KHIDI

www.khidi.or.kr, www.khiss.go.kr

발행일 2026. 10. | **발행처** 한국보건산업진흥원 | **발행인** 고상백

khidi - brief - 0494

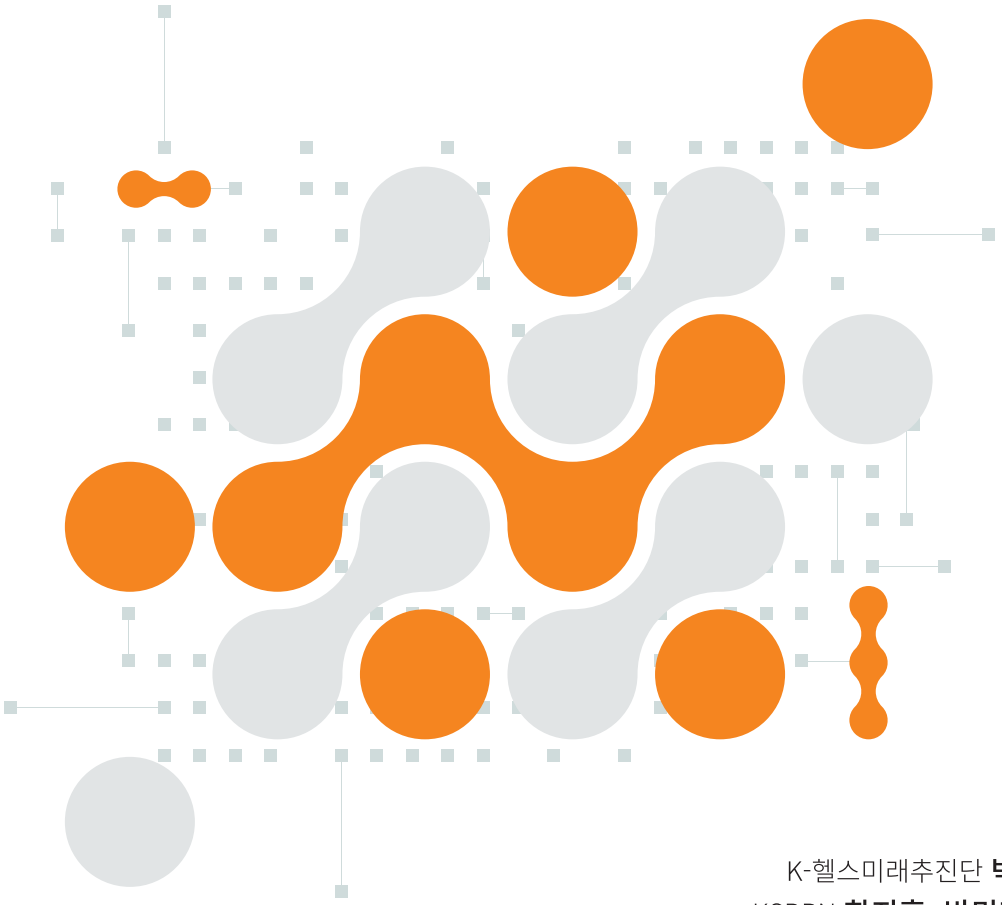
Brief

통계 분석 | 정책 제도 | 동향 전망

바이오헬스산업브리프 **Vol.494**

희귀질환 치료제 개발의 새로운 패러다임:

R&D-환자데이터-RWE-글로벌 규제를 잇는 전주기 혁신전략



K-헬스미래추진단 **박미선 PM**

KSBPN **한지훈, 박민지, 인선아**

Contents

Ⅰ. 배경

Ⅱ. 희귀질환 치료 R&D의 패러다임 전환과 글로벌 협력

Ⅲ. 환자 데이터의 활용 및 중개연구

Ⅳ. 희귀질환 치료개발에서의 실사용근거(RWE) 활용: 규제·HTA 의사결정 사례와 전략

Ⅴ. 미국·유럽·스위스의 희귀의약품 규제비교 및 개발 전략

Ⅵ. 희귀질환 치료혁신 생태계 구축을 위한 시사점

Ⅰ 배 경

Vol.494

- 희귀질환은 개별 질환별 환자 수는 적지만, 현재까지 알려진 희귀질환은 1만 종이 넘고, 전 세계적으로 약 4억~4억5천만 명이 희귀질환으로 고통받고 있는 것으로 추산된다[1]. 특히, 희귀질환의 80% 이상이 유전적 원인에 기인하며, 규제당국의 승인을 받은 치료제가 존재하는 질환은 전체의 5% 미만에 불과하다. 이에 따라 여전히 대부분의 희귀질환 환자가 근원적 치료의 기회를 얻지 못한 채 조기사망이나 중증 장애로 이어질 위험에 놓여 있다.

- 과거 희귀질환 분야의 주요과제가 정확한 진단에 도달하기까지 장기간의 진단방랑(diagnostic odyssey)을 줄이는 것이었다면, 최근에는 유전체 진단기술의 발전으로 원인 유전변이를 확인하고도 적절한 치료제가 없어 다시 오랜 기간의 치료방랑(therapeutic odyssey)을 겪는 문제가 중요한 과제로 부각되고 있다. 따라서 희귀질환 치료혁신의 핵심 과제는 단순히 질환을 보다 빠르고 정확하게 진단하는 것을 넘어, 진단 이후 실제 적용 가능한 치료전략으로 얼마나 신속하게 연결하여 환자에게 근원적 치료의 기회를 제공할 수 있는 가에 있다.

- 그러나 희귀질환 치료제 개발은 질환별 희귀환자의 희소성과 유전적 변이의 다양성, 임상 표현형의 높은 이질성, 환자 임상데이터 및 자연경과 자료의 제한성, 낮은 시장성 등으로 인해 구조적인 한계를 가지고 있다. 특히 충분한 환자 모집과 대규모 대조군 확보를 전제로 하는 전통적인 임상시험과 신약개발 방식만으로는 다양한 희귀질환에 대한 치료제를 신속하게 개발하는 데 현실적인 어려움이 있다.

- 이러한 도전적 문제를 해결하기 위해 최근 희귀질환 치료제 연구개발의 패러다임도 빠르게 변화하고 있다. 기존의 다수 환자를 대상으로 하나의 의약품을 개발하는 drug-centric model에서 벗어나, 특정 환자의 유전적 원인과 질병기전에 기반하여 치료제를 설계·적용하는 patient-centric model이 현실화되고 있다. 이와 함께 환자 임상·유전체 데이터의 AI기반 통합분석, 제한적 임상자료를 보완하기 위한 실사용근거(RWE, Real-World Evidence)의 활용, 그리고 환자맞춤형 치료제의 글로벌 개발과 접근성을 지원하기 위한 국제적 규제조화(regulatory harmonization)가 희귀질환 치료혁신의 주요과제로 대두되고 있다.

- 이에 K-헬스미래추진단은 한국형 ARPA-H 프로젝트의 일환으로, 2026년 7월 스위스 바젤에서 한-스위스 바이오제약네트워크(KSBPN)와 희귀질환 국제공동워크숍을 개최하였다. 본 워크숍에서는 희귀질환 치료를 위한 혁신적 R&D를 중심으로 환자데이터 및 AI 활용, RWE를 통한 임상근거 생성, 유럽·미국의 임상개발 및 규제전략 등을 공유하고, 글로벌 협력방안을 논의하였다. 본 브리프는 공동워크숍의 발표내용을 토대로 각 분야의 최신동향과 주요 사례를 정리·공유함으로써, 국내 희귀질환 연구자와 산업계의 희귀질환 치료제 개발 및 혁신전략 수립에 필요한 시사점을 제공하고자 한다.

1) Brooks PJ, et al. The Bespoke Gene Therapy Consortium: facilitating development of AAV gene therapies for rare diseases. Nat Rev Drug Discov. 2024;23:157–158.

II 희귀질환 치료 R&D의 패러다임 전환과 글로벌 협력

Vol.494

K-헬스미래추진단 박미선 (KHIDI, 미정복질환극복 임무 PM)

1. 희귀질환 치료 R&D의 패러다임 전환: '신약 중심에서 환자맞춤형 치료로'

◉ 유전체 분석기술과 RNA·유전자치료 기술의 발전으로 그동안 치료제 개발이 어렵다고 여겨졌던 유전성 희귀질환에 대해서도 원인 유전변이를 직접 표적하는 환자맞춤형 정밀치료(patient-tailored precision therapy)가 현실화되고 있다. 최근 ASO (antisense oligonucleotide), mRNA, siRNA 등 RNA 치료기술 뿐 아니라 CRISPR/Cas 기반 유전자 편집, base editing, prime editing 등 정밀 유전자교정기술이 빠르게 발전하면서, 대규모 임상 및 환자군을 타겟하는 기존의 drug-centric model에서 개별 환자의 원인 유전변이와 환자데이터에 근거하여 맞춤형 치료전략을 설계하는 patient-centric model로의 희귀질환 치료제 개발의 패러다임 전환이 바로 그것이다.

◉ 대표적으로 환자맞춤형 ASO를 적용한 Milasen[2]과 Atipeksen[3] 사례는 극희귀환자를 대상으로 하는 N-of-1 치료개발의 가능성을 보여주었다. 이러한 변화에 대응하여 미국 FDA도 중증 또는 생명을 위협하는 질환 대상으로 individualized ASO의 제조·품질관리(CMC), 비임상시험, 임상시험 및 행정절차에 관한 가이드라인을 마련하는 등 기존의 대량생산형 의약품과 차별화된 환자맞춤형 치료제의 규제경로를 모색해 왔다.

◉ 최근에는 개별 환자에서 확보된 치료기술과 개발경험을 유사한 환자에게 반복적으로 적용할 수 있는 플랫폼 기반 치료개발이 중요 분야로 부상하고 있다. 환자마다 치료제 설계부터 비임상평가, 제조·품질관리, 임상적용까지 전 과정을 처음부터 반복할 경우 상당한 시간과 비용이 소요되며, 이러한 방식만으로는 치료대상 확대에 한계가 있기 때문이다.

◉ 이에 따라 특정 환자에서 검증된 치료전략을 유사한 유전변이나 공통 치료원리를 공유하는 환자군으로 확장하는 N-of-many 전략이 주목받고 있다. 이는 N-of-1의 환자맞춤형 치료를 포기하는 개념이 아니라, 치료제 설계원칙, CMC, 비임상 평가법, GMP, 전달기술 및 규제근거 등 반복 가능한 요소를 플랫폼화하여 개발의 속도와 확장성을 높이는 접근이다. 향후 희귀질환 R&D의 경쟁력은 개별 치료 후보의 성공뿐 아니라, 한 환자에서 확보한 과학적·기술적 경험을 유사 환자군에 얼마나 신속하고 안전하게 확장할 수 있는가에 달려 있다고 볼 수 있다.

2. 글로벌 희귀질환 혁신 R&D: 진단–치료–제조의 플랫폼화

◉ 이러한 변화는 미국 ARPA-H의 희귀질환 관련 프로그램에서도 확인할 수 있다. RAPID (Rare Disease AI/ML for Precision Integrated Diagnostics)[4]는 AI·ML을 활용하여 희귀·극희귀질환의 진단 정확도와 속도를 높이고, 분산된 임상·유전체 정보를 통합하여 진단 과정을 단축하는 데 초점을 두고 있다.

2) Kim J, et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. N Engl J Med. 2019;381:1644–1652.

3) Kim J, et al. A framework for individualized splice-switching oligonucleotide therapy. Nature. 2023;619:828–836.

4) ARPA-H. Rare Disease AI/ML for Precision Integrated Diagnostics (RAPID), Dec. 2024

- THRIVE (Treating Hereditary Rare Diseases with In Vivo Precision Genetic Medicines)[5]는 유전성 희귀질환을 대상으로 in vivo 정밀 유전자치료제를 신속하게 개발하기 위한 통합 플랫폼 구축을 지향한다. 특정 질환의 단일 치료제 개발에 머무르기보다 치료제 설계, 전달, 비임상평가, 제조 및 규제에 공통적으로 활용 가능한 기술체계를 구축하여 다양한 유전질환으로 확장할 수 있는 개발 기반을 마련하는 것이 핵심이다.

- 또한 GIVE (Genetic Medicines and Individualized Manufacturing for Everyone)[6]는 RNA 기반 치료제를 보다 신속하고 안정적으로 공급하기 위한 분산형 제조 및 품질관리 플랫폼 구축을 목표로 한다. 환자맞춤형 치료가 실제 의료현장으로 이어지기 위해서는 소량·다품종 제품을 일관된 품질로 제조·시험할 수 있는 새로운 생산체계가 필요하다는 문제의식을 반영한 것이다.

- RAPID, THRIVE 및 GIVE는 각각 진단, 치료기술, 제조라는 서로 다른 영역에 초점을 두고 있으나, 개별 환자 또는 질환별로 개발과정을 반복하기보다는 공통적으로 활용 가능한 데이터·기술·제조 기반을 구축한다는 점에서 방향성을 공유한다. 이는 희귀질환 R&D가 개별 치료후보 중심에서 진단부터 치료와 제조까지 연결하는 전주기적 플랫폼 중심의 개발체계로 변화하고 있음을 보여준다.

3. 한국형 ARPA-H 희귀질환 R&D: HEART–BEACON–ARISE

- K-헬스미래추진단은 국가적 보건의료 난제 해결을 위한 고위험·고성과(high-risk, high-reward) 임무형 도전혁신 R&D를 추진하고 있다. 특히, 미정복질환 극복 임무의 일환으로, 근원적 치료제가 없는 유전성 희귀질환을 주요 대상으로 선정하고, 환자 임상·유전체 데이터와 첨단 RNA·유전자치료 기술을 실제 환자치료로 연결하기 위한 HEART, BEACON 및 ARISE 프로젝트를 단계적으로 추진하고 있다. 세 프로젝트는 각각 독립적인 치료제 개발과제라기보다 N-of-1 환자맞춤형 치료에서 플랫폼 기반 N-of-many로 발전해 가는 국내 희귀질환 치료혁신의 연속적인 포트폴리오라는 점에서 의미가 있다.

1) HEART: N-of-1 환자맞춤형 정밀치료

- HEART (Hope for Every child through Advanced Rare-disease Therapies)는 근원적 치료제가 없는 치명적 중증 소아 유전성 희귀질환을 대상으로 환자맞춤형 첨단치료 플랫폼을 구축하고 국내에서 N-of-1 임상적용을 통해 희귀질환자에게 실질적 치료기회를 제공하고자 하는 프로젝트이다. 환자의 원인 유전변이와 질환기전을 기반으로 환자특이적 ASO 기반 RNA 치료제를 설계·개발하고, CMC, 비임상시험, GMP 생산 및 임상시험까지 연계하여 환자를 치료하는 것이 목표이다.

- HEART의 의미는 하나의 후보물질을 개발하는 데 그치지 않고, 진단–환자선정–치료제 설계–비임상–제조·품질–규제–N-of-1 임상으로 이어지는 환자맞춤형 치료의 전주기적 개발경로를 국내 최초로 구축한다는 데 있다. 이를 통해 향후 다른 중증 소아 희귀질환 환자에서도 활용할 수 있는 과학적·규제적 경험을 축적할 수 있을 것으로 기대된다.

5) ARPA-H. Treating Hereditary Rare Diseases with In Vivo Precision Genetic Medicines (THRIVE), Sept. 2025

6) ARPA-H. Genetic Medicines and Individualized Manufacturing for Everyone (GIVE). Sept. 2025

2) BEACON: 유전성 시각손상을 막기위한 정밀 유전자치료

- BEACON (Bridging Excellence in Advanced Cures for Orphan Needs)은 한국인에서 상대적으로 유병률이 높은 유전성 망막질환을 대상으로 환자맞춤형 유전자치료제를 개발하는 프로젝트이다. EYS 유전자변이 유전성 망막질환과 Bietti crystalline dystrophy (BCD) 등의 원인 유전변이를 대상으로 정밀 유전자편집, prime editing 및 비바이러스성 전달기술 등을 이용하여 질환의 원인을 DNA 수준에서 근원적으로 교정하는 전략을 개발하고 있다.

- HEART가 RNA 기반 치료를 중심으로 N-of-1 환자맞춤형 치료개발 경로를 구축한다면, BEACON은 DNA기반 정밀 유전자교정 기술을 실제 희귀질환 치료로 연결함으로써 국내 precision genetic medicine의 범위를 확대한다는 의미가 있다. 또한 유전자편집의 표적특이성, 조직 전달, 장기 효능·안전성 및 제조·품질평가 등 향후 다양한 환자맞춤형 유전자치료에 공통적으로 필요한 국내 혁신기술 인프라 및 규제과학 기반을 확보하는 데도 크게 기여하리라 기대하고 있다.

3) ARISE: N-of-1에서 N-of-many 전략으로의 확장

- 2026년 신규 프로젝트로 추진되는 ARISE (AI-accelerating Rare disease Innovation through Science and Evidence)는 앞선 N-of-1 환자맞춤형 치료 접근을 보다 많은 희귀질환자에게 확장하기 위한 플랫폼 기반 N-of-many 치료전략이다. 기존 병원과 연구기관에 축적된 희귀질환 환자의 임상·유전체 데이터를 AI를 활용하여 통합분석하고, 유사 변이 또는 공통 치료전략을 적용할 수 있는 환자군을 발굴한 후, ASO, 유전자교정 등 적합한 정밀치료 플랫폼을 선제적으로 설계·개발하고 검증하는 것을 목표로 한다.

- 주요 기술영역은 ▲환자 임상·유전체 데이터의 AI 통합분석, ▲유전자교정·ASO기반 정밀치료 플랫폼 설계, ▲환자 특이적 질환모델 및 첨단 전달기술 확보, ▲환자데이터를 활용한 임상적 검증으로 구성된다. 궁극적으로는 환자가 희귀질환으로 진단된 이후부터 치료설계를 시작하는 reactive model에서 벗어나, 향후 유사 유전자변이 환자에게 적용할 치료기술과 근거를 사전에 미리 준비하는 preemptive therapeutic platform으로 전환함으로써, 환자의 치료방랑 기간 및 의료비용을 획기적으로 줄일 수 있을 것으로 기대하고 있다.

- 이러한 접근은 N-of-1을 N-of-many 전략으로 단순히 대체하는 것이 아니다. 오히려 환자맞춤형 정밀성을 유지하면서 개별 개발과정에서 반복되는 공통 요소를 플랫폼화 함으로써, 한 환자를 위해 개발된 기술과 근거가 보다 많은 환자에게 더 빠르게 전달하여 치료될 수 있도록 하는 전략이다. 즉, HEART와 BEACON이 환자맞춤형 치료의 임상적용 가능성을 실증하는 단계라면, ARISE는 이를 환자데이터와 AI 기반의 반복 가능한 치료플랫폼으로 발전시켜 확장성을 확보하는 단계로 볼 수 있다.



[그림 1] 희귀질환치료 혁신을 위한 한국형 ARPA-H 프로젝트: HEART-BEACON-ARISE

4. 글로벌 연계를 통한 희귀질환 치료생태계의 확장

- 희귀질환은 환자 수가 적고 유전적·임상적 이질성이 높아, 한 국가 또는 기관의 환자와 데이터만으로 치료제 개발에 필요한 충분한 근거를 확보하기 어렵다. 특히 극희귀질환의 경우 국내 환자가 수 명에 불과할 수 있어, 자연경과(natural history) 데이터와 임상·유전체 데이터, 치료반응 및 규제경험을 국가 간 연계하는 것이 치료개발의 속도와 성공 가능성을 높이는 핵심 기반이 된다.

- 2026년 7월 스위스 바젤에서 개최된 K-헬스미래추진단–KSBPN 희귀질환 공동 워크숍에서도 환자데이터, 유전자 진단·중개연구, RWE 및 글로벌 규제전략을 함께 논의하며, 희귀질환 치료개발은 진단–치료설계–근거생성–규제–장기추적이 유기적으로 연결되어야 하는 전주기적 과제임을 확인하였다.

- 향후 국제협력은 단순한 정보교류를 넘어 공동 데이터·근거생성, 규제과학 협력 및 규제조화, 공동개발·실증으로 구체화할 필요가 있다. 특히 국내에서 확보하기 어려운 환자 자연사 데이터와 외부대조군을 국제적으로 연계하고, 환자맞춤형 치료제의 CMC·비임상·임상 평가에 대한 규제적 공통기준을 축적하며, 유망 치료플랫폼에 대해서는 해외 환자군과의 공동 검증 및 임상개발로 이어지는 협력체계를 구축하는 것이 중요하다. 이를 통해 국내의 환자맞춤형 치료기술을 글로벌 환자군으로 확장하고, 한 환자를 위한 혁신이 다음 환자의 치료기회로 신속하게 이어지는 희귀질환 혁신 치료생태계를 구축할 수 있을 것이다.

III 환자 데이터의 활용 및 중개연구

Vol.494

KSBPN 한지훈 (Alithea Genomics, Principal Data Scientist)

희귀 유전질환의 치료제를 개발하려면 어떤 유전적 변화가 질병을 일으키는지, 그 변화가 환자의 증상과 어떻게 연결되는지를 이해해야 한다. 환자의 유전체와 임상정보, 시간에 따른 질병 경과를 연결하면 진단을 넘어 치료 표적과 전략을 정하고 임상시험을 설계하는 데 필요한 근거를 얻을 수 있다. 이를 위해 환자등록체계와 유전체 코호트(cohort), 질환별 연구자료를 목적에 맞게 활용하는 접근이 중요하다.

1. 스위스 희귀질환 등록체계의 역할

- 스위스의 Swiss Rare Disease Registry (SRDR)는 여러 진료기관에 분산된 희귀질환 환자를 전국적으로 파악하고 연구에 연결하기 위한 등록체계다. 스위스에 거주하거나 치료받는 소아 혹은 성인 중 희귀질환이 확진되었거나 강하게 의심되는 환자를 대상으로 한다. 핵심 자료에는 진단명, 희귀질환을 구분하는 ORPHA 코드, 담당 진료기관과 해당되는 경우 원인 유전자 및 변이 등이 포함된다[7]

- SRDR의 중심 역할은 기존 진료에서 확보한 정보를 표준화해 질환의 분포와 진료 현황을 파악하고, 후속 연구에 적합한 환자를 찾아 참여를 안내하는 것이다. 등록은 자발적 동의를 기반으로 하며, 추가 연구는 별도의 윤리 검토와 참여 절차를 거친다. 모든 참여자를 새로 전장유전체(whole genome) 분석하는 사업과는 목적과 데이터 구성이 다르다. 따라서 SRDR은 유전체 코호트와 구분하되 환자와 연구기관을 연결하는 상호 보완적 기반으로 이해할 수 있다.

2. 원인 규명을 위한 대규모 유전체 코호트

- 영국의 100,000 Genomes Project는 NHS의 희귀질환 환자와 가족, 암 환자의 유전체를 임상정보와 연결한 대표적 사업이다. 희귀질환 파일럿 연구는 2,183 가족의 4,660명을 분석해, 기존 검사로 진단되지 않았던 환자들의 유전적 원인을 규명했다. 가족관계와 임상 증상을 함께 분석하는 방식은 변이의 유전 양상을 확인하고 질병 원인 후보를 좁히는 데 기여한다[8]

- 미국 NIH의 All of Us Research Program은 다양한 인구집단의 유전체와 전자의무기록, 설문 등을 연계하는 종단 코호트다. 약 25만명의 전장유전체 자료를 보고하고, 임상정보와 연결해 여러 질환의 유전적 연관성이 평가되어 있다. 희귀질환 환자 전용 사업은 아니지만 다양한 유전적 배경에서 변이의 빈도와 질병의 관계를 해석하는 데 유용하다[9].

7) Tscherter A, et al. Das Schweizer Register für seltene Krankheiten: Eine nationale Forschungsplattform. pädiatrie schweiz. 2024.11.28

8) 100,000 Genomes Project Pilot Investigators. 100,000 Genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care—preliminary report. N Engl J Med. 2021;385:1868–1880.

9) All of Us Research Program Genomics Investigators. Genomic data in the All of Us Research Program. Nature. 2024;627:340–346.

- 이러한 코호트에서 얻은 변이-표현형 정보에 SRDR과 같은 등록체계의 환자 정보, 질환별 정밀 검사와 추적자료를 보완하면 치료제 개발에 필요한 환자군을 더 구체적으로 정의할 수 있다. 실제 자료 연계의 범위는 각 사업의 동의와 접근 조건에 따라 달라진다.

3. 원인 유전자 발견과 다중오믹스 기반 중개연구

- 중개연구의 출발점은 환자의 유전체에서 질병 원인 후보를 찾고, 그 후보가 증상을 설명 하는지 확인하는 것이다. 변이의 빈도, 가족 내 유전 양상과 임상 표현형을 함께 분석하면 단백질을 암호화하지 않는 영역까지 탐색할 수 있다. 100,000 Genomes Project의 미진단 신경발달질환 환자8,841명을 분석한 연구는 비암호화 RNA 유전자 RNU4-2의 변이를 새로운 질환 원인으로 규명했다. All of Us 등 인구집단 자료는 해당 변이의 희소성을 확인하는 데 활용되었다[10].

- AI와 머신러닝 기반 생물정보학 도구는 후속 검증이 필요한 변이의 우선순위를 정하는 데 활용된다. AlphaMissense는 단백질의 구조적 맥락과 진화적 보존성을 학습해 아미노산 치환 변이의 병원성을 예측한다[11]. SpliceAI는 염기서열로부터 RNA 스플라이싱을 예측해, 변이가 RNA의 정상적인 연결 과정을 방해할 가능성을 평가한다[12]. 이처럼 서로 다른 변이의 영향을 예측하는 도구를 환자의 증상과 유전 양상에 맞춰 적용하면 후보를 좁힐 수 있다. 다만 예측 점수만으로 특정 환자의 질병 원인을 확정할 수는 없다

- 후보 변이가 실제로 어떤 이상을 일으키는지는 전사체(transcriptomics)와 단백체(proteomics) 자료를 결합해 확인할 수 있다. RNA-seq는 유전자 발현량과 스플라이싱의 이상을, 단백체 분석과 후속 실험은 단백질 양과 복합체 구성의 변화를 보여준다. 호주의 중증 영유아와 소아 대상 연구에서는 전장유전체 분석 후 미진단 사례에 전사체 분석을 시행하고, 필요한 경우 단백체 분석과 기능검사를 추가했다. 이를 통해 MECP2의 인트론 삽입에 따른 비정상 스플라이싱과 NUP214 관련 단백질 복합체의 이상 등을 확인했다. 여러 분자 수준의 관찰을 연결하면 DNA에서 찾은 후보를 질병 기전으로 설명할 수 있다[13].

- 환자 자료의 해석에는 충분한 대조군도 중요하다. Frésard 연구진은 미진단 희귀질환 환자 94명의 혈액 RNA-seq을 대규모 대조군 자료와 비교해 발현량과 스플라이싱의 이상을 분석하고, 유전체 정보와 결합해 원인 후보를 좁혔다. 이는 개별 환자의 분자적 이상을 해석할 때 비교 기준이 되는 데이터가 함께 필요함을 보여준다[14].

- 단일세포 RNA 분석(scRNA-seq)은 조직 전체의 평균에 가려진 세포 유형별 이상을 구분한다. 결절성경화증 연구에서는 TSC2 변이를 가진 환자 유래 줄기세포로 뇌 오가노이드를 만들고, 단일세포 전사체 분석으로 병변 형성과 관련된 특정 신경전구세포 집단을 규명했다. 이어 EGFR 신호경로를 억제해 오가노이드의 종양 부담을 줄였다. 이는 원인 유전자가 알려진 질환에서도 어느 세포에서 어떤 이상이 발생하는지 파악하면 치료 전략을 구체화할 수 있음을 보여주는 전임상 사례다[15].

10) Chen Y, et al. De novo variants in the RNU4-2 snRNA cause a frequent neurodevelopmental syndrome. Nature. 2024;632:832–840.

11) Cheng J, et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense. Science. 2023;381:eadg7492.

12) Jaganathan K, et al. Predicting splicing from primary sequence with deep learning. Cell. 2019;176:535–548.e24.

13) Lunke S, et al. Integrated multi-omics for rapid rare disease diagnosis on a national scale. Nat Med. 2023;29:1681–1691.

14) Frésard L, et al. Identification of rare-disease genes using blood transcriptome sequencing and large control cohorts. Nat Med. 2019;25:911–919.

15) Eichmüller OL, et al. Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects. Science. 2022;375:eabf5546.

- 단일세포 자료에 AI를 적용해 치료 표적을 탐색하는 연구도 있다. 약 3,000만 개 단일세포 전사체를 학습한 Geneformer는 심근병증 환자 자료에서 표적 후보를 제안했다. 연구진은 예측된 GSN과 PLN의 기능을 TTN 변이를 가진 줄기세포 유래 심근 미세조직에서 각각 차단하고 수축 기능의 개선을 확인했다. 이는 환자 자료에서 도출한 예측을 세포모델에서 검증한 사례로, 환자에서의 치료 효과를 입증한 결과와는 구분된다[16].

- 후보 유전자의 기능은 유전자를 조절한 뒤 나타나는 세포 변화를 측정해 검증할 수 있다. Perturb-seq는 CRISPR 기반 유전자 조절과 단일세포 RNA-seq를 결합한 연구 방법이다. Replogle 연구진은 인간 세포주에서 유전자 억제에 따른 전사체 변화를 대규모로 분석해 유전자 기능과 세포 경로의 관계를 규명했다. 이러한 기능 지도는 환자에서 발견한 후보의 후속 검증을 설계하는 참고자료가 될 수 있다[17].

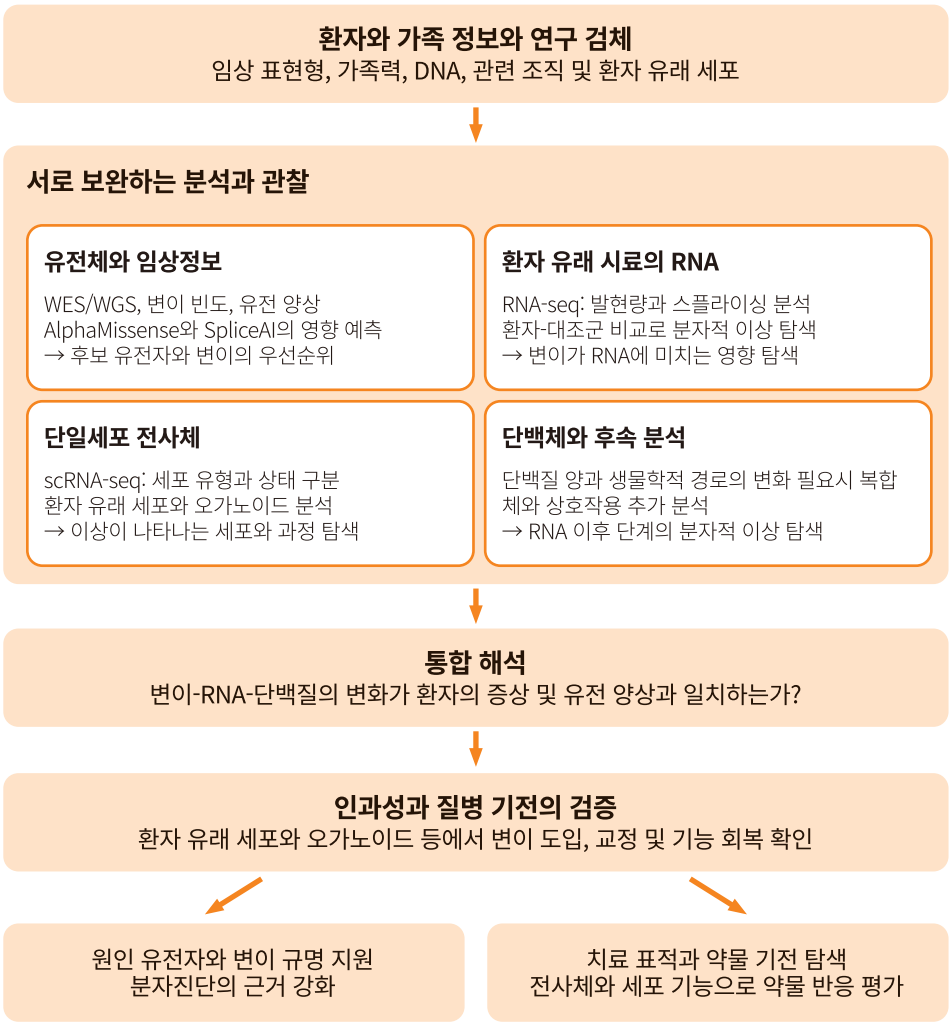
- 질환과 관련된 분자적 이상을 파악한 뒤에는 환자 유래 세포에서 약물 처리 전후의 전사체를 비교해 치료 후보의 작용을 살펴볼 수 있다. 스플라이싱 조절 약물의 경우 유전자 발현량과 RNA 연결 방식의 변화를 함께 분석하면 약물이 영향을 미치는 분자 과정을 이해하는 데 도움이 된다. 이러한 접근의 한 예로, 환자 유래 섬유아세포에 리스디플람(risdiplam)과 브라나플람(branaplam)을 처리하고 Total DRUG-seq로 발현 및 스플라이싱 변화를 분석한 학회 보고가 있다[18].

- 이처럼 환자 데이터는 원인 유전자와 변이의 발견에서 출발해 분자 및 세포 수준의 기전을 검증하고 치료 표적을 평가하는 데 활용된다. 이후 표적을 조절하거나 약물을 처리한 세포에서 분자적 이상과 기능의 회복을 함께 평가하면 치료 전략과 작용기전(mechanism of action, MoA)을 구체화할 수 있다. 분석 목적에 맞는 조직과 세포모델을 선택하고, 전산 예측을 RNA 분석, 단백질 분석 및 기능 실험으로 확인하는 과정이 중개연구의 핵심이다.

16) Theodoris CV, et al. Transfer learning enables predictions in network biology. Nature. 2023;618:616–624.

17) Replogle JM, et al. Mapping information-rich genotype-phenotype landscapes with genome-scale Perturb-seq. Cell. 2022;185:2559–2575.e28.

18) Alpern D, et al. OS02-08 Total DRUG-seq: cost-efficient HTTx platform enabling gene isoforms and non-coding RNA analysis for MoA discovery and risk assessment [conference abstract]. Toxicol Lett. 2025;411(Suppl):S57–S58.



※ AI 점수나 발현 차이만으로 원인을 확정하지 않으며, 여러 근거를 함께 판단한다.
※ 자료: 본문 인용문헌을 바탕으로 저자 작성. 연구 목적에 따라 분석법을 선택하며, 모든 환자에게 동일하게 적용되는 검사 순서를 의미하지 않는다. WES: 전장엑솜분석, WGS: 전장유전체분석

[그림2] 환자 데이터와 다중오믹스를 활용한 원인 유전자 및 변이 규명

4. 임상개발로 이어지는 환자데이터

- 치료 후보가 임상단계에 들어가면 환자 데이터는 대상자 선정과 치료 시점, 평가지표를 구체화하는 데 활용된다. 원인 유전자나 변이가 같더라도 발병 연령, 진행 정도와 남아 있는 장기 기능에 따라 시험 참여 가능성이 달라질 수 있다. 등록자료는 후보 환자군과 진료기관을 파악하는 기반이 되고, 질환별 추적자료는 치료 전 상태와 관찰해야 할 기능 변화를 이해하는 데 기여한다.

- 유전성 망막질환 치료제 Luxturna의 임상3상 시험은 이러한 연결을 보여준다. 연구진은 RPE65 유전자의 두 대립유전자에 질환 관련 변이가 확인되고 생존한 망막 조직이 충분한 환자 등을 선정했으며, 여러 조도에서의 이동 능력으로 기능적 변화를 평가했다. 유전적 진단에 조직의 상태와 환자에게 의미 있는 기능 평가를 결합한 것이다[19].

19) Russell S, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390:849–860.

- 환자의 개별 변이가 맞춤형 치료 설계로 직접 이어진 사례도 있다. Musunuru 연구진은 중증 CPS1 결핍 영아의 원인 변이를 표적으로 지질나노입자 전달 염기편집 치료를 개발해 투여했다. 단일 환자의 초기 임상 보고로, 장기적인 안전성과 효과를 확정한 결과는 아니지만 유전적 진단에서 개별 치료 설계로 이어지는 가능성을 보여준다[20].

희귀 유전질환 연구개발에서는 필요한 데이터를 개발 초기부터 정의해야 한다. 환자를 찾는 등록체계, 원인을 탐색하는 유전체 코호트, 분자 기능과 질병 경과를 확인하는 연구자료를 연결할 때, 어떤 변이를 어떤 방법으로 치료하고 어느 환자에게 적용할지에 대한 판단이 구체화된다.

20) Musunuru K, et al. Patient-specific in vivo gene editing to treat a rare genetic disease. N Engl J Med. 2025;392:2235–2243.

IV 희귀질환 치료개발에서의 실사용근거(RWE) 활용: 규제·HTA 의사결정 사례와 전략

Vol.494

KSBPN 박민지 (Alira Health, Partner, Head of RWE)

1. 제품 수명주기 전반에서의 RWE 활용

◉ 실사용데이터(Real-World Data, RWD)는 오랫동안 임상시험 모집 효율화와 허가 후 안전성 모니터링 용도로 사용되었다. 그러나 청구자료, 전자의무기록(EHR), 레지스트리의 규모와 품질이 동시에 향상되면서 실사용근거(Real-World Evidence, RWE)는 개발 착수 이전부터 허가 후 수명주기관리(Life Cycle Management; LCM)까지 의사결정 전반을 뒷받침하는 근거 체계로 확장되고 있다. 출시 이전에는 역학·자연경과·질병부담으로 목표 환자군과 미충족 수요(unmet needs)를 정의하고 임상시험 설계를 최적화하며, 출시 전후에는 의료기술평가(HTA) 제출자료와 경제성 모형의 일부로 사용되고, 출시 이후에는 실제 유효성, 환자보고결과(PRO), 의료자원 사용으로 성과를 입증하고 규제 이행의무를 충족한다(표1).

◉ 제약 개발과 제품 수명주기에는 두 주요 관문이 있다. 규제 승인과, 가격·급여를 결정하는 HTA다. 규제기관은 인과적 해석 가능성과 데이터의 추적가능성을 보고, HTA 기관은 비교대상의 적절성과 국가별 진료현실과의 부합성을 본다. 같은 RWD/RWE로 두 요구를 충족하려면 수집 시점부터 두 목적을 함께 설계해야 한다.

<표1> 제품 수명주기 단계별 RWE 활용

단계	주요 RWE 활용
개발 착수 이전	유병률·발생률, 질병부담, 진단여정과 진단지연, 미충족 수요 정량화
임상개발	실행가능성 평가, 국가·기관 선정, 적격기준 설계, 평가변수와 임상적으로 의미 있는 변화 정의
허가심사	단일군 시험의 맥락화, 외부대조군, 확증적 근거, 조건부 허가의 사후 이행조건 설계
HTA·급여	비교효과 추정, 실제 표준치료 정의, 의료자원 사용·비용, 삶의 질과 효용값
허가 후	안전성 감시/모니터링(PASS), 장기 유효성, 적응증 확대, 조건 해제·재평가, 성과기반 계약 이행

2. 희귀질환에서 RWE가 필요한 이유와 역할

◉ 희귀질환 의약품 개발의 근본적 제약은 환자 수가 적다는 사실뿐 아니라, 그로 인해 근거의 여러 층위가 동시에 비어 있다는 데 있다. 자연경과가 체계적으로 문서화되어 있지 않고, 임상적으로 의미 있는 평가변수와 검증된 바이오마커가 부재하며, 표준치료가 정의되지 않은 경우가 많다. 무작위배정 시험을 설계하려 해도 대조군을 구성할 환자가 부족하고, 급속히 진행하는 치명적 질환에서는 무치료 대조군을 두는 것 자체가 윤리적으로 수용되기 어렵다.

◉ RWE는 이 공백을 메우는 수단이다. 외부대조군(external control arm)처럼 임상시험을 대체하거나 보완하는 설계로 활용되기도 하지만, 그 역할은 여기에 그치지 않는다.

희귀질환에서 RWE는 임상시험이 구조적으로 답할 수 없는 질문, 즉 치료하지 않았을 때 환자가 어떤 경과를 밟는지, 실제 진료에서 표준치료는 무엇인지, 시험에서 관찰된 효과가 시험 밖 환자에게도 유지되는지에 답한다.

- RWE는 희귀질환 경로에 진입하는 첫 단계인 역학 근거에서부터 기여한다. 희귀의약품 지정은 유병률 기준(EU 인구 1만 명당 5명 미만, 미국 20만 명 미만)을 충족한다는 근거를 요구하지만, 많은 희귀질환은 고유한 ICD-10 코드가 없어 청구자료나 EHR에서 직접 식별되지 않는다. 이 경우 진단·시술·처방 코드의 조합으로 환자 식별 알고리즘을 구성하면 코드가 없는 질환의 역학을 정량화할 수 있다. Alira Health가 참여해 2026년 BMJ Open에 출간된 연구가 한 예다[21]. 만성 폐질환에 의한 폐고혈압(3군 폐고혈압)은 고유 코드가 없지만, 영국 Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 일차의료 자료와 Hospital Episode Statistics (HES) 입원자료를 연계한 약 3,300만 명 코호트에서 폐고혈압 코드와 폐질환 코드의 시간적 조합과 배제 규칙으로 환자를 식별해 3년 기간 유병률 인구 100만 명당 139명, 연간 발생률 100만 명당 73명을 산출했고, 같은 코호트에서 생존율, 입원율, 환자당 연간 비용까지 함께 제시했다. 이 접근은 EMA 희귀질환 지정 근거와 목표 환자군 규모 추정과 입증자료로 사용되었다.

3. 미국·유럽의 RWD/E 제도와 데이터 인프라

- 미국은 2007년 식품의약품청개정법(FDA Amendments Act)에 의해 전자의료자료를 이용한 시판후 위해 감시 체계 구축을 요구했으며, 2016년 21세기치료법(21st Century Cures Act) 제3022조는 FD&C법 제505F조를 신설해, FDA가 RWE의 활용 가능성을 평가하는 프로그램을 수립하도록 의무화하였다. 같은 조항은 프레임워크와 지침 발표 기한도 규정했고, FDA는 2018년 RWE 프레임워크를 발표한 뒤 EHR·청구자료의 적합성, RWD·RWE 제출 방식, 외부대조군 설계에 관한 지침을 순차적으로 발표했다. 2023년 9월 확증적 근거(confirmatory evidence) 지침 초안은 단일의 적절하고 잘 통제된 임상시험을 뒷받침할 수 있는 확증적 근거를 일곱 유형으로 제시했으며[22], 여기에 자연경과 자료, 자료원의 신뢰성·관련성과 연구설계의 질이 확보된 RWD, 확대접근 프로그램의 결과자료가 포함된다. 2025년 9월 3일 CDER와 CBER가 공동 발표한 희귀질환 근거원칙(Rare Disease Evidence Principles, RDEP)은 미국 내 환자 약 1,000명 미만, 알려진 선천적 유전결함이 병태생리의 주된 동인, 중대한 미충족 수요라는 세 요건을 충족하는 제품에 대해 단일 임상시험과 확증적 근거의 조합을 적용하는 절차를 규정했다.

- 인프라 구축으로는 센티넬 이니셔티브를 2009년 미니센티넬 시범사업으로 시작해 2011년 법정 목표인 1억명 이상의 보험가입자 자료를 확보했고, 2016년 정식 운영에 들어갔다. 데이터 파트너가 보유한 자료를 센티넬 공통데이터모델(Sentinel Common Data Model)로 변환해 데이터 분석하는 방식을 추구했다. 2019년 설치된 센티넬 혁신센터는 EHR과 청구자료를 연계한 실사용근거데이터 엔터프라이즈(Real-World Evidence Data Enterprise)를 구축했으며, 2024년 보고 기준 상업 네트워크 2,100만 명, 개발 네트워크 450만 명을 포괄한다. FDA가 2025년 12월 PDUFA VIII 협의에서 제시한 자료에 따르면

21) Kiely DG, et al. Incidence and prevalence of pulmonary hypertension in chronic lung disease: insights from a retrospective cohort study using a UK nationwide health database. BMJ Open. 2026;16:e108228.

22) FDA. Demonstrating substantial evidence of effectiveness with one adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence. Draft guidance for industry. 2023.9

센티넬은 2016년 이후 784건의 분석을 완료했고, 라벨 변경 12건, 신약·생물의약품 허가 심사 기여 8건, 제품 철수 1건, 시판후 안전성 감시 46건 등에 반영되었다. 기업 제출 측면에서는 2015년부터 2023년까지 FDA에 제출된 1,334건 중 131건이 RWE를 포함했고, 그중 64%가 희귀의약품 지정 제품, 27%가 신속승인, 37%가 종양학 분야였다.

- 유럽에서는 EMA와 회원국 규제기관이 공동 운영하는 빅데이터 운영그룹(HMA-EMA Big Data Steering Group)이 2020년 발표한 이행계획이 출발점이 되었고, 이는 유럽의약품규제네트워크(EMRN) 전략에 반영되어 있다. EMA는 2021년 규제목적의 레지스트리 기반 연구 수행에 관한 지침을 확정해 레지스트리 자료의 적격성과 품질 요건을 제시했고, 이후 실사용데이터의 품질을 평가하는 데이터 품질 프레임워크를 마련했다. 또한 EMA가 생성하는 RWE를 누가 요청할 수 있는지를 규정한 안내서를 두고 있는데, 요청 주체는 EMA 과학위원회와 실무그룹, 각국 규제기관, HTA 기관과 지불자로 한정되며 학계·제약기업·임상시험수탁기관의 요청은 받지 않는다. 미국과 달리 단일 입법이 아니라 규제기관 네트워크의 전략문서와 지침을 통해 제도가 구성되었다는 점이 특징이다.

- 유럽 인프라의 토대로는 유럽보건데이터·근거네트워크(European Health Data & Evidence Network, EHDEN)와 DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network)가 있다. EHDEN은 혁신의약품이니셔티브 2 (Innovative Medicines Initiative 2) 사업의 일환으로 출범되어 2018-2024년 동안 OMOP CDM을 유럽 전역에 확산한 실증 사업으로, 29개국 187개 데이터 파트너의 8억5천만 건 이상의 기록을 OMOP로 조화하고 64개 인증 Small and Medium-sized Enterprises (SME)를 양성한 후 현재는 재단으로 설립되어 데이터 하모나이제이션 확산을 목표로 한다. EMA가 2022년 출범시킨 DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network)는 같은 표준과 연합분석 방식으로 운영되는 규제기관 주도 네트워크로, 약물감시와 규제 근거 생성에 초점을 둔다. 2025년 2월부터 2026년 2월까지를 다룬 4차 보고서[23] 기준 18개국 40개 데이터 파트너, 2억5천만 명 이상의 유럽 환자를 포괄하며 88건의 연구를 수행했고, 그중 30%는 진행 중인 규제절차의 공식 결정을 직접 지원했다. 연구 분야는 약물이용, 질병역학, 의약품 안전성, 계획된 연구의 설계·실행가능성 평가가 중심이었다.

4. 사례: 동일한 RWE, 서로 다른 판단— Zolgensma

- Candore 등의 FRAME 연구(2025)[24]는 RWE의 어떤 특성이 허가와 급여 결정에 실제로 영향을 미치는지를 보기 위해 15개 제품, 76건의 RWE 연구를 5개 규제기관(EMA, MHRA, FDA, Health Canada, TGA)과 6개 HTA 기관(G-BA, HAS, NICE, ICER, CDA-AMC, PBAC)의 68건 평가에 걸쳐 분석했다. 대표 사례인 Zolgensma는 척수성 근위축증 1형을 대상으로 하며, 유효성 근거는 내부 대조군이 없는 단일군 3상 시험(CL-303)과 외부 비교군으로 사용된 두 개의 자연경과 연구(PNCR, NeuroNEXT)로 구성되었다. 위약대조 시험이 실행가능하지도 윤리적이지도 않은 환자군이었으므로 이 실사용 비교는 실질적 무게를 가졌고, 대부분의 기관은 이를 보조적 근거로, FDA는 주된 근거로 취급했다.

23) EMA. Real-world evidence framework to support EU regulatory decision-making: 4th report on the experience gained with regulator-led studies from February 2025 to February 2026. 2026.6.10

24) Candore G, et al. FRAME: Framework for Real-World Evidence Assessment to Mitigate Evidence Uncertainties for Efficacy/Effectiveness—an evaluation of regulatory and health technology assessment decision making. Clin Pharmacol Ther. 2025;118:649–661.

- 주목할 점은 동일한 두 자연경과 자료가 제출되었음에도 기관별 결론이 달랐다는 것이다. HAS와 Health Canada는 PNCR을 보조적 근거로 인정하고 NeuroNEXT는 다루지 않았으며, NICE는 NeuroNEXT를 채택하고 PNCR은 논의만 한 뒤 사용하지 않았고, CDA-AMC는 그 반대였다. FRAME은 임상적 맥락보다 근거의 강도(strength of evidence) 영역에서 기관 간 변동성이 유의하게 크다는 점을 확인했고, RWE 연구의 37%는 자료원에 대한 언급이 전혀 없을 만큼 데이터의 신뢰성과 출처는 가장 덜 검토된 영역이었다. 반면 일관되게 판단을 긍정적으로 이끈 요인은 효과크기였다. 효과크기는 규제평가의 63%, HTA 평가의 83%에서 언급되었고, RWE가 주된 근거로 사용된 경우에는 예외 없이 큰 효과크기가 함께 지적되었다. 무작위배정이 불가능한 희귀질환에서 RWE의 설득력은 개별 설계요소보다, 편향이나 교란으로 설명되기 어려울 만큼 뚜렷한 효과를 제시할 수 있는지에 더 크게 좌우된다는 의미다.

5. 향후 과제: EU JCA 확대와 RWE 전략

- 희귀질환에서 RWE를 활용할 때 반복되는 과제는 세 가지다. 첫째, 평가 변동성이다. 동일한 RWE가 기관별로 상반된 판단을 받으므로 하나의 근거패키지로 모든 기관을 통과하기는 어렵고, 각 기관과의 조기 협의가 필요하다. 둘째, 목적적합한(fit-for-purpose) 자료의 확보다. 근거의 신뢰성은 연구질문과 자료원의 정합성(관련성, 신뢰성, 일관성, 시의성)에 달려 있고, 접근권·연계·거버넌스 같은 데이터 물류가 실행가능성을 결정한다. 셋째, 조기 계획이다. 설득력 있는 사례들은 필요해지기 이전에 수집된 자료(PNCR 등)에서 대조군을 구성했으며, 외부대조군 전략은 프로토콜 단계에서 사전 규정되어야 한다.

- 최근 유럽 HTA 측면에서 가장 큰 변화는 EU HTA 규정(Regulation (EU) 2021/2282)에 따른 공동임상평가(Joint Clinical Assessment, JCA)다. 27개 회원국이 신규 기술의 상대적 유효성·안전성에 대한 임상 검토를 중복 수행하지 않고 공유하는 중앙집중 절차이며, 경제성 평가와 가격·급여 결정은 회원국 권한으로 남는다. 2025년 1월 12일 항암제와 첨단치료의약품(ATMP)에 적용되었고, 2028년 1월 13일 희귀의약품으로, 2030년 1월 13일 중앙허가 대상 전체 의약품으로 확대된다.

- JCA는 이 과제들을 한층 더 까다롭게 만든다. JCA에서 PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome)는 평가의 단위다. 각 회원국이 자국의 표준치료를 반영해 대상환자·중재·비교약제·평가변수 조합을 제출하고, 평가보고서는 그 모든 조합을 다뤄야 한다. 따라서 비교약제가 국가마다 다르면 하나의 임상시험이 수십 개의 비교를 요구받게 되고, 근거를 제시하지 못한 PICO는 보고서에 공백으로 남는다. 2026년 6월 공개된 첫 JCA 보고서인 Ojemda (tovorafenib, 소아 저등급 신경교종)가 이를 보여준다[25]. 회원국들이 요구한 PICO는 3개 환자군에 걸쳐 8개였지만, 근거는 단일군 2상 FIREFLY-1이었고 비교 근거가 제시된 PICO는 dabrafenib+trametinib과의 비앵커 MAIC 하나뿐이었다. 그 비교조차 매칭 후 유효표본크기가 6–14명에 그쳐 잔여 교란에 의한 편향의 방향과 크기를 알 수 없다고 평가되었다. 기업은 외부대조군 구성을 위한 실행가능성 조사를 수행했으나, 유일하게 후보가 된 미국 데이터베이스는 BRAF 변이 검사와 추적관찰이 충분한 환자 수가 부족해 부적합 판정을 받았고, 결국 "목적적합하고 신뢰할 수 있는 비교자료원을 찾을 수

25) Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Joint clinical assessment report of tovorafenib. Version 1.0. Brussels: European Union; 2026.

없었다"고 결론지었다. 이어 공개된 tarlatamab 보고서[26]는 7개 PICO를 모두 다뤘음에도 비교약제가 직접비교 자료가 없는 오래된 약제들이어서 근거 확실성이 낮게 평가되었다.

- JCA는 여러 회원국의 PICO를 한 번에 다루므로 비교약제와 RWE 선택이 다수의 비교대상에 대해 동시에 검증되며, 상대적 유효성의 기준은 규제심사보다 관대하지 않다. FDA를 통과한 근거가 상대적 유효성 관점에서는 불충분할 수 있다. 따라서 회원국별 PICO를 예상한 비교약제 설계, 간접비교·네트워크 메타분석이 가능한 데이터 구조, 바이오마커 검사 정보가 포함된 실사용 코호트, 삶의 질과 PRO 수집을 개발 초기부터 함께 설계해 규제와 HTA라는 두 관문을 동시에 겨냥해야 한다. 2028년 희귀의약품 적용까지 남은 기간을 고려하면, 지금 개발 중인 희귀질환 제품의 근거 생성은 이미 JCA를 전제로 설계되어야 한다. 관건은 데이터의 존재 여부 뿐 아니라, 표준화된 데이터 위에 설계한 RWE 연구 계획을 얼마나 이른 시점에 규제당국과 논의하느냐다.

26) Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Joint clinical assessment report of tarlatamab. Version 1.0. Brussels: European Union; 2026.

V 미국·유럽·스위스의 희귀의약품 규제비교 및 개발 전략

Vol.494

KSBPN 인선아 (Vanarix, Clinical & Regulatory Lead)

1. 희귀의약품 규제의 특성과 배경

- 희귀의약품(orphan drug)은 환자수가 적거나 개발비용을 회수하기 어려워 일반적인 신약개발 방식만으로는 충분한 치료제가 공급되기 어려운 질환을 대상으로 한다. 희귀질환은 환자수가 제한적일 뿐아니라 질환의 자연경과와 병태생리에 대한 이해가 부족하고, 표준치료나 검증된 바이오마커가 존재하지 않는 경우가 많다. 이에 따라 대규모 무작위 배정 임상시험과 전통적인 3상 개발을 수행하기 어렵다는 특성이 있다.
- 그러나 환자수가 적다는 이유만으로 안전성·유효성·품질기준을 완화할 수는 없다. 희귀의약품 규제의 핵심은 제한된 환자와 자료를 바탕으로 어떻게 합리적인 위험-편익 판단을 내릴 것 인지에 있다. 미국 FDA, 유럽 EMA, 스위스 Swissmedic은 모두 환자보호와 혁신촉진이라는 공통된 목적을 갖고 있지만, 희귀질환의 정의, 기존치료제가 있는 경우의 요건, 기업에 제공하는 인센티브에서는 차이를 보인다.

2. FDA·EMA·Swissmedic 규제체계 비교

- 미국은 「Orphan Drug Act」[27]에 따라 원칙적으로 미국내 환자수가 20만명 미만인 질환을 희귀질환으로 정의한다. 환자 수가 20만명 이상이더라도 미국내 판매를 통해 개발·상업화 비용을 회수할 합리적인 가능성이 없는 경우에는 희귀의약품 대상이 될 수 있다. FDA의 희귀의약품 지정은 개발 초기단계에서 신청할 수 있으며, 지정 이후 임상개발 과정에서 다양한 지원을 받을 수 있다. FDA는 희귀의약품 지정기업에 임상시험 비용에 대한 세액공제, 신청 수수료 면제, 개발 지원, 허가 후 7년간의 시장독점권 등을 제공한다.
- 특히 희귀소아질환 치료제를 대상으로는 우선심사권(Priority Review Voucher, PRV)[28] 제도가 운영되어, 허가 시 심사기간 단축과 함께 해당 권리를 다른 기업에 매각하여 추가 수익을 창출할 수 있는 인센티브를 제공한다. FDA의 희귀소아질환 PRV 제도는 2026년 2월 「Mikaela Naylon Give Kids a Chance Act」(2026년 통합세출법)을 통해 2029년 9월 30일까지 재승인되었으나, 추가 연장이 없으면 이후에는 새로운 PRV 발급이 중단될 예정이다. 따라서 희귀소아질환 치료제를 목표로 하는 기업은 2029년 일몰 시점을 고려하여 임상개시, NDA/BLA 제출, 허가 예상 시점을 역산하여 개발 일정을 수립할 필요가 있다.
- EMA는 생명을 위협하거나 만성적으로 장애를 유발하는 질환을 대상으로 하며, 유럽연합 내 유병률이 인구 1만명 당 5명 이하인 경우를 주요기준으로 한다[29]. 다만 환자 수 기준을 충족하지 않더라도 해당 의약품의 판매수익으로 개발 투자비를 회수하기 어려울것으로 예상되는 경우에는 희귀의약품 지정이 가능하다. EMA는 희귀의약품 지정기업에 과학적 자문 및 프로토콜 지원, 수수료 감면, 허가 후 10년간의 시장독점권 등을 제공한다.

27) FDA. Designating an orphan product: drugs and biological products. (updated Dec. 2024)
28) FDA. Rare pediatric disease designation and priority review voucher programs. (updated April, 2026).
29) EMA. Orphan designation: overview. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview

- EMA 체계에서 특히 중요한 요소는 기존 치료제가 존재하는 경우 요구되는 '유의한 유익성(significant benefit)'이다. 기존에 만족스러운 진단·예방·치료방법이 있다면, 신규 의약품은 기존 치료제 대비 임상적으로 유의한 이점 또는 환자진료에 대한 중대한 기여를 제시해야 한다. 이러한 유의한 유익성은 희귀의약품 지정 당시의 가정만으로 확정되는 것이 아니라, 품목허가 신청시점에도 확인되어야 시장독점권을 유지할 수 있다.

- Swissmedic은 스위스 내 유병률이 1만명 당 5명 이하인 생명을 위협하거나 만성적으로 장애를 유발하는 질환을 대상으로 희귀의약품 지위를 부여한다[30]. 또한 동등한 의약품 규제 체계를 갖춘 다른 국가에서 희귀의약품 또는 희귀질환 치료에 중요 한의약품으로 인정된 제품도 일정 요건하에 대상이 될 수 있다. Swissmedic의 제도는 EMA와 같은 유병률 기준을 사용하지만, 희귀의약품 지위 부여 단계에서'유의한 유익성'을 별도로 요구하지 않는다는 점에서 차이가 있다.

- Swissmedic의 희귀의약품 지위는 허가 절차에서 비용을 낮추는 효과가 크다. Swissmedic은 희귀의약품의 신규 허가신청과 관련한 일정 수수료를 면제하는 제도를 운영하고 있으며, 다른 국가의 인정결과를 활용할 수 있는 경로도 제공한다. 다만 스위스의 희귀의약품 지정이 유럽연합 전체의 허가나 보험급여를 자동으로 보장하는 것은 아니므로, 스위스를 단독시장으로 볼지 유럽진입의 보조적 경로로 활용할지는 제품별로 판단해야 한다.

<표2> 희귀질환 치료제 개발에 있어서 주요국의 규제이슈

	FDA	EMA	Swissmedic
희귀질환 기준	미국내 환자 20만명 미만 또는 투자비 회수가 어려운경우	EU 유병률 1만명 당 5명 이하 또는 투자비 회수가 어려운 경우	스위스 유병률 1만명 당 5명이하 또는 동등 국가의 희귀의약품 인정
기존 치료제 존재 시	희귀의약품 지정 및 임상개발전략에 따라 검토	기존 치료제 대비 유의한 유익성 입증 필요	지정 단계에서 유의한 유익성은 일반적으로 요구하지 않음
주요 인센티브	임상시험 세액공제, 신청수수료 면제, 7년 시장독점권, 개발지원	과학적 자문, 수수료 감면, 10년 시장독점권	허가 신청수수료 감면 또는 면제, 일부 절차상 지원
전략적 특징	개발비 절감과 신속한 허가·시장진입에 유리	임상적 차별성 및 기존 치료제 대비 가치 입증이 중요	상대적으로 유연한 지정 가능성과 유럽 진입 보조기능

3. 규제체계와 희귀의약품 개발·사업화 전략

- 희귀의약품 규제는 단순히 허가요건을 완화하는 제도가 아니다. 기업은 지정요건과 인센티브를 임상개발, 가격·급여, 적응증 확대, 투자회수 전략에 통합해야 한다. 발표에서 제시된 사례들은 이러한 전략적 연계성을 잘 보여준다.

1) 혁신적 임상 가치와 급여전략: Zolgensma

- Novartis의 Zolgensma는 척수성 근위축증을 대상으로 개발된 유전자치료제다. SMA는 중증 소아희귀질환으로 환자 수가 제한적이며, 치료제를 개발하더라도 평생 치료대상 환자 수가 크지 않다. 반면 유전자치료제는 제조공정, 장기 안전성평가, 임상시험 및 규제대응에 상당한 비용이 필요하다.

30) Swissmedic. Guidance document: Orphan Drug. Version 3.4. June, 2026.

- 이러한 구조에서 기업은 일회성 치료라는 특성과 질병의 자연경과를 변화시키는 임상적 가치를 근거로 높은 치료비를 설정할 수 있다. Zolgensma는 미국에서 약 210만달러의 일회 치료 가격으로 출시되었으며, 기업은 장기간 반복적으로 발생할 수 있는 치료·입원·돌봄비용을 줄이고 생존 및 기능을 개선한다는 점을 가격과 급여논리의 근거로 제시했다[31].
- 이 사례는 희귀의약품 사업에서 규제전략과 급여전략을 분리할 수 없음을 보여준다. 희귀의약품지정과 신속심사제도는 시장 진입시점을 앞당길 수 있지만, 최종적인 상업적 성공을 위해서는 치료효과를 장기적으로 측정할 수 있는 지표, 실제 의료비 절감효과, 환자 접근성 개선방안을 함께 제시해야 한다. 특히 고가의 일회성 치료제는 분할지급, 성과 기반 급여, 장기추적 자료에 연계된 보험계약 등 추가적인 급여모델이 필요하다.

2) 초기 적응증에서 확장으로: Keytruda

- Merck의 Keytruda는 상대적으로 좁은 적응증에서 허가와 임상적 신뢰를 확보한 후 폐암, 두경부암, MSI-H 종양 등 다양한 암종과 바이오마커 기반 적응증으로 확대된 사례다[32].
- 희귀 또는 환자 규모가 제한된 적응증에서 초기 개발을 시작하면, 기업은 대규모 시장에서 바로 경쟁하기 보다 특정 환자군에서 유효성 신호와 안전성 자료를 확보할 수 있다. 또한 제조·품질관리(CMC) 체계, 약동학 자료, 안전성 데이터베이스, 규제기관과의 협의 경험을 축적할 수 있다. 이후 새로운 적응증으로 확장할 때 기존 제조공정과 일부 비임상·임상자료를 활용할 수 있어 개발 효율성이 높아 진다.
- 다만 이 전략은 모든 희귀의약품에 동일하게 적용되지는 않는다. 적응증을 확대하려면 초기적응증에서 확보한 작용기전이 다른 질환이나 환자군에도 적용될 수 있다는 과학적 근거가 필요하다. 또한 EMA에서는 기존 치료제와 비교한 유의한 유익성이 중요하므로, 단순히 환자수가 적다는 사실만으로 시장독점이나 장기적인 경쟁우위를 확보하기 어렵다.

3) 규제 인센티브의 전략적 활용: Vimizim

- BioMarin의 Vimizim은 MPS IVA 또는 Morquio A 증후군 치료제로 개발된 희귀소아질환 치료제다. 미국에서 품목허가를 받은뒤 BioMarin은 희귀소아질환 프로그램에 따른 Priority Review Voucher (PRV)를 획득했고, 이를 2014년 Sanofi/Regeneron에 약 6,750만달러에 매각했다[33].
- 이 사례는 규제 인센티브가 단순히 개발기간을 단축하는 수단을 넘어, 기업의 재무적 자산으로 전환될 수 있음을 보여준다. 희귀질환치료제 개발 기업은 제품판매 수익뿐 아니라 세액공제, 수수료 감면, 시장독점권, 우선 심사권 등 제도적 권리의 경제적 가치를 함께 평가해야 한다. 특히 자체적으로 대규모 상업화 역량이 부족한 바이오벤처는 해당 권리를 전략적 제휴나 기술이전의 협상력으로 활용할 수 있다.

31) Dean R, et al. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Economic Review (ICER). J Mark Access Health Policy. 2021;9:1889841.

32) Chuk MK, et al. FDA approval summary: accelerated approval of pembrolizumab for second-line treatment of metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2017;23:5666–5670.

33) Senior M. The price of priority review: $67.5 million. Nat Biotechnol. 2014;32:973.

VI 희귀질환 치료혁신 생태계 구축을 위한 시사점

Vol.494

- 희귀질환 치료 R&D는 개별 치료제 개발을 넘어 환자맞춤형·플랫폼 기반 정밀치료로 빠르게 전환되고 있으며, N-of-1 임상에서 N-of-many 전략으로의 확장이 중요한 연구개발 방향으로 부상하고 있다.
- 한국형 ARPA-H는 HEART와 BEACON을 통해 환자맞춤형 RNA·유전자치료의 임상적용 가능성을 검증하고, ARISE를 통해 환자데이터와 AI를 연계한 선제적 N-of-many 치료 플랫폼으로 확장함으로써, 보다 많은 희귀질환 환자에게 근원적 치료의 기회를 제공할 수 있는 지속가능한 치료혁신 생태계 구축을 지향하고 있다.
- 희귀질환의 제한된 환자 규모와 임상근거의 한계를 극복하기 위해서는 자연사·환자데이터, RWD/RWE, 규제과학, 제조·품질관리 기술을 국제적으로 연계하고, 환자–연구자-의료기관-산업계-정부·공공기관이 참여하는 글로벌 파트너십을 구축하는 것이 무엇보다 중요하다.

◉ 집필자 : K-헬스미래추진단 박미선 PM / KSBPN 한지훈, 박민지, 인선아 ◉ 문의: 02-2288-6143
◉ 협력지원 : K-헬스미래추진단 박민영, 임형규, 성창모

◉ 본 보고서의 내용은 작성자 개인의 의견으로서 한국보건산업진흥원의 공식 견해와 다를 수 있습니다. 보고서의 내용을 사용 또는 인용할 경우에는 출처를 명시하시기 바랍니다.
◉ 본 간행물은 한국보건산업진흥원 홈페이지(https://www.khidi.or.kr) 및 보건산업통계포털(https://www.khiss.go.kr) 게시되며 PDF파일로 다운로드 가능합니다.