



BT분야 전문가가 바라본 분야별 동향을 소개합니다.

# BioINpro

BioIN + Professional

## 희귀질환 동향 및 시사점

2020. 9

Vol.79

(주제 2) 국내·외 희귀질환 임상연구 동향



# 국내외 희귀질환 임상연구 동향 및 시사점



양산부산대학교병원 신경과 신진홍

## 1. 서론

우리나라는 2016년 12월 희귀질환 관리법이 시행되었다. 이 법은 희귀질환의 예방, 진료, 연구에 관한 정책을 통해 희귀질환으로 인한 개인과 사회의 부담을 줄이고, 건강 증진 및 복지 향상에 이바지하는 것을 목적으로 한다.

우리나라에서 희귀질환이란 유병인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병 인구를 알 수 없는 질환을 말한다. 이는 2,500명에 1명 이하로 환산되며, 미국의 경우 1,500명, 유럽은 2,000명, 일본은 2,500명에 1명 이하를 희귀질환 기준으로 하고 있다. 우리나라 유병인구가 200명 이하인 경우는 극희귀질환(ultra-rare disease)으로, 진단 노력에도 불구하고 병명을 확정짓지 못하는 경우 상세불명 희귀질환으로 분류한다. 2019년 10월 공고된 희귀질환은 1017종, 환자 수는 27만 명 정도로 추산된다.

증례가 적고 연구가 부족할 수밖에 없는 희귀질환의 특성상 임상적으로나 병리적으로 상세히 규명되지 않은 질환이 많아 정확한 질환 분류와 통계에는 어려움이 있다.

전 세계적으로는 9,000여종의 희귀질환이 보고되어 있으며, 이 중 1/3 이상은 유전자 이상과 연관된 것으로 추산된다.(1) 한 개의 유전자가 여러 개의 질환을 일으키거나, 한 질환이 여러 유전자에 의해 발생하는 경우도 있다. 희귀질환은 각 개별 진단으로는 희귀하나, 희귀질환 전체로는 인구의 5% 가량을 차지하여 적지 않은 유병율을 가진다.

치료법이 있는 희귀질환은 아직 5~10% 정도이지만 희귀의약품 치료제 개발은 매우 활발하며, 정체되어 있는 일반 질환 약품 시장에 비해 성장세가 크다. 미국에서는 1983년 희귀약품법이 제정되어 희귀의약품 개발에 많은 혜택을 주어 연구를 촉진하였고,(2) 일본과 유럽에 이어 우리나라도 2013년부터 개발단계 희귀의약품에 대한 제도적 뒷받침을 시작하였다. 우리나라 임상시험은 지난 10년 동안 비약적인 양적 성장을 이루었고, 신약개발에 있어서도 지속적인 발전을 거듭하고 있는 만큼, 희귀질환에서도 발전 잠재력이 크다.

## 2. 주요 희귀질환 치료제의 개발 상황

### 가. 효소대체치료 (enzyme replacement therapy; ERT)

희귀 유전질환에 있어 가장 잘 알려진 희귀 약품군은 효소대체 치료제이다. 고셔병 치료제로 1991년 태반에서 추출된 세러데이스(Ceredase)가 처음으로 임상 사용 승인되었고, 1994년 CHO 세포로부터 생산된 세레자임(Cerezyme)으로 대체되었다.(3) 우리나라에서는 1998년부터 세레자임이 희귀약품으로 수입되었으나, 2012년 말에야 정식 승인되었다. 고셔병 외에도 파브리병, 뮤코다당증(1형, 2형, 6형), 폼페병에서 효소대체 치료가 개발되었다.

효소대체 치료는 유전자 이상 때문에 결핍된 효소를 외부에서 생합성하여 투여해 주는 것이다. 앞서 언급된 질환들은 리소좀 축적 질환으로, 리소좀 안에서 작용하는 특정 효소가 각 질환마다 결핍되어 있어 대사 전구물질의 축적이 생긴다. 예를 들어, 폼페병에서는 acid alpha-glucosidase (GAA)가 결핍되어 리소좀 안에서 분해되지 못하는 글리코겐이 쌓이면서 공포를 이루고, 이는 골격근과 심근의 변성으로 이어지게 된다.

결핍된 단백질을 주기적으로 보충해 주는 점에서 혈우병의 응고인자 대체요법과 같으나, 리소좀 축적질환의 효소대체요법에서는 투여된 효소가 세포내 리소좀까지 이동해야 효과를 낼 수 있다. 혈액 내로 투여된 효소는 고셔병의 경우 만노스 수용체(mannose receptor)를 통해, 다른 리소좀 축적 질환에서는 만노스 6-인산 수용체(mannose 6-phosphate receptor)를 통해 세포 내로 들어가 리소좀에 전달된다.(4)

효소대체 치료는 결핍된 효소를 계속 보충 투여해 주는 치료이므로 반복투여가 필요하다. 정맥 투여를 해야 하고, 투여 간격이 1~2주로 짧아 불편하며 배양 세포를 이용하여 생물학적 제제를 생산하는 비용도 높은 단점이 있다. 또한 뇌-혈관 장벽을 넘지 못해 중추신경 증상을 치료하지 못한다.

다국적 회사의 효소대체치료제와 함께, 국내 여러 제약회사가 효소대체치료제를 생산하고 있다. GC 녹십자는 뮤코다당증 제2형인 헌터증후군의 치료제인 헌터라제(idursulfase beta)를 생산하고 있다. 이는 2006년 미국에서 승인된 샤이어의 엘라프라제(idursulfase)에 이어 세계 두 번째로 개발된 것으로, 2012년 우리나라에서도 조건부 승인을 받았고, 미국에서도 제2상 임상시험이 진행 중이다. 이미 중남미와 북아프리카 등의 나라에서 판매되고 있으며, 2020년 9월 중국에서도 품목승인을 받았다. 우리나라 환자 수가 80명 정도 인데 비해, 15만 명 중 한 명을 가정하더라도 중국 내 3,000명의 환자가 있을 것으로 예상된다.

이수엠피스는 바이오시밀러로 고셔병 치료제 애브서틴(imiglucerase)과 파브리병 치료제 파바갈(agalsidase beta)의 임상시험을 실시하였으며 각각 2012년과 2013년에 품목허가를 받아 생산하고 있다.

효소대체 치료는 잦은 정맥 투여 및 전달 효율에 있어 지속적인 개선이 이루어지고 있는 분야이다. 사노피와 아미커스는 만노스 잔기의 구조를 개선하여 전달 효율을 높이는 차세대 약물의 임상시험을 진행 중이다. GC 녹십자의 헌터라제는 일본 클리니젠을 통해 뇌실내 투여방식이 연구되고 있는데, 뇌혈관장벽을 우회하여 중추신경계에 효과를 낼 수 있으며 한미약품은 제6형 뮤코다당증에 대해 지속형 효소 대체 치료제를 개발하고 있다.

#### 나. 역배열 핵산 (antisense oligonucleotide)

전령 RNA에 대한 역배열 핵산을 투여하여 해당 염기서열을 이어붙이기 단계에서 차폐 또는 분해를 유도할 수 있다. 세포내 전달이 좋고 생체 내 분해가 적은 여러 가지 핵산 유사체가 개발되어 있으며, 적절한 염기서열을 실험적으로 탐색하기가 편해 진입 장벽이 낮다. RNA 간섭을 이용하면 독성 기능획득(toxic gain of function)을 없애는 방향으로 이론적으로는 모든 우성 유전 질환에 적용 가능하다.

---

열성 유전질환에 대해서는 엑손 배제 또는 엑손 포함의 방법은 이어붙이기 과정을 조절하는 치료기전을 설계할 수 있다.

역배열 핵산으로 희귀유전질환에 대한 임상시험을 수행하고 있는 국내 제약회사는 없으나, 다수의 국제 임상시험이 진행 중에 있다. 올리고 핵산의 생산 기술에 있어서는 국내 다수의 회사들이 이미 기술을 확보하고 있으며, 일부는 다국적 제약사에 원료의약품을 공급하고 있어, 역배열 핵산을 이용한 신약 개발의 잠재성을 가지고 있다.

바이오젠의 스피라자(nusinersen)는 척수근위축에 대해 2016년에 허가받은 역배열 핵산 약물로, 척수근위축에서 결실된 SMN1 유전자를 대신할 수 있도록, 덜 기능적인 SMN2 전사체의 이어붙이기 과정을 변화시켜, 7번 엑손이 포함된 기능적인 형태의 SMN 단백질 생성을 유도한다.(5) 첫 두 달간 4회의 초기 투여 이후 4개월에 한번씩 투여하는데, 매번 척수강내 주사를 해야 하는 어려움이 있다. 같은 회사의 tofersen은 SOD1 변이에 의한 근위축측삭경화에 대해 RNA 간섭을 이용해 SOD1 전령 RNA를 분해하는 역배열 핵산으로, 역시 척추강내로 투여한다. tofersen은 제1-2상 연구에서 매우 고무적인 결과를 얻었으며,(6) 우리나라를 포함하여 제3상 국제 임상시험이 진행 중이다.

진행성 근육질환 중 가장 많은 두센 근디스트로피에 대해서는 엑손 건너뛰기(exon skipping) 치료제가 각광을 받고 있다. 두센 근디스트로피 환자의 80%에서는 디스트로핀 유전자의 대량 결실 또는 중복에 의해 틀 이동이 일어나는 것이 유전적인 원인이다. 이어붙이기 과정에서 특정 엑손을 차폐하여 건너뛰게 만들면 어느 정도의 유전정보를 잃는 대신 읽기틀이 회복되어 증상이 경감시킬 수 있다는 것이 그 원리이다. 역배열은 특정 서열에 대응하므로 두센 근디스트로피의 엑손 건너뛰기에 사용하는 각 치료제는 변이 특이적이다.

전체 두센 근디스트로피 환자의 14% 정도에 적용시킬 수 있는 엑손 51번 건너뛰기 약제인 엑손디스51(eteplirsen)(7)은 2016년 미국에서 조건부 허가를 받았으며, 추가 자료를 제출하기 위해 우리나라를 포함한 제3상 국제임상시험이 진행 중이며 53번과 45번 등의 다른 엑손 건너뛰기에 대해서도 국제 임상시험이 진행 중이다.

유전성 아밀로이드 신경병에 대해서는 TTR 전사체 발현을 억제하는 두 종류의 약제가 2018년 미국에서 사용 승인을 받았고,(8) 아밀로이드 신경병 및 심장병에 대해 우리나라를 포함한 제3상 국제 임상시험이 진행 중에 있다. 두 약제 모두 정상 및 변이 TTR 유전자 발현을 억제하므로, 야생형 아밀로이드증에도 적용 가능하며 텍세디(inotersen)는 RNase H에 의한 전령 RNA 분해를 유도하고, 온파트로(patisiran)는 RNA 간섭을 통해 TTR 전사체를 분해한다

새로운 물질 및 작용기전에 대한 탐색 없이도 조절할 유전자 전사체의 서열 정보만으로 신약 개발을 시작할 수 있다는 것은 역배열 핵산을 이용한 신약 개발이 가지는 큰 장점이다. 의학적 개입 필요성은 충분하나 증례가 손에 꼽히게 적어 무작위배정 임상시험을 통해 통계적 유의성을 얻을 수 없거나, 효과가 인정되더라도 상업적인 성공을 추구할 수 없는 극희귀질환 또는 유일증례 질환의 경우에 있어 맞춤형의 접근을 시도할 수 있다.(9)

#### 다. 유전자 치료 (gene therapy)

결핍된 유전자의 직접 전달을 통한 치료는 모든 열성 유전자 질환에 있어 근본적인 치료이며, 효과가 지속되는 이상적인 치료로서 시도되어 왔지만, 직관적인 개념에 비해 유전자 전달 효율 개선 및 면역 반응 조절이 쉽지 않아 임상 적용까지는 많은 어려움을 겪었다.(10) 1990년대 후반 면역성이 적은 재조합 아데노-연관 바이러스(adeno-associated virus; rAAV)가 널리 사용되게 되면서 유전자 치료는 연구가 활성화 되었다.(11) 아데노-연관 바이러스는 비병원성으로 아데노 바이러스 분리 중 오염체로 발견되었는데, 단독 감염으로는 복제 불가능하다.

바이러스 유전체에서 양끝의 말단 역반복 서열 (inverted terminal repeats) 외의 모든 유전 정보를 재조합해 넣을 수 있으나, 유전체의 크기가 작아 야생형 유전체 크기인 4.7kb를 넘어가면 전달 효율이 감소한다. 십 여 개의 혈청형 및 이의 개량을 통해 간, 심장, 골격근, 신경 등에 제한적이거나 조직선택성을 줄 수 있다.

2012년 유럽연합에서 글리베라(alipogene tiparvovec)가 사용 승인되어 최초의 희귀질환 유전자치료제가 되었다.(12) 글리베라는 지질단백 지질분해효소 결핍증 (lipoprotein lipase deficiency)에 결핍된 LPL 유전자의 활성 변이형을 rAAV에 넣어 근육 내 주사한다.

너무 희귀한 질환이었던 탓에 글리베라는 임상시험 외에는 한 명의 환자에게만 투여되었고, 제조사인 유니큐어는 2017년 판매허가를 연장하지 않기로 결정하였다.

렉스티나(voretigene neparvovec)는 rAAV에 RPE65 유전자를 넣은 것으로, 2017년 RPE65 유전자의 이상에 의한 레버 선천 흑암시(Leber congenital amaurosis)에 대해 미국에서 사용승인 받았다. 망막하 주사하며, 미국에서 가격은 양안 치료에 85만 달러로 책정되었다.

졸겐스마(onasemnogene abeparvovec)은 척수근위축에서 결실된 SMN1 유전자를 자기상보(self-complementary) 유전체의 형태로 rAAV에 포장한 것으로 단회 정맥 투여 형태로 두 살 미만 척수근위축에 한해 미국에서 2019년 사용 승인되었다. 역대 최고 약가인 2백만 달러로 책정되었지만 단회 투여로 지속적인 효과를 볼 수 있으므로, 5년 이상 경과되면 연 3회 반복 투여가 필요한 스피라자보다 비용을 절감할 수 있다.

두센 근디스트로피에 대해서는 세 회사가 rAAV 유전자치료 임상시험을 진행 중이다. rAAV로는 13 kb에 달하는 전체 디스트로핀 유전자를 운반할 수 없어서 축약화된 미니 디스트로핀을 이용한다. 몸 전체의 근육에 조작된 유전자를 전달하며, 졸겐스마보다 대상자 나이가 몇 살 더 많을 것을 고려하면 면역 반응이 일어날 우려가 크다. 실제로 화이자의 제1상 시험에서는 9명 중 3명에서 심각한 이상반응이 나타났으며 이 중 두 명에서는 면역반응을 조절하기 위해 보체억제제를 투여하였다. 솔리드 바이오의 제1/2상 시험도 보체활성화 관련 심각한 이상반응으로 두 차례 중지되었다가 2020년 10월 재개되었다. 화이자와 사렙타는 연내 제3상 임상시험을 준비 중이다.

유전자 치료는 rAAV를 이용한 방법이 정립되면 다양한 유전적 결핍 질환에 이식될 수 있다. 다만 면역반응 및 지속 발현에 대한 자료가 부족하여 장기적인 성공을 확신하기는 아직 이른다. 구조 단백질 이상을 보이는 근디스트로피에서 뿐만 아니라, ERT가 승인된 축적 질환에서도 단회 치료로 지속적인 효과를 얻기 위해 유전자 치료가 시도되고 있다.

## 라. 소분자 약물 (small molecule drug)

경구 투여가 가능할 수 있고 생물반응기 없이 생산 가능하다는 이점이 있어 시장 잠재성이 크다. 고속대량 선별검사와 가상약효검색의 발전과 함께 새롭게 주목받고 있는 분야이다. 병리 기전과 생물학적 경로에 대한 깊은 이해가 뒷받침 되어야 한다.

### - 기질감소치료 (substrate reduction therapy)

효소결핍으로 인한 축적 질환은 결핍된 효소의 하부 분자경로가 진행되지 못하는 것보다, 상부 과정의 기질이 쌓이는 것 때문에 질환을 일으키게 된다. 기질감소 치료는 상부경로를 억제시켜 결핍효소 직전 기질의 축적을 막는 방법으로, 경구 투여가 가능한 소분자 물질로 개발할 수 있다는 점에서 주목 받고 있다.

두 종류의 이미노당(iminosugar) 약물이 고셔병 대상으로 허가되었다. 자베스카(miglustat)는 하루 세 번 투여하는 경구제로, 당스핑고지질의 첫 과정이며 글루코실세라아미드 합성효소(고셔병에 결핍된 산성 베타-글루코시다아제의 역과정)의 경쟁 가역 억제제이다. 경증에서 중등도 증상을 보이는 고셔병 성인 또는 중증 신경학적 장애가 없는 C형 니만-피크 (Niemann-Pick) 병에 사용 가능하다. 같은 효소에 작용하는 세레델가(elelglustat)는 2015년 국내 허가, 2017년 의료보험 적용을 받았으며, 현재 가장 널리 쓰이는 고셔병 치료제이다. 하루 1~2회 경구 투여하며, ERT에 비교하여 비열등성이 입증되었다.(13) CYP2D6 초고속 대사자에서는 사용할 수 없다.

### - 약리 샤페론 (pharmacological chaperone)

아미커스에서 생산하고 한독에서 수입하는 갈라폴드(migalastat)는 파브리병에 사용되는 경구 치료제로, 특정 변이들에 의해 잘못 접힌(misfolding)된 GLA 효소의 활성자리에 가역적으로 결합하여 효소를 안정화시키고 리소좀 내로 전달을 촉진하며(14) 2019년부터 국내 의료보험 적용을 받았다.

화이자의 빈다켈(tafamidis)는 유전성 아밀로이드 신경병에 사용되는 경구 치료제로, TTR 단백질의 사량체(tetramer) 구조를 안정화시켜 TTR 단백질의 아밀로이드화를 억제한다.(15)

---

2011년 유럽연합, 2013년 일본, 2015년 우리나라에서 아밀로이드 신경병에 대해 허가 받았으며, 아밀로이드 심장병에 대해서는 2019년 미국에서 허가 받았다.

- 정지변이 극복 (nonsense readthrough)

트랜스라나(ataluren)은 비정상 정지변이를 무시하고 단백질 번역과정이 계속 되도록 하는 약물로서, 고속대량 선별검사(high-throughput screening)를 통해 발굴되었다. 두센 근디스트로피의 약 15% 정도에 해당하는 정지변이 이상에서 사용할 수 있다. 2014년 유럽의약품청에서 조건부 판매 승인을 받았으며, 우리나라를 포함한 확정 제3상 임상시험이 진행 중이다. 정지변이는 다양한 질환에서 발견되므로, 한 질환에서 효능이 증명되면 파급력이 클 것으로 예상된다. 한편 낭포섬유증에 대해서는 기존의 저비용 약제에 비해 우월성을 증명하지 못하여 개발이 중단되었다.

- 이어붙이기 조절 (splicing modulation)

에브리스디(risdiplam)은 고속대량 선별검사를 통해 발굴된 약물로, SMN2 유전자의 이어붙이기를 조절하여 척수근위축에서 결손된 SMN 단백질 발현을 증가시킨다. 같은 효과를 가진 역배열 핵산 치료제 스피라자가 척추강내로 반복 주사가 필요한 반면, 에브리스디는 장기 처방이 가능한 경구제라는 큰 이점을 가진다. 에브리스디는 2020년 8월 미국에서 성인을 포함한 척수근위축에 허가 받았으며, 국내 허가도 신청된 상태다.

마. 기타 국내 개발 치료제

코아스텍은 근위축성측삭경화증에 대해 자가골수유래 줄기세포치료제 뉴로나타-알을 개발하였다. 성장인자, 면역조절인자 및 항염증인자 분비를 통해 신경보호 효과를 나타내고 근위축성측삭경화증 질환의 진행 속도 완화를 보이는 것이 인정되어, 2014년 국내 시판허가를 받았다. 미국 식약청 승인을 위한 제3상 시험이 2020년말에 시작될 예정이다.

헬릭스미스는 간세포성장인자(HGF)를 발현하는 플라즈미드 DNA 유전자 치료제 엔젠시스(VM202)를 샤르코-마리-투스 병에 대해 국내 제1/2상 임상시험을 시작하였다.

바이오리더스는 마이오스타틴 억제항체를 생성하는 BLS-M22를 미국과 한국에서 희귀의약품 지정을 받은 상태이며, 제1상 임상시험을 시작하였다. 마이오스타틴 억제항체는 두센 근디스트로피를 포함한 근육병에서 근위축을 억제하는 효과를 낼 수 있을 것으로 기대된다.

### 3. 국내 희귀질환 임상 연구의 미해결 과제

위에 언급한 주요 희귀질환 치료제군 중에, 효소대체 치료제에 대해서는 국내 기업이 발빠르게 움직여 시장을 확보했지만, 이외의 분야에서는 주로 다국적 제약사의 국제 임상연구에만 참여하고 있으며, 국내 개발 희귀질환 신약의 다양성이 부족함을 알 수 있다. 우리나라는 기초의학 연구저변이 넓고, 우수한 의료 체계를 갖추고 있으나, 중개연구가 미진한 것이 아쉽다.

기업의 입장에서 선뜻 나서기 어려운 것은 정확한 희귀질환 미충족 수요가 정확히 알려져 있지 않은 탓이 크다. 임상시험은 천문학적 자본이 투자되기에 새로운 치료법을 개발하기에 앞서 수요 예측은 매우 중요하다. 우리나라는 2016년 희귀질환 관리법이 시행되면서 비로소 희귀질환 등록통계사업이 시작되었으며, 올해 첫 통계 발표를 앞두고 있다. 이는 희귀질환 수요 조사의 기초 자료로서 의미가 크다.

우리나라는 희귀 유전질환의 발병률이 낮은 편으로, 리소좀 축적 질환인 파브리 병의 경우 일본에 비해 절반, 폼페병은 대만에 1/20 밖에 되지 않는데, 인종적인 차이를 고려하더라도 무척 낮은 편이어서, 미진단 증례가 많을 것으로 추정된다.

우리 의료체계는 의료 접근성이 좋고 진단 기술이 발달되어 있으나 희귀질환에 대한 관심은 부족하였다. 희귀질환 권역별 거점병원이 2019년부터 11개소로 확대되고 미진단 희귀질환에 대한 진단 지원사업이 진행되어, 미진단 상태로 여러 병원을 전전하는 환자를 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

임상시험의 설계를 위해서는 각 질환의 환자 수 파악 뿐만 아니라 환자군의 중증도 현황과 자연사 연구가 선행되어야 한다. 우리 의료보험 체계는 본인부담률이 OECD 국가 중 가장 높은 편이어서, 정립된 치료법이 없는 희귀질환 환자의 경우 자연사 연구를 위해 정기적으로 병원을 방문하고, 임상 척도 및 검사를 감당하도록 하기가 쉽지 않다. 이에 대해서는 산정특례의 확대와 임상연구비 지원이 적극적으로 고려되어야 하겠다.

---

또한 질병관리청 주도의 등록통계사업 외에도 주요 질환에 대해서는 별도의 레지스트리를 구축하여 환자의 수와 상태를 정기적으로 파악할 수 있어야 하겠다.

희귀질환 치료제 개발이 활발해지는 세계적인 추세는 희귀질환자와 의료진에게는 더할 나위 없이 좋은 소식이지만, 초고가 약물이 늘어나면서 의료비 증가가 보험재정의 부담으로 작용하고 있는 점도 간과할 수 없다. 이는 우리나라만의 고민거리가 아니라, 복지국가를 지향하는 모든 나라에서 맞닥 뜨리고 있는 현실이다.(16)

희귀질환 치료제 성장기에 연구개발에 적극적으로 투자하여 시장을 선점해야 하는 이유이기도 하다.

## 참고문헌

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-92.
2. Haffner ME. History of Orphan Drug Regulation-United States and Beyond. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(4):342-3.
3. Weinreb NJ. Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(11):1987-2000.
4. Oh DB. Glyco-engineering strategies for the development of therapeutic enzymes with improved efficacy for the treatment of lysosomal storage diseases. *BMB Rep*. 2015;48(8):438-44.
5. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-26.
6. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383(2):109-19.
7. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:533-45.
8. Buxbaum JN. Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):82-5.
9. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011;8(2):161-73.
10. Wilson JM. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):151-7.

- 
11. Wasala NB, Shin JH, Duan D. The evolution of heart gene delivery vectors. *J Gene Med.* 2011;13(10):557-65.
  12. Gaudet D, Methot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(4):310-20.
  13. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2355-62.
  14. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543-54.
  15. Said G, Gripon S, Kirkpatrick P. Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):185-6.
  16. Crowell JL, Burns TM. Rising Drug Costs for Neurologic Diseases. *Continuum (Minneap Minn).* 2020;26(5):1392-406.

2020년  
BioINpro

- 발 행 호 : Vol.79
- 발 행 처 : 한국생명공학연구원 생명공학정책연구센터
- 온라인 서비스 : <http://www.bioin.or.kr>

- ◇ BioINpro는 생명공학 주요 기술별 관련 전문가의 시각에서 작성된 보고서이며, 생명공학 정책연구센터의 공식 견해는 아닙니다.
- ◇ 본 자료는 생명공학정책연구센터 홈페이지(<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 자료의 내용을 인용할 경우 출처를 명시하여 주시기 바랍니다.

34141 대전광역시 유성구 과학로 125(어은동) | Tel. 042-879-8379