정보집 (번역본)
EMA 유럽 분변 이식술 가이드

주관연구개발기관 : 가톨릭대학교 산학협력단
공동연구개발기관 : 연세대학교 산학협력단
고려대학교 산학협력단
㈜ 입셀
㈜ 지놈앤컴퍼니
㈜ 세라트젠
㈜ 애임스바이오사이언스

2023.11.01

스마트임상시험신기술개발연구사업단

- 본 정보집(번역본)은 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한「첨단 바이오 분야 초기 임상시험 관련 기술 개발」 (과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었습니다.

- 본 정보집(번역본)은 보건복지부, 식품의약품안전처 등 관련 기관의 제도 및 정책과 상이할 수 있으며, 어떠한 법적 구속력 및 책임을 가 지지 않으므로 참고용으로만 활용하시기 바랍니다.
- 본 정보집(번역본)의 내용은 현재의 과학적·기술적 근거 등을 토대로 작성되었으며, 향후 과학기술의 발전 및 관련 법규정의 개정 및 구체적인 사실관계의 변화 등에 따라 내용이 잘라질 수 있습니다.
- 본 저작물에 대한 권한은 (연세대학교 산학협력단)에 있으며, 무단으로 지침서의 내용을 수정하여 재배포하는 것을 금합니다. 또한, 본 지침서의 전부 또는 일부를 인용·활용할 경우 반드시 출처를 명시하여야 합니다.

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용 및 사유
1		2025.10.31	제정

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

HMA
Heads of Medicines Agencies

분변 미생물군 이식

EU-IN Horizon 스캔 보고서

2022 년 6 월
EMA/204935/2022

1. 소개 3

1.1. C. difficile 감염에 FMT 사용 3

1.1.1. 반복 CDI 4

1.1.2. 내화성 CDI 4

1.2. 다른 적응증에 FMT 사용 5

1.3. FMT 준비 5

1.3.1. 임시 준비 5

1.3.2. 제조 5

2. 현황 및 주요 최신 트렌드 6

2.1. 이 분야에서 알려진 연구/개발의 예와 해당 작업과 관련된 관찰된 트렌드 6

2.2. 규제 제출에 소요되는 예상 기간 6

3. 규제 관점에서 바라본 도전과 기회 7

3.1. 분류 7

3.2. FMT 제품의 품질과 안전을 보장하기 위한 접근 방식 및 고려 사항 9

3.3. 기증자 선정, 검사 및 추적성 9

3.4. 처리, 품질 관리 및 보관 10

3.5. FMT 관리 11

3.6. 임상 과제 11

3.7. 약물감시 및 승인 후 활동 12

4. 기존 규제 대비 13

4.1 혁신과 관련된 현행 규제 접근 방식 13

4.2 규제 네트워크 내의 기존 지식/전문 지식 13

5. 권장 사항 13

5.1. 도전 과제와 기회를 해결하기 위한 제안 조치 13

5.2. 규제 프레임워크의 변경 가능성(지침, 새로운 규제 접근법의 필요성) 14

5.3. 규제 네트워크 내에서 추가 지식/전문성을 개발하거나 외부 전문가를 통해 해당 지식/전문성에 대한 접근 필요성 14

5.4. 이 주제와 관련된 추가 검토/조치에 참여해야 하는 규제/과학단체의 식별 15

6. 부록 - 참고 자료 목록 16

1. 소개

분변 미생물 이식(FMT)에 대한 보편적인 정의는 없지만[1], 일반적으로 FMT는 선별된 건강한 기증자의 대변 미생물이 포함된 생물학적 물질을 환자의 위장관(GIT)으로 이식하는 것을 말합니다. 경우에 따라서는 자가 사용도 가능합니다. FMT는 현재 다양한 질환의 치료를 위해 연구 중이며, 주요 용도 중 하나는 재발성 Clostridioides difficile (C. difficile) 감염(CDI) 환자 치료입니다.

이러한 환자에서 FMT는 대장의 미생물 구성에 변화를 일으켜 정상적인 박테리아 경쟁 메커니즘을 다시 확립하는 것을 목표로 합니다. 원하는 결과는 독성 대장균의 수가 감소하여 추가 재발의 위험을 줄이는 것입니다.

단기 추적 관찰 결과, 품질과 안전을 보장하기 위한 적절한 조치가 취해진다면 FMT는 일반적으로 양호한 안전성 프로파일을 보였습니다.[2,3] 그러나 기증자의 장내 미생물이 FMT 수혜자에게 미칠 수 있는 영향과 질병 전파 가능성을 완전히 평가하기 위해서는 부작용에 대한 환자의 장기 모니터링에서 얻은 추가 데이터가 필요합니다.[3]

따라서 잠재적 위험보다 이익이 크다는 충분한 근거가 있는 적응증은 근거가 불충분한 적응증과 명확하게 구분되어야 합니다.

1.1. C. difficile 감염에 FMT 사용

C. difficile은 주요 병원균 중 하나입니다. C. difficile 감염(CDI)은 다른 설사 원인에 대한 합당한 증거 없이 CDI와 일치하는 임상 소견 및 미생물학적 증거가 있는 경우, 효소 면역 분석에 의한 C. difficile의 다른 원인에 대한 합당한 증거 없이 효소 면역 분석에 의한 무독소 설사, CDI와 호환되는 임상 소 견 및 가급적 낮은 주기 역치 값을 갖는 양성 핵산 증폭 검사, 양성 독소성 C. difficile 배양, 또는 내시경 검사 중, 절제술 후 또는 부검에서 진단된 위막성 대장염과 함께 독성 C. difficile의 존재에 대한 양성 검사와 함께 진단되는 것으로 정의합니다.[4] C. difficile 독소 검출을 위한 분자 검사의 뛰어난 민감도는 그에 상응하여 단순 대장염 환자에 대한 과잉 치료의 위험을 초래했습니다.[5] 또한, CDI로 적절히 치료받은 환자 중 상당수가 몇 주 후에도 독성 C. difficile 양성 반응이 지속되는 것으로 나타났습니다. 이러한 모든 이유로 인해 환자에 대한 적절한 임상 평가와 증상이 다른 원인에 의한 것이 아니라는 합리적인 배제가 필수적입니다.

CDI 환자의 사망률은 <5%에서 >40%에 이르며 CDI로 인한 직접 사망률은 4%에서 7%로 추정됩니다.[6] 대부분의 환자는 치료에 잘 반응하지만, 최대 8%는 다음 중 하나에 해당하는 중증 복합성(또는 전격성) CDI[7]을 앓고 있습니다. 저혈압, 패혈성 쇼크, 혈청 젖산 상승, 장 폐 색, 독성 거대결장, 장 천공 또는 질병의 전격적인 진행[4]. 사망을 피하기 위해 부분 결장 절제술이 필요할 수 있습니다.

또한, 감염자 중 약 20%가 질병이 재발하며, 일부에서는 여러 번의 재발 에피소드를 통제하기 어렵습니다[8]. CDI의 재발은 높은 병원 재입원율, 비용 증가, 사망률 증가와 관련이 있습니다.[6,9] 대부분의 재발은 진단 후 8주 이내에 발생하므로 이 기간은 일반적으로 재발의 정의를 통일하는 데

사용됩니다. 진단은 대변에서 C. difficile을 미생물학적으로 확인하는 것뿐만 아니라 치료를 통해 이전에 해결된 후 증상이 재발하는 경우에도 필수적입니다. 재발 진단에도 첫 발병 진단과 동일한 기준이 필요 합니다.[4]

마지막으로, 최근 유럽 임상 지침[4]에서 권장 CDI 항생제 치료에 반응하지 않는 CDI, 즉 3-5일 치료 후에도 반응이 없는 경우를 불응성 CDI라고 정의한 상황이 있습니다. vancomycin 또는 fidaxomicin에 대한 C. difficile 내성은 무시할 수 있기 때문에 설사의 지속성은 순전히 미생물학적 실패 때문이라고 할 수 없습니다. 실제로 이러한 환자에서 종종 대변의 독소 결과는 음성입니다. 반면에 이러한 사례(약 10-20 %)는 임상 시험에서 "실패"로 분류되지만 장기간 관찰한 후에도 결국 감염을 치료하지 못한다는 의미는 아닙니다. 이러한 상황은 아마도 장내 미생물로 인한 설사 지속, 진단되지 않은 다른 설사 원인의 존재, 매우 이른 재발 또는 단순한 반응의 가변성과 같은 다양한 조건을 포함할 수 있습니다. 유럽 및 북미 최근 임상 가이드라인이 업데이트되어 불응성 CDI[4,8] 치료와 관련된 권고 사항이 포함되었습니다.

이러한 점을 고려할 때, 위에서 언급한 다양한 상황에서 FMT의 증거와 적응증을 검토해 볼 필요가 있습니다.

1.1.1. 반복 CDI

재발성 CDI는 FMT의 주요 용도로 간주됩니다. 유럽 치료 가이드라인[4]에서는 fidaxomicin을 초기 CDI 및 첫번째 CDI 재발 치료에 우선적으로 사용할 수 있는 약제로 명시하고 있지만, 두번째 또는 그 이상의 CDI 재발 치료에는 표준 치료 항생제에 FMT 또는 bezlotoxumab을 추가하는 것이 바람직합니다. 미국 임상 지침[8,10]에서도 이전 에피소드의 표준 치료 후 두번째 또는 추가 CDI 재발 시 FMT를 투여할 것을 권장합니다. 이 시나리오에서 FMT를 사용하려면 적절한 다학제적 위험 평가가 필요하며, 임상 지침은 표준화된 준비 및 선별 검사를 갖춘 FMT 제품의 가용성을 요구합니다.

그럼에도 불구하고 일부 저자는 이용 가능한 연구에 대해 적절한 비판을 제기하여 시술의 효능과 안전성을 주장하는데 관련 결함이 있음을 시사했습니다.[11]

1.1.2. 내화성 CDI

유럽 임상 지침[4]은 CDI의 수술 요법과 관련된 높은 사망률과 환자가 너무 아파서 수술 후보가 될 수 없다는 점을 고려할 때 현재 증거 수준이 매우 낮다는 점을 인정하면서도 심각하게 합병증이 나타난(또는 급속한) CDI 환자에게 FMT가 중증의 CDI 항생제 치료에도 불구하고 상태가 악화되어 수술이 불가능한 경우에 대한 구조적인 치료로 고려될 수 있다고 명시하고 있습니다. 그러나 수술 상담을 항상 구하고, 표준화되고 선별된 FMT 제품을 쉽게 구할 수 있으며, 치료 또는 상담 의사가 FMT에 대한 경험이 있고, 사례별로 이점과 위험에 대한 신중한 위험 평가가 이루어져야 할 것입니다.

미국 임상 지침[8]에 따르면 항생제 치료에 불응하는 중증 및 전격성 CDI 환자, 특히 수술 후보가

아닌 것으로 판단되는 환자에게 FMT를 고려할 수 있다고 명시되어 있습니다.

1.2. 다른 적응증에 FMT 사용

장내 미생물 교란이 원인이 될 수 있는 다른 질환(예: 염증성 장 질환[12], 간성 뇌병증[13], 대사 증후군[14])의 관리에도 FMT가 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 있습니다. 최근 연구에 따르면 마이크로바이옴은 암, 면역 요법에 대한 반응[15], 비만[16], 만성 폐쇄성 폐질환[17], 신경 정신 질환[18] 등 다양한 질환에 대해서도 연구되고 있습니다. 이 문서에서는 장 질환에서 마이크로바이옴의 역할에 중점을 두고 있습니다.

1.3. FMT 준비

건강한 기증자로부터 얻은 FMT 제품은 다음과 같은 범주에 속합니다:

1.3.1. 임시 준비

상부 또는 하부 위장관(예: 대장내시경 또는 비-십이지장관)을 통해 환자에게 신선하게 또는 최소한의 처리(여과 또는 원심분리 등)를 거쳐 냉동 및 해동 후 투여되는 수집된 물질입니다. 소화되지 않은 대변과 미생물의 혼합물은 일반적으로 의료 시설 현장에서 준비됩니다. 각 투여는 다음에서 파생될 수 있습니다:

i. 단일 기부자, 일반적으로 단일 기부
ii. 동일한 기부자 및/또는 여러 기부자로부터 받은 기부를 종합

일반적으로 헌혈자에게 적용되는 유사한 방법으로 기증자에 대한 감염원 검사를 실시하지만, 분변 기증자의 잠재적 병원성 박테리아 종에 대한 검사 및 이에 사용되는 방법은 다양할 수 있습니다. 여러 기부자의 분변을 한데 모으는 것은 추적성에 영향을 미치고 의도치 않은 감염 전파의 위험을 높일 수 있으며 규제 관점에서 특별한 고려가 필요합니다.

1.3.2. 제조

이는 투여 전 추가 처리를 통해 소화되지 않은 분변을 제거하고 나머지 미생물 성분을 남긴 채로 채취한 물질을 말합니다. 이러한 FMT 제품은 일반적으로 연구 기관 또는 제약 회사 내 전용 시설에서 준비됩니다. 이러한 경우, 기증자 선별이 보다 표준화되고 일관성 있게 이루어질 수 있습니다. 이러한 FMT 제품의 추가 처리 범위는 다음과 같습니다:

i. 냉동 또는 동결 건조된 기부는 바이알이나 봉투에 담겨 제공
ii. 항균제 및/또는 특수 배양 조건으로 전처리하여 유기체 하위 그룹을 사전 선택하거나 선택하지 않은 캡슐화된 동결 건조 박테리아
경구 투여를 목적으로 하며 위와 상부 장에서 살균 활성을 방지하기 위해 위 내성 캡슐으로 제형화 될 수 있음
iii. 기증된 분변에서 포자를 채취하여 포자를 쉽게 생성하는 종으로 포함되는 유기체의 범위를 제한. 이러한 포자는 일반적으로 위장 방지 캡슐 안에 제조됨

FMT 제품은 동결건조, 차등 원심분리, 저에너지 밀링 등 여러 제조 단계를 거칠 수 있습니다. 제조 단계가 박테리아 구성을 변경하거나 박테리아의 생존력을 감소시킬 수 있는지 조사해야 합니다. 또한 투여 경로(관장 및 경구 경로)가 다르면 위장관에서 다른 박테리아가 증식할 수 있습니다. 비교 임상시험을 통해 두 치료법 모두 임상 환경에서 효과와 안전성이 동일하다는 것이 입증되어야 합니다.

현재 연구는 C. difficile과의 경쟁에서 가장 중요한 세균 종이 무엇인지를 결정함으로써 제품 개발이 일관된 세균 내용을 갖춘 통제된 배양 방법에 의존할 수 있도록 하는 것을 목표로 하고 있습니다. 이는 변수가 많은 대변 기증이 아닌 일관된 세균 내용을 갖춘 제품을 개발하는 데에 중점을 두고 있습니다. 분변 기증으로 인한 박테리아 혼합물의 다양성으로 인해 임시 제제보다 공인 제조업체의 냉동 FMT 제품이 선호될 수 있습니다.[19]

2. 현황 및 주요 최신 트렌드

2.1. 이 분야에서 알려진 연구/개발의 예와 해당 작업과 관련된 관찰된 트렌드

최근 몇 년 동안 많은 학계 연구자들과 제약 회사들이 활발하게 FMT를 기반으로 한 제품을 개발하면서 전 세계적으로 연구 및 개발이 진행되고 있습니다.

유럽 및 기타 지역에서 임상시험이 진행 중이며, FMT 기반 제품 생산에 관여하는 일부 기관은 임상시험용 의약품(IMP)을 생산할 수 있는 제조 및 수입 허가를 획득했습니다. C. difficile 감염은 현재 임상 시험에서 가장 흔한 대상이며, 현재 이 적응증에 대한 3상 임상시험이 진행 중입니다. 이러한 연구의 일환으로 관장을 통한 직장 투여, 캡슐을 통한 경구 투여 등 다양한 투여 경로와 약제 형태가 연구되고 있습니다. 또한 FMT의 활성에 관여할 수 있는 성분을 파악하고 제품의 품질과 안정성을 최적화하기 위한 노력도 진행중입니다. 면역 조절 효과를 포함한 FMT의 작용 메커니즘에 대한 추가 조사는 효능 평가를 위해 필요합니다.

궤양성 대장염치료와 동종 조혈모세포 이식의 흔하고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 합병증인 이식편대숙 주질환 해결을 포함하여 FMT의 다른 잠재적 임상 용도도 연구되고 있습니다[20]. 그리고 동종 조혈모세포 이식의 흔하고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 합병증인 이식편대숙주질환[21]을 해결하기 위한 연구도 진행중입니다. 일반적으로 이러한 연구는 C. difficile에 대한 연구만큼 진행되지 않았습니다.

FMT 제품의 향후 개발에는 라이브러리에서 추출한 약물 후보의 생체 내/체외 스크리닝과 로봇공학, 생물 정보학 및 오믹스 기술 활용이 포함됩니다[22]. 여기에는 마이크로바이옴이 시간에 따라 그리고 치료에 반응하여 어떻게 변화하는지를 더 잘 이해하기 위한 종단적 오믹스 방법이 포함됩니다[23].

2.2. 규제 제출에 소요되는 예상 기간

FMT에 대한 임상시험이 다수 진행 중이며, 일부 회원국(MS)은 FMT 제품에 대한 IMP를 검토한

경험이 있습니다. FMT 제품은 현재까지 최소 15건의 임상시험에서 EudraCT[24]에 따라 IMP로 승인되었습니다. 이러한 승인에 있어서 국가 및 유럽의 과학적 자문 절차가 진행되어왔으며, PRIME 참가 및 희귀의약품 지정 요청이 있었지만, 현재 EU에 시판 허가 신청서(MAA)가 제출되었는지 여부는 명확하지 않습니다.

현재 FMT 기반 제품에 대한 관심과 진행 중인 임상시험을 고려할 때, 향후 5~10년 내에 이 분야에 대한 추가 규제 제출이 이루어질 가능성이 높으며, MA 신청 가능성도 높습니다.

3. 규제 관점에서 바라본 도전과 기회

현재 FMT를 규제하는 방법과 관련하여 합의된 EU의 입장이나 FMT와 관련하여 특별히 발표된 규제 지침은 없습니다. 따라서 현재로서는 임상시험에서 FMT 기반 제품의 규제에 대한 데이터 및 접근 방식과 임상 진료에서 FMT 사용에 대한 감독과 관련하여 상당한 변동성이 있을 수 있습니다. 이는 FMT를 받는 환자의 안전 보호에 영향을 미칠 수 있으며, FMT에 대한 환자의 접근을 제한할 수도 있습니다. 임상적으로 적절한 경우, FMT 사용을 촉진하기 위한 적절한 안전장치가 마련되어 있는지 확인하기 위해 FMT 규제에 대한 명확한 EU 표준을 확인하고 합의할 필요가 있으며, 동시에 다음과 같은 사항도 고려해야합니다. 부적절한 FMT 사용 방지(예: '스스로 하는' FMT 또는 임상적 이점에 대한 증거가 없고 품질 및 안전성에 대한 보증이 불충분한 FMT의 사용).

또한 FMT 자체와 관련된 변동성, 임상 효과를 담당하는 성분과 관련된 확실성의 부족, 제품의 특성으로 인해 기증자 선정 및 선별, 추적성, 제품의 특성화, 생산 및 최종 제품의 품질 관리 및 표준, 관리 전략, 배치 간 일관성 및 투여 후 안전 모니터링과 관련된 특정 과제가 발생합니다.[22, 25] 이러한 과제 중 다수는 다음 섹션에서 논의하고자 합니다.

3.1. 분류

이전에도 EU 차원에서 논의가 있었지만, 아직까지 질병의 치료/예방과 관련된 의학적 효과를 목적으로 하는 FMT 기반 제품의 분류에 대한 EU의 합의된 접근 방식은 없습니다.

2014년 조직 및 세포에 대한 관할 당국 회의에서 FMT 기반 제품의 분류가 논의되었습니다.[26] 이 논의에서 유럽위원회(EC)는 FMT를 위한 인간 분변 사용의 초점은 그 안에 포함된 세포가 아니며 이는 EU 조직 및 세포 법규의 범위에 속하지 않는다고 언급했습니다. 그러나 EU 기능에 관한 조약에 이러한 물질의 품질과 안전성 측면에서 향후 규제에 대한 명확한 권한이 있다는 점에 주목했습니다. 또한 EC는 FMT용 인분변이 유럽연합 차원의 특정 품질 및 안전 입법 체계의 범위에 속하는 것으로 간주되지 않으므로, 회원국은 특정 체계를 만들거나 조직 및 세포 품질 및 안전 요건을 포함한 기존 입법 체계 중 하나를 적용하여 국가 차원에서 적절한 규제체계를 자유롭게 결정할 수 있다고 확인했습니다. 최근에는 혈액, 조직 및 세포에 관한 EU 법률의 개정으로 이어질 것으로 예상되는 진행 중인 프로세스의 일환으로, 해당 법률의 범위와 관련하여 FMT를 포함해야 하는지, 포함한다면 특정 측면(예: 기증 및 검사)만 포함할 것인지 아니면 기증부터 유통까지 모든 측면을 포함할 것인지에 대한 고려가 이루어지고 있습니다.

새로운 의료기기 규정 2017/745 제6조에서 생존 가능한 이식, 조직 또는 인체 유래 세포, 생존 가능한 생물학적 물질 또는 살아있는 미생물을 포함한 생존 가능한 유기체를 규정의 범위에서 제외하므로 FMT 기반 제품은 새로운 의료기기 규정의 범위에서 제외됩니다.

FMT 규제에 대한 합의된 EU 프레임워크가 부재한 상황으로 인해 개별 회원국이 FMT 제품 규제에 대한 접근 방식을 국가별로 결정하게 되었고, 그 결과 해당 제품에 적용해야 하는 규제 표준 및 관련 과학 지침과 관련하여 서로 다른 접근 방식과 일관성이 부족해졌습니다.

다음 표에는 일부 비유럽연합 국가를 포함한 일부 국가에서 취한 접근 방식이 요약되어 있습니다:

표1. 일부 국가의 FMT 규정: [22, 27, 28]

국가	의약품 또는 이에 상응하는 제품	조직 및 세포(또는 이에 준하는 것)	치료적 개입	분류 미정 / 사례 별
호주		✔ *		
오스트리아				✔ **
벨기에		✔ ***		
캐나다	✔			
크로아티아	✔			
체코	✔			
덴마크				✔ ****
핀란드			✔	
프랑스	✔			
독일	✔			
아일랜드	✔			
이탈리아		✔ ***		
네덜란드				✔
포르투갈	✔			
스페인	✔			
스웨덴	✔			
UK	✔			
미국	✔			

* 호주에서는 대부분의 FMT 제품이 생물학적 제제로 규제되지만, 대변에 존재하는 것으로 알려진 미생물 균주가 표준화된 일관성을 가진 확립된 분리 균주로부터 특성화되고 성장한 경우, 해

당 제품은 생물학적 제제가 아닌 의약품으로 규제될 수 있습니다.[27]
** 오스트리아에서는 '임시로 준비된' FMT(1.3.1항 참조)는 치료적 개입으로 분류될 수 있는 반면에, '제조된' FMT(1.3.2항 참조)는 의약품 또는 이와 동등한 것으로 분류될 수 있습니다.
*** 지침 2004/23 자체는 FMT에 적용되지 않지만, 벨기에와 이탈리아에서는 FMT가 국가 조직 및 세포 법률의 적용을 받습니다.
**** 덴마크에서는 FMT 기반 제품을 조직 또는 의약품으로 분류하는 것은 조작의 정도와 적응증 청구 여부를 고려하여 사례별로 고려됩니다. FMT는 여과, 튜브를 통한 투여를 위한 백제형 또는 경구 투여를 위한 캡슐 제형 등 투여가 가능하도록 제조된 FMT 재료에 한해(병원 조건에서) 이질증 치료용 조직으로 규제될 수 있습니다. 적응증이 청구되면 FMT는 의약품으로 분류되고, 치료로 전파되는 분변 물질의 선택된 하위 집단은 모두 의약품입니다.

많은 국가에서 FMT를 의약품으로 간주하고 있지만 이와 관련하여 합의된 접근 방식이 없기 때문에 FMT 기반 제품의 품질, 안전성 및 효능을 보장하기 위한 일관된 규제 및 과학적 표준과 지침을 정의하고 구현하는데 상당한 어려움이 있습니다.

3.2. FMT 제품의 품질과 안전을 보장하기 위한 접근 방식 및 고려 사항

환자에게 신뢰할 수 있고 안전한 치료법을 제공하기 위해서는 FMT 제품에 대한 품질 관리가 필요합니다. FMT 제품은 재료의 가변적 특성과 임상 활동을 담당하는 구성 성분의 불확실성으로 인해 제품을 특성화하고 재현 가능하게 제조하는 능력과 관련된 과제를 안고 있습니다.[22] 기증자 선정 및 선별, 분변 물질의 처리 및 보관, 투여 등 전 과정에 걸쳐 품질과 안전을 보장하기 위한 적절한 기준을 적용하는 것이 필수적입니다. 적절한 기준을 준수하지 않으면 환자 안전이 위협받을 수 있습니다. 또한 적절한 제품 추적성, 기증자 및 환자 등록, 의심되는 이상 반응에 대한 모니터링 및 후속 조치를 보장할 필요가 있습니다.

EDQM의 인체용 조직 및 세포의 품질 및 안전 가이드[29]에는 분변 미생물에 대한 전용 장이 포함되어 있으며, 이러한 물질로 환자를 치료하는 의료 전문가를 위한 일반적인 품질 및 안전 프레임워크를 제공합니다.

3.3. 기증자 선정, 검사 및 추적성

개인의 장내 미생물은 숙주의 유전적, 환경적 요인 및 기타 개인적 요인(식단 등)을 포함한 다양한 요인에 의해 영향을 받습니다. 기증 당시 건강한 기증자라도 장내 미생물의 특성으로 예측할 수 있는 전신 질환의 소인이 있을 수 있습니다. 환자의 미생물총을 평가하는 것은 현재로서는 어려운 일입니다. 마커로 평가할 정확한 위치에 대한 지침, 예를 들어 점막 표면, 내강, 대변 또는 대변 면봉에는 서로 다른 유기체가 존재할 수 있고 상대적 풍성도도 다를 수 있습니다.[22]

적절한 기증자 선정, 검사 및 추적성은 FMT 제품의 품질과 안전성을 보장하는 데 필수적입니다. 선별 기준에는 기증자의 인구통계학적 특성, 체질량 지수(BMI), 출신 지역 및 기타 요인이 포함될 수 있습니다. 일반적으로 기증자에게 적용되는 기준에 따라 기증자를 대상으로 감염원 검사를 실

시하지만, 기증자 선정 및 검사에 대해 일관되고 표준화된 접근 방식을 구현할 필요가 있습니다.[3,25] 기증자 및 대변 검사 시기는 표준화해야 하며 우려 병원체 목록은 지속적으로 검토하고 업데이트해야 합니다. 잠재적 고위험군 기증자를 식별하고 배제하기 위해 표준화된 설문지를 마련해야 합니다. 또한 위험을 최소화하기 위해 기증자 검사 키트를 쉽게 사용할 수 있고 표준화해야 합니다.[25]

또한, 대변 기증은 적절하고 표준화된 방법론을 사용하여 잠재적 병원성 박테리아종에 대한 선별 검사를 실시해야 합니다. 또한 서로 다른 기증자의 대변을 결합하여 관련 없는 환자에게 사용할 수 있도록 처리하는 대변 은행에 대한 규제 감독도 고려해야 합니다.[25] 또한 환자의 배변 주기에 따라 대변 샘플링이 어려울 수 있습니다. 따라서, 연구를 쉽게 대조하고 비교할 수 있도록 샘플링 기술의 표준화가 마련되어야 합니다.[22]

미국에서의 경험은 또한 심각한 부작용의 잠재적 위험을 강조하는 FDA 안전성 경고와 함께 FMT와 관련된 강력한 스크리닝 및 추적의 중요성을 보여주었습니다.[30, 31, 32]

따라서 이러한 중요한 측면에 대한 일관된 접근을 촉진하기 위해 기증자 선정 및 선별, 추적성과 관련된 구체적인 규제 지침을 개발해야 합니다.

3.4. 처리, 품질 관리 및 보관

FMT는 기존의 품질 관리 접근 방식에 상당한 문제를 제기합니다. FMT 제품의 활성 성분을 알 수 없어 제품 특성화가 제대로 이루어지지 않습니다.[25] 또한 분변 물질의 천연 유래로 인해 배치 간 일관성이 부족합니다. 활성 제약 성분(API)이 확립되지 않은 경우 효능 제어를 위한 표준 접근법을 적용할 수 없기 때문에 이러한 제품에 대한 제어 전략을 정의하는 것은 어려운 일입니다.

FMT 제품에 포함된 미생물의 순도와 효능은 알려져 있지 않아 균일성과 표준화가 부족하기 때문에 이러한 제품의 허가가 매우 어렵습니다. 대변에 존재하는 여러 종의 미생물은 환자에게 투여하기 전에 병원성 물질에 대한 광범위한 검사가 필요합니다.[22] 대변 검사의 민감도와 낮은 수준의 병원균을 검출하는 능력을 가진 대변검사 장치는 현재 제한되어 있습니다.[22]

이러한 이유와 기타 다른 이유로 품질을 보장하기 위해 각 배치에 적용할 세부 사양을 정의하기 어렵고, FMT 제품(특히 제한 처리 대상 제품)의 품질 (궁극적으로 안전성)은 기증자 선별과 샘플의 병원성 박테리아 검사에 크게 의존합니다. 그럼에도 불구하고 FMT 제품의 품질 관리에 대한 일관된 접근 방식에 동의할 필요가 있습니다.

또한 제품의 특성, 경우에 따라 제한된 처리량 및 이러한 작업이 수행될 수 있는 현장(예: 병원 또는 클리닉)과 관련된 표준 GMP 요건 중 일부를 FMT 제품에 적용하는 데 어려움이 있습니다. 그러나 검체 채취, 처리 및 보관을 포함하여 FMT 제품을 준비할 때 적용할 적절한 GMP 표준을 정의하고 합의할 수 있어야 합니다. 예를 들어, 병원/임상 환경에서 FMT를 임시로 준비하는 경우에는 처리 단계의 필요성과 범위를 명확히 정의하고 적절한 GMP 표준의 이행이 이루어져야 합니다.[1] 일부 국가에서는 FMT 제품 생산과 관련된 시설에 GMP 인증서를 발급하고 있다는 사실에

적절한 GMP 기준이 반영되어 있어 일련의 정의 가능성을 나타냅니다.[33]

FMT 제품 제조 시 오염 위험을 최소화하기 위해 취할 수 있는 조치에는 재사용 가능한 장비를 최소화하는 것이 포함됩니다.[22] 영국 소화기학회(BSG)와 의료 감염학회(HIS)는 전용 제조 시설에서 추가적인 제조 관리를 적용할 수 있다는 점을 고려하여 공인된 제조업체의 냉동 FMT 제품이 신선 임시 제제보다 선호된다고 권장합니다.[34]

가공 및 보관이 FMT 제품의 생존 가능성에 미치는 영향을 고려해야 합니다. 변을 처리하는 조건은 생존 가능한 미생물 함량에 상당한 영향을 미칠 수 있습니다.[35] 액체 FMT 제제는 얼려도 효능이 유지될 수 있지만 포자가 여전히 존재할 수 있으며 가루로 만들 수도 있습니다. 이러한 제품은 습기 및 에어로졸과 관련된 문제에 직면합니다.[22] 따라서, 해당 제품을 냉장 보관할 경우 다음과 같은 문제가 발 생할 수 있습니다. 실온을 견디지 못하기 때문에 환자에게 불편을 줄 수 있고 개발자에게는 FMT 제품의 운송 및 보관에 또 다른 어려움이 될 수 있습니다.[22] 콜드체인 물류 및 보관과 공급망의 온도 모니터링은 온도에 민감한 FMT 제품과 관련이 있을 수 있습니다.

3.5. FMT 관리

FMT 투여는 유지관장 또는 대장내시경을 통해 하부 위장관으로, 위내시경 또는 튜브(비위, 비십이지장 또는 비공장관)를 통해 상부 위장관으로, 또는 동결 또는 동결 건조된 물질을 담을 수 있는 캡슐을 통해 시행할 수 있습니다.

선호하는 투여 방법은 환자의 임상 상황에 따라 달라질 수 있습니다. 투여 경로에 따라 환자에게 투여할 수 있는 FMT의 양이 결정됩니다.

FMT를 투여할 때 항생제나 치료에 방해가 될 수 있는 다른 약물의 사용은 환자의 금식/식이 상태와 마찬가지로 신중하게 고려해야 합니다. 환자는 FMT를 받기 위해 준비해야 할 수도 있습니다(예: 장 세척을 고려해야 할 수도 있음). 튜브를 통해 투여하는 경우, 튜브가 올바르게 삽입되었는지 엑스레이로 확인해야 할 수 있습니다. 대장내시경을 통한 하부 위장관에 FMT 투여는 신중하게 사용해야 하며, 모든 환자(예: 고령 환자)에게 안전하거나 가능하지 않을 수 있습니다.

3.6. 임상 과제

섹션 1에서 언급했듯이, 잘 수행된 무작위 대조 시험(RCT)이 여전히 필요합니다. 앞서 섹션 2에서 언급한 바와 같이 FMT 제품에 대한 많은 임상시험이 진행 중이지만, 임상시험의 특징과 설계(예: 다양한 포함/제외 기준, 제조 방법, 단일 또는 공동 대변 기증자)에는 상당한 변동성이 존재합니다.[22] 일부 임상시험에서는 직장 관장 대신 경구 투여를 사용하기도 하는데, 이는 다른 생체 이용 가능성 및 궁극적으로는 안전성 및 효과 프로파일을 유발할 수 있습니다. [22]

FMT 제품에 대한 규제 지침이 부족하여 적절한 치료법에 대한 환자의 접근이 제한될 수 있습니다. 적절한 기증자 및 대변 검사를 수행할 수 있는 능력, 표준화된 프로토콜의 필요성, 추가적인 대규모 연구가 필요한 추가적인 장기 안전성 데이터 등 임상 환경에서 FMT를 사용하는 것과 관

련하여 아직 해결되지 않은 의문점이 있습니다.[22]

3.7. 약물감시 및 승인 후 활동

승인 후 모니터링은 환자의 안전을 보장하고 추가적인 유효성 데이터를 생성하기 위해 새로운 치료법의 중요한 측면입니다. FMT의 지속성에 대한 정보가 거의 없고 FMT의 장기적인 부작용에 대한 이해가 부족하기 때문에 해당 치료를 받은 환자는 수년간 주의 깊은 모니터링이 필요합니다.[22] 부작용 보고나 잠재적으로 부적절한 사용을 포함한 누적 안전성 데이터에 대한 체계적인 검토나 평가가 없기 때문에, FMT 제품에 대한 EU 규제 프레임워크와 시판 후 감시가 부재한 것은 우려되는 점입니다.

성공적인 FMT 후 전신 항균 치료로 인한 CDI 재발 또는 새로운 감염 위험과 같은 FMT 후 후기 결과는 알려져 있지 않습니다. 또한, 항 CDI 항생제 및/또는 프로바이오틱스 예방의 역할에 대한 연구가 필요합니다. 승인 후 효능 연구는 실제 조건에서의 제품 사용을 이해하고 CDI 치료에서 FMT의 장기적인 효과를 정의하는 데 도움이 될 수 있습니다.

미국에서 진행된 사례 연구에서 자가면역 및 대사 질환이 재활성화 되거나 새롭게 발병하는 것으로 나타났기 때문에 FMT 제품으로 인해 드문 부작용이 발생할 수 있습니다.[31] 면역 억제 환자 등 특히 취약한 집단은 드물게 심각한 부작용이 발생할 위험이 가장 높을 수 있습니다. FDA는 병원성 유기체의 전파로 인해 심각하거나 생명을 위협하는 부작용이 발생할 수 있다는 이유로 FMT 제품에 대한 안전 경보를 발령했습니다.[30] 미국 국립보건원(NIH)은 FMT 환자의 부작용을 최대 10년까지 모니터링할 수 있는 FMT 등록부에 자금을 지원하여 상당한 데이터를 수집할 수 있도록 했습니다.[22] 이러한 중요한 데이터 보존에는 많은 비용이 소요되며, 이상적으로는 특정 기증자에게 부작용을 추적할 수 있도록 바이오뱅크가 연결되어 있어야 합니다.[22] EU에서 이러한 제품에 대한 규제를 통해 이와 유사하게 FMT 제품 데이터를 모니터링하여 환자 안전을 강화할 수 있습니다. 이를 통해 기존의 강력한 약물감시 구조를 활용할 수 있으며, 위험 최소화 조치 및 허가 후 안전성 연구와 같은 추가 활 동을 포함하여 위험 관리에 대한 체계적이고 일관된 접근 방식을 용이하게 할 수 있습니다.

FMT와 보고된 특정 부작용 사이의 인과 관계를 파악하는 것은 종종 어려우며 FMT, 숙주 및 동반 질환과 관련된 많은 요인으로 인해 혼동될 수 있습니다. 인과관계를 가장 잘 조사하기 위해 모든 노력을 기울여야합니다.

FMT를 받는 취약한 환자의 위험을 최소화하는 것은 임상적으로 매우 중요하지만, FMT 규제에 대한 합의된 프레임워크와 안전 및 약물감시 모니터링에 대한 합의된 체계적 접근 방식이 없다는 것은 해결해야 할 중요한 과제 입니다.

약물감시 시스템에는 다음과 같은 활동이 포함될 수 있습니다:

1. 이식 환자를 모니터링하여 약물 이상 반응(ADR) 가능성을 감지합니다.
2. 가능한 ADR 보고를 관리하고 심각한 부작용에 대해 자세히 설명합니다.

3. 이식 환자에게 영향을 미칠 수 있는 요인을 파악하기 위해 관련 연구 그룹과 함께 전향적 관찰 연구를 조정합니다.
4. 인체 미생물 군집 사용에 직접적으로 관여하는 임상 위원회에 적극적으로 참여합니다.
5. 연구 그룹과 함께 ADR의 예방 및 개선을 위한 전략을 수립합니다.

4. 기존 규제 대비

4.1 혁신과 관련된 현행 규제 접근 방식

현재 위 3.1절의 표 1에 반영된 바와 같이 FMT의 분류와 관련하여 합의된 EU의 접근 방식은 없습니다. 일부 회원국은 FMT를 의약품으로 분류하고 규제하기로 결정한 반면, 일부 회원국은 조직 및 세포 법률에 따라 FMT 규제를 고려하고 있으며, 한 회원국은 FMT를 치료적 개입으로 간주합니다.[22,25,26] 이에 대한 일관된 EU 접근법의 필요성이 제기되고 있습니다. 일부에서는 의약품으로서의 규제를 선호하고 다른 일부는 이식 제품으로 서의 규제를 위해 로비를 벌이는 등 바람직한 접근 방식과 관련하여 이견이 있지만 업계와 임상의 및 연구자들에 의해 FMT에 대한 규제가 강조되었습니다.[19, 36]

FMT 제품에 대한 신뢰할 수 있는 임상 안전성 및 유효성 데이터의 생성을 요구하고, 해당 제품의 적절한 품질을 보장하며, 궁극적으로 안전하고 적절한 환자 접근을 보장하기 위해 FMT 규제 및 감독에 대한 EU의 일관된 접근 방식에 동의할 필요가 있습니다. 이러한 제품에 대한 규제 준비를 보장하기 위한 첫 번째 단계는 규제 당국 간의 조율을 위한 노력이어야 합니다.

합의된 규제 프레임워크가 부재하기 때문에 현재로서는 FMT 기반 제품을 구체적으로 다루는 규제 지침이 없습니다. 해당 규제 프레임워크가 합의되면 새로운 지침 또는 기존 지침의 업데이트를 통해 FMT에 대한 적절한 규제 표준과 접근 방식을 정의할 수 있습니다.

4.2 규제 네트워크 내의 기존 지식/전문 지식

전문성과 관련하여, 특히 ATMP와 같은 전문 의약품을 규제한 경험이 있고 혈액, 조직 및 세포와 같은 다른 법률에 대한 책임이 있을 수 있는 기관의 경우 네트워크 내에 충분한 전문 지식이 있을 수 있습니다. FMT를 효과적으로 규제하려면 기증자 및 샘플 선별, 추적성, FMT 기반 제품의 품질, 안전성 및 효능과 관련된 적절한 표준 및 접근 방식과 같은 주요 문제를 다루는 하이브리드 접근 방식이 필요할 수 있습니다. EU 규제 네트워크 내에서 전문 지식을 공유하면 FMT 제품을 효과적이고 적절하게 규제할 수 있습니다.

5. 권장 사항

5.1. 도전 과제와 기회를 해결하기 위한 제안 조치

• EU 공공 기금 및 EU 연구 인프라와 협력하여 FMT 효능과 안전성을 뒷받침하는 작용 메커니즘을 더 잘 이해하기 위한 기초 연구를 촉진할 수 있는 미생물 바이오뱅크 및 라이브러리의 설립을

모색합니다. 이는 적절한 추적성과 장기적인 후속 조치를 통해 제품 개발과 임상시험을 용이하게 하도록 설계되어야 합니다.

• 처음에는 FMT의 규제 분류에 초점을 맞추고 이후에는 표준/가이드라인 개발에 초점을 맞춰 FMT 규제에 대한 제안된 EU 차원의 접근 방식을 개발하기 위해 HMA(NCA), EMA 및 EDQM의 위임을 받은 실무 그룹을 설립하는 것을 고려합니다. FMT의 사용 증가를 고려할 때, 이러한 사항을 적시에 진행하고 품질, 안전성 및 효능을 보장하기 위한 EU 차원의 접근 방식을 수립하는 것이 중요합니다. 여기에는 기존 접근 방식과 모범 사례에 대한 자세한 고려가 포함되어야 하며, 모든 이해관계자가 참여해야 하며, 이 분야의 기존 이해관계자도 고려해야 합니다.

• 학술 임상 연구 전문가와 협력하여 문제를 정교화하고 잠재적인 해결책을 모색하며 규제 기관 및 기타 이해관계자의 지침을 알립니다.

• FMT에 대한 임상 연구에 과학적 원리와 좋은 임상 진료 원칙의 유용성과 적용에 대해 소통합니다.

5.2. 규제 프레임워크의 변경 가능성(지침, 새로운 규제 접근법의 필요성)

• FMT 분류와 관련하여 EU 차원의 접근 방식에 합의함에 따라 품질, 효능 및 안전과 관련하여 보증을 제공하기 위해 FMT에 대한 규제 지침 및 표준을 개발해야 합니다. 해결해야 할 측면에는 다음이 포함됩니다:

- 기증자 선정 및 검사 - 특히 기증자의 혈액 및 대변 검사와 관련된 기대치를 해결해야 합니다.
- 기증자, 기증 자료 및 수령자 추적 - 개별 기증자 및 여러 기증자의 자료가 한데 모일 수 있는 가능성을 해결해야 합니다.
- 가공 및 보관 시 적용되는 표준 - 제조 표준/GMP 및 제품 관리/테스트와 관련된 기대치를 포함합니다.
- 다양한 제형 및 제시 형태: 캡슐, 액상 등
- FMT의 초기 투여 및 잠재적 연속 투여와 관련된 기대치 - 다양한 투여 경로와 특정 환자에 대한 적합성, 투여 전후의 장 세척 및 기타 약물 사용이 FMT 치료에 미치는 영향을 고려해야 합니다.
- 초기 및 잠재적 연속 투여에 따른 안전성 모니터링 - FMT와 관련된 잠재적 이상 반응과 관련하여 문헌 검토를 통해 정보를 얻어야 합니다.

• 지침을 개발할 때 더 광범위한 생체 치료 제품 영역에 대한 링크를 살펴봐야합니다.

5.3. 규제 네트워크 내에서 추가 지식/전문성을 개발하거나 외부 전문가를 통해 해당 지식/전문성에 대한 접근 필요성

FMT의 특성과 기증자 및 물질 선별이 안전에 미치는 중요성을 고려할 때, 혈액제제 및/또는 조직 및 세포 규제 네트워크의 전문가를 초청하여 의약품 규제 네트워크의 전문가와 협력하여 적절한 규제 지침 및 표준을 개발할 수 있습니다.

5.4. 이 주제와 관련된 추가 검토/조치에 참여해야 하는 규제/과학단체의 식별

• CTFG - CT를 지원하기 위한 데이터 요구 사항을 고려
• CHMP 및 SAWP, BWP 등 관련 실무자 - 규제 표준/가이드라인 개발
• GMP/GDP 검사자 워킹 그룹 - FMT 제품의 제조 표준
• EDQM - 인체 사용 조직 및 세포의 품질 및 안전에 관한 EDQM의 가이드에서 FMT와 관련된 측면을 통합
• HTA 기관 - FMT가 사용/조사되고 있는 일부 질환(예: 재발성 CDI)은 높은 의료 비용과 관련이 있으므로 HTA 관점에서 필요한 증거를 고려
• 학술 임상 연구 전문가.

6. 부록 - 참고 자료 목록

1 Hoffmann DE, Palumbo FB, Ravel J, Rowthorn V, von Rosenvinge E. A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. Gut Microbes. 2017 May 4;8(3):208-213.

2 Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. J Hosp Infect. 2016 Feb;92(2):117-27

3 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloi M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017 Apr;66(4):569-580

4 van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21

5 Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, Nguyen HH, Huang B, Tang YW, Lee LW, Kim K, Taylor S, Romano PS, Panacek EA, Goodell PB, Solnick JV, Cohen SH. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med. 2015 Nov;175(11):1792-801

6 Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect. 2015 Feb;21(2):164-70

7 Adams SD, Mercer DW. Fulminant Clostridium difficile colitis. Curr Opin Crit Care. 2007 Aug;13(4):450-5

8 Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2021 Jun 1;116(6):1124-1147

9 Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg M, Dubberke ER. Impact of Clostridium difficile recurrence on hospital readmissions. Am J Infect Control. 2015 Apr 1;43(4):318-22

10 Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1029-e1044

11 Wilcox MH, McGovern BH, Hecht GA. The Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridiumdifficile Infection: Current Understanding and Gap Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 11;7(5):ofaa114

12 Lopez J, Grinspan A. Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2016 Jun;12(6):374-9

13 Meighani A, Alimirah M, Ramesh M, Salgia R. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides Difficile Infection in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Hepatol. 2020 Jan 27;2020:1874570

14 de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes. 2017 May 4;8(3):253-267

15 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, Adler K, Dick-Necula D, Raskin S, Bloch N, Rotin D, Anafi L, Avivi C, Melnichenko J, Steinberg-Silman Y, Mamtani R, Harati H, Asher N, Shapira-Frommer R, Brosh-Nissimov T, Eshet Y, Ben-Simon S, Ziv O, Khan MAW, Amit M, Ajami NJ, Barshack I, Schachter J, Wargo JA, Koren O, Markel G, Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021 Feb 5;371(6529):602-609

16 Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. Cell Host Microbe. 2017 Nov 8;22(5):589-599

17 Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chin Med J (Engl). 2017 Sep 5;130(17):2107-2111

18 Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. Transl Res. 2017 Jan;179:223-244

19 Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, De Spiegeleer B. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle? BMC Gastroenterol. 2017 Nov 28;17(1):128

20 Lopetuso LR, Ianiro G, Allegretti JR, Bibbò S, Gasbarrini A, Scaldaferri F, Cammarota G. Fecal transplantation for ulcerative colitis: current evidence and future applications. Expert Opin Biol Ther. 2020 Apr;20(4):343-351

21 Bilinski J, Jasinski M.; Basak G.W. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. Biomedicines 2022, 10, 837

22 Science and Regulation of Live Microbiome-Based Products Used to Prevent, Treat, or Cure Diseases in Humans [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/workshops-meetings-conferences-biologics/science-and-regulation-live-microbiome-based-products-used-prevent-treat-or-cure-diseases-humans [Accessed 13 August 2020]

23 Poyet M, Groussin M, Gibbons SM, Avila-Pacheco J, Jiang X, Kearney SM, Perrotta AR, Berdy B, Zhao S, Lieberman TD, Swanson PK, Smith M, Roesemann S, Alexander JE, Rich SA, Livny J, Vlamakis H, Clish C, Bullock K, Deik A, Scott J,

Pierce KA, Xavier RJ, Alm EJ. A library of human gut bacterial isolates paired with longitudinal multiomics data enables mechanistic microbiome research. Nat Med. 2019 Sep;25(9):1442-1452
24 EU Clinical Trials Register 2022 Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search [Accessed 30 May 2022]
25 Maksoud A. Presentation: The regulation of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2019 Available from: https://www.tga.gov.au/presentation-regulation-faecal-microbiota-transplantation-fmt [Accessed 13 August 2020]
26 Competent Authorities on Substance of Human Origin Expert Group (CASoHO E01718), Meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells, 3-4 Dec 2014 Summary Report. Available from: https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/ev_20141203_sr_en_0.pdf [Accessed 18 September 2020]

27 Faecal Microbiota Transplant Products Regulation, Therapeutic Goods Administration 2021 Available from: https://www.tga.gov.au/faecal-microbiota-transplant-products-regulation [Accessed 09 July 2021]
28 Guidance Document: Fecal Microbiota Therapy Used in the Treatment of Clostridium difficile Infection Not Responsive to Conventional Therapies Health Canada 2015 Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/regulation-fecal-microbiota-therapy-treatment-difficile-infections.html [Accessed 23 September 2020]
29 EDQM Guide To The Quality And Safety Of Tissues And Cells For Human Application, 4th edition 2019. EDQM Available from: https://www.edqm.eu/en/news/new-guide-quality-and-safety-tissues-and-cells-human-application [Accessed 16 December 2020]
30 Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Alert - Risk of Serious Adverse Events Likely Due to Transmission of Pathogenic Organisms [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 Available from: https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-alert-risk-serious-adverse-events-likely-due-transmission [Accessed 18 September 2020]
31 Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse [Accessed 24 September 2020]
32 Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Additional Safety Protections Pertaining to SARS-CoV-2 and COVID-19 [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections [Accessed 30 May 2022]
33 Human and veterinary medicines: register of licensed manufacturing sites [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2018 Available from: https://www.gov.uk/government/publications/human-and-veterinary-medicines-register-of-licensed-manufacturing-sites [Accessed 24 September 2020]
34 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore DJ, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Goldenberg SD, Williams HRT. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. Gut. 2018 Nov;67(11):1920-1941
35 Papanicolas LE, Choo JM, Wang Y, Leong LEX, Costello SP, Gordon DL, Wesselingh SL, Rogers GB. Bacterial viability in faecal transplants: Which bacteria survive? EBioMedicine. 2019 Mar;41:509-516
36 Mikkelsen TA, McIlroy JR, Mimiague M, Rouanet A, Sterkman L. Towards an EU-wide suitable regulatory framework for faecally derived, industrially manufactured medicinal products. United European Gastroenterol J. 2020 Apr;8(3):351-352.

발행기관	연세대학교 산학협력단
발 행 일	2023년 11월 1일
발 행 인	박 민 수
편 집 위 원 장	민 창 기
편 집 위 원	한 승 훈, 박 성 수, 장 민 정, 진 병 학, 이 홍 재
감 수 위 원	분과위원회 위원 중 검토 의견서를 제출한 위원(희망자에 한함)
문 의 처	(우편번호) 서울특별시 마포구 마포대로 137 KPX빌딩 6층 전화번호 : 02-398-5082 이 메 일 : scrc@konect.or.kr

본 정보집(번역본)은 보건복지부의 재원으로 국가임상시험지원재단 스마트임상시험신기술개발연구사업단의 지원을 받아 수행한 「첨단 바이오 분야
초기 임상시험 관련 기술 개발」(과제고유번호: RS-2023-KH141565)의 결과물로 제작되었음을 밝힙니다.