



# 중대한 부작용의 보고

## 방 영 주

서울의대 내과학교실

의약품의 개발에 있어서 임상시험의 궁극적인 목표는 대상약물의 치료효과와 안전성을 평가하는데 있다. 특히, 안전성에 관한 정보를 수집하고 보고하는 일은 피험자를 보호하고 나아가 임상시험 대상약물의 운명을 결정짓는데 있어 매우 중요하다. 임상시험 중 관찰되는 모든 안전성 관련 정보를 빠짐없이 보고하는 일은 현실적으로도 쉽지 않고, 때론 무의미하기도 하다. 반면에 신약의 허가와 관련된 관계당국의 입장에서는 임상시험과 관련되어 일어날 수 있는 어떠한 유해한 약물반응도 간과하지 않기 위하여, 비록 시험약물과 관련이 없어 보이는 반응이라도 보고 받아 평가할 필요를 가진다. 여기에서는 중대한 부작용의 정의와 그 보고에 관련된 사항들을 살펴보고자 한다.

### 1. 용어정의

#### 1) 이상반응( Adverse Event )

약물을 투여 받은 환자나 개체에서 일어나는 모든 바람직하지 않은 의학적 사건을 말하며 투여약물과의 인과관계를 반드시 가지고 있을 필요는 없다. 즉, 이상반응이란 대상 의약품과의 관련성 유무와는 무관하게 일단 약물의 사용과 연계되어 나타나는 모든 바람직하지 않은 징후 (예를 들어 비정상적인 검사 수치), 증상 또는 질병을 의미한다.

#### 2) 이상약물반응 (ADR : Adverse Drug Reaction)

시판 허가전의 약물에 대해서는 '약제의 투여용량과 상관없이 약물에 의해 야기된 모든 유해하고 의도되지 않은 반응' 을 말한다. 여기서 용량과 상관없다고 함은 아직 치료용량이 확립되어 있지 않기 때문이며, '의약품에 대한 반응' 이란 적어도 의약품과 이상반응과의 관련성이 있을 수 있다는 가능성, 즉 관련성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다.

지난날 널리 사용되었던 '부작용(side effect)' 이라는 더 이상 사용하지 않도록 권고되고 있으며, 특히 이상반응이나 이상약물반응과 동의어로 취급해서는 안 된다.

#### 3) 예상되지 않은 이상약물반응 (Unexpected Adverse Drug Reaction)

그 반응의 성질이나 정도(severity)가 약품정보, 예를 들면 시판허가 전의 임상시험 중인 의약품의 경우 Investigator's Brochure와 일치하지 않는 이상반응을 말한다.

#### 4) 중대한 이상반응 (Serious Adverse Event, SAE)

임상시험중 대상의약품의 개발과정에 (용량, 대상환자군, 모니터링, 동의서 등) 중대한 변화를 일으킬 수 있

는 이상반응이 나타날 수 있다. 특히, 환자의 생명이나 기능을 위협할 수 있는 이상반응들이 해당된다. 이러한 이상반응은 즉각 관계당국에 보고되어야 한다.

'중대한 이상반응'에는 다음과 같은 것들이 포함된다.

- a. 대상환자가 사망한 경우
- b. 생명을 위협하는 경우
- c. 입원 치료를 필요로 하거나 입원의 연장이 필요한 경우
- d. 영구적이거나 중대한 불구나 능력의 상실을 초래한 경우
- e. 선천성 기형을 야기한 경우
- f. 즉각적으로 생명을 위협하거나 사망을 초래하거나 입원을 필요로 하는 경우가 아니더라도 환자에게 심각한 위해를 초래하거나, 위에서 열거한 경우가 발생되지 않도록 조치가 필요한 경우도 포함된다.

의약품 임상시험관리기준(KGCP)에 의하면 중대한 이상반응은 다음과 같이 정의되고 있다.

'중대한 부작용'이라함은 임상시험중 나타나는 응급처치를 요하거나 원상회복이 어려운 부작용 또는 사고를 말하며 사망, 생명의 위협, 비가역적인 장애 등으로 인하여 피험자가 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우를 포함한다.

### 5) 이상약물반응의 예상 (Expectedness of an Adverse Drug Reaction)

신속 보고의 목적은 관계당국과 임상시험담당자 및 기타 관계자로 하여금 이상약물반응에 대한 새롭고 중요한 정보를 알게 하기 위함이다. 신속한 보고에는 일반적으로 아직까지 관찰되지 않았거나 문서화되지 않은 사건들이 포함되며, 예상된 것과 예상되지 않았던 사건들을 어떻게 정의할 것인지에 대한 지침이 필요하다. 앞의 정의에서 기술되었듯이, 예상되지 않은 약물유해반응이란 관련된 근거문서와 일치하지 않은 반응의 성질, 정도를 뜻하며 이는 근거문서가 수정 될 때까지는 추가적인 유해반응의 발생에 대하여서는 신속보고가 필요하다.

## 2. 신속 보고시의 기준

### 1) 보고내용

예상되지 않은 중대한 이상약물반응은 모두 신속히 보고하여야 한다.

중대하지만 예상된 반응에 대한 신속보고는 일반적으로 필요하지 않다. 시험약물과 관련이 없다고 여겨지는 중대한 이상반응에 대해서는 그것이 예상되었던 예상되지 않았던 신속히 보고할 필요는 없다. 마찬가지로 중대하지 않은 이상반응 역시 예상 여부에 상관없이 일반적으로 신속하게 보고할 필요가 없다. 중대하고 예상하지 못한 반응에 대한 시험의뢰자가 얻은 정보는 최소한의 신속 보고의 기준에만 부합되더라도 관계기관에 신속히 제출되어야 한다.

임상시험에서의 이상반응은 그 인과관계를 분석해야 한다. 전문 의료인 또는 시험 의뢰자에 의해 시험 약물과의 인과관계가 의심되는 모든 경우는 이상약물반응으로 간주한다. 약물 및 이상반응과의 인과관계 정도를 나타내기 위해 많은 용어와 단계가 사용되나 현재 표준화된 국제 명명 법은 없다.

신속 보고할 필요가 있는 중대한 이상반응에 대하여 보고할 때는 적절한 의학적 및 과학적인 판단이 각 상황에 적용되어야 하며 약물의 유의성/위험성 평가에 중대한 영향을 미치는 정보, 약물의 투여나 전반적인 입

상시험 수행의 변경을 고려할만한 정보들이 이에 속한다.

그 예로서 첫째, 임상적으로는 중요하다고 판단되는 “예상한” 중대한 이상약물반응의 발생을 증가, 둘째, 생명을 위협하는 질병 치료에 사용되는 약물로서 효능이 없는 것과 같은 중요한 위험성, 셋째, 새로이 끝난 동물 실험으로부터 발견된 발암성과 같은 주요 안전성 정보 등이 있다.

## 2) 보고 시한

임상시험에서 발생한 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 예상하지 못한 이상약물반응은 신속히 보고되어야 한다. 시험의뢰자가 처음 알게 된 시점부터 7일 이내에 전화, 팩스, 문서를 통해 가능한 빨리 관계기관에 보고해야 하고, 가능한 한 다시 8일 이내에 완전한 보고서가 제출되어야 한다. 심각하고 예상하지 못했으나 사망을 초래하지 않았거나 생명을 위협하지 않는 이상반응은 시험의뢰자가 처음 알게 된 시점으로부터 15일 이내에 가능한 빨리 보고되어야 하고 신속 보고의 최소 기준을 만족해야 한다.

## 3) 보고를 위한 최소 기준

이상약물반응의 보고를 위한 모든 정보를 위에 정한 보고시한 내에 얻지 못할 수 있다. 그러나 규정상 적어도 다음과 같은 범주는 정해진 시기 내에 초기보고 시 반드시 포함되어야 한다. 즉 이상약물반응이 발생한 인원 확인이 가능한 피험자 1인, 의심 되는 약물, 정보 제공자의 신원, 심각하고 예상되지 않은 것으로 확인될 수 있는 이상반응이나 결과 등이다.

## 4) 맹검시험의 관리

비록 마지막 시험분석 때까지 모든 환자의 맹검상태가 유지하는 것이 바람직하겠지만, 중대한 이상약물반응이 발생한 경우 시험담당자뿐만 아니라 시험의뢰자가 특정 환자의 코드를 개방하는 것이 추천된다. 이상반응이 발생했을 때, 맹검상태를 유지하는 것에는 몇 가지 불리한 점이 있다. 맹검상태를 유지함으로써 위약과 대조약의 해당 사례가 불필요하게 축적되고, 관계기관에 보고되고 나서 몇 주 또는 몇 달이 경과한 후에 맹검상태가 개방되면 관련 약물 정보는 다시 수정되어야 한다. 때때로 맹검상태에서 새로운 정보를 인지하는 것은 부적절하며, 잘못된 정보를 제공할 수도 있다. 보통 한 환자에 대한 맹검상태를 개방하는 것은 임상연구의 결과 및 그 분석에 크게 영향을 미치지 않는다. 그러나 맹검상태가 개방되는 것이 임상 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있는 상황에서는 관계기관과 미리 협의하여 결정하는 것이 타당하다.

기타 비교 대조약물에 의한 이상반응 보고 여부의 결정은 시험의뢰자의 책임이다. 보고할 때에는 해당 비교 약물 제조회사나 관계기관에 보고해야 한다. 위약과 관련된 반응은 보통 대상 이상약물반응의 범주에 들지 않으며, 따라서 신속보고의 대상도 아니다.

시험 계획서에 규정된 시험 종료 후 추적조사 기간을 포함한 임상시험 종료 후에 발생한 심각한 이상약물 반응은 임상시험담당자에 의해 의뢰자에게 보고될 수 있다. 이런 경우에는 연구보고서라고 해도 신속보고 대상으로 간주되어야 한다.

## 5) 새로운 안전성 정보의 고지

의뢰자는 새로운 안전성에 대한 정보를 임상시험 책임자 및 임상시험심사위원회에 알려야 한다.

### 3. 중대한 이상약물반응의 신속보고에 포함되는 기본적인 요소

#### 1) 환자의 신원

- 성명의 영문약호 (Initials)
- 임상시험 환자번호 등
- 성별
- 나이 및/또는 생년월일
- 체중
- 신장

#### 2) 의심되는 약물

최초의 정보 제공자가 보고한 대로 의심되는 약물/ 병용 약물/ 상호작용 중 약물의 역할을 설정한다. 모든 자발적인 보고는 적어도 하나 이상의 의심되는 약물을 포함한다

- 보고된 상품명
- 국제적 성분명
- 배치번호 (Batch number)
- 의심되는 약물이 사용된 적응증
- 투여 제형 및 단위
- 일일 용량 및 용법
- 투여경로
- 투약 개시일 및 시간
- 투약 종료일 및 시간

투여의 정확한 날짜를 모르나 치료 기간에 관한 정보는 알고 있을 때는 사용기간을 기록한다. 필요한 정보는 전체적인 약물 치료의 기간이며 간헐적인 투여에 관한 사항도 가능하다.

#### 3) 기타의 치료

병용약제 및 의약부외품의 사용 시에도 의심되는 약물에 대한 것과 같은 정보를 제공한다.

이상약물반응의 치료를 위해 사용되는 약물은 여기에서 포함되지 않는다.

#### 4) 의심되는 이상약물반응의 세부 내용

중대한 이상반응으로 보고하는 경우 해당 기준과 더불어 이상약물반응에 대한 자세한 기술이 있어야 한다. 심각성의 기준이 여럿인 경우 해당사항 모두에 표시한다. 보고된 증후의 기술에 덧붙여 그 반응의 원인규명을 위한 시도를 해야 한다.

- 이상약물반응의 발현시기
- 이상약물반응의 소실시기
- 이상약물반응 지속기간; 이 부분은 이상약물반응의 시작일과 종료일부터 계산해서 사용할 수 있다. 그러나 예를 들어 아나필락시스나 부정맥의 경우처럼 이상약물반응이 짧은 기간 동안 나타나는 경우에는 때때로 날짜와 기간 모두가 필요하다.



5) 약물에 대한 처치

- 투여 중지
- 감량
- 증량
- 용량 변화 없었음
- 알 수 없음
- 해당 사항 없음
- 재투약 여부와 재투약 결과; 이 부분은 재투약이 이루어 졌는지의 여부를 모르면 기록하지 않는다.

6) 진료구분 (예를 들어, 입원환자, 외래환자)

7) 최종 관찰 시의 약물유해반응 결과:

- 회복됨/ 해결됨
- 회복 중임 / 해결 중임
- 회복되지 않음/ 해결되지 않음
- 후유증을 남기고 회복됨/ 후유증을 남기고 해결됨
- 사망
- 알 수 없음

회복 및 후유증에 대한 정보, 특정한 검사 및 처치의 수행여부 및 그 결과, 사망한 경우

사인 및 이상반응과의 관련 가능성에 대한 언급, 가능하다면 부검이나 다른 검사 소견 등이 필요하다.

회복될 수 없는 선천성 이상은 '회복되지 않음/ 해결되지 않음' 을 사용한다. '사망' 이라는 말은 이상약물반응이 사망과 관련된 가능성이 있을 때 사용하여야 한다. "이상약물반응에 의한 사망과 사망에 중대한 역할을 한 "이상약물반응" 사이의 판단이 어려움을 감안하여 이 두 그룹을 하나의 범주에 넣는다.

8) 알러지와 약물이나 알코올 남용과 같은 과거 병력, 가족력, 특별검사 소견과 같은 이상반응의 평가를 용이하게 해 줄 수 있는 기타 정보

9) 이상약물반응에 관한 약물의 관련성

이 항목은 발생한 이상약물반응에 대한 각각 의심되는 약물의 관련성의 정도를 보고하게 하는 수단을 제공하고 있다. 보고의 목적을 위해서는 관계적으로 명시적이고 의심스러운 원인이 있게 마련이다. 자발적인 보고에 있어서 이 정보는 종종 주관적이고, 때로는 얻을 수 없는 경우도 있다. 이상약물반응에 대한 약물의 관련성은 6가지로 분류된다.

- 관련성이 명백함
- 관련성이 많음
- 관련성이 의심됨
- 관련성이 적음
- 관련성이 없음
- 평가 불가능

평가된 이상약물반응, 평가의 출처(연구자, 회사 등), 평가 방법 등을 기술한다.

10) 정보제공자에 대한 세부 내용

- 성명
- 기관명 및 주소
- 전화번호
- 직위 및 전공분야

11) 증례, 시험 의뢰자/회사에 대한 세부내용

- 보고연월일
- 시험의뢰자가 처음보고 받은 날짜
- 보고 분류: 초 회 또는 추적조사보고 추적 보고인 경우 최근 보고 일자를 정확하게 기록
- 회사의 이름 및 주소
- 회사의 연락 가능한 사람의 성명, 주소, 전화번호, Fax 번호, e-mail 주소
- 허가번호
- 보고서 일련번호

12) 추가 정보 및 보고자의 의견

진단, 인과관계의 평가, 또는 관계되는 다른 정보들에 대한 보고자의 의견을 서술하는데 이용한다. 임상시험 담당자에 의해서 제시된 진단에 대한 의견 차이, 또는 다른 의견 등을 서술하는 데 사용한다.

#### 4. 의약품 임상시험관리기준(KGCP)

1) 현재의 KGCP

제11조(책임자의 임무)

9) 책임자는 임상시험중 중대한 부작용이 발생한 때에는 즉시 위원회 및 의뢰자에게 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 시험약에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

제14조(의뢰자의 보고의무등)

2) 의뢰자는 책임자 또는 담당자로부터 중대한 부작용 보고를 받은 경우 제1호서식에 의한 부작용 보고서에 책임자 또는 담당자로부터 제출받은 보고서 사본을 첨부하여 즉시 식품의약품안전청장에게 제출하여야 하며, 복수의 실시기관에서 임상시험을 실시하는 경우에는 해당 실시기관에 즉시 이를 통보하여야 한다.

2) 새로운 KGCP < 2001년 1월 시행예정 >

제20조(안전성 관련 사항의 보고) 1) 시험책임자는 계획서나 임상시험자 자료집 등에서 즉시 보고하지 않아도 된다고 명기한 것을 제외한 모든 중대한 이상반응을 즉시 의뢰자에게 알려야 하고, 계획서에 기술한 기일 내에 문서로 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 한다. 이 경우 즉시 및 상세 보고에는 피험자의 신원을 보호하기 위하여 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하는 대신 피험자식별코드를 사용하여야 하며, 이상약물반응의 보고에 관한 관련 지침이 있는 경우 시험책임자는 이에 따라야 한다.

2) 시험책임자는 안전성 평가에 매우 중요하다고 계획서에서 명시된 이상반응이나 실험실검사치의 이상 등에 대하여 계획서에서 정한 기간 및 보고 방법에 따라 의뢰자에게 보고하여야 한다.

3) 사망예를 보고한 경우 시험책임자는 의뢰자와 심사위원회에게 부검보고서(부검을 실시한 경우에 한함)와 사망진단서 등의 추가적인 정보를 제공하여야 한다.

제40조(이상약물반응의 보고) 1) 의뢰자는 기타 관련된 시험자, 심사위원회 및 식품의약품안전청장에게 중대하고 예상하지 못한 모든 이상약물반응을 다음 각호의 1에서 정한 기간내에 신속히 보고하여야 한다.

1. 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내. 다만, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.
2. 다른 모든 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내
- 2) 의뢰자는 제1항의 보고와 관련하여 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 해당 이상약물반응이 종결(해당 이상약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 보고하여야 한다.
- 3) 의뢰자가 식품의약품안전청장에게 제1항의 규정에 의한 이상약물반응을 보고하고자 하는 경우에는 별지 제1호 서식에 의한 이상약물보고서에 제20조의 규정에 의하여 보고받은 내용을 첨부하여 제출하여야 한다.

**감사:** 이 글을 준비하는데 매우 중요한 자료를 제공해준 지동현선생님께 깊이 감사드립니다.

## References

1. ICH Expert Working Group. *ICH Harmonised Tripartite Guideline; Clinical Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting*. 1994
2. ICH Expert Working Group. *ICH Harmonised Tripartite Guideline; Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*. 1994
3. CIOMS Working Group. *International Reporting of Adverse Drug Reactions: Final Report of CIOMS Working Group*. 1990
4. ASHP Reports. *ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting*. *Am J Hosp Pharm*. 1989; 46:336-337
5. Spilker, B. *Guide to Clinical Trials*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 479 - 481, 565 - 587, 1996
6. Castle W, Phillips G. *Standardizing "expectedness" and "seriousness" for adverse experience case reporting*. *Drug Inf J* 1996; 30: 73-81
7. Schneeweiss F. *Additional information on adverse drug reaction reporting*. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 922
8. Venulet J, Ciucci A, Berneker GC. *Standardized assessment of drug-adverse reaction associations-rationale and experience*. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 381-388
9. Venning GR. *Identification of adverse reactions to new drug. III: Alerting processes and early warning systems* *Br Med J* 1983; 286: 458-460
10. Annie L. Britt BBA. *Safety information processing at the FDA*. *Drug Inf J* 1996; 30:47-58
11. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. *Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance*. *Drug Safety*; 1997; 17(6):374-389