

약물유해반응 관리의 새 흐름: 수동적 유해사례 수집에서 분산형 약물감시망을 이용한 대규모 능동적 검색으로의 전환

충북대학교병원 내과¹, 서울대학교병원 지역의약품안전센터², 서울대학교 의과대학 정보의학실³

강민규¹ · 강동윤² · 강혜련² · 이수현³ · 김주한³

New Trend of Pharmacovigilance: Transition from Passive to Active Surveillance by Using Distributed Drug Safety Monitoring System

Min-Gyu Kang, MD¹, Dong Yoon Kang, MD², Hye-Ryun Kang, MD, PhD²,
Sue-Hyun Lee, PhD³ and Ju Han Kim, MD, PhD³

¹Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, ²Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, ³Seoul National University Biomedical Informatics and Systems Biomedical Informatics Research Center, Division of Biomedical Informatics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Recent advances in the fields of big data and artificial intelligence are rapidly changing many aspects of medicine. In pharmacovigilance, passive surveillance such as spontaneous reporting has crucial roles for many years. However, active surveillances, which attempts to incorporate development of computer technology, is getting more attention recently. U.S FDA created Sentinel Initiatives, which is an active monitoring system of adverse drug reactions. Sentinel is a data-driven active monitoring tools based on a common data model (CDM) optimized to active monitoring of drug safety and collaborate with data partners such as insurance companies, hospitals, and other research networks. U.S FDA is now actively monitoring the safety of many drugs by using these CDM based distributed analysis system called Sentinel Initiatives. Pharmacovigilance in Korea has experienced dramatic developments in quantity, and this is a result of the active encouragement of passive surveillance such as individual case reporting system. Recently, government officials, clinicians, and researchers are also interested in active surveillance systems operated by CDM based distributed approach. In this review, we reviewed the current status of pharmacovigilance in Korea and will introduce the U.S. FDA's Sentinel initiatives and the main concept of CDM and distributed analysis. (**JPERM 2017;9:1-10**)

Key Words: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Common Data Elements

접수: 2017년 8월 7일, 승인: 2017년 8월 14일
연락처: 김주한, 03080, 서울시 종로구 대학로 103
서울대학교 의과대학 정보의학실
Tel: (02) 740-8320, Fax: (02) 747-8928
E-mail: juhan@snu.ac.kr

Correspondence to: Ju Han Kim, MD, PhD
Seoul National University Biomedical Informatics (SNUBI),
Division of Biomedical Informatics, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-740-8320, Fax: +82-2-747-8928
E-mail: juhan@snu.ac.kr

서 론

약물유해반응(adverse drug reaction)은 약물 복용 후 의도치 않게 겪게 되는 원치 않는 효과로, 미국에서만 연간 200만건 이상이 발생하고, 약 10만 명이 사망하여 미국 내 사망원인의 4-6위를 차지하고 있다.¹⁾ 약물유해반응으로 인한 의료비용은 연간 4.8조원에 이를 정도로 중요한 사회경제적 문제이다. 따라서 약물유해반응을 예방하고 조기에 인지하기 위해 국내외 많은 나라들이 약물유해반응 감시체계(pharmacovigilance system)를 운영하고 있다.

2016년 세계경제포럼 다보스 포럼 주제는 ‘4차 산업혁명’이었다. 이처럼 빅데이터(big data)와 인공지능(artificial intelligence)의 결합은 우리사회의 화두이다. 의료계 또한 크게 다르지 않다. 눈부신 컴퓨터 기술의 발전은 인간 유전체 정보(genome)와 결합되어 정밀의학(precision medicine)으로 발전했고, 딥러닝(deep learning) 기술의 발달로 인해 IBM의 ‘Watson Healthcare’와 같은 인공지능은 암 진단/치료 과정에서 적용되고 있다. 최근 해외에서는 약물감시에 이러한 기술의 발전을 접목하고자 하는 시도들이 있었고, 미국 FDA의 센티넬 이니셔티브(Sentinel Initiative) 등은 주목 받을 만한 성과를 내고 있다.

따라서 본 글에서는 국내외 약물감시 관련 동향을 비교·파악하고 미국 FDA의 센티넬 이니셔티브를 포함한 공동데이터모델(common data model) 기반 약물유해반응 감시체계에 대해서 소개하고자 한다.

본 론

1. 한국의 약물감시 시스템과 수동적 약물감시의 한계점

한국의 약물유해반응 감시(pharmacovigilance)는 최근 10여 년간 빠르게 발전해왔다. 1988년 시작된 약물유해반응에 대한 자발적 보고는 2006년까지 약 10,000건에 불과했으나, 2013년에는 약 18만건의 약물유해사태가 신고되어 전세계 약물유해반응감시 8위에 올랐으며, 2015년에는 전세계적으로 3번째로 많은 약 20만건을 모니터링하였다.²⁾ 이러한 발전은 2006년 지역의약품안전센터 지정·운영 및 2009년 약물감시연구사업단 운영과 2012년 한국의약품안전관리원 개원을 계기로, 시판 후 약물 부작용에 대한 자발적 보고와 같은 수동적 감시(passive surveillance)가 활성화된 결과이다.

약물 감시는 자료 수집의 적극성에 따라 수동적 감시와 능동적 감시(active surveillance)로 구분할 수 있다.³⁾ 수동적 감시의 대표적인 방법은 자발적 보고(spontaneous report)로, 현 약물 감시 체계에서 중추적인 역할을 하고 있다. 자발적 보고는 시판된 약물을 사용한 후 부작용이 의심될 경우 환자, 의료진, 제약회사 등이 유관기관에 이를 신고하도록 하

는 시스템으로, 신고된 자료들을 축적(pooling)하여 약물 부작용의 실마리 정보(signal)를 찾아내는 방법이다.⁴⁾ 미국 식품의약품안전국(food and drug administration, FDA)의 자발적 부작용 신고 체계, 영국의 황색 카드 시스템(yellow card scheme) 등이 대표적이며,⁴⁾ 우리나라는 지역의약품안전센터 등을 통해 약물 부작용 의심 사례를 자발적으로 신고하여 한국의약품안전관리원에서 관리하고 있다.

자발적 보고는 다양한 약물유해사태를 모니터링할 수 있다는 장점이 있지만 신고된 자료를 바탕으로 실마리 정보를 확인하기까지 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다.⁵⁾ 약물 부작용의 인과성이 명확하거나 흔한 부작용의 경우 자발적 신고를 하지 않는 과소 보고(under-reporting)가 문제가 될 수 있으며, 동시에 안전성 이슈가 제기되지 않았거나 인과성이 명확하게 밝혀지지 않은 경우 약물유해반응으로 인지되지 않아 신고가 되지 않는 경우가 많다.⁶⁾ 또한 자발적 보고를 통한 약물 부작용 감시는 약물 노출 수준을 추정하거나 전체 약물 처방 정보를 파악하기 어렵고, 발생률 또한 계산하기 어렵기 때문에 정확한 실태 파악을 하는데 한계가 있다.⁷⁾

2. 능동적 감시로 변화중인 미국의 약물 감시 시스템

미국의 약물 감시 시스템은 최근 10년 동안 많은 변화가 있었다. 2007년 개정된 FDA 강화법(FDA Amendments Act, FDAAA)은 약물 시판 후 부작용의 모니터링을 강화하고 제약회사에 제품 라벨에 부작용 정보 추가를 요구할 수 있는 권한을 미국 FDA에 부여했다.⁸⁾ 이를 통해 미국 FDA는 시판 후 약물유해반응 등 안전성 문제를 능동적으로 모니터링(active surveillance)하기 위해 2008년 ‘센티넬 이니셔티브(Sentinel Initiative)’를 설립하였고,⁹⁾ 하버드대학교의 필그림 건강관리연구소(Harvard Pilgrim Health Care Institute)를 협연센터(coordinating center)로 지정하여 2009년부터 2014년까지 단기 프로젝트로 ‘미니 센티넬(Mini-Sentinel)’을 진행하였다.

센티넬 업무의 대략적 흐름은 미국 FDA가 특정 약물의 안전성 이슈를 협연센터에 문의하면, 협연 센터는 해당 약물 안전성 이슈를 센티넬 공동데이터모델(common data model, CDM)로 분석 가능한 질의(query)로 변환한 후 데이터 협력-기관들(data partners)에게 전송한다. 데이터 협력-기관은 CDM으로 변환되어 있는 자체 데이터베이스를 협연센터에서 보내온 질의문으로 분석하고, 그 분석결과를 축약(aggregation)하여 요약 결과(result summary)를 협연 기관에 전송하고, 협연 센터는 각 기관에서 전송된 요약 결과를 통합하여 특정 약물 안전성 이슈에 대한 분석 결과를 FDA에 전송한다(그림 1).

이와 같은 CDM에 기반한 분산형 자료분석 절차는 각 데이터 협력기관의 데이터가 기관의 담장 밖으로 유출되지 않으면서도 여전히 필요한 데이터 분석을 수행하는 것이 가능

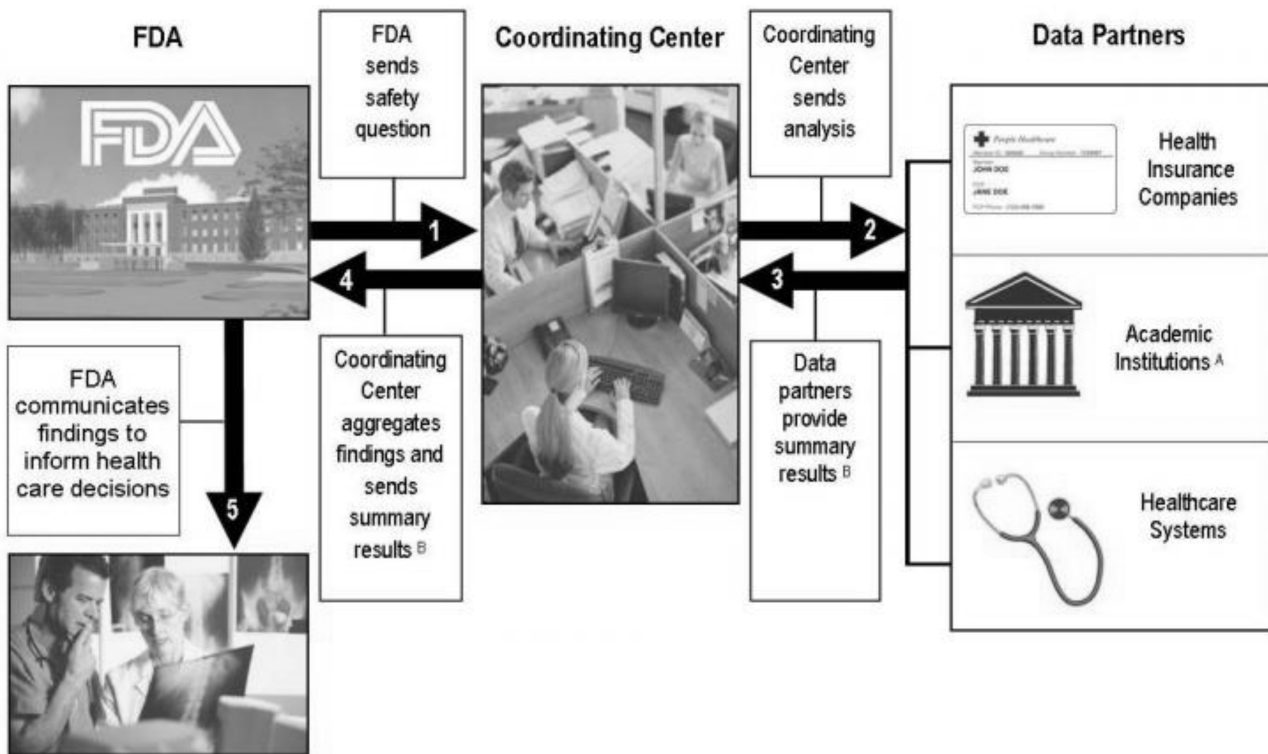


Figure 1. Overview of the Mini-Sentinel Safety Question Assessment Process. Only those academic institutions with automated healthcare data will receive safety question for assessment. Data partners will provide summary results from analyses conducted within their secure data environments. Those summary results will not include directly identifiable health information. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative: a national strategy for monitoring medical product safety [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2011 [cited 2011 08-19]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM274548.pdf> [accessed 2017 July 28].³⁷⁾

하다는 장점을 갖는다. 이는 미국 FDA나 협연센터가 각 데이터 협력기관의 원시자료를 열람하지 않으면서도 분석 수행에 필요한 질문문을 작성할 수 있어 가능한 일이며, 이렇게 질문문 작성이 가능한 것은 CDM의 자료구조를 협력기관 사이에 공유하고 있기 때문이다. 현재 미국 FDA는 센티넬 이니셔티브의 분석 결과를 토대로 특정 약물 안전성 이슈를 판단하여, 필요한 경우 이를 반영하고 있다(그림 1).

미니 센티넬은 보험 청구 자료(claim database) 또는 전자 의무기록(electronic medical records, EMR) 등 다기관 건강정보 데이터베이스를 CDM으로 변환/통합한 후, 이를 바탕으로 실시간으로 다양한 의약품의 안전성을 평가하는 방법을 개발하였다.^{10,11)} 미니 센티넬은 2014년까지 5년 동안 활동하면서 2,000개 이상 약물 부작용 시나리오 검토, 63개의 부작용 분석 프로그램(modular program)을 개발하였다. 2016년 미국 FDA는 CDM에 기반한 다기관 분산형 네트워크 시스템을 통해 약물 부작용을 능동적으로 감시하는 것이 기존의 자발적 신고에 기반한 수동적 감시를 보완/대체할 수 있다고 판단하여 단기 프로젝트였던 미니 센티넬을 시판 후 의

약품 안전성 평가(postmarket safety monitoring)를 위한 FDA의 공식 조직인 센티넬 이니셔티브로 승격시켰다.¹²⁾

3. 공통데이터모델 기반 분산형 데이터 분석 시스템

미국 FDA의 사례처럼 능동적 약물감시는 보험 청구 자료나 전자 의무기록과 같이 이미 개발되어 있는 데이터베이스를 활용하기 때문에 시간과 비용을 절약할 수 있고, 드문 의약품 유해 사례에 대한 분석 및 발생률 추정이 가능하다는 장점이 있다.¹³⁾ 최근 빅데이터 분석 기술이 빠르게 발전하면서 관찰적(observational), 실험적(experimental) 그리고 지식 기반(knowledge-based) 분석을 통해 약물유해반응에 대한 능동적 모니터링이 가능해졌다.^{14,15)} 따라서 기존 자발적 보고에 의존하던 수동적 감시의 한계를 극복하고 능동적 약물유해반응 감시 체계를 개발하려는 노력들이 계속되고 있다. CDM을 기반으로 한 분산형 대규모 데이터베이스 통합 및 분석은 약물 부작용에 대한 능동적 감시 체계를 구축, 유지하는데 많은 장점을 갖고 있기 때문에 최근 많은 관심을 받고 있다.¹⁶⁾

분산형 데이터베이스 분석(distributed database approach)은 상이한 자체 데이터베이스를 가진 의료기관들이 정보를 공유하고 연구를 수행하는데 이상적인 모델이다.¹⁷⁾ 분산형 데이터베이스는 표준화된 데이터 양식(data format)과 내용(contents)을 갖는 CDM을 기반으로 운영된다. CDM을 통한 분석은 데이터 파트너들이 자체적으로 구축한 EMR 등의 데이터베이스 마트(database mart)를 변경하는 대신, 원시자료(raw data)를 CDM으로 추출-변환-입력(Extraction-Transformation-Loading, ETL)할 수 있는 자동 변환도구(converting tool or converter)를 만든다(그림 2). 따라서 참여 의료기관들은 기관의 필요에 맞게 최적화된 고유의 EMR 시스템을 그대로 유지하면서, 공동연구를 위해 기관별 변환도구를 이용해 자체 데이터베이스를 CDM으로 변환하면 된다.^{18,19)} 실제 데이터 분석이 필요한 경우는 협연 센터에서 CDM에 기반한 공통 질의(common query)를 개발해서 의료기관으로 보내주면, 개별 의료기관들은 매번 자체적으로 프로그램을 만들 필요가 없이 변환 툴을 통해 CDM 데이터베이스로 변환 후 공통 질의를 통해 분석을 수행하고 결과는 축약된 표(summary tables)로 외부에 전송하면 된다(그림 3).²⁰⁾ 이러한 분산형 데이터베이스 분석은 데이터의 외부 유출 없이 기관 내부(within a firewall)에서 자체적으로 분석이 이루어지기 때문에, 다기관 공동연구를 수행해도 실제 환자들의 이름, 성별 등의 개인정보(patient's level information)는 물론 원시자료 또한 의료기관 외부로 유출되지 않아 보안상의 문제나 개인 정보 유출과 관련된 법적 문제 또한 피해갈 수 있다.²¹⁾ CDM을 기반으로 한 분산형 분석 방법론은 기존 연구들과 차별화되는 장점이 있다. 먼저 CDM을 통한 분석은 개별 의료기관에서 수행된 연구결과를 종합하여 결론을 도출하는 메타분석적 방식을 적용하기 때문에 통계적 검증력이 높다. 특정 의학적 문제에 대한 단일기관의 분석 결과는 서로

상충되는 경우를 종종 볼 수 있는데, CDM 및 공통 질의를 통한 다기관 분석은 이런 단점을 극복할 수 있다. 메타 분석은 자료원, 또는 연구 디자인의 이질성(heterogeneity)이 문제가 될 수 있다. 하지만 CDM을 통한 분석은 모든 기관이 CDM을 기준으로 데이터를 표준화한 상태에서 공통 질의를 바탕으로 공변량(covariate) 통제, 성향 점수 맞춤(propensity score matching) 등의 통계 기법을 똑같이 적용할 수 있기 때문에 이질성을 어느 정도 제어할 수 있다.²²⁾ 최근 다기관 레지스트리 연구를 통해 이러한 문제점을 극복하려는 시도들이 있지만, 다기관 레지스트리 연구는 데이터가 외부로 유출 및 집중화(centralization)되기 때문에 보안(security), 데이터 소유권(data ownership) 등이 문제가 될 수 있다. 하지만 CDM을 통한 분산형 접근 방식은 실제 분석이 개별 기관 내부에서 이루어지고 결과값만 외부로 전송되기 때문에 개인정보가 노출될 위험이 없다.¹⁷⁾

4. CDM을 활용한 약물유해반응 모니터링

1) 미국 FDA의 센티넬 이니셔티브

미국의 센티넬 이니셔티브는 시판 후 의약품 안전성을 모니터링하기 위해 만들어진 CDM 기반 다기관 분산형 분석 시스템(distributed analysis system)으로, 보험청구자료 또는 전자의무기록 등 다기관 건강정보 데이터베이스를 CDM으로 변환/통합하여 의약품 부작용 관련 연구를 수행하고 있다. 현재 센티넬 이니셔티브는 협연센터인 하버드 필그림 연구소 이외에 의료보험회사, 병원, 메디케이드 프로그램 등 16개의 데이터파트너가 참여하고 있다. 2016년까지 센티넬 데이터베이스는 총 2억 2,300만명 환자들의 72억건의 병원방문 기록, 59억건의 처방내역 정보를 보유하고 있고, 매년 4,300만명의 새로운 환자 자료가 추가되고 있다.²³⁾

센티넬 CDM은 2010년 총 8개의 테이블(ver 1.0)로 시작해

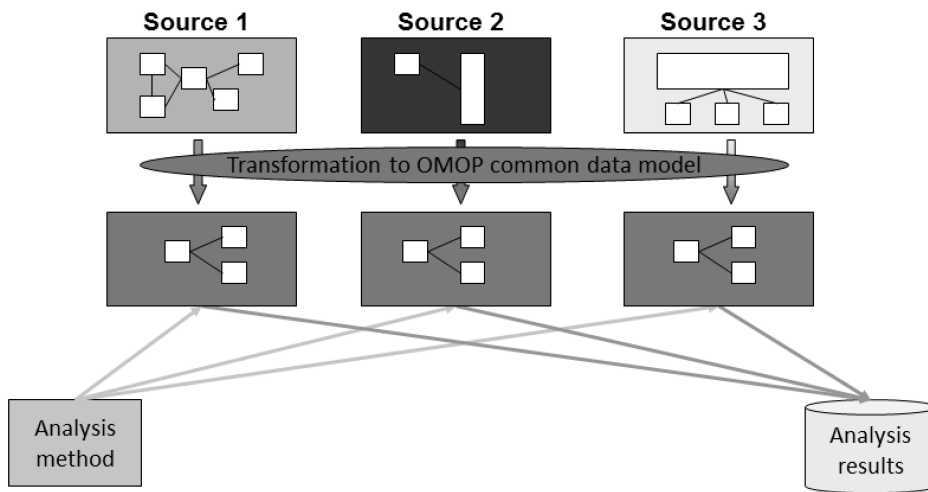
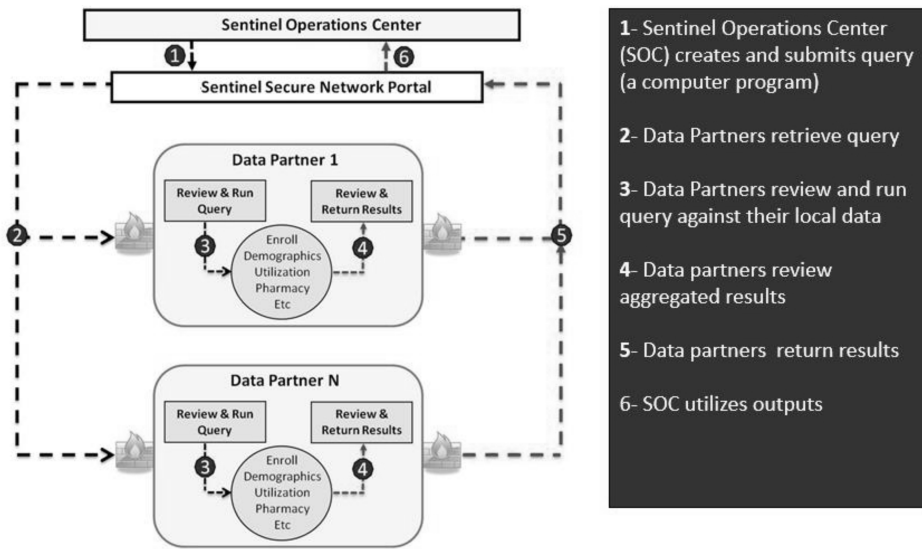


Figure 2. Concept of Common Data Model. Observational Health Data Sciences and Informatics. Common Data Model. Available from: <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/> [accessed 2017 July 28].³⁸⁾



- 1- Sentinel Operations Center (SOC) creates and submits query (a computer program)
- 2- Data Partners retrieve query
- 3- Data Partners review and run query against their local data
- 4- Data partners review aggregated results
- 5- Data partners return results
- 6- SOC utilizes outputs

Figure 3. Framework of Sentinel's distributed analysis. Sentinel Initiatives. Distributed Database and Common Data Model. Available from: <https://www.sentinel-system.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model> [accessed 2017 July 28].³⁹⁾

서, 2017년 4월(ver 6.0.1)까지 총 13번의 수정을 거쳐 총 12개의 테이블로 확장되었다.²⁴⁾ 센티넬 CDM의 각 테이블은 'PatID'라는 가상의 등록번호를 키(key)를 기준으로 서로 다른 테이블이 관계적으로 연결되도록 설계되었다(그림 4). 센티넬 CDM은 등록(enrollment), 인구통계(demographics), 외래 처방(outpatient dispensing), 방문기록(encounter), 진단(diagnosis), 처치/수술(procedure)의 필수 테이블(core table)과 검사 결과(laboratory), 활력징후(vitals), 원내처방(inpatient dispensing), 원내수혈(inpatient transfusion), 사망(death) 그리고 사망 원인(cause of death)과 같은 부가적인 테이블로 구성되어 있다. 필수 테이블은 모든 데이터파트너가 공통적으로 구축해야 하지만, 부가적인 테이블은 보험회사를 제외한 일부 의료기관에서만 CDM으로 구축되어 있다.

센티넬은 다양한 약물부작용에 대한 질의를 효율적으로 분석하기 위해 목적에 맞는 다양한 모듈식 프로그램을 활용하고 있다.²⁵⁾ 먼저 약물 사용현황, 약물 노출군의 인구학적 특성, 특정 진단코드 현황처럼 반복적인 간단한 기술적 분석은 각각의 모듈 프로그램을 목적에 맞게 재활용(reusable)하고 있다.²⁶⁾ 이외에도 약물노출 코호트 구축, 성향점수매칭 등의 통계적 분석 또한 자동 수행할 수 있도록 개발되어 있다.^{27,28)} 복잡한 변인 통제 및 통계분석이 필요한 경우에는 연구목적에 맞춰 새롭게 질의를 만들어야 하는 경우도 있지만, 센티넬은 기본적으로 재활용이 가능한 범용(flexible) 모듈 프로그램을 개발하는데 초점을 맞추고 있다.

현재까지 센티넬은 2,000개 이상의 약물부작용 시나리오 검토, 90건 이상의 FDA 질의 응답, 60개 이상의 모듈 프로그램(modular program)을 개발하였다.²³⁾ 이외에도 FDA에서 문의한 다양한 안전성 이슈에 대해 90개 이상의 분석 보고서를 작성하였고, 다양한 약물부작용 연구결과를 포함해

CDM 구축 및 운영과 관련된 다양한 노하우를 100편 이상의 논문으로 발표하였다. 또한 센티넬은 약물안전성 모니터링이라는 공익을 위한 미국 FDA 지원기관이기 때문에 센티넬 CDM, SAS (Statistical Analysis Software, Cary, NC, USA) 코드로 작성된 분석 모듈, 그리고 질 평가 도구(quality assessment tool) 등을 센티넬 홈페이지에 공개하고 있다.

센티넬은 아직까지 모니터링이 쉽지 않았던 혈액제제(blood products), 면역글로불린(immunoglobulin), 백신(vaccine) 등 생물학적제제(biologics)의 안전성을 능동적으로 모니터링하기 위한 시스템을 구축하고 있다.²⁹⁾ 센티넬은 의약품 부작용을 모니터링하기 위해 구축된 CDM 기반 다기관 분산형 분석 시스템을 약제 효능 규명, 공중 보건 감시(public health surveillance), 임상 의사결정(clinical decision making), 비교효과연구(comparative effectiveness research) 등 다양한 목적으로 활용하기 위한 방법들을 모색하고 있다.³⁰⁾

2) OMOP & OHDSI

OMOP (observational medical outcomes partnership)은 임상 효과연구(clinical effectiveness research)를 위해 만들어진 분산연구망이다.³¹⁾ 약물감시 목적의 Sentinel CDM과 달리 임상 효과연구 목적으로 만들어진 OMOP CDM은 Sentinel CDM보다 연구목적의 복잡한 자료구조를 가지며, 각 데이터 항목을 완전히 표준화할 수 없다는 한계 때문에 다양한 표준용어체계의 매핑을 통한 보완이 필수적이다. OMOP CDM의 사용을 위해서는 SNOMED-CT, RxNORM, LOINC 등 의료 국제표준용어를 'OMOP concept id'라는 상-하위 레벨을 가진 용어체계와 매핑해야 하며, 웹페이지에 이에 필요한 표준 vocabulary set을 공개하고 있다.³²⁾ OHDSI (observational health data sciences and informatics) 컨소시엄

Enrollment		Demographic		Dispensing		Encounter		Diagnosis		Procedure	
Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID
Enrollment start & end dates		Birth date		Dispensing date		Dates of service		Date		Dates of service	
Drug coverage		Sex		National drug code (NDC)		Provider seen		Principal diagnosis flag		Procedure code & type	
Medical coverage		Race		Days supply		Type of encounter		Encounter type & provider		Encounter type & provider	
Medical record availability		ZIP code		Amount dispensed		Facility		Diagnosis code & type		Encounter ID	
						Etc.		Etc.		Etc.	

Clinical Data Elements		Death Information		Registry	
Lab Result		Death		State Vaccine	
Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID	Person ID
Dates of order, collection & result	Date & time of measurement	Death date		Provider	
Test type, immediacy & location	Height and weight	Source		Admission Type	
Procedure code & type	Diastolic & systolic BP	Confidence		Vaccine Code	
Test result & unit	Tobacco use & type	Etc.		Vaccine Code Type	
Etc.	Etc.			Etc.	

Figure 4. Sentinel Common Data Model (ver 6.0). Sentinel Initiatives. Sentinel Common Data Model. <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model/sentinel-common-data-model> [accessed 2017 July 28].⁴⁰⁾

(<http://www.ohdsi.org/>)은 OMOP CDM 기반의 분산형 임상연구를 수행하는 비영리 국제컨소시엄으로 누구나 개별적으로 참여할 수 있으며 OMOP CDM 및 관련 분석도구가 오픈소스로 공개되어 있다. 특히 Achilles는 CDM 자료를 테이블 별로 시각화해서 보여주며, Atlas는 웹 기반 자료분석 도구로 연구자가 직접 질의를 작성하지 않아도 웹 인터페이스로 코호트 구축, 성향점수매칭, 생존분석, 상대위험도 계산 등의 통계분석을 쉽게 할 수 있다.³³⁾ 국내에서는 서울아산병원이 독자적으로 OHDSI 컨소시엄에 참여하고 있으며, 아주대학교병원을 중심으로 하는 K-OHDSI를 통해 국제 OHDSI 컨소시엄에 참여하는 병원들도 있다.

3) PCORnet

Patient-centered observational research network (PCORnet)는 patient centered outcome research institute (PICORI)가 환자 중심 의사 결정을 위한 비교 효과 연구(comparative effectiveness research)를 효율적으로 수행하기 위해 설립한 분산 연구 망으로 현재 4개의 의료기관과 6개의 보험회사(health plan)가 참여하고 있다.³⁴⁾ PCORnet은 신약 개발 또는 질병의 메커니즘 규명 등과 같은 기존 연구보다는 대규모 임상시험을 시행하기 현실적으로 어려운 문제에 대해 환자 중심 의사 결정을 지원하기 위한 관찰 임상연구를 수행하고자 하며, 2014년 아스피린 이 심장 질환을 예방할 수 있는지 알아보기 위한 빅데이터 연구를 시작하였다.³⁵⁾

4) ENCePP

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP)은 2006년 유럽에서 시판 후 의약품안전성 모니터링을 위해 유럽의 국가 및 기관 네트워크를 구축하였다.³⁶⁾ ENCePP에는 2016년까지 164개 센터, 네트워크 25개, 데이터원 51개가 공식적으로 참여하고 있으며, 시판 후 부작용 모니터링 뿐만 아니라 의약품 개발, 허가 등의 과정 또한 감시하고 있다. ENCePP에 참여하는 연구자들이 ENCePP가 약물역학 연구를 위해 만든 표준 가이드라인에 따라 연구주제 및 프로토콜을 제안하면, ENCePP는 연구자가 작성한 체크리스트를 검토한 후 EUPAS (EU-post authorization studies) 등록 및 ENCePP 인증을 통해 연구를 지원하고 있다.

5) 국내 현황

우리나라 또한 작년부터 식품의약품안전처, 한국의약품안전관리원 등을 중심으로 능동적 약물 감시를 위한 한국형 CDM과 한국형 센티넬 시스템을 구축하기 위해 노력하고 있다. 서울의대 정보의학실의 김주한 교수 연구팀은 2016년 식약처 과제로 '의약품 이상사례 분야 병원 EMR 표준모델 개발' 연구를 수행하여 한국형 공동데이터모델인 '가칭 K-CDM (Korean common data model)'을 개발하였다. K-CDM은 기존의 약물감시 목적 Sentinel CDM, 연구목적 OMOP CDM 및 임상진료 목적의 XNetHub CDM의 3계층을

통합한 복합공통데이터모델(Composite Common Data Model)로 제도-연구-진료의 서로 다른 목적을 하나의 시스템으로 지원한다.

이러한 복합구성은 (1) 미국 FDA Sentinel CDM과의 최대 자료호환성을 제공하여 미국 FDA, 유럽 EnCePP, 일본의 J-Sentinel 등과의 원활한 국제적 약물감시 협력체계망을 구축운영하기 위한 목적과, (2) 각 참여 의료기관이 자율적인 선택에 따라 OHDSI 컨소시엄에 참여하거나 또는 독자적인 분산형 공동 연구망을 구축하여 집중적인 임상연구를 수행하는 것을 지원하는 목적과, (3) 헬스아바타 모바일 임상진료 시스템(DialysisNet과 Avatar Beans)을 지원하여 실제 임상진료에서 다기관 협력연구 및 협력진료를 수행하는 것을 지원하는 목적을 동시에 실현하기 위함이다. 세 번째인 임상진료 목적을 위해서는 단순한 표준용어체계 매핑만으로는 의미론적 상호운용성(Semantic Interoperability) 확보가 불가능하여 국제표준화기구 ISO의 ISO/IEC 11179 표준 기반의 메타데이터 서술 및 등록에 관한 표준 기술을 추가적으로 사용하여 실제 임상진료에 필요한 데이터의 정확성 및 상호운용성을 지원하고 있다. 그러므로 K-CDM은 상기 3가지 목적에 따른 세가지 CDM의 첫 자리를 따서 K-CDM/SOX (Sentinel CDM, OMOP CDM, XNETHub CDM)로 명명하였다(그림 5). 한국형 공통데이터모델 K-CDM은 2016년 서울대학교병

원, 충북대학교병원, CM충무병원과 나은병원, 4개 병원 약 30만 명 환자의 EMR 의료 정보를 데이터베이스(K-CDM)로 전환한 바 있고, 2017년에는 추가로 5개 병원(강원대학교병원, 부산대학교병원, 인제대학교서울백병원, 중앙대학교병원, 서울대학교 보라매병원) 약 20만 명 환자의 의료 정보가 K-CDM 데이터베이스에 추가될 예정이며, 향후 조속한 시일 내에 전국적으로 빅데이터 능동적 약물 감시 시스템을 구축할 수 있을 것으로 기대된다.

XNetHub CDM에 기반하여 혈액투석 인공신실의 진료를 지원하는 DialysisNet과 Avatar Beans는 현재 인제대 서울백병원, 이화여대목동병원, 강원대학교병원, 경주동국대병원, 건국대병원, 창원파티마병원, 부산대학교병원, 광내과의원, 인제대 상계백병원, 을지대학교병원, 고려대학교 안암병원, 고려대학교 안산병원 등에 설치 운영 중이다. 이처럼 복합공통데이터모델의 장점으로 각 의료기관은 상기 세 가지 목적 중 필요한 부분을 취사선택하여 자유롭게 사용할 수 있다.

결론

K-CDM구축은 한국형 능동적 약물 감시 시스템 개발을 위한 첫 걸음을 성공적으로 내디뎠음을 의미한다. K-CDM을 통해 한국의료의 특성 및 약물감시의 특수성 등을 고려

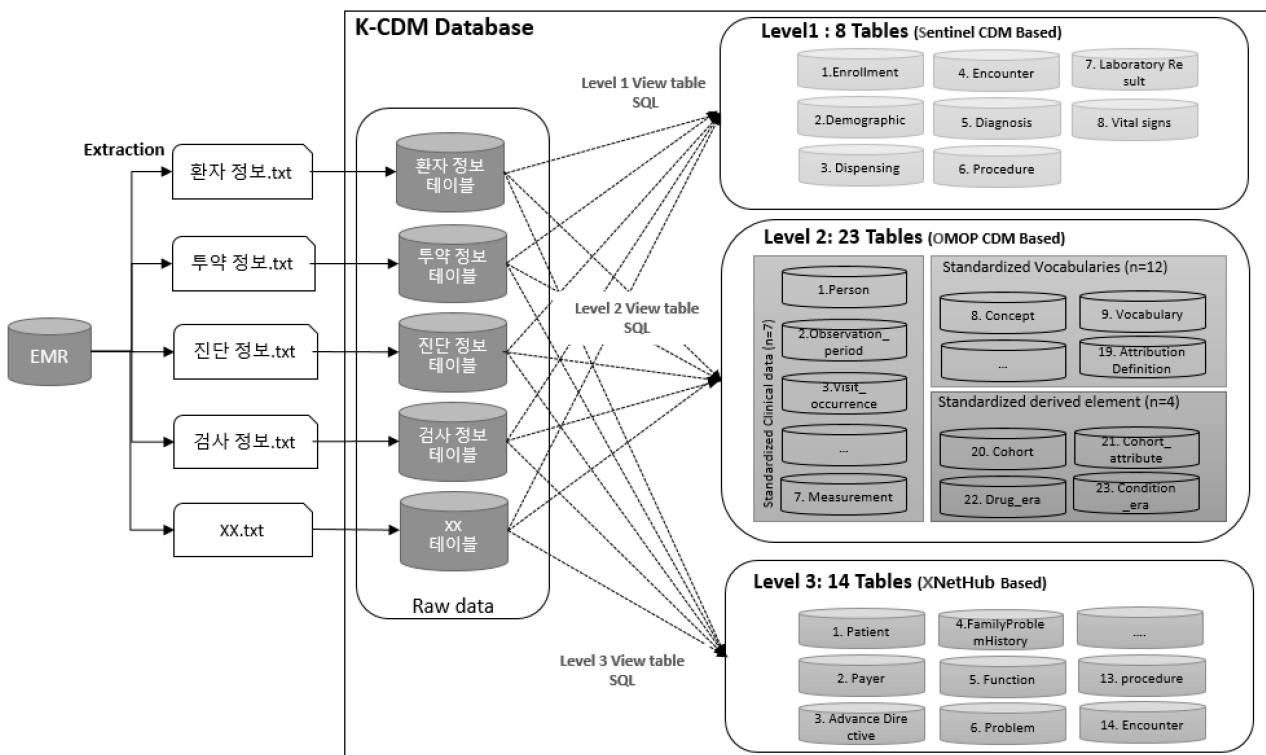


Figure 5. The structure of K-CDM designed as an integrated and extensible platform to enable drug safety monitoring, comparative effectiveness research, and multi-center clinical research or trials.

한 CDM의 개별 테이블 및 변수들을 정의했고, 진단/처치/투약 등의 데이터베이스를 표준 용어로 매핑하는 작업 또한 수행했다. 하지만 갈 길이 멀다. 미국 FDA가 1,000억 이상 연구비를 투자해서 만든 것은 센티넬 CDM 자체가 아니라 이에 기반하여 능동적 약물감시를 수행하는 센티넬 약물감시 시스템이다. 지속적인 약물감시 질의문의 개발과 공유, 확산, 새로운 분석 알고리즘의 개발, 분석결과와 평가 및 발전방안 및 협연센터의 역할 확충 연구를 통해 센티넬 시스템은 지속적으로 실시간적 능동적 약물감시체계를 실현해 갈 것이다. 새로운 체계는 새로운 운영방안을 요구한다. 센티넬은 CDM 정의 후 보험회사/의료기관 등을 포함한 분산 연구망 구축을 기반으로 CDM 기반 약물 부작용 모니터링 방법론을 개발, 분석 프로세스 자동화/표준화 작업, 그리고 지속적인 데이터 질 관리 작업들을 계속 수행해 나가고 있다. 따라서 우리나라도 K-CDM 데이터베이스 및 K-Sentinel 파일럿 체계 구축을 시작으로 국내 환경에 맞는 능동적 약물감시체계 구축에 박차를 가해야 하겠다. 이를 위해서는 향후 관련 기관의 많은 노력과 지원이 필요하다.

최근 세계적으로 약물감시시스템은 많은 변화를 겪고 있다. 미국은 기존의 수동적 감시의 한계점을 극복하기 위해 센티넬 이니셔티브라는 CDM 기반 다기관 분산형 의약품 안전성 모니터링 시스템을 구축하고, 이를 바탕으로 약물유해반응을 실시간(real-time)으로 모니터링할 뿐만 아니라 빅데이터를 접목한 약물역학 연구방법론을 개발하고 있다. 우리나라의 약물감시 또한 최근 십여 년간 많은 성장을 거듭하였으며, 향후 약물유해반응 관리의 발전을 위해 CDM을 기반으로 한 능동적 약물감시체계의 조속한 구축이 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 2017년 지역의약품안전센터에 대한 식품의약품안전처의 지원을 받았으며, 2017년 식품의약품안전처의 연구개발비(17172MFDS181)와 2017년 한국의약품안전관리원의 연구개발비로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

“관련 법령(“의약품등 시판후 안전관리 기준(2016.10.28.)” 신설)에 따라 유해사례는 이상사례로, 약물유해반응은 약물 이상반응으로 용어 변경이 제안된 바 있으나, 출판 논문 전반에 대한 용어 통일성을 위하여 기존의 표현을 사용함”

REFERENCES

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- 한국의약품안전관리원. 지역의약품안전센터 활동. Available from: <http://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/community/EgovCenterGuide.do> [accessed 2017 July 27].
- 식품의약품안전고지 제 2016-52호, 의약품 등 안전성 정보관리 (2016.6.29).
- Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40:278-84 (Korean).
- Mann JM. FDA adverse event reporting system: recruiting doctors to make surveillance a little less passive. *Food Drug Law J* 2015;70:371-94, i.
- Choi NK, Lee JY, Park BJ. Recent international initiatives of drug safety management. *J Korean Med Assoc* 2012;55:819-26 (Korean).
- Strom B, Kimmel S, Hennessy S. Textbook of pharmacoepidemiology. Upplaga 2. John Wiley Sons; 2013.
- von Eschenbach AC. The fda amendments act: reauthorization of the FDA. *Food Drug Law J* 2008;63:579-84.
- US Food and Drug Administration. FDA's Sentinel Initiative. Available from: <https://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm> [accessed 2017 July 27].
- Overhage JM, Ryan PB, Reich CG, Hartzema AG, Stang PE. Validation of a common data model for active safety surveillance research. *J Am Med Inform Assoc* 2011;19:54-60.
- Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System-a national resource for evidence development. *N Engl J Med* 2011;364:498-9.
- Duke University Margolis Center for Health Policy. 8th Annual Sentinel Initiative Public Workshop. 2016. Available from: <http://healthpolicy.duke.edu/sentinel> [accessed 2017 July 27].
- Hennessy S, Strom BL. Improving postapproval drug safety surveillance: getting better information sooner. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:75-87.
- Kilbridge PM, Noiro LA, Reichley RM, Berchelmann KM, Schneider C, Heard KM, Nelson M, Bailey TC. Computerized surveillance for adverse drug events in a pediatric hospital. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:607-12.
- Harpaz R, DuMochel W, Shah NH. Big Data and Adverse Drug Reaction Detection. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:268-70.
- Voss EA, Makadia R, Matcho A, Ma Q, Knoll C, Schuemie M, DeFalco FJ, Londhe A, Zhu V, Ryan PB. Feasibility and utility of applications of the common data model to multiple, disparate observational health databases. *J Am Med Inform Assoc* 2015;22:553-64.
- Popovic JR. Distributed data networks: a blueprint for Big Data sharing and healthcare analytics. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1387:105-11.

18. Yoon D, Ahn EK, Park MY, Cho SY, Ryan P, Schuemie MJ, Shin D, Park H, Park RW. Conversion and data quality assessment of electronic health record data at a Korean tertiary teaching hospital to a common data model for distributed network research. *Health Inform Res* 2016;22:54-8.
19. Curtis LH, Weiner MG, Boudreau DM, Cooper WO, Daniel GW, Nair VP, Raebel MA, Beaulieu NU, Rosofsky R, Woodworth TS, Brown JS. Design considerations, architecture, and use of the Mini-Sentinel distributed data system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:23-31.
20. Sentinel Initiatives. Distributed Database and Common Data Model Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model> [accessed 2017 July 28].
21. Brown J, Kahn M, Toh S. Data quality assessment for comparative effectiveness research in distributed data networks. *Med Care* 2013;51:S22-9.
22. Xu Y, Zhou X, Suehs BT, Hartzema AG, Kahn MG, Moride Y, Sauer BC, Liu Q, Moll K, Pasquale MK. A comparative assessment of observational medical outcomes partnership and mini-sentinel common data models and analytics: implications for active drug safety surveillance. *Drug Safety* 2015;38:749-65.
23. Sentinel Initiatives. Snapshot of Database Statistics of Sentinel Distributed Database. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/snapshot-database-statistics> [accessed 2017 July 28].
24. Sentinel Initiatives. Sentinel Common Data Model [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model/sentinel-common-data-model> [accessed 2017 July 28].
25. Toh S, Avorn J, D'Agostino RB, Sr., Gurwitz JH, Psaty BM, Rothman KJ, Saag KG, Sturkenboom MC, Vandenbroucke JP, Winterstein AG, Strom BL. Re-using Mini-Sentinel data following rapid assessments of potential safety signals via modular analytic programs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1036-45.
26. Sentinel Initiatives. Routine Querying Tools (Modular Programs). Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/surveillance-tools/routine-querying-tools> [accessed 2017 July 28].
27. Toh S, Reichman ME, Houston M, Ding X, Fireman BH, Gravel E, Levenson M, Li L, Moyneur E, Shoaibi A, Zornberg G, Hennessy S. Multivariable confounding adjustment in distributed data networks without sharing of patient-level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1171-7.
28. Rassen JA, Schneeweiss S. Using high-dimensional propensity scores to automate confounding control in a distributed medical product safety surveillance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 1:41-9.
29. Sentinel Initiatives. US FDA's Center for Biologics Evaluation and Research. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/vaccines-blood-biologics/about> [accessed 2017 July 28].
30. Ball R, Robb M, Anderson SA, Dal Pan G. The FDA's sentinel initiative--A comprehensive approach to medical product surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:265-8.
31. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, Suchard MA, Park RW, Wong ICK, Rijnbeek PR. Observational health data sciences and informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. *Stud Health Technol Inform* 2015;216:574.
32. Matcho A, Ryan P, Fife D, Reich C. Fidelity assessment of a clinical practice research datalink conversion to the OMOP common data model. *Drug Saf* 2014;37:945-59.
33. Observational Health Data Sciences and Informatics. Software Tools. Available from: <https://www.ohdsi.org/analytic-tools/> [accessed 2017 July 28].
34. Fleurence RL, Curtis LH, Califf RM, Platt R, Selby JV, Brown JS. Launching PCORnet, a national patient-centered clinical research network. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:578-82.
35. Hernandez AF, Fleurence RL, Rothman RL. The ADAPTABLE trial and PCORnet: shining light on a new research paradigm the ADAPTABLE trial and PCORnet. *Ann Intern Med* 2015;163:635-6.
36. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. What is ENCePP [Internet]. London: European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [cited 2012 Aug 16]. Available from: <http://www.encepp.eu/structure/index.html> [accessed 2017 July 28].
37. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative: a national strategy for monitoring medical product safety [cited 2011 08-19]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM274548.pdf> [accessed 2017 July 28].
38. Observational Health Data Sciences and Informatics. Concept of Common Data Model. Available from: <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/> [accessed 2017 July 28].
39. Sentinel Initiatives. Distributed Database and Common data model. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/>

sentinel/data/distributed-database-common-data-model [accessed 2017 July 28].

40. Sentinel Initiatives, Sentinel Common Data Model. Available

from: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model/sentinel-common-data-model> [accessed 2017 July 28].