



한국, 미국, 유럽의 혁신적 의약품 개발 및 허가제도 비교 연구

박지연 · 신혜원 · 이장익*
서울대학교 약학대학 종합약학연구소

Comparison of the Expedited Programs for Innovative Drug Development and Approval among United States, European Union, and Republic of Korea

Jiyeon Park, Hyewon Shin, and Jangik. I. Lee*

College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: The Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA), and the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) have been implementing the expedited programs that promote the innovative approval of new medications to be used for serious diseases. The authors comprehensively investigated, analyzed, and compared the regulations and guidelines associated with the expedited programs. **Methods:** The expedited programs for innovative drug development and approval were searched from the homepages of FDA, EMA and MFDS. The detailed information on the regulations and guidelines associated with the programs was comprehensively extracted from various electronic repositories of each regulatory authority. The information on each program was analyzed, categorized, and compared from the points of benefits, applicability with scientific rationale, application procedure, and maintenance. **Results:** FDA's programs include Fast Track Designation, Breakthrough Therapy Designation, Priority Review Designation, and Accelerated Approval. EMA's regulation implements PRIority MEDicines (PRIME), Accelerated Assessment, Marketing Authorization under Exceptional Circumstances (MAEC), and Conditional Marketing Authorization (CMA). MFDS has a single Expedited Program. These programs are broadly categorized into those that 1) facilitate early and proactive communication with regulatory authorities, 2) shorten the review time after submitting a marketing application, and 3) temporarily approve a marketing authorization under certain conditions. **Conclusion:** Each expedited program requires a different level and amount of safety and efficacy evidence to be submitted to each regulatory authority. This article will likely provide the comprehensive information on which program provides scientific and regulatory advantages to be taken for innovative medication development.

KEYWORDS: Accelerated approval, breakthrough therapy, fast track, marketing authorization under exceptional circumstances, priority review

서론

의약품은 질병 치료에 있어 가장 효과적인 수단 중 하나이다. 전세계적으로 신약개발의 성과가 꾸준히 나타나 질환으로 고통

받는 환자들에게 도움이 되어 왔음에도 여전히 많은 질환에는 미충족 의료수요(unmet medical needs)가 존재하고 있다. 이러한 미충족 의료수요는 중대하고 생명을 위협하는 질환과 관련된 경우, 즉각적인 치료가 이루어지지 않는 경우 중대한 상태로 진

*Correspondence to: Jangik I. Lee, College of Pharmacy, Seoul National University, 1 Gwanak-ro Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea
Tel: +82-2-880-2473, Fax +82-504-209-3497, E-mail jangik.lee@snu.ac.kr

Received 27 January, 2024; Revised 15 March, 2024; Accepted 15 March, 2024

Copyright© The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

행될 가능성이 높은 질환과 관련된 경우 등으로 새로운 치료제의 개발이 더욱 절실하다. 각 국가별로 이러한 미충족 수요를 충족하고자 하는 치료제 개발을 위한 신약개발 및 허가를 촉진하는 혁신제도(expedited program)를 운영 중에 있다. 이러한 혁신제도를 통해 각국의 규제기관은 개발사의 신약 개발과정을 지원하여 허가신청 전까지 소요시간을 단축시키거나, 허가를 위해 요구되는 임상적 근거수준을 조정하여 새로운 치료제의 개발과 이의 신속한 적용을 통해 미충족 수요를 해결하고자 하고 있다.

미국의 의약품 규제기관인 Food and Drug Administration (FDA)은 1988년 21 CFR part 312 subpart E을 통해, 중대한 질환에 충분한 대체 치료제가 없는 경우, 적절한 안전성과 유효성에 대한 기준을 바탕으로 의약품의 사용을 신속히 허가할 것을 규정하였고,¹⁾ 이후 Fast Track Designation (신속심사경로 지정), Breakthrough Therapy Designation (돌파치료제 지정), Priority Review Designation (단축심사 지정), Accelerated Approval (조건부 허가)의 4가지 제도로 세분화하여 매년 많은 의약품의 개발 및 허가과정에 적용하고 있다.²⁾ 유럽의 의약품 규제기관인 European Medicines Agency (EMA)는 새로운 의약품의 신속한 접근을 위해 1995년 EMA Centralised Procedure (통합절차, EMA의 승인을 받으면 EMA 소속 국가 모두에서 적용되는 허가절차)와 Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (MAEC)를 시작으로 표준절차보다 시간과 비용이 적게 드는 Conditional Marketing Authorisation (CMA), Accelerated Assessment를 개발하였고³⁾ 2016년 PRIME (PRiority MEdicines) 제도를 신설하여 미충족 의료수요를 충족시킬 수 있는 의약품의 개발을 지원하고 있다.⁴⁾ 한국의 의약품 규제기관인 식품의약품안전처(식약처)는 생명을 위협하는 질병 또는 희귀 및 난치 질환 치료제 등 혁신적 제품 및 공중보건 위기대응 의약품에 대하여 환자의 신속한 치료 기회를 보장하고자 2020년 8월 3일부터 식약처 산하에 신속심사과를 신설하고 신속심사품목을 지정하였다.⁵⁾ 이후 2021년 7월 20일 약사법과⁶⁾ 2022년 의약품 등의 안전에 관한 규칙을⁷⁾ 통해 품목조건부허가 및 우선심사 대상에 대한 구체적인 사항을 규정하였고,⁸⁾ 글로벌 혁신제품 신속심사 지원체계(Global Innovative Products on Fast Track, GIFT)를 도입하여 지원내용을 구체화 및 상세화 하였다.^{5,9)}

2016년 EMA의 PRIME 제도가 신설되고 2020년 COVID-19 사태 이후 식약처의 신속심사 지원자격 및 대상이 구체화된 것과 같이, 혁신적 개발 및 허가제도는 발전하고 있다. 기존에 타 문헌 및 매체에서 FDA의 제도만을 소개하거나¹⁰⁾, 2017년 이전의 FDA와 EMA의 제도들을 비교한 결과는 보고되었지만,¹¹⁾ 2017년 이후 추가된 내용 및 구체화된 식약처의 지원내용을 반영하여 각 제도의 지원 자격기준을 상세히 비교하고 고찰한 연구는 제한적이다.

본 연구에서는 최근 식약처에서 구체화한 신속심사에 대한 요건을 포함하여, FDA, EMA 및 식약처가 시행중인 혁신적 개발

및 허가제도를 비교하고 고찰하고자 하였다. 이를 위해 각 국가별 제도들의 지정자격을 상세히 고찰하고, 혜택 및 자격 요건이 유사한 제도들을 함께 비교하여 제시하고, 국내 제약회사가 개발 중인 의약품의 특성에 맞게 제도들을 활용하기 위한 지원 요건과 지원 방법에 도움을 주고자 하였다.

연구 대상 및 연구 방법

의약품의 혁신적인 개발 및 허가에 관한 제도는 국가별 법령을 바탕으로 하고 있으며, 해당 규제기관에서는 구체적인 가이드라인을 통해 혁신적인 의약품을 개발 중인 신청사들이 그 내용을 이해할 수 있도록 정보를 제공하고 있다. 따라서, 본 연구에서는 Table 1에 정리한 바와 같이 FDA (<https://www.fda.gov>), EMA (<https://www.ema.europa.eu>), 식약처(<https://www.mfds.go.kr>)의 홈페이지로부터 각종 혁신적 의약품 개발과 허가를 위해 제정된 법령과 가이드라인의 최신 개정본을 입수하여 검토하였다. 또한 해당 법령에 관련된 가이드라인을 검색하여 법령과 대조하고 기관별, 제도별로 각 제도의 혜택을 중심으로 아래의 세 가지 관점에서 고찰하였다.

- 규제기관의 집중적인 지적 지원
- 조건부 품목허가 승인
- 심사 기간의 단축

고찰한 결과에 따라 각 규제기관별 혁신적인 의약품 허가제도의 특징, 제도로부터 신청사가 받는 혜택, 과학적 임상적 관점에서의 신청 자격, 신청 시점, 신청 자료 작성 방법, 신청 방법 및 절차, 심사 및 승인 기준 및 절차, 승인 후의 의무 및 사후 관리 등에 관하여 포괄적으로 정리하여 제시하였다. 또한 각 국가별 및 제도별 유사점과 차이점을 비교 분석 정리하여 그 시사점을 제시하였다.

추가적으로 각 제도에 대한 관련 사례들을 편의추출법을 적용하여, FDA, EMA 및 식약처의 의약품 심사 및 승인 문서, 처방약 규제관련 정보를 제공하는 Pink Sheet (<https://pink.citeline.com>), 각 제약사가 공지한 의약품 시판 허가 보도자료, PubMed, Google Scholar 등에 공개 또는 보도된 자료로부터 각 혁신적 제도의 시행 결과, 각 제도에 의해 승인된 의약품의 사례 및 선정 근거, 관련된 통계 자료를 수집하여 제시하였다. 또한 각 국가별 혁신적인 개발 및 허가과정의 비교, 혁신적인 개발을 지원하기 위해 규제당국과의 조기의 긴밀한 소통과 지적 지원을 제공하는 제도, 특정한 조건 하에 허가기준의 변경을 통해 의약품의 조건부 품목허가를 승인하는 제도, 품목허가 기준의 변동 없이 후보물질의 품목허가 신청 이후 심사기간을 단축하는 제도를 비교하여 gap 분석을 수행하였다.

국내 기관이나 언론에서는 각 국가의 혁신적인 의약품 개발 및 허가에 관한 제도의 명칭을 단순히 사전에 나열된 용어를 채택하여 번역한 경우가 대부분이다. 이 논문에서는 제도의 취지

Table 1. Rules, regulations and guidelines associated with the innovative drug development and approval in the United States, the European Union, and the Republic of Korea

Region	Category	Titles and Sections
United States (FDA)	Rules and regulations	Code of Federal Regulation Title 21 Part 312. Subpart E. Drugs intended to treat life-threatening and severely-debilitating illnesses Part 314. Subpart H. Accelerated approval of new drugs for serious or life-threatening illnesses Part 601. Subpart E. Accelerated approval of biological products for serious or life-threatening illnesses Federal Food Drug and Cosmetic Act. Section 506 (a) Added by FDA Safety Innovation Act. Section 902. Breakthrough therapies. Federal Food Drug and Cosmetic Act. Section 506 (b) Added by FDA Modernization Act. Section 112. Expediting study and approval of fast track drugs Federal Food Drug and Cosmetic Act. Section 506 (c) Added by FDA Safety Innovation Act. Section 901. Enhancement of accelerated patient access to new medical treatments Prescription User Fee Act
	Guidances for industry	Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions
European Union (EMA)	Rules and regulations	Directive No 2001/83/EC. Annex I Regulation (EC) No 141/2000, No 726/2004. Article 14(8), No 726/2004. Article 14(9) Commission Regulation (EC) No 507/2006. Article 11 Decision No 1082/2013/EU
	Guidelines	Guideline on procedures for the granting of a marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) No 726/2004 Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme
Republic of Korea (MFDS)	Rules and regulations	Pharmaceutical Affairs Act (Amendment 2024) Article 35 (Conditional Permission) Article 35-4 (Designation of Drugs Subject to Accelerated Examination) Regulation on Safety of Pharmaceuticals, etc. (Amendment 2024) Article 39-2 (Application for Conditional Approval of Items, etc.) Article 40-2 (Designation of Priority Review) Regulation on Pharmaceutical Approvals, Notifications and Reviews (Amendment 2023) Article 58 (Expedited Review Etc) Regulation on Review and Authorization of Biological Products (Amendment 2021) Article 41 (Fast Tract Review Process)
	Guidelines	Guideline on the application criteria for the fast track review of pharmaceuticals (2021) Complainant Guide Instructions for the Conditional Permission of Drug Products Considerations on the Request of a Fast Track Review Designation of Medicinal Products Casebook of the Expedite Review in Major Foreign Countries

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety

와 집행과정 및 산물을 사실에 부합하게 서술하고, 번역으로 인한 오해와 이견을 피하고자 가능한 한 원어를 그대로 사용하였다. 본 연구는 인체 또는 인체 유래물을 대상으로 하지 않으므로 연구윤리위원회의 심사 대상에 해당되지 않는다.

연구 결과

본 연구에서는 미국, 유럽, 한국을 순서로 하여 각 국가별 제도를 상세히 기술하였다.

미국 FDA의 혁신적 의약품개발을 위한 제도

FDA는 신약의 개발 및 허가에 있어 네 종류의 혁신적 제도를 운영하고 있다. 그 중 세 종류의 혁신적 지정 제도는 Fast Track Designation, Breakthrough Therapy Designation, Priority Review Designation이며, 다른 한 종류의 허가 제도는 Accelerated Approval이다.

Fast Track Designation은 중대한 질환에 사용되고 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 의약품의 개발 및 심사를 촉진하는 제도로, 새로운 신약을 환자들에게 빠르게 공급하는 것이 목적이다.¹⁰⁾ Breakthrough Therapy Designation은 중대한 질환의 치료를 의도하고, 예비임상증거가 기존치료법 대비 우월함을 보일 경우 해당 의약품의 개발과 심사를 촉진하는 제도이다.¹¹⁾ Priority Review Designation은 지정된 의약품에 대해 FDA의 목표 심사기간이 10개월에서 6개월로 단축되는 제도이다.^{12,13)} Accelerated Approval은 유일하게 허가조건을 조정하는 제도로, 중대한 질환에 사용되고 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 의약품이 대리평가변수 또는 중간평가변수를 통해 허가되도록 승인하는 제도이다.¹⁴⁾ 각 제도의 혜택, 자격, 신청방법 및 고려사항에 대한 상세한 내용은 아래에 서술하였다(Table 2-6).

1. Fast Track Designation

어떤 의약품이 단독으로 또는 다른 의약품과 조합하여 중대하고 생명을 위협하는 질환 및 상태의 치료를 의도하고, 그러한 질환 및 상태에 대해 미충족 의료수요를 해결하는 잠재력을 가진 경우, FDA는 해당 의약품의 개발사가 신청한 Fast Track을 지정할 수 있다.^{1,15)} 이 제도를 통해 중대한 질환을 치료하고 시급한 미충족 의학적 수요를 해결할 수 있는 신약의 개발을 가속화하여 중요한 신약을 환자들에게 더 빠르게 제공하는 것이 목적이다.¹⁰⁾

1.1. Fast Track Designation의 혜택

Fast Track Designation의 혜택은 크게 제품 개발의 가속화와 Rolling Review (식약처의 수시심사와 유사) 및 기타 혁신적 제도 지원으로 구분 지을 수 있다. 먼저 Fast Track 지정을 받으면 FDA는 지정된 의약품의 개발을 가속화하고 효율적으로 심사하기 위한 조치를 실시한다.^{15,16,17)} 지정된 의약품에 대한 FDA 내의 심사팀은 Pre-IND, End-of-phase 2 (EOP2) 및 Pre-NDA 또는 Pre-BLA meeting 등 신청사와의 정형화된 소통을 통해 품목 허가에 필요한 Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC), Pharmacology/Toxicology (Pharm/Tox), Clinical and Clinical pharmacology 자료의 구축에 대해 논의할 뿐 아니라 빈번하고 원활한 수시 협의(Type C meeting 등)를 통해 biomarker의 활용, 용량-반응 관계의 해석, 각종 임상시험 및 임상약리시험의 설계 및 분석 등에 대해 추가적인 논의와 조언을 제공한다. 또한 Accelerated Approval 및 Priority Review Designation의 가능

성, New Drug Application (NDA) 또는 Biologics License Application (BLA) 자료로 제출하여야 할 상세한 자료, 기타 중요한 사안에 대해 조언을 제공한다.¹⁰⁾ 이와 같은 소통을 통해 FDA 심사팀의 조언이 신속하게 의약품 개발 전반에 걸쳐 반영될 수 있기 때문에, 개발 및 심사가 효율화 되고 중대한 질환 또는 상태의 환자들은 해당 의약품에 더 빠르게 접근할 수 있게 된다.²⁾

Fast Track 지정을 받은 의약품은 Rolling Review의 대상이 된다. FDA의 Standard Review (표준 심사) 대상 의약품의 품목 허가 심사는 NDA 또는 BLA의 완성된 모든 자료가 제출된 후 시작되지만, Rolling Review에서는 필요한 일부 자료만 제출되어도 그 부분의 심사를 NDA 또는 BLA 제출 이전에 시작할 수 있다.^{10,15)} 추가적으로, Fast Track Designation을 받은 의약품은 Breakthrough Therapy Designation, Priority Review Designation 또는 Accelerated Approval의 기준을 만족할 경우 이들 혁신적제도의 대상이 될 수 있다.

1.2. Fast Track Designation의 자격

FDA로부터 Fast Track Designation을 받기 위해서는 해당 의약품이 중대한 질환의 치료를 목적으로 하고 비임상 또는 임상 자료가 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있음을 증명하거나, 중대하고 생명을 위협하는 감염병 치료제로 이미 지정된 약물이어야 한다.^{15,16)} 예를 들어, 한미약품의 소아 및 성인의 단장중후군 치료제인 human glucagon-like peptide-2 analogue (LAPS-GLP2[®])는 중대한 질환의 치료를 위한 신약으로서 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있음을 입증하여 2상 임상시험 완료 전에 Fast Track Designation을 받았다.¹⁷⁾ 한미약품은 안전성 자료, 전임상시험에서 확인된 기존치료법 대비 우월성 입증 자료, 임상시험에서 확인된 단일용량 상승시험 결과 및 노출-반응시험 자료를 제출하였다. 또 다른 예시로서 레고켐바이오사의 결핵 및 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)에 의한 균혈증 치료제인 delpazolid는 중대하고 생명을 위협하는 감염병 치료제로 기지정된 약물로서 Fast Track Designation을 받았다.

Fast Track Designation을 받기 위한 기준으로서 중대한 질환은 생명을 위협하는 질병 또는 일상적 기능 수행에 상당히 지장을 주는 이환을 동반하는 질병 또는 상태를 말한다.^{12,15)}

질병 또는 상태가 중대한지의 여부는 생존, 일상적 기능 수행, 치료하지 않고 방치했을 때 질환이 악화될 가능성 등을 고려한 임상적 판단에 근거하여 판정한다.¹⁸⁾ 일시적이고 일회성인 이환은 일반적으로 중대한 질환에 해당하지 않지만, 이환이 오래 지속되거나 재발하는 경우에는 가역적이더라도 중대한 질환에 해당될 수 있다. 예를 들어 에이즈, 알츠하이머, 심부전증, 암과 같이 명백히 중대한 질환 뿐만 아니라, 뇌전증, 우울증, 비만 등 역시 중대한 질환으로 간주된다.^{10,15)} 해당 의약품이 이러한 중대한 질환의 진단 또는 발견을 개선하거나, 치료와 관련된 부작용을 완화 또는 예방하거나, 기존 치료와 연관된 심각한 부작용을 감

소시키거나, 중대한 상태가 악화되는 것을 막는 등의 효과를 나타내도록 의도되었을 때 FDA는 해당 의약품이 중대한 질환의 치료를 목적으로 한 것으로 판단한다.^{15,18)} 현재 질환의 치료제가 없는 경우는 명백한 미충족 의료수요이다. 특정 질환의 이용 가능한 치료제가 있을 경우, 새로운 의약품이 기존의 치료제와 비교하여 다음 중 하나의 이점이 있는 경우 FDA는 그 질환을 미충족 의료수요로 판단한다.¹⁵⁾

- 기존치료제로 해결하지 못하는 질환의 중대한 상태를 개선할 수 있는 경우 (예, 진행성 장애 또는 질병에서 기존치료제가 증상 개선에는 효과가 있지만 질병의 진행에는 영향을 미치지 못하는 경우)
- 기존치료제 보다 우수한 효능 및 효과를 보이는 경우
- 기존치료제에 반응하지 않거나 내약성이 떨어지는 환자의 질병을 개선할 수 있는 경우
- 기존치료제와 효능은 비슷하지만 기존치료제에서 발생하는 심각한 독성 또는 덜 심각하지만 치료를 중단시킬 수 있는 독성, 기타 해로운 약물상호작용이 덜한 경우
- 기존치료제와 병용할 수 없는 다른 중요한 의약품과 병용할 수 있는 경우
- 기존치료제와 유효성 및 안전성은 비슷하지만 질환을 개선시키는데 의미가 있는 복약순응도 향상과 같이 뚜렷한 이점이 있는 경우
- 의약품 부족 사태와 같이 현재 발생했거나 발생할 것으로 생각되는 공중보건수요를 해결할 수 있는 경우

미충족 의료수요를 해결할 수 있는 잠재력을 입증하기 위해 필요한 정보는 Fast Track Designation을 신청하는 개발단계에 따라 달라진다.¹⁵⁾

신약개발 초기에 신청하는 경우에는 생체의 실험 및 동물 모델에서 약물의 유효성, 기전적 근거, 또는 약리학적 자료를 사용해 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있음을 입증할 수 있다. 신약개발 후기에는 적용 가능한 임상시험 자료를 사용해야 한다. 전임상 또는 임상시험 자료가 이러한 잠재력을 입증하고, 신약개발과정이 중대한 질환의 환자들에게서 미충족 의료수요를 해결할 수 있을지 확인하기 위한 목적으로 적절히 설계된 경우 Fast Track Designation이 고려된다.¹⁹⁾

1.3. Fast Track Designation 신청 방법

Fast Track Designation 신청은 Investigational New Drug Application (IND)의 첫 제출 시점부터 NDA 또는 BLA 신청 전까지 신약개발의 전과정에서 신청이 가능하다.^{15,17)} 그러나 Fast Track Designation의 혜택이 Pre-NDA meeting 이후에는 적용되지 않으므로 그 이전에 신청해야 한다. 신청사가 해당 의약품의 한 적응증에 대해 Fast Track Designation을 받은 후 또 다른 적응증에 대해 Fast Track Designation의 근거를 발견했다면 각 건을 별개의 신청으로 접수해야 한다. FDA는 각 신청을 별도

로 심사하여 지정신청 60일 이내에 결정을 통보한다. Fast Track Designation 신청서가 IND amendment (추가분)과 함께 제출될 경우, 문서 표지에 굵은 대문자로 ‘REQUEST FOR FAST TRACK DESIGNATION’이라고 표기한다.^{15,17)}

지정신청이 최초의 IND 신청서와 함께 제출될 경우 문서 표지에 굵은 대문자로 ‘INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG SUBMISSION’과 ‘REQUEST FOR FAST TRACK DESIGNATION’을 모두 표기한다. 제출하는 문서의 표지에는 신청사의 연락담당자와 주소, 이메일, 전화번호, 팩스번호를 포함해야 하고, IND 신청 이후인 경우 IND 번호를 포함해 표기한다. 합성신약의 경우 상품명과 활성성분을, 생물학의약품의 경우 상품명과 적절한 성분명을 표시한다. 해당 의약품이 목표하는 적응증을 포함하여 지정신청을 뒷받침할 수 있는 정보를 요약해 기재해야 한다. 해당 정보에는 해당 의약품이 중대한 질환을 치료하기 위한 것이라고 간주하는 근거, 해당 의약품이 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 잠재력이 있다고 간주하는 근거 및 약물 개발단계에서 어떻게 이러한 잠재력을 평가할 수 있을지에 대한 설명이 필요하다. 사전에 IND로 제출했던 문서들이 Fast Track 신청과 관련되어 있다면 제출 날짜에 따라 목록을 표기하고, 인쇄물의 경우 지정신청서에 부록으로 첨부하여 다시 제출할 수 있다. 이러한 내용을 포함한 Fast Track Designation 신청서는 대략 10-20쪽에 해당한다.

1.4. Fast Track Designation 후 고려사항

의약품 개발과정에서 FDA로부터 Fast Track Designation을 받은 의약품이 더 이상 Fast Track의 기준을 만족하지 못할 경우, 예를 들어 지정된 의약품이 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 가능성을 더 이상 입증하지 못하거나, 지정된 의약품의 개발과정이 중대한 상태를 치료하거나 미충족 의료수요를 충족시킬 수 있는지 확인하는 방향으로 설계되지 않을 경우, FDA는 해당 의약품의 Fast Track Designation을 철회할 수 있다.¹⁵⁾

2. Breakthrough Therapy Designation

어떤 의약품이 단독으로 또는 다른 의약품과 조합하여 중대한 생명을 위협하는 질병 및 상태의 치료를 의도하고, 임상개발 초기단계에 상당한 치료효과를 나타내는 등 예비임상증거에서 기존치료법 대비 우월함을 하나 이상의 임상적으로 중요한 평가변수를 통해 입증할 경우, FDA는 해당 의약품을 Breakthrough Therapy 로 지정할 수 있다.^{1,15)}

Fast Track Designation과 유사하게 Breakthrough Therapy Designation 제도를 통해 중대한 질환을 치료하고 기존치료법 대비 우월한 신약의 개발기간을 단축하고 심사를 효율화하여 해당 의약품을 환자들에게 더 빠르게 제공하는 것이 목적이다.^{2,16,17)}

2.1. Breakthrough Therapy Designation의 혜택

Breakthrough Therapy 지정을 받으면 FDA는 1상 임상시험부터 적용 가능한 집중적인 가이드를 통해 효율적인 신약개발을 지원한다.¹⁵⁾ FDA는 신청사가 신약개발과정을 설계하고 수행하는데 있어 도움이 되는 시기적절한 조언 및 상호소통을 제공하며, 대체 임상시험 설계 또는 중간분석(interim analysis) 등을 제안할 수 있고, 반대로 신청사가 해당 내용에 대한 자문을 구할 수 있다. 이러한 시기적절한 소통은 효율적인 임상시험을 수행할 수 있도록 하여, 시험대상자의 수를 줄일 수 있고, 총 임상시험 기간을 단축시킬 수 있다. 또한 신청사가 임상적 우월성을 확보한 적절한 시점에 결과분석 및 NDA 또는 BLA 신청이 이루어질 수 있도록 지원한다.

FDA는 Breakthrough Therapy로 지정을 받은 의약품의 심사 과정에 FDA의 고위직 심사관과 숙련된 심사관 (Senior Reviewer) 및 심사일정관리자(Project Manager)를 집중적으로 참여시켜 효과적인 심사가 이루어질 수 있도록 한다.^{11,15)}

그리고 의약품의 개발과정을 효율적으로 지원하기 위해 CMC 심사팀, Pharm/Tox 심사팀, 임상 심사팀, 통계 심사팀, 임상약리 심사팀 등을 아우르는 다학제적이고 협력적인 대규모 심사팀을 구성한다. 이러한 조직적 지원은 내부적인 소통 및 신청사와의 상호작용을 원활하게 하여 해당 의약품의 개발 및 심사 과정을 효율적으로 만든다. Breakthrough Therapy 지정을 받은 의약품은 Fast Track 지정을 받은 의약품과 마찬가지로 Rolling Review의 대상이 된다.¹⁵⁾

추가적으로, Breakthrough Therapy 지정을 받은 의약품은 NDA, BLA, Efficacy Supplement를 제출하는 시점에서 기준을 만족할 경우 Priority Review Designation 및 Accelerated Approval의 대상이 될 수 있다.

2.2. Breakthrough Therapy Designation 자격

FDA로부터 Breakthrough Therapy 지정을 받기 위해서는 해당 의약품이 중대한 질환의 치료를 목적으로 하고, 신약개발과정에서 얻어진 예비임상증거가 기존치료법보다 우월하다는 것을 하나 이상의 임상적으로 중요한 평가변수를 통해 입증해야 한다.¹⁵⁾

이는 앞서 Fast Track 지정을 받기 위해 요구되었던 임상적 근거수준보다 더 높다. Fast Track 지정을 받기 위해 신약개발 초기의 전임상 자료, 기전적 근거, 이론적 근거 등을 미충족 의료 수요를 해결할 잠재력을 입증하기 위한 자료로 사용할 수 있었던 것과 달리, Breakthrough Therapy 지정을 받기 위해서는 해당 의약품이 기존치료법보다 우월성을 보임을 입증하는 예비임상증거가 반드시 필요하다.¹⁹⁾ 예를 들어, Amgen사의 (이전에 적어도 한 번의 전신치료를 받은 적이 있는) KRAS G12C 변이 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인환자의 치료제인 sotorasib (Lumakras[®])은 중대한 질환의 치료를 목적으로 하고 예

비 임상시험 결과 중요한 임상평가변수인 overall survival (OS), progression free survival (PFS), overall response rate(ORR)에 대해 기존치료제인 docetaxel 대비 우월성을 보임을 입증하여 Breakthrough Therapy Designation을 받았다.^{17,20)}

중대한 질환의 기준 및 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는 지 판단하는 기준은 Fast Track Designation을 위한 기준과 동일하다. 예비임상증거는 해당 의약품이 기존치료법에 비해 안전성과 유효성을 상당히 개선했음을 입증할 수는 있지만, 허가 목적으로 안전성과 유효성을 확립하기엔 충분하지 않은 임상시험결과를 말한다.¹⁵⁾ FDA는 이러한 데이터가 일반적으로 1상 또는 2상 임상시험에서 얻어질 것으로 기대한다.

예비임상증거 제시에 사용될 임상적으로 중요한 평가변수는 일반적으로 irreversible morbidity and mortality(IMM, 비가역적인 이환율이나 사망률)에 관련된 평가변수 또는 질병의 심각한 결과를 나타내는 평가변수이다. 일반적인 허가를 위해 전형적으로 사용되는 평가변수나 임상시험결과를 합리적으로 예측할 수 있어 Accelerated Approval 신청에도 사용되는 surrogate endpoint (대리평가변수) 및 intermediate endpoint(중간평가변수)가 사용될 수 있다.^{2,11)} 드물게는 기저질환과 임상적으로 의미 있는 연관성을 가진 pharmacodynamic biomarker도 임상적으로 중요한 평가변수가 될 수 있다. 이 경우 신청사는 질병에 대한 병리학적 이해, 해당 biomarker와 질병 진행의 인과관계, 약물이 해당 biomarker에 영향을 미치는 시기 등의 근거를 제시하여 biomarker의 사용을 정당화해야 한다. 기존치료법은 해당 의약품이 목표로 하는 적응증에 대하여 이미 FDA가 허가한 의약품이면서 대상 적응증에 대해 미국 내 standard of care(표준치료)와 부합하는 치료제를 말한다.^{15,18)} 신약개발과정의 대상이 광범위한 질병 분류 중 일부분, 예를 들어 유전자변이에 따라 선별된 하위집단인 경우에는, 광범위한 집단의 표준치료를 하위집단의 기존치료법으로 간주한다. 단, 광범위한 집단의 표준치료가 하위집단에서 덜 효과적인 경우는 제외한다.

기존치료 대비 개선은 Breakthrough Therapy 지정 요청 사례별로 다르게 판단한다. 약효의 지속시간, 관찰된 임상시험결과와 중요도 등이 치료효과의 정도를 판단하는 기준으로 사용될 수 있다. 기존치료 대비 개선성을 입증하기 위해서는 일반적으로 기존치료 대비 유효성의 증가 및 중대한 이상반응의 감소를 입증하거나, 기존치료에 내약성이 떨어지는 환자들에서 해당 의약품의 사용이 가능하거나, 중대한 질환의 증상의 개선뿐만 아니라 질병의 진행을 역전시킬 수 있는 등 명백한 우월성을 입증할 수 있어야 한다.^{2,11,15)}

2.3. Breakthrough Therapy Designation 신청 방법

Breakthrough Therapy 지정신청은 예비임상증거가 확보된 이후라면 신약개발의 전 과정에서 신청이 가능하다. 그러나 FDA는 원활한 행정적 진행을 위해 지정요건 중 어느 하나라도 충족

한다면 늦어도 EOP2 meeting 이전에 신청할 것을 권고한다.^{11,15)} Breakthrough Therapy 지정의 일차적인 목적은 신약의 허가에 필요한 근거의 수집을 가능한 한 효율적으로 돕는 것이기 때문에, NDA 또는 BLA 제출 이후 신청하는 것은 의미가 없다. 신청사가 해당 의약품의 한 적응증에 대해 Breakthrough Therapy 지정을 받은 후 또 다른 적응증에 대해 Breakthrough Therapy 지정의 근거를 발견했다면 각 건을 별개의 신청으로 접수해야 한다. FDA는 각 신청 건을 별도로 심사하여 지정신청 60일 이내에 결정을 통보한다.^{16,17)}

신청사가 Breakthrough Therapy Designation을 신청하지 않았음에도 FDA의 판단에 따라 신청서를 제출할 것을 제안할 수 있다. FDA는 신청사가 이전에 제출한 자료들을 검토한 후 진행 중인 신약개발 프로그램이 Breakthrough Therapy의 요건을 충족하고, 지정됨으로써 남은 신약개발 프로그램에 이익이 된다고 판단할 경우 지정신청을 제안하게 된다.^{2,11,15)} 다만 FDA의 제안은 신청사가 지정신청서를 제출할 것을 고려해보라는 조언일 뿐 Breakthrough Therapy 지정을 보장하는 것은 아니다.¹⁵⁾

Breakthrough Therapy Designation 신청서가 IND amendment (추가분)와 함께 제출될 경우, 문서 표지에 굵은 대문자로 ‘REQUEST FOR BREAKTHROUGH THERAPY DESIGNATION’라고 표기한다.^{15,17)} 지정신청이 최초의 IND 신청서와 함께 제출될 경우 문서 표지에 굵은 대문자로 ‘INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG SUBMISSION’과 ‘REQUEST FOR BREAKTHROUGH THERAPY DESIGNATION’을 모두 표기한다. 제출하는 문서의 표지에는 신청사의 연락담당자와 주소, 이메일, 전화번호, 팩스번호를 포함해야 하고, IND 신청 이후인 경우 IND 번호를 포함해 표기한다. 합성신약의 경우 상품명과 활성성분을, 생물의약품의 경우 상품명과 적절한 성분명을 표시한다. 해당 의약품이 목표하는 적응증을 포함하여 지정신청을 뒷받침할 수 있는 정보를 요약해 기재해야 한다. 해당 자료에는 해당 의약품이 중대한 질환을 치료하기 위한 것이라고 간주하는 근거 및 해당 의약품이 기존치료제보다 상당한 개선되었음을 입증할 수 있는 예비임상증거를 포함해야 한다. 사전에 IND로 제출했던 문서들이 Breakthrough Therapy Designation 신청과 관련되어 있다면 제출 날짜에 따라 목록을 표기하고, 인쇄물의 경우 지정신청서에 부록으로 첨부하여 다시 제출할 수 있다. 이러한 내용을 포함한 Breakthrough Therapy Designation 신청서는 대략 10-20쪽에 해당한다.

2.4. Breakthrough Therapy 지정 후 고려사항

의약품 개발과정에서 FDA로부터 Breakthrough Therapy 지정을 받은 의약품이 더 이상 지정기준을 만족하지 못할 경우, 예를 들어 의약품 개발 초기에 기존치료제보다 훨씬 높은 반응율을 보였던 임상시험의 후속 결과가 초기 임상시험보다 낮은 반응율을 보일 때, FDA는 해당 의약품의 Breakthrough Therapy

지정을 철회할 수 있다.¹⁵⁾ 또한 동일한 적응증에 대해 개발 중인 두 의약품이 모두 Breakthrough Therapy 지정을 받은 후 어느 한 의약품이 먼저 허가된 경우, 나머지 의약품이 먼저 허가된 제품 대비 상당한 개선을 입증하지 못할 경우 Breakthrough Therapy 지정이 철회될 수 있다. 개발 중인 의약품이 더 이상 지정요건을 만족하지 못해 지정이 철회된 후에도, 후보물질은 품목허가에 필요한 안전성과 유효성 근거를 마련한 후 일반 승인을 받을 수 있다.

3. Priority Review Designation

어떤 의약품이 중대한 질병상태의 치료를 목적으로 하고 안전성과 유효성에서 상당한 개선을 보이는 경우, 신청사는 FDA로부터 해당 의약품의 Priority Review 지정을 받을 수 있다.¹⁵⁾ Priority Review로 지정된 의약품은 NDA 또는 BLA 접수 후 심사에 10개월이 소요되는 Standard Review와 달리 6개월 내에 허가 여부를 판단 받을 수 있다.^{2,13)}

3.1. Priority Review Designation의 혜택

심사기간의 단축을 위해 FDA와 신청사의 활발한 소통이 이루어지며, 그 결과 Standard Review에 비해 방대한 보완자료 제출 없이 허가되는 비율이 높다.¹⁶⁾ 다만 Priority Review는 NDA 또는 BLA 제출 시에 지정을 받는 것이므로 심사기간 이외에는 영향을 미치지 않으며, 해당 의약품의 허가에 필요한 과학적, 임상적 기준이나 필요한 근거 수준을 변화시키지도 않는다.^{2,13)}

3.2. Priority Review Designation을 받기 위한 자격

FDA로부터 Priority Review 지정을 받기 위해서는 해당 의약품이 중대한 질환의 치료, 예방, 진단에서 표준치료보다 안전성 및 유효성이 개선되었음을 입증하거나, 중대하고 생명을 위협하는 감염병 치료제로 이미 지정된 약물이어야 한다.^{16,17)} Fast Track Designation, Breakthrough Therapy Designation 된 의약품 등, NDA 또는 BLA 제출 시점에 Priority Review의 기준을 만족시키는 의약품에 대해 지정 자격이 주어진다.¹⁹⁾ 예를 들어, Eiger Biopharmaceuticals사의 허친슨-길포드 조로증 증후군 및 일부 결함을 동반한 조로증 돌연변이 치료제인 lonafarnib (Zokinvy[®])은 중대하고 희귀한 질환이며 기존의 합병증 치료제 외에 치료제가 없는 질환에 잠재력을 보여 Breakthrough Therapy Designation을 받았으며 Priority Review로 지정되었다.²¹⁾

중대한 질환의 기준 및 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는지 판단하는 기준은 FDA의 Fast Track Designation 및 Breakthrough Therapy Designation을 위한 기준과 동일하다.¹⁵⁾ 또한 기존치료법의 정의 및 기존치료법 대비 이점이 있음의 기준은 Breakthrough Therapy Designation을 위한 기준과 동일하다.¹⁵⁾ 안전성 및 유효성의 상당한 개선이란 (1) 질환의 치료, 예방, 진단에 있어 유효성의 증가, (2) 치료를 제한하는 약물이상반응의

제거 또는 상당한 감소, (3) 환자의 약물순응도 개선, (4) 새로운 질병 하위집단에서 안전성과 유효성의 입증을 말한다.^{2,13,15)}

3.3 Priority Review Designation 신청 방법

Priority Review 지정신청은 NDA, BLA 또는 Efficacy Supplement를 제출할 때 함께 신청한다.¹⁵⁾ 그 이후에는 Priority Review Designation을 신청할 수 없다.¹⁶⁾ FDA는 NDA, BLA 또는 Efficacy Supplement 제출 60일 이내에 신청 건을 심사하여 지정여부를 통보한다.^{13,19)}

신청사가 Priority Review Designation을 신청하지 않았음에도 FDA는 모든 NDA 또는 BLA 제출 건에 대해 Priority Review Designation을 검토하며, 심사자의 판단에 따라 Priority Review 대상으로 지정할 수 있다.^{2,13,16,17)} 특히 소아대상 임상시험결과를 제출하여 허가사항의 변경을 신청하는 경우 등 소아적응증 심사에 대한 사항은 자동으로 Priority Review의 대상이 된다.

Priority Review Designation 신청서 표지에는 굵은 대문자로 ‘REQUEST FOR PRIORITY REVIEW DESIGNATION’을 표기한다. 제출하는 문서 표지에는 신청사의 연락담당자와 주소, 이메일, 전화번호, 팩스번호를 포함해야 하고, 합성신약의 경우 상품명과 활성성분을, 생물의약품의 경우 상품명과 적절한 성분을 표시한다. 해당 의약품이 목표하는 적응증을 포함하여 지정신청을 뒷받침할 수 있는 정보를 요약해 기재해야 한다. 해당 정보에는 대상 의약품이 중대한 질환을 치료하기 위한 것이라고 간주하는 근거, 대상 의약품이 중대한 상태의 치료, 예방 및 진단의 안전성과 유효성에 있어 상당한 개선을 보였음을 입증할 수 있는 근거를 포함해야 한다.

3.4. Priority Review Designation의 지속

Priority Review 대상으로 지정된 후 첫 심사주기 동안에는 유사한 다른 의약품의 허가, 새로운 자료의 보고, 지정 의약품에 대한 공식적인 분쟁 해결요청 등으로 인해 심사 상태가 변경되더라도 첫 심사주기 일정이 변경되지 않는다.¹⁵⁾ FDA가 NDA 또는 BLA의 정보가 불충분하거나 형식상의 오류로 인해 Refuse-to-file (심사거부) 결정을 내리거나, 신청사가 NDA 또는 BLA를 철회하는 경우, FDA는 다시 제출된 NDA 또는 BLA에 대해서 심사를 수행한다.

4. Accelerated Approval

어떤 의약품이 목표하는 적응증의 특성상 임상적 이점을 측정하기 위해 오랜 기간이 소요되는 경우, 질환의 중증도, 희귀도 및 유효성과 대체 치료의 존재를 고려하여 FDA는 대리평가변수 또는 중간평가변수를 근거로 해당 의약품을 허가할 수 있다.^{15,22)} Accelerated Approval을 받은 의약품에 대해서는 IMM 또는 다른 임상적 이점에 대해 기대되는 효과를 확인하고 증명하기 위해 시판 후 확증시험이 요구된다.¹⁹⁾

4.1. Accelerated Approval을 받으면 주어지는 혜택

Accelerated Approval 시 임상시험을 통해 전통적인 허가과정에서 요구하는 안전성과 유효성에 관한 임상적 근거를 충분히 확보하지 않은 상태에서, 대리평가변수 또는 중간평가변수에 미치는 영향을 근거로 의약품의 허가를 받을 수 있다.¹⁶⁾

4.2. Accelerated Approval 지정 요건

FDA로부터 Accelerated Approval을 받기 위해서는 해당 의약품이 중대하고 생명을 위협하는 질환 또는 상태의 치료를 목표로 하고, 미충족 의료수요에 대해 기존치료 대비 의미있는 이점이 있어야 하며, 임상적 이점을 합리적으로 예측할 수 있는 평가변수에 미치는 영향을 입증해야 한다.¹⁵⁾ 예를 들어, 알츠하이머 치료제인 Eisai사의 lecanemab (Reqembi[®])는 중대하고 생명을 위협하는 질환인 알츠하이머를 적응증으로 하였고, 3상 임상시험에서 알츠하이머의 생체지표인 amyloid β plaque에 대하여 위약 대비 월등한 감소를 입증하여 2023년 1월 Accelerated Approval을 받았다.^{23,24)}

중대한 질환의 기준 및 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는지 판단하는 기준은 Fast Track Designation, Breakthrough Therapy Designation 및 Priority Review Designation을 위한 기준과 동일하다.¹⁵⁾ 미충족 의료수요 및 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있는지 판단하는 기준도 Fast Track Designation을 위한 기준과 동일하다.¹⁵⁾ 또한 기존치료법의 정의 및 기존치료법 대비 이점이 있음의 기준은 Breakthrough Therapy Designation을 위한 기준과 동일하다.¹⁵⁾

Accelerated Approval을 위한 평가변수에는 임상적 이점을 합리적으로 예측할 수 있다고 생각되는 대리평가변수와 IMM보다 먼저 측정 가능하고, IMM에 대한 영향 또는 다른 평가변수를 합리적으로 예측할 수 있는 중간평가변수가 있을 수 있다.¹⁵⁾ 약물의 대리평가변수와 중간평가변수는 적절하고 잘 통제되어야 한다. FDA는 과학적 근거에 기초하여 제안된 대리평가변수 또는 중간평가변수를 수용할 것인지 가부를 결정한다.^{21,4)}

대리평가변수는 임상적 이점을 예측한다고 생각되는 실험실적 측정, 방사선 이미지, 신체적 징후를 나타내는 biomarker이지만, 임상적 이점 자체의 측정 결과는 아니다.¹⁵⁾ 일반적인 biomarker는 임상적 이점을 예측할 수 있는 능력의 정도가 각기 다르고, 정도에 따라 전통적 허가에 사용할 수 있는 검증된 대리평가변수, Accelerated Approval의 근거로 사용할 수 있는 대리평가변수, 대리평가변수로서 사용되기에는 신뢰도가 부족해 Accelerated Approval에 사용될 수 없는 것으로 나뉜다. FDA가 Accelerated Approval을 뒷받침하는데 사용하는 대리평가변수의 예시로는 혈장 내 HIV 바이러스 부하의 장기간 억제를 통해 HIV로 인한 이환율 및 사망률을 예측하는 것, 혈장에서 확인한 세균의 청소율을 통해 세균감염의 임상적 해결을 예측하는 것, 폐렴의 6개월 추적치료 결과를 통해 폐렴의 관해 여부를 예측하

는 것, 지중해성 빈혈 환자에서 철 저장량 변화를 통해 체내에서 철 축적에 의해 발생하는 이상사례를 예측하는 것, 그리고 방사선 검사결과 특정 암에서 종양의 크기 감소를 통해 암으로 인한 생존율의 증가를 예측하는 것 등이 있다.

중간평가변수는 IMM보다 먼저 측정 가능하고 합리적으로 IMM 또는 다른 임상적 이점을 예측할 수 있는, 약물의 치료효과와 측정결과이다.^{2,14)} 지금까지 중간평가변수를 통해 이루어진 Accelerated Approval 사례는 적지만, 만성질환에서는 단기적 임상적 이점을 통해 장기적인 이점을 합리적으로 예측할 수 있으므로, 이와 같은 경우 중간평가변수를 Accelerated Approval에 사용할 수 있다.¹⁵⁾ 실제로 다발성 경화증의 치료제는 임상시험 과정에서 약 13개월의 치료를 통해 재발률에 큰 개선을 보임으로 허가받았고, 조기진통에 대한 치료제는 분만지연을 입증함으로써 허가되었다. 두 경우 모두에서 FDA는 신청사가 관찰된 효과의 지속성 및 장기적인 임상시험결과를 입증하기 위해 임상평가변수를 이용한 허가 후 확증시험을 수행하도록 요구하였다.

FDA는 제안된 평가변수가 임상적 이점을 합리적으로 예측할 수 있는지를 판단하기 위해 질환, 평가변수, 기대효과, 그리고 경험적 증거 사이의 생물학적 타당성을 고려한다.¹⁾ 여기서 경험적 증거는 역학적, 병태생리학적, 치료적, 약리학적, 또는 다른 biomarker를 사용한 근거들을 말한다. 이러한 근거들은 질병의 진행에 대한 이해 뿐만 아니라 약물의 효과와 질병의 진행 사이의 관계에 대한 이해를 바탕으로 한다.¹⁵⁾

4.3. Accelerated Approval 신청 방법

Accelerated Approval은 별도의 신청이 불필요하며, 제약회사는 Pre-NDA meeting 시에 Accelerated Approval 진행 여부를 논의할 수 있다.^{16,17)} 그러나 임상적 이점을 직접 확인할 수 있는 의약품에 대해서 FDA는 대리평가변수 및 중간평가변수를 이용하여 허가하지 않을 것이므로, Accelerated Approval을 계획한 경우 신청사는 의약품 개발의 초기 단계부터 해당 심사부서와 이에 대해 논의해야 한다.¹⁵⁾

4.4. Accelerated Approval 후 확증시험

Accelerated Approval을 통해 허가된 약물에 대해서는 IMM이나 다른 임상적 이점에 대해 기대되는 효과를 확인하고 증명하기 위해 시판 후 확증시험을 수행해야 한다.^{15,22)} 시판 후 확증시험 계획서는 가급적 빠르게 설계하여 시험자 등록 및 시험 완료 일정 등에 대하여 FDA와 합의하여야 한다. 바람직하게는, 해당 의약품이 대리평가변수 또는 중간평가변수를 기반으로 Accelerated Approval을 하려는 계획이 확실한 경우, NDA 또는 BLA가 제출되는 시점에서 확증시험이 이미 시작되었어야 한다. NDA 또는 BLA를 제출할 시점에서 Accelerated Approval 여부가 명확하지 않은 경우, 허가 이전에 확증시험의 설계 및 수행에 대하여 FDA와 합의가 이루어져야 한다.

일반적으로 확증시험은 임상적 이점을 직접 측정할 수 있는 임상평가변수에 미치는 영향을 평가해야 하고, 시험은 Accelerated Approval을 위해 시험되었던 환자군과 동일한 모집단을 대상으로 한다.¹⁵⁾ 그러나 Accelerated Approval로 허가받은 신약의 상업적 사용가능성(commercial availability)을 고려해볼 때, 동일한 모집단을 대상으로 확증시험을 수행하기 불리한 경우, 예측된 임상적 이점을 확증할 수 있는 다른 관련된 환자집단을 대상으로 확증시험을 수행할 수도 있다. 예를 들어, 말기 암 환자들을 대상으로 사용하는 해당 의약품의 Accelerated Approval 후, 동일한 암의 초기단계 환자들을 대상으로 확증시험을 수행할 수 있다.

한편 임상적 이점을 직접 측정할 수 있는 평가변수가 아니라 Accelerated Approval을 받는데 이용되었던 대리평가변수가 동일한 환자집단에서의 확증시험에 사용될 수 있다.¹⁵⁾ 예를 들면, HIV 환자를 대상으로 상대적으로 짧은 기간(24주)의 혈장 내 바이러스 부하 억제효과를 대리평가변수로 Accelerated Approval을 받은 후, 더 긴 기간(1년) 동안의 혈장 내 바이러스 부하 억제효과를 확증시험의 평가변수로 사용할 수 있다. 더 긴 기간에서 관찰된 치료효과는 임상적 이점을 더욱 설득력있게 제시하므로 일반적인 허가를 위한 평가변수로 사용될 수 있는 것이다. 또한 Accelerated Approval을 위해 수행했던 임상시험을 연장하여 장기 시험결과를 확인할 수 있는 경우, 동일한 임상시험을 확증시험으로 사용할 수 있다.

4.5. Accelerated Approval 후 고려사항

Accelerated Approval을 받은 시험약이 예측된 임상적 이점을 확증하는데 실패하는 경우, 해당 의약품 사용 조건 하에서 제품이 안전하지 않거나 효과적이지 않음을 입증하는 다른 증거가 나타나는 경우, 정해진 기한까지 시판 후 확증시험을 완료하지 못하는 경우, 신청사가 제품에 대해 허위 또는 오해의 소지가 있는 홍보를 하는 경우에 FDA는 Accelerated Approval을 철회하거나 적응증 표시를 변경할 수 있다.^{2,14,15)}

유럽 EMA의 의약품을 혁신적으로 개발하기 위한 제도

EMA는 회원국 내에서 두 종류의 혁신적 지정제도로서 PRiority Medicines (PRIME, 우선순위의약품)와 Accelerated Assessment (신속심사) 및 두 종류의 혁신적 허가제도로서 Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (MAEC, 예외적 상황에서의 품목허가)와 Conditional Marketing Authorisation (CMA, 조건부 품목허가)를 운영하고 있다. PRIME은 규제기관인 EMA와의 적극적인 조기 소통을 통해 의약품의 개발 및 심사를 촉진하는 제도로, FDA의 Fast Track Designation과 성격이 유사하다.^{4,25)} Accelerated Assessment는 Marketing Authorisation Application (MAA, 품목허가 신청서) 접수 후 일반적으로 210일이 소요되는 심사기간을 150일로 단

촉시키는 제도로, FDA의 Priority Review Designation과 성격이 유사하다. MAEC는 질환 특성상 예외적으로 임상시험을 통한 포괄적 근거수집이 어려운 경우 품목허가를 승인하는 제도이다. CMA는 임상시험 결과가 얻어지기 전에 중간평가변수를 통해 임시로 의약품 사용을 허가하는 제도로, FDA의 Accelerated Approval과 성격이 유사하다(FDA, EMA, 식약처가 서로 다른 내용의 혁신적 허가제도에 동일 또는 유사한 명칭을 사용하고 있음). 이러한 EMA의 혁신적 개발 및 허가제도의 혜택, 자격, 신청방법, 및 고려사항에 대한 상세한 내용을 아래에 기술하였다(Table 2-6).

1. PRIME

PRIME은 미충족 의료수요 해결을 목표로 하는 의약품의 개발에 대한 지원을 강화하기 위한 제도이다. 이 제도는 PRIME 대상 의약품 개발사와의 대화를 초기에 착수하고 소통을 쉽고 빠르게 함으로써, 개발계획을 최적화하고 해당 의약품을 평가하는 속도를 높여 환자들에게 더 일찍 공급되도록 한다.²⁵⁾ 이 제도 내에서 EMA는 개발사에게 초기에 적극적인 지원을 제공함으로써 해당 의약품의 효용 및 위험에 대한 견고한 자료의 생성을 촉진하고 해당 의약품이 Accelerated Assessment를 받을 수 있게 한다.

1.1. PRIME 지정의 혜택

PRIME 지정을 받은 의약품은 개발단계에 따라 과학적, 제도적 맞춤 지원을 받는다.^{4,25)} 또한, small and medium-sized enterprise (SME, 중소기업) 및 학계의 신청자는 PRIME 지정을 받은 모든 신청사가 받을 수 있는 지원에 덧붙여 proof of principle (초기 개발단계에서 타당성을 입증하는 것)을 제시할 경우 Early Entry PRIME status (PRIME 초기 진입상태) 지정을 받을 수 있다.

신청사가 PRIME 지정을 받으면 약 1개월 후 EMA 내에서 신약허가를 관리하는 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 및 Committee for Advanced Therapies (CAT)에서 Rapporteur (보고관)가 배정된다.^{4,25)} 즉, CHMP/CAT Rapporteur가 MAA 제출 약 7개월 전에 지정되어 과학적 평가를 수행하는 일반적인 MAA 과정과는 달리,²⁶⁾ Rapporteur를 초기에 배정하여 연속적이고 전주기적인 접근방식으로 의약품을 개발할 수 있도록 하는 것이 PRIME 제도의 핵심적인 특징이다. Rapporteur와 해당 심사팀은 MAA 요건을 기술적, 과학적인 측면 모두에서 논의하여, 의약품 개발 프로그램의 중요한 요소들에 대한 과학적 조언 또는 프로토콜 지원을 수행하고, 생성된 자료가 적기에 철저히 CHMP에서 논의될 수 있도록 한다. 이러한 Rapporteur의 참여는 MAA 제출 당시 Paediatric Committee (PDCO), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 및 CHMP/CAT이 신청사에게 과학적 견해를 제공함

에 있어 더 철저히 규제제도에 부합하도록 준비할 수 있게 한다. PRIME 지정을 받은 신청사에게는 지정 직후 PRIME이 제공하는 모든 지원을 조정하는 전담 EMA 연락담당자인 PRIME Scientific Coordinator가 배정된다.^{4,25)}

신청사가 PRIME 지정을 받으면 약 3-4개월 후 CHMP/CAT Rapporteur, EMA scientific committee와 관계된 다학제적 전문가 집단인 Scientific Advice Working Party(SAWP)를 포함하는 초기 착수회의가 열린다.^{4,25)} 이 회의를 통해 전체적인 개발계획에 대한 예비지침을 제공하고, 향후 과학적 조언의 대상이 될 주요 개발단계에 대해 협의하며, 권장되는 규제전략에 대한 논의를 시작한다.

PRIME 지정을 받은 신청사에게는 철저하고 수준 높은 자료 꾸러미의 생성에 필요한 각종 방법(toolbox)에 대한 지침이 제공된다.^{4,25)} 이 지침은 PRIME 지정을 받은 신청사들이 MAA 신청을 위한 과학적 및 규제적으로 부합하는 접근법을 제시하며, 개발과정 및 MAA 신청 시점에서 해당 의약품의 제조와 품질에 대한 요구자료를 준비할 때 흔히 발생하는 문제점을 해결할 수 있도록 안내하는 것이 목적이다.²⁷⁾ PRIME 지정을 받은 신청사에게는 전체적인 해당 의약품의 개발계획, 주요한 개발 이정표 및 핵심적인 문제들에 대해 반복적으로 과학적 조언이 제공된다.^{4,25)} 이 때에 EMA는 health technology assessment (HTA) body, 환자, FDA 등 이해관계자들을 추가로 참여시킬 수 있다. 또한 2023년 3월부터는 12개월간 임시로 운영중인 Expedited Scientific Advice/Protocol Assistance Procedure (신속한 과학적 조언 및 프로토콜 조력제도)를 통해 더 유연하게 CHMP의 조언을 받을 수 있다. 이 제도는 PRIME 지정 후 전체적인 개발과정에 대한 초기의 과학적 조언을 받은 후에 발생하는, 막연한 품질, 비임상 또는 임상시험 분야가 아닌, 더 명확하게 정해진 영역에서의 문제에 대해 다루며, 일반적인 과학적 조언 타임라인보다 더 긴급한 사안에 대해 신속한 조언을 제공한다.

PRIME 지정을 받은 신청사가 MAA를 제출하기 약 1년 전에는 Rapporteur, EMA 제품팀, 심사팀 및 관련 국가의 전문가와 함께하는 Submission Readiness Meeting(MAA 제출 준비 회의)이 열린다.^{4,25)} 이 회의에서는 제출을 계획하고 있는 MAA 유형(예를 들면 CMA와 같은)의 관점에서 핵심 개발영역에 대한 개발상태 및 제출서류의 완성도에 대해 협의하며, 시판 후 근거 생성계획 및 다른 예상되는 규제상의 어려움에 대한 협회가 포함된다. MAA 제출 시점에서는 Accelerated Assessment의 타당성을 검토한다.

SME와 학계 신청자는 proof of principle을 제시하는 경우 Early Entry PRIME status로 지정될 수 있다.^{4,25)} Early Entry PRIME status로 지정된 직후에는 EMA 제품팀이 구성되어 신청사에게 proof of concept (개념 증명) 시험계획에 대해 조언을 제공한다. Proof of concept 자료는 일반적인 PRIME으로의 전환 적합성 여부를 검토하고 CHMP/CAT가 Rapporteur를 지정

하는 근거로서 필요하다. Early Entry PRIME status의 신청사는 introductory meeting (착수회의)을 통해 전체적인 의약품 개발 계획 및 주요한 개발 이정표에 대해 과학적, 규제적 조언을 제공 받으며 개발 초기단계에서의 규제적 요구사항에 대해 종합적으로 인지하게 된다. European Economic Area(EEA)에 속한 신청사에게는 과학적 조언 요청에 대한 수수료 전액이 면제된다.

1.2. PRIME 지정의 자격

PRIME 지정은 EU에서 허가 받은 적이 없고 Centralised Procedure를 통해 초기 품목허가를 받고자 하는 의약품에 한하여 신청할 수 있다.⁴⁾ PRIME 지정은 또한 치료적 혁신의 측면에서 major public health interest (주요 공중보건 관심사) 의약품에 대상으로 한다. 이를 위해 해당 의약품이 잠재적으로 미충족 의료수요를 상당한 수준으로 해결할 수 있음을 입증하여야 하고, 또한 환자에게 주요한 치료적 이점이 있음을 임상적으로 의미있게 개선된 결과를 제시하여 증명해야 한다. 이와 같은 PRIME의 기준은 EMA의 Accelerated Assessment 지정을 위한 조건과 동일하지만, 불확실성이 높은 초기 개발단계에 적용된다는 차이가 있다. PRIME 지정의 예로서, Roche Registration사의 미만성 거대 B세포 림프종 치료제인 polatuzumab vedotin (Polivy[®])는 R-CHOP 항암치료 후 재발한 약 30-40%의 환자들에게서 ORR, PFS 및 OS의 상당한 개선을 보여 2상 임상시험 도중 PRIME 지정을 받았다.^{17,28,29)}

미충족 의료수요 및 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있는지 판단하는 기준은 FDA의 ‘미충족 의료수요 및 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있는지 판단하는 기준’과 동일하다.⁴⁾ 주요한 치료적 이점이 있는지의 여부는 질병의 예방, 발병 및 지속 기간에 미치는 영향, 질병의 발병률 및 사망률의 개선 등 임상적으로 의미있게 개선된 결과를 제시하여 입증할 수 있다. 이때에, 해당 적응증을 가진 환자에게 이와 같은 이점이 있음을 수집할 수 있는 모든 자료를 분석하여 제시하여야 한다.⁴⁾

1.3. PRIME 지정신청 방법

탐색적 임상시험 단계의 모든 의약품에 대하여 신청사는 proof of concept 시험결과를 바탕으로 PRIME에 진입하기 위한 요청서를 제출할 수 있다.⁴⁾ 이것은 해당 의약품이 promising activity (치료효과가 있을 가능성이 높음)가 있거나 미충족 의료수요를 상당한 수준으로 해결할 수 있는 잠재력이 있음을 입증하는 예비임상시험의 결과에 근거해야 한다. SME 신청사 및 학계 신청사는 개발 초기단계에 자격요청서를 제출하고 Early Entry PRIME 지정을 받을 수 있다.⁴⁾ 이 때, 설득력 있는 비임상시험 자료를 제출하여 promising activity의 근거로 제시하거나, 초기임상시험에서 기대하는 약물치료 효과 및 내약성을 평가하기 위한 약물의 체내 노출이 적절했음을 제시해야 한다. SME 신청사는 자격요청서를 제출하기 전에 SME로 등록해야 하며, 학계

신청사는 자격요청서 제출 전 학계의 정의에 부합하는지 EMA에 문의할 필요가 있다. CHMP는 심사 착수 후 40일 이내에 심사결과를 도출하는 것을 목표로 하고 있다.⁴⁾ 요청서가 접수되면 EMA는 해당 신청서가 PRIME의 지원 범위 내에 있는지와 형식 및 내용이 심사하기에 적절한지 확인한다. 적절한 요청서에 대해 SAWP 심사관과 EMA scientific officer가 한 명씩 임명되고 신청사에 심사착수 및 심사수행의 예상 일정을 통보한다. 심사 30일 차에 보고서를 SAWP 및 CHMP에 전달하면, 40일차에 CHMP에 의해 PRIME 신청은 최종 승인된다.

의약품의 개발 프로그램이 이미 상당히 진척되어 있거나, 규제적 지원을 강화할 수 있는 영역이 더 이상 없거나 제한적인 경우에는 PRIME 지정이 적절하지 않다.⁴⁾ 이미 MAA Pre-submission 단계에 있는 경우, PRIME 지정이 적절하지 않으므로 Pre-submission meeting 요청 및 Accelerated Assessment 지정 요청과 같은 대안을 고려해야 한다. 이미 허가된 의약품으로 새로운 적응증의 개발을 지원받고자 할 때에도 EMA 및 Rapporteur의 과학적 조언 및 Pre-submission meeting과 같은 대안적 방법을 고려할 수 있다.

EMA는 PRIME 지정을 고려하는 제약회사에게 PRIME 자격을 논의할 수 있는 가상의 Pre-submission meeting 등 신청서 제출 전 지원을 제공한다.⁴⁾ Pre-submission meeting을 신청하려면, 제품 및 개발단계에 대한 정보, 미충족 의료수요의 기준을 충족한다는 근거의 개요, 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 잠재력을 입증하는 관련된 비임상 및 임상시험 자료의 요약본을 포함하여 최대 2-3쪽의 PRIME 지정 자격에 대한 타당성 설명 자료를 제출해야 한다.

1.4. PRIME 지정 후 고려사항

PRIME으로 지정된 의약품의 개발진행 상황은 과학적 조언 절차와 의약품 개발 추적 업데이트의 일부로써 정기적으로 모니터링된다.⁴⁾ EMA는 신청사에게 개발진행 상황이나 PRIME 자격이 여전히 충족되는지 여부에 대해 추가적인 자료를 요구할 수 있다. 이 자료를 SAWP/CHMP 및 CAT이 검토하여 PRIME 자격이 더 이상 충족되지 않는다고 판단할 경우 지정이 철회될 수 있다.

2. Accelerated Assessment

Accelerated Assessment는 EU의 Article 14 (9) of Regulation (EC) No 726/2004에 근거한 규정으로 2005년 도입되었다.³⁰⁾ 이 제도는 치료혁신의 관점에서 주요한 공중보건 관심사 의약품에 대해 Centralised Procedure에서 MAA의 심사기간을 210일에서 150일로 단축시켜 신속하게 심사하는 제도이다.^{31,32)}

2.1. Accelerated Assessment 지정의 혜택

CHMP가 해당 의약품이 주요한 공중보건 및 치료혁신의 관

심사라고 판단할 경우 Accelerated Assessment의 대상이 된다. Centralised Procedure에서의 MAA 심사는 clock stop (신청사가 보완자료를 제출해야 할 때 MAA의 심사시간이 정지되는 것)을 제외하고 최대 210일이 소요되는데, 신청사가 Accelerated Assessment에 대한 충분한 타당성을 제공하면 CHMP는 심사시간을 150일로 단축시킬 수 있다. 표준 의약품 품목허가에서는 Day 120 list of questions (심사 시작 120일 후 CHMP가 신청사에게 심사에 필요한 보완자료 제출을 요청하는 것)에 따른 first clock stop, Day 180 list of outstanding issues (심사 시작 180일 후, CHMP가 해당 의약품 허가에 지대한 문제가 있을 때 추가적으로 보완자료 제출을 요청하는 것)에 따른 second clock stop이 있는 반면, Accelerated Assessment에서는 Day 90 list of questions에 보완자료를 마련하여 제출하는 한달 간의 clock stop이 있으나 Day 120 list of outstanding issues에 대하여는 clock stop이 없다.³³⁾

2.2. Accelerated Assessment 지정의 자격

주요한 공중보건 관심사 의약품, 특히 치료혁신 관점에서의 주요 관심 의약품은 Accelerated Assessment 대상으로 지정될 수 있다.^{31,32)} 주요한 공중보건 관심사에 대한 일반적인 정의는 없으며 신청사가 타당성을 입증하고 사례별로 CHMP의 판단을 받아야 한다. 일반적으로는 새로운 치료법을 도입하거나 기존 치료법을 개선하는 것과 같이, 미충족 의료수요를 상당한 정도로 해결함으로써 지역사회 환자의 건강을 유지하고 개선한다는 의견을 제시하여 타당함을 제시할 수 있다. 이 때, 새로운 작용기전이나 기술혁신 자체가 반드시 주요한 공중보건 관심사로서 타당하다고 할 수는 없다. 예를 들어, 다이찌산교사의 유방암 치료제인 trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])는 HER2 양성 전이성 유방암 환자들의 미충족 의료수요를 해결할 수 있으니 공중보건 관점에서 의미가 있으므로, 완료된 2상 임상시험 결과와 진행 중인 3상 임상시험 중간 분석 결과를 바탕으로 Accelerated Assessment 지정을 받았다.^{17,34)}

미충족 의료수요 및 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있는지 판단하는 기준도 FDA의 '미충족 의료수요 및 미충족 의료수요를 해결할 잠재력이 있는지 판단하는 기준'과 동일하다.³²⁾

임상시험의 개수, 유형, 피험자 수, 설계 및 주요 결과와 같은 적용 가능한 근거에 대한 간략한 개요를 제시함으로써 주요한 공중보건 관심사를 다룬다는 것을 나타낼 수 있다.³²⁾ 그러나 CMA 등의 상황에서는 포괄적 임상시험 자료가 없어도 Accelerated Assessment 지정을 받을 수 있다.

2.3. Accelerated Assessment 지정신청 방법

Accelerated Assessment 하에서의 심사를 원만하게 준비하기 위하여 신청사는 EMA와 적극적으로 소통할 것을 강력하게 권고한다.³²⁾ 신청사는 MAA 제출 6-7개월 전, Procedure Man-

ager(PM)에게 연락하여 제출절차 또는 규제문제에 대해 논의할 수 있다.³³⁾ 신청사는 Accelerated Assessment 요청서를 적시에 제출할 수 있도록 PM으로부터 절차에 대한 안내를 받아야 한다. 또한 CHMP/PRAC Rapporteur 및 EMA와의 Pre-submission meeting을 요청할 것을 강력하게 권고한다. 위험관리계획 및 적용가능한 자료꾸러미의 내용과 같은 Accelerated Assessment의 지정에 필요한 세부사항을 논의하기 위해 신청사는 가능한 한 빨리 Pre-submission meeting을 요청하는 것이 좋는데, 이 회의에서 Rapporteur는 신청사에게 MAA 제출전략을 조언한다.

Accelerated Assessment 지정에 대한 공식 요청은 심사에 대한 충분한 시간을 할당하기 위해 최소한 MAA 제출 2-3개월 전에 요청해야 한다.³²⁾ MAA 제출 날짜의 변경은 심사팀의 일정관리에 악영향을 미칠 수 있기 때문에 신청사는 계획에 맞게 날짜가 정확한지 반드시 확인해야 한다. Accelerated Assessment 승인은 해당 의약품의 허가에 필요한 과학적, 임상적 기준이나 필요한 근거 수준에 영향을 미치지 않는다. 신약의 심사시간을 단축시키는 Accelerated Assessment 지정에서는 MAA 제출자료의 완성도가 특히 중요하다.³³⁾ Pre-authorisation Good Manufacturing Practice (GMP) 또는 Good Clinical Practice (GCP) inspection의 필요성을 조기에 파악하는 것이 좋고 그러한 필요성을 알 수 있도록 관련 정보를 Accelerated Assessment 지정요청과 함께 제출하여야 한다. 지정요청의 타당성을 설명하는 핵심항목과 적절한 수준의 세부내용은 사례별로 평가되므로, Accelerated Assessment 지정요청은 5-10장 정도의 짧지만 포괄적인 문서로 제출하여야 한다.

2.4. Accelerated Assessment 지정 후 지속성

품목허가신청의 심사 중 언제든지 CHMP가 Accelerated Assessment를 수행하는 것이 더 이상 적절하지 않다고 판단하는 경우, 표준 품목허가 심사일정으로 변경하여 심사할 수 있다.³²⁾ Accelerated Assessment 심사일정 안에서 처리할 수 없는 중대한 문제가 발견되는 경우, 구두로 설명을 준비하기 위해 신청사가 더 긴 clock stop을 요구하는 경우, 심사 중 GMP나 GCP inspection의 필요성이 확실해지는 경우, CHMP는 심사일정을 변경할 수 있다. 또한, 구두설명을 청취한 후 부정적인 경향이 있으면 CHMP는 표준 품목허가 심사일정으로 변경하여 MAA를 심사할 수 있다. CHMP에서 요청한 보완자료를 준비하는데 추가 시간이 필요한 경우, 신청사는 표준평가 절차로의 일정변경을 요청할 수 있다.

3. MAEC

MAEC는 EU의 Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004에 근거한 제도로 1995년 Centralised Procedure가 시작될 때 도입되었다.^{30,35)} 이 제도는 회귀질환이거나, 포괄적 정보수집이 불가능하거나 비윤리적이기 때문에, 신청사가 일반적인 사용조건

에서의 안전성과 유효성에 대한 전반적인 자료를 수집할 수 없는 의약품에 적용되는 MAA의 한가지 유형이다.³⁶⁾

3.1. MAEC의 혜택

MAEC가 승인되면 질병의 희귀성, 현재 과학지식의 한계, 또는 윤리적 제약과 같은 예외적 상황으로 인해 비임상 또는 임상 시험자료 중 일부를 제출할 수 없는 의약품에 대해 품목허가를 받을 수 있다.³⁰⁾ 즉, 표준 품목허가에 필요한 포괄적인 유효성 및 안전성 자료를 획득할 수 없는 의약품을 가능한 한 빨리 환자에게 공급하기 위한 품목허가가 승인될 수 있다.³⁷⁾

3.2. MAEC의 자격

EMA로부터 MAEC를 받기 위해, 신청사는 (1) 해당 의약품이 의도하는 적응증이 매우 희귀하여 포괄적 근거를 제출하는 것이 합리적으로 기대하기 어렵거나, (2) 현재의 과학적 지식으로는 포괄적인 정보를 수집할 수 없거나, (3) 이러한 정보를 수집하는 것이 일반적으로 인정되는 의료윤리의 원칙에 반하는 경우와 같은 객관적이고 검증 가능한 이유를 제시함으로써, 일반적인 사용조건에서는 해당 의약품의 안전성과 유효성에 대한 포괄적인 자료를 수집할 수 없다는 근거를 제출하여 특별한 절차에 따라 품목허가를 받을 수 있다.³⁸⁾ 희귀질환치료제로 지정받은 알렉시온사의 저인산효소증 치료제인 asfotase alfa (Strensiq[®])가 한 예이다.³⁹⁾ 저인산효소증은 기존치료법이 없는 심각한 질병이기 때문에 관련 연구가 많지 않고, 해당 의약품을 다른 치료법이나 치료를 받지 않는 환자의 임상적 상황과 직접적으로 비교하지 못했지만, 뼈의 성장과 질환의 개선이 관찰되었으며, 극도로 희귀한 질병이기 때문에 그 희귀성이 유지될 가능성이 높다고 판단하여 해당 의약품에 대해 MAEC를 부여하였다.

적응증의 희귀성으로 인해 포괄적 근거를 제공하기 어렵다는 것을 정당화하기 위해서는 그 적응증의 전 세계적 희귀성 및 임상 시험에 참여할 수 있는 환자집단의 크기를 수치로 표현하여 관련된 역학적 근거를 제시해야 한다.⁴⁰⁾ 또한, 이전에 유사한 집단에서 수행된 연구결과에 대하여 조사하여 제출해야 한다. 해당 의약품이 EU에서 희귀질환치료제로 지정받았다고 해도, 그 자체가 포괄적인 안전성 및 유효성 자료를 제출하기 어렵다는 것을 충분히 정당화하지는 않는다. 그러므로, 대규모 다기관 임상 시험을 포함하여 필요한 임상연구 수행의 가능성(임상 시험의 설계, 시험 대상자의 모집, 통계적 방법 등을 포함한)을 고려하여 그 여부를 판단한다. 또한, 포괄적이지는 않더라도 안전성과 유효성에 대해 더 많은 자료를 수집할 수 있는 임상 시험을 수행하는 것이 타당한지에 대해서도 고려하여 판단한다.

신청사는 지금까지 축적된 과학적 지식을 고려하여, 시험을 수행하기 위해 필요한 과학적 방법에 대해 설명하고, 그러한 지식이 현재로서는 충분하지 않음을 제시해야 한다.⁴⁰⁾ 또한, 그러한 과학적 방법을 신청사가 개발한다는 것은 불가능하다는 것을

합리적으로 설명해야 한다.

신청사는 국제적으로 인정된 도덕적 규범 혹은 윤리지침을 정확하게 참조하여 해당 의약품의 안전성 및 유효성 자료를 대상 환자로부터 수집하는 것이 의료윤리에 위배됨을 제시해야 한다.⁴⁰⁾ 즉, 국제적으로 인정된 의료윤리는 일반적인 임상 시험에는 적용될 수 있지만, 해당 의약품의 임상 시험에 적용하기에는 비윤리성을 명확히 설명할 수 있어야 한다. 가능하다면, 해당 정보 수집 윤리에 대해 관련된 윤리위원회 또는 보건당국의 결정 및 진술을 제출한다. 또한, 포괄적이지는 않지만 더 많은 정보를 얻을 수 있는 다른 임상 시험을 수행하는 것에 대한 타당하지 않음을 제시해야 한다.

3.3. MAEC 신청 방법

MAEC 신청은 MAA 신청과 동시에 수행한다.¹⁶⁾ 따라서, MAEC의 가능성이 발견되면 가능한 한 빨리 예외적 상황, 특히 포괄적인 자료를 제출할 수 없는 상황에서 품목허가 신청의 타당성에 대해 EMA의 과학적 조언을 구하는 것이 권장된다.³³⁾ 일반적으로 신청사는 MAA 제출 6-7개월 전, “letter of intent”를 통해 MAA를 제출할 의사를 EMA에 밝힐 때 해당 의약품이 MAEC에도 적합함을 고지한다.³⁷⁾ 또한 MAA 제출 4-6개월 전 Pre-submission meeting에서는 MAEC의 적정성에 대한 추가 논의를 수행한다.

MAEC를 신청하기 위해, 신청사는 MAA 제출 시 MAEC가 적용되는 근거를 Common Technical Document (CTD, 국제공통기술문서) Module 1의 Section 1.5.4에 작성하여 제출하여야 한다.^{33,41,42)} 이때 MAEC가 적용되는 근거는 (1) 일반적인 조건에서 안전성과 유효성에 대한 포괄적인 비임상 및 임상 시험 자료를 제출할 수 없음에 대한 설명, (2) 포괄적으로 제공할 수 없는 비임상 및 임상적 안전성 및 유효성 자료의 목록, (3) MAEC 승인 사유에 대한 타당성, (4) 시판 후 안전성 관리 절차, 진행중이거나 계획된 연구 프로그램, 처방 또는 투여 조건, 제품 정보와 같은 MAEC 승인 후 수행되어야 할 절차 및 의무에 대한 상세한 계획을 포함하여야 한다. 수행해야 하는 특정한 절차 및 의무에 대한 세부내용은 “Guideline on risk management systems for medicinal products for human use”에 따라 작성한다.

3.4. MAEC 승인 후 고려사항

시판 후에도 확증적 임상 시험의 수행이 어렵다는 것이 인정되는 의약품을 대상으로만 MAEC가 부여되기 때문에, CMA와 달리 허가 후 확증적 임상 시험의 의무가 부과되지 않는다.³⁰⁾ CHMP는 MAEC 승인 후 신청사가 수행한 특정 절차 및 의무를 승인의 지속과 관련된 연차 효용-위험 프로파일 재평가의 근거로 이용한다. MAEC의 갱신은 표준 품목허가와 동일한 규칙을 따른다.^{37,40)} MAEC는 승인 후 처음 5년간 유효하고, 관할기관이 약물감시와 관련된 정당한 근거에 의하여 5년간의 추가 평가가

간을 부과하지 않는 한, 한번 갱신하면 무기한 연장된다.^{33,43)}

MAEC의 승인을 위해 따라야 하는 특정한 의무는 (1) 신청사는 관할기관이 지정한 기간 내에 계획된 임상시험을 완료해야 하고, 그 결과는 효용-위험 재평가의 기초가 되어야 하고, (2) 해당 의약품은 처방에 의해서만 공급하며 특별한 경우 병원에서 엄격한 의료진의 감독 하에서만 투여하고, (3) 포괄적 자료가 불충분하다는 사실이 해당 의약품의 설명서 등을 통해 의료 종사자에게 제공됨을 포함한다.⁴⁰⁾ MAEC 승인 시 부과되는 특정한 절차와 의무의 목적은 포괄적 자료의 제출이 아니라 해당 의약품이 안전하고 유용하게 사용하기 위한 정보를 수집하는 것이다.

4. Conditional Marketing Authorisation

CMA는 EU의 Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004 및 Article 11 of Commission Regulation (EC) No. 507/2006에 근거한 제도로 2006년 도입되었다.⁴⁴⁾ 미충족 의료수요를 해결하는 의약품에 대해 일반적으로 요구되는 것보다 덜 포괄적인 자료를 토대로 MAA를 승인하는 제도로, 제출자료에 해당 의약품의 유익성이 위해성보다 크다는 것(positive benefit-risk balance)이 포함되어야 하고, 신청사는 향후 포괄적 임상시험자료를 제출해야 한다.

4.1. CMA의 혜택

공중보건을 위하여, 미충족 의료수요를 해결하는 의약품에 대해 신청사는 일반적으로 요구되는 것보다 덜 포괄적인 임상시험자료를 제출하여 CMA 승인을 받을 수 있다.⁴⁴⁾ 안전성과 유효성 그리고 임상시험(주로 무작위 대조 시험)의 결과와 같은 과학적 근거를 기반으로 positive benefit-risk balance를 입증해야 하는 표준 품목허가의 요건이 CMA에도 적용되나, CMA의 경우 최초 허가 시 필요로 하는 근거가 표준 품목허가에서 요구되는 것보다 덜 포괄적이어서도 무방하다.⁴⁵⁾

4.2. CMA의 자격

CMA를 받으려면 사람을 대상으로 하는 의약품이면서, (1) 심신을 쇠약하게 하는 질병 또는 생명을 위협하는 질병에 대해 치료, 예방, 진단을 목적으로 하는 의약품이거나, (2) WHO나 지역 사회가 합당하게 인정한 공중보건 위협에⁴⁶⁾ 대해 응급상황에서 사용할 의약품이거나, (3) 지정된 희귀질환치료제⁴⁷⁾ 중에 해당되어야 한다.⁴⁸⁾ 또한 해당 의품을 즉각적으로 이용함으로써 얻을 수 있는 이점이 포괄적 자료가 부족하여 발생할 수 있는 위험보다 커야 한다. 즉, 미충족 의료수요를 해결할 수 있는 잠재력이 확립된 의약품에 적합하다.⁴⁵⁾ 예를 들어, WHO가 국제공중보건위기상황(public health emergency of international concern, PHEIC)으로 선포한 COVID-19에 대한 화이자사의 치료제인 nirmatrelvir/ritonavir 복합제(Paxlovid[®])는 이와 같은 근거에서 CMA를 받았고, 추가자료를 제출하여 표준허가로 전환되었

다.^{49,50)} 심신을 쇠약하게 하는 질병, 생명을 위협하는 질병에 대한 의약품의 판단기준은 FDA의 ‘중대한 질환의 기준 및 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는지 판단하는 기준’과 동일하다.⁴⁵⁾ WHO나 EU가 인정한 공중보건위험에 대응하여 긴급상황에서 해당 의품을 사용하도록 개발되었다는 근거를 제시하여야 한다.⁴⁵⁾ 이는 WHO 결의안이나 결정, 또는 ‘Decision of European Parliament and of the Council No. 1802/2013/EU on serious cross-border threats to health’에서 위원회가 채택한 조치에 근거하여 제시할 수 있다. 희귀질환치료제 지정에 대한 위원회 결정서 사본을 제시해야 한다.⁴⁵⁾ CMA가 더 적절할 경우 MAEC는 부여되지 않는다.^{33,40)} CMA는 덜 포괄적인 자료를 기반으로 품목허가를 받는다는 점에서 MAEC와 유사하나, 유효성, 안전성 및 품질에 대한 EU의 엄격한 기준을 충족해야 하며 승인 후에 포괄적 자료를 제출해야 한다는 면에서 차이가 있다. 즉, 포괄적인 임상시험 결과는 없지만 품목허가 후 신청사가 짧은 기간 내에 자료를 제출할 가능성이 있으면 CMA가 부여되는 반면, 허가 후에도 포괄적 자료를 얻을 수 없을 경우 MAEC가 부여된다.⁴⁴⁾

4.3. CMA 신청 방법

EMA는 과학적 조언이나 임상시험계획서 조언 제도를 통해 해당 의약품의 개발과정 초기부터 개발계획을 협의할 것을 권장하고 있다.⁴⁴⁾ 또한 Parallel Consultation (동시자문) 절차를 통해 EU의 health technology assessment body (의료기술평가체)와⁵¹⁾ 소통할 것 권장하고 있다. 신청사는 MAA 제출 6-7개월 전, “letter of intent”를 통해 MAA를 제출할 의사를 EMA에 고지할 때 해당 의약품이 CMA에도 적합함을 알려야 한다.⁴⁵⁾ CMA에 합당한 의약품의 경우 EMA는 Accelerated Assessment를 권장하기도 한다. MAA 제출 시 신청사가 CMA를 신청하거나, MAA 평가 도중 CHMP가 CMA를 제안할 수도 있다.³³⁾ 그러나, CMA의 타당성과 관련된 의무사항을 적절히 협의하고 심사의 지연을 초래하지 않기 위해서는 가능한 한 빨리 CMA에 대한 논의를 시작하는 것이 바람직하다. 따라서, EMA와 조기에 소통하고 적시에 계획하여 MAA 첫 제출 시에 CMA를 신청하도록 권장된다.

해당 의약품에 대해 CMA 승인의 근거가 충분하다고 판단되면 신청사는 MAA 제출 시 그 근거를 CTD Module 1의 Section 1.5.5에 작성하여 제출하여야 한다.^{17,33,41,42)} 이 때 CMA를 위해 신청사는 (1) 해당 의약품이 positive benefit-risk balance를 보이고, (2) 신청사가 포괄적 임상시험자료를 수집할 가능성이 높고, (3) 미충족 의료수요를 해결하며, (4) 해당 의품을 즉각적으로 사용함으로써 얻을 수 있는 이점이 포괄적 자료가 부족하여 발생할 수 있는 위험보다 크다는 것을 증명해야 한다.⁴⁵⁾

4.4. CMA 승인 후 고려사항

CMA가 승인되면 신청사는 정해진 기간 안에 특정의무를 충

족시켜야 한다.⁴⁴⁾ CMA는 승인 후 1년간 유효하고, 매년 갱신할 수 있다. 새로운 임상시험자료가 해당 의약품의 유의성이 위해성을 초과함을 보이지 못하거나 신청사가 특정의무를 준수하지 않은 경우 EMA는 품목허가를 중단하거나 취소하는 조치를 취할 수 있다. 반면 CMA 승인 후 포괄적 임상시험자료를 제출하면 표준 품목허가로 전환되어 특정의무의 대상에서 벗어날 수도 있다.³³⁾ 이 경우 전환 5년간 품목허가가 유효하고, 재심사를 통과하면 무기한으로 연장된다. CMA를 부여받은 신청사가 충족시켜야 하는 특정한 의무는 MAEC와 동일하다.⁵²⁾ 그러나 CMA는 MAEC와 달리, 그 목적은 포괄적 자료를 수집하는 것이다.

한국의 의약품을 혁신적으로 개발하기 위한 제도

식약처는 약사법과⁶⁾ 의약품 등의 안전에 관한 규칙에⁷⁾ 근거하여 조건부허가 및 우선심사(또는 신속심사) 제도를 운영하고 있다(Table 2). 각 제도의 사전적 개념은 매우 다르지만 그 운영내용에 있어 겹치는 부분이 상당하므로 명확히 구분하기 어렵다. 식약처는 실제로 이런 제도를 ‘GIFT’하에서 포괄적으로 운영하고 있다.⁹⁾ 따라서 이 논문에서는 GIFT에 근거하여 신속심사로 통칭하였다.

신속심사 대상으로 지정되면 치료적 탐색 임상시험 완료 후 치료적 확증 임상시험을 조건으로 조건부 허가를 받을 수 있으

며, 일반적으로 120일이 소요되는 품목허가 심사기간을 90일로 단축하여 우선심사를 받을 수 있다. 이러한 식약처의 신속심사 제도의 혜택, 자격, 신청방법 및 고려사항에 대한 상세한 내용을 아래에 소개하였다(Table 2-6).

1. 신속심사

식약처는 약사법 제35조 (조건부 허가 등) 및 제35조의4 (우선심사 대상 지정),⁶⁾ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제39조의2 (품목조건부허가 신청 등) 및 제40조의2 (우선심사 대상 지정),⁷⁾ 첨단재생바이오법 제37조(신속처리)⁵³⁾ 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙 제36조 및 38조를⁵⁴⁾ 근거로 생명을 위협하는 질병 또는 비가역적 질병에 대하여 임상적 기대를 할 수 있는 의약품에 대하여 일부 자료를 시판 후 제출하고, 우선적으로 신속하게 심사하여 허가할 수 있도록 하는 신속심사 제도를 운영하고 있다.⁵⁵⁾

2. 신속심사 지정을 받으면 주어지는 혜택

신속심사 대상이 되는 경우, 식약처는 3상 임상시험 (치료적 확증 임상시험) 결과 제출을 조건으로 2상 임상시험(치료적 탐색 임상시험)까지의 결과만을 근거로 해당 의약품의 조건부 허가를 받을 수 있다.^{55,56,57)} 또한 식약처는 신속심사 대상으로 허

Table 2. Expedite programs for the innovative drug development and approval in the United States, the European Union, and the Republic of Korea

	Designations	Approvals
United States (FDA)	Fast Track Breakthrough Therapy Priority Review	Accelerated Approval
European Union (EMA)	PRiority MEDicines (PRIME) Accelerated Assessment	Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (MAEC) Conditional Marketing Authorisation (CMA)
Republic of Korea (MFDS)	Accelerated Examination* Expedited Review**	Conditional Permission* Conditional Approval***

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety

*In accordance with the Pharmaceutical Affairs Act (Amendment 2024)

**In accordance with the Regulation on Pharmaceutical Approvals, Notifications and Reviews (Amendment 2023)

***In accordance with the Regulation on Safety of Pharmaceuticals, etc. (Amendment 2024)

Table 3. Comparison of the expedited programs that provide the innovative drug development and approval among the United States, the European Union, and the Republic of Korea

	FDA	EMA	MFDS
Intensive regulatory guidance	Fast Track Breakthrough Therapy	PRiority MEDicines (PRIME)	Accelerated Examination
Conditional approval	Accelerated Approval	Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (MAEC) Conditional Marketing Authorisation (CMA)	Conditional Permission
Shorter review clock	Priority Review	Accelerated Assessment	Accelerated Examination

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MAA, marketing authorisation application; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety

Table 4. Expedite programs that provide intensive regulatory guidance for innovative drug development and approval in the United States, the European Union, and the Republic of Korea

Program	FDA		EMA	MFDS
	Fast Track	Breakthrough Therapy	PRIME	Accelerated Examination
Features/Benefits	<ul style="list-style-type: none"> • Actions to expedite development and review • Rolling review 	<ul style="list-style-type: none"> • All Fast Track designation features • Intensive guidance on an efficient drug development, beginning as early as Phase 1 • Organizational commitment involving senior managers 	<ul style="list-style-type: none"> • Early appointment of and initial kick-off meeting with a CHMP/CAT Rapporteur • Assigning an dedicated contact point of EMA • Iterative scientific advice on the overall development plan • Dedicated toolbox for quality data package development 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensive guidance on the program and data preparation • Iterative scientific advice over the entire development pathway • Approved based on the data collected up to therapeutic exploratory study • Approvable based on a surrogate or an intermediate endpoint
Qualifying criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Drug products intended to treat a serious condition AND nonclinical or clinical data demonstrating the potential to address unmet medical need • OR designated as a qualified infectious disease product 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug product intended to treat a serious condition • AND preliminary clinical evidence demonstrating substantial improvement on a clinically significant endpoint(s) over available therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinal product for target conditions with an unmet medical need • Demonstrating the potential to address the unmet medical need • Available data supporting the potential for a major therapeutic advantage to patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug intended to treat a serious condition without effective therapy or to do with improved effectiveness • Or orphan drug • Or innovative biotherapeutic for bioterrorism or pandemic infectious disease
Time of request	<ul style="list-style-type: none"> • With IND or after • Ideally, no later than the pre-BLA or pre-NDA meeting 	<ul style="list-style-type: none"> • With IND or after • Ideally, no later than the end-of-phase 2 meeting 	<ul style="list-style-type: none"> • At gaining compelling non-clinical data in a relevant model with early evidence of promising activity (proof of principle) • And completing first-in-human studies indicating adequate exposure for the desired pharmacotherapeutic effects and tolerability 	<ul style="list-style-type: none"> • At gaining preliminary clinical data that confirm clinically meaningful efficacy from target disease.
Guidelines	<ul style="list-style-type: none"> • Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics (2014) • Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (2019) 		<ul style="list-style-type: none"> • EMA Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (2023) 	<ul style="list-style-type: none"> • Guideline on the application criteria for the fast track review of pharmaceuticals (2021)

BLA, Biologics License Applications; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IND, Investigational New Drug; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; PRIME, PRiority Medicines; NDA, New Drug Application

가된 의약품을 다른 의약품의 품목허가 신청보다 우선해 심사한다.^{6,7)} 이러한 신속한 심사를 위해 식약처는 신속심사 지침 뿐 아니라 품목 특성을 고려한 자료 준비 등에 관한 밀착 상담을 제공하며, 신청사와 심사자는 허가심사 일정 사전계획 등 전반적인 심사 일정을 공유하고 품목설명회 및 보완사항 설명회 등을 개최하여 긴밀한 소통을 유지한다.⁵⁾ 또한, 준비된 자료부터 심사하는 수시심사(rolling review와 유사)를 실시하여 심사까지 걸리는 시간을 단축한다.

3. 신속심사를 받기 위한 자격

조건부 허가 및 우선심사의 대상은 심각한 중증질환 또는 희귀질환을⁵⁸⁾ 치료하기 위한 목적으로 사용되는 의약품으로,⁵⁶⁾ 대체치료가 없고 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환의 치료를 목적으로 하는 의약품, 희귀의약품, 또는 생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료를 목적으로 하는 첨단바이오의약품이어야 한다.^{7,53,54)} 이를 위해 신청사는 해당 품목이 질병에 대한 임상적 유의성을 객관적으로 확인할 수 있는

Table 5. Expedite programs that provide the conditional approval for innovative drug development and approval in the United States, the European Union, and the Republic of Korea

Program	FDA	EMA	MFDS	
	Accelerated Approval	MAEC	CMA Conditional Permission	
Features/Benefits	<ul style="list-style-type: none"> • Approval based on an effect on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug’s clinical benefit 	<ul style="list-style-type: none"> • MA without comprehensive clinical data to be collected in a decent timeframe. • Under certain specific obligations <ul style="list-style-type: none"> - To reassess the benefit/risk within a time period specified - Product supplied on prescription only in certain cases and only under strict medical supervision - Package leaflet and medical information to state the particulars are as yet inadequate 	<ul style="list-style-type: none"> • MA based on less comprehensive clinical data than normally required, • Valid for 1 year, renewable annually • Convertible to a standard MA after fulfilling the imposed obligations with complete data confirming the benefits continue to outweigh the risks 	<ul style="list-style-type: none"> • Approved based on the data collected up to therapeutic exploratory study • Approval on the condition of submitting clinical trial data within a specified period to corroborate the safety and efficacy, subject to opinion of the Central Pharmaceutical Affairs Council <ul style="list-style-type: none"> - Data proving efficacy on clinical endpoints - Data proving efficacy, using surrogate endpoints in terms of pharmacoepidemiology, pharmacotherapy, pathophysiology, and the like
Qualifying criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Drug product treating a serious condition • AND generally providing a meaningful advantage over available therapies • AND demonstrating an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit or on a clinical endpoint that can be measured earlier than IMM that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinal product with inability to provide comprehensive efficacy and safety data due to rarity of the indication • Inability to provide comprehensive information due to the present state of scientific knowledge • Inability to collect such information because of medical ethics 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinal product intended for a public health emergency, or for seriously debilitating or life-threatening diseases, including orphan medicines. • Positive benefit-risk balance • Potential for submitting comprehensive data post MA • Fulfilling unmet medical need • Benefit of immediate availability of the product to patients greater than the risk due to insufficient data 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug used to treat serious major diseases or rare diseases • Or innovative biotherapeutic for bioterrorism, pandemic infectious disease
Time of request	<ul style="list-style-type: none"> • To discuss the possibility with the review division during development, supporting the use of the planned endpoint as a basis for approval, and discussing the confirmatory trials to usually be already underway at the time of approval 	<ul style="list-style-type: none"> • In advance of MAA 	<ul style="list-style-type: none"> • At the time of the application for MA • Recommending to notify the intention 6-7 months before submission 	<ul style="list-style-type: none"> • At gaining preliminary clinical data that confirm clinically meaningful efficacy from target disease.
Guideline	<ul style="list-style-type: none"> • Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics (2014) • Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (2019) 	<ul style="list-style-type: none"> • Guideline on procedures for the granting of a MAEC, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) No 726/2004 (2005) 	<ul style="list-style-type: none"> • Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the CMA for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 (2016) 	<ul style="list-style-type: none"> • Complainant Guide: Instructions for the Conditional Permission of Drug Products (2022)

CMA, Conditional Marketing Authorisation; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IMM, irreversible morbidity or mortality; MAEC, Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety

Table 6. Expedite programs that shorten the review clock for innovative drug development and approval in the United States, the European Union, and the Republic of Korea

	FDA	EMA	MFDS
Program	Priority Review	Accelerated Assessment	Accelerated Examination
Features/ Benefits	<ul style="list-style-type: none"> • Shorter clock for review of marketing application (6 months compared with the 10-month standard review) 	<ul style="list-style-type: none"> • MAA evaluation with reduced timeframe to 150 days from standard 210 days • Based on epidemiological data about the disease from published literature or registries. 	<ul style="list-style-type: none"> • NDA review with reduced timeframe to 90 days from standard 120 days • NDA review prior to other medicinal products
Qualifying criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Treats a serious condition AND, if approved, providing a significant improvement in safety or effectiveness • OR proposing a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under 505A • OR designated as a qualified infectious disease product • OR submitted with a priority review voucher 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicinal product of major public health interest from the viewpoint of therapeutic innovation. • For prevention, diagnosis or treatment of conditions with unmet medical need • Addressing a major public health interest 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug to treat a serious major disease or a rare disease • New drugs developed by an innovative pharmaceutical enterprise
Time of request	<ul style="list-style-type: none"> • At the submission of original BLA, NDA, or efficacy supplement 	<ul style="list-style-type: none"> • At least 2-3 months before submitting MAA • Recommending to request a pre-submission meeting 6-7 months before submission 	<ul style="list-style-type: none"> • New drugs developed by an innovative pharmaceutical enterprise - at the submission of NDA • Other than the above - at gaining preliminary clinical data that confirm clinically meaningful efficacy from target disease
Guideline	<ul style="list-style-type: none"> • Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics (2014) • Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (2019) 	<ul style="list-style-type: none"> • Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to article 14(9) of regulation (EC) No 726/2004 (2016) 	<ul style="list-style-type: none"> • Guideline on the application criteria for the fast track review of pharmaceuticals (2021)

BLA, Biologics License Application; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MAA, Marketing Authorisation Application; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; NDA, New Drug Application

임상적 평가변수 또는 임상적 효과를 합리적으로 예측할 수 있는 대리평가변수에 대하여 효과가 있음을 입증하는 임상시험 자료를 제출해야 한다.⁵⁷⁾ 신속심사를 받기 위한 기준으로서 중증질환의 기준 및 중증질환의 치료를 목적으로 하는지 판단하는 기준, 대체치료제가 없음의 기준, 그리고 임상적 효과를 합리적으로 예측할 수 있는 대리평가변수의 정의는 FDA에서 제시하는 기준과 유사하다.^{15,18)}

4. 신속심사 신청 방법

신속심사 신청은 그 입증자료로서 임상시험 결과 등을 제출하므로, 최소한 해당 질환에서 임상적 유효성 등이 드러나는 예비임상자료가 확보된 이후에 자료를 첨부하여 지정신청하는 것이 권장된다.⁵⁹⁾ 또한 신속심사 대상 의약품에 대하여는 우선심사가 진행되므로, 신속심사 대상 지정이 이루어진 후 품목허가를 신

청할 것이 권장된다. 다만 혁신형 제약기업에서 개발한 신약의 경우 허가 신청과 동시에 신청이 가능하다. 코로나19 치료제, 백신 등 감염병의 대유행에 사용하는 의약품의 경우에는 지정신청이 없는 경우라도 신속심사 대상 의약품으로 지정될 수 있다.

신속심사 대상 의약품 중 지정신청이 필요한 품목의 경우 의약품 신속심사 지정신청서 1부를 작성하여 제출해야 한다.^{59,60)} 의약품 신속심사 지정신청서에는 신청인의 정보와 신속심사 대상 항목(생명을 위협하거나 중대한 질환의 치료제, 공중보건에 심각한 위협을 끼칠 우려가 있는 감염병의 예방 또는 치료제, 또는 혁신형 제약기업이 개발한 신약) 표시, 제품 정보(구성성분, 작용 기전, 제조 방법, 예상 효능 및 효과), 그리고 주요내용(대상 적응증, 질환의 중대성, 기존치료법)을 작성 또는 첨부하여 제출하도록 되어 있다. 신속심사 대상 지정은 신청서 제출 후 신속심사과에 의해 30일이 소요된다. 이 과정에서 필요시 전문가

자문이 실시되며, 자료가 미흡할 경우 보완을 요청할 수 있다. 1차 보완기간은 30일, 2차 보완기간은 10일로 보완자료 제출 연장 요청 시 1차 보완 후 2회 연장이 가능하다.^{5,59)} 신속심사 대상 지정 후 품목허가 신청 시 신속심사 대상 지정 통지서와 의약품 허가 규정에 해당하는 자료를 첨부하여 품목허가를 신청한다.^{53,56,61,62)}

5. 신속심사 지정 후 확증시험

조건부 허가를 받은 신청사는 해당 의약품의 인체에 대한 안전성 및 유효성을 확증하기 위하여 투약자 대상 임상시험(치료적 확증시험)을 실시해야 한다.⁶⁾ 이러한 치료적 확증시험에 대하여 국내외에서 임상시험이 이미 허가되어 있지 않은 경우에는 조건부허가 후 승인받은 임상시험계획서를 제출해야 한다.⁵⁷⁾ 신청사는 매년 3월 31일까지 투약자 대상 임상시험의 실시 상황을 식약처장에게 보고해야 한다.⁷⁾ 식약처장은 보고된 내용을 검토하여 조건의 이행 상황을 점검하고, 조건의 이행을 위하여 필요한 조치를 명할 수 있다. 신청사는 식약처장이 별도로 정한 기간 내에 투약자 대상 임상시험을 종료한 후 임상시험 결과보고서를 제출해야 한다. 조건부 허가를 받은 신청사가 정당한 사유 없이 투약자 대상 임상시험을 수행하지 않거나, 진행 상황을 보고하지 않거나, 식약처장이 요구하는 조치를 이행하지 않을 때 품목 조건부허가를 취소할 수 있다.

Gap 분석 수행

미국, 유럽, 한국의 혁신적 제도는 지정과 승인(Table 2)으로 구분할 수 있고, 각 제도의 특징을 고찰하였을 때, FDA의 Fast Track Designation과 Breakthrough Therapy Designation 및 EMA의 PRIME은 규제기관의 집중적인 지적 지원이, FDA의 Accelerated Approval 및 EMA의 MAEC와 CMA는 조건부 승인이, FDA의 Priority Review 및 EMA의 Accelerated Assessment는 심사기간 단축이 핵심이었다(Table 3). 반면, 식약처의 신속심사는 규제기관의 집중적인 지원, 조건부 승인, 심사기간 단축을 포괄적으로 운여하는 제도로 판단된다(Table 3). 따라서, 각 규제기관의 집중적인 지적 지원제도는 Table 4에, 조건부 승인제도는 Table 5에, 심사기간을 단축하는 제도는 Table 6에 그 차이점과 공통점을 비교하여 제시하였다.

고 찰

본 논문에서는 미국의 FDA, EU의 EMA, 한국의 식약처에서 의약품을 혁신적으로 개발하고 허가하기 위해 운영하고 있는 제도들의 혜택, 자격, 신청방법 및 요구사항에 대해 지정 및 허가 예시와 함께 비교 고찰하였다. FDA와 EMA의 혁신적인 개발 및 허가과정은 그 지정조건 및 혜택에 따라 4가지로 분류되고, 식약처의 신속개발 프로그램은 한 지정제도 내에 모든 혜택을

포함하고 있다. 이와 같은 제도는 그 특징에 따라 아래의 유형별로 분류할 수 있다.

첫번째 유형은 혁신적인 개발을 지원하기 위해 규제당국과의 조기의 긴밀한 소통과 지적 지원을 제공하는 제도로 FDA의 Fast Track Designation 및 Breakthrough Therapy Designation 와 EMA의 PRIME이다. 이 중 Fast Track Designation의 경우 개발 초기부터 전임상 또는 임상시험자료 제출을 통해 미충족 의료수요에 대한 해결 가능성을 제시해야 하고, Breakthrough Therapy Designation은 예비임상증거를 통해 기존치료법 대비 개선을 보여야 한다. PRIME은 초기 개발단계의 임상시험결과를 통해 미충족 의료수요에 대한 해결 가능성 및 치료적 이점을 보여 주요한 공중보건 관심사 의약품임을 입증하여야 한다. Fast Track 지정을 받을 경우 의약품의 개발 가속화 및 Rolling Review가 제공되고, Breakthrough Therapy 지정을 받을 경우 집중적인 가이드 및 조직적 지원, Rolling Review가 제공되는 혜택이 있다. PRIME 지정을 받을 경우 조직적 지원, 과학적 규제적 맞춤 조언이 제공된다.

두번째 유형은 특정한 조건 하에 허가기준의 변경을 통해 의약품을 조건부로 허가하는 제도로, FDA의 Accelerated Approval과 EMA의 MAEC 및 CMA가 해당된다. Accelerated Approval은 미충족 의료수요에 대해 기존치료 대비 의미있는 이점이 있어야 하고, 임상적 이점을 합리적으로 예측할 수 있는 대리평가변수 또는 중간평가변수를 이용하여 임상시험이 수행되어야 한다. MAEC는 해당 의약품이 의도하는 적응증에 대한 포괄적 정보를 수집하기 어려움을 보여야 하고, CMA는 중대한 질환의 치료를 목적으로 하거나 공중보건위험에 대하여 응급상황에서 사용할 의약품 또는 희귀질환 치료제임을 보여야 한다. 이 중 Accelerated Approval과 CMA는 임시 품목허가 이후 확증적 임상시험 또는 실사용 자료제출을 포함하는 특정의무의 수행을 통해 표준품목허가로 전환될 수 있다. 그러나, MAEC는 연간 위험-이익 분석 및 5년 후의 갱신 평가 외에 확증적 임상시험을 별도로 요구하지 않는다.

세번째 유형은 품목허가 기준의 변동 없이 후보물질의 품목 허가 신청 이후 심사 기간을 단축하는 제도로, FDA의 Priority Review Designation와 EMA의 Accelerated Assessment가 해당된다. Priority Review는 의약품이 표준치료보다 안전성 및 유효성이 개선되었음을 입증해야 하고, Accelerated Assessment의 경우 공중보건 관심사 의약품이며 해당 의약품의 미충족 의료수요에 대해 해결 가능성을 보여야 한다. 두 제도의 혜택은 심사기간이 단축된다는 것이다. Priority Review 지정을 받으면 NDA 또는 BLA 심사기간이 일반적인 10개월에서 6개월로 단축되고, Accelerated Assessment 지정을 받으면 MAA 심사기간이 일반적인 210일에서 150일로 단축된다.

혁신적 개발 및 허가제도는 FDA와 EMA의 신약 허가제도 전반에 중요한 영향을 미치고 있으며, 많은 신청사들이 FDA와

EMA의 혁신적 신약개발 및 허가제도를 이용하고 있다. FDA는 2018년부터 2022까지 5년간 Fast Track 지정을 요청한 1,306 건 중 827건을 승인하였고,⁶³⁾ 같은 기간동안 Breakthrough Therapy 지정을 요청한 598건 중 252건을 승인하였다.⁶⁴⁾ 또한 EMA는 2016년부터 5년간 PRIME 지정을 요청한 384건 중 95건을 승인하였다.⁶⁵⁾

혁신적 개발 및 허가 프로그램으로 지정 및 승인되었다고 해서 해당 의약품의 정식 품목허가가 보장되는 것은 아니다. 특히 FDA의 Accelerated Approval 또는 EMA의 CMA와 같이 해당 의약품이 조건부로 승인된 경우 시판 후 확증시험의 요구조건을 충족하지 못했을 때 시판허가가 철회될 수 있다. 기존에 진행성 대장암, 폐암, 신장암 및 뇌암에 대해 허가되었던 bevacizumab (Avastin[®])은 2008년 (이전에 화학항암요법을 받지 않은) 전이성 HER2 음성 유방암에 대해 paclitaxel 병용 시 나타나는 임상적 이점을 바탕으로 Accelerated Approval을 받았다.⁶⁶⁾ 그러나 시판 후 확증시험에서 위험성 대비 유효성을 충분히 입증하지 못하여 2011년 12월 Accelerated Approval 받았던 전이성 유방암에 대한 적응증이 삭제되었다(참고: 식약처는 bevacizumab의 전이성 유방암에 대한 적응증을 유지하고 있다.).⁶⁷⁾ FDA에서 2023년 9월까지 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)로부터 대체평가변수를 통해 Accelerated Approval을 받은 전체 302건 중 91건이 아직 정식 승인으로 전환되지 못했고, 42건이 시판 후 확증적 임상시험을 통해 충분한 안전성 및 유효성을 입증하지 못하여 시판허가가 철회되었다.⁶⁸⁾ FDA에서 2022년 12월까지 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)로부터 대체평가변수를 통해 Accelerated Approval을 받은 전체 24건 중 8건이 아직 정식 승인으로 전환되지 못했다.⁶⁹⁾ EMA에서 2016년부터 2022년까지 덜 포괄적인 자료를 기반으로 MAEC를 받은 의약품 24건 중 철회되지 않은 23건 모두 정식 승인으로 전환되지 못했고, 동일기간 덜 포괄적인 자료를 기반으로 CMA를 받은 의약품 58건 중 3건이 철회, 20건이 표준 품목허가로 전환되었다.⁷⁰⁻⁷²⁾ 따라서 신청사는 개발중인 의약품의 향후 정식 품목허가에 필요한 효과 및 안전성 입증자료가 만들어져야 함을 염두에 두고 임상시험을 설계 및 수행해야 할 것이다.

FDA나 EMA와 달리 식약처의 신속심사 프로그램은 지정 요건 및 혜택에 따라 명확히 분리되어 운영되고 있지 않다. 신속심사 품목으로 지정되면 규제기관과의 긴밀한 소통을 제공하고, 조건부로 실사용을 승인하며, 허가심사에 소요되는 기간을 단축하는 혜택을 모두 포함하고 있다. 신약후보물질의 안전성 및 유효성에 따라 개발 및 허가 과정 중 어떤 단계를 지원해야 하는지 필요성이 달라지므로, 한국의 신속심사 제도도 더욱 심화될 필요성이 있을 것이다. 최근 식약처에서는 2020년 식약처 내에 신속심사부서 마련 이후 2021년 약사법의 개정을 통해 신속심사 조건을 구체화하였으며, 2022년 GIFT 제도의 도입으로 글로벌 혁신신약에 대한 상세한 지원 내용을 확립하였다. 따라서 국내

의 신약허가를 준비중인 제약회사에서는 해당 제도들에 대한 민원인 안내서 및 공고를 면밀히 확인할 필요가 있다.

결론

FDA, EMA 및 식약처는 의약품의 혁신적인 개발 및 허가를 위해 의약품의 개발을 지원하고 허가심사를 촉진하며 사용이 시급한 의약품에 대해 조건부로 허가하는 제도들을 운영하고 있다. 본 논문에서는 FDA, EMA, 식약처에서 운영중인 이러한 제도들을 검토하여 특징, 자격, 혜택 등을 비교하였다. FDA, EMA, 식약처가 운영하는 제도는 명칭이 유사하더라도 그 내용에서 상당한 차이가 있는 경우도 있으므로 그 내용을 명확히 구분하였다. 제도에 따라 각기 다른 지정요건 및 혜택을 특징으로 하므로, 이러한 제도를 신청하고자 하는 제약회사는 개발 중인 의약품의 초기 특성이 확인된 이후 첫 임상시험의 설계에서부터 이러한 제도에 지원할 것을 염두에 두고 의약품의 임상시험을 설계하고 수행하는 것이 바람직하다.

감사의 글

논문을 작성하고 검토하는데 도움을 주신 서울대학교 약학대학의 임하연 연구원님, 정열매 연구원님, 강민서 연구원님, 유승현 연구원님께 감사드립니다.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

1. USA, 21 United States Code § 356 - Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions. Available from <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/356> Accessed March 22, 2024
2. APEC Harmonization Center, Drug Approval System of the United States of America. 2016. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_617/view.do?seq=32337&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=4 Accessed March 22, 2024
3. EuroGCT. Expediting marketing authorisation pathways. Available from <https://www.eurogct.org/research-pathways/commercialisation/market-access-atmps/expediting-marketing-authorisation-pathways> Accessed March 21, 2024
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme. Revised on 2023.9.29. Available from https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/european_medicines_agency_guidance_for_applicants_seeking_access_to_prime_scheme_en_0.pdf Accessed March 22, 2024

5. Ministry of Food and Drug Safety, Uiyakpum sinsoksimsa bogoseo. 2022.9. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=33486&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1 Accessed March 22, 2024
6. Pharmaceutical Affairs Act (Act No. 19357) Article 35 (Conditional Permission), 2022. Available from https://elaw.klri.re.kr/kor_service/jomunPrint.do?hseq=40196&cseq=1050921 Accessed March 22, 2024
7. Uiyakpum deungui anjeone gwanhan gyuching (chongniryong No.1835) Article 40(2) (Pummong jogeonbu heoga sincheong deung), 2023. Available from <https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EB%93%B1%EC%9D%98%EC%95%88%EC%A0%84%EC%97%90%EA%B4%80%ED%95%9C%EA%B7%9C%EC%B9%99> Accessed March 22, 2024
8. Ministry of Food and Drug Safety. “[Press notes] Sigyakcheo, jogeonbu heogawa useonsimsa sebu gyujeong deung maryeon,” 2021.10.19. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45834 Accessed March 22, 2024
9. Ministry of Food and Drug Safety. Introduction to GIFT. Available from https://mfds.go.kr/wpge/m_1113/de08010110001.do Accessed October 29, 2023.
10. Yangmee Shin, Jihong Shon, Hae Young Ahn. “Current Paradigm for Expedited Development of Drugs and Biologics: Breakthrough Therapy Designation,” The Korean Society of Food, Drug and Cosmetic Regulatory Sciences 2015;10(2):101-9.
11. Sylvia Park. “Expedited Drug Development and Approval Programs of the US and EU: Trends and Key Issues,” Yakhak Hoeji 2017;61(3):147-57.
12. Food and Drug Administration. Fast Track. Available from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track> Accessed October 29, 2023
13. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy. Available from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> Accessed October 29, 2023
14. USA, Title 21 Chapter I Subchapter D Part 312 Subpart I - Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use § 312.300 General, 2009. Available from <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-I> Accessed March 22, 2024
15. Food and Drug Administration. Priority Review. Available from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review> Accessed October 29, 2023
16. Food and Drug Administration. Accelerated Approval. Available from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval> Accessed October 29, 2023
17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics. Available from <https://www.fda.gov/media/86377/download> Accessed March 21, 2024
18. Ministry of Food and Drug Safety and Korea Biomedicine Industry Association, Biopharmaceutical Approval Procedures Guide. 2022.12. Available from https://www.mfds.go.kr/eng/wpge/m_22/de0110121001.do Accessed March 22, 2024
19. Ministry of Food and Drug Safety Sinsoksim sagwa, haeoe juyogung sinsoksim sa saryejim (minwonin annaeseo). 2021.10. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14924&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=52 Accessed March 22, 2024
20. Ministry of Food and Drug Safety Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Uiyakpumui sinsoksim sa jeogyonggijune daehan gaideurain. 2021.09. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=33421&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1 Accessed March 22, 2024
21. Food and Drug Administration, Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions: Guidance for Industry. 2019.2. Available from <https://www.fda.gov/media/120267/download> Accessed March 22, 2024
22. Food and Drug Administration. correspondence documents (for Sotorasib). Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/214665Orig1s000ltr.pdf Accessed March 21, 2024
23. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Integrated Review (for Zokinvy) (Contract No.: 213969Orig1s000). 2020. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213969Orig1s000IntegratedR.pdf Accessed March 22, 2024
24. Title 21 Chapter I Subchapter D Part 314 Subpart H - Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life - Threatening Illnesses, 2004. Available from <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-H> Accessed March 22, 2024
25. Deokgyu Lee. “Biogen, Ejai leqembi (lecanemab) FDA Gasokseungin”. The Yakup. 2023.01.09. Available from <http://m.yakup.com/news/index.html?mode=view&nid=277583> Accessed March 22, 2024
26. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Administrative and correspondence documents (for Lecanemab). 2023. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2023/761269Orig1s000ltr.pdf Accessed March 22, 2024
27. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines> Accessed November 05, 2023
28. APEC Harmonization Center. Drug Approval System of European Medicines Agency (EMA); 2020.12. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf Accessed March 22, 2024
29. European Medicines Agency. Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME and certain marketing authorisation applications targeting an unmet medical need - Scientific guideline. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/toolbox-guidance-scientific-elements-regulatory-tools-support-quality-data-packages-prime-certain> Accessed March 22, 2024
30. European Medicines Agency, Assessment report: Polivy. 2019. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf Accessed March 22, 2024
31. European Medicines Agency, List of medicines currently in PRIME scheme. 2023. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-medicines-currently-prime-scheme_en.xlsx Accessed March 22, 2024

32. European Medicines Agency. Accelerated assessment. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment> Accessed March 22, 2024
33. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-scientific-application-and-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated-assessment-pursuant-article-14-9-regulation-ec-no-726-2004> Accessed March 21, 2024
34. European Medicines Agency. Pre-authorisation guidance. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> Accessed November 05, 2023
35. "EMA Validates and Grants Accelerated Assessment for Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2 Positive Metastatic Breast Cancer". Daiichi-Sankyo. 2020.06.06. Available from https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3130.html Accessed March 22, 2024
36. Fabiany da Costa Gonçalves Ebru D, Alex Zwiers, A detailed analysis of expedited regulatory review time of marketing authorization applications for new anticancer drugs in the US and EU. *Clinical and translational science*. 2022;15(8):1959-67.
37. "Exceptional circumstances," European Medicines Agency, 2023. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances> Accessed November 05, 2023
38. EuroGCT. Marketing Authorisation under exceptional circumstances. Available from <https://www.eurogct.org/research-pathways/commercialisation/market-access-atmps/expediting-marketing-authorisation-1> Accessed November 05, 2023
39. European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083> Accessed March 21, 2024
40. European Medicines Agency. Strensiq. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq> Accessed November 05, 2023
41. European Medicines Agency, Guideline on Procedures for the Granting of a Marketing Authorisation Under Exceptional Circumstances, Pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) NO 726/2004, 2005. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant-article-14-8-regulation-ec-no-7262004_en.pdf Accessed March 22, 2024
42. European Medicines Agency. Volume 2B Module 1.2: Administrative information Application form, 2021. Available from https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-09/caps-human_en_0.pdf Accessed March 22, 2024
43. European Medicines Agency. Module 1: Administrative information Application form User guide for the electronic application form for a Marketing Authorisation, 2023. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/application-form-user-guide-electronic-application-form-marketing-authorisation_en.pdf Accessed March 22, 2024
44. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, 2004. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004R0726> Accessed March 22, 2024
45. "Conditional marketing authorisation," European Medicines Agency, 2023, Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> Accessed November 05, 2023
46. European Medicines Agency, Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. 2016. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-and-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec-no-5072006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf Accessed March 22, 2024
47. Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council, 2013. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32013D1082> Accessed March 22, 2024
48. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council, 2000. Available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141> Accessed March 22, 2024
49. Commission Regulation (EC) No 507/2006, 2006. Available from <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj> Accessed March 22, 2024
50. "Paxlovid," European Medicines Agency, 2023. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Accessed November 05, 2023
51. World Health Organization, COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum: towards a research roadmap. 2020. Available from [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) Accessed March 22, 2024
52. "Health technology assessment body," European Medicines Agency, 2023. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/health-technology-assessment-body> Accessed November 05, 2023
53. "Post-authorisation measures: questions and answers," European Medicines Agency, 2023. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-measures-questions-answers> Accessed November 05, 2023
54. Act On The Safety of And Support For Advanced Regenerative Medicine And Advanced Biological Products (Act No. 17472). 2023. Available from <https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EC%9E%AC%EC%83%9D%EC%9D%98%EB%A3%8C%EB%B0%8F%EC%B2%A8%EB%8B%A8%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%EC%95%88%EC%A0%84%EB%B0%8F%EC%A7%80%EC%9B%90%EC%97%90%EA%B4%80%ED%95%9C%EB%B2%95%EB%A5%A0> Accessed March 22, 2024
55. Cheomdanbaiouiakpum anjeon min jiwone gwanhan gyuchik. 2020. Available from <https://www.law.go.kr/LSW//lsInfoP.do?lslId=013856&ancYnChk=0#0000> Accessed March 22, 2024
56. APEC Harmonization Center, Drug Approval System of Korea. 2016. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_617/view.do?seq=35044&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=3 Accessed March 22, 2024
57. Uiyakpumui pummokeogasingosimsa gyujeong, 2021-90. 2021. Available from <https://www.law.go.kr/LSW//admRulInfoP.do?chrClsCd=010201&admRulSeq=2100000188985> Accessed March 22, 2024

- 2024
58. Ministry of Food and Drug Safety, Uiyakpum pummong jogeonbu heoga gwallijichim (minwonin annaeseo). 2022. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=15070&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1 Accessed March 22, 2024
 59. Rare Disease Management Act (Act No. 16410), 2020. Available from <https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9%ED%9D%AC%EA%B7%80%EC%A7%88%ED%99%98%EA%B4%80%EB%A6%AC%EB%B2%95> Accessed March 22, 2024
 60. Ministry of Food and Drug Safety Sinsoksim sagwa, Uiryojepumui sinsoksim sa jijeongsincheong si goryeosahang (minwonin annaeseo). 2021.5. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14849&srchFr=&srchTo=&srchWord=%EC%9D%98%EB%A3%8C%EA%B8%B0%EA%B8%B0&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C9999&page=15 Accessed March 22, 2024
 61. Ministry of Food and Drug Safety Sinsoksim sagwa, Uiryojepumui sinsoksim sa unyeong bangan, 2020. Available from <https://www.khidi.or.kr/fileDownload?titleId=428144&fileId=1> Accessed March 22, 2024
 62. Saengmulhakjeokje deungui pummokeogatpsimsa gyujeong, 2021-29, 2003. Available from [https://www.law.go.kr/%ED%96%89%EC%A0%95%EA%B7%9C%EC%B9%99/%EC%83%9D%EB%AC%BC%ED%95%99%EC%A0%81%EC%A0%9C%EC%A0%9C%EB%93%B1%EC%9D%98%ED%92%88%EB%AA%A9%ED%97%88%EA%B0%80%82%B7%EC%8B%AC%EC%82%AC%EA%B7%9C%EC%A0%95/\(2021-29,20210405\)](https://www.law.go.kr/%ED%96%89%EC%A0%95%EA%B7%9C%EC%B9%99/%EC%83%9D%EB%AC%BC%ED%95%99%EC%A0%81%EC%A0%9C%EC%A0%9C%EB%93%B1%EC%9D%98%ED%92%88%EB%AA%A9%ED%97%88%EA%B0%80%82%B7%EC%8B%AC%EC%82%AC%EA%B7%9C%EC%A0%95/(2021-29,20210405)) Accessed March 22, 2024
 63. Hanyak(saengyak)je deungui pummokeogatpsingoe gwanhan gyujeong, 2016-40, 2011. Available from <https://www.law.go.kr/LSW/admRulLsInfoP.do?admRulSeq=2100000221880> Accessed March 22, 2024
 64. The Center for Drug Evaluation and Research, FAST TRACK Designation Requestes Received. 2023.1.24. Available from <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/fast-track-designation-request-performance> Accessed March 22, 2024
 65. The Center for Drug Evaluation and Research, CDER Breakthrough Therapy Designation Requests Received by Fiscal Year. 2023. Available from <https://www.fda.gov/media/95292/download> Accessed March 22, 2024
 66. European Medicines Agency, PRIME: Analysis of the first 5 years' experience. 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf Accessed March 22, 2024
 67. Food and Drug Administration, Avastin (bevacizumab) Information. 2018. Available from <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/avastin-bevacizumab-information> Accessed March 22, 2024
 68. Food and Drug Administration, Withdrawn | Cancer Accelerated Approvals; 2023. Available from <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/withdrawn-cancer-accelerated-approvals> Accessed March 22, 2024
 69. The Center for Drug Evaluation and Research, CDER Drug and Biologic Accelerated Approvals Based on a Surrogate Endpoint As of September 30, 2023. Available from <https://www.fda.gov/media/151146/download?attachment> Accessed March 22, 2024
 70. The Center for Biologics Evaluation and Research, CBER Drug and Biologic Accelerated Approvals Based on a Surrogate Endpoint As of December 31, 2022. Available from <https://www.fda.gov/media/165428/download?attachment> Accessed March 22, 2024
 71. European Medicines Agency, Table of all EPARs for human and veterinary medicines. 2023. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data> Accessed March 22, 2024
 72. European Medicines Agency, Human Medicines Highlights 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/human_medicines_highlights_2022_update_3_may_en.pdf Accessed March 22, 2024