

# 미국의 유전자치료 규제 관련 법제

● 신청기관: 법제처 법제교류협력팀

## I. 머리말

유전자치료란 새로운 유전물질을 세포 속으로 집어넣어 질병의 원인이 되는 유전자를 수선하거나 대체하여 인간의 질병 치료에 사용될 수 있는 기술을 말한다.<sup>1)</sup> 유전자치료는 ① 정상 유전자를 게놈 속에 삽입하여 기능불능인 유전자를 대체, ② 비정상 유전자가 '자가 재조합(homologous recombination)'을 통해 정상 유전자와 교환, ③ 비정상 유전자가 정상 기능을 하도록 되돌리는 선택적 역변이(reverse mutation)를 통해 행해질 수 있다.<sup>2)</sup> 이러한 유전자치료를 직접 규제하는 법령은 현재 미국에는 존재하지 않는다.

그러나 생물(바이오)의약품의 정의 중 'analogous product'에 유전자치료를 포섭하는 것으로 식품의약품청(Food and Drug Administration, 이하 'FDA'라 함)은 해석한다. 또한 유전자치료를 위해 사용되는 핵산이나 바이러스는 생물(바이오)의약품에 해당한다.<sup>3)</sup> 그러므로 유전자치료에 대한 규제에는 FDA가 공중보건법 제351조(Public Health and Service Act § 351(42 U.S.C. § 262), 이하 'PHSA § 351'이라 함)에 따라 행하는 생물(바이오)의약품에 대한 규제

1) Genetic Therapy Homepage, <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy?show=all>(2015년 10월 14일 최종 방문). 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제2조 제16호에서는 '유전자치료'란 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위를 말한다고 규정해 두고 있다.

2) Susan M. Wolf·Rishi Gupta·Peter Kohlhepp, Gene Therapy Oversight: Lessons for Nanobiotechnology, 37 J.L. Med. & Ethics 659, 660 (Winter 2009).



가 준용된다. 이에 더하여, 생물(바이오)의약품에 대한 ① 시판 후 연구와 임상시험 및 라벨링은 「식품·의약품·화장품법」(Food, Drug and Cosmetic Act, 이하 'FDCA'라 함) § 505(o)(21 U.S.C. § 355(o))의 적용을 받는다는 것, ② 위험평가와 완화전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)<sup>4)</sup>은 FDCA §§ 505(p) & 505-1의 적용을 받는다는 것, ③ PHSA의 규정이 어떠한 경우에도 FDCA를 대체, 폐지, 변경, 또는 영향을 미치지 않는다는 것 등이 PHSA § 351에 규정되어 있기 때문에 FDCA에 따른 전통적 의약품에 대한 FDA 규제가 유전자치료 규제에도 준용된다.<sup>5)</sup>

이처럼 유전자치료에 대한 FDA의 규제는 FDCA와 PHSA 및 이에 근거한 21 CFR Part 312, Part 601 등에 따르면 전통적 의약품과 생물(바이오)의약품 임상시험에 공통으로 적용되는 임상시험신청(Investigational New Drug Application, 이하 'IND'라 함)절차와 생물(바이오)의약품허가신청(Biologics License Application, 이하 'BLA'라 함)절차 또는 신약승인신청(New Drug Application, 이하 'NDA'라 함)절차, 시판 후 감시(Post Marketing Surveillance, 이하 'PMS'라 함)절차를 준수해야 한다.

그리고 유전자치료 연구가 연방 자금지원을 직간접으로 받거나 연방시설을 이용할 경우에는 국립보건원(National Institute of Health, 이하 'NIH'라 함)의 가이드라인에 따른 RAC과 IBC의 감독도 받게 된다.<sup>6)</sup> 이밖에, 유전자치료 연구에 참여하는 연구대상자의 권리·복지·안전

- 
- 3) Food & Drug Administration, Statement of Policy for Regulating Biotechnology Products, 51 Fed. Reg. 23,309, 23,311(1986); Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products, 58 Fed. Reg. 53,248, 53,249(October 14, 1993)(유전자치료제품은 유전물질의 표현을 변경하거나 조작하기 위해 또는 살아있는 세포의 생물학적 특성을 대체하기 위해 사용된 유전물질을 포함하는 제품으로 정의된다. 유전자치료제품은 생물(바이오)의약품의 정의에 해당되어 PHSA의 적용을 받는 경우도 있고 전통적 의약품의 정의에 해당되어 FDCA의 적용을 받기도 한다); 재조합 DNA 제품은 생물(바이오)의약품에 속한다(21 CFR § 601.2); 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제2조 15호에서 '유전자치료제'란 질병치료 등을 목적으로 인체에 투입하는 유전물질 또는 유전물질을 포함하고 있는 의약품을 말한다고 규정해 두고 있다.
  - 4) FDA가 승인대상 신약(new drug)의 편익이 위험을 초과한다는 것을 보장하는 것이 필요하다고 간주할 때, 신청자로 하여금 위험평가와 완화전략을 신약승인신청서에 포함하도록 요구한다(FDCA §§ 505-1(a)(1), 505-1(a)(1)). 위험평가와 완화전략을 포함하여 미국의 신약승인신청에 관한 규제법제에 대해서는 박수현, "신약승인신청에 관한 미연방 식품의약품청의 규제 법령에 관한 고찰", 인하대학교 법학연구 제14집 제2호(2011. 11. 30), 1-33면 참조.
  - 5) FDCA의 신약 품목허가 규정인 § 505은 매우 장황한 규정인데, 이와는 반대로 PHSA § 351은 매우 간결한 규정이다. 이렇게 간결한 이유는 과학이 발전함에 따라 상세한 요건과 기준을 체화하는 유연성을 허용하면서 광범위한 범규명령(Regulation) 제정권을 보건복지부장관에게 위임해 두고 있기 때문이다. David G. Adams, et. al., Food And Drug Law and Regulation 439, FDLI, 2008.
  - 6) Wilder J. Leavitt, Regulation Human Gene Therapy: Legislative Overreaction to Human Subject Protection Failures, 53 Admin. L. Rev. 315, 323-325 (Winter 2001).

보호를 위해 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, 이하 'IRB' 라 함)를 설치하고 있는 바, 이에 대해서는 FDA(21 CFR Part 50, 56)와 보건복지부(Department of Health and Human Services, 이하 'DHHS' 라 함)(National Research Act of 1974, 21 CFR Part 46)의 규제도 받는다.

유전자치료에 대한 직접적인 규제 법령이 현재 미국에는 존재하지 않지만, 전통적 의약품과 생물(바이오)의약품에 관한 FDA의 규제 법령과 NIH의 가이드라인 및 DHHS의 법령이 중첩적으로 적용되어 유전자치료에 관한 규제 수단으로 작용하고 있음을 알 수 있다. 이러한 인식을 바탕으로 '법제'에 관한 고찰을 위주로 하는 이 글은 미국의 유전자치료에 관한 주요 규제기관인 FDA의 역할 및 근거 법령 위주로 개관하고 우리나라의 유전자치료 규제에 적용할 수 있는 시사점을 찾아보고자 한다.

## II. 유전자치료에 관한 NIH의 규제와 연구대상자 보호

### 1. NIH의 규제

NIH는 연방정부의 자금지원을 받아 유전자치료 연구를 수행할 때 연구자, 대학 및 병원이 준수해야 하는 가이드라인(NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (November 2013))을 통해 유전자치료 연구를 규제한다.<sup>7)</sup> 이 가이드라인에 따라 NIH의 자금지원을 받는 기관에서 수행되고 있는 유전자치료 연구는 NIH 내 바이오테크놀로지 업무국(Office of Biotechnology Activities, 이하 'OBA' 라 함)<sup>8)</sup>에 등록되어야 하

7) 유전자이식연구 프로토콜을 준비하는 데 관한 이 가이드라인은 예상 위험과 이득, 충분한 정보에 의한 동의, 프라이버시, 안전성, 이상반응 보고에 관한 요건들을 구체화해 두고 있다. 연구자가 이 가이드라인을 준수하지 못할 경우 해당 기관에 대한 NIH의 지원의 제한, 정지 또는 취소를 초래할 수 있다(Leavitt, id. at 326). 법적 효력을 발생하는 규제인 'Regulation'을 제정하여 규제를 하지 않고 법적 효력이 없는 가이드라인을 제정하여 규제하려는 이유는 첫째, 가이드라인은 과학자 사회로 하여금 스스로 모니터링하는 것을 허용하는 동시에 해당 정부기관의 현재 생각을 알게 한다는 점 둘째, 정부의 지원을 받는 경우 가이드라인을 위반하게 되면 지원금이 박탈된다는 점 셋째, 과학 발전을 지연시키는 것을 회피하기 위한 것이라는 점 등이다. 특히, 정부지원금의 박탈은 연구자에게 치명적인데 1980년 인간을 대상으로 최초의 유전자이식 실험을 수행하였던 마틴 클라인(Martin Cline)이 UCLA IRB로부터 연구승인을 받지 못해 이스라엘과 이태리 규제당국과 연구대상자들을 기망하여 연구를 수행하였는바 나중에 발각되어 견책 조치되고 NIH 지원금이 박탈된 사례가 있다(Wolf, Gupta & Kohlhepp, supra note 2, at 664).

8) OBA는 이 가이드라인과 관련있는 모든 행위들을 심사·조절하고 Section IV-C-3에 규정되어 있는 그밖에 의무를 수행하는 책임기관이다(Section I-E-3).



고, 연구 프로토콜은 NIH 내 재조합 DNA 자문위원회(Recombinant DNA Advisory Committee, 이하 'RAC' 이라 함)에 의해 의학적, 윤리적, 또는 안전성 이슈에 대한 심의를 받는다.<sup>9)</sup> 1974년 설립 이후 1990년대 초까지 유전자이식 연구 및 개별 임상시험에 관한 승인을 가졌던 RAC의 권한이 1990년대 중반 이후에는 연구의 승인이 아니라 새로운 유전자이식 프로토콜 논의, 유전자치료 정책 컨퍼런스(Gene Therapy Policy Conferences, GTPCS) 소집, 유전자이식 임상시험에 관한 정보를 일반 대중이 접근할 수 있도록 하는 자문 패널로 기능하게 되었다. 급기야 작년 성명서를 통해 NIH는 더 이상 모든 제안된 유전자치료 임상시험이 아니라 특별한 위험을 나타내는(예: 새로운 벡터를 사용할 경우) 프로토콜만을 RAC로 하여금 심의하도록 할 것이라고 선언하였다.<sup>10)</sup>

그리고 NIH는 유전자치료 연구의 수행 조건을 별도로 규정해 두고 있지는 않지만, 유전자치료에 사용되는 벡터(Host-Vector Systems)나 유전자치료의 유형(Human Gene Transfer)이 인체에 미치는 위험도에 따라 연구범주를 구분하여 거쳐야 할 각 기관별 심의를 달리하고 있다. 예컨대, 유전자치료 임상시험을 수행하기 위해서는 임상시험 시작 전에 기관바이오안전성위원회(Institutional Biosafety Committee, 이하 'IBC' 라 함)<sup>11)</sup>의 승인·RAC의 심의·NIH의 장의 승인을 받아야 하는 경우(Section III-A), NIH·OBA·IBC의 승인을 받아야 하는 경우(Section III-B), IBC·IRB의 승인을 받고 RAC의 심의를 받아야 하는 경우(Section III-C), IBC의 승인을 받아야 하는 경우(Section III-D), 임상시험 시작과 동시에 IBC의 고지를 요구하는 경우(Section III-E), 이 가이드라인의 적용을 받지 않는 경우(Section III-F) 등으로 구분한다.

## 2. 연구대상자 보호

유전자치료에 참여하는 연구대상자의 보호는 1974년 국가연구법(National Research Act)

9) 1년에 분기별로 개최되는 RAC의 심의절차는, FDA의 감독 시스템과는 반대로, 일반 대중에게 공개를 그 특징으로 한다. RAC는 가이드라인에 따라 재조합 또는 합성 핵산 분자 연구계획서에 관하여 보건복지부장·차관과 NIH의 장에게 자문을 하는 일반 대중에게 공개되는 자문위원회이고 Section IV-C-2에 규정된 대로 구성되어야 한다(Section I-E-4).

10) Jocelyn Kaiser, NIH Will No Longer Require Special Review of U.S. Gene Therapy Trials, Science Magazine, 22 May 2014.

11) IBC는 Section IV-B-2(IBC)에 규정된 위원 요건을 충족하고 정해진 책임에 따라 프로젝트를 심사, 승인, 감독하는 위원회이다(Section I-E-2). IBC는 재조합 또는 합성 핵산 분자 기술에 경험과 전문성을 지니고 그에 대한 안전성 평가와 공중 보건이나 환경에 대한 잠재적 위험을 식별할 수 있는 능력을 가진 5명 이상의 위원으로 구성된다. 위원 중 최소한 2명은 공중 보건과 환경보호와 관련하여 주변 지역사회를 대표하는(예: 주나 지방의 공중보건이나 환경보호청 공무원, 지방정부기관의 기타 공무원, 지역사회에서 의료·직업 건강·환경문제에 활동하는 사람) 해당 기관과 관련없는 외부위원이어야 한다.

의 제정에서 법적 근거를 찾을 수 있다. 이 법 § 474(a)에서 의생명과학 연구(Biomedical Research)와 사회행동과학 연구(Social Behavior Research)를 수행하는 기관은 모두 IRB를 설치하도록 의무규정을 두었던 것이다. 이에 따라 DHHS는 ‘Common Rule’이라고 알려진 45 CFR Part 46 Subpart A(Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects)(연구기관의 common rule 준수 약정서, 충분한 정보에 의한 동의, IRB에 관한 내용을 규정하고 있음)를 제정하여 연방정부의 연구비를 지원받는 모든 연구에 참여하는 연구대상자 보호를 위해 IRB의 역할을 규정하였다. 인간대상연구 보호국(Office for Human Research Protections, OHRP)이 규제집행의 책임을 진다. 그밖에 임상시험의 경우에는 FDA가 21 CFR Part 50(연구대상자보호), Part 56(IRB)을 제정하여 연구대상자를 보호한다.<sup>12)</sup>

### III. 유전자치료에 관한 FDA의 규제

NIH가 RAC과 워킹그룹<sup>13)</sup>을 설치하여 유전자치료에 대한 규제를 수행하는 동안 FDA도 자신만의 심사절차를 정립하여 유전자치료에 대한 규제를 하였다. 1984년 FDA는 PHSA와 FDCA § 201(p)(1)의 신약(new drug) 정의를 통해 재조합 DNA 유래 제품을 규제할 것이라고 선언함으로써 유전자치료 규제에 대한 관할권을 주장하기 시작했다. 또한 FDA는 생물(바이오)의약품 평가 및 연구센터(Center of Biologics Evaluation and Research, 이하 ‘CBER’라 함) 내 생물(바이오)의약품 연구 및 심사국(Office of Biologics Research and Review, OBRR)에 유전자치료 감독권을 부여하면서 유전자치료제를 생물(바이오)의약품으로 분류하기로 결정하였다. 유전자치료에 대한 FDA의 규제는 IND→BLA(NDA)→PMS의 순서로 행해진다.

12) 임상시험의 윤리적 타당성 확보를 위해 응급상황을 제외하고 모든 연구대상자로부터 충분한 정보에 의한 동의서 획득(FDCA § 505(i); 21 CFR § 50.20, § 50.27)과 IRB 승인을 획득해야 한다(21 CFR § 312.2(b)(iv)-(v), § 312.66).

13) RAC이 NIH 내에서 독립성이 없어 다른 부서에 의해 촉진된 연구를 객관적으로 평가하지 못한다는 인식 하에 유전자치료에 중점을 둔 워킹그룹(나중에 인간 유전자 치료 소위원회(Human Gene Therapy Subcommittee, 이하 ‘HGTS’라 함)로 됨)이 마련되었다. 워킹그룹은 유전자치료 프로토콜의 준비를 안내하고 심의하기 위해 ‘인간 체세포 유전자치료 프로토콜의 설계와 제출에 있어서 고려해야 할 사항’들을 1986년에 출간하였다. 이것은 인간대상연구를 위한 IRB의 일반적 심의 절차를 보다 더 강화한 것이다. 이 고려사항들에 따라 연구계획서는 연구자 소속 기관의 IRB나 IBC로부터 승인을 획득하여 RAC에서 심의를 받도록 되었다. 워킹그룹을 거친 후 RAC은 그 연구계획서를 고려하여 NIH의 장에게 권고서를 전달한다. NIH의 장은 만약 ‘건강이나 환경에 어떠한 중대한 위험도 없다’는 것을 발견하는 경우에만 그 연구계획서를 승인할 수 있고 NIH의 장의 결정은 연방관보에 게재된다.



## 1. IND

IND는 유전자치료 임상시험의 개시를 승인받기 위해 의뢰자가 FDA에 제출해야 하는 신청서인데, 전통적 의약품의 IND가 유전자치료 임상시험의 IND로 적용된다. 즉, 유전자치료제의 근거법인 PHSA § 351이 임상시험과 관련한 실질적 조항을 규정하고 있지 않기 때문에 임상시험용 의약품과 법규명령(Regulation)을 규정하고 있는 FDCA § 505(i)와 21 CFR Part 312(Subpart A(총칙), Subpart B(IND), Subpart C(행정상 조치), Subpart D(의뢰자와 연구자의 책임), Subpart E(생명을 위협하고 중증질환을 치료할 목적인 의약품), Subpart F(기타))가 유전자치료제에도 적용된다. 법규명령인 21 CFR § 312.2에는 “임상시험을 위한 IND에 관한 요건은 FDCA § 505의 적용을 받는 제품 또는 PHSA § 351의 허가조항의 적용을 받는 제품에 적용된다”고 규정하고 있다.

IND에는 시험약인 유전자치료제, 치료제 제조에 사용된 방법과 절차, 분석표, 전임상연구 결과, 의뢰자가 수행하려고 제안한 임상시험이 상세히 기술되어야 한다. IND에 관한 내용은 21 CFR Part 312 Subpart B에 규정되어 있고, 의뢰자가 임상시험을 수행하고자 할 때 FDA에 IND를 제출한다는 IND의 필요성(21 CFR § 312.20), 임상시험의 단계별 내용(21 CFR § 312.21), IND 제출 시 일반 원칙과 최초 IND 제출 시 핵심 중점은 일반적인 임상시험 계획과 구체적 인간대상연구 프로토콜에 관한 것이어야 한다는 것(21 CFR § 312.22), IND에 기재되는 내용과 법정 양식(21 CFR § 312.23), IND가 효력을 발생한 후 의뢰자의 프로토콜 수정(21 CFR § 312.30), 의뢰자의 IND에 관한 필수 정보 수정(21 CFR § 312.31), IND의 안전성 보고(21 CFR § 312.32), IND의 연례보고(21 CFR § 312.33), 의뢰자의 IND 철회(21 CFR § 312.38) 등이 규정되어 있다.

FDA는 IND 심사를 통해 ① 의뢰자에게 더 많은 실험실 테스트 요구 ② 환자들의 안전성 보장을 위한 더 강력한 안전장치 마련(예: 환자들에게 더 적은 용량 제공) 요구 ③ 문제 발생 시 연구 변경이나 중단 요구 ④ 연구설계와 실행이 FDA 규칙을 준수하고 있는지 여부 감독 ⑤ 유전자치료 임상시험의 이상반응 경험을 추적관찰하는 유전자치료 환자 트래킹 시스템(Gene Therapy Patient Tracking System) 유지를 통한 고양된 감독 기능을 수행한다.

또한 CBER는 2000년 3월에 유전자치료 임상시험에서 드러난 불충분한 모니터링과 연구자의 행동으로 인해 전통적 의약품의 IND에 ① 의뢰자의 제조공정의 질보장과 질통제 프로그램에 관한 약 3페이지짜리 개요서와 ② 임상시험이 규정에 따라 수행되고 있고 연구대상자의 권리와 복지가 보호되고 있고 데이터 보고가 정확하고 완전하다는 것에 관한 의뢰자의 모니터링 관련 정보를 유전자치료제의 IND에 추가로 기술할 것을 요청하였다.<sup>14)</sup>

## 2. BLA

IND에서 임상시험용 유전자치료제의 안전성과 유효성이 증명된 후 의뢰자는 데이터와 정보를 BLA에 작성하여 FDA에 품목허가신청을 위해 제출한다. 1996년까지는 생물(바이오)의약품을 합법적으로 시장에 판매하기 위해서는 제조공정에서 오염문제를 방지하는 것이 최상의 규제였던 1902년 「생물(바이오)의약품 통제법」(Biologics Control Act, 이하 ‘BCA’라 함)에서 도입된 제조시설허가(Establishment License Application, ELA)와 1944년 개정 BCA에서 제품 자체에 대한 규제의 필요성에 따른 제품허가(Product License Application, PLA)라는 2개의 승인시스템을 거쳐야 했다. 그러던 중, 1997년 연방의회는 「식품의약품청 현대화법」(Food and Drug Administration Modernization Act, 이하 ‘FDAMA’라 함)<sup>15)</sup>을 제정하여 PHSA § 351의 개정을 통해 단일 품목허가 신청 절차인 BLA로 통합하여 FDA는 현재까지 생물(바이오)의약품의 품목허가 신청 절차로 사용하고 있다. 이것이 유전자치료제의 품목허가 신청에도 적용된다. 연방의회는 또한 생물(바이오)의약품을 위한 별도의 허가절차인 BLA를 마련해 두고는 있지만, 보건복지부장관으로 하여금 생물(바이오)의약품과 전통적 의약품의 심사와 승인절차에서의 차이점을 최소화하도록 지시하였다.<sup>16)</sup> 그러나 PHSA § 351에 따른 품목허가를 받은 생물(바이오)의약품에 대해서는 FDAMA에 따른 NDA 승인을 요구하지 않는다.

의뢰자가 제출하는 BLA는 PHSA § 351과 21 CFR Part 601(Subpart A-H)에 따라 전임상과 임상데이터, 신체적·화학적 특성에 관한 정보, 생물학적 활동 결과, 제품 제조공정 기술, 한정된 제조공정 시설 정보를 제공함으로써 FDA로 하여금 ① 유전자치료제가 용법처럼 안전하고 유효한지 여부 그리고 그 제품을 사용하는 것의 이득이 위험을 넘어서는지 여부, ② 유전자치료제의 제안된 라벨링이 적절한지 여부, ③ 제조공정과 품질관리에 사용된 방법이 유전자치료제의 특성·효능·품질·잠재성·순도를 보존하기에 충분한지 여부, ④ 유전자치료제 제조공정이 신청서, 현행 우수제조관리기준, 기타 관련 연방 규정들에 기술된 구체적인 사항들에 일치하는 제품을 생산할 수 있는지 여부에 대해 결정하도록 한다.

14) Mark Mathieu, *Biologics Development: A Regulatory Overview* 44, Parexel, 3<sup>rd</sup> ed., 2004.

15) 동법은 1938년 이래로 제약산업을 통제하는 FDA의 권한을 가장 광범위하게 개혁하였다는 평가를 받는다. 동법의 특징과 FDA의 신약승인법제에 관한 자세한 내용은 박수현, “신약승인체계에 대한 미연방 식품의약품청의 규제”, 토지공법연구 제40집(2008. 5), 337-360면 참조.

16) FDAMA § 123(f) SPECIAL RULE: 보건복지부장관은 PHSA § 351에 따른 BLA 승인과 FDCA § 505(b)(1)에 따른 NDA 승인을 받도록 요구된 제품의 심사와 승인에 있어서 차이점을 최소화하는 조치를 취해야 한다.



유전자치료제의 품목허가신청의 법적 근거인 PHSA § 351(a)는 BLA를 표제어로 하여 ① 유효한 품목허가를 받은 생물(바이오)의약품만이 주간 통상을 할 수 있다는 사실, ② 보건복지부장관이 생물(바이오)의약품 품목허가의 승인·정지·취소 요건을 법규명령(Regulation)을 제정하여 정립하여야 한다는 사실, ③ 신청대상인 생물(바이오)의약품이 안전·순도·잠재성이 있고 생물(바이오)의약품의 제조·처리·포장 또는 보관 시설이 그 생물(바이오)의약품이 안전·순도·잠재성이 있다는 것을 보장하도록 설계된 기준을 충족하고 신청대상인 시설에 대한 조사에 신청인이 동의하면, 보건복지부장관은 생물(바이오)의약품 품목허가신청을 승인하여야 한다는 사실, ④ 생물(바이오)의약품 허가신청인은 시판 후 연구와 임상시험 및 라벨링은 FDCA § 505(o), 위험평가와 완화전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)은 FDCA §§ 505(p) & 505-1의 적용을 받는다는 사실, 이 법의 규정이 어떠한 경우에도 FDCA를 대체·폐지·변경 또는 영향을 미치지 않는다는 사실 등을 규정해 두고 있다.

특히, 품목허가와 관련한 상세한 사항들을 보건복지부장관이 법규명령(Regulation)에서 규정하도록 위임하고 있다. 이에 따라 21 CFR Part 601 Subpart C(생물(바이오)의약품 품목허가 하기)에서는 PHSA § 351에 의한 생물(바이오)의약품 품목허가를 획득하기 위해서는 제조자가 CBER나 CDER의 장에게 신청서를 제출해야 한다(21 CFR § 601.2). FDA가 BLA를 승인하지 않는다고 결정하면 FDA가 신청인에게 응답서를 송부해야 한다(21 CFR § 601.3). 품목허가는 CBER나 CDER의 장이 이 챕터에서 규정하고 있는 적용가능한 시설과 제품 요건을 충족할 경우 발급하고 정지나 취소될 때까지 효력을 가진다(21 CFR § 601.4(a)). FDA의 장이 시설요건을 충족하지 못한다고 결정하면 품목허가신청은 거부되고 그 거절 사유와 청문 기회가 신청인에게 고지된다(§ 601.4(b)). 더 이상 제품을 제조하지 않겠다는 제조자의 신청에 따라 품목허가는 취소된다(§ 601.5(a)). 권한을 가진 FDA 직원이 검사목적으로 합리적 노력을 기울인 후에도 시설이나 장소에 접근하지 못한 경우, 의미있는 조사나 평가가 행해질 수 없는 기간 동안 제품이 제조되거나 제품이 생산되지 않는 경우, 제조자가 § 601.12에서 요구하는 변경 보고를 하지 못한 경우, 시설이나 제품이 품목허가 기준을 준수하지 못한 경우, 공중 보건을 보호하기 위해 제조방법이나 시설이 변경되어 기준을 준수한다는 새로운 증거를 제시하지 못한 경우, 허가받은 제품이 사용목적에 안전하지도 유효하지도 않는 경우를 발견할 경우 FDA의 장은 취소사유와 청문기회를 제공하고 품목허가를 취소한다(21 CFR § 601.5(b)). 청문절차(21 CFR § 601.7) 및 재허가(21 CFR § 601.9)가 있다. 제품·생산과정·품질 관리·설비·시설·책임있는 사람 또는 라벨링에 승인된 품목허가 신청서에 있는 것에 변경이 있으면 신청인은 FDA에 알려야 한다(21 CFR § 601.12). 생물



(바이오)의약품 품목허가신청서는 제품 검사와 그 제품이 신청서에 기술된 기준에 일치하고 이 챕터에서 기술하고 있는 요건들과 우수제조관리기준을 준수하는 경우에만 승인된다(21 CFR § 601.20). 심각하거나 생명을 위협하는 질병을 위한 생물(바이오)의약품의 신속 승인이 인정된다(21 CFR § 601.41).

또한 유전자치료제의 경우 심각하거나 생명을 위협하는 질환을 가진 환자를 치료하기 위해 맞춤형 치료제로 개발되는 경우가 보통이기 때문에 의뢰자는 치료제의 개발과 품목허가를 신속하게 하도록 설계된 규제 절차인 신속개발(fast track program)<sup>17)</sup>과 신속승인절차(accelerated approval process)<sup>18)</sup>를 선호한다. 21 CFR Part 601 Subpart E(심각하거나 생명을 위협하는 질환 치료를 위한 생물(바이오)의약품의 신속승인)에서는 심각하거나 생명을 위협하는 질환을 치료하는데 있어서 안전성과 유효성에 대해 연구되었고 현존하는 치료를 능가하여 환자에게 유의미한 치료이득을 줄 수 있는 유전자치료제에 적용된다(21 CFR § 601.40). 생존이나 비가역적 사망률과 같은 최종목표가 아니라 대리지표(surrogate endpoint) 또는 임상 목표에 대한 효과에 근거하여 품목허가할 수 있다(21 CFR § 601.41). 효능을 나타내는 유전자치료제를 안전하게 사용하는 것을 보장하기 위한 배포나 사용의 제한을 조건으로 한 품목허가(21 CFR § 601.42), 품목허가를 받은 유전자치료제에 대한 허가 취소 원인과 절차에 관한 것(21 CFR § 601.43), 품목허가를 받은 유전자치료제는 시판 후 기록보존과 안전성 보고를 해야 한다는 것(21 CFR § 601.44) 등을 규정하고 있다.

### 3. PMS

시판 전에 확인하지 못한 유해사례 등 안전성·유효성 관련 사항을 확인하여 유전자치료제의 안전한 사용을 위해 필요한 조치를 취하거나 부작용 빈도에 대한 확실한 추가정보를 얻기 위한 시판 후 의약품 감시 제도는 시판 후 연구와 시판 후 규제를 통해 행해진다.

17) 신속개발로 지정되기 위해서는 심각하거나 생명을 위협하는 상황을 치료하기 위하여 의도되고(21 CFR §§ 312.80-81), 그러한 상황에 부적당한 의학적 필요성을 해결하는 잠재성을 나타내어야 한다(FDCA § 505(a)(1)). 박수현, 앞의 주 4), 21면.

18) 신속승인은 신약의 승인을 위해 필요한 증거부담을 감소시킴으로써 승인 시간 그 자체를 간소화하는데 목표를 두고 있다. FDA는 1992년 규칙에서 “신속승인은 심각하거나 생명을 위협하는 질병에 대한 표준치료와 비교한 유의미한 치료적 편익을 제공하는 신약에 대해서 허용된다”고 하였다(21 CFR Part 314 Subpart H). 이 규칙은 1997년 FDCA § 506(b)에 규정되었다. 21 CFR § 601.41에도 동일하게 규정되어 있다. 박수현, 앞의 주 4), 20면.



## (1) 시판 후 연구

FDCA § 505(o)(3)에 따라 FDA는 신청인에게 ① 시판 후 연구를 요구하는 결정이 FDA에 의해 적절하다고 간주되는 과학적 데이터에 기반할 때, ② FDA가 시판 후 연구를 요구하기 전에 FDCA § 505(k)(1)에 따라 이상반응보고와 FDCA § 505(k)(3)에 따라 설치될 새로운 약물감시시스템이 ④에 기술된 목적을 충족하기에 충분하지 않을 것이라고 발견할 때, ③ FDA가 시판 후 연구를 요구하기 전에 시판 후 연구가 ④에 기술된 목적을 충족하기에 충분하지 않을 것이라고 발견할 때, 그리고 ④ 그 의약품의 사용에 관련된 알려진 중대한 위험을 평가, 그 의약품의 사용에 관련된 중대한 위험 징후를 평가, 이용가능한 데이터가 중대한 위험의 잠재성을 나타낼 때 예상치 못한 중대한 위험을 확인하는 것 중 하나 이상에 해당할 때 시판 후 연구를 수행할 것을 요구할 수 있다.

21 CFR Part 601 Subpart G(시판 후 연구)에서는 시판 후 연구에 관한 연례진행 보고서에 관한 것으로 필수 시판 후 연구와 신청인의 시판 후 연구 수행 약속에 따른 시판 후 연구에 관한 것으로 임상적 안전성·임상적 유효성·임상적 약리학·비임상적 독성학에 대한 보고를 의미한다는 것(21 CFR § 601.70(a)), 보고서에 들어갈 내용(21 CFR § 601.70(b)), 보고 시기(21 CFR § 601.70(c)), 보고 장소(21 CFR § 601.70(d)), 일반 공중에 대한 정보의 공개(21 CFR § 601.70(e))등을 규정하고 있다.

## (2) 시판 후 규제

FDA는 유전자치료제가 계속해서 안전·순도·잠재성이 있다는 것을 확인하기 위한 시판 후 요건, 활동과 수단들을 강제하는 규제인 시판 후 규제를 행한다. 품목 배포(lot release), 품목허가 취소와 정지, 리콜명령, 민사금전벌, 법원의 금지명령과 동의명령, 시설조사, 이상반응 보고 등이 이러한 시판 후 규제 수단에 해당한다.<sup>19)</sup> 품목 배포는 제품의 안전성·순도·잠재성을 위해 필요한 경우에만 CBER의 장이 허락할 때까지 유전자치료제를 배포하지 못한다고 제조자에게 알리는 것이다(21 CFR § 610.2(a)). 품목허가 취소는 6가지 이유 중 1가지 이상에 해당할 경우 제조자에게 품목허가를 취소하겠다고 FDA가 알리는 것이다(21 CFR § 601.5). 품목허가 정지는 위 6가지 이유 중 1가지라도 존재하여 건강에 대한 위험이 존재

19) 시판 후 규제 수단에 관한 자세한 내용은 Adams, et. al., supra note 5, at 466-477 참조.

한다고 믿기에 합리적 이유(reasonable grounds)가 있을 때 즉시 제조자에게 품목허가를 정지하겠다고 FDA가 알리는 것이다(21 CFR § 601.6(a)). 품목허가 정지가 있으면 허가받은 제조자의 동의에 따라 FDA는 품목허가 취소로 나아갈 수도 있고 정지 사유의 해결 여부에 따라 취소를 유보할 수도 있다(21 CFR § 601.6(b)). 리콜명령은 품목허가를 받은 제품의 한 묶음(a batch), 품목, 또는 다량이 공중 보건에 즉각적 또는 실질적 해를 나타낸다는 결정에 따라 보건복지부 장관이 그러한 제품에 대해 내리는 명령을 말한다(PHSA § 351(d)(1)). PHSA가 백신에 대해 요구하는 기록이나 보고서를 고의로 파괴, 변경, 조작 또는 숨기는 백신 제조자에게 보건복지부 장관은 민사금전벌을 부과할 수 있다(PHSA § 351(d)(2)). 법원의 금지 명령과 동의명령은 현행 우수제조관리기준을 위반한 혈액시설에 대해 미연방 지방법원으로 하여금 FDCA에 규정된 금지행위를 하지 못하도록 관할권을 부여함으로써 행해진다(21 USC § 302). 시설조사는 보건복지부 장관의 승인을 받은 보건복지부 공무원이 합리적 시간 범위 내에서 유전자치료제의 보급이나 제조와 준비를 위한 시설에 출입하여 조사할 수 있는 것을 말한다(PHSA § 351(c)). 이상반응 보고는 이상반응의 중대성과 유전자치료제의 관련성에 따라 최초로 이상반응을 안 때로부터 15일 이내에 FDA에 보고를 해야 하는 심각한 고 예상치 못한 이상반응과 품목허가를 받은 날로부터 3년간은 분기별로 그 후에는 1년 단위로 보고해야 하는 이상반응으로 나뉜다.

#### IV. 맺는말

유전자치료에 대한 미국의 규제는 ① 다양한 행정기관이 규제권을 행사한다는 점(FDA는 규제기관으로서 FDCA·PHSA·21 CFR Part 312와 Part 601을 근거로 임상시험·품목허가·시판 후 감시를 통해, NIH는 연구기관으로서 연방정부의 지원을 받는 유전자치료 연구에 대해 RAC·IRB·ICB의 중첩적 심의와 승인을 획득하도록 하는 가이드라인을 통해, 유전자치료에 참여하는 대상자 보호를 위해서는 FDA가 21 CFR Part 50과 Part 56을 통해, DHHS가 45 CFR Part 46을 통해 규제권을 행사),<sup>20)</sup> ② 어떠한 법령이나 가이드라인에도 유전자치

20) 1988년 3명의 NIH 연구자들이 제출한 최초의 유전자치료 임상시험 프로토콜이 질병 치료가 아니라 암과 싸우는 TIL 세포를 추적하기 위해 사용될 수 있는 표지유전자(marker gene)를 밝혀내는 것이었고 유전자치료 연구 유래 제품을 포함하고 있었다. 이에 따라 단계적 승인(IRB, IBC, HGTS, RAC, NIH, FDA)이 요구되었다.



료를 하기 위한 전제 조건을 규정해 두고 있지 않다는 점,<sup>21)</sup> ③ 유전자치료는 중대하거나 생명을 위협하는 질환을 대상으로 하는 맞춤형 치료제가 대부분이기 때문에 환자에게 보다 신속하게 치료제에 대한 접근권 보장을 위해 신속개발과 신속승인제도가 적극적으로 활용된다는 점, ④ IRB를 통한 충분한 정보에 의한 동의서 획득의 심의와 IBC를 통한 유전자치료의 안전성 확보를 통한 연구대상자 보호를 강화한다는 점, ⑤ 신속한 과학기술 발달에 대처하기 위해 법률인 PHSA에서 ‘analogous product’ 라는 용어를 사용하여 생물(바이오)의약품의 범위를 유연하게 하고 있다는 점 등의 특징을 가진다.

이와 같은 미국의 유전자치료 규제에 관한 특징은 우리의 현행 유전자치료 규제에 대해 다음과 같은 시사점을 제공해 줄 수 있을 것이다. 첫째, 법상 열거되어 있는 질환별 치료나 현존 치료법과의 비교 등 엄격한 조건을 충족해야만 유전자치료 연구가 허용되는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제47조 제1항과 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제3조 제2항의 유전자치료제의 품목허가 요건을 삭제하는 것이 바람직하다.<sup>22)</sup> 둘째, IBC의 설치를 통해 유전자치료 연구의 안전성에 관한 심의를 강화하여 연구대상자를 보호하고 RAC과 같은 자문위원회 설치를 통해 안전성이 검증되지 않은 새로운 기법을 사용하는 유전자치료 연구의 경우에는 일반 공중의 의견제출 등의 참여를 요구할 수 있도록 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」의 개정이 필요하다. 다만, 연구계획서의 승인권한을 행사했던 초창기 RAC의 기능이 현재 자문기능으로 변하였다는 사실을 인식하여 RAC의 심의로 인한 유전자치료의 지연 및 중복 규제가 없도록 고려해야 할 것이다. 셋째, 신속개발과 신속승인제도를 적극적으로 활용하여 환자의 유전자치료제 접근권 보장을 강화하도록 약사법 개정이 필요하다. 넷째, 유전자치료제를 포함하는 생물(바이오)의약품이 전통적 의약품과 원료물질, 특성, 제조공정 등에 차이가 있어 보건위생상 특별한 주의가 필요한 점을 감안하여 생물(바이오)의약품을 규제하는 별도의 법률을 새롭게 제정하는 것이 바람직하다. 만약 독립된 개별 법률을 제정하여 생물(바이오)의약품을 규제하는 것이 어렵다면, 고시인 「생물학적제제 등

21) ‘사람의 질병이나 부상의 예방·처치·치료’에 적용될 수 있고 작용기전이나 권고된 적응증과 상관없이 질병이나 부상을 예방, 처치 또는 치료하는데 적용되는 전통적 의약품의 개념이 생물(바이오)의약품에도 적용될 수 있다고 간주된다는 21 CFR 600.3(j)에 따라 유전자치료제의 품목허가를 위한 별도의 전제조건은 없는 것으로 인식된다.

22) 참고로 FDA에서 임상 3상이 승인되었고(2015. 5), 국내에서도 임상 3상을 마칠 예정인 글로벌 유전자치료제 1호인 퇴행성 관절염 유전자치료제의 판매허가가 임박함에도 불구하고 퇴행성 관절염은 생명을 위협하는 심각한 장애로 볼 수 없기 때문에 국내 판매허가를 받기 어렵다는 우려가 제기되고 있는 실정이다. 따라서 유전자치료에 대한 안전성이 최근 검증되고 유전자치료를 확대하는 국제적 흐름에 맞추어 국내 법령의 개정이 필요하며, 현재 국회에 2건의 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 개정안이 계류 중이고 보건복지부도 연내 개정을 추진할 예정이라고 한다(유전자치료 가능한 생명윤리법 개정 추진, 생명공학정책연구센터, 2015.8.20).

의 품목허가·심사규정」에 규정되어 있는 ‘생물의약품’의 정의를 약사법에서 규정하여 전통적 의약품과 생물(바이오)의약품을 구분하는 것이 바람직할 것이다. 해당 분야의 중요한 개념에 대한 정의 조항은 입법사항인데 이를 법률이 아닌 고시에서 정하는 것은 맞지 않고, 서로 다른 특성을 지닌 것을 동일한 바구니인 약사법에 담고서 똑같이 규제한다는 것은 옳지 않으며, 규제를 하기 위해서는 그 대상이 명확해야 한다는 원칙에도 반하기 때문이다.

**박수현**

(숙명여대 법과대학 교수)

#### 참고문헌

- 박수현, “신약승인체계에 대한 미연방 식품의약품청의 규제”, 토지공법연구 제40집, 2008. 5.
- 박수현, “신약승인신청에 관한 미연방 식품의약품청의 규제 법령에 관한 고찰”, 인하대학교 법학연구 제14집 제2호, 2011. 11. 30.
- 유전자치료 가능한 생명윤리법 개정 추진, 생명공학정책연구센터, 2015.8.20.
- David G. Adams, et.al. Food And Drug Law and Regulation 439, FDLI, 2008.
- Food & Drug Administration, Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products, 58 Fed. Reg. 53,248(October 14, 1993).
- Food & Drug Administration, Statement of Policy for Regulating Biotechnology Products, 51 Fed. Reg. 23,309(1986).
- Genetic Therapy Homepage, <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy?show=all>.
- Susan M. Wolf, Rishi Gupta, Peter Kohlhepp, Gene Therapy Oversight: Lessons for Nanobiotechnology, 37 J.L. Med. & Ethics 659 (Winter 2009).
- Jocelyn Kaiser, NIH Will No Longer Require Special Review of U.S. Gene Therapy Trials, Science Magazine, 22 May 2014.
- Mark Mathieu, Biologics Development: A Regulatory Overview 44, Parexel, 3rd ed., 2004.
- Wilder J. Leavitt, Regulation Human Gene Therapy: Legislative Overreaction to Human Subject Protection Failures, 53 Admin. L. Rev. 315 (Winter 2001).



United States of America