

입법평가 연구 09-16-□□

미연방 「신약신청자 부담금법」(PDUFA III)에 따른 FDA의 신약승인신청의 1차 심사 수행에 대한 입법평가 사례분석

Legislation Impact Assessment of FDA's First Cycle Review Performance on New Drug Application under PDUFA III

연구자 : 박수헌(숙명여자대학교 법과대학 교수)

Park, Soo-Hun



국문 요약

이 연구는 PDUFA 입법 가운데 PDUFA III의 입법목적을 달성하기 위한 FDA의 조치인 '1차 심사'에 대한 기술적 분석 평가를 행한 Booz/Allen/Hamilton 컨설팅회사의 용역 보고서인 『FDA의 1차 심사 수행에 관한 독자적 평가-최종 보고서』(Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Final Report)를 검토 분석한 것이다. 이를 통해 PDUFA에 대한 입법평가를 수행한다. 즉, 행정기관인 FDA의 집행작용을 분석 평가하여 실제로 행정기관이 수권법의 입법목적 어떻게 달성하고 있는가를 고찰하여(그림으로써 한시법인 PDUFA에 대한 입법평가가 이루어져 기한 만료에 따라 동법의 효력을 상실시킬 것인가 아니면 계속 효력을 가지도록 할 것인가를 결정할 수 있음) 향후 우리 행정기관과 정부의 효율적 입법 및 입법평가를 위한 모델을 정립하는데 그 목적을 둔다.

Booz Allen의 최종보고서는 지난 5년간 PDUFA III에서 행해진 FDA의 1차 심사에 영향을 미치는 요소들(의약품과 질병의 특징, GRMPs의 준수, 쟁점에 관한 FDA-의뢰자간 커뮤니케이션, 의뢰자의 특징, FDA의 특징 등)을 분석 평가 하였다. FDA는 이 평가를 바탕으로 의약품 승인에 관한 심사 과정의 효율적 개선이라는 PDUFA III의 목적을 달성하여 수권법에 대한 입법평가에 긍정적 영향을 미쳐 PDUFA IV의 제정에 기여하였다.

Booz Allen은 FDA의 1차 심사 승인을 받게 하는 원인 분석에 대한 연구방법으로 전향적 분석방법과 후향적 분석방법을 실시하였으며, NDA와 BLA에 대한 1차 심사 과정에 초점을 두었다. 2002-2007회계년도 동안 제출된 총 185개의 NDA와 BLA에 대하여 2007년 9월 30일까지 이뤄진 FDA의 조치에 대하여 코호트 분석을 실시하였다. 185개의 신청 건수 중에서 1차 심사에서 승인된 비율은 50%였다. 2002-2007

회계년도에 제출되었던 총 185개의 NDA와 BLA의 구성비는 각각 74%와 26%를 차지하였다. 이 중 1차 심사에서 승인된 NDA는 43%였고, 반면 BLA는 CDER에서는 86%, CBER에서는 66%였다. NDA 보다 BLA의 경우가 승인 비율이 높게 나타났다.

조사 대상 코호트를 분석한 결과와 Booz Allen이 FDA와 의뢰자의 인터뷰를 통하여 얻은 정보에 기초하여 Booz Allen은 FDA의 1차 심사를 더욱 효율적으로 개선하기 위한 몇 가지 권고안을 제시하였다. 일반적으로 권고 사항은 신청서의 질적 측면에 대한 개선이나 심사 과정의 질적 측면에 대한 개선을 주된 내용으로 하고 있다. 본 보고서의 주요 내용들을 요약하면 다음과 같다.

I. 에서는 FDA가 1차 심사를 할 때 5가지 고려 요소들을 어떻게 평가하였는가를 기술한 Booz Allen의 최종보고서를 검토 분석하여, 실제로 행정기관인 FDA가 수권법인 PDUFA III의 입법목적은 어떻게 달성하고 있는가를 고찰함으로써 향후 우리 행정기관과 정부의 효율적 입법 및 입법평가를 위한 모델을 정립하는데 참조 자료로 사용될 수 있도록 하는 것을 이 연구의 목적으로 함을 밝힌다.

II. 에서는 Booz Allen의 최종보고서에 관한 개관으로 Booz Allen의 평가 개요(FDA와 Booz Allen이 계약을 체결하여 신청서 심사절차에 관한 독립적 평가프로그램을 수행한다는 사실, PDUFA III을 평가 대상으로 하여 FDA의 1차 심사에서 발생하는 심사과정의 유효성과 효율성을 향상시킨다는 점, 1차 심사 기간 동안 신청서를 승인하는 FDA의 능력에 영향을 미치는 5가지 요소들에 대한 검토, 효율적이고 잘 관리된 신청서 심사절차는 의뢰자, FDA, 소비자 모두에게 편익을 제공한다는 사실 등), 평가 목적과 범위(후향적 분석과 전향적 분석방법을 사용하여 FDA의 1차 심사에 대한 평가를 하겠다는 점, FDA의 1차 심사 과정과 그 실행을 고양하기 위한 FDA의 노력-GRMPs의 제정

과 74-Day Letter의 활용), 평가 코호트(2002-2007회계년도까지 총 185개의 NDAs/BLAs에 대한 FDA의 1차 조치 검토), 평가 방법(후향적 분석과 전향적 분석을 모두 수행하기 위한 체계적 방법론 채택) 등을 논의한다.

III. 에서는 FDA의 1차 심사 승인과 관련된 5가지 요소들에 관한 개요를 기술한다. 이들 요소들에 관해서는 대개의 경우 전체 코호트(2002-2007회계년도)를 분석 대상으로 하지만, 후향적 분석(2002-2004회계년도)과 전향적 분석(2005-2007회계년도) 간의 차이가 큰 경우에는 각각 코호트별로 구분하여 결과를 산출하고 있음을 나타낸다.

1. 에서는 판매 승인된 신약과 질병의 특징이 FDA의 1차 심사 승인에 미치는 영향을 분석한다. 이와 관련해서, 해당 신청서가 통상 심사 지정/우선 심사 지정 대상 여부에 해당하는가에 대해 조사하였으며 더불어 질병의 심각도와 신약의 작용 기전에 대해서 검토하였다. 질병 치료에 있어서 획기적인 개선을 이루었거나, 기존에 적당한 치료 방법이 없었고 새로 개발된 의약품은 우선 심사 대상으로 지정되며, 이 경우 FDA의 1차 심사 승인을 또한 높게 나타났다. 2002-2007회계년도의 신청서를 분석한 결과, 그 중에서 45%가 우선 심사 대상이었다. 우선 심사 대상으로 지정된 신청서는 FDA의 1차 심사 승인 비율이 68%였고, 이는 통상 심사 대상으로 지정된 경우의 36%보다 훨씬 높은 비율이었다.

2. 에서는 GRMPs의 준수 여부가 FDA의 1차 심사 승인에 미치는 영향을 분석한다. GRMPs를 잘 준수한 신청서는 FDA의 1차 심사 승인 비율이 높게 나타났다. 2005년 GRMPs가 첫 시행된 이 G제출된 신청서를 분석한 결과, 그 중 GRMPs의 기준을 준수한 80%의 의약품 승인 신청서는 FDA의 1차 심사 승인 비율이 71%였으며, 나머지 20%의 경우는 FDA의 1차 심사 과정 승인 비율이 50%로 나타났다. 즉, GRMPs의 일련이 활동들이 FDA의 1차 심사 승인 비율에 영향을 미

쳤다. 그러므로, GRMPs에 관련되는 활동과 시기 등을 종합심사 검토해 본 결과, GRMPs에 관련된 특정한 단일 요소가 FDA의 1차 심사 승인 비율에 결정적으로 영향을 미치는 것은 아니었다.

3. 예서는 FDA와 의뢰자간의 EOP2와 Pre-NDA/BLA회의와 같은 사전상담을 통하여 의약품 신청 승인에 장애가 되는 주요 문제점들을 사전에 해결하는 것이 FDA의 1차 심사 승인에 있어 매우 중요하다는 것을 나타낸다. FDA의 1차 심사 승인을 받지 못한 많은 신청서의 경우, 신청서 제출전 FDA가 초기에 발견한 문제점들이 의뢰자에 의해 적절하게 다루어지지 않았거나 1차 심사 과정 기간 동안 해결되지 못하였다. 신청서 제출 이전이나 심사 과정 중 FDA에 의해 확인되고 문서화된 중대한 결함을 지닌 신청서들은 그렇지 않은 신청서들에 비해 1차 심사에서 승인받지 못하는 비율이 훨씬 더 높았다. 그러나, 신청서 제출 이전에 중대한 결함이 발견되는 경우와 심사 과정에서 중대한 결함이 발견되는 경우를 비교해 볼 때, 전자의 1차 심사 승인 비율이 40%로, 후자의 19%에 비해 높게 나타났다. 신청서 제출 이전이나 신청서 제출 이후 심사 과정에서도 중대한 결함이 발견되지 않은 의약품은 1차 심사 승인 비율이 92%로 굉장히 높게 나타났다. FDA의 1차 심사에서 승인되지 못하고, 추가 심사 과정을 거친 신청서의 대부분은 신약의 유효성이나 안전성, 그리고 의약품 제조 공정상에서 문제점이 발견되었다.

4. 예서는 제약업체와 같은 의뢰자의 규모가 FDA의 1차 심사 승인을 받는 데 영향을 미치는 요소가 되는지 여부를 검토한다. 그 결과 의뢰자의 규모가 FDA의 1차 심사에 있어서 영향을 미치는 것으로 나타났다. 대규모 의뢰자의 1차 심사 승인율은 58%이며, 중소 규모의 경우는 41%로 나타났다. 중소 규모의 의뢰자와 비교해 볼 때, 대규모 의뢰자는 이전에 FDA로부터 의약품 승인을 받은 경험이 많다. 이것 또한 1차 심사에서 승인을 받는 데 있어 영향을 미치는 요소이다. 이

런 경험을 바탕으로 대규모 의뢰자는 사전상담제도를 통하여 FDA와 사전 커뮤니케이션하는 기회를 종종 활용한다. 결국, 이런 기회를 잘 활용하여 대규모 의뢰자들은 의약품 승인을 받는 데 부적합한 제품의 근거와 문제점을 사전에 파악하여 조치할 수 있게 된다. 또한 대규모 의뢰자들은 하자가 발견되는 범위가 중소기업에 비해 상대적으로 적었으며, 하자가 있는 신청서는 FDA와의 사전 경험을 철저히 잘 활용하여 시기적절하게 문제점을 해결하였다. 그런데, FDA의 1차 심사에서 승인을 받지 못하고 추가 심사 과정에 해당된 신청서를 조사해 본 결과, 중소 규모 의뢰자는 광범위한 범위에서 하자가 발견되었다. Booz Allen은 상대적으로 경험이 부족한 중소 규모 의뢰자는 심사절차를 명확히 설명하는 FDA 주도의 추가적 노력과 제품 개발에 관한 지침으로부터 도움을 받을 수 있을 것이라고 추론한다.

5. 예서는 FDA의 특징이 1차 심사에 미치는 영향을 고찰한다. 특히, 분기별 FDA의 업무부담율과 1차 심사 승인율과의 관계의 경우 특히 4/4 분기에 많은 NDA와 BLA가 FDA에 접수되었다. 이 시기에 연간 총 제출건수의 44%가 접수되었다. 이는 분기별 평균 19%보다 훨씬 높은 수치이다. 이때 접수된 신청서의 1차 심사 승인 비율은 가장 낮게 나타났다. 그러나 심사지정(우선 심사 대상 또는 통상 심사 대상), 의뢰자의 규모, FDA와의 이전 경험 여부 등과 같은 기타 요소들이 4/4 분기와 다른 분기들에 제출된 신청서들의 양에 있어 중대한 차이점으로 작용하였는지에 관해서는 아무런 시사점을 제시해 주지 못하였다.

IV. 예서는 Booz Allen의 평가에 따른 FDA의 1차 심사에 대한 개선 방안을 간략히 고찰한다. 신청서 제출전에는 사전상담제도를 활용할 것을, 신청서 심사 기간 동안에는 신청서 검토와 관련된 제반 커뮤니케이션 행위에 대한 프로토콜에 FDA와 의뢰자가 합의하고 GRMPs를 준수할 것을, 신청서 제출전부터 심사완료까지 전 기간에 걸쳐서는 사전상담제도의 활용뿐만 아니라 FDA가 정보 저장고나 데이터 베이스를

구축하여 의뢰자에게 신청과 관련한 정보를 제공해 줄 수 있을 것을 권고한다.

V. 에서는 PDUFA III의 입법목적을 달성하기 위한 FDA의 노력이 우리에게 제공하는 시사점을 간략히 기술한다.

[부록 1]에서는 FDA의 신약승인절차를 간략히 기술한다. [부록 2]에서는 우리 신약승인절차를 간략히 기술한다.

※

키워드 : 신약, 수익자부담금, 식품의약품청, 신약신청자부담금법, 사전상담제도, 시판후 조사약속, FDA의 1차 심사, 심사 관리원칙및기준

Abstract

This study examined and analyzed Booz/Allen/Hamilton Inc.'s 『Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Final Report』 that completed technical evaluation on FDA's first-cycle review of NDAs and BLAs to achieve the goals of PDUFA III. The legislative evaluation of PDUFA III is accomplished through this study. Therefore, this study can provide helpful reference materials in establishing models that can enhance competences of our government and the agencies in performing the efficient legislation and legislation impact assessment through examining and analyzing how FDA achieves the goals of enabling act-PDUFA III-. Actually, PDUFA III has a sunset provision that lasts for 5 years. After that, the Act must be determined whether it should be continued or not. The determination is based on the FDA's activities in the review of the applications, especially the first-cycle review activities.

Booz Allen's final report assessed the factors(product and disease characteristics, Good Review Management Principles and Practices compliance, communications between FDA and sponsors on the issues, sponsor characteristics, and FDA characteristics) that contribute to and detract from FDA's ability to make an approval decision during the first-cycle review. FDA reached the efficient improvement of the review processes on drug approval based on this evaluation that is the goal of PDUFA III. This lead the enactment of PDUFA IV by giving positive impact to the evaluation of PDUFA III.

Booz Allen conducted a two-part study of first-cycle review initiatives: a Retrospective Analysis and a Prospective Analysis. The studies focused on the first-cycle review processes that are conducted on NDAs and BLAs.

The overall study cohort included 185 NDAs and BLAs that were received during fiscal years 2002-2007 and reached first action by September 30, 2007. The first-cycle approval rate for the 185 applications was 50%. The FY 2002-FY 2007 cohort was comprised of 74% NDAs and 26% BLAs. The NDAs had a 43% first-cycle approval rate, while the BLAs rate was higher for both CDER(86%) and CBER(66%).

Booz Allen developed recommendations to improve FDA's first-cycle review process more efficiently based on the results of the overall study cohort and informations from interviews between FDA and sponsors. In general, the recommendations can be classified as either those that are designed to improve the quality of the submission or those designed to improve the quality of the review process.

This report consists of 5 chapters. I mention the purpose and method of this study as an introduction in chapter I. In chapter II, I describe the study overview of Booz Allen's final report. After that, I describe and explore the five factors that contribute to and detract from FDA's ability to make an approval decision during the first-cycle review in chapter III. On top of that, I examine recommendations on the way to improve FDA's first-cycle review based on Booz Allen's commendation in chapter IV. In the end at chapter V, I describe the efforts of FDA to achieve the goals of PDUFA III and suggest some helpful comments for our government and the agencies to enhance abilities in implementing legislation and legislation impact assessment. In addition, I described the FDA's new drug approval process and our new drug approval process in the appendices.

※

목 차

국문요약	3
Abstract	9
용어정리	15
. 서 론	19
1. 연구목적 및 대상	19
2. 연구의 필요성	20
I	
. Booz Allen의 신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 수행에 관한 평가	23
1. Booz Allen의 평가개요	23
2. Booz Allen의 평가목적과 범위	25
3. Booz Allen의 연구 구호트	29
4. Booz Allen의 연구 방법	31
(1) 1단계 : 추가 심사 과정을 거치게 하는 잠재적인 요인	32
(2) 2단계 : 데이터 수집	33
(3) 3단계 : 데이터 분석과 가설 검증	35
(4) 4단계 : 결과 개발 및 권고 사항 확인	35
. 신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 승인	37
1. 의약품과 질병의 특징에 따른 FDA의 1차 심사 승인	38

(1) 생명이 위독한 상태와 신약의 작용기전	41
(2) 신속한 심사와 관련한 다양한 프로그램	43
(3) 기타의 의약품/질병에 대한 특징	47
(4) 소 결	47
2. GRMPs의 준수에 따른 FDA의 1차 심사 승인	48
(1) GRMPs의 내용	48
(2) GRMPs의 단계와 활동	48
(3) GRMPs 준수와 FDA의 1차 심사 승인율과의 관계	51
(4) 소 결	54
3. 쟁점에 대한 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션에 따른 FDA의 1차 심사 승인	54
(1) 신청서 제출 전 회의	57
(2) 74-Day Letter	61
(3) FDA-의뢰자간의 일반적인 커뮤니케이션	66
(4) 추가 자료 제출	68
(5) 자문위원회 회의	70
(6) 쟁점 확인	72
(7) 의뢰자의 시판후 조사 약속(Postmarketing Study Commitments, PMCs)	77
(8) 소 결	81
4. 의뢰자의 경험 및 규모에 따른 FDA의 1차 심사 승인	82
(1) 의뢰자의 경험	83
(2) 의뢰자의 규모	86
(3) 소 결	91
5. FDA의 담당 부서 및 업무 부담 등에 따른 1차 심사 승인	91

(1) 담당 부서별 승인율	92
(2) FDA의 업무 부담	94
(3) 담당 부서 스태프의 교체	95
(4) 제조 시설에 대한 조사 과정	97
(5) 소 결	99

. Booz Allen의 평가에 따른 FDA의 1차 심사 에 대한 개선 방안	101
1. 신청서 제출전	103
2. 신청서 심사 기간 동안	104
3. 전 기간에 걸쳐	105
. 맺는말	109

참 고 문 헌	113
---------------	-----

부 록	V
[부록 1] FDA의 신약승인절차	117
[부록 2] 우리의 신약승인절차	123

【 】

용어 정리

Action Date : 심사결과통지일

Action Letter : 심사결과통지서. 승인, 조건부 승인, 불승인으로 구분.

BLA(Biological Licensing Application) : 생물약품허가신청

CBER(Center for Biologics Evaluation and Research) : 생물약품평가 연구센터

CDER(Center for Drug Evaluation and Research) : 의약품평가연구센터

CFR(Code of Federal Regulations) : 연방법규명령집

cGMP(Current Good Manufacturing Practice) : (현행) 우수제조시설관리기준

Clinical Hold : 임상보류

CMC(Chemistry, Manufacturing and Control) : 신약의 특성분석, 제조 및 품질관리

CRM(Customer Relationship Management) : 소비자관계관리

DR(Discipline Review) : 분야별 심사

EOP2(End of Phase 2) : 2상 임상시험의 종료

FDA(Food and Drug Administration) : 식품의약품청

FDCA(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) : 연방 식품, 의약품 및 화장품 법

Filing Review : 신약신청서 등록 심사

FTDDP(Fast Track Drug Development Programs) : 신속 의약품 개발 프로그램

Generic drug : 제네릭 의약품

GRMPs(Good Review Management Principles and Practices) : 심사관리 원칙및기준

IND(Investigational New Drug) : 임상시험용의약품

INDA(investigational new drug application) : 임상시험 실시 신청(서)

MaPP(Manual of Policies and Procedures) : 신약 관련 정책과 절차에 대한 지침(서)

Mechanism of Action: 작용기전

NDA(New Drug Application) : 신약승인신청(서)

NME(New molecular entities) : 신물질신약

OAP(Office of Antimicrobial Products) : 항균제 담당국

OCTGT(Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies) : 세포, 조직 및 유전자 치료국

ODE(Office of Drug Evaluation) : 의약품 평가국

ODDP(Office of Oncology Drug Products) : 항암제 담당국

Orphan Drugs : 희귀질병치료제

OVRR (Office of Vaccines Research and Review) : 백신연구 및 심사국

PDUFA(Prescription Drug User Fee Act) : 신약신청자부담금법
 PMCs(Postmarketing Study Commitments) : 시판후 조사 약속
 PMS(Postmarketing Study) : 시판후 조사
 PRDP(Priority review designation program) : 우선 심사 지정 프로그램
 Pre-NDA/BLA Meeting : 사전상담(제도)
 RPM(Regulatory Project Manager) : 규제 프로젝트 매니저
 SPA(Special Protocol Assessment) : 특정시험계획평가
 Sponsor : 의뢰자(제약회사/바이오테크놀로지기업)
 SUPAC(Scale-Up and Postapproval Changes) : 시판승인 후 제조과정 등 변경

서론

I

1.

미국은 『신약신청자 부담금법』(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)에 따라 신약승인을 신청하는 제약회사에게 수익자부담원칙에 따라 심사수수료를 부담하도록 하여 식품의약품청(FDA)으로 하여금 신속하게 신약심사를 할 수 있도록 규정하고 있다. 의회는 안전하고 유효한 신약을 신속하게 승인하는 것이 환자들의 질병 치료 및 예방이라고 하는 공중보건의 향상에 핵심이라는 점과 신약심사를 책임지고 있는 FDA의 자원을 확충하기 위한 추가 재원의 확보가 공중보건의 향상에 필수적이라는 점을 인식하여 신약의 신속한 심사를 위한 비용을 신약신청자로부터 징수할 수 있는 동법을 제정하였다. 동법은 신약신청자 부담금의 징수주체, 수수료의 종류, 년도별 수수료 징수 총액, 수수료 면제 내지 삭감 등을 주요 내용으로 하며, 이러한 내용에 대하여 『연방 식품, 의약품 및 화장품법』(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)을 개정한다. 동법은 1992년부터 5년 한시법으로 제정되어 시행되고 있으며, 현재 PDUFA IV(2007-2011년)가 시행되고 있다. 5년 한시법으로 한 이유는 동법의 목표를 달성하는데 있어서 징수한 부담금을 약속한대로 FDA가 사용하여 신약승인기간을 단축하였다는 FDA의 실행이 향후 갱신을 평가함에 있어서 결정적인 것이 될 것으로 이해했기 때문이다. 동법은 FDA에게 신약심사를 위해 검토되는 품목마다 제약회사로부터 가변적이고 인플레이션 연동 지수에 따른 수익자부담금을 징수할 수 있는 권한을 부여하고, FDA로 하여금 상당한 수의 신규 심사요원들을 고용 훈련시키는 데에 그 부담금의 대부분을 사용할 것을 요구한다. 이에 따라, 신약승인신청과 이 신청에 대한 최초의 FDA의 조치(이를 ‘1차 심사’(first-cycle review)라 함) 사이에서 발

I

생하는 심사절차를 FDA로 하여금 향상시켜 신속한 신약승인을 하도록 하는 것이 동법의 입법목적이라 하겠다.1)

본 연구는 PDUFA 입법 가운데 PDUFA III의 입법 목적을 달성하기 위한 FDA의 조치인 '1차 심사'에 대한 기술적 분석 평가를 행한 Booz/Allen/Hamilton 컨설팅회사(이하 'Booz Allen'이라 함)의 용역 보고서인 『FDA의 1차 심사 수행에 관한 독자적 평가-최종 보고서』(Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Final Report)를 검토 분석한 것이다.2) 이를 통해 PDUFA에 대한 입법평가를 수행한다. 즉, 행정기관인 FDA의 집행작용을 분석 평가하여 실제로 행정기관이 수권법의 입법 목적을 어떻게 달성하고 있는가를 고찰하여 (그럼으로써 한시법인 PDUFA에 대한 입법평가가 이루어져 기한 만료에 따라 동법의 효력을 상실시킬 것인가 아니면 계속 효력을 가지도록 할 것인가를 결정할 수 있음) 향후 우리 행정기관과 정부의 효율적 입법 및 입법평가를 위한 모델을 정립하는데 그 목적을 둔다.

2.

우리 현실에 적합한 입법평가모형을 개발하기 위하여는 규제영역별(안전, 건강 및 환경 분야) 규제영향분석을 통한 선진 외국의 입법평가 사례를 분석할 필요성이 절실하다. 미국의 경우 규제영향분석을 규제영역별로 행하는 대표적 연구의 필요성, 특히 안전 및 건강 분야는 환경 분야와 더불어 규제영향분석이 상세히 행해지고 있는 분야 가운데 하나이다. 따라서 2007년의 “미국의 주간대기청정규칙의 제

정에 대한 입법평가 사례분석”, 2008년의 “미국 연방자동차안전기준 202 승객용 차량을 위한 머리지지대 제정에 대한 입법평가 사례분석”에 이어 안전 및 건강 분야와 관련되는 의약품에 대한 규제영향분석 사례를 검토 분석할 필요성이 대두되었다. 특히, 신약(New Drug)의 경우 그 승인가간이 너무 오래 소요되어 환자가 적절한 의약품을 제공받지 못하는 경우가 많은 것이 현실이라 하겠다.

따라서, 신약승인가간 단축을 통한 신약시판의 시기를 획기적으로 앞당겨 환자 치료에 최선을 다 할 수 있는 입법에 관한 검토가 필요하다. 미국의 경우 이미 1992년부터 PDUFA를 제정하여 신약신청자에게 부담금을 부과하여 신약승인가간을 대폭 단축하려는 노력을 하고 있다. 즉, 동법은 FDA로 하여금 신약 개발 회사 및 바이오테크놀로지 회사로부터 신약신청 비용을 징수하여 신약심사를 신속히 하는 데 사용할 수 있는 권한을 부여하였다. 이법을 통하여 징수한 수수료(User Fee)는 FDA의 신약승인가간을 단축하고 FDA의 신약심사과정을 효율적으로 개선하는 데 사용된다. 우리도 신약허가 수수료를 기존의 고시인 『의약품등의 허가등에 관한 수수료 규정』으로 대폭 인상하였다. 이처럼 부담금을 현실화한 것은 i) 심사수수료가 지나치게 낮게 책정되어 있어 신약신청인의 허가 신청이 남용되는 것을 방지하고, ii) 한정된 예산에서 부족한 심사인력으로 허가심사 업무가 비효율적으로 수행되고 있어 심사처리 기간이 지연되고 있으므로 수수료 현실화를 통한 수입의 일부를 심사인력 확충에 사용하여 서비스 개선을 기대하고, iii) 현실화된 수수료는 실제 심사처리 비용을 기준으로 분석된 것이므로 수익자부담원칙도 충족시킬 수 있다.3)

그러나, 신약승인을 신청하는 제약회사에 대해 부과하는 수수료는 신약승인 신청에 있어서 본질적 사항에 해당하므로 법률유보원칙에 따

1) 21 U.S.C. §379g NOTE (3)(the fees authorized by this title will be dedicated toward expediting the review of human drug applications...).

2) 필요한 경우 연구자가 임의로 각주를 달아 독자들의 이해의 편의를 도모하였음을 밝힌다. 이하 본 보고서의 내용은 『FDA의 1차 심사 수행에 관한 독자적 평가-최종 보고서』(Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Final Report)에 관한 것이다.

3) 김수도/박실비아, 의약산업 선진화를 위한 허가심사제도 혁신, 식품의약품안전청, 2007년, 106면 참조.

라 고시나 훈령이 아니라 법률로 신약허가 수수료를 명확히 규정하여야 할 것이다. 이럴 경우 미국의 PDUFA에 관한 입법평가를 고찰하는 것이 향후 우리의 약사법에 명확하게 신약허가 수수료를 규정할 것인가에 대한 평가의 근거자료로 삼을 수 있을 것으로 판단된다.

Booz Allen의 신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 수행에 관한 평가

1. Booz Allen

FDA는 Booz Allen과 계약을 체결하여 신청서 심사절차에 관한 독립적 평가프로그램을 수행하였다. Booz Allen은 PDUFA 가운데 PDUFA III을 그 평가 대상으로 하였다. PDUFA는 1992년부터 5년 한시법으로 제정되어 시행되고 있으며, 현재 PDUFA IV(2007-2011년)가 시행되고 있다.

2002년부터 시행된 PDUFA III의 입법목표⁴⁾에 따라, FDA는 신약승인신청(New Drug Application; 이하 'NDA'라 함)과 생물학적약품허가신청(Biological Licensing Application; 이하 'BLA'라 함)의 심사 과정의 유효성과 효율성을 향상시키기 위한 구체적인 실행 목표를 달성하는데 동의하였다. 이 목표는 FDA의 1차 심사에서 발생하는 심사과정상의 활동능력을 향상시키는데 중점을 두고 있다. 이 목표는 또한 FDA가 신청서 심사절차 개선 지침과 『심사관리원칙 및 기준』(Good Re-

4) PDUFA III의 목표는 산업계 대상 양질의 위험 평가, 위험관리, 약물감시(pharmacovigilance)에 대한 가이드스 개발, 평가를 돕고 심사 관리 과정을 향상시키는 외부 전문가 자문에 대한 자원 마련, 모든 PDUFA 정보기술의 책임과 책임의 중앙화, 의약품 허가 검토과정의 효율성 향상과 FDA와 의뢰자간의 의사소통을 원활히 하기 등이다. 이에 대한 자세한 내용은 <http://www.fda.gov/oc/pdufa/PDUFAIIIGoals.html> 참조. 그리고 PDUFA IV의 주요 목표는 사전심사 기능을 강화, 현대적인 시판 후 의약품안전시스템을 구축, 의약품의 생산부터 사용 단계까지의 관리를 위한 재정기반확보 등이다. 이에 대한 자세한 내용은 <http://www.fda.gov/oc/pdufa4/PDUFA4goals.html> 참조. 그밖에 PDUFA 1의 목표는 ① 우선품목의 NDA, BLA, 효과추가 신청시 90%를 6개월 내에 검토 집행, 비우선품목의 ND ② BLA, 효과추가 신청시 90%를 12개월 내에 검토 집행, 허가 재신청 및 제조추가 신청시 90%를 6개월 내에 검토 집행 등이다. ③ PDUFA의 목표는 신약 및 생물학적 제제 표준 허가신청 및 효과 추가 검토를 10개월 내에 90%를 검토 집행, FDA 승인 전에 필요한 화학 및 제조 관리 변경신청을 4개월 내에 검토 집행, 1군 재제출(라벨링 변화 등 상대적으로 중요하지 않은 결함)을 2개월 내에 검토 집행, 의약품 개발 초기 ④ 의뢰자와 FDA의 상호작용을 향상시킴(=의뢰자와 FDA간의 사전상담제도 실시) 등이다. 김수도/박실비아, 앞의 주 2), 164면 참조. ⑤

II

view Management Principles and Practices; 이하 ‘GRMPs’라 함)의 영

5) FDA에서는 FDA와 신약 개발 및 승인 신청자 사이의 의견교환과 상호협력에 강 조해 왔으며 승인업무 개선을 위해 GRMPs를 제정 시행하고 있다. GRMPs는 FDA의 심사 및 신청과정이 일관되고 효율적인 방식으로 진행되는 것을 목표로 하고 있으며, 신청자와 심사자가 GRMPs를 일관되게 적용할 경우 1차 심사과정의 효율성과 효과를 향상시키고 승인에 필요한 심사기간을 줄여 환자가 신약에 시기적 절하게 접근할 수 있을 것으로 기대하고 있다. GRMPs의 근거가 되는 기본적인 의 으로 질(quality), 효율성(efficiency), 명료성(clarity), 투명성(transparency), 일관성(consistency) 등이 제시되고 있으며, 특히 명료성을 달성하기 위해서는 FDA 부서간, 신청자, 외부 그룹과의 커뮤니케이션이 필요하다고 밝히고 있다. GRMPs의 기본원칙 을 표로 정리하면 다음과 같다:

[GRMPs의 기본원칙]

질	FDA는 심사, 심사과정, 관리, 결과에 있어서 최상위 수준의 질을 추구함
효율성	효율성이 심사과정의 중요한 부분이나 효율성이 질 저하로 이어지면 안됨
명료성	FDA의 심사결과, 기대, 결정 근거의 명료성이 심사의 효율성을 지지하며 정 확한 심사 및 효과적인 커뮤니케이션을 요구함. 심사과정 중에 일어나는 CDER 와 CBER 내의 신청자 또는 자문위원회와 같은 외부 그룹과의 커뮤니케이션 이 이러한 명료성의 목적을 달성하게 함.
투명성	심사진과 신청자가 심사가 진행되는 정도에 대해 정보를 제공받는 것을 말하 며 심사진과 신청자 모두 이를 통해 다음 단계를 예상 계획하고 잠재적인 문제 에 대응할 수 있음
일관성	심사 부서간, CDER와 CBER사이의 일관된 과정은 심사관리의 중요한 목적임. 심사진의 GRMPs의 일관된 적용과 지원자의 GRMPs의 지지가 심사과정관리에 서 중요함.

또한 GRMPs 운영원칙에서도 FDA 심사와 신청자 사이의 외부 그룹을 강조하고 있다. 특히 NDA/BLA 제출전 제품개발과정 중 FDA와 신청자 사이의 효과적인 상호작용이 신약이 1차 심사에서 승인받는 것을 최대화하는데 매우 중요하다. 그 이 유는 첫째, FDA 심사자들이 신약 개발과정 중 가치있는 과학적 자문을 신청자에게 제공하여 더 효율적이고 건실한 개발 프로그램을 만들 수 있 효과적 둘째, FDA 심 사자들이 관련 법령의 요구사항을 해석 제공함으로써 신청자가 효과성, 안전성, 질에 관한 적절한 근거를 규정하는 데 도움을 주기 때문이다. GRMPs의 운영원칙 을 표로 정리하면 다음과 같다:

[GRMPs 운영원칙]

양질의 심사관리의 기초는 제품개발과정 중에 만들어짐. 신청자는 심사과정의 효율성을 최대화하고 1회 이상의 심사주기를 거칠 필요성을 줄이기 위해 완전한 시판허가신청을 제출할 의무가 있음. 효과적이고 효율적인 심사과정관리는 일차적으로 FDA의 책임임. 신청자의 능동적인 참여가 심사과정기간에 중요함. 최상으로 심사하기 위해서는 FDA 스텝의 내부심사도 시간계획의 준수가 중요함. 우수평가관리를 위해서는 전체 심사팀의 목적화된 참여가 있어야 함
--

향을 평가하기 위한 독립적인 전문 인력을 보유함으로써 달성될 수도 있다. 이에 따라, 1차 심사 기간 동안 신청서를 승인하는 FDA의 능력 에 영향을 미치는 요소들(예: 의약품과 질병의 특징, GRMPs, 쟁점에 대한 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션, 의뢰자의 특징, FDA의 특징 등) 을 파악하고 검토하는 것을 본 연구의 목적으로 한다.

효율적이고 잘 관리된 신청서 심사절차는 신청서를 제출하는 의뢰자(sponsor)로 하여금 1차 심사 기간 내에 모든 이슈들(예: 추가적 분석을 할 것인가 여부에 관한 설명 또는 추가적 분석, 라벨링과 시판 후 조사수행에 관한 협상 등)을 해결하도록 허용한다. 그럼으로써 심 사주체인 FDA, 의뢰자인 제약업체, 그리고 소비자인 일반공중의 편익 을 고양하게 된다. 신청서에 대한 효율적인 심사는 FDA로 하여금 안전하고 효과적인 신약이 공중에게 적시에 이용가능하다는 것을 보장 하는 자신의 공중보건임무를 충족하도록 하고 자원의 효율적 사용을 또한 허용하기도 한다. 그리고 안전하고 효과적인 신약에 대한 적시 의 접근과 1차 심사에서 승인을 받음으로써 공공의 편익이 보장되는 동시에 의뢰자 또한 신약을 훨씬 더 빨리 시판할 수 있도록 하여 수 익을 보장하도록 하기도 한다. 그러나 모든 신약이 1차 심사 과정에 서 승인되는 것은 아니다. 만약 FDA가 1차 심사 과정에서 신청서의 실질적 흠결을 발견하거나 의뢰자가 적시에 FDA의 정보요청에 응답 하지 못하면, 그때에는 추가적 심사절차들이 신청서에 있는 모든 흠 결을 다루기 위해 필요할 수도 있다.

2. Booz Allen

Booz Allen의 평가의 목적은 i) PDUFA III이 시행된 5년 동안 1차 심사 과정과 그 실행을 고양하기 위한 두 개의 제안서(initiatives)를

박실비아, 의약품 사전상담제도 운영방안연구, 한국보건사회연구원, 2007. 11. 30. 24-26면 참조.

II

FDA가 어떻게 실행하였고 그 실행의 영향력에 대해 결정하고, ii) FDA의 1차 심사 승인에 영향을 미치는 요소들을 파악하고 검토하는 것이다. i)과 관련하여 GRMPs와 74-Day Letter가 검토된다. GRMPs는 CDER(의약품평가연구센터)와 CBER(생물의약품평가연구센터)의 합동지침(joint guidance)인바, GRMPs는 특히 1차 심사 기간 동안 NDAs, BLAs, 그리고 효율성 보완 자료에 관한 심사를 위한 잘 관리된 절차를 기술한다. GRMPs의 목적들 가운데 하나는 승인기준을 변경하지 않고서 1차 심사 승인율을 향상시키는 것이다. 1차 심사가 아닌 추가 심사에서 승인을 받을 수 있는 신약이 1차 심사에서 승인된다면 FDA, 제약업체, 그리고 사회 모두에게 최상의 이익이 된다고 FDA는 믿는다.

74-Day Letter는 신청서를 등록하여 심사를 할 것인지 여부를 결정하는 등록심사과정(filing review process)⁶⁾에서 발견한 중요한 하자에 대해서 신청서를 접수한(receive) 후 74일 이내에 FDA가 신청자(=의뢰자)에게 통보하는 문서를 말한다. FDA는 이 기간 동안 확인된 NDA와 BLA의 잠재적 문제점을 신청인에게 조기 통보하는 것에 동의한다. 왜냐하면, 1차 심사 기간 동안 신약승인을 받기 위해 해결해야 할 문제점들을 적시에 해소할 수 있도록 신청인들에게 도움을 줄 수 있기 때문이다. 다만, 신청서의 과학적 내용은 이 연구 범위를 벗어나기 때문에 검토 대상에서 제외된다.

Booz Allen은 1차 심사를 위하여 전향적 분석 방법과 후향적 분석 방법을 사용하였다. Booz Allen은 NDA와 BLA에 대한 1차 심사과정에 초점을 맞추었다. 2006년 1월에 발간된 후향적 분석은 2002-2004회계년도(2001.10.1 - 2004.9.30) 동안 NDA 신청에 대한 1차 심사 승인 요

6) 이 절차는 1차 심사서에서 가장 중요한 첫 번째 단계이다. NDA의 내용상 흠결을 가능한 초기에 신청자에게 통보하여 FDA와 신청자간의 직접적 커뮤니케이션을 편지, 팩스, 보안 이메일, 기타 신속한 수단을 통하여 60일 간의 등록여부 결정이 있은 후 14일 이내에 하고자 하는 절차이다. Mark Mathieu, New Drug Development: A Regulatory Overview 208 (Parexel, Revised Seventh Edition, 2005).

소들에 관한 잠정적 분석을 나타냈다.⁷⁾ 전향적 분석은 남아있는 PDUFA III의 시행기간을 분석하였다. 두 가지 분석 방법의 구체적인 목적은 아래의 Exhibit 1과 같다.:

Exhibit 1. 후향적 분석과 전향적 분석의 목적

연구 방법	목적
<p style="text-align: center;">후향적 분석</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2002-2004회계년도 동안 제출된 NDAs와 BLAs에 대한 완료된 신청서 심사를 위한 Action Package⁸⁾에 관한 후향적 심사를 수행하고 심사과정의 단계별로 신청서를 구분. 2. Action Package(예: 분야별 심사(discipline reviews)⁹⁾, 요약문서(summary memoranda), 의사록, 조치문서(action letters), 자문위원회 회의기록 등)와 신청서의 흠결사항에 대해 신청인이 응답하도록 하는 FDA의 요청을 다루는 재제출 서류를 포함하는 신청과 관련된 FDA 심사활동을 위해 이용가능한 서류를 심사. 3. 추가임상자료, 설명, 재분석, 그리고 Action Letter¹⁰⁾ 이전에 행해진 기타 유사하고 관련된 요청에 대한 FDA의 요청을 문서화. 4. 주어진 심사단계에서 승인되지 못한 각 신청서에 대해 FDA에 의해 언급된 흠결사항을 포함하여 다단계 심사를 위한 이유를 파악. 가능한 경우, 각 흠결이 최초로 지적된 시기와 그것이 의뢰인에게 고지된 시기를 결정. 5. 신청인이 고지된 시기와는 상관없이 1차 심사 기간 동안 치유되지 않은 중대한 흠결을 지닌 사례들을 확인. 가능한 범위 내에서, 훨씬 더 빨리 고지되었다면 치유되었을 action letter에 기재된 흠결사항들을 확인.

7) Booz Allen Hamilton Inc., Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance : Retrospective Analysis Final Report, Jan, 2006 <http://www.fda.gov/ope/pdufa/pdufa1stcycle/default.html>.

II

연구 방법	목적
전향적 분석	<ol style="list-style-type: none"> 1. 후향적 분석 결과를 전향적 분석을 위한 자료로 활용. 2. 2005-2007회계년도까지 PDUFA III에서 제출되었던 NDAs와 BLAs 데이터를 활용하여 전향적 분석을 실시. NDAs와 BLAs는 심사 과정 중에 있거나 혹은 심사가 완료된 직후의 것 모두를 포함. 3. 1차 심사 승인과 다단계 심사과정을 야기한 이유를 조사하여 그 원인을 분석. 그리고 GRMPs가 신청서의 심사 과정에 미치는 영향에 대해서 분석. 4. PDUFA III 기간 중에 제출된 NDAs/BLAs에 대한 1차 심사 기간 동안에 이뤄진 FDA 활동과 결과 간에 관련성이 있는 지 여부를 결정. 5. 1차 심사 승인을 획득하고 다단계 심사를 예방하는데 있어서 핵심 고려사항에 관해 산업체와 FDA 심사자들로부터 피드백을 구함. 6. 업무 부담에 있어서의 변화, 심사자의 경험 수준, 훈련의 기회비용, 기타 책무를 포함하여 GRMPs를 집행하는 것을 심사하는 것에 대한 영향력에 관한 정보를 수집. 7. PDUFA III 기간 중에 제출된 NDAs/BLAs에 관한 1차 심사 과정에 대한 GRMPs를 집행하는 것의 영향력 결정. 쟁점을 제출하라는 고지, GRMPs의 이용, 그리고 GRMPs에 대한 교육을 포함하여 1차 심사제안서의 집행 전과 후의 실행이 평가될 것임.

- 8) 의약품 신청서 심사 과정에서 필요한 FDA의 중요한 문서들의 집합을 Action Package라 하며, 의뢰자가 신약 승인을 받기위해 제출하는 일련의 문서와 자료들의 집합을 Information package라 한다.
- 9) 신청서에 대한 임상, 화학, 약리학, 독성학 등과 같은 분야별 심사를 discipline review라 하며, 분야별 심사팀에 의해 발견된 가능한 결함에 대한 초기 생각을 신청자에게 전달하는데 사용되는 문서를 Discipline Review(DR) Letter라 한다. Mathieu, supra note 6, at 215.
- 10) NDA에 관한 FDA의 공식 결정을 통지하는 문서를 말한다. 이 문서는 PDUFA III 하에서 FDA의 심사 수행 목적을 충족시키기 위한 노력에 있어서 중요한 요소임을 나타낸다. 즉, FDA-엄격하게는 CDER-는 정해진 시간 내에 NDA에 대한 조치를 하여야 한다. 승인(approval), 조건부 승인(approvable), 불승인(not-approvable) 세 가지 종류가 있다. 조건부 승인은 신청서의 실질적 내용에는 결함이 없지만 라벨링에서 어떤 변경을 하는 것과 같이 구체적 조건이나 추가 자료가 제출되면 승인될 수 있다는 것을 의미한다. 불승인은 승인을 정당화하기에는 신청서가 불충분하다고 FDA

Booz Allen의 보고서는 1차 심사의 전 과정에 대한 종합적인 평가(전향적 분석과 후향적 분석) 내용을 반영하고 있다.

3. Booz Allen

11)

2002-2007회계년도까지 제출된 총 185개의 NDAs/BLAs와 2007년 9월 30일까지 행해진 FDA의 1차 조치(first action)에 대해서 검토하였다.¹²⁾ 185개의 신청서는 전향적 분석을 위한 코호트와 후향적 분석을 위한 코호트로 구분하였다.

- * 후향적 분석을 위한 코호트는 2002-2004회계년도까지 제출된 총 77개의 신청서로 구성되어 있다.
- * 전향적 분석을 위한 코호트는 2005-2007회계년도까지 제출된 85개의 신청서로 구성되어 있다. 이중 79개의 신청서는 2007년 9월 30일까지 1차 조치가 행해졌고, 2006-2007회계년도에 접수된 6개의 신청서는 1차 조치가 지연되어 2007년 9월 30일까지 이뤄지지 못했다. 2006-2007회계년도 동안의 41개의 신청서는 신청서 심사 과정을 하는 회의에 직접 참가의 방법과 FDA의 RPM(Regulatory Project Manager)¹³⁾에게 자료를 청구하는 방법으로 하였다. 또한

가 믿는 경우에 신청자에게 발송될 수 있다. FDA Action Letters에 대한 상세한 내용은, Mathieu, supra note 6, at 221-225 참조.

- 11) 코호트 연구는 질병이 발생되기 이전에 해당 질병을 일으킬 것으로 예상되는 특정 요인을 가진 자와 안가진 자를 선정한 후 일정 기간 동안 이들을 추적 관찰하면서 해당 질병의 발생율을 파악하고 폭로된 요인군 별로 해당 질병의 발생 정도를 비교하여 발병요인을 정량적으로 규명하는 것이다. 코호트 연구는 기술연구로서 특정 질병의 발생율을 산출하는 것과 분석연구로서 특정요인과 질병발생과의 관련성을 규명하는 것을 목적으로 한다. 또한, 코호트 연구는 설계 방법에 따라 전향적 코호트 연구와 후향적 코호트 연구로 분류한다. 전향적 코호트 연구는 장기간 추적 조사를 위해서 많은 수의 연구대상자가 필수적이다. 이와 같은 단점을 보완하기 위하여 이미 구축된 검체나 자료를 바탕으로 수행하는 것이 후향적 코호트 연구이다. 김영식, 코호트 연구의 설계, 가정의학회지 제26권 제4호 별책 2005.4, 468-469면.
- 12) 185건의 신청 가운데 6건은 2008년 1월까지도 1차 조치에 도달하지 못하였다.
- 13) 규정 준수를 확인하고 프로젝트를 하는데 필요한 활동 조정을 담당하는 CDER의

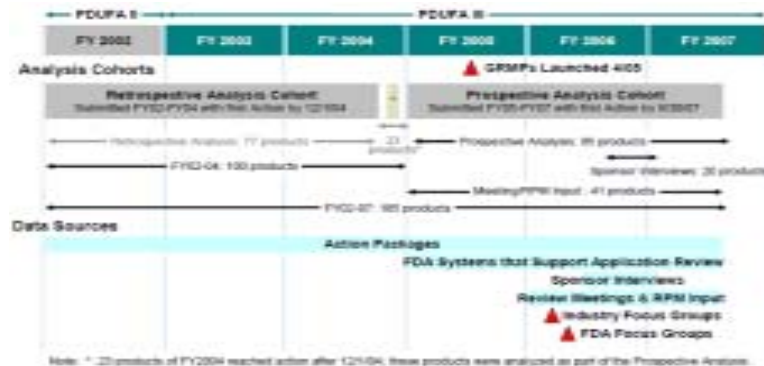
II

2006-2007회계년도 코호트 중 20개는 이미 승인/불승인 등의 조치가 이뤄진(post action) 것으로, 해당 제약업체와의 인터뷰를 통해서 정보를 수집하였다.

- * 전체적인 분석을 위하여 185개의 신청서를 모두 분석의 대상으로 하였다. 전체적인 분석에는 전향적 분석과 후향적 분석을 모두 포함하였다. 그리고 2004회계년도에 제출되었고 2004년 12월 1일 이후에 1차 조치가 이루어져, 후향 분석 데이터의 범주에서 제외된 23개의 제품을 포함시켰다.

후향적 분석방법을 위한 Booz Allen의 1차적인 정보원은 신청서의 심사 과정 및 결과에 대해서 FDA가 문서화 해놓은 자료 요약본인 Action Package였다. 전향적 분석방법을 위하여, Booz Allen은 위의 자료를 전향적 분석방법을 위한 데이터에 추가하여 분석하였다. 전향적 분석방법과 후향적 분석방법에 사용된 코호트와 데이터 소스에 대하여 시기별로 정리한 내용은 다음과 같다(Exhibit 2).

Exhibit 2. 코호트와 데이터 소스



심사관리국(Office of Review Management) 및 약학국(Office of Pharmaceutical Science)에 근무하는 규정 프로젝트 관리직원 또는 유사 업무를 하는 CBER 직원을 말한다.

연구 조사에 관한 접근 방법과 데이터 수집에 관한 더 자세한 내용은 다음의 연구방법 파트에서 논의한다.

4. Booz Allen

Booz Allen은 Exhibit 3에 나타난 바와 같이 후향적 분석과 전향적 분석방법 모두를 수행하기 위한 체계적 방법론을 채택하였다. 전향적 분석과 후향적 분석에 있어서 두드러진 차이점은 각각의 분석에 사용한 데이터 소스이다.

Exhibit 3. 데이터 수집과 분석 방법

1. 추가심사를 거치게 하는 잠재적 요인 확인	2. 자료 수집	3. 데이터 분석 및 가설 검증	4. 결과 및 권고
<ul style="list-style-type: none"> * 제품/질병 특징 * GRMPs 준수 여부 * 쟁점(issues)과 FDA-의뢰자 간의 커뮤니케이션 * 의뢰자의 특징 * FDA의 특징 	<p>FDA 문서와 시스템 활용</p> <ul style="list-style-type: none"> * Action Package 검토 * CDER/CBER 시스템 조사 <p>심사 과정 관찰</p> <ul style="list-style-type: none"> * 회의 참가/내부 커뮤니케이션 검토 * 승인/불승인 조치 이후(post-action)의 의뢰자 인터뷰 시행 <p>GRMPs와 신청서 심사실무진 지도 경험</p> <ul style="list-style-type: none"> * 의뢰자 실무진과의 만남 * FDA 실무진과의 만남 	<ul style="list-style-type: none"> * 평균, 빈도, 범위 등과 같은 기본적인 통계 방법을 활용한 정량적 분석 수행 * 추가적인 정성적 분석 수행 	<ul style="list-style-type: none"> * 신청서 제출에 대한 1차 심사 승인에 영향을 미치는 요소 파악 * 개선 부분에 대한 파악 및 권고

(밑줄친 부분은 전향적 분석에 사용된 자료이다.)

Exhibit 3에서 제시된 4단계의 연구 방법은 이하에서 상세히 논하고, 특히 분석의 대상이 된 구체적 요소들과 이러한 분석을 지원하는데

II

사용된 데이터 소스에 대해서 중점적으로 기술한다.

(1) 1단계 : 추가 심사 과정을 거치게 하는 잠재적인 요인

1단계에서는 1차 심사에서 통과된 신청서와 1차 심사에서 통과하지 못하고 추가 심사 과정을 거친 신청서의 잠재적 원인에 대해 가설을 설정하고, 가설 검증을 위한 적절한 지수(indicator and/or metrics)를 확인한다. Booz Allen은 FDA 심사 과정에 대한 Booz Allen의 기존 지식, FDA의 심사 과정에 대한 의뢰자의 인지 정도 그리고 기존에 행했던 FDA에 관한 컨설팅으로 인한 데이터를 기반으로 하여 가설을 설정하였다. 또한 이들 가설은 의뢰자와 FDA 사이에 이루어졌던 피드백은 물론이고, 연구 기간 동안 관찰되었던 일련의 행태와 추가적 분석을 고려하여 성립되었다. 신청서 자체의 질과 FDA의 업무 부담에 대한 가설도 고려하였으나, 이에 대해서 검증할 적절한 지수(indicator and/or metrics)가 존재하지 않았다. 아래 Exhibit 4와 같이 가설 설정에 관한 주요 요소 5가지를 범주화하였다.

Exhibit 4. 추가 심사 과정을 거치게 하는 요인 및 가설

요 인	주요 분석 영역	가설의 예시
제품/질병 특징	* 심사 지정 * 약의 작용 기전 * 생명을 위협하는 질병 * 라이센스 여부	* GRMPs 실행은 1차 심사 증가 비율을 증가시킬 것이며 검토 과정의 투명성에 기여할 것임.
GRMPs 준수 여부	* GRMPs의 영향	
쟁점(issues)과 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션	* '신청서의 질' * 쟁점/흠결 및 해결 * 시판후조사 * 커뮤니케이션의 효과/시기	* RPM의 교체는 1차 심사 승인 비율을 낮게 할 것임.

요 인	주요 분석 영역	가설의 예시
의뢰자 특징	* 회사 규모 / 종류 * 국적 * FDA와의 경험 * 치료 분야에서의 경험	* 경험 있는 회사에 의해서 개발된 신약은 추가 심사 과정을 거치는 비율이 낮을 것임.
FDA 특징	* '심사자/담당 부서 업무 부담' * '심사자 경험' * 담당 스태프의 변동 * 시설 조사	* 우선 심사 대상으로 지정된 신청서는 통상 심사 대상 신청서에 비해서 1차 심사 승인율이 높을 것임.

(데이터의 부족 혹은 적절한 평가 도구가 존재하지 않음으로 인하여, ‘안’의 내용에 관한 가설은 검증하지 않았음.)

(2) 2단계 : 데이터 수집

이번 연구를 하는 데 있어서, Booz Allen은 FDA 시스템, Action Package, FDA의 내부 회의, 의뢰자 인터뷰와 같은 다양한 데이터 소스를 활용하였다. 또한 FDA 주요 관계 부서와 회의를 하였고, 의뢰자들과 회의를 하였다. 자세한 데이터 소스는 아래 Exhibit 5에 제시되어 있다.

Exhibit 5. 데이터 소스

데이터 소스	데이터 소스 내용
FDA Action Package	전향적 분석과 후향적 분석을 위한 주요 데이터 소스는 FDA의 Action Package이다. Action Package는 FDA의 허가 관련 내부 기록, FDA와 의뢰자간의 대화 그리고 신청서 검토 관련 문서 등에 관한 것을 말한다.
신청서 심사를 지원하는	전향적 분석 기간 동안 NDA와 BLA의 신속한 심사를 지원하는 FDA 시스템이 심사 커뮤니케이션, 시한(timeline) 그리고 쟁점(issues) 등에 관한 정보의 보충자료로 사용되었다.

II

데이터 소스	데이터 소스 내용
시스템	
신청서 심사 회의의 관찰	FDA 문서와 시스템에 있는 이용가능한 데이터가 몇몇 가설을 검증하기에는 불충분하기 때문에, 전향적 분석 기간 동안 신청서 심사 과정 가운데 특정 측면을 관찰하여 추가 데이터를 수집하였다. Booz Allen의 관찰자들이 GRMPs에 구체화된 중요 규정을 포함하여 활동의 광범위한 스펙트럼을 나타내는 심사회 의(예: 중간 단계 회의, 승인전 안전성 회의, 라벨링 회의 등)에 참석하였다. 다수의 부서들이 관찰 회의에 참석하였다. 2006년 중반부터 41개 신청서 심사가 이 활동을 위해 관찰되어졌다.
심사팀의 투입(Input)	다른 소스들로부터는 이용할 수 없는 경우에, FDA RPM들과 기타 심사팀원들로부터의 투입이 신청서 심사행위, FDA-의뢰자 간의 상호작용(형식, 빈도, 시기), 확인된 쟁점들의 특징과 해당 의뢰자에 대한 통보시기와 관련하여 요청되었다.
의뢰자 인터뷰	Booz Allen은 FDA의 심사과정에 관한 데이터와 산업체의 전망을 수집하기 위하여 20건의 승인/불승인 조치 이후의 조치(post-action)에 관해 의뢰자와 인터뷰를 하였다. 승인/불승인 조치 이후의 조치(post-action)가 된 제품을 대상으로 한 이유는 이미 완료된 평가 활동에 대한 데이터를 확보하기 위함이며, 의뢰자 인터뷰가 제품 승인에 영향을 미치지 않도록 하기 위함이다.
산업체 실무진	Booz Allen은 산업체와 실무진 회의를 하루 온종일 2회 실시하였다. 여기에서 산업체들이 GRMPs를 인지하고 있는지의 여부와 추가심사(multi cycle review) 과정으로 가게 되는 근본 원인을 파악하고 있는지에 대한 정보를 수집하였다. 의뢰자들과 FDA 간의 효율적인 커뮤니케이션에 대한 것도 논의 하였다.
FDA 실무진	Booz Allen은 FDA 심사 부서들과 실무진 회의를 만나 2회 실시하였다. FDA 심사 부서들이 GRMPs의 실행 상황, GRMPs를 실행하는 데 있어서의 애로사항, GRMPs 교육훈련의 효과, 그리고 추가심사 과정으로 가게 되는 근본 원인을 파악하고 있는지에 대한 정보를 수집하였다.
공개적으로 이용가능한 데이터소스	회사의 웹사이트와 같은 데이터소스는 제품과 질병의 연관성 및 특징과 의뢰자의 이력(예: 회사의 규모, FDA와의 이전의 경험들)과 같은 의뢰자 회사의 기본정보와 제품을 보충하기 위해 사용되었다.

(3) 3단계 : 데이터 분석과 가설 검증

정량적인 분석과 정성적인 분석 방법을 사용하여 데이터를 분석하였다. 그러나, 제품 신청서의 숫자가 제한됨으로 인하여, 통계적으로 의미 있는 분석을 하는 데에는 한계가 있었다. 또한 가설 검증을 위한 기준을 만족하기에는 제품 신청서의 숫자는 너무 적었다. 그러므로, 평균값, 빈도, 범위 등과 같은 정량적인 분석을 하기에는 한계가 있었다. 정성적인 분석 방법을 통하여 ‘GRMPs의 영향’과 ‘FDA/의뢰자 간의 커뮤니케이션 효과’와 같은 요소들을 평가하였다. 본 연구는 Booz Allen의 관찰 및 FDA와의 논의에 기초하여 논리적인 추론 결과를 유도하는 것이 기본 입장이지만, 신청서 숫자가 역시 너무 적음으로 인하여, 일반적인 결론을 유도하는 데에는 한계가 있었다. 이와 같은 이유로 해서, 데이터 수집과 분석을 통한 가설 검증의 과정에서 몇 개의 가설을 제외하였다.

(4) 4단계 : 결과 개발 및 권고 사항 확인

많은 가설들이 확인되기는 하였지만, 주목 할만한 결과를 가진 가설들만 유지되었다. 정량적 분석과 정성적 분석 방법을 사용하여 Booz Allen은 다음의 분야들에 중점을 두면서 연구 목적에 부합하는 결과를 도출하였다:

- * 1차 심사 승인을 받기 위한 최상의 기준
- * 신청서 심사 활동과 1차 심사 결과와의 관련성
- * 1차 심사 승인을 받는데 있어 관심과 이해충돌에 관한 산업체의 피드백
- * 심사 과정 전반 그리고 특별히 1차 심사 승인에 대한 GRMPs의

II

영향.

위의 결과에 기초하여, Booz Allen은 몇 가지 권고 사항을 도출할 수 있었다. 특히 1차 심사 승인과 관련된 활동에 있어서, FDA와 의뢰자 각각의 활동에 관한 개선점을 도출할 수 있었다. 권고 사항은 다음과 같이 심사 과정 단계별로 범주화 하였다. 즉, 신청서 제출전 / 신청서 등록 및 심사 계획(filing and planning) / 심사 / 자문 위원회 / FDA의 조치 / FDA의 조치 이후(Post - Action)로 범주화 하였다.

III

. 신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 승인

III

FDA는 i) 의약품과 질병의 특징, ii) GRMPs의 준수, iii) 쟁점에 대한 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션, iv) 의뢰자의 경험 및 규모, v) FDA의 담당 부서 및 업무 부담 등을 1차 심사 승인과 관련된 요소라고 여긴다. 이들 요소들과 관련하여 대부분의 경우에는 전체 코호트(2002-2007회계년도의 코호트)를 분석 대상으로 하여 결과물을 산출하였지만, 2002-2004회계년도(후향적 분석)와 2005-2007회계년도(전향적 분석)의 각각의 코호트 분석 결과 양자 간에 큰 차이점이 있어 이러한 결과에 대해서는 각각의 코호트별로 구분하여 나타내었다. 그리고 일부의 경우는 데이터의 활용 가능성과 데이터의 특징에 따라 전체 코호트(2002-2007회계년도의 코호트)를 분석 대상으로 하였다(Exhibit 6).

Exhibit 6. 의약품 신청서 코호트, 데이터 소스, 분석¹⁴⁾

Cohort	신청서 (개)	분석 대상	데이터 수집 방법		
			Action Package	Public Data Source	FDA 신청서 심사 시스템
전체 연구를 위한 코호트	185	<ul style="list-style-type: none"> * 심사 지정 * 의뢰자의 특징 * 의약품의 특징 * 제출전 회의 * 심사 통지 * 자문위원회 회의 * 주요한 심사 결함 * 시관후 조사약속(PMCs) * 심사 부서의 특징 * 제조시설 조사 			

14) Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Retrospective Analysis Final Report에서 분석된 77개 제품 신청서는 전체 연구를 위한 코호트에 포함된다.

III

Cohort	신청서 (개)	분석 대상	데이터 수집 방법		
			Action Package	Public Data Source	FDA 신청서 심사 시스템
전향적 분석을 위한 코호트	85	* 심사 과정 커뮤니케이션 * GRMPs의 영향 * FDA 담당자의 변동			

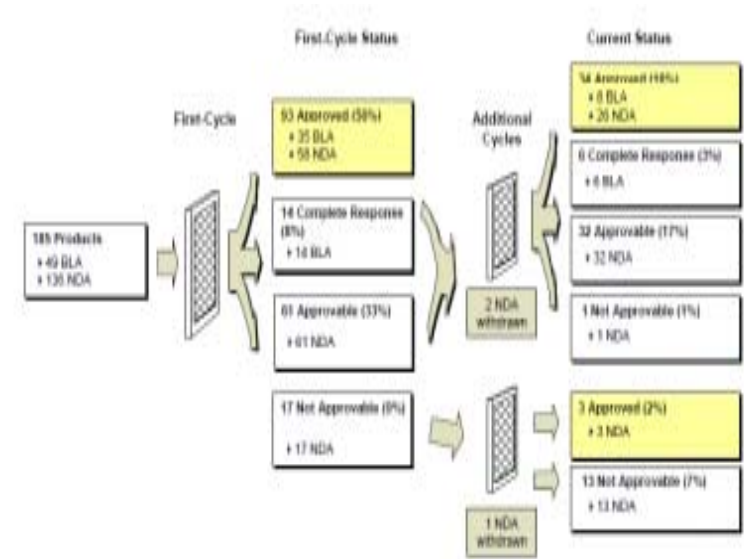
정량 분석 및 정성 분석을 위한 데이터 자료들은 분석 결과와 Booz Allen 권고 사항에 대한 기본 자료로 활용되었다. 이들 데이터는 신청서 심사팀의 회의에 참가하거나, 심사팀에게 요청한 자료, 그리고 의뢰자 인터뷰, 주요 제약업체 실무진 회의와 FDA 실무진 회의를 통하여 구할 수 있었다. 이하에서는 FDA의 1차 심사 승인과 관련된 5가지 요소를 상세히 기술한다.

1. FDA 1

전체 코호트를 분석한 결과에 따르면 1차 심사 승인 비율은 50%였다. 1차 심사에서 불승인된 92개 신청서 중에서, 37개는 추가 심사에서 승인되었다. 2008년 1월 10일 연구조사 완료 시점까지, 추가 심사 대상 신청서 중 38개는 조건부 승인¹⁵⁾을 받았다(Exhibit 7).

15) 32개는 Approvable이고 6개는 Complete Response이다. Complete Response Letter는 1차 심사후 승인되지 못한 신청서를 추가심사단계에서 승인될 수 있도록 하기 위해 취해져야 할 추가적 단계를 기술해 놓은 FDA의 Action Letter이다. 종래의 Approvable Letter와 Non-Approvable Letter 대신 현재 사용된다. 따라서, FDA의 Action Letter는 Approval Letter와 Complete Response Letter로 구분된다. 이에 대한 자세한 내용은, David G. Adams, Richard M. Cooper, Martin J. Hahn, and Jonathan S. Kahan, Food and Drug Law and Regulation 343-344 (FDLI, 2008) 참조.

Exhibit 7. 전체 코호트의 1차 심사 승인 비율



2002-2007회계년도 동안, 각각의 연도별 1차 심사 승인 비율은 45%에서 53%였다. 2002-2007회계년도 동안 제출된 전체 코호트에 대하여 1차 심사 승인 비율을 조사한 결과, 후향적 분석은 49%, 전향적 분석은 52%로 나타났다.

2002-2007회계년도 동안 전체 코호트는 NDA와 BLA의 구성비가 74%와 26%이다(Exhibit 8). NDA의 1차 심사 승인 비율은 43%이며, BLA의 1차 심사 승인 비율은 86%(CDER)와 66%(CBER)로 나타났다. BLA의 1차 심사 승인 비율이 NDA보다 높게 나타났다. 2002-2007회계년도 동안 전체 코호트 중에서 우선 심사 대상으로 지정을 받은 제품은

의 자

III

45%였고, 우선 심사 지정을 받은 제품의 1차 심사 승인 비율은 68%로 통상 심사 지정(standard designation)을 받은 제품 36%보다 월등히 높게 나타났다.

우선 심사 지정을 받은 의약품이 1차 심사 승인 비율이 높은 것은 유효성과 안전성을 겸비한 신약의 신속한 출시를 통하여, 기존의 치료로는 충족하지 않은 의료상의 요구사항(unmet medical need)을 해결해 나가려는 FDA의 의무에 부합되는 것이기 때문이다. Booz Allen은 Exhibit 8에서 제시한 것처럼 여러 가지 분류를 통해서 심사 지정 유형에 따른 1차 심사 승인 비율을 분석하였다.

Exhibit 8. 전체 코호트의 1차 심사 승인 비율 (연도별)

	Fiscal Year						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	전체
전체 신청서	29	35	36	38	32	15	185
승인비율	45%	51%	50%	50%	53%	53%	50%
신청서 타입							
NDA	21	29	28	29	21	8	136
승인비율	52%	45%	36%	41%	43%	38%	43%
BLA	8	6	8	9	11	7	49
승인비율	25%	83%	100%	78%	73%	71%	71%
심사 지정 유형							
통상심사지정	20	19	18	17	19	9	102
승인비율	35%	42%	39%	24%	37%	44%	36%
우선심사지정	9	16	18	21	13	6	83
승인비율	67%	63%	61%	71%	77%	67%	67%

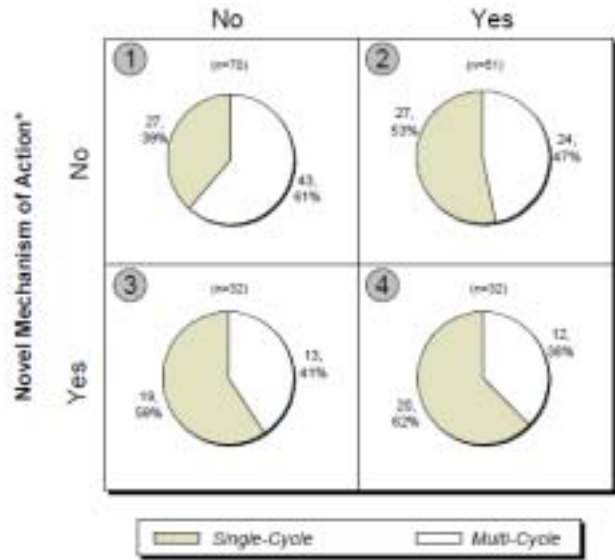
	Fiscal Year						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	전체
신청서 타입과 심사 지정 유형							
NDA							
통상심사지정	13	17	13	14	15	6	78
승인비율	38%	35%	15%	14%	33%	33%	28%
우선심사지정	8	12	15	15	6	2	58
승인비율	75%	58%	53%	67%	50%	67%	63%
BLA							
통상심사지정	7	2	5	3	4	3	24
승인비율	29%	100%	100%	67%	50%	67%	63%
우선심사지정	1	4	3	6	7	4	25
승인비율	0%	75%	100%	83%	86%	75%	80%

(1) 생명이 위독한 상태와 신약의 작용기전

생명이 위독한 상태라 함은 환자의 생존 여부에 영향을 주는 것이며, 치료 받지 않으면 그 상태는 더욱 더 나빠지는 것을 의미한다. 투약이 어떤 과정을 통해서 인체 시스템에 영향을 주는 지에 대한 메커니즘을 작용기전(Mechanism of Action)이라 한다. 작용 기전은 특히 사람의 생명이 위독한 경우에 사용되는 제품인 경우에는 이에 대한 정확한 규명이 더욱 중요하게 된다. 그러나, 작용기전이 1차 심사 승인율에 미치는 유의미한 영향에 대해서는 규명하지 못하였다.

III

Exhibit 9. 심사 승인을 vs 작용 기전/생명의 위독성



Source: Public Sources, Action Packages, FY02-07 Cohort

Exhibit 9에 의하면, 새로운 작용 기전을 지닌 신약과 생명이 위태로운 상태의 치료와 관련 있는 제품은 다른 제품에 비하여 1차 심사 승인을(62%)이 약간 더 높게 나왔다. 생명이 위태로운 상태의 치료와 관련 있는 제품의 1차 심사 승인율은 53%였고, 새로운 작용 기전을 지닌 제품의 1차 심사 승인율은 59%로 나타났다. 위독한 생명의 치료와 무관하며 새로운 작용 기전을 지니지 못한 제품의 경우, 1차 심사 승인율은 39%로 나타났다. 의학적으로 심각한 상태의 정도, 투약으로 인한 위험(부작용)을 감수하는 정도의 차이, 그리고 신약 필요성에 대

한 긴급함의 정도가 위의 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각한다.

(2) 신속한 심사와 관련한 다양한 프로그램

FDA는 심사를 신속히 하고 제품 개발을 활성화하기 위해 『신속 의약품 개발 프로그램』(Fast Track Drug Development Program),¹⁶⁾ 『우선 심사 지정 프로그램』(Priority Review Designation Program),¹⁷⁾ 희귀질병 치료제, 수수료 면제와 같은 몇 가지 프로그램을 개발하였다(Exhibit 10). 『신속 의약품 개발 프로그램』과 『우선 심사 지정 프로그램』은 의뢰자와 FDA의 상호과정을 촉진시키고, 신약 승인을 위한 심사 절차를 신속히 진행하여, 기존의 치료로는 충분하지 않은 의료상의 요구 사항을 해결하기 위한 것이다. 임상시험용 의약품(Investigational New

16) FDA의 신속 의약품 개발 프로그램은 기존의 치료로는 충분히 충족되지 않는 의료상의 요구를 지닌 심각한거나 생명을 위협하는 질병의 치료를 목적으로 하는 의약품과 생물학의약품의 개발을 용이하게 하고 신속한 심사를 하기 위해 FDCA 제506조(21 U.S.C. §356)를 신설하여 만든 것이다. 이 법률 조항에 근거하여 FDA는 Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs Designation, Development, and Application Review를 제정하였다. 이 프로그램은 FDA와 의뢰자간에 훨씬 초기에 그리고 훨씬 더 빈번한 회의를 가지도록 하는데 그 이로움이 있다. 이 프로그램은 NDA의 승인에 필요한 임상 데이터를 신속히 심사하도록 하는데 그 목적이 있다. Adams, et al. *id.* at 345-346; 국립독성연구원, 미국 FDA 이용 가능한 치료, 생물공학제품 참고자료집 5, 2004년 12월, 4면.

17) CDER와 CBER는 신약 허가신청, 생물학의약품 허가신청 및 유효성 보완자료 심사의 우선순위를 정하고 신속히 처리하기 위해 심사 분류 및 심사 정책과 절차를 수립하여 왔다. 연구 중인 치료법에 보다 빨리 접근할 수 있도록 해주는 치료용 IND를 제외하면, 이러한 FDA 정책과 절차의 대부분은 혁신적 의약품의 개발을 장려하고 심사를 신속하게 함을 목적으로 하고 있다. 우선 심사 지정은 치료, 예방 또는 진단에 있어서 월등한 치료 효과를 나타낼 가능성이 있는 의약품의 승인신청을 평가하는데 표준 절차에 비해 총체적으로 주의와 자원을 집중시키기 위한 것이다. CDER의 규제 대상인 의약품이 질병의 치료, 진단, 또는 예방에 있어서 시판중인 의약품과 비교해서 뚜렷한 개선 효과를 보인다면 우선 심사의 대상이 된다. CBER의 규제 대상인 의약품이 심각한거나 생명을 위협하는 질병의 치료, 진단, 또는 예방의 안전성이나 유효성에서 뚜렷한 개선 효과를 보인다면 우선 심사의 대상이 된다. 통상 심사 지정은 우선 심사에 해당하지 않는 모든 품목이 해당된다. 그리고 우선 심사가 부여되는 NDA/BLA 승인 신청의 경우 신청에 대한 결정을 내리는데 FDA는 보통의 10개월이 아닌 6개월의 목표 날짜를 잡는다. 국립독성연구원, 앞의 주 16), 6면.

III

Drug; 이하 'IND'라 함)¹⁸⁾ 단계에서 신속심사로 지정된 제품의 경우, 의뢰자가 NDA/BLA를 제출하기 전에 FDA는 제출 전 회의(pre-submission meeting)와 같은 사전 상담을 더욱 많이 실시할 수 있다. 신속심사로 지정된 제품은 NDA/BLA를 제출한 이후에 우선 심사 지정을 신청할 수 있다. 우선심사가 부여되는 NDA/BLA의 경우, 신청에 대한 결정을 내리는데 6개월의 기간이 소요된다. 이와 달리, 통상심사의 경우는 10개월이 소요된다. 그리고, 일반적 의약품 이외에 극소수의 환자에게 적용되는 희귀질병치료제(Orphan Drugs)는 의뢰자에게 재정상 인센티브를 제공하지만, 심사와 관련해서는 우선 심사 지정을 받지 않으면 심사 과정에 아무런 영향을 미치지 않는다.¹⁹⁾

Exhibit 10. 신청서에 대한 심사 프로그램 종류

	신속 심사	우선 심사	희귀질병치료제	수수료 면제 ²⁰⁾
편의	* 개발계획을 논의하기 위해 FDA	* 심사 기간의 단축 (6개월)	* 수수료 면제 * 7년간 판매 독	* 수수료 면제

18) 임상시험용 의약품은 서류와 이론 그리고 동물 임상시험을 통하여 신약의 안전성과 효능을 증명 한 후, 임상시험을 할 수 있게 하는 신약의 허가 등급이다. IND는 시판 허가가 아니라 단지 허용되지 않은 약을 운반하거나 취급할 수 있는 승인을 받는 것이다. FDA는 기업의 임상 신청을 받아들이면 IND 번호를 부여하고, 30일간의 검토 작업에 들어간다. 이때 FDA는 안전성 등에 의문이 있다는 임상보류(Clinical Hold) 결정을 내리거나 서류를 보완해야 한다고 판단해 추가 자료를 요청할 수 있다. 추가자료 요청의 경우 기업이 FDA 기준에 부합하는 자료를 추가로 제출할 경우 임상을 진행할 수 있다. 21 C.F.R. §312.34(b)에 따르면, i) 심각하거나 즉시 생명을 잃을 수도 있는 질병의 치료를 목적으로 하는 경우, ii) 목적 환자군에서 문제가 되는 질병의 단계를 치료하는데 동등하거나 만족할 만한 대체 의약품 또는 이용 가능한 다른 치료가 없는 경우, iii) 임상시험에서 보고자 하는 약품의 효능이 INF 단계에서 밝혀지고 있거나 임상시험이 모두 완료된 경우에 한해서 이러한 목적으로 임상시험용 의약품을 사용할 수 있다. 국립독성연구원, 앞의 주) 16, 2-3면.

19) 1983년 '희귀질병 치료제 법'(Orphan Drug Act)을 제정하여 국립희귀질병기구(The National Organization for Rare Disorders)가 설립되었다. FDA는 해당 약품에 관한 과학자들에게 특별지원과 연구비를 제공하기 위하여 희귀질병 치료제 개발실을 설치 운영하고 있다. <http://www.rarediseases.org>.

	신속 심사	우선 심사	희귀질병치료제	수수료 면제 ²⁰⁾
	와의 빈번한 pre-submission 회의와 커뮤니케이션 * FDA의 자원의 이용가능성에 의존하는 파상심사(rolling review) (즉, 신청서를 전체가 아니라 부분별로 FDA에 제출하는 것)		점권 * 임상 시험 지출 비용에 대하여 최대 50%까지 세금 혜택	
자격요건	* 생명을 위협하는 심각한 상태의 치료 * 기존의 치료로는 충분하지 않은 의료상의 요구사항을 해결하는 경우	* 기존의 치료로는 충분하지 않은 의료상의 요구사항을 해결하는 경우 또는 * 현재 치료방법에 비하여 현저히 개선된 경우	* 희귀 질병에 대한 치료	* 신청서를 처음 제출하는 중소기업 * 공중 보건에 기여/혁신적인 약품

우선 심사 지정을 받은 제품 중 67%는 1차 심사에서 승인을 받았고, 우선 심사 지정을 받지 못한 것은 36%만이 1차 심사 승인에서 승인을 받았다(Exhibit 11). 이를 고려해 볼 때, 우선 심사 지정 대상의 신청서는 1차 심사 승인을 받는 데 있어서 유의미한 정도의 효과가 있는 것으로 보인다. 이와 유사하게, 신속심사 제품과 희귀질병 치료

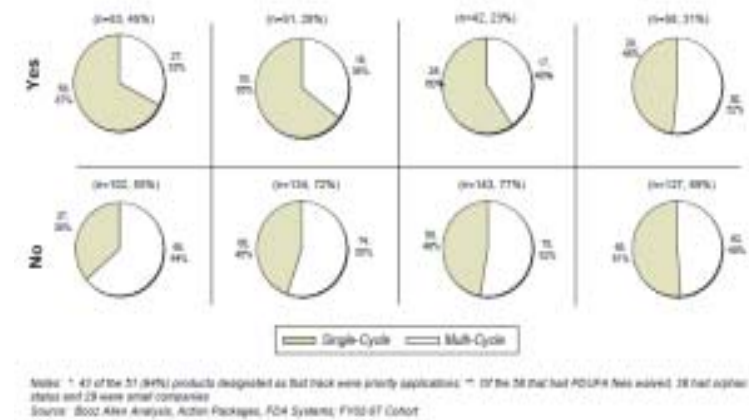
20) 수수료 면제는 최초로 신청서를 제출하는 중소기업에 1회에 한해 부여될 수 있다. 또한, i) 공중보건을 보호하는데 필요한 경우, ii) 한정된 자원으로 인해서 수수료 평가가 혁신에 중대한 장애를 나타낼 경우, iii) 신청서 심사를 수행하는데 FDA에 의해 초래된 예상비용을 수수료가 초과할 경우, iv) 의약품에 관한 FDCA 제 505(b)(1)조에 따라 제출된 신청서에 대한 수수료의 평가가 불공평한 경우에도 면제는 부여될 수 있다(FDCA 제736(d)조).

III

제의 경우도 1차 심사 승인 비율이 높게 나타났다. 그런데, PDUFA 수수료를 면제받는 제품과 면제받지 않는 제품의 1차 심사 승인 비율은 유의미한 차이는 없는 것으로 나타났다(48% VS 51%). 희귀질병 치료제는 신속심사나 우선 심사 지정을 받게 된다. 신속심사 지정을 받은 51개의 제품 중 32개의 제품은 대규모 제약회사에서 제출하였다. 그리고 이 제품 중 27개(84%)는 1차 심사에서 승인을 받았다. 우선 심사 지정이 된 제품 중 29개 제품은 희귀질병 치료제이며, 이들 중 21개(72%) 역시 1차 심사에서 승인을 받았다. 그리고 남아있는 54개의 우선 심사 지정 제품 중에서 35개(65%) 제품은 1차 심사에서 승인을 받았다. 1차 심사 승인 비율에 영향을 미치는 요인은 복합적인데, FDA의 정책에 대한 의뢰자의 경험 유무가 이 요인에 해당될 수 있다. PDUFA 수수료를 면제받는 자격 요건은 중소기업이며 1회의 신약승인 신청에 국한된다. 그러므로, PDUFA 수수료 면제 대상의 제품의 1차 심사 승인율이 낮게 나온 것은 기존에 FDA 절차에 대한 경험 부족이 원인이 될 수 있다.

Exhibit 11. 신청서 타입에 따른 1차 심사 승인 비율

우선 심사	신속 심사	희귀질병 치료제	PDUFA 수수료 면제
-------	-------	----------	--------------



(3) 기타의 의약품/질병에 대한 특징

몇 가지 의약품에 대해서 질병의 유형에 따른 신약의 특징을 분석하였으나, 1차 심사 승인율에 영향을 미치는 것은 아닌 것으로 조사되었다. 예컨대, 만성 질병 혹은 급성 질병과 관련있는 의약품의 경우, 이러한 질병 특성 치료와 관련 있는 의약품의 경우는 1차 심사 승인 비율에 중요하게 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 그리고 자체 개발한 기술력으로 출시한 의약품이나 혹은 기존에 라이선스를 가지고 있는 의약품의 경우도 마찬가지로 이러한 특징이 1차 심사 승인 비율에 영향을 주지 않는 것으로 조사되었다.

(4) 소 결

이상에서 시판 승인된 신약의 심사과정에서 해당 신청서가 통상 심사 지정/우선 심사 지정 대상이었는지, 그리고 질병의 심각도와 신약

III

의 작용 기전에 대해서 검토하였다. 그 결과, 질병 치료에 있어서 획기적인 개선을 이루었거나, 기존에 적당한 치료 방법이 없었고 새로 개발된 의약품은 우선 심사 대상으로 지정되었으며, 이 경우 1차 심사 승인을 또한 높게 나타냈다. 2002-2007회계연도의 신청서를 분석한 결과, 그 중에서 45%가 우선 심사 대상이었다. 우선 심사 대상으로 지정된 신청서는 1차 심사 승인 비율이 68% 였고, 이는 통상 심사 대상으로 지정된 경우의 36%보다 훨씬 높은 비율이었다.

2. GRMPs FDA 1

(1) GRMPs의 내용

2005년 4월 FDA는 PDUFA III의 목적에 따라서 Guidance for Review Staff and Industry : ^{승인} Good Review Management Principles and Practices for PDUFA Products 라는 지침의 제정을 통하여 GRMPs를 형성하였다.²¹⁾ 이 지침은 의뢰자와 FDA 심사자를 위한 것으로 NDA, BLA, 유효성 보완자료 심사의 우선 순위를 정하고, 신청서를 신속히 처리하기 위한 심사 분류 및 심사 정책과 절차에 관한 것이다. GRMPs는 신약 신청에 대한 심사를 하는 과정에서 축적된 CDER와 CBER의 공동 경험을 토대로 하여 작성되었다. GRMPs를 채택한 것은 신청서 심사 과정의 질, 효율성, 명료성, 투명성, 일관성 등을 향상시키기 위한 것이었다. 이를 통하여 심사 절차에 대한 개선을 목표로 하고 있다.²²⁾

21) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
 22) GRMPs는 i) 신청서의 승인에 영향을 미칠 수 있는 신청서 등록 기간 동안 확인된 쟁점들에 관한 커뮤니케이션을 포함하는 신청서 등록심사 절차(filing review pro-

(2) GRMPs의 단계와 활동

GRMPs는 NDA/BLA 심사 과정을 신청서 등록 및 계획, 등록 결정 및 심사 계획, 심사, 자문 위원회 회의 준비 및 활동, FDA 결정, FDA 결정 후 조치 단계로 구분하였다. 전체 5단계로 이뤄지는 과정에서 이 지침은 42건의 심사활동과 심사단계 내에서 완성을 위한 시간계획을 확인한다(Exhibit 12).

Exhibit 12. GRMPs 단계와 활동



1. 신청서 접수	20. 심사	30. 회의 종료	41. 시행착오 검토
2. RPM 할당	21. 중간 회의	31. 권한 부여 내부 브리핑	
3. 규제 및 승인 관련 서류 검토	22. 1차 심사 완료	32. 안전성 관련 사전 승인 회의 (NME)	42. 결함 및 예상 결과 확인
4. 서면 신청서 검토	23. 2차 심사 완료	33. 조건 준수 여부 확인(BLA)	
5. 심사팀 할당	24. DR letter 발송		

cess), ii) 쉽게 치유가능한 결함에 관한 초기 커뮤니케이션의 강조를 포함하는 심사 절차 동안 의뢰자와의 지속적 커뮤니케이션, iii) 의뢰자와의 커뮤니케이션을 위한 FDA의 수단들의 적절한 사용, iv) action goal date 이전에 제2차 및 제3차 심사를 위한 1차 심사를 완료하기 위해 허용된 시간과 라벨링에 대한 피드백 등을 다룬다. James L. Zelenay, Jr., *The Prescription Drug User Fee Act: Is a Faster Food and Drug Administration Always a Better Food and Drug Administration?*, 60 Food & Drug L.J. 261, 311 (2005). 그밖에, GRMPs의 기본원칙 및 운영원칙에 대해서는 앞의 주 5) 참조.

III

6. 서류 등록 계획		34. 라벨링 관련 토의 (승인 및 조 건부 승인 신청서)
7. 컨설팅 의뢰		
8. 시설 조사		35. Action Package 해석
9. 신청서 개요 발표 (옵션)		36. Action letter 초안
10. 우선/통상 심사 지정		37. 결함내용 포함한 Action letter 초안
11. 신청서 등록 심사		38. Action Package와 Action Letter 회람
12. 잠재적 문제점을 신청자에게 통지	25. 자문위원회 회의 계획	39. 권한부서 송치
13. 권한부서 확인	26. 의뢰자에게 관련 정보 제공	
14. 신청서 등록 회의 실시	27. 자문위원회 회의 실시	
15. 신청서 등록 결정	28. 내부 회의(자문위원회 내용 포함)	
16. 심사 계획 회의 실시		
17. 우선/통상 심사 지정 여부 서면 통지		
18. 문제점 발견시, FDA-스폰서간의 커뮤니케이션	29. Action 관련 비밀 내용 자문위원회에 전달	40. Action
19. 등록 문제점 통지		

2006년 Booz Allen은 GRMPs 시행 현황, 영향 그리고 심사과정에 대한 GRMPs에 관한 의뢰자의 인지도에 대해 조사하였다. 2005-2007회 계년도 동안의 코호트를 대상으로, Booz Allen은 5가지 핵심 활동(위

표에서 박스로 표시된 것)과 시간계획을 검토하여 GRMPs가 심사과정에 적용될 때 그 준수도와 영향력을 평가하였다. 5가지 핵심 활동을 따로 기술하면 다음과 같다:

- * Hold Filing Meeting - 서류 등록에 관련된 회의 개최
- * Communicate filing review issues to applicant
 - FDA와 의뢰자간의 커뮤니케이션(신약 등록에 관한 심사에 관련된 이슈)
- * Hold Mid-cycle meeting - 중간 회의 개최(1차 심사 기간 중)
- * Complete primary review - 1차 심사 완료
- * Hold labeling discussion - 라벨링에 관한 논의 개최

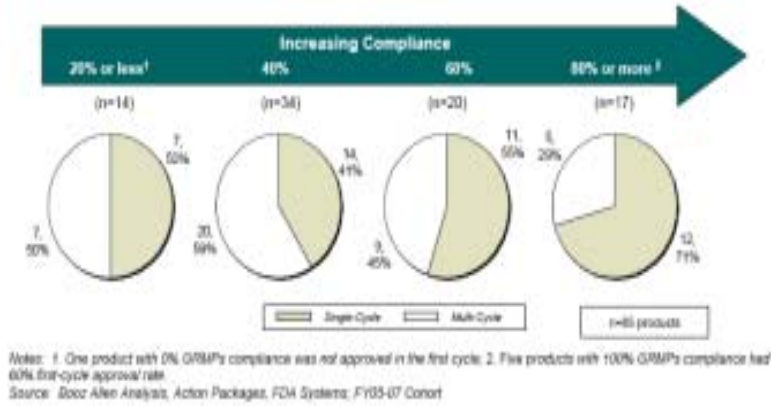
이러한 핵심 활동의 준수도를 평가하기 위한 정보의 이용가능성뿐만 아니라 활동의 중요성에 기초하여 위의 5가지 핵심 활동을 선택하였다. 특히, 이러한 핵심 활동의 시기와 존재를 결정하기 위해 이러한 핵심 활동은 회의록과 대화록 같은 일관성있는 문서를 제공하였다. 준수비율을 결정함에 있어서 Booz Allen은 그 활동이 정해진 시간 범위 내에서 수행되었는가 여부를 평가하였다. 예컨대, 심사팀이 GRMPs 시간 범위 내에서 5건의 평가된 활동 가운데 3건을 수행하였다면, 준수비율은 60%로 나타낸다.

(3) GRMPs 준수와 FDA의 1차 심사 승인율과의 관계

Booz Allen은 평가된 GRMPs 활동 전부 또는 대부분에 일치하는 신청서들이 가장 높은 1차 승인율을 가졌다고 관찰하였다(Exhibit 13).

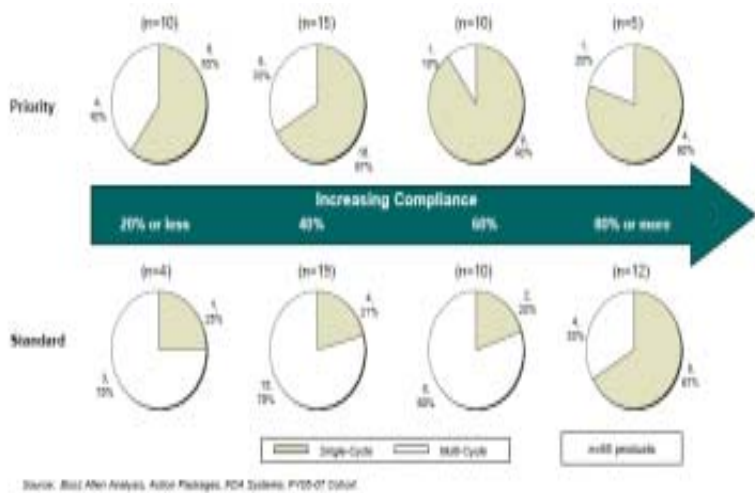
Exhibit 13. GRMPs 준수에 따른 1차 심사 승인 비율

III



20%, 40%, 또는 60% 준수도를 가진 표준 심사 제품에 대해 전반적인 1차 심사 승인율은 유사하였다(Exhibit 14).

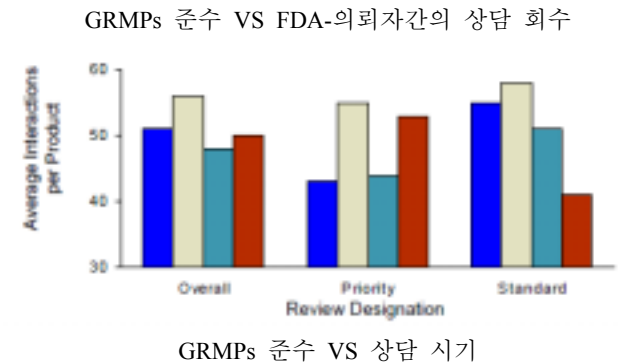
Exhibit 14. GRMPs 준수와 심사 지정에 따른 1차 심사 승인 비율



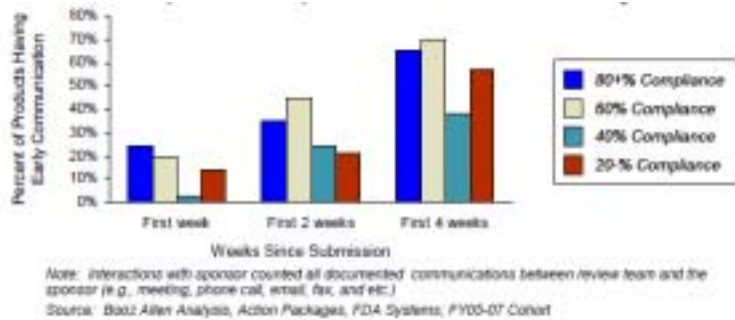
Booz Allen은 GRMPs 준수 비율에 따른 1차 심사 승인 비율을 조사하는 데 있어서, GRMPs의 세부적인 또 다른 요인들이 1차 심사 승인 비율에 영향을 미치는지 조사하였다. GRMPs의 다른 요인들(예: FDA-의뢰자간의 사전상담, 상담 횟수)이 1차 심사 승인 비율에 영향을 끼치는지 여부에 대해 조사하였다. 그 결과 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 1차 심사 승인율에 GRMPs 준수 이외의 다른 영향 요소가 개입되었는지를 확인하기 위해서 단일한 결과에 대한 다양한 원인변수를 규명 분석하는 통계 분석 방법인 다변량분석법(multivariable analysis)을 사용해야 하는데, 분석 데이터의 수가 제한되어 있음으로 인해, 다변량분석을 수행할 수 없었다.

GRMPs 활동의 준수는 FDA-의뢰자간의 사전 상담 시기와 상관관계가 없었다. 그리고 데이터 전체를 분석 대상으로 할 때, GRMPs 준수와 FDA-의뢰자간의 사전 상담 횟수 역시 상관 관계가 없는 것으로 조사되었다(Exhibit 15) 그러나, 통상 심사 지정 제품의 경우, GRMPs 준수 비율이 FDA-의뢰자간의 상담 회수에 약한 상관관계가 있는 것으로 보인다.

Exhibit 15. GRMPs 준수와 FDA-의뢰자간의 상담 회수와 상담 시기



III



Booz Allen은 2006-2007회계년도 동안 41개의 제품에 대해서 이루어진 내부 심사 회의에 대하여 조사하였다. 내부 심사 회의 종료를 마친 후에, 또 다른 회의에서 이미 내부 심사 회의에서 검토된 내용이 다시 언급되는 경우, 심사팀에서는 조치해야 할 사항을 신속히 할 수 있게 된다. 그러나, 이러한 경우에 대한 데이터 수도 부족하여 가설 검증할 수 없었지만, 체계적으로 회의를 진행하고 그 회의에 대하여 문서화를 하는 것은 GRMPs의 절차 효율을 높이는 것으로 생각된다. 정기적인 팀 회의, 회의록에 대한 요약, 그리고 의뢰자에게 보내는 정보를 문서화 시키는 것 등은 GRMPs에서 반드시 요구하는 것은 아니다.

(4) 소 결

이상의 조사 결과에 따르면, GRMPs를 잘 준수한 신청서는 1차 심사 승인 비율이 높게 나타났다. 2005년 GRMPs가 첫 시행된 이후 제출된 신청서를 분석한 결과, 그 중 GRMPs의 기준을 준수한 80%의 의약품 승인 신청서는 1차 심사 승인 비율이 71%였으며, 나머지 20%의 경우는 1차 심사 과정 승인 비율이 50%로 나타났다. 즉, GRMPs의 일련의 활동들이 1차 심사 승인 비율에 영향을 미쳤음을 알 수 있다. GRMPs에 관련되는 활동과 시기 등을 종합적으로 검토해 본 결과, 그

그러나, GRMPs에 관련된 특정한 단일 요소가 1차 심사 승인 비율에 결정적으로 영향을 미치는 것은 아니었다.

3. FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션에 따른 FDA의 1차 심사 승인

승인 신청에 관한 흠결 및 이를 해결하기 위한 쟁점에 대한 의뢰자간의 커뮤니케이션은 매우 중요한 요소로, 이러한 쟁점이 해결되지 않으면 1차 심사에서 승인되지 않고, 추가 심사 과정이 필수적이다. Booz Allen은 신청서 제출 이전과 신청서 제출 이후의 심사 단계에서 FDA와 의뢰자간 상호 행동을 각각 조사하였다(Exhibit 16). 시기, 회의의 횟수, 신청서에 존재하는 문제점에 대한 커뮤니케이션 시기, 그리고 시판 후 조사 약속의 이행을 각각의 변수로 하여 조사하였다. Booz Allen의 분석은 문서화되고, 보고되고, 관찰된 그러한 커뮤니케이션에 국한하였다. 의뢰자가 FDA에게 사전 상담(23)을 요청하는 신청서 제출 전 회

의뢰자
1차 심사

23) 미국의 의약품 사전상담은 크게 정규회의(formal meeting)와 특정시험계획평가(special protocol assessment, SPA)의 두 가지로 구분된다. 정규회의는 임상시험 디자인을 주요 논의 사항으로 하는 회의형태의 상담인데 상담의 긴급성에 따라 세 가지 유형으로 구분된다. 가장 긴급성이 높은 회의는 A형 회의로서 회의 신청서 접수 후 30일 이내에 회의를 개최해야 한다. 다만, 신청자가 30일 이후 회의하고자 할 경우 희망일로부터 14일 이내에 실시해야 한다. A형 회의는 의약품 개발 계획이 지체되어 긴급히 개최할 필요가 있을 경우, FDA가 임상시험 중지명령을 내린 뒤 승인신청자와 논의할 필요가 있는 경우, 임상시험계획서 평가를 위한 경우, SPA에서 나온 견해차이 등 시급히 해결해야 할 사항이 있을 때 개최한다. B형 회의는 가장 대표적인 사전상담 회의로서 임상 시험을 중심으로 하여 의약품 개발 단계별로 상담이 구분되어 있다. B형 회의는 회의 신청서 접수 후 60일 이내에 개최해야 한다. 신청자가 60일 이후에 실시를 희망할 경우 희망일로부터 14일 이내에 실시한다. IND 신청진 회의를 개최함으로써 미충족 의료수요를 충족시킬 가능성을 제시하고 임상시험으로의 진입을 지지하는 적절한 전임상시험이 실시될 수 있도록 1상 임상시험이 적절히 설계될 수 있고 전체적인 개발전략 및 신속허가와의 관련 주제가 논의될 수 있다. EOP1에서는 생명을 위협하거나 사람을 매우 취약하게 하는 질병의 경우일 개의 1상 임상시험을 실시하여 의약품 허가 승인을 뒷받침하는 의약품의 안전성 및 유효성에 대한 충분한 데이터를 확인할 수 있다. 또한를 사망/주요 질병을 평가하는 초기 임상시험의 디자인을 수행하기 전에 논의하는 것이

III

의의 경우, 모든 신청전 제출전의 사안에 대해 문서화가 가능한 것은 아니다. 다만, EOP2와 같은 가장 중요한 이정표적 회의는 문서화 되어 Action Package 또는 FDA 시스템에 포함되고, 신청서 제출전 의 분석의 기본 데이터로 활용되었다. FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션을 분석하는 데 있어서 Action Package와 FDA 시스템을 활용하였다. FDA

중요하다. EOP2에서는 FDA와 신청자가 의약품의 안전성과 효과에 대한 근거를 제시하기 위한 주요 임상시험의 디자인을 합의해야 한다. Pre-NDA/BLA 회의에서는 주요 임상시험의 효과성 근거 여부, BLA/NDA 제출 절차, 전자제출 절차, 시판허가 절차, 승인전 실사(inspection) 절차, 자문위원회 절차를 논의한다. C형 회의는 A형 회의에도 B형 회의에도 속하지 않는 사항에 관한 것으로서 의약품 개발 및 검토에 관련된 논의를 하는 회의이다. C형 회의는 가장 시급성(④) 낮은 회의로서 회의 신청서 접수 후 75일 이내에 회의를 개최해야 하며, 신청자가 75일 이후에 실시를 희망한 경우 희망일로부터 14일 이내에 실시해야 한다. 출시활동(launch activities)과 시판 후 안전성 평가회의를 제외한 승인받은 의약품의 라벨링에 대한 대부분의 회의와 같이 PDUFA 의약품의 인체사용에 해당하지 않는 회의는 C형 회의에 해당되지 않는다. 사전상담제도의 개요를 표로 나타내면 다음과 같다:

구 분	상담 내용
정규회의(formal meeting)	
Type A meeting	긴급히 논의할 사항
Type B meeting	
pre-IND meeting	전임상자료 체크, 제1상 시험 설계, 전체 개발전략 등
EOP1(end of Phase 1 meeting)	임상시험 디자인
EOP2(end of Phase 2 meeting)	임상시험 디자인
pre-NDA/BLA meeting	임상결과 논의, 허가신청 절차 등
Type C meeting	기타 논의사항
특정시험계획평가 (SPA : Special Protocol Assessment)	-시험계획서의 과학적, 규정적 적합성 조사 -시험에 관한 특정 이슈의 질문과 답변

회의를 원하는 신청자는 CDER나 CBER에 문서로 신청서를 제출해야 하며, 신청서에는 제품명, 화학명, 화학 구조, 적응증, 원하는 회의의 종류, 회의 목적, 예상되는 회의 성과, 회의 항목, 참석을 희망하는 신청자측 및 FDA측 명단, 정보 패키지의 이송날짜, 회의 희망일 등을 기재한다. FDA 검토부서는 신청서 접수 후 14일 이내에 응답해야 하며, 회의개최에 동의할 경우 날짜, 시간, 장소, 참석자 등을 문서로 공지하고 거절할 경우는 거절 사유를 공지해야 한다. 회의일자가 정해지면 상담신청자는 회의 개최 2~4주 전에 정보패키지를 제출해야 한다. 회의가 이루어진 후 FDA는 회의록을 작성하며, 회의록에는 주요 논의사항, 결정사항, 권고사항, 동의 및 비동의사항, 추후 논의 및 필요사항 등이 포함된다. 작성된 회의록은 회의일로부터 30일 이내에 FDA측 참석자와 회의신청자 각각에 보내진다. 박실비아, 박은자, 한현진, 주요국의 의약품 사전상담제도 현황과 정책적 함의, 약학회지 제52권 제2호(2008), 152-154면; 박실비아, 의약품 사전상담제도 운영방안 연구, 한국보건사회연구원, 2007. 11. 30, 26-28면.

시스템에 관한 내용은 Booz Allen이 심사 회의에 직접 참가하여 관찰한 내용과 FDA의 심사팀으로부터 얻은 정보를 활용하였다.

Exhibit 16. FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션.



커뮤니케이션 형태	시 기	예상 결과
1. End-Of-Phase 2 Meeting(EOP2)	임상 2상 시험 완료 후 임상 3상 시험 전	<ul style="list-style-type: none"> * 임상 3상 시험에 참가한 인원 수, 연구 조사방법, 시험계획과 프로토콜에 대한 논의 * 임상 시험 효과를 나타내는 주요 평가변수에 대한 합의 * 신약의 안전성과/또는 과학적 이슈에 대한 규명 및 발표
2. Pre-NDA/BLA Meeting	임상 3상 시험 완료 후 NDA/BLA 제출전	<ul style="list-style-type: none"> * 다음 사항에 대한 합의 <ul style="list-style-type: none"> - 데이터 제시 - 형식(format) - Index - 통계분석 계획 * 문서 등에 관하여 컴퓨터를 이용한 제출 * 신약이 가진 잠재적 문제점 토론
3. Filing Review Issue (74-day Letter)	신청서 접수 후 74일 동안	<ul style="list-style-type: none"> * FDA 미팅에서 신약이 가진 잠재적 문제점 토론 * FDA가 제기한 문제점에 대해 의뢰자가 신청서 보완
4. 정보 요청 (편지,팩스,이메일, 전화)	신청서 심사하는 동안 필요시	<ul style="list-style-type: none"> * FDA가 의뢰자에게 필요한 정보에 대해 요청 * 의뢰자가 적시에 응답

III

커뮤니케이션 형태	시 기	예상 결과
5. 추가 및 보완	신청서 심사 과정 중 FDA 요청에 의하여	* FDA가 의뢰자에게 요청한 정보를 적시에 받음으로 인해 신청서 심사 계속 * 임상시험 데이터의 제출, 분석 및 결론을 제시함으로써 FDA가 제기한 문제점에 대해 의뢰자가 응답

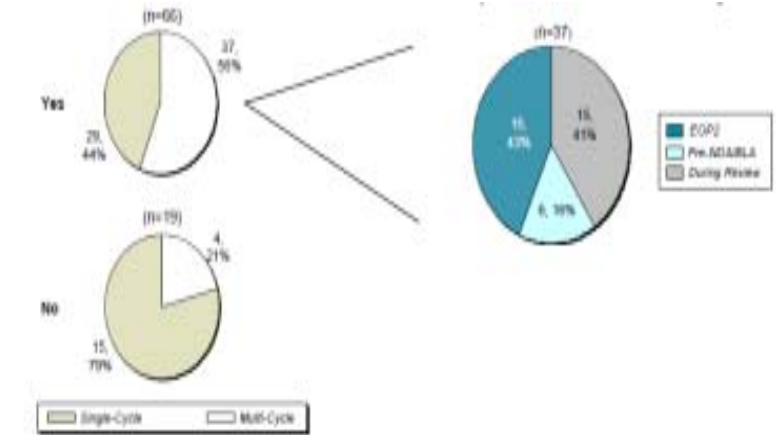
(1) 신청서 제출 전 회의

FDA와 의뢰자간의 신청서 제출 전 회의를 통하여 의뢰자는 신청서를 제출하기 이전에 신약 개발 상태에 대해서 검토하는 기회를 가지게 된다. 즉, 신약의 유효성과 안전성에 관한 자료를 통하여 신청서 등록에 대해서 검토하는 기회를 가지게 되며, 승인 신청과 관련된 다음 단계에 관하여 FDA와 사전 논의하는 기회를 가지게 된다. 신청서 제출에 앞서 FDA와 의뢰자간에 이뤄지는 회의에는 EOP2와 Pre-NDA/BLA 회의가 있다. EOP2는 위 Exhibit 16에서 이미 제시한 대로, 제 1상 임상시험과 제2상 임상시험을 끝낸 후에 이뤄진다. EOP2에서는 신약의 안전성에 대한 검토를 하여, 3단계인 제3상 임상시험을 진행할 것인지의 여부를 평가하며 신약의 제3상 임상시험 디자인에 대해서 합의한다. Pre-NDA/BLA 회의는 제3상 임상시험이 종료된 후 신약 승인 신청서를 제출하기 전에 이뤄진다.

Exhibit 17. EOP2 회의가 1차 심사 승인 비율에 미치는 효과

(2005 - 2007회계년도 코호트)

EOP2 회의	EOP2 회의에서 추가 심사를 받은 제품을 위한 주요 쟁점 확인 시기
---------	--



Source: Blue Arrow Analysis, Action Packages, FDA Systems F108-07 Cohort

2005-2007회계년도 코호트에서,²⁴⁾ 놀랍게도 EOP2 회의가 1차 심사 승인율에 긍정적 영향을 주지 못한 것으로 나타났다. EOP2 회의를 가진 66개의 제품 중 44%가 1차 심사에서 승인을 받았고, 반면 EOP2 회의를 하지 않은 제품 중에서 79%가 1차 심사에서 승인을 받았다 (Exhibit 17). 그래서, EOP2 회의를 하였지만 1차 심사 승인을 받지 못한 37개의 신청서에 대해서 1차 심사 승인을 받지 못한 주요 쟁점의 발견 시기에 대해서 구체적으로 조사해 보았다. 그 결과, 37개 신청서 중 주요 쟁점의 발견 시기는 EOP2에서 43%가 지적되었고, Pre-NDA/BLA에서 6.16%, 그리고 신청서 제출 후 심사 과정에서 발견된 것이 41%를 차지하였다. 그런데, 이 같은 결과는 2002-2004회계년도 코호트 분석 자료와는 상반된 결과를 나타내는 것이다. 즉, 2002-2004회계년

24) 2005-2007회계년도 코호트만을 조사한 이유는 신청서 제출 전 회의에 관한 정보가 제한적으로만 포함되어 있던 Action Package에는 2005년 이전의 의약품에 관한 데이터 소스가 제한적이었기 때문이다.

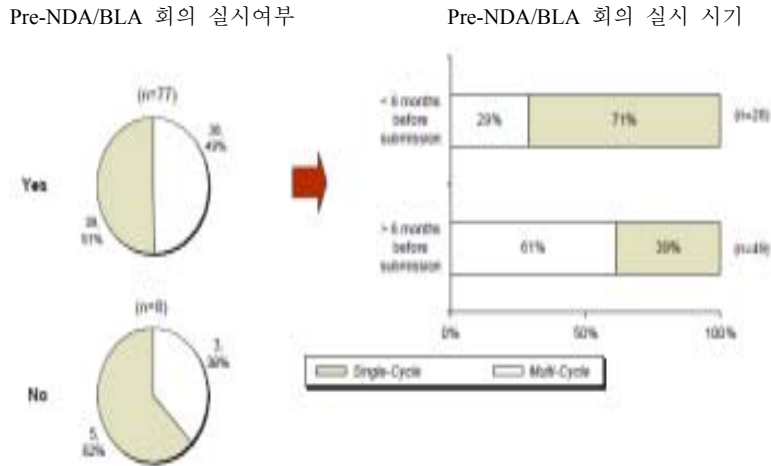
· 신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 승인

III

도 코호트 분석에서는 EOP2 미팅을 가진 46개의 제품 중에서 52%가 1차 심사에서 승인되었고, EOP2 미팅을 신청하지 않은 21개의 제품 중에서 29%만이 1차 심사에서 승인되었다.

Pre-NDA/BLA 회의의 주 목적은 i) 제3상 임상시험의 데이터를 분석하여 신약의 유효성을 논의하고, ii) 임상시험을 거치면서 해결되지 않은 쟁점이 있는지의 여부를 확인하고, iii) 시험 데이터 제출 방법 등을 포함한 신청서 제출 형식에 대한 합의를 하기 위한 것이다. 2005-2007회계년도 코호트에서는 모든 제품이 Pre-NDA/BLA 회의를 하였다. 그러므로, 아래 Exhibit 18에서 나타나듯이, 전체 코호트 조사 분석결과와 거의 일치하는 결과가 산출되었다.

Exhibit 18. Pre-NDA/BLA 회의 시기와 1차 심사 승인율 (2005-2007회계년도)



Source: Booz Allen Analysis, Active Packages, FDA System, FY05-07 Cohort

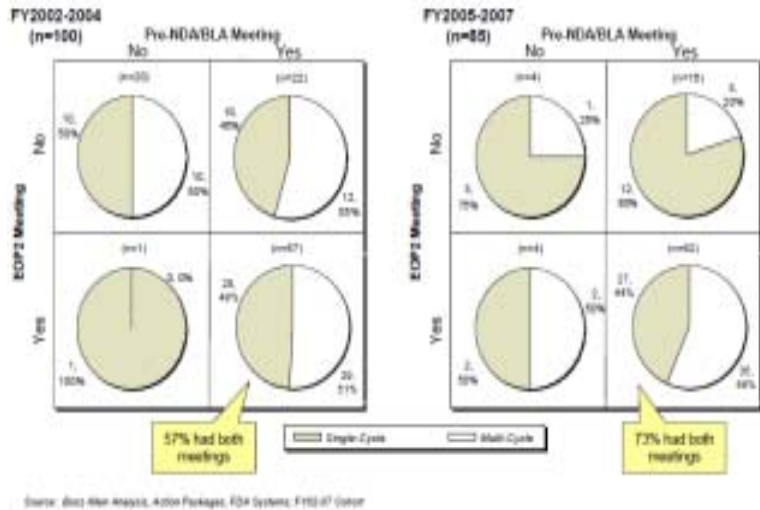
3. 쟁점에 대한 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션에 따른 FDA의 1차 심사 승인

신약 신청서를 제출 시기를 기준으로 6개월 이내에 Pre-NDA/BLA 회의를 실시한 경우의 1차 심사 승인율이 71%, 6개월 이후의 경우의 1차 심사 승인율이 39%로 나타나 현격한 차이를 보였다. 그런데, 이러한 결과(2005-2007회계년도)는 과거 2002-2004회계년도 코호트 분석 결과와는 매우 다른 것이었다. 2002-2004회계년도 코호트 분석에 의하면, 6개월 이내에 Pre-NDA/BLA 회의를 실시한 경우의 1차 심사 승인율이 46%로 나타났다. Booz Allen은 의뢰자와의 인터뷰를 통해서 이러한 결과에 대한 원인을 분석하였다. PDUFA III 하에서는, Pre-NDA/BLA 회의 기간 중에 FDA가 과거에 행했던 신청서 상에 나타난 형식적 문제점에 대한 심사를 지양하고, 구체적인 데이터를 심사하는 실질적인 형태로 정책을 전환하였고, 이러한 정책 변화가 그 원인이라고 Booz Allen은 추론하였다.

2005-2007회계년도 코호트 조사 결과, 신청서의 73%는 Pre-NDA/BLA 회의와 EOP2 회의를 모두 거쳤다. 이것은 2002-2004회계년도 코호트 분석 결과인 57%와 비교하여 현저히 증가하였다. 흥미로운 사실은 Pre-NDA/BLA 회의와 EOP2 회의를 모두 거친 신청서의 1차 심사 승인비율은 44%로 나타났는데, 둘 중 하나의 회의 거친 신청서의 1차 심사 승인 비율보다 낮은 수치였다(Exhibit 19). 1차 심사 승인율에 영향을 주는 의뢰자의 경험과 관련된 분석은 아래 VII. 의뢰자의 특징 부분에서 논의한다.

Exhibit 19. 코호트별 Pre-NDA/BLA 회의와 EOP2 회의 실시 횟수

III



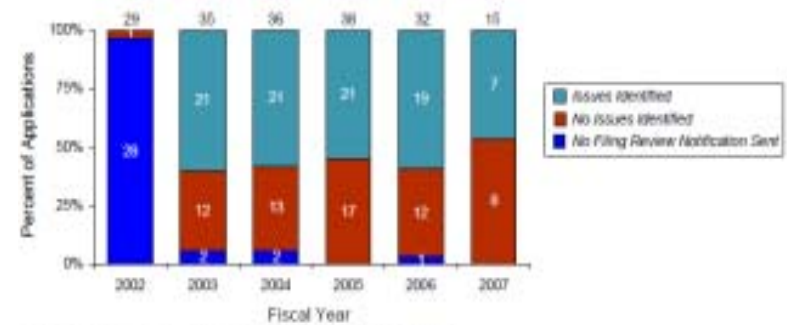
(2) 74-Day Letter

이 단계는 신청서 등록에 관한 초기 검토 과정으로, 신청서를 종합적으로 계속 심사할 것인지 여부를 판단하는 것이다. FDA는 신청서를 받은 후, 60일 이내에 신청서가 충분한 자료와 형식을 갖추었는지에 대해서 검토하여 자료가 충분한 경우 지속적인 심사 단계로 진행한다. PDUFA III 시행 이후, FDA는 심사 과정 중에 발견한 중요한 하자에 대해서 신청서를 받은 후 74일 이내에 신청자에게 통보해야 한다. 이와 같은 통지를 74-Day Letter라고 한다. 이와 같은 통지는 단지 이 기간 동안에의 하자 발견에 대해서 의뢰자에게 사전에 통지해주는 커뮤니케이션 행위이며, 이것이 제품 전체를 종합적으로 평가한 다던가 또는 나중에 발생할지도 모를 제품상의 하자에 대한 가능성까지 포괄하는 것은 아니다. 그리고, 신청서 제출 이전(EOP2 혹은 Pre-NDA/BLA 미팅)에 발견된 하자에 대해서는 FDA가 통보하지 않아도

된다.

의뢰자에게 2003회계년도에는 신청서의 50%, 2004회계년도에는 신청서의 70%, 2005-2007회계년도에는 신청서의 90%에 대하여 목표날짜에 앞서 하자를 고지하는 PDUFA III의 목적에 따라 74-Day Letter는 2003년 초에 실행되었다(Exhibit 20). 74-Day Letter는 FDA와 의뢰자간의 사전 커뮤니케이션을 활성화시키는 유용한 도구로 평가되었다.

Exhibit 20. 연도 별 Filing Review 횟수



Source: Booz Allen Analysis, Acclion Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

Exhibit 20에서 보듯이, 74-Day Letter를 새로이 시행한 이후에 하자가 없는 신청서의 수는 거의 일정한 패턴을 나타내고 있다. PDUFA III에서 74-Day Letter를 시행하면서, FDA는 이것을 의뢰자에 대한 효율적인 지원을 위한 사전 상담의 방편으로 시행하였다. 아래의 Exhibit 21에 나타난 것처럼, 승인 신청을 한 이후 의뢰자가 74-Day Letter를 받은 전체 152개 중에서 89개(59%)에 중대한 흠결이 있었다. 비록 74-Day Letter는 신약 등록상의 문제점에 대한 사전 고지의 성격을 띠며, 종합적이며 완벽한 심사는 아니지만, 이러한 제도를 통하여 신청서의 문제점에 대한 조기 파악을 통하여 1차 심사 승인을 받는데 도움을 준다.

III

Exhibit 21. Filing Review Notification과 1차 심사 승인을

(2002-2007회계년도 코호트)

Filing Review Notification에서 확인된 쟁점들이 있었는가?



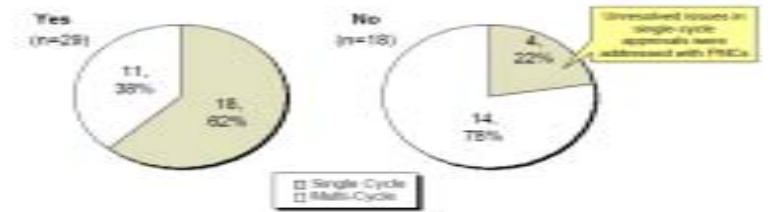
Note: Of the 185 applications, 33 did not have a Filing Review Notification. The total products included in this analysis is 152.
Source: Boor Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

74-Day Letter에서 중대한 흠결이 있다고 확인된 89개의 신청서 중에서 43%만이 1차 심사에서 승인 되었다. 반면에 심사 기간 동안 중대한 흠결이 없었던 신청서 가운데 62%가 1차 심사에서 승인되었다. 74-Day Letter에서 아무런 하자가 없다고 언급된 1차 심사에서 승인되지 못한 24개의 추가 심사 신청서 가운데 10개는 EOP2 회의 또는 Pre-NDA/BLA 회의에서 하자를 확인하였고, 14개는 사전에 하자가 발견되었고, 14개는 신청서 제출 후 심사에서 하자를 확인하였다.

74-Day Letter는 의뢰자가 신약 승인 신청의 쟁점에 대하여 사전에 인지하고 대처할 수 있게 하는 유용한 제도이며, 이를 통하여 심사 승인을 받는 데 도움을 준다. 전향적 코호트 분석 결과, 62%(29/47)의 신청서는 74-Day Letter 기간 중에 잠재적인 하자가 존재하였고, Action Date까지 그 문제점을 해결하였다(Exhibit 22). 그리고 쟁점을 해결한 29개의 신청서 가운데 62%는 1차 심사에서 승인을 받았다. 이는 사전 등록 심사 과정에서 쟁점이 명확하게 지적되었고, 의뢰자에게 쟁점이

시기 적절하게 통보되었으며, FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션이 원활하게 이루어져 의뢰자가 그 쟁점을 해결하였음을 의미한다. 예측한대로, 신약의 승인 여부에 대해서 결정하는 날인 Action Date까지 쟁점을 해결하지 못한 신청서 중의 22%만이 1차 심사에서 승인되었다. 그런데, 74-Day Letter에서 지적된 쟁점을 해결하지 못하였으나 1차 심사에서 승인된 제품(22%)의 경우에는, 발견된 하자가 신약의 유효성이나 안전성과 무관하며 제품을 승인하지 못할 정도로 큰 문제점이 아니었으며, 또한 이러한 문제점은 향후 시판후 조사약속(PMCs)의 과정을 통해서 해결할 수 있는 것이었다.

Exhibit 22. Action Date까지 쟁점의 해결 여부와 1차 심사 승인을

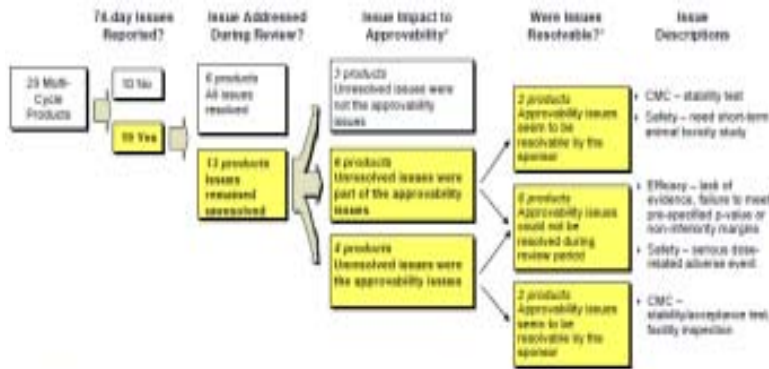


Note: Of 50 prospective products, 1 didn't have 74-day letter and 27 had no potential review issue identified. Hence this analysis is based on 47 applications that had issues identified.
Source: Boor Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

74-Day Letter에서 확인된 쟁점들 가운데 많은 것들이 승인에 영향을 미칠 수 있다. 74-Day Letter에 관한 데이터가 지적하듯이, 심사과정 동안 잠재적 승인가능성이라는 쟁점을 해결한다는 것은 훨씬 더 높은 정도의 1차 심사 승인과 관련된다. 1차 심사 승인율에 있어서 잠재적 증가를 평가하는 아래 Exhibit 23은 가능한 경우 심사주기 동안 이러한 쟁점들을 다루는 것의 중요성을 더 자세히 설명한다(Exhibit 23).

Exhibit 23. 74-Day Letter의 쟁점이 승인가능성에 미치는 영향

III



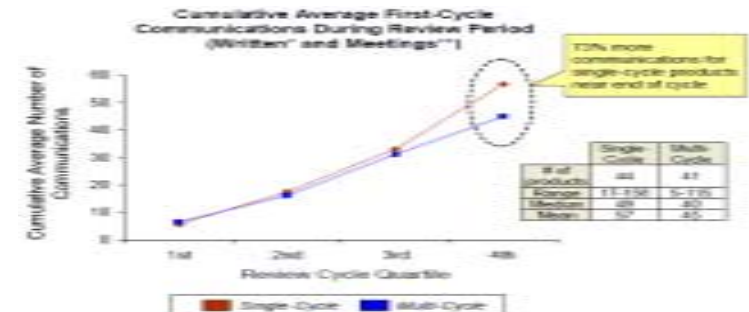
Note: Approvability analysis was based exclusively on first-time high-level analysis of summary documents. The analysis was generated solely for the purposes of illustration regarding overall process, rather than any specific application.
Source: Base Risk Analysis, Action Packages, FDA Systems, Subset of PFD08 Cohort

2005-2006회계년도 동안 제출된 신청서 중에서, 1차 심사에서 승인 되지 않은 29개의 신청서를 검토하여 74-Day Letter의 영향에 대해 조사하였다. 29개 중 19개의 신청서는 74-Day Letter를 통하여 신약 승인 신청에 대한 문제점이 있다는 통지를 받았다. 이들 19개의 신청서 중 13개는 Action Date까지 문제점을 해결하지 못하였다. 문제점을 해결하지 못한 13개의 신청서 중 10개는 통지 받은 문제점이 신약 승인을 받는 데 있어서 직접적으로 관련되는 것이었다. 즉, 신약의 특성 분석, 제조 및 품질관리(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC), 신약의 유효성 및 안전성에 관련되는 중요 사항이었다. 여기에서 제시된 사례는 2002-2007회계년도까지의 전체 코호트를 분석한 것이 아니므로, 이러한 통계 결과가 반드시 유의성을 갖는다고는 할 수 없지만, 74-Day Letter는 신청서 승인에 있어서 중요한 사항에 대해서는 확인한다는 것을 알 수 있었다. 그리고 74-Day Letter에 언급된 여러 가지 쟁점들은 1차 심사 과정에서 다뤄진다는 것을 알 수 있었다.

(3) FDA-의뢰자간의 일반적인 커뮤니케이션

FDA와 의뢰자는 신청서 심사 기간 중에 공식적인 회의뿐만 아니라, 대면 회의, 이메일, 전화 혹은 팩스 등의 방법을 통하여 비공식적인 커뮤니케이션을 가진다. 일반적으로 의뢰자는 신청한 제품이 심사 과정에서 승인 여부의 가능성에 대해서 관심을 가지게 되고, 이와 관련한 정보에 대해서 FDA에게 요구한다. FDA는 신약에 관련된 본질적이며 중요한 정보를 의뢰자에게 요청하게 되고, 의뢰자는 FDA에게 자신의 실험 결과에 관한 데이터와 결론을 제시할 기회를 가지게 된다.

Exhibit 24. FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션 (FY 2005-2007 코호트)



Note: * Written includes letters, faxes, and email; ** Meetings include face-to-face meetings and WebEx.
Source: Base Risk Analysis, Action Packages, FDA Systems, PFD08 Cohort

Action Package와 FDA 시스템을 분석한 결과, FDA와 의뢰자간의 커뮤니케이션은 1/4 분기에서 3/4 분기는 별다른 차이를 나타내지 않았으나, 4/4 분기에서는 1차 심사 승인을 받은 의약품의 커뮤니케이션 횟수가 추가 심사 과정을 거친 의약품에 비해서 상대적으로 많았다(Exhibit 24). 1차 심사 승인을 받은 의약품의 커뮤니케이션의 횟수는 추가 심사 과정을 거친 의약품의 횟수보다 약 70% 이상 많았는데, 그 내용은 주로 라벨링과 PMCs에 대한 내용이었다. 라벨링과 PMCs는 신약의 승인을 전제로 이뤄지는 대화이므로, 이는 신약이 승인되었음을 의미한다. 이 결과는 통상 심사 지정과 우선 심사 지정 의약품의 경우에도 비슷하게 나타났다.

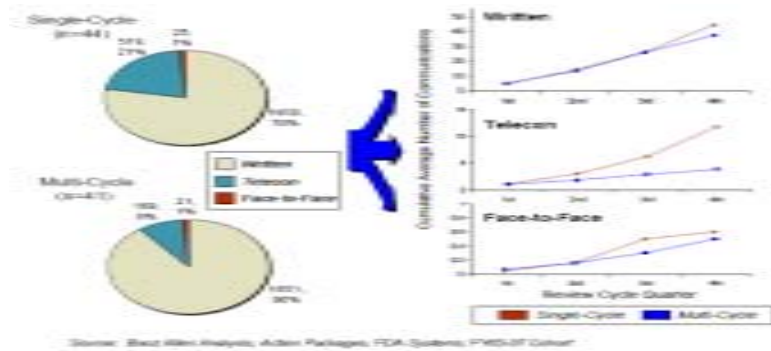
FDA와 의뢰자간의 커뮤니케이션 유형과 관련하여 추가적인 분석을

III

실시한 결과, 주로 화상 회의 혹은 서면 방식을 통해 이뤄졌음을 알 수 있었다(Exhibit 25). FDA 지침에 따르면, 신청서 심사 기간 중의 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션에 대해서, 자원 및 시간을 낭비하지 않도록 대면 회의를 최소화하는 것을 권고하고 있다.²⁵⁾

Exhibit 25. 커뮤니케이션 유형 (FY 2005-2007 코호트)

커뮤니케이션 유형 검토기간 중 유형별 누적 평균 (대화 횟수)



신청서 심사 기간 중, 대부분의 제품 신청서(61%)는 대면 회의의 기회를 가지지 않았다. 그 이유는 커뮤니케이션의 수단을 선택하는 데 있어서, FDA 심사팀은 신약의 안전성/유효성/제조 공정 등과 관련된 중요한 문제점에 대한 빠른 해결에 두었고, 그러므로 주로 화상 회의 방법을 선호하였다고 여겨진다.

(4) 추가 자료 제출

FDA의 정보 제공 요청에 따라, 의뢰자는 NDA/BLA에 첨부하여 보완 자료를 제출하게 된다. 그리고 임상시험에 의한 신약의 안전성과

25) **Guidance for Industry** : Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

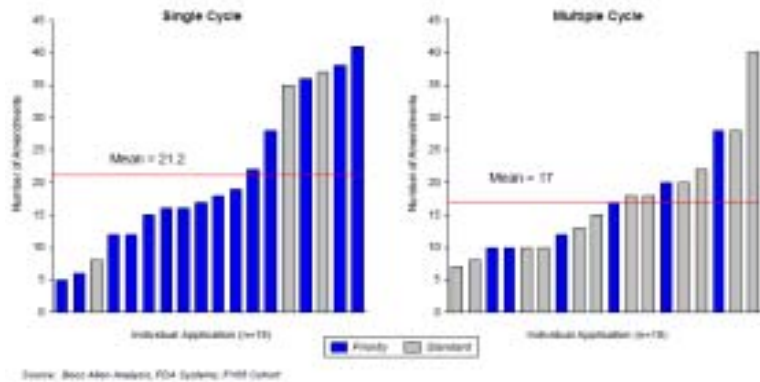
유효성에 대한 추가 자료를 제출하게 된다. 의뢰자는 NDA/BLA 제출 후, 신약의 안전성과 관련된 추가 업데이트 자료를 120일 이내에 제출해야 하며, 유효성에 관련한 정보를 제출해야 한다. FDA는 신청서의 효율적인 검토를 위하여 적절한 시기에 이들 자료를 제출할 것을 요구한다.

Booz Allen은 2005회계년도에 추가 자료를 제출한 의뢰자들에 관한 사례 분석을 실시하였다. 1차 심사에서 승인받은 제품의 경우(21.2%)는 그렇지 못한 제품(17%)에 비해서 신청서당 추가 자료 제출 건이 높게 나타났다(Exhibit 26). 그런데, 우선 심사 지정과 통상 심사 지정 제품의 경우에 있어서는 추가 자료 제출과 관련하여 유의미한 차이를 발견할 수 없었다. 추가 자료 제출 건수의 차이는 4/4 분기에 집중되어 있었다. 이러한 결과는 Action Date가 가까워지는 4/4 분기에 의뢰자와 FDA간의 커뮤니케이션이 집중적으로 이뤄졌고, 이로 인해서 추가 자료 제출 건수가 많은 것으로 생각된다.

Exhibit 26. 추가 자료 제출 분석 (2005회계년도 제품)

신약승인 신청에 대한 FDA의 1차 심사 승인

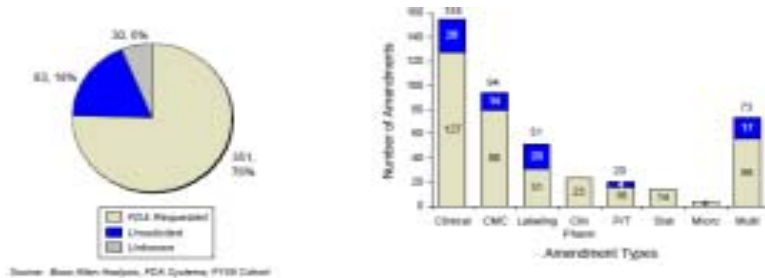
III



Source: Booz Allen Analysis, FDA Systems, FY07 Cohort

일반적으로 FDA의 구체적인 자료 제출 요구를 통해서 의뢰자는 추가 자료를 제출하게 되지만, FDA의 요구 없이 의뢰자가 자율적으로 제출하기도 한다. 2005회계년도 신청서를 분석한 결과, 이 시기의 모든 추가 자료의 18%는 FDA의 요청없이 이루어졌다. 추가 자료 내용에 있어서 가장 큰 비중을 차지한 부분은 임상시험과 관련된 것이었고, 그 다음으로는 CMC와 라벨링에 관한 것이었다.

Exhibit 27. 2005회계년도에 제출된 추가 자료의 유형



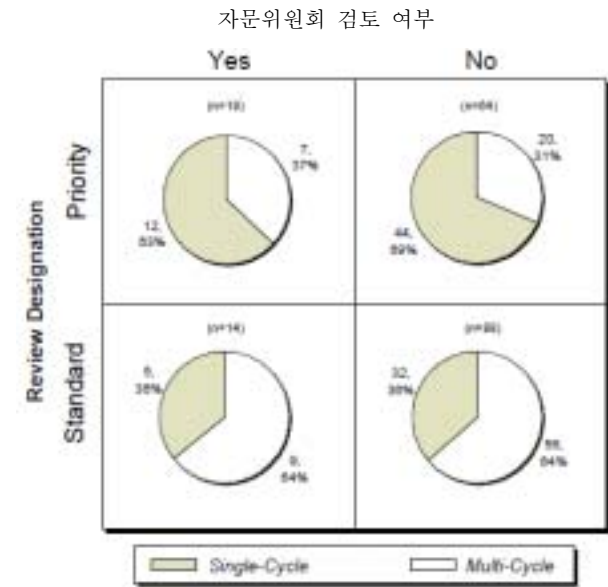
Source: Booz Allen Analysis, FDA Systems, FY07 Cohort

(5) 자문위원회 회의

3. 쟁점에 대한 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션에 따른 FDA의 1차 심사 승인

각 분야의 전문가 집단으로 구성된 자문위원회에서는 NDA/BLA에 대한 구체적이고 전문적인 부분에 대한 신청서의 타당성에 대해 논의하여 FDA에게 신청서의 하자를 논의하기 위한 추가적 기회를 제공한다. 자문위원회에서는 신약 승인에 대한 직접적인 권한은 없고 간접적으로 FDA에게 승인 여부에 대한 권고를 할 뿐이며, FDA는 자문위원회의 권고 사항에 대해 반드시 따라야 할 의무는 없다(Exhibit 28).

Exhibit 28. 자문위원회와 통상 심사 지정/우선 심사 지정



Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

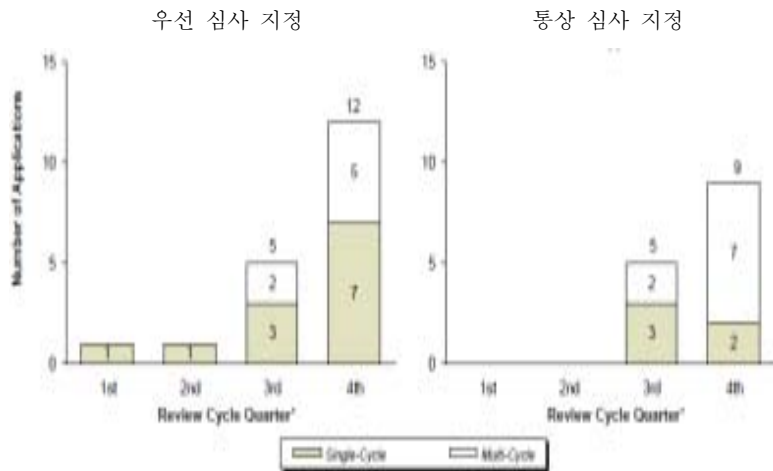
2002-2007회계년도에서, 제품 신청서의 단지 18%(33/185)만이 자문위원회 회의를 거쳤다. 데이터의 검토 결과, 자문위원회 검토 회의의

III

여부가 우선 지정 심사이든 통상 지정 심사이든 상관없이 1차 심사 승인에 영향을 주는 것으로 나타나지는 않았다.

대부분의 자문위원회 회의는 심사 주기(신청서 심사 기간을 편의상 1st, 2nd, 3rd, 4th로 구분) 가운데 후반부(3rd 와/또는 4th)에서 열렸다 (Exhibit 29). 자문위원회 회의 시기는 우선 심사 지정 대상의 신청서의 1차 심사 승인율에 영향을 미치지 않았다. 그런데, 제한된 데이터로 통상 심사 지정 신청서의 경우를 분석해 보았다. 그 결과, 3rd에 자문위원회 회의를 거친 신청서와 비교해 볼 때, 4th에 자문위원회 회의를 거친 통상 심사 지정 신청서는 1차 심사 승인율이 낮게 나타났다.

Exhibit 29. 자문위원회 회의 시기와 우선 심사 지정/통상 심사 지정

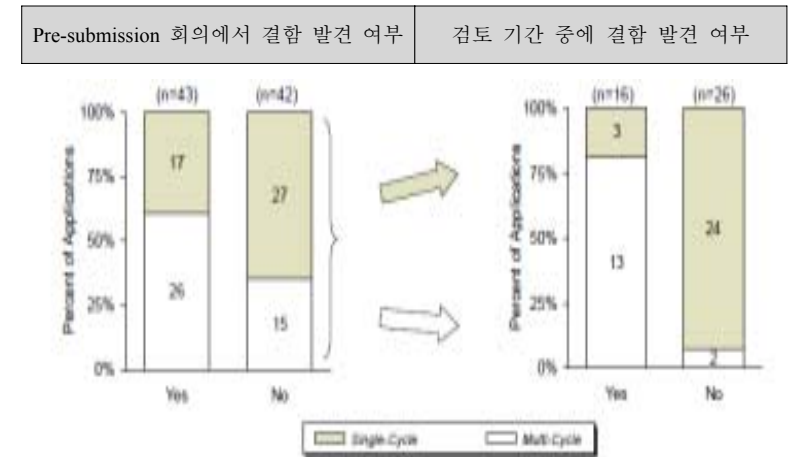


Note: The breakpoints of review cycle quarter for a priority review is 0-1.5, 1.5-3, 3-4.5, and 4.5-6 months individually and that for a standard review is 0-2.5, 2.5-5, 5-7.5, and 7.5-10 months separately.
Source: Best After Market Analysis, Action Packages, FDA System, FY02-07 Cohort

(6) 쟁점 확인

신청서 제출 전 회의나 신청서 심사 기간 중에 확인된 중대한 결함을 가진 신청서는 신청서 제출 전 회의나 신청서 심사 기간 동안 중대한 결함을 가지지 않은 것으로 확인된 신청서에 비해 1차 심사 에서 승인받을 가능성이 훨씬 적다(Exhibit 30).²⁶⁾ 여기서 중대한 결함은 충분히 다루어지지 않을 경우 1차 심사 승인을 받을 수 없게 하는 제품과 관련되거나 신청서와 관련된 쟁점을 말한다.

Exhibit 30. 2005-2007회계년도 코호트에서 확인된 중요한 결함이 심사 승인율에 미치는 영향



Note: Regarding the less applications with no documented deficiencies prior to the Action Letter, a serious adverse event was discovered for one, while sufficient efficacy for approval was not demonstrated for the other. Both deficiencies were first documented at the Action Letter.
Source: Best After Market Analysis, FY05-07 Cohort

그러나, 중대한 결함이 신청서 제출 전 회의에서 발견되었을 때 1차 심사 승인 비율은 40%, 심사 기간 중에 발견되었을 때는 19%로 나타

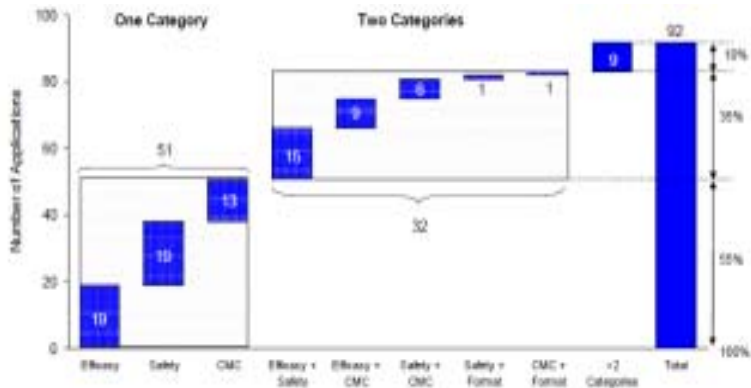
26) EOP2나 Pre-NDA/BLA 회의에서 확인된 쟁점은 동일한 하나의 신청전 범주(pre-submission category)에 속한다. 왜냐하면 의뢰자는 신청서를 제출하기 전에 어떤 쟁점을 해결하기 위해 필요로 하는 그 만큼의 시간을 사용할 수 있기 때문이다. 그러나 심사 기간 동안 확인된 쟁점에 대해서는 Action Date까지 해결하여야 한다.

III

나 신청서 제출 이전 pre-submission 회의에서 중대한 결함이 발견되었을 때의 1차 심사 승인 비율이 높게 나왔다. 그리고 중대한 결함이 신청서 제출 전 회의에서도 심사 기간 중에도 발견되지 않을 때의 1차 심사 승인율은 92%로 매우 높았다. 중대한 결함이 신청서 제출 전 회의에서도 심사 기간 중에도 발견되지 않았지만, 1차 심사에서 승인되지 않고 추가 심사 과정을 거치게 된 신청서는 심사 주기의 끝부분에서 경미한 치료상 편익을 가지는 것으로 판명되거나 편익보다 훨씬 더 큰 위험을 내포하고 있는 것으로 판명되었다.

추가 심사 과정을 거치는 신청서의 대부분은 하나 내지 두 개의 카테고리에서 중요한 결함을 가지고 있었으며(Exhibit 31), 그 결함은 주로 신약의 안전성이나 유효성 그리고 CMC에 관련된 부분이었다.

Exhibit 31. 2002-2007회계년도 코호트 동안 추가 심사를 거치는 신청서에서 발견된 중대한 결함



Note: A major deficiency is defined as an issue that prevented approval
Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FD4 Systems, FY02-07 Cohort

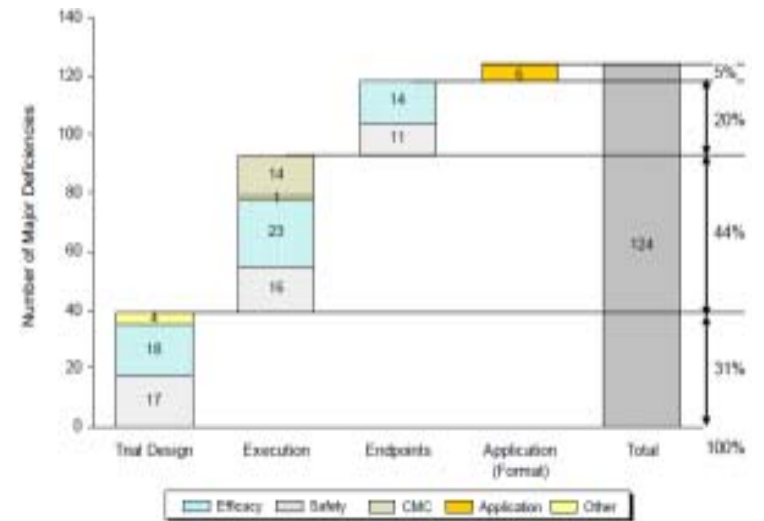
추가 심사 과정을 거친 92개의 신청서 중에서 51개(55%)에서 발견된 중대한 결함은 신약의 안전성, 유효성 그리고 CMC 중 하나만 해

당되었다. 32개 신청서는 위의 세 가지 카테고리 중에서 2개가 해당되거나, 신청서의 형식과 CMC, 또는 신청서 형식과 신약 안전성 문제로 인해 신약 승인을 받을 수 없었다. 그리고 나머지 9개의 신청서는 문제점이 2가지 범주를 초과하여 나타남으로 인해 신약승인을 받지 못했다.

이러한 결함들은 설계(임상시험 또는 제조과정의 설계), 실행(수용불가능한 임상시험의 실행), 또는 연구목적(임상시험의 목표점(endpoint)) 달성의 실패와 같은 분야로 세분화 되었다(Exhibit 32).

Exhibit 32. 1차 심사 과정에서 언급된 주요 결함

(2002 - 2007회계년도 코호트 동안 추가 심사를 거친 신청서)



Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FD4 Systems, FY02-07 Cohort

92개의 1차 심사 Action letter에서 언급된 124개의 중대한 결함 중에서 39개는 임상시험의 설계와 관련이 있었으며, 54개는 임상시험의

III

실행과 관련이 있었고, 25개는 신약의 효과를 나타내는 목표점과 관련된 것이었다. 그리고 6개는 신청서 형식상의 결함으로, 문서 내용의 불일치, 서류 내용의 하자, 정보의 불일치 혹은 외국어를 영어로 번역하는 데 있어서의 오류와 관련된 것이었다. Exhibit 33은 ‘유효성’, ‘안전성’, ‘CMC’, ‘문서 형식’으로 분류해서, 거기에 해당되는 결함을 세분화하여 나타내고 있다.

Exhibit 33. 카테고리별 결함의 사례

분 류	임상 시험 설계	임상 시험 실행
유효성	<ul style="list-style-type: none"> * 임상연구 설계가 피험자에게 확신을 주기에 충분하지 않은 경우 * 신약의 유효성을 평가하기 위해 잘 계획된 임상연구를 추가로 진행하지 않은 경우 * 비열등성 실험²⁷⁾의 한계값을 설정하는 데 있어서 부적절한 경우 * 임상시험 모집단의 분류가 적절하지 않은 경우 	<ul style="list-style-type: none"> * 데이터 분석방법이 사전에 합의한 통계방법을 준수하지 않은 경우 * 치료 효과가 미약한 경우 * 대조약²⁸⁾이 변수가 너무 많아서 시험결과 비교하기에 적당하지 않은 경우
안전성	<ul style="list-style-type: none"> * 전임상시험과의 비교를 위한 데이터가 필요한 경우 * 약물동력학²⁹⁾ 데이터가 빠진 경우 * 3달간의 동물 독성 시험 최종 보고서가 필요한 경우 * 치료를 위한 다른 약과의 상호작용으로 인한 부작용 등에 대한 평가가 필요한 경우 * 암 유발 가능성이 완전히 배제되지 않은 경우 * pilot program이 필요한 경우 	<ul style="list-style-type: none"> * 명확하지 않은 이유로 인해 실험군에서 사고가 발생하는 경우 * 안전성에 있어서 중대한 변화가 일어나는 경우 * 임상시험의 리스크에 대한 평가를 하기에 데이터가 부족할 경우 * 임상시험에서의 상품명(trade name)이 일치하지 않는 경우
CMC		<ul style="list-style-type: none"> * 약성분에 대한 정보를 불충분하게 특징지은 경우 * 약성분에 관한 순수성 통계가 안정성 테스트(stability test)를 통과하지 못한 경우 * 신약의 임상시험 승인시 특정 부분에서 좀 더 강화되

분 류	임상 시험 설계	임상 시험 실행
		<ul style="list-style-type: none"> 어야 할 필요가 있는 경우 * Batch³⁰⁾에 대하여 비교 용출 시험³¹⁾ 프로파일이 필요한 경우 * 신청서 승인하기 전 제조설비와 임상시험 장소에 대한 사전 조사가 필요한 경우
문서에서 누락		<ul style="list-style-type: none"> * 임상시험에 지속적으로 참가하지 않은 환자의 리스트와 초기 투약시의 이상반응(AEs)에 대한 리스트 * 60일간의 임상시험에서 이상반응으로 인한 연구 중단에 관련된 모든 리스트 * 약이 신경에 미치는 영향과 관련된 보고서 * 약으로 인한 정신이상 경험에 대한 내용 * 모든 중대한 이상반응(SAEs)에 대한 리스트

27) 시험약물과의 유효성이 활성대조군 혹은 기존의 치료처리방법보다 임상적으로 나쁘지 않다는 것을 보여주는 것이 비열등성 시험이다. 비열등성 평가시험은 본질적으로 새로운 치료가 열등하지 않다는 것을 보이기 위한 것이므로 설계나 시험의 수행에서 발생하는 많은 결점들로 인하여 결과를 동등한 쪽으로 비뚤리게 하는 경향이 있다. 이러한 이유들 때문에 임상시험 설계 및 수행에는 특별한 주의와 관리가 필요하다. 예를 들면, 포함기준 위반, 비순응, 연구참여중지, 추적실패, 결측치, 연구계획서로부터 이탈 등을 최소화하여야 하며, 또한 이러한 사항이 발생한 경우 결과 분석에 미치는 영향을 최소화하도록 하여야 한다. 비열등성을 입증하기 위하여 설계된 임상시험 계획서에는 그 의도가 분명히 언급되어야 한다. 동등성의 경계가 연구계획서에 상술되어야 하며, 이 경계는 임상적으로 허용가능한 가장 큰 차이 이면서 치료약 대조 우위성 평가시험에서 관찰된 차이보다 작아야 한다. 치료약 대조 동등성 평가시험에서는 동등성 경계의 상한치와 하한치가 모두 필요한 반면, 치료약 대조 비열등성 평가 시험에서는 경계의 하한치만이 필요하다. 동등성 경계의 선택은 임상적으로 정당화되어야 한다. 비열등성 평가시험과는 달리, 시험약의 유효성을 과학적으로 입증하기 위해서는 위약대조시험에서 위약에 대한 우위성을 증명하거나, 대조치료약에 대한 우위성을 보이거나, 혹은 용량-반응관계를 증명해야 한다. 이런 종류의 임상시험을 우위성 평가시험이라 한다. 식품의약품안전청, 임상시험 통계지침, 의약 65625-13353호(2000. 12. 29), 21-24면; 명성민/김신영, 간질 임상시험의 통계학적 방법, 대한간질학회지 2006;10(2), 71-77면.

28) 대조약(Comparator)이라 함은 시험약과 비교할 목적으로 사용되는 위약 또는 개

III

(7) 의뢰자의 시판후 조사 약속(Postmarketing Study Commitments, PMCs)³²⁾

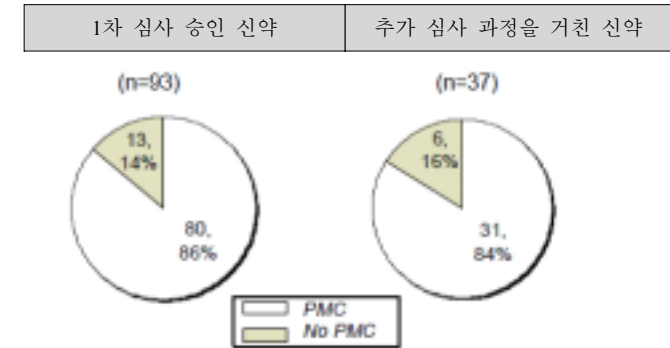
FDA가 신약의 판매 승인 이후에도, 제품의 유효성과 안전성에 대해서 의뢰자가 계속적으로 추적/조사하는 것을 전제로 조건부 승인하는 제도를 PMCs 또는 4상 □略 濼瓌약속이라 한다. PMCs는 가속승인프로그램(accelerated approval program)³³⁾에 따라서 승인된 제품, 동물 임

발, 중이거나 시판 중인 의약품에 말한다.

- 29) 약물동력학 (pharmacokinetics)이란 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설과정을 속도론적 입장에서 해석하고자 하는 학문이다. 비교적 간단한 모델을 가정하여 투약 후의 약물의 생체내 이행, 즉 혈중농도, 소실반감기, 대사속도 및 축적량 등을 정량적으로 예측함으로써 생체 내에서의 약물현상의 기구를 해명하고, 투여량 투여간격 및 투여제형을 적절히 결정하며, 나아가서는 보다 유효하고 안전성이 높은 의약품의 개발을 목적으로 한다.
- 30) 공정을 1회 처리하여 생산되는 한 그룹의 제품을 말한다.
- 31) 시험관 내 약물의 용출시험(dissolution testing)은 약품 생산에 있어 품질에 대한 안정성과 제조 과정을 컨트롤하는 데 있어서 유용한 방법으로 약품의 품질관리에 중요한 도구라 할 수 있다.
- 32) 약의 유효성과 안전성을 계속 추적하는 PMS는 과거 해당 제약회사에서 자율적으로 시행해 왔으나, 일부 약품에 대해서는 PMS 실시를 조건부로 FDA에서 승인하는 제도가 생겼다. 이러한 강요된 PMS를 PMC Study(Post Market Commitment Study, 판매 후 책임연구조사)라 하며, 1970년에 승인된 L-Dopa(파킨슨치료제)가 역사상 최초의 그러한 조건부 신약이다. 1994년에 가속승인프로그램(Accelerated Approval Program, AAP) 법안이 성립되어 암과 에이즈 치료제 등 시급한 약은 치료효과만 인정되면 FDA에서 우선적으로 승인해 놓고, 나중에 PMC 조사에서 안전성에 문제가 생기면 승인을 취소할 수 있는 권한도 위임받고 있다. 또한 FDA는 해당 의약품의 제약회사에서 충실한 PMC 조사를 시행하지 않을 경우는 그 제약회사를 제재할 권한도 갖게 되었다. 2003년도엔 소아연구공정성(Pediatric Research Equity, PRE) 법안이 성립되어 모든 소아용 신약도 PMC에 포함시켰다. 이상과 같이 약품을 감독하는 FDA의 권한 강화에 의해 제약사로 하여금 시기적절하고 보다 효과적인 PMCs를 독촉하여 약품안전성 향상에 크게 기여하게 된다. http://www.bosa.co.kr/umap/board_view.asp?board_pk=12828&page=6&what_board=35.
- 33) 이 프로그램은 1992년 12월 21 CFR 314, Subpart H에 규정되었고, 1999년 1월 5일 개정되었다(64 Fed. Reg. 402). 이 프로그램은 fast track 및 priority review와는 달리 신약 승인을 위해 필요한 증거부담을 감소시킴으로써 승인 시간 자체를 단축시키는 것이다. 이 프로그램은 심각하거나 생명을 위협하는 질병에 대한 현재의 치료법과 비교하여 유의미한 치료상 편익을 제공하는 신약 및 생물학적약품에만 적용가

상시험에서 효과가 입증된 신약, 또는 소아용으로 충분히 표시되지 않은 제품 등과 같이 특정한 상황에 해당되는 의약품에 적용된다.

Exhibit 34. PMC 제품 (2002 - 2007회계년도)



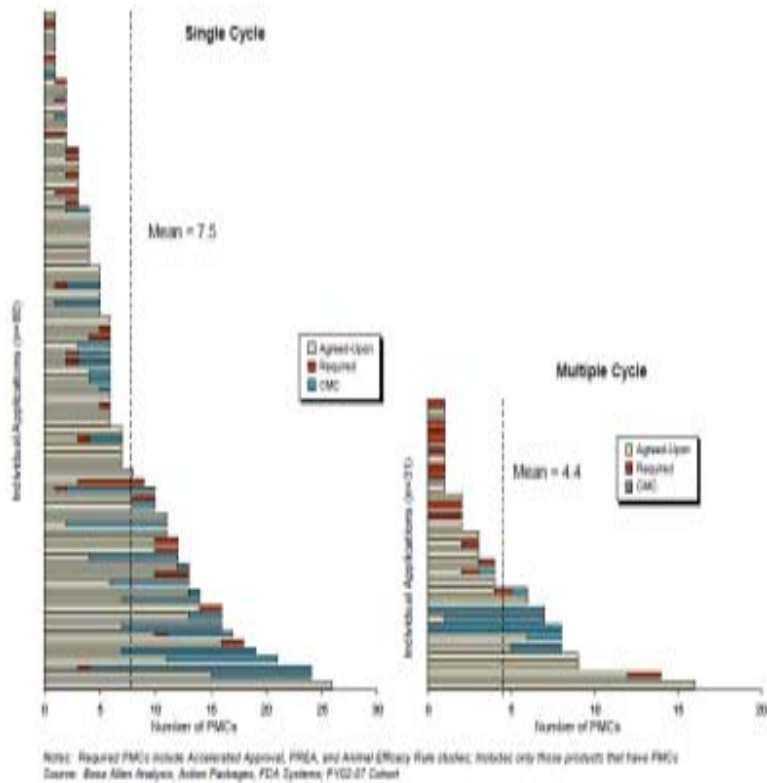
Note: Analysis cohort was 130, reflecting 55 multi-cycle products had not been approved
Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems; FY02-07 Cohort

PMCs를 실시하는 것은 신약의 안전성과 효과성을 확보하기 위한 것이며, 나아가 신약 품질에 대한 일관성과 신뢰성을 확보하는데 도움을 준다. 그리고 제약회사가 PMCs에 동의하고 신약을 판매하는 것은 제품을 시장에 판매하는 데 있어서 간과해서는 안될 중요한 문제점을 해결하기 위한 지속적 과정이다. 2002-2007회계년도 코호트를 분석한 결과, 1차 심사 승인 제품(86%)과 추가 심사 승인 제품(84%)이 비슷한 비율로 PMCs를 실시한다는 동의하에서 제품 승인을 받았다. 그러나, 비율은 비슷하지만, 제품의 수에 있어서는 80개와 31개로 큰 차이를 보였다(Exhibit 34).

능하다. Adams, et al., *supra* note 15, at 346.

III

Exhibit 35. PMCs를 실시하는 1차 심사 승인 제품 VS 추가 심사 승인 제품의 분포

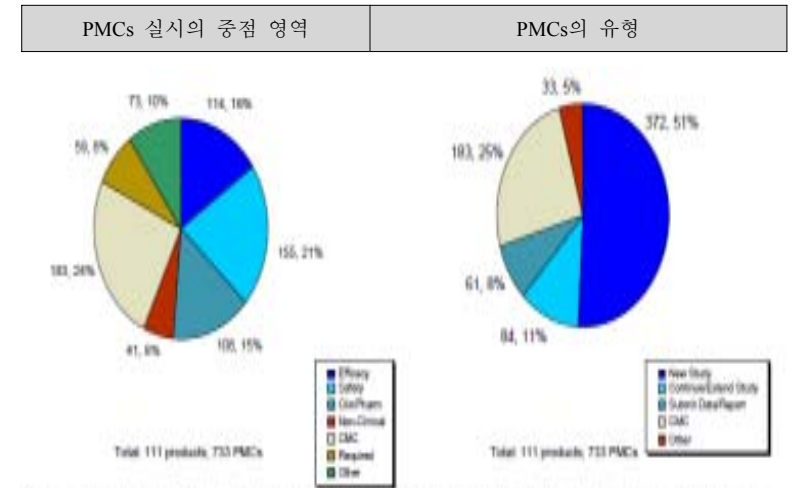


PMCs 실시에 동의한 신청서, PMCs가 요구되는 신청서, 그리고 신약의 CMC 부분과 관련 있는 PMCs에 대해서 평균을 산출한 결과, 1차 심사 승인 제품의 경우는 7.5개였고, 추가 심사 과정에 해당되는 제품은 4.4개 였다. 이러한 차이의 원인은 Exhibit 35에 나타나듯이, 1차 심사 승인 제품에서 신약의 CMC 부분과 관련된 PMCs의 경우, 1

차 심사 승인 제품의 경우가 많았기 때문이다. PMCs 실시에 동의한 신청서의 경우는 1차 심사 승인 제품(5.4)과 추가 심사 과정에 해당되는 제품(4.6)과의 차가 크지 않았다.

Exhibit 36에서 나타나듯이, PMCs 실시와 가장 관련이 큰 분야는 CMC(24%)(367/1466)였고, 임상 안전성(21%), 임상 유효성(16%), 임상 약리학(15%) 순 이었다. 새로운 임상 시험 실시에 대한 요구도 PMCs의 51%를 차지하였다. 위에서 제시했듯이, PMCs 실시와 관련이 있는 분야별로 범주화하여 세부적인 분석을 실시하였다. Booz Allen은 FDA의 의뢰를 받아 이 분석을 2007년에 완료하였다.

Exhibit 36. PMCs 조사 결과 (2002-2007회계연도)



Notes: Studies were classified by their primary focus area from the PMC description. Required PMCs include PDEA and Accelerated Approval studies. "Other" PMC includes assay development, surveillance plans, literature reports, and RiskMAPs. New studies are those that were not included prior to approval. Continue/Extend study refers to those that were ongoing but not complete. Clinical data report is refers to completed studies for which a final report or data had not been submitted to FDA prior to approval.
Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Census

(8) 소 결

III

의약품 신청 승인에 장애가 되는 주요 문제점들을 해결하는 것은 1차 심사 승인에 있어 매우 중요하다. 1차 심사 승인을 받지 못한 많은 신청서의 경우, 신청서 제출전 FDA가 초기에 발견한 문제점들이 의뢰자에 의해 적절하게 다루어지지 않았거나 1차 심사 과정 기간 동안 해결되지 못하였다. 신청서 제출 이전이나 심사 과정 중 FDA에 의해 확인되고 문서화된 중대한 결함을 지닌 신청서들은 그렇지 않은 신청서들에 비해 1차 심사에서 승인받지 못하는 비율이 훨씬 더 높았다. 그러나, 신청서 제출 이전에 중대한 결함이 발견되는 경우와 심사 과정에서 중대한 결함이 발견되는 경우를 비교해 볼 때, 전자의 1차 심사 승인 비율이 40%로, 후자의 19%에 비해 높게 나타났다. 신청서 제출 전이나 신청서 제출 후 심사 과정에서도 중대한 결함이 발견되지 않은 의약품은 1차 심사 승인 비율이 92%로 굉장히 높게 나타났다. 1차 심사에서 승인되지 못하고, 추가 심사 과정을 거친 신청서의 대부분은 신약의 유효성이나 안전성, 그리고 의약품 제조 공정상에서 문제점이 발견되었다.

FDA는 의뢰자가 좀 더 쉽게 신약을 허가 받을 수 있도록 EOP2와 Pre-NDA/BLA회의와 같은 사전상담제도를 활용하고 있다. 2002-2007회계년도까지의 데이터를 분석한 결과, EOP2와 Pre-NDA/BLA의 활용 건수가 비약적으로 증가하였다. 코호트 전향 분석 결과에 의하면, 의뢰자 중 78%가 EOP2 회의에 참가하였고, 93%가 Pre-NDA/BLA 회의에 참가하였다. Pre-NDA/BLA 회의를 한 후 6개월 이내에 의약품 승인 신청을 한 경우 1차 심사 승인 비율이 71%였고, Pre-NDA/BLA 회의를 한 후 6개월 이후에 의약품 승인 신청을 한 경우, 1차 심사 승인 비율이 39%였다.

FDA는 의뢰자가 제출한 신청서가 충분한 자료와 정보를 포함하는지를 검토하여 지속적인 심사 진행을 할 건지 여부에 대해서 확인하는 과정을 거친다. 이 단계를 Filing Review Notification 혹은 74-Day Letter라고 한다. 74-Day Letter를 통하여, FDA는 의뢰자에게 하자를 통지하게 된다. 2005회계년도부터 2007회계년도까지 제출된 신청서에 의하면, 이 중 62%는 신청한 의약품의 하자 가능성에 대해서 74-Day

Letter를 통하여 통지받았으며, 신약의 승인 여부에 대해서 결정하는 날인 Action Date까지 수정할 것을 권고 받았다. 74-Day Letter를 통하여 하자 치유 권고를 받은 신청서 중 62%는 1차 심사에서 승인을 받았다. 통계적인 의미로 볼 때, FDA는 신청서에 대한 결함을 충분히 인지했으며, 신약 신청을 승인하기에 힘든 사유가 존재하는 경우, 의뢰자에게 74-Day Letter를 통하여 충분히 통지한 것을 알 수 있다.

신약 승인 심사 과정을 거치면서, FDA와 의뢰자는 빈번하게 비공식적인 커뮤니케이션(이메일, 전화, 팩스 등)과 대면 회의의 과정을 거치게 된다. Action Package와 FDA System을 조사 분석한 결과에 따르면, 1차 심사 승인과 추가 심사에서 승인된 경우, 제1기에서 제3기까지 FDA와 의뢰자간의 커뮤니케이션 횟수는 별다른 차이를 보이지 않았다(연구 조사를 위하여, 신청서 제출부터 Action Date까지의 검토 기간을 제1기에서 제4기로 구분하였다). 그러나 Action Date에 가까워지는 제 4기의 경우, 1차 심사 승인을 받은 의약품의 경우 FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션 횟수가 훨씬 높게 나타났다. 이들 커뮤니케이션 횟수의 약 70%는 의약품의 라벨링과 PMCs에 관련한 내용이었다. 의약품의 라벨링과 PMCs에 관한 의견 교환은 의약품 승인의 최종 단계에서 이루어지는 조정 과정이기 때문에 당연한 결과라고 할 수 있다.

4.

FDA 1

Booz Allen은 1차 심사율에 영향을 미치는 요소로서 의뢰자의 특징을 조사하였다. 의뢰자들은 그들의 경험(예: 새로 신청한 의약품과 동일한 분야에 있어서 이전에 FDA에 신청해 본 경험), 자본 규모에 따른 회사의 규모, 회사의 유형(제약 회사 또는 비제약 회사), 연구 개발 일 경우만 인정, 그리고 본사의 소재지에 따라 구분되었다. 연구 조사 기간 동안 직접적 관찰을 통해서 얻은 결론에 의하면, 위의 구분

의뢰자의 경험 및 규모에 따른 1차 심사 승인

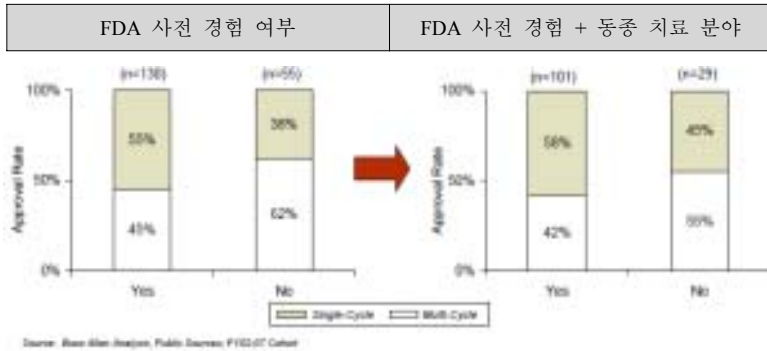
III

요소들은 FDA가 의뢰자에게 정보를 요청하였을 때, 자원의 이용가능성 또는 FDA의 정책 및 절차에 관한 지식에서 의뢰자의 응답 능력과 직/간접적으로 관련이 있었다.

(1) 의뢰자의 경험

FDA 절차에 대해 사전 경험이 있는 의뢰자의 경우 1차 심사 승인을 55%로, 사전 경험이 없는 의뢰자의 1차 심사 승인율(38%)에 비해 높게 나타났다(Exhibit 37).

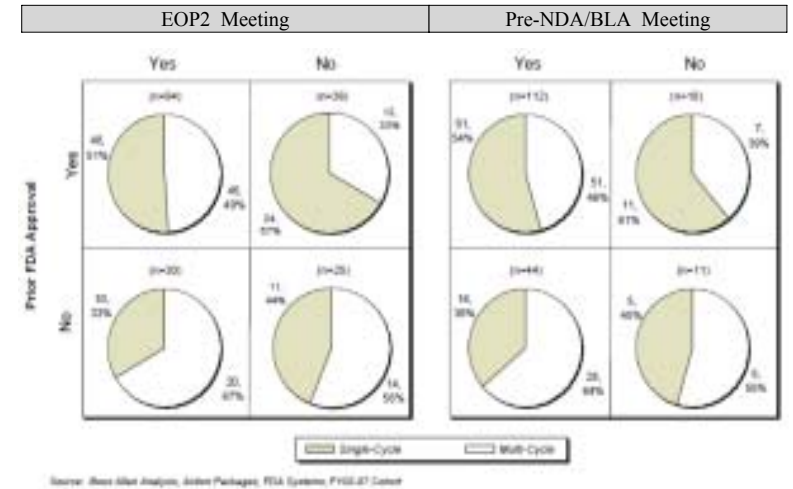
Exhibit 37. 의뢰자의 경험 유무에 따른 1차 심사 승인율



이전에 FDA 신약 승인 경험이 있으며 동종 치료 분야인 경우, 1차 심사 승인율이 58%로 나타났으며, 이전에 경험이 있지만 다른 치료 분야인 경우에는 1차 심사 승인율이 45%로 나타났다. 이러한 결과는 의뢰자와 FDA 실무진들간의 피드백이 효율적으로 작용한 것이라 할 수 있다. 즉, 신약 승인에 대한 FDA의 규정과 NDA/BLA 신청 절차에 친숙하지 않다는 것이 경험이 없는 의뢰자들에게는 치명적 문제점이고 질이 낮은 신청서 제출을 초래한다는 것을 나타낸다.

FDA의 사전 승인 경험이 전혀 없는 의뢰자 중에서 52%는 EOP2 회의를 신청하지 않았으나, 사전 경험이 있는 의뢰자가 EOP2 회의를 신청하지 않은 비율은 28%로 나타났다. 또한 사전 경험이 전혀 없는 의뢰자 중에서 20%는 Pre-NDA/BLA 회의를 신청하지 않았으나, 사전 경험이 있는 의뢰자가 Pre-NDA/BLA 회의를 신청하지 않은 비율은 14%로 나타났다. 훨씬 더 낮은 전반적인 승인율에도 불구하고, 경험이 없는 의뢰자들은 FDA와 만나 회의를 할 수 있는 기회를 활용하지 못하였다. 만약 이들이 신청서를 제출하기 전에 FDA와 EOP2 회의나 Pre-NDA/BLA 회의를 하였다면, 신청서를 제출하기 전에 신청서의 핵심적 문제점들을 알고 해결할 수 있었을 것이다(Exhibit 38).

Exhibit 38. 의뢰자의 경험 유무와 FDA 사전상담제도

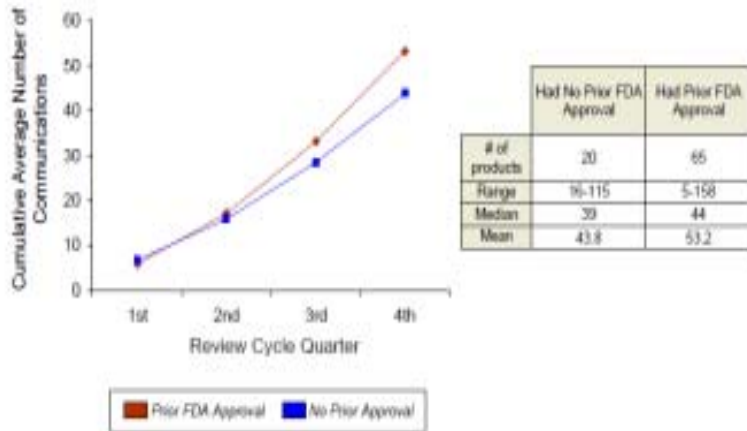


Booz Allen은 또한 의뢰자와 FDA간의 커뮤니케이션의 횟수에 대해서도 조사하였다. 의뢰자와 FDA간의 커뮤니케이션과 관련하여 문서화된 자료의 횟수는 심사 기간 동안 분기별로 차이를 나타냈다.

III

Exhibit 39. 의뢰자의 경험 유무에 따른

1차 심사 과정 동안의 커뮤니케이션 횟수(누적 평균)



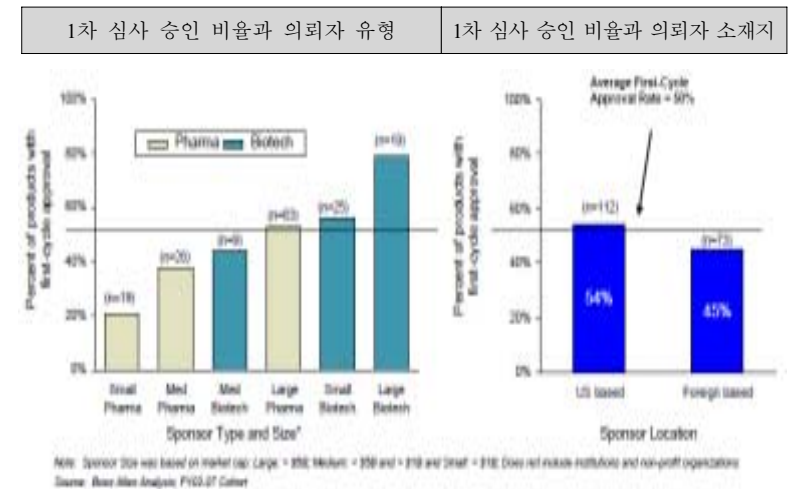
Source: Booz Allen Analysis, FDA Systems; FY 05-07 Cohort

사전에 FDA 승인 경험이 있는 의뢰자는 심사 기간 중 FDA와의 커뮤니케이션의 횟수가 많았다. 특히, 심사 기간의 후반으로 갈수록 커뮤니케이션의 횟수가 증가하였다. 이러한 결과는 1차 심사 승인을 받을 정도 일치하는 방향으로, 1차 심사 승인을 받을 확률이 높은 신청서는 심사 기간의 마지막 시기에 FDA와의 커뮤니케이션 횟수가 증가하게 되는데, 심사 승인 단계인 라벨링 또는 PMCs에 관한 내용을 협의하기 위한 것이었다.

(2) 의뢰자의 규모

규모가 큰 의뢰자의 경우 일반적으로 과거에 FDA로부터 신약 승인을 받은 경험을 가지고 있다. 그러므로 대규모 제약회사가 제출한 신청서의 1차 심사 승인율이 높은 것은 놀랄만한 결과는 아니다. 50억 달러 이상의 자본 규모를 가진 대규모 의뢰자가 제출한 신청서는 전통적인 의약품뿐만 아니라 바이오테크놀로지 분야의 생물학적 제제에서도 1차 심사 승인율이 높았다(Exhibit 40). 대규모 제약회사는 신약 승인을 받기 위한 물적/인적 자원이 중소기업에 비해서 월등하기 때문이다.

Exhibit 40. 승인 비율 VS 의뢰자 유형 (2002-2007회계년도 코호트)



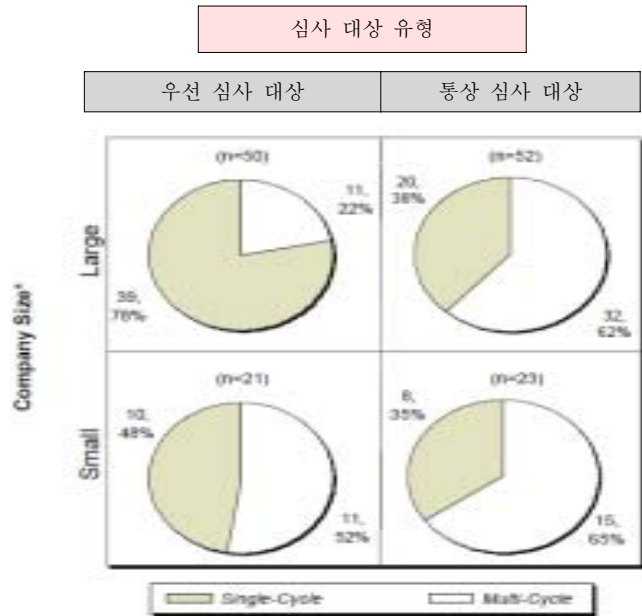
전반적으로 볼 때, 전통적인 제약회사 보다 바이오테크놀로지 기업들이 제출한 신청서의 1차 심사 승인 비율이 높게 나타났다. 바이오테크놀로지 기업들이 제출한 신청서는 우선 심사 지정 대상의 비율이 55%로 전통적인 제약회사의 신청서 44% 보다 높은 데서 그 원인을

III

찾을 수 있다. 미국 내 기반을 두고 있는 회사가 외국에 기반을 두고 있는 회사보다 1차 심사 승인율이 약간 높게 나타났다(54% VS 45%).

비록 제약회사와 바이오테크놀로지 기업간에 1차 심사 승인율에 영향을 미친 심사지정에 있어서는 차이가 있지만, 2002-2007회계년도 코호트 분석에 따르면, 의뢰자 유형과 상관없이 대규모 의뢰자와 중소 규모 의뢰자가 제출한 신청서의 우선 심사 지정과 통상 심사 지정 비율은 거의 동일하게 나타났다(Exhibit 41).

Exhibit 41. 심사 지정 유형과 의뢰자 규모에 따른 1차 심사 승인 비율



Note: * Does not include institutions and non-profit organizations
 Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, Public Sources, FY02-07 Cohort

의뢰자 규모와 상관없이, 통상 심사 지정 신청서의 승인 비율(대규모 : 38% VS 중소 : 35%)은 유사하였다. 그러나, 우선 심사 지정을 받

은 신청서의 승인 비율은 대규모 의뢰자의 경우 78%, 중소 규모 의뢰자는 48%로 나타나 많은 차이를 보이는데, 이 결과는 대규모 의뢰자의 1차 심사 승인 비율이 높았던 것에 대한 이유를 설명해 준다. 이에 대해, Booz Allen은 i) 중소 규모 의뢰자가 제출한 신약 신청서는 대규모 의뢰자에 비해서 상대적으로 결함이 많고, ii) 6개월이라는 심사 기간 동안 각종 지원 및 문제 해결 능력이 대규모 의뢰자에 비해 중소 규모 의뢰자가 떨어지며, iii) FDA의 관심사에 대한 즉각적인 대응 능력 및 문제점에 대한 적시 해결 능력이 대규모 의뢰자에 비해 중소 규모 의뢰자가 뒤처지는 데 있다고 추론한다.

FDA가 의뢰자에게 보낸 추가 심사 과정을 거친 제품의 Action letter에 기초하여, 회사의 규모와 신청서 결함의 유형별로 범주화하여 분석한 것을 Exhibit 42에 나타냈다. 소규모 회사의 신청서에서 발견된 하자는 1개 유형, 2개 유형, 3개 이상 유형 모두에서 결함이 발견되었다. 중간 규모 회사의 신청서에서 발견된 하자는 1개 유형과 2개 유형에서 발견되었고 2개 유형에서 발견된 하자가 많았으며(5/8)이며, 3개 이상 유형의 하자를 언급한 Action letter는 없었다. 대규모 회사의 경우, Action letter의 거의 2/3에서는 1개 유형에서 하자가 발견되었고, 3개 이상 유형의 하자를 언급한 Action letter는 없었다. 전향적 코호트 분석에 의하면, 추가 심사 과정을 거친 제품의 경우에 있어서도 대규모 회사에서 제출한 신청서에서는 신약 승인을 할 수 없을 정도의 중요한 하자에 대한 내용이 Action letter에 없었다. 이것이 의미하는 바는, 대규모 회사의 경우 신약 신청서의 질이 우수하거나 신약 승인을 받는 데 있어서 문제점이 존재하더라도, Action Date 이전에 그 문제점을 성공적으로 해결했다는 것을 의미한다.

Exhibit 42. 의뢰자의 규모와 신청서의 결함

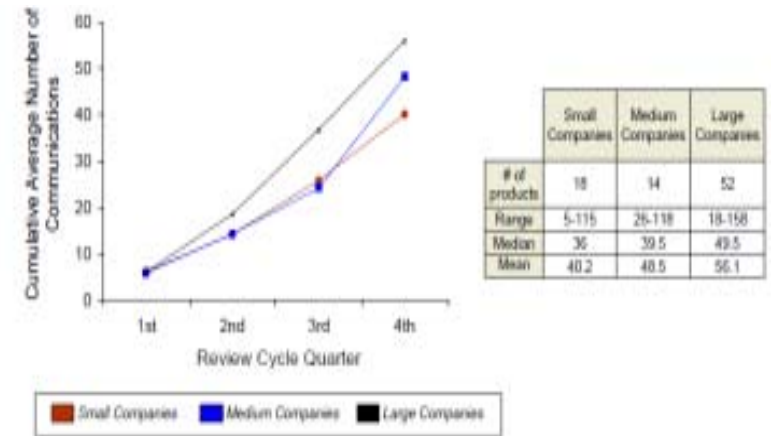
III

(2005-2007회계년도, 추가 심사 제품)

회사 규모	결함 1	결함 2	결함 3 이상
소규모(n=11)	4개 제품	4개 제품	3개 제품
	* 유효성 : 3	* 유효성 + 안전성 : 2	
	* CMC : 1	* 유효성 + CMC : 1	
		* 안전성 + CMC : 1	
중간규모(n=8)	3개 제품	5개 제품	없음
	* 안전성 : 2	* 유효성 + 안전성 : 2	
	* CMC : 1	* 유효성 + CMC : 2	
		* 안전성 + CMC : 1	
대규모(n=22)	14개 제품	8개 제품	없음
	* 유효성 : 6	* 유효성 + 안전성 : 5	
	* 안전성 : 6	* 유효성 + CMC : 3	
	* CMC : 2		

소규모 회사와 대규모 회사의 차이점에 대해서 추가 조사를 실시하였는데, 커뮤니케이션의 횟수에 있어서도 다른 점을 발견하였다. 1차 심사 기간 동안에, 대규모 회사와 FDA와의 평균 커뮤니케이션 횟수는 중소규모의 회사보다 많았다(Exhibit 43). 특히 검토 기간 중 후반기(3rd)에 많았다.

Exhibit 43. 1차 심사 기간 중 커뮤니케이션 누적 평균 (회사 규모별)



Source: Booz Allen Analysis, Aston Packages, FDA Systems, FY05-07 Cohort

심사 기간 후반기에 커뮤니케이션의 증가는 앞에서 언급했듯이 라벨링과 PMCs에 대한 문제점을 논의하기 위한 것이 많다. 여기에 덧붙여, 대규모 회사와 FDA간의 커뮤니케이션을 통하여, FDA의 관심사에 대해서 의뢰자가 적시에 그에 관한 정보를 제공할 수 있고 신청서의 문제점에 대해서도 빠르게 해결함으로써, 대규모 의뢰자가 신약승인 받는 데 있어서 도움을 주는 것으로 판단된다. 대규모 회사의 경우, FDA와 의뢰자간의 대화를 위한 인적/물적 자원의 증가에 따라서 1차 심사 승인율이 높아질 수 있다는 가설을 설정하였다. 특히, 6개월이라는 상대적으로 짧은 우선 심사 지정 기간 동안에 승인을 받기 위해서는 자원의 증가는 심사 승인율에 영향을 미칠 수 있을 것이라고 생각하였다. 실제로 대규모 회사의 우선 지정 대상 신청서의 1차 심사 승인율은 중소 규모의 기업보다 높게 나타났다.

(3) 소 결

III

제약업체와 같은 의뢰자의 규모는 1차 심사 승인을 받는 데 있어서 영향을 미치는 것으로 나타났다. 대규모 의뢰자의 1차 심사 승인율은 58%이며, 중소 규모의 경우는 41%로 나타났다. 중소 규모의 의뢰자와 비교해 볼 때, 대규모 의뢰자는 이전에 FDA로부터 의약품 승인을 받은 경험이 많다. 이것 또한 1차 심사에서 승인을 받는 데 있어 영향을 미치는 요소이다. 이런 경험을 바탕으로 대규모 의뢰자는 사전상담제도를 통하여 FDA와 사전 커뮤니케이션하는 기회를 종종 활용한다. 결국, 이런 기회를 잘 활용하여 대규모 의뢰자들은 의약품 승인을 받는 데 부적합한 제품의 근거와 문제점을 사전에 파악하여 조치할 수 있게 된다. 또한 대규모 의뢰자들은 하자가 발견되는 범위가 중소기업체에 비해 상대적으로 적었으며, 하자가 있는 신청서는 FDA와의 사전 경험을 철저히 잘 활용하여 시기적절하게 문제점을 해결하였다. 그런데, 1차 심사에서 승인을 받지 못하고 추가 심사 과정에 해당된 신청서를 조사해 본 결과, 중소 규모 의뢰자는 광범위한 범위에서 하자가 발견되었다. Booz Allen은 상대적으로 경험이 부족한 중소 규모 의뢰자는 심사절차를 명확히 설명하는 FDA 주도의 추가적 노력과 제품 개발에 관한 지침으로부터 도움을 받을 수 있을 것이라고 추론한다.

5. FDA

1

Booz Allen은 신청서 심사에 있어서 최적 사례를 찾아내기 위해 FDA 담당 부서별로 1차 심사 승인율을 분석하였다. 이 분석은 1차 심사 승인율에 영향을 미칠 수 있는 다른 요소도 고려하여 수행되었다. 또한, Booz Allen은 FDA 담당 부서별로 신청서를 심사하고, 담당 스태프의 변화 횟수와 제

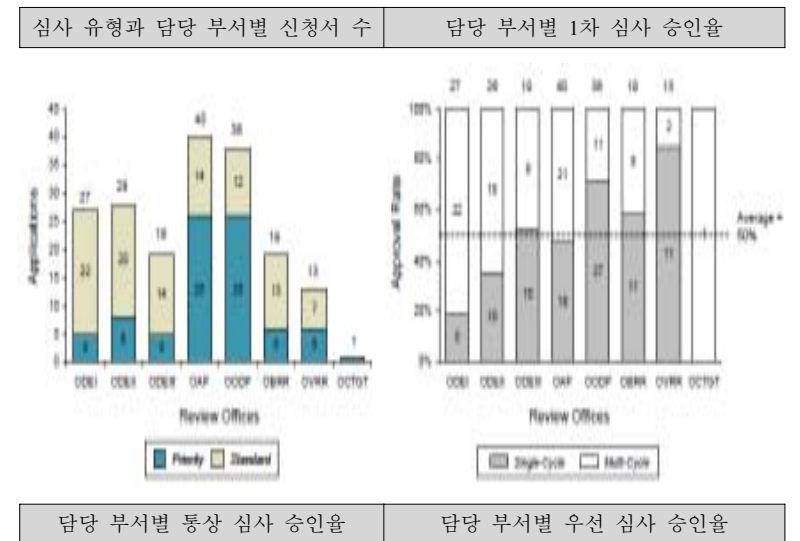
위 담당 부서 및 업무 부담 등에 따른 1차 심사 승인

변수로 조사하였다.

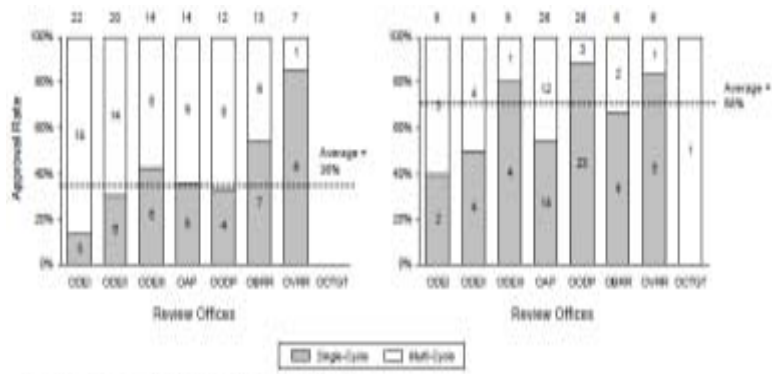
(1) 담당 부서별 승인율

경향을 파악하기 위해 담당 부서별로 제품 승인율에 대해서 조사하였다. 모든 신청서를 대상으로 하여 분석하였고, 또한 우선 심사 지정과 통상 심사 지정을 받은 신청서별로 구분하여 조사하였다. 심사 부서별로 1차 심사 평균 승인율을 조사하였고, 이 결과는 전체 코호트의 1차 심사 평균 승인율과 비교하였다. 우선 심사 지정 신청서와 통상 심사 지정 신청서에 대해서 심사 부서별로 1차 심사 평균 승인율에 대한 추가적 분석을 실시하였다(Exhibit 44).

Exhibit 44. 담당 부서별/심사 유형별 신청서



III



Source: Drug Abuse Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

심사 부서별로 신청서의 분포를 분석한 결과, 부서 당 신청서 1개부터 40개까지 해당되었다(2002-2007회계년도) 평균계 담당부서인 OAP (Office of Antimicrobial Products)와 항암제 담당부서인 OODP(Office of Oncology Drug Products)에서 가장 많은 신청서를 담당하고 있었다(40개/38개). 그리고 우선 심사 지정 신청서의 경우에 있어서도 가장 많은 수를 OAP와 OODP에서 담당하고 있었다(26개/26개).

심사 부서별로 전체적인 1차 심사 승인율을 조사한 결과, 전체 담당 부서의 75% 이상이 20개 제품 이상을 맡고 있었고(2002-2007회계년도 코호트), 이들 부서에서의 심사 승인율은 전체 신청서의 심사 승인율 50% 보다 낮게 나왔다(ODE I(Office of Drug Evaluation I), ODE II, OAP는 평균보다 낮게 나왔고, OODP는 평균 보다 높게 나왔다) 전반적으로 1차 심사 승인율이 매우 높게 나온 곳은 OODP와 OVRR (Office of Vaccines Research and Review)이었고, 반면 낮게 나온 곳은 ODE I, ODE II, and OCTGT(Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies)였다.

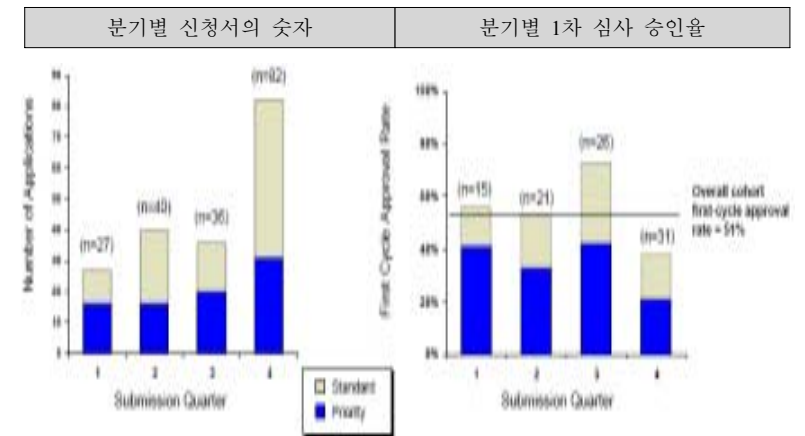
통상 심사료 지정된 신청서의 1차 심사 평균 승인율은 36%였고, 우

선 심사료 지정된 신청서의 경우 승인율은 68%였다(2002-2007회계년도 코호트). 일반적으로 담당 부서별 1차 심사 승인율은 신청서의 심사 지정 유형과 관련이 있었다. 그런데 우선 심사 지정 신청서의 비율로 보았을 때, ODE III 와 OVRR에서는 1차 심사 승인율이 높게 나타났다, OAP의 경우는 낮게 나타났다.

(2) FDA의 업무 부담

FDA의 업무 부담의 표시자(indicators)로서 신청서의 숫자와 제출 시기가 평가되었는바, 이는 특정 신청서에 대한 검토와 지원 활동에 소모된 시간의 기간을 추적하기 위해 100% 시간 보고제도를 이용하지는 않기 때문이다.

Exhibit 45. 신청서 제출 시기와 1차 심사 승인율



Source: Drug Abuse Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY02-07 Cohort

2002-2007회계년도 동안 모든 신청서의 44%가 4/4 분기에 제출되었

III

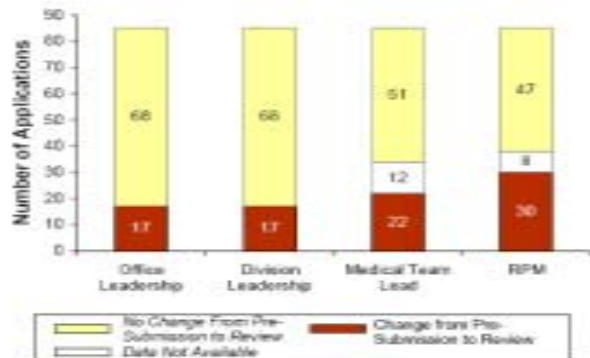
다. 4/4 분기에 제출된 건수는 3/4 분기에 비해 2배 이상 높은 수치이다(Exhibit 45). 4/4 분기에 제출된 신청서의 1차 심사 승인율(38%)은 가장 낮게 나타났으며, 1/4, 2/4, 3/4 분기와 비교해 볼 때, 유일하게 평균(51%) 이하의 심사 승인율을 나타냈다. 이 결과는 심사 지정 유형, 의뢰자의 규모, 의뢰자의 사전 경험 유무와 같이 1차 심사 승인율에 미치는 다른 요소들을 고려하지는 않았다.

(3) 담당 부서 스텍의 교체

Booz Allen은 담당 부서의 스텍 교체가 신청서 심사를 하는 데 있어서 비효율성을 유발한다는 가설을 설정했다. 이 가설에 대한 검증은 2002-2007회계년도 코호트 자료에서 확인하였다. 해당 부서 즉, Office/Division/Medical Team/RPM의 스텍 교체에 따른 1차 심사 승인율을 분석하였다.

Exhibit 46. 신청서 제출 이전에서 심사 기간 동안 담당 스텍의 교체

신청서 제출 이전부터 심사 기간 동안 신청서의 숫자와 스텍 교체 횟수



Source: Booz Allen Analysis, Action Packages, FDA Systems, FY05-07 Cohort

코호트 분석 결과에 의하면, 스텍의 교체가 자주 일어나지는 않았다. 스텍 교체는 RPM 직위에서 가장 많이 일어났다(38%). 신청서 제출 이전부터 심사 기간 동안의 스텍 교체는 1차 심사 승인율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 그러나, Medical Team의 교체가 없었을 때의 1차 심사 승인율은 56%였고, 교체가 있었을 때는 승인율이 38%로 나타나, 어느 정도 영향을 미치는 것으로 보이나 제한된 데이터로 인해서 그러한 결론을 검증할 수는 없었다. 즉, 스텍의 교체는 1차 심사 승인율에 영향을 주지 않는 것으로 조사 되었다.

III

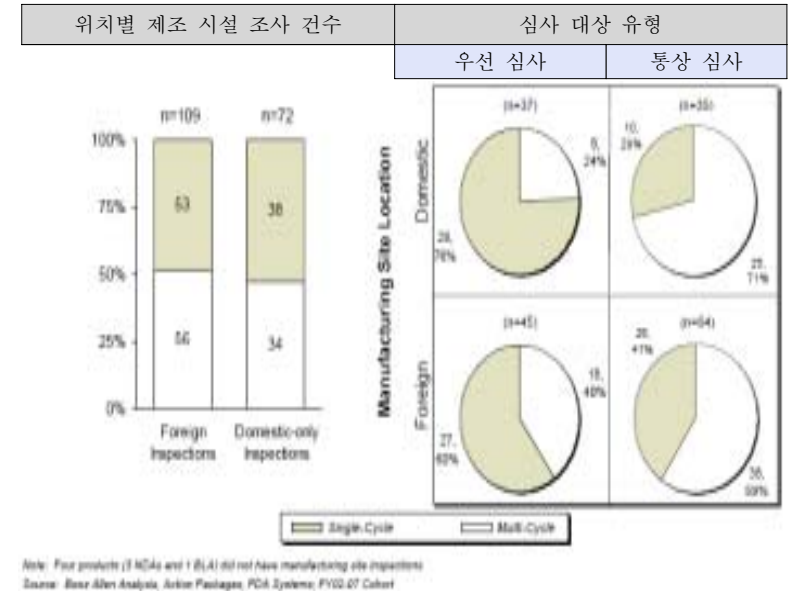
(4) 제조 시설에 대한 조사 과정

의약품 및 생물학적약품 제조에 있어서는 유효성, 안전성, 안정성을 확보하는 것이 필수적이다. 이를 위하여 신약의 연구 설계 건설 검증 제조 승인에 이르는 전 단계에 걸쳐 엄격한 절차를 규정하고 있는 현행 우수제조관리기준(Current Good Manufacturing Practice; 이하 'cGMP'라 함)³⁴⁾이 있으며, 이것을 준수하는 것은 필수적이다. 효율적인 심사를 위하여, FDA 심사자들은 제조 공정의 준수 여부를 감독하는 부서들과의 효과적인 내부 의사소통의 중요성을 강조하였다. FDA 심사자들과 인터뷰를 한 결과, cGMP 조사에서의 지연은 신청서 심사 과정 전체를 지연시킬 수 있고/또는 1차 심사 승인을 받지 못하고 추가 심사 단계에 들어갈 수도 있다고 진술하였다. 제조 공정에 대한 결함이 심사 과정 중 나중에 드러나게 되면, Action Date까지 심사자가 그 문제점을 해결할 시간이 부족하므로 1차 심사 승인을 못 받게 될 수 있다. 이러한 경우는 특히 제조 시설이 외국에 있을 때 더욱 심각하다. 행정 서비스에 대한 수요는 많은 반면, 현장 조사 인력은 상대적으로 부족한 것이 현실이기 때문이다. 그러므로 cGMP 준수 여부에 대한 조사에 현실적으로 더 많은 시간이 요구된다.

34) FDA에서 제약 공장에 요구하는 제조 및 품질관리 기준으로 원료 입고에서부터 제품 출하까지 관리는 물론이고 그 관리에 기본이 되는 연구, 설계, 건설, 검증 등의 모든 분야에서 제품의 품질을 보증하는 과학적이고 합리적인 관리기준 근거를 요구하는 시스템을 말한다. cGMP는 FDA가 미국 시장에서 유통되는 거의 모든 의약품, API(Active Pharmaceutical Ingredients), 바이오기술 제품 및 의료기기에 대해 요구하는 생산/품질관리 시스템이다. cGMP라고 해서 다 동일하지는 않으며 의료기기, 의약품, API는 (그 중에서도 제조방법에 따라 상이) 각각 다른 cGMP가 적용된다. 신약 신청이나 제품의 FDA승인을 위해서는 반드시 갖추어야 할 시스템으로서, cGMP 인증 시설에서 생산되는 제품은 비로소 승인대상이 된다. 또한 승인 전 감사(Pre-Approved Inspection, PAI)뿐만 아니라, 승인 후에 FDA에서 감사하는 시설 cGMP 감사가 있다.

아래의 Exhibit 47에서 제시하듯이, 제조 시설의 위치와 1차 심사 승인율과의 상관관계는 크지 않은 것으로 나타났다.

Exhibit 47. 제조 시설의 위치(외국/미국)가 미치는 영향



이 데이터 분석이 의미하는 것은, 실제로 외국에 있는 시설에 대한 조사는 시간과 비용이 현실적으로 더 많이 소요되어 cGMP 조사 완료 가 지연될 가능성이 충분히 있음에도 불구하고 FDA가 효율적으로 국외 시설에 대한 조사를 잘 수행했다는 의미로 받아들여진다. 그러나, 국외 제조 시설에 대한 계획과 실행을 하는 데 추가적으로 소모되는 시간으로 인해서, 우선 심사 지정 대상의 신청서가 1차 심사에서 승인을 받지 못할 리스크는 잠재하고 있다. 우선 심사 지정 대상의 제품들 중 외국에 시설이 존재하는 경우 1차 심사 승인율은 60%로, 시

III

설이 국내에 있는 경우(76%)보다는 낮게 나타났다. 이와 같은 결과는 외국에 있는 시설을 조사하는 데 소요되는 시간이 상대적으로 짧은 우선 심사 기간에 영향을 미쳐서, 1차 심사 승인율에 영향을 준 것이라고 생각된다. 실제로 우선 심사 지정 대상 신청서 중 1차 심사 승인을 받지 못한 신청서의 1/3이 시설 조사를 하지 못했거나, 할 수 없었던 경우였다.

(5) 소 결

FDA는 특히 4/4 분기에 많은 NDA와 BLA를 접수했다. 이 시기에 연간 총 제출 건 수의 44%가 접수되었다. 이는 분기별 평균 19%보다 훨씬 높은 수치이다. 이때 접수된 신청서의 1차 심사 승인 비율은 가장 낮게 나타났다. 심사지정, 의뢰자의 규모, FDA와의 이전 경험 여부 등과 같은 기타 요소들이 4/4 분기와 다른 분기들에 제출된 신청서들의 양에 있어 중대한 차이점으로 작용하였는지에 관해 아무런 시사점을 제시해 주지 못하였다. 그러므로, Booz Allen은 신청서의 질이 이러한 결과를 가져올 수 있다고 추론하였다. 그러나, 신청서의 질적인 부분과 관련해서는 이번 연구 조사의 범위를 넘는 것이다.

IV

· Booz Allen의 평가에 따른 FDA의 1차 심사에 대한 개선 방안IV

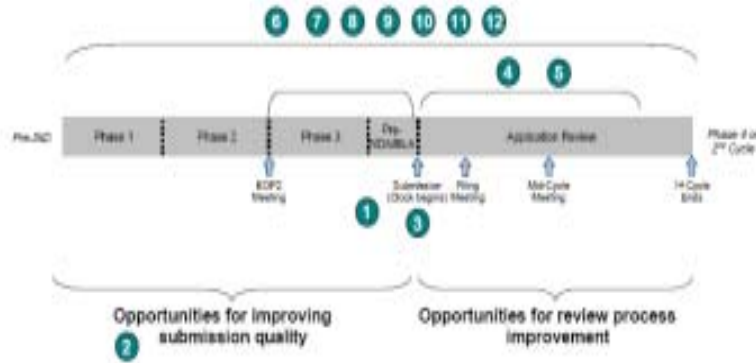
PDUFA III의 목적들 중 하나는 의약품 승인에 관한 심사 과정을 효율적으로 개선하는 것이다. 그러기 위해 Booz Allen과 FDA는 용역 계약을 체결하여 지난 5년간 PDUFA III에서 행해진 FDA의 1차 심사에 영향을 미치는 요소들을 분석 평가 하였다. 다만, 신약의 기술적 장점이 1차 심사 승인에 미치는 영향은 연구 대상의 범위를 벗어나므로 이에 관한 분석을 실시하지는 않았다.

Booz Allen은 FDA의 1차 심사 승인을 받게 하는 원인 분석에 대한 연구방법으로 전향적 분석방법과 후향적 분석방법을 실시하였다. 이번 연구는 NDA와 BLA에 대한 1차 심사 과정에 초점을 두었다. 2002-2007회계년도 동안 제출된 총 185개의 NDA와 BLA에 대하여 2007년 9월 30일까지 이뤄진 FDA의 조치에 대하여 코호트 분석을 실시하였다. 185개의 신청 건수 중에서 1차 심사에서 승인된 비율은 50%였다. 2002-2007회계년도에 제출되었던 총 185개의 NDA와 BLA의 구성비는 각각 74%와 26%를 차지하였다. 이 중 1차 심사에서 승인된 NDA는 43%였고, 반면 BLA는 CDER에서는 86%, CBER에서는 66%였다. NDA보다 BLA의 경우가 승인 비율이 높게 나타났다.

조사 대상 코호트를 분석한 결과와 Booz Allen이 FDA와 의뢰자의 인터뷰를 통하여 얻은 정보에 기초하여 Booz Allen은 몇 가지 권고 사항을 도출했다. 일반적으로 권고 사항은 신청서의 질적 측면에 대한 개선이나 심사 과정의 질적 측면에 대한 개선을 주된 내용으로 하고 있다.

IV

Exhibit 48. 권고 사항에 대한 개요



권 고 사 항	
신청서 제출전	Meeting Focus : FDA는 Pre-NDA/BLA 회의를 가질 때, 신청서의 형식뿐만 아니라 신청서의 내용에도 중점을 뒀야 한다.
	Quality Measures : FDA는 신청서의 질을 향상 시킬 수 있는 방안을 강구해야 한다. 의뢰자는 신청서 체크 리스트를 확인하여, 중복된 서류 제출을 피하고, 쉽고 효율적으로 신청서를 제출할 수 있게 된다.
신청서 심사 기간 동안	Communication Protocol : 심사 기간 중에 이뤄지는 의뢰자와 FDA간의 커뮤니케이션에 대한 프로토콜을 합의해야 한다. (예컨대, 보안 이메일 사용과 같은 커뮤니케이션의 구체적 방법 등)
	GRMPs 이행 : FDA는 GRMPs를 계속 실행해야 한다.
	Quality System : FDA는 GRMPs를 지속적으로 보완하고, 특히 심사 과정의 질적 개선 방법에 대해서 관심을 가져야 한다.
전체 기간 동안	사전상담제도 : FDA는 EOP2나 Pre-NDA/BLA 회의와 같은 사전상담제도를 지속적으로 시행해야 한다.
	문제점에 대한 추적과 해결 : 의뢰자는 신청서의 실제적/잠재적인 문제점을 해결하기 위해 사전상담제도나 74-Day Letter를 활용해야 한다. 이를 통하여, 신청서 제출 이전에 문제점들을 추적/해결해야 한다.

⑤

⑥

⑦

권 고 사 항	
	FDA Outreach : FDA는 사전에 의뢰자와 함께 워크샵을 개최하여, 심사 과정에 필요한 커뮤니케이션 방법/지침/FDA의 수단 등에 대한 정보를 제공해야 한다. ⑧
	FDA 웹사이트에 신약 승인에 필요한 중요한 정보 및 지침에 대해서 잘 볼 수 있도록 게재해야 한다.
	MaPP(Manual of Policies and Procedures) ³⁵⁾ : FDA는 MaPP을 개선하여 'FDA 내부회의와 의뢰자와의 상호작용'에 대한 내용을 문서화하기 위한 아웃 라인을 제시해야 한다.
	FDA와 의뢰자간의 상호작용에 대해서는 지속적으로 문서화하여야 한다.
	효율적인 심사를 위해 심사자 및 내부 관계자를 위한 정보/지식 공유 방법을 마련해야 한다.

⑪

1.

⑫

신청서를 제출하기 전에 FDA와 사전상담제도를 통하여, 의뢰자는 FDA와 상호 커뮤니케이션 과정을 거치게 된다. 이러한 과정을 통하여 의뢰자는 신청서의 잠재적인 문제점에 대해서 파악할 수 있는 기회를 갖게 된다. 의뢰자는 사전상담제도를 충분히 활용하여야 한다. Booz Allen은 신청서를 제출한 시기로부터 6개월 이내에 Pre-NDA/BLA 회의를 거친 경우, 2005-2007회계년도 동안 신청서의 1차 심사 승인율이 2002-2004회계년도 동안 신청서의 1차 심사 승인율 보다 높게 나타난 것을 확인하였다.

심사 과정에 대한 구조적인 체계가 확립된 것을 전제로, 신청서의 질적 개선을 위한 방안은 FDA와 의뢰자가 향후 잘 구해야 할 과제가

35) 신약 관련 정책과 절차에 대한 지침서이다. 이 지침서에서는 여러 가지 업무 활동에 대해 표준화하고 있으며, 각각의 전문분야 및 의약품 영역별 심사의 정책과 절차에 대해 폭넓게 설명하고 있다. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffPoliciesandProcedures/ucm079836.pdf> 참조.

IV

될 것이다. 신청서에 대한 심사 활동 종료 후에 신청서의 질적 평가를 위한 측정 방법을 마련하는 것과 의뢰자가 직접 자신의 신청서를 평가할 수 있도록 신청서의 질에 관한 체크 리스트를 개발하는 것과 같은 활동은 신청서의 질적 개선에 도움이 될 것이다.

2.

1차 심사에서 승인된 신청서와 추가 심사 과정을 거친 신청서는 FDA와의 커뮤니케이션 빈도에 있어서 차이를 나타내었다. 그런데, FDA 스텝과의 인터뷰에 의하면, 많은 의뢰자들은 전화나 이메일과 같은 비생산적인 커뮤니케이션 방법을 이용하여 FDA와의 접촉을 하고 있다고 하였다. 이러한 방식을 지양하고, 효율적이며 효과적인 커뮤니케이션을 위하여, Booz Allen은 다음과 같이 권고한다. 예컨대, 보안 메일에 대한 사용, FDA-의뢰자간의 커뮤니케이션을 하는 시기에 대한 합의 등과 같이 FDA와 의뢰자는 신청서 심사 기간 동안에 신청서 검토와 관련된 제반 커뮤니케이션 행위에 대한 프로토콜에 합의할 것을 제안한다.

GRMPs가 아직 완벽하게 시행되고 있지는 않지만, 이 부분에 대한 사전적인 조사 결과 GRMPs에 대한 준수 비율이 높을수록 1차 심사 승인율이 높게 나타났다. 이와 관련하여 Booz Allen은 다음과 같이 권고한다. FDA는 GRMPs를 지속적으로 시행해야 하는바, 특히 심사 단계 별로 중요한 실시 기준을 확립하고, 신약 개발 및 심사 절차전 과정에서 FDA와 의뢰자 사이에 유효한 커뮤니케이션이 이뤄지도록 시간 계획표를 채택해야 한다. GRMPs 최초 시행에 대한 2006년의 평가와 현재까지 계속되는 GRMPs를 고려해 볼 때, GRMPs의 영향 평가는 GRMPs가 완벽히 정립된 이후에 이뤄져야 할 것이다. 추가로 GRMPs에 필요한 것은 절차 개선과 피드백에 대한 매커니즘이 확립되어야 할

것이다. 이를 통하여, 시스템의 질적 개선을 이루어 낼 수 있을 것이다. 질적 시스템의 목적은 i) GRMPs의 효과에 대해서 평가하는 기법 발굴, ii) GRMPs를 모니터하고 유지, iii) GRMPs를 개선하는 과정을 정립하는 데 있다.

3.

신청서 제출 전 회의를 통하여 의뢰자는 신청서의 승인 여부에 영향을 미치는 중요한 문제점을 발견할 수 있다. FDA는 이러한 사전상담제도에 의뢰자가 참여할 것을 권고해야 하며 이를 통하여 신청서 제출 이전에 문제점을 해결할 수 있도록 해야 한다. 74-Day Letter는 FDA와 의뢰자가 신청서의 하자에 대해서 사전에 대화할 수 있게 하는 중요한 제도이다. 앞에서 언급했듯이, 신청서의 결함 정도가 심각하게 되면 1차 심사에서 승인되지 않고 추가 심사 과정을 거치게 된다. 74-Day Letter는 의뢰자가 신청서의 결함에 대하여 사전에 인지하여 Action Date 이전에 문제를 해결하여 1차 심사에서 승인받을 수 있도록 도움을 준다. FDA는 74-Day Letter를 지속적으로 시행해야 한다.

의뢰자는 사전상담제도를 충분히 활용하여, 이 기간에 인지된 문제점을 추적하고 해결함으로써 이러한 제도의 효율성과 유효성을 최대한 활용해야 한다. 의뢰자는 74-Day Letter에서 제기된 문제점에 대해서 인지해야 하며, 그에 대한 해결 노력을 계속해야 한다. 74-Day Letter에서 언급된 문제점을 해결한다고 해서 심사에서 승인받는 것은 아니며, 추가 과정에서 또 다른 문제점이 언급될 수 있다는 사실에 대해서 의뢰자는 명심해야 한다.

FDA로부터 신약 승인을 받은 경험이 없는 의뢰자의 경우, 신청서 제출 전 회의를 소홀히 함으로써 신청서 등록 이전에 FDA와의 상호 과정을 가지는 기회를 놓칠 수 있다. 이러한 의뢰자들은 FDA의 심사

IV

절차나 신청서 심사 관련 FDA의 지침과 같은 정보를 제공 받기를 원할 것이다. 이러한 정보를 얻기 위한 방법 중의 하나는 신청서 제출 이전에 공개 워크숍에 참석하는 것이다. 여기서 FDA가 선호하는 신청서 형식이나 신청서의 올바른 제출 절차에 대한 정보를 얻을 수 있고, 이를 통하여 FDA의 요구에 시의 적절하게 응답할 수 있게 된다. FDA는 공개 워크숍이나 웹사이트를 통하여 신약 승인에 대한 업데이트 된 정보나 지침을 의뢰자에게 제공해야 한다. FDA가 이러한 권고를 실행에 옮기기 위해서는 물적/인적 자원이 더욱 필요하게 된다. 그러나 이러한 비용은 장기적인 관점에서 볼 때, 추가 심사 과정에 소요되는 인적/물적 자원에 대한 비용을 절감하게 됨으로써 결과적으로 비용보다 편익이 더욱 크게 발생하게 될 것이다.

Booz Allen은 다음과 같이 권고한다: FDA와 의뢰자간의 상호 작용을 확인하고 문서화하기 위해 MaPP라는 형식 속에서 구조화된 접근법을 FDA가 개발해야 한다. FDA는 상호 작용을 문서화하기 위해 소비자 관계 관리(Customer Relationship Management, CRM)³⁶⁾ 소프트웨어

36) CRM(Customer Relationship Management)은 기업이 잘 정리된 방법으로 고객관계를 관리해 나가기 위해 필요한 방법론이나 소프트웨어 등을 지칭하는 정보산업계 용어로서, 대개 인터넷 서비스 기능을 가지고 있다. 예를 들면, 기업은 관리계층이나 판매사원들이 서비스를 제공하기 위하여, 자기 고객들에 대한 관계를 설명해줄 수 있을만치 충분히 자세한 데이터베이스를 구축할 수 있을 것이며, 심지어 고객이 요구하는 제품계획과 매출을 부합시키고, 고객의 서비스 요구를 상기시키며, 그 고객이 다른 어떤 제품을 함께 구입했는지 등을 알기 위해, 고객들이 그 정보에 직접 액세스하게 할 수도 있다. 산업계의 일각에 의하면, CRM은 다음과 같은 것들로 구성된다고 한다.

- 1) 기업의 마케팅 부서에서, 자신들의 최고 고객을 식별해내고, 명확한 목표를 가지고 그들을 겨냥한 마케팅 캠페인을 추진할 수 있게 하며, 판매팀을 이끌기 위한 품질을 만들어내는데 도움을 준다.
- 2) 다수의 직원들이 최적화된 정보를 공유하고, 기존의 처리절차를 간소화(예를 들어 무선 단말기를 사용하여 주문을 받는 등)함으로써, 통신판매, 회계 및 판매관리 등을 개선하기 위한 조직을 지원한다.
- 3) 고객만족과 이익의 극대화를 꾀하고, 회사에 가장 도움이 되는 고객들을 식별해 내며, 그들에게 최상의 서비스를 제공하는 등, 고객들마다 선별적인 관계의 형성을 허용한다.

를 사용하는 것을 고려해야 한다. 1차 심사 승인을 받기 위해서는 쟁점의 해결이 필수적이며, FDA의 심사자나 내부 관계자들이 효율적으로 심사를 하기 위하여, FDA는 심사 기간 중에 해결된 쟁점들과 관련된 경험, 정보, 지식 등이 총 집결된 정보 저장고나 데이터베이스를 구축해야 한다. 그럼으로써, 훨씬 더 잘 정비된 내부 문서화 기준이 담당 스태프의 변화나 추가심사와 같은 제품의 오랜 개발 기간과 상관없이 요청된 정보와 의견 교환된 쟁점들에 관한 FDA의 지식을 유지하여 심사 과정의 비효율성을 극복하는 것을 도울 것이다. 심사자들 사이에 정보를 공유할 수 있게 하는 정보 저장고나 데이터베이스를 구축함으로써, 진료 분야를 넘어서 쟁점들에 대한 검증된 접근법과 효과적인 의사소통 수단을 확인하여 서로 다른 전문 분야의 심사자들이 효율/능률적으로 신청서를 검토할 수 있게 한다. 현재 이러한 패키지 콘텐츠(Off-The-Shelf Contents)를 제공하는 다양한 상용 제품들(예: Documentum, Vignette, Filenet)이 존재하고 있으며, 이러한 제품들은 FDA의 목적과 효용에 부합될 것이다.

4) 고객에 관해 알아야하고, 고객들의 요구가 무엇인지를 이해하고, 회사와 고객기반 그리고 배송 파트너들과의 관계를 효과적으로 구축하기 위해 꼭 필요한 정보와 처리절차를 직원들에게 제공한다. <http://www.terms.co.kr/CRM.htm>.

· 맺는말

V

위에서 FDA가 PDUFA III의 입법목적을 달성하기 위해 신약 신청자로부터 징수한 부담금을 사용하여 신약에 대한 1차 심사 승인 비런부터영향을 미치는 요소들을 중심으로 평가한 Booz Allen의 평가보고서를 고찰하였다. Booz Allen은 FDA의 1차 심사부터영향을 미치는 요소들을 평가한 결과 의뢰자의 신약승인 요소들 제출n은, FDA의 요소들 심사 기간 동안, 그리고 요소들 제출n은부터 심사완료까지 전 기간 등으로 3분하여 그 개선방안을 간략히 제시하고 있다.

신약승인 신청서 제출 전에는 FDA와 의뢰자간 EOP2와 Pre-NDA/BLA 회의와 같은 사전상담제도를 활발하게 활용할 것을 제안한다. 그럼으로써, FDA의 신청서에 대한 1차 심사 이전에 신청서에 나타난 문제점을 파악하여 해결할 수 있도록 하여 1차 심사 승인 비율을 제고하는데 기여할 수 있게 한다. FDA의 신청서 심사 기간 동안에는 신청서 검토와 관련된 제반 커뮤니케이션 행위에 대한 프로토콜에 FDA와 의뢰자가 합의하고 GRMPs를 준수할 것을 요구한다. 그럼으로써 FDA의 1차 심사 기간 내에 모든 쟁점들을 해결할 수 있도록 허용하여 FDA의 1차 심사 승인 비율을 향상시키는 도움이 되게 한다. 신청서 제출 전부터 심사완료까지 전 기간 동안에는 사전상담제도와 GRMPs의 준수뿐만 아니라 FDA가 정보 저장고나 데이터 베이스를 구축하여 의뢰자에게 신약 승인 신청과 관련한 정보를 제공해 주어 1차 심사 승인 비율을 높이는데 도움이 되게 한다.

효율적이고 잘 관리된 신약 승인 신청서 심사절차는 신청서를 제출하는 의뢰자로 하여금 FDA의 1차 심사 기간 내에 모든 쟁점들(예: 추가적 분석을 할 것인가 여부에 관한 설명 또는 추가적 분석, 라벨링과 시판후 조사수행에 관한 약속 등)을 해결하도록 허용한다. 그럼으로써 심사주체인 FDA, 의뢰자인 제약업계, 그리고 소비자인 일반 공

중의 편익을 고양하게 된다. 신청서에 대한 효율적인 심사는 FDA로 하여금 안전하고 효과적인 신약이 공중에게 적시에 이용가능하다는 것을 보장하는 자신의 공중보건임무를 충족하도록 하고 자원의 효율적 사용을 또한 허용하기도 한다. 그리고 안전하고 유효한 신약에 대한 적시의 접근과 FDA의 1차 심사에서 승인을 받음으로써 공공의 편익이 보장되는 동시에 의뢰자 또한 신약을 훨씬 더 빨리 시판할 수 있도록 하여 수익을 보장하도록 하기도 한다.

FDA는 Booz Allen에 1차 심사 승인에 영향을 미치는 요소들에 대한 평가를 의뢰하여 신청자 부담금을 심사 인력 충원 등에 사용하여 신약의 승인을 최대한 빨리 할 수 있도록 하는 PDUFA III의 입법 목적을 제대로 실행하고 있는가 여부를 스스로 판단하였다. 수권법의 목적을 실제로 수행하는 행정기관이 효율적이고 유효한 집행수단과 절차를 통하여 수권법의 목적을 계획대로 달성하게 될 경우 한시법으로 제정되어 시행되고 있는 수권법의 계속적 시행을 담보하게 될 것이다. 앞서 고찰했듯이 PDUFA는 5년 한시법으로 제정 시행되고 있다. FDA가 스스로의 평가를 통하여 신약승인절차를 효율적 효과적으로 집행하여 1차 심사 승인율을 향상시키게 되면, 그 비용을 신약 신청자로부터 일정 부분 충당하도록 규정하고 있는 PDUFA는 향후에도 계속 시행될 것으로 예상된다.

이처럼 행정기관이 수권법의 목적을 어떻게 효율적 효과적으로 달성하여 한시법인 수권법의 계속적 시행의 결정에 기여할 것인가에 관한 Booz Allen의 평가보고서를 검토한 결과 신약승인과 관련하여 우리 약사법에도 적용할 수 있는 시사점들을 다음과 같이 제시할 수 있을 것이다.

첫째, 신약승인을 신청하는 제약회사에 대해 부과하는 수수료는 신약승인 신청에 있어서 본질적 사항에 해당하므로 법률유보원칙에 따라 수수료 징수 근거를 식품의약품안전청의 고시가 아니라 약사법에

명확하게 규정하여야 한다. 또한, 징수한 수수료는 신약승인심사를 촉진하는데 사용한다는 것을 약사법에 명시하여야 한다. 예컨대, “의약품 등의 허가 등에 관한 수수료 규정”에서 2008년 12월 31일까지 접수된 신약허가신청인 경우 전자민원은 2,421,000원, 방문 우편민원은 2,691,000원을 납부하도록 규정하고, 2009년 1월 1일부터는 전자민원은 3,726,000원, 방문 우편민원은 4,140,000원을 납부하도록 규정하고 있다. 종래 6만원보다 대폭 상향 조정된 것이다. 수수료의 현실화는 인정하지만, 신약 신청자의 권리와 관련하여 그 징수 근거를 법률로 하여 약사법에서 신약신청에 대한 수수료 징수 규정과 용도를 명확히 해야 할 것이다. 앞서 살펴본 바와 같이, 미국은 1992년부터 PDUFA라는 법률을 제정하여 신약 신청자인 제약회사로부터 신청자 부담금을 징수하여 FDA로 하여금 신약승인절차에 필요한 인력을 대거 확보하여 심사기간을 단축시키는 것에 가장 중점을 두었다. 현재 21 U.S.C. §379g NOTE (3)에서 “징수하는 수수료를 인간 의약품 신청에 대한 심사를 촉진하는데 사용하도록” 규정하고 있다. 미국은 2007회계연도를 기준으로 신약허가신청의 경우 수수료는 \$896,200(약 8억2300만원)이다.

둘째, 신약승인신청에 대한 효율적 처리를 위해서는 식품의약품안전청과 의뢰자간의 커뮤니케이션, 특히 사전상담제도가 약사법에 규정되어 활성화 되어야 한다. 우리의 경우 식품의약품안전청의 고시로 “의약품 임상시험계획 승인지침”과 “생명공학 의약품등 후건인제도 운영에 관한 규정”을 두어 임상시험에 진입하기 전 단계의 개발의약품과 생명공학의약품을 대상으로 사전상담을 하도록 규정하고 있다. 식품의약품안전청과 의뢰자간의 사전상담제도를 신약허가제도의 일부로 명확히 자리매김하고 실질적인 상담이 이루어지기 위해서는 약사법에 명문화하고 사전상담의 구체적 절차와 의무 등을 명시할 필요가 있다. 앞서 살펴본 바와 같이, 미국은 EOP2 회의(21 C.F.R. §312.82(a)),

신청서 제출 전 회의(21 C.F.R. §312.47(b)(2)) 등 FDA와 의뢰자간에 활발한 커뮤니케이션을 하여 FDA의 1차 심사 승인 비율을 향상시키기 위해 노력하고 있다. 이러한 사전상담제도들은 법률(Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, 21 U.S.C. §355(b)(5)(B))에 근거를 두고서 구체적으로 법규명령(C.F.R.)에 규정되어 있다.

셋째, 신약승인 신청에 국한되는 것은 아니지만, 우리의 경우에도 5년 한시법으로 1992년부터 시행되어 지금까지 네 번째 법률이 시행되고 있는 PDUFA 입법과 같은 입법유형도 필요할 것으로 여겨진다. 이 경우 수권법의 입법목적이 해당 행정기관에 의해 제대로 수행되고 있는가를 평가하여 수권법의 계속적 시행 여부를 결정할 수 있게 된다. FDA가 PDUFA III의 입법목적을 달성하기 위하여 1차 심사 활동에 대한 평가를 외부에 의뢰하여 스스로 판단의 자료로 삼는 자세는 우리에게도 좋은 모범이 될 것으로 생각된다. 즉, 입법과 실제 집행기관인 행정과의 관계를 고찰하여 입법을 계속 유지할 것인가 여부를 판단하는 것이 향후 입법평가에도 기여할 수 있는 일 유형이라 여겨진다. 향후 우리 약사법에도 신약 신청자 부담금 조항이 명확히 규정된다면, 식품의약품안전청이 실제로 신약 승인 절차에서 그 부담금을 어떻게 사용하여 신약 승인 절차에 기여하는가를 평가하여 그 조항의 존속 여부를 결정하게 될 것이다. 그럼으로써, 약사법 전체에 대한 입법평가도 동시에 이루어지게 될 것이다.

참 고 문 헌

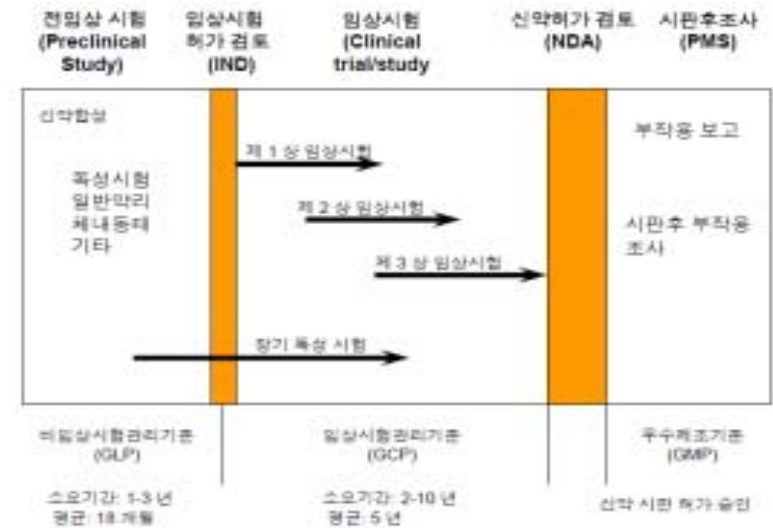
- 국립독성연구원, 미국 FDA 이용 가능한 치료, 생물공학제품 참고자료집 5, 2004년 12월
- 김수도/박실비아, 의약품 산업 선진화를 위한 허가심사제도 혁신, 식품의약품안전청, 2007년
- 김영식, 코호트 연구의 설계, 가정의학회지 제26권 제4호 별책 2005.4
- 명성민/김신영, 간질 임상시험의 통계학적 방법, 대한간질학회지 2006, 10(2), 71-77면
- 박실비아, 박은자, 한현진, 주요국의 의약품 사전상담제도 현황과 정책적 함의, 약학회지 제52권 제2호(2008), 151-159면
- 박실비아, 의약품 사전상담제도 운영방안 연구, 한국보건사회연구원, 2007. 11. 30
- 식품의약품안전청, 임상시험 통계지침, 의약 65625-13353호(2000.12.29)
- Booz Allen Hamilton Inc., Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance - Final Report, July 16, 2008
- Booz Allen Hamilton Inc., Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance - Retrospective Analysis Final Report, Jan, 2006. <http://www.fda.gov/oc/pdufa/pdufa1stcycle/default.html>.
- David G. Adams, Richard M. Cooper, Martin J. Hahn, and Jonathan S. Kahan, Food and Drug Law and Regulation (FDLI, 2008)
- James L. Zelenay, Jr., The Prescription Drug User Fee Act: Is a Faster Food and Drug Administration Always a Better Food and Drug Administration?, 60 Food & Drug L.J. 261 (2005)

- Mark Mathieu, New Drug Development: A Regulatory Overview (Parrexel, Revised Seventh Edition, 2005).
- Guidance for Industry : Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- <http://www.rarediseases.org>
- <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffPoliciesandProcedures/ucm079836.pdf>
- <http://www.terms.co.kr/CRM.htm>
- http://www.bosa.co.kr/umap/board_view.asp?board_pk=12828&page=6&what_board=35
- <http://www.fda.gov/oc/pdufa/PDUFAIIIGoals.html>
- <http://www.fda.gov/oc/pdufa4/pdufa4goals.html>

[부록 1] FDA의 신약승인절차

<http://www.cmri.seoul.kr>

1. 신약 발견부터 FDA의 신약 승인을 위한 검토 절차



신약 물질의 발견/합성

생물학 실험: 약리 효과, 독성작용 및 적용 가능한 치료 효능 확인

Free-Formulation 연구: 원료의약품의 물리화학적 특성을 규명

Formulation 연구: 적절한 제형을 선택

전임상 테스트

INDA(Investigational New Drug Application) 서류 제출: 임상 초기 시험 실시 신청서

② 임상 1상(PHASE I) : 임상 대상자수는 20~80명 정도로 하며, 약의 안전성 및 내약성을 검토하는 단계이다. 시험약을 최초로 사람에게

④ 117

⑤

⑥

적용하여 독성시험 등 전임상 시험 결과가 유효한 경우 건강한 지원자 또는 약물 군에 따른 적응환자를 대상으로 내약성 부작용 및 약물의 체내 동태 등 안전성 확인에 중점을 두고 실시한다. 임상2상 시험을 위한 최적정보를 얻는 단계로 약물의 투여제형별 생체이용률 시험, 인체 내 대사과정 및 작용기전 등에 관한 시험을 포함한다.

임상 2상(PHASE II) : 임상 대상자수는 최대 300명이다. 대상질환 중 조건에 부합되는 환자로 단기투약에 따른 흔한 부작용 약물 동태 및 예상 적응증에 대한 효능 효과 탐색을 위해 실시한다. 임상 3상 시험에 돌입하기 위한 최적용법 용량을 결정하는 단계로서 전기와 후기로 구분된다. 전기 2상 임상시험은 적응환자를 대상으로 안전성 유효성 및 약물동태 등에 대해 검토하며 후기 2상 임상시험은 전기에 이어서 시험약의 약효를 명확히 하기 위한 탐색적 검토를 실시하며 용량반응시험을 실시하고 최소유효량 및 최대 안전량의 범위를 검토해 임상 최적용량 폭을 결정한다. 아울러 이 기간에 제형과 처방을 결정해야 한다.

임상 3상(PHASE III) : 비교임상시험 및 일반임상시험에 의해 더욱 광범위한 임상시험성적을 수집하고 대상적응증에 대한 시험약의 유효성과 안전성을 면밀하고 객관적으로 밝혀 약물의 최종평가를 내린다. 비교임상시험에서는 환자의 신약에 대한 지나친 기대감과 역으로 독성에 대한 불안감 등 심리적인 영향을 배제하고 효과를 판정할 때 신약의 효과가 매우 클 것이 기대된다든지 이 약은 효과가 없을 것이라는 등 임상실험자의 주관적이고 자의적인 판단을 배제하기 위해 이중맹검실험(double blind test)이 실시된다. 이중맹검실험에서는 피험자와 의료진도 모르게 진짜약과 가짜약(위약: placebo)이 사용되며 흔히 이야기 하는 플라시보 효과가 나타나 가짜 약이 효험을 발휘하는 경우도 아주 드물게 나타나기도 한다. 본 단계에서는 효능, 효과, 용법, 용량, 사용상의 주의사항 등을 결정한다. 보통

1천명 이상 5000명까지 참여하며 3상이 성공적으로 끝나면 판매가 가능하다. 임상시험 완결 시 약제품 시판 허가 승인을 받기 위한 신약 승인 신청서인 NDA(New Drug Application)를 제출한다.

NDA 서류 접수하기 전인 pre-NDA: 기업과 FDA의 사전 회의가 있는 시기

NDA 신청서류 접수 ⑩

FDA 검토: 화학자, 의사, 생물학자 등 전문가로 구성된 심사팀을 통해 접수한 서류를 검토해 NDA로 등록할 것인지를 판단.

NDA로 등록(파일링), 심사팀의 약효 및 안전성 평가 시작

라벨링 : 심사팀의 정보를 가지고 약의 사용법(하루에 몇 번 투여할 것인지, 한번에 얼마나 투여할 것인지)을 결정.

FDA 검사관이 제조시설 검사

신약 승인 결정 ⑭

임상 4상(PHASE IV: Post Marketing Surveillance) : 시판후의 안전성 및 유효성 검사로, 시판 전 제한적인 임상시험에서 파악할 수 없었던 부작용이나 예상하지 못하였던 새로운 적응증을 발견하기 위한 약물역학적인 연구가 실시되는데 이것을 임상 4상 또는 신약 시판 후 조사라 한다. ⑰

2. NDA/BLA 절차

의약품 판매 승인을 위한 FDA에 제출하는 신약 출원서를 의미한다. 신약 출원서에는 허가받으려고 하는 신약의 특징에 따라 NDA(new drug application)와 BLA(Biological License application)로 구분된다. BLA는 백신과 혈액제제, 세포치료제 등과 같이 생물 의약품으로 분류되어 있는 신약에 관한 출원서이며, NDA는 일반적으로 바이오 약품이 아닌 의약품에 관한 신약 출원서를 의미한다. 그리고 CBER(The Center for Biological Evaluation and Research. 생물평가연구센터)는 바이오약품규

제, 그리고 CDER(The Center for Drug Evaluation and Research. 약품평가연구센터)는 약품규제를 관할한다.

NDA는 신약의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료를 제출하여 의약품의 승인을 얻기 위한 과정이며 이때 필요한 자료는 전임상 및 임상 자료, 성분 리스트(활성 성분, 부형제, 좌약, 결합제, 증량제, 향료, 색소 등 모든 성분 리스트), 제조방법 및 품질관리 순서의 기술, 의약품 샘플, 표요,문안 등이다. 의약품 심사팀은 의학, 생물약리학, 약리학, 통계학, 화학, 미생물학 등 각 분야의 전문가로 구성되어 자료의 심사를 동시에 진행시키며, 특별한 신약이나 기타 필요한 경우, 외부 전문가에 의해 구성된 분야별 자문위원회에 자문을 구한다. NDA의 승인에는 평균 24개월이 걸린다.

(1) NDA 승인 대상

신 물질

이전에 승인된 물질의 새로운 형태

이전에 승인된 물질의 새로운 제제

두 가지 혹은 그 이상의 약물의 조합

이^① 시판되는 약물을 다른 제조자가 모방한 경우

이^② 시판 되는 약물의 새로운 적응증(OTC에서 처방약물로 변경하는 경우)

이^③ 시판되고 있지만 NDA 승인을 받지 않은 경우

④

(2) NDA 절차

⑤

1) NDA 자료의 형식적 검토

⑥

CDER는 NDA의 자료가 충분한 자료와 정보를 포함하는지를 형식적인 검토를 하여 미비한 자료가 있을 경우 제출자에게 “refuse to file letter”^⑦를 발행하며 자료가 충분한 경우 다음 단계로 진행시킨다.

2) CDER에 의한 실질적인 검토

의학적 검토 : 의학 사무국에서 의학적/임상 자료를 검토하여 임상 프로토콜의 안전성 여부와 실험의 결과를 평가한다. 임상 검토자가 IND나 NDA 검토의 선두^①인 역할을 한다.

생체 약리학적 검토 : 약물 동태학자들은 약물 활성성분의 비율과 정도를 평가하여 생체이용과 분포, 대사, 배설경로를 평가한다.

통계적 검토 : 통계학자들은 자료의 통계학적 관련성을 평가하여 의학 사무국이 국가 내 더 많은 환자에의 외삽을 가능토록 아이디어를 제공한다.

미생물학적 검토 : 항생물질^③의 경우에 해당하며 인체 생리보다는 목표로 하는 미생물에 대한 생체내, 생체외에서의 약물의 효과로 효력을 평가한다. (미생물 생체내에서의 생화학적 기초를 둔 약물의 작용, 미생물의 항균 범위, 약물 저항성 기전, 임상 실험 방법 등)^④

3) CDER에 의한 실질적인 검토 이후 외부 전문가에 의해 구성된 분야별 자문위원회에 자문을 구한다.

4) CDER는 신청서 검토 도중 교정 가능한 미비점이 발견되면 신청자와 신속한 연락을 취하여 다른 자료와 정보를 요구한다.

5) 검토자들은 약물의 안전성과 효과의 검토결과가 제출자의 결론과 일치하는지의 여부에 따라 action letter(approval, approvable, non-approvable)를 발행한다.

6) 때에 따라 신청자가 NDA 검토 도중 보완 요청에 따른 새로운 분석자료를 제출하는 경우도 있으며 이 경우 수정자료 검토를 위한 검토 기간이 지연되는 결과를 초래한다.

7) NDA의 승인 직전, 21 CFR Part 201 Labeling에 따르는지 포장 표시물의 정확성과 지속성의 여부를 평가한다.

8) 검토를 시작하면서 필요한 경우, 제조 설비와 임상 시험 장소에 대한 pre approval inspection을 요청할 수 있다. 이때는 NDA에 제출된 제조와 관련된 정보의 정확성과 완결성 여부를 입증하고, NDA의 정보에 따라 승인 전 batch에 제조 관리가 되는지 평가하며, cGMP 규정에 따른 제조와 관련된 규정이 NDA에 있는지를 평가하며, 약물 시료를 수거하여 분석을 하며, methods validation, methods verification, and forensic screening을 한다. CDER의 정책에 따른 pre approval inspection의 대상은 신물질 신청자, 좁은 치료영역을 지닌 물질, 최초 승인을 받는 경우, 이전에 cGMP inspection에서 문제점이 발견된 경우에 해당된다.

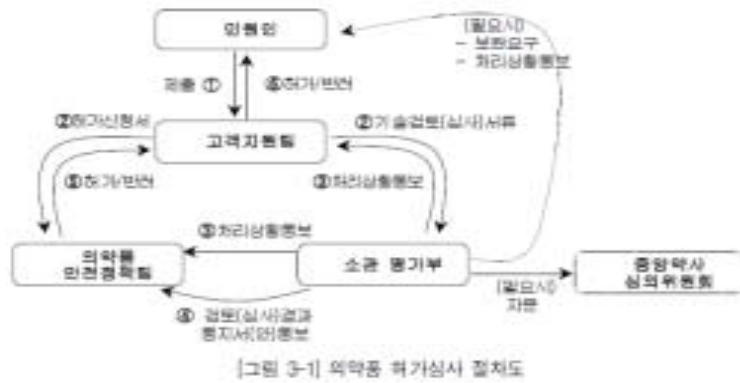
9) Division director에 의해 approval action letter에 서명이 되면 이 물질은 미국 내에서 합법적인 판매를 개시할 수 있다.

국립독성연구원, 이용 가능한 치료, 생물공학제품 참고자료집 5(2004년 12월); <http://www.rxlist.com/raxar-drug.htm>; http://www.bionewsonline.com/m/what_is_bioassay.htm.

[부록 2] 우리의 신약승인절차

국내에서 의약품을 판매하기 위해서는 식약청에 의약품의 안전성, 유효성에 관한 자료를 제출하여 품목허가를 받아야 한다. 허가심사와 관련하여 의약품은 신약과 자료제출의약품, 제네릭 의약품으로 나누어진다. 신약은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품 또는 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품을 말한다. 신약 허가를 받기 위해서는 안전성, 유효성 입증 자료 및 기준 및 시험방법에 관한 자료를 제출하여야 한다. 자료제출의약품은 신약이 아니지만 안전성, 유효성 입증 자료의 일부를 제출하여 심사를 받아야 하는 의약품이며, 제네릭 의약품은 이미 허가된 의약품과 성분, 제형, 함량, 용법, 효능이 동일한 의약품으로 생물학적동등성 시험자료를 제출하여 허가받는 의약품이다.

의약품 허가절차는 [그림 3-1]과 같다. 품목허가를 받고자 하는 업체는 자료를 작성하여 식약청의 고객지원팀에 접수한다. 고객지원팀에 서는 허가신청서는 의약품안전정책팀에, 기술적 검토가 필요한 자료(안전성, 유효성 자료 및 기준 및 시험방법 자료)는 평가부의 해당 팀으로 송부한다. 평가부에서는 제출된 서류에 대하여 심사하며 고객지원팀 및 의약품안전정책팀에 처리상황을 통보한다. 심사가 완료되면 결과를 의약품안전정책팀에 통보하며, 허가 가능으로 결과가 나올 경우 의약품안전정책팀은 특별한 사유가 없는 한 평가부의 심사결과대로 허가여부를 결정하여 해당 업체에 통보하고 허가증을 발부하여 고객지원팀에 송부한다. 고객지원팀은 해당 업체에 허가증을 교부하여 허가절차가 완료된다.



신약과 자료제출의약품은 안전성, 유효성 자료를 제출해야 하는데 이를 위하여 국내에서 임상시험을 실시할 수 있다. 임상시험을 실시하고자 하는 업체는 식약청으로부터 임상시험계획승인을 받아야 한다. 임상시험계획승인 절차는 [그림 3-2]와 같으며, 허가심사와 마찬가지로 고객지원팀에서 접수받고 신청서는 임상관리팀으로, 기술검토서류는 평가부로 송부하여 평가부의 검토결과에 따라 승인여부가 결정된다.

