



첨단재생의료 임상연구소식

제8호

(2024.1.31)

다시 도약하는 대한민국
함께 잘사는 국민의 나라

전문가 INSIGHT

제1기 위원회를 마무리 하면서



성균관대 삼성서울병원
혈관외과 김동익교수

첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 분야별 전문위원회는 2020년 12월 17일 발족하여 2023년 12월까지 제1기 위원회가 활동하였다. 그동안 총 83건의 임상연구계획서가 심의되었는데 이 중 43건을 필자가 위원장으로 있는 세포치료 전문위원회에서 검토한 바 있다. 지난 3년 동안 필자와 함께하여 주신 전문위원회 여러분들의 헌신적인 노력에 대하여 이 지면을 빌어 깊은 감사의 말씀을 드리는 바이다. 지난 일정을 돌아보면 3년 동안 임상연구계획서에 대한 검토를 한번도 편안하게 가진 적이 없었던 것으로 기억된다. 왜냐하면 연구계획서 검토 및 심의에 대한 구체적인 가이드라인이 정비되어 있지 않아서 법령 제1조 목적에 있는 “첨단재생의료의 안전성과 유효성 확보를 위함”이라는 것과 법령 제정 배경에 “첨단재생의료에 대한 기술 보급”을 좀 더 확대하고자 한다는 사실을 바탕으로 검토 및 심의를 하여야 했기 때문이다. 그렇지만 지난 3년간 전문위원회와 심의위원회 모든 위원들의 노력으로 많은 사례로부터 얻은 자료들을 바탕으로 심사 가이드라인을 만들어 가고 있다. 그러나 아직도 미흡한 부분들이 있음을 인정하면서 향후 제2기 위원회를 통해 해결책이 만들어지리라 기대하면서 다음과 같이 몇가지 의견을 드리는 바이다.

첫째, 지난 3년 동안 임상연구계획서 검토에서 최우선으로 고려하였던 부분은 안전성 확보 차원 검증이었으며, 두 번째 고려사항은 유효성 부분에 대한 검증이었다. 즉 안전성에 문제가 있는 계획서는 유효성이 검증되었다고 하여도 승인된 사례는 없었다고 기억한다. 1기 위원들 중에는 세포치료제 안전성 검토와 효율성 부분과 임상연구에서 발생하는 문제점들을 검토함에 있어서 임상조사뿐만 아니라 기초 분야 전문가들이 다수 있어서 검토 및 심의가 효율적으로 진행될 수 있었다. 따라서 보다 다양하고 경험 있는 다수의 전문가들로 2기 위원회가 구성되면 좋겠다고 생각된다.

둘째, 저위험군 세포치료제에 대한 접수가 향후에는 증가할 것으로 예상된다. 이는 첨단재생의료실시기관이 일반병원과 의원급까지 확대되면서 나타나는 파급효과이다. 저위험군 세포치료제 중에는 상용화된 키트를 이용하여

세포를 채취하여 시술이 이루어지는 경우가 다수 포함되어 있어서 일반병원뿐만 아니라 의원급에서도 시술이 가능하다. 따라서 동일 질환에 대하여 동일 프로토콜을 적용하는 연구계획서들이 다수 접수될 가능성이 있다. 1기 위원회에서는 이러한 사례가 없어서 이들 과제에 대하여 어느 범위에서 국가연구비 지원이 이루어져야 적정한지에 대한 논의된 바가 없었으나 2기 위원회에서는 이에 대한 논의가 필요하리라 생각된다.

셋째, 연구비에 대한 심사이다. 1기 위원회에서는 안전성과 유효성 검토에 대한 가이드라인을 만들기도 힘든 시간을 보냈다. 따라서 연구비 부분에 대해서는 검토를 효율적으로 하지 못해 왔다. 그러던 중 2023년 7월에 고위험군 1례에 대한 연구계획서 변경 심의를 하는 과정에서 연구비 집행 내역에 있어서 중대한 문제점들이 있음이 발견되었고, 다수의 계획서에서 연구비 내역에 상당한 문제점들이 있음을 알게 되어, 필자는 이정신 심의위원장과 수시로 의견을 나누면서 모든 전문위원회와 심의위원회 위원들로부터 의견을 수렴하여 2023년 10월에 “임상연구비 작성 지침”을 만들게 되었다. 이 지침을 바탕으로 연구비 산정이 상당 부분 개선이 되었다고 평가되지만, 2기 위원회에서 좀 더 수정 보완하여 귀중한 국가연구비의 적절한 집행이 이루어질 수 있도록 하여 주시길 기대해 본다.

지난 3년을 돌이켜보면 필자는 세포치료 전문위원회 위원장으로서 전문위원회를 주관하였고, 심의위원회에 참석하면서 많은 시간을 이 업무에 바쳤다. 저뿐만 아니라 이정신 심의위원장을 비롯하여 모든 전문위원장님과 위원님들이 열심히 노력하였기에 본 제도가 오늘날 성공적으로 자리 잡아가는 모습이 되었다고 생각한다.

“제2기 위원회의 출범을 축하드리며 우리나라가 첨단재생의료분야에서 전세계 1등이 될 수 있도록 향후에도 미력이나마 최선을 다하여 노력하겠다고 약속을 드립니다.

항상 열심히 노력하고 수고하여 주시는 사무국 여러분 모두에게 깊은 감사를 드립니다.

새해 복 많이 받으십시오.”

사무국이 Pick한 임상연구자!



인하대병원
이지은 교수

본 연구팀이 진행하는 **“소아조로증 환자에서 동종 골수유래 중간엽 줄기세포 투여치료의 유효성과 안정성 평가”** 연구는 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회와 식품의약품안전처장이 2023년 2월 23일 고위험 세포치료 연구로 승인, 2023년 9월부터 시작되어 현재 진행중이다.

소아조로증으로 잘 알려진 Hutchinson- Gilford progeria syndrome(HGPS)은 1,800~2,000만 명당 1명꼴로 극히 드물게 발생하는 희귀 유전질환이다. 소아조로증은 인체에서 손상된 DNA를 수리하는 기전이나 세포 분열시 유전 물질을 조작하는 기전에 관여하는 유전자의 이상으로 발생하며, 어린아이들에게 정상인 대비 8-10배 정도로 빠른 신체 노화가 진행되는 치명적 질환으로서 평균 수명은 만 15세 미만이다. 노화 관련 증상이 급속히 진행되어 당뇨병, 백내장, 근육 손실, 관절염, 죽상경화증(atherosclerosis)이 조기에 발생하고, 주 사망 원인은 이에 따른 심장마비, 뇌졸중 심부전 등이다. 소아조로증은 1번 염색체에 위치한 lamin A 유전자인 LMNA의 단일염기 치환에 의해 유발, 손상된 DNA 복구에 문제가 생긴다. 세포의 불안정성으로 인해 빠른 세포주기와 이른 세포의 자멸이 유발되는데, 이는 정상 세포주기의 7배에 해당하는 속도로 이루어지게 되며 이 과정에서 줄기세포 고갈이 동반된다.

현재까지 소아조로증 치료 목적으로 기존 약물/신약 후보물질에 대한 비임상 및 임상 시험이 다양하게 진행되고 있지만 소아조로증의 효과적인 치료 방법은 아직까지 없다. 2020년 미국 FDA에서 소아조로증 희귀질환 치료제로 허가받은 조킨비(Zokinvy- 성분명: 로나파닙 lornafarnib)는 파르네실 전달효소(Farnesyl transferase, FTI) 저해제로, 이를 경구 투여하면 LMNA 유전자의 유전적 돌연변이에 의해 발생한 핵 구조의 불안정성이 억제되는 효과가 있어서, 첫 3년 치료기간동안 약 3개월 수명 연장을 나타냈다. 반면, 이 약제는 노화속도 완화의 보존적 치료제로서, 지속적인 치료제 개발이 필요한 실정으로, 효과대비 위장관 약물

부작용 등 여러 부작용 발생 가능 등으로 인해, 국내에 도입되지는 않고 있다.

현재 치료제가 없는 소아조로증 질환의 치료로서 중간엽줄기세포 투여가 있다. 난자 사용 등의 윤리적 문제가 있는 배아줄기세포(embryonic stem cell), 암 유발 가능성이 있는 유도만능줄기세포와는 달리 중간엽줄기세포는 비교적 배양이 쉽고 많은 양의 세포 증식이 가능하며, 이식 후 면역거부 반응이 거의 없으며 면역조절/억제 기능이 있어 여러 자가면역질환 및 만성염증 질환에서 치료제로 시도되어 그 효과가 보고되고 있다. 중간엽줄기세포는 주변세포 영향 효과(paracrine effect)로 혈중 지방 농도를 낮추고, 플라크의 크기를 줄이고, 안정화시키며, 혈관 내피 기능이상을 감소시켜 죽상경화증의 시작 및 진행을 늦추는 것으로 알려져 있어 소아조로증 환자에게 중간엽 줄기세포를 투여하여 염증 작용을 감소시키는 효과를 기대할 수 있다. 또한 혈관내 정맥 주사로 쉽게 투여 가능하며 대부분 심각한 부작용 및 위험성을 나타내지 않아서 안전성이 높다는 장점이 있다.

인하대병원 첨단재생 의료기관 연구진은 SCM 생명과학 기업과 공동연구로서 각종 난치성 질환에서 다년간 중간엽줄기세포 투여 치료 연구를 시행해오고 있으며, 우수한 연구 업적을 쌓아오고 있다. 본 연구진에는 2022년 질병관리청 산하 희귀질환 권역별 거점센터 자체평가 ‘최우수’ 등급을 획득한, 희귀질환 경기 서북부지역거점센터 소속 소아유전질환 의료진들이 다수 포함되어, 특히 소아 극희귀질환을 전문적으로 관리할 수 있는 뛰어난 역량을 갖추고 있다.

본 연구진은 동종 골수 유래 중간엽 줄기세포(Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells, MSCs)를 임상연구 대상자에게 여러 차례 투여, 총 2년에 걸쳐 중간평가, 추적관찰을 시행하는 연구를 수행 중이다. 임상연구 대상자의 죽상경화증 호전을 유도해 증상 개선을 기대하고 있다. 현재 MSCs 투여로 인한 의미 있는 이상 반응 없이 3차 방문을 완료했다. 중간평가에서 관절 구축 정도, 성장 지표, 심장 지표 수치가 완화되어 있어 앞으로의 치료에서도 더 좋은 효과를 기대하고 있다. 하지만 빠른 질병의 진행 속도가 연구를 진행하는데 있어 가장 큰 어려움이다. 처음 대상자가 본 기관에서 평가받았던 혈관 상태에 비해 2년이 지난, 첫 연구 시작 시 혈관 나이의 진행이 30년 정도의 급격한 노화를 보인 바 있어, 치료제 없이 살아가야하는 희귀질환자 삶에 첨단재생의료 임상연구 지원의 중요성을 더욱 깨닫게 되었다. 본 연구는 죽상경화증이 더욱 진행되기 전에 질병 진행의 완화와 궁극적으로 수명 연장을 목표로 하고 있다.

알면 쓸모있는 심의내용 알쓸심

- 연구대상자 선정기준 및 수 : 연구대상자 선정기준 -

[김수원/송인강/이영기 사무관]

✓ 연구대상자 선정·제외기준 설정

- 연구자는 연구대상자의 안전과 인권보호를 위하여 **임상연구의 목적에 적합한 연구대상자의 선정기준을 설정**하여야 한다. 필요할 경우 **성별, 인종(필요한 경우), 연령, 체중, 건강상태, 질병정도(증상), 동반질환, 임신 및 병용약물 등을 고려한 연구대상자의 선정·제외기준에 대한 검토 내용도 임상연구계획서에 기술**되어야 한다.

심의례 1) wt1 항원이 **척장암**에서 일반적으로 높게 나온다는 사실을 고려할 때, **치료효과의 명확한 비교를 위해서는 wt1 항원수치가 높게 나오는 환자를 대상으로 연구대상자를 선정**하고 연구를 수행하는 것이 필요하다는 의견 제시

⇒ **시급한 치료를 요하는 환자의 골수채취 통해 wt1 발현수치로 선정기준 정하는 것은 현실적으로 불가능하다는 연구자 소명이 적절하다** 판단

심의례 2) 해당 연구는 **세포치료제**의 항암효과를 검증하려는 목적을 위해 **종양 제거 수술한 환자군과 수술하지 않은 환자군에 대한 엄격한 연구대상자 선정기준이 필요**하다는 의견 제시(수술한 환자가 연구대상자로 포함될 경우에 **외과적 수술을 통한 효과(암 크기 감소 등)인지 치료제에 의한 효과인지를 구분할 수 없으므로 불분명한 연구 결과가 나올 수 있음**)

⇒ **대상 환자는 외과적 수술이 불가능한 환자로 외과적 수술효과가 개입될 여지가 없다는 연구자 소명이 적절하다** 판단

심의례 3) **항종양활성을 보려는 임상연구**에서 1차 **면역항암화학요법(ACE) 4주기 후 종양진행이 관찰되지 않는 환자를 선정기준으로 한 이유에 대한 추가 설명이 필요**
⇒ **건강보험심사평가원과 국제진료지침에 따른 선정 기준이라는 연구자 설명이 적절하다** 판단

심의례 4) 대상자 선정기준이 **척장암 1~3기로 범위가 다소 넓지만, 척장암의 예후가 좋지 않고 근치적 치료가 어려운 상황**이므로 대상자 선정기준은 연구자가 계획한 대로 진행 가능하다고 판단되어 **적합 의결함**

심의례 5) **소수 환자를 대상으로 하는 임상연구의 효과적인 결과를 도출하기 위해 대상자 선정기준을 Child-Pugh A 등급(만성간질환 예후 분류법으로 A,B,C 단계 중 가장 예후가 좋음)으로 국한하는 것을 권고함**

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

첨단재생의료 연구계획 심의동향

지난 **제11차** 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하, 심의위원회)(2023. 11. 23)에서는 **분당차병원**에서 제출한 **2건, 제12차** 심의위원회(2023. 12. 21)에서는 **현대병원, 서울아산병원**에서 제출한 **3건**의 연구계획을 **적합 의결**하였다.

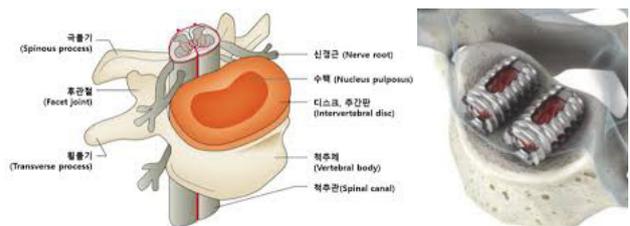
11월에 적합 의결된 첫 번째 과제는 **분당차병원**의 **'희귀난치성 질환인 골 형성 부전증의 세포치료제 개발을 위해 동종 태아 골조직 유래 골분화 전구세포 치료제의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 단일기관 연구자주도 임상연구'**로 세포치료 **고위험 임상연구**이다.

본 연구에서는 동결 보관 중이던 태아 골조직에서 얻은 세포를 활용하여 **임상연구용 세포**를 만들었기에 **이의 안정성을 어떻게 확보하는가가 주요 논점**이었다. 연구자는 **"해당 세포를 계대 배양한 후 GMP(Good Manufacturing Practice) 기준에 따른 입고시험에 모두 적합 판정을 받았으며 GMP 생산 공정에 따라 제조 완료하였고 2년 동안 6번에 걸쳐 품질시험을 실시할 예정"**으로 답변하였으며, 심의위원회는 이를 인정하였다.

또 다른 주요 문제는 **인건비 산정 내역 근거 미비**였는데, 내부 인건비 지급 대상의 역할과 산정 근거를 명확히 제시함으로써 문제가 해소되어 심의위원회에서 **적합 의결**을 하였다. 본 연구는 **식약처 최종 승인 통보 후에 실시할 수 있다**.

두 번째 적합 과제는 **분당차병원**의 **'자가지방유래 기질혈관분획세포(SVF, stromal vascular fraction)를 이용한 후방 요추체간 유합술 치료효과에 대한 임상연구'**로 **의료기기가 사용되는 연구**이므로 **융복합치료 저위험 임상연구**이다.

척추유합술에서는 척추뼈 간격을 일정하게 유지하기 위해 케이지 두 개를 삽입한다.



* 그림출처: 「의료기기 시험방법 정보자료집 - 척추용 임플란트」 (식품의약품안전처, 2020.12)

본 연구에서는 하나의 요추체간에 기질혈관분획(SVF)을 적용한 케이지(시험물질)와 기존 치료법에서 사용되는 케이지(대조물질)를 함께 삽입한다는 점에서 **연구 설계가 적절한지 등에 대한 논의**가 있었다. 연구자의 “이미 동일한 방법론에 따라 시행된 적이 있는 임상연구를 참고하여 설계하였으며 유합 치료에는 임상적 문제가 없다”는 답변을 심의위원회는 인정하였다.

다만, 한 공간에 두 가지 조건이 공존하므로 기질혈관 분획(SVF)이 옆에 삽입된 대조물질에 줄 수 있는 영향에 유의하여 연구를 진행하고 결과를 해석할 것을 권고하였다.

해당 연구도 연구비 내역에 대한 산출 근거 요청이 있었으며 연구자의 상세한 소명을 받아들여 심의위원회에서 최종 적합 의결을 하였다.

12월에 적합 의결된 첫 번째 과제는 현대병원의 '대퇴골 두 무혈성 괴사에서 다발성 천공술과 함께 사용된 자가 지방 유래 간질 혈관 분획 (AD SVF)의 치료 효과: 이중맹검 무작위 배정 임상연구'로 세포치료 저위험 임상연구이다.

골 관련 질환 연구 결과 분석에서 가장 중요한 MRI 판독에 전문가의 참여가 반드시 필요하다는 의견과, 연구비 세부 내역 (외부인건비, 여비 등)에 대한 소명이 필요하여 두 차례 심의를 받았다.

연구진에 영상의학과 전문가가 참여하여 전문성, 객관성, 신뢰성은 확보된 것으로 인정되어 첫 번째 지적사항은 해결되었다. 연구비의 경우 각 항목에 대한 상세 내역을 제출하여 전반적으로 인정받았으나, 연구비 규모와 내역은 임상연구지원사업단의 연구비 평가 및 협약을 통해 최종적으로 확정될 것이라는 안내와 함께 연구계획 적합 통보하였다.

두 번째 적합 과제는 서울아산병원의 '회전근개 대-광범위파열의 봉합술에서 기질혈관분획(SVF, stromal vascular fraction)의 안전성과 효과를 평가하기 위한 전향적 임상연구'로 세포치료 저위험 임상연구이다.

견관절 대-광범위 회전근개 파열의 봉합술을 진행할 때 기질혈관분획(SVF)을 봉합하던 파열 부위에 도포하여 안전성과 효과를 검증하고자 하는 연구로, 2023년 11월 심의위원회에서 **회전근개 파열 크기의 범위와 파열 크기에 따른 투여용량을 제시할 필요가 있다**는 심의위원회 의견에 따라 재심의된 과제이다. 심의위원회의 보완요청에 대해 제출된 파열크기 및 투여용량, 연구비 항목별 적절성에

대한 연구자의 답변이 인정되어 심의위원회에서 적합 의결하였다.

세 번째 적합 과제는 서울아산병원의 '2형 당뇨병성 신증 환자에서 맞춤형줄기세포치료제인 스텝셀의 효과와 안전성 확인을 위한 임상연구'로 세포치료 고위험 임상연구이다.

제2형 당뇨병성 신증(type 2 diabetic nephropathy) 환자를 대상으로 세포 크기에 따른 줄기세포 배양 방법으로 특허(~2038년)를 받은 동종 제대 유래 중간엽줄기세포를 이용한 임상연구이다.

본 연구는 연구대상자의 안전성을 고려하여 저용량에서 고용량으로 **투여 용량 증가(dose escalation)** 방법을 이용한다. 9명의 연구대상자에게 **'3+3 코호트 디자인'**을 사용하며 DLT(Dose-Limiting Toxicity) 평가를 위해 저용량군에 최소 피험자인 3명 등록, DLT 발생 여부에 따라 3명(또는 6명)의 연구대상자를 등록하는 방식이다.

한편, 연구책임자는 학술논문에 게재한 동 임상연구에 사용할 동종 제대 유래 중간엽 줄기세포의 **제2형 당뇨병성 신증(type 2 diabetic nephropathy)에 대한 효력시험자료(범부처재생의료기술개발사업 과제 수행 결과)**를 임상연구 유효성 근거자료로 제출하였고 심의위원회에서 적합 의결하였다.

해당 임상연구에서 안전성 및 유효성이 확인된다면, 기술개발 연구부터 임상연구를 거쳐 첨단바이오 의약품으로써 제품허가를 목표로 할 수 있는 **첨단재생의료 전주기 연구사업에 참여한 연구과제**라 할 수 있겠다.

해당 연구는 **식약처 최종 승인 통보 후에 실시할 수 있다.**

[김진훈/이영기/박미영 사무관]

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.