

Correspondence to:

Ju-Young Shin
School of Pharmacy, Sungkyunkwan
University, 2066 Seobu-ro,
Jangan-gu, Suwon 16419, Korea
Tel: +82-31-290-7702
Fax: +82-31-292-8800
E-mail: shin.jy@skku.edu

Received: March 6, 2024
Revised: March 15, 2024
Accepted: March 16, 2024

Gene Therapy Products in Advanced Therapy Medicinal Products: Comparative Mechanism and Safety Study by Product

JuEun Park¹, DaHyun Park¹, SeoHyun Kim¹, Sun-Young Jung²
and Ju-Young Shin^{1,3,4}

¹School of Pharmacy, Sungkyunkwan University (SKKU), Suwon, Korea

²College of Pharmacy, Chung-Ang University (CAU), Seoul, Korea

³Department of Biohealth Regulatory Science, Sungkyunkwan University (SKKU), Suwon, Korea

⁴Department of Clinical Study Design & Evaluation, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University (SKKU), Seoul, Korea

첨단바이오횰약품에서의 유전자치료제: 제품별 기전 및 안전성 비교

박주은¹, 박다현¹, 김서현¹, 정선영², 신주영^{1,3,4}

¹성균관대학교 약학대학, ²중앙대학교 약학대학, ³성균관대학교 바이오헬스규제과학과, ⁴삼성융합의과학원 임상연구설계평가학과

Abstract

Globally, advanced therapy medicinal products (ATMP) such as stem cell therapies and gene therapies have become the focal point of the pharmaceutical market. In response to this trend, Korea, like the United States and Europe, has established various regulations and systems pertaining to ATMP. The Ministry of Food and Drug Safety enacted the 'Act on the Safety and Support of Advanced Regenerative Medicine and Advanced Therapy Medicinal Products,' restructuring the existing approval system from one centered around synthetic drugs and conventional biopharmaceuticals to one tailored to the characteristics of ATMP. While this regulatory framework allows for consideration of the unique attributes of ATMP, standardized safety measures specific to each product category are currently lacking. To address this gap, we provided foundational data for the safety and effective management of ATMP. This was accomplished by comparing and analyzing the mechanisms of gene therapy products, which are central to ATMP. Additionally, we conducted an analysis of indications and potential adverse events. Based on our research, we anticipate that our study will serve as foundational data for the safety and effective management of gene therapy. (PeRM 2024;16:11-17)

Key Words: Long term follow-up; Advanced therapy medicinal products; Gene therapy

Copyright © Korean Society for
Pharmacoepidemiology and Risk
Management



This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

첨단바이오횰약품은 생물의약품의 하위 분류로, 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학 제제, 첨단 바이오 융 복합 제제 등을 포함하는 의약품이다.¹⁾ 희귀·난치 질환 환자에게 혁신적인 의료 패러다임을 제공하고 있는 첨단바이오횰약품의 시장은 계속해서 확대될 것으로 예상된다. 전 세계적으로는 2017년 230억 달러에서 2026년에는 2,140억 달러 규모로 성장할 것으로 예측되며, 연평균 22.2%의 성장률을 기록할 것으로 전망된다.²⁾ 이러한 급격한 성장에 따라, 첨단바이오횰약품 분야에 적합한 규제 및 지원 체계의 신속한 구축이 요구된다. 신약 개발 과정에서는 임상시험에서 확인되지 않은 중대한 이상사례가 초기에 발견되기 어려워 국내외 문헌 자료를 활용하여 잠재적인 안전성 자료나 이상사례 발생에 대한 실마리 정보를 확보하는 것이 중요하다. 첨단바이오횰약품의 특성상, 살아있는 세포, 유전자, 조직 등 결합 형태로, 체내에 장기간 머무르는 경향이 있다. 이에 따라 체내에서 이상사례가 발현되는 데에는 시간이 오래 걸릴 수 있으므로, 장기적인 추적조사 및 차별화된 안전 조치 기준을 마련하는 것이 더욱 중요하다.^{3,4)}

미국의 FDA는 첨단바이오횰약품 및 재생의료 분야의 규제를 개선하여 안전한 치료제가 환자들에게 신속하게 제공되는 것을 목표로 21세기 치유법을 도입하였다. 이러한 변화는 장기추적 조사의 필요성을 강조하여, HCT/Ps (Human Cell, Tissue and Cellular and Tissue-Based Products)를 제조 및 공정하는 기업에 이력 추적 의무를 부여한다. 또한, 치료제의 시판 후에는 유전자치료제의 지연성 부작용에 대한 장기적인 안전성 모니터링을 강조하며, FDA 지침에 따라 제조업체에서 약물감시계획(Pharmacovigilance plan, PVP)을 제출하도록 권고되고 있다. 유럽 EMA의 약물감시 위험 평가 위원회(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)는 허가 후 안전성 연구(Post-Authorization Safety Studies, PASS)를 수행하여 의약품의 안전성을 지속해서 평가하고 있다. 첨단 치료 의약품(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)의 복잡성과 이질성을 고려하여, 전통적인 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)과의 간극을 줄이기 위해 유럽 위원회는 'Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products'를 개발하였다.

해외에서 첨단바이오횰약품의 특성을 고려한 법규 및 규제의 도입에 따라 국내에서도 '첨단재생의료 및 첨단바이오횰약품 안전 및 지원에 관한 법률'이 제정되어, 기존의 합성약품 및 전통 바이오의약품 중심으로 구축된 허가 체계가 첨단바이오횰약품 특성에 맞게 재구성되었다. 국내에서는 위해성 관리계획(Risk Management Plan, RMP), 최신 안전성 정보 보고(Development Safety Update Report, DSUR) 등을 포함하는 의약품 안전관리 제도가 운용되고 있다. 특히 위해성관리 계획은 전 주기적 의약품 안전관리를 위해 품목허가 신청 시 제출되며, 시판 전후의 안전성 정보에 대한 분석과 평가를 정기적으로 보고한다. 이러한 규제 체계의 도입을 통해 첨단바이오횰약품의 특성을 고려한 제도를 마련하고 있지만, 유전자치료제와 품목별로 기전 및 적응증을 정리하여 제시된 자료는 아직 부재인 상황이다.

이에 본 연구는 첨단바이오횰약품 중 유전자치료제 제품별로 기전을 비교하고, 적응증과 종류별로 발생 가능한 이상사례를 조사하였다. 이러한 연구는 첨단바이오횰약품의 안전성과 효과적인 관리를 위한 기초 자료를 제공함으로써, 관련 분야의 발전에 기여할 것으로 기대된다.

본론

1. 국내 허가된 유전자치료제 제품별 적응증 및 이상사례

첨단바이오횰약품 유전자치료제는 유전물질의 발현을 조절하기 위해 투여하는 것으로, 이는 유전물질을 포함한 의약품 또는 유전물질이 변형 및 도입된 세포를 함유한 의약품을 의미한다. 이 유전물질은 단독으로

존재하거나 운반체인 벡터라 불리는 운반체에 포함되어 의약품으로 사용된다. 시판 후 안전성 연구(PASS)의 일환으로 수행되는 유전자치료제 관련 장기추적조사는 키메라 항원 수용체 T 세포(Chimeric Antigen Receptor-T, CAR-T) 치료제와 Adeno-associated Virus (AAV) 벡터 기반 유전자 치료제 대상으로 진행된다.

CAR-T 치료제는 환자의 혈액으로부터 T-세포를 채취한 후, 바이러스 벡터를 이용하여 암세포 특이적 항원 수용체로 변환시킨 다음, 다시 환자에게 재투여하는 방식이다.⁵⁾ 이 방법은 혈액암 분야에서 기존 항암제보다 높은 생존율과 반응을 보이며, 재발률이 낮아 많은 관심을 받고 있다. 한편, AAV2 벡터는 rAAV 벡터를 활용한 유전자치료제이다. rAAV 벡터는 다양한 휴면(quiescent) 세포 유형에서 지속적인 도입 유전자 발현을 제공하기 때문에 생체 내 치료 전달에 일반적으로 사용된다.⁶⁾

유전자치료제는 전달한 유전자의 발현이 조절되기 어려우며, 약리 작용이 지연되어 발현될 수 있기 때문에 장기추적조사가 필요하다.⁷⁾ 대부분의 유전자 치료제의 경우 15년의 장기추적조사가 권고되지만, AAV 벡터를 기반으로 하는 유전자 치료제는 일반적으로 잠복기 이후 유전물질의 삽입이나 재활성화의 위험이 낮아 지연된 이상반응의 위험이 낮다(Table 1).⁸⁾ 따라서 다른 유전자치료제보다는 더 짧은 5년의 장기추적조사 기간이 권고된다.⁹⁾

1) CAR-T 치료제

세계적으로 시판 중인 CAR-T 치료제로는 노바티스의 '키리아(Kymriah)', 길리어드의 '예스카타(Yescarta)'와 '테카투스(Tecartus)', BMS의 '브레얀지(Breyanzi)'와 '아베크마(Abecma)', 얀센과 레전드 바이오텍의 '카빅티(Carvykti)' 등이 있다. 이 중 '키리아'와 '카빅티'만 국내 시장에서 허가되었다. 현재 국내 외에서 허가된 모든 CAR-T 제품은 2세대 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR) 조합으로 구성되어 있다. 이들은 항원 결합/막/공동 자극 도메인, 경첩부위, 그리고 T세포 활성화 도메인으로 이루어져 있다.⁵⁾ CAR 유전자 전달 과정에는 각 제품마다 차이가 있다. '키리아', '브레얀지', '아베크마', '카빅티'는 렌티바이러스(lentivirus)를 사용하여 CAR 유전자를 전달하는 반면, '예스카타', '테카투스'는 감마 레트로바이러스(gamma-retrovirus)를 사용한다. '키리아'는 다른 CAR-T 치료제와 다른 경첩부위 및 막 도메인을 포함하며, 공동 자극 도메인으로 CD28 대신 4-1BB 도메인을 포함하고 있다. '아베크마'에는 마우스

Table 1 Long term follow-up obligations based on product-specific mechanisms⁸⁾

	Product/vector type	Genetic modification propensity	Long term follow-up
CAR-T	Gamma retrovirus	Yes	Applicable
	Lentivirus	Yes	Applicable
AAV	Plasmid	No	Not applicable
	RNA	No	Not applicable
	Poxvirus	No	Not applicable
	Adenovirus	No	Not applicable
	Adenovirus-associated virus (AAV)	No	Specific product considerations
	Herpesvirus	No But, latent/reactivable potential	Applicable
	Transposon	Yes	Specific product considerations
	Microorganism vector	No But, residual/reactivable potential	Specific product considerations
	Genome editing product	Yes Induce permanent alterations in host genome	Applicable

CAR-T, chimeric antigen receptor-T.

Table 2 Mechanistic characteristics of domestic and international CAR-T⁵⁾

CAR-T	Product-specific mechanisms
Kymriah	- CAR genes delivered via lentivirus - Unique domain structure: Differs from other CAR-T therapies by incorporating distinct extracellular and transmembrane domains, with 4-1BB domain replacing CD28 as the co-stimulatory domain
Breyanzi	- CAR genes delivered via lentivirus, utilizing CD4+:CD8+ T cell composition
Abecma	- CAR genes delivered via lentivirus targeting B cell maturation antigen (BCMA) - Includes mouse 11D5-3 single-chain variable fragment (scFv)
Carvykti	- CAR genes delivered via lentivirus, targeting BCMA - Includes two linked camelid VHH antigen-binding domains
Yescarta	- CAR genes delivered via gamma-retrovirus
Tecartus	- CAR genes delivered via gamma-retrovirus - Same CAR as Yescarta, but with additional steps in production to remove malignant cells from sulfated hematologic products

CAR, chimeric antigen receptor.

11D5-3 단일체 가변 영역이 포함 되어있고, '카빅티'는 두 개의 연결된 낙타 VHH 항원 결합 도메인을 포함하고 있다. '테카터스'는 예스카타와 동일한 CAR를 사용하지만 생산 과정에서 황산염 혈액학 채취 제품의 악성 세포를 제거하기 위한 추가 단계가 포함된다(Table 2).

국내에서 허가 받은 첫 번째 CAR-T 치료제인 '키리아'는 총 3가지 적응증에 사용된다. 25세 이하의 소아 및 젊은 성인 환자에서의 이식 후 재발 또는 2차 재발 및 이후의 재발 또는 불응성 B세포급성림프성백혈병(B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL), 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성거대B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 그리고 두 가지 이상의 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성림프종(follicular lymphoma, FL)이다.¹⁰⁾

국내에서 두 번째로 허가 받은 CAR-T 치료제인 '카빅티'는 환자의 면역세포 T세포에 B세포 성숙 항원(B cell maturation antigen, BCMA)을 인식할 수 있는 유전정보를 넣어준 후, 해당 T세포를 다시 환자에게 주입하는 형태의 항암제이다. BCMA는 형질 세포 분화 중에 선택적으로 발현되며, 다른 주요 기관에서는 발현하지 않기 때문에 형질 세포 암(다발골수종)을 표적 치료하는 데 이상적이다. 따라서, '카빅티'는 프로테아좀 억제제, 면역조절 제제, 항-CD38 항체를 포함하여 적어도 4가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 치료제로 허가 받았다.¹¹⁾

CAR-T 치료제의 대부분은 감마 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 사용한다. 이러한 바이러스는 통합되거나 잠복기에 이어 재활성화될 가능성이 있기 때문에 CAR-T 치료제에 적합한 장기추적조사가 필요하다. '키리아'는 '첨단재생바이오법 제30조'에 따라 장기추적조사 대상 의약품으로 지정되었다. 이에 따라, 투여일로부터 15년 간 이상사례 현황에 대해 장기추적을 진행하며, 최초로 판매된 날로부터 1년 단위로 식약처에 결과를 보고해야 한다. '카빅티' 또한 국내에서 15년의 장기추적조사 기간을 부여받았다.

CAR-T 치료제의 사용으로 인해 장기적으로 발생하는 이상사례에 대한 데이터는 부족하지만, 일반적으로는 B세포 고갈, 세포 감소증, 감염, 2차 악성종양 등이 보고되고 있다. CAR-T 세포가 표적으로 하는 CD19는 암세포뿐만 아니라 정상 B세포에도 발현되므로, CD19에 대한 CAR-T 세포 치료 후 B 세포 고갈이 지속적으로 발생할 수 있다. 이에 따라 B세포 고갈이 지속해서 발생함에 따라 B세포 부전, 만성 면역결핍 증상을 포함한 저감마혈구글로불린혈증을 유발할 수 있다. 장기추적조사에 의하면, CD19 표적으로 한 CAR-T 세포치료 후 15-22개월 동안 일부 환자에서 임상적으로 유의한 혈구감소증이 발생한 것으로 보고되었다.⁵⁾

또한, CAR-T 치료제는 이식 돌연변이를 일으켜 2차 악성종양을 유발할 가능성이 있다. 이에 FDA는 보다 장기적인 안전성 및 2차 악성 종양 발생 위험 등을 평가하기 위해 15년이라는 기간을 기준으로 추적관찰을 해야 한다고 밝혔다. '김리아'¹²⁾와 '카빅티'⁷⁾ 활용 연구에서 제시된 모니터링이 계획된 이상사례로는 사이토 카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 특발성 혈소판감소증, 마비, 급성 신부전, 새로운 신경학적 및 면역학적 질환, 2차 악성종양 그리고 사망 등이 있다.⁵⁾ FDA는 임상시험 및 시판 후 부작용 등을 통해 '김리아'와 '카빅티' 제품에서 T세포 악성 종양에 대한 보고를 받았으며, 이에 따라 T세포 악성종양의 위험성을 조사하고 규제 조치의 필요성을 평가하고 있다.¹³⁾ 이에 국내 식품의약품안전처는 2차 악성종양의 위험성과 장기적인 안전성 평가를 위한 장기추적 관찰 연구를 시행하고 있다.

2) AAV 벡터

AAV 벡터에 사용되는 adenovirus는 전 세계적으로 임상 개발 중인 유전자치료제의 전달체 중 17.5%를 차지하며, 유전 물질을 세포에 전달하는 바이러스 특이적 성질을 이용한다. AAV 벡터는 13가지 혈청형을 가지고 있으며, 캡시드 단백질 조성에 따라 다양한 조직을 표적으로 한다. 일시적 유전자 발현(transient expression) 특성이 있어 딸세포에 유전자가 전달되지 않는 것이 특징이다. 이러한 특성은 세포 사멸을 유도하는 치료에는 큰 장점이 될 수 있다. 그러나 안정적인 형질도입을 위해 AAV 벡터의 유전자 처리는 숙주의 세포 내 기관에 의존하며, 대상 세포 유전자 삽입이 낮은 빈도로 되는 성질이 있어 유전적 독성을 야기할 수 있다. 일반적이지는 않지만, 새로운 전달물질이나 특이한 불순물의 독성을 평가하기 위해 표준 유전독성 시험이 필요한 경우도 있다. 이러한 경우, 숙주 염색체로의 삽입 여부, 표적 조직이나 표적 장기 외에서의 검출 및 발현, 발현의 지속 여부 등이 확인되어야 하며, 이를 위해서는 생체 외 시험뿐만 아니라 세포 유전학적 시험이 필요하다.¹⁴⁾ rAAV 벡터를 기반으로 하는 가족성 지질단백질 리파제 결핍증(lipoprotein lipase deficiency, LPLD) 치료제인 '글리베라(Glybera)', '럭스터나(Luxturna)', '줄겐스마(Zolgensma)'는 제한된 질병 치료용으로 승인되었으며, 현재까지는 유전독성 사례가 보고되지 않았다. 하지만, FDA의 지침에 따르면, AAV 벡터의 장기 지속성과 이에 대한 임상 경험을 고려하여 임상시험 대상자에 대한 장기추적을 권고한다.⁹⁾

노바티스의 '줄겐스마'는 국내 최초 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 치료제로 허가받았다. '줄겐스마'는 벡터 내에 SMN1 유전자 기능성 대체본을 삽입하여 정맥주사로 체내 운동 신경 세포까지 전달하는 원리를 기반으로 한다. SMN1 유전자 대체본이 환자의 신체에 정상적으로 안착하게 되면, 기존 유전자와 별개로 독립적으로 신체의 운동 신경 세포에서 중요한 SMN 단백질을 생성한다. 이에, '줄겐스마'는 SMN1 유전자에 이중 대립형질 돌연변이가 있는 2세 미만 SMA 환자나 SMN1 돌연변이 유전자를 가지면서 SMN2 유전자 복제 수가 3개 이하인 SMA 환자에게 사용된다.¹⁵⁾ 줄겐스마 사용과 관련한 심각한 이상사례로는 급성 간 손상 및 간 효소 상승(예: 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)) 및 혈소판 수 감소를 포함한다.¹⁶⁾

'럭스터나'가 노바티스의 두 번째 유전자치료제로 국내에 도입되어 유전성 망막질환(inherited retinal dystrophy, IRD)에 사용된다.¹⁷⁾ IRD는 망막 시세포의 구조와 기능을 조절하는 유전자에 돌연변이가 생겨 발생하는 희귀 난치성 질환이다. '럭스터나'는 IRD 환자 중 망막세포가 충분히 기능하고 있는 환자에게 사용할 수 있는 치료제로, 변이된 RPE65 유전자를 대체하는 정상적인 유전자를 복제해 운반체에 삽입한 후, 망막 아래로 주사하여 투여한다. 이는 정상적인 RPE65 유전자 복제본이 환자에게 투여되어 시각 회로를 복구시키는 원리이다. '럭스터나' 활용 연구에서는 주로 백내장, 안압 증가, 안구 통증 등과 같은 안구 관련 질환에 대한 모니터링 필요성을 강조했다(Table 3).¹⁸⁾

Table 3 Potential adverse events by approved therapy products

Classification	Common adverse events ⁸⁾	Specific adverse events
CAR-T	- Death - New incidence of a hematologic disorder - New serious infection - New serious neurologic disorder	(Kymriah, Carvykti) ^{5,7,12)} B-cell depletion, cytopenia, cytokine release syndrome (CRS), hypogammaglobulinemia, hypocytosis, paralysis, acute renal failure
AAV vector	- New secondary malignancies - New incidence of exacerbation of a prior rheumatologic or other autoimmune disorder	(Zolgensma) ¹⁶⁾ Acute liver failure, elevated liver enzymes (e.g., ALT, AST), thrombocytopenia (Luxturna) ¹⁸⁾ Cataract, increased ocular tension, eye pain

재조합 AAV 벡터의 광범위한 사용을 고려할 때, 유전자 전달 후 몇 개월-몇 년이 경과한 시점의 DNA 상태를 이해하는 것이 안전하고 효과적인 구현에 중요하다. ‘글리베라’, ‘줄겐스마’ 및 ‘렉스터나’에 대한 EMA 및 FDA의 공개 문서를 기반으로 한 결과, AAV 벡터 삽입 치료 위험이 상대적으로 낮은 것이 입증되었다.⁶⁾ 또한, 현재까지 인간에서 재조합 AAV 벡터 치료제와 관련된 암 사례가 보고되지 않았다는 점을 고려할 때 악성 종양의 위험은 이론적인 수준이다. 그러나 투여량 및 벡터 디자인을 포함한 기타 요인을 포함하여 모든 세포의 유사분열 가능성은 AAV 삽입 및 돌연변이 유발 가능성에 영향을 줄 수 있으므로, 환자 적응증에 따라 발생할 수 있는 이상사례 모니터링이 필요하다.

결론

현재, ‘첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률’이 제정되어 첨단바이오의약품의 특성을 고려한 제도를 구축하고 있다. 식품의약품안전처는 줄기세포치료제나 유전자치료제와 같은 첨단바이오의약품에 대해 이상사례 발생 여부를 확인해야 한다고 인정했으며, 이에 따라 해당 제품들을 장기추적조사 대상으로 지정하여 장기추적조사를 의무화하였다. 그러나 유전자치료제 품목 별로 다른 안전 조치 기준의 부재로 인해 체계적인 검토가 필요하다. 이를 위해서는 제품별 특성에 맞는 중대한 이상사례 등 안전조치 기준 세부 사항이 필요하다. 또한, 안전성 관리제도와 장기추적조사 간의 연계성을 강화하여 안정적인 체계를 정착시켜야 한다.

본 연구는 허가된 첨단바이오의약품 중 유전자치료제 중심으로 제품의 기전과 국내에 도입된 제품의 적응증과 이상사례에 대해 조사하였다. 공통된 이상사례를 표준화하고, 제품별로 다른 이상사례가 존재하는 것을 고려하여, 더욱 체계적인 장기추적조사를 위해 별도의 이상사례 데이터베이스를 구축하는 것이 중요하다. 이에 따라 본 연구는 사례 분석과 전문가 협의를 통해 첨단바이오의약품 제품 및 적응증에 공통으로 나타날 수 있는 이상사례 변수를 정의하고, 이를 국내 첨단바이오의약품의 장기추적조사체계 수립할 때 적용하는 것을 제안한다. 이를 통해 첨단바이오의약품의 장기적인 안전성 모니터링을 더욱 체계적으로 수행할 수 있을 것으로 기대된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. Ministry of Food and Drug Safety. Advanced therapy medicinal products classification guidebook (Complainant Guidelines). 2020. Available from: <https://www.kobia.kr/bbs/board.php?tbl=data01&mo>

- de=VIEW&num=450. Accessed January 18, 2024.
2. Related Ministries Jointly. Basic plan for advanced regenerative medicine and advanced therapy medicinal products -Advanced Regenerative Bio 2025 Development Strategy-. 2022. Available from: https://www.kobia.kr/bbs/board.php?tbl=notice&mode=VIEW&num=340&category=&findEx=&findType=&findWord=&sort1=&sort2=&page=2&mobile_flag=. Accessed January 18, 2024.
3. Korea Biopharmaceutical Association. Biopharmaceutical industry trends report. December 2022. Available from: <https://www.kobia.kr/bbs/board.php?tbl=notice&mode=VIEW&num=758&>. Accessed March 21, 2024.
4. Shon SG, Kwon KH. Study on significance and limitations of the enactment of the Advanced Regenerative Bio Act. *The Korea Society of Law and Medicine* 2021;22:159-84.
5. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:359-71.
6. Sabatino DE, Bushman FD, Chandler RJ, et al. Evaluating the state of the science for adeno-associated virus integration: An integrated perspective. *Mol Ther* 2022;30:2646-63.
7. US Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) 'Carvykti (ciltacabtagene autoleucl)'. May 18, 2023. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remss/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=412>. Accessed January 23, 2024.
8. Ministry of Food and Drug Safety. Guidelines for long term follow-up of advanced therapy medicinal products: Products subject to long-term follow-up and observing subjects. 2020. Available from: <https://www.kobia.kr/bbs/board.php?tbl=data01&mode=VIEW&num=451>. Accessed January 18, 2024.
9. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. January 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/113768/download>. Accessed January 18, 2024.
10. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated Pharmaceutical Information System 'Kymriah inj.'. March 5, 2021. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cac heSeq=202102042aupdateTs2024-01-27%2014:54:46.0b>. Accessed January 18, 2024.
11. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated Pharmaceutical Information System 'Carvykti injection (ciltacabtagene autoleucl)'. March 16, 2023. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/ CCBBB01/getItemDetailCache cacheSeq=202300950aupdateTs2024-01-27%2014:55:44.0b>. Accessed January 18, 2024.
12. US Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) 'Kymriah (tisagenlecleucl)'. March 27, 2022. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remss/index.cfm?event=indvremssdetails.page&remss=36>. Accessed January 23, 2024.
13. US Food and Drug Administration. Product information 'Kymriah'. May 2022. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucl>. Accessed January 23, 2024.
14. Ministry of Food and Drug Safety. Guidelines for nonclinical evaluation of gene therapy products (Complainant Guidelines). 2017. Available from: <https://www.kobia.kr/bbs/board.php?tbl=data01&mode=VIEW&num=254>. Accessed January 23, 2024.
15. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated Pharmaceutical Information System 'Zolgensma injection'. May 28, 2021. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail Cac he?cacheSeq=202104217aupdateTs2024-02-23%2014:46:57.118126b>. Accessed January 18, 2024.
16. US Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action 'Zolgensma'. May 24, 2019. Available from: <https://www.fda.gov/media/127961/download?attachment>. Accessed January 25, 2024.
17. Ministry of Food and Drug Safety. Integrated Pharmaceutical Information System 'Luxturna injection'. September 9, 2021. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cac heSeq=202106440aupdateTs2024-02-14%2008:10:08.497175b>. Accessed January 18, 2024.
18. US Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action 'Luxturna'. December 18, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/media/110141/download?attachment>. Accessed January 25, 2024.