

중국, 일본, 한국, WHO의 한약 자발적부작용보고체계 현황

우연주¹, 정수연¹, 박병주^{1,2}

¹한국의약품안전관리원, ²서울대학교 의과대학 예방의학교실

Current Status of Spontaneous Adverse Reactions Reporting System on Herbal Medicine in China, Japan, Korea and WHO

Yeon-ju Woo¹, Soo-youn Chung¹, Byung-joo Park^{1,2}

¹Korea Institute of Drug Safety and Risk Management

²Seoul National University, College of Medicine, Department of Preventive Medicine

ABSTRACT

Drugs may cause adverse effects, and spontaneous adverse drug reaction (ADR) reports have been used as the main method of drug safety evaluation after drugs have been released. The World Health Organization (WHO) collects ADR data reported from pharmacovigilance organizations in each nation. In China, pharmacovigilance centers operate with hierarchical structure at local, provincial and national levels. Also, Japan and Korea each operate their own respective independent pharmacovigilance organizations. WHO is collecting ADR reports for herbal medicine and 15~20% of all ADRs was related to herbal medicine in China. There are status reports of ADRs for herbal medicine in Japan as well. However, in Korea, there is no ADR reporting system regarding herbal medicine. In light of these overseas cases, a spontaneous ADR reporting system for herbal medicine in Korea should be necessary as well.

Key words : herbal medicine, adverse drug reactions, China, Japan, Korea, WHO

1. 서 론

의약품이란 병, 기타 병적 상태의 진단, 치료, 예방이나 고통의 경감 또는 생리적, 병리적 상태를 호전시키는 것을 목적으로 사람 또는 동물에 투여되는 화합물로 정의되며¹, 우리나라 약사법에서는 사람이나 동물의 질병을 진단·치료·경감·처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품이나 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적 영향을 줄 목

적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것으로 규정하고 있다².

의약품은 순기능 뿐 아니라 역기능 또한 존재하는데, 약물유해반응(Adverse Drug reaction, ADR)이란 의약품등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다³. Lazarou 등(1998)에 의하여 미국(인구 3.17억명)에서 진행된 연구에 따르면 미국 전체에서 1994년 한 해 동안 ADR로 입원한 사람은 220만명 이상이며, 이 중 제대로 처방된 약물의 유해반응으로 사망한 환자는 10만여 명에 이를 것으로 추정하였다. 이는 당시 미국의 사망원인 1위 심장병

· 교신저자: 박병주 서울 종로구 창경궁로 136 보령빌딩 5층
한국의약품안전관리원
TEL: 02-2172-6700 FAX: 02-2172-6701
E-mail: bjpark@drugsafe.or.kr

(연간 약 75만 명), 2위 암(연간 약 50만 명), 3위 뇌졸중(연간 약 15만 명)에 이어 네 번째 사망원인에 해당하며, 처방 및 의약품 사용과오로 인한 사망자(연간 약 8만 명)를 더하면 3위에 해당하는 수치였다⁴. 미국의학원(Institute of Medicine, IOM)에서 1999년에 발간한 보고서에 따르면, 1983년에서 1993년까지 미국에서 발급된 사망진단서를 조사한 결과 외래환자 131건당 1건, 입원환자 854건당 1건이 예방 가능한 ADR로 인한 사망으로 추정되었다⁵. Pirmohamed 등(2004)이 수행한 연구에서는 영국(인구 0.63억)내 연간 ADR로 인한 사망을 1만 명 이상으로 추정하였으며⁶, Bond(2006)의 연구에 의하면, 병원 입원환자 가운데 ADR을 경험한 환자가 약 1.73%였으며, 이 환자들의 사망률이 19.18% 증가하고 재원기간도 8.25% 증가했다고 보고되었다⁷.

따라서 이미 안전성과 유효성이 인정되어 허가를 받은 시판중인 의약품일지라도 불특정 다수에 대한 사용 시 부작용 등의 정보를 지속적으로 수집하고 평가하는 것이 필요하며⁸, 이를 위하여 세계 각국에서는 시판 후 의약품 안전성 평가를 위한 주된 방법으로 의약품을 복용한 후 발생한 부작용을 자발적으로 보고하는 제도를 운영하고 있다⁹. 미국 식품의약품(FDA)에서는 1961년부터 자발적부작용보고제도를 운영하고 있으며, 세계보건기구(WHO)에서도 1968년 국제적인 약물감시체계를 만들고 웁살라모니터링센터(Uppsala Monitoring Center, UMC, 이하 WHO-UMC)를 운영하며 전 세계의 ADR 사례를 보고받고 있다¹⁰.

우리나라에서도 1988년부터 전국의 병원과 약국에서 자발적으로 의약품의 부작용을 보고하는 제도를 운영하고 있다¹¹. 최근에는 한약의 부작용과 안전성에 대한 관심이 높아지고 있으며, 한약은 부작용이 없는 안전한 약이라는 인식에도 변화가 생기고 있다. 한약도 양약과 마찬가지로 흡수, 분포, 대사, 배설의 과정을 거쳐 효과를 나타내므로 당연히 부작용이 발생할 수 있다¹². 중국, 일본 등에서는 국가적으로 한약부작용보고체계를 운영 중이며, 이

를 활성화하기 위해 지속적으로 노력하고 있다¹³. 각국의 의약품부작용보고체계에서 한약에 의한 부작용보고가 늘고 있으며 특히 중국의 경우 전체 약물 부작용보고건 중 한약에 의한 부작용보고건이 20%까지 이르고 있다¹⁴. 하지만 아직까지 우리나라에서는 한약에 대한 부작용보고체계가 갖춰져 있지 못하다.

이에 저자는 본 논문에서 해외의 한약부작용보고체계를 살펴보고, 우리나라에서 한약에 대한 부작용보고체계를 구축할 필요성과 구축방안에 대해 제시하고자 하였다.

II. 본 론

1. WHO의 한약 부작용보고체계 현황

탈리도마이드에 의한 약화사고 이후 WHO에서는 1968년 국제약품부작용모니터링체계를 구축하였으며, 그 업무를 WHO-UMC에서 수행하고 있다. UMC에서는 세계 각국에서 보고되는 부작용 자료를 접수하고 분석하는 업무를 수행하고 있는데, 우리나라를 비롯하여 117개국이 회원국으로 가입되어 있고, 2013년 12월 현재 850만건 이상의 보고가 접수되었다. 우리나라도 1992년 회원국으로 가입한 이후 2013년 8월 현재 인구 100만 명당 의약품부작용 보고건수를 기준으로 세계에서 8번째 많이 한 국가로 자리매김하였으며, 아시아에서는 싱가포르에 이어 2번째를 차지하였다¹⁵.

한편 WHO-UMC에서는 의약품으로 사용되는 한약의 부작용보고를 접수하고 있다. 사용된 약용식물, 동물, 광물의 코드를 표준화하기 위하여 WHO-UMC에서는 한약재의 명칭, 사용된 부위, 추출법에 따라 Herbal ATC(HATC)체계를 만들었다. 1968년 1월부터 2010년 12월까지 WHO-UMC의 의약품부작용 데이터베이스인 Vigibase를 분석한 결과, 한약 단독으로 12,679건의 부작용이 보고되었고, 한약이 병용으로 투여된 부작용 보고건은 21,951건이었다. 다빈도로 보고된 한약관련 중대한 ADR은 약물남용,

약물의존, 간염, 사망, 혈관부종 등이었으며, 다빈도로 보고된 한약재는 대마, 은행잎, 서양고추나물, 화분추출물, 센나엽 등이었다(Table 1, 2)¹⁶.

Table 1. Top 10 Frequently Reported Critical Terms for ADR on Herbal Drugs in Vigibase, 1968.1-2010.12*.

No.	ADR on herbal drugs	No. of reports (%)
1	Drug abuse	630 (5.0)
2	Drug dependence	274 (2.2)
3	Hepatitis	263 (2.1)
4	Death	176 (1.4)
5	Angioedema	169 (1.3)
6	Coma	162 (1.3)
7	Face oedema	160 (1.3)
8	Anaphylactic shock	151 (1.2)
9	Cardiac arrest	150 (1.2)
10	Thrombocytopenia	118 (0.9)
Total		12,679

* Classification and monitoring safety of Herbal medicines, <http://www.who-umc.org/graphics/24727.pdf> (accessed November 2013)

Table 2. Top 10 Frequently Reported Herbal Drugs in Vigibase, 1968.1-2010.12*.

No.	Herbal drugs	No. of reports (%)
1	Cannabis sativa L.	1,057 (8.3)
2	Ginkgo biloba L.	960 (7.6)
3	Hypericum perforatum L.	713 (5.6)
4	Herbal pollen extract nos	690 (5.4)
5	Senna alexandrina Mill.	435 (3.4)
6	Herbal extract nos	331 (2.6)
7	Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.	312 (2.5)
8	Echinacea purpurea (L.) Moench	302 (2.4)
9	Plantago ovata Forssk.	287 (2.3)
10	Serenoa repens (Bartram) Small	284 (2.2)
Total		12,679

* Classification and monitoring safety of Herbal medicines, <http://www.who-umc.org/graphics/24727.pdf> (accessed November 2013)

2. 중국의 한약부작용보고체계 현황

중국은 1989년부터 서약과 중약 모두를 대상으로 하는 자발적부작용보고제도를 확립하여 제약회사 약과 개별 중약 모두 보고할 수 있게 하였으며, 모든 ADR의 15~20%가 중약과 관련되어 있다¹⁷. 중국은 국가기관으로 구성되는 계통적인 보고체계를 갖추고 있다. 제약회사, 소비자, 의약전문가 등은 ADR이 발생하면 지역의 ADR모니터링센터로 보고를 하게 되며, 단계적으로 상위와 중앙의 ADR모니터링센터로 보고가 취합되는 형태이다. 최종적으로는 중국의 보건부(MOH)와 국가식품의약품(CFDA)에서 모든 ADR을 감독, 관리하게 된다. 2010년 기준으로 40,826명의 제약회사담당자, 의약전문가가 ADR을 보고할 수 있는 전산시스템의 이용자로 등록되어 있으며, 일반 소비자 역시 전화나 팩스 등을 이용하여 지역의 ADR모니터링센터에 보고할 수 있다¹⁷. 중국의 ADR보고체계를 도식화하면 Fig. 1과 같다.

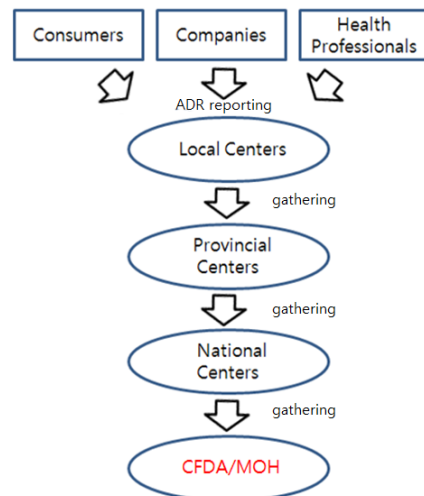


Fig. 1. ADR reporting system in China.

1999년부터 2012년까지 CFDA에 보고된 총 ADR 보고건수는 520만건 이상이였으며, 2012년 한 해에만 약 120만건이 보고되었다. 이 가운데 24만건 정도는 예측되지 않은 중대한 ADR이었다. 한약에 의한 부작용보고는 전체 보고의 17.1%를 차지하였

으며, 제약회사에서 제조된 품목이 대부분을 차지하였다¹⁸. 2011년에 한약주사제에 의한 부작용보고가 65,572건 보고되었는데, 그 가운데 중대한 부작용이 4,034건을 차지하였다. 한약의 부작용보고 중에는 주사제에 의한 보고가 많으며, 특히 1차 의료기관에서의 보고가 많아 CFDA에서 한약주사제의 적정사용방안을 마련하고 있는 중이다¹⁹.

3. 일본의 한약부작용보고체계 현황

일본은 PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)라는 기관에서 후생노동성(MHLW)과 협력하여 의약품의 부작용에 대한 사항을 관장하고 그에 대한 보상을 관여하는 시스템을 갖추고 있다. PMDA에서는 제약회사로부터 ADR을 보고받고 있으며, 제약회사로부터 국외 부작용을 함께 보고받고 있다. 또한 2012년부터는 소비자에게서 직접 ADR 보고를 받기 시작하였다. 일본의 경우 의약품부작용에 대한 피해구제제도를 운영하고 있으며, 심사를 통해 소비자에게는 보상을 하며 제약회사에는 기금을 부과한다²⁰. 일본의 ADR보고체계를 도식화하면 Fig. 2와 같다.

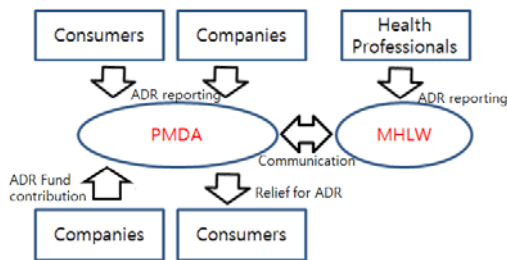


Fig. 2. ADR reporting system in Japan.

2007년부터 2012년까지 PMDA에 보고된 총 ADR 보고건수는 120만건 이상이었으며, 2012년 한 해에만 307,422건이 보고되었다. 이 가운데 국외 부작용 보고건수가 261,862건이었다²¹. PMDA의 2005년 연보에 제시된 한약의 부작용보고 현황에 의하면, 부작용이 보고된 1,790개의 의약품 가운데 한약은 35개로 2.2%를 차지하였다²². 다만 여기서의 한약은

개별조제된 한약으로 제약회사에서 제조된 한약제제는 포함되지 않았기 때문에 그러한 한약제제를 포함할 경우 그 비율은 훨씬 높을 것으로 추정된다.

4. 국내 한약부작용보고체계 현황

국내에서는 1988년부터 전국의 병원과 약국에서 자발적으로 의약품의 부작용을 식품의약품안전청에 보고하는 제도를 운영하였고, 부작용보고의 활성화를 위해 2006년부터 지역약물감시센터를 지정하여 운영하였으며, 2011년 약사법을 개정하여 2012년 4월 한국의약품안전관리원(KIDS, 이하 의약품안전원)이 설립되었다. 2012년 10월 1일부터는 의약품안전원으로 의약품의 부작용을 보고하도록 이관하였고, 식품의약품안전처(MFDS, 이하 식약처)와 공동으로 의약품 부작용관리 업무를 관장하고 있다^{11,23}. 의약품안전원에서는 제약회사와 의약품전문가, 소비자들로부터 유해사례를 보고받고 있으며, 이를 도식화하면 Fig. 3과 같다.

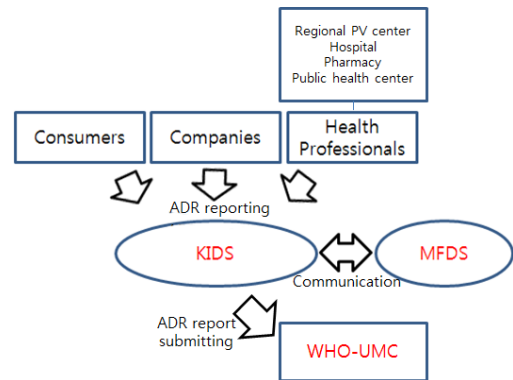


Fig. 3. ADR reporting system in Korea.

2013년부터 식약처에서는 의약품안전원에서 지역약물감시센터를 관리하도록 위임하는데, 의약품안전원에서는 지역약물감시센터의 명칭을 지역의약품안전센터로 변경하였다. 2014년에는 지역의약품안전센터로 전국 25개 상급종합병원과 국립중앙의료원(NMC), 대한약사회(KPA) 등 27개 기관을 지정하여 관리한다(Fig. 4, 5).

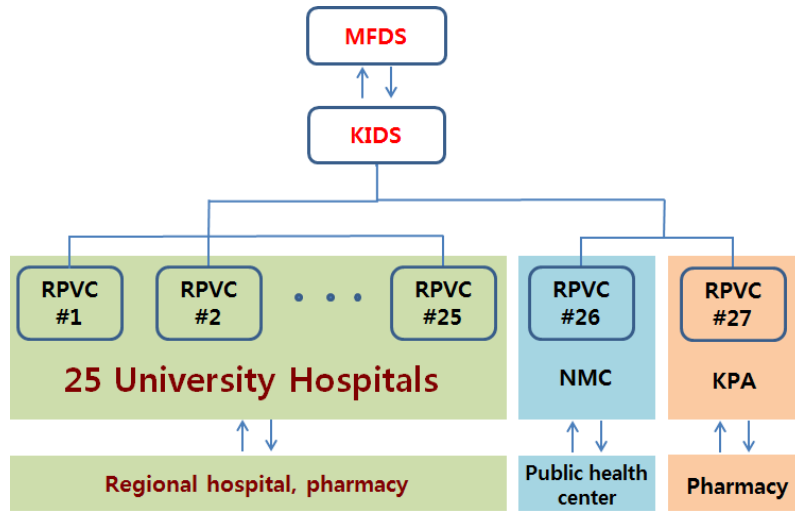


Fig. 4. Regional Pharmacovigilance center (RPVC) operating structures, 2014.

MFDS : Ministry of Food and Drug Safety
 KIDS : Korea institute of drug safety and risk management
 RPVC : Regional pharmacovigilance center
 NMC : National medical center
 KPA : Korea pharmacist association



Fig. 5. Current status of Regional Pharmacovigilance center (RPVC), 2014.

식약처에서 품목허가를 받은 한약제제는 ADR을 보고할 수 있으나, 한약제제에 의한 ADR보고는 아직까지 정확한 통계가 잡힌 적이 없다. 건강기능식품에 의한 부작용은 2013년 1월부터 한국식품안전정보원에서 접수하기 시작하였는데, 대한한의사협회에서도 건강기능식품의 ADR을 신고할 수 있는 온라인보고체계를 갖추고 있다^{24,25}. 제약회사에서 한약의 제조가 활성화된 중국이나 일본과는 달리 개별조제된 한약이 대부분을 차지하는 우리나라에서는 아직까지 개별조제된 한약에 대한 부작용보고체계는 마련되어 있지 않다.

III. 결 론

의약품의 허가는 시판허가 전에 수행된 임상시험에서 얻어진 안전성과 유효성 정보의 균형수준에 근거하여 이루어지는데 연구대상 규모와 특성, 연구설계 및 관찰기간의 제한점 등으로 인하여 허가시점에서 의약품의 안전성과 유효성에 관한 충분한 정보를 확보하기 어렵기 때문에 특히 안전성 평가에는 한계가 있을 수밖에 없다. 시판 이후 의약품의 유의성과 위험성은 얼마든지 변화될 수 있으며, 따라서 시판 후 의약품에 대한 지속적인 안전성정보 관리는 대단히 중요한 문제라 할 수 있다. 우리나라의 의약품 시판 후 안전관리제도는 재심사제도, 재평가제도 및 자발적부작용보고제도로 구분될 수 있다²³.

국내 의약품 ADR보고는 1988년 이후 10년간 연간 총 100건 미만이었다가 2006년부터 지역약물감시센터를 지정하기 시작하면서 급격히 늘어나 2006년 6,239건, 2008년 12,796건, 2010년 64,143건, 2012년 92,375건으로 꾸준히 증가하고 있다²⁶. ADR이 보고되는 의약품은 대부분 양약에 의한 보고로서 개별조제된 한약은 보고체계가 마련되어 있지 않으며, 품목허가를 받은 한약제제의 보고는 정확한 통계가 나와 있지 않다.

자발적부작용보고제도는 모든 ADR에 대해 보고

가 들어오는 것이 아니기 때문에 전체 ADR 규모를 정확히 알 수 없다는 한계가 있다. 마찬가지로 한약에 대한 ADR도 보고가 적다하여 전체 ADR이 적다는 것을 의미하는 것은 아니다. 강희중 등(2009)의 연구에 의하면 한약은 많은 성분을 포함하고 있고 여러 작용을 기대하여 사용한다. 따라서 주목적으로 기대하는 작용과 더불어 예상하지 못했던 증상까지도 개선하는 것을 경험할 수 있다. 그러나 바람직하지 않은 작용으로 신체에서 나타나는 ADR도 경험할 수 있으며 실제로 이러한 ADR에 대해 많은 연구가 이루어지고 있다¹². 한약으로 인한 ADR의 대표적인 사례는 일본에서 발생한 소시호탕과 관련된 간질성폐렴으로 94건의 간질성폐렴 중 72건이 소시호탕과 관련되어 있으며, 이 가운데 8건은 사망에까지 이르러 크게 사회적인 이슈가 된 바 있다²⁷. 미국과 캐나다 등지에서는 마황이 함유되어 있는 건강기능식품과 관련된 치명적인 심혈관질환의 위험성이 이슈가 되어 이후 해당 제품의 시판이 중지되었다²⁸. 국내의 경우 이 등(2009)은 마황추출물의 교감신경 항진에 따른 불면, 땀 증가, 두근거림을 보고하였으며²⁹, 황 등(2002)은 마황이 함유되어 있는 소청룡탕의 두드러기, 땀 증가, 상열감을 보고하였다³⁰. 권 등(2012)은 EMR에 기반하여 한약의 부작용에 대한 연구를 수행하였는데³¹, 이는 한약의 부작용에 대해 약물감시측면에서 분석을 시도한 첫 연구로서 의의가 있다.

한약은 자연에서 유래하여 오랜 기간 효능이 입증되었으며 안전하게 사용되었다는 경험에 기반한 주장보다는 객관적인 연구와 조사가 훨씬 설득력이 있으며, 한약의 효과와 더불어 부작용에 대한 연구 역시 병행되어야 할 것이다. 단일 한약에 의한 부작용과 다른 한약들의 병용에 의한 부작용, 나아가 양약과의 상호작용에 의한 부작용 등에 관한 체계적인 연구를 수행하기 위해서는 우선적으로 자료의 축적이 매우 중요하며, 자발적 부작용보고의 활성화가 시급한 과제이다. 현재의 의약품 자발적부작용보고제도를 바탕으로 한약의 부작용보

고제도를 활성화할 수 있도록 한의계의 적극적인 관심과 참여가 필요하며, 정부에서도 시급히 효과적인 한약부작용보고체계를 구축하여 국민들을 부작용피해로부터 보호할 수 있어야 할 것이다.

참고문헌

- 지제근. 알기쉬운 의학용어풀이집. 제3판. 서울: 고려의학; 2009.
- 국가법령정보센터. 약사법 제2조 4항. [accessed November 2013]. Available from: www.law.go.kr
- 국가법령정보센터. 의약품등 안전성정보관리 규정 제2조. [accessed November 2013]. Available from: www.law.go.kr
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- Institute Of Medicine. To Err is Human: Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press; 1999, p. 27.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
- Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2006; 26:601-8.
- 박실비아, 채수미. 외국의 의약품 부작용 피해구제제도 현황과 국내 실시 방안. *한국임상약학회지* 2008;18:18-27.
- Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med* 1991;84:341-4.
- Gawert L, Hierse F, Zink A, et al. The importance of patient perspective in drug surveillance systems. *Z Rheumatol* 2010;69:795-802
- 박병주. 의약품 부작용 모니터링. *병원약사회지* 1999;16:99-107.
- 강휘중, 김효동, 박호재, 외. 일본동양의학회지에 수록된 '부작용'에 관한 논문 분석 - 한약 단독 투여시의 부작용. *한국한의학연구원논문집* 2011; 17:47-56.
- 이선동. 한약·생약, 한약제제 및 생약제제 부작용에 관한 보고체계 마련 및 활성화연구. *식품의약품안전청 연구보고서* 2007.
- Shaw D. Toxicological risks of Chinese herbs. *Planta Med* 2010;76:2012-8.
- WHO-UMC. About UMC. [accessed November 2013] Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=96979&mn1=7347&mn2=7469>
- Classification and monitoring safety of Herbal medicines. [accessed November 2013] Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/24727.pdf>
- Zhang L, Yan J, Liu X, et al. Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: Current status and future perspective. *J Ethnopharmacol* 2012;140:519-25.
- CFDA, 2013. CFDA releases 2012 Annual Report on National Adverse Drug Reaction Monitoring. [accessed November 2013]. Available from: <http://www.ccpie.org/news/download>
- CFDA, 2012. CFDA releases 2011 Annual Report on National Adverse Drug Reaction Monitoring. [accessed November 2013] Available from: <http://www.ccpie.org/news/download>
- PMDA. 2013. Profile of Services 2012-2013. [accessed November 2013] Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/about/index.html>
- PMDA. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Annual Report FY 2011. [accessed November 2013] Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/about/annual.html>

22. PMDA. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Annual Report FY 2005. [accessed November 2013] Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/about/annual.html>
23. 최돈웅, 최미섭, 고아라. 우리나라의 의약품 안전관리 현황. *대한의사협회지* 2012;55:827-34.
24. 한국식품안전정보원 [accessed November 2013] Available from: <http://www.foodinfo.or.kr>
25. 대한한의학협회 [accessed November 2013] Available from: <http://www.akom.org/report>
26. 한국의약품안전관리원. 의약품 안전성정보 보고동향 4호. 2013.
27. Sato A, Toyoshima M, Kondo A, Ohta K, Sato H, Ohsumi A. Pneumonitis induced by the herbal medicine Sho-saiko-to in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35:391-5.
28. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 2000;343:1686-92.
29. 이태호, 형례창, 양창섭, 외. 마황복용 후 사상체질별 이상반응에 관한 임상연구: 무작위배정 이중맹검시험. *대한한방내과학회지* 2009;30:144-52.
30. 황우석, 주창엽, 이재성, 외. 기관지천식 환자에 대한 소청룡탕의 부작용에 대한 평가. *대한한방내과학회 추계학술대회지* 2002;49-55.
31. 권영주, 조우근, 한창호. 1개 대학 한방병원에서 EMR을 통해 보고된 한약에 의한 약물유해반응의 현황. *대한한방내과학회지* 2012;33:485-97.