

[S-2]

Current Situation on the Safety Management of OTC Drugs

Dong-Hee Lee
KFDA, Korea

KFDA
대한민국식품의약품안전처

일반의약품 안전성 정보관리
[유해사례의 보고]
Adverse Drug Reaction Monitoring

식품의약품안전청
의약품관리과

KFDA
대한민국식품의약품안전처

의약품의 특성

- 의약품의 특성
 - 순기능(benefit) : 질병의 예방·치료
 - 역기능(risk) : 본질적으로 부작용 수반
- 의약품 부작용의 발현
 - 인종·나이·성별·혈액형·식생활 습관 등에 따라 상이
 - 동일인의 경우에도 건강상태·신체조건·복용(사용)량·복용(사용)시간 등에 따라 달리 나타날 수 있음

KFDA
대한민국식품의약품안전처

일반의약품 분류기준

- 다음 각호제외
 - 의사, 치과의사의 전문적 판단(약리작용, 적응증), 투여경로
 - 부작용, 습관성 및 의존성, 내성, 마약, 한의미약
 - 오남용 우려의약품, 신약
- 생약제제
- 힘량 미적용, 단일제 및 복합제, 외용제 중 스테로이드

KFDA
대한민국식품의약품안전처

일반의약품 시장현황

연도	일반		전문		비 중(%)	
	품목수	금액	품목수	금액	일반	전문
2001	7,785	2조 6천억	6,034	3조 8천억	37 (99%, 47)	63 (99%, 53)
2002	7,718	2조 5천억	6,326	4조 4천억	33	67
2003	8,131	2조 4천억	6,940	5조 1천억	31	69

KFDA
대한민국식품의약품안전처

안전성 정보관리

부작용 보고: 새로운 부작용의 발견(Signal) → 행정적 조치 (허가사항 변경, 제조(수입)판매 금지, 시정유발물 교체) → 안전하고 합리적인 의약품 사용

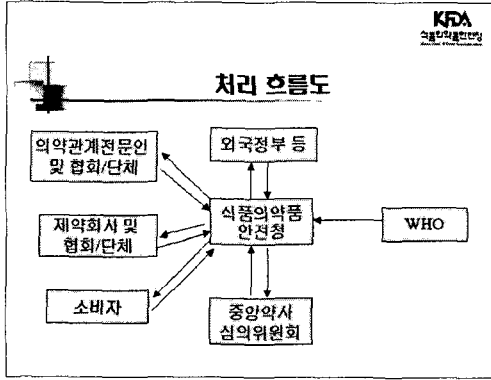
KFDA
대한민국식품의약품안전처

국내의 안전성 평가체계

- 신약재심사
- 약효재평가
- 의약품부작용모니터링

→ 강제적모니터링

→ 자발적모니터링



의약품등안전성정보관리규정

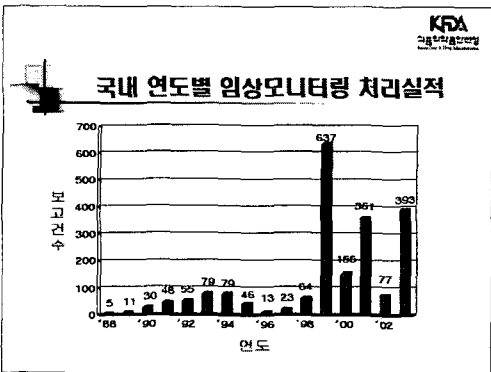
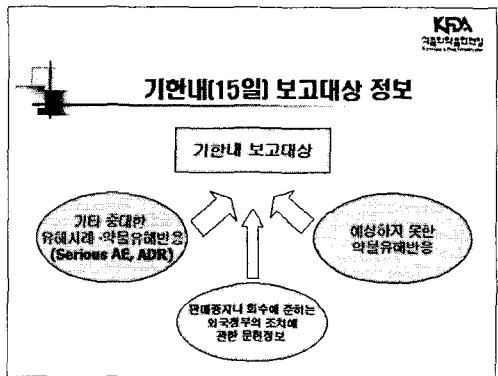
III-1. 근거규정

- 약사법 : 제19조, 제31조, 제34조의4, 제64조, 제65조, 제69조
- 약사법시행규칙 : 제40조제1항제4호, 제46조제1항
- “의약품등안전성정보관리규정”(식품청고시제2004-30호, '04.4.27)

0 주요 내용

- 주요 용어의 정의
- 합조단체 추가
- 사례별 보고기한 설정
- 임상정보의 평가기준 마련
- 정보의 전파방법 명시 등

- ### 협조단체
1. 간호사협회
 2. 대한병연합회
 3. 대한약사회
 4. 대한아중증급성응급응급
 5. 대한의사협회
 6. 대한치과 의사협회
 7. 대한한방 의사협회
 8. 대한한의사협회
 9. 한국약학종수종임협
 10. 한국제약협회
 11. 한국다국적의약품협회
 12. 한국병용의사협회
 13. 대한약학정보학회
 14. 건강보험심사평가원
 15. 질병관리본부
 16. 부경수
- 사제



국내 보고 현황

IV-1. SAER 모니터링 정보 수집·처리현황

임상정보모니터링: 병·의원, 약국, 소비자

연도	'99	'00	'01	'02	'03
보고건수	637	155	361	77	393

* 외국 의 사례

- 일본: 연간 20,000 ~ 30,000건(병·의원 통 치발보고 2,000~5,000건)
- 미국: 연간 300,000건
- E.U: 연간 20,000 ~ 30,000건

· 임상정보모니터링: 국내외 의·약학관련행동, 기타 임상성·유해성 관련 문헌 및 자료 등

연도	'99	'00	'01	'02	'03
보고건수	109	211	331	152	214

KFDA
식품의약품안전청

의약품별 부작용 신고건수(2002~2004. 10)

	일반 의약품	전문약품 (비아그라 제외)	비아그라	전문약품 일반약품	계
2002년	1	53	0	0	54
2003년	0	20	152	3	175
2004년	12	111	70	9	202
대표적 부작용	발진, 두드러기	발진, 발열	안면홍조	-	
계	13	184	222	12	431

KFDA
식품의약품안전청

국내보고실적 저조 사유

- 관련 법령·제도 등의 미비
 - “의료분쟁조정법”
 - “의약품 부작용피해구제 사업” 시행 지연
- 의료기관 및 의학전문인의 인식 부족
 - 사후 책임추궁 우려로 보고 기피
 - 의료기관내 전문 시스템 부실
 - 임상 의사·약사 등 참여 의식 미흡

KFDA
식품의약품안전청

유해사례 보고방법 [1]

식품의약품안전청

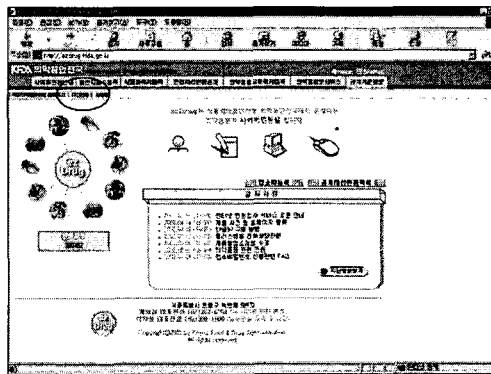
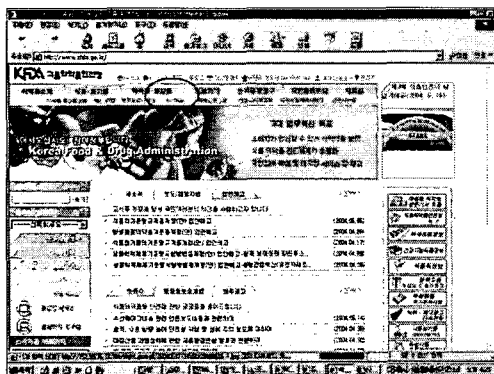
- 우편) 122-704, 서울시 은평구 녹번동 5, 식품의약품안전청 의약품관리과
- 전화) 02-380-1659
- 팩스) 02-383-2870
- 인터넷 : <http://www.kfda.go.kr>

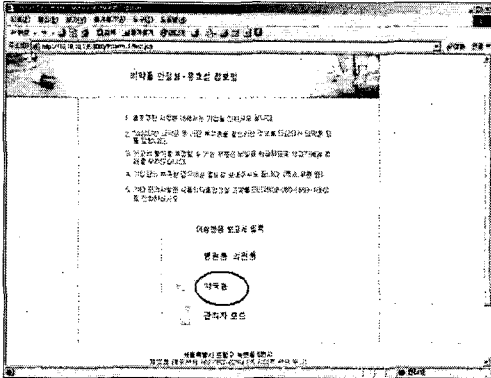
KFDA
식품의약품안전청

약품유해반응 보고서

제 7조

④ 제1항 내지 제3항의
규정에 의한 보고는 별지
제1호 서식을



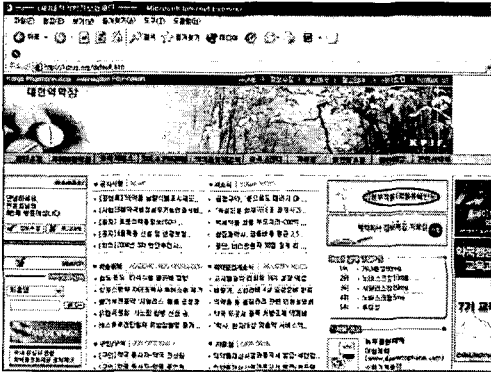


KFDA
국립보건연구원

유해사례 보고방법 [2]

대한약학정보화재단

- 우편) 137-869, 서울시 서초구 서초3동 1489-3, 대한약학정보화재단
- 전화) 02-3471-7575
- 팩스) 02-3472-0437
- 인터넷) <http://kdug.org/default.asp>



PPA 사례

○ PPA(Phenylpropanolamine) 란?

- 교감신경 흥분제
- 감기약·비염약(일반의약품) / 식욕억제제(교양약) 로 사용
- 40여년전부터 최근까지 각국에서 사용(1966년 국내 도입)
- 반감기 : 3-5시간, 보통 반감기의 5배정도인 1일 후 대부분 배출
- 논란이 된 부작용 :
 - 혈관수축에 의한 혈압상승작용과 뇌 혈류당 증가작용 등으로 평소 고혈압 등 출혈성 소인이 있는 사람이 복용하는 경우, 출혈성 뇌졸중 발생 가능성 증가
 - 카페인이나 다른 교감신경흥분제와 동시 복용 시, 부작용 증가

문제의 제기

- 1 **학제연구의 필요성**
- 2 **제약업계의 유익 의욕**
- 3 **식약청의 역량 대항**

미국의 사례(예일대 연구결과)

○ FDA에서 5개월여에 걸친 연구보고서 검토(자문회의 등) 후, 2000년 11월 6일자로 제약업체에 대해 감기약(당시 미국에서의 1일 최대 허용량 150mg)을 포함한 모든 PPA 함유 의약품의 판매 중지 요청

경과

- 예일대 연구보고서에 대한 FDA 비처방약자문위원회의 의견
 - '식욕억제제로서 PPA 함유제제 복용 후 출혈성 뇌졸중의 발현 관련성이 있음(14명 중 13명의 위원)
 - 감기약으로서의 위험성에 대한 연관성은 결정할 수 없음(14명 위원 중 9명)
- ➔ FDA에 PPA성분의 사용중지 권의('00.10.19)

반대 의견

- 식욕억제제가 아닌 비중활성제제로서의 PPA와 출혈성 뇌졸중 위험성 증가의 상관관계에 대한 증거를 제시하지 못했다는 이견 제시 (The New England Journal of Medicine vol.344, No.14, 2001.4)

국내의 역학조사연구

1. 연구 제목

- Phenylpropanolamine 복합제 사용과 출혈성 뇌졸중 발생 간의 관련성 규명을 위한 환자-대조군 연구

2. 연구 목적

- 한국인을 대상으로 한 PPA 함유 감기약사용과 출혈성 뇌졸중 발생에 관한 인과적 관련성 평가 연구 (Acute Brain Breeding Analysis)

3. 연구 수법

- 연구설계: 환자-대조군 연구(Case-Control Study)
- 핵심연구자: 서울대병원 윤영우 교수(서울의대 신경과)
- 참여병원: 서울대병원 외 32개 병원

국내의 역학조사연구

5. 연구 결과

구분	연구결과
14일 이내 PPA 복용시 보정한 대응위험도(OR)	전체 대상자: 2.14 (95% 신뢰구간 0.04-4.84) · 남성: 1.38 (95% 신뢰구간 0.45-4.15) · 여성: 3.86 (95% 신뢰구간 1.08-13.80)
3일 이내 PPA 복용시 보정한 대응위험도(OR)	전체 대상자: 5.38 (95% 신뢰구간 1.40-20.48) · 남성: 4.21 (95% 신뢰구간 0.78-22.77) · 여성: 8.15 (95% 신뢰구간 0.95-87.88)
출혈성 뇌졸중 종류에 따라 보정한 대응위험도(OR)	지주막하출혈: 3.96 (95% 신뢰구간 0.97-16.09) 뇌실질내출혈: 1.68 (95% 신뢰구간 0.58-4.89)

그 간의 경과

2. 연구진행

- 출혈성 뇌졸중에 대해 부작용(출혈성 뇌졸중) 추가 표기('96년 8월 21일). 미국 FDA Tak paper 정보의 일수 평가에 의한.
- 국내 제조회사에 자발적인 제조판에 중지 잠정조치('00년 11월 9일)
- 미국 FDA의 제약업계에 대한 사용금지 요청('00년 11월 6일)정보에 의한
- PPA 함유제제 후속조치('01년 7월 25일)
- 미국 연구보고서 입수, 여러국가의 조치실태 등 취합, 중앙약심 심의 결과
- 조치 내용:
① PPA 성분 함유 식욕억제제와 인일제 및 1일 최대복용량 100mg초과 복합제* 사용금지
② 낮은 용량의 감기약에 대하여 "뇌졸중 위험성에 대한 경고" 추가 표기
③ 한국인에서 PPA 함유 감기약과 출혈성 뇌졸중과의 관련성 여부 검증을 위한 역학연구조사 실시

그 간의 경과

1. 국내의 역학연구 실시

- 필요성: 당시 미국뿐 아니라 세계 어느나라에서도 PPA 함유 용량이 낮은 감기약과 출혈성 뇌졸중 발생 위험성과의 상관관계를 조사한 별도의 연구결과 없음(우리나라 실태의 과학적 연구조사 필요)
- * '03년 Stroke 저의 발표(Stroke J., 2003;34: 1375-1381)
- 미국 44개 병원의 뇌졸중류 저주막하출혈 형성년 환자 312명에서의 위험요인 분석
- PPA 복용과 혈액류 저주막하출혈 발생과는 연관성 없음
- 도허리 흡연, 고혈압, 과체중 등의 뇌졸중 발생 위험을 각각 3.7배, 2.2배, 1.9배 높임
- 역학연구 실시
- 연구계획서 타당성 검토: '01.7.25 ~ '02.10.2(14개월)
- 연구조사 실시: '02.3.8 ~ '04.5.31(2년3개월)
- 연구결과 보고서 제출: '04.6.25

그 간의 경과

2. 연구보고서 검토

- 결과 검토 및 검토(04.7.14) 및 중앙약사심의위원회의 심의(04.7.28) 결과
- 통계학적으로 유의성은 다소 부족하나 PPA 복용으로 인하여 출혈성 뇌졸중의 발생 가능성이 높아짐을 부정할 수 없음.
- 동 성분 함유제제 제조수입·출하 금지, 조속한 시일내에 시장회수 건의

3. 최종 조치

- PPA 성분, PPA의 사용금지 및 제조금지(04.7.31)
- 제조업체: FDA에 30차의 회수 및 출하 금지 / 제조금지 요청서 발송

4. 참고

- 서간 회수: 51개 업체 96,897,173개 용량 등 179,971명 병용
- 국내의 역학연구조사 보고서 발표
- 제1차 WHO 국제의약품안전성 모니터링 회의(2004.10.4-10.5)

우리나라(식약청)와 미국(FDA)의 처리경과 등 비교

구분	우리나라(식약청)	미국(FDA)
연구준비기간	약 7개월	약 25개월
연구기간 (참여병원 및 대상환자)	27개월 (33개 병원, 940명)	56개월 (44개 병원, 702명)
보고서 작성기간	약 1개월	약 10개월
보고서접수-최종조치	36일	5개월 17일
연구제안-최종조치 (총 소요기간)	'01.7.25-04.7.31 (약 3년)	'82.11-'00.11.6 (약 8년)

PPA 파동의 교훈

- ◆ **홍보의 중요성** : 정부(식약청)의 대국민 홍보전략 부재
 - ◆ **의약품의 안전성에 대한 국민적 의식 함기**
 - 약에 대한 환상과 무분별한 맹신 경향 개선
 - ◆ **의약전문인에 대한 지성 촉구**
-
- ◆ **효과적 약물감시체계(Pharmacovigilance system) 구축 전기**
 - 의약품 안전성정보 처리의 모델
 - 국내 최초의 자체 역학조사를 통한 대처
 - 의료·약학과 약무행정의 발전을 통한 질 높은 의약생활 지향

정부·의약전문가·소비자의 역할

- | | |
|--------------|--|
| 정부 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 의약전문가와 소비자에게 필요한 정보 제공 <ul style="list-style-type: none"> - 안전성 속보(Aleru), 서한, 안전성 정보지 발간 - 허가사항 변경(추가)관리 : 제품설명서에 표기 - 의약품부작용모니터링 활성화 |
| 의약전문인 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 인지하는 의약품 부작용의 적극적 보고 <ul style="list-style-type: none"> - 국내의 연간 보고실적 200여건 (일본 1만5천여건, 미국 25만여건) ○ 의사 : 성실한 진료 / 약사 : 철저한 복약지도 |
| 소비자 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 의사의 처방, 약사의 조제에 의한 사용 <ul style="list-style-type: none"> - 의사의 지시, 약사의 복약지도 준수 ○ 일반의약품의 경우 첨부된 제품설명서 숙지 및 복용방법 등 준수 |



일반의약품 표시기재 제도개선

- 이해하기 쉬운 용어
- 글씨크기 개선
- 시각적인 표시구도
- 중요표시항목지정

식약청의 역점 추진사항 : 약사법령 정비

- | | |
|------------------|--|
| 관련 제도의 보강 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 강제 보고제도(mandatory reporting system) 도입 <ul style="list-style-type: none"> - 식약처급 전문가에 대하여 인지한 부작용 보고 의무 부여 ○ 공급자에 대한 지진회수(Recall), 취급자에 대한 반수 의무화 ○ 식약품안전관리기금 설치 |
| 인프라 구축 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 「식약행정보원」 신설 - 식약행정 안전행정모니터링 전담조직 |

▶ 선진 의약품 감시(Pharmacovigilance)체계 구축