영국의 약물 유해사례 감시체계

한림대학교 의과대학 가정의학교실¹, 서울대학교 의과대학 예방의학교실²

송홍지¹, 박병주²

=Abstract=

Drug Adverse Event Monitoring Systems in UK

Hong-Ji Song¹, Byung-Joo Park²

*Department of Family Medicine, Hallym University College of Medicine¹,
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea*

The thalidomide disaster during the early 1960s produced more than 10,000 deformed babies in the countries in which the drug was widely used. Recently phenyl propoanalamine induced hemorrhagic cerebrovascular disease and rofecoxib induced cardiovascular events were reported. At the time when a new drug is marketed the clinical safety database is very limited and comprises a rather small number of patients. So pharmacologically effective drugs are not entirely without hazard and not all hazards can be known before a drug is marketed. Thus, post-marketing surveillance (PMS) of drugs is imperative to quantify common adverse drug reactions (ADRs) and to identify rare adverse reactions. In the UK there are two unique drug adverse reaction monitoring systems, the Medicine Monitoring Service (MEMO) and Prescription-Event Monitoring (PEM). The MEMO is a university based organization that was set up to carry out studies to detect and quantify serious drug toxicity in the Tayside region of Scotland, using record linkage techniques. The PEM is the form of PMS which prompts all doctors using new drugs intended for widespread use in primary care to report the events which follow their use. It is of importance that the MEMO and PEM data represent the real world use of the newly marketed medicines in the age and sex distribution and with the concurrent medication that typifies everyday practical clinical use of the drug. They generate signals which, through pharmacoepidemiology, can be investigated in order to determine relevant concerns over drug safety. We reviewed MEMO and PEM to inquire into efficient PMS in general population.

Key words : Post-marketing surveillance, Adverse drug reaction, Medicine monitoring service, Prescription-event monitoring, Signal, Pharmacoepidemiology

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (110-744)

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

머 리 말

윌츠는 1965년에 “약물의 안전성에 대한 마지막 시험은 사실 상 일반적인 사용을 위해서 판매될 때이다.”라고 하였다¹⁾. 1961년 탈리도마이드(thalidomide)에 의한 만 명 이상의 사지결손증을 가진 선천성기형 환아들이 출생한 대규모 약화사고 경험을 통하여 시판 전에는 파악되지 못했던 중대한 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)이 시판 후에 나타날 수 있음을 알게 되었다. 약물시판 허가 전의 대규모 무작위비교 임상시험만으로는 약물의 모든 유해성이 밝혀질 수 없고 대부분의 임상시험에서 제외되는 노인이나 소아, 임신부 등에 대한 안전성이 충분히 검토되지 않은 상태에서 약물은 판매된다. 또한 자발적 부작용보고체계도 이러한 약물의 유해성을 모두 밝히기에는 한계가 있다. 영국에서는 자발적 부작용보고체계가 모든 유해

성을 밝힐 수는 없다는 것을 깨달으면서 처방자료에 근거한 약물유해사례감시체계가 계획되었다. 스코틀랜드의 타이사이드(Tayside) 지역의 약물감시체계(The Medicine Monitoring Service, 이하 MEMO)는 이 지역에서 일차진료 처방에 의해 약국에서 판매된 모든 약물의 유해사례를 감시하여 약물 부작용을 파악하는 기구이다²⁾. 반면 처방사례 모니터링체계(Prescription-event monitoring, 이하 PEM)는 영국 전역에서 일반의에 의해서 처방되는 신약을 복용한 첫 20,000~30,000명의 환자들을 모아서 1,000명의 환자 중 한 건 이상 발생하는 어떤 부작용이라도 합리적으로 밝혀내도록 개발되었다³⁻⁵⁾. 스코틀랜드 타이사이드 지역의 MEMO와 영국의 PEM에 대해서 자세히 살펴보고자 한다.

스코틀랜드 의약품감시기구(MEMO)

Fig. 1. Schematic of record-linkage of data in MEMO(the Tayside Medicines Monitoring Unit).³⁹⁾

MEMO는 대학에 근거를 두고 자료-연계 기술을 사용하여 지역사회에서 발생한 심각한 약물 독성을 찾고 정량화하는 연구를 수행하기 위해서 만들어진 조직이다²⁾. MEMO는 400,000 환자 이상에게 의료를 제공하는 스코틀랜드의 타이사이드지역 자료를 이용하여 질병률과 사망률을 얻을 수 있을 뿐 아니라, 일반의에게 등록된 모든 환자들의 전산화된 자료를 이용하여 약물역학연구, 임상결과연구(outcome research), 일반적인 역학연구와 경제성평가연구 등도 수행할 수 있다.

1. 운영 체계

MEMO에서의 환자식별은 스코틀랜드의 일반의에게 등록된 모든 사람들에게 주어지는 독특한 번호인 지역의료등록번호(Community Health Index, 이하 CHI)로 가능하다. 이 번호는 특정 환자 주치의

에 대한 정보와 환자의 주소, 사망 자료, 일차진료나 입원진료 등 타이사이드에서의 모든 보건의료 서비스에 대한 검색을 위해서 사용되며 이름, 생년월일을 이용해서 컴퓨터 검색을 하여 찾을 수 있다. 스코틀랜드에서 일차진료를 받는 모든 환자들을 정해진 일반의에게서 처방을 받고 병원 입원 환자들만 다른 체계로 처방을 받는다. 환자가 주치의로부터 처방을 받으면 이를 약국에 제출하고 약사는 에딘버리에 있는 공공서비스국(Common Services Agency)의 약사과(Pharmacy Practice Division, PPD)에 처방전 원본을 보낸다(Fig. 1). PPD는 처방전을 약물감시기구에 보내고 거기서 CHI 번호로 연결된 자료를 저장한다. 환자가 일반의로부터 받은 처방전에는 환자의 이름과 주소, CHI 번호, 약 이름(성분명 또는 상표명), 약물 용량, 총 용량, 복용 용법, 일반의 코드 번호가 들어있다. 예를 들면 환자가 269 Perth Road에 살고 이름이

Fig. 2. Data available to MEME(the Tayside Medicines Monitoring Unit) for record-linking.³⁹⁾

MacDonald라면 “MacDonald”와 “269”를 쳐서 나오는 환자들 중에서 다른 정보들을 맞추면 환자를 찾을 수 있으며 최초 처방전에 대한 CHI 번호의 98% 이상을 이러한 체계에 따라 찾을 수 있다. MEMO는 1989년과 1996년 사이에 타이사이드에서 판매된 천오백만 건의 기록을 보유하고 있고 1993년 1월 이후로는 타이사이드에서 판매된 모든 약물에 관한 자료를 갖추고 있다. 이를 입력하기 위한 전담 직원을 고용하고 있는데 이는 상대적으로 노동 집약적이고 고비용이 드는 작업이라 MEMO의 자료들을 다른 기록과의 연결이 가능하도록 하는 전산화된 양식을 개발 중이다.

병원자료로는 1961년부터 스코틀랜드 상병자료(Scottish Morbidity Record 1, 이하 SMR1)를 이용하고 있는데 여기에는 행정적, 인구학적 및 진단 정보들이 포함되어 있다. 이는 의료정보관리직원에 의해서 코딩된 후 국립보건원 공공서비스국의 정보통계과(Information and Statistics Division, 이하 ISD)로 보내진다. 이 진단에는 한 개의 주진단과 5개의 부진단 및 한 개의 주요 수술 또는 술기와 세 개의 추가 수술 또는 술기, 병원에서 발급된 사망증명서가 포함된다. 다른 병원자료에는 ISD에 의해 제공되는 다른 SMR 정보와 암등록자료(SMR6), 당뇨병등록자료, 어린이 발달자료, 임신기록(SMR2), 정신질환기록(SMR4), 신생아 퇴원자료(SMR11) 등이 있다. 결과변수가 될 수 있는 다른 자료는 생화학적 검사결과들(1977년까지), 100,000건의 위내시경과 대장내시경 검사결과자료, 타이사이드의 교통사고 22,000건과 관련된 자료 등이 있다(Fig. 2).

2. 결과 및 적용

1) 약물사용평가연구

MEMO의 상세한 약물사용자료를 이용하여 다양한 약물사용평가연구가 수행되었다. 약물 병용금

기 대상으로 잘 알려진 베타차단제와 베타작용제 병용처방 사례들도 발견되었고⁶⁾ 다양한 항우울제들이 불충분한 용량과 기간 동안 처방되었다는 것을 알 수 있었다⁷⁾. 부정적인 방향의 약물처방 예뿐만 아니라 바람직한 처방에 대한 유용한 정보도 얻을 수 있었는데 예를 들면 항생제와 항정신약물 처방에 있어서 일반의 교육(GP registrar training)을 받은 경우와 그렇지 않은 경우에 처방양상에 차이가 있음을 알 수 있었다⁸⁾.

의사요인뿐 아니라 환자로인에 의해서도 약물사용에 다양한 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 환자 순응도에 대한 연구에서 판매된 약물의 수, 기간 등을 측정하여 임상결과자료에 연계함으로써 불순응의 양상과 그 결과를 평가할 수 있었다. 예를 들면 타이사이드의 당뇨병 환자들 중에서 특히 청소년들에서 인슐린치료에 대한 불순응률이 높은 것으로 나타났다⁹⁾.

2) 약물안전성 평가연구

MEMO 자료를 이용하여 여성에서의 경구항생제 복용과 질캔디다중에 대한 환자-대조군 연구를 수행하여 항생제 복용 30일 안에 질캔디다증이 급격히 증가하는 것을 알 수 있었다¹⁰⁾. 이 외에도 NSAIDs 외용제와 경구제에 의한 안전성을 비교하기 위하여 NSAIDs 복용으로 인한 부작용 발생을 파악하기 위한 코호트연구가 수행되었다¹¹⁾. 또한 타이사이드 주민 중 짝지은 지역사회대조군이나 병원대조군을 이용하여 여러 환자-대조군연구를 수행함으로써 약물 노출빈도에 따른 각종 질병과 사고 발생의 대응위험도를 파악할 수 있었는데, 벤조다이아제핀 사용과 교통사고 발생의 연관성에 관한 연구를 예로 들 수 있다¹²⁾.

3) 방법론적 연구 및 기타 연구

약물역학연구에 있어 중요한 의미를 가지는 몇

가지 방법론적 측면의 연구들이 수행되었다. 예를 들면 환자-대조군연구 설계에서 연구대상자의 선택에 따른 선택비뚤림과 분류오류의 상대적인 중요성을 평가한 연구¹³⁾, 코호트연구에서 비교군 선택과 위험기간의 길이가 효과의 측정에 미치는 영향을 평가한 연구¹⁴⁾, 코호트연구들에 필요한 표본의 크기에 대한 연구¹⁵⁾ 등이 이루어졌다.

자료연계방법을 적용함으로써 특정 질환에 대한 등록체계를 구축할 수 있었다. 예를 들면 모든 제1형과 제2형 당뇨병 환자들에 대한 당뇨병 등록체계를 8개의 독립적인 자료원으로부터 자료를 연계하여 구축하였다¹⁶⁾. 최근 이 자료로부터 인슐린 치료와 관련된 부작용의 발생빈도 및 예측요인에 대한 연구¹⁷⁾, 당뇨병 환자들에서 지질강하제 치료율이 실제 필요보다 낮다는 연구¹⁸⁾ 등이 발표되었고, 당뇨병성 망막증에 대한 연구¹⁹⁾도 진행되고 있다.

MEMO 판매처방자료원에 비용자료를 적용하여 약물경제성 평가연구가 가능하였고 지역사회에서 발생한 약물 부작용의 비용을 추정하였다²⁰⁾. 또한 항생제 사용에 대한 비용-효과를 평가하였고²¹⁾, 고관절대체술에 대한 경제성 평가연구가 수행되었다. 이 연구에서 고관절대체술이 NSAIDs와 케약치료제의 처방비용과 상부위장관 출혈에 의한 입원은 감소시켰지만 다른 문제로 인한 병원입원이 발생할 가능성이 증가할 수 있다는 것을 보여주었다²²⁾. 심혈관계 질환 예방을 위해서 사용되는 아스피린에 대한 경제성 평가연구에서 아스피린에 의한 부작용은 실제 흔하지는 않았으나 처방료와 부작용을 해결하기 위한 비용때문에 실제 아스피린 가격의 6~25배의 비용이 든다는 결과를 보여주었다²³⁾.

3. MEMO의 장점과 단점

MEMO의 장점은 환자식별의 편의성, 지역사회주민을 대상으로 한 자료, 약물노출자료의 정확성 등을 들 수 있다. 또한 타이사이드에서 입원한 환

자들의 경우에는 의무기록 원본을 검토할 수 있기 때문에 자료의 타당성을 확인할 수 있다는 점도 들 수 있다. 이를 통하여 자료의 질 관리가 가능하고 교란변수인 흡연이나 음주 등에 대한 정보를 확인할 수 있다. 또한 대부분의 임상시험에서 제외되는 소아를 대상으로 한 약물역학연구가 가능한 데이터베이스가 구축되고 있다²⁴⁾.

MEMO의 가장 큰 약점은 상대적으로 적용대상인구규모가 작다는 것이다. 또한 이 지역에 개원하고 있는 일반의들의 처방특성 상 새로운 약의 시장침투율이 낮다는 것도 약점 중 하나이다. 이 외에도 OTC 약물과 병원처방약물에 관한 정보가 누락될 수 있다는 점, 처방작용증에 의한 교란효과, 의학적 진단의 부정확성 및 노동집약적인 과정 등을 약점으로 들 수 있다.

4. 향후 나아갈 방향

MEMO는 중대한 약물 부작용의 발견과 정량적 평가에 사용될 수 있는 포괄적이고 활용도 높은 자료연결체계로 인정받고 있고 이를 더욱 발전시키기 위한 노력이 지속적으로 추진되고 있다. MEMO의 노동집약적 자료수집과정에 대한 개선책을 마련하기 위하여 시범적으로 다섯 개의 약국을 대상으로 전산화된 처방자료 수집방법이 연구되고 있는데 이 결과로 완성될 체계는 향후 타이사이드와 스코틀랜드 전역에서 사용될 것이다²⁵⁾. 지역사회 약국과 MEMO 사이를 연결한 포괄적 서비스제공을 위한 디지털 네트워크(Integrated Services Digital Network, ISDN)를 이용한 체계가 개발되어 200,000건의 처방전이 수집되었고 일반적인 방법으로 모아진 자료와 비교하였을 때 98%의 일치율을 보였다.

규모의 문제를 해결하기 위하여 향후 5천 5백만 명 규모인 전 스코틀랜드 인구를 대상으로 기록-연계 프로젝트의 수행가능성에 대한 연구가 시범

적으로 세 가지 약물에 대하여 수행되고 있다²⁶⁾. 그 중 하나인 아자프로파존 사용과 상부위장관 출혈 및 천공에 의한 입원발생간의 연관성을 분석하였을 때 5.7배의 상대위험도(95% 신뢰구간 3.5-9.3)를 관찰하였다.

자료연계를 이용한 연구에서 중요하게 다루어야 할 부분 중 하나는 개인정보에 대한 보안문제이다. MEMO에서의 연구들은 지역의료등록번호에 의해 식별된 자료를 사용하기는 하지만 고도의 보

안을 요구하는 의학자료를 사용하기 때문에 영국 의학협회의 지역의료위원회와 자료보안에 대한 협정을 맺었다. MEMO의 모든 직원들은 비밀유지계약서에 서명하고, 연구목적으로 사용될 수 있는 모든 자료는 자료보안위원회에 등록하여야 한다. 스코틀랜드 지방정부에 의해 제정된 지침에 따르면 약물안전성 연구에 대한 독립적인 윤리위원회의 인증관련 의무사항에서 시판후조사연구의 경우는 예외로 규정하고 있다. 이러한 지침에 대한 합리적

Fig. 3. Data available to MEME(the Tayside Medicines Monitoring Unit) for record-linking.³⁹⁾

근거는 런던왕립의학회의 Working Group에서 발간한 보고서에 실려 있다. 그러나 윤리적인 규정과 개인정보보호에 대한 규정은 계속 발전하고 있고 MEMO는 자체적인 기준을 이 두 가지 영역 모두를 충족하도록 단계를 밟아가고 있다.

처방사례모니터링체계(PEM)

MEMO가 스코틀랜드의 한 지역인 타이사이드의 약물감시체계로서 그 지역 40만 명 이상의 주민들 가운데 발생한 환자를 대상으로 일반의가 처방한 모든 약물에 의한 유해사례를 감시하여 약물 부작용을 밝히는 기구인 반면 PEM은 영국 전역에서 새로이 판매되는 약들 중에서 일반의에 의해서 흔히 처방될 수 있는 약을 복용한 첫 10,000명의 환자들을 모아서 1,000명의 환자 중 한 건 이상 발생하는 어떤 부작용이라도 합리적으로 밝혀내도록 하는 시스템이다. PEM은 “유해사례”에 대하여 “일반적으로나 질병의 내용상 바람직하지 못한 특정 경험”이라고 정의한 분별통계학자 핀니(D.J. Finney)의 개념과 인맨(Inman)의 초기 경험을 기초로 하여 1980년에 사우스햄프턴대학에 설립되었다³⁻⁵⁾.

1. 운영체계

PEM은 의사의 처방과정에 아무런 개입이나 조작을 가하지 않기 때문에 시판후조사의 관찰적 코호트연구 형태라고 볼 수 있다. 그래서 이 방법은 포함기준이나 제외기준을 수반하지 않는 “실제 상황”의 임상자료를 제공하고 일상진료 상황에서 약물을 투여받은 사람들이 대상이 된다. 일반의에게 진료받은 환자는 약국에 처방전을 제출하고 약국에서는 처방전을 처방전심사원(Prescription Pricing Authority, PPA)에 보낸다. 약물안전성연구팀(Drug Safety Research Unit, DSRU)은 PEM에 의해서 감시되고 있는 약물에 대하여 모든 처방전

의 전자복사본을 제공받는다(Fig. 3). 이러한 과정은 20,000~50,000명의 환자에 관한 자료가 수집될 때까지 전국적으로 이루어진다.

각 환자들에 대한 첫 처방 후 3-12 (보통 6)개월 이후에 DSRU는 처방을 한 의사에게 유해사례에 대한 정보를 구하는 설문지인 “녹색카드(Green Form)”를 보낸다. 유해사례는 새로운 진단, 병원에 의뢰하거나 입원한 이유, 앓고 있는 질병의 설명이 안되는 악화 또는 호전, 의심되는 약물반응, 실험실적 검사결과에서 임상적인 의미가 있는 변화, 그 외에 환자의무기록에 기록되어야 할 충분한 의의가 있는 증상들로 정의된다. 의사들은 어떤 특정 유해사례를 보고할 때 이것이 약물 부작용인지 아닌지를 결정할 필요가 없다. 그러나 만약 의사가 그 유해사례가 명백한 약물 부작용이라고 생각하거나 해당 유해사례에 대한 황색카드(yellow card, 자발적 약물부작용 보고)를 작성하여 제출하였다면 이를 녹색카드에 명기하여야 한다.

환자의 비밀유지를 위하여 환자 개인을 식별할 수 있는 정보는 의사로부터 녹색카드를 받았을 때 삭제하고 추적관찰 정보를 연계할 때는 환자번호를 사용한다. 일반의에게 부담이 되지 않도록 한 달에 한 의사에게 4개 이하의 녹색카드를 보내고 일반의는 이를 작성하는 것에 대해서 대가를 지불받지 않는다. 특정 연구를 수행하기 위하여 녹색카드에 약간의 추가적인 질문을 추가, 수정할 수 있다. 이러한 설문은 연구대상 약물에 초점을 맞추는데 예를 들면 NSAIDs 멜록시캄에 대한 PEM 연구의 녹색카드에는 적응증에 의한 가능한 교란 효과를 확인하기 위하여 과거 위장관계 병력과 NSAIDs 약물과민성에 대한 질문을 포함한다. 일반의에게 보낸 녹색카드의 평균 58%가 DSRU로 회수되었고, 이 중 평균 52%의 자료에서 임상적으로 유용한 자료가 확인되어 총 백만명의 환자로 이루어진 78개의 코호트(각 코호트 당 평균 10,613 명)가 만들어졌다⁴⁰⁾.

2. 결과 및 적용

1) 유해사례발생률

대부분의 약물부작용은 소위 “A형” 반응인데, 이는 약물의 직접적인 효과에 의해서 야기되고 흔히 노출 후 짧은 시간 안에 발생하기 때문에 특정 약물에 노출된 이후의 시간경과에 따른 유해사례 발생률을 파악하는 것은 약물안전성 정보를 만드는 데 매우 유용한 방법이다. PEM을 통해서 분자(보고 건 수)와 분모(노출에 대한 환자-개월 수 또는 환자-주수)를 얻을 수 있고 이 두 가지는 일정 기간 동안에 수집된다. DSRU 사전에서 유해사례 용어 각각에 대하여 주어진 기간(t) 동안의 평균발생률(incidence density)은 아래와 같이 계산된다.

$$ID_t = \frac{\text{number of events during treatment for period } t}{\text{number of patient-months (weeks) of treatment for period } t} \times 1,000$$

치료에 대한 1,000 환자-월 (또는 환자-주) 당 평균발생률은 보고된 유해사례의 실제 빈도에 대한 추정치를 나타낸다. 약물 노출 직후 일정한 기간을 그 이후의 기간과 비교하여 높은 평균발생률을 보이는 경우 연구대상 약물에 의한 약물유해반응의 실마리정보를 해석할 수도 있지만, 그 약물을 투여하기 전에 투여된 다른 약물에 의한 유해사례 발생가능성도 따져 보아야 한다.

2) 처방중단이유

치료가 중단되면 의사는 녹색카드에 감시 약물에 대한 처방중단이유를 명시하여야 한다. 각 유해사례 당 보고 건수의 개념에서 빈도별 처방중단이유로부터 실마리 정보를 얻을 수 있다. 예를 들면 항전간제 라모트리진(lamotrigine)과 비가바트린(vigabatrin)에 대해 가장 많이 보고된 처방중단이

유를 비교해보면 라모트리진의 경우에는 발진이 가장 흔하게 보고되는 부작용인 반면 비가바트린에서는 발진이 상대적으로 드물다.

3) 실마리정보(signals) 조사

실마리 정보는 비정상적으로 높은 평균발생률을 보이는 유해사례나 감시되고 있는 약물에 대한 처방중단이유 중 상위 랭킹에 속하는 경우 또는 연구자에 의해서 의학적으로 중요하다고 간주된 경우에 만들어진다. 평균발생률의 비교는 거의 항상 첫 번째 달과 그 이후 달들에 일어난 평균발생률의 차이를 이용하는 반면 양성 전립선비대증에 사용되는 피나스테라이드(finasteride)에서 생기는 여성형 유방과 같은 자연 부작용에 대한 정보를 만들기 위해서는 6개월간의 연구 중에서 1-5개월과 6개월째의 평균발생률의 차이를 사용할 수도 있다²⁷⁾.

PEM에서 여러 가지 실마리 정보들이 발견되었는데 예를 들면 비가바트린을 사용한 환자에서 시야결손²⁸⁾, 도나페질(donapezil)에서 공격성과 불안증, 비정상적인 꿈²⁹⁾, 란소프라졸(lansoprazol)을 사용한 노인에서 설사³⁰⁾, 우울증 치료제에서 세로토닌 증후군³¹⁾ 등이다. 최근 랄록시펜(raloxifene) 처방에 대한 안전성 정보에서 좀 더 연구가 필요한 실마리정보로서 위장관계 증상뿐 아니라 질 출혈, 정맥혈전증이 있었고³²⁾ 로페콥시브(rofecoxib) 치료 중에 대장염의 악화에 대한 실마리정보가 보고된 바 있다³³⁾.

4) 중요 유해사례에 대한 추적조사

항전간제 비가바트린에 대한 PEM 코호트에서 처음으로 4건의 시야결손 사례가 보고된 이후로 이 약물과 관련된 시야결손 사례들이 속속 보고되었고 임상적인 중요성 관점에서 연구종료시점에서 약물을 사용하고 있는 것으로 보고된 7,228 환자들에 대해서 추적조사를 시행하였다. 이를 통하여 안과 의사에 의해서 비가바트린과 관련된 가능성이

있거나 관련된 것으로 판단되는 시야결손 환자 29명을 추가로 발견하였고 1,000 환자 당 7명이 발생하는 것으로 나타났다²⁸⁾. 이 연구는 자발적 보고체계나 임상시험에서는 파악할 수 없는 부작용을 실제 환자진료 중에 얻어지는 자료를 이용하여 부작용을 발견하고 이를 전산화할 수 있다는 것을 보여주었다.

5) 임신기간 중 약물 노출에 대한 결과

PEM 연구 중 보고된 모든 임신 중 약물노출의 결과를 파악하기 위하여 DSRU의 의학 및 과학 담당자에 의해서 추적조사가 실시되었다. 34 PEM 연구들에서 2,508 임신을 추적조사하고 있는 것으로 나타났는데 904 임신(839건은 임신 첫 삼분기 동안이었음) 동안에 연구 약물이 판매된 것으로 나타났다³⁴⁾. 첫 번째 임신 삼분기의 경우에는 553명의 아기가 출생하였는데 이들 중 20명(3.6%)은 비정상적 소견이 나타난 것으로 보고되었다. 이러한 현상은 영국의 일반인구에서 보고되는 비정상 소견 발현율과 거의 차이가 없었다. PEM의 임신 자료는 더 확장되고 있으며 최근 DSRU는 PEM 자료결과와 선천성 기형에 관한 국가통계와 같은 외부자료에 비교통계학적 방법을 적용하여 임신 중 노출에 관한 자료를 분석하고 있다.

6) 동일 약효군에 속하는 약물 비교

PEM 자료와 정보기술을 이용하여 같은 약효군에 속하는 약물들의 안전성 프로파일을 비교할 수 있으며 수 년간 많은 비교연구들이 수행되었다³⁵⁾. PEM 내에서 약물 비교는 코호트내 환자-대조군 연구 방법이 많이 이용되었다. PEM에서 정보를 만들어내기 위하여 최근 개발되고 있는 또 다른 방법은 PEM에서 보고된 유해사례에 대한 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR)를 정기적으로 적용하는 것이다.

7) 다른 자료원 및 국가 통계자료와의 비교

DSRU는 문헌들과 여러 중요한 약물, 특히 공중 보건이나 행정 측면에서 문제를 야기한 약물의 안전성 정보에 대한 인터넷 검색을 통하여 추가자료를 얻는다. 또한 DSRU는 행정 당국이나 제조업체로부터 약물안전성 평가연구를 의뢰받아 연구를 수행하고 이 결과는 약물관련 규제와 보건정책 결정에 필요한 근거로 활용된다. 한 예로 PEM 연구들의 비교분석을 통하여 QT 간격 연장과 관련된 것으로 알려진 비정형 항정신병약물 서틴돌(Ser-tindole)과 두 가지 다른 비정형 항정신병약물인 리스페리돈(risperidone)과 올란자핀(olanzapine)에 대한 자살 및 심혈관질환에 의한 사망에 대해서 연구가 있다³⁶⁾. 비교분석 연구결과는 그 문제에 대한 정책결정의 중요한 근거자료로 활용된다. 이러한 비교분석결과로 약물의 안전성에 대한 정보를 추가로 제공하지만 서로 다른 코호트들을 비교하는 것은 비뚤림과 교란현상이 개입될 가능성이 있으니 주의하여야 한다. 그러나 현재로서는 대규모 인구를 대상으로 수행된 약물시판 후 안전성을 평가한 연구가 부족하기 때문에 이러한 비교연구들에서 제공되는 정보는 매우 유용하다.

PEM 연구에서의 유해사례발생률과 국가통계자료와 같은 다른 자료원들과의 비교가 이루어지기도 한다. 한 예는 발기부전제인 시데나필(sildenafil)에 관한 PEM 연구의 심혈관계 유해사례의 분석이다³⁷⁾. PEM 연구에서 시데나필 사용자의 심근경색증과 허혈성 심장질환 관련 사망보고는 국가사망통계 예상치보다 높지 않다는 것이 밝혀졌다. 이 경우에도 비뚤림과 교란현상의 발생가능성에 대한 주의가 적용되어야 한다.

3. PEM의 장점과 단점

PEM은 약물감시 과정에서 약물유해반응에 대한 가설을 제기하는 방법으로 잘 알려져 있으나 이

외에도 연령과 성별 보정 비교위험도 산출, 같은 약효군에 속하는 약물들간의 비교, 보고된 유해사례발생률과 국가통계와의 비교, 코호트내 환자-대조군연구 등을 통하여 가설을 검증할 수도 있다. PEM의 추가적인 장점은 의사의 약물선택과정에서 발생할 수 있는 선택비뒤틀림을 최소화한다는 것이다. 또한 그 범위가 전국적이고 유럽에서 신약 판매 직후에 10,000명 이상의 신약을 투여한 환자들을 확인할 수 있는 유일한 자료원이다. 그리고 일반인구를 대상으로 하므로 노인이나 어린이, 여러 가지 약을 사용하는 경우 등 실제 임상 상황에서 발생하는 약물부작용을 발견할 수 있다. 보고대상이 약물유해반응이 아니고 유해사례이기 때문에 해당 약물의 시판 전에 보고되지 않았던 새로운 부작용을 찾아낼 수 있고 의사들이 부작용에 대한 인과관계 여부를 판단하여야 하는 어려움도 주지 않는다. 또한 DSRU 안에서 일하는 의사들과 일반의 사이에는 직접적인 의사소통이 가능하기 때문에 개인 증례와 사망, 약물과용, 자살, 모든 임신에 대한 추적 관찰이 용이하며 장기간에 걸친 부작용발생의 가능성을 확인할 수 있고 평생에 걸친 추적관찰도 가능하다. 추가적인 장점은 1984년 이후에 만들어진 PEM의 확대된 규모로서 78개의 완성된 PEM과 백 만명의 환자들에 대한 정보를 포함하고 있다. 시간이 지나고 더 많은 연구가 종료되면 연구자료원으로서의 가치는 점차 더 커질 것이다.

대부분의 약물감시체계처럼 PEM도 제한점이 있다. 첫 번째는 회수율인데, 부작용 보고인 황색카드나 다른 약물감시사업들에서의 보고율보다는 유의하게 높지만 각 PEM 연구에서 녹색카드를 작성하여 보낸 의사의 환자들과 보내지 않은 의사의 환자들은 차이가 있어 선택비뒤틀림이 발생할 개입될 가능성이 있다. 그러나 이를 보완하기 위해 반응군 의사들과 비반응군 의사들 사이에 연령이나 지역적 분포 등에서 차이가 거의 없음을 확인하였다³⁸⁾. 또 다른 제한점은 아직 PEM은 병원감시가

지는 확장되지 않았다는 것이다. 병원에서 약물을 시작하거나 중단한 환자에 대하여 생존자 비뒤틀림이 적용될 수 있다. 최근까지 개발된 어떤 약물감시방법도 이 문제에 관해서 완전할 수 없다. 또한 PEM 연구에서 순응도가 항상 측정되는 것은 아니다. 그러나 필요하다면 순응도의 지표로서 같은 환자에 대한 재판매 여부를 확인하는 것은 가능하다.

4. 결론 및 향후 나아갈 방향

PEM은 가설을 생성하는 약물감시 수단으로서 매우 유용한 방법으로 1984년 이후 상당한 자료원을 확보하였다. PEM은 일반인구에게 일차진료를 제공하는 일반의에 의해서 광범위하고 장기적으로 사용하는 약물을 감시하고 일반의에 의한 개개 증례 보고의 타당성이 입증된 역학적, 임상적 연구방법에 의해서 만들어진 자료원이라고 할 수 있다.

향후 계획에는 병원감시, 의인성 질환 등록, 지역사회 약사에 의한 감시, 한약제의 안전성 감시를 포함하고 있고, 약리학적, 약물유전학적 기술에 의해서 흔하지 않은 약물유해반응의 기전을 확인하는 연구가 수행될 예정이다.

맺 음 말

최근 장기간 사용되었던 감기약 성분인 페닐프로파놀아민이 출혈성 뇌졸중과 같은 심각한 부작용을 일으킬 수 있음이 밝혀졌고⁴¹⁾, 약물의 안전성과 효과를 규명하기 위해서 잘 설계된 대규모 임상시험이 철저히 수행되었음에도 불구하고, Cox-2 저해제 로페콕시브는 시판 후 밝혀진 심혈관계 부작용으로 자진 철수되었다. 이러한 경험을 통하여 시판 전에는 파악되지 못했던 중대한 약물유해반응이 시판 후에 나타날 수 있음을 알게 되었다. 실제로 약물이 시판되기 전에 대규모 무작위비교 임상시험을 통하여 안전성과 효능을 파악한다고 하

더라도 약물이 판매되기 전에 유해성이 모두 파악될 수는 없고 시판전 임상시험은 엄격한 선택기준과 제외기준에 의해서 선택된 환자들을 대상으로 실시되기 때문에 특히 노인이나 소아에 대한 안전성이 충분히 검토되지 않은 상태에서 판매된다. 그러므로 약물 판매가 시작되면서 약물의 부작용은 더욱 광범위한 규모와 연령층에서 나타날 수 있다. 그렇기 때문에 약물시판과 함께 조기에 효율적으로 약물부작용을 파악할 수 있는 부작용감시체계를 시급히 구축하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Witts LJ. *Adverse reactions to drugs*. *Br Med J* 1965;5470:1081-6
2. Evans JMM, MacDonald TM. *The Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO)*. In: Strom BL, ed., *Pharmacoepidemiology 3rd ed*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, p. 361-74, 2000
3. Inman WHW. *Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. I: Search for new methods*. *Br Med J* 1981;282: 1131-2
4. Inman WHW. *Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. II: Prescription-event monitoring at the University of Southampton*. *Br Med J* 1981; 282: 1216-7
5. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. *Prescription-event monitoring*. In: Inman WHW, ed., *Monitoring for Drug Safety*, 2nd ed. Lancaster UK: MTP Press, p. 213-5, 1981
6. Hayes JL, Evans JMM, Lipworth BP, MacDonald TM. *Potentially hazardous co-prescribing of beta-adrenoreceptor antagonists and agonists in the community*. *Br J Gen Pract* 1996;46:423-5
7. MacDonald TM, MacMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. *Anti-depressant drug use in primary care: A cause for concern*. *Br Med J* 1996;313:860-1
8. Steinke DT, Bain DJG, Davey PG, MacDonald TM. *Practice factors that influence antibiotic prescribing in general practice in Tayside*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46: 509-12
9. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. *Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration*. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997;350:1505-10
10. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM, Duncan ID, McKendrick AD, McDevitt DG. *The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy*. *Q J Med* 1993 ;86:419-24
11. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. *Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study*. *Br Med J* 1995 ;311:22-6
12. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. *Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use*. *Lancet* 1998;352:1331-6.
13. Evans JM, MacDonald TM. *Misclassification and selection bias in case-control studies using an automated database*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:313-8
14. McMahon AD, Evans JM, McGilchrist MM, McDevitt DG, MacDonald TM. *Drug exposure risk windows and unexposed comparator groups for cohort studies in pharmacoepidemiology*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7:275-80

15. McMahon AD, MacDonald TM. *Sample size for cohort studies in pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:331-5
16. Morris AD, Boyle DI, MacAlpine R, Emslie-Smith A, Jung RT, Newton RW, MacDonald TM. *The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration. Br Med J* 1997;315:524-8
17. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP; *DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med* 2005;22:749-55
18. James P, Tan HH, MacAlpine R, Brennan G, Emslie-Smith A, Morris AD. *Treatment gap in the use of lipid-lowering drug therapy in diabetes: a population-based study. Diabet Med* 2004;21:1108-12
19. Ellis JD, Leese G, McAlpine R, Cole A, Maccewen CJ, Baines PS, Crombie I, Morris AD; *DARTS/MEMO Collaboration. Prevalence of diabetic eye disease in Tayside, Scotland (P-DETS) study: methodology. Diabet Med* 2004; 21:1353-6
20. MacDonald TM. *The economic evaluation of antibiotic therapy: relevance to urinary tract infection. J Antimicrob Chemother* 1994;33 Suppl A:137-45
21. MacDonald TM, Collins D, McGilchrist MM, Stevens J, McKendrick AD, McDevitt DG, Davey PG. *The utilisation and economic evaluation of antibiotics prescribed in primary care. J Antimicrob Chemother* 1995;35: 191-204
22. Davey PG, McMahon AD, Barbone F, Gillespie WG, Rizvi KA, MacDonald TM. *The effect of hip replacement on prescribing of NSAIDs, ulcer healing drugs and hospitali-*
zation--a matched cohort study. Pharmaco-
epidemiol Drug Saf 1999;8:423-31
23. Morant SV, McMahon AD, Cleland JG, Davey PG, MacDonald TM. *Cardiovascular prophylaxis with aspirin: costs of supply and management of upper gastrointestinal and renal toxicity. Br J Clin Pharmacol* 2004;57: 188-98
24. Wong IC, Murray ML. *The potential of UK clinical databases in enhancing paediatric medication research. Br J Clin Pharmacol* 2005;59:750-5
25. McGilchrist MM, MacDonald TM. *Automatic capture of community prescribing. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:S37
26. McGilchrist MM, McMahon AD, MacDonald TM. *A study to assess record-linkage in the Scottish population. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:A164
27. Wilton L, Pearce G, Edet E, Freemantle S, Stephens MD, Mann RD. *The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. Br J Urol* 1996;78: 379-84
28. Wilton LV, Stephens MD, Mann RD. *Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. Br Med J* 1999; 319: 1165-6
29. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. *Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. J Psychopharmacol* 2000;14:406-8
30. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. *The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-72
31. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. *Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Br J Gen Pract* 1999;49:871-4

32. Layton D, Clarke A, Wilton LV, Shakir SA. *Safety profile of raloxifene as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. Osteoporos Int* 2005;16:490-500
33. Layton D, Heeley E, Shakir SA. *Identification and evaluation of a possible signal of exacerbation of colitis during rofecoxib treatment, using Prescription-Event Monitoring data. J Clin Pharm Ther* 2004;29:171-81
34. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. *The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9
35. Acharya NV, Pickering RM, Wilton LW, Shakir SA. *The safety and effectiveness of newer antiepileptics: a comparative postmarketing cohort study. J Clin Pharmacol* 2005;45:385-93
36. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. *Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. J Psychopharmacol* 2001;15: 120-6
37. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. *Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. Br Med J* 2001;322:651-2
38. Mackay FJ. *Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit. Drug Saf* 1998;19:343-53
39. Steinke D, Evans JMM, MacDonald TM. *MEMO in the UK. In : Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, p. 363-71, 2002*
40. Shakir AW. *PEM in the UK. In : Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, p. 333-44, 2002*
41. 박병주. *의약품 안전관리체계 개선과 의사들의 참여 -PPA 유해사례를 계기로- 대한의사협회지* 2004;47:913-6