

특 집

우리나라 약물유해반응 감시체계

최남경, 박병주

서울대학교 의과대학 예방의학교실

Adverse Drug Reaction Surveillance System in Korea

Nam-Kyong Choi, Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

Despite extensive researches and pre-market clinical trials, only limited information on the adverse drug reactions (ADRs) of a drug can be collected at the time of market approval from regulatory agency. ADRs constitute a major public health problem. Post-marketing surveillance of drugs is important to detect signals for ADR. In Korea, one of the main methods for monitoring the safety of marketed drugs is spontaneous reporting system of suspected ADRs. Re-examination and re-evaluation system are in force for monitoring safety of new market approval drugs and currently under marketing drugs, respectively. Recently, regional pharmacovigilance centers were designated from Korean Food and Drug Administration for facilitating ADR surveillance. Over recent years, with the development of

information technology, there has been an increased interest in establishing data mining system for detecting signals from Health Insurance Review Agency database. The purpose of this paper is to review the current status of Korean ADR surveillance system and suggest the possible solutions for developing active pharmacovigilance system in Korea.

J Prev Med Public Health 2007;40(4):278-284

Key words : Product surveillance, Postmarketing, Adverse drug reaction reporting systems, Drug toxicity, Data mining

서론

1937년 설과닐아마이드에 의한 신부전 증으로 백 명이 넘는 소아가 사망하였고, 1950년대에는 클로람페니콜로 인한 재생 불량성 빈혈로 사망자가 속출하였다. 1957년에 독일에서 시판허가를 받았던 탈리도마이드를 임신초기에 복용한 유럽 전역의 임부들에서 만 명이 넘는 사지결손증을 가진 기형아가 태어나는 대규모 약화사고가 일어났다. 미국 전역을 대상으로 수행된 연구에 따르면 1994년 일 년 동안 입원환자 중 6.7%는 중대한 약물유해반응을 겪고, 0.3%인 약 십만 명이 약물유해반응으로 사망한 것으로 추정되었다 [1]. 이는 흡연, 음주, 총기사고 등에 의한 국민보건상의 문제보다 심각하고, 약물유해반응에 의하여 발생하는 비용은 매년 1,360억 달러에 이르러 심장병 또는 당뇨병 치료에 드

는 총 의료비보다 많다고 보고되었다 [2]. 이와 같이 부적절한 약물사용으로 인한 약물유해반응은 전 세계적으로 환자진료에 있어서 심각한 위험요소로 작용하고 있으며 사회, 경제적 손실로 이어지고 있다.

시판 전에 엄격한 임상시험을 거쳐 그 약물의 안전성과 효능을 검증받았다 하더라도, 시판 후에 대규모 인구집단을 대상으로 장기간에 걸쳐 관찰하지 않으면 약물 안전성을 확신할 수 없다. 시판 전 임상시험은 연구결과의 타당성을 높이기 위하여 엄격한 연구대상 선정기준을 적용하고, 치료내용을 표준화하여 수행될 뿐 아니라, 비교임상시험은 치료군과 비교군을 무작위배정하여 비교성을 극대화하고, 적절한 통계분석기법을 적용하여 객관적인 근거에 의한 결론을 내린다. 이와 같이 시판 전 임상시험은 잘 계획된 연구과정을 거침으로써 비뚤림의 개입가능성을 최소화하도

록 최선을 다하고 있다. 그러나 시판 전 임상시험은 새로 개발된 약물의 시판승인을 가능한 빨리 받기 위한 목적으로 비교적 적은 피험자를 대상으로 가능한 짧은 관찰기간으로 종료하는 설계로 수행되기 때문에 약물의 치료효능은 평가할 수 있지만 안전성을 완전히 평가하기는 매우 어렵다. 2000년 이후에도 시사프라이드, 페닐프로판올아민, 세리바스타틴, 로페록시브와 같이 시판 전 임상시험에서 우수한 효과와 안전성이 입증되었고 시판 후에 다빈도로 처방되던 약물들이 시판 전에 파악되지 않았던 중대한 약물유해반응으로 인하여 시장에서 철수되었다. 따라서 새로운 치료제가 시판을 승인받게 되면, 시판 전 임상시험과정에서 파악되지 못하였던 약물유해반응을 시판 후 조기에 파악하기 위한 효과적인 모니터링체계를 구축하여 약물유해반응으로 인한 국민들의 피해를 예방하는 것은 대단히 중요하고도

필수적인 일이다. 본 논문에서는 우리나라의 약물유해반응 감시체계의 현황에 대하여 살펴보고, 문제점과 해결방안 및 향후 발전방안에 대하여 논의하고자 한다.

용어의 정리

식품의약품안전청(이하 식약청)은 지난 2004년 '의약품등안전성정보관리규정'을 개정하면서 의약품 안전성 평가와 관련된 용어를 다음과 같이 정의하였다 [3].

1. '부작용(side effect)'은 의약품등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, '유해사례(adverse event/adverse experience; AE)', '실마리정보(signal)', '약물유해반응(adverse drug reaction; ADR)' 등을 포함한다.

2. '유해사례'는 의약품등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질병을 말하며, 당해 의약품등과 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아니다.

3. '실마리정보'는 인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분하지만 그 인과관계를 배제할 수 없어 계속적인 관찰이 요구되는 정보를 말한다.

4. '약물유해반응'은 의약품등을 정상적으로 투여·사용하였을 때에 발생한 해롭고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다.

1. 약물유해반응 감시체계 현황

현재 우리나라에서 의약품의 복용으로 인한 약물유해반응을 감시하는 체계는 자발적 부작용신고제도, 재심사제도 및 재평가제도 등이 있다.

1) 자발적 부작용신고제도 (Spontaneous reporting system)

자발적 부작용신고제도는 시판 후 약물의 실마리정보 검색에 중추적 역할을 한다. 이미 외국에서는 자발적 부작용신고시스템을 1960년대에 구축하였고, 수집된 정보를 분석하여 시판 전 임상시험에서 감지하지 못한 약물유해반응, 알려진 심각한

약물유해반응의 위험집단, 위험요인 및 임상양상 등에 대한 정보를 제공하고 있다 [4]. 미국식품의약품안전국(Food and Drug Administration; FDA)에서는 1960년부터 자발적 부작용신고제도를 운영하고 있고, 최근에는 매년 46만 건 이상의 신고가 접수되고 있으며, 영국에서도 1964년부터 황색카드체계(Yellow Card Scheme)를 구축하여 의사와 제약업체가 약물유해사례를 보고하고 있다. 세계보건기구(World Health Organization; WHO)에서는 1968년 국제약물감시체계를 구축하였고, 1978년부터는 스웨덴의 옘살라모니터링센터(Uppsala Monitoring Center; UMC)에서 전 세계로부터 약물유해사례를 보고받고 있다.

우리나라 정부는 1985년 '의약품등안전성정보처리규정'을 제정하여 고시하였고, 1988년에 전국적으로 약국과 병원 총 376개소 약물부작용모니터링기관을 지정하여 자발적으로 부작용을 신고하도록 하였다. 1990년에는 모니터링기관을 전국에 920개소로 확대 지정하였고, 부작용신고양식을 간소화하고, 세계보건기구, 미국, 일본 등으로부터 유해사례 발생정보를 입수하여 정리하는 문헌정보모니터평가만을 상실 운영하기로 하였고, 대한병원협회를 포함한 9개의 관련 협회들을 협조단체로 추가 지정하였다. 그러나 이러한 제도 정비에도 불구하고 부작용신고 빈도는 매우 낮았고 (Figure 1), 신고된 부작용의 내용도 사용상주의사항에 기록되어 있는 정보가 대부분이어서 본 제도의 취지를 살리기 어려웠다. 1998년 12월 정부에서 규제개혁의 일환으로 전국에 4,000개가 넘는 의료기관을 부작용모니터링기관으로 지정하였던 것을 해제하고 자율적으로 신고하도록 조치하였다. 이후 식약청에서는 부작용신고를 활성화하기 위하여 인터넷으로 부작용을 신고할 수 있도록 웹페이지를 만들고, 소수의 병원과 제약회사를 지정하여 부작용신고체계를 구축하기 위한 시범사업을 시행하여 제도의 개선방안을 모색하였다. 2000년 10월부터는 전국 15개 대학병원과 종합병원을 대상으로 원내 부작용모니터링체계를 구축하도록 공문을 발송하였다. 이에 따라 2001년부터 유해사례 신고건수가 증가하였다. 2004년

에는 예년에 비하여 3배 정도 증가한 907건이 신고되었는데, 이는 식약청에서 화이자의 비아그라(Viagra®)를 시판허가 할 때 의무적으로 부작용을 신고하도록 조치한 것의 영향도 컸다. 2004년에는 제약회사 또는 약사가 중대한 유해사례, 예상하지 못한 약물유해반응 또는 판매증지나 회수에 준하는 외국정부의 조치에 관한 문헌정보의 정보를 알게 된 날부터 15일 이내에 신고하도록 개정하였다. 이에 따라 부작용신고 건수가 증가하여 2005년 1,841건, 2006년 2,467건을 기록하였고, 2006년 12월에는 '부작용보고활성화방안'을 수립하여 부작용신고현황을 의료기관 평가항목에 반영하고 포상 등 인센티브를 주는 제도를 마련하였다. 최근 몇 년간 약물유해반응 신고건수가 지속적으로 증가한 것은 감기약 과다를 겪으면서 식약청에서 각종 제도를 정비 및 개정하고, 국민들과 제약업소 등이 약물 안전성에 대한 경각심과 관심이 높아진 것에 의한 결과로 평가할 수 있다. 그렇지만, 연간 국내 부작용신고건수는 미국의 46만여 건, 일본의 중등증 이상의 부작용신고 건수 3만여 건에 비하여 턱없이 낮다. 그리고 증가된 신고 건들의 내용이 대부분 허가사항에 반영되어 있는 것들이면서 임상적으로 경증인 경우들이어서 자발적 부작용신고제도를 미지의 중증 약물유해반응을 조기에 파악하고자하는 취지를 충족시키지 못하고 있다. 그러므로 현재까지는 자발적 부작용신고자료를 이용하여 임상적 및 보건학적으로 의미있는 결과를 도출하거나 허가사항에 반영하는 등의 행정조치를 취하지 못하고 있는 것이 현실이다.

우리나라의 자발적 부작용신고제도는 여러 가지 측면에서 문제점이 지적되고 있다. 첫째, 의료인 및 약사들이 부작용신고제도의 중요성에 대한 인식이 부족하여 적극적으로 참여하고 있지 않다는 점이다. 제도를 도입한 이후 의사와 약사 등의 의료인력에 대하여 적극적인 교육과 홍보를 시행하지 않았고, 의과대학, 약학대학, 한의과대학, 치과대학, 간호대학 등 관련 대학의 학생교육에도 반영하지 않았기 때문에 이런 제도가 있는지조차 모르는 의료인이 대부분이다. 또한 의료인이 아닌 일

반 국민들도 본인이 약물복용 후 부작용을 경험한 경우에 식약청에 직접 신고할 수 있다는 사실을 알지 못하고 있다. 둘째, 의원은 물론, 병원급 의료기관에서도 부작용모니터링 업무를 담당하는 인력이 거의 없고, 업무협조체계가 미흡하여 실제 신고를 하려고 하여도 현실적으로 어려운 경우가 많다. 많은 병원들이 경영의 효율화를 위하여 최소한의 인력으로 병원을 운영하고 있기 때문에 수입과 직접적인 관계가 없다고 판단되는 부작용모니터링 업무를 전담할 인력을 배정하기를 꺼리고 있다. 셋째, 식약청에서 신고된 부작용보고 내용을 평가할 담당인력이 부족하고, 학계에서도 약물 안전성 평가나 약물역학 연구를 수행할 전문가가 부족하다. 선진국에서는 제약업계에도 시판 후 의약품 안전성 평가와 관리를 담당하는 약물역학 부서가 마련되어 운영되고 있으나, 국내 업계는 전담부서와 인력을 확보하지 못하고 있다. 넷째, 부작용 정보관리체계가 부실하고, 주변제도가 비효율적이어서 이러한 제도의 활성화를 막고 있는 측면도 무시할 수 없다. 신고된 정보가 실질적으로 의료현장에 환류되어 효율적으로 사용되기 어려운 사후 관리체계는 약물 부작용 신고제도의 유용성을 떨어뜨리고 신고의 필요성까지 의심하게 하는 악순환을 가져오고 있다. 다섯째, 무엇보다 중요한 문제는 아직까지 우리나라에서는 약물유해반응에 의한 피해를 적절하게 보상해줄 수 있는 피해구제기금이 마련되지 못하여 약물부작용피해구제제도가 적용되지 못하고 있다. 이러한 실정에서 의사 또는 약사가 환자의 약물 부작용을 의심하는 경우에도 이를 신고하였을 때 뒤따르게 될 책임과 피해보상 문제로 신고를 꺼리게 된다. 2001년 7월부터 우리나라에서도 제조물책임법(Product Liability Law)이 시행되어 여건이 개선될 것으로 전망하였으나 아직까지 실질적인 개선이 이루어지지 않고 있다. 상기한 문제점들에 대한 실질적인 개선 없이는 현실적으로 약물 부작용 신고가 활성화될 가능성은 매우 낮은 것으로 판단된다.

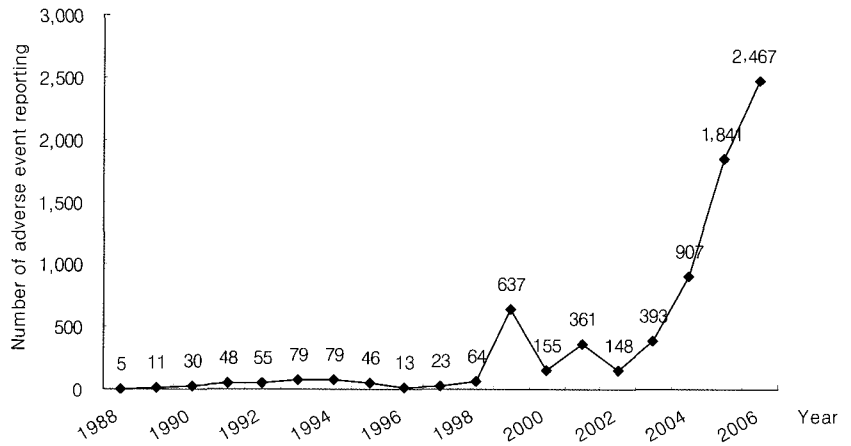


Figure 1. The number of spontaneous adverse events reporting in Korea, from 1988 to 2006.

2) 재심사제도

(Re-examination System)

재심사제도는 신약의 안전성·유효성에 관한 자료를 허가 후 4년 내지 6년간의 시판과정에서 수집하여 이미 허가된 사항을 재검토하여 의약품의 안전성·유효성을 재확인하는 취지로 시행되고 있다. 자발적 부작용신고제도가 현실적으로 신고건수가 미미하여 그 기능을 제대로 발휘하지 못하고 있는 상황이므로 재심사제도라는 안전장치를 마련하여 수행하는 것이다.

우리나라의 재심사제도는 일본의 재심사제도를 모델로 구축되어 1992년 입법 예고되었고, 1995년 1월 1일부로 전면 시행되었다 [5]. 재심사를 위한 자료에는 ‘사용성적조사’, ‘특별조사’, ‘시판 후 임상시험’결과, 자발적 부작용신고자료, 문헌 및 학술정보, 및 외국정보 등 재심사기간 동안 확보된 해당 신약의 안전성에 관련되는 모든 정보를 포함하도록 규정하고 있다. ‘사용성적조사’란 시판 후 일상적인 진료 하에서 해당 약물을 복용한 환자들에서 부작용의 발생양상과 그 수준을 파악하고자 수행하는 조사이다. ‘특별조사’는 시판 후 확인 또는 검증해야 할 사항에 있어서 허가 시에 붙여진 조건 등을 기초로 하여 실시하는 조사와 사용성적조사, 유해사례 자발신고 등에 의해 얻어진 정보를 평가하여 어떠한 문제점이 발생했을 때에 추가정보를 얻기 위하여 실시하는 조사를 말한다. 일반적으로 사용하는 ‘시판 후 조사’는 사용성적조사와 특별조사를 포괄적으로 나타내는 용어이다. ‘시판

후 임상시험’은 시판 후에 새로운 효능을 평가하거나 안전성에 대한 추가적인 확인을 위하여 수행되는 임상시험으로서 제 4상 임상시험과 같은 의미로 사용된다. ‘안전성정기보고’는 해당 의약품의 국내 사용성적조사에 의하여 수집된 안전성 정보와 국내에서 자발적으로 신고된 부작용 정보, 외국에서 보고된 약물유해반응과 규제사항변경 내용 등을 정기적으로 보고하는 것이다.

재심사를 받고자 하는 경우 시판 후 약물조사과정에서 발생하는 대상 질환별 또는 환자별 유해사례 발생에 관한 자료, 국내외 유해사례발현에 관한 자료, 외국의 판매 및 허가현황에 관한 자료 등을 첨부하여 식약청에 제출하도록 규정하고 있다. 재심사제도에는 적용대상이 되는 의약품의 종류에 따라 재심사기간과 보고증례수를 달리하고 있는데, 먼저 재심사기간을 두 가지로 규정하고 있다. 신약, 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품 및 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품은 허가 후 6년간, 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능, 효과를 추가한 전문의약품이나 기타 재심사를 받을 필요가 있는 의약품은 허가 후 4년간을 재심사기간으로 정하고 있다. 재심사를 위한 자료제출에 필요한 보고 증례 수는 국내에서 최초로 개발된 신약, 외국에서 개발 중인 신약, 외국에서 개발되어 허가된 품목으로서 개발국 시판허가일로부터 3년이 경과되지 않은 신약, 외국에서 개발되어 허가된 품목으

로서 개발국 외의 사용국에 없는 신약의 경우에는 3,000례, 기타 신약 등은 600례로 규정하고 있다. 만약 해당 신약으로 인한 유해사례 발생에 대한 의문이 제기되는 경우에는 중앙약사심의위원회의 자문을 받거나, 필요하다고 인정되면 신약과 유해사례 발생간의 인과관계를 구명하기 위한 약물역학연구의 수행을 제약회사에 명하고, 그 결과에 따라 적절한 행정조치를 취하도록 되어 있다.

재심사제도 시행 초기에는 제도에 대한 이해부족으로 제약회사들이 약물유해반응을 찾아내기 위한 일차적인 목적보다는 허가권의 유지나 영업활동의 일부라는 이차적인 목적에 초점을 맞추는 경우가 많았다. 게다가 관련 업무를 수행할 수 있는 준비가 제대로 되어 있지 않고, 동일 신약에 대한 유해사례 임상증례보고를 요구함으로써 관련업계에 과중한 경제적인 부담만 지우고 있다는 의견도 팽배하였다. 재심사제도는 유일하게 일본에서만 시행되고 있고, 신약의 시판 후 안전대책으로 자발적 부작용신고제도를 비롯한 다른 안전장치가 있어 재심사제도의 효율성이 낮다는 주장이었다. 그런데, 2002년 일본에서 정신분열증 치료제 올란자핀 투여 후 약물과의 인과관계를 부정할 수 없는 고혈당, 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 혼수 등의 중대한 약물유해반응이 9명에서 발생하였고, 그 중 2명은 사망한 사건이 발생하였다. 일본 후생노동성은 올란자핀을 당뇨병 환자나 당뇨병의 병력이 있는 환자에서 처방 금지약물로 지정하였다. 곧이어 미국과 영국에서도 경고문을 수정조치하는 등의 조치가 취해졌다. 그러나, 우리나라에서는 이 약물의 재심사 대상인 8,500례 중 일본에서 발생한 중대한 약물유해반응은 커녕 혈당이 증가된 환자도 전혀 없는 것으로 보고되었으며, 외국의 조치 정보를 입수한 후에야 식약청에서의 약사들에게 올란자핀 안전성 속보를 전달하였다. 이 사건을 통하여 재심사제도가 제대로 수행되었다면 자발적 부작용신고제도가 활성화되지 않은 우리나라에서도 조기에 약물유해반응을 발견할 수 있었을 것이라는 주장이 널리 퍼져 재심사제도의 무용성과 폐지를 주장하는 측의

명분이 낮아졌다. 기존의 '의약품등의 안전성·유효성심사에관한규정'에서 임상시험 단계별 임상예수의 산출근거로 약물의 특성에 따른 과학적으로 타당성있는 근거를 요구하고는 있으나, 실제로는 제한적인 임상예수로 수행되고 있는 현행 제도 하에서는 신약재심사제도를 수행해야 하는 타당한 이유가 있다고 할 것이다.

3) 재평가제도

(Re-evaluation System)

신약이 시판을 허가받은 후 일정기간마다 그 안전성 및 유효성을 재검토하여 허가사항에 반영할 필요성이 인정되어, 1975년부터 의약품 재평가제도가 시행되고 있다. 식약청에서는 사전에 연도별로 재평가할 대상 약효군을 지정하여 공고한 후, 매년 해당 약효군에 포함되는 시판중인 약물들의 안전성과 유효성에 관한 정보들을 종합 평가하고 있다. 제약회사는 재평가 대상이 되는 자사 제품에 대하여 재평가가 이루어지는 주기 동안 수집된 안전성과 유효성에 관한 모든 자료들을 수집하고 정리하여 식약청에 제출하여야 한다. 2004년 관련 규정의 개정으로 재평가 시 제출하여야 할 자료의 범위에 '의약품동등성시험자료(의약품동등성이 입증되지 아니한 품목에 한함)'를 포함하여 동등성평가가 필요한 의약품의 재평가 실시 규정을 마련하였다. 식약청은 제출된 자료들을 평가하여 허가사항의 내용을 변경하도록 해당 제약회사에 통보하거나, 유효성이 뚜렷하지 않거나 안전성에 문제가 있는 것으로 밝혀진 약물에 대하여는 시판 중지를 명하기도 한다. 2006년까지 313개 약효군 32,794품목에 대한 재평가가 완료되었으며, 2007년에는 생물학적동등성 재평가대상은 20개 성분 1,411품목, 문헌재평가는 13개 약효군 2,125품목이 실시될 예정이다.

2. 우리나라 약물유해반응 감시체계 개선방안

1) 기존 제도의 개선

우리나라 약물유해반응 감시체계는 위에서 살펴본 바와 같이 선진국과 유사한 체계를 갖추었지만, 실마리정보를 조기에 발견

하여 약물유해반응을 확인하는 기능을 제대로 수행하지 못하고 있는 실정이다.

약물유해반응의 신고를 활성화하기 위하여 다음과 같은 것이 요구된다. 첫째, 부작용신고제도에 대한 적극적인 홍보와 교육이 실시되어야 한다. 의대, 약대, 한의대, 치대, 간호대 등 관련 대학에서 학생교육이 거의 이루어지지 않고, 국민을 대상으로 한 홍보도 부족하여 이러한 제도에 대해 알지 못하는 의료인과 국민이 대부분이다. 대학교육과 의사, 약사들의 연수교육에 필수적으로 부작용신고제도와 부작용신고방법이 포함되어야 할 것이다. 뿐만 아니라 2000년부터 관련 규정이 개정되어 소비자가 직접 식약청 홈페이지를 통하여 부작용을 신고할 수 있게 된 만큼 시민단체의 적극적인 참여도 필요하다. 공익광고 등을 통하여 국민들이 자신의 건강을 지키기 위하여 더욱 적극적으로 참여할 수 있도록 유도하여야 한다. 둘째, 적극적으로 약물 부작용신고에 참여한 개인이나 기관에 적절한 보상이 주어져야 한다. 부작용모니터링업무를 충실히 이행하는 의료기관 및 제약업계에 대하여는 그에 상응하는 행정적인 지원이 이루어져야 한다. 최근 식약청에서 부작용신고현황을 의료기관 평가항목에 반영하고 포상 등 인센티브를 마련하였으며, 올해부터 식약청에서 '부작용 우수신고기관'을 선정하여 발표한 것은 상당히 고무적이다. 그러나 이러한 제도의 개선이 실질적인 혜택이 될 수 있도록 지속적으로 관심을 가져야 할 것이다. 셋째, 신고된 내용에 관하여 즉각적으로 인과관계를 평가하여 그 결과를 신고자에게 알려주는 것은 물론, 다른 의사들과 약사들에게도 알려서 환자진료에 도움이 되도록 하고, 제약회사에 통보하여 사용상 주의사항에 반영하도록 해야 한다. 넷째, 무엇보다도 부작용피해구제 제도를 실질적으로 수행하는데 필요한 기금을 하루빨리 확보하여야 한다. 효용성이 낮은 현행의 자발적 부작용신고제도를 획기적이고 실질적으로 개선하지 않으면, 국내에서 개발되고 있는 신약의 안전성을 적절히 평가하지 못하게 되고, 외국에서 수입되는 약물들에 의한 인종적인 차이 때문에 발생할 수 있는 유해사례도 조기

에 파악하지 못하게 됨으로써, 우리나라 국민들을 증대한 약물유해반응에 노출되는 것을 방지하게 될 것이 우려된다.

재심사제도는 일본제도를 도입한 후 일본에서는 지속적으로 개선, 보완하고 있는 것과 달리 신속하고 지속적인 개선이 이루어지지 않고 있다. 후향적으로 이루어지는 경우가 대부분이어서 조사 자체가 형식적으로 이루어지고, 자료의 질이 저하되어 실마리정보의 조기발견이 어려운 실정이므로, 사전에 등록된 환자에 대하여 누락없이 조사하여 보고하는 중앙등록 방식을 적용하도록 하여야 할 것이다. 또한, 조사증례수를 적응증, 제형 등의 특성에 따라 조정해야 할 필요가 있다.

재평가제도는 기허가 의약품의 안전성 및 유효성을 최신의 과학수준에서 재검토하고자 하는 것이 목적이나, 현재는 문헌 검토 위주로 진행되고 있다. 이미 출판된 문헌만을 검토하는 경우에 출판비뒤틀림 (publication bias)으로 인하여 잘못된 평가를 내릴 수 있다. 그러므로, 시판 후 안전성과 유효성 확인을 위하여 필요하다고 판단되는 경우에는 제 4상 임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구 등과 같은 약물역학연구를 수행하여 과학적인 근거를 확보함으로써 의약품재평가제도의 목적을 충실히 달성할 수 있도록 체계를 개선, 정비하여야 할 것이다.

2) 전국 지역약물감시센터 네트워크 구축

자발적 부작용신고자료는 수집된 자료가 유용하게 활용되기 위해서 임상자료가 보완되어야 하고, 필요에 따라서는 신고된 부작용 자료에서 인과관계 분석을 위하여 필요한 임상자료를 원신고자에게 추가로 요청해서 완성도가 높은 자료로의 가공이 요구된다. 따라서 해당 병원 및 인근 지역의 부작용 사례를 수집하고 부작용이 어느 의약품 때문인지 기초적인 평가를 한 후 식약청에 보고하는 역할을 수행할 '지역약물감시센터'의 필요성이 대두되었다. 2006년에 식약청에서 수도권 서울대학교병원, 신촌세브란스병원, 아주대학교병원을 지역약물감시센터로 지정하였다. 지정된 병원은 각각 서울 서부, 서울 동부, 경기도 수원 지역의 지역약물감시센

터 시범기관으로 활동하고 있고, 지역사회의 의원, 약국 등을 대상으로 부작용신고의 중요성이나 부작용 발생을 줄이기 위한 홍보 및 교육사업도 전개하고 있다. 식약청은 이들 시범병원의 활동 결과를 토대로 지역약물감시센터 운영 모델을 개발하고 올해 영남과 호남 및 충청권에서 천안단국대학교병원, 부산인제대학교백병원, 전남대학교병원을 추가로 지정하여 지역약물감시센터를 확대하였다. 지역약물감시센터를 통하여 효율적인 능동적 약물유해반응 감시시스템을 구축하기 위하여 전국적으로 감시센터가 인구 및 지역을 고려하여 추가로 지정되어야 할 것이다. 서울특별시에서 6기관 이상, 각 광역시 및 도별로 1-2기관을 지정하여 전국에 최소 30기관 이상의 지역약물감시센터가 지정되어야 효율적 시스템 구축이 가능할 것이라 생각된다. 프랑스에도 현재 31개의 지역약물감시센터가 지정되어 전국적으로 약물부작용정보를 수집하고 있으며, 스웨덴에서도 6개의 지역약물감시센터가 지정되어 활발히 기능을 수행하고 있다. 약물유해반응이 의심되는 약물의 경우 지역약물감시센터의 연계를 통하여 집중적인 모니터링을 하여 조기에 약물유해반응을 발견하고, 희귀의약품을 복용하는 환자들 사이의 위험성을 확인하는데 기여할 수 있다.

3) 데이터마이닝 기법을 이용한 실마리정보 검색

데이터마이닝은 대규모 데이터베이스에서 전산화된 알고리즘을 통하여 숨겨진 패턴이나 예측하지 못한 관련성을 찾아내는 것이다 [6]. 네덜란드의 약물감시재단 (Pharmacovigilance Foundation), 영국의 황색카드 데이터베이스와 약물처방모니터링 데이터베이스 (Prescription Event Monitoring database)를 비롯하여 세계보건기구의 옹살라모니터링센터에서도 자발적 부작용신고자료로 데이터마이닝 기법을 이용하여 특정 약물에 의한 유해반응의 실마리정보를 찾고자 하는 노력을 계속하고 있다. 그러나, 자발적 부작용신고자료는 신고된 진단명에 대한 진단기준이 부정확하고, 주관적 판단에 따라서 부작용이 보고되며, 자료의 질이 일정하지 않고, 과소

보고되는 경향이 높다고 알려져 있다. 또한, 부적절한 분모 정보를 가지고 있고, 약물복용에 대한 정보가 충분하지 않고, 적절한 비교군이 없다는 단점이 있다.

대규모 전산데이터베이스를 사용하면 수집된 자료들이 이미 전산화 형태로 저장되어 있으므로 시간과 비용을 절약할 수 있고, 상대적으로 드물게 사용되는 약물에 대한 연구가 가능하며, 드문 유해사례를 확인할 수 있고, 정확한 발생률 추정이 가능하다. 또한 불완전한 환자 기억이나 정보비뒤틀림으로 인한 문제가 발생할 가능성이 매우 낮다. 최근 자발적 부작용 신고자료의 한계점으로 인하여 자동화된 보험청구자료를 이용하여 실마리정보를 파악해야 한다는 주장이 제기되고 있다 [7,8]. 일본에서도 2011년까지 우리나라 심사평가원(이하 심평원)과 유사한 조직을 만들어 전 국민의 의료정보를 통합한 데이터베이스를 구축하여 실마리정보 파악 및 약물역학연구를 수행하는 목표로 추진하고 있다. 우리나라는 이미 전 국민이 건강보험에 가입되어 있고 약제비 및 진료비 청구가 대부분 전산화되어 있어 심평원의 대규모 보험청구자료를 이용할 수 있다는 큰 장점이 있다. 약물유해반응을 보다 효과적으로 검색할 수 있도록 대규모 보험청구 데이터베이스로부터 실마리정보를 검색하고, 실마리정보와 약물간의 인과관계를 객관적, 과학적으로 평가할 수 있는 연구방법을 개발하여, 우리나라 실정에 적합한 능동적 약물유해반응모니터링시스템을 구축하는 것이 시급하다. 종합병원의 대규모 의무기록 데이터베이스의 검사치와 같은 정보는 보험자료에서 확인할 수 없는 특징적인 자료이므로, 이를 이용하여 약물유해반응의 실마리정보를 파악하는 데이터마이닝을 추진해야 한다. 또한, 주민등록번호와 같은 개인식별번호로 심평원자료, 통계청 사망자료, 압등록자료, 병원의 데이터베이스 등을 연계하여 보다 적극적으로 데이터마이닝을 적용하여 실마리정보를 검색해야 한다 (Figure 2). 물론 이러한 대규모 데이터베이스를 이용하는 경우에 가장 우선적으로 고려하여야 할 사항은 개인정보보호를 위

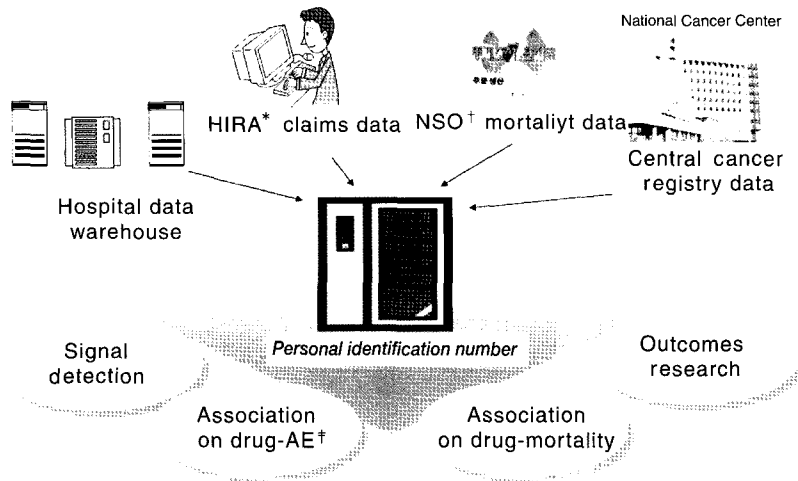


Figure 2. Data mining for adverse drug reaction surveillance using large automated database linkage.

*HIRA: Health Insurance Review Agency †NSO: National Statistical Office ‡AE: Adverse Event

한 장치를 확실히 마련하여야 한다는 점이다. 행정목적으로 구축된 전산자료를 이용하는 경우에 특정 약물과 약물유해반응 간의 인과관계를 타당하게 평가하는데 필요한 정보들이 충분히 확보되어 있지 않기 때문에, 실마리정보를 검색하여 약물유해반응에 관한 가설을 생성하는 것으로 만족하여야 하고, 인과관계를 검정할 필요가 있는 경우에는 추가로 잘 계획된 약물역학연구를 수행하여야 할 것이다.

4) 의약품안전관리센터 설치

우리나라의 시판 후 약물유해반응감시체계를 담당하고 있는 조직은 식약청 의약품본부의 의약품관리팀으로 안전성 정보처리 정규인력 2명과 계약직 연구원 등 총 5명에 불과하다. 이는 미국식품의약품안전국의 부작용모니터링 담당인력 100여명과 일본 후생노동성의 약물안전성 담당인력 50명에 비하여 국가별 인구대비를 하더라도 절대적으로 적은 수이다. 전 국민을 약물유해반응으로부터 보호하기 위해서는 약물안전성을 평가할 수 있는 경험과 역량을 갖춘 전문가를 확보하는 것이 필수적이다. 그렇지만 현실적으로 정부조직은 유동성이 적어 업무수행에 필요한 충분한 수의 전문인력을 확보하기 어렵다. 감기약 파동 이후 의약품 안전성관리체계를 구축하기 위하여 식약청 주체로 의약품 및 독성전문가, 시민대표, 소비자단체 등으로 구성된 ‘의약품안전정책심

의위원회’를 조직하였으나 2004년 10월 2일과 2005년 3월 30일 두 차례 회의만 개최했을 뿐 실질적인 운영이 전혀 이루어지지 않았다. 반면 민간조직은 조직구성 및 운영에 유연성이 있는 반면 조직의 지속성이 보장되지 못하는 단점이 있다. 약물안전성은 식약청 뿐 아니라 보건복지부(이하 복지부), 심평원 등이 안전성정보수집 및 평가, 실태조사 및 관련연구를 연계적으로 수행하여야 한다는 점을 고려한다면, 민·관 합동조직인 ‘의약품안전관리센터(가칭)’를 설치하는 것을 고려해보아야 한다. 미국식품의약품안전국은 미국인의 건강을 보호하고 증진한다는 사명을 제대로 수행하기 위하여 의학이나 과학분야는 물론이고 소비자, 환자집단, 제약기업 및 다른 나라의 허가기관까지 총 망라한 외부집단의 자문과 협조를 구할 수 있는 체계를 구축하고 있다 [9]. 이러한 노력으로 미국식품의약품안전국은 단순한 규제기관을 넘어서 과학기관으로 발전하였고, 나아가 공중보건기관으로서 끊임없이 위상이 높아지게 되었다. 이 센터에서 정부(식약청, 복지부, 심평원 등)의 지원을 받아 정부, 학계, 제약업계 및 소비자단체 등과 상호협조체계를 구축하고 의약품 안전성관리정책 수립에 적극적인 자문과 지원을 제공함으로써 궁극적으로 우리나라 의약품 안전성관리체계를 확고히 수립하는데 이바지할 수 있을 것이다.

결론

우리나라에서도 최근 시사프라이드, 페닐프로판올아민, 로페콕시브와 같이 널리 시판되던 약물들이 안전성의 문제로 시장에서 퇴출되었지만, 모두 외국에서 먼저 실마리정보를 파악한 후 해당 국가 규제당국의 조치가 내려진 다음에 식약청에서 시판금지 결정이 내려졌다. 물론 페닐프로판올아민의 경우에는 우리나라에서 잘 계획된 다기관 환자-대조군연구 설계를 이용한 약물역학연구를 수행하였지만, 이 경우에도 외국에서 먼저 파악된 실마리정보가 우리나라 사람들을 대상으로 하여 약물과 인과관계가 있는지 검증하는 연구였다. 안전성이 확보되지 않은 국가는 선진국이라 할 수 없다. 미국이 2000년에 세계에서 가장 먼저 페닐프로판올아민 사용을 중단하고 자국민을 보호한 것처럼 우리나라도 시판전 알려지지 않은 약물유해반응에 의하여 자국민을 보호할 수 있는 효과적인 약물유해반응감시체계가 그 역할을 충실히 수행하여야 할 것이다. 이를 위하여 기존 제도인 자발적 부작용신고를 활성화하고, 자발적으로 신고되는 국내 약물부작용은 물론 외국의 안전성 정보를 체계적으로 검토하고 평가하여야 한다. 나아가 지역약물감시센터의 확대를 통하여 포괄적 약물감시체계를 구축하고, 대형병원 또는 심평원 등의 전산화된 의료정보를 이용하여 능동적으로 실마리정보를 검색할 수 있는 시스템을 개발하여야 한다. 이러한 과정을 통하여 파악된 실마리정보는 민·관 합동조직인 ‘의약품안전관리센터’에서 일차적인 인과성평가를 수행하여 그 결과를 신고자에게 환류하여 주고, 필요한 경우에는 잘 계획된 약물역학연구를 수행하여 인과관계를 평가하여 과학적인 근거를 확보한 후, 식약청에서 적절한 행정조치를 할 수 있도록 건의하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized

- patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-1205
2. Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Bates DW. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(2): 113-119
 3. Korea Food and Drug Administration (KFDA). Provision of Safety Information Management Regulation of Drugs. KFDA Notice No. 2004-30; 2004 (Korean)
 4. Park BJ. Activation of drug adverse event spontaneous reporting. *J Korean Med Assoc* 2002; 45(11): 1274-1279 (Korean)
 5. Park BJ. Re-examination system for new drugs in Korea. *J Korean Soc Clin Pharmacol* 1998; 6(1): 3-15 (Korean)
 6. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; 5(6): 363-375
 7. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(1): 17-29
 8. Hauben M, Patadia V, Gerrits C, Walsh L, Reich L. Data mining in pharmacovigilance: The need for a balanced perspective. *Drug Saf* 2005; 28(10): 835-842
 9. Food and Drug Administration (FDA). FDA Modernization Act of 1997. Public Law 105-115 [cited 2007 Jun 15]; Available from: URL:<http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm>