

일본 신의약품의 시판직후조사제도 현황과 시사점

Early Postmarketing Phase Vigilance (EPPV) in Japan

박은자 한국보건사회연구원 부연구위원

1. 들어가며

의약품은 시판 허가 전 임상시험을 통해 그 효과와 안전성을 검증하지만, 시판 후 의약품을 사용하는 환자수가 늘어나고 합병증 등 다양한 배경을 가진 환자들이 의약품을 사용하게 되면, 허가 시 예측하지 못했던 부작용이 나타날 수 있다. 의약품 시판전에 실시하는 동물시험이나 임상시험에서는 해당 의약품의 안전성을 100% 조사할 수 없기 때문에, 의약품 시판 초기에 안전성을 광범위하게 평가하는 과정은 약물 위해관리 측면에서 매우 중요하다.

이에 따라 미국, 일본, 유럽연합 등에서는 의약품 시판 후 안전관리를 강화하고 있다. 미국에서는 시판허가 이후 의약품의 안전성, 유효성, 최적의 사용에 대한 정보를 수집하기 위하여 PMRs (Postmarketing Requirement)로 시판 후 연구 또는 임상시험을 요구하고 있다. 유럽에서는 유럽의

약품청(EMA)나 관할당국에 의한 승인 후 시판 후 안전성평가연구(post-authorisation safety study; PASS)가 실시되고 있으며, 의약품 시판 후 안전성 관리에 대한 광범위한 가이드라인을 제시하고 있다. 우리나라에서도 의약품의 위해성 관리제도가 도입되는 등 의약품 안전성 관리가 강화되고 있다.

일본은 재심사제도를 실시하는 등 미국, 유럽에 비해 의약품 시판 후 안전관리제도가 우리나라와 유사한 측면이 있다. 일본의 신의약품의 시판직후 조사는 의약품 판매시작 직후에 의약품의 안전성에 대한 정보를 신속하게 수집하여 필요시 안전대책을 시행할 수 있도록 하는 제도로 2001년 10월 1일 시작되어 현재까지 13년간 제도가 지속되고 있다. 의약품 시판직후 일정기간을 한정하여 조사를 진행하며 의료기관에 대한 정보제공 및 주의환기를 통해 자료를 수집한다는 점이 특징적이다.

이 글에서는 일본의 신의약품의 시판직후조사 제도를 소개하고 시사점을 논하고자 하였다.

2. 일본의 의약품 시판 후 안전관리

일본에서는 1996년에 약사법 개정 이후 의약품 시판 후 안전관리를 강화해 왔다. 제약회사에 대해 후생노동성에 대한 부작용 보고의무와 의약품의 적절한 사용을 위해 필요한 정보를 수집·검토·제공하는 노력의무를 규정하였다. 의사, 치과의사, 약사 등 의료관계자들 또한 의약품 적정사용정보 수집에 협력해야 한다고 밝히고 「의약품의 시판 후 조사 기준에 관한 성령(GPMSP)」를 제정하였다.

일본의 의약품 시판 후 조사(post-marketing surveillance: PMS)에는 재심사제도, 재평가제도, 부작용·감염증 보고제도, 시판직후조사가 있으며, 부작용·감염증 보고제도는 다시 기업보고제도, 의약품의료기기 등 안전성정보 보고제도, WHO 국제의약품 감시제도, 감염증 정기보고제도로 구성된다.

재심사제도는 신약 등을 대상으로 시판허가 후 일정기간동안 제약회사에서 실제 의료기관에서 의 약품을 사용하는 자료를 수집해 효능·효과 및 안전성에 대해 다시 확인하는 제도이다. 재평가제도는 시판 후 일정기간동안 약물의 효과 및 안전성에 대한 정보를 모아 의약품의 유용성을 재확인하는 제도이며 부작용·감염증 보고제도는 약물유해반응을 의사, 약사 등 보건 의료전문가, 환자 등이 보고하는 것이다.

일본에서는 최근 의약품 리스크 관리계획(RMP)이 도입되어 의약품 시판 전과 시판 후 전체 단계에서 약물감시가 RMP로 통합되고 있다. 의약품 리스크 관리활동 지침이 2013년 4월 발표되었고

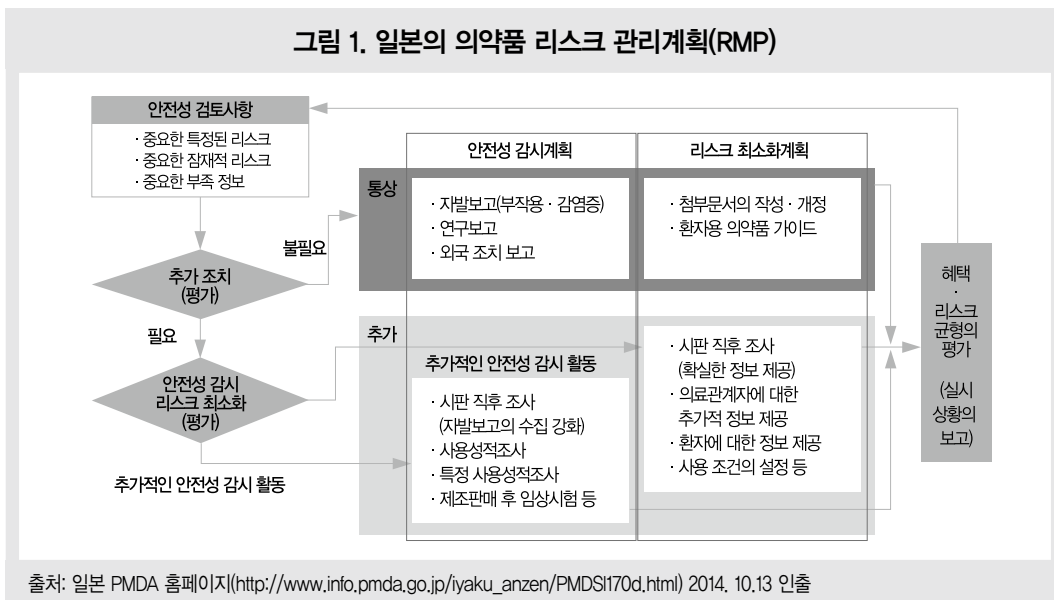
2013년 4월 1일 이후 제조판매 승인신청을 하는 신의약품 및 바이오 후속품부터 적용되는 것으로 되어 있다.

의약품 리스크 관리계획(RMP)은 [그림 1]과 같이 안전성 검토사항, 안전성 감시계획, 리스크 최소화계획으로 나뉜다. 안전성 검토사항에서는 사람에게 나타날 경우 중증이거나 높은 빈도로 발현하는 등의 이유로 해당 의약품의 위험·이익 균형에 영향을 미칠 수 있거나 또는 공중보건학적으로 위해가 발생하거나 확대될 우려가 있는 중요한 위해에 대해, 중요한 특정된 리스크, 중요한 잠재적 리스크와 중요한 부족 정보로 요약하여 제시한다.

추가적인 안전성 감시가 필요하지 않을 경우 일반적인 약물감시활동(자발적 부작용 보고, 연구 보고, 외국조치 보고)을 하며, 추가적인 안전성 감시활동이 필요하다고 판단될 경우 시판직후조사, 재심사제도에서 실시하는 사용성적조사, 제조판매 후 임상시험 등의 조사를 하게 된다.

리스크 최소화 계획은 의약품의 승인 시까지 입수한 정보 및 해당 의약품의 제조판매 후 의약품 안전성 감시 활동에 의해 수집된 안전성 등에 관한 정보 및 정보의 평가에 따라 의약품의 위험을 최소화하고 위험·이익 균형을 적절하게 유지하기 위해 실시하는 리스크 최소화 활동에 대한 것으로 첨부서, 환자용 의약품 가이드와 같이 일반적으로 수행되는 활동과, 해당 의약품의 특성 등을 감안하여 필요한 경우 일반적인 리스크 최소화 활동에 추가하여 수행되는 활동으로 구성된다. 추가적인 리스크 최소화 활동에는 시판직후조사의 의약품에 대한 정보 제공, 의료관계자에 대한 추가적인 정보 제공, 환자에 대한 정보 제공, 의약품의 사용조건을 제한하는 것 등이 있다.

그림 1. 일본의 의약품 리스크 관리계획(RMP)



출처: 일본 PMDA 홈페이지(http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI170d.html) 2014. 10.13 인출

3. 신의약품의 시판직후조사제도 현황

1) 목적

시판직후조사는 의약품 시판 후 조사의 하나로 의약품 제조업체들이 판매를 개시한 후 6개월간, 진료 시에 의약품의 적절한 사용을 촉구하고 심각한 부작용 등 증례의 발생을 신속하게 파악하기 위해 시행하는 조사이다¹⁾. 신의약품의 판매시작 직후에 의료기관에 대해 확실하게 정보를 제공하고 의약품에 대한 주의를 환기하여 적정 사용에 대한 이해를 촉구하고, 심각한 부작용 및 감염증에 대한 정보를 신속하게 수집하여 필요시 안전대책을 실

시하여 부작용 등의 피해를 최소한으로 하는 것을 목적으로 한다.

여기에서 말하는 심각한 부작용은 ① 사망, ② 장애, ③ 사망 또는 장애로 이어질 우려가 있는 증례, ④ 치료를 위해 병원 또는 진료소에 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 증례, ⑤ ①~④ 증례에 준하는 중증인 증례, ⑥ 후세대의 선천성 질병 또는 이상이 포함된다.

2) 대상의약품

시판직후조사의 대상 의약품은 의료용 신의약품으로 일본 약사법 제14조 제1항의 규정에 의한 승인의 조건으로 시판직후조사가 첨부되는 의약품이다²⁾. 2014년 9월 1일 현재 시판직후조사 대상

1) 후생노동성, 의약품, 의약부외품, 화장품 및 의료기기의 제조판매 후 안전관리기준에 관한 성령(GVP성령) 제2조 (2014. 9. 22)

2) 후생노동성, 의약품, 의약부외품, 화장품 및 의료기기의 제조판매 후 안전관리기준에 관한 성령(GVP성령) 제2조 (2014. 9. 22)

품목은 <표 1>과 같다.

표 1. 시판직후조사 대상품목 (2014년 9월 1일 현재)

일반명	판매명	조사 개시일
리톡시맵(유전자재조합)	리톡시맵주 10mg/mL	2014/8/29
페노트린	SUMITHRIN 로션5%	2014/8/22
타펜타돌 염산염	Tapenta정 25mg, 50mg, 100mg	2014/8/18
펜타닐시트르 산염	Fentos tape1mg,2mg,4mg, 6mg,8mg	2014/6/20
소라페닙 산염	넥사바정200mg	2014/6/20
침강13가 폐염구균 결합형 백신 (무독성 변이 디프테리아 독소결합체)	프리베나 13 수성현탁주	2014/6/20
Azilsartan / Amlodipine Besilate 산염	ZACRAS배합정LD, 배합정 HD	2014/6/18
나탈리주마브(유전자재조합)	타이사브리 점적정주300mg	2014/6/4
프라수그렐 염산염	Efient정 3.75mg, 5mg	2014/5/27
베타인	시스타단 원말	2014/5/27
트리플루리딘/티피라실 염산염	Lonsur배합정T15,배합정T20	2014/5/26
데노수맵(유전자재조합)	랜마크 피하주120mg	2014/5/23
엔잘루타마이드	엑스탄디 캡슐40mg	2014/5/23
Valsartan/Cilnidipine	ATEDIO배합정	2014/5/23
Tofogliflozin 수화물	①디베르자정20mg ②애플에이정20mg	2014/5/23
루세오글리플로진 수화물	루세피정 2.5mg,5mg	2014/5/23
Dapagliflozin propylene glycolate 수화물	포시가정5mg,10mg	2014/5/23
Tenofovir disoproxil fumarate 산염	Tenozet정300mg	2014/5/16
Turoctocog Alpha(유전자재조합)	노보에이트 정주용250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000	2014/5/12
구연산 제2철 수화물	Riona정 250mg	2014/5/12
Alatinib maleate	지오트립정20mg,30mg,40mg,50mg	2014/5/7
Trastuzumab Emtansine (유전자재조합)	Kadcyla 점적정주용100mg,160mg	2014/4/18
Riociguat	아뎜파스정0.5mg,1.0mg,2.5mg	2014/4/18
염산레보세티리진	씨잘시럽0.05%	2014/4/17
톨루테그라비어	티비케이정50mg	2014/4/17
브렌톡시맵 베도틴(유전자재조합)	애드세트리스 점적정주용50mg	2014/4/17
이프라글리플로진 L-프롤린	슈를렛정25mg,50mg	2014/4/17
타다라필	Zalutia정2.5mg,5mg	2014/4/17
톨바탄	삼스카정7.5mg,15mg,30mg	2014/3/24
Fluticasone furoate	Allermist 점비액27.5µg56 분무용	2014/3/17
파조파닙염산염	Votrient정200mg	2014/3/17
모가몰리주맵(유전자재조합)	POTELIGO 점적정주20mg	2014/3/17

3) 조사계획서 작성

제약회사의 총괄제조판매책임자 또는 안전관리 책임자가 시판직후조사마다 시판직후조사 실시계획서를 작성해야 하며, 시판직후조사 실시계획서에는 다음의 항목이 포함되어야 한다.

- 시판직후조사의 목적
- 시판직후조사의 방법
- 시판직후조사의 실시기간
- 기타 필요한 사항

안전관리책임자는 시판직후조사 실시계획서에 기초하여 시판직후조사를 실시하고, 시판직후조사가 적정하게 이루어지고 있는지를 확인하며, 시판직후조사 실시에 관한 기록을 작성한다.

4) 조사절차³⁾

(1) 조사대상약품 명시

판매 시작 후 6개월동안 조사대상약품의 '제품정보 개요', '사용상의 주의 해설' 등에 시판직후조사 대상임을 명시한다.

(2) 의약품 납품 전 설명 및 협력의뢰

원칙적으로 제약회사의 의약정보담당자(MR)가 시판직후조사 대상의약품을 사용하는 의료기관⁴⁾에게 의약품 납품 전에 설명을 하고 협력을 의뢰한다. 의약품 납품 전에 의약정보담당자가 설명 및

협력 의뢰를 할 수 없는 경우 우편, FAX, 이메일, 의약품 도매업자를 활용하여 해당 내용을 설명한 후, 납품 개시 후 2주 이내에 의약정보담당자가 설명하고 협력을 의뢰한다.

설명 및 협력의뢰 내용은 다음과 같다.

- 해당 신의약품이 시판직후조사의 대상이고, 그 기간 중에 있음.
- 해당 신의약품을 신중히 사용해 주기 바라며, 인과관계를 부정할 수 없는 심각한 부작용 등이 발현한 경우에는 즉시 제약회사로 보고해 줄 것.

(3) 의약품 납품 후 협력의뢰 및 주의환기

제약회사들은 의약품을 납품한 의료기관에 대해 납품 후 2개월 동안은 대략 2주 이내에 1회의 빈도로, 그 이후에는 적절한 빈도(대략 1개월에 1회)로 설명 및 협력의뢰 내용을 전달하고 주의를 환기시킨다. 의약정보담당자가 이러한 업무를 담당하는 것이 바람직하나, 불가능한 경우 우편, FAX, 이메일, 의약품 도매업자를 활용하여 문서를 전달하거나 전화 등을 통해 연락할 수 있다.

제약회사는 의약품 납품 전과 후의 설명 및 협력의뢰 문서를 보관하며, 의약정보담당자의 방문 등을 기록하고, 의료기관별로 시판직후조사 실시 기록을 작성한다.

시판직후조사 대상의약품에 대한 설명 및 협력의뢰가 해당 의약품을 처방하는 의사에게 개별적으로 이루어져야 하나, 실제로 의약품을 처방하는

3) 후생노동성, 의약품 의약품의 시판직후조사의 실시방법 등에 대해(2006. 3. 24).

4) 의료기관에 조제약국은 포함되지 않음.

모든 의사에게 정보를 전달하고 협력을 구하기는 현실적으로 어렵다. 일본 규정에서도 제약회사들이 원칙적으로 의료기관의 처방의사마다 협력을 구해야 하나, 대형병원의 경우는 병원 약제부나 처방이 많은 진료과 등 1개의 창구로 하는 것이 방법일 수 있다고 밝히고 있다.

(4) 심각한 부작용 등 정보 입수 및 보고

제약회사가 심각한 부작용 등의 발생 정보를 의료기관에서 수집했을 경우 신속하게 상세정보를 파악하는 데에 노력하며, 약사법 규정에 따라 후생노동성으로 부작용 등 증례 보고를 실시한다. 필요 시 안전 확보 조치를 하게 된다. 예를 들어, 의료기관에서 심각한 부작용 발현 정보를 제약회사에서 입수했을 경우에 첨부문서를 개정하거나 안전 확

보를 위한 정보제공 활동 등을 하게 된다.

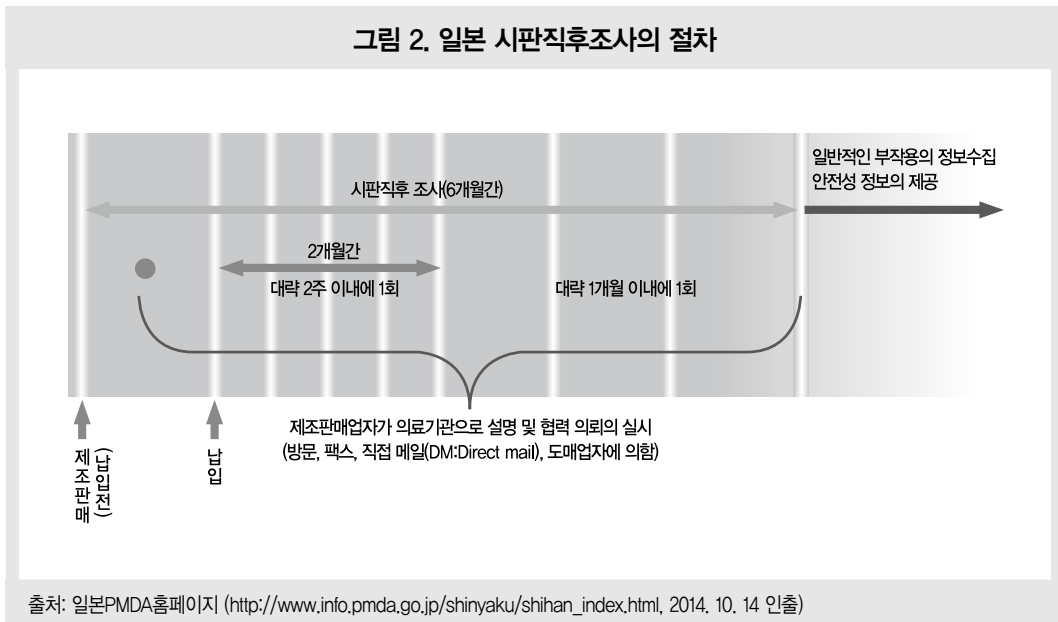
(5) 실시상황 등의 보고

제약회사는 후생노동성 의약국 안전대책과에 시판직후조사보고서를 시판직후조사 실시계획서와 함께 조사기간 종료 후 2개월 이내에 제출한다.

4. 시사점

우리나라에서는 시판 후 의약품 안전성 관리를 위해 재심사제도, 자발적 부작용 보고제도 등을 운영하고 있다. 재심사제도는 의약품 허가 후 6년 또는 4년간 임상현장에서 약물유해반응, 의약품 안정성 및 유효성에 영향을 주는 요인 등을 조사하

그림 2. 일본 시판직후조사의 절차



나, 약물이 투여되는 모든 환자에 대해 조사가 되지는 않고 있다⁵⁾.

일본의 시판직후조사는 [그림 1]에서 나타난 것처럼 의약품 안전성 감시활동인 동시에 의료기관에게 의약품에 대한 정보를 제공하고 주의를 환기시키는 리스크 최소화활동의 성격을 동시에 가지고 있다.

시판직후조사는 제약회사에서 의약품을 사용하는 의사 등에 대해 해당 의약품이 신의약품이며 적정하게 사용할 수 있도록 노력해 주고, 심각한 부작용이 발생한 경우 즉시 보고해 줄 것을 반복적으로 요청하여 심각한 부작용이 발생한 경우 보고되지 않고 묻히는 일이 없도록 하는 것이다. 의사의 자발적인 보고를 요청하는 자발적 부작용보고제도와 비슷하나, 의사에게 부작용 보고에 대한 요청을 적극적으로 반복하여 한다는 차이가 있다. 일본에서는 시판직후조사 이후, 이전과 비교하여 약물유해반응 보고가 증가한 것으로 보고되었다.

사용성적조사, 특별사용성적조사, 시판 후 임상 시험은 조사대상 의료기관의 범위를 정하고 의약품 안전성을 조사하는 데 비해 시판직후조사는 대상의약품을 사용하는 모든 환자에 대해 조사가 이루어진다. 시판직후조사를 할 경우 제약회사와 의료기관은 별도의 계약을 하지 않기 때문에 사용성적조사 등에 비해 상당히 저렴한 비용으로 약물이 투여되는 모든 환자를 관찰할 수 있는 장점이 있다. 일본의 시판직후조사는 개별증례에 대한 조사

가 아니라 의약품 안전관리 수집과 제공 및 보고활동의 일환이라고 할 수 있는데, 우리나라 「의약품 안전성 정보관리 규정」에서도 의사, 약사, 간호사 등이 환자에게 발생하는 약물유해반응을 보고하도록 하고 있다.

또한 시판직후조사는 위해 최소화활동, 위해 커뮤니케이션활동이라고 할 수 있는데, 일본의 의약품 리스크관리계획지침에서는 시판직후조사가 추가적인 의약품 안전성 감시활동인 동시에 의료기관에 대해 확실한 정보 제공, 주의 환기 등을 실시하는 추가적인 리스크 최소화활동이라고 밝히고 있다. 새롭게 시판되는 의약품이 납품되는 의료기관의 의사에게 의약품 정보를 지속적으로 제공할 경우 부작용 발생에 주의하면서 신중하게 약물을 사용할 것이라는 점을 이용한 것이다.

시판직후조사는 새로운 활동이나 도구의 개발이 아닌 의약품에 대한 정보 제공과 주의환기라는 통상적인 제약회사의 활동을 통해 의약품의 위험을 최소화시키고 하나의 제도를 통해 부작용 조사와 위해 관리를 동시에 추구한다. 향후 의약품의 안전성 프로파일에 따라 의료진 교육, 환자등록, 정보제공 등 의약품의 위해성을 감소시키는 위한 다양한 방법들이 사용될 것으로 예상되는 데, 새로운 위해성 감소대책의 개발과 함께 시판직후조사와 같이 기존 제도의 확대·개선을 통한 위해성 관리를 고려하는 것이 바람직하리라 생각된다. ■

5) 전례조사방식으로 사용성적조사를 실시할 경우 조사기간 중 의약품을 사용한 모든 환자에게 조사가 이루어짐.