

의약품 부작용의 심각도 조사 비교분석

이진이¹ · 박세영¹ · 허지행¹ · 박미혜¹ · 하지혜² · 이의경^{1*}
¹숙명여자대학교 임상약학대학원, ²식품의약품안전평가원, 임상연구과
(2011년 5월 16일 접수 · 2011년 7월 4일 수정 · 2011년 7월 5일 승인)

Measuring the Seriousness of Adverse Drug Reactions : Comparisons between Korean Experts and WHO Working Group Members

Jinnie Rhee¹, Seyoung Park¹, Jihaeng Heo¹, Mihae Park¹, Jihye Ha², and Eui Kyung Lee^{1*}

¹Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

²Clinical Research Division, National Institute of Food & Drug Safety Evaluation (NIFDS), Chungcheongbuk-do

(Received May 16, 2011 · Revised July 4, 2011 · Accepted July 5, 2011)

This study measures seriousness of adverse drug reactions (ADRs) among Korean physicians and pharmacists using two times surveys based on Delphi technique. Each participant scored 20 ADR terms on a scale of one to ten (10 being the most serious). We repeated the exercise for the 49 first survey respondents and 32 re-evaluated score. We compared the results of our survey with those of WHO CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) working groups members conducted in 1995. The overall mean ADR seriousness score was 6.49 for Koreans and 5.12 for WHO CIOMS members, presenting Korean experts perceived more seriously for each ADR. Mean score changes for the same respondents showed similar trends regardless of access to the first survey results. There were no statistically significant score differences between the physicians and the pharmacists. The high consensus of seriousness for each ADR between the Korean experts and the WHO CIOMS members implies that the similar results are reproducible, suggesting the possibility of developing standardized tools for measuring the seriousness of individual ADRs in the future.

□ Key words - adverse drug reaction, seriousness, Delphi technique, Korea, WHO

의약품의 안전한 사용을 위하여 위해(Risk)를 관리할 중요성은 지속적으로 부각되어 왔다. “위해”는 약물 유해반응이 발생할 확률로 이해할 수 있는데, ICH (International Conference on Harmonization) Harmonized Tripartite Guideline에 따르면, 위해는 건강에 손상(harm)이 발생할 가능성과 그 심각도, 두 가지가 모두 관련된 복합적인 표현이라고 정의된다.¹⁾ 이에 의약품으로 인한 위해의 크기 및 특성을 파악할 필요성이 대두되었는데 특히 여러가지 의약품 부작용들 중 어떤 반응이 상대적으로 중증이며, 어떤 반응이 경증인지를 측정하는 것은 매우 중요한 문제이다.

의약품의 안전관리에 대한 대중적 관심의 증가로 의약품의 시판후 감시체계(Post Marketing Surveillance: PMS)가 도입되어 의약품 사용으로 인한 부작용을 보고하도록 유도해오고

있으나 위해의 상대적 가치에 대한 측정 및 평가는 제대로 이루어지지 않고 있는 실정이다. 의약품 사용의 유익성은 대부분 단일 결과로 나타나지만, 위해성은 복합적인 형태의 부작용으로 나타나게 되므로 여러 가지 위해 프로파일 중 부작용의 중요도에 따라 가중치를 다르게 부여하는 것은 향후 위해 정량화 평가를 수행하는데에도 도움이 될 수 있다.²⁾

전세계적으로 의약품 부작용의 상대적 가치를 평가하기 위한 노력의 일환으로 세계보건기구(World Health Organization: WHO)에서는 1998년 ‘의과학에 대한 국제조직 회의(Council for International Organization of Medical Sciences: 이하 CIOMS)’를 결성하여 시판중인 의약품에 대한 편익-위해(Benefit-Risk)의 균형을 어떻게 맞출 것인가에 대한 보고서(WHO, “Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals”, 1998)를 발간하였고, 해당 보고서에서 CIOMS에 속한 실행회원(working group member)들을 대상으로 20가지의 흔한 부작용의 심각도에 대한 상대적 가치를 조사하여 점수화한 결과를 제시하고 있다.¹⁾

국내에서는 부작용 증상의 정도를 신체활동이 가능한 수준에 따라, ‘경증’, ‘중등증’, ‘중증’으로 구분하여, 부작용을 평

Correspondence to : 이의경

숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12
숙명여자대학교 약학대학 307호 (140-742)
Tel: +82-2-710-9799, Fax: +82-2-6395-1214
E-mail: ekyung@sm.ac.kr

분석 방법

본 연구에서 수행된 조사의 결과와 WHO CIOMS의 연구 결과의 차이를 보기 위하여 각 부작용별 상대적 심각도의 평균값, 응답범위, 평균의 차이 등을 제시하여 비교분석하였다. 또한 조사방법별로 응답점수 변화정도를 비교 분석하기 위해, 1, 2차 설문에 모두 응답한 전문가의 자료를 기반으로 각 항목별로 paired T-test를 실시하였고, 심각도 평균값의 변화를 산출하여, CIOMS 조사결과와 비교분석하였다. 의사와 약사 그룹 간 의약품 부작용에 대한 인식도에 차이가 있는지 알아보기 위해 1, 2차 조사의 결과를 의사와 약사 그룹으로 나누어 T-test 를 실시하였다. 마지막으로 전문가 대상자별 부작용의 상대적 심각도에 대한 응답의 일치율을 보기 위하여, 1차 조사에서 얻어진 결과들을 기준으로 국내 조사 전체 평균, 의사 평균, 약사 평균, WHO CIOMS 조사결과 항목별 평균값들을 가지고 집단간 상관관계를 분석하였다.

연구 결과

본 연구에서는 가정의학과 전문의 25명, 약사 58명을 대상으로 조사를 시작하였는데, 이들 중 1차 조사에 참여한 전문가수는 총 49명(의사 10명, 약사 39명)으로 59.0%의 응답률(의사 40.0%, 약사 67.2%)을 나타내었으며, 1차 조사에 참여한 49명의 전문가들에게 2차 조사서를 발송하여, 이들 중 32명(의사 8명, 약사 24명)이 재응답하여, 65.3%의 재응답률(의사 80%, 약사 61.5%)을 나타내었다.

국내 전문가 조사 및 WHO CIOMS 결과 비교

국내 조사 결과 값과 CIOMS보고서 결과 값을 아래(Table 2), (Table 3)에 제시하였다. 1, 2차 설문에 걸쳐 가장 심각도가 높은 항목은 기형아 출산(congenital abnormality)으로 상당수의 응답자가 10점에 응답하였다. 그 다음 심각도가 높은 것으로 재생 불량성 빈혈(aplastic anaemia), 아나필락시스(anaphylaxis) 순이었으며, 상대적으로 심각도가 낮은 항목은 두통, 두드러기, 설사 등으로 나타났다.

각 부작용 항목당 응답범위는 매우 광범위하게 나타났는데 (Table 2), 본 연구에서 수행된 조사의 결과나 CIOMS의 결과 모두 심각도가 상대적으로 높게 평가된 항목들의 대답변이가 적어 고위험 부작용에 대한 대답의 일치도가 컸으며, 반면 상대적 심각도가 낮은 부작용에 대해서는 답변의 범위가 넓게 나타나 해당 부작용들에 대한 전문가들간에 견해차가 컸음을 알 수 있었다. CIOMS 조사와 비교해봤을 때, 20개 항목의 순위에 있어서는 기관지 천식, 근육 경직, 우울 등이 다소 차이가 있었으며, 큰 차이를 보이는 항목은 없었다. 다만, 본 연구에서는 평균점수가 5점 이상인 항목 (CIOMS 분류 기준으로 '매우 심각'(very serious)과 '심각'(serious))의 개수가 더 많았으며, 전체평균 점수도 본 연구 결과는 6.49점, CIOMS 연구에서는 5.12점으로 나타나 전반적으로 우리나라

Table 2. Average ADR Seriousness Scores: 1st Survey Results

Rank	ADRs	Korea (n=49)		WHO CIOMS (n=24)		Mean Difference (a-b)
		Mean (a)	Range	Mean (b)	Range	
1	Congenital abnormality	9.80	(6-10)	8.69	(5-10)	1.11
2	Aplastic anaemia	9.37	(5-10)	9.44	(6-10)	-0.07*
3	Anaphylaxis	9.00	(5-10)	8.10	(2-10)	0.90
4	Cardiac conduction disorder	8.33	(4-10)	7.78	(4.5-10)	0.55*
5	Seizures	8.41	(5-10)	7.04	(4-10)	1.37
6	Premature labour	8.12	(2-10)	5.65	(0-8)	2.47*
7	Gastrointestinal haemorrhage	7.45	(2-10)	6.63	(4-10)	0.82
8	Glaucoma	7.31	(4-10)	6.00	(2-8)	1.31
9	Confusion	7.22	(2-10)	4.69	(1-7)	2.53*
10	Bronchial asthma	6.82	(4-10)	6.38	(4-10)	0.44
11	Hypotension	5.96	(2-10)	4.25	(1-8)	1.71
12	Muscle stiffness	6.14	(2-10)	2.60	(0-5)	3.54*
13	Depression	6.47	(2-9)	5.31	(3-8)	1.16
14	Raised liver function tests	(5.73)		4.15	(0-7)	1.58
	≤ ULN×3	4.78	(1-9)			
	>ULN×3	6.69	(3-10)			
15	Edema (Water retention)	5.29	(2-9)	3.21	(1-8)	2.08
16	Maculopapular rash	4.57	(1-10)	2.71	(0-6)	1.86
17	Swelling of eyelids	4.35	(2-9)	2.94	(0-7)	1.41
18	Headache	4.02	(2-9)	1.69	(0-4)	2.33
19	Urticaria	4.08	(1-9)	2.85	(0-6)	1.23
20	Diarrhea	(4.30)		2.33	(1-4)	1.97
	Frequency: ≤ 3/day	3.34	(1-7)			
	Frequency: >3/day	5.26	(2-8)			
Overall average		6.49	(1-10)	5.12	(0-10)	1.51 (SD=0.84)

* (Overall average±SD)의 범위에 들어있지 않은 값.

가 의약품 부작용에 대해 좀 더 심각하게 인식하는 것으로 나타났는데, 특히 조기분만, 혼동, 근육경직 등에 대한 부작용 심각도를 상대적으로 더 높게 평가했다.

동일인에 대한 1, 2차 설문응답의 점수 변화정도를 비교하기 위한 각 항목별 paired T-test 결과 비교적 심각도가 낮은 근육 경직(muscle stiffness), 눈꺼풀 부종(swelling of eyelids), 설사(diarrhea) 항목 외에 유의한 변화를 보이는 항목은 없었다 (Table 3). 전체적인 평균 또한 1차 조사는 6.67점, 2차 조사 결과는 6.57점으로 1, 2차 결과는 큰 차이가 없었다 (p=0.1682). 응답자에게 1차 조사결과를 제시한 것이 2차 응답에 영향을 미치는지를 평가하기 위해, 1차 응답치를 제시한 본 연구와 1차 수치를 제시하지 않고 2차 조사가 이루어진

Table 3. Changes of ADR Seriousness Scores for the Same Respondents

Rank	ADRs	Korea (n=32)				Average Change	
		Mean (1st)	Mean (2nd)	Change Range	p-value	Korea (n=32)	WHO CIOMS (n=14)
1	Congenital abnormality	9.84	9.88	(0)-(+1)	0.3251	0.04	-0.12
2	Aplastic anaemia	9.53	9.47	(-2)-(+1)	0.5356	-0.06	0.22
3	Anaphylaxis	9.25	9.28	(-1)-(+1)	0.7446	0.03	0.69
4	Cardiac conduction disorder	8.66	8.56	(-1)-(+1)	0.2634	-0.10	-0.55
5	Seizures	8.53	8.47	(-1)-(+1)	0.5356	-0.06	0.17
6	Premature labour	8.31	8.44	(-1)-(+6)	0.5456	0.13	-1.20
7	Gastrointestinal haemorrhage	7.75	7.56	(-1)-(+1)	0.0564	-0.19	-0.46
8	Glaucoma	7.53	7.41	(-2)-(+2)	0.3539	-0.12	-0.50
9	Confusion	7.47	7.38	(-1)-(+2)	0.4473	-0.09	0.46
10	Bronchial asthma	7.34	7.09	(-2)-(+1)	0.0730	-0.25	1.42
11	Hypotension	6.28	6.38	(-1)-(+3)	0.5569	0.10	0.39
12	Muscle stiffness	6.63	6.31	(-2)-(+1)	0.0481	-0.32	0.46
13	Depression	6.56	6.31	(-4)-(+1)	0.1033	-0.25	-0.39
14	Raised liver function tests						-1.08
	≤ ULN×3	4.66	4.78	(-3)-(+4)	0.6493	0.12	
	> ULN×3	6.66	6.88	(-3)-(+4)	0.3534	0.22	
15	Edema (Water retention)	5.38	5.06	(-3)-(+2)	0.0670	-0.32	-0.46
16	Maculopapular rash	4.63	4.69	(-1)-(+2)	0.6619	0.06	-0.81
17	Swelling of eyelids	4.66	4.34	(-2)-(+1)	0.0391	-0.32	0.46
18	Headache	4.09	4.16	(-1)-(+2)	0.6247	0.07	-1.03
19	Urticaria	4.28	4.06	(-2)-(+2)	0.2138	-0.22	0.57
20	Diarrhea						-0.12
	Frequency: ≤ 3/day	3.48	3.00	(-2)-(+1)	0.0026	-0.48	
	Frequency: > 3/day	5.19	5.06	(-2)-(+3)	0.5552	-0.13	
Overall average		6.67	6.57	(-4)-(+6)	0.1682	-0.0972	-0.0934

WHO CIOMS 조사의 평균심각도의 변화를 살펴보았더니, 두 연구 모두 2차에서 비슷한 정도의 심각도 감소가 일어나(본 연구 -0.0972, CIOMS -0.0934), 조사방식은 대답의 재생산성(reproducibility)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

국내 의사 및 약사 간 인식도 차이 비교

직업군별 의약품 부작용에 대한 인식도에 차이가 있는지 알아보기 위해 1, 2차 조사의 결과를 의사와 약사그룹으로 나누어 T-test를 실시하였다(Table 4). 1차 조사에서는 유의수준 0.05에서 유의한 차이를 보이는 항목이 없었으며, 2차 조사결과에서 유의수준 0.05에서 두 집단 간에 차이가 있는 것은 기형아 출산(congenital abnormality), 심장 장애(cardiac conduction disorder), 혼동(confusion), 저혈압(hypotension),

중증 설사(diarrhea) 항목이었다. 그 중 혼동(confusion) 항목에서 특히 의사군의 부작용의 심각도 점수가 더 높았고, 그 외 4개 항목(기형아 출산, 심장 장애, 저혈압, 설사)에서는 약사군에서 부작용이 더 심각하다고 인식하였으며, 특히 심장장애와 저혈압 항목은 두 그룹 사이에서 1점 이상의 차이가 발생했다. 전체적인 평균점수는 2차 조사 기준으로 의사 그룹이 6.24점, 약사그룹이 6.68점으로 약사그룹에서 약간 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1197).

조사대상자 응답간의 상관관계

전문가 대상자별 부작용의 상대적 심각도에 대한 응답의 일치율을 보기 위하여, 1차 조사에서 얻어진 결과들을 기준

Table 4. Mean ADR Seriousness Scores for Occupation Groups

Rank	ADRs	Korea 1st (n=49)			Korea 2nd (n=32)		
		Physicians (n= 10)	Pharmacists (n= 39)	p-value	Physicians (n= 8)	Pharmacists (n= 24)	p-value
1	Congenital abnormality	9.60	9.85	0.3095	9.63	9.96	0.0125
2	Aplastic anaemia	9.70	9.28	0.2680	9.63	9.42	0.4204
3	Anaphylaxis	9.40	8.90	0.2642	9.25	9.29	0.8752
4	Cardiac conduction disorder	7.70	8.49	0.0870	7.63	8.88	0.0009
5	Seizures	8.40	8.41	0.9817	8.25	8.54	0.4255
6	Premature labour	8.20	8.10	0.8577	8.00	8.58	0.1341
7	Gastrointestinal haemorrhage	8.00	7.31	0.1789	7.75	7.50	0.4534
8	Glaucoma	7.50	7.26	0.6255	7.25	7.46	0.5682
9	Confusion	8.50	6.90	0.0056	8.00	7.17	0.0407
10	Bronchial asthma	7.60	6.62	0.1010	7.13	7.08	0.9308
11	Hypotension	5.20	6.15	0.1395	5.38	6.71	0.0104
12	Muscle stiffness	5.50	6.31	0.2512	5.88	6.46	0.3461
13	Depression	6.90	6.36	0.3558	6.5	6.25	0.6838
14	Raised liver function tests						
	≤ ULN×3	3.70	5.05	0.0682	4.13	5.00	0.0695
	>ULN×3	5.90	6.90	0.1078	6.38	7.04	0.2365
15	Edema	4.90	5.38	0.4420	4.63	5.21	0.2568
16	Maculopapular rash	3.80	4.77	0.1601	4.00	4.92	0.1223
17	Swelling of eyelids	3.80	4.49	0.2625	3.75	4.54	0.1095
18	Headache	3.20	4.23	0.0992	3.50	4.38	0.1389
19	Urticaria	3.30	4.28	0.1176	3.50	4.25	0.1153
20	Diarrhea						
	Frequency: ≤3/day	2.60	3.53	0.0651	2.63	3.13	0.1855
	Frequency: >3/day	4.30	5.51	0.0422	4.50	5.25	0.0423
Overall average		6.26	6.55	0.4129	6.24	6.68	0.1197

Table 5. Correlation Coefficients for Mean ADR Scores between Survey Participants (Based on the First Survey Results)

		Korea			WHO CIOMS
		Overall	Physicians	Pharmacists	
Korea	Overall	1.0000			
	Physicians	0.9727	1.0000		
	Pharmacists	0.9970	0.9518	1.0000	
WHO CIOMS		0.9459	0.9238	0.9419	1.0000

으로 국내 조사 전체 평균, 의사 평균, 약사 평균, WHO CIOMS 조사결과의 항목별 평균값들을 가지고 집단간 상관관계를 조사한 결과, 상관계수가 모두 0.9이상의 1에 근접한 수치를 나타내어, 전문가들 사이에 부작용의 상대적 심각도에 대한 일치도가 높게 나타났다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 의약품 부작용의 심각성에 대한 인식도가 국내와 외국의 경우가 다른지, 전문가 집단별로 차이가 있는지를 알아보았다.

위해의 중증도 순위에 대해서는 본 연구의 결과와 WHO 전문가들 - 주로 유럽과 미국의 제약회사 관계자들, 유럽, 북미, 일본 등의 의약품 규제당국의 전문가들, WHO 위원들로 이루어짐 - 의 결과가 유사한 양상을 보였는데, 이는 위해의 심각도의 상대적 순위에 대해서는 국가간, 문화간 차이가 크지 않고 전문가간에 일관된 의견이 존재한다는 것을 시사한다. 1997년 영국의 일반의들 223명을 대상으로 한 설문조사에서도 CIOMS의 연구결과와 비슷한 경향이 나타났다.⁵⁾ 다만 국내의 전문가들이 WHO CIOMS 전문가들에 비해 위해의 심각도에 대한 값을 전반적으로 더 심각하게 부여하는 것으로 나타났다. 이는 WHO의 조사가 1990년대 중반에 이루어져 본 연구가 이루어진 시점과 10년 이상의 차이가 나고, 지난 15년간 부작용의 발생으로 시장에서 판매 중단된 의약품의 사례에 대한 정보가 널리 유통되어 의약품 부작용에 대한 전세계적 경각심이 증가했다는 점, 지난 10년간 국내에서도 의약품의 위해에 대한 다양한 조치, - 예컨대 2000년 12월에 임상시험 이상반응보고 지침이 발표되고, 2004년 4월에는 의약품등안전성정보관리규정을 개정하여 즉각적, 자발적인 의약품 부작용보고가 활성화됨⁶⁾ - 등이 이루어져 국내 의약전문가들 사이에 의약품 부작용의 위해에 대한 경각심이 점진적으로 상승하였기 때문으로 보인다.

국내의 가정의와 약사들의 의약품 부작용의 심각도에 대한 인식은 전반적으로 유의한 차이를 보이지는 않는 것으로 조사되어 직업군별 위해에 대한 인지도가 비슷한 양상을 보인다는 것을 알 수 있었다. 다만 심혈관계관련 증상(심장장애, 저혈압)에 대해서는 두 집단 간에 1점 이상의 유의한 차이가 발생하여 약사집단이 해당 증상의 심각도를 높이 평가하였는데, 약사가 부작용을 발견할 수 있는 방법으로 '환자와의 복약상담을 통해서'라는 의견이 다수를 차지한 선행연구결과를 볼 때³⁾, 이는 주로 심혈관계증상 의약품이 약국에서 다빈도로 조제되어 해당 상병에 대한 인지도를 상승시켰기 때문으로 보인다.

본 연구는 국내의 일부전문가들을 대상 - 가정의학과 전문의 및 임상약사 - 으roman 진행되어 관련분야의 다른 전문가들의 응답도 비슷한 양상을 보이는지를 파악할 수 없는 한계점이 있다. 또한 비교대상이 된 WHO의 연구결과와 외에 동일한 부작용 항목들에 대하여 실시된 다른 선행연구가 존재하지 않아 적은 수의 응답자만 포함된 WHO의 연구결과만을 비교대상으로 선정할 수밖에 없었던 한계가 있다. 그럼에도 국내에서 수행된 부작용의 상대적 가치의 측정에 대한 선행연구가 존재하지 않았다는 점에서 본 연구의 결과는 향후 비슷한 연구를 수행하고자 하는 국내외의 다른 연구자에게 중요한 비교사례가 될 수 있다.

결 론

본 연구에서는 의약품사용으로 인한 위해의 상대적인 가치를 측정하였는데, 본 연구의 결과에서 조사방법에 따라서 응답수치가 별다른 차이를 보이지 않고 매회 측정시마다 일관성이 있었다는 것, 조사결과가 대상자의 국적, 직업, 측정시기에 관계없이 상관관계가 매우 높았다는 점은 향후 위해의 크기를 계량화하는 표준화된 국제적인 지표를 개발할 수 있는 가능성을 제시한다.

의약품 사용의 유의성은 대부분 단일 결과로 나타나지만, 위해성은 복합적인 형태의 부작용으로 나타나게 되고, 개개 부작용이 한 개인에게 미치는 영향도 다르다는 점을 감안한다면, 여러 가지 위해 프로파일 중 부작용의 중요도에 따라 가중치를 다르게 부여하는 것은 위해의 크기를 정량화하는데 도움이 될 것으로 판단되고, 향후 약물 부작용 정량화 모형을 만드는 데도 참고가 될 것으로 예상된다.

감사의 말씀

본 연구는 2009년도 식품의약품의약품안전평가원 용역연구개발연구사업(09182유해물594)의 지원에 의하여 수행되었습니다.

참고문헌

1. World Health Organization (WHO), Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, In: Report of CIOMS Working Group IV; Geneva: 1998.
2. 이의경 외, 의약품의 시판 후 안전관리를 위한 Risk-Benefit 분석 기반 연구, 식품의약품안전평가원, 2009.
3. 최윤희, 손의동. 3차 병원에서 보고된 의약품 부작용 현황 조사와 약물 부작용 관리를 위한 약사의 인식도 조사. 한국임상약학회지 2003; 13(2): 72-81.
4. 이의경 외, 의약품 안전관리 선진화 및 제약산업 경쟁력 강화를 위한 중장기 전략개발 연구, 식품의약품안전평가원, 2010.
5. King P, Dolan P, Martinex C, Adjusting outcomes for quality: scaling the severity of adverse drug reactions. In: Proceedings of the Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care Meeting, Barcelona, Spain, May 1997.
6. 임경화, 신현택, 손현순, *et al.*, 의약품 부작용에 관한 국제분류체계인 WHO-ART와 MedDRA의 비교분석. 한국임상약학회지 2007; 17(1): 46-52.