

약물의 위해관리

이진호

동국대학교 의과대학 일산병원 내과학교실

Risk Management

Jin Ho Lee, MD

Department of Internal Medicine, Medical College, Dongguk University, Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Most drugs have two side of effects, which called as benefit and harms. The safe drug is considered when the benefit is larger than its cost or harms. The risk management is established when the harms of drug usages be decreased without decline of its benefits. The risk management was composed of 1) risk assessment (estimation and evaluation of risk), 2) risk confrontation (determination of acceptable risk level in social context), 3) risk intervention (actions to control risk or risk minimization), 4) risk communication (interactive process of exchanging risk information), and 5) risk management evaluation (measurements of effectiveness of aforementioned activities). These risk managements need various pharmacoepidemiologic methods and extensive data collections, which encompass the efforts and cooperations of health care providers, pharmaceutical companies, governments and all patients.

JPERM 2008;1:25-34

KEY WORDS: Risk management · Risk assessment · Risk confrontation · Risk intervention · Risk minimization · Risk communication · Risk management evaluation.

필요성

약물 사용에 따른 위해는 일반인이나 의료인들이 인식하는 것 이상으로 사회 문제가 되고 있다. 미국의 보고에 따르면, 사망원인 중 6위를 차지하고, 입원 환자의 6.7%는 심각한 약물 부작용을 겪었으며 0.32%는 사망하는 것으로 나타났다.¹⁾ 이러한 약물 위해는 전 세계적인 문제로, 의학적인 측면을 넘어 사회적인 문제가 되고 있다. 약물 사용에 따른 위해는 인간의 실수로 생기는 과오뿐 아니라, 인지하지 못 하는 요인들에 의해서도 발생한다(Figure 1). 따라서 단순히 의료인들의 조심만으로는 해결되기 어렵다. 보다 효과적으로 관리하기 위해서는 체계적이며 다각적인 방지 대책이 필요하다는 의견에 전 세계가 공감하여, 이러한 방향으로 전문적인 학자와 정부, 제약사, 나아가서는 시민단체까지 총체적으로 참여하고 있다. 이러한 모든 활동들을 종합하여

“약물위해관리”라고 하는 큰 분야의 학문이 발생하였다.

약물위해관리의 개념과 분야

위해관리란 개념은 산업계에서는 재정적 손해를 최소화하기 위한 일련의 과정으로서 정립된 개념이었다. 그러나 약물의 개발과 시판이 과거와 달리 빠른 속도로 이루어지고, 또한 약물의 부작용으로 시장에서 약물이 퇴출되는 사례가 늘어나면서 약물의 안전성과 관련하여 위해관리란 개념이 최근에 이르러 도입되고 확산되고 있다. 약물사용으로 이익만 있고, 위험은 없는 상황이 가장 좋겠지만, 안전한 약물이란 전혀 위험이 없는 상황을 말하는 것은 아니다. 현실적으로는 약물사용의 이익이 약물사용으로 인한 위험보다 더 큰 경우를 안전한 약물의 기준으로 인정한다. 따라서 이익과 위해의 상관관계를 최대화하는 것이 위해관리의 목적이 될 수밖에 없다.

의약품의 위해관리는 약물이 개발, 시판, 소비되는 전 과정에서 발생하는 위해와 이익을 평가하여, 약물의 이익을 감소시키지 않으면서도 위해를 최소화하는 총괄적이고 지

Address for correspondence: Jin Ho Lee, MD
Department of Internal Medicine, Medical College, Dongguk University,
Ilsan Hospital, Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea
Tel: +82-31-961-7010, Fax: +82-31-961-7009
E-mail: jhleemd@naver.com

속적인 과정이다.²⁾ 즉, 위험관리는 위해 사실이 무엇인지 알아내고, 이러한 위해 사례를 어떻게 줄일 것인지, 그리고 그러한 활동이 제대로 효과를 나타내었는지 다시 확인하는 일련의 과정이다. 세부적으로는 5단계로 나누어 연구한다(Figure 2). 먼저 약물의 위해 사례를 수집하고 확인하여, 위해의 정도를 평가한 후(위해 평가, risk assessment), 의학적 손익과 사회적인 측면에서 수용 가능한지 결정하여야 한다(위해 수준 결정, risk confrontation). 이에 따라 위해를 통제하며 최소화하는 조치들을 취하고(위해 중재, risk intervention), 이러한 위해관련 정보와 조치 사항을 상호 교환하여야 한다(위해 교류, risk communication). 그리고 각 단계의 활동 결과를 재평가하는 작업을 통하여 개선 혹은 보완해야 한다(위해 관리 평가, risk management evaluation).

분야별 특성과 현황

1. 위해 평가(Risk assessment)

위해 여부를 확인하고 분석하여 위해의 가능성을 결정하

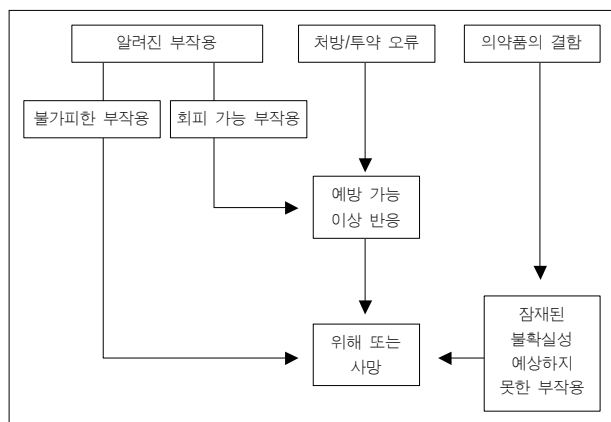


FIGURE 1. Causes of risks in drug usage.

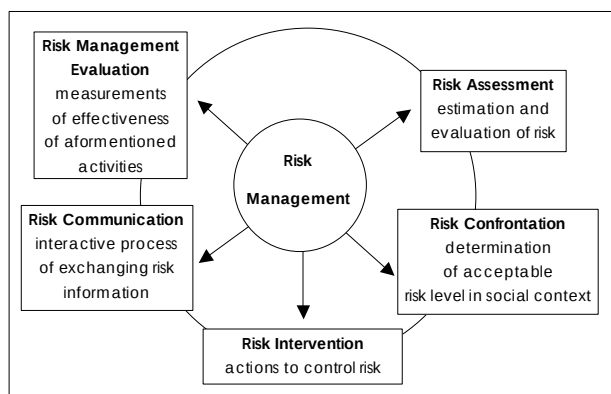


FIGURE 2. 5 steps of risk management.

고, 그 원인과 결과를 평가하는 과정이다.

약물안전성 평가에는 많은 정보를 주의 깊게 종합적으로 평가하여야 한다. 다양한 정보는 임상전 시험결과, 시판 전/후 임상시험, 자발적 부작용 보고, 의학자료 및 역학자료들이다. 무작위 비교시험이 가장 객관적인 증거로 인정되고 또한 시판허가를 위해 많이 요구되고 있으나, 약물 안전에 대해서는 한계가 있다. 대상 수가 적고, 대부분 관찰 기간이 짧으며, 대상환자가 비교적 좁은 영역의 환자로 제한되어 있어 대표성이 적다. 따라서 각기 다른 임상적 문제는 따로 따로 연구해야 한다. 한편 관찰적 연구는 비록 신뢰성은 낮지만, 약물안전과 관련하여서는 제대로 짜여진 역학연구만이 해결책이 되는 경우가 많다. 한편 건강보험자료(health care database)는 대규모 자료로서의 가치는 있으나, 자료의 정확성 면에서는 역학연구에 적절하지 않은 경우가 많다는 것도 알아야 한다. 이처럼 자료수집이나 연구방식에 따른 장단점을 충분히 고려하여 위해평가를 해야 하며, 이 과정에 약물역학의 방법론과 지식이 밀반침되어야 객관적인 결론을 이끌어 낼 수 있다.³⁾

1) 시판 전 자료

개발단계의 자료에서는 안전에 관한 문제에 답을 찾기 어렵다. 이 경우 대단위 단순 안전연구(large, simple, safety study, LSSS)를 고려해야 하는데, 특히 무증상의 사람을 대상으로 예방 목적으로 개발되는 약물이나, 광범위한 사용이 예상되는 경우에는 더욱 필수적이다. LSSS는 많은 사람에게 사용하더라도 아주 드물게 부작용이 나타나는 경우의 임상시험으로, 관찰적 코호트연구지만 무작위시험의 장점을 지닌다고 할 수 있다.

임상전 및 초기 임상 연구에서 omapatrilat는 고혈압과 심부전 환자에 아주 유용한 약제였으나, 3상연구에서 혈관부종이 다른 비교약제보다 발생률이 높게 나타났다. FDA가 시판허가 과정에서 이에 대한 의견을 제기하자, 대규모 다국적 이중맹검연구를 25,000명의 고혈압환자에서 제조사가 주관하여 시행하였다.⁴⁾ 이 연구결과 omapatrilat(2.17%)가 enalapril(0.68%) 보다 더 많이 혈관부종이 발생한다는 위해 신호가 입증되었다.

2) 시판 후 자료

시판 초기 단계에서 전산화된 자료를 이용한 관찰연구는 약물에 노출된 환자가 충분하지 않았기 때문에 대부분 실용적이지 않다. 적어도 3~4년 이상 되어야 어느 정도 약물에 노출된 집단이 형성된다고 할 수 있다. 약물위해관리 관점에서는 대부분의 정보가 자발적 보고나 문헌상 증례 보

고 수준이기 때문에, 문제가 되는 경우 국가차원의 약물감시나, 대상환자등록 혹은 특별 조사 등이 필요하다.

3) 제품사용자료

약물이 시판되는 시점부터, 약물사용의 행태를 파악하여 위해관리를 할 수 있다. 자동적이며 지속적으로 자료를 수집하면, 사용자의 인구특성을 파악하고, 일일처방 용량 및 사용기간의 분포를 알 수 있다. 부적합한 연령대에서 약물 사용이 관찰되거나, 처방용량이 증가하거나 사용기간이 허가된 기간보다 길어지면, 이는 위해관리를 해야 하는 안전 문제가 잠재할 것임을 시사할 수 있다. 또한 허가사항의 약물 사용이 증가하는 것도 위해관리의 대상이 되기도 한다.

4) 증례보고

증례보고는 안전상의 문제를 제시하는 데 매우 필수적이다. 다국적 제약사는 자발적 부작용 보고에 대해서 시판이 허가된 국가에서는 모두 자료를 수집하고 분석해야 되는 의무가 있다. 판매된 약물 총량에 대비한 부작용 보고 건수나, 특정기간 동안 그 지역의 약물사용형태 분석에 따른 부작용 보고율을 산출할 수 있다. 이 보고율은 부작용 발생률과는 다른 것으로 약물 간 비교를 할 수 없으며, 축소 보고라는 한계가 항상 존재한다.

역학적 방법으로 보고된 증례를 이용하여 위해에 관한 특성과 정도를 찾을 수 있다. 표준 사망률 개념으로, 특정 문제에 대한 근거자료(background rate)를 이용하여 기대 발생대비 관찰비율(observed to expected ratio)을 산출할 수 있다. 발생률 자료와 약물 사용량을 이용하여 예상치를 계산할 수 있다. 비교적 흔히 발생하는 문제를 대상으로 하는 경우 유용한 분석법이 될 수 있다. 관찰된 증례수가 예상치보다 낮은 경우는 항상 축소보고의 가능성 때문에 위해가 증가하지 않았다는 근거로 이용할 수 없다. 그러나 예상치에 근접하거나 초과한 경우는 위해가 증가하였다는 분명한 증거로 판단하여 즉각 조치를 취해야 한다. clozapine 사용 첫 달에 치명적인 심근병증이 100배 증가한 것을 이 방법으로 확인할 수 있었다.

증례보고를 생존분석기법으로 이용할 수 있다. 약물의 지속적 사용에 관한 정보를 이용하여 약물사용시간에 따른 위험 대비 보고율(time-specific reporting/hazard ratio)을 추정할 수 있다. 이 자료는 약물을 지속적으로 사용함으로써 위해가 증가하는지를 알게 하여, 제약사나 정부에서 사용시간에 대한 대책을 강구하게 한다.

지속적이며 체계화된 증례보고의 분석으로 부작용의 범위, 중증도 및 자연경과를 이해할 수 있고, 또한 가역성, 예

측성 및 예방여부를 결정할 수 있다. 이처럼 증례보고는 위해관리의 매우 중요한 부분이다.

5) 4상 및 시판 후 연구

많은 시판 후 연구는 검증력과 실행상 한계가 있어 자주 부정적 결과를 도출하기 쉽다.

빈뇨를 치료하는 데 쓰이는 terodiline은 치명적인 부정맥(torsade de pointes)을 유발하여 시판금지된 약물이다. 그러나 두 번의 시판 후 연구에서 모두 부정맥의 위험을 입증하는 데 실패하였다. 그러나 시험관연구와 심전도를 포함한 임상연구에서 이러한 부정맥의 위험을 입증하여 판매 금지되었다. 이 사례는 시판 후 연구의 한계를 보여주는 예라 할 수 있다.

또한 이러한 시판 후 연구가 안전성 연구에 제한적인 이유는 다양한 오류(biases)를 들 수 있다. 대표적인 것이 분류 오류이다. 퇴원진단을 분류하는 ICD를 이용하는 청구자료를 이용한 연구에서 부정확하고, 정밀하지 못한 자료 때문에 오류가 발생한다. 위궤양치료제인 cimetidine과 관련된 중성백혈구 감소증을 조사한 연구에서 무려 중성백혈구 감소증례의 23.4%가 약물과 관련이 없었음에도 불구하고 기초자료에서는 제대로 분류되지 않아 발생률을 그대로 적용할 수 없었다고 한다. 약물에 의한 Stevens-Johnson 증후군에 대한 증례연구(case-control study)에서는 오직 14.8%만이 제대로 된 피부진단을 하였다고 한다. 이처럼 분류상의 부정확성으로 연구의 타당성을 나쁘게 만든다.

때로는 관찰연구가 대단위 무작위 연구에서도 입증하지 못한 기대 밖의 결과를 제시하기도 한다. 폐경 후 호르몬대체요법은 몇 가지 관찰연구에서 심혈관질환을 예방하는 효과가 관찰되었다. 그러나 대규모 무작위 연구에서는 오히려 심혈관질환과 유방암을 증가시키는 것으로 관찰되어 조기에 종료되었다. 종전의 관찰연구에서의 유효한 결과는 대상 여성들이 보다 건강하였고, 교육수준이 높았으며(healthy user bias), 의사의 지시를 더 잘 따랐으며(adherence bias), 병원을 더 자주 다니게 되어 고혈압과 같은 심혈관 위험요소를 더 조기에 발견하였으며(surveillance bias), 건강이 유지되는 한 치료를 지속하였기(survivor bias) 때문이었던 것이다.

현재 우리나라는 시판 전 위해관리는 약품의 허가에 관련되어 있어, 비교적 제대로 이루어지고 있다.⁵⁾ 그러나 시판 후 관리는 부작용보고, 약효 재평가, 신약 채심사제도 등 기본제도와 관리 체계는 어느 정도 구축되어 있으나, 실제 운영 결과는 아직도 미흡한 점이 많다. 나아가 처방이나 조

제 등 사용단계에 있어서 알려진 과오에 관한 정보 수집은 매우 미흡하다. 제조 및 유통단계에서 발생하는 불량·의약품에 대해서는 대한약사회의 불량·의약품 신고처리센터, 한국제약협회의 의약품 PL 센터, 한국병원약사회의 불량·의약품관 등을 통하여 관련 단체 수준에서 운영되고 있으나, 이러한 정보가 국가적 차원에서 통합되어 관리되지 못하는 실정이다. 또한 의약품 안전관련 위해정보 수집 및 분석을 위한 국가 차원의 기반 연구도 부족하다. 전 국민의료보험에 따른 건강보험자료와의 연계 분석 및 평가가 활발히 이루어지지 않고 위해 분석 및 평가 전문가 인력 역시 부족하다. 보다 향상된 자료수집을 위해 지역약물부작용감시센터 운영, 신약의 시판 후 안전성 평가, 약물사용평가 등의 전문적인 노력이 필요하다.

2. 위해 수준 결정(Risk confrontation)

수집된 위해 정보를 분석 및 해석하여 이 위해가 어느 정도까지 수용 가능한지 결정하는 과정이다. 이러한 판단은 전문가들에 의한 과학적인 측면뿐 아니라 사회와 공동체의 가치 또한 중요하게 고려하여 결정된다. 이 과정에는 정부 기관 외 의료전문진, 소비자, 산업단체 등 비정부기관이 함께 참여하여 수용 수준을 조절한다.

대부분 약물의 사용은 임상시험이라는 이상적 조건에서 약물의 생물학적 효과를 통계학적으로 추론하여 나타난 결과에 기인하여 허가되고 사용된다. 이를 약물의 효능(efficacy)이라 할 수 있다. 그러나 실제 많은 사람들이 사용한 후 이 약물이 치료 결과를 평가하는 것과는 다르다. 이를 약물의 효과(effectiveness)라고 할 수 있다. 즉 약물의 효능과 약물사용의 효과는 다른 의미를 지닌다. 4만 명을 대상으로 시판 중인 효과적이며 안전하다고 허가된 항고혈압 약제 4가지를 사용한 임상연구에서 알파차단제인 doxazocin은 혈압은 충분히 낮추었으나(효능, efficacy), 오히려 뇌졸중, 심부전, 관상동맥수술률 등은 이노제인 chlorothalidone 보다 높았다.⁶⁾ 즉 혈압강하의 효능은 비슷했지만, 궁극적인 건강 개선 효과(effectiveness)는 적었다고 할 수 있다. 위해 수준을 결정하는 데 가장 최종적인 기준은 바로 약물의 효능이 아니라 바로 효과임을 명심하여야 한다.

이익과 위해에 관한 정보는 약물의 개발이나 시판 후처럼 약물의 일생을 통하여 지속적으로 발생하며, 허가된 적응증과 적응증 외 사용의 결과를 반영하게 된다. 긍정적 및 부정적 효과는 다음과 같이 환자의 건강상 결과로 이어진다(의학적 요인).

1. 미용, 증상 혹은 치료에 미치는 영향
2. 질병 경과에 미치는 영향

3. 사망률에 미치는 영향

또한 각기 다른 사람에게 사용되고, 이익과 위해의 측정 및 가치평가 역시 다양하게 이루어져 이에 대해 계량화하거나 비교하기가 쉽지 않다. 예를 들면 다음과 같은 요소들을 고려하기란 쉽지 않다(사회적 요인).

1. 대상 집단의 위험과 이익
2. 각 개인의 치료이익
3. 치료를 안하거나 대체치료로 인한 위험
4. 심각한 부작용은 드물고 예측하기 어렵게 발생하지만 대부분 사람들은 이익을 본다

이익뿐 아니라 위해는 환자마다 다르며, 다음과 같은 요소들에 의해 영향을 받는다(개인적 요인).

1. 질병의 중증도
2. 치료를 하지 않은 경우 질병의 결과
3. 치료의 가능성과 효과 정도
4. 기존의 다른 치료방법의 유무와 효과정도
5. 각 치료법에 대한 환자의 이해와 선호도

이처럼 약물의 이익과 위해를 평가하고 비교하는 것은 사회적, 의학적 및 개인적 요소에 의하여 영향을 받기 때문에, 매우 복잡한 과정이다.

현재 우리나라는 위해 발생 정보로부터 의약품과의 인과관계를 평가하기 위한 연구방법론의 정부기관내 축척, 위해 측정 지표 선정 및 개발이 미흡하며, 의약품 회수 등을 위한 건강위해평가 등 평가기준 및 도구도 미비하다. 또한 위해 분석 및 평가 전문가 인력도 부족하다.

3. 위해 중재(Risk intervention)

위해 중재는 의약품의 위해가 확인되고 평가된 후 위해를 최소화하기 위한 중재방안을 의미한다. 시판 전에 허가 당국의 위해 중재는 의약품의 위해가 약의 효과보다 크다면 약의 시장 진출을 허가하지 않는 것이며, 반대로 효과가 위해보다 뛰어나다면 시판 승인을 결정하는 것이다. 만일 시판 후 의약품의 위해가 아주 큰 경우 심지어 허가 당국은 그 중재 방안으로 판매 중지를 결정할 수도 있다. 시판 후 의약품의 위해와 효과에 대한 정보가 변경되면, 각 위해에 대한 수용여부에 따라 다음과 같은 다양한 위해 중재방안을 취한다.

허가의 취소 혹은 일부 변경, 사용상의 주의의 개정의 지시, 회수 또는 폐기의 지시, 제조 또는 출하의 정지의 지시, 재평가의 지정을 취하기도 하며, 의약품설명서 및 의약품의 판매촉진과 광고를 규제하는 위해 중재방안을 선택하기도 한다. 또한 의약품의 사용에 제한을 두기도 한다. 즉, 병원 같은 특별한 곳에서만 사용할 수 있도록 하는 제한된 배포를

허용한다. 또한 의약품의 허가를 계속 유지하기 위한 위해 중재방안으로 시판 후 허가 임상시험을 요구하기도 하고, 조 건부 승인으로 시판 후 임상시험을 요구하기도 한다.

이미 알려진 부작용 중에는 신중한 사용을 통하여 그 피해를 사전에 예방할 수 있는 부분도 상당부분 존재하는 것으로 알려져 있으므로, 알려진 부작용에 대한 치밀한 관리 는 매우 중요하다. 즉 허가 및 시판과정에서 알려진 부작용 을 철저하게 관리함으로써 의약품 사용으로 인한 유익성을 증대시키고 위해를 감소시킬 수 있다.

이와 관련하여 다음에서는 이미 알려진 부작용에 대한 관 리를 활발하게 시행하고 있는 미국을 중심으로 알려진 부 작용에 대한 위해관리 프로그램 활용 실태를 소개하고자 한다. 본래 미국에서 의약품에 대한 위해관리는 기업의 자 발적인 시도로부터 시작되었다. 일부 제약기업에서는 위해 가 클 것으로 예측되는 일부 제품에 대하여 단순한 제품설 명서의 기재 이외에 환자 및 의료인을 대상으로 한 교육 프로그램 마련 등 다각적인 중재방안을 마련해 왔다. 그러 나 이러한 위해관리 노력은 일부 제약기업의 일부품목에 제한되었으며, 그 내용도 제각기 다른 모습을 보였고 위해 관리 결과에 대한 성과 평가도 기업별·제품별로 다양하 게 실시되었다(Table 1).

그러던 중 2000년 The Institute of Medicine에서 “To

err is Human: Building a Safer Health System(2000)” 의 책을 출판하고 이를 통하여 의료과오나 의약품 사용과 오에 의해 환자의 안전에 많은 위해가 있음을 발표함에 따 라 미국사회에 의료 및 의약품의 안전사용에 대한 요구가 증가하게 되었다. 이러한 과정에서 의약품 사용과오에 의 한 위해를 줄이기 위해서는 “시스템” 차원에서 위해관리를 위한 체계적인 접근의 필요성이 강조되었다. 또한 제약기 업에서 자발적으로 일부 의약품에 대하여 실시한 위해관리 프로그램의 내용과 그 효과성에 대해서도 의문을 제기하게 되었다. 이에 따라 미국의 FDA에서는 위해의 우려가 큰 의약품을 중심으로 위해 관리를 강화하고자 “위해 최소화 전략(Risk Minimization Action Plan, Risk MAP)”을 기업 에서 제출하도록 하는 정책 방향을 세우고 이에 대한 지침 을 발행하였다. 이는 위해가 큰 의약품 등 특정 의약품에 대 한 위해 관리를 강화함으로써 공공의 안녕을 증진시키고자 하는 취지였다.⁷⁾

위해 최소화 중재도구는 알려진 위해를 감소시키기 위한 과정 또는 시스템을 말한다. 이 도구를 통해서 제품의 적 정한 사용에 관한 특정 정보에 대해 커뮤니케이션 할 수 있 고, 처방, 조제, 그리고/또는 제품의 최적 사용 환경, 환자 군에 대한 지침을 제공할 수 있다. FDA에서는 다양한 실행 도구의 개발에 대해서 권장하고 관여하고 있다. 현재 다양

TABLE 1. Risk Minimization programs in USA

제품명	위해 관리 프로그램의 주요내용
Thalomid® (thalidomide)	- 의사/환자 등록과 자격부여
S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)	- 환자상담 - 허방의/환자교육 - 환자동의서 - 환자/처방의 의무기재 (Patient/prescriber mandatory enrollment) 와 추적조사(follow-up survey) - 제한된 유통(반복처방금지, 4주간 공급, 문서화된 7일 처방)
Tikosyn® (dofetilide)	- 의사/기관등록/인가(Tikosyn®교육유통)
T.I.P.S. (Tikosyn in Pharmacy System)	- 환자모니터링 - 제한된 유통(약국기재요건, 매 처방마다 날인필요)
Accutane® (isotretinoin)	- 의사/환자/약사 등로과 자격부여
S.M.A.R.T. (System to Manage Accutane Related Teratogenicity)	- 약정서한 Leeter of understanding (처방의 체크리스트) - 제한된 분포(자격부여 스티커, 리필금지, 30일 공급, 문서화된 7일 처방) - 환자조사 - 환자정보/동의형식 - 교육자료 - 환자상담 - Medication guide
Coumadin® (Warfarin sodium)	- 교육 소프트웨어
CoumaCare	- 환자모니터링 - ACTION 환자등록 (Anticoagulation Cinsortium to Improve Outcomes Nationally)

한 중재도구가 위해 최소화 전략에 사용되고 있다; 1) 교육과 홍보 2) 재확인 방식 3) 실행연관 접근방식이다. 이런 방식들은 한 가지 혹은 그 이상을 통합하여 실행할 수 있으나, 방식에 따라 위해감소 효과가 일정하게 차이가 나는 것이 아니라, 달성하고자 하는 목표와 상황에 따라 그 효과가 다양하게 나타난다.

1) 교육과 홍보(Targeted education and outreach)

식약청은 정규 위해관리 절차만으로 약물의 위험을 충분히 줄이지 못하는 경우나 재확인 체계나 실행연관 접근방식으로 위해관리를 하는 경우 부수적으로 교육과 홍보 방식을 병행하도록 권유한다. 의료인이나 소비자들의 지식과 행동을 적절하게 만들어 위해를 줄이도록 한다. 이러한 교육은 정부가 권하지 않아도 일부 제약사들이 자발적으로 Risk MAP과는 상관없이 활용하고 있다.

사용하는 방법들은 다음과 같다:

- 의료인에 보내는 안내서한들
- 의료인 혹은 환자 훈련프로그램
- 제약사가 개발한 제품관련 교육프로그램이나 연수프로그램을 통한 지속적인 교육
- 유명교수강의나 대중 홍보
- 처방안내지침이나 약포장내 설명서와 같은 환자용 안내서
- 환자들의 정확한 사용법이나 약물의 위해를 부각하는 소비자를 대상으로 직접 광고하는 선전기법
- 질병관리 및 환자접근프로그램과 같이 환자와 제약사의 직접적 교류 및 교육방식

약물의 위해뿐 아니라 약물의 효과를 증가시키는 사용법에 대해서도 교육하여야 한다. 안내서대로 복용할 경우 최대의 효과를 얻을 수 있지만, 용량, 복용횟수, 보관방법 등 지침을 벗어나는 경우 위해는 그대로 존속하지만 약물의 효과는 줄어들게 된다. 위해와 이익은 용량-효과관계가 다르기 때문에 효과가 감소하는 방식으로 약물을 사용하는 경우, 위해는 지속할 뿐 아니라 오히려 약물의 이익을 초과할 수도 있다. 따라서 이익을 최대화하면서 동시에 위해를 최소화하는 사용법을 교육해야 한다.

2) 재확인 방법(Reminder systems)

교육 및 홍보의 방법으로 위해를 충분히 감소시키지 못하는 경우 재확인 절차를 병용하게 된다. 이 방법들은 즉각적이며, 재확인시키고, 교차 확인하는 것들이다.

- 설명서를 읽고 지침대로 따르도록 환자를 교육한 후 동의서를 받는 것이 대표적이다.

- 의료인의 지식과 이해도를 확인하는 시험을 포함하는 의료인 훈련 제도

- 약물을 제대로 사용토록 강력히 유도할 수 있도록 특별자료 수집체계에 의료인을 등록시킨다.

- 일회 처방량을 제한하거나, 처방방을 제한한다.

- 약물을 안전하게 사용하도록 특별포장을 한다.

- 안전수칙이 제대로 시행되었는지를 확인하는 체계나 기록을 도입한다. 처방스티커나 의사의 처방능력검증제도 같은 것이 있다.

3) 실행연관 접근 방식(Performance-linked access systems)

여기에는 검사결과나 다른 소견을 기록해야만 약물을 처방할 수 있도록 하는 방식이다. 이러한 과정은 부담이 많이 되어 기본적인 환자치료를 어렵게 할 수 있다. 따라서 약물이 특정 환자군이나 상황에서 뚜렷한 효과를 나타내지만 동시에 비가역적인 장애나 사망과 같이 상당한 위해가 존재하는 경우나, 교육이나 홍보, 그리고 재확인 방식이 위해관리에 충분치 못한 경우 이 방법을 시행하여야 한다.

다음과 같은 이러한 방법의 실례가 있다.

- 강제적으로 재확인하는 방법으로 기록의 적합성 검토, 등록제 및 검사의 합당성 확인 후 약물을 처방하도록 하는 것이다.

- 특별히 허가된 의료진만 처방하도록 한다.

- 특별히 허가된 약사만 조제하도록 한다.

- 검사결과 등으로 안전하게 사용할 수 있는 것이 확인된 환자에게만 처방 및 조제한다.

행동연관 접근방식은 불필요한 규제나 고의적이지는 않지만 치료를 제한하지 않도록 하고, 의료인과 환자의 접근을 제한하여 치료를 단절시키지 않도록 해야 한다. 또한 의학적으로나 약학적으로 치료를 단절시키지 않도록 해야 한다.

이러한 방법 외에 제품의 생산과정에서 위해관리를 할 수도 있다. 예를 들면, 특별 포장(날개씩, blister pack), 용량제한, 제형변경(약품의 크기 및 모양) 등으로 원천적으로 위해의 발생을 예방하는 것이다.

우리나라에서는 위래를 평가하여 시판 허가 이전에서는 허가 여부, 전문/일반 의약품 구분, 오남용 우려 의약품 지정, 표시기재사항 등을 중재 방안으로 채택하고 있으며, 사후관리 단계에서는 위해를 평가하고 그 수준에 따라 표시기재사항 변경, 허가 변경, 회수 등을 조치하도록 하고 있다. 그러나 알려진 부작용을 예방하기 위한 제품별 위해관리 전략이나 위해 대처를 위한 중재 도구의 다양성 등이 매

우 미흡한 실정이다. 또한 시판 전 허가 시 제품명 및 포장 검토 등을 통하여 제품 간의 중복과 혼동을 방지하는 처방/조제오류에 대한 대처방안이 미흡하다. 우리나라에 ‘오남용 우려 의약품’이 지정되고 있으나, 의약품업 예외지역에서도 처방이 필요하다는 점 이외에는 다른 의약품과 차이가 없어서 이에 대한 위해관리의 강화가 요구된다. 사후 관리 단계에서 위해관리의 주요 도구인 회수제도가 정부 주도적으로 운영되고, 기업의 자진 회수는 극히 드문 실정이므로, 기업의 자발적인 회수를 활성화할 필요가 있다. 또한 처방 및 조제단계의 과오에 대한 국가적 차원의 체계적인 대처 방안도 미흡한 실정이다.

4. 위해 교류(Risk communication)

위해 전달은 위해관리 시 발생하는 위해 정보를 환자 및 의료제공자, 정부 당국자 간 교류를 의미한다. 이를 통해서 위해의 위험성이 더 증대되는 것을 막고 또한 효과적인 위해관리에 대한 정보를 습득하여 보다 효과적이고 안전한 의약품 사용을 하도록 한다. 이를 위해서 의약품의 새로운 위해 정보가 발생하면 제조업자는 주기적으로 설명서를 교정하고 갱신해야 한다. 위해 정보 전달은 환자에게 매우 중요하므로 환자들이 처방받을 때 환자용 설명서를 숙지하도록 하는 방안이 있다. 위해 관련 대상이 넓은 경우는 TV, 라디오 또는 전화와 같은 방송미디어를 통하여 위해 정보를 소비자가 쉽게 이해할 수 있게 전달하기도 한다. 또한 특별한 경우를 제외하고 고시 발표, 인터넷, 신문기사, 브로슈어 등을 통해 위해 정보를 가능한 널리 알리는 것이 위해관리에 중요하다. 불확실성을 수반하는 안전성 정보에 근거하여 안전대책의 결정을 실시할 경우에는, 그 결정의 전체가 된 안전성 정보, 대책 결정에 고려한 요인, 제약조건 등을 함께 알리는 것도 중요하다.

우리나라에서는 현재 식약청 홈페이지의 이지드럭을 통하여 의약품 정보를 제공하고, 신규 안전성 정보를 홈페이지 및 자료집을 통해서 제공하고 있으나, 식약청에서 제공하는 안전성 정보에 대한 홍보가 미약하고, 안전성 정보의 중요도에 따라 정보 제공의 범위와 방법이 차등화되어 있지 않다. 또한 식약청 의약품 정보의 관리 보수가 미약하고, 의약품 정보에 대한 소비자의 이해도 미약하여, 전문용어를 일반인도 이해할 수 있는 쉬운 표현으로 전환할 필요가 있다.

5. 위해관리 평가(Risk management evaluation)

위해 정보의 수집, 분석, 결정 단계와 더불어 위해를 줄이는 방법들이 제대로 시행되어 기대하는 효과를 달성하였는지, 또한 그 과정에서 위해 정보는 기대한 대로 잘 전달되었는지

모든 단계의 적정성을 평가하는 과정이다. 가능한 위해관리에 필요한 측정지표를 설정하고, 이를 측정하여 위해관리 자체를 평가하는 것이 객관적인 결과를 얻는 데 효과적이다.

모든 위해 관리활동은 구체적이고, 임상적으로 유의하여야 하며, 달성 목표가 측정 가능하여야 한다. 이러한 목표설정 과정은 약물역학의 원리를 절대적으로 필요로 한다. 즉 위해관리의 목표설정은 증거에 입각하여야 하며, 선택한 문제에 대하여 유의함을 입증하여야 한다. 또한 관리 과정이나 간접 지표가 아니라 실제적인 건강의 결과(health outcomes)를 목표로 하여야 한다. 예를 들면, 심부전의 위험성이 있는 약물에 대한 위해관리는 심부전이 발생할 소지가 많은 환자에게 약물사용을 규제하는 식으로 이루어지게 된다. 이 과정에서 목표치는 이러한 위해관리프로그램에 대한 순응도와 같은 간접 지표가 아니라 실제 심부전이 얼마나 발생하였는지를 파악하여 심부전 위험이 적정수준으로 감소하였는지를 평가목표로 해야 한다.

위해관리란 역학적 차원에서 볼 때 많은 관련 정보를 시간적으로 수집하여야 제대로 평가할 수 있다. 하지만 실험적 연구와 달리 위해관리프로그램은 인구 전체를 대상으로 이루어지는 경우가 많아 자료 수집이 쉽지 않으며, 불완전한 경우가 대부분이다. 하지만 위해관리란 환자의 위해를 최소화하며, 위해에 대한 이익을 최대화 하는 것이 그 목적이기 때문에 평가를 하지 않을 수 없다. 따라서 위해관리는 이러한 한계에도 불구하고, 실험적인 방법으로 개념화할 수밖에 없다. 결국 약물역학의 과학적 방법들이 동원되지만 그 역할에 대해서는 각각의 의미와 한계를 분명히 알고 고서 이용하여야 한다.

Risk MAP을 평가하는 것은 구체적인 약품에 따라 개별화해야 하고, 실행목표와 실행방법들을 통하여 제대로 최종목적이 이루어졌는지를 판단하도록 설계해야 한다. 다음은 제약사들이 평가계획을 세우는 데 도움이 되는 일반적인 지침들이다.

1) 객관적 지표를 선택하라

제약사들은 Risk MAP의 최종목적이나 실행목표가 달성되었는지를 판단할 수 있도록 Risk MAP에 일치하며 명확하게 구분되고 자료에 입각하며 객관적인 결과측정치를 수립하여야 한다. 적절한 측정이란 결과, 사건, 과정, 지식 혹은 행위를 숫자, 백분율 혹은 비율로 나타내야 한다. 이상적인 측정치란 Risk MAP에서 추구하는 건강상의 최종목적을 직접 측정하는 지표이다. 예를 들면 어느 약물로 인한 특정 합병증을 예방하는 것이 최종목적인 경우, 관찰할 자료는 바로 합병증 발생률을 측정하는 것이어야 한다. 그러

나 그러한 건강상의 결과를 실제적으로 정확하게 측정할 수 없는 경우가 더러 있고, 이러한 경우 건강상 결과와 가장 밀접한 다른 변수를 측정할 수도 있다.

예를 들면;

- 건강상 결과의 대응지표(surrogate measures). 부작용으로 인한 응급실 방문건수 혹은 임신한 것을 시사하는 임신검사건수. 그러나 실제 실행한 결과(performance measures)를 대신하여 사용하려면, 사용하기 전에 대응지표의 예민도, 특이도 및 예측도를 평가하여야 한다.

- 안전수칙을 제대로 시행하는지를 반영하는 과정지표(process measures). 지정한 실험실 검사를 하는지 감시하거나, 위해에 대하여 제대로 알리고 토의하였는지를 서면 동의로 파악하는 것들이다.

- 약물의 안전과 위해에 대하여 제대로 이해하고, 어떻게 해야 할지 알고 있는가를 평가한다. 공급자, 처방의사, 조제약사 혹은 환자를 조사한다.

이러한 측정치의 신뢰성은, Risk MAP의 건강상 결과로서의 최종목적과 얼마나 관련되어 있는지를 먼저 파악한 후 고려하여야 한다. 즉, 측정치가 최종목적과 밀접하게 연관될수록, 측정치의 신뢰도는 높아진다. 예를 들면 간질조를 예방하는 것이 최종목적이라면, 약물을 사용하는 집단에서의 간질조 발생률을 조사하는 것이 가장 신뢰도가 높은 시행측정치가 된다. 심한 간손상으로 입원하는 것을 조사하는 것은 목표의 평가로써 다른 방법이지만 하나, 직접적이지 못하다. 약물 사용자에서 간기능 검사 횟수를 조사하는 것은 간질조를 예방하는 것의 지표로서는 신뢰도가 매우 낮다. 간기능 검사 자체가 간질조의 발생과는 연관되지 않기 때문이다.

2) 평가방법의 단점을 보완하라

대부분의 평가지표는 한계가 있다. 따라서 이러한 평가방법과 지표를 선택할 때는 각각의 장점과 한계를 고려하여야 한다.

- 자발적 보고자료는 편견의 위험이 높다. 보고하는 것 자체가 매우 많은 요인에 의해 변동적이며, 실제 발생건수를 얼마나 보고하는지 알 수도 없고 변화도 너무 많다. 따라서 약물에 노출된 집단을 명확하게 구분한 후 조직적으로 자료를 수집하거나, 부작용을 능동적 감시를 해야 평가에 적합한 자료를 구할 수 있다.

- 인구 대상 평가방법은 행정적인 자료체제나 진료비 청구자료를 이용하여 부작용 사례를 조사하는 방법이다. 이때 주의할 것은 진단코드나 처치코드가 실제와 일치하는지 의무기록을 조회하여 확인하여야 한다. 행정 자료는 보험회사, 공급자 자료, 고용 자료 및 자격인증제도와 관련된 자

료 등 다양한 종류가 있으므로 이러한 자료가 약물에 노출된 집단을 제대로 대표하는지를 확인하는 것은 매우 중요하다. 또한 등록된 사람이 많지 않으면, 단일 약물에 노출된 사람수가 많지 않아 흔하지 않은 부작용 사건을 발견해 내기 어렵다. 그리고 행정자료는 자료를 만들고 분석하는데 걸리는 시간이 수개월 혹은 그 이상으로 지연되는 경우가 많다.

- 보고기관(sentinel reporting site)을 이용하여 능동적으로 감시하는 것은 부작용사례를 평가하는 데 유용하지만, 비용이 많이 들고, 희귀한 사례는 찾지 못할 수 있다. 다른 방법은 Risk MAP의 실행방법과 관련 과정을 의료인이나 기관 및 환자들이 제대로 이해하는지, 태도와 행동은 적절한지, 정책방향은 적절한지를 적극적으로 감시하는 것이다. 그러나 반응률, 대표성 및 보고의 쏠림현상으로 조사결과의 정확도에 한계가 있다.

위와 같이 한 가지 방법으로는 Risk MAP의 실행효과를 평가하는 데 한편으로 치우칠 우려가 있다. 따라서 양적이고, 대표성이 충분하며, 쏠림이 가장 적은 평가 방법을 가능한 두 가지 이상 사용하여 평가계획을 세우는 것이 바람직하다. 그래야 서로의 단점을 보완할 수 있다. 예를 들면, 의료인을 조사하는 것은 약물의 합병증을 예방하는 데 순응도는 매우 높일 수 있으나, 체계적 자료 수집이나 자발적 보고는 약물에 의한 합병증이 일어난 것을 알려줌으로 실제 예방 노력이 비효과적이었거나 제대로 시행되지 않았을 것이라는 사실을 나타낸다. 서로 보완적이며 대표성을 지닌 방법 두 가지를 사용하는 것이 어렵다면 여러 곳에서 자료를 추출하는 양적 방법이나 해당 인구의 포함정도와 반응률을 나타내는 지 감시하는 것이 좋다. Risk MAP이 여러 가지 실행 방법을 사용하는 경우, 전체적으로 평가하는 것도 고려하여야 한다. 예를 들면 실패양상과 효과분석(failure mode and effect analysis)처럼 각 Risk MAP의 요소를 평가하고, 전반적으로 최종목적을 달성하는 데 기여한 상대적 중요성을 평가하는 구조처럼 체계적인 프로그램 평가 모델도 있다.

3) 최종목적과 함께 실행방법의 효과를 평가하라

제약사는 최종목적이나 실행목표를 달성하는 데 각각의 실행방법들이 얼마나 기여하는지 정기적으로 평가하여야 한다. 효과적이지 않은 방법은 최종목적의 달성을 어렵게 할 뿐 아니라 불필요한 경비나 부담을 주고, 위해는 줄이지 못 하면서 약물의 혜택에 접근하는 것을 제약한다. 불충분하거나 표준 이하의 방식으로 작용하는 실행방법은 불필요하게 다른 방법을 추가적으로 도입하게 만든다. 이런 이

유들 때문에 실행방법을 평가하는 것은 중요하다. 이러한 평가에서 나온 자료는 실행방법의 효과를 개선하고, 목표 달성에 기여하지 못 하는 방법을 버릴 수 있게 한다. 그럼으로 자원을 더욱 유용한 방법에 집중할 수 있다.

Risk MAP의 최종목적과 실행방법을 평가하는 것은 구분하여야 한다. 목적달성과 실행방법의 효과는 관련 없을 수도 있다. 예를 들면 실행방법이 제대로 이루어지지 않아도 Risk MAP의 목적은 달성될 수 있다. 반대로 방법들은 잘 실행되어도 목적은 달성되지 않을 수 있다. 이러한 상황은 대응 실행목표가 건강상 결과와 일치하지 않을 때 생긴다. 각 방법들이 제대로 실행되지 않아도 목표가 이루어지는 경우, 실행방법을 중단하고 새로운 방법을 도입하거나 아니면 전체적인 Risk MAP을 새롭게 설계하기도 한다. 실행방법의 효과를 결정하는 중요한 두 요인은 수용성과 예상 외 결과이다. 의료공급자, 약사 및 환자들이 이해하고 협조하며 실천하는지 그리고 자원에 따라 각 실행방법의 성공 여부가 정해지므로, 각 실행방법들의 수용성과 예상 외 결과의 평가는 실행방법들의 사용을 개선시키고 효과를 증가시키는 데 도움이 된다.

4) 시행 전에 실행방법을 평가하라

가능한 시행 전에 각 방법들의 효과를 평가하는 것이 좋다. 계획 수립 시 각 실행방법들의 효능을 알아야 효과적인 실행방법을 선택할 수 있기 때문이다. 과학적 문헌이나 다른 Risk MAP에서의 결과를 토대로 각 방법들이 얼마나 효과적일지 미리 예상할 수 있다. 컴퓨터 모델이론이나 추론 기법을 이용하여 여러 가지 실행방법들을 병용하는 경우의 결과를 예측할 수 있다.

이러한 과거 자료 외에도 사전 시험이나 예비 검사(pilot test)를 시행 전에 할 수도 있다. 이러한 연구결과는 비교군이나 비교기간을 이용하여 Risk MAP이 환자의 생활방식이나 의료인의 진료행위에 얼마나 쉽게 맞아 들어가는지 전반적인 이해와 수용성, 적합성 및 다른 요소들을 파악할 수 있게 한다. 사전시험으로 각 실행방법들을 효과가 좋은 것과 낮은 것으로 구분하여, 잠재적으로 낭비되는 시간이나 비용을 피할 수 있고, Risk MAP의 실행방법들을 향상시킬 수 있다. 예를 들면, 2상 임상시험에서 예방 가능한 위해요소를 확인한다면, 3상 시험에서는 위해관리의 교육과 홍보를 사전에 시험 평가하는 기회를 얻게 되는 것이다.

사전 시험방법은 각 약물이나 실행방법, 실행목표 및 최종목적에 따라 달라진다. 허가 전 연구에서는 대단위 단순 안전연구로써 Risk MAP의 실행방법들이 실제진료와 유사한 환경에서 효과가 있는지에 대한 정보를 얻을 수 있다.

그러나 교육과 홍보 같은 방법은 발표된 최상의 진료과정을 실행지침으로 사용할 수 있다. 시간이 제한된 경우에는 가장 영향력이 큰 집단에서 많은 토론(multiple interview)이나 주요집단시험(focus group test)으로 Risk MAP의 수용여부와 이해도를 평가할 수 있다. 이런 경우는 이익과 위해가 매우 밀접하게 대립될 때 유용하며, 최종목적에 환자나 의사가 충분히 인지한 후 치료를 선택하는 것을 포함하기도 한다.

간혹 논리적 이유로 사전 시험을 하지 못 하는 경우도 있다. 시판 후 새로운 부작용이 발견되어 신속히 위해관리를 해야 하는 경우 실행방법들을 사전시험을 하는 것은 현실적이지 않을 수 있다. 이런 경우는 이미 객관적으로 입증된 효과적 실행방법을 이용하여야 한다. 부작용이 심각할수록, 이전의 사용결과나 시험결과를 통해 효과가 입증된 방법을 사용하는 것이 더욱 중요해진다.

우리나라에서는 식품의약품안전청이 정부업무 평가 차원에서 의약품 위해관리에 관한 전반적인 평가를 받는 실정이다. 위해관리의 성과를 평가하기 위한 지침이나 기준 및 중재 후 결과 평가 방안 수립 등 실제적인 측면에서도 개선 여지가 상당히 많으며, 이에 대한 전문가 조직 역시 미흡한 실정이다.

결 론

결론적으로, 위해관리란 어느 한 집단의 노력만으로는 불가능한 것으로 정부, 전문가 집단, 제조업자, 시민단체 모든 분야의 자발적이며 적극적인 참여가 필수적이다. 따라서 각 분야에서 약물위해에 대한 의식을 고취시키는 일부터 시작하여, 약물역학을 중심으로 각 분야별 전문가를 육성하고, 정부 부처간의 협력이 우선 이루어져야 할 것으로 생각한다.

중심 단어: 위해관리 · 위해 평가 · 위해 수준 결정 · 위해 중재 · 위해 교류 · 위해관리 평가.

REFERENCES

- 1) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patient: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.
- 2) 이의경. 의약품 안전확보를 위한 리스크 관리방안. 병원약사회지 2005;22:163-72.
- 3) Graham DJ, Mosholder AD, Gelperin K, Avigan MI. Pharmacoepidemiology and risk management. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology, 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd;2005. p.515-30.
- 4) Coats AJS. Omalpatrilat-the story of Overture and Octave. Int J Cardiol 2002;86:1-4.
- 5) Lee SM, Ahn HJ, Jung SY, Hahn S, Park BJ. Risk management for drug safety: current status and policy. Kor J Clin Pharmacol Ther

Risk Management

- 2005;13:3-14 (Korean) .
- 6) ALLHAT study. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2000;283:1967-75.
- 7) FDA Guidance for industry: Development and use of risk minimization action plans. March 2005. Accessed at <http://www.fda.gov/cder/guidance/6358fnl.htm>.