

## 배합금지 약물 특정연령 사용금지 약물

박 민 수

연세의대 소아과/임상약리학과

### Drug Utilization Review (DUR)

○개요

- 1990년 미의회에서 Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990 (OBRA '90) 통과
- Medicaid 환자를 대상으로 조제투약전에 전향적 약물사용을 검토
- 의료의 질적 보장과 의료비 증가억제를 위해 시작

### Drug Utilization Review (DUR)

○평가 대상 항목

- 중복처방 (therapeutic duplication)
- 질병에 대한 약물부여금지 (drug-disease contraindication)
- 비처방약을 포함한 약물상호작용 (drug-drug interaction)
- 부적절한 약물용량 또는 투여기간 (incorrect drug dosage or duration of therapy)
- 약물 알레르기 상호작용 (drug-allergy interaction)
- 임상적 오남용 증거 (evidence of clinical abuse/misuse)

### 특정연령대 투여 금지

- 식약청 허가내용에 특정 연령대 투여금기가 명백한 경우 (성분18개)
- 연구에서는 금기이나 식약청 허가내용에 신중 투여 등으로 기재된 경우 (성분82개)

### 의료기관 DUR conflict 모듈별 통계 (약제건수 기준 통계)

구분	PDR기준						Total conflict	국내기준 KADM
	MMARPM	MMORPM	PDM	DDM	DDTM	특정연령 사용금지		
종합병원	32,047	19,173	10,707	69,173	25,373	7,923	154,396	127,678
병원	16,219	4,200	6,767	11,698	3,316	2,999	45,549	65,627
의원	391,379	96,955	361,495	219,099	30,323	245,653	1,345,094	1,908,182
보건소	2,553	4,774	83	8,113	600	67	13,190	7,707

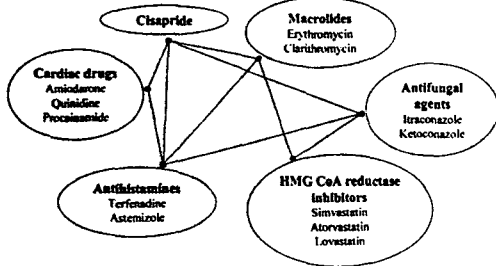
의료기관 DUR conflict 모듈별 통계  
[처방전 수 기준 통계: conflict 처방전 수/처방전 1000장]

구분	FDB기준							국내기준 KADM
	MMAR M	MMGRM	PDM	DDM	DOTM	복합연령 사용금지	Total conflict	
종합병원	53.70	32.13	18.42	82.68	43.29	13.74	243.96	176.20
대학	65.37	16.92	28.50	43.19	13.56	12.30	179.84	226.72
외원	53.16	13.17	48.73	27.70	4.19	32.88	179.83	200.28
보건의료	34.98	65.87	1.13	62.98	8.66	0.89	174.51	89.88

안전상 심각도에 따른 DUR conflict의 분류

분류	DUR 모듈명	비고
1	DDM 1부상	약물상호작용으로 심각한 부작용 위험(위대항암제)
	MMAR 또는 KADM 위대항암제 소거복합제	심한 위대항암제 소거복합제 소거
	MMGRM 위대항암제 소거 PDM 위대항암제 소거	중요 위대항암제 소거로 부작용 소거
2	MMAR 또는 KADM 위대항암제 복합복합제	심한 위대항암제 복합복합제 소거
	MMAR 또는 KADM 위대항암제 복합복합제	심한 위대항암제 복합복합제 소거
	DDM 2부상	약물상호작용으로 심각한 부작용 위험(위대항암제)
3	DDM 3부상	중요 약물상호작용으로 심각한 부작용 위험(위대항암제)
	MMAR 또는 KADM 위대항암제 복합복합제	심한 위대항암제 복합복합제 소거
	KADM 또는 PDM 위대항암제 복합복합제	심한 위대항암제 복합복합제 소거
	MMAR 또는 KADM 위대항암제 복합복합제	중요 위대항암제 복합복합제 소거
	PDM 위대항암제 복합복합제	중요 위대항암제 복합복합제 소거
	DDM 3부상 복합	약물상호작용으로 심각한 부작용 위험(위대항암제)
	DDM 3부상 복합	중요 약물상호작용으로 심각한 부작용 위험(위대항암제)

대표적인 배합금지 약물



상호작용의 유형 (약동학적)

Drug1	Drug2 (enzyme inhibition)	Consequences [metab. & conc. ↑ or toxicity ↑]
Non-sedating antihistamines [terfenadine, astemizole, mizolastine]	JAA inhibitors Macrolides (erythromycin, clarithromycin, roxithromycin)	Cardiotoxicity
[cisapride]	Azole antifungals [itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole]	Cardiotoxicity
HMG CoA reductase inhibitors [atorvastatin, simvastatin, fluvastatin]	Protease inhibitors [indinavir, ritonavir, nelfinavir]	Rhabdomyolysis
[Amiodarone]	SSRI [nefazodone, sertraline]	Cardiotoxicity
Ergolekts	SSRI [nefazodone, sertraline]	vasoconstriction
[alprazolam, triazolam]		CNS depression
[flecainide, lidocaine, procainamide, quinidine]	[amiodarone]	Cardiotoxicity

상호작용의 유형 (약력학적)

Drug1 ↔ Drug2 ↔ Drug3	Consequences
• [amiodarone, quinidine, procainamide, disopyramide, sotalol] • [cisapride] • [terfenadine, astemizole, mequitazine] • [amitriptyline, perphenazine, imipramine, pimozide, prochlorperazine, promethazine, maprotiline] • Quinolones [sparfloxacin] • [amitriptyline (Etravil)], [buspiron (Wellbutin)], SSRI [fluoxetine, fluvoxamine, sertraline (Zoloft), paroxetine] • MAOI [selegiline (Lumas), moclobemide (Aurorix)]	QT prolongation
• [hydroxygotamine] • [sumatriptan (Imigran)]	Serotonin syndrome  Prolonged vasoconstriction

상호작용의 유형 (ADR 상승)

Drug1	Drug2	Consequences
Vitamin A or retinoids [isotretinoin (Roaccutane)]	Tetracyclines [doxycycline (Vibramycin), minocycline, oxytetracycline]	pseudotumor cerebri
NSAIDs [ibuprofen, tenoxicam]	methotrexate	hematologic toxicity
Acicretin (Nevigason: vit A.D)	methotrexate	hepatotoxicity

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
1	ibuprofen	04세 이하의 유아	○ 04세 이하의 유아 · 위장관 기능 이상을 유발하여 구토를 유발할 수 있다. · 2차 감염을 유발할 수 있다.
2	epinephrine HCl	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.
3	clonidine	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
4	diclofenac sodium	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다.
5	nitroglycerin	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
6	clonidine phosphate	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.
7	nitroglycerin	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
8	ketoprofen	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다.
9	ketorolac trometamol	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다.

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
10	nitroglycerin	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.
11	epinephrine HCl	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다. · 심혈관 질환을 악화시킬 수 있다.

특정연령투여금지 허가유형 I

항목	성분명	특정연령	설명
12	acetaminophen paracetamol	018세 이하의 유아	○ 018세 이하의 유아 · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다. · 위장관 질환을 악화시킬 수 있다.



### Fluticasone propionate

- 국내 기준: 크림제: 2세미만 사용 금기
- Indications for fluticasone propionate cream, 0.05%
  - Medium potency corticosteroid
  - Inflammatory and pruritic manifestations of dermatoses.
  - Use with caution in patients 3 months of age or older.
  - Safety and efficacy of use for > 4 weeks not established
  - Safety and efficacy in < 3 months of age: not established
- Precautions
  - HPA axis suppression in 2 of 43 pediatric patients, ages 2 and 5 years old, who were treated for 4 weeks covering at least 33% of the body surface area.
  - Pediatric patients may be more susceptible to systemic toxicity from equivalent doses due to their larger skin surface to body mass ratios

### Ketorolac tromethamine

- 국내 기준: 주사제: 2세미만, 정제: 17세미만 사용 금기
- Indicators
  - Safety and effectiveness of single doses IVAM have been established in pediatric patients between the ages of 2 and 16 years
  - There is limited data available to support the use of multiple doses in pediatric patients
- Precautions
  - Safety and effectiveness not established in patients < 2 years.
  - Only single doses of TORADOL IVAM are recommended for use in pediatric patients.
  - Pediatrics and Tonsillectomy: Physicians should consider the increased risk of bleeding following tonsillectomy.

### Lorazepam

- 국내 기준: 주사제: 4주 미만 사용 금기; benzyl alcohol 함유 - associated with neonatal death
- Indications
  - Neonatal seizures
- Precautions
  - The toxic effects in newborns relate primarily to the use of preservative-containing flush solutions, which clearly are to be avoided in newborns. At low doses, such as those present when medications preserved with benzyl alcohol are administered, benzyl alcohol is safe for newborns.

### Sulfamethoxazole, trimethoprim

- 국내 기준: 4주미만 사용 금기
- Bacteriostatic agent
- Contraindications:
  - Patients with a known hypersensitivity to trimethoprim or sulfonamides
  - Patients with documented megaloblastic anemia due to folate deficiency.
  - Pregnant patients at term and in nursing mothers, because sulfonamides pass the placenta and are excreted in the milk and may cause kernicterus.
  - Pediatric patients less than 2 months of age

### Topiramate

- 국내 기준: 2세 미만 사용 금기
- Anticonvulsant
- Indications and usage:
  - TOPAMAX® (topiramate) Tablets and TOPAMAX® (topiramate capsules) Sprinkle Capsules are indicated as adjunctive therapy for adults and pediatric patients ages 2-16 years with partial onset seizures, or primary generalized tonic-clonic seizures
  - Patients 2 years of age and older with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome.

### Zolpidem

- 국내 기준: 16세 미만 사용 금기
- Non-benzodiazepine hypnotic of the imidazopyridine class
- Contraindications: None known.
- Pediatric use:
  - Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 have not been established.

### "Off-label" Uses of Drugs

- 'An off-label use, also known as an "unapproved" use of an approved drug, refers to a use that is not included or that is disclaimed in the approved labeling.
- It is important to emphasize that "unapproved" or "off-label" use does not imply an improper or illegal use.
- Indeed, this off-label use may represent the only, or best, treatment available for a specific illness in a child.'

- Testimony By THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Before the Subcommittee on Human Resources and Intergovernmental Relations Government Reform and Oversight Committee U.S. House of Representatives  
 "Off-Label Drug Use and FDA Review of Supplemental Drug Applications" September 12, 1998

### III. OFF-LABEL USES AND INFORMED CONSENT

#### A. Off-Label Use Is Legal, Common, and Necessary

FDA never has had authority to regulate the practice of medicine; physicians may use legally marketed drugs or devices in any way that they believe, in their professional judgment, will best serve their patients.<sup>12</sup> Courts have repeatedly recognized the propriety of off-label use,<sup>13</sup> and several states statutorily recognize off-label use in various contexts.<sup>14</sup> New Jersey is typical of such states, in that it requires medical insurers to pay "for treatments other than those stated in the labeling approved by the FDA."<sup>15</sup> The New Jersey legislature found that off-label use "is legal when prescribed in a medically appropriate way," "conform[s] to the way in which appropriate medical treatment is provided," and is often "necessary and appropriate treatment."<sup>16</sup>

JAMES M. BECK, ELIZABETH D. AZARI, FDA, Off-Label Use, and Informed Consent: Debunking Myths and Misconceptions, *Food and Drug Law Journal* 1998:53:7 - 104.

In this same statement, FDA also stated that it does not regulate off-label use.

In 1982, the agency issued a policy statement on the "Use of Approved Drugs for Unlabeled Indications," in the FDA Drug Bulletin. That statement reads, in pertinent part:

The FD&C Act does not, however, limit the manner in which a physician may use an approved drug. Once a product has been approved for marketing, a physician may prescribe it for uses or in treatment regimens or patient populations that are not included in approved labeling.

The FD&C Act provides FDA with explicit regulatory authority over the use of devices. The agency's implementation has been the same, however, because both the statute and the agency's regulations provide exemptions for the use of devices when a part of the practice of medicine.<sup>17</sup>

Off-label use is not only legal and ethical, but is a common and integral feature of medical practice.<sup>18</sup> The pace of medical discovery invariably runs far ahead of FDA's regulatory machinery, and off-label use is frequently "state-of-the-art treatment."<sup>19</sup>

New uses for drugs are often discovered after FDA approves the package inserts that explain a drug's approved uses. Congress would have created havoc in the practice of medicine had it required physicians to follow the expensive and time-consuming procedure of obtaining FDA approval before putting drugs to new uses. Thus Congress exempted the practice of medicine from the FDCA so as not to limit a physician's ability to treat his patients.<sup>20</sup>

<b>Clonidine</b> 대용 시사프린스름 알비도정 시라이드정 시사프린정 시사프린액 시사프린정 프레압시프린, 정, 현탁액	<b>Erythromycin</b> 분말여과정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정 에리스틴정	<b>Clarithromycin</b> 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정 클라리신정
<b>Amloridine</b> 아미로진 미디론	<b>Terfenadine</b> 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정 테르펜라딘정	<b>Simvastatin</b> 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정 시스타틴정
<b>Itraconazole</b> 이트라코나졸 스프로박스	<b>Ketoconazole</b> 케토코나졸 나도정 나도정 스피리코정 카토날정 케토스라정 케리코정	