



고혈압약 사태와 의약품 안전관리 대책

박 병 주 | 서울대학교 의과대학 예방의학교실

Issues on carcinogen contaminated antihypertensive drugs and constructing drug safety management system

Byung-Joo Park, MD

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

European Medicines Agency withdrew valsartan from European market in July 2018 because it was contaminated with carcinogen, N-nitrosodimethylamine (NDMA) and N-nitrosodiethylamine (NDEA). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency also found the same contamination and withdrew it from England market. US Food and Drug Administration followed the action after confirming its contamination. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) conducted testing all the valsartans at Korean market and withdrew some of them from market after confirming the contamination with NDMA. MFDS provided the pharmaceutical companies and laboratory institutions with the manual for testing both NDMA and NDEA and educated relevant personnels. MFDS also evaluated the health impact of the contaminated valsartan on the hypertensive patients who took the valsartan, which was shown to be very low risk of additional cancer incidence. MFDS pronounced strengthening of the safety management for the raw materials of the medicines. For guaranteeing the safety of medicines, more comprehensive drug safety management system from developing new drugs to consuming the medicines should be established. For achieving such a goal, active participation of all the stakeholders of the medicines including governmental agencies including MFDS and Ministry of Health and Welfare, the National Assembly, healthcare professionals, pharmaceutical companies, mass media, and general population including patients should be needed.

Key Words: Antihypertensive agents; Valsartan; Dimethylnitrosamine; Diethylnitrosamine; Drug safety

고혈압약 안전성 문제제기

의약품은 질병을 치료하기 위한 목적으로 개발되지만, 부작용 발생이 전혀 없는 이상적인 의약품은 없다. 식품의약

품안전처에서는 신약을 허가하기 전에 제약회사로부터 의약품의 치료효과는 물론 안전성에 관한 자료를 제출받아 철저하게 심사하고 있지만, 의약품이 시판되기 시작한 후 환자들에서 허가 전에는 파악되지 못하였던 중대한 부작용이 발생하여 퇴출되는 경우가 지속적으로 발생하고 있다. 2018년 7월 유럽의약품안전처에서는 중국기업 제지양 화하이사의 발사르탄에서 국제암연구소에서 2A급 발암물질로 평가한 N-니트로소디메틸아민(N-nitrosodimethylamine, NDMA)과 N-니트로소디에틸아민(N-nitrosodiethylamine, NDEA)이 검출된 것을 근거로 회수하였다. 또한 인도 헤테로 랩

Received: March 3, 2019 Accepted: April 3, 2019

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

© 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.

에서 제조한 로사르탄에서 저농도 NDEA가 검출되자 곧바로 다른 모든 사르탄계 약물들에 대한 조사로 확대하였다. 2018년 10월에는 인도 아우로빈도사가 제조한 이르베사르탄에서 NDEA가 검출되어 공급을 중단시켰다[1]. 한편 영국 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency에서는 2018년 7월부터 NDMA가 검출된 발사르탄을 회수하기 시작하였으며, 2019년 1월 24일 인도 마클레오즈 파마사의 영국법인에서 제조 판매한 이르베사르탄 2종에서 NDEA가 검출되는 것을 확인하여 전량 회수하였다[2]. 미국 식품의약국에서도 2018년 7월 NDMA가 검출된 발사르탄, 11월에는 NDEA가 검출된 발사르탄을 회수하였다[3].

식품의약품안전처의 대응

우리나라 식품의약품안전처에서도 2018년 7월부터 국내에 수입 또는 제조되는 52개사 86개 품목의 발사르탄을 대상으로 전수조사를 실시하였다. 발사르탄내 NDMA 기준을 0.3 ppm 이하로 설정하여 조사한 결과, 중국 주하이 룬두사 원료를 수입정제한 대봉엘에스 발사르탄에서 NDMA가 기준치 이상으로 검출되는 것을 확인하여 판매 및 처방중지 조치를 취하였다[4]. 8월 23일에는 스페인 퀴미카 신테티카사가 제조하여 팜스웰바이오가 수입한 1개 품목과 중국 지양쑤 종방사가 제조한 명문제약의 1개 품목을 추가로 판매중지 및 처방제한 조치를 취하였고, 8월 23일 0시부터 건강보험심사평가원의 의약품안전사용서비스시스템을 통해 처방과 조제를 차단하고 건강보험급여도 정지하였다[4]. 11월 21일에는 사르탄계열 의약품에서 NDMA와 NDEA를 동시에 검사할 수 있는 시험법을 홈페이지에 공개하고 시험검사기관 및 업체 등에 시험법 교육을 실시하였다[5]. 12월 19일에는 이러한 약물을 복용한 환자들을 대상으로 실시한 건강영향평가 결과를 발표하였다. 미국 식품의약국에서 4년간 복용 시 약 8,000명 중 1명, 유럽의약품안전처에서는 7년간 복용 시 5,000명 중 1명이 추가로 암에 걸릴 가능성이 있다고 발표한 것과 비교할 때, 미국이나 유럽보다 국내에서 해당 약물을 시판한 기간이 짧아 추가적인 암 발생 위험은

상대적으로 낮은 NDMA 함유 발사르탄 복용환자 10만 명당 0.5명, NDEA 함유 로사르탄 복용환자 10만 명당 0.06명이라고 발표하였다[6]. 식품의약품안전처는 2019년 의약품 안전관리 및 허가심사정책을 발표하면서 원료약 불순물 안전관리를 강화하겠다고 밝혔다.

의약품 안전관리 대책

이번 사태는 고혈압약을 제조하는 과정에서 발생한 발암물질이 문제가 되었지만 의약품을 안전하게 관리하려면 더욱 포괄적으로 접근하여야 한다. 즉 의약품의 개발, 제조, 유통, 처방, 조제 및 복용까지 전 과정에 걸쳐 안전성을 철저히 관리하여야 한다. 이러한 과정은 개발하는 제약회사, 환자를 치료하는 의사와 약사 및 간호사, 의약품의 안전관리 책임을 맡은 식품의약품안전처, 의약품정책을 수립하여 집행하는 보건복지부, 법적 근거를 마련하는 국회, 의약품 안전에 관한 정보를 제공하는 언론 및 직접 의약품을 복용하는 환자 등 의약품 관련 모든 이해당사자들이 자신의 역할을 제대로 수행하여야 가능해진다. 식품의약품안전처에서는 각 과정에 적용할 수 있는 지침서를 개발하여 제약회사를 포함한 의사와 약사들에게 배포하고 교육을 실시하고 있다. 즉, 신약의 시판허가용 안전성과 유효성 평가자료 확보를 위한 의약품임상시험관리기준, 우수한 품질의 의약품 제조에 적용하는 의약품제조및품질관리기준, 의약품 시판허가 후 안전성을 확인하도록 신약등의재심사업무가이드라인 등이 있다[7].

고혈압약 발사르탄과 로사르탄, 이르베사르탄 등에서 발암물질인 NDMA와 NDEA가 검출된 것은 의약품 제조과정에서 의약품에 포함되어서는 안되는 물질이 포함된 경우로 의약품 원료에 대한 엄격한 안전성 확인이 중요함을 일깨워준다. 향후 의약품제조 품질관리기준의 개정과 제약회사에서의 엄격한 적용이 중요하다. 그리고 제약회사는 신약후보물질의 안전성과 유효성을 평가하는 전임상시험과 임상시험 과정에서 안전성을 더욱 철저히 확인하고, 의약품을 제조하는 과정에 더욱 충실하게 의약품제조 품질관리기준을

준수하고, 시판 후에도 지속적으로 안전성을 모니터링하여야 한다[8].

의약품의 안전성에 대한 일차적인 책임은 제약회사가 지는 것이 당연하다고 하겠으나, 의사가 자신이 진료하고 있는 환자에서 약물로 인한 부작용이 발생한 것으로 의심되는 경우 적극적으로 당국에 신고하는 것도 대단히 중요하다 [9]. 식품의약품안전처에서는 자발적약물부작용신고제도를 1988년에 도입하였으나, 초기 10여 년간 부작용 신고실적이 매우 부실하여 제도자체가 유명무실하였다. 2006년부터 지역약물감시센터를 지정하기 시작하여 부작용 신고가 활성화되기 시작하였으나 아직도 지역의약품안전센터로 지정받은 대학병원을 제외한 의료기관과 개원의사들의 참여는 저조한 편이다. 2012년에 개설된 식품의약품안전처 산하 한국 의약품안전관리원에서 부작용신고업무를 식품의약품안전처로부터 이관 받아 홈페이지를 통하여 의사를 포함한 모든 국민들과 제약회사로부터 약물부작용 신고를 접수하여 그 빈도를 시계열적으로 분석하고, 정기적인 데이터마이닝을 통하여 약물부작용 실마리정보를 생성하여 식품의약품안전처로 보고하고 있다.

임상적으로 의미 있는 중대한 실마리정보는 보다 심층적인 인과성 평가를 위하여 약물역학연구를 수행한다. 대표적인 예로 환자 개인별 약물복용정보를 파악한 후 장기간의 추적적을 통한 부작용 발생 여부를 관찰하여 분석하는 코호트연구를 들 수 있다. 전형적으로 코호트연구를 수행하려면 오랜 연구기간이 필요하지만, 이미 특정 약물을 복용하고 있는 환자들의 진료정보를 이용한 후향적 코호트연구는 짧은 시간에 동일한 목적을 달성할 수 있다[10]. 즉, 건강보험심사평가원이나 국민건강보험공단의 보험청구자료, 여러 병원의 전자무기록 자료와 국립암센터의 암등록자료 및 통계청 사망자료 등을 연계하여 장기간에 걸친 추적관찰을 할 수 있으면, 특정 약물의 복용이 실제로 환자의 임상결과나 사망 및 암 발생에 어떠한 영향을 미쳤는지를 확인할 수 있다. 그러나 현재 우리나라에서는 개인정보보호법으로 인하여 다른 기관간 자료를 연계할 수 없기 때문에 이러한 연구의 수행은 현실적으로 거의 불가능하다.

의약품 부작용 문제가 발생하여 국민들이 불안해할 때

신속하게 저비용 고효율적으로 문제를 해결하기 위하여 개인정보를 보호하면서 필요한 자료를 연계분석할 수 있는 시스템을 속히 구축하여야 한다. 평상시에도 신고된 약물 부작용 자료를 정기적으로 데이터마이닝하여 조기에 실마리정보를 생성한 후, 국민보건 상 중요한 정보라고 판단되는 경우에는 자료연계분석을 통하여 인과성 평가를 시행함으로써 신속하게 적절한 대책을 수립할 수 있는 위해관리 시스템을 충실하게 가동하여야 한다. 또한 약물안전과 관련된 정보를 신속하고 정확하게 국민들과 의료진들에게 알릴 수 있는 효과적인 위해정보교류체계를 구축하는 것도 대단히 중요하다. 이러한 시스템을 구축하려면 식품의약품안전처와 보건복지부는 물론 국회와 언론도 적극적으로 나서야 한다[11].

찾아보기말: 고혈압약; 발사르탄; N-니트로소디메틸아민; N-니트로소디에틸아민; 의약품안전

ORCID

Byung-Joo Park, <https://orcid.org/0000-0003-4630-4942>

REFERENCES

1. European Medicines Agency. EU authorities take further action in ongoing review of sartans: Zheijiang Huahai placed under increased supervision; Aurobindo Pharma stopped from supplying irbesartan to the EU [Internet]. London: European Medicines Agency; 2018 [cited 2019 Mar 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans_en.pdf.
2. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Additional blood pressure and heart medication recalled from pharmacies [Internet]. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2019 [cited 2019 Mar 2]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/additional-blood-pressure-and-heart-medication-recalled-from-pharmacies.-heart-medication-recalled-from-pharmacies>.
3. US Food and Drug Administration. Drug recalls [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2019 [cited 2019 Mar 2]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugRecalls/default.htm>.
4. Ministry of Food and Drug Safety. MFDS completed investigating all the valsartans (raw material for antihypertensive drug) 23/08/2018 [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug

- Safety; 2018 [cited 2019 Mar 1]. Available from: http://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=42992.
5. Ministry of Food and Drug Safety. MFDS distributed a guideline for managing sartan's impurity 21/11/2018 [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2018 [cited 2019 Mar 1]. Available from: http://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=43128.
 6. Ministry of Food and Drug Safety. MFDS reported the results of evaluating the clinical outcome of patients taking valsartan (raw material for antihypertensive drug) and further investigation 19/12/2018 [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2018 [cited 2019 Mar 1]. Available from: http://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=43167.
 7. Ministry of Food and Drug Safety. Korea became a regular member of ICH, which proved Korea to be an advanced country in drug regulation 14/11/2016 [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety [cited 2019 Mar 1]. Available from: http://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=34354.
 8. Park BJ. Role of pharmaceutical companies in pharmacoepidemiology and risk management. In: Park BJ, editor. *Pharmacoepidemiology*. Seoul: Seoul National University Press; 2011. p. 49-58.
 9. Park BJ. Role of clinicians in pharmacoepidemiology and risk management. In: Park BJ, editor. *Pharmacoepidemiology*. Seoul: Seoul National University Press; 2011. p. 30-39.
 10. Park BJ. Cohort study. In: Park BJ, editor. *Pharmacoepidemiology*. Seoul: Seoul National University Press; 2011. p. 192-203.
 11. Park BJ. Role of government in pharmacoepidemiology and risk management. In: Park BJ, editor. *Pharmacoepidemiology*. Seoul: Seoul National University Press; 2011. p. 59-71.