

### 특집

## “약물감시체계”에 대하여 알려드립니다.



### 국내 의약품 안전성 정보

#### (의약품 안전성 서한)

#### ● 페니토인 및 포스페니토인 제제 (페니토인 캡슐, 페니토인 주)

미FDA가 11월 24일자로 페니토인 치료를 받고 있는 특정 유전자 HLA-B\*1502 양성인 아시아계 환자에서 스티븐슨-존슨 증후군(SJS) 및 독성 표피 괴사용해(TEN)를 포함하는 심각한 피부반응의 위험성과 관련된 예비자료를 조사 중으로 동 유전자를 보유한 환자에서 카르바마제핀 대체제로 페니토인 제제를 사용하지 말 것을 권고한다고 발표함에 따라 KFDA는 동 제제 투약 전 유전자 검사 실시 및 양성 환자에서는 치료상 이익이 위험을 상회하지 않는 한 투여하지 않도록 카르바마제핀 제제의 허가사항을 변경하도록 조치하고, 동 유전자를 보유한 환자에서 카르바마제핀 대체제로 페니토인 제제를 사용하지 않도록 처방·투약 시 충분히 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 25/NOV/2008 -

#### ● 토피라메이트 제제 (토파맥스 정, 토파메이트 정, 토파맥스 스프링클 캡슐)

지난 12월 16일 미FDA가 카르바마제핀 등 21개 성분 제제에 대하여 자살충동 혹은 자살행동 발생 가능성이 두 배 가량 높은 것으로 나타난 것과 관련하여 경고 추가 등 조치를 발표하였고, 이와 관련하여 KFDA는 18일 안전성 속보를 배포한 바 있습니다. 12월 19일 연합뉴스에 따르면 토피라메이트 제제를 ‘간질 등’이라는 허가사항과 달리 ‘식욕억제’(이상반응) 목적으로 광범위하게 처방·사용되고 있어 오·남용 및 그에 따른 부작용 발생의 우려가 커 안전성 문제가 지적된 바 허가사항 외의 사용은 적절치 아니할 것으로 판단되므로 허가된 내용을 충분히 유의하여 처방·투약하도록 당부하였다.

- KFDA, 19/DEC/2008 -

### 해외 의약품 안전성 정보

#### ● 경구용 인산나트륨 제제(Visicol®, OsmoPrep®, 비 처방성 경구인산나트륨 제제)

대장내시경 또는 다른 검사 전 장 세척을 목적으로 사용되는 처방성, 비처방성 경구용 인산나트륨 제제 사용과 관련된 급성 신장 손상의 한 형태인 급성 인산신장병증 발생 보고에 대해 해당 제제의 라벨에 관련 박스 경고 추가 등의 조치를 발표하였다.

- FDA, 11/DEC/2008 -

#### ● Antiepileptic Drugs(carbamazepine, felbamate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, valproate, zonisamide)

미FDA는 간질, 정신 질환 및 다른 질병 치료에 사용되는 항전간제의 위약 대조 임상시험에서 자살관념(자살 행동 또는 자살충동)에 대한 보고서 분석을 완료하면서, 해당 성분 제제에 대해 자살 관련 경고를 라벨에 추가하고, 그 위험성에 대해 환자에게 정보를 제공할 수 있도록 약 안내문(Medication Guide)을 수정할 예정이며, 의료진은 항전간제를 복용중이거나 시작하는 환자에서의 자살 충동, 행동, 우울증 등의 발현 또는 악화를 포함한 주목할 만한 행동 변화를 면밀히 모니터링 하도록 권장하였다.

- FDA, 16/DEC/2008 -

### QUIZ

고혈당 및 저혈당 유발 위험 증가를 확인함에 따라 제조사가 자발적으로 판매중단 하였고, 10월 1일자 안전성 속보를 통해 처방·투약이 중지되었으나, 대한감염학회 및 대한결핵학회 등의 요청을 검토한 결과 제한적 사용이 승인된 약물은 다음의 무엇일까요?

- ① Cefepime
- ② Gatifloxacin
- ③ Vancomycin

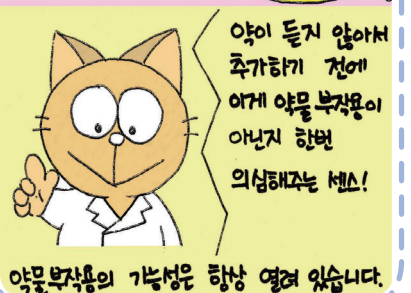
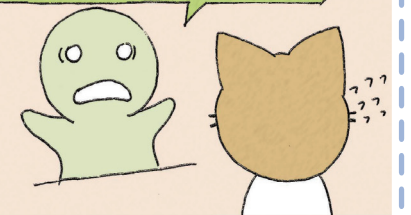
### 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약물감시체계 2면
- 원내 유해사례 보고 현황 3면
- 지역 유해사례 보고 현황 4면

### 만화로 보는 ADR

선생님 처방하신 위장약을 꼭꼭히  
먹었는데도 속이 계속 아파요...



※ PPI : Proton Pump Inhibitor  
※ ADR : Adverse Drug Reaction

## 약물감시체계

### 동국대병원 이애형

약물감시체계를 구축하기 위해서는 자료의 수집과 분석(data collection and analysis), 데이터베이스 관리(database management), 교육(education), 국제적 교류(international contacts), 정보전달(publication and dissemination of information) 등에 대한 규정이 마련되어야 한다. 인터넷 등의 발달로 이들 대부분 과정이 간편하고 신속하게 진행될 수 있게 되었으나 약물 사용에 따른 위험을 최소화하고자 하는 약물감시체계 구축의 목표를 이루기 위하여는 자료 수집과 분석 과정에 모호함이 없어야 한다. 또한 세계적으로 표준화된 규정과 이에 의하여 결정된 정보가 필요하게 됨에 따라 ICH 규정이 만들어지고 많은 나라들이 이에 참여하게 되었지만 실제적인 적용에 있어서는 고려하여야 할 사항이 적지 않다고 예상된다. 약물감시를 위한 자료 수집에는 수동적 방법(passive pharmacovigilance)과 능동적 방법(active pharmacovigilance)이 있는데 전자는 주로 자발적 보고로 이루어지고, 후자는 약물역학연구(pharmacoepidemiological study)를 시행하고 있다. 또한 시판되는 약물에 대한 주기적 안전성 추가보고(periodic safety update report; PSUR) 및 기타 안전에 관한 정보 등도 자료로 활용되는 바 약물감시를 위한 ICH 가이드라인도 이들의 데이터베이스 등록과 자료 공유를 수월하게 하기 위하여 전자보고(electronic reporting) 지침을 만들었다.

#### 1 자발적 보고

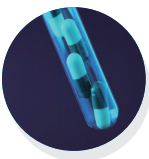
자발적 보고에 의한 자료 수집은 약물감시를 위한 초석으로 국가에 따라 주된 방법에 차이가 있는 바, 영국은 Yellow Card Scheme에 의해, 프랑스는 지역 약물감시센터를 통하여, 미국은 의뢰기관전문가, 의약품 제조회사 및 소비자 누구나가 식약청의 computerized repository에 보고함으로써, 일본은 시판후 조사에 의해 자발적 보고를 한다. 자발적 보고에 있어 가장 큰 문제점은 보고종류의 약물과의 인과관계를 입증할 수 있는 자료가 불충분한 실마리 정보가 적잖이 발생한다는 점인데 이는 결과에 중대한 오류를 가져오므로 자료 수집을 보다 확실하게 할 수 있는 방법에 대한 지속적인 보완이 필요하다. 사실상 약물감시를 위한 ICH 가이드라인도 완벽한 평가를 위한 자료 획득을 위하여 효율적인 방법을 만드는 데 중점을 두었다. 인과관계를 충분히 입증할 수 없는 실마리정보의 표준화된 평가를 위해 간단한 설문조사부터 광범위한 알고리즘(algorithm)에 이르는 방법이 개발되고 있는데, 최근에 보고된 modified prescription-event monitoring(PEM) 연구는 처방한 의사에게 인적 특성(demographic characteristics), 심각성(severity of indication), 병용약물(concomitant medication), 처음 처방 전후 3개월간의 병력(event data 3 months prior to and 3 months after the first prescription), 약물 중단에 대한 가능한 이유 등을 묻는 설문지를 발송하여 정확한 정보를 회수율 60% 이상에서 얻음으로써 인과관계를 평가하였다. 또한 자발적 보고의 실마리 정보를 자동으로 평가하는 알고리즘 개발은 전자보고체계 하에서 더욱 절실하다. 여러 알고리즘이 사용되고 있지만, Begaud 등에 의해 개발된 알고리즘, Jones 알고리즘 및 Naranjo 알고리즘을 약물에 대한 과민반응 진단에 적용한 결과 결과가 일치하지 않아, 이들 방법들은 특정한 경우를 제외하고는 불확실성을 배제하거나 정량할 수 없어 반정량적이라 할 수 있다. 따라서 알고리즘 결과를 개선하고자 하는 꾸준한 노력이 필요하며, 수집된 자료를 이 분야의 표준화 용어인 MedDRA(the Medical Dictionary for Regulatory Activities의 약어) 또는 WHOART(WHO Adverse Reaction Terminology)로 통일하는 data-mining이 실마리 정보를 찾는 데 도움이 된다.

#### 2 약물역학 연구

약물역학이란 많은 사람에서 약물 사용과 결과를 조사하는 것으로 자료수집에도 중요한 역할을 한다. 약물이상반응은 상당히 다양하므로 이들을 발견하는 데는 여러 다른 방법이 필요할 수 있다. 최근 약물감시 자료수집의 근간을 이루는 자발적 보고는 일부 환자에서 원인 약물의 용량에 무관하게 알레르기 기전이나 특이체질적(idiosyncratic) 기전에 의해 발생하는 예측하기 어려운 반응인 경우, 이른바 type B가 주를 이루고, 약물의 작용효과와 용량과 관련된 type A는 많지 않다. 따라서 처방건 모니터링(prescription event monitoring), record linkage를 포함하여 질병과 약물사용에 대한 자동적 대규모 자료(large automated data resources), 증례대조군 감시(case-control surveillance)와 추적연구 등의 역학연구를 통하여 자료를 수집하는 것이 필요하고, 스스로 질병의 빈도가 늘어나는 경우는 연구결과에 문제가 생길 수 있으므로 이를 고려하는 것이 바람직하다. 실마리 정보를 관리하는 표준과정은 실마리 정보의 개요(signal delineation), 문헌검색, 자료의 예비목록작성(preliminary inventory of data), 부가정보 수집, WHO의 International Drug Monitoring과 해당 제약회사에의 자문요청, 수집된 자료평가 및 보고의 문서화를 포함하도록 하는 것을 권하고 있다. 국내에서의 약물역학연구의 예로 건강심사평가원의 약물처방과 진료비 청구 내역을 이용하여 할 수 있는 바, 올해 이 분야에 관심있는 전문가들이 공동으로 노인, 소아, 임산부, 간장 질환자, 신장 질환자 등 원하는 군에서의 처방양상을 파악하거나 약물의 병용처방 결과 이상반응의 발생과 이상반응의 약물과의 연관성을 조사하는 연구를 시행하였는데 심평원 자료로 알 수 있는 범위에 한계가 있어 필요한 경우 정보열람을 허가하는 등의 보완을 위한 여러 방법이 필요하다고 생각하였다.

#### 3 주기적 안전성 추가보고

이 보고는 시판되고 있는 약물이나 생물학적 제제(biological product)에 대한 세계적인 안전성 자료의 주기적이지만 전반적인 평가를 수행한 문서로 새로운 안전성 정보 확인, 위험 관리를 위한 척도 및 관계자의 여러 규제 수단 등의 중요한 근거를 제공하므로 약물감시의 중요한 수단이 되고 있다. 이 보고서는 약물이상반응 정보 수집, 증례 처리(case processing), 자료 검색(data retrieval), 자료 분석(data analysis) 및 의학적 재검토와 위험도 평가(medical review and risk assessment) 등의 여러 단계를 거쳐서 작성된다. 이들 단계에서의 실수는 보고의 질을 저하시킴으로 국민 건강에 나쁜 영향을 줄 수 있으므로 이를 최소화하기 위하여, 적절한 인적 자원 확보, 교육, 의학적으로 중요한 반응의 중심이 되는 정보를 최대한 확보하기 위한 script 개발, MedDRA나 WHOART로의 용어 통일, 자료 검색을 위한 기준, 지속적인 의학적 재검토, 이들 관점의 효율성 평가 등의 실제적인 접근이 필요하다.



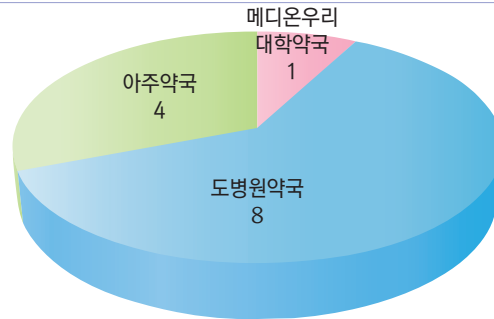
## 아주대병원 원내 유해사례 보고 현황 (2008.11.11 ~ 12.10)

\* 진료과 : 보고된 환자의 진료과

진료과	약품명	유해사례(건수)	진료과	약품명	유해사례(건수)	
ALMD	Anyfen® Tab	두드러기(1)	PIMD	Cravit® Inj	오심(1), 구토(1)	
	Aspirin	두드러기(2), 혈관부종(1), 호흡곤란(2)		Macperan® Inj	오심(1)	
	CT 조영제	피부발진(1), 두드러기(1)		Maxipime® Inj	피부발진(1), INR 상승(1)	
	Diclofenac® Inj	가려움(1), 안면부종(1), 호흡곤란(1)		Meropen® Inj	chest discomfort(1)	
	Eperisone	입술, 눈주위 부종(1)		Respilen® Syr	식은땀 나고 처지는 듯한 느낌(1)	
	Ibuprofen® Tab	두드러기(1), 혈관부종(1)		Tazocin® Inj	눈 침침해지고 팔 떨림(1)	
	Morniflu® Tab	두통(1), 소화장애(1)		Tazoperan® Inj	INR 상승(1)	
	Norvasc® Tab	피부발진(1), 머리카락빠짐(1)		Theolan-B® Cap	피부발진(1)	
	Omnicef® Cap	피부발진(1), 발열(1)	CS	Denogan® Inj	저체온(1), 저혈압(1)	
	Oxiklorin® Tab	피부발진(1), 발열(1)		Durogesic® patch	오심(1), 가려움(1)	
	Skay® Tab	skin rash(1), dyspnea(1)		Fentanyl® Inj	혈압저하(1)	
	Ultracet® Tab	오심(1), 위장장애(1)		Litain® Inj	seizure(1)	
CAMD	Adalat Oros® Tab	Gingival hypertrophy(1)	GS	Fentanyl® Inj	오심(1)	
	Betaloc® Tab	서맥(1)		Meropen® Inj	피부발진(1)	
	Ceradoran® Inj	피부발진(1)	NS	Ceftriaxone® Inj	간기능 이상(1)	
	Inhibace® Tab	마른 기침(1)		Depakine® Inj	간기능 이상(1)	
	Isoket retard® Tab	두통(2)		Peratam® Inj	피부발진(1), 호산구증가증(1)	
	Lescol XL® Tab	근육통(1)	OS	Cefotaxime® Inj	발열(1), 백혈구감소증(1)	
	Lipitor® Tab	근육통(1)		Ciprobay® Inj	피부발진(1)	
	Plavix® Tab	피부발진(2), 발열(1)		Epocelin® Inj	오심(1), 구토(1)	
	Tritace® Tab	마른 기침(2)		Nafcillin® Inj	주입부위 통증(1), 피부발진(1)	
		Vancomycin® Inj		피부발진(1), 호중구감소증(1)		
ERMD	Denogan® Inj	혈압저하(1)	DERM	Adalat Oros® Tab	가슴 두근거림(1)	
	Flumarin® Inj	오심(1)		Etravil® Tab	피부발진(1)	
	Keromin® Inj	혈압저하(1)		Glivec® Tab	피부발진(1)	
	Metformin	Lactic acidosis(1)		Iressa® Tab	피부발진(1)	
Ventolin® Resp. Soln	심박동 증가(2)	Tarceva® Tab		여드름양 발진(1)		
GIMD	Cefirad® Inj	chest discomfort(1), 오심(1)		ENT	Zyloric® Tab	피부발진(1)
	Ciprobay® Inj	피부발진(1)			Cravit® Inj	dyspnea(1), 피부발진(1)
	Curan® Inj	배뒤틀림(1), 가려움(1), 설사(1)			Tanamin® Inj	오심(1)
	Keromin® Inj	오심(1)	Tramadol® Inj		구토(2), 오심(2)	
HOMD	Aldactone® Tab	설사(1)	FM	Lanston LFDT® Tab	오심(1)	
	Dexa-S® Inj	오심(1), 힘 빠짐(1)	NEUR	Tramadol® Inj	구토(1)	
	Vancomycin® Inj	피부발진(1), 발바닥 열감(1)		Vancomycin® Inj	발열(1), 백혈구감소증(1)	
IDMD	Ceftriaxone® Inj	발열(1), 설사(1)	OBGY	Cefotazole® Inj	피부발진(1)	
	Tridol® Cap	구토(1)		Fentanyl® Inj	오심(1)	
	Tylenol ER® Tab	저체온증(1)	PAN	Fentanyl® Inj	어지러움(1), 구토(1)	
Rivotril® Tab	Mental change(1)	Oxycontin CR® Tab		오심(1), 가려움(1)		
NEMD	Sulperazone® Inj	백혈구감소증(1)				
	Tramadol® Inj	구토(1)				

### 아주대병원 지역 유해사례 보고 현황 (2008.11.11 ~ 12.10)

총 보고 건수 : 13건



약품명	성분명	유해사례	약품명	성분명	유해사례
NSAIDs			심혈관계 치료제		
Soleton® Tab	Zaltoprofen	위불쾌감, 졸음, 권태감	Rytmonorm® Tab	Propafenone	열감
진통제			Herben® Tab	Diltiazem	발기부전
Ultracet® Tab	Tramadol 37.5mg + Acetaminophen 325mg	구토, 울렁거림	Micardis Plus® Tab	Telmisartan + Hydrochlorothiazide	두통
Lipid lowering agent			Micardis® Tab	Telmisartan	두통
Lipilou® Tab	Atorvastatin	발기부전	기 타		
Lipitor® Tab	Atorvastatin	발기부전	Salagen® Tab	Pilocarpine	진담
위장관계 치료제			Baclofen® Tab	Baclofen	소변불리, 변비
Ganaton® Tab	Itopride	불면, 두통	Reductil® Cap	Sibutramine	불면증
Tiramide® Tab	Tiropamide	두드러기, 가려움증			

♣ 보고해 주셔서 감사합니다 ♣

#### 답 : ② Gatifloxacin (Gatiflo®)

KFDA가 지난 10월 1일 안전성 속보를 통해 가티플로 정제의 고혈당 및 저혈당 유발 위험 증가 발표에 대해 처방·투약을 중지하도록 하였으나, 대한감염학회 및 대한결핵학회 등이 제한적 사용을 요청함에 따라 다제 내성결핵 및 비정형 결핵환자의 2차 선택약제 중 퀴놀론계 항균제 (Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)에 내성이 확인되고, 가티플로 정제에 감수성을 보이는 환자의 경우에 한해 병원 내 약제관련 위원회 (약제심사위원회 등)의 회의를 거쳐 식약청의 제한적 사용 승인 범위 내에서 환자 동의서를 받은 후 사용하도록 하며, 혈당을 지속적으로 모니터링 해야 한다는 내용이 포함된 안전성 서한을 11월 25일 발표하였습니다.

#### ◆◆◆ 지역약물감시센터 소식 ◆◆◆

- 제1회 대한지역약물감시센터 협의회 세미나가 지역약물감시센터의 설립, 약물유해반응 보고에서의 WHO-ART 체계의 소개, 약물유해반응의 인과성 평가, 전남대지역약물감시센터 소개 및 원내 약물유해사례 보고 등의 내용으로 12월 5일(금) 전남대병원에서 개최되었습니다.
- 제18회 대한지역약물감시센터 협의회 회의(KARP)가 12월 29일(월) 18시에 서울에서 개최되었습니다.

Tel (031) 219-5678, 5684 Fax (031) 219-5685  
 E-mail adr@ajou.ac.kr http://hosp.ajoumc.or.kr/drug  
 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터  
 \* 이 소식지는 식품의약품안전청 연구비로 지원·제작되었습니다.

발행일 | 2008. 12. 31  
 발행인 | 예영민  
 발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터  
 편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김정덕