

## 의약품 안전성 관리를 위한 연구 - 의약품 안전관리 제도개선 방안을 중심으로 -

채규한<sup>#</sup> · 조기원 · 나가타류지 · 박지선 · 홍정희 · 강종성<sup>\*#</sup>

식품의약품안전처, \*충남대학교 약학대학

(Received July 3, 2012; Revised June 14, 2013; Accepted June 17, 2013)

### A Study on Improving Korea's Regulatory System for Pharmaceutical Safety Management

Gyu Han Chae<sup>#</sup>, Gi Won Cho, Ryuji Nagata, Ji Sun Park, Chong Hui Hong and Jong Seong Kang<sup>\*#</sup>

Ministry of Food and Drug Safety, Chungcheong-buk-do 363-700, Korea

\*College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

**Abstract** — To ensure the safe use of pharmaceuticals in the market, US, EU and Japan reached a consensus to adopt ICH harmonised tripartite guideline "E2E Pharmacovigilance Planning" in 2004. Subsequently these regions established and implemented new pharmaceutical safety management systems for patients based on ICH E2E guideline and Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) in US or Risk Management Plan (RMP) in EU and Japan. In this study we investigated these new foreign systems and suggested a way to improve Korea's regulatory system for pharmaceutical safety management under Korea Pharmaceutical Law in the view of international harmonization.

**Keywords** □ pharmacovigilance, Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), Risk Management Plan (RMP), risk communication, MFDS

의약품의 부작용(side effect)<sup>1)</sup>은 정상적인 사용에도 발생되며, 의사·약사의 부적절한 처방·조제나 환자의 부적절한 의약품 사용 등으로 인해 발생하기도 한다. 이러한 의약품과 관련된 부작용은 전세계적으로 상당한 사망의 원인이 되기도 하지만<sup>2)</sup> 또한 예방 가능한 측면도 있다. 영국에서는 응급한 병원입원의 약 6.5%가 의약품 부작용에 기인하며 최소 매년 5천명이 사망한다는 보고가 있으며,<sup>3)</sup> 미국의 경우 의약품과 관련된 입원, 치료 등에 관한 비용이 1,774억달러(2000년 물가(달러) 기준)이며,<sup>4)</sup> 주요한 사망원인으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 따라서, 의약품의 부작용을 줄이는 것은 국민 개인의 삶의 질 향상에 그치는 것이 아니라 국민보건과 연관된 사회적 비용이나 국가의 산업 생산성을 높이는 데도 큰 역할을 하게 된다.

"대한민국 헌법" 제36조제3항에 따라 모든 국민은 보건에 관하여 국가의 보호를 받도록 하고 있다. 국가의 의약품에 관한 안전 조치는 "약사법"에 따라 국민보건을 위한 의무로서 의약품의

제조, 광고, 판매 및 사용(투약)까지 전과정에 걸쳐 진행된다. 의약품의 품질, 안전성과 유효성 확보를 위해 제조·수입자는 식품의약품안전처(이하 "식약처"라 한다)에서 시판전에 품목허가를 받아 제조·수입·판매하도록 하고 있다. 의약품의 제조업자·품목허가를 받은 자·수입자 및 의약품 도매상은 의약품으로 인하여 발생하였다고 의심되는 유해사례로서 질병·장애·사망, 그 밖에 총리령으로 정하는 의약품의 안전성·유효성에 관한 사례를 알게 된 경우, 약국개설자와 의료기관 개설자는 의약품등으로 인하여 발생하였다고 의심되는 유해사례로서 총리령으로 정하는 중대한 질병·장애·사망 사례를 알게 된 경우에는 각각 식약처장이 정하는 바에 따라 의약품안전관리원장에게 보고하도록 하고 있다.<sup>6)</sup> 또한, 우수한 품질의 의약품의 안정적인 공급을 위해 식약처는 국제수준의 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP; Good Manufacturing Practice)을 2008년부터 단계적으로 도입하여 2010년부터는 전면 실시하고 있다.<sup>7)</sup>

이러한 노력에도 의약품은 시판전 임상시험의 한계(소위 5 "too's), 즉, 대부분 임상시험에서 임상증례수는 보기 드문 부작용을 찾아내기에는 너무 적고(too few), 합병 질환이나 병용약을 엄격하게 제한하고 있으며(too simple), 대상 환자의 적응증 범위도 매우 좁다(too narrow). 투여(관찰)기간도 너무 짧고(too

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 043-719-2620 (팩스) 043-719-2606  
(E-mail) kinkong1@korea.kr  
(전화) 042-821-5928 (팩스) 042-823-6566  
(E-mail) kangjss@cnu.ac.kr

brief), 소아나 노인을 포함하지 않기 때문에(too median-aged) 임상진료 시의 나타나는 유해사례나 약물유해반응<sup>8)</sup>은 완전히 예측할 수 없는 것이 현실이다.<sup>9)</sup>

이 연구에서는 시판되는 의약품의 안전성 관리를 더욱 제고할 수 있는 방안을 검토하기 위해서 해외 주요국의 상황을 조사·분석하고, 국내에서의 위해성(리스크) 완화 등 안전성 제고를 위한 개선방안을 도출하고, 또한, 의약품 안전정보 전달을 의약 전문인 뿐만 아니라 이해관계자가 다양한 방법으로 소비자에게 전달하고 예방적 조치 강화를 위해 정보통신기술을 의약품 안전관리에도 적용하는 제도적 방안을 제시하고자 하였다.

## 연구방법

연구개발·시판허가 단계부터 시판 후까지 의약품의 위해성(리스크) 관리를 중심으로 한 미국 등 주요국의 안전성 관리체계와 운영현황을 조사·분석하고, 국내 상황을 비교하여 안전성 관리체도의 발전을 위한 시사점을 도출하고자 하였다. 외국의 의약품 안전성 관리제도 자료는 외국 의약품 허가당국의 홈페이지·발간자료, 논문, 학회발표자료 및 참고서적 등을 통하여 수집하였으며, 국내 상황에 관한 자료는 식약처, 기업 전문가의 면담 등으로 추가 수집 하였다.

## 해외 의약품 안전성 관련 현황

### 의약품 안전성 관련 ICH 가이드라인 현황

그 동안 의약품 개발을 주도하고 있는 미국, 유럽, 일본으로 구성된 ICH(의약품규제조화회의)에서는 임상시험의 안전성 데이터의 관리에서부터 허가를 받은 후 안전성 증례보고, 의약품 안전성 감시(약물감시) 계획 및 부작용, 유해사례와 관련된 용어 표준까지 다양한 가이드라인을 제정하고 신약개발을 위해 활용토록 노력해 오고 있다(Table I).<sup>10)</sup>

**E2A(임상시험 중에 수집되는 안전성 정보의 취급)** - 임상시험 중의 안전성 정보의 취급에 대하여 정한 가이드라인이다. 임상

시험 중 안전성 정보관련 이상반응(adverse event), 이상약물반응(ADR, adverse drug reaction), 예상하지 못한 이상약물반응(unexpected adverse drug reaction), 중대한 이상반응·이상약물반응(serious adverse event or adverse drug reaction) 등 용어를 WHO 국제약물모니터링센터와 협의하여 정의하였다.<sup>1,11,12)</sup> 임상시험 동안 발생한 유해사례가 의약품과 관련이 있다고 판단되면 즉시 규제당국에 보고하도록 하고 있다. 이 중 치명적이거나 생명을 위협하고 예측할 수 없는 이상약물반응(fatal or life-threatening unexpected ADRs)은 7일 이내에, 치명적이지 않고 생명을 위협하지 않는 중대(seriousness)하고 예측할 수 없는 이상약물반응(all other serious, unexpected ADRs)는 15일 이내에 규제당국에 보고하도록 규정하고 있다.

**E2B(R2)/M2(개별증례 안전성 보고 전달을 위한 데이터 항목 및 전자적 전달을 위한 보고 서식)** - 안전성 증례 보고 전송에 필요한 자료들을 명시화하고 필요한 경우에 기록의 출처나 용도에 관계없이 모든 형태의 개별 증례 안전성 보고에 필요한 자료를 정의하여 표준화하는 것으로 보고 서식을 정한 M2가 함께 가이드라인으로 발표되었다.<sup>13)</sup> 국가, 국가간 법령이나 합의 등에 따라 이상약물반응(adverse drug reactions) 과 유해사례(adverse events)에 대한 개별 안전성 증례 보고(individual case safety reports)는 확인된 보고처(identified reporting sources)로부터 규제당국과 제약회사로, 규제당국간, 제약회사와 규제당국간, 임상시험시험자·임상시험심사위원회·의뢰자 또는 WHO연구센터까지 정보의 전송과 관련하여 전 세계적인 정보 교환시 잠재적 참가자를 고려하여 데이터베이스 간의 직접적 전달을 위한 전산형식의 필요성 때문에 작성된 가이드라인이다. 성공적 전자적 정보전송은 ICH 전자 표준(ESTRI, ICH Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information) 워킹그룹에서 정해진 표준전송절차에 따르도록 하고 있다.

전자적인 방법을 통한 자료 전송은 구조화된 자료가 권장된다. 개별 증례 안전성 보고의 전자적 자료 전송은 국제의학용어사전(MedDRA)을 사용하며 이 용어를 사용할 때는 버전번호를 제공해야 한다. 특정 경우에는 전체 증례 요약 설명과 같은 자유 기

Table I - ICH guidelines on clinical safety

코드	가이드라인 명칭	Step 4
E2A	임상시험 중에 수집되는 안전성 정보의 취급	1994. 10. 27
E2B(M)/M2	개별증례 안전성 보고 전달을 위한 데이터 항목 및 전자적 전달을 위한 보고 서식	2001. 2. 5
E2C	임상안전성 데이터의 취급 : 시판의약품에 관한 정기적 안전성 최신보고(PSUR)	1996. 11. 6
E2C(R1)	정기적 안전성 최신보고(보완)	2003. 2. 6
E2C(R2)	시판의약품에 관한 정기적 유익성·위해성 평가보고(PBRER)	2012. 12. 17
E2D	허가후의 안전성 정보의 취급 : 신속보고를 위한 용어의 정의와 보고기준	2003. 11. 12
E2E	의약품 안전성 감시계획	2004. 11. 18
E2F	개발시 안전성 최신보고(DSUR)	2010. 8. 17
M1	ICH 국제의학용어집(MedDRA)	1997. 7. 18*

\*The development of a Medical Dictionary for Regulatory Activity (MedDRA) was approved by the ICH Steering Committee in 1997 and the terminology launched in 1999.

술항목의 전송에 대한 조항도 있으나, 전체 임상기록이나 사진과 같은 기타 비구조화된 자료의 전송은 이 가이드라인의 범주에 속하지 않는다.

**E2C(R1)(임상안전성 데이터의 취급 : 시판 의약품의 정기적인 안전성 정보 최신 보고)/E2C(R2) 시판의약품에 관한 정기적 유익성·위해성 평가보고** - 임상적인 안전성 자료 관리: 시판 의약품의 정기적인 안전성 정보 최신 보고(Periodic Safety Update Reports, PSUR, E2C(R1))에 관한 가이드라인은 1996년 11월 6일에 확정되었고 부록은 2003년 2월 6일에 확정되었으며 이들은 2005년 11월에 하나로 통합되었다.<sup>14)</sup> 부록은 정기적인 안전성 정보 최신 보고서의 준비를 위한 실제적인 지침을 제시하기 위해 작성되었다.

정기적인 안전성 정보 최신 보고(PSUR)의 제안 배경은 판매 승인을 받기 위해 새로운 의약품의 자료가 제출될 때 제한된 피험자 수 등 임상시험의 한계<sup>9)</sup>에서 비롯되었다. PSUR은 국제 판매 승인일의 개념과 각국의 규제당국에 제출되는 PSUR의 내용과 형식을 통일시키기 위해 만들어졌다. 특히 기간별(예: 6개월, 1년) 안전성 자료를 요약하여 종합적인 안전성 평가를 수행하는 실제적인 방법을 제시하고 있다. 이것은 품목허가권자가 일반적인 기준에 맞게 안전성 자료를 체계적으로 분석하는데 사용되는 도구가 된다. PSUR은 현재 진행 중인 안전성 문제와 발생 중이거나 긴급한 안전성 문제를 포함하는 다른 문서에 언급된 중요한 징후를 발견하고 평가한다. 품목허가를 받은 후 안전성에 관한 정기보고 빈도는 ICH 국가별로 다르게 정해져 있다. 일본은 최초 2년간은 6개월 주기, 이후 연 1회,<sup>15)</sup> 미국은 최초 2년간은 4개월 주기 그 이후에는 연 1회, EU는 허가후 최초 2년간은 6개월, 이후 3년간 연 1회, 이후 5년 주기로 보고하도록 하고 있다.<sup>16)</sup>

2012년 12월에 ICH Step 4로 발표된 시판의약품에 관한 정기적 유익성·위해성 평가보고(PBRER, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(E2C(R2)))는 정기적 안전성 최신보고(PSUR)(E2C(R1) 후속으로 작성되었다.<sup>17)</sup> 이 가이드라인은 허가된 의약품의 유익성(benefit)에 비추어 새로운 안전성 정보를 평가하도록 하는 것에 초점을 맞추고 있다. 이는 의약품 감시(pharmacovigilance)를 둘러싼 환경과 직접 관련성이 있다. 의약품 감시의 기술과 과학이 눈부시게 발달되고 특히, 개별 안전성 증례 보고(individual case safety reports)가 전자적으로 이루어지고 자동 데이터 마이닝 기술의 발달은 유익성과 위해성의 평가에 더욱 주목할 수 있게 되었다. 또한, 선제적이고 문서화된 위해성 관리 계획(미국 REMS, 유럽/일본 RMP)의 중요성이 더욱 강조되고, 의약품의 유익성에 관하여 중요한 새로운 위해성 정보에 대한 의미있는 평가가 필요하다는 인식이 커졌기 때문이다.

시판의약품에 관한 정기적 유익성·위해성 평가보고(PBRER)는 의약품과 그 적응증에 대해 새로운 정보에 대한 심도있고 간결하고 중요한 분석결과를 제공하여 축적된 정보를 기반으로 중

합적이고 전반적인 유익성과 위해성 프로파일을 평가(appraisal)하게 하는 것이며, 보고주기는 국가별 규정을 따르게 된다. 이러한 유익성과 위해성 평가결과는 허가당국에서 허가사항을 변경하거나 위해성 관리 계획의 변경을 하게 되므로 ICH E2E와 조화롭게 운영되어야 한다.

**E2D(허가후의 안전성 정보의 취급 : 신속보고를 위한 용어의 정의와 보고기준)** - 품목허가를 받은 후 안전성 보고의 취급에 대한 가이드라인으로 의사 등의 자발적 보고와 문헌정보, 일반 사용자의 자발적 보고 등을 포함하고 있다.<sup>18)</sup> 심각하고 예상하지 못한 중대한 약물유해반응은 15일 이내에 규제당국에 보고하도록 하고 심각하지 않은 약물유해반응은 ICH E2C가이드라인에 따라 정기보고하도록 하고 있다.

**M1(ICH 국제의약품어집(MedDRA))** - MedDRA는 WHO의 부작용 용어집(WHOART; WHO Adverse Reactions Terminology), 미국의 부작용 용어집(COSTART; the COding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) 및 일본의 의약품 부작용 용어집을 포함하여 작성된 것이다. 원칙적으로 연 2회(3월, 9월) 갱신되며 여러 언어로 번역되고 있다. 기관별 대분류(SOC; System Organ Class), 고위그룹용어(HLGT; High Level Group Term), 고위용어(HLT; High Level Term), 기본어(PT; Preferred Term) 및 하층어(LLT; Low Level Term)의 계층구조이며, 유해 사례, 약물유해반응 등 부작용 용어는 PT 또는 LLT로 코드화 되어 있다.

**E2F(개발시 안전성 최신보고(DSUR))** - ICH 지역에서 개발 중인 의약품(추가적인 연구가 시행 중인 시판된 의약품을 포함한다)의 안전성 최신보고 작성의 공통기준을 정한 것이다.<sup>19)</sup> 안전성 최신보고는 임상시험으로부터 얻은 자료와 결과에 초점이 맞추어져 있기 때문에 시판허가 후에도 임상시험이 지속될 수 있기 때문에 시판후 관련된 자료도 이에 포함된다. 따라서, 일부 E2C 자료와 중복이 될 수 있다. 2010년 8월에 ICH에서 최종합의 단계인 STEP 4가 된 이 가이드라인은 EU 2010년 9월, 미국 2011년 8월, 일본 2012년 12월은 각각 자국 내에서 공표되었다.

**E2E(의약품 안전성 감시계획)** - 2004년에 ICH에서 최종합의된 E2E 가이드라인은 "안전성 검토사항의 규명(safety specification)"과 "해당 검토사항에 대해 최선의 방법으로 해결"이라는 과학적·합리적 접근법이 채택되었다(Table II).<sup>20,21)</sup> 안전성 검토사항은 비임상과 임상으로 구분되어 검토·추출된다. 임상에서의 안전성에 관한 문제점은 주로 Table II.2.1.2-a항에서 6항까지 6가지 항목으로 분류하여 계통적으로 검토하도록 하였다. 실제 임상데이터에서 대응할 수 없는 안전성에 관한 문제는 비임상에서 주로 독성, 안전성 약리(QT연장 등), 약물상호작용 및 기타 독성관련 정보·데이터 4가지 항목으로 분류하여 검토된다. 그 결과 의약품별로 특유한 안전성 검토사항으로 중요한 "규명된 위해성(리스크)", "잠재적 위해성(리스크)" 및 "부족정보"를

Table II – Contents of ICH E2E guideline

1. 서론
2. 안전성 검토사항(safety specification)
2.1.1 비임상
• 독성(반복투여 독성, 생식/발생 독성, 신장독성, 간독성, 유전 독성, 발암성 등 포함)
• 안전성 약리(QT간격 연장을 포함한 심혈관계, 신경계 등)
• 약물상호작용
• 기타 독성 관련 정보 · 데이터
2.1.2 임상
a. 인체 안전성 데이터베이스의 한계
• 전세계적 사용량(사용 환자수)
• 새롭거나 상이하다고 규명된 안전성 이슈
• 안전성에 관련된 규제조치
b. 허가전 단계에서 시험연구되지 아니한 집단
• 어린이
• 고령자
• 임신부 또는 수유부
• 간 또는 신장 기능이상 환자와 같은 안전성 검토사항과 관련 있는 합병증을 가진 환자
• 임상시험에서 연구된 것과 질환의 중증도가 다른 환자
• 안전성 검토사항과 관련되었다고 이미 알려져 있거나 유전적 다형을 가진 부분 집단
• 인종 및/또는 민족적 요인이 다른 환자
c. 유해사례(AEs)/약물유해반응(ADRs)
• 추가적인 평가가 필요한 규명된 리스크
• 추가적인 평가가 필요한 잠재적 리스크
d. 규명된 상호작용 및 잠재적인 상호작용(음식·약물, 약물간 상호작용 포함)
e. 적응증과 주요 유해사례의 역학(epidemiology)
f. 약효군 공통 작용(pharmacological class effects)
3. 의약품 안전성 감시계획(약물감시계획)
3.1. 의약품 안전성 감시계획의 구성
3.1.1 중요한 안전성 검토사항의 요약
• 중요한 규명된 리스크
• 중요한 잠재적 리스크
• 중요한 부족정보
3.1.2 일상적인 의약품 안전성 감시 활동(routine pharmacovigilance practices)
3.1.3 안전성 이슈에 대한 조치계획(action plan for safety issues)
3.1.4 완료해야 할 조치(중간 점검 포함)의 요약
3.2 의약품 안전성 감시방법
Appendix 의약품 안전성 감시(약물감시)방법

추출하는 것이 요구되고 있다.<sup>21)</sup> 다음단계로, 필요에 따라 작성되는 의약품 안전성 감시계획(약물감시계획; pharmacovigilance plan)은 여기서 추출된 중요한 안전성 검토사항의 해결을 위해 "최선의 방법"을 선택해야 하며 이는 의약품, 적응질환, 치료대상 집단 및 대응과제에 따라 다르다는 것이 강조되고 있다. 이 가이

드라인 부록(annex, Table III)에서는 유해사례 또는 약물유해반응의 검출 · 연구방법으로서, 역학적 방법인 횡단 연구, 증례대조연구, 코호트 연구 등이 제시되어 있다.

### ICH E2E 가이드라인 이전의 시판후 안전성 감시

미국 – ICH 가이드라인 중 시판후 의약품 안전성 관리 측면에서 주목해야 하는 것은 E2E 가이드라인이다. E2E 가이드라인 이전의 시판후 안전성 감시는 자발적 보고에 기반하였다면, E2E 가이드라인 합의 이후, 규제당국과 기업은 의약품의 개발 · 신청 및 허가심사 단계에서부터 안전성에 대한 개입을 검토하도록 한 것에 큰 의미가 있다. 1960년대 탈리도마이드 사고를 미연에 방지한 미국 FDA는 시판후 안전성 감시는 자발적 보고의 수집 및 이에 기초한 행정조치로 충분하다는 견해를 1990년대 후반까지 견지하였다.<sup>20)</sup> 즉, 시의적절하고 명백한 의약품 관련 위해성(리스크)의 시그널을 얻기 위해 자발적 보고와 함께 의사에 대한 안전성 서한("Dear doctor" letter)을 통해 정보수집을 촉진하는 것이 중요하다고 생각하고, 새로운 약물유해반응의 발견을 위한 역학적 연구는 한계가 있다고 판단하였다.<sup>22,23)</sup> 그러나, 시사프리트

Table III – Annex of ICH E2E guideline : Pharmacovigilance methods

1. 수동적 감시(passive surveillance)
• 자발적 보고(spontaneous reports)
• 증례집적 보고(case series)
2. 자발적 보고의 강화(stimulated reporting)
3. 적극적 감시(active surveillance)
• 거점의료기관(sentinel sites)
• 의약품 안전성/유해사례 모니터링(drug event monitoring)
• 등록(registries)
4. 비교관찰연구(comparative observational studies)
• 횡단연구(조사)(cross sectional study(survey))
• 증례대조연구(case control study)
• 코호트 연구(cohort study)
5. 표적임상연구(targeted clinical investigations)
6. 기술적 연구(descriptive studies)
• 질병의 자연경과(natural history of disease)
• 의약품사용실태연구(drug utilization study)

의 QT연장과 부정맥 발생을 줄이기 위해 1998년에 FDA가 실시한 의료종사자 70만명 대상 대규모 캠페인에서 그다지 효과를 거두지 못하였다는 연구보고<sup>24)</sup>가 발표되었고, 1997년 3월에 시판된 당뇨병치료제 트로글리타존 투여시 매달 간기능 검사를 요청하는 안전성 서한("Dear health care professional" letter)도 기대효과를 나타내지 못하면서 FDA도 환자의 안전성을 높이기 위해 위해성(리스크) 관리 프로그램의 필요성을 인식하게 된 것으로 판단된다.<sup>25)</sup> 이에 FDA는 2000년에 첨부문서 중 경고항에는 블랙박스(black box) 강조표시제도를 도입하였고, 2000년 전후부터 위해성(리스크) 관리에 있어 역학적 방법 활용의 중요성에 대한 인식도 확대되는 것으로 보여진다.

**영국** - 영국은 탈리도마이드 사고를 거쳐 1964년에 자발적 보고제도를 도입하였으며, 1980년대초 코호트식 감시인 처방-이벤트 모니터링(PEM; Prescription-Event Monitoring)을 시작하는 등 비교적 빨리 시판후 의약품의 안전성 감시에 역학적 방법이 유용하다고 인식되고 있었다.<sup>26)</sup>

1993년에 발표된 Safety Assessment of Marketed Medicines Guideline(SAMM 가이드라인)에서는 조사실시전에 연구계획 작성의 중요성이 강조되었고 코호트 연구, 증례대조연구 등 복수의 디자인이 제시되었다.<sup>27)</sup> 의약품 위해성(리스크) 관련 정보 전달과 실제 효과에 대한 평가에 관해서는 1995년 경구용 피임약(gestodene 또는 desogestrel)에 의한 정맥혈전의 위험이 이전의 피임약보다 더 높다는 연구결과가 영국 의약품 안전성 위원회(CSM; Committee on Safety of Medicines)에 의해 언론에 보도된 이후, 많은 여성이 경구피임약 복용을 중지하여 인공유산의 일시적인 증가를 초래한 것이 알려져 있다.<sup>28)</sup>

**일본** - 일본은 1970년을 전후하여 '자발적 부작용 모니터링 제도'를 도입하였다. 1979년 도입된 재심사제도는 시판후 기업이 재심사 신청자료로서 사용성적조사 결과를 보고하도록 의무화하였다.<sup>29)</sup> 그러나, 이는 일상진료에서의 사용성적조사만으로는 비교대조군(약물 비투여군, 유사약 투여군)의 데이터를 얻을 수 없어서, E2E 가이드라인에서 요구된 유해사례의 "배경 발현율(background incidence rates)"이나 유사약과의 과학적 비교에 관한 분석이 곤란하다거나(다만, 필요한 경우 시판후 임상시험의 실시를 명령할 수 있다) 사용성적조사가 재심사 기간에 한정되므로 장기간 관찰이 필요한 약물유해반응 등 부작용(예: 발암 리스크)의 검출이나 검토가 어렵다는 문제점도 지적할 수 있다.

일반적으로 유사한 의약품간의 차이를 비교할 때는, 2000년대 말부터 미국을 중심으로 발전한 comparative effectiveness study의 질을 높이려는 GRACE principles<sup>30)</sup>에서와 같이 비교·해석이 쉬운 데이터를 얻기 위해서 대상 의약품의 신규 사용자를 관찰하는 new user design이 중요하며, 같은 종류의 의약품이 없기 때문에 해당 의약품 사용자와 비사용자를 비교할 수밖에 없

는 경우에도 해당 의약품의 신규 사용자를 조사함으로써 유용한 정보를 얻을 수 있다.

**ICH E2E 가이드라인 이후의 시판후 안전성 감시**

**미국** - ICH에서 E2E 가이드라인 합의 이후 2005년에 미국 FDA는 Risk MAP guidance<sup>31)</sup>와 함께 시판후의 약물역학연구에 관한 Pharmacovigilance guidance<sup>32)</sup>를 발표하였다. 2007년에 제정되고 2008년에 시행된 FDA수정법(FDAAA; FDA Amendment Act)은 이 가이드라인에 의한 시판후의 조사제도의 법적근거가 되었다. FDA수정법에는 의약품의 시판후 안전성을 개선할 목적으로 다양한 제도가 포함되어 있다. 이중 안전성에 관한 조사, 연구가 필요하다고 판단되는 의약품은 제약기업에 이를 의무화하는 PMR(PMR; Post Marketing Requirement)과 위해성(리스크) 최소화 활동계획과 유사한 위해성(리스크) 평가·완화전략(REMS; Risk Evaluation and Mitigation Strategy)을 이행토록 하였다. PMR은 다음의 3가지 중 하나 이상이 필요하다고 판단될 때 시판후의 임상시험(안전성에 관한 주요평가지표, 약물동태 및 상호작용 등에 관한 시험)과 관련 연구(대조군을 둔 약물역학적 관찰 연구, 동물시험과 in vitro의 안전성 시험)를 실시하도록 하고 있다.

- 의약품의 사용에 관한 기지의 중대한 위해성(리스크) 평가
- 의약품의 사용에 관한 중대한 위해성(리스크)의 시그널 평가
- 중대한 위해성(리스크)의 가능성을 보이는 데이터가 나타난 경우 미지의 중대한 위해성(리스크)의 규명

PMR은 임상시험과 관련 연구의 완료까지의 계획을 제출하고, 진행상황을 정기적으로 보고(연차보고) 한다. REMS는 중대한 위해성(리스크)로 인해 그대로 사용할 수 없는 의약품에 대해서 사용하는 의사·약사의 자격등록, 특정 의료기관 사용제한, 환자 등록·모니터링 등 의약품의 접근을 제한하는 시스템을 활용하여 안전한 사용을 보증하도록 하고 있다. REMS 대상 의약품의 대부분은 medication guide를 제공하고 있으며, 제품에 따라 communication plan과 elements to assure safe use(ETASU)가 지시되고 있다(Table IV). REMS 대상 의약품은 일반적으로 시판후 18개월, 3년, 7년째 평가보고서를 제출한다. REMS 미 실시 시 또는 결과보고의 기한내 미제출시, 벌금을 부과하도록 하고 있다. 개별 의약품의 REMS 내용은 미국 FDA 홈페이지에 게재하고 있다.

**Table IV - Tools for REMS**

<b>1. Medication guide : 환자용 첨부문서</b>
중대한 리스크 완화를 위한 환자용 정보제공 문서
<b>2. Communication plan</b>
중대한 리스크와 안전한 사용을 보증하기 위한 의료관계자 대상 정보 제공
<b>3. 안전한 사용을 보증하기 위한 요소(ETASU; Elements To Assure Safe Use)</b>
의약품 사용에 대해 엄격한 제한을 부여

**EU(유럽연합)**- EU에서는 2005년에 EU-RMP(Risk Management Plan)라는 위해성(리스크) 관리 계획이 발표되었다. 여기에는 E2E 가이드라인의 내용뿐만 아니라 Risk MAP(Minimization Action Plan)의 내용도 포함되어 있다.

2012년 7월에 시행된 EU의 새로운 의약품 안전성 감시(Pharmacovigilance)에 관한 규정은 의약품의 안전성 및 유익성(benefit)과 위해성(리스크) 균형을 모니터링하기 위한 시스템을 강화하도록 하였다. 이 규정의 주요내용은 다음과 같다.<sup>33)</sup>

- 의약품 안전성감시 위해성(리스크) 평가 위원회(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 신설
- 유럽에서의 의약품 안전성 · 유효성 모니터링에 대하여 모든 관계자들의 역할과 책임을 명확히 하고 협조를 강화
- 환자 및 의료종사자가 의약품 규제과정에 참여(예: 의약품과의 관련성이 의심되는 유해사례를 소비자가 직접 제공)
- 의약품에 관한 주요 정보의 수집을 강화(예: 위해성에 따라 부과되는 허가후 안전성 · 유효성 연구를 위한 정보의 수집)
- 투명성 및 정보전달 능력을 향상(예: PRAC 개최 예정이나 의사를 공개하고 공청회를 개최)

PRAC는 2012년 10월에 의약품 안전성에 관한 첫 검토 대상으로 소아의 수술후 동통 완화를 위한 코데인 함유의약품을 선정하였다.<sup>34)</sup> 의약품의 치료효과를 고려하면서 유해사례의 위해성의 검색, 평가, 최소화 및 정보전달 등을 시행하고, 시판후 안전성 연구의 디자인과 평가 및 의약품 안전성 감시의 실태조사도 담당하도록 하였다. PRAC의 주된 역할은 의약품의 안전성 감시활동에 관한 문제 및 위해성(리스크) 관리 시스템에 관한 권고를 작성하는 것이며, 위해성(리스크) 관리시스템의 모니터링을 하는 것이다. 일반적으로 PRAC에서 작성된 권고사항은 CHMP(의약품위원회), CMDh(상호인증 방식 및 분산심사방식의 조정그룹), EMA사무국, 관리위원회(Management Board) 및 EC에 필요시 제출하도록 되어 있다.

**일본** - 일본은 제약기업의 부작용 자발적 보고, 재심사제도에 따른 사용성적조사 등의 제조판매후 조사 · 임상시험을 실시하거나 외국정부 · 기관의 안전성 정보를 수집 · 평가하여 왔다. 2005년 E2E 가이드라인의 일본내 적용후 "신의료용의약품의 재심사에 관한 '제조판매후 조사등 기본계획서' 등에 대하여"(후생노동성 통지)를 통해 형식적으로는 E2E 가이드라인을 그대로 적용하지 않았으나(용어 등), 내용적으로는 E2E 가이드라인의 목적을 충분히 반영하여 운영토록 하였다.<sup>35)</sup> 이후 2010년 4월에 후생노동성 "약해 간염검증 · 재발방지를 위한 의약품 행정의 방법 검토위원회"에서는 미국, 유럽의 제도를 참고하여 E2E 가이드라인에 따른 안전성 감시계획의 방법과 위해성(리스크) 최소화 계획의 실시체도를 포함하여 안전성 관리의 내실을 기하도록 "의약품 위해성(리스크) 관리"를 적절히 실시해야 한다는 의견을 제시하였다. 이에 제조판매후 얻어진 유효성 · 안전성에 관한 정

보를 위한 종합적인 플래임을 재구축했다.

2012년 4월 후생노동성에서 통지된 "의약품 리스크 관리계획 지침"에 따라 "의약품 리스크 관리 계획서"를 신의약품 재심사에 관한 "제조판매후 조사등 기본계획서"를 대신하여 제출토록 하였으며(새로운 전문의약품(새로운 효능 추가 등 포함) 및 바이오 후속품(국내 동등생물의약품과 유사)에 대해서는 2013년 4월 1일 이후 신청품목이 대상) 후발(제네릭) 의약품도 포함되었다. 허가신청시에는 리스크 관리 계획서(안)를 제출하는데, 이 계획서는 안전성 검토사항을 규명하고 안전성 감시계획 및 리스크 최소화 계획을 제시해야 하며, 허가시 자료가 불충분한 소아 등의 특수집단 등 필요한 경우 유효성에 관한 제조판매후 조사 · 시험 계획을 포함할 수 있다. 일반적인 의약품 감시 활동으로 부작용이나 감염증 정보수집 · 보고 및 일반적인 리스크 최소화 활동인 첨부문서 등에 의한 정보제공을 반드시 포함하도록 하였다. 또한, 이들 의약품 리스크 관리 계획서는 품목허가 시 또는 개정내용이 일본 규제당국(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)에 제출하면 규제당국은 그 내용을 공개토록 하였다. 이에 따라 규제당국자나 해당 제약기업이 아니더라도 어떤 의약품에 대해서 시판 후에 실시될 예정이거나 실시되고 있는 리스크 관리 방안이나 이에 따라 얻어진 결과 등을 한눈에 볼 수 있게 되었다.<sup>36-38)</sup>

**정보통신기술의 활용** - 정보통신기술의 발달은 의약품 정보의 전달방식을 바꾸어 놓았다. 그 동안 전단지(광고지), 공문을 이용한 정보전달이 홈페이지를 이용한 방식으로 변화되었고, 최신 스마트폰, 태블릿 PC, 페이스북, 유튜브, 트위터 등 소셜 미디어의 발달로 인해 정보전달 매체는 더욱 다양화 되고 신속화 되었다. 이와 관련하여 미국 FDA는 인터넷, 소셜 미디어를 통한 의약품의 판매촉진활동에 대한 가이드선(안)을 2009년에 발표하였으나, 허가받은 의약품의 오프라벨 사용에 초점이 맞춰져 있었고, 기업과 소비자간 정보의 정확한 전달에 관한 이슈로 인해 아직 최종 확정되지 못하고 있는 있다.<sup>39)</sup>

반면, 정부와 소비자간 정보전달의 위해 미국 질병통제국(CDC)는 2010년 'The Health Communicator's Social Media Toolkit'을 발표하면서, 건강과 안전성 정보의 시의적절한 확산, 정보공유의 촉진, 맞춤형 정보의 제공과 더욱 건강하고 안전한 의사결정을 위해 소셜 미디어의 활용을 제안하고 있다.<sup>40)</sup>

## 해외사례 조사연구결과에 대한 고찰

위 해외사례 조사결과에 따르면 미국 등 주요국에서는 환자의 안전성을 제고하고 시판전 임상시험의 한계를 극복하기 위하여 자발적 보고로 대표되는 시판후 안전성 관리에 기업이나 정부가 적극적으로 개입하여 조기에 약물유해반응을 파악하고 행정조치하는 방식으로 노력 · 발전해 왔다. 이 중 2004년 합의된 E2E

Table V – Comparison of US, EU and Japan's risk management systems

	미국	유럽	일본
I. 시판 후 유해사해 모니터링	MedWatch	EudraVigilance	재심사제도 부작용 보고
II. ICH E2E 가이드라인 (2004년) 도입	○	○	○
III. 리스크 관리항목에 대한 리스크 관리	REMS (Risk Evaluation & Mitigation Strategy)	RMP (Risk Management Plan)	의약품 리스크 관리계획
① 도입 시기	2005년 권고 2007년 의무화	2006년	2012년 공표 2013년 시행
② 관련 규정	FDA (2007년)	Regulation (EC) 726/2004 (2004년) Directive 2001/83/EC (2001년) EMA/CHMP/96268/2005 (2005년)	의약품 리스크 관리계획 지침에 대하여 (2012년 4월)
③ 적용대상	- 신약 - 생물학적약품 - 제네릭(REMS 시행 중인 의약품)	- 신약(NCE) - 생물학적약품 - 제네릭(추가적인 리스크 최소화 조치를 시행 중인 의약품) - 적응증 추가, 용법·용량의 변경·추가 등	- 신의약품 - 바이오 후속품(follow-on biologics) - 제네릭 - 신규성이 높은 적응증 추가, 용법·용량의 변경·추가 등
④ 평가주기	- FDA가 필요성을 인정한 경우 - 품목허가 신청자가 요청하는 경우	- EMA가 필요성을 인정한 경우 - 품목허가 신청자가 요청하는 경우	- 품목허가권자가 요청하는 경우(재심사 중 또는 종료 품목의 안전성 문제 발생시) - 안전성 정기보고시 - 재심사 신청시
⑤ 위반시 행정처분	위반사항 당 25만달러	상한선 : 전년도 매출액의 5%	- 허가취소 등 행정처분 - 규제당국에 의한 조사를 방해하거나 이에 대한 허위답변 하였을 때에는 약사법에 의한 벌칙
⑥ 기타	안전성과 유효성에 대해 절대 평가	기존 치료제보다 우수해야 하며, 비용-효과 측면도 검토	-

가이드라인은 연구개발·허가심사 단계에서 위해성(리스크)의 평가 및 안전성 관리항목을 설정하고 시판후 시행토록 한 것으로, 국가별로 REMS(미국), RMP(리스크 관리계획, 유럽·일본)로 안전성·유효성 관리제도를 마련하여 운영하고 있다(Table V).

해외 의약 주요국이 "품목허가전 안전성 검토항목 규명 → 시판후 임상시험/연구(역학적 연구방법의 적극적 도입)까지 포함한 시판후 안전성 정보수집 → 철저한 평가 → 허가사항 확인·반영 또는 부작용 경감조치 등"으로 이어지는 각 부분(제도)이 유기적으로 연계된 일련의 종합적 위해성(리스크) 관리 모델을 이미 구축·운영하고 있는 것에 주목할 필요가 있다. 또한, 해외에서는 의약품의 특성, 환자의 질병상태 등을 고려한 환자용 사용설명서, 의약 사용자 교육자료, 투약전 진단결과 확인절차 운영 및 정보통신기술을 이용한 정보전달 등 다양한 안전사용 조치시행과 이에 대한 법적 대비도 확립되었거나 추진 중인 것도 시사

하는 바가 크다고 할 수 있다. 특히, 정보통신기술 인프라가 잘 구축되어 있고, 스마트폰이 대중화된 국내 상황에서 정보통신기술의 이용한 의약품 안전관리는 매우 유용한 도구로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

또한, 부작용은 있으나 엄격한 사용제한을 통해 안전하게 사용할 수 있는 의약품이 시판금지되어 의료상 반드시 필요한 환자조차 치료 기회를 잃지 않기 위해서도 국내도 위해성(리스크)에 대한 체계적이고 과학적인 평가와 유연한 대응 시스템을 구축하는 것이 반드시 필요하다고 판단된다.

### 국내 의약품 안전성 관리 개선방안

국내의 의약품 안전성 관리 개선을 위해 미국, 일본 등에서 운영 중인 위해성(리스크) 완화(관리)제도의 국내 도입방안을 토대

로 제시한다.<sup>41)</sup>

### 국내 안전성 관리제도의 현황

국내에서 의약품의 안전사용을 위해 시판후 평가 및 다양한 시스템이 도입·활용되어 왔다. 신약 등의 재심사, 의약품등 안전성 정보 수집·관리, 의약품 적정사용 평가제, 부작용의 인과관계 규명 등을 위한 한국의약품안전관리원 설립과 함께 의약품 안전사용을 위한 안전사용매뉴얼 보급, 온라인 의약 도서관(홈페이지)과 스마트폰(앱)을 활용한 실시간 안전성 서한 전달 시스템 운영 등을 통해 안전성 관리는 2000년대 후반 큰 발전을 거두었다.

**신약 등의 재심사제도** - 신약 등의 재심사제도는 개발 과정에서 제한적인 임상시험 등을 토대로 품목허가 된 신약 등에 대하여 허가후 4년 또는 6년 동안 불특정 다수인을 대상으로 약물사용경험을 체계적으로 수집·평가하여 약물 유해반응(특히, 중대한 약물유해반응) 기타 안전성·유효성에 영향을 미치는 요인 등을 확인·검토, 알려지지 아니한 약물유해반응 등을 의약품 허가사항에 반영하여 약물유해반응으로 인한 피해확산을 방지한다는 목적을 가지고 있다. 1995년도에 재심사제도가 도입되어 4년이 경과한 1999년도부터 재심사 신청서가 제출되었으며, 신약 등의 증가로 재심사 대상 품목이 점차 늘어나고 있다. 시판 초기에 유해사례 정보를 집중적으로 보고하도록 하여 신약 등과 관련한 중대한 유해사례·약물유해반응은 15일 이내 신속보고, 허가후 2년까지는 6개월 1회 보고, 이후 매년 1회씩 정기보고를 하고 있다. 2009년에는 시판후 조사방법에 사용성적조사 및 특별조사 이외에 시판후 임상시험을 추가하는 등 조사방법을 다양화하였고, 시판후 조사 계획서, 정기보고서 및 최종 재심사 신청서의 작성 단계별로 세부사항을 상세히 안내하는 가이드라인을 개정하여 재심사 업무에 대한 업계의 편의를 도모하였다.<sup>42)</sup> 2012년 말 현재 864품목의 재심사가 완료되었다.

**의약품등의 안전성 정보 수집·관리** - 의약품 등 안전성 정보 수집·관리제도는 의약품 등에 관한 국내외 안전성 관련 정보를 조직적이고 신속하고 정확하게 수집, 분석, 평가하여 적절한 안전대책을 강구함으로써 새로운 약물유해반응에 의한 국민보건위해를 사전에 방지하기 위한 제도로, 국내 의약품 관련 유해사례 모니터링과 외국 임상정보 모니터링을 실시하고 있다. 국내 유해사례 보고건수는 지역약물감시센터 지정·운영을 계기로 급속한 증가를 보이고 있다(Table VI).

**의약품 적정사용 평가제도** - 의약품 적정사용 정보제공은 2004년부터 국민건강에 대해 우려되는 평가된 병용금지 및 특정연령

대금기 의약품에 대해 보건복지부가 보험약제 관리 차원에서 해당 정보를 제공하면서 시작되었다. 2005년 9월에 의약품 적정사용정보 개발 및 제공업무가 의약품의 안전성·유효성 평가를 주관하는 식품의약품안전청(현재 식약처)로 이관되었으며, 2013년 3월 약사법 개정으로 식약처장이 병용금지 또는 특정연령대 금기성분을 고시하면, 보건복지부와 건강보험심사평가원은 식약처에서 제공한 정보를 이용하여 의약품이 적절하게 사용되도록 관리·감독하는 체계로 변경되었다. 식약처는 2012년 말 현재, 병용금지 612종, 연령금지 127종, 임부금지 418종, 질병주의 1,030종, 치료중복 337종, 치료용량·기간주의 736종 등 3,260건의 정보를 개발하여 제공하고 있다.

또한, 의약품의 사용시 주의할 내용 등을 포함한 적정사용 정보제공을 위해 국내외 허가사항·임상문헌 등을 조사·평가하여 의약 전문인을 위한 의약품 적정사용 정보집을 발간하고, 각 지역 병?의원 및 약국 등으로 배포하여 의약품 처방·조제시 참고자료로 활용토록 하고 있다. 2009년에는 노인에 대한 의약품의 안전하고 적절한 사용을 위해 노인의 병태·생리학적 특징으로 인한 일반적 주의사항, 노인 주의 의약품 및 다빈도 처방 의약품에 대상으로 한 "노인에 대한 의약품 적정사용 정보집"을 개발·제공하였고, 2010년에는 의약 전문인 중 산과(産科) 비전문가에게 의약품의 임신 중 사용에 대한 안전성 정보를 제공하는 "임부에 대한 의약품 적정사용 정보집"을 개발·제공하였으며, 2011년에는 소아에 대한 의약품 적정사용 정보집과 신질환자 및 간장질환자에 대한 의약품 적정사용 정보집을 발간하여 의료관계자가 활용할 수 있도록 하였다.

**한국의약품안전관리원 설립** - 한국의약품안전관리원은 약사법 제68조의3에 따라 의약품 부작용 및 품목허가정보 등 의약품 안전과 관련한 각종 정보의 수집·관리·분석·평가·제공업무를 효율적이고 체계적 수행을 위하여 식약처장의 허가를 받아 2012년 4월 17일 개원하였다. 한국의약품안전관리원의 역할은 ① 약화사고 등 의약품 부작용 인과관계 조사·규명 ② 의약품 안전정보의 수집 및 관리를 위한 의약품 안전정보 관리 시스템 구축 ③ 의약품 안전정보의 수집·분석·평가·관리 및 제공 ④ 의약품 안전정보의 개발·활용을 위한 조사연구 및 교육·홍보 등이다.

**의약품안전사용매뉴얼 보급** - "의약품 안전사용 매뉴얼"은 안전하고 효과있는 의약품이 적절한 품질을 확보하고 국민에게 공급될 수 있도록 의약품 안전관리를 책임지는 식약처가 직접 일반 국민이 실생활에서 의약품을 안전하고 올바르게 사용하는 방

Table VI - Numbers of ADR reports

연도	'03년	'04년	'05년	'06년	'07년	'08년	'09년	'10년	'11년	'12년
보고건수	393	907	1,841	2,467	3,750	7,210	26,827	53,854	66,395	92,615

\*자료 : 식품의약품안전처.



법을 쉽게 이해하고 실제 실행에 옮길 수 있도록 다양한 주제로 개발·제공하고 있는 정보이다. 2013년 4월까지 아세트아미노펜, 지사제, 감기약, 발모제, 피부연고제, 고혈압, 골다공증, 스크폴라민 패취제, 고지혈증, 무좀치료제, 간염치료제, 아스피린, 골관절염약, 당뇨병치료제, 점안제 등 20종 보급되었다.<sup>43)</sup>

**온라인 의약품 도서관(홈페이지), 스마트 폰(앱)**<sup>43)</sup> - 온라인 의약품 도서관은 의약품 안전사용을 위해 소비자, 의약품 전문가 등이 인터넷과 함께 스마트 폰을 통해 언제 어디서나 최신의 다양한 의약품 정보를 검색활용하고, 의약품 유해사례 보고, 불량약품 신고를 할 수 있도록 개발한 홈페이지(<http://drug.mfds.go.kr>)이다. 태블릿 PC와 스마트 폰 및 인터넷이 연계되어 정보제공되며 기업, 전문가, 소비자 및 주제별로 사용자의 검색편리성을 도모하였다. 의·약사에게 제공되는 의약품 정보 중 안전성 서한은 스마트 폰 알림기능(PUSH)을 활용하여 홈페이지에 접속하지 않고도 실시간으로 전달될 수 있는 시스템을 특징으로 하고 있으며, 스마트 폰이 대중화된 국내에서 신속한 정보전달에 유용할 것으로 기대하고 있다.

**국내에서의 E2E 가이드라인 등 위해성(리스크) 관리 강화의 제도적 의미**

의약품 안전성 제고를 위한 국가의 노력은 어느 국가든 마찬가지 일 것이다. 제도·운영은 그 국가의 현실에 기반해야 하며, 미국, 일본 등의 제도를 국내에서 그대로 수용한다고 해서 의약품 안전관련 수준이 높아질 것이라고 판단되지는 않지만, 의약품 주요국의 사례에 비춰볼 때, 의약품 안전사용을 제고 측면에서 E2E 가이드라인 등 위해성(리스크) 관리 강화는 시사하는 바가 크다고 판단된다.

첫째, 연구개발, 신청, 허가·심사 과정에서 예측가능하거나 부족정보에 대한 체계적인 대응체계 마련이다. ICH E2E 가이드

라인을 중심으로 연구개발 결과에 대한 체계적 분석결과가 의약품의 전주기적 관리가 가능할 것으로 기대된다. 안전성 확인이나 소아에 대한 적절한 용량 근거자료 등 부족정보 수집을 목적으로 한 시판후 사용성적조사, 임상연구 등을 통해 식약처는 더욱 적극적이고 체계적 관리 시스템 운영이 가능할 것으로 생각된다.

둘째, 의·약사 및 소비자에게 더욱 다양한 안전사용 커뮤니케이션을 위한 수단 확보이다. 현재, 의약품 사용은 특정 인구집단에 대한 일반화된 내용에 기초하는 첨부문서(사용설명서)에만 의존하고 있지만, 복약안내서, 의·약사용 교육자료, 진단·처방 결과의 확인절차 운영 등을 통해 환자상태와 필요한 정보를 고려한 사용이 가능하도록 하는 안전사용 조치방안을 활용될 수 있을 것이다.

셋째, 제한적 사용을 통해 안전성 관리가 가능한 의약품의 활용을 통한 환자의 치료기회의 확대이다. 밝혀진 부작용에도 불구하고 엄격한 사용제한을 통해 부작용을 예방할 수 있도록 하여 이들 의약품이 안전하게 사용할 수 있도록 한다면 신약개발의 실패를 줄이는 부수적 효과도 예상된다. 투약전의 바이오마커 진단에 따라 의약품의 유효성과 안전성을 미리 예측하는 것도 이러한 안전성 관리 시스템 하에서 의미를 갖는다고 생각된다.

넷째, 자발적 부작용 보고체계와 함께 기업, 정부, 의약단체 등의 협력과 의무적인 위해성 완화 활동을 통해 안전성 관련 시그널을 조기에 찾아내고, 한국형 MedWatch 등 국제조화된 시스템을 구축하고 전세계와 안전성 정보를 공유한다면 한국의 국제사회에서의 역할과 지위도 더욱 높아질 것이다. 이를 위해 먼저 국제공통 언어인 ICH MedDRA를 가급적 빨리 도입·운용할 필요가 있다.

**위해성 완화계획 평가·관리제도 도입 방안**

앞서 언급된 바와 같이 E2E 가이드라인을 바탕으로 외국

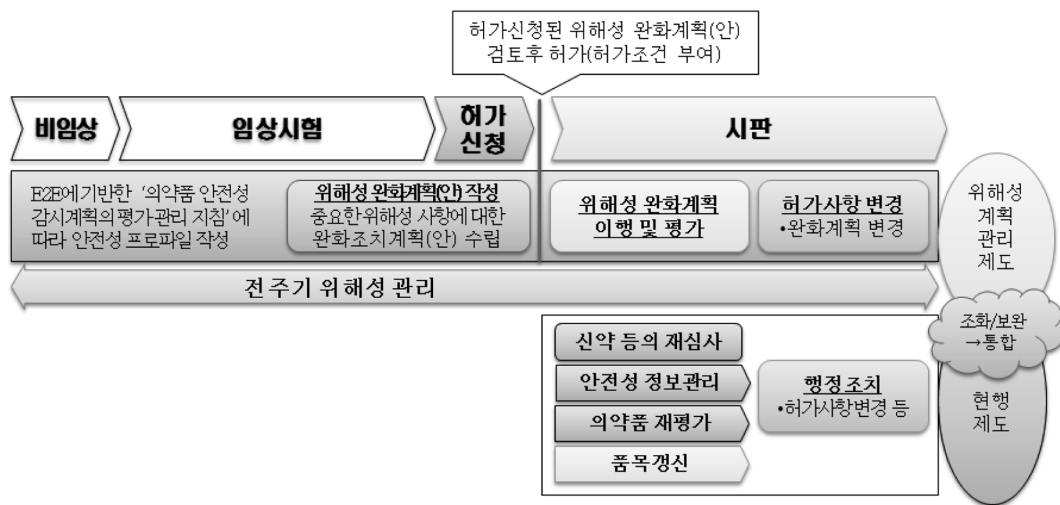


Fig. 1 – Concept on improved pharmaceutical risk management system in Korea.

REMS/RMP의 요소도 포함해서 국제조화되고 국내에 맞는 "의약품 안전성 감시계획의 평가·관리 지침"(이하 "평가·관리지침"이라 한다)이 식약처에서 제정되면, 제약업체는 이에 따라 안전성 프로파일을 작성하고 중요한 규명된 위해성(리스크, 이 글에서는 위해성과 리스크를 동일한 의미로 사용) 등에 대한 위해성 완화조치 계획을 포함하는 위해성 완화계획(안)을 사전에 수립하여 허가신청하고 허가후 이를 이행하도록 하고, 현재 운영 중인 신약 등의 재심사, 안전성 정보처리, 의약품 재평가 및 품목갱신제도를 "의약품의 전주기 위해성 관리" 관점에서 조화·보완 및 통합 운영되는 방향으로 정책의 설계가 되어야 할 것이다 (Fig. 1).

**위해성 완화계획의 작성 개요** - 의약품 위해성 완화계획(이하 "완화계획"이라 한다)은 품목허가를 받은 자가 시판후 의료현장에서 여러 가지 조치를 통해 대상 의약품의 위해성을 완화하여 의약품을 더욱 안전하게 사용할 수 있도록 작성하여 실행하는 관리계획으로 정의한다. 이 완화계획은 개요, 위해성 완화조치 계획, 평가·보고로 구성되는 문서로서(Table VII), 의약품의 임상시험, 비임상시험 등 연구개발의 과정에서 얻어진 정보를 바탕으로 안전성 프로파일이 작성되고, 각 항목별로 이를 완화 또는 경감할 수 있는 대책을 검토·평가하여 안전사용을 위한 대책을 수립한 후에 식약처에 허가신청할 때 함께 제출하여 평가된다.

**완화계획의 작성 과정** - 제약업체는 국내 "평가·관리지침(안)"에 따라 연구개발 과정에서 얻어진 안전성·유효성 자료를 근거로 안전성 프로파일을 작성하고 중요한 규명된 위해성 등에 대한 조치계획을 작성하여야 한다(Table VIII). 완화계획의 작성에 있어서의 검토대상 자료는 국제공통기술문서(CTD) "2.5.5 안전성 개요", "2.5.6 유익성과 위험성에 관한 결론", "2.7.4 안전성에 대한 요약"을 중심으로 독성·약리 및 임상시험 자료가 대상이 될 수 있다. 이런 자료에 따라 위해성 프로파일을 작성하고 개별적인 위해성을 평가·분류한다. 또한, 시판후 안전성 문제가 발

생하면 제약업체는 필요한 경우 해당 품목에 대한 허가사항 변경허가 신청을 자체적으로 하거나 식약처의 행정조치에 따른 허가사항 변경 등을 이행하여야 한다.

**위해성 완화방법과 그 예시** - 위해성 완화방법은 의약품을 안전하고 유효하게 사용할 수 있다면 대상 의약품의 특성에 따라 현실적으로 실현가능한 경우 어떠한 방법도 활용될 수 있다.

구체적인 완화방법 중 허가사항을 기재한 첨부문서를 통해 안전사용이 가능하다고 판단되면, 이를 설명하는 내용으로 조치계획을 작성하면 된다. 일반적으로 첨부문서는 소비자, 의·약사, 기업간 커뮤니케이션 수단이며 위해성 완화방법의 기본적 방법이다. 완화계획에 따른 완화방법으로는 설명자료, 사용조건 부과, 취급관리 등으로 나누어 볼 수 있다. 여기에는 스마트 폰, 인터넷 등 정보통신기술이 광범위한 영역에서 활용 중이므로 이를 활용하는 방법을 고안할 필요가 있다.

- 설명자료(Table IX): 의약품의 적절한 선택, 복용지도의 효용성 및 복용순응도 제고 등을 위한 맞춤형 정보 제공으로서 의·약사와 환자간 위해성 완화를 위한 커뮤니케이션에 활용될 수 있다. 이 방법을 활용할 대상으로서는 첨부문서에 "경고"가 있는 품목, 적정사용을 위해 특별한 주의가 있는 품목을 들 수 있다.
- 사용조건(Table X): 심각한 약물유해반응이 예상되는 환자군의 투약방지, 투약후 모니터링의 실효성 확보 등을 위한 투약전 조치방법에 따라 사용토록 할 수 있다. 예를 들어 클로자핀(클로자핀)은 과립구감소증/무과립구증을 일으킬 수 있어, 투여전 백혈구 및 호중구 수치 확인후 정상인 경우 제한적으로 사용할 수 있도록 사용상의 주의사항에서 그 내용을 이행토록 하고 건강보험심사평가원은 진단여부에 대한 확인조치를 하고 있다.
- 취급·투약 관리: 다른 제품으로 오인방지 등을 위하여 용기 등에 스티커, 전자태그(바코드·RFID) 등을 표시하는 것이다. 약학정보와 정보통신기술의 융합이 촉진되고 있어 스마트 폰 등을 활용하여 위해성을 관리하는 것도 생각해야 한다. 특히, 스마트 폰의 PUSH기술, 트위터 등을 의약품 안

Table VII - Contents of REMS

구분	조치방법
개요	· 목적, 위해성 완화조치 계획 및 평가·보고일정 요약
위해성 완화조치 계획	· 방법, 일정 등 포함된 세부사항 및 설정 근거
평가·보고	· 평가·보고일정, 평가방법 및 설정근거

Table VIII - Important risk specification and corresponding tools

구분	조치계획
중요한 규명된 위해성	· 완화방법 제시(예: 환자용 사용설명서 등)
중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족정보	· 시판 후 조사제도를 통한 모니터링 실시, 임상시험 실시 등

Table IX - Communication tools in REMS

대상	조치방법
의·약사	처방을 위한 설명자료, 사용상의 주의사항 해설서 등 작성·배포
환자	환자용 사용설명서, 환자수첩 등 작성·배포

Table X - Usage conditions for safe use in REMS

대상	조치방법
의·약사	처방·조제전 교육 이수, 환자 체크리스트 작성·배포 등
환자	투약전 혈액검사, 투약 환자 등록, 동의서 작성 등

전정보 전달에 활용하는 경우, 신속한 정보를 인터넷, 유선 및 오프라인으로 전달하는 것보다 신속한 전파력을 통해 부작용을 예방할 수 있을 것이다.

**완화계획 운영과 허가심사 체계** - 품목허가 신청시 신청인이 제출한 완화계획(안)은 식약처에서 안전성·유효성 심사 및 허가 과정에서 적정성과 설정근거가 검토된다. 제출된 완화계획(안)에 대한 이견 발생시, 기업과 식약처 간 협의절차를 거쳐 이견 조정이 있을 수 있다. 필요시 전문가 자문을 거쳐 첨부문서만으로 위해성 완화가 가능하면 그대로 허가되며, 환자 사용제한 등 특별한 조치가 필요한 경우 이행되어야 할 내용이 허가조건에 기재될 것이다.

품목허가를 받은 후 새로운 안전성 문제가 발생되면, 품목허가사항 변경허가 신청을 통해 완화계획의 변경이 가능하다. 다만, 세부적인 완화계획 준비 등에 상당한 시간이 소요되거나 신약 등의 재심사제도를 통해 시판후 조사계획과 연계하는 경우에는 완화계획의 수정·보완이 가능하도록 하는 등 유연한 운영이 필요하다. 허가심사와 완화계획은 의약품 안전사용이 목표이므로, 예를 들어 완화계획 중 시판후 시행 과정에서 필요한 환자 등록 시스템 구축, 환자용 사용설명서 작성 등 허가신청전에는 자세한 검토가 곤란한 조치방법의 내용부분의 제출 시기는 품목허가후 시판전까지 식약처와 협의하여 조정가능하도록 운영할 필요가 있다(Fig. 2).

**완화계획의 이행과 평가·보고** - 완화계획의 이행은 약사법령 개정을 통해 완화계획(안) 제출과 이행에 대한 법적근거를 마련하는 것이 필요하다. 대안으로서 완화계획 이행을 허가조건으로 부과하여 운영가능하다고 판단되며, 이 허가조건에 따라 제약업체는 의·약사, 의약단체(학회 등)뿐만 아니라 식약처와 협력하여, 환자의 안전사용을 위한 조치이행 의무를 이행할 수 있다. 식약처는 특히 스마트 폰, 온라인 의약 도서관 등을 활용하여 안전정보의 확산을 지원할 수 있을 것으로 생각된다. 이행 과정에서 신약 등의 재심사제도, 품목갱신제도, 안전성 정보 관리제도와 연계하여 형식적인 운영보다 안전성을 관리하는 유연하고 과학적인 체계를 마련하여야 한다.

평가는 완화계획에 포함된 평가계획에 따라 기업이 평가를 실시하고, 그 결과를 식약처에 보고해야 한다. 평가계획의 변경이

필요한 경우에는 의약품 허가조건 변경을 통해 필요한 부분에 대해서 허가사항(허가조건) 변경허가 신청을 해야 한다. 평가 시기는 의약품 특징 및 조치수단을 고려하여 설정되어야 한다. 미국 등의 사례와 같이 원칙적으로 6개월, 18개월, 3년, 7년을 기준으로 실시하되, 신약 등 재심사 대상 의약품에 해당하는 경우에는 평가 주기(중간, 종료(4년 또는 6년))와 완화계획 평가일정을 조정할 필요가 있다. 또한, 새로운 중요한 위해성이 규명되었거나, 계획된 조사·연구의 중간평가 또는 종료시 완화계획을 재검토해야 할 필요가 있는 경우는 평가일정을 추가하거나 조정하여야 한다. 2013년 약사법 개정에 따라 5년 주기의 품목갱신제도가 도입되었기 때문에 이를 고려하여 평가내용이나 평가주기를 설정할 필요가 있다.

평가방법은 해당 완화방법이 당초 계획된 안전성·유효성 관련 목표를 의료현장에서 달성여부에 초점이 맞춰져야 한다. 이를 위해 식약처가 주된 평가방법으로 활용 중인 무작위대조군 임상시험(RCT; Randomized Controlled Trial) 평가 이외에 시판후 의료현장의 특성을 감안한 역학적 연구(중례대조연구, 코호트 연구 등), 관찰적 임상연구, 비임상연구(동물실험, 약물상호작용 연구 등), 약물유전학·약물유전체학 연구 등 국제제화된 시판후 임상연구 등 가이드라인을 국내에 도입하거나 국내에서 독자적으로 새롭게 제정하여 의료현장에서 실시가능한 최선의 방법을 제안함으로써 기업의 평가를 지원하여야 한다.

평가결과 조치는 허가 당시 작성된 위해성 프로파일과 최신 유행사례 정보, 관계문헌을 기준으로 완화계획에 따른 조치방법의 실효성이 있는 경우 이를 유지하되, 무효하다고 인정되면 다른 방법을 마련하고 허가조건에 의한 완화계획 변경을 하도록 해야 한다.

**국내의 안정적 도입전략**

시판 후 위해성 완화계획의 평가 및 관리제도는 안전성·유효성 평가에 기반한 안전하고 적절한 사용을 목표로 하지만, 완화계획의 작성이나 이행은 기업의 부담과 직결되기 때문에 형식적인 이행보다 실효성과 내실있고 목적 달성이 가능하도록 도입하여야 한다. 따라서, 대상 선정, 인프라 구축, 법적 대비 등을 종합적으로 고려하여 단계적으로 실시할 필요가 있다고 판단된다. 특

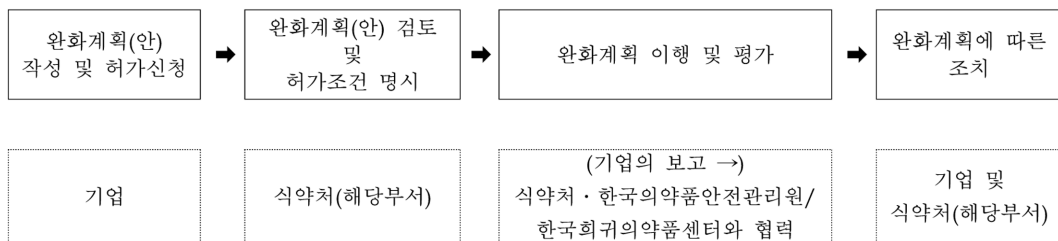


Fig. 2 - Operation system of REMS in Korea (Suggested).

히, 잠재적 위해성, 부족정보에 대한 조치는 규제당국과 제약기업 간의 이견이 발생하기 쉬운 부분으로서 이로 인한 품목허가 심사 기간의 장기화가 우려된다. 이를 해소하기 위해 제도운영 경험이나 시판후 안전성 연구, 평가제도 등 관련 규정을 정비하면서 중·장기적으로 조치방법 수립과 이행을 의무화할 필요가 있다. 즉, 선진국 대비 시판 전·후 국내 약물감시 체계의 인적·물적 인프라 구축 수준, 의약품 안전사용 여건, 규제 등 행정환경 등을 고려하여 단계적 도입 추진이 필요하다. 이에 도입기, 정착기, 완성기의 3단계 추진 계획을 마련하여 추진할 필요가 있다.

#### · 1단계(도입기): 기반 구축, 제도 도입 및 환경 정비

ICH E2E 가이드라인을 토대로 의약품 안전성 감시계획, 시판후 안전성(임상) 연구 관련 가이드라인 제정·활용하는 동시에 완화계획에 대한 약사법령에 따른 제출근거를 마련하되, 충분한 경과규정을 두어 기업에게 충분한 준비기간을 부여할 필요가 있다. 이 기간 현행 약사법령에 따라 허가조건으로 완화계획을 이행토록 운영하여 제도운영의 경험을 축적할 필요가 있다.

따라서 실시대상은 충분한 사용경험이 없는 신약이나 임상통계학적으로 충분한 임상시험이 불가능한 희귀의약품을 대상으로 하되, 이 중 기업이 희망하는 품목에 한하여 안전성 프로파일 작성, 중요한 규명된 위해성 설정 및 이에 대한 완화계획 이행방법을 제시토록 하여 식약처에서 검토된 후 완화계획을 시행할 필요가 있다.

이 기간 동안 중요한 잠재적 위해성, 중요한 부족정보에 대해서는 재심사 기간 중에 수집된 증례와의 통합 등 재심사제도나 품목갱신제도를 활용하여 유기적인 제도운영하는 방안도 적극 검토할 필요가 있다.

#### · 2단계(정착기): 평가기반 확립, 관련제도 연계

품목허가 신청 되는 모든 신약, 희귀의약품 및 기업 또는 식약처가 필요하다고 인정하는 품목으로 완화계획 관리대상을 확대하고, 재심사, 품목갱신 및 안전성 정보관리 등 관련제도와 연계 시스템 확립 및 잠재적 위해성, 부족정보에 대한 평가 및 조치방법 수립과 시행 등 평가체계 확립을 하여야 한다.

#### · 3단계(완성기): 의무화, 제도 확립

2단계 법령개정 이전에 시행된 신약, 희귀의약품이 완화계획을 시행 중에 있어 일정수준의 경험이 축적된 약사법령의 개정시 경과규정이 도래되는 시점으로서 신약이나 안전성에 우려가 있는 품목에 대해 의무적으로 시행토록 한다. 이미 완화계획 시행 중인 품목 중 중간평가 시기가 도래한 품목에 대한 평가결과에 따라 제도보완이 필요한 부분은 법령개정을 통해 제도보완하고, 완화계획의 이행을 의무화하기 위해 행정처분 기준 등을 마련한다.

## 결 론

지금까지 미국 등 의약품 분야 주요국의 의약품 안전성 관련

제도 및 관리방법을 2000년대 ICH E2E 가이드라인 채택을 전후하여 조사하고, 이러한 시스템의 국내 활용에 대해 검토하였다. 국내의 안전성 관리를 제고하기 위해 ICH 가이드라인 등 선진 시스템의 도입은 국민의 의약품 안전사용 환경조성과 국제조화 측면에서 국내 제약기업이 해외에 진출할 때도 필요하고 피할 수 없는 상황이라고 할 수 있다. 그러나, 이러한 제도를 도입함에 있어 국내 의약품 안전관리의 현황을 명확히 인식하고 이에 맞는 제도개선도 중요할 것으로 생각된다.

먼저 국내 의약품 안전성 관리의 현황에 대한 확실한 분석이다. 최근 유해사례 보고의 증가에 맞춰 평가 시스템의 보강도 중요하다. 그러나, 그 방향성은 ICH E2E 가이드라인 합의를 전후한 제도적 변화와 2012년 12월 합의된 ICH E2C(R2)에서 찾을 필요가 있다. 의약품의 유익성과 위해성의 평가도 체계화하고 의약품이나 질병 특성 및 유병률 등을 감안하여 다양화하고 무작위대조군 임상시험로 대표되는 가장 알기 쉬운 평가방법으로 안전성과 유효성 평가가 곤란한 때가 매우 많으며 이는 시판후 안전성 및 유효성 연구에 있어서는 더욱 그러하므로, 약물역학적 임상연구방법을 적극 수용하여 운영할 필요가 있다.

이와 함께 신약개발의 과정도 안전한 의약품의 사용이 보증되는 방향으로 의약품 관리 시스템 전환을 검토해야 한다. 획일적 평가로 부작용에 의해 실패한 의약품에 대한 연구도 다시 이러한 관점에서 되돌아 볼 필요가 있다. 마지막으로 의약품 안전관리와 사용을 환자, 의사, 약사 중심의 관리에서 벗어나 제약기업, 의약단체 및 정부 모두가 협력하여 안전성을 확보하려고 노력해야 하며 이를 기반으로 안전성 제고를 위한 위해성 완화(경감)제도가 실제 환자의 안전한 의약품 사용으로 이어질 것으로 판단된다.

## 주 의

이 논문은 저자의 개인적인 견해로 식품의약품안전처의 공식적인 견해가 아님을 밝힙니다.

## 감사의 말씀

이 연구는 2011년 보건장학회 연구비 보조에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) 식품의약품안전처 : 의약품등 안전성 정보관리 규정, 고시 제 2013-118호 (2013); 부작용(side effect)이란 의약품등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과를 포함한다'로, '유해사례(Adverse Event/Adverse Experience, AE)란 의약품등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(sign,

- 예; 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 당해 의약품등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다로 정의하고 있어, 이 논문에서는 이를 원칙으로 용어를 사용하였다. 다만, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 별표 4 의약품 임상시험 관리기준에는 임상시험용 의약품에 대해서는 이상반응, 이상약물반응이라는 용어를 사용하고 하고 있으므로 임상시험에 관해서는 이들 용어도 사용하였다.
- 2) Wiffen, P., Gill, M., Edwards, J. and Moore, A. : Adverse drug reactions in hospital patients - A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* **June**, 1 (2002).
  - 3) Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K. and Breckenridge, A. M. : Adverse drug reactions as cause of admission to hospital - Prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* **329**, 15 (2004).
  - 4) Ernst, F. R. and Grizzle, A. J. : Drug-related morbidity and mortality - Updating the cost-of-illness model. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)* **41**, 192 (2001).
  - 5) Lazarou, J., Pomeranz, B. H. and Corey, P. N. : Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients - A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **279**, 1200 (1998).
  - 6) 법제처 : 약사법, 법률 제11690호 (2013); 제68조의8(부작용 등의 보고).
  - 7) 법제처 : 의약품 등의 안전관리 규칙(총리령 제1022호) (2013).
  - 8) 식품의약품안전처 : 의약품등 안전성 정보관리 규정, 고시 제2013-118호 (2013).
  - 9) Rogers, A. S. : Unintended drug effects - Identification and attribution. In Hartzema, A. G., Porta, M. S. and Tilson, H. H. eds. : *Pharmacoepidemiology - An Introduction 2nd ed.* Harvey Whitney Books, Cincinnati, p. 64 (1991).
  - 10) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) : ICH official website [<http://www.ich.org/>] (accessed on June 21, 2012)].
  - 11) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2A CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING" (1994).
  - 12) 법제처 : 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 총리령 제1022호 (2013). 제30조제1항 관련 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 제1호 용어의 정의.
  - 13) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2B(R2) MAINTENANCE OF THE ICH GUIDELINE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT : DATA ELEMENTS FOR TRANSMISSION OF INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS" (2001).
  - 14) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2C(R1) CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS FOR MARKETED DRUGS" (2005).
  - 15) 일본 후생노동성 : 신의료용의약품에 관한 안전성 정기보고제도에 대하여(약발 제437호) (1997).
  - 16) Takahashi, H. : *의약품의 적정사용과 안전대책 - PMS의 역사* JIHO, Tokyo, p. 189 (2011).
  - 17) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2C(R2) PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)" (2012).
  - 18) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2D POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING" (2003).
  - 19) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2F DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT" (2010).
  - 20) Kubota, K. : Pharmacovigilance in Japan - Current status and future perspective. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 1 (2012).
  - 21) ICH Steering Committee : ICH harmonised tripartite guideline "E2E Pharmacovigilance planning" (2004).
  - 22) Rossi, A. C., Bosco, L., Faich, G. A., Tanner, A. and Temple, R. : The importance of adverse reaction reporting by physicians - Suprofen and the flank pain syndrome. *JAMA* **259**, 1203 (1988).
  - 23) Temple, R. : Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *JAMA* **281**, 841 (1999).
  - 24) Smalley, W., Shatin, D., Wysowski, D. K., Gurwitz, J., Andrade, S. E., Goodman, M., Chan, K. A., Platt, R., Schech, S. D. and Ray, W. A. : Contraindicated use of cisapride - Impact of Food and Drug Administration regulatory action. *JAMA* **284**, 3036 (2000).
  - 25) Graham, D. J., Drinkard, C. R., Shatin, D., Tsong, Y. and Burgess, M. J. : Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA* **286**, 831 (2001).
  - 26) Inman, W. H. : Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice II - Prescription-event monitoring at the University of Southampton. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* **282**, 1216 (1981).
  - 27) Medicines Control Agency, Committee on Safety of Medicines, Royal College of General Practitioners, British Medical Association and Association of the British Pharmaceutical Industry : Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines (SAMM) guidelines. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **38**, 95 (1994).
  - 28) Ramsay, S. : UK "pill scare" led to abortion increase. *Lancet* **347**, 1109 (1996).
  - 29) 일본 후생노동성 : 약사법의 일부를 개정하는 법률의 시행에 대하여(발약 제125호) (1980).
  - 30) Dreyer, N. A., Schneeweiss, S., McNeil, B. J., Berger, M. L.,

- Walker, A. M., Ollendorf, D. A. and Gliklich, R. E. : GRACE principles - Recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am. J. Manag. Care* **16**, 467 (2010).
- 31) US FDA : Guidance for industry - Development and use of risk minimization action plans (2005) [<http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126830.pdf> (accessed on June 21, 2012)].
- 32) US FDA : Guidance for industry - Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment (2005) [<http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf> (accessed on June 21, 2012)].
- 33) 일본 국립의약품식품위생연구소 : 의약품안전성정보 10, 8 (2012).
- 34) 일본 국립의약품식품위생연구소 : 의약품안전성정보 10, 4 (2012).
- 35) 일본 후생노동성 : 신의료용의약품의 재심사에 관한 "제조판매 후 조사등 기본계획서" 등에 대하여(약식심사발 제1027007호) (2005).
- 36) 일본 후생노동성 : 의약품 리스크 관리계획의 책정에 대하여(약식심사발 0426제2호, 약식안발 0426제1호) (2012).
- 37) 일본 후생노동성 : 의약품 리스크 관리계획 지침에 대하여(약식안발 0411제1호, 약식심사발 0411제2호) (2012).
- 38) 일본 후생노동성 : 의약품 리스크 관리 계획서의 공표에 대하여 (약식심사발 0304제1호, 약식안발 0304제1호) (2013).
- 39) Socialmedia Today [<http://socialmediatoday.com/emoderation/431738/fda-guidance-pharma-social-media> (accessed on Jan 10, 2013)].
- 40) 미국 CDC(Center for Disease Control and Prevention) : The Health Communicator's Social Media Toolkit (2011).
- 41) 채규한 : REMS 도입방안. *임상개발 역량 강화를 위한 KFDA, KoNECT, KSCD 공동 워크샵* (2011).
- 42) 식품의약품안전처 : 의약품 감시 계획의 작성에 관한 가이드라인 (2012).
- 43) 식품의약품안전처 : 온라인 의약 도서관 [<http://drug.mfds.go.kr/html/index.jsp> (accessed on May 1, 2013)].