우리나라 신약 재심사 제도

서울대학교 의과대학 예방의학교실

박 병 주

= Abstract =

Re-examination System for New Drugs in Korea

Byung Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The process for a new drug approval in Korea is very similar to that in the United States. Pharmaceutical company should submit all the relevant data on the safety and efficacy of the potential new drug including pre-clinical experimental data and clinical trial data. The re-examination system for new drugs has been effective since Jan 1, 1995. According to the guideline, pharmaceutical company should submit the predetermined number of safety data on the new drug after 4 or 6 years since it was approved to be marketed from the government. The purpose of this paper is mainly for explaining the concept and methods for effective conduction of the re-examination process. And the secondary purpose is to suggest the need and possible solutions for developing more proper drug safety evaluation system in Korea.

KEY WORDS : Re-examination system · New drugs · Safety · Korea

서 론

현재 우리나라의 신약승인과정을 요약하면, 제약회사에서는 직접 개발한 신약 후보물질이나 외국에서 수입한 신약의 안전성과 효능을 평가하기 위한 임상시험

을 수행하여 확보된 자료들을 식품의약품안전청(KFDA ; 이하 식약청)에 제출하면, 식약청에서는 그 자료를 중앙약사심의위원회(이하 중앙약심)의 해당 임상평가소분위에 심의를 의뢰하고, 심의결과 타당성이 인정되는 경우에 식약청에서 해당 신약의 시

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울의대 예방의학교실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 110-799

전 화 : 02-740-8325 팩스 : 02-747-4830

판을 승인하게 된다. 이와 같은 과정에서 시판을 승인받기 위하여 수행되는 시판전 임상시험은 엄격한 연구대상자 선정기준을 적용하고, 치료내용을 표준화하며, 비교 임상시험의 경우에 무작위배정법을 적용하여 치료군과 비교대조군간의 비교성을 극대화하는 한편, 적절한 통계적 분석기법을 적용하여 객관적인 결과평가에 의한 결론을 내리는 등 잘 계획된 실험적 연구과정을 거치므로서 매우 타당성이 높은 연구결과를 얻을 수 있다. 그러나 국내에서 지금까지 수행되었던 많은 시판전 임상시험들은 새로 개발된 약물의 시판승인을 가능한 빨리 받기 위한 목적으로 20-30명 정도의 적은 연구대상자를 대상으로 하여 가능한 짧은 관찰기간으로 종료하려는 연구로 수행되어 왔기 때문에 약물의 안전성을 적절히 평가하기가 힘들었다.

일단 약물이 안전성과 효능을 인정받아 시판허가를 받고 판매를 시작하면 시판전 임상시험의 연구대상에 포함되지 않았던 어린이와 노인 및 가임여성 등에게도 그 약물이 처방되고, 항고혈압제나 당뇨병 치료제, 관절염치료제 등의 약물들은 시판전 임상시험에서 관찰하였던 기간보다 훨씬 장기간에 걸쳐 처방될 뿐 아니라, 시판전 임상시험에서 관찰하였던 수보다 훨씬 많은 수의 환자들이 복용하게 되므로 시판전 임상시험에서 발견되지 않았던 드물지만 심각한 부작용이 나타날 수 있다. 이와 같이 약물이 시판되기 시작한 후에 발생할 수 있는 약물부작용을 조기에 파악함으로써 약화사고로부터 국민을 보호하기 위하여 정부는 1986년부터 부작용 자발적 신고제도를 운용하기 시작하여 현재 모니터링기관의 수가 4,000개소를 넘고 있음에도 불구하고, 실제 신고건수는 극히 적어 그 목적을 제대로 달성하지 못하고 있는 실정이다. 만약 우리나라에서도 미국과 같이 부작용의 자발적 신고제도가 활성화되어 신약의 부작용에 관한 보고가 활발히 이루어져 시판승인전에 미처 파악되지 못하였던 부작용을 조기에 파악할 수 있다면, 국제적으로 유래가 없는 일본의 재심사제도를 모델로 한 우리나라의 재심사제도는 불필요할 수도 있을 것이다. 그러나 우리나라의

경우 신약에 의한 약화사고를 조기에 파악할 수 있는 제도적 장치인 자발적 부작용신고제도가 그 기능을 제대로 발휘하지 못하고 있는 상황이므로 부득이 재심사제도라는 안전장치가 필요하다고 판단된다. 본고에서는 현행 신약 재심사제도를 적절하게 수행하는데 필요한 기본 개념과 구체적인 방법들을 설명하고, 나아가 우리나라 실정에 적합한 약물 안전성 평가 체계 구축의 필요성과 구체적인 해결방안들을 제시하고자 한다.

용어의 정의

새로 개발된 약물의 시판후 안전성 평가와 관련된 각종 용어들에 대한 정의를 우선적으로 명확히 내려서 향후 사용에 혼란이 없도록 하는 것이 중요할 것이다. 신약의 시판후조사에서 유효성과 안전성에 관한 정보란 사용성적조사, 특별조사 및 부작용의 자발적 보고에 의하여 직접 수집된 정보들과 의학학 문헌정보, 학회정보 및 외국정보 등을 포함한다. 사용성적조사는 시판후에 일상적인 진료하에서 해당 약물을 복용한 환자들에서 부작용(특히 미지의 중증 부작용 포함)의 발생양상과 그 수준을 파악하며, 안전성 및 유효성에 영향을 미치는 요인들을 파악하고자 수행하는 조사이다. 특별조사라 함은 시판승인시까지 임상시험대상에서 제외되었던 대상들인 소아, 고령자, 임신부들과, 특수환자인 간 및 신장장애자들을 대상으로 약물의 안전성과 유효성을 파악하고, 약물을 장기간 사용할 때의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 실시하는 조사를 포함한다. 일반적으로 사용하는 시판후조사라는 용어는 사용성적조사와 특별조사를 포괄적으로 나타내는 용어이다.

시판후 임상시험이란 시판후에 새로운 효능을 평가하거나 안전성에 대한 추가적인 확인을 위하여 수행되는 임상시험을 일컫는 것으로 소위 제4상 임상시험과 같은 의미로 사용된다. 약물역학연구는 약물의 안전성을 평가하기 위한 연구를 총칭하는 포괄적인 용어로서, 그 정의는 인구집단에서 약물의 사용으로 인하여

발생하는 이롭거나 해로운 결과의 발현빈도를 추정하고, 그러한 결과들과 특정 약물복용간의 인과적인 관련성을 분석하는데 역학적인 지식과 연구방법론을 적용하는 연구로 정의되고 있다. 따라서 약물역학연구에는 시판된 이후 약물의 사용양상을 분석하는 연구, 특정 약물로 인한 부작용의 발생률 추정연구, 특정 약물 복용과 부작용 발생간의 인과관계를 평가하기 위한 환자-대조군연구와 코호트연구 등이 모두 포함된다. 다시 말하면 약물역학연구는 시판후조사를 포용할 뿐 아니라, 시판후 조사로 파악된 부작용이 특정 신약에 의한 것인지 여부를 검정하기 위한 연구까지를 포함하는 포괄적 개념이다. 우리나라 재심사제도하에서는 시판후조사를 수행하면서 얻게되는 약물부작용정보 가운데 특정 신약에 의하여 미지의 중증부작용이 나타난 것으로 의심되는 경우에 그 인과적 관련성 여부를 즉각적으로 규명하여야 할 필요가 있거나, 4년 또는 6년동안 수집하여 제출된 재심사자료를 평가하여 유사한 상황이 발생하는 경우에 식품의약품안전청에서는 제조회사에 약물역학연구의 수행을 지시할 수 있을 것이다.

우리나라 신약 재심사제도의 내용

일본에서는 1979년부터 재심사제도를 시행하였으나, 제출된 자료들에 문제점이 많아, 1993년에 새로운 지침서인 GPMSP (Good Post-Marketing Surveillance Practice)를 제정하였고, 솔리부딘에 의한 약화사고를 경험한 이후 안전성 평가를 더욱 엄격히 하기 위하여 신GPMSP를 제정하여 시행하고 있다. 주요 내용은 사용성적보고, 특별조사, 시판후 임상시험 및 안전성정기보고 등의 내용을 포함하고 있다.

우리나라의 신약 재심사제도는 일본의 재심사제도를 모델로 구축되어 1992년 6월 30일 입법예고 되었다가, 1995년 1월 1일부터 전면 시행되었다. 신약 재심사제도에는 적용대상이 되는 의약품의 종류에 따라 재심사기간과 보고증례수를 달리하고 있는데, 먼저

재심사기간을 두 가지로 규정하였는 바, 신약, 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품, 및 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품은 허가후 6년간을 재심사기간으로 정하였고, 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능, 효과를 추가한 전문의약품이나 기타 재심사를 받을 필요가 있는 의약품은 허가후 4년간을 재심사기간으로 정하고 있다. 재심사를 위한 자료제출에 필요한 보고증례수는 국내에서 최초로 개발된 신약, 외국에서 개발중인 신약, 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국 시판허가일로부터 3년이 경과되지 아니한 신약, 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국외의 사용국이 없는 신약의 경우에는 3,000예, 기타 신약 등은 600예로 규정하고 있다. 재심사를 위한 자료에는 사용성적조사, 특별조사, 시판후 임상시험 결과, 부작용 자발신고자료, 문헌 및 학술정보, 외국정보 등 재심사기간동안 확보된 해당 신약의 안전성에 관련되는 모든 정보가 포함된다.

식약청에서는 제출된 서류의 타당성을 검토하기 위한 실태조사를 시행한 다음, 그 서류를 심사하여 적절한 판정을 내리고, 그 결과를 3개월 이내에 제약회사에 통보하여야 한다. 만약 해당 신약으로 인한 부작용 발생에 대한 의문이 제기되는 경우에는 중앙약심의 자문을 받거나, 필요하다고 인정되면 신약과 부작용 발생간의 인과관계를 규명하기 위한 약물역학연구의 수행을 제약회사에 명하고, 그 결과에 따라 적절한 행정조치를 취하여야 한다. 정부에서는 재심사제도의 발효와 함께 재심사제도의 실질적 운영에 필요한 작성지침서를 배부한 바 있으나, 그 내용이 구체적이지 못하여 실제 업무를 수행하여야 할 제약회사에서 어려움을 겪고 있었다. 이에 식약청에서는 그 내용을 대폭 수정 보완하여 보다 구체적인 개정판을 작성하여 1998년 7월 29일에 배부하게 되었다(그림 1). 현행 재심사제도하에서 사용성적조사를 중심으로 재심사 자료 작성에 필요한 기본 개념과 수행방법들을 간략히 소개하고자 한다.

－ 박병주 : 신약 재심사 제도 －

그림 1. 신약 재심사제도 개요.

1. 사용성적조사 및 특별조사 실시계획서 제출

제약회사는 신약에 대한 시판을 승인받은 후 발매를 시작하기 위한 준비기간에 사용성적조사 및 특별조사를 실시하기 위한 계획서를 식약청에 제출하여야 한다. 사용성적조사는 의사들의 환자에 대한 일상진료에

서 관찰되는 약물의 안전성과 효능을 파악하고자 하는 것이기 때문에 현실적인 진료여건을 충실히 반영하도록 하는 것이 중요하다. 따라서 사용성적조사 및 특별조사 실시계획서는 시판 승인을 받기 위하여 실시하는 임상시험 연구계획서와 같이 엄격한 연구설계를 요구하지는 않는다. 연구계획서의 내용에는 조사목적, 조

사예정 증례수, 조사예정 기관수 및 주요 조사예정기관명, 조사항목 및 중점 조사사항, 분석대상 항목 및 분석방법, 조사표 양식, 기타 필요한 사항 등이 포함되어야 한다.

2. 조사대상자 선정방법

조사대상자의 선정방법은 연속조사방법, 전례조사방법, 및 중앙등록방법 등의 세 가지 방법이 있다. 시판후 조사의 목적은 새로 승인된 의약품의 사용으로 시판승인 전에는 미처 파악하지 못하였던 미지의 부작용들을 조기에 파악하여 약화사고를 최소화하는 것이다. 따라서, 위와 같은 방법들 가운데 시판후 조사의 목적을 효과적으로 달성할 수 있는 적절한 방법을 선택하면 될 것이나, 일단 관찰대상으로 선정된 증례들을 빠짐없이 관찰하고, 비록 직접적인 인과관계가 없는 것처럼 보이는 이상소견도 누락됨이 없이 보고하는 것이 대단히 중요하다. 즉, 연구자나 제약회사가 부작용이 의심되는 증례를 과실 또는 고의로 누락시키는 경우가 발생하면 아무리 많은 증례를 모으더라도 그러한 자료들은 전혀 쓸모없는 쓰레기 더미에 지나지 않을 수 있기 때문이다. 조사대상 선정방법은 연구계획서에 명시되어야 하고, 사전에 연구진으로 포함될 병의원들과 문서로 계약을 체결하여야 한다. 연구대상 선정에 관한 연구진의 구성에 포함시킬 의료기관은 연구대상 약물의 특성에 따라 결정되어야 하는데 반드시 종합병원이나 대학병원일 필요는 없고, 필요에 따라 의원급이나 중소병원도 포함시킬 수 있다.

1) 연속조사방법

연속조사방식은 신약의 시판이 승인되어 처음으로 환자에게 처방을 내리기 시작할 때부터 약물의 안전성에 관한 자료를 연속적으로 수집하고자 하는 조사방식으로서, 약물부작용을 가능한 조기에 발견하기 위한 목적을 달성하기 위하여 적절한 방식이다. 제약회사에서는 신약의 시판승인을 득한 후에 발매를 준비하는 기간동안 그 약품을 사용하게 될 의료기관의 담당의사

와 사전 계약을 맺어 사용성적조사를 수행할 준비를 하여야 한다. 사용성적조사에 참여한 담당의사는 해당 의약품을 처음으로 투여한 환자로부터 의뢰된 증례수까지 누락됨이 없이 연속하여 조사표에 기록하여야 한다. 예를 들면, '허준제약회사'에서 1998년 7월 1일부로 자체 개발한 항암제인 신약 '다살아'의 시판을 승인받아 발매를 준비중에 있다고 하자. 약 6개월간의 준비기간중에 시판후조사계획서를 작성하여 식품의약품안전청에 제출하고, 그 계획서에 따라 '으뜸종합병원'의 '진명의'의사와 '다살아'를 처방할 환자 100례에 대한 사용성적조사를 수행하기로 연속조사계약을 체결하였다. '진명의'의사는 자신이 처음으로 '다살아'를 처방하는 환자로부터 100번째 환자까지 중간에 누락시키는 예가 없이 모든 환자를 대상으로 사용성적을 조사하여야 한다.

2) 전례조사방법

이미 약물이 시판되어 광범위하게 사용되고 있을 때, 많은 증례를 가지고 있는 병의원을 선정하여 일정한 기간동안 집중적으로 조사하되로서 재심사에 필요한 증례수를 신속히 확보하고자 할 때 사용하는 방법으로, 시판후조사에 참여한 담당의사에게 일정한 조사의뢰기간중에 해당 의약품을 사용할 (또는 사용한) 모든 증례에 대하여 빠짐없이 조사표에 기록하도록 하는 방법이다. 이는 현재 우리나라에서 1995년 1월 1일 이후에 시판을 승인받았던 신약에 대하여 재심사를 적용하기로 규정되어 있는데도 대부분의 제약회사에서 사전에 연속조사방법에 의한 사용성적조사를 준비하고 있지 않은 실정에서 적용할 수 있는 방법이다. 예를 들면, 새로운 항암제인 '다살아'가 시판된 지 5년이 지난 후에 재심사를 위한 사용성적조사를 시행하겠다고 할 때, 자료제출까지의 기간이 1년밖에 남아 있지 않으므로 '다살아'를 많이 처방하였던 병원들 30개를 선정하여 1996년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 2년동안 처방받았던 모든 환자들을 대상으로 사용성적을 조사하기로 결정하는 경우에 적용하는 방법이다.

이 방법을 적용할 때는 후향적 조사와 전향적 조사를 병행할 수 있다. 후향적 조사란 방금 든 예와 같이 이미 처방이 이루어진 증례들을 대상으로 하여 의무기록지를 열람하여 정보를 수집하는 현재로부터 과거로 거슬러 올라가는 조사방법을 의미하고, 전향적 조사란 연속조사방법에서 예로 든 경우처럼 어떤 내용의 정보를 어떻게 수집할 것인지에 대한 계획을 먼저 수립한 다음 향후 처방을 받게 될 환자들을 연구대상으로 선정하는 방법을 의미한다. 방금 든 예는 후향적으로만 조사하는 경우에 해당되나, 만약 조사기간을 1996년 1월 1일부터 1998년 12월 31일까지 3년동안으로 정하게 되면, 현재 시점을 1998년 7월 1일로 하였을 때, 2년반 동안의 후향적 조사기간과 향후 6개월 동안이 전향적 조사기간을 가지는 복합적인 조사형태로 수행할 수도 있다. 후향적 조사를 수행하고자 하는 경우에는 과거에 진료를 받았던 환자들의 의무기록지를 조사대상으로 삼기 때문에 기록된 내용이 부실한 경우 필요한 정보를 모두 수집할 수 없는 문제가 발생하고, 환자를 대상으로 추적관찰을 충분히 할 수 없는 경우가 많이 발생할 수 있기 때문에 재심사에 필요한 안전성 정보를 제대로 확보하기 힘든 점이 단점이다. 그러므로, 후향적 조사보다는 전향적 조사를 수행하는 것을 원칙으로 삼아야 할 것이다.

3) 중앙등록방법

시판후조사에 참여한 담당의사가 해당 의약품을 투여하기 시작한 이후에, 회사의 담당부서 또는 회사가 미리 정해둔 협연센터에서 환자의 등록을 받고, 일단 등록된 모든 증례에 대하여 사용성적조사표를 작성하도록 하는 방법이다. 이는 사용성적조사를 주관하는 협연센터에서 조사에 참여하는 연구진들로부터 증례 등록, 자료수집 및 분석 등을 수행하는 경우이며, 조사대상자를 특정 의료기관에 편중되지 않도록 가능한 많은 의료기관의 환자들을 무작위로 등록시키므로써 환자들의 대표성을 최대한 확보하기에 유리하고, 임상 의사가 조사대상자를 진료상황에 맞추어 선정할 수 있게 되므로 신약을 처방받는 환자가 외래에 몰리는 경

우에 의사가 여유를 가지고 대상을 선정할 수 있는 융통성을 가지는 방법이다. 단, 이 방법을 사용하는 경우에 처방을 내린 첫날에 반드시 환자를 등록하고 일단 등록된 환자에 대하여는 누락없이 조사표를 작성하도록 하여야 한다.

중앙등록방법도 후향적 조사나 전향적 조사 모두를 적용할 수 있다. 각 의료기관별로 해당 신약을 이미 처방받았던 환자의 목록을 작성한 다음, 기관별로 배정된 증례수만큼씩 무작위로 추출하여 그 명단을 협연센터에 등록하고, 등록된 환자들에 관한 사용성적조사표를 작성하면 후향적 조사가 된다. 이 경우에도 연구자가 미리 문제가 될 수 있는 환자를 목록에서 제외시키거나 무작위 추출된 환자들 가운데 조사표 작성에서 누락되는 예가 발생하면 재심사 자료로서의 가치가 떨어진다. 재심사의 취지를 살리기 위하여는 전향적으로 수행되는 것이 바람직하다. 즉, 제약회사는 신약을 발매하기 전에 협연센터와 중앙등록방법에 참여할 의료기관들을 선정하여 등록할 준비를 하고, 참여한 의사들은 전향적으로 외래 또는 병실에서 해당 신약을 환자에게 처방하면 그 환자를 협연센터에 등록하고, 조사표를 작성해 나가도록 하는 것이 바람직하다.

3. 적정 대상수

현 재심사제도에서 재심사 대상 품목의 보고증례수를 시판된 지 3년이 경과하지 않았거나 2개국이상에서 사용하고 있지 않은 의약품에 대하여는 3,000례, 나머지 의약품에 대하여는 600례로 규정하고 있다. 보고증례수를 3,000례로 정한 근거는 부작용 발생률을 1,000명당 1명으로 추정할 경우에 95% 신뢰도로 그러한 부작용을 파악하기 위하여 필요한 증례수는 약 3,000명으로 추정되기 때문이다. 따라서 600명에 대한 사용성적을 확인하는 경우에는 200명당 1명꼴로 발생하는 부작용을 95% 신뢰도로 파악할 수 있을 것으로 생각하면 된다.

부작용의 발생빈도가 매우 낮고, 부작용이 발생하더라도 임상적으로 심각하지 않을 것이 거의 확실한 약

물이라면 보고증례수를 줄여도 문제가 없을 것이다. 그러나, 새로 개발된 신약이 사람에서 어떤 부작용을 나타낼 것인지를 미리 정확히 예측하기가 쉽지 않기 때문에 문제가 된다. 현행 제도처럼 보고증례수를 대상 약물의 처방빈도나 적응증이 되는 질병의 특성 등을 고려하지 않고 획일적으로 정하는 것은 문제가 있을 수 있으나, 자칫 경제성이나 조사수행의 편의성만을 생각하여 보고대상 건수를 임의로 대폭적으로 줄이거나, 조사를 형식적으로 수행할 경우에는 약물부작용의 조기 파악에 실패하므로써 약화사고의 발생을 조기에 차단할 수 없게 된다.

4. 데이터베이스 구축 및 관리

시판후조사를 수행하면서 수집된 자료들은 통계적 분석을 수행할 수 있도록 전산자료로 입력되어 데이터베이스로 구축되어야 한다. 이를 위하여 증례기록부의 내용들을 면밀히 검토하여 누락된 정보나 잘못 기록된 정보가 없는지 검토되어야 하고, 만약 부실하거나 미비된 정보가 파악되면 의무기록지등의 원자료를 대조하여 정정한다. 증례기록부의 내용에 대한 검토와 수정이 완료되면 각 정보들을 코드화하고 전산입력한다. 입력된 자료들은 다시 정확성을 확인하는 작업(validation)을 거쳐 수정되는 과정을 거쳐야 한다. 또한 입력된 자료에 잘못이 있는지를 자료의 범위를 검토하거나 논리적인 체계를 이용하여 검토할 수 있다. 이러한 과정을 통하여 완전한 데이터베이스를 구축하여야 통계분석을 위한 데이터베이스가 완성된다. 데이터베이스를 구축하기 위하여는 흔히 Dbase4, Foxpro, Excel 등의 프로그램을 사용한다. 시판후 임상시험 자료를 타당도와 신뢰도를 보장하며 구축하기 위하여 특별히 개발된 ClinTrial4 프로그램을 이용할 수도 있다.

5. 자료의 분석

1) 부작용 발생률 추정

새로운 약물에 대한 시판후조사로 얻어진 자료로부터

얻을 수 있는 가치있는 정보중 하나는 정밀도가 높은 부작용 발생률 추정치가 될 것이다. 시판후 일정 기간동안 약물을 투여 받았던 사람들에서 발생한 부작용의 종류와 각 종류별 발생수준을 파악하므로써 해당 약물의 안전성 여부를 평가할 수 있는 근거를 얻게 된다. 특히 자발적 부작용 신고자료로부터 특정 약물에 의한 부작용 발생이 의심될 때 이를 확인하기 위하여는, 먼저 그 부작용의 발생률을 환자군연구형태인 시판후조사 자료로부터 추정하여 그 수준이 유의하게 높은 것인지 여부를 확인한다. 만약 발생수준이 유의하게 높은 것으로 확인되면 약물복용과의 인과적인 관련성을 규명하기 위한 환자-대조군 연구나 코호트 연구 등의 약물역학연구를 수행하여야 한다.

사용성적조사로 얻어진 부작용의 종류별 발현상황 일람표(표 1)를 기재하는 구체적인 방법을 설명하기 위하여 가상적으로 신약을 1차년도에 200명의 환자에게 처방하여 사용성적을 조사하였다 하자. 부작용의 종류는 WHO 의약품부작용 용어집(보건복지부)의 분류에 근거하여 기관별 대분류와 세분류로 구분한다. 부작용 발생률은 조사대상증례수 가운데 부작용을 경험한 환자수가 차지하는 백분율로 산출한 부작용발현증례율과 조사대상증례수 가운데 부작용 발현건수를 분자로 하여 산출한 부작용발현빈도율로 표기한다. 예를 들어, 1차년도에 10명의 환자가 피부 및 부속기관의 부작용을 호소하였는데, 총 부작용 발생건수는 24건으로 파악되었고, 그 중 8명이 광과민증을 16번 경험한 것으로 보고하였으며, 또한 4명의 환자는 8번 발진을 경험하였다고 하자. 정의에 의하여 대분류에 해당하는 피부 및 부속기관의 부작용발현증례율은 $(10/200) \times 100 = 5(\%)$ 로 표기하고, 부작용발현빈도율은 $(24/200) \times 100 = 12(\%)$ 로 표기한다. 마찬가지로 세분류에 해당하는 광과민증의 부작용발현증례율은 $(8/200) \times 100 = 4(\%)$ 이고, 발현빈도율은 $(16/200) \times 100 = 8(\%)$ 가 된다. 즉, 발현증례율은 사람을 기본 단위로 하여 산출하고, 발현빈도율은 발현건수를 기본 단위로 산출한다.

동일한 환자에서 두 가지 이상의 부작용이 발현할 경우에는 각 부작용별로 별도로 계수되어야 하며, 한

표 1. 총 200명의 환자중 부작용발현상황 기재 예

부작용의 종류		부작용의 종류별 발현증례수 및 건수 (%)						
피부 및 부속기관		10(5%) ¹⁾						
		24(12%) ²⁾						
1) 광과민증		8(4%)						
		16(8%)						
2) 발진		4(2%)						
		8(4%)						
간 및 담도계								
1) AL-P상승								
2) SGPT상승								

* 부작용 발현이 중복되는 경우 포함

1) 부작용발현증례를, 2) 부작용발현빈도를

사람에서 동일한 부작용이 두 건이상 발생하는 경우에 발현증례는 한 명이지만 발현 건수는 모두 별개로 계수하여야 한다. 표 1의 예에서 대분류에서 부작용 발현증례는 10명으로 표기되어 있는데 세분류인 광과민증과 발진의 증례를 합하면 12명으로 10명보다 많음을 알 수 있다. 이 경우에는 2명의 환자에서 광과민증과 발진이 중복되게 나타났음을 알 수 있다.

국내에서 특정 약물로 인한 부작용의 발생수준을 평가하기 위하여 수행된 약물역학 연구 예는 안윤옥 등(1993)에 의하여 전국 의료보험관리공단의 피보험자 및 피부양자를 대상으로 수행되었던 무과립구증 발병률 조사와 김영식 등(1994)에 의한 종합병원에 내원한 고혈압환자를 대상으로 수행한 칼슘차단제의 부작용 발생에 관한 연구가 있었다.

2) 약물과 부작용간의 관련성 평가

특정 신약과 부작용 발생간의 관련성에 관한 가설이 제기된 경우에 이를 검증하기 위하여 일반적으로 환자-대조군 연구나 코호트연구를 수행한다. 수행된 환자-대조군 연구의 결과로 약물과 부작용 발생간의 관련성 지표인 대응위험도(Odds Ratio)와 그 95% 신뢰

구간을 산출하여 관련성의 크기와 함께 그 통계적 유의성 여부를 평가한다. 환자-대조군 연구에서 문제가 될 수 있는 선택비뒤림과 정보비뒤림 등의 문제를 극복하고, 보다 타당성이 높은 결론을 얻기 위하여 코호트 연구를 수행한 경우에는 그 결과로 약물복용으로 인한 부작용발생률의 상대위험도(Relative Risk)와 그 95% 신뢰구간을 산출하므로서 인과적인 관련성의 크기를 추론할 수 있다.

이와 같이 단변수 분석을 통하여 산출된 관련성의 크기와 그 통계적 유의성만으로 인과적인 관련성 여부를 판단하는 것은 많은 경우에 교란변수의 존재로 인하여 비뒤어진 결론을 얻게 되므로 주의하여야 한다. 결과를 비뒤어지게 만드는 각종 교란변수들을 고려하여야 하고, 만약 의미있는 교란변수들이 존재하는 것으로 파악되면 통계적 모델을 이용하여 그러한 교란변수들의 영향을 배제한 상태에서 약물과 부작용간의 독립적인 관련성을 평가할 수 있도록 다변량분석법을 시행하여야 한다. 흔히 사용되는 다변량분석법에는 로지스틱분석법과 다변량회귀분석법 및 콕스의 비례위험모형을 이용한 회귀분석법이 있는데, 이러한 분석법들은 널리 사용되고 있는 통계패키지인 SAS, SPSS, EGRET 등에 포함되어 있다.

신약 재심사에 필요한 다른 정보원

1. 자발적 부작용 신고에 의한 정보

미국의 경우 FDA에서 1960년부터 시행하고 있는 자발적 약물부작용 신고제도에 의한 약물부작용 모니터링제도는 특정한 약물에 의한 부작용을 경험한 환자나 그 주치의가 FDA의 부작용신고양식지에 그 내용을 기록하여, 직접 FDA 또는 그 약을 개발한 제약회사에 신고하게 되어 있으며, 제약회사는 부작용 신고서가 접수된 날로부터 15 근무일 (15 working days) 이내에 FDA로 제출하도록 법적으로 규정하고 있다. FDA에서는 특정 약물에 의한 부작용의 보고건수가 많아지면 자체적인 역학조사를 실시하거나, 약물역학 연구를 수행할 수 있는 외부기관에 그 약물과 부작용 발생간의 인과관계를 규명하도록 연구용역을 의뢰하고, 그 연구 결과에 따라 적절한 행정조치를 취하고 있다.

우리나라에서는 1985년 8월 19일부로 의약품의 부작용에 관한 정보수집등을 규정지은 보건사회부 고시 제85-64호를 제정하여 고시하였고, 이에 의거하여 1988년에 전국적으로 약국 217개소와 병원 159개소 등 총 376개소의 부작용 모니터링기관을 지정하여 자발적으로 부작용을 신고하도록 하므로써 미국과 유사한 부작용 모니터링제도를 운영하기 시작하였다. 1990년 8월 31일에는 동 고시를 개정하여 모니터링기관을 전국에 920개소로 확대 지정하였고, 부작용 보고양식을 간소화하고, 세계보건기구, 미국, 일본 등으로부터 부작용발생 정보를 입수하여 정리하는 문헌정보 모니터 평가반을 상설 운영키로 하였으며, 대학병원협회를 포함한 9개의 관련협회를 협조단체로 추가 지정하였다. 전국의 약물 부작용 모니터링기관으로 지정된 수는 그후 계속 증가하여 1991년에 1,236개소, 1992년에 2,007개소, 1993년에 3,003개소, 1995년에 3,804개소, 1996년 이후에는 4,034 개소 등으로 늘어났으나, 실제 신고된 약물부작용 건수는 1988년에 5건, 1989년에 11건, 1990년에 30건, 1991년 48건,

1992년 55건, 1993년과 1994년에 각각 79건씩으로 점차 증가하는 것 같았으나, 1995년 46건, 1996년 13건, 1997년 23건 등으로 감소하였다.

자발적 부작용신고제도는 잘만 운용된다면 매우 경제적으로 약물의 부작용을 조기에 발견할 수 있는 제도임에도 불구하고 우리나라에서는 아직 인식부족, 홍보부족 및 제도적 뒷받침의 미비로 인하여 활성화되고 있지 못한 실정이다. 효용성이 낮은 현행의 자발적 부작용모니터제도를 획기적이고 실질적으로 개선하지 않으면, 향후 국내에서 개발될 신약의 안전성을 적절히 평가하지 못하게 되고, 외국에서 수입되는 약물들에 의한 인종적인 차이 때문에 발생할 수 있는 부작용도 제때에 파악하지 못하게 되므로써, 우리나라 국민들이 심각한 약화사고를 당할 수 있다.

2. 능동적 부작용 모니터링에 의한 정보

현행과 같은 수동적 부작용모니터제도의 여러 문제점들을 개선하여 제도의 운영을 활성화하기 위하여 관련 기관들이 노력하고 있지만, 제한된 정부예산과 인력으로는 단시간내에 획기적인 대책을 시행하기가 어려울 것이므로, 그보다는 현실적으로 수용 가능한 능동적 부작용모니터제도를 개발하는 것이 합리적인 대안일 수도 있다.

가능한 능동적 모니터제도는 첫째, 부작용모니터를 담당하고 있는 보건복지부의 부작용모니터요원이 일정기간을 주기로 부작용모니터 대상 의료기관을 직접 방문하여 부작용 발생정보를 수집하는 방법을 고려할 수 있으나, 소요 인력 및 예산을 확보하기가 쉽지 않아 실현가능성이 떨어진다. 둘째, 진료내용을 전산화하여 이를 대상으로 약물역학적 연구방법을 적용하여 약물부작용의 발생을 능동적으로 탐색하는 방법을 들 수 있는데, 이러한 방법은 최근 구미 선진국에서 활발히 적용되고 있다. 진료비를 청구하기 위하여 의료보험단체에 송부되는 진료비명세서에는 진료비심사가 끝난 다음, 컴퓨터에 입력되어 일정한 기간동안 보관된다. 미국을 비롯한 선진국에서는 이러한 데이터베이스

에 환자의 인적사항과 진단명, 약물처방내용, 치료내용 등을 입력하기 때문에 대규모 인구집단을 대상으로 예기치 않았던 희귀한 부작용의 발생을 모니터 하는 약물역학연구를 수행하기에 매우 유용한 자료원이 되고 있다. 컴퓨터 데이터베이스를 약물역학연구에 이용하는 경우에는, 연구대상이 되는 인구집단이 명확히 규명되기 때문에 약물복용으로 인한 부작용의 발생률을 직접 산출할 수 있고, 약물처방내용을 정확히 파악할 수 있으며, 대규모 인구집단에서 일어나는 약물처방내용 및 그 결과를 경시적으로 관찰할 수 있어 흔히 처방되지 않는 약물에 의한 부작용이나, 드물게 발생하는 부작용을 관찰할 수 있다.

이미 미국을 비롯한 선진국에서는 진료내용을 컴퓨터 자료화하여 약물에 의한 부작용 발생여부를 파악하는 약물역학적 연구가 활발히 수행되어 많은 연구결과들이 보고되고 있다. 그러나 우리나라에서는 아직 약물처방정보가 입력된 데이터베이스는 없다. 현재 공무원 및 사립학교교직원 의료보험관리공단에서는 진료비명세서를 대상으로 진료비심사가 끝난 다음 두 개의 진단명을 포함한 진료내역의 일부로 '진료내역 데이터베이스'를 구축하고 있다. 그러나, 이러한 진료내역 데이터베이스는 진료비 분석을 위한 행정적인 목적으로 구축되는 것이어서 약물처방에 관한 정보는 입력되지 않고 있다. 진단명만 입력되어 있는 데이터베이스를 능동적 약물 부작용 모니터링에 유용하게 활용하기 위하여는 진료비명세서에서 약물처방내용을 별도로 입력하여 새로운 '약물처방 데이터베이스'를 구축하여야 한다. 이러한 새로운 데이터베이스와 이미 구축되어 있는 진료내역 데이터베이스를 컴퓨터를 이용한 자료 연계를 통하여 대규모의 인구집단을 대상으로 한 객관적인 약물처방과 질병발생에 관한 자료를 확보하게 되므로, 희귀하거나, 장기간의 약물복용으로 인한 예상하지 못했던 부작용들을 매우 효율적으로 파악할 수 있게 된다. 이를 위하여는 약물처방내용의 전산화를 위한 시스템을 구축하여야 하므로 대형 용량을 가진 컴퓨터가 필요하고, 자료 입력요원을 확보하기 위한 비용이 해결되어야 하고, 개인의 정보누출로 인하

여 사생활이 침해당하지 않도록 제도적 장치를 마련하여야 하며, 의료보험단체의 자료를 연구목적으로 활용할 수 있도록 자격을 갖춘 연구자에게 개방하는 조치를 취하여야 하는 등의 선결 문제들이 많다. 그러나, 일단 자료의 전산화체계가 확립된 이후에는 시계열적으로 작성되는 전산자료를 이용한 능동적 약물부작용 모니터는 비용이 매우 적게 들면서도 부작용을 조기에 발견할 수 있게 되어 대규모의 약화사고를 조기에 예방할 수 있게 되므로 투자할 가치가 충분히 인정될 것으로 판단된다. 특히 금년 10월부터 발족되는 통합된 국민의료보험관리공단은 대규모의 피보험자와 피부양자를 관리하게 되므로, 국민을 약화사고로부터 보호하기 위하여 필요한 약물역학연구를 효과적으로 지원할 수 있는 방안을 마련하여야 할 것이다.

3. 외국정보

신약을 개발하거나 수입하여 국내에서 시판을 시작한 제약회사는 재심사기간중에 외국에서 발생한 중대한 부작용에 관한 정보와 외국정부나 기업이 대상 약물에 의한 국민보건상의 위험을 방지하기 위하여 취한 허가거부 또는 취소, 허가변경, 회수 등의 조치 및 사용상의 주의사항에 대한 중대한 개정에 관한 정보를 수집하여야 한다. 우리나라는 1992년에 세계보건기구의 국제약품감시 프로그램에 회원국으로 가입한 후 의약품의 안전성에 관한 외국정보를 입수하고 있으며, 일본이나 미국 등으로부터는 외교채널을 통하여 약물의 안전성 평가 및 각종 행정조치에 관한 정보를 직접 입수하기도 한다.

4. 문헌, 학회정보

신약을 개발하거나 수입하여 국내에서 시판을 시작한 제약회사는 재심사기간중에 의약품의 안전성과 유효성에 관하여 국내외 학술잡지나 학회에서 발표된 내용들을 의사등으로부터 지속적으로 수집하여야 한다. 학회정보의 수집은 원칙적으로 원개발사로부터 입수

하여야 하며, 인터넷을 통한 문헌검색과 필요한 경우 학술대회에 직접 참가하여 해당 정보를 입수하고 파악된 정보를 회사의 시판후조사 책임자에게 보고하여야 한다.

재심사기간에 제기된 가설을 검정하기 위한 약물역학연구

약물역학연구에는 전통적인 의미의 역학적 연구방법들을 모두 적용할 수 있다. 연구설계의 종류에 따라 연구결과로 도출된 인과관계에 관한 결론의 강도가 달라지는데, 환자사례보고에서 주장되는 인과관계는 설득력이 가장 낮고, 환자군연구, 기술적 연구 또는 생태학적 연구, 환자-대조군 연구, 코호트 연구 및 무작위 임상시험연구의 순으로 그 결과에 의한 인과관계에 대한 설득력의 크기가 커진다. 신약 발매후 수집된 정보나 재심사결과로 제기된 약물로 인한 부작용 발생에 대하여 제기된 가설을 검정하기 위하여 주로 사용되고 있는 연구설계의 형태는 환자-대조군 연구와 코호트 연구를 들 수 있다. 인과관계에 관한 확정적인 결론을 내리기 위하여는 실험적 연구인 제4상 임상시험을 수행할 수 있으나 윤리적인 문제로 인하여 연구를 수행할 수 없는 경우도 생긴다.

1. 환자-대조군 연구 (Case-control study)

환자-대조군 연구는 특정한 질병을 가진 환자군과 그 질병을 가지지 않으면서 이들과 유사한 특성을 가진 대조군을 선정하여 두 집단에 속한 사람들의 과거 폭로경험을 비교분석함으로써 질병발생에 유의하게 관련되는 폭로요인을 밝히고자 하는 연구설계이다. 예를 들면, 정맥 색전증에 걸린 젊은 여성들을 환자군으로 하고 이들과 유사한 특성을 가진 젊은 여성 가운데 정맥 색전증에 걸리지 않은 젊은 여성들을 대조군으로 선정한 뒤, 두 집단에서의 과거 경구용 피임약의 복용 여부를 파악하여 비교분석함으로써 경구용 피임약과 정맥 색전증간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다.

환자-대조군 연구의 장점은 비교적 드물게 발생하는 부작용에 관하여 연구할 수 있고, 단일한 부작용을 발생시키는 여러 가지 약물들을 동시에 파악할 수 있으며, 비교적 단시간에 적은 연구비로 연구결과를 얻을 수 있다는 점이다. 임신초기에 복용한 DES와 딸에서 발생한 질선암종에 관하여 제기된 가설을 검정하기 위하여, 모두 8명의 환자군과 같은 시기에 동일한 병원에서 태어났던 여자들을 1:4로 짝지어 뽑은 32명의 대조군을 연구대상으로 하여, 두 집단의 어머니들이 과거 임신초기에 경험하였던 내용을 파악하여 분석한 결과, DES와 질선암종 발생간의 유의한 관련성을 밝힐 수 있었다.

단점으로는 연구대상이 되는 약물을 사용하는 사람의 수가 적은 경우에는 적용하기 어려우며, 복용한 약물의 종류와 양을 정확히 파악하기 어려운 경우에는 거의 이용할 수 없다. 또한 약물복용자를 대상으로 부작용의 발생을 관찰하는 연구가 아니고, 발생된 환자로부터 과거의 약물복용력을 파악하는 연구 형태이기 때문에 약물복용에 따른 부작용의 발생률을 직접 산출할 수 없게 된다. 대조군을 선정하는 과정에서 비교성이 없는 사람들을 선정하는 경우에는 선택비뚤림에 의하여 연구결과가 엉뚱하게 나타나게 되며, 과거의 약물사용에 관한 정보를 수집하는 과정에서 정확성이 떨어지거나, 환자군과 대조군에서의 정보수집과정이 같지 않으므로서 연구결과가 비뚤어지는 경우(정보비뚤림)도 발생하게 되며, 약물복용과 부작용 발생에 동시에 관련되는 제3의 요인인 교란변수를 적절하게 보정하지 않는 경우에도 결과가 비뚤어질 수 있다(교란현상). 정보비뚤림의 예를 들면, 임신초기의 약물복용이 선천성 기형아의 출산과 관련성이 있는지를 규명하기 위하여, 기형아를 분만한 산모를 환자군으로, 정상아를 분만한 산모를 대조군으로 선정하여 임신초기의 약물복용에 관하여 정보를 수집하는 경우에 환자군에 대해 집중적으로 연구대상이 되는 약물의 복용여부를 묻고 대조군에 대하여는 대충 질문하는 식으로 면접조사를 하게 되면 전혀 관련성이 없는 약물이 인과적인 관련성이 있게 나타날

수 있다.

2. 코호트 연구 (Cohort study)

코호트 연구는 연구대상 약물에 의한 부작용을 경험하지 않은 사람을 연구대상으로 선정한 다음, 연구대상 약물을 복용하고 있는 사람들(폭로 코호트)과 그 약물을 복용하고 있지 않는 사람들(비폭로 코호트)로 구분하여 추적 관찰하면서 두 인구집단에서 연구대상이 되는 부작용의 발생률을 비교분석함으로써 특정 약물과 부작용발생간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다. 현실적으로는 연구대상 약물을 처음으로 복용하기 시작하는 사람들을 연구대상으로 삼게 된다. 예를 들면, 고혈압 치료제로 새로운 ACE inhibitor가 시판을 승인받은 경우에 고혈압환자들을 ACE inhibitor를 복용하는 군과 다른 고혈압치료제를 복용하는 군으로 나눈 다음, 추적관찰을 통하여 두 군에서 마른 기침(dry cough)의 발생률을 산출하여 비교하므로써 ACE inhibitor와 마른 기침 발생간의 인과적인 관련성을 규명하는 연구를 수행할 수 있다.

코호트 연구의 장점은 한가지 약물의 복용으로 인한 여러 가지 부작용의 발생여부를 함께 파악할 수 있고, 일반인구집단에서 특정 약물의 복용빈도가 높지 않은 경우에도 적용할 수 있으며, 약물복용에 관한 정보를 부작용이 발생하기 전에 파악하기 때문에 환자-대조군 연구에 비하여 보다 정확히 알 수 있다는 점이 큰 장점이며, 동시에 약물복용과 부작용 발생간의 시간적인 선후관계가 명확하기 때문에 인과관계의 규명에 매우 유리하다는 점 등을 들 수 있다. 그러나, 일반적으로 많은 수의 연구대상자를 필요로 하는데, 특히 발생률이 낮은 부작용과의 관련성을 규명하고자 하는 경우에는 대규모의 연구대상을 필요로 하게 되어 연구수행 가능성이 떨어지게 된다. 장기간에 걸친 약물복용결과 발생하는 부작용을 관찰하기 위하여는 추적관찰기간이 길어지는데, 이 경우에는 연구대상자와 연구자의 도종탈락이 문제가 되며, 연구비도 많이 들게 된다. 추적 관찰하는 기간에 약물복용의 양과 종류가 변하는

것을 정확하게 측정하기 힘들며, 부작용발생여부와 발생된 부작용의 정확한 진단을 파악하기 어려운 점 등이 코호트 연구의 단점이다.

3. 제4상 임상시험 (Phase IV clinical trial)

제4상 임상시험(또는 시판후 임상시험)은 사람을 대상으로 하는 실험적 연구로서, 시판후조사로 제기된 부작용에 관한 가설을 검증하기 위한 확정적인 연구에 해당된다. 제4상 임상시험의 대표적인 설계는 비교대조군을 둔 무작위배정 임상시험이다. 연구대상 선정조건을 만족시키는 환자들에게 연구 참여여부에 대한 자발적 동의를 구한 후, 치료군과 비교대조군으로 무작위배정한다. 안전성을 확인한 신약을 치료군으로 배정하고, 비교 대조할 약물 또는 위약을 비교대조군에 배정한 다음, 일정한 기간을 추적 관찰하면서, 그 결과를 평가하여 비교분석하는 연구이다. 직접 사람을 대상으로 하는 실험적 연구이기 때문에 연구를 시작하기 전에 윤리적인 문제가 충분히 검토되어야 하고, 가능한 많은 수의 환자를 연구에 포함시킬 수 있는 방법을 개발하여야 하며, 객관적인 연구결과를 얻기 위하여 환자와 의사가 치료내용이 무엇인지를 알 수 없게 하는 방법 (눈가림법), 치료에 대한 순응도(compliance)를 최대한 높이는 방법들을 강구하여야 하며, 가능한 연구대상들을 연구기간이 종료될 때까지 완전히 추적 관찰할 수 있도록 사전에 철저한 대책을 마련하여야 한다.

무작위배정 임상시험의 장점은 연구대상이 되는 환자들을 치료군과 비교대조군으로 무작위 배정하므로써 비교하고자 하는 두 환자군사이의 비교성을 최대한 높이고, 연구결과를 비뚤어지게 만드는 교란변수의 영향을 배제시킬 수 있으며, 실험조건 즉 약물복용 내용을 연구자가 조정할 수 있기 때문에 그 결과는 다른 어떤 형태의 임상의학연구로 얻어진 결과보다 설득력이 높다는 점이다. 반면에 무작위배정 임상시험의 단점으로 연구내용상 윤리적인 문제를 야기하게 되어 연구자체를 수행할 수 없는 경우가 많고, 연구대상환

자를 확보하기 어려우며, 엄격한 연구대상선정기준을 적용하기 때문에 연구결과를 일반화하기 어려운 점과 연구수행과정이 매우 복잡하여 실제 수행하는데 많은 문제점이 발생하고, 또한 연구비가 많이 든다는 점들을 들 수 있다.

맺는 말

1990년대 들어오면서 정부에서 신약개발에 적극적인 지원을 시작하므로써 현재 15개의 신약후보물질이 임상시험단계에 있어 조만간 그 결실로서 새로운 국산 치료제가 선보일 것으로 기대되고 있다. 그러나 아직 자체 개발한 신약이 시판되기 시작한 이후에 안전성을 효과적으로 평가하여 부작용을 조기에 발견하므로써 국민들을 약화사고로부터 보호할 수 있는 제도적인 준비가 확립되어 있지 않은 실정이다.

시판전에 아무리 엄격한 임상시험과정을 거쳐 그 약물의 안전성과 효능을 인정받았다 하더라도, 대규모 인구집단을 대상으로 장기간에 걸친 관찰을 통하지 않으면 안전성에 관한 확신을 할 수 없게 된다. 구체적인 예로서, 미국에서 엄격한 시판전 임상시험과정을 거쳤던 약물들 가운데 많은 사람들이 복용하는 비스테로이드성 소염진통제중에서 상당수가 1970년대와 1980년대에 시판후 심각한 부작용을 나타낸 것으로 밝혀진 바 있었다. 약물의 안전성에 관한 정보는 전임상연구와 동물실험결과로 얻어지는 자료로부터 시판전 임상시험의 전단계에서 얻어지는 자료와 시판후 사용성적조사, 특별조사 및 제4상 임상시험으로 얻어지는 자료, 각종 문헌이나 학술대회에서 얻을 수 있는 자료, 부작용 자발적 신고자료와 능동적 부작용 모니터링을 통하여 얻어지는 자료 및 세계보건기구나 외국으로부터 수집되는 자료 등 다양한 자료원으로부터 확보될 수 있다. 따라서, 이러한 정보원들을 효과적으로 활용하여 우리나라에서 향후 국내에서 새로 개발되는

약물뿐 아니라 외국에서 수입되는 약물들을 대상으로 약물의 부작용을 조기에 완벽하게 파악할 수 있는 효과적인 약물 안전성 평가제도를 구축하고 적절히 운용할 수 있도록 정부당국과 제약회사 및 의료계가 합심하여 최선을 다하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 김영식, 조흥준, 최현립, 서홍관, 양윤준, 신호철, 김경수, 김영주, 조경환, 이신희, 정승필, 이정권, 안윤옥. 고혈압 환자에서 칼슘차단제의 부작용에 관한 시판후 조사. 임상약리학회지 1994 ; 2(2) : 118-25
2. 박병주. 약물역학의 발전배경 및 연구방법론. 임상약리학회지 1994 ; 2(1) : 63-72
3. 박병주. 능동적 약물 부작용 모니터제도의 개발. 임상약리학회지 1994 ; 2(2) : 105-11
4. 안윤옥, 박병주, 이무송, 김병국, 구홍희, 서철원. 한국인에서의 무과립구증 발병률 조사연구. -제4상 임상시험을 위한 기초조사- 임상약리학회지 1993 ; 1(1) : 77-86
5. 신약등의 제심사 업무지침서 1998. 7. 식품의약품안전청.
6. 신약등의 제심사관련법규 : 약사법 제26조의 2, 같은법시행규칙 제30조 및 제31조, 마약법 제46조의 6, 같은법시행규칙 제19조의 5, 향정신성의약품관리법 제 10조의 2 및 제15조 제2항, 같은법시행규칙 제12조의 4 및 제12조의 5
7. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoeconomics: An introduction. 2nd ed. Harvey Whitney Books Company, Cincinnati, OH, p222-235, 1991.*
8. Strom BL. *Pharmacoeconomics. Churchill Livingstone, New York, p3-26, 1989.*