

약물역학 (Pharmacoepidemiology)

서울대학교 의과대학 예방의학교실 박 병 주

1. 약물역학의 정의

약물역학(藥物疫學)은 역학(epidemiology, 疫學)과 임상약리학(clinical pharmacology, 臨床藥理學)이 접목된 학문분야라고 할 수 있다. 역학의 정의가 인구집단에서 발생하는 각 건강-질병 현상의 발생수준을 측정하고, 각 현상의 발생과 관련되는 요인들을 파악함으로써 효과적인 관리대책을 수립하는 학문이라고 한다면, 약물역학은 여러 가능한 요인들 가운데 특히 약물을 연구대상으로 삼는 새로운 학문분야이다. 즉, 인구집단에서 약물의 사용으로 인하여 발생하는 이롭거나 해로운 결과의 빈도를 파악하고, 특정 약물복용과 질병발생간의 관련성을 분석하는데 역학적인 지식과 연구방법론을 적용하는 학문으로 정의할 수 있다.

2. 약물역학의 발전배경

질병의 치료수단으로 약물을 사용하기 시작한 역사는 오래 되었지만, 약물의 안전성과 효능을 과학적으로 평가하여 그 결과에 따라 약물의 사용여부를 결정하고, 실제 질병의 효과적인 치료수단으로서 약물요법이 정착하게 된 것은 그 역사가 길지 않다. 오늘날 약물요법의 선진국으로 인정받고 있는 미국에서도 20세기 초까지 각종 조잡한 약물들이 아무런 검정과정을 거치지 않고 공공연히 판매되고 있었다. 미국에서는 1906년에 순수식품의약품법(Pure Food and Drug Act)이 통과된 후에야 비로소 연방정부에서 약물에 관한 통제권을 행사할 수 있게 되었다. 1937년 설파제(sulfanilimide)에 의한 신부전증으로 107명이 사망하는 약화사건이 발생한 것을 계기로 1938년에 연방법으로 식품의약품화장품법(Food, Drug, and Cosmetic Act)을 제정하였다. 이로써 제약회사는 새로 개발한 약물의 시판을 허가받기 위하여 그 약물에 대한 전 임상 독성실험을 철저히 수행하여 식품의약품청(FDA)에 그 약물의 안전성에 관한 자료를 의무적으로 보고하게 되었다. 1950년대에는 클로람페니콜에 의한 재생불량성 빈혈환자가 다수 발생하므로써 약물의 안전성에 관한 관심이 더욱 고조되었다. 특히 1961년 유럽에서 임신 초기에 입덧 약으로 복용하였던 탈리도마이드에 의하여 10,000명이상의 사지결손증 환자가 태어나는 대규모 약화사건이 발생한 이후 1962년에 키포버-해리스 수정안을 통과시키므로써, 새로 개발된 약물이 FDA의 승인을 받기 위하여는 반드시 그 약물의 안전성과 효능을 확인하기 위한 IND과정과 NDA과정을 거치도록 하는 체계가 확립되었다. 동시에 유럽 각 국에서도 약물에 의한 이상반응에 대한 경각심을 높이게 되었다. 세계보건기구에서는 1968년부터 약물이

상반응 모니터링체계를 구축하여 세계 각 국으로부터 약물의 이상반응에 관한 정보를 수집하여 전파하고 있다.

1970년대 이후 미국 보스턴대학의 약물역학부서에서는 병원환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행하여 시판전 임상시험에서는 미처 파악하지 못하였던 중증의 약물 이상반응들을 다수 밝히게 되었다. 1980년대에는 약물사용 빈도가 높은 비스테로이드성 소염진통제를 비롯한 몇 가지 약물에 의한 이상반응들이 밝혀졌는데, 예를 들면 티크리나펜(ticrynafen)에 의한 치명적인 간 질환, 인도메타신(indomethacin)에 의한 소장 천공 등이 있다. 1980년대에 이르러 영국에서도 약물의 이상반응을 모니터링하는 체계를 갖추게 되었고, 유럽 각 국에서는 국가간 컴퓨터 네트워크를 구축하여 공동으로 약물역학연구를 활발히 수행하고 있다. 1989년에 국제약물역학회가 결성되어 년 1회씩 유럽과 북미에서 교대로 국제 학술대회를 개최하고 있다.

3. 약물역학연구의 필요성

미국에서 제약회사가 새로운 약물을 개발하여 그 약물의 시판을 허가받으려면 FDA에 그 약물의 안전성과 효능을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 한다. 제약회사 연구소에서 신약후보물질이 발견되면 먼저 동물실험을 통하여 안전성과 효능에 관한 평가를 한다. 이러한 전임상실험에서 약물로서의 가치가 인정되면 사람을 직접 대상으로 세 단계를 거쳐 약물의 안전성과 효능을 평가하게 된다. 제1상 임상시험에서는 건강자원자들을 대상으로 약물의 안전성을 확인하는데 중점을 두면서 약동학과 약력학적 특성을 파악한다. 제2상 임상시험에서는 신약의 치료 적응증을 가진 환자를 대상으로 안전성과 효능을 평가하고 치료에 필요한 적정용량을 파악하는데 중점을 두게 된다. 제3상 임상시험은 시판여부를 판단하는데 필요한 최종적인 확인을 하는 연구단계인데, 보다 많은 환자들을 대상으로 추가적으로 안전성과 효능을 확인하며, 일반적으로 기존의 치료제와 비교하는 연구를 통하여 장단점을 비교하게 된다.

시판을 허가받기 위한 제3상 임상시험까지는 새로운 약물의 시판을 가능한 빨리 승인받기 위한 목적 때문에 관찰기간이 제한되고, 연구대상자의 수가 한정되어 이상반응의 발생을 완전히 관찰하기 힘들다. 또한 사람을 직접 연구대상으로 삼기 때문에 윤리적인 문제가 야기될 소지가 있고, 객관적이고 정확한 정보를 얻기 어려우며, 연구기간이 길고 연구비가 많이 드는 단점들이 있다. 그리고 엄격한 연구대상 선정기준을 적용하므로써 연구결과의 타당도는 높일 수 있지만, 그 결과를 모든 환자에게 일반화시키기 어려운 문제가 발생할 수 있다.

한편, 새로 개발된 약물이 시판허가를 받으면 남녀노소 구분없이 많은 수의 환자들이 장기간에 걸쳐 복용할 수 있기 때문에 시판전 임상시험에서 발견되지 않았던 드물지만 심각한 이상반응들이 나타날 수 있다. 미국 정부의 지원을 받은 한 연구보고에 의하면 신약의 51%에서 시판전에 미처 파악되지 못하였던 중증의 이상반응을 나타낸 것으로 파악되었다. 또한 1998년도 미국의사협회지에 발표된 논문에 의하면 약물이상반응으로

매년 150만명이 입원치료를 받고 10만명이 사망하고 있는데, 약물이상반응중 20-70%는 예방이 가능할 것으로 추정하였다.

새로운 치료제의 복용으로 인하여 발생한 것으로 추정되는 이상반응과 그 약물간의 인과적인 관련성을 규명하기 위하여 약물역학연구가 필요하게 된다. 인과관계를 규명하기 위한 약물역학연구는 환자-대조군연구, 코호트연구와 같은 관찰적 연구와 제4상 임상시험과 같은 실험적 연구로 구분된다. 관찰적 약물역학연구는 실험적 연구와 달리 연구조건을 연구자가 직접 통제하지 못하기 때문에 연구결과의 타당도는 실험적 연구에 비하여 떨어지지만, 다변량분석법을 적용하므로써 교란변수의 통제가 가능해져 보다 타당성이 높은 결과를 산출할 수 있게 되었다. 또한 다양한 연구대상을 상대로 여러 가지 조건이 복합적으로 작용하고 있는 자연 상태에서의 관찰이기 때문에 연구결과의 일반화 가능성이 매우 높아지고, 연구비가 실험적 연구에 비하여 훨씬 적게 드는 장점들이 있다 (표 1).

표 1. 시판전 임상시험과 시판후 관찰적 약물역학연구의 비교

시판전 임상시험	시판후 관찰적 약물역학연구
연구기간이 제한적임	연구기간이 무제한임
연구대상의 수가 한정됨	연구대상의 수가 무한정임
연구대상의 동질성이 보장됨	자연상태의 다양한 연구대상임
교란변수를 직접 통제함	교란변수를 직접 통제하지는 못하나, 자료의 통계분석시 사후 통제 가능함
연구비가 많이 듭	연구비가 적게 듭

약물의 시판이 승인된 이후에 약물역학연구를 수행하는 실제적인 측면에서의 이유들은 행정적, 법적, 의학적, 및 상업적 측면에서 나름대로의 다양한 필요성에 근거를 두고 있다. 행정적인 측면에서의 이유는 식품의약품안전청의 규정을 따라야 하기 때문이고, 조기에 시판승인을 받기위하여, 및 수출국에서 승인을 받기 위한 근거자료가 필요하기 때문이다. 미국에서는 신약이 개발되어 FDA의 승인을 받기까지 대개 8-10년의 장기간이 소요되기 때문에, 승인기간을 단축시키기 위하여 약물역학연구 결과를 제출하는 조건으로 조기승인을 해주는 경우가 점차 늘어가고 있다. 법적인 측면에서는 장차 그 약물로 인한 이상반응 발생이 문제되어 책임소재를 따지게 될 때 필요한 근거자료를 마련하기 위하여 이러한 연구가 필요해 진다. 의학적인 측면에서는 그 약물의 화학적 구조, 그 약물이 속한 약효군의 안전성 및 동일한 약효군내에서 상대적인 안전성, 처방형태, 적응증이 되는 질병의 특성 등에 따라 이상반응 발생에 관하여 제기된 의문들과, 전임상실험자료나 시판전 임상시험자료, 또는 자발적 이상반응신고로 제기된 이상반응에 관한 가설을 검증하기 위하여 약물역학연구의 수행이 필요해진다. 그리고 시판전 임상시험에서는 파악하지 못하였던 삶의 질에 미치는 영향 등과 같은 새로운 치료효과들과, 다양한 형태

의 환자들에서 나타나는 결과들을 파악하고, 새로운 치료 적응증을 발견할 수 있으며, 시판전에 엄격하게 규정하였던 주의사항들을 다소 완화시킬 수 있는 근거를 확보할 수도 있다.

특정 신약이 시판된 이후 지속적으로 수집된 약물역학연구 자료들에 의하여 갑자기 언론에서 이상반응 문제를 제기하는 경우에 그 약물을 보호할 수도 있게 된다. 예를 들면, 비스테로이드성 소염진통제인 피록시캄이 노인들에서 소화기계 출혈로 인한 사망률을 증가시킨다는 주장이 제기된 경우가 있었다. 다른 비스테로이드성 소염진통제에 관한 연구에서 비교대조 약물로 포함되었던 피록시캄에 의한 소화기계 출혈 발생률이 유의하게 높지 않다는 연구결과가 있어 유리한 해명 자료로 이용되었다. 반면 조메피락(zomepirac sodium)의 경우에는 아나필락시성 반응을 유발시킨다는 주장을 반박할 수 있는 근거 자료를 미처 확보하지 못하여서 인과관계를 제대로 확인하지도 못하고 개발회사에서 자발적으로 조메피락의 시판을 중지할 수밖에 없었다.

4. 약물역학의 연구설계

약물역학연구에는 전통적 역학연구설계들을 모두 적용할 수 있다. 연구설계의 종류에 따라 연구결과로 도출된 인과관계에 관한 결론의 강도가 달라지는데, 환자사례보고에서 주장되는 인과관계는 설득력이 가장 낮고, 환자군연구, 기술적 연구 또는 생태학적 연구, 환자-대조군 연구, 코호트연구 및 무작위 임상시험연구의 순으로 그 결과에 의한 인과관계에 대한 설득력의 크기가 커진다 (표 2).

표 2. 연구설계의 종류별 인과관계에 관한 연구결과의 설득력의 크기

설득력의 크기	연구설계의 종류
가장 약함	환자사례보고(Case report)
	환자군 연구(Case series study)
	생태학적 연구(Ecologic study)
	환자-대조군연구(Case-control study)
	코호트연구(Cohort study)
가장 강함	무작위배정 임상시험(Randomized clinical trial)

1) 환자사례보고

환자사례보고는 특정한 약물을 복용한 후에 특이한 이상반응을 나타낸 환자에 대한 경과를 기술하여 보고하는 것으로서, 특정 약물과 질병발생간의 가설을 제시하는 매우 경제적인 방법이기도 하지만, 단 한 명의 환자를 관찰한 것이기 때문에 그러한 이상반응

의 발생규모를 파악할 수 없을 뿐아니라, 대부분의 경우 인과관계를 통계적으로 검정할 수 없는 것이 단점이다.

그러나, 약물역학적인 측면에서 큰 기여를 할 수도 있다. 즉, 약물복용과 이상반응발생간의 시간간격이 그 약물의 약물역동학적 성상과 일치한다든지, 이상반응의 특성이 그 약물의 약리학적 특성과 일치한다든지, 용량-반응관계를 보인다면, 약물의 투입을 중단하였을 때 이상반응이 소실되었다가 재투여시에 재발하는 양상을 관찰하게 되면 인과관계를 강력히 시사하는 것으로 받아들일 수 있게 된다. 예를 들면, 마약중독 치료제인 메타돈(methadone)을 과잉 투여하여 혼수상태에 빠진 환자에게 길항제인 날록손(naloxone)을 투여하면 혼수상태에서 깨어났다가, 날록손의 혈중농도가 떨어지면서 다시 혼수상태로 돌아가는 것을 관찰하게 되는 경우 메타돈에 의한 혼수상태임을 확인할 수 있게 된다.

2) 환자군연구

새로 개발된 신약이 시판된 이후에 희귀한 이상반응이나 장기간에 걸친 이상반응이 발생하는지를 재평가하기 위한 시판후조사의 목적으로 이용하기에 용이한 연구설계이다. 즉, 신약이 시판된 이후에 복용하기 시작한 환자들의 명단을 확보하여 일정한 기간동안 특정 이상반응이 발생하였는지를 확인하므로써 이상반응의 발생 양상과 그 빈도를 파악할 수 있다. 예를 들면, 골다공증치료제로 개발된 알렌드로네이트를 복용한 자들중에서 식도와 위에 궤양등의 이상반응 발생수준을 추정한다든지, 유럽에서 무과립구증을 유발한다는 이유로 시판이 금지된 위궤양치료제인 메티아마이드와 화학적 구조가 유사한 시메티딘이 미국에서 시판되고 있기 때문에 시메티딘에 의하여도 같은 이상반응이 발생하는지를 확인하는데 활용되었다. 환자군연구를 통하여 유용한 가설을 제시하게 된 경우는 20세 전후의 젊은 여성에서 발생한 희귀한 질병인 질선암종의 예를 분석하여 환자가 모태 속에 있을 때 산모가 복용하였던 DES(diethylstilbestrol)이 원인일 것이라는 가설을 제기한 예를 들 수 있다. 우리나라에서 1995년부터 시행되고 있는 신약재심사제도에 의한 약물 사용성적조사도 이러한 형태의 연구이다.

3) 생태학적 연구

약물역학에서 생태학적 연구는 약물사용양상의 연도별 변화양상과 그 약물에 의하여 발생한 것으로 추정되는 이상반응의 연도별 발생수준간의 상관관계를 분석하여 인과관계에 관한 가설을 제기하는데 유용하게 사용되고 있다. 예를 들면, 제약회사들의 자료로부터 파악한 경구용 피임약의 연도별 판매량과 정부의 사망원인통계로부터 파악한 정맥 색전전색증으로 인한 연도별 사망률간의 상관관계를 분석하여 경구용 피임약과 정맥 색전

진색증간의 연관성을 주장하는 가설을 제시할 수 있다. 특히 정맥 색전전색증으로 인한 사망률이 가입 연령의 여성에서만 경구용 피임약의 판매량과 상관관계가 통계적으로 유의하게 높게 나타나고, 다른 연령층의 여성이나 남성에서는 전혀 관련성을 나타내지 않는다면 그 가설을 받아들일 수 있는 타당성이 커지게 된다.

생태학적 연구의 장점은 이미 만들어져 있는 자료를 이용하여 분석을 하기 때문에 연구결과를 신속하고 값싸게 얻을 수 있다는 점이다. 그러나, 생태학적 연구의 단위가 개인이 아니고 집단이기 때문에 그 결과를 개인에게 직접 적용하는 경우에 오류가 발생할 수 있다는 점(생태학적 오류)이 문제될 수 있고, 교란변수의 영향을 보정할 수 없기 때문에 인과관계를 입증하는데는 취약한 연구설계이다.

4) 환자-대조군 연구

환자-대조군 연구는 특정한 질병을 가진 환자군과 그 질병을 가지지 않으면서 이들과 유사한 특성을 가진 대조군을 선정하여 두 집단에 속한 사람들의 과거 폭로경험을 비교분석함으로써 질병발생에 유의하게 관련되는 폭로요인을 밝히고자 하는 연구설계이다. 예를 들면, 근위대퇴골 골절을 경험한 노인들을 환자군으로 하고 이들과 유사한 특성을 가진 노인들 가운데 골절을 경험하지 않은 사람들을 대조군으로 선정한 뒤, 두 집단에서의 과거 향정신성 약물의 복용여부를 파악하여 비교함으로써 향정신성 약물과 근위대퇴골 골절간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다 (그림 1).

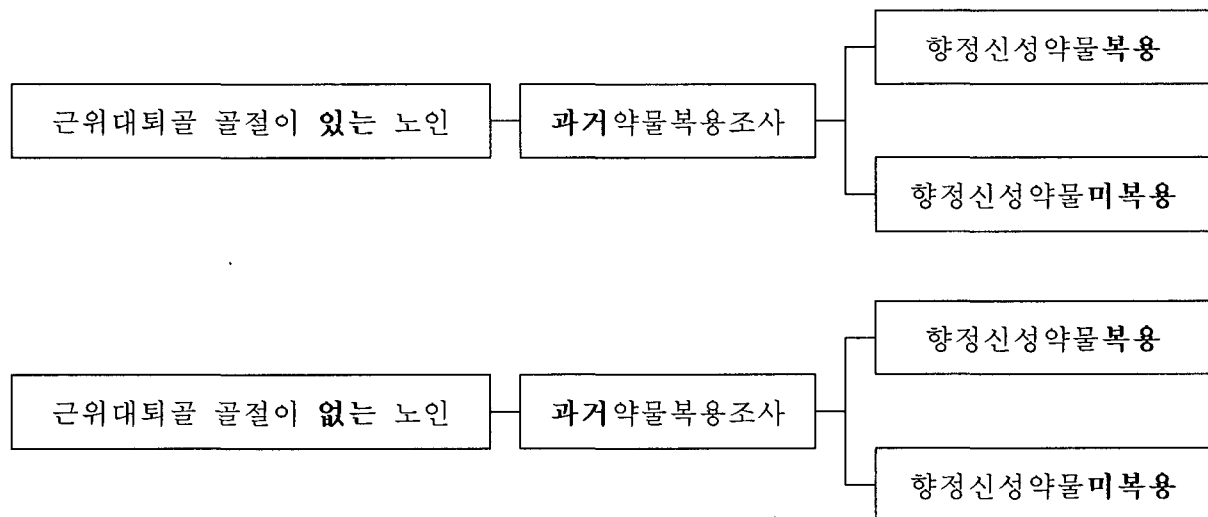


그림 1. 환자-대조군 연구의 연구설계.

환자-대조군연구의 장점은 비교적 드물게 발생하는 이상반응에 관하여 연구할 수 있고, 단일한 이상반응을 발생시키는 여러 약물들을 동시에 파악할 수 있으며, 비교적 단

시간에 연구결과를 얻을 수 있다는 점이다. 앞의 환자군연구에서 예를 든 임신초기에 복용한 DES와 딸에서 발생한 질선암종에 관하여 제기된 가설을 검증하기 위하여, 모두 8명의 환자군과 같은 시기에 동일한 병원에서 태어났던 여자들을 1:4로 짝지어 뽑은 32명의 대조군을 연구대상으로 하여, 두 집단의 어머니들이 과거 임신초기에 경험하였던 내용을 파악하여 분석한 결과, DES와 질선암종 발생간의 유의한 관련성을 밝힐 수 있었다.

단점은 연구대상 약물의 복용자가 적은 경우에는 적용하기 어려우며, 과거에 복용한 약물의 종류와 양을 정확히 파악하기 어려운 경우에는 거의 이용할 수 없게 된다는 점이다. 또한 약물복용자를 대상으로 이상반응의 발생을 관찰하는 연구가 아니고, 발생한 환자로부터 과거의 약물복용력을 파악하는 연구 형태이기 때문에 약물복용에 따른 이상반응의 발생률을 직접 산출할 수 없다. 대조군을 선정하는 과정에서 비교성이 없는 사람들을 선정하는 경우에는 선택비뚤림에 의하여 연구결과가 엉뚱하게 나타나게 되며, 과거의 약물복용에 관한 정보를 수집하는 과정에서 정확성이 떨어지거나, 환자군과 대조군에 대하여 약물복용에 관한 정보수집과정이 같지 않으면 연구결과가 비뚤어지는 정보비뚤림도 발생할 수 있으며, 약물복용과 이상반응에 동시에 관련되는 제3의 요인인 교란변수를 적절하게 보정하지 않는 경우에 교란비뚤림에 의하여 결과가 비뚤어질 수 있다. 정보비뚤림의 예를 들면, 임신초기의 약물복용이 선천성 기형아의 출산과 관련성이 있는지를 규명하기 위하여, 기형아를 분만한 산모를 환자군으로, 정상아를 분만한 산모를 대조군으로 선정하여 임신초기의 약물복용에 관한 정보를 수집하는 경우에 환자군에게는 집중적으로 연구대상 약물의 복용여부를 묻고 대조군에 대하여는 건성으로 질문하는 식으로 면접조사를 하게 되면 전혀 관련성이 없는 약물이 기형을 유발한 원인인 것처럼 나타나게 된다.

5) 코호트연구

코호트연구는 연구대상 약물에 의한 이상반응을 경험하지 않고 있는 사람을 연구대상으로 선정한 다음, 연구대상 약물을 복용하고 있는 사람들과 그 약물을 복용하고 있지 않는 사람들을 추적 관찰하여 연구대상 이상반응의 발생률을 비교하므로써 특정 약물과 이상반응간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다(그림 2). 예를 들면, 근위대퇴골 골절을 경험하지 않은 건강한 노인 가운데 항정신성 약물을 복용하고 있는 사람들을 폭로코호트로 선정하고, 항정신성 약물을 복용하지 않는 건강한 노인들을 비폭로코호트로 선정한 뒤, 일정한 기간동안 추적 관찰하여 각 코호트에서의 근위대퇴골 골절 발생률을 비교한다.

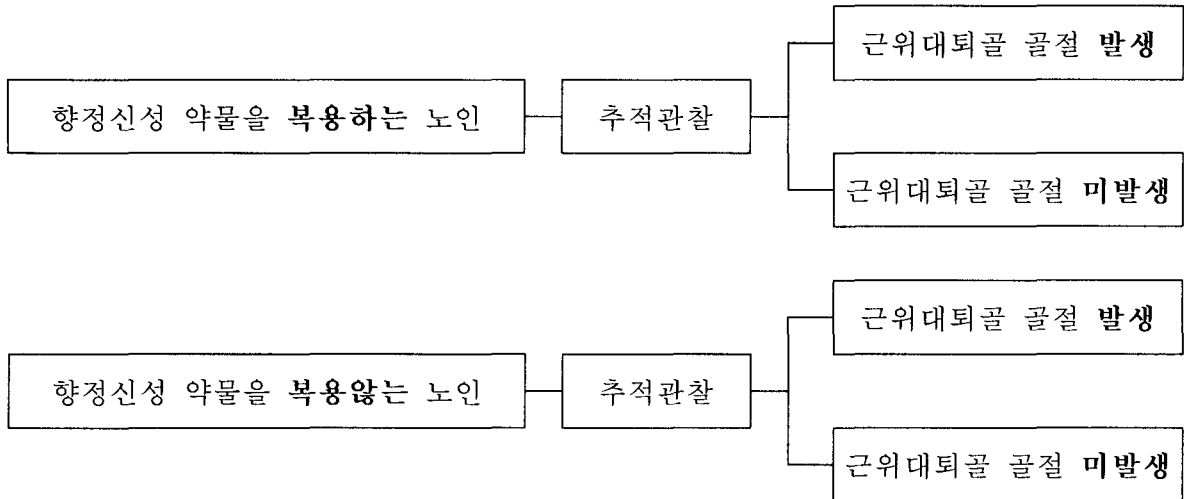


그림 2. 코호트연구의 연구설계.

코호트연구의 장점은 한가지 약물의 복용으로 인한 여러 이상반응의 발생여부를 함께 파악할 수 있고, 일반 인구집단에서 특정 약물의 복용빈도가 높지 않은 경우에도 적용할 수 있으며, 약물복용에 관한 정보를 이상반응이 발생하기 전에 파악하기 때문에 환자-대조군연구에 비하여 보다 정확히 알 수 있다는 점이 큰 장점이며, 동시에 약물복용과 이상반응간의 시간적인 선후관계가 명확하기 때문에 인과관계의 규명에 매우 유리하다는 점 등을 들 수 있다.

그러나, 발생률이 낮은 이상반응과의 관련성을 규명하고자 하는 경우에는 대규모의 연구대상을 필요로 하게 되어 연구수행 가능성이 떨어지게 된다. 장기간에 걸친 약물복용결과 발생하는 이상반응을 관찰하기 위하여는 추적관찰기간이 길어지는데, 이 경우에는 연구대상자와 연구자의 도중탈락이 문제가 되며, 연구비도 많이 들게 된다. 추적 관찰하는 기간동안에 약물복용의 양과 종류가 변하는 것을 정확하게 측정하기 힘들며, 이상반응 발생여부와 발생한 이상반응의 정확한 진단을 파악하기 어려운 점 등도 코호트연구의 단점이다.

6) 무작위배정 임상시험

무작위배정 임상시험은 사람을 대상으로 하는 실험적 연구로서, 연구대상 선정조건을 만족시키는 환자들에게 연구 참여여부에 대한 동의를 구한 후, 시험군과 비교군으로 무작위배정한다. 연구대상 약물을 시험군(가)에 투여하고, 비교할 약물 또는 위약을 비교군(나)에 투여한 다음, 일정한 기간동안을 추적 관찰하면서, 두 군에서 발생하는 이상반응의 발생률을 비교 평가하는 연구이다(그림 3). 직접 사람을 대상으로 하는 실험적 연구이기 때문에 연구를 시작하기 전에 윤리적인 문제가 충분히 고려되어야 하고, 연구대상을 확보하기 어렵기 때문에 효과적인 피험자 확보방법을 개발하여야 한다. 객관적인 연

구결과를 얻기 위하여 환자와 의사가 치료내용이 무엇인지를 알 수 없게 하는 방법 (눈 가림법), 치료에 대한 순응도를 최대한 높이는 방법들을 강구하여야 한다. 또한 가능한 모든 연구대상들을 연구기간이 종료될 때까지 완전히 추적 관찰할 수 있도록 사전에 철저히 준비하여야 한다.

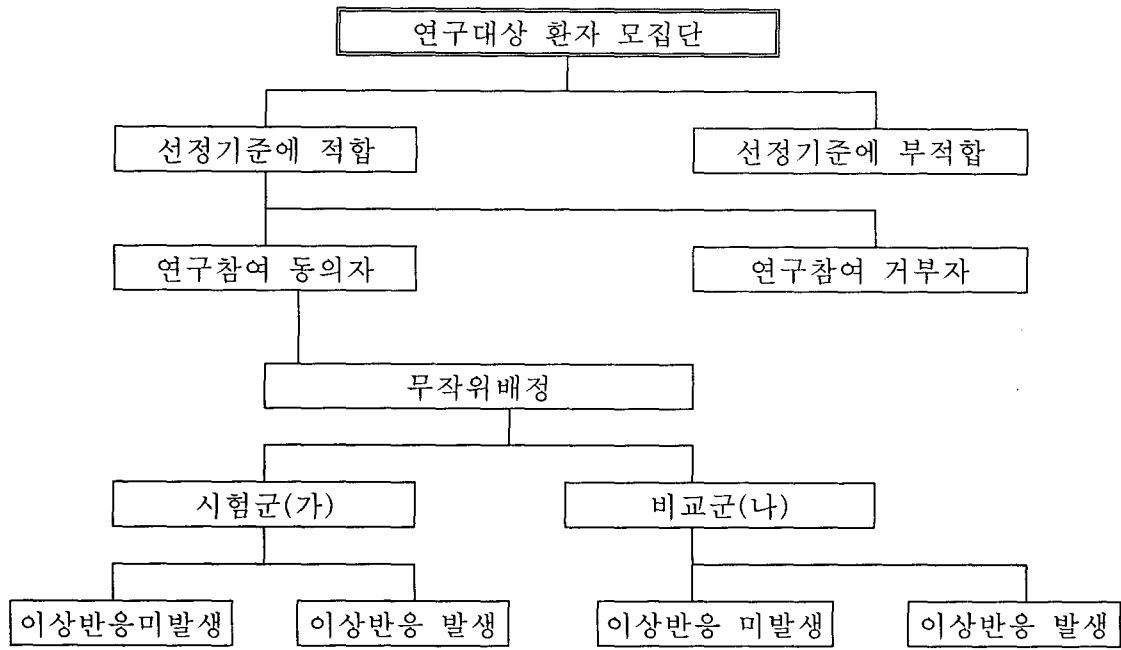


그림 3. 무작위배정 임상시험의 전형적인 연구설계.

무작위배정 임상시험의 장점은 연구대상이 되는 환자들을 시험군과 비교군으로 무작위배정하므로써 비교하고자 하는 두 군사이의 비교성을 최대한 높이고, 연구결과를 비뚤어지게 만드는 교란변수들의 영향을 배제시킬 수 있으며, 실험조건인 약물복용 내용을 연구자가 조정할 수 있기 때문에 그 결과는 관찰적 연구로 얻어진 결과보다 설득력이 높다는 점이다. 반면에 무작위배정 임상시험의 단점으로 연구내용상 윤리적인 문제를 야기하게 되어 연구자체를 수행할 수 없는 경우가 많고, 연구대상환자를 확보하기 어려우며, 엄격한 연구대상선정기준을 적용하기 때문에 연구결과를 일반화하기 어려운 점과 연구수행과정이 매우 복잡하여 실제 수행하는데 많은 문제점이 발생하고, 또한 연구비가 많이 든다는 점들을 들 수 있다.

5. 약물역학연구에 이용 가능한 연구자료

약물역학연구에 이용되는 자료는 생정통계, 약물사용조사, 자발적 이상반응 신고, 전산화 데이터베이스 등으로부터 얻을 수 있다.

1) 생정통계자료

각 국가마다 출생, 사망, 결혼, 이혼, 인구이동 등에 관한 생정통계자료를 생산하고 있기 때문에, 그러한 자료를 이용하여 약물에 의한 이상반응의 발생에 관한 가설을 세울 수 있다. 예를 들면, 미국에서 경구용 피임약을 사용하기 시작한 이후로 정맥의 색전전색증과 폐의 색전증으로 인한 사망률이 증가하는 현상이 관찰되어 인과관계에 대한 가설이 제기된 바 있고, 메틸도파의 시용이 담관계 암을 유발할 것이라는 가설을 제기시킨 바 있다.

2) 약물사용조사와 약물사용양상평가

약물사용양상을 조사하기 위한 정보는 제약회사의 판매실적 자료나, 의사들의 처방자료, 및 특수한 목적으로 수행하는 약물사용 모니터 연구로 수집된 자료들이다. 미국에서는 IMS America 회사에서 지속적인 단면적 조사를 통하여 약물사용양상에 관한 데이터베이스를 구축하고 있어 필요한 경우 이를 이용할 수 있다.

국내에서는 한국노인약물역학코호트(Korea Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort: KEPEC)의 구축을 통하여 얻어진 자료를 이용한 약물사용양상평가가 이루어지고 있다. 우선적으로 평가의 대상이 된 약물군은 오남용의 우려가 큰 항생제, 스테로이드제제, 향정신성 약물 등이었고, 항궤양약물과 혈압강하제 및 비스테로이드성 소염진통제 등도 평가의 대상이 되고 있다.

3) 자발적 이상반응 신고자료

미국 FDA는 1961년부터 자발적 약물이상반응 신고제도를 시행하고 있는데, 수집된 자료를 분석하여 특정 약물에 의한 중증 이상반응의 발생이 의심될 때는 약물역학 전문 연구기관에 가설검정을 위한 약물역학연구의 수행을 의뢰한다. 이러한 신고제도는 특정 의료기관이나 지역에 국한되지 않고 전 국민으로부터 자료를 수집할 수 있어 대상의 제한이 없다는 점이 장점이나, 연구대상 약물을 복용한 전체 환자 수를 파악할 수 없기 때문에 분모를 알 수 없어 이상반응의 발생률을 정확히 산출할 수 없다. 특정 약물에 의한 것으로 의심되는 이상반응이 언론에 일단 보도되면 잇따라 유사한 이상반응들의 신고가 급증하여 진정한 발생수준을 파악하기 어렵게 되는 경우가 많다.

자발적 이상반응 신고제도는 미국과 같이 이상반응 신고율이 높은 나라에서는 매우 경제적으로 조기에 이상반응을 발견할 수 있는 좋은 제도이기는 하지만, 우리나라와 같이 신고율이 높지 않은 곳에서는 그 효과를 제대로 거두지 못하고 있다. 2000년도 10월에 우리나라 식품의약품안전청에서는 전국 17개의 대학병원급에 병원약물이상반응 모니터링 시범기관으로 지정하여 운영하도록 공문을 발송한 바 있다. 2002년 2월에 대한의사협회의 약사위원회 산하에 약물안전관리소위원회가 구성되어 의사들의 약물이상반응(부작용) 신고를 활성화하기 위한 체계를 구축하기 위하여 노력하기 시작하였다. 2002년부

터는 의료보험 심사평가원에서 전국 의료기관들에서 접수되는 보험청구자료를 이용하여 기관종별, 진단명별, 약효군별로 약물사용양상을 평가하는 작업을 시작하였다.

4) 전산화된 데이터베이스

신약이 시판되기 전에 미처 파악되지 못하였던 희귀하지만 중증의 약물이상반응을 효과적으로 파악하기 위하여는 대규모 인구집단을 대상으로 하여 장기간에 걸쳐 약물복용과 이상반응발생에 관한 정확하고 포괄적인 정보를 수집할 수 있어야 하는데, 그 해결책의 하나는 이미 작성되어 있는 컴퓨터 데이터베이스를 이용하는 것이다. 행정목적으로 개발되어 있는 생정통계자료등의 데이터베이스, 의료보험단체에 청구된 진료명세서 내용을 입력한 데이터베이스, 의료기관에서 환자에 대한 각종 임상검사결과, 방사선검사 등의 진단결과, 수술 및 약물치료내용, 환자경과 등의 진료내용을 담은 데이터베이스 등을 개인별로 연결하므로써, 짧은 시간 내에 적은 연구비로 대규모 인구집단을 대상으로 하는 경시적인 약물역학연구가 가능해진다. 최근 10여년동안 유럽 각 국에서는 발전된 컴퓨터 시스템을 이용하여 다국가간 공동연구의 형태로 신약의 시판후에 약물의 사용 양상을 관찰하고 약물과 이상반응간의 관련성을 규명하고자 하는 약물역학연구가 활발히 수행되고 있다. 우리나라에서도 1993년부터 의료보험관리공단의 데이터베이스를 이용하여 능동적으로 약물 이상반응을 모니터링하는 시스템을 구축하는 연구가 지속적으로 추진되고 있다.

6. 약물역학의 기여

약물역학연구가 기여하는 바는 매우 많다. 첫째, 새로운 약물에 대한 시판전 연구과정에서 파악된 약물의 이롭거나 해로운 효과의 발생수준을 보다 많은 환자들을 대상으로 수행한 약물역학연구를 통하여 더욱 정밀도 높게 추정할 수 있다. 즉, 시판후 약물역학연구는 훨씬 많은 환자들을 대상으로 삼게 되고, 일단 약물이 시판되면 그 약물을 복용하는 사람들에 대한 엄격한 제한을 가하기가 현실적으로 불가능하기 때문에 약물투여대상의 제한이 없어지게 되어, 노인, 소아를 비롯하여 심지어 임신부까지 약물을 복용하게 되므로, 약물의 효과에 대한 폭넓은 정보를 얻을 수 있다. 시판전에는 단일한 적응증에 대한 효과만을 평가하였지만, 실제 상황에서는 두 가지 이상의 질병에 걸려 있는 환자가 동시에 여러 다른 약물과 함께 복용할 수 있기 때문에, 다른 질병에서의 효과를 파악할 수 있게 되고, 동시에 다른 약물과의 상호작용 여부 등도 파악할 수 있게 된다. 또한 동일한 적응증에 대한 다른 약물과의 상대적인 치료효과를 비교할 수도 있게 된다.

둘째, 그 약물에 관한 새로운 정보를 얻게 된다. 약물이 시판된 후에 많은 수의 환자들이 장기간에 걸쳐 복용하는 동안 시판전에는 파악하지 못하였던 희귀한 이상반응과 장기복용으로 인하여 발생할 수 있는 이상반응들을 파악할 수 있다. 시판후 그 약물이 실제 환자진료에서 어떻게 처방되고 있는지를 파악할 수 있고, 약물의 오, 남용으로 인한

효과를 평가할 수 있으며, 그 약물의 사용으로 인한 약물경제학적인 효과의 분석도 가능해진다.

셋째, 약물역학연구를 통하여 새로운 치료제의 안전성에 관하여 더욱 잘 알게 되고, 제약회사로서는 그 약물을 복용하게 될 환자들에 대하여 윤리적이고 법적인 의무를 충실히 이행하게 되는 셈이다.

o 참 고 문 헌

1. 박병주. 능동적 약물 부작용 모니터제도의 개발. 임상약리학회지 1994;2:105-11
2. 박병주. 우리나라 신약 재심사제도. 임상약리학회지 1998;6:3-15
3. 조용균, 박병주, 정귀옥, 구혜원, 김대성, 배종면. 노인입원환자의 항생제 사용양상분석. 대한화학요법학회지 1999;17:11-23
4. 박병주. 이수정. 선진국에서 의약품사용평가의 발전방향과 현황. 임상약리학회지 1999;7:3-16
5. 김석우, 구혜원, 박병주. 노인 입원환자에 대한 부신 피질 스테로이드 처방평가. 임상약리학회지 1999;7:80-92
6. 양규희, 배종면, 박병주. 노인 입원환자에서 경구용 벤조디아제핀 처방 양상. 임상약리학회지 2001;9:27-36
7. 이원식, 이승미, 구혜원, 박병주. 노인 입원환자에 대한 항궤양약물 처방양상 분석. 예방의학회지 2002;35:41-485.
8. Strom BL. Pharmacoeconomics. 3rd ed. John Wiley & Sons Ltd., 2000;3-15
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. J Am Med Assoc 1998;279:1200-5
10. Park BJ, Clouse J, Shatin B, Stergachis A. Incidence of adverse oesophageal and gastric events in alendronate users. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2000;9:371-376
11. Park BJ, Cho YK, Kim SA. Construction of the Korea Elderly Pharmacoeconomic Cohort: Drug utilization review of cephalosporins in geriatric inpatients. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2001;10:487-492
12. Park BJ. Current status of the drug safety monitoring system in Korea. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2001;10:557-560
13. Bae JM, Koo HW, Jung KO, Park BJ. A cohort study on the association between psychotropics and hip fracture in Korean elderly women. J Korean Med Sci 2002;17:65-70