



## 임신부에서 항히스타민제와 알레르기용약의 국가별 안전정보 일치도 분석 : 한국, 미국, 영국, 일본 허가사항을 중심으로

박미주<sup>1#</sup> · 신주영<sup>1#</sup> · 김홍아<sup>1</sup> · 박효주<sup>1</sup> · 김미희<sup>1</sup> · 신선미<sup>1</sup> · 박병주<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>한국약품안전관리원, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 예방의학교실

(2013년 9월 10일 접수 · 2013년 12월 17일 수정 · 2013년 12월 18일 승인)

### Agreement of Label Information of Antihistamine, Anti-allergy Medications in Pregnancy among Korea, the USA, the UK, and Japan

Mi-Ju Park<sup>1#</sup>, Ju-Young Shin<sup>1#</sup>, Hong-Ah Kim<sup>1</sup>, Hyo-Ju Park<sup>1</sup>, Mi-Hee Kim<sup>1</sup>,  
Sun-Mi Shin<sup>1</sup>, and Byung-Joo Park<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul 110-750, Korea

<sup>2</sup>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea

(Received September 10, 2013 · Revised December 17, 2013 · Accepted December 18, 2013)

**Background:** Antihistamine and anti-allergy medications are widely used during pregnancy. Reading label information is one of the easiest ways to get safety information. But there are content gaps among countries. **Objective:** To compare the risk level and the recommendation level of antihistamine/anti-allergy drug's label information in pregnant women among Korea, the USA, the UK, and Japan. **Method:** Study drugs of antihistamine/anti-allergy medications were selected according to Korea drug classification codes. Based on the label information of selected product, risk level was classified into 5 categories as follows: 'Definite', 'Probable', 'Possible', and 'Unlikely', 'Unclassified' according to the level of evidence. Recommendation level was classified into 4 categories as follows: 'Contraindicated', 'Cautious', 'Compatible', and 'Unclassified'. Frequency and proportion were presented according to the each category. To estimate agreement of each category among 4 countries, percent agreement and kappa (k) coefficient were calculated. **Results:** Total 13 drug ingredients were selected for antihistamine/anti-allergy medications. In risk level, Korea (46%) and Japan (69%) were mostly classified in the category of 'Unclassified', but 'Unlikely' category was more frequent in the UK (62%) and the USA (46%). In recommendation level, the proportion of 'Contraindicated' was highest in Korea (46%) compared to other countries. In contrast, the category of 'Cautious' was 77%-85% in the USA, the UK, and Japan. The percent agreement for risk level was highest in the USA-UK (54%). The recommendation level of Korea-USA showed lowest agreement for percent agreement (46%) and kappa coefficient (k=0.02). **Conclusion:** We confirmed the differences among safety information provided by four different countries. 'Contraindicated' was more likely in Korea compared with other countries.

□ Key words - Pregnancy, Antihistamine, Anti-allergy, Label Information

임신부는 약물복용이 태아에게 영향을 미치지 않을까 하는 두려움이 크고, 이에 꼭 필요한 약조차 복용하지 않는 경우도 있다. 그러나, 모체의 건강악화는 임신부와 태아 모두를 위협에 빠뜨릴 수 있으므로, 위해성과 유익성을 함께 고려하여 적절하게 치료하는 것이 중요하다.<sup>1)</sup> 하지만 실제 임신부에 대한 약물투여를 결정할 때 모체의 건강상태, 태아의 발

육 정도 등 고려할 요소들이 많고, 이를 결정하는 기준이 모호하여 많은 어려움이 있다.

항히스타민제와 알레르기용약은 임신부에게 흔하게 투여되는 의약품으로, 주로 입덧완화와 알레르기 증상완화를 위해 사용된다. 해외연구에서 항히스타민제는 진통제, 항생제 다음으로 임신부에게 빈번하게 사용되는 약제로 15.3%의 임신부에게 사용되는 것으로 보고되었다.<sup>2,3)</sup> 한국에서 2006년 건강보험심사평가원 자료를 바탕으로 임신부에서 다빈도 사용약물을 분석한 결과에서도, acetaminophen제제, clotrimazole, amoxicillin제제 다음으로 chlorpheniramine이 다빈도로 처방되었고, 이는 해외 사용현황과 유사한 결과였다.<sup>4)</sup> 특히, chlorpheniramine은 대표적인 항히스타민제로 태아에 대한 안

Correspondence to : Byung-Joo Park

Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul 110-750, Korea

Tel: +82-2-2172-6710, Fax: +82-2-2172-6701

E-mail: [bjpark@drugsafe.or.kr](mailto:bjpark@drugsafe.or.kr)

※The first and second authors contributed equally to this article.

전성이 인정되어 전세계적으로 임신부에게 투여되는 빈도가 높은 성분이다.<sup>1)</sup>

교과서, 학술논문, 3차정보원 등 다양한 경로를 통해 임신부에서의 의약품 안전정보를 얻을 수 있지만, 허가사항 정보는 의약품 설명서에 기재되어 있고, 국민에게 공개된 정보로 인터넷을 통해서도 쉽게 접근할 수 있어 전문가와 소비자 모두가 1차적으로 참고하게 되는 정보원이다. 그러나 이러한 허가사항 정보가 적응증, 부작용, 주의 정보 측면에서 26개 국가별로 차이가 있는 것으로 나타났다.<sup>5)</sup> 선행된 미국, 영국, 일본 3개국의 허가사항을 비교한 보고에서도 국가별 차이를 보였는데, 금기 정보의 분율이 미국 0.7%, 영국 1.1%, 일본 1.3%로 미국이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다.<sup>6)</sup>

허가사항 간 정보차이는 이를 참고하는 의약전문가나 환자들로 하여금 혼란을 야기시킬 수 있으므로 허가사항에 대한 안전정보 평가가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 임신부에서 흔히 사용되는 항히스타민제, 알레르기용약을 대상으로 국가별로 허가사항에 기재된 임신부 안전정보의 일치도를 살펴보고자 한다.

## 연구 방법

### 연구대상약물

항히스타민제와 알레르기용약의 약물선정은 복지부분류번호 141번(항히스타민제), 149번(기타의 알레르기용약)에 허가된 단일성분을 기본으로 하였다. 추가로 WHO-ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)<sup>7)</sup>에서 R06A (antihistamines for systemic use), S01GX (other antiallergics)로 분류되어 있는 성분, KIMS 약효별 분류코드<sup>8)</sup>에서 항히스타민제/항알레르기제에 분류되어 있는 성분을 검토하여, 다른 복지부 분류번호에 포함되어 있지만, 항히스타민제와 알레르기용약으로 쓰이는 성

분도 대상으로 포함하였다. 생약성분 혹은 복합제로만 판매되는 성분은 대상에서 제외하였다. 2013년 4월 12일 기준 KIMS에서 유통/생산중인 제품이 없는 경우도 대상 제외하였다. 허가는 되어 있으나 생산/유통되고 있지 않은 성분으로는 acrivastine, nedocromil과 같은 성분이 있었다.

### 허가사항 조사

구체적인 허가사항의 비교를 위해, 선정된 성분을 대표할 수 있는 의약품을 선정하였다. KIMS에서 대조의약품으로 지정된 품목을 우선 선택하되, 대조의약품으로 지정된 품목이 없는 경우 생산중인 제품 중 최초 허가된 품목을 선택하였다. 허가일자와 허가사항 내용은 식품의약품안전처의 이지드력<sup>9)</sup>을 참고하였다.

허가사항 비교국은 미국, 영국, 일본으로 선정하였다. 미 식품의약품(Food and Drug Administration, FDA)과 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)은 의약품 안전정보 관리에 있어서 전 세계적으로 주도적인 역할을 수행하고 있으므로, 이들의 안전성 조치를 반영하고 있는 미국과 영국의 허가사항을 포함하였다. 일본의 경우 한국의 초창기 의약품 정책수립에 가장 많은 영향을 미쳤으며, 같은 아시아 국가로 한국과 유사성이 있을 것으로 생각되어 포함하였다. 또한 일본은 미국, 유럽과의 허가사항 비교 연구가 활발히 이루어지고 있어 기존 연구결과와의 비교에 있어서도 이점이 있어 조사국가로 선정되었다.<sup>6,10,11)</sup>

미국 허가사항은 FDA의 Drugs@FDA<sup>12)</sup>를 참고했고, Drugs@FDA에서 허가사항에 대한 정보에 접근할 수 없는 경우는 Dailymed<sup>13)</sup>를 참고하였다. 영국 허가사항은 EMC (Electronic Medicines Compendium)<sup>14)</sup>의 SPC (Summary of Product Characteristics)를, 일본 허가사항은 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)<sup>15)</sup>를 참고하였다. 미국과 영국의 허가사

**Table 1. Target antihistamine/anti-allergy drugs which were used commonly in Korea, the USA, the UK, and Japan.**

Chemical structure	Ingredient	Administration route	Approval date
Aminoalkyl ethers	Diphenhydramine	Oral	2008-07-01
	Clemastine	Oral	1979-12-10
Substituted alkylamines	Chlorpheniramine	Oral	1960-10-11
Piperazine derivatives	Cetirizine	Oral	2006-06-26
	Levocetirizine	Oral	2006-04-26
	Hydroxyzine	Oral	2006-06-26
Other antihistamines	Loratadine	Oral	2009-07-20
	Ketotifen	Eye	2001-01-11
	Fexofenadine	Oral	2000-05-01
Other antiallergics	Cromoglicate	Inhalation	2006-03-24
	Olopatadine	Eye	2001-01-06
Leukotriene receptor antagonists	Zafirlukast	Oral	1999-12-22
	Montelukast	Oral	2000-11-29

항 검색 시에는 영문 성분명으로 검색하였고, 일본 허가사항의 경우는 Weblio 웹사이트<sup>16)</sup>에서 영문 성분명을 일본어 성분명으로 변환하여 검색하였다. 다국적기업제품으로 한국과 같은 상품명에 제품이 있는 경우는 해당 제품의 허가사항을 참고하였고, 그 외는 투약경로와 함량이 유사한 제품으로 선택하였다. 한국, 미국, 영국, 일본 등 4개국에서 허가정보를 확인할 수 있는 경우만 연구대상에 포함하였고, 한 가지 성분에 여러 제형이 포함되어 있는 경우 대표 제형 한 가지를 선택하였다. 위의 과정을 거쳐 최종 13개 성분이 연구대상으로 선정되었다(Table 1).

### 자료구축

각 국가별 허가사항 정보원으로부터, 등급의 근거가 되는 허가사항 원문을 기초자료로 구축하였다. 성분별로 한국은 '임부 및 수유부에 대한 투여' 부분을 발췌하고, 미국은 'Use in Specific Population-Pregnancy' 부분, 영국은 'Pregnancy and lactation' 부분, 일본은 '임신부, 산모, 수유부에 대한 투여' 부분을 발췌하여 기초자료로 구축하였다. 기초자료로부터 위험수준 5단계와 권고수준 4단계 중 한 가지씩 선택하였고, 약사 2인이 독립적으로 등급을 분류한 후, 일치하지 않는 경우 임상약학, 약물학, 약물역학 등을 전공한 약사 6인이 합의하여 등급 분류를 확정하였다.

### 위험수준 등급 분류

위험수준을 'Definite', 'Probable', 'Possible', 'Unlikely', 'Unclassified' 5단계로 분류하였다.<sup>17)</sup> 'Definite'는 임상시험, 체계적 문헌고찰에서 통계적으로 유의한 위험이 입증된 경우이고, 'Probable'는 유해사례 보고, 자발적 부작용 보고, 환자 사례 보고에서 태아에 유해한 영향이 예측되지만, 임상적으로 증명되지 않은 경우이다. 예를 들면, 태아에 대한 기형 혹은 추체외로 부작용과 같은 유해한 영향이 보고되었지만, 보고건수가 많지 않아 통계적으로 유의한 지는 확인할 수가 없는 단계이다. 'Possible'은 임상시험에서 태아에 대한 영향이 관찰되지 않았으나, 동물실험에서 태아에 유해한 영향을 나타낸 경우에 해당하며, 'Unlikely'는 임상시험 혹은 동물실험에서 태아에 위험성을 보이지 않았을 경우에 해당한다. 'Unclassified'는 '안전성이 확립되어 있지 않음', '계열독성이 의심됨', '태반을 통과하는 것으로 보고되어 있음', '임신부는 복용 전 의사, 약사와 상의해야 함'과 같이 위험수준을 판단할 수 없는 정보만 기재되어 있을 때를 나타낸다. 여러 개의 위험이 언급된 경우 보수적으로 위험수준이 높은 상위등급을 선택하였으나, '동물실험에서 기형이 발생하였으나(Probable)', '역학조사에서 안전하다(Unlikely)'와 같이 중복되는 경우 임상자료에 우선순위를 두고 'Unlikely'로 분류하였다.

### 권고수준 등급 분류

권고수준은 'Contraindicated', 'Cautious', 'Compatible',

'Unclassified' 4단계로 분류하였다.<sup>18)</sup> 'Contraindicated'는 '금지', '투여하지 말 것', '투여가 바람직하지 않음', '임신초기 사용을 피함'과 같은 표현이 포함되어 있는 경우이고, 'Cautious'는 임상의의 판단에 따라 선택하여야 한다는 내용이 포함된 경우이다. '신중투여', '유의성이 위험성을 상회하는 경우 투여', '명백히 인정되는 경우 투여'와 같은 문구가 여기에 해당한다. 'Compatible'은 '권장용량에서 임신부 사용 가능'하다는 내용이 포함된 경우이고, 'Unclassified'는 임신부 사용에 대한 언급이 없거나 '임신부는 복용 전 의·약사와 상의할 것'과 같은 권고수준을 판단할 수 없는 경우에 해당한다.

### 통계분석

연구대상에 포함된 13개 성분에 대한 위험수준 및 권고수준 등급분류 결과를 기술하였다. 국가별로 위험수준 및 권고수준 분포현황을 파악하기 위하여, 한국, 미국, 영국, 일본 4개국에서 국가별 위험수준 4개 등급 및 권고수준 3개 등급별로 빈도와 분율을 계산하고, 각 등급별 분포의 차이를 검정하기 위하여 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 실시하여 p-value를 산출하였다. 그리고 각 국가별로 퍼센트 일치도(percent agreement) 및 카파계수(kappa coefficient), 95% 신뢰구간(95% CI)을 산출하였다. 카파계수 평가는 Landis와 Koch의 분류에 근거하여,<sup>19)</sup> 일치하지 않음(poor), 아주 약간 일치함(slight), 약간 일치함(fair), 중간 정도 일치함(moderate), 상당히 일치함(substantial), 거의 일치함(almost perfect)과 같이 6단계로 평가하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.3을 이용하였다.

### 연구 결과

위험수준 등급별 분포를 살펴보면, 항히스타민제/알레르기용약물 중 확증된 위험을 나타내는 'Definite' 등급은 없었으며, 주로 'Unlikely', 'Unclassified' 등급에 분포되어 있었다. 한국과 일본은 각각 46.2%, 69.2%로 근거부족을 나타내는 'Unclassified'에서 가장 분율이 높았고, 미국과 영국은 각각 46.2%, 61.5%로 'Unlikely' 등급에서 높은 분율을 나타냈다. 'Unlikely', 'Unclassified' 등급의 분율은 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. 권고수준에서 한국의 'Contraindicated'의 분율은 46.2%로 비교국가 중 가장 높았고, 미국, 영국, 일본 3개국에서는 'Cautious' 등급의 분율이 76.9%-84.6%로 높게 나타났다. 임신부에서 안전하게 사용가능함을 나타내는 'Compatible' 등급은 연구대상 약물에서는 없었다(Table 2).

일치도 분석결과는, 위험수준에서 미국-영국이 퍼센트 일치도가 53.8%로 가장 높았고, 카파계수도 0.27로 약간 일치하는 수준(fair)이었으며, 이는 카파계수 중 두 번째로 높은 수치였다. 한국-미국의 경우 퍼센트 일치도는 46.2%이고, 카파계수는 약간 일치하는 수준(fair)인 0.28로 나타나서, 가장 의미있는 일치도를 보였다. 한국-일본의 경우 퍼센트 일치도

**Table 2. The number of ingredients included in each category from Korea, the USA, the UK, and Japan. (n=13)**

	Korea	USA	UK	Japan	p*
<b>Risk level</b>					<0.05
Definite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	... <sup>†</sup>
Probable	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1.00
Possible	3 (23.1%)	6 (46.2%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0.45
Unlikely	3 (23.1%)	6 (46.2%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	<0.05
Unclassified	6 (46.2%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	9 (69.2%)	<0.05
<b>Recommendation level</b>					0.12
Contraindicated	6 (46.2%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0.17
Cautious	7 (53.8%)	10 (76.9%)	11 (84.6%)	10 (76.9%)	0.45
Compatible	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	... <sup>†</sup>
Unclassified	0 (0.0%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.24

\*p value was estimated by Fisher's exact test

<sup>†</sup>Not calculated**Table 3. Percent agreement, kappa coefficient, and 95% confidence interval among Korea, the USA, the UK, and Japan. (n=13)**

	Percent agreement	kappa	(95% CI)
<b>Risk level</b>			
Korea-USA	46.2	0.28	( 0.00 - 0.57 )
Korea-UK	38.5	0.17	( -0.07 - 0.42 )
Korea-Japan	46.2	0.12	( -0.20 - 0.43 )
USA-UK	53.8	0.27	( -0.12 - 0.67 )
USA-Japan	38.5	0.24	( 0.02 - 0.45 )
UK-Japan	30.8	0.15	( -0.05 - 0.35 )
<b>Recommendation level</b>			
Korea-USA	46.2	0.02	( -0.29 - 0.33 )
Korea-UK	69.2	0.35	( -0.05 - 0.75 )
Korea-Japan	76.9	0.52	( 0.10 - 0.94 )
USA-UK	76.9	0.32	( -0.23 - 0.87 )
USA-Japan	69.2	0.21	( -0.28 - 0.70 )
UK-Japan	92.3	0.75	( 0.31 - 1.00 )

는 46.2%로 높았으나, 카파계수는 아주 약간 일치하는 수준 (slight)인 0.12로 모든 국가조합 중에서 가장 낮았다. 권고수준에서는 영국-일본이 퍼센트 일치도가 92.3%였고, 카파계수가 상당히 일치하는 수준(substantial)인 0.75로 나타나 가장 일치도가 높았고, 한국-일본이 퍼센트 일치도에서는 76.9%, 카파계수에서는 중간 정도 일치하는 수준(moderate)인 0.52로 그 다음으로 일치도가 높았다. 한국-미국은 권고수준에서 퍼센트 일치도와 카파계수 양쪽에서 가장 낮은 일치도를 보였다. 한국-미국의 경우, 위험수준에서는 다른 국가조합에 비해 높은 일치도를 보였음에도 불구하고, 권고수준은 가장 일치도가 낮았다(Table 3).

개별 약제별로 안전성정보 내용을 살펴보면, chlorpheniramine은 전세계적으로 임신부에게 많이 사용되는 약임에도 위험수준이 4개국에서 모두 정보부족을 의미하는 'Unclassified' 등급으로 나타났고, hydroxyzine 만이 4개국에서 일관되게 위험수준 등급이 높으면서, 권고수준이 '금지'인 것으로 나타났다 (Table 4).

## 고 찰

임신부에서의 항히스타민제와 알레르기용약의 위험수준 내용이 국가별로 다른 것으로 나타났다. 한국-일본, 미국-영국

Table 4. The risk level and the recommendation level for each target drug.

Ingredient	Pregnancy Category		Risk level				Recommendation level			
	FDA	TGA	Korea	USA	UK	Japan	Korea	USA	UK	Japan
Diphenhydramine*	B	A	N	U	M	N	X	C	C	X
Clemastine	B	A	N	U	N	N	C	C	C	C
Chlorpheniramine**†	B	A	N	N	N	N	C	N	C	C
Cetirizine	B	B2	N	U	U	N	X	C	C	C
Levocetirizine	B	B2	U	U	U	N	X	C	C	C
Hydroxyzine	C	A	M	P	P	P	X	X	X	X
Loratadine	B	B1	N	U	U	U	X	C	X	X
Ketotifen	C	B1	N	P	P	N	C	N	C	C
Fexofenadine	C	B2	P	P	U	N	C	C	C	C
Cromoglicate	B	A	P	P	U	P	X	C	C	C
Olopatadine	C	B1	P	P	U	N	C	C	C	C
Zafirlukast	B	B1	U	P	U	P	C	C	C	C
Montelukast	B	B1	U	U	U	N	C	C	C	C

\*Most frequently used in the USA<sup>30)</sup>†Most frequently used in Korea<sup>4)</sup>

(Risk level: D=Definite, M=Probable, P=Possible, U=Unlikely, N=Unclassified; Recommendation level: X=Contraindicated, C=Cautious, Y=Compatible, N=Unclassified; FDA=Food and Drug Administration of the USA; TGA=Therapeutic Goods Administration of Australia)

의 위험수준의 일치도는 다른 국가조합에 비해 높은 것으로 나타났으나, 한국-일본의 일치도가 높은 것은 근거부족을 의미하는 ‘Unclassified’ 분류가 양쪽 모두에서 높은 것에 기인하므로, 내용이 일치한다고 할 수 없다. 미국과 영국 허가사항의 경우는 ‘Unlikely’ 분류가 다빈도로 다른 국가에 비해 구체적인 실험결과를 제시하고 있으며, 일치도가 높은 것으로 파악되었다.

권고수준을 살펴보면, 한국 허가사항에는 ‘주의’보다는 ‘금기’의 방향으로 표기하는 경향이 있음을 확인할 수 있었다. 반면, 미국, 영국, 일본 3개국에서는 ‘금기’ 보다는 ‘주의’의 방향으로 표기하는 경향이 강하게 나타났다. 위험수준 ‘Possible’ 등급의 비율이 미국에서 가장 높음에도 불구하고, 다른 3개국에 비해 ‘Contraindicated’의 비율이 가장 낮은 것은 눈에 띄는 점이었다. 일본과 미국, 영국의 허가사항을 비교한 이전의 연구에서도 미국이 안전정보의 개수는 비슷했지만, 금기 정보의 개수는 더 적은 것으로 나타났다.<sup>6)</sup>

산부인과에서 많이 참고하는 Micromedex Reprorisk<sup>®</sup>에서 연구대상약물에 대한 안전성 자료를 확인해 보면 epinastine, emedastine 2가지 성분에 대한 정보는 없었고, 유일하게 hydroxyzine 만이 임신부에서 위험성을 인정하고 있어, 항히스타민제는 전반적으로 임신부에서 안전한 계열로 평가하고 있음을 알 수 있다. 이전 연구에서도 제1삼분기 항히스타민제의 노출에 대한 메타분석 결과, 주요 기형에 대한 오즈비는 0.76(0.60-0.94)으로 나타나 기형유발을 증가시키지 않는 것으로 평가했다.<sup>20)</sup> 진료지침에서도 비약물치료로 호전되지 않는

임신 중 구역, 구토에는 doxylamine, dimenhydrinate,<sup>21,22)</sup> 임신 중 비염치료에는 cromoglycate, chlorpheniramine, cetirizine, levocetirizine,<sup>23)</sup> 임신 중 천식치료에는 cromglycate, 류코트리엔 길항제를 추천하고 있었다.<sup>24,25)</sup>

영국의 허가사항에서는 ‘Unlikely’ 등급이 61.5%로 다른 국가보다 높은 수치를 나타내어 참고자료들에 가장 부합하였다. 반면, ‘Unclassified’의 비율이 일본 69.2%, 한국 46.2%로, 미국, 영국에 비해 상대적으로 높았는데, 이를 통해 한국, 일본의 허가사항에 최신정보가 반영되고 있지 않음을 확인할 수 있었다. 허가사항의 약물상호작용을 Micromedex<sup>®</sup> 등과 비교한 이전의 연구에서도 Micromedex<sup>®</sup>와 허가사항의 일치도가 낮음을 확인할 수 있었다.<sup>26,27)</sup>

이와 같은 한국의 항히스타민제와 알레르기용약의 정보의 차이와 부족의 원인으로서는 첫째, 허가된 지 오래된 약물이 많다는 점을 들 수 있다. 임신부에 사용하는 경우, chlorpheniramine, doxylamine, dimenhydrinate 등 오랫동안 경험이 축적된 약물을 주로 권고하지만, 본 연구결과 오히려 안전성 경험이 축적된 약물은 허가사항에 안전성 근거를 기재하는 것에는 미흡한 경향이 있었다.

둘째, 우리나라에서는 허가사항 변경 시에 필요한 근거자료인 임상시험 결과가 부족하여 자료의 준비가 용이하지 않다는 점을 들 수 있다. 우리나라에서는 허가사항 정보갱신이 제약회사의 의무사항이 아니기 때문에 적극적으로 허가사항 변경이 이루어 지지 않는다는 점도, 국가간 허가사항 일치도 수준이 낮은 원인으로 볼 수 있다. 5년마다 의약품의 품목허

가를 새롭게 갱신하는 품목갱신제도가 2013년 새로이 도입되었기 때문에 앞으로 품목갱신제도가 잘 정착된다면, 이러한 점이 일부 해소될 것으로 예측된다.

셋째, 허가사항에 금기와 주의 정보의 기재기준이 명확하지 않은 것도 국가간 허가사항 정보의 일치도가 떨어지는 원인으로 파악된다. 식품의약품안전처의 의약품의 품목허가 신고심사 규정 제17조를 보면 환자의 원질환, 증상, 합병증, 기왕증, 가족력, 체질 등을 바탕으로 투여하여서는 안 되는 경우와 신중히 투여할 경우를 기재하도록 하고 있다.<sup>28)</sup> 반면, 미국에서는 이론적인 위해 가능성만으로는 금기로 표현하지 못하도록 하여(Only known hazards, and not theoretical possibilities, can be the basis for a contraindication), 금기 기재에 있어서 보다 엄격한 기준을 적용하고 있었다.<sup>29)</sup>

본 연구의 장점은 첫째, 허가사항 기재정보를 체계적으로 분류하였다는 점이다. 위험수준과 권고수준으로 개념을 분리하고, 각각을 단계별로 등급 분류하였다. 권고수준을 등급분류한 연구는 있었으나,<sup>18)</sup> 본 연구에서는 근거에 해당하는 위험수준 또한 등급분류하여 정리하였다. 둘째, 허가사항에 기재된 임신부 안전정보간의 일치도 분석을 위하여, 퍼센트 일치도, 카파계수, 95% 신뢰구간과 같은 객관적인 통계분석지표를 적용하였다는 점이다. 셋째, 항히스타민제와 알레르기용약의 임신부 금기 정보라는 구체적인 연구대상 설정으로 해당 약효군의 특성에 대한 파악이 가능하였고, 개별 약물별 고찰이 가능하였다는 점이다.

본 연구의 한계점은 한국, 미국, 영국, 일본 등 4개 국가에 공통으로 시판되는 약물이 많지 않아서 한국에 시판되는 모든 항히스타민제와 알레르기용제를 포괄하지 못하였다는 점이다. 이것은 항히스타민제와 알레르기용제의 특성상 해당 약효군에서는 복합제로만 시판되는 성분이 많고, 복합제의 구성성분도 국가별로 차이가 있다는 점이 고려된 것이다. 또한 국가간 사용하고 있는 약물 제형의 차이도 있어, 한국에서 시판되는 항히스타민제와 알레르기용제 중, 일부가 분석대상에서 제외되었다. 본 연구에서 한국에서 시판되는 모든 항히스타민제/알레르기용약에 대한 정보를 포괄하지는 못하였지만, 허가사항에 기재된 안전정보의 일치도를 분석하기 위한 본 연구의 목적을 고려할 때, 비교성 있는 약물을 선택함으로써 좀 더 타당성 있는 연구결과를 제시할 수 있었다고 판단된다.

## 결 론

본 연구결과, 한국, 미국, 영국, 일본 등 4개국 허가사항에서 임신부에서 항히스타민제 안전정보간의 차이가 큰 것으로 나타났다. 허가사항은 가장 접근성이 높은 정보원으로써 다른 어떤 자료원보다 전파효과가 크다는 점에서 볼 때, 국가별로 정보의 차이가 큰 것은 신뢰할 수 있는 정보원으로써 한계점이라고 볼 수 있다. 따라서, 국가단위 혹은 국제사회 단위에

서 표준화된 정보의 개발과 배포를 통하여 전문가와 소비자가 신뢰할 수 있는 정보의 제공이 요구된다. 또한, 국가별 허가사항에 기재된 임신부의 안전정보에 차이가 크다는 점을 감안하여, 임상전문가들이 신뢰하는 다양한 정보원을 참고하여 금기 정보를 개발할 필요가 있다. 향후, 항히스타민제뿐만 아니라 임신부에서 다빈도 처방되는 진통제, 항생제 등에 대해서도 추가적인 국가별 허가사항의 비교검토를 수행하여 적절한 정보제공의 필요성을 확인하여야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Kim MJ, Kim SB, Jang JH, *et al.* Information book about proper use of medicines for pregnant women for expert. Seoul: Korea Food & Drug Administration, 2010.
2. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, *et al.* Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398-407.
3. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 581-9.
4. Jung HY, Yu BK, Jo YJ, *et al.* Drug utilization monitoring for pregnancy, In; Lee GS. Drug utilization monitoring for fragil population, specific impaired patients, contraindicated drug combinations, age-limited drugs and drugs with narrow therapeutic index. Korea Food & Drug Administration, 2007: 399-497.
5. Reggi V, Balocco-Mattavelli R, Bonati M, *et al.* Prescribing information in 26 countries: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 263-70.
6. Shimazawa R, Ikeda M. Safety information in drug labeling: a comparison of the USA, the UK, and Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 306-18.
7. WHO-ATC. available at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). accessed on April 12, 2013.
8. KIMS. available at [http://www.kimsonline.co.kr/001\\_Detail/effctrefclasslist.aspx](http://www.kimsonline.co.kr/001_Detail/effctrefclasslist.aspx). accessed on April 12, 2013.
9. EZdrug. available at <http://ezdrug.kfda.go.kr/index.jsp>. accessed on April 12, 2013.
10. Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, *et al.* Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 900-8.
11. Arnold F, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and western countries. *J Clin Pharm Ther* 2010; 87: 714-20.
12. Drugs@FDA. available at <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm> accessed on May 22, 2013.

13. Dailymed. available at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>. accessed on May 22, 2013.
14. EMC. available at <http://www.medicines.org.uk/emc/>. accessed on May 22, 2013.
15. PMDA. available at <http://www.info.pmda.go.jp/>. accessed on May 22, 2013.
16. Weblio. available at <http://ejje.weblio.jp/>. accessed on May 22, 2013.
17. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, *et al.* Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM, 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
18. Widnes SKF, Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy. *Drug Safety* 2008; 31: 799-806.
19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 159-74.
20. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119-24.
21. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 803-15.
22. Kim KO. Nausea and vomiting in pregnancy. *Korean J Med* 2012;82:525-31.
23. Keles N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am J Rhinol* 2004; 18: 23-8.
24. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) practice bulletin: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 457-64.
25. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000; 109: 727-33.
26. Lee YS, Lee JS, Lee SH. Analysis of drug interaction information. *Kor J Clin Pharm* 2009; 19: 1-17.
27. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, *et al.* Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 327-35.
28. Drug approval regulation of Ministry of Food and Drug Safety. updated April 5, 2013. available at <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=1013&pageNo=1&seq=7247&cmd=v>.
29. Warnings and precautions, contraindications, and boxed Warning sections of labeling for human prescription drug and biological products - content and format. updated October 11, 2011. available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm>.
30. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, *et al.* Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 :771-7.