



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

능동적 약물감시 제도 도입방안

- 미국 및 유럽 사례의 비교제도론적 고찰-

연세대학교 보건대학원

국제보건학과 국제보건전공

이 수 현

능동적 약물감시 제도 도입방안

- 미국 및 유럽 사례의 비교제도론적 고찰 -

지도 김 소 윤 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함



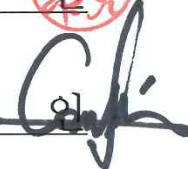
2020년 6월 일

연세대학교 보건대학원

국제보건학과 국제보건전공

이 수 현

이수현의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 김 소 윤 
심사위원 김 태 현 
심사위원 이 동 현 

연세대학교 보건대학원

2020년 6월 일

감사의 말씀

석사학위를 수여하기까지 많은 분의 격려와 가르침이 있었기에 끝까지 힘과 용기를 내어 나아갈 수 있었습니다. 통찰력 깊은 교수님들의 가르침과 함께 토론하고 공부하였던 동기들 덕분에 풍부한 경험과 뜻깊은 배움의 시간이었습니다. 바쁘신 중에도 흔쾌히 도움 주시고 옆에서 응원하여 주신 모든 분께 진심을 담아 감사의 인사를 드립니다.

우선 논문의 주제 선정부터 진심 어린 관심과 날카로운 통찰력으로 핵심 흐름을 놓치지 않도록 도움을 주신 김소운 교수님께 감사드립니다. 다양한 국제보건학의 분야 중에서도 제가 연구할 수 있는 교차점을 찾도록 다잡아주시고, 일목요연한 구조를 갖추도록 도움 주셔서 감사드립니다.

국가별 정책과 제도에 대해 지도해주시며 국외 의료체계의 이해를 높여 주신 김태현 교수님께도 깊은 감사의 말씀 드립니다. 폭넓은 가르침 덕분에 국제보건학의 안목으로 논문 내용을 구체화하고 분류하는 데에 많은 도움이 되었으며, 고무적인 독려 속에서 큰 힘을 얻었습니다.

부족한 글을 꼼꼼히 읽어주시고 구체적인 제안으로 세심하게 지도하여 주신 이동현 교수님 감사드립니다. 객관적이고 높은 식견으로 지도하여 주셔서 부족한 부분을 깨우칠 수 있었습니다. 많은 도움 주셔서 정말 감사합니다.

옆에서 살펴주시고 묵묵히 기도와 물심양면으로 도움 주신 시아버님과 시어머님께도 감사의 말씀을 드립니다. 논문 작성하는 동안 맛있는 반찬과 음식으로 아껴주시고 응원해주신 덕분에 건강을 챙길 수 있었습니다. 존경과 감사의 말씀 드립니다. 배려하고 걱정해주신 새신랑 정수 서방님과 새신부 선영이에게도 감사의 마음을 전하며 늘 축복이 가득하길 기도합니다.

국제 보건인이 되도록 많은 격려로 응원해주신 어머니와 아버지, 그리고 바쁜 중에도 응원해준 동생 성규에게 감사의 인사를 드립니다. 어머니가 아니었다면 논문은 시작조차 못 했을 것입니다. 수업이나 논문 면담을 마치고 집에 갈 때마다 전화로 용기를 북돋아 주시고 끊임없는 용기와 힘을 주신 덕분에 큰 도움이 되었습니다. 은혜 가슴 깊이 기억하겠습니다. 정말 감사합니다.

마지막으로 누구보다 가까이에서 믿고 응원해준 남편에게 감사의 인사를 전하고 싶습니다. 직장 업무와 학교 시험, 학위 논문 일정으로 바쁠 때 묵묵히 이해해주고 염려 없이 학위논문을 완성할 수 있는 여건을 만들어준 덕분에 마지막까지 정진할 수 있었습니다. 진심으로 존경하고 사랑하고 고맙습니다.

차 례

그림 차례 3

표 차례 4

약어 목록 5

국문요약 8

제 1 장 서론.....	1
1.1. 연구 배경 및 필요성.....	1
1.2. 연구의 목적.....	5
1.3. 연구 방법.....	7
제 2 장 약물감시 보고.....	10
2.1. 약물감시 및 모니터링 개념.....	10
2.2. 약물감시 지표.....	16
2.3. 우리나라의 약물감시.....	16
제 3 장 국가별 능동적 약물감시 제도 비교분석.....	25

3.1. 미국	25
3.2. 유럽	41
제 4 장 우리나라의 약물감시 제도 도입방안	49
4.1. 운영기관에 대한 측면.....	49
4.2. 자원에 대한 측면.....	52
4.3. 프로세스에 대한 측면.....	55
제 5 장 결론 및 고찰	58
참고 문헌	64
부록	69
ABSTRACT	82

그림 차례

그림 1. 연구 방법	8
그림 2. EudraVigilance 시스템 개요	48

표 차례

표 1. 국가별 능동적 약물감시 제도의 운영기관에 대한 핵심 지표.....	51
표 2. 국가별 능동적 약물감시 제도의 자원에 대한 핵심 지표	54
표 3. 국가별 능동적 약물감시 제도의 프로세스에 대한 핵심 지표.....	57

약어 목록

ADR	Adverse Drug Reaction (약물이상반응)
AE	Adverse Event (이상사례)
CDM	Common Data Model (공동데이터 모델)
CIOMS	The Council for International Organization of Medical Sciences (국제의학기구협회)
DQM	Data Quality Management (데이터 품질 관리)
EEA	European Economic Area (유럽경제지역)
EMA	European Medicines Agency (유럽의약품청)
FDA	Food and Drug Administration (미국식품의약품청)
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act (2007년 식품의약품국개정법)
FEEDER-Net	Federated E-Health Big Data for Evidence Renovation Network (바이오헬스빅데이터사업단)
FISMA	The Federal Information Security Management Act (연방정부의 정보보안관리에 관한 법률)
GVP	Good Pharmacovigilance Practice (우수 약물감시 기준)
HIPAA	The Health Insurance Portability and Accountability Act (의료보험의 이전과 그에 수반하는 책임에 관한 법률)

ICH	International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use (국제약품규제조화위원회)
IB	Investigator's Brochure (임상시험자자료집)
ICSR	Individual Case Safety Reports (개별사례 안전성 정보)
ISO	International Organization for Standardization, (국제표준화기구)
IRB	Institutional Review Board (윤리위원회)
KCD-6	Korean Standard Classification of Diseases (제 6 차 한국표준 질병사인분류)
KIDS	Korea Institute of Drug Safety & Risk Management (한국의약품안전관리원)
MAH	Marketing Authorization Holder (품목허가권자)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (국제의약용어)
MFDS	Ministry of Food and Drug Safety (식품의약품안전처)
NCI	National Cancer Institute (미국암연구소)
NIH	National Institute of Health (미국국립보건원)
PII	Personally identifiable information(개인 식별 가능 정보)
PV	Pharmacovigilance (약물감시)
RPVC	Regional Pharmacovigilance Center (지역의약품안전센터)
RWD	Real World Data (실사용데이터)
RWE	Real World Evidence (실사용증거)
SAE	Serious Adverse Event (중대한 이상사례)

SCC	Sentinel Coordinating Center (센티넬 조정 센터)
SCDM	Sentinel Common Data Model (센티넬의 공동데이터 모델)
SDD	Sentinel Distributed Database (분산형 데이터베이스)
SOC	Sentinel Operating Center (센티넬운영센터)
SRS	Spontaneous Reporting System (자발적 신고제도)
SUSAR	Serious Unexpected Adverse Drug Reaction (예상하지 못한 중대한 약물이상반응)
WHO	World Health Organization (세계보건기구)
WHO-ART	World Health Organisation Adverse Reaction Terminology

국문요약

능동적 약물감시 제도 도입방안

- 미국 및 유럽 사례의 비교제도론적 고찰 -

현대에 가속화되는 세계 제약시장의 흐름 속에서 의료 빅데이터의 가용성은 의약품 안전성과 관련하여 극대화된 과학성과 객관성의 시대를 개막하였다. 2001년 의약품규제조사위원회에서 E2B 규제 정보 전자표준을 발표한 이래 제약 선진국은 앞다투어 의료빅데이터를 활용한 능동적 약물감시 제도 구축하였고 현재는 완전한 제도 정착 단계에 있다.

따라서 이 논문은 급진적인 제약시장의 성장을 보이는 우리나라에서 능동적 약물감시 제도의 필요성을 재고하고 이를 도입하기 위한 방안을 제시하고자 문헌 고찰 및 각 국가의 제도 비교를 통하여 연구하였다. 세계보건기구에서 약물감시 제도를 구축하기 위한 핵심지표를 제시하고 있으며 이 연구에서는 해당 핵심지표를 기준으로 하여 능동적 약물감시 제도의 핵심 사항을 비교하였다.

첫째, 운영기관에 대한 측면으로서 제도 도입을 위한 담당 중앙 행정기관의 필요성 및 이를 위한 법적 기반에 중요성을 검토하였다. 이를 통해 능동

적 약물감시 시스템 개발을 위한 근간이 되는 부서의 확립을 도모하고 협력업체의 거점이 되는 조정기관의 역할을 수행하여 의약품 안전성 정보의 수집과 처리를 위한 효율적인 행정적 방안을 마련해야 할 것이다.

두번째 다각적인 자원의 지원 및 관리를 위한 정책적 개선방안을 제안하였다. 유비쿼터스 컴퓨팅 시스템에 적용하는 중앙집중형 데이터 모델과 이와 반대로 정보의 보안성을 강화한 형태인 분산형 데이터 모델의 방식을 통해 실제 임상 데이터의 상호운용성을 유지하는 능동적 약물감시 제도의 적용방식을 확인하였다.

셋째 추출한 데이터 정보와 변환 알고리즘을 통한 데이터 프로세스 과정에서 개인 정보의 보안성을 유지하는 동시에 원활한 데이터 처리 방식을 위해 핵심이 되는 구조적 지표에 대해서 살펴보았다. 이를 통해 데이터의 접근성을 허용하되 보안성을 확보하는 의료빅데이터의 활용 시스템을 정착하기 위한 제도적 기반을 위한 방향성을 제시하고자 한다.

이러한 의료빅데이터를 활용하는 능동적 약물감시 제도는 의약품 임상시험 단계뿐만 아니라 시판된 의약품의 유효성 및 유해성과 관련한 데이터를 효과적으로 관리하여 선제적 실마리 정보를 감별함으로써 의약품 안전성 문제를 객관적이고 신속하게 평가할 수 있다는 강점이 있다. 이러한 데이터

관리의 효율성 증대는 의약품 안전성을 향상을 도모하여 사회경제적인 손실 비용을 크게 줄이는 효과를 낼 것으로 기대된다. 앞으로 우리나라가 제약선진국으로서 도약하기 위해서 능동적 약물감시는 핵심적인 발판이며 신약개발을 위한 필수적인 요소로 작용할 것으로 기대되므로 제도 도입을 위한 방안을 어떻게 수립하느냐에 따라 미래의 제약산업을 위한 국가 역량이 결정될 것이다.

핵심되는 말: Active Pharmacovigilance, Adverse drug reaction reporting system, Real World Data, Real World Evidence

제 1 장 서론

1.1. 연구 배경 및 필요성

신약 개발의 임상시험뿐만 아니라 의약품 시판 후 평가 과정에서도 예기치 못한 상황에서 중대한 의약품 안전성 문제가 발생할 수 있기 때문에, 이에 따른 사회경제적 손실을 최소화하고자 하는 제도적 장치가 필요하다. 의약품 안전성 정보를 모니터링을 위한 활동을 약물감시라고 하는데, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 약물감시(Pharmacovigilance, PV)의 정의는 의약품 등의 이상사례 또는 안전성 관련 문제의 탐지, 평가, 해석 그리고 예방에 관한 모든 과학적인 활동을 뜻한다. 영문으로 Pharmacovigilance의 어원은 약물을 뜻하는 그리스어 Pharmakon과 주시한다는 뜻의 라틴어 Vigilia에서 유래하였다. 의약품 안전성 정보를 긴밀히 보고하고 감시하고자 하는 약물감시의 개념은 신약 개발프로세스가 가속화되고 있는 오늘날 더욱 강조되고 있다[1].

앞으로도 세계 제약산업 시장과 의약품 안전성 정보의 중요성은 더욱 확대될 것으로 보인다. 미국식품의약품청에 따르면 임상시험 연구의 수는 2000년대 초부터 2010년까지 1,255건에서 82,865건으로 70배 가까이 증가하는 것으로 집계되었으며, 이후 10년 동안 4배 더 증가하여 2020년 초에는 총

325,846건이 등록되었다. 이 수치는 20년간 약 25배를 초과하여 증가한 것이다. 미국식품의약품청에 등록된 임상시험 건수는 지역별로 분류하였을 때 미국과 유럽이 압도적으로 많은 수로 집계된다. 미국은 130,581건으로 가장 많은 연구에 참여하고 있으며, 그 다음으로 유럽 전체에서 96,184건으로 많은 연구가 등록되어 있다. 캐나다의 경우 21,730건의 연구가 등록되어 있고, 이를 이어 중국이 17,088건, 중동 전체에서 14,394건 그리고 우리나라는 10,888건의 연구에 참여하고 있는 것으로 나타났다. 이외에 아프리카 지역에서 9,827건, 대만에서 6,741건, 일본 5,873건 그리고 홍콩에서 2,222건의 연구를 진행하고 있는 것으로 집계된다.

매년 임상시험 건수가 급격히 증가함에 따라 미국식품의약품청 이상사례 (Adverse Event, AE) 보고 건수 또한 급격한 증가세를 보인다. 이상사례 보고는 1990년부터 2000년까지 10년간 11,405건에서 94,164건으로 증가하였고 다음 10년 이후인 2010년에는 408,863건으로 증가하였으며, 2019년에는 1,228,479건으로 보고되었다. 이 중에서 사망 건은 15%에서 최고 30% 수준까지 집계되고 있으며, 중대하지 않은 이상사례(Non-Serious Adverse Event, Non-SAE) 보고의 경우 전체 보고의 1~7% 정도로 미미한 수치로 집계된다.

임상시험 및 통계기관인 IQVIA의 통계보고서에 따르면, '2019년 세계 제약시장의 규모는 1조 2,504억 달러로 전년 대비 3.8% 증가하였고, 2024년까지

지 연평균 3~6% 정도 성장하여 총 1조 5,700억~1조 6,000억 달러에 이를 것으로 전망된다. 국가 중에서도 제약 선진국의 제약시장 규모는 8,216억 달러이며 전 세계 제약시장의 65.7%를 점유하고 있다. 제약 선진국의 2014년부터 2019년까지 5년간 연평균성장률은 3.8%로, 전 세계 연평균성장률(4.7%)을 밑돌며, 저성장 상태를 보이거나 마이너스 성장을 기록하였다. 반면 우리나라는 같은 기간 동안 연평균 7.3% 성장하며 제약 선진국 중 가장 급격한 증가 추세를 보인다[2].

각 국가의 제약시장 규모를 미국의 제약시장 규모로 환산하여 상대적으로 분석한 순위는 미국(100%), 중국(27.9%), 일본(16.9%), 독일(10.2%), 프랑스(6.8%) 순으로, 이 국가들은 2014년에 이어 2019년에도 여전히 상위 5개 국가를 유지하고 있는 것으로 나타났다. 중국은 5개 국가 중에서 유일하게 미국보다 시장규모 성장률이 크게 나타나고 있으므로 이러한 연평균 성장률이 지속된다면 2024년에는 제약시장 규모가 29.7%까지 증가할 것으로 예측된다. 중국을 포함한 신흥 제약 국가의 제약시장 규모는 큰 성장률을 보이지만, 일본은 마이너스 성장률을 보이므로 2014년 21.2%에서 2024년 13.2%까지 감소할 것으로 예상된다.

미국국립보건원(National Institute of Health, NIH) 분석에 따르면, 서울은 2012년부터 임상시험 건수 기준으로 전 세계 1~2순위를 유지해왔으며, 우리

나라 전체 제약시장 규모는 2010년 처음 10위권에 들었다. 그러던 중 2019년에는 12위(3.1%)로 2014년 10위(3.0%)에 비해 2단계 하락하였고, 2024년에는 한 단계 더 하락한 13위(3.4%)를 기록할 것으로 전망된다. 이는 경쟁국의 약진으로 순위 변동이 발생한 것으로 보인다[3, 4].

점차 대두되는 건강의 중요성과 더불어 이와 관련한 제약 시장이 발전이 가속화되고 있으며, 임상시험의 등록과 진행 속도 또한 점차 빨라진다. 이러한 과정에서는 예기치 못한 이상사례의 발생 가능성의 위험성에 대해 경각심을 가지고 모니터링을 해야 한다. 축적되는 데이터의 지식을 가공하고 분석하여 의약품의 안전성 정보를 평가하기 위해서는 이를 효율적으로 다룰 수 있는 제도가 필요한 것이다.

제약 선진국으로 불리는 미국과 유럽에는 20세기 초반부터 이를 위해서 의료빅데이터 플랫폼을 개발을 위한 제도적 초석을 다지기 시작하였고, 현재 이미 능동적 약물감시 제도와 공중보건에 개념으로 상용화하는 단계에 이르렀다. 빠르게 성장하는 우리나라의 제약시장 환경을 고려해볼 때, 우리나라 또한 이러한 능동적 약물감시 시스템을 도입하기 위해서 제도적으로 어떠한 체계를 갖추어야 하는지 재고할 필요가 있다.

1.2. 연구의 목적

기존 연구에서는 능동적 약물감시 시스템의 필요성과 이를 위해 개인정보 처리와 관련한 법안 개정의 중요성을 강조하는 내용이 주를 이루었다면, 지난 2020년 1월 의료빅데이터 활용을 위한 법안이 개정된 현재 시점에서는 능동적 약물감시 제도의 시스템 개발을 위해 어떠한 구조적 요소가 필요한지 논의하고 개발을 착수하기 위한 조직적 기반을 공고히 할 필요가 있다.

현재 의약품 안전성 정보의 모니터링을 위해 우리나라에서 시행되고 있는 자발적 신고제도 체계에서는 과소보고 문제와 축적되는 데이터의 효율적인 처리가 어렵다는 문제가 있다. 이 연구에서는 이러한 문제점을 줄이기 위한 방안으로서 능동적 약물감시 시스템 도입을 위해 세계보건기구에서 제시하는 구조적 측면에서의 약물감시 핵심 지표와 연관하여 제약 선진국인 미국과 유럽에서 시행하는 능동적 약물감시 제도 현황을 살펴보고 우리나라에 능동적 약물감시 제도를 도입하기 위한 각 세부 항목을 보완하여 기준에 충족할 수 있는 방안을 제시하고자 한다. 이러한 목적을 달성하기 위한 세부적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 능동적 약물감시 제도의 도입 방향을 설정하고 이를 위한 명확한 기준을 설정하기 위해 우리나라와 비교 대상이 되는 모델국가의 약물감시 및

모니터링에 대한 연혁적 발전과정과 능동적 약물감시 시스템 개발을 위한 노력을 이해하는 것이 필요하다.

둘째, 비교제도론적 연구를 토대로 의약품의 유효성과 안전성에 대한 과학적 근거 확보라는 거시적인 목표를 실현하기 위해 약물감시의 핵심 지표에 대한 개념과 의의를 정립하고, 능동적 약물감시와 관련한 핵심 지표를 달성하기 위한 초석을 다지고자 한다. 능동적 약물감시를 위한 약물감시 핵심지표 중에서도 성과적 측면으로 이어지기 위한 발판으로서 가장 기반이 되는 구조적 측면을 구축하기 위한 방안을 살펴봄으로써 우리나라의 현행 약물감시 제도의 실무와의 연관성을 고려한 구체적인 능동적 약물감시 제도의 적용 방식에 대한 이해를 도모한다.

셋째, 능동적 약물감시 제도를 위한 구조적 측면에서의 약물감시 핵심 지표의 개념과 활용 및 평가 방식에 대한 의의가 정립되면 우리나라 보건 환경에 적합한 능동적 약물감시 시스템을 모색하고 정보 보안성을 높이는 능동적 약물감시 시스템 도입방식에 대한 방안이 필요하다. 이것은 능동적 약물감시 제도 구현을 위한 의료빅데이터 플랫폼 개발 및 의료빅데이터를 활용한 약물감시 제도 정착을 위한 규제를 합리화하고 선택하는 문제이며 이러한 분석을 통하여 세계 보건 산업 및 제약산업에서의 우리나라 경쟁력을 강화하는 데 기여하고자 한다.

1.3. 연구 방법

이 연구에서는 능동적 약물감시 제도를 도입하기 위해 약물감시 핵심 지표(Core Pharmacovigilance Indicators) 중에서 구조적인 측면을 중점적인 대상으로 하고자 한다. 세계보건기구에서는 약물감시 제도를 시행하는 과정에서 필수적인 요소로서 약물감시 핵심 지표를 제시하고 있는데 이는 크게 구조적(Structural), 과정적(Process), 성과적(Outcome and Impact) 세 가지 측면으로 분류된다[5]. 총 27가지의 핵심 지표 중, 구조적 측면(Core Structure indicators, 이하 CSTs)에 해당하는 10가지 항목은 약물감시의 운영센터, 법적 조항, 정기적인 재정 공급 및 보고서 서식에 대해 평가를 포함한다.

이 논문에서는 단순한 약물감시 제도가 아닌 능동적 약물감시 제도를 도입하기 위한 방안을 세우고자 약물감시의 구조적 측면에서의 핵심 지표를 분석하고자 한다. 우리나라의 경우 현재 능동적 약물감시 시스템은 개발 단계에 있으므로 이를 통한 능동적 약물감시 활동이 없는 것으로 간주하여 과정적 측면에서의 핵심 지표는 분석 대상으로 삼지 않았다. 또한 우리나라는 능동적 약물감시 시스템을 통한 성과를 측정할 수 있는 단계에 이르지 않았으므로 능동적 약물감시에서의 성과적 측면에 대한 핵심지표의 비교는 불가하다.

따라서 이 연구는 앞으로 나아갈 방향성을 위해 과정적 측면과 성과적

출면의 핵심지표를 참고로 하고 본격적인 질적 고찰을 통해 국가별 능동적 약물감시 시스템 운영을 위한 구조적 측면에서의 약물감시 핵심 지표에 대한 연구의 결과를 요약하되, 국가별로 상이한 특성적 방법에 대해 고찰한 항목을 통계적인 방법으로 결합하지는 않는다.

이 연구에서는 제약시장의 선진국으로 알려져있는 국가 중에서도 가장 모범적인 사례로 알려져있는 미국과 유럽연합의 능동적 약물감시 시스템의 구조적 측면에 해당하는 약물감시 핵심 요소와 이와 관련한 현황을 파악하기 위

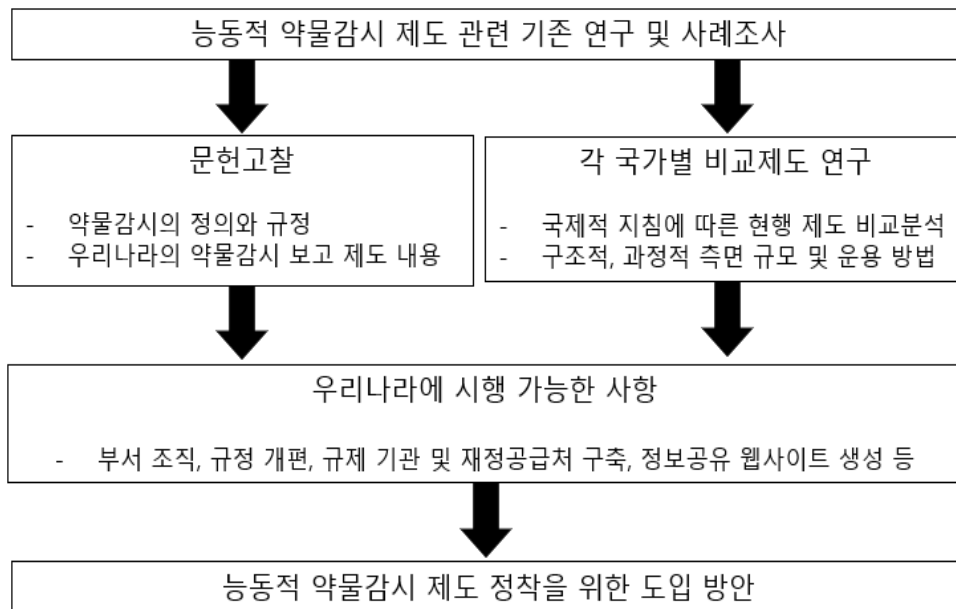


그림 1. 연구 방법

한 질적 연구로서 연구 문헌 및 해당 기관의 공개된 문서들을 활용하는 방법으로 비교분석한 것이다. 제도 도입을 위한 발판으로서 국가별 관련 법안의 개정과 능동적 약물감시 시스템으로서 의료빅데이터 플랫폼 개발 과정을 살펴 보았으며 데이터를 저장하고 처리하는 방식을 분석하였다.

마지막으로 각 국가별 약물감시 제도를 우리나라의 약물감시 제도와 비교하여 의약품 안전관리 강화 및 공중 보건 향상을 위한 방안을 마련하고자 한다. 국내에 능동적 약물감시 제도를 도입할 경우 필요한 부서 조직 과정이나 시스템 개발이 필요한 부가적인 사항 등에 대해 분석하여 제안했다.

제 2 장 약물감시 보고

2.1. 약물감시 및 모니터링 개념

세계보건기구는 약물감시를 의약품과 관련한 이상반응의 발견, 평가, 이해 및 예방과 관련된 과학과 활동으로 정의한다. 의약품과 관련한 이상사례는 몇 가지로 분류할 수 있는데, 우선 미국식품의약품청과 미국암연구소(National Cancer Institute, NCI)에서 정의한 이상사례의 정의를 살펴보면, 이는 임상시험용 의약품을 투여한 시험 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후, 증상 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용 의약품과 반드시 인과관계가 있어야 하는 것은 아닌 것을 뜻한다.

의약품 이상사례 발생에 대한 세부 정의는 3가지로 구성된다. 첫째, 초기 약물 투여 전까지 존재하지 않았던 새롭게 발생한 반응 및 증상일 것. 둘째, 과거에 존재했던 증상이 약물 투여에 따라 높아진 강도로 재발하는 경우. 셋째는, 약물 투여 시점에도 존재하는 증상이었으나 초기 약물 투여 후 증상이 악화하는 경우이다.

지속적 이상사례(Persistent AE)란 치료 주기 사이에도 완화되지 않고 지속해서 나타나는 이상사례를 뜻하며, 만약 이러한 지속적 이상사례의 중증도 변화가 발생한다면 추가적인 보고가 필요하다. 이와 조금 다른 개념으로서 재

발생 이상사례(Recurrent AE)는 증상 발현과 완화/경감이 투약 동안 주기적으로 발생하는 것을 뜻한다. 이 또한 일단 한 번 보고가 되면, 중증도가 악화되는 경우를 제외하고 다시 보고할 필요는 없다.

의료진 또는 제약사는 발생한 이상사례의 의약품과의 연관성을 판단하여 의약품과의 연관성 강도에 따라서 무관함(unrelated), 연관 가능성 낮음(unlikely), 연관 가능함(possible), 가능성 높음(probable), 연관성이 명백함(definite)의 5 단계로 보고를 진행한다. 이때, 해당 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상사례의 경우에는 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR)이라고 정의하는 것이다.

만약 이러한 약물이상반응 중에서도 예상하지 못한 약물이상반응(Unexpected Adverse Drug Reaction)은 임상시험자 자료집, 의약품 첨부 문서 등 이용가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해 정도에서 차이가 있는 것을 뜻하며 이러한 정보를 선제적으로 습득하여 의약품 정보집을 개선하는 것은 약물감시의 성과적 측면의 하나이다.

중대한 이상사례(Serious Adverse Event, SAE)는 의약품의 인과관계와 관계없이 심각한 이상사례를 의미하며, 미국식품의약품청과 NCI 에서는 아래 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다. 첫째, 사망하거나 생명에 대한

위험이 발생한 경우. 둘째, 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우. 셋째 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우. 넷째 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우 다섯째, 위 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황으로 발생하는 사례이다.

중대한 이상사례 중에서도 등록된 약물 정보와 상이하여 예기치 못한 약물이상반응이 발생하는 경우에는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응(Serious Unexpected Adverse Drug Reaction, SUSAR) 이라고 부른다. 예상하지 못한 중대한 약물이상반응은 중대성, 예측 불가능성, 의약품과 연관성 이 세 가지 정의를 충족시켜야 하며 그렇지 않은 경우에는 해당 의약품에 대한 예상하지 못한 중대한 약물이상반응으로 보고될 수 없다. 예상하지 못한 중대한 약물이상반응을 탐지하여 이를 예방하는 것이 바로 약물감시 활동의 궁극적인 목표라고 볼 수 있겠다.

탈리도마이드 사건과 같이 주요한 약물이상반응에 대한 사례가 발생한 이후에야 약물감시를 위한 제도의 필요성을 인식하는 계기가 되었고, 이러한 이상반응에 대한 약물감시를 위해 다양한 국제적 또는 지역적 기관들이 구축되었다. 먼저, 국제의학기구협회(The Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS)는 세계보건기구 산하의 협회로 1982년에 '인간대

상 연구에 대한 국제윤리가이드라인'를 제안하고 있다. 이 가이드라인은 국제 제약시장에서 필수적인 규정으로 자리잡았으며 각국의 약물감시와 관련한 법안과 가이드라인의 기초가 되고 있다. 또한 개발도상국과 같은 특수한 상황에서도 생명의학연구 수행에 가이드라인이 되는 윤리적 원칙을 효과적으로 적용할 수 있도록 방법을 제안하고 있다.

국제의학기구협회는 1987년에 최초 보고서 발표를 시작으로 CIOMS Working Group I의 최종 보고서 "국제 의약품 유해성 반응"을 1990년에 발표하였다. 1992년에는 CIOMS Working Group II 보고서 "국제 정기 의약품 안전성 업데이트 요약 보고"를 발표하였고, 그 이후로 백신 안전을 다루는 최근 두 개의 작업 그룹을 포함한 총 10개 이상의 작업 그룹에서 약물감시 가이드라인을 제정하였다. 이러한 가이드라인은 국제 기준으로써 품질, 안전성, 유효성 및 복합성의 4개의 분야로 나누어 구성되어 있으며 특히 약물감시에 대한 내용은 유효성 분야의 E2 항목에 포함되어 있다.

약물감시를 위한 국제적으로 통일된 규정을 제정하고자 설립된 국제의약품규제조화위원회는 1992년에 유럽과 미국, 일본의 주도하에 설립되었다. 그리고 데이터 마이닝이 대두됨에 따라 1996년에 개별사례 안전성 정보의 전산 전송을 활성화하기 위해서, 출처와 목적지와 관계없이 모든 유형의 개별사례 안전성 정보 전송을 위한 데이터 요소를 표준화하기 위한 E2B 가이드라인의

개발을 추진해왔다. 그 결과 오늘날 개별사례 안전성 정보의 대부분의 전산 교환은 E2B 표준을 사용하고 있다. E2B 표준에는 의약품의 품목 승인 전 단계와 품목시판 후 보고 기간 모두에 대한 사례 안전 보고서가 포함되며, 약물 이상반응뿐 아니라 모든 이상사례 보고서를 모두 다루고 있다. CIOMS I 서식이 데이터베이스 간의 전산 교환을 위한 것이 아니기 때문에, CIOMS I 서식을 E2B에 연결하는 것이 의약품 안전성 데이터 전송에 도움이 될 수 있다.

또한, 국제의약품규제조화위원회에서는 의약품 품목허가를 위한 임상시험에 대한 가이드라인으로써 의약품 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)을 E6항목에서 제시하였다[6]. 임상시험에 참여하는 각 주체별로 어떠한 원칙과 요건을 갖추어 임상시험을 실시해야 하는지 구체적으로 기술되어 있다.

우리나라의 의약품 임상시험 관리 기준 제 20조(안전성 관련 사항의 보고)에서는 이러한 GCP 의 기준에 따라 임상시험 책임자가 임상시험계획서나 임상시험자자료집(Investigator's Brochure, IB¹)에서 즉시 보고하지 않아도 된

¹임상시험자자료집(Investigator's Brochure, IB) : 임상시험용의약품에 관련된 임상 및 비임상 정보를 정리하여 시험자에게 제공하는 편집물로서 아래 내용을 포함한다.

- 가) 원료의약품, 제형, 구조식(알려진 경우)의 간략한 기술
- 나) 알려진 범위 내에서 임상시험용의약품의 동물 및 사람에서의 약리작용 및 독성 요약
- 다) 알려진 범위 내에서 임상시험용의약품의 동물 및 사람에서의 약동학 자료

다고 명시한 것을 제외한 모든 중대한 이상사례를 즉시 의뢰자에게 알려야 한다고 정하고 있다. 또한 임상시험 계획서에 기술한 기일 내에 상세한 내용이 포함된 추가 보고를 하여야 하는데, 최초 보고 문서와 추가 보고 문서 모두 피험자의 신원을 보호하기 위해 피험자의 성명, 주민등록번호 및 주소를 기재하지 않으며 피험자식별코드를 사용하여야 한다. 임상시험 의뢰자는 임상시험용 의약품 안전성을 위하여 이에 대한 평가를 지속적으로 실시하여야 하며, 대상자의 안전을 위협하거나, 임상시험의 실시 여부에 영향을 미치거나, 임상시험의 진행과 관련하여 심사위원회의 결정사항을 변경하게 할 만한 임상시험용 의약품 안전성에 관한 정보를 취득한 경우에는 시험자 및 식품의약품안전청장에게 신속히 보고하여야 한다.

만약 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 중대한 이상사례의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내 보고하여야 하며, 이 경우 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다. 그 외에 다른 중대하고 예상하지 못한 이상약물반응의 경우에는 의뢰자가 이 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고를 해야 하며, 해당

라) 이전 임상시험에서의 안전성 및 유효성 자료의 요약

마) 임상시험용의약품 또는 유사 의약품의 이전 경험에 근거하여 예측되는 가능한 위해도 및 부작용, 주의사항 또는 임상시험의 일부로서 특별히 수행되어야 할 모니터링 기재

이상약물반응이 종결(해당 이상 약물반응의 소실 또는 추적조사의 불가 등)될 때까지 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 보고하여야 한다[6].

2.2. 약물감시 지표

앞서 언급한 대로 세계보건기구에서 제시하고 있는 약물감시 핵심 지표는 크게 구조적 측면에 대한 항목, 과정적 측면에 대한 항목 그리고 성과적 측면에 대한 항목으로 분류되어있다. 이때 약물감시 활동 즉, 약물감시 시스템 개발/운영을 위해 가장 기초적인 기반이 되는 구조적 측면에서의 핵심 지표는 총 10가지로서 행정적, 법적, 재정적 기반과 관련한 부분으로 확인할 수 있다. 이러한 약물감시의 시스템이 구축되었다면 이를 통해 약물감시가 진행되고 있는 사항을 평가하기 위한 지표로서 과정적 측면의 핵심 지표가 9가지 있으며, 또한 이러한 과정적 활동에 대한 성과물로서 실제적인 약물의 안전성 향상 정도를 측정하기 위한 항목으로서 성과에 대한 핵심 지표 8가지가 제시되어 있다. 구조적, 과정적, 성과적 측면에 대한 구체적인 항목은 부록 13-15와 같다.

2.3. 우리나라의 약물감시

우리나라는 자발적 약물감시 제도를 시행하고 있으며, 능동적 약물감시는 일부 의료기관을 대상으로 하여 개발 단계에 있다. 능동적 약물감시 제도를

위해 2019년 3월 20일 한국제약바이오협회 공동으로 하여 인공지능 신약개발 지원센터를 개소한 것을 시작으로 2019년 4월 30일 제 1회 헬스케어 미래포럼을 성공적으로 개최하였으며 2019년 9월 17일에 이르러서는 시범적 보건의료 빅데이터 플랫폼이 개통되었다.

우리나라는 분산형 데이터 모델인 분산형 바이오헬스빅데이터사업단 (Federated E-Health Big Data for Evidence Renovation Network, FEEDER-Net) 개발을 2019년도부터 시작하여, 올해 개인정보 관련 법안 개정 이후에는 중앙집중형 데이터 모델인 마이데이터 시스템을 개발도 준비하고 있는 단계이다. 시스템 개발을 위해서는 데이터수집을 위한 데이터 파트너뿐만 아니라 기술 개발을 지원하고 질병 또는 의약품의 증상과 연결하여 데이터의 알고리즘 개발을 위한 시도가 다각적인 분야의 논의와 협업이 필요하다. CRO와 제약사 또는 산학협력단, 공공기관 등에서 개별적인 프로세스 개발이 검토되어야 실효적인 시스템 구축에 도움이 될 것으로 전망된다.

식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)와 한국의약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, KIDS)은 2016년부터 2018년까지 900만 명이 넘는 환자의 의무기록 정보를 공동데이터모델로 전환했으며, 한국의약품안전관리원은 공동데이터모델 간 네트워크를 구축하기 위한 포털 사이트인 의약품 안전성 네트워크(Medical record

observation and assessment for drug safety network, MOA-Net)에 대한 의
료기록 관찰 및 평가를 개발했다[7].

동업자 병원은 MOA-Net을 통해 의약품 임상시험에 참여하여 공동데이
터모델의 사용성과 적절성을 확인하였으며, 데이터베이스를 구축하기 위해 62
개의 대표적인 병원들을 데이터파트너로 두고 환자 정보를 취득하였고 혁신파
트너로는 21개의 관련 기관과 협력하고 있다. EMR 혹은 EHR을 공동데이터
모델로 변환하는 데이터베이스는 127개 이상의 임상시험의 실험실 결과를 포
함하고 있으며 5천 개 이상의 의약품 정보를 확인할 수 있다.

EMR 혹은 EHR 어휘 관련 품질을 개선하기 위해서 지속적인 검토와 시
험이 시행되는 중이다. 성공적으로 약물 의약품 이상반응의 신호를 감지하는
사례도 있었다. 총 6개의 병원에서 3개의 약물감시 연구에 참여했는데, 이 연
구 중 두 가지의 유의미한 약물 이상반응 신호를 발견한 것이다. Clozapine은
홍막염, Allopurinol은 갑상선자극호르몬(Thyrotropin Stimulating Hormone,
TSH) 증가와 관련성이 있는 것으로 보고된 사례가 있다.

수많은 신호의 연관성들을 통합적으로 대표하고 통계 결과로서 인과관계
를 위해서는 추가적인 정제과정이 필요하다. 또한 해당 의약품의 절대적인 투
약 건수가 부족한 경우, 이러한 인과관계를 평가할 수 없다.

MOA-CDM 을 기반으로 하는 국내 약물감시 제도는 국내 능동적 약물감시 제도라는 것에 큰 의의가 있다. 이는 분산형 데이터 모델을 사용하여 직접적인 식별가능한 정보를 수집하는 것이 아닌, 각 병원에서의 프로세스 결과값을 취하기 때문에 개인정보 관련 법안의 개정이 되기 전부터 시범 적용이 가능한 것이었다.

지난 2020년 1월 9일 「개인정보 보호법」, 「정보통신망 이용촉진 및 정보보호 등에 관한 법률(약칭:정보통신망법)」, 「신용정보의 이용 및 보호에 관한 법률(약칭:신용정보법)」 등 데이터 3법 개정안의 국회 본회의를 통과하였고, 현재 마이데이터라는 시스템을 통해 중앙집중형 데이터 모델의 능동적 약물감시 시스템 개발을 시작하고 있다. 모바일 응용소프트웨어와 연동을 통해서 환자의 편의성을 높일 뿐 아니라 보건 자료로서의 일상적인 데이터 수집도 가능해질 것으로 전망된다.

국내에서는 시판된 의약품의 안전성을 감시하는 주요 방법의 하나가 자발적 약물이상반응 보고 시스템이다. 임상시험 의약품의 안전성 모니터링과 현재 시판 중인 신약에 대한 재검사 및 재평가 제도가 시행되고 있다. 지역 약물감시 센터는 약물이상반응 감시를 용이하게 하기 위해 식품의약품안전처로부터 지정되었다. 최근 몇 년 동안 정보기술의 발달로 건강보험심사청 데이터베이스의 신호를 감지할 수 있는 데이터 마이닝 시스템 구축에 대한 관심이

높아지고 있다.

2.3.1. 우리나라 약물감시 제도의 운영기관에 대한 측면

우리나라의 약물감시 위한 전문운영기관으로서 지역의약품안전센터 (Regional Pharmacovigilance Center, RPVC)가 있다. 지역의약품안전센터는 각 관할 센터 내의 이상사례 보고서와 지역 병원 및 약국의 외부 보고서를 모니터링한다. 특수 모집단(소아청소년과, 노인질환 등)에 대한 집중 모니터링을 시행하고, 기자 및 소비자에게 상담도 제공한다. 지역의약품안전센터는 또한 약물감시 활동을 활성화하기 위한 교육과 홍보 캠페인을 책임지고 있는 기관이다. 2006년에 식품의약품안전청에서 최초의 3개의 지역의약품안전센터를 지정하였으며, 약물감시네트워크(PVNet)를 통해 센터 수는 2007년 6개, 2008년 9개, 2009~2011년 20개 센터로 점차 증가하였다. 능동적 약물감시 제도를 도입하게 된다면 이러한 지역의약품안전센터를 활용하여 각 지역 병원의 데이터 통합을 위한 활동과 이러한 시스템을 위한 전문의료진 커리큘럼 담당 등을 기대할 수 있겠다.

2.3.2. 우리나라 약물감시 제도의 자원 및 프로세스에 대한 측면

최근 건강 정보학의 발전으로 공동데이터 모델로 알려진 새로운 유형의 분산형 데이터베이스 시스템에 대한 관심이 높아지고 있다. 공동데이터 모델

은 표준화된 스키마와 어휘 체계를 갖춘 데이터베이스 모델이다. 공동데이터 모델을 사용함으로써, 의료기관에서 어떠한 종류의 개인 정보도 노출하지 않고 재사용 가능한 파라메트리 쿼리 도구를 사용하여 동시 다중심 분석을 수행할 수 있게 되었다.

우리나라에서는 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원이 2016년부터 전산건강기록(EHR)을 기반으로 공동데이터 모델을 이용한 능동적 약물감시 시스템을 개발했다. 한국의약품안전관리원은 이 맞춤형 한국 모델 MOA(Medical record observation and assessment for drug safety, 의약품 안전성을 위한 의료기록 관찰 및 평가)-CDM으로 명명했다. 식약처는 2016~2017년 국내 9개 병원에 MOA-CDM을 구축했다. 키즈는 2018년 공동데이터 모델 확대 시도로 지역 대표 의약품안전센터 등 5개 주요 병원을 선정했다. 또한 한국의약품안전관리원은 네트워크 정부 및 데이터 파트너를 위한 웹 기반의 다방향 포털 서비스인 MOA-Net을 개발하였다. MOA-Net을 통해 병원들은 의약품 임상시험에 참여했고 공동데이터 모델의 사용성과 적절성을 확인했다.

MOA-CDM을 구축하려면 EHR에서 원시 데이터를 추출하고 데이터베이스 스키마와 어휘를 공통 형식으로 변환하며 로딩하는 등의 몇 가지 단계가 필요하다. MOA-CDM의 표준 스키마에는 미국식품의약품청의 센티넬 공동데

이터 모델과 관찰 건강 데이터 과학 및 정보학(OHDSI)의 관찰 의료 결과 파트너십(OMOP) 공동데이터 모델의 필수 부분이 포함된다. 국내 병원은 국민건강보험시스템에서 한국전산데이터교환(EDI) 코드와 한국표준질병분류(KCD) 코드를 주로 사용하기 때문에 현지 어휘를 표준 어휘로 맵핑했다. 로컬 어휘는 OMOP CDM 에 source_value로 저장된다. 우리가 선택한 표준 어휘는 아래와 같다.

공동데이터 모델을 기반으로 우리나라의 능동적 약물감시 시스템의 작업 흐름을 다음과 같이 설계하였다. 먼저 식약처는 의약품 안전 문제가 발생했을 때 한국의약품안전관리원에 국내 현황 분석을 의뢰한다. 한국의약품안전관리원은 문헌 검토와 전문가의 조언을 참고하여 분석을 설계한다. 다음으로 한국의약품안전관리원은 MOA-Net을 통해 분석 모듈을 배포하고 데이터 파트너를 연구 대상으로 초청한다. 참여 데이터 파트너는 자체 데이터를 사용하여 모듈을 실행하고 포털을 통해 한국의약품안전관리원에 결과를 제공한다. 마지막으로, 한국의약품안전관리원은 데이터 파트너의 결과를 통합하고 식품의약품안전처의 안전 문제에 대한 답을 제안한다.

국내에서는 공동데이터 모델의 데이터베이스를 구축하기 위해 62개 국립 대표 병원의 환자 정보 기록을 취득하고 있다. EHR을 공동데이터 모델로 변환하는 데이터베이스에는 127종 이상의 임상실험실 테스트가 포함되어 있으

며, 국내에서는 5,000개 이상의약품이 이용가능하다. 모든 데이터베이스는 아킬레스건 규칙에 의한 논리적 오류 테스트에 성공하였는데, 매핑 속도 테스트에서, 몇몇 특이한 개념들이 표준 어휘로 매핑되지 않았다는 것을 발견되었다. 매핑되지 않은 개념의 대부분은 현재 사용되지 않는 오래된 약이거나 임상 실험에서 매우 새로운 약인 것으로 밝혀졌다. 전문가에 의한 어휘의 질을 향상하기 위해 매핑에서의 지속적인 검토와 검토가 여전히 진행 중이다.

MOA-CDM에 기반을 둔 우리나라의 약물감시 시스템은 적극적인 의약품 안전 감시를 약속한다. MOA-CDM 약물역학 시스템을 통해 여러 프로젝트를 수행한 결과, 공동데이터 모델 시스템이 의약품 안전 문제에 대응하기 위해 건강 보험 청구 데이터를 분석하는 것도 빠르고 효율적인 방법에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.

하지만 우리는 공동데이터 모델을 사용하는 데 있어서 몇 가지 어려움을 극복해야 한다. 첫째, 우리는 지속해서 자료의 질과 어휘 매핑을 개선해야 한다. 또한 병원은 정기적으로 데이터를 업데이트하여 신약의 안전성을 평가해야 한다. 따라서 병원별로 자동 실시간 ETL(추출-변환-로드)과 매핑 엔진을 개발해야 한다.

둘째, 병원 간 데이터 공유가 불가능하기 때문에 공동데이터 모델을 이용

한 임상시험 연구에서 심각한 과소평가 위험이 있다. 예를 들어, 환자가 다른 곳에서 먼저 약을 처방 받고 약물 역반응을 감지한 후 병원을 찾으면 알고리즘이 그를 비노출 사례로 분류한다. 한편, 환자가 병원에서 약을 처방 받고 약물 역반응을 발견했을 때 다시 병원을 찾으면 알고리즘이 그를 노출 조절제로 분류한다. 따라서 연구자들은 편향의 위험을 인식하고 공동데이터 모델의 분석 결과를 주의 깊게 해석해야 한다. 또한, 이 네트워크의 효과를 높이기 위해서는 더 많은 의료 기관의 참여가 필요하다.

제 3 장 국가별 능동적 약물감시 제도 비교분석

3.1. 미국

능동적 약물감시 체계를 적용하기 위해서는 보건 의료 빅데이터 활용을 위해 다양한 기관의 협업과 데이터 플랫폼이 필요하다. 미국은 이러한 제도를 도입하기 위해 2007년에 정책적 기반을 마련하였으며 2009년부터 Sentinel-Initiative 라는 시범사업을 기반으로 2016년부터 본격적인 센티넬 시스템을 가동하고 있다. 센티넬의 빅데이터의 관리 형태는 각 병원 기관으로 분산된 공동데이터 모델을 사용하여 처리 결과만을 공유하는 방식으로 개인정보 유출 문제를 예방하고 하고 있다.

센티넬의 분산형 데이터베이스(Sentinel Distributed Database, SDD)의 많은 부분은 건강 보험사의 데이터로 구성되어 있으며, 임상데이터 및 전산의무 기록에 대한 접근성 증대를 통해 핵심 기능을 향상하고자 지속적으로 개발하고 있다. 현재 데이터베이스는 3억 인년(Person-year) 이상의 고품질 데이터를 처리하도록 구축되어 있으며, 미국식품의약품청에서 안전성 문제에 대한 사항을 문의하면, 이를 적절한 데이터 분석 프로세스로 가공하여 각 기관으로 배부하는 방식이다.

데이터 파트너 협력 기관은 이러한 쿼리 프로세스를 받아 기관이 보유한

데이터베이스에서 처리하여, 직접적인 데이터가 아닌 프로세스 결과만을 회신하는 구조로서 미국식품의약품청 쿼리에 대한 신속한 대응이 가능하다. 데이터 중에서도 백신의 안전성 감시를 위한 집중적인 모니터링을 위해 PRISM(Post Market Rapid Imputation Safety Monitoring)시스템이 별도로 개발되었으며, 그 외의 시판 후 능동적 약물감시를 위한 시스템으로 ARIA(The Active Post-market Risk Identification and Analysis)를 운영하고 있다[8].

3.1.1. 미국의 능동적 약물감시의 운영기관에 대한 측면

3.1.1.1. 미국식품의약품청

미국식품의약품청은 센티넬과 관련한 모든 자금을 제공하고, 모든 우선순위를 결정하며, 센티넬에 대한 최종 의사결정 권한을 보유한다. 센티넬 시스템의 개발 및 운영을 위해 연간 예산은 약 \$14,000,000가 투입되고 있으며 대부분의 비용은 인건비와 데이터 구매비용으로 지출하고 있다. 또한 미국식품의약품청은 약물감시과 관련한 계약을 관리하고, 모든 작업 명령을 발행하며, 모든 작업 산물 및 결과물을 검토 및 승인한다. 2009 미니-센티넬과 2014년 센티넬은 하버드 Pilgrim Health Care Institute(HPHCI)를 대표한 하버드 필그림 연구소(Harvard Pilgrim Health Care)와 계약을 체결하여 구축되었다. 이러한 조직 구조는 후속 계약에서 변경될 수 있다 [9, 10].

3.1.1.2. 센티넬 조정센터

미국식품의약품청에서 2007년 식품의약품국개정법(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)에 따라 구성된 센티넬 조정센터(Sentinel Coordinating Center, SCC)는 총 7개의 부서로 구분되며, 이는 센티넬 운영센터(Sentinel Operations Center, SOC), 데이터 코어, 연구방법 코어, 응용 약물감시 코어(Applied Surveillance Core), 계획 위원회, 개인정보 보호 위원회 및 이해충돌 위원회이다. 센티넬 조정센터는 모두 하버드 필그림 건강관리 연구소(HPHCI, Harvard Pilgrim Health Care Institute)의 센티넬 수석 연구자가 주도하고 있다.

센티넬 조정센터 부서는 크게 세 가지(인프라, 데이터 운영 및 행정)로 분류할 수 있으며, 미국식품의약품청, 데이터 코어, 응용 약물감시 코어, 계획 위원회 및 모든 자문 위원회와 관련하여 긴밀하게 작업한다. 이 중 인프라 부서(Infrastructure Division)는 센티넬 데이터, 쿼리 도구 개발, 프로그래밍 및 기술 시스템의 모든 측면을 감독하며 센티넬 운영센터에서 데이터 협력 기관과 연락하는 주요 연락담당 부서이다.

데이터 운영 부서(Data Operation Division)는 역학적인 측면과 관련하여 모든 쿼리, 약물 감시 계획, 프로토콜 기반 평가를 감독하며 ARIA, PRISM 및

BloodSCAN을 포함한 모든 약물감시 개발 활동을 관리한다. 안전성 문제를 기술하기 위해 미국식품의약품청의 연구자들이 자문하고 있으며, 미국식품의약품청 연구자는 의사, 역학 및 생물학자를 포함하되 이에 제한을 두고 있지는 않다.

행정 부서는 센티넬의 모든 행정적, 재정적 측면을 감독하고 있다. 미국 식품의약품청 및 협력 기관의 계약 담당자 및 관리자가 배치되어 있는 부서이다. 센티넬의 작업그룹을 포함한, 인프라 및 데이터 운영 부서에 대한 프로젝트 관리를 지원한다.

데이터 코어는 협력 기관의 연구자로 구성되고 인프라 부서와 협력하여 자문 위원회 역할을 한다. 관련 작업 부문은 센티넬 공동데이터모델 (Sentinel Common Data Model, SCDM)의 지속적인, 개발, 확장 및 구현과 분산 데이터 네트워크, 접근, 관련 데이터 기준 및 품질 대책이다. 센티넬 활동의 데이터와 관련한 미국식품의약품청, 데이터 및 학술 파트너, 프로젝트 작업 그룹 및 기타 부서와 교류를 위한 핵심 통로이다. 이 부서는 약물감시 방법 코어와 응용 약물감시 코어와 정기적으로 상호작용한다.

연구방법 코어는 데이터 운영 부서와 협력하여 센티넬의 역학 및 생물학적 방법의 개발 및 실행을 위해 전문 자문 위원회 역할을 한다. 센티넬 활

동 중 약물감시 방법과 관련있는 데이터 파트너 및 학술 파트너, 프로젝트 작업 그룹 및 기타 부서 간의 교류를 위한 핵심 통로이다.

응용 약물감시 코어는 데이터 운영부서 및 미국식품의약품청과 협력하여 능동적 약물감시 관련사항, 평가 프로토콜의 개발 및 약물감시 계획에 대한 주제에 대해 전문가 자문 위원회 역할을 한다. 이 부서는 데이터 파트너 및 학술 파트너, 프로젝트 작업 그룹 및 센티넬 활동의 응용 약물감시 관련 측면과 관련한 부서 간 통신을 위한 핵심 통로이다.

계획 위원회는 미국식품의약품청과 각 협력 기관 대표 및 환자 공동체 대표를 포함한 위원회로서 미국식품의약품청, 센티넬 수석 연구자에게 센티넬 운영과 활동에 대한 조언을 제공한다. 센티넬 운영센터와 협력하여 중요한 정책과 절차를 정의하며 관련한 여러 협력 기관 간의 의사소통을 위한 장을 마련한다.

개인정보 위원회는 공중 보건과 약물감시 활동에 사용되는 개인 건강정보의 기밀성과 관련한 법적 및 윤리적 문제에 대한 광범위한 지식을 가진 독립적인 전문가들로 구성되었다. 개인정보 문제에 대한 전문가 패널 역할을 하며, 필요에 따라 센티넬 수석 연구자에게 조언을 제공한다.

이해충돌 위원회는 독립적인 법률 전문가 및 과학자들로 구성되어 있다. 센티넬의 이해충돌 정책의 개발 및 실행을 감독하고, 센티넬의 이해충돌 문제와 관련하여 센티넬 수석 연구자에게 조언한다[11].

3.1.1.3. 센티넬 협력 기관

센티넬 협력 기관은 데이터 파트너와 학술파트너로 구분된다. 데이터 파트너는 여러 유형의 건강데이터 원본을 보유하고 있으며, 센티넬 공동데이터 모델 형식으로 변환된 데이터도 책임지고 소유하여 기관 정책에 따라 데이터를 관리하고 있다. 학술파트너들은 프로젝트를 위해 필요한 부분을 충족하기 위한 의료데이터와 과학적, 기술적, 방법론적 및 조직적 전문지식에 대한 접근을 가능케한다. 각 협업 기관의 대표들은 계획 위원회, 코어들(데이터, 약물감시 방법 및 응용 약물감시) 및 프로젝트 작업 그룹을 포함한 다양한 분야에서 작업 명령과 센티넬의 활동을 수행한다. 다양한 기관이 협업기관으로서 협력하고 있으며, 해당 기관은 부록 4, 5와 같다[12].

3.1.2. 미국의 능동적 약물감시의 자원에 대한 측면

센티넬 쿼리에 대해서 데이터 파트너는 센티넬 운영센터와 직접 환자 식별정보를 공유하지 않으며, HIPAA(the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996) 표준을 준수한다. 개인 수준의 정보가 특별히 필

요하지 않는 한, 데이터 파트너는 요약 형태의 데이터를 제공한다. 예를 들면, 특정 백신을 투약한 개인에 대한 정보는 직접적인 환자 식별정보와는 차단하여 단순히 언제 어떤 백신을 투여하였는지와 같은 정보만을 포함할 수 있다. 센티넬 운영센터는 각 데이터 파트너 수준에서 요약한 결과를 미국식품의약품청에 공유하며 모든 데이터 파트너 전반의 자료를 집계한다. 또한 요약된 데이터를 제공받을 때 대부분의 경우 해당 데이터 파트너도 식별하지 않는다. 요약되지 않은 데이터에 대한 접근은 센티넬 운영센터가 대리활동을 하도록 허가한 개인으로 제한된다. HIPAA와 연방정부의 정보보안관리에 관한 법률(The Federal Information Security Management Act, FISMA)에서 정한 표준에서 센티넬 운영을 위한 상세 지침은 아래와 같다[13].

3.1.2.1. 데이터에 대한 규제

미국식품의약품청 데이터 접근 : 미국식품의약품청은 센티넬 운영센터 소유의 모든 센티넬 데이터에 무제한적인 접근과 사용권한을 가지고 있다. 주계약의 기밀성 조항과 관련 원칙 및 정책에 따라, 법률에 규정된 범위를 제외한 특정 기관 소유의 기밀 자료는 각 기관의 서면 동의 없이 공개되지 않는다. 이 데이터에 대한 접근은 관련 법률 및 규정에 따라 관리한다.

데이터를 사용하는 기타 센티넬 활동 : 원래 특정 센티넬 목적을 위해 획

특한 데이터가 이후에 다른 센티넬 활동에 유용한 것으로 확인된 경우, 해당 데이터는 각 참여 데이터 파트너의 명시적 허가를 받아야만 재사용할 수 있다.

데이터 파트너 : 데이터 파트너는 센티넬 시스템의 데이터 보유 및 센티넬 데이터 보유 및 운영 프로세스 기준에 따라 의료제품에 대한 노출, 노출-결과 관계 또는 미국식품의약품청 규제 조치의 영향을 평가하기 위해 사용되는 센티넬 공동데이터 모델 형식의 원본 데이터를 보유한다. 센티넬 운영센터는 데이터 파트너에게 보관해야 하는 데이터를 포함하여 모든 데이터 활동에 대한 보존 가이드라인을 제공할 것이다. 데이터 파트너는 미국식품의약품청의 지시에 따라 센티넬 운영센터가 달리 지시하지 않는 한, 특정 프로젝트의 요구를 충족하기 위해 외부 출처에서 얻은 데이터와 이러한 외부 출처에서 파생된 데이터를 보유한다. 외부 출처 데이터는 국가표준기술연구소(National Institute of Standards and Technology, NIST)가 정한 기준에 따라 후속적으로 파괴될 것이다. 미국식품의약품청, 센티넬 운영센터 및 협력 기관에서 이러한 데이터 보존 요건이 센티넬 활동의 과학적 요구를 적절하게 충족하지 못한다고 판단할 경우 이 조항을 검토하고 수정할 수 있다.

센티넬 운영 센터: 센티넬 운영센터는, 미국식품의약품청의 별도 지시가 없는 한, 프로젝트가 완료되었다고 판단되는 시점부터 최소 3년 동안의 데이

터를 포함한다. 이러한 데이터는 데이터 파트너 수준부터 데이터 집계 수준의 노출-결과 관계까지, 미국식품의약품청 쿼리에 따른 결과물이다. 센티넬 운영 센터는 미국식품의약품청가 달리 지시하지 않는 한, 미국식품의약품청가 프로젝트가 완료되었다고 간주한 후 7년 이내에 특정 프로젝트의 요구를 충족시키기 위해 외부 출처로부터 얻은 데이터와 이러한 외부 출처로부터 파생된 데이터를 보유하게 된다. 외부 소스 데이터는 그 당시에 NIST가 설정한 표준에 따라 후속적으로 파괴될 것이다. 미국식품의약품청, 센티넬 운영센터 및 협력 기관에서 이러한 데이터 보존 요건이 센티넬 활동의 과학적 요구를 적절하게 충족하지 못한다고 판단할 경우 이 조항을 검토하고 수정할 수 있다.

개인정보 보호(Privacy) : 협력업체는 해당 연방 및 주의 개인정보 보호 관련 법률 및 규정을 철저히 준수해야 한다. 센티넬은 Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), NIST 표준을 포함한 모든 해당 주 및 연방법을 준수한다. 센티넬의 구조는 개인 건강 정보의 기밀성을 보호하기 위한 목적으로 구축되었다. 데이터 파트너는 보유 중인 데이터에 대한 물리적, 운영적 제어를 유지하고 자체 방화벽 내에서 (센티넬 운영센터가 보완장치를 하여 배포한) 분석 프로그램을 실행한다. 대부분의 경우, 이러한 프로그램의 출력은 요약 형식, 즉 집계된 데이터로 센티넬 운영센터에 제공되며, 센티넬 운영센터는 모든 데이터 파트너로부터 집계한 결과를 미국식품의

약품청에 전송한다. 분석을 위해 개인 수준의 정보가 필요할 때도, 데이터 파트너는 센티넬 운영센터로 전달되는 정보에서 직접적인 환자 식별정보를 제거하는 형태이다. 실수로 직접적인 환자 식별 정보가 수신되는 경우, 센티넬 운영센터는 데이터를 즉시 반환하거나 파괴하며, 미국식품의약품청은 센티넬 활동 수행 시 「The Privacy Act of 1974」에서 정의한 개인 식별 가능 정보(Personally identifiable information, PII)가 있는 데이터를 수신하거나 보유하지 않는다. 데이터 파트너는 추가적인 임상 및 인구 통계학 정보를 수집하거나, 특정 프로젝트를 위해 다른 출처의 데이터와 연결하는 등 필요한 경우 직접 환자 식별정보를 사용할 수 있다.

센티넬 운영센터와 정보를 공유하기 전에, 직접적인 환자 식별정보는 데이터 파트너의 자체 방화벽 뒤에서 제거된다. 병원이나 레지스트리와 같은 데이터 소유 기관의 개별 건강 정보는 모든 관련 정책과 해당 주 및 연방 규정 내에서, 필요한 경우(예: 관심 건강 변수 노출 및 결과 검증)에 공유할 수 있는 형태이다.

능동적 약물감시는 의료빅데이터를 다루고 있기 때문에 약물감시의기능에만 국한되지 않고 더 나아가 공중 보건과 관련한 사항을 위한 자료로 활용될 수 있다. 이에 따라 미국에서 규정하는 센티넬 목적은 의약품 품목허가를 위한 임상시험이나 시판후 재심사과정을 위할 뿐만 아니라 더 나아가 공

중보건을 위한 제도인 것으로 명시되어 있다. 미국 보건복지부(United States Department of Health and Human Services, HHS)의 연구윤리사무국(Office for Human Research Protections, OHRP)은 인간대상연구를 위한 연방규정이 센터넬 활동에 적용되지 않는다고 밝혔으며, 미국식품의약품청은 센터넬 활동이 미국식품의약품청의 공중 보건 임무를 지원하기 위한 공중 보건 활동이라고 결정하였으므로 센터넬 협력 기관은 센터넬 활동을 위해 윤리위원회 또는 개인정보보호위원회의 승인 또는 승인면제를 받아야 할 필요가 없다. 이러한 결정은 보건학적인 관점으로 센터넬 데이터 처리를 규정하고 있기 때문에 개인정보의 보호를 위한 법안과 센터넬의 활동이 충돌되지 않도록 명확히 한 것이다.

3.1.2.2. 개인정보 보호를 위한 규제

개인정보 보호 원칙: HIPAA의 개인정보 원칙은 보안처리한 개인 건강 정보를 환자 승인 없이 사용하고 HHS 및 미국식품의약품청에 공개할 수 있도록 보장한다. 센터넬 운영센터와 협력기관도 미국식품의약품청의 권한에 따라 계약을 맺고 활동하고 있기 때문에 동일한 규제를 적용한다. 일반적으로 모든 센터넬 활동에 식별되지 않은 정보 또는 제한된 데이터 세트가 사용되지만, 개인 정보 보호 규칙은 완전히 식별 가능한 정보를 HHS, 미국식품의약품청, 센터넬 운영센터 및 협력기관에 공개할 수 있도록 허용한다.

3.1.2.3. 건강 정보 특별 보호 규정

주법 및 규정(State Laws and Regulations) : 센티넬 데이터 파트너는 주법이 센티넬 목적을 위한 건강 정보의 사용과 공개를 규제하는지 여부를 인지하고 그러한 법을 준수할 책임이 있다. 데이터 파트너는 Sentinel Initiative와 관련하여 주에서 정하는 개인정보 보호규정 평가를 참고하도록 권고된다. 센티넬 운영센터는 개인정보 보호 패널의 의견을 받아 데이터 파트너 및 미국식품의약품청과 협의하여, 주법이 특정 Sentinel 쿼리에 적용되는지 여부를 평가하고 데이터 파트너가 이를 준수하는 방법을 결정하는 데 도움이 되는 추가 가이드라인을 제공할 수 있다. 그러나 관련 주 법률 및 규정 준수를 평가하고 유지하는 것은 궁극적으로 각 데이터 파트너의 책임이다.

물질 남용에 대한 연방 규정 : 이 규정은 약물 남용 치료를 신청하거나 치료를 받은 사람의 개인식별 정보를 보호한다. 만약 데이터 파트너가 의료 제품 안전 신호를 확인하기 위해 연방 지원 약물 남용 치료 프로그램에 의료 기록 정보를 요청하였고, 해당 정보가 환자가 약물 남용 치료를 받았다는 사실을 나타내는 경우 해당 정보를 제공하기 위한 환자의 개별 승인을 요구한다.

3.1.2.4. 기밀성에 대한 규제

기밀 정보는 인터뷰, 설문 조사 응답, 쿼리 등을 통해 음성, 서면, 또는

전산 형태로 기록될 수 있다. 미국식품의약품청, 센티넬 운영센터 및 센티넬의 모든 협력기관은 기밀 정보의 관리를 용이하게 하기 위해 기밀 정보가 포함될 수 있는 문서를 "기밀 정보"로 구별하고 라벨을 붙여야 한다. 협력 기관은 기밀 정보의 무단 사용이나 부적절한 공개를 방지하기 위해 계약기간 이후 최소 5~7년간 기밀성을 유지해야 할 의무가 있다. 또한 미국식품의약품청과 센티넬 운영센터는 기밀 정보의 보호와 관련한 업데이트 정보를 협력기관에 제공해야 한다.

미국식품의약품청, 센티넬 운영센터 및 협력기관은 각각 센티넬 데이터 소유하고 이를 관리할 책임이 있으며 데이터베이스와 관련된 모든 활동을 주도한다. 센티넬은 분산형 데이터 접근 방식을 사용하는데, 이는 데이터 파트너가 기존 환경(각 기관의 방화벽 뒤에서) 건강 데이터에 대한 물리적 및 운영적 제어를 유지하는 것이다. 데이터 파트너는 센티넬 운영센터에서 배포된 표준화 데이터 쿼리를 실행한 다음 이러한 쿼리의 결과를 전형적으로 요약된 형식으로 센티넬 운영센터에 공유한다[14].

3.1.3. 미국의 능동적 약물감시의 프로세스에 대한 측면

3.1.3.1. 센티넬 공통 데이터 모델

센티넬 공통 데이터 모델은 모든 데이터 파트너에 해당하는 행정적 및

임상적 정보를 표준화하는 데이터 구조로서, 데이터 표준화 프로그램 실행을 가능하게 하여 센티넬 운영센터가 데이터 파트너와 협력할 수 있도록 한다. 지속적인 의료 코딩 표준과 상호운용성을 높이고, 다른 보편적인 데이터 모델과 호환이 가능하다. 인프라 부서와 데이터 코어는 센티넬 공통 데이터 모델의 생성, 실행, 업데이트, 유지보수, 개선 및 활용에 대한 데이터 파트너의 적극적인 참여를 촉진하고 관리한다.

인프라 부서와 데이터 코어는 약물감시 방법 부서와 응용 약물 감시 부서 및 프로젝트 작업 그룹과 긴밀하게 협력하여 이 구성원이 데이터의 특성을 완전히 이해하였는지, 센티넬 공통 데이터 모델이 쿼리를 충족하도록 설계되었는지 확인한다. 데이터 파트너는 센티넬 공통 데이터 모델 형식의 데이터를 적절히 사용하고 해석할 수 있도록 지식과 전문 지식을 제공한다[15].

3.1.3.2. 센티넬의 분산형 데이터베이스

센티넬은 데이터 파트너가 전산 데이터에 대한 물리적 및 행정적 제어권을 유지하는 분산된 데이터 접근 방식을 사용한다. 센티넬 공통 데이터 모델로 표준화된 컴퓨터 프로그램을 각 기관에서 동일하게 실행할 수 있다. 데이터 파트너는 쿼리 결과를 센티넬 운영센터로 다시 보내기 전에 검토할 수 있고, 쿼리와 쿼리 결과를 보안 포털을 통해 전송한다. 결과 데이터를 결합한

데이터셋의 통합을 Sentinel의 분산형 데이터베이스라고 칭한다.

분산 접근법의 주요 이점은 식별가능한 정보의 공유 최소화한다는 것이다. 또한 데이터 시스템은 기관마다 고유한 특성을 가지고 있는데, 데이터 파트너가 직접 보유한 데이터를 분석하므로 결과 해석에 대한 면밀한 분석을 보장할 수 있다 [16]. 센티넬 분산 데이터베이스는 18개 데이터 협력 기관에서 생성되고 품질이 확인된 데이터로 구성된다. 이러한 협력 기관의 데이터는 보험사와 병원 등과 같은 미국 의료 시스템에서 생성되며, 미국 전역의 수십억 건의 진단, 절차, 처방전 정보는 센티넬 데이터에 나타난다. 이 데이터는 환자 구성원의 프라이버시를 보존하기 위해 집계된 형태로 제공된다.

처음부터 미국의 능동적 약물감시 시스템이 분산형의 데이터모델이었던 것은 아니다. Sentinel Initiative의 근간이 되었던, 미국 최초의 능동적 약물감시 시스템인 Vaccine Safety Datalink(VSD)는 모든 데이터를 한 군데로 모으는 중앙집중형 데이터 관리 모델이었다. 하지만 당시 개인정보문제가 불거지게 되면서 2001년부터는 비식별화된 데이터만을 사용하는 분산데이터 모델(Distributed data model, DDM)을 채택하고 있다.

미국의 분산데이터 모델은 센티넬 시스템과 FDA 카탈리스트(FDA-Catalyst) 두 가지로 분류된다. 간접적인 분산데이터 모델로써 센티넬 시스템

은 2001년에 도입되었으며 허브를 통해 데이터 전송이 이루어진다. 데이터 파트너에게 SAS 프로그램을 전달하고 데이터 파트너는 해당 SAS프로그램으로 자료를 분석하여 결과를 다시 허브에 전송하는 방식이다. 또한, Sentinel 시스템은 다양하고 사용자정의(customized)의 쿼리들을 통해 기존에 존재하는 데이터를 분석하는 프로세스 도구로서 시판 후 면역제제 신속 안전성 모니터링(Postmarket Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM), 혈액제제 지속적 능동감시 네트워크(Blood Safety Continuous Active Surveillance network, BloodSCAN), 시판후 위험성 탐지 및 분석을 위한 능동적 약물감시(Active Postmarket Risk Identification and Analysis, ARIA)를 시행하고 있다.

직접적인 분산데이터 모델로서 FDA카탈리스트는 원격 회의를 통해 암호화된 자료를 상호 전송하여 실시간에 가깝게 데이터를 수집 및 활용하는 방식이다. 이때 실시간으로 확인이 가능하도록 생성된 데이터는 Dynamic Data File(DDF)이라고 하면 이는 2005년에 도입되었다. FDA카탈리스트는 기존 센티넬 시스템만으로 기술될 수 없는 광범위한 질문에 대한 응답을 제공하여 기존 약물감시 시스템을 궁극적으로 보완한다는 장점이 있다.

3.2. 유럽

유럽의약청에서는 초기 약물감시 시스템으로 중앙집중형 데이터베이스를 적용한 자발적 신고제도 체계인 EudraVigilance(이하, EV) 시스템을 출시(2001, Dec)하였다. 이후 유럽 연합(Europe Union, EU) 약물이상반응의 사전 예방을 도모하기 위한 능동적 약물감시 제도를 도입하고자 2006년부터 International Society for Pharmacoepidemiology(ISPE)와 각 국가의 의약품 규제 당국을 통하여 유럽에 있는 90개 이상의 학회의 협력을 요청하였고, 1년간 논의 끝에 2007년 6월 28일 European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance(이하 ENCePP)를 구축하였다.

이러한 협력을 통해 2008년부터 별도 시범사업인 EU-ADR 프로젝트 진행하였는데, 이는 전자 의무기록에서 약물이상반응을 추출하는 능동적 약물감시 시스템이라는 점에서 의의가 있다. 이는 미국의 센티넬과 같이 분산형 데이터모델을 사용한 것이다[17]. EV시스템은 유럽경제지역(European Economic Area, EEA)의 임상 시험에서 허가되거나 연구 중인 의약품에 대한 의심되는 부작용에 대한 정보를 관리하고 분석하고 있으며, 2017년 기준으로 총 1145개의 시판후 연구가 등록되었으며 이 중의 4%가 능동적 약물감시 보고에 해당하는 것으로 집계되었다[17-19].

3.2.1. 유럽의 능동적 약물감시의 운영기관에 대한 측면

유럽의약청 조직은 7개의 위원회로 구성되어 있다. 이 중에서도 PRAC는 유럽의약청에서 의약품 안전 문제를 평가하고 감시할 책임이 있는 위원회다. PRAC의 권고사항은 CHMP가 중앙 의약품 승인에 대한 의견을 채택할 때, 또는 회원국의 의약품 사용에 대한 권고안을 제공할 때 고려된다. 또한 유럽 의약청에서 약물감시 제도의 운영 측면에 대한 가이드라인 및 표준 개발에 대해 자문한다.

CHMP는 응용 프로그램을 평가하고 승인된 의약품의 마케팅 허가를 허가, 변경, 중단 또는 철회하는 주요 의견 형성을 담당하므로 승인된 의약품에 대한 시판후 안전성 연구 절차에 대한 의견을 준비한다. 유럽 연합 수준의 규제 절차의 개선, 약물감시 및 위험관리 시스템과 관련된 사항을 자문할 경우 CHMP는 PRAC의 권고에 의존한다.

그외에도 ENCePP 프로젝트를 위한 Working Group이 존재하여 다양한 전문 기관의 참여로 약물감시 시스템 개발을 위한 작업을 수행 중이다. 해당 협력 기관은 부록4과 같으며, 협업을 위해 참여하는 추가적인 전문가는 부록5과 같다.

유럽의약청은 EV 시스템에서 약물감시와 관련한 서면기록 또는 전산 기

록을 지정된 폴더와 데이터베이스에 저장하며, 데이터 및 기록 관리에 대한 유럽의약청 통합 품질 관리 법규 및 규정에 따라 관리한다. EV는 의약품의 안전성을 감시하기 위한 별도 시스템으로 의약품과 관련된 의심되는 부작용의 조기에 감지하고, 효과적인 데이터 분석을 촉진한다. 이 시스템은 의심되는 약물 부작용의 진산 보고 과정에서 특정 작업을 수행하는 구성 요소를 포함하고 있다 [19].

3.2.2. 유럽의 능동적 약물감시의 자원에 대한 측면

3.2.2.1. 국제의약용어

국제의약용어는 의약품 허가 과정과 관련한 제품의 등록, 문서화 및 안전 모니터링에 사용하도록 설계되어 있다. 국제의약품규제조화위원회가 개발한 국제의약용어는 매우 구체적이고 표준화된 의료용어를 포함하고 있다. 그 사전은 일관성을 보장하는데 필수적이다.

3.2.2.2. 중요한 의료 사건 목록

EV 전문가 위원회(Eudravigilance Expert Working Group, EWG)은 유지 관리 용이성을 위한 기준과 함께 중요한 의료 사건(Important medical event list, IME) 용어의 파일리스트 개발을 조정했다. 이 목록은 의심되는 부작용의 분류와 함께 유럽 연합의 이해당사자들의 일상적인 약물감시에서 집계된 데이

터 분석 및 사례 평가를 용이하게 만드는 것을 목적으로 한다.

3.2.2.3. EV 의료물품 사전 확장본

EV 의료물품 사전 확장본(Extended EV medicinal product dictionary , XEVMPD)에는 유럽경제지역에서 승인된 임상시험에서 연구되었거나 연구된 인간사용 및 조사의약품에 대한 정보가 수록되어 있다. 데이터베이스는 표준화되고 구조화된 방법으로 의약품에 대한 데이터의 수집, 보고, 부호화 및 평가를 지원하도록 설계되었다. XEVMPD는 마케팅 허가 보유자가 제공한 정보에 기초하며, 주요 목표는 유럽경제지역에서 약물감시를 지원하는 것이다. 이를 통해 기관은 의심스러운 부작용 보고서에 포함된 의약품을 정확하게 식별하고, 개별사례 안전성 정보로 보고된 의약품 정보 재코딩이 가능하다.

3.2.2.4. 유럽약학위원회의 표준 용어

유럽약학위원회가 발간한 표준 약리 용어는 EV에 보고된 개별사례 안전성 정보의 의약품 형태와 투여 경로 코딩에 적용한다. 표준 용어 데이터베이스는 900개 이상의 동등한 조건을 34개 세계 언어로 제공한다. (알바니아어, 보스니아어, 불가리아어, 크로아티아어, 체코어, 덴마크어, 네덜란드어, 영어, 에스토니아어, 핀란드어, 프랑스어, 독일어, 그리스어, 헝가리어, 아이슬란드어, 이탈리아어, 카자흐어, 라트비아어, 리투아니아어, 마케도니아어, 노르웨이어,

폴란드어, 포르투갈어, 세르비아어, 슬로바키아어, 슬로바키아어)

3.2.2.5. 유럽약학위원회의 표준 용어

유럽의약청은 선별된 의료 문헌을 선별하고, 유럽연합에서 허가된 의약품과 관련하여 의심되는 부작용을 식별하고, 관련 정보를 EV 데이터베이스에 입력하기 위해 의료 문헌 모니터링을 수행한다

EV는 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 위해 잠재적 안전성 신호의 조기 감지 및 평가, 유럽경제지역에서 인증된 의약품에 대한 더 나은 제품 정보를 제공하며 XML 기반 메시징을 사용한 자동화된 안전 및 메시지 처리 메커니즘, 쿼리 및 추적 기능이 있는 대형 약물감시 데이터베이스와 같은 기능을 제공한다.

2022년 6월 30일부터는 국제표준화기구(International Organization for Standardization, ISO)가 정한 국제표준에 근거한 데이터 포맷을 이용해 EV에 부작용을 보고하는 것이 의무화된다. 다음 두 가지 ISO 표준으로 국제의약품규제조화위원회의 E2B(R3) 가이드라인 따른 개별사례 안전성 정보 표준 양식과 ISO에서 제정한 약제 투여형태, 제시 단위, 투여 경로 및 포장항목(ISO 11239)의 보건의료정보 용어가 적용된다.

3.2.3. 유럽의 능동적 약물감시의 프로세스에 대한 측면

3.2.3.1. 데이터 제출과 수집

데이터를 전송받는 시스템인 EudraVigilance gateway는 송신자와 수신자 사이의 안전 메시지의 안전한 전산 교환을 기반으로 하는 전산 데이터 교환 프로세스를 지원한다. 보안 메시지는 개별사례 안전성 정보를 포함한다. 승인 메시지는 안전 메시지의 확인과 결과를 확인하고 EDI 프로세스를 완료한다. 이 게이트웨이 프로세스는 규제 정보의 전산 전송을 위한 국제의약품규제조사위원회(M2) 게이트웨이 권장사항(Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information, ESTRIM-Gateway)을 따른다.

데이터를 보고하는 EV 웹 보고 애플리케이션(EudraVigilance web reporting application, EVWEB)은 EudraVigilance 데이터베이스 관리 시스템에 대한 인터페이스로 등록 사용자가 개별사례 안전성 정보, 안전 및 승인 메시지를 작성하고, 전송하며 또한 조회할 수 있다. EV 웹 보고 애플리케이션은 또한 사용자가 쿼리를 수행할 수 있도록 한다. 또한 EV 웹 보고 애플리케이션 기능을 통해 유럽경제지역 회원 국가의 관리당국(National Competent authority, NCA)이 개별사례 안전성 정보를 자동으로 전송한다. 이러한 기능은 2017년 11월 22일부터 이용이 가능했으며, 전송되는 개별사례 안전성 정

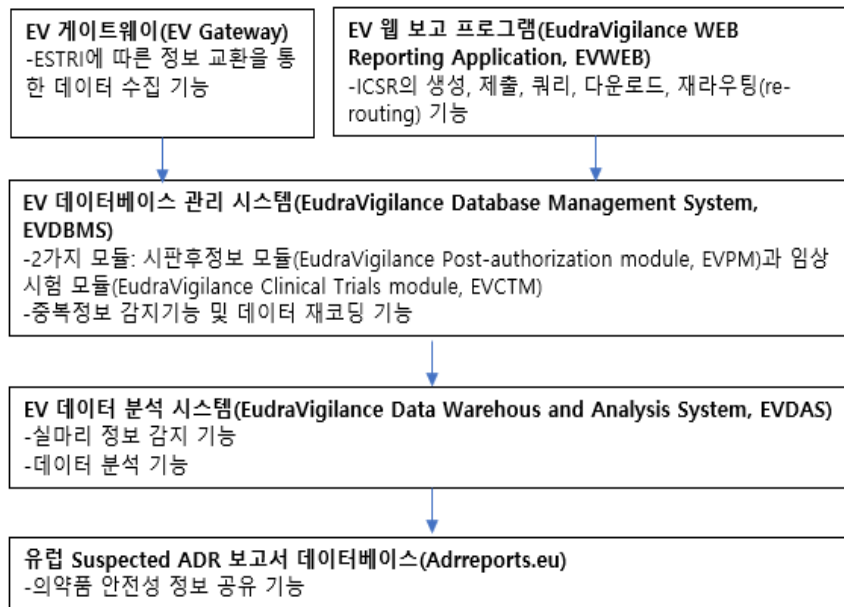
보는 품목허가권자² (Marketing Authorization Holder, MAH)가 EudraVigilance 시스템에 보고한다. 더불어, 의약품 품목허가권자를 위한 EV 웹 보고 애플리케이션의 다운로드 기능을 통해 의약품 허가심사기관은 유럽경제지역에서 마케팅 허가를 보유한 의약품에 포함된 활성 물질에 대한 개별사례 안전성 정보를 EudraVigilance 시스템에서 다운로드할 수 있다. 2017년 11월 22일 단순 보고로 전환된 이후, 품목허가권자는 더 이상 유럽 관리당국으로부터 직접적인 개별사례 안전성 정보를 받지 않는다.

3.2.3.2. 데이터 분석

EV 데이터 분석 시스템(EudraVigilance data analysis system, EVDAS)은 개별사례 안전성 정보의 신호 감지 및 평가에 주안점을 두어 유럽의 약물 감시 모니터링 활동을 지원하며, 중복 항목을 탐지하고 관리할 수 있다. 그리고 이렇게 분석한 데이터를 추출하기 위한 유럽의 약물이상반응 데이터베이스 보고서 시스템으로서 의심스러운 의약품 부작용 보고서 Adrreports.eu의 유럽 데이터베이스는 유럽경제지역의 공인 의약품에 대한 의심스러운 부작용에 대한 EV 데이터를 검색하고 보기 위해 설계된 공개적인 포털이다. 사용자는

² 의약품 시판을 담당하는 제약회사를 의미하며, 의약품의 품질과 시판후 추적조사, 판매나 회수, 처분, 부작용 추적조사를 비롯하여 의약품과 관련있는 일체의 법적 절차를 전적으로 책임진다.

보고서를 검색하거나 활성 물질의 이름으로 검색할 수 있으며, 중앙 승인 의약품의 경우 제품명도 사용할 수 있다.



(출처: 1995-2020 European Medicines Agency 의 내용을 재구성하였다.)

그림 2. EudraVigilance 시스템 개요

제 4 장 우리나라의 약물감시 제도 도입방안

4.1. 운영기관에 대한 측면

전국적인 능동적 약물감시 시스템을 구축하기 위해서는 먼저 제도개발을 착수할 기관 또는 운영 부서의 개설이 필요하다. 왜냐하면, 이러한 중앙 기관을 중심으로 다각적인 자원 공급을 통해 체계적인 개발을 추진하고, 지속적인 검토 및 보완점을 도출하며 관련 워크샵 등 다양한 활동을 통하여 사회 통합적인 시스템을 구축할 수 있기 때문이다.

앞서 살펴본 대로 현재 미국의 능동적 약물감시 운영센터는 미국식품의약품청 규제 아래 센터넬 조정센터가 중심적인 역할을 하고 있으며 유럽에는 유럽의약품청 규제 아래 ENCePP가 있다. 그러나 우리나라는 의약품 규제기관인 한국의약품안전관리원, 식품의약품안전처 또는 보건복지부 산하에 속한 별도 능동적 약물감시 시스템 운영 센터가 없는 상태이다. 그나마 하나의 하위 부서로 존재하고 있는 것이 약물역학빅데이터 분석팀이다. 이는 한국의약품안전관리원을 구성하는 총 4가지 본부 중에서 의약품안전정보본부에 속한 팀으로서 능동적 약물감시 제도 도입을 위한 시스템 개발 단계에 있다.

우리나라에 의료빅데이터 사업기관으로서 FEEDER-Net이 존재하는데, 7개의 하위 부서(공동데이터모델 구축팀, DQM 수행팀, 플랫폼 개발팀, 사업화

지원팀, 공동데이터모델 고도화팀, 표준용어팀, 연구·교육지원팀)로 구성되어 공동데이터모델 개발을 진행하고 있다. 그 외에도 정기 간담회를 통해 참여 병원과 참여기업의 협업을 동반하고 있으며, 운영위원회에서 행정적 측면을 관리한다. 이는 시스템 개발과 데이터 수집을 위한 세부 부서가 기능별로 구축되어 있다는 점에서 센터별 조정센터와 유사한 부분이 있으나 개인정보나 이해충돌(COI)을 위한 별도 하위 부서의 없다는 점에서 센터별 조정센터의 운영구조와 차이가 있다.

우리나라의 법적 규정 내에서는 의료빅데이터를 활용할 때 개인정보를 어디까지 공개하여도 좋을지 논란의 여지가 아직 존재한다. 따라서 이를 위한 전문가 패널로 구성된 자문위원회 또는 전문부서는 필수적으로 조직되어야 하며, 필요하다면 제도의 법적 근거를 위한 개정안 통과가 추진되어야 할 것이다. 또한 의료빅데이터 플랫폼을 역학적인 목적을 벗어나 본격적인 능동적 약물감시 시스템으로 활용하고 정착하기 위해서는 한국의약품안전관리원 또는 식품의약품안전처나 보건복지부 산하에서 규제하고 재정적 지원을 제공하며 개발 사업을 관리할 필요가 있다.

최근 개인정보와 관련하여 통과된 개정 법안에서 언급된 개인정보의 개념에서 식별가능한 정보의 기준은 다른 정보의 입수 가능성이다. 다른 디지털 정보의 경우 익명화한 정보에서 다른 정보의 입수 가능성은 낮을 것이나, 의

료빅데이터의 경우, 개인의 건강관련 정보가 조합되었을 때 익명화된 정보라 할지라도 개인의 식별가능성을 배제할 수 없다. 그러면 개인정보를 다루는 규정 위반에 대한 책임을 추궁할 수 있는 범위가 모호한 상태이므로 법률적 기반이 약하다고 볼 수 있다.

표 1. 국가별 능동적 약물감시 제도의 운영기관에 대한 핵심 지표

구분	미국	유럽	우리나라
	Sentinel System	EudraVigilance system	개발 단계 및 시범사업
업무 작업 부서	· Sentinel 운영/조정 센터	· ENCePP	· 한국의약품안전관리원 · FEEDER-Net · MyData
업무 기관 관련 법안 제정	미국 식품의약국 개정법 (2007)	The ENCePP Code of Conduct	없음
데이터 관련 법안 제정	<ul style="list-style-type: none"> · The Federal Information Security Management Act (FISMA) · National Institute of Standards and Technology (NIST) · 42 CFR Part 2- Federal Drug & Alcohol Confidentiality Law 	<ul style="list-style-type: none"> · ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoeconomics 	<ul style="list-style-type: none"> · 개정 개인정보 보호법(09Jan20) · 정보통신망 이용 촉진 및 정보보호 등에 관한 법률
규제 기관	미국 식품의약국	유럽의약청	식품의약품안전처

따라서 먼저 능동적 약물감시 시스템을 개발하고 담당하는 중앙행정기관 설립과 이를 지원하고 규제하기 위한 재정/규제지원 기관을 법안에서 명시하여 능동적 약물감시 중앙행정기관의 부서별 직급과 그에 해당하는 책무를 구체화하는 정책적 기반이 필요하다. 그리고 해당 기관의 능동적 약물감시 시스템에서 수집하는 개인정보의 식별화 가능성이 있는 의료빅데이터를 보건복지부 또는 한국의약품안전관리원에는 공개하도록 허용하는 법안이 적합하며, 더불어 해당 정보의 기밀성 보장을 위한 행정적, 물리적, 기술적 규제 원칙을 동반하여 채택하는 것이 필요하다.

4.2. 자원에 대한 측면

우리나라에서는 어느 부서에서 능동적 약물감시 시스템을 발전시키고 있는지 또는 자금을 투입하고 있는지 명확히 밝혀지거나 확정된 사항이 없으며 각 학계와 대표적 시설에서 경쟁적으로 개별 연구를 수행함으로써 단발적인 능동감시 시범연구가 이루어지고 있는 실정이다. 이는 미국 또는 유럽과 달리 대부분의 아시아 국가에서도 나타나는 현상이다.

하지만 앞서 살펴본 미래 의료 산업을 대비하고 국제적 기준을 충족시킬 수 있는 능동적 약물감시 시스템 개발을 위한 기반의 수립은 필수적이다. 왜

나하면 이러한 시스템을 가동하기 위해서는 각 의료기관에서 능동적 약물감시 시스템과 연계하여 다루는 부서가 설치되어야 하며 이를 통해 식약처 등에서 요청하는 데이터 프로세스에 대해서 데이터 처리를 진행하여 광범위한 지역과 질환을 아우르는 전 국민의 건강 위해사례를 감시할 수 있는 통합된 능동적 약물감시 시스템 운영이 가능하기 때문이다.

따라서 이러한 통합된 시스템을 관리하기 위해선 정책적으로 지정된 중앙 운영센터에서 각 개발의 분야를 세분화한 작업그룹과 그룹의 장을 지정하여 체계적인 관리를 할 수 있도록 하며, 지속적인 개발을 위해서 재정적 방안을 포함하는 제도적 방안이 따라야 하는 것이다.

이외에도 데이터의 전송의 통합성을 높이기 위해 국제의약품규제조화위원회 E2B 가이드라인의 원칙에 부합하는 데이터베이스 구축이 필요하다. 현재 우리나라에서는 전산보고의 형태에 대한 규정만 존재할 뿐이다. 이는 자발적 보고의 연장선에 있는 것으로 다만 해당 정보를 어떻게 표준화된 코드로 전송하는지에 대한 가이드라인인 것이다.

데이터 플랫폼을 통하여 데이터를 추출하고 쿼리 처리를 수행하며 결과를 전송하는 프로그램이 진행되는 각 단계에서는 지속적인 데이터 검증과정이 포함된다. 능동적 약물감시 제도를 활성화하기 위해 데이터관리 시스템을 위

표 2. 국가별 능동적 약물감시 제도의 자원에 대한 핵심 지표

구분	미국	유럽	우리나라
	Sentinel System	EudraVigilance system	개발 단계 및 시범사업
인적 자원	<ul style="list-style-type: none"> • Sentinel 운영/조정 센터 • 데이터 파트너 기관 및 학술적/전문적 협업 기관 	<ul style="list-style-type: none"> • 유럽의약청의 7개의 위원회 • 유럽연합 네트워크 	<ul style="list-style-type: none"> • FEEDER-NET : 83개의 데이터 파트너 기관 • MyData: 강남세브란스 병원, 서울대학교병원 등 협업기관 • 한국의약품안전관리원: 의약품안전정보본부
재정 공급처	미국 식품의약국	유럽 각국의 관리당국	<ul style="list-style-type: none"> • FEEDER-NET : 산업통상자원부 • MyData : 한국데이터산업진흥연구원
표준 보고 양식	<ul style="list-style-type: none"> • ICH2 -E2B : 약물이상반응 및 이상사례 전자보고 가이드라인, • 의약품 임상시험 관리기준 	<ul style="list-style-type: none"> • ICH2 -E2B : 약물이상반응 및 이상사례 전자보고 가이드라인, • 의약품 임상시험 관리기준 · 유럽연합의 우수 약물감시 기준 	<ul style="list-style-type: none"> • ICH2 -E2B : 약물이상반응 및 이상사례 전자보고 가이드라인, • 의약품 임상시험 관리기준
인적자원 커리큘럼	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품 임상시험 관리기준 	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품 임상시험 관리기준 • 유럽의약청 모듈형 훈련 교육과정 	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품 임상시험 관리기준

한 운영체제의 공유와 이를 활용하는 방안과 관련된 구체적인 가이드라인이 필요하다. 전반적인 대규모 데이터의 관리를 위한 단계적인 절차로서 백신 관련 정보, 새로 개발된 임상시험약 또는 특정 질환에 대해 우선순위를 정한 뒤에 대한 데이터 관리 시범사업을 시행하고 분기별 검토를 통해 개선하려는 노력이 필요하다. 이를 통해 능동감시 대상이 되는 의약품의 범위를 점진적으로 확장하며, 각 분야별로 추가적으로 포함되어야 하는 항목들을 반영할 수 있을 것이다.

4.3. 프로세스에 대한 측면

의약품 승인을 위한 자료에 국한되지 않고 전반적인 보건 정책을 결정하는데 있어서도 능동적인 약물감시 시스템은 효율적이고 경제적인 방안이 될 것이다. 다른 제약 선진 국가에서 10년, 20년 전부터 이러한 체도를 개발하고 있는 것을 비교할 때 우리나라에서 능동적 약물감시 시스템을 적용할 수 있는 네트워크와 시스템 개발은 시급한 실정이다.

미국에서는 약물감시를 위해 시판후 신속 임퓨테이션 모니터링(Post Market Rapid Imputation Safety Monitoring, PRISM), 시판후 의약품 안전성 정보의 탐지 및 분석을 위한 능동적 약물감시(The Active Post-market Risk

Identification and Analysis, ARIA)로 세분화된 시스템을 운영하고, 유럽에서는 하나의 EV 제도 안에 데이터 처리 단계에 따라 EV 게이트웨이, EV 웹 보고 애플리케이션, EV 데이터베이스 관리 시스템, EV 데이터 웨어하우스 및 분석 시스템이라는 단계적 시스템을 구동하고 있는 것을 앞서 살펴보았다. 우리나라에서도 안전성 정보의 종류에 따라서 혹은 의약품 안전성 정보를 처리하는 과정별로 효율을 극대화하는 시스템 개발이 이루어져야 한다. 정보 처리 시스템의 기술력 개발에 따라 의약품과 관련한 이상반응의 감지, 의약품과 이상반응의 인과관계 평가, 의약품 관련 사망자/치료비용 평가 및 예방활동의 유효성을 평가하는 기반이 구축될 것이기 때문이다.

능동적 약물감시 프로세스의 개발과 동시에 이를 효과적으로 적용하기 위한 커리큘럼 개발과 정보 공유 웹사이트 개발도 이루어져야 한다. 특히 유럽의 경우 모듈형 훈련 교육과정을 제공하여 효율적인 인력개발과 정보공유가 진행되도록 하고 있으며, 유럽의약청 web site와 ENCePP web site 에서 약물감시 관련 정보를 공유하여 능동적 약물감시 프로세스 시스템에서 접속 및 보고서 추출활동을 할 수 있다. 미국에서도 센티넬 웹사이트와 의약품 평가 및 검색 센터(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR) 사이트를 통하여 시스템 운영과 관련한 정보를 제공하여 시스템에 대한 이해도와 투명성을 높힐 뿐만 아니라 시스템에서 추출되는 보고서 내용을 확인할 수 있다. 이러한 시

시스템이 뒷받침이 될 때 점진적인 데이터 협력기관의 확장과 인력개발을 통한 다양한 시스템 개발을 가속화할 수 있을 것이다.

표 3. 국가별 능동적 약물감시 제도의 프로세스에 대한 핵심 지표

구분	미국	유럽	우리나라
	Sentinel System	EudraVigilance system	개발 단계 시범사업
능동적 약물감시 분석 프로세스	<ul style="list-style-type: none"> • Post Market Rapid Imputation Safety Monitoring (PRISM) • The Active Post-market Risk Identification and Analysis (ARIA) 	<ul style="list-style-type: none"> • EudraVigilance 웹 보고 애플리케이션 • EV 데이터베이스 관리 시스템 • 데이터 웨어하우스 및 분석 시스템 	없음
능동적 약물감시 정보게시 웹사이트	<ul style="list-style-type: none"> • Sentinel 웹사이트 	<ul style="list-style-type: none"> • 유럽의약청 웹사이트 • ENCePP website 	없음
능동적 약물감시 자문 위원회	<ul style="list-style-type: none"> • Applied Surveillance Core • Planning Board, Privacy Pane • Conflict of Intest Committee 	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 	<ul style="list-style-type: none"> • FEEDER-NET : 83개의 데이터 협업 파트너 • MyData: 강남세브란스 병원, 서울대학교 병원 등 협업기관

제 5 장 결론 및 고찰

약물감시 형태는 크게 두가지 수동적 약물감시와 능동적 약물감시로 구분할 수 있다. 수동적 약물감시는 자발적 신고제도(Spontaneous Reporting System, SRS)로서 의료진이나 환자 또는 임상시험대상자가 인지한 의약품 유해반응 사건에 대한 신고를 하는 것이다. 이와 반대로, 능동적 약물감시는 대규모 데이터베이스의 의료 빅데이터의 패턴에 기반한 것이다. 능동적 약물감시는 수동적 약물감시 제도 내에서 발생할 수도 있는 과소보고 문제점을 보완한 것으로, 이것은 의약품 정보의 객관성 및 정확성을 높일 수 있는 가장 효율적인 방법이라고 알려져 있다. 또한, 임상시험에서 수집한 정보에만 국한되지 않고, 실제 의료환경에서의 수집가능한 모든 정보를 검토할 수 있어 공중보건학 수준으로 광범위한 약물부작용의 실마리정보(Signal)를 감지할 수 있다는 점에서 장점이 크다[10].

실제 보건의료 환경에서 수집된 보건의료 빅데이터를 실사용데이터(Real World Data, RWD)라고 하고, 실사용증거(Real World Evidence, RWE)는 이러한 실사용데이터의 패턴을 분석하여 얻은 의약품의 잠재적인 유익성과 위해성에 관한 임상적인 증거를 의미한다. 실사용데이터는 주로 의무기록, 의료보험 청구기록, 의약품 투여 기록, 검사결과를 지칭하며, 그외에도 임상시험 대상자의 일지, 착용가능한 단말기의 건강 관련 기록과 같은 모든 포괄적인 데이터

를 포함한다. 그리고 이를 통해 얻은 실사용증거는 신약의 시판허가뿐만 아니라 보험제도의 약제급여기준이나 의료보건의료정책 개선의 근거자료로서도 활용될 수 있다는 점에서 의의가 크다. 이러한 빅데이터 분석툴이 충분히 개발된다면 가장 과학적이고 빠른 의약품 유해반응의 탐지, 평가, 해석 및 예방이 가능할 것으로 전망된다[10, 20-22].

이렇게 방대한 실사용데이터를 추출하여 관리하고 이를 통해 객관적인 실사용증거를 생성하기 위해서는 데이터 통합과 표준화를 위한 데이터베이스 개발이 필수적이다[23]. 2000년대부터 데이터베이스 개발을 위한 법안 개정이 진행된 유럽과 미국과 달리 우리나라는 매우 엄격한 수준의 개인정보 규제 로 데이터 활용이 크게 위축되어있는 상태이다. 「개인정보 보호법」 과 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 만 존재하고 공익적 목적을 위해 이를 이용하는 정보공개법은 마련되어 있지않아 공공 및 민간 차원의 보건의료빅데이터 기반 연구는 매우 제한적으로 진행되고 있는 상황이다. 따라서 전문인력 증원 및 및 전문가 네트워크 구축과 의료보건의 정보의 품질 개선 및 의료비 절감과 같은 개선을 위해서는 누적된 건강데이터의 활용을 허용하는 정보 공개 법안도 마련되어야 실용적인 정책 마련과 연구개발이 가능하다. 다량의 데이터를 보유한 기업들이 시장을 주도하는 것을 감안할 때 우리나라 개인정보보호 관련

제도 개선은 필수적인 과제이다[24-28]. 이는 또한 우리나라의 법률의³포지티브 규제방식과도 연관이 있다. 능동적 약물감시 체계 개발 및 의료빅데이터 활용을 허용하기 위해서는 포지티브 규제방식을 네거티브 규제방식으로 변경하는 경우, 의료빅데이터 관리의 경쟁력과 자율성을 높이는 연구개발이 가능할 것으로 판단된다[29].

우리나라의 「개인정보 보호법」에 따르면, 비식별 정보라도 다른 비식별 정보와 조합하여 식별이 가능성이 있고 이를 상업적 활용을 하게 된다면 이는 법률을 위반하는 것이 된다[28, 30, 31]. 이에 반해 미국의 식품의약품청(Food and Drug Administration, FDA)과 유럽의약청(European Medicines Agency, EMA)에서는 의약품 시판허가와 관련한 정보공개 법적 근거조항을 별도로 두고 있다. 미국의 경우 전자의무기록을 활용한 약물감시 제도를 개발하기 위해 법안을 2007년에 통과하여 2009년부터 시범사업을 시작하였고 2016년에 이르러서는 본격적인 능동적 약물감시제도를 실시하였다. 유럽에서는 2012년 우수 약물감시 기준(Good Pharmacovigilance Practice, GVP)을 개발하여 지속적으로 정비하여 의약품 안전성 정보의 투명성과 통합성을 높이

³ 포지티브 규제방식이란 근거법령에서 허용하는 사항만을 열거하고 이외의 항목은 금지하는 것이다.

고 있다[10, 32-34].

국제약품규제조화위원회(International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH)의 가이드라인은 의약품 안전성과 관련한 국제적인 규범으로 자리 잡고 있으며, 우리나라는 2020년 5월을 기준으로 총 16개의 국제약품규제조화위원회 가이드라인에 참여 중이다. 초기 국제약품규제조화위원회는 제약 선진국으로 불리는 미국, 유럽 그리고 일본이 1990년에 설립한 위원회로서 신약개발을 위한 규정 조화를 위한 가이드라인(Guideline)을 개발하고 있다[35]. 1994년에는 표준화된 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)를 개발하여 전 세계에서 임상시험이나 부작용 보고 등 의약품 안전관리에 사용하는 국제표준의학용어를 배포하였으며, 국제의약용어 한국어판은 다른 국가에 비해 최근에 개편되어 2019년 9월 15일의 22.1 버전을 시작으로 배포되었다. 현재는 네덜란드어, 독일어, 러시아어, 불어, 스페인어, 영어, 일어, 이탈리아어, 중국어, 체코어, 포르투갈어, 헝가리어를 포함하여 총 13개국 언어로 번역되어 있다[36].

이전에는 의약품 안전성 보고를 위해서 국내 약물감시 시스템 개발 당시부터 사용되었던 의학용어로서 WHO-ART, KCD-6 등이 있었으나 국제약품규제조화위원회의 가이드인 E2B(R3)에 따라 개별사례 안전성 정보

(Individual Case Safety Reports, ICSR) 데이터를 교환하고 분석하기 위해서는 데이터 표준용어인 국제의약용어로의 변환이 필요한 단계이다.

국제의약품규제조화위원회는 효율적이고 통합적인 데이터 정보관리를 위해 개별사례 안전성 정보의 전자보고양식에 대한 가이드라인으로서 E2B(R3)를 발간하였고, 우리나라에는 2016년 3월에 배포되었다. 이 가이드라인을 도입하기 위해서 각국에서는 데이터베이스 변경을 위한 중장기적인 계획을 수립하며 구체적인 시행방안을 개발하고 있다[37].

이 연구를 종합하였을 때, 우리나라 보건데이터 관리와 의약품 이상반응 감시의 장기적인 효율성을 위해서는 능동적 감시시스템 적용의 필요성이 인정되지만 다만 적용방법에 있어서 오래도록 법적 규정에 의거한 개발이 모호하여 규정을 구축하는 것이 필요하였는데, 최근 2020년 초부터 개인정보 관련 법안의 개정으로 더욱 실효적인 정책 마련을 위해서는 약물감시 분야의 전문가들과 추가적인 논의가 가능하게 되었다.

이 연구는 각국 능동보고 시스템 개발 및 적용을 위해서 구조적 측면에서 가장 우선으로 개선해야 할 사항은 무엇인지 확인하고 분석하였으나 그런 데도 다음과 같은 몇 가지 한계를 가지고 있다. 첫째, 능동적 약물감시 시스템을 구축하고 있는 주요 국가나 지역에 대해 중점적인 조사와 분석을 시행하

고자 하였으나, 다른 아시아 국가처럼 우리나라의 경우 정립된 능동적 약물감시 시스템이 없이 지속적인 조직 개편과 개발 단계에 있는 연고로 현 시점에서 개발단계를 면밀히 분석하여 시스템의 개발을 위한 세부 항목을 수집하기에는 어려움이 존재하였다. 둘째, 이 연구에서 제안한 능동적 약물감시 시스템을 적용하기 위해서는 의약품 안전성 전문가들의 추가적인 논의가 필요하며, 우리나라는 이제야 시스템의 기술 개발의 위한 시범적인 단계에 진입하였다. 실제 정책적인 면과 관련하여 재정지원, 제도 안내 및 규제를 위해 각 나라의 세부적인 부분의 장단점을 분석하여 우리나라의 다각적인 정책 방향을 제시하는 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고 문헌

1. 성종미 and 박병주, 『세계보건기구 및 미국 FDA 의 최신 약물감시체계 발전방향』 대한보건연구(구 대한보건협회학술지), 41(2), 2015, 19-28.
2. Anonymous, 『Global Medicine Spending and Usage Trends: Outlook to 2024』, The IQVIA Institute, <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends>.
3. Anonymous, 『Number of Registered Studies by Year』, U.S. National Library of Medicine, 2020.03.01, <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
4. Anonymous, 『Locations of Registered Studies』, U.S. National Library of Medicine, 2020.03.01, <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#LocationsOfRegisteredStudies>.
5. 성종미 and 박병주, 『세계보건기구 및 미국 FDA 의 최신 약물감시체계 발전방향』 대한보건연구 (구 대한보건협회학술지), 41(2), 2015, 19-28.
6. Anonymous, 『Efficacy Guidelines』, ICH 2020.03.01, <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
7. Son, N., et al., 『Korean Pharmacovigilance System Based on EHR-CDM』 Studies in health technology and informatics, 264, 2019, 1592-1593.
8. Anonymous, 『About Sentinel Initiative』, 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/about>.

9. Anonymous, 『Background of Sentinel』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/background>.
10. 강동윤, 『능동적 약물감시체계 탐방: 미국 하버드 대학교 필그림 건강관리연구소 소개』 약물역학위해관리학회지 제, 9(1), 2017.
11. Anonymous, 『Coordinating Center』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.04.01, <https://www.sentinelinitiative.org/coordinating-center>.
12. Anonymous, 『Sentinel Collaborators』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/collaborators>.
13. Anonymous, 『Principles and Policies』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/principles-policies>.
14. Anonymous, 『Data』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data>.
15. Anonymous, 『Sentinel Common Data Model』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model>.
16. Anonymous, 『Sentinel's Distributed Database』 , 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center, 2020.03.01, <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/sentinels-distributed-database>.

17. Huang, Y.-L., J. Moon, and J.B. Segal, 『A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide』 *Drug safety*, **37**(8), 2014, 581-596.
18. Anonymous, 『ENCePP』, European Medicines Agency, 2020.05.27, <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.
19. Santoro, A., et al., 『Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works』 *Drug safety*, **40**(10), 2017, 855-869.
20. Han-Heui Park, B., H.-G. Sung, and J.-Y. Shin, 『실사용증거의 허가심사기관에서의 규제적 활용을 위한 기반과 틀』 *약물역학위해관리학회지 제*, **11**(2), 2019, 2.
21. Benke, K. and G. Benke, 『Artificial intelligence and big data in public health』 *International journal of environmental research and public health*, **15**(12), 2018, 2-5.
22. Khozin, S., G.M. Blumenthal, and R. Pazdur, 『Real-world data for clinical evidence generation in oncology』 *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **109**(11), 2017, djx187.
23. 최남경, 이중엽, and 박병주, 『의약품 안전관리의 최신 국제동향』 *Journal of the Korean Medical Association*, **55**(9), 2012, 819-826.
24. 김성수, 『의료기관의 빅데이터 활용방안에 대한 연구』 *Journal of Digital Convergence*, **12**(2), 2014, 397-407.
25. 조금준, 『의료 빅데이터를 활용한 임상 연구』 *Anesthesia and Pain Medicine*, **12**(1), 2017, 9-14.
26. 이진호, 『약물감시연구사업단 추진에 즈음하여』 *약물역학위해관리학회지 제*, **2**(1), 2009.

27. 강희정, 『보건의료 빅데이터의 정책 현황과 과제』 보건복지포럼, **2016(8)**, 2016, 55-71.
28. 양희태, et al., 『인공지능 기술 전망과 혁신정책 방향-국가 인공지능 R&D 정책 개선방안을 중심으로』 정책연구, 2019, 1-321.
29. 이명화 and 이해진, 『바이오 분야에서의 새로운 규제 방식에 대한 모색』 규제연구, **25(2)**, 2016, 113-137.
30. 김승한, 『빅 데이터 시대의 도래에 따른 개인정보 보호법의 한계와 개선방향』 연세 의료·과학기술과 법, **4(1)**, 2013, 107-145.
31. 이인호, 『「 개인정보 보호법」 상의 ‘개인정보’개념에 대한 해석론』 정보법학, **19**, 2015, 59-87.
32. Fornasier, G., et al., 『An historical overview over Pharmacovigilance』 International Journal of Clinical Pharmacy, **40(4)**, 2018, 744-747.
33. Kurz, X., S. Perez-Gutthann, and E.S. Group, 『Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: ten years of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)』 Pharmacoepidemiology and drug safety, **27(3)**, 2018, 245-252.
34. Postigo, R., et al., 『EudraVigilance Medicines Safety Database: publicly accessible data for research and public health protection』 Drug safety, **41(7)**, 2018, 665-675.
35. Chae, G.H., et al., 『A Study on Improving Korea's Regulatory System for Pharmaceutical Safety Management』 Yakhak Hoeji, **57(3)**, 2013, 173-186.

36. Anonymous, 『MedDRA Evolution』, MedDRA, 2020.06.06,
https://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/meddra_evolution_all_content_17.pdf.
37. 서정원, et al., 『전자적 의약품 부작용 데이터 표준분석과 국내 적용』 J Health Info Stat, **42**(3), 2017, 199-207.
38. Song, H.J., N.K. Choi, and B.J. Park, 『Adverse Drug Reaction Surveillance and the Role of Family Physicians』 Journal of the Korean Academy of Family Medicine, **28**(11), 2007, 815-823.
39. Stafford, N., *William McBride: alerted the world to the dangers of thalidomide in fetal development*. 2018, British Medical Journal Publishing Group.
40. Sin, S.-G., 『ICH 회의 및 ICH-GCP 가이드라인』 대한임상약리학회: 학술대회논문집, 1997, 8-13.
41. Anonymous, 『Efficacy Guidelines』, ICH, 2020.05.01,
<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.

부록

부록 1. 탈리도마이드 사건 이후 약물감시 제도의 발전 과정 [10, 32, 38-40]

연도	약물감시 제도의 발전과정
1961	호주 산부인과 의사 맥브라이드(William McBride)의 “탈리도마이드의 중대한 이상증세”에 대한 레터(Letter)를 Lancet 의학저널에 투고함
1964	영국의 약물유해반응 보고 제도인 황색카드체계 (The Yellow Card) 설립
1965	유럽의 의약품 유해반응 관련 법안 제정
1968	세계보건기구의 국제약물모니터링 (International Drug monitoring) 프로그램 구축
1978	세계보건기구 국제약물모니터링 프로그램을 기반으로 옹살라모니터링 센터를 설립함
1980	최초의 능동적 약물감시 제도인 영국의 Drug Safety Research Unit, DSRU 설립
1988	우리나라 최초 약물감시 시스템인 자발적 신고제도 도입
1990	미국, 유럽연합, 일본의 주도하에 국제의약품규제조화위원회 설립
1992	유럽약물감시학회(European Society of Pharmacovigilance, ESOP) 결성
2000	국제약물감시학회(International Society for Pharmacovigilance: ISoP) 설립
1995	유럽 의약품 인증 체제인 유럽의약청 설립
2001	유럽의 의약품유해반응 정보분석시스템인 Eudravigilance 구축
2007	미국에서 능동적 약물감시 제도를 위한 식품의약국 개정법(FDA Amendments Act, FDAAA)이 통과됨
2009	미국의 시범적 능동적 약물감시 제도인 Mini-Sentinel의 출시
2012	유럽의 의약품 유해반응 관련 법안 개정
2016	미국의 능동적 본격적 능동적 약물감시 제도인 Sentinel Initiative 출시
2017	Eudravigilance시스템의 새로운 포맷이 출시됨

(출처: 강동윤, 『능동적 약물감시체계 탐방: 미국 하버드 대학교 필그립 건강관리연구소 소개, 약물역학위해관리학회지 제, 9(1), 2017. Fornasier, G., et al., 『An historical overview over Pharmacovigilance』 International Journal of Clinical Pharmacy, 40(4), 2018, 744-747. Song, H.J., N.K. Choi, and B.J. Park, 『Adverse Drug Reaction Surveillance and the Role of Family Physicians』 Journal of the Korean Academy of Family Medicine, 28(11), 2007, 815-823. Stafford, N., William McBride: alerted the world to the dangers of thalidomide in fetal development. 2018, British Medical Journal Publishing Group.Sin, S.-G., 『ICH 회의 및 ICH-GCP 가이드라인』 대한임상약리학회: 학술대회논문집, 1997, 8-13.

부록 2. Sentinel 시스템의 데이터 파트너

Sentinel 시스템을 위한 데이터 파트너 기관
1. Aetna, a CVS Health company
2. Blue Cross Blue Shield of Massachusetts
3. Duke University School of Medicine: Department of Population Health Sciences (100% Medicare Fee-For-Service data)
4. Harvard Pilgrim Health Care Institute
5. HCA Healthcare
6. HealthCore, Inc (Anthem, Inc data)
7. HealthPartners Institute
8. Humana, Inc.
9. Kaiser Permanente Colorado Institute for Health Research
10. Kaiser Permanente Center for Integrated Health Care Research Hawaii
11. Kaiser Foundation Health Plan of the Mid-Atlantic States, Inc.
12. Kaiser Permanente Northern California, Division of Research
13. Kaiser Permanente Northwest Center for Health Research
14. Kaiser Permanente Washington Health Research Institute
15. Marshfield Clinic Research Institute
16. Optum (OptumInsight Life Sciences Inc. and Optum Labs®)
17. Vanderbilt University Medical Center, Department of Health Policy (Tennessee Medicaid data)

(출처: 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center)

부록 3. Sentinel 시스템을 위한 학술/전문 협력 기관

Sentinel 시스템을 위한 학술/전문 협력 기관
Aetna, a CVS Health company
Blue Cross Blue Shield of Massachusetts*
Booz Allen Hamilton
Brigham and Women's Hospital: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacoeconomics in the Department of Medicine
Duke University School of Medicine: Department of Population Health Sciences (100% Medicare Fee-For-Service data)
Harvard T.H. Chan School of Public Health
HCA Healthcare*
HealthCore, Inc (Anthem, Inc data)
Health Care Systems Research Network
Harvard Pilgrim Health Care Institute
HealthPartners Institute*
Marshfield Clinic Research Institute
Meyers Primary Care Institute, a joint endeavor of Fallon Community Health Plan
Humana, Inc.*
IBM Watson Health
Kaiser Permanente Center for Effectiveness and Safety Research
Kaiser Permanente Colorado Institute for Health Research
Kaiser Permanente Center for Integrated Health Care Research Hawaii
Kaiser Foundation Health Plan of the Mid-Atlantic States, Inc.
Kaiser Permanente Northern California, Division of Research
Kaiser Permanente Northwest Center for Health Research
Kaiser Permanente Washington Health Research Institute
Optum (OptumInsight Life Sciences Inc. and Optum Labs®)
PCORnet
ADVANCE Collaborative
CAPriCORN
Greater Plains Collaborative

Sentinel 시스템을 위한 학술/전문 협력 기관
INSIGHT-NYC
OneFlorida Clinical Research Consortium
PaTH Network
PEDSnet
REACHnet
Stakeholder, Technology and Research (STAR) Network
Rutgers University: Center for Health Services Research on Pharmacotherapy, Chronic Disease Management and Outcomes at the Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research
RTI International
TriNetX
University of Alabama at Birmingham: Center for Outcomes and Effectiveness Research and Education
University of Florida College of Pharmacy: Department of Pharmaceutical Outcomes & Policy
University of Iowa: Department of Epidemiology in the College of Public Health
University of North Carolina Gillings School of Global Public Health: Center for Pharmacoepidemiology
University of Pennsylvania School of Medicine: Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics and Department of Biostatistics and Epidemiology
Vanderbilt University Medical Center, Department of Health Policy (Tennessee Medicaid data)
Veradigm

(출처: 2010 - 2020 Sentinel Coordinating Center)

부록 4. ENCePP 협력 기관

ENCePP 협력 기관(소속)
Pascal Auriche (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), FR)
Sabine Brosch (EMA, EU)*
Maria Luisa Casini (Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), IT)
Augusto Eugénio Pardal Felipe (Medicines for Europe (MFE), PT)
Nick Halsey (EMA, EU)
Anja van Haren (Medicines Evaluation Board (CBG-MEB), NL)
Fatima Herji (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), PT)
Tuula Ikonen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), BE)
Christoph Kueng (Swissmedic, CH) Observer
Maria Larsson (Läkemedelsverket, SE)
Eduarne Lazaro (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ES)
David Lewis (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA))
Hervé le-Louet (Hôpital Henri Mondor, FR)
Dierk Mentzer (Paul Ehrlich Institut (PEI), DE)
Victoria Newbould (EMA, EU)
Mary Raphael (Health Canada)
Martina Schaeublin (Swissmedic, CH) Alternate observer
Elke Stahl (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), CTFG liaison, DE)
Phil Tregunno (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), UK)
Kristina Vavrušková (Státní ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL), CZ)
Margaret Walters (EuropaBio, UK)
Leonie Zimmerman (European Self-Medication Industry, (AESGP), DE)

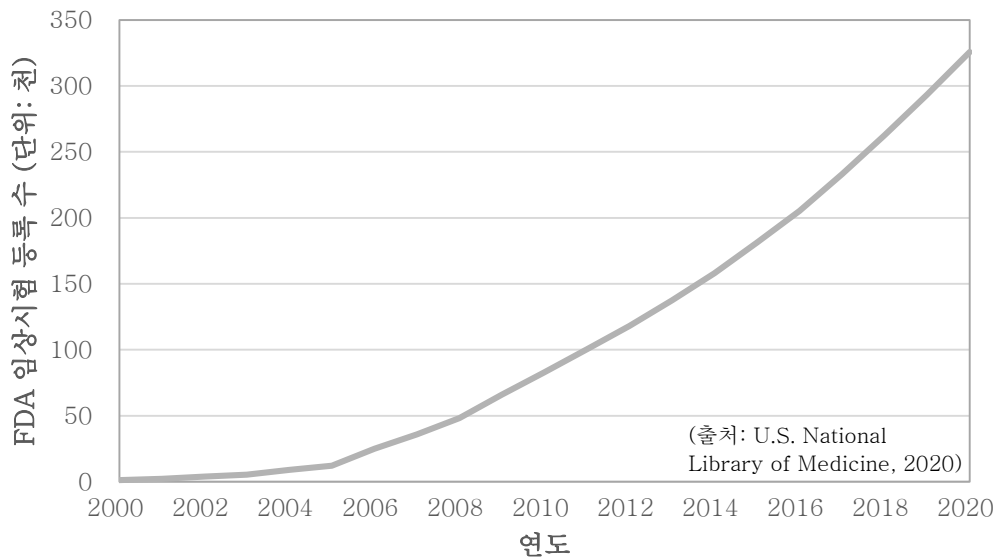
(출처: 1995-2020 European Medicines Agency)

부록 5. Eudravigilance 참여 전문가

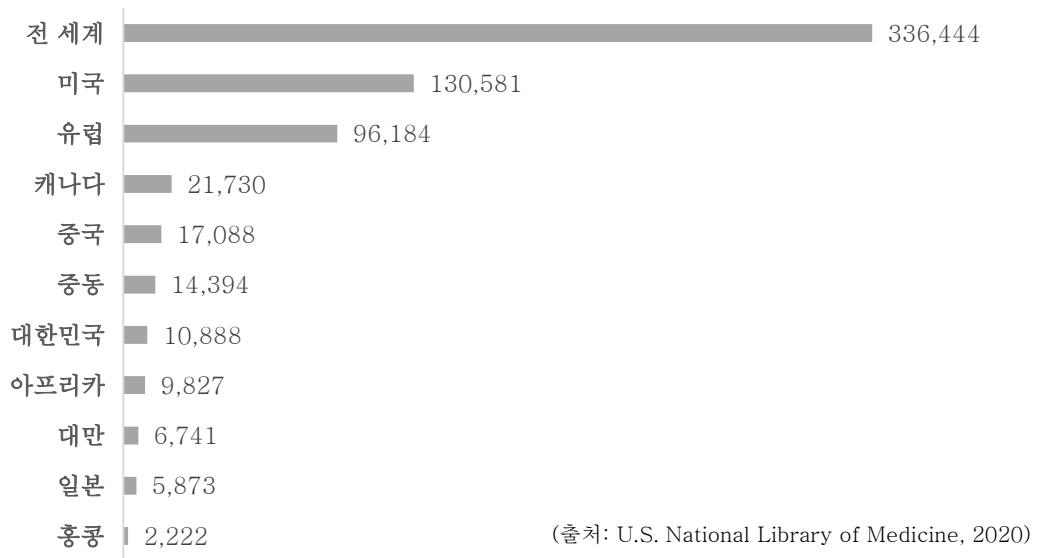
EV 참여 전문가(소속)
Veronique Demontrond (Sanofi-aventis, FR) alternate
Diane Farkas (Sanofi-aventis, FR), EFPIA ICH E2B representative
Martin Henzl (Baxter, AT)
Andrew Hudson (Roche, UK)
Claudia Lehmann (Boehringer Ingelheim, DE) EFPIA MedDRA Management Committee representative
Denny Lorenz (Bayer, DE), EFPIA ICH E2B representative
Subhash Mistry (GSK, UK)
Paolo Porcelli (Inspectors Working Party, AIFA, IT)

(출처: 1995-2020 European Medicines Agency)

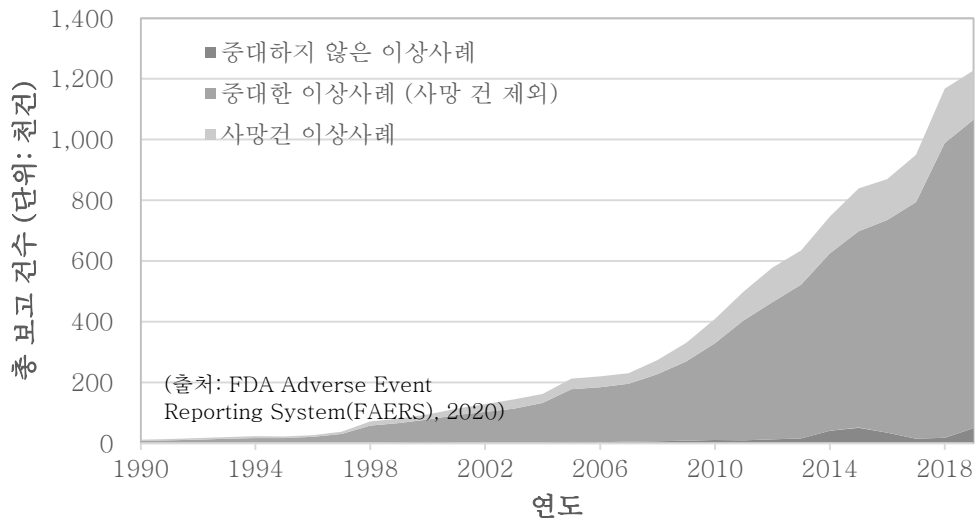
부록 6. 연도별 임상시험 등록 수



부록 7. 지역별 의약품 임상시험 수



부록 8. 연도별 중증도에 따른 이상사례 증가 추이



부록 9. 국내외 제약시장의 규모 및 연평균 성장률

	2019 제약시장 규모 (단위: US\$BN)	2014~2019 연평균 성장률	2024 예상 제약시장 규모 (단위: US\$BN)	2020~2024 예상 연평균 성장률
전 세계	1,250.40	4.70%	1,570~1,600	3~6%
제약 선진국	821.6	3.80%	985~1,015	2~5%
미국	510.3	4.30%	605~635	3~6%
일본	87	-0.20%	88~98	-3~0%
유럽 5개국	173.7	4.00%	210~240	3~6%
독일	52.1	4.90%	65~75	4~7%
프랑스	34.9	1.60%	38~42	0~3%
이탈리아	33.5	5.10%	41~45	3~6%
영국	28.7	4.50%	37~41	4~7%
스페인	24.5	4.00%	30~34	3~6%
캐나다	22.5	4.60%	26~30	4~7%
대한민국	16.1	7.30%	21~25	5~8%
호주	12.1	3.50%	13~17	3~6%
신흥 제약 국가	357.7	7.00%	475~505	5~8%
중국	141.6	6.70%	165~195	5~8%
브라질	33.6	9.90%	45~49	6~9%
인도	22	9.50%	31~35	8~11%
러시아	15.6	8.40%	23~27	8~11%
그 외 국가	71	4.80%	85~95	2~5%

(출처: IQVIA, The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023)

부록 10. 세계 제약 시장 규모에 따른 국가별 순위

#	2014년도	미국기준 %	2019년도	미국기준 %	2024년도 (예상)	미국기준 %
1	미국	100%	미국	100%	미국	100%
2	중국	26.6%	중국	27.9%	중국	29.7%
3	일본	21.2%	일본	16.9%	일본	13.2%
4	독일	10.6%	독일	10.2%	독일	10.3%
5	프랑스	8.4%	프랑스	6.8%	브라질	7.5%
6	이탈리아	6.4%	이탈리아	6.5%	이탈리아	6.4%
7	영국	5.7%	브라질	6.4%	프랑스	5.9%
8	브라질	5.1%	영국	5.6%	영국	5.7%
9	스페인	4.7%	스페인	4.8%	인도	5.5%
10	캐나다	4.5%	캐나다	4.3%	스페인	4.7%
11	인도	3.4%	인도	4.3%	캐나다	4.5%
12	대한민국	3.0%	대한민국	3.1%	러시아	4.1%
13	러시아	2.7%	러시아	3.1%	대한민국	3.4%
14	호주	2.6%	호주	2.4%	아르헨티나	3.0%
15	멕시코	2.0%	멕시코	2.3%	멕시코	2.7%
16	아르헨티나	1.8%	사우디아라비아	1.7%	터키	2.4%
17	사우디아라비아	1.8%	폴란드	1.6%	호주	2.3%
18	폴란드	1.5%	터키	1.5%	사우디아라비아	1.8%
19	벨기에	1.4%	벨기에	1.3%	폴란드	1.6%
20	네덜란드	1.3%	아르헨티나	1.3%	이집트	1.6%

(출처: U.S. National Library of Medicine, 2020)

부록 11. 약물감시 관련 국제의약품규제조화위원회의 가이드라인 [41]

코드명	가이드라인	최초 발효일
E2A	임상적 안전성 정보 관리 신속보고에 대한 정의 및 표준	1994.10.27
E2B	규제 정보 전자표준(ESTRI ⁴)	2001.02.05
E2C	정기적인 유익성-위해성 평가 보고(PBRER ⁵)	1996.11.06
E2D	품목 허가 후 안전성 정보 관리 신속보고에 대한 정의 및 표준	2003.11.12
E2E	약물감시 계획	2004.11.18
E2F	안전성 최신 보고서 개발	2010.08.17

(출처: The International Council for Harmonisation, 2020)

⁴ Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information,

⁵ Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

부록 12. 지역별 약물감시 가이드라인 적용 상태[41]

Authority, Region	E2A	E2B(R3)	E2C(R2)	E2D	E2E	E2F
ANVISA, Brazil	2015.03.01	In the process	In the process	In the process	2014.08.01	Not yet implemented
EC, Europe	1994.11.01	2013.07.01	2012.12.01	2003.11.20	2004.12.01	2010.09.01
FDA, United States	1995.03.01	In the process	2016.07.01	2003.09.01	2005.04.01	2011.08.01
HAS, Singapore	2008.12.31	Not yet implemented	2014.01.01	2008.12.31	2008.12.31	Not yet implemented
Health Canada, Canada	1995.06.01	In the process	2010.11.29	2011.03.02	2009.02.16	2012.12.20
MFDS, South Korea	2018.06.18	In the process	2018.06.18	2016.06.01	2012.12.01	In the process
MHLW/PMDA, Japan	1995.03.01	2013.07.01	2013.05.01	2005.03.01	2005.09.01	2012.12.01
NMPA, China	2018.05.01	In the process	In the process	2018.07.01	2020.05.12	2019.11.12
Swissmedic, Switzerland	1995.06.17	Not yet implemented	2014.07.01	2004.05.01	2006.05.01	2010.08.01
FDA, Chinese Taipei	2010.07.19	In the process	2004.09.09	2004.09.09	2004.09.09	2011.11.21

(출처: The International Council for Harmonisation. 2020)

부록 13. 약물감시 제도 구조에 대한 핵심 지표 10가지

CSTs	약물감시 제도 구조에 대한 핵심 지표(CSTs) 항목별 내용
CST1.	표준규격에 맞는 업무작업 공간이 있는 약물감시 센터 또는 부서의 유무
CST2.	약물감시를 지지하는 규정이 명시되어 있는지 유무(국가적 정책, 법안 제정)
CST3.	의약품 규제 기관의 존재 유무
CST4.	약물감시센터로의 정기적인 재정적 공급 유무
CST5.	약물감시 센터의 역할을 적절히 수행하기 위한 인적자원
CST6.	약물이상반응 보고를 위한 표준 양식의 유무 (표준보고 양식은 아래 보고사항을 포함함) a. 의심스러운 의약품 오류 b. 의심되는 위조 의약품/비표준 의약품 c. 치료상의 비효과성 d. 의심되는 의약품 오남용 또는 약물의존성 e. 일반 대중의 약물이상반응
CST7.	약물이상반응 보고서의 수집, 기록 및 분석을 위한 프로세스의 유무
CST8.	약물감시를 위한 의료전문인력의 국가 커리큘럼 통합 유무 (커리큘럼에는 아래 집단을 포함함) - 의사, 치과, 약사, 간호사 또는 조산사, 그 외(추후 명시 예정)
CST9.	약물감시와 관련한 정보 공유를 위한 뉴스레터, 정보게시판 또는 웹사이트의 유무
CST10.	의약품 안전성에 대한 자문을 위한 약물이상반응 또는 약물감시에 대한 국립 자문 위원회 또는 국립 전문 위원회 유무

(출처: World Health Organization. (2015). WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems 의 내용을 번역하였다.)

부록 14. 약물감시 제도 과정에 대한 핵심 지표 9가지

CPs	약물감시 제도 과정에 대한 핵심 지표(CPs) 항목별 내용
CP1.	수집된 약물이상반응 보고서 건수(10만 명당)
CP2.	국가/지역 데이터베이스에서 보고서 건수 합계
CP3.	연간 보고서 비율
CP4.	연간 인과관계 평가 보고서 비율
CP5.	연간 국가 약물감시 센터에 만족스럽게 작성 및 제출된 보고서 비율
CP6.	연간 비효과적인 치료로 인한 보고서 비율
CP7.	연간 의약품 오류에 대한 보고서 비율
CPs	과정에 대한 핵심 지표(CPs) 항목별 내용
CP8.	약물감시 시스템을 보유한 제약사 비율
CP9.	지난 5년간 능동적 약물감시 활동 건수

(출처: World Health Organization. (2015). WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems 의 내용을 번역하였다.)

부록 15. 약물감시 제도 성과에 대한 핵심 지표 8가지

COs	성과에 대한 핵심 지표(COs) 항목별 내용
CO1.	지난 5년간 약물감시 센터에서 감지한 실마리 정보 수
CO2.	연간 국가 약물감시 활동의 결과로 취한 규제조치로서 아래 사항을 포함함 a) 제품 정보 라벨 변경 횟수 b) 의약품에 대한 안전 경고 횟수 c) 의약품 투여 철회 횟수 d) 의약품 사용에 대한 기타 제한 건수
CO3.	의약품 관련 입원 수(천 건당)
CO4.	연간 원내 의약품 관련 사망자 수(원내 환자 천 명당)
CO5.	의약품 관련 사망자 수(10만 명당)
CO6.	의약품 관련 질병의 치료비용(US\$)
CO7.	의약품 관련 입원일 연장 시 평균 입원일 연장 기간
CO8.	의약품 관련 입원의 치료비용(US\$)

(출처: World Health Organization. (2015). WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems 의 내용을 번역하였다.)

ABSTRACT

A Study on Introduction on Active Pharmacovigilance System

- A comparative and institutional study on the case of USA and Europe -

Lee Su Hyeon
Graduate School of
Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor So-yoon Kim, MD, PhD.)

In the accelerating trend of the global pharmaceutical market in modern times, the availability of medical big data has opened an era of maximized scientificity and objectivity in relation to medicine safety. Since the International Council for Harmonisation announced the E2B Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information in 2001, advanced countries in pharmaceutical industry have been scrambling to establish active pharmacovigilance systems using medical big data and are now in the stage of full institutional settlement.

Therefore, this paper studied the necessity of active

pharmacovigilance system in South Korea, which shows the radical growth of pharmaceutical market, and presented the method for introducing it through the review of literature and the comparison of systems in each country. The World Health Organization presents key indicators for establishing a pharmacovigilance system, and the study compared the key points of active pharmacovigilance systems based on those key indicators.

First, as an aspect to the operating structure, the necessity of the central administrative agency in charge of introducing the system and the importance of the legal basis for it were reviewed. Through this, it will be necessary to establish a fundamental department for the development of active pharmacovigilance systems and to act as a coordination body based on partners to prepare efficient administrative measures for the collection and processing of drug safety information.

Second, a policy improvement plan was proposed to support and manage diverse resources. Through the centralized data model applied to

ubiquitous computing systems and, on the contrary, the distributed data model, a form of enhanced information security, the application of active drug monitoring systems to maintain interoperability of real world data was reviewed.

Third, we looked at the structural indicators that are key to a smooth data processing approach while maintaining the security of personal information in the data process through the data information extracted and transformation algorithms. Through this, I want to present the direction for the institutional foundation for establishing a system for utilizing medical big data that allows access to data but secures security.

The advantage of this active pharmacovigilance system, which utilizes medical big data, is that it can effectively manage data related to the efficacy and harmfulness of medicines at the market stage as well as at the clinical trial stage to identify preemptive signals, thereby making an objective and quick assessment of drug safety issues. Increased data management efficiency is expected to significantly reduce socioeconomic

loss costs by promoting improved drug safety. Since active drug monitoring is expected to serve as a key springboard and an essential element for the development of new medicine in the future, how to establish measures for the introduction of the system will determine the national capacity for the future pharmaceutical industry.

Keywords : Active Pharmacovigilance, Adverse drug reaction reporting system, Real World Data, Real World Evidence