

## 주요국의 의약품 사전상담제도 현황과 정책적 함의

박실비아<sup>#</sup> · 박은자 · 한현진\*

한국보건사회연구원 의약품정책팀, \*서울대학교 보건대학원

(Received February 26, 2008; Revised March 26, 2008)

## Consultation Program for Pharmaceutical Development-Lessons from Foreign Countries' Experiences

Sylvia Park<sup>#</sup>, Eun Ja Park and Hyunjin Han\*

Korea Institute for Health and Social Affairs, San 42-14, Bulgwang-dong, Eunpyeong-gu, Seoul 122-705, Korea

\*Seoul National University, Graduate School of Public Health, 28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-460, Korea

**Abstract** — Consultation program for pharmaceutical development is a new system in which pharmaceutical companies meet and discuss scientific and/or regulatory issues with drug regulatory authority in the research process and before submitting new drug applications. This program helps pharmaceutical companies reduce uncertainties in the research and development and increase the possibilities of getting drug marketing approval. Developed countries such as US, EU, and Japan have implemented various forms of pre-submission meetings or consultation programs since the mid-1990s. The rapid development of technology in pharmaceutical R&D increases the importance of communication between drug development companies and drug regulatory authority in Korea, too. In designing the consultation program, it is desirable to focus on the stages of clinical trials which take the longest period of time and the biggest amount of money in the pharmaceutical R&D process. We suggested that results or recommendations by drug regulatory authorities in pre-submission meetings or consultations be formally documented and considered in review process. Explicit scientific reasons are required for changing the results from consultations.

**Keywords** □ pharmaceutical, consultation, pre-submission, research, development

의약품산업은 기술집약적인 고부가가치산업으로서 미래의 성장동력 산업으로 주목받는 산업이다. 신약개발은 수 천 억원의 비용과 10~15년의 장기간을 요구하지만 성공시에는 막대한 부가가치를 창출하는 분야로서 정부의 연구개발 투자와 지원이 강화되고 있는 분야이다.

지난 20년간 국내 제약기업의 신약개발 및 의약품 연구개발 활동은 꾸준히 증가해왔다. 매출액 대비 연구개발비 투자 비율이 2003년 평균 5.0%에서 2005년 5.8%까지 증가하였고,<sup>1)</sup> 2007년 현재 국내 개발되어 신약으로 허가된 의약품이 10개를 상회하는 등 그 성과도 점차 축적되고 있다. 신약개발 투자가 증가하고 기술이 축적됨에 따라 향후 우수한 신약의 개발과 시장 진입은 더욱 활발해질 것으로 전망된다.

최근 신약개발 동향은 생명공학 의약품을 비롯하여 BT, IT, NT 등의 기술을 융합한 의약품/의료기기 복합제품 등 첨단제품의 개발이 활발해지고 있으며 맞춤의학의 발달로 환자특성에 따른 다양한 제품이 개발되고 있다. 우리나라에서도 신물질 신약뿐만 아니라 개량신약 및 생명공학 의약품 등 다양한 분야의 신약의 개발이 활성화되고 있다. 또한 의약품 연구개발 비용은 과거에 비해 점차 증가하고 있으며 연구개발 기간도 길어지는 추세이다.

신약개발 기업은 10년이 넘는 의약품 개발 과정에서 각 단계별로 높은 실패율을 안고 연구를 수행한다. 뿐만 아니라 실험실에서 성공한 시험이라 할지라도 허가심사당국의 허가기준에 적합한지는 장담할 수 없다. 특히 신약 및 신기술을 이용한 의약품 일수록 과거 허가심사 사례가 없으므로 예측하기가 어렵다. 신약개발 과정이 복잡해지고 소요되는 비용이 높아질수록 개발 과정에서의 불확실성을 감소시키는 것은 연구개발의 성공률 향상에 매우 중요한 변수가 되고 있다.

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-380-8134 (팩스) 02-353-0344  
(E-mail) spark@kihasa.re.kr

신약개발의 최종 목표는 결국 시판허가를 취득하는 것이므로, 불확실성 감소를 위해서는 의약품 개발 과정에서의 의문점이나 문제점을 허가당국과 논의하는 것이 매우 효과적이다. 연구개발자는 개발과정의 중요한 시점에서 허가당국의 전문가와 논의하고 함께 의사결정함으로써 과학적 측면의 자문을 얻을 수 있을 뿐만 아니라 허가당국의 견해를 파악할 수 있다. 그리고 자신의 연구개발 계획과 의미에 대해 설명하는 기회를 가짐으로써 개발 중인 의약품에 대한 허가당국의 이해를 높이는 효과도 얻을 수 있다. 허가당국 입장에서는 개발중인 신약의 현황과 특성을 조기에 파악함으로써 허가심사를 미리 준비할 수 있다. 뿐만 아니라 신약개발의 중요한 과정에서 함께 검토하고 결정했기 때문에 실제 최종 허가심사시에 새로 파악해야 하는 양도 훨씬 줄어들게 된다. 결과적으로 연구개발자는 개발의 불확실성을 감소시킬 수 있고 의약품 허가심사는 더욱 전문적이고 신속화될 수 있다.

이러한 측면에서 신약개발 선진국들은 1990년대 중반부터 의약품 개발 과정에서 허가당국과 상담할 수 있는 의약품 사전상담제도를 도입하였으며, 지금까지 십여 년간 활발하게 실시하고 있다. 우리나라도 2002년부터 의약품 사전상담제도를 내부 지침으로 마련하여 운영하고 있다. 의약품 임상시험 계획과 관련하여 사전상담을 신청하여 받을 수 있도록 하고 있고, 생명공학의 약품에 대해서는 2005년 별도로 후견인제도를 마련하여 사전상담이 이루어지도록 하고 있다.

그러나 현실은 사전상담이 의약품 개발자를 지원하기 위한 제도임에도 불구하고 사전상담의 이용실적이 저조할 뿐만 아니라 기업이 느끼는 편익도 낮은 실정이다. 이것은 사전상담의 법적 근거가 미흡하기 때문이기도 하지만, 그 실질적인 운영이 체계화되지 않음으로 인하여 의약품 개발과정에서의 불확실성을 충분히 감소시키지 못하기 때문이라 할 수 있다.

그럼에도 불구하고 사전상담의 필요성에 대한 기업의 요구는 높은 수준이다. 2000년 제약기업을 대상으로 한 설문조사에서 응답기업 57개중 54개 기업이(94.7%) 사전상담 절차가 필요하다고 답하였고,<sup>2)</sup> 2006년 이루어진 조사에서도 생명공학의약품 개발 회사 78개 중 61개가(78%) 향후 사전상담제도를 이용할 의사가 있다고 답하였다.<sup>3)</sup>

앞으로 제약기업의 신약개발 노력이 증가하고 기술이 고도화, 복잡화할수록 의약품 허가심사의 전문화와 효율화에 대한 요구도 함께 증가할 것이다. 특히 고비용과 장시간을 요하는 신약개발 과정에서의 불확실성을 감소시킬 수 있는 사전상담의 중요성은 더욱 커지고 효과적인 사전상담에 대한 수요도 증가할 것이다.

이러한 배경에서 정부는 2007년 현재 약사법 개정안에 사전상담제도를 명시하여 법적 근거를 갖추고 제도를 체계화하여 활성화하는 것을 추진중이다. 따라서 이미 동 제도를 활발하게 시행 중인 신약개발 및 의약품행정 선진국의 제도운영 현황을 조사하여 국내에서 사전상담제도의 효과적 운영을 위한 시사점을 도출

하는 것은 신약개발 선진국을 추구하는 우리나라의 현재 시점에서 매우 필요한 과제라 할 수 있다.

이 연구는 미국, 일본, 유럽연합(European Union, EU) 등 선진국의 의약품 사전상담제도 운영현황을 고찰하고 사전상담제도의 핵심 부문별로 각 제도가 가지는 함의와 시사점을 분석하여 우리나라의 사전상담제도가 지향해야 할 방향을 모색함으로써 향후 의약품 사전상담제도의 합리적 운영방안 도출에 기여하는 것을 목적으로 한다.

## 연구 방법

사전상담제도는 의약품 연구개발이 활발하고 의약품 허가심사의 전문성과 체계성이 갖추어진 환경에서 제대로 실시될 수 있다. 따라서 사전상담제도는 제약 선진국이라 할 수 있는 미국과 일본, EU에서 선도적으로 운영되어 왔다.

이 연구에서는 제도 분석은 두 단계로 이루어졌다. 먼저 미국과 일본, EU의 의약품 허가당국이 주관하고 있는 의약품 사전상담제도의 내용과 운영 현황을 국가별로 고찰하였고, 다음으로 사전상담제도를 구성하는 주요 부문별로 나누어 국가별 현황을 종합하여 분석하고 국내 사전상담제도의 발전을 위한 함의를 도출하였다.

외국의 의약품 사전상담제도에 관한 자료는 각국 의약품 허가당국의 홈페이지 및 학술문헌과 논문 등을 통하여 수집하였고 일본의 경우 허가심사기관인 "의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)"를 직접 방문하여 관리자와 면담 및 현장에서 자료를 추가 수집하였다.

## 주요국의 의약품 사전상담제도 운영현황

### 미국<sup>4,5)</sup>

미국 '식품의약품청(Food And Drug Administration, FDA)'은 1996년 의약품 사전상담제도를 도입하여 신약 허가신청자가 허가 신청 전에 FDA 허가 담당자와 사전 면담을 할 수 있도록 하였다. 미국에서 의약품 사전상담제도의 실시배경은 1992년 도입된 의약품 허가신청자 부담제도(user fee)와 밀접히 연관되어 있다. 의약품 허가신청자 부담제도는 장기간이 소요된 신약 허가 심사기간을 단축시키는 것을 목표로, 허가신청자로부터 고액의 수수료를 받아 심사인력을 확충하여 신약의 허가심사 업무를 신속히 진행하도록 한 제도이다. 이것은 1992년 '처방약허가신청자 부담금에관한법률(Prescription Drug User Fee Act)'을 통하여 5년간 한시적으로 시행되었는데, 이후 5년마다 제도의 지속 여부를 재검토하여 현재까지 계속 시행되고 있다. 1997년 FDA는 의약품 허가신청자 부담제도를 향후 5년간 다시 연장시키기 위하여 '제2차 처방약허가신청자부담금에관한법률'을 제정하였는데,

법률 제정의 목표의 하나로 의약품 허가신청자와 FDA간의 회의 관리를 포함시키고 사전상담제도를 실시하였다. 또 1997년 'FDA 현대화법(FDA Modernization Act)'을 계기로 FDA는 그 역할을 규제 집행에서 의약품 개발 승인 지원으로 전환하게 되는데, 이러한 변화도 사전상담제도의 취지와 일맥상통한다. 2000년 FDA는 허가신청자 부담금 대상 의약품에 대한 사전상담 가이던스를 발표하여 제도운영을 더욱 활성화하였다. 이와 같이 미국의 의약품 사전상담제도는 신약개발의 활성화에 따라 허가심사 제도를 신약개발 지원의 방향으로 전환시키는 당시의 흐름과 맥을 같아 하면서 발전해왔다.

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. A형 회의는 의약품 개발 계획이 자체되어 긴급히 개최할 필요가 있을 경우 또는 FDA가 임상시험 중지명령을 내린 뒤 허가신청자와 논의할 필요가 있는 경우 등 시급히 해결해야 할 사항이 있을 때 개최한다. 다음으로 B형 회의는 가장 대표적인 사전상담 회의로

서 임상시험을 중심으로 하여 의약품 개발단계별로 상담이 구분되어 있다. 임상시험 신청 전 단계부터 제1상 시험 종료 후, 제2상 시험 종료 후, 허가신청 전 단계까지 각 단계별로 계획된 임상시험 디자인과 이후 절차를 중심으로 논의한다. B형 회의는 회의 신청서 접수 후 60일 이내에 개최해야 한다. C형 회의는 A형 회의에도 B형 회의에도 속하지 않는 사항에 관한 것으로서 의약품 개발 및 검토에 관련된 논의를 하는 회의이다. C형 회의는 가장 시급성이 낮은 회의로서 회의 신청서 접수 후 75일 이내에 회의를 개최해야 한다(Table I).

회의를 원하는 신청자는 '의약품평가연구센터(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)'나 '생물의약품평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)'에 문서로 신청서를 제출해야 하며, 신청서에는 제품명, 화학명, 화학구조, 적응증, 원하는 회의의 종류, 회의 목적, 예상되는 회의 성과, 회의 항목, 참석을 희망하는 신청자측 및 FDA측 명단, 정보폐기지의 이송날짜, 회의 희망일 등을 기재한다. FDA 검토부서는 신청서 접수 후 14일 이내에 응답해야 하며, 회의 개최에 동의할 경우 날짜, 시간, 장소, 참석자 등을 문서로 공지하고 거절할 경우는 거절 사유를 공지해야 한다. 회의일자가 정해지면 상담신청자는 회의 개최 2~4주 전에 정보폐기지를 제출해야 한다

**Table I – 미국의 의약품 사전상담제도 유형**

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

**Table II – 정규회의의 정보폐기지 구성**

항목	비고
① 제품명, 신청번호	-가능할 경우
② 화학명과 구조	
③ 적응증(안)	
④ 투약 형태, 투약 경로, 복용 방법 (번도와 지속 기간)	-의뢰인이나 신청인이 회의에서 논의하는 것을 목적으로 하는, 완료되었거나 계획되어 있는 연구 혹은 자료의 형태에 대한 논의, 묻고자하는 중요한 질문의 성격, 그리고 회의가 전체 개발 계획 중 어느 시점에 적합한지에 대한 것을 포함함
⑤ 회의 목적에 대한 간략한 설명	
⑥ 회의결과로 기대되는 특정 목적/성과	
⑦ 소요시간과 발표자를 포함한 회의 아젠다	
⑧ 질문 목록	-해당되는 경우
⑨ 임상자료 요약	-해당되는 경우
⑩ 전임상자료 요약	-해당되는 경우
⑪ 화학, 제조 및 관리에 대한 정보	-해당되는 경우

**Table III – 문서화된 특정시험계획평가(SPA) 결과가 허가시 구속(binding)되지 않는 경우**

- 신청자가 FDA와 동의한 시험계획을 따르지 않아 검토부서에서 SPA를 binding하지 않을 것을 신청자가 이해할 것으로 간주되는 경우
- SPA에서 신청자가 제공한 관련 데이터, 가정, 정보가 거짓이거나 잘못 진술되었거나 관련 요인을 생략한 것으로 발견되는 경우
- FDA와 신청자가 서면으로 계획서 변경을 동의하고 계획서 변경이 시험의 발전을 목적으로 할 경우
- 검토부서의 책임자가 의약품의 안전성, 효과를 결정하는 데 필수적인 상당한 과학적 이슈가 시험이 시작된 후에 알려졌다고 결정할 경우. 이 때 검토부서 책임자의 결정이 행정기록으로 문서화되어야 하고 스폰서가 검토부서 책임자와 관련 과학적 이슈를 논의하는 회의(A형 미팅)를 할 수 있는 기회가 있어야 함

(Table II). 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.

이와 같은 정규 회의와 달리 SPA는 의약품 개발 중에 이루어지는 특정한 시험계획서와 관련하여 개발자가 과학적 또는 규정적 측면의 질문을 하는 방식의 상담이다. SPA 대상이 되는 시험계획은 (1) 동물 발암성시험 계획, (2) 최종 제품의 안정성시험 계획, (3) 제3상 시험 계획(단 해당시험이 정규회의의 '제2상 시험 종료 후 회의(end-of phase 2 meeting)'에서 논의되었거나 FDA 검토 부서가 동의하여, 시험계획의 자료가 효과성 평가의 근거가 되는 경우)이 해당된다.

SPA는 신청자가 제기하는 특정한 질문에 대하여 개별 프로토콜을 평가하기 위한 상담이므로 임상시험 횟수와 같은 일반적인 사항은 상담 대상에서 제외된다. FDA에서는 통상적인 임상시험 디자인 또는 효과변수(endpoint)를 사용하지 않거나 FDA가 과거에 심사한 적이 없는 적응증이나 질환을 대상으로 하는 임상시험의 경우 SPA를 이용하도록 권고하고 있다. CDER와 CBER에서는 신청자가 시험개시 예정 최소 90일 이전에 SPA를 신청하도록 하고 있으며 시험개시 이후에는 상담이 불가능하다.

SPA의 신청시 신청자는 시험 계획, 시험 디자인, 시험 수행, 시험 목적, 자료 분석에 관한 특정한 문제에 초점을 맞춘 질문을 해야 한다. 그리고 전체적인 개발 계획에서 해당 시험의 역할이 무엇인지도 FDA에 명확하게 제시해야 한다. 서면으로 SPA 신청이 이루어지면 FDA 검토부서의 책임자는 신청사항이 SPA에 적합한지를 판단해야 한다. CDER에서는 임상팀 및 화학팀, 통계팀, 약리학/독성학팀의 책임자의 권고에 근거하여 판단하며, CBER에서는 검토팀의 권고에 근거하여 판단한다. 부적합하다고 판단될 경우 FDA는 가능한 빨리 신청자에게 알려야 한다. 질문 사항에 대한 평가 의견은 신청 후 45일 이내에 special protocol letter의 형태로 신청자에게 송부된다. 신청자가 special protocol letter를 받은 후 CDER나 CBER에 회의를 요청할 경우 A형 회의로 처리된다. CDER 및 CBER에서도 SPA에서 해결되지 못한 문제를 해결하는 데 신청자와의 회의가 가장 좋은 방법이라고 판단될 경우 신청자가 회의를 요청하도록 제안할 수 있다.

SPA와 관련하여 상담신청자와 FDA 사이에 이루어진 모든 동의 내용과 비동의 내용은 서면으로 명확하게 기록하도록 FDA

현대화법<sup>6</sup>에서 규정하고 있다. 제한된 경우에 한해서 시험의 특정 결과가 특정 목적을 만족시키거나 승인 결정을 뒷받침한다고 FDA가 동의할 수 있으나, 최종 결정은 전체 제출 자료에 근거하여 시판허가 신청의 완전한 검토가 이루어진 후에 내려진다.

SPA 후 문서화된 동의 내용은 의약품의 안전성·유효성을 평가하는 데 필수적인 상당한 과학적 사실이 새로이 밝혀지는 경우 등 특별한 경우가 아니면 변경할 수 없다(Table III).

의약품 사전상담은 의약품 허가심사에도 긍정적 영향을 미치는 것으로 평가된다. FDA의 허가심사 검토자들은 검토 과정에 영향을 미치는 주요 요인으로서 허가서류 제출 전 상호작용과 FDA 내부 의사소통, FDA와 신청자간 의사소통을 들었으며, 제품허가와 관련하여 초기에 쟁점을 파악하여 문제를 효율적으로 해결하고자 사전상담의 정규회의 중 '제2상 시험 종료 후 회의(end of phase 2 meeting)'와 '허가신청 전 회의(pre-NDA/BLA meeting)'를 빈번히 사용했다. 실제로 '제2상 시험 종료 후 회의(end of phase 2 meeting)'를 실시한 경우(52%) 그렇지 않은 경우에(29%) 비해 첫 번째 검토 주기에서 시판승인을 받는 비율이 더 높았다.<sup>6)</sup>

#### 일본<sup>7,8)</sup>

일본은 1997년부터 의약품 사전상담제도인 '치험상담'을 임상시험 단계별로 실시하였으며 1999년부터는 의약품 시판후의 재평가재심사를 위한 임상시험에 대해서도 상담서비스를 제공해왔다. 2004년 허가심사를 담당하는 PMDA가 빌족하면서 이 기구에서 사전상담을 실시하고 있다. 2004년 5월에는 우선대면조언 품목 지정심사제도가 시작되는 등 사전상담제도는 지속적으로 확대되고 있다.

사전상담은 대면조언과 사전면담으로 나눌 수 있으며 이 외에 우선대면조언품목지정심사, 신뢰성기준적합성상담, 재심사 및 재평가에 관한 간이질문이 있다. 대면조언은 다시 치험상담과 간이상담으로 나뉘는데, 치험상담은 사전상담제도의 가장 핵심적 부분으로서 시험실시계획서 및 기타 승인신청에 필요한 자료 등에 대해서 자료의 평가에 따른 조건의 상담을 한다. 이와 달리 간이상담에서는 개별 승인신청품목에 대해 승인 신청자료를 평가하지 않고 간단한 상담을 실시한다. 치험상담과 간이상담은 제품의 유형별로 구분되어 운영된다. 사전면담은 치험상담을 원활하게 진행하기 위하여 사전에 상담 항목을 정리하는 과정이다

**Table IV – 일본의 의약품 사전상담제도 유형**

구분	종류	수수료
치험상담	① 신의약품의 치험상담 ② 신일반용 의약품의 신청 전 상담 ③ 의료기기 및 체외진단용의약품의 치험상담 ④ 세포·조직이용제품의 치험상담	있음
대면조언	① 후발의료용의약품에 관한 간이상담 ② 일반용의약품에 관한 간이상담 ③ 의약부외품에 관한 간이상담(살충제 포함) ④ 의료기기·체외진단용의약품에 관한 간이상담 ⑤ 신의약품기재정비 등에 관한 간이상담 ⑥ GMP/QMS조사에 대한 절차에 관한 간이상담	있음
간이상담		
사전면담	① 신의약품에 관한 사전면담 ② 신일반용 의약품에 관한 사전면담 ③ 의료기기·체외진단용의약품에 관한 사전면담	없음
기타	① 우선대면조언품목지정심사 ② 신뢰성기준적합성상담 ③ 재심사 및 재평가에 관한 간이질문	있음 있음 없음

**Table V – 일본 신의약품의 치험상담 및 신일반용 의약품의 신청 전 상담의 상담내용 예**

종류	상담내용 예
의약품 제1상 시험 개시 전 상담	- 치험약을 인간에게 적용하기 전에 실시해야 하는 비임상시험의 종류·내용 - 제1상 시험에서 개시용량 및 용량의 증가방법 - 외국에서 실시된 제1상 시험자료의 이용가능성 - 환자동의서용 설명문서의 타당성
의약품 전기 제2상 시험 개시 전 상담	- 환자에게 약물동태시험으로 이용하는 파라미터 설정의 타당성
의약품 후기 제2상 시험 개시 전 상담	- 제2상 시험에서 치험약의 용량 - 환자동의서용 설명문서의 타당성
의약품 제2상 시험 종료 후 상담	- 용량 반응자료의 평가, 임상추정용량의 타당성 - 제3상 시험에서 대조약·종료점의 선정, 결과의 통계처리방법 - 비교시험이외에 할 필요가 있는 시험 - 환자동의서용 설명문서의 타당성
의약품 허가신청 전 상담	- 총괄보고서, 자료개요의 작성방법 - 승인신청의 근거가 되는 임상자료 구비 내용
의약품재평가·재심사 임상시험 계획상담	- 의약품 재평가·재심사를 위한 임상시험의 계획
의약품재평가·재심사 임상시험 종료상담	- 총괄보고서의 작성방법 - 신청의 근거가 되는 임상시험자료가 구비되었는지 여부
의약품 생물학적동등성시험 등 상담	- 국내제제와 해외제제의 처방이 다른 경우 해외자료 이용시의 유의점 - 제제추가에 관한 의약품에 해당하는지, 후발의약품에 해당하는지의 판단 - 생물학적동등성시험의 평가항목의 타당성 - 생물학적동등성시험성적을 근거로 생물학적으로 동등하다고 판단하는 타당성
의약품 안전성상담	- 알려진 특성이 의심스러운 동물실험의 평가 - 새로운 첨가물의 안전성 평가
의약품 절차상담	- 치험을 개시하기 위해 필요한 절차 - 치험계획에 첨부가 필요한 자료의 종류

(Table IV).

의약품의 시험자료 등 자료 평가에 관련된 치험상담은 시험단계와 종류별로 매우 세분화되어 운영된다. 임상시험 단계별로 구분된 '제1상 시험 개시 전 상담', '전기 제2상 시험 개시 전 상담', '후기 제2상 시험 개시 전 상담', '제2상 시험 종료 후 상담'과 '허가신청 전 상담'이 있고, 의약품 재평가·재심사 위하여 실시하

는 임상시험에 관해 상담하는 '재평가·재심사 임상시험 계획상담'과 '재평가·재심사 임상시험 종료상담' 등이 있다. 그밖에 '의약품 생물학적동등성시험 등 상담', '의약품 안전성상담', '의약품 절차상담' 등 의약품 시험과 관련한 각 종류별로 별도의 상담을 갖추어 실시하고 있다(Table V).

치험상담을 받고자 하는 이는 상담을 먼저 신청하며, 신청시

고액의 수수료를 납부해야 한다. 의약품 치험상담의 수수료는 상담유형별로 최저 139,800엔(의약품 절차상담)에서 최고 6,011,500엔(의약품 제2상 시험 종료 후 상담)에 이르기까지 매우 다양하며, 임상시험에 관련된 치험상담은 매우 고가 수준의 수수료를 받고 있다. 이 수수료는 독립행정법인인 PMDA의 주요한 수입원으로 자리잡고 있다.

상담일이 결정되면 신청자는 상담일 3주 전에 자료를 제출하고, 제출된 자료를 PMDA에서 검토하여 필요한 질문과 답변이 오간다. 이러한 사전조사 후 대면상담이 이루어지는데, 제출된 자료와 시험 실시 가능성 등에 근거하여 상담신청자와 PMDA 담당자가 함께 의견을 교환하고 필요시 해당 분야의 전문가도 함께 논의한다.

치험상담 종료 후에는 그 결과를 기록하는데 PMDA에서 작성하고 상담신청자가 그 내용을 확인한 뒤 정식으로 제공받는다. 상담의 기록은 향후 의약품 허가신청시 참고 자료로 제출할 수 있다.

치험상담을 통하여 의약품 개발과정의 자료를 허가심사당국과 개발자가 함께 논의하고 그에 입각하여 보다 적절한 의약품 개발이 이루어지며 결과적으로 개발기간이나 심사기간이 단축되는 경우가 많다. 그러나 개발자가 상담 당시의 조언에 따르지 않고 무리한 개발을 할 경우, 치험상담을 받았다는 사실만으로 의약품 시판 승인이 쉬워지는 것은 아니다. 사전상담에 대한 PMDA의 판단은, 제출된 자료에 근거해 사전상담 실시 시점에서의 과

학적 수준에서 이루어진 것이며, 이후 새롭게 얻어진 지식과 과학적 수준의 진보 등에 따라서 그 타당성에 대한 해석은 바뀔 수 있다.

사전상담은 매년 200건 이상씩 이루어지는 편이며, 신약개발 과정에서 가장 중요한 단계라 할 수 있는 '제1상 시험 개시 전 상담'과 '후기 제2상 시험 개시 전 상담', '제2상 시험 종료 후 상담'의 건수가 가장 많다(Table VI).

2004년 PMDA가 설립되면서 사전상담의 담당조직이 의약품 허가심사조직과 통합된 이후, 임상시험 사전상담에 대한 수요는 고가의 상담 수수료에도 불구하고 크게 증가하였다. 이에 따라 2005년 7월부터 사전상담 신청 건에 대하여 중요도에 따라 상담의 우선순위를 매기는 점수방식이 도입되었는데, 예를 들어 다국가 임상시험으로 개발된 신약 등에 대해서 우선순위를 부여하고 있다. 이와 같은 수요 확대에 대응하여 일본에서는 사전상담을 신속히 실시하기 위한 노력도 함께 기울이고 있다.

#### EU<sup>10)</sup>

EU의 의약품 사전상담은 '유럽의약품기구(European Medicines Agency, EMEA)'가 설립된 1995년부터 실시되었다. 사전상담은 과학적·학술적인 내용을 중심으로 하는 '학술상담(scientific advice, SA)' 및 '계획서 상담(protocol assistance, PA)'과 허가규정에 관한 내용을 중심으로 하는 '허가신청 전 상담(pre-submission meeting, PSM)'으로 구분된다(Table VII).

**Table VI – 일본의 치험상담 완료 건수<sup>9)</sup>**

구분	2000년	2001년	2002년	2003년	2004년	2005년	2006년 상반기*
전체	241	246	223	269	162	215	164
수속상담	-	-	-	-	1	2	13
제1상 시험 개시 전 상담	78	64	81	81	25	42	39
전기 제2상 시험 개시 전 상담	-	-	-	22	3	2	1
후기 제2상 시험 개시 전 상담	-	-	-	-	49	47	26
제2상 시험 종료 후 상담	70	50	42	42	21	33	30
허가신청 전 상담	37	46	34	33	25	41	23
재평가·재심사 임상시험 계획상담	-	2	1	-	-	2	3
재평가·재심사 임상시험 종료시 상담	-	-	-	-	-	-	-
품질상담	-	1	2	4	2	5	4
안전성상담	2	2	-	6	5	5	2
추가상담	54	81	63	81	31	31	21
생물학적동등성시험 등 상담	-	-	-	-	-	3	2
신뢰성기준 적합성 상담	-	-	-	-	-	2	-

\*2006 사업년도 상반기의 건수(수납건수)는 2006년 9월 말 현재의 것임.

**Table VII – EU의 의약품 사전상담제도 유형**

종류	학술상담(scientific advice)/계획서 상담(protocol assistance)	허가신청 전 상담(pre-submission meeting)
자격	EMEA 허가신청과 무관	EMEA 허가신청 예정자
목적	의약품 개발지원	허가신청 서류 준비에 도움
시점	신약개발중, 허가신청중, 허가이후 적응증 추가시 등 개발과정 언제든지 가능	허가신청 최대 7개월 이전 신청을 권장
내용	의약품 개발전략, 과학적/학술적 내용	허가신청 관련 규정, 행정절차, 과학적 논점
수수료	있음	없음

SA는 EMEA에 허가신청 여부에 관계없이 신청할 수 있고 의약품 개발과정의 어느 단계에서도 상담이 가능하다. 그리고 학술상담의 특수한 형태로 PA가 별도로 운영되는데 이것은 희귀의약품으로 지정된 의약품만 상담 신청 대상이 된다. SA와 PA는 모두 허가신청 준비보다는 의약품의 개발전략에 초점을 맞추고 있으며, 개발 제품의 연구와 개발의 질, 안전성, 효율성뿐만 아니라 특정 제품에 관련되지 않은 보다 광범위한 과학적 사항에까지 상담이 가능하다. 이러한 상담 내용의 특성에 따라 SA와 PA는 EMEA 내부의 다학제적 전문가집단인 학술상담 실무위원회(scientific advice working party, SAWP)가 담당한다. SAWP는 전임상 안전, 약물동력학, 치료의학, 통계학 등 다양한 분야의 전문가로 구성되며 1명의 의장과 25명의 위원으로 이루어져 있다. EMEA에서는 SA의 수요가 증가함에 따라 SAWP 위원도 증원해왔다. EMEA는 중소기업이나 희귀의약품 개발자들에게 SA와 PA를 받도록 독려하고 있다. 특히 의료용 제품으로서 새로운 치료제이거나 불확실성이 있는 제품은 SA를 받도록 조언하고 있다. SA를 받기 위해서는 수수료를 지불해야 하는데 수수료는 상담 분야에 따라 최저 17,400유로에서 최고 69,600유로까지 매우 높은 수준이다. 그러나 중소기업에 대해서는 비용의 90%를 감면해주고 있으며, 희귀의약품에 대해서도 비용을 감면해준다. SA는 2004년 77건에서 2005년 135건, 2006년 193건으로 빠르게 증가하고 있다.

PSM은 EMEA에 허가를 신청하려는 모든 신청자에게 기회가 제공된다. PSM의 목적은 허가신청자에게 허가신청의 최종서류를 준비하는 데 도움을 주는 것이며, EMEA는 허가신청자들에게 PSM의 중요성을 강조하고 있다. PSM을 통하여 의약품 개발자는 EMEA 허가절차에 필요한 정보 및 관련 규정을 파악할 수 있을 뿐만 아니라 EMEA의 허가심사 관련 담당자들과 연락 가능한 관계를 구축할 수 있는 기회를 얻을 수 있다. SA와 달리 PSM은 수수료가 없다. PSM도 이용건수가 빠르게 증가하고 있는데 2003년 54건에서, 2004년 60건, 2005년 81건으로 상승 추세이다.

EMEA에 시판허가 신청을 하는 의약품의 약 40%는 SA를 받고 있다. SA를 받으면 최종 허가시 긍정적인 결과가 나올 가능성이 경험적으로 높은 것은 사실이나, SA를 받았다고 해서 불충분한 자료가 보상되는 것은 아니며 SA의 결과는 법적인 구속력이 없다. 반대로 의약품 개발자가 상담을 받은 후 상담결과를 따르지 않을 경우 그에 대해 정당성을 제시해야 한다.

## 조사연구결과 고찰

### 사전상담제도의 배경

사전상담제도는 의약품을 개발하는 제약기업과 허가당국이 대립적인 관계에서 벗어나 의약품의 개발과 허가에서 서로 정보와

지식을 교환하여 협력해나가는 동반자적 관계로 설정되는 새로운 패러다임이라 할 수 있다. 사전상담의 이러한 특성은 사전상담제도가 왜 미국, 일본, 유럽 등 의약품 허가관리 및 제약산업 선진국에서 1990년대 중반 이후 발달하기 시작했는지를 이해할 수 있게 해준다.

미국이나 일본, 유럽 등은 세계적인 신약개발을 주도할 뿐만 아니라 의약품 허가심사의 표준을 이끌어나가는 주체적 역할을 하는 국가들이다. 1990년대 신약개발 성과가 전성기를 구가하고 신약개발 비용과 기간이 크게 상승함에 따라 신약개발자들은 개발 과정의 불확실성을 줄이고 시판허가의 예측 가능성을 높이려는 욕구가 매우 커지게 되었다. 또한 국가 차원에서도 허가심사 당국의 역할을 규제에서 의약품 개발 지원으로 전환시키는 경향이 커졌다. 미국의 경우 1992년부터 신약 허가심사를 신속화하기 위하여 허가신청자 부담제도를 실시하였고, 1997년 허가신청자 부담제도를 5년간 연장함과 동시에 FDA의 역할로 제약산업에 대한 지원을 강조하면서 사전상담제도를 본격적으로 실시하였다. 일본과 EU도 모두 비슷한 시기에 의약품 허가심사당국과 제약기업의 협력 관계가 강화되면서 사전상담제도를 실시하였다.

우리나라에서 규정상 사전상담제도 및 후견인제도가 도입된 것도 정부가 신약개발을 강조하면서 의약품 개발을 지원하는 차원에서 이루어진 것이다. 우리나라는 선진국에 비해 이러한 사전상담제도가 5~10년가량 늦게 도입되었는데, 선진국과 비교할 때 신약개발 역량이나 의약품 행정의 발전 정도의 격차는 그 이상이 될 것을 감안할 때 사전상담제도가 여전에 비해 다소 일찍 도입되었다고 볼 수 있다. 이것은 지금까지 우리나라에서 사전상담제도가 활성화되지 못한 이유를 설명해준다. 신약개발이 선진국만큼 발달해있지 않음으로 인하여 사전상담에 대한 실제적 요구도가 그리 높지 않으며, 허가심사에 투입되는 인력 등 차원이 아직 불충분하여 과다한 허가심사 업무에 비하여 사전상담은 업무 우선순위에서 뒤쳐질 가능성이 크다. 또 분야별로, 특히 신기술과 관련하여 허가심사 기준이 충분히 마련되어 있지 않아 담당자간 견해 차이가 허가심사에 영향을 미칠 가능성이 크다. 따라서 사전상담을 받더라도 그 결과가 최종 허가심사까지 일관성을 유지하리라고 예측하기가 쉽지 않다.

즉 사전상담제도는 신약개발 역량의 향상 및 의약품 행정의 발전과 함께 발달하며, 향후 우리나라에서 이러한 발전 추세가 강화될수록 사전상담의 중요성과 가치는 더욱 커질 것으로 볼 수 있다.

### 사전상담의 유형 및 운영

사전상담의 목적이 의약품 개발과정의 불확실성을 감소시키는 것인데, 선진국의 현황을 보면 사전상담이 불확실성 감소의 편익이 큰 연구개발단계를 주요 대상으로 하고 있음을 확인할 수 있다. 미국과 일본 모두 다양한 사전상담 유형중 가장 주요한 상

담은 임상시험 단계에 초점을 맞추고 있으며 임상시험 단계별로 상담이 세분화되어 있다. 임상시험단계는 10년 이상의 기간과 수천 억 원의 비용이 소요되는 신약개발 전체 과정에서 가장 긴 시간과 높은 비용이 요구되는 단계이다. 임상시험 수행기간은 1960년대에 2.5년이던 것이 1990년대에는 6.7년으로 증가하였고, 시험 비용은 전체 신약개발 비용의 50% 이상을 차지한다. 그러나 임상시험 단계는 물질탐색이나 전임상시험 등 다른 단계에 비하여 성공률이 훨씬 높다. 전임상시험을 수행한 250개 약 중 임상시험에 진입하는 약은 5개에(성공률 2%) 불과하나, 임상시험에 진입한 의약품 5개 중 시판허가에 성공하는 의약품은 1개로 성공률이(20%) 훨씬 높다.<sup>11)</sup> 이렇게 볼 때 사전상담은 임상시험 단계를 중심으로 실시하는 것이 가장 효율적이라고 할 수 있고, 실제로 선진국의 사전상담 프로그램도 임상시험을 중심으로 이루어지고 있다.

다음으로 관찰되는 특징은 허가심사 당국이 직접 상담에 참여하는 주체가 된다는 것이다. 미국과 일본, EU 모두 의약품 허가심사당국인 FDA와 PMDA, EMEA가 사전상담을 담당하고 있다. 이것은 의약품 연구개발의 최종 목적이 시판허가와 판매이며, 의약품 개발의 불확실성은 개발 과정에서 발생하는 과학적 측면뿐만 아니라 허가규정과 연관지어 해결할 필요가 있기 때문이다. 여기서 사전상담의 질을 높이고 사전상담을 통하여 의약품 연구개발에 실질적인 편익을 주기 위해서는 허가심사당국의 전문가의 역량이 매우 중요하다. 즉 우리나라에서 사전상담을 활성화하여 정착시키기 위해서는 허가당국인 식품의약품안전청의 전문인력을 양적 질적으로 확충하는 것이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.

한편 EU는 의약품 허가제도가 EMEA를 통한 방식과 국가별 방식 등으로 다원화된 특성에 따라, 사전상담도 과학적 측면과 규정적 측면의 상담이 분리되어 있다. 과학적 측면의 상담인 SA와 PA는 EMEA의 허가심사 담당자가 아닌 전문가그룹이 상담을 담당하며, 허가규정이나 허가신청의 조건과 무관하게 의약품 연구개발 과정에서 발생하는 과학적 측면의 문제에 한정하여 논의한다. 이와 달리 허가규정에 관한 논의를 하는 상담은 PSM으로 별도의 상담 프로그램을 운영하고 있다.

이상에서 검토한 관점에서 볼 때 현재 우리나라에서 규정되어 있는 사전상담인 임상시험 승인신청 전 상담과 생명공학의약품 후견인제도는 그 대상이 적절하게 잘 선정되어 있다고 평가할 수 있다. 임상시험 단계는 사전상담을 통한 불확실성 감소의 편익이 크며, 의약품 개발의 경험이 적은 생명공학의약품 개발자에게는 임상시험 단계뿐만 아니라 허가 취득을 목적으로 하는 연구개발 전반을 논의할 수 있는 후견인제도가 적합하기 때문이다. 향후 사전상담제도를 확대한다면 현재 임상시험 승인신청 전(前) 단계로 한정되어 있는 상담을 임상시험 단계별로 세분화하여 전문성과 구체성을 높이는 것이 필요하다.

### 사전상담과 허가심사

사전상담의 목적이 의약품 개발과정의 불확실성을 감소시키는 것이고 의약품 개발의 최종 목적이 허가 취득이라는 점에서 볼 때, 의약품 개발자에게 사전상담시에 내린 결정이나 합의사항이 허가심사사에서도 유지되는지 여부는 매우 중요한 관심사항이 아닐 수 없다. 우리나라에서 사전상담 규정이 마련된 지 5년이 경과하였음에도 불구하고 제도가 활성화되지 못한 것은 사전상담 시에 이루어진 권리 및 합의사항이 허가심사사에 제대로 반영되지 않았기 때문이다. 허가심사사에 사전상담에서의 결과가 그대로 인정되지 않는 것에는 여러 가지 이유가 있다. 사전상담 당시에는 알려지지 않았던 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 연구개발이 진행되면서 예상과 다른 결과가 나타나는 등의 이유로 인하여 허가심사사에 다른 결정을 해야 하는 경우가 있다. 그 외에 사전상담에 참여한 허가당국측 전문가의 판단과 허가심사를 담당하는 전문가의 판단에 차이가 있을 수 있는데, 이러한 이유로 사전상담의 결과가 허가심사사에 유지되지 않는다면 개발과정의 불확실성 감소라는 사전상담의 목표를 달성할 수 없게 된다.

사전상담제도를 10년 이상 시행해오고 있는 선진국에서도 사전상담 결과의 일관성 유지 문제의 중요성을 인식하고 이에 관한 원칙을 두고 있다. 미국은 SPA와 관련하여 상담 결과를 문서화하도록 의무화하고 있으며, 의약품의 안전성, 효과성을 결정하는 데 필수적인 새로운 과학적 사실이 밝혀지거나 SPA 신청 당시 제출한 정보가 거짓 또는 생략된 경우, 신청자가 FDA와 동의한 시험계획을 따르지 않은 경우 등 과학적으로 불가피한 경우가 아니면 사전상담시에 내린 결정을 바꾸지 않도록 하고 있다. 일본도 사전상담의 결과를 문서화하여 제공하고 있으며, 허가신청시 그 문서를 허가당국에 참고자료로 제출할 수 있도록 하고 있다. 그러나 사전상담을 받았다는 사실만으로 허가심사사에 반드시 동일한 결정을 하는 것은 아니며, 새롭게 얻어진 지식과 과학적 수준의 진보 등에 따라서 해석이 바뀔 수 있다는 입장이다. EU에서 과학적 측면의 문제를 중심으로 상담하는 SA에서는 상담의 결과가 이후 EMEA의 허가심사에 어떠한 구속력도 없다고 밝히고 있다. 즉 검토한 국가 중 어느 나라도 사전상담시에 이루어진 결정을 허가심사사에 완전히 보장하는 국가는 없다. 그러나 허가심사사에 입장 변경이 가능한 경우를 과학적인 이유에 국한함으로써 검토자의 변경이나 심사자의 입장 차이 등에 의하여 허가당국이 다른 결정을 내리는 일은 없도록 하고 있다.

사전상담을 통하여 의약품 개발과정의 불확실성을 없애는 것이 중요하나 그것만을 추구할 수는 없다. 의약품 개발에는 수년의 시간이 필요하므로 사전상담 이후 허가심사에 이르기까지 시간이 경과하는 동안 과학적으로 새로운 사실이 밝혀질 가능성이 있고, 그것이 허가심사의 결정에 중요한 영향을 미친다면 허가심사 당시에 파악되는 자료를 바탕으로 최선의 판단을 내릴 수 밖에 없다. 중요한 것은 사전상담 당시에 이루어진 판단이 문서

화되어 공식 입장으로 유지되고 허가심사시에 불가피하게 다른 결정을 내린다면 그 사유와 결정을 문서화하여 제공하여, 의사 결정을 투명하고 과학적으로 이루는 것이다. 시험계획에 대한 허가당국 담당자간의 의견 차이나 허가심사 규정에 대한 개인간 해석의 차이 등에 의한 의사결정의 변경은 발생하지 않도록 해야 한다.

## 결 론

신약개발을 중심으로 하는 의약품산업은 미래 지식기반 경제의 중점 산업으로 부각되고 있으며 우리나라에서도 국내외 환경 변화에 대응하여 신약개발을 적극 육성하고 있다. 신약개발의 성과는 연구개발에 투입하는 노력의 크기뿐만 아니라 연구개발 과정을 효과적으로 진행시키기 위한 관련 제도와 체계가 동반될 때 더욱 커질 수 있다.

사전상담제도는 이러한 관점에서 볼 때 의약품 개발의 성과를 한층 제고할 수 있는 핵심적인 제도라 할 수 있다. 사전상담제도는 점차 복잡하고 장기화되는 의약품 개발과정에서 개발자와 허가당국의 전문가가 함께 논의하고 결정하면서 다음 단계로 나아가는 파트너쉽을 형성하는 새로운 개념이자 미래지향적 제도이다. 이러한 제도를 통하여 의약품 개발자는 고비용이 소요되는 의약품 개발 과정의 불확실성을 감소시켜 연구개발의 성공률을 높일 수 있고, 허가당국은 신기술에 의한 의약품 개발동향을 일찍 파악하여 허가심사의 전문성을 높일 수 있다.

이 연구에서 살펴본 제약 선진국들의 사전상담제도 운영현황은, 신약개발 선진국으로 도약하기 위한 우리나라의 현재 상황에서 사전상담제도의 체계화를 논의하는 데 중요한 시사점을 제공한다. 연구개발의 불확실성을 감소시키기 위한 사전상담의 목적을 최대한 달성하기 위해서는 높은 연구비용과 장기간을 요구하는 임상시험 단계에 초점을 맞추고 점차 확대하는 것이 바람직하다. 사전상담 과정에서 논의된 결과는 문서화되고 허가당국의 공식 입장으로 유지되며, 과학적 이유 등에 의하여 변경될 경우에도 그 사유가 문서화되어 제공되어야 한다. 사전상담제도는 의

약품 연구개발과 허가심사 당국의 고도의 전문성을 필수적으로 요구하며, 허가심사 과정의 투명화와 표준화를 동반할 때 그 효과는 더욱 상승할 것이다. 현재 우리나라 의약품 허가심사 체계 전반의 질적 향상을 위한 전략이 추진되고 있으며, 이러한 흐름 속에서 사전상담제도의 내용을 갖추어 나간다면 우리나라 신약 개발의 성과는 한층 제고될 수 있을 것이다.

## 감사의 말씀

이 연구는 2007년도 식품의약품안전청 연구비(S-07-02-2-DRU-227-0-A) 보조에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) 한국보건산업진흥원 : 의약품산업 연구개발 현황분석 및 향후 정부지원 방향 (2005).
- 2) 이의경, 배은영, 오연천, 한은아 : 신약신청자 부담제도 도입방안 연구, 한국보건사회연구원/식품의약품안전청 (2000).
- 3) 김영 : 생명공학산업 지원분야 제도개선 연구 및 고객만족도 조사, 사이넥스/식품의약품안전청 (2006).
- 4) FDA : Guidance for Industry. Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products (2000.2).
- 5) FDA : Guidance for Industry. Special Protocol Assessment (2002.5).
- 6) FDA : Independent Evaluation of FDA's First Cycle Review Performance-Retrospective Analysis Final Report (2006.1).
- 7) PMDA : PMDA annual reports (2005).
- 8) PMDA : 독립행정법인 의약품의료기기종합기구가 실시하는 대면 조언 증명확인조사 등의 실시요령 등에 대해서, 일본 2007년 3월 30일 약기발제0330004호 통지 (2007.3).
- 9) PMDA : 2006년 사업년도 상반기 업무실적 및 이후의 방향에 대해서 (2006.12).
- 10) EMEA : Annual Report of the European Medicines Agency (2007).
- 11) PhRMA : Industry Profile (2006).