

2009년 국내 신종플루 유행시기의 Oseltamivir 부작용 평가

도윤아¹ · 이숙향²

¹차의과학대학교 분당 차병원, ²아주대학교 약학대학

(2011년 11월 7일 접수 · 2011년 11월 30일 수정 · 2011년 12월 5일 승인)

Adverse Drug Reactions with Oseltamivir Treatment in the South Korea Outbreak of 2009 Pandemic Influenza A(H1N1)

Youn A Do¹ and Sukhyang Lee²

¹CHA Bundang Medical Center, CHA University, Sungnam-si, Korea

²College of Pharmacy, Ajou University, Suwon, Korea

(Received November 7, 2011 · Revised November 30, 2011 · Accepted December 5, 2011)

The World Health Organization (WHO) declared the outbreak of H1N1 pandemic in 2009. South Korea also had outbreaks of H1N1 virus and used oseltamivir in large volume with increased reports of adverse drug reaction(ADR). The present study was aimed to investigate the ADR frequency, the factors related to ADR, and characteristics of oseltamivir's ADR. Participants for the study were patients randomly drawn from those who were prescribed oseltamivir for treatment from CHA Bundang Medical Center during October 1 and October 30. The information examined as factors related to ADR were collected by a subsequent cross-sectional telephone survey. The factors are the following; a) age; b) gender; c) patient medical history; d) diagnosis of H1N1 virus; e) adherence; f) whether taking other medication with oseltamivir or not; and g) the number of combined medications. We also asked ADR after taking oseltamivir. Total subjects were 86 patients. The average age is 22.6±18.48 years old. The gender was 45.3% women and 54.7% men. Half (50%) of all respondents showed one or more ADR, 67.4% were positively diagnosed for H1N1 virus, and 54.7% were completed the full course of oseltamivir (i.e. twice daily x 5days). The most frequently reported ADR symptoms were: dizziness (15.1%), nausea (11.6%), lethargy (10.4%), diarrhea (10.4%), abdominal pain (8.1%), headache and vomiting (6.9%). ADR classifications by categories are gastro intestinal (44.2%), neuropsychiatric events (22.1%), systemic symptom (20.9%), skin events (5.8%), eye events (4.7%), and other cases (2.3%). The onset of ADR 'after taking 1~3 doses' was 69.7%. No increase in neuropsychiatric events was detected in children and adolescents. No factors examined for the study do have significant influence on the presence of ADR. This study showed that ADR of oseltamivir have occurred in half of the patients. The use of oseltamivir is essential for treatment and prophylaxis of influenza A(H1N1). But mass treatment should be properly monitored for ADR.

□ Key words - influenza A(H1N1), oseltamivir, adverse drug reaction

Influenza의 치료와 예방요법에 사용하는 항바이러스 제는 neuraminidase 억제제인 oseltamivir, zanamivir와 adamantanes인 amantadine, rimantadine 이 있다.^{1,2)} 신종인플루엔자인 influenza A(H1N1)는 시험관 내에서 neuraminidase 억제제에 감수성을 나타내며, adamantanes에 대해서는 내성을 나타내므로 neuraminidase 억제제가 효과적이다.^{1,3)} 이 중에서 oseltamivir (Tamiflu[®])는 경구약물이고 zanamivir (Relenza[®])는 흡입하는 약물이다. 특히 oseltamivir는 전구체로서 그 활성 대사체가

작용을 하는데, 감염된 세포에서 새로이 생성된 바이러스를 방출하여 체내에 바이러스 감염을 확산시키는데 있어서 필수적인 neuraminidase를 선택적으로 저해한다.^{2,4,5)}

신종인플루엔자의 전형적 증상은 발열, 기침, 인후통, 콧물, 코막힘, 피로감, 두통 및 근육통 등인데 계절 인플루엔자와 구별되는 점은 설사와 구토 등의 위장관계 증상이 10~25%정도에서 발생한다는 것이다. 그리고 neuraminidase 억제제는 증상시작 48시간 이내로 투여하는 경우, 증상기간을 단축하고 합병증과 중증 경과를 감소시킬 수 있을 것으로 예상하고 있다.¹⁾

Influenza A (H1N1)의 대유행은 2009년 4월, 처음으로 미국의 소아에서 감염된 것이 확인되면서 시작 되었다.⁶⁾ 이후 influenza A (H1N1)의 감염은 매우 빠르게 확산되면서 전 세

Correspondence to : 이숙향

아주대학교 약학대학
우)443-749 경기도 수원시 영통구 원천동
Tel: +82-31-219-3443, Fax: +82-31-219-3435
E-mail: suklee@ajou.ac.kr

계적으로 이슈가 되었고, 세계보건기구(WHO)는 같은 해 6월 11일 influenza A (H1N1)에 대해 대유행 위기 경보 6단계 즉, 대유행(pandemic)을 선포하였다.^{1,7)} 국내에서는 2009년 4월말에 멕시코를 다녀온 여행객이 처음으로 신종인플루엔자 환자로 확진을 받은 이후 7월 중순부터는 학교에서 지역사회로 전파가 확산되면서 환자가 1천명 이상 기하급수적으로 증가하였다.¹⁾ 이에 한국 정부는 지역별로 지정된 병원에 신종인플루엔자 진료소를 설치하게 하였고, 수많은 환자가 진료소를 찾았다. 또한 influenza A (H1N1)의 빠른 확산을 잠재우기 위해 확진 여부를 불문하고 다수의 환자에게 oseltamivir의 투여가 허용되었고 경우에 따라 oseltamivir의 무상지원도 실시하였다. 또한 1세 이하 소아에서 oseltamivir의 사용이 정식 허가 되어있지 않음에도 대유행으로 인하여 식약청의 응급사용허가 규정에 따라 사용이 승인되기도 하였다.

Oseltamivir의 내성 influenza A (H1N1)는 소아에서 좀 더 높은 비율로 발생할 수 있다고 한다.⁵⁾ 또한 소아임상연구에 따르면 oseltamivir 치료를 받은 소아 중 27~30%에서 내성 influenza A (H1N1)가 출현 하는 양상을 보였다.⁵⁾ 실제로 세계적으로 influenza A (H1N1)가 확산되는 가운데 덴마크, 일본 등에서 oseltamivir의 내성 influenza A (H1N1)가 산발적으로 보고된 바 있어 대유행에 대한 공포가 더욱 확산되었다.^{8,9)} 게다가 영국에서는 대대적인 투여로 다양한 약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR)이 발생하였다는 보고가 있었으며¹⁰⁻¹²⁾ 일본의 몇 개의 연구에서는 어린이에게 심각한 신경정신계 ADR이 보고되었다.¹³⁻¹⁶⁾ 이에 따라 국내에서도 oseltamivir ADR에 대한 관심이 대두되었고 15세 여자 환자에서 신경정신계 ADR이 보고되기도 하였다.¹⁶⁾

Oseltamivir의 사용에 있어 내성과 같은 문제점이 드러나고, 점차 oseltamivir의 부작용에 대한 관심이 증가되면서 oseltamivir의 사용 시 안전성에 대한 필요성이 대두되었다. 하지만 oseltamivir의 부작용에 대한 연구는 거의 미비한 실정이므로 oseltamivir의 부작용에 대한 구체적인 연구가 필요하겠다. 그리하여 향후 oseltamivir의 사용 시 안전성에 기여하기 위해 oseltamivir의 부작용 종류 및 빈도, 부작용에 영향을 미치는 인자, 부작용의 양상 및 부작용 발생 군 등에 대해 조사 하고자 하였다.

연구방법

연구기간 및 대상 환자

차의과학대학교 분당 차병원에서는 2009년 8월 처음으로 신종인플루엔자 진료소가 설치되었고, 수많은 환자가 내원하여 oseltamivir를 처방 받았다. 이들 중 2009년 10월 1일부터 10월 30일 사이에 차의과학대학교 분당차병원 신종인플루엔자 진료소에서 oseltamivir를 예방 또는 치료목적으로 처방 받은 환자들을 대상으로 하였다. 그리고 이 환자들은 질병관리 본부의 용량 가이드라인에 따라 처방 받았다.¹⁷⁾ 이 환자

들에게 사전에 전화 부작용 조사가 있을 예정이라는 안내문을 배부한 후 무작위로 선별한 120명의 환자들에게 처방일로부터 7~9일 후에 전화로 설문조사를 실시하였다. 이 시기에 방문한 다수의 환자 중 병원에 내원한 순서대로 120명을 선정하였다. 또한 통화 시 설문조사 결과가 연구에 사용될 예정이라는 것에 대하여 동의를 구하였다. 이 중 실제로 oseltamivir를 복용하지 않았거나, 3번 이상 전화통화가 되지 않았거나, 전화 통화는 되었지만 지적장애자나 대화통화가 불가능한 노인인 경우, 본인과 직접 연락이 되지 않은 환자는 제외하였다.

자료 조사

본 연구는 oseltamivir 처방일로부터 7~9일 후에 부작용에 대하여 전화설문 조사를 실시한 횡단면 조사(subsequent cross-sectional survey)이다. 환자의 연령, 성별, 환자 이력, 부작용 종류, 확진 여부, 총 투여횟수, 병용 약 등을 조사하였다. 보고된 부작용은 의약품 유해반응 용어 국제 표준 분류 체계인 WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)와 MICROMEDEX Healthcare Service™의 부작용 분류를 근거로 코딩 하였다.^{18,19)} 연령그룹은 ICH의 연령기준을 근거로 분류 하였다.

평가지표

약물유해반응의 인과관계를 평가하는 데 있어서 그 객관성을 유지하기 위해 사용되는 지표들은 여러 종류가 존재한다. World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 지표^{23,25)}, Naranjo 지표²⁶⁾, Kramer algorithms²⁷⁾ 등이 이에 속한다.²⁸⁾ Naranjo 지표는 10개의 질문에 대해 점수를 부여하여 인과관계를 평가한다. 약물 투여와 약물 유해사례 발생 간의 시간적 인과관계, 약물의 투여 중단 혹은 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응, 약물 이외의 다른 원인 및 환자의 기저질환이 관여할 개연성 평가, 과거 약제에 대한 유사반응의 존재 유무, 위약 투여에 대한 반응, 약물 농도 측정 여부, 약물유해사례를 뒷받침할 수 있는 객관적인 검사 유무 등에 대한 항목들이 포함되어 있다.^{26,28)} 반면에 WHO-UMC 지표는 약물투여와 의심되는 약물유해반응의 발현이 약물 역학적인 관점에서 볼 때 시간적 인과관계가 타당한지 여부, 약물 이외의 다른 원인이 있는 가능성, 약물의 투여 중단 및 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응 등을 평가하고 있으며, 한국 식품의약품안전청의 약물유해반응 인과관계 평가지표로 지정되어 공식적인 평가지표로 사용되고 있다.²⁸⁾ Naranjo 지표와 Kramer algorithms을 비교한 연구에서 Naranjo 지표가 신뢰성 및 타당성이 높은 것으로 보고 된 바 있으며,^{26,28)} 한국의 임상환경에서 Naranjo Scale은 WHO-UMC 지표에 비해 유용성이 제한적이라는 보고를 보았을 때^{22,28)} Naranjo 지표와 WHO-UMC 지표를 비교한 후 WHO-UMC 지표에 의한 인과관계 평가 결과를 따르는 것이 더욱 올바를 것으로 판단하였다. 따라서 본 연구에서는 WHO-UMC 지표로 분석

시 ‘unlikely’, ‘conditional’, ‘unassessable’로 평가된 것은 제외하고 ‘certain’, ‘probable’, ‘possible’로 평가된 환자들만을 oseltamivir의 부작용으로 인정하기로 하였다.

신종인플루엔자의 확진 여부는 차의과학대학교 분당차병원에서 시행한 H1N1 PCR test에서 ‘positive’의 결과를 나타낸 환자를 의미하고, 병용약은 oseltamivir와 동시에 복용했을 경우를 의미한다. 의사소통이 되지 않는 영아나 어린이인 경우는 보호자의 의견을 수렴하였다. 또한 치료와 예방 목적으로 복용한 경우는 용법이 다르지만 같은 용량이라고 간주하였다. (1일 2회 × 5일간 = 1일 1회 × 10일간)

통계 분석

SPSS version 19.00를 이용하여 통계분석을 하였다. 부작용의 유무, 부작용의 개수, 부작용 범주에 영향을 미치는 인자에 대해 분석하기 위하여 위의 항목들과 병용약품 투여 여부, 성별, 복용순응도, 연령, 기저질환 등과의 관계분석 시 chi-square test를 이용하였다. 또한 기저질환 유무와 병용약품의 유무가 부작용 발생률에 미치는 영향을 조사하기 위하여 odds ratio값을 사용하여 분석하였다. 약물과 유해반응의 인과관계를 평가하는 지표인 WHO-UMC 지표와 Naranjo scale 사이의 상관관계는 Spearman’s rank coefficient를 사용하였다. 각 검정의 p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였고, odds ratio값은 95% 신뢰구간에 1을 포함하지 않는 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

연구결과

대상 환자의 특성

무작위로 선별한 120명의 환자 중 oseltamivir를 전혀 복용하지 않았거나, 3번 이상 진화통화가 되지 않았거나, 의견을 제시할 수 없는 환자, 본인과 직접 연락이 닿지 않은 환자들을 제외 하여 실제 연구 대상 환자는 총 86명이었다. 전체 대상 환자 중 확진을 받은 환자는 58명(67.4%), 확진을 받지 않은 환자는 28명(32.6%)이었다. 이 중 여자는 39명(45.3%) 남자는 47명(54.7%)이었다. 전체 환자의 연령평균은 22.7±18.5세 이다. ICH 연령 기준으로 분석한 결과 영아 2명(2.3%), 어린이 28명(32.6%), 청소년 23명(26.7%), 성인 29명(33.7%), 고령자 4명(4.7%)이었고, 영아 2명은 모두 12개월 이상이였다(Table 1). 질병관리 본부에서 평가하는 신종인플루엔자의 고위험군인 65세 이상의 노인은 4명, 59개월 이하의 소아는 8명, 임신부와 과거 oseltamivir 복용경험이 있었던 환자는 없었다(Table 2). 그리고 모든 환자들은 질병관리본부의 neuraminidase 억제제 용량 가이드라인에 적합한 용량을 처방 받았다(Table 3).¹⁷⁾ 또한 oseltamivir를 치료목적으로 복용한 환자는 86명 중 83명(96.6%)이었고, 예방목적으로 복용한 환자는 3명(3.4%) 이었다. 이 중 예방목적으로 처

방 받은 경우에는 가족 구성원 중 신종플루 확진을 받은 환자가 있거나, 학교의 주변 친구들 중에 신종플루 확진을 받은 경우들이 해당되었다. 복용 순응도를 조사한 결과 oseltamivir를 10회 모두 복용 완료한 환자는 47명(54.7%)이고, 중간에 어떠한 이유로라도 중단한 환자는 39명(45.3%)이었다(Table 1).

기저질환 여부

기저질환이 있는 환자는 9명(10.5%)으로 이 중 연령기준으로 평가하였을 때 영아 1명, 어린이 1명, 성인이 6명, 고령자 1명이였다. 기저질환의 종류는 chronic maxillary sinusitis, photosensitivity, cataract, gallbladder polyp, atopic dermatitis, autoimmune thyroiditis, irritable bowel syndrome, primary hypertension, cardiac infarction, gastro-esophageal reflux disease 이었다. 연령과 성별에 따른 기저질환의 종류는 Table 4와 같다. 이 중 질병관리 본부의 신종인플루엔자의 고위험군에 해당하는 만성심혈관계 질환 환자는 56세의 남자로서, 1명

Table 1. Patient’s Characteristics

Possible Factors	Response Category	Response (n=86)
Gender	Male	47 (54.7%)
	Female	39 (45.3%)
ICH guideline*	Infants and toddlers	2 (2.3%)
	Children	28 (32.6%)
	Adolescent	23 (26.7%)
	Adult	29 (33.7%)
	Geriatrics	4(4.7%)
Diagnosis of Influenza A(H1N1)**	Yes	58 (67.4%)
	No	28 (32.6%)
Underlying Disease***	Yes	9 (10.5%)
	No	77 (89.5%)
Combination medicine†	Yes	65 (75.6%)
	No	21 (24.4%)
Complete the full course‡	Yes	47 (54.7%)
	No	39 (45.3%)
Purposes of use	Prophylaxis	3 (3.4%)
	Treatment	83 (96.6%)

* ICH: International Conference on Harmonisation
 ** H1N1 PCR test-Positive
 *** Baseline disease: Chronic maxillary sinusitis, Photosensitivity, cataract, gallbladder polyp, Atopic dermatitis Autoimmune thyroiditis, Gastritis, Primary hypertension, Cardiac infarction ,Gastro-esophageal reflux disease
 †Combination drug: Expectorants & Mucolytics, Decongestants, NSAIDs, Analgesics, Cardiac Drugs, antibiotics etc.
 ‡Complete: twice daily for five days or once daily for ten days

Table 2. High risk groups of H1N1 Influenza

-Person aged 65 years or older	
- Respiratory diseases	COPD, Bronchiectasis, Coniosis, Bronchopulmonary dysplasia, Asthma
- Chronic cardiovascular diseases	Congenital heart disease, Chronic heart failure, Ischemic heart disease
- Diabetes mellitus	
- Renal diseases	Nephrotic syndrome, Chronic renal failure, Kidney transplant recipients
- Chronic liver diseases	Liver cirrhosis
- Malignant tumor	
- Immunocompromised patients	Asplenia, hyposplenism, hypersplenism, HIV infection, Chemotherapy, Immunosuppressive therapy
- Miscellaneous	Cognitive disorder, Spinal cord injury, Seizure, Neuromuscular diseases
-Pregnant women and up to 2 weeks postpartum (including pregnancy loss)	
-Children younger than 59 months old	

존재하였다.

병용약 복용

병용약을 복용한 환자는 전체 연구대상인 86명 중 65명 (75.6%)이었다. 이 중 1명은 심혈관계 기저질환약물과 감기 증상 치료약을 병용하였고 나머지 64명은 감기증상 치료약만을 병용하였다. 감기약의 종류는 진해 거담제, 비충혈제, 진통소염제, 해열제, 항생제 등이었다(Table 1). 병용한 약의 개수는 4개(20.9%)가 가장 많았고, 그 다음으로는 3개(15.1%), 5개(12.7%), 6개(8.1%)개 순이었으며, 한약이 1.1%로 나타났다(Fig. 1).

WHO-UMC 지표와 Naranjo 지표의 상관관계 분석

WHO-UMC와 Naranjo 지표로 부작용과 인과관계를 분석한 결과, 두 지표간의 일치율은 42.22%였고, Spearman 상관계수는 0.833(p < 0.01)이었다. WHO-UMC 지표분석으로는 부작용을 호소한 45명의 환자 중 certain 16, probable 17, possible 10, unlikely 2 이었고 Naranjo Scale 분석으로는 definite 0, probable 23, possible 20, doubtful 2 이었다.

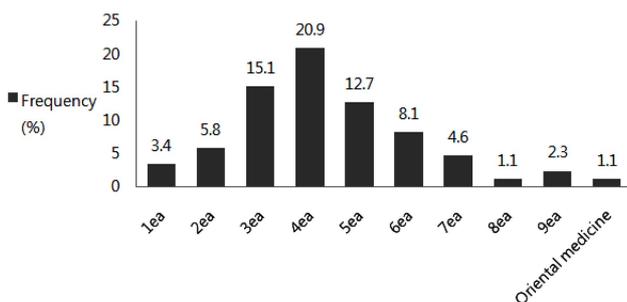


Fig. 1. The number of drugs used with oseltamivir.

WHO-UMC 지표 분석에서는 certain 이 16건이나 되었지만 Naranjo Scale 분석으로는 definite가 한 명도 없었다. 전체적으로 같은 환자에 대해서 Naranjo Scale 이 WHO-UMC 지표보다 한 단계씩 아래 범주에 해당하였다.

위의 결과에 따르면 본 연구에서 적용하기로 한 WHO-UMC 지표 중 ‘certain’, ‘probable’, ‘possible’에 해당하는 환자는 총 43명 이었다.

부작용 양상

부작용 보고 건수

전체 연구 대상 환자 중 부작용을 호소한 환자는 총 43명으로 50.0%에 해당한다. 이 환자들 43명의 총 부작용 건수는 82건으로 1인당 평균 1.9개의 증상을 호소하였다. 부작용 발현 환자 43명 중 1인당 부작용 개수 별 인원분포는 부작용 1건 20명(46.5%), 2건 12명(27.9%), 3건 7명(16.2%), 4건 3명(6.9%), 5건 1명(2.3%)이었다(Fig. 2).

부작용 종류 및 범주별 분류

전체 연구 대상 환자 86명 중에서 43명에서 82 건의 부작용이 있었으며, 가장 빈번하게 호소한 부작용 종류는 어지러

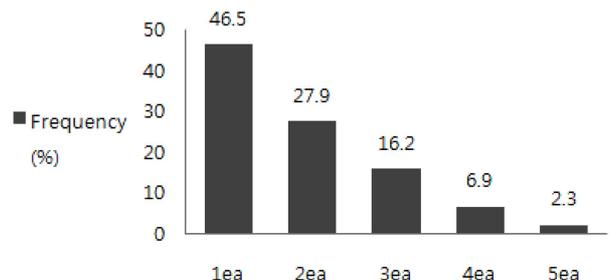


Fig. 2. The number of ADRs experienced.

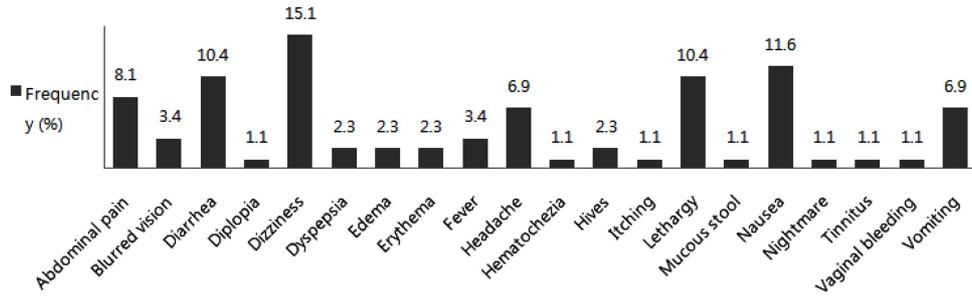


Fig. 3. Percentage of ADR symptoms after taking oseltamivir for treatment and prophylaxis(n=86).

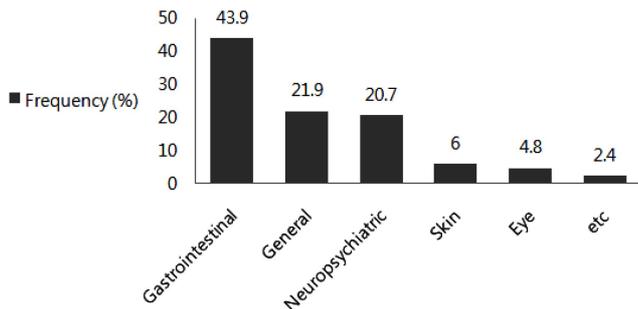


Fig. 4. Frequency of ADR Category (n=82).

음 13명(15.1%), 구역 10명(11.6%), 무기력 9명(10.4%), 설사 9명(10.4%), 복통 7명(8.1%) 순으로 보고되었고 두통, 구토는 각각 6명(6.9%)이었고, 빈도가 낮은 부작용으로는 발열 3명(3.4%), 시야이상 및 흐림 3명(3.4%), 부종 2명(2.3%), 소화 불량 2명(2.3%), 발적 2명(2.3%), 두드러기 2명(2.3%) 등으로 나타났다(Fig. 3). 부작용 범주별 분류로는 전체 부작용 건수 82건 중 범주 별로 분석 시 가장 높은 빈도를 차지하는 범주는 위장관계 36건(43.9%), 전신증상 18건(21.9%), 신경정신계 17건(20.7%), 피부질환 5건(6.0%), 안과 부작용 4건(4.8%), 기타 2건(2.4%) 순으로 나타났다(Fig. 4). 이 중 안과 부작용인 시야 흐림, 복시, 등의 증상을 보인 환자는 전체 86명 중 3명으로 3.4%에 해당하였는데 성인은 2명, 고령자가 1명이었으며 고령자의 경우에는 기저질환으로 백내장

이 있던 환자였다.

연령대별 부작용

연령대와 부작용 범주와의 관계는 특별 연령대에서 부작용이 두드러지게 많이 나타나지는 않았다(Fig. 5). 연령대별 빈번한 부작용을 분석해 봤을 때 어린이에서는 위장관계 10명(47.6%), 신경정신계 5명(23.8%), 전신증상 4명(19.0%), 피부질환 2명(9.5%) 순이었고, 청소년에서는 위장관계 13명(61.9%), 신경정신계 7명(33.3%) 순이었다. 성인에서는 신경정신계 18명(48.6%)이고 위장관계 11명(29.7%), 안과질환과 피부질환이 각각 3명(8.1%) 순이었다.

부작용 발현 및 종료 시기

부작용 발현 시기는 '1회 복용 후'가 16명(37.2%), '3회 복용 후'가 10명(23.2%), '2회'와 '4회 복용 후'가 각각 4명(9.3%), '6회 복용 후'가 3명(6.9%), '10회 복용 후'가 2명(4.6%) 이었다(Fig. 6). 부작용 종료 시기는 '1일째'가 24명(55.8%), '진행 중임'(설문 조사할 당시는 처방일로부터 7일에서 9일 사이임)이 5명(11.6%), '3일째'가 4명(9.3%), '2일째' 3명(6.9%) 이었다(Fig. 7).

부작용에 영향을 주는 인자

부작용과 대상 환자 특성간의 관계

부작용 유무와 연령기준, 성별, 병용 약 여부, 병용 약 개

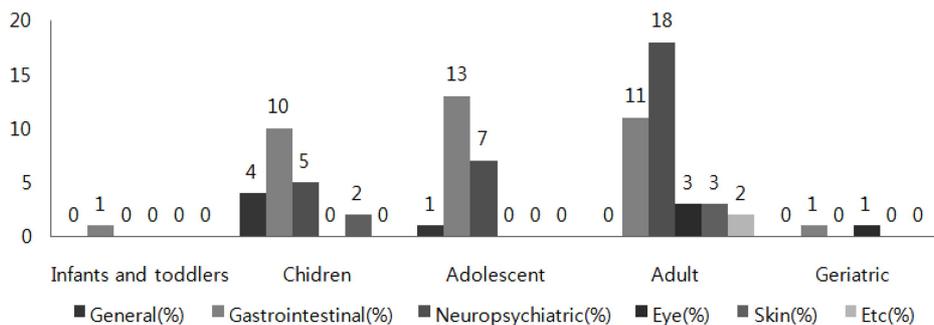


Fig. 5. Frequency of ADR category in age group.

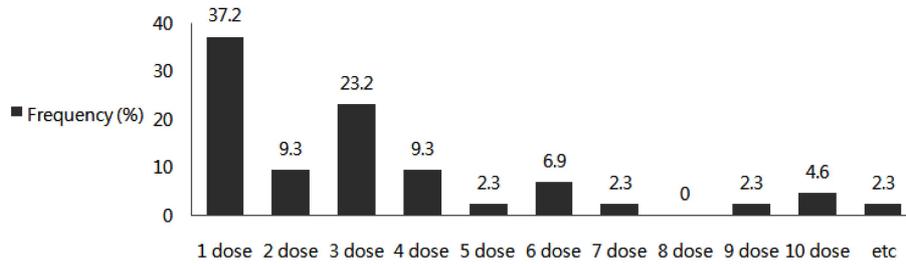


Fig. 6. Onset time of ADR (n=43).

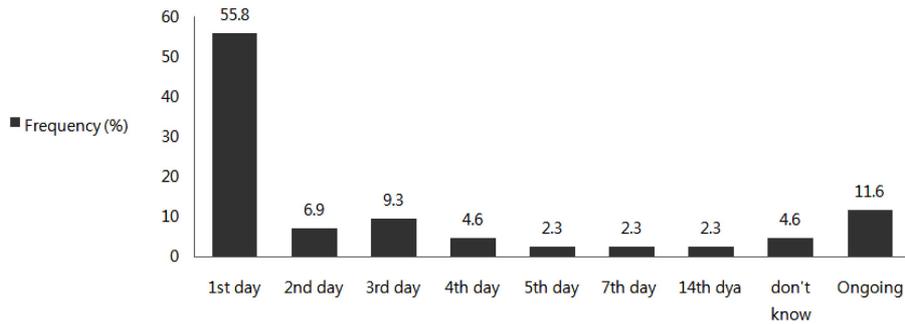


Fig. 7. Time to end ADR.

수, 복용완료여부, 기저질환 유무이었다. 부작용 유무와 환자의 특성 인자와의 관계는 통계적인 유의한 차이를 나타내지 않았다($p > 0.05$).

부작용 개수와 연령기준, 성별, 병용 약 여부, 병용 약 개수, 복용완료여부, 기저질환 유무이었다. 환자들이 호소한 부작용 개수와 환자의 특성 인자와의 관계는 모두 유의한 차이를 나타내지 않았다($p > 0.05$).

부작용 범주와 연령기준, 성별, 병용 약 여부, 병용 약 개수, 복용완료여부, 기저질환 유무이었다. 부작용 범주와 환자의 특성 인자의 관계도 모두 유의한 차이를 나타내지 않았다($p > 0.05$).

기저질환 유무와 부작용 발생률의 관계

기저질환과 부작용 유무간의 관계를 좀 더 자세하게 알아보기 위하여 기저질환의 존재가 부작용 발생에 영향을 미치는지에 대하여 odds ratio를 구한 결과 OR값은 2.16 이었는데, 95% 신뢰구간은 0.504~9.275 로 신뢰구간에 1을 포함하고 있으므로 통계적으로 유의하지 않았다.

병용약 유무와 부작용 발생률의 관계

병용약을 복용한 경우가 부작용 발생에 영향을 미치는지에 대하여 odds ratio를 구한 결과 OR값은 1.13이었는데, 95% 신뢰구간은 0.424~3.047로 신뢰구간에 1을 포함하고 있으므로 통계적으로 유의하지 않았다.

고 찰

본 연구는 차의과학대학교 분당 차병원의 신종인플루엔자 진료소를 내원한 환자들로부터 자료를 수집하였는데 단시간의 조사 기간과 소수의 연구대상으로 인하여 우리나라 전체의 부작용 발생양상을 평가하기에는 무리가 있다. Influenza A(H1N1)의 전파 양상이 지역적으로도 차이가 있기 때문에 더욱 그러하다.²⁹⁾ 또한 데이터의 정확도 면에서 불 때 전화설문이라는 방법 때문에 한계가 있을 수 있다. 그리고 많은 환자들이 감기증상의 완화를 위해 병용약을 복용했기 때문에 oseltamivir와 부작용과의 인과관계를 명확히 판단하기에는 한계가 있었다. 그러나 이런 한계들에도 불구하고 oseltamivir의 부작용에 대한 연구가 부족한 실정이므로 oseltamivir의 부작용 발생양상의 사례보고로서 의의가 있다고 사료된다.

대상 환자의 특성으로서 전체 대상 환자 중 성별의 비율은 높은 차이가 없었다. 그리고 환자들의 연령대를 살펴보면 소아, 청소년이 50%를 초과하는 것을 알 수 있었는데 이는 그 당시 분당지역에서 초, 중, 고등학교 중심으로 감염이 확산되었던 것을 증명한다. 또한 소아, 청소년 위주의 환자들로 인하여 기저질환이 있는 환자가 비교적 적은 것으로 보이고, 이로 인하여 신종플루의 고위험군도 거의 존재하지 않았다.

전체 환자 중 확진 환자는 67.4%에 불과하였는데 이것은 감염속도가 매우 빨랐던 신종플루의 특징을 뒷받침해 줄 수 있다. 유행초반에 확진을 받은 경우에만 보험급여가 가능했던

Table 3. Neuraminidase inhibitors dosing guideline

Neuraminidase inhibitor	Dose for treatment	Dose for prophylaxis
Oseltamivir* (Tamiflu®)	Adult: 75 mg twice daily	75 mg once daily
	<15 kg: 30 mg twice daily × 5days	30 mg once daily × 10days
	15-23 kg: 45 mg twice daily × 5days	45 mg once daily × 10days
	24-40 kg: 60 mg twice daily × 5days	60 mg once daily × 10days
	>40 kg: 75 mg twice daily × 5days	75 mg once daily × 10days
Zanamivir (Relenza®)	Adult: 10 mg twice daily × 5days	10 mg once daily × 10days
	Children, Adolescents > 7years: 10 mg twice daily × 5days	Children, Adolescents > 5years: 10 mg once daily × 10days

*Adjust dose in renal failure: *If creatinine clearance*<30 ,*reduce dose by 50%* ; Reference: [17]

허가사항에서 벗어나 확진을 받지 않아도 신종플루가 의심이 될 경우이거나 예방을 목적으로 사용하는 경우에도 투여가 허가되었다. 그러므로 확진여부에 관계없이 다수의 환자가 oseltamivir를 처방 받을 수 있었다. 그리고 많은 환자(75.6%)가 병용약을 복용한 것은 감기 증상 호소로 인하여 필수적인 것이었고, 병용약을 복용한 환자 중 3~5개를 복용한 환자가 64.6%로 높은 비율을 차지한 것을 볼 수 있었다.

부작용 빈도와 종류

세계 보건기구(WHO)와 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR)을 ‘의약품을 질병의 예방, 진단, 치료 또는 생리기능의 조절을 위해 인체에 상용량을 투약했을 때 발생하는 인체에 유해하며 의도하지 아니하는 반응’이라고 정의 하였다.²⁰⁻²³⁾ 한국식품의약품안전청 (KFDA)은 약물유해반응이란 ‘의약품 등을 정상적으로 투여 사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고 된 유해사례 중에서 의약품 등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물 유해반응으

로 간주 한다’고 정의하고 있다.^{22,24)}

전체 대상 환자 중 50%가 부작용을 경험하였는데 이 점은 영국의 다른 연구들과 거의 비슷한 결과였다.¹⁰⁻¹²⁾ 이것은 허가사항의 결과보다는 높은 수준이다.⁴⁾ 일반적으로 가장 흔하게 보고되는 oseltamivir의 부작용은 경, 중증의 오심과 구토이다.^{10,12,30,31)} 또한 이것은 1~2일 이내로 소실되고 어린이에서 발생하는 구토는 경, 중증도가 빈번하고 짧은 기간 동안 발생한다고 보고되어 있다.^{16,32-34)} 본 연구의 대상 환자들이 가장 빈번하게 호소한 부작용은 ‘어지러움’이고, 두 번째로는 ‘오심’이 가장 많았는데 ‘오심’이 가장 많이 발생한 다른 연구들과는 조금 차이가 있었고,¹⁰⁻¹²⁾ 허가사항에 기재된 어지러움의 빈도(치료군:1.9% ; 예방군:1.6% ; 위약군: 3%)⁴⁾ 보다는 현저하게 높은 것을 알 수 있다. 표 5는 본 연구에서 다빈도로 발생한 부작용을 영국의 다른 연구들과 비교한 표이다. 어지러움은 현저하게 다른 연구들보다 높게 나타났고, 설사, 구토는 비슷한 빈도로 발생하였으며, 오심, 복통, 두통은 다른 연구들에 비해 낮게 나타났다. 다른 연구들과의 이런 차이들은 환자 개인의 차이도 있을 수 있겠지만, 지역과 인종의 차이일 가능성도 있다고 생각된다.

비록 본 연구의 부작용 종류는 일반적인 결과와 일치하지는 않았지만 부작용 범주를 살펴 볼 때 위장관계가 가장 높은 비율로 발생하였는데 이것은 oseltamivir의 일반적인 부작용에 부합되는 것을 알 수 있었다.

본 연구에서 보고 된 부작용을 살펴 볼 때 생명을 위협하는 부작용은 없었고, 허가사항⁴⁾에 기재된 임상적으로 유의한 이상반응(쇼크, 아나필락시스 반응, 폐렴, 간염, 간 기능 이상, 황달, 눈 점막피부 증후군, 독성 피부괴사, 급성신부전, 백혈구감소, 혈소판 감소, 정신신경계 증후군, 출혈 대장염)은 나타나지 않았으며 부작용 종류에 대한 심각성은 그리 크지 않았으나, 부작용의 빈도는 50%로 예상외로 많은 환자가 부작용을 경험한 것으로 나타났다.

신경정신계 부작용

Oseltamivir의 신경정신계 부작용에 대한 논의는 다양하다.

Table 4. Patients with underlying diseases

Age(yr)	Gender	Baseline disease
56	Male	Cardiac infarction, Gastro-esophageal reflux disease, Primary hypertension
36	Male	autoimmune thyroiditis
1.25	Male	Atopic dermatitis
5	Male	Atopic dermatitis
28	Female	Irritable bowel syndrome
40	Female	Gallbladder polyp/ Moderate cervical dysplasia
76	Male	Cataract
21	Female	Photosensitivity
20	Female	Chronic maxillary sinusitis

Table 5. Prevalence of Adverse Drug Reaction in studies of oseltamivir

Product characteristics ^a	South West England school study n=247 ^b	Sheffield study n=326 ^c	This study n=86	
Dizziness	1.9	-	9	15.1
Nausea	10.7	33	26	11.6
Diarrhea	5.5	6.9	8	10.4
Abdominal pain	2.2	21.1	20	8.1
Vomiting	8.0	11	7	6.9
Headache	1.6	24.3	12	6.9

^a Source: [4], ^b Source: [11], ^c Source: [12]

영국 의약품 건강 제품 통제국(MHRA)에³⁵⁾ 따르면 인플루엔자 감염 그 자체가 신경계통 부작용과 이상행동을 야기할 수 있고 oseltamivir를 복용하지 않은 환자군보다 복용한 환자군에서 신경 정신계 부작용의 발생률이 증가하지 않았다는 연구들도 있기 때문에^{35,36)} 이것을 명확하게 oseltamivir의 부작용으로 단정 짓기는 어렵다고 말한다. 하지만 oseltamivir의 허가사항에는 의식장애, 이상행동, 섬망, 환각, 망상, 경련 등이 나타날 수 있고 이상이 관찰되면 투여를 중단하거나 각각의 증상에 따라 적절한 조치를 취하라고 기재되어있다.⁴⁾ 또한 2009년 이후 일본에서는 oseltamivir를 복용한 어린이 중(특히 16세 이하)³⁷⁾ 신경정신계 부작용(예:delirium, hallucinations, confusion, abnormal behavior leading to injury, convulsions, and encephalitis)을 경험했다는 보고들이 있었다.¹³⁻¹⁵⁾ 국내에서도 2009년 당시 oseltamivir를 복용한 청소년이 창밖으로 뛰어내리는 사건이 발생하기도 하였으며 신경정신계 부작용을 경험한 여자 청소년 환자의 사례도 있었다.¹⁶⁾ 그리하여 이런 상황들을 토대로 어린이와 청소년에서의 신경정신계 부작용에 대해 살펴봤으나 가장 빈번하게 발생한 부작용 카테고리에는 ‘위장관계’였다. 또한 한 명의 18세 남자 환자가 지독한 악몽에 시달렸다는 것 이외에 위에서 언급한 신경정신계 증상을 보인 경우는 없었다. 반면 성인에서는 신경정신계가 가장 많이 발생했지만 위에서 보고 된 심각한 신경정신계 증상을 경험한 환자는 없었다. 본 연구에서는 심각한 신경정신계 부작용이 보고되지는 않았지만 그 동안의 다른 연구들을 살펴보았을 때 영아, 어린이, 청소년에서 oseltamivir의 투여는 신중을 기해야 할 것으로 보인다.

안과 부작용

Oseltamivir의 부작용 중 다른 약물들에서 흔히 볼 수 없는 부작용이 안과 부작용(시야이상, 시야 흐림, 복시)이다. 영국의 연구에서는 1% 미만에 해당하였으며¹²⁾ oseltamivir 허가사항에는 빈도를 알 수 없다고 기재되어 있다.⁴⁾ 본 연구에서는 이러한 부작용을 경험한 환자가 3명(3.4%)이었는데 이것은 영국의 연구보다 높은 빈도이다. Table 6은 다른 연구들과 안과부작용의 발생 빈도를 비교한 표이다.

Oseltamivir의 허가사항에는 성인의 부작용에 시야이상, 시

Table 6. Prevalence of ocular side effects with oseltamivir

Study	Prevalence
Sheffield study(in United Kingdom) ^a	<1%
Product characteristics ^b	Don't know
This study	3.4% (n=3)

^a Source: [12], ^b Source: [4]

야 흐림, 복시 등이 기재되어 있지만 소아에는 기재되어 있지 않았다.⁴⁾ 그리고 본 연구에서도 안과 부작용은 성인에서만 발생하였다. 또한 이 중 고령자인 76세 남자환자는 기저 질환으로 백내장이 있던 환자였다. 본 연구 결과 안과 부작용은 성인에게서만 나타났으며, 소아는 안과 부작용에 대한 호소를 정확히 할 수 없으며 부모나 보호자도 적절히 모니터링 할 수 없는 부작용으로 소아에서의 안과 부작용을 완전히 배제할 수는 없다. 백내장 등 안과 질환을 앓고 있는 환자들에게서 일반인보다 안과 부작용이 일어날 가능성이 높을 수 있다는 점을 고려하여 철저한 모니터링이 필요할 것이다.

복약순응도

Oseltamivir 10회 복용에 대하여 복약지도를 했음에도 불구하고 빈도수가 낮았다. 그것은 복용 중 증상이 호전되면서 필요 없다는 생각으로 임의로 중단했거나 또는 약 복용을 잊은 것으로 예상된다. 그리고 부작용이 발생하여 더 복용할 수 없었다는 환자도 존재하였다. Oseltamivir의 10회 복용을

Table 7. Adherence of taking oseltamivir

Study	Complete the full course
Sheffield study (n=326) ^a	76%
South West England school study(n=247) ^b	77%
London schools study(n=85) ^c	66%
This study(n=86)	55%

^a Source: [12], ^b Source: [11], ^c Source: [10]

완료한 환자는 54.7 %로 영국의 연구들에 비해 낮은 편이었다(Table 7).^{10,11)}

부작용 발현시기 및 종료 시기

부작용 발현 시기는 '1~3회 복용 후'가 전체 환자의 69.7%, 부작용 종료 시기는 '발현 후 1~2일 쯤'이 62.7%로 밀집되어 있는 것을 볼 수 있다. 이로 보아 부작용은 대체로 복용초기에 나타났다가 1~2일 이내로 사라지는 것으로 보이는데 이는 다른 연구에서도 비슷하게 평가하고 있다.^{16,17)}

사례 보고

본 연구에서 발생한 부작용은 대부분 가역적이었고 임상적으로 유의하게 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 하지만 oseltamivir의 부작용 때문에 입원한 환자가 한 명 존재하였다. 28세 여자환자로 원래 위와 장이 예민하였고 기저질환으로 과민성 대장증후군(IBS)을 앓고 있는 환자였다. 첫 회 복용 후 오심, 설사, 점액 변, 어지러움을 호소하였지만 3일 동안 계속 복용하였고 복용 3일 쯤 소화기내과 외래를 통하여 차의과학대학교 분당 차병원에 입원하였다. 검사 결과 담즙 역류성 위염, 역류성 식도염 및 위와 장에 염증이 발생하였고 5일간 입원 후 퇴원하였다. 이 사례를 토대로 기저질환이 부작용 유무에 영향을 미치는 지에 대해 의심하였는데 chi-square test와 odds ratio값은 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 평소 위장관이 예민한 환자는 건강한 사람보다 필연적으로 위장관계 부작용이 발생할 확률이 높을 것으로 예상된다. 위장관계 부작용은 음식과 함께 복용 시 감소하므로¹⁷⁾ 일반적으로 가장 높은 빈도로 발생하는 위장관계 부작용 예방을 위해서는 복용약도 시 용법 교육을 하는 것이 중요하겠다.

부작용에 영향을 주는 인자

질병관리본부에서 분류한 신종인플루엔자의 고위험군 중 65세 이상의 노인과 59개월 이하의 소아에서 부작용 발생률을 조사해 보고자 하였지만 환자수가 너무 적어서 통계분석이 불가능 하였다.

지금껏 oseltamivir의 약물 간 상호작용은 알려진 바가 없다.¹³⁾ 그렇지만 병용약을 복용한 환자에서 그렇지 않은 군에 비해 부작용 발생률이 높을 것으로 예상하였는데 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 다약제 복용은 부작용 발생의 원인이 되므로 과도한 병용약 복용은 피해야 하겠다.

앞서 통계적 분석에서 나타난 결과들을 살펴봤을 때 부작용 유무나 개수, 부작용 범주에 크게 영향을 주는 인자는 나타나지 않았다. 그러므로 환자 개인의 차이가 부작용 발생에 영향을 미친다고 사료된다. 다만 원래 기저질환이 있거나 건강하지 않은 환자는 oseltamivir 복용 후 부작용을 경험할 확률이 건강한 사람보다 높을 것으로 예상할 수 있으므로 이러한 환자군에서의 신중한 투여가 요구된다. 또한 oseltamivir의 상호작용을 명확히 예상할 수 없으므로 부작용 발생을 최소화

하기 위해 과도한 병용약은 피하는 것이 좋을 것으로 사료되며, 비록 본 연구에서는 용량 가이드라인에서 벗어난 환자는 존재하지 않았지만 과용량을 처방 받지 않도록 약사의 처방 감사 역할은 중요할 것이다.

결 론

본 연구에서는 oseltamivir 복용 후 부작용을 호소한 환자가 50%로 흔히 발생하였으며 부작용으로 입원한 환자도 존재하였다. 전체 부작용의 빈도는 위장관계가 가장 많았으며, 성인에서는 신경정신계가 가장 많았다. 어린이와 청소년에서는 신경정신계 보다 위장관계가 많이 발생하였다. 부작용 발생은 투여 초기에 주로 나타났으며, 대부분은 발생 후 1~2일 후 종료되었다.

향후 oseltamivir 사용 시 부작용을 예방하기 위하여 처방 감사, 복용지도 등의 약사의 역할이 중요할 것으로 사료된다. 또한 적절한 부작용 모니터링을 통하여 안전한 사용을 추구해야 하며, 무분별한 oseltamivir의 사용은 지양할 것을 권고한다.

참고문헌

1. Kim WJ. Epidemiology, clinical manifestations, and management of pandemic novel Influenza A(H1N1). Korean J Med. 2009; 77(2): 157-164.
2. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. CMAJ 2003; 168(1): 49-57.
3. CDC. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A(H1N1) virus infection and close contact, 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.
4. Roche Products Limited. Summary of product characteristics for Tamiflu. The electronic Medicines Compendium (eMC). Hertfordshire: 2009. Available from: <http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=1044>.
5. MICROMEDEX. Oseltamivir (mechanism of action and resistance) Available from: <http://www.thomsonhc.com/>
6. WHO. Influenza-like illness in the United States and Mexico. 24 April 2009 Available from: <http://www.who.int/en>
7. WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 11 June 2009 Available from: <http://www.who.int/en>
8. Reuters. Roche finds 1st case of H1N1 resistance to Tamiflu. June 29, 2009.
9. Reuters. UPDATE 2 -Japan finds first case of H1N1 resistant to Tamiflu. July 2, 2009.
10. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children three London schools affected by influenza

- A(H1N1), May 2009 – An internet-based cross-sectional survey. *Eurosurveill.* 2009; 14(30):pii=19287. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19287>.
11. Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. *Eurosurveill.* 2009;14(30):pii=19285. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19285>.
 12. Strong M, Burrows J, Stedman E, Redgrave P. Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in June 2009, Sheffield, united kingdom. *Eurosurveill.* 2010;15(19):pii=19565. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19565>.
 13. Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. *Can Fam Physician.* 2009; 55: 1199-1201.
 14. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2008; 31: 1097-1114.
 15. Ichiki Fuyuno. Tamiflu side effects come under scrutiny. *Nature.* 2007; 446: 358-359.
 16. Chung SH, Joung YS. Oseltamivir(Tamiflu) induced depressive episode in a female adolescent 2010, *Psychiatry Investry* 2010; 7(4): 302-304.
 17. 질병관리 본부. 신종인플루엔자의 진단 및 치료. 2009. Available from: <http://www.cdc.go.kr/flu/WebContent/>.
 18. 김이경. Analysis of Inpatient Adverse Drug Events(ADEs) with Retrospective Review of Electronic Medical Records Using ADE signals, 숙명여자대학교 임상약대학원 학위논문, 2005.
 19. 김혜영. Analysis of hospital admissions due to adverse drug events(ADEs) using ADE signals. 숙명여대 임상약학대학원 학위논문. 2004.
 20. WHO. The definition of ADR. Available from: WHO web site Available from: <http://www.who.int/en>.
 21. FDA. The definition of ADR. Available from: US FDA web site Available from: <http://www.fda.gov>.
 22. 권희. 지역약물감시센터 보고사례의 간 독성 약물 부작용 연구, 숙명여자대학교 임상약대학원 학위논문, 2009.
 23. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
 24. KFDA. 약물 유해반응의 정의. Available from: KFDA web site 2008. Available from: <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=95&seq=2463&cmd=v>
 25. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140: 795-801.
 26. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
 27. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: I. background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242: 623-632.
 28. Son MK, Lee YW, Jung HY, Yi SW, Lee KH, Kim SU. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Korean J Med* 2008; 74(2): 181-187.
 29. 질병관리본부. 신종인플루엔자의 발생현황. 2009 Available from: <http://www.cdc.go.kr/flu/WebContent/>
 30. US Food and Drug Administration (FDA). Tamiflu Pediatric Adverse Events: Questions and Answers, 17 November 2005;cited 22 May 2009. Available from:<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107840.htm>.
 31. Gillissen A, Hoffken G Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximizes its efficacy in influenza treatment. *Med Microbial Immunol.* 2002; 191(3-4): 165-168.
 32. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 1999; 282 :1240-1246.
 33. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet.* 2000; 355: 1845-1850.
 34. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 127-133.
 35. MHRA. Suspected adverse drug reaction (ADR) analyses influenza antivirals -Tamiflu(oseltamivir) and Relenza (zanamivir) -17 September, 2009 Available from:<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/website/resources/con057213.pdf>.
 36. Smith JR, Sacks S. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir or no antiviral treatment. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(4): 596-605.
 37. FDA. FDA MedWatch: 2008 Safety Alerts for Human

Medical Products (Drugs, Biologics, Medical Devices, Special Nutritionals, and Cosmetics): Tamiflu (oseltamivir phosphate) 3 April 2008; cited 22 May 2009; Available

from: <http://www.Fda.gov/Safety/MedWatch/Safety-Information/SafetyAlertsforHumanMedicalproduct/ucm095044.htm>.

Appendix 1. Tamiflu 이상반응설문조사지

환자정보							
성명:	나이:	성별:남여	체중:	기저질환:		환자와의 관계:	
확진 여부, 합병증, 과거병력 등 (해당되는 사항 모두 표시)							
<input type="checkbox"/> 확진	<input type="checkbox"/> 음주	<input type="checkbox"/> 흡연	<input type="checkbox"/> 합병증	<input type="checkbox"/> 임신	<input type="checkbox"/> 과거 Tamiflu복용		
이상반응정보							
피부	발적 두드러기 홍반 가려움증 피하 출혈						
위장관	구역 구토 설사 복통 입술염(구내염) 혈변(흑변) 토혈 소화불량						
신경정신	흥분 진전 지린감 무기력 두통 불면 악몽 이상행동 어지러움						
신장	혈뇨						
눈	시야흐림 복시 눈통증						
진신증상	발열 저체온 부종 피로						
호흡기	기침 기관지염 급성기관지염 폐렴						
기타 이상반응							
이상반응과 해당 의약품과의 인과관계에 대한 본인의 의견							
<input type="checkbox"/> 분명하게 Tamiflu 때문이라고 생각							
<input type="checkbox"/> 그럴 수도 있다고 생각							
<input type="checkbox"/> 다른 이유가 있다고 생각							
<input type="checkbox"/> 관계없다고 생각							
복용이력							
용량	30	45	60	75	mg	총 투여 횟수	4 5 6 7 8 9 10
부작용 발현시기	회 제				부작용 종료시기	부작용 발현 후 시간 후 (continued)	
투여중지 시 이상반 응여부	<input type="checkbox"/> 종료 <input type="checkbox"/> 종료 안 됨 <input type="checkbox"/> 투여중지안함				재투여시 이상반응 여부	<input type="checkbox"/> 발현 <input type="checkbox"/> 발현 안 됨 <input type="checkbox"/> 재투여 하지 않음	
병용 의약품 정보							
제품명(성분명)	투여기간			제품명(성분명)	투여기간		
이상반응에 대한 객관적인 검사와 증거가 있는가?(혈액검사 및 의사의 판단)							