일본 신약 시판직후조사 제도

서울대학교 의과대학 예방의학교실

최남경, 박병주

Early Post-Marketing Surveillance System for New Drugs in Japan

Nam-Kyong Choi, Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

머리말

1961년 유럽에서 임신 초기에 입덧 약으로 복용 하였던 '탈리도마이드'에 의하여 만 명 이상의 사 지결손증 환자가 태어난 대규모 약화사고가 발생 하였다. 이에 따라 새로 개발된 의약품은 그 후보 물질의 발견에서부터 전임상시험과 임상시험 단계를 거치면서 유효성과 안전성에 대하여 과학적으로 평가하도록 하고 그 결과를 토대로 행정당국의 엄격한 심사를 거쳐 승인되도록 제도가 강화되었다. 그럼에도 불구하고 시판 후에 시판 전에는 파악되지 않았던 중대한 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)들이 발견되는 사례가 빈번히 발생 하고 있다. 비교적 최근의 구체적인 사례를 들면, 일본에서 1993년 10월에 시판되었던 항바이러스제인 '솔리부딘'은 병용약물에 의한 백혈구 감소로 16명이 사망하면서 발매 한 달 만에 회수되었고, '시사프라이드'는 심박동 장애나 심장관련 사망에 대한 보고가 계속되면서 2000년 10월에 출하정지 된 바 있다.

시판 전 임상시험은 엄격한 연구대상자 선정기준을 적용하고, 치료내용을 표준화하며, 비교 임상시험의 경우에 무작위배정법을 적용하여 치료군과 비교군 간의 비교성을 극대화한다. 수집된 자료를 대상으로 적절한 통계분석을 수행하므로써 객관적인 평가에 의하여 결론을 내리는 등 잘 계획된 실험적 연구과정을 거침으로써 매우 타당성 높은 결과를 얻을 수 있다. 그러나 시판 전 임상시험은 엄격한 조건에 부합하는 비교적 적은 연구대상자를 짧은 기간동안 관찰하기 때문에 시판 후 발생할 수 있는 예기치 못한 약물유해반응들을 모두 파악할 수 없는 것이 사실이다. 약물이 시판된 후에는 시판 전 임상시험의 대상에 포함되지 않았던 어린이와 노인 및 가임여성 등에게도 그 약물이 처방되고, 시판 전 임상시험에서 관찰하였던 수보다 훨씬 많은 불특정 다수의 환자들이 복용하게 된다. 또한 시판 전 임상시험에서 관찰하였던 기간보다 더 긴 장기간에 걸쳐 복용할 가능성이 있어 시판 전 임상시험에서 발견되지 않았던 드물지만 심각한 약물유해반응이 나타날 수 있다.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울의대 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (우편번호 110-799)

전 화 : (02) 740-8325 Fax : (02) 747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

우리나라는 1980년대 이후 신약 개발을 적극적으로 추진하여 1999년부터 국내에서 개발하여 시판을 허가받은 신약들이 등장하고 있으며, 향후 더 많은 신약이 시판허가를 받게 될 것으로 기대되고 있다. 우리나라는 약화사고를 조기에 발견하고 대처하기 위하여 시판후조사(Post Marketing Surveillance, PMS)로 자발적 약물유해반응 신고제도를 운영하고 있지만 신고 건수가 적어 그 기능을 제대로 발휘하지 못하고 있는 실정이다. 또한 1995년부터 일본의 재심사제도를 모델로 신약 재심사제도를 실시하여 사용성적조사 및 특별조사를 실시하고 있으나 약물유해반응을 신속하게 발견하여 조치를 취하는 데에는 역부족이다. 이에 본 고에서는 일본의 시판후조사 제도의 역사 및 배경을 간략히 설명하고, 우리나라보다 신약개발의 역사가 앞선 일본에서 2001년 10월부터 새로 도입된 '신약 시판직후조사 제도'를 소개함으로써 향후 우리나라 실정에 맞는 약물유해반응 모니터링제도를 구축하는데 기여하고자 한다.

용어의 정의

신약의 시판후 안전성 평가와 관련된 각종 용어에 대한 정의를 우선 명확히 하여 향후 사용에 혼란이 없도록 하는 것이 중요할 것이다.

「시판후조사」는 약물유해반응의 발생 또는 확대를 방지하며, 의약품을 적정하게 사용하기 위해 필요한 조치를 취하기 위하여 의약품의 유효성 및 안전성에 영향을 미치는 정보를 수집하여 검토하는 것이다. '재심사제도', '재평가제도', '약물유해반응·감염증 보고제도' 등이 이에 속한다.

「재심사제도」는 의약품의 제조 승인 후 일정기간 사용실태를 조사함으로써 유효성과 안전성을 확인하는 제도로서 '사용성적조사', '특별조사', '시판후 임상시험' 및 '안전성정기보고' 등의 내용을 포함하고 있다.

「사용성적조사」는 일상적인 진료 하에서 해당 약물을 사용하는 환자의 조건을 정하지 않고 약물유해반응에 의한 질환 등의 종류별 발현상황과 품질, 유효성, 안전성에 관한 정보, 및 기타 적절한 사용정보를 파악하고자 수행하는 조사이다.

「특별조사」는 소아, 고령자, 임신부, 신장기능장애 또는 간기능 장애를 가진 환자, 의약품을 장기적으로 사용하는 환자, 기타 의약품을 사용하는 조건이 정해진 환자에서 품질, 유효성 및 안전성에 관한 정보, 기타의 적정사용정보의 검출 또는 확인을 위해 수행하는 조사이다.

「시판후 임상시험」은 시판 후에 새로운 효능을 평가하거나 안전성에 대한 추가적인 확인을 위하여 수행되는 임상시험으로서 소위 제 4상 임상시험과 같은 의미로 사용된다.

「안전성정기보고」는 해당 의약품의 국내 사용성적조사에 의하여 수집된 안전성 정보와 국내에서 자발적으로 신고된 약물유해반응 정보, 해외의 각국에서 보고된 약물유해반응과 규제사항변경 내용 등을 정기적으로 보고하는 것이다. 단, 동일성분의 약물이 국내에서만 사용되는 경우에는 국내 정보만을 보고한다.

「재평가제도」는 이미 허가받은 의약품에 대하여 해당 기업이 제출한 자료를 기초로 하여 현 시점의 의약학 수준에서 품질, 유효성, 및 안전성을 재검토하는 제도이다.

「약물유해반응·감염증 보고제도」는 시판후 약물유해반응 정보와 감염증에 관한 정보를 보고하는 제도이다.

일본 시판후조사의 역사

일본에서는 1965년에 발생한 앰플들이 감기약 사건을 계기로 1967년부터 약물유해반응모니터링 제도가 시행되어, 시판 후 3년간 기업이 약물유해반응조사를 시행하도록 권장하였다. 1972년에는 세

제보건기구(World Health Organization, WHO) 국제의약품모니터링제도에 회원국으로 가입하였고, 1979년에 재심사 및 재평가제도가 도입되어 법제화되었으며, 1980년에는 기업이 약물유해반응을 의무적으로 보고하도록 법제화되었다. 1985년부터 본격적으로 재심사신청이 있었지만 정보처리 단계에서 정보가 왜곡되거나, 증례의 선정방법이 자의적이거나, 수집 증례의 편중화, 해석에서 제외시킨 증례의 경우 등의 문제점이 발생하였다. 이를 보완하기 위하여 1991년 6월에 'GPMSP(Good Post-Marketing Surveillance Practice)'로 재심사제도의 사용성적조사, 특별조사 개념이 처음으로 도입되어 1993년 4월부터 시행되었다. 같은 해 6월 '개정 GPMSP'로 신약뿐만 아니라 모든 의료용 의약품이 재심사의 대상이 되었다. 그 후 솔리부딘에 의한

약화사고를 계기로 의약품안전성확보대책검토회를 설립하였고, 이후 의약품적정사용추진방책검토회, 시판후조사검토회 등으로부터 제안을 받아 1996년 6월에 임상시험, 신약 승인, 약물의 시판 후 안전성평가에 관한 법률이 대폭 개정되었다. 이에 1997년 4월부터 '新GPMSP'가 시행되었다. 후생노동성에서는 新GPMSP를 시행함으로써 종래의 연차보고제도를 안전성정기보고제도로 전환하였고, 정기적으로 안전성에 관한 최신 자료를 제출하도록 하였다. 또한, 약물유해반응·감염증 보고 의무를 법제화하였으며, 시판 후 임상시험은 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP), 비임상시험관리기준(Good Laboratory Practice, GLP)을 적용하도록 규정하였다. 시판후조사 관리부서를 설치하여 시판후조사가 판매부서로부터 독립되어 수행되도록

표 1. 일본 시판후조사 제도의 역사적 발전과정과 그 배경

년도	내 용
1965	앰플들이 감기약 약화사고
1967	약물유해반응모니터링 제도 발족 기업의 시판후 약물유해반응조사 시행 권고
1972	세계보건기구의 국제 의약품모니터링제도 가맹
1979	약사법 개정 - 재심사, 재평가제도 법제화
1980	기업의 약물유해반응보고제도 의무화
1991. 6	GPMSP 의 통지 - 사용성적조사, 특별조사제도 도입
1993. 6	개정GPMSP 시행 - 모든 의료용 의약품으로 재심사 대상 확대
1993.10	솔리부딘 약화사고
1997. 4	新GPMSP 시행 - 안전성정기보고제도 도입, 정기적안전성최신보고 요구 - 약물유해반응·감염증 보고 의무 법제화 - 시판후 임상시험 관리기준 적용 - 시판후조사 관리부서 설치
2001.10	개정新GPMSP 시행 - 시판직후조사 제도 도입 - 외국조치정보의 수집강화

록 하였으며, 관리책임자와 실시책임자를 두고 시판후조사 업무기준서를 작성하게 하였다. 2000년 12월에 시판후조사 기준에 관한 성령의 일부를 개정한 '개정新GPMSP'가 입법예고된 후 2001년 10월부터 시행되고 있다. 개정新GPMSP에는 본 고에서 중점적으로 다루고자 하는 '신약 시판직후조사'가 추가되었다. 그리고, 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국 외의 사용국이 없는 신약의 경우에 일률적으로 3,000례에 대하여 조사하는 것을 폐지하였다. 더불어 약물유해반응 등에 관한 기업보고제도, 안전성정기보고제도, 치료효험 규모의 증대 및 승인 심사체제를 강화하였다(표 1).

신약 시판직후조사의 도입 배경

1997년 4월부터 新GPMSP에 의하여 약물유해반응 및 감염증보고가 법적으로 의무화되어 제약회사에 의한 자발적 약물유해반응 및 감염증에 관한 보고건수는 눈에 띄게 증가하였다. 그 결과 자발적 보고건수는 1999년도에는 마침내 일본 국내증례만으로도 2만 건을 넘게 되었다. 해외증례보고건수도 증가하여 연간 4-5만 건에 이르렀으며, 약물유해반응보고 등을 토대로 한 사용상의 주의사항 개정건수도 연간 2백 건 이상으로 집계되었다. 그러나 신약은 시판 후 오랫동안 사용되어 오던 약물과는 달리 사용상의 주의사항으로는 예측할 수 없는 미지의 중대한 약물유해반응이 발생할 가능성이 항상 존재한다. 즉, 시판전 임상시험결과를 토대로 작성된 신약의 사용상 주의사항은 승인 이전단계에서 수행된 임상시험에서 관찰된 제한적인 정보이므로 해당 약물의 약물유해반응에 대한 정보를 완전히 포함하지 못한다. 그러므로 시판 후 사용상의 주의사항 개정을 통하여 안전성 정보를 제공하게 되는데, 시판 전에 알려지지 않았던 약물유해반응으로 의심되는 증례가 조기에 검출되면 사용상 주의사항 개정 등의 안전대책을 보다 더 빨리 실

시할 수 있게 된다. 따라서 약물을 적정하게 사용하는 것이 가능하여지고, 유사한 약물유해반응을 경험하게 될 환자의 수를 감소시킬 수 있다. 그리고 일본에서는 국제조화회의(International Conference on Harmonization, ICH) 발족 이후 전자매체에 의하여 의약품정보의 공유화, 표준화가 진행되었으며 향후 수입의약품도 포함하여 신약의 승인과 판매 속도가 빨라질 것이 예상되었다. 이에 따라 세계적으로 단기간에 다양한 환자들에게 신약이 투약될 수 있게 되었기 때문에 시판직후에 안전대책마련이 시급하다고 판단하였다. 이러한 일본 국내의 신약 안전성에 대한 관심의 고조가 신약 시판직후조사제도의 도입의 계기가 된 것으로 생각할 수 있다.

시판직후조사

1. 정 의

시판후조사 중 제조업자 등이 판매를 개시한 후 6개월 동안 의약품의 적정한 사용을 촉구하고 중증의 약물유해반응 발생을 신속하게 파악하기 위하여 실시하는 것을 의미한다.

2. 목 적

시판직후조사는 신약을 판매하기 시작한 직후에 의료기관에 해당 약물에 대한 정확한 정보를 제공하고 적정사용에 관한 이해를 돕는 한편 중대한 약물유해반응 등의 정보를 신속하게 수집하여 필요한 안전대책을 수립함으로써 약물유해반응에 의한 피해를 최소화하는데 그 주된 목적을 두고 있다. 구체적으로 기술하면 첫째, 신약의 적정한 사용을 보장하기 위하여 신약을 처방하기 전에 해당 약물의 특징에 대하여 의료인들에게 충분히 설명할 필요가 있다. 즉, 첨부문서에 기재되어 있는 안전성 정보는 시판 전에 수행된 임상시험에서 관찰

된 내용으로서 해당 약물에 의하여 발생할 수 있는 모든 약물유해반응을 포괄하고 있을 것이라는 의료기관측의 오해가 없도록 설명하여야 한다. 그리고 시판 후에 약물유해반응에 관한 정보가 입수 되면 가능한 빠른 시간 내에 사용상 주의사항 등을 개정하여 새로운 정보를 제공하여야 한다. 재심 사례도 또한 이러한 기능을 수행하고 있으나 시판 후 발견될 약물유해반응 등을 첨부문서에 반영하는데 소요되는 기간을 단축하고자 하는 것이 시판 직후조사의 목적이다. 두 번째 목적은 제조업자 등이 의료기관에 대하여 정기적으로 주의를 환기함으로써 안전성 정보가 보고되지 않은 채 방치되는 것을 미연에 방지하고, 중대한 약물유해반응을 신속하게 파악하는 것에 있다. 세 번째 목적은 이러한 활동을 통하여 얻어진 정보를 근거로 하여 필요한 안전대책을 신속하게 강구하는 것이다.

3. 대상 의약품

시판직후조사 대상 의약품은 의료용 신약이다. 그러나 '실시하지 않는 합리적 이유가 있는 경우는 제외한다'라고 명시되어 있어 반드시 모든 신약을 대상으로 삼고자 하는 것은 아니다. 기본적으로는 신유�효성분 함유의약품, 신의료용배합제, 신투여경로의약품 등의 신의약품이 조사의 대상이 된다. 시판직후조사의 대상이 되지않는 경우, 즉 실시하지 않는 합리적 이유가 있는 경우는 이미 시장에 유통되고 있는 의약품에 현재 적응증과 유사한 효능이 추가되어 대부분의 의료기관에서 이미 추가된 적응증으로 사용되고 있어 어느 곳이 그 적응증으로 새로이 사용하기 시작하는 의료기관인지 전혀 알 수 없는 경우이다.

4. 조사기간

조사기간은 판매개시 후 6개월간이다. 즉, 제약

회사가 정한 판매개시일로부터 6개월 동안 조사를 수행한다는 의미이고, 의료기관별 납품일로부터 6개월간을 의미하는 것은 아니다. 그러므로 판매개시 후 5개월 후에 납품된 경우에 조사기간은 1개월뿐이며, 의료기관별로 6개월간이 아니므로 제약회사에서 신속히 업무를 수행하지 않으면 기일을 준수하기 어렵게 된다.

5. 조사방법

(1) 조사대상 의약품의 명시

조사대상 의약품은 제품개요, 사용시 주의사항 등이 포함된 설명서에 제약업체가 통일적으로 적용하는 시판직후조사대상 마크를 붙이도록 되어 있으며 조사기간을 명시하도록 하고 있다.

(2) 실시계획서 작성

시판직후조사의 실시 전에 '시판직후조사실시계획서'를 작성할 필요가 있으나 조사개시 전에 당국에 제출할 필요는 없다. 실시계획서에 기재하여야 하는 내용에 관해서는 가이드라인에 기재되어 있으며 다음과 같다. 조사목적, 조사예정 의료기관 수, 조사방법(의료기관에 대한 정보의 제공, 협조의뢰 및 주의환기의 방법과 빈도), 조사기간, 위탁하는 경우 위탁처, 위탁업무의 범위, 및 기타 필요한 사항 등이다. 실시계획서는 조사기간 종료 후 시판직후조사 실시보고서와 함께 후생노동성 의약안전대책과에 제출한다.

(3) 납품 전 설명 및 협조의뢰

제약회사는 당해 의약품을 사용하는 의료기관에 대하여 원칙적으로 납품하기 전에 의약정보 담당자를 통하여 반드시 설명하고 협조를 부탁하여야 한다. 그 내용은 해당 신약이 시판직후조사 대상이고, 그 기간 중에 있다는 사실, 해당 신약을 신중하게 사용할 것과 인과관계를 부정할 수 없는 중

대한 약물유해반응이 발현할 경우 신속하게 해당 제약회사에 보고해줄 것 등 세 가지이다. 이 때, 정기적인 추적관찰을 시행할 것이라는 점도 함께 설명하고 납품 후 정기적으로 주의를 환기해야 한다. 만약 납품하기 전에 의약정보담당자에 대한 설명과 협조의뢰를 실시하지 못할 경우에는 납품하기 전에 문서로 설명 및 협조를 요청하는 내용의 연락을 취하고 납품개시 후 2주 이내에 의약정보담당자에게 직접 설명하고 협조를 의뢰하도록 되어 있다(그림 1).

(4) 납품 후 추적관찰

제약회사는 그림 1과 같이 각 의료기관에 대하여 해당 신약을 납품한 후 2개월간은 2주일에 1회의 빈도로, 그 후에도 조사기간 중에는 적절한 빈도(예: 1개월에 1회 정도)로 협조를 요청하고 주의를 환기시킨다. 협조의뢰 및 주의환기를 할 경우에도 납품하기 전과 같이 의약정보담당자에게 하는 것이 바람직하지만 이것이 불가능한 경우에는 앞서 기술한 바와 같이 문서 우송, 팩스 또는 전자메일 등에 의하여 전달하거나, 의약품 판매자에 의한

인편전달 및 전화 연락 등의 방법을 취할 수 있다.

(5) 중대한 약물유해반응 등의 정보입수 및 보고

제약회사 등은 중대한 약물유해반응 등의 발생 정보를 의료기관으로부터 입수한 경우에는 신속하게 자세한 정보를 파악하기 위하여 노력하고 약사법 규정에 근거하여 후생노동성에 해당 약물유해반응에 관한 정보를 보고하여야 한다.

(6) 실시현황 등의 보고

제약회사는 시판직후조사 실시보고서를 소정 양식에 따라 작성하여 후생노동성 의약품안전대책과에 시판직후조사 실시계획서와 함께 조사기간 종료 후 2개월 이내에 제출하여야 한다. 한편, 시판직후조사를 통하여 얻은 정보는 즉시 검토, 평가하여 필요한 안전대책을 시행하여야 하며, 실시보고서는 시판직후조사를 실시했다는 단순 보고가 아니라 본 조사를 통하여 취하여진 대책 등을 포함하는 것이어야 한다. 시판직후조사 실시보고서에 포함될 내역은 다음과 같다. 대상의약품, 판매개시 연월일, 실시기간, 조사대상 의료기관 수(병원과

* MR(Medical Representatives): 의약정보담당자

그림 1. 일본 신약 시판직후조사 실시 개요.

진료소 구분), 약물 투여 추정환자 수(예: 판매수량 / 환자당 평균 총투여량), 중증의 약물유해반응 등의 발현상황(종류, 건수), 실시간 중에 강구한 적정사용 확보조치(예: 사용상의 주의사항 개정유무, 중증의 약물유해반응의 발현에 의하여 개정한 경우에는 적절한 근거, 횟수 등) 등이다.

맺음말

1980년대 이후 정부의 적극적인 신약개발 지원에 힘입어 1999년부터 국내에서 개발된 신약이 시판되기 시작하였으며, 신약 후보 물질들이 속속 임상시험 단계로 진입하고 있다. 그러나 자체 개발한 신약의 시판 후 발생할 수 있는 예기치 못한 약물유해반응을 조기에 발견함으로써 국민들을 약화사고로부터 보호할 수 있는 제도는 아직 제대로 확립되어 있지 못한 실정이다. 앞에서 강조한 바와 같이 새로 개발된 신약은 아무리 엄격한 임상시험과정을 거쳐 안전성과 효능을 인정받았다고 하더라도 대규모 인구집단을 대상으로 장기간 관찰을 하지 않으면 안전성에 관한 정보를 완전히 확보할 수 없다. 그러므로 향후 국내에서 개발된 신약에 대한 적절한 평가를 하지 못하여 국민들이 그로 인한 피해를 입게 될 가능성이 클 뿐 아니라, 외국에서 개발되어 도입되는 약물들에 의한 인종적 차이 등의 이유로 발생할 수 있는 약물유해반응도 적시에 파악하지 못하게 됨으로써 약물유해반응으로 인한 심각한 피해를 입을 수 있다.

본 고에서는 이러한 신약에 의한 약물유해반응을 조기에 발견하기 위하여 일본에서 2001년 10월 1일부터 시행된 신약 시판직후조사제도를 소개하였다. 2001년 10월부터 도입된 시판직후조사는 신약의 적절한 사용을 촉구함과 동시에 중대한 약물유해반응의 발생을 신속하게 파악하고 필요한 안전대책을 신속하게 강구하며 약물유해반응에 의한 피해를 최소한으로 막는 것을 목적으로 하여 제도가 정착되어가고 있다. 시판직후조사는 신약의 시

판직후 6개월간 집중적이면서 포괄적으로 수행되는 조사로서 전 세계 국가 중 일본에서 처음으로 도입한 제도이다. 신약 시판직후조사제도는 새로 도입된 제도이기 때문에 수행상의 어려운 점이 제도에 반영되지 못한 부분도 있어 향후 해결해야 할 과제가 남아 있는 것이 사실이지만 국민들에게 약물에 의한 안전성 확보와 향상에 그 역할을 할 것으로 기대된다. 이를 바탕으로 향후 우리나라도 일본의 시판직후조사와 유사한 목적으로 약물유해반응의 발생 또는 확대를 예방하기 위한 대책을 마련하도록 적극적으로 노력하여야 할 것이다.

참고문헌

1. 박병주. 우리나라 신약 재심사제도. 임상약리학 회지 1998;6:3-15
2. 박병주. 의약품 부작용 모니터링. 병원약사회지 1999;16:99-107
3. 박병주. 약물역학. 대한의사협회지 2001;44:403-413
4. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association(JPMA). *Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan*. Available from: <http://www.jpma.or.jp/12english/parj/index.html>
5. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association(JPMA). *Guide to Industry Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan*. Available from: http://www.jpma.or.jp/12english/guide_jpma/index.html
6. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. John Wiley & Sons Ltd, p 3-15, 2000
7. Ron Mann, Elizabeth Andrews. *Pharmacovigilance*. John Wiley & Sons, England, p51-56, 2002
8. Barton L. Cobert, Pierre Biron. *Pharmacovigilance from A to Z*. Blackwell Science, 2002