

Recent Developments
in Pharmaceutical Regulations
in the U.S.

제11호

미국 의약품 규제

동향브리프



2023년 10월






의약품 규제 동향 브리프는?











1. 이 동향 브리프는 식품의약품안전처 용역연구과제 <의료제품 안전관리를 위한 주요국의 규제·산업 동향 분석 연구>의 일부로 수행되었습니다.
2. 이 동향 브리프는 미국 의료제품 안전관리의 최근 동향에 관한 정보 제공을 목적으로 하며, 식약처의 현안 과제와 관련된 대안을 제시하고자 하는 것은 아닙니다.
3. 이 동향 브리프에는 특정 주제에 대해 종합적으로 작성된 기획 원고와 최근 의료제품 규제소식(동향 단신)을 담았으며, 모든 원고는 이 브리프를 위해 최초로 작성되었습니다.
4. 기획 원고의 본문은 모두 참고자료를 바탕으로 하여 작성되었고, 서론 및 시사점은 본문의 내용과 관련한 연구진의 소견을 일부 포함하여 작성하였습니다.
5. 동향 단신은 출처에서 수집된 정보를 요약하여 작성되었습니다.
6. 각 원고의 내용에 관한 상세한 정보는 원고별 참고자료 또는 출처를 통해 확인 가능합니다.

CONTENTS

기획 원고

 재생의료 제품에 관한 FDA 동향과 과제	1
 임상시험에서 환자 다양성 확보를 위한 FDA 동향	17
 최근 의약품·의료기기 산업 융합 동향	33

동향 단신

 CMC Development and Readiness Pilot 2023년 프로그램 발표	47
 적절하고 잘 통제된 하나의 임상연구에서 확증적 근거에 관한 가이드런스 발표	49
 의약품 개발 과정의 사전상담(formal meeting) 유형 추가	51
 의약품 승인에서의 RWD 및 RWE 활용에 관한 가이드런스 발표	53
 오피오이드 사용 장애(OD) 치료기기의 임상시험에 관한 가이드런스 발표	55
 세포 및 유전자 치료제의 제조 방법 변경 관리 및 보고에 대한 가이드런스 발표	57
 바이오시밀러 허가 변경의 유형에 대한 가이드런스 발표	60
 FDA, 허가 후 품질관리에 대한 EMA와의 공동 평가 파일럿 완료	62
 심장 박동을 늦출 수 있는 일부 심장약물의 라벨링에 대한 가이드런스 발표	64
 FDA OCE의 Crowdsourcing Initiative 실시 결과 발표	65

관련 가이드라인 등

 FDA Guidance (2023. 8. ~ 2023. 10.)	67
 MAPP (2023. 8. ~ 2023. 10.)	72



재생의료 제품에 관한 FDA 동향과 과제

- FDA는 재생의료를 질병을 치료 또는 완화하기 위하여 세포, 조직, 장기를 복원 또는 대체, 재생성하는 접근법으로 정의하며, FD&C Act에 따라 재생의료 제품을 규제한다.
- 미 회계감사원(GAO)은 재생의료에 관하여 표준화, 규제, 제조의 세 개 분야에 초점을 맞추어 현재의 난제와 이를 해결하기 위한 정책과제를 제시하였다.
- 재생의료 기술이 빠른 발전 과정에 있고 제도 개선에 관한 논의가 증가하고 있어, 이에 관한 동향을 지속적으로 모니터링할 필요가 있다.

1. 서론

- 재생의료는 질병, 손상, 노화에 의한 세포, 조직, 장기의 기능을 회복 또는 대체할 수 있는 가능성이 있고, 현재는 치료할 수 없거나 만성 또는 말기인 질환을 치료 또는 관리할 수 있는 잠재력을 가지는 현대의학의 새로운 영역으로 발전 중이다.
- 재생의료 제품은 생물의약품의 한 카테고리로서 FDA의 규제를 받으며, FDA는 재생의료를 뒷받침하는 기술의 발전에 부응하여 새로운 기술의 개발과 제품 개발을 촉진하기 위한 목적으로 규제체계를 정비해나가고 있다.
- 미 회계감사원(Government Accountability Office, GAO)은 재생의료 분야의 다양한 전문가 조사를 통하여 재생의료 치료제 개발에서의 난제(challenges)와 정책과제를 제시하는 보고서 「Regenerative Medicine」을 2023년 7월 발표하였다.
- 이 글은 FDA의 재생의료 제품 규제 현황을 간략히 살펴보고 회계감사원(GAO)의 보고서를 중심으로 재생의료 치료제 개발에서의 난제와 정책과제를 소개한다.

2. FDA의 재생의료 제품 규제

■ 재생의료 제품의 정의와 특성

- FDA는 재생의료를 질병을 치료 또는 완화하기 위하여 세포(cells), 조직(tissues), 장기(organs)를 복원(restore) 또는 대체(replace), 재생성(recreate)하는 접근법이라 정의한다.
 - FDA는 Federal Food, Drug & Cosmetic Act (FD&C Act)에 따라 재생의료 제품을 규제하며, 여기에는 세포치료제, 치료용 조직공학제품, 이러한 치료법과 제품을 이용한 복합제품, 일부 유전자치료제, 인간 세포 및 조직 제품이 포함된다.
- 재생의료는 고도로 개인 맞춤화될 수 있으며, 만성적이고 현재 치료 불가능하거나 말기상태인 여러 질환(예. 당뇨, 암, 겸상적혈구병, 심한 화상, 일부 골절 유형)을 완치 또는 관리하는 데 도움이 될 수 있다.
- 재생의료는 인체 자체의 치유 능력을 동력화하여 잃어버린 기능을 회복, 또는 출생 시 결핍되어 있던 기능을 정상화하거나 질병과 싸울 수 있는 자연적 기능을 강화하도록 한다. 여기에 활용되는 기술로는 유전자 편집 기술, 인체와 상호작용하는 이식 재료의 사용, 조직공학 등이 있다.

■ FDA의 재생의료 제품 규제 활동

- 재생의료 제품은 FDA CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)에서 주로 관리한다. FDA는 1998년 처음으로 조직공학 제품을 허가하였고, 이후 기술 발전이 계속되어 왔으나 현재까지 허가된 재생의료 제품의 개수는 적다.
 - 재생의료 제품은 다른 생물의약품에 비해 더 복잡하다고 여겨지며, 세포나 조직은 계속 변화가 이루어지고 사람에 따라 다양하다. 이러한 특성은 재생의료 제품 개발과 규제에서 여러 가지 어려움을 가져온다.
- FDA는 세포치료제, 유전자치료제와 관련하여 1998년부터 가이드언스를 발표하기 시작하였고, 2017년 이후 현재까지 총 18개의 가이드언스를 발표하였다.



- 2016년 시행된 21세기 치유법(The 21st Century Cures Act)에서는 재생의료 치료제의 신속개발·심사 제도로서 RMAT(regenerative medicine advanced therapeutic) 지정제도를 마련하도록 하였다.
- 의약품이 RMAT 지정을 받기 위해서는 ① 재생의료 치료제이면서 ② 생명을 위협하거나 심각한 질환을 치료(treat), 개선(modify), 역전(reverse), 또는 치유(cure)하는 것을 목적으로 하고, ③ 예비적 임상근거가 그 약이 미충족 의학적 필요를 해결할 잠재성이 있음을 보여주어야 한다.
- 2023년 6월 기준 RMAT 지정 현황은 다음과 같다.

[표 1] 연도별 RMAT 신청과 지정 현황

회계 연도	신청 건수	지정 건수	지정 거부 건수	신청 철회 건수
2017	31	11	18	2
2018	47	18	27	2
2019	37	17	18	2
2020	34	13	21	0
2021	24	9	13	2
2022	30	14	15	1
2023	27	9	15	0

자료: FDA. (2023. 7. 21.). Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year.

- 2023년 6월 기준 RMAT 지정 제품 중 총 5개 제품이 시판 허가받았다.
- FDA는 2022년 발표한 <Advancing Regulatory Science at FDA>에서 재생의료를 규제과학의 포커스 영역의 하나로 명시하였다.
- 또한 2022년 9월 재생의료 제품에 관한 규제업무를 담당하던 기존 조직(OTAT, Office of Tissue and Advanced Therapies)를 확대 강화하여 새로운 조직 OTP(Office of Therapeutic Products)로 변경하였다.

3. 재생의료 기술과 치료법의 난제와 정책과제¹⁾

3.1. 표준화(Standardization)

1) 표준화에 관한 난제(challenges)

■ 표준화는 기술의 신속하고 효과적인 개발을 촉진하는 데 도움이 된다. 재생의료에서 표준화에 대한 필요성은 매우 강하지만, 현재 이 분야에서 표준화는 매우 더디다.

- 재생의료 기술에서 표준화가 어려운 것은 이 기술이 복잡하고 빠르게 발전하고 있는 분야이기 때문이다. 표준화는 또한 다양한 이해관계자들의 합의를 요구하고 정확하고 잘 개발된 측정과학이 필요하므로 달성하기가 어렵다.
- 표준화가 미흡함에 따라 연구자와 제조자는 임상중개연구 또는 상업용 제품 제조에서의 복잡한 문제를 각자 해결해야 하며, 안전성 우려도 제기될 수 있어 새로운 재생의료 치료법이 상업화되지 못하기도 한다.
- 그러나 지나치게 엄격한 표준은 또 문제가 될 수 있다. FDA는 재생의료에 대한 표준은 선택적이어야(optional) 하고 생물제품의 복잡성을 고려하여 유연하게 접근해야 한다고 본다.

■ 재생의료에서 표준을 개발하고 확립하기 어렵게 하는 문제로 다음 두 가지가 있다.

■ ① 표준은 합의(consensus)를 요구함

- 표준의 개발은 다양한 이해당사자들이 참여하는 합의 도출 과정을 통해 이루어진다. 규제와 달리 표준은 자발적이며, 통상적으로 정부 기관이 개발하지는 않는다. 따라서 광범위한 동의가 중요한데, 당사자들이 어떤 표준이 존재해야 한다는 데 동의하더라도 세부 사항의 합의에 도달하기는 어려울 수 있다. 예를 들어 어떤 기업이 고유한 데이터 인프라를 이미 구축했다면 새로운 데이터 표준을 수용하지 않으려 할 수 있다.
- FDA 직원은 자발적 표준(voluntary standards)을 검토하여 인정하고 허가심사에서 이를

1) GAO. (2023. 7.). Regenerative Medicine을 참고하여 작성함.



적용할 수 있다. 제품의 스폰서는 FDA가 인정한 자발적 표준을 따름으로써 FDA에 제출할 정보와 데이터의 양을 줄일 수 있다. FDA는 2022년 6월 재생의료 치료제를 위한 자발적 합의 표준 인정 프로그램(Voluntary Consensus Standards Recognition Program for Regenerative Medicine Therapies)에 관한 가이드라인 초안을 발표하였는데, 이에 대해 시장에서는 FDA의 자발적 표준 인정 절차가 분명하지 않았고, 그에 따라 이해당사자들은 표준 개발에 자원을 투입하기를 꺼리게 될 것이라고 비판하였다.

■ ② 추가적인 측정과학(measurement science)이 필요함

- 측정과학은 측정을 신뢰하고 비교할 수 있게 하며 정확하도록 보장한다. 새로운 기술에서 측정과학은 핵심적인 동력이나, 종종 기술 개발과 별도의 전담 연구를 요구한다. 재생의료에서 측정과학의 발전은 표준화와 기술 개발을 촉진할 것이다.
- 그러나 재생의료 표준을 위한 예산이 한정되어 있고 일관성이 없어, 측정과학을 포함하여 재생의료 표준의 향상을 어렵게 하고 있다.

2) 표준화를 위한 정책 과제

■ ① 표준 개발에 투자함

- 이행 방법
 - 정부 기관은 재생의료 표준을 합의, 개발하는 조직을 지원한다.
 - 정부 기관은 이해관계자 간의 합의 도출 활동을 지원한다.
- 기회
 - 표준 개발을 간소화하여 혁신을 가속화하고, 제품의 안전성과 신뢰도를 높이며, 규제심사를 신속화하고 재생의료 치료 비용을 낮출 수 있다.
- 고려사항
 - 기존 조직에 모든 이해관계자가 포함되지 않을 수 있고, 이해관계자는 자신의 의견 제시

없이 만들어진 표준을 수용하지 않으려 할 수 있다. 또한 산업계 이해관계자는 표준으로 인해 자신이 시장 지배력을 잃을 것이라고 느낀다면 표준을 수용하지 않으려 할 것이다.

■ ② 측정과학 연구에 일관된 지원을 함

• 이행 방법

- 정부기관(예. NIST(National Institute of Standards and Technology), FDA)은 측정과학연구 전용 자금을 지원한다.
- 산업계 관계자는 측정과학 연구 이니셔티브에 더 많은 자원을 투입한다.

• 기회

- 재생의학 기술의 개발을 더 많이 더 빠르게 할 수 있고, 재생의학 외의 추가적인 혜택을 제공할 수 있다.

• 고려사항

- 재생의료를 위한 측정과학에 대한 연방의 부가 지출을 위해 다른 신흥 기술을 지원하던 자원을 전용해야 할 수 있다. 또한 측정과학은 적시에 투자 수익을 얻지 못할 수 있으므로, 민간 업계는 여기에 투자하지 않을 수 있다.

3.2. 규제(Regulation)

1) 규제에 관한 난제(challenges)

■ ① 규제 전문가를 찾기 어려움

- 재생의료 제품을 개발하는 스폰서는 개발 전 단계에서 규제 전문가를 필요로 한다. 그러나 스타트업이나 소규모 기업, 학계 연구소 등은 내부에 규제 전담 조직이 없는 경우, 전문성 부족으로 복잡한 규제 절차에서 곤란을 겪고 결과적으로 제품 개발이 지연될 수 있다.



■ ② 복잡한 규제 프레임워크를 탐색해나가기 어려움

- 재생의료제품에 대해서는 FDA의 여러 센터가 연관되어 있다. 일부 재생의료제품은 복합제품으로서 어느 분류에 속하는지 판단하기 어려울 수 있다.
- FDA에는 여러 가지 신속개발·허가 프로그램이 있어서, 재생의료제품 개발 과정에서 각 프로그램마다 자격 요건에 해당하는지를 FDA에 문의하고 각각에 별도로 신청해야 한다.
- 스폰서들은 FDA의 명확한 가이드선 문서와 FDA-스폰서의 상호작용이 도움이 된다고 보고 있다.

■ ③ 현재의 규제경로는 신흥 기술에 대해서는 불충분할 수 있음

- 신흥 재생의료기술은 의약품, 의료기기의 경계를 흐리는 경우가 있는데, 이러한 제품 분류에 따른 규제요건은 의도하지 않게 신흥 기술의 개발을 저해할 수 있다.
- 새로운 제품을 개발하는 기업은 규제과정에서 선례를 찾기 어렵고, 해당 제품에 어떤 규제경로가 가장 적합할지 혼란스러울 수 있다.
- FDA는 재생의료 제품을 위한 규제경로를 명확히 하고 대안적 경로가 필요할지를 검토하는 것이 필요하다.

■ ④ FDA와 협력 기관의 인력 부족

- FDA는 스폰서에게 명확한 자문을 하고 기관의 미션을 달성할 수 있는 지식을 갖춘 인력이 필요하며, NIH(National Institute of Health)도 재생의료 프로그램을 지원하고 FDA와 협력하는 기관으로서 규제과학 지식을 갖춘 인력이 필요하다.
- 그러나 FDA는 인적 자원이 지속적으로 부족한 상태로서 규제과학자를 채용하고 훈련, 유지하는 데 어려움이 있다. 전문가들은 FDA가 신흥 과학과 치료법 분야에 훈련된 심사자를 고용하고 유지하는 역량을 강화해야 한다고 강조한다.

■ ⑤ 허가받지 않은 줄기세포 제품

- 줄기세포는 안전하고 효과적인 치료의 기초가 될 수 있어, FDA는 제대혈에서 추출한

줄기세포 제품을 혈액 질환 환자에게 제한적으로 사용하도록 승인하였다. 그러나 일부 클리닉은 FDA가 승인하지 않은 줄기세포제품을 판매하고 있다. 2019년 FDA는 불법 줄기세포치료에 경고를 하고, 환자들에게는 그들이 고려하고 있는 치료가 FDA의 승인을 받았는지를 확인할 것을 요청하였다.

2) 규제에 관한 정책 과제

- ① 특히 개발 초기에, 규제 전문가(FDA 또는 산업계)와 소규모 기업 간 상호작용을 증가시키는 기회를 제공함

- 이행 방법

- 정책 입안자들은 규제 전문가에 대한 접근성을 제공하는 공공-민간 파트너십을 지원하는 자금을 늘린다.
- 스폰서는 규제 자료 제출을 통해 얻은 교훈을 공유함으로써, 해당 분야의 기술 개발을 가속화한다.

- 기회

- 시기적절한 조언을 제공하고, 잘못된 규제경로를 추구하거나 규제요건을 충족하지 못하는 데이터를 제출함으로 인한 불확실성 또는 불필요한 지연을 피할 수 있다.

- 고려사항

- FDA 또는 공공-민간 파트너십의 규제과학자 인력을 강화하기 위해서는 추가적인 자원이 필요할 것이다.
- FDA는 이해상충을 피하면서 프로세스 초기에 기업에 조언하는 능력을 충분히 갖고 있지 않을 수 있다.

- ② FDA가 재생의료 제품에 대한 조언을 명확히 전달하고, 그에 따라 가이드언스를 업데이트하는 메커니즘을 가짐



- 이행 방법
 - FDA는 제품 분류를 더 명확히 하기 위해 가이드스에 있는 예시를 제공한다. FDA가 검토한 경험이 있는 기술과 치료법에 관하여 예시를 제공한다.
 - FDA는 스폰서의 문의에 답할 때 FDA 심사자 전반에 걸쳐 일관된 조언을 하는 메커니즘을 운영한다.
 - 기회
 - 새로운 제품을 장려하고 심사절차의 속도를 높일 수 있다.
 - FDA가 제공하는 예시를 통해 제품 분류를 더 명확히 할 수 있다.
 - 고려사항
 - 빠르게 변화하는 재생의료 분야에서는 가이드스를 더 자주 업데이트해야 할 수 있다. 또한 여러 가지의 유효한 방법이 있는 경우, 너무 구체적인 가이드스는 제약이 될 수 있다.
- ③ 새로운 기술과 치료법을 수용하기 위해 복합제품 및 의료기기를 평가하는 프레임워크를 변경할 필요가 있는지를 검토함

- 이행 방법
 - FDA는 다른 이해관계자와 협의하여 기존 경로의 수정 또는 추가 경로가 필요한지를 결정한다.
- 기회
 - 혁신가, 연구자, 신제품 개발자가 규제기관에 가치 있는 피드백을 제공하도록 장려할 수 있다.
- 고려사항
 - 규제경로 변경을 검토하기 위한 이해관계자 간의 조율은 시간과 자원을 많이 소요할 수 있다. 그리고 프레임워크의 변경이 권고되는 경우, 법률, 규정의 변경이 필요할 수 있다.

■ ④ 적절한 학제 간 규제인력을 개발, 유지하는 FDA의 능력을 향상시킴

• 이행 방법

- FDA는 기관의 전략적 인력 계획을 지속적으로 개발하고 실행한다.
- FDA는 현재 직원의 최신 기술과 치료법에 관한 훈련을 개선한다.

• 기회

- 스폰서에게 적시에 피드백을 제공하고, 심사자와 스폰서 간의 상호작용을 늘리며, 환자는 치료제를 더 신속하게 사용할 수 있다.

• 고려사항

- FDA는 추가적인 직책을 마련하기 위해 자금이 필요할 것이며, 민간 부문과 경쟁하기 위해서는 FDA 직원의 급여가 인상되어야 할 것이다.

■ ⑤ 임상 의와 환자가 공개적으로 이용할 수 있는 더 좋고 효과적인 정보 도구를 지원함

• 이행 방법

- 주요 이해관계자-정부, 연방 또는 주 기관-는 정부 보건기관과 광범위한 대중적 호소력을 가진 조직(종교 또는 지역사회 기반 조직, 스포츠 또는 환자옹호단체) 간의 전략적 캠페인 또는 파트너십을 조정한다.
- FDA와 주 보건부 또는 의료위원회는 비승인 줄기세포 제품을 제공하는 클리닉에 대한 공유 데이터베이스를 만들어 공개한다.
- 연방기관, 단체는 소비자가 상품, 서비스의 가치, 진위 여부를 판단하고 광고를 평가할 수 있는 방법이 담긴 자료를 만든다.

• 기회

- 환자가 치료법의 합법성을 평가할 수 있게 도우며, 거짓 정보와 싸우고 대중의 신뢰를 높인다.



- 고려사항
 - 대중 교육 캠페인은 상당한 자원을 요구하나, 그것의 효과성을 평가할 방법이 명확하지 않다.
 - 환자는 더 정확한 정보가 있더라도 결국 자신의 개인적 상황에 따라 무엇이 자신의 건강에 최선인지를 결정하는 경향이 있다. 예를 들어, 허가되지 않은 치료법을 받을지에 관한 결정은 환자의 상태, 의학적 위험에 대한 고려, 의료기관에 대한 신뢰 및 기타 요인에 따라 달라지는 복잡한 문제이다.

3.3. 제조(Manufacturing)

1) 제조에 관한 난제(challenges)

■ 재생의료에 사용하는 세포, 조직, 기관 등은 소분자 약물과 같은 다른 의료제품에 비해 훨씬 복잡하여 대규모 생산이 어렵다. 이러한 복잡성으로 인하여 제조에 관련된 세 가지 난제가 있다.

■ ① 인프라의 부족

- 재생의료를 위해 개발되는 세포, 조직, 장기의 제조는 소분자 의약품 제조에 비해 더 복잡한 시설을 필요로 한다. 예를 들어, 소분자의약품은 일단 제조가 완료되면 열, 화학물질, 방사선과 같은 수단을 통해 멸균처리가 가능하다. 그러나 재생의료 제품은 멸균처리하면 세포나 조직이 손상 또는 사멸할 수 있기 때문에 멸균처리가 불가능하다. 따라서 제조시설은 오염을 방지하기 위해 더 복잡한 시스템을 필요로 한다. 또한 제조시설은 개인 환자 맞춤이 허용되어야 하고 동시에 비용을 낮추기 위해서는 어느 정도의 대량생산도 가능해야 한다.
- 제조시설이 이러한 복잡성을 갖추려면 상당한 규모의 투자가 있어야 하는데, 기업은 FDA의 제품 승인을 받을 때까지 투자비용을 회수하지 못한다.
- 기업이 대규모 생산시설을 구축하기 전에 테스트 시설에서 제조 공정을 개발할 수 있도록 이니셔티브가 일부 진행되고 있다. 그러나 산업계에서는 재생의료 산업의 수요를 충족하려면 더 많은 시설이 필요하다고 한다.

■ ② 품질 보증

- 재생의료 제품의 품질을 측정하는 방법에 대해서는 이해당사자들 간 합의가 충분하지 않으며, 표준물질도 거의 없다. 또한 재생의료 제품은 살아있는 세포를 함유하는데, 이것은 시간에 따라 그리고 환경 조건에 따라 변화할 수 있다.
- 재생의료에 사용하는 출발물질(성장하는 세포를 위한 영양물, 줄기세포가 치료를 위한 특정세포로 자라게 하는 성장인자 포함)은 본질적으로 조성이 가변적이므로 제조를 일관되게 유지하기가 어렵다. 출발물질의 변동성으로 인해 제품의 일관성이 낮아지고 오염이 있을 수 있다. 현재 이러한 출발물질에 대한 품질 표준이 거의 마련되어 있지 않다.

■ ③ 인력 부족

- 재생의료 제조라인에서 일할 수 있는 숙련된 기술 인력이 부족하며, 수요가 증가함에 따라 인력의 필요성은 계속 커질 것이다. 또 일부 재생의료 제품은 치료센터 근처에서 생산하는 것이 더 적합할 수 있으므로 제조는 지리적으로 분산될 필요가 있다.
- 최근 연구에 의하면, 재생의료는 일관성을 유지하면서 반복적인 작업을 수행하는 기술 인력이 필요하며, 이러한 작업은 기술적 숙련(skill)이 필요하지만 생물학적으로 심오한 이론적 배경이 요구되지는 않는다고 한다.

2) 제조에 관한 정책 과제

■ ① 기업이 제조공정을 개발할 수 있게 파일럿 및 중간 규모의 공유 제조시설을 더 많이 조성함

- 이행 방법
 - 정부 기관은 제조시설 비용을 분담할 수 있는 더 많은 공공-민간 파트너십을 지원한다.
 - 업계의 이해관계자들은 학계 연구자들과 협력하여 기술의 제조 준비성을 높이고 상용화를 준비한다.



- 기회
 - 자동화되고 확장 가능한 제조 공정을 개발하고 그 효과성을 확인할 수 있는 기회를 제공함으로써, 기업이 제품의 위험을 제거할 수 있게 한다. 결과적으로 제품 개발을 가속화할 수 있다.
- 고려사항
 - 공유 제조 인프라를 구축하는 데 상당한 비용이 소요되며, 공유 시설의 자금을 조달하고 운영을 책임질 주체가 분명하지 않다.
 - 모든 치료법이 동일한 수준의 스케일업이 필요한 것은 아니다. 그리고 모든 이해관계자가 연방정부의 역할에 동의하는 것은 아니며, 재생의료 제품 개발에서 현재의 자유시장 모델을 선호할 수도 있다.

■ ② 출발물질 공급업체에 더 많은 감독과 피드백을 하여 출발물질의 일관성을 높임

- 이행 방법
 - FDA는 유전자, 세포, 재생의약품, 세포 기반 신약 개발을 위한 표준조정기구 및 제조업체와 협력하여 출발물질의 품질 표준을 확립한다.
 - 출발물질 공급자는 국제표준화기구가 발표한 것과 같은 출발물질 합의 표준을 따르기로 약속한다.
- 기회
 - 투입 재료의 변동을 줄여 제조 속도를 높일 수 있고, 제품 개발 중 실패 위험을 줄일 수 있다.
- 고려사항
 - 출발물질 공급자는 비용상승으로 이어질 경우 표준을 따를 동기가 낮아질 수 있다.

■ ③ 인력 부족 문제를 해결하기 위해 지역사회 및 기술대학에 훈련 프로그램을 개설함

- 이행 방법
 - 학계 관계자는 정부가 운영하는 파일럿 시설을 이용하여 학생들을 교육한다.
 - 학계 관계자는 표준화된 교육인증을 만들어 교육생과 고용주 모두에게 기회를 확대한다.
- 기회
 - 재생의료 인력을 확대하고 학생들이 현재 및 미래의 필요를 충족하는 기술 역량을 개발하도록 도울 수 있다.
 - 고급 학위가 필요하지 않은 고임금 일자리를 창출할 수 있고, 미국 국내 제조업 증가로 이어질 수 있다.
- 고려사항
 - 교육생이 최신 기술과 기법을 습득하게 하기 위해서는 교육 프로그램이 재생의료 연구 프로그램과 통합되어야 할 것이다. 그렇지만 지역사회 및 기술 대학은 교육시설을 이용하는 데 제한이 있을 수 있다.

4. 시사점

- 재생의료는 현재 치료 불가능하거나 말기 상태인 여러 질환을 완치 또는 관리할 수 있는 잠재력이 있으며, FDA는 재생의료 관련 기술의 발전과 제품 개발을 촉진하기 위하여 규제체계를 정비해 나가고 있다.
- 미 회계감사원(GAO)은 재생의료 분야의 기술 및 제품 개발과 관련하여 표준화, 규제, 제조의 세 개 분야로 나누어 현재의 난제와 정책과제를 제시하였다.
- 재생의료에서 표준화의 필요성은 매우 강하지만 현재 표준화는 매우 더디며, 정부 기관은 표준 개발을 위해 투자하고, 측정과학 연구에 일관된 지원을 하는 것이 필요하다.



- 정부와 산업계 모두 재생의료 관련 규제전문가 인력이 충분하지 않으며, FDA는 자체의 인적 역량을 강화하고 산업계를 대상으로 명확한 조언과 가이드스를 제공하며, 새로운 기술의 제품 평가를 위해 규제 틀의 변경이 필요한지를 검토할 필요가 있다.
- 재생의료 제품은 대규모 생산이 어렵고 복잡한 시설이 필요한데, 정부는 기업의 제조 공정 개발을 지원하기 위하여 중간 규모의 공유 제조시설을 더 많이 조성하고, 출발물질 공급업체를 더 감독하고 피드백하여 출발물질의 일관성을 높이는 것이 필요하다.
- 재생의료 제품 개발은 세계적으로 발전 과정에 있으며 규제의 발전과 이를 위한 인프라 강화도 강조되고 있다. 이 분야의 기술 변화가 빠르고 제도 개선에 관한 논의가 증가하고 있는 만큼, 미국에서의 동향을 지속적으로 모니터링할 필요가 있다.

■ 참고자료

- FDA. (2023. 7. 21.). CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-approvals> (2023. 9. 13. 인출)
- FDA. (2023. 8. 24.). Cellular & Gene Therapy Guidances.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances> (2023. 9. 18. 인출)
- FDA. (2023. 7. 21.). Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal> (2023. 9. 13. 인출)
- FDA. (2023. 7. 21.). Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation> (2023. 9. 13. 인출)
- GAO. (2023. 7.). Regenerative Medicine – Therapeutic Applications, Challenges, and Policy Options. <https://www.gao.gov/assets/gao-23-105430.pdf> (2023. 9. 5. 인출)



임상시험에서 환자 다양성 확보를 위한 FDA 동향

- 임상시험 참가자의 인종 및 민족 다양성을 충족하고자 하는 FDA의 노력에도 불구하고 미국 임상시험에서 환자 다양성이 반영되지 않아 과소 대표되는 집단이 아직 존재하는 실정이다.
- FDA는 임상시험에서 인종 다양성을 확보하기 위해 가이드선 발표, 이해관계자 대상 홍보, 소수인종 대상 정보 제공을 위한 홈페이지 운영 등의 노력을 기울이고 있다.
- FDA는 환자의 다양성 확보를 위한 시판 후 임상 데이터 확보에 대한 가이드선을 2023년 8월 발표하였다. 가이드선은 역사적으로 과소 대표된 인구집단의 시판 후 환경에서 의약품에 대한 안전성 및 유효성 정보를 얻기 위한 FDA의 권장사항을 제공한다.
- 우리나라에서 개발된 의약품이 미국에서 시판 허가를 받고자 하는 경우 임상시험을 포함한 제품 개발 전주기에 다양한 인구집단을 포함하도록 고려하는 것이 필요하다.

1. 서론

- 임상시험에서 인구학적 특성(성별, 인종, 민족, 연령, 거주지 등) 및 비인구학적 특성(희귀질환, 장기 기능 장애, 동반질환 등) 측면에서 과소 대표 집단(underrepresented)이 존재하는 실정이다. 임상시험에서 참가자의 다양성 확보가 이루어지지 않음을 나타낸다.
- 본 원고는 미국에서 소수인종이 임상시험에 반영되지 않은 현황과 그에 따른 문제의식을 제시하고, FDA에서 이를 해결하기 위한 노력으로 어떤 활동을 하고 있는지 작성하였다. 특히 2023년 8월 FDA가 발표한 가이드선 「Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products」의 내용을 정리하였고, 임상시험 참여자 다양성 확보와 관련된 내용을 확장하여 작성하였다.

■ 임상시험에 인구 다양성을 반영해야 할 필요성

- 임상시험에 포함되는 인종, 성별, 민족 등 인구집단 불균형이 나타나면 임상 데이터, 치료 지표, 약물의 안전성 및 독성을 파악하는 데 한계점으로 작용한다.
- 과소 대표되는 인구집단에 대한 데이터의 부재는 그 인구집단에 대한 지식의 부재를 의미한다. 이 경우 과소 대표되는 인구집단에 대해 의약품 및 백신은 안전성 및 효능에 대해 확신하고 투여할 수 없고, 의료기기를 안전하게 사용하기 어렵다.
- Ramamoorthy(2015, 2018)의 연구에 따르면, FDA 승인을 받은 신약 중 약 20%(2008~2013년)와 10%(2014~2019년)가 인종, 민족 또는 약물 유전학에 따라 노출 및 반응에 차이가 있었으며, 특정 약물의 경우는 인구집단별 처방 권장 사항을 별도로 작성해야 할 만큼 충분하게 큰 것으로 나타났다.

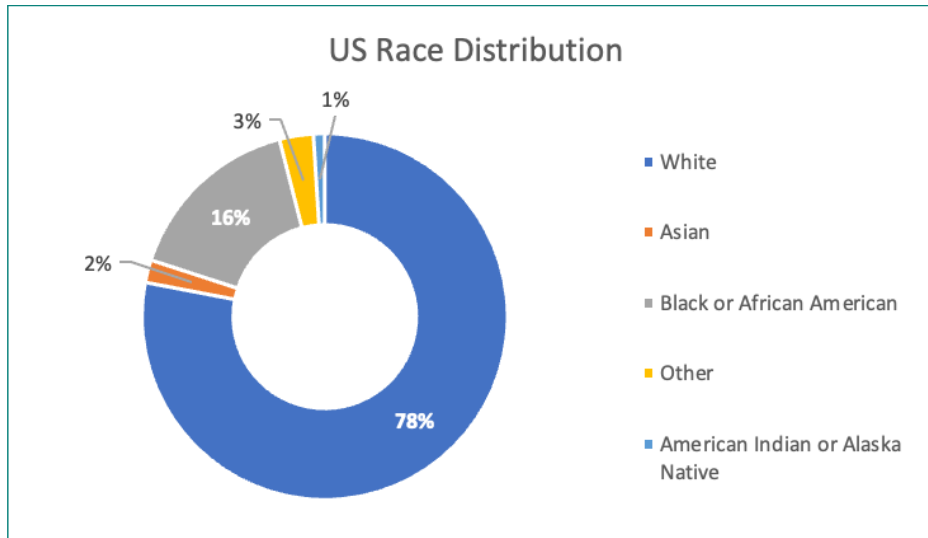
2. 미국 임상시험 다양성 부족 현황

■ 임상시험에 인종 다양성이 반영되지 않는 현황

- 2015~2019년 사이에 승인된 신약의 임상시험에 대한 FDA 스냅샷 보고서(2015~2019 Drug Trial Snapshots Summary Report)가 지난 2020년에 발간되었다. 이를 정리하면 다음과 같다.
 - 미국은 다양한 민족들을 임상시험에 포함하기 위해 1993년 'National Institutes of Health(NIH) Revitalization Act'를 제정하였다.
 - 2015년~2019년 사이 실시된 약물 임상시험에서 총 참가자 수는 102,596명이었다. 이들의 인종 분포는 [그림 1], [그림 2]와 같다. 비히스패닉 백인 인구는 미국 임상시험 참여자의 78%를 차지하여 가장 많은 것으로 나타났다. 흑인 혹은 아프리카계 미국인은 임상시험 참여자의 16%를, 아시아계는 2%, 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민은 1%를 차지하였다.

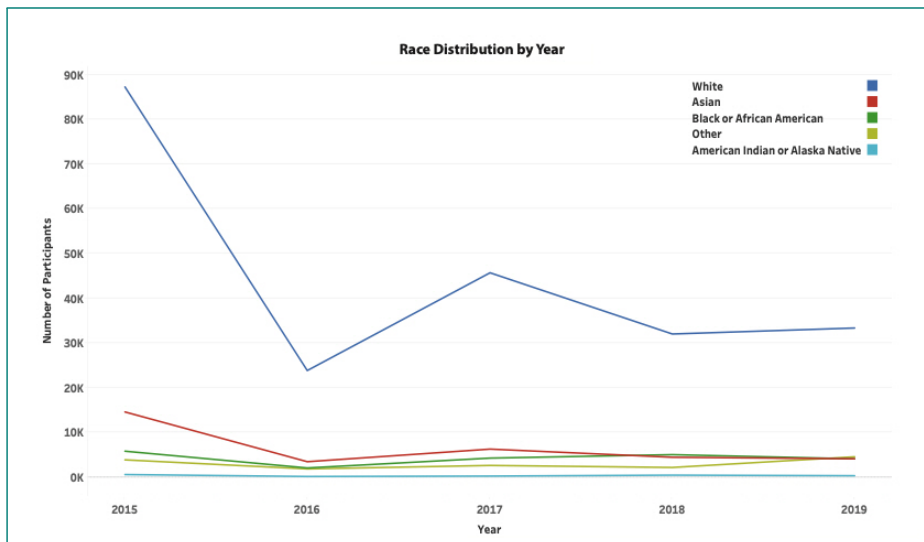


[그림 1] 2015-2019 미국 임상시험 참가자 인종 분포



자료: FDA. (2020). 저자 재구성.

[그림 2] 2015-2019년 미국 임상시험 참가자 연도별 인종 분포 (단위: 명)



자료: FDA. (2020)

3. FDA의 임상시험 인구 다양성 확보 활동

- FDA는 임상시험의 인구 다양성을 확보하고자 가이드선 발표, 이해관계자 대상 홍보 활동, 그리고 소수인종에게 임상시험 관련 정보를 제공하기 위한 홍보 홈페이지를 운영 중이다.

3.1 가이드선 발표

- 임상시험에서 다양성을 확보하기 위해 FDA가 발표한 가이드선은 다음과 같다.

[표 1] 임상시험 다양성을 확보하기 위한 FDA 가이드선

번호	제목	발간일	상태
1	임상시험에서 인종별, 민족별 데이터의 수집 〈Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials〉	2016/10	Final
2	임상시험 참여자의 다양성을 높이기 위한 방안 - 선정기준, 등록방법, 임상시험 설계 측면 〈Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations- Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs〉	2020/11	Final
3	항암제 임상시험에 노인 포함 〈Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trial〉	2022/3	Final
4	임상시험에서 과소 대표되는 소수인종 및 소수 민족 피험자 등록을 개선하기 위한 계획 〈Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants From Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trial〉	2022/4	Draft
5	의약품 임상시험에서 과소 대표되는 인구집단에 대한 데이터를 확보하기 위한 시판 후 접근법 〈Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products〉	2023/8	Draft

- 1) 임상시험 참여자의 다양성을 높이기 위한 방안-선정 기준, 등록 방법, 임상시험 설계 측면
〈Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations – Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs (2020)〉
- FDA는 2020년 11월 신약허가신청(New Drug Application, NDA) 혹은 생물 의약품 허가신청(Biologics License Application, BLA) 신청서를 제출하는 임상시험의



스폰서가 임상시험에서 과소 대표되는 인구집단의 임상시험 참여를 늘리기 위하여 사용할 수 있는 방법에 대한 가이드언스를 발표하였다.

- 이 가이드언스에서 FDA는 인구학적 특성(성별, 인종, 민족, 연령, 거주지 등)과 비인구적 특성(희귀질환, 장기 기능 장애, 동반질환 등)을 고려하여 임상시험 참여 기준을 정하는 방법을 제시하였다.
- 이 가이드언스의 권장사항은 다음과 같다. (1) 임상시험 참여자를 불필요하게 배제하지 않도록 선정 기준을 확대 (2) 안전성 및 유효성을 유지하면서 약물을 실제 사용할 가능성이 높은 집단을 반영하여 선정 기준 개발 (3) 희귀질환 치료제의 임상시험 참여자 선정 기준을 확대
- 임상시험 참여자의 다양성을 확보하기 위해서는 선정 기준을 확대해야 하며, 이를 위해 임상시험 수행 시 참여자의 다양성을 충족하고 강화하기 위한 설계 방법 등을 언급하였다.
- 임상시험에 어린이와 청소년을 포함하고, 약물 반응과 관련하여 성별의 차이를 감지하도록 충분한 수의 여성, 소수인종 및 민족을 고려해야 한다.
- 다양성을 촉진할 수 있는 임상시험 연구 설계가 필요하며, 인구집단별로 약물 대사가 다른 점을 고려해야 한다. 임상시험 도중 변경할 수 있도록 사전 지정된 임상시험 설계를 사용하며, 소아 약물 개발 프로그램을 초기부터 고려할 것을 권장하였다.
- 다양한 집단이 임상시험에 참여하도록 임상시험 참여자의 부담을 줄여주는 비임상적 요인을 고려할 것을 요청하였다. 이러한 비임상적 요인에는 임상시험 기관 방문 횟수, 통신 방법, 소수인종 거주지에 임상시험 장소 확보, 임상시험 참여 의료인의 다양성 반영 등의 방안이 있다.
- 희귀질환 임상시험은 참여자가 지리적으로 분산되어 있으므로, 임상시험 참여 독려, 광범위한 포함 기준 적용 등의 접근 방법을 제안하였다.

■ 2) 항암제 임상시험에 노인 포함 <Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trial (2022)>

- FDA는 2022년 3월 항암제 임상시험에 노인을 포함하는 것과 관련된 가이드언스를 발표하였다. 본 가이드언스는 암 임상시험에 고령자를 적절히 포함하여 고령자 집단에서 항암제의 유익성-위해성을 더 잘 평가할 수 있도록 하는 권장사항을 제시하였다. 이

가이던스에서 고령자는 65세 이상인 사람이다.

- 65세 이상 성인, 특히 75세 이상 고령자는 암 환자 중 많은 부분을 차지하고 있음에도 암 임상시험에 참여하지 못하고 있다. 임상시험에서 고령자의 저조한 참여는 FDA의 임상시험 참여 확대를 위한 노력에도 불구하고 지속되고 있다.
- 연령 관련 생리적 변화로 인해 약물 반응과 독성 발현에서 젊은 성인 환자와 고령자 간 차이가 발생한다. 고령자는 동반 질환이 더 많을 가능성이 있으므로 항암제의 효능에 영향을 미치거나 이상 반응 및 심각한 부작용을 야기할 수 있는 약물을 병용 투여할 위험이 존재한다.
- 임상시험은 치료 효과를 편향 없이 추정하기 위해 의도된 약물 사용 대상 집단을 포함하는 다양한 인구집단을 임상시험 참가자에 참여시키는 전략을 사용해야 한다. 대부분 암과 같은 경우에는 고령자 집단이 포함되어야 한다.
- 고령자를 포함하기 위한 전략으로 FDA는 다음을 권장한다.

A. 초기 임상 개발

- 스폰서는 초기 임상시험에 고령자가 참여하도록 하여 안전성, 의약품 노출 결과에 대한 정보를 확보하도록 한다. 이는 후기 임상시험의 연구 설계 및 용량 선택에 더 나은 정보를 제공할 수 있다.
- 스폰서는 동반 질환, 병용 약물 사용, 장기 기능 장애, 동반 악성 종양이 있는 환자를 안전하게 포함하기 위한 노력을 해야 한다.

B. 임상시험

- 임상시험 설계: 암 임상시험에 고령자를 쉽게 등록할 수 있도록 스폰서는 연령 기반 계층화 또는 젊은 성인 참가자(65세 미만)와 비교한 고령자의 효능 차이에 대한 가설에 기반한 분석 등 임상시험 설계에 대한 유연한 접근 방식을 고려해야 한다.
- 고령자 대상 임상시험 참가 전략: FDA는 스폰서가 의도한 모집단을 반영할 수 있는 환자 모집 전략을 개발할 것을 권장한다. 특히 75세 이상의 고령자 모집 시 발생할 수 있는 문제로는 임상시험 시험 기관의 위치(예: 지역사회 기반 시험 기관이 도심 학내 등에



위치한 시험 기관보다 고령자의 접근성이 높을 수 있음), 임상시험 정보 자료의 형식(예: 디지털) 및 내용, 간병인 지원, 장애에 필요한 편의(예: 시각, 이동성 등), 여행 및 기타 물류 등이 있으므로, 이를 파악하고 개선하도록 해야 한다.

- 고령자에 대한 추가적 정보 수집: 스폰서는 임상적으로 유익하고 고령자의 임상 결과에 대한 이해를 도울 수 있는 정보를 고려해야 한다. 예를 들어, 노인 평가 도구의 요소(신체 기능 상태, 인지 기능), 동반 질환에 대한 포괄적인 평가를 고려해야 한다.
- 부작용 모니터링 시 추가 전략: 고령 환자의 이상 반응은 젊은 환자와 다를 수 있으므로, 이를 파악하고 관리하기 위한 전략을 개발한다.
- 개별 하위 연령 그룹 보고: 65세 이상 환자의 경우 연령대가 높아질수록 결과가 달라질 수 있으므로, 스폰서는 약물의 유익성과 위험성을 이해하기 위해 추가적인 연령 하위 그룹을 식별해야 한다. 예를 들어 65세-74세, 75세 이상과 같이 하위 그룹을 설정할 수 있다.

C. 시판 후

- 시판 전 임상시험에서 고령자를 적절히 대표하지 못했다면, 시판 후 임상시험 혹은 레지스트리에서 고령자에 대한 데이터를 수집하는 계획을 세울 수 있다. 특정 상황에서 FDA는 시판 후 연구 및 임상시험을 요구할 수 있다.

■ 3) 임상시험에서 과소 대표되는 소수인종 및 소수 민족 피험자 등록을 개선하기 위한 계획 <Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants From Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trial (2022)>

- FDA는 2022년 4월 <임상시험에서 과소 대표되는 소수인종 및 소수 민족 피험자 등록을 개선하기 위한 계획>를 발표하였다. 본 가이드스는 2016년에 발표된 관련 가이드스인 <Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials>을 확장한 내용이다.
- 임상시험에서 흑인 또는 아프리카계 미국인, 히스패닉/라틴계, 아메리카 원주민, 아시아인, 하와이 원주민 및 기타 태평양 섬 주민 및 기타 유색인과 같은 인구집단은 일반 인구에서 차지하는 비율에 비해 특정 질병에 대한 부담이 더 큰 경우가 있음에도 불구하고 의학 연구에서 과소 대표되어왔다. 또한 성별, 성 정체성, 연령, 사회경제적 지위, 수유

상태 그리고 동반질환과 같은 특성도 인구집단 내에서 다양성을 확보해야 한다.

- FDA는 임상시험의 다양성을 개선하기 위해 다음을 포함한 권장사항을 발표하였다. ① 인종 및 민족 데이터의 수집 및 분석 ② 임상시험의 다양성을 향상시키는 조치 ③ 임상시험 포함 기준의 확대
- 임상시험 및 연구에서 인종 및 민족적 다양성 개선을 통해 다음의 기대효과를 얻을 수 있다.

임상시험에서 인종/민족적 다양성 개선을 통한 기대 효과

- 1) 의학적 발견 및 혁신에 대한 조기 접근을 지원함
- 2) 모든 환자 집단에 걸쳐 결과의 일반화 가능성을 개선함
- 3) 질병 및 의약품에 대한 이해를 개선함
- 4) 승인되었을 때 의약품을 사용할 것으로 예상되는 모든 환자에서 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음

- 인종 및 민족 다양성 계획이 권장되는 경우는 다음과 같다.

- 1) 임상시험승인(investigational new drug, IND) 신청서 제출이 필요한 의약품
- 2) 생물약품 허가신청(BLA)을 지원하기 위한 임상 연구
- 3) FD&C법의 505(b)(1) 또는 505(b)(2)19에 따른 신약 허가신청(NDA)
- 4) 임상시험용 의약품 적용 면제(IDE)가 필요한 의약품
- 5) 의약품 시판 허가를 지원하기 위한 임상 연구

- 인종 및 민족 다양성 계획의 권장 요소 및 내용은 다음과 같다.

분류	권장내용
1. 질병/상태에 대한 개괄	<p>A. 과소 대표된 인종 및 민족 집단에 있어 질병 또는 건강 상태에 대한 가능한 자료를 설명한다. 적절한 경우, 인종 및 민족 집단에 걸쳐 현재 이용 가능한 예방, 선별 또는 진단 전략 및 치료의 차등 적용 또는 사용을 설명한다.</p> <p>B. 미국에서 과소 대표되는 인종 및 민족 인구와 관련된 연구 중인 질병 또는 상태의 유사점 및/또는 차이점을 뒷받침하는 이용 가능한 증거에 대해 논의한다.</p>

분류	권장내용
2. 의약품 개발 프로그램의 범위	<p>의약품의 안전성, 유효성, 그리고 의약품의 경우 향후 시판허가 신청에서 용량을 뒷받침하기 위해 계획된 시험 또는 연구를 간략하게 설명하고 다음을 요약한다.</p> <p>A. 연구 설계, 연구 모집단(포함 기준 포함), 평가변수, 임상시험 또는 연구가 수행될 지리적 위치, 그리고 이러한 임상시험 또는 연구가 과소 대표되는 인종 및 민족 집단을 포함하게 하는 구체적인 방법을 요약한다.</p> <p>B. 해당하는 경우 특정 인종 및 민족 집단 및/또는 기타 관련 정보와 관련될 수 있는 임상 약리학 연구(PK/PD 데이터, 약리유전체학)의 결과를 요약한다.</p>
3. 과소 대표되는 인종 및 민족 참가자의 등록 목표	<p>과소 대표되는 인종 및 민족 인구의 참가자의 등록계획을 정하고 정당성을 설명한다.</p> <p>A. 위 1번의 평가를 기반으로 과소 대표되는 인종 및 민족 인구를 지정한다.</p> <p>B. 과소 대표되는 인종 및 민족 참가자의 등록 목표를 설정한다. (예: 질병의 역학, 인종 및 민족 그룹 전반의 결과에 영향을 미칠 수 있는 선험적 정보를 기반으로 하고, 적절한 경우 통합 데이터소스를 활용하거나 일반 인구의 인구 통계 데이터를 사용). 어떤 경우에는 잠재적인 중요한 차이를 설명하기 위해 특정 모집단의 등록을 높이는 것이(비례 이상) 필요할 수 있다.</p>
4. 다양한 참가자를 등록하고 유지하기 위한 구체적인 실행 계획	<p>A. (해당하는 경우) 계획된 시험 또는 연구에 과소 대표되는 인종 및 민족 참가자를 등록하고 유지하기 위해 시행할 조치와 이러한 참가자에서 안전성, 유효성 및 최적 용량을 특성화하기 위한 데이터의 사용 계획을 자세히 설명한다.</p> <p>B. 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 특정 시험 등록 및 유지 전략을 설명한다. i. 기관 위치 및 접근성(예: 영어 구사 능력이 제한된 사람을 위한 언어 지원, 장애인을 위한 지원, 교통수단과 같은 기타 문제) ii. 지속적인 커뮤니티 참여(예: 커뮤니티 자문위원회 및 네비게이터, 커뮤니티 의료 종사자, 환자 옹호 그룹, 지역 의료 제공자 등) iii. 시험 및 연구로 인한 부담 감소(예: 연구 관련 절차의 수와 빈도, 지역 실험실, 영상 및 원격 의료 이용)</p> <p>C. 다양한 참가자 등록 목표가 달성되었는지 확인하기 위한 기준을 설명하고 계획된 등록 목표가 충족되지 않은 경우 시험 또는 연구를 수행하는 동안 구현해야 할 조치를 지정한다.</p>
5. 등록 목표 달성 상태(해당되는 경우)	<p>A. 다양성 계획이 업데이트되면(해당하는 경우) 등록 목표 달성 상태에 대해 논의한다. 의뢰자가 최선의 노력에도 불구하고 등록 목표를 달성하지 못하는 경우, 시판 후 환경에서 데이터 수집을 위한 계획 및 정당성을 논의한다.</p>

- 4) 의약품 임상시험에서 과소 대표되는 인구집단에 대한 데이터를 확보하기 위한 시판 후 접근법
〈Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products (2023)〉
- FDA는 2023년 8월 의약품 임상시험에서 과소 대표되는 인구집단에 대한 데이터를 확보하기 위한 시판 후 접근법 관련 가이드언스를 발표하였다. 본 가이드언스는 임상시험에서 역사적으로 과소 대표된 인구집단에 대해 시판 후 의약품에 대한 안전성 및 유효성 정보를 얻기 위한 FDA의 권장사항을 제공한다.
- 스폰서는 의약품 및 생물학의약품의 초기 임상시험 시 과소 대표되었던 인구집단에 대해 안전성 및 효능 데이터를 확보하기 위해 다양한 시판 후 전략을 활용할 수 있다.
- 스폰서는 약물 개발 초기에 다양하고 대표적인 환자 모집단으로부터 정보를 얻을 것을 강력히 권고받음에도 불구하고, 여성, 노인, 소수인종 및 소수 민족, 비이성애 등의 인구집단은 약물 임상시험에서 지속적으로 과소 대표되는 경향이 있어 왔다.
- 스폰서의 최선의 노력에도 불구하고 약물의 초기 승인 이전에 그러한 정보를 얻을 수 없다면 이 정보는 시판 후 환경에서 얻을 수 있다. FDA는 시판 후 데이터를 요청하기 위한 메커니즘으로 시판 후 요건(post-marketing requirement, 이하 PMR)과 시판 후 약정(post-marketing commitment, 이하 PMC)의 두 가지 방법을 제시한다.
- PMR: 부작용 보고 및 ARIA(active risk identification and analysis)가 불충분할 경우, FDA는 시판 후 연구 또는 임상시험 승인 후 연구를 요구할 수 있다. FDA는 데이터가 심각한 위험 가능성을 나타내는 경우 심각한 위험, 위험 징후 평가, 예상치 못하는 심각한 위험을 식별하기 위해 PMR을 요구할 수 있다.
- PMC: FDA는 서면 계약을 통해 시판 후 연구 및 임상시험 PMC를 수행할 수 있다. 임상시험에서 특정 하위 집단이 과소 대표되는 경우, PMC 하에서 해당 하위 집단의 임상적 유의성 및 안전성을 특정할 수 있다.
- 다양한 인구집단에 대한 임상 데이터를 확보하기 위해 제약회사는 단일군 임상시험, 무작위 임상시험, 실사용 데이터(real world data, RWD), 메타분석 등 다양한 자료원 및 연구 방법을 활용할 수 있으며, 연구 설계 및 통계 분석 시 다음과 같은 내용들을 고려해야 한다.



- **A. 단일군 임상시험:** 기존 주요 분석에서 과소 대표되었던 하위 인구집단을 별도의 코호트로 등록하여 분석할 수 있다. 별도의 코호트를 통해 독성 위험이 높은 군을 평가하고자 할 경우, 더 높은 위험이 있는 인구집단을 등록하기 전에 주 분석을 진행하고 이후 코호트를 확장함으로써 더 많은 안전성 정보를 확보하는 것도 가능하다.
- **B. 무작위 임상시험:** 하위 인구집단에 따라 잠재적인 예후가 달라질 것으로 예상되는 경우, 스폰서는 관심 하위 집단에 따라 층화한 연구 설계를 적용할 수 있다. 이를 통해 관심 집단과 일반 인구집단의 효능을 비교하여 분석함으로써 과소 대표된 집단의 편익과 위험에 초점을 맞출 수 있다.
- **C. 실사용 자료(RWD) 분석:** 필요시 스폰서는 의무 기록 및 레지스트리를 포함한 실제 데이터를 시판 후 연구 자료로 활용할 수 있다. 다만 스폰서는 개발 초기 단계에 FDA 검토 부서와 이에 대해 논의할 것이 권장된다.
- **D. 병합 연구(pooled studies):** 임상시험에 적절한 수의 환자가 포함되고 각 하위 모집단으로부터 충분한 데이터(PK, PD, 효능, 안전성 등)가 수집된다면, 메타분석과 같이 여러 임상시험 결과를 통합하여 활용함으로써 다양한 하위 모집단에서의 약물 사용을 의미 있게 평가할 수 있다.
- 그 외 시판 후에 과소 대표 인구집단 관련 데이터를 얻기 위한 고려 사항은 다음과 같다. ① 스폰서는 제품 개발 초기부터 FDA와 협력한다. 스폰서는 다양성 계획을 제출한다. ② 만약 의도한 다양성 목표를 달성할 수 없는 경우, 그다음 전략을 FDA와 논의한다. ③ 시판 후에 추가 정보를 수집해야 한다고 판단될 수 있다. 이러한 정보는 적절할 경우 유용한 정보를 제공하고 의약품 라벨링에 추가될 수도 있다.

3.2 이해관계자 대상 홍보 활동

- FDA는 이해관계자들을 대상으로 임상시험에서 다양성을 확보하는 것의 중요성에 대한 워크숍을 개최하고 있다. 이 워크숍은 2022년 The Food and Drug Omnibus Reform Act(FDORA)에 따라 FDA가 임상 연구 다양성 향상에 대한 이해관계자의 의견을 수렴하기 위해 한 번 이상의 공개 워크숍을 개최해야 한다는 의무를 충족하기 위함이다.

- 올해는 <임상시험 다양성 향상을 위한 워크숍(Workshop To Enhance Clinical Study Diversity)>이 11월 29일부터 11월 30일까지 비대면으로 개최될 예정이다. 공개 워크숍에서 임상시험 이해관계자들과 논의할 주제는 다음과 같다.

역사적으로 과소 대표된 인구집단의 임상시험 등록을 늘리고 질병 유병률 또는 발생률을 반영하는 임상시험 참여를 장려하는 방안

1. 인구통계학적 집단별 질병 유병률 및 발생률 데이터 수집 및 제시
2. 임상시험 등록 인구통계학적 데이터에 대한 정보를 일반 대중에게 배포
3. 질병 유병률 및 발생률을 반영한 임상시험 참가자 등록 목표 설정
4. 과소 대표된 인구를 포함하고, 해당 의약품 또는 기기를 사용할 것으로 예상되는 인구를 반영하도록 임상시험 참여를 장려하기 위한 접근 방식:
 - A. 임신부 및 수유부, 지적 또는 발달 장애 또는 정신 질환을 포함한 장애인과 같은 특정 하위 그룹에 대한 포함 및 제외 기준 설정
 - B. 윤리적 및 과학적 고려 사항을 포함하여 지적 또는 발달 장애 또는 정신 질환이 있는 개인에 대한 사전 동의와 관련된 고려 사항
 - C. 분산형 임상시험 또는 디지털헬스 도구, 임상 평가지표, 바이오마커 선택 및 연구 분석의 적절한 사용

- 지난 2021년 3월에는 <고령자 신약 평가를 위한 2030 로드맵(Roadmap to 2030 for New Drug Evaluation in Older Adults)> 워크숍을 개최하여, 임상시험 현황과 이 인구에서 약물을 안전하고 효과적으로 사용하기 위한 전략을 논의하였다. 워크숍에서 다루었던 주제는 다음과 같다.

- 고령자를 위한 의약품 평가 및 라벨링에 대한 현행 규정 및 지침 초안을 검토
- 일부 치료 영역의 임상시험에 고령자를 포함하는 것에 대한 현재 데이터를 검토
- 규정, 지침, 데이터 수집 시 고령자 포함에 대한 격차를 파악
- 기존 격차를 해소하기 위한 접근법을 탐색



3.3 소수인종에게 임상시험 관련 정보를 제공하기 위한 홍보

- FDA는 홈페이지(National Minority Health Month(NMHH))에 과소 대표되는 인구집단의 임상시험 관련 정보를 제공하는 중이다.
- 매년 4월, FDA 소수 민족 건강 및 건강 형평성 사무소(OMHHE; Office of Minority Health and Health Equity)는 소수 민족 인구의 건강을 개선하고 건강 격차를 줄이는 것의 중요성에 대한 인식을 높이기 위해 국가 소수 민족 건강의 달(NMHH; National Minority Health Month)을 지정한다.
- 2023년 국가 소수 민족 건강의 달 주제는 “더 나은 이해를 통한 더 나은 건강”으로, 다음 사항에 중점을 둔 형평성 제고 계획을 추진하고자 하였다.

- 임상시험에 대한 다양한 참여를 촉진하기 위한 노력을 지원
- 다양한 그룹에서 이용 가능한 데이터를 늘려 공평한 데이터 구축 노력
- 다양한 그룹과의 FDA 의사소통을 확대하고 이해관계자에게 FDA의 노력에 대한 정보를 제공하여 다양한 환자 관점, 선호도 및 충족되지 않은 요구사항을 이해하도록 보장

- 홈페이지는 임상시험에 대한 소수인종의 참여를 장려하기 위해 11개 언어로 된 자료와 현재 진행 중인 연구 프로젝트, 데이터 및 자금 지원 기회에 대한 정보를 제공한다.

4. 시사점

- 기존 임상시험에서는 소수인종 또는 소수 민족, 혹은 소아 및 임산부 등 특정 인구집단이 포함되지 않거나 과소 포함되어 임상시험에서 도출된 안전성과 유효성 정보를 이들 인구집단에 일반화하는 데 한계가 있었다.
- FDA는 이들 소외 집단에 대한 의약품 및 의료기기의 안전성과 유효성 근거를 확보하기 위한 관심을 확대해 왔으며, 이를 위해 가이드선 발표, 이해관계자 대상 홍보, 그리고 소수인종 대상 정보 제공을 위한 홍보 홈페이지 운영 등의 노력을 기울이고 있다.

- 우리나라에서 개발된 의약품 및 의료기기 제품이 미국 내에서 시판허가를 받고자 하는 경우 임상시험을 포함한 제품 개발 전주기에 다양한 인구집단을 포함하도록 고려해야 한다.
- 우리나라도 여성, 소아, 임산부 등 임상시험에서 과소 대표될 수 있는 인구집단을 임상시험에 포함하여 이들의 임상시험 데이터를 확보하는 활동을 강화할 필요가 있다. 또한 인종 다양성이 향후 증가할 것으로 예상되는바, FDA 등 국외 동향을 참고하여 장기적인 관점에서의 검토도 필요할 것이다.



■ 참고자료

- Bibbins-Domingo, K. & Helman, A. (2022). Improving Representation in Clinical Trials and Research. The National Academies Press.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584396/> (2023.10. 9. 인출)
- Ramamoorthy, A., Pacanowski, M. A., Bull, J., & Zhang, L. (2015). Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. Clin Pharmacol Ther, 97(3), 263-273. <https://doi.org/10.1002/cpt.61>
- Ramamoorthy, A., Knepper, T. C., Merenda, C., Mendoza, M., McLeod, H. L., Bull, J., Zhang, L., & Pacanowski, M. (2018). Demographic composition of select oncologic new molecular entities approved by the FDA between 2008 and 2017. Clin Pharmacol Ther, 104(5), 940-948.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1180>
- 식품의약품안전처. (2020.11). 임상시험 참여자의 다양성 확보를 위한 지침 발표. 미국 의약품 규제 동향 브리프 2호. p.50-51.
- 식품의약품안전처. (2022.06). 임상시험에서 과소 대표되는 인종 및 민족 피험자의 등록 개선을 위한 다양성 계획(Diversity Plan) 가이드라인 발표. 미국의약품 규제 동향 브리프 7호. p.54.
- FDA. (2016. 10). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/collection-race-and-ethnicity-data-clinical-trials> (2023. 9. 7. 인출)
- FDA. (2022. 4). Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants From Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trial.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-racial-and-ethnic-populations> (2023. 9. 12. 인출)

- FDA. (2020. 11). Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations- Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial> (2023. 9. 12. 인출)
- FDA. (2022. 3). Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trial.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/inclusion-older-adults-cancer-clinical-trials> (2023. 9. 12. 인출)
- FDA. (2023. 8). Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-approaches-obtain-data-populations-underrepresented-clinical-trials-drugs-and> (2023. 8. 16. 인출)
- Federal Register, Workshop To Enhance Clinical Study Diversity; Public Workshop; Request for Comments,
<https://www.federalregister.gov/documents/2023/08/23/2023-18149/workshop-to-enhance-clinical-study-diversity-public-workshop-request-for-comments> (2023. 9. 19. 인출)
- FDA. (2021). Roadmap to 2030 for New Drug Evaluation in Older Adults,
<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/roadmap-2030-new-drug-evaluation-older-adults-03232021-03232021>. (2023. 9. 15. 인출)
- FDA. (2017). Drug Trials Snapshots Summary Report (2015 and 2016).
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-summary-report-2015-and-2016>. (2023. 10. 17. 인출)
- FDA. (2017). 2017 Drug Trials Snapshots summary report. (2023. 10. 17. 인출)
- FDA. (2020). 2015-2019 Drug Trials Snapshots summary report. (2023. 10. 9. 인출)



최근 의약품·의료기기 산업 융합 동향

- 전통적인 규제산업인 의약품·의료기기 산업에도 산업융합이 확산되고 있다.
- 지금까지 의약품-의료기기 융복합제품, 동반진단, 디지털치료제가 각각 제품융합, 제품-서비스 통합, 서비스의 제품화라는 산업융합의 대표적 사례이다.
- 본 원고는 이러한 의약품 의료기기 산업의 융합사례의 최근 동향을 살펴보았다.

1. 서론

■ 산업융합이란

- 융합의 사전적 의미는 “다른 종류의 것이 녹아서 서로 구별이 없게 하나로 합하여지는 것”을 말한다. 역사적으로 기술, 프로세스 및 비즈니스 모델을 혼합해 새로운 조합을 창출하는 것은 새로운 산업의 원천이 되어왔다. 최근에는 디지털 기술로 인한 산업 전반의 디지털 전환(digital transformation)이 가속화되면서 산업융합의 중요성은 더욱 커지고 있다.
- 2011년 우리나라에서 제정된 산업융합촉진법에 따르면 산업 융합(industry convergence)이란 “산업 간, 기술과 산업 간, 기술 간의 창의적인 결합과 복합화를 통하여 기존 산업을 혁신하거나 새로운 사회적·시장적 가치가 있는 산업을 창출하는 활동”을 말한다.
- 이러한 산업융합의 정의에서 나타나듯이 그 범위와 유형은 매우 다양할 수밖에 없으나, 자주 볼 수 있는 대표적인 산업융합 유형에는 제품 융합, 제품-서비스 통합, 서비스의 제품화 등이 있다.

[표 1] 산업융합의 유형과 의약품-의료기기 산업 융합 사례

융합 유형	내용	의약품-의료기기 산업 융합 사례
제품 융합 (Product Combination)	2개 이상 제품의 기능/속성을 하나로 합침 (예: 카메라+전화기=폰카)	Drug-device combinations (DDC)
제품-서비스 통합 (Product-Service System)	문제 해결에 필요한 제품, 서비스를 하나의 솔루션으로 구현	Companion diagnostics (CDx)
서비스의 제품화 (Productization)	반복적 서비스를 장비/기기로 전환	Digital therapeutics (DTx)

자료: 김덕현 (2014)을 바탕으로 저자 작성

■ 의약품-의료기기 산업 융합 사례

- 의약품-의료기기 산업 융합에서 가장 대표적인 유형은 ‘제품-제품 융합’이다. 카메라와 전화기가 결합하여 폰카가 된 것처럼, 의약품과 의료기기 제품이 결합하여 하나의 제품으로 사용하는 의약품-의료기기 융복합제품(Drug-device combinations)이 대표적 사례이다.
- ‘제품-서비스 융합’의 사례로는 분자진단이라는 서비스를 통해 치료제의 최적 사용을 할 수 있는 솔루션을 제공하는 동반진단(Companion diagnostics)이 있다. 최적의 치료제를 선택할 수 있는 진단서비스를 동시에 개발하여 하나의 솔루션으로 구현한 것이라고 할 수 있다.
- 디지털치료제(Digital therapeutics)는 인지행동요법(Cognitive Behavioral Therapy)과 같은 서비스를 의료기기 또는 소프트웨어로 구현한 ‘서비스의 제품화’의 사례라고 할 수 있다. 또한 디지털치료제는 의료기기임에도 치료제라는 용어가 포함되어 있듯이 의약품의 개발 및 사업 모델을 기반으로 개발/사업화 한다는 점에서 ‘제품-사업모델 융합’의 사례라고 할 수 있다.



2. Drug-device combinations (DDC)

■ 의약품-의료기기 융복합 제품(DDC)

- 의약품-의료기기 융복합 제품(drug-device combination product)이란 융복합 의약품(combination products)의 한 종류로서 의약품과 의료기기가 물리·화학적 또는 그 밖의 방법으로 결합한 제품을 말한다. 미국 FDA는 의약품-의료기기뿐만 아니라 의약품-생물의약품 등 기존 의약품 중 두 가지 이상의 상이한 개념의 제품을 복합 또는 조합된 경우를 융복합 의약품(combination products)으로 지칭하고 있다.

[표 2] 의약품-의료기기 융복합제품의 유형

제품 유형	특징	예시
합포장 (Co-packaged)	의약품과 의료기기가 같이 포장되나 각각 개별 구성품으로 구성·제공	- 의료기기 또는 부속품 키트(빈 주사기, 자동 주입기, 수혈세트)와 함께 포장된 의약품 - 의료기기와 의약품으로 구성된 응급 처치 또는 수술 키트
프리필드 의약품 전달 (Prefilled Drug Delivery Device/ System)	Drug Delivery Improved by Devices 의약품이 의료기기에 채워져 있거나 결합된 형태로 의료기기는 의약품 전달 목적으로 사용	- 의약품이 충전된 시린지, 자동 주입기 - 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기, 비강 스프레이 - 경피 전달 시스템, 마이크로니들 패치
의약품 결합 의료기기 (Device coated with a drug)	Device Function Improved by Drugs 의약품 전달 외에 추가 기능을 가진 의료기기	- 의약품이 코팅된 콘택트렌즈 - 의약품 방출 스텐트, 의약품 방출 전극(lead) - 살정제를 함유한 콘돔 - 항균제 코팅 카테터/봉합사, 항생제 함유 골(bone) 시멘트

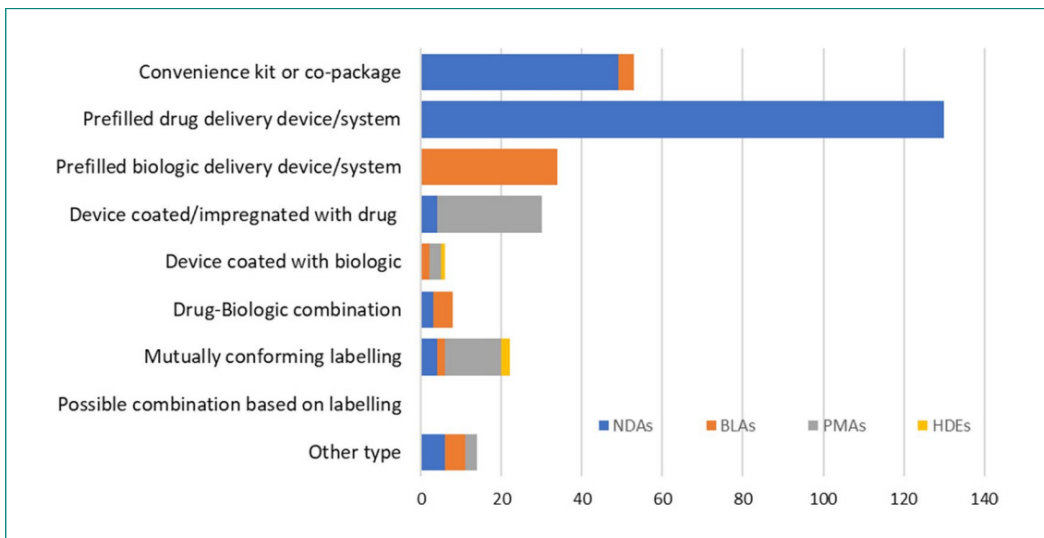
자료: FDA (2018. 2.) 자료를 재구성

■ 제품 개발 동향

- 2011-2019년 동안 미국 FDA에서 융복합 의약품(combination products)의 분류 심사의 누적 건수를 보면 의약품이 의료기기에 채워진 프리필드 의약품 전달시스템(Prefilled Drug Delivery Device/System)이 가장 큰 비중을 차지했다. 이어 의약품과 의료기기가 같이 포장된 합포장(Co-packaged) 융복합제품이 다음으로 큰 비중을 차지했다(그림 1).

- 미국 FDA에서 융복합의료제품의 허가심사는 주작용 방식(PMOA, Primary Mode of Action)이 무엇인지에 따라 의약품 허가 또는 의료기기 허가로 진행되게 된다. 주작용 방식(PMOA)이란 제품의 치료 효과에 가장 많이 기여하는 하나의 작용을 말한다. 주작용 방식이 의약품으로 분류된 경우 신약허가신청인 NDA(New Drug Application) 또는 생물물의약품허가신청인 BLA(Biological License Application)로 진행된다. 주작용 방식이 의료기기로 분류된 경우 의료기기 시판전 허가 PMA(Premarket Approval Applications) 또는 인도주의적 의료기기에 대한 심사 면제인 HDE(Humanitarian Device Exemption) 허가로 진행된다.
- 2011-2019년간 심사자료를 보면, 의약품 결합 의료기기(Device coated with a drug)는 대부분 의료기기 시판전 허가(PMA)로 진행되었으며, 그 외는 의약품 허가로 진행된 것이 많았다.

[그림 1] 미국 FDA에서 분류 심사한 융복합제품의 수 (2011-2019년)



자료: Uemura et al. (2021)



■ 주요 기업

- 의약품-의료기기 융복합제품 시장에는 다수의 기업이 있으며, 대표적인 기업은 Medtronic 및 Boston Scientific Corporation과 같은 기업이 있다. 이러한 기업은 판매 국가 확대, 신제품 개발, 인수합병을 통해 지속적인 성장을 이루고 있다. 다른 주요 업체로는 Terumo Corporation, Stryker Corporation, Becton, Dickinson and Company 등이 있다.

[표 3] 주요 의약품-의료기기 융복합제품 개발 기업

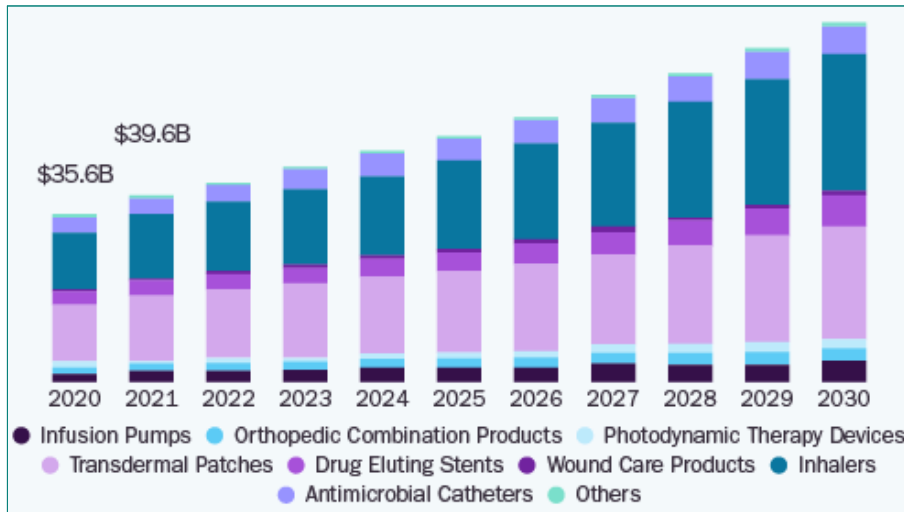
기업명	국가	설립연도	주요 제품
Boston Scientific Corporation	미국	1979년	약물 방출 스텐트인 Taxus Stent
Medtronic	미국	1949년	이식형 약물 전달 시스템 인슐린 펌프
Terumo Corporation	일본	1921년	drug-eluting stents automated injection device
Stryker Corporation	미국	1941년	antibiotic bone cement
Becton, Dickinson and Company	미국	1897년	Pre-Fillable Syringe Systems

자료: 각 사 홈페이지 자료를 바탕으로 정리

■ 시장 현황 및 전망

- Grand View Research 분석(2022)에 따르면 2021년 미국의 의약품-의료기기 융복합제품 시장 규모는 396억 달러 규모이며 연간 7.7%의 성장률을 보일 것으로 추정된다. 제품별로 보면 흡입기(inhaler)와 경피 패치(transdermal patch)가 가장 큰 비중을 차지한다(그림 2).
- 의료기기 분야의 급속한 성장, 급증하는 만성질환 유병률, 혁신적인 제품 출시의 증가 등이 의약품-의료기기 융복합제품에 대한 수요를 높이는 주요 요인으로 여겨지고 있다.

[그림 2] 미국 의약품-의료기기 융복합제품 시장 규모 전망



자료: Grand View Research (2022)

3. Companion diagnostics (CDx)

■ 동반진단(CDx)이란

- 동반진단(Companion diagnostics)이란 특정 치료제에 대한 안전성과 효과가 확인된 환자군을 선별하는 진단검사를 의미하며, 치료제와 함께 사용하게 되므로 ‘동반’이라는 단어가 포함된다. 동반진단은 일반적으로 인체로부터 채취된 조직, 혈액, 소변 등의 검체를 이용한 검사에 사용되는 의료기기인 체외 진단(In Vitro Diagnostics, IVD)의 한 종류라고 할 수 있다.
- 동반진단을 통해 특정 치료법으로 이익을 얻을 가능성이 더 높은 유전적 하위 그룹에 대한 정보를 확인하거나, 특정 치료제를 사용한 치료로 인해 심각한 부작용이 발생할 위험이 더 높은 환자에 대한 정보를 확인할 수 있다.

■ 동반진단에 사용되는 기술

- 치료제 선택을 위한 동반진단에는 특정 유전자 등 바이오마커를 확인하는 기술이 필요한데, 주로 사용되는 기술은 면역조직화학염색법(Immunohistochemistry, IHC), 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR), 현장혼성화법(In Situ Hybridization, ISH), 차세대 염기서열분석(Next-generation sequencing, NGS) 등이다.

[표 4] 동반진단에 사용되는 기술

기술	기술 원리
면역조직화학염색법(Immunohistochemistry, IHC)	항원-항체 반응
중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)	목표 유전자의 증폭
현장혼성화법(In Situ Hybridization, ISH)	상보적인 DNA 프로브 이용
차세대 염기서열분석(Next-generation sequencing, NGS)	염기서열분석

자료: 저자 작성

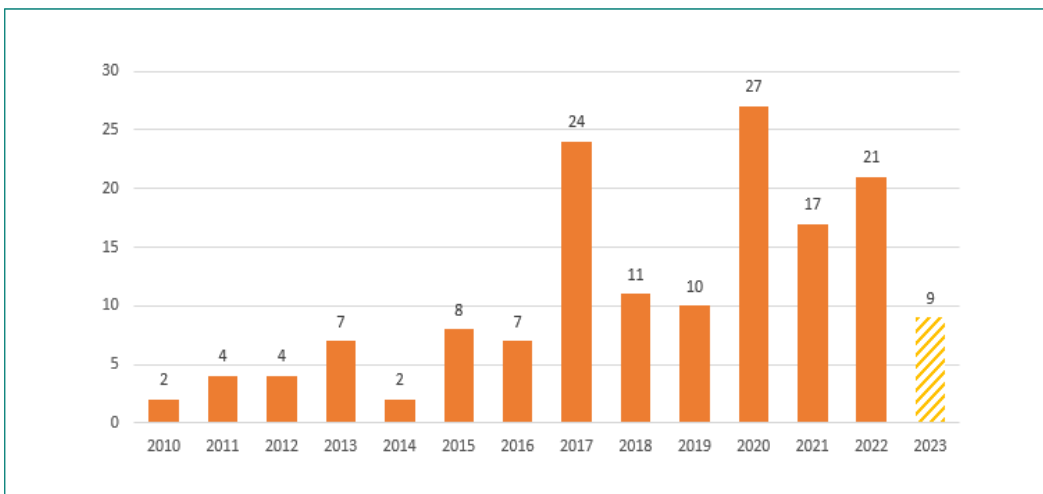
- 면역조직화학염색법(IHC)은 특정 항원의 존재 유무를 높은 특이성과 결합력을 지닌 항원-항체 반응을 이용하여 검사하는 방법으로 고형암을 진단하는 고전적인 확진법으로 사용되고 있어, 동반진단 개발에서 가장 많이 적용되고 있다. 키트루다(Keytruda) 투여시 비소세포폐암 PD-L1검사를 하는 애질런트의 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx가 대표적인 동반진단 검사법이다.
- 중합효소연쇄반응법(PCR)은 검출을 원하는 특정 표적 유전물질을 증폭하는 방법이다. 특이적인 유전자만을 증폭시키는 특징이 있어 매우 신속하고 신뢰할 수 있는 방법이라 할 수 있다. 타그리소(Tagrisso)투여시 EGFR 돌연변이 검사를 하는 로슈의 코바스 EGFR 돌연변이 검사(Cobas EGFR mutation test)가 대표적이다.
- 현장혼성화법(ISH)은 표적유전자의 특정 염기서열과 상보적인 DNA에 형광물질을 붙인 프로브를 반응시켜 조직이나 세포 위에서 특정 DNA 염기서열의 존재유무를 규명하는 방법이다. 유방암에 허셉틴(Herceptin) 투여 여부를 결정하기 위해 HER-2 유전자를 검사하는 Dako의 Hercep Test 등이 대표적이다.

- 차세대 염기서열분석(NGS)은 하나의 유전체를 여러 조각으로 잘라서 각 조각을 동시에 읽은 뒤, 각각의 데이터를 생물정보학적 기법을 이용하여 유전체 정보를 빠르게 해독할 수 있는 대규모 병렬형 염기서열 분석법이다. FoundationOne CDx(F1CDx)은 NGS 기법으로 한번에 324개 유전자 변이를 동시에 검사할 수 있는 암 유전자 진단기기로 시판되어 다수 항암제의 동반진단법으로 사용되고 있다.
- 동반 진단으로 개발 중인 치료제의 경우, 허가 시점에 맞춰 동반진단제품 개발을 진행해야 한다. 치료제와 동반진단 제품을 공동 개발하여 출시하지 못하면 상당한 수익 손실을 초래하는 경우가 많기 때문이다.

■ 동반진단 제품 개발 동향

- 동반진단제품은 2016년까지는 연간 시판허가 제품수가 10개 미만이었으나 2017년 이후로 매년 20여개 가까운 제품이 미국에서 시판 허가되고 있다. 최근 다양한 기전의 항암제 개발이 크게 증가하면서 이에 따라 동반진단제품의 개발도 증가하고 있다고 할 수 있다. 2023년은 9월 20일까지 9개의 동반진단 제품이 시판 허가되었다(그림 3).

[그림 3] 미국 FDA에서 시판 허가된 동반진단 제품 수



자료: FDA (2023. 8.) 자료에 근거하여 저자 작성. 2023년은 9월 20일까지의 자료



- 2023년 시판 허가된 동반진단제품을 보면, 차세대 염기서열분석(NGS) 방법이 높은 비중을 차지하고 있다. 이 기술의 선두 주자인 Foundation Medicine은 다수의 차세대 염기서열분석(NGS) 기반 동반진단제품을 개발하고 있다. 또한 질환분야를 보면 대다수가 항암제의 선택에 사용하고 있는 것을 알 수 있다.

[표 5] 2023년 FDA 시판허가된 동반진단 제품

번호	동반진단 제품	동반진단 제조기업	기술구분	의약품 제품명	적응증	허가일
1	Guardant360 CDx	Guardant Health	NGS	Orserdu	Breast Cancer	2023-01-27
2	xT CDx	Tempus Labs	NGS	Erbitux	Colorectal Cancer (CRC)	2023-04-28
3	xT CDx	Tempus Labs	NGS	Vectibix	Colorectal Cancer (CRC)	2023-04-28
4	FoundationOne Liquid CDx	Foundation Medicine	NGS	Exkivity	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2023-05-03
5	FoundationOne Liquid CDx	Foundation Medicine	NGS	Braftovi	Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	2023-06-08
6	therascreen PDGFRA RGQ PCR Kit	QIAGEN	PCR	Ayvakit	Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)	2023-06-29
7	AAV5 DetectCDx	ARUP Laboratories	IHC	Roctavian	Hemophilia A Patients	2023-06-29
8	LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	Invivoscribe Technologie	PCR	Vanflyta	Acute Myelogenous Leukemia (AML)	2023-07-20
9	FoundationOne CDx	Foundation Medicine	NGS	Akeega	Prostate Cancer	2023-08-11

자료: FDA (2023. 8.) 자료에 근거하여 저자 작성.

4. Digital therapeutics (DTx)

■ 디지털치료제(DTx)란?

- 2015년경부터 디지털 치료제(digital therapeutics)라는 용어가 사용되어왔으나, 디지털 치료제에 대한 명확한 정의가 존재하지 않으며, 미국, 독일, 영국, 일본, 호주, 중국, 프랑스 등 다수 국가에서는 Digital Therapeutics를 정부 차원에서 따로 정의하지 않고 기존의

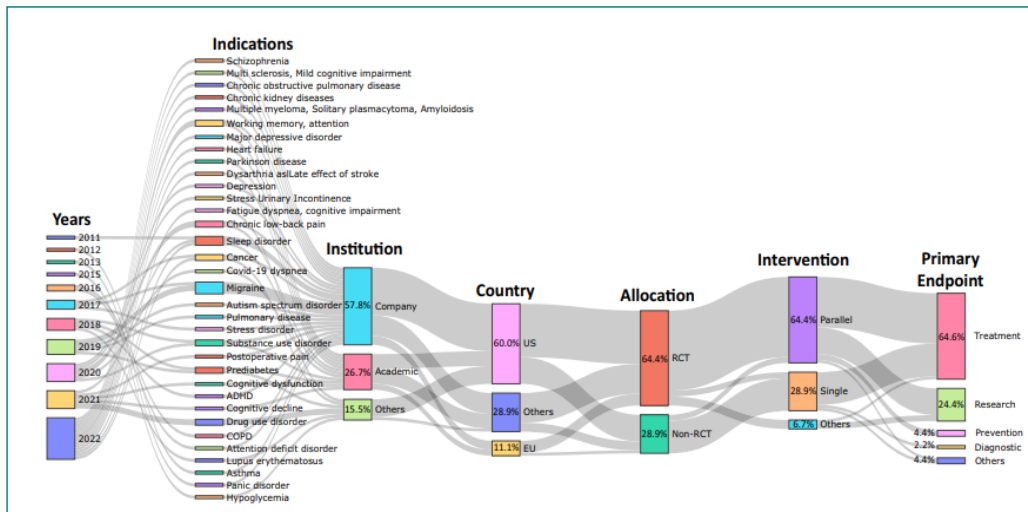
일반 의료기기로서 취급하고 있다. 미국에서 디지털 치료제는 의료 목적으로 사용되는 소프트웨어를 나타낸다는 점에서 SaMD(software as a medical device)의 하위 분야로 보고 있다.

- 디지털치료제는 임상적 효과에 대한 임상시험 근거를 바탕으로 상용화되며 주로 의사의 처방에 의해 사용되고 건강보험에서 급여되는 것을 주된 사업모델로 삼는다는 점에서 의약품의 개발 및 상용화 방식과 유사하게 되어 있다. 이러한 의미로 치료제(therapeutics)라는 용어를 사용하는 것이다.

■ 디지털치료제 임상시험 현황

- Wang et al.(2023) 연구에서 디지털치료제에 대한 45개의 임상 시험을 분석한 결과, 정신질환 임상시험이 31.1%로 가장 많았고, 신경계 22.2%, 내분비 20%, 호흡기 11.2%, 중독 8.9%, 심혈관 질환 6.7%로 나타났다.
- 임상시험은 60%가 미국에서 수행되었고, 임상시험 스폰서의 유형은 57.8%가 기업이었다. 임상시험의 64.4%는 무작위 배정 임상시험(Randomized Controlled Trials, RCT)이었지만, 28.9%는 그러하지 못했다(그림 4).

[그림 4] 디지털 치료제 임상시험 현황



자료: Wang et al. (2023)



■ 디지털치료제 시판 현황

- 디지털치료제는 초기에는 당뇨병, 약물중독, 수면장애 등의 신경정신질환에 대해 주로 승인 및 상용화되었다, 최근에는 주의력결핍과잉행동장애(ADHD), 과민성대장증후군 등 보다 다양한 적응증에 대한 디지털치료제가 출시되었다.

[표 6] 미국에서 시판 허가된 디지털치료제

Rank	제품명	제조기업	적응증	의료기기 등급	허가연도
1	Dario	LabStyle Innovations	Type 1,2 diabetes	Class II	2015
2	Insulia	Voluntis	Type 1,2 diabetes	Class II	2016
3	reSET	Pear Therapeutics	Substance use disorder	Class II	2016
4	Natural Cycles	Natural Cycles	Birth control	Class II	2017
5	MindMotion Go	Mindmaze	Neurorehabilitation	Class II	2017
6	My Dose Coach	Sanofi	Type 1, 2 diabetes	Class II	2017
7	reSET-O	Pear Therapeutics	Opioid use disorder	Class II	2018
8	Freespira	Palo Alto Health Sciences	Post-traumatic stress disorder	Class II	2018
9	Propeller	RESMED (Propeller Health)	Chronic obstructive pulmonary disease	Class II	2018
10	TALi Train	TALI Digital	Attention impairment	Class II	2018
11	leva	Renovia, Inc	Urinary incontinence	Class II	2018
12	d-Nav	HYGIEIA	Type 1,2 diabetes	Class II	2019
13	Somnyst	Pear Therapeutics	Chronic Insomnia	Class II	2019
14	WellDoc	BlueStar	Type 1,2 diabetes	Class II	2020
15	EndeavorRx	Akili Interactive Labs	Pediatric attention deficit hyperactivity disorder	Class II	2020
16	Nerivio	Theranica	Migraine	Class II	2020
17	Nightware	NightWare	Post-traumatic stress disorder	Class II	2020
18	Parallel	Mahana Therapeutics	Irritable bowel syndrome	Class II	2020
19	RelieVRx	AppliedVR	Pain relief	Class I	2021
20	Mahana	Mahana Therapeutics	Irritable bowel syndrome	Class II	2021

자료: Wang et al. (2023)

5. 시사점

■ 의약품과 의료기기 산업에서의 산업융합

- 전통적인 규제산업인 의약품과 의료기기 산업에도 산업융합이 확산되고 있다. 지금까지의 산업융합의 방식은 제품융합의 방식인 의약품-의료기기 융복합제품(DDC), 제품-서비스 통합 방식인 동반진단(CDx), 서비스의 제품화 방식인 디지털치료제(DTx)라는 3가지 유형이 산업융합의 대표적 사례이다.
- 이러한 산업융합에는 의약품과 의료기기를 비롯한 다양한 전문지식과 기술이 필요하므로 전통적인 제약기업뿐만 아니라, 의료기기 및 진단기기 기업, 소프트웨어 등 IT 기업들이 관여하고 있다.
- 정밀의학의 발전과 함께 환자의 개인 맞춤형 의료에 대한 요구가 증가하면서, 이러한 의약품 의료기기 산업융합의 추세는 확대될 것으로 보인다. 이는 바이오헬스 산업에 있어서는 새로운 신산업의 기회가 될 것이다. 이에 맞추어 새로운 산업에 대한 규제 및 관리시스템에 대한 요구 또한 증가할 것으로 전망된다.

■ 의약품·의료기기 산업융합과 규제제도

- 지금까지의 의약품·의료기기 산업융합은 기본적으로는 기존의 의약품 및 의료기기의 규제제도의 틀에서 관리되고 있다고 볼 수 있다.
- 의약품-의료기기 융복합제품(DDC), 제품-서비스 통합 방식인 동반진단(CDx), 서비스의 제품화 방식인 디지털치료제(DTx) 모두 제3의 제품 카테고리 관리하는 것이 아닌 기존의 의약품 또는 의료기기의 규제제도의 원리에 따라 관리되고 있다.
- 현재까지는 이러한 방식이 기존 규제제도와의 정합성과 일관성을 유지한다는 차원에서 합리적인 방안이라고 볼 수 있으나, 산업융합의 정도 및 규모가 크게 확대가 된다면 융복합제품에 대한 통합적 규제시스템에 대한 논의가 필요할 것으로 보인다.



■ 참고자료

- FDA. (2023. 8.). List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)
<https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
 (2023. 9. 20. 인출)
- FDA. (2018. 2.). Combination Product Definition Combination Product Types
<https://www.fda.gov/combinational-products/about-combination-products/combinational-product-definition-combination-product-types> (2023. 9. 20. 인출)
- Uemura, N., Kasanuki, H., & Umezu, M. (2021). New visualization models of designation pathway and group categorization of device-drug and device-biologic combination products classification in the United States: analysis of FDA capsular decisions. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 55, 807-817.
- Grand View Research. (2022). Drug Device Combination Products Market
<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/drug-device-combination-market> (2023. 9. 20. 인출)
- Valla, V., Alzabin, S., Koukoura, A., Lewis, A., Nielsen, A. A., & Vassiliadis, E. (2021). Companion diagnostics: state of the art and new regulations. *Biomarker Insights*, 16, 11772719211047763.
- Wang, C., Lee, C., & Shin, H. (2023). Digital therapeutics from bench to bedside. *npj Digital Medicine*, 6(1), 38.
- 김덕현. (2014). 융합비즈니스, 비즈프레스 ISBN 9788992730969

▶ 동향 단신

◇ CMC Development and Readiness Pilot 2023년 프로그램 발표

- 2023년 9월 11일 FDA는 신속심사 의약품 또는 획기적 의약품 개발 촉진을 위하여 CMC(chemistry, manufacturing and controls) Development and Readiness pilot (이하 CDRP) 프로그램 시행을 발표하였다.
 - CDRP는 PDUFA²⁾ VII에 의한 프로그램으로, 작년에 이어 두 번째 해를 맞이한다.
- CDRP의 목적은 IND(investigational new drug) 과정에 있는 의약품의 CMC 준비를 촉진하여 임상개발을 가속화하는 것이다.
- CMC 개발을 가속화하고 CMC 준비를 촉진하기 위하여, CDRP에서는 FDA와 스폰서 간의 소통을 늘린다. 구체적으로 FDA는 제품에 특화된 CMC 자문을 제공하고 CMC에 초점을 맞춘 Type B 미팅을 2회 실시하며, 추가적으로 CMC 중심의 토의를 진행할 것이다.
- FDA는 2023년 10월 2일부터 신청서를 받기 시작하여 최대 9건의 신청서를 채택할 것이다.
 - 채택되는 제품의 2/3는 CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)에서, 1/3은 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)에서 선택할 것이다.
- 신청하려는 스폰서는 자신의 IND 변경의 형식으로 프로그램 참여를 신청해야 한다. 신청 시에는 다음의 사항을 기술해야 한다.
 - 현재의 CMC 개발 상태, 제품 개발 일정 계획, 시판 허가신청 전에 완료되어야 하는 CMC 업무와 활동, FDA의 조언이 요구되는 CMC 관련 문제 등
- 스폰서가 CDRP에 참여하려면 IND가 아직 임상2상이 종료되지 않은 상태여야 한다. CDRP가 CMC 준비에 영향을 미칠 수 있도록 충분한 시간을 가지기 위해서이다.
 - 그러나 혁신적 임상시험 디자인을 포함하는 임상개발 또는 희귀질환 치료제에 대해서는 예외적으로 참여를 고려할 수 있다.

2) Prescription Drug User Fee Act

- FDA는 대상 선정 시 (1) 제품 신속 개발의 임상적 편익, (2) 제품의 신규성, (3) 제품 또는 제조과정의 복잡성, (4) 스폰서의 전반적 제조 경험, (5) 특별한 제품 유형 또는 제조과정에서 스폰서의 경험 등을 고려할 것이다.
 - FDA는 또 경험이 적은 스폰서에 대해서는 추가적인 고려도 할 것이다.
 - FDA는 파일럿을 통해 다양한 경험과 교훈을 얻기 위해 제품 유형, 스폰서, 치료 적응증의 균형과 다양성을 추구하고자 한다.
- 신청서 검토는 분기 단위로 이루어질 계획이며, 참여 신청서 접수 후 180일 내에 FDA가 스폰서에게 개별 통보할 것이다. 이후 FDA는 공개 워크숍을 개최하고, CDRP를 통한 경험에 초점을 맞추어 전략을 발표할 계획이다.

출처

FDA. (2023. 9. 11.). Chemistry, Manufacturing, and Controls Development and Readiness Pilot (CDRP) Program.

<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/chemistry-manufacturing-and-controls-development-and-readiness-pilot-cdrp-program> (2023. 9. 13. 인출)

Federal Register. (2023. 9. 11.). Chemistry, Manufacturing, and Controls Development and Readiness Pilot Program: Program Announcement.

<https://www.federalregister.gov/documents/2023/09/11/2023-19502/chemistry-manufacturing-and-controls-development-and-readiness-pilot-program-program-announcement> (2023. 9. 13. 인출)

◇ 적절하고 잘 통제된 하나의 임상연구에서 확증적 근거에 관한 가이드언스 발표

- 2023년 9월 19일 FDA는 적절하고 잘 통제된 하나의 임상연구에서 효과성의 상당한 근거와 확증적 근거에 관한 가이드언스 초안 「Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence」를 발표하였다.
 - FDA의 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)와 CBER(Center for Biologics Evaluation and Research), OCE(Oncology Center of Excellence)가 함께 이 가이드언스를 발표하였다.
 - 이 가이드언스는 2019년 발표된 가이드언스 초안 「Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products」를 보완하는 것으로서, 적절하고 잘 통제된 하나의 임상연구 결과를 입증하기 위하여 한 개 또는 그 이상의 소스(임상 데이터, 동물 데이터 등)로부터 도출된 데이터를 사용하는 것에 관하여 상세한 내용을 다룬다.
- 이 가이드언스는 한 개의 적절하고 잘 통제된 임상시험과 확증적 근거가 약물 유효성의 상당한 근거를 주장하기에 충분한지 여부를 평가할 때 고려할 요소를 기술하고 있다. 그리고 확증적 근거로 간주될 수 있는 데이터 유형의 예시를 제공한다.
- 가이드언스에서 FDA는 수용 가능한 확증적 근거의 7개 유형을 제시하였다.³⁾
 - 연관 적응증에서 온 임상적 근거 (Clinical evidence from a related indication)
 - 기전 또는 약력학 근거 (Mechanistic or pharmacodynamics evidence)
 - 적절한 동물 모델에서 온 근거 (Evidence from a relevant animal model) *
 - 동일한 약리학적 그룹의 다른 약물에서 온 근거 (Evidence from other members of the same pharmacologic class)
 - 자연사 관련 근거 (Natural history evidence)

3) * 표시는 2019년 가이드언스 대비 2023년 가이드언스에서 추가된 근거이다. 또한 FDA는 이 목록이 완전한 것은 아니며, 확증적 근거와 적절하고 잘 통제된 임상연구가 효과성의 상당한 근거가 되는지는 각 허가신청 건별로 결정된다고 하였다.

- 실사용 자료/근거 (Real-world data/evidence) *
- 임상시험용 의약품의 동정적 사용에서 온 근거 (Evidence from expanded access use of an investigational drug) *
- 가이드선에서는 확증적 근거의 양적, 질적 측면 모두 중요한 고려사항이라고 하였다.
- 효과성의 상당한 근거라고 결론을 내리기 위해서는, 고도로 설득력 있는 적절하고 잘 통제된 임상연구는 양적으로 충분하지 않은 확증적 근거로도 뒷받침될 수 있고, 설득력이 다소 낮은 적절하고 잘 통제된 임상연구는 양적으로 충분한 강력한 확증적 근거를 필요로 할 것이다.

출처

FDA. (2023. 9. 19.). Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence_Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/172166/download> (2023. 10. 10. 인출)

◇ 의약품 개발 과정의 사전상담(formal meeting) 유형 추가

- 2023년 9월 22일 FDA는 FDA와 스폰서 또는 허가신청자 간의 사전상담(formal meeting)에서 새로운 두 개 유형을 추가하는 가이드스 「Formal Meeting Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA⁴⁾ Products」를 발표하였다.
 - 이 가이드스는 2017년 12월 발표된 버전의 가이드스를 교체하는 것이다.
- 사전상담(formal meeting)은 스폰서 또는 허가신청자가 요청하는 모든 미팅으로서 대면 미팅, 가상 대면 미팅(비디오 컨퍼런스), 텔레컨퍼런스(teleconference), 서면 답변(written response only, WRO)을 포함한다.
 - 사전상담은 CDER(Center for Drug Evaluation and Research) 또는 CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)가 규제하는 의약품 또는 생물학의약품의 개발, 심사에 관련된 것이며, 제네릭이나 바이오시밀러에는 적용되지 않는다.
- 새로 추가되는 사전상담의 첫 번째 유형은 Type D 미팅이다.
 - Type D 미팅은, 개발 프로그램을 진행하는 데 중요한 피드백을 시의적절하게 제공하기 위하여 의사결정의 핵심 지점에서 논의하기 위한 것으로 좁은 영역의 이슈에 초점을 맞춘 미팅이다.
 - Type D 미팅은 주로 한 개 이슈를 다루며 두 개 이상의 이슈를 다루지 않는다. 만일 여러 개의 이슈에 초점을 두거나 한 개의 이슈라도 여러 개의 질문을 포함하는 복잡한 문제를 다룬다면 Type C 미팅을 요청해야 한다.
- 새로 추가되는 사전상담의 두 번째 유형은 INTERACT⁵⁾ 미팅이다.
 - INTERACT 미팅은 의약품 개발 초기(예. IND 신청 전 또는 pre-IND 미팅 전)에 독특한 어려움을 발생시키는, 새로운 물질 또는 개발 프로그램을 위한 상담이다.
 - INTERACT 미팅은 IND를 가능하게 하는 활동을 촉진하는 것을 목적으로 하며, 주로 IND 요구사항에 관련된 이슈를 다룬다(예. 임상시험 계획 승인을 위한 독성 연구, 복합 제조기술 또는 공정, 의약품과 함께 사용하는 혁신 의료기기 개발, 신규접근법(New Approach Methodologies)의 사용 등).

4) Prescription Drug User Fee Act

5) Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CDER and DBER Products

- 이와 같이 새로운 사전상담 유형이 추가되면서, 사전상담은 총 6개 유형-Type A 미팅, Type B 미팅, Type B (end of phase) 미팅, Type C 미팅, Type D 미팅, INTERACT 미팅-으로 구성된다.

출처

FDA. (2023. 9. 22.). Formal Meeting Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products_Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/172311/download> (2023. 9. 25. 인출)

◇ 의약품 승인에서의 RWD 및 RWE 활용에 관한 가이드언스 발표

- 2023년 8월 30일 FDA는 의약품 및 생물약품에 대한 규제 의사결정에서 실사용 자료(Real world data, 이하 RWD) 및 실사용 근거(Real world evidence, 이하 RWE) 활용에 관한 최종 가이드언스를 발표하고, 데이터 수집 및 분석의 투명성, 데이터 접근성, 안전성 모니터링에 대한 권고사항을 제시하였다.
 - 해당 가이드언스 초안은 2021년 12월 발표되었는데, 최종 가이드언스에서는 스폰서가 기존의 전통적인 채널을 통해 데이터를 제출할 수 없는 경우 제3자가 환자 수준 데이터를 기존 규제 경로를 통해 FDA에 제공하는 방법에 대해 추가된 정보를 포함하고 있다.
 - 이 가이드언스는 주로 관찰 코호트 연구나 사례-대조군 연구와 같은 비중재 임상 연구 설계에 중점을 두고 있지만, 임상시험 승인 신청을 위해 수행되는 중재연구에서 RWD를 잠재적으로 활용할 수 있는 범위에 대해서도 개괄하고 있다. 예를 들어, RWD는 무작위 대조 시험의 잠재적 대상자를 식별하거나, 연구를 위한 주평가지표를 선택할 때, 또는 외부 대조군 시험(externally controlled trial)에서 비교군으로 사용될 수 있다.
 - 이 가이드언스는 레지스트리에서 의료 청구자료까지 모든 유형의 RWD에 적용되며 긴급 사용 승인 하에 사용되는 제품에 대한 데이터도 포함한다.
- 데이터 수집 및 분석에 관한 투명성
 - 허가신청을 위해 RWD/RWE를 활용한 비중재 연구를 계획하는 경우, 스폰서는 의약품 개발 초기 단계에 FDA와 논의해야 한다. 연구 수행 전에 제안된 연구 프로토콜 및 통계분석 계획의 초안을 FDA에 제출해야 하며, FDA는 연구의 결과를 적절하게 평가할 수 있도록 특정 결론을 선호하는 방식으로 특정 데이터 소스가 선택되거나 특정 분석이 선택되지 않았음을 확인해야 한다. 사전에 FDA와 공유된 프로토콜 외에 모든 개정 사항에는 날짜 스탬프가 찍혀야 하며 각 변경 사항에 대한 근거가 제공되어야 한다.
 - 스폰서는 비중재 연구에서 특정 데이터 소스를 선택하거나 제외한 이유에 대해 합리적으로 설명할 수 있어야 하며, 최종 선택한 데이터 소스와 연구 설계, 분석 방법이 연구 질문에 어떻게 부합하는지를 설명해야 한다.

- 연구 설계에 대한 투명성 보장을 위해 스폰서는 ClinicalTrials.gov 또는 유럽 약물역학 및 약물감시센터(ENCePP) 웹 페이지 등의 공개 웹사이트에 연구 프로토콜을 게시해야 한다.
- 최종 보고서에서 스폰서는 원 모집단과 연구 집단 환자 특성을 기술해야 하며, 최종 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 두 집단 간의 차이점을 기록해야 한다.
- RWD 접근성
 - 허가신청을 위한 비중재 연구 설계의 초기 단계에서 스폰서는 FDA가 RWD에 어떻게 접근할 수 있는지를 관련 검토 부서와 논의해야 한다.
 - 만약 특정 RWD가 다른 기관에 의해 소유 및 관리되는 경우, 스폰서는 해당 기관과의 계약을 통해 관련 환자 수준 데이터가 FDA에 제공될 수 있도록 해야 한다. 이때 제 3자 제공자가 환자 수준 데이터를 FDA에 제공할 수 있는 경로로는 pre-IND 또는 의약품 마스터 파일(Type V drug master file, DMF)이 있는데, 스폰서는 FDA가 제3자의 pre-IND 또는 DMF에 있는 데이터를 참조할 수 있도록 제3자로부터 승인을 받아 FDA에 제공해야 한다.
- 연구 모니터링과 안전성 보고
 - 비중재 연구에 대한 모니터링의 일환으로 스폰서는 1) RWD가 정확하고 원본 기록과 일치하는지, 2) 사전 계획이나, 프로토콜 및 연구 절차가 준수되었는지, 3) 사전에 지정된 계획과 차이가 있는지 확인하고 이를 문서화해야 한다. 또한 차이가 식별될 경우 필요시 중요도에 따라 이를 즉시 중재해야 한다.
 - 스폰서는 시판 후 보고 요구사항에 따라 비중재 임상연구를 수행하는 동안 확인된 부작용 사례를 보고해야 한다.

출처

FDA. (2023. 8. 30.). Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products: Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/171667/download> (2023. 9. 16. 인출)

◇ 오피오이드 사용 장애(OD) 치료기기의 임상시험에 관한 가이드스 발표

- 2023년 7월 27일 FDA는 오피오이드 사용 장애 치료 목적의 의료기기 임상시험에서 고려할 요인에 대한 가이드스 초안 「Clinical Considerations for Studies of Devices Intended to Treat Opioid Use Disorder – Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff」을 발표하였다.
- 오피오이드 사용장애(opioid use disorder, 이하 OUD)란 “오피오이드 사용의 문제로 인해 임상적으로 중대한 손상이나 고통이 야기되는 것”으로서, 마약성 진통제의 남용 또는 불법 마약 사용에 의한 부작용으로 12개월 이내에 발생한다.
- OUD 치료기기 개발 과정에서 스폰서들은 종종 적절한 치료집단의 구성, 자가 보고 결과 측정의 정확성 확보, 높은 수준의 데이터 누락 비율, 병용 약물 치료로 인한 교란 효과, 치료 효과 지속성 측정과 같은 “복잡한 문제”에 직면해왔는데, 이러한 문제를 해결하기 위해 FDA는 OUD 치료기기 임상 연구에서 고려할 사항에 대한 가이드스 초안을 발표하였다.
- 가이드스 초안에서는 임상시험 디자인 시 고려할 사항으로 다음과 같은 내용을 언급하고 있다.
- **(환자 집단 정의)** 특정한 ‘포함 및 제외 기준’을 활용함으로써 OUD 장치의 효과를 확실히 드러낼 수 있는 치료 모집단을 정확하게 나타내는 것이 중요하다.
- **(임상시험 과정)** 임상시험 과정은 이중맹검 방식으로 이루어져야 한다(참여자의 치료군 배정 여부는 임상시험 참여자, 연구자 또는 평가자 모두 알지 못함).
- **(의약품 사용 기록)** 주요(pivotal) 임상연구에서는 연구 대상 OUD 치료기기로 치료적 개입을 시작하기 전에 OUD 치료를 위해 사용한 약을 포함하여 모든 베이스라인의 약물 사용을 기록해야 한다. 임상시험 동안 환자의 약물 사용이 적절하게 기록되도록 연구자(investigator)는 연구 참여가 시작된 후 각 약물, 용량, 사용 기간, 용량 변경 및 약물 시작 또는 중단을 기록해야 한다.
- **(치료 순응도 평가)** 임상시험 참여자들에게 일기를 쓰도록 요청하고 알약 카운터를 사용하고 독성 검사를 시행함으로써 OUD 치료 순응도를 평가할 수 있다.
- **(측정 및 평가)** 오피오이드 사용에 대한 자가 보고 결과 측정에서 거짓 또는 부정확한 결과가

발생할 수 있으므로 OUD 치료기기 임상연구 시에는 참가자의 자가 보고와 객관적인 확인 조치를 모두 사용하여 오피오이드 사용량을 측정해야 한다.

- OUD는 재발률이 높고 단기간 내 개선이 쉽지 않으므로, OUD 기기 임상시험의 기간은 최소 6개월 이상일 것을 권장한다.
- 해당 가이드스는 또한 연구 참가자 유지 및 데이터 누락 방지 방법, 연구 결과 정보를 기록하는 방법 등에 대해서도 권장사항을 제공하고 있다.

출처

FDA. (2023. 7. 27.). Clinical Considerations for Studies of Devices Intended to Treat Opioid Use Disorder - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/media/170561/download> (2023. 8. 19. 인출)

◇ 세포 및 유전자 치료제의 제조 방법 변경 관리 및 보고에 대한 가이드언스 발표

- 2023년 7월 13일 FDA의 CBER는 세포 및 유전자 치료(Cellular and Gene Therapy, 이하 CGT) 제품의 제조 방법 변경 시 고려할 사항과 새로운 임상시험 승인 신청(INDs) 및 생물의약품 품목 허가 신청(BLA)이 필요한 경우에 대한 가이드언스 「Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products」를 발표하였다.
- 기존의 FDA 가이드언스는 생물의약품에 대한 비교 가능성 연구 및 제조 방법 변경 관리를 다루지만, CGT 제품에 대해서는 다루지 않고 있다. 이에 따라 백신, 박테리오파지 제품, 생곤 치료제(live biotherapeutic products), 이식용 분변 미생물군(fecal microbiota for transplantation, FMT) 제품 및 알레르기 유발 제품 등이 제외되어 있다.
- CGT 제품의 경우 제조 공정이 복잡하므로 제조 방법 변경사항을 적절히 관리하고 평가하는 체계가 특히 중요한데, FDA는 다음과 같은 내용들을 고려할 필요가 있다고 제안한다.
 - **위해 관리(risk management):** CGT 제품의 경우 제품 품질에 대한 위험을 식별하기 어렵고 불확실성이 높아 잠재적 위험을 식별, 평가, 분석 및 완화할 수 있는 체계적인 품질 관리가 중요하다. 제조 방법 변경을 하기 전에 CQA(critical quality attributes)에 대한 허용 범위를 정하고 CPP(critical process parameters)의 적정 범위를 설정할 것이 권장된다. 또한 제조 방법 변경에 따른 위험을 평가할 때는 제품 및 공정에 대한 이해, 방법의 적절성 평가 및 검증, 임상 개발 단계 등의 요소를 고려해야 한다. 만약 BLA 제출 직전에 광범위한 제조 방법 변경이 도입되는 경우라면 포괄적인 비교동등성 연구를 통해 제품 품질에 대한 위험을 신중하게 평가해야 한다.
 - **제품 안정성(stability)과 전달 기기 적합성(delivery device compatibility):** 제조 변경으로 인해 제품 안정성이 부정적인 영향을 받을 수 있는데, 특히 CGT 제품은 보관 및 취급 조건에 민감한 경우가 많으므로 용기 마개 시스템, 제형, 제품 농도 또는 제품 안정성을 철저히 평가해야 한다. 또한 CGT 제품의 제조 방법 변경은 치료제와 전달 기기 간의 적합성에 영향을 미칠 수도 있으므로 필요시 적합성 평가 연구를 수행해야 한다. 제품의 유효기간은 장기간에 걸쳐 얻은 실시간 안정성 데이터를 기반으로 해야 하는데, 만약 제품 개발 후반 단계나 허가 후 제조 방법 변경이 이루어지는 경우 변경 후 제품에 대한 실시간 안정성 데이터를 통해 제품 품질에 대한 부정적인 영향이 없음을 입증해야 하므로 허가 변경이 상당히 지연될 수 있다.

- **비임상연구(nonclinical studies)**: 만약 분석 연구만으로 제조 방법 변경이 CGT 제품 품질에 미치는 영향을 판단하는 데 불충분하다면 비임상 연구를 통해 비교동등성을 입증할 수도 있다.
- **임상연구**: 만약 분석적 연구나 비임상 연구만으로 제조 방법 변경이 안전성(safety)에 미치는 영향을 확실하게 평가하기 어려운 경우, 스폰서는 변경 후 제품의 안전성 평가에 대한 계획을 FDA와 논의하여 새로운 임상 연구를 수행하거나 현재 진행 중인 임상 연구를 보완해야 한다. 비교동등성 연구를 통해 제조 방법 변경이 제품 안전성에 부정적인 영향을 미치지 않지만 제품 효과에 대한 부정적인 영향을 배제하기에는 불충분한 것으로 입증되는 경우, 스폰서는 임상 연구를 통해 변경 후 제품의 효과를 평가해야 한다.
- 제조 방법 변경은 주로 제품 품질을 개선하거나 제품 공급을 확대 혹은 제조 효율성을 개선하기 위해 이루어지는데, 제품의 디자인이나 특성을 근본적으로 변경하여 새로운 제품을 만든 경우에는 별도의 임상시험 승인 신청(INDs)을 해야 한다. 새로운 임상시험 승인 신청(INDs)이 필요한 예로는 아래와 같은 것들이 있다.
 - 세포 제품에서 세포성 출발물질(cellular starting material)의 변경: 예) allogeneic vs autologous donor; adipose-derived cells vs. umbilical cord-derived cells
 - 세포 유형의 변화: CD4+ T 세포에만 의존하는 대신 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 혼합사용
 - 바이러스 벡터의 조직 친화성(tropism) 또는 혈청형(serotype)을 변경하는 바이러스 벡터 캡시드 또는 외피(envelope)를 수정하는 것
 - 이식 유전자의 서열을 변경하거나 키메라 항원 수용체의 세포 내 신호전달 도메인을 변형하는 것과 같은 이식 유전자 추가
- 또한 해당 가이드선은 제조 방법 변경 이후 제품 품질에서 차이가 없음을 입증하기 위해 비교동등성 연구에 어떤 정보가 포함되어야 하는지도 다루고 있다.
 - 스폰서는 제조 변경 후 비교동등성 연구 결과를 생물의약품 허가 신청(BLA) 또는 IND의 공통 기술 문서(CTD) 섹션 3.2.S.2.6 또는 3.2.P.2.3에 제출해야 한다.
 - FDA는 스폰서에게 제조 방법 변경이 제품 품질에 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해 ICH(International Council for Harmonization) Q9 지침을 참조하도록 권고하고 있다.

- CGT 제품의 제조 방법 변경의 위험을 평가하는 절차는 다른 유형의 약물에 대한 위험 평가와 유사하며 동일한 도구가 일반적으로 적용될 수 있다.
- 비교 동등성 연구 결과에는 변경 전·후 제품이 서로 동등한지 확인하기 위해 과거 제조 데이터를 포함하여 전체 비교 가능성 데이터를 평가한 내용이 포함되어야 하며, IND 또는 BLA에 제출할 때 제조업체는 제출 내용, 제안된 변경 설명, 제안된 변경에 대한 근거 및 변경 구현 일정을 설명하는 커버 레터를 제출해야 한다.
- FDA는 특히 이러한 제조 방법 변경이 제품 라이프사이클 후반에 이루어지는 경우, 스폰서가 CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)와 미리 논의할 것을 권장한다.

■ 출처

FDA. (2023. 7. 13.). Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products – draft Guidance for industry.
<https://www.fda.gov/media/170198/download> (2023. 8. 19. 인출)

◇ 바이오시밀러 허가 변경의 유형에 대한 가이드언스 발표

- FDA는 2023년 8월 10일 바이오시밀러 허가 변경 유형과 신청 절차에 관한 가이드언스 초안 「Classification Categories for Certain Supplements Under BsUFA III – Guidance for Industry」를 발표하였다.
 - 이 가이드언스는 2021년 9월에 발표된 BsUFA III(Biosimilar User Fee Amendments of 2022) 약정 서한에 따라 허가 변경의 6가지 유형과 심사의 성과 목표에 대해 다루고 있다.
 - FDA는 이러한 허가 변경 유형 안내를 통해 바이오시밀러 제품 심사 프로그램 전반에 걸쳐 효율적인 운영뿐만 아니라 과학적 조정의 효과성 및 검토 일관성을 보장할 수 있을 것으로 기대하고 있다.
- FDA의 바이오시밀러 허가변경의 유형은 아래와 같다.
 - 카테고리 A(safety information): 바이오시밀러(또는 상호 교환 가능한 바이오시밀러 제품)에 대해 "안전성 라벨링의 수정 혹은 업데이트"가 필요할 때 해당
 - 카테고리 B(additional indication without new data set): 초기 허가신청 당시 참조제품의 시장독점(orphan or pediatric exclusivity) 기간이 남아있어 포함되지 못했다가 이후 독점기간 만료로 새로운 적응증이 추가될 경우 해당(이전에 제출한 데이터의 활용이 가능)
 - 카테고리 C(removal of indication): 기존에 허가받은 적응증 삭제
 - 카테고리 D(additional indication with new data sets): 효능 데이터 이외의 새로운 데이터(주로 물리적, 화학적, 생물학적 기능검사를 통해 확보된 in vitro 실험 데이터)를 토대로 새로운 적응증을 추가하고자 하는 경우에 해당
 - 카테고리 E(additional indication with efficacy data sets): 새로운 효능 데이터 제출을 통해 참조제품의 적응증 추가가 이루어졌고, 이를 토대로 바이오시밀러의 적응증을 추가하고자 할 경우 해당
 - 카테고리 F(initial determination of interchangeability): 참조제품과의 상호 교환가능성(interchangeability)을 입증하고자 할 때 해당(비교임상연구 결과 등 제출)

- 유형별 심사 기간
 - 허가 변경 유형별로 심사 기간은 상이하며, BSUFA III 성과 목표에 따라 카테고리 A 제출물은 제출 후 3개월 이내에, 카테고리 B 및 카테고리 C는 4개월 이내에, 카테고리 D는 6개월 이내에, 카테고리 E 및 카테고리 F는 초기 제출의 경우 10개월 이내에 검토된다.
 - 안전성 라벨 변경에 대한 허가 변경 자료는 새로운 유효성 데이터 제출과 관련된 허가 변경 자료보다 더 짧은 시간 내에 검토된다.

■ 출처

FDA. (2023. 8. 19.). Classification Categories for Certain Supplements Under BsUFA III - Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/170906/download> (2023. 8. 19. 인출)

◇ FDA, 허가 후 품질관리에 대한 EMA와의 공동 평가 파일럿 완료

- FDA는 2023년 7월 28일 항암제 제품의 허가 후 품질관리에 대해 처음으로 EMA(European Medicines Agency)와 공동 평가하는(collaborative assessment) 파일럿 프로그램을 성공적으로 완료하였다고 발표했다.
- 이 파일럿 프로그램에서 스폰서는 FDA와 EMA 모두에 기 허가받은 항암제의 새로운 제조 및 품질관리 시설(site)을 추가하고자 하였고, FDA와 EMA는 이를 공동으로 심사하고 승인하였다.
- FDA는 파일럿을 통해 EMA와의 공동평가팀이 긍정적이고 생산적인 경험을 하였으며, 변경 신청자에게 매우 조화된(highly aligned) 정보 요청과 의견을 제시하였다고 했다.
- FDA는 변경 평가 기한(4개월) 내에 지연 없이 변경을 승인했으며, EMA도 동일한 날짜에 변경을 승인하였다.
- 이 파일럿 프로그램은 ICMRA⁶⁾가 주관하는 공동 심사 파일럿 프로그램의 하나로서, FDA와 EMA가 참여하였고 일본 PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)가 참관하였다.
- ICMRA는 여러 국가에 판매하는 의약품의 제조 및 품질관리를 규제기관이 효율적으로 평가하여 환자에 필수적인 의약품의 안정적 공급을 촉진하고자 2020년 11월 ICMRA PQKMS⁷⁾ 프로젝트를 착수하였다.
- ICMRA는 이 프로젝트의 일환으로 2022년 두 개의 파일럿 프로그램을 개시하고 참여할 기업을 모집하였다.
- 첫 번째 파일럿은 허가 후 CMC 변경에 대한 공동 평가(collaborative assessment)이며 여러 개의 제안서가 채택되었다. 이번에 FDA와 EMA가 완료한 것이 그 중 하나이고, 그 외에 생물약품의 품질관리시설 이전, 새로운 원료의약품 제조시설 추가, 새로운 완제의약품 제조시설 추가 등이 있다.

6) ICMRA: International Coalition of Medicines Regulatory Authorities

7) PQKMS: Pharmaceutical Quality Knowledge Management System

- 두 번째 파일럿은 제조시설에 대한 하이브리드 조사(hybrid inspection)이며, 두 개의 제안서가 채택되었다. 하이브리드 조사에 참여하는 규제기관 중 한 기관은 현장실사를 하고, 나머지 다른 기관은 같은 시각에 원격으로 참여하게 된다. 이 파일럿을 통해 최적의 가상 플랫폼과 정보기술이 무엇인지를 찾아내고자 한다.
- ICMRA의 파일럿 프로그램은 2024년 초까지 완료될 예정이다.

■ 출처

- FDA. (2023. 7. 28.). CDER Collaborates with Global Regulators on Pharmaceutical Quality Assessment and Inspections.
https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-collaborates-global-regulators-pharmaceutical-quality-assessments-and-inspections?utm_medium=email&utm_source=govdelivery (2023. 8. 18. 인출)
- Eglovitch, J. (2023. 7. 28.). FDA announces completion of first joint assessment with EMA in ICMRA pilot. RAPS.

◇ 심장 박동을 늦출 수 있는 일부 심장약물의 라벨링에 대한 가이드언스 발표

- 2023년 8월 8일 FDA는 심실부정맥(Torsade de point, TdP)의 위험을 증가시키고 결국 잠재적으로 돌연사를 유발할 수 있는 특정 심장 약물에 대해 QTc 간격 연장에 대한 라벨링 정보를 포함하도록 권장하는 가이드언스 초안 「QTc Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling – Guidance for industry」를 발표했다.
- 부정맥 예방을 위해 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 및 코르티코스테로이드와 같은 약물을 처방받은 환자에서 지연된 심장 재분극의 문제가 나타날 수 있는데, 이에 대해 FDA는 업체에게 QTc 간격 연장 관련 정보를 표시할 것을 권장하였다.
 - 업체는 환자가 고려해야 할 위험을 알 수 있도록 QTc 간격에 대한 임상데이터 정보를 라벨링에 포함할 것이 권고된다.
 - 이는 부정맥 약물 개발 초기에 심장 재분극에 대해 제품을 평가하도록 요청한 ICH(International Council for Harmonization)의 권고사항과도 궤를 같이 한다.
- 또한 FDA는 약물 개발 중 TdP 에피소드를 감지하지 못했다고 해서 부정맥 유발 위험의 가능성을 무시해서는 안된다고 지적한다.
- QTc 간격 데이터를 얻기 위해 기존 방식의 TQT(Thorough QT/QTc study) 연구를 수행하지 못할 경우, 스폰서는 시판허가 신청서를 제출하기 전에 기관과 문제를 논의함으로써 대안을 모색해야 한다.

출처

FDA. (2023. 8. 8.). QTc Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling – Guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/170814/download> (2023. 8. 22. 인출)

◇ FDA OCE의 Crowdsourcing Initiative 실시 결과 발표

- 2023년 8월 FDA OCE(Oncology Center of Excellence)는 2021년 센터에서 이행한 Crowdsourcing initiative의 결과를 <Clinical Cancer Research>에 발표하였다.
- FDA는 규제심사 과정에서 기업들이 제출한 환자 단위의 임상시험 데이터를 다량 보유하고 있으며, 이 데이터를 풀링하여 연구를 수행할 수 있다. OCE는 이러한 풀링 데이터를 이용하여 2018~2021년까지 항암제에 관하여 58건의 연구를 발표하였다(표 1).

[표 1] FDA OCE가 풀링 데이터를 이용하여 발표한 논문 예시

주제	논문 제목
임상연구에서 소외된 그룹과 특수 인구집단에 대한 연구	Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: an FDA pooled analysis
	Survival of ethnic and racial minority patients with multiple myeloma treated with newer medications
임상적, 병리적 및 유전적 하위 그룹에 대한 연구	CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis
	Prognostic value of the lung immune prognostic index for patients treated for metastatic non-small cell lung cancer
연구 평가지표(endpoints) 간의 관계 탐색	Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small cell lung cancer
	Comparison of iRECIST versus RECIST V.1.1 in patients treated with an anti-PD-1 or PD-L1 antibody: pooled FDA analysis
안전성, 유효성에 대한 깊은 이해	An FDA pooled analysis of patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression
	Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody
외부 대조군의 사용 탐색	A Food and Drug Administration analysis of survival outcomes comparing the adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial with an external control from historical clinical trials

자료: Schneider, J. A., et al. (2023)의 Table 1.

- FDA는 외부의 전문가들로부터 이러한 풀링 데이터를 활용한 연구(pooled analyses) 주제 아이디어를 수집하고자 2021년 3월~8월까지 외부 crowdsourcing 파일럿을 실시하였으며, OCE는 그러한 파일럿의 하나로 Crowdsourcing initiative를 실시하여 2021년 5월 18일부터 2021년 6월 14일까지 외부의 아이디어를 수집하였다.
- OCE는 Crowdsourcing initiative에서 총 20명으로부터 29개의 연구주제를 제안받았다.
 - 아이디어 제안자 20명 중 18명이 산업계였고, 13명이 임상연구자였다.
 - 제안된 연구주제 29개 중 18개는 OCE가 이니셔티브에서 밝힌 과학적 관심 영역에 해당하는 주제였다.

OCE의 과학적 관심 영역

- 세포/유전자 및 개인 맞춤형 신항원 기반 암 치료제
- 항암제 임상시험에서 건강 형평성과 특수 인구집단
- 면역항암제
- 환자 중심 항암제 개발
- 종양학 치료의 안전성
- 소아암
- 정밀 종양학
- 희귀 암
- 종양학 임상시험 설계, 평가변수, 통계적 방법론

출처

Schneider, J. A., Eckstein, J., Goldberg, K. B., Ascione, M. C., Balley, T., Taylor, K., et al. (2023). FDA Oncology Center of Excellence crowdsourcing initiative: outreach to the scientific community to identify research questions for pooled analyses of oncology clinical trial data. *Clinical Cancer Research*, 29(16): 2964-2972.

◇ FDA Guidance (2023. 8. ~ 2023. 10.)

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Communications From Firms to Health Care Providers Regarding Scientific Information on Unapproved Uses of Approved/Cleared Medical Products Questions and Answers	10/24	Administrative / Procedural	Draft
Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry	10/19	Vaccines	Final
Voluntary Consensus Standards Recognition Program for Regenerative Medicine Therapies: Guidance for Industry	10/19	Tissue	Final
Enforcement Policy for Non-Invasive Remote Monitoring Devices Used to Support Patient Monitoring: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	10/19	Premarket, 510(k), Labeling	Final
Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products	10/17	Clinical – Medical	Final
Diabetic Foot Infections: Developing Drugs for Treatment	10/17	Clinical – Antimicrobial	Draft
Compliance Policy Regarding Blood and Blood Component Donation Suitability, Donor Eligibility and Source Plasma Quarantine Hold Requirements: Guidance for Industry	10/17	Blood Products	Final
Policy for Testing of Alcohol (Ethanol) and Isopropyl Alcohol for Methanol: Guidance for Industry	10/17	Current Good Manufacturing Practice (CGMP)	Final
Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products	10/13	Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC), Pharmaceutical Quality	Draft
Investigational COVID-19 Convalescent Plasma: Guidance for Industry	10/13	Blood Products	Final
Data Standards Catalog	10/12		Final

미국 의약품 규제 동향 브리프

제11호 2023. 10.

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Submission of Premarket Notifications for Magnetic Resonance Diagnostic Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	10/10	Premarket, 510(k), Radiological Health, Radiology	Final
Testing and Labeling Medical Devices for Safety in the Magnetic Resonance (MR) Environment: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	10/10	Premarket, Labeling, Safety – Issues, Errors, and Problems	Final
Stimulant Use Disorders: Developing Drugs for Treatment	10/05	Clinical – Medical	Draft
Human Prescription Drug and Biological Products--Labeling for Dosing Based on Weight or Body Surface Area for Ready-to-Use Containers--“Dose Banding”	10/02	Labeling	Final
Electronic Submission Template for Medical Device 510(k) Submissions: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	10/02		Final
Antimicrobial Susceptibility Test (AST) System Devices – Updating Breakpoints in Device Labeling: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/29	Antimicrobial Resistance	Final
Technical Considerations for Medical Devices with Physiologic Closed-Loop Control Technology: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/29	Premarket, Combination Products, Clinical – Medical, Digital Health	Final
Electronic Submission Template for Medical Device De Novo Requests: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/29	Premarket, Electronic Submissions	Draft
Graft-versus-Host Diseases: Developing Drugs, Biological Products, and Certain Devices for Prevention or Treatment	09/28		Draft
Cybersecurity in Medical Devices: Quality System Considerations and Content of Premarket Submissions: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/27	Premarket, Digital Health	Final

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Alternative Tools: Assessing Drug Manufacturing Facilities Identified in Pending Applications	09/22	Current Good Manufacturing Practice (CGMP), Pharmaceutical Quality	Draft
Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products	09/22	Administrative / Procedural	Draft
Considerations for the Conduct of Clinical Trials of Medical Products During Major Disruptions Due to Disasters and Public Health Emergencies	09/21	Emergencies	Final
Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness Based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence	09/19	Clinical – Medical	Draft
Regulatory Considerations for Prescription Drug Use-Related Software	09/19	Labeling	Draft
Labeling for Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products	09/18	Biosimilars	Draft
Biosimilarity and Interchangeability: Additional Draft Q&As on Biosimilar Development and the BPCI Act (Revision 1): Draft Guidance for Industry	09/18	Biosimilars, Prescription Drugs	Draft
Annual Status Report Information and Other Submissions for Postmarketing Requirements and Commitments: Using Forms FDA 3988 and FDA 3989 Guidance for Industry: Guidance for Industry	09/15		Final
Fostering Medical Device Improvement: FDA Activities and Engagement with the Voluntary Improvement Program: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/15	Postmarket, Current Good Manufacturing Practice (CGMP)	Final
Medical Devices with Indications Associated with Weight Loss – Clinical Study and Benefit–Risk Considerations: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/15	Premarket, Gastroenterology –Urology	Draft
Medical Devices with Indications Associated with Weight Loss – Non–Clinical Recommendations: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/15	Premarket, Gastroenterology –Urology	Draft
Breakthrough Devices Program: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/14		Final

미국 의약품 규제 동향 브리프

제11호 2023. 10.

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products	09/11	Clinical – Pharmacology	Draft
Institutional Review Board (IRB) Review of Individual Patient Expanded Access Submissions for Investigational Drugs and Biological Products: Guidance for IRBs and Clinical Investigators	09/11	Good Clinical Practice (GCP)	Final
Endogenous Cushing’s Syndrome: Developing Drugs for Treatment	09/08	Clinical – Medical	Draft
Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process" : Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/08	Premarket, 510(k), Premarket Approval (PMA), Investigational Device Exemption (IDE), HUD/HDE, Safety – Issues, Errors, and Problems	Final
Application of Human Factors Engineering Principles for Combination Products: Questions and Answers: Guidance for Industry and FDA Staff	09/07	Combination Products	Final
Best Practices for Selecting a Predicate Device to Support a Premarket Notification [510(k)] Submission: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/07	Premarket, 510(k)	Draft
Evidentiary Expectations for 510(k) Implant Devices: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/07	Premarket, 510(k)	Draft
Recommendations for the Use of Clinical Data in Premarket Notification [510(k)] Submissions: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/07	Premarket, 510(k)	Draft
DSCSA Standards for the Interoperable Exchange of Information for Tracing of Certain Human, Finished, Prescription Drugs Guidance for Industry	09/06	Administrative / Procedural	Final
Post-Warning Letter Meetings Under GDUFA	09/05	Generic Drugs	Draft

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease Caused by Mycobacterium avium Complex: Developing Drugs for Treatment : Guidance for Industry	09/05	Clinical – Antimicrobial	Final
Enforcement Policy for Face Masks and Barrier Face Coverings During the Coronavirus Disease (COVID-19) Public Health Emergency : Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	09/05	Premarket, Labeling	Final
Wholesale Distributor Verification Requirement for Saleable Returned Drug Product and Dispenser Verification Requirements When Investigating a Suspect or Illegitimate Product—Compliance Policies	09/01	Administrative / Procedural	Final
Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products: Guidance for Industry	08/30	Real World Data / Real World Evidence (RWD/RWE) , Clinical – Medical	Final
Enhanced Drug Distribution Security at the Package Level Under the Drug Supply Chain Security Act: Guidance for Industry	08/30	Administrative / Procedural	Final
Enhanced Drug Distribution Security Requirements Under Section 582(g)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act--Compliance Policies	08/28	Administrative / Procedural	Final
Informed Consent: Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors	08/15	Good Clinical Practice (GCP)	Final
Classification Categories for Certain Supplements Under BsUFA III	08/11	Biosimilars	Draft
Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products Guidance for Industry	08/11	Administrative / Procedural, Biosimilars	Draft
Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	08/11	Premarket, Digital Health	Final
Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products	08/10	Clinical – Medical	Draft
QTc Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling: Draft Guidance for Industry	08/08	Labeling	Draft

Guidance	Issue date	Topic	Guidance Status
Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities	08/07	Pharmacology /Toxicology	Final
Waivers, Exceptions, and Exemptions from the Requirements of Section 582 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	08/04	Administrative / Procedural	Final
PDUFA Waivers, Reductions, and Refunds for Fixed-Combinations and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals under PEPFAR	08/03	User Fees	Draft
Fixed-Combinations and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment or Prevention of Human Immunodeficiency Virus-One Under the President's Emergency Plan for Acquired Immunodeficiency Syndrome Relief	08/01	Administrative / Procedural	Draft

◇ MAPP(Manual of Policies & Procedures) (2023. 8. ~ 2023. 10.)

Title	Date Posted	Category
Student Volunteer Employment Program (SVEP)	10/05	Staff Resources and Services
Effect of Failure to Pay BsUFA Fees	10/05	Staff Resources and Services
Responsibilities for the Assessment of In Vitro Testing for Oral Drug Products Administered Via Enteral Feeding Tube	08/31	Regulatory Review and Scientific Policies
Using Four-Part Harmony in Quality-Related Assessment Communications	08/25	Regulatory Review and Scientific Policies

제11호

미국 의약품 규제

동향브리프

2023년 10월

미국 의약품 규제 동향 브리프

발행일 2023년 10월

작성자 <의료제품 안전관리를 위한 주요국의 규제 산업 동향 분석 연구> 연구팀

한국보건사회연구원 박실비아, 박은자, 정연, 이나경

성균관대학교 이상원

연세대학교 한은아

발행처 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품연구과



[공직자 부조리 및 공익신고 안내] **신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고" > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통" 신고센터 > 부패 공익신고 상담" 코너