국내외 의약품 리스크 측정의 동향과 정책

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹, 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구협력센터²,
서울대학교병원 임상시험센터³

이승미^{1,2}, 안희정³, 정선영¹, 한서경², 박병주^{1,2,3}

=Abstract=

Risk Assessment for Drug Safety: Current Status and Policy

Seung-Mi Lee^{1,2}, Hee Jung Ahn³, Sun-Young Jung¹, Seokyung 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

Risk assessment includes identification, estimation and evaluation of risk as the first step of risk management on drug development and use. Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology are linked in respect to their principles and application methods. The coding systems for adverse drug reactions have been developed as COSTART, WHOART, and MedDRA by the United States, WHO, and ICH, respectively. MedDRA becomes globally accepted coding system due to its comprehensiveness and characteristics of continuous evolution. International organizations including WHO and ICH have developed guidance for accomplishing global standardization on risk assessment. Current pharmacovigilance system needs to be developed further for satisfying the increased concern on drug safety. In Korea, effective risk assessment system has not been established yet because of the lack of trained staffs at KFDA and less active collaboration among academia, regulatory and industry. Korean FDA has to establish more effective system for facilitating spontaneous ADR reporting by the patients as well as from physicians and pharmacists. Highly-qualified experts are also needed to conduct adequate risk assessment activities for detecting signals from the database constructed from the spontaneous ADR reports as well as large automated databases at Health Insurance Review Agency. We reviewed the current status and policy on risk management system focusing on the risk assessment including ADR coding system globally as well as domestically.

Key words : Risk assessment, Risk management, Drug safety, Pharmacoepidemiology, pharmacovigilance

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

서 론

의약품의 리스크 관리(risk management)는 약물이 개발, 시판, 소비되는 전 과정에서 약물의 위험성과 편익간의 균형을 취하고 위험을 최소화하기 위한 총괄적이고 지속적인 과정이다¹⁾. 리스크 관리의 다섯 단계로 진행될 수 있으며, 그 첫 번째 단계가 리스크를 확인하고 추정하여 평가하는 리스크 측정(risk assessment) 과정이다. 리스크 측정 이후에는 사회적 측면에서 수용가능한 수준을 결정하고, 리스크를 통제하여 최소화하는 조치를 취하고, 정보를 상호 교환하며, 수행한 활동의 효과를 평가하는 과정이 이어진다²⁾(Fig. 1).

리스크를 확인하고 평가하는 과정에서 필요한 것은 인구집단 중심의 근거이며, 인구집단에서 질병 및 건강상태의 분포를 파악하고 질병의 위험요인을 구명하는 학문분야인 역학의 개념과 방법론이 바탕이 된다. 따라서 의약품의 리스크를 측정하는 것은 인구집단에서 약물의 사용양상과 안전성 및 유효성을 평가하는 학문인 약물역학(pharmaco-epidemiology)이 기본이 된다. 의약품의 리스크 측

정을 포함한 리스크 관리의 전체과정은, 약물유해 반응을 포함한 다른 모든 가능한 약물관련 문제에 대한 탐색, 평가, 이해 및 예방과 관련한 학문분야이자 활동인 약물감시(pharmacovigilance)의 한 부분이 된다³⁾. 시판전 임상시험에서 안전성 평가, 시판후 약물유해사례감시체계를 통한 실마리정보(signal) 감지, 대규모 전산화데이터베이스 연계를 이용한 약물 안전성 분석, 코호트연구와 환자-대조군 연구 등 인과성 구명을 위한 약물역학연구가 의약품 리스크 측정 활동에 포함된다.

본 논문에서는 의약품 리스크 측정의 국내외 동향을 고찰하고 의약품 안전성 확보를 위한 정책방향을 제시하고자 한다. 의약품 리스크를 정확하게 분류하고 표준화하기 위한 부작용 용어체계를 살펴보고, 세계보건기구, 의약품국제조화회의, 국제표준화기구 등 리스크 측정을 위한 국제적 조직과 지침을 정리하였다. 국제사회에서 제기되고 있는 의약품 안전성 분야의 도전과 과제, 국내의 관련 제도 및 규정, 리스크 측정에 대한 현황 및 문제점을 살펴보고 정책 방향을 제시하였다.

Fig. 1. 리스크 관리 과정 중 리스크 측정 단계.

국제적 동향

1. 부작용 용어체계

의약품 리스크를 측정하기 위하여 수집된 자료를 체계적으로 분류하여 코딩하려면 표준화된 부작용 용어체계가 반드시 필요하다. 각국의 행정당국이나 제약회사에서는 수집된 약물 부작용보고사례들을 데이터베이스화하여 빈도분석이나 검색을 통해 유용한 실마리정보를 파악하고 있다. 자료의 활용도를 높이고 신속하고 정확하게 정보교환을 하기 위해 구조화된 자료입력양식과 표준화된 부작용 용어체계가 이용된다. 약물 부작용보고사례를 코딩하기 위해 널리 이용되는 용어체계로 COSTART(Coding Symbol for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms), WHOART(World Health Organization Adverse Reaction Terminology) 및 MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities) 등을 들 수 있다⁴⁾⁻⁶⁾.

COSTART는 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)이 1969년에 개발하였으며 4개의 계층구조로 이루어져 있다. 이후 몇 번 개정되었으나, 1995년 제5차 개정판을 마지막으로 더 이상 갱신되지 않고 있다⁷⁾.

WHOART는 1969년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 만든 코딩사전으로 4개의 계층구조로 구성되어 있다. 가장 최신 버전은 2003년 말에 개정되었다. 비교적 가격이 저렴하고 각국 정부기관에 무료로 배포되어 전세계적으로 널리 사용되고 있으나 용어 수는 상대적으로 적은 편이다. 현재 WHO 협력센터인 웁살라모니터링센터(Uppsala Monitoring Center, UMC)의 자발적 유해사례보고 데이터베이스에 적용되고 있다^{8),9)}.

MedDRA는 1994년 의약품국제조화회의(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of

Pharmaceuticals for Human Use, ICH)에서 개발하였다. 이후 MSSO(Maintenance and Support Services Organization)에서 용어체계를 관리하고 있고, 용어체계를 6개월마다 갱신하고 있다. 다른 용어체계와 달리 5단계 계층구조를 가지고 있고, 여러 사람에 의해 코딩이 되더라도 더 정확하게 일관되게 코딩될 수 있다는 장점이 있지만 매년 고가의 사용료를 지불하여야 한다¹⁰⁾. MedDRA 체계는 용어가 풍부하여 현재 각국의 임상시험과 부작용보고 데이터베이스에 널리 사용되고 있다. 미국 FDA의 유해사례보고시스템데이터베이스(AERS database), 유럽의약품평가청(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)의 EudraVigilance, 일본의 처방사례모니터링시스템(Prescription event monitoring system) 등에 MedDRA가 이용되고 있고, 다국적 제약업체와 각국 행정당국 사이에 의심되는 약물유해반응에 대한 정보의 전자교환을 위해 이용되고 있다^{4),5)}. 유럽연합에서 수행되고 있는 모든 임상시험에서 발생한 약물부작용사례의 신속보고에 MedDRA를 사용하도록 지침이 제안된 상태이고⁴⁾, 일본에서는 2000년 4월 이후, 유럽연합에서는 2003년 1월 이후 약물유해사례 보고서의 모든 전자문서 제출 시 MedDRA로 코딩하도록 행정당국에서 규정하고 있다¹¹⁾.

2. 국제 조직 및 지침

국제사회에서 의약품 리스크 측정은 약물감시 및 약물역학 분야와 함께 시작되고 발전하였다고 볼 수 있다. 약물 안전성 문제가 제기되면서 약물감시의 필요성이 대두되었고 리스크를 정확하게 측정하기 위한 평가도구로서 약물역학이라는 학문 분야가 발전하게 되었다. 의약품 리스크를 확인하고 평가하는 과정에서 효과적인 국제적 협력과 표준화를 달성하기 위해 국제적인 조직이 결성되고 관련지침이 개발되었다.

1957년에 독일에서 시판 승인된 탈리도마이드에 의하여 유럽에서 10,000명 이상의 사지결손 기형아가 태어나는 비극을 겪고 나서 약물 안전성 문제를 협의하기 위한 국제적인 노력이 처음으로 이루어졌다. 제16차 세계보건총회(World Health Assembly, 1963)에서 약물유해반응에 대한 정보의 신속한 전파를 위해 초기 조치가 필요함을 재확인하는 결의문을 채택하였고, 1968년 국제약물부작용모니터링을 위한 WHO시범연구사업의 창시가 이어졌다. 이러한 과정을 통해 약물감시(pharmacovigilance)라는 학문 분야가 출현하게 되었으며 개별 약물유해사례를 수집하고 이를 평가하기 위하여 회원국들 간 정보교류체계가 개발되었다. 1968년에 출범한 시범연구사업은 국제위원회 감독하에 현재 스웨덴의 UMC와 공동으로 운영되고 있는 국제적 약물부작용모니터링을 위한 WHO프로그램(the WHO Programme for International Drug Monitoring)으로 발전하였다. 이후 많은 국가에서 지역보고센터, 이익단체, 전담 임상부서 및 약제부서, 약물 및 중독정보센터 그리고 기타 여러 비정부조직들이 설립되었다. 국제적 약물부작용모니터링을 위한 WHO 프로그램에 참여하는 국가센터의 수는 1968년 10개 센터로 시작하여 2002년 67개 센터로 증가하였다¹²⁾.

UMC의 주요 기능은 각 국가센터로부터 수집된 약물유해사례 보고의 국제 데이터베이스를 관리하는 것이다. 2002년 현재 이 데이터베이스는 약 3백만 건의 증례보고 정보를 담고 있다. UMC는 모든 국가센터들이 표준화된 보고방식을 사용하도록 하였고 실마리정보를 더욱 신속하게 확인하기 위하여 국가간 원활한 정보교류체계를 구축하였다. 실마리정보 감지시스템을 부분적으로 자동화하고 종전 방법보다 더욱 신속한 경고용 실마리정보를 제공하기 위하여 Bayesian Confidence Propagation Neural Network(BCPNN) 프로그램이 1998년에 개발되었다. 임상전문가들로 구성된 17개 자문패널에서는 실마리정보를 평가하고 임상적 의미가 있는

지 결정한다. UMC에서는 약물감시체계의 중요성, 약물감시센터의 구축과 운영을 위한 지침, 보다 합리적이고 안전한 약물사용을 위한 국제적 협력, 연구 및 자원에 대한 간행물을 출간하여 배포하고 있다(Table 1).

ICH는 미국과 일본 및 유럽연합의 주도하에 국제적으로 표준화된 임상시험을 수행할 수 있도록 표준화된 지침서를 개발하기 위하여 설립되었다. 국가마다 다른 규제요건을 충족하기 위하여 임상시험을 중복 수행하는 것을 방지하고, 자원의 효과적인 사용을 증진하며 안전하고 효과적인 신약을 조기에 환자가 접근할 수 있도록 하여 대중의 건강을 보호하는 것을 목적으로 삼고 있다.

ICH의 지침은 크게 네 부분, Q(질, quality), S(안전성, safety), E(유효성, efficacy), M(다분야, multidisciplinary)으로 나뉘어져 있다. Q는 화합물 질 및 의약품의 질 보증에 대한 지침, S는 in vitro 및 in vivo 전임상연구에 대한 지침, E는 인간을 대상으로 한 임상시험에 대한 지침, M은 한 범주에 독자적으로 포함시킬 수 없는 주제에 대한 지침이다. 그 중 E1, E2A, E2B/M2 지침은 의약품의 시판 전 리스크 측정과 안전성 평가기준에 대한 내용을 담고 있다. E1 지침에서는 생명을 위협하지 않는 질환의 장기치료에 사용되는 약물의 안전성을 임상시험에서 평가하기 위한 원칙을 제시하고 있다¹³⁾. E2A 지침은 안전성 자료관리 중 신속 보고 정의와 기준, 절차에 대한 내용을 제시하고¹⁴⁾, E2B/M2는 규제정보 및 데이터 전송을 위한 전자 전송기준으로서 개별증례에 대한 안전성 보고서 전송을 위한 자료요소를 기술하였다¹⁵⁾. E2C, E2D, E2E 지침은 시판된 약물의 안전성 정보평가와 약물감시계획을 다루고 있다. E2C 지침은 시판된 약물에 대한 정기적 안전성 정보보고(periodic safety update report, PSUR)의 원칙, 형식과 내용, 및 우선순위 등을 제시하고 있다¹⁶⁾. E2D 지침은 시판승인된 의약품에 대한 안전성 용어의 정의 및 적용

Table 1. 세계보건기구에서 출간한 약물 안전성 감시체계 관련 간행물

Publications	Contents
The Importance of Pharmacovigilance	<ul style="list-style-type: none"> Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO Partners in Pharmacovigilance Pharmacovigilance in Drug Regulation Pharmacovigilance in Clinical Practice Pharmacovigilance in International Health
Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre	<ul style="list-style-type: none"> Why pharmacovigilance? Definition and aims How to start a Pharmacovigilance Centre Reporting of adverse drug reactions Special issues in reporting Practicalities in the organisation of a Pharmacovigilance Centre Assessment of case reports Use of the data Relations with other parties Other sources of information Funding
International collaboration, research and resources for the safer and more rational use of medicines (Viewpoint 2)	<ul style="list-style-type: none"> The heart of the programme: ADR reporting systems and signal detection <ul style="list-style-type: none"> - VIGIBASE: the WHO ADR database - From report to signal: How the process delivers results - Signal detection and analysis - Drug denominators: enhancing the signaling process Key terms and issues in pharmacovigilance <ul style="list-style-type: none"> - Benefit, harm; risk, effectiveness; efficacy, hazard - Risk management - Patient safety and medical error - Official product safety information - The need for periodic safety review - Patient information leaflets

방법, 정보수집과 보고방법 등에 대하여 기술하였다¹⁷⁾. E2E 지침은 약물감시계획의 수립에 대하여 약물감시 항목, 계획, 구성요소, 방법 등을 제시하였다. 이 지침에서는 약물감시방법을 수동감시, 집중모니터링, 능동감시, 비교관찰연구, 특정 인구집단 또는 특정 약물을 표적으로 한 임상연구, 및 기술적 연구 등으로 나누어 설명하고 있다¹⁸⁾.

미국, 유럽연합, 일본은 ICH 지침을 바탕으로 약물 안전성규정을 제정하여 활용하고 있다(Table 2). 이제 이러한 ICH규정은 미국, 유럽, 일본의 3자뿐 아니라 다른 제3세계에도 적용되는 추세이며, 우리나라도 거의 동일한 규정을 2001년 1월부터 적용하고 있다. 이제는 국제적으로 어느 나라에 있는 어느 연구자나 제약회사든지 신약을 개발하고자 하면 ICH의 지침을 준수하여야 하며, 우리나라도 예외가 아니다.

약물유해반응은 가능한 한 예방할 수 있어야 한다. 임상시험 기간동안 파악되지 않았던 새로운 부작용을 신속히 찾아내고 그에 대한 예방대책을 세우는 것은 모든 나라에서 약물사용과 관련한 위험관리전략의 필수적인 요소가 된다. 세계적으로 동시에 사용되는 약물에 대하여 새로이 발견된 부작용은 세계보건기구 혹은 다른 경로를 통하여 다른 국가로 전해져야 한다. 각국의 약물 부작용 보고방법, 특정 정보내역 등에 차이가 있고 보고주체가 보건의료종사자, 제약회사뿐 아니라 소비자까지 포함되는 경우도 있다. 어떤 형태의 약물 부작용보고이든 그 최종적인 목적은 약물 안전성 문제를 신속히 감지하고 의료인에 의한 합리적인 약물처방을 유도하여 약물사용에 의한 위험을 감소시키자는 것이다. 최근 정보통신기술(IT) 인프라가 세계적으로 발전하면서 웹 기반 약물부작용 보고체계 역시 크게 발전하고 있다. 국가 또는 국제적 차원에서 정보통신기술을 이용하여 새로운 약물부작용을 신속하게 감지하고, 이를 공유하는 체계를 구축하는 것이 필요하다.

국제표준화기구(International Organization for Standardization, ISO)의 의료정보기술위원회(TC 215 Health Informatics)는 2004년부터 약물유해반응의 전자보고를 위한 의료정보표준화지침서(ISO/NP TS 22224)를 개발하고 있다. 지침서의 범위는 약물부작용의 전자보고 절차, 국가 혹은 국제적 수준에서 약물부작용 전자보고를 활성화하기 위하여 필요한 정의, 기능상 요구사항, 최소한의 데이터세트 제안 등이며, WHO, ICH, FIP, EMEA 등의 국제기구와 한국, 독일 등 국가에서의 지침검토 내용을 포함하고 있다. 소비자가 직접 보고하는 것을 활성화할 수 있도록 방법을 개발하는 중이며 2006년에 개발을 완료할 예정이다¹⁹⁾.

3. 국제사회에서 의약품 안전성 분야의 도전과 과제

약물부작용모니터링을 위한 국가센터의 설치를 지지하고 지침을 제공하며 국가센터들이 국제 시스템에 기여할 수 있다는 점을 확인한 1971년 WHO 자문회의와 1972년 WHO 기술보고서 이래, 국제적으로 약물감시 및 리스크 측정과 관리 분야는 괄목할만한 발전이 있었고 여전히 발전가능성이 많은 임상과학 분야로 남아있다. 세계화, 인터넷기반 정보와 의약품 안전성에 대한 관심의 확대 등 약물감시 및 리스크 측정에 대한 중요한 도전에 직면하여, WHO에서는 국가나 국제적인 수준에서 역점을 두어 관리할 필요가 있는 우선순위가 높은 분야들을 다음과 같이 요약하였다¹⁹⁾.

- 약물유해사례의 감지

- 1) 보건의료전문가 및 환자에 의한 약물유해사례의 감지와 정확한 진단의 개선
- 2) 환자-대조군연구, 자료연계, 역학조사 등 역학적 방법을 통한 특정 약물에 의한 안전성 문제의 적극적 감시 장려
- 3) 백신, 생물학적 제제, 동물용 의약품, 생약제

Table 2. 약물 안전성 관련 ICH 지침 및 각국의 적용

ICH	유럽연합 (EMA)	일본 (후생성)	미국 (FDA)
E1: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions	Adopted by CPMP, November 94, issued as CPMP/ICH/375/95	Adopted May 95, PAB/PCD Notification No.592	Published in the Federal Register, Vol. 60, March 1, 1995, pages 11270
E2A: Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting	Adopted by CPMP, November 94, issued as CPMP/ICH/377/95	Adopted March 95, PAB/PCD Notification No.227	Published in the Federal Register, Vol.60, No. 40, March 1, 1995, pages 11284-11287
E2B(R): Revision of the E2B(M) ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports	Transmission to CHMP and Interested Parties in May 2005. Issued as EMEA/CHMP/ICH/166783/2005. Deadline for comments : September 2005.	Released for consultation on 21st July 2005, PFSB/SD, deadline for comments 16th September 2005	To be notified
E2B (M): Maintenance of the Clinical Safety Data Management including: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports	First adopted by CPMP, September 97, issued as CPMP/ICH/287/95 - Amended Guideline : November 2000, CPMP/ICH/287/95 correction - ICH E2B(M)	Amended guideline : Adopted March 30, 2001, PMSB/SA Notification no. 30 & PMSB/ELD Notification no. 334.	Posted on the FDA website : http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm on April 4, 2002.Also posted at : http://www.fda.gov/cder/m2/default.htm
E2B (M): Maintenance of the Clinical Safety Data Management including Questions and Answers	Transmission to CHPM January 2005 and released for information in January 2005 as	Adopted 13 April 2005, PFSB/ELD Notification & PFSB/SD Notification.	Posted on FDA website at : http://www.fda.gov/cder/guidance/6675fnl.pdf , March 16, 2005.
E2C: Clinical Safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs	Adopted by CPMP, December 96, issued as CPMP/ICH/288/95	Adopted March 97, PAB/PSD Notification No.32	Published in the Federal Register, Vol. 62, No. 96, May 19, 1997, pages 27469-27476
Addendum to E2C : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs	Adopted by CPMP, March 2003, issued as CPMP/ICH/4679/02	Adopted April 25, 2003, PFSB/ELD Notification No. 0425001 and PFSB/SA Notification No. 0425001	Published in the Federal Register, Vol. 69, No. 24, February 5, 2004, pages 5551-5552
E2D: Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	Adopted by CPMP, 20 November 2003, issued as CPMP/ICH/3945/03	Adopted 28th March 2005, PFSB/SD Notification n° 0328007	to be notified
E2E: Pharmacovigilance Planning	Adopted by CHMP, 1 December 2004, issued as CPMP/ICH/5716/03, date for coming into operation : June 2005	Adopted 16th September 2005, PFSB/ELD Notification n° 0916001 & PFSB/SD Notification n° 0916001	Published in the Federal Register, April 1, 2005, Volume 70, Number 62, Pages 16827-16828

EAEM (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products); CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products); CMPH (The Committee for Medicinal Products for Human Use); MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare); PAB (Pharmaceutical Affairs Bureau); PMSB (Pharmaceutical and Medical Safety Bureau); PFSB (Pharmaceutical and Food Safety Bureau); PCD (Product Certification Division); ELD (Evaluation and Licensing Division); SD (Safety Division)

Table 3. 국내 의약품 리스크 관리 체계 및 관련 규정

체계	관련 규정
시판전 안전성 및 유효성 평가	의약품등의안전성유효성심사규정 (식품의약품안전청고시 2003-17)
시판전 임상시험	의약품임상시험관리기준 (식품의약품안전청고시 1999-67)
시판후 자발적 부작용 신고	의약품등안전성정보처리규정 (식품의약품안전청고시 2004-30)
시판후 신약등의 재심사	신약등의재심사기준 (식품의약품안전청고시 2004-21)
시판후 의약품 재평가	의약품재평가실시에관한규정 (식품의약품안전청고시 2004-76)

제, 생명공학제품, 임상시험용 약물 등과 관련한 안전성 문제의 감지를 위하여 필요한 전문적인 활동과 전문기술 고려

- 4) 국제적으로 약물유해반응에 대한 신속한 접근을 촉진함으로써 실마리정보 감지시스템 개선
- 5) 약물유해사례 보고시스템을 통해 수집된 자료의 신뢰도를 높이고 국제적 이해를 증진시키기 위하여 구체적인 약물유해사례 정의를 포함하여 약물감시 분야에서 사용되는 용어의 정의 재정립
- 6) 보건의료 접근성이 제한된 인구집단에 혜택을 줄 수 있도록 약물유해사례 감지시스템의 개발 및 시행

- 약물유해사례의 평가

- 1) 자발적 부작용모니터링 프로그램에서 사용되는 실마리정보 자동감지시스템의 지속적 개발
- 2) 국제적으로 관련된 약물 안전성 문제의 평가 개선
- 3) 각국이 약물 안전성 위기를 적절히 평가하고 대처할 수 있도록 국가 및 국제 수준 모두에서 협력적 연계 증진
- 4) 국가 수준의 편익 및 위해성 평가 중 국내의 약물사용양상 정보를 약물감시 정보와 통합시킬

수 있는 방법 개발

약물 유통의 세계화로 인하여 대규모 인구집단에서 대량의 의약품에 노출되는 기회가 증가함으로써 보다 우수하고 효과적인 국제 약물감시체계를 구축할 필요성이 커지고 있고, 의약품 안전성에 대한 관심이 확대됨에 따라 약물감시체계 영역 내에서 여러 문제들이 발생할 수 있다. 이에 적절히 대처할 수 있도록 현재의 약물감시시스템을 지속적으로 개선·발전시킬 필요가 있다.

국내 현황

국내에는 의약품 시판전 안전성 및 시판후 안전성을 평가하고 관리하기 위한 제도 및 규정이 마련되어 있으며 이를 국제적인 수준에 부합하도록 하기 위한 노력을 계속하고 있으나 실제적인 의약품 리스크 측정은 활발하게 수행되지 못하고 있다 (Table 3).

1980년대 후반부터 정부에서 신약개발을 정책적으로 지원하였으며, 1995년에는 신약 평가를 위한 임상시험을 윤리적이고 과학적으로 수행할 수 있도록 임상시험관리기준(Korea Good Clinical Prac-

tice, KGCP)을 적용하기 시작하여, 2000년에 ICH 수준의 임상시험관리기준을 개정하여 시행하고 있다. 그러나 임상시험과 시판전 리스크 측정에 대하여 정부측에서는 인력 및 임상부문 전문성이 부족하다. 의약품 부작용 관련 용어체계의 표준화가 미흡하며, 임상시험관리기준과 의약품안전성정보처리 규정, 전염병예방법(백신) 등 관련 법규 및 규정에서 ‘부작용’, ‘유해사례’, ‘이상반응’ 등의 관련 용어 체계가 혼선을 빚고 있다. 제약업계측도 전문인력 부족을 겪고 있으며 경영진의 관심과 투자가 미흡한 실정이다. 대학과 연구기관도 관련 전문인력 및 기관이 부족하고, 아직은 관심도가 낮으며 일반 국민의 임상시험 자체에 대한 부정적인 인식도 많이 개선되고 있으나 아직 만족할만한 수준은 아니다.

이러한 여건을 개선하려는 노력은 계속되고 있는데, 식약청에서는 선진국 수준으로 나아가기 위하여 조직을 개선하고 인력을 확보하기 위한 노력을 경주하고 있고, 신약 임상개발 관련 규정의 재정비와 국제조화를 위하여 노력하고 있다. 제약업계에서도 임상시험 관련 전문인력을 확보하기 위하여 꾸준히 노력하고 있고 제약의학회와 임상시험연구회를 통해 임상시험의 수준을 높이고 시판전 약물 안전성을 확보하기 위한 시도가 계속되고 있다. 학계는 2004년부터 보건복지부의 지원으로 지역임상센터 설립이 추진되어 임상시험 수행을 위한 기반이 구축되고 있으며, 연구자 및 임상시험 관련인력의 연수교육을 시행하고 임상연구의 윤리성을 보장하기 위해 2002년 3월에 대한임상연구심의기구협의회를 발족하여 운영하고 있고 일부 연구진에서는 임상시험관련 국제적 핵심요소기술을 개발하고 있다²⁰⁾.

우리나라는 사회가 노령화되고 만성질환이 증가하면서 약물사용량도 증가하고 있다. 본격적인 의약분업 시행과 각종 대중매체의 발달로 인해 국민들의 약물 안전성에 대한 관심이 높아지고 관련정보를 신속히 교류할 수 있는 높은 전산 네트워크

수준을 자랑하고 있으며 시판후 의약품 안전성 관리에 대한 기본적인 규정과 체계는 마련되어 있다. 그러나 아직 약물 부작용으로 인한 피해를 보상하기 위한 부작용피해구제기금이 마련되지 않아 보건의료종사자들이 부작용 신고를 꺼리고 있고 일반 국민에 대한 홍보가 부족하여 부작용 보고율이 낮은 실정이다. 2004년 한 해 동안 보고된 부작용 건수는 미국 426,109례, 유럽 18,174례, 일본 30,042례인데 비해 우리나라는 907건에 머무르고 있다. 따라서 실마리정보를 감지하기 위한 평가도구를 적용하거나 개발하기에는 부작용 보고 건수가 턱없이 부족하여 자발적인 부작용보고 데이터베이스를 이용한 약물 안전성 평가나 약물역학연구가 수행되지 못하고 있다. 또한 정부에서는 부작용 보고를 처리하거나 평가할 담당인력이 부족하고 학계에서도 타 분야에 비해 약물 안전성 관리나 약물역학적인 연구를 수행할 인력이 매우 부족한 실정이다. 선진국에서는 제약업계에도 시판후 의약품 안전성 평가와 관리를 담당하는 약물역학 전문부서가 마련되어 활발히 운영되고 있으나 국내 업계는 전문부서와 인력을 확보하지 못하고 있다.

우리나라는 주민등록번호를 이용한 데이터 연계가 가능하다는 강점을 가지고 있고 전 국민이 건강보험에 가입하고 있으며 약제비 및 진료비 청구가 대부분 전산화되어 있어 대규모 데이터 연계를 통한 실마리정보 감지나 역학적인 연구 수행도 모색해볼 수 있다. 그러나 현재까지 심평원 데이터의 연구용 접근이 어렵고 이를 분석할 수 있는 연구인력도 부족하다. 최근에 의사, 약사, 제약회사의 유해사례 보고의무를 법제화하려는 논의가 있고 전문인력을 확보하여 의약품 안전성을 체계적으로 평가하기 위한 의약품정보원 설립을 추진하고 있어 자발적 부작용보고 데이터베이스와 심평원 자료를 이용한 시판후 의약품 리스크 측정이 본격적으로 수행될 수 있을 것으로 기대된다. 물론 이러한 대규모 전산자료를 이용하는 경우에 가장 우선

적으로 고려하여야 할 사항은 개인정보 보호를 위한 장치를 확실히 마련하여야 한다는 점이다. 그리고 행정목적으로 구축한 전산자료를 이용하는 경우에 특정 약물과 약물유해반응 간의 인과관계를 타당하게 평가하기 위하여 필요한 정보가 충분히 입력되어 있지 않을 가능성이 높기 때문에 실마리 정보를 검색하여 약물유해반응에 관한 가설을 생성하는 것으로 만족하여야 하고, 필요한 경우에는 이어서 잘 계획된 약물역학연구를 수행하여야 할 것이다.

정책 방향

현재 시판전 및 시판후 의약품 리스크 측정에 있어서 우리나라가 지니고 있는 주요 문제점은 전문인력 부족, 담당 기관이나 부서 미비, 산·학·관 사이의 협조 부족 등을 들 수 있는데, 이 점은 정부, 대학 및 연구기관, 제약업체에서 공통적으로 지적되고 있다. 따라서 이를 해결하기 위해서는 연구자 및 보건의료전문가, 정부, 제약회사, 일반 국민 및 시민단체 간 협력체계 구축을 통한 약물 안

전성 관리방안이 마련되어야 한다(Fig. 2).

시판전 의약품 안전성 관리를 위하여 의약품 안전성 용어체계를 통일하여 기준 및 규정을 정비하고 유해사례 용어를 비롯한 의약품부작용용어집이 마련되어야 한다. 선진국 수준의 임상시험 수행 및 시판전 리스크 측정을 위해서는 임상시험의 설계, 수행, 분석, 평가를 담당하는 전문인력인 임상약리학자, 임상역학자, 임상연구자, 약물역학자, 연구약사, 연구간호사, 의학통계학자를 양성하고 체계적으로 교육하여야 한다. 이를 위해 관련 대학과 직능 단체의 임상시험 연수교육을 활성화하고 전문적인 임상시험 교육프로그램을 개발하며 인증제도를 시행하여야 할 것이다.

시판후 리스크를 측정하기 위해서는 자발적 부작용보고체계와 관련하여 부작용 보고의 활성화가 시급하다. 부작용 피해구제기금이 조속히 조성되어야 하며 신고율을 높이기 위한 다양한 방법이 개발되어야 할 것이다. 단기적으로는 보건의료관계자들이 환자진료나 복약지도 시 환자들에게 부작용 보고범위와 방법을 설명하도록 홍보하고 소비자에 의한 보고를 활성화하기 위해 환자용 처방전과 투

Fig. 2. 협력체계 구축을 통한 약물 안전성 관리.

약봉투를 이용하여 보고방법을 홍보할 수 있을 것이다. 보다 근본적으로는 의대, 치대, 한의대, 약대, 간호대의 학부과정에서 의약품의 안전성 관리와 부작용 보고체계, 리스크 평가방법을 교육하여 이들이 환자진료와 처방, 조제를 담당할 때 약물 안전성에 관심을 가지고 부작용을 적극 보고할 수 있도록 하여야 하며, 정부에서 담당인력을 확충하여 의약품 부작용보고 시 적극 대처하고 보고자에게 신속하게 피드백을 줄 수 있어야 한다. 의약품 안전성 정보 전반에 관하여 심평원과 식약청이 연계하여 진료 및 처방, 조제 내역을 통해 부작용 실마리정보를 신속하게 검색하고, 병 의원 및 약국과 온라인을 통한 정보교환체계를 구축함으로써 안전성 정보전달 환류체계를 마련하여 안전성 확보 등을 통한 정보평가 결과가 신속히 전달될 수 있도록 하여야 한다.

리스크 추정 연구를 활성화하기 위해서는 우선 이미 구축되어 있는 대규모 데이터베이스인 심평원 자료를 적극적으로 활용할 수 있는 방안이 마련되어야 한다. 심평원 자료 활용의 최대 걸림돌이 되고 있는 개인정보보호를 보장할 수 있는 효과적인 방안을 수립하고, 국가적인 차원에서 공익적인 목적으로 심평원자료를 활용할 수 있도록 필요하면 관련법규의 제정이나 개정을 추진하여야 한다. 행정적인 목적으로 구축되고 있는 심평원자료를 연구에 이용될 수 있도록 하기 위하여 실제 진료, 처방 및 조제내역을 정확히 반영할 수 있도록 자료의 질을 높이는 방안도 마련되어야 한다. 관련 학부 및 대학원에서 약물역학 연구방법론, 의학통계 등 의약품 리스크 추정에 대한 내용을 교육하고 연구전문인력을 양성하여야 한다.

어떤 의약품의 유해사례가 문제가 되어 리스크 추정을 위한 약물역학연구를 실제로 수행한다면 두 단계로 후향적 코호트 분석과 전향적 연구수행이 이루어질 것이다. 즉 기존의 정보원인 병원 전산자료, 심평원 자료 등을 이용하여 제기된 안전

성 문제를 신속히 확인하는 후향적 코호트분석을 활발히 수행하여야 하고, 이러한 과정에서 파악된 실마리정보의 인과적인 연관성을 구명하기 위한 환자-대조군연구, 전향적 코호트연구, 및 임상시험 등의 분석적 연구가 수행될 수 있어야 한다. 약물역학연구를 통한 리스크 추정 연구가 적절한 시기에 신속하게 수행될 수 있도록 활성화하기 위하여 장기적인 비전을 담은 정책을 수립하고 이를 근거로 지속적인 전문인력 및 정보 인프라 구축을 위한 연구지원이 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. *Concept paper: risk management programs.* [cited 2005 Nov 10] Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/meeting/riskManageII.htm>
2. Seligman PJ. *Risk management: the next generation of drug information.* [cited 2005 Nov 10] Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/Offices/OpaSS/dia/sld001.htm>
3. World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance.* 2002
4. Brown EG. *Using MedDRA: Implications for Risk Management.* *Drug Saf* 2004;27:591-602
5. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le LA, Le Beller C, Venot A, Jaulent MC. *Appraisal of the MedDRA Conceptual Structure for Describing and Grouping Adverse Drug Reactions.* *Drug Saf* 2005;28:19-34
6. Brown EG. *Effects of Coding Dictionary on Signal Generation: A Consideration of Use of MedDRA Compared with WHO-ART.* *Drug Saf* 2002;25:445-452
7. Andras K, Lisa S. *Automatic Translation to Controlled Medical Vocabularies 7-9.* Available From: URL: http://www.metacarta.com/docs/Kornai_stone.pdf
8. World Health Organization. *The WHO Adverse Reaction Terminology.* [cited 2005 Nov

- 01] Available From: URL: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf>
9. World Health Organization. Price list and order form [cited 2005 Nov 01] Available From: URL: <http://www.unc-products.com/graphics/2472.pdf>
10. MSSO. How Much Does MedDRA Cost? [cited 2005 Nov 01] Available From: URL: <http://www.meddrasso.com/NewWeb2003/subscriptions/rates.htm> [cited 2005 Nov 01]
11. Jurgen K, Richardus V, Stefan B, Winfried G, Martin H, Detlef N, Jurgen K, Karlheinz T, Peter V. Adverse Event Analysis and MedDRA: Business as Usual or Challenge? *Drug Inf J* 2005;39:63 - 72
12. World Health Organization. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. 2002
13. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions - E1.1994
14. 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
15. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Data elements for transmission of individual case safety reports - E2B(M). 2005
16. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs - E2C. 1996
17. 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
18. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: pharmacovigilance planning (PVP) - E2E. 2003
19. IST/35 Health Informatics [cited 2005 Nov 8]. Available from URL: <http://www.ist35.nhs.uk/pages/secure/2004list.asp>
20. 국가과학기술위원회. 국가기술지도 2단계: 핵심 기술별 기술지도 『임상시험 기술』. 2002
21. Status of Efficacy Topics [cited 2005 Nov 8]. Available from URL: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html>