



의약품 안전관리의 최신 국제동향

최 남 경¹ · 이 중 엽¹ · 박 병 주^{1-3*} | ¹서울대학교병원/서울대학교 의과대학 의학연구협력센터, ²서울대학교 의과대학 예방의학교실, ³한국약품안전관리원

Recent international initiatives of drug safety management

Nam-Kyong Choi, PhD¹ · Joongyub Lee, MD¹ · Byung-Joo Park, MD^{1-3*}

¹Medical Research Collaborating Center, Seoul National University Hospital/Seoul National University College of Medicine,

²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, ³Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul, Korea

*Corresponding author: Byung-Joo Park, E-mail: bjpark@snu.ac.kr

Received August 20, 2012 · Accepted September 2, 2012

Adverse drug reactions constitute a major public health problem. In recent years, serious safety issues arose with marketed drugs, and public outcry demanded better safety surveillance. Now regulatory focus is shifting to the active post-marketing safety surveillance. This paper provides an overview of the recent international initiatives of drug safety management especially focused on the US and Europe. The US Food and Drug Administration's (FDA) Sentinel Initiative is a long-term program designed to build and implement a national electronic system for monitoring the safety of FDA-approved drugs and other medical products. The Sentinel System will enable FDA to monitor the safety of medical products with the assistance of a wide array of collaborating institutions throughout the nation. The European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance is a collaborative scientific network coordinated by the European Medicines Agency and developed in collaboration with European experts in the fields of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. Its goal is to further strengthen the post-marketing monitoring of medicinal products in Europe by facilitating the conduct of multi-center, independent, post-authorization studies focusing on safety and on benefit-risk. Medicine is a global enterprise that demands worldwide standards for good drug safety practices. In the near future, we have to establish a Korean Sentinel System for active post-marketing safety surveillance to ensure the safety and effectiveness of drugs used in medical practice.

Keywords: Active surveillance; Sentinel Initiative; European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; Pharmacoepidemiology; Pharmacovigilance

서 론

지금으로부터 50여 년 전 호주의 한 산부인과 의사가 Lancet에 “Thalidomide and congenital abnor-

malities”라는 제목의 편지를 보내왔다. 임신 중 입덧치료제로 탈리도마이드를 복용한 여성이 출산한 아기에 심각한 기형이 발견되어 이 약물이 원인으로 의심되는데, 혹시 독자들 중에서 유사한 사례를 본 적이 있는지에 대한 내용이었다[1].

이어서 유사한 사례가 2건 더 보고되어 제조회사에서는 해당 약물의 시판을 취소하려는 계획이 있다는 에디터의 노트가 있었다. 애석하게도 탈리도마이드에 의한 희생자는 전 세계 46개국에서 12,000명에 달하는 것으로 조사되었고, 이때 태어난 아이 중 40% 정도가 그 해에 사망하였고, 현재 생존자는 약 5,000명 정도로 추정된다[2]. 비극이 밝혀진 후 탈리도마이드는 시장에서 철회되었지만, 아직도 각국에서는 매년 ‘thalidomide baby’가 세상에 태어나고 있다.

약물 안전성 이슈에서 단골로 등장하는 탈리도마이드에 의한 사지결손증(phocomelia) 사례가 아니더라도, 2000년 시판된 이후에도 엄격한 임상시험을 거쳐 허가된 신약들이 안전성 문제로 시장에서 철회된 경우가 많다. 2004년 시판된 Cox-2 선택적해제인 로페콕시브(rofecoxib)는 시판 후 5년 동안 8천만 명이 복용하였던 블록버스터 신약인데 심근경색증 등 심장병 위험으로 인하여 퇴출되었다. 이 사건을 계기로 신약의 안전성과 유효성을 심사과정에서 충분히 검토하지 못한 채 신속허가를 위한 절차에만 중점을 두는 미국식품의약품국(US Food and Drug Administration, FDA)의 신약허가시스템이 적절하지 못하였다는 의견이 팽배해졌다[3]. 위기의식을 느낀 FDA는 2005년 의약품 안전성 관리를 강화하기 위하여 미국정부의 보건정책 자문기구인 의학원(Institute of Medicine, IOM)에 미국의 의약품 안전성 평가 및 관리 시스템을 진단하고 의약품의 위해평가, 감시 및 안전한 사용을 위한 개선안 마련에 관한 연구를 의뢰하였다. 그 결과 IOM에서는 2006년 9월 22일 “의약품 안전의 미래: 공공의 건강증진 및 보호(The future of drug safety: promoting and protecting health of the public)”라는 보고서를 발표하였다[4]. 주요 권고내용은 첫째, 의약품의 시판 전 시험 및 개발부터 시판 후 감시 및 위해관리까지 제품의 전 생애에 걸친 모든 단계에서 의약품 안전성평가를 지원하는 과학을 강화할 것, 둘째, 의료제품의 안전한 사용과 관계있는 모든 관련자들과의 의사소통과 정보흐름을 개선할 것, 셋째, 미국 의약품 안전관리체계를 강화하는데 필요한 검토, 분석, 자문 및 의사소통 과정의 원활한 이행을 확보하기 위하여 운영과 관리체계를 향상시킬 것 등이었다[4]. 이에 따라 FDA는 최근까지 의회에서 관련법들

을 통과시키면서 의약품 안전관리의 현격한 변화를 이끌어 오고 있다. 뿐만 아니라 유럽에서도 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 주도로 조직변경 및 새로운 법률의 도입 등 의약품 안전관리체계 개선에 힘쓰고 있다. 최근 몇 년간 약물 부작용의 사후조치에서 사전적 예방 조치를 위한 시스템을 구축하는 패러다임의 변화가 일어나고 있다. 본 논문에서는 미국과 유럽을 중심으로 의약품 안전관리의 최신 국제동향에 대하여 살펴보고자 한다.

약물감시의 방법 및 동향

약물부작용을 파악하기 위한 감시방법은 자료수집의 적극성에 따라 수동적 감시(passive surveillance)와 능동적 감시(active surveillance)로 나뉘게 된다. 수동적 감시는 약물부작용을 경험하거나 발견하였을 때 환자, 복용약물 및 유해반응 등에 관한 정보를 미리 정해진 양식에 따라 보고하도록 하여 축적된 자료를 통하여 실마리정보를 확인하는 방법이다.

자발적부작용신고제도는 시판 후 약물의 실마리정보 검색에 중추적 역할을 해왔다. 이미 외국에서는 자발적부작용신고시스템을 1960년대에 구축하였고, 수집된 정보를 분석하여 시판 전 임상시험에서 감지하지 못한 약물유해반응, 알려진 심각한 약물유해반응의 위험집단, 위험요인 및 임상양상 등에 대한 정보를 제공하고 있다[5]. FDA에서는 1960년부터 자발적부작용신고제도를 운영하고 있고, 최근에는 매년 60만 건 이상의 신고가 접수되고 있으며, 영국에서도 1964년부터 황색카드체계(Yellow Card Scheme)를 구축하여 의사와 제약업체가 약물유해사례를 보고하고 있다. 세계보건기구(World Health Organization)에서는 1968년 국제약물감시체계를 구축하였고, 1978년부터는 스웨덴의 옘살라모니터링센터(Uppsala Monitoring Center)에서 전 세계로부터 약물유해사례를 보고받고 있다[5]. 이와 같이 지난 40년간 자발적부작용신고에 의한 수동적 감시가 주를 이루어왔다. 그렇지만, 자발적부작용신고는 전적으로 의약전문가나 환자 또는 제조회사에서 자발적으로 부작용에 대한 정보를 전달하여 주는 것이기 때문에 과소보고가 가장 문제가 된다. 실제 발생한 부작용 중의 병산의 일각에 해당하는 정

도만이 보고될 뿐 아니라, 보고된 사례도 주관적이거나 정확하지 않을 수 있고, 약물의 시판된 기간, 제약사의 노력, 보건의료인의 인식, 미디어 등에 의하여 보고율 및 보고의 질이 현격히 달라질 수 있고, 실제 어느 정도의 인구집단이 약물에 노출되었는지 알기 어렵다는 단점이 있다.

이러한 단점을 극복하기 위한 능동적 감시는 특정한 주제 또는 직면한 상황에서 필요한 정보를 관련 대상 또는 데이터베이스로부터 직접 수집하는 방법이다. 부작용 신고가 들어올 때까지 기다리는 것이 아니라 다른 목적으로 축적된 대규모 건강정보데이터들을 활용하여 해당 약물과 부작용에 대한 정보를 수집하여 과학적 근거를 마련하는 것이다. 대규모 건강정보데이터베이스에는 정보가 전산화되어 저장되어 있으므로 시간과 비용을 절약할 수 있고, 상대적으로 드물게 사용되는 의약품에 대한 연구가 가능하며, 드문 유해사례를 확인할 수 있고, 정확한 발생률 추정이 가능하다. 또한 불완전한 환자 기억이나 정보비밀로 인한 문제가 발생할 가능성이 매우 낮다. 최근 각기 흩어져 있는 대규모 데이터베이스를 통합하여 능동적 감시체계를 구축함으로써 효과적인 약물안전 시스템을 구축하는 추세로 빠르게 변화하고 있다.

미국식품의약품국의 센티넬 이니셔티브

2007년 9월 27일은 미국의 의약품 안전관리의 역사적인 날로 기록되고 있다. 이날 의회에서 미국의 약물감시(pharmacovigilance)의 근간이 되는 법률인 2007년 FDA강화법(FDA Amendments Act, FDAAA)이 통과되었다[6]. FDAAA는 FDA가 이미 허가를 취득한 각종 의약품에 대한 시판 후 조사의 강화와 제품라벨에 새로운 주의문구를 추가할 것을 제약기업에 요구할 수 있다는 내용이 골자를 이루고 있다[7]. 이에 따라 제약회사에는 약물 시판 전에 시판 후 발생 가능한 부작용의 대응지침을 마련하도록 하는 ‘의약품 위해 평가 및 완화전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategies)’을 도입하게 되었다. 아울러 FDAAA에서는 1차적으로 2010년 7월까지 2천 5백만 명 환자에 대한 건강자료를 활용할 수 있도록 능동적 감시시스템을 구축하며, 궁극적으로 2012년 7월 1일까지 1억 명 환자에 대한 건강자료를 구축할

책임이 FDA에 있음을 구체적으로 명시하였다. 이러한 시스템을 구축하고 새로운 사업을 추진하는데 천문학적인 비용이 드는 것을 감안하여 하위법인 전문의약품허가신청자비용부담법(Prescription Drug User Fee Act IV)에서 제약회사에게 신약허가 시 기존보다 더 높은 수수료를 받아 약물안전관리시스템을 구축하는데 필요한 인력 및 재원을 확충할 수 있도록 법적근거도 마련하였다[7].

2008년 5월 FDA는 ‘센티넬 이니셔티브(Sentinel Initiative)’라는 약물안전성 모니터링을 위한 국가전자시스템 구축을 위한 장기프로젝트를 발표하였다. 이 사업은 FDA강화법에 따라 FDA가 시판 후 안전성 문제에 대한 능동적 모니터링을 위해 기존 감시체계를 극대화하고, 구축되어 있는 대규모 건강정보데이터베이스의 정보를 활용할 수 있는 권한을 얻어 거의 실시간으로 신속하게 의약품의 안전성 문제를 인지 및 평가하는 능력을 갖추도록 하는 프로젝트이다[8]. FDA는 2009년부터 하버드필그림건강관리연구소(Harvard Pilgrim Health Care Institute)를 협연센터로 지정하여 ‘센티넬 시스템(Sentinel System)’을 풀가동하기 위한 자료접근 및 과학적 방법론에 대한 5개년 시범사업인 ‘미니센티넬(Mini-Sentinel)’을 수행하고 있다. 미니센티넬 사업은 FDA가 1) 전자건강보험청구자료, 입원 및 외래환자의 의무기록, 환자등록자료 등을 능동적 의약품안전성모니터링을 위한 자료원으로 사용할 수 있도록 개발하고, 2) 능동적 약물감시가 보다 정확하게 수행될 수 있는 과학적 방법을 개발 및 평가하고, 3) 정확하고 시의적절한 능동적 약물안전관리시스템 개발과정에서 발생할 수 있는 장벽과 도전과제들을 확인하는 것을 목표로 하고 있다[9]. 이차자료원을 통합하여 이용하면 의약품 안전성 문제를 거의 실시간으로 모니터링하고, 임상시험 보다 큰 인구집단을 대상으로 연구하여 FDA의 의사결정에 도움이 되는 과학적 증거를 제공할 수 있다. 이 사업에는 200명 이상의 약물역학자, 임상전문가, 통계학자 및 의료정보전문가가 합류하였고, 현재까지 31개의 단체가 포함되어 있다(<http://www.minisentinel.org>)[9]. 미니센티넬은 2011년 12월까지 1억 2천 6백만 명의 자료를 확보하였고, 다양한 형태로 구축된 데이터베이스에서 공통적으로 수집할 수 있는 변수체계를 수립하고, 자료분석을 위한 코드를 만들고, 이에 따라 각

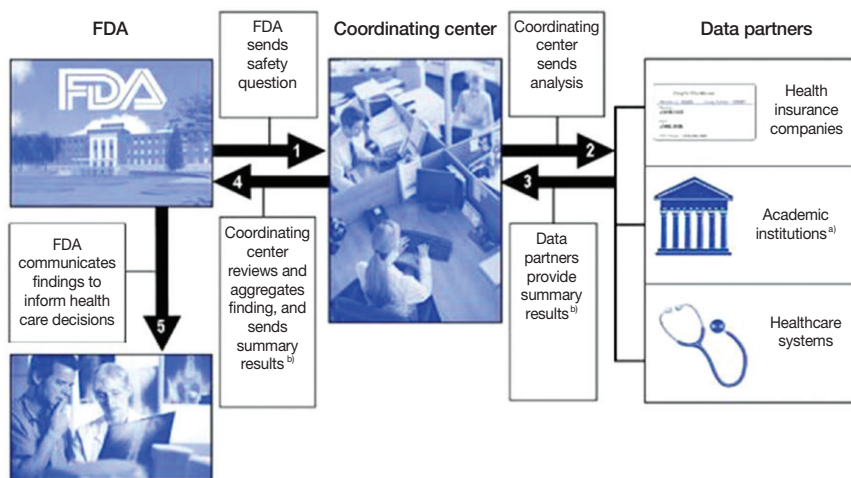


Figure 1. Overview of the Mini-Sentinel safety question evaluation process. ^{a)}Only those academic institutions with electronic healthcare data will receive safety questions for evaluation. ^{b)}Data partners will provide summary results from analysis conducted within their secure data environments. Those summary results will not include directly identifiable health information. From US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative: a national strategy for monitoring medical product safety [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2011 [13].

자료원에서 분석된 결과 또는 추출된 자료를 취합할 수 있도록 시스템을 구축하고 있다[10]. 이러한 시스템을 구축하기까지 개인정보보호 및 각 데이터협력체가 가지고 있는 정보보안이 가장 중요한 화두로 떠올랐고, 운영의 원칙은 진실성과 무결성, 개인정보보호와 자료의 보안, 체계적 접근과 투명성을 내세워 대규모 자료를 활용할 때 발생할 수 있는 모든 문제들을 사전에 예측하고 예방하기 위한 대책을 마련하였다[11,12].

실제로 특정 약물에 대하여 안전성 이슈가 발생하였을 때 FDA가 이 문제를 협연센터에 의뢰하면 협연센터에서는 각 데이터협력체(건강보험, 대학 또는 연구소 등)에 이미 구축되어 있는 자료를 분석할 수 있는 코드를 보내고, 데이터협력체에서는 해당 자료를 분석하여 결과를 협연센터에 제출하게 된다. 협연센터에서는 각 데이터협력체에서 제출된 결과를 검토하고 전체 자료에서 종합결과를 도출하여 FDA에 제출한다. FDA에서는 이 연구 결과를 바탕으로 과학적 증거에 기반한 의사결정을 내리고 정보를 소통할 수 있게 된다(Figure 1). 이러한 방식은 기존에 자발적 부작용 신고자료에 의존하여 안전성 이슈가 나타났을 때 인과관계를 확인하기 위하여 새로운 연구를 수행하여 결과를 얻는 데까지 오랜 시간이 소요되었던

것과는 매우 대조적이다. 미국은 센티넬 이니셔티브를 통해 국내에 흩어져 있는 모든 정보들을 적극적으로 활용하여 과학적 증거에 기반한 의사결정을 할 수 있는 능동적 시스템을 구축하게 된 것으로 의약품 안전성관리에 새지평을 열었다고 평가하고 있다.

미니센티넬에서는 시범사업으로 H1N1 인플루엔자백신 접종 후 드물게 발생하는 부작용 사례를 확인하기 위한 연구(Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitor-

ing)와 미국질병관리본부와 협력하여 백신안전성데이터링크(The Vaccine Safety Datalink)를 활용한 백신안전성연구 등을 추진하고 있다[10,14]. 특히 최근 개발된 당뇨병치료제의 심근경색증 발생과의 관련성을 능동적 약물역학연구의 모델로 삼아 프로토콜을 개발하고 연구에 착수하였다. 최근 DPP-4 저해제(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) 계열의 혈당강화제 신약이 시판되고 있는데 임상시험에서 알려진 심근경색증과의 관련성에 관한 안전성 근거는 기존의 수동적 시스템에서 감지해내기 어려운 건강효과이기 때문에 시범사업의 주제로 선정되었다[15]. 이러한 활동내역은 FDA 및 미니센티넬 홈페이지 뿐 아니라 최근 국제약물역학회의 공식잡지인 약물역학 및 약물안전성(Pharmacoepidemiology and Drug Safety)의 2012년 1월에 특별호를 내어 무려 300페이지를 할애하여 미니센티넬 프로그램의 개요 및 각 세부사업의 내용을 상세하게 공개하였다[10].

유럽의 ENCePP

유럽에서도 로페콕시브 사태 이후 의약품 안전성 문제가

Table 1. Composition of the ENCePP steering group 2012-2013

No.	Representing	Name	Affiliation
1	ENCEPP	Morten Andersen	Karolinska Institutet, Centre for Pharmacoepidemiology/ Department of Medicine, Sweden
2	ENCEPP	Alfonso Carvajal	Universidad de Valladolid, Spain
3	ENCEPP	Corinne de Vries	Department of Pharmacy & Pharmacology, University of Bath, UK
4	ENCEPP	Nicola Magrini (deputy chair)	CeVEAS Centre for the Evaluation of the Effectiveness of Health Care, Italy
5	ENCEPP	Susana Perez-Gutthann	RTI Health Solutions, Spain
6	ENCEPP	Miriam Sturkenboom	Erasmus Medical Centre, Netherlands
7	EMA	Peter Arlett (chair)	European Medicines Agency
8	EMA	Stella Blackburn	European Medicines Agency
9	EMA	Henry Fitt	European Medicines Agency
10	HMA	Marcus Mullner	Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)
11	CHMP	Hubert Leufkens	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Netherlands
12	COMP	Ana Correa Nunes	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento Parque da Saúde de Lisboa (INFARMED), Portugal
13	PRAC	June Munro Raine	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, UK
14	PCWP	David Haerry	European AIDS Treatment Group, Brussels, Belgium
15	ISPE	Yola Moride	Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Canada
16	ISoP	Nicholas Moore	Université Victor Segalen, Département de Pharmacologie (INSERM), France
Observer	EFPIA	Laurent Auclert	Sanofi-aventis R&D, France
Principal Advisor	EMA	Xavier Kurz	European Medicines Agency
Statistical Advisor	EMA	Jim Slattery	European Medicines Agency

ENCEPP, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; CeVEAS, Centre for the Evaluation of Effectiveness of Health Care; RTI, Research Triangle Institute; EMA, European Medicines Agency; HMA, Heads of Medicines Agencies; CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use; AGES, Austrian Agency for Health and Food Safety; COMP, Committee for Orphan Medicinal Products; INFARMED, Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento Parque da Saúde de Lisboa; PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PCWP, EMA Human Scientific Committees' Working Party with Patients' and Consumers' Organisations; ISPE, International Society for Pharmacoepidemiology; ISoP, International Society of Pharmacovigilance; EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.

From European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP steering group [Internet]. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [18].

발생하였을 때 사후 반응적인 대응보다는 미리 대책을 마련하고 대처할 수 있도록 새로운 체계를 구축해야 한다는 의견이 팽배해졌다. 사실상 유럽에서도 미국과 같이 조건부허가 등의 다양한 루트를 통하여 신약의 시판허가가 신속해졌을 뿐 아니라, 자발적 부작용 신고의 과소보고와 자료의 질이 낮으며, 보다 신뢰성 있는 근거를 마련할 필요성이 대두되었다. 또한 기존에는 제약회사가 제공하는 정보를 바탕으로 의사결정을 하였다면 이제는 정부가 보다 적극적으로 과학적 근거를 창출하여 의사결정을 내릴 수 있어야 한다는 의견이 제시되었다[15]. 뿐만 아니라 유럽 국가간 약물역학 및 약물감시 연구센터들 간의 협력체계가 불완전하고, 연구데이터베이스의 형태 및 내용도 국가별로 차이가 클 뿐 아니라 연구도 기관별로 단편적 결과를 확인하는 수준에 머물러 있었다. 따라서 규제기관에서는 이익-위험평가(benefit-risk analysis)를 위하여 거시적 관점에서 약물역학연구를 체계적으로 수행할 필요성이 대두되었다[16].

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP)은 2006년에 유럽에서의 시판 후 의약품 모니터링을 강화하기 위해 설립한 네트워크로, 유럽 내의 약물역학연구 자료원 간의 연계, 학계와 규제기관 간의 협업을 통하여 약물감시 연구의 전문화, 투명성 및 독립성을 확보하는 것을 목표로 한다[17]. ENCePP은 총회(ENCEPP plenary), 운영위원회(ENCEPP steering

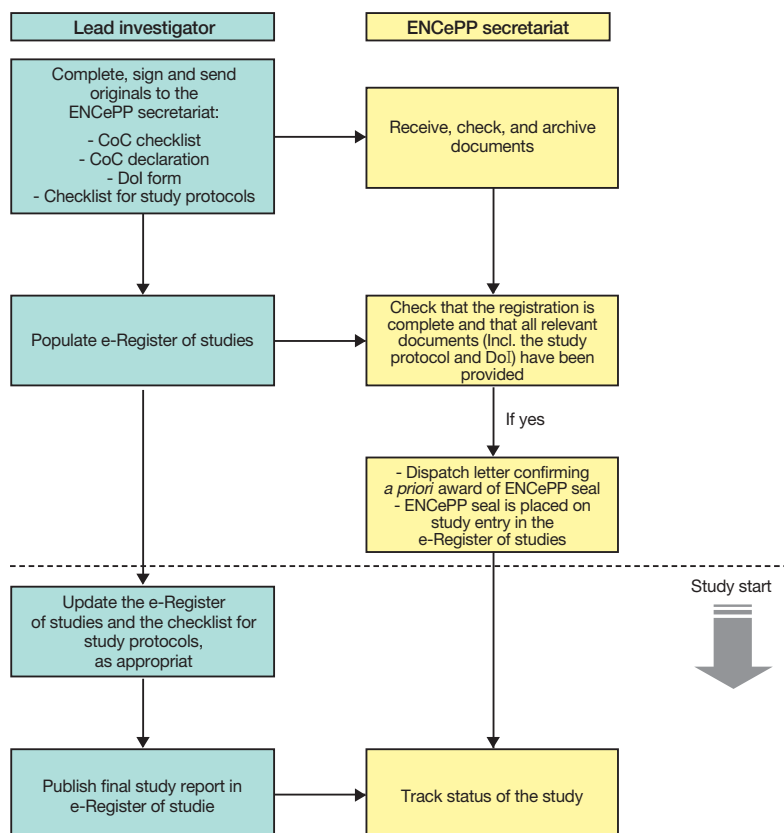


Figure 2. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP) study process flow chart. CoC, code of conduct; DoI, declaration of interests (From European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP studies [Internet]. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) [19].

group), 사무국(ENCEPP secretariat), 워킹그룹(working groups)으로 구성되어 있다. 총회는 등록된 연구센터 및 네트워크 협력의 대표로 구성되고, 운영원의 임기는 2년이다. 운영위원회는 총 15명으로 구성되는데, 2012-2013년 운영위원회는 협력센터에서 6명, EMA에서 3명, 유관학회 및 협회에서 7명, 옵저버로 유럽제약협회에서 1명, 자문위원으로 EMA 2명으로 구성되어 있다(Table 1) [18].

ENCEPP은 유럽 내 약물역학 및 약물감시 연구를 수행할 수 있는 적절한 기관 및 연구소를 파악하는 것으로부터 시작되었다. EU 회원국들에게 설문조사를 통하여 연구기관 목록을 확보하였고, ENCePP에 유럽의 대표적인 건강정보데이

터베이스로 4백만 명 이상의 환자정보가 축적된 영국의 일차진료연구데이터베이스(General Practice Research Database), 스코틀랜드의 Tayside 지방의 40만 명 지역주민에 대한 모든 건강정보를 포함하고 있는 의약품모니터링자료로 구축된 The Medicines Monitoring Unit뿐만 아니라 현재까지 (2011년) 유럽 전역의 17개국(독일, 영국, 프랑스, 스위스, 포르투갈, 스페인, 덴마크, 이탈리아, 스웨덴, 슬로바키아, 루마니아, 네덜란드, 벨기에, 핀란드, 그리스, 노르웨이, 아일랜드 공화국)의 99개 센터, 20개의 데이터 소스와 700명 이상의 각 분야 전문가가 참여하게 되었다[17]. 운영원칙은 과학적 독립성(scientific independence)과 투명성(transparency)을 천명하고 있다. 독립성 확보를 위하여 재원을 제공한 제약회사의 역할을 규정하고, 연구자의 출판의 자유를 보장하고 있다. 연구의 표준화를 위하여 연구방법에 대한 체크리스트를 제공하고 이를 제출할 것을 의무화하고 있다. 또한 출판비 폭리 방지 및 투명성의 확보를 위하여

연구를 지정된 웹사이트에 등록하도록 하고 있다(Figure 2). 센티넬이 FDA에서 지정하는 주제에 대한 분석을 동시에 다발적으로 수행하는데 비하여 ENCePP에서는 각 연구자들이 주제를 제안하여 ENCePP의 연구표준에 맞추어 등록하고, ENCePP에서는 이를 검토하여 ENCePP연구로 인증하고 수행할 수 있도록 하고 있다[19].

결론

최근 몇 년간 미국과 유럽 등 선진국의 의약품 안전관리 체계가 빠르게 변화하고 있다. 능동적 감시체계가 견고한

의약품 안전관리체계를 구축하기 위한 필수불가결의 돌파구를 인식하고, 대규모 데이터베이스를 통합하여 활용할 수 있는 방법을 기획하고, 실제로 이를 구체적으로 실현하고 있다. 이러한 변화는 사회적 지지와 법률적 근거를 바탕으로 하고 있다. 탈리도마이드로 인하여 12,000명에 달하는 사지결손아가 태어났다. 하지만 전 세계를 뒤흔든 대규모 약화사고가 발생하였음에도 불구하고 미국에서는 탈리도마이드를 허가하지 않아 이 비극을 피해갈 수 있었다. 미국에서 1938년 합성항균제인 설파닐아마이드 시럽에 첨가된 다이에틸렌글리콜에 의한 급성신부전으로 100여 명이 사망한 사고가 발생하였다. 이 사건을 계기로 FDA는 약물의 시판 전 안전성을 반드시 확인하도록 제도를 정비하였고, 탈리도마이드의 허가신청서가 FDA에 제출됐을 당시 심사관 프랜시스 켈시는 독일에서 수행한 동물실험 등 이전 임상시험자료에서 안전성정보가 충분하지 않은 것을 발견하여 승인을 거절하였다. 결국 25년 전 있었던 약화사고가 주었던 교훈으로 미국은 약물안전관리체계를 정비하고 개선하여 훗날 찾아온 약화사고로부터 국민들을 보호할 수 있었던 것이다.

우리나라에서도 이미 구축된 전국민건강보험데이터베이스나 각 병원의 의무기록자료, 각종 등록자료를 연계분석하는 체계와 방법론을 개발하면 미국이나 유럽과 같이 약물의 안전성을 신속히 확인하고, 위험성이 있는 약물들에 대해서 적절한 조치를 취하는 것이 최신의 의약품안전관리시스템을 구축할 수 있을 것이다. 그러나 우수한 IT 인프라를 갖추고 있음에도 현재까지는 제도적 뒷받침이 부족하여 체계적인 능동적 감시시스템 도입이 지연되고 있다. 최근 우리나라에서도 시사프라이드, 페닐프로판올아민, 로페록시브, 시부트라민과 같이 널리 시판되던 약물들이 안전성의 문제로 시장에서 퇴출되었지만, 모두 외국에서 먼저 규제조치가 내려진 다음에 식품의약품안전청에서 시판금지 결정이 내려졌다. 하지만 이러한 규제조치 이전에 약물 노출로 인하여 피해를 입은 환자들의 규모가 어느 정도인지 파악조차 되지 않았으며, 약물유해반응을 경험한 환자들은 그 피해를 고스란히 감수하고 있는 상황이다. 더군다나 최근 우리나라도 자체 개발된 신약이 판매되고 있고, 신약개발 강국으로 도약하기 위하여 많은 재정적 투자와 노력을 기울이고 있다. 이

렇게 어렵게 개발된 신약이 안전하게 사용되려면 시판 후 약물안전관리를 위한 탄탄한 학문적, 사회적 뒷받침이 동반되어야 할 것이다.

2006년 IOM 보고서에서 제안된 약물안전성을 평가하는 과학적 방법론을 더욱 발전시켜야 하고, 안전성 정보를 적시에 체계적으로 필요한 사람들에게 전달, 소통해야 하며, 이를 뒷받침할 수 있는 운영 및 관리체계를 구축하는데 힘써야 한다는 지적은 2012년의 우리도 새겨들고 최신의 패러다임 변화에 따라 우리나라 의약품 안전관리의 새 지평을 열어야 할 것이다.

핵심용어: 능동적 감시; 센티넬 이니셔티브; ENCePP; 약물역학; 약물감시

REFERENCES

1. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;2:1358.
2. Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *Lepr Rev* 2003;74:286-288.
3. Waxman HA. The lessons of Vioxx: drug safety and sales. *N Engl J Med* 2005;352:2576-2578.
4. Baci A, Stratton KR, Burke SP; Institute of Medicine (US), Committee on the Assessment of the US Drug Safety System; Institute of Medicine (US), Board on Population Health and Public Health Practice, editors. *The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public*. Washington, DC: National Academies Press; 2006. 348 p.
5. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40:278-284.
6. Von Eschenbach AC. The FDA Amendments Act: reauthorization of the FDA. *Food Drug Law J* 2008;63:579-584.
7. The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Pub. L. No. 110-85, 121 Stat. 823 (Sep 27, 2007), amending the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 USC 301.
8. US Food and Drug Administration. FDA's Sentinel Initiative [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration [cited 2012 Aug 16]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm>.
9. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System: a national resource for evidence development. *N Engl J Med* 2011;364:498-499.
10. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, Chrischilles E, Curtis LH,



- Hennessy S, Nelson JC, Racoosin JA, Robb M, Schneeweiss S, Toh S, Weiner MG. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:1-8.
11. Wood SF, Perosino KL. Increasing transparency at the FDA: the impact of the FDA Amendments Act of 2007. *Public Health Rep* 2008;123:527-530.
 12. Forrow S, Campion DM, Herrinton LJ, Nair VP, Robb MA, Wilson M, Platt R. The organizational structure and governing principles of the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel pilot program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:12-17.
 13. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative: a national strategy for monitoring medical product safety [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2011 [cited 2012 Sep 7]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDASentinelInitiative/UCM274548.pdf>.
 14. Nguyen M, Ball R, Midthun K, Lieu TA. The Food and Drug Administration's Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring program: strengthening the federal vaccine safety enterprise. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:291-297.
 15. Fireman B, Toh S, Butler MG, Go AS, Joffe HV, Graham DJ, Nelson JC, Daniel GW, Selby JV. A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:282-290.
 16. Permanand G, Mossialos E, McKee M. Regulating medicines in Europe: the European Medicines Agency, marketing authorisation, transparency and pharmacovigilance. *Clin Med* 2006; 6:87-90.
 17. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. What is ENCePP [Internet]. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [cited 2012 Aug 16]. Available from: <http://www.encepp.eu/structure/index.html>.
 18. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP steering group [Internet]. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [cited 2012 Aug 16]. Available from: http://www.encepp.eu/structure/structure_steeringGroup.html.
 19. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP studies [Internet]. London: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [cited 2012 Aug 16]. Available from: http://www.encepp.eu/encepp_studies/index.html.



Peer Reviewers' Commentary

최근 미국, 유럽 등에서는 의약품 안전관리의 패러다임에 커다란 변화가 진행되어 왔다. 전통적인 사후약방문 식의 사후 관리에서 예방을 강조하는 사전관리의 중요성이 크게 부각된 것이 그 대표적인 변화이다. 이를 위해 미국에서는 선별적인 Risk Evaluation and Management System (REMS)을, 유럽에서는 모든 신약에 의무화 되어 있는 safety Risk Management Plan (RMP) 제도를 시행하고 있고, 우리나라에서도 이러한 제도를 참조하여 한국형 안전관리 체계 구축을 서두르고 있다. 이러한 제도가 주로 제약회사의 역할에 중점을 두고 있는 반면, 본 논문에서 소개하고 있는 미국 식품의약품국의 Sentinel System과 유럽의 ENCePP은 정부와 학계, 의료기관 등의 주도로 전국적인 협력체계를 갖추고 있다. 본 논문은 이러한 변화의 필요성, 법적인 체계정비, 변화를 위한 구체적인 아젠다 등을 잘 소개하고 있어 우리나라의 정책수립에 시사하는 바가 크다. 한국에서도 2011년 4월 관련 약사법 개정안이 국회를 통과함에 따라 드디어 의약품 안전관리를 위한 전문기관인 한국의약품안전관리원이 출범함에 따라 새로운 전기를 맞게 되었다. 이를 계기로 한국에서도 본 논문에 소개된 미국과 유럽의 시스템 못지않은, 선진체계가 갖추어지고, 한국의약품안전관리원이 그 중심역할을 하게 될 것이다.

[정리: 편집위원회]