보여주는 연구가 있다. 이 경우 제품에 대한 전신 노출을 의도하지 않았기 때문에, 이 자료는 연구 중인 유전자치료제와 충분한 관련성이 없다. 따라서 제안한 연구가 시험대상자에 대한 장기적 위해성 완화를 위한 장기 추적조사가 필요하지 않다고 결론을 내리기에는 유사성이 충분하지 않다. 유사 제품에 관한 연구 자료가 없다면, 제안한 유전자치료제를 비임상연구에서 정맥 투여하여 제품의 지속성에 관한 위해성 평가를 실시할 것을 권고한다.

또한, 임상시험에서 획득한 자료가 다음의 예시와 같은 사항을 제시한다면, 지연성 이상사례 발생 가능성이 있어 장기추적조사가 권고될 수 있다.

- 비임상 독성시험 결과, 도입된 치료유전자(제품 내 형질전환 유전자) 발현이 지연성 독성과 관련이 있는 경우
- 치료목적 유전자가 환자유전자를 기능적으로 대체하여 치료목적 단백질이 잠재적으로 면역원성을 보이는 경우
- 비임상시험 자료에서는 해당 유전자치료제가 지속성을 보이지 않았으나, 임상연구에서 수집한 자료에서는 제품이 지속성을 보이는 경우
- 해당 유전자치료제 임상시험에서 수집한 자료에서 지연성 이상사례의 위해성 증가를 제시하는 경우

5.1.1 유전자치료제 생체분포 및 지속성 평가를 위한 비임상시험

유전자치료제의 지속 기간이 길수록, 지연성 이상사례 위해성의 발생 가능 기간 및 정도가 증가하게 된다. 제품의 염기서열을 검출하기 위해, 민감한 정량적인 방법을 이용하여 비임상 생체분포연구를 수행할 것을 권고한다. 이러한 연구는 투여 후 비표적 조직 및 표적 조직 모두에서 제품의 지속성을 확인하도록 설계한다. 가능한 경우, 이러한 연구에서는 벡터 형질도입 및/혹은 벡터 복제가 가능한 동물종을 사용하고, 제품의 특정 형질도입 유전자 혹은 치료적 구성성분에 생물학적으로 반응할 수 있는 동물종일 것을 권고한다(예: 형질전환 유전자를 포함하지 않고 유전체 편집 성분만을 포함하는 제품의 경우). 사용한 동물 모델에 따라 비임상 연구 기간이 달라진다. 동물모델에서 장기간 연구가 가능하다면, 이러한 연구에서 획득한 자료의 평가를 통해 인간 시험대상자에 대한 지연성 이상반응 예측이 가능할 수 있다.

생체분포 동물시험은 별도의 연구로 혹은 약리학이나 독성연구의 일부로 수행할 수 있다. 유전자 치료제 지속성 평가를 위한 조직의 채취와 분석시 다음 사항을 고려하여 수행해야 하며, 그 외 유전자치료제 생체분포 시험에 대한 상세 가이드라인은 「유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인(2017)」을 참고할 수 있다.

가. 조직 채취 및 분석

- 최소한 혈액 및 주사 부위, 생식선, 뇌, 간, 신장, 폐, 심장, 비장과 같은 조직에서 검체를 채취하고 분석한다. 투여경로 뿐 아니라 제품, 벡터 유형, 친화성(tropism), 형질전환 유전자, 투여경로에 따라 다른 조직에 대한 평가도 고려한다(예: 피하/근육 내 주사 부위에 대하여 배출림프절(drainage lymph node) 및 맞은편(contralateral) 부위, 골수, 눈 등).
- 조직 검체들 사이의 교차 오염이 발생하지 않도록 조직 채취 방법을 선택한다(예: 최저에서 최고로 벡터 존재가 예상되는 순위에 따라)
- 벡터 서열에 대한 검체 분석을 위하여 PCR 분석(qPCR)과 같은 정량적이고도 민감한 분석법을 사용한다. 선택한 분석 방법이 동물 및 인간 조직 모두에서 특이적으로 벡터 서열을 검출할 수 있음을 입증하는 자료를 제출해야 한다. 분석

기술이 끊임없이 변화하고 있으므로, 검체 분석 개시 전 선택한 분석 방법에 대해 식약처와 논의할 것을 권장한다. 현재 PCR 권고사항에는 다음 사항이 포함된다.

- a. 분석법으로 정량한계가 genomic DNA 1 μ g 당 50 copies 이하(≤ 50 copies/ μ g genomic DNA)임을 입증해야 하며, 이 한계를 95%의 신뢰도로 검출해야 한다.
- b. DNA 검체는 각 조직 마다 3회 반복 측정해야 한다. qPCR 분석 결과의 해석을 돕기 위해, 각 조직 검체 당 1개의 반복검체(replicate)에 벡터 염기서열의 양을 알고 있는 대조 DNA를 첨가(spike)해야 한다. 이를 통해 PCR 분석의 민감도를 결정할 수 있다.
- c. 최종 연구보고서에서 개별 동물자료를 제공해야 한다. 분석의 정량한계 아래 값을 범주화하는 방식, 그리고 중앙값 혹은 평균값의 계산법을 명시해야 한다.

5.1.2 유전자치료제 벡터별 위해성 평가

잠복기 이후 유전물질의 삽입이나 재활성 경향이 없는 플라스미드, 폭스바이러스, 아데노 바이러스, 아데노부속바이러스 벡터(AAV)와 같은 벡터를 기반으로 하는 유전자치료제는 일반적으로 자연성 이상사례 발생 위험이 더욱 낮다. 2006년 이후 진행된 임상시험에서 플라스미드 폭스바이러스, 아데노바이러스, AAV를 투여한 시험대상자들에 대한 장기 추적조사 결과, 임상 자료에서는 이러한 유전자치료제의 경우 위해성이 더 낮다는 평가를 추가적으로 뒷받침하고 있다(표1 참조). 그러나 벡터 혹은 제품 특이적 변형을 통해 현재는 위험성이 더 낮다고 보는 제품의 위해성 프로파일이 변경될 수 있다(예: 유전체 편집 요소를 운반하도록 변형한 플라스미드 제품). 반대로, 현재 자연성 위험이 있다고 보는 유전자 치료제 벡터는 이러한 위험의 감소를 위해 변형될 수 있다. 따라서 새로운 유전자치료제 혹은 벡터 유형이 자연성 이상사례의 위험을 낮추거나 높인다는 자료는 장기추적조사 수행에 대한 권고사항을 재평가할 수 있는 근거를 제공해 줄 수 있다.

표 1. 숙주 유전체 변형을 위해 일반적으로 사용되는 유전자치료제/벡터의 성향

제품/벡터 유형	유전자 변형 성향 ¹	장기 추적조사 ²
플라스미드	없음	대상 아님
RNA	없음	대상 아님
폭스바이러스	없음	대상 아님
아데노바이러스	없음	대상 아님
아데노부속바이러스 ³	없음	제품 특이적 고려
헤르페스바이러스	없음 그러나 잠복/재활성 가능	대상임
감마레트로바이러스	있음	대상임
렌티바이러스	있음	대상임
트랜스포존 요소	있음	제품 특이적 고려
미생물 벡터	없음 그러나 잔존 혹은 재활성 가능	제품 특이적 고려
유전체 편집 제품	있음 숙주 유전체에 영구적 변화 초래	대상임

- 1 유전자치료제가 유전체에 삽입 혹은 편집이 진행되지 않거나, 혹은 매우 낮은 빈도로 유전자에 삽입/변형이 진행됨을 보여주는 누적된 비임상 및 임상 증거 뿐 아니라 제품 설계(예: 삽입 혹은 유전체 편집을 촉진한다고 알려진 기전이 없음)를 기반으로 함.
- 2 삽입 혹은 유전체 편집이 진행되지 않은 상태에서 형질전환 유전자의 지속적인 발현을 보여주는 특정 상황은 이러한 벡터를 투여한 시험대상자의 장기적 위해성을 완화하기 위해 장기 추적조사가 권고된다는 결론의 근거가 될 수 있다. 이러한 결정은 발현된 형질전환 유전자 혹은 임상 적응증과 같은 추가적인 기준에 따라 달라진다.
- 3 복제-음성(replication-negative) 벡터로 한정.

5.2 유전자치료제를 포함한 제품의 장기추적조사계획

장기추적조사계획은 별도의 계획서를 수립하여 수행되어야 한다. 이에 대한 상세내용 및 절차는 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」을 참고할 수 있다.

5.2.1 장기추적조사 기간

장기추적조사는 유전자치료제 관련 잠재적 지연성 이상사례를 탐지하는데 적합하도록 설계되어야 한다. 장기 추적조사 기간은 제품특성과 노출의 특성(예: 투여경로 및 생체분포 양상), 지연성 이상사례의 예상 발생 시기에서 비롯될 수

있는 위해성과 관련하여 시험대상자를 관찰하기에 충분하게 설정해야 한다. 장기추적조사 기간 결정에 영향을 미치는 요소에는 다음이 포함된다.

- 제품의 체내 지속성 관찰 기간
- 형질전환 유전자 발현의 관찰 기간
- 체내 투여 후 제품의 특성
- 투여경로
- 연구 모집단의 예상 생존율 및 관심 사례의 알려진 표준 발생비율
- 장기 추적조사 수행의 실행 가능성 및 과학적 가치와 관련될 수 있는 기타 요인 (예: 임상적 효과의 지속성)

일반적으로, 제품 종류를 토대로 한 장기 추적조사기간에 대한 현재 권고사항은 다음과 같다.

- 감마레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 그리고 트랜스포존 요소와 같은 삽입성 벡터의 경우 15년
- 잠복기 진입이 가능한 헤르페스바이러스(혹은 항암바이러스, oncolytic virus)의 경우 최대 15년
- 지속적인 감염을 확립한다고 알려진 미생물 벡터(microbial vector)의 경우 최대 15년
- 유전체 편집 제품의 경우 최대 15년
- AAV 벡터의 경우 최대 5년

이러한 권고사항은 대체적으로 유전자치료제의 벡터 종류에 기반하지만, 유전자치료제 특성, 비임상시험 자료, 임상시험자료, 질환 특성, 환자 모집단 같은 요소들에 대해서도 고려해야 한다.

5.2.2 장기추적조사 요소

최초 5년 혹은 그 이상의 기간 동안, 다음 사항을 수행할 것을 권고한다.

- 시험자는 병력에 돌연변이 유발인자 및 기타 의약품 노출에 대한 상세한 기록을 유지하고, 이들의 이상사례 프로파일에 대한 정보에 즉시 접근할 수 있도록 한다.
- 시험자가 다음과 같은 새로운 임상적 질환 발생을 기록할 수 있는 방법을 확립한다.
 - 사망
 - 새로운 악성종양(들)
 - 기존 신경학적 질환의 악화 혹은 새로운 발생
 - 기존 류마티스성 혹은 기타 자가면역 질환의 악화 혹은 새로운 발생
 - 새로운 혈액학적 질환 발생
 - (잠재적으로 제품과 연관된) 새로운 감염의 발생
- 연구 모집단에 필요한 경우, 이력 및 신체검진, 실험실 검사를 포함하여, 각 시험대상자에 대한 새로운 발견사항의 도출 및 기록을 위하여 의료기관 방문 계획을 설계한다.
 - 이러한 계획을 통해, 예상치 못한 질환 및 입원을 포함하여, 지연성 이상사례에 대한 시험대상자 및 의료기관의 보고가 원활히 진행되도록 해야 한다.

이후 장기 추적조사 기간 중, 시험책임자는 최소한 다음 사항을 시행하도록 해야 한다.

- 1년에 최소 1회 이상 시험대상자와 접촉한다. 장기 추적조사 연구계획서에 추가적인 특정 선별검사가 없다면, 의료기관 방문보다는 재량에 따라 전화나 설문지를 통한 시험대상자 접촉을 계획한다.
- 이전 실험 결과가 지시하는 바에 따라 적절한 추적조사 방법으로 계속 진행한다. 예를 들어, 이전 실험 결과에서 벡터의 지속성이 입증된 시험대상자에 대해서는 벡터 염기서열을 모니터링하는 것이 적절할 것이다.

5.2.3 유전자치료제 지속성 평가

장기추적조사 기간 동안, 벡터 서열의 지속성과 관련하여 시험대상자에게서 더 이상 해당 서열을 검출할 수 없을 때까지 최소한 매년 시험을 진행할 것을 권고한다. 분석은 벡터 염기서열을 검출할 수 있을 정도로 충분히 민감도가 높아야 한다. 침습적인 절차 없이 형질도입 가능성이 있는 세포군을 검체로 추출할 것을 권고한다(예: 조혈모세포의 존재를 확인하기 위해서는 골수 생검 보다 말초혈이 더 적합한 표본임). 형질도입된 세포군 채취 시 침습적 절차가 수반될 경우, 벡터 지속성을 나타낼 수 있는 대체 검체(surrogate)를 채택할 수 있다(예: 형질전환 유전자 산물의 수준 혹은 일부 임상적 영향).

5.2.4 유전자치료제의 시판 후 장기추적조사 계획

일반적으로 임상시험 중에 유전자치료제를 투여한 시험대상자의 수는 제한적이다. 또한, 임상단계에서 권고한 장기 추적조사(예: 15년 간 진행)을 품목허가 신청 이전에 완료하지 못하는 경우가 많을 것이다. 이를 고려할 때, 임상시험 중 생성되는 안전성 자료는 발생 가능한 지연성 이상사례를 모두 포착하지 못할 수 있다. 따라서 품목허가 이후에도 장기 추적조사를 지속하는 것이 일반적으로 필요하다. 허가신청 단계에서는 임상단계 하에서 진행중 또는 새로 계획한 장기추적조사 연구를 위해성관리계획의 추가적 검토가 필요한 의약품 감시계획으로서 포함하여 수행되어야 하며, 이 때도 마찬가지로 별도의 장기추적조사 연구계획을 수립하여 제출하여야 한다. 상세내용 및 절차는 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」을 참고할 수 있다.

5.3 삽입가능한 벡터에 대한 특별 고려사항

트랜스포존 요소, 감마레트로바이러스, 렌티바이러스 및 기타 레트로바이러스 벡터와 같은 삽입가능한 벡터를 사용하거나 또는 삽입가능한 벡터나 트랜스포존 기반 벡터를 사용하여 ex vivo 변형한 세포를 포함한 유전자 치료제의 경우 아

래와 같이 추가시험을 수행되어야 한다.

백터 삽입 부위의 유형을 평가하기 위해 적절한 대리 세포(surrogate cells)로 우세한 클론의 지속 여부 판단, 우세한 클론(들)이 어떠한 상대적 기여를 하는가를 평가, 그리고 관찰된 클론 과증식의 종양 유발 가능성 평가 같은 분석시험 수행을 권장한다. 예를 들어, 조혈모세포는 복제능이 우수하고 수명이 길다. 조혈모세포가 유전자치료제의 표적 세포일 경우, 말초혈은 백터의 지속성을 확인할 수 있는 대리 세포가 될 수 있다. 이렇게 말초혈을 대리로 사용한다면, 연구에 적절하다고 판단되는 경우, 조혈모세포의 정제된 아형 세포(예: 림프구 대(對) 과립구)에 대한 분석을 수행할 수 있다. 또 다른 예시로, 삽입가능 백터를 간세포(hepatocyte)의 *in vivo* 형질도입에 사용한다면, 일반적인 상황에서는 최종 분화된 간세포는 더 이상 분열하지 않으며 백터 지속성에 대한 비침습적 시험이 가능한 합리적인 대리 세포가 없기 때문에, 이러한 시험은 필요하지 않을 수 있다. 이러한 분석을 수행하기 위한 방법 및 계획 수립을 위해서는 다음의 권고사항을 참조해야 한다.

- a. 백터 삽입 위치의 패턴을 평가하기 위한 방법은 적절한 양성 및 음성 대조군으로 수행한 자료를 기반으로 선택해야 한다(즉, 삽입된 백터 카피의 수와 위치가 알려진 표적 세포 대(對) 백터 삽입이 없는 표적 세포). 평가방법의 민감도 및 특이도, 재현성에 대한 시험도 수행해야 한다.
- b. PCR 수행 시 대리 표본(surrogate sample)의 최소 1% 세포가 백터 서열에 대해 양성으로 판명된다면, 백터 삽입 부위의 패턴 평가를 위한 분석을 수행하는 것이 바람직하다. 또는 클론성(clonality) 검출에 사용하는 분석 시스템의 민감도 평가에 따라 백터 삽입 부위의 클론성에 관한 분석 실시를 결정할 수 있다.
- c. 최초 5년 동안은 6개월 이하 간격으로 획득한 시험대상자의 대리 표본에 대해 PCR로 백터 서열을 확인하고, 이후 10년 동안은 1년 이하의 간격으로 혹은 대리 표본에서 백터 서열이 검출되지 않을 때까지 시험을 진행할 것을 권고한다.
- d. 환자의 대리 세포의 분석에서 지배적인 클론(예: 백터 삽입의 올리고클론성 패턴(oligoclonal pattern)) 혹은 단클론성(monoclonality)을 파악한 경우, 백터 삽입 부위 결정을 위한 분석을 수행할 것을 권고한다. 또한, 주요한 삽입 부위를 발견하면, 3개월 경과 이전 다시 클론성 분석을 통해 지속성에 대한 시험을

수행한다.

- e. 벡터 삽입 부위에 인접한 뉴클리오타이드 서열이 확인되면, 확인한 서열과 인간의 암 발생 사이의 연관성을 판단하기 위하여, 확인한 삽입 부위 염기서열을 인간 유전체 데이터베이스 및 종양유전자를 문서화한 기타 데이터베이스에서 보고된 인간 염기서열과 비교할 것을 권고한다.
- f. 올리고클론성(oligoclonality) 혹은 단일클론성(monoclonality) 자체가 악성종양 발생으로 귀결되지 않을 수 있지만, 이러한 변화는 악성 종양 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에, 다음 중 해당되는 상황이 있다면, 환자에 대하여 악성 종양의 징후를 면밀히 관찰하는 계획을 수립할 것을 권고한다.
 - i. 단일 클론성의 지속
 - ii. 클론 증식(clonal expansion)(예: 시간 경과에 따라 특정 벡터 삽입 부위의 양성 세포 비율이 증가하는 것으로 확인됨)
 - iii. 종양 유발 활성(oncogenic activity)이 있다고 알려진 부위 혹은 근처에 벡터가 삽입된 증거
- g. 질병진단을 위해 확립된 방법을 사용하고 의뢰자가 확보한 증거에 따라 투여 받은 환자에 노출될 수 있는 보건의료 위해성 여부에 대한 검사에는 전문성을 갖춘 의료인에게 조언을 구할 것을 권고한다.

가. 복제가능 레트로바이러스 시험일정

레트로바이러스(예: 감마레트로바이러스 및 렌티바이러스) 벡터 기반 유전자 치료제의 경우, 복제 능력이 있는 레트로바이러스(RCR, replication competent retrovirus) 존재에 대한 추가적인 적극적인 추적관찰이 필요하다. 다음 시점에서 환자 검체의 분석을 수행할 것을 권고한다(치료 전, 치료 후 3, 6, 12개월, 치료 후 15년 까지 매년). 치료 후 검체가 양성인 경우, 식약처와 논의를 통해 RCR 추가 분석 및 더욱 광범위한 환자 추적관찰을 수행해야 한다. 그러나 첫 1년 간 해당 환자에 대한 모든 치료 후 시험결과가 음성이라면, 이 환자에 대한 연례 추적관찰

검체의 채취를 중단할 수 있으며, 일반적으로 이 환자에 대해서는 병력에 대한 연례검토로 충분할 수 있다. 이런 경우 제품과 관련된 환자 모니터링 자료를 축적한 후, 적극적 RCR 시험을 모두 중단하기 위한 근거를 제시할 수 있어야 한다. 이러한 근거로서 앞선 적극적인 임상검사 경험 뿐 아니라 RCR 생성 가능성을 감소시켜주는 벡터 설계의 안전장치에 대하여 설명할 수 있다.

이러한 자료가 환자 검체의 적극적 시험 중단을 위한 충분한 근거를 제시한다면, 장기추적조사의 일환으로 환자 검체를 대신하여 병력의 연례검토 결과를 수집하도록 권고할 수 있다. 이때 병력은 암이나 신경학적 질환, 혈액학적 질환과 같은 레트로바이러스성 질환으로 의심되는 임상적 결과의 판단에 방향을 맞추어야 한다. 그러나, 레트로바이러스 관련 질환을 암시하는 이상사례 발생 즉시 관련 임상 검체를 채취하여 RCR에 대한 시험을 실시한다. 환자가 임상시험 중 15년 내에 레트로바이러스 관련 질환으로 의심되는 병증으로 사망하였거나 신생물이 발생한 경우, 의뢰자는 신생물의 생검 조직 혹은 관련 부검 조직에 대하여 RCR 시험을 수행해야 한다. 검체 채취 및 보관은 계획한 시험전략에 적합해야 한다.

환자에서 복제가능 레트로바이러스에 의한 감염 여부를 검사하기 위하여 현재 사용되고 있는 2가지 시험법, 1) RCR 특이적 항체의 혈청학적 검출 및 2) RCR 특이적 DNA 염기서열에 대하여 중합연쇄반응(PCR)을 통한 환자 말초혈 단핵세포의 분석 시험법을 권장한다.

시험법 선택은 벡터 및 벡터 투여방법, 적응증에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 벡터생산세포의 직접 투여 혹은 벡터의 반복적인 직접 주입으로 RCR의 존재와 상관관계가 없는 벡터 특이적 항체가 생성될 수 있음이 증명된 바 있다. 따라서 벡터 혹은 벡터생산세포를 직접 투여하는 경우, 혈청학적 모니터링보다 PCR 시험을 수행하는 편이 좋을 수 있다. 또한, 환자가 항체 생성이 최소 수준이거나 항체를 전혀 생성하지 못하는 수준까지 면역이 저하된 경우라면, 혈청학적 모니터링보다 PCR을 통한 환자 검체 모니터링을 수행하는 편이 좋을 수 있다. 이 두 가지 중 어떤 상황이든, 양성 결과 확인 시에는 모두 전염성 바이러스의 특성을 분석하고 획득하기 위하여 직접 배양 분석을 수행해야 한다.

5.4 유전체 편집기술 적용제품에 대한 특별 고려사항

유전체 편집 기술적용 제품에도 유전자치료제의 장기추적조사에 대한 일반 원칙이 적용되지만, 다음 사항을 추가로 고려할 것을 권고한다.

가. 비임상시험에서 확인된 오프 타겟 활성을 토대로 자연성 이상사례의 모니터링을 위한 구체적인 계획이 제안되어야 한다(예: INDEL(유전체 내의 염기 삽입(insertion) 및 결실(deletion) 등에 대한 in vivo 및 in vitro, in silico 분석). 예를 들어, 오프 타겟 활성에 간세포의 종양 억제 유전자가 관련된 경우, 장기 추적관찰의 일환으로 간암 발생 평가를 위한 모니터링 계획을 제안할 수 있다.

나. 유전체 편집의 표적이 되는 특정 기관계에서 발생할 수 있는 이상사례에 관해 모니터링 계획을 제안한다. 이 모니터링 계획에는 병력, 신체 검진, 일반 및 특정 실험실검사, 이미징 검사를 포함할 수 있다.

다. 뇌 조직과 같이 표적 조직의 직접 모니터링이 비윤리적이거나 가능하지 않다면, 제품 효과의 모니터링을 위한 대체 계획을 제안할 수 있다.

라. 오프 타겟과 온 타겟 활성 사이의 관계를 정량화하고, 측정된 온 타겟 활성 수준을 사용하여 오프 타겟 활성 수준을 예측하며, 해당되는 경우, 추적 관찰 계획을 수립한다.

마. 유전체 편집 제품을 전신으로 전달한다면, 임상 안전성 모니터링은 표적 장기나 조직에서의 오프 타겟 활성뿐 아니라 다른 장기나 조직에서 발생 가능한 오프 타겟 효과를 목표로 할 수 있다. 따라서 장기 추적관찰 연구계획서에는 제안한 모니터링에 대한 근거와 함께 적절한 모니터링 시험을 포함하도록 고려할 수 있다.

6. 참고문헌

1. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. 2020 US FDA
2. Guideline on Follow-up of Patients Administered with Gene Therapy Medical Products. 2010. EU EMA
3. Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotrasplantation Products in Human 2016 US FDA
4. 유전자치료제 비임상시험 평가 가이드라인(2017) 식품의약품안전평가원

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1083-01	2020.12	제정



생활 속 작은 실천, 모이면 청림사회

침단바이오의약품 장기추적조사 가이드라인

- 장기추적조사 대상 및 지연성 이상사례에 대비한 추적관찰 -

발행일	2020년 12월
발행인	식품의약품안전평가원장 이동희
편집위원장	바이오생약심사부장 박인숙
발행위원	김세은 이소영 양성준 박송희 백정희 김호 박지원 유혜선 김동윤 조안나 홍영기
발행처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

공익신고자 보호제도 소개

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하며 향후 민원 처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속 드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고