

식품의약품안전청 약물유해반응 보고자료 분석

유기연¹ · 이숙향^{2*}

¹동덕여자대학교 약학대학, ²아주대학교 약학대학

(2011년 3월 13일 접수 · 2011년 5월 6일 수정 · 2011년 5월 9일 승인)

Analysis of the Korea Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction Reports

Ki Yon Rhew¹ and Sukhyang Lee^{2*}

¹College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

²College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, Korea

(Received March 13, 2011 · Revised May 5, 2011 · Accepted May 9, 2011)

In order to minimize such adverse drug reactions, governments and international organs have been on the watch for them. Also in South Korea, a system has been established in order that adverse drug reactions may be reported to Korea Food and Drug Administration(KFDA). This study is to analyze drugs to cause adverse reactions, the adverse reactions and patients concerned on the authority of the data of Korea FDA, which is expected to be the preliminary data on preventable adverse reactions. This study was conducted on the 74,037 cases of adverse drug reactions reported to Korea FDA between January 2007 and June 2010. Fentanyl, iopromide and tramadol caused adverse reactions with high frequencies. Oseltamivir showed a high frequency between 2009 and 2010 due to the influence of the new influenza A. Also, OTC drugs accounted for approximately 5% of the adverse reactions. In 2009, adverse drug reactions remarkably increased (2,106 cases; 10.1%) in infants and children due to the new influenza-A(H1N1). The patients aged between 31 and 64 accounted for approximately 55% during the given period. There was no significant intergender difference. In relation to regions, the adverse reactions most frequently occurred in the gastrointestinal system and the integumentary system for three and half years. In addition to anticancer drugs and immunosuppressive drugs that are known to cause adverse reactions frequently, not a few of OTC drugs and external preparations caused such reactions. In particular, the drugs containing specific ingredients caused adverse reactions more frequently than others from 2007 until the first half of 2010. It is advisable for prescribers to acquaint themselves with such adverse reactions and to prescribe drugs other than them. They also have need to sensibly cope with adverse drug reactions just in case they have no substitute drugs. In addition, patients also need to be trained to understand possible adverse reactions in order that they can sensibly accommodate them or choose healthcare services. The results of this study are expected to be helpful to minimize adverse drug reactions.

□ Key words - Adverse drug reaction, drug monitoring system, drug safety

1957년에 임신 초기에 탈리도마이드(Thalidomide)를 복용한 환자들에게 사지결손증 아이를 출산하는 대규모 약화사고가 나타나 시장에서의 퇴출을 시작으로 2010년 현재까지 미국에서 약 50가지의 약물이 시장에서 시판 후 판매 중지 결정이 내려졌다. 또한 2010년 로시글리타존(Rosiglitazone; 상품명 아반디아)의 심근 경색의 위험도 증가와 사망률 증가^{1,2)}, 시부트라민(Sibutramine; 상품명 리덕틸)의 뇌졸중과 심근경색 등 심혈관계 질환의 위험도 증가^{3,4)}로 두 약물의 유럽에서의

판매 금지, 미국에서의 판매 금지(sibutramine), 엄격한 사용 제한(rosiglitazone)이 결정되었고, 우리나라에서도 이 두 약물을 판매 중지된 사건은 의료 사회에 큰 충격이었다.

이 후로 소비자, 정부, 의료계 등의 약물 유해 반응에 대한 관심도 더욱 증가하였고, 약물 유해 반응에 대한 중요성도 다시 강조하는 계기가 되었다. 한국 식품 의약품 안전청(KFDA; 이하 식약청)에서는, '약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR; 이하 ADR)이란 의약품등을 정상적으로 투여 · 사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고된 유해사례 중에서 의약품등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물유해반응으로 간주한다'라고 정의한다.^{5,6)} 또한 미국 식품 의약품 안전국(FDA)과 세계

Correspondence to : 이숙향

아주대학교 약학대학

경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 (우)443-749

Tel: +82-31-219-3443, Fax: +82-31-219-3435

E-mail: suklee@ajou.ac.kr

보건 기구(WHO)에서는 ADR은 ‘의약품을 질병의 예방, 진단, 치료 또는 생리기능의 조절을 위해 인체에 상용량을 투약했을 때 발생하는 인체에 유해하며 의도하지 아니한 반응’으로 (KFDA의 ADR) 정의에 부합한다.^{7,8)}

미국의 한 연구에 의하면, 1998년 8,208,960명의 입원환자를 대상으로 조사한 결과 ADR을 경험 한 환자가 141,398명으로 약 1.73%가 되는 것으로 나왔다. 또 이 환자 들의 사망률이 19.18% 증가하고 재원 기간도 8.25% 증가했다고 보고한다.⁹⁾ 또한 1999년 한 기구에서 보여준 보고서 “to err is human”에 의하면 일 년에 백만건의 예방 가능한 ADR이 일어나고 이중 44,000에서 98,000건은 치명적이라고 보고되었다.

연령별 자료에 의하면 영국의 한 메타 분석에서는, 소아 입원 환자 중에서 9.63%(95% 신뢰구간, 6.81, 12.26)가 약물 유해 반응을 경험하고 이중 12.29%는 심각한 반응이었음을 이야기 한다. 또한 2.09%는 ADR때문에 입원하고, 이 입원 치료를 해야 하는 약물 유해 반응 중의 39.3%가 생명을 위협할 만한 것이었다고 한다. 또한 외래 환자중에서는 1.46%(95% 신뢰구간, 0.7, 3.03)이 유해반응을 경험한다고 한다.¹⁰⁾

또한 Dutch university hospital에서 조사한 바로는, 21,277 입원 환자를 대상으로 했을 때, 5,909 (27%)가 적어도 하나 이상의 약물 상호작용을 경험하고, 게다가 처방의사들의 모든 처방전에 대해서 9.6%는 약물 상호작용 경고를 받은 것으로 나타났다. 약물 상호작용의 유해 반응은 이미 많은 데이터에서 밝혀진 부분이지만, 여전히 유해반응의 많은 원인이 되고 있으며, 이중 거의 절반에 가까운 48.6%의 약물 상호작용은 여러 실험실 지표들 모니터링 함으로 사전에 예방 가능하다고 말한다. 상호작용으로 나타난 유해반응으로는 출혈 위험을 증가시키고(22.0%), 저혈압 (14.9), 신장독성(12.6%), 전해질 불균형(10.5%) 등을 일으킨다고 보고하고 있다.

이러한 약물 유해 반응은 약물의 사용이 많아지고, 약물 정보가 체계적으로 구축되기 시작하면서 정부, 제약회사, 의료진, 환자 각각의 차원에서 관심이 증가하고 있고¹¹⁾, 이 유해반응의 형태도 위에서 분류한 것처럼 간단한 처치 후 약물을 지속 사용 가능한 경우부터 생명에 지장을 줄 수 있어 약물 사용을 즉시 중단해야 하는 경우까지 다양하게 나타나고 있다. 그러므로 이를 단순한 의약품의 유해반응뿐만 아니라 사회, 경제적 측면에서 손실을 연구하는 분야^{12,13)}도 점점 많아지고 있으며, 이 유해반응 사례 보고도 정부 차원에서 혹은 국제적인 기구 차원에서 실시하고 있다.

미국 FDA에서는 1960년대부터 자발적 부작용 신고제도 (Spontaneous Reporting system)를 운영하며, 최근에는 매년 50만 건에 가까운 신고가 보고되고 있고, WHO에서도 1968년 국제적인 약물 감시 체계를 만들고, 1978년부터는 읍살라 모니터링센터(Uppsala Monitoring Center, UMC)를 운영하며 전 세계의 약물 유해반응 사례를 보고 받고 있다.

우리나라에서도 1985년 ‘의약품등 안전성정보처리 규정’을

제정 고시함을 시작으로, 자발적 부작용을 신고하도록 하는 약물 부작용 모니터링 기관을 지정하고, 점차 확대 지정하여 1990년에는 전국 900여개로 증가되었다. 이 후 2001년부터 꾸준히 증가한 약물 유해사례 신고 건수는 2004년 부작용 신고를 의무화하였던 화이자의 발기부전 치료제인 비아그라 (Viagra)를 시판 허가할 시점에는 900여건으로 전년도에 비해 약 3배정도가 증가하였다. 이 사업은 2006년 3개 병원으로 시작한 지역 약물 감시센터로 확대 시행되어, 대학 병원 내 보고를 중심으로 실시되어 오고 있으며¹⁴⁾, 현재는 이를 보다 체계화하고 제도화하는데 중점을 두고 있다.

이러한 여러 가지 종류의 약물 유해반응을 예방하고, 환자의 안전을 보장하고, 사회 경제적 손실을 줄이기 위해 식약청에 보고된 약물 유해반응을 기초 자료로서 ADR 보고가 많은 약물, ADR 증상, 유해반응이 일어난 환자 등을 분석하여 약물유해반응의 양식(pattern)을 보고, 약물을 처방하는 의료인이 의약품을 선택 처방할 때, 또한 상대적으로 전문의약품에 비해 부작용이 적고 안전하지만, 소비자의 접근이 더욱 용이한 일반의약품에도 약물의 유해반응이 있음을 알리고, 무분별한 약물 사용과 예방 가능한 ADR을 최소화하기 위한 기초 자료로 활용되고자 한다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

2007년 1월부터 2010년 6월까지 지역약물 감시센터 거점 병원, 제약회사를 포함한 환자나 의료인 개인 등이 식약청에 약물 유해반응으로 보고된 사례를 대상으로 하였으며, 약물 유해반응으로 보고된 원인약물 중에서 의약외품(예; 거즈, 일회용 반창고등)은 이번 분석 대상에서는 제외시켰다. 식약청에 약물 유해 반응으로 보고된 건수는 2007년에 12,154건, 2008년 11,048건, 2009년 24,628건, 2010년 상반기 26,207건으로 총 74,037건이 보고되었고, 이는 해마다 증가하고 있다.

연구 방법

식약청은 식약청 홈페이지를 통해 약물 유해 반응을 보고하도록 되어 있는데 이 형식이 매년 조금씩 변화하고 있으며, 보고자에 따라서 약물 보고 하는 형식이 차이가 있어 이

Table 1. Number of ADR reports received in KFDA (2007. 01-2010. 06)

| | 유해반응 보고 건수 | 유해반응 사례 보고 의약품수 |
|-----------|------------|-----------------|
| 2007년 | 12,154 | 49,893 |
| 2008년 | 11,048 | 21,032 |
| 2009년 | 24,628 | 45,906 |
| 2010년 상반기 | 26,207 | 49,840 |
| 총계 | 74,037 | 166,671 |

를 코드화하고 통일화하는 작업을 하였다. 이번 논문에서는 되도록 식약청의 보고 양식에서 사용되는 코드(예 WHO-ART 코드)를 활용하도록 하였으며, 하나의 약물유해반응 신고에서 두 가지 이상의 원인 약물과 두 가지 이상의 약물 유해반응을 보고할 수 있기 때문에 각기 다른 항목을 분석할 때마다 샘플 사이즈가 상이할 수 있다.

복합제제의 분류

복합 제제의 경우, 하나의 독립된 의약품으로 보고 빈도분석을 하였다. 예를 들어, Tramadol HCl/acetaminophen 복합제제의 경우 Tramadol HCl, acetaminophen 단일 제제와 구별하여 분석하였으며, 두 가지 이상의 복합제제의 경우 약품명을 괄호 안에 넣어 표시해 두었다.

약물유해반응 원인 약물의 일반/전문 의약품 구분

일반의약품의 성분 중 주사제도 있는 경우, 주사제는 전문의약품으로 분류 되지만, 경구 복용 가능한 제품이나 외용제로는 일반 의약품으로 분류되는 경우는 일반의약품으로 표기하였다. (예; acetaminophen주(전문 의약품), acetaminophen정(일반 의약품) → acetaminophen ; 일반 의약품)

식약청 주원료 코드

약물 유해 반응으로 보고된 약품명은 일반적으로 상품명에 표기 되어있었기 때문에 이를 성분으로 활용하기 위해서는 코드화 하는 작업이 필요하였다. 또한 의약품 유해반응을 보고 할 당시 사용 되었던 주원료 코드(예, M123456) 역시 하나의 성분임에도 불구하고 원료의 수입원 등이 다른 경우 여러 가지의 주원료 코드를 가질 수 있기 때문에 이를 다시 하나의 성분은 하나의 코드를 갖도록 통일화하였다.

약물유해반응 약품 수

2007년 (13,350건), 2008년 (11,048건), 2009년 (24,628건), 2010년 (26,207건)까지 총 74,037건의 약물 유해반응 보고가 이루어 졌으며, 한 사례에 두 가지 이상 약물이 보고된 경우는 각각의 약품을 하나씩 처리 하였다. 예를 들면, 한 약물 유해 반응 보고된 사례에서 유해반응의 원인으로 의심스러운 약물이 A, B, C 세 가지라면, 이 세 가지 약물을 각각 하나로 처리하여 유해반응의 원인 약물은 총 3이 되도록 분석하였다. 그러므로 부작용 보고 건수에 비해 총 약물의 유해반응수가 더 많다.

환자 나이

대부분의 보고에는 환자의 나이가 표시 되어 있지 않고, 생년월일만 표기되어 있어, 약물 유해반응이 보고된 날짜와 환자의 생년월일을 계산하여 나이를 분석하는데 사용하였으며, 환자의 나이는 만 나이(실제 나이)로 표시 되어 분석되었다. 또한 이 나이 분류를 일정한 나이 간격(예; 0-10세, 20-30세,

30-40세)으로 분류하지 않고, 특징적인 나이 군으로 분류 하였다. 예를 들면, 영, 유, 소아기 (0-12세), 청소년기 (13-18세), 청년기 (19-30세)등으로 분류하여 각 그룹간에 빈도를 분석하였고, 노년기만 젊은 노년기(65세 이하)와 상대적으로 더 나이가 많은 노년기(75세 이상)로 분류하여 분석하였다. 나이와 생년월일 둘 다 기입되지 않은 보고건수와 상식을 벗어나는 나이(예; 190)에 대해서는 분석에서 제외시켰다.

약물유해반응 내용 분석

2007년 (17,900건), 2008년 (20,517건), 2009년 (34,821건), 2010년 상반기 (32,546건)까지 총 105,784건의 약물 유해반응 분류 내용이 보고되었으며, 한 사례에 두 가지 이상 약물 유해 반응이 보고된 경우는, 약물의 성분 빈도 분석에서와 같은 방법으로, 각각의 유해 반응을 하나씩 처리 하였다. 예를 들면, 한 약물 유해 반응 보고된 사례에서 유해반응의 종류가 가, 나, 다 세 가지라면, 이 세 가지 약물 유해 반응을 각각 하나로 처리하여 유해반응의 내용은 총 3이 되도록 분석하였다. 그러므로 부작용 보고 건수에 비해 총 약물 유해 반응내용 건수가 더 많다.

WHO adverse Reaction Terminology (WHO-ART)

약물 유해 반응 사례(부작용)로 보고된 반응은 의약품 유해반응 용어 국제 분류 체계인 WHO-adverse reaction terminology (WHO-ART)로 코딩하여 그 빈도를 측정 하였다. 국제적인 약물 유해 반응 용어는 WHO-ART, MedDRA, COSTART 등이 있지만, 본 논문에서는 의약품 유해반응 보고에서 사용되는 WHO-ART 코드를 활용하였으며, 나타나는 유해반응과 그 유해반응이 나타나는 기관 별로 분류하여 분석하고, 이것은 System-Organ Classes (SOC)를 활용하였다.

약물 유해 반응 보고자 분석

식약청에 약물 유해반응을 보고하는 양식에서의 보고자의 분류는 의사/한의사, 약사/한약사, 간호사, 소비자, 기타와 제조/수입회사로 구분되어 있다. 그러나 원자료의 구분은 병의원, 보건소, 약국이 추가로 포함되어 있었다. 병의원, 보건소, 약국을 의사/한의사 또는 약사/한약사의 범주로 포함시키지 않고 원자료의 데이터를 그대로 이용하여 분석 하였다.

연구 결과

연령별 약물 유해반응 빈도 보고

연령별 분류는 12세 이하(영, 유, 소아), 13-18세(청소년), 19-30세, 31-64세, 65-74세 75세 이상으로 6가지 분류로 구분하였다. 2009년(2,106건, 10.1%) 신종 인플루엔자A(H1N1)로 인해 12세 이하 사례가 2007년(244건 2.5%), 2008년(630건, 7.6%)에 비해서 증가했다. 31-64세의 약물 유해반응 사례보고건수가 가장 많다. 또한 비교적 환자 비율이 적다고

Table 2. Number of ADR reports by age

| 연령 | 12세 이하 | 13-18세 | 19-30세 | 31-64세 | 65-74세 | 75세이상 | 총합 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| 2010년 상반기 | 1205 | 581 | 1997 | 12773 | 4210 | 1845 | 22611 |
| (%) | (5.3) | (2.6) | (8.8) | (56.5) | (18.6) | (8.2) | (100) |
| 2009년 | 2106 | 946 | 1991 | 11124 | 3257 | 1513 | 20937 |
| (%) | (10.1) | (4.5) | (9.5) | (53.1) | (15.6) | (7.2) | (100) |
| 2008년 | 630 | 313 | 709 | 4553 | 1465 | 573 | 8243 |
| (%) | (7.6) | (3.8) | (8.6) | (55.2) | (17.8) | (7.0) | (100) |
| 2007년 | 244 | 148 | 819 | 6430 | 1556 | 583 | 9780 |
| (%) | (2.5) | (1.5) | (8.4) | (65.7) | (15.9) | (6.0) | (100) |

알려진 연령층인 중년층이 유해사례를 많이 나타나고 있음을 나타내는 이 데이터는 의미를 갖는다. 다른 분류군에 비해 많은 연령층을 포함하고 있다고 하더라도, 그 비율이 매년 55%정도이며 2007년도에는 65.7%를 차지하고 있다는 것은 일반적으로 영, 유아나 노인층에 비해 약물 유해반응이 적을 것이라고 여겨지기 때문에 더 주목할 만하다. 또한 65세 이상의 노인 연령군에 약물 유해 반응 사례가 매년 20-25%를 차지함을 알 수 있다. 우리나라의 노년층의 인구 비율이 증가하고 있고, 노인층이 다른 연령층에 비해 만성 질환 등의 약물 사용 빈도가 높기 때문으로 사료된다.

성별 약물 유해반응 빈도 보고

성별 분석에서는 2007년부터 2010년 상반기까지 성별이 표시된 보고가 전체 69,651건이며, 남자 32662건 (46.9%), 여자 36989건 (53.1%)로 나타났다. 그러나 전체 적인 약물 사용에 있어서 성별별 자료가 없기 때문에 여자에게 더 많은 부작용이 나타났다고 결론내릴 수는 없다고 판단된다.

약물 유해반응 원인 약물 빈도 분석

2007년부터 2010년 상반기까지 의약품 유해반응 사례보고를 빈도분석 할 결과 표 4와 같은 결과가 나타났다. 신종인플루엔자 A의 영향으로 oseltamivir의 유해사례보고가 많이

보고되었고 일반적으로 사용되는 해열진통제의 빈도 비율도 높았다. X선 조영제로 사용되는 iopromide의 유해반응 사례도 2147건(1.28%)로 높게 나타났다. 요오드 함유 조영제를 혈관내 투여시 발생하는 이상반응은 기존의 연구에서 보면 대부분 경증에서 중정도이고 일시적이며, 비이온성 조영제가 이온성 조영제보다 이상반응 발생률이 낮으나, 심하고 생명을 위협하는 이상반응도 관찰^{15,16)}되기에 사용에 있어서 주의해야 한다.

2010년 상반기 약물 유해반응 빈도 분석한 결과 fentanyl(마약성 진통제)이 1162건으로 2.33%를 차지하고 있으며, tramadol HCl(진통제) 1075건(2.16%), 영상 검사용 약물(X선 조영제)로 사용되는 iopromide 1067건(2.14%), aspirin 569건(1.14%)순으로 나타났다. 2010년 초반까지 유행하였던 신종인플루엔자 A(H1N1)의 영향으로 oseltamivir(신종플루치료제)의 부작용이 2009년에 이어서 많은 비율을 차지하고 있으며, 감기 증상에 사용되는 해열, 진통제, 진해거담제, 항히스타민제와 호흡기감염이나 이비인후과 감염 등에 많이 사용되는 3세대 세파계 항생제인 ceftriaxone sodium의 비율도 증가하였다.

2009년 하반기부터 2010년 초반까지 유행했던 신종인플루엔자 A (H1N1)의 영향으로 신종인플루엔자 A의 치료제인 oseltamivir가 2009년, 2010년 상반기 유해반응 보고 사례에 많은 부분을 차지하였으며, 식약청에서 신종플루치료제 사용 후 부작용 보고를 의무화한 결과로도 보여진다. 식약청은 질병의 확산이 경고단계까지 올라갔던 위기의 경우에 투여 빈도가 높아지고 부작용을 우려하여 보고를 받았었다.

2009년도에는 oseltamivir(신종플루치료제)가 2739건(5.97%)로 가장 많은 빈도를 차지 하였으며 acetaminophen (진통제)이 814건(1.77%), iopromide(영상검사용약물)가 806건(1.76%), aspirin이 723건(1.57), tramadol HCl (진통제)이 690건(1.5%)을 차지하였다.

다른 감기 증상에 쓰이는 약물 역시 2007년, 2008년에 비해 빈도 높게 보고되었음을 알 수 있다. 일반의약품에서도 높은 빈도를 차지한 대부분의 약품인 acetaminophen (814건, 1.77%), ibuprofen(341건, 0.74%), acetylcysteine(294건, 0.64%), ivy leaf dried extract (245건, 0.53%), chlorpheniramine (238건,

Table 3. Number of ADR reports by sex

| 성별 | 남자 | 여자 | 총합 |
|-----------|--------|--------|-------|
| 통합 | 32662 | 36989 | 69651 |
| (%) | (46.9) | (53.1) | |
| 2010년 상반기 | 11242 | 13966 | 25208 |
| (%) | (44.6) | (55.4) | |
| 2009년 | 10809 | 12434 | 23243 |
| (%) | (46.5) | (53.5) | |
| 2008년 | 4740 | 4647 | 9387 |
| (%) | (50.5) | (49.5) | |
| 2007년 | 5871 | 5942 | 11813 |
| (%) | (49.7) | (50.3) | |

Table 4 Number of ADR reports by medication ingredients

| 성분명 | 일반/전문 | 빈도 | (%) | 누적(%) |
|--------------------------------|-------|------|------|-------|
| 1 Oseltamivir | 전문 | 3364 | 2.00 | 2.00 |
| 2 Fentanyl | 전문 | 2856 | 1.70 | 3.71 |
| 3 Iopromide | 전문 | 2147 | 1.28 | 4.98 |
| 4 Tramadol HCl | 전문 | 2068 | 1.23 | 6.22 |
| 5 Aspirin | 일반 | 1753 | 1.04 | 7.26 |
| 6 Acetaminophen | 일반 | 1641 | 0.98 | 8.24 |
| 7 Prednisolone | 전문 | 1477 | 0.88 | 9.12 |
| 8 Tacrolimus | 전문 | 1474 | 0.88 | 10.00 |
| 9 Tramadol HCl / Acetaminophen | 전문 | 1426 | 0.85 | 10.85 |
| 10 Imatinib mesylate | 전문 | 1370 | 0.82 | 11.66 |
| 11 Ranitidine HCl | 전문 | 1203 | 0.72 | 12.38 |
| 12 Furosemide | 전문 | 1054 | 0.63 | 13.01 |
| 13 Acetylcysteine | 일반 | 1043 | 0.62 | 13.63 |
| 14 Methylphenidate HCl | 전문 | 1039 | 0.62 | 14.25 |
| 15 Methylprednisolone | 전문 | 1000 | 0.60 | 14.84 |
| 16 Sildenafil citrate | 전문 | 951 | 0.57 | 15.41 |
| 17 Iohexol | 전문 | 945 | 0.56 | 15.97 |
| 18 Rifampicin | 전문 | 903 | 0.54 | 16.51 |
| 19 Piperacillin/azobactam | 전문 | 859 | 0.51 | 17.02 |
| 20 Itraconazole | 전문 | 827 | 0.49 | 17.51 |

0.52%) 모두 감기의 증상(진통, 해열, 진해거담제, 항히스타민제등)에 사용되었던 약물임을 알 수 있다.

2008년도에는 2007년도에 비해 항암제의 비율이 많아지고, 다양한 항암제가 상위빈도를 차지하는 목록에 추가되었음을 알 수 있다. 새로운 항암제의 허가와 시판 후 부작용 보고 의무로 보고 건수가 많은 것으로 분석되었다. 또한 methylphenidate가 647건(3.08%)로 가장 많은 빈도수를 나타내었다. Aspirin이 491건(2.33%)로 두번째로 많은 유해반응 사례 보고건수를 나타냈으며, 발기부전 치료제인 sildenafil citrate (480건, 2.28%), 항암제인 imatinib(410건, 1.95%)이 그 다음 순으로 나타났다. 2007년도에 비해 면역 억제제의 유해반응 보고건수가 비교적 적은 편이었고, 반면에 항정신병 약물(risperidone(401건, 1.91%), clozapine(254건, 1.21%)등)과 항암제의 비율이 다른 해에 비해 상대적으로 많이 보고되었다.

2007년도 약물 유해반응으로 보고된 사례는 12,154건이며, 약품의 빈도 총합은 49,893건이다. Tacrolimus(면역억제제)는 일반적으로 장기 이식을 받은 환자들에게 면역억제제로 사용되며, 2007년 가장 많은 빈도로 나타났다(1326건, 2.66%). 그 다음 많은 빈도를 나타낸 약품은 methylprednisolone(1296건, 2.6%), fentanyl (진통제, 1178건, 2.36%), prednisolone(792건, 1.59%), imatinib mesylate (항암제, 658건, 1.32%) 순으로 나

타났다. Methylprednisolone과 prednisolone은 모두 스테로이드제에 포함되며, fentanyl 은 마약성 진통제로 암환자와 같이 장기간 마약성 진통제를 필요로 하는 만성 진통을 가지는 환자들에게서 사용된다.

유해반응 내용 빈도 보고

앞에서 언급한 것과 같이 유해반응의 빈도 분석에서 원인 약물과의 연관성에 대한 분석은 하지 않고, 빈도 분석만을 하였다. 통합(2007년도부터 2010년도 상반기까지)약물의 일반적인 유해반응인 오심(7.2%), 가려움(5.1%), 구토(4.6%)가 가장 높은 빈도를 차지하였다. 이 유해반응은 2007년도부터 2010년까지 모두 비슷한 양상으로 나타나고 있다.

소화기계 유해반응인 오심, 구토, 설사와 피부과계 유해반응인 가려움, 두드러기, 발진(rash), 피부발진(skin eruption) 등이 높은 빈도를 차지했다. 2007년도부터 2010년 상반기까지 모든 유해반응의 기관 분류에서는 위장장애와 피부계통의 부작용이 가장 많았고 이 두 기관의 약물 유해반응을 합산하면 대부분 50%를 상회하였다. 또한 전신적인 부작용, 신경계의 약물 유해반응이 일반적으로 각각 10% 내외를 차지하였다.

약물 유해반응 보고자 분석

식약청에 약물 유해반응을 보고하는 양식에서의 보고자의

Table 5. The 20 most commonly reported adverse events (2007.01-2010.06)

| | 유해반응내용 | 빈도 | (%) | 누적(%) |
|----|----------------------|-------|-----|-------|
| 1 | 오심 | 7,586 | 7.2 | 7.2 |
| 2 | 가려움 | 5,370 | 5.1 | 12.3 |
| 3 | 구토 | 4,899 | 4.6 | 16.9 |
| 4 | 어지러움(현기증) | 4,183 | 4.0 | 20.9 |
| 5 | 두드러기 | 3,815 | 3.6 | 24.5 |
| 6 | 발진(rash) | 3,448 | 3.3 | 27.7 |
| 7 | 두통 | 2,947 | 2.8 | 30.5 |
| 8 | 설사 | 2,535 | 2.4 | 32.9 |
| 9 | 피부발진 (skin eruption) | 2,276 | 2.2 | 35.1 |
| 10 | 호흡곤란 | 1,337 | 1.3 | 36.3 |
| 11 | 복통 | 1,293 | 1.2 | 37.6 |
| 12 | 소화불량 | 1,291 | 1.2 | 38.8 |
| 13 | 식욕부진 | 1,205 | 1.1 | 39.9 |
| 14 | 불면증 | 1,173 | 1.1 | 41.0 |
| 15 | 호중구 감소 | 1,150 | 1.1 | 42.1 |
| 16 | 변비 | 1,071 | 1.0 | 43.1 |
| 17 | 졸림 | 1,059 | 1.0 | 44.1 |
| 18 | 발열 | 995 | 0.9 | 45.1 |
| 19 | 얼굴부종 | 939 | 0.9 | 46.0 |
| 20 | 기침 | 925 | 0.9 | 46.8 |

Table 6. ADR report by reporters

| | 병의원 | 간호사 | 기타 | 보건소 | 소비자 | 약국 | 약사/한약사 | 제조/수입회사 | 의사/한의사 | 총합 |
|-----------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|---------|--------|--------|
| 2007년 | 2,144 | 21 | 2,246 | 29 | 1,076 | 7 | 378 | 1,919 | 4,046 | 11,866 |
| (%) | (18.1) | (0.2) | (18.9) | (0.2) | (9.1) | (0.1) | (3.2) | (16.2) | (34.1) | |
| 2008년 | 3,186 | 667 | 1,719 | 1 | 852 | 73 | 399 | 391 | 3,513 | 10,801 |
| (%) | (29.5) | (6.2) | (15.9) | (0.0) | (7.9) | (0.7) | (3.7) | (3.6) | (32.5) | |
| 2009년 | 4,521 | 1,542 | 2,123 | 18 | 864 | 159 | 3,613 | 705 | 4,297 | 17,842 |
| (%) | (25.3) | (8.6) | (11.9) | (0.1) | (4.8) | (0.9) | (20.1) | (4.0) | (20.2) | |
| 2010년 상반기 | 3,765 | 3,029 | 458 | 9 | 1,899 | 144 | 6,461 | 3,307 | 6,646 | 25,718 |
| (%) | (14.6) | (11.8) | (1.8) | (0.0) | (7.4) | (0.6) | (25.1) | (12.9) | (25.8) | |

분류는 의사/한의사, 약사/한약사, 간호사, 소비자, 기타와 제조/수입회사로 구분하여 있다. 그러나 원자료의 구분은 병의원, 보건소, 약국이 추가로 포함되어 있었다. 병의원, 보건소, 약국을 의사/한의사 또는 약사/한약사의 범주로 포함시키지 않고 원자료의 데이터를 그대로 이용하여 분석 하였다.

2007년부터 2010년 상반기까지 매년 의사의 보고비율이 가장 높았다. (2007년 4,046건(34.1%), 2008년 3513건(32.5%), 2009년 4297건(20.2%), 2010년 상반기 6646건(25.8%)) 그러나 약사/한약사의 보고 비율도 2007년에 비해 매년 증가하였으며, 그 증가율이 통계적으로 유의하게 나타났다 (p=0.01). 약사가 ADR 보고에 참여율이 증가하고 있다는 것은 약사의 직능에도 의미 있는 지표가 된다.

병의원의 비율은 2007년부터 2010년 까지 약15%에서 30%정도로 높은 비율로 나타났다. 소비자의 유해반응 보고 비율은 2007년 1,076건(9.1%), 2008년 852건(7.9%), 2009년 864건(4.8%), 2010년 상반기에는 1,899건(7.4%)이었으며, 여기에는 소비자가 제약회사를 통해 유해반응 보고를 하는 경우도 포함 되어 있다. 약국의 경우 매년 보고 비율이 1% 미만으로 적게 나타나고 있다. 간호사도 약물 유해반응 보고에 참여도가 점차 증가하는 것으로 나타났다.

Rosiglitazone 과 Sibutramine 의 약물 유해 반응 빈도

2010년 대표적으로 두 약물이 유럽과 미국, 우리나라에서 판매 중지, 엄격하게 사용이 중지 되었다. 본 연구에서는 이 두 약물의 2007년부터 2010년 상반기까지의 식약청에 ADR의 빈도를 분석하였다. 2007년부터 2010년 까지 식약청에 보고된 약물 유해반응 건수는 rosiglitazone이 78건, sibutramine이 95건으로 다른 약물에 비해서 빈도가 높지 않게 나타나고 있다. 약물 유해반응 내용을 살펴보면 rosiglitazone은 판매 중지 사유가 되었던 심근경색의 유해반응은 없었으나 심근 허혈, 빈맥 등 심장에 관련된 유해반응이 나타났음을 볼 수 있었다. 가장 높은 비율을 차지했던 유해반응은 전성 기침으로 13건이었으며, 체중증가가 9건 부기와 저혈당증이 각각 5건씩 나타났다. sibutramine의 경우 2007년부터 2010년 상반기까지 두통 11건, 월경 불규칙 9건, 발진 7건, 시력감소 6건등으로 나타났고 역시 뇌졸중이나 심

근경색의 부작용은 보고되지 않고 있다. 그러나 실신으로 보고된 한 환자의 유해반응 내용 중 “상기환자는 몇 년 전에 리덕틸을 복용한 경험이 있으며 복부비만으로 인해 과일과 주스로 식이조절을 하면서 이틀째 리덕틸을 복용한 후 순간적으로 말을 못하면서 쓰러짐”으로 뇌졸중을 의심해 불만환 부작용 보고가 있었다

고 찰

의약품 부작용 보고는 의료인, 제약회사, 지역약국, 일반인 까지 식약청 홈페이지를 통하여 가능하다. 이러한 보고체계는 자발적 보고로서 적극적으로 보고하는 경우에만 자료가 누적된다. 부작용이 발생하여도 보고하지 않으면 자료에 나타나지 않으므로, 부작용 보고 자료가 전체 발생빈도를 대표하기는 어렵다.

2007년부터 2010년 상반기까지 식약청에 보고된 ADR은 아직은 약국이나 소비자보다는 일반적으로 종합병원이나 제약회사 위주로 보고되고 있고, 약물 유해반응으로 보고된 의약품도 매년마다 다소 차이가 있다. 그러나 2009년 통계자료로 보면 인구 100만명당 부작용 보고 건수가 492건으로 기존의 2004년 만명당 19건, 2008년 144건에 비해 증가하고 있으며, 2008년 통계자료로 미국의 경우 100만명당 1,744건, 일본 282건과 비교해 볼 때¹⁷⁾ 부작용 보고체계가 선진국 수준에 접어들고 있다.

Winstanley등에 의하며 병원에서 약사에 의한 부작용 보고가 의약품을 안전하게 사용하기 위한 약물 유해반응을 발견하고 보고하는 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타나고 있다.¹⁸⁾ 이번 연구에서도 약사/ 한약사의 부작용 보고 비율이 매년 통계적으로 의미있게 증가하고 있으며(p=0.01), 약사들에게 부작용을 보고하고 모니터링하는 과정을 보다 적극적으로 교육하고 이해시킨다면 예방 가능한 약물 유해반응을 감소시킬 수 있을 것이다. 또한 병원내의 부작용 보고 시스템을 체계화하고 보고를 줄이는 장애물을 최소화 한다면 부작용 보고 자료가 더욱 유용하게 사용될 것이다.¹⁹⁾

이번 연구는 식약청에 보고된 약물 유해반응을 기초로 약물 유해 반응을 일으키는 약물과 합병증 등을 분석했다. 그

러나 약물 유해 반응은 선진국에도 약 5% 정도만이 보고된다고 한 연구에서 이야기하고 있듯이, 이 보고된 약물 유해 반응이 전체의 약물 유해 반응을 대표하기에는 한계가 있다. 더구나 시판 후 모니터링을 많이 하는 제약회사나 유해반응 신고가 의무화되었던 약물(예, 비아그라, 타미플루)은 그 유해반응 빈도가 증가할 수밖에 없기 때문에 대표성에 조금 더 어려움이 있겠다. 또한 부작용의 사용약물과의 인과관계는 Naranjo scale²⁰⁾이라는 평가항목에 의하여 확실한 정도로서 부작용 여부를 결정한다. 이번 자료를 활용함에 있어서 이러한 인과관계를 설명하기에 원자료 자체에 인과관계의 명확한 활용 근거가 없이 보고되는 경우와 부작용 보고 시에 포함되어야 할 항목의 누락 등으로 인과관계를 포함하지 않고 분석을 하였다는 한계가 있다.

약물 유해반응을 일으키는 약물군, 약물 유해반응으로 나타난 반응과 약물간의 관계등의 비교 분석이 앞으로 추가로 연구할 수 있는 부분이라고 하겠다. 또 다른 측면으로는 약품의 편익과 위험성의 사회, 경제적인 손익 연구를 통해서 실제적인 약물 유해반응이 가지는 약물 경제성 평가가 이루어 질 것이고, 의약품을 처방하는 의사들에게도 실질적인 도움이 될 것이다.

결 론

처방을 하는 의료인은 이러한 유해 반응 사례가 많은 의 약품을 인식하여 약물을 처방할 시에는 더욱 신중하고, 또한 면밀한 모니터링을 함으로 약물 유해 반응이 나타났을 때 민첩하게 대응할 수 있어야겠다. 또한 약사들은 복약 상담 등의 환자 교육을 통해 예방 할 수 있는 약물 유해반응은 최소화하고, 예상치 못한 약물 유해 반응이 나타났을 때 환자들이 대처할 수 있도록 해야 할 것이다. 정부 역시 식약청의 약물 유해 반응 사례를 보다 체계적이고, 통일화 되도록 보고 받을 수 있는 시스템을 만들어, 이 자료들을 활용해서 약물 유해 반응이 최소화되는 의료 환경을 조성하는데 노력해야 할 것이다.

참고문헌

- Brownstein JS, Murphy SN. Rapid identification of myocardial infarction risk associated with diabetes medications using electronic medical records. *Diabetes care* 2010; 33: 526-531.
- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1191-1201.
- Scheen AJ. Cardiovascular risk - benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010; 10: 321-324.
- James WP, Caterson ID. Effect of sibutramine on cardiovascular in overweight and obese subjects. *N Eng J Med.* 2010; 363: 972-974.
- 식품의약품안전고지 제 2009-208호, 의약품등 안전성 정보 관리 (2009.12.22.).
- www.kfda.go.kr Accessed on October 4, 2010.
- www.who.int/en Accessed on september 19, 2010.
- www.fda.gov Accessed on October 2, 2010.
- Bond CA, Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy.* 2006 May; 26: 601-608.
- Impicciatore P, Choonara I. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out - patients; a systematic review and meta - analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 77 - 83.
- Davies EC, Green CF. Adverse drug reactions in hospital in-patients; a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 335-341.
- Classen DC, Pestotnik SL. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
- Hoonhout LH, Wagner C. Nature, occurrence and consequence of medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective chart review in the Netherlands. *Drug saf.* 2010; 33: 853-864.
- Gäwert L, Hierse F, Zink A, *et al.*, The importance of patient perspective in drug surveillance systems. *Z Rheumatol.* 2010; 69: 795-802.
- 약물감시사업단 website www.medalert.co.kr Accessed on December 19, 2010
- Christiansen C, X-ray contrast media - an overview. *Toxicology* 2005; 209:185-187.
- Katayama, H, Yamaguchi, K, Kozuka, T, *et al.*, Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-628.
- 김광표, 장주영, 이정선외 지역약물감시센터를 통한 부작용 신고 활성화 약물역학위해관리학회지 2010; 3: 16-22.
- Winstanley PA, Ivin LE, Orme M LE *et al.*, Hospital pharmacy-based reporting schem. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 113-116.
- Pushkin R, Frassetto L, Segal ES *et al.*, Improving the reporting of adverse drug reactions in the hospital setting. *Postgrad Med.* 2010; 122: 154-164.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin Pharmac Ther* 1981; 30: 239-245.