

Correspondence to:

Sun-Young Jung
College of Pharmacy,
Chung-Ang University, 84 Heukseok-
ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea
Tel: +82-2-820-5678
Fax: +82-2-816-7338
E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

Received: July 31, 2023

Revised: August 24, 2023

Accepted: August 26, 2023

Lessons from US FDA's COVID-19 Related Post-Marketing Drug Safety Monitoring and Evaluation Activities

Hyeon Ji Lee, Ju Won Lee, Shin Young Park, Soo Hyun Seong and Sun-Young Jung

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, Korea

미국 FDA의 코로나19 의약품 등 시판후 안전성 감시 및 평가 활동 고찰

이현지, 이주원, 박신영, 성수현, 정선영

중앙대학교 약학대학

Abstract

World Health Organization (WHO) has declared the termination of a public health emergency of international concern (PHEIC) about COVID-19 and regulatory authorities diminished the level of crisis response and transitioned into a long-term management system. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on public health and healthcare infrastructure. In the early stages of the COVID-19 outbreak, there were no therapeutics or vaccines available. In response, expeditious development and dissemination of COVID-19 therapeutics and vaccines have been facilitated through processes such as prioritized examination and emergency use authorization (EUA). Consequently, the heightened emphasis on drug safety has prompted the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to respond to the COVID-19 pandemic by implementing an information visualization platform to enable swift dissemination of safety information. Additionally, the FDA has undertaken research and safety measures, including the improvement of signal detection analysis and collaboration with international initiatives. In this review, we assessed the safety monitoring and evaluation system employed by the FDA for COVID-19-related therapeutics and vaccines, with the aim of providing pertinent information for the domestic drug safety management system in preparation for potential future outbreaks of novel infectious diseases. (PeRM 2023;15:107-116)

Key Words: COVID-19; Food and Drug Administration; Post-marketing surveillance

Copyright © Korean Society for
Pharmacoepidemiology and Risk
Management



This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

코로나19(COVID-19)는 SARS-CoV-2 바이러스 감염에 의한 호흡기 질환으로, 2019년 12월 최초 발생 후 2020년 3월 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 의해 감염병 최고 경고 등급인 팬데믹으로 지정되었다.¹⁾ '23년 7월 27일 기준, 전 세계적으로 768,560,727명이 코로나19에 감염되었으며, 6,952,522명이 사망한 것으로 보고되었다.²⁾ 코로나19는 새로운 바이러스로서 백신 또는 치료제가 없어 개발 및 허가승인 과정이 다른 의약품과 다르게 전례 없이 빠른 속도로 진행되었다.

국내에서 팬데믹 상황에 대응하기 위해 코로나19 의약품에 대한 긴급사용승인(Emergency Use Authorization, EUA) 제도를 운영해왔으며, '23년 7월 27일 기준으로 코로나19 관련 긴급사용의약품은 8개, 허가된 치료제는 3개, 백신은 14개이다.³⁾ 또한 '코로나19 백신 신속 국가출하승인 정보집⁴⁾과 '코로나19 치료제·백신 개발 상담사례집⁵⁾ 발간을 통하여 코로나19 관련 의약품의 제품화를 독려하고, 치료제 투여이력 관리시스템을 구축하는 등 감염병 확산 조기 차단에 힘써왔다.⁶⁾ 미국 FDA (Food and Drug Administration)의 경우 코로나19 대응을 목적으로 2020년 3월부터 치료제 개발 촉진 및 임상시험 지원을 위한 코로나19 치료제 가속화 프로그램(Coronavirus Treatment Acceleration Program, CTAP)⁷⁾을 운영하였고, '코로나19 임상시험지침(Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency [2020])⁸⁾과 '코로나19 예방 및 치료 제품 평가를 위한 표준 계획서(COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry [2021])⁹⁾를 발표하였다. FDA 산하 약물평가 및 연구센터(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)는 긴급사용승인¹⁰⁾을 운영하여 코로나19 예방 및 치료의 선택지를 확장시켰으며, 생물학약품 평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)는 백신, 세포치료제, 혈액 유래 제품을 포함한 '의약품 개발과 관련된 긴급사용승인에 대한 지침¹¹⁾을 발행하여 긴급사용승인을 독려하였다.

2023년 5월, 코로나19 팬데믹이 4년을 경과하며 세계보건기구는 코로나19 비상대응으로부터 장기적인 질병 예방, 통제 및 관리로의 전환을 위해 대응전략¹²⁾과 국제공중보건위기상황(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) 선포 해제를 발표하였다. 이에 따라 공중보건서비스법(Public Health Service, PHS)에 의해 선포되었던 코로나19 공중보건비상사태(Public Health Emergency, PHE)가 종료되었고,¹³⁾ 국내에서도 코로나19 위기 경보 수준을 '심각'에서 '경계'로 하향하는 방역조치 전환에 맞추어 대응 지침을 개정¹⁴⁾하였다. 포스트 코로나 시대를 맞아 신종 감염병 대응체계 고도화, 백신 및 치료제 개발 가속화 방안 등이 논의되고 있으나, 백신 및 치료제에 대한 약물감시 및 안전성 평가 등 안전관리체계 구축에 대한 논의는 비교적 부족했다.

본 연구는 전 세계적 보건 위협상황에서 신속하게 허가 및 사용된 코로나19 백신 및 치료제에 대한 FDA의 시판후 규제활동을 살펴보고자 2021년 FDA 연례보고서,¹⁵⁾ FDA 홈페이지,¹⁶⁾ FDA 인력을 위한 시판후 안전성 감시지침¹⁷⁾을 중심으로 시판후 안전성 감시 활동을 조사하였다. 해당 고찰을 통하여 향후 신종 감염병 발생에 따른 국내 신규 백신 및 치료제 도입 시 안전관리체계 구축에 도움이 되는 기초 정보를 제공하고자 하였다.

본론

FDA는 코로나19 관련하여 승인된 백신 및 치료제와 긴급사용승인 제품에 대한 정보를 제공^{10,18)}하고 있으며(Table 1), 시판후 안전성 감시와 평가를 수행해왔다. 이는 자발적 이상사례보고, 능동감시 및 위해성 관

Table 1 List of US FDA's approved COVID-19 products (As of July, 2023)

FDA approved drugs	EUA authorized products
Drugs and non-vaccine biological products	Vaccines
Actemra (Tocilizumab)*	Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted
Veklury (Remdesivir)	Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent
Olumiant (Baricitinib)*	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, Bivalent
Paxlovid (Nirmatrelvir tablets and Ritonavir)*	Drugs and non-vaccine biological products
	Gohibic (Vilobelimab)
	Kineret (Anakinra)
	Lagevrio (Molnupiravir)
	Fresenius Medical multiFiltrate/multiBic/multiPlus replacement solutions
	Bebtelovimab [†]
	Evusheld (Tixagevimab co-packaged with Cilgavimab) [†]
	Sotrovimab [†]
	Bamlanivimab and Etesevimab [†]
	REGEN-COV (Casirivimab and Imdevimab) [†]

EUA, emergency use authorization.

*Drugs approved for treatment of COVID-19 after EUA designation.

[†]Drugs not administered for treatment or pre/post-exposure prevention of COVID-19 under the EUA until further notice by the agency.

리계획 등을 통한 안전성 정보 수집, 데이터마이닝 또는 의학문헌 검토와 역학적 평가를 통한 실마리정보 감지, 환자군 평가 및 동일 약물에서 발생한 유사한 이상사례 검토에 따른 의약품과 이상사례 간의 인과관계 파악, 안전성 자료를 바탕으로 한 허가사항 변경 및 시판후 추가 조사 진행 등의 안전조치 수행과 같은 과정을 포함하고 있다.

1. 코로나19 관련 약물감시 활동

FDA 내 약물감시 및 역학부서(Office of Surveillance and Epidemiology, OSE)는 코로나19 관련 약물에 대한 감시 활동으로 약물 이상사례 모니터링, 약물 이상사례 요약 제공, 안전성 평가 관련 업무를 수행해 왔으며, 투약 오류 발견 및 평가를 위하여 의약품 이상사례 보고 시스템(FDA Adverse Events Reporting System, FAERS)을 포함한 다양한 데이터를 분석하고, 안전성 문제로 인해 비상으로 승인되었던 의약품에 대한 승인 후 팩트 시트(Fact sheet) 업데이트를 수행해왔다.

일반적으로 의약품 안전성 정보는 의약품 이상사례 보고 시스템이나 백신 이상사례 보고 시스템(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)을 통한 자발적 이상사례 보고체계에서 수집된 개별 이상사례 보고서(Individual Case Safety Report, ICSR)를 검토하거나, 능동감시체계를 통해 파악된 안전성 이슈 분석에 기반하여 관리되어 왔다. 또한 2021년 3월부터 '이상사례 보고동향 대시보드(FDA Adverse Events Reporting System [FAERS] Public Dashboard)'⁽¹⁹⁾를 활용하여 코로나19 관련 긴급사용승인 의약품의 이상사례 정보를 신속하게 제공해왔다. Olumiant (baricitinib)는 보조적 산소 요법(supplemental oxygen), 비침습적 또는 침습적 기계적 환기, 또는 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)이 필요한 성인 코로나19 입원 환자를 대상으로 FDA 승인받은 최초의 코로나19 면역조절치료제로, '20년 11월 19일 remdesivir와 병용요법으로 긴급사용승인 되었으며 '21년 7월 28일 독립형 치료제로 긴급사용승인 변경되었다. 해당 약물에 대한 접종 정보, 보고자 유형, 이상사례 종류 등은 이상사례 보고동향 대시보드를 통해 확인할 수 있다(Fig. 1).

의약품 실사용에 따른 안전성 정보는 다양한 데이터로부터 수집되며, 이를 활용하여 실마리정보 감지 및 평가를 수행할 수 있다. 이상사례 관련 누적 데이터의 민감도와 특이도에 따라 실마리정보의 범위가 설정되고, 환자군 정의 구축 이후 안전성 보고와 이상사례 인과성 평가를 통해 유사 사례들을 분류하여 환자군 분석을 수행하는 절차를 따른다. 최근 약물평가 및 연구센터에서는 시각화 기술과 인공지능을 통합한 정보 시각화 플랫폼(Information Visualization Platform, InfoViP)²⁰⁾을 개발하여 의약품 이상사례 보고 시스템과 백신 이상사례 보고 시스템의 개별 이상사례 보고서 검토를 보다 용이하게 수행하도록 하였다. 또한 FDA는 코로나19 의약품의 중대한 위해성 실마리정보와 의약품 이상사례 보고 시스템에 의해 발견된 새로운 안전성 정보에 대한 약물 이상사례 요약물 분기 보고서²¹⁾ 형태로 제공하고 있다(Table 2).

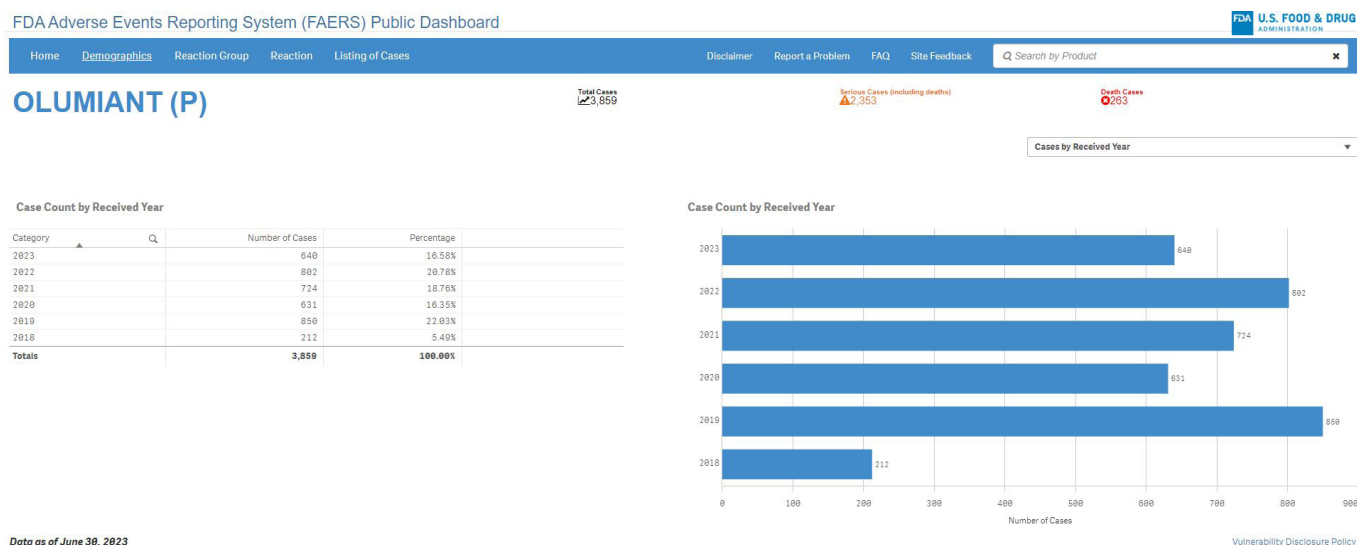


Fig. 1 FDA's system for Pharmaceutical Adverse Event management: FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard about Oluminant (Accessed from: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>, As of July, 2023).

Table 2 Examples of potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) about COVID-19 products (As of July, 2023)

Product name: trade (active ingredient) or product class	Indicated quarter	Potential signal of a serious risk/ new safety information	Additional information
Actemra (Tocilizumab)	October-December 2021	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of April 06, 2022)
	July-September 2020	Hepatitis B reactivation	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of February 02, 2021)
Kineret (Anakinra)	January-March 2023	Amyloidosis	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of July 05, 2023)
	October-December 2021	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of April 06, 2022)
Veklury (Remdesivir)	April-June 2021	Bradycardia	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of September 30, 2021)
Olumiant (Baricitinib)	July-September 2019	Hypersensitivity reaction	FDA is evaluating the need for regulatory action (as of January 20, 2020)

FDA는 수동감시체계로서 의약품 이상사례 보고 시스템과 백신 이상사례 보고 시스템을 통해 의약품 및 백신에 대한 자발적 이상사례 보고 데이터를 수집하며, 능동감시체계로서 센티넬 이니셔티브(Sentinel initiative)를 활용하여 의약품을 모니터링한다. 센티넬 이니셔티브는 2007년 FDA 개정법(Food and Drug Administration Amendments Act [FDAAA] of 2007)에 따라 2008년부터 운영되고 있는 프로그램으로, 미국 전역의 보건의로 데이터베이스를 기반으로 의약품 등의 안전성 분석에 활용되고 있다. 이를 통해 mRNA 기반 코로나19 백신 접종 후 심각한 알레르기 반응이 백신을 접종한 200,000명 중 1명 미만에서 발생하는 매우 드문 이상사례임을 밝혀낸 바 있다. 또한 FDA는 수동감시를 통해 식별된 실마리정보를 확인하거나 수동감시 시스템에서 이상사례로 보고되지 않은 추가 실마리정보를 감지하기 위해 Biologics Effectiveness and Safety (BEST) 시스템과 미국 메디케어 메디케이드 서비스 센터(Center for Medicare and Medicaid Services, CMS) 데이터베이스를 이용하여 수백만명의 개인에게서 발생하는 정보를 사전에 획득하고, 신속하게 분석하는 능동감시를 수행하고 있다.²²⁾ BEST 시스템의 경우 청구자료, 전자건강기록, 청구자료-전자건강기록자료 연계 데이터베이스를 이용하여 생물학적 제제 및 바이오시밀러에 대한 안전성 및 효과성을 모니터링 할 수 있으며, 미국 메디케어 메디케이드 서비스센터 데이터베이스의 65세 이상 인구 의료 정책, 보험, 비용 등에 대한 정보는 의약품 및 백신 안전성 평가에 활용 가능하다. 이러한 능동감시 시스템을 통해 백신 및 의약품의 안전성을 모니터링 하는 것은 자발적 보고체계에서 파악하기 어려운 제한적인 정보를 감지할 수 있다는 이점이 있다.

2. 코로나19 관련 안전성 평가를 위한 약물역학 활동

FDA는 감지된 실마리정보를 기반으로 종합 평가하여 의약품과 이상사례 간의 인과관계를 판단해 왔으며, 코로나19 발생 이후 '실사용 데이터 조화 프로젝트(COVID-19 Real World Data [RWD] Data Elements Harmonization Project [2020])'²³⁾를 수행하여 공통데이터모델(Common Data Model)과 개방형 표준(open standards)에 대한 연구학적 특징, 약물 과거력, 코로나19 상태 및 진행여부, 임상 결과, 치료 여부 및 효과 등의 수집 항목을 일치시켜 코로나19 관련 의약품 평가 과정에서 발생할 수 있는 혼란을 최소화하였다. 추가적으로 소비자용 정보(Consumer update)²⁴⁾를 제공하여 사용자가 코로나19와 관련된 영양, 백신, 치료 정보를 쉽게 이해할 수 있도록 하였다.

FDA 약물감시 및 역학부서에서는 의약품 사용량을 파악하고, 자발적 이상사례 보고자료를 분석하여 코로나19 대응활동을 지원해왔다. 센티넬은 다양한 안전성 이슈에 대한 데이터를 신속하게 수집하고자 하는 전 세계적인 요구사항을 반영하여 코로나19 자연사 표준 프로토콜(COVID-19 Natural History Master Protocol)²⁵⁾과 같은 새로운 프로토콜을 개발하여 규제기관 간의 협업 및 커뮤니케이션 촉진 목적의 치료법 평가 기반을 제공하고, 데이터 형태, 지역, 국가 간 연구결과와 동질성 평가를 가능하게 하였다. 또한 센티넬 이니셔티브에 다중 데이터 접근방식을 적용하여 HCA Healthcare, PCORnet, TriNetX와 같은 학술의료기관 및 의료시스템 등 데이터 파트너 네트워크를 이용한 데이터베이스를 구축²⁶⁾하였고, 이후 안전성 정보를 주기적으로 업데이트하여 코로나19 치료제의 시판후 감시 연구 지원 및 실마리정보 추가 평가를 수행하는 역할을 하였다. 추가적으로 의약품규제기관국제연합(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA), 국제 이니셔티브²⁷⁾ 및 여러 기관들과 협력하여 미국 메디케어 메디케이드 서비스센터 데이터, 재향군인 보건 행정 데이터(Veterans Health Administration, VHA), 센티넬 시스템 데이터에 대한 능동 감시틀(framework)을 구축하였고, 청구자료에서 코로나19 진단 검증을 위한 연구를 수행해왔다.

2021년 8월, 국제 약물역학회(International Conference on Pharmacoepidemiology, ICPE)에서 '코로나19 관련 약물역학을 수행하기 위한 실사용 데이터 활용 전략' 발표를 통해 센티넬 이니셔티브를 활용한 코로나19 관련 연구 개발 및 구현 과정에서의 경험을 공유²⁸⁾하였으며, 다음과 같이 실사용 데이터를 이용한

코로나19 관련 연구들을 소개하였다(Table 3).

1) 센티넬 이니셔티브 활용 연구 사례 ① - 코로나19 환자 치료에서의 긴급사용승인 단일 클론 항체 사용 현황 및 안전성 모니터링

코로나19 환자 치료로 수행된 긴급사용승인 단일 클론 항체의 흡수(uptake) 및 사전에 지정된 실마리정보에 대한 모니터링을 수행하였다. 실마리정보 평가, 실사용 단일 클론 항체 파악 및 인구학적 특성을 조사한 연구가 수행되었으며, 추가 정보를 반영한 결과가 지속적으로 제공되고 있다.

2) 센티넬 이니셔티브 활용 연구 사례 ② - 코로나19 외래 환자 치료에서의 코르티코스테로이드 사용 양상 및 임상성과 분석

코로나19 외래 환자를 대상으로 코르티코스테로이드의 사용 패턴, 대상자 특성 및 코르티코스테로이드 사용 결과를 조사한 연구의 결과를 발표하였다. 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)의 코로나19 치료 지침 중 코르티코스테로이드의 사용은 경증(mild) 및 중등증(moderate) 비입원환자에 사용하지 않을 것을 권고하고 있다. 가장 최근에 발표된 2020년 4월부터 2021년 8월까지의 미국 외래 환자에서의 코로나19에 대한 전신 코르티코스테로이드 사용을 확인한 연구에서 65세 이상 노인인구 데이터 576,885명과 전 연령 보험 환자 청구데이터 766,105명을 대상으로 코르티코스테로이드 사용량을 확인하였을 때, 시간이 지남에 따라 코르티코스테로이드 사용이 증가하는 추세가 나타났으며, 텍사메타손과 프리드니손이 일반적으로 사용되는 의약품이라는 것을 확인할 수 있었다. 연구를 통해 국립보건원의 권장사항에도 불구하고 코로나19로 입원하지 않은 외래환자에서의 코르티코스테로이드의 사용이 증가하고 있다는 점이 시사

Table 3 List of COVID-19-related latest studies conducted by sentinel initiative in 2022 (As of June, 2023)

No	Title	Aim	Conclusion	Reported date
1	Use of monoclonal antibodies (mAbs) under an emergency use authorization (EUA) in patients with COVID-19 diagnosis: a descriptive analysis	Examined counts of individuals using the mAbs under an EUA in COVID-19 Sentinel Distributed Database	Presenting monoclonal antibody usage and baseline characteristics	August 24, 2022
2	Systemic corticosteroid use for COVID-19 in US outpatient settings from April 2020 to August 2021	Systemic corticosteroid use among non-hospitalized patients with COVID-19	Despite NIH recommendations, increasing numbers of non-hospitalized patients with COVID-19 were prescribed systemic corticosteroids, often on the day of diagnosis. Use appeared to be more prominent in the South and was not restricted to older patients	April 8, 2022
3	Association of COVID-19 vs influenza with risk of arterial and venous thrombotic events among hospitalized patients	90-day absolute risk of arterial thrombotic events and venous thrombotic events in patients initially diagnosed with COVID-19 in hospital than with influenza in hospital	Hospitalization with COVID-19 before and during vaccine availability, vs hospitalization with influenza in 2018-2019, was significantly associated with a higher risk of venous thromboembolism within 90 days, but there was no significant difference in the risk of arterial thromboembolism within 90 days	August 16, 2022
4	Characterizing medication use among pregnancies with COVID-19 in the sentinel system	To provide adequate data on the impact of COVID-19 in pregnancy to guide decision-making about vaccine indications, vaccination policies, and treatment options for COVID-19 disease and associated complications	Corticosteroids, azithromycin, and NSAIDs more commonly used in non-pregnant patients with COVID-19	August 26, 2022

EUA, emergency use authorization; NIH, National Institutes of Health; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

되었으며, 이러한 결과는 규제기관의 의사결정에 도움을 줄 것으로 기대하는 결론을 얻었다.

3) 센티넬 이니셔티브 활용 연구 사례 ③ - 코로나19 환자에서 혈전색전증 발생의 자연사에 대한 연구

코로나19로 인한 동맥 혈전색전증 및 혈전성 합병증의 발생률, 결정요인 및 결과에 대한 지식의 격차를 확인하고 간극을 줄이기 위한 연구가 수행되었다. 동맥 혈전색전증 및 정맥 혈전색전증의 90일 발생률을 인플루엔자 입원 환자와 코로나19 입원 환자에서 비교한 연구를 수행하였으며, 93,906명의 환자가 포함된 코호트 연구에서 백신 접종 전후의 기간동안 코로나19로 입원한 환자에서 정맥 혈전색전증의 90일 발생률이 더 높게 나타나고, 동맥 혈전색전증의 위험에는 유의한 차이가 나타나지 않는다는 연구결과가 발표된 바 있다.²⁹⁾

4) 센티넬 이니셔티브 활용 연구 사례 ④ - 임신부에서 코로나19 감염 예후 및 치료제의 안전성에 대한 연구

초기 코로나19 백신 접종 및 치료 임상시험에서 임신부는 제외되었으며, 코로나19 감염 또는 코로나19 치료가 임신부 또는 태아 발달에 미치는 영향에 대한 정보가 부족했다. 따라서 임신부에서의 의약품 실사용 데이터를 확인하기 위한 '코로나19 임신 연구 프로토콜(COVID-19 Pregnancy Study Protocol)'³⁰⁾ 연구를 설계하여 코로나19 감염 여부 및 임신 여부에 따른 의약품의 유통률을 추정하고 코로나19를 경험한 임신부의 질병 중증도와 임상 결과를 코로나19를 경험하지 않은 임신부의 데이터와 비교하는 연구가 진행되었다. 코로나19에 감염된 임신부에서 확인된 위험요인은 내분비계 이상과 비만 순으로 높은 영향을 미쳤고, 치료에 있어 항균제의 사용이 높게 나타났다. 임신 여부에 따른 코로나19 치료에 있어 비임신 환자에서의 약물사용이 더 높게 나타났고, 코르티코스테로이드, 아지트로마이신 및 비스테로이드항염증제가 일반적으로 사용되었다. 임신 기간 동안의 면역체계 변화, 분만 이후 치료 재개 및 코로나19 유통률의 지리적·시간적 차이에 따른 코로나19 치료의 변화가 발생하므로 분석결과의 해석에 주의가 필요하다.

센티넬 이니셔티브를 활용한 코로나19 관련 연구 정보는 'FDA 센티넬 시스템 코로나19 관련활동'³¹⁾ 웹페이지에서 조회 가능하며, 국립보건원에 의해 운영되는 RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery)³²⁾ 웹페이지에서도 코로나19 관련 연구에 대한 자세한 프로토콜 및 임상시험 관련 정보를 확인할 수 있다.

의약품규제기관국제연합은 코로나19 팬데믹 동안 각국의 의약품 등 규제 당국(global medicine regulatory medicine regulatory authorities) 간의 전략적 조정과 국제 협력을 지원하는 포럼 역할을 하였고, 회원국과의 협업을 통해 전 세계적으로 코로나19 백신과 치료제의 개발, 허가 및 이용을 촉진하기 위한 활동을 하였다. 또한 센티넬 이니셔티브를 활용한 '코로나19 환자의 응고증 자연사 연구'와 '코로나19 임신 연구 프로토콜' 연구에 의약품규제기관국제연합이 공동으로 참여하여 연구를 세계적으로 확장시키는 역할을 하였다.

이와 같은 의약품 안전성 연구 수행 결과와 전반적인 평가를 통해 의약품의 후속조치 수행여부가 결정된다. 의약품 관련 후속조치로 제품 허가사항 변경 요청, 승인된 신약 허가 신청(New Drug Application) 및 생물학적 의약품 허가 신청(Biologic License Application)을 보유한 약물에 추가 임상데이터 요구, 상세 이상사례 정보 보고, 새로운 안전성 정보 및 심각한 위해에 대한 잠재적 실마리정보의 분기별 보고서 게시, 위해평가 및 경감전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) 요구, 약물 안전성 커뮤니케이션(Drug Safety Communication) 도구를 이용한 중요하거나 새롭게 발생하는 안전정보 알림 등이 수행될 수 있다.

결론

일반적으로 의약품이 개발되어 판매되기까지 비임상시험과 임상시험의 여러 단계를 거치게 된다. 하지만 코로나19 백신 및 치료제의 경우 코로나19의 보건학적 파급력을 고려하여 긴급사용승인을 통해 신속하게 도입되었다. 이러한 조치는 감염 확산을 억제하고 감염자의 중증도를 최소화하는데 도움이 되었으나, 안전성에 대한 충분한 정보 없이 실제 임상환경에 바로 도입되었기 때문에 각계의 우려와 백신 거부(vaccine hesitancy) 현상을 초래하는 등의 이슈를 야기했었다.

본 연구에서 FDA의 코로나19 대응 약물감시 및 안전성 평가 활동을 조사한 결과, 의약품 이상사례 보고 시스템을 통한 자발적 이상사례 보고 및 모니터링, 팩트 시트 업데이트, 약물 이상사례 요약 제공, 그리고 이상사례 보고동향 대시보드를 통한 안전성 평가 관련 업무가 수행되었음을 확인하였다. 추가적으로 다학제적 데이터 파트너 네트워크를 이용한 능동감시와 국제 이니셔티브와의 협력을 통한 의약품 오류 예방 및 위해성 관리 등 코로나19에 적극적으로 대응하였음을 알 수 있었다.

국내에서도 역시 코로나19 발생 이후 코로나19 백신 접종에 대한 수동감시를 수행하였고, 코로나19 백신 위해성관리계획을 작성하였으며, 지속적으로 이상반응 발생동향 및 안전성 정보를 제공³³⁾해왔다. 또한 2021년 3월 코로나19 백신 및 치료제의 허가사항과 심사품목을 실시간으로 확인할 수 있는 '코로나19 백신·치료제 허가·심사 누리집'³⁴⁾ 운영을 시작으로 코로나19 백신 및 치료제에 긴급사용 승인제도를 적용하는 등 코로나19 관련 의약품의 시판 후 안전감시를 위해 노력을 기울여왔다.

2022년 4월부터 효과적인 치료기술, 예방법, 장기 후유증, 이상반응 분석을 목적으로 질병관리청의 코로나19 정보와 국민건강보험공단의 국민 건강정보를 연계한 코로나19 빅데이터(K-COV_N)를 구축·개방하였으며, 연구용 데이터베이스 제공과 방역정책 필수과제에 대한 공동연구의 결과로 2023년 6월까지 총 137건의 맞춤형 연구가 수행³⁵⁾되었다. 질병관리청은 2022년 9월 '코로나19 백신 안전성 평가 및 연구센터 운영'을 위해 대한민국의학한림원을 민간위탁사업자로 선정하여 코로나19 백신 접종 후 이상반응 인과성 평가를 진행³⁶⁾하였고, '코로나19 백신의 이상반응에 대한 신속 체계적 문헌고찰'과 같은 정책연구 수행 및 연구개발 보고서를 발표³⁷⁾하는 등 지속적으로 코로나19 대응에 관심을 갖고 있다.

국내에서 상시 수행되지 않았던 시판후 안전성 감시활동인 실마리정보의 실시간 공유, 센티넬 이니셔티브와 같은 대규모 실사용 데이터베이스를 활용한 실시간 의약품 사용량 파악 및 안전성 평가 연구 수행, 국제협력체계 운영 등은 향후 신규 감염병 등장 시 안전성 관리계획 수립에 참고될 수 있는 중요한 자원으로 활용 가능할 것이다. FDA에서 수행한 코로나19 대응체계의 대부분은 실마리정보 공유, 의약품 사용 모니터링, 센티넬 이니셔티브 및 공동데이터모델 활용과 같은 평상시 정기적으로 운영되던 약물감시 및 약물역학 평가체계를 비상 상황에 맞게 확대 또는 전환하여 운영되었음을 알 수 있다.

이와 같이 국내에서도 평상시의 약물감시 및 안전성 평가체계를 확대하고 안정적으로 운영하는 것이 곧 신종 감염병 발생 시 예방과 치료에 대한 안전성 평가 대응체계의 기반이 될 것으로 전망한다. 즉, 국가예방접종등록 시스템과 단일보험자체계를 기반으로 신종 감염병 백신 및 치료제의 실시간 사용현황을 파악하고, 건강보험자료와 병원자료 등을 활용한 효율적인 의약품 안전성 평가체계 구축을 위해 질병관리청, 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원 및 식품의약품안전처 간의 협력체계를 적극적으로 상시 운영하는 것이 필요할 것이다. 뿐만 아니라 초기 코로나19 상황을 재현하여 신규 백신과 치료제 도입 시 안전성 모니터링, 분석, 평가 대응 시나리오를 개발하는 연구는 향후 신규 감염병 관련 약물감시 및 안전성 평가에 대한 대응 능력 향상에 기여할 수 있을 것이다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. CDC. COVID-19. July 10, 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html>. Accessed July 27, 2023.
2. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. July 27, 2023. Available from: https://covid19.who.int/?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjwpPKiBhDvARIsACn-gzBzwTfVirtGwhwnACzN63MWTmbcu8Q-Ex0-jnBs-7iOUPLk4vqHlm8aApgoeALw_wcB. Accessed July 27, 2023.
3. MFDS. COVID-19 related approval status. July 27, 2023. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/bbp/CCBCG01>. Accessed July 27, 2023.
4. MFDS. COVID-19 vaccine rapid national lot release. February 25, 2022. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1071/view.do?seq=5&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed July 27, 2023.
5. MFDS. Casebook of COVID-19 treatment and vaccine development consultation. July 06, 2022. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=33475. Accessed July 27, 2023.
6. HIRA. COVID-19, Record history and ask for the future. April 19, 2023. Available from: <https://www.hira.or.kr/ebooksc/2023/04/BZ202304198568815.pdf>. Accessed July 27, 2023.
7. FDA. Coronavirus treatment acceleration program. May 12, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>. Accessed July 27, 2023.
8. FDA. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. March, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/136238/download>. Accessed June 5, 2023.
9. FDA. COVID-19: Master protocols evaluating drugs and biological products for treatment or prevention guidance for industry. May, 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/148739/download>. Accessed June 5, 2023.
10. FDA. Emergency Use Authorization. June 15, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>. Accessed July 27, 2023.
11. FDA. Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. March, 2022. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>. Accessed July 27, 2023.
12. WHO. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. May 03, 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>. Accessed May 11, 2023.
13. FDA. COVID-19-related guidance documents for industry, FDA staff, and other stakeholders. May 19, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders>. Accessed May 31, 2023.
14. KDCA. Quarantine measures for confirmed COVID-19 patients, converted to 5-day recommendation. May 31, 2023. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501020000&bid=0015&list_no=722664&cg_code=C01&act=view&nPage=18. Accessed July 27, 2023.
15. FDA. Office of surveillance and epidemiology 2021 annual report. April, 2022. Available from: <https://fda.report/media/157388/2021+OSE+Annual+Report+4-2-2022.pdf>. Accessed May 31, 2023.
16. FDA. U.S. Food&Drug Administration. March 28, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/>. Accessed June 5, 2023.
17. FDA. Best practices in drug and biological product postmarket safety surveillance for FDA staff. U.S. Food&Drug administration. November, 2019. Available from: <https://www.fda.gov/media/130216/download>. Accessed May 11, 2023.
18. FDA. Coronavirus (COVID-19) | Drugs. May 25, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs>. Accessed July 27, 2023.
19. FDA. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) public dashboard. June 30, 2023. Available from: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>. Accessed May 12, 2023.
20. FDA. CDER conversation: Information visualization platform (InfoViP): CDER's new artificial

- intelligence safety surveillance tool. July 07, 2022. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-conversation-information-visualization-platform-infovip-cders-new-artificial-intelligence>. Accessed May 12, 2023.
21. FDA. Potential signals of serious risks/new safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). July 05, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system>. Accessed July 27, 2023.
22. FDA. COVID-19 Vaccine safety surveillance. January 13, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/covid-19-vaccine-safety-surveillance/>. Accessed June 5, 2023.
23. FDA. COVID-19 Real World Data (RWD) Data Elements Harmonization Project. July 06, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/covid-19-real-world-data-rwd-data-elements-harmonization-project>. Accessed June 5, 2023.
24. FDA. Consumer updates. June 05, 2023. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates>. Accessed June 5, 2023.
25. Sentinel. Master protocol development: COVID-19 natural history. October 13, 2020. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/methods/master-protocol-development-covid-19-natural-history>. Accessed June 5, 2023.
26. FDA. Assessment in support of the sentinel system. September, 2022. Available from: <https://www.fda.gov/media/161944/download/>. Accessed June 5, 2023.
27. Cocoros NM, Fuller CC, Adimadhyam S, et al. A COVID-19-ready public health surveillance system: The Food and Drug Administration's Sentinel System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:827-37.
28. Sentinel. Strategies for the use of real-world data to conduct COVID-19-related pharmaco-epidemiology studies. In: *Proceedings of the ISPE 36th International Conference on Pharmaco-epidemiology & Therapeutic Risk Management*, 2021.
29. Lo Re V, III, Dutcher SK, Connolly JG, et al. Association of COVID-19 vs Influenza with risk of arterial and venous thrombotic events among hospitalized patients. *JAMA* 2022;328:637-51.
30. Sentinel. Strategies for the use of real-world data to conduct COVID-19-related pharmaco-epidemiology. August 25, 2021. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/news-events/publications-presentations/strategies-use-real-world-data-conduct-covid-19-related>. Accessed June 5, 2023.
31. Sentinel. FDA sentinel system's Coronavirus (COVID-19) activities. April 07, 2020. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/featured-topics/coronavirus-covid-19>. Accessed June 5, 2023.
32. NIH. Researching COVID to enhance recovery. 2023. Available from: <https://studies.recovercovid.org/>. Accessed June 5, 2023.
33. KDCA. Trends in occurrence of adverse reactions in Korea. March 23, 2021. Available from: <https://ncv.kdca.go.kr/board.es?mid=a11707010000&bid=0032>. Accessed May 11, 2023.
34. MFDS. COVID-19 Vaccine and Treatment Approval and Review Website. May 11, 2023. Available from: https://www.mfds.go.kr/vaccine_covid19.jsp#. Accessed May 11, 2023.
35. KDCA. Holding a symposium on the utilization of COVID-19 Big Data. July 05, 2023. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&act=view&list_no=722920. Accessed August 21, 2023.
36. NAMOK. The COVID-19 Vaccine Safety Research Center of the National Academy of Medicine of Korea holds the first forum. December, 2022. Available from: https://www.namok.or.kr/webzine/202212/sub2_5.php. Accessed August 21, 2023.
37. NIH. Osong Public Health and Research Perspectives Web Page. 2021. Available from: <https://library.nih.go.kr/ncmiklib/index/index.do/>. Accessed August 21, 2023.