

# 세포치료 과학과 윤리

Science and Ethics of Cell-based Therapy





# 세포치료 과학과 윤리

Science and Ethics of Cell-based Therapy



■ **집필위원장**

정 명 호 (한국과학기술한림원 정회원, 전남대학교 교수)

■ **부집필위원장**

오 일 환 (가톨릭대학교 교수)

■ **집필위원**

김 호 근 (한국과학기술한림원 정회원, 연세대학교 명예교수)

박 국 인 (연세대학교 교수)

박 형 욱 (단국대학교 교수)

안 영 근 (한국과학기술한림원 정회원, 전남대학교 교수)

이 일 학 (연세대학교 교수)

전 세 화 (테고사이언스 대표이사)

하 철 원 (성균관대학교 교수)

# 요약문

## 연구과제명

**국문** 세포치료 과학과 윤리

**영문** Science and Ethics of Cell-based Therapy

연구책임자 | 정명호

한림원 소속부 | 의약학부

세포치료의 과학적, 윤리적 측면에 관하여 조사 분석한 결과, 세포치료에 대한 정책은 과학성과 윤리성의 균형 속에서 가능한 것임을 확인하였고, 아래와 같이 요약하였다.

### ■ 세포치료의 발전

- 줄기세포와 재생의학은 의학발전의 변천사에서 새로운 패러다임으로 자리잡고 있고, 미래 의학의 주요한 콘텐츠가 될 것이며, 다양한 기술의 줄기세포 관련 기술이 급속하게 발전하고 있어, 보다 진보된 차세대형 줄기세포치료 기술이 부상될 것으로 전망된다.
- 이러한 첨단바이오의약품의 개발을 촉진하고 환자의 권리를 보호하기 위한 정책적 탄력성이 필요한 상황이며, 한국 사회의 특수성에 대한 성찰을 통해, 국제적 조화를 갖춘 새로운 미래 성장 동력으로 발전하기 위한 제도적, 문화적 정착이 필요한 상황이라 할 수 있다.
- 줄기세포 기반의 심혈관 질환 세포치료는 손상된 심장 및 혈관을 재생하는 목표로 임상시험에 이르는 다양한 연구가 진행되고 있다. 그러나 세포주의 추출, 기능의 유지, 이식 부위 생착 등의 문제가 해결되어야 한다.

- 신경계 질환에서 세포치료의 효과를 기대하고 다양한 질병에 관해 연구가 진행되고 있다. 신경계 질환의 세포치료제 개발 과정에서는 세포치료에 반응군과 비반응군의 빅데이터 분석을 통한 임상연구 결과 예측 프로그램 도입과 분석이 필요하다.

### ■ 세포치료 산업화 과정의 고려 사항

- 줄기세포를 이용한 치료 기술은 분명히 가능성이 많으며, 가까운 미래에 이를 이용한 새로운 치료술 및 치료제들이 등장할 것으로 기대된다.
- 세포치료술(세포치료법)과 세포치료제의 구별점을 염두에 둔 정책 개발이 필요하다. 특히 부적절한 임상 적용의 규제와 대국민 계몽 또한 꼭 필요하다. 세포치료제가 ‘위험 대비 효과’ 또는 ‘비용 대비 효과’를 극대화하려면 세포 자체에 대한 유효성을 철저히 입증하여야 한다.
- 세포치료는 세포의 종류에 따라 유연한 접근이 필요하다. 예를 들어 자기유래 세포치료제의 제조와 품질 관리의 경우, 환자에 따라 세포의 특성이 상이할 수 있다는 점을 고려한 유연한 접근이 필요하다.
- 세포치료제의 기원에 따라 차등화된 품질 관리가 가능하기 위해서는 전문성에 기반한 합리적 규제 마인드가 필요하다. 정부는 합성 의약품의 틀에 끼워 맞추는 미시적인 규제가 아닌 보다 거시적인 규제 정책을 통하여 아직은 역사가 짧은 세포치료제 산업의 성장을 지원하길 기대해 본다. 기업의 입장에서는 연구윤리에 입각한 규제 기관과의 원활한 소통과 합의를 이룸으로써 세포치료제 산업의 성장에 기여하여야 할 것이다.

### ■ 세포치료의 개발을 위해 고려할 윤리 원칙들

- 세포치료는 사람의 세포를 사용하는 의학적 치료법으로 기능의 복구나 회복을 기대하며, 따라서 그 효과에 대한 기대나 치료법에 대한 대중의 이해가 완전하지 않다. 한편 투자자본이 관심을 갖는 영역으로 발전하고 있다. 세포치료의 개발 과정에서 윤리적 고려 사항을 염두에 둔 세포치료 개발의 원칙은 다음과 같다.

안전 우선: 첨단 의학 연구의 최우선 고려 사항은 연구 대상자의 안전이다.  
객관성 확보: 객관적 정보에 바탕을 둔 과학이 가장 강력한 경쟁력이다.  
공정성: 연구자와 연구 참여자의 혁신에 대한 적절한 보상기전이 필요하다.  
투명성: 세포치료에 대한 정보와 의사 결정 과정을 공유해야 한다.  
전문성: 다양한 세포치료술과 세포치료제에 따른 분야별 전문성이 요청된다.  
마지막으로 과학자들은 개방성, 비판정신, 협력정신, 동료와의 의사소통이라는 과학의 원칙을 유지하고 극대화하기 위해 노력해야 한다.

새로운 치료제의 개발과 확산은 오늘날 의학의 한계를 뛰어넘기 위한 시도의 연장이다. 그 모험의 성공을 위해서 협력과 소통, 그리고 관련자들의 사회적, 윤리적 책무 의식이 요청된다. 이는 과학에 대한 사회적 신뢰를 유지하고 발전시키는 근거이다.

# 목 차

세포치료 과학과 윤리

Science and Ethics of Cell-based Therapy

I. 보고서 개요 .....	1
1. 정책보고서의 필요성과 구성 .....	2
■ 참고문헌 .....	6
II. 세포치료의 과학 .....	7
1. 세포치료의 개념과 역사적 발전 .....	8
■ 참고문헌 .....	23
2. 심혈관계 및 뇌신경계 세포치료 개발 연구 현황 .....	24
■ 참고문헌 .....	32
III. 세포치료제 개발과 시판 .....	35
1. 세포치료제의 개발과 시판 관련 이슈 .....	36
■ 참고문헌 .....	45
2. 세포치료제 시판 현황과 이슈 .....	47
■ 참고문헌 .....	56
IV. 세포치료의 윤리와 법 .....	57
1. 세포치료의 윤리: 치료법의 개발 과정 중심으로 .....	58
■ 참고문헌 .....	70
2. 첨단재생바이오법의 내용과 발전 방향 .....	73
■ 참고문헌 .....	83
V. 정책 제언 .....	85
1. 세포치료의 발전 전망 .....	86
2. 세포치료의 발전 현황 .....	86
3. 세포치료 산업화 과정의 고려 사항 .....	87
4. 세포치료의 개발을 위해 고려할 윤리 원칙들 .....	88



## 표 목차

<표 1.1> 세포치료제 및 유전자치료제 허가 현황(생명공학정책연구센터) .....	4
<표 3.1> 세포치료제로서의 규제가 필요 없는 세포치료의 기본 조건(선진국 규정) .....	41
<표 3.2> 국외 세포치료제 시판 현황(2018년 기준) .....	51
<표 3.3> 국내 세포치료제 시판 현황(2018년 기준) .....	52

# 목 차

세포치료 과학과 윤리

Science and Ethics of Cell-based Therapy

## 그림 목차

<그림 2.1> 새로운 의학의 패러다임으로서의 재생의학 .....	9
<그림 2.2> 두 종류의 줄기세포 .....	10
<그림 2.3> 환자와 유전자가 일치하는 전분화능 줄기세포 획득 과정 .....	11
<그림 2.4> 새로운 시도: 직접교차분화(Direct conversion) .....	13
<그림 2.5> 성체 줄기세포의 의학적 이용 .....	14
<그림 2.6> 중간엽 줄기세포(MSC)의 생물학적 기능 .....	15
<그림 2.7> 문헌으로 고찰한 MSC의 임상 응용 현황 .....	16
<그림 2.8> 줄기세포 미세 환경 활성화를 통한 조직 재생 .....	17
<그림 2.9> 유효성 검증의 경제적 의미(신약 개발 과정 중 가장 큰 실패 요인) .....	18
<그림 2.10> 임상시험의 단계와 국가의 역할 .....	20
<그림 2.11> 한국 줄기세포 연구의 현황(세계 2~3위의 임상시험) .....	21
<그림 3.1> 지방유래 기질혈관분획과 지방 줄기세포 .....	39
<그림 3.2> 자기유래 세포치료제와 동종유래 세포치료제 .....	48
<그림 3.3> 줄기세포 분화 능력에 따른 분류 .....	49
<그림 3.4> 세포은행: Master Cell Bank(MCB)와 Working Cell Bank(WCB) .....	54
<그림 4.1> 재생의료의 기술 분야 .....	59

# I

## 보고서 개요



## I

## 보고서 개요

## 1. 정책보고서의 필요성과 구성

## 가. 서론

세포치료는 살아있는 세포를 치료에 사용하는 치료 방법으로서 임상적으로 재생 의학과 면역치료 등의 영역에서 많은 기대를 받는 의생명과학의 한 분야로 2000년대 이후 주목받고 있다. 이와 같은 새로운 치료법의 개발 과정에서는 치료제 개발, 안전성과 효과의 검증, 그리고 임상 적용 등 각 단계를 철저히 거치게 되며 각 단계는 과학적, 윤리적 고려사항이 반드시 고려되어야 한다. 우리나라의 경우 약사법과 의료기기법, 그리고 최근 입법된 첨단재생바이오법 등 법률과 관련 법규를 통해 그 과정의 적절한 수행을 담보하고 있다. 특히 세포치료제는 급속히 발전하는 분야의 특성상 발굴·적용하려는 세포치료제의 종류, 적용하려는 질환의 성격 및 과학 발전의 단계에 따라 다른 고려사항이 존재하고 규제 방식 역시 이러한 특성을 반영하여 몇 가지로 존재한다. 본 정책 과제에서는 세포치료의 개발과 적용에서 발생하는 생명윤리에 관한 사항을 1) 세포치료 및 세포치료제의 과학적 측면과 현황, 2) 세포치료 및 세포치료제 개발 과정의 규율, 3) 세포치료 및 세포치료제 개발 과정의 윤리적, 법적 고려사항, 4) 결론 및 정책제안의 순서로 정리하여 향후 정책 개발 및 집행 시에 참고하도록 하였다.

세포치료는 의생명과학 분야에서 새로운 지식이 임상치료를 변화시키는 한 사례이며 생명윤리의 관심사인 대상자의 안전, 권리의 보호, 부담과 혜택의 공정한 분배 등이 보장되어야 하는 분야이다. 따라서 세포치료의 개발 과정은 과학성과 윤리성이 동시에 보장될 수 있도록 주의를 기울여야 한다. 우선 세포치료제는 지식의 축적을 비롯하여 기술적 개발, 효과와 안전성을 파악하기 위한 임상시험, 시판 및 규율 등 총괄적인 접근이 필요한 영역인데, 이를 위해서는 진흥과 규제의 정책적 측면, 협력과 이해의

시민사회와의 소통 측면 등이 모두 고려되어야 한다. 둘째, 총괄적 관리를 위한 기본적인 정책 추진의 원칙과 그 근거 자료 개발이 필요하다. 즉 세포치료와 세포치료제 개발 전반이 국민 건강과 관련하여 지향할 목표를 제시하고, 과학적·규범적 고려 사항을 제시하여야 한다, 셋째, 이와 같은 자료를 통해 시민사회가 시민들이 과학 기술에 대한 이해도를 높이고 불필요한 우려나 과장된 기대가 아닌 객관적인 평가에 기반하여 참여하는 여건을 조성하는 것이 핵심 사항이며 정책보고서의 목표다.

## 나. 세포치료의 국내 현황

국내 세포치료제는 2001년 처음 허가를 받아 시판되기 시작한 분야이나 아직은 그 분야가 결합조직(피부, 연골), 면역치료에 한정되어 있다. 세포치료제는 세포를 사용하는 제품의 특성상 그 개발과 제조 과정에서 품질 유지가 어렵고, 오염 관리에 주의해야 하며, 수량이나 안전성, 기전에 대한 이해가 요구되는 등 난이도가 높아 그 관리와 임상 적용에 주의할 필요가 있다. 특히 최근에 임상적으로 사용되는 세포치료제의 개발과 허가 과정에서 문제점이 있었음이 알려지면서 국민 사이에서 안전성과 유효성 측면에 관한 우려가 있다. 그러나 세포치료는 많은 난치성 질환을 치료할 수 있는 미래의 치료법이며 일부 질환에서는 유일한 치료법으로 예상되기 때문에 현재 제시된 한계를 넘기 위한 새로운 세포치료법 개발이 필요하다. 특히 국제적으로 경쟁이 심한 이 분야에서 우리나라 의생명 분야의 연구자들은 미래 세대를 위하여 고부가가치의 연구와 상품을 개발하여야 할 당위성이 있다.

우리나라에서는 세포치료제를 “세포와 조직의 기능을 복원시키기 위하여 살아있는 자가(autologous), 동종(allogenic) 또는 이종(xenogenic)세포를 체외에서 증식·선별하거나 여타한 방법으로 세포의 생물학적 특성을 변화시키는 등의 일련의 행위를 통하여 치료, 진단 및 예방의 목적으로 사용되는 의약품(생물학적제제 등 허가 및 심사에 관한 규정 제1장 제2조 13호)”으로 정의하고 있고, 개선된 내용이 2019년 8월 “첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 관한 법률(첨단재생바이오법)”으로 국회를 통과하였다. 본 정책보고서는 국내에 허가된 세포치료제와 입법 예고된 첨단재생바이오법을 생명윤리 관점에서 분석함으로써 향후 국내 세포치료제와 세포치료가 올바른 방향으로 발전하는 것에 일조하고자 한다.

국내 세포치료제 관련 규정으로 식품의약품안전처가 2016년 제정한 세포치료제 제조 및 품질관리기준 가이드라인이 있으며, 이는 세포치료제의 특성을 반영하기 위한 조치이다. 따라서 기본적으로 국내 세포치료제 관련 규제는 일반의약품 제조의 기준에 준하는 것으로 판단할 수 있다. 2018년 12월 기준으로 국내 허가된 세포치료제는 다음 표와 같다.

**<표 1.1> 세포치료제 및 유전자치료제 허가 현황(생명공학정책연구센터)**

	업체명	제품명	분류	종류	대상질환	허가일자
1	세원셀론텍(주)	콘드론	자가	연골세포	무릎연골 결손	2001.01.30.
2	테고사이언스(주)	홀로덤	자가	피부각질세포	피부화상 치료	2002.12.10.
3	테고사이언스(주)	칼로덤	동종	피부각질세포	피부화상 치료 당뇨병성 족부궤양	2005.03.21. 2010.06.24.
4	(주)바이솔루션	케라힐	자가	피부각질세포	피부화상 치료	2006.05.03.
5	제이더블유 크레이젠(주)	크레아박시알씨 씨 주	자가	수지상세포	전이성 신세포암	2007.05.15.
6	(주)녹십자셀	이문셀 엘씨 주	자가	활성화T림프구	간암	2007.08.06.
7	세원셀론텍(주)	알엠에스 오스론	자가	뼈세포	국소 골형성 촉진	2009.08.26.
8	(주)안트로젠	퀵셀	자가	최소조작 지방세포	피하지방 결손	2010.03.26.
9	(주)에스바이오 메딕스	큐어스킨	자가	섬유아세포	여드름 치유과정에 수반된 함몰된 흉터부위 개선	2010.05.11.
10	파미셀(주)	하티셀그램-에 이엠아이	자가	골수유래 중간엽 줄기세포	급성 심근경색환자에서 좌심실구출율 개선	2011.07.01.
11	메디포스트(주)	카티스템	동종	체대혈유래 중간엽 줄기세포	퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자의 무릎연골결손 치료	2012.01.18.
12	(주)안트로젠	큐피스템	자가	지방유래 중간엽 줄기세포	크론병으로 인한 누공치료	2012.01.18.
13	코아스템(주)	뉴로너타-알 주	자가	골수유래 중간엽 줄기세포	근위축성 축색경화증 환자 에서 질환 진행속도 완화	2014.07.30.
14	(주)바이솔루션	케라힐-알로	동종	피부각질세포	심부 2도 화상의 재생 피화 촉진	2015.10.16.
15	테고사이언스(주)	로스미르	자가	피부유래섬유아세포	중증도 이상의 비협골 고랑의 개선	2017.12.27.

## 다. 세포치료 과학의 생명윤리 정책보고서의 목표와 활용방안

한편 세포치료제 시장이 급속도로 팽창하고 있는 현 시점에서 세포치료제의 당위성에 대한 과학적, 윤리적 평가의 기준이 필요하다. 과학적 검증이나 안전성에 대한 고려 없이 제도권 밖에서 무분별하게 투여되거나 연구윤리를 위반하여 개발되는 사례를 반복하지 않도록 예방기전을 만들어야 한다. 이를 통해 세포치료제의 ‘위험 대비 효과’ 또는 ‘비용 대비 효과’를 극대화하려면 세포 자체에 대한 유효성을 철저히 입증하여야 한다. 동시에 이러한 과학적 검토는 세포치료제의 과학적 기전에 근거해야 한다. 예를 들어 세포치료제의 기원에 따라 차등화된 품질 관리가 가능하도록 전문성에 기반한 합리적 규제 마인드가 필요한 것이다. 합리적 규제는 자신의 책임을 재확인하고 전문성의 영역 안에서 발견한 사실들을 부단히 소통하는 과정의 산물일 수 있다.

예컨대 국내 현황을 살펴보면 세포치료 분야의 발전을 위해서는 생명과학 분야의 과학과 기술, 임상 의학과 정책적 지원과 규율뿐만 아니라 사회적 소통과 윤리적 기반 마련 등이 종합적으로 요구되며, 이는 융합적인 접근의 필요성을 의미한다.

이러한 배경과 필요성에 따라 본 보고서는 세포치료의 안전성과 과학성을 보호하기 위한 윤리적, 법적 측면과 함께 산업 발전을 위한 유연하고 형평성 있는 규제를 동시에 제안하는 것을 목표로 이를 정책적, 사회적으로 공고히 합의하게 되는 기반을 만드는 것을 최종 목표로 하였다. 이를 달성하기 위하여 세포치료 및 세포치료제 개발 분야에서 우리 과학계의 성취와 발전 방향을 제시하고(2부), 정책적 지원 체계, 사회적 이해와 반응에 대한 고려 사항을 다각적으로 분석하였으며(3부) 이를 바탕으로 세포치료제의 개발과 임상 적용 과정에서 법적, 윤리적으로 고려해야 할 사안을 제시하였다(4부). 이 보고서가 향후 1) 정책 수립 과정에서 기술의 현황과 지향해야 할 발전의 방향, 그리고 사회적인 소통과 법적, 윤리적 고려 사항을 반영하고자 하였으며, 2) 시민사회의 참여적 의사 결정의 근거로 사용될 수 있게 되기를 기대한다.

## 참 고 문 헌

---

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원(2018). 유전자치료제 개발 및 규제동향 2018.

# II

## 세포치료의 과학



## II

## 세포치료의 과학

## 1. 세포치료의 개념과 역사적 발전

## 가. 줄기세포와 세포치료의 역사적 발전

## 1) 줄기세포의 정의

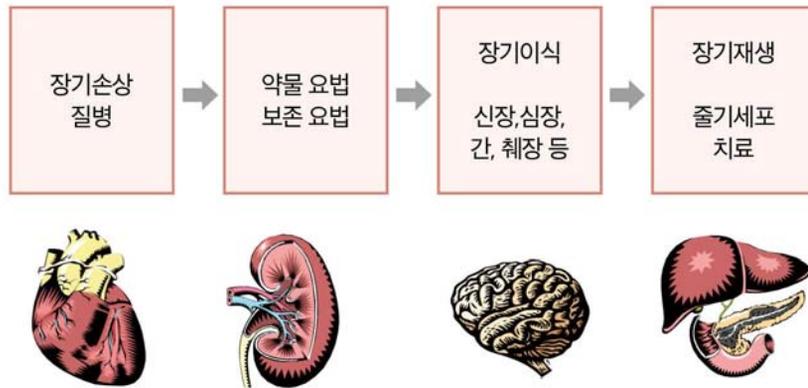
줄기세포는 한 개의 세포가 여러 종류의 다른 세포를 생산해 낼 수 있는 특이한 능력(다중분화능)을 가진 세포들이며, 우리 몸의 손상 받은 부위의 세포들을 새로 재생할 수 있는 세포들을 통칭한다. 줄기세포(stem cell)는 기원한다는 뜻의 ‘stem’에서 유래하며, 일본에서는 원기세포 또는 뿌리에서 나오는 줄기라 하여 간세포라고도 한다.

## 2) 줄기세포와 재생의학

이러한 줄기세포의 조직 재생 능력을 이용하여 조직 손상이나 퇴행성 질환을 치료하기 위한 새로운 시도를 재생의학(regenerative medicine)이라 한다. 일반적으로 질병이라는 상태는 인체를 구성하는 각 장기의 기능이 손실된 상태이므로, 이들을 치료하기 위해 새로운 세포로 대체하기 위한 과정이 재생의학이라 할 수 있다. 과거 의학의 발달 과정을 보면, 원시시대의 수술적 의료를 지나 근대화되면서 약물 요법이나 보존적 요법이 주를 이루다가, 현대에 들어와서는 말기 장기 부전 상태를 해결하기 위한 각종 장기 이식이 주요한 치료법으로 자리 잡아 왔다. 그러나 이들은 장기를 기증하려는 사람의 숫자에 비해 수요가 더 높은 것이 문제가 되어, 결국 장기의 기능이 손상된 것은 장기의 세포가 손상, 손실된 것에서 기인하므로 이들 세포를 재생함으로써 장기의 기능을 재생하는 것이 최근의 재생의학의 개념에 해당한다. 따라서 줄기세포를 통한 세포치료는 현대 첨단의학의 필연적 단계라 할 수 있으며, 이들은 현대의학에서

치료하기 힘든 각종 난치성 질환이나 고령화 사회에서의 퇴행성 질환을 치료할 수 있는 대안으로 손꼽히고 있다(<그림 2.1>).

<그림 2.1> 새로운 의학의 패러다임으로서의 재생의학



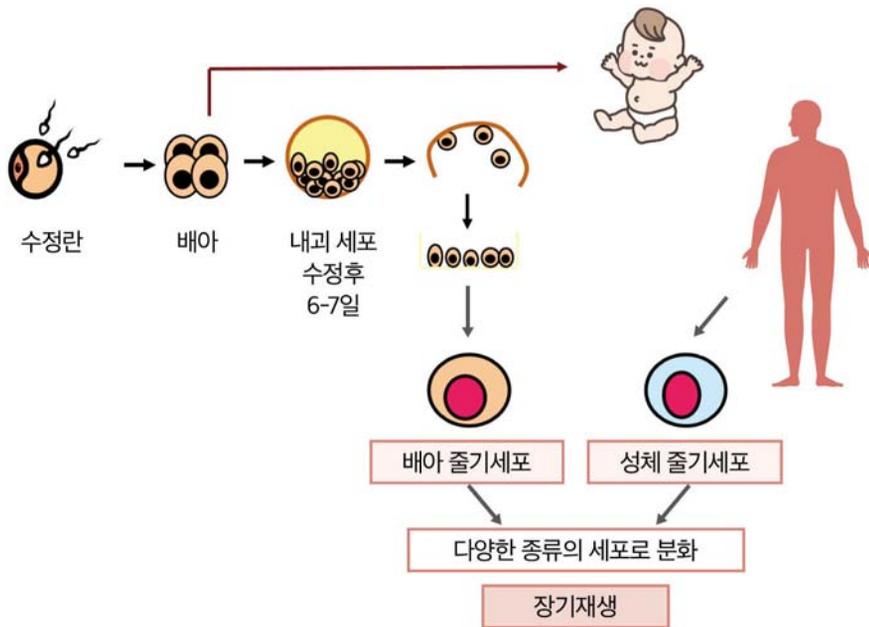
*"omnis cellula a cellula" (all cells arise from cells)*

- Rudolph Virchow

## 나. 줄기세포의 종류와 진화

줄기세포에는 분화되는 세포의 영역에 따라 인체를 구성하는 200여 가지의 세포로 모두 분화할 능력을 가진 전분화능 줄기세포(pluripotent stem cell)와 특정 종류의 세포로 분화할 수 있도록 특화된 조직-특이적 줄기세포(tissue-specific stem cell)로 나눌 수 있다. 줄기세포를 획득하기 위한 공급원에 따라 수정란에서 출발한 배반포(blastocyst)에서 얻어지는 배아 줄기세포(embryonic stem cell)와 발생 과정이 모두 끝난 신생아 또는 성인의 신체 각 조직에서 얻어지는 성체 줄기세포(adult stem cell)로 분류되기도 한다. 이때, 배아줄기세포는 대부분 전분화능 줄기세포에 해당하고, 성체 줄기세포는 조직-특이적 줄기세포에 해당한다(<그림 2.2>).

<그림 2.2> 두 종류의 줄기세포



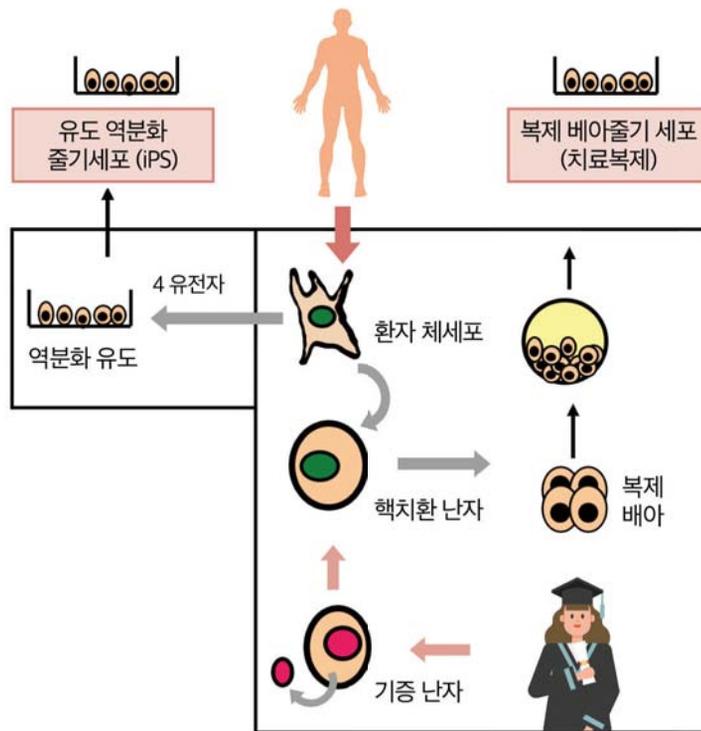
### 1) 전분화능 줄기세포: 배아 줄기세포와 유도만능 줄기세포

전분화능 줄기세포는 내배엽, 중배엽, 외배엽을 구성하는 거의 모든 종류의 세포로 분화할 수 있는 능력이 있다. 전통적으로는 배반포를 통해 얻어지는 배아 줄기세포가 대표적인 전분화능 줄기세포로 자리해 왔다. 그러나 배아 줄기세포는 공여자와 숙주 사이의 조직 적합성 항원의 차이에 따른 면역 거부 반응을 극복하기 위한 과정이 필요하게 되어, 그러한 시도 중 하나가 체세포와 난자의 핵을 치환한 후 배아에서 얻게 되는 복제배아 줄기세포이다. 그러나 이러한 배아복제 기술은 최근의 여러 시도를 통한 기술적 개선에도 불구하고 여전히 성공률이 낮은 것이 문제가 되고 있고, 난자 공여 등에 관련된 윤리적 문제, 또한 핵치환된 배아가 착상될 경우 복제인간으로 연결될 수 있다는 사회적 우려가 존재하여 우리나라뿐만 아니라 주요 선진국에서도 윤리적 논쟁을 불러일으킨 바 있다.

이러한 상황에서 대두된 또 하나의 대안은 성체의 체세포를 3~4개의 유전자 조합을 통해 역분화(reprogramming)시켜, 배아 줄기세포와 동일한 전분화능 줄기세포인 유도

역분화줄기세포(induced pluripotent stem cell, iPS)이며, 이 과정을 개발한 일본의 Yamanaka 교수와 영국의 Gurdon 교수가 2012년 노벨상을 수상한 바 있다. 결국, 이러한 iPS를 통해, 핵치환이나 난자 공여와 같은 문제없이 환자의 유전자와 일치하는 전분화능 줄기세포를 얻을 수 있게 되면서, 전 세계적인 연구의 관심이 몰리고 있다 (<그림 2.3>).

<그림 2.3> 환자와 유전자가 일치하는 전분화능 줄기세포 획득 과정



특히 iPS를 처음 개발한 일본의 경우, 국가적 차원의 연구 개발 노력을 기울여, iPS를 실제 환자의 질환 치료에 적용하기 위한 연구를 진행해 왔으며, 그 결과로 2014년 최초로 노인성 황반변성에 대한 시술이 이루어졌으며(RIKEN), 이어 2018년 파킨슨병 (코토 대학) 및 2019년에는 혈소판 감소증, 각막 질환, 척수 손상 등에 대한 임상시험을 승인하기에 이르렀다. 해당 환자들의 임상적 치료 효과와 안전성 판정 결과에 따라 더욱 임상 적용이 확대될 전망이다(The Japan Times, 2019).

## 2) 유도역분화 줄기세포 개발의 진화

iPS는 유전자가 이입되어 만들어지는 줄기세포이므로, 유전자의 불안정성이 세포의 안전성과 관련된 많은 우려를 유발한 바 있다. 또한, 배아 줄기세포에 비해 분화능이 일부 떨어지고 아직 종양을 일으킬 수 있는 가능성이 남아있으며, 원래 원료로 사용되었던 세포로 더 잘 분화하는(epigenetic memory) 현상이 지적되어 한계를 보인 바 있다. 그러나 이러한 지적에도 불구하고 역분화에 사용되는 유전자의 개수를 2~3개로 줄여서 역분화시키는 기술, 세포의 게놈에 끼어들어 가지 않는 유전자 벡터(episomal vector), 역분화에 필요한 유전자를 RNA나 단백질의 형태로 대신 주입하는 기술 및 화학적 화합물에 의해 역분화를 유도하는 기술 등 다양한 진보를 보이며 지난 10여 년 간 많은 기술적 진보를 이루었다.

또한 역분화에 관련된 분자적 기전을 규명하고, 이러한 과정에서 역분화와 관련된 세포 신호 체계들에 대하여 보다 구체적으로 밝혀지고 있고(Rais, Y. *et al.*, 2013), 역분화 현상에 대한 이해와 응용이 확대되면서 생체 내에서 직접 역분화를 유도하는 in-vivo reprogramming 현상들과 이들의 응용에 관한 연구들이 진행되고 있다 (Abad, M. *et al.*, 2013).

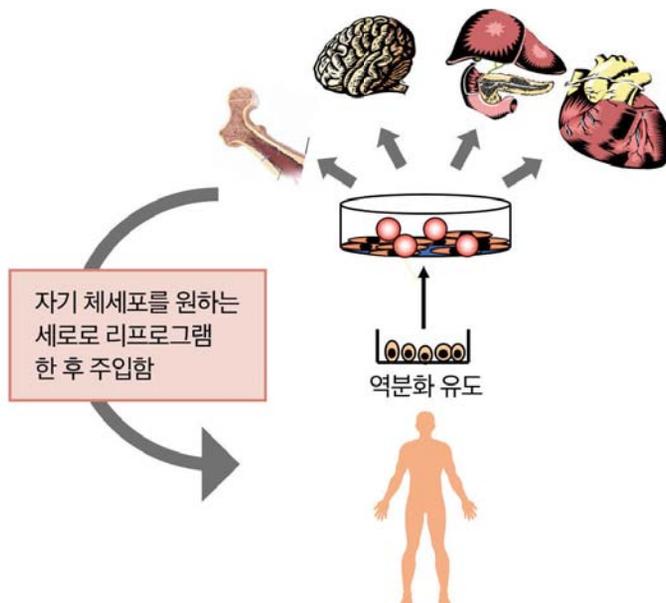
역분화 과정에 대한 연구가 활기를 띠면서 일본에서는 Haruko Obokata가 발표한 STAP 세포와 같은 새로운 기술들이 각광을 받았으나 과학적 진실성의 부족으로 논문이 철회되는 해프닝도 발생하였다. 이러한 경향들은 전 세계 각국에서 세포의 운명을 결정 짓는 인지들과 새로운 역분화를 통한 줄기세포 개발을 위한 연구 경쟁이 치열함을 반영하는 현상이라고 볼 수도 있을 것이다.

또 하나의 경향은, 환자 특이적 iPS를 따로 역분화시켜 줄기세포를 제작하고 특성을 분석하는 데에 비용과 시간이 많이 소요되는 점을 극복하기 위하여 iPS 세포은행을 설립하는 것이다. 즉 주조직 적합성 항원(HLA)의 두 개 쌍이 동일한 공여자들(haploidentical donor)은 타인과의 면역 거부 반응이 일어나지 않도록 HLA를 맞추기가 더 쉬워지므로, 이러한 공여자들로부터 iPS를 사전에 제작하여 세포은행으로 저장해둠으로써, 필요 시 해당 세포를 골라 사용할 수 있다는 것이다. 일본의 연구진에 의하면, 일본의 전체 유전자 변이 패턴 중 약 70%에서 사용할 수 있는 iPS를 만들기 위해 약 50종의 haploidentical iPS를 수립하면 가능하다고 보고 있다.

### 3) 직접교차분화

전분화능 줄기세포들은 미분화 상태에서 환자에게 필요한 조직의 세포로 분화를 유도해야 하는데, 이들 과정에서 미분화된 세포가 섞일 경우 종양을 유발할 수 있는 위험이 포함되어 있다. 그러나 근래 줄기세포를 역분화시킬 때 전분화능 줄기세포성 까지 도달하지 않고도 직접 유전자 조작에 의해 원하는 조직형으로 분화를 유도할 수 있는 직접교차분화(direct conversion) 기술이 개발되었고, 특히 미국의 글래드스톤 연구소 쉹 딩(Sheng Ding) 박사 연구진은 직접교차를 유도하기 위한 유전자 및 small molecule compound의 조합을 이용하여 직접교차분화의 효율을 증가시키는 연구를 활발히 진행하면서(Efe, J. A. *et al.*, 2011), 이후 여러 연구진들에 의해 심장 조직뿐 아니라 신경세포, 혈액세포 등으로도 직접교차분화 할 수 있는 기술들이 개발되었다. 이들의 교차분화 효율이 지극히 낮아, 현재로서는 환자 치료를 위해 실용화되기 어렵지만 차후 효율을 보다 안정적으로, 보다 대량으로 유도할 수 있게 되면 이들도 역시 차세대 줄기세포치료제 개발의 한 영역을 차지할 수 있을 것으로 보고 있다 (<그림 2.4>).

<그림 2.4> 새로운 시도: 직접교차분화(Direct conversion)

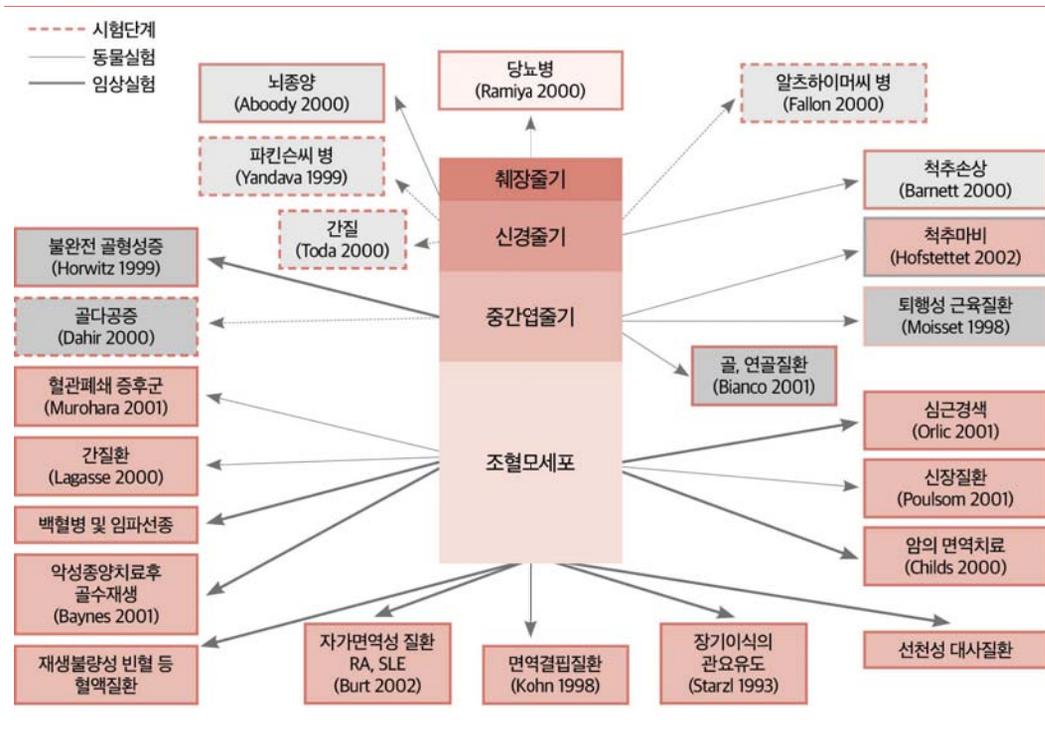


#### 4) 성체 줄기세포

성체 줄기세포(adult stem cell)는 우리 몸의 다양한 장기에 있으면서 신체가 손상되었을 때 재생 작용을 하는 세포로서 골수, 탯줄을 포함해서 거의 모든 장기에 존재하는 다양한 줄기세포를 통틀어 성체 줄기세포라고 한다. 성체 줄기세포는 분화될 수 있는 세포의 범위가 비교적 정해져 있어 조직-특이적 줄기세포(tissue-specific stem cell)라고도 한다.

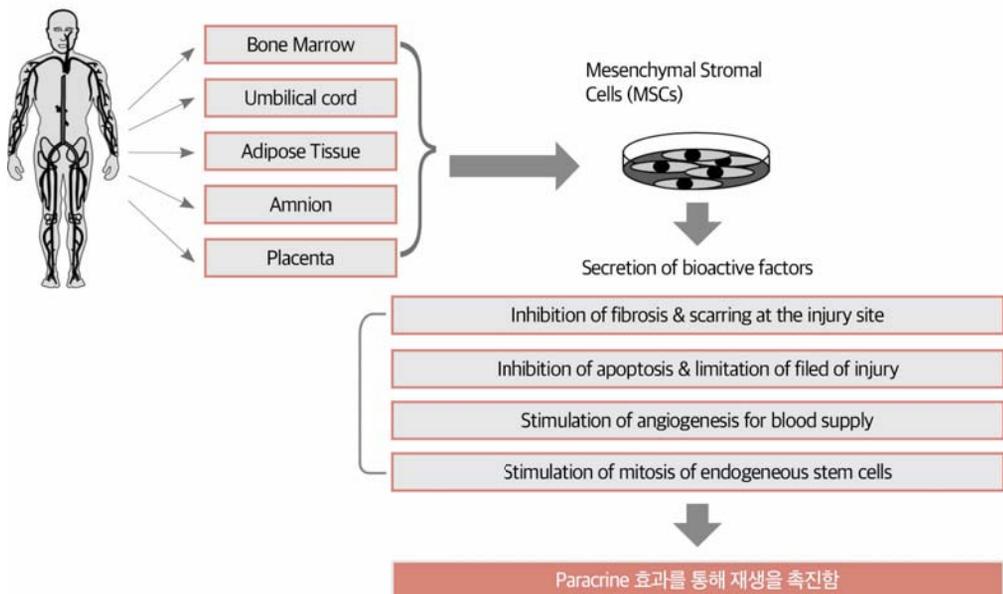
크게 보면 채취하는 장소에 따라 혈액을 만드는 조혈줄기(조혈모)세포(hematopoietic stem cell), 골, 연골, 지방 등의 중간엽 조직세포로 분화할 수 있는 중간엽줄기 세포(mesenchymal stromal cell)를 비롯하여, 신경 줄기세포, 췌담도 줄기세포, 간장 줄기세포 등 다양한 종류가 있다. 이들의 상당수는 조직의 손상이 있을 경우 원래의 세포가 아닌 다른 종류의 세포로도 교차분화(trans-differentiation)하는 능력이 있어 다양한 스펙트럼의 질환에 대해 임상시험이 시도되어 왔다(<그림 2.5>).

<그림 2.5> 성체 줄기세포의 의학적 이용

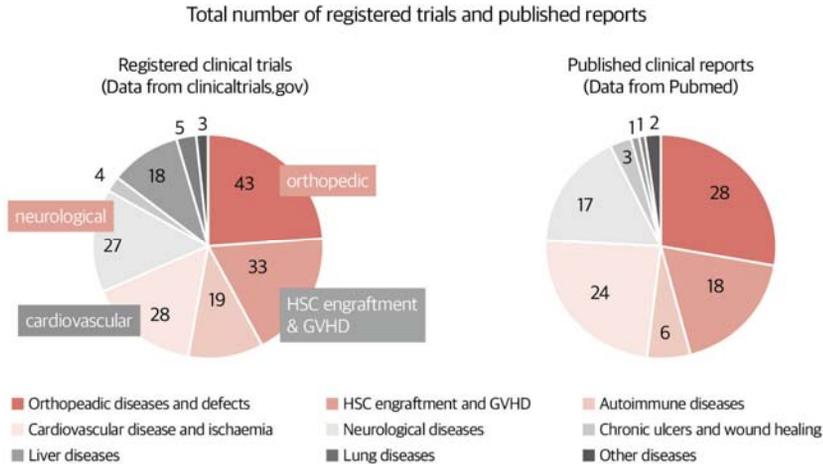


성체 줄기세포 중 가장 대표적으로 의학적 활용을 보이는 줄기세포는 조혈모 세포로서, 백혈병이나 항암 치료를 할 때, 면역 및 혈액계를 재생하기 위해 이식되는 세포로서 널리 알려져 있고, 1960년대 이후부터 각종 의료기술에 활용되고 있다. 또 하나의 대표적인 성체 줄기세포는 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, mesenchymal stromal cell, MSC)인데 이들은 원래 골수에서 발견되어 골, 연골, 지방 등으로 분화하는 것으로 생각되어 명명되었으나 신경, 혈관 등 다양한 조직의 세포로 분화할 수 있는 가능성이 제시되어 왔다. 특히, 이들은 조직 손상 부위에서 염증을 제한하고 조직안의 원래 있던 내인성 줄기세포(endogenous stem cell)의 재생을 촉진하면서 혈관 재생을 촉진함으로써 조직의 재생을 돕기 위한 환경을 형성하는 측분비 기능(paracrine function)이 있는 것으로 알려져 있다(<그림 2.6>). 이러한 특성으로 인하여 최근 상업화된 줄기세포들의 대부분을 차지하며, 세포를 얻는 조직의 기원은 골수, 제대혈, 지방조직 등 다양하지만 거의 대부분 유사한 생물학적 특성을 이용하여 다양한 종류의 질환에 응용되고 있다(<그림 2.7>).

<그림 2.6> 중간엽 줄기세포(MSC)의 생물학적 기능



### <그림 2.7> 문헌으로 고찰한 MSC의 임상 응용 현황



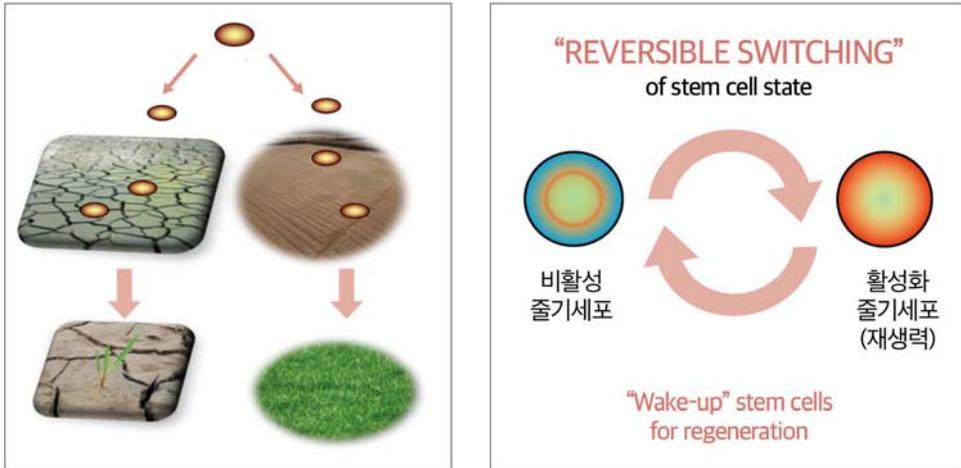
자료: Zhang, Z. Y. *et al.*, The potential of human fetal mesenchymal stem cells for off-the-shelf bone tissue engineering application, 2012

#### 5) 내인성 줄기세포의 활성화를 통한 줄기세포 미세 환경 조절

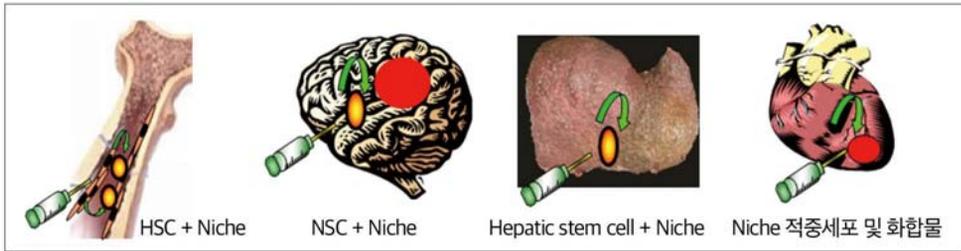
지금까지의 줄기세포들은 직접 주입되어 조직의 재생을 나타내는 것이 주된 역할이었지만 최근에는 손상된 조직의 재생을 보다 활발하게 돕기 위한 줄기세포 미세 환경을 조절하는 기술이 개발되고 있다. 특히 외부적 줄기세포 주입 없이도 내인성 줄기세포 자체의 재생, 증식능을 조절하는 미세 환경에 대한 조절을 통하여 새로운 치료 타겟을 설정하는 연구들이 진행되고 있다(Morrison, S. J. & Scadden, D. T., 2014).

이러한 연구는 신체 내의 각 조직에 내인성 줄기세포를 가지고 있으나 이들이 활성화되지 못하는 것이 문제이므로 이들 줄기세포를 다시 활성화(wake-up stem cell)함으로써 조직 스스로 재생 회복력을 가질 수 있게 도와주는 기술이다(<그림 2.8>). 현재 세계적으로 줄기세포 미세 환경의 특성과 이들이 활성화되기 위한 조건에 관여되는 연구가 활발히 진행되고 있으며 특히, 이들은 기존의 줄기세포 위주의 치료 접근과 달리 생체내의 회로를 자극하기 위한 다양한 종류의 치료제(단백질, 화학 화합물, 유전자 miRNA, exosome 등)로의 접근이 가능할 수 있다. 특히, 최근 줄기세포를 직접 이식하지 않고도 줄기세포의 성분의 일부를 가진 엑소좀(exosome)을 통해 줄기세포가 가지는 내인성 줄기세포 활성화 효과의 일부를 재현할 수 있는 가능성이 있으므로, 이러한 접근들은, 세포치료제의 또 다른 획으로써 기존의 세포 치료제의 효율을 더욱 높이기 위한 새로운 접근에 해당한다.

<그림 2.8> 줄기세포 미세 환경 활성화를 통한 조직 재생



미세환경 타겟의 Stem Cell Therapy



## 다. 줄기세포치료 연구 개발의 과제

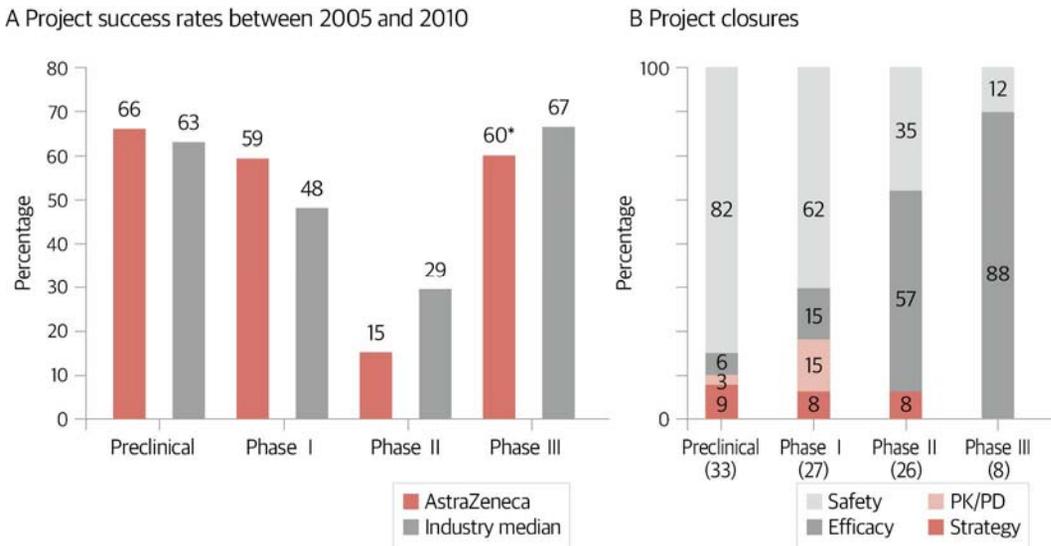
### 1) 치료 효과 향상을 위한 지속적 연구 개발

지금까지 전 세계적으로 다양한 형태의 줄기세포치료제를 통한 난치병 치료 기술의 발전이 있어 왔다. 최근 세포치료제의 효과를 검증하기 위한 임상시험이 다수 진행되어 전 세계적으로 400여 건의 임상시험이 이루어졌다. 그 결과들을 전체적으로 볼 때 질환군 별로 차이가 다소 존재하긴 하지만 기존의 치료를 혁신적으로 대체할 만한 뚜렷한 임상효과보다는 경계선(borderline)적 효과가 나타나는 것이 주된 결과로 나타났다.

따라서 줄기세포치료제 개발이 현재 꾸준히 진행되고 있는 상황에서 그동안 안전성에 관한 연구와 조직 적합성 차이를 극복하는 연구들이 해결된 것으로 볼 수 있지만, 앞으로의 관건은 임상적 치료 효과(therapeutic efficacy)가 향상된 줄기세포 치료제가 개발되는지에 달려 있다 할 것이다.

특히, 이러한 유효성은 안전성을 넘어 시장 진출을 위한 인허가 과정에 결정적인 영향을 미치는 변수로서, 통계에 의하면 미국 신약 개발 시장에서의 임상 진입 후 실패하는 요인의 88% 정도가 이러한 유효성을 충분히 입증하지 못하는 데에 기인하는 것으로 나타났다(<그림 2.9>). 그 뿐 아니라 개발에 필요한 비용면에서도 유효성을 입증하기 위한 연구에 전체 개발비의 40~50%가 소요되는 것으로 나타나, 무엇보다도 중요한 줄기세포치료제의 성공 여부를 가름할 중요한 변수가 될 것으로 보인다.

<그림 2.9> 유효성 검증의 경제적 의미(신약 개발 과정 중 가장 큰 실패 요인)



자료: Cook, D. *et al.*, Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework, 2014

## 2) 국민의 건강권과 국가적 바이오산업 축진의 조화로운 발전

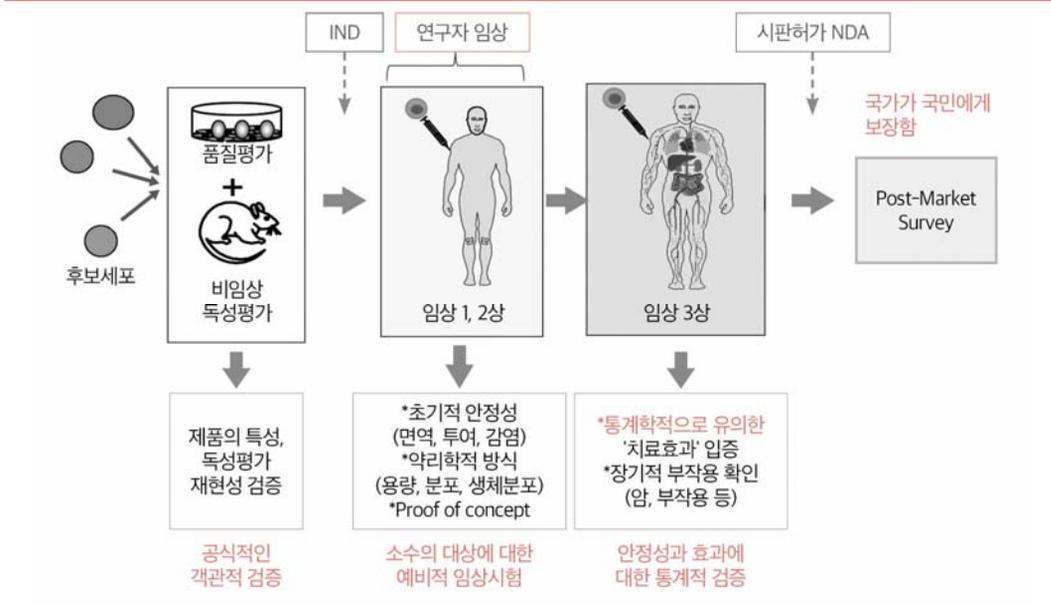
줄기세포치료제가 현대 첨단과학과 바이오산업의 핵심적 콘텐츠에 해당하는 만큼 이들을 통한 사회 경제적 효과를 창출하는 것은 중요한 이슈가 되고 있다. 반면, 이들의

상용화의 효율을 증진시키기 위한 정책적 탄력성을 추구하는 과정에서 유효성에 대한 검증이 충분히 이루어지지 않을 경우 국민의 경제적 이익과 건강권이 침해되는 결과가 초래될 수 있어 양자 간의 조화로운 균형이 필요한 상황이다. 현재 각 국가별로 신약에 대한 검증 체계를 수립하는 일과 수요자들의 신약에 대한 접근권(accessibility)을 접맥시키기 위한 다양한 정책적 탄력성과 제도들이 시도되고 있는 상황이다.

### 3) 임상시험의 요건에 대한 탄력적 운용

전통적으로 임상시험은 3단계로 나뉜다. 제품의 임상시험이 승인된 후 1차적으로 초기적 안전성과 약리학적 개념을 검증하는 임상 1~2상 시험이 이루어져 소수의 대상에 대한 예비적 임상시험 역할을 수행하게 된다. 또한 이러한 과정은 연구 과정의 일부로 '연구자 임상'의 형태로 진행되기도 한다. 그러나 이들이 최종적으로 유효성을 판명받기 위해서는 보다 큰 규모의 환자군에 대한 시험에서 통계학적으로 유의한 효과를 입증할 수 있어야 하며 장기적인 차원의 부작용 등을 모니터링 할 수 있어야 한다. 이러한 측면의 연구는 임상 3상 시험에서 이루어지게 되는데 이 과정을 통과하게 되면 시판허가가 이루어져 상용화에 이르게 된다(<그림 2.10>). 문제는 임상 1, 2상에 비해 임상 3상 시험은 훨씬 많은 비용과 시간이 소요되어 이들을 모두 충족하다 보면 죽음의 계곡(death valley)이라고 불리는, 개발의 지연과 장기적 적체 현상이 발생하게 된다. 따라서 개발 촉진과 검증의 두 가지 기준이 가장 첨예하게 부딪치는 분야가 바로 임상 3상 시험의 영역에서 있게 되며 탄력적 적용의 거의 모든 부분은 임상 3상에 대한 기준의 문제를 어떻게 설정하느냐의 문제로 귀착되고 있다. 일본의 경우 2014년 재생의료를 촉진하기 위한 관계 법령을 제정하여 보다 활발한 재생의료의 개발 및 임상 검증 과정을 촉진하기 위한 제도가 실행되고 있으며 이로 인하여 관련 연구 개발이 대량 활성화되고 있다. 미국이나 유럽의 경우도 기존의 약사법에 따른 신약 검증 체계는 유지하지만 기존의 화학 물질 중심의 심사 검증 체계와 달리 바이오 의약품의 특성에 맞는 심사 체계를 운용하기 위한 제도적 개선을 지속적으로 추진하고 있다. 우리나라의 경우도 2019년도 첨단재생의료촉진법을 제정하여 보다 탄력적인 검증 체계를 운영하고 임상시험 진입을 활성화하기 위한 제도를 시작함에 따라 이에 따른 개발의 효율이 향상될 전망이다.

&lt;그림 2.10&gt; 임상시험의 단계와 국가의 역할



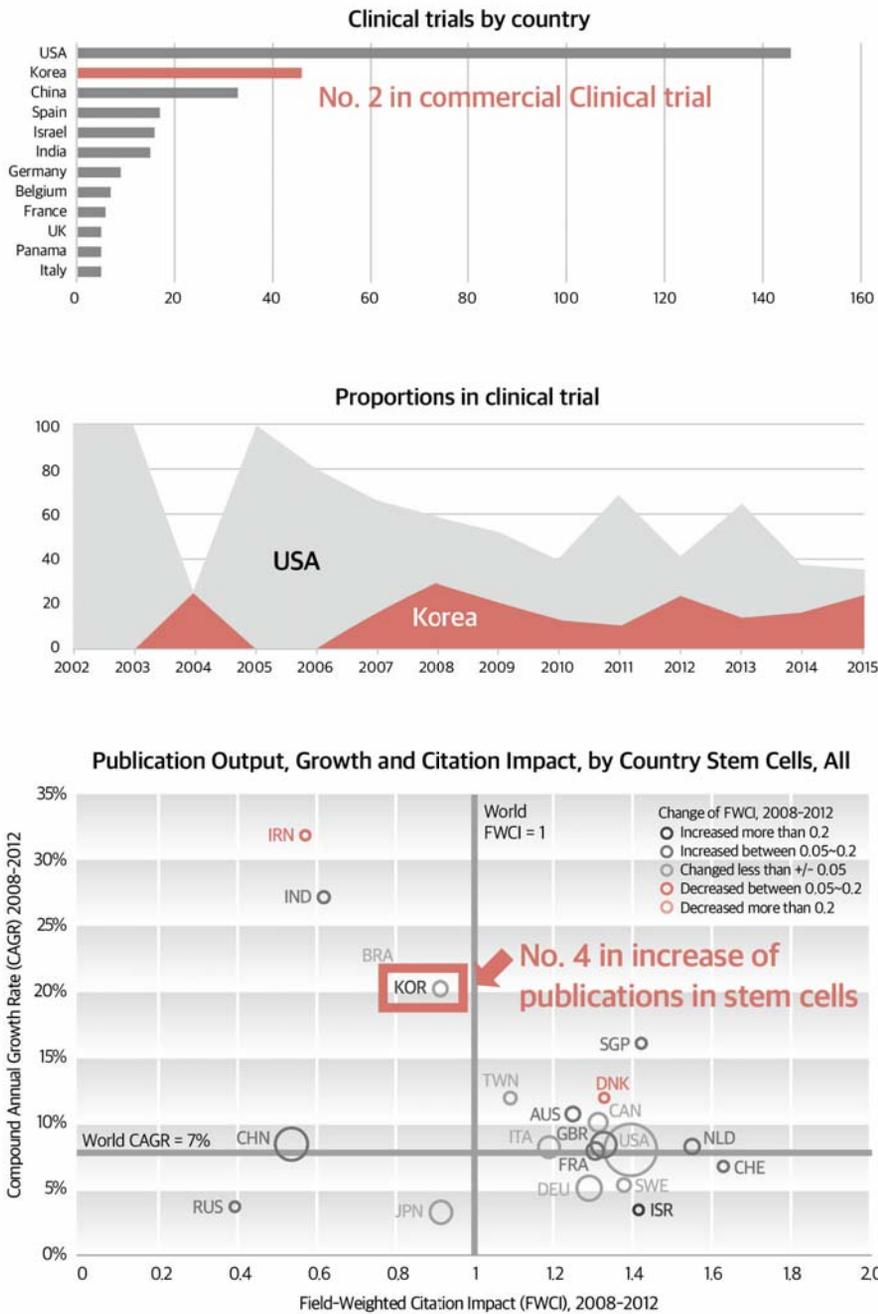
그러나 이러한 탄력적 정책과 동시에 국가가 본연의 임무로 부여 받은 바 헌법 제36조에 명시된 바와 같이 “모든 국민은 보건에 관하여 국가의 보호를 받는다”는 전제가 지켜지기 위한 합리적 방안이 필요한 상황이다.

#### 4) 한국적 상황의 특수성에 따른 제도 정착과 첨단 과학 문화 수립

지난 10여 년간 한국은 세계 어떤 나라보다도 줄기세포치료에 대한 국민적 관심과 토의가 뜨거웠던 나라에 해당한다. 배아복제에 관한 이슈로부터 시작해서 전 세계에서 가장 먼저 줄기세포치료제 4종을 국가에서 시판 허가를 낸 나라에 해당하고, 현재도 줄기세포치료제 개발을 위한 임상시험에서 미국과 중국에 이어 전 세계 2~3위를 차지할 정도로 활발한 임상시험이 이루어지고 있어 개발에 대한 동력이 매우 높다는 것을 인지할 수 있다(<그림 2.11>).

그러나 이러한 개발 동력 이외에도 줄기세포에 대한 사회적 수요도 매우 높아 안전성, 유효성에 대한 검증을 거치기도 전에 무허가 시술 또는 해외 원정 시술의 사례가 높아 사회적, 국제적 우려를 자아내기도 하였다. 따라서 인허가 과정에 필요한 기준 및 절차에서 규제 완화와 규제 합리화 사이의 합리적 절충이 요구되기도 한다.

<그림 2.11> 한국 줄기세포 연구의 현황(세계 2~3위의 임상시험)



자료: 차세대 줄기세포기반제제 평가 연구사업단, 줄기세포치료제 개발 및 규제동향, 2015; Elsevir, Stem Cell Research Trends and Perspectives on the evolving international landscape, 2013

또 하나의 한국 사회의 특성 중 하나는 전 세계 어느 나라보다도 줄기세포를 포함한 첨단바이오산업에 대한 경제적 기대가 높아 기업 가치가 높게 산정되고 있으며, 이들은 일시적인 금융공학적 투기의 재료가 되기도 한다는 점이다. 장기적인 체질 강화와 경쟁력 확보가 이루어지기 전에 발생하는 이러한 바이오 열풍은 오히려 합리적 발전을 추구하는 과정에 장애가 될 수 있다는 것이 지적되고 있다.

이와 더불어 연구 개발 업종을 회피하는 사회적 문화와 더불어 저출산 등으로 인해 사회적 연구 개발 동력이 급격히 떨어지고 있는 점도 우리 사회가 가지고 있는 미래 성장 동력을 잠식할 수 있는 요인으로 꼽히고 있다.

## 라. 결론

지금까지 살펴본 것과 같이 줄기세포와 재생의학은 의학 발전의 변천사에서 새로운 패러다임으로 자리 잡고 있고 미래 의학의 주요한 콘텐츠가 될 것이다. 이를 실현하기 위해 다양한 기술의 줄기세포 관련 기술이 급속하게 발전하고 있어 보다 진보된 차세대형 줄기세포치료 기술이 부상될 것으로 전망된다.

정책적으로는 이러한 첨단바이오의약품의 개발을 촉진하고 환자의 권리를 보호하기 위한 정책적 탄력성이 필요한 상황이지만, 한국 사회의 특수성을 고려할 때 이러한 탄력성이 오히려 과학외적 금융 열풍이나 질병 치료의 범위를 넘는 보신적 개념으로 왜곡되지 않도록 주의하면서 재생의학의 기반을 다지는 과정이 필요할 것이다. 이러한 과정을 통해 보다 국제적 조화를 갖춘 새로운 미래 성장 동력으로 발전하기 위한 기반이 형성될 수 있을 것이며, 이러한 차원의 균형을 갖춘 제도적, 문화적 정착이 필요한 상황이다. 한국 사회의 특수성에 대한 성찰을 통해, 국제적 조화를 갖춘 새로운 미래 성장 동력으로 발전하기 위한 제도적, 문화적 정착이 필요한 상황이다.

## 참고문헌

---

- 차세대 줄기세포 기반 세포치료제 평가연구 사업단(2015). 동향 보고서.
- Abad, M. *et al.*(2013). "Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features", *Nature* 502, pp. 340~345, doi:10.1038/nature12586
- Arranz, L. *et al.*(2014). "Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms", *Nature* 512, pp. 78~81, doi: 10.1038/nature13383
- Chung, Y. G. *et al.*(2014). "Human somatic cell nuclear transfer using adult cells", *Cell stem cell* 14, pp. 777~780, doi:10.1016/j.stem.2014.03.015
- Cook, D. *et al.*(2014). "Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework", *Nature reviews drug discovery* 12, pp. 419~431.
- Efe, J. A. *et al.*(2011). "Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy", *Nature Cell Biology* 13, pp. 215~222, doi:10.1038/ncb2164
- Kim, J., Ambasudhan, R. & Ding, S.(2012). "Direct lineage reprogramming to neural cells", *Current opinion in neurobiology* 22, pp. 778~784, doi:10.1016/j.conb. 2012.05.00
- Kim, J. *et al.*(2011). "Direct reprogramming of mouse fibroblasts to neural progenitors", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, pp. 7838~7843, doi:10.1073/pnas.1103113108
- Krause, D. S. *et al.*(2013). "Differential regulation of myeloid leukemias by the bone marrow microenvironment", *Nature Medicine* 19, pp. 1513~1517, doi:10.1038/nm.3364
- Morrison, S. J. & Scadden, D. T.(2014). "The bone marrow niche for haematopoietic stem cells", *Nature* 505, pp. 327~334, doi:10.1038/nature12984
- Rais, Y. *et al.*(2013). "Deterministic direct reprogramming of somatic cells to pluripotency". *Nature* 502, pp. 65~70, doi:10.1038/nature12587
- Zhang, Z. Y. *et al.*(2012). "The potential of human fetal mesenchymal stem cells for off-the-shelf bone tissue engineering application", *Biomaterials* 33(9), 2656-72, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.025

## 2. 심혈관계 및 뇌신경계 세포치료 개발 연구 현황

### 가. 심혈관계 세포치료 개발 현황

최근 수십 년 동안 많은 연구에서 세포치료 요법이 심장 질환의 예방 및 손상된 심장과 혈관을 재생하여 심장 기능을 향상시킬 수 있는 치료법으로 사용될 수 있음을 보고하였다(Segers & Lee, 2008; Mirzaei *et al.*, 2016; Mohammadi *et al.*, 2016). 심근경색 줄기세포치료제로 개발된 하티셀그램-에이엠아이가 2011년에 세계 최초로 승인되었는데, 줄기세포를 관상 동맥으로 주입하는 방식의 국내 환자 대상 임상연구 결과 세포치료제 투여 6개월 후 좌심실 구혈율이 약 5.9% 개선되었다. 이는 대조군에 비하여 통계적 의미를 갖는 개선 효과였으나 기대치에는 미치지 못한 결과이다. 현재 개발된 치료제의 한계를 극복하고 손상된 심장 및 혈관을 재생하여 심장 기능을 향상시킬 수 있는 세포치료제의 상용화를 위해 세포 및 질환 동물 모델을 이용한 작용기전의 규명 연구 및 효능 연구, 최적의 줄기세포 종류, 이식 방법 및 이식 시기 등 다양한 연구가 진행되고 있다.

#### 1) 심혈관계 질환의 병리-생리학

심장은 배아 발달 최초로 생성되는 기관의 하나로 심장 전구 세포들 사이에 적절한 상관 관계가 필요하다(Itoh *et al.*, 2016). 또한 심장은 심장 섬유아세포, 내피 세포, 평활근세포 및 심장 박동기세포를 포함한 다양한 세포 유형으로 구성되며 이런 세포는 기능성 심장의 구조적, 생화학적, 기계적 및 전기적 활성화에 관여한다(Xin *et al.*, 2013). 따라서 다양한 유래의 줄기세포를 이용한 심장 발생연구와 심혈관계 질환에 대한 기초과학 연구는 생물학적 표적 연구와 함께 치료기술 개발에 중요한 기반이 될 것이다.

## 2) 심혈관계 줄기세포 특성 및 연구 현황

### 가) 배아 줄기세포(embryonic stem cell)

배아 줄기세포는 배반포 단계 배아의 내세포집단(inner cell mass)에서 유래한 불멸의 다능성 세포로 심근 세포와 같은 신체의 모든 세포 유형으로 분화할 수 있다. 자발적인 박동 활동을 보여주는 심근세포로의 분화가 이미 보고되었으며(Sartiani *et al*, 2007), NK2 homeobox 5(Nkx2.5) 등과 같은 심근 세포-특이 전사인자가 발현되었으며(Xu *et al*, 2002), 심근경색증 동물 모델에 이식된 배아 줄기세포-유래 심근 세포가 새로운 심근 조직을 생성하여 심장 기능을 개선시켰다(Cai *et al*, 2007). 그러나 임상 적용을 위해서는 이식 거부 반응 예방을 위해 사용되는 면역 억제제, 종양 형성 유발 가능성, 그리고 배아유래 세포를 얻는 과정에서 제기되는 윤리적, 정치적 문제 등을 해결해야 한다.

### 나) 유도만능 줄기세포(induced Pluripotent Stem cell)

인간 유도만능 줄기세포로부터 심장 분화를 위한 다양한 프로토콜이 개발되었으나, 분화된 심근세포의 기능적 특성이 미성숙하다는 문제점이 제기되었다(Barbuti A, 2016). 이러한 미성숙 심근세포는 동물 모델 연구에서 심기능 개선 효과를 보였으나, 기존 심장 조직 세포와의 기능적 연결성이 불완전할 수 있고, 세포 제조 및 분화 과정에서의 유전적 불안전성과 면역 거부 반응 등의 우려가 제기되고 있다. 따라서 인간 유도만능 줄기세포를 이용한 심장 재생을 위해, 면역 관용성이 뛰어난 세포주 개발과, 발생 단계를 모방하는 분화 기법 개발 등 다양한 연구가 진행되고 있다.

### 다) 성체 줄기세포

성체 줄기세포는 골격근 모세포, 골수유래 줄기세포(조혈 줄기세포, 중간엽 줄기세포, 내피 줄기세포) 및 심장 줄기세포를 포함하는 치료제로 이용 가능한 줄기세포이다. 혈관 질환 환자 대상의 줄기세포 임상연구는 성체 줄기세포가 주를 이루며, 17개 연구들 중, 7개 연구에서 통계적으로 유효한 치료 효과를 보였으며, 나머지 10개의 연구 결과는 치료 효과가 없거나 개선의 경향만을 보여, 전임상연구에서와 같은 치료 효과를 얻지 못하였다(Yu, H. *et al*, 2017). 이에 다양한 약물, 물리적 자극, 신소재 물질 등을 활용하여 줄기세포의 안전성과 배양의 용이성을 향상시키고, 심근분화 효율을 높이기 위한 연구가 꾸준히 진행되고 있다.

### 라) 제대혈 줄기세포

제대혈은 조혈 및 중간엽 줄기세포를 모두 함유하는 세포(Erices *et al*, 2000), 수집이 용이하고 우수한 다능성을 가지고 있으며, 시험관내 및 생체심근조직 내에서 심근 세포와 혈관내피세포 등으로 분화 될 수 있다. 심근경색증 동물 모델에서 제대혈 줄기세포가 경색 크기를 감소시켰고, 심기능의 회복을 유도하였다(Kim *et al*, 2005; Hirata *et al*, 2005).

### 3) 심혈관질환 줄기세포치료 국내외 임상연구 동향

심근경색증에 대한 전임상 및 임상연구에서는 성체 중간엽 줄기세포가 대부분 이용되고 있다. 심근경색증에 대한 줄기세포치료제로 세계최초로 승인된 하티셀그람-AMI(파미셀, 한국)은 임상연구의 대상 환자 수가 비교적 적었고, 심장 박출률 개선 정도가 전임상연구 결과보다 기대에 미치지 못하였다. 영국 Royal Brompton 병원 (Imperial College London)은 세포치료제 하트셀(Heartcel, Celixir 생산 제품) 이식으로 심부전 환자의 심근 손상이 평균 40% 감소하였고 현재 500명 환자 대상의 글로벌 임상시험을 진행 중이라고 보고하였다. 이는 심근의 상흔을 다시 정상으로 되돌릴 수 있다는 것을 보여준 첫 번째 사례이다.

전술한 바와 같이 줄기세포 기반의 심혈관 질환 세포치료는 손상된 심장 및 혈관을 재생하여 기능을 향상시킬 수 있어, 이의 상용화를 위해 다양한 연구가 진행되고 있으나 1) 줄기세포의 낮은 추출 수율, 2) 충분한 치료 효과를 위해 필요한 줄기세포의 양적 한계성, 3) 줄기세포의 배양 과정에서 파생되는 세포성 노화 및 기능 저하 우려, 4) 이식 부위에 생착하지 못하고 대부분이 소실되는 문제점은 여전히 남아있다. 이를 극복하기 위한 연구로 국내 연구팀은 돼지 심근경색 모델에 카테타를 이용한 줄기세포 심내막 이식을 성공하여, 임상 진입을 위한 프로토콜을 확립하였다(Kim MC, 2017). 또한 심장 조직 병변의 미세환경에서의 염증제어 및 심근 분화 기전 규명, 심근 분화 유도제를 개발, 줄기세포 패치를 이용한 치료법, 천연물을 이용한 기능강화 줄기세포 개발 등 임상 진입의 활용 기반을 마련하였다(Kang, H. J., 2015; Jeong, H. Y., 2015; Kim, Y. S., 2016; Kim, M. C., 2017; Cho, D. I., 2019; Park, S. J., 2019). 효과적인 세포치료제 실용화를 위해서는 전임상과 임상 연구자, 기업과의 공동 연구를 통해 임상 적용을 위한 가이드라인과 데이터베이스를 구축하는 것이 중요하며 이를 뒷받침해 줄 국가적 정책 마련이 필요하다.

## 나. 뇌신경계 세포치료 개발 현황

줄기세포를 이용한 세포치료는 특별한 치료법이 없는 난치성 중추신경계 질환을 대상으로 관심과 연구가 활발히 진행되고 있다. 신경 줄기세포(neural stem cells, NSCs)는 미분화된 상태로 계속 세포 증식하는 자가갱신(self-renew)을 보이고 신경계를 이루는 신경원세포(neuron), 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 및 별아교세포(astrocyte)로 분화하는 분화의 다능성을 보이는 세포로 정의한다. 한 번 손상되면 재생되지 않는 것으로 알려져 있는 인간을 포함한 포유류의 중추신경계에도 NSCs가 존재하고 뇌의 특정 부위에서 NSCs는 일생을 통하여 증식 분화하여 새로운 신경원 및 교세포를 생성한다. 인간 NSCs는 재태기간 8~20주 태아의 뇌조직 혹은 성인의 뇌실하층 및 해마 부위 조직에서 배양되며, 배아 줄기세포(embryonic stem cells) 혹은 유도 전분화능줄기세포(induced pluripotent stem cells, iPSCs)에서도 배양된다.

### 1) 신경 줄기세포의 특성과 연구 현황

연구 초기에는 신경 조직유래 성체 NSCs을 이용하여 많은 전임상 및 임상연구가 진행되었으나 특이 신경원세포로의 분화 능력과 대량 생산이 제한적이다. 그러나 전분화능 줄기세포유래 NSCs는 보다 미성숙한 세포로서 시간적/공간적으로 특이 신경 발달 단계의 신경세포로 분화 유도를 제어 조절할 수 있고 이론적으로는 무한정 증식이 가능한 장점이 있으나, 실제로 대량 생산 여부는 제한적이다. NSCs를 퇴행성 신경계 질환 모델 동물의 중추신경계에 이식하면 이식세포는 숙주 신경계 내에서 생착, 생존 및 광범위하게 이주하며, 미세 환경 신호 혹은 질환 특이적인 신호에 반응하여 적절한 신경세포로 분화되어 손상된 신경세포를 대체하고 신경회로의 재생을 유도한다. 또한 NSCs를 질환 특이적인 신경원/신경교세포 혹은 전구세포로 분화 유도한 후 숙주신경계에 이식하면 손상된 신경세포를 보다 효율적/특이적으로 재생할 수 있고 숙주신경계에 통합되어 신경 접합을 형성하고 신경 전달 물질을 분비하여 신경 기능의 호전을 보인다. 또한 이식세포는 신경 손상 부위로 이주하거나 전체 신경축에 걸쳐 광범위하게 이주하여 손상/결함을 보이는 신경세포, 효소, 다양한 신경영양인자 및 신경전달물질, 수초(myelin), 세포외기질(extracellular matrix, ECM),

세포부착분자(cell adhesion molecules) 등을 제공하고, 그 외 이식세포는 혈관생성 촉진인자, 항염증 사이토카인 및 면역제어물질 등을 분비하여 신경 재생을 촉진시킨다. 그러나 중추신경계는 매우 다양한 종류의 신경세포로 구성되어 있고 수많은 신경 세포가 서로 연결되어 있으며, 3차원적인 신경 접합 구조로 형성되어 줄기세포 기반 세포치료를 통한 정밀한 구조적 신경 재생 유도가 쉽지 않은 기관이다. 따라서 많은 연구에서 전분화능 줄기세포 혹은 태아 및 성체조직유래 NSCs를 이식한 경우 세포의 생착, 생존 및 통합이 불량하고 특히 신경세포로의 분화가 잘 안 되거나 주로 신경교세포로 분화하며 해부학적/기능적으로 정밀한 신경연결망 형성도 이루어지지 않아 현재로는 신경 재생 효과가 제한적이다(Goldman, S. A., 2016; Desgres, M. 및 Menasche, P., 2019).

## 2) 뇌신경계 세포치료 연구 현황

### 가) 신생아 저산소성 허혈성 뇌 손상(neonatal hypoxic-ischemic brain injury)에서 세포 및 세포-유전자치료

신생아 저산소성 허혈성 뇌 손상 모델에서 인간 태아 뇌 조직유래 NSCs를 이식한 경우, 이식세포는 뇌 손상 부위에 생착, 이주 및 분화, 신경전달물질의 발현, 신경 접합 형성, 신경 기능의 호전을 보였으며 비정상적인 신경 행동이나 뇌종양 형성 등의 부작용은 관찰되지 않았다. 국내 연세대학교 연구진들은 41례의 중증 저산소성 허혈성 뇌 손상 신생아에서 동종 NSCs를 이식하는 임상시험을 진행하여 안전하고 적용 가능한 세포치료법임을 확인하였고 일부 환자에서 세포이식 후 뇌경색증이 유의하게 감소하고 신경학적 기능 호전이 관찰되었다(Park, K. I. *et al.*, 2013; Shin, J. E. *et al.*, 2019).

저산소성 허혈성 뇌 손상에 치료적 유효성이 향상된 기능성 인간 NSCs 기반 세포치료법 개발을 요약하면, (1) 신경 발달 관련 전사인자인 NEUROG2를 바이러스 벡터를 사용하여 NSCs에 과발현시켜 뇌 손상 모델에 이식한 결과, 이식세포는 주로 흥분성 신경세포로 분화하고 다양한 신경영양인자들을 활발히 분비하여 뇌 손상 부위의 병리적 미세 환경을 변화시켜 신경세포의 생존 및 신경 가소성을 현저히 증가시키고 신경 기능 회복이 크게 촉진되었다. (2) 대표적인 항염증 사이토카인인

interleukin-10(IL-10) 발현 인간 NSCs를 뇌 손상 부위에 이식한 경우, 강화된 항염증/면역 조절 기능, 신경 보호 및 혈관 생성 작용 등 다양한 기전으로 신경 재생 및 복구를 유발하여 향후 인간 NSCs 기반 세포-유전자 치료 적용 시 치료적 유효성을 크게 향상시킬 것으로 기대된다(Desgres, M. & Menasche, P., 2019; Yasuhara, T. *et al.*, 2019).

#### 나) 신경교세포 및 수초장애질환(glial and Myelin disorders)

성인에서의 다발성 경화증(multiple sclerosis) 및 뇌 백질 뇌졸중, 미숙아에서 뇌성마비의 원인이 되는 뇌실주위백질연하증(periventricular leukomalacia), 유전성/대사성 뇌 백질 형성장애증(leukodystrophy) 등이 본 질환 범주에 속하는데, 주로 희소돌기아교세포 및 별아교세포로 분화하는 신경교전구세포(glial progenitor cells)를 이식하는 연구가 진행되고 있으나 임상 적용이 가능한 결과는 보고되지 않았다(Goldman S. A., 2016; Desgres, M. & Menasche, P., 2019).

#### 다) 만성 퇴행성 신경계 질환

만성 퇴행성 신경계 질환 중 파킨슨병은 주로 흑질선조체(nigrostriatal) 도파민 신경세포의 손상이 일어나는 질환이다. 초기에는 태아 뇌조직 신경세포를 이식하였지만 임상 결과가 일정하지 않고 합병증이 발생하여 최근에는 파킨슨병에서 전분화능 줄기세포유래 중뇌 도파민 신경세포를 이식하는 연구가 진행되고 있다. 동물 실험에서 좋은 결과를 보여 현재 일부 파킨슨병 환자를 대상으로 임상시험이 진행되고 있지만 향후 이식세포가 생체 내에서 정상 도파민 신경세포의 신경 회로 연결망을 형성하고 면역 거부 반응이 없으며 장기적으로 안전성 및 유효성 측면에서 우수한 세포치료 효과 여부에 대한 평가가 필요하다.

다발성으로 광범위한 부위에 뇌 신경 손상을 보이는 알츠하이머병 모델에서 태아 뇌유래 NSCs를 이식한 결과, amyloid- $\beta$  42(A $\beta$ -42), hyperphosphorylated tau, BACE1, 미세아교세포(microglia)/별아교세포의 증식, 신경세포 사멸, 미세아교세포의 불활성화로 인한 항염증인자 발현 수준이 모두 감소하였고 시냅스 및 공간 기억 능력은 증가함을 보여 향후 줄기세포 이용 세포치료 및 세포-유전자치료 가능성을 보였다(Desgres, M. & Menasche, P., 2019).

### 라) 뇌전증, 척수 손상

항 뇌전증 약물(antiepileptic drug) 치료에 반응하지 않는 난치성 뇌전증 모델에서 발달 단계의 태아 뇌 내측신경절용기(medial ganglionic eminence) 유래  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) 신경전달물질을 발현하는 가바성(GABAergic) 신경세포를 해마 부위에 이식할 경우, 이식세포는 생착/이주하고 가바성 신경원세포로 분화하며 뇌전증 발작을 효과적으로 감소시켰다. 최근에는 전분화능 줄기세포에서 가바성 신경세포로 대량 분화 유도하여 뇌 이식한 경우 뇌전증 발작 감소 및 신경 기능의 호전이 보고되어, 향후 약물 및 수술적 치료에 반응하지 않는 난치성 뇌전증 환자에 세포치료 적용 가능성이 제시되었다.

사고성 척수 손상은 사지 혹은 하지마비, 인공호흡기 의존 호흡, 운동, 감각, 자율 신경계 등 거의 모든 신체 기능 장애를 유발하나, 현재로는 특별한 치료법이 없는 난치성 질환인데, 척수 손상 시 상행/하행 신경축삭돌기 및 척수신경세포 손상, 염증 반응, 신경 반흔 형성 및 탈수초화 등의 복합 병리 현상이 발생한다. 척수 손상 모델에 인간 태아 유래 NSCs를 이식하여 생착, 이주, 분화 및 수초화 유도를 확인하였고 이식된 신경세포가 신경돌기 형성 및 신경 접합을 형성하여 운동 기능 호전 및 신경성 통증의 감소가 보고되었으며 실제 척수 손상 환자에 이식한 경우 특별한 부작용 발생은 없었고 약간의 신경 기능 호전이 관찰되었다. 또한 신경영양인자 과발현 NSCs를 척수 손상 모델에 이식한 경우 NSCs만 이식한 대조군에 비해 이식세포의 분화, 신경돌기 가소성 및 수초화가 촉진되고 신경 보호 효과가 우수하며 신경교질 반흔이 감소하여 신경 기능이 크게 호전되었다. 전분화능 줄기세포 유래 전구세포를 척수 손상 환자에 이식한 경우에도 약간의 운동 기능 호전이 보고되었고 현재 몇몇 임상연구가 진행되고 있다. 그러나 척수 손상 자체가 매우 복합적인 조직 손상을 보여 향후 줄기세포와 함께 신경영양인자, 고분자 및 나노화합물 scaffold, 바탕질(matrix) 분해 효소, 자성나노입자 등을 복합적으로 사용하는 치료법 개발이 연구되고 있다 (Teng, Y. D. *et al.*, 2002).

### 마) 뇌졸중 치료

허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 하는 세포치료는 이른 시기부터 시도되었던 영역으로 안전성에 대한 긍정적인 보고에도 불구하고 효과를 보고하는 연구는 아직까지

부족하다. 한편 최근 연구에 따르면 치료 목적으로 주입된 MSC의 효과적인 생착을 위해서는 세포의 양, 시기, 경로에 최적화된 프로토콜이 필요함을 암시하고 있다. 이와 같은 난점을 극복하기 위해 엄격한 연구 설계의 필요성이 다시 한 번 강조된다 (Borlongan, C. V., 2019).

### 3) 뇌신경계 세포치료 개발 관련 문제점과 전망

유도 전분화능 줄기세포 이용 세포치료는 자가 체세포를 이용하여 개인 맞춤형 치료가 가능하나 리프로그래밍 관련 돌연변이가 발생할 수 있고 치료용 세포의 특성과 기능 변화가 심하여 동질의 기능성 세포 생산이 힘들며 세포 생산에 장기간, 고비용이 소요되어 급성 질환에서는 사용하기가 어렵다는 한계점을 보인다. 따라서 최근에는 동종 전분화능 줄기세포를 이용한 세포치료제 개발이 진행되고 있으며 실제 동물 및 임상연구도 시도 중에 있으나 면역 거부 반응 문제를 해결해야 하는 한계점이 있다. 또한 체세포에서 직접 리프로그래밍을 유도하여 특이 신경원세포, 희소돌기아교세포, 신경교전구세포로 분화 유도하여 자가 세포치료에 적용하는 시도도 진행되고 있으나 실제 기능성 세포치료 가능성 여부는 더 연구가 필요하다(Goldman S. A., 2016; Desgres, M. & Menasche, P., 2019).

신경계 질환에서 성공적인 세포치료제 개발을 위해서는 (1) 인체 이식 후 손상된 특이 신경세포를 효과적으로 대체·재생하고 신경계에 적절히 통합되어 생리적인 신경 연결망 복구를 이루는 동질의 기능성 세포를 대량 생산 및 배달이 가능하여야 하고 (2) 세포치료가 가능한 표현형을 보이는 적합한 대상 질환과 세포치료가 도움이 되는 적절한 환자의 선택이 중요하다. 따라서 전통적인 무작위 대조군 임상연구보다는 세포 치료에 반응군과 비 반응군의 빅데이터 분석을 통한 임상연구 결과 예측 프로그램 도입과 분석이 필요하며, 세포치료뿐만 아니라 세포-유전자치료, 세포유래 secretome 치료 등 융복합 연구를 통한 재생치료 개발이 이루어져야 한다.

## 참고 문헌

---

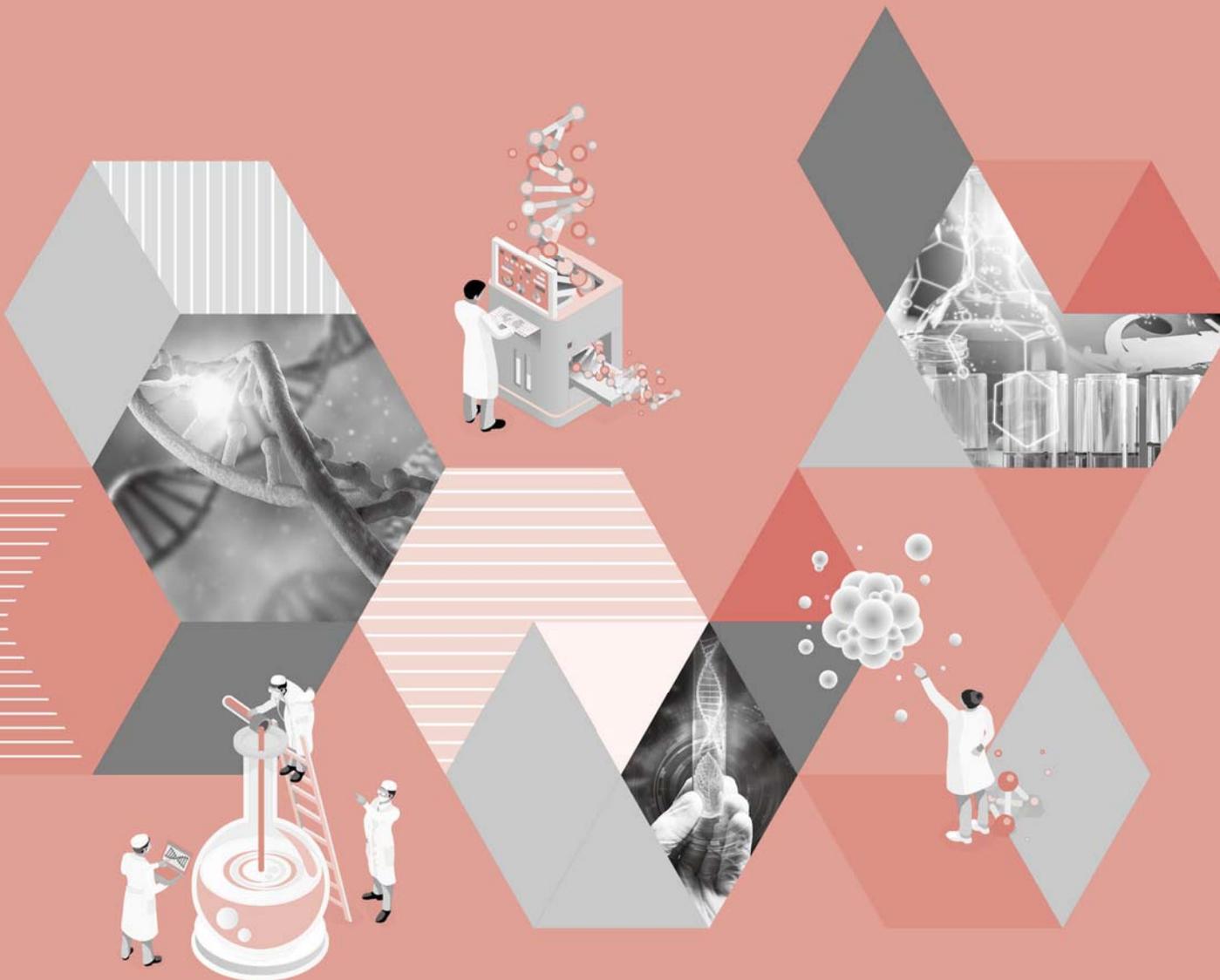
- Barbuti, A., Benzoni, P., Campostrini, G., Dell'Era, P.(2016). "Human derived cardiomyocytes: A decade of knowledge after the discovery of induced pluripotent stem cells", *Dev Dyn*, 245(12):1145-1158.
- Borlongan, C. V.(2019). "Concise Review: Stem Cell Therapy for Stroke Patients: Are We There Yet?", *STEM CELLS Translational Medicine*, 8: 983-988. doi:10.1002/sctm.19-0076
- Cai, J., Yi, F., Yang, X., Lin, G., Jiang, H., Wang, T., Xia, Z.(2007). "Transplantation of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves cardiac function in infarcted rat hearts", *Cytotherapy*, 9(3): 283-291.
- Cho, D. I., Kang, H. J., Jeon, J. H., Eom, G. H., Cho, H. H., Kim, M. R., Cho, M., Jeong, H. Y., Cho, H. C., Hong, M. H., Kim, Y. S., Ahn, Y.(2019), "Antiinflammatory activity of ANGPTL4 facilitates macrophage polarization to induce cardiac repair", *JCI Insight*, 22;4(16).
- Desgres, M., Menasche, P.(2019). "Clinical Translation of Pluripotent Stem Cell Therapies: Challenges and Considerations", *Cell Stem Cell*, 2019;25: 594-606.
- Goldman, S. A.(2016). "Stem and Progenitor Cell-Based Therapy of the Central Nervous System: Hopes, Hype, and Wishful Thinking", *Cell Stem Cell* 2016;18:174-188.
- Hirata, Y., Sata, M., Motomura, N., Takanashi, M., Suematsu, Y., Ono, M., Takamoto, S.(2005). "Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction", *Biochem Biophys Res Commun* 327(2):609-614.
- Itoh, N., Ohta, H., Nakayama, Y., Konishi, M.(2016). "Roles of FGF signals in heart development, health, and disease", *Front Cell Dev Biol*, 4(110):1-11.
- Jeong, H. Y., Kang, W. S., Hong, M. H., Jeong, H. C., Shin, M. G., Jeong, M. H., Kim, Y. S., Ahn, Y.(2015). "5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect *Sci Rep*", 29;5:15768

- Kang, H. J., Kang, W. S., Hong, M. H., Choe, N., Kook, H., Jeong, H. C., Kang, J., Hur, J., Jeong, M. H., Kim, Y. S., Ahn, Y.(2015) "Involvement of miR-34c in high glucose-insulted mesenchymal stem cells leads to inefficient therapeutic effect on myocardial infarction", *Cell Signal*, 27(11):2241-51.
- Kim, M. C., Kim, Y. S., Kang, W. S., Lee, K. H., Cho, M., Hong, M. H., Lim, K. S., Jeong, M. H., Ahn, Y.(2017). "Intramyocardial Injection of Stem Cells in Pig Myocardial Infarction Model: The First Trial in Korea". *J Korean Med Sci*, 32(10):1708-1712
- Kim, Y. S., Jeong, H. Y., Kim, A. R., Kim, W. H., Cho, H., Um, J., Seo, Y., Kang, W. S., Jin, S. W., Kim, M. C., Kim, Y. C., Jung, D. W., Williams, D. R., Ahn, Y.(2016). "Natural product derivative BIO promotes recovery after myocardial infarction via unique modulation of the cardiac microenvironment", *Sci Rep*, 11;6:30726.
- Mirzaei, H., Khataminfar, S., Mohammadparast, S., Sales, S. S., Maftouh, M., Mohammadi, M., Simonian, M., Parizadeh, S. M., Hassanian, S. M., Avan, A.(2016). "Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets in gastric cancer: Current status and future perspectives", *Curr Med Chem*, 23(36):4135-4150.
- Mohammadi, M., Jaafari, M., Mirzaei, H., Mirzaei, H.(2016). "Mesenchymal stem cell: A new horizon in cancer gene therapy", *Cancer Gene Ther* 23(9):285-286.
- Park, K. I., Goo, K., Jung, K., Kim, M., Kim, I. S., Yun, S. *et al.*(2013). "Therapeutic application of neural stem cells for neonatal hypoxic-ischemic brain injury", *Neonatal Med*, 2013;20:343-53.
- Park, S. J., Kim, R. Y., Park, B. W., Lee, S., Choi, S. W., Park, J. H., Choi, J. J., Kim, S. W., Jang, J., Cho, D. W., Chung, H. M., Moon, S. H., Ban, K., Park, H. J.(2019). "Dual stem cell therapy synergistically improves cardiac function and vascular regeneration following myocardial infarction.", *Nat Commun*. 16;10(1):3123.
- Sartiani, L., Bettioli, E., Stillitano, F., Mugelli, A., Cerbai, E., Jaconi, M. E.(2007). "Developmental changes in cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells: A molecular and electrophysiological approach", *Stem Cells*, 25(5):1136-1144.

- Segers, V. F., Lee, R. T.(2008). "Stem-cell therapy for cardiac disease", *Nature*, 451(7181):937-942.
- Shin, J. E., Han, J., Lim, J. H., Eun, H. S., Park, K. I.(2019). "Human Neural Stem Cells: Translational Research for Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury", *Neonat Med*, 2019;26:1-16.
- Teng, Y. D., Lavik, E. B., Qu, X., Park, K. I., Ourednik, J., Zurakowski, D. *et al.*(2002). "Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002;99:3024-9.
- Xin, M., Olson, E. N., Bassel-Duby, R.(2013). "Mending broken hearts: Cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair", *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14(8):529-541.
- Xu, C., Police, S., Rao, N., Carpenter, M. K.(2002). "Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells", *Circ Res*, 91(6): 501-508.
- Yasuhara, T. *et al.*(2019). "Cell therapy for central nervous system disorders: Current obstacles to progress", *CNS Neurosci Ther*, 2019;00:1-8.
- Yu, H., Lu, K., Zhu, J., Wang, J.(2017). "Stem cell therapy for is chemic heart diseases", *Br Med Bull*, 1;121(1):135-154



# 세포치료제 개발과 시판



## III

## 세포치료제 개발과 시판

## 1. 세포치료제의 개발과 시판 관련 이슈

## 가. 세포치료술 및 세포치료제 개발 현황

## 1) 세포치료술의 개발 현황: 정형외과 분야의 예를 중심으로

정형외과계 분야에서 최근 가장 많은 관심 하에 개발이 집중되고 있는 세포치료 분야는 ‘줄기세포를 이용한 재생치료’ 분야이다. 줄기세포는 그 다양한 재생능력(再生能力, regenerative potential)으로 인하여 신경계 및 심혈관계를 비롯한 다양한 난치성 질환(難治性疾患, intractable disease)에서 임상적 이용이 시도되고 있다. 정형외과 영역에서는 주로 재생이 어려운 관절연골(關節 軟骨, articular cartilage) 조직에 대한 재생치료로서 가장 많은 연구가 진행되어 왔고(Hildner, F. *et al.*, 2010; Koh, Y. G., & Choi, Y. J., 2012), 이를 이용한 다양한 치료법이 시도되고 있으며(Hurley, E. T. *et al.*, 2018; Park, Y. B. *et al.*, 2018), 2012년에는 줄기세포 기반의 관절염 연골재생 치료제인 메디포스트(주) 회사의 카티스팀(Cartistem)의 임상시험이 성공적인 결과를 얻으면서 세계 최초로 대한민국에서 신약으로 승인을 얻어, 2019년 현재까지 약 9천여 명의 환자들에게 적용되고 있다고 파악되고 있다.

## 나. 세포치료제 개발 관련 이슈(1): 세포치료술(세포치료법)과 세포치료제의 구분 및 이의 중요성

난치 질환에 대한 세포치료술(혹은 세포치료법. 이하 세포치료술로 지칭) 및 세포치료제 개발 현황에 있어서 정형외과계에서는 이미 많은 실제적 임상적 사용이 이미

이루어지고 있으며(Yang, S. E. *et al.*, 2003; Filardo, G. *et al.*, 2013), 이에 따른 다양한 관련 이슈가 종종 사회적으로 문제가 되기도 하였다. ‘세포치료술’이라 하면, ‘신약’으로 분류되는 ‘세포치료제’와 구별되는 개념으로서 환자 자신(혹은 다른 사람)으로부터 유래된 조직으로부터 최소한의 조작만을 통하여 얻어진 세포를 이용하여 의사의 책임 하에 환자에게 투여되어 생체 내에서 자연 치유가 되지 않는 조직에 대한 재생치료를 유도하는 ‘치료술(medical procedure)’을 지칭한다. 이와 달리 ‘세포치료제’라 하면, ‘신약’으로 분류되는 개념으로서, 환자 자신으로부터 유래된 세포(자가세포) 혹은 다른 사람의 조직 등에서 분리한 세포(동종세포)를 이용하여 분리, 배양, 증식 등의 과정을 거쳐 주요 성분이 되는 세포들을 확보하고 이러한 방법이나 시설 등에 대하여 식약처 등 규제 관리 기관의 엄정한 심의를 통과한 후에 장기간이 소요되는 1~3단계의 정식 임상시험을 통한 검증 절차를 거친 후에야 비로소 환자에게 치료적인 목적으로 투여할 수 있게 되는 ‘치료제(medicinal product)’를 지칭한다.

이 두 가지 용어의 구분은 매우 중요하다. ‘세포치료제’로 분류되는 세포 성분 재료를 ‘세포치료술’로 오인하여 환자에게 투여하는 경우에는 ‘의료법’ 및 ‘약사법’ 위반으로 형사 처벌의 대상이 될 수 있고 투여 받은 환자의 안전에 큰 위해가 될 수 있기 때문이며 ‘세포치료술’의 경우에는 해당 의사의 재량 하에 환자에게 투여할 수 있는 ‘약사법 예외조항’의 적용을 받게 되나, 이러한 ‘치료술’의 안전성에 관한 책임은 해당 의사에게 있으며, 또한 안전성에 문제가 발생하지 않더라도 이러한 아직 유효성이 확립되지 않은 ‘세포치료술’의 경우에는 환자에게 치료비를 청구하는 것은 불법인 바 이에 대한 명확한 구별 및 이러한 치료술의 시행에 따른 정부 차원의 관리가 국민의 안전 및 건강권 보호를 위하여 꼭 필요하다. ‘세포치료술’의 경우도 ‘세포치료제’의 경우와 마찬가지로 안전성, 유효성이 확립되기 전까지는 ‘임상연구(대개 신약이나 세포치료제의 개발 시에 규제 당국의 감독 하에 엄격하게 적용되는 ‘임상시험’과 구별되는 용어로서 ‘임상연구’라는 용어가 사용됨)’라는 기준 하에 ‘시험적으로’ 환자에게 투여되는 것이라는 점을 명확히 인지하고 적용되도록 하는 것이 매우 중요하다 하겠다.

특히, 2019년 8월 제정된 ‘첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률’에서도 ‘세포치료술’의 개발 부분은 ‘첨단재생의료’로서 다루어지고 ‘세포치료제’의 개발 부분은 ‘첨단바이오의약품’으로서 다루어지기 때문에 이러한 구분은 더욱 중요

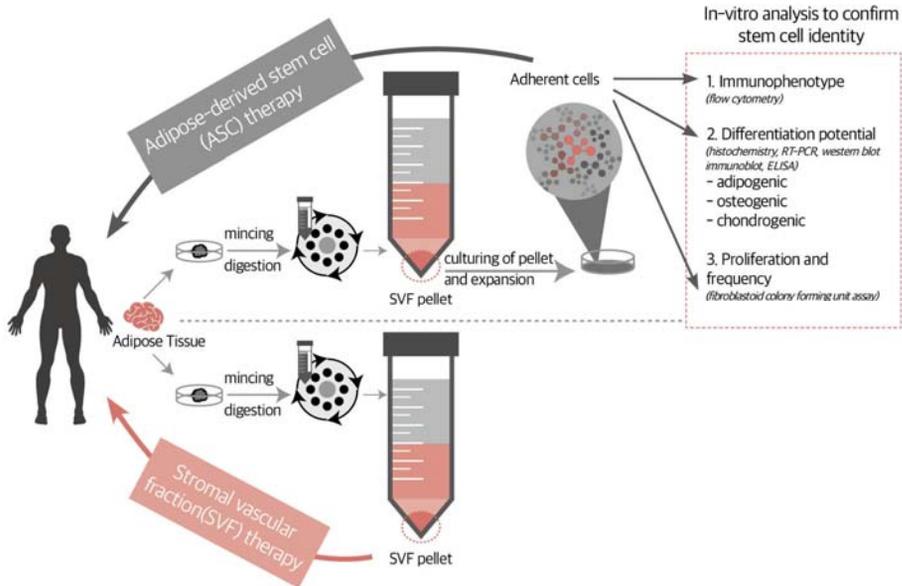
하다. ‘세포치료술’의 경우, 대개의 경우 환자 자신으로부터 유래된 ‘세포농축액’을 사용하게 되고 ‘세포치료제’의 경우는 환자 본인 혹은 타인의 조직으로부터 유래된 세포를 이용하며, 대개의 경우 세포 증식을 통한 세포 수 증가 후 사용하게 되어, ‘최소 조작을 통한 세포농축액’이 아닌 경우, ‘세포치료제’로서 첨단바이오의약품으로서의 규제와 관리를 통한 안전 및 지원의 적용을 받게 되기 때문에 이 둘을 구분하는 것은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 하지만, 현재 세계적으로 선진국에서 관리하고 있는 구분과 비교하여 아직 대한민국의 규정은 급속히 발전하고 있는 세포치료 분야에 걸맞게 규정되지 못하고 있어 ‘최소 조작을 통한 세포농축액’으로 인정하는 범위에 관한 명확하고 합리적인 정의의 확립에 대하여 시급한 대책이 필요하다. 이에 대하여는 아래에 줄기세포 분야에서 ‘세포치료의 종류-세포농축액과 세포치료제’ 부분에서 더 상세히 기술하고자 한다.

## 다. 세포치료제 개발 관련 이슈(2): 명칭 및 명명

### 1) 세포치료제의 명칭(名稱) 및 명명(命名, nomenclature) 문제

최근 다양한 매체의 광고, 선전뿐만 아니라 국내의 다양한 임상시험 및 임상연구 등에서 “줄기세포”의 정확한 개념 및 정의에 대한 이해 없이 무분별하게 “줄기세포치료” 용어가 남용되는 현실에 문제점이 많아 이에 대한 정확한 이해 및 홍보가 절실한 실정이다. 특히 앞서 ‘나. 세포치료제 개발 관련 이슈(1): 세포치료술(세포치료법)과 세포치료제의 구분 및 이의 중요성’ 부분에서 기술한 바와 같이, 최소 조작을 통하여 얻어질 수 있는 세포농축액과, 그 이상의 조작을 통하여 얻어지게 되는 세포 유래 제제 간의 구분의 필요성에 대한 인식이 점점 강조되고 있다. 가장 많은 혼동이 이루어지고 있는 지방조직유래 세포에 대하여 살펴보면, 배양 전 단계인 기질혈관분획(stromal vascular fraction) 및 배양된 줄기세포(culture expanded stem cells, ASCs)의 정확한 특성 및 기준에 대한 논란이 있는데, International Federation for Adipose Therapeutics and Science(IFATS)와 International Society for Cellular Therapy(ISCT)의 두 국제 기관에서는 2013년도에 공동으로 지방유래 기질혈관분획 및 지방 줄기세포의 정의에 대한 가이드라인을 별도로 제시하고 있다(<그림 3.1>).

<그림 3.1> 지방유래 기질혈관분획과 지방 줄기세포



\*지방유래 기질혈관분획: Adipose tissue derived stromal vascular fraction, ADSVF

\*지방 줄기세포: Adipose tissue derived stem cell, ASC

자료: Lee, J. I. *et al.*, Labeling Cells Correctly as Stromal Vascular Fraction Matters, 2017

지방조직유래 기질혈관분획(ADSVF)은 지방조직에 효소 처리 등을 통하여 얻어지는 줄기세포가 일부(대략 10% 전후) 포함된 세포농축액을 지칭하며, 지방 줄기세포(ASCs)는 이러한 기질혈관분획의 세포 중 (1) 표준 배양 조건에서 부착성(plastic-adherent)을 보이고, (2) CD105, CD 73, CD 90의 cell surface marker를 가지고 있고, (3) 연골 세포, 골모세포 및 지방세포로 분화가 가능(multi-lineage differentiation)한 세포들의 반복된 계대배양(繼代培養, culture)을 통해 획득된다고 정의하였다. 최근 국내외의 많은 언론 매체, 그리고 학술 잡지 등에서조차도 이러한 정확한 개념 없이 “줄기세포 치료술” 및 “줄기세포치료제”라는 용어의 구별 없이 “줄기세포치료”라는 용어가 무분별하게 사용되고 심지어는 학술지에 문헌 보고까지 되고 있다. 최근에는 국제적인 유수의 학술지에서도 이러한 문제점에 대한 지적 및 자정의 노력이 있으며 ‘줄기세포 치료’의 효용성 평가를 위한 문헌 보고 시에 사용된 세포의 정확한 기술(배양 증식된 줄기세포 제제인지, 배양하지 않고 분리하여 줄기세포를 일부 포함하는 조직유래 세포분획(세포농축액)인지) 및 명칭 사용에서의 주의가 꼭 필요함이 강조되고 있다.

따라서 대한민국에서도 임상시험이나 임상연구 등의 계획서나 보고서 등에서 “줄기 세포치료”에 사용되는 제제가 ‘세포농축액’(따라서 ‘세포치료술’)인지 ‘줄기세포치료제’인지를 명확히 구분하도록 하는 것이 환자의 안전 및 정확한 관리를 위하여 꼭 필요한 시점이라 하겠다.

## 2) 세포치료의 종류 - 세포농축액과 세포치료제

세포농축액(細胞濃縮液, cell concentrate)은 환자의 조직을 채취한 후 원심분리(遠心分離, centrifugation) 등의 최소한의 조작(minimal manipulation)만을 시행하여 줄기세포를 일부 포함한 세포들을 획득하는 방법으로 얻어지는 부분을 의미한다. 대한민국 식품의약품안전처 고시 『생물학적제제 등의 품목허가 심사규정』 제2조 제14호에 따르면 “세포치료제”의 정의는 다음과 같다. [“세포치료제”란 살아있는 자가 동종, 이종세포를 체외에서 배양, 증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품을 말한다. 다만, 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순 분리, 세척, 냉동, 해동 등)만을 하는 경우는 제외한다.] 또한 식품의약품안전처에서 발간한 안내서인 『줄기세포치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인』에 따르면, ‘줄기세포를 이용한 세포치료제’라 함은 완제품의 주성분이 줄기세포인 경우나 줄기세포로부터 분화된 세포인 경우를 포함하여 투여 시점에서의 분화 상태와 관계없이 모든 형태의 줄기세포에 적용되며, 동 규정 제2조 제14호에 따라 의료기관 내에서 의사가 자가 또는 동종 줄기세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작(생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서의 단순 분리, 세척, 냉동, 해동 등)만을 하는 경우에는 적용이 되지 않는다고 명시되어 있다. 따라서 이러한 ‘예외조항’의 해석에 있어 대한민국이 국제기준에 맞는 해석 및 규정 적용이 매우 시급하다고 본다.

미국 식품의약품안전처와 유럽연합(EU)에서도 최소한의 조작으로 만들어진 세포농축액과 계대 배양으로 만들어진 줄기세포를 구분해서 정의를 내리고 있으며, 따라서 최소한의 조작된 세포농축액을 이용한 ‘세포치료술’로 의사의 재량으로 판단하여 시행하기 위한 최소 조건의 기준이 제시되었으며(<표 3.1>), 이러한 기준을 충족되지 못하는 경우에는 “의약품”(세포치료제)으로 간주되어 허가 및 관리 대상이 된다.

### <표 3.1> 세포치료제로서의 규제가 필요 없는 세포치료의 기본 조건(선진국 규정)

1. 미국(Food and Drug Administration of USA)
  - 가. 최소한의 조작(minimally manipulated)
  - 나. 상동 사용(相同 使用, homologous use)
  - 다. 의료기기나 약제와 혼합 사용하지 말 것(combined with device or drug)
  - 라. 전신적인 효과나 살아있는 세포 대사 활동과 연관성이 없을 것(systemic effect or dependent upon metabolic activity of living cells for primary function)
2. 유럽연합(EU)
  - 가. 최소한의 조작(minimally manipulated)
  - 나. 상동 사용(相同 使用, homologous use)
  - 다. 의료기기와 혼합 사용하지 말 것(not combined with medical device or implantable medical device)

위 표에서 보듯이 이미 선진국에서는 ‘최소한의 조작’이라는 조건 외에, ‘상동 사용(homologous use)’ 및 ‘의료기기나 약제와 혼합 사용 금지’가 ‘세포치료술’로서 의사 책임 하에 환자에게 투여될 수 있는 “세포제제”의 조건으로 정의되어 있으며, 특히 미국에서는 이에 더하여 ‘전신적인 효과가 생존세포의 대사 활동과 연관이 없어야 한다’는 점까지 만족하여야만 환자의 안전에 대한 위해 염려 없이 의사 책임 하에 투여할 수 있는 ‘세포치료술’에 사용되는 ‘세포치료제제(세포농축액)’로 인정되고 있으나, 이에 비해 대한민국의 현실은 수십 년 전에 제정된 규정인 ‘최소한의 조작’이라는 단순한 규정만을 가지고 있어 국민의 안전 및 적절한 치료술 개발에 큰 지장이 되고 있으며 수많은 검증되지 않은 ‘세포치료술’이 시험적으로 만연되는 현실이 방치되고 있어 안타까운 현실인 바 이에 대한 대책이 시급하다. ‘최소한의 조작’이라는 정의도 미국식품의약품안전처(USFDA)에서 최근 발간한 가이드라인에서는 조직에 ‘효소 처리’를 한 경우는 ‘최소한의 조작’ 이상으로 판단된다고 명시하여 환자의 안전을 우선적으로 고려하고 있으나 아직 대한민국에서는 이러한 ‘효소 처리’마저도 ‘최소 조작’으로 인정해 주고 있는데, 이에 대한 정의의 수정도 매우 시급하다 하겠다. 특히 ‘상동 사용(homologous use)’은 세포치료에 있어 환자의 안전을 위하여 매우 중요한 개념이자, 비교적 최근에 강조되고 있는 개념으로서 예를 들면, ‘피하지방’에서 유래된

세포는 인체 내 다른 부분의 ‘피하지방’ 부위에는 의사의 재량 하에 사용할 수 있지만 다른 조직(예를 들면 심장, 관절, 뇌 조직, 혈액 내 등)에 투여되는 경우는 그리할 수 없다는 개념이며, 이는 환자 자신으로부터 유래된 세포이고 최소 조작으로 분리, 획득된 세포라 하더라도 원래 기능을 하던 조직이 아닌 다른 조직 부위로 투여될 경우에 그 안전성을 보장할 수 없다는 개념으로서 매우 합리적인 최신 의학적 개념인 바, 대한민국에서도 이에 대한 시급한 적용이 필요하다.

### 라. 세포치료제 개발 관련 이슈(3): 미승인 세포치료의 임상 적용

지속적인 논란을 불러일으키고 있는 ‘자가 지방 줄기세포(autologous ASCs)’의 해외 투여 건은, 자신의 조직이라 하여도 이로부터 줄기세포를 분리하기 위해서는 다양한 조작 및 약물 성분 등의 처리가 가해지게 되며 이러한 이유로 ‘최소한의 조작’으로 인정되는 범위를 훨씬 넘어서는 바, 세계적인 ‘세포치료제’로서 엄격한 관리를 받게 된다. ‘최소한의 조작’ 이상의 조작이 시행되고, 세포 배양 및 증식을 위한 약물 등이 세포에 투여되는 과정에서 인체 투여 시에 발생할 수 있는 안전성, 유효성과 관련한 가능한 모든 문제들이 염려되지 않는다는 것이 입증되기 전에는 환자에게 투여할 수 없도록 하는 것이 현재 대한민국 및 대부분의 선진국이 택하고 있는 법률 규정이다. 이를 무시하고 지푸라기라도 잡고 싶은 심정의 환자들에게 수천만 원 이상의 비용을 부담시키면서 이러한 법률 규정이 허술한 중국이나 일본의 일부 지역이나 다양한 질환의 환자들을 대상으로 이를 투여하는 것은 인체에 동물 실험을 시행하고 있는 것과 다를 바 없으므로 비윤리적이라 아니할 수 없다. 반드시 정식 임상시험 단계를 거쳐 합법적인 개발이 진행되어야만 할 것이며, 초기 임상시험인 1, 2상에 해당하는 탐색 연구에서 기초적인 안전성 및 유효성을 확인하고 이후 확증적인 안전성 및 유효성은 임상3상 시험을 통하여 입증하여야만 하는 것이 원칙이다. 또한, 이러한 임상3상 시험 후에도 환자에게 비용을 받고 투여하기 위해서는 이러한 줄기세포 관련 생산 시설 및 이를 통하여 생산되는 줄기세포 제제의 품질 관리 등 모든 관련 process에 대하여 대한민국 식약처의 엄정한 심사 후에 가능하게 되는 것인 바, 단순히 임상 1, 2상에서 소수의 환자들에게 연구비로 시행한 결과를 일반화하여 안전성 및 유효성이

입증되었다거나 타 국가에서는 허용하나 대한민국 식약처만 과도한 규제를 한다고 주장하는 것은 억지스러운 주장이며 엄연히 국내법상 위법 사항일 뿐만 아니라 의학적으로도 합리적이지 못하다. 이러한 이유로 ‘세포치료술’과 ‘세포치료제’의 구분이 중요함을 강조하고자 하며 ‘세포치료제’의 개발에 있어서 “임상시험”에 대한 정확한 이해가 더욱 중요하며 다양한 줄기세포 제제를 이용한 치료제 개발에 있어 임상시험은 환자들의 안전 및 새로운 치료제 개발에 있어서 필수적이라 하겠다.

우리나라에서 또 다른 논란이 있는 ‘자가 지방유래 기질혈관분획’의 투여 건도 자신의 조직을 이용하여 효소 처리(enzyme digestion) 후 원심 분리 조작 후 분리되는 기질혈관분획(세포농축액 부분)을 추출하여 사용하는 ‘세포치료술’에 해당되는 것이지만, 이 또한 환자에게 임상 적용 전에 유효성 및 안전성의 입증이 우선되어야 한다. 한두 개의 특정 기관에서 여러 편의 논문들을 국제 학술지에 게재하여 슬관절 관절염 환자들에게 투여 후 임상적으로 통증 완화 및 기능 개선, 연골 재생의 결과를 보고한 바 있으나, 이러한 세포농축액 외에 다른 수술적 술식이나 다른 제제를 함께 사용하여 보고된 내용이 대부분이어서 그 효과가 기질혈관분획에 의한 효과인지 동반 치료들에 의한 효과인지 정확히 알 수 없는 제한점이 있다. 따라서 현행 대한민국의 규정상 ‘최소한의 조작’을 통한 ‘세포치료술’이라 하더라도(앞서 기술한 선진국의 ‘세포치료제로서의 규제가 필요 없는 세포치료의 기본 조건’에 대한 최신지견에 합당한 규정 개정이 시급한 점과는 또한 별도로), 적합한 연구 설계를 통한 임상연구를 시행하여 안전성과 효용성에 대한 검증을 먼저 시행하여야 하며 이러한 연구 결과들을 바탕으로 하여 환자에게 임상적으로 적용 가능(연구를 위한 시험적 투여가 아닌) 여부에 대한 승인이 된 이후에 본격적인 임상 적용을 고려하는 것이 합당하다 하겠다.

## 마. 결론

줄기세포를 이용한 치료 기술은 분명히 가능성이 많으며 가까운 미래에 이를 이용한 새로운 치료술 및 치료제들이 등장할 것으로 기대된다. 또한, 이 분야에서 ‘세포치료술’에 대한 많은 ‘임상연구’ 및 ‘세포치료제’의 제품화 성공을 위한 적절한 ‘임상시험’은 꼭 필요하다. 그러나 ‘줄기세포치료’에 대한 정의 및 개념(특히 ‘줄기세포

치료술' 및 '줄기세포치료제'의 구분 및 최소 조작'의 인정 범위, 의사 재량 하에 투여할 수 있는 세포의 요건)을 정확히 알아야 하겠으며, 일부에서 줄기세포에 대한 대중의 기대를 이용한 상흔이 개입하여 환자들을 현혹하고 위험에 빠뜨리거나 우롱하고 있는 경우도 종종 발생하고 있는 것이 현실이기 때문에 이에 대한 규제 및 대국민 계몽 또한 꼭 필요하겠다.

## 참고문헌

- 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률[시행 2020.8.28.] (법률 제16556호, 2019.8.27. 제정)
- Ahmed, T. A., Hincke, M. T.(2010). "Strategies for articular cartilage lesion repair and functional restoration". *Tissue Eng Part B Rev*, 16(3):305-29.
- Cole, B. J., Pascual-Garrido, C., Grumet, R. C.(2009). "Surgical management of articular cartilage defects in the knee", *J Bone Joint Surg Am*, 91(7):1778-90.
- Filardo, G., Madry, H., Jelic, M., Roffi, A., Cucchiari, M., Kon, E.(2013). "Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics", *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 21(8):1717-29.
- Hildner, F., Wolbank, S., Redl, H., van Griensven, M., Peterbauer, A.(2010). "How chondrogenic are human umbilical cord matrix cells? A comparison to adipose-derived stem cells", *J Tissue Eng Regen Med*, 4(3):242-5.
- Hurley, E. T., Yasui, Y., Gianakos, A. L., et al.(2018). "Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis", *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 26(11):3499-507.
- Lee, J. I. et al.(2017). "Labeling Cells Correctly as Stromal Vascular Fraction Matters", *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, Vol.33, No.8, pp. 1439. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2017.05.001>
- Jones, I. A., Chen, X., Evseenko, D., Vangsness, C. T. Jr.(2019). "Nomenclature Inconsistency and Selective Outcome Reporting Hinder Understanding of Stem Cell Therapy for the Knee", *J Bone Joint Surg Am*, 101(2):186-95.
- Kao, I. T., Yao, C. L., Chang, Y. J., Hsieh, T. B., Hwang, S. M.(2008). "Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood in chemically synthesized thermoreversible polymer", *Chin J Physiol*, 51(4):252-8.

- Kessler, M. W., Ackerman, G., Dines, J. S., Grande, D.(2008). “Emerging technologies and fourth generation issues in cartilage repair”, *Sports Med Arthrosc*, 16(4):246-54.
- Koh, Y. G., Choi, Y. J.(2012). “Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis”, *Knee*, 19(6):902-7.
- Park, Y. B., Ha, C. W., Rhim, J. H., Lee, H. J.(2018). “Stem Cell Therapy for Articular Cartilage Repair: Review of the Entity of Cell Populations Used and the Result of the Clinical Application of Each Entity”, *Am J Sports Med*, 46(10):2540-52.
- Yang, S. E., Ha, C. W., Jung, M. *et al*(2004). “Mesenchymal stem/progenitor cells developed in cultures from UC blood”, *Cytotherapy*, 6(5):476-86.

## 2. 세포치료제 시판 현황과 이슈

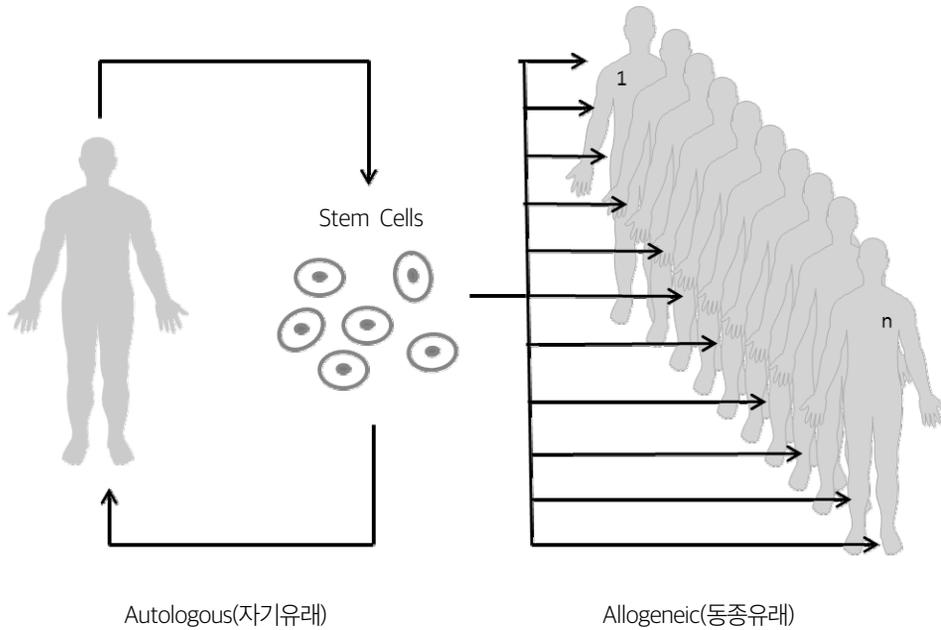
### 가. 세포치료제 개발 현황

세포치료제는 살아있는 세포를 다루는 신개념의 의약품이라는 점에서 제약산업의 혁명을 일으켰다고 할 수 있다. 미국 Harvard Medical School의 Howard Green 박사가 개발한 배양피부(Cultured Epidermal Grafts)가 1981년 Boston의 Brigham and Women's Hospital에서 두 명의 중화상 환자에게 이식됨으로써 세포치료제 산업이 개시되었다(Green, 1991). 이후 조직으로부터 분리한 세포를 사용하는 최소한의 조작(minimal manipulated)부터 체외에서 유전자 조작된(ex vivo-modified) 세포를 사용하는 세포치료에 이르기까지 40여 년 동안 괄목할 만한 성장을 보였다. 세계적으로 30여 개의 세포치료제가 상용화되어 2018년 현재 1조 달러 시장을 형성하였고 1,000건 이상의 임상시험이 진행되면서 2019년 현재 투자액이 13조 달러를 넘어서고 있다(Alliance for Regenerative Medicine 2018). 국내에서 허가된 15개의 세포치료제는 2018년 650억 원의 시장을 형성하면서 연평균 30%의 성장률을 보이고 있다. 이 장에서는 국내에서 상용화된 세포치료제의 시판 현황과 안정성과 유효성에 대한 고찰을 통하여 산업 지원과 규제 정책의 균형적 발전 방향을 제시하고자 한다.

### 나. 세포치료제의 분류 및 기본 개념

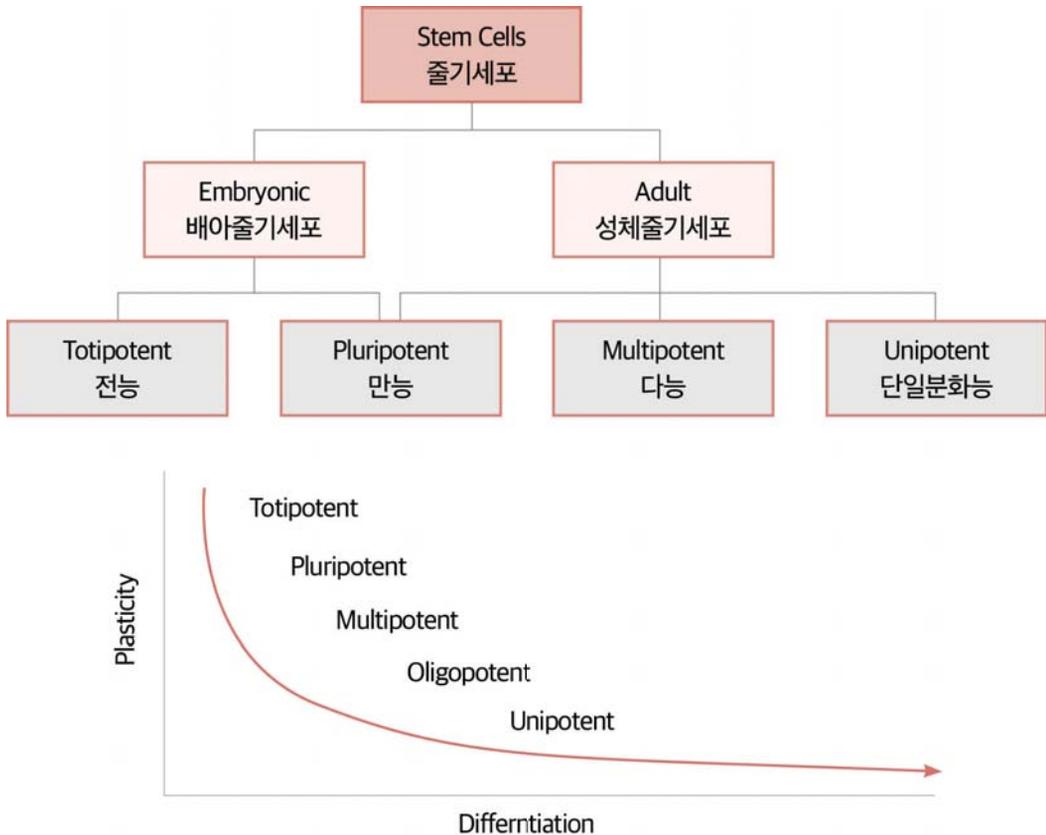
“생물학적 제제 등의 품목 허가·심사 규정”은 세포치료제를 조직 재생과 기능 복원을 위하여 살아있는 자기(autologous), 동종(allogeneic), 이종세포(xenogeneic)를 체외에서 증식한 의약품이라고 정의한다 (식약처 고시). 세포치료제 시장에서는 현재 맞춤형 의약품이라고 할 수 있는 자기유래 세포치료제로부터 대량 생산이 가능한 동종유래 세포치료제로의 패러다임 전환이 이루어지고 있다(Abbasalizadeh, S. *et al.*, 2017). 하지만 자기유래 세포치료만이 효과적일 수밖에 없는 질환의 경우는 수익을 창출하지 못하더라도 인도주의적 차원에서의 접근도 필요하다.

<그림 3.2> 자기유래 세포치료제와 동종유래 세포치료제



세포치료제를 구성하는 줄기세포는 기원에 따라 배아 줄기세포와 성체 줄기세포로, 분화 능력에 따라 전능(totipotent), 만능(pluripotent), 다능(multipotent), 단일분화능(unipotent) 줄기세포로 구분할 수 있다. 전 세계적으로 전능/만능 줄기세포치료제는 아직 허가된 바 없으며 판매되고 있는 줄기세포치료제는 다능/단일분화능에 해당한다. 이외에도 유전자치료제와 세포치료제가 융합되어 체외에서 유전자 조작된 세포치료제(ex vivo-modified cell therapy)가 있으며, 그 중에서도 항암 분야에서 CAR-T 세포치료제의 개발이 활발하게 진행되고 있다(생명공학정책연구센터, 2017).

<그림 3.3> 줄기세포 분화 능력에 따른 분류



자료: Genetic Engineerin Info(2013), Trucco *et al.* J Clic Invest(2005) 참고하여 편집

국내의 경우 식품의약품안전처(이하, 식약처)는 세포치료제를 줄기세포와 체세포 치료제로 구분하고 있다. 체세포는 단일분화능 줄기세포의 또 다른 명칭일 뿐 체세포 치료제와 줄기세포치료제의 구분은 무의미하다. 그럼에도 불구하고 식약처는 15개의 세포치료제 중 4개의 다능 줄기세포치료제(하티셀그램, 뉴로나타, 카티스템, 큐피스템)만을 줄기세포치료제로 언급하며 홍보하고 있다. 흥미롭게도 이태리의 HoloClar라는 제품은 단일분화능 각막세포로 구성됨에도 불구하고 EU에서 줄기세포치료제로 분류했다는 이유만으로 식약처도 줄기세포치료제로 구분하는 일관되지 않은 입장인 경우가 있다.

줄기세포치료의 목적은 통증 완화나 단기 생명 연장이 아닌 조직 재생 및 기능 복원이어야 한다. 통증 완화를 위하여 유전자가 조작된 세포치료제가 필요한지에 대한 논란이 있을 수 있으며, 말기암 환자에게 1~2개월의 생명연장을 약속하며 세포 치료제를 권유하는 비윤리적 행태에 대한 사회적 논의가 필요할 것이다. 이와 별개로 세포치료제를 만병통치약으로 둔갑시켜 제도권 밖에서 행해지는 무분별한 시술에 대한 대책이 마련되지 않으면 세포치료제 산업에 대한 불신이 확산될 것이다.

살아있는 세포로 구성되는 세포치료제는 기존의 합성 또는 생물의약품과는 다른 차원의 규제가 필요하다. 작용기전을 특정하기 어려운 경우가 대부분이므로 유효성 관련 품질 관리 항목을 개발하고 적용하는 데에 어려움이 있다. 또한, 세포 공여자 개개인의 가변성이나 세포 자체의 특성을 고려할 때 제조공정을 고정하는 것이 오히려 품질의 저하를 초래할 수도 있다. 그러므로 획일화된 규정을 적용하기에 앞서 허가 기관은 각 제품에 대한 과학적 배경 및 원리를 이해할 수 있는 전문성을 갖추고 안전성을 침해하지 않는 범위 내에서 유연한 접근이 필요하다.

최근에 사회적 문제가 된 세포치료제는 개발자의 연구윤리 결여로 인하여 발생하였다고 추정되는데, 이외에도 과학적인 기본 원리에 합당하지 않은 제품이 허가 기관이 요구하는 조건을 충족하였다는 이유로 허가되고 있는 것도 현실이다. 이러한 사태를 막기 위해서, 식약처는 전문성 제고를 위하여 외부 전문가 협의체를 구성하여 활용하는 등 다방면으로 노력하여야 한다.

#### 다. 세포치료제의 시판 현황

다음 <표 3.2>에서 보는 바와 같이, 세계적으로 유전자 조작된 세포치료제를 포함하면 40여 개의 세포치료제가 상용화되었다. 2018년 현재, CAR-T세포치료제인 Kymriah와 Yescarta의 상용화와 함께 1조 시장을 형성하면서 2017년 대비 92%의 성장을 보였다.

&lt;표 3.2&gt; 국외 세포치료제 시판 현황(2018년 기준)

	Type	제품	제조사	국가	허가연도	2018년 매출 (백만 달러)
1	Auto	Epicel <sup>®</sup>	Vericel	미국	2007	23
2		JACE <sup>®</sup>	J-TEC	일본	2007	9
3		Chondrocelect <sup>®</sup>	Tigenix	유럽	2009	
4		Provenge <sup>®</sup>	Dendreon	미국	2010	300
5		Ortho-ATI <sup>®</sup>	Orthocell	호주	2010	1
6		Laviv <sup>®</sup>	Fibrocell	미국	2011	
7		JACC <sup>®</sup>	J-TEC	일본	2012	3
8		ReCell <sup>®</sup>	Avita Medical	호주	2014	2
9		Holoclar <sup>®</sup>	Holostem(Chiesi)	유럽	2015	
10		HeartSheet <sup>®</sup>	Terumo	일본	2015	
11		Strimvelis <sup>®</sup>	GlaxoSmithKline	유럽	2016	2
12		MACI <sup>®</sup>	Vericel	미국	2016	68
13		Spherox <sup>®</sup>	CO.DON	유럽	2017	
14		Yescarta <sup>®</sup>	Gilead	미국	2017	264
15		Kymriah <sup>®</sup>	Novartis	미국	2017	76
16		Luxturna <sup>®</sup>	Spark Therapeutics	미국	2018	27
17	Allo	Apligraf <sup>®</sup>	Organogenesis	미국	1998	124
18		Dermagraft <sup>®</sup>	Organogenesis	미국	2001	
19		Gintuit <sup>®</sup>	Organogenesis	미국	2012	
20		Prochymal <sup>®</sup>	Mesoblast	캐나다	2015	4
21		TEMCELL <sup>®</sup>	JCR Pharmaceuticals	일본	2015	17
22		Zalmoxis <sup>®</sup>	MolMed	유럽	2016	0
23		Alofisel <sup>®</sup>	Tigenix	유럽	2018	
세포치료제 총 매출						918
면역세포치료제 제외한 세포치료제 매출						249
동종유래 세포치료제 매출						144

국내에서는 15개의 세포치료제가 허가되어 2017년의 시장 규모는 470억 원에서 2018년 650억 원으로 40% 성장을 보였다(<표 3.3>). 특히, 세계적으로 판매되는 38개 중 15개가 국내에서 개발된 세포치료제라는 점은 주목할 만하다. 그러나 최근에 과학적으로, 윤리적으로 문제가 있는 세포치료제 관련 사고가 보고됨에 따라, 지난 20여 년 동안 지속적인 성장을 보인 국내 세포치료제 시장의 역성장이 우려되고 있다. 결국 부족한 윤리성과 전문성이 세포치료제 시장의 역성장을 우려하여야 하는 결과를 초래한 것이다.

&lt;표 3.3&gt; 국내 세포치료제 시판 현황(2018년 기준)

	Type	제품	회사	허가연도	2018년 매출(억 원)
1	Auto	Chondron <sup>®</sup>	세원셀론텍	2001	10
2		Holoderm <sup>®</sup>	테고사이언스	2002	10
3		Keraheal <sup>®</sup>	바이오솔루션	2006	20
4		C reaVax-RCC Inj <sup>®</sup>	JW크레아젠	2007	
5		Immune cell LC <sup>®</sup>	녹십자셀	2007	265
6		Ossron <sup>®</sup>	세원셀론텍	2009	
7		CURESkin <sup>®</sup>	에스바이오메딕스	2010	5
8		Hearticellgram <sup>®</sup>	파미셀	2011	26
9		Cupistem <sup>®</sup>	안트로젠	2012	8
10		Neuronata R <sup>®</sup>	코아스템	2014	
11		Rosmir <sup>®</sup>	테고사이언스	2017	
12	Allo	Kaloderm <sup>®</sup>	테고사이언스	2005	65
13		Cartistem <sup>®</sup>	메디포스트	2012	137
14		Keraheal-Alo <sup>®</sup>	바이오솔루션	2015	12
15		Invossa-K <sup>®</sup>	코오롱생명과학	2017	73
세포치료제 총매출					653
면역세포치료제 제외한 세포치료제 매출					388
동종유래세포치료제 매출					286

세포치료제의 작용기전은 첫째, 줄기세포가 생착되어 영구적으로 해당 조직을 형성하는 기전(생착기전, take-down effect)과 둘째, 줄기세포에서 분비하는 물질이 인체에 남아 있는 줄기세포를 자극하는 기전(주변분비기전, paracrine effect)으로 크게 구분할 수 있다. 자기유래 세포치료제의 경우 두 가지 기전이 모두 작동하지만, 동종유래 세포치료제의 경우에는 주변분비기전만이 작동한다. 동종유래 세포치료제는 대량생산이 가능하기 때문에 잠재 시장 규모가 자기유래 세포치료제에 비할 수 없다. 그러므로 줄기세포의 생착이 필요하지 않는 질환을 대상으로 하거나 아직 건강한 줄기세포가 남아있는 경우 동종유래 세포치료를 고려할 수 있다. 이러한 패러다임의 전환이 세포치료제 시장의 확대를 견인해왔고 앞으로도 지속될 것이 자명하다. 국외에서 상용화된 6개의 동종유래 세포치료제는 2018년 세포치료제 전체 매출액 918억 달러 중 144억 달러를 기록하였고 면역세포치료제를 제외한 순수한 세포치료제 시장의 58%를 차지한다. 국내의 경우 4개의 동종유래 세포치료제는 2018년 세포치료제 시장의 44%, 면역세포치료제를 제외하면 무려 73%를 차지하였다.

## 라. 세포치료제의 제조 및 품질 관리

### 1) 자기유래 세포치료제

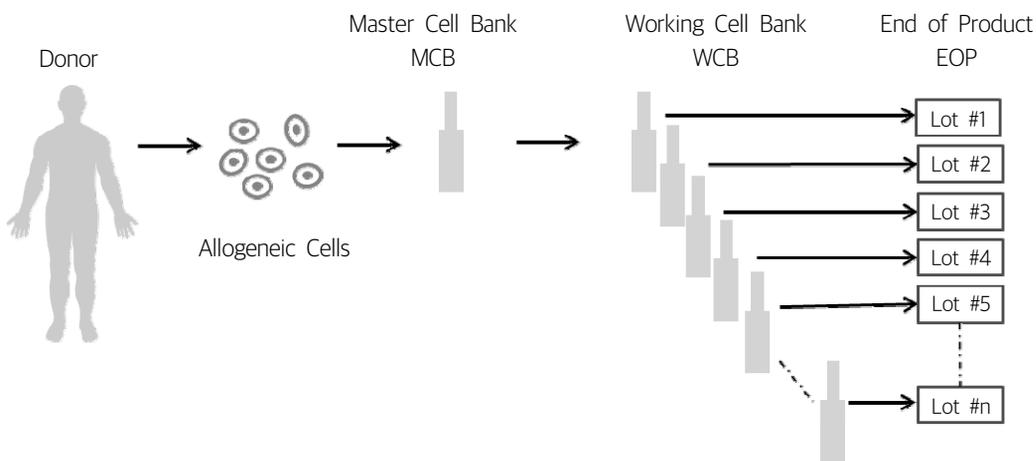
자기유래 세포치료제는 환자 자신의 조직으로부터 세포를 분리, 배양하여 해당 환자에게 이식하는 치료제로서 줄기세포가 생착되는 기전을 통하여 작용한다. 환자의 나이, 상태 및 기저 질환에 따라 제조 공정상 세포 수, 배양 기간 및 배양 조건 등을 조절할 필요가 있지만 현재 식약처의 규정에 따르면 이러한 유연한 접근은 불가능하다. 자기유래 세포치료제는 시간이 경과함에 따라 세포의 사멸이 촉진되기 때문에 유효 기간은 대부분 48시간 이내이고 출고 전에 모든 품질 시험이 종료될 수 없다. 모든 품질 관리 항목에 대한 적합 판정 후에 출고하도록 규정하고 있는 약사법 제38조 제1항 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제48조에 따르면 자기유래 세포치료제는 의약품이라고 할 수 없다. 그러므로 자기유래 세포치료제에 대해서는 별도의 규정이 요구된다. 일부 시험 항목의 적합 판정 후 출고하고 모든 시험이 완료되면 최종 적합 판정을 하는 두 단계의 판정 절차가 필요하다. 이 경우에도 생산 후 1차 적합 판정까지 시간이 소요되어 출고가 늦어진다면 품질의 저하 문제가 대두될 수 있기 때문에 1차 적합 판정은 기본적인 안전성을 확인하는 수준에서 이루어지는 것이 합당할 것이다. 또 하나의 쟁점은 이미 환자에게 투여된 세포치료제의 최종 판정이 부적합인 경우에 대한 후속 조치 지침이 존재하지 않는다는 점이다. 식약처의 자기유래 세포치료제에 대한 두 단계의 적합 판정 규정에 의한 철저한 품질 관리가 이루어지려면 정부 관리 하의 환자 등록 및 일정 기간의 모니터링 등에 대한 지침이 마련되어야 할 것이다.

### 2) 동종유래 세포치료제

자기유래 세포치료제와는 달리 타인의 세포를 사용하는 동종유래 세포치료제의 경우는 더 높은 수준의 과학과 규제가 요구된다. 동종유래 세포치료제는 대부분 생착이 아닌 주변 분비 효과를 기대하므로 세포를 단백질 조성체라고도 할 수 있다. 단백질 조성체의 안정성은 보관 조건, 부형제 또는 생체 재료 등에 의해 좌우될 수 있다. 단백질이 빠르게 파괴될 수 있는 온도에서 보관되거나 부적절한 부형제나 생체 재료를 사용하는 제품에서 과연 단백질의 활성이 유지될 수 있는지 또한 궁극적으로 세포 치료제로서의 역할이 가능한지 의문이다.

동종유래 세포치료제의 안전성을 확보하는 데에 있어서, 공여자와 공여자유래 세포에 대한 철저한 관리가 필수적이다. 마스터 세포은행(MCB)과 MCB로부터 조성하는 작업용 세포은행(WCB)을 조성하여 관리하는 방식이 세계적으로 통용되는데, 미국 FDA가 1993년에 발간한 가이드라인(Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biological)(FDA, 1993)과 1997년의 국제조화기구(ICH) Q5D 가이드라인(Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products)(ICH, 1997)을 근거로 한 세포은행의 품질 관리를 거친다. 다수의 공여자로부터 유래한 MCB는 각각에 대하여 반드시 세균/진균 및 바이러스 감염 여부에 대한 스크리닝을 실시하고 규제 기관의 승인 후에 사용되어야 한다.

<그림 3.4> 세포은행: Master Cell Bank(MCB)와 Working Cell Bank(WCB)



식약처는 세포은행을 권고하는 데에 그치고 있지만 개인 간의 공여자 가변성 (inter-individual donor variability) 때문에 세포은행의 운영은 반드시 강제되어야 한다. 국내의 경우 하나의 MCB로부터 생산 가능한 완제품의 숫자가 적다는 이유로 식약처의 사전 승인이 필요한 세포은행이 아닌 제조사가 자체적으로 관리하는 원료 의약품으로 관리하는 것이 허용되는 경우가 있다. 그러나 MCB의 규모가 크고 작음은 규제 기관이 고려할 문제가 아닌 기업에서 책임져야 할 사업성에 관련된 부분이다.

미국 Organogenesis사의 Gintuit라는 제품의 경우, 해마다 몇 개의 MCB를 조성하여 미리 FDA의 승인을 받은 후 제조에 사용하고 있다(FDA 2019). 일본 PMDA의 경우도 제한된 수의 공여자로부터 유래한 세포를 사용한 제조 검증으로는 안전성을 담보할 수 없다고 명시하고 있다(PMDA, 2019). 국제 조화 차원에서 동종유래 세포의 세포은행은 반드시 조성되어야 하며, MCB 변경 시 품목 허가 변경 승인을 득함으로써 정부 차원의 보다 철저한 안전성 관리가 이루어져야 한다.

## 마. 결론

세포치료제 시장이 급속도로 팽창하고 있는 현 시점에서 세포치료제의 당위성에 대한 과학적, 윤리적 평가가 필요함을 절감한다. 만병통치약으로 포장되어 제도권 밖에서 무분별하게 투여되거나 연구 윤리를 위반하여 개발되었던 세포치료제로 인하여 형성된 세포치료제에 대한 부정적 인식도 극복하여야 할 과제이다. 세포의 효과가 미미하고 세포치료제에 포함된 생체 재료나 부형제가 유효성을 결정짓는 세포치료제도 버젓이 개발되고 있는 현실도 직시하여야 할 것이다. 세포치료제가 ‘위험 대비 효과’ 또는 ‘비용 대비 효과’를 극대화하려면 세포 자체에 대한 유효성을 철저하게 입증하여야 한다. 세포 자체가 조직 재생이나 기능 복원을 촉진할 수 있어야만 세포치료제로서 의미를 가질 수 있기 때문이다.

자기유래 세포치료제의 제조와 품질 관리의 경우 환자에 따라 세포의 특성이 상이할 수 있다는 점을 고려한 유연한 접근이 필요하다. 반면에 타인의 세포를 불특정 다수에게 투여하는 동종유래 세포치료제에 세포은행 운영을 통한 철저한 안전 관리는 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다. 이렇듯 세포치료제의 기원에 따라 차등화된 품질 관리가 가능하기 위해서는 전문성에 기반한 합리적 규제 마인드가 필요하다. 정부는 합성의약품의 틀에 끼워 맞추는 미시적인 규제가 아닌 보다 거시적인 규제 정책을 통하여 아직은 역사가 짧은 세포치료제 산업의 성장을 지원해야 할 것이다. 기업의 입장에서는 연구 윤리에 입각한 규제 기관과의 원활한 소통과 합의를 이룸으로써 세포치료제 산업의 성장에 기여하여야 할 것이다.

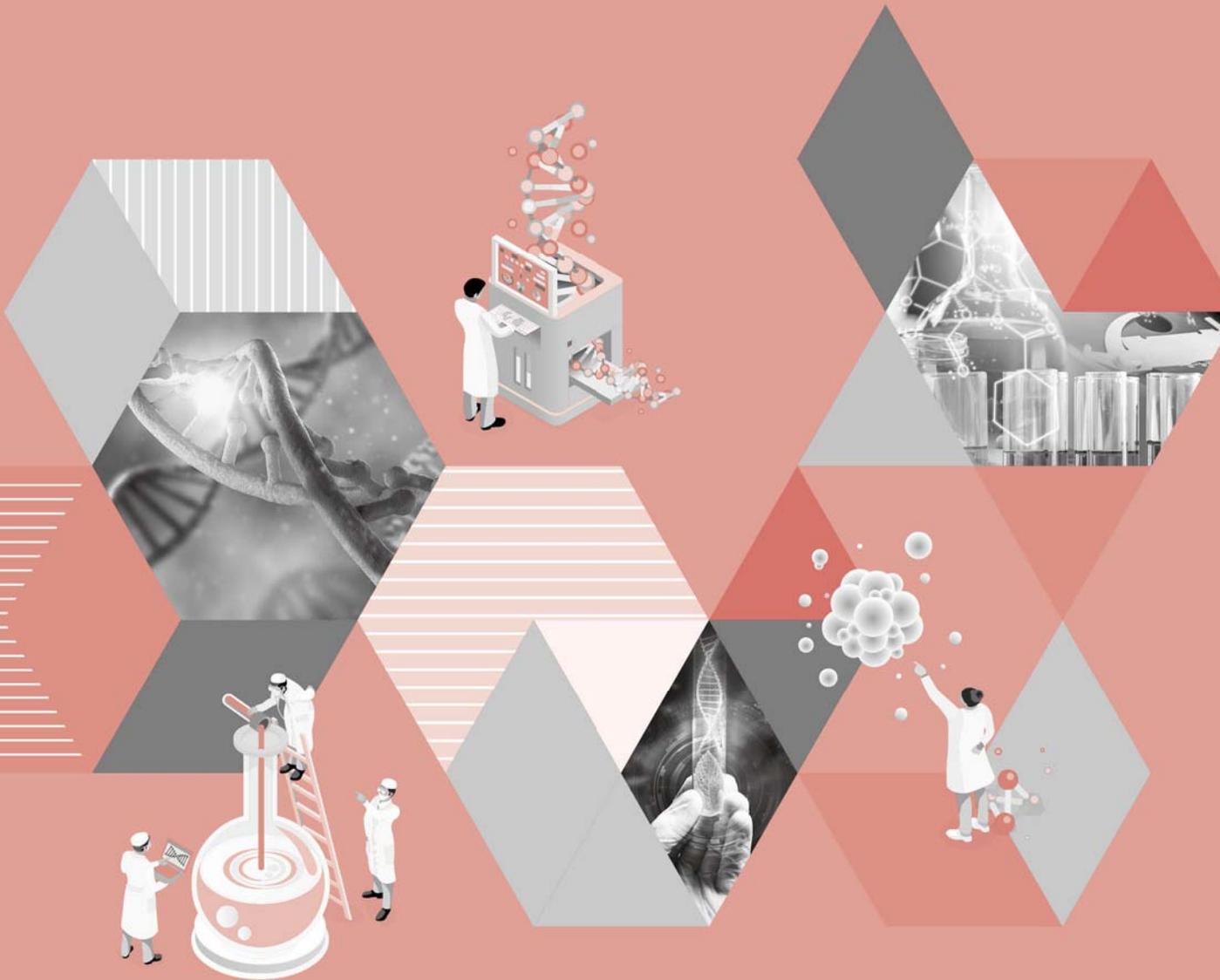
## 참고 문헌

---

- 약사법, 제38조 제1항.
- 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 제48조 제1호.
- 생명공학정책연구센터(2017). 글로벌 CAR-T Cell 치료제 시장현황 및 전망, BioINdustry, No.120.
- 식품의약품안전처 고시 제2019-77호, 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정, 바이오 의약품정책과(2019.9.9.), 제2조 제14호.
- Abbasalizadeh, S., Pakzad, M., Cabral, J. M. S., & Baharvand, H.(2017). "Allogeneic cell therapy manufacturing: process development technologies and facility design options", Expert Opinion on Biological Therapy, 17(10), pp. 1201~1219. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1354982>
- Alliance for Regenerative Medicine(2019). "Annual regenerative medicine data report 2018", Accessed 27 Nov 2019, [http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/02/ARM\\_AR2018\\_Report.pdf](http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/02/ARM_AR2018_Report.pdf)
- FDA guideline: Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biological(1993). Accessed 27 Nov 2019, <https://www.fda.gov/media/76255/download>
- FDA. Gintuit CMC Review. Accessed 27 Nov 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/gintuit-allogeneic-cultured-keratinocytes-and-fibroblasts-bovine-collagen>
- Green, H.(1991). Cultured cells for the treatment of disease. Scientific American, 265(5), pp. 96~102. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1785043>
- ICH guideline: Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products(1997). Accessed 27 Nov 2019. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D_Guideline.pdf)
- PMDA. Temcell report on the deliberation results. Accessed 27 Nov 2019. <https://www.pmda.go.jp/files/000215658.pdf>

# IV

## 세포치료의 윤리와 법



## IV

## 세포치료의 윤리와 법

## 1. 세포치료의 윤리: 치료법의 개발 과정 중심으로

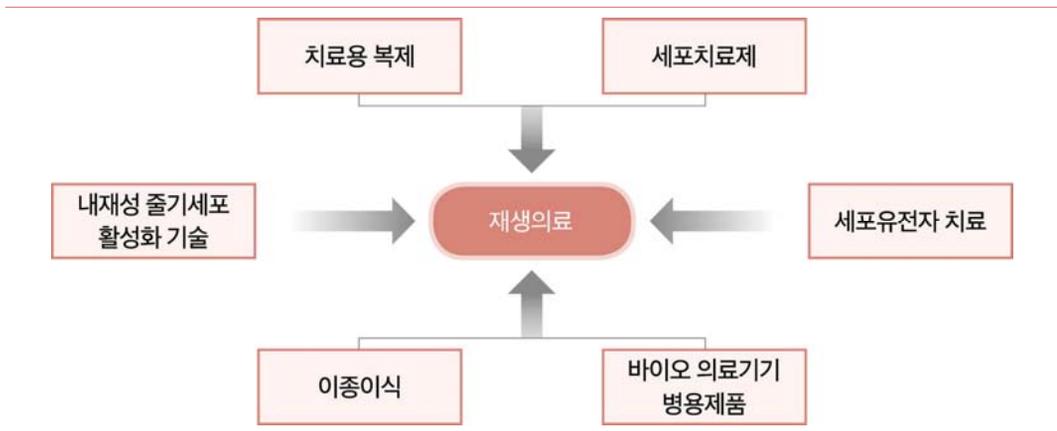
## 가. 서론

전자와 세포치료는 다른 의학 연구가 지나온 경로를 부정적인 의미에서 따르고 있는 것 같다. 1990년대 유전자 치료의 스타였던 제임스 윌슨은 부적절한 연구로 18세인 환자를 연구 과정에서 사망하게 했고(Wilson, R. F., 2010), 2000년대에는 즐기세포로 만성 간질환을 치료하겠다는 신문 광고를 믿은 환자들이 결국에는 아무런 혜택을 얻지 못한 사건이 있었다(대한변협신문, 2010). 최근 3상 임상시험까지 계획했던 세포치료제의 스캔들(청년의사, 2019)은 세포치료의 윤리와 제도가 정착하는 데에 여전히 갈 길이 멀다는 사실을 확인시켰다. 몇 가지 사실에 주목해야 할 것이다. 우선 환자들은 ‘새로운’ 치료법이 필요한 질병으로 여전히 고통 받고 있으며 이들은 질병의 고통에서 벗어나려는 욕구 등으로 부적절한 연구로부터 보호받기 어렵다. 연구와 탐색은 의학이 발전하는 유일한 방식이지만 그 과정에서 연구자들과 제도가 부단히 협력하고 상호 감시할 필요가 있다. 법 제도의 구축은 마땅히 연구감독과 함께 이루어져야 할 것이나 법제도는 그 특성상 기술을 앞서기 어렵고 결국 새로운 치료법을 규율하는 데에 일정 시간 공백을 피할 수 없다. 따라서 불확실성을 피할 수 없는 의학 연구의 특성상 이론적·실증적인 가능성만 의존한 연구에는 특히 윤리적인 태도와 접근이 요구된다.

재생의료는 질병을 야기한 원인을 찾아 제거함으로써 질병의 진행을 중지시키는 전통적인 치료를 넘어서 ‘세포, 조직 또는 기관을 대체, 조작 또는 재생하여 정상 기능을 회복하거나 수립(process of replacing, engineering or regenerating human cells, tissues or organs to restore or establish normal function)’하며(Mason, C., 2008)

이제 더 이상 소수의 학자들만이 관심을 갖는 학문 영역이 아니다. 질병 원인을 제거한 후에도 손상된 인체의 기능을 회복하지 못하는 문제는, 원인을 특정할 수 없는 퇴행성 질환의 확산과 함께 삶의 질 차원에서 해결되어야 할 근본적인 문제이다. 세포치료는 재생의학의 핵심적인 기술이지만 다양한 맥락에서 논의되며 명확히 규정되어 사용되지 않는다. 예를 들어 2019년 8월 국회를 통과한 "첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(첨단재생바이오법)"에서는 첨단재생의료에 세포치료, 유전자 치료, 의료기기 등을 활용한 다양한 치료를 포함하고 있다.

<그림 4.1> 재생의료의 기술 분야



자료: 박성현, 재생의학의 현황과 육성방안, 2015

이와 같은 개념 설정은 외국의 논의(Cossu, G. *et al.*, 2016)와 크게 다르지 않다 (<그림 4.1>). 유럽분자생물학회(European Molecular Biology Organization, EMBO)는 세포치료를 손상된 조직의 재생 과정에 기여하는 것을 목적으로 유전자 치료, 조직 공학 등과 함께 활용할 수 있는 치료법의 일부로 간주하고 여기에는 다양한 생물학 분야가 기여할 수 있다고 설명한다.

치료법의 발굴이라는 관점에서 세포치료는 전통적으로 요구되는 임상연구의 정당화 요건을 충족할 뿐 아니라 중개연구로서 세포치료의 특징을 반영한 윤리적 기준을 충족해야 할 것이다. 우선 전통적인 임상연구의 정당화 요건은 다음과 같다. (1) 건강이나 지식의 증진이 해당 연구를 통해서만 가능하다, (2) 연구는 방법론적으로 엄정한 기준을

충족하며, (3) 연구 대상자의 선정 과정은 공정하고, (4) 연구 대상자가 감수해야 하는 부담과 연구의 이익의 비율이 타당하고, (5) 연구에 관한 독립적인 검토 과정이 유지되며, (6) 대상자들에게 충분한 정보에 근거한 동의를 획득한 후에 연구를 수행하고, (7) 연구 대상자들의 결정권과 인격권을 존중하는 원칙을 지켜야 임상연구가 가능한 것으로 인정되고 있다(Emanuel, E. W. & Grady, C., 2000).

한편 중개연구의 방식을 취하는 세포치료 관련 연구는 기존 화학 제제나 의료 기구에 관한 연구보다 더 큰 불확실성 문제를 해결해야 한다. 보통의 임상연구가 시행착오를 피할 수 없는 현실로 받아들이고 그 과정에서 연구 대상자에게 발생할 수 있는 피해를 최소화하기 위해 1상에서 3상, 때로는 시판 후 연구까지 포함하는 장기간에 걸친 연구를 설계하는 데에 반해 중개연구는 연구의 설계와 실천 과정의 한계를 고려한 변형을 허용하며 따라서 특별한 안전 장치를 갖출 필요가 있다. 연구와 관련하여 수용할 만한 위험에 대한 평가, 연구 수행을 지지하는 연구 결과의 가치와 크기, 연구 성과의 활용 과정에서 보건 의료 체계의 합리적 운영과 함께 연구자의 지적 기여를 인정하는 방안, 그리고 연구를 평가하고 감독하는 전문가 그룹의 형성과 역량 강화와 함께 엘리트주의의 한계를 극복하기 위한 시민의 참여 문제 등이 발생한다.

이 글은 이 과제에 대한 윤리학적 이해와 고려 사항을 제시하는 것을 목적으로 한다. 먼저 세포치료를 둘러싼 윤리적 고려 사항들을 살펴보고 윤리적 평가의 기준으로써 고려해야 할 윤리 원칙을 제안할 것이다. 이와 같은 윤리원칙의 수립과 함께 윤리 원칙이 실현되는 방식으로 시민 참여(public engagement)의 중요성을 소개할 것이다.

## 나. 세포치료를 둘러싼 윤리적 고려 사항들

세포치료의 특징을 먼저 살펴보자. 세포치료는 사람의 세포를 사용하는 의학적 치료법으로 기능의 복구나 회복을 기대하며, 따라서 그 효과에 대한 기대나 치료법에 대한 대중의 이해가 완전하지 않다. 반면 그 산업화 가능성으로 인해 투자자본이 관심을 갖는 영역이 되어 있다. 이런 변화는 세포치료에 관한 윤리적 검토 과정에서 추가적인 이해를 요청하는데 다음과 같은 고려 사항들이 있다. (1) 치료제 개발 과정에서 세포 처리에 관한 견해 차이, (2) 치료과정에서 발생하는 불확실성에 대한 이해

공유와 대처 방안 마련, (3) 임상연구에 있어 연구와 치료의 경계선이 흐려지는 문제, (4) 재생의학 개념을 공유하는 의사소통의 문제, (5) 재정적 이익과 이로 인한 이해상충 문제, (6) 의학연구의 국제화 등이 있다(Kamenova, K. & Caulfield, T., 2015).

### 1) 연구를 위한 세포 구득

세포치료는 세포를 신체 외부에서 배양, 증식하고 조작하는 행위를 필요로 한다. 세포를 치료 목적으로 사용하기 위해서는 해결해야 할 두 가지 문제가 있다. 하나는 세포가 신체 밖에서도 생존하고 증식할 수 있도록 만드는 것이고, 두 번째는 특정한 조직과 기관의 기능을 수행할 수 있도록 분화를 유도해야 하는 일이다. 이 두 가지 문제를 해결하기 위해 연구자들은 세포를 생존시킬 수 있는 환경(즉 배지)을 개발하고 분화 능력을 유지한 세포를 개발하기 위해 노력했다. 1960년대부터 활용되었던 혈액 줄기세포는 그 분화 능력에 제약이 있어 현대적 의미의 세포치료에 해당하지는 않는다. 그보다 1990년대 후반 이후 등장한 줄기세포, 즉 배아 줄기세포(human embryonic stem cell, hESC)나 역분화 줄기세포(induced pluripotent stem cell, iPSC) 등의 분화 능력을 유지하고 있으면서도 실험실에서 유지할 수 있는 것으로 주목받고 있다. 문제는 이들 세포를 조작하는 활동에 관한 윤리적 우려가 있다는 것이다. 배아 줄기세포는 배반포에서 얻기 때문에 배아의 도덕적 지위를 어떻게 간주하는가 하는 입장에 따라 허용 여부 판단이 다르다. 예를 들어 배아의 폐기를 규정한 생명윤리법에 대한 헌법소원 등이 그 예이다(헌법재판소, 2010). iPSC를 활용한 연구는 배아를 사용하지 않는다는 점에서 윤리적 논쟁을 피할 수 있을 것으로 기대되나 역분화를 유도하는 과정에서 외부의 유전자를 주입하는 안전성에 관한 문제의 제기가 있다. 한편 세포 치료제를 개발하는 과정에서 유전자 교정(gene editing)을 할 수 있는데, 유전자 교정술의 윤리적 정당성을 놓고 또 다른 논쟁이 지속되고 있다.

### 2) 치료과정의 불확실성

세포치료 역시 불확실성의 문제를 경험하고 있다. 흔히 사용되는 줄기세포는 말 그대로 모든 가능성(pluri-potent, omni-potent)을 열어둔 상태에서 연구 대상자에게 주입된다. 기대했던 효과를 얻지 못하고 소멸할 수도, 증상의 완화나 기능의 회복 같은 효과를 나타낼 수도 있고 최악의 경우 종양으로 발전할 가능성도 무시할 수 없다.

문제는 이 과정에 영향을 미치는 요인을 정확하게 알지 못하고 있다는 점이다. 이런 불확실성에 대처하는 원칙은 안전성 문제가 해결되도록 기다리는 것이다. 안전성 문제 때문에 효과를 기대할 수 있는 치료제의 개발과 임상 적용을 뒤로 미루는 일이 합리적인가 하는 문제가 있다. 위험을 감수하는 행위를 제도적으로 허용할 수 있는지, 받아들일만한 위험/이익 비율을 계산할 자료도 없는 상황에서 합당한 안전성 기준 수립이 필요하다.

### 3) 치료와 연구의 경계선 문제

치료과정의 불확실성 외에도 임상시험에 관여하는 연구자의 윤리성에 위협이 되는 요소로 연구와 치료 사이 경계가 모호해진다는 점이 있다. 치료에 임하는 의사는 지금까지의 최선의 지식을 바탕으로 가장 큰 이익을 가져다 줄 결정을 내린다. 반면 연구자인 의사는 아직 확정되지 않은 상태에서 진료에 임하게 된다. 그는 판단을 유보하고 결과를 관찰하는 입장을 취한다. 따라서 연구자는 종종 환자의 이익을 실현하는 책임에 위협을 받게 된다.

### 4) 연구 대상과 환자들의 안전

세포치료의 위험성은 다양한 양상을 갖는다. 세포치료와 관련하여 감염의 문제(Huetter, G., 2017), 세포치료제의 종양 발생성(tumorigenicity), 면역 유발성(immunogenicity), 세포의 오염 가능성(Erden, E. *et al.*, 2017), 유전자 조작으로 인한 유전자 변형 등의 많은 우려가 제기 된다. 다양한 부작용, 적용 과정에 대한 이해가 필요하다.

### 5) 의사 소통과 미디어의 문제

과학은 사회적 협력을 필요로 한다. 다른 인간 활동과 마찬가지로 과학 연구분야 역시 끊임없는 소통의 영역으로 변화했고 새로운 과학적 발견이 뉴스미디어에 오른다. 문제는 뉴스 미디어가 과학을 다루는 방식에 있다. 과학적 발전은 종종 소비의 대상으로 경제적 효과에 집중하며, 과학의 잠정적 성격이나 실현에 이르는 먼 과정은 무시된다(Selvaraj, S., Borkar, D. S., & Prasad, V., 2014; 정재관, 2019).

## 6) 재정적 이익과 이해 상충 문제

세포치료 연구로 실현될 재정적 이익에 대한 관심은 오늘날 산업이 개별화, 맞춤화, 고부가가치화 되면서 더욱 커졌다. 세포치료는 대형 제약사뿐 아니라 개별 투자 자금이 큰 이익을 기대하며 진입하는 사업 영역이 되었다. 그러나 세포치료는 시스템보다 개인의 지식과 명성에 의존하고 있으며 학문적 명성을 얻은 연구자들이 더 많은 연구 자금을 유치하는 경향도 보인다. 연구자들 역시 연구비뿐 아니라 특허권과 같은 연구의 인센티브를 받고 있다. 이런 재정적인 이해 관계가 연구자의 전문성에 장애가 되는 경우를 이해 상충이라고 하며(Yoon, Y. H., & Lee, I., 2012), 연구자 개인과 연구자가 속한 기관은 이를 관리하는 과학적, 윤리적 의무를 진다. 연구자들이 이해상충 문제 제기를 개인에 대한 공격으로 받아들일 수 있으나 이해 상충은 연구자가 주의해야 할 상황을 의미한다. 특히 재정적인 이익 때문에 연구자가 긍정적인 연구 결과를 얻으려 연구 대상자 선정, 결과의 해석과 발표 등에서 과오를 저지르는 사례들이 많다.

## 7) 국제화의 문제

세포치료는 각국이 운영하는 약품과 의료관련 법규에서 약간씩 벗어나는 측면이 있다. 예를 들어 세포치료를 위해 추출한 세포는 전형적인 약품에 해당하지 않는다. 이런 각국의 규제 공백을 이용하는 공급자와 환자들이 있고 이들이 줄기세포 관광(stem cell tourism) 시장을 형성한다. 줄기세포 관광은 고가의 치료를 제공하는 서비스 시장이지만 각국의 인증 제도와 안전 보장 대책을 우회하기 때문에 그 사용자들이 불필요한 위험에 노출되도록 하거나 피해를 입은 후에 그 보상을 요구하기 어렵게 한다(Master, Z. & Resmol, D. B., 2011).

## 다. 세포치료의 윤리 원칙

과학적 불확실성과 세포치료에 몰린 근거 없는 기대와 재정적인 동기에서 연구자의 과학적 정직성, 환자의 안전을 보호하기 위한 수단으로 윤리적 숙고가 필요하다. 그리고 이런 윤리적 숙고는 연구의 모든 과정과 활용, 즉 연구의 기획, 시행, 결과의 분석과 공개 및 시장에 공개하는 과정에서 수행되어야 한다. 연구윤리의 대원칙으로 간주되는 벨몬트 보고서에서는 자율성, 악행(선행), 그리고 정의가 윤리적 연구 행위의

원칙으로 제시한다(National Commission, 2000). 이 세 가지 원칙은 실제 적용되기 위해 구체화되어야 할 필요가 있으며 본 고에서는 그 구체화 방안으로 1) 안전 우선, 2) 설명 동의, 3) 공정한 기회, 4) 투명성 그리고 5) 시민 참여 원칙을 살펴볼 것이다.

### 1) 안전 우선 원칙

세포치료제의 개발과 활용에 있어서는 다른 무엇보다 연구 대상자(개발 과정)와 환자(시판 후)의 안전을 최우선으로 고려해야 한다. 이를 위해서는 과학적 근거가 있는 치료의 개념을 연구해야 할 것이고(과학적 근거), 기본적인 조건을 만족하는 연구자(자격 있는 연구자)가 안전하게 준비된 시험용 치료제(안전한 시험 약물)를 대상자의 건강 상태를 적절히 모니터링 할 수 있는 환경(연구 기관)에서 연구가 진행되도록 보장하는 기전이 필요하다. 무엇보다 연구자들이 자신의 연구를 객관적, 비판적으로 검토하는 것을 지원하고 연구의 안전성과 윤리성을 보장하는 독립적인 검토 과정(연구윤리위원회)을 갖추도록 하는 일이 필요하다. 위험도의 평가는 전문가의 영역이다. 전문가들은 과학 외적인 요소의 영향을 받지 않고 객관적인 평가를 내려야 한다.

새로운 치료의 개념이 임상에 적용되는 과정은 많은 문제를 해결해야 하는 어려운 과정이며 연구자들은 연구를 시작하기 전에 이런 안전에 관련된 요인들을 확인하고 해결하도록 주의해야 한다(Carlo, S. J. *et al*, 2017). 개발 과정에서 고려해야 하는 수많은 요소 중 잠재적 대상의 안전은 여러 차례 반복하여 확인해야 할 원칙이다. 안전을 우선시한다는 것은 잠재적 이익이 매우 큰 경우라도 그 이익의 크기만으로 연구가 정당화될 수 없음을 의미한다. 연구 기획 단계에서 고려하게 되는 이익은 연구에 수반하는 위험과 비교하여 평가되어야 하고 이때 어떤 종류의 위험이나 위해는 절대 허용될 수 없다. 따라서 연구가 진행되는 과정에서 개발 중인 치료법의 위험성이나 위해성과 관련된 사안이 발견되었을 때 즉시 이를 분석하고 대처할 수 있어야 하며 이를 위해 연구 과정 중에도 지속적인 모니터링이 적절하게 수행되어야 한다.

### 2) 설명 동의 원칙

자기결정권은 기본권으로서 그 자체로 보호할 가치가 있는 한편 불필요한 위험에서 그 주체를 보호하는 수단으로 고려된다. 자기결정권을 존중하기 위해서는 평소 치료와 관련하여 어떤 기대와 목표가 있는지 인식하고 있어야 하며 자신이 택할 수 있는

방법들에 관해 적절한 정보를 제공받고 이해하며 그 방법이 기대나 목표를 달성할 수 있는지 평가/분석하여 외부의 강압이 없는 상태에서 선택하고 이를 표시할 수 있도록 해야 한다. 흔히 연구자들은 그 마지막 단계인 동의 의사의 표현인 서명을 자기 결정권의 존중, 또는 충분한 정보에 근거한 동의로 간주하는 경향이 있으나 동의에 이르는 과정도 의사의 표현만큼 중요하다.

특히 이익과 위험을 미리 정확히 예측하기 어려운 세포치료 연구에서 설명동이는 자기결정권을 실현하는 수단이다. 설명 동의 원칙은 세포치료에 관해 특히 다음 사항을 주의해서 알릴 것을 요청한다.

- 가 대상자가 이환된 질환의 특징과 세포치료를 통해 기대할 수 있는 질환의 변화. 특히 중개 임상연구는 치료가 아님을 알리고 중개 임상연구로 검증하려는 세포치료의 현실적 목표를 이해하도록 돕는다. 여기에는 중개 임상연구의 불확실성, 즉 효과가 없을 수도 있으며 알려진/예상할 수 없는 부작용이 있음을 알릴 의무가 포함된다.
- 나 연구자의 자기결정권 행사 장애 인식. 연구 대상자들은 종종 질병으로 많은 고통을 받고 있으며 따라서 새로운 치료법에 관해 신중한 판단을 내리기 어렵다. 이 판단을 돕기 위해 다양한 자원을 구성하고 제공해야 한다. 단편적 성과를 강조하는 브로셔가 아니라 비판적인 분석에 근거한 연구 설명문이 필요한 이유다.
- 다 한편 자기결정권은 연구 시작 단계의 동의뿐 아니라 연구가 진행 중이라도 자발적인 판단에 의해 참여를 중단할 수 있도록 하는 기회와 기전을 보장할 것을 요구한다. 연구진은 연구 진행 중 연구 대상자가 문의하고 자신의 결정을 알릴 수 있음을 확인시키고 그 통로를 갖추어야 한다.
- 라 연구자들은 잠재적인 연구 대상자들이 영향을 미칠 수 있는 요소들을 설명해야 하는데 그 중에는 치료제의 개발과 상품화를 통해 발생하는 이익의 문제가 있다. 연구 대상자들은 이런 재정적인 측면을 연구 참여를 결정하는 과정에서 고려할 의향이 있으며 따라서 연구자들은 자신이 직접적인 관여가 있는 경우, 그 사실을 고지해서 판단에 반영할 수 있도록 해야 한다(Friedman, A. *et al.*, 2012).

### 3) 공정한 기회 원칙

연구 대상자의 취약성에 관심을 갖고 이들을 보호하기 위한 태도는 흔히 중개 연구에서 이익을 얻을 수 있는 대상자들이 연구에 참여할 기회를 박탈하는 결과를 가져온다는 비판이 있다. 세포치료의 대상이 되는 질환 중 희귀 난치성 질환의 경우 이런 비판은 설득력을 갖는데, 정립된 치료법이 없는 질환을 대상으로 하는 중개 연구는 환자와 연구진이 사회적 지원을 얻어 수행하는 공동의 사업(joint entrepreneurship)으로 이해할 수 있다. 공동의 사업은 이익과 부담을 공정한 규칙과 기준에 따라 나눈다는 범위 안에서 정당화될 수 있다. 또한 연구 과정에서 제한된 연구 자원을 활용하게 되기 때문에 최대의 효용을 창출할 수 있는 방식으로 수행되어야 한다.

또한 치료법이 정립이 되었다면 치료법이 적응증을 가진 질병에 적용될 수 있도록 재정 지원이 필요하다. 그런데 희귀 질병에 대한 재정적 지원의 정당성 문제가 있다(Prasad, V., 2017). 면역 세포치료제 등은 시판된 경우 천문학적인 비용이 요구되고 있으며(채희정·윤덕현, 2019), 따라서 개발된 경우라도 연구에 참여한 사람들이 이익을 얻을 가능성이 사실상 없는 현실이다. 공정한 기회 원칙은 건강보험 등이 치료법의 비용-효과를 적시에 평가할 수 있는 기전을 갖추도록 요구한다. 공정한 기회 원칙은 다음과 같은 함의를 갖는다.

- 가) 형평성은 결과물로 얻어진 혜택의 분배만을 의미하지 않으며 기획과 수행 과정에서 필요한 자원의 부담과 공동의 사업이 자신의 관심 문제 해결에 기여할 수 있는 주제가 되도록 영향을 미칠 기회의 보장도 의미한다.
- 나) 현실화 가능성이 높은, 다른 의미에서 기존 연구가 많이 수행된 치료법에 집중하여 그동안 관심을 받지 못한 증상이나 질환에 대한 치료법 연구가 소홀해지는 방식의 기획은 정당화 될 수 없다.
- 다) 공정한 기회를 보장하기 위해 기획 과정에 시민들의 다양성이 반영될 수 있어야 한다.
- 라) 새로운 세포치료법이 개발되었을 때, 건강보험 등 공적 지원에 포함될 수 있는 방안을 모색해야 한다. 이를 위해서 경제성 평가 등의 관련 연구가 함께 수행되어야 한다.

#### 4) 투명성 원칙

연구자들은 연구 수행(결과의 수집과 분석)과 보고(논문화 등)의 과정에서 진실성을 유지할 책임을 진다. 오늘날과 같이 연구의 자본을 외부에 의존하는 상황에서 연구자들은 세포치료제의 효과를 인정하는 연구 성과를 창출하라는 압박을 받기 쉽다. 의뢰자들의 명시적인 압박이 없는 경우라도 연구 결과의 보고 과정에서 객관성을 유지하기 어려운 상황이 알려져 있다. 이와 같은 이해 상충의 문제는 특히 연구의 진실성에 크게 위협이 된다(Yoon & Lee, 2012). 중개 임상연구는 많은 경우 산업적인 관심과 연계된다. 산업체와 연구자는 협력적인 관계를 맺고 상호 발전에 기여할 수 있다. 그러나 산업체와 연구자의 관계를 유지하려는 욕구가 연구의 과학성을 위협할 수 있다. 특히 연구자가 산업체의 지분을 소유하거나 세포치료기법/세포치료제 등의 특허를 갖고 있어 재정적인 이익이 존재하는 경우에도 연구자의 독립성/객관성이 위협받을 수 있다.

따라서 연구자들은 자신의 이해 상충 여부를 검토하고 존재할 경우 그 사실을 관련 조직(IRB, 이해상충위원회 등)에 보고하여 이해 상충의 존재 여부, 이해 상충이 과학성을 위협하는지의 여부, 그리고 이해 상충의 영향력에 따라 그 관리 지침을 연구자에게 권고한다. 이때 권고는 이해 상충의 존재를 설명 동의 과정에서 밝히도록 하는 고지, 연구자를 연구에서 배제하는 배제, 심한 경우 연구 중단 등과 같이 다양한 형식을 갖는다. 현재 이해 상충 관리는 특히 재정적인 이해 관계에 집중되는 측면이 있는데 세포치료의 임상연구의 수행과 검토, 그리고 승인 과정은 오랜 시간, 전문성, 그리고 비용이 소모되는 활동이라는 점에서 적실성을 갖는다.

#### 5) 시민 참여 원칙

오늘날 의학연구는 개별 연구자의 과업인 동시에 사회가 함께 수행하는 공동의 사업이다. 따라서 세포치료 개발의 거버넌스에서 시민들의 참여는 필수불가결하다. 시민들의 참여는 일차적으로 연구의 공정성을 보장하기 위한 감시라는 측면을 갖는 동시에 비전문가인 시민들의 과학적 전문성이 아니라 시민들이 연구의 기획과 실천에 가치 있는 정보를 제공하기 때문에 필요하다. 예를 들어 위험성의 평가에 있어 전문가는 위험의 크기나 발생 확률에 대한 정보가 있으며 이를 바탕으로 위험도(risk)를 제시할 수 있다. 그러나 그 위험 정도가 얼마나 심각한 고려의 대상인지에 관해서는

시민들의 관점이 더 직접적이고 가치 있는 정보를 제공한다. 이런 정보들이 정책 결정 과정에서 포함되어야 할 연구 결과를 규정한다. 시민들은 설명 동의 과정에서 반드시 제공되어야 할 정보를 설문할 수도 있다. 이런 정보에는 세포의 종류와 기전, 지금까지 데이터는 제품에 관해 무엇을 말해주는가?, 윤리/안전 조치/임상시험 등이 치료의 (예상되는) 효과와 비교하여 충분히 검증되었는가?, 임상효과는 어떤 증상/예후에 관련되는가?, 누가 관리하는가? 등이 있다(Barker, R. A. *et al.*, 2017).

## 라. 어떻게 할 것인가?

### 1) 효율적이며 전문적인 연구 심의

외국의 경우 이런 종류의 문제에 대한 접근은 전형적으로 학제간 연구(interdisciplinary study)의 방식을 취한다. 과학자-윤리학자-법률가-사회학자 등 다양한 학문 배경과 문제 의식을 가진 참여자들이 공동의 문제를 이해하고, 해결 방안을 모색하는 것이 학제간 연구라고 할 수 있다(Boyer, J. T. *et al.*, 2017). 세포치료가 학제간 연구라는 것은 과학 내부의 문제가(심지어 과학 내부에서도 이전에는 분리되어 있던 학문 분야의 협력을 요구한다는 점에서도 학제간 연구, 융합 연구에 해당한다) 임상의학의 영역으로 옮겨질 때 보건학적, 산업적, 사회적 그리고 정치적 문제로 확산된다는 것을 의미한다. 이렇게 ‘복잡한’ 문제를 야기하는 세포치료의 문제는 이전에 정립된 해결 방식으로는 규명하기 어려운 새로운 연구 과제를 제기한다. 기관 차원에서 위험/이익 분석에 훈련된 전문가가 필요하며 연구 과정 모니터링과 연구에 대한 적절한 상담 방식을 개발해야 한다(이은영 외, 2018).

### 2) 규제에서 거버넌스 개념으로

세포치료는 공동의 사업이다. 기초(의)과학-임상의학자-엔지니어-재정담당-규제당국과 같은 전형적인 참여자 외에도 임상연구에 참여하는 환자와 그 가족의 정당한 권리를 반드시 고려해야 한다. 이들의 참여를 통한 활동을 규제가 아니라 거버넌스로 이해해야 할 것이다. 앞의 연구자 대상의 상담뿐 아니라 시민의 참여, 연구 성과의 공적인 활용 등이 거버넌스의 대상이 될 것이다.

### 3) 시민들의 참여

이를 위해 시민들의 참여는 필수 불가결하다. 시민들은 과학적 전문성이 결여되어 있을 수 있다. 특히 과학의 위험성을 평가함에 있어 시민들은 지식에 기반한 정책 수립에 장애가 되는 것으로 오해받기도 한다. 물론 전문가는 위험의 크기나 발생 확률에 대한 정보가 있으며 이를 바탕으로 위험도를 제시할 수 있다. 그러나 그 위험 정도가 얼마나 심각한 고려의 대상인지에 관해서는 시민들의 관점이 더 직접적이고 가치 있는 정보를 제공한다. 이런 정보들이 정책 결정 과정에서 포함되어야 할 연구 결과를 규정한다. 이런 과정을 체계적으로 수행하는 역할이 필요하다. 규제 당국의 전문성뿐 아니라 이들을 지원하는 전문적인 그룹의 형성도 필요하며 첨단재생바이오법이 제시하는 규제과학센터(법 제32조~제34조)가 이러한 중개 역할을 수행해야 할 것이다.

### 4) 언론과 세포치료

세포치료에 대한 시민들의 태도는 정책의 결정에서 중요한 고려 요소가 된다. 어떤 종류의 치료를 규제하거나 지원할 때 정책적인 결정이 필요한 상황에서 시민들의 인식이나 관심을 무시할 수 없기 때문이다. 정책적 결정 과정에서 시민들의 참여를 보장하는 것은 정책 입안과 선택, 시행의 전 과정에 관여해야 한다. 이런 차원에서 현재 한국의 세포치료 정책 결정은 지나친 엘리트주의의 측면을 보인다. 엘리트주의와 맞물려 언론의 보도 방식은 시민들이 세포치료 정책을 평가하고 그 이행 과정에서 관여할 지를 결정하게 하는 충분한 정보를 제공하지 못하고 있는 것으로 보인다. 우리나라에서 제공되는 세포치료에 관한 연구와 보도는 윤리적인 고려보다는 경제적 효용성에 집중되어 있으며, 특히 국가 경쟁력이나 정부 정책의 방향에 대한 이해를 도와주는 측면이 강하고, 상대적으로 윤리적인 측면은 작은 부분으로 보도되고 있다. 언론과 연구자, 언론과 정책 당국, 그리고 언론과 시민들과의 관계에 관한 미래지향적 방향 설정을 기대해 본다.

## 마. 결론

지금까지 세포치료의 개발 과정에서 고려해야 할 윤리적 문제를 살펴보고 윤리적 고려를 지도할 원리를 제시하였다. 윤리는 처벌과 감시의 수단이 아니라 연구의 기획과 이행, 결과의 공유와 활용 과정 전반에 걸쳐 반영되어야 할 중요한 사고의 수단임을 잊어서는 안 될 것이다. 한편 연구자들이 윤리적인 문제 의식을 가지고 이를 상의하는 통로의 개발이 시급히 요구된다고 하겠다.

## 참고 문헌

- 대한변협신문(2010). [최신판례] 줄기세포치료제가 의약품에 해당하는지 여부, 보도자료,  
<http://news.koreanbar.or.kr/news/articleView.html?idxno=9012>
- 이은영·장승경·이일학(2018). “변화된 연구 환경에 적합한 연구윤리 제도로서 연구윤리  
 자문 서비스의 제안”. *한국의료윤리학회지*, 21(1), pp. 15~31.
- 정재관(2019). 경제와 주가에 초점, ‘안전’은 없었다, *신문과 방송*, 통권 제583호,  
 pp. 12~18.
- 채희정·윤덕현(2019). "광범위 큰 B세포 림프종에 대한 키메라학원수용체T세포(Chimeric  
 Antigen Receptor T-cells) 치료", *대한내과학회지*, 제94권 제2호, pp. 152~158.
- 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률. 법률 제16556호.
- 청년 의사(2019). [종합] ‘꿈의 신약’이었던 인보사, 결말은 불명예 퇴장, 보도자료,  
<http://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=1069931>
- 헌법재판소 2010. 5. 27 판결. 2005헌마346 판결.
- Barker, R. A., Parmar, M., Kirkeby, A., Björklund, A., Thompson, L., & Brundin, P.(2016).  
 "Are Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease Ready for the  
 Clinic in 2016?", *Journal of Parkinson's Disease*, 6(1), pp. 57~63.  
<http://doi.org/10.3233/JPD-160798>
- Boyer, J. T., Brody, L. C., Kaufman, D. J., Lockhart, N. C. & McEwen, J. E.(2017).  
 ELSI Research Programme of the NHGRI. In *eLS*, John Wiley & Sons,  
 Ltd (Ed.). doi:10.1002/9780470015902.a0005181.pub3
- Carlo, S. Jackson, Marco Alessandrini, & Michael S. Pepper(2017). Chapter 3 Clinical  
 Safety and Applications of Stem Cell Gene Therapy.
- Cossu, G., Buccione, R., Luca, M.(2016). "A discussion on cell therapy in  
 Manchester", *Stem Cell Research*, 16(3), pp. 614~616. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2016.03.005>
- Emanuel, E. J., Wendler, D., Grady, C.(2000). "What Makes Clinical Research  
 Ethical?" *JAMA*, 2000;283(20):2701-2711, doi:10.1001/jama.283.20.2701

- Erden Eren, Erdogan Pekcan Erkan, Sermin Genc, & Kemal Kursad Genc(2017). Chapter 2 Induced Pluripotent Stem Cell Therapy and Safety Concerns in Age-Related Chronic Neurodegenerative Diseases.
- Friedman, A., Robbins, E., & Wendler, D.(2012). "Which benefits of research participation count as 'direct'?", *Bioethics*, 26(2), pp. 60~67. doi:10.1111/j.1467-8519.2010.01825.x
- Gero Hütter(2017). Chapter 1. The Safety of Allogeneic Stem Cell Transplantation.
- Kamenova, K., Caulfield, T.(2015). "Stem cell hype: Media portrayal of therapy translation science", *Translational Med* 2015:7(278):278ps4-278ps4. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3010496>
- Lowenthal, J. & Sugarman, J.(2015). Ethics and policy issues for stem cell research and pulmonary Medicine *Chest*, 147(3), pp. 824~834, <https://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1696>
- Master, Z., & Resnik, D. B.(2011). "Stem-cell tourism and scientific responsibility", *EMBO Reports*, 12(10), pp. 992~995. <http://doi.org/10.1038/embor.2011.156>
- Mason, C. & Dunnill, P.(2008). "A brief definition of regenerative medicine", *Regenerative Med*, 3(1), pp. 1~5, <https://dx.doi.org/10.2217/17460751.3.1.1>
- Nico, I D., Eckstein, L., Morrison, M. *et al.*(2017). "Key challenges in bringing CRISPR-mediated somatic cell therapy into the clinic", *Genome Medicine*, 9(1);85, <https://dx.doi.org/10.1186/s13073-017-0475-4>
- Prasad, V.(2017). "Immunotherapy: Tisagenlecleucel—the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers", *Nat Rev Clin Oncol*, 15(1):11-12, <https://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.156>
- Phuc Van Pharm & Achim Rosemann (eds.)(2017). *Safety, Ethics and Regulations*, Switzerland, Springer, pp. 23~90, <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-59165-0>
- Selvaraj, S., Borkar, D. S., & Prasad, V.(2014). "Media coverage of medical journals: do the best articles make the news?", *PLoS ONE*, 9(1), e85355, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0085355>

The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research(2000). 벨몬트 보고서, 구영모, 권복규, 황상익 역(2000), 생명윤리, 1(1), 2-11.

Wertheimer, A.(2010). "ethinking the Ethics of Clinical Research <https://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199743513.003.0002> p.2554

Wilson, R. F.(2010). "The Death of Jesse Gelsinger: New Evidence of the Influence of Money and Prestige in Human Research", Am J Law & Med, 36(2-3): pp. 295~325. <https://doi.org/10.1177/009885881003600202>

Youn, Y. H., Lee, I.(2012). "Conflict of Interest in Medical Practice and Research", The Kor J Gastroenterol. 60(3):149-6. <http://doi.org/10.4166/kjg.2012.60.3.14>

## 2. 첨단재생바이오법의 내용과 발전 방향

### 가. 서론

첨단재생의료 및 첨단바이오 의약품 안전 및 지원에 관한 법률(이하 ‘첨단재생바이오법’이라 함)은 2019.8.27 제정되어 2020.8.28 시행될 예정이다. 첨단재생바이오법은 2016년 처음 발의되어 3년간의 논의 끝에 입법화되었다. 국회가 제시한 첨단재생바이오법의 제정이유는 다음과 같다.

“첨단재생의료는 희귀·난치질환자, 선천성 장기 결함환자 등 현재 개발된 치료법으로 치료가 어려운 환자를 치료할 수 있는 미래기술로 주목받고 있다. 그런데 첨단재생의료는 인체세포 등을 활용하는 것이므로 동물실험을 하더라도 효과성이나 안전성을 입증할 방법이 없어서 기존의 평가방법과는 달리 보아야 할 필요성이 있다. 또한 첨단바이오의약품의 경우도 허가 및 안전관리에 있어 종전의 합성 의약품과는 다른 다양한 고려사항이 존재한다. 그러나 현재의 「의료법」 및 「약사법」은 첨단재생의료 분야 치료기술 및 첨단바이오의약품의 특수성을 반영하지 못하고 있다. 따라서 첨단재생바이오법은 첨단재생의료 분야의 임상연구에서 첨단바이오 의약품 제품화에 이르는 전주기 안전관리 및 지원체계를 별도로 마련하고, 첨단재생의료 임상연구 활성화 및 첨단바이오의약품에 대한 신속처리 지원을 통해 환자의 치료 기회를 확대하며 안전관리를 강화함으로써 국민보건 향상에 이바지하기 위함이다.”

위 제정이유에서 알 수 있듯이 첨단재생바이오법의 대상 영역은 첨단재생의료와 첨단바이오의약품이다. 첨단재생의료와 관련하여서는 임상연구 실시와 안전관리, 그리고 첨단바이오의약품과 관련하여서는 허가 및 안전관리가 첨단재생바이오법의 주된 쟁점이다. 아래에서는 첨단재생바이오법이 다루는 두 영역의 주요 내용과 문제점을 검토한다.

## 나. 첨단재생의료 임상연구 관련 규정과 연관 이슈

### 1) 첨단재생의료와 첨단재생의료 임상연구의 정의

"첨단재생의료"란 사람의 신체 구조 또는 기능을 재생, 회복 또는 형성하거나 질병을 치료 또는 예방하기 위하여 인체세포 등을 이용하여 실시하는 세포치료, 유전자치료, 조직공학치료 등 대통령령으로 정하는 것을 말한다. 다만, 세포·조직을 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 시술하는 것으로서 대통령령으로 정하는 것은 제외한다(첨단재생바이오법 제2조 제1호. 이하 '법'이라 한다).

한편 "첨단재생의료 임상연구"란 환자의 삶의 질 향상 및 질병 치료 기회 확대를 목적으로 사람을 대상으로 첨단재생의료에 관하여 실시하는 연구로서 다음 각 목의 구분에 따라 대통령령으로 정하는 연구를 말한다(법 제2조 제3호).

- 가. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 불확실하거나 그 위험도가 큰 임상연구
- 나. 사람의 생명 및 건강에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있어 상당한 주의를 요하는 임상연구
- 다. 사람의 생명 및 건강에 미치는 영향이 잘 알려져 있고 그 위험도가 미미한 임상연구

첨단재생바이오법의 특징은 수많은 핵심 내용을 대통령령, 총리령 등 하위 법령에 위임하고 있다는 점이다. 복잡다기한 과학기술의 특수성에 비추어 위임입법이 불가피한 측면이 있으나 세부적인 내용은 생략하더라도 법률이 규정한 분류가 어떻게 구별되는 행정적 조치와 연결되는 법률에서 대강의 틀을 규정해야 한다. 그러나 첨단재생바이오법은 이러한 입법의 예측가능성을 상당 부분 훼손하고 있다. 예를 들어, 법 제2조 제3호는 첨단재생의료 임상연구를 세 유형으로 구별하고 있다. 그런데 법 제12조 제3항에 따르면 제2조 제3호 가목에 해당하는 연구는 재생의료기관이 첨단재생의료 임상연구를 하기 전 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회의 심의를 거친 후 다시 식품의약품안전처장의 승인을 받도록 요구하고 있다. 이와 달리 법률 자체로는 제2조 제3호 나목과 다목의 구별이 어떻게 활용되는지를 알 수 없다. 이는 첨단재생

바이오법이 너무 포괄적으로 실질적인 내용을 하위법령에 위임하고 있음을 의미한다. 이는 예측 가능한 좋은 입법과는 거리가 있다.

또한 위 분류에 따르면 제2조 제3호 나목이나 다목보다 가목의 경우에 더 강력한 규제를 받게 된다. 그런데 제2조 제3호 가목 중 “영향이 불확실한 임상연구”가 나목의 “생명 및 건강에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있어 상당한 주의를 요하는 임상 연구”보다 더 강력한 규제를 받아야 하는 것인지는 의문이다. 위험도에 따른 비례의 원칙이 법률에 제대로 구현되어야 한다. 위 정의에 따르면 규제를 피하기 위해서 ‘영향이 불확실하다’는 제시 대신에 부정적인 영향을 미칠 우려가 있다’고 제시하는 상황을 유도할 수도 있다.

## 2) 첨단재생의료실시기관과 첨단재생의료의 개발 비용

첨단재생의료 임상연구를 하려는 의료기관은 보건복지부장관으로부터 첨단재생의료실시기관으로 지정을 받아야 한다(법 제10조 제1항). 또한 지정을 받은 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구를 하는 경우 제15조에 따른 첨단재생의료세포처리 시설로부터 공급받은 인체세포 등으로 첨단재생의료 임상연구를 하여야 한다(법 제10조 제2항). 여기서 특기할 부분은 재생의료기관은 연구대상자에게 첨단재생의료 임상연구와 관련된 비용을 청구해서는 아니된다는 규정이다(법 제10조 제5항).

의사는 약과 의료기기를 이용하여 의료행위를 수행한다. 따라서 의료기술은 약, 의료기기, 의료행위로 구별할 수 있다. 여기서 의료행위는 약이나 의료기기와 밀접한 관련이 있지만 구별하여 발전할 수도 있다. 그런데 이 세 가지 영역의 의료기술 개발에 소용되는 비용을 누가 부담하는지는 정책적인 숙고의 대상이다. 약과 의료기기는 허가나 특허의 대상이 된다. 따라서 이를 개발하는 과정에서 막대한 비용을 투자한 기업이 보상받을 수 있는 구조가 존재한다. 따라서 이를 개발하는 과정에서 환자에게 비용을 부담시키지 않으며 부담시켜서도 안 된다. 반면 의료행위는 허가나 특허의 대상이 아니다. 따라서 이를 개발하는데 큰 비용이 소요되어도 이를 개발한 의사나 의료기관이 나중에 그 비용을 회수할 수 있는 구조가 존재하지 않는다. 결국 약이나 의료기기와 밀접히 관련되어 있는 의료행위만 기업으로부터 일정한 보상을 받을 수 있어 임상연구가 가능하다. 이처럼 약이나 의료기기와 독립적인 의료행위의 개발에는 별도의 보상 체계가 존재해야 발전이 이루어질 수 있다.

첨단재생의료는 첨단바이오의약품과 구별된다. 의약품의 범주에 포함되지 않는 세포치료, 유전자치료 등에 대한 환자의 접근성을 향상시키기 위한 것이 첨단재생의료 관련 조항이다. 따라서 첨단재생의료에는 아직 특허나 허가의 대상이 되기 어려운 경우가 상당수 존재할 수 있다. 그런데 이런 첨단재생의료를 실시할 때 별도의 보상체계가 존재하지 않으면 그러한 의료기술은 개발되기 어렵다. 별도의 보상체계라 함은 연구비일 수도 있지만 일반적으로는 환자로부터 시술에 대한 비용을 받는 것일 수도 있다.

의사나 의료기관은 아직 확립된 치료는 아니지만 위험과 이익을 고려하여 환자에게 설명을 하고 환자의 동의를 얻어 의료행위를 시행할 수 있다. 심장이식수술이 처음 시행될 때를 생각해 보면 알 수 있다. 아직 확립된 치료가 아니라고 해서 이러한 시술에 대해 비용을 받을 수 없다면 의료행위는 발전할 수 없다. 그러나 첨단재생바이오법은 연구 대상자에게 첨단재생의료 임상연구와 관련된 비용을 청구해서는 아니된다고 규정하고 있다. 결국 첨단재생바이오법은 약, 의료기기과 구별되는 의료행위의 특수성을 제대로 고려하지 못하고 있으며 이러한 법률 구조 아래에서는 약, 의료기기과 연결된 의료행위만 개발될 수 있을 뿐이다.

### 3) 첨단재생의료 임상연구의 동의

법에 따르면 재생의료기관은 첨단재생의료 임상연구를 하기 전에 연구대상자로부터 1) 첨단재생의료 임상연구의 목적 및 내용, 2) 첨단재생의료 임상연구 후 예측되는 결과 및 이상반응, 3) 첨단재생의료 임상연구 참여에 따른 손실에 대한 보상, 4) 개인정보 보호 및 제공에 관한 사항, 5) 동意的 철회에 관한 사항, 6) 이상반응 신고, 장기추적 조사 등 사후조치에 관한 사항, 7) 그 밖에 첨단재생의료 임상연구의 동의와 관련하여 보건복지부령으로 정하는 사항이 포함된 동의서에 서명을 받아야 한다(법 제11조 제1항).

관련된 법률로 의료법 제24조의 2는 의료행위에 관한 설명을 규정하고 있다. 의사·치과의사 또는 한의사는 사람의 생명 또는 신체에 중대한 위해를 발생하게 할 우려가 있는 수술, 수혈, 전신마취 하는 경우 환자나 법정대리인에게 1) 환자에게 발생하거나 발생 가능한 증상의 진단명, 2) 수술 등의 필요성, 방법 및 내용, 3) 환자에게 설명을 하는 의사, 치과의사 또는 한의사 및 수술등에 참여하는 주된 의사,

치과의사 또는 한의사의 성명, 4) 수술 등에 따라 전형적으로 발생이 예상되는 후유증 또는 부작용, 5) 수술 등 전후 환자가 준수하여야 할 사항에 대하여 설명하고 동의를 받아야 한다.

첨단재생의료는 세포치료, 유전자치료, 조직공학치료로서 일반적으로 수술이라기 보다 시술에 가깝고 전신마취보다는 수면마취나 국소마취를 사용할 가능성이 높다. 따라서 첨단재생의료는 통상 의료법상 설명 의무의 대상이 되지 않을 것이다. 따라서 첨단재생바이오법에 첨단재생의료 임상연구에 대한 설명·동의에 관하여 규정한 것은 환자 보호를 위하여 일면 타당한 측면이 있다. 그러나 첨단재생바이오법에 설명·동의 규정이 없다 하더라도 일반 민사법적 의미에서의 설명·동의 의무는 여전히 존재한다. 그런데 대법원은 의사의 의료행위가 임상시험 단계에서 이루어지는 것이라면 해당 의료행위의 안전성과 유효성(치료 효과)에 관하여 시행 당시 임상에서 실천되는 일반적·표준적 의료행위와 비교하여 설명할 의무가 있다고 판시하고 있다(대법원 2015. 10. 29. 선고 2013다89662 판결).

이러한 관점에서 보면 첨단재생바이오법의 설명·동의 규정은 환자 입장에서는 불충분할 수 있다. 왜냐하면 제11조 제1항에 규정된 설명·동의의 내용에는 ‘임상에서 실천되는 일반적·표준적 의료행위와 비교하여 첨단재생의료 임상연구의 안전성과 유효성을 비교하여 설명하라’는 것이 분명하게 표현되어 있지 않기 때문이다. 요컨대 법 제11조 제1항 제1호의 “첨단재생의료 임상연구의 목적 및 내용’에 대한 설명·동의만으로는 환자의 자기결정권을 제대로 보호하기 어렵다.

## 다. 첨단바이오의약품 관련 규정과 연관 이슈

### 1) 첨단바이오의약품의 정의

첨단재생바이오법에 따르면 첨단바이오의약품은 약사법 제2조제4호에 따른 의약품으로서 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제, 그 밖에 세포나 조직 또는 유전물질 등을 함유하는 의약품으로서 총리령으로 정하는 의약품을 말한다(법 제2조 제5호). 구체적 정의는 다음과 같다.

- 세포치료제라 함은 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품을 말한다. 다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 총리령으로 정하는 것은 제외한다.
- 유전자치료제는 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품을 말한다.
- 조직공학제제는 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아 있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품을 말한다.
- 첨단바이오융복합제제는 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 「의료기기법」 제2조 제1항에 따른 의료기기가 물리적·화학적으로 결합하여 이루어진 의약품을 말한다. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외한다.

위와 같은 첨단바이오의약품의 정의는 약사법 제2조 제4호의 의약품을 전제로 하고 있다. 국회는 현재의 「의료법」 및 「약사법」이 첨단재생의료 분야 치료기술 및 첨단바이오의약품의 특수성을 반영하지 못하고 있다는 점을 첨단재생바이오법의 제정 이유라고 밝히고 있다. 그러면서도 첨단바이오의약품의 정의는 약사법상 의약품을 전제로 하고 있다. 이는 현재의 약사법과 별개의 법이 필요했던 것인지 의문을 낳는다. 약사법상의 정의에 아무런 문제가 없다면 굳이 별개의 법을 제정하기보다 약사법에서 규율하는 것이 법을 단순화하는 방법이기 때문이다.

## 2) 신속처리 대상과 조건부 처리

첨단바이오의약품을 개발하는 자는 식품의약품안전처장에게 개발 중인 첨단바이오의약품을 허가·심사의 신속처리 대상으로 지정하여 줄 것을 신청할 수 있으며 식품의약품안전처장은 신청된 첨단바이오의약품이 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 신속처리 대상으로 지정할 수 있다. 1) 대체치료제가 없고 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는 경우 2) 「희귀질환관리법」에 따른 희귀질환의 치료를 목적으로 하는 경우 3) 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따른 생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료를 목적으로 하는 경우(법 제36조 제2항).

이 법은 신속처리 대상의 지정 기준 및 절차·방법 등에 관한 세부사항을 총리령에 위임하고 있기 때문에 신속처리 제도가 어떻게 운용될 것인지는 총리령에 제정되기 전에는 정확하게 판단하기 어렵다(법 제36조 제4항). 그러나 ‘대체치료제가 없고 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는 경우’라는 정의는 매우 포괄적이다. 사실 많은 질환이 생명을 위협하므로 ‘중대한 질환의 치료’라는 정의를 충족하기는 쉽다. 또한 현재 약제를 통하여 암을 완치하는 것은 어려운 경우가 많기 때문에 ‘대체치료제가 없다’는 정의도 충족하기 어렵지 않다. 요컨대 신속처리 대상의 범위는 매우 광범위할 수 있다. 신속처리 대상의 모호성은 아래와 같이 법 제37조에 규정된 조건부 허가의 남발을 야기할 수 있다.

식품의약품안전처장은 제36조제2항에 따라 신속처리 대상으로 지정된 첨단바이오 의약품에 대하여 개발자가 다음 각 목의 자료를 근거로 품목허가를 신청한 경우 시판 후 안전관리를 조건으로 품목허가(이하 "조건부 허가"라 한다)를 하여야 한다. 1) 해당 품목이 총리령으로 정하는 임상적 평가변수에 대하여 효과가 있음을 보여주는 임상시험 자료 2) 해당 품목이 약물역학(藥物疫學), 약물치료학(藥物治療學), 병태생리학(病態生理學) 등의 관점에서 임상적 유의성을 합리적으로 예측할 수 있는 대리평가변수에 대하여 효과가 있음을 보여주는 임상시험 자료.

결국 첨단재생바이오법은 신속처리 대상이 되는 첨단바이오의약품에 대하여 ‘조건부 허가’라는 제도를 열어 놓고 있다. 물론 법 제37조 제3항에 따르면 식품의약품 안전처장이 조건부 허가를 하는 경우에는 다음 각 호의 조건을 붙일 수 있으며 맞춤형 심사의 신청 방법, 처리 절차 및 조건부 허가 등에 필요한 사항은 총리령에 위임하고 있다.

- 가) 해당 첨단바이오의약품의 유효성과 제1항 제3호 각 목 사이에 불확실한 상관관계가 있는 경우 이를 보강할 수 있는 임상시험을 실시할 것
- 나) 별도로 정하는 기간 내에 인체에 대한 안전성·유효성 등을 입증하기 위하여 투약자 대상 임상시험 자료 등을 제출할 것
- 다) 해당 첨단바이오의약품의 취급에 필요한 훈련을 받거나 경험을 가진 의료인만이 해당 첨단바이오의약품을 처방할 수 있도록 할 것
- 라) 활력 징후를 수시로 감시하는 등 환자에게 특정한 의료적 절차를 수행할 것

첨단재생바이오법이 열어 놓은 조건부 허가 제도가 실제로 어떻게 운용될지는 총리령이 구체화되어야 판단할 수 있다. 그러나 국회는 이 법을 제정하는 이유로 “첨단바이오의약품의 경우도 허가 및 안전관리에 있어 종전의 합성의약품과는 다른 다양한 고려사항이 존재한다”는 것을 내세우고 있다.

미국에서 엄격한 안전성과 유효성을 입증하지 않고 세포치료제를 시판할 수 있게 허용하는 Regrow Act가 제안되었을 때 국제줄기세포연구학회(The international Society for Stem Cell Research)는 반대성명을 발표하였다. 이런 법이 통과되면 줄기세포치료제의 개발에 부정적인 영향을 줄 것이며 새롭게 출현하는 재생의료시장의 정직성(integrity)를 훼손할 수 있다는 우려였다. 국제줄기세포연구학회는 현재 줄기세포치료제 역시 다른 의약품과 마찬가지로 제1상, 제2상, 제3상 임상시험을 거치도록 되어 있는데 제3상 임상시험을 생략한 채 시판을 허용하는 것에 대해 반대의를 표명하였다. 제3상 임상시험은 치료제의 안전과 효능에 대한 확정적인 정보를 제공하는 단계로서 필수적인 단계이기 때문이다.

유럽이나 일본, 그리고 미국에서 기존의 합성의약품과 다른 특징이 있는 세포치료제를 위한 새로운 입법이 이루어지고 있다. 국회는 첨단재생바이오법을 제정할 때 다른 나라의 입법적 동향을 고려한 것으로 보인다. 그러나 치료제의 개발에 있어 제1상, 제2상, 제3상 임상시험을 요구하는 것은 확립된 글로벌 표준이다. 제1상 임상시험에서는 치료제의 독성을 확인하고 제2상 임상시험에서는 치료제의 안전과 효과에 대한 예비적인 증거를 확인하고 제3상 임상시험에서는 대규모 확률할당 연구 설계에 따라 치료제의 안전성과 효과에 대한 확정적인 증거를 확인한다. 환자를 대상으로 판매되는 치료제의 개발에 있어 어느 한 단계의 임상시험도 무시할 수 없다. 따라서 세포치료제가 기존의 합성의약품과 다른 특징이 있다는 명제 하나를 가지고 제3상 임상시험의 예외를 인정하는 조건부 허가를 남용한다면 이는 매우 성급하다. 실제로 세포치료제가 합성의약품과 다른 특징이 있다고 해서 EU와 미국이 이러한 검증 체계를 얼마나 완화했는지는 의문이다. 악마는 디테일에 있다(Devil is in the details). 다른 나라의 입법적 동향을 파악하는 것은 중요하지만 세부적인 사항을 정확하게 파악하지 않은 채 확립된 글로벌 표준을 쉽게 저버리는 입법적 조치는 타당하지 않다.

## 라. 결론

재생의료와 세포치료제의 개발에 대한 관심은 전세계적이다. 유럽(EU)은 2007년 11월 ‘Advanced Therapy Medicinal Product(ATMP)’ 범주를 신설하였다. 일본은 2014년 11월 ‘재생의료 등 안전성 확보 등에 관한 법률’을 제정하였다. 미국은 2016년 12월 ‘21st Century Cures Act’를 제정하면서 ‘Regenerative Medicine Therapy’의 범위를 세포치료, 인간 세포 및 조직 제품 등으로 확장하여 정의하였다.

이러한 입법적 움직임은 세포치료제가 기존의 합성의약품과 다른 특징이 있다는 점을 반영한 것이다. 그러나 세포치료제가 다른 특징이 있다고 해서 상업적 허가에 있어 제1상, 제2상, 제3상 임상시험을 거치도록 한 검증 체계를 함부로 완화할 수 있을지는 의문이다. 유럽(EU)이나 미국의 해당 규정들이 이러한 검증 체계를 완화했다고 보기도 어렵다. 다만 세포치료제의 특성을 고려하여 환자들의 접근도를 확대할 수 있는 별도의 길을 열어 놓고 있다.

예를 들어, 유럽(EU)은 ‘Hospital Exemption’ 제도 아래에서 임상연구의 형태로 환자의 접근도를 확대하고 있다. 즉 상업용 제품 인허가는 앞서 언급한 ATMP라는 범주를 활용하고 의료기관의 임상연구는 ‘Hospital Exemption’ 제도를 활용하는 것이다. 이러한 두 트랙(two track) 제도는 세포치료제의 상업용 허가에는 여전히 엄격한 기준을 적용하되 병원면제 제도를 통하여 예외적으로 환자의 액세스를 보장하려는 정책이다. 그런데 우리의 첨단재생바이오법은 이런 유럽(EU)의 정책과는 반대로 제약회사의 상업용 판매는 쉽게 허용할 수 있는 제도를 도입하고 병원은 비정상적인 방법을 사용하지 않으면 첨단재생의료 임상연구를 할 수 없는 제도를 도입하고 있다.

우리나라는 전 세계에서 최초로 줄기세포치료를 허가한 나라다. 그 어떤 나라보다 여러 종류의 줄기세포치료가 허가되어 있다. 그러나 그러한 줄기세포치료가 서구 선진국에서 널리 쓰인다는 보고는 없다. 오히려 성급하고 완화된 기준에 따른 치료제의 허가는 환자에게 실질적 도움은 주지 못하면서 우리나라 보건 행정의 과학성에 대한 전 세계적인 불신을 야기할 수도 있다.

첨단재생바이오법이 규율하는 대부분의 실질은 대통령령과 총리령에 위임되어 있다. 앞으로 대통령령과 총리령이 어떻게 만들어 가는가에 따라 첨단재생바이오법의 위험과 이익이 구체화될 것이다. 세포치료제의 개발에 있어서도 과학적 검증이라는 글로벌 표준을 무시하지 않으면서 치료제에 대한 환자의 액세스를 도모하는 균형 있는 법집행이 요구된다.

## 참 고 문 헌

---

대법원 2015. 10. 29. 선고 2013다89662 판결.

동아사이언스(2017). 줄기세포치료 규제 완화한 EU...최근 규제 강화 목소리 높아, 보도자료, <http://dongascience.donga.com/news.php?idx=15908>

식품의약품안전처(2016). 줄기세포치료제 국외 규제 정보집(일본, 미국, 중국, 캐나다). 의료법. 법률 16555호.

첨단재생의료 및 첨단바이오 의약품 안전 및 지원에 관한 법률. 법률 제16556호.

ISSCR Opposes the REGROW Act. The international Society for Stem Cell Research 2016.9.15. <https://www.isscr.org/professional-resources/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2016/09/15/isscr-oppo-ses-the-regrow-act>





# 정책 제언



## V

## 정책 제언

본 정책보고서를 통하여 세포치료의 과학적, 윤리적 측면을 조사 분석한 결과, 세포치료의 정책은 과학성, 윤리성의 균형 위에 가능한 것임을 확인하였으며 다음과 같은 사안을 제언한다.

## 1. 세포치료의 발전 전망

- 가. 줄기세포와 재생의학은 의학 발전의 변천사에서 새로운 패러다임으로 자리잡았으며 미래 의학의 주요한 콘텐츠가 될 것임
- 나. 다양한 기술의 줄기세포 관련 기술이 급속하게 발전하고 있어 보다 진보된 차세대형 줄기세포치료 기술이 부상될 것으로 전망됨
- 다. 이러한 첨단바이오의약품의 개발을 촉진하고 환자의 권리를 보호하기 위한 정책적 탄력성이 필요함
- 라. 한국 사회의 특수성에 대한 성찰과 국제적 조화를 갖춘 세포치료 발전 전략이 필요함. 특히 제도적, 문화적 정착을 촉진할 정책이 요청됨

## 2. 세포치료의 발전 현황

- 가. 줄기세포 기반의 심혈관 질환 세포치료는 손상된 심장 및 혈관을 재생하는 목표로 임상시험에 이르는 다양한 연구가 진행되고 있음

- 나. 심혈관 질환 세포치료의 발전을 위해서 기술적으로 세포주의 추출, 기능의 유지, 이식 부위 생착 등의 문제가 해결되어야 함
- 다. 신경계 질환에서 세포치료의 효과를 기대하고 다양한 질병에 관해 연구가 진행되고 있음
- 라. 신경계 질환의 세포치료제 개발 과정에서는 세포치료에 반응군과 비 반응군의 빅데이터 분석을 통한 임상연구 결과 예측 프로그램 도입과 분석이 필요함

### 3. 세포치료 산업화 과정의 고려 사항

---

- 가. 줄기세포를 이용한 치료 기술은 분명히 가능성이 많으며, 가까운 미래에 이를 이용한 새로운 치료술 및 치료제들이 등장할 것으로 예상됨
- 나. 세포치료술(세포치료법)과 세포치료제의 구별점을 염두에 둔 정책 개발이 필요함. 특히 부적절한 임상 적용의 규제와 대국민 계몽 활동이 시급히 요청됨
- 다. 세포치료제가 ‘위험 대비 효과’ 또는 ‘비용 대비 효과’를 극대화하려면 세포 자체에 대한 유효성을 철저히 입증하는 동시에 세포의 종류에 따라 유연하게 접근하는 정책적 접근이 요청됨
- 라. 합리적인 규제를 위한 전문성이 요청됨. 세포치료제의 기원에 따라 차등화된 품질 관리가 가능하기 위해서는 전문성에 기반한 합리적 규제 마인드가 필요함. 합성 의약품의 틀에 끼워 맞추는 미시적인 규제가 아닌 보다 거시적인 규제 정책을 통하여 아직은 역사가 짧은 세포치료제 산업의 성장을 지원해야 할 것임

#### 4. 세포치료의 개발을 위해 고려할 윤리 원칙들

가. 세포치료는 사람의 세포를 사용하는 의학적 치료법으로 기능의 복구나 회복을 기대하며, 따라서 그 효과에 대한 기대나 치료법에 대한 대중의 이해가 완전하지 않음을 고려한 소통과 거버넌스가 요청됨. 투자 자본이 관심을 갖는 영역으로 발전함에 따라 이해 상충의 관리가 필요한 분야임

나. 이를 위해 다음과 같은 세포치료 개발의 윤리 원칙을 제안함

- 1) 안전 우선: 첨단 의학연구의 최우선 고려 사항은 연구 대상자의 안전이다
- 2) 객관성 확보: 객관적 정보에 바탕을 둔 과학이 가장 강력한 경쟁력이다
- 3) 공정성: 연구자와 연구 참여자의 혁신에 대한 적절한 보상 기전이 필요하다
- 4) 투명성: 세포치료에 대한 정보와 의사 결정 과정을 공유해야 한다
- 5) 전문 직업성: 언론, 정부, 과학자의 전문 직업성이 요청된다

다. 세포치료의 개발과 관련하여 중요한 기반이 되는 첨단재생바이오법과 관련하여 다음의 고려사항이 있음

- 1) 첨단재생바이오법은 첨단재생의료의 임상연구 실시와 안전관리, 그리고 첨단바이오 의약품의 허가 및 안전관리를 주된 대상으로 함
- 2) 그러나 법적으로 다음의 한계점이 있음
  - 가) 과학기술의 특징 등 몇 가지 요인으로 핵심 내용을 하위법령에 위임함으로써 법률의 예측가능성이 훼손된 측면이 있음
  - 나) 의료행위의 일부로서 첨단재생의료의 보상체계가 제시되어 있지 않음
  - 다) 환자의 입장에서 법률이 제시하는 설명·동의 규정은 자기결정권을 보호하기에 충분하지 않음

- 라) 첨단바이오의약품 허가·처리의 신속처리 규정은 그 대상의 모호성 문제가 있음
- (1) 세포치료제 등을 대상으로 하는 입법 움직임은 세계적인 현상이며 이는 세포치료제가 합성의약품과 다른 특징을 가졌기 때문임. 그러나 이 특징과 함께 새로운 치료제가 제시하는 이익과 과정의 위험 사이에 균형을 잡으려는 노력이 경주되어야 할 것임
- 3) 새로운 치료제의 개발과 확산은 오늘날 의학의 한계를 뛰어넘기 위한 시도의 연장이며 그 모험의 성공을 위해서 협력과 소통, 그리고 관련자들의 사회적 책무의식이 요청됨



한림연구보고서 132

## 세포치료 과학과 윤리

Science and Ethics of Cell-based Therapy

발행일 2019년 12월  
발행처 한국과학기술한림원  
발행인 한민구  
전화 031) 726-7900  
팩스 031) 726-7909  
홈페이지 <http://www.kast.or.kr>  
E-mail [kast@kast.or.kr](mailto:kast@kast.or.kr)

편집/인쇄 (주)디자인여백플러스 02)2672-1535

I S B N 979-11-86795-52-1 94060

I S B N 979-11-86795-45-3 (세트)

- 이 책의 저작권은 한국과학기술한림원에 있습니다.
- 한국과학기술한림원의 동의 없이 내용의 일부를 인용하거나 발췌하는 것을 금합니다.



이 사업은 복권기금 및 과학기술진흥기금 지원을 통한 사업으로  
우리나라의 사회적 가치 증진에 기여하고 있습니다

