



# 위해관리와 REMS의 소개

이 진 호\* | 동국대학교 의과대학원 일산동국대병원 내과

## Risk management and principal features of REMS

Jin Ho Lee, MD\*

Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University School of Medicine, Goyang, Korea

\*Corresponding author: Jin Ho Lee, E-mail: jhleemd@naver.com

Received August 14, 2012 · Accepted August 27, 2012

A safe drug is defined as one for which the benefit of the medication is greater than the expected risk, taking all factors into account. To enhance the safety of drugs, the risk of the drugs should be minimized. These risk management (RM) actions are assessment, confrontation, intervention, communication of risk, and evaluation of each process, in that order. To maximize the effect of RM, it should take place as early as possible in the drug life cycle, such as from the drug development period before marketing, and also after marketing. In areas of advanced drug development and a large drug market share, these activities have been legislated as Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS, 2007) in the United States and the Risk Management Plan (2006) in the EU. REMS is briefly summarized in this paper. In Korea, these policies were accepted and carried out beginning in 2011 as the first stage of legal support and modification of drug safety plans. Also, proactively, the Korea Institute of Drug Safety was launched to manage information about drug safety and develop a scientific method for enhancing RM. RM should be approached in a global scope in order to foster many experts in diverse fields and to keep openness and transparency for close and effective collaboration, which is essential for successful RM and health outcomes.

**Keywords:** Risk management; Risk Evaluation and Mitigation Strategies; Risk Management Plan; Drug toxicity

### 서 론

### 위해평가와 위해관리의 일반개념

최근 강력하게 대두되고 있는 약물의 안전성 문제와 더불어 이에 대한 제도적 관리는 엄격한 법률의 시행 형태로 발전하고 있는 추세이다. 이에 대한 학문적 고찰과 더불어 최근 입법화를 거쳐 세계로 확산되고 있는 제도에 대해 미국의 Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)를 중심으로 소개하고자 한다.

#### 1. 의약품의 안전성관리의 필요성

실제 의약품사용으로 많은 안전상의 문제가 발생하여, 의학 및 사회적으로 미치는 영향이 심대하다. 이러한 부정적 결과가 의약품의 본래 효용가치를 넘는 경우가 종종 발생하게 된다. 미국의 보고에 따르면, 사망원인 중 6위까지 차지하고, 입원 환자의 6.7%는 심각한 약물 부작용을 겪었고,

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

0.32%인 약 십만 명이 사망하는 것으로 나타났다[1].

약물은 개발 및 허가 당시에 제한된 기간 동안 소수의 사람에게 투여하여 효능과 안전성 평가를 받는다. 따라서 다양한 생체특성을 지닌 많은 환자를 대상으로 또한 장기간 사용하는 경우에는 연구, 개발, 허가단계에서 인지하지 못하였던 유해반응이 근원적으로 나타나게 된다[2]. 약물 자체의 알려지지 않은 유해반응뿐 아니라, 약물사용에 따른 위해는 인간의 실수로 생기는 과오뿐 아니라, 인지하지 못 하는 요인들에 의해서도 발생한다. 따라서 단순히 의료인들의 조심만으로는 해결하기 어렵고, 보다 효과적으로 관리하기 위해서는 체계적이며 다각적인 방지 대책이 필요하다는 의견에 전 세계가 공감하여, 이러한 방향으로 전문적인 학자와 정부, 제약사, 나아가서는 시민단체까지 총체적으로 참여하고 있다[3]. 그리고 제약산업의 규모가 세계화됨에 따라 약물의 개발과 판매에 따르는 엄청난 재정적 위험 역시 약물의 안전성과 더불어 중요한 관심사가 되었다.

따라서 이에 대한 합리적인 대책이 필요하고, 이러한 분야를 다루기 위해 역학적 방법론이 도입되었으며(약물역학), 나아가 약물위해관리(risk management)라는 새로운 규제과학분야가 탄생하게 되었다.

## 2. 위해관리의 개념과 일반원칙

안전하게 약물을 사용하기 위해서는 약물사용으로 인한 위해를 평가하는 과정과 예상되는 위해를 최소화 하는 실행과정으로 나눌 수 있다. 이를 다시 세부적으로 5단계로 나누기도 한다[4]. 먼저 다양한 약물감시활동(pharmacovigilance)을 통하여 약물의 위해 사례를 수집하고 확인하여, 위해의 정도를 평가한 후(위해평가, risk assessment), 의학적 손익과 사회적인 측면에서의 수용가능수준에 부합되는지 판단한다(위해수준결정, risk confrontation). 이 결정에 따라 위해를 통제하거나, 최소화하는 조치들을 취하고(위해중재, risk intervention), 이러한 위해관리에 관련된 모든 정보와 조치사항을 상호 교환한다(위해교류, risk communication). 그리고 각 단계의 활동 결과를 재평가하는 작업을 통하여 개선 혹은 보완이 함께 이루어져야 한다(위해관리평가, risk management evaluation) (Figure 1).

## 3. 분야별 특성과 현황

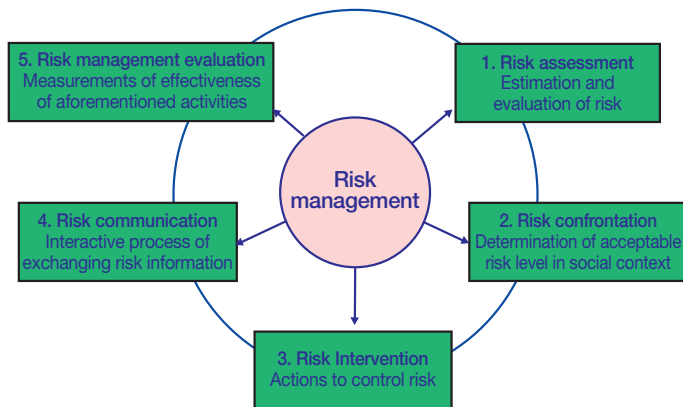
### 1) 위해평가

위해를 확인하고, 평가하는 것(identification, estimation, evaluation of risk)으로 위해의 가능성을 결정하고 그 원인과 효과를 평가한다. 이를 시판 전후로 나누어볼 때 우선 의약품의 시판 이전 단계에 있어서 위해평가는 임상개발 중 발견되는 위해의 정도를 정하고 확인하는 것이다. 의약품의 안전관리를 책임지는 정부부처에서는 제조업자로부터 측정된 잠재된 위해를 어떻게 평가할 것인가와 제조업자가 약의 개발 중 잠재된 위해를 정의하고 이를 약품의 설명서에 잘 설명하고 있는지를 평가한다. 또한 약의 상호작용으로 인한 위해와 잘못된 관리로 인한 위해를 평가한다. 의약품이 판매된 이후의 위해평가는 의료진(의사, 약사, 간호사)과 소비자의 자발성에 기초하거나, 의약품 제조업체 의무보고에 의한 자발보고시스템과 추가조사에 의한 이상반응 보고 방법이 있다.

이러한 과정에서 가장 중요한 것은 근거가 되는 자료의 확보이다. 시판 전 자료, 제품사용자료, 중례보고, 4상 및 시판 후 연구 등의 자료는 어느 한가지지만으로는 불충분한 경우가 대부분이다. 가능한 다양한 방법으로 자료를 확보하고, 또한 자료의 객관성을 높이는 노력이 필수적이다. 건강보험자료나 처방자료 등 대규모로 수집된 자료를 개인의 정보를 보호하는 한에서는 원활하게 사용할 수 있어야 실제적으로 효과적인 분석을 할 수 있다. 각각의 자료는 취득방법과 관리형태에 따라 매우 다양한 신뢰성을 갖는다. 그러므로 자료 및 수집방법에 따른 논리적 근거의 제한점을 충분히 인식하여야 한다. 또한 이러한 자료에서 실마리 정보를 추론할 지라도, 인과성 평가를 하는 것 역시 쉽지 않은 과정이다. 약물역학은 이러한 과정에서 논리적이며 객관적인 방법을 제공하는 중요한 역할을 한다[5].

### 2) 위해수준결정

수집된 위해 정보를 분석 및 해석하여 이 위해가 어느 정도까지 수용 가능한지 결정하는 과정이다. 안전한 약물이란 전혀 위험이 없다는 의미가 아니다. 위험하거나 원치 않는 작용의 가능성 보다 의학적으로 도움이 되는 효과의 임상적 중요성과 가능성이 우월할 때 안전하다고 한다. 즉 어느 약



**Figure 1.** Risk management step.

물을 특정 대상에서 사용함으로써 이익과 위해의 관계가 적절하다고 할 때 안전하다고 판단한다. 이러한 판단은 전문가들에 의한 과학적인 측면뿐 아니라 사회와 공동체의 가치 또한 중요하게 고려하여 결정된다. 이 과정에는 의료전문진 외에도 정부기관, 소비자, 산업단체 등 사회각층의 의견을 공개적으로 투명하게 반영하여 그 수준을 조절한다.

### 3) 위해중재

의약품의 위해정도를 확인하고 평가한 후 위해를 최소화하기 위한 실행 말한다. 이러한 중재는 알려진 안전성 및 위험에 관련된 건강상 특정 결과의 달성을 최종목적으로 한다. 최대한 위해를 감소시키는 것을 최종목적으로 하지만, 계획의 최종목표는 실용적이고, 구체적이며, 측정 가능한 실천목표로 이행할 수 있어야 한다. 위해의 빈도, 형태 및 중증도에 따라 각기 다른 실천목표들을 설정하고, 이를 종합하여 위해중재의 최종목적들을 구성한다. 구체적인 실천방법에는, 1) 의료인이나 환자에게 교육이나 교류를 증가시키는 방법(targeted education and outreach), 2) 위험을 줄이는 처방이나 약물사용을 활성화시키는 재확인 체계, 과징 혹은 형식(reminder system), 3) 약물의 처방, 조제 및 복용에 실제적으로 영향을 미치는 실행연관 접근법(performance-linked access system)과 같은 것을 이용할 수 있다[6].

시판 전에 허가당국의 위해중재는 의약품의 위해가 약의 효과보다 크다면 약의 시장 진출을 허가하지 않는 것이며, 반대로 효과가 위해보다 뛰어나다면 시판 승인을 결정하는

것이다. 만일 시판 후 의약품의 위해가 아주 큰 경우, 허가 당국은 그 중재 방안으로 심지어 판매 중지를 결정할 수도 있다. 시판 후 의약품의 위해와 효과에 대한 정보가 변경되면, 각 위해에 대한 수용여부에 따라 다음과 같은 다양한 위해중재방안을 취한다. 허가의 취소 혹은 일부 변경, 사용상의 주의의 개정의 지시, 회수 또는 폐기의 지시, 제조 또는 출하의 정지의 지시, 재평가의 지정을 취하기도 하며 의약품의 설명서의 정보 및 의약품의 판매 촉진과 광고를 규제하는 위해중재방안을 선택하기도 한다. 또한 의약품의 사용에 제한을 두기도 한다. 즉, 허가된 병원에서만 사용할 수 있도록 하

는 제한된 배포를 허용한다. 또한 의약품의 허가를 계속 유지하기 위한 위해중재방안으로 시판 후 허가 임상시험을 요구하기도 하고, 조건부 승인으로 시판 후 임상시험을 요구하기도 한다. 이처럼 다양한 위해중재방법은 적용하는 대상과 과정에 따라 위해중재효과가 다양하기 때문에 각 장단점을 잘 파악하여 사용하여야 한다.

### 4) 위해교류

위해관리에 따라 발생하는 위해정보를 환자 및 의료제공자, 정부 당국 간에 교류하는 것을 의미한다. 이를 통해서 위해의 위험성이 더 증가하는 것을 막고, 또한 효과적인 위해관리에 대한 정보를 습득하여, 해당 의약품을 더욱 효과적이고 안전하게 사용하도록 한다. 이를 위해 의약품의 새로운 위해정보가 발생하면 제조업자는 주기적으로 설명서를 교정하고 갱신해야 한다. 위해정보 전달은 환자에게 매우 중요하므로, 환자들이 처방을 받을 때 환자용 설명서를 숙지하도록 하거나, 위해 관련 대상이 넓은 경우 TV, 라디오, 또는 전화와 같은 방송미디어를 이용하거나, 그 밖에 인터넷, 신문기사, 브로슈어 등을 통하여 위해정보가 소비자가 제대로 전달되게 한다. 소비자는 의약품 정보에 대한 이해가 미약하기 때문에 일반인도 이해할 수 있도록 전문용어는 쉬운 표현으로 전환하여야 한다. 불확실성을 수반하는 안전성 정보에 근거하여 안전대책의 결정을 실시할 경우에는, 그 결정의 전제가 된 안전성 정보, 대책 결정에 해당되어 고려한 요인, 제약조건 등을 함께 알리는 것도 중요하다.

## 5) 위해관리평가

위해정보의 수집, 분석, 결정 단계와 더불어 위해를 줄이는 방법들이 제대로 시행되어 기대하는 효과를 달성하였는지, 또한 그 과정에서 위해정보는 기대한 대로 잘 전달되었는지 모든 단계의 적정성을 평가하는 과정이다. 위해관리 중에는 제대로 안전문제를 줄이지 못 한 경우들이 많다. 위해평가, 위해감소 및 재평가의 반복적인 과정을 거치는 것은 위해중재를 잘 못 시행하였던지 아니면 비효과적인 중재를 실행하는 것을 가능한 조기에 찾아내어 잘못된 위해관리를 피하기 위한 것이다. 궁극적으로 위해관리의 평가는 위해관리에 사용되는 에너지와 자원을, 위해를 최소화하고, 이익을 지속시키는 목적을 이루는데 이용하기 위한 것이다.

가능한 위해관리에 필요한 측정가능한 지표를 설정하고, 이 지표를 측정하여 위해관리 자체를 평가하는 것이 객관적인 결과를 얻는데 효과적이다. 가장 중요한 것은 위해관리가 실제적인 건강상의 목표를 제대로 달성하였는가를 평가하여야 한다. 또한 위해중재를 실시하고 난 후 그 효과를 정기적으로 평가하는 계획을 모든 위해관리에 포함시키도록 한다.

결론적으로, 위해관리란 어느 한 집단의 노력만으로는 불가능하며, 역학, 통계, 인과성평가 등 약물역학적 방법론뿐 아니라, 약물경제성평가, 인지심리학, 교육학, 광고학, 제도와 법제 등 다양한 학문 분야가 함께 최선의 결과를 얻기 위하여 협력해야 하는 것으로, 정부, 전문가 집단, 제조업자, 시민단체 모든 분야의 자발적이며 적극적인 참여가 필수적이다. 따라서 각 분야의 약물위해에 대한 의식을 고취시키는 일부터 시작하여, 분야별 전문가를 육성하고, 정부 부처 및 나아가 국제 협력 등이 함께 이루어져야 한다.

## 위해관리제도: Risk Evaluation and Mitigation Strategy를 중심으로

### 1. 위해관리제도의 변천

최근 시판 중인 의약품에 대한 잠재적인 안전성 문제가 지속적으로 발생하면서, 의약품 부작용 관리에 대한 사회적

관심이 증대하고 있는 실정이다. 미국 등 의약 선진국은 우수한 제조/품질 관리 및 부작용관리체계를 기반으로 종합적인 위해관리체계의 운영을 강화하고 있다.

시판 전 임상시험은 연령, 성별, 임상시험기간 등의 제한으로 의약품 관련 안전성 정보를 완벽히 규명하기가 불가능하여, 시판 후 임상연구자료나, 부작용 감시를 통한 위해관리에 치중해 왔다. 더불어 의약품의 특성이나 환자의 상태 등을 고려한 다양한 안전사용방안이 강구되고 활용되어야 함에도 불구하고, 첨부된 사용설명서 한 가지에만 의존하는 등 안전사용을 위한 노력이 미흡하였다. 부작용이 있으나 제한적으로 사용 시 질병의 치료효과를 기대할 수 있는 의약품 또한 시판금지되어 반드시 필요한 환자의 치료기회를 박탈하는 경우도 발생하였다. 획일화된 사후안전성정보관리로는 예측되는 사용피해에 대한 대응전략이 미흡하다는 것이 공통된 세계적 의견으로, 이는 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E2E (pharmacovigilance plan, 약물감시계획)로 반영되어 허가심사 단계에서 위해관리항목을 평가하고 이에 대한 대책을 강구하도록 제시하게 되었다. 즉, 시판 후 연구에 치중하였던 과거의 행태에서 한걸음 더 나아가, 연구개발 단계부터 안전성자료를 확보하고 이에 대한 사전예방적 조치를 수립하는 의약품의 전주기적 관리체제로 전환하고 있다. 각국의 허가당국은 허가신청 시 임상 및 연구개발과정에서 발견된 위해를 평가하고 시판 중 이를 최소화 하는 방안을 제시하도록 하여, 이를 심의한 후 시판을 승인하는 제도를 시행 중이다. 미국은 2005년부터 Risk Minimization Action Plan 제도를 지침을 통하여 자율적으로 운영하다가 2007년부터 Food and Drug Administration Amendments Act (Public Law 110-85)가 통과됨에 따라 REMS 제도를 의무화하였다[7]. 유럽 European Medicine Agency (EMA)는 Risk Management Plans (RMP)를 2006년부터 의무적으로 시행하였고, 일본도 종합의약품리스크관리계획안을 2011년 발표하여 진행 중이다(Table 1). 미국과 유럽은 의약품허가 신청 시 국제공통기술문서 규정에 따라 '시판 후 위해관리 계획'을 제출하도록 하며, 안전사용조치시행을 의무화하였

**Table 1.** Risk management regulations

|                           | USA   | EU   | Japan   |
|---------------------------|---|--|---|
| ICH E2E (2004)            | Accept  | Accept   | Accept  |
| Risk management plan      | REMS  | RMP  | RMP (proposal)  |
| Accepted in               | 2007  | 2006   | Considering   |
| Laws                      | FDAAA 2007 and drug safety  | Regulation (EC) 726/2004, Directive 2001/83/EC   | None  |
| Candidates                | New drugs, generics and biologicals<br>Before market, by FDA request<br>After market, by FDA as new safety issues | New drug, biologicals and generics<br>New administration route, indications<br>By EMA request<br>By authorization agency | New drug, biologicals and generics<br>New administration route, indications<br>New safety issues<br>Additional risk minimization candidates |
| Interval                  | 18 months, 3 years, 7 years   | PSUR<br>New information of safety<br>After PMS<br>By EMA request   | PSUR  |
| Penalties                 | \$250,000<br>-\$1,000,000   | <5% of sales in last year  | -   |
| Post-marketing monitoring | Medwatch  | Eudravigilance   | Reexamination (1980)<br>ADR reporting (1971)  |

ICH E2E, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy; RMP, Risk Management Plans; FDAAA, Food and Drug Administration Amendments Act; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicine Agency; PSUR, Periodic Safety Uptade Review; PMS, Post-Marketing Study; ADR, Adverse Drug Reaction.

다. ICH E2E에 따라 위해관리항목을 ‘규명된 주요위해’, ‘잠재적 주요위해’ 및 ‘미수집된 주요정보’로 구분하고, 이를 기반으로 위해관리항목에 따른 시판 후 조치방안을 수립하고 시행할 수 있는 제도를 운영하며, 규제당국은 이러한 허가심사자료를 기반으로 기업이 제출한 안전성관리계획 및 그 결과에 대한 주기적 평가를 실시한다. 미국의 REMS는 조치수단 위주의 제도를 의미하나, 유럽의 RMP는 위해최소화를 위한 종합적인 계획을 주로 다룬다. 금년 3월까지 200여 품목에 대해 REMS를 적용하였다. 이중 125개 품목은 처방가이드만 포함시켰고, 40개 품목은 교류방안만 개선토록 하였다. Elements to assure safe use (ETASU) 항목은 36개 품목에서 포함하도록 하였다.

## 2. Risk Evaluation and Mitigation

### Strategy의 주요내용

신약허가 시 제출하는 REMS는 크게 두 부분으로 이루어져 있다[8]. REMS 제안서(proposed REMS)와 이에 대한 증빙자료집(REMS supporting document)이다. REMA 제안서에는 위해관리의 목표와 요소를 요약하여 정리한 것으로 허가 후 의무사항이 되는 것들이고, 증빙자료집에는 각 REMS 요소의 실행 방안과 절차 및 이론적 근거를 추가적으로 제시한다.

#### 1) REMS 제안서 내용

##### (1) 제품과 연락처 정보

신청번호, 성분명, 상품명, 제품군분류 등의 제품정보와 신청자 및 책임자에 대한 정보를 소상히 적어야 한다.

##### (2) 목적

단순히 REMS의 직접적인 실행과정을 말하는 것이 아니라, 여기서의 REMS의 최종적인 목적은 의료상의 결과(health outcome)를 나타내거나 환자 혹은 의료인들의 이해정도를 명확하게 나타내는 것이어야 한다. 예를 들면, 환

자 혹은 의사는 해당약물에 대한 중대한 부작용 사실을 인지해야 한다거나, 특정 약제와 병용투약을 해서는 안 된다. 또한 가장 이상적인 수준을 최종목적으로 하여야 한다. 이러한 최종 목적은 세부목표의 조합으로 구성되며, 이러한 세부목표는 실제적이고, 구체적이며 특정가능한 지표로 선정하여야 한다. 예를 들면 병용처방률과 같은 지표관리가 이러한 세부목표가 될 수 있다.

##### (3) 잠재적 REMS 추가요소

추가 잠재 요소에는 처방지침(medication guide)과 사용설명서(package insert), 보건전문가에 대한 정보전달계획(communication plan) 등을 담는다. 처방지침을 작성하는 지침은 안전성에 관련된 유익성과 위해의 관계를 최적화 시키



**Table 2.** Medication guide enforcement direction policy

| Setting   | Patient of patient's agent requests medication guide | Medication guide provided each time drug dispensed                                   | Medication guide provided at time of first dispensing                                | Medication guide provided when medication guide materially changed                   | Drug is subject to an ETASU REMS that include specific requirements for providing and reviewing a medication guide |
|---|--|--|--|--|--|
| Inpatient   | Must provide medication guide                        | FDA intends to exercise enforcement direction; medication guide need not be provided | FDA intends to exercise enforcement direction; medication guide need not be provided | FDA intends to exercise enforcement direction; medication guide need not be provided | Must provide medication guide as specified in REMS   |
| Outpatient when drug dispensed to healthcare professional for administration to patient (e.g., clinic, infusion center, emergency department, outpatient surgery) | Must provide medication guide                        |  | Must provide medication guide  | Must provide medication guide  | Must provide medication guide as specified in REMS   |
| Outpatient when drug dispensed directly to patient or caregiver (e.g., retail pharmacy, hospital ambulatory pharmacy, patient samples)                            | Must provide medication guide                        | Must provide medication guide  | Must provide medication guide  | Must provide medication guide  | Must provide medication guide as specified in REMS   |

ETASU, elements to assure safe use; REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy; FDA, Food and Drug Administration.

도록 제시하고 있다(Table 2). 안전성서한이나 의료전문가 집단을 통한 정보교류, REMS 시행을 위한 정보교류 정기적인 실험실검사결과를 통한 임상모니터링 정보교류 등으로 정보교류계획을 작성한다.

#### (4) 약물의 안전사용방안

그러나 위와 같은 노력만으로는 약물의 중대한 위해를 완화시키기에 부족한 경우 필요한 환자에게 해당약물을 최대한 약제에 의한 위해를 최소화 한 상태에서 사용하기 위하여 ETASU를 마련하도록 한다. 물론 허가당시 이러한 위해요소가 인지되지 못하였던 약제들이 일상적인 안전대책만으로는 추가적인 중대위해를 줄이기에 부족한 경우 부족할 것이 예상되는 경우도 해당된다. 여기에는 처방, 조제, 취급의료기관, 해당 환자 등의 자격을 규정하여 관리하도록 한다. 특히

환자는 실험실 검사 결과 등으로 안전한 사용에 합당한 환자 인지 확인하는 절차나, 추적관찰에 적합한지 혹은 환자 등록을 통하여 보다 철저하게 관리하는 방법을 강구할 수 있다.

#### (5) 실행체계

이러한 계획에는 중대한 위해를 줄이는 목표와 더불어 실행체계(implementation system)를 함께 수립하여, 계획한 방법이 제대로 실행되고 있는지 추적하고 평가하여 전체적인 실행방안을 개선하도록 해야 한다. 이러한 평가는 처방 의사, 조제약사 및 시행과정에 관여한 모든 집단에 의해서 평가되어야 한다. 특히 식품의약품안전청은 약물의 배포상황에 대한 정보를 여기에 필히 제시하도록 하고 있다.

#### (6) 평가제출일정

먼저 평가일정계획에는 REMS 허가 후 18개월, 3년 및 7년

차에 평가서를 제출하도록 하였다. 또한 계획서에 명기된 시점에는 추가로 평가서를 제출하여야 한다. 그러나 약물에 노출되는 인구의 예측규모나, 관련된 위해의 중증도 혹은 완화조치의 효과에 대한 지식 등으로 시기는 조정될 수 있다.

## 2) REMS 증빙자료집 내용

### (1) 배경

REMS가 필요한 이유와 제시된 REMS로 해당약물의 이익이 위해보다 더 크게 됨을 요약하여야 한다. 부작용의 범위, 중증도 및 발생률, 약물에 노출되는 인구의 예상규모, 부작용의 예방가능성 및 회복 가능성, 대상질환의 중증도, 해당약물로 치료 받는 환자들의 이익, 예상 및 실제 치료기간, 다른 치료법의 위해와 이익 및 REMS로 얻게 되는 유익성 등을 기술하여야 한다. 그리고 규제기관이나 의료체계 등과 관련되어 다른 나라의 사례나 협조 부분 등도 기록하여야 불필요한 자원의 낭비를 막을 수 있다. 그리고 REMS의 시행방안들에 대한 과거 성적에 대한 자료도 간단하게 기술하는 것이 필요하다. 자세한 내용은 근거정보란에 보완한다.

### (2) 목적 부분

제시된 REMS의 목적의 타당성과 각 항목과 세부목표가 개별적으로 혹은 총체적으로 이 목적을 이룰 수 있는 것에 대하여 요약한다. 각 REMS가 달성할 수 있는 목적을 종목별로 구분하여 설명하는 것이 필요하다. 자세한 설명과 자료는 근거정보란에 추가한다.

### (3) REMS 근거정보

각 항목과 실행방법들을 어떠한 근거로 선택하여 REMS를 구성하였는지 근거를 밝히고, 각 방법들이 얼마나 목적을 달성하는데 기여할지를 최대한 상세하게 기술한다. 각 방법들의 과거 효과에 대한 평가와 더불어 현재에 적용가능성까지 고려하여, 현재 이러한 방법들이 제대로 작용하는지 실제 관련된 의료인 및 환자들의 피드백을 받아 평가하는 과정까지도 기술하여야 한다. 특히 ETASU 항목들에 대해서는 자세하게 해당되는 위해가 무엇인지, 어떻게 감소시키는지 그러면서도 환자의 해당약품에 대한 접근성에 영향을 미치는지를 제시하여야 한다. 나아가서 ETASU 항목들이 기존의 의료체계에 미치는 영향 및 현재 약물배포 및 관리체계에 미치는 영향까지 기술하여야 한다. 또한 시

행체계에 대해서는 근거자료를 제시함과 더불어 시행체계에 대한 추적 및 평가 나아가서는 개선방법까지 기록하여야 한다. 평가제출일정에 대해서도 합리적인 근거를 제시하여야 하는데 특히 평가간격에 대한 논리적 근거를 제출하여야 한다.

### (4) REMS 평가계획

각 REMS 항목들이 최종 목적이나 세부목표에 얼마나 기여하였는지를 평가하고, 목적, 세부목표 실행방법들의 수정 보완 여부를 평가하는데 필요한 근거와 논리를 제시하여야 한다. 이러한 근거는 근거자료단계에서 기술된 내용을 포함하여야 한다. 또한 각 측정항목들의 목표치와 이를 달성하기 위한 일정을 제시하여야 한다. 특히 일정시점에서의 측정치에 대하여 REMS 수정여부를 결정하는 기준을 설정하여야 한다. 자료형태, 자료수집의 성격과 일정, 분석, 감사 혹은 추적 등을 평가에 포함하여야 한다. 또한 시행 후 REMS의 결과가 의도하지 않은 방향으로 가는 여부와 적합하지 않은 경우에 대한 대책도 준비하여야 한다.

여기에 활용되는 자료로는 환자들의 인지도 조사, 지시사항 준수여부조사, 처방권자의 처방적합성, 환자의 사용정보(연령, 성별, 인종 등), 치료기간, 적응증에 대한 정보와 그에 따른 사용 행태분석, 전체인구대상의 행정 혹은 보험자료와 같은 대규모 자료의 활용 및 특정 기관을 이용한 능동적 약물감시자료 등 다양하게 활용할 수 있다. 만일 평가도구와 방법이 REMS 제출 당시 준비되지 않은 경우는, 평가 시행 90일전에 평가도구 및 방법에 대한 정보를 포함하여 REMS 증빙자료집을 수정, 제출하여야 한다.

처방지침에 대한 REMS에는 적어도 환자의 중증부작용에 대한 인지도 조사, 처방지침의 배포와 사용실태 정기보고 및 약물의 배포와 소비상황 그리고 복용준수 여부를 평가하는 보고가 포함되어야 한다. 그 밖에 평가에 필요한 모든 정보를 기술하여야 한다. 여기에는 각 부작용에 대한 분석 및 종합자료, 자료원에 포함된 자료요약, 도매업자의 선적자료, 관련조사현황, 약물사용일자정보, 등록자료요약, 재처방 회수 및 용량 등이 있다. 또한 시판 후 연구나 임상시험에 관한 정보도 제시하여 이러한 평가를 제대로 하게 한다. 여기에는 임상시험현황, 모집된 시험환자 수, 예상완료일정, 임상

시험 중 예상되는 문제점 등을 기록한다.

#### (5) 기타 관련 정보

응시자의 회사 내 지위를 비롯하여, REMS 제도 총책임자, 관리 및 시행책임자에 대한 정보를 제공하고, 이들 간의 유기적 관계조직도도 함께 제출한다. 그리고 위에 열거한 항목에 기술되지 않은 주요한 정보를 이곳에 추가적으로 기록한다.

### 3. 국내도입 현황

ICH 기준에 따라 허가시점에서 위해평가방안을 마련하고 시행하여 시판전후 임상연구 등 위해평가를 단계적으로 연계하여 의약품 전주기관리체계를 확립하고자 한다. 우선 적용대상으로는 신약의 시판허가를 신청하는 경우나, 소아 대상으로 의약품의 적용을 확대하는 등 기업이 요청하는 경우 혹은 의약품안전성 이슈가 발생하거나 위해완화조치가 부과된 의약품의 후발의약품에 대한 허가 신청을 하는 경우와 같이 식약청이 안전성관리계획에 의한 관리가 필요하다고 판단하는 경우가 될 것이다.

기본적으로 의약품리스크완화전략은 시판 후 약물감시(재심사, 안전성정보관리 등) 외에 해당 의약품의 특성(효능, 효과, 사용빈도, 사용대상 등)을 고려하여, 위해관리를 가장 잘 할 수 있는 합리적이고 효율적인 방안을 마련하는 것이다. 제출하는 자료는 ICH E2E 지침에 따라 의약품리스크완화전략자료집(REMS supporting document)과 의약품리스크완화전략(Risk Evaluation & Mitigation Strategy)으로 구성한다. 의약품리스크완화전략자료집에는 안전성 검토항목의 특징, 의약품리스크완화조치의 필요성, 의약품리스크완화조치 계획, 의약품리스크완화조치의 평가·보고 계획을 담는다.

먼저 안전성 검토 항목(safety specification)은 의약품의 유익성과 위험성의 균형에 영향을 미칠 수 있는 주요 정보를 ‘규명된 주요위해’, ‘잠재적 주요위해’ 및 ‘미수집된 주요정보’로 구분하여 요약하도록 한다.

약품리스크완화전략에는 목적, 리스크완화조치계획, 평가 및 보고 일정을 담는다. 특히 리스크완화조치계획은 ‘규명된 주요위해’, ‘잠재적 주요위해’ 및 ‘미수집된 주요정보’를

바탕으로 수립해야 한다. 이러한 위해완화조치는 일반적 위해완화조치와 특별 위해완화조치로 나누어진다. 일반조치는 첨부문서를 통하여 품목허가 시 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 알리는 것이 된다. 특별조치에는 의·약사 등 전문가 또는 환자를 대상으로 추가적인 정보제공, 의약품 사용조건설정 등이 있다. 또한 시판 후 안전성 연구를 통하여 추가적인 정보를 확보하는 것을 법에 포함도록 하려 한다. 여기에는 역학연구, 임상연구, 비임상연구 및 약물유전학연구 등이 포함된다. 이러한 제도는 1단계(2011-2013년)로 ICH E2E에 의한 리스크 평가 및 REMS 조치방법 도입(REMS 신약신청부터 권고로 운영 및 지침 마련 및 운영), 2단계(2014-2015년)로 잠재적 주요리스크와 미수집된 주요정보에 대한 평가체계 확립(재심사제도, 안전성정보관리 등 기존제도와 증례수, 평가 등을 연계하여 운영), 3단계(2016-2017년)로 실시대상 확대 및 의무화(REMS 미실시 업체에 대한 행정처분 등 관리강화)의 과정을 구상 중이다. 이러한 과정은 약사법 시행규칙 및 행정처분기준, 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청 고시) 등의 개정 및 보완을 통하여 이루어질 것이다.

무엇보다도 식품의약품안전청 내의 허가심사조정과의 REMS 검토 및 허가조건 결정과 더불어 올해 출범한 의약품안전관리원의 안전성 정보 평가는 REMS의 최종평가와 이에 따른 실제적인 위해관리의 결과를 판정하는데 핵심요소가 될 것이다.

## 결 론

의약품의 안전한 사용은 의약품의 효능과 효과를 담보하는 가장 선제적 활동이며, 최후의 보루이다. 안전과 대치되는 위해를 평가하고 최소화하는 큰 범주의 위해관리는 이제 의약품의 존재의 명제가 되어가는 시대에 이르렀다. 의약품안전관리원의 설립을 포함하여 적극적이며 능동적인 우리나라의 수용태도는 매우 바람직한 방향과 속도로 나아가고 있다. 나아가 이러한 추세를 국내외의 관련기관과 더불어 전문가 양성 및 국내외적인 협조체제 완성, 그리고 국민의 안전의식 고취 등으로 실제적인 약물안전사용을 통한 건강사



회구현의 목적을 이루어 내어야 할 것이다. 여기에는 필수적으로 과학적인 방법론의 발전과 더불어, 개방성과 투명성이 전제되어야 함은 절대적이다.

**핵심용어:** 위해관리; 위해평가; 위해관리제도; 약물부작용

## REFERENCES

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-1205.
2. World Health Organization; WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS; Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
4. Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management. Concept of risk management. In: Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management, editor. Pharmacoepidemiology. Seoul: Seoul National University Press; 2011. p. 10-15.
5. Graham DJ, Mosholder AD, Gelperin K, Avigan MI. Pharmacoepidemiology and risk management. In: Strom BL. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2005. p. 515-530.
6. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: development and use of risk minimization action plans [Internet]. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2005 [cited 2012 Aug 27]. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4136b1\\_03\\_Risk%20Minimization%20Action%20Plans.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4136b1_03_Risk%20Minimization%20Action%20Plans.pdf).
7. US Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 [Internet]. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2007 [cited 2012 Aug 27]. Available from: <http://www.fda.gov/Regulatory-Information/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendments-to-the-FDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>.
8. Center for Drug Evaluation and Research (US); Center for Biologics Evaluation and Research (US). Guidance for industry: format and content of proposed risk evaluation and mitigation strategies (REMS), REMS assessments, and proposed REMS modifications. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; 2009.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 의약품의 안전성관리의 필요성 및 위해관리의 개념과 일반원칙을 제시하고, 위해평가 및 최소화전략에 대해서 구체적으로 설명하고 있다. 위해관리는 위해평가와 위해수준결정, 위해중재, 위해교류에 이어지는 위해관리평가로 구성되며, 의료인뿐만 아니라 정부, 제조업자, 시민단체 등 의약품의 생산에서 소비까지 전 과정에 걸쳐서 관여하는 모든 주체의 자발적이며 적극적인 참여를 통하여 목적인 약물안전성을 이루어가는 일련의 과정이다. 국내에서도 이러한 국제적 변화에 발맞추어 제도와 조직을 정비하여 선진적 약물안전성 관리체계를 만들어가고 있다. 의료인들이 약물안전성 관리시스템의 구축과 활용에 있어서 최우선적 참여자로서 역할을 하는데 유용한 정보를 담고 있는 논문이다.

[정리: 편집위원회]