

신종 감염병 대유행
및
생물테러 대비 백신
임상심사 및 관리방안 연구

2018년 8월

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
오 상 연

훈련결과보고서 요약서

성명	오상연	직급	보건연구사
소속	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원		
훈련국	독일	훈련기간	2017.12.8. ~ 2018.9.10.
훈련기관	독일연방생물의약품평가원 (Paul-Ehrlich-Institut, PEI)	훈련구분	장기
훈련목적	의약품위해평가 및 관리연구	보고서매수	104 쪽
내용 요약	<ul style="list-style-type: none"> ○ 범 세계적인 신종 감염병의 유행은 막대한 경제 손실과 공중보건학적 피해 및 사람들의 삶의 질 하락 등 사회 전반에 위기감을 고조시키고 있음 ○ WHO(국제보건기구)에서는 이러한 신종 감염병의 대유행 상황을 국제적공중보건비상사태(PHEIC)로 선포하여 전 세계적으로 각별한 주의를 촉구하고 있음 ○ 신종플루로 인한 경제손실은 전 세계적으로 2조6,000억 달러로 추정되며, 2015년 메르스(MERS, Middle East Respiratory Syndrome) 사태로 인한 한국의 경제손실은 10조원으로 추산되고 있음 ○ 미국, 유럽 등의 외국의 경우에는 관련 법령 및 지침, 매뉴얼 등을 통한 감염병 대유행 등의 위기 상황에서 신속 허가·심사, 긴급 승인, 동물 규칙(Animal Rule) 등을 적용한 백신 적기 도입 경험이 있으나, 아직 국내에서는 적용례가 미비하고, 절차 등이 구체적이지 않음 ○ 국내에도 관련 법령 및 고시가 구비되어 있으나, 내용이 일반적이며, 포괄적으로 기술되어, 실제 감염병 대유행 상황 또는 생물테러를 대비한 백신의 적기 공급을 위한 하위 규정이나 세부 절차 마련이 필요. ○ 이러한 절차 마련 못지않게 중요한 것은, 감염병의 예방 또는 확산 방지를 위한 백신이 안전하고 효과적인 		

	<p>것인지를 평가하는 것이라 할 수 있는데,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 아직 국내에는 신종 감염병 등에 대한 허가심사 사례가 미비하며, 신종 감염병에 대한 예방 백신은 기존의 백신과 제조방법 및 임상시험 방법 등이 상이한 경우가 많아 이러한 백신에 대한 전문적 심사를 위해 선진국의 백신 허가심사 시스템을 습득하고, 이를 토대로 국내에 유사사례가 발생하였을 때, 안전하고 효과적인 백신이 사용될 수 있도록 하는 백신 허가심사 전문가의 양성이 본 교육의 실질적 목표임 ○ 또한, 백신은 목적 및 특성 상 (상대적으로) 짧은 기간에 대규모 사람들에 접종되며, 이에 따른 허가 이후의 사용에 대한 관리가 매우 중요한 요소임 ○ 훈련국가는 독일로써, 독일은 유럽연합(EU)의 창설국일 뿐만 아니라 국내총생산(GDP)이 가장 높아 경제적으로도 유럽연합의 중심을 차지하고 있어, 공중보건에 있어서도 세계에서 가장 선진화된 관리체계를 구축하고 있는 국가임 ○ 유럽은 많은 국가가 서로 인접해 있는 지리적 특성 등에 따라, 감염병이 발생할 경우 빠른 속도로 전파 가능성이 있어, 감염병의 대유행에 대비하기 위한 관리체계가 잘 마련되어 있으며, 이러한 유럽에서 독일이 선도적인 역할을 주도하고 있으며, ○ 훈련기관인 독일연방생물의약품평가원(Paul Ehrlich Institute, 이하 'PEI')은 독일연방보건부(Federal Ministry of Health) 소속 국가기관으로 백신을 포함한 생물학적 제제 등의 허가·심사, 검정, 사후관리를 담당하며, ○ 유럽 의약품청(EMA)의 여러 전문 위원회 (CHMP, CAT, CMDh) 등에 참여·협력심사를 수행하고 있음 ○ PEI는 오랜 경험을 가진 많은 전문가와 글로벌 네트워크 등의 환경을 갖추고 있으며, 백신의 허가심사 및 안전관리 등 전반에 걸쳐 각종 시스템이 잘 구축된 기관
--	---

	<p>으로, 2013년에 식품의약품안전평가원과 PEI는 상호 기관 간 약정을 체결하여 상호간의 협력체계를 구축하여 원활한 과제 수행이 가능한 최적의 훈련기관임</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 동 훈련기관에서 훈련기간동안 유럽의 허가심사 시스템 및 허가 이후의 안전관리 시스템을 학습하고, 백신의 실제 허가심사 업무를 담당 또는 참여하여, ○ 관련 시스템 뿐만 아니라 실제 적용사례 경험을 바탕으로, 국내 적용 가능한 시스템에 대한 고려와 심사경험의 국내 적용 및 관련 담당자에 해당 정보를 전파하여, ○ 적절한 평가를 통해 안전성 유효성이 확보된 백신의 허가로 감염병 유행 시, 예방 및 확산억제 등의 적절한 조치가 가능하게 할 것으로 기대됨
--	---

국외 훈련 개요

1. 훈련국: 독일
2. 훈련기관명: 독일연방생물의약품평가원
(Paul-Ehrlich-Institut, PEI)
3. 훈련분야: 의약품 허가심사
4. 훈련기간: 2017년 12월 11일 ~ 2018년 9월 10일

목차

훈련기관 개요	8
Ⅰ. 서론	20
Ⅱ. 본론	29
제1장. 유럽에서의 의약품 허가 심사 체계	29
1.1 개요	29
1.2 유럽에서의 백신 허가 심사 체계	35
1.2.1 중앙식 절차 (Centralized procedure, CP)	35
1.2.2 국가별 절차 (National procedure, NP)	40
1.2.3 비중앙 집권식 절차 (Decentralised procedure, DCP)	41
1.2.4 상호인정 절차 (Mutual recognition procedure, MRP)	41
제2장. 백신 등의 의약품 안전 관리	43
2.1 개요	43
2.2 백신 등의 의약품 허가 후 안전 관리	45
2.2.1 의약품의 전주기에서의 약물감시	45
2.2.1.1 품목허가 이전 단계 (연구·개발)에서의 안전성 관리	46
2.2.1.2 품목허가단계에서의 안전성 관리	50
2.2.1.3 품목허가 이후 단계에서의 위해성 관리	61
2.2.2 EMA 약물감시 시스템	74
2.2.3 약물감시 위해 평가 위원회	75
2.2.4 Suspected 이상사례의 모니터링	75
2.2.5 국제 협력 (international cooperation)	75
2.2.6 연구 지원 (supporting research)	75
2.2.7 약물감시 활동의 영향 평가	77
제3장. 질병 대유행 등 상황에서의 관리체계	78
3.1 개요	78

3.2 대유행 상황에 따른 허가심사	81
3.2.1 모형백신 허가 절차	81
3.2.2 비상상황에서의 허가 절차	85
III. 결론 및 제언사항 등	87
IV. 참고문헌	101

훈련기관 개요

○ 훈련기관명: 독일연방생물의약품평가원(Paul-Ehrlich-Institut, PEI)

1. 개요

독일연방생물의약품평가원 (Paul-Ehrlich-Institut, 이하 PEI)은 백신 및 생물의약품 관련 허가 심사 연구 (허가 후 안전관리 포함)를 담당하는 국가 기관으로 다음에 해당하는 의약품을 평가하고 모니터링하는 역할을 담당하고 있다

- 전염병 예방 백신,
- 암, 류마티즘, 자가 면역 질환 및 신경 질환을 비롯한 여러 질병을 치료하기 위한 항체 및 면역 글로불린 (혈청)
- 치료 및 진단 알레르겐,
- 유전자 치료제, 체세포 치료제, 조직 공학 제품 (TEP) 및 이종 의약품을 포함한 고급 치료 의약품 (ATMP)
- 혈액 제제 및 줄기 세포 준비,
- 조직 준비

PEI는 아래에 해당하는 동물 의약품에 대한 평가와 모니터링 역시 수행하고 있다.

- 백신,
- 면역학적 동물용 의약품

▶ 주요 임무

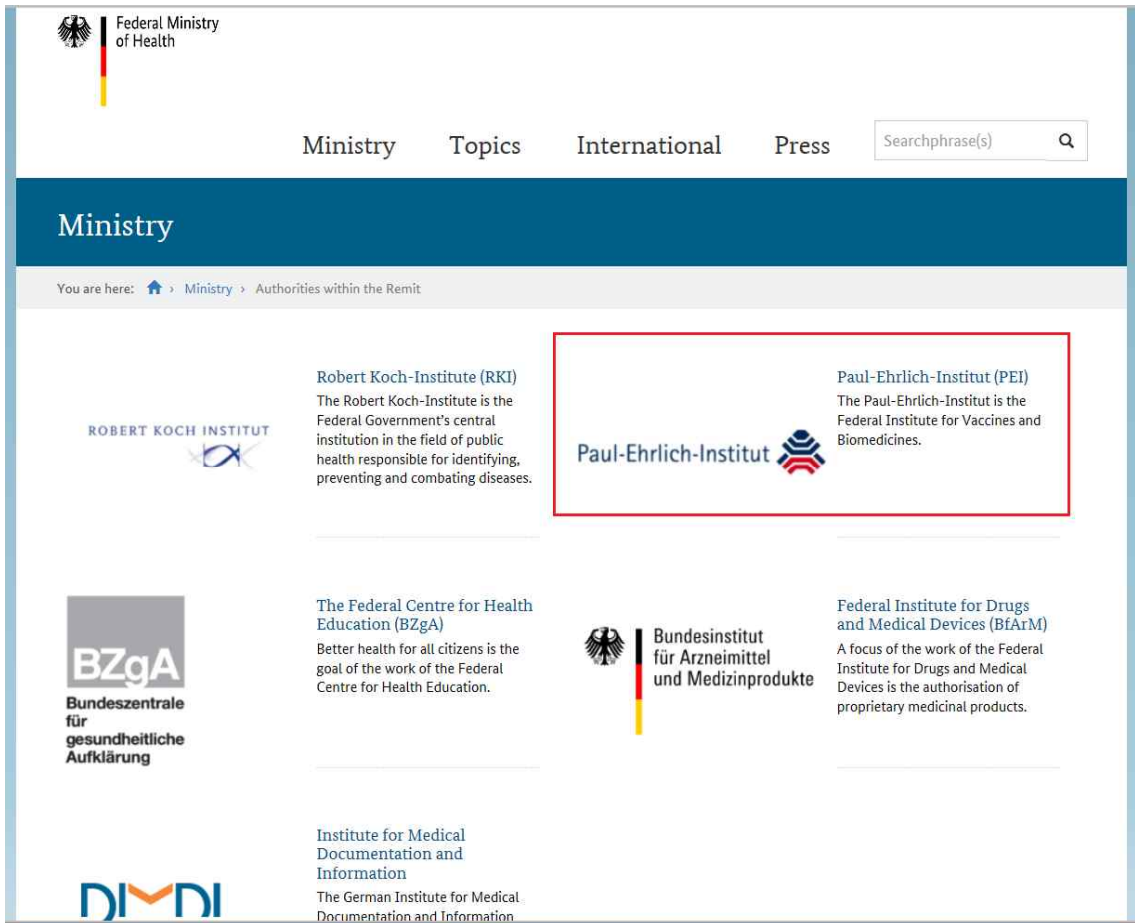
PEI 주요 임무는 다음과 같다

- 생물의약품 허가 심사
- 임상시험 승인
- 국가출하승인
- 품목허가(또는 변경) 및 임상시험승인신청 이전 과학자문 (Scientific advice)
- 의약품 이상반응 수집 및 평가 (약물감시)

- 공중보건 (동물포함) 향상을 위한 조정 및 필요조치의 수행
 - PEI역할 범위 내에서의 의약품 그룹과 관련된 기초 및 응용 연구
- PEI는 독일 및 유럽 시장에서 사용 가능한 모든 생물약품이 유리한 편익 - 위험 비율을 갖도록 보장하기 위해 백신 및 생물 pharmaceutics를 평가하고 모니터링을 하고 있으며, 이러한 활동에는 제출된 문서의 평가뿐만 아니라 국가 출하 승인 및 제조 시설의 현장 검사(GMP)를 포함하고 있다.

PEI는 독일 연방 보건 복지부 (BMG Bundesministerium für Gesundheit) 소속 기관으로 약 800 명의 직원이 근무하고 있으며, 국가 (각 주 및 연방 정부) 및 국제기구 (세계 보건기구 (WHO), 유럽 의약기구 (EMA), 유럽위원회, 유럽 평의회 등)에게 자문을 제공하고 있다.

<그림>1. 독일 복지부(ministry of health) 산하 PEI



PEI는WHO와 2개의 협력 센터 (WHO Collaborating Centres)를 운영중

에 있으며, 하나는 ‘백신 표준화 및 평가’이고 다른 하나는 ‘혈액 제제 및 체외 진단 장치’에 관한 것이다.

유럽 시장에서 의약품 판매를 위한 품목 허가는 유럽에서의 광범위한 규제를 받고 있으며, 이러한 부분에서 PETI는 많은 책임을 가지고 있으며, 선도적인 역할을 수행하고 있다.

▶ 연구

PETI는 의약품 규제, 규제 연구 및 기초 연구를 결합하는 연구를 수행하고 있으며, 이는 국제적으로도 인정받고 있다.

고차원적인 기초 연구는 의약품의 작용 메커니즘에 대한 이해를 증진시키고 생물 의학에서 새로운 치료 방법을 제시하고 있으며, PETI의 연구원들은 백신 및 생물 의약품 새로운 연구 방법 및 주요 표준품 개발에도 관여하고 있다.

또한 예측되지 않은 이상반응의 원인을 연구하여, 향후의 안전성 문제 발생 소지를 최소화하는 역할을 하고 있다. PETI의 연구 활동은 아래 세 가지 중요한 교차 연구 분야(cross-divisional research areas)에 중점을 두고 있다.

- 규제 연구 및 혁신 의약품 시험
- 병원체 - 숙주 및 생물 의약품 - 유기체 간의 상호 작용
- 실험적인 백신, 치료제 및 진단제

* 연구실적 (발표 논문)

2015년 & 2016년

Anliker B, Renner M, Schweizer M (2015): *Genetisch modifizierte Zellen zur Therapie verschiedener Erkrankungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1274-1280.

Bakker AC, Langer B (2015): *Zelltherapeutika - eine innovative Therapieoption in der Ophthalmologie: Stammzellen zur Behandlung von Hornhauterkrankungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1259-1264.

Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, DeFernez M, Sperrin M, Mackie AR, Salt LJ, Hourihane JO, Asero R, Belohlavkova S, Kowalski M, de Blay F, Papadopoulos NG, Clausen M, Knulst AC, Roberts G, Popov T, Sprickelman AB, Dubkaiene R, Vieths S, van Ree R, Crevel R, Mills EN (2015): *How much is too much?: Threshold dose distributions for 6 food allergens*. J Allergy Clin Immunol 135: 964-971.

Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, Bures P, Fritsche P, Summers C, Knulst AC, Le TM, Reig I, Papadopoulos NG, Sinaniotis A, Belohlavkova S, Popov T, Kralimarkova T, de Blay F, Purohit A, Clausen M, Kowalski ML, Asero R, Dubkaiene R, Barreales L, Clare Mills EN, van Ree R, Vieths S (2015): *IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study*. Allergy 70: 391-407.

Basnyat B, Dalton HR, Kamar N, Rein DB, Labrique A, Farrar J, Piot P, Aggarwal R, Krain LJ, Pischke S, Isopet J, Kmush BL, Heaney CD, Wedemeyer H, Jones ML, Shih J W-K, Wu T, Zhang J, Xia X-S, Baylis SA, Nelson KE (2015): *Nepali earthquakes and the risk of an epidemic of hepatitis E*. The Lancet 385: 2572-2573.

Baylis SA, Chudy M, Nübling CM (2015): *Standardization of NAT for Blood-Borne Pathogens*. Transfus Med Hemother 42: 211-218.

Baylis SA, Crossan C, Corman VM, Blümel J, Scobie L, Dalton HR (2015): *Unusual serological response to hepatitis E virus in plasma donors consistent with re-infection*. Vox Sang 109: 406-409.

Behr-Gross ME, Daas A, Eulig-Wien A, Christians S (2016): *Establishment of the human albumin for electrophoresis Ph. Eur. BRP batches 3 and 4*. Pharmeur Bio Sci Notes 2015: 181-189.

Behrendorf-Nicol HA, Weisser K, Krämer B (2015): *„BINACLE“ assay for in vitro detection of active tetanus neurotoxin in toxoids*. ALTEX 32: 137-142.

Bekeredjian-Ding I, Stein C, Uebele J (2015): *The Innate Immune Response Against Staphylococcus aureus*. Curr Top Microbiol Immunol Dec 15 [Epub ahead of print].

Bellac CL, Hottiger T, Jutzl MP, Bögli-Stuber K, Sängler M, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B, Funk MB (2015): *The role of isoagglutinins in intravenous immunoglobulin-related hemolysis*. Transfusion 55: 513-522.

Berger K, Schopohl D, Hilger A, Behr-Gross ME, Giangrande P, Peyvandi F, Seitz R, Schramm W (2015): *Research in haemophilia B - approaching the request for high evidence levels in a rare disease*. Haemophilia 21: 4-20.

Bernau M, Kremer PV, Pappenberger E, Kreuzer LS, Cussler K, Hoffmann A, Scholz AM (2015): *Safety testing of veterinary vaccines using magnetic resonance imaging in pigs*. ALTEX 32: 51-58.

Blanc F, Bernard H, Ah-Leung S, Przybylski-Nicaise L, Skov PS, Purohit A, de Blay F, Ballmer-Weber B, Fritsche P, Rivas MF, Reig I, Sinaniotis A, Vassilogoulou E, Hoffmann-Sommergruber K, Vieths S, Rigby N, Mills C, Adel-Patient K (2015): *Further studies on the biological activity of hazelnut allergens*. Clin Transl Allergy 5: 26.

Blümel J, Roush D (2015): *2013 viral clearance symposia - session 5. Conference summary: key discussion and outcomes, pending questions, and proposed experiments*. PDA J Pharm Sci Technol 09: 206-210.

Blümel J, Tounekti O (2015): *Session 4: overall integrated viral clearance and adventitious agents strategy*. PDA J Pharm Sci Technol 09: 195-205.

Brendel C, Goebel B, Daniela A, Brugman M, Kneissl S, Schwäble J, Kaufmann KB, Müller-Kuller U, Kunkel H, Chen-Wichmann L, Abel T, Serve H, Bystrykh L, Buchholz CJ, Grez M (2015): *CD133-targeted Gene Transfer Into Long-term Repopulating Hematopoietic Stem Cells*. Mol Ther 23: 63-70.

Buchholz CJ, Friedel T, Büning H (2015): *Surface-Engineered Viral Vectors for Selective and Cell Type-Specific Gene Delivery*. Trends Biotechnol 33: 777-790.

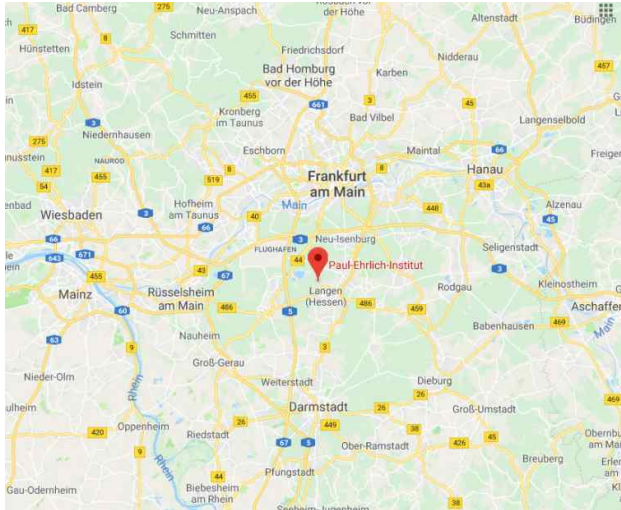
Celis P, Ferry N, Hystad M, Schübler-Lenz M, Doevendans PA, Flory E, Beuneu C, Reischl I, Salmikangas P (2015): *Advanced Therapy Medicinal Products: How to Bring Cell-Based Medicinal Products Successfully to the Market - Report from the CAT-DGTI-GSCN Workshop at the DGTI Annual Meeting 2014*. Transfus Med Hemother 42: 194-199.

외 다수
연간 약 200여편

▶ 위치

PEI는 헤센주(Federal State of Hesse) 남쪽, 프랑크푸르트(Frankfurt am Main)와 다름슈타트(Darmstadt) 사이에 위치하고 있으며 주소는 다음과 같다; Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Germany

<그림>2. PEI 위치



2. 공식 업무

PEI의 공식적인 업무는 1972년 7월 7일의 "혈청 및 백신 연방 기관 설립에 관한 법률"에 포함된 목록을 기반으로 하고 있다.

독일 및 유럽 의약품 법 개정으로 인해 이러한 업무가 계속 발전되고 있으며, 현재는 다음을 포함한 업무를 수행하고 있다:

○ 의약품 법과 관련된 활동으로 다음과 같은 의약품 군에 집중

▶ 사람 의약품

혈액제제, 백신, 골수 조제, 조직 제제, 알러젠, 유전자 전달 의약품, 체세포 치료제, 이종 세포 치료제 및 유전자 조작 혈액 성분 (제 77조 AMG)을 포함

* 이외의 사람 의약품은 BfArM에서 담당

▶ 동물용 의약품

Exotic epizootics에 대한 면역 동물 의약품을 제외한 혈청, 백신, 면역 조절제, 튜버쿨린 ("면역학적 동물 의약품")

* Friedrich-Loeffler-Institut은 동물에서의 사용을 목적으로 하지 않는 면역학적 동물 의약품 (예 : 진단제제)의 관할 기관 (German Animal Vaccine Ordinance 2 항 관련)이며, 다른 모든 동물 의약품은 연방 소비자 보호 및 식품 안전국 (BVL) 소관임

- PEI의 범위 내에서 인체 사용을 위한 의약품의 임상 실험 승인.
- PEI의 범위 내에서 동물용 의약품과 관련 Land agency가 부여하는 field trial (수의학 분야의 임상 시험) 승인에 참여
- PEI의 범위 내에서 사람 및 동물용 의약품과 관련된 다양한 독일 및 유럽 절차에서 품목허가 및 허가 후 관련 (변경허가 및 변경통보) 신청 처리.

* national procedure (국가별 절차), mutual recognition procedure (상호인증절차) 그리고 decentralised procedure (비-중앙식 절차)에서 PEI는 심사결과가 적합할 경우, 독일 연방 공화국에 대한 품목 허가를 부여하며, 중앙식 절차 (the centralised procedure)에서는 유럽 집행위원회 (European Commission)가 독일 연방 공화국을 포

함한 유럽 연합에 대한 마케팅 허가를 부여하고 있다.

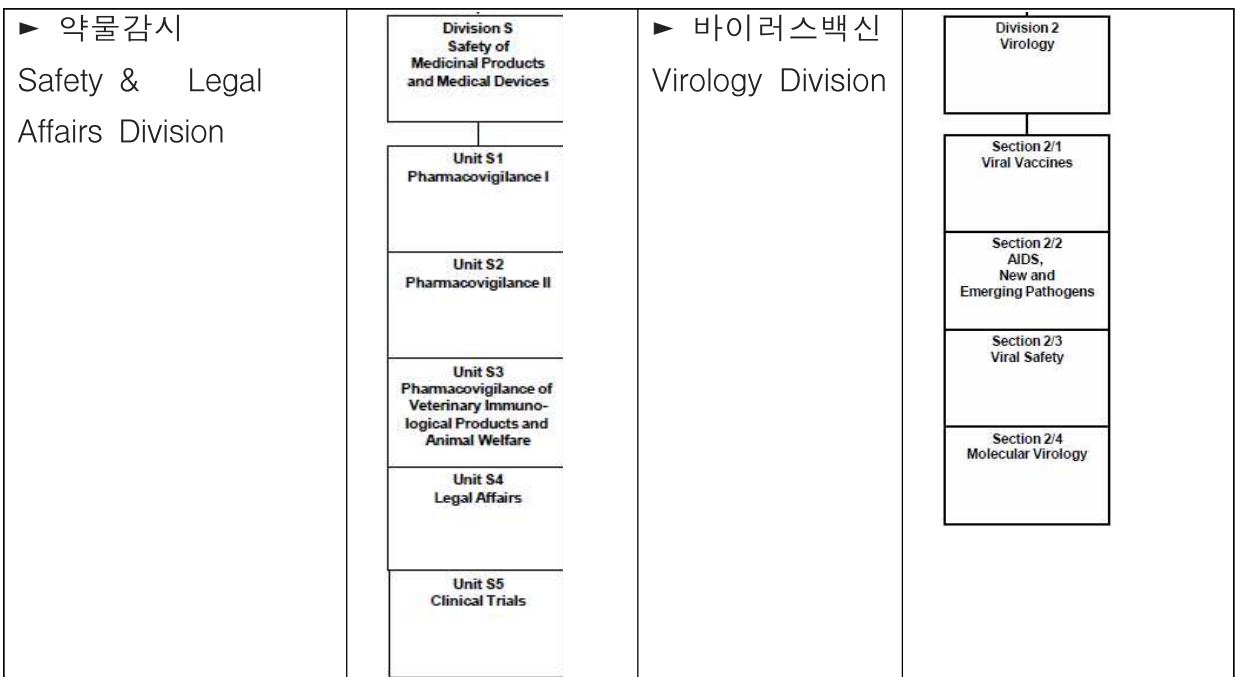
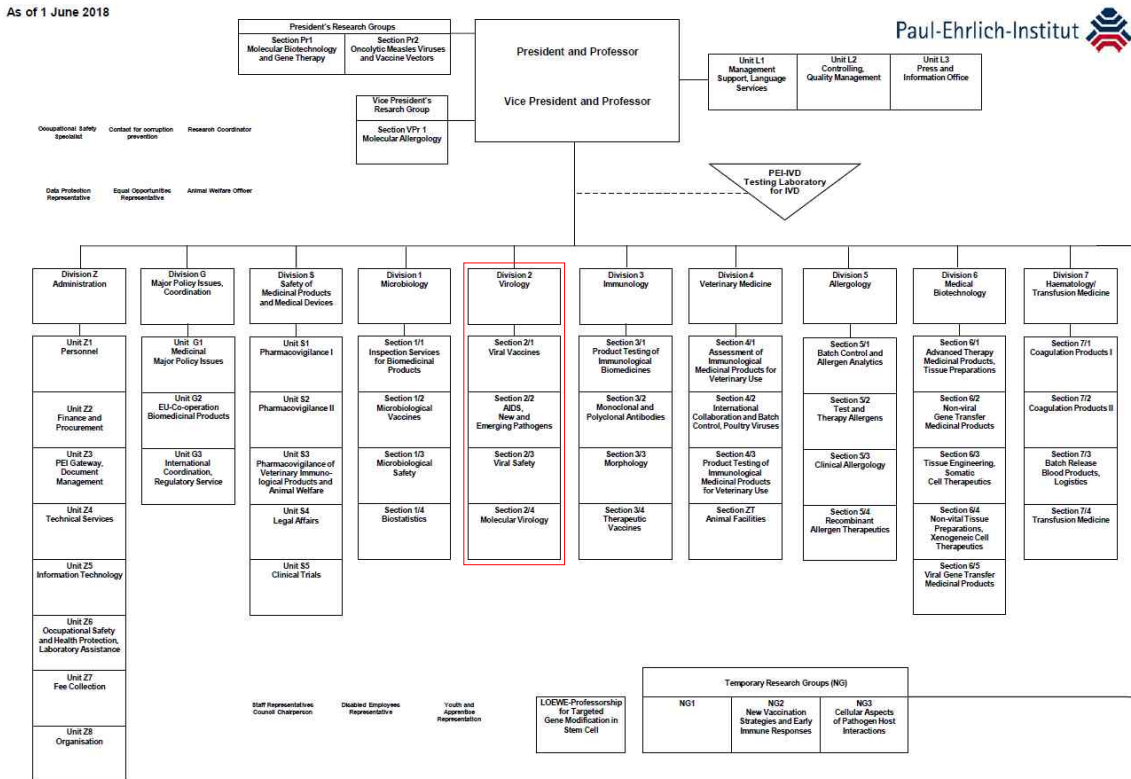
- PEI의 범위 내에서 의약품의 국가출하승인. 물론 필수 전제 조건은 의약품이 batch 단위로 제조된다는 것이며, 예를 들어, 수혈되는 혈액 성분 (적혈구, 혈소판, 혈장)은 예외임. 특정 조건 하에서 의약품은 국가출하승인에서 면제 될 수 있음
- 의약품에 대한 이상반응 보고 수집 및 평가 ("부작용") 및 필요한 경우 적절한 조치 (예 : 사용 지침 변경 ("패키지 전단지"), 경고 메시지 안내, 배치 회수 , 품목 허가 취소).
- 임상 시험 승인 및 품목허가 신청서 처리 (독일 및 유럽)와 관련된 시험 수행. PEI의 범위 내에서의 제조 권한 부여 및 의약품 감시 관련 참여.
- PEI의 범위 내에서, 즉 알레르기, 세균학, 생명 공학, 면역학, 혈액학, 수혈 의학 및 바이러스 학 분야의 의약품 그룹에 관한 연구.
- 혈액 및 조직 제품에 대한 협조 된보고 시스템 내에서 연차 보고서를 작성하고 발표
- PEI업무 범위 내의 의약품군에 관한 위해성 평가 및 지침 개발과 관련하여 독일, 유럽 및 국제위원회에 자문을 제공하고, 과학적 조언 등의 신청인(생물의약품 연구개발자 또는 생물의약품제조사)은 질문이나 필요한 조언을PEI로부터 (또는 신청기관) 받을 수 있음

이 모든 조치의 목적은PEI의 범위 내에서 의약품의 품질, 효능 및 안전성을 과학 기술 분야의 최신 표준에 따라 보장하고, 편익/위해성 평가에서 긍정적인 결과가 있는 제품만을 사용할 수 있도록 기여하는 것이다.

3. 조직

PEI 조직과 약물감시부서 및 바이러스백신 관련부서는 아래와 같다

<그림>3. PEI 조직도와 약물감시 및 바이러스백신 관련 부서 상세



4. 국제 협력

의약품의 품질, 효능 및 안전성을 평가하고, 품목허가 및 사후관리는 유럽 및 글로벌 네트워크에 의해 국제 수준에서 관리하고 있으며, 관련 가이드라인 및 법률은 긴밀한 국제 협력하에 개발되고 있다. 이러한 역할의 수행을 위해 Paul-Ehrlich-Institut의 전문가들은 이 각 분야에 서 중요한 여러 국제기구의 실무 그룹에서 활동하고 있다.

- EMA(European Medicines Agency)
- Heads of agencies for human and veterinary medicine (HMAs)
- EDQM(European Directorate for the Quality of Medicines)
- EC(European Commission)
- WHO(World Health Organization)
- **Bilateral international Co-operation (양자 간 국제 협력)**

▶ Bilateral international Co-operation (양자 간 국제 협력)

서면 형식으로 체결된 첫 번째는 2006년 미국 식품의약품안전청 (Food and Drug Administration, FDA)과의 양자 간 국제 협력이었으며, 이 후 아시아 국가(싱가포르 등)들과도 협력체계를 구축하였다. 한국의 식품의약품안전평가원 (National Institute of Food and Drug Safety)과는 2013년에 양자 간 국제 협력을 체결하였다. 호주 TGA (2015년) 및 멕시코 COFEPRIS (2016년)과도 국제 협력체계를 구축하였다.

<양자 간 협력 동의 이력>

- 2006년, 미국 FDA
- 2010년, 중국 NIFDC (National Institute for Food and Drug Control)
싱가폴 HSA (Health Sciences Authority)
- 2011년, 캐나다 Health Canada
- 2012년, 스위스 Swiss medic
- 2013년, 한국 NIFDS (National Institute of Food and Drug Safety)
러시아 SCEMP (National Institute of Food and Drug Safety)

- 2015년, 호주 TGA (Therapeutic Goods Administration)
- 2016년, 멕시코 COFEPRIS (Federal Commission for the Protection against Sanitary Risk)

5. 역사

Paul-Ehrlich-Institut은 1896년 6월 1일 베를린 근처의 Steglitz에서 시험 연구를 위한 혈청 연구 및 혈청 검사 (Stumlitz for Serum Research and Serum Test) 기관으로 설립되었다. 현재의 기관 이름인 Paul Ehrlich는 기관 설립 이후 첫번째 기관장의 이름에서 유래한 것이다.

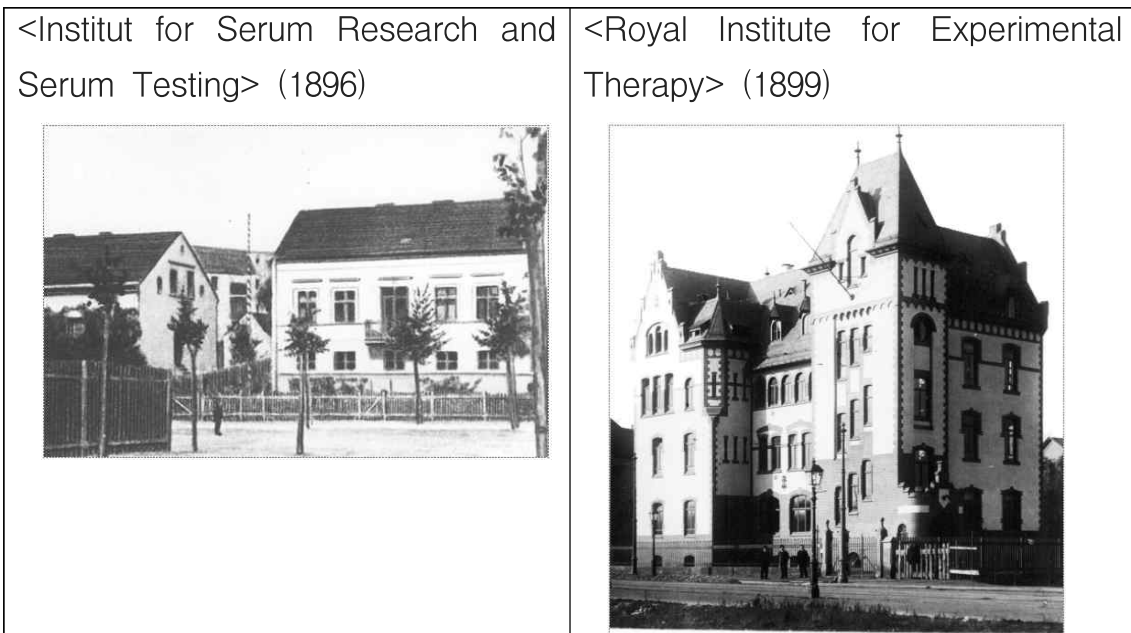
Paul Ehrlich가 주도한 기관의 주요 임무는 의약품에 대한 국가적 차원에서의 관리 기본 원칙을 만들고 이를 이행하는 것이었다. 이러한 역할 하에 에밀 폰 베링 (Emil von Behring)이 개발한 새로운 디프테리아 항 혈청 치료제의 품질과 효능이 크게 개선되는 성과를 거두기 시작하였다.

따라서 오늘날 Paul-Ehrlich-Institut이 수행한 업무의 기초와 의약품의 품질, 효능 및 안전성을 평가하기 위한 기준은 Paul Ehrlich와 그의 동료들의 연구에서 나온 것이라 할 수 있다.

Paul Ehrlich는 혈청 생성물을 평가하는 표준을 개발하였으며, 이는 특히 노벨상 수상위원회에서 1908년 Paul Ehrlich에게 노벨 의학상 수상의 당위성을 설명할 때, 특히 강조되었던 부분이었다.

현재 위치의 PEI(당시에는 5개 부로 구성)는 1990년 5월부터 사용하고 있다.

<그림>4. PEI 역사



<Georg-Speyer-Haus> (1906)



<The institute in Frankfurt am Main> (1921)



<Destroyed institute> (1944)



The Paul-Ehrlich-Institut in 1990 as Federal Agency for Sera and Vaccines in Langen near Frankfurt/Main



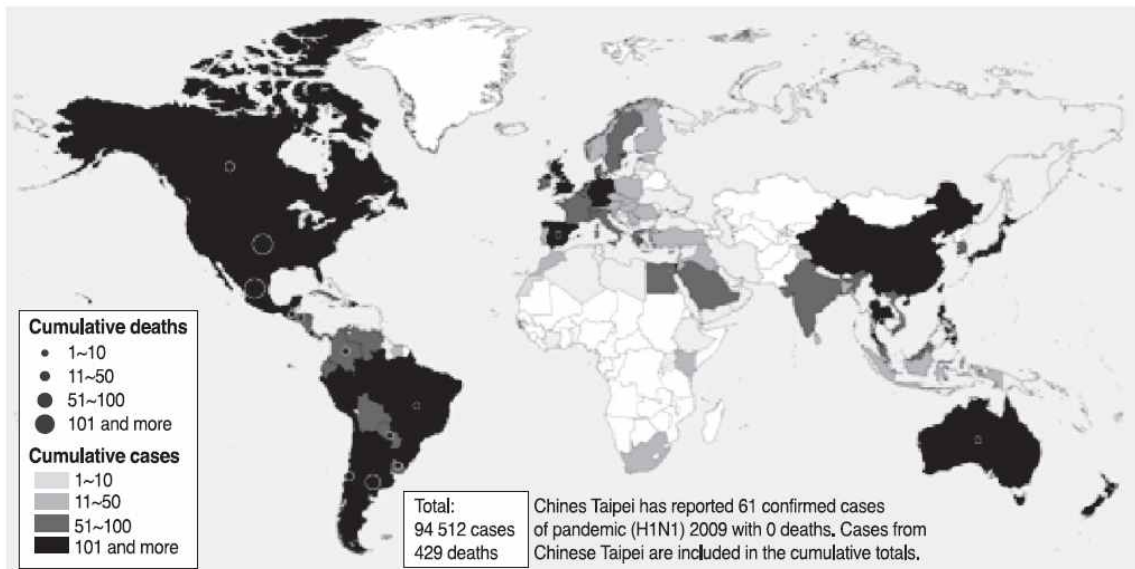
* PEI는 5년 이내 프랑크푸르트 다른 지역으로의 이관 (relocation)을 계획 중에 있음

I 서론

현재의 우리는 교통의 발달로 어느 국가, 전 세계 어느 곳이든 1~2일 이내에 도착할 수 있는 ‘1일 생활권’에 시대에 살고 있다. 사람들의 직접적인 이동 뿐만 아니라 교역 또한 마찬가지로 원하는 상품은 몇일 이내로 집에서 받을 수도 있다. 이러한 교통의 발달은 경제, 문화 등 많은 부분에서 생활의 편리함과 더불어 삶의 질 향상에 크게 기여하고 있다.

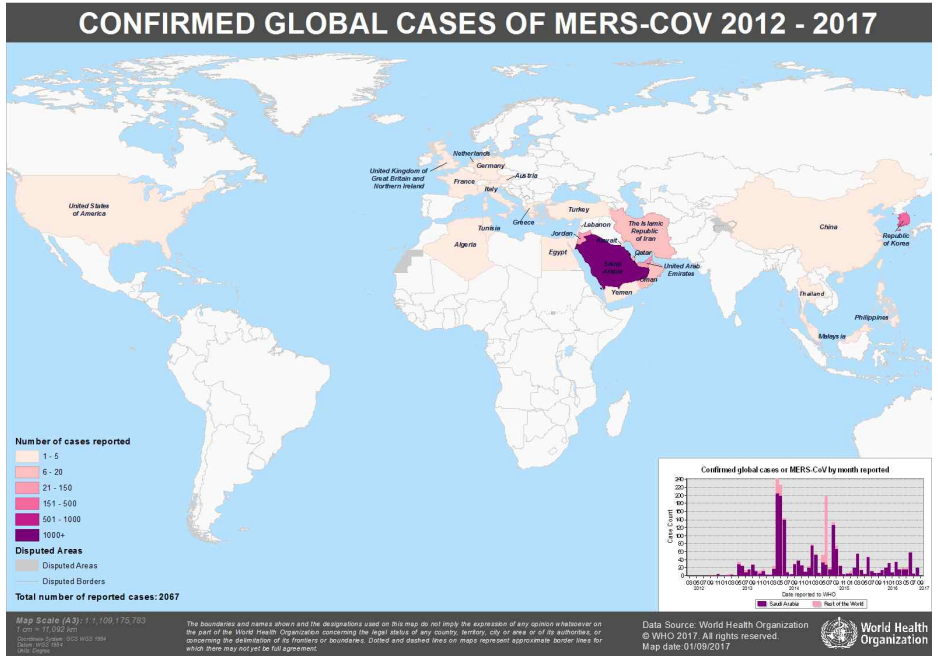
이러한 운송과 교통의 혁명은 감염성 미생물 또한 보다 빠르게 전 세계로 전파될 수 있다는 것을 의미하며, 동전의 양면처럼, 편리함과 이익의 뒷면에 위험성과 불안감을 갖게 된 것이다. 실제로 2009년의 신종플루는 급격한 속도로 전 세계에 전파되었으며, 한국 또한 예외 지역이 아니었다.

<그림>5. WHO 보고 2009년 신종플루 확진, 누적 사례 (J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 787 - 794)



이후, 2015년에는 메르스(MERS, Middle East Respiratory Syndrome)가 중동에서 한국으로 전파되기도 했다.

<그림>6. 메르스 확진 사례 현황 (WHO)



이는 대규모의 경제적 손실을 동반하였는데, 신종플루로 인한 경제 손실은 전 세계적으로 2조6,000억 달러로 추정되며, 2015년의 메르스 사태로 인한 한국의 경제손실은 10조원으로 추산되고 있다. 고병원성의 조류인플루엔자(HPAI, High Pathogenic Avian Influenza., 예: H5N1, H7N9 등) 또한 인체감염 사례가 인접국인 중국 등 아시아에 지속·산발적으로 발생하고 있으며, 동 감염병의 국내 발생 또한 우려하지 않을 수 없는 상황이다.

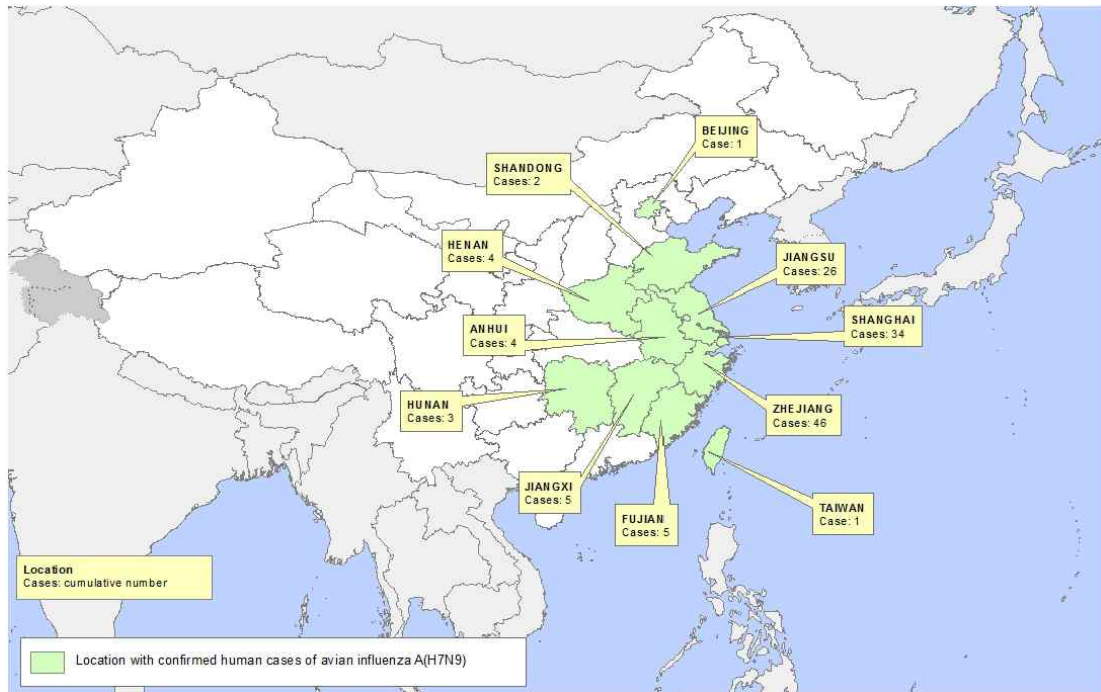
<표>1. 고병원성 조류인플루엔자(H5N1) 인체 감염 사례 현황 (WHO, 2003~2018)

Country	2003-2009*		2010-2014**		2015		2016		2017		2018		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	8	1
Cambodia	9	7	47	30	0	0	0	0	0	0	0	0	56	37
Canada	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
China	38	25	9	5	6	1	0	0	0	0	0	0	53	31
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	120	50	136	39	10	3	3	1	0	0	359	120
Indonesia	162	134	35	31	2	2	0	0	1	1	0	0	200	168
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	112	57	15	7	0	0	0	0	0	0	0	0	127	64
Total	468	282	233	125	145	42	10	3	4	2	0	0	860	454

* 2003-2009 total figures. Breakdowns by year available on subsequent tables.

** 2010-2014 total figures. Breakdowns by year available on subsequent tables.

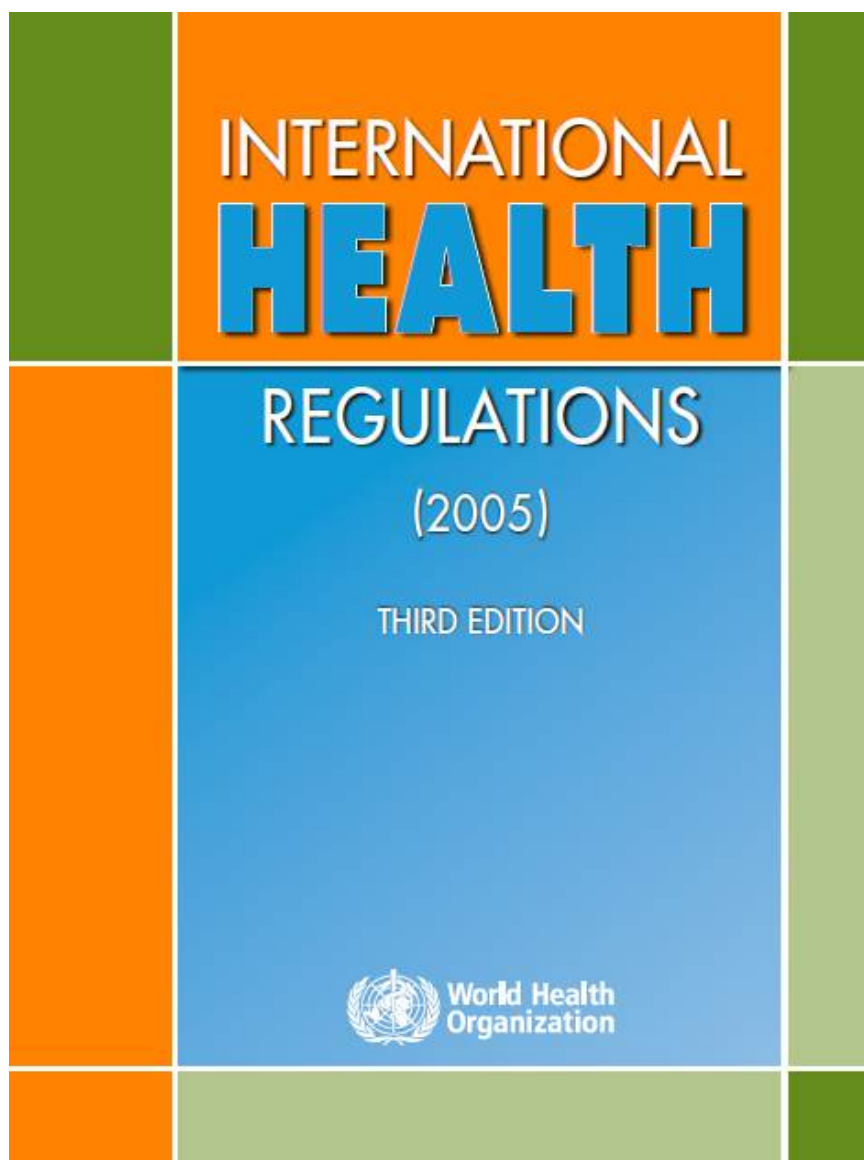
<그림>7. 고병원성 조류인플루엔자(H7N9) 지리학적 발생 현황 (WHO, 2013)



이외에도 에볼라 바이러스(2014년) 및 지카 바이러스(2016년)의 유행이 전 세계를 불안에 떨게 했던 경험이 있다.

이러한 감염병의 확산은 직접적인 감염 환자의 발생 뿐만 아니라, 감염병에 대한 정보의 인지만으로도 사람들의 불안감을 증폭시키며, 이로 인한 야외활동의 억제 등 삶의 질 하락에 치명적 원인으로 작용하기도 하였다.

이는 비단 한국만의 문제가 아니며, 전 세계가 직면한 공통의 문제이며, WHO에서는 이러한 신종 감염병의 대유행 상황 같은 국제적 공중보건 위해요소에 대비하기 위하여 ‘International Health Regulation’ (이하, ‘IHR’)이라는 관리 체계를 구축하고 있다. IHR은 전 세계 사람들을 위협하는 위해요소들에 예방 및 대처하기 위해 2005년부터 시작되었다.



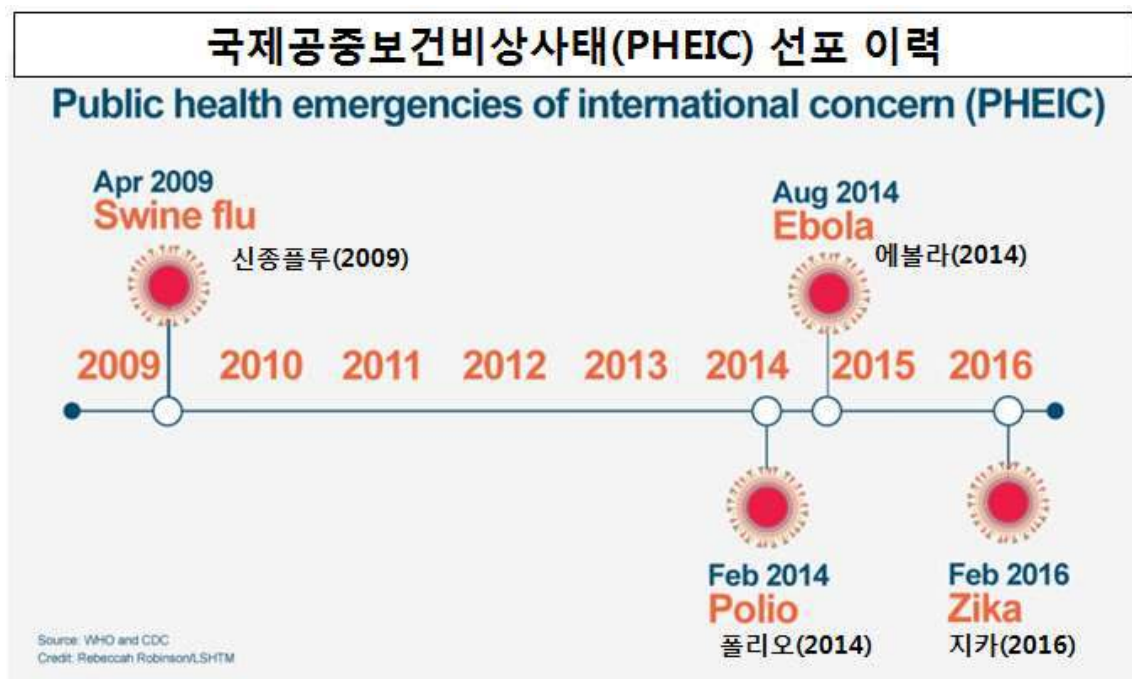
<그림>8. IHR 표지

IHR의 emergency committee는 WHO에 국제공중보건비상사태 (Public Health Emergencies of International Concern, 이하 PHEIC) 관련한 기술적 조언을 제공하는데, PHEIC는 “질병의 국제적 전파로 인한 공중보건 위험 발생과 잠재적으로 국제적 응대를 요하는 특별한 사태“로 정의되어 지며, 이는 다음의 상황들을 의미한다.

- 심각한, 갑작스런, 일반적이지 않거나 예측되지 아니한
- 주 (state)간의 국가 경계에서 발생하여 공중보건에 영향을 미치는
- 즉각적인 국제적 활동을 요할수 있는

실제로 2009년 신종플루, 2014년 폴리오, 2014년 에볼라, 2016년 지카 바이러스 유행에서 국제공중보건비상사태를 선포한 이력이 있다.

<그림>9. 국제공중보건비상사태 선포 이력



신종 감염병 대유행 등의 발생(또는 발생 예측)시에는 ①상황을 신속하게 진단할 수 있는 진단키트가 필요하고 ②마스크, 소독제 등의 방역용품으로 기초적인 방역을 수행하여야 하며, ③질병의 예방과 확산억제를 위한 백신의 사용이 필수적이며, ④감염자에 대한 치료제가 기

본적인 필수 항목이라고 볼 수 있다.

상기의 모든 부분이 중요하겠지만, 공중보건학적 측면 등에서는 백신이 이 중 가장 강력한 대응 조치 수단 중 하나라고 볼 수 있다.

‘백신’은 감염성 미생물을 약독화 (사람에 병원성이 없는 상태) 또는 불활화 또는 주요 항원 단백질 만을 정제하여 만들어지며, 이를 인체 내 접종하였을 때, 해당 감염성 미생물이 감염된 것과 같은 면역반응을 유도하고 이 때 생성된 면역 생성물 (항체 등)이 이 후 실제로 감염되었을 때 해당 감염성 미생물이 체내 증식되지 않도록 예방하게 되는 것이다. 즉, ‘백신’은 감염병 미생물의 ‘감염예방’을 목적으로 사용된다. 물론, 최근에는 감염성 미생물이 원인으로 작용하는 특정 질병의 예방 목적(자궁경부암백신)으로도 사용되기도 하나, 전통적으로 백신은 감염 예방 목적으로 사용하고 있다.

<그림>10. 백신(예방접종)의 작용 원리 (질병관리본부, 2018)



감염성 미생물에 의한 질병은 감염된 체내 감염성 미생물의 완전한 치유 (제거)가 어려운 경우가 많으며, 이는 질병의 근본적 치료가 불가능하다는 것을 의미한다. 특히나 대부분의 신종 감염병은 근원적 치료제가 없으며 이는 곧, 질병 원인에 대한 치료가 아닌, 증상에 대한 대증치료가 최선의 치료책인 것을 말한다. 근본적 원인 치료 (감염성 미생물의 제거)가 어려운 와중, 감염환자는 또 다른 감염원으로 작용하며 질병의 전파 억제를 더욱 어렵게 만드는 상황이 발생 한다. 이를 극복

하기 위하여, 환자를 격리조치하는 방법이 있으나, 감염성 질환의 특성상 일부 ‘무증상 잠복기’ 상태인 감염자들과 잠재적 감염자들 (감염자와의 접촉 여부 등에 따른)의 격리 조치는 한국의 특성, 높은 인구밀도와 복잡한 사회관계 등으로 상당한 어려움을 겪을 수도 있으며, 이는 질병의 확산억제를 더욱 어렵게 만드는 것이다.

이러한 사유로 앞서 언급한 ‘백신’의 역할, ‘감염예방’이 감염성 질환에 대한 공중보건학적 측면에서의 가장 효과적인 해결책이라고 볼 수 있으며, 이러한 의약품(백신)은 정확한 예측에 따른 감염병 유행 시기 전 또는 감염병 유행 초기와 같은 적기에 사용하여야만 질병의 예방과 확산억제에 적절한 역할을 수행 할 수 있다.

이를 위해 안전하고 효과 있는 백신이 사용되어야 하며, 어떤 백신이 안전성과 유효성을 확보하고 있는지를 적절하게 평가할 수 있는 국내 규제 전문가의 필요성은 두말할 나위 없는 것이다.

유럽은 50개 국가가 밀집해 있는 대륙으로, 면적은 전 세계 7개 대륙 중 오세아니아를 제외하고 6번째로 상대적으로 작은 대륙이나, 약 7억 4천 여명이 밀집해 아시아와 아프리카 다음으로 많은 사람들이 살고 있는 곳이다. 독일, 영국, 프랑스, 벨기에, 이탈리아, 스페인, 노르웨이, 핀란드, 스웨덴 등의 경제, 문화, 예술, 복지 등 전반에 걸친 소위 말하는 선진국들이 즐비한 곳이기도 하다.

또한, ‘1993년 11월 출범한 유럽연합은, 먼저 유럽 내 단일시장을 구축하고 단일통화를 실현하여 유럽의 경제·사회 발전을 촉진하고자 하였으며, 아울러 공동방위정책을 포함하는 공동외교안보정책을 수립하고 이행하여 국제무대에서 유럽의 이해를 제고하고자 하는 목적으로 출발하였다. 유럽연합은 또 유럽시민권제도를 도입하여 회원국 국민의 권리와 이익보호를 강화하는 한편 ‘자유·안전·정의’를 공동의 영역으로 확대 발전시키고자 하였으며, 기존의 통합 성과인 공동체법 및 관행의 집적(acquis communautaire)을 유지하는 것은 물론, 발전시키는데 창립 목적을 두고 있었다.’ [출처: ‘유럽연합 개황’ (2010.9), 외교부]

독일은 유럽연합(EU)의 창설국일 뿐만 아니라 국내총생산(GDP)이 가장 높아 경제적으로도 유럽연합의 중심을 차지하고 있어, 공중보건에

있어서도 세계에서 가장 선진화된 관리체계를 구축하고 있는 국가 중 하나이다.

독일은 유럽 중부에 위치하며 16개 주로 된 ‘독일연방공화국’으로, 과거에는 여러 개의 독립국으로 나뉘어졌지만 1871년 프로이센-프랑스 전쟁을 거쳐 독일 제국이 성립되었으며, 제2차 세계대전 후에 서독과 동독으로 분단되었다가 1990년 통일되었다.

한국과 독일 양국은 민족분단의 경험을 공유한 역사적 유대감에 바탕을 두고 수교 이래 긴밀한 협력관계를 유지하고 있으며, 특히 독일은 한국의 경제 성장기에 물심양면으로 지원해 왔으며, 국제사회에서 한국을 적극적으로 지지하는 든든한 우방국으로 자리 매김하고 있다.

훈련기관인 독일연방생물의약품평가원 (Paul Ehrlich Institute, 이하 ‘PEI’)은 독일연방보건부(Federal Ministry of Health) 소속 국가기관으로 백신을 포함한 생물학적제제 등의 허가·심사, 검정, 사후관리를 담당하고 있다. PEI는 생물의약품을 제외한 나머지 의약품 등의 규제기관인 독일 연방의약품의료기기평가원(BfArM)과 더불어 독립된 인사와 예산을 운영하나, 원장은 연방보건부 장관이 선정한다.

* BfArM: Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

- 허가: 백신, 혈액·혈액제제(유전자재조합 포함), 혈청(면역글로불린, 단클론항체),
- 인체조직, 알러젠(진단 및 치료제), 첨단제제(세포·유전자치료제, 조직공학제제),
- 동물의약품
- 임상시험 승인, 과학적 자문, 실사(허가 및 사후관리) 등
- 검정: 백신, 혈청, 알러젠, 혈액관련제품 등
- 사후관리: 위 제품의 임상시험, 시판 후 안전성 정보수집 및 조치

또한, 유럽 의약품청(EMA)의 각종 전문가 자문 그룹인 CHMP, CAT, CMDh 등[§] 에 협력심사 및 자문제공의 형태로 참여하고 있다.

§ CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use, CAT: Committee for Advanced Therapy Products, CMDh: Coordination Group for Mutual

Recognition and Decentralised Procedures(human)

위기 상황의 정도에 따른 허가·심사 절차[§]를 구비하고 있으며, 감염병 대유행의 정도에 따른 구체적인 업무 절차와 계획^{*}이 수립되어 있다.

§ 신속 허가(Rapid Authorisation), 비허가 백신의 사용(use of unauthorisation vaccine) 등

※ pandemic influenza crisis management plan, influenza pandemic process map

PEI는 오랜 경험을 가진 많은 전문가와 글로벌 네트워크 등의 환경을 갖추고 신종 감염병의 대유행에 대비한 관리체계(허가심사 포함)가 잘 구축된 기관으로, 2013년에 식품의약품안전평가원(NIFDS)과 PEI는 상호 기관 간 약정을 체결하여 상호간의 협력체계를 구축하여 원활한 과제 수행이 가능한 최적의 훈련기관이다.

이에, 독일, PEI에서의 직무훈련을 통해 감염병에 대한 백신의 허가·심사 및 관리방안을 습득하고, 이를 통해 백신 허가심사 규제 전문가로 거듭나는 계기가 될 것으로 기대하며, 나아가 국내의 관련 정책수립 및 과학적 기술지원에도 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

II 본론

제1장. 유럽에서의 의약품 허가 심사 체계

1.1 개요

- 의약품에 대한 EU 규제 시스템

유럽 의약품 규제 시스템은 31 개 EEA 국가 (28 개 EU 회원국과 아이슬란드, 리히텐슈타인 및 노르웨이), 유럽 집행위원회 (European Commission, 이하 EC) 및 EMA (European Medicine Agency, 이하 EMA)의 약 50 개 규제 당국 네트워크를 기반으로 하고 있다. 이러한 국가 간 네트워크가 유럽에서의 의약품 규제 시스템을 독특하고 특별하게 만들고 있다.

이 네트워크는 유럽 전역에서 수천명의 전문가가 모여 EU의 의약 규제에 대한 최상의 과학적 전문 지식을 확보하고 최고 품질의 과학적 조언을 제공 할 수 있도록 지원한다.

EMA는 심사를 담당하는 기관이라고 생각할 수 있으며, 허가의 법적 구속력 및 최종 결정은 EC에서 담당한다.

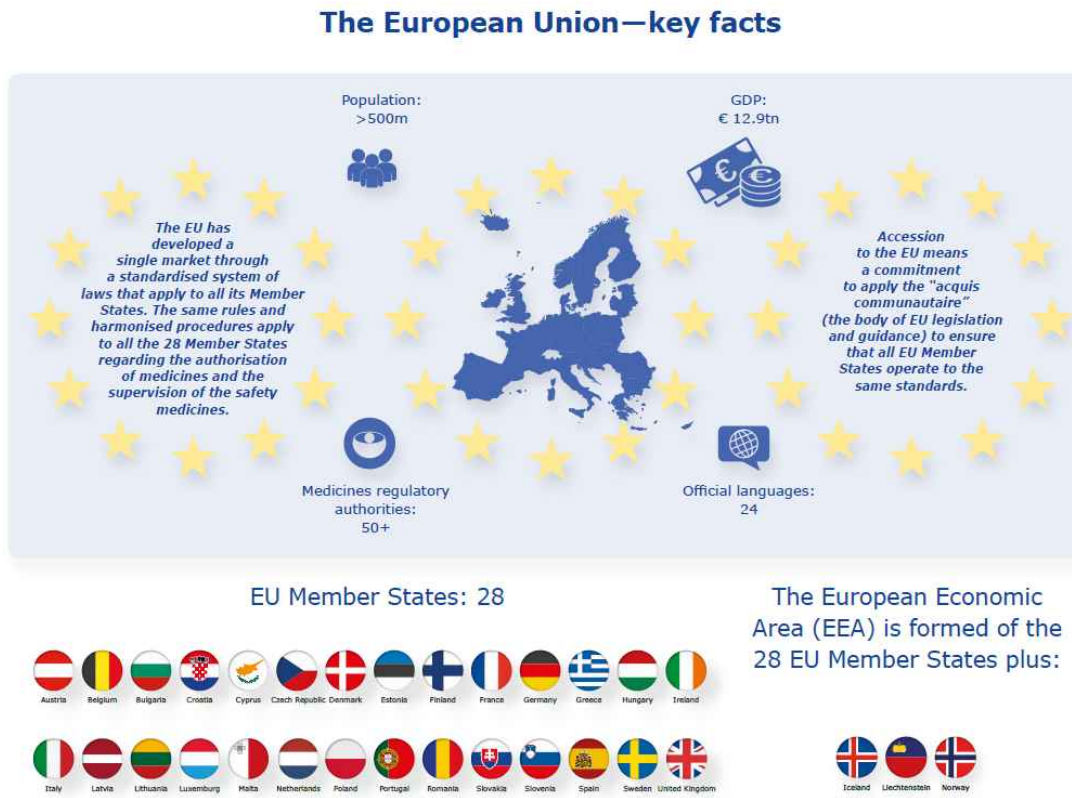
<참고> EMA (European Medicines Agency)

○ 소개

EMA는 런던에 위치한 유럽 연합 (EU) 기관 (~ 1995 년)으로 의약품 회사가 개발한 의약품에 대한 과학적 평가, 감독 및 안전성 모니터링을 담당하고 있다.

EMA는 EU 시장에서 사용 가능한 모든 의약품이 안전하고 효과적이며 고품질임을 보장함으로써 유럽 경제 지역 (EEA)의 국가뿐만 아니라 28 개 EU 회원국의 7 억 명이 넘는 사람들 및 동물 건강을 보호하는 역할을 수행한다.

<그림>11. EU (European Union, 2016)



○ 역할

<의약품 개발 및 접근성 촉진>

EMA는 신약에 신속하게 환자가 접근 할 수 있도록 노력하며 환자 혜택을 위한 의약 개발 지원에 중요한 역할을 함

EMA는 이러한 역할을 위해 광범위한 규제 메커니즘을 사용하며, 지속적으로 검토되고 개선되고 있음

- 초기 접근성 확보
- 과학적 조언 및 프로토콜 지원 (scientific advice and protocol assistance)
- advanced therapy 의약품에 대한 과학적 지원
- 희귀 질병에 대한 희귀의약품 지정
- 의약품의 품질, 안전성 및 효능 시험 요건에 대한 과학적 지침 마련
- 혁신 태스크 포스, 의약품 개발 초기 단계 컨설팅

EMA는 또한 제약 부문의 연구 및 혁신을 지원하는 역할을 담당하고 있으며 유럽의 중소기업에서의 신약 개발 장려

<품목 허가 신청서 평가>

EMA는 과학적 근거를 기반으로 의약품(동물의약품 포함)에 대한 독립적인 권고를 제공

EMA는 중앙식 절차(central procedure)로 제출된 품목 허가 신청에 대하여 과학적인 평가를 통해 유럽에서의 의약품 허가 기준을 제공

EMA는 유럽에서 판매중인 의약품에 대한 주요 결정사항을 뒷받침하며, 품목허가 신청과 관련한 각종 inspection 을 주관하기도 함

<전주기 관리를 통한 의약품의 안전성 모니터링>

EMA는 EU에서 승인된 의약품의 안전성을 지속적으로 모니터링하고 관리하여, 위해성/편익(risk/benefit) 분석을 통해 사용중인 의약품이 위해성(risk)보다 이익(benefit)이 크다는 것을 보증

- 가이드 라인 개발 및 표준 설정.
- 제약 회사의 약물 감시 의무 이행 모니터링
- EU외부의 규제당국과 국제 약물 감시 활동에 기여
- 대중에게 의약품의 안전성을 알리고 외부 (환자 및 의료 전문가 등)와 협력

<의료 전문가 및 환자에게 정보 제공>

EMA는 의약품 및 승인된 용도에 대한 명확하고 공정한 정보를 게시

- 투명성
- 사람 및 동물 의약품 상세 정보

다음의 사항은 EMA업무 범위가 아님 (out of scope)

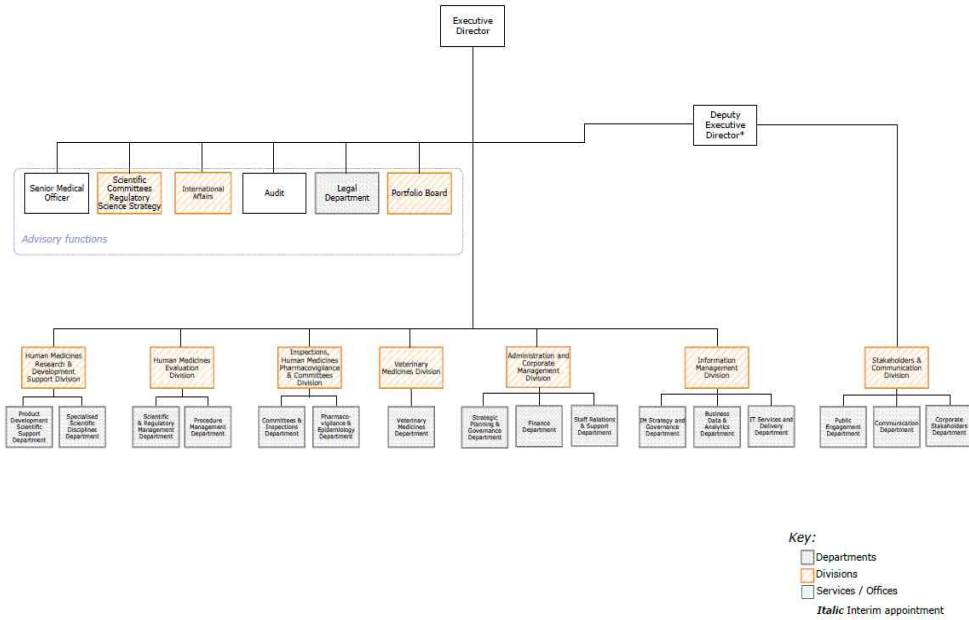
- 대부분의 의약품은 중앙식으로 품목허가 신청되는 것은 아니며, 국가별 허가 신청 (national procedure) 또는 비중앙식 허가

신청 (Decentralized procedure) 되는 의약품은 해당 국가에서 허가됨

- 임상 시험 승인 신청 심사 및 승인은 해당 신청 국가에서 수행
- 의료 기기, 식품 보조제 및 화장품 평가. 단, 경우에 따라 EMA는 의료 기기에 포함된 일부 의료기기에 대한 상담은 가능
- 의약품 개발 또는 연구 수행
- 의약품의 가격 또는 사용에 대한 결정은 동 의약품을 사용하는 국가에서 결정
- 의약품의 광고 관리
- 의약품 관련 특허 정보 관리
- 진단, 관리 및 치료 관련 지침 개발
- 의학적 조언
- 의약품 법률 개발 - 관련 법안 및 정책 개발은 EC(european commission)에서 수행
- 품목 허가 발급 - EC(european commission)와 해당 국가에서 수행

4. 조직

<그림>12. Organisation chart of the EMA



¹ Deputy Executive Director exercising also the function of Chief of Policy

회사는 허가심사 신청 전 ‘Scientific Advice’ 또는 임상시험의 수행 등과 관련한 ‘Protocol Assistance’ 이라는 절차를 통해 사전에 해당 허가심사의 가능성 여부 등의 종합적 자문을 요청하는 경우가 흔히 있다. 동 절차는 한국의 ‘사전심사’와 유사한 것이라 볼 수 있다.

모든 절차는 수수료가 수반되며, 기본적으로 1건의 민원이라 함은 1건의 변경사항에 대한 것을 말한다. 예를 들어, ‘투여경로 변경’과 ‘효능 효과 추가’가 하나의 변경신청 민원이 아닌, 2건의 민원으로 책정되는 것으로 각각의 민원에 대한 수수료가 개별 징수되는 것이다.

또한, 민원은 신청 전 절차 들이 존재하며 (pre submission period), 신청 민원은 자료의 충실성 및 신청 절차의 확정 등의 validation 시간을 거친 다음부터 심사가 시작된다 (심사 시작부터 clock이 작동)

민원은 신청 날짜와 심사 시작 날짜 등의 일정이 연간 단위로 미리 정해지며, 회사는 이를 참고로 허가 심사 계획을 수립할 수 있다.

<표>2. 허가신청 민원 일정

(예시; Initial (Full) Marketing Authorisation application assessment timetables, Assessment of initial submission (120-day timetable))

	Deadline for Submission (^)	Start date (^)	CHMP (Co) Rapporteur ARs	PRAC Rapporteur AR	Comments from PRAC (**)	Comments from CHMP (**)	Early draft LoQ (for Peer review tele-conference) (#)	PRAC outcome (~)	Updated PRAC Rapporteur AR	Peer review tele-conference (TC)	Draft LoQ	List of Questions (LoQ) or Opinion
A1	02/01/2017	19/01/2017	08/04/2017	21/04/2017	28/04/2017	28/04/2017	05/05/2017	05/05/2017	05/05/2017	08/05/2017	11/05/2017	18/05/2017
A2	06/02/2017	23/02/2017	13/05/2017	29/05/2017	02/06/2017	02/06/2017	09/06/2017	09/06/2017	09/06/2017	12/06/2017	15/06/2017	22/06/2017
A3	06/03/2017	23/03/2017	10/06/2017	23/06/2017	30/06/2017	30/06/2017	06/07/2017	06/07/2017	06/07/2017	10/07/2017	13/07/2017	20/07/2017
A4												
A5	27/04/2017	18/05/2017	05/08/2017	18/08/2017	25/08/2017	25/08/2017	01/09/2017	01/09/2017	01/09/2017	04/09/2017	07/09/2017	14/09/2017
A6	24/05/2017	15/06/2017	02/09/2017	15/09/2017	22/09/2017	22/09/2017	28/09/2017	28/09/2017	28/09/2017	02/10/2017	05/10/2017	12/10/2017
A7	26/06/2017	13/07/2017	30/09/2017	13/10/2017	20/10/2017	20/10/2017	26/10/2017	26/10/2017	26/10/2017	30/10/2017	03/11/2017	09/11/2017
A8	31/07/2017	17/08/2017	04/11/2017	17/11/2017	24/11/2017	24/11/2017	30/11/2017	30/11/2017	30/11/2017	04/12/2017	07/12/2017	14/12/2017
A9	11/09/2017	28/09/2017	16/12/2017	03/01/2018	05/01/2018	05/01/2018	11/01/2018	11/01/2018	11/01/2018	15/01/2018	18/01/2018	25/01/2018
A10	09/10/2017	26/10/2017	15/01/2018	26/01/2018	02/02/2018	02/02/2018	08/02/2018	08/02/2018	08/02/2018	12/02/2018	15/02/2018	22/02/2018
A11	06/11/2017	23/11/2017	12/02/2018	26/02/2018	02/03/2018	02/03/2018	08/03/2018	08/03/2018	08/03/2018	12/03/2018	15/03/2018	22/03/2018
A12	27/11/2017	28/12/2017	19/03/2018	03/04/2018	06/04/2018	06/04/2018	12/04/2018	12/04/2018	12/04/2018	16/04/2018	19/04/2018	26/04/2018
A13	15/01/2018	01/02/2018	23/04/2018	07/05/2018	11/05/2018	11/05/2018	17/05/2018	17/05/2018	17/05/2018	22/05/2018	24/05/2018	31/05/2018
A14	12/02/2018	01/03/2018	22/05/2018	04/06/2018	08/06/2018	08/06/2018	14/06/2018	14/06/2018	14/06/2018	18/06/2018	21/06/2018	28/06/2018
A15	08/03/2018	29/03/2018	18/06/2018	02/07/2018	06/07/2018	06/07/2018	12/07/2018	12/07/2018	12/07/2018	16/07/2018	19/07/2018	26/07/2018
A16												
A17	30/04/2018	24/05/2018	13/08/2018	28/08/2018	31/08/2018	31/08/2018	06/09/2018	06/09/2018	06/09/2018	10/09/2018	13/09/2018	20/09/2018
A18	04/06/2018	21/06/2018	10/09/2018	24/09/2018	28/09/2018	28/09/2018	04/10/2018	04/10/2018	04/10/2018	08/10/2018	11/10/2018	18/10/2018
A19	02/07/2018	19/07/2018	08/10/2018	22/10/2018	26/10/2018	26/10/2018	31/10/2018	31/10/2018	31/10/2018	05/11/2018	08/11/2018	15/11/2018
A20	30/07/2018	16/08/2018	05/11/2018	19/11/2018	23/11/2018	23/11/2018	29/11/2018	29/11/2018	29/11/2018	03/12/2018	06/12/2018	13/12/2018
A21	17/09/2018	04/10/2018	20/12/2018	07/01/2019	11/01/2019	11/01/2019	17/01/2019	17/01/2019	17/01/2019	21/01/2019	24/01/2019	31/01/2019
A22	15/10/2018	01/11/2018	21/01/2019	04/02/2019	08/02/2019	08/02/2019	14/02/2019	14/02/2019	14/02/2019	18/02/2019	21/02/2019	28/02/2019
A23	12/11/2018	29/11/2018	18/02/2019	04/03/2019	08/03/2019	08/03/2019	14/03/2019	14/03/2019	14/03/2019	18/03/2019	21/03/2019	28/03/2019
A24	26/11/2018	28/12/2018	18/03/2019	01/04/2019	05/04/2019	05/04/2019	11/04/2019	11/04/2019	11/04/2019	15/04/2019	17/04/2019	26/04/2019
A25	14/01/2019	30/01/2019	23/04/2019	02/05/2019	10/05/2019	10/05/2019	16/05/2019	16/05/2019	16/05/2019	20/05/2019	23/05/2019	29/05/2019
A26	11/02/2019	28/02/2019	20/05/2019	03/06/2019	07/06/2019	07/06/2019	13/06/2019	14/06/2019	14/06/2019	17/06/2019	20/06/2019	27/06/2019
A27	11/03/2019	28/03/2019	17/06/2019	01/07/2019	05/07/2019	05/07/2019	11/07/2019	11/07/2019	11/07/2019	15/07/2019	18/07/2019	25/07/2019
A28												
A29	06/05/2019	23/05/2019	12/08/2019	27/08/2019	30/08/2019	30/08/2019	05/09/2019	05/09/2019	05/09/2019	09/09/2019	12/09/2019	19/09/2019
A30	03/06/2019	20/06/2019	09/09/2019	23/09/2019	27/09/2019	27/09/2019	03/10/2019	03/10/2019	03/10/2019	07/10/2019	10/10/2019	17/10/2019
A31	01/07/2019	18/07/2019	07/10/2019	21/10/2019	25/10/2019	25/10/2019	31/10/2019	31/10/2019	31/10/2019	04/11/2019	07/11/2019	14/11/2019
A33	29/07/2019	15/08/2019	04/11/2019	18/11/2019	22/11/2019	22/11/2019	28/11/2019	28/11/2019	28/11/2019	02/12/2019	05/12/2019	12/12/2019
A34	16/09/2019	03/10/2019	19/12/2019	06/01/2020	10/01/2020	10/01/2020	16/01/2020	16/01/2020	16/01/2020	20/01/2020	23/01/2020	30/01/2020
A35	14/10/2019	31/10/2019	20/01/2020	03/02/2020	07/02/2020	07/02/2020	13/02/2020	13/02/2020	13/02/2020	17/02/2020	20/02/2020	27/02/2020
A36	11/11/2019	28/11/2019	17/02/2020	02/03/2020	06/03/2020	06/03/2020	12/03/2020	12/03/2020	12/03/2020	16/03/2020	19/03/2020	26/03/2020
A37	25/11/2019	02/01/2020	23/03/2020	06/04/2020	08/04/2020	08/04/2020	16/04/2020	17/04/2020	17/04/2020	20/04/2020	23/04/2020	30/04/2020
A38	13/01/2020	30/01/2020	20/04/2020	04/05/2020	08/05/2020	08/05/2020	14/05/2020	14/05/2020	14/05/2020	18/05/2020	20/05/2020	28/05/2020
A39	10/02/2020	27/02/2020	18/05/2020	01/06/2020	05/06/2020	05/06/2020	11/06/2020	11/06/2020	11/06/2020	15/06/2020	18/06/2020	25/06/2020
A40	09/03/2020	26/03/2020	15/06/2020	29/06/2020	03/07/2020	03/07/2020	09/07/2020	09/07/2020	09/07/2020	13/07/2020	16/07/2020	23/07/2020
A41												
A42	04/05/2020	21/05/2020	10/08/2020	24/08/2020	28/08/2020	28/08/2020	03/09/2020	04/09/2020	04/09/2020	07/09/2020	10/09/2020	17/09/2020
A43	01/06/2020	18/06/2020	07/09/2020	21/09/2020	25/09/2020	25/09/2020	01/10/2020	01/10/2020	01/10/2020	05/10/2020	08/10/2020	15/10/2020
A45	29/06/2020	16/07/2020	05/10/2020	19/10/2020	23/10/2020	23/10/2020	29/10/2020	29/10/2020	29/10/2020	03/11/2020	05/11/2020	12/11/2020
A46	27/07/2020	13/08/2020	03/11/2020	16/11/2020	20/11/2020	20/11/2020	26/11/2020	26/11/2020	26/11/2020	30/11/2020	03/12/2020	10/12/2020
A47	14/09/2020	01/10/2020	21/12/2020	04/01/2021	08/01/2021	08/01/2021	14/01/2021	14/01/2021	14/01/2021	18/01/2021	21/01/2021	28/01/2021
A48	12/10/2020	29/10/2020	18/01/2021	01/02/2021	05/02/2021	05/02/2021	11/02/2021	11/02/2021	11/02/2021	15/02/2021	18/02/2021	25/02/2021
A49	09/11/2020	26/11/2020	15/02/2021	01/03/2021	05/03/2021	05/03/2021	11/03/2021	11/03/2021	11/03/2021	15/03/2021	18/03/2021	25/03/2021
A50	23/11/2020	24/12/2020	15/03/2021	29/03/2021	31/03/2021	31/03/2021	08/04/2021	09/04/2021	09/04/2021	12/04/2021	15/04/2021	22/04/2021
A51	04/01/2021	21/01/2021	12/04/2021	26/04/2021	30/04/2021	30/04/2021	06/05/2021	06/05/2021	06/05/2021	10/05/2021	12/05/2021	20/05/2021
A52	08/02/2021	25/02/2021	17/05/2021	31/05/2021	04/06/2021	04/06/2021	10/06/2021	10/06/2021	10/06/2021	14/06/2021	17/06/2021	24/06/2021
A53	08/03/2021	25/03/2021	14/06/2021	28/06/2021	02/07/2021	02/07/2021	08/07/2021	08/07/2021	08/07/2021	12/07/2021	15/07/2021	22/07/2021
A54												
A55	30/04/2021	20/05/2021	09/08/2021	23/08/2021	27/08/2021	27/08/2021	02/09/2021	03/09/2021	03/09/2021	06/09/2021	09/09/2021	16/09/2021
A56	31/05/2021	17/06/2021	06/09/2021	20/09/2021	24/09/2021	24/09/2021	30/09/2021	30/09/2021	30/09/2021	04/10/2021	07/10/2021	14/10/2021
A57	28/06/2021	15/07/2021	04/10/2021	18/10/2021	22/10/2021	22/10/2021	27/10/2021	28/10/2021	28/10/2021	29/10/2021	04/11/2021	11/11/2021
A58	02/08/2021	19/08/2021	08/11/2021	22/11/2021	26/11/2021	26/11/2021	02/12/2021	02/12/2021	02/12/2021	06/12/2021	09/12/2021	16/12/2021

(*) The Agency strongly recommends submitting the application before the published submission deadline. This is to avoid missing the target start date as a result of a technically invalid eCTD submission, in which case the submission is considered void and it needs to be re-despatched.

(^) The validation period between submission date and start date is generally thirteen EMA working days. For further information about the dates on which the Agency will be closed during the current year, please refer to the business hours and holidays page on the website.

(**) Comments from CHMP and PRAC members are not made available to Applicants.

(#) Peer review is a process by which other members of the CHMP review the (Co) Rapporteurs' scientific evaluation, as well as the validity of the scientific/regulatory conclusions reached. It applies during the initial phase of the assessment of a new Marketing Authorisation Application (MAA).

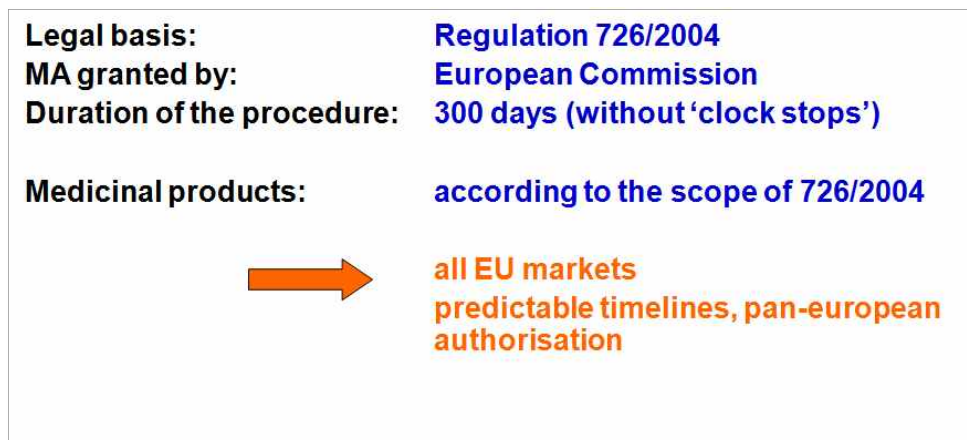
(~) PRAC discussion (and outcome) during the 1st assessment phase is only envisaged for a minority of applications.

1.2 유럽에서의 백신 허가 심사 체계

백신도 의약품의 한 종류로써, 기본적으로 의약품의 허가 심사 관련 규정을 동일하게 적용하고 있다. 기본적으로 유럽에서의 의약품 허가는 ① 중앙식 절차(Centralized procedure, CP) ② 국가별 절차 (National procedure, NP) ③ 비중앙적 절차(De-centralized procedure, DCP) 그리고 ④ 상호인정 절차(Mutual recognition procedure, MRP)로 나누어진다.

1.2.1 중앙식 절차 (Centralized procedure, CP)

중앙 승인 절차에 따라 회사는 EMA에 품목 허가 신청서 하나를 제출하게 되며, 동 절차를 통해 품목허가 받은 의약품은 EU 전역의 환자 및 의료인에 의약품을 판매 할 수 있다.

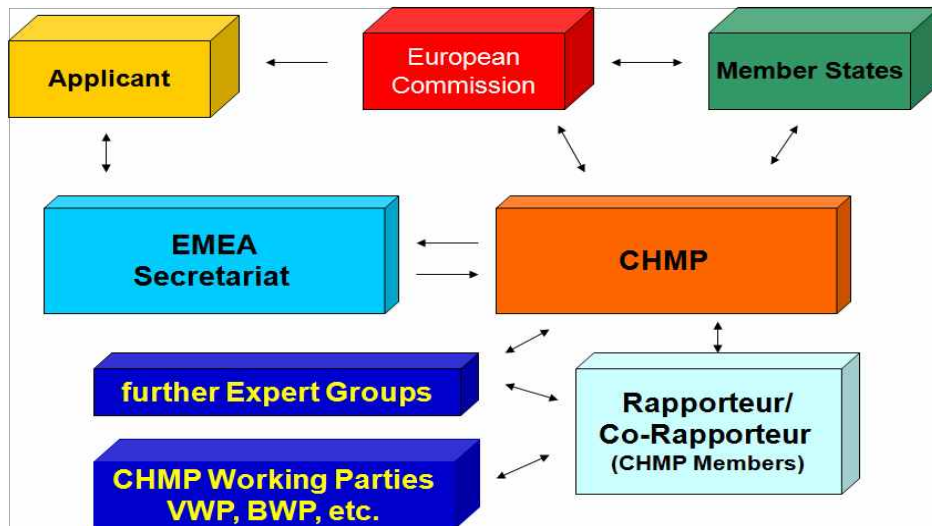


<그림>13. CP 관련 법령 등

EMA의 CHMP(committee for medicinal products for human use) 또는 CVMP(committee for medicinal products for veterinary use)는 품목허가에 대한 과학적 평가를 실시하고 약품의 시판 여부에 대한 권장 사항을 제시한다. 즉, 신청인이 제출한 자료의 심사 (예: 안전성유효성 심사 및 품질 심사 등)를 수행하고, 심사결과에 따른 의견을 EC에 제시하는 것이다.

그러면, EC에서는 EMA의 의견 등을 바탕으로 해당 의약품을 최종 승인하게 될 경우, 중앙식 허가는 모든 EU 회원국 및 EEA 회원국인 아

이슬란드, 리히텐슈타인 및 노르웨이에서 유효하게 되는 것이다.



<그림>14. CP의 품목허가 시 관련 기관

모든 의약품이 CP로 허가신청을 할 수 있는 것은 아니며, 아래에 해당하는 의약품들이 CP 대상 품목이라 볼 수 있다 (Regulation (EC) No 726/2004)

- 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)
 - 암, 당뇨, 신경 변성 질환
 - 자가 면역 및 기타 면역 기능 장애
 - 바이러스 성 질병
- 기타
- 유전 공학과 같은 biotechnology로 제조된 의약품
 - 유전자치료제 및 세포치료제 등의 advanced therapy medicines
 - 희귀 의약품 (희귀 질환 치료제)
 - 성장 또는 수확량 향상제로 사용하기 위한 동물 의약품
- 다른 경우의 의약품에는 선택 사항임

- 상기 필수 이외의 적응증을 위한 신약 및 혁신적 치료제
- EU 수준에서의 공중보건 향상 (동물 의약품 포함) 관련 의약품
 - * 현재, 대다수의 새롭고 혁신적인 의약품은 EU에서 중앙 승인 절차를 포함

○ 백신의 경우

- pandemic and pre-pandemic flu vaccines
- HPV vaccines
- Japanese encephalitis vaccine
- 대상포진 백신
- 일부 MMR-V 백신 등

<그림>15. CP의 품목허가 절차 개요

Optional: Scientific advice prior to application	
Day -15	Dossier application and validation phase
Day 0	Start of the procedure
Day 80	Assessment reports of Rapp / Co-Rapporteur circulated
Day 100	Comments made by MS
Day 120	List of Questions and recommendation / opinion by CHMP
clock stop	Applicant's response to List of questions
Day 150	Joint Response AR of Rapporteur / Co-Rapporteur
Day 170	Comments made by MS
Day 180	List of Outstanding Issues and decision if an oral or written explanation is necessary – CHMP
clock stop	Applicant's response and decision on oral or written explanation
Day 210	Opinion CHMP
Day 215	Linguistic check of product information
Day 240	Opinion and AR in all EU languages to European Commission (EC)
Day 300	Decision of the EC, EPAR

<표>3. CP의 상세 절차 (Timetable for the Centralized Procedure (human))

Day	Action
Day 1	Start of the procedure
Day 80	Receipt of the Assessment Report(s) or critique from Rapporteur and Co-Rapporteur(s) by CHMP members and EMEA. EMEA sends Rapporteur and Co-Rapporteur Assessment Report/critique to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CHMP.
Day 100	Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from Members of the CHMP (incl. peer reviewers).
Day 115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from Rapporteur and Co-Rapporteur, as discussed with the peer reviewers, by CHMP members and EMEA.
Day 120	CHMP adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMEA. Clock stop. At the latest by Day 120, adoption by CHMP of request for GMP/GLP/GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).
Day 121	Submission of the responses, including revised summary of product characteristics labelling and package leaflet texts in English, and restart of the clock.

Day 150	Joint response Assessment Report from Rapporteur and Co-Rapporteur received by CHMP members and the EMEA. EMEA sends joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CHMP. Where applicable, Inspection to be carried out. EMEA/QRD sub-group meeting for the review of English product Information with participation of the applicant (optional).
Day 170	Deadline for comments from CHMP Members to be sent to Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP Members.
Day 180	CHMP discussion and decision on the need for adoption of a list of “outstanding issues” and/or an oral explanation by the applicant. If an oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation. Submission of final inspection report to EMEA, Rapporteur and Co-Rapporteur by the inspections team (at the latest by Day 180).
Day 181	Restart the clock and oral explanation (if needed).
Day 181 to Day 210	Final draft of English summary of product characteristics, labelling and package leaflet sent by applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP members.
By Day 210	Adoption of CHMP Opinion + CHMP Assessment Report (and timetable for the provision of product information translations)
Day 215	Applicant provides the EMEA with summary of product

at the latest	characteristics, Annex II, labelling and package leaflet and Annex A in the 20 languages (All EU languages including Norwegian). EMEA circulates draft translations to Member States for review.
Day 232 at the latest	Applicant provides EMEA with final translations of summary of product characteristics, Annex II, labelling and package leaflet in the 20 languages, taking account comments received from Member States by Day 229.
By Day 237	Transmission of Opinion and Annexes in all EU languages to applicant, Commission, and Members of the Standing Committee, and Norway and Iceland.
By Day 246	Applicant provides EMEA with one final full colour 'worst-case' mock-up of outer and inner packaging for each pharmaceutical form.

1.2.2 국가별 절차 (National procedure, NP)

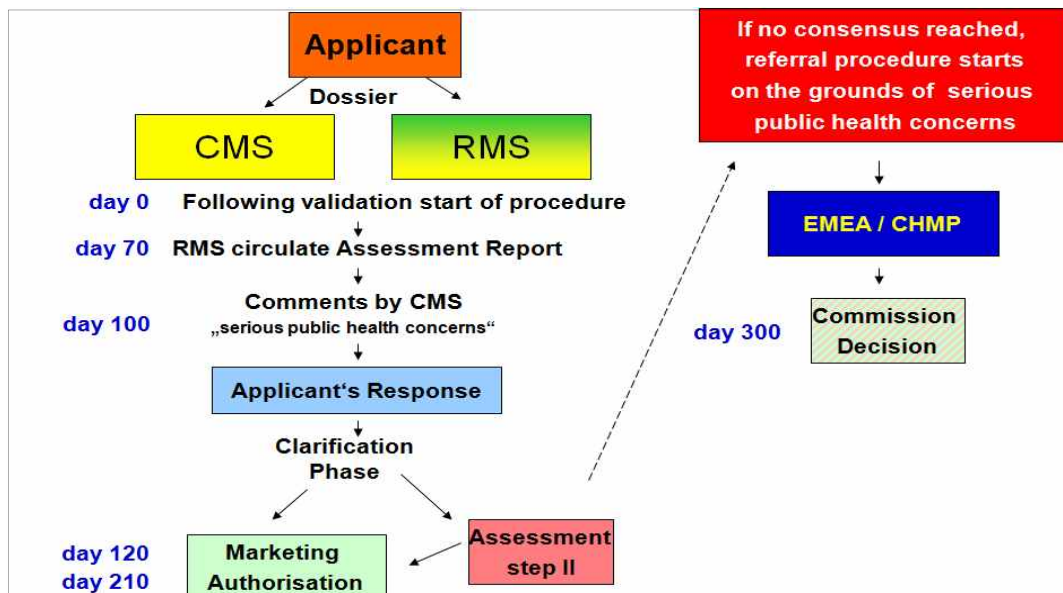
개별 국가 기반으로의 허가를 말하며, 허가 받은 국가에서만 판매가 가능한 절차로, 현재도 동 절차로 품목허가 신청은 가능하나, 여러 이유로 동 절차는 신청인(회사)이 잘 선택하지 아니한다. 오래전에 품목허가된 백신의 경우에는 많은 경우, 이 절차에 따라 품목허가를 받은 제품들이 있다.

Legal basis:	German Drug Law (AMG)
MA granted by:	national competent authority (vaccines: PEI)
Duration of the procedure:	7 months, acc. to German Drug Law (AMG)
Medicinal products:	- any product, which is not in the scope of regulation 726/2004 - any product, which is not already approved in one of the MS of the EU
German market only	

1.2.3 비중앙 집권식 절차 (Decentralised procedure, DCP)

이는 해당 백신이 EU 어느 국가에서도 허가되지 아니하였을 경우, (there is no 'Reference') 신청인이 허가 받기를 희망하는 국가를 지정하여 품목허가를 신청하는 절차를 말한다. 이 절차의 경우, 회사는 중앙식(CP)으로 허가 받기를 희망하나, 중앙식 허가 대상 (1.2.1 항 참조)이 아닌 관계로 이 절차로 진행하는 것으로 사료된다. 절차는 중앙식 절차와 크게 다르지 아니하나, 중앙식 절차는 EMA에서 'Rapporteur'와 'Co-Rapporteur'를 지정 ('Rapporteur'와 'Co-Rapporteur'는 일반적으로 회사가 희망 국가를 제안)하고 'Rapporteur'와 'Co-Rapporteur'가 심사를 주관하는 방식인 반면, 비중앙식 절차에서는 'Reference Member State'(RMS)가 중앙식 절차의 'Rapporteur'와 'Co-Rapporteur'에 해당하여 심사를 주관하고, 그 외 국가들 ('Concerned Member State'(CMS)은 RMS의 심사 내용에 같이 논의 및 의견을 제시하는 절차로 심사가 진행된다.

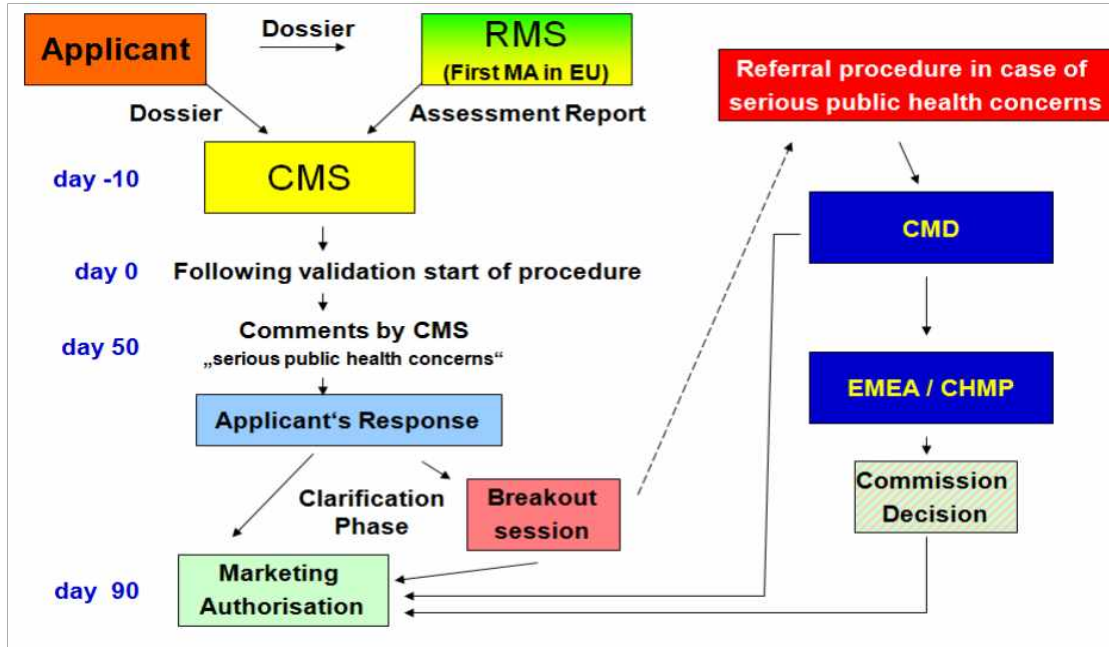
<그림>16. DCP



1.2.4 상호인정 절차 (Mutual recognition procedure, MRP)

이는 DCP와 아주 유사한 절차이다. DCP와 가장 큰 차이점은 동 의약품이 EU내 어느 국가에서 기허가 되어 있는 경우, 이를 다른 국가에 상호인증 받고자 하는 절차를 말한다

<그림>17. MRP



제2장. 백신 등의 의약품 안전 관리 (pharmacovigilance)

* 관련 출처: EMA 홈페이지 등

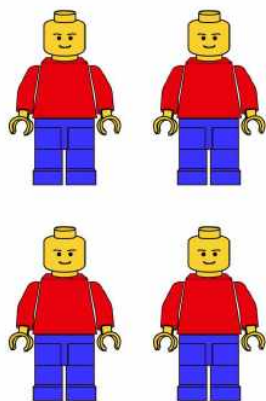
2.1 개요

약물감시 (pharmacovigilance)는 이상반응 또는 의약품과 관련된 어떤 문제의 예방, 이해, 평가 및 감지하기 위한 일련의 학문과 활동을 말한다. EMA는 EU 약물감시 시스템을 조정하며, EU에서의 약물감시를 지원하기 위한 절차 등을 수행한다.

의약품의 품목허가 이전에는, 임상시험 결과에 따른 안전성과 유효성이 다소 제한적일 수밖에 없다. 임상시험이란 통제된 상황에서 특정 환자군 (또는 사용자)에서의 다소 제한적인 경험에 의한 것으로, 실제 사용 환경과 비교했을 때, 상대적으로 적은 숫자의 환자에서의 사용 경험은 안전성과 유효성을 100% 대변한다고는 말하기 어렵다.

<그림>18. 임상시험과 실제 사용환경의 차이

Clinical trials



Real world use



* 그림 출처: EURORDIS-SCOPE Pharmacovigilance training. An introduction to Pharmacovigilance

의약품은 품목허가 이후, 허가 이전에 수행된 임상시험의 시험대상자 수보다 많은 사용자들에게 노출되며, 사용기간 또한 허가 이전 수행된 임상시험 기간보다 길게 된다. 이것은 의약품은 실제 사용 환경에 따

라 전주기적 관리가 필수적이라는 것을 의미한다.

해당 의약품의 품목허가권자, 각국의 규제기관과 EMA는 약물감시 시스템을 수행하기 위해 EU의 관계 법령을 필요로 한다. 전반적인 EU에서의 약물감시 시스템은 EU 회원국들, EMA와 유럽집행위원회 (European Commission, 이하 EC)와의 긴밀한 협조를 통해 운영된다.

약물감시 관련 근거 법령

(background to the pharmacovigilance legislation)

Directive 2010/84/EU과 Regulation (EU) No 1235/2010을 근간으로 하고 있으며, 동 법령은 Directive 2001/83/EU과 Regulation (EC) No 726/2004의 개정본이다.

백신의 안전관리도 일반 의약품과 다르지 않으며, 일부 특정 제품군 또는 특정 사용대상자에 따라 특별한 안전관리 체계를 구비하고 있는 경우들은 있다.

2.2 백신 등의 의약품 허가 후 안전 관리

2.2.1 의약품의 전주기에서의 약물감시

의약품의 전주기에서의 약물감시는 크게 연구 & 개발단계, 품목허가 시 그리고 품목 허가 이후 에서의 약물감시로 분류할 수 있다. 아래의 개요표에서 보는 바와 같이, 연구개발 단계나 품목허가 단계 보다 허가 이후 해당 의약품이 직접 사용되는 단계에서 더 많은 활동이 이루어짐을 알 수 있다. 이는 앞서 기술한 바와 같이, 연구 개발 및 품목허가 이전의 임상시험을 통한 제한적인 숫자의 시험대상자 사용경험보다 허가 이후 실제 사용에서 더 많은 환자 (또는 사용자)에 노출되며, 더 오랜 기간동안 사용하게 되는 바에 따른 것이다.

<표>4. 의약품의 전주기에서의 약물감시

(pharmacovigilance in the product lifecycle)

Research and development	Marketing authorisation	Post-authorisation
EudraVigilance		
	Risk management	
		European Risk Management Strategy (ERMS)
		Good pharmacovigilance practices (GVP)
		Incident management plan
		Medical literature monitoring
		Medication errors
		Medicines under additional monitoring
		Periodic safety update reports
		Pharmacovigilance systems
		Post-authorisation safety studies
		Regulatory and procedural guidance
		Signal management

2.2.1.1 품목허가 이전 단계 (연구·개발)에서의 안전성 관리

- EudraVigilance

○ 개요

EudraVigilance는 EEA내에서 이미 허가된 의약품 또는 임상시험 중인 의약품에 대한 Suspected 이상사례를 분석하고 관리하는 시스템을 말하며, EMA에서 EU 의약품 규제 네트워크를 대신하여 동 시스템을 운영하고 있다.

EudraVigilance는 아래의 역할을 수행함으로써 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 지원한다.

- EMA와 각국의 규제기관, 품목허가권자와 EEA내에서의 임상시험 의뢰자 간에 보고된 개별 사례 (individual case safety reports (ICSRs))를 전자화
- 잠재적 가능성을 내포한 안전성 정보의 조기 감지와 평가
- EEA내에서 품목허가된 의약품에 대한 추가적 제품 정보
- 전자보고는 품목허가권자와 임상시험 의뢰자의 의무사항이다.
- EudraVigilance 시스템은 다음을 포함한다.
- XML 기반 메시지를 이용한 완전 자동화 안전성 및 message-processing mechanism
- 추적 (tracking) 및 질의 (query) 기능을 갖춘 방대한 약물감시 데이터베이스

○ 자료 배포 (release of data)

EMA는 ‘European database for suspected adverse drug reaction reports’에서 EudraVigilance로 수집된 자료를 배포한다

<그림>19. EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports 홈페이지
(<http://www.adrreports.eu/en/index.html>)



○ 자료 분석 (analysis of data)

EMA와 책임있는 규제기관 (national competent authority, 이하 NCA)는 안전성 정보를 감지하기 위해 EudraVigilance 자료를 분석하고, 규제적인 관점에서의 평가를 수행한다.

PRAC는 EudraVigilance에서 감지된 안전성 정보를 평가하고, 결과에 따라 적절한 규제 조치를 추천할 수 있다. 이러한 안전성 정보들의 해석은 관련 가이드라인[§]에 따라 수행되며, 주요 고려사항은 아래와 같다.

§ 보고된 의약품 suspected 이상사례의 해석(Guide on the interpretation

of spontaneous case reports of suspected adverse reactions to medicines)

Key considerations

- Case reports of suspected adverse reactions alone are rarely sufficient to confirm that a certain effect in a patient has been caused by a specific medicine.
- The fact that a suspected adverse reaction has been reported does not necessarily mean that the medicine has caused the observed effect as this could have also been caused by the disease being treated, a new disease the patient developed, or by another medicine that the patient is taking. Case reports need therefore to be assessed by an expert.
- A single case report should be seen as a piece of a jigsaw puzzle, where further data are usually needed to complete the picture. These include data from worldwide spontaneous case reports, clinical trials and epidemiological studies.
- The number of case reports for a particular medicine or suspected adverse reaction does not only depend on the real frequency of the adverse reaction but also on the extent and conditions of use of the medicine, the nature of the reaction as well as public awareness. Therefore comparing numbers of case reports between medicines may give a misleading picture of their safety profiles.


보고된 의약품 suspected 이상사례의 해석 및 조치는 아래와 같이 수행된다.

- 의약품의 안전성 모니터링
- suspected 이상사례의 보고
- 안전성 정보 시그널의 평가
- 평가 후 가능한 규제관점에서의 조치
 - 품목허가권자에 해당 문제에 대하여 보다 많은 근거 확보를 위해 추가 연구 요구
 - 의약품의 안전향 사용을 위해 제품 정보의 변경
 - 조사가 진행될 동안 일시적 시판 중단
 - 품목허가 취소
- 보고 사례의 접근

○ 연차보고 (Annual report)

EMA는 EudraVigilance 관련 활동들을 연차보고 형태로 제공한다.

<그림>20. 2017년 연차보고 사례

 <p style="text-align: center;">EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH</p> <p>15 March 2018 EMA/7552/2018 Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division</p> <p style="text-align: center;">2017 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission Reporting period: 1 January to 31 December 2017</p> <hr/> <p><small>30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom Telephone +44 (0)20 3660 6000 Fax +44 (0)20 3660 5525 Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact</small></p> <p style="text-align: right;"><small>An agency of the European Union</small></p> <p style="text-align: center;"><small>© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.</small></p>	<p>Table of contents</p> <p>Abbreviations used in the document 3</p> <p>Introduction 4</p> <p>1. Development of new functionalities 6</p> <p>EudraVigilance functionalities subject to audit 7</p> <p>Medicinal product information 7</p> <p>Medical literature monitoring 7</p> <p>2. Data collection and data quality 8</p> <p>Medicinal product information 8</p> <p>Reporting of ADR reports and patient involvement 8</p> <p>Data Quality 9</p> <p>3. Data analysis 10</p> <p>4. Transparency, communication and training 11</p> <p>5. Conclusion 12</p> <p>Annex I - Summary of EudraVigilance related activities 13</p> <p>Annex II - EudraVigilance data-processing network and number of suspected adverse drug reaction reports processed by the EudraVigilance database 14</p> <p>EudraVigilance data-processing network (EudraVigilance Gateway) 14</p> <p>EudraVigilance database 14</p> <p>E-reporting status for Marketing Authorisation Holders and sponsors of clinical trials 16</p> <p>E-reporting status for National Competent Authorities 17</p> <p>EudraVigilance database and support of signal management process 19</p> <p>Annex III - Total number of medicinal product submissions by MAHs 20</p> <p>Annex IV - EudraVigilance data quality activities 22</p> <p>Annex V - Signal detection 23</p> <p>Overview of signals prioritised and assessed by the PRAC 24</p> <p>Annex VI - Signal management in the EU 30</p> <p>Annex VII - Requests for information and documents 31</p> <hr/> <p style="text-align: right;"><small>2017 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission EMA/7552/2018</small></p> <p style="text-align: right;"><small>Page 2/36</small></p>
--	---

2.2.1.2 품목허가단계에서의 안전성 관리

- 위해성 관리 (Risk Management)

○ 개요

의약품은 사용대상 집단에서의 위해성과 이익을 고려하여 품목허가를 받게된다. 그러나, 품목허가 단계에서는 모든 잠재적 또는 실질적 이상 사례에 대한 정의가 완료될 수 없다. 위해성 관리의 목적은 의약품의 전주기 관리에서 안전성 프로파일의 불확실성을 보다 명확하게 하기위 함이며, 이에 따른 계획 (Risk Management Plan)이 수립되어야 한다.

품목허가권자는 품목허가 단계에서 약물감시 활동에 대한 계획과 의약품의 안전성 프로파일 등에 대한 정보를 포함하는 위해성관리계획 (Risk Management Plan, 이하 RMP)을 제출하여야 한다. 여기는 어떻게 위해성을 최소화 할 수 있는지에 대한 설명이 포함되어 있어야 한다.

RMP 내용과 포맷은 다음의 가이드라인 등에 따른다.

- ‘Module V of Good Pharmacovigilance practices guideline’
- Guidance on format of the RMP in the EU

○ RMP 가이드라인

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V(Risk management systems (Rev 2) 등)

■ 개요

의약품은 사용대상 집단에서의 위해성과 이익을 고려하여 품목허가를 받게된다. 그러나, 품목허가 단계에서는 모든 잠재적 또는 실질적 이상 사례에 대한 정의가 완료될 수 없다. 위해성 관리의 목적은 의약품의 전주기 관리에서 안전성 프로파일의 불확실성을 보다 명확하게 하기위 함이며, 이에 따른 계획 (Risk Management Plan)이 수립되어야 한다.

품목허가권자는 품목허가 단계에서 약물감시 활동에 대한 계획과 의약품의 안전성 프로파일 등에 대한 정보를 포함하는 위해성관리계획 (Risk Management Plan, 이하 RMP)을 제출하여야 한다. 여기는 어떻게 위해성을 최소화 할 수 있는지에 대한 설명이 포함되어 있어야 한다.

- 중요한 잠재적 위해성이나 주요 누락 정보들을 강조한 의약품의 안전성 프로파일의 특성 및 정의 그리고 안전성 관련 문제들은 보다 적극적으로 관리 또는 추가 연구되어야 한다 (the safety specification)
- 새로운 이상사례의 확인과 임상적으로 발생한 다빈도의 위험요소의 정량화 및 특성을 분석하기 위한 약물감시 활동의 계획 (the pharmacovigilance plan)
- 이러한 활동들의 효과 평가를 포함한, 위해요소를 최소화하기 위한 실행계획 (the risk minimisation plan)

■ 정의

밝혀진 위해요소 (identified risks)

의약품의 밝혀진 위해요소 (identified risks)로부터, RMP는 해당 의약품에 의해 발생하고 과학적으로 충분한 근거가 있는 임상결과에서의 의도하지 아니한 위해요소 만을 특정하여야 한다. 이상사례의 보고는 비임상, 임상, 역학조사 및 발표문헌 등의 다양한 출처를 가지고 있는데, 이들은 약물상호작용 또는 투여오류 및 off label 사용과 같은 다양한 상황과의 연관성을 가질 수 있다. 모든 보고 이상사례들이 반드시 주목할만한 위해요소로 간주될 필요는 없다.

잠재적 위해요소 (potential risks)

의약품의 밝혀진 잠재적 위해요소 (potential risks)로부터 RMP는 해당 의약품에 의해 발생하고 해당 의약품과의 잠재적 연관성을 배제할 수 없는 (현재까지 연관성을 결론하기에 근거가 충분하지 아니한) 과학적 근거가 있는 임상결과에서의 의도하지 아니한 위해요소 만을 특정하여야 한다.

주요 밝혀진 위해요소 (important identified risks)

RMP는 해당 의약품의 이익-위해성 밸런스에 영향을 줄 수 있는, 주요 밝혀진 위해요소 (important identified risks)에 초점을 두어야 한다. RMP에 포함되는 주요 밝혀진 위해요소 (important identified risks)는 다

음에 근거하여야 한다.

- 약물감시 계획의 일부분으로써의 향후 평가 (예: 조사 주기, 중증도, 심각성, 고위험군 집단에서의 일반적인 사용환경 하의 위해성 결과물
- 위해성 최소화 활동: 위해요소를 최소화 하기 위한 특별한 임상적 조치를 조언하는 제품정보 또는 추가적인 위해요소 최소화 조치활동

주요 잠재적 위해요소 (important potential risks)

RMP에 포함되는 주요 잠재적 위해요소 (important potential risks)는 해당 의약품의 이익-위해성 밸런스에 영향을 줄 수 있는 주요 잠재적 위해요소이다. RMP에 포함되는 주요 잠재적 위해요소 (important potential risks)는 일반적으로 약물감시계획의 일부분으로써 향후의 평가가 요구되어지는 것이다.

누락정보 (missing information)

RMP에서의 관련 누락정보는 장기간 사용에 따른 의약품의 안전성 관련 지식의 갭 (gap) 또는 (알려진 안전성 프로파일과) 안전성 프로파일이 다른지 유사한지를 평가하기 위한 정보가 충분하지 아니한 특정 환자군에서의 사용에서의 의약품의 안전성 관련 지식의 갭을 말한다. 자료 자체가 없는 것 (임상시험에서 제외기준에 속한 (임상시험에서 제외된) 대상자 군)은 자동으로 안전성 관련 사항으로 인지되지 아니한다. 대신, RMP는 알려진 안전성 프로파일과 다를 수 있는 상황에 보다 집중하여야 한다.

■ RMP의 구성

RMP의 구성은 아래 표와 같다.

<표>5. RMP 구성 개요

Part I	Product(s) overview
Part II	Safety specification
Module SI	Epidemiology of the indication(s) and target population(s)
Module SII	Non-clinical part of the safety specification
Module SIII	Clinical trial exposure
Module SIV	Populations not studied in clinical trials
Module SV	Post-authorisation experience
Module SVI	Additional EU requirements for the safety specification
Module SVII	Identified and potential risks
Module SVIII	Summary of the safety concerns
Part III	Pharmacovigilance plan (including post-authorisation safety studies)
Part IV	Plans for post-authorisation efficacy studies
Part V	Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)
Part VI	Summary of the risk management plan
Part VII	Annexes

이는 유럽의 RMP 구성내용으로, 국가 간 또는 유럽이라는 국가간의 네트워크 중시되는 특성 등의 차이에 따라 한국의 위해성관리계획 작성 내용과는 일부 차이가 있다.

<표>6. 한국의 위해성관리계획 구성

연번	구성 항목	제출자료
1	·안전성 중점 검토항목 - 비임상/임상에서의 안전성 요약 - 지속 검토 필요한 중요 안전성 검토항목	○
2	·유효성 중점 검토항목 (유효성 확인을 위한 조사 또는 시험이 수행되는 경우)	△ ¹⁾
3	·의약품 감시계획 ²⁾	
	1) 일반적인 의약품 감시활동 (안전성 정보의 신속 또는 정기 보고)	○
	2) 능동적 감시 또는 비교관찰 연구	○
	3) 그 외 의약품감시계획	△
4	·위해성 완화 조치방법	
	1) 첨부문서(안)	○
	2) 환자용 사용설명서	△
	3) 의약사등 전문가용 설명자료	△
	4) 안전사용보장조치(교육, 안전관리체계 확보)	△

- 1) △의 경우 제품의 특성에 따라 결정한다.
- 2) 지속적인 검토가 필요한 중요 안전성·유효성 검토항목에 대한 조치계획과 주요 점검일정 및 완료해야 할 조치의 요약을 포함하여 제출한다.

RMP 각 해당 파트 (또는 module)와 CTD와의 mapping은 아래 표와 같으며, 이는 실제로 RMP를 작성할 때 좋은 참고가 될 것으로 생각된다.

<표>7. RMP module과 eCTD 간의 정보 mapping

RMP Module	eCTD
Part I Product(s) overview	Module 2.3 Quality overall summary Module 3 Quality
Module SI Epidemiology of the indication(s) and target population(s)	Module 2.5 Clinical overview
Module SII Non-clinical part of the safety specification	Module 2.4 Non-clinical overview Module 2.6 Non-clinical written and tabulated summaries Module 4 Non-clinical study reports
Module SIII Clinical trial exposure	Module 2.7 Clinical summary Module 5 Clinical Study reports
Module SIV Populations not studied in clinical trials	Module 2.5 Clinical overview
Module SV Post-authorisation experience	Module 2.5 Clinical overview
Module SVI "Additional EU requirements for the safety specification"	Data not presented elsewhere in eCTD
Module SVII Identified and potential risks	Module 2.5 Clinical overview (including benefit-risk conclusion) Module 2.7 Clinical summary (SPC)
Module SVIII Summary of the safety concerns	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part III Pharmacovigilance plan (including post-authorisation safety studies)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part IV Plans for post-authorisation efficacy studies	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary
Part V Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)	Module 2.5 Clinical overview Module 2.7 Clinical summary

<표>8. RMP module과 PSUR 간의 정보 mapping

RMP section	PSUR section
Part II, module SIII -"Clinical trial exposure"	Sub-section 5.1 "Cumulative subject exposure in clinical trials"
Part II, module SV -"Post-authorisation experience"	Sub-section 5.2 "Cumulative and interval patient exposure from marketing experience"
Part II, module SVII - "Identified and potential risks" and part II, module SVIII - "Summary of the safety concerns"	Sub-sections 16.1 "Summaries of safety concerns" and 16.4 "Characterisation of risks"
Part V - "Risk minimisation measures", section "Evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities"	Sub-section 16.5 - "Effectiveness of risk minimisation (if applicable)"

* 동 내용은 참고사항으로 상호 간 (RMP and PSUR)의 직접적 적용은 불가능할 수 있음

유럽에서는 최초 품목허가 신청되는 의약품의 분류에 따라 아래와 같은 최소한의 요구사항을 규정하고 있다.

<표>9. 최초 품목허가 신청시의 최소한의 RMP 요구사항

Product	Part I		Part II								Part III	Part IV	Part V	Part VI
	SI	SII	SIII	SIV	SV	SVI	SVII	SVIII						
0. Full MA application	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
1. Generic product	√							‡	√	√	*	∫	√	
2. Informed consent product	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
3. Hybrid product	√	†		†				†	√	√	√	∫	√	
4.a. Fixed combination product – new active substance	√	‡	‡	‡	‡	‡	‡	√	√	√	√	√	√	√
4.b. Fixed combination product – no new active substance	√		†	†				‡	√	√	*	∫	√	
5. Well established medicinal use product	√							√	√	√	√	√	√	√
6. Biosimilar product	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

√ = applicable/relevant

‡ = relevant only if “originator” product does not have an RMP and its safety profile is not published on CMDh website

* = relevant only when a PAES was imposed for the “originator” product

∫ = statement of alignment of safety information in PI is sufficient

† = requirements based on risk proportionality principle, addressing new data generated or differences with the “originator” product

‡ = focus on the new active substance

각 파트 (또는 module)별 작성 내용 및 참고사항 등은 해당 가이드라인을 참고할 수 있다.

■ RMP의 업데이트

어떤 안전성 정보의 변경이나 추가적인 약물감시 내용이 확인되었거나, 추가적으로 위해성 최소화 조치 내용이 발생하는 등의 경우에는 RMP를 해당 내용을 포함하여 변경하여야 한다. 동 변경은 관련 법령 및 가이드라인에 따라 수행하여야 한다.

- * Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

■ RMP의 평가 (심사)

EU에서, 중앙집권식으로 허가된 의약품에 대한 RMP의 전반적 규제 관리는 PRAC에서 그 역할을 수행한다. RMP 평가에 관하여, PRAC는 CHMP와 CAT (Committee for Advanced Therapies, 이하 CAT) 또는 회원국들 중에서 적절한 주관 심사자(국가)와 공동 심사자(국가)를 지명하며, 주관 심사자(국가)와 공동심사자(국가)가 해당 심사를 주관하며, 해당 RMP와 주관 심사자와 공동심사자가 작성한 검토 내용에 대한 관련 회원국으로부터 의견을 수렴하여 심사를 진행한다.

만약, 중앙집권식이 아닌 개별 국가기반의 품목허가 품목인 경우 해당 개별 국가에서 RMP 평가의 역할을 수행한다.

RMP를 평가하는 동안, 각 품목의 특성에 맞게, EMA는 관련 전문가로부터 자문을 구할 수 있다.

중앙식으로 허가된 의약품에 대하여, PRAC에 의해 권고되고 CHMP에서 동의한 위해요소 최소화 평가만이 추가적 위해요소 최소화 조치로서 위해요소 최소화 계획에 포함될 수 있다.

<참고> RMP assessment template (출처: EMA)

<PRAC Rapporteur> Risk Management Plan (RMP) Assessment Report

(For initial application, recommended for extension of indication, major line extension and optional for others)

[Active substance(s) (INN or common name)]

[Pharmaco-therapeutic group (ATC Code)]

[Marketing Authorisation Holder or Applicant]:

Number of medicinal products to which this RMP refers: Choose an item.

Date of final sign off of first RMP covered by this AR

Click here to enter a date.

Version number

Date of final sign off of last RMP Covered by this AR

Click here to enter a date.

Version number

<This assessment report is dated Click here to enter a date. and is the Choose an item. >

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Name of the (PRAC) Rapporteur	Name Email:
(PRAC) Rapporteur contact person:	Name: Tel: Email:
Names of the (PRAC) Rapporteur's assessors	Name Email: Name Email: Name Email:
Name of the (PRAC) Co-Rapporteur	Name Email:
(PRAC) Co- Rapporteur contact person:	Name: Tel: Email:
EMA Risk Management Team Leader/MS Risk Management contact point	Name Email:

Table of contents

1. List of abbreviations	5
2. Background information on the procedure	5
3. Part I "Product overview"	6
4. <PRAC Rapporteur>< Assessor> current recommendations to PRAC following the <initial assessment><responses to the LoQ><responses to the list of outstanding issues><request for supplementary information> ..	7
4.1. Current recommendations on conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product.....	7
4.1.1. Risk management system.....	8
4.1.2. Additional risk minimisation measures.....	9
4.1.3. Obligation to conduct post-authorisation measures.....	9
4.2. PRAC discussion	10
5. Safety Specification	10
5.1. Epidemiology of the indications and target population	10
5.2. Non-clinical part of the safety specification	10
5.3. Clinical trial exposure.....	10
5.4. Populations not studied in clinical trials	10
5.5. Post - authorisation experience	10
5.6. Additional EU requirements for the safety specification	10
5.7. Identified and potential risks.....	11
5.7.1. New information (<i>post authorisation RMPs only</i>)	11
5.7.2. Assessment of identified and potential risks	11
5.7.3. Rapporteur's conclusions on Module SVII Identified and potential risks:	11
5.8. Summary of the safety concerns	11
5.9. Conclusions on the safety specification.....	12
6. Part III Pharmacovigilance plan.....	12
6.1. Summary of planned additional PhV activities (if appropriate).....	12
6.2. Additional pharmacovigilance activities to assess the effectiveness of risk minimiation measures (see also section 7.1).....	13
6.3. Studies and other activities completed since last update of PhV Plan.....	13
6.4. Overall conclusions on the PhV Plan.....	13
7. Part IV "Plans for post-authorisation efficacy studies"	13
7.1. Applicability of efficacy to all patients in the target population.....	13
7.2. Summary of Post authorisation efficacy development plan.....	14
8. Part V "Risk minimisation measures"	14
8.1. Additional risk minimisation measures	14
8.2. Assessment of effectiveness	15
8.3. Conclusions on risk minimisation measures	15
9. Part VI "Summary of activities in the risk management plan by medicinal product"	15
9.1. <Product name>	15
9.1.1. Summary of safety concerns.....	16

9.1.2. Summary of additional risk minimisation measures by safety concern (if any).....	16
9.1.3. Summary of changes to the risk management plan over time	16
9.1.4. Overall conclusions on Public Summary	16
10. PRAC Rapporteur's initial conclusions	16
11. <List of questions><list of outstanding issues><request for supplementary information>.....	17
12. Assessment of responses to the <List of questions><list of outstanding issues><request for supplementary information>	17
13. PRAC Rapporteur's conclusions following the response to the <List of questions><list of outstanding issues><request for supplementary information>	18
14. <List of questions><list of outstanding issues><request for supplementary information>.....	18
15. Assessment of responses to <List of questions><list of outstanding issues><request for supplementary information>	18

2.2.1.3 품목허가 이후 단계에서의 위해성 관리

○ 개요

유럽에서 의약품 전주기에서의 약물감시 활동 중, 품목허가 이후 단계에서의 활동은 다음과 같다.

<표> 10. 의약품 전주기 약물감시 중 허가 이후 단계에서의 약물감시

Research and development	Marketing authorisation	Post-authorisation
EudraVigilance		
	Risk management	
		European Risk Management Strategy (ERMS)
		Good pharmacovigilance practices (GVP)
		Incident management plan
		Medical literature monitoring
		Medication errors
		Medicines under additional monitoring
		Periodic safety update reports
		Pharmacovigilance systems
		Post-authorisation safety studies
		Regulatory and procedural guidance
		Signal management

이 중 주요 활동들에 대한 내용은 다음과 같다.

1. 유럽 위해성관리전략

(European Risk Management Strategy, EREMS)

유럽 위해성 관리 전략 (European Risk Management Strategy, EREMS)은 유럽에서 해당 의약품의 전 주기에서 위해성에 대한 조기감지, 평가, 최소화 및 상호소통이 가능하도록 하는 약물감시의 보다 적극적인 수행을 제공할 목적으로, 2002년에 HMA (Human of Medicines Agencies)로부터 그 윤곽을 드러냈다.

위해성 없이 효과적이기만 한 의약품은 없으며, 의약품의 이익이라는 것은 언제나 위해요소와의 저울질을 통해 사용의 이익이 얼마나 더 큰지를 평가하여야 한다.

신약의 시기 적절한 사용과 품목허가 시점에서의 다소 제한적 안전성 프로파일 간의 적절한 균형을 찾는 것이 규제기관의 심사자들에게 쉬운 일이 아니다.

유럽 위해성 관리 전략 (European Risk Management Strategy, EREMS)은 다음을 주 목적으로 한다.

- EU에서 허가된 의약품 관리감독의 EMA 협력 하에 전문성과 정보를 구비한 NCA의 구축
- 지속적이고 강건한 의사결정 지원
- 모든 EU회원국 간의 정보교류를 포함하는 안전성 정보의 접근성 강화
- 업무의 중복적 수행 지양
- 공중보건 향상에의 명백한 효과

보다 상세한 내용은 EMA 홈페이지 등을 통해 참고 할 수 있으나, 2007년, 2008년, 2009년 등에 있었던 각종 회의 등에 대한 내용으로 실질적 유럽의 위해성 관리 전략이나 목표 등이 두렷하게 나타나 있지는 아니하다.

2. Good Pharmacovigilance practices (GVP)

■ 개요

GVP는 EU내에서 약물감시를 수행하기 위한 일련의 조치들을 말한다. GVP는 품목허가권자, EMA 그리고 EU 회원국가 규제기관에 적용된다. GVP는 중앙식으로 허가된 품목 뿐만아니라 개별 국가 기반으로 허가된 의약품에도 적용된다.

■ GVP 가이드라인



GVP 가이드라인은 크게 2개의 카테고리로 분류된다

- 주요 약물감시 과정
 - 16개의 모듈 (1~16 modules)로 구성되며, 이러한 가이드라인 준을 개발하게 된 배경 등을 포함하여 주요 약물감시 활동 과정에 대하여 기술하고 있다.


<그림>21. GVP module (출처: Good Pharmacovigilance Practice (GVP)- 16 modules., Margareta Svensson., Team Leader., Drug Safety TFS, Sweden)

MODULE I PV systems and their quality systems	MODULE II PV system master file	MODULE III PV inspections	MODULE IV PV audits
MODULE V Risk management system	MODULE VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products	MODULE VII Periodic safety update reports	MODULE VIII Post-authorisation safety studies
MODULE IX Signal management	MODULE X Additional monitoring	MODULE XI Public participation in PV	MODULE XII Continuous PV, ongoing BR evaluation, regulatory action and planning of public communication
MODULE XIII Incident management => mod	MODULE XIV International cooperation	MODULE XV Safety communication	MODULE XVI Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators

- 제품군 또는 환자군 특이 고려사항

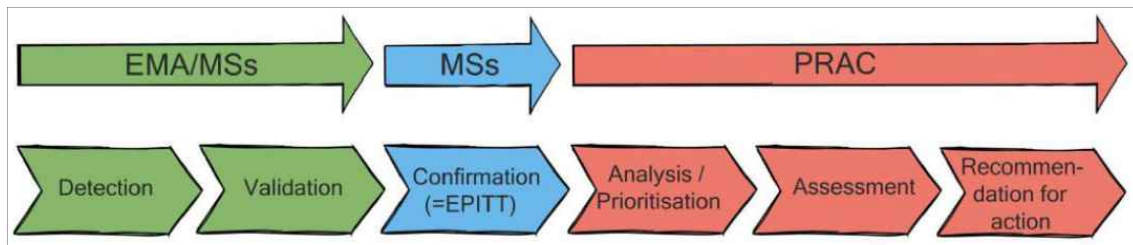
Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases	(English only)	adopted	12/12/2013		13/12/2013
 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products	(English only)	adopted	15/08/2016		16/08/2016

Related links

▶  [CHMP guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products](#)

이중 module V는 RMP 내용으로 앞서 품목허가 단계에서의 안전관리에서 소개한 바 있으며, module IX Signal Management의 전반적인 흐름은 아래 그림을 참고한다.

<그림>22. Module IX Signal Management Scheme



* 그림출처: EURORDIS-SCOPE Pharmacovigilance training. An introduction to Pharmacovigilance

이외 안전관리 강화를 위한 허가 이후의 추가적 모니터링에 대한 module X는 아래와 같다.

○ 안전 관리 강화 관련 허가 이후 추가적 모니터링
(GVP module X, Additional Monitoring)

1. 개요

- 광범위한 약물이상반응 (ADR)의 보고를 독려하여 약물의 안전

성 관련 모니터링 강화를 위한 새로운 EU 약물감시체계

○ 관련 법령

“The Agency shall, in collaboration with the Member States, set up, maintain and make public a list of medicinal products that are subject to additional monitoring” [Article 23 (1) of the Reg]

“Each member state shall [...] make publicly available the list of medicinal products referred to in article 23 of the Regulation” [Article 106 (d) of the Dir]

2. 추가적인 모니터링 의약품 지정 일반 원리

- All medicines are authorised on the basis that the benefit of treatment is judged to outweigh the potential harm.
- However, adverse reactions which occur rarely or after a long time may become apparent only once the product is used in a wider population.
- In addition, the benefits and risks of a medicine used in everyday medical practice where patients may have more than one disease or treatment is frequently not studied before authorisation.
- As for all medicinal products, marketing authorisation holders and competent authorities continuously monitor any information that becomes available and assess the impact on the risk-benefit profile of the medicinal product.
- However, for certain medicinal products enhanced post-authorisation data collection is needed to ensure that any new safety hazards are identified as promptly as possible and

that appropriate action can be initiated immediately.

- Additional monitoring status can be assigned to a medicinal product at the time of granting marketing authorisation or at any time of the product life cycle.

3. 기준

- (추가적인 모니터링 의약품으로 지정) 리스트에서의 기준

Criteria for including a medicinal product on the list

- The additional monitoring status is particularly important when granting marketing authorisation for medicinal products containing a new active substance and for all biological medicinal products, which are priorities for pharmacovigilance (Mandatory scope [Article 23 (1) of the Regulation])
- Competent authorities may also require additional monitoring status for a medicinal product which is subject to specific obligations (e.g. to conduct a post-authorisation safety study) (Optional scope [Article 23 (2) of the Regulation])

- 리스트에서 유지 기간 정의에 따른 기준

Criteria for defining the time period of maintenance on the list

- The Agency shall remove a medicinal product from the list
 - 5 years time after the URD
 - time considered necessary to fulfil the conditions and obligations placed on the marketing authorisation.
- The Commission or the NCA, as appropriate, may, following the recommendations of the PRAC, extend that period until such time as they conclude that the conditions are fulfilled

3. 소통과 투명성 (Communication and transparency)

- The additional monitoring status will be communicated to

healthcare professionals and patients in such a way that it increases reporting of suspected adverse reactions but without creating undue alarm.

- A publicly available list of medicinal products with additional monitoring status will be kept up to date by the Agency and national competent authorities.
- Healthcare professionals and patients should be enabled to easily identify those products through their product labelling:
 - The SmPC and the package leaflet shall include the statement “This medicinal product is subject to additional monitoring”. This statement shall be preceded by a black symbol and followed by an explanatory sentence explaining the concept of additional monitoring.

4. 요약

- The concept of additional monitoring focuses on the need to address uncertainty regarding the knowledge of the benefit-risk of a given product at the time of authorisation or at any stage during its lifecycle.
- The main goals are to collect additional information as early as possible to further elucidate the risk profile of products when used in clinical practice and to increase awareness about the safe and effective use of certain medicinal products.

<참고> 검은 삼각형 (Black Triangle)

- 추가적으로 모니터링 받는 의약품 (Medicines under additional monitoring)

- EU는 규제기관으로부터 특별히 긴밀한 모니터링이 필요한 의약품들을 라벨링하는 새로운 절차를 소개한다. 이러한 의약품들은 ‘추가적인 모니터링’ (additional monitoring)이라고 표현된다.
- 추가적으로 모니터링 받는 의약품들은 의료관련 종사자들에 제공되는 summary of product characteristics (이하 SPC)라는 이름의 의약품사용설명서에 간단한 설명을 포함한, ‘검은 삼각형’(black triangle)을 가지게 된다.

▼ 이 의약품은 추가적인 모니터링 대상 품목입니다.

※ 검은 삼각형 안내 팜플릿



What does the black triangle mean?

The European Union (EU) has introduced a new way of identifying medicines that are being monitored particularly closely.

These medicines have a black inverted triangle displayed in their package leaflet, together with a short sentence that reads:

▼ **"This medicinal product is subject to additional monitoring."**

All medicines are carefully monitored after they are placed on the EU market. However, medicines with the black triangle are being monitored even more closely than others.

This is generally because there is less information available about them compared with other medicines, for example because they are new on the market.

It does not mean that the medicine is unsafe.

How to report side effects

You should report any suspected side effects with a medicine you are taking, particularly if it displays the black triangle.

You can report side effects to your doctor, pharmacist or nurse.

You can also report side effects directly to your national medicines regulator, using the reporting system in your country. Information on how to do this can be found in the package leaflet of your medicine or on your national medicines regulator's website.

By reporting side effects, you can help medicines regulators assess whether the benefits of a medicine remain greater than its risks.

Why are medicines monitored after they are approved?

European regulatory authorities decide to authorise medicines after assessing the results of laboratory tests and clinical trials.

Only medicines whose benefits have been shown to be greater than their risks can be marketed. This ensures that patients can access the treatments they need without being exposed to unacceptable side effects.

Clinical trials usually involve a limited number of patients for a defined time period in controlled conditions.

In a real-life setting, a larger and more diverse group of patients will use the medicine. They may have other diseases and they may be taking other medicines.

Some less common side effects may only be apparent when a medicine has been used for a long time by a large number of people.

It is therefore vital that the safety of all medicines continues to be monitored while they are on the market.

Examples of medicines under additional monitoring include new medicines authorised since the start of 2011 and medicines for which regulators require more studies to be carried out, e.g. on long-term use or on rare side effects seen in clinical trials.

Visit your national medicines regulator at:

www.mhra.gov.uk (United Kingdom)
www.imb.ie (Ireland)
www.medicinesauthority.gov.mt (Malta)

For more information, visit www.ema.europa.eu

Logos: European Union, European Medicines Agency (SCIENCE MEDICINES HEALTH), HMA (Healthcare Medicines Agency)

- 이 검은 삼각형은 모든 EU 회원국에서 추가적인 모니터링을 받는 의약품의 정의를 위해 사용된다. 이는 2013년 가을부터 시작되었으며, 의약품 또는 의약품의 외부포장이 아닌 (내부) 사용 설명서에 표시된다.

※ 검은 삼각형 예시

품목: Shingrix (대상포진백신, 2018년 허가)

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Shingrix powder and suspension for suspension for injection
Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, one dose (0.5 ml) contains:
Varicella Zoster Virus¹ glycoprotein E antigen^{2,3} 50 micrograms

¹ Varicella Zoster Virus = VZV

² adjuvanted with AS01_B containing:

plant extract *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) 50 micrograms

3-O-desacyl-1'-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) from *Salmonella minnesota*

50 micrograms

³ glycoprotein E (gE) produced in Chinese Hamster Ovarian (CHO) cells by recombinant DNA technology

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and suspension for suspension for injection.
The powder is white.
The suspension is an opalescent, colourless to pale brownish liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Shingrix is indicated for prevention of herpes zoster (HZ) and post-herpetic neuralgia (PHN), in adults 50 years of age or older (see section 5.1).

The use of Shingrix should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

○ 검은 삼각형의 의미

- 모든 의약품들은 EU에서 품목시판허가를 받은 이후 주의깊게 관찰된다. 만약 의약품이 검은 삼각형을 포함한 표시기재사항을 가지고 있다면, 이것은 다른 의약품들보다 보다 더 주의깊은 관찰이 이루어지고 있다는 것을 의미한다. 그렇다고 해서 이것이 안전하지 않다는 것을 의미하는 것은 아니다

- 추가적인 모니터링은 항상 다음에 해당하는 의약품에 적용된다:
 - 2011년 1월 1일 이후에 EU에서 허가된 새로운 활성성분을 가진 의약품;
 - 2011년 1월 1일 이후에 EU에서 허가된백신이나 혈액제제 등의 생물학적 제제;
 - 조건부허가 (품목허가권자가 반드시 이에 대한 추가자료를 제출하여야 하는)를 받은 의약품 또는 예외적인 상황에서의 허가 (신청인이 왜 적절한 자료집을 제공할 수 없는지에 대한 특별한 이유에 근거한);
 - 임상시험동안 발견된 희귀한 부작용에 대한 자료 또는 장기간 사용에 대한 추가자료 같은 것을 추가 연구를 통해 제출해야 하는 의약품;
 - suspected 약물 관련 이상사례 또는 기록 관련한 특별한 의무사항이 부과되어 허가된 의약품.

- 이외에도 PRAC의 권고에 근거하여 추가적인 모니터링이 필요한 의약품을 지정할 수도 있다

○ 유럽의 추가적인 모니터링 의약품 목록

- 유럽의 추가적인 모니터링 의약품 목록은 항상 접근 가능하며, 2013년 5월에 이 목록이 규제당국에 의해 처음 공표되었고, 매달 PRAC에서 이를 검토하고 있다.
- 의약품들은 신규 허가 당시 또는 의약품 전주기 과정 중에 목록에 포함될 수 있다. 추가적인 모니터링이 필요한 의약품 목록

에 포함된 의약품들은 기본적으로 5년 동안 이 목록에 있거나 또는 PRAC의 목록에서의 제외 결정이 있기 전까지 계속 목록에 등재되어 있다.

- 목록에 추가하거나 제외하는 결정을 할 때와 제품사용설명서의 업데이트 간에는 다소의 시간차가 발생할 수 있다. 이는 주로 EU에서 이미 판매된 재고들이 순차적으로 교체되는 과정에서 발생하는 것이다.
- 추가적인 모니터링을 받는 의약품 목록은 항상 온라인 상에서 확인이 가능하며, EU 개별 회원국의 규제기관에서 발표된 목록 또한 접근이 가능하다. 이러한 목록은 월간으로 평가(관리) 된다.

※ 추가적인 모니터링을 받는 의약품 목록

The screenshot shows the European Medicines Agency (EMA) website. The main content area is titled "List of medicines under additional monitoring". It includes a navigation menu with options like "Home", "Find medicine", "Human regulatory", "Veterinary regulatory", "Committees", "News & events", "Partners & networks", and "About us". The "Human regulatory" section is active. The page content explains that the list includes centrally and nationally authorised medicines in the EU on 1 January 2011, categorized by:

- medicines that contain a new active substance that was not contained in any authorised medicine in the EU on 1 January 2011;
- biological medicines authorised after 1 January 2011 - this applies to all biological medicines including biosimilars;
- medicines for which the marketing-authorisation holder is required to carry out a post-authorisation safety study (PASS);
- medicines given conditional approval or authorised under exceptional circumstances and medicines authorised with specific obligations on the recording or monitoring of suspected adverse drug reactions.

 A section titled "Summary of changes in July 2018" lists:

- Centrally authorised products added: Biktarvy (bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide) and Tegsedi (inotersen).
- Centrally authorised products removed: Inflectra (infliximab) and Remsina (infliximab) after 5 years; Lemtrada (alemtuzumab) after 5 years; Optimark (gadoversetamide) after marketing authorisation expired; Somatropin Biopartners (somatropin) after marketing authorisation ceased.

 Additionally, it mentions the withdrawal of flunitrine-containing medicinal products in the EU.

List of medicinal products under additional monitoring

Related Information:

[Additional monitoring explained:](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/special_topics/document_listing/document_listing_000345.jsp)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/special_topics/document_listing/document_listing_000345.jsp

[Good Pharmacovigilance Practice Module on additional monitoring:](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

To note: All products added to the list in July 2018 are shown in red font. All products removed from the list are shown with a strikethrough for the period of one month after which they are excluded.

Product name	Active Substance (s)	Reason (s) on list	Marketing Authorisation Holder (s)	Link to Product Information	Date of Inclusion
Ablasqor (levonorgestrel Abatact)	Insulin dargine	New biological	El Lilly Nederland B.V.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	October 2014
ACARISAX (also known in some EU countries as MITIZAX)	Standardised allergen extract from house dust mites	New Biological	ALK-Abelló A/S	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	May 2016
Accofil	Filgrastim	New biological	Accord Healthcare Limited	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	October 2014
Adacelis	Brentanemab vedotin	New active substance and new biological, conditional marketing authorisation	Takeda Pharma A/S	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	April 2013
Adenspas	Floccupant	New active substance	Bayer AG	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	April 2014
Adynovi	Euroctocog alpha peptide	New active substance and new biological, PASS ¹	Kaixata Innovations GmbH	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	January 2018
Albityl	lonoxctocog alfa	New active substance and new biological	CSL Behring GmbH	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	January 2017
Albtra	Standardised allergen extract from house dust mites	New Biological	ALK-Abelló A/S	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	June 2016
Alkayzo	Netupitant/palonosetron	New active substance	Helsinn Biotech Pharmaceuticals Ltd	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	June 2015
Alencara	Alectinib	New active substance	Roche Registration GmbH	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	March 2017
Alfital	Darvadstrocin	New active substance and new biological	Takeda Pharma A/S	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	April 2018
Alproab	Peramivir	New active substance	BoCryx UK Ltd.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	May 2018
Alprolix	Ethranonoc alfa	New active substance and new biological	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	May 2016
Amgenix	Adalimumab	New biological	Amgen Europe B.V.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	April 2017
Ammend (also known in some EU countries as ACARISAX)	Standardised allergen extract from house dust mites	New Biological	ALK-Abelló A/S	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	July 2016
AMTIZAX 24 microgram soft capsules	Lubiprostone	New active substance	Sunovion Pharma Europe Ltd.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	September 2015
Anoro	Umeclidinium bromide/Vilanterol trifenate	New active substance, PASS ¹	Glaxo Group Ltd	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	June 2014
Arlelix	Ethivyl estradiol/gestodene	PASS ¹	Bayer Pharma AG	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/human/medicines/human/medicines/human/med_001726.htm&url=WM031&oc=WM031&14	September 2014

* 목록 일부(2018.7.25)

○ 허가 이후 의약품 모니터링 목적

- 유럽 규제기관들은 임상시험결과에 근거한 이익/위해 분석 이후 의약품을 허가하기로 결정하였다.
- 이익이 크다고 인정되는 의약품만이 품목허가를 받게 되며, 이것은 받아들일 수 없는 부작용의 노출이 없는 의약품으로의 치료가 가능하게 할 수 있다.
- 임상시험은 제한적인 기간 동안 상대적으로 소수의 시험대상자를 대상으로 수행된다. 임상시험에서의 환자는 통제된 환경과 주의 깊은 관찰을 받게 된다.
- 실제 생활환경에서는 이보다는 (임상시험보다는) 훨씬 큰 규모의 환자들이 이러한 의약품을 사용하게 될 것이며, 다른 질병이나 다른 의약품을 투여 받는 경우들도 있을 것이다. 어떤 부작용들은 보다 대규모의 사용과 보다 오랜 기간 동안의 사용 환경 하에서만 발생할 수 있다. 그럼으로, 의약품은 임상시험이 아닌 실제 사용 환경 하에서의 사용에서의 안전성 확인이 필수적인 것이다.
- 의약품이 시판허가를 받고 실제 환경에서 사용되는 순간부터 해당 의약품은 지속적으로 모니터링된다. 유럽의 규제기관들은

의약품의 위해요소들을 경감하기 위해 지속적으로 이러한 정보들을 긴밀하게 모니터링한다.

- EU 개별 회원국에서 수집된 정보들 또한 서로간 공유 할 수 있으며, 이러한 긴밀한 국가간의 네트워크는 어떠한 위해요소가 발생하였을 때, 환자 (또는 사용자)를 보호하기 위해 환자 또는 의료관련 종사자에 경고 메시지를 제공하는 등의 신속한 의사결정이 가능하도록 한다.

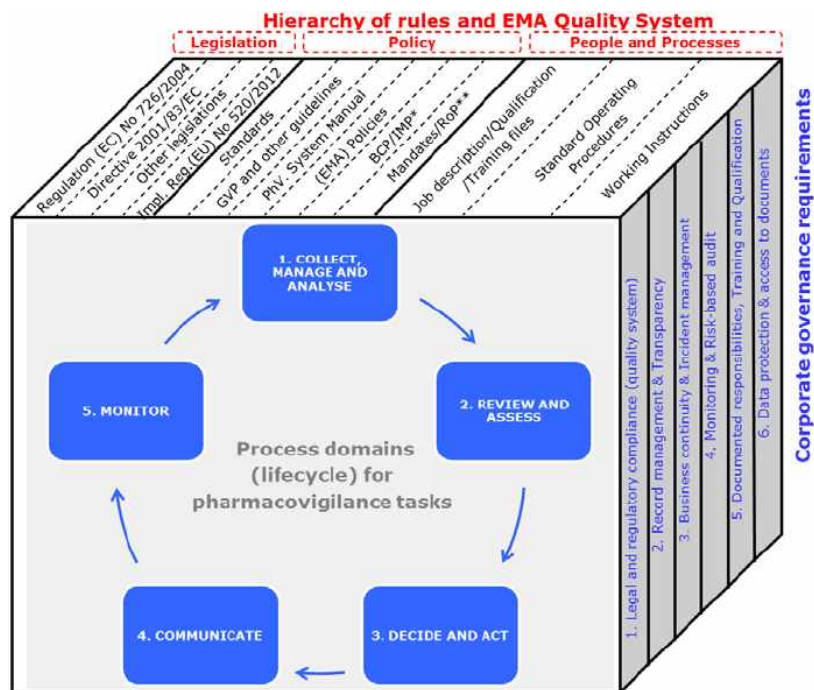
○ 부작용의 보고

- Suspected 이상사례의 보고는 시판 의약품에 대한 추가 정보를 수집하는 중요한 방법이다. 규제기관들은 보고한 이상사례를 관찰하여, 이러한 것들이 위험성보다 이익이 크다고 판단되어 조치없이 지속 사용 할 것인지, 추가적인 조치가 필요한 것인지를 판단한다.
- 환자와 의료관련 종사자들에게는 의약품의 사용에 따라 발생한 suspected 이상사례의 보고가 적극 권장된다. 약물감시 관련 법령에 근거하여 환자들은 suspected 이상사례를 자국내 의약품 규제기관으로 직접 보고할 수도 있다. 이렇게 수집된 정보들을 기반으로 제품사용설명서와 SPC 등에 해당 안전성 정보들이 적절하게 기술된다.
- 검은 삼각형은 보다 추가적인 모니터링 대상 의약품의 보다 신속한 확인이 가능하도록 한다. 환자와 의료관련 종사자들에게 검은 삼각형이 표기된 의약품의 어떠한 suspected 이상사례라도 보고할 것을 강력하게 권장한다. 그래서 새로운 안전성 정보들이 보다 효과적으로 분석될 수 있는 것이다.

2.2.2 EMA 약물감시 시스템

EMA는 EU내에서의 약물감시를 관장하고, EU 관련 법령에 따라 업무를 수행한다. EMA 약물감시 시스템 매뉴얼은 EMA가 어떻게 모니터링하고 보고하는지 등을 기술하고 있다.

<그림> 23. The EMA pharmacovigilance system in the context of the EMA quality system



* BCP = Business continuity plan, IMP = incident management plan. ** RoP = rules of procedure.

2.2.3 약물감시 위해 평가 위원회

(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

EMA의 약물감시 위해 평가 위원회 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, 이하 PRAC)는 사람용 의약품의 안전성을 모니터링하고 평가하는 역할을 수행한다. PRAC는 EU 회원국 규제기관에서 안전성을 평가하는 전문가들과 EC에서 선발한 과학적 자문을 제공할 수 있는 외부 전문가들을 포함하고 있다.

EMA는 PRAC에 처방기록 등 각종 건강 관련 기록들을 제공하여, PRAC가 보다 폭넓고 과학적인 평가를 수행할 수 있도록 지원한다.

2.2.4 Suspected 이상사례의 모니터링

EudraVigilance는 EEA내에서 이미 허가된 의약품 또는 임상시험 중인 의약품에 대한 Suspected 이상사례를 분석하고 관리하는 시스템을 말하며, 이를 통해 Suspected 이상사례의 모니터링을 수행한다. 각국의 규제기관은 EudraVigilance의 개발 및 유지보수에 대한 책임이 있다.

2.2.5 국제 협력 (international cooperation)

미국 (FDA) 및 WHO와 안전성 정보의 공유, 의사결정 및 어떤 내용의 공표 이전 논의와 EU 이외 국가에서의 공중보건 향상에도 노력을 기울이고 있다.

2.2.6 연구 지원 (supporting research)

약물감시 향상을 위해 다음의 프로젝트를 수행하고 있다.

- ADVANCE: 백신의 편익-위해성 모니터링을 개선하기 위한 프로젝트 (<http://www.advance-vaccines.eu/>)

ADVANCE

ADVANCE will be represented at

PROJECT CONSORTIUM NEWS CALENDAR RESULTS CONTACT Search... MEMBERS

ABOUT ADVANCE

The goal of the ADVANCE project is to help health professionals, regulatory agencies, public health institutions, vaccine manufacturers and the general public make more informed decisions on benefits and risks of marketed vaccines.

[READ MORE](#)

News

25/06/2018
ADVANCE AT THE 2018 BIG DATA FOR PHARMACOVIGILANCE CONFERENCE
 The Big Data for Pharmacovigilance conference took place in London on 20-21st... [READ MORE](#)

16/05/2018
ADVANCE AT THE 2018 MACKENZIE LECTURE & CONFERENCE
 The Mackenzie Lecture is an annual event held in honour of Sir James Mackenzie... [READ MORE](#)

03/05/2018
ADVANCE IN HORIZON MAGAZINE NEWS
 Horizon - The EU research & Innovation Magazine - brings you the latest... [READ MORE](#)

ADVANCE TOOLBOX

ADVANCE consortium has developed the ADVANCE Toolbox which can be used by the scientific community to streamline the monitoring of the health benefits and risks of vaccines in the post licensure phase. It comprises different online open source applications that allow to transform outcome definitions into diagnosis codes, to analyse and select vaccine codes in a given vaccine coding system, assess potential impact of possible disease- and exposure misclassification, derive prevalence estimates

- WEB-RADR: 소셜미디어를 활용한 안전성 이슈의 확인 및 핸드폰으로 안전성 보고를 가능하게 하는 프로젝트 (<https://web-radr.eu/>)

WEB-RADR

About Us Work Packages Mobile Apps Partners Governance Communications Outputs

WEB-RADR: Recognising Adverse Drug Reactions

Working together to improve pharmacovigilance through new technology

[LEARN MORE](#)

NEWS

Stakeholder Event agenda published
9 August 2017

Themes for WEB-RADR Stakeholder Event announced
4 August 2017

WEB-RADR Stakeholder Event, 7 September 2017
7 July 2017

INTRODUCING THE YELLOWCARD APP

George Freeman MP introduc...

TWEETS

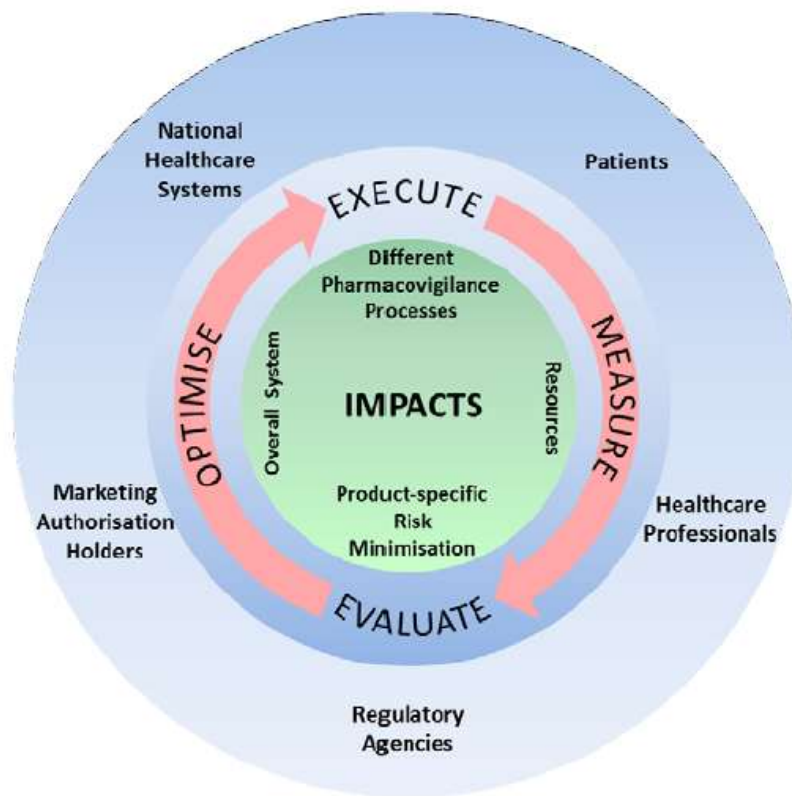
WEBRADR @WEBRADR
 @WEBRADR is celebrating 10 years of medical innovation at the #IMI10Years celebration! @IMI_UJ @EU_Commission #IMICarryTheTorch #EU-HealthResearch

2.2.7 약물감시 활동의 영향 평가

(measuring the impact of pharmacovigilance activities)

PRAC는 효율적 약물감시와 어떤 조치가 성공적이었는지를 평가할 목적으로 전략을 수립하고 있다.

<그림>24. Conceptual approach to impact measurement of pharmacovigilance activities



또한, 약물감시활동의 평가는 다음의 우선 순위 기준을 따른다 (Checklist for prioritisation of EU regulatory network collaborative impact research)

- 규제 관점에서의 조치가 공중보건에서 얼마나 중요했는지
- 임상에서의 잠재적 영향
- 결정 과정에서 적절한 자료가 활용되었는지 (적절한 근거자료, 적절한 평가방법 사용 등)

제3장. 질병 대유행 등 상황에서의 관리체계

3.1 개요

미국, 유럽 등의 외국의 경우에는 관련 법령 및 지침, 매뉴얼 등을 통한 감염병 대유행 등의 위기 상황에서 신속 허가·심사, 긴급 승인, 동물 규칙 (Animal Rule) 등을 적용한 백신 적기 도입 경험이 있으나, 아직 국내에서는 적용례가 미비하고, 절차 등이 구체적이지 아니하다.

○ 국내·외 제도와 정책 현황

- 미국 (FDA, Food and Drug Administration)
 - 미 FDA는 대유행 감염질환이나 바이오테러 등의 위기상황을 대비한 각종 법령(Act), 고시(Regulation) 및 가이드라인 등을 체계적으로 구비
 - * Emergency Use Authorization, Bioshield Act, Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act 등
 - 신속 허가(Accelerated Approval), 우선 심사(Priority Review), 동물 규칙 (Animal Rule), Fast track 등의 허가·심사 제도를 통해 위기 상황에서 백신 등의 적기 공급이 가능하도록 하고 있음
- 유럽 (EMA, European Medicines Agency)
 - 위기 상황의 정도에 따른 허가·심사 절차[§]를 구비하고 있으며,
§ 신속 허가(Rapid Authorisation), 비허가 백신의 사용(use of unauthorisation vaccine) 등
 - 감염병 대유행의 정도에 따른 구체적인 업무 절차와 계획^{*}이 수립되어 있음
 - ※ pandemic influenza crisis management plan, influenza pandemic process map
- 한국 (MFDS, Ministry of Food and Drug Safety)
 - 생물테러 감염병 및 신종 감염병의 대유행 시 품목허가 없는 의약품을 제조 또는 수입할 수 있도록 하는 법령이 구비되어 있음 (「약사법」)

제85조의2(국가비상 상황 등의 경우 예방·치료 의약품에 관한 특례) ① 식품의약품안전처장은 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따른 생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행 또는 「원자력시설 등의 방호 및 방사능 방재 대책법」 제2조제1항제7호에 따른 방사선비상 상황에 적절히 대처하기 위하여 관계 부처의 장의 요청에 따라 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 행위를 할 수 있다.

1. 품목허가를 받거나 품목신고를 하지 아니한 의약품을 의약품 제조업자에게 제조하게 하는 행위
2. 품목허가를 받거나 품목신고를 하지 아니한 의약품을 수입자에게 수입하게 하는 행위

- 생물테러감염병 및 대유행 감염질환에 대한 개발의약품이 있는 경우 신속심사를 할 수 있음 (「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시))

제41조(신속심사 등) ① 식품의약품안전처장은 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 이 규정에 정하는 제출자료의 일부를 시판 후 제출하도록 하거나 우선적으로 신속하게 심사하여 허가할 수 있다 (생략)

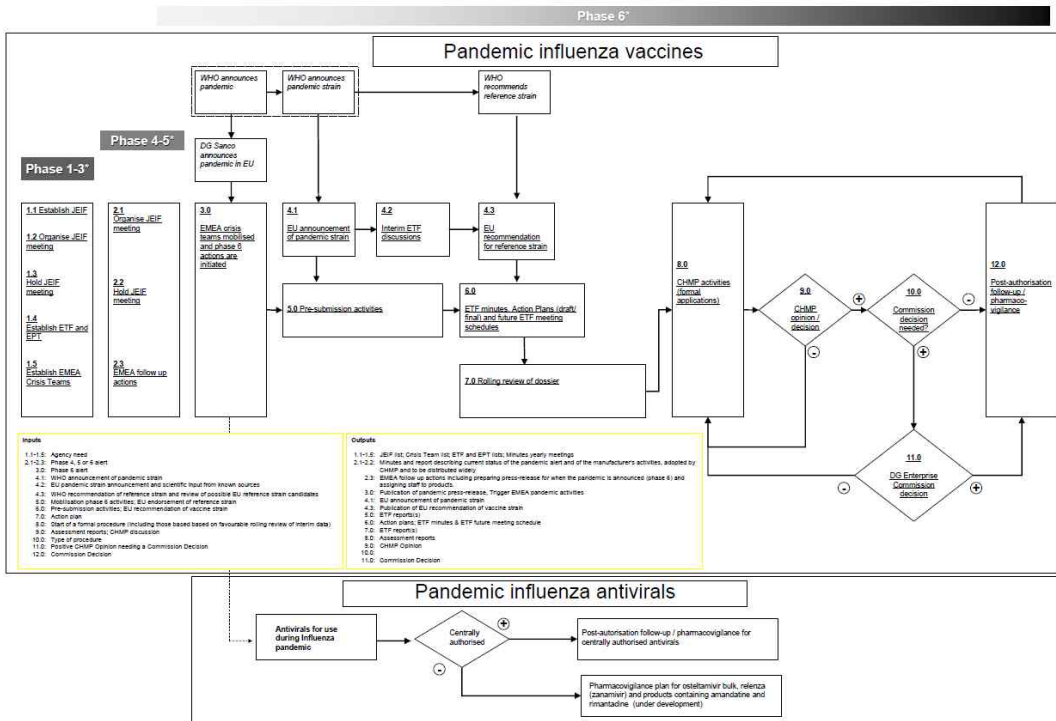
3. 생물테러감염병 및 그 밖의 감염병의 대유행에 대한 예방 또는 치료효과를 기대할 수 있는 의약품 (이하 생략)

상기와 같이 국내에도 관련 법령 및 고시가 구비되어 있으나, 내용이 일반적이며, 포괄적으로 기술되어, 실제 감염병 대유행 상황 또는 생물테러를 대비한 백신의 적기 공급을 위한 하위 규정 등의 상세 내용이 다소 부족하다고 생각된다.

이에 유럽에서의 감염병 대유행 상황에서의 허가심사 절차를 습득하여, 감염병 대유행 상황을 대비한 안전하고 유효한 백신의 확보에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

유럽에서는 위기 상황의 정도에 따른 허가·심사 절차를 구비하고 있으며, 감염병 대유행의 정도에 따른 구체적인 업무 절차와 계획이 수립되어 있다.

<참고> 인플루엔자 대유행에 따른 백신 및 항바이러스제 관련 업무 흐름도 (Influenza pandemic process map)



*출처: EMEA PANDEMIC INFLUENZA CRISIS MANAGEMENT PLAN FOR THE EVALUATION AND MAINTENANCE OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRALS. (add to reference list – EMEA PANDEMIC INFLUENZA CRISIS MANAGEMENT PLAN FOR THE EVALUATION AND MAINTENANCE OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRALS. EMEA/214301/2006)

3.2 대유행 상황에 따른 허가심사

3.2.1 모형백신 허가 절차 (The mock-up authorisation procedure)

모형백신 (mock-up vaccine)은 대유행이 시작되기 전에 개발된 인플루엔자 백신의 한 종류이다. 어떤 인플루엔자 바이러스가 유행하게 될지를 명확하게 알수 없기 때문에 백신 제조사들은 대유행이 시작되기 전까지는 정확한 인플루엔자 바이러스를 포함한 백신을 제조할 수가 없다. 이러한 문제점에 따라, 모형백신 허가 절차는 대유행 이전에 대유행이 예측되는 타입으로 백신의 허가를 가능하게 하는 것이다. 이러한 절차는 대유행 백신에만 적용되는 특이한 것이다.

모형백신은 사람에게서 현재 유행하고 있는 인플루엔자 바이러스주를 포함하고 있는 것이 아니다. (매우 소수의 사람에서의 감염 사례가 있는 것임) 백신 제조사는 ‘품질’과 같은 백신 제조 관련 자료들뿐만 아니라 안전성과 면역원성에 대한 전체 자료로 모형백신 허가를 득할 수 있다.

모형백신은 대유행이 시작되기 전까지, 그리고 유행 바이러스주가 확인될때까지는 사용되지 않는다. 모형백신은 특별히 다음의 2가지 경로를 혼합하여 디자인된다.

- 바이러스주 뿐만 아니라 백신 조성까지 준비한 백신의 제조;
- 바이러스에 대한 방어력이 없는 사람들에서의 백신 사용

모형백신으로 수행한 연구 결과들로부터의 이러한 정보들로 최종 백신의 예방효과와 안전성을 예측할수 있는 것이다.

모형백신으로 허가 받기 위해 백신 제조사는 EMA로 이러한 연구결과들을 제출하여야 한다. 특별히, 모형백신은 적절한 방어능을 나타낼 수 있음을 보여주어야 한다. 임상연구에서 최소 70% 이상의 시험대상자에서 방어항체를 형성하여야만 적절하다고 판단할 수 있다. 만약 백신의 이익이 위험성보다 더 크다고 판단된다면, 백신은 품목허가 될 것이다. 그렇다고 하더라도 이러한 허가는 ‘예외적 환경’ (exceptional

circumstances)에서의 품목허가가 될 것이다. 안전성과 유효성에 대한 완전한 정보들은 대유행 상황에서만 확인이 가능하기 때문이다.

대유행 기간 중

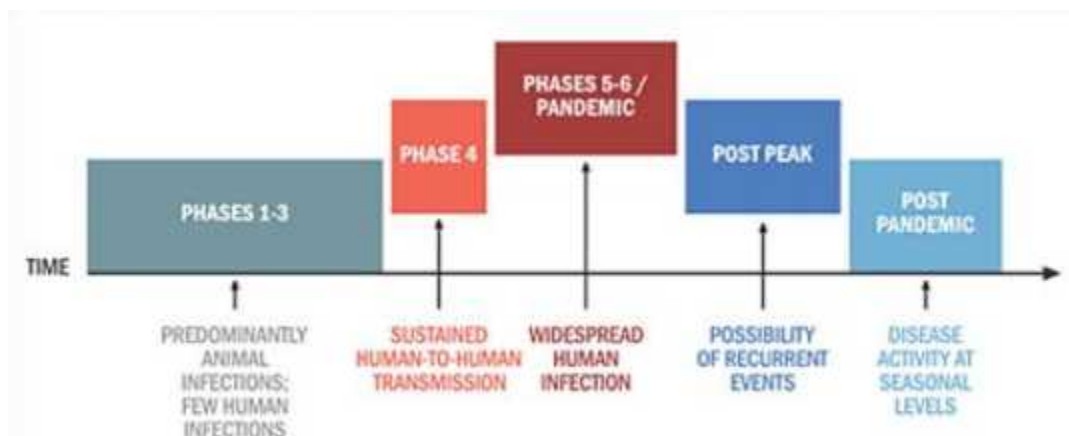
대유행이 공식적으로 선언되면, 백신 제조사는 모형백신을 대유행 중인 바이러스주로 대체할 수 있다. 이렇게 제조된 백신으로 사람에서의 안전성과 유효성 연구를 시작할 수 있다.

신속한 심사 절차 수행을 위해, 제조사는 바뀐 바이러스주에 대한 자료를 규제기관에 제출한다. 이러한 자료들은 준비되는 즉시 제출하여, 'rolling review' 형태로 심사가 가능하도록 한다. 이는 모든 자료의 준비가 끝날때까지 기다려서 자료를 제출하고 심사를 받는 것보다, 대유행 상황에서 신속한 심사를 위해 더욱 효율적인 방법이다. 자료들에 근거하여, 위해성 대비 이익이 충분한 크다고 판단될때, 회사는 기 허가된 모형백신의 균주 변경에 따른 '변경허가' 신청을 하도록 요청받는다. 규제기관 과학적 자문기관, CHMP는 회사가 변경허가 신청한 날로부터 5일 이내에 EC에 최종 변경허가를 위한 권고 결정을 내리게 된다. 이러한 권고에는 각 연령군 (환자군)에서의 사용에 대한 내용을 포함한다.

EC에서 변경허가가 완료되자마자, 백신은 사용할 수 있으며, 이러한 결정은 CHMP의 positive opinion이 EC로 통보된 후 10일 내지는 20일 이내에 가능한 빠른 시일 내에 완료된다.

<참고> 대유행 시기 (WHO)

- 1기(phase 1)
 - 동물에서 유행하는 바이러스가 사람에의 감염이 알려지지 아나 한 시기
- 2기(phase 2)
 - 동물에서 유행하는 바이러스가 사람에 감염을 일으킨 사실이 확인된 시기 (잠재적 대유행 위험시기)
- 3기(phase 3)
 - 동물 또는 사람-동물 간의 바이러스 재배열체가 국소적으로 발생하는 시기. 사람-사람간의 감염으로의 확산은 아니나, 제한적 사람-사람간 감염이 발생할 수도 있음
- 4기(phase 4)
 - 사람-사람 간 감염이 확인된 시기. 대유행 위험성의 유의적 증가를 의미
- 5기(phase 5)
 - 사람-사람 간 감염이 하나의 WHO region에서 2개 이상의 국가로 전파되는 시기. 대유행에 대한 강력한 전기.
- 6기(phase 6)
 - 대유행 시기 (pandemic phase). 2개 이상의 서로 다른 WHO region, 하나 이상의 국가에서 발생



<그림>25. 대유행 시기 (pandemic phases) 개요

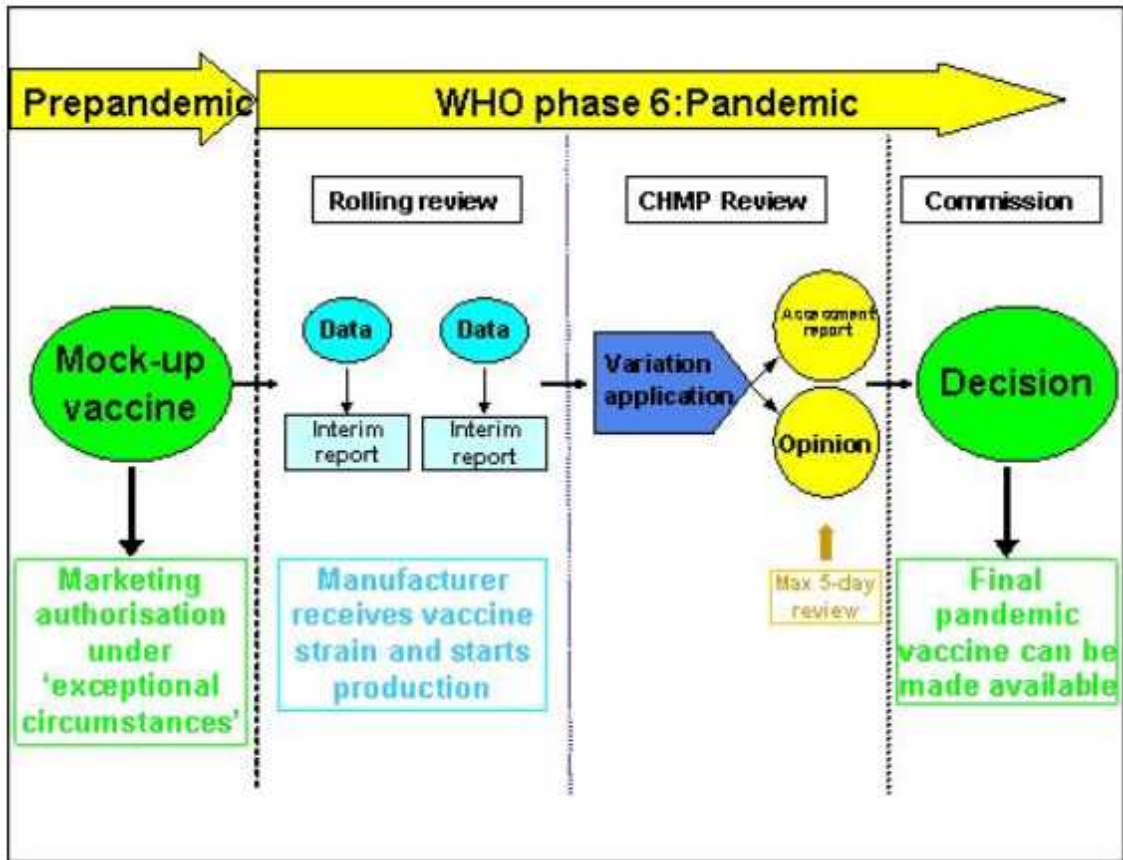
임상연구로부터의 자료

인플루엔자 대유행의 비상사태로 기인하여, 최종 대유행 백신에 대한 자료들은 최초 허가 당시 제한적 일 수 밖에 없다. 회사는 최초 허가 당시 단지 최종 백신의 임상연구 중간 결과 자료만이 가능한 상태라고 하더라도, 백신이 새로운 인플루엔자 바이러스주로 적절하게 잘 제조될 수 있다는 것을 증명할 필요가 있다. 백신이 사용되기 시작하면서부터, 지속적으로 백신 안전성 유효성 연구를 수행되어야 하며, CHMP는 이렇게 수행되는 연구들에 대하여 지속적 평가를 수행한다.

계절인플루엔자 백신의 오랜 사용경험으로 유추해 볼 때, 백신의 새로운 바이러스주는 대유행 바이러스주를 포함한 최종 대유행 백신에 대한 안전성 및 방어효과에는 영향을 미치지 않을 수 있다. 모형백신에 대한 전제 자료 패키지는 대유행 상황에서 해당 백신이 사용될 때 이익-위해성 평가하기에 적절하다고 볼 수 있다. 게다가, 만약 최초 백신의 자료가 제한적이라면 CHMP는 발표된 문헌자료나 이전 대유행 상황에서 백신을 허가할 수 있을지에 대한 내용 뿐만 아니라 질병관리본부의 자료들을 수집할 것이다.

최종 백신이 기대한 만큼 안전하고 효과적인지를 확인하기 위해 해당 백신이 허가된 이후에 보다 긴밀한 모니터링이 중요하다. 이것은 최종 대유행 백신의 허가 시점에서는 어린이나 임신부와 같은 특수한 집단에서의 제한적인 자료들을 고려할 때 중요한 것이다.

<그림> 26 ‘모형백신’을 이용한 대유행 백신의 허가



3.2.2 비상상황에서의 허가 절차

또한 규제기관은 감염병 발생시 개발 된 새로운 백신의 신속한 승인을 위한 통로를 마련했다. 모형백신 접근법과는 달리, 이 백신의 허가는 새롭고 완전한 정보 서류의 제출을 요구한다. 따라서 새로운 백신을 개발하는 회사는 모형 백신에서 바이러스주를 변경하는 데 필요한 것보다 많은 데이터가 요구된다. 여기에는 임상시험에서 시험대상자에게 백신 접종이 얼마나 효과적인지, 부작용이 있는지를 보여주는 보다 완벽한 자료 패키지가 포함된다.

비상상황에서의 허가 절차에서 회사는 데이터의 전체 서류를 수집 할 때까지 기다리지 않고 개발중인 백신에 대한 데이터를 제공하는 'rolling review' 를 통해 허가 절차가 진행된다. 이를 통해 CHMP는 실시간으로 데이터를 평가할 수 있으므로 가능한 한 빨리 최종 백신을 승인 할 수 있다.

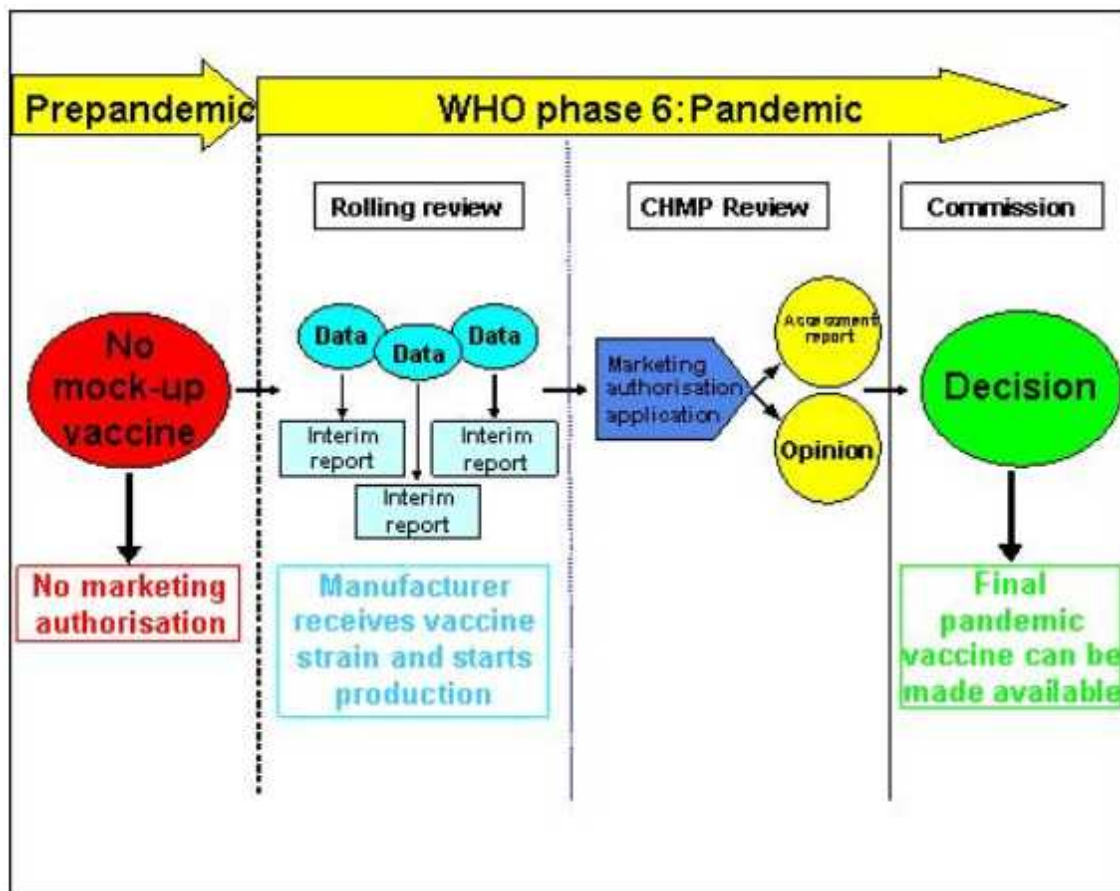
백신의 이익이 위험을 능가한다는 것을 보여주기 위한 충분한 자료가

수집되면, 회사는 EMA에 공식 신청서를 제출하여 백신의 사용 승인을 받을 수 있다. CHMP는 정보의 전체 서류에 대한 신속심사를 수행하며 약 70 일 후에 의견을 발표한다. 이 의견은 결정을 내리는 데 약 25 ~ 45 일이 걸릴 것으로 예상되는 EC에 전달되며, 이렇게 최종 승인 후 백신을 사용할 수 있다.

비상상황에서의 허가 절차를 통해 승인된 백신에는 '조건부 승인'이 부여된다. 즉, 백신의 이익이 위험보다 중요하기는 하지만 허가를 뒷받침하는 데 사용된 자료들이 여전히 제한적이기 때문에 허가 백신이 출시되면 추가 연구 결과와 같이 요청된 추가 정보를 회사가 제공한다는 조건이 부여된다.

일단 허가를 받으면 대유행 백신의 안전성과 효과를 모니터링하기 위한 추가 조치가 취해진다.

<그림> 27. '비상상황에서의 허가절차'를 이용한 대유행 백신의 허가



III 결론 및 제언사항 등

백신을 포함한 의약품의 개발 과정은 ‘발견단계(Discovery)와 개발단계(Development)로 나뉜다. 일반적으로 발견단계는 질병 타겟을 정하고, 동물시험 등을 거쳐 신약후보물질을 도출하는 단계이며, 개발단계에서 사람에서의 안전성과 유효성을 확인하는 임상시험을 실시하게 된다.

발견단계는 치료가능성이 있는 질병원인과 타겟을 규명·선택한 후, 이에 작용하여 기대하는 치료효과를 발휘할 수 있는 새로운 물질(molecule)을 만들거나 기존에 만들거나 수집된 분자 중에 선택하고 구조변경 등 최적화(optimization)하여 신약후보물질(new drug candidate)을 선정하게 된다. 이 후보물질은 광범위한 동물이나 실험실적으로 안전성과 유효성을 시험하여 사람에게 임상시험을 실시해도 안전하며 유효한지를 결정하게 된다.

개발단계에서 실시되는 임상시험은 사람에게 사용되는 만큼 안전성과 윤리성이 보장되어야 하기때문에 임상시험을 실시하기 전에 식약처로부터 임상시험계획에 대한 승인을 받아야 한다.

- 제1상 임상시험은 소규모(약 20명에서 100명)의 건강한 지원자를 대상으로 시험하는 단계로서 의약품이 사람에게서 안전한지 여부를 확인하는 것을 목적으로 실시된다.
- 제2상 임상시험은 임상시험용 의약품이 기대된 작용기전(mechanism)에 따라 작용되는지 검토하고, 의약품을 사용에 있어서 최적 용량(dose strength)과 투약방법(schedules)을 분석한다. 제3상 임상시험은 대규모 환자를 대상으로 하는 시험으로 연구자는 후보 의약품의 안전성과 유효성 및 전체적인 benefit-risk 관계에 대한 통계학적으로 유의한 데이터(significant data)를 만들기 위해서 약 1,000명에서 5,000명의 환자를 대상으로 연구가 실시된다. 이 단계는 의약품으로서 안전성과 유효성 여부결정의 핵심단계로서 적절한 의약품 사용을 보증하기 위한 다른 의약품과 상호작용 정보 등 표시사항의 기초가 된다.
- 제3상 임상시험동안 실생산 규모의 생산계획, 식약청에 품목허가를

받기 위해 필요하고 복잡한 서류준비 등을 위한 품질 등에 관한 중요한 연구가 많이 수행된다.

유효물질 수준에서 5,000개에서 10,000개의 화합물이 연구개발(R&D)의 파이프라인으로 들어가지만 전임상단계에서 약 250개의 연구를 거쳐 결국 1개의 승인을 받게 된다.

이러한 신약개발 과정을 거쳐 환자가 이용할 수 있을 때까지 소요되는 기간과 비용은 약 15년의 연구개발기간과 비용은 800백만달러에서 13억달러(\$1.3 billion)이상로 추정하고 있다' (출처: 식품의약품안전처)



(그림 출처: 조선비즈)

이렇게 어렵고 힘든 개발과정을 거친 의약품이라 하더라도, 품목허가 심사를 통해 효과와 안전성이 확보된 의약품인지를 확인하는 것이 개발과정 못지않게 중요하다. 또한, 백신은 질병의 예방을 목적으로 사용하는 것으로, 환자가 아닌 건강한 사람에게 투여되며, 많은 백신이 영유아, 어린이 및 고령자에 접종되며, 대규모 집단에 사용되는 특징이 일반 화학 합성의약품과는 큰 차이점이다. 이러한 특성에 따라, 백신은 다른 그 어느 의약품보다 안전성과 유효성의 확보가 중요하다고 할 수 있으며, 이러한 역할을 수행하는 심사 담당자의 전문성 강화가 매우 중요하다.

PEI에서는 심사 담당자의 전문성 강화를 위해, 해당 전문 분야 세미나가 매우 활발하다. 내·외부 전문가 세미나가 매주 2~3회씩 개최되며, 이는 최근의 과학 동향 등을 파악하기에 적절하며, 2주에 한번씩 개최되는 정기적 세미나는 1년간의 계획을 그 전년도 말에 수립한다.

교육 기간 동안 참석했던 일부 세미나들은 아래와 같다.

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut 

www.pei.de

Serologische Wirksamkeitsprüfung von Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisimpfstoffen – ein 3R-Beitrag des PEI

Internes Seminar
12. April 2018

Bärbel Friedrichs
Paul-Ehrlich-Institut
Microbiological Vaccines

Federal Institute for Vaccines
and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut 

www.pei.de

Adaptive Pathways & Conditional Approval

A critical appraisal

Dr. Benjamin Hofner
Section Biostatistics
26.04.2018

 The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the
German Federal Ministry of Health.

www.pei.de

HEV-Übertragung durch Blutprodukte – Modellrechnungen zur Risikoreduktion nach Teststrategie

Christel Kamp
FG 1/4 Biostatistik



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich
des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the
German Federal Ministry of Health.

Anforderungen an die Entwicklung von Biosimilars mit besonderem Fokus auf monoklonale Antikörper



**Ringvorlesung PEI
19 Dezember, 2017**

Dr. Elena Wolff-Holz

**Paul Ehrlich Institut
Federal Agency for Vaccines and
Biomedicines**

wolel@pei.de

또한, 유럽의 모든 국가 규제기관의 신규 심사 담당자 등을 대상으로 한 교육 네트워크가 구축되어 있어, 온라인으로 각종 분야의 허가 심사 업무를 습득할 수 있다. 우리도 각종 허가심사 관련 교육이 온라인 오프라인으로 잘 구비되어 있어, 유럽의 교육 네트워크에 전혀 뒤처지지 않는다고 생각되나, 교육 과정의 tracking 및 관리 등을 보다 쉽게 확인할 수 있는 점은 우리도 고려해 볼 만하다고 사료된다.

<참고> EU Network Training Centre (NTC) 소개

- * 자료출처: Capitalising on EU Network Training Centre for capacity and capability building in the EU network. HCPWP workshop on developing a framework for collaboration between EMA and Academia – 15 June 2016.



What is the EU Network Training Centre?



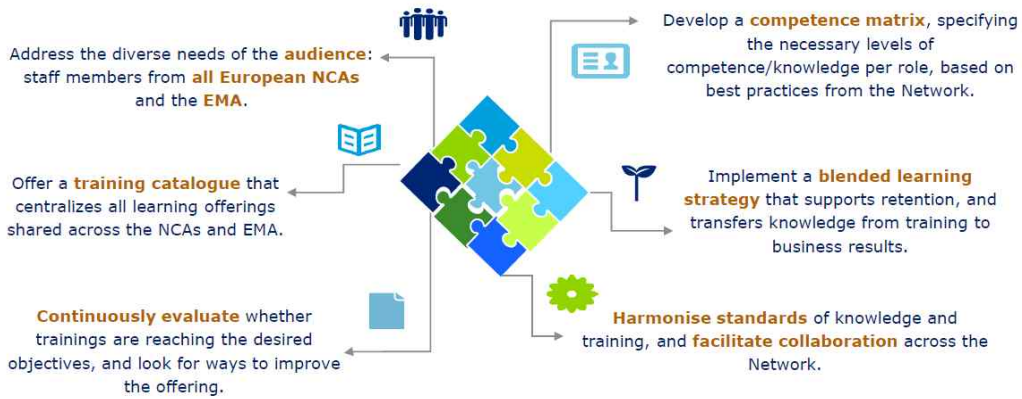
The EU NTC is a joint HMA & EMA initiative
with the mission to ensure the exchange of good scientific and regulatory practices across the EU regulatory network,
by harmonising training standards and offering high quality and relevant training opportunities



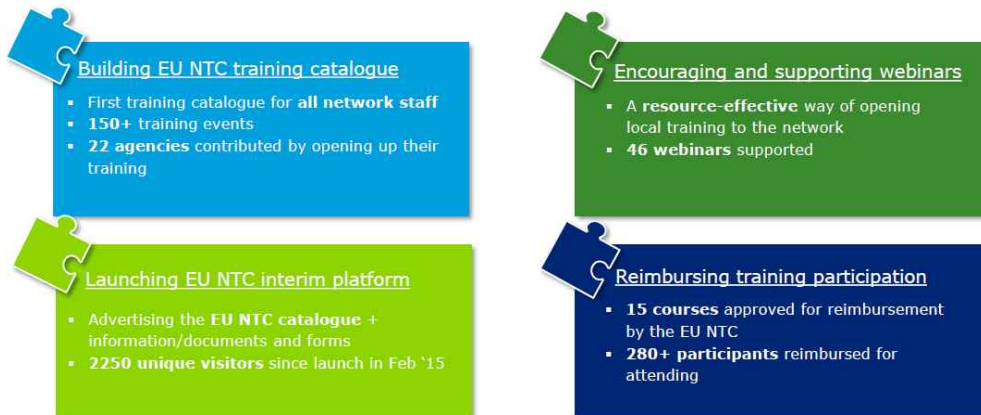
How does the EU Network Training Centre work?



Vision: Building Blocks of EU NTC



The journey from January 2015 to today: laying the foundation



A new milestone for the EU NTC and the network

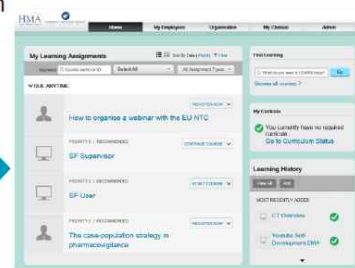


EU NTC Interim platform

To continue fulfilling its mission in a resource-effective and sustainable way, the EU NTC has launched

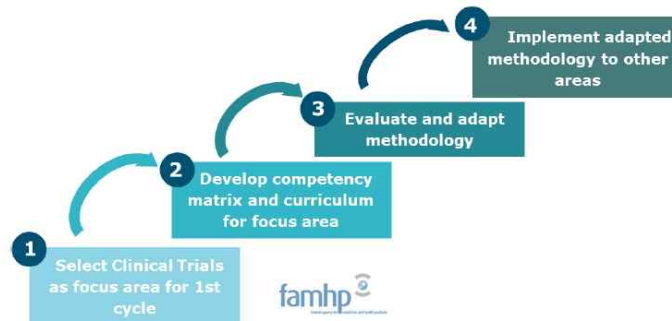


Learning Management System (LMS)



New EU NTC LMS

Competency matrix and curriculum development



- FAMHP (BE) led the development of competency matrices and curricula in the field of Clinical Trials, where the methodology was tested and agreed, with the support of the EU NTC.
- Next areas for competency and curricula development: Quality, Regulatory Affairs, Paediatrics, Veterinary topics, Pharmacovigilance and ATMPs

Benefits of the Learning Management System

- Easily find, register and track courses through one user-friendly central platform
- Ability to offer feedback and recommend courses
- Instant access to qualitative training from across the Network, including online training
- Knowledge spreading: easier for agencies to open up courses or share materials with the network
- Scientific curricula offered for the different areas of expertise for targeted career development



EU NTC and Academia - Possibilities for future collaboration



- ✓ Provide access to academia to some of the training events organised. i.e. webinars
- ✓ Involvement of academia to the curricula development in some scientific areas
- ✓ Involvement of academia for the delivery of training programmes

○ 교육 수료증

- Risk Management Plan Assessment



- Post Authorisation Safety Studies Assessment (PASS)



- Awareness Levels of national ADR reporting Systems

SAP SuccessFactors 

CERTIFICATE OF COMPLETION

This is to certify that

Sangyeon Oh

has completed the course

Awareness Levels of national ADR reporting systems

4 April 2018

Date

Instructor

- Additional Monitoring

EU Network Training Centre

CERTIFICATE OF COMPLETION

Sangyeon Oh

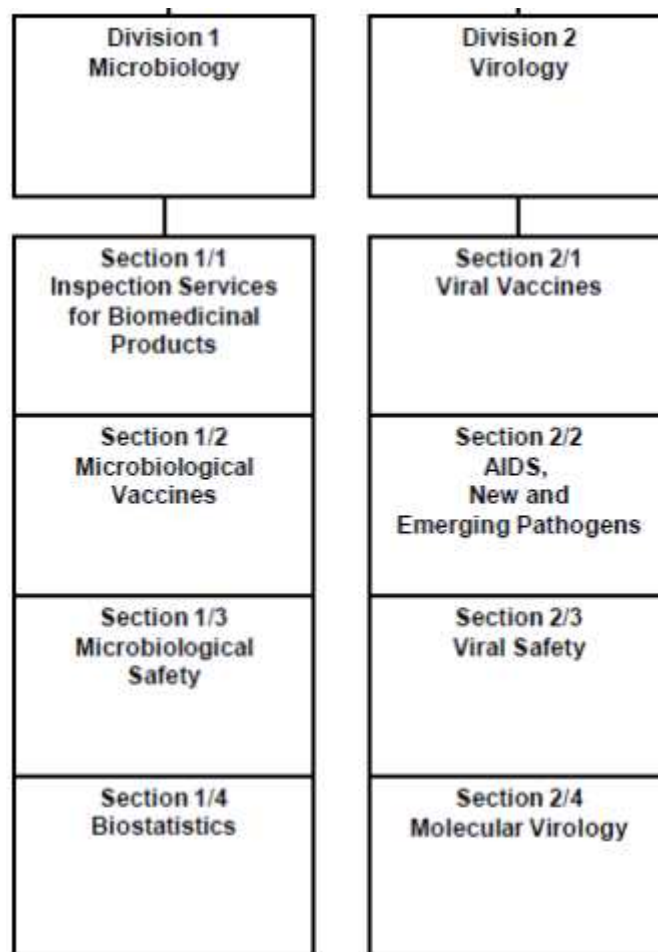
has completed:

Additional Monitoring

Length: 0.30 hour(s)

Date: 12 January 2018

PEI에서는 세균과 바이러스가 각각 다른 부로 구성되어 있다. 여기에서 'Division'은 우리의 부 'Department'의 개념이고, 'Section'이 우리의 과 'Division'이라고 생각할 수 있다. 세균은 1부이고 바이러스는 2부로 나누어지며, 각각의 부에서 세균백신 및 바이러스백신의 허가심사는 물론 국가출하승인까지 담당하고 있다. 1부인 세균부에는 GCP를 포함한 PV 등에 대한 실사를 주관하는 부서 (inspection services for biomedicinal product)와 통계 부서 (biostatistics)가 포함되어 있고, 2부인 바이러스부에는 에이즈와 신규 감염원에 대한 부서 (AIDS, new and emerging pathogens)가 포함되어 있다



본인은 PEI 바이러스백신과에서 실제 바이러스백신의 임상 심사 업무를 담당함과 동시에 온·오프라인 교육을 통해 유럽의 심사체계 등을 학습하였다. PEI 바이러스백신과 (section 2/1 Viral Vaccines)는 (2018년

상반기) 현재, 3명의 안전성 유효성 심사 담당자와 7명의 품질 심사 담당자가 있으며 1~2명의 일부 심사 담당자는 안전성 유효성 심사와 품질 심사를 같이 수행할 수 있어 업무 상황에 따라 유동적으로 업무를 수행한다. 이 중 1명이 신청 민원을 전반적으로 관리하는 manager 역할을 수행하는데, 대부분의 담당자들은 자발적으로 신청 민원 등을 주기적으로 확인하고 있다 (민원은 한국과 마찬가지로 전자민원시스템을 통해 신청된다)

품질 심사 담당자는 제제별 국가출하승인 업무를 동시에 수행하는데, 물론, 품질 심사 담당자가 모든 검정 시험을 직접 수행하는 것은 아니며, 10여명의 별도 담당자들이 검정 시험을 같이 수행한다. 이는 한국과는 다른 구조로, 현재, 한국은 허가심사 부서는 ‘바이오생약심사부’ ‘생물제제과’에서, 국가출하승인은 ‘백신검정과’ 부서가 별도로 분리되어 있는 상태이다. 심사부서와 국가출하승인 업무 부서가 동일한 것과 분리되어 있는 것은 모두 장·단점이 있어 어떤 조직 구조가 더 좋고, 적절하다고는 말하기 어렵다.



PEI는 과장을 제외한 모든 심사 담당자들은 동일한 직급, ‘non-clinical or clinical or quality assessor’이며 담당 민원 업무를 심사함에 있어, 특별한 상부 보고경로는 없다. 본인 담당 심사업무에서 특별한 논의가 필요하다고 생각되는 경우에만 논의안건으로 상정하고 그렇지 않을 경우, 어떤 민원이 어떻게 처리된다는 간단한 요약내용만 공유한다. 특별한 보고가 없더라도, PEI에는 EMA의 각종 위원회 (CHMP 등)에서 위원으로 활동하고 있는 전문가들이 다수 있으며, 이들 전문가들과 함께

논의하는 ‘peer review’, 그리고, 대부분의 민원은 central 또는 MRP로 신청되며, 이러한 민원들은 모든 회원국 (또는 CMS(concerned member states)) 심사 담당자들과의 공동 검토를 통해 최종 결정되기 때문에, 반드시 상부보고가 필요하다고 생각되지는 않는다.

유럽은 유럽연합(EU)이라는 국가 간의 공동체가 형성되어 있고, 국가 간 허가심사 체계를 공유하고 있어, 20여개국의 심사담당자가 동일한 민원에 대한 의견을 교환 할 수 있고, 더 많은 논의가 필요한 경우에는 각종 위원회에 안건을 상정하여 자문을 구할 수 있어, 보다 전문적이고 깊이 있는 심사가 가능하다고 사료된다.

이는 유럽이라는 특수성에서 기인한 것이겠지만, 이러한 국가 간의 네트워크와 이에 따른 심사의 깊이 등은 큰 장점이라고 생각되며, 한국을 비롯한 아시아 국가들에서도 이와 유사한 허가심사 체계가 구축된다면, 국가 간의 취약점을 보완할 수 있을 것으로 사료된다 (심사 건수는 줄어 들고, 보다 깊이 있는 심사 가능 등).

의약품의 허가 이후 안전성 관리는 한국도 유럽과 마찬가지로 허가 이후의 안전성 강화를 위한 각종 제도 및 절차가 잘 구비되어 있다고 판단되며, 유럽의 의약품 전주기에서의 약물감시 등의 안전성 관리 제도가 한국에 비해 월등하다고는 생각되지는 않는다.

다만, 유럽은 국가 간 연합하고 있는 상황 때문에, 여러 국가 간의 네트워크의 유지 관리를 위한 노력이 수반되고 있으며, 이러한 네트워크가 의약품의 안전성 강화에 긍정적으로 작용하는 것으로 사료된다.

추가적 모니터링 관련해서도, 한국도 이와 유사한 제도 및 절차들이 있어, 이러한 제도와 절차들을 보다 내실있게 운영함과 동시에, 유럽의 추가적 모니터링 제도에 대한 국내 도입을 고려해 볼 수도 있을 것으로 생각된다. 이러한 경우 관련 유관기관 및 단체와의 협력이 필수적일 것으로 사료된다.

유럽, 독일은 심사담당자들이 심사업무에 집중할 수 있는 분위기가 조성되어 있다. 대부분의 사무실은 1명 또는 2명이 사용하고, 민원인(회사) 등 외부에서 전화가 오는 경우도 흔치 않으며, 대부분의 심사담당자들은 심사업무 이외의 추가 업무를 같이 수행하는 경우가 드물어 본인의 담당 심사업무에

보다 쉽게 집중할 수 있다. 본인이 소속되었던 PFI의 바이러스백신과에서는 매주 ‘Scientist Meeting’이라는 과 회의가 진행되는데, 이때도 심사 또는 관련 분야에 대한 과학적 토의가 주를 이룬다.

이러한 분위기가 하루 아침에 이루어지는 것은 아닐 것이며, 우리도 많은 부분에서 긍정적 방향으로 꾸준한 개선을 이루어오고 있다.

IV 참고문헌

Annual report 2015/2016. PEI (Federal Institute for Vaccines and Biomedicines)

Novel Influenza A/H1N1 Pandemic: Current Status and Prospects. J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 787 – 794

Number of confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO 2013.5.16.

International Health Regulations, Third Edition (2005, WHO)

EMA About us. EMA/338312/2016 Rev. 1

Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP).
EMA/213497/2017

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I -
Pharmacovigilance systems and their quality systems. EMA/541760/2011

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II -
Pharmacovigilance system master file (Rev 2). EMA/816573/2011 Rev 2

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III -
Pharmacovigilance inspections (Rev 1). EMA/119871/2012 Rev 1

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV -
Pharmacovigilance audits (Rev 1). EMA/228028/2012 Rev 1

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk

management systems (Rev 2). EMA/838713/2011 Rev 2

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I - Duplicate management of suspected adverse reaction reports. EMA/405655/2016

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (Rev 3). EMA/813938/2011 Rev 3

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII Addendum I - Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Rev 2). EMA/395730/2012 Rev 2

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX - Signal management (Rev 1). EMA/827661/2011 Rev 1

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I - Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. EMA/209012/2015

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X - Additional monitoring. EMA/169546/2012

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV - Safety communication (Rev 1). EMA/118465/2012 Rev 1

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum I - Educational materials. EMA/61341/2015

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases. EMA/488220/2012 Corr

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014 Corr

EMA pharmacovigilance system manual Version 1.2. EMA/623550/2013

Guide on the interpretation of spontaneous case reports of suspected adverse reactions to medicines. EMA/CHMP/PhVWP/646186/2010

PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance Activities (Rev 1). EMA/165407/2017

Checklist for prioritisation of EU regulatory network collaborative impact research. EMA/318043/2017

Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU - in integrated format. EMA/PRAC/613102/2015 Rev.2 accompanying GVP Module V Rev.2

의약품의 위해성 관리 계획 작성 가이드라인. 식품의약품안전처 (2015)

EURORDIS–SCOPE Pharmacovigilance training An introduction to Pharmacovigilance Kendal Harrison, MHRA 22nd March 2017

Capitalising on EU Network Training Centre for capacity and capability building in the EU network. HCPWP workshop on developing a framework for collaboration between EMA and Academia – 15 June 2016 (HMA and EMA)

EMEA PANDEMIC INFLUENZA CRISIS MANAGEMENT PLAN FOR THE EVALUATION AND MAINTENANCE OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRALS. (add to reference list – EMEA PANDEMIC INFLUENZA CRISIS MANAGEMENT PLAN FOR THE EVALUATION AND MAINTENANCE OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRALS. EMEA/214301/2006)

European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. EMA/821278/2015