

외국의 약제 사용범위 확대 정책의 현황: 호주, 영국 및 일본

정채림* · 유수연* · 노가야** · 김동숙***# · 한은아****#

*강원대학교 약학대학, **공주대학교 보건행정학과, ***연세대학교 약학대학

Current Policies on the Expansion of Drug Indications in Australia, the UK, and Japan

Chelim Cheong*, Su-Yeon Yu*, Ga-Ya Noh**, Dong-Sook Kim***#, and Euna Han****#

*Kangwon National University,

**Kongju National University,

***Yonsei University

(Received July 16, 2024; Revised September 5, 2024; Accepted September 9, 2024)

Abstract In this study, we attempted to examine foreign cases of how prices are differentiated when the scope of drug use expands in foreign countries. The targeted countries were Australia, the UK, and Japan. A comprehensive search was conducted utilizing each country's institutional websites and relevant articles. The UK and Australia conducts an economic evaluation for each indication, the risk-sharing and the rebate rate for each indication differ despite the single price. If there is uncertainty in clinical effectiveness in the new indication, additional data will be collected for approximately 2 years with the managed access contract and then the benefit is reevaluated. Japan added indications without consideration for economic evaluation and repeatedly cut drug prices if sales of high-priced drugs increased, resulting in the cumulatively 78.8% cut for Opdivo®. We found that each country uses a distinct approach. In South Korea, value-based pricing for multi-indication drugs should be contemplated from the long-term perspective considering drawbacks and benefits of such system.

Keywords Multi-indication drugs, Launch sequence, Value-based pricing, Cross-country comparison, Narrative review

서 론(Introduction)

의약품은 인체 내 호르몬, 전달물질, 화학물질 대사 등의 생물학적 대사 경로의 중간 과정에 특이적으로 작용해 차단하거나 촉진할 수 있으므로 여러 적응증에 사용할 수 있다. 다중 적응증 약제(multiple-indication drugs)란 단일 의약품을 서로 다른 건강 상태나 질환에서 사용할 수 있는 것을 의미한다.¹⁾ 예를 들어 종양괴사인자-알파(TNF- α) 억제제는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 궤양성 대장염 등 15가지 적응증을 보유하고 있고 국내에서 허가받은 표적치료제와 면역항암제 54개 품목 중 32개 품목이 다중 적응증 약제였다.²⁾

다중 적응증 약제가 여러 적응증에 대한 허가를 동시에 받지 못한 경우에는 시판 후에 사용 범위를 확대하게 된다. 2011년부터 2021년까지 미국에서 출시된 고형암 치료제의 26%는 추가 적응증 승인을 받았고 혈액 질환 치료제의 34%는 추가 적응증으로 승인된 품목들이므로 알려져 있다.^{3,5)} 우선 승인받는 적응증의 순서를 정하는 전략은 두 가지 방식으로 나눌 수 있는데, 'narrow first'는 가장 높은 임상적 효과를 보이는 적응증을 먼저 출시해 차별화를 극대화하는 전략으로 면역항암제인 키트루다의 예를 들 수 있다. 'Broad first' 전략은 가장 광범위한 적응증을 먼저 출시하는 전략으로 듀피펜트의 경우 아토피, 천식 등에서 호산구성 식도염으로 적응증을 확대해 왔다.³⁾ 항암제의 경우에는 종종 적응증으로 출시한 이후 중증도가 낮은 질환에 대한 보조요법으로 추가적으로 허가를 받는 경우가 많았다.^{6,8)} 2018년 미국 FDA에서 허가받은 항암제의 75%가 다중적응증 약제이고, 이는 향후 더 증가할 것으로 예상된다.⁹⁾

우리나라에서 사용범위 확대 시 약가 조정은 약제의 급여기준 확대, 투여기간 연장, 투여대상 확대 등의 경우에 약제의 상한금액 및 예상 청구 금액의 총액 등을 조정하도록 한다. 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제13조 제4항 제3호에서는 약제의 사용범위가 확대되는 경우 요양급여대상 여부,

Chelim Cheong and Su-Yeon Yu contributed equally to this work.

#Corresponding authors

Dong-Sook Kim, College of Nursing & Health, rm 430, Gongjudae-hak-ro 56, Gongju-si, Chungcheongnam-do, South Korea
Tel: +82-41-850-0325, E-mail: sttone@kongju.ac.kr
Euna Han, Yonsei International Campus, Veritas Hall D, rm 212, Incheon, Gyeonggi-do, South Korea
Tel: +82-32-749-4511, E-mail: eunahan@yonsei.ac.kr

범위 및 상한금액을 다시 결정할 수 있도록 하고 있다. 사용범위 확대 시 예상되는 추가 청구 금액이 100억 원 미만인 약제는 「약제의 결정 및 조정기준」 제8조 및 별표 3의 기준에 따라 건강보험심사평가원 주관으로 약가를 인하하게 되어 있고(약가 인하율은 예상되는 추가 청구액 규모 및 증가율에 따라 결정됨), 100억 원 이상의 추가 청구가 예상되는 경우에는 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제11조2 제1항부터 제9항까지의 절차에 따라 국민건강보험공단에서 가격을 협상하도록 하고 있다. 4년 이전에는 자진 인하의 형태로 복지부와 제약사가 협의하였으나 이후에는 건강보험심사평가원과 국민건강보험공단의 이원화 체계로 운영되고 있다. 제약사에서 사용범위 확대 약제의 급여범위 확대 신청을 할 때 적절한 약가와 예상 청구금액을 근거자료와 함께 제출하면 건강보험심사평가원 산하의 약제급여평가위원회에서 급여 여부를 심의한다. 약제급여평가위원회는 제안한 약가를 기준으로 비용효과성을 입증할 수 없는 약제의 경우에는 국민건강보험공단과 협상이 필요하다는 의견을 포함하여 평가 결과를 작성하고 제약사와 국민건강보험공단이 그 의견을 반영하여 약가 및 예상청구액 범위 협상하고 필요한 경우 위험분담제를 선택한다. 국민건강보험공단의 내부 업무처리지침인 ‘위험분담제 약가협상 세부운영지침’에 따르면 위험분담계약은 5년을 기본 기간으로 하고 계약기간 만료 전에 건강보험심사평가원 심사를 다시 받고 약가 재협상을 하게 된다. 위험분담제의 유형으로는 초기 치료 환급형, 총액제한형, 환급형, 환자 단위 사용량 제한형 등이 있다.

우리나라에서는 다중 적응증 약제에 단일 약가를 정하고, 적응증 별로 개별 약가를 부여하거나 위험분담계약을 다중으로 체결하지 않는다. 반면, 많은 국가에서 약제 사용범위가 확대됨에 따라 약가를 차등화하는 방식을 적용하고 있다. 다중 적응증 약제의 적응증별 비용효과성은 다양한 경우가 많은데, 예를 들어 HER2 양성 유방암에서 전이성 유방암 치료를 받은 환자와 조기 유방암 치료를 받은 환자 간에 트라스투주맵의 비용효과성은 큰 차이를 보이는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ 이런 경우 단일 가격제 하에서 의약품의 실질 가치를 반영하기 위한 방안으로 각 적응증에서 약제의 가치를 반영하여 약가를 결정하는 적응증 기반 약가 결정(indication based pricing, IBP) 시스템을 적용할 수 있다. IBP는 indication-based pricing, indication-specific pricing, indication value-based pricing, multi-indication pricing, multi-indication and combination pricing 등의 용어로도 사용되고 있다. IBP 시스템을 적용하면 가치에 기반한 약제 사용을 통해 효율성을 향상시킬 수 있다.²⁾ 반면 면역항암제 등 사회적 요구가 큰 고가의약품의 등재 시 예상한 청구 금액 대비 실제 약품비가 점차 증가하는 상황에서 지속가능한 건강보험 제정의 유지를 위해서는 약가의 사후관리가 중요하다. 사용범위 확대 사전조정 대상 약제의 인하율이 2012년 최초 설정 시부터 현재까지 최대 5%로 설정되어 있고, 추가청구액구간별 기준 지점만 2017년에 한 차례 개정되어 전반적 검토가 필요한 실정이다.

이와 같이 현재 우리나라의 의약품의 약가 사후관리 제도의

역할을 제고할 필요가 있으므로 본 논문에서는 급여 의약품의 사용범위 확대를 선제적으로 관리한 기존 사용범위 확대 협상 제도의 성과를 살펴보고자 한다. 이에 우리나라 약가 정책에 시사점을 줄 수 있는 영국, 호주와 일본에서 사용범위 확대 약가 정책의 구체적인 내용을 살펴보고 우리나라에서 참고할 수 있는 특징들을 도출하였다.

방 법(Methods)

조사 대상 국가는 위험분담제를 운영하고 보건의료기술평가를 수행하고 있는 호주 및 영국과 시장확대에 따라 약가를 재산정하는 일본으로 하였다. 이 세 국가의 보건의료체계는 선행 연구들에서 국내 보건의료 제도 개선을 목적으로 자주 참고되어 왔으므로 국내 제도에 참고할 만하며, 고가 의약품의 사용범위 확대 제도 및 구체적인 사례들을 비교적 자세하게 공개하고 있었다. 국가별 제도의 내용을 확인하기 위하여 각 국가의 의약품 급여결정 기관 홈페이지(호주 약제급여자문위원회(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), 영국의 국립보건의료우수증진기관(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), 일본의 후생노동성 웹사이트)에서 약제의 적응증, 용법 용량 등의 사용범위가 확대되는 경우 약가 결정 기준 등을 조사하고 관련 기사를 검색하였다. 관련 학술문헌을 Google Scholar, Pubmed를 활용해 검색하고 Google 검색으로 관련 보고서 및 도음이 될 만한 웹사이트 정보를 구득하였다. 구체적으로는 각 국가에서 신약의 급여 여부와 약가를 결정하는 제도와 평가 요소, 이를 수행하는 기관에 대해서 살펴보았다. 특히 약제의 사용범위가 확대되는 경우 급여 여부를 결정하고 약가를 변경하는 방식을 고찰하였다.

국가별 가격결정 방식을 비교하기 위하여 사용범위가 확대된 다중 적응증 약제인 키트루다주®(Keytruda®, 펌브롤리주맵, pembrolizumab)와 오피디보주®(Opdivo®, 니볼루맵, nivolumab)의 사용범위 확대 과정을 국내에서 급여 확대된 적응증들 위주로 조사하였다. 키트루다주®는 미국 제약회사인 머크(Merck & Co., Inc.), 오피디보주®는 일본 제약회사인 오노약품공업에서 개발한 면역항암제로 미국 FDA에서 각각 2014년 9월과 12월에 흑색종 2차 치료제로 승인하였다. 국내에서는 2017년 8월 두 품목이 같이 비소세포폐암 2차 치료제로 건강보험 급여 대상에 포함되었고 그 이후 흑색종, 호지킨림프종 등으로 급여 가능한 사용범위가 각각 3회 확대되었다. 또한 식약처에서 다른 암종의 적응증들을 허가받으며 암환자 대상 사용량이 유의미하게 증가해 왔다. 따라서 본 원고에서는 두 약제의 외국에서의 사용범위 확대 계약 사례들을 조사하여 비교하였다.

결 과(Results)

국가별 제도 조사

호주에서 제약회사는 신약의 급여 등재를 위하여 약제급여자

문위원회(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)의 심의를 받는다. PBAC은 연 3회의 정기 회의에서 신약 등재와 기등재 의약품의 변경 사항을 심사한다. 제약회사에서 제출한 임상적 효과, 경제성 평가 결과 보고서와 외부 연구진의 검토결과 보고서, 제약회사의 입장, 여러 소위원회(경제성평가, 의약품 사용)의 조언을 통합적으로 검토해 급여 등재 여부를 권고한다. 약가는 비용효과성과 재정 영향 등을 기준으로 결정하고 일부 효능군에 대해서는 참조가격제로 결정한다. 신약의 예상 사용량과 재정 영향을 검토하여 필요시 위험분담계약 추가 협상을 전제로 등재 여부와 약가를 결정한다. 위험분담계약의 유형으로는 1) 모든 약제를 대상으로 특별가격협정(special pricing arrangement, SPA)을 하여 적응증별로 다른 할인율을 계약하도록 하고 있고, 2) 재정 영향, 임상적 효능, 혹은 비용효과성에 불확실성이 있는 경우 위험분담협정(risk sharing arrangement)을 추가로 체결한다.¹¹⁾ 위험분담계약의 유형은 예상사용량에 불확실성이 있는 경우 정해진 사용량 이상을 제약사에서 환급하는 총액제한형(expenditure cap 혹은 subsidisation cap), 임상적 효과의 크기에 불확실성이 있는 경우 미리 등재하고 임상현장에서 효과 결과를 더 수집하여 다시 평가하는 관리급여 계약(managed entry scheme, MES) 등이 있다.

등재 시점에 적응증이 여러 개인 의약품의 경우 적응증별 경제성평가에 따라 권고된 단가와 각 적응증의 예상 사용량으로 산출한 가중평균가로 단일 가격을 책정한다.¹²⁾ 사용범위가 확대된 약제(적응증 추가, 2차 치료제에서 1차 치료제로 변경, 혹은 단일 요법에서 병용 요법으로 확대 등)는 PBAC가 다시 평가하는데 적응증별로 약제의 비용효과성과 재정 영향을 고려한 위험분담협정을 제안하므로 적응증별로 환급률이 다르다.¹³⁾ 적응증 및 치료 기간별 환급률을 각각 적용하므로 다중 적응증 약제에 적응증 및 치료 기간(예, 3주 혹은 6주)별로 보험 코드를 부여한다.¹⁴⁾

영국에서 의약품은 유럽의약품청(European Medicines Agency) 또는 의약품 및 보건제품 규제기구(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)의 허가 후 대부분 보험 급여 적용이 된다. 약가는 제약사가 자율적으로 가격을 신청하는 자유 가격(free-pricing) 방식이지만 제약사가 신청한 가격을 보건사회복지부(Department of Health and Social Care, DHSC)에서 승인하고 후속 조치를 명한다. 국립보건의료우수증진기관(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)에서 신약의 임상적 유용성, 비용효과성을 평가한 후 권고안을 DHSC에 제출한다.¹⁵⁾ NICE는 제조사가 제출한 신청서를 통해 해당 의료기술과 관련된 근거를 검토하고 경제성평가 결과를 기반으로 국가보건의료제도(National Health Service)가 지불하는 가격 상한선을 제한한다.¹⁶⁾ NICE는 거의 모든 신약의 주요 적응증에 대한 비용효과성을 평가하고 있고 적응증이 추가되는 경우 적응증별로 NICE의 평가를 다시 받는다. 의약품에 대한 NICE의 권고안은 적응증 별로 각각 출간되므로 같은 의약품이라도 적응증 별로 비용효과성 평가에 사용된 실질 약가, 권고된 위험분담

계약의 내용과 환급율이 다르다.^{8,17)}

NHS의 약가는 품목에 따라 자발적 제도(voluntary scheme)와 법정 고정 제도(statutory scheme)로 이원화되어 있다. 두 제도 모두 NHS에 판매액의 일부 환급이 의무인데 자발적 제도보다 법적 고정 제도에 의한 환급률이 더 높다. 정부의 DHSC와 영국 제약산업협회는 특허 의약품에 대해 자발적 규제계획(Voluntary Price Regulation Scheme)을 5년마다 재협상했다. 이 계획은 1978년에 의약품 가격 규제 제도(Pharmaceutical Price Regulation Scheme)로 이름이 바뀌었으며, 2019년부터 특허 의약품의 가격 및 접근을 위한 자발적 제도(Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access, VPAS)로 바뀌었다. 자발적 제도 하에서 제약사들은 NHS 약제별로 매출액이 연 2% 이상 증가하는 경우 초과 증가한 매출액을 환급해야 한다. 제약사들은 2019년에 매출의 9.6%, 2023년에는 26.5%를 환급했다. 자발적 제도의 탈퇴는 가능하지만 자발적 제도에서 탈퇴하는 경우 법정 고정 제도에 따라 약가를 통제받는다. 법적 고정 제도 하에서는 품목별로 허용된 매출 증가율이 더 낮고 매출 대비 환급 비율은 더 높다.¹⁸⁾

신약의 등재 혹은 사용범위 확대에 대한 NICE의 권고안에서는 임상적 유용성, 비용-효과성의 불확실성이 있는 경우 급여 등재와 함께 위험분담계약을 체결하도록 한다. 위험분담계약 유형은 환자 접근성 제도(Patient Access Scheme, PAS) 및 상업적 접근성 계약(Commercial access arrangements, CAA), 관리접근 계약(Managed Access Agreement, MAA) 등이 있다. 2024년 3월 기준으로 NICE 웹사이트에는 위험분담계약이 포함된 신약 급여에 대한 가이드스 총 460개가 공개되어 있다. 환자 접근성 제도에는 단순 유형과 복잡 유형이 있는데, 단순 유형은 계약에 할인율만 포함하고 복잡 유형은 환급, 조건부 무상 제공, 건강 결과에 기반한 사용량 상한(outcomes-based dose caps) 등의 복잡한 수준의 계약을 포함한다. 단순 유형 환자 접근성 제도는 호주의 특별가격협정처럼 모든 신약과 사용범위 확대 계약에 기본적으로 적용된다. 상업적 접근성 계약은 환자 접근성 제도의 복잡 유형과 유사하지만 계약 유형이 기밀이라는 차이가 있고 총액제한형(budget cap), 사용량-약가 연동제, 비용 분담(cost-sharing), 건강결과 기반 협약 등의 유형이 있다.^{19,20)} 관리접근 계약은 불확실성이 있어 항암제 기금(cancer drug fund) 혹은 혁신 의약품 기금(innovative medicines fund)을 통해 급여가 가능한 의약품에 사용하는 위험분담계약 유형으로, 제약사는 불확실성을 해소하기 위하여 환자에게 급여되는 기간(약 2년) 동안의 자료 수집 계획과 약가 계획을 차후에 제출해야 한다.²¹⁾

일본에서는 외부전문가로 이루어진 약가산정조직이 중앙사회보험의료협회에 약가산정안을 제출하면 심의를 거쳐 건강보험 급여 대상 여부와 가격이 결정된다. 신약은 1년에 4회 약가 목록에 등재하는데 유사 약효 의약품이 없는 경우에는 원가 산정 방식으로 결정한다. 기등재 유사 약효 의약품이 있고 기등재 약제보다 1) 임상적 유용성이나 획기성이 인정되는 경우 기등재 약제 가격에 신약의 가치를 보정한 가산율을 적용하고(유사효능

비교방식 ①), 2) 임상적 유용성이나 획기성이 인정되지 않는 경우는 보정가산 없이 기등제 약제의 약가에 준하여 산정한다(유사효능 비교방식 ②). 이렇게 산정된 약가는 외국 평균 가격을 참고하여 조정한다.²²⁾ 이와 같이 약가를 해당 적응증에 대한 비용효과성으로 결정하는 것이 아니기 때문에 적응증이 추가되는 경우 기존 약가를 그대로 적용한다.

일본에서 등제 약제의 적응증이 추가되어 발생하는 사용량 증가로 인한 보험 재정 부담은 약가 일괄 인하를 통해 제약사와 분담한다. 호주 및 영국에서 약제의 사용량 상한이 예상치를 초과하게 되면 환급하는 계약을 필요한 경우에만 약제별로 체결하고 있고 명목 약가는 그대로 유지되는 반면 일본에서는 기등제 의약품의 연간 실제 판매액이 예상치의 일정 배수를 초과하면 매년 (판매액이 큰 경우는 수시로) 명목 약가를 인하한다. 연간 판매액 규모가 클수록 허용되는 약가 인하율도 높아져 연간 판매액이 1,500억 엔을 넘는 경우는 50%까지 인하할 수 있다. 약가 인하 기준으로는 연간 판매액이 1,500억 엔을 넘고 예상보다 30% 이상 판매가 증가한 경우, 1,000억 엔을 넘고 50% 이상 증가, 150억 엔을 넘고 100% 이상 증가, 100억 엔을 넘고 900% 이상 증가하는 경우에 약가를 인하한다. 단, 연간 판매액이 1,000억 엔을 초과하는 경우는 인하 한번 인하하면 4년간 인하가 면제된다. 약가 인하를 시장 확대 재산정이라 하고 연간 판매액이 1,000억 엔을 초과한 경우는 특례 확대 재산정이라고 한다. 사용범위가 확대된 약제는 연간 판매액이 350억 엔을 넘고 100% 이상 증가 조건에 해당하는지 수시로 확인하여 약가를 인하할 수 있다. 이 외에도 용법용량 변화 재산정과 효능 변화 재산정을 통해 약가를 인하하도록 되어 있다. 이러한 다양한 이유로 가격을 인하하는 경우 유사 약효 의약품의 약가도 동반 인하하는 규정도 있어서 고가의약품의 적응증이 확대되어 처방량이 증가하더라도 판매액 규모가 비례해서 늘어나지 않는다.²²⁾

사례 ①: 키트루다주[®]

키트루다주[®]는 고가 약제이므로 국내에서 치료 효과 모니터링 및 급여 적정 관리를 위해 위험분담계약을 선택하여, 처음 등제 및 사용범위 확대할 때마다 환급형 및 총액제한형 계약을 새로 체결하였다. 건강보험 등제 및 급여 확대 과정은 다음과 같다. 2017년 8월 비소세포폐암 2차 이상 단독 요법으로 처음 건강보험 급여 대상에 포함된 후 2018년 2월 수술 불가능 혹은 전이성 흑색종으로 투여범위가 확대되었다. 첫 위험분담계약 후 만 4년이 된 2021년 8월에 위험분담계약이 만료되어 2022년 2월에 재계약하였다. 2022년 3월에는 비소세포폐암 1차 병용·단독요법 및 자가조혈모세포이식에 재발하거나 진행된 호지킨림프종 2차 이상 치료(전형적 호지킨림프종에서 자가조혈모세포 이식 후 재발하거나 진행된 경우 2차 이상, 자가조혈모세포 이식이 불가능한 경우 3차 이상 치료)까지, 같은 해 8월에는 2차 이상 요로상피암 적응증이 급여권에 들어왔다.

호주와 영국에서는 고가 의약품의 사용범위 확대에 수반된 계약에 명목 약가에 비례하여 실질 약가를 할인하는 환급형 계약

을 보편적으로 사용한다. 이런 할인 제도를 호주에서는 특별가 격협정(special pricing arrangement, SPA), 영국에서는 환자 접근성 제도(Patient Access Scheme, PAS)로 부른다. 호주와 영국에서 키트루다주[®]의 적응증 확대 과정과 수반된 위험분담계약 유형을 조사한 결과는 다음과 같다.

호주에서는 2015년 9월 수술 불가능 혹은 전이성 흑색종 환자에게 단독요법으로 등제되었다. PBAC은 키트루다주[®]의 장기 임상적 효과의 불확실성이 해소될 때까지 관리형 급여계약으로 등제하고 임상 현장에서 효과 결과를 더 수집한 후 급여 지속 여부를 결정할 것을 권고하였고 2024년 7월 현재까지 급여를 지속하고 있다. 2017년 8월 재발성 또는 불응성 호지킨림프종으로 급여가 확대되면서 협상에서 합의된 한도 초과 금액에 대해서는 환급하는 총액제한형(subsidisation cap) 계약을 체결하였다. 2018년 7월에는 백금 기반 치료 실패 후 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 치료제와 전이성 비소세포폐암 1차 치료제로 급여가 확대되었고 총액제한형 계약을 체결하였다.²³⁾

영국에서는 2015년 11월에 수술 불가능 혹은 전이성 악성 흑색종 환자에게 단독치료로 항암제 기금 내에서 사용하는 관리 접근 계약으로 급여를 권고하였다. 2016년 10월에는 비소세포폐암 2차 치료에 급여를 거절했고 2017년 1월에 상업적 접근성 계약을 전제로 급여를 권고하였다. 2017년 9월에 앞선 흑색종에 대한 관리접근 계약으로 수집된 자료에 대한 평가 후 상업적 접근성 계약을 체결하였다. 2018년 4월에는 백금 포함 화학요법 후 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암에 상업적 접근성 계약으로 급여를 권고하였다. 2018년 6월에는 비소세포폐암 1차 치료제로 비용효과성을 충족하여 상업적 접근성 계약으로 급여를 권고하였다. 2018년 9월 호지킨림프종에는 자가조혈모세포 이식이 불가능한 환자의 2차 치료에만 항암제 기금 내에서 사용하는 관리접근 계약으로 급여를 권고하였다. 관리접근 계약 하에서 수집된 자료 등 추가 자료에 대한 평가 후 2022년 2월에 자가조혈모세포 이식과 상관없이 호지킨림프종 2차 치료에 상업적 접근성 계약으로 급여를 권고하였다.²⁴⁾

일본에서는 2017년 2월 흑색종 치료제로 등제된 후 비소세포폐암, 호지킨림프종, 요로상피암 등으로 적응증이 확대되었다.²²⁾ 2018년 4월 옵디보주[®]의 용법용량 변화 재산정에 따라 유사품으로 11.2% 동반 인하되었고 2020년에는 연간 판매액 1,000억 엔 초과와 1,500억 엔 초과에 해당되어 특례 확대 재산정으로 약가가 각각 17.5%와 20.9% 인하되었다(누적 41.0%). 2021년 8월에는 티센트릭주[®]의 용법용량 변화 재산정으로 유사품인 키트루다주[®]와 옵디보주[®]도 11.5% 동반 인하되어, 결국 키트루다[®]의 가격은 2017년 2월 최초 등제 가격 대비 47.8% 인하되었다.²⁵⁾

사례 ②: 옵디보주[®]

키트루다주[®]와 마찬가지로 옵디보주[®]가 국내에 처음 등제 및 사용범위 확대할 때마다 환급형 및 총액제한형 계약을 새로 체결하였다. 2017년 8월 비소세포폐암 2차 치료제로 처음 건강보험 급여가 적용된 이후, 2018년 2월에는 수술이 불가능하거나

전이성인 흑색종 치료제로 급여가 적용됐다. 2021년 9월에는 신 세포암 치료에 여보이주®(Yervoy®, 이필리무맙, ipilimumab)와 병 용요법, 호지킨림프종 2차 치료제 및 두경부 편평세포암 2차 치 료제로 등재되었다. 2023년 9월부터는 진행성 또는 전이성 위선

암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암에 플루오로피리미딘계 또는 백금기반 화학요법과 병용요법까지 급여 범위가 확대되었다.

호주에서는 2016년 5월 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색 종 치료제로 환급(특별가격협정) 조건으로 처음 등재되었다. 2017

Table 1. Indication expansion and contract conditions for Keytruda® and Opdivo® in the national reimbursement coverage

Year	Korea	Australia	The United kingdom	Japan
Keytruda® (pembrolizumab)				
2015		Melanoma (MES)	Melanoma (MAA)	
2017	Non-small cell lung cancer 2 nd line	Hodgkin lymphoma 2 nd line (SC)	<ul style="list-style-type: none"> Non-small cell lung cancer 2nd line (CAA) Melanoma (CAA) 	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma Non-small cell lung cancer
2018	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> Urothelial carcinoma 2nd line (SC) Non-small cell lung cancer (SC) 	<ul style="list-style-type: none"> Urothelial carcinoma 2nd line (CAA) Non-small cell lung cancer (CAA) Hodgkin lymphoma 2nd line w/o stem cell transplant (MAA) 	<ul style="list-style-type: none"> Hodgkin lymphoma Urothelial carcinoma Price discount 11.2% (dosage and administration change: comparable drug of Opdivo®)
2020				Price discount 41.0% (huge seller)
2021				Price discount 47.8% (market expansion: comparable drug of Tecentriq®)
2022	<ul style="list-style-type: none"> Non-small cell lung cancer Hodgkin lymphoma 2nd line Urothelial carcinoma 2nd line 		Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or 2 nd line w/o stem cell transplant (CAA)	
Opdivo® (nivolumab)				
2014				Melanoma
2015				Non-small cell lung cancer
2016		Melanoma (rebate only)	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma (rebate only) Non-small cell lung cancer 2nd line (MAA) 	<ul style="list-style-type: none"> Renal cell carcinoma Hodgkin lymphoma
2017	Non-small cell lung cancer 2 nd line	Non-small cell lung cancer 2 nd line (SC)	<ul style="list-style-type: none"> Hodgkin lymphoma (PAS) Non-small cell lung cancer (MAA) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MAA) 	<ul style="list-style-type: none"> Head and neck squamous cell carcinoma 2nd line Gastric adenocarcinoma Price discount 50.0% (huge seller)
2018	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> Head and neck squamous cell carcinoma (SC) Renal cell carcinoma (w Yervoy®, SC) 		Price discount 76.2% (dosage and administration change)
2019			Renal cell carcinoma (w Yervoy®, MAA)	
2021	<ul style="list-style-type: none"> Renal cell carcinoma (w Yervoy®) Hodgkin lymphoma 2nd line Head and neck squamous cell carcinoma 2nd line 			Price discount 78.8% (market expansion: comparable durg of Tecentriq®)
2023	Gastric adenocarcinoma, Gastroesophageal junction adenocarcinoma, Esophageal Adenocarcinoma (combination therapy)		Esophageal adenocarcinoma (combination therapy, CAA)	

SC, Subsidisation Cap; MES, Managed Entry Scheme; MAA, Managed Access Agreement; CAA, Commercial Access Arrangements
 All contacts in Korea included provisions for rebates and SC, and contracts in both Australia and the United Kingdom uniformly included provisions for rebates.

Table 2. Current policies on the expansion of drug indications in Australia, the UK, and Japan

Country	Pricing	Risk Sharing Agreement	Negotiation	Post market management	Contract renewal cycle
Korea	Negotiation based on economic evaluation at initial listing & indication expansion	Financial risk: price discounting, rebate, subsidization	O	<ul style="list-style-type: none"> Monitoring volume Volume-based pricing 	5 years
Australia		<ul style="list-style-type: none"> Financial risk: rebate, subsidization cap Clinical risk: managed access contract 		<ul style="list-style-type: none"> Monitoring volume by indication using unique code 	5 years
The United Kingdom				<ul style="list-style-type: none"> Monitoring volume by indication VPAS 	3 years
Japan	<ul style="list-style-type: none"> Formula Reference pricing Frequent repricing 	Financial risk: price discounting based on budget impact	X	Monitoring annual expenditure	Until price discounting

년 8월 비소세포폐암 2차 치료제로 총액제한형을 제안하였다. 2018년 3월 재발성이거나 전이성 두경부 편평세포암에 대해서 총액제한형으로 급여되었다. 2018년 11월 신세포암 여보이주[®]와 병용요법에는 비용효과성의 불확실성으로 인하여 총액제한형을 제안하였다. 2021년 11월 식도선암 플루오르피리미딘계 또는 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대해서 급여 신청이 거절되었지만 2022년 3월 식도선암 플루오르피리미딘계 또는 백금 기반 화학요법 실패 후 2차 요법에 대해서 총액제한형을 제안하였다.²³⁾

영국에서는 2016년 2월 흑색종 치료에 처음 급여되었다(환급, 단순 환자 접근성 제도). 비소세포폐암 2차 치료에는 비용효과성이 낮다는 이유로 급여가 거절된 이후 가격 추가 할인을 제안하여 2016년 12월 관리급여 계약을 전제로 항암제 기금을 통해 급여 권고하였다. 키트루다주[®]에 대해서는 2017년 1월 상업적 접근성 계약으로 비소세포폐암 2차 치료에 급여 권고하였으나 옹디보주[®]는 근거자료가 더 확보되어야 한다고 보았다. 근거자료를 추가 수집하여 2021년 7월에는 상업적 접근성 계약하에 일반 재정으로 급여 권고하였다. 호지킨림프종 2차 치료에는 반대로 옹디보주를 먼저 급여 권고하였다. 2017년 7월 호지킨림프종 2차 치료에 급여 권고되었다(환급, 단순 환자 접근성 제도). 2017년 9월에 비소세포폐암 치료제로 관리급여 계약을 전제로 항암제 기금을 통해 급여 권고되었다. 2017년 11월에 두경부 편평세포암 2차 치료에 관리급여 계약을 전제로 항암제 기금을 통해 급여되었다. 2019년 4월 신세포암 치료에 Yervoy[®]와 병용요법도 관리접근 계약으로 급여 권고되었다. 2023년 1월 진행성 또는 전이성 식도선암에 플루오르피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법에 대해서 키트루다주[®]와 병용요법이 불가능한 경우에만 상업적 접근성 계약으로 급여를 권고하였다.²⁴⁾

일본에서 옹디보주[®]는 2014년 9월 진행성 흑색종 치료제로 최초 등재된 후 2015년 비소세포폐암과 2016년 신세포암, 호지킨림프종, 2017년 두경부암, 위선암 등으로 적응증을 확대하면서 판매액이 급증했다. 2016년 연간 매출액 1,500억엔 이상에 해당하게 되면서, 2017년 2월 1일부터 약가가 50% 인하되었다. 용법용량 변화 재산정으로 2018년 4월과 2018년 11월 각각 23.8%와 37.5% 인하되었다(누적 76.2%). 2021년 8월 티센트릭주[®]의

약가 인하에 따라 유사품인 옹디보주[®]도 11.5% 인하되었다(누적 78.8%). 결국 옹디보주[®]의 가격은 2014년 9월 최초 등재 가격에서 78.8% 인하되었다. 등재된 해인 2014년 매출액은 25억 엔에 불과했으나 2015년에는 212억 엔, 2016년에는 1,039억 엔으로 급격히 증가하였다. 이후 계속된 사용범위 확대에도 반복적인 약가 인하로 2021년 매출액은 1,124억 엔으로 나타났다.²⁵⁾

우리나라 제도와 외국 제도의 비교

우리나라의 다중 적응증 약제 사용범위 확대 제도와 호주, 영국 및 일본의 관련 제도를 비교한 결과는 다음과 같다. 첫째, 고가 필수약품의 사용범위 확대와 동반하여 지속 가능한 건강보험 재정의 관리를 위하여 호주와 영국에서는 1) 모든 적응증 확대 사례에서 실질 약가 할인 계약을 체결하고, 2) 사용량과 임상적인 효과의 불확실성이 있는 경우 제약사와 공동으로 재원을 부담하는 위험분담제를 보편적으로 사용하고 있다. 사용량의 불확실성은 상한금액 초과 환급형 계약으로, 임상적 효과의 불확실성은 관리급여 계약형 계약으로 보완한다. 우리나라에서는 명목 약가 할인을 하거나, 환급형과 총액제한형의 위험분담제를 주로 활용하고 있다. 일본에서는 약가 인하 기전만 활용하고 있는데 약가 인하 유형 중 가장 인하 폭이 큰 유형은 매출액이 1,000억 엔에 넘는 경우에 적용하는 특례 확대 재산정이다. 매출액이 크면 약가를 할인함으로써 제약사가 재원을 공동 부담하게 된다. 둘째, 사용범위 확대에 따른 급여 등재 혹은 계약 조건은 호주와 영국은 적응증별로 다르게 계약하고 있으나 일본과 우리나라는 모든 적응증에 일괄 적용하고 있다. 셋째, 사용범위가 확대되면 호주와 영국에서는 실질 약가를 인하하고 있고 우리나라와 일본에서는 명목 약가도 조정을 한다. 넷째, 사용범위 확대 시 설정한 예상 사용량 관리는 호주에서는 적응증별로 관리하고 있고 일본과 우리나라에서는 약제 단위로 관리하고 있다. 영국에서는 VPAS를 통해서 사용량 증가에 대해서 약제 단위로 철저히 환급을 받고 있고 일부 적응증에 불확실성이 있는 경우에는 해당 적응증의 예상 사용량에 대한 위험분담계약도 체결하기에 두 가지 유형을 같이 사용하고 있는 셈이다.

고 찰(Discussion)

본 연구에서는 외국에서 약제 사용범위 확대 시 가격을 어떻게 차등화하는지 사례를 살펴보았다. 연구 결과 아래와 같이 주목할 만한 특징들을 확인하였다. 첫째, 호주는 다중 적응증 약제의 적응증별 가치를 반영하는 가중평균가 산출식을 사용하고 있다. 등재 시 적응증이 두 개 이상인 의약품은 각 적응증별 가치와 예상 청구금액을 고려하여 가중 평균 가격으로 단일 가격을 책정한다. 그러나 고가 의약품에 대해서는 사용범위가 확대되면 다시 가격을 결정하는 방식을 사용하고 있었다. 둘째, 호주에서는 적응증, 치료기간, 초기 혹은 유지요법에 따라 보험코드를 달리 적용하여 다중 적응증 약제 가격의 사후관리가 용이하다. 우리나라에서도 다중 적응증 약제의 약가 사후관리와 재정 영향 평가를 용이하게 하기 위해서 적응증별 보험 코드 부여를 고려할 수 있다. 셋째, 영국과 호주 모두 적응증이 확대되는 경우 실질 약가가 새로 형성되었다. 영국에서는 의약품에 대한 NICE 권고안을 적응증 별로 각각 고시하므로 비용효과성 평가에 의하여 적절하다고 판단되는 실질 약가 및 권고된 위험분담계약의 내용이 적응증에 따라 다르다. 호주에서도 기존 적응증과 별도의 위험분담계약을 체결한다. 넷째, 영국에서는 사용범위 확대 여부와 상관없이 VPAS라는 자발적 제도 하에서 매출액이 증가하면 제약사로부터 매출액의 일부를 환급받고 있다. 2023년에는 매출액의 26.5%를 환급한 것으로 나타났다. 일본도 마찬가지로 매출액에 근거한 강력한 약가 사후 조정 정책을 도입하였다. 2016년부터 사용범위 확대에 의해 의약품 매출액이 일정 금액을 초과할 경우 약가를 10%에서 최대 50%까지 인하하도록 하였다. 우리나라에서는 사용범위 확대 약제의 약가 인하율을 최대 5%로 제한하고 있고 필요시 위험분담제를 활용하여 실질 약가를 인하하고 있다. 다섯째, 사용범위 확대 시 가격 결정 방식은 첫 등재 단계와 확대 단계에서 동일하게 적용되었다. 사용범위 확대 시 약가 변동은 국가의 전반적 사후관리 방안과 연계되어 있음을 알 수 있다. 일본은 재정영향만을 고려하여 수용 가능한 재정지출 수준을 설정하고 이를 넘을 경우 환급하도록 한다. 호주와 영국은 재정영향 뿐 아니라 비용효과성과 임상적 유용성도 고려하여 실질 약가를 변동시키는 IBP 방식이다. 우리나라에서도 일본과 같이 명목적 총액예산을 설정하는 방식을 검토할 수 있다. IBP의 경우 적응증별 비용효과성 및 사용량을 개별적으로 특정할 수 있다는 전제하에 가능하므로 현행 데이터 인프라의 불확실성을 개선해야 가능하다. 여섯째, 선행 연구 결과에 따르면 다중 적응증 약제의 약가 도출에 적응증별 비용효과성과 재정영향을 동시에 고려하는 영국과 호주의 IBP 방식 외에도 다중 적응증을 한 번에 협상 대상으로 하고 협상을 다년도에 걸쳐 수행하는 방식(multi-year multi-indication, MYMI)을 사용하는 국가들(네덜란드, 벨기에 등)도 있다.⁹⁾ MYMI 역시 다년도의 사용량 예측의 정확도가 중요하기에 현 시점에서 국내 적용은 제한적으로 보인다.

국내의 이해관계자들(국민건강보험공단, 제약바이오산업계, 학

계)을 대상으로 한 사용범위 확대 제도의 개선방안에 대한 초점 집단인터뷰(Focus Group Interview, FGI)를 수행한 선행연구에는 제도의 변화 필요성은 제기되었으나 현재 인프라로는 적용이 어렵다는 데 모두 동의한 것으로 나타났다.²⁶⁾ IBP 시스템을 실현하기 위해서는 적응증 확인, 가치 구분, 지불과 관련한 관리 비용이 발생하므로 적절한 인프라와 조직이 필요하고 법률과 규제 내 제약사항의 해결이 전제되어야 한다.⁹⁾ 박성민 등(2024)은 국내에서 적응증 기반 약가 산정 제도를 도입하는 구체적인 방안을 제시하면서 약사법의 품목허가제도와 국민건강보험법의 약가 제도의 개편이 수반되어야 실행 가능하며 상당한 행정비용이 발생할 수 있다고 지적하였다.²⁷⁾ 과거 간암과 신장암에서 넥사바의 본인부담률 차이로 환자 간 형평성 문제가 제기되었던 사례도 있었다.²⁸⁾ 향후 우리나라 건강보험의 재정건정성에 큰 영향을 미치는 고가의약품의 약가 관리에 활용 가능한 방안들을 본 논문에서 조사한 주요 외국들의 사례를 참고하여 중장기적으로 개발할 필요가 있다.

결 론(Conclusion)

호주, 영국 및 일본에서는 다중 적응증 약제의 급여 및 약가 관리에 서로 다른 접근법을 활용하고 있었다. 호주의 다중 적응증 약제의 가중평균가 산출식, 적응증별 보험 코드 부여, 영국 및 호주의 적응증별 위험분담계약, 일본의 강도 높은 약가 인하를 참고할만 하고 호주, 영국과 일본 모두 사용범위 확대 시 첫 등재와 같은 수준의 검토를 통하여 철저한 사후 약가 관리를 하고 있다. 외국의 사례들을 참고하여 우리나라에서 제한된 건강보험 재정으로 사용범위 확대 약제들의 약가를 어떻게 관리해 나갈 것인지 중장기적인 사회적 검토가 필요하다.

감사의 말씀(Acknowledgment)

이 논문은 국민건강보험공단 연구용역과제인 “사용범위 확대 협상제도 성과 평가 및 개선방안 연구(2023-11-0712)”의 내용을 기반으로 작성되었다.

Conflict of Interest

모든 저자는 이해 상충을 가지고 있지 않음을 선언한다.

References

1. Barham L (2016) Multi-indication pricing: no longer mission impossible? <http://deep-dive.pharmaphorum.com/deep-dive-market-access-july-2016#!/leela?barham-article>. Accessed 8 Mar 2024.
2. Ha S, Kang D, Hwang I, Park M (2021) Research on the Expansion of Indications and Value Evaluation of New Drugs: Focusing on Immuno-Oncology and Targeted Anti-Cancer Drugs. *J Pharm Soc* 65(2):150-157.
3. Gores M, Scott K, IQVIA EMEA (2023) Success Multiplied:

- Launch Excellence for Multi-Indication Assets How to capture the full potential of a pipeline in a product.
4. Aitken M BL, Mawrie R (2015) Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value. Global oncology trend report. Global oncology trend report: IMS Institute, 201:1-4.
 5. IQVIA Institute (2022) Global Oncology Trends 2022: Outlook to 2026; IQVIA Institute: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqviainstitute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>. Accessed 8 Mar 2024.
 6. Chandra A, Garthwaite C (2017) The economics of indication-based drug pricing. *N Engl J Med* 377(2):103-106.
 7. Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C, Towse A (2017) Indication-specific pricing of pharmaceuticals in the US healthcare system. *J Comp Eff Res* 6(5):397-404.
 8. Preckler V, Espín J (2022) The Role of Indication-Based Pricing in Future Pricing and Reimbursement Policies: A Systematic Review. *Value Health* 25(4):666-675.
 9. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P (2022) Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy* 20(5):757-768.
 10. Towse A, Cole A, Zamora B (2018) The debate on indication-based pricing in the US and five major European countries. OHE Consulting Report. London: Office of Health Economics.
 11. Medicines Australia (2020) The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.medicinesaustralia.com.au/wp-content/uploads/sites/65/2020/11/2.-About-the-PBS.pdf>. Accessed 9 Oct 2023.
 12. Pharmaceutical Benefits Scheme (2024) Fact sheet-Setting an approved ex-manufacturer price for new or extended listings. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/pbs-items/fact-sheet-setting-an-approved-ex-manufacturer-price>. Accessed 8 Mar 2024.
 13. Pharmaceutical Benefits Scheme (2024) Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme (Version 1.5). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/deeds-agreement/attachment-a-pdf-printable-version-of-guidelines-for-deeds-of-agreement-for-the-pbs.pdf>. Accessed 8 Mar 2024.
 14. Pharmaceutical Benefits Scheme (2024) Pembrolizumab. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10424P-10436G-10475H-10493G-11330H-11352L-11492W-11494Y-11632F-11646Y-12119W-12120X-12121Y-12122B-12123C-12124D-12125E-12126F-12127G-12128H-12129J-12130K-12605K-12615Y-13114F-13131D-13254N-13267G-13286G-13287H>. Accessed 8 Mar 2024.
 15. The Health Foundation. Pharmaceutical Policy in the UK. (2022) https://www.health.org.uk/sites/default/files/2023-03/report_3_pharmaceutical_policy_in_the_uk_final.pdf. Accessed 14 Aug 2023.
 16. Rodwin MA (2021) How the United Kingdom controls pharmaceutical prices and spending: learning from its experience. *International journal of health services*, 51(2), 229-237
 17. Mills M, Kanavos P (2023) Healthcare Payer Perspectives on the Assessment and Pricing of Oncology Multi-Indication Products: Evidence from Nine OECD Countries. *PharmacoEconomics Open* 7, 553-565.
 18. The Health Foundation. Pharmaceutical Policy in the UK. (2022) https://www.health.org.uk/sites/default/files/2023-03/report_3_pharmaceutical_policy_in_the_uk_final.pdf. Accessed 14 Aug 2023.
 19. Department of Health (2018) The 2019 Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/761834/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access-chapters-and-glossary.pdf. Accessed 14 Aug 2023.
 20. National Health Service (2022) NHS commercial framework for new medicines. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/B1688-nhs-commercial-framework-for-new-medicines-june-22.pdf>. Accessed 14 Aug 2023.
 21. National Institute for Health and Clinical Excellence (2024) Managed access. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/managed-access>. Accessed 8 Mar 2024.
 22. Han E, Yu S, Park S, Lee H, Kim D, Jeong C, Noh G, Kim A (2023) Assessment of Price Negotiation Policy for Indication Expansion of listed drugs: Yonsei University - Industry Foundation.
 23. Pharmaceutical Benefits Scheme (2024) Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed 8 Mar 2024.
 24. National Institute for Health and Clinical Excellence (2024) Nice Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases>. Accessed 8 Mar 2024.
 25. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (2023) <https://www.mhlw.go.jp/topics/2023/04/tp20230401-01.html>. Accessed 8 Mar 2024.
 26. Kim A, Lee J, Hwang J, Lee H, Han E (2024) Performance and Improvement Plans of the Negotiation System for Drugs with Usage Scope Expansion: Focus Group Interviews with Domestic Stakeholders. *KFDC Regulatory Science Journal*. 2024. Forthcoming.
 27. Park S, Han E (2024) Challenges and Prerequisites for the Introduction of an Indication-Based Drug Pricing System. *HIRA RESEARCH* 4(1):101-112.
 28. Hwang J (2012) Liver Cancer Treatment ‘Nexavar’ Prescription Likely to Expand. *The Young Doctor*. <https://www.docdocdoc.co.kr/news/articleView.html?idxno=122651>. Accessed 5 Feb 2024.

Authors' Positions

Chelim Cheong : Researcher
 Ga-Ya Noh : Researcher
 Euna Han : Professor

Su-Yeon Yu : Assistant professor
 Dong-Sook Kim : Associate professor