약물감시를 위한 실마리정보 파악 및 인과관계 평가

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹, 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구협력센터²,

서울대학교병원 임상시험센터³

이승미^{1,2}, 한서경², 박병주^{1,2,3}

=Abstract=

Signal Detection and Causality Evaluation for Pharmacovigilance

Seung-Mi Lee^{1,2}, Seokyoung Hahn², Byung-Joo Park^{1,2,3}

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine¹,
Medical Research Collaborating Center, Seoul National University College of Medicine/ Seoul National University Hospital²,
Clinical Research Center, Seoul National University Hospital³

Pharmacovigilance is the science and activities relating to detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems. Information sources for pharmacovigilance could be premarketing or postmarketing data from pre-clinical experiments, clinical trials, spontaneous reports, large automated databases, pharmacoepidemiologic studies, and meta-analysis studies. Spontaneous reporting data play a key role to identify signals for marketed drugs. Steps in the spontaneous adverse event signaling process consist of signal detection phase and signal evaluation phase, and involve various statistical methods. Through record linkage of large existing automated databases by individual identifiers, it is possible to conduct longitudinal researches on drug safety issues in large population. Carefully designed and conducted pharmacoepidemiologic studies are important tools in pharmacovigilance. Case-control studies and cohort studies are widely used to confirm the causality between drugs and adverse events. In this paper, we discussed possible data sources for pharmacovigilance and introduced some useful methodological approaches. Evidence-based decisions through these methods should be effectively distributed to healthcare professionals, patients and media.

Key words : Pharmacovigilance, Pharmacoepidemiology, Signal, Causality.

서론

약물감시(pharmacovigilance)는 약물과 관련하여 유해작용이나 기타 가능한 문제에 대한 탐색, 평

가, 이해 및 예방과 관련한 과학이며 활동이다¹⁾. 인구집단에서 약물의 사용양상과 안전성 및 효과를 평가하는 약물역학(pharmacoepidemiology)의 중요한 한 부분이라고 할 수 있다²⁾.

세계보건기구(World Health Organization, WH-

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28

전 화 : 02-740-8325, 팩스 : 02-747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

O)에서 밝히고 있는 약물감시의 구체적 목적은 다음과 같다³⁾.

- 의약품의 사용과 관련하여 환자의 치료 및 안전을 향상시킨다.
- 의약품의 사용과 관련하여 공중 보건과 안전성을 향상시킨다.
- 의약품의 유익성, 위해성, 효과 및 위험성을 평가함으로써 안전하고 합리적이며 보다 효과적인(비용효과적인 면을 포함) 사용을 도모한다.
- 약물감시에 대한 이해, 교육 및 임상적 훈련과 효과적인 대중전달을 증진시킨다.

1961년에 탈리도마이드 복용과 관련된 만 명 이상의 사지결손증 기형아 출산이라는 대규모 약화 사고를 경험한 후에 국제적으로 약물 안전성 문제에 대한 제기가 시작되었고 이후 국제약물모니터링을 위한 WHO 시범연구사업 창시로 이어져 약물감시라는 분야가 출현하게 되었다. 1984년에 국제약물역학회(The International Society of Pharmacoeconomics, ISPE), 1992년에 유럽약물감시학회(The European Society of Pharmacovigilance, ESOP)가 각각 창립함으로써 약물감시가 학계에 공식적으로 소개되었고 많은 국가에서 기존의 약물모니터링 방법을 보완하기 위한 활발한 감시 시스템이 수행되었다. 현재 국제약물역학회는 약물리스크관리 분야를 포괄하여 활동하고 있으며, 유럽약물감시학회는 2001년부터 국제약물감시학회(The International Society of Pharmacovigilance)로 명칭을 바꾸어 활동영역을 넓혀가고 있다. 본고에서는 의약품의 안전성을 확보하기 위한 약물감시 자료원과 방법을 소개하고자 한다.

약물감시를 위한 자료원

전임상 자료부터 메타분석에 이르는 다양한 정보가 약물감시에 이용될 수 있다¹⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. 시판전 정보는 전임상 및 독성 자료, 시판전 임상시험 결과

를 포함하고, 시판후 정보는 자발적 부작용 감시체계, 대규모 데이터베이스 연계 자료, 약물역학연구, 문헌고찰, 메타분석을 통해 수집된 자료들을 포함한다(Fig. 1).

전임상 및 독성 자료는 약물에 대한 임상시험 전에 수행하거나 임상자료로 해결되지 못한 정보를 수집하기 위해 수행하는 in vitro 또는 in vivo 실험으로부터 수집될 수 있다. 반복투여 독성, 생식/발생 독성, 유전 독성, 발암성 등의 독성과 심혈관계, 신경계 등의 작용을 시험하는 일반 약리학, 간과 신장의 기능장애에 대한 영향, 약물상호작용 등이 포함된다³⁾. 그러나 전임상 자료의 근거가 되는 실험실적 연구나 동물실험의 결과는 인체에 대한 안전성을 예측하기에는 충분하지 않다.

시판전 임상시험 중 제1상 임상시험으로부터 일반적으로 인체에서의 약물 기전, 안전한 약용량 범위, 인간에게만 특이하게 나타날 수 있는 독성반응을 파악할 수 있다. 제2상 임상시험으로부터 해당 약물에 대한 더 많은 약동학적인 정보, 약물유해반응에 대한 정보, 약물의 유효성에 대한 기초적인 정보를 수집할 수 있다. 제3상 임상시험은 대규모 환자를 대상으로 약물의 안전성에 대한 더 많은 정보와 더욱 정밀한 발생수준을 파악할 수 있다²⁾. 아무리 규모가 큰 임상시험이라 할지라도 제품과 관련된 모든 위험성을 확인하는 것을 기대할 수는 없다. 그러나 데이터베이스의 규모가 크고 포괄적일수록 중대한 유해사례가 발견될 확률이 높아진다. 적절한 안전성 데이터베이스의 특성이 제품마다 다르지만 몇 가지 일반적인 원칙이 적용될 수 있다. 유효성에 대해 노력을 기울이는 만큼 안전성 데이터베이스의 질과 완전성을 보장하기 위해 노력해야 한다. 안전성을 평가할 때 용어 및 평가방법을 검토하여 표준용어를 사용하는 것이 매우 중요하다. 연구기간동안 치료에 등록되었다 탈락한 사유(사망과 중도탈락 이유)를 확인하고 평가하는 것은 의약품 안전성의 이해를 돕기 위해 매우 중

Figure 1. Information sources for conducting pharmacovigilance.

요하다. 제한된 수의 선택된 환자들을 대상으로 하는 임상시험은 시험기간이 제한되어 있고 실제 임상에서의 적용과 다르게 사용조건이 엄격히 제한된다. 드물지만 중대한 약물유해반응, 만성적 독성, 특정 인구집단(어린이, 노인 또는 임신부 등)에서의 약물유해반응이나 약물상호작용에 대한 정보가 불완전하다³⁾.

의약품이 시판된 후에는 자발적 약물부작용 감시체계, 대규모 전산데이터베이스 및 약물역학연구, 문헌고찰이나 메타분석 등을 통해 안전성 정보를 수집할 수 있다. 그 중 자발적 약물부작용 감시체계는 실제 의약품을 사용하는 전체 인구집단으로부터 유해사례 정보를 수집하는 체계이다. 시판 전 연구에서 발견하지 못하였던 드문 유해사례에 대한 실마리정보(signal)를 대규모 인구집단에서 효율적으로 감지할 수 있지만 보고율, 보고의 질, 관심도에 따라 보고되는 유해사례 양상에 차이가 있으므로 의약품 안전성에 대한 가설을 검정(hypothesis testing)하기보다는 가설을 제기(hypothesis

generating)하기 위한 목적으로 사용된다. 자발적인 약물부작용 감시체계로부터 실마리정보를 감지하기 위한 여러 가지 방법들이 개발되어 있으며 이를 근거로 하여 추가적인 약물역학연구를 수행할지 여부를 결정한다¹⁾.

전산화된 대규모 데이터베이스인 건강보험심사평가원 약물처방 및 진료내역 자료, 병원전산자료, 통계청 사망자료, 중앙암등록자료 등을 주민번호로 연계하면 처방 및 부작용 발생양상 파악, 약물과 부작용 간의 연관성 평가 등을 수행할 수 있다. 데이터베이스에 포함되어 있는 인구집단의 규모와 성격, 지리행정적인 경계 등이 명확한 경우에는 지역사회를 대표할 수 있으므로 대표성을 확보할 수 있다. 이러한 데이터베이스를 이용하기 위해서는 자료의 포괄성이 높아서 인과관계 평가에 필요한 정보를 가능한 충실히 포함하고 있어야 하고, 자료의 질이 높아야 하고, 개인수준에서 자료연계가 가능해야 하며, 약물 복용이후에 나타나는 결과를 확인할 수 있도록 추적관찰이 가능하여야 한다⁷⁾.

약물부작용 감시체계, 후향적인 데이터베이스 검색 등을 통해 파악된 실마리정보를 파악한 후 인과성을 확정짓기 위하여 약물역학연구가 수행되며, 약물역학연구의 결과는 인과성을 평가하기 위한 좋은 정보원이 된다.

약물감시에서 잘 계획되고 수행된 역학연구일지라도 단 하나의 연구만 검토하는 것은 확고한 결론을 끌어내기에 충분하지 않은 경우가 많다. 연구대상 집단의 일반화, 방법론적인 오류, 불충분한 통계적 검정력이 문제될 수 있기 때문이다. 한 주제에 관한 총괄적인 답을 얻기 위해 두 개 이상의 독립적인 연구결과를 통계적으로 결합하는 기법을 메타분석이라고 한다. 메타분석은 각각의 개별적인 연구보다 더 강력한 점정을 수행하기 위해 점점 널리 사용되고 있지만, 기존에 발표되어 있는 연구결과들 가운데 특정한 조건을 갖춘 연구를 분석대상으로 선정하는 과정, 선정된 연구결과들의 동질성과 질을 평가하는 방법, 최종적으로 선정된 연구결과들의 결과를 통합분석하는 방법, 최종 결과가 어떤 집단에 정확히 적용될 수 있는지 결정하는 과정 등에 어려움이 있다⁸⁾.

실마리정보의 분석과 해석

자발적인 보고는 시판된 약물에 대한 실마리정보의 확인에 중요한 역할을 한다. 초기 임상시험이나 시판전 연구에서 감지하지 못한 드문 유해반응의 위험성에 대하여 경고를 할 수 있고, 알려진 심각한 약물유해반응의 위험집단, 위험요인 및 임상양상 등에 대하여 중요한 정보를 제공한다. 그러나 자발적 보고자료는 발생률과 같은 정밀한 추정치를 제공하는 수단이 아니라 단지 실마리정보를 제공할 수 있는 환자사례로서 간주되며 일반적인 가설을 검정하는 약물역학연구방법과는 구분된다.

자발적 약물부작용 보고자료에서 실마리정보를 처리하는 과정은 정보를 분류하고 유해사례를 확

인하는 실마리정보 탐색단계와 환자군을 형성하고 환자군의 특성을 규정하는 실마리정보 평가단계로 나눌 수 있다(Fig. 2). 실마리정보 탐색은 모든 보고건을 대상으로 수행하며 평가는 특정 유해사례의 정의에 적합한 보고를 바탕으로 수행한다. 실마리정보를 처리하는 첫 단계인 분류는 보고건들을 의미있는 작은 단위로 나누는 것이다. 확인 단계에서는 차후 감시를 위해 개별적인 부작용 보고의 데이터베이스를 선별하는 과정이다. 환자군 형성 단계에서는 일련의 특정 유해사례 보고들이 증례 정의에 따라 평가되어 동질적인 일련의 보고 사례군을 형성하고 최소한의 기준에 맞지 않는 보고를 제외하고 의학적, 역학적으로 의미있는 환자군을 형성하여 부작용 관계에 기인하는 결과를 요약한다. 환자군 특성규정 단계에서는 가능한 범위에서 생물학적인 기전, 위험요인, 보고 형태와 관련된 특색을 확인한다⁹⁾.

(1) 분류 단계(sorting)

분류 과정은 관련 규정의 대상이 되거나 약물역학 측면에서 관심있는 보고건을 내용별로 나누는 것으로서 자발적인 보고자료인 실마리정보에 대한 기본적인 자료처리과정이 된다.

핵심이 되는 내용에 대한 정성적인 분류과정은 평가자가 큰 영역으로부터 시작하여 더 작고 의미있는 소단위로 나누는 과정을 밟은 다음, 각 사례에 대하여 전문가들이 개별적으로 검토하는 과정을 거친다. 진단적 가치와 중대한 결과, 전에 보고되지 않았던 약물 유해사례, 또는 관심의 대상이 되는 유해사례 등 규제당국에서 지정한 의학적 사례가 포함되는 자료들에 대한 집중검토가 이루어진다.

정량적인 분류 방법으로서 임의의 수를 기준으로 설정한 후 이미 축적된 데이터베이스에서 보고건수가 거의 없는 약물 부작용건을 탈락시키는 판정기준(cutoff criteria)을 적용하는 방법이 있다. 정

Figure 2. Steps in the spontaneous adverse events signaling process from spontaneous data to the spontaneous signaling argument.

교한 방법은 아니지만 오랫동안 유용한 방법으로 간주되어 많이 사용되고 있다.

(2) 확인 단계(identification)

확인단계는 알고리즘이나 통계적 모형을 적용하여 자발적 보고건 중에 관심의 대상이 되는 유해 사례를 선별해내는 과정이다. 확인 단계에서 적용되는 방법들은 사용하기 쉽고 다양한 유해사례에 일반화할 수 있으며 위양성률이 적고 전산화하기 쉽고 일관성있는 결과를 낼 수 있어야 한다. 모든 목적을 동시에 달성하는 것은 어렵지만 이 단계에서 사용하는 방법의 특이도를 높임으로써 즉, 민감도를 감소시킴으로써 데이터베이스 선별 프로그램의 효율성을 증진시킬 수 있다.

확인단계에서 단일증례 평가방법에는 주관적인 평가, 규칙에 근거한 방법, 베이지안 모형을 이용하는 방법 등이 있다. 주관적인 평가는 임상적 판단이나 의학적 진단 경험에 근거하여 개별적인 유해사례에 대하여 인과성을 평가하는 것으로서 WHO의 옵살라모니터링센터에서 제시하는 인과관계 등이 있다¹⁰⁾. 이러한 방법은 평가의 재현성이 낮고 의약품 유해사례가 복잡한 특성이 있기 때문에 적용이 제한되는 경우가 많지만 간편하다는 이유로 유해사례 선별과정에서 가장 널리 사용되고 있다. 규칙에 근거한 단일증례 평가방법은 질문이나 연산을 사용하여 점수화하는 방법이다. 이 방법은 내적, 외적 변이를 줄이고 자발적 데이터베이스의 증례를 평가할 때 일치도를 높여준다. 그러나

1. 투약 시점과 유해사례 발생까지의 시간(Time to Onset)	
-	약물 및 유해사례의 특성과 잘 부합됨(+3점).
-	약물 및 유해사례의 특성에 의해 설명 가능함(+2점).
-	명확한 시간적 선후관계(+1점).
-	약물과 유해사례의 특성에 대한 추가 정보가 필요함(0점).
* 투약과 유해사례 발생의 시간 관계를 알 수 없다면, 인과성 평가 불가.	
2. 임상 경과(Clinical Course): 악화, 호전, 종료 등	
-	비례적인 용량-반응 관계(dose-response relationship)를 보이거나, 투약 중단 후 임상적으로 적절한(clinically plausible) 호전 양상을 보임(+3점).
-	전형적이지는 않으나 추론 가능한(reasonable) 호전 양상을 보임(+2점).
-	투약 중단 후 호전됨(+1점).
-	경과에 대한 정보 부족(0점).
-	위의 3가지 경우와 상반된 결과를 보임(-2점).
3. 위험 요인(Risk Factor) 예) 가족력, 과거병력, 간·신장 질환 등	
-	있음(1개당 +1점, 최대 2점).
-	없음(0점).
4. 병용 약물(Concomitant Drug)의 기여도	
-	투약과 유해사례 발생 시점이 모순되는 경우(0점).
-	시간적으로 가능성이 있으나, 보고된 바 없음(-1점).
-	시간적으로 가능성이 있고, 보고된 바 있음(-2점).
-	본 증례에서의 역할이 밝혀져 있음(-3점).
5. 비약물 요인(Non-Drug Cause) 예) 질병 경과, 비약물 치료 등	
-	배제 할 수 있음(+3점).
-	가능성이 있음(-1점), 혹은 평가되지 않았거나 가능성 낮음(0 ~ +1점).
-	유력함. 질병의 특이적인 검사 결과 양성 혹은 전형적인 임상경과를 보이는 경우(-3점).
6. 약물에 대한 알려진 정보(Previous Information on the Drug)	
-	본 유해사례에 대하여 알려진 바 없음(0점).
-	보고되었으나, 제품 허가사항(FDA product label etc)에 반영되지 않았음(+1점).
-	보고되었고, 허가사항에 반영되어 있음(+2점).
7. 재투약 시의 반응(Response to Re-administration)	
-	동일한 유해사례가 재현(Re-challenge +)됨(+3점).
-	동일한 기전으로 설명 가능한 유해사례의 발생(+1점).
-	반응 없음(-2점).
-	재투약하지 않았음(0점).
8. 기타	
-	특이적인 검사 / 약물농도검사 결과 독성농도(+3점).
최고 점수 19점	
최하 점수 -8점	
점수 별 인과성 평가	
9점 이상 거의 확실함 (Certain)	> 90%
6 ~ 8점 가능성 높음 (Probable/likely)	> 70%
3 ~ 5점 가능성 있음 (Possible)	50%
1 ~ 2점 가능성 낮음 (Unlikely)	< 30%
0점 이하 거의 무관함 (Contradictory)	< 10%
혹은, 추가 정보 필요(Conditional/unclassified)	

Figure 3. Korean algorithm for adverse drug reaction causality assessment²¹⁾.

Table 1. Calculation method of proportional reporting ratio (PRR)

	Drug of interest	All other drugs in database
Reactions of interest	a	b
All other reactions	c	d

PRR= $a/(a+c)$ divided by $b/(b+d)$

항목간의 다양성과 실제적인 감시 환경에서 열악한 성과, 방법간 비교나 방법론의 해석 부족 등이 제한점으로 남아 있고 가장 큰 문제는 부작용보고 데이터베이스에는 평가에 필요한 정보가 부족하다는 점이다. 현재 외국에서 널리 사용되고 있는 알고리즘으로는 Naranjo 알고리즘(1981)¹¹⁾, French 알고리즘(1982)¹²⁾, RUCAM 알고리즘(1993)¹³⁾ 등을 들 수 있고 국내에서도 약물유해사례 인과관계 평가를 위한 한국형 알고리즘이 개발된 바 있다(Fig. 3). 베이지안 모형을 이용한 분석방법(Bayesian analysis)은 수학적 공식을 개별 보고 단위까지 적용하는 방법이다. 이 방법은 특정 약물에 노출되지 않은 경우에 유해사례가 발생할 확률에 비교하여 특정 약물에 노출되었을 경우 유해사례가 발생할 확률을 계산하는 것이다. 임상시험이나 역학연구 자료에 근거하여 유해사례 이전의 ‘사전확률(prior odds)’을 산출하고, 개별 임상자료에서 과거력, 시간관계, 측정, 투약중단, 재투여, 시간 요소 등 여러 요소들의 인과관계에 대하여 약물에 기인한 가능성을 약물 이외의 요인에 기인한 가능성으로 나눈 ‘우도비(likelihood ratio)’를 산출한 후, 사전확률과 우도비를 곱하여 ‘사후확률(posterior odds)’이라는 전체 확률값을 추정한다. 이 방법을 적용하기 위해서는 임상 증례 및 역학에 대한 지식, 사례에 대한 구체적인 고유한 정보, 약동학에 대한 정보 등이 필요하다. 방법이 복잡하고 보고별 비뚤림에 근거한 재평가를 요구하므로 다른 통계적인 방법과 마찬가지로 부작용 감시체계에 선별도구로 사용하기에는 한계가 있다²⁾.

의약품내 정량적 확인방법은 일정 기간이나 일

정한 시공간에서 동일 의약품의 보고집단을 열거하여 유해사례 실마리정보를 확인하는 것이다. 그중 연속적인 확인 방법(serial identification method)은 일정기간동안 보고된 유해사례 건수, 분율, 또는 비율을 모니터하여 기존에 보고된 비율이나 분율로부터 갑작스러운 변화나 일정 시간동안 꾸준히 증가되는 양상이 나타나는지 확인하는 것이다. 시공간적인 군집확인방법(temporospatial cluster identification method)은 특정한 시간이나 공간에 군집된 자발적 부작용보고들을 선별하는 것으로서 제조번호나 기타 의약품 결함, 사용·오용의 지역화된 양상 등을 관찰할 수 있는 방법이다.

의약품간 정량적인 확인방법은 보고체계에서 발견되는 여러 의약품들에서의 부작용 보고건수의 불균형으로부터 의심되는 유해사례를 확인하기 위한 방법이다. 이 방법은 국가, 지역, 국제적인 부작용 보고체계와 같이 대규모 부작용 보고체계에 적용하였을 때 가장 유용하다. 대표적인 방법은 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR)를 산출하는 것이다. PRR은 2x2 표에서 특정 약물 보고건의 특정 유해사례 분율을 다른 약물 보고건의 특정 유해사례 분율로 나눔으로써 산출된다(Table 1). PRR 값이 크면 실마리정보의 강도도 큰 것이다. 각 값에 대한 통계적 관련성의 측정은 95% 신뢰구간과 자유도 1에서의 Fischer 직접확률법 또는 카이제곱 검정과 같은 방법을 이용하여 수행된다. 일반적으로 PRR이 2보다 크거나, 카이제곱 검정량이 4보다 크거나, 특정 약물에 의한 특정 유해사례 보고건수가 3보다 크면 실마리정보 평가단계로 넘어가게 된다¹⁴⁾.

(3) 환자군 형성 단계(case series formation)

환자군 형성 방법은 의약품과 유해사례 간의 잠재적인 관계에 대한 환자군 근거를 창출하기 위해 사용되는 과정이다. 자발적인 실마리정보 처리과정의 환자군 형성 단계는 의약품과 유해사례 환자군에서 제공되는 최소한 다음 네 가지 정보를 평가한다.

- i) 보고된 증례의 수
- ii) 다양한 환자군들의 총괄적인 진단적 특성
- iii) 둘 이상의 증례에서 나타나는 임상적 유사성(혹은 비유사성)의 정도

- iv) 증례들의 독립적인 반복성 여부

자발적 부작용보고체계에서 유해사례의 수가 증가하면 실마리정보를 더 쉽게 논의할 수 있다. 다양한 증례들이 모여서 형성된 진단적 특성의 영향을 평가하는 것도 유용하다. 임상적 유사성, 즉 ‘내용의 군집화’는 공중보건 전문가가 의미있는 실마리정보와 의미없는 실마리정보를 구분할 수 있게 해준다. 일련의 증례는 의심되는 유해사례가 둘 이상의 보고자에 의해 보고된다면 반복적이라는 근거를 제공할 수 있다.

의약품내 정량적 환자군 형성 방법은 보고된 증례들을 예상치와 비교함으로써 논의될 수 있다. 표준화보고비(standardized reporting ratio, SRR)는 자발적으로 보고된 실제 유해사례 수가 우연에 근거한 예상 증례수를 초과하는지 확인하기 위하여 같은 의약품에 대한 유해사례 예상발생건수와 비교한다($SRR = \frac{\text{the case reporting rate}}{\text{the background incidence rate}}$). 예상되는 증례의 수는 의약품을 사용하고 있는 환자집단에서 적합한 배경발생률(background rate schedule)을 적용하여 인-시간(person-time)으로 계산한다. 반면에 배경발생률은 증례가 충분히 확인된 자료원으로부터 나와야 하고, 보고된 증례처럼 배경 증례가 낮게 보고되는 것을 가정하여 수정할 수 있다. SRR은 자발적으로 보고된 증례(분자)와 외부적으로 유도된 발

생률(분모)에 근거하므로, 만약 증례정의가 타당하지 않거나, 사용가능한 외부 자료원이 없다면 이 방법은 사용할 수 없다.

의약품간 정량적 환자군 형성 방법은 다른 의약품을 기준으로 하여 특정 의약품에서 보고된 유해사례의 비율이나 분율을 비교하여 의약품과 유해사례의 관련성에 대한 이해를 제공하는 것이다. 일반적으로 두 군 간의 비교에 사용하는 방법은 자발적 코호트연구, 자발적 환자-대조군연구, 총체적 수치 비교로 분류될 수 있다. 자발적인 코호트연구에서 두 의약품 간 보고건수의 분포는 단위 판매량, 처방 수, 시장 점유율, 하루 용량, 또는 추정된 환자 수 등 개연론에 근거한 예상으로 비교할 수 있다. 연령, 성별, 사용량, 사용 기간, 동시에 사용되는 약물과 같이 잘 설명된 교란변수는 물론이고 동시대의 보고 경향, 판매촉진효과 등 다수의 다른 요소들도 자발적인 비교 실마리정보 해석에 영향을 줄 수 있다.

(4) 환자군 특성규정 단계(case series characterization)

일단 유해사례가 잠재적으로 연관성을 보이는 것으로 파악되면, 일련의 유해사례에 대해 임상적인 특징, 나이, 성별, 기간 등의 특성을 요약하는 과정으로 진행된다. 이러한 절차는 보고된 용량-반응관계를 증명하고, 설명 가능한 기전의 실마리를 제공하고, 위험요인에 노출된 특정 인구집단을 확인하는 등 유해사례에 관한 논의를 확장할 수 있다. 환자군 특성규정 단계에서는 둘 이상의 의약품 특성을 비교하기보다는 특정한 의약품을 사용한 증례만을 대상으로 환자군의 특성을 파악한다.

의약품내 정성적 환자군 특성 규정방법은 보고된 증례에 기초하여 증례에 포함된 나이, 성별, 용량, 임상적 특성 등 일반적인 의미의 정보를 기술 통계방법으로 요약하는 것이다.

의약품내 정량적 환자군 특성 규정방법에는 보

고된 분자만의 특성을 규정하는 방법, 비율이나 분율에 기초한 환자군 분포를 제시하는 방법, 환자-대조군연구 설계 등이 있다. 특정 의약품에 대해 보고된 일련의 증례만을 대상으로 하여 서로 다른 임상적 결과들이 각기 다른 연령군, 성별, 용량 또는 병용 약물과 관련이 있는지 분석할 수 있다. 만약 충분하게 기술된 의약품 사용자료를 사용할 수 있다면 선택된 특성에 근거하여 유사 의약품의 비율이나 분율과 비교하여 실마리정보를 확인할 수 있다. 자발적 부작용보고 데이터베이스에서 특정 의약품을 복용한 사람 중 특정 유해사례가 발생한 환자군과 발생하지 않은 대조군을 선정하여 영향을 미치는 위험요인을 분석하는 환자-대조군연구 설계도 적용할 수 있다.

대규모 전산데이터베이스 연계

신약이 시판되기 전에 미처 파악되지 못하였던 회귀하지만 중증의 약물유해반응을 효과적으로 파악하기 위해서는 대규모 인구집단을 대상으로 장기간에 걸쳐 약물복용과 유해사례 발생에 관한 정확하고 포괄적인 정보를 수집할 수 있어야 한다. 그 해결책의 하나는 이미 작성되어 있는 전산데이터베이스를 이용하는 것이다. 행정목적으로 개발되어 있는 생정통계자료 등의 데이터베이스, 건강보험기관에 청구된 진료비 및 약제비 데이터베이스, 의료기관에서 환자를 대상으로 시행한 각종 임상검사와 방사선검사 등의 결과, 수술 및 약물치료내용, 경과 등의 진료내용을 담은 데이터베이스 등을 개인별로 연결함으로써 짧은 시간 내에 적은 연구비로 대규모 인구집단을 대상으로 하는 경시적인 약물역학연구가 가능해진다. 최근 10여 년 동안 유럽 각국에서는 발전된 전산시스템을 이용하여 다국간 공동연구의 형태로 시판후 약물의 사용양상을 관찰하고 약물과 유해반응간의 관련성을 규명하고자 하는 약물역학연구가 활발히 수행되고 있

다¹⁵⁾. 국내에서도 건강관련 각종 데이터베이스들이 빠른 속도로 전산화되고 있어 진료 및 처방에 관한 건강보험심사평가자료를, 병원의 데이터웨어하우스, 통계청 사망자료, 암등록자료 등을 연계할 수 있다. 이러한 대규모 데이터베이스의 연계를 활용하여 처방양상평가, 부작용 양상평가, 약물과 부작용 연관성연구, 약물과 암발생연관성연구, 약물과 사망연관성 연구 등을 수행할 수 있다.

대규모 전산데이터베이스는 많은 장점을 가지고 있다. 적절히 사용된다면 전산데이터베이스는 비용을 최소화할 수 있으며 약물역학연구를 수행하는데 걸리는 시간을 줄일 수 있다. 전산화 형태로 이미 자료들이 수집되어 저장되어 있으므로 추가적인 역학연구를 위해 자료를 복원하는 것이 가능하다. 많은 다목적 데이터베이스는 큰 규모라는 장점이 있으며 시판전 임상시험 기간에 연구된 환자보다 훨씬 많은 수의 환자를 모을 수 있다. 이러한 특징은 상대적으로 드물게 사용되는 약물에 대한 연구, 드문 유해사례, 정확한 발생률의 측정을 가능케 한다. 약물역학연구에서 전산데이터베이스가 가지는 또 하나의 장점은 불완전한 환자 기억이나 정보비밀로 인한 문제가 발생할 가능성이 매우 낮다는 점이다. 설문조사가 어려운 유아나 소아뿐만 아니라 사망자나 장애인에 대한 약물처방정보도 얻을 수 있다는 이점이 있으며, 면접이나 설문을 통해서 신뢰성있는 자료수집이 어려운 임신 혹은 수태 시기의 약물사용에 의한 영향을 조사할 수도 있다⁷⁾.

그러나 전산데이터베이스를 약물감시에 이용하는 경우에 발생할 수 있는 문제점도 고려하여야 한다. 우리나라의 심평원 자료를 비롯하여 대부분의 보험청구 데이터베이스는 의료보험기관에서 진료비 및 약제비 심사와 지불을 위한 행정적인 목적으로 개발되었기 때문에 입력된 정보의 보관기간이 짧고 정보의 수가 제한되어 있어 생활습관, 질병력, 출산력 등 역학연구에서 필요한 잠재적 교

Table 2. Strength of validity of conclusion for causality by study designs

Strength of validity for causality	Study designs
Weakest	Case report
1	Case series study
1	Ecologic study
1	Case-control study
1	Cohort study
Strongest	Randomized clinical trial

란변수에 대한 정보가 부족한 경우가 많다. 또한 이러한 자료에서는 진료비 및 약제비 심사기준에 영향을 받아 진단과 처방 및 조제내역이 실제와 다르게 기록되는 상황이 발생할 수 있다. 약물 사용 후에 유해사례가 발생하여도 진료를 받지 않는 경우에는 질병발생을 확인할 수 없으며, 처방을 받지 않고 일반의약품을 구입하거나 처방받은 약물을 복용하지 않은 경우가 발생할 수 있으므로 실제 약물복용과 데이터베이스에 들어있는 내용이 다를 수도 있다. 따라서 정밀한 연구를 수행하기 위해서는 약물복용과 진단, 잠재적 교란변수에 대한 추가적인 정보수집이 필요하게 된다⁷⁾¹⁶⁾.

인과관계 평가를 위한 약물역학연구 설계

신중하게 계획하고 수행하는 약물역학연구는 의약품 안전성 평가에 중요한 도구가 된다. 약물역학적 연구에는 전통적인 의미의 역학적 연구방법들을 모두 적용할 수 있다. 연구설계의 종류에 따라 연구결과로 도출된 인과관계에 관한 결론의 강도가 달라지는데, 환자사례보고에서 주장되는 인과관계에 관한 주장이 설득력이 가장 낮고, 생태학적 연구, 환자-대조군연구, 코호트연구 및 무작위배정 임상시험의 순으로 결과에 의한 설득력의 크기가 커진다(Table 2)²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾.

환자-대조군연구(case-control study)는 특정한 질병을 가진 환자군과 그 질병을 가지지 않으면서 이들과 유사한 특성을 가진 대조군을 선정하여 두

집단에 속한 사람들의 과거 노출경험을 비교분석함으로써 질병발생에 유의하게 관련되는 노출요인을 밝히고자 하는 연구설계이다. 두 집단의 약물사용 상태는 두 집단의 질병에 대한 상대적 위험성의 평가지표인 대응위험도(odds ratio)를 이용하여 평가된다. 드문 유해사례인 경우에는 대응위험도가 상대위험도(relative risk)와 거의 유사하게 해석되어 '특정 약물 사용시 유해사례 발생이 x배 증가한다'고 추정할 수 있다. 약물복용자를 대상으로 유해사례의 발생을 관찰하는 연구가 아니고 발생된 환자로부터 과거의 약물복용력을 파악하는 연구형태이기 때문에 대개의 경우 약물복용에 따른 유해사례의 발생률을 직접 산출할 수는 없지만, 연구자료를 수집한 지역에서 모든 유해사례가 보고되고 근원 모집단으로부터 대조군의 분율을 알면 발생률을 계산할 수 있다. 환자-대조군연구의 장점은 비교적 드물게 발생하는 유해사례에 관하여 연구할 수 있고 단일한 유해사례를 발생시키는 여러가지 요인(약물)들을 동시에 파악할 수 있으며 비교적 단시간에 적은 연구비로 연구결과를 얻을 수 있다는 점이다. 그러나 연구대상이 되는 약물을 사용하는 사람의 수가 적은 경우에는 적용하기 어려우며, 과거에 복용한 약물의 종류와 양을 정확히 파악하기 어려운 경우에는 거의 이용할 수 없다. 환자군에 대한 대조군을 선정하는 과정에서 비교성이 없는 사람들을 선정하는 경우에는 선택비탈림(selection bias)에 의하여 연구결과가 영동하게 나타나게 되며, 과거의 약물사용에 관한 정보를 수

집하는 과정에서 정확성이 떨어지거나, 환자군과 대조군에서의 정보수집과정이 같지 않은 경우에 연구결과가 비뚤어지는 경우(information bias)도 있다. 또한 약물복용과 유해사례 발생에 동시에 관련되는 제3의 요인인 교란변수를 적절하게 보정하지 않는 경우에도 결과가 비뚤어질 수 있다(confounding).

코호트연구(cohort study)는 연구대상 약물에 의한 유해사례를 경험하지 않는 사람들을 연구대상으로 선정한 다음, 연구대상 약물을 복용하고 있는 사람들(노출 코호트)과 그 약물을 복용하고 있지 않는 사람들(비노출 코호트)을 추적관찰하여 연구대상이 되는 유해사례의 발생률을 비교분석함으로써 특정 약물과 유해사례 발생 간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다. 비교지표는 두 코호트의 발생률의 비인 상대위험도로 제시된다. 따라서 '특정 약물을 사용한 사람에서 유해사례의 발생이 x 배 증가한다'라고 해석할 수 있다. 코호트 연구는 유해사례의 상대적 위험성뿐 아니라 유해사례의 발생률을 알고자 할 때 유용하다. 코호트연구를 통하여 한 가지 약물의 복용으로 인한 여러 가지 유해사례의 발생 여부와 발생률을 파악할 수 있고 일반 인구집단에서의 특정 약물의 복용빈도가 높지 않은 경우에도 적용할 수 있으며 약물복용에 관한 정보를 사전에 파악하기 때문에 정보비뚤림이 발생할 가능성이 낮다는 점이 큰 장점이며 동시에 약물복용과 유해사례 발생간의 시간적인 선후관계가 명확하기 때문에 인과관계의 규명에 매우 유리하다. 그러나 발생률이 낮은 유해사례와 특정 약물복용간의 인과적인 관련성을 구명하고자 하는 경우에는 대규모의 약물복용자를 필요로 하게 되어 연구수행 가능성이 떨어지게 된다. 장기간에 걸친 약물복용 결과로 발생하는 유해사례를 관찰하기 위해서는 추적관찰기간이 길어지는데 이 경우에는 연구대상자와 연구자의 중도탈락이 문제가 되며 연구비도 많이 들게 된다. 추적관찰하는

기간동안에 약물복용의 양과 종류가 변하는 것을 정확하게 측정하기 힘들며, 유해사례 발생 여부와 발생된 유해사례의 정확한 진단을 파악하기 어려운 점 등이 코호트연구의 단점이다.

미국에서 청소년기 여성의 질선암의 원인으로서 어머니의 임신중 diethylstilbestrol(DES) 복용과의 관련성을 규명하였던 연구는 드문 질환에 대해 환자-대조군연구와 코호트연구의 효용성을 비교할 수 있는 전형적인 예이다. 이 질환의 위험요인을 탐색하기 위하여 한 병원에서 14-22세에 질선암으로 진단된 환자의 의무기록을 조사하였으며 1966년부터 1969년까지 8명의 환자가 있었음을 확인하였다. 같은 기간동안 동일한 병원에 입원한 여성으로 환자와 생일이 5일 이내로 같은 다른 질환의 환자 32례를 짝짓기하여 대조군으로 선정한 후 연구대상자 및 대상자의 어머니를 대상으로 수행한 설문조사와 의무기록 검토를 통해 자료를 수집하였다. 이들의 과거력을 후향적으로 조사한 결과 임신 중 복용한 유산방지제 DES와 딸의 질선암 발생 간에 유의한 관련성이 있음을 밝힐 수 있었고 1971년 학술지에 발표되었다¹⁸⁾. 1940년대 초부터 1960년대 중반까지 임신중 DES를 복용한 여성의 딸 3000 여 명을 대상으로 코호트를 구축하고 4년간 추적관찰하였으나 1979년까지 질선종 증례를 발견하지 못하였다¹⁹⁾. 이후에 이 등록사업을 연장하여 코호트연구로서 DES 노출군 4536명과 DES 비노출군 1544명을 1994년까지 추적관찰한 후에 질선암이 DES 노출군에서만 3례 발생하였음을 확인하여 표준화발생비 40.7(95% CI, 13.1-126.2)로서 유의한 관련성을 밝힐 수 있었다²⁰⁾. 이와 같이 드물게 발생하고 잠복기가 긴 질환의 경우 환자-대조군설계로 단시간에 연구를 수행할 수 있지만 코호트연구로써 관련성을 입증하기 위해서는 많은 대상수와 오랜 추적관찰기간이 필요함을 알 수 있다.

요약 및 결론

이상에서 살펴본 자료원과 방법을 이용한 약물 감시 전 과정을 요약하면 Fig. 4와 같다. 시판전 전임상자료 및 임상시험 자료, 자발적 부작용 감시 체계를 통한 실마리정보, 약물역학연구 및 전산화 데이터베이스 연계 자료 등 각종 자료원으로부터 약물 안전성에 대한 문제를 파악하고 외국의 약물 안전성 조치를 검토하여 1차적인 평가를 내린다. 질병과 관련한 결과의 심각성, 중대성, 빈도를 고려하여 환자와 공중 보건에 대한 의미가 크고 시급한 판단이 필요한 경우에는 초기평가 이후에 곧

바로 문제에 대한 조치를 취하게 될 것이다. 초기 평가에서 추가 조사를 해야 한다는 충분한 근거가 있다면, 기존의 전산화된 대규모 데이터베이스를 연계하거나 이미 구축된 약물역학 코호트 자료를 이용하여 후향적인 연구를 수행할 수도 있고 대상자를 새로 모집하여 전향적인 역학연구를 수행할 수도 있다. 또한 기존의 연구결과에 대해 체계적인 문헌고찰이나 메타분석을 시행하여 결론을 도출할 수도 있다. 이러한 과정을 통해 근거중심의 의사결정을 내리고 결정된 조치는 보건의료전문가, 환자 및 대중, 언론매체, 전문가집단, 소비자집단에 효과적으로 알려야 한다.

Figure 4. Process of pharmacovigilance from initial assessment of data to distributing the final messages based on evidence-based decision.

참 고 문 헌

1. Mann RD, Andrews EB, Editor. *Pharmacovigilance*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, 2002
2. Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2000
3. World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance*. 2002
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH harmonized tripartite guideline: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - E2A*. 1994
5. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH harmonized tripartite guideline: Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting - E2D*. 2003
6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH harmonized tripartite guideline: pharmacovigilance planning (PVP) - E2E*. 2003
7. Hartzema AG, Porta M, Tilson HH, Editors. *Pharmacoepidemiology: An Introduction*. Third Edition. Harvey Whitney Books Company, 1998
8. Interpreting Epidemiologic Evidence : *Strategies for Study Design and Analysis*. David A. Savitz Oxford University Press; 2003
9. Clark JA, Klineciewicz SL, Stang PE. *Spontaneous Adverse Event Signaling Methods: Classification and Use with Health Care Treatment Products*. *Epidemiol Rev* 2001; 23:191-210
10. World Health Organization. *Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre*. 2002
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45
12. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, Royer RJ. *Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way*. *Lancet* 1985;9:1056-8
13. Danan G, Benichou C. *Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries*. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30
14. Evans SJW. *Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies*. *Statist Med* 2000;19: 3199-3209
15. 박병주. 약물역학. *Korean J Med Assoc* 2001;44:403-413
16. 박병주. 약물역학의 발전배경 및 연구방법론. *Korean J Clin Pharmacol Ther* 1994;2:63-72
17. 안운옥, 신영수. 의학연구방법론. 서울대학교출판부 1997
18. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. *Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women*. *N Engl J Med* 1971;284:878-881
19. Labarthe D, Adam E, Noller KL, et al. *Design and preliminary observations of National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project*. *Obstet Gynecol* 1978;51: 453-8
20. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. *Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero*. *JAMA* 1998;280:630-4
21. 홍경섭, 박병주, 신상구 등. 약물이상반응의 인과성 평가를 위한 한국형 알고리즘 개발. *Korean J Clin Pharmacol Ther* 2002;10(2) :129-142