



## 임상시험용 의약품의 안전성 정보보고를 위한 평가 등 관리방안 설문조사 연구

이보미<sup>†</sup> · 박상준<sup>†</sup> · 심다영 · 이하은 · 이정은 · 김상희 · 조혜경 · 신주영\*

성균관대학교 약학대학

(2020년 12월 23일 접수 · 2021년 2월 24일 수정 · 2021년 2월 25일 승인)

### A survey for Management of Drug Safety Evaluation System for Investigational Product

Bo Mi Lee<sup>†</sup>, Sang-Jun Park<sup>†</sup>, Da-Young Shim, Ha Eun Rhee, Jeong-Eun Lee, Sang Hee Kim, Hea Kyoung Cho, and Ju-Young Shin\*

School of pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 16419, Republic of Korea

(Received December 23, 2020 · Revised February 24, 2021 · Accepted February 25, 2021)

#### ABSTRACT

**Objective:** To gather the opinions of hands-on workers for successful introduction of the Development Safety Update Report (DSUR) according to a five-year comprehensive plan for clinical trial development [Ministry of Food and Drug Safety, 2019].

**Methods:** We conducted a survey on considerations that industry stakeholders may have related to the enforcement of the DSUR. A questionnaire was distributed among pharmacovigilance specialists from 13 pharmaceutical companies in South Korea on June 4, 2020. The questionnaire comprised two sections: 1) current status of the Drug Safety Data Management System and 2) considerations on the implementation and management of the DSUR. **Results:** All respondents have agreed the introduction of DSUR is inevitable for regulatory harmonization and safety of trial subject. However, most respondents (85%) felt concern about additional workload with DSUR implementation. They answered that format and operation system of DSUR should be harmonized with those of international standards and authorities need to minimize double burden due to related report. **Conclusion:** All respondents asserted that domestic DSUR should be harmonized with International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E2F guidelines. Respondents from global companies also suggested regulatory authorities allow DSUR written in English to replace Korean version considering their deadline for submission. Moreover, every respondent agreed regulatory authorities need delicate effort when implementing mandatory submission of DSUR to ensure that even small pharmaceutical companies with no experience in DSUR can comply with the system.

**KEYWORDS:** Clinical trials, safety information, investigational product, development safety update report, DSUR

의약품의 임상 개발 과정에서 임상시험용 의약품의 안전성 정보에 대한 주기적인 분석은 시험대상자의 위해성에 대한 지속적 평가를 위해 중요하다.<sup>1)</sup> 국내 임상시험 계획 승인 건수는 지속적으로 증가하고 있으며, 임상시험 승인 건수의 증가<sup>2,3)</sup>에 따른 임상시험 중 발생한 약물이상반응과 사망자 수 또한 증가하고 있다. 임상시험용 의약품의 안전성과 관련한 문제를 해결하기 위한 대응 방안으로 현재 보고하고 있는 예상하지

못한 중대한 약물이상반응(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, 이하 SUSAR) 뿐만 아니라 임상시험 중 발생하는 모든 이상반응 보고 체계의 확립의 중요성이 커지고 있다. 임상시험 안전관리 확립은 임상시험 참여 환자를 보호하기 위하여 필요하며, 임상시험에 사용되는 의약품의 모든 안전성 정보에 대한 정기적 보고와 안전성에 대한 과학적 평가를 의무화하여 국가에서 임상시험 중 안전관리를 적극적으로

<sup>†</sup>Bo Mi Lee and Sang Jun Park contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Ju-Young Shin, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066 Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16419, Republic of Korea  
Tel: +82-31-290-7702  
E-mail: [shin.jy@skku.edu](mailto:shin.jy@skku.edu)

로 강화해야할 필요성이 대두되어지고 있다.

ICH E2F (Development Safety Update Report, 이하 DSUR)는 국제의약품규제조화위원회(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 이하 ICH)에 의해 임상시험용 의약품의 안전성 정보에 대한 정기적 보고서 형식의 공통 지침을 제공하기 위하여 2010년에 제정되었다. DSUR이란 임상시험용 의약품과 관련된 안전성 정보에 대한 종합적인 검토 및 평가를 제공하는 공통된 표준 보고서로서 매년 규제 당국에 제출되어야 하며,<sup>1)</sup> 현재 유럽연합, 미국, 일본, 캐나다 등 다양한 ICH 회원국 내에서 의무적으로 제출하도록 되어있다.<sup>4)</sup> 그러나 한국의 경우 DSUR 제출이 의무가 아닌 권고 대상이며, 매년 3월 말을 보고기한으로 현재 임상시험 실시상황보고의 형식으로 임상시험에 대한 정기 보고를 대체하고 있다.<sup>5)</sup> 그러나 임상시험 실시상황보고는 임상시험용 의약품의 안전성을 중점으로 하는 보고가 아니며, 임상시험 실시 현황 및 인력 관련한 내용 등 임상시험에 관련한 전반적인 정보를 보고하도록 되어있다. 이에 2019년 8월 식품의약품안전처 임상시험 제도 발전 추진단에서 ‘임상시험 발전 5개년 종합계획<sup>6)</sup>’을 발표하였다. 해당 계획의 세부 추진과제인 임상시험 안전관리 체계 확립의 일환으로 ‘정기적 안전성 정보 보고(이하 DSUR)’의 의무화를 선정하였다.

임상시험용 의약품의 안전성 평가에 대한 보다 체계적인 관리의 필요성 및 식품의약품안전처의 임상시험발전 5개년 종합계획에 따라 2020년도부터 임상시험 의뢰자의 사전 준비사항(인력, 비용 등)을 고려하여 신약부터 단계적으로 도입할 예정이다. 이에 본 연구는 우리나라 현실을 고려하면서도 ICH E2F 가이드라인과 최대한 조화된 DSUR 제도의 성공적인 도입을 위하여 국내 제약업계(다국적 제약사 포함)에 종사하는 현직자를 대상으로 현재 임상시험용 의약품의 안전성 정보 관리 체계 운영 현황에 대한 조사 및 DSUR제도 시행 및 운영 고려사항에 대한 의견수렴을 위한 설문조사를 실시하여 정책 결정과정에 반영하였다.

## 연구 방법

### 설문 대상자 및 설문조사 계획

국내의 임상시험용 의약품의 안전성 관리에 대한 제약업계 환경 분석과 DSUR 제도 도입 및 운영 방안 마련을 위한 이해관계자 의견 수렴을 위하여 협조공문을 발송하여 한국제약바이오협회, 한국바이오의약품협회 한국임상개발연구회, 한국글로벌의약품협회에 자문위원 추천을 요청하였다. 위의 요청에 따라 의약품 안전성 정보 수집, 관리, 분석 업무를 수행하는 국내외 제약업계 약물감시(Pharmacovigilance, 이하 PV) 실무 전문가 13명을 대상으로 설문조사를 실시하였다. 설문지

의 배포 및 수집은 2020년 6월 4일부터 2020년 6월 24일까지 이루어졌으며, 응답률을 높이기 위하여 2020년 6월 19일, 2020년 6월 24일 두번의 상기 메일을 발송하였다. 설문지는 이메일을 통해 설문조사 링크를 배포하였으며, 설문조사지는 구글(Google) 설문조사로 작성되었다. 본 연구는 성균관대학교 연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인을 획득하였다(IRB number: SKKU 2020-10-025).

### 설문조사지의 개발

설문조사는 익명으로 진행되었으며, 답변자의 소속을 국내 및 다국적 제약사로 응답하게 하여, 공통 질문에 대한 국내 제약사와 다국적 제약사의 답변 양상 차이를 분석하고자 하였다. 또한, 모든 질문의 답변 보기에는 서술형으로 기술 가능한 ‘기타’ 선택지를 두고, 마지막 질문 문항에 자유의견 기술 항목을 마련하여 연구진행과 관련하여 보다 다양한 의견수렴을 가능하게 하였다. 설문조사지는 자문위원 대상으로 진행한 두차례에 걸친 자문회의에서 중점 논의되었던 사항들을 정리하여, 크게 두가지 주제의 10가지 문항으로 구성되었다. 설문조사지의 첫번째 주제는 제약회사의 시판 전 의약품의 안전성 정보 관리체계 운영 현황에 대한 내용이며, 두번째 주제는 DSUR 의무화 시행 및 운영에 관한 제약사의 의견 수렴에 대한 내용으로 구성되어 있다(Table 1). 설문조사지 내의 모든 항목은 설문 조사 진행 전 국내 PV전문가 및 규제전문가에게 최종 검토를 받아 완성하였다.

### 설문조사지의 구성

#### 제약회사의 시판 전 의약품의 안전성 정보 관리체계 운영 현황

현재 국내외 제약회사 내에서 안전성 정보 분석을 위한 데이터 베이스 등의 기본적인 인프라 구축 여부 및 정기적 안전성 평가 프로세스 유무는 DSUR 의무화 제도 도입 시 중요한 요인으로 작용할 수 있다. 이에 따라 국내, 다국적 제약사의 데이터베이스 사용 유무 및 임상시험용 의약품에 대한 정기적 안전성 평가 여부에 대하여 조사하였다. 본 주제에서는 응답자의 소속, 시판 전 임상시험에서 수집된 안전성 데이터를 관리하기 위한 데이터베이스 사용 여부 및 그 종류, 임상시험용 의약품의 정기적 안전성 평가 여부와 주기 및 평가하지 않는 경우 그 이유에 대한 설문, DSUR 의무화로 인한 추가적인 부담 발생 여부와 같은 사항을 포함하고 있다.

#### DSUR 의무화 시행 및 운영에 관한 제약사의 의견 수렴

DSUR 제도 도입을 위해서는 제도 시행으로 인한 제약업계의 추가적인 업무 부담 유무, 제도의 적용 범위(Scope), 운영 절차(Procedure)에 대한 산업계의 의견수렴이 이루어져야 한다. 본 주제에서는 DSUR 의무화 제도 도입 시 DSUR 제출 우

**Table 1.** Composition of the questionnaire used to ‘Survey on introduction of DSUR’ for PV specialists in Korea

Question	
Section 1: Current status on Pre-Market Safety Information Management System in Pharmaceutical companies	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Does your company use a database to manage SAE data collected from pre-market clinical trials? If yes, what kind is it?</li> <li>• Does your company perform a regular safety assessment (or benefit-risk assessment) for investigational product?</li> <li>• If yes, please fill out the time or period of evaluation.</li> <li>• Does mandatory submission of DSUR lay an added burden on your company? If yes, why do you think so?</li> </ul>
Section 2: An Investigation of opinion on introduction of DSUR submission and management	
Scope	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do you agree to apply the mandatory submission of DSUR to all medicines when introduced in Korea? [When selecting ‘Not Agree’] If you prefer to gradually encompass more and more investigational product subject to the mandatory submission of DSUR, please arrange the items in order of priority that should be applied first. [e.g. A-B-C-D-E]</li> <li>• Which of the following do you think should be exempt from the mandatory submission of DSUR? (multiple answers allowed)</li> </ul>
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In the year of initial introduction of the DSUR submission, which phase of clinical trials do you think should be applied to DSUR submission? (multiple answers allowed)</li> <li>• Which do you think is the appropriate time for last DSUR submission?</li> <li>• According to DSUR guideline, pharmaceutical company should submit both PBRER and DSUR when it conducts clinical trials on licensed drugs. Please select your preferred post-marketing safety reporting method for investigational product.</li> <li>• How long do you think a grace period is needed after the introduction of the mandatory submission of DSUR for investigational product?</li> <li>• If you have any other opinions regarding the introduction of DSUR, feel free to weigh in with your comment.</li> </ul>

선 적용 의약품, DSUR 제출 면제 대상 의약품, 시판 후 임상시험을 진행하는 의약품의 경우 PBRER(Periodic Benefit Risk Evaluation Report, 이하 PBRER)과 DSUR 동시 제출에 대한 의견, 임상시험 종료 후 마지막 DSUR 제출 기한에 대한 의견, DSUR 법령 제정 후 유예기간에 대한 의견 그리고 기타 DSUR 시행 및 운영에 관한 의견 수렴 항목으로 구성되어 있다.

## 연구 결과

본 연구의 설문조사에 대하여 13명의 설문 대상자 중 13명(국내 제약사 6명, 다국적 제약사 7명)이 응답하였다.

### 시판 전 의약품의 안전성 정보 관리체계 운영 현황

본 연구의 설문조사에 참여한 응답자가 소속된 제약회사 13곳 중, 1곳을 제외한 12곳은 임상시험 도중 발생하는 이상사례를 관리하기 위한 데이터 베이스를 운영하고 있었다(Table 2). 설문조사의 결과에 따라 전체 응답자의 93%가 안전성 데이터 베이스를 운영하고 있었다. 그 중 오라클사의 Argus가 전체의 58%, CRScube사의 cubeSAFETY가 전체의 27%를 차지하였으며, 미기재 8%로 나타났다. 국내 제약사의 경우 5개사 중 3개사가 CRScube사의 cubeSAFETY를 사용하고 있었으며, 외국계 제약회사의 경우 7개사 중 1개사만 CRScube사의 cubeSAFETY를 사용하고 있었다. 국내 제약회사 1개사는 Argus와 cubeSAFETY를 모두 사용하는 것으로 응답하였다.

임상시험용 의약품의 정기적 안전성 평가 여부 및 주기에 관한 결과로는 응답 기업의 69%가 임상시험용 의약품의 안전성에 대해 정기적 평가가 이루어지고 있다고 응답하였다(Table 3). 정기적 평가가 이루어지는 경우 연 1회가 56%, 분기별 평가가 11%, 제품별로 상이한 경우가 33%로 나타났다. 임상시험용 의약품의 안전성 정보에 대한 정기적 평가를 하나, 제품별로 안전성 평가 주기가 상이하다고 응답한 경우, 진행 중인 과제의 성격, 임상시험 중 자료모니터링위원회(Data Monitoring Committee, DMC)운영 여부, 신약 또는 시판 여부에 따라 안전성 평가가 상이하게 이루어진다고 응답하였다. 또한 특정 제품에 대해서만 임상시험용 의약품의 정기적 안전성평가를 하는 경우(15%)는 의뢰사의 요청이 있는 경우 또는 DSUR 제출 대상 의약품인 경우에 해당하였으며, DSUR 제출 대상 의약품이 아닌 경우 SUSAR발생 또는 임상시험자 자료집(Investigational Brochure, 이하 IB) 업데이트 시에만 정기 안전성 평가를 진행한다고 응답하였다. 정기적 안전성 평가를 시행하지 않다고 응답한 경우(15%)는 IB의 업데이트 시에만 임상시험용 의약품의 안전성 평가를 진행한다고 응답하였다.

DSUR의무화로 인한 추가적인 업무 부담 발생 여부에 대하여 대다수의 응답자가 추가적인 부담이 발생한다고 응답(85%)하였다(Table 4). 추가부담 발생 사유로는 인력과 DSUR 작성을 위한 인프라 구축에 대한 어려움이 다수였다. 인력에 대한 추가부담 발생 사유로는 국내 제약회사의 경우 보고서 작성 및 안전성 평가를 위한 추가적인 인력 채용이 필요하며,

**Table 2.** Safety database used for safety data evaluation

Response	Domestic N (%)	Global N (%)
Not use of safety database (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	0 (0)
Use of safety database (n=12, 92.3%)	5 (38.5)	7 (53.9)
If use of safety database, what kind is it? (Multiple answers allowed)*		
Argus (n=8, 61.5%)	2 (15.4)	6 (46.1)
cubeSAFETY (n=4, 30.8%)	3 (23.1)	1 (7.7)
Not stated (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	0 (0)

\*One of domestic companies uses both of databases (Argus and cubeSAFETY)

**Table 3.** Regular safety data evaluation and periodicity for Investigational Product in Pharmaceutical companies

Response	Periodicity	Domestic N (%)	Global N (%)
Yes (n=9, 69.2%)	Once in a year (n=5, 38.5%)	1 (7.7)	4 (30.8)
	Once in a quarter (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	0 (0)
	Depends on IP**a (n=3, 23.1%)	1 (7.7)	2 (15.4)
No (n=2, 15.4%)		1 (7.7)	1 (7.7)
Product specific <sup>b</sup> (n=2, 15.4%)	Once in a year (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	0 (0)
	If necessary (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	0 (0)

<sup>a</sup>The company conducts safety data evaluation regularly for all the Investigational product but the evaluation periodicity is depending on the product.

<sup>b</sup>Product specific means the company does not conduct safety data evaluation regularly for all the Investigational product but they do for specific product.

\*IP: Investigational Product

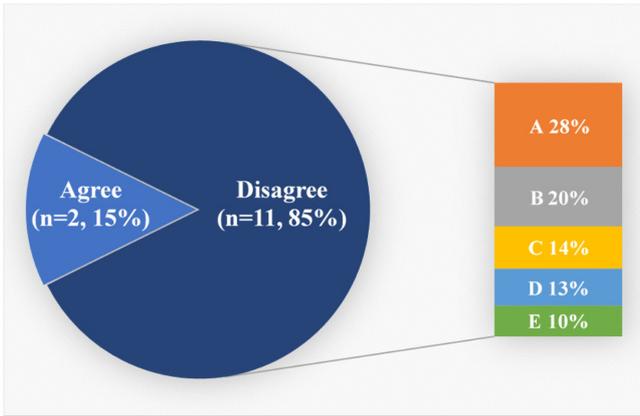
**Table 4.** Opinion regarding workload expected from DSUR introduction

Response	Domestic N (%)	Global N (%)
No additional workload (n=2, 15.4%)	1 (7.7)	1 (7.7)
Workload expected (n=11, 84.6%)	5 (38.5)	6 (46.1)
If workload expected, why do you think so? (Multiple answers allowed)		
Human Resource (n=11, 78.6%)	5 (35.7)	6 (42.9)
Infrastructure for data management (n=3, 21.4%)	3 (21.4)	0 (0)

국내 약물감시 업무의 경우 안전성 정보의 수집 및 보고에 초점이 맞춰진 경우가 대부분으로 안전성 데이터의 통합적 분석, 위해성 평가, 인과성 평가 등에 경험이 있는 인력이 거의 없을 것으로 예상된다는 응답이 있었다. 다국적 제약회사의 경우 Global DSUR의 번역 및 국내에서만 요구되는 특정 정보 (Region Specific Requirement)가 있는 경우 해당 정보 작성을 위한 추가 인력 부담이 발생할 것으로 응답하였다. DSUR 업무 절차 수립에 대한 어려움으로는 모든 임상 데이터를 통합적으로 수집, 분석, 평가하기 위한 데이터 베이스 간의 호환 및 설비 투자에 대한 시간 및 비용 부담 그리고 인과성 평가를 위한 구체적 프로세스에 대한 교육이 필요할 것으로 응답하였다. 추가부담이 발생하지 않는다고 응답한 경우 다국가 임상시험으로 인해 이미 DSUR을 작성하고 있는 경우와 PSUR과 작성 방법이 동일하므로 추가 부담이 없을 것이라는 의견이 있었다.

#### DSUR 의무화 시행 및 운영에 관한 제약사의 의견 수렴

국내 DSUR 도입 시 모든 의약품에 일괄 적용 동의 여부에 대다수의 응답자가 미동의(85%)로 일부 품목부터 순차적으로 적용 범위를 확대해 나가야 한다고 응답하였다(Fig. 1). 미동의 한 경우, DSUR 적용 품목 우선순위에 대한 응답으로 신약(바이오신약 포함), 개량신약(개량생물의약품 포함), 복합제 신약(모든 성분 기허가), 동등생물의약품(바이오시밀러), 기타 RMP (Risk Management Plan, 이하 RMP) 또는 재심사 대상 (예정)의약품 순서로 나타났다. 응답자 중 신약에 대해서만 DSUR을 제출해야 한다고 응답한 경우, 이에 대한 의견으로 DSUR은 임상시험 정기 보고를 대체하는 문서가 아닌 신규 물질에 대한 안전성을 추적 검토하는 문서이기 때문에 임상시험 실시상황보고를 대체하기 위한 문서로서 임상을 하는 모든 의약품에 적용하는 것에 대하여 부정적이라는 의견이 있었다.

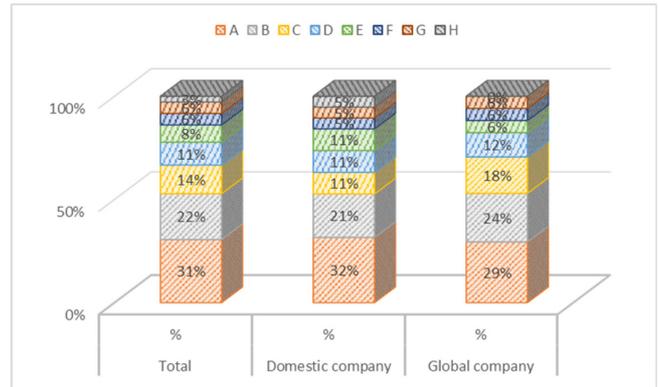


**Fig. 1.** The percentage of people who did agree (blue) or did not agree (navy) the mandatory submission of DSUR for all drugs when introduced in South Korea. The figure shows how respondents who did not agree (in percentages) prioritize what should be introduced first. A: New Drugs (including Biomedicine), B: Incrementally Modified Drugs (including Bio-better), C: New Combination Drugs (all ingredients licensed), D: Generic Drugs (including Bio-similar), E: Drugs designated for Risk Management Plan or Re-examination

DSUR 제출 면제 대상 의약품(복수선택)에 대한 의견으로는 ‘제네릭의약품(생물학적 동등성 시험대상)’, ‘복합제 신약(모든 성분 허가)’, ‘연구자주도 임상시험 의약품(IND (Investigational New Drug, 이하 IND) 승인받은 경우만 해당)’, ‘제형 변경을 위하여 IND승인을 받은 허가 의약품(서방형 제제 등)’, ‘효능/효과 추가를 위하여 IND 승인을 받은 허가 의약품’ 등의 순서로 나타났다. 기타 의견으로는 모든 허가 품목의 경우 DSUR 제출을 면제해야 한다는 의견과 모든 의약품에 대해서 DSUR을 제출해야 하나 제네릭 의약품의 경우 의약품 동등성 시험이 1년 이내 종료되므로 DSUR 제출 없이 임상시험이 끝날 수 있을 것이라는 의견이 있었다(Fig. 2).

DSUR 최초 도입(시행)하는 해에 DSUR 제출 대상에 포함하여야 하는 임상개발 단계에 대해서는 전체 응답자의 92%가 최초로 IND 승인을 받는 경우라고 응답하였으며, 기타 의견으로는 IND 기승인 제품의 경우 새로운 phase의 임상시험부터 적용이 필요하다는 의견이 있었다(Table 5).

시판 허가된 의약품이 임상시험을 진행하는 경우 PBRER과 DSUR을 동시에 제출해야 하는 상황에 대한 응답으로 과반 이상의 응답자(54%)가 PBRER만 제출하는 것을 선호하였으며, PBRER과 DSUR 동시제출 23%, PBRER과 일부 IND에 한하여 DSUR 동시제출이 23%로 나타났다. PBRER과 DSUR 동시 제출에 대한 추가 의견으로는 시판 허가된 의약품에 대하여 4상 임상시험이 진행되는 경우 DSUR을 면제하나 다른 적응증에 대해 2,3상이 진행되는 경우에는 DSUR 제출 대상이 되어야 한다는 의견이 있었다(Table 5).



**Fig. 2.** A survey on cases exempted from mandatory submission of DSUR. A: Generic Drugs, B: New Combination Drugs (all ingredients licensed), C: Drugs for Investigator’s initiated trial (ITT) D: Licensed drugs which get IND approval for formulation change, E: Licensed drugs which get IND approval for the addition of efficacy·effectiveness), F: Licensed drugs which get IND approval for new route of administration, addition or change of usage·dosage, G: Bio-similar, H: The Others

마지막 DSUR (Final DSUR) 제출 기준에 대한 의견수렴 항목에 대하여 응답자의 54%가 모든 임상시험의 종료보고 시점 (시판 후 IND 승인받은 임상시험 포함)으로 응답하였으며, 23%가 해당 의약품의 국내 품목허가 신청일이라고 응답하였다. 기타 의견으로는 임상시험의 연차보고가 더 이상 어느 나라에서도 요구되지 않는 시점, 해당 의약품의 국내 품목허가 승인일 또는 승인받지 못하는 경우 마지막 임상시험 결과보고서 작성일로 응답하였다(Table 5).

DSUR 법령 제정 후 시행까지 유예기간에 대한 항목으로 1년 39%, 3년 23%, 6개월 15%, 2년 8%, 기타의견 15%로 응답되었다(Table 5). 기타의견으로는 연구자 주도 임상시험의 경우 연구자가 직접 DSUR을 작성할 수 있는 여건이 마련되어야 하기 때문에 최대 3년, 의뢰자 주도 임상시험의 경우 1년 정도 필요할 것이라는 의견과 허가 시 RMP를 제출해야 하므로 DSUR의 도입은 빠를수록 좋다고 생각하나, 회사에서 준비할 시간이 필요하므로 DSUR 적용 품목에 대하여 단계적으로 도입해야 한다는 의견이 있었다.

기타 DSUR 시행 및 운영에 관한 의견으로는 국내 및 다국적 제약사 공통의견으로 ICH 국제 조화에 따라 별도의 한국형 문서 개발을 지양하고, 하나의 공통된 문서로 다양한 국가에서도 적용이 가능하도록 제도를 도입해야 한다는 의견이 있었다. 이에 따라 Region Specific Requirement 항목이 최소화되어야 하며 국제기준 IBD (국제판매허가일, International Birth Date)를 인정해야 한다는 다수의 공통적인 의견이 있었다. 이 외, 시판 후 임상시험 안전성 정기보고에 대해서는 DSUR과 PBRER을 동시에 제출하게 되는 경우 중복되는 내

**Table 5.** Surveyed companies' opinions on DSUR procedure and operation.

Response	Domestic N (%)	Global N (%)
• In the year of initial introduction of the DSUR submission, which phase of clinical trials do you think should be applied to DSUR submission? (Multiple answers allowed)		
Initial IND (n=12, 85.8%)	5 (35.7)	7 (50)
End of Phase 1 (n=0, 0%)	0 (0)	0 (0)
End of Phase 2 (n=0, 0%)	0 (0)	0 (0)
End of Phase 3 (n=1, 7.1%)	1 (7.1)	0 (0)
Others (n=1, 7.1%)	1 (7.1)	0 (0)
• Which do you think is the appropriate time for Last DSUR submission?		
Declaration date of end of a clinical trial (n=7, 53.8%)	2 (15.4)	5 (38.5)
Submit date of NDA (n=3, 23.1%)	2 (15.4)	1 (7.7)
Others (n=3, 23.1%)	2 (15.4)	1 (7.7)
• According to DSUR guideline, pharmaceutical company should submit both PBRER and DSUR when it conducts clinical trials on licensed drugs. Please select your preferred post-marketing safety reporting method for investigational product.		
PBRER Only (n=7, 53.8%)	2 (15.4)	5 (38.5)
PBRER and DSUR (n=3, 23.1%)	1 (7.7)	2 (15.4)
PBRER and (if necessary) DSUR (n=3, 23.1%)	3 (23.1)	0 (0)
• How long do you think a grace period is needed after the introduction of the mandatory submission of DSUR for investigational product?		
6 Months (n=2, 15.4%)	2 (15.4)	0 (0)
1 Year (n=5, 38.5%)	2 (15.4)	3 (23.1)
2 Years (n=1, 7.7%)	0 (0)	1 (7.7)
3 Years (n=3, 23.1%)	1 (7.7)	2 (15.4)
Others (n=1, 7.7%)	1 (7.7)	1 (7.7)

용을 최소화해야 한다는 의견과 DSUR 최초 도입 시 식품의약품안전처에서 DSUR 작성 우수사례 공유 활동 등을 통해 DSUR을 처음 작성하는 기업들이 원활한 작성을 할 수 있도록 도움이 필요할 것이라는 의견이 있었다.

## 고 찰

본 연구는 임상시험용 의약품 안전성 평가의 중요성에 대한 인식의 확대<sup>7)</sup>와 식품의약품안전처의 임상시험발전 5개년 중합계획에 따라 DSUR 의무화 제도의 성공적 도입 및 운영 방안 마련을 위한 이해관계자 의견 수렴을 목적으로 국내외 제약업계 실무 전문가를 대상으로 제도 도입 시 고려사항에 대하여 조사하였다.

본 연구 결과를 통해 설문에 응답한 대부분의 제약회사들은 약물 감시 활동을 위한 안전성 데이터베이스를 운영(85%)하고 있었으며, 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 주기적인 평가도 진행(69%)하고 있는 것으로 나타났다. 본 연구의 DSUR 제도 시행으로 인한 추가적인 업무 부담에 대한 응답

으로 국내 제약회사의 경우 인력에 관한 업무 부담과, 인프라 구축에 대한 어려움이 모두 있다고 응답한 반면, 다국적 제약회사의 경우 Core DSUR이 존재하므로 Core DSUR의 요약 및 번역으로 인한 인력 업무부담에 대하여만 응답하여 비교적 추가적인 업무 부담이 크지 않은 것으로 나타났다. 다만, DSUR 의무화 제도 도입에 따라 임상시험용 의약품의 안전성에 대한 과학적 평가가 국내에서 처음으로 이루어지기 때문에 국내사의 경우 기업에 따라 약물감시 관리 현황 및 안전성 데이터의 통합, 분석 등을 위한 기반 시설에 차이가 있는 것으로 보인다.

안전성 데이터의 통합, 분석 등을 위한 기반시설이 없고 약물감시 인력이 충분치 않은 제약회사의 경우 DSUR 작성에 대해 임상시험 수탁기관을 통한 아웃소싱을 고려해 볼 수 있다. 그러나 최근 연구<sup>8)</sup>에 따르면 DSUR 작성을 아웃소싱 하는 경우, 데이터 베이스 이용 금액을 제외하더라도 하나의 유효 성분 당 최소 1000~3000만원 이상의 비용이 소요될 것으로 예상되었다. 2017년 기준 바이오 벤처의 평균 영업이익이 약 6억 인 것을 감안하면,<sup>9)</sup> 소규모 제약사의 입장에서 느낄 부담 비용이 비교적 클 것으로 생각된다. 반면, 내부 인력으로

DSUR을 작성하는 경우 최소 1100만원 이상의 비용이 소요될 것으로 예측되나, 국내 PV업무의 특성상 DSUR 작성 경험이 없는 인력이 대부분이라는 문제점이 제기되었다. DSUR 제출 의무화 대상 제약사는 위와 같이 중소제약사와 대기업이 모두 포함되어 있으나, 해당 제도의 취지를 고려할 때 중소기업과 대기업의 차등 규제를 두어 운영하는 것은 현실적으로 어려울 것으로 보인다. 이에 따라 제도의 시행으로 인한 제약사의 부담을 완화하기 위해 DSUR 제출 대상 의약품의 단계적 확대와 DSUR 작성에 관한 식품의약품안전처의 적극적인 교육 및 홍보가 필요할 것으로 보인다.

DSUR 제출 우선 도입 품목에 관하여, 신약 및 개량신약으로 단계적 도입해야 한다는 의견과 면제 대상의약품으로 제네릭의약품, 연구자주도 임상시험의 임상시험용 의약품, 모든 성분이 기허가된 복합제 신약이 고려되어야 한다는 공통된 의견을 확인하였다. ICH가이드라인에 따르면 DSUR의 적용 범위는 IND 승인을 받은 모든 임상시험용 의약품에 대하여 제출하여야 한다. 따라서 신약, 개량신약, 복합제 신약은 DSUR 제출 대상으로 볼 수 있다. 또한, 유럽 연합 규정에 따르면, 의약품 동등성 시험대상인 제네릭 의약품의 경우 임상시험 기간이 1년 미만으로 DSUR 제출 대상이 아니며,<sup>10)</sup> FDA 또한 제네릭 허가 신청 품목(ANDA, Abbreviated New Drug Application)의 경우 DSUR 제출 대상이 아니다.<sup>11)</sup> 연구자 주도 임상시험의 경우 EMA와 FDA에서 DSUR 형식이 아닌 간소화된 형태의 보고서 제출을 허용하고 있다.<sup>10,11)</sup> 따라서, 본 조사를 바탕으로 DSUR 적용 대상에 대하여 국제 공통기준과 어느정도 부합된 산업계의 인식을 확인할 수 있었다. 다만, 복합제 신약 등 개량신약 품목 건수가 많은 국내의 특성<sup>12)</sup>을 고려하여 DSUR 제출 대상 의약품의 단계적 확대 시 개량신약 적용에 대하여 충분한 유예기간이 필요할 것으로 보인다.

DSUR 제도의 시행 절차에 관한 항목을 통해 알 수 있었던 국내 및 다국적 제약회사의 공통된 의견은 ICH의 기준에 조화된 형태로 제도가 운영되어야 한다는 의견이었다. 이에 따라 연차 보고 기간의 시작 시점을 국제 기준과 동일하게 DIBD(국제개발승인일, Development International Birth Date)로 할 것과 국제 조화에 따라 별도의 한국형 문서를 지양하고 지역 특화 정보(Region specific information)를 최소화해야 한다는 공통된 의견을 확인하였다. 다만, ICH 가이드라인 상에서 각국의 규제 및 법령에 따라 다르게 운영되는 부분이 존재하여 해당 부분에 대한 의견 수렴을 진행하였다. DSUR의 마지막 제출 보고기간(Final DSUR)의 경우, FDA<sup>13)</sup>의 경우 임상시험이 진행되지 않는 경우에도 IND신청이 가능한 상태라면 DSUR을 제출하여야 한다. 반면 EMA<sup>10)</sup>의 경우 임상시험계획서 내에 명시된 마지막 환자의 마지막 방문일(Last patient Last Visit, 이하 LPLV)까지 제출해야 하며, 해당 지역(Member State)내에서 임상시험이 진행되는 기간 동안에만 제출한다.

본 조사의 결과 마지막 제출 DSUR의 기준이 되는 날짜로서 모든 임상시험의 종료보고 시점(54%)을 가장 많이 응답하였다. 국내 규정<sup>14)</sup>에 따르면 최종 시험대상자의 관찰 종료 현황(LPLV)을 관찰 종료일로부터 20일 이내에 식품의약품안전처에 제출해야 하며, 임상시험의 최종 결과를 최종 시험자 관찰종료일로부터 1년 이내에 식품의약품안전처에 제출해야 한다. 국내의 임상시험 종료에 대한 규정은 유럽의 규정과 유사한데, 유럽의 경우 임상시험의 종료에 대한 정의를 임상시험계획서 내에 명시하며, 일반적인 경우 LPLV로 정의한다. EMA 내에서 임상시험의 종료 보고 시점은 임상시험 종료 후 90일 이내에 보고하여야 하며, 임상시험 요약 보고서를 시험 종료 후 1년 이내에 규제 당국에 제출하여야 한다.<sup>15)</sup> 이에 따라 국제 조화의 관점으로 보았을 때, Final DSUR의 기준으로 LPLV를 설정하는 방안도 고려해볼 수 있을 것이다.

마지막으로 DSUR 의무화는 제도의 도입으로 인한 산업계의 중복 업무를 최소화할 수 있는 방향으로 시행되어야 한다. 시판 후 임상시험이 진행되는 의약품에 대해 PBRER과 DSUR을 동시에 제출해야 하는 경우, 응답자의 76.9%가 PBRER만 제출(53.8%)하거나 PBRER과 특정 IND에 대해서만 DSUR을 동시 제출(23.1%) 해야 한다고 응답하였다. ICH 가이드라인상 PBRER과 DSUR은 독립된 문서로 작성되는 것이 원칙이다. 그러나, PBRER과 DSUR 내의 많은 항목이 상호 참조할 수 있는 점<sup>16)</sup>을 고려할 때, PBRER과 DSUR의 동시 제출 대상 의약품의 경우 PBRER을 근거 문서로 하여 DSUR 내에서 중복된 항목에 대하여 PBRER 문서의 항목 참조 형식으로 서술할 수 있도록 하여 중복업무의 부담을 완화할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 DSUR 의무화 제도 시행에 앞서 제약 업계의 의견 수렴을 통해 제도 도입 시 고려사항을 도출하고자 하였다. 국내 제약회사 및 다국적 제약회사의 실무자들을 대상으로 설문조사를 시행하여, 현재 안전성 정보 관리 체계 운영 현황 및 DSUR 의무화 시행 및 운영에 관한 의견을 수렴하였다. 본 연구 내용을 바탕으로 국내사와 다국적사의 제도 이행 시 발생하게 될 잠재적인 어려움을 사전에 파악하여, 이를 해결하기 위한 규제 당국의 노력과 국제 조화된 효율적인 정책 수행이 함께 이루어지기를 기대한다.

본 연구는 관련 기관 및 학회의 추천을 받아 설문자를 선정하여 양질의 데이터를 갖추고 있으나, 응답자 수가 소수라는 한계점을 지닌다. 또한, 설문조사 대상의 경우 다국적 제약사들은 해외 규제기관에 제출하는 DSUR이 이미 존재하는 제약사들이었으며, 국내사의 경우 사내 PV팀을 운영하고 있고, 제약 업계 10년 이상의 경력이 있는 회사를 대상으로 조사하였다. 따라서, 의약품 안전관리에 대한 경험이 없거나, 안전관리 체계가 구축되어 있지 않은 기업의 경우 본 제도의 시행으로 인해 더 다양한 고려사항이 존재할 가능성이 있다.

## 결 론

임상시험용 의약품 안전성 정보의 포괄적이고 체계적인 수집, 분석, 평가 및 보고는 안전성과 유효성이 입증되지 않은 임상시험용 의약품의 위험성을 조기에 감지하고 대응하기 위해 중요하다. 이에 대한 중요성이 점차 증가함에 따라 식품의약품안전처에서는 임상시험 발전 5개년 종합계획의 일환으로 DSUR의 의무화 제도를 추진중이다. DSUR 제출이 의무화되는 경우, 다국적 제약사 등 해외 규제기관에 DSUR을 이미 제출하고 있는 경우, 번역문제 등 제도 이행 시 비교적 큰 부담이 없을 것으로 예상된다. 그러나 국내에는 DSUR 작성 경험이 없는 제약사가 많은 만큼 해당 제약사들이 제도 이행에 어려움을 겪지 않도록 DSUR 작성에 대한 교육, 사례 발표 공유 및 제도 유예기간 설정 등과 같은 규제당국의 여러가지 노력이 수반되어야 할 것이다. 또한, DSUR 제도 시행 시 국제 조화된 형식의 제도 운영이 이루어져야 하며, 현재 시행중인 제도와 공통 업무로 인한 이중부담을 최소화하는 방향으로 제도 운영이 이루어져야 할 것이라는 공통적인 인식을 확인하였다. 이를 통해 전체적인 형식과 기준은 국제 기준을 반영함과 동시에 조화된 형식 및 절차 내에서 국내 제약산업계에 특성을 반영한 제도의 운영이 이루어져야 할 것이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2020년도 식품의약품안전처의 용역과제예산으로 수행되었으며 이에 감사의 말씀을 드립니다(과제 고유번호 : 20172의약안160).

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## 참고문헌

1. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline, Development safety update report E2F, current step 4 version. Available from [https://database.ich.org/sites/default/files/E2F\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf). Accessed November 27, 2020.
2. Ministry of Food and Drug Safety. 2019 drug clinical trial approval status and safety management policy announced September 3, 2020. Available from [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_99/view.do?seq=44570](https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=44570). Accessed December 2, 2020.
3. Korea Clinical trials Information Center. Status of Domestic Clinical Trial announced March 27, 2019. Available from [https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo\\_data\\_01\\_tab02/view.do](https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo_data_01_tab02/view.do). Accessed December 3, 2020.
4. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Efficacy Guidelines (E2F) Implementation status. Available from <https://ich.org/page/efficacy-guidelines>. Accessed March 27, 2020.
5. Korea Ministry of Government Legislation: National law information center. Available from [https://www.law.go.kr/법령/의약품등의안전에관한규칙/\(20201014,01650,20201014\)/제30조](https://www.law.go.kr/법령/의약품등의안전에관한규칙/(20201014,01650,20201014)/제30조). Accessed December 3, 2020.
6. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Five-year Comprehensive plan for development of clinical trial. Available from <https://www.mfds.go.kr/docviewer/skin/doc.html?fn=20190808095119126.hwp&rs=/docviewer/result/ntc0021/43629/3/202011>. Accessed December 2, 2020.
7. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). 2020 Plan for GCP inspection. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/bbs/38/100/>. Accessed December 4, 2020.
8. Shin JY, A Study on Developing Drug Safety Report Management and Guideline of Development Safety Update Report(DSUR) for Investigational Product MFDS final report (20172의약안160) October 26, 2020. MFDS, in press.
9. Biotech Information Portal. Statistics on the status of domestic bio start-up companies in 2017. Available from <https://www.bioin.or.kr/board.do?num=284415&cmd=view&bid=essay&cPage=1&cate1=all&cate2=all2>. Accessed December 6, 2020.
10. Clinical Trial Facilitation Group (European Medicines Agency). Questions and Answers to the Annual Safety Report Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR). Available from [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2011\\_12\\_22\\_Q\\_\\_A\\_DSUR.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q__A_DSUR.pdf). Accessed September 17, 2020.
11. Electronic Code of Federal Regulations. Investigational New Drug Applications. Available from [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96a1ee76b6baf54d48b35165eae9d34&mc=true&node=se21.5.320\\_131&rgn=div8](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96a1ee76b6baf54d48b35165eae9d34&mc=true&node=se21.5.320_131&rgn=div8). Accessed October 14, 2020.
12. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Drug Approval report 2018. Available from [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_99/view.do?seq=43642&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=1](https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=43642&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1). Accessed December 4, 2020.
13. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Investigators: Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies. Available from <https://www.fda.gov/media/79394/download>. Accessed December 9, 2020.
14. Korea Ministry of Government Legislation: National law information center. Available from [https://www.law.go.kr/법령/의약품등의안전에관한규칙/\(20201014,01650,20201014\)/제30조](https://www.law.go.kr/법령/의약품등의안전에관한규칙/(20201014,01650,20201014)/제30조) 11항 10호. Accessed October 10, 2020.
15. European Commission DIRECTIVE 2001/20/EC, The European parliament and of the council of 4 April 2001. Available from [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01)). Accessed October 14, 2020.
16. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, E2C (R2), Current Step 4 version. Available from [https://database.ich.org/sites/default/files/E2C\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf). Accessed March 27, 2020.