

포스트 코로나 대비
시판 후 약물감시 선진화

2024년 1월

식품의약품안전처

문 성 은

목 차

국외훈련 개요	4
훈련기관 개요	5
제1장 서 론	6
1.1. 연구의 배경	6
1.2. 연구의 필요성	7
1.3. 연구의 방법	9
제2장 본 론	11
제1절 의약품 이상사례 보고 시스템	11
2.1.1. 미국의 의약품 이상사례 보고 시스템 현황	11
2.1.1.1. FAERS	11
2.1.1.2. VAERS	16
2.1.2. 국내 의약품 이상사례 보고 시스템	22
2.1.3. 미국과 국내 의약품 이상사례 보고 시스템의 비교	26
제2절 의약품 실마리 정보 분석 시스템	27
2.2.1 미국의 실마리 정보 분석 시스템	27
2.2.2. 한국의 실마리 정보 분석 시스템	40
제3절 의약품 위해성 완화 시스템	42
2.3.1. 미국의 의약품 위해성 완화 시스템	42
2.3.2. 국내 의약품 위해성 완화 제도 현황	52

제4절 환자 친화적 약물감시 시스템	58
2.4.1. 미국의 메디케이션 가이드 제도	59
2.4.2. 한국의 환자용 사용 설명서	65
제5절 보건의료빅데이터 활용	67
2.5.1. 미국의 보건의료빅데이터 활용 관련 가이드라인	68
2.5.2. 미국의 보건의료빅데이터 활용 현황(문헌 요약 및 고찰)	73
(Purpura, Christina A et al. “The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications.” Clinical pharmacology and therapeutics vol. 111,1 (2022): 135-144)	
2.5.3. 국내 보건의료빅데이터 활용 현황	77
2.5.4. 미국 FDA의 Advance Real-World Program 소개 및 활용 방안	80
2.5.5. 보건의료빅데이터 활용 전망	84
2.5.5.1. 문헌 요약 및 고찰 I	84
(Schad, Friedemann, and Anja Thronicke. “Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives.” International journal of environmental research and public health vol. 19,16 10159. 16 Aug. 2022)	
2.5.5.2. 문헌 요약 및 고찰 II	88
(Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, Altman RB, Kohane IS, Prasad V, Yu KH. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr;107(4):843-852)	
2.5.6. RWE 활용을 위한 FDA 동향	92
제6절 위기 대응 매뉴얼	93
제3장 결론	98
3.1. 연구의 주요발견 및 시사점	98
3.2. 향후 정책적 고려 사항	99
참고문헌	102

<그림 목차>

그림 1. 식품의약품안전처에서 배포하는 안전성 서한 및 소비자 맞춤형 안전
사용 콘텐츠 8

그림 2. FDA에서 운영 중인 MedWatch 사이트 12

그림 3. 미국에서 이상사례 보고 시 보고해야 할 항목 13

그림 4. FDA의 Medical Product Safety Information 14

그림 5. FAERS Public Dashboard 15

그림 6. 국내 이상사례 보고 현황 및 보고 충실도 24

그림 7. 국내 의약품 이상사례 보고 원시자료 신청 및 활용절차 25

그림 8. REMS PUBLIC DASHBOARD 50

그림 9. 미국 REMS 예시 “clozapine” 51

그림 10. 국내 RMP 공개 현황 예시 “라투다정120밀리그램(루라시돈염산염)” 57

그림 11. 메디케이션 가이드 데이터 베이스 65

그림 12. 국내 환자용 설명서 예시 67

그림 13. 국내 CDM 데이터 베이스의 구성 79

그림 14. Advancing RWE Program Timeline 82

<표 목차>

표 1. 미국에서 백신별 접종 후 보고해야 하는 이상사례(일부발취) ...17

표 2. 미국 REMS 주요 항목 44

표 3. 미국 REMS의 Element to assure safe us 예시 49

국외훈련개요

1. 훈련국: 미국
2. 훈련기관명: LEE, HONG, DEGERMAN, KANG & WAIMEY
3. 훈련분야: 의약품
4. 훈련기간: '22. 8. 25 ~ '24. 2. 24.

훈련기관 개요

1. 주 소: 660 S Figueroa St, Los Angeles, CA 90017
2. 홈페이지: <https://lhlaw.com>
3. 조 직: LA, 뉴욕, 버지니아(워싱턴 DC), 런던, 뉴포트 비치 등에 사무소를 두고 40여 명의 변호사 및 전문가가 여러 분야의 법률 서비스 제공. 설립 이후 로스앤젤레스 사무소가 회사의 본사 기능을 하고 있음
4. 기 능: 미국 로펌 LEE, HONG, DEGERMAN, KANG & WAIMEY(이하 “LHDK&W”)는 기업, 금융, 지적재산권 등 여러 산업분야에서 소송 및 자문 등 법률서비스를 제공하기 위해 1991년 설립. 본사로서의 기능을 하고 있는 로스앤젤레스 소재의 변호사들은 지적 재산, 비즈니스 및 기타 복잡한 상업 소송, 국제 중재 및 분쟁 해결, 기업 거래, 노동 및 고용, 국제 무역, 합병 및 인수, 엔터테인먼트, 해상, 부동산을 포함한 다양한 법률 분야에서 활동하고 있음. 또한 자동차, 해운, 전자제품, 물류, 생명공학, 에너지, 엔터테인먼트, 의류 등 다양한 산업 분야에서 비즈니스 관련 법적 문제에 대한 포괄적인 맞춤형 솔루션을 제공하고 있음

제 1 장 서 론

제1절 연구의 배경

코로나-19의 발생으로 WHO(World Health Organization)를 비롯한 세계 각국의 정부는 코로나바이러스 감염을 예방하고 국민건강을 보호하기 위해 단시간에 새로 개발된 코로나-19 백신의 접종을 서둘렀습니다. 백신 접종 후에는 임상시험에서 나타나지 않은 다양한 이상사례들이 보고되어 전 세계적으로 백신 접종 후 발생할 수 있는 이상사례에 대한 안전조치 필요성이 대두되었습니다. 예를 들어 바이러스백터 백신의 경우 혈소판감소성혈전증, 모세혈관누출증후군, 길랑-바레 증후군 등이 시판 후 안전성 정보로 대두되었으며, mRNA의 백신의 경우 심근염, 심낭염 등이 시판 후 안전성 정보로 추가 되었습니다.

이처럼, 코로나-19 백신을 비롯한 의약품은 최초 허가 시에는 제한된 환자를 대상으로 정해진 기준에 따라 실시한 임상시험 데이터를 기반으로 안전성·유효성을 평가하여 해당 의약품의 허가 여부가 결정되나, 시판된 후에는 더 많은 환자들이 연령, 성별 등에 제한을 두지 않고 이를 사용·복용하게 되어 발생하는 이상사례는 연령, 성별, 기저질환, 병용약물 여부에 따라 허가 시 제출한 임상데이터와 확연히 달라질 수 있습니다. 실제로도 허가 시에는 획기적인 신약 및 블록버스터급으로 여겨지던 여러 의약품들이 시판 후 수집된 안전성 정보에 따라 시판 중지되는 사례가 빈번히 발생하여 왔습니다. 예를 들어 1950년대 임산부의 입덧방지 의약품으로 사용되던 탈리도마이드는 기형아 발생 이상사례로 인해 판매 금지되었으나 최근 다발성 골수종 치료제라는 희귀의약품으로 다시 판매되고 있으며, 식욕억제제로 사용되던 시부트라민 제제는 시판 후 심혈관계 질환 발생 이상사례로 시판 중지되기도 하였습니다. 이처럼 의약품 허가 당시에는 알려지지 않았으나 허가 후 많은 사람들이 해당 의품을 복용함에 따라 예상하지 못한

중대한 이상사례의 발생이 빈번히 일어나고 있어 시판 후 약물감시의 중요성은 더욱 커지고 있습니다.

또한 Artificial Interlligence의 발전으로 새로운 의약품 발견에 소요되는 시간이 더욱 단축되고 세계적으로 인구 고령화 및 새로운 질병의 등장 등에 따라 의약품을 복용하는 양은 앞으로도 지속적으로 증가할 것으로 판단됨에 따라 국내 식품의약품안전처 뿐만 아니라 FDA(Food and Drug Administration), EMA(European Medicines Agency) 등 세계적인 규제기관도 시판 후 약물감시를 강화를 위해 여러 가지 노력을 기울이고 있습니다.

제2절 연구의 필요성

국내 규제당국은 의약품 사용 후 발생할 수 있는 이상사례를 탐지하고 국민건강을 보호하기 위해 코로나-19 백신을 포함한 의약품 사용 후 발생하는 이상사례를 규제당국에 보고하는 시스템을 제도적 규정적으로 확립하고 있습니다. 식품의약품안전처는 의약품 이상사례 보고에 따른 안전성 정보 및 해외에서 보고된 안전성 정보 등을 수집·분석하여 필요한 경우 안전성 서한 배포하는 등 의약품에 대한 새로운 안전성 정보를 신속히 국민에게 전달하고, 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 소비자의 다양한 수요와 눈높이에 맞춰 알기 쉽고 쉽게 접근할 수 있는 의약품 안전 사용 콘텐츠를 개발하여 제공하는 등 시판 후 의약품의 안전성 확보를 위해 노력하고 있습니다. 그러나, 코로나-19와 같은 새로운 전염병의 등장, 인구 고령화 및 인공지능발달에 따른 신약 개발 기간 단축 등에 대비하여 시판 후 약물감시 시스템은 지속적으로 발전시켜 나가야 할 필요성이 있습니다.

〈 그림 1. 식품의약품안전처에서 배포하는 안전성 서한 및 소비자 맞춤형 안전사용 콘텐츠 〉



식품의약품안전처

의약품 안전성 서한

2023. 12. 6.
독감치료제(오셀타미비르, 발록사비르, 페라미비르, 자나미비르 성분 제제) 처방투여 시 주의사항

□ 배경

- 인플루엔자 유행이 본격화됨에 따라 전국적으로 환자 발생이 급증하여 독감치료제 처방투여 시 주의사항을 안내하고자 함

□ 주요 내용

- 이 약을 투여중인 인플루엔자 환자들 중 주로 소아·청소년 환자에게서 경련, 섬망과 같은 신경정신계 이상반응이 나타날 수 있으며, 추락 등 사고에 이르는 사례가 보고된 바 있음
- 그러나 이 약 투여로 인한 것인지는 알려지지 않았고 이 약을 투여하지 않았던 환자

- 보호자는 치료제 투여와 관계없이 인플루엔자 환자를 적어도 2일간 혼자 있지 않도록 안내하시기 바람
- 또한, 인플루엔자 환자가 있는 경우 창문과 베란다, 현관문 등을 잠그며, 이상행동 발현에 대해 면밀히 관찰하도록 안내하시기 바람

□ 환자 및 보호자를 위한 권고사항

- 이 약과의 인과관계는 불분명 하지만 이 약의 복용 후 이상행동이 발현한 사례가 있음을 인지하시기 바람

 <p>금연보조제 안전사용 리플릿</p>	 <p>인플루엔자 바이러스 치료제 안전사용 리플릿</p>
--	--

(출처: 식품의약품안전처 홈페이지)

미국은 제도 및 규정적으로 선진화된 약물감시시스템을 갖추고 있으며 FAERS(FDA Adverse Event Reporting System) 및 백신 이상사례 보고 시스템(Vaccine Adverse Event Reporting System)을 통하여 의약품 및 백신 사용 후 발생한 이상사례 정보를 수집하고 있습니다. 또한 보고된 정보를 분석하여 필요시 의약품 허가 사항 변경, communication letter 배포, 의약품 회수 조치 등 공중 보건을 위해 필

요한 행정적 조치를 실시하고 있습니다. 아울러 미국 FDA는 EMA와 더불어 전 세계적으로 보고된 이상사례를 바탕으로 가장 많은 실마리 정보(signal)¹⁾ 생성하고 이를 바탕으로 의약품 허가 사항 변경 등 국민 건강 보호를 위한 안전조치를 빠르게 실시하고 있습니다. 또한 2016년 ‘21세기 치료법안(21st Century Cures ACT)’ 이 만장일치로 하원을 통과하면서 FDA는 Real World Data(RWD)²⁾를 시판 후 안전관리 등을 위해 활용하는 방안을 검토하고 있으며, Real World Evidence(RWE)³⁾ 활용과 관련된 가이드라인을 여러 차례 발간하여 의약품 안전성·유효성 평가 등 규제 결정에 이를 활용하는 방안을 시도하고 있습니다.

국내에서도 포스트 코로나 시대를 대비하여 시판 후 약물감시시스템을 지속적으로 발전시키고 4차 산업혁명 시대 및 규제환경 변화에 맞추어 보건의료빅데이터(RWD)를 의약품 안전성·유효성 평가에 활용하는 방안을 적극적으로 모색할 필요가 있습니다. 게다가 코로나 팬데믹 상황 등 응급 상황 발생 시 의료기관 등을 직접 방문하여 실시하는 전통적인 시판 후 연구의 어려움을 경험함에 따라 있어, 포스트 코로나 시대를 대비하여 기존의 생성된 보건의료빅데이터(RWD)를 의약품 시판 후 안전관리 연구에 활용하는 구체적인 방안 마련이 필요할 것으로 사료됩니다. 따라서 미국에서 실시하고 있는 여러 가지 약물감시 방안을 연구하여 국내 약물감시 시스템 발전에 활용할 수 있을 것으로 판단됩니다.

제3절 연구방법

FDA에서 기존에 실시하고 있는 여러 가지 시판 후 약물감시 시스템의 현황 및 규정, 그리고 앞으로의 전망 등을 조사하기 위해, FDA, CDC(Centers for Disease Control and Prevention) 웹사이트 등을

-
- 1) 실마리 정보(signal): 약물과 이상사례간의 새로운 잠재적 인과 관계 또는 알려진 관계의 새로운 측면을 제시하는 정보로서 하나 또는 그 이상의 보고원으로부터 얻어지는 정보 중에서 분석할 만한 가치가 있는 정보
 - 2) RWD(Real-World Data) : 다양한 수집원을 통해 수집되는 환자 정보, 건강상태, 보건 의료 체계 등과 관련된 각종 자료
 - 3) RWE(Real-World Evidence) : RWD 분석을 통해 얻은 의약품 등의 사용현황, 잠재적 유익성, 위해성에 관한 임상적인 증거

활용하여 운영 현황 및 가이드라인 등을 조사·연구하였으며, 실제 운영 현황 등을 좀 더 자세히 파악하기 위하여 FDA에서 실시간으로 실시하는 여러 가지 work shop, public meeting 등에 원격으로 참여하였습니다. 또한 미국 약물감시의 근간의 되는 관련 법령은 정부법령사이트를 통하여 조사하고 도움이 필요한 부분에 대해서는 훈련기관 변호사들에게 조언을 구하였습니다. 이외에도 FDA의 보건의료빅데이터 실제 활용 사례들을 파악하기 위해 최근에 출판된 관련 문헌 자료 등을 검토하였습니다. 더불어, 국내 약물감시시스템 현황을 좀 더 자세히 파악하기 위해 식품의약품안전처 및 국내 이상사례 보고 시스템을 관리·운영하고 있는 한국의약품안전관리원의 자료 등을 조사·연구하였습니다.

이에, 현지에서 조사·연구한 미국의 약물감시체계 현황을 소개하고, 국내 제도와 비교하여 포스트코로나 시대를 대비하고 국내 시판 후 약물감시시스템 선진화에 도움이 될 만한 제도와 활용 방안에 대해 논하고자 합니다.

제 2 장 본 론

제1절 의약품 이상사례 보고 시스템

2.1.1. 미국의 이상사례 보고 시스템

미국에서 의약품(생물학적 제제, 백신 포함) 복용/사용 후 발생한 이상사례를 보고할 수 있는 시스템은 의약품의 종류에 따라 크게 두 가지로 나뉘며 FDA와 CDC는 FAERS(FDA adverse event reporting system) 및 VAERS(Vaccine adverse event reporting system)를 통해 의약품 복용·사용 후 발생하는 이상사례를 수집하고 있습니다.

2.1.1.1. FAERS(FDA adverse event reporting system)

FAERS는 FDA에 보고된 이상사례(adverse events), 투여 오류 (medication error) 및 의약품 품질관련 불만에 대한 정보를 담고 있는 데이터베이스입니다. 이 데이터베이스는 미국의 의약품 및 생물학적 제제의 시판 후 안전관리를 지원하기 위해 고안되었습니다. 실제로 시중에 판매되고 있는 의약품에 대한 안전성 정보를 수집하기 위해 FDA는 ‘MedWatch’ 사이트를 운영하고 있으며, 의료전문가 및 소비자 등은 MedWatch 사이트를 통해 의약품 사용 후 발생한 이상사례 등을 보고할 수 있습니다. MedWactch 시스템은 FAERS와 상호작용하고 있으며 FDA는 시중에 판매되고 있는 의약품의 시판 후 안전관리를 위해 MedWatch에 자발적으로 보고되는 정보에 의존하고 있습니다. FAERS 데이터베이스는 The International Conference on Harmonisation⁴⁾(ICH E2B)에 따른 국제적인 이상사례 보고 가이드라인과 연계되어 있으며 이 데이터베이스의 이상사례 및 투약오류(medicaion error)는 MedDR

4) 국제의약품규제조화위원회(ICH, The International Council for Harmonisation of Technical Requirments for Pharmaceutical for Human Use)

A5) 용어로 명시되어 있습니다.

< 그림 2. FDA에서 운영 중인 MedWatch 사이트 >



< 출처: FDA 누리집 >

의약품 사용 후 발생하는 이상사례에 대한 보고는 의료전문가, 환자, 의약품 제조업자 등이 할 수 있으며, FDA는 의료전문가(의사, 약사, 간호사 등) 및 소비자(환자, 환자 가족, 법률가 등)로부터 직접적으로 정보를 수집합니다. 의료전문가나 소비자는 의약품 제조업자에게도 이상사례 등을 보고할 수 있으며 의약품 제조업자는 의료전문가 또는 소비자로부터 의약품 안전성 정보를 수집하는 경우 FDA에 이를 보고하여야 합니다.

MedWatch에는 사용자에 따라 이상사례를 보고할 수 있는 양식이 나누어져 있으며 온라인 또는 오프라인으로 보고할 수 있습니다. 또한 자발적으로 보고할 수 있는 양식과 의무적으로 보고하여야 하는 양식이 구분되어 있습니다. 자발적으로 보고할 수 있는 양식은 의료전문가용인 FDA Form 3500 및 소비자/환자용인 3500B form으로 뜻하며 다음과 같은 내용을 포함하여 중대한 이상사례 위주로 보고토록 하고 있

5) 전 세계에서 임상시험이나 이상사례 보고 등 의약품 개발, 허가 및 시판 후 안전관리 등 전주기 안전관리에 사용하는 국제표준 의약용어(약 10만개의 용어로 구성)

습니다.

<그림 3 미국에서 이상사례 보고 시 보고해야 할 항목>

SECTION A: PATIENT INFORMATION	▼
SECTION B: ADVERSE EVENT or PRODUCT PROBLEM	▼
SECTION C: PRODUCT AVAILABILITY	▼
SECTION D: SUSPECT PRODUCTS	▼
SECTION E: SUSPECT MEDICAL DEVICE	▼
SECTION F: OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS	▼
SECTION G: REPORTER	▼

< 출처 : FDA 누리집 >

보고된 이상사례는 FDA 내의 CDER(Center for Drug Evaluation and Research) 및 CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)의 임상심사자에 의해 검토되며, 안전성 실마리 정보가 확인되는 경우 다른 데이터 베이스를 활용하여 해당 실마리 정보에 대한 연구가 이루어 집니다. 실마리 정보 분석에 대한 자세한 절차와 방법은 제2절에서 다루도록 하겠습니다. FDA는 이러한 연구 결과를 바탕으로 안전성 정보를 국민들에게 전달하고 국민 건강을 보호하기 위해 의약품의 허가 사항을 변경하거나 필요시 해당 의약품을 시장에서 회수하는 등의 행정조치를 실시하고 있습니다.

FDA는 FAERS를 통해 자발적 이상사례 보고를 수집·분석하고 이를 통해 많은 안전성 정보를 생성하고 있지만 해당 데이터가 가지고 있는 한계점도 있습니다. FDA에서 설명하는 FAERS의 한계는 다음과 같습니다. 첫 번째로 보고된 이상사례가 제품과 반드시 인과관계가 있는 것은 아니라는 점입니다. 왜냐하면 FDA는 이상사례 보고 시 제품과의 인과관계에 대한 증명을 요구하지 않으며, 보고된 이상사례는 항상

충분한 정보를 포함하고 있는 것은 아니기 때문입니다. 두 번째로 FDA는 모든 이상 사례 혹은 의약품 투약 오류에 대한 보고를 받는 것은 아니라는 것입니다. 실제로 많은 요소 예를 들어 제품이 시장에 판매되어 온 기간, 이상사례에 대해 알려진 정도 등이 이상사례 발생 보고에 영향을 줄 수 있기 때문입니다. 마지막으로, 이상사례 보고는 환자 및 제조업체에 의해 중복으로 이루어질 수도 있기 때문에 FAERS 데이터는 이상사례 발생이나 투약 오류 발생률을 산출하는데 사용되지 않는 점 등을 FDA는 FAERS 데이터의 한계점으로 명시하고 있습니다.

이처럼 FAERS에 보고된 개별 이상사례 보고 자료가 여러 가지 한계점을 가지고 있는 것은 사실이나 이렇게 수집한 데이터를 검토·분석하여 FDA는 다음과 같은 여러 가지 시스템을 통해 시판 후 의약품 안전성 정보를 제공하고 있습니다. 즉 FDA는 확인된 잠재적인 중대한 이상사례에 대해 분기별로 FARES 시스템을 통해 정보를 제공하고 있으며, 2007년 9월 27일 이후 승인된 NDAs(New Drug Applications (NDAs)) 및 Biologic License Applications(BLAs)에 대한 시판 후 안전성 정보를 요약하여 Post-marketing Drug and Biologic Safety Evaluations라는 이름으로 정보를 제공하고 있습니다. 또한, CDER(Center for Drug Evaluation and Research)도 수집·분석한 시판 후 의약품 안전성·유효성에 대한 정보를 그림 4와 같이 제공하고 있습니다.

<그림 4. FDA의 Medical Product Safety Information>

FDA Updating Warnings to Improve Safe Use of Prescription Stimulants Used to Treat ADHD and Other Conditions.

[f Share](#)
[X Post](#)
[in LinkedIn](#)
[✉ Email](#)
[🖨 Print](#)

[Posted 05/26/2023]

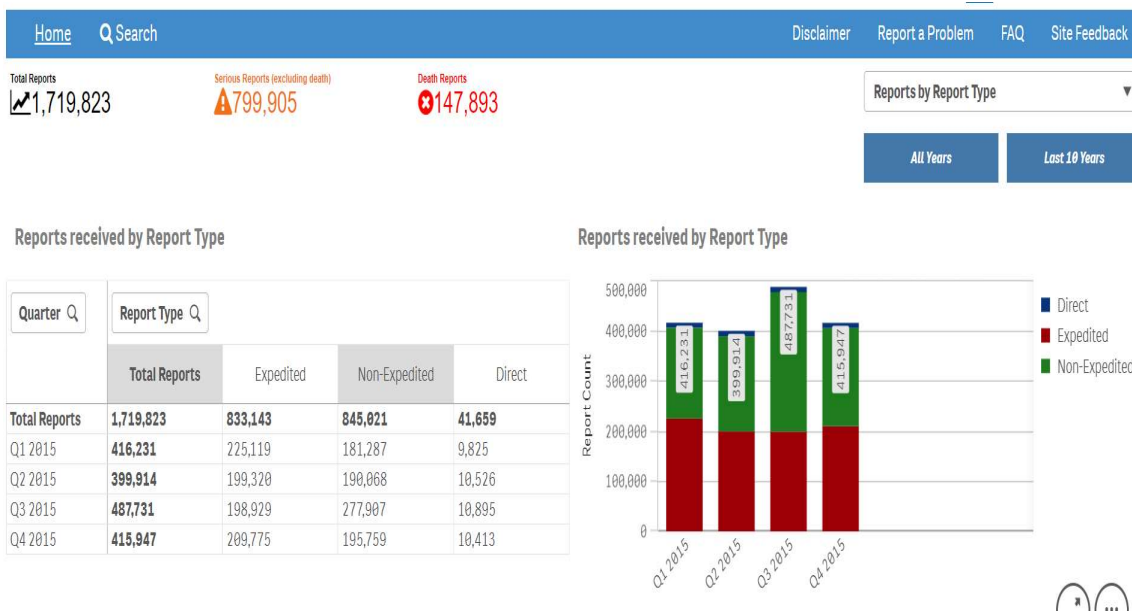
AUDIENCE: Patient, Health Professional, Pharmacy, Psychiatry, Pediatrics

ISSUE: The FDA is requiring updates to the *Boxed Warning* and other information to ensure the prescribing information is made consistent across the entire class of these medicines. The current prescribing information for some prescription stimulants does not provide up to date warnings about the harms of misuse and abuse, and particularly that most individuals who misuse prescription stimulants get their drugs from other family members or peers. Further, individuals who are prescribed stimulants are often faced with

< 출처 FDA 누리집 >

FDA는 이렇게 수집한 데이터를 자체적으로 분석·평가하여 안전성 정보를 제공하는 한편 ‘FAERS dashboard’를 통해 수집한 이상사례보고 데이터를 대중에게 공개하고 있습니다. FAERS dashboard는 사용자의 요구에 따라 쿼리⁶⁾할 수 있도록 만든 웹기반 도구로서 이 도구를 사용하면 데이터를 더 쉽게 쿼리하고 사용자에게 친숙한 정보와 차트를 생성할 수 있습니다.

< 그림 5. FAERS Public Dashboard >



< 출처 FDA 누리집 >

위 그림 5는 2023년 9월30일 기준으로 FDA에 보고된 의약품과 생물학적 제제(therapeutic biologic products) 사용 후 보고된 이상사례 현황을 나타내며, 의약품 허가권자가 의무적으로 보고한 안전성 정보 보고는 신속보고(expedited)⁷⁾와 정기보고(non-expedited)로 나누어 표시하고 있습니다. 참고로 FDA에 소비자 등으로부터 직접 보고된 건은 Direct로 표시되어 있습니다. 이처럼 FDA는 이상사례 보고 현황을 한 눈에 파악할 수 있는 사이트를 운영하여 대중에게 이상사례 보고현황

6) 정보 수집 요청에 쓰이는 컴퓨터 용어

7) 예상하지 못한 치명적이거나 생명을 위협하는 것으로 의심되는 이상 사례는 특히 중요한 안전성 정보를 나타내는 경우 가능한 한 빨리 FDA에 보고해야 하며 허가권자가 정보를 처음 받은 후 달력일 기준 7일 이내에 보고해야 합니다.

에 대해 알기 쉽게 정보를 제공하고 있습니다.

2.1.1.2. VAERS(Vaccine adverse event reporting system)

1990년에 설립된 미국의 백신 이상사례 보고 시스템(VAERS)은 미국에서 허가된 백신에서 발생할 수 있는 안전성 문제를 감지하기 위한 시스템입니다. VAERS는 미국의 포괄적인 백신 안전성 모니터링 프로그램으로 CDC와 FDA에서 공동으로 관리하며, 백신 접종 후 나타나는 이상사례(가능한 이상사례) 보고를 수집하고 분석합니다. VAERS는 수동적인 약물감시 시스템으로 FEARS와 동일하게 VAERS에 보고된 개인의 이상사례에 의존하며 환자 및 그 부모를 포함하여 누구라도 VAERS에 백신 접종 후 발생한 이상사례를 보고 할 수 있습니다. 다만, 의료전문가는 규정에 따라 다음과 같은 이상사례를 VAERS에 의무적으로 보고하여야 합니다. 즉 예방 접종 후 지정된 기간 내에 발생하는 예방 접종 후 보고할 수 있는 사례로서 VAERS 표에 나열된 모든 이상사례(표 1 참조) 및 백신 제조업체가 백신의 추가 투여에 대한 금기 사항으로 나열한 이상사례 발생 시 보고하여야 합니다. 또한 의료전문가는 미국에서 허가된 백신 투여 후 발생한 모든 이상사례(해당 이상사례가 백신으로 인한 것인지 명확하지 않아도 됨) 및 백신 투여 error를 보고하여야 하며 아울러 백신 제조업체는 주의를 요하는 모든 이상사례를 VAERS에 보고하여야 합니다.

VAERS는 미국 시판 후 백신 안전성 모니터링 시스템의 일부로 백신은 FDA에 의해 허가된 후 여러 보완 시스템에 의해 안전성이 지속적으로 모니터링됩니다. 이러한 시스템은 또한 백신 임상 시험에 일반적으로 나타난 것보다 더 크고 다양한 집단에서 안전성 연구를 수행할 수 있도록 합니다. VAERS는 FAERS와 동일하게 수동적인 보고 시스템으로서, 예방 접종 후 건강 악화 사례에 대한 보고를 한 개인의 보고에 의존합니다. 이 보고서들을 통해서 심사자들은 새로 허가된 백신의 안전성 평가하고 예방 접종 후 발생하는 새롭거나, 특이하거나, 드문 이상사례를 감지하며 접종한 팔 통증과 같은 알려진 이상사례의 증가를 모니터링 할 수 있습니다. 또한 백신과 관련된 특정 유형의 건

강 문제에 대한 잠재적인 환자 위험 요소를 식별하거나 지속적인 안전 사용 문제 및 투약 오류를 인지할 수 있으며 이상사례 보고서에서 예상하지 못했거나 비정상적인 패턴이 있는지 확인하고 공중 보건 비상 사태발생 시 모니터링 역할을 할 수 있습니다.

< 표 1. 미국에서 백신별 접종 후 보고해야 하는 이상사례(일부발취) >

VAERS Table of Reportable Events Following Vaccination*	
Vaccine/Toxoid	Event and interval** from vaccination
Tetanus in any combination; DTaP, DTP, DTP-Hib, DT, Td, TT, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	<ul style="list-style-type: none"> A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Brachial neuritis (28 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Pertussis in any combination; DTaP, DTP, DTP-Hib, Tdap, DTaP-IPV, DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV	<ul style="list-style-type: none"> A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Encephalopathy or encephalitis (7 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Measles, mumps and rubella in any combination; MMR, MMRV, MM	<ul style="list-style-type: none"> A. Anaphylaxis or anaphylactic shock (7 days) B. Encephalopathy or encephalitis (15 days) C. Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (7 days) D. Vasovagal syncope (7 days) E. Any acute complications or sequelae (including death) of above events (interval - not applicable) F. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Rubella in any combination; MMR, MMRV	<ul style="list-style-type: none"> A. Chronic arthritis (42 days) B. Any acute complications or sequelae (including death) of above event (interval - not applicable) C. Events described in manufacturer's package insert as contraindications to additional doses of vaccine (interval - see package insert)
Measles in any combination; MMR, MMRV, MM	<ul style="list-style-type: none"> A. Thrombocytopenic purpura (7-30 days) B. Vaccine-strain measles viral infection in an immunodeficient recipient <ul style="list-style-type: none"> o Vaccine-strain virus identified (interval - not applicable) o If strain determination is not done or if laboratory testing is inconclusive (12 months) C. Any acute complications or sequelae (including

< 출처: VAERS 누리집 >

VAERS가 수집한 정보는 백신의 잠재적 안전성 문제에 대하여 규제당국이 조기에 인식할 수 있도록 도와줍니다. 이상 사례의 패턴, 또는 특정 백신 접종 후 보고된 비정상적으로 많은 수의 이상사례를 ‘signal’ 이라고 하는데, VAERS를 통해 signal이 식별되면 검토자는 signal이 실제 위해성을 나타내는지 확인하기 위해 추가 연구를 수행할 수 있습니다. 추가 연구는 CDC의 백신 안전 데이터 링크(CDC’s Vaccine Safety Datalink, VSD) 또는 임상 예방 접종 안전 평가(Clinical Immunization Safety Assessment, CISA) 프로젝트와 같은 시스템에서 수행됩니다. 이러한 시스템을 통하여 이상사례와 백신 간의 가능한 연관성을 평가할 수 있습니다.

백신 안전 데이터 링크(VSD)는 CDC의 예방 접종 안전 사무소와 아홉 개의 의료 기관 간의 공동 프로젝트입니다. VSD는 1990년에 시작되어 백신의 안전성을 모니터링하고 예방 접종 후 드물고 중대한 이상 사례에 대한 연구를 수행하기 위해 만들어졌으며 현재에도 계속되고 있습니다. VSD는 각 참여 의료기관의 전자 의무 데이터를 사용하며 여기에는 백신에 대한 정보가 포함됩니다.(각 환자에게 제공된 백신의 종류, 예방 접종 날짜 및 같은 날에 투여된 다른 예방 접종 등) VSD는 또한 진단된 질환, 응급실 방문 및 입원에 대한 정보를 이용하며 VAERS에 보고된 보고서를 바탕으로 백신 안전성 연구를 실시합니다. 미국에서 사용하도록 권장된 새로운 백신이 있거나 백신 권장 방법에 변화가 있는 경우 VSD는 이러한 백신의 안전성을 모니터링 합니다. VSD는 대규모 인구에서 중요한 백신 안전성 문제에 대한 연구를 수행하거나 의학 문헌의 의문점이나 우려사항 또는 VAERS와 같은 다른 백신 안전 시스템에서 비롯된 백신 안전성 연구를 수행하기 위해 사용됩니다. 또한 새로운 백신이 허가되거나 새로운 백신 권장 사항이 있을 때 발생할 수 있는 이상사례를 모니터링하고 규제당국에 권고안을 작성하는 위원회에 정보를 제공하기 위해 사용되기도 합니다.

또 하나의 백신 안전성 평가 프로젝트인 CDC의 임상 예방 접종 안전성 평가(CISA) 프로젝트는 미국의 충분하지 않은 백신 안전성 임상 연구에 대한 요구를 해결하기 위해 2001년에 설립되었습니다. CISA는 CDC의 the CDC’s Immunization Safety Office(ISO), 일곱 개의 의료

연구 센터 및 기타 파트너의 백신 안전 전문가로 구성된 전국 네트워크로, 전국에 포괄적인 백신 안전 공중 보건 서비스를 제공합니다. CISA는 백신 안전성 우선 순위를 다루는 연구를 주로 수행·발표하고 지속적으로 개발하고 있습니다. CISA 연구의 현재 우선 순위는 인플루엔자 백신 안전성, 자가 면역 질환 환자의 백신 안전성 및 임산부의 백신 안전성 등입니다. CISA는 다른 백신 안전 시스템을 보완하고 미국에서 허가된 백신에 대한 전향적인 연구에 초점을 두고 있습니다. 이 연구는 허가 전 임상시험에서 종종 제외되는 표적 또는 특수 집단의 임상 백신 안전성 문제를 해결하기 위해 고안되었습니다.

그러나 이러한 VAERS 데이터도 FAERS 데이터와 동일하게 여러 가지 한계점을 가지고 있습니다. 매년 수백만 개의 백신이 미국에서 1세 미만의 어린이, 보통 생후 2개월에서 6개월 사이의 어린이에게 접종됩니다. 이 나이의 유아는 고열, 발작 및 갑작스런 유아 사망 증후군(1살 이내 유아의 설명하기 힘든 갑작스러운 죽음)을 포함한 특정 의학 적 이상사례에 대해 가장 위험할 수 있습니다. 일부 유아는 우연히 예방 접종 직후에 중대한 이상사례를 경험하게 되는데 이러한 우연의 일치는 특정 이상사례가 의학적 상태 또는 예방 접종으로 인한 것인지 여부를 알기 어렵게 합니다. 따라서 규제당국은 백신 제공자는 예방 접종이 원인이라고 생각하는지 여부에 관계없이 예방 접종 후 발생한 모든 이상사례를 보고하도록 하고 있습니다.

앞에서도 언급한 바와 같이 VAERS는 수동적인 보고 시스템으로, 이상사례에 대한 보고서가 자동으로 수집되지 않고 환자, 의사 등이 VAERS에 보고서를 제출해야 합니다. VAERS 보고서도 FAERS 보고서와 유사한 한계점을 지니고 있습니다. VAERS 보고서는 품질과 완전성에 따라 다양하며 일부 보고서는 종종 세부 사항이 부족하고 때로는 오류를 포함하고 있을 수 있습니다. “과소보고“는 VAERS를 포함한 수동 감시 시스템의 주요 한계 중 하나로, 과소보고라는 용어는 VAERS가 실제 발생한 이상사례 중 일부에 대해서만 보고를 받는다는 사실을 의미합니다. 과소보고의 정도는 매우 다양합니다. 예를 들어, 매년 수백만 건의 예방 접종자 중 상당 수가 접종부위 통증 등을 경험하지만 이러한 이상사례를 경험한 사람 중 상대적으로 적은 수가 VAERS에 이상

사례를 보고합니다. 반면, 접종 후 발생한 더 중대하고 예상하지 못한 이상사례는 우연히 발생하였고 다른 원인과 관계가 있을지라도 사소한 이상사례보다 더 보고될 가능성이 높습니다. 또한 VAERS 보고는 일반적으로 확인된 백신(들)의 알려진 이상사례와 인과관계가 있다고 증명하지 않습니다. 보고된 사례가 백신이 접종된 후 언젠가 발생했음을 확인시켜 줄 뿐입니다. 따라서 VAERS에 보고서를 접수하기 위해 백신으로 인해 이상사례가 발생했다는 증거는 필요하지 않으며, VAERS는 이상사례가 백신으로 인한 것인지 여부를 판단하지 않고 모든 보고서를 접수합니다.

이러한 VAERS 보고서의 한계점을 고려한 VAERS 데이터 사용 시 주요 고려사항은 다음과 같으며 이는 FAERS 데이터의 한계점과도 유사합니다. 첫 번째로 VAER에 보고된 이상사례 건은 백신과 이상사례 사이의 인과관계 증거 또는 백신과 관련된 문제의 존재, 중증도, 빈도 또는 비율에 대한 증거로 해석될 수 없다는 사실입니다. 두 번째로 보고서에는 불완전하고 부정확하며 확인되지 않은 정보가 포함될 수 있습니다. 세 번째로 VAERS는 모든 보고서에 대한 후속 정보를 얻지 못하며 보고서가 중대한으로 분류되는 경우 VAERS는 보고서를 추가로 평가하기 위해 의무 기록과 같은 추가 정보를 요청하기도 합니다. 네 번째로 VAERS 데이터는 1990년에서 가장 최근 데이터 사용 가능한 날짜 사이에 접수된 백신 이상사례 보고서로 제한됩니다. 마지막으로 VAERS 데이터가 백신에 대해 알려진 모든 안전성 정보를 나타내는 것은 아니라는 것입니다.

여기서 참고로 일반인이 사용할 수 있는 VAERS 데이터에는 VAERS에 대한 초기 보고서 데이터만 포함됩니다. 후속 조치 중에 보고된 의료 기록 및 수정 데이터가 포함된 업데이트 된 데이터는 규제 당국이 분석을 위해 사용하며 데이터 일관성을 포함한 여러 가지 이유로 인해 이러한 수정 된 데이터는 일반에게 제공하고 있지 않습니다.

최근 단기간에 개발된 코로나-19 백신을 많은 사람들이 짧은 시간에 접종하게 됨에 따라 미국은 코로나-19 백신 관련하여 다음의 사항에 대해 VAERS를 통해 보고하도록 하였습니다. COVID-19 백신 관련 보고 요구사항은 긴급 사용 허가 또는 FDA의 허가를 받은 다른 백

신과 동일합니다. 첫 번째로 이상사례와 관련 없이 투여 오류는 다 보고하도록 하고 있습니다. 두 번째로 보고자가 백신이 해당 이상사례를 야기하였다고 판단하는지 여부에 관계없이 다음의 중대한 이상사례를 보고하도록 하고 있습니다.

가. 죽음

나. 생명을 위협하는 이상사례

다. 입원 또는 입원 기간의 연장을 유발한 이상사례

라. 정상적인 생활 기능을 수행하는 능력의 지속적이거나 중대한
불능 또는 실질적인 장애

마. 선천적 기형/선천적 결함

바. 적절한 의학적 판단에 근거하여 개인을 위태롭게 할 수 있으며
상기의 중대한 이상사례 중 하나를 방지하기 위해 의료 또는 외과
적 개입이 필요할 수 있는 중요한 의료 사건

세 번째로 Pfizer-BioNTech, Moderna, Novavax, or Janssen COVID-19 vaccine 접종 후 발생하는 심근염(myocarditis), 심장막염(pericarditis)을 보고토록 하고 있으며, 네 번째로 소아와 성인에서 다기관염증증후군, 마지막으로 COVID-19로 입원 또는 죽음에 이르게 된 사례에 대해 의무적으로 보고토록 하고 있습니다.

앞서 언급한 바와 같이 의료서비스 제공자는 해당 이상사례가 백신으로 인한 것인지 확신이 없는 경우에도 백신 접종 후 발생한 임상적으로 중대한 이상사례를 VAERS에 보고 하는 것이 요구됩니다. 또한 의료서비스 제공자는 FACT SHEET⁸⁾에 설명된 대로 COVID-19 백신의 긴급 사용 허가(Emergency Use Authorization, EUA) 또는 허가된 COVID-19 백신의 사용 기간 동안 FDA의 허가된 백신 사용 조건에 따라 발견된 이상사례 및/또는 개정된 안전성 정보 보고 요구사항을 보고 해야 합니다.

8) FD&C법 564조에 따라 HHS 장관이 긴급 사용 승인이 적절하다고 선언하면 FDA는 승인되지 않은 의료 제품 또는 승인된 의료 제품의 승인되지 않은 사용을 승인할 수 있습니다. 적절하고 승인된 이용 가능한 대안이 없는 경우를 포함하여 특정 기준이 충족되는 경우 심각하거나 생명을 위협하는 질병이나 상태를 진단, 치료 또는 예방하기 위한 응급 상황에서 긴급 사용을 승인하며 이때 긴급 사용 승인된 의약품의 사용상의 주의사항 등에 대한 정보를 제공하는 것입니다 .

2.1.2. 국내 의약품 이상사례 보고 시스템

미국의 FAERS 및 VAERS와 유사하게 국내에서는 의약품 복용·사용 후 발생한 이상사례를 의약품안전나라시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr/index>)을 통하여 보고할 수 있으며, 이 보고 시스템을 KAERS(Korean adverse event reporting system)라 일컫습니다. KAERS에 보고된 이상사례 정보는 된 한국의약품안전관리원⁹⁾에서 탐색·평가하고 있습니다. 한국의약품안전관리원은 KAERS시스템에 보고된 이상사례를 통하여 이상사례보고 데이터베이스를 구축하고 이렇게 구축된 이상사례 데이터베이스를 이용하여 약물 이상사례의 실마리정보를 분석하게 됩니다. 이후 생성된 안전성 정보(실마리 정보)를 식품의약품안전처(의약품안전평가과, 바이오의약품품질관리과 등)에 보고하고 있으며, 식품의약품안전처는 한국의약품안전관리원에서 보고한 자료를 바탕으로 「약사법」 제76조제1항 단서조항에 따른 허가사항 변경 여부 등을 검토하여 필요한 조치를 실시하고 있습니다.

의약품 복용·사용 후 발생한 이상사례는 미국과 동일하게 「약사법」 제68조8에 따른 의약품 제조업자, 수입자, 품목허가를 받은 자, 약국개설자, 의료기관개설자 뿐만 아니라 환자, 그 부모 등 누구라도 전화, 온라인 등 다양한 방법을 통하여 보고 가능하며, 접수된 정보는 KAERS 보관·관리됩니다. 다만, 의미있는 데이터를 수집하기 위해 필수정보 4가지(이상사례(이상사례) 정보, 의심되는 의약품등 정보, 환자 정보, 보고자 정보)가 항상 충족되어야 KAERS에 접수 가능합니다. 이상사례 보고는 미국과 동일하게 ICH 가이드라인 E2B(R3)에 따라 작성하여 보고하여야 하며 국제조화에 발맞추어 국내에서도 이상사례 보고서 MedDRA 용어를 사용하여 이상사례를 보고토록 하고 있습니다. 의약품 이상사례 보고 양식은 “약물이상반응 및 이상사례 전자보고 가이드라인” (민원인안내서)에서 확인할 수 있습니다.

9) 의약품 등으로 인한 이상사례 및 품목 허가정보·품목 신고정보 등 의약품등의 안전과 관련한 각종 정보의 수집·관리·분석·평가 및 제공 업무를 효율적이고 체계적으로 수행하기 위하여 「약사법」 제65조의3제1항에 따라 설립

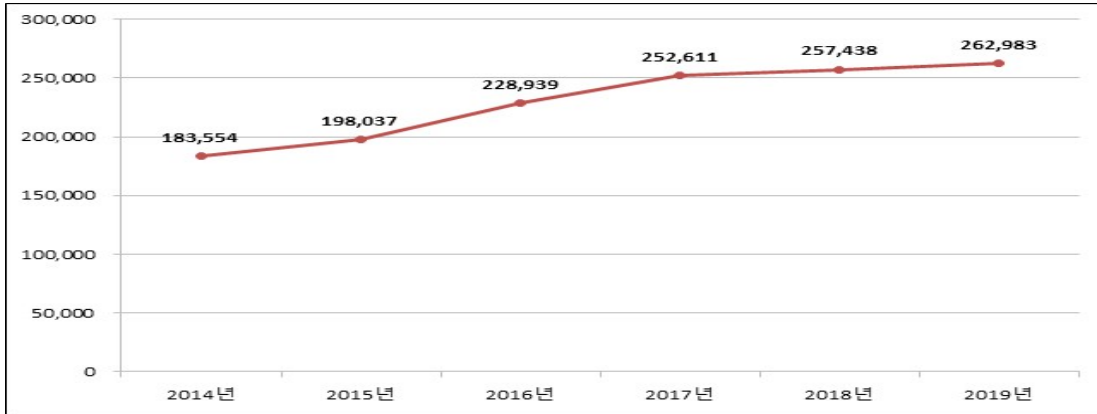
미국과 달리 국내에서는 백신 접종 후 발생한 이상사례도 별도의 시스템이 아닌 의약품안전나라시스템을 통하여 보고할 수 있으며, 다만 국가필수예방접종¹⁰⁾으로 분류된 백신 접종 후 발생한 이상사례는 질병관리청에서 국가필수예방접종에 대해 담당하고 있어 보건소 및 예방접종도우미 사이트(<https://nip.kdca.go.kr>), 질병보건통합관리시스템(<https://is.kdca.go.kr>)를 통해 보고할 수 있습니다. 코로나-19 팬데믹 기간 동안 많은 사람들이 접종한 코로나-19백신의 경우 국가필수예방접종으로 지정되어 백신 접종 후 발생한 이상사례는 보건소 등을 통하여 수집되었으며, 수집된 이상사례를 질병관리청에서는 식품의약품안전처와 공유하였으며, 해당 정보를 바탕으로 식품의약품안전처(바이오의약품품질관리과)는 허가사항 변경 등 필요한 행정 조치를 실시하였습니다.

국내 이상사례 보고 건수는 인구 고령화 및 의약품 사용량 증가 등으로 그림 6과 같이 해마다 증가하고 있으나 보고서에 필요한 정보 등이 누락되는 사례들이 있어, 보고 충실도는 개선이 더 필요한 상황입니다. 한국의약품안전관리원은 의약품 이상사례 보고자료의 과소보고를 개선하고 자료의 유용성을 보다 강화시키기 위해서 이상사례 보고 충실도 점검을 실시하고 있습니다. 이상사례 보고에 포함된 정보가 불충분한 경우, 실마리 정보 검색 등의 안전성 정보 분석·평가 시 보고자료의 활용도가 떨어져 안전성 정보 생산에 반영되지 못 할 수도 있기 때문입니다. 한국의약품안전관리원에서는 의약품등 이상사례 보고자료의 유용성을 보다 확대시키고자 개별 이상사례 보고 자료에 대한 충실도를 주기적으로 점검하고 있으며, 보고자들에게 그 점검 결과를 안내하고 있습니다. 최근 충실도 점검 결과에 따르면 지역의약품안전센터¹¹⁾의 보고 충실도가 의약품 제조·수입업체의 보고 충실도에 비해 현저히 앞선다는 것을 알 수 있습니다.

10) 필수예방접종에 대해 국가에서 지정한 백신으로, 보건소와 지정의료기관에서 예방접종을 맞을 경우 '국가예방접종사업'을 통해 예방접종 비용을 지원하는 것을 말합니다

11) 지역별로 병원 등을 '지역의약품안전센터'로 지정(이하 지역센터)하여 지역센터에서 수집한 이상사례를 중앙(한국의약품안전관리원 및 식품의약품안전처)에서 관리하는 분권화된 약물감시 시스템을 운영하고 있습니다. 지역센터에서는 이상사례를 수집하여 보고하고, 취약계층 및 특정 의약품을 대상으로 집중모니터링 활동을 수행하며, 보고자/소비자의 의약품 상담 등의 활동을 수행하고 있습니다.(출처 한국의약품안전관리원 홈페이지)

< 그림 6 국내 이상사례 보고 현황 및 보고 충실도 >



< 출처 식품의약품안전처 홈페이지 >

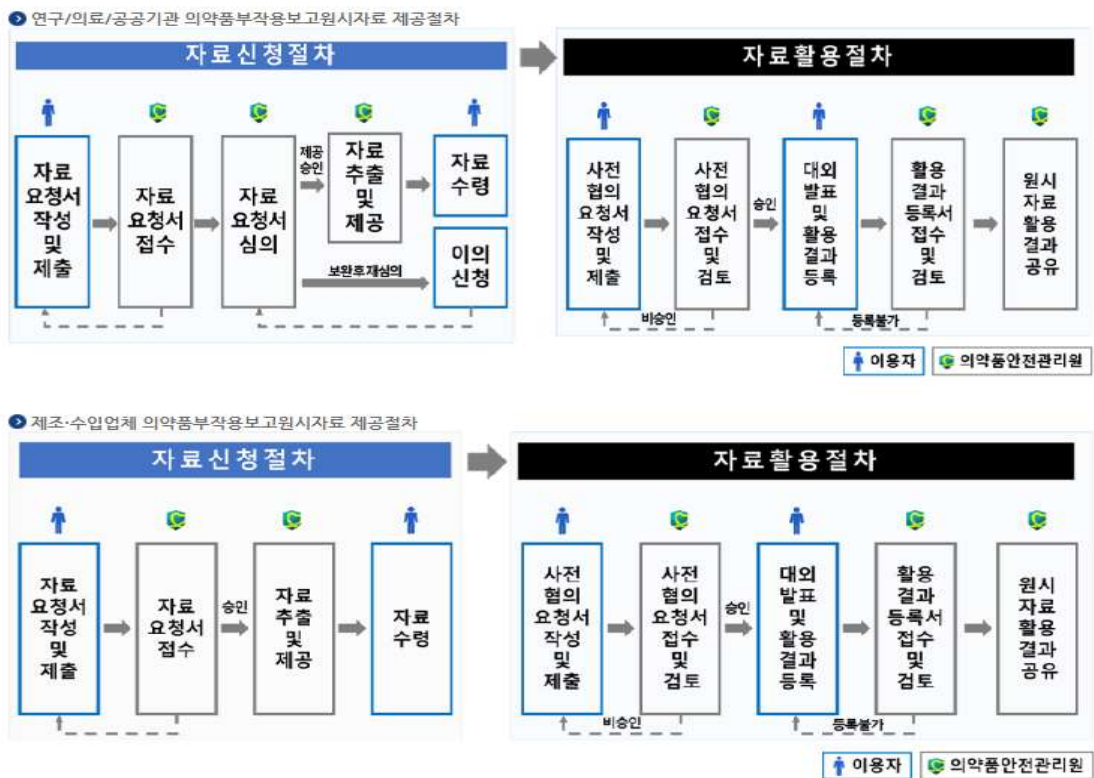


< 출처 의약품안전나라 누리집 >

국내에서도 미국과 유사하게 KAERS 시스템에 보고된 이상사례자료 데이터를 공개하고 있는데 한국의약품안전관리원은 스크리닝을 통해 입력 오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터클렌징을 통해 의약품 정보, 이상사례 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 “의약품이상사례보고원시자료(KIDS-KD)” 를 의약품 제조·수입업체 및 연구자 등에게 제공하고 있

습니다. 한국의약품안전관리원은 「개인정보보호법」에 따라 개인정보에 관한 사항 등을 제외하고 제공하고 있으며, 원시자료의 각 테이블을 연결할 수 있는 식별번호는 기관 고유의 보고번호를 난수화하여 제공합니다. 한국의약품안전원에 따르면 의약품이상사례보고원시자료를 요청할 수 있는 자는 대학 등 연구기관 및 의료기관(지역센터 등)이 의약품안전관리를 위한 목적으로 활용하고자 하는 경우, 국가 및 공공기관이 보건의료분야의 국민건강 증진을 위한 업무를 위해 특별히 요청하는 경우, 마지막으로 의약품 제조·수입업체의 안전관리책임자가 해당 제조(수입)품목에 대한 의약품이상사례보고원시자료를 요청하는 경우 및 안전관리책임자가 타사 허가품목권자에게 제공 동의를 받은 품목에 대한 의약품이상사례보고원시자료를 요청하는 경우에 원시자료를 제공하고 있습니다. 원시자료제공 절차는 그림 7과 같으며 원시자료를 이용하여 안전성 정보 평가결과를 발표하는 경우 한국의약품안전관리원과 사전협의를 하도록 하고 있습니다.

< 그림 7. 국내 의약품 이상사례 보고 원시자료 신청 및 활용절차 >



< 출처 한국의약품안전관리원 누리집 >

2.1.3. 미국과 국내 이상사례 보고 시스템의 비교

미국과 국내 모두 의약품 사용 후 발생할 수 있는 이상사례를 MedWatch, VAERS 및 의약품안전나라시스템을 통하여 보고하도록 하고 있고, 국제조화에 발맞추어 ICH 가이드라인 등에 따라 이상사례를 보고하고, 보고 시 MedDRA 용어를 사용하도록 하고 있습니다. 또한 보고된 이상사례를 FAERS 또는 VAERS 와 KAERS 시스템을 통하여 관리, 분석하고 있으며, 이를 통하여 실마리 정보를 생성하고 있습니다. 미국과 국내 모두 의약품 사용 후 발생한 이상사례를 보고할 수 있는 시스템을 제도적 규정적으로 확립하고 있습니다. 또한 이상사례 보고에 따라 실마리 정보를 분석·평가하여 필요시 해당 의약품의 허가사항에 반영하는 등 필요한 행정조치를 실시하고 있으며, 이를 규제당국 홈페이지, 안전성 서한(communication) 등을 통해 대중에게 알리고 있는 점은 거의 유사합니다.

다만, 국내에서는 KAERS에 보고된 이상사례를 한국의약품안전관리원에서 주로 분석·평가하고 그 결과를 식품의약품안전처에 보고하여 허가사항 등 조치 필요성을 식품의약품안전처에서 검토하는 한편, 미국에서는 FDA가 수집된 이상사례 보고 건을 직접 분석·평가하고 필요시 허가사항 변경 등 필요한 조치를 실시하고 있으며 또한 해당 실마리정보를 탐색하기 위해 추가적인 연구를 실시하고 있습니다. 또한 국내에서는 백신 중 국가필수접종에 한해서만 질병관리청에서 관리하고 있는 사이트 등을 통해 이상사례를 보고토록 하고 그 결과를 식품의약품안전처와 공유하고 있으나 미국에서는 백신 전체에 대해 VAERS 시스템을 통해 이상사례를 보고토록 하고 있으며 해당 시스템은 FDA와 CDC가 공동으로 관리하고 있습니다. 이처럼 의약품 사용·복용으로 발생한 이상사례를 보고하는 방법, 절차는 유사하나 이를 관리·조치하는 주체는 의약품의 종류에 따라 상이하였습니다.

두 국가의 이상사례보고 제도가 갖고 있는 한계는 유사한 것으로 판단됩니다. 즉 보고 시스템이 모두 보고된 개별사례에 의존하다보니, 각 개별사례는 충분한 정보를 포함하지 않을 수 있으며, 이상사례가

보고되었다는 사실만으로 해당 의약품과 인과관계가 있다고 단정하기에는 무리가 있다는 점입니다. 또한 하나의 이상사례가 제조/수입업체, 환자, 의·약사 등을 통해 중복으로 보고될 수 있어 정확한 발생률을 예측하는 데도 어려움이 있는 것도 유사합니다.

제2절 의약품 실마리 정보 분석 시스템

의약품 개발 시 안전성 평가는 철저하고 엄격한 방식으로 수행되어야 하나 제출된 비임상 및 임상시험 자료를 통해 허가 전에 모든 안전성 문제를 확인하는 것은 불가능합니다. 또한 의약품이 허가 후 시판되면 일반적으로 해당 의약품과 관련된 질환이 있는 환자뿐만 아니라 다른 의약품과 병용하여 해당 의약품을 복용하는 환자를 포함하여 해당 의약품에 노출되는 환자의 수가 크게 증가하게 됩니다. 따라서 시판 후 안전성 데이터 수집 및 관찰 연구를 기반으로 한 위해성 평가는 제품의 위해성과 위해성 완화 계획을 결정·평가하는데 매우 중요합니다. 이러한 약물감시 활동은 해당 의약품의 이상사례를 식별하고 그 특징, 빈도 및 잠재적 위험 요소를 확인하는 것을 목표로 합니다. 약물감시는 주로 자발적 이상사례보고를 검토·분석 후 발견할 수 있는 실마리 정보의 식별 및 평가를 포함하며, 이는 약물감시에 중요한 부분을 차지합니다.

2.2.1. 미국의 실마리 정보 분석시스템

FDA는 의약품의 실마리 정보에 대하여 다음과 같이 설명합니다. 실마리 정보란 의약품 사용과 관련하여 예상되는 이상사례와 비교하여 과도한 이상사례에 대한 우려를 나타내며 실마리 정보는 비임상 데이터 및 동일한 약리학 등급의 다른 제품과 관련된 이상사례 뿐만 아니라 시판 후 데이터 및 기타 다른 소스에서 발생할 수 있습니다. 특히

보고서가 positive rechallenge(재복용시 이상사례가 재발생)를 설명하거나 극히 드문 사례인 경우 잘 문서화된 단일 사례 보고서도 실마리 정보로 간주할 수 있습니다. 실마리 정보는 일반적으로 추가 조사가 필요함을 나타내며 제품이 이상사례와 인과관계가 있다는 결론으로 이어질 수도 있고 그렇지 않을 수도 있습니다. 실마리 정보가 식별된 후에는 잠재적인 안전성 위험을 나타내는지 여부와 다른 조치를 취해야 하는지 여부를 결정하기 위해 추가로 평가가 필요 합니다.

즉 실마리 정보는 하나 또는 여러 출처(관찰 및 시험 포함)에서 발생하는 정보로, 개입(intervetion)과 이상사례 또는 일련의 관련 이상사례 사이에 불리하거나 유익한 새로운 잠재적 인과 관계 또는 알려진 연관성의 새로운 측면을 제안하는 것을 말하며, FDA는 실마리 정보를 감지 하기 위해 보고된 FAERS 데이터를 데이터 마이닝을 통해 분석하는 데 주로 Disproportionality Proportional reporting ratio(PRR)¹²⁾, Reporting odds ratio(ROR)¹³⁾, Empirical Bayes Geometric Mean(EBGM)¹⁴⁾의 방법을 사용합니다.

FDA의 실마리 정보 탐지 분석 과정은 다음과 같습니다. 첫 번째 과정은 실마리 정보 확인 및 설명(개별사례보고에서 사례 시리즈까지)입니다. 좋은 약물 감시는 일반적으로 사례 보고서라고도 불리는 자발적인 개별 이상사례 보고서에서 완전한 데이터를 획득하는 것을 기반으로 하며, 각 개별 보고서는 실마리 정보 확인을 위한 사례 시리즈를 개발하는 데 사용됩니다. 허가권자와 FDA에 제출된 이상사례에 대한 자발적 사례 보고서와 의학 문헌 또는 임상 연구와 같은 다른 출처의 보고서는 의약품의 실마리 정보를 생성할 수 있으며, 보고서의 품질은 제품과 이상사례 간의 관계를 적절하게 평가하는 데 중요합니다. FDA는 허가권자가 이상사례 확인 시 초기 대응 및 후속 조치, 특히 중대한 이상사례에 대해 사례 평가를 위한 완전한 정보를 얻기 위해 합리

12) Disproportionality Proportional reporting ratio(PRR)은 특정 의약품에 대한 자발적 보고의 비율로 서, 해당 의약품과 특정 이상사례와 관련된 보고의 비율을 모든 또는 여러 다른 의약품과의 비율로 나눈 것입니다.

13) Reporting odds ratio(ROR)는 특정 의약품에서 특정 사건이 발생할 확률을 해당 데이터베이스 내 의 모든 다른 의약품에서 발생할 확률과 비교한 것입니다.

14) Empirical Bayes Geometric Mean(EBGM)은 연관성의 측정으로, 상대적인 보고 비율로 생각할 수 있습니다. 숫자가 1보다 크면 의약품과 이상사례 간에 통계적 연관성이 있습니다.

적인 시도를 할 것을 권고하고 허가권자가 훈련된 의료 종사자를 통하여 보고자에게 질문할 것을 권장합니다. 인터뷰, 표적 설문지 또는 특정 이상사례를 대상으로 개발된 방법은 질문에 도움이 될 수 있습니다. 소비자의 보고서인 경우 환자의 이상사례에 대해 잘 알고 있는 의료 종사자에게 연락하여 추가 의료 정보를 얻고 필요에 따라 관련 의료 기록을 검색할 수 있는 허가를 얻는 것이 종종 중요합니다. 이상사례와 관련한 후속 조치의 정도와 방법은 보고된 이상사례의 중대성, 보고서의 출처(예: 의료 종사자, 환자, 문헌) 및 기타 요인에 의해 좌우될 수 있습니다. FDA는 가장 적극적인 후속 조치가 중대한 이상사례보고, 특히 예상하지 못한 이상사례 보고에 대해 이루어질 것을 요청하고 있습니다.

참고로 바람직한 개별 이상사례 보고서는 다음의 여러 가지 요소를 포함하여야 합니다. 첫 번째로 증상 또는 증후의 시작 시기를 포함한 이상사례 또는 질환의 묘사, 두 번째로 일반의약품, 식이 보조제 및 최근 중단된 약물을 포함한 의심되거나 수반되는 제품의 세부 정보(예: 용량, 로트 번호, 일정, 날짜, 기간), 세 번째로 인구 통계학적 정보(예: 연령, 인종, 성별), 제품 사용 전의 기본 건강 상태, 병적 상태, 병용 약물 사용, 관련 가족력 및 기타 위험 요인의 존재를 포함한 환자 특성, 네 번째로 진단을 내리는 데 사용되는 방법을 포함하여 이상사례 진단에 대한 문서, 다섯 번째로 이상사례의 임상 경과 및 환자 결과(예: 입원 또는 사망), 여섯 번째로 가능한 경우 혈중 농도를 포함하여 기준선, 치료 중 및 치료 이후의 관련 치료 조치 및 실험실 데이터, 일곱 번째로 약물 복용중단 및 복용재개에 대한 정보, 마지막으로 기타 관련 정보(예: 이상사례와 관련된 기타 세부 정보 또는 이상사례 평가에 중요한 경우 환자가 받은 조치에 대한 정보)를 포함합니다.

의약품 투약 오류에 대한 보고의 경우, 좋은 사례 보고서는 다음의 설명을 포함합니다. 첫 번째로 제품 관련 정보(상표명 또는 적절한 이름, 제조업체, 제형, 함량, 농도 및 용기의 유형 및 크기 포함), 두 번째로 투약 오류로 이어지는 사건의 순서, 세 번째로 투약 오류가 발생한 작업 환경, 마지막으로 투약 오류와 관련된 직원의 유형, 오류 유형 및 기여 요인을 포함합니다.

FDA의 실마리 정보 탐지 분석 과정의 두 번째 과정은 사례 시리즈를 개발(발견)하는 것입니다. FDA는 허가권자가 처음 이상사례에 대한 신중한 검토와 추가 사례 검색을 통해 시판 후 자발적 보고서에서 생성된 실마리 정보를 평가할 것을 권장합니다. 추가 사례는 업데이트된 코딩 용어(예: MedDRA)를 기반으로 하는 철저한 데이터베이스 검색 전략을 사용하여 허가권자의 글로벌 이상사례 데이터베이스, 출판된 문헌 및 FDA의 이상사례 보고 시스템(FAERS) 또는 백신 이상사례 보고 시스템(VAERS)과 같은 기타 사용 가능한 데이터베이스에서 식별할 수 있습니다. 가능한 경우 FDA는 표준화된 사례 정의(즉, 사례 포함 또는 제외에 대한 공식 기준)를 사용하여 사례 시리즈에 포함할 잠재적 사례를 평가할 것을 요구합니다. 일반적으로 FDA는 다른 조사나 분석보다 먼저 사례 수준의 검토가 이루어질 것을 권장하며 일반적으로 중대하고 예상하지 못한 이상사례의 검토에 중점을 둘 것을 요구하지만 다른 이상사례도 추가 조사가 필요할 수 있습니다. 사례 수준 검토의 일환으로 FDA는 허가권자가 임상 내용 및 개별 사례 보고서를 평가하고 필요에 따라 보고자에게 후속 조치를 취할 것을 제안하며, 중복 보고서를 제거하는 것이 중요하다고 설명합니다. 사례 보고서를 평가할 때 FDA는 허가권자가 다음과 같이 제품 사용과 이상사례 사이의 인과관계를 암시할 수 있는 요소를 찾을 것을 요구합니다. 첫 번째로 예상 시간 내에 이상사례의 발생 (예를 들어, 치료 후 며칠 이내에 발생하는 제 1 형 알레르기 반응), 두 번째로 노출 전 이상사례와 관련된 증상의 부재, 세 번째로 복용 중단 후 이상사례가 사라지거나 재복용 시 이상사례가 다시 나타난 증거, 네 번째로 제품의 확립된 약리학적/독성학적 효과 또는 백신의 경우 확립된 감염성 또는 면역학적 손상 메커니즘과 이상사례의 일관성, 다섯 번째로 동일 분류의 다른 제품의 알려진 효과와 이상사례와의 일관성, 여섯 번째로 전임상 연구, 임상 시험 및/또는 약물 역학 연구로부터의 다른 근거의 존재, 마지막으로 이상사례에 대한 대체 설명의 부재(예: 이상사례에 기여할 수 있는 수반되는 약물 없음, 병적 또는 병전 건강 상태 없음)의 요소 등을 찾을 것을 권고합니다. 교란사례 즉 우려되는 제품 이외의 가능한 원인이 있는 이상사례는 특히 복잡한 의학적 상태를 가진 환자들 사이에서 혼

히 나타나며, FDA는 허가권자가 이러한 사례를 신중하게 평가하고 일상적으로 배제하지 않을 것을 권장합니다. 개별 사례 보고서의 경우 이상사례가 제품으로 인해 발생했는지 여부를 높은 수준의 확실성으로 알 수 있는 경우는 거의 없으며, 현재까지 개별사례, 특히 자발적으로 자주 발생할 수 있는 사례(예: 뇌졸중, 폐색전증)에 대한 인과 관계를 평가하기 위한 국제적으로 합의된 표준이나 기준은 없습니다. 사례 대조 연구 및 적절한 후속 조치를 통한 코호트 연구와 같은 엄격한 약물 역학 연구는 일반적으로 제품과 이상사례 간의 잠재적 연관성을 추가로 조사하기 위해 사용됩니다. FDA는 인과관계의 특정 분류를 권장하지 않지만 이전에는 “probable(상당히 확실함), possible(가능성이 있는), unlikely(가능성이 없는)”의 범주가 사용되어 왔으며, 인과관계 평가가 수행되는 경우 FDA는 분류의 기본 논리를 이해할 수 있도록 인과관계 범주를 지정하고 충분히 자세하게 설명할 것을 제안합니다. 실마리 정보가 의약품 투여 오류와 관련된 경우 FDA는 허가권자가 이상사례를 야기한 알려진 모든 기여 요인을 보고할 것을 권장합니다. 허가권자는 이상사례에 대한 완전한 설명을 하는데 도움이 되는 여러 참고 자료를 사용할 수 있습니다. 또한, FDA는 허가권자가 약물 사용 시스템(예: 처방 프로세스, 조제 프로세스, 투여)에 중점을 두고 이상사례에 대한 완전한 설명을 위해 보고자와 가능한 한 후속 조치를 취할 것을 요구합니다.

FDA의 실마리 정보 탐지 분석 과정의 세 번째 과정은 이상사례 시리즈를 요약 기술·분석하는 것입니다. 하나 이상의 사례가 추가 조사가 필요한 실마리 정보를 제안하는 경우 FDA는 사례 시리즈를 수집하고 임상 정보를 요약하여 잠재적 위험성을 특성화하고 가능한 경우 위험 요소를 식별할 것을 요구합니다. 사례 시리즈에는 일반적으로 다음에 대한 분석이 포함됩니다. 첫 번째로 임상 및 실험실 증상과 이상사례 발생 과정, 두 번째로 이상사례가 발생한 환자의 인구통계학적 특징(예, 연령, 성별, 인종...), 세 번째로 약물에 노출된 기간, 네 번째로 최초 약물 노출부터 이상사례 발생까지 소요된 시간, 다섯 번째로 정해진 용법·용량을 초과한 경우 및 과다 복용한 경우 사용된 용량, 여섯 번째로 병용투여 약물, 일곱 번째로 기저 질환 보유 여부, 특히

기저 간 또는 신장 손상과 같은 이상사례를 유발하는 것으로 알려진 질환, 여덟 번째로 투여 경로(경구 또는 비경구), 아홉 번째 제조번호(가능한 경우, 이상사례가 발생한 환자에게 사용된 제품의 제조번호), 마지막으로 시간 또는 의약품 주기에 따른 이상사례 보고율의 변화를 포함합니다.

FDA의 실마리 정보 탐지 분석 과정의 네 번째 과정은 의약품과 이상사례와의 관계를 확인하는 것입니다. 의약품과 이상사례의 관계를 확인하기 위한 주로 데이터 마이닝¹⁵⁾ 방법을 사용하는데 안전성 확인 및 평가의 다양한 단계에서 통계 또는 수학적 도구 또는 소위 데이터 마이닝을 사용하여 보고된 이상사례를 체계적으로 검토하면 제품에 대해 보고된 이상사례의 초과 보고 건에 대한 추가적인 정보를 얻을 수 있습니다. FDA의 FAERS 또는 VAERS와 같은 대규모 이상사례 데이터 베이스에 데이터 마이닝 기술을 적용하면 추가 조사가 필요한 비정상적이거나 예상치 못한 제품-이상사례 조합을 식별할 수 있습니다. 데이터 마이닝은 의약품-의약품 상호 작용과 관련된 패턴, 시간 추세 및 이상사례를 평가하는 데 특히 유용합니다. 현재 사용 중인 데이터 마이닝 방법은 일반적으로 (1) 특정 약물에 대한 특정 이상사례(예: 간부전)에 대한 모든 보고의 비율(즉, “관찰된 보고 부분“)과 (2) 모든 약물에 대한 동일한 특정 이상사례에 대한 보고 비율(즉, “예상보고 부분“)을 비교하는 점수를 생성하여 분석합니다. 이 분석은 이상사례의 보고의 양에 영향을 미칠 수 있는 보고의 측면(예를 들어, 보고 연도) 또는 환자의 특성(예를 들어, 연령 또는 성별)을 조정함으로써 정제될 수 있습니다. 또한 데이터 마이닝을 특정 class의 약물 또는 특정 질병을 치료하는 데 사용되는 약물에 대한 분석으로 제한할 수도 있습니다. 데이터 마이닝에서 생성된 점수(또는 통계)는 지정된 제품-이상사례 조합에 대해 관찰된 값과 예상값 간의 불균형을 정량화합니다. 이 점수는 분석가가 선택한 임계값과 비교됩니다. 이상사례의 잠재적 초과치는 점수가 지정된 임계값을 초과하는 모든 제품-이상사례 조합으로 정의됩니다. FAERS와 같은 대규모 데이터베이스에 데이터 마이닝을 적용할 때 제품에 지정된 임계값 이상의 점수를 가진 여러 제품-이상

15) 결과를 예측하기 위해 대규모 데이터 내에서 상관관계, 변수, 패턴 등을 찾아내는 것을 말합니다.

사례 조합이 있는 것은 드문 일이 아닙니다. 임계값이 낮을수록 더 많은 조합이 임계값을 초과할 가능성이 커지고 추가 조사를 필요로 합니다.

이러한 모든 접근 방식은 동일한 class의 다른 제품 또는 다른 모든 제품과 비교하여 특정 제품에 대해 보고된 이상사례 패턴에 대한 통찰력을 제공할 수 있습니다. FDA는 FAERS 또는 VAERS와 같은 자발적 이상사례 보고 시스템이 다양한 bias의 영향을 받기 때문에 이러한 비교를 할 때 주의를 기울이고 있습니다.(예: 일부 관찰은 제품 자체가 아닌 병용 치료를 반영할 수 있으며 치료 중인 질병, 기타 동반 질환 또는 기록되지 않은 교란 요인을 포함한 기타 요인으로 인해 이상사례가 보고될 수 있음). 또한 FAERS 또는 VAERS 데이터는 불완전하거나 중복된 보고서의 제출, 과소 보고 또는 홍보 또는 소송에 의해 자극된 보고의 영향을 받을 수 있습니다. 보고 bias은 제품마다 다를 수 있고 시간이 지남에 따라 변경될 수 있으며 이상사례마다 다르게 변경될 수 있으므로 데이터 마이닝 점수에 미치는 영향을 예측하기가 어렵습니다.

데이터 마이닝 결과가 FDA에 제출되면 그 결과는 더 큰 적절한 임상 역학적 맥락에서 제시되어야 합니다. 여기에는 (1) 사용된 데이터 베이스에 대한 설명, (2) 사용된 데이터 마이닝 도구에 대한 설명(예: 통계 알고리즘 및 분석을 위해 선택된 약물, 이상사례 및 계층화) 또는 적절한 참조, (3) 개별 사례 보고서 및 관심 있는 특정 의약품 이상사례 조합과 관련된 기타 관련 안전성 정보에 대한 신중한 평가(예: 전임상, 임상, 약물 역학 또는 기타 이용 가능한 연구의 결과)가 포함되어야 합니다.

참고로 미국은 이상사례 보고자료 이외에도 여러 분야에서 데이터를 수집하는데 CDER는 국립의학도서관(NLM, National Library of Medicine)과 협력하여 국립의학도서관의 공개적으로 이용 가능한 2천만 개 이상의 생물의학 요약 기사 및 인용데이터베이스인 MEDLINE®에서 약물 이상사례들의 불균형 보고를 식별합니다. NLM의 전문가들은 MEDLINE®의 인용 색인에 사용된 Medical Subject Headings(MeSH) 용어를 MedDRA의 이상사례 용어와 매핑하였습니다. 의약품 이름과 관련된 MeSH 용어는 ATC 분류 시스템¹⁶⁾ 및 RxNorm¹⁷⁾에 매핑되었습니다.

또한 CDER은 여러가지 소프트웨어를 적용하여 신약 신청 등에서 약물 임상 시험 데이터를 분석했습니다. 다양한 소프트웨어를 활용한 임상 시험데이터 분석은 FDA검토자가 약물의 임상시험 데이터에서 잠재적인 안전성 문제를 보다 효율적으로 분석하는 데 도움을 주고 있습니다.

또한 CDER는 의학 문헌에 포함된 화학 구조 정보를 기반으로 임상 안전성을 연구하기 위해 Linguamatics™ I2E 소프트웨어를 사용하여 텍스트 마이닝을 탐구하였습니다. Linguamatics I2E를 사용하면 자연어 처리(Natural Language Processing, NPL)¹⁶⁾를 사용하여 구조화되지 않은 텍스트를 해석하는 사용자 지정 검색을 사용할 수 있습니다. 화학 구조를 기반으로 임상 안전성을 예측하는 능력은 특히 적절한 안전성 데이터가 없거나 모호한 경우 점점 더 중요 해지고 있습니다.

안전성 보고와 관련하여 데이터 마이닝을 사용함에 있어 장점으로서는 데이터 마이닝은 자동화되어 있기 때문에 데이터의 한계를 감안할 때 생성되는 결과물은 체계적이고 통계적으로 객관적입니다. 또한 데이터 마이닝은 전체 데이터 베이스에서 모든 제품-이상사례 조합에 대해 가설 없이 한 번에 수행될 수 있습니다. 또한 모든 제품-이상사례 간의 signal은 몇 분 안에 계산되어 효율적입니다. 아울러, 데이터마이닝을 사용하면 이상사례의 중대성에 따라 signal을 조사하는 우선 순위를 쉽게 지정할 수 있습니다.

그러나 이러한 데이터마이닝 방법을 효과적으로 이용하기 위해서는 데이터베이스의 품질이 중요한데 앞서 설명한 바와 같이 안전성 보고 데이터 베이스는 여러 가지 한계점을 가지고 있습니다. 데이터 마이닝에서 발생하는 오류 및 불일치는 가장 일반적인 데이터 품질 문제이며 품질 오류의 일반적인 유형에는 코딩 및 데이터 입력 실수가 포함됩니다. 또한 기술한 정보에 포함된 중요한 정보를 검토자 또는 데이터 입력 담당자가 수동으로 추출해야 하는 경우 인적 오류로 인해 중요한 정보가 실수로 누락될 수도 있습니다. 또 다른 문제점으로는

16) Anatomical Therapeutic Chemical code(ATC code)는 의약품이 작용하는 기관 또는 시스템 및 작용 방식에 따라 할당된 고유한 코드입니다.

17) RxNorm 일반명과 제품명을 위한 표준화된 명명 시스템과 의약품 용어 및 약국 지식 기반 시스템 간의 의미론적 상호 운용을 지원하는 도구로 구성되어 있으며, 미국 국립의학도서관(NLM)에서 제작하였습니다.

18) 컴퓨터 프로그램이 인간과 유사한 방식으로 인간의 언어를 이해하고 해석하는 것

동일한 이상사례에 대한 별도의 보고서입니다. 동일한 이상사례에 대해 의사, 약사, 환자 등이 보고 할 수 있으며, 환자가 여러 제품에 노출된 경우 여러 회사에서 동일한 사례에 대한 정보를 보고할 수 있습니다. 그러므로 사례를 분석하기 전에 최상의 대표 보고서(여러 출처 및 업데이트된 보고서가 있는 사례의 경우)를 고려하는 것이 중요합니다. 또한 보고서에는 다양한 FDA 센터에 관련된 제품(예: 의약품, 의료기기 및 건강기능식품을 언급하는 보고서)이 언급될 수 있으며 서로 다른 관점을 가진 여러 검토자의 분석이 여러 데이터베이스에 입력될 수도 있습니다. 또 다른 문제점으로는 이상사례가 다른 제품으로 인한 것일 수 있다는 점입니다. 환자가 여러 가지 제품을 동시에 사용하는 경우 발생한 이상사례는 복합적이고 어느 제품으로 인해 발생하였는지 명확하게 추정하는데 어려움이 있습니다. 과소 보고는 가능한 제품과 이상사례 연관성에 대한 인식 부족, 보고 기대치 또는 프로세스에 대한 인식 부족, 소송에 대한 두려움 등으로 인해 발생할 수 있습니다. 이 과소 보고는 제품 유형, 이상사례의 중대성, 제품을 사용하는 인구, 제품 출시 기간 및 기타 요인에 따라 달라질 수 있습니다. 마지막으로 과대 보고는 언론 홍보, 소송, 또는 새로 출시되는 제품으로 인해 발생할 수 있습니다.

FDA는 새로운 약물감시 데이터 소스가 추가되고 웹 기반 및 모바일 애플리케이션과 같은 자발적인 보고서를 제출하는 새로운 방법이 개발됨에 따라 이러한 데이터 품질에 대한 문제가 계속 증가할 것으로 예상하고 있습니다. FDA가 데이터를 표준화된 방식으로 제출, 검색, 처리 및 평가할 수 있도록 IT 시스템을 구성하는 것은 중요한 과제입니다. 가까운 미래에 FDA는 사용가능한 약물감시 데이터가 엄청나게 증가하고 변경될 것으로 예상하고 있습니다. 여기에는 전자 건강 기록(EHR) 및 청구 데이터, 개인 건강 기록, 건강 데이터 표준, 추적을 위한 연방 및 민간 부문 모바일 장치의 데이터 및 소셜 웹사이트(블로그)의 데이터가 포함될 것입니다. 이러한 데이터 소스는 시판 후 약물 감시 및 기타 관련 분야에서 가치가 있을 수 있으며, 적절한 경험을 갖춘 인력이 지원하는 고급 통합 안전 데이터 마이닝 시스템의 추가 개발 및 구현은 제품 안전성 문제에 대한 더 나은 정보에 입각한 의사

결정 및 위해성 관리를 실시간으로 수행하는 데 필수적입니다. 이에 FDA는 FDA 전체의 기타 관심 있는 직원으로 구성된 FDA 데이터 마이닝 위원회를 구성하여 공중 보건 보호 및 증진이라는 FDA의 임무를 지원하기 위해 데이터 마이닝을 개선하고 데이터 마이닝에 대한 지식을 늘리고 데이터 분석을 개선하기 위해 다른 정부 기관, 학계 및 민간 기업 간의 전문 지식 공유하고자 노력하고 있습니다.

데이터 마이닝 기술을 사용하여 확인된 실마리 정보 중 FDA가 추가적인 조사가 필요한 실마리 정보로 간주할 수 있는 정보는 다음과 같이 예시하고 있습니다.

- 가. 허가 사항에 명시되지 않은 새로운 중대한 이상사례
- 나. 허가사항에 명시된 이상사례 중대성의 명백한 증가
- 다. 일반 인구에게서 극히 드물다고 생각되는 중대한 이상사례의 발생
- 라. 신약-의약품, 의약품-의료기기, 의약품-식품 또는 의약품-건강 보조 식품의 상호 작용
- 마. 이전에 인식되지 않은 위해성이 있는 인구집단(예: 특정 인종 또는 유전적 소인 또는 동반 질환이 있는 인구)의 식별
- 바. 제품명, 라벨링, 포장 또는 사용에 대한 혼란
- 사. 제품 사용 방식으로 인해 발생하는 우려(예 : 표시된 용량보다 높거나 치료에 권장되지 않는 집단에서 나타나는 이상사례)
- 아. 현재 구현된 RMP의 잠재적 부적절성으로 인해 발생하는 우려(예: RiskMAP 목표의 실패를 반영하는 것으로 보이는 중대한 이상사례에 대한 보고)
- 자. 허가권자 또는 FDA가 확인한 기타 우려 사항.

허가권자가 과도한 이상사례 또는 실마리 정보에 대한 우려가 추가 조사 및 분석이 필요하다고 판단하는 경우 여러 가지 요소를 고려해 보는 게 중요합니다. 이러한 이유로 제품 노출 집단에서 새로운 이상 사례가 발생하는 비율(즉, 발생률)을 계산하는 것이 약물역학 위해성 평가의 특징입니다. 약물 역학 연구에서 분자(새로운 사례 수)와 분모(노출된 환자 수 및 노출 시간 또는 알려진 경우 위험에 노출된 시간)를 쉽게 확인할 수 있습니다. 대조적으로, 자발적으로 보고된 이상 사례의 경우 보고가 부족하여 모든 사례를 식별할 수 없으며 위험에 처한 인구의 규모는 기껏해야 추정치입니다. 분모 추정치의 한계는 제

품에 노출된 환자 수와 노출 기간에 대한 정확한 추정치가 제공되지 않거나, 노출이 너무 짧거나 복용량이 너무 낮아 이상사례의 위험이 없는 환자를 제외하는 것은 어렵기 때문에 발생할 수 있습니다. 또한 제품은 다른 적응증에 대해 다른 모집단에서 사용될 수 있지만 특정 관심 모집단에 대해서는 사용 추정치를 사용할 수 없는 한계점이 있을 수 있습니다. FDA는 이러한 한계를 인식하고 있지만, 허가권자에게 이상사례 조사 및 평가에서 중요한 단계로 원시(crude) 이상사례 보고율을 계산할 것을 권장합니다. FDA는 허가권자가 분자에 미국에서 자발적으로 보고된 총 사례 수를 사용하고 분모에 제품에 대한 전국 환자 노출 추정치를 사용하여 보고율을 계산할 것을 제안합니다. FDA는 허가권자가 분모 선택의 근거와 추정 방법에 대한 자세한 설명을 제출할 것을 권장하고 보고 비율과 시간적 추세의 비교는 특히 유사한 제품 또는 동일한 적응증에 대해 처방된 다른 제품군에서 유용할 수 있습니다. 그러나 이러한 비교는 사용된 분자와 분모에 내재된 불확실성 때문에 해석에 상당한 제한이 있는 것도 사실입니다. 결과적으로 FDA는 둘 이상의 보고 비율을 비교하는 것은 극도의 주의를 기울여 보고 일반적으로 탐색적 또는 가설 생성으로 분석할 것을 제안합니다. 보고율은 절대 또는 비교 목적으로 발생률로 간주 될 수 없으며, 발생률 또는 보고율에 대한 추가 컨텍스트를 제공하려면 일반 인구 또는 이상적으로는 노출된 인구와 유사한 특성을 가진 하위 모집단에서 평가되는 이상사례에 대한 배경 발생률을 추정하는 것이 도움이 됩니다. 이러한 배경 비율은 (1) 국가 건강 통계, (2) 출판된 의학 문헌 또는 (3) 대규모 자동화 데이터베이스 또는 1차 데이터 수집과 함께 진행 중인 역학 조사를 사용하는 임시 연구, 특히 하위 집단의 임시 연구에서 파생될 수 있습니다. FDA는 발생률 또는 보고 비율을 배경 비율 추정치와 비교할 때 데이터 소스, 진단 기준 및 위험 기간의 잠재적 차이를 고려할 것을 제안합니다.

이렇게 확인된 실마리 정보를 조사하는 데에는 다양한 방법이 있습니다. 추가 조사가 필요한 실마리 정보는 “real-world“ 및 무작위 시험에서 제품 사용에 대해 신중하게 설계된 비무작위 관찰 연구를 통해 추가로 평가할 수 있습니다. 세 가지 유형의 비무작위 관찰 연구에

는 (1) 약물 역학 연구, (2) 레지스트리 및 (3) 설문 조사 등이 있으며 FDA는 허가권자가 특정 실마리 정보를 평가하기 위한 모든 방법을 고려할 것을 권장하며 허가권자가 관심 있는 특정 실마리 정보 및 연구에 가장 적합한 방법을 선택할 것을 권장합니다. 실마리 정보를 평가할 계획인 허가권자는 계획이 진행됨에 따라 FDA와 소통하는 것이 필요합니다.

FDA는 실마리 정보를 식별한 후 허가권자가 신중한 사례 수준 검토를 수행하고 결과 사례 시리즈를 설명·요약할 것을 권장합니다. 실마리 정보를 특성화하는 데 도움이 되도록 허가권자는 (1) 데이터 마이닝 기술을 사용하고 (2) 배경 비율과 비교하기 위해 보고 비율을 계산할 수도 있습니다. 이러한 결과 및 기타 이용 가능한 데이터(예: 전임상 또는 기타 출처)를 기반으로 FDA는 허가권자가 잠재적인 안전성 정보가 존재하는지 여부를 확인하기 위해 추가 연구(예: 관찰 연구)를 고려할 것을 제안합니다. 실마리 정보 평가가 잠재적인 안전성에 위험이 있음을 암시하는 경우, FDA는 허가권자가 전임상 발견에서 현재 관찰에 이르기까지 수행된 모든 사용 가능한 안전성 정보 및 분석의 종합 자료를 FDA에 제출할 것을 권장하며 해석을 돕기 위해 분모 또는 노출 정보와 함께 자발적으로 보고 및 발표된 증례 보고서, 일반 및 특정 환자 모집단의 사례에 대한 배경 요율(가능한 경우), 약물역학시험에서 도출된 상대위험도, 교차비 또는 기타 연관성 척도, 전임상 연구 및 약동학에서 관찰된 생물학적 효과 또는 약력학적 효과, 대조 임상시험의 안전성에 대한 소견, 유사 제품에 대한 일반적인 마케팅 경험에 대한 내용을 포함하도록 제안합니다.

실마리 정보가 제시되고 해석된 후에는 의약품 사용과 이상사례 사이의 인과관계 정도를 평가하는 것이 가능할 수 있습니다. FDA는 허가권자가 전체 사용자 집단과 확인된 위험 환자 집단에 대한 제품의 유익성-위해성 균형 평가를 제공하고, 필요한 경우 (1) 실마리 정보를 추가로 조사하기 위한 단계 및 추가 연구를 통해 (2) 위해성 최소화 조치를 할 수 있도록 제안합니다. FDA는 허가권자가 제공한 정보와 FDA에 알려진 추가 관련 정보(예: 동일한 클래스의 다른 제품에 대한 정보)를 고려하여 문제의 실마리 정보에 의해 제기된 잠재적인 안전성

위험을 자체적으로 평가 및 전달하고, 허가권자와 그 결론에 대해 소통합니다. FDA는 실마리 정보에 의해 제기된 잠재인 안전성 위험을 평가 시 일반적으로 제품과 이상사례의 연관성 정도(예: 제품과 관련된 이상사례의 상대적 위험), 제품사용과 이상사례와의 시간적 관계, 사용 가능한 데이터 소스 전반에 걸쳐 결과의 일관성, 효과에 대한 용량 반응의 증거, 생물학적 타당성, 치료 중인 질병과 관련된 이상사례의 심각성, 인구 집단의 위험을 완화할 수 있는 가능성, 관찰 또는 통제된 임상 연구 설계를 사용한 추가 연구의 타당성, 다른 치료법의 이용 가능성을 포함하여 제품의 유익성 정도를 고려합니다.

위해성 관리는 잠재적인 안전성 위험을 추가로 조사하고, 제품의 유익성-위해성 균형을 평가하고, RMP를 구현하는 반복적인 프로세스이며 단계는 논리적인 순서로 발생하는 것이 가장 좋습니다. FDA는 새로 완료된 연구 결과를 고려하여 제품 위해성을 최소화하기 위한 인과 관계 및 전략 평가가 지속적으로 실시할 것을 허가권자에게 제안합니다.

FDA는 이렇게 수집된 실마리 정보와 관련하여 분기별로 FAERS database에서 특정된 중대한 위해성이나 새로운 안전성 정보의 잠재적인 실마리 정보를 공개합니다. 2012년 9월 10일 FAERS가 새로 만들어짐에 따라 AERS에 있던 데이터들은 FAERS로 다 옮겨졌으며, 해당 리스트에 특정의약품이 있다고 해서 FDA가 해당 의약품이 그 이상사례를 유발한 것으로 결론을 내린 것은 아닙니다. 이것은 FDA가 잠재적 안전성 이슈를 발견하였다는 의미이며, 해당 이상사례가 그 의약품과 인관성이 있다고 결론지은 것은 아닙니다. 더 많은 평가 후 FDA가 해당 의약품이 그 이상사례와 관련이 있다고 결정한다면 의약품 라벨링 변경, REMS 실시, 해당 위해성을 특정할 수 있는 더 많은 자료 수집 등을 포함하여 여러가지 조치가 취해질 수 있습니다. FDA가 의료전문가들에게 잠재적인 이슈에 대한 평가가 이루어지는 동안 해당 의약품의 처방을 중단하거나 환자들이 해당 의약품을 복용하는 것을 중단하도록 제안하지 않습니다. FDA는 지속적으로 잠재적인 안전성 이슈 평가를 완료할 것이며, 필요하다면 추가적인 정보를 대중에게 제공할 것입니다.

2.2.2. 한국의 실마리 정보 분석 시스템

미국에서는 FDA가 직접 수집된 이상사례를 바탕으로 실마리 정보를 분석하는 반면 국내에서는 식품의약품안전처 산하 한국의약품안전관리원에서 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)를 통해 수집된 정보를 토대로 주기적으로 실마리 정보를 탐색하고 있습니다. 국내 의약품이상사례보고시스템 데이터베이스에는 자발적 보고, 조사연구(재심사 보고, 안전성정보조사계획서, 임상연구, 개별사례 연구 등), 문헌 정보를 통해 수집된 정보가 포함되어 있습니다. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 의약품 등 시판 후 안전관리 기준 제1호카목에 따르면 ‘실마리정보’란 “약물과 이상사례간의 새로운 잠재적 인과관계 또는 알려진 관계의 새로운 측면을 제시하는 정보로서 하나 또는 그 이상의 보고원으로부터 얻어지는 정보 중에서 분석할 만한 가치가 있는 정보이며, 그 관계가 유해한 것에 국한되지 않는다.”로 정의하고 있습니다. 한국의약품안전관리원은 이상사례와 의심되는 의약품 간의 인과관계 가능성이 있다고 보고된 정보로서 그 인과관계가 알려지지 아니하거나 입증자료가 불충분한 것을 정보를 이상사례의 중대성과 정보의 질에 따라 다르나 보통 둘 이상의 보고로부터 실마리 정보를 도출하고 있으며 KAERS를 통해 보고된 정보를 데이터마이닝 등의 기법을 사용하여 분석하고 알고리즘 등을 사용하여 실마리정보를 생성하고 있습니다. 2012년 정수연 등이 발표한 논문 “의약품 안전관리 선진화를 위한 한국의약품안전관리원의 역할”에서도 명시하였듯이 한국의약품안전관리원에서는 “실마리 정보검색프로그램을 이용하여 PRR, ROR, IC(Information component)¹⁹⁾ 등 세 가지 지표를 이용하여 실마리 정보를 검색하며 이 중 한 가지 이상의 지표에서 실마리 정보라고 판정된 경우는 실마리 정보로 판정하며 데이터마이닝기법을 이용하여 실마리 정보로 판정되었더라도 약물-유해사례조합이 3건 미만은 경우는 제외하고, 우선순위화 알고리즘에 따른 평가로 중대한 유해사례(사망, 생명위협, 중대한 불구나 기능

19) Information component(IC)는 특정 의약품과 특정 약물이상반응 간의 양적 종속성의 강도를 측정하는 지표입니다.

저하, 입원기간의 연장 등), 재투여 시 양성반응, 인과성평가 결과 가능함 이상, 병용약물이 아닌 의심약물로 보고된 약물인가 등을 검토하여 이 중 하나 이상에 해당되면 우선선별된 실마리 정보로 판정한다” (p864)고 명시하고 있습니다. 그러나 개별사례보고서는 중복보고, 과소보고 등의 한계점이 있어 개별사례보고 이외의 관찰연구, 임상연구 등의 자료를 참고하여 실마리 정보 분석을 할 수 있습니다. 이렇게 생성된 실마리 정보는 식품의약품안전처(의약품안전평가과 등)에 보고하고 있으며 이후 후속 안전조치에 대하여 신속하게 공유하기 위하여 한국의약품안전관리원에서는 ‘KIDS 실마리정보 알리미’를 발간하여 대중에게 실마리 정보를 공개하고 있습니다.

미국에서는 보고된 이상사례를 바탕으로 문헌 고찰 및 추가 연구 등을 통하여 실마리 정보를 평가하고 있으며, 국내에서도 유사한 방법으로 실마리 정보를 평가하고 있습니다. 국내에서는 시판 후 의약품 안전성·유효성을 평가하기 위해 재심사·재평가 제도를 운영하고 있으며, 재평가 제도는 이미 허가(신고)된 의약품에 대하여 최신의 과학 수준에서 안전성·유효성을 재검토·평가하는 제도이며, 재심사 제도는 신약 또는 일부 전문의약품에 대하여 허가 후 사용 초기 사용양상을 관찰하여 개발 및 허가과정에서 나타나지 않았던 약물 이상사례 등을 조사·확인 후 허가사항에 반영하기 위한 제도입니다. 이처럼 여러 가지 제도를 통하여 시판 후 발견된 안전성 정보를 확인·평가하여 안전한 의약품의 사용을 도모하고 국민건강을 보호하기 위해 노력하고 있습니다.

미국과 한국의 기본적인 실마리 정보 확인 및 분석방법은 유사한 것으로 확인되며 다만 앞에서 언급한 바와 같이 실마리 정보 생성 건수에서는 미국이 더 많은 실마리 정보를 생성하는 것으로 판단됩니다. 이는 미국에서 최초로 개발된 의약품의 수적 우세와도 관련이 있을 것으로 사료되며, 예를 들어 2020년 한국의약품안전관리원에서는 15건의 실마리 정보를 공개하였으나 FDA의 경우 2020년 1분기에만 14건의 실마리 정보를 공개한 것이 확인되었으며, 1년의 수치만 비교하더라도 차이가 있음을 확인할 수 있었습니다.

제3절 의약품 위해성 완화 시스템

의약품 허가 시 규제당국은 제출된 안전성·유효성 자료 등을 바탕으로 해당 의약품의 위해성·유익성을 판단하여 유익성이 위해성을 상회한다고 판단하는 경우 해당 의약품을 허가하고 있습니다. 또한 특정의약품에 대해서는 의약품 허가 시 해당 의약품의 위해성을 완화하기 위한 조치를 허가권자에게 실시하도록 하고 있는데 국내에서는 RMP(Risk Management Plan) 이라는 이름으로 미국에서는 REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy)라는 이름으로 해당 의약품의 위해성을 완화하기 위해 시판 시 특정 의약품에서 실시하도록 하고 있습니다.

2.3.1. 미국의 의약품 위해성 완화시스템

미국의 REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy)는 중대한 안전성 문제가 있는 특정 의약품에 대해 의약품의 유익성이 위해성보다 상회하는 것을 유지할 수 있도록 하기 위해 FDA가 개발한 의약품 안전 프로그램입니다. REMS는 해당 의약품의 안전한 사용을 지원하기 위해 의약품 사용방법 및 안전조치를 강화하도록 설계되었습니다. 모든 의약품에는 의료 관계자에게 위험성을 알리는 라벨이 있지만 몇몇 의약품은 REMS를 필요로 합니다. REMS는 의약품의 중대한 특정 몇몇 이상사례를 완화하는 것에 초점을 두고 있으며 REMS 정보는 의료 서비스 제공자에게 전달됩니다. REMS는 이상사례의 빈도 및/또는 중대성을 완화하기 위한 조치를 알리고, 교육을 강화함으로써 특정 심각한 이상사례를 예방, 모니터링 및/또는 관리하는 데 중점을 두고 있습니다.

FDA는 신약 허가 신청 최초 승인 이전에 신청 업체로 하여금 REMS 자료를 제출하도록 하거나 FDA가 새로운 안전성 정보를 인지하여 해당 의약품의 유익성이 위해성을 상회하도록 유지하는데 REMS가 필요하다고 결정한 경우에는 해당 의약품의 최초 허가 후에도

REMS를 제출하도록 허가권자에게 요청할 수 있습니다. FDA는 REMS 필요 여부를 결정하기 위해 해당 의약품의 특정 위해성과 관련하여 전문 지식을 가진 FDA의 내·외부 전문가들의 정보를 비롯하여 FDA 내의 다른 센터, 다른 정부 기관, 자문 위원회 회의, Drug Safety Oversight Board²⁰⁾, 문헌 및 전문 기구로부터의 관련 이슈에 대한 의견 등 다양한 소스에서 정보를 얻어 이를 고려합니다. 이미 허가된 의약품의 경우, FDA는 REMS가 필요한 지 여부를 평가할 때 시판 후 이상사례 보고서 및 능동 감시뿐만 아니라 허가 후 임상시험 및 기타 허가 후 연구, 역학적 연구를 포함하여 시판 후 이상사례 보고서로부터도 정보를 수집할 수 있습니다. 일반적으로 FDA는 REMS 필요 여부를 결정하기 위해 다음의 6가지 요소를 고려합니다. 첫 번째 해당 의약품과 관련 있을 수 있는 알려지거나 잠재적인 이상사례의 중대성과 해당 의약품 사용 인구 내 해당 이상사례의 발생률, 두 번째 해당 질환 및 상태에 대한 해당 의약품의 예상 유익성, 세 번째 해당 의약품으로 치료되는 질환이나 상태의 심각성, 네 번째 해당 의약품이 새로운 molecular entity에 해당하는지 여부, 다섯 번째, 해당 의약품의 예상 또는 실제 치료기간, 마지막으로, 해당 의약품을 사용할 것으로 예상되는 인구 규모를 고려합니다. 이 여섯 가지 요소는 특정 의약품에 대해 REMS가 필요한 지 여부 및 어떤 유형의 REMS가 필요한지(FDA가 REMS의 일부로 어떤 구체적인 요소나 도구를 포함해야 하는지)에 영향을 미칩니다.

허가권자는 FDA로부터 REMS 제출 요구가 있는 후 120일 이내에 이를 FDA에 제출하여야 하며 FDA에 제출하는 REMS는 다음의 항목을 포함하여야 합니다.

20) DSB(Drug Safety Board)는 세 개의 FDA 센터 및 다른 여덟 개의 연방 정부 기관을 대표하는 대표자로 구성되어 있습니다. 이에는 건강 관리 연구 및 품질기관(AHRQ), 질병 통제 및 예방 센터(CDC), 메디케어 및 메디케이드 서비스 센터(CMS), 국방부(DOD), 교도소국(BOP), 인디언 헬스 서비스(IHS), 국립보건원(NIH/CC), 그리고 국가 보훈청(VA)이 포함되어 있습니다. (출처 FDA 누리집)

〈 표 2. 미국 REMS 주요 항목 〉

	항목	주요내용
1	Administrative information	신청번호, 허가권자, REMS가 최초로 승인된 날짜, REMS의 가장 최근의 수정 또는 변경 날짜, 그리고 위해성에 관한 것과 같은 관련된 행정 정보가 포함되어야 함
2	REMS Goals	REMS가 달성하려는 전체적인 안전성 관련 결과를 설명해야 함. 위해성 완화 목표는 직접적으로 측정할 수 없을 수 있으므로, REMS가 목표를 달성하고 있는지를 나타내는 하나 이상의 구체적이고 측정 가능한 목표를 포함하는 것이 중요함. 예를 들어, 신장 독성을 일으키는 의약품에 대한 REMS는 신장 기능 장애의 위험을 완화하는 목표를 포함할 수 있으며 측정 가능한 목표는 환자가 주기적으로 혈중 크레아티닌을 모니터링하고 테스트 결과를 기반으로 적절한 관리 단계를 취하는 것일 수 있음.
3	REMS Requirements	REMS 참여자 및 신청인 양쪽의 REMS 요구 사항을 확립해야 함. 1) REMS 참여자는 임상 평가, 처방, 조제, 투여 또는 모니터링과 관련하여 REMS에 참여하는 이해관계자로, 또한 REMS 배포 과정에 참여할 수 있음. 이들은 처방을 하는 의료 공급자, 의약품을 받는 환자, 의료 기관, 실무자, 처방을 하는 약국, 배포를 하는 도매업자-유통업자 등을 포함할 수 있음. REMS 참여자 요구사항은 REMS with ETASU에서 수행해야 하는 활동임 2) REMS 신청인 요구 사항은 일반적으로 신청인에게 다음과 같은 요구 사항을 제시함 (1) REMS 교육 개발 및 제공 (2) 포장 및 폐기 시스템 개발 및 제공 (3) REMS 통지 개발 및 보급 (4) REMS 운영 지원(5) REMS 준수 보장. REMS에는 이러한 유형의 요구 사항 중 일부 또는 전부가 포함될 수 있음

4	REMS Assessment timetable	신청인에 의한 REMS 평가의 제출 일정을 설명해야 함. 일반적으로 REMS에는 REMS 평가의 제출 일정이 포함되어야 하며, 신청인은 특정 간격으로 REMS 평가하여 제출하여야 함
5	REMS Material	REMS에 필요한 모든 자료의 종합적인 목록을 제공 (예: 등록 양식, 교육 자료, 상담 도구, 모니터링 양식 및 환자-제공자 협약서 등)
6	Statutory Elements	FDA가 의약품의 유익성이 위해성을 상회하는 것을 보장하기 위해 필요하다고 판단한 요소들의 목록을 제공

REMS에는 이를 실시함에 있어 해당 REMS에 참여하는 사람의 역할과 허가권자의 역할을 나누어 명시하고 있습니다. 즉 REMS 참여자의 역할은 (1) REMS training 개발·제공 (2) 포장 및 폐기 시스템 개발·제공 (3) REMS communications 개발 및 활용, (4) REMS operations 를 지지하며 마지막으로 (5) 참가자가 REMS에 잘 따를 수 있도록 하는 것입니다. REMS에는 해당 의약품을 처방, 조제 또는 복용하는 한 명이상의 의료 서비스 제공자, 약사, 환자가 참가자가 될 수 있으며 전달된 정보 및/또는 실시해야 하는 필수 활동을 적절하게 실시하여야 합니다. REMS의 주요 참가자는 각각(예: 환자, 의료 서비스 제공자, 약사 및 약물을 조제 또는 투여하는 의료 환경)의 일반적인 역할을 가지고 있습니다. REMS에서 이러한 주요 참가자 각각의 역할이 있으며 이러한 역할은 프로그램마다 유사할 수 있지만 각 REMS의 특정 요구 사항 및 위해성에 대한 메시지는 각 의약품, 위해성의 특성 및 의약품이 사용되거나 사용될 가능성이 있는 상황에 맞게 조정됩니다. REMS의 각 참가자에 대한 특정 요구 사항과 REMS를 지원하는 자료를 설명하는 문서는 REMS@FDA 웹 사이트에서 찾을 수 있으며 제조업체는 종종 제품 또는 REMS 특정 웹 사이트에서 REMS 자료를 제공합니다. 대부분의 REMS에는 REMS가 완화하려는 특정 위해성에 대한 communication 구성 요소가 포함되어 있습니다. 일부 REMS에는 의료 서비스 제공자가 환자에게 의약품을 처방하거나 조제하기 전에 수행해야 하는 임상

활동과 같은 추가 요구사항이 포함되기도 합니다.

REMS에서 참여자에게 요구하는 사항은 의약품에 따라 다를 수 있으며 일반적으로 다음과 같은 역할을 요구합니다. 먼저 환자는 필수적인 역할을 합니다. 환자의 역할은 다양하며 REMS의 요구 사항에 따라 다릅니다. 환자는 약물과 관련된 심각한 위해성, 심각한 위해성을 완화하기 위해 취해야 할 조치 및/또는 관찰 및/또는 의료 제공자에게 보고해야 하는 증상에 대한 특정 정보 또는 상담을 받을 수 있습니다. 일부 의약품의 경우 환자는 의약품을 사용하기 전에 이러한 위해성을 이해하고 있음을 인정하는 양식에 서명해야 하기도 합니다. 다른 의약품의 경우 환자는 특정한 검사를 받아야 할 수도 있습니다. 일부 REMS의 경우 환자는 모니터링이 수행되는지 확인하거나 의약품을 복용하는 동안 특정 이상사례가 발생하는지 문서화하기 위해 레지스트리에 등록해야 하기도 합니다. 환자 치료의 지연이나 중단이 없는지 확인하기 위해 환자가 모든 요구사항을 따르는 것이 중요합니다. 일부 REMS의 경우 환자는 필요한 서류가 완료될 때까지 의약품을 투여하지 못할 수도 있습니다. 또한 환자는 REMS에 대한 설문 조사에 참여하도록 요청받을 수도 있습니다. 설문 조사는 FDA가 REMS의 효과를 평가하는 데 도움이 되기 때문입니다. REMS는 환자가 다른 방법으로는 사용할 수 없는 심각한 위해성이 있는 약물에 접근할 수 있는 방법을 제공한다는 점에서 이러한 REMS 요구사항을 준수하는 것이 중요합니다.

두 번째로 처방 권한이 있는 의료 서비스 제공자(예: 의사, 의사보조원, 개업 간호사 또는 기타 의료 제공자)는 REMS가 심각한 위해성이 있는 필요한 의약품을 안전하게 처방하고 사용하는 데 중요한 역할을 합니다. 의료 서비스 제공자에 대한 요구 사항은 각 REMS마다 다르며, 대부분의 REMS의 경우 의료 서비스 제공자는 허가권자에게서 REMS에 대한 정보를 받을 수 있습니다. 특정 REMS에는 REMS 등록, 교육 완료, 환자 상담 문서화, 환자 등록, 모니터링 및/또는 특정 안전 사용 조건 준수 문서와 같은 의료 제공자에 대한 기타 요구 사항이 있을 수 있습니다.

세 번째로 의약품을 조제하는 약사 및 기타 실무자는 REMS가 필요한 심각한 위해성이 있는 의약품을 안전하게 조제하고 사용하는 데

중요한 역할을 합니다. 약사에 대한 요구 사항은 각 REMS마다 다소 다를 수 있으며 약국(예: 소매 약국 또는 입원 환자 약국)에 따라 다를 수도 있습니다. 일부 REMS의 경우 약사 및 기타 디스펜서는 허가권자로부터 REMS에 대한 정보를 받습니다. 특정 REMS는 약국 또는 기타 의료 환경에서 REMS 의약품을 조제하기 위해 인증을 받아야 할 수도 있습니다. 인증은 일반적으로 약국 또는 의료 환경에서 인증 프로세스를 완료하기 위해 공인 대리인을 식별하도록 요구합니다. 일반적으로 권한을 위임받은 대리인이 약국 또는 환경을 등록합니다. 개별 약사는 교육을 완료하고, 안전한 사용 조건을 확인하고(예: 필요한 실험실 모니터링 또는 환자 또는 처방자가 REMS에 등록되어 있는지 확인), 환자를 상담하고, 환자에게 교육 자료 또는 메디케이션 가이드를 제공해야 할 수 있습니다.

마지막으로 허가권자는 REMS를 계획, 개발, 승인을 위해 제출, 실시 평가 및/또는 수정하는 프로세스에서 중심적인 역할을 합니다.

REMS에 포함될 수 있는 구성 요소로서는 메디케이션가이드 또는 환자용 설명서, 의료서비스 제공자를 위한 Communication plan, Elements to Assure Safe Use(ETASU) 및 이를 시행하는 시스템이 하나 또는 두 개 이상이 REMS에 포함될 수 있습니다. REMS는 의약품 허가권자에게 Medication Guides(많은 전문의약품과 함께 환자에게 배포되는 유인물)와 같은 환자를 위한 자료를 개발하도록 요구하고, 이 유인물에는 환자에게 의약품 사용 방법을 알리고 중대한 이상사례를 예방하는데 도움이 될 수 있는 환자 친화적인 언어로 된 FDA 승인 정보가 포함되어 있습니다. 메디케이션 가이드에 대해서는 “제4절 환자친화적 약물 감시 시스템”에서 더 자세히 설명하겠지만, REMS의 구성요소로도 사용되기 때문에 여기서는 간단히 소개하고자 합니다. 메디케이션가이드는 일반적으로 의약품이 조제되거나 투여 될 때 환자에게 제공됩니다. 모든 메디케이션 가이드는 약물 라벨의 일부로 승인되지만 소수의 메디케이션 가이드는 REMS의 일부로 포함됩니다. Communication plan은 의료전문가에게 해당 의약품에 대한 위해성에 대해 정보를 주고 신청인의 REMS 실시를 돕기 위한 FDA 승인 자료입니다. Communication plan은 ‘Dear Healthcare Professional’

letter, 전문가 협회 등을 통한 의료전문가에게 정보를 제공하는 것, REMS 실시를 장려하기 위한 정보 등을 포함하고 있으며, 이는 직접적으로 환자에게 전달될 수는 없습니다. REMS는 의약품 허가권자가 의료 서비스 제공자, 약사, 간호사 및 건강 관리 또는 의약품 전달과 관련된 기타 참가자와 직접 소통하도록 요구할 수 있습니다. 허가권자는 해당 의약품과 관련된 특정 심각한 위해성과 위해성을 줄이기 위해 취해야 할 조치에 대한 정보를 제공할 수 있습니다. 경우에 따라서 communication plan은 의료 전문가 협회 또는 주 면허 위원회 등을 대상으로 하여 REMS, 특정 안전성 문제를 인지하고 이 정보를 회원에게 전달하는 것을 지원할 수도 있습니다. REMS는 참가자들에게 해당 의약품의 안전한 사용을 지원하기 위한 여러 가지 활동을 실시하도록 요구합니다. ETASU는 해당의약품을 처방·조제하기 전에 의료전문가에게 의학적 개입 또는 기타 조치를 하도록 하는 것을 의미하며 치료를 지속하기 위해 환자가 어떤 조치를 해야 하는 경우도 있습니다. 많은 REMS에서 이러한 요구사항 및 활동은 REMS의 목표를 달성하기 위해 사용됩니다. 이러한 요구사항 및 활동의 종류는 다음의 ETASU의 예시(표 3)를 참고할 수 있습니다. 위해성의 종류에 따라 REMS는 다음과 같은 ETASU를 필요로 할 수 있습니다. 해당 의약품을 처방하는 의료전문가가 특별한 교육이나 인증, 해당 의약품을 조제하는 약국이나 기타 조제자의 인증, 제한된 환경에서의 의약품 조제·투여, 안전한 사용 환경이 입증된 곳에서만 의약품 조제·투여, 해당의약품을 사용하는 환자에 대한 모니터링 또는 레지스터리에 사용환자 등록하는 등의 조치를 의미합니다. 예를 들어 항뇌전증약으로 사용되는 Sabril (vigabatrin)의 경우 시력 상실과 관련된 위해성을 완화하기 위해, REMS를 실시하도록 하고 있는데 ETASU로서 처방의료인 인증, 약국 인증, 환자 등록, 환자의 주기적 시력 검사, 해당의약품에 대한 환자 반응 등을 평가하도록 하고 있습니다.

< 표 3. 미국 REMS의 Element to assure safe use 예시 >

Element to assure safe use	Example
Health care providers who prescribe the drug have specific training/experience or be specially certified	Prescribers may be required to become certified and/or take training prior to prescribing the REMS drug. As part of the certification, prescribers may need to enroll in the REMS and agree to carry out certain activities for safe drug use. For example, a prescriber may be required to agree to counsel their patients about the particular risk or agree to enroll and/or monitor patients throughout the treatment course.
Pharmacies, practitioners, or health care settings that dispense the drug may be specially certified	Pharmacies, practitioners, or other health care settings that may dispense REMS medications may be required to take the training, train staff, and oversee all processes and procedures needed to implement the REMS requirements. For example, a pharmacy may need to put a process in place that includes verifying that the prescriber of a REMS drug is certified, patients are enrolled, and that laboratory testing or other certain safe use conditions have been carried out prior to dispensing the drug.
Drug be dispensed only in certain health care settings such as hospitals	FDA may require that a REMS drug be dispensed or administered only in a particular setting. For example, a drug may need to be administered or dispensed only in health care settings that have immediate access on-site to supplies and personnel trained to manage a particular adverse event.
Drug be dispensed with evidence of safe-use conditions such as laboratory test results	FDA may require that a REMS drug be dispensed with evidence of safe use conditions. One example of a safe use condition involves ensuring that health care providers and patients have signed a patient-prescriber agreement for a drug that can cause birth defects, so they understand the risk and the need to verify a negative pregnancy test before the drug is dispensed to those patients who could potentially be pregnant.
Each patient using the drug be subject to monitoring	FDA may require that patients using the drug are subject to certain monitoring during and/or after treatment. For example, patients may need to have periodic vision monitoring if the drug is associated with the risk of vision loss.
Each patient using the drug be enrolled in a registry	In certain REMS, patients who take the REMS drug may be required to be enrolled in a patient registry. The patient registry may include all patients enrolled or a subset of all enrolled patients that experience the adverse event of concern. The purpose of a patient registry is to follow patients during and in some cases after treatment with the drug

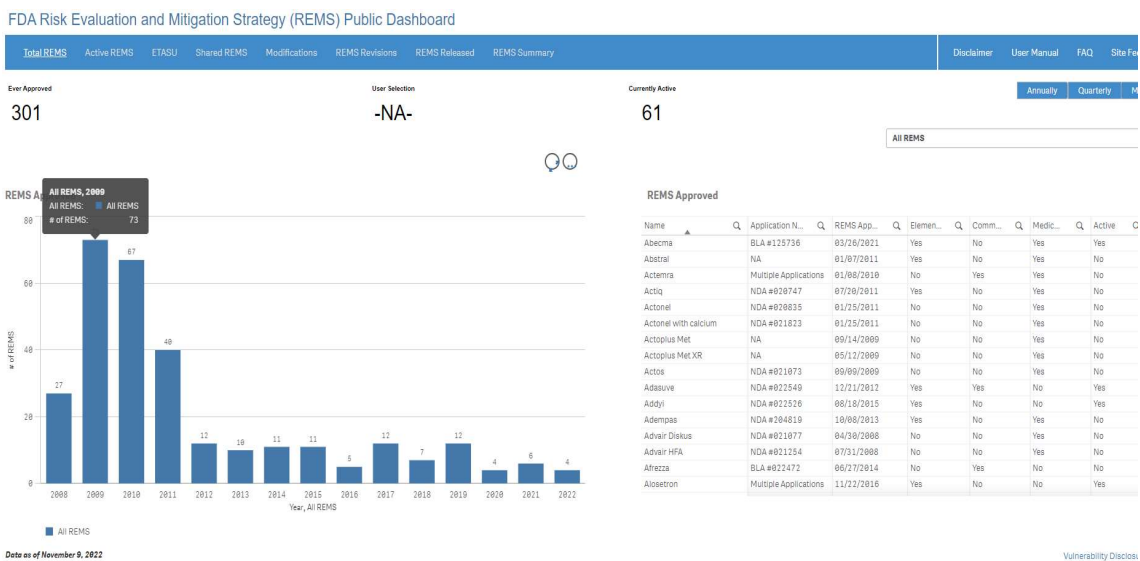
< 출처: FDA 누리집 >

이처럼 FDA는 일부 의약품에 대하여 안전성이 위해성을 상회하도록 하기 위해 REMS를 실시하도록 하고 있으며, REMS 요구 사항의 준수 여부를 평가하기 위해 FDA는 점검을 실시하며 해당 의약품의 유익성이 위해성을 상회하는지 확인합니다. 점검은 위험 기반 접근 방식(risk-based approach)을 사용하여 우선순위가 결정됩니다. FDA는 REMS 점검 중에 확인된 문제가 신속하고 적절하게 수정되지 않으면 조치를 취하고 있습니다. 즉 REMS 요구 사항을 준수하지 않으면 FDA는 제품 회수, 시정 명령 또는 벌금과 같은 조치가 취할 수 있습니다. FDA는 또한 REMS 평가 보고서를 검토하여 법률 및 규제 요구 사항의

준수 여부를 평가합니다. FDA는 중대한 안전성 문제를 완화하고 환자에 대한 위해성을 완화하기 위해 경고문 또는 untitled letter를 포함하여 규정 미준수에 대해 적절한 규제 조치를 취하고 있습니다.

FDA는 REMS와 관련하여 적절한 규제 환경을 조성하고 있는 한편 정보의 투명한 공개를 위해 허가받은 의약품의 REMS 정보를 REMS@FDA 웹사이트(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>) 통해 대중에게 공개하고 있을 뿐만 아니라 데이터 액세스 및 투명성을 개선하기 위해 REMS Public Dashboard를 개발하였습니다. REMS Public Dashboard는 친숙한 방식으로 REMS 데이터를 분석할 수 있는 대화형 웹 기반 도구로 사용자로 하여금 REMS 데이터를 활용할 수 있도록 하고 있습니다. REMS Public Dashboard의 목적은 의료 서비스 제공자, 연구 기관, 학계, 산업계 등을 위해 REMS 프로그램의 데이터 및 보고서 생성 기능에 대한 효율적인 접근을 하도록 하는 것입니다. 이 게시판에 사용된 데이터는 REMS@FDA 웹사이트에서 사용할 수 있는 기존 데이터 파일에서 가지고 오며, 사용자는 전체 및 유효한 REMS 프로그램, 안전한 사용을 보장하는 요소, REMS 수정, 개정 및 더 이상 유효하지 않은 REMS 프로그램에 대한 시각화 및 차트를 만들 수도 있도록 개발되었습니다.

< 그림 8. REMS PUBLIC DASHBOARD >



< 출처 FDA 누리집, 2022.12.14. >

FDA는 REMS@FDA data files를 이용하여 dashboard를 업데이트 하고 있으며, 대시보드 하단에 기재된 날짜까지의 정보를 포함하고 있습니다. REMS Public Dashboard는 효율적인 보고서 생성 기능, 데이터 검색 및 REMS@FDA 웹사이트에서 사용할 수 있는 REMS 정보 분석을 통해 FDA를 지원하기 위해 개발되었습니다. 다만 REMS 대시보드의 데이터의 한계점으로는 REMS 대시보드의 데이터는 REMS@FDA 웹사이트의 데이터 파일에서 가져오므로 REMS 대시보드에서 검색된 데이터의 결과는 이러한 데이터 파일의 정확성에 따라 달라질 수 있습니다. 대시보드는 REMS의 교차 비교가 아닌 설명 분석을 위한 것이며, REMS 대시보드에는 총 REMS, 현재 유효한 REMS, 안전한 사용을 보장하는 요소, 수정, 개정된 REMS와 승인된 REMS 프로그램에 대한 정보가 포함됩니다. REMS Public dashboard는 해마다 FDA에서 승인한 REMS의 개수 및 REM을 실시하고 의약품 별 REMS 구성 요소를 쉽게 볼 수 있도록 표로 보여 줍니다. 예를 들어 국내에서도 항정신병의약품으로 사용되고 있는 clozapine의 경우 1989년에 허가되어 오래동안 사용되어 온 의약품임에도 중대한 이상사례인 호중구감소증(severe neutropenia)의 위해성을 완화하기 위해 2015년에 REMS가 승인되었으며, 위해성 완화를 위해 현재에도 안전사용조치방법(Elements to Assure Safety Use)을 사용하고 있음을 알 수 있습니다.

< 그림 9 미국 REMS 예시 “clozapine” >

Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)

[f Share](#)
[t Tweet](#)
[in LinkedIn](#)
[✉ Email](#)
[🖨 Print](#)

REMS@FDA

[Contact Us](#) |
 [REMS Resources](#) |
 [Get REMS Email Alerts](#) |
 [Reports & Data Files](#) |
 [REMS Public Dashboard](#)

Persons with disabilities having problems accessing the PDF file(s) below may call (301) 796-3634 for assistance.

The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 gave FDA the authority to require a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) from manufacturers to ensure that the benefits of a drug or biological product outweigh its risks.

The table below provides links to currently approved individual and shared system REMS.

Information on historical and released REMS is available in downloadable: data files.

Name	REMS Approved	Last Updated	MedGuide (MG)*	Comm. Plan (CP)	ETASU	Imp. System (IS)
Clozapine Shared System REMS		09/29/2023			ETASU	IS

What updates have been made to the REMS?

Date	Summary of change
09/29/2023	Updates to reflect a change in application ownership
11/10/2021	Modified to make changes to the hours of operations for the Clozapine REMS Contact Center.
07/29/2021	Modified to: <ul style="list-style-type: none"> make changes to the frequency of the submission of patient monitoring via a new Patient Status Form and make changes to the pharmacy operations to verify safe use conditions for a REMS dispense authorization revise the third goal to read from "ensuring compliance with the monitoring schedule for absolute neutrophil count (ANC) prior to dispensing clozapine" to "ensuring prescribers submit documentation that periodic monitoring of patients is performed to identify severe neutropenia"
02/18/2021	Modified to: <ul style="list-style-type: none"> remove reference to Fazaclo (clozapine) and Jazz Pharmaceuticals Inc. from the following materials: <ul style="list-style-type: none"> Clozapine and Risk of Neutropenia: A Guide for Healthcare Providers Clozapine REMS Website add a previously approved generic formulation for orally disintegrating tablet produced by Teva (ANDA203039) to the generic products table on the REMS website
11/12/2019	Revised to reflect editorial changes.
01/16/2019	Modified to incorporate the addition of educational materials, changes to the inpatient prescriber certification requirements and patient monitoring, and initiating the operational restrictions for prescriber and pharmacy certification.
09/15/2015	Approval of the REMS.

< 출처 FDA 누리집 >

2.3.2. 국내 의약품 위해성 완화 제도 현황

국내에서는 미국의 REMS와 유사하게 특정의약품의 위해성을 완화하기 위해 2015년 RMP(Risk Management System) 제도를 도입하여 단계적으로 신약 및 자료제출 의약품 등의 허가 신청 시 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 제7조의2제2항에 따라 RMP 자료를 작성하여 제출하도록 하고 있습니다. 동 규7조의제1항에 따라 허가 신청 시 RMP 자료를 제출하여야 하는 품목은 아래와 같습니다.

<p>「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) ① 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호에 따른 위해성 관리 계획을 제출하여야 하는 의약품은 다음 각 호와 같다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 신약 2. 희귀의약품 3. 시판 후 중대한 이상사례 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품(변경허가를 포함한다) 4. 신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품

5. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따라 재심사대상 의약품으로 지정되는 다음 각 목의 의약품
 가. 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품
 나. 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품
 다. 이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품

다만, 미국에서는 FDA가 REMS를 필요 여부를 결정하여 해당 업체에게 REMS 자료 제출을 요구하는 것과 달리 국내에서는 동 규정에 따라 의약품 품목 허가 신청 시 RMP 자료를 제출토록 하고 있으며 이를 제출하여야 하는 품목을 비교적 명확하게 규정으로 명시하고 있습니다. 그러나 RMP 항목 중 안전성 중점검토항목 등이 식품의약품안전처의 심사 후 최종적으로 확정되는 경향이 있어, 관련 업계에서 RMP 자료를 허가 후 제출할 수 있도록 식품의약품안전처에 요청하기도 하였습니다. 이에 식품의약품안전처는 허가 신청 시에는 RMP 개요만을 작성하여 제출할 수 있도록 하고 시판 1개월 전까지 최종 RMP를 작성하여 제출할 수 있도록 하는 “시판 후 안전관리 방안”을 2020년에 발표하였으며, 이후 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호의 단서조항이 “다만, 허가신청서를 제출할 때까지 안전성·유효성 검토항목 등 위해성 관리에 필요한 사항을 확정하지 못하여 위해성 관리 계획을 첨부하기 어려운 경우 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 바에 따라 위해성 관리 계획 대신 그 개요를 첨부할 수 있다.”로 ‘22.12.7 개정됨에 따라 ‘23.6.8일부터는 의약품 허가 신청 시 위해성 관리 계획 대신 그 개요를 제출할 수 있도록 변경되었습니다.

또한 의약품 시판 후 예상하지 못한 안전성 정보가 발생할 수 있는 경우를 대비하여 의약품의 유익성이 위해성을 상회하도록 하기 위해 동 규정 제3호에서 시판 후 중대한 이상사례 발생으로 인해 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 식품의약품안전처장이 인정하는 의약품에 대해서는 시판 후에도 위해성 관리 계획을 제출할 수 있도록 하고 있습니다. 실제로 여드름치료제로 사용되는 “이소트레티노인(isotretinon)” 제제는 1993년경 국내에서 최초로 허가되어 판매되어

왔으나 임신부 복용 시 태아 기형 위험성에 대한 시판 후 안전성 정보를 바탕으로 2019년 6월에 RMP를 실시하도록 변경되었습니다.

국내에서 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항 따라 RMP를 제출하여야 하는 품목은 동규정 제2항에 따라 다음의 자료를 포함하여 허가 신청 시 식품의약품안전처에 제출하여야 합니다.

「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」

제7조의2제2항 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호에 따른 위해성 관리 계획은 제1항 각 호에 해당하는 의약품이 허가 신청 시 제출하는 안전성·유효성 심사에 관한 자료에 근거하여 다음 각 호의 항목에 따라 작성되어야 한다.

1. 안전성 중점검토항목

가. 비임상시험에서의 안전성 자료의 요약

나. 임상시험에서의 안전성 자료의 요약

1) 사람에서의 안전성 자료의 한계

2) 품목허가 신청 단계에서 안전성이 검토되지 아니한 환자 인구집단

3) 해당 의약품의 사용 후 발생한 이상사례 및 이상사례

가) 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성

나) 추가적인 평가가 필요한 잠재적 위해성

4) 해당 의약품과 관련된 규명된 상호작용 및 잠재적 상호작용

5) 해당 의약품의 적응증과 이상사례의 역학적 분석 결과

6) 해당 의약품의 약리기전과 유사한 약효군의 공통적인 작용

다. 지속적 검토가 필요한 중요 안전성 검토항목의 요약

2. 유효성 중점검토항목

3. 의약품 감시 계획

가. 일반적인 의약품 감시 활동

나. 지속적 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획

다. 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약

라. 나목과 다목을 포함한 시판 후 조사 계획(사용성적조사, 치료적 사용 임상시험 등)

4. 위해성 완화 조치방법

가. 환자용 사용설명서

나. 안전사용보장조치

- | |
|--|
| 1) 해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육
2) 해당 의약품을 진단, 처방하는 의사 및 조제, 복약지도하는 약사에 대한 교육
3) 해당 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하는 관리체계의 확보
다. 의·약사 등 전문가용 설명자료
라. 첨부문서(안) |
|--|

미국의 REMS와 동일하게 임상시험 등에서 발견된 중대한 위해성 또는 잠재적인 위해성을 완화하여 해당 의약품의 유익성이 위해성을 상회하도록 하는 것이 RMP의 주된 목적이며 이를 위해 주된 항목은 해당 의약품의 비임상 및 임상시험에서 확인된 안전성·유효성 중점검토항목 및 잠재적 안전성·유효성 검토항목을 파악하여 시판 후 해당 항목을 추가적으로 확인하기 위한 조치 등으로 구성되어 있습니다. 특히 동 규정에 따라 RMP 자료 제출 시 해당 의약품의 확인된 위해성 및 잠재적 위해성을 완화하기 위한 안전조치를 명시하도록 하고 있으며 안전조치의 종류는 의약품의 특성에 따라 하나 또는 둘 이상으로 구성될 수 있으며 미국 REMS의 안전사용조치방법(Elements to Assure Safety Use)과 유사합니다.

RMP를 실시해야 하는 의약품은 허가 후 해당 의약품의 유익성·위해성을 평가하기 위해 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따라 허가 후 2년간은 6개월 마다, 그 이후에는 1년마다 유익성·위해성 평가 결과를 식품의약품안전처(의약품안전평가과, 바이오의약품품질관리과 등)에 제출토록 하고 있습니다. 식품의약품안전처는 제출된 정기보고서를 평가하여 필요시 해당 업체에게 자료를 추가적으로 요청하기도 하고 최종 검토 결과를 허가권자에게 회신하고 있습니다. 또한 필요한 경우에 주기적 유익성·위해성 평가 결과에 대한 점검을 실시하고 있습니다.

최근 허가 시 위해성 관리계획을 제출하는 의약품은 지속적으로 증가함에 따라 주기적으로 유익성·위해성 평가를 제출하여야 하는 의약품도 점차 증가하고 있습니다. 식품의약품안전처(의약품안전평가과)는 최근 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표4의3 의약품등 시판

후 안전관리 기준 중 “의약품의 종류, 특성, 안전성 또는 위해성의 정도 등을 고려해 그 평가 주기를 달리 정할 수 있다”는 조항에 따라 일부 의약품에 대해서는 유익성·위해성 평가 결과 제출 주기를 변경할 수 있도록 “의약품의 위해성관리계획 가이드라인(민원인안내서)”을 다음과 같은 내용으로 ‘23.6.27일 변경하였습니다.

“의약품의 위해성관리계획 가이드라인(민원인안내서) p12”

상기와 같이 평가주기를 달리 정하려는 경우에는 아래 항목에 해당하는 품목이어야 한다. 다만, 항암제, 항생제, 정신신경계 약물, 마약류, 희귀의약품, 생물학적제제 등 안전성 우려가 높은 의약품의 경우에는 평가주기 변경 검토 대상에 해당하는지 여부와 변경 필요성 등을 별도로 고려할 수 있다.

- 약사법 제32조에 따라 재심사를 완료한 품목
- 추가적인 의약품 감시활동(예. 시판 후 조사)이 종료된 품목
- 추가적인 의약품 감시활동이 미설정 된 경우 시판 후 4년이 경과한 품목
- 품목허가 이후 RMP 제출 대상으로 지정된 의약품의 경우 RMP 제출에 따른 허가변경일로부터 4년이 경과한 품목

이를 계기로 상기 조건에 해당하는 많은 품목들이 향후 허가사항 변경을 통해 유익성·위해성 평가 결과 제출 주기를 변경을 요청할 것으로 예상되나, 제출자료에 따라 변경 가능 여부가 결정될 수 있을 것으로 판단됩니다.

RMP 자료 공개와 관련하여 국내에서는 의약품안전나라시스템을 통하여 의약품 품목별로 허가사항과 함께 그림 10과 같이 RMP 실시 여부 및 위해성 완화 조치방법 등을 공개하고 있습니다. 그림 10에서 보듯이 해당 의약품이 RMP 대상인지를 품목 허가사항과 함께 공개하고 있으며, RMP 대상에 해당하는 경우 위해성 관리계획 요약서를 같이 공개하고 있습니다. 위해성관리계획 요약서에는 해당 의약품의 중요한 규명된 위해성, 잠재적 위해성 및 중요한 부족정보에 대해 공개하고 있으며 해당 위해성 등을 완화하기 위한 조치 방법을 동시에 공개하고 있습니다. 다만, FDA와 같이 REMS를 실시하는 의약품의 전체

리스트 및 현재 실시 여부 등을 한눈에 볼 수 있도록 공개하고 있는 자료는 부재한 상황이며 해당 의약품의 RMP 실시 여부를 확인하기 위해서는 의약품 안전나라시스템을 통해 해당 품목을 검색한 뒤 이를 확인할 수 있습니다. 또한 FDA에서는 REMS를 실시하는 의약품의 목적, 각 참여자의 역할, 위해성을 완화하기 위한 안전조치의 구체적인 내용을 모두 상세하게 공개하고 있는 반면 국내에서는 특정 의약품의 RMP 실시 여부 및 RMP를 통해 구체적으로 완화하고자 하는 위해성은 공개하고 있으나 위해성 완화를 위한 안전조치방법의 주요 내용 즉 예를 들어 환자용 사용 설명서를 배포하는 경우 그 내용 등을 의약품안전나라 누리집에서 확인하기에는 어려움이 있습니다.

< 그림 10. 국내 RMP 공개 현황 예시 “라투다정120밀리그램(루라시돈염산염)” >

재심사, RMP, 보험, 기타정보

저장방법	기밀용기, 실온(1~30°C)보관
사용기간	제조일로부터 36 개월
재심사대상	재심사대상(6년) [2023-11-23 - 2029-11-22]
RMP대상	RMP대상 위해성 관리계획 요약서
포장정보	30 정/병, 90 정/병
보험약가	

식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품정보 상세보기 위해성 관리계획 요약서 - 개인 - Microsoft Edge
<https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getRmpInfo?itemSeq=202303204>

위해성 관리계획 요약서

중요한 규명된 위해성

안전성 검토항목	의약품 감시계획
· 추체외로 증상(정좌불능, 근육 긴장 이상증, 지면 운동 이상증, 파킨슨증) · 과민성 · 신경 이완제 약성 증후군	· 첨부문서(안)

중요한 잠재적 위해성

안전성 검토항목	의약품 감시계획
· 자살 행동 (예. 자살, 자살 생각, 자살 시도) · 발작	· 첨부문서(안)

중요한 부족정보

안전성 검토항목	의약품 감시계획
· 임신 중 사용 · 수유 중 사용 · 소아에서의 사용 (허가 외 사용 정보는 제한적임) · 고령자에서의 사용 (허가 외 사용 정보는 제한적임) · 신장, 간장 혹은 심장 장애 환자에서의 사용 · 장기 사용에 대한 안전성	· 첨부문서(안)

< 출처 의약품안전나라 누리집 >

특정 의약품의 위해성을 완화하기 위한 두 국가의 위해성 관리 계획 시스템을 비교하였을 때 목적, 제출 자료, 위해성을 완화하기 위한 방법 등을 규제당국에 제출하여야 하는 것은 유사하나, 제출 대상 및 제출시기에는 차이가 있는 것으로 판단되었습니다. 다만, 허가된 위해성 관리계획 자료에 대한 공개 면에서는 미국이 좀 더 체계적이고 상세하게 해당 내용을 공개하고 있는 것으로 확인하였습니다.

제4절 환자 친화적 약물감시 시스템

의약품 허가 시에는 해당 의약품의 임상시험 시 확인된 안전성 정보 등을 포함하여 해당 의약품 사용 시 주의해야 할 사항 등을 용기 또는 첨부문서에 기재하여 배포하도록 하고 있습니다. 그러나 전문의약품의 경우 허가사항에 기재된 용어가 일반인들이 이해하기 어려운 용어들이 많고, 때로는 그 내용이 너무 방대하여 복용하는 환자들이 이를 다 인지하고 해당 의약품을 복용하는 데는 어려움이 있습니다. 또한 인구 고령화에 따라 의약품을 사용하는 인구 및 그 양은 지속적으로 증가하고 있는 추세이고, 의약품 사용량이 증가하다 보니 복용한 의약품으로 인한 이상사례 보고도 해마다 증가하고 있는 추세입니다. 이러한 의약품 이상사례로 인해 고통받고 있는 환자들에게 도움을 주기 위해 식품의약품안전처는 ‘의약품 이상사례 피해구제 제도’²¹⁾를 통해 의약품 복용 후 예기치 않은 이상사례로 인해 피해를 입은 환자들에게 경제적으로 도움을 주고 있으나 의약품을 복용하는 환자들이 복용하는 의약품과 관련된 이상사례를 사전에 인지할 수 있게 하여 이를 예방할 수 있으면 더욱 바람직할 것으로 판단됩니다.

미국에서는 “메디케이션 가이드(Medication Guide)”라는 제도를 통하여 전문의약품을 복용하는 환자들이 해당 의약품을 사용하기 전 인지해야 하는 사항을 좀 더 환자 친화적으로 작성하여 이를 환자들에

21) 의약품 이상사례로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족에게 사망일시보상금·장례비, 장애일시보상금 및 진료비를 지급하는 사업입니다. 의약품 이상사례란 정상적인 용량에 따라 의약품을 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말합니다. [출처] 대한민국 정책브리핑(www.korea.kr)

게 전달하는 제도를 운영하고 있습니다. 국내에서는 일부 위해성관리 계획을 실시하는 의약품에 한하여 위해성관리계획 중 위해성 완화 방법의 하나로 일부 의약품에서만 별도의 환자용 설명서를 배포하도록 하고 있습니다.

4.1. 미국의 메디케이션 가이드 제도

‘메디케이션 가이드(Medication Guide)’는 많은 전문의약품과 함께 환자에게 전달되는 종이 유인물로 여기서는 특정한 의약품 및 특정한 종류와 관련된 안전성 문제를 다루며, 환자가 심각한 이상사례를 피하는데 도움이 될 수 있도록 FDA 허가 정보를 포함합니다. 1998년 FDA는 의료전문가의 직접적인 감독 없이 주로 외래 환자를 대상으로 사용되는 특정 전문의약품 및 생물학적 제제에 대한 환자용 라벨링 배포에 대한 요구사항을 설정하는 최종 규정을 발표했습니다(63FR66378, 1998년 12월 1일). 이에 21CFRpart208 규정은 FDA가 의약품을 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필요하다고 판단한 특정 전문의약품 및 생물학적 제제의 메디케이션 가이드를 배포하도록 적용되었습니다. 섹션 208.1(a)에 따르면 메디케이션 가이드는 의료전문가의 직접적인 감독 없이 외래 환자를 대상으로 사용되는 전문의약품에 주로 적용되며 신규 및 리필 처방 모두에 적용됩니다. 또한 동 규정에 따르면 FDA는 중대한 이상사례를 예방하기 위해 특정 정보가 필요한 경우, 환자의 의사 결정을 위해 제품의 알려진 중대한 이상사례에 대한 정보를 제공하고 마지막으로 환자가 제품 사용 지침을 준수하는 것이 그 의약품을 효과적으로 사용하는 것에 중요한 경우 특정 전문의약품 및 생물학적 제제에 메디케이션 가이드를 배포하도록 요구할 수 있는 권한을 부여합니다.

21CFR208.20에서는 메디케이션 가이드의 일반적인 요구사항에 대해 다음과 같이 명시하고 있으며 메디케이션 가이드가 필요한 의약품의 제조업체는 메디케이션 가이드가 배포되기 전에 메디케이션 가이드에 대해 FDA의 승인을 받도록 하고 있습니다.

Title 21 Food and Drugs

Chapter I Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services

Part 208 Medication Guides for Prescription Drug Products

Subpart B General Requirements for a Medication Guide

§ 208.20 Content and format of a Medication Guide.

(a) 메디케이션 가이드는 다음 사항을 만족해야 한다.

(1) 메디케이션 가이드는 영어로, 비기술적이고 이해할 수 있는 언어로 작성되어야 하며, 어조나 내용이 홍보되어서는 안 된다.

(2) 메디케이션 가이드는 과학적으로 정확하여야 하고, §201.57의 이 챕터에 따라 의약품 전문가용으로 승인된 라벨을 기본으로 하며 상충되는 부분이 없어야 한다. 그러나 메디케이션 가이드의 언어는 승인된 라벨링 섹션과 동일할 필요는 없다.

(3) 메디케이션 가이드는 구체적이고 포괄적이어야 한다.

(4) 글자 크기는 제조업체의 이름과 주소 및 수정 날짜를 제외하고 메디케이션 가이드의 모든 섹션에 대해 10포인트(1포인트 = 0.0138인치) 이상이어야 한다.

(5) 메디케이션 가이드는 읽을 수 있고 명확하게 기재되어야 한다. 적절한 경우, 메디케이션 가이드는 텍스트의 특정 부분을 강조하기 위해 상자, 굵게 또는 밑줄이 그어진 인쇄 또는 기타 강조 표시 기술을 사용해야 한다.

(6) "메디케이션 가이드"라는 단어는 메디케이션 가이드의 첫 페이지 상단에 눈에 띄게 나타나야 한다. "이 메디케이션 가이드는 FDA의 승인을 받았다"라는 문구는 메디케이션 가이드 하단에 표시한다.

(7) 의약품의 상표명 등은 "메디케이션 가이드"라는 단어 바로 아래에 표시되어야 한다.

(b) 메디케이션 가이드에는 의약품 및 메디케이션 가이드의 필요성과 관련된 다음 제목이 지정된 순서로 포함되어야 한다. 각 제목에는 다음과 같은 특정 정보가 포함되어야 한다.

(1) 상표명(제품명) : 확립된 또는 적절한 이름이 없는 제품은 활성 성분으로 기재하여야 한다. 메디케이션 가이드에는 제품명 또는 확립된 이름의 음성 철자가 포함되어야 하며, 메디케이션 가이드 전체에서 사용되는 것을 기재하여야 한다.

(2) "(의약품 이름)에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까?"라

는 제목과 함께 메디케이션 가이드의 필요성을 일깨우는 심각하고 중요한 공중 보건 문제를 설명하고 기재한다. 그 설명은 의약품의 유익성에 대해 특정 위해성을 저울질하거나, 특정 행동(예: 활동, 약물)을 피하거나, 심각한 이상사례를 예방하거나 완화할 수 있는 특정 사건(예: 증상, 징후)을 관찰하거나, 특정 행동(예: 투약 요법 준수)에 참여하는 것과 같이 환자가 그러한 우려로 인해 해야 하거나 고려해야 할 사항을 구체적으로 설명해야 한다.

(3) "(의약품 제품명)이란 무엇입니까?" 제목 뒤에 의약품의 효능·효과를 기재한다. 메디케이션 가이드는 이 장의 §201.57에 따라 전문가용 라벨의 효능·효과 및 용법·용량에서 효능·효과가 확인되지 않는 한 효능·효과를 식별하지 못할 수 있다. 적절한 상황에서 이 섹션에서는 의약품이 치료하려는 질병 또는 상태의 특성과 상태 치료의 이점도 설명할 수 있다.

(4) "누가 (약물 이름)을 복용해서는 안 됩니까?"라는 제목과 의약품을 라벨이 붙은 표시 (금기 사항)로 사용해서는 안 되는 상황에 대한 정보가 이어진다. 메디케이션 가이드에는 면허가 있는 개업의에게 연락하거나 의약품 사용을 중단하는 것과 같이 금기 사항이 환자에게 적용되는 경우 해야 할 일에 대한 지침이 포함되어야 한다.

(5) "(의약품 이름)을 어떻게 복용해야 하나요?" 제목 다음에 다음과 같은 의약품의 올바른 사용에 대한 정보를 기재한다.

- (i) 투약 지침 준수의 중요성을 강조하는 내용, 이것이 특히 중요한 경우;
- (ii) 의약품의 안전성 또는 효과에 중요한 경우, 의약품 투여 방법에 대한 특별 지침을 설명하는 진술
- (iii) 의약품 과다 복용 시 환자가 해야 할 일에 대한 내용
- (iv) 환자가 의약품의 예정된 복용량을 놓친 경우 해야 할 일, 조언을 뒷받침하는 데이터가 있는 경우, 잘못된 행동으로 인해 해를 입거나 효과가 없을 수 있는 경우에 대한 내용

(6) "복용 중 피해야 할 사항(의약품 이름)?" 에는 다음을 포함하여 환자가 의약품의 적절한 사용을 보장하기 위해 취해야 하는 구체적이고 중요한 예방 조치에 대한 진술이 이어진다.

- (i) 환자가 의약품을 사용할 때 피해야 하는 활동(예: 운전 또는 일광욕) 및 의약품, 음식 또는 기타 물질(예: 담배 또는 알코올)에 대한 설명
- (ii) 임신 중 의약품 사용으로 인한 산모와 태아에 대한 위험에 대한 설명, 특정하고 중요한 위해성이 알려진 경우

- (iii) 신생아에 대한 의약품의 위해성에 대한 설명(구체적이고 중요한 위해성이 알려진 경우)
- (iv) 소아 위해성에 대한 설명, 의약품에 소아 환자에서의 사용과 관련된 특정 위해성이 있는 경우
- (v) 의약품에 노인 환자에서의 사용과 관련된 특정 위해성이 있는 경우 노인 위해성에 대한 진술
- (vi) 다른 식별 가능한 환자 집단에서 의약품의 안전하고 효과적인 사용에 적용되는 특별 예방 조치(있는 경우)에 대한 설명
- (7) 제목, "(약물 이름)의 가능한 또는 합리적으로 가능한 이상사례는 무엇입니까?" 뒤에 기재하여야 할 사항
 - (i) 심각하거나 자주 발생하는 의약품으로 인해 발생할 가능성이 합리적으로 높은 이상사례에 대한 설명
 - (ii) 의약품에 대한 환자의 의존성 발달 위험(있는 경우)에 대한 설명.
 - (iii) 법 505항에 따라 승인된 의약품의 경우 다음과 같은 진술: "이상사례에 대한 의학적 조언은 의사에게 문의하십시오. 1-800-FDA-1088로 FDA에 이상사례를 보고할 수 있습니다."
- (8) 다음을 포함한 전문의약품의 안전하고 효과적인 사용에 대한 일반 정보
 - (i) "의약품은 때때로 메디케이션 가이드에 기재된 것 이외의 목적으로 처방됩니다"라는 축어적 진술과 환자의 우려 사항에 대해 의료 전문가에게 문의해야 한다는 진술 및 전문가용 라벨링의 유용성에 대한 언급
 - (ii) 의약품이 처방된 이외의 조건이나 다른 사람에게 사용되어서는 안된다는 진술
 - (iii) 생물학적 제제가 아닌 의약품의 제조업자, 포장업자 또는 유통업자의 명칭 및 주소, 또는 생물학적 제제이기도 한 의약품의 제조업자 또는 유통업자의 명칭 및 주소, 그리고 어떠한 경우에는 제품 배포자의 명칭 및 주소도 포함될 수 있다.
 - (iv) 마지막 섹션 후 메디케이션 가이드의 가장 최근 개정 날짜.
- (9) 적절한 경우 메디케이션 가이드 전체에 추가 제목과 소제목을 기재할 수 있다.

동 규정에서도 알 수 있듯이 메디케이션 가이드는 해당 의약품을 어떻게 복용하는지, 누가 복용해서는 안되는지, 과다복용하거나 복

용 시기를 놓친 경우 어떻게 해야 하는지, 복용 중 피해야 하는 의약품이나 활동, 발생할 수 있는 이상사례 등에 대해 환자가 이해하기 쉬운 용어로 정리·명시하여 해당 의약품을 사용하는 환자로 하여금 보다 쉽게 해당 의약품에 대한 정보를 인지할 수 있도록 도움을 주고 있습니다.

또한 21CFR208.24에서는 메디케이션 가이드 배포와 관련하여 배포 시 준수하여야 할 사항 등에 대해 명시하고 있습니다. 여기서는 메디케이션 가이드가 필요한 의약품을 제조업체 뿐만 아니라 메디케이션 가이드가 필요한 의약품 용기를 배송하는 각 제조업체에도 메디케이션 가이드가 환자에게 배포될 수 있도록 의무를 가지도록 하고 있습니다. 이에 유통 업체, 포장업체 또는 권한이 있는 조제자에게 충분한 수의 메디케이션 가이드를 제공하여 조제자가 의약품 처방전을 받는 각 환자에게 메디케이션 가이드를 제공할 수 있도록 하거나, 유통 업체, 포장업체 또는 권한이 있는 조제자에 충분한 수의 메디케이션 가이드를 생산할 수 있는 수단을 제공하여 조제자가 의약품 처방전을 받는 각 환자에게 메디케이션 가이드를 제공할 수 있도록 하고 있습니다.

메디케이션 가이드는 앞서 소개한 FDA의 의약품 위해성 완화 장치인 REMS의 한 구성요소이기도 한데, 이에 대해 FDA는 다음과 같이 설명하고 있습니다. 2007년 FDA 개정법(FDAAA)은 연방 식품, 의약품 및 화장품 법(FD & C Act) (21 U.S.C. 355-1)의 새로운 섹션 505-1을 만들었으며, FDA는 의약품의 유익성이 위해성을 상회한다는 것을 보장하기 위해 필요한 경우 위해성 평가 및 완화 전략(REMS)을 요구할 수 있게 되었습니다. 섹션 505-1(e)에 따라, FDA는 의약품에 대한 REMS가 21CFR part208의 기준에 해당하는 경우, 신청자가 메디케이션 가이드를 개발할 수 있도록 하는 것을 포함하여 위해성 완화 요소 중 하나 이상을 포함하도록 요구할 수 있도록 하였습니다. Part208에 따라 메디케이션 가이드는 환자가 반드시 인지해야 하는 이상사례 및/또는 환자가 사용 지침을 준수하는 것이 해당 의약품의 유효성에 결정적으로 관련된 것을 설명하는 것과 관련이 있을 수 있습니다. FDAAA가 제정된 이후 FDA는 새로운 메디케이션 가이드(또는 기존 메디케이션 가이드에 대한 안전성 관련 변경 사항)를 REMS의 일부로 간주하였습니다. 그

러나 Part208의 기준에 해당할 때 메디케이션 가이드가 REMS의 일부로 요구되거나 메디케이션 가이드가 REMS의 일부가 아닌 라벨링으로서 요구될지는 FDA가 의약품과 공중보건문제의 위해성을 고려하여 결정하도록 하였습니다. FDAAA의 REMS 조항이 발효된 2008년 3월 25일부터 2011년 1월 1일까지 FDA는 REMS의 일부로 신약 신청(NDA) 및 생물학적 제제 허가 신청(BLA)에 따라 허가된 제품에 대해 150개 이상의 메디케이션 가이드를 승인하였습니다. 이 중 108개의 REMS에는 메디케이션 가이드와 REMS 평가 제출 시간표만 포함되어 있었다. 경우에 따라 몇몇 메디케이션 가이드는 환자에게 의약품을 투여하는 의료전문가가 배포하여 입원 환자에게 제공되거나 외래 환자에게 제공되는 의약품 REMS의 일부로 승인되었습니다.

FDA는 안전성 문제와 관련하여 메디케이션 가이드가 REMS의 일부분이든 아니든 해당업체에게 개정을 요청할 수 있으며, 개정이 신속히 이루어질 수 있도록 요구할 수 있습니다. 메디케이션 가이드는 라벨링(21 CFR 201.57(c))의 일부이며 FDAAA에서 추가한 FD&C법 섹션 505(o)(4)의 라벨링 변경 조항의 적용을 받습니다. 이러한 조항에 따라 FDA는 의약품 허가 후 FDA가 알게 된 새로운 안전성 정보를 기반으로 메디케이션 가이드의 개발을 요청(또는 기존 메디케이션 가이드에 대한 안전성 관련 변경)할 수 있습니다. 섹션 505(o)(4)에는 신청자가 라벨링 변경 사항이 포함된 보충 자료 제출 또는 그러한 변경이 필요하지 않은 이유를 자세히 설명하는 진술을 제출하는 일정과 법적으로 지정된 기간 내에 합의에 도달하지 못할 경우 FDA가 라벨링 변경을 명령할 수 있는 권한이 포함됩니다.

FDA는 의약품 허가사항 정보와는 별도로 Medication Guide가 필요한 의약품에 대해 별도의 데이터베이스(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>)를 구축하여 환자가 필요시 해당 메디케이션 가이드를 찾아볼 수 있도록 하고 있습니다. 이 메디케이션 가이드 데이터 베이스는 REMS 데이터 베이스와 별도로 운영되고 있어, 메디케이션 가이드에 대한 정보가 필요한 환자 등이 쉽게 정보를 찾아 볼 수 있습니다.

< 그림 11. 메디케이션 가이드 데이터 베이스 >

Medication Guides

[f Share](#)
[Tweet](#)
[in LinkedIn](#)
[Email](#)
[Print](#)

[Sign up for Medication Guide Alerts](#)

Medication guides are FDA-approved documents that address issues that are specific to particular drugs, and can help patients avoid serious adverse events (side effects). This database does not include Medication Guides for FDA-approved allergenic or cellular/tissue products (see [FDA Online Label Repository](#) or [DailyMed](#) for these Medication Guides). [More](#)

Click on drug name to view Medication Guide in PDF format.

Search:

Drug Name	Active Ingredient	Form/Route	Appl. No.	Company	Date
Abilify	Aripiprazole	TABLET;ORAL	021436	OTSUKA	11/30/2022
Abilify	Aripiprazole	SOLUTION;ORAL	021713	OTSUKA	02/05/2020
Abilify	Aripiprazole	TABLET, ORALLY DISINTEGRATING;ORAL	021729	OTSUKA	02/05/2020
Abilify	Aripiprazole	INJECTABLE;INTRAMUSCULAR	021866	OTSUKA	02/05/2020
Abilify Maintena Kit	Aripiprazole	FOR SUSPENSION, EXTENDED RELEASE;INTRAMUSCULAR	202971	OTSUKA PHARM CO LTD	02/05/2020
Abilify Mycite Kit	Aripiprazole	TABLET;ORAL	207202	OTSUKA	11/30/2022
Abrilada	Adalimumab-Atzb	INJECTABLE;INJECTION	761118	PFIZER INC	07/29/2022
Absorica	Isotretinoin	CAPSULE;ORAL	021951	SUN PHARM INDS INC	10/08/2021
Abstral	Fentanyl Citrate	TABLET;SUBLINGUAL	022510	SENTYNL THERAPS INC	10/07/2019

< 출처 FDA 누리집 >

2.4.2. 한국의 환자사용설명서

미국의 메디케이션 가이드 제도와 유사한 국내의 제도로는 환자용 사용설명서를 들 수 있습니다. 환자용 사용설명서는 허가 시 위해성관리계획을 제출한 의약품이 위해성 완화 방법의 하나로 환자를 대상으로 알기 쉬운 용어로 작성된 사용 설명서를 제작하여 배포하는 것을 의미합니다. 그러나 국내의 환자용 사용설명서는 미국의 메디케이션 가이드와 달리 환자 사용 설명서 양식을 별도로 의무적으로 규정하고 있지는 않고 다만 민원인 안내서 “의약품의 환자용 사용설명서 작성 해설서” (식품의약품안전평가원, 소화계약품과)를 통해 작성방법을 안내하고 있습니다. 그러나 환자용설명서 양식을 규정화 되어 있지 않다 보니 업체별 제품별로 배포하는 환자용 사용설명서의 양식은 조금씩 상이합니다. 일반적으로 국내 환자용설명서는 허가사항을 바탕으로

각 의약품 제조/수입업체에서 환자를 대상으로 쉬운 용어 등으로 해당 의약품 사용시 주의해야 할 사항 등에 대해 기재한 것으로 각 업체에서 임의의 양식으로 작성하여 식품의약품안전처(식품의약품안전평가원)의 검토를 거쳐 의약품 배포 시 같이 배포하도록 하고 있습니다. 앞서 언급한 바와 같이 환자용사용설명서 배포 대상은 허가 시 위해성관리계획을 제출한 의약품에 한정되며, 위해성관리계획을 제출한 의약품이 모두 환자용사용설명서 배포 대상에 해당하는 것은 아닙니다. 또한 환자용설명서와 관련하여 이를 배포하는 자에 대하여 지켜야 할 사항에 대해서 별도의 규정으로 명시하고 있지 아니하며 다만 의약품에 따라 RMP의 세부 내용으로 환자용 사용설명서 배포 시 주의하여야 할 사항 즉 의사, 약사 등이 지켜야 할 사항 등에 대해 명시하고 있는 의약품이 있습니다. FDA가 유통업체에게 메디케이션 배포에 대한 의무를 부여하는 것은 국내와 달리 미국은 도시간 이동거리 등을 고려하여 메디케이션 가이드가 환자에게 잘 배포될 수 있도록 하기 위한 조치에 해당하는 것으로 판단됩니다. 다시 말해 국내의 환자용 사용설명서는 의약품 허가 신청 시 의약품 제조/수입업체에서 제출한 위해성관리계획에 따라 식품의약품안전처가 검토하여 해당 의약품의 위해성을 완화하기 위해 환자용사용설명서 배포가 필요한 경우 이를 배포하도록 결정됩니다.

앞서 언급한 바와 같이 국내에서 시판되는 전문의약품의 환자용 설명서 내용은 식품의약품안전처 홈페이지를 통해 공개하고 있지는 아니하며 의약품 제조·업체별로 자사 홈페이지 등을 통하여 환자용 설명서의 내용을 공개하고 있습니다.(그림 12) 또한 모바일·전자기기 등 정보 접근 환경 변화에 맞춰 식품의약품안전처는 의약품 제조·수입업체가 환자용 설명서를 전자적 형태(e-약 설명서)로 추가 제공할 수 있도록 하는 내용 등을 담아 「위해성 관리 계획(RMP) 가이드라인」을 2023년 3월 31일 개정·배포했습니다. 의약품 제조·수입업체는 「e-약 설명서」를 배포하려는 경우 제품의 용기·포장 등에 전자 부호(QR, URL 등)를 기재해 자사 또는 식품의약품안전처 누리집에 연계해 게시할 수 있습니다. 이에 따라 환자용사용설명서 정보에 대한 접근은 더욱 용이해 질 것으로 판단됩니다.

〈 그림 12. 국내 환자용설명서 예시 〉

<p style="font-size: small;">Version 1.0</p> <p style="text-align: center;">디스발®캡슐 (추성분:발베나진)을 투여 받으실 환자분께</p> <p style="text-align: center;">환자용 사용설명서 디스발®캡슐</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">디스발®캡슐을 투여 받기 전 이 설명서를 꼼꼼히 읽고 숙지해주시십시오.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="font-size: x-small;">- 이 설명서는 환자분들의 이해를 돕기 위해 쉽게 간주된 내용입니다. 더 전문적이고 자세한 내용은 담당 의사나 약사에게 문의하시거나, 제품의 첨부 문서를 참조하시기 바랍니다. - 부작용이 발생하였을 경우에는(이 설명서에 기재 되어있지 않은 부작용 포함) 의사나 약사와 상담하십시오.</p> </div> <p>디스발®캡슐 이해하기</p> <p>디스발®캡슐은 어떤 약인가요?</p> <p style="font-size: x-small;">디스발®캡슐은 열골이나 허 또는 기타 신체 부위의 움직임을 통제할 수 없는 지연운동이상 증 상인의 치료를 위한 처방 의약품으로, 주 성분인 발베나진의 VMAT2(노어민수송체)의 선택적 억제 효과를 이용한 도파민 상태 조절을 통해 지연운동이상증을 효과적으로 관리하기 위한 의약품입니다. 디스발® 캡슐은 임상시험을 통해 지연운동이상증에 대한 임상적 유효성이 확인되었습니다.</p> <p>디스발®캡슐 치료 시 꼭 알아두셔야 합니다</p> <p>디스발®캡슐은 아래와 같은 부작용을 일으킬 수 있습니다.</p> <p style="font-size: x-small;">중립 디스발®캡슐은 졸음을 유발 할 수 있습니다. 이 약에 의해 어느 정도의 영향을 받는지 알 때까지 운전 또는 위험한 기계 작동, 기타 위험한 활동 등을 수행하여서는 안됩니다.</p> <p style="font-size: x-small;">심박 이상(QT 연장) 디스발®캡슐은 QT 연장이라고 알려진 심장 질환의 원인이 될 수 있습니다. QT 연장의 증상들은 다음과 같습니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 빠르거나 느리거나 비정상적인 심장 박동 ✓ 호흡곤란 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">환자용 사용설명서 트렐리지엘립타 및 트렐리지200엘립타용일제 (플루티카손푸로에이드/유레클리디늄/빌란테롤)</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">트렐리지엘립타는 어떤 약물이며, 어떻게 작용하나요?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 트렐리지엘립타의 주성분은 플루티카손푸로에이드, 유레클리디늄 브롬화물, 빌란테롤 트리페니데이트를 천식과 만성폐쇄성 폐질환 치료에 사용합니다. 트렐리지엘립타는 엘립타 흡입기를 사용하여 인플루 독해 폐로 흡입합니다. • 트렐리지 엘립타는 갑작스럽게 숨이 차거나 백색거담(천명)을 완화시킬 때 사용되면 안 됩니다. 이런 증상을 보일 때는 속효성 기관지 확장제(예: 살부타몰)를 사용해야 합니다. • 플루티카손푸로에이드는 코르티코스테로이드에 속하며 보통 간단하게 스테로이드로 불립니다. 코르티코스테로이드는 염증을 감소시킵니다. 폐의 작은 기도의 부종과 자극을 줄여주고 호흡을 쉽게 만들어 줍니다. 또한 코르티코스테로이드는 천식 증상이 일어나지 않도록 돕는 역할을 합니다. • 유레클리디늄과 빌란테롤은 기관지 확장제에 속하며 폐의 기도가 열리는 것을 돕고, 공기가 폐로 들어오고 나가는 것을 보다 쉽게 만들어 줍니다. • 트렐리지엘립타를 정기적으로 사용했을 때, 호흡곤란을 조절하고 일상생활에서 질한의 영향을 최소화하는데 도움이 될 수 있습니다. • 천식은 작은 기도들을 감싸고 있는 근육들이 쏠리면서(기관지 수축), 부어오르고 자극될 때(염증) 발생합니다. 숨이 차거나, 백색거담(천명), 가슴 답답함, 기침을 포함한 증상이 나타났다면 사라집니다. • 만성폐쇄성폐질환은 보통 흡연으로 인해 기도에 염증이 생기고 두꺼워지면 발생합니다. 이는 오랫동안 지속되어 천천히 악화됩니다. 호흡곤란, 기침, 가슴 불편감, 가벼운 기침의 증상을 포함합니다. </div> <p>트렐리지엘립타를 사용하기 전에 확인해야 할 사항은 무엇인가요?</p> <p>다음의 경우 트렐리지엘립타를 사용하지 마십시오.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 플루티카손푸로에이드, 유레클리디늄, 빌란테롤 또는 트렐리지엘립타의 다른 성분에 알러지(과민반응)가 있는 경우 • 유당이나 우유단백질에 알러지(과민반응)가 있는 경우 <p>사용상의 주의사항</p> <p style="font-size: x-small;">다음의 경우 트렐리지엘립타 사용 전 의사에게 알려주시기 바랍니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 천식이 있는 경우 • 심장 질환이나 고혈압이 있는 경우 • 간질환이 있는 경우 (중증증 혹은 중증의 간질환이 있는 경우, 의사가 트렐리지엘립타의 용량을 1일 1회 100/62.5/25_{μg}으로 제한할 것입니다.) • 폐결핵 또는 오랜 기간 동안의 감염이 있거나 치료하지 않은 감염이 있는 경우 • 할루시나 환각이 있는 경우 • 전립선 비대증, 배뇨 장애, 방광 폐쇄가 있는 경우 <p>트렐리지엘립타 사용 중 다음의 경우 즉시 의사에게 알려십시오.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 트렐리지엘립타는 천식과 만성폐쇄성폐질환의 조절을 위해 정기적으로 사용해야 합니다. 만약 천식의 증상 (숨 차, 백색거담(천명), 가슴 답답함, 기침)이나 만성폐쇄성폐질환의 증상 (호흡곤란, 백색거담, 기침)이 개선되지 않고 악화되거나, 속효성 기관지 확장제의 사용이 잦아진다면 가능한 한 빨리 의사에게 알려십시오. <p style="font-size: x-small;">강박스며른 호흡곤란</p>
---	--

〈 출처 :미쓰비시다나베 파마코리아 및 GSK코리아 누리집 〉

제5절 보건의료빅데이터 활용

4차 산업혁명 시대 도래에 따라 제약산업 분야에서도 전통적인 임상시험 이외에 보건의료빅데이터를 활용한 새로운 의약품 안전관리 환경 조성 형성에 대한 문제가 대두되었습니다. 또한, 코로나 팬데믹 발생 등 응급상황 발생 시에는 의료기관 방문 등 대면 접촉이 필요한 전통적인 시판 후 조사(사용성적조사, 시판 후 임상 등)는 더욱 더 어려워졌습니다. 이에 국내에서도 기존에 형성된 보건의료빅데이터를 시판 후 의약품의 안전성·유효성 평가에 활용하는 방안에 대한 요구가 있어 왔으며 규제당국도 이를 활용하는 방안에 대해 내·외부적으로 많은 논의가 이루어지고 있습니다. 그러나, 현장에서 생성되는 보건의료빅데이터는 형식, 내용 등이 보건의료서비스 제공자에 따라 상이하고 데이터 누락, 개인정보 보호 등의 문제 등으로 이를 활용하여 의미있는 데이

터를 추출하는 데에는 어려움이 있는 것도 사실입니다.

미국 FDA는 허가된 의약품의 시판 후 안전성을 모니터링하고 평가하기 위해 Real World Data(RWD) 및 Real World Evidence(RWE)라고 부르는 보건의료빅데이터를 사용해 온 오랜 역사를 가지고 있습니다. 그 동안 미국에서 RWE는 역사적으로 의약품의 유용성을 지원하기 위해 사용되었지만 더 제한적으로 사용되어 왔습니다. 그러나 RWD의 가용성 및 분석방법이 발전함에 따라 FDA 규제 결정을 지원하기 위해 필요한 RWE를 생성하는 등 FDA는 의약품 개발을 지원하고 의약품 life-cycle 전반에 걸쳐 의료 제품에 대한 규제 감독을 강화할 RWE를 생성하고 목적에 맞는 RWD의 잠재력을 최대한 실현하기 위해 노력하고 있습니다.

2.5.1. 미국의 보건의료빅데이터 활용 관련 가이드라인

FDA에서 정의한 RWD(Real-World data)는 다양한 출처에서 일상적으로 수집되는 환자 건강 상태 및/또는 의료 서비스 제공과 관련된 데이터이며 RWE(Real-World Evidence)는 RWD 분석에서 파생된 의료 제품의 사용 및 잠재적 유익성 또는 위해성에 관한 임상 증거입니다. RWD는 환자 건강 상태 및/또는 다양한 출처에서 일상적으로 수집되는 의료 서비스 제공과 관련된 데이터로 미국의 RWD의 예로는 전자 건강 기록(electronic health records)에서 파생된 데이터, 의료 청구 데이터(medical claims data), 제품 또는 질병 레지스트리의 데이터, 건강 상태를 알릴 수 있는 다른 소스(예: 디지털 건강 기술)에서 수집한 데이터가 있습니다.

미국에서 2016년 제정된 21세기 치료법(the 21st Century Cures Act)은 의료 제품 개발을 가속화하고 이를 필요로 하는 환자에게 새로운 혁신과 발전을 더 빠르고 효율적으로 제공하기 위해 만들어졌습니다. 이에 대응하여 FDA는 FD&C act section 505(c)에 따라 이미 허가된 의약품에 대한 새로운 적응증의 승인을 지원하거나 의약품 허가 후 연구 요구 사항을 지원하거나 충족하는 데 도움이 되는 RWE의 잠재적 사용을 평가하기 위한 프레임워크를 2018년에 만들었습니다. RWD의

수집 및 분석은 RWD의 장점과 한계에 대한 이해가 증가함에 따라 관련 업계에서 지속적인 주목을 받고 있습니다. RWD 수집의 증가는 의약품의 안전성 및 유효성에 대한 규제 결정에 잠재적으로 정보를 제공할 수 있는 RWE의 생성으로 이어지고 있습니다. 이러한 규제 결정에는 의약품 허가 여부, 의약품의 적응증 및 제품의 안전한 사용을 보장하기 위해 필요한 위해성 관리계획 등(있는 경우)이 포함됩니다. FDA는 이 분야의 발전을 촉진하고 의회의 명령을 실현하기 위해 규제 의사 결정에서 RWD 및 RWE 활용에 대한 가이드라인을 2021년 말에 4가지²²⁾를 발표했으며 앞으로 더 많은 가이드라인을 발표할 계획이 있습니다.

FDA에서 2021년 말에 발표한 가이드라인 중 하나인 “Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Product(2021,9)”은 오랫동안 의약품의 안전성 연구의 구성 요소였으며, 특정 제한 사항이 있는 것으로 인식되는 전자 건강 기록(EHR) 및 의료 청구 데이터를 RWD로 사용하기 위한 고려 사항을 간략하게 설명합니다. 이 가이드는 관련 데이터 소스를 선택하고 모집단 자격 기준, 치료 및 결과를 포함한 연구 변수를 정의하고 검증하는 방법에 대한 권장 사항을 제공합니다. 또한 이 가이드는 데이터의 수집에서 큐레이션²³⁾까지, 그리고 궁극적으로 연구 과제 분석을 위한 특정 데이터의 출처 및 품질(신뢰성)을 유지하는 방법에 대한 권장 사항을 설명합니다.

FDA가 2021년 말 발표한 또 다른 가이드는 “Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry(2021,11)”는 레지스트리를 활용하여 RWD를 추출하는 것과 관련된 가이드입니다. 레지스트리는 특정 질병, 상태 또는 의약품 노출이 있는 모집단에서 임상 및 기타 데이터를 수집하기 때문에 RWD의 중요한 소스 중 하나입니다. 이러한

22) Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Product(2021,9), Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data(2021.10), Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry (2021,11), CVM GFI #266 Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Effectiveness of New Animal Drugs (2021.10)

23) 목적에 맞는 데이터 set을 만드는 과정

데이터는 의료 제공자 또는 환자로부터 얻을 수 있으며 때로는 EHR 또는 의료 청구 데이터와 같은 다른 데이터 소스에 연결되기도 합니다. 이 가이드는 레지스트리를 디자인하거나 기존 레지스트리를 사용하여 의사 결정을 지원하는 방법에 대한 권장 사항을 제공합니다.

FDA는 의약품 허가 신청에 RWD 자료를 포함시키기 위해서는 RWD 소스에서 파생된 연구 데이터를 표준화하는 것에 어려움이 있음을 인지하고 있습니다. 이와 관련된 문제점으로는 다양한 RWD 소스 및 일관성 없는 형식(예: EHR, 레지스트리), 동일하거나 유사한 데이터 요소를 표현하기 위해 서로 다른 기준, 용어 및 전환 형식을 사용한 지역 및 전 세계적으로 캡처된 원본 데이터, 데이터 집계를 위한 데이터 세트를 생성하는 데 사용되는 광범위한 방법 및 알고리즘 그리고 비즈니스 프로세스 및 데이터베이스 구조, 일관성 없는 어휘 및 코딩 시스템, 공유 시 환자 데이터를 보호하는 데 사용되는 비식별화 방법론을 포함하여 데이터의 전반적인 품질에 영향을 미칠 수 있는 의료데이터의 여러 측면 등 여러 가지 문제가 있습니다. 특히 데이터 큐레이션 및 데이터 변환 중에 결과 데이터에 대한 신뢰도를 높이기 위해서는 적절한 프로세스를 마련하는 것이 필요합니다. 이러한 프로세스의 문서화에는 소스 데이터 시스템에서 최종 연구 분석 데이터 세트로의 데이터 추가, 삭제 또는 변경에 대한 전자 문서화가 포함될 수 있습니다. 이에 보건의료빅데이터를 활용하고자 하는 신청인은 현재 FDA 지원 데이터 표준을 준수하기 위한 데이터 변경 사항과 이러한 변경 사항의 잠재적 영향을 해당 의약품 제출 문서에 문서화하여 제출하여야 합니다.

RWD를 의약품의 안전성·유효성 근거 자료로 활용하고자 하는 경우 RWD를 획득한 후 궁극적으로 임상적 근거를 산출할 수 있는 분석을 위해 정보를 표준화하여야 합니다. 이 작업에는 다양한 RWD 소스의 형식, 용어 및 알고리즘과 관련된 잠재적인 불일치를 해결하는 작업이 포함됩니다. FDA가 2021년 말 발표한 또 다른 가이드라인인 “Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data(2021.10)”에서는 RWD 데이터가 포함된 의약품의 허가 신청에서 FDA가 지원하는 데이터 표준을 사용하여 관련

법적 요구사항을 준수하기 위한 고려 사항을 다루고 있습니다. 이 가이드라인에서 FDA는 RWD에서 변수를 표준화할 때 신청인은 근거를 문서화하고 FDA 지원 데이터 표준을 준수하기 위해 직면한 문제와 데이터 변경 사항을 기록하도록 요구합니다. 또한 데이터 요소에 대한 정의가 포함된 “데이터 사전“을 만들 것을 권장합니다. RWD 소스에서 파생된 임상 및 비임상 연구 데이터를 제출하려는 신청인은 FD&C act section 745A(a)에 따라 연구데이터 가이드라인에 설명된 형식과 카탈로그에 나열된 지원되는 연구데이터 표준을 사용하도록 하고 있습니다. 또한 이 가이드라인에서는 신청인이 FDA에 의약품 허가 관련 서류 제출과 관련한 연구 데이터를 제출할 때 고려해야 할 사항에 대해 명시하고 있는데 RWD를 FDA가 지원하는 데이터 표준에 맞추려고 할 때 신청인은 의약품 허가 신청 시 요구되는 형식으로 연구 데이터 세트를 생성하는 데 필요할 수 있는 관련 데이터 변환 또는 매핑을 고려하도록 하고 있습니다. FDA는 이러한 작업을 진행함에 있어 사전에 FDA 검토 부서와 논의하는 것을 권고하고 신청인은 허가 신청 시 RWD 출처에서 파생된 연구 데이터를 현재 FDA 지원 데이터 표준으로 변환하기 위한 접근 방식을 적절한 FDA 검토 부서와 조기에 논의하도록 명시하고 있습니다. 신청인은 프로토콜, 데이터 관리 계획 및/또는 최종 연구 보고서를 포함하여 이러한 접근 방식을 FDA에 설명해야 하며, FDA는 현재 지원되는 데이터 표준(예: CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)의 SDTM(Study Data Tabulation Model))을 EHR 또는 청구 데이터와 같은 RWD 소스에 적용하기 위해 다양한 접근 방식을 사용할 수 있음을 인식하고 있으며 사용된 적합성 방법과 그 근거에 대한 적절한 문서를 통해 RWD에서 파생된 연구 데이터를 SDTM 데이터 세트로 변환하고 의약품 자료 제출 시 FDA에 제출하도록 하고 있습니다. 실제로는 FDA는 거의 모든 데이터 영역에 대해 RWD 소스와 FDA 지원 데이터 표준 간에 사용되는 용어와 용어의 정확한 의미에 큰 차이가 있다고 가이드라인에 명시하고 있습니다. 이는 인종/민족에 사용되는 의미 및 특정 용어, 약물에 대한 용어 시스템, 중요한 측정에 대한 의료 기록의 해석에 이르기까지 다양하며, 동일하게 기록된 변수(예: 남성/여성)의 경우에도 이러한 변수가 RWD 소스와 FDA 지원

데이터 표준 간에 정의되는 방식에 차이가 있을 수 있음을 설명하고 있습니다. 예를 들어 변수로서의 성별은 CDISC의 용어로 신체적 특성에 기반한 개념으로 성문화될 수 있는 반면, EHR은 성별 정체성을 사용할 수 있습니다. 그러한 경우 의뢰자는 성별 변수 또는 기타 변수를 연구 결과에 대한 CDISC의 용어에 매핑하는 잠재적 영향을 문서화하도록 하고 있습니다.

그러나 이외에도 FDA는 RWD를 FDA 지원 데이터 표준과 일치하는 데이터로 변환할 때는 여러 가지 어려움에 직면할 수 있음을 인지하고 있으며, 이러한 문제의 예로는 건강 기록(예: 의약품 정보 등)의 개념(용어)의 관리, 일관성 없는 코딩 또는 개념의 잘못된 코딩(예: 약물 또는 진단), 연구 중에 발생한 데이터 수집 또는 코딩 관행(예: ICD-9(International Classification of Diseases-9) 및 ICD-10 코드)²⁴의 변경 또는 누락된 정보(정보가 일반적으로 의료 환경에서 기록되지 않거나 일관되지 않은 데이터 입력)가 있을 수 있다고 예를 들었습니다. 신청인은 FDA 지원 데이터 표준으로 변환하는 동안 직면한 데이터 문제와 FDA 지원 데이터 표준의 적용을 가능하게 하는 접근 방식의 정당성을 문서화해야 하며, 표준 및 용어 매핑은 Define-XML(해당 가이드라인에 부록으로 명시) 및 도메인 데이터 파일을 사용하여 처리할 수 있다고 설명하였습니다. FDA는 원본 데이터의 문제를 조정하는 데 사용되는 접근 방식에 대한 이론적 근거와 타당성을 설명하려면 자유 텍스트 설명이 필요할 수 있으며, 추가로 연구 데이터 검토자 가이드에 대한 설명을 본문이나 부록으로 제시하여야 한다고 덧붙였습니다.

RWD/RWE 관련 초안 지침이 발행됨에 따라 FDA는 의약품 신청자, 의료 서비스 제공자, 환자 및 일반 대중이 RWD 및 RWE가 규제 프로세스에 어떻게 부합할 수 있는지 더 잘 이해할 수 있을 것으로 기대하고 있으며, FDA는 이미 규제 결정에 RWE를 사용하고 있으며, 의약품의 안전성과 유효성에 대한 신뢰할 수 있는 정보를 제공하기 위해 RWD와 RWE를 최적으로 통합하는 방법을 계속 고려할 예정임을 발표하였습니다.

24) 국제질병분류(ICD)는 사망률 통계의 수집, 처리, 분류 및 제시에 있어 국제적 비교성을 촉진하기 위해 고안되었습니다. 여기에는 사망 진단서에 사망 원인을 보고하는 형식을 제공하는 것이 포함됩니다.

2.5.2. 미국의 보건의료빅데이터 활용 현황

- Purpura, Christina A et al. “The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications.” *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 111,1 (2022): 135-144. doi:10.1002/cpt.2474 문헌 요약 및 고찰

Real World Evidence(RWE)를 의약품의 안전성·유효성 평가 등 규제 결정 과정에 사용하기 위한 노력들이 세계적으로 이루어지고 있으며, 미국 FDA는 이미 몇몇 의약품의 안전성·유효성 평가에 이를 활용한 사례를 확인할 수 있었습니다. Purpura, Christina A 등은 2019년 1월부터 2021년 6월까지 미국에서 허가된 의약품 중 FDA가 RWE를 안전성·유효성 평가의 근거로 사용한 의약품 사례 및 경향을 연구하여 “The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications” 를 2022년 *Clinical pharmacology and therapeutics*에 발표하였습니다. 이 연구에 따르면 해당 기간에 FDA에서 승인된 의약품 378건 중 136건이 RWE를 제출자료에 포함하고 있었으며 이 중 88건(65%)의 승인에서 RWE 연구가 안전성·유효성 입증을 위한 근거로 사용되었다고 주장하였습니다. 이 자료를 통해 미국에서 많은 업체들이 의약품의 안전성·유효성 입증자료로 RWE를 사용하고 있으며 FDA도 이미 이를 규제 결정 과정에 활용하고 있음을 알 수 있었습니다.

이 문헌에서 저자들은 미국 FDA의 NDA(New Drug Application) 및 BLA(Biologic License Application)에서 RWE 연구를 포함한 승인 문서에 대한 체계적인 검토를 통해 FDA가 의약품 최종 승인 결정에 어떻게 그 증거를 포함시키는지 여부를 확인하여 정리하였습니다. 저자들은 2019년 1월부터 2021년 6월까지의 FDA 승인을 확인하기 위해 다양한 FDA의 자료를 검토하였습니다. FDA CDER의 Drugs@FDA(승인된 의약품을 포함한 기관 데이터베이스), CDER의 신약 승인 목록, CDER의 NDA 분류 코드 매뉴얼, CBER의 연도별 생물제품 승인 목록 등을 참고하였으며, CDER에서 승인된 제품의 경우, FDA 승인 letter, 제품 라벨, 자문위원회 회의 자료 및 게재된 검토 문서가 포함되었으며,

FDA 검토 문서에는 Multi-Discipline Reviews, Integrated Reviews, 요약 검토(Summary Reviews), 임상 검토(Clinical Reviews), 기타 검토(Other Reviews), 행정 및 서신 문서(Administrative and Correspondence Documents), 통계 검토(Statistical Reviews)가 포함되었습니다. CBER에서 승인된 제품의 경우, FDA 승인 letter, 제품 라벨, Summary Basis for Regulatory Action, 제품 검토 문서 및 관련 항목이 포함되었습니다.

저자들은 2019년 1월 1일부터 2021년 6월 30일까지 확인된 378건의 FDA 승인된 NDAs 또는 BLAs 중에서 RWD 포함 기준을 충족하는 신청서는 136건(36%)이었으며 136건 중 116건(85%)이 어떤 형태의 RWE를 포함하는 것으로 확인하였습니다. RWE 연구를 포함한 승인 비율은 2019년부터 2021년까지 증가하는 추세로 2019년에는 51건 중 38건(75%), 2020년에는 59건 중 53건(90%), 그리고 2021년 상반기에는 26건 중 25건(96%)이 RWE 연구를 포함하였다고 언급하였습니다. 신청인은 대부분 제품의 안전성 또는 유효성을 입증하기 위해 RWE 연구를 사용하였으며, 136건 중 88건(65%)의 승인에서 RWE 연구가 이러한 근거를 제공하기 위해 사용되었고, 또한 136건 중 83건(61%)에서는 RWE 연구가 치료적 맥락을 제공하기 위해 사용되었으며 RWE 연구를 통해 치료적 맥락을 제공하기 위해 사용하는 사례는 2019년부터 2021년까지 증가하는 추세(2019년에 49%에서 2021년 상반기에는 85%로 증가)였다고 발표하였습니다. 또, 안전성 또는 유효성을 입증하기 위해 RWE 연구를 사용하는 경우는 2019년에 51건 중 27건(53%)에서 2020년에 59건 중 46건(78%)으로 증가하였으나, 2021년 상반기에는 16건 중 15건(58%)로 감소한 것으로 나타났다고 밝혔습니다.

저자들은 제품의 안전성 또는 유효성을 뒷받침하기 위해 88건의 승인된 건을 카테고리화하여 FDA의 유익성-위해성 평가에 어떻게 RWE 연구가 뒷받침되었는지도 평가하였습니다. 이러한 승인 88건 중 65건에서 FDA는 RWE 연구(74%)를 유익성·위해성 평가에 사용한 것으로 나타났으며, 그 중 8건(9%)은 중대한/주요 증거로 분류되었고, 57건(65%)은 supportive evidence로 분류되었습니다. RWE 연구 중 13건(15%)은 FDA의 기준에 충족하지 못한 것으로 나타났으며, 나머지 10건

(11%)의 경우 FDA는 발표한 검토에서 직접 제공된 RWE 연구에 대해 언급하지 않았습니다. 저자들은 상대적으로 작은 수의 데이터로 인해 추세를 식별하는 것이 어렵지만, 연구 기간 동안 승인된 신청서의 점점 더 많은 부분에서 RWE가 적어도 supportive evidence로 사용되는 것으로 보인다고 주장하였습니다.

이 연구에서 저자들은 지난 2년 반 동안 제출된 RWE의 양과 FDA의 의사 결정에 미치는 영향, 특히 supportive evidence로서의 영향이 크게 증가했으며, 그 결과 RWE 연구가 미국의 제품 라벨에 나타나고 있다는 점을 상세히 설명하였습니다. 그러나 모든 RWE가 신청자의 의도대로 수용되지는 않았으며 많은 경우 FDA는 제출된 RWE 자료가 의약품 승인을 뒷받침하기에 부적절하다고 판단했다고 발표하였습니다. 원칙적인 연구 설계와 분석에 근거한 방법론적으로 탄탄한 RWE가 FDA의 결정에 채택되었으며, 이 기준에 미치지 못하는 것으로 판명된 연구는 영향력을 많이 가지지 못했다고 덧붙였습니다. 또한 저자들은 RWE 연구가 FDA의 규제 결정에 영향을 미친 대부분의 승인은 종양학, 감염병 및 뇌신경과학 분야에서 이루어졌으며 이러한 치료 분야와 RWE 사용의 직접적인 관련성을 도출할 수는 없지만, 몇 가지 공통점을 갖고 있다는 점에 주목하였습니다. 이러한 분야의 많은 의약품은 질병의 심각성 등으로 인해 expedited 프로그램²⁵⁾의 자격을 얻게 되거나 expanded access 프로그램²⁶⁾을 사용할 수도 있는 의약품이라고 설명하였습니다. 또한 이러한 분야의 특정 질병에서는 환자 수가 적거나 무작위 임상시험 실시의 불가능성 또는 플라시보 대조군 사용의 윤리적 문제 등이 RWE 사용에 유리할 수 있는 점을 지적하였습니다. 저자들은 또 FDA의 승인을 지원하는 연구는 좋은 연구 설계, 적절한 데이터 수집 및 신중한 데이터 분석에 근거하며 신뢰할 수 있는 RWE는 적절한 목적에 맞는 RWD를 사용하는 데에 기반을 두고 있으며, 관련성

25) 심각한 질환의 치료를 위한 의약품 및 생물학적 제제 개발을 촉진하기 위해 FDA가 개발한 의약품검토를 신속하게 진행하기 위한 다양한 프로그램으로, fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review를 일컫음

26) 환자가 심각하거나 즉시 생명을 위협하는 질병 또는 상태를 가지고 있으나 만족할만한 대안 치료 옵션이 없을 때 연구 의약품, 생물학적 제제 또는 의료기기를 사용할 수 있도록 하는 것

과 신뢰성을 충족시키는 RWD의 선택에 초점을 맞추는 것이 중요하다고 강조하였습니다. 또한 FDA는 관련성을 평가할 때 신청인은 데이터가 의도한 인구를 대표하고, 노출, 결과 및 교란 요인과 같은 주요 변수들이 확인되고 측정 가능한지, 그리고 데이터가 연구에 충분히 연속적인지를 확인한다고 설명하였습니다. 저자들은 적절한 데이터를 확보한 후에는 적절한 연구 설계를 하는 것이 중요한 다음 단계이며 최종적인 의사 결정을 위해 의미 있는 방식으로 질문을 구성하고, 투명하고 audit 가능하며 재현 가능한 설계와 분석을 시행하는 것이 중요하다고 강조하였습니다.

아울러 저자들은 FDA가 피드백에서 RWE 연구의 계획, 설계 및 검토 단계에서 FDA와의 의사 소통의 중요성을 언급하였다고 설명하였습니다. 계획 단계에서 FDA와의 초기 빈번한 의사 소통은 연구 설계에 대한 피드백을 제공하고 문제를 조정할 기회를 제공하여 “좋은 RWE”를 보장하는 데 도움이 된다고 지적하였습니다. 공식적인 회의에서 제공된 피드백은 특정 RWE 접근 방식이 FDA의 유익성-위해성 평가를 지원할 가능성이 있는지에 대한 초기 신호를 제공하며 RWD가 의사 결정에 부적합하다고 판단된 한 사례에서 FDA는 RWD에 대한 이전 의사 소통의 부재를 강조하였습니다. 검토 단계에서는 신청인이 FDA 검토자가 분석에 대해 투명하게 접근할 수 있도록 해야 하며(예: 데이터 출처를 추적할 수 있고, 모든 데이터 변환을 이해할 수 있으며, 방법이 적용되는 순서를 볼 수 있음), 검토자가 데이터를 독립적으로 분석하고 데이터에 대해 사후적으로 민감도 분석을 수행할 수 있는 옵션을 제공해야 한다고 설명하였습니다.

마지막으로 저자들은 해당 연구의 한계점에 대해 설명하였는데 2019년과 2020년 전체를 다루었지만, 2021년의 첫 번째 반기만을 다루었으며, 지난 몇 년 동안 결정의 대부분은 하반기에 이루어지는 경향이 있으므로 2021년 데이터를 포함하여 해석할 필요가 있음을 지적하였으며, 둘째로 증거 기반은 FDA에서 승인된 NDAs와 BLAs에 한정되어 완전한 응답 letter(현재 양식으로 신청서를 승인할 수 없을 때 FDA가 보내는 편지)는 신청인과 기관 간에 비밀로 처리되고 유효성 수정 문서는 일반적으로 공개되지 않으며 셋째, 샘플 크기가 작아 RWE의

역할에 대한 강력한 결론을 내릴 수 없었음을 한계사항으로 명시하였습니다.

그러나 위 논문에서도 확인할 수 있듯이 FDA는 의약품 허가 시 안전성·유효성 입증자료로서 RWD를 활용한 연구를 인정하고 있으며 해당 검토 내용을 제품 라벨 등에 표시하고 있음을 확인할 수 있었습니다. 뿐만 아니라 관련 업계에서도 의약품 허가 신청 시 전통적인 임상시험 자료 이외에도 RWD를 안전성·유효성 제출자료로 제출하고 있으며 RWD 자료가 의약품의 안전성·유효성 입증에 결정적인 증거자료로 활용될 수 있음을 알 수 있었습니다. 다만 그 비중이 전통적인 임상시험을 실시할 수 있는 환자 수가 적거나 적절한 치료제가 없는 심각한 질환 또는 윤리적으로 대조군을 세우기에 어려운 의약품 등에 편중되어 있었으나 앞으로도 RWD를 활용한 연구는 증가할 가능성이 있음을 예상할 수 있었습니다.

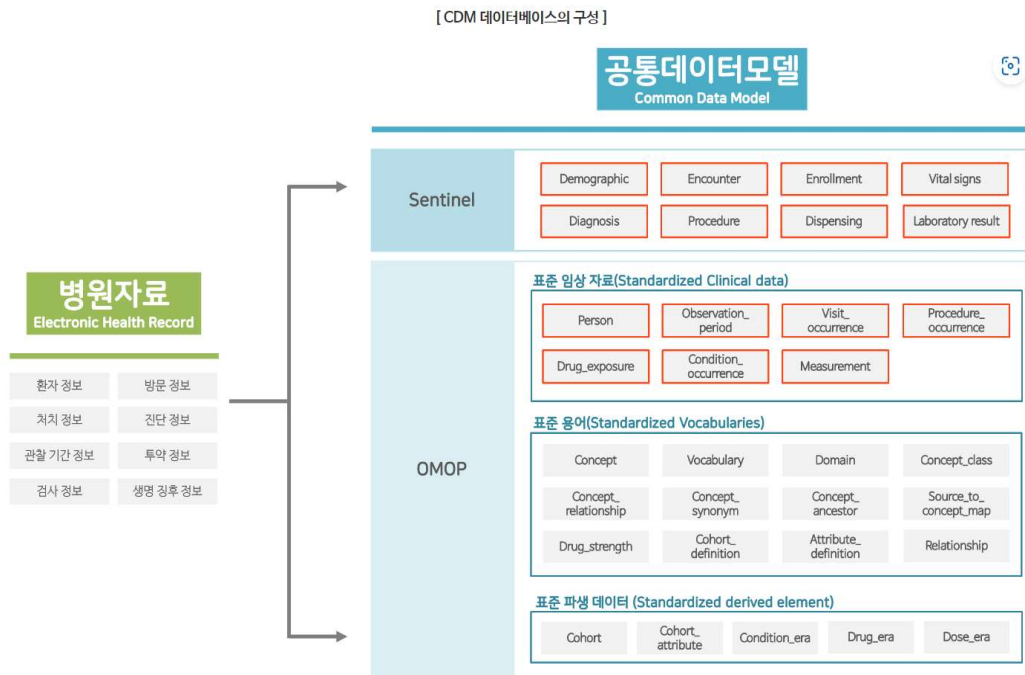
2.5.3. 국내 보건의료빅데이터 활용 현황

국내에서도 기존에 생성된 보건의료빅데이터를 의약품 시판 후 안전관리 등에 활용하고자 하는 노력들이 지속적으로 이루어지고 있습니다. 국내에서 활용할 수 있는 보건의료 빅데이터로는 의료보험청구자료, KERS에 보고된 이상사례보고 자료, 병원 EMR 데이터 등이 있습니다. 이러한 데이터는 의약품의 허가, 기 허가 의약품의 효능·효과 확대, 시판 후 안전관리 등에 활용할 수 있을 것으로 평가되고 있으나 여러 가지 고려사항이 존재하는 것도 사실입니다. 특히 많은 환자 정보가 기록되어 있는 병원 EMR(EHR) 데이터의 경우, 병원별, 의사별로 기록하는 항목, 기재 양식 등이 상이하여 해당 데이터를 표준화하는 작업이 필요하며 표준화 작업에 상당한 시간이 소요됩니다. 또한 해당 자료는 환자 개인정보를 포함하고 있어 개인정보보호를 보호하기 위한 방안도 고려되어야 합니다. 또한 의료보험청구데이터의 경우에는 급여 대상 의약품만을 대상으로 하기에 모든 의약품의 안전성·유효성을 평가하는 자료로 사용하는데는 한계점이 있습니다. 이에 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원은 지역의약품센터(지역별 중요 거점 병원)

을 대상으로 병원에서 생성되는 의료기록을 CDM(Common Data Model, 공통데이터모델)으로 표준화하여 이를 유의미한 데이터로 활용하기 위해 노력하고 있습니다. 식품의약품안전처에 따르면 ‘CDM’은 다양한 전자의무기록 양식에 기록된 환자 질병 관련 정보 중 ‘인구통계학적 정보, 진단, 처방약, 시술, 검사결과’ 등 이상사례 분석에 필수적인 공통 데이터를 추출하여 표준 모델화한 것으로 개인정보 유출없이 이상사례 분석이 가능하며, 그 동안 의약품과 이상사례 발생 간 인과관계 분석 등을 위해 건보공단·심평원의 보험청구자료를 활용하여 왔으나 보험청구자료는 비급여로 진행되는 검사·치료 등이 누락되어 있고 약물 복용과 검사·처치에 대한 선후관계 등이 명확하지 않아 정확한 분석에 한계가 있었다고 밝혔습니다. 식품의약품안전처는 2014년 3개의 지역 의약품안전센터를 시작으로 2023년까지 전국 39개의 지역의약품안전센터가 생성되는 병원건강기록을 CDM으로 변환하여 데이터베이스에 직접 접근하지 않고도 분석을 설계할 수 있도록, 즉 자료의 보안을 유지하면서도 빠르고 체계적으로 데이터를 활용할 수 있도록 하기 위한 사업을 실시하고 있습니다. 따라서 개인의 의료정보와 같이 정보 보안이 필요한 자료를 활용하고자 할 때, CDM을 적용하면 정보 보안과 활용 두 가지 목표를 동시에 달성할 수 있을 것으로 판단하고 있습니다.

한국의약품안전관리원에 따르면 CDM은 크게 그 양식에 따라 Sentinel CDM, OMOP CDM의 두 가지 모델로 구성되어 분석 목적에 따라 사용되고 있으며, 각 CDM은 자체적인 도식(schema)에 따라 테이블과 변수 구조를 가지며, 지속적으로 업데이트되고 있으며, 아래 그림 13은 CDM 데이터베이스가 포함하는 테이블의 종류와 구조를 나타내고 있습니다.

< 그림 13. 국내 CDM 데이터 베이스의 구성 >



< 출처 한국의약품안전관리원 누리집 >

한국의약품안전관리원은 해당 홈페이지를 통하여 서로 다른 의료기관의 자료를 같은 형식 즉 CDM으로 변환하기 위한 과정에 대해 다음과 같이 설명하고 있습니다. 병원 EHR자료를 CDM으로 변화하기 위해서는 추출-변환-적재의 과정을 거쳐야 하며, 첫 번째 과정인 추출 (Extraction)은 병원자료 EHR 자료로부터 CDM 구축에 필요한 정보를 뽑아내는 것을 의미하며, 현재 다음과 같은 정보들을 추출하여 CDM을 구성하고 있다고 설명하였습니다.

- 1) 환자 정보 : 환자의ID, 성별, 출생정보, 인종 등
- 2) 방문 정보 : 방문 ID, 방문 유형, 입퇴원정보 등
- 3) 처치 정보 : 의료기관에서 환자에게 의료처치를 할 시에 생성되는 정보
- 4) 진단 정보 : 진단 번호, 진단 날짜, 진단코드 등
- 5) 관찰기간 정보 : 환자를 추적 관찰하기 시작한 날짜, 종료한 날짜와 같은 정보
- 6) 약물 정보 : 환자가 노출된 약물의 종류, 투여시점, 처방정보 등
- 7) 검사정보 : 환자가 받은 검사의 종류, 검사결과 등
- 8) Vital Signs : 환자의 혈압, 신장, 체중, 흡연정보 등

또한, 한국의약품안전관리원은 필요한 정보를 추출한 후 추출한 원시자료(Raw data) 구조를 CDM 형식으로 바꾸는 과정을 변환이라고 하며, 이렇게 병원 EHR 데이터로부터 얻은 원시자료를 동일한 양식의 데이터로 변환한 후 세 번째 과정인 적재(loading) 과정을 거치게 되며, 적재는 변환한 자료를 데이터베이스화하여 서버에 저장하는 과정을 의미하며, 각 의료기관의 환경에 따라 PostgreSQL, Oracle, MySQL 등의 DBMS(DataBase Management System)를 이용하여 적재 작업을 수행할 수 있다고 덧붙였습니다. 아울러 의료기관은 각자의 전자의무기록 시스템에 따라 서로 다른 용어체계를 사용하고 있으며, 이는 같은 진단, 검사라 해도 의료기관마다 다른 용어를 사용하여 기록하고 있음을 의미하며 매핑(mapping) 작업을 통해 의료 현장에서 약물, 진단, 검사 등을 기록하는 데 사용하는 용어 체계를 통일하는 작업을 실시하고 있음을 한국의약품안전관리원은 설명하고 있습니다.

이렇게 구축된 CDM 자료를 바탕으로 의료분야에서 다양한 연구가 실시되고 있으나 의약품의 안전성·유효성의 직접적인 근거로 활용된 사례는 미미한 상황입니다. 식품의약품안전처는 보건의료빅데이터를 활용한 자료를 의약품의 안전성 평가에 활용할 수 있도록 하기 위해 20년 12월 ‘신약등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시) ‘를 개정하여 특별조사의 일환으로 시판 후 데이터베이스 연구를 활용할 수 있는 규정적 기반을 마련하고, 21년 6월 “의료정보데이터베이스 연구에 대한 가이드라인(민원인 안내서)를 발간하여, 국내에서 활용할 수 있는 의료정보 데이터의 종류와 사용 시 개인정보 보호 등 고려사항, 데이터베이스 활용 연구 설계, 연구계획서 및 보고서 작성 방법 등을 안내하였습니다. 이처럼 시판 후 안전성 연구에 빅데이터를 활용할 수 있는 근간이 마련되고 병원 EHR 자료를 변환한 CDM 자료가 구축됨에 따라 이를 의약품 안전성·유효성 평가에 활용한 사례가 빠른 미래에 등장할 수 있을 것으로 예상됩니다.

2.5.4. 미국 FDA의 Advancing Real-World Program 소개 및 활용 방안

4차 혁명시대를 맞이하여 전 세계적으로 보건의료분야에서도 기

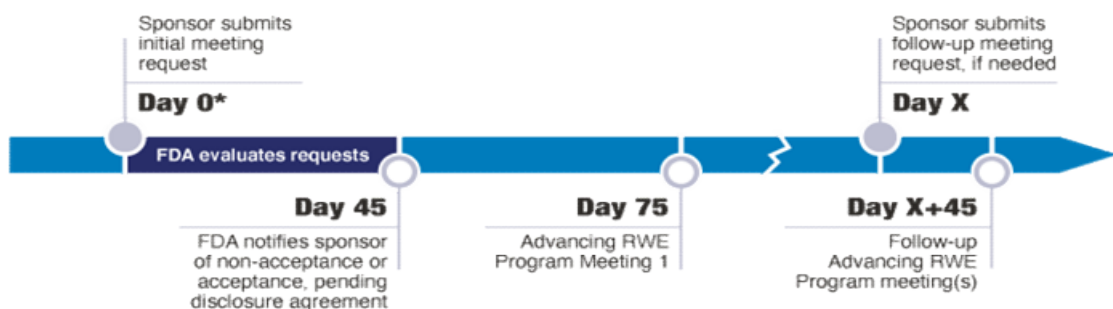
존에 형성된 Real World Data를 의약품 규제 의사 결정에 활용할 수 있도록 하기 위해 이를 지속적으로 연구 중에 있습니다. 미국에서는 RWD를 보다 합리적/효율적으로 활용하기 위해 FDA는 2023부터 Advancing Real-World 프로그램을 마련하여 시행하고 있습니다. Advancing Real-World 프로그램은 허가 후 의약품의 라벨 변경 또는 시판 후 안전관리 등의 근거자료로서 Real World data를 활용할 수 있도록 FDA와 업계가 서로 협력하여 순차적으로 진행해 나가며 결과물을 공개하는 프로그램입니다. 국내에서도 RWD를 의약품 시판 후 연구 등 규제 의사결정 과정에 활용하고자 하는 노력들이 지속적으로 이루어지고 있으나, 구체적인 방법 및 절차 등의 마련이 필요한 상황입니다. 최근 코로나-19 백신과 관련하여 사후 안전성 관리를 위해 RWD를 활용한 결과물을 허용하고 이를 위한 가이드라인을 식품의약품안전처(바이오의약품품질관리과)에서 발표한 바 있습니다. 그러나 코로나-19 백신은 단시간에 많은 사람들이 질병의 예방을 위해 접종한 사례에 해당하여 일반적으로 특정 질병의 치료를 위해 의약품을 사용하는 사례와 차이가 있으나, RWD를 규제 의사결정에 사용하기 위한 노력으로 사료됩니다.

FDA의 Advancing RWE Program은 프로그램에 신청하고자 하는 경우 신청인은 의료 제품에 대한 임상시험용 신약(IND) 또는 pre-IND 번호를 가지고 있어야 하여 신청하고자 하는 RWE는 효능·효과(예: 새로운 적응증, 모집단, 투여 정보)에 대한 라벨링을 변경하거나 시판 후 연구 요구 사항을 시행하는 등 규제 요구 사항을 충족하기 위한 것이어야 합니다. 그리고 마지막으로 신청인과 FDA가 공개될 연구 디자인 정보에 대한 합의에 도달한 경우 대상으로 선정될 수 있습니다. FDA는 사용하고자 하는 데이터의 적합성, 적절한 연구 디자인 및 적절한 규제 행위와 관련된 잠재력을 기반으로 대상을 선택하며, 또한 데이터 소스, 연구 디자인, 분석 방법 및 효능·효과의 다양성을 고려하고 연구 중인 질병 및 관련 FDA 센터 및 사무소의 다양성을 고려하여 대상을 선택합니다.

Advancing RWE 프로그램 신청에 대한 반기 제출 마감일은 3월 31일과 9월 30일이며, 신청인은 2027년 3월 31일까지 순차적으로

Advancing RWE 프로그램에 신청서(신청서 제출하여야 하는 자료는 부록 참고)를 제출할 수 있습니다. FDA는 각 제출 마감일 이후 이전 6개월에 접수된 모든 신청을 검토합니다. FDA는 2023-2024년에 제출 주기당 1-2개의 신청과 최대 2개의 대안을 수락하고 2025-2027년에 제출 주기당 1-4개의 신청과 최대 4개의 대안을 수락할 계획입니다. 신청인은 공개 논의를 진행할 것인지 또는 제출 마감일로부터 약 45일 후에 회의가 수락되었는지 여부를 통보받게 됩니다. 프로그램의 일부로 승인된 각 신청 건에 대해 FDA는 초기 회의를 실시하고 신청인의 요청이 있는 경우 최대 3회의 후속 회의를 실시합니다. FDA는 선정된 신청인에게 프로토콜 개발 또는 연구 시작 전에 FDA 직원과 만나 의료 제품 개발에서 RWE 사용에 대해 논의할 수 있는 기회를 제공합니다. Advancing RWE Program은 RWE 제안서를 제출하는 신청인을 위한 선택적 경로이며 FDA와 협력하기 위한 확립된 절차를 계속 이용할 수 있는 장점이 있습니다. 신청인과 FDA와의 회의는 2023년부터 2027년까지 FDA의 CDER 및 CBER와 실시하며, 종양과 관련된 프로그램에는 Oncology Center of Excellence가 참여합니다. 규제 결정을 지원할 수 있는 RWE의 특성에 대한 인식을 높이기 위해 프로그램을 통해 논의된 연구 디자인은 FDA가 공개 포럼(예: 지침 또는 공개 워크숍)에서 발표할 수 있도록 하고 있으며, Advancing RWE Program의 구체적인 timeline은 다음과 같습니다.

< 그림 14. Advancing RWE Program Timeline >



*March 31 and September 30

< 출처 : FDA 누리집 >

이와 같이 FDA는 시중의 Real World Data를 의약품 규제 의사 결정에 실질적으로 활용하기 위한 구체적인 노력을 실시하고 있습니다. 국내에서도 현재 형성되고 있는 Real World data를 의약품 규제 환경에 활용하기 위해 각 병원의 EHR 데이터를 CDM(Common Data Model)로 변형하는데 많은 노력을 기울이고 있으며, 전환된 CDM data를 연구에 활용하고 있습니다. 그러나 제약업계에서 시중의 보건의료빅데이터를 활용하여 의약품 시판 후 안전관리 등의 근거자료로 이를 식품의약품안전처에 제출하는 절차 및 방법 대해서는 미국 FDA의 Advancing RWE Program처럼 구체적으로 제시되고 있지 않습니다. 다만 최근 코로나-19 백신과 관련하여 시판 후 안전관리를 위해 사용성적 조사 자료를 대신하여 RWD 자료를 제출할 수 있도록 ‘코로나19 백신 시판 후 데이터베이스 제공 절차 안내서’를 식품의약품안전처에서 발표한 바 있습니다. 그러나 코로나-19 백신은 전염병의 예방을 위해 다수의 사람이 단기간에 해당 의약품을 접종한 특수한 사례에 해당할 수 있습니다. 따라서, FDA에서 시행하고 있는 Advancing RWE program을 바탕으로 국내에서도 관련 업계 등과 협의하여 시중의 보건의료빅데이터를 시판 후 안전관리에 활용할 수 있는 구체적인 절차 및 협의를 필요할 것으로 사료됩니다. 우선 한국의약품안전관리원에서 실시하고 있는 병원 EHR 기반 CDM 구축 사업을 바탕으로 형성된 CDM 데이터를 활용하여 시판 후 안전관리의 근거자료로 제출할 수 있는 방안을 논의할 수 있을 것으로 판단됩니다. FDA에서 실시하고 있는 Advancing RWE program과 유사하게 일정 기간동안 대상 의약품을 모집한 후 업체가 제출한 연구 설계의 타당성 등을 검토한 후 최종 1-2개의 제품을 선정하고 해당 업체의 영업비밀에 해당하는 사항을 제외하고는 해당 결과물을 공개하는 것을 근간으로 프로젝트를 실시해 나갈 수 있을 것으로 사료되나, 다만, 해당 프로젝트가 국내에서 최초로 실시하는 사례일 수 있으므로 RWD를 바탕으로 한 결과물만을 해당 의약품의 시판 후 안전성 유효성의 근거자료로 제출하기 보다는 기타 다른 연구들(시판 후 임상 등)을 동시에 실시하는 것이 해당 제품의 시판 후 안전성·유효성을 뒷받침하는데 더 도움이 될 수 있을 것으로 판단됩니다.

2.5.5. 보건의료빅데이터 활용 전망

4차 산업혁명시대를 맞이하여 일상생활에서 생성되는 전자기록의 양은 점점 증가하고 있으며, 국내 뿐만 아니라 전 세계적으로 이를 의약품의 안전성·유효성 평가 등 규제 결정에 근거자료로 활용할 수 있도록 하기 위한 노력도 지속적으로 이루어지고 있습니다. 그 중 Friedemann Schad et al은 논문 “Real-World Evidence—Current Developments and Perspectives” (Int J Environ Res Public Health, 2022)에서 보건의료빅데이터 활용과 관련하여 주요국가의 현황 및 앞으로의 전망에 대하여 발표하였으며, Beaulieu-Jones BK et al은 논문 “Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process” (Clin Pharmacol Ther. 2020)에서 RWD의 한계를 고려한 앞으로의 보건의료데이터 활용 방안에 대해 설명하였습니다.

2.5.5.1. 문헌 요약 및 고찰 I

- Schad, Friedemann, and Anja Thronicke. “Real-World Evidence—Current Developments and Perspectives.” International journal of environmental research and public health vol. 19,16 10159. 16 Aug. 2022

저자들은 미국 FDA 뿐만 아니라 유럽 의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 보건의료빅데이터 활용과 관련한 현황을 소개하였습니다. EMA는 보건의료빅데이터 활용을 위해 2020년 기존 자료를 기반으로 한 연구를 하나의 RWD 소스로 사용하는 가이드라인 초안을 발표하였으며 2018년과 2019년에 의약품 승인 신청을 검토한 결과 EMA는 신청의 40%에 RWD가 활용되었고, 주로 시판 후 승인 단계와 18%는 의약품의 효능·효과 확대에 사용되었음을 확인하였습니다. 또한, EMA는 질병 등록부와 병원 데이터가 의약품 승인 및 효능·효과 확대 신청에서 가장 자주 사용되는 두 가지 데이터 소스임을 확인하였으며, 앞으로도 새로운 RWE 용어가 필요한지, 유효성 연구 외

에 안전성 연구를 포함해야 하는지, RWE 연구의 투명성 등을 추가로 확인할 계획이라고 발표하였습니다.

저자들은 문헌에서 RWE의 활용 이점에 대해 몇 가지 사례를 들었습니다. 첫 번째로 독일 건강 보험 효과 및 품질 평가 연구소에서 2020년 의약품 유익성 평가의 목적으로 발표한 보고서를 사례로 희귀 질환을 대상으로 한 전통적인 연구들이 종종 환자에게 중요한 결과 지표를 수집하지 못하는 경우가 많다고 결론을 내림 점을 예를 들며 의약품의 초기 유익성 평가를 위해 비교 연구 결과, 전자 환자 기록의 데이터 수집, 건강 보험 회사의 청구 데이터(모두 정의에 따른 RWE 소스)와 같은 의료 연구 데이터를 포함하는 것을 제안했습니다. 특히 희귀 질환과 관련된 의약품은 신속 승인을 위한 데이터가 불충분하다는 점을 들어 주로 사례 연구나 환자 수가 적은 연구로 제한된 희귀 질환 연구는 EHR과 질병 등록부를 통해 이 분야의 치료 및 결과에 대한 통찰력을 얻을 수 있다고 주장하였습니다. 두 번째로 저자들은 COVID 연구에 RWE가 기여하였다고 주장하였습니다. COVID-19 팬데믹 기간 동안 전통적인 임상시험은 수행하기 힘들었던 반면 RWE 연구는 환자의 증상과 환자 특성의 영향, 사망률 및 발병률 위험에 대한 보고서 등이 COVID-19 팬데믹 동안 많은 근거의 주요 출처로 작용했던 점을 강조하였습니다. RWE 연구는 백신의 효과성 및 안전성 연구도 촉진하였으며, 의약품 허가 후 제4상 연구 또는 RWE나 COVID-EHR과 같은 소스에서 얻은 데이터를 사용하여 백신의 장기적 안전성 및 예상한 또는 잠재적인 위해성을 모니터링하는 데도 사용되었음을 예로 들었습니다. 저자들이 예를 든 첫 번째 RWE 연구 결과는 이스라엘 연구에서 나온 것으로, 백신 접종 일주일 후 사람들과 비접종자들을 비교하여 Pfizer/BioNTech 백신의 실제 효능이 94%라고 밝혔으며 미국 질병 통제 센터(CDC)의 한 연구는 Pfizer/BioNTech 백신을 한 번 투여받은 장기 요양 시설에 거주하는 사람들이 감염에 대해 63%의 성공적인 백신 효능을 보였다고 밝혔습니다. Duke Clinical Research Institute에서 진행 중인 HERO-Together라는 RWE 연구는 백신 접종 후 최대 2년간 건강 관련 종사자와 그들의 가족 및 커뮤니티로부터 데이터를 수집하여 장기적인 이상사례를 평가할 예정임을 예

로 들며 고품질의 RWE 연구로 인해 장기적인 COVID-19 백신의 hesitacny(망설임), 효능, 조합 및 안전성에 대한 추가적인 장기 결과물을 기대할 수 있을 것이라고 언급하였습니다. 마지막으로 저자들은 RWD 활용의 장점으로 암연구에서의 역할을 들었습니다. 저자들은 2015년부터 2020년까지의 종양 치료제 신약 신청과 생물학적 허가 신청을 문헌 고찰한 결과 기존 133개의 종양 치료제 가운데 11개의 신약 승인에서 RWE가 약물의 효능·효과를 뒷받침하는 데 사용되었음을 발견하였습니다. 이 문헌 고찰에 대해 저자들은 RWE 연구가 효능·효과 데이터를 보완하며, 성공적인 종양 의약품 허가에서 RWE 연구의 중요한 특징은 조기 참여, 사전 프로토콜 개발 및 견고한 연구 설계라고 결론을 내렸으며, RWE 연구의 도움으로 암 치료의 유효성과 적용 가능성을 연구할 수 있으며, RWE가 승인 과정을 가속화하여 희귀 질환 및 암 치료제 개발을 포함한 새로운 치료를 환자에게 제공하는 데 도움이 될 것으로 기대한다고 밝혔습니다.

그러나 저자들은 RWE는 새로운 치료법의 개발을 가속화하고 이러한 치료법의 효능과 효과를 평가하는 기회를 제공하지만 연구자와 규제기관은 RWE의 한계와 RWD에 도사린 잠재적 편향에 주의를 기울여야 한다고 강조하였습니다. RWE를 활용하는 것이 사전 및 사후 규제승인에 중요한 가치가 있지만, 관찰 데이터를 규제 프로세스의 주요 구성 요소로 사용하는 데는 상당한 장벽이 있다고 설명하였습니다. 특히 RWE 기반의 비교 효과성을 보여주는 재현성 연구들간의 충돌은 RWE의 잠재적인 위험과 완전하지 못함을 보여주며 최근 Facebook의 비료 분야에서 대규모 RWD 분석을 사용하여 RCT를 복제하려는 시도에서 실패한 것과 같이 임상 시험 결과와 RWD 결과 간의 불일치도 이러한 관점을 뒷받침한다고 하였습니다. RWE의 적절한 사용은 허황된 결과나 편향된 결과를 피하기 위해 선진적인 모범 사례, 지침 및 규정에 의해 주도되어야 하며 증가된 데이터의 가용성은 많은 기회를 제공하지만, 동시에 편향의 가능성을 가져올 수도 있음을 주장하였습니다. 특히 의약품 초기 승인과 관련하여 전통적인 RCT의 역사와 강점을 인정하는 것이 중요하며 RCT는 승인을 대체해서는 안 되지만, 실제 세계에서 치료 효과를 더 잘 이해하기 위해 보완적으로 활용될 수 있다

고 강조하였습니다. 그러나 이해관계가 없는 당사자들에 의해 주도되는 전망적인 추적 연구는 사후 약물감시 모니터링 및 규제 결정에 있어서 중요한 역할을 할 수 있으며 RWE의 적절한 사용은 치료법의 개발을 가속화하면서 실제 세계에서 안전성, 효과적인 대상화, 효율성을 향상시킬 수 있을 것임을 주장하였습니다.

마지막으로 저자들은 RWE 활용의 앞으로의 전망에 대해 이렇게 설명하였습니다. 미국 FDA 및 유럽 EMA는 RWE의 간극과 잠재력을 탐색하고 실질적이고 적절한 지침을 발표함으로써 이 분야에서 적극적인 역할을 수행하고 있으며 국제적인 RWE 이니셔티브와 레지스트리는 점점 더 개발되고 있으므로 데이터 품질이 견고하고 투명하다면 RWE 연구는 다양한 환자 하위 그룹에서 특히 치료 효과를 평가하고 연구 간극을 식별하는 데 전통적인 임상시험을 보완할 수 있을 것으로 기대한다고 밝혔습니다. COVID-19 대유행에 촉발된 그 시점에서 의료 전문가들의 일반적인 인식은 RWE가 치료 결정에 중요한 데이터를 생산한다는 것이며 새로운 치료법의 초기 유효성 평가에서 RWE의 도입은 효과적인 치료법의 승인 과정을 가속화하고 의약품 개발 비용을 줄일 것으로 예상된다는 것입니다. 저자들은 레지스트리 데이터 및 다양한 유형의 디지털 건강 기술(Digital Health Technologys Solutions, DHTs)의 도입과 같은 최신 연구는 이 분야를 더욱 발전시킬 것으로 예상되며, RWE 프로젝트를 지원하고 미래 지침의 개발에 이해관계자들을 참여시킴으로써 RWE 연구의 신뢰성, 신뢰성, 재현성 및 투명성을 더욱 촉진할 수 있을 것이라고 덧붙였습니다.

국내에서도 기존의 보건의료빅데이터를 활용하는 방안에 대한 기대는 점점 더 커지고 있는 상황입니다. 시대의 흐름에 발맞추어 규제 기관인 식품의약품안전처도 의약품의 안전성·유효성 평가에 이러한 보건의료빅데이터를 활용할 수 있는 규제환경을 조성하기 위해 노력하고 있습니다. 그러나 의약품의 안전성·유효성은 국민의 건강과 직결되어 있으므로 무조건적으로 시대의 흐름을 따르기 보다는 좀 더 신중한 접근이 필요합니다. 향후 의약품의 안전성·유효성 평가에 보건의료빅데이터를 활용할 수 있는 구체적인 시스템, 절차, 방법을 발표하는 것은 필요한 과정으로 판단되나, 앞서 언급한 바와 같이, 실제 임상 시

험을 실시할 수 있는 환자가 드문 질환 치료 의약품에 우선 적용하거나, 전통적인 임상시험의 보조 자료로 사용하는 등의 방안을 우선 검토해 볼 수 있을 것으로 사료됩니다.

2.5.5.2. 문헌 요약 및 고찰 II

- Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, Altman RB, Kohane IS, Prasad V, Yu KH. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr;107(4):843-852. doi: 10.1002/cpt.1658. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31562770; PMCID: PMC7093234.

보건의료빅데이터를 의약품 규제 결정에 활용하는 것이 전 세계적으로 주목하고 있는 과제이나 보건의료빅데이터가 가지고 있는 한계점도 무시할 수 없는 것이 사실입니다. Beaulieu-Jones BK 등은 논문 “Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process” 에서 보건의료빅데이터의 한계를 지적하고 그 한계를 극복하여 앞으로 나아가야 할 방향을 제시하였습니다.

저자들이 이 논문에서 지적한 보건의료빅데이터의 한계점의 주된 내용은 다음과 같습니다. 첫 번째로 관찰되지 않은 교란인자입니다. RWD의 소스 중에서 EHR 및 보험 청구 데이터를 많이 사용하는데 이러한 데이터 소스는 분석을 위해 설계된 것은 아니며 EHR은 주로 환자 치료를 위해 사용되며, 청구 데이터는 재무 청구 및 보상을 위해 설계되었기에 의사가 특정 치료 방법을 추구하기 위한 결정에 영향을 미치는 잠재적으로 관찰되지 않은 요소들이 있을 수 있으며, 이는 치료 그룹 간 결과의 직접 비교나 RCT 결과와의 직접 비교를 방해한다고 주장하였습니다. 두 번째는 시간에 따른 의학의 발전입니다. 역사적 대조군은 본질적으로 과거의 것이며, 새로운 치료와 기술, 새로운 지침, 환경적 또는 사회경제적 변화가 도입됨에 따라 의학도 변화하며, 의학에서 시간의 영향은 단일 결과 적응적 시험의 과정에서도 명백을 근거로 들었습니다. 결과 적응적 시험은 어떤 치료 그룹이 더 좋은 성

과를 보이는데 따라 치료 할당 확률을 조정하여 가능한 많은 참가자를 가장 유망한 치료에 노출시키는 방식으로 작동하며, 시험이 시작될 때 어떤 치료 그룹이 유망해 보이면 환자들은 유망한 그룹에 과대 비율로 등록되게 되며, 이로 인해 등록일의 평균이 다른 그룹보다 훨씬 낮을 수 있다고 설명하였습니다. 세 번째 한계점은 이상사례 관찰의 어려움입니다. 더 빈번한 후속 관찰과 특정한 주의를 기울여 의약품의 이상사례에 주의를 기울이는 전통적인 임상시험에 비해 루틴 임상실습에서의 의약품 이상사례 발생률이 낮아질 수 있으며, 비교적 경미한 이상사례는 심각한 진단과 관련하여 청구되거나 기록되지 않을 수 있다고 주장하였습니다. 여러 연구에서 종양학적 임상시험에서의 이상사례가 미보고되고 프로토콜을 따르지 않을 수도 있는 등 RWE는 중요한 환자 안전 문제를 과소평가할 수 있음을 근거도 들었습니다. 네 번째로 경향성 점수 매칭의 어려움입니다. 경향성 점수 매칭과 조정은 관찰 연구에서 고차원의 혼란 변수를 고려하기 위한 인기 있는 접근법인데 실제로, 경향성 점수 매칭법은 올바르게 실행하고 평가하기가 어렵다고 주장하였습니다. 주어진 경향성 점수 모델이 올바르게 지정되었는지 판단하는 것은 매우 어려우며 제3자는 모델이 혼란을 충분히 조정했는지 판단하기가 어려울 수 있다고 설명하였습니다. 경향성 점수의 적용 역시 간단하지 않으며 두 환자의 경향성 점수가 거의 동일한 경우는 거의 없으므로, 두 환자가 일치로 간주되기 위한 “충분히 가까운” 경향성을 정의하는 것은 너무 느슨한 기준을 설정하면 매칭의 개념을 훼손할 수 있으며, 너무 엄격한 기준을 설정하면 분석에서 많은 환자들이 제외될 수 있다고 예를 들었습니다. 다섯 번째로 허가되지 않은 의약품에 대해 보건의료빅데이터를 활용하기는 것은 어렵다는 것입니다. 치료의 효과는 충분한 데이터가 축적되기 전까지 RWD에서 평가할 수 없으며, 일반적으로 이는 이미 승인된 치료여야 한다는 것을 의미하는데 드물게 허가 외 사용이 큰 경우가 있을 수 있지만, 허가 외 사용의 근거는 대상 환자 선택에 미치는 영향을 주의깊게 고려해야 한다고 주장하였습니다. 허가 외 사용의 치료를 받는 환자와 기존의 표준 치료를 받는 환자 사이에 중요한 차이가 존재할 수 있으며, 이는 일반화의 문제를 야기할 수 있다고 덧붙였습니다. 여섯 번째로 이해

관계의 충돌 가능성입니다. 의약품의 허가 여부는 환자, 직원, 주주 및 기타 이해관계자들에게 깊은 영향을 미칠 수 있는 결과이며 다양한 당사자들이 시스템을 조작하기 위한 큰 동기가 있으며 실제로도 Zolgensma의 승인 과정에서 FDA에 제공된 데이터에서 “데이터 조작”이 발견된 사례가 있었다고 예를 들었습니다. 마지막으로 데이터의 불완전성을 들었습니다. EHR과 병원 기반 관리 시스템은 특정 병원 시스템 외의 치료를 기록하지 않고 종종 특정 EHR과 관련하여 완전하지 않은 정보를 포함하고 있다는 문제가 있다고 주장하였습니다. 이는 EHR 데이터를 사용한 RWD 기반 연구에서 치료의 완전성을 보장하는데 어려움을 야기하며, 미국의 50% 이상의 사람들이 고용을 통해 건강보험을 받는데 직장에서의 평균 고용 기간은 남성의 경우 4.3년, 여성의 경우 4년으로 매우 짧으며 이러한 짧은 고용 기간은 보험 청구 데이터셋에서도 치료의 완전성과 추적 커버리지를 고려할 때 어려움을 야기한다고 설명하였습니다. 보험 청구 데이터에서의 기록 불완전성은 회사나 기록 합병과 같은 행정적 현상, 서비스의 하도급 계약 등에 의해 발생할 수 있으며, EHR과 행정 데이터는 초기에는 특정 연구를 위해 고안된 것이 아니기 때문에 이러한 기록들은 환자의 상태를 확인하기에 충분히 구체적이지 않을 수 있으며 연구자들은 환자의 질병 상태를 추론하기 위해 추가적인 가정을 하거나 대리 지표를 사용해야 할 수도 있다고 주장하였습니다.

저자들은 이러한 보건의료빅데이터의 한계점을 극복하는 방안으로 여러가지 방안을 제시하였으며 그 중 몇 가지는 다음과 같습니다. 먼저 다양한 관찰 연구 디자인의 결과를 통합하여 효과 추정치를 측정하는 방법을 제시하였습니다. 서로 다른 접근 방식의 결과를 비교함으로써 신뢰 수준이 더 높은 참값 추정치의 가능한 범위를 결정할 수 있으나 서로 다른 연구 디자인과 분석 방법이 갖는 장단점을 고려하여 결과를 해석할 때 주의가 필요함을 강조하였습니다. 또 다른 방법으로는 인과 분석을 위한 새로운 통계적 접근법 활용을 제시하였습니다. 최근 통계적 방법의 발전으로는 관찰 데이터로부터 인과 추론을 수행하는 동시에 기존 방법으로 극복하기 어려운 편향을 최소화할 수 있으며 최근 개발된 multiple robust statistical approaches는 편향되지 않은

추정치를 얻기 위해 필요한 가정을 완화함으로써 모형의 잘못된 설정의 위험을 감소시킬 수 있다고 주장하였습니다. 세 번째로 RWE 가이드라인 수립을 제안하였습니다. 관찰 연구에 대한 많은 보고 가이드라인이 마련되어 있지만, 규제 결정에 RWE를 사용하는 경우의 구체적인 요구사항은 여전히 명확하지 않고 널리 인정된 지침으로 REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data(RECORD) 가이드라인과 STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology(STROBE) 가이드라인이 있으나 연구자들은 보다 엄격하고 구체적인 접근 방식을 요구하고 있다고 주장하였습니다. 특히 규제 의사 결정에 활용하기 위해서 RWE의 타당성과 재현성을 향상시키기 위한 노력이 필요하며 규제 기관은 RWE를 사용하여 치료의 효과를 입증하기 위해 연구 참가자, 변수, 측정 방법, 데이터 정제 절차, 분석 접근 방식, 데이터 및 코드의 접근성에 대한 구체적인 요구사항을 설정해야 한다고 주장하였습니다.

저자들은 앞서 제시한 보건의료빅데이터의 한계점에도 불구하고 많은 전문가들이 보건의료빅데이터가 다음과 같은 이유로 활용 필요성이 증대되고 있는데 동의하고 있다고 설명하였습니다. 많은 전문가들이 RWE가 표준화된 임상 시험 데이터보다 실제 치료 효과를 더 잘 반영하고 보다 일반화할 수 있는 것으로 널리 인정하고 있으며 RWE의 장점은 건강 관리의 현실을 매핑하여 치료 과정이나 특정한 합병증을 가진 하위 그룹에 대한 통찰력을 제공한다는 데 있다고 주장합니다. 게다가 RWE는 매우 소규모나 특수한 환자 인구군에서 질병을 연구하는 기회를 제공하며 또한, 질병 위험에 대한 정보를 제공하고 진단을 개선하며, 과다 사용과 미사용을 시각화할 수 있으며, 실험적 치료 개발에 활용될 수 있다고 설명하였습니다. 따라서, RWE 연구는 다양한 환자 하위 그룹에서의 연구 공백 식별과 치료 효과 평가에 있어서 RCT를 보완하는 역할을 할 수 있으며, RWE의 적절한 사용은 허황된 결과나 편향된 결과를 피하기 위해 선진적인 모범 사례, 지침 및 규정에 의해 주도되어야 한다고 덧붙였습니다. 저자들은 증가된 데이터의 가용성은 많은 기회를 제공하지만, 동시에 편향의 가능성을 가져올 수도 있음을 고려해야 한다고 설명하였습니다. 저자들은 마지막으로 전

통적인 RCT의 역사와 강점을 인정하는 것이 중요하고 빅데이터를 활용하는 방안은 RCT는 승인을 대체해서는 안 되지만, 실제 세계에서 치료 효과를 더 잘 이해하기 위해 보완적으로 활용될 수 있다고 주장하며 RWE의 적절한 사용은 치료법의 개발을 가속화하면서 실제 세계에서 안전성, 효과적인 대상화, 효율성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다고 밝혔습니다.

이처럼, 여러 가지 한계점이 있음에도 RWD를 의약품 의사결정 과정에 활용하는 것이 필요하다 점에는 많은 사람들이 공감하고 있습니다. 그러나 이를 어떻게 활용할 수 있을지에 대해 많은 고민이 있으며, 저자들이 주장한 것처럼 전통적인 임상시험 자료를 보완하는 자료로 활용하는 것에 대해 고려해 볼 수 있을 것으로 판단됩니다. 실제로 국내 식품의약품안전처에서는 20년 12월 ‘신약등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시) ‘를 개정하여 특별조사의 일환으로 시판 후 데이터베이스 연구를 활용할 수 있는 규정적 기반을 마련하고 21년 6월 “의료정보데이터베이스 연구에 대한 가이드라인(민원인 안내서)를 발간하였습니다. 그러나 이외에도 시중의 보건의료빅데이터를 안전성 평가 자료로 식품의약품안전처에 제출하기 위한 가교역할을 할 수 있는 미국 FDA의 Advancing RWE 프로그램과 유사한 프로그램 등이 존재한다면 관련 업계에서 보건의료빅데이터를 활용하는데 더 도움이 될 수 있을 것으로 사료됩니다.

2.5.6. RWE 활용을 위한 FDA의 동향

FDA는 규제 의사결정 과정에 RWE를 활용하기 위해 관련 가이드라인을 지속적으로 개발 및 공개하는 한편 RWE 소스를 탐색하기 위한 프레임워크와 함께 2020년 11월에 RWD의 유효성을 높이는 데 도움을 주는 네 가지 프로젝트를 발표했습니다. 첫 번째로 Brigham and Women’s Hospital과 하버드 의과대학의 협력 프로젝트로 RCT와 RWD가 연결되어 어떻게 환자 추적을 임상시험 완료 이후로 연장할 수 있는지를 보여주는 것으로 이는 저비용으로 효과적으로 RWD를 활용할 수 있는 방안에 대한 접근 방식을 나타냅니다. 두 번째로 노스캐

롤라이나 대학교와 Genentech 회사의 협력 프로젝트로 시뮬레이션 연구, RCT 및 RWD 연구 등 다양한 소스에서 연구를 결합하고, 하이브리드 연구에 활용하기 위한 교육 자료, 워크샵 및 R-알고리즘을 제공하는 것을 목표로 합니다. 세 번째로 Critical Path Institute와 Tufts Medical Center 그리고 International Neonatal Consortium의 협력 프로젝트로 전 세계 신생아 중환자실에서 데이터를 수집하여 RWD 및 분석 플랫폼(RW-DAP)에 보관한 결과 데이터의 체계적인 수집과 분석의 부족을 발견하였습니다. 이를 통해 FDA는 이러한 부족을 극복하면 신생아 임상시험의 향상에 도움이 될 것으로 파악하였습니다. 마지막으로, Verantos 회사의 프로젝트로 다양한 RWE 방법을 비교하여 어떤 방법이 더 타당하고 신뢰할 수 있는 결과를 제공하는지를 탐색하는 RWD 연구에서의 방법을 돕고, 이를 통해 규제 결정에서 RWE의 적용을 지원하는 프로젝트입니다.

이처럼 FDA는 RWD 활용성을 제고하고 신뢰성을 확보하기 위해 여러 가지 노력을 기울이고 있습니다. 국내에서도 여러 방면에서 생성된 보건의료데이터를 CDM으로 변형하여 해당 자료를 활용하는 연구들이 이루어지고 있으나 규제 결정 과정에 활용하기에는 데이터 품질 및 신뢰성에 대한 고려가 더 필요한 상황이다. 한국의약품안전관리원에서는 전국의 지역의약품센터와 협력하여 CDM 데이터의 품질과 신뢰성을 제고하기 위해 노력하고 있으며, 머지 않은 미래에 국내에서도 CDM자료 등을 의약품 규제 의사 결정에 활용하는 사례가 등장할 수 있을 것으로 기대하고 있습니다.

제6절 위기 대응 매뉴얼

COVID-19 발생에 따라 한동안 사람들의 이동 등이 제한됨에 따라 시판 후 약물감시의 일환으로 실시하는 시판 후 조사 및 위해성관리계획의 위해성 완화 조치의 일환으로 임상 후 연구 등을 실시하던 제약 업체 등이 많은 어려움을 겪었습니다. 미국에서도 이러한 상황이 유사하게 발생하자 FDA는 COVID-19 팬더믹 기간 동안 병원 방문이

어려운 점을 고려하여 COVID-19 팬데믹 기간 동안 REMS 요구사항에 대한 가이드라인 “Policy for Certain REMS Requirements During the COVID-19 Public Health Emergency - Guidance for Industry and Healthcare Professionals” 을 발행하여 관련 업계에 도움을 주고자 하였습니다.

COVID-19 전염병으로 인해 FDA는 실험실 모니터링 요구사항과 환자가 자가 격리하거나 격리 대상이 될 때 특정 REMS 의약품에 대한 환자 접근에 대한 방법 등을 포함하는 REMS에 관한 여러 질문을 받아 이에 대한 지침을 제공하고자 해당 가이드라인을 배포하였으며, FDA에서 발표한 주요 내용은 다음과 같습니다.

< Policy for Certain REMS Requirements During the COVID-19 Public Health Emergency - Guidance for Industry and Healthcare Professionals >

FDA는 COVID-19 PHE 기간 동안 환자가 공공 장소를 피해야 할 수 있고 COVID-19 감염이 의심되는 환자가 자가 격리 및/또는 격리 대상이 될 수 있기 때문에 REMS에서 요구하는 실험실 테스트 또는 영상 연구를 완료하는 것이 어려울 수 있음을 인지하고 있다. 이러한 상황에서 REMS의 요구사항을 이행하기 위해 실험실 테스트 또는 영상 연구를 받으면 환자와 다른 사람들이 코로나 바이러스를 전염시킬 위험이 있다.

실험실 검사 또는 영상 요구 사항이 있는 이러한 REMS가 적용되는 의약품의 경우, 이러한 의약품을 처방 및/또는 조제하는 의료 서비스 제공자는 PHE 기간 동안 이러한 검사 또는 연구를 완료하지 않을 설득력 있는 이유가 있는지 여부를 고려하고 실험실 검사 및 영상 연구가 없는 상태에서 지속적인 치료의 유익성과 위해성을 평가할 때 최선의 의학적 판단을 사용해야 한다. 의료 서비스 제공자는 또한 이와 관련된 위험을 포함하여 이러한 판단에 대해 환자와 의사 소통해야 한다.

모든 REMS 요구 사항은 여전히 유효하지만 FDA는 2020년 1월 31일 HHS 장관이 선언한 PHE 기간 동안 FD&C act (21 U.S.C. 355-1 (f)(3)(d) 또는 (e)의 섹션 505-1(f)(3)(d) 또는 (e)에 따라 그러한 편의가 의료전문가의 판단에 따라 이루어진 경우 부과된 의무에 대해 집행 조치를 취할 의도가 없다. 제조업체는 이번 COVID-19 PHE 기간 동안 이러한 REMS 의약품에 대한 환자의 접근을 수용하기 위해 조치를 취한 다음 REMS 평가 보고서에 문서화하고 요약해야 한다.

FDA는 팬데믹 기간동안 Covid-19와 관련한 여러 개의 가이드라인을 발행하였으며, 시판 후 임상을 포함한 임상시험과 관련하여서는 “Conduct of Clinical Trials of Medical products During the COVID-19 public Health Emergency”, “Statistical Considerations for Clinical Trials During the COVID-19 Public Health Emergency” 등을 발행하였습니다. 그러나 해당 가이드라인들은 팬데믹 기간에 한하여 적용할 수 있도록 개발되었기에 FDA는 팬데믹 종료 선언 후 해당 가이드라인을 수정하여 “Considerations for the Conduct of Clinical Trials of Medical Products During Major Disruptions Due to Disasters and Public Health Emergencies(9, 2023)를 발행하였습니다. 주요 내용으로는 임상시험을 지속적으로 실시하거나 시작하는데 있어 주요 고려사항, 환자 동의서 및 전자 환자 동의서 작성 시 고려사항, 원격 평가 방법(remote outcome assessment), Data management and statistical analysis plan(SAP), FDA와의 협력 등에 대한 내용을 포함하고 있습니다. 동 가이드라인은 환자의 안전에 가장 초점을 두었으며, 위기 상황을 고려하여 적절한 경우 환자의 상태를 원격으로 평가하고 임상시험용 의약품을 환자에게 배송하는 방법 등에 대해 설명하고 있으며, 연구 디자인 변경은 안전에 대한 내용을 다루어야 하며 데이터 무결성 유지하는 경우 필요 시 FDA가 유동적으로 수용할 수 있다고 발표하였습니다.

또한 이 가이드라인에서 FDA는 이러한 위기상황 발생 시 진행 중인 임상시험을 잠재적으로 중단하는 방안 및 절차에 대해서도 설명하고 있습니다. 임상시험 진행 시 참가자의 안전성을 최우선으로 해야 하기에 임상시험 중단 시 참가자를 보호하고 시험 진행을 관리하기 위한 방법 및 절차를 수립할 수 있다고 설명하고 있습니다. 진행 중인 임상시험의 변경은 여러 가지 영향을 미칠 수 있으므로 어떤 참가자가 시험을 계속 진행할 수 있는지, 방문 절차, 데이터 수집, 모니터링, 이상사례 보고, 격리 조치 또는 기타 안전조치로 인한 모니터링 변경 등 여러 가지 변경 사항을 포함할 수 있으므로 이러한 변경은 위기상황 발생 시 해당 법률 및 규정을 준수해야 하며, 변경 사항 발생 시 임상시험 계획서 수정 및 보완이 필요할 수 있다고 명시하고 있습니다.

아울러, FDA는 모든 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 위기 또는

팬데믹이 발생하였을 경우 그 위기 상황이 임상시험에 미치는 영향을 설명하고 그 설명을 문서화하도록 권고하였습니다. 그리고 구체적으로 진행 중인 임상시험에 대해 다음과 같은 사항을 문서화하도록 명시하였습니다.

- 재난 또는 PHE(Public Health Emergency) 관련 통제 조치로 인한 시험 중단의 관리를 위해 시행된 대응 조치
- 재난 또는 PHE 결과로 발생한 임상시험 스폰서가 직면한 구체적인 어려움
- 재난 또는 PHE 관련 연구 중단으로 영향을 받은 모든 참가자 목록, 고유한 시험 참가자별 및 연구지별로 그 참가자가 어떻게 변화했는지에 대한 설명(재난 또는 PHE 관련으로 미처리된 방문 및 평가 포함)
- 시행된 대응 조치의 영향을 다루는 분석 및 해당 토론, 시험 참가자가 IP 및/또는 연구에서 중단된 경우 또는 중대한 안전 및/또는 효능 데이터를 수집하기 위해 사용된 대체 절차에 대한 것 등 안전성 및 유효성 결과에 미치는 영향에 대한 설명

FDA는 이러한 위기 상황 발생 시 임상시험에 관련된 스폰서, 시험책임자는 시험 참가자의 안전과 연구 데이터 무결성을 유지하기 위해 강력한 노력을 기울일 것으로 기대하고 있으며 이러한 노력 또한 문서화되어야 한다고 설명하였습니다. 또한 FDA는 위기상황 발생으로 임상시험 계획서 수정이 발생할 수 있음을 인식하고 있다고 덧붙였습니다.

국내에서도 코로나-19 발생 후 의료기관 방문 등이 원활하지 못함에 따라 의약품의 시판 후 안전관리를 위해 사용성적 조사 등을 실시하고 있는 업체들로부터 여러 문의사항이 있었고, 식품의약품안전처는 해당 기간 동안 해당 환자의 상태 등을 고려하여 자료를 제출할 수 있도록 안내하기도 하였습니다. 그러나 앞으로도 코로나-19와 같은 전염병이 발생할 수 있는 상황에 대비하여 전염병 등이 발생한 기간 동안 시판 후 안전관리를 위해 사용성적 조사 등을 실시하고 있는 업체 등이 할 수 있는 구체적인 방안을 제시하는 가이드라인이 필요할 것으로 판단됩니다. 이에 미국에서 발표한 가이드라인 Considerations for the Conduct of Clinical Trials of Medical Products During Major

Disruptions Due to Disasters and Public Health Emergencies를 바탕으로 코로나-19와 같은 국가적인 위기 상황 발생 시 지속적인 의약품 안전성 평가를 위해 시판 후 임상 등을 진행할 수 있는 방안에 대해 미리 안내하여 위기 상황 발생 시에도 안전한 시판 후 연구 등을 수행할 수 있는 기반을 마련하는 것이 필요할 것으로 판단됩니다.

제 3 장 결 론

3.1. 연구의 주요 발견 및 시사점

과학기술의 발전으로 새로운 의약품 개발에 소요되는 기간이 단축되고, 코로나-19 같은 새로운 감염병이 등장함에 따라 시판 후 의약품의 안전성·유효성을 모니터링하는 시판 후 약물 감시의 중요성은 앞으로도 점점 증가할 것으로 예상됩니다. 또한 최근 코로나-19 유행으로 인해 예기치 못한 감염병 등이 유행할 때 어떻게 효과적으로 약물감시를 수행할 수 있을지에 대해 다시 한번 고민할 수 있는 계기가 마련되었습니다.

미국은 전 세계적으로 규정 및 제도적으로 선진화된 시판 후 약물감시 시스템을 갖추고 의약품 복용/사용 후 발생하는 이상사례를 적극적으로 수집하고 있으며 이를 바탕으로 많은 실마리 정보를 생성하고 필요한 행정조치를 실시하고 있는 국가입니다. 뿐만 아니라 과학기술의 발전에 따른 제약 환경의 변화에도 발 빠르게 대응하며 이에 따른 규제환경을 조성해 나가고 있습니다. 특히 미국은 보건의료빅데이터를 의약품 규제 의사 결정에 사용하고자 하는 노력은 민간 보험체계라는 단점을 극복하고 전 세계적으로 앞서 나가고 있으며, 이 외에도 환자의 안전성을 우선 시 하는 메디케이션 가이드 제도를 운영하고 있으며, 코로나-19 등 국가적 위기 상황 발생 시 적극적으로 대처하는 등 선진화된 약물감시제도를 운영하고 있습니다.

국내에서도 규정 및 제도적으로 안정화된 시판 후 약물감시 체계를 갖추고, 규정에 따라 코로나-19 백신을 포함한 의약품 복용·사용 후 발생한 이상사례 정보를 수집하고 있습니다. 또한, 의약품 이상사례 보고에 따른 안전성 정보 및 해외에서 보고된 안전성 정보 등을 분석하여 안전성 서한 등을 배포하는 등 유의미한 정보를 신속히 국민에게 전달하거나 소비자의 다양한 수요와 눈높이에 맞춰 알기 쉬운 의약품 안전성 정보를 제공하고자 노력하고 있습니다. 그러나 보건의료빅데이터를 규제의사 결정 과정에 활용하거나 지속적으로 환자친화적인 약물

감시시스템을 개발하는 등 시판 후 약물감시시스템을 선진화할 필요성이 있으며, 과학기술의 발달 및 신종 전염병 유행에 대비한 새로운 약물감시체계의 도입이 필요한 것도 사실입니다.

이번 연구를 통해 미국에서 실시하고 있는 시판 후 약물감시 제도 중 시중의 보건의료빅데이터를 규제 의사 결정 과정에 활용할 수 있도록 하는 Advancing RWE program, 인구 고령화 등에 따라 의약품의 허가사항을 좀 더 알기 쉽게 환자 친화적으로 개발한 메디케이션 가이드 제도, 코로나 19 등 새로운 전염병 유행 시를 대비한 위기대응 매뉴얼 등은 포스트코로나 시대를 대비한 국내 약물 감시 제도 발전에 도움이 될 수 있을 것으로 사료됩니다.

특히 Advancing RWE program의 경우 시중의 보건의료빅데이터를 의약품 안전성·유효성 평가에 활용할 수 있는 구체적인 방법, 절차, 타임라인 등을 제시함으로써 국내에서도 보건의료빅데이터를 실질적으로 규제 의사결정 과정에 활용하기 위한 시범사업을 펼치는 데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 판단됩니다. 또한 메디케이션 가이드 제도는 국내에서 실시하고 있는 환자용 사용설명서와 연계하여 그 양식을 표준화하는 방법을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 더 나아가 어떤 의약품에서 어떤 내용의 환자용 사용설명서를 배포하고 있는지 한 눈에 파악할 수 있는 환자 친화적인 시스템을 개발하는 것도 고려해 볼 수 있을 것으로 판단됩니다. 마지막으로, 코로나-19가 누구도 예상하지 못한 시기에 발생하여 전 세계적으로 엄청난 영향을 미친 만큼 또 다른 새로운 전염병 등이 등장할 수 있음을 항상 염두에 두고 이를 대비한 시판 후 안전관리에 대한 매뉴얼이 필요할 것으로 사료됩니다.

3.2. 향후 정책적 고려사항

이러한 미국의 약물감시제도를 국내에서 벤치마킹하기 위해서는 국내 사정을 먼저 고려하는 것이 필요합니다. 특히 보건의료빅데이터를 규제 의사결정 과정에 활용할 수 있는 구체적인 방안이 필요한 것에는 관련 업계 및 규제당국에서도 공감하고 있습니다. 미국의

Advancing RWE program과 유사한 프로그램을 도입하는 경우 국내에서 구축하고 있는 CDM 자료를 활용하거나 건강보험공단의 자료를 활용할 수 있을 것으로 판단되나, 해당 자료만으로 의약품의 안전성·유효성을 전적으로 판단하는 것은 어려움이 있을 것으로 사료됩니다. 따라서 동 제도를 도입하는 것을 고려하기 전에 국내 사정을 고려하여 의약품 안전성·유효성 평가의 추가 자료로 활용하거나, 환자 수가 절대적으로 부족한 의약품의 안전성·유효성 평가에 활용하는 등 구체적인 활용 방안에 대한 논의가 선행되어야 할 것입니다.

두 번째로 메디케이션 제도는 어려운 용어로 구성된 전문의약품의 허가사항을 환자 친화적 용어로 규정된 양식에 따라 변경한 후 환자들에게 배포하는 것으로 환자에게 많은 정보를 이해하기 쉽게 전달할 수 있는 점에서는 긍정적이나 규정적으로 환자용 설명서 양식을 통일하도록 요구하는 경우 업계에서는 추가적인 업무 및 비용이 발생할 수 있으므로 충분한 논의가 선행되어야 할 것입니다. 또한, 최근 기술의 발달에 따라 많은 사람들이 종이 유인물보다는 전자적인 매체를 선호함에 따라 기존에 배포하던 첨부문서도 전자화하는 움직임이 진행되고 있습니다. 식품의약품안전처는 23년 4월 규제혁신과제의 하나로 ‘의약품 e-라벨 표시 및 정보제공 서비스’를 선정하여 의약품 포장의 QR코드를 스캔하여 의약품의 사용상의 주의사항 등 안전성 정보가 제공되도록 하는 시범사업을 실시하고 있습니다. 더불어, 위해성관리계획을 실시하고 있는 의약품 중 환자용설명서가 필요한 의약품도 전자적 형태(e-약 설명서)로 추가 제공할 수 있도록 식품의약품안전처는 「위해성 관리 계획(RMP) 가이드라인」을 2023년 3월 31일 개정·배포했습니다. 메디케이션 가이드 제도와 유사하게 국내에서 시행 중인 환자용 설명서와 관련하여 양식을 통일하여 배포하는 경우 종이 문서 뿐만 아니라 전자적 형태로 배포하는 것도 고려할 수 있을 것으로 사료됩니다. 또한 이렇게 배포되는 환자용 설명서의 내용을 한 번에 확인할 수 있는 시스템을 구축하는 경우 관련 업계에서도 의약품을 개발하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 판단되며 환자들도 좀 더 자신이 복용하는 의약품에 대한 정보를 좀 더 손쉽게 얻을 수 있을 것입니다.

세 번째로 전 세계적으로 예상하지 못한 코로나-19 시대를 겪으

면서 코로나-19와 유사한 전염병이 또다시 유행할 수 있으므로 이에 대한 대비책을 마련하는 것이 시급한 과제로 대두되었습니다. 시판 후 약물감시에서도 코로나-19로 인해 시판 후 연구 진행 등에 많은 어려움을 겪었기에 포스트 코로나-19 시대를 대비한 위기대응 매뉴얼 마련은 필요할 것으로 사료됩니다. 이에 미국에서는 위기 상황 발생에 따른 임상시험 진행 시 고려해야 할 사항에 대한 가이드라인 ” Considerations for the Conduct of Clinical Trials of Medical Products During Major Disruptions Due to Disasters and Public Health Emergencies “를 발행하여, 앞으로 위기 상황 발생 시 어떻게 시판 후 연구를 포함한 임상시험을 진행해야 하는지를 업계에 안내하였습니다. 그러나 미국은 국내에 비해 병원 접근성이 좋지 않고, 보험 체계 등이 국내와 상이하므로 국내 사정을 고려한 구체적인 위기 대응 매뉴얼이 필요할 것으로 판단됩니다.

이번 연구를 통해 미국의 약물감시 체계에 대해 좀 더 상세하게 이해할 수 있었으며 특히 미국 FDA는 전 세계적으로 주목받고 있는 보건의료빅데이터를 규제환경에 활용하는 분야에 있어 특히 발빠르게 앞서 나가고 있음을 확인할 수 있었습니다. 국내에서도 약물감시시스템의 중요성을 인식하고 제도적 규정적으로 약물감시 시스템을 갖추어 운영하고 있으나 과학기술의 발전 및 포스트 코로나 시대 등에 대비하여 이를 선진화시키기 위해서는 지속적인 노력이 필요합니다. 또한, 우리나라는 APEC(Asia-Pacific Economic Cooperation) 약물감시 챔피언 국가로서 선진화된 약물감시 시스템을 갖추고 이를 바탕으로 APEC 규제조화에 앞장서야 할 책임이 있습니다. 이에 미국의 약물감시체계를 그대로 수용하기보다는 국내 사정을 고려하여 국내 실정에 맞는 선진화된 시판 후 약물감시시스템을 구축하는 것이 필요하며, 선진화된 약물감시시스템을 통하여 포스트 코로나 시대를 대비할 수 있을 것으로 사료됩니다.

< 참고 문헌 >

1. 학술자료

- 1) Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, Altman RB, Kohane IS, Prasad V, Yu KH. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr;107(4):843-852. doi: 10.1002/cpt.1658. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31562770; PMCID: PMC7093234.
- 2) Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation. *Emerging Safety Science: Workshop Summary.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2008. 8, Pharmacovigilance. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4056/>
- 3) Purpura, Christina A et al. “The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications.” *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 111,1 (2022): 135-144. doi:10.1002/cpt.2474
- 4) Rothman, Kenneth J et al. “The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio.” *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 13,8 (2004): 519-23. doi:10.1002/pds.1001
- 5) Schad, Friedemann, and Anja Thronicke. “Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives.” *International journal of environmental research and public health* vol. 19,16 10159. 16 Aug. 2022
- 6) 정수연, 정선영, 신주영, 박병주 /Byung-Joo Park. (2012). 의약품 안전관리 선진화를 위한 한국의약품안전관리원의 역할. *대한의사협회지*, 55(9), 861-868.

2. 기타

- 1) FDA 누리집 <https://www.fda.gov>
- 2) CDC 누리집 <https://www.cdc.gov>
- 3) VAERS 누리집 <https://vaers.hhs.gov>
- 4) 정부법령정보 누리집 <https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2011-title21-vol5>
- 5) 식품의약품안전처 누리집 <https://www.mfds.go.kr>
- 6) 한국의약품안전관리원 누리집 <https://www.drugsafe.or.kr>

- 7) 의약품안전나라 누리집 <https://nedrug.mfds.go.kr>
- 8) 예방접종 도우미 누리집 <https://nip.kdca.go.kr>
- 9) 유럽의약품청 누리집 <https://www.ema.europa.eu>
- 10) 국립의학도서관 누리집 <https://www.nlm.nih.gov>
- 11) 미쓰비시다나베코리아 누리집 <http://www.mt-pharma-korea.com>
- 12) GSK 코리아 누리집 <https://kr.gsk.com>