

## 의약품의 시판후 조사제도 비교연구

김인범 · 김홍진 · 손의동\*

중앙대학교 약학대학 · 의약식품대학원

(Received December 30, 2005; Revised April 25, 2006)

### The Comparative Study on Post-Marketing Surveillance System for Pharmaceuticals

In Beom Kim, Hong Jin Kim and Uy Dong Sohn\*

College of Pharmacy and The Graduate School of Food and Drug Administration, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Abstract** — The adverse events which do not appear in the approval process tend to occur more frequently at the early stage of the use. Therefore new drugs, drugs with different active substances or routes of administration, or drugs with explicitly different efficacy added are particularly chosen for re-examination, and go through a study, which is conducted on 600 to 3,000 subjects over 4 to 6 years. Since the re-examination system was implemented in January 1995, 880 drug products have been designated as the subject of re-examination and among them 194 drugs have been completed their re-examination as of until March 2005. Post Marketing Surveillance to insure drug safety should be correlated with re-examination of new drug, re-evaluation of drug, and adverse event monitoring system. And the first labeling change should reflect all information collected for a defined period of time after the marketing authorization is granted. Furthermore, centralized management through spontaneous reporting system of adverse event for whole period of time would be the most desirable type of system.

**Keywords** □ adverse event, Post-Marketing Surveillance system, re-examination

의약품은 사람의 질병의 진단 · 치료 · 경감 · 처치 또는 예방의 목적으로 사용되는 물품으로서 기구 · 기계 또는 장치가 아닌 것<sup>12)</sup>을 말하는 바, 일반적인 공산품과 달리 사람의 생명과 직결되어 있어 무엇보다도 물품의 품질과 안전성 · 유효성이 확보되어야 한다.

그러나, 모든 의약품은 질병을 치료하는 주작용(Principal action)과 동시에 부작용(Side Effect, Adverse Drug Reaction; ADR)을 지니는 양면성을 가지고 있어 원래 기대하던 치료효과 이외에 그 정도는 다를지라도 부작용을 수반하게 된다.

이러한 의약품은 최초 물질의 탐색단계에서부터 시작하여 동물에 대한 독성시험을 거친 후 사람에게 대하여 실시한 임상시험 결과에 따라 안전성 및 유효성을 평가하게 되며, 이들 독성 및 임상시험자료 등에 대한 평가결과 위험성(Risk)보다 유익성(Benefit)이 높다고 판단되는 경우에 한하여 비로소 의약품으로 사용하게 된다.

과학의 발달에 따라 임상시험의 피험자군은 점점 더 그 규모가 커지고는 있으나 한정된 환자를 대상으로 임상시험을 실시한 결과일 뿐만 아니라 피험자군 선정시 소아, 노인, 임신부, 만성 질환환자 등 특수한 위험환자군은 대부분 제외되며 약물에 노출된 기간도 상대적으로 짧아 해당 약물의 안전성에 관한 모든 정보를 얻는 것은 매우 어렵다.

따라서, 의약품의 개발에서부터 평가를 거쳐 시판허가될 때까지 현대과학으로는 부작용을 모두 완벽하게 예측할 수 없기 때문에 이를 보완할 수단의 필요성이 제기되었다.

전세계적으로 경각심을 불러 일으켰던 "탈리도마이드 사건"은 의약품 안전관리의 필요성을 사람들에게 각인시켰으며, 이 사건을 계기로 세계보건기구(WHO)에서는 회원 각국이 국가적 수준에서 허가된 의약품에 대한 안전성 · 유효성에 대하여 정확한 재평가를 실시하고, 의약품의 연구개발단계 또는 시판후 불특정 다수인이 사용할 때 발생하는 부작용에 관한 정보를 조직적으로 수집 · 평가할 수 있는 체계를 갖추도록 결의하게 되었다.

의약품이 시판된 후에는 불특정 다수에게 광범위하게 사용되므로 허가를 위한 임상시험에서 찾아낼 수 없었던 비교적 드물게 발생하는 부작용이 나타날 수 있으며, 이미 알고 있는 부작용

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-820-5614 (팩스) 02-826-8756  
(E-mail) udsohn@cau.ac.kr

도 그 빈도가 훨씬 강도 높게 나타나기도 한다.

의약품이 시판된 이후 나타날 수 있는 부작용을 찾아내기 위하여 각국은 시판후 조사(Post-Marketing Surveillance, PMS) 제도를 도입하고 있으며, 우리나라의 경우 신약등의 재심사(Re-examination)제도, 의약품등 부작용 모니터링(Adverse Drug Reaction Monitoring)제도 및 의약품 재평가(Re-evaluation)제도를 도입 실시하고 있다.

최근 감기약인 페닐프로판올아민(phenyl Propanolamine)과 다국적 기업인 MSD의 해열소염진통제 Vioxx®(rofecoxib)의 사용중지 결정, 미국 Pfizer의 Bextra®(valdecoxib)의 판매중지 결정 등이 언론보도를 통하여 알려지면서 국민들의 의약품 부작용에 대한 관심은 점점 더 높아지고 있으나, 아직 자발적인 부작용 보고가 활성화되지 않고 있으며, 신약 등의 재심사제도에 대한 개정 필요성도 제기되고 있는 실정이다.

따라서, 품목허가를 받아 시중에 유통되는 사용초기단계에서의 의약품 안전정보 수집을 위한 우리나라 의약품 재심사제도와 외국의 의약품 시판초기단계에서의 안전성정보 수집관련규정 및 제도를 조사 검토하여 운영실태를 파악하고 외국의 제도와 비교함으로써 우리나라 시판후 조사제도의 하나인 재심사제도의 효율적 운영방안을 연구하고자 한다.

**연구방법**

이번 의약품의 시판후 조사제도 비교연구는 의약품의 안전한 사용을 위하여 필요한 사후관리제도 중에서 의약품이 시판되는 사용초기에 얻어지는 안전성정보를 보다 효율적으로 수집하고 평가·관리하기 위한 우리나라의 신약등의 재심사제도와 일본의 재심사제도를 비교검토하고, 미국과 유럽 등 의약선진국의 부작용 모니터링 제도와 유럽의 품목허가 갱신제도 등을 조사비교하는 방법으로 실시하였다.

신약등에 대한 재심사제도는 우리나라와 일본이 가지고 있는 제도이나 미국이나 유럽의 부작용 모니터링제도, 품목허가 갱신제도 등은 서로 연관되는 제도일 뿐 아니라 시판후 사용초기에는 우리나라의 재심사제도와 비교하여 상당부분 반응을 고려할

부분이 있다고 판단하여 안전성정보 모니터링제도 등도 같이 조사비교하였다.

의약품의 시판후 조사제도 국내·외 관련규정은 식품의약품안전청 홈페이지와 외국정부 관련기관 홈페이지에서 확인하였으며, 설명자료와 전문가 의견 등은 관련학회 발표자료, 연구결과 보고서 등을 인용하였다.

**재심사제도 등 시판후 조사 및 내용**

**우리나라의 신약 등의 재심사제도**

의약품의 개발과정에서 실시한 독성, 약리 및 임상시험 등을 토대로 품목허가에 필요한 안전성·유효성을 확보하여 허가된 신약의 경우 시판 초기에 불특정 다수인을 대상으로 한 광범위한 사용이 이루어지게 되며, 그 사용경험을 통하여 국내에서 보고되는 부작용 사례 등 안전성 정보를 체계적으로 수집·평가함으로써 개발과정에서 나타나지 않았던 부작용, 중대한 부작용 및 기타 안전성·유효성에 영향을 미치는 요인 등을 확인·검토하고, 알려지지 아니한 부작용 등을 이미 허가된 의약품의 허가사항에 반영하는 제도를 재심사제도라 한다.

허가당시 발견되지 않은 부작용은 사용초기에 많이 나타나게 되기 때문에 재심사 기간인 4~6년 동안 대부분의 부작용 조사가 가능할 수 있으나 자발적인 부작용 보고가 활성화되어 있지 않은 우리나라에서는 강제적 모니터링방법의 하나로 재심사 제도의 필요성이 있다. 이러한 재심사는 신약에 국한하는 것이 아니라 유효성분의 종류, 배합비율, 투여경로 또는 효능·효과 등이 다른 전문의약품에도 동일하게 적용되며, 임상 의사의 관리하에 조직적이고 체계적인 조사가 가능하다.

신약 등의 재심사는 1994년 7월 18일 약사법시행규칙을 개정하면서 제30조에 신약 등의 재심사 대상을 정함으로써 처음 도입되었으며, 그 시행시기를 1995년 1월 1일부터 시행토록 유예기간을 부여하였다. 재심사에 필요한 조사기간과 조사대상 이외에 재심사 실시시 필요한 조사대상자의 수, 재심사자료의 요건, 조사자료의 작성방법 등에 관한 세부사항은 식품의약품안전청장이 정하여 시행하고 있다.

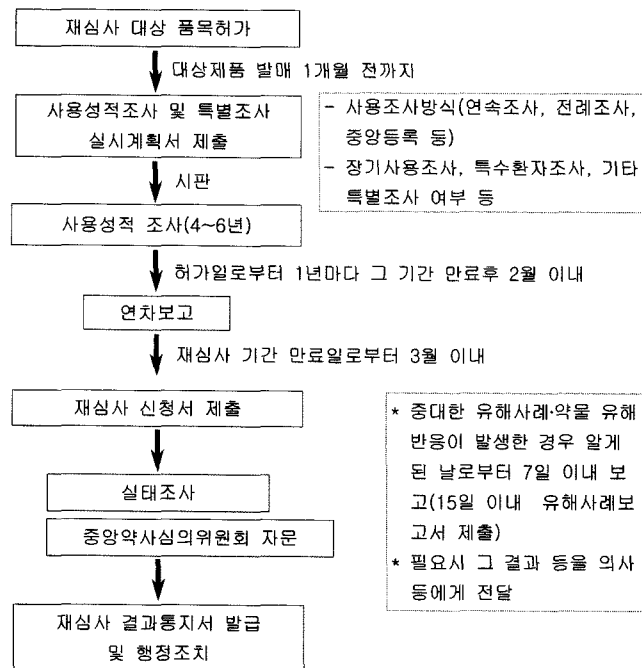
**Table I - 재심사 대상과 재심사 기간 및 보고대상자의 수**

	재심사 대상	대상자수	조사기간
- 신약	- 국내 최초 개발 - 외국 개발중(허가되지 않은 것) - 개발국 허가일로부터 3년 미경과 - 개발국에서만 사용  - 기타 신약	3,000	허가후 6년간
- 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품 - 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품		600	
- 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품 - 기타 재심사를 받을 필요가 있는 의약품			허가후 4년간

**Table II** - 빈도별 의도되지 않은 약물반응(UDE)을 발견하기 위하여 약물에 노출된 사람수<sup>24</sup>

빈도	검정력*			
	95%	90%	80%	63%
1/100	300	231	161	100
1/500	1,500	1,152	805	500
1/1,000	3,000	2,303	1,610	1,000
1/5,000	15,000	11,513	8,048	5,000
1/10,000	30,000	23,026	16,095	10,000
1/15,000	150,000	115,130	80,472	50,000

\*검정력(statistical power) : UDE detecting probability. 예를 들면 5,000명당 1명으로 발생하는 UDE를 80%의 확률(신뢰도)로 파악하기 위해서는 8,048명의 약물사용자가 필요



**Fig. 1** - 신약 등의 재심사 업무흐름도.

신약의 재심사 대상품목의 조사대상자의 수를 3,000명으로 정한 것은 0.1%의 빈도(허가사항 중 드물게 발생하는 발현빈도)로 발생하는 예상하지 못한 약물유해반응을 95% 신뢰수준에서 검출할 수 있도록 하기 위함이다.

의약품 허가시 약사법시행규칙에서 정한 신약과 전문의약품을 재심사 대상품목으로 정하게 되며, 재심사 기간과 보고대상자의 수도 같이 정하여 준다. 재심사 대상품목은 시판 1월전까지 식품의약품안전청에 사용성적조사 및 특별조사계획서를 제출하여

**Table VI** - 의약품 재심사결과통지서 발급현황

연도	'00	'01	'02	'03	'04	계
품목수	6	10	22	38	118	194

야 하며, 사용성적조사 및 특별조사의 평가·분석결과와 기초자료 등을 첨부하여 시판일부터 1년마다 그 기간 만료 후 2월 이내에 연차보고서를 보고하여야 한다. 식품의약품안전청장은 동조사결과에 타당성을 검토하고, 향후 조사방향을 결정하는 등 필요한 사항을 지시하게 된다.

의약품 허가시 정한 재심사 기간이 경과한 날로부터 3월 이내에 국내 시판후의 조사결과에 의한 안전성·유효성에 관한 자료와 부작용 등에 관한 국내·외의 안전성에 관한 보고 자료, 국내·외 문헌 및 학회정보 등 안전성에 관한 보고 자료와 국내·외 판매현황 및 외국의 허가현황에 관한 자료 등을 첨부하여 재심사 신청서를 제출하여야 하며, 식품의약품안전청장은 재심사 기준에 의한 심사를 실시하고 결과통지서 발급하여야 한다. 필요한 경우에는 중앙약사심의위원회 또는 관계 전문가의 자문을 구하거나 신뢰성 확인을 위한 실태조사를 실시할 수 있다. 만약, 재심사를 실시하지 않은 제조업소·수입자에 대해서는 해당품목의 업무정지 및 허가취소 등 행정처분을 실시토록 정하고 있다.

재심사 대상품목은 '95. 1. 1. 재심사 제도가 시행된 이후 1995. 3. 20. 미노클린첩부제(동국제약)를 시작으로 매년 대상품목이 증가하고 있으며, 2005. 3. 18. 현재 재심사 대상품목은 총 880품목이다.

식품의약품안전청에서는 1998년 7월 재심사 업무지침서를 발간하였으나 업무지침서의 내용이 복잡하고 명확하지 아니하여 제조업소·수입자가 사용성적조사 계획서의 작성, 결과정리 및 연차보고서 작성에 어려움이 있다는 지적이 있었다. 아울러, 재심사에 필요한 사용성적조사를 수행하는 과정에서 조사대상 환자의 선택방법 등을 임의로 변경하고, 관련대상으로 선정된 환자의 누락이나 이미 동일 계열의 약물을 복용하고 있는 환자를 선정하며, 많이 개선되기는 하였으나 중대한 부작용 발생시 즉시 보고하고 발현상황, 처치 및 인과관계 확인 등 필요한 조치를 이행하지 않고, 조사담당의사와 제약업체 담당자간의 협의 부족으로 조사표 작성시 오류가 발생하며, 동일 의약품의 부작용 발현상황이 병원별로 현저하게 차이가 발생하는 등의 문제는 아직도 개선되어야 할 사항으로 지적되고 있어 식품의약품안전청에서는 2004년 10월 재심사 제도를 운영하면서 제기된 문제점을

**Table III** - 의약품 재심사 대상품목 현황(2005. 3. 18. 현재)<sup>21)</sup>

연도	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05.3	계
허가 품목수	65	66	71	125	131	109	135	109	108	73	4	996
취소취하품목수	13	19	15	18	13	17	10	6	5	0	0	116
현재 품목수	52	47	56	107	118	92	125	103	103	73	4	880



Guideline E2C에서 정한 Periodic Safety Update Reports (PSUR)가 1996년 11월 step 4에 도달하게 됨에 따라 1997년 4월부터 ICH 가이드라인에 따라 일본내에서도 시행되었다.

PSUR은 적절한 출처로부터 모든 새로운 안전성 정보를 보고하고, 이러한 자료를 환자에 대한 노출과 연관시키며, 각국의 시판허가 현황 및 안전성 관련한 변동사항을 요약하고, 주기적으로 전반적인 안전성 재평가에 대한 기회를 만들며, 의약품의 적절한 사용을 위하여 제품정보의 변경에 대한 필요성을 결정하기 위한 것이다.

일반적으로 한 성분에 대하여 한 PSUR에 모든 제형, 제제, 적응증에 대한 정보를 포함시키며 다른 제형, 적응증이나 환자군에 대한 자료는 별도로 제시한다. 모든 안전성 정보는 정해진 보고서 기간에 대하여 포함시켜야 하나 시판허가에 대한 정보, 중대하고 알려지지 않은 부작용은 누적된 정보를 보고하여야 한다. 여러 회사가 제조하거나 판매되는 제품의 경우 계약에 의하여 판권을 가지고 있는 회사(Marketing Authorization Holder, MAH)가 PSUR을 보고할 책임을 진다. 아울러 의약품은 전세계적으로 어떤 나라의 어떤 회사에서든 최초로 시판허가된 날짜인 국제탄생일(International Birth Date, IBD)을 가지고 있어야 한다. 이에 따라 PSUR에 포함될 자료의 종결일인 자료고정시점(data lock point)을 결정하게 된다.

각 국가에서 PSUR의 보고주기는 허가제도에 따라 다를 수 있으나 6개월 또는 6개월의 배수를 기본으로 하고 있다. 장기간 보고해야 하는 의약품의 경우에는 관련 규제당국과의 협의하에 6개월 또는 1년 주기로 변경할 수 있다. MAH는 자료고정시점으로부터 60일 이내에 PSUR을 제출하여야 한다. MAH가 작성하는 기업핵심안전정보(Company Core Safety Information, CCSI)는 안전성과 적응증, 용량, 약물학적 성질 등 관련정보가 포함되

어 있어 PSUR의 참고자료로 적절하며, 이는 부작용이 기재된 것인지 아닌지를 판단하는 근거가 된다. 일본의 안전성 정기보고제도의 개요는 Fig. 3과 같다.

**미국의 시판후조사제도<sup>5)</sup>**

미국은 자발적 부작용 보고제도가 1960년부터 운영되어 왔으며, 특정 약물에 의한 부작용을 경험한 환자나 그 주치의가 그 내용을 직접 기입하여 FDA 또는 개발회사에 신고하도록 정하고 있다. 제약회사는 시판전에 알려지지 않았던 중대한 부작용인 경우 15일 이내에 FDA에 신고하고, 그 외의 부작용은 정기적인 보고서 취합하여 보고토록 규정하고 있다. 1969년부터 데이터베이스를 구축하여 자료를 축적하고 있으며, 1997년 11월부터는 유해사태보고시스템(Adverse Event Reporting System, AERS)으로 개정하였으며, MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities) 용어를 사용토록 하고 있다. 우리나라는 WHO 부작용 용어집을 기준으로 하고 있으며, 다국적 제약사의 경우에는 MedDRA 용어를 사용하고 있다.

미국의 PMS 제도는 1974년 공청회 결과에 따라 상원위원회 노동에 관한 공청회와 인간자원부위원회 보건의 관한 공청회, 당국의 신약법에 의한 Review Panel을 시행하면서 시작되었다. 1979년 9월 상원을 통과한 식품, 의약품, 화장품법(Food, Drug and Cosmetic Act) 개정안은 의약품 판매지는 5년 동안 PMS 수행을 요구받을 수 있으며, 처방약은 안전성과 효능이 발견될 수 없다면 판매의 제한을 받을 수 있고, 시장으로부터 의약품의 즉각적인 퇴출 기준이 공중보건의 심각한 독성을 미치는 경우에서부터 일부에게 질병이나 위험 요인이 되는 경우까지 확대되며, National Center for Drug Science 설립 등의 내용을 포함하고 있다.

연방약품허가과정의 위원회는 1981년 7월 FDA의 신약허가 과정이 어떻게 대중적 안전성(public safety)을 포함하지 않고 신속하게 될 수 있는가에 대한 설명과 눈에 띄는 부작용을 일으키는 의약품의 판매를 조속히 철회하는 것을 보장하기 위하여 비효율성이 좋은 PMS의 개발을 추천하기 위하여 개최되었으며 위원회는 1982년말 보고서를 발표하였다.

미국 FDA의 시판후조사를 위한 부작용 정보 보고원은 제약회사, FDA 계약 및 용역기관과 기타 정부기관, 그리고 국제기구 등이 있다. 제약회사는 관련규정에 따라 부작용 정보를 보고하여야 하며 의약품 판매시 FDA와 협의하여 조건부로 제4상 임상시험이 가능하다. 많은 제약회사는 후원연구를 별도로 실시하여 자사제품에 대한 충분한 자료를 확보, 부작용 사고시 대응자료로 활용하고 있다. 계약기관이나 용역기관은 약물의 부작용에 대하여 분야별로 수집된 자료를 제공하며, FDA는 이를 자료를 근거로 부작용과 위험도를 평가하고 제4상 임상시험의 필요여부를 판단한다.

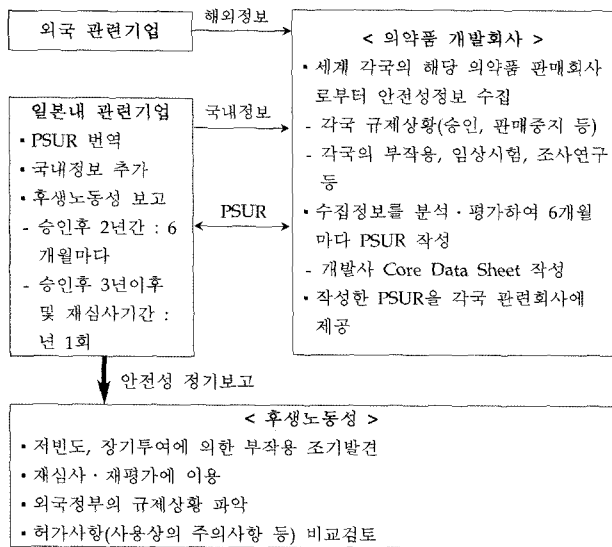


Fig. 3 - 일본 안전성 정기보고제도 개요.

**Table VI** - 미국 FDA 시판후 조사의 특징

다양한 정보원 이용	·부작용 조사 외에도 진단, 입원, 기타 부작용 보고 등 활용
자발적 보고	·신속한 부작용 파악을 위한 자발적 보고체계 구축(의사, 약사 외에 모든 민간인도 참여)
FDA 자체 임상 시험	·FDA 자체 cohort study, case control 연구 실시로 능동적 의약품 부작용 검색
부작용 원인을 다양한 곳에서 찾으려는 노력	·부작용뿐만 아니라 처방 및 조제, 포장, 생산, 투약 등의 오류를 다각도로 검색 ·의약품 개발에서 투약까지 모든 과정에 대한 오류 및 잘못을 검토, 부작용 원인 규명 노력
의약품 등 관련 법을 통한 부작용 검색	·의료행위에 사용되는 모든 의약품 및 물품을 특징에 따라 별도의 부작용 보고시스템 구축 ·각각의 data base를 이용하여 부작용 검색
PMS 중요성 인식과 담당부서 확대	·담당부서의 전면적 확대 개편 : 1998년 시판후의약품위해평가부서(OPDRA) 설립

FDA에 정보를 제공하는 정부기관으로는 National center for health statistics(광범위한 건강정보, 사망원인정보 등), National centers for disease control(출산기형율 등), National cancer institute's environmental epidemiology branch(암과 환경적 원 인과의 관계), Drug enforcement agency and the national institute on drug abuse(약물 남용과 부작용 사례) 등이 있으며, 국제기구로는 WHO 부작용 모니터링 프로그램(Program for international monitoring of adverse reactions) 등이 있다.

미국 CDER의 시판후의약품위해평가부서(Office of Post Marketing Drug Risk Assessment, OPDRA)는 시판후 의약품

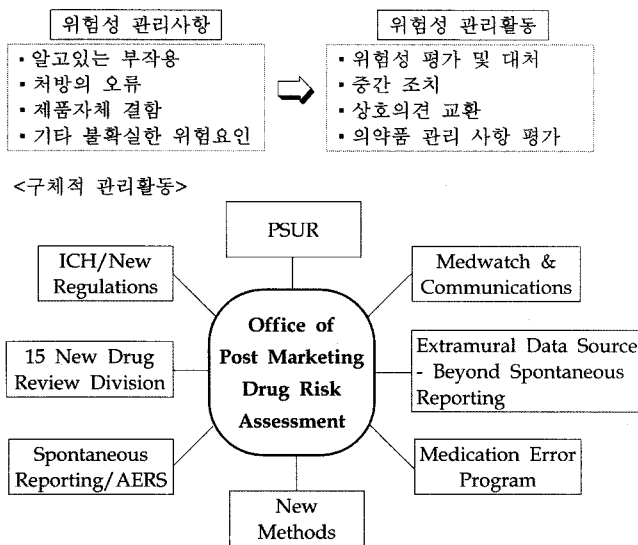
의 평가를 도와주는 역할을 하고 있다. 60여명의 직원이 근무하 며 임상 의사, 약사, 간호사 및 이학석사 등의 안전성 평가위원, 다양한 전문분야의 역학자, 프로젝트관리자와 기타 프로그램 관 련자로 구성된다. OPDRA의 주요 목적은 시판전·후의 의약품 을 평가하여 안전하고 유효한 의약품을 국민에게 공급하며 이에 대한 연구를 기획하고 의약품의 위험성에 대한 상호 정보교환을 통해 법적 및 기타 조치를 원활히 하도록 한다.

**유럽의 시판후조사제도<sup>2,8)</sup>**

영국의 경우에는 자발적 보고체계(Yellow Card Scheme)가 부 작용 모니터링의 가장 기본이 된다. 탈리도마이드 사건이 발생 한 이후 1960년대초 약물안전위원회(Committee on Safety of Drugs, 현 Committee on Safety of Medicines, CSM)가 설립되 었고, 1964년 이 CSM 위원장인 던롭경이 전국 의사 및 치과의 사에게 부작용을 모니터링하기 위한 새로운 시스템을 도입한다 는 사실을 편지로 알리면서 적극 참여를 호소하여 자발적 보고 체계(Yellow Card Scheme)를 구축하게 되었다. 이러한 자발보고 체계를 통해 1964년에 1,208건의 부작용이 보고된 이후 건수가 점점 늘어나 1980년대 후반부터는 연간 17,000~18,000건의 부 작용이 보고되고 있다. 1980년대에는 CSM 지역 모니터링센터 (Regional monitoring center)를 설립하였으며, 제약회사를 통한 부작용 보고 및 on-line 정보추적(ADROIT) 자료도 이용하고 있다.

이러한 자발적 보고제도의 단점은 실제보다 적게 보고하는 것 으로 부작용의 중요성이 과소평가될 우려가 있으나, 이러한 단 점을 보완하기 위하여 Yellow Card 보고에 약사를 참여시키고 의사 처방지에 Yellow Card를 키워 넣거나 전자보고방법 등 신 기술과 매체를 이용하여 보고를 촉진시키고 있다.

프랑스의 경우에도 탈리도마이드 사건을 경험한 이후 임상독성 학자와 약리학자가 주체가 되어 약물감사체계 구축에 관한 논의 를 진행하다가 1973년 6개 지역약물감시센터(Pharmacovigilance center)와 이를 통괄하는 중앙본부(National center)를 시범적으 로 운영하기 시작하였다. 1970년 중반 이들 센터들을 네트워크 화하고 센터장들이 정기적인 모임을 갖는 등 활성화되어 센터수 가 점차적으로 증가하여 1979년에는 15개, 1984년에는 29개 센 터로 늘어났다. 1984년부터 의사들에게 부작용을 신고하도록 공 식적으로 요청하였고, 1985년부터는 국가적 데이터베이스를 재 정비하여 신고된 부작용 정보를 전산입력하기 시작하였다. 1994 년에는 지역약물감시센터가 31개로 늘어났으며, 정부의 약물감 시단(Pharmacovigilance Unit)이 의약청(French Medicines Agency, 현재는 AFSSAPS)으로 이관되어 현재의 체계를 갖추게 되었다. 지역약물감시센터는 대학병원의 임상약리 또는 임상독 성학교실에 소재하고 부작용 보고의 수집 및 기록과 부작용에 대 한 정보 제공 및 약물관련 위험성 연구 등의 임무를 수행한다.



**Fig. 4** - 미국 OPDRA의 기능과 역할.

1998년 지역약품감시센터로 접수된 부작용 보고건수는 19,590 건이었는데 그 중 중대한 부작용은 7,635건으로 전체의 41%를 차지하였고, 2000년에는 17,063건이 접수되었으며 그 중 7,852건이 중대한 부작용(46%)이었다.

프랑스의 약물감시체계는 정부기관, 의약품감시부서 및 위원회, 지역센터, 기업약품감시부서 등으로 구성되어 기업과 많은 교류와 협력이 있는 것이 특징적이며, 기업 의약품감시 구성원을 지역센터에서 교육하고 기업이 이 조직의 한 부분이 된다. 이와 같이 프랑스 제도의 특징은 지역화된 부작용 자료의 수집 및 검토체계와 중앙화된 부작용 평가 및 의사결정체계가 조화를 이루고 있고, 이러한 체계가 정부주도의 하향식이 아니라 민간에서 주도하는 상향식으로 구축되었다는 점이다.

유럽연합의 인체적용의약품 감시체계에 대한 법적체제는 Council Regulation(EEC) No 2309/93(Title II, Chapter 3), Commission Regulation(EC) No 540/95와 Council Directive 75/319/EEC 수정본(Chapter Va)에 제시되어 있다. 이 지침들에 명시한 요건들은 ICH 가이드라인에 의거한 것으로, 차후에 더 구체화되거나 유럽연합의 법률제정에 맞추어 추가되는 요구사항들이 포함될 수 있다.

의약품감시체계 활동은 제약시장에서 정상적인 조건하에서 사용되는 의약품에 대한 새로운 정보가 축적됨에 따라 품질, 안전성 및 유효성에 대한 기준의 범위내에서 이루어진다. 의약품감시체계 의부사항은 허가된 모든 의약품에 적용되며, 1995년 1월 이전에 허가된 것들도 포함된다. Council Regulation(EEC) No 2309/93(Title II, Chapter 3)와 Council Directive 75/319/EEC 수정본(Chapter Va)에는 제약회사들과 소관관청 각자가 의심되는 부작용에 관한 정보를 수집하여 조회하고 평가하기 위한 의약품감시체계를 정립할 의무에 대하여 명시하고 있다. 모든 관련된 정보는 제약회사와 소관관청 간에 공유되어야 하는데, 이는 당사자들이 의약품감시체계 활동에 관여하도록 하여 자신들의 의무와 책임을 지도록 하기 위한 것이다. 이는 중복을 피하고, 기밀을 유지하며, 시스템과 데이터의 질을 보증하는 절차 뿐만 아니라 제약회사, 회원국가, 유럽의약품평가기구(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)간에 철저한 정보교환을 필요로 한다. EMEA는 1995년 설립되어 영국 런던에 있으며 EMEA 중 CPMP(Committee of Proprietary Medicinal Products)에서 유럽 PMS 약물평가를 관장하며, 의약품 감시체계 실무반(Pharmacovigilance Working Party, PhVWP)에서 가이드라인 규정과 평가보고서를 근거로 한 의약품 안전성 평가 및 안전관련 사항을 권고하고 있다.

유럽의 경우 우리나라와 같은 책임사 또는 재평가제도를 가지고 있지 않으나 EMEA의 품목허가 갱신제도가 운영되고 있다. 유럽은 각 국가별 판매승인 또는 중앙화된 승인절차를 같이 운영하고 있으며, 중앙화된 절차에서의 갱신과정은 Fig. 5과 같다.

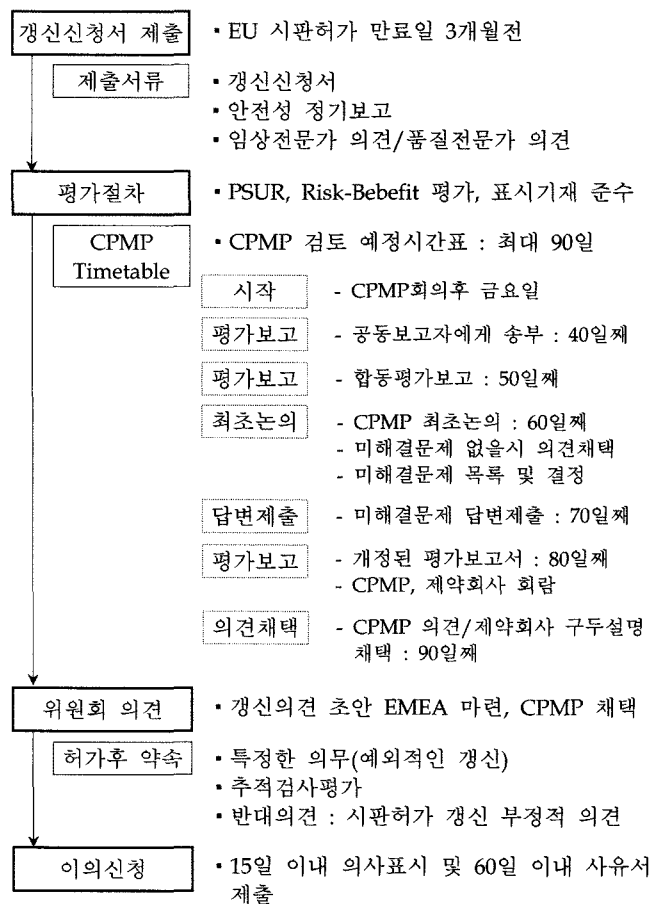


Fig. 5 - EMEA 갱신제도 개요.

### 조사연구결과에 대한 고찰

의약품은 사람의 질병을 치료하기도 하나 그 약리성분의 특성 상 원하지 않는 효과, 즉 부작용을 나타내어 새로운 위해요인으로 작용하고 있다. 따라서 새로운 의약품의 개발뿐만 아니라 이미 개발된 의약품의 부작용과 같은 특징을 파악하여 동일한 위해가 발생되지 않도록 하는 것도 의약품 행정에 있어서 매우 중요한 분야라고 생각된다.

의약품으로 허가를 받기 위하여 제한된 조건하에서 임상시험을 실시하여 시판에 필요한 안전성과 유효성 입증자료를 확보하고 있지만 인종이나 나이, 성별, 식생활 습관 등에 따라 약물에 대한 반응이 달리 나타날 수 있으며, 동일한 사람에게서도 건강상태나 복용량 및 복용시간 등에 따라 차이가 나타나기도 한다.

의약품이 시판되어 불특정 다수의 사람들에게 광범위하게 사용될 때 나타나는 부작용 사례를 찾아내기 위하여 각국은 시판 후조사제도를 도입하고 있으며, 우리나라의 경우에도 의약품 부작용 모니터링 제도와 책임사 및 재평가 제도를 도입하여 운영하고 있다. 이 들 3가지 제도는 각각의 독립된 제도로 인식할 수도 있으나 상호 연계되어 하나의 시스템으로 움직이고 있다고 봐

야 할 것이다.

우리나라의 경우 신약 등으로 허가를 받은 품목에 대하여 4~6년의 기간동안 600~3,000명의 환자를 대상으로 재심사를 실시하도록 정하고 있다. 이는 사용초기에 나타나는 부작용 사례를 집중적으로 수집하여 허가사항에 반영함으로써 동일한 부작용의 발생을 예방하기 위한 것이다. 임상적으로 의미가 있는 부작용이 나타날 가능성이 높은 의약품은 보통 시판후 1~2년 이내에 감지되는 것으로 알려져 있으며,<sup>25)</sup> 재심사 제도를 먼저 확립한 일본의 경우에도 시판직후 조사제도를 도입하여 시판 초기에 집중적으로 부작용 사례를 수집할 수 있도록 노력하고 있다.

재심사 제도에 의한 시판후조사는 강제적 부작용 모니터링 방법이므로 자발적 부작용 모니터링이 활성화되어 있지 않은 국내 현실에서는 효과적인 부작용 모니터링 방법의 하나라고 생각된다. 또한, 신약 허가시 민족적 요인에 의한 차이를 고려<sup>23)</sup>하고 있으나 한국인에 대한 차이가 외국인과 어떻게 다른가에 대하여 자료가 축적되어 있지 않은 현실에서 이를 판단하는 방법으로도 고려할 수 있으며, 궁극적으로 국내에서 수집된 부작용 정보가 가장 유용한 정보라고 판단된다.

재심사 제도가 가지고 있는 국내 부작용 정보의 적극적인 수집 및 관리라는 긍정적 기능을 강화하기 위하여 ICH Guideline으로 권고한 PSUR 제도와 일본의 시판직후 조사제도를 탄력적으로 적용하여 시판직후 6개월동안 의약품보담담당자(Medical Representative, MR)가 직접 병원을 방문하여 중대한 부작용 등을 조사하고, 이후 2년 동안은 6개월 마다, 그 이후 재심사 기간 종료일까지는 1년마다 조사결과를 보고토록 하는 방법이 제시<sup>5)</sup>되고 있다.

그러나, 의약품의 특성을 고려한 조사대상환자의 수를 조정하거나 자체 임상시험결과를 인정하는 기준이 명확하지 아니하며, 제약회사에서 제출한 사용성적조사 계획서나 연차보고서 등에 대하여 해당부서에서 담당 전문인력의 부족으로 신속한 검토가 이루어지지 않아 사용성적조사의 지연이나 조사방법 등에서 오류가 발생할 우려도 여전히 남아 있다.

재심사 기간중에 보고된 각종 정보를 토대로 재심사를 실시하고 반영이 필요한 정보가 있는 경우 신약 등의 허가사항을 변경하게 된다. 재심사기간이 종료된 날로부터 3개월 이내에 재심사 신청서를 제출하지 않거나 재심사에 필요한 자료를 제출하지 못한 경우에는 제조(수입)업무정지 처분을 거쳐 품목허가취소 등의 행정처분을 하게 된다.

EMA의 경우 허가일로부터 5년째 최초 허가사항 갱신신청을 하도록 정하고 있다. 이는 우리나라의 재심사와 유사한 개념으로 이해할 수 있으나, 재심사제도는 제출한 재심사계획서에 따라 조사를 실시하며, 매년 연차보고와 평가를 실시하는 반면, 허가사항 갱신신청은 품목허가 유효기간 만료일 3개월 전에 신청서를 제출하며 PSUR과 의약품 부작용 모니터링은 다른 규정에

의하여 관리되고 있음을 고려할 때 다분히 행정적인 절차로 보여진다.

갱신 후 5년마다 갱신신청을 하도록 한 것은 일본에서 실시하는 재평가 제도와 유사하다고 볼 수 있다. 우리나라 의약품 재평가는 1975년부터 1981년까지 1차 재평가를 실시하고 1982년부터 2차 재평가를 실시하여 2007년에 완료할 예정으로 있어 효율성 측면에서는 EMEA 또는 일본과 같이 허가갱신 또는 재평가 시기를 정례화하고 단축할 필요가 있다고 사료된다. 이는 국내에서 허가받은 품목 중 상당수가 생산(수입)되지 않고 있으며, 허가사항이 시기적절하게 개정되거나 안전성정보 등이 반영되지 않아 발생할 수 있는 의약품에 대한 관리문제를 해결하는데 도움이 될 수 있다.

한편, 일부에서 재심사 제도가 안전성 정보에 대한 적절한 평가라는 원 취지와 신약에 대한 권리보호 개념과 분리해야 한다는 주장도 제기되고 있다. 한국의 재심사 제도는 국내 개발 신약의 예상하지 않은 부작용으로 인한 국민보건의 위해 가능성을 조기에 차단하고 외국에서 개발되어 국내 도입된 신약에 대한 국내 소비자의 인종차, 개체차에 의한 부작용 발현가능성에 대처하는 일차적 목적이 있으나, 내면적으로는 UR/TRIPS에서 논의되고 있는 바와 같이 허가시 제출된 자료의 보호기간으로서의 의미도 포함되어 있다는 지적<sup>11)</sup>과 같이 안전성 확보와 자료보호가 동시에 적용되고 있는 제도이므로 두 가지 목적을 구분하는 방안 등에 대한 검토가 필요할 것이다.

## 결 론

의약품의 안전성 확보를 위한 시판후조사는 신약 등의 재심사 및 의약품 재평가와 함께 의약품 부작용 모니터링제도의 상호연계방안을 검토하여 일원화된 관리체계 하에서 시행, 관리되는 것이 바람직하다.

우리나라의 경우 최초의 허가사항 갱신은 재심사를 통하여 이루어지고 있으나 시판초기의 사용경험을 집중적으로 수집한다는 목적을 달성하기 위해서는 시판과 동시에 효율적으로 안전성정보를 수집할 수 있도록 제도 보완이 필요하며, 적극적으로 재심사 업무와 국내 의약품 부작용 및 외국 안전성정보의 수집, 평가, 분석업무 연계 필요성이 제기된다.

이미 ICH 가이드라인으로 안전성 정기보고(PSUR)가 마련, 시행되고 있으나 아직 국내에서는 재심사와 연계하는 절차가 규정으로 제도화되어 있지 않으므로 의약품 부작용 모니터링 관련 규정 뿐만 아니라 재심사 관련규정에도 반영하는 것이 시판후조사의 효율성을 제고할 수 있을 것으로 판단된다.

아울러, EMA의 품목허가 갱신제도는 시판후 조사의 내실화 방안을 위한 것 뿐만 아니라 국내에서 유통되고 있지 않은 품목을 정리하고 의약품의 허가사항을 정례적으로 점검하는 차원에



서도 도입의 필요성이 적극 논의되고 있다.

따라서 일본의 예와 같이 신약 등을 허가하여 시판된 후 일정 기간 집중적인 안전성 정보 수집을 위한 재심사 기간을 거쳐 최초로 허가사항을 개정하고, 5년마다 의약품 재평가를 실시하여 약효군별로 집중 평가대상을 선정한 후 정례적인 재평가 실시를 통한 허가사항 갱신과, 전 기간에 걸쳐 안전성 정기보고(PSUR)와 자발적인 부작용 모니터링을 통하여 상시 안전성정보를 관리하는 체계가 가장 바람직한 것으로 판단된다.

**감사의 글**

이 연구는 2003년도 식품의약품안전청 연구비 보조에 이루어졌으며, 이에 감사 드립니다.

**참고문헌**

- 1) 김관성 : 국내 PMS 운용실적 및 개선방안, 제1회 식품의약품안전청-대한의사협회 공동심포지엄 (2003).
- 2) 이애영 : 외국 PMS 제도(일본, 영국, 프랑스, 미국), 제1회 식품의약품안전청-대한의사협회 공동심포지엄 (2003).
- 3) 장우익 등 : 의약품 시판후조사제도 활성화, 제1회 식품의약품안전청-대한의사협회 공동심포지엄 (2003).
- 4) 장준식 : 국내 자발적 이상반응 신고체계 및 개선방안, 제1회 식품의약품안전청-대한의사협회 공동심포지엄 (2003).
- 5) 손의동 : 의약품 재심사·재평가 개선방안 연구 (2003).
- 6) 이관숙 : 신약 등의 재심사 자료분석을 통한 국내 시판후조사제도의 개선방안 연구 (2003).

- 7) 정영철 : 의약품 정보의 효율적·지속적인 수집·관리 및 제공방안 마련 (2004).
- 8) 박병주 : 약물이상반응 신고 활성화. 대한의사협회지 45(11), 1274 (2002).
- 9) 박병주 : 우리나라 신약 재심사제도. 임상약리학회지 6(1) (1998).
- 10) 정해도 : 일본의 재심사제도 운영 실태, 약물 시판후조사 연구회 심포지엄 (1998).
- 11) 양준호 : 신약 등의 재심사제도, "약물 시판후조사"에 관한 심포지엄 (1997).
- 12) 보건복지부 : 약사법, 법률 제7376호 (2005.1.27).
- 13) 보건복지부 : 약사법시행규칙, 보건복지부령 제291호 (2004.7.28).
- 14) 식품의약품안전청 : 신약등의 재심사기준, 식품의약품안전청 고시 제2004-21호 (2004.3.26).
- 15) 식품의약품안전청 : 의약품등 안전성정보 관리규정, 식품의약품안전청 고시 제2004-30호 (2004.7.27).
- 16) 식품의약품안전청 : 의약품재평가 실시에 관한 규정, 식품의약품안전청 고시 제2004-76호 (2004.9.16).
- 17) 식품의약품안전청 : 의약품·의약외품의 제조·수입품목 허가신청(신고)서 검토에 관한 규정, 식품의약품안전청 고시 제2004-166호 (2004.11.12).
- 18) 식품의약품안전청 : 의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정, 식품의약품안전청 고시 제2003-17호 (2003.4.14).
- 19) 식품의약품안전청 : 신약 등의 재심사 업무지침서 (2004).
- 20) 식품의약품안전청 : 신약 등의 재심사 업무지침서 (1998).
- 21) 식품의약품안전청 : 홈페이지 www.kfda.go.kr (2005).
- 22) ICH Harmonized Tripartite Guideline, Clinical safety Data Management : Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, Step 4 (1996).