

# 의약품부작용보고원시자료 기반 약물 아나필락시스 사례 분석

조민경,<sup>1</sup> 문미라,<sup>1</sup> 김현화,<sup>1</sup> 강동윤,<sup>1</sup> 이주연,<sup>2</sup> 조상현,<sup>1,3,4</sup> 강혜련<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>서울대학교병원 약물유해반응관리센터, <sup>2</sup>서울대학교 약학대학 및 종합약학연구소, <sup>3</sup>서울대학교의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, <sup>4</sup>서울대학교병원 알레르기내과

## Analysis of individual case safety reports of drug-induced anaphylaxis to the Korea Adverse Event Reporting System

Min Kyoung Cho,<sup>1</sup> Mira Moon,<sup>1</sup> Hyun Hwa Kim,<sup>1</sup> Dong Yoon Kang,<sup>1</sup> Ju-Yeon Lee,<sup>2</sup> Sang-Heon Cho,<sup>1,3,4</sup> Hye-Ryun Kang<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Drug Safety Monitoring Center, Seoul National University Hospital, Seoul; <sup>2</sup>College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul; <sup>3</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; <sup>4</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** To identify causative agents of the drug-induced anaphylaxis (DIA) by using the Korea Institute of Drug Safety & Risk Management-Korea Adverse Event Reporting System (KIDS-KAERS) database (Ministry of Food and Drug Safety) in Korea and to check their labeling information regarding anaphylaxis.

**Methods:** Among Individual Case Safety Reports from January, 2008 to December 2017, cases of DIA were analyzed for demographics, causative agents and fatal cases resulting in death. The domestic drug labeling, Micromedex and U.S. Food and Drug Administration (FDA) drug package insert, were reviewed to check if the labeling information on suspected causative agents contains anaphylaxis.

**Results:** A total of 4,700 cases of DIA were analyzed. The mean age was  $49.85 \pm 18.32$  years, and 2,642 patients (56.2%) were females. Among 8,664 drugs reported as causative agents, antibiotics (27.4%) accounted for the largest portion. There were 18 fatal cases: antibiotics (7 cases), antineoplastic agents (4 cases) were the major causative drugs for the mortality cases. Of 513 drugs reported as suspected causative agents, 103 (20.1%) did not list anaphylaxis as an adverse effect on domestic drug labeling and 16 (3.1%) did not reflect anaphylaxis in any of 3 adverse drug information.

**Conclusion:** Analysis of 10-year data showed that antibiotics were the main cause of DIA and the mortality rate was 0.7%. In 3.1% of suspected drugs, there was no description of anaphylaxis in any of the drug labeling. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:30-35)

**Keywords:** Drug-induced anaphylaxis, Pharmacovigilance, Drug labeling, Mortality rate

## 서론

아나필락시스는 생명을 위협할 수 있는 중증 전신 알레르기 반응으로 원인물질 노출 직후부터 1시간 이내에 급격하게 증상이 나타나는 것이 특징이다.<sup>1</sup> 일반 인구를 대상으로 시행한 미국 연구에서 아나필락시스 발생률은 1.6%까지 보고되었으며<sup>2</sup> 국내 아나필락

시스의 유병률은 건강보험공단 자료를 이용한 후향 연구에서 2010년 10만 명당 20.55에서 2014년 10만 명당 35.33으로 증가하였다.<sup>3</sup> 아나필락시스의 흔한 원인으로는 음식, 곤충자상, 약물, 라텍스 등이 있으며 특히 약물은 중년 이상 성인에서 아나필락시스의 주요 원인이다.<sup>4</sup> 국내 다기관 후향 연구에서 약물 아나필락시스는 전체 아나필락시스 1,806건 중 46.5%를 차지하였고,<sup>5</sup> 미국에서 보고된

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>  
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to the regional pharmacovigilance center in 2019.

Received: June 18, 2019 Revised: October 1, 2019 Accepted: October 17, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

사망에 이른 아나필락시스 사례들의 원인 중 약물이 가장 많았다.<sup>6</sup> 아나필락시스를 잘 일으키는 것으로 알려진 약물은 항생제, 소염진통제, 조영제, 항암제 등이며<sup>7</sup> 일개 대학병원에서 시행된 연구에서는 조영제가 가장 많았고, 다음으로는 항생제, 소염제 순이었다.<sup>7,8</sup> 지금까지 약물 아나필락시스에 대해 대학병원 중심으로 진행된 연구는 있으나 일반 인구를 대상으로 한 연구는 거의 없었다.

이 연구에서는 한국의약품안전관리원(이하 안전원, Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, KIDS)의 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)의 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database)를 바탕으로 아나필락시스의 원인 약물과 임상 특성을 파악하고 국내외 허가사항 반영 여부를 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이 연구는 2008년 1월부터 2017년 12월까지 의약품부작용보고원시자료의 부작용 보고 사례 중 아나필락시스반응(anaphylactic reaction, World Health Organization-Adverse Reactions Terminology; WHO-ART 2237-1), 아나필락시스(anaphylaxis, WHO-ART 2237-2), 아나필락시스성쇼크(anaphylactic shock, WHO-ART 713), 아나필락시스양반응(anaphylactoid reaction, WHO-ART 714)으로 보고된 사례를 대상으로 분석을 시행하였다.

### 2. 분석 방법

아나필락시스로 보고된 사례 중 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre 인과성 평가를 기준으로 확실함(certain), 가능성 높음(probable), 가능성 있음(possible) (이하 가능성 있음 이상)으로 평가된 사례를 포함하였고, 가능성 적음(unlikely), 분류 불가(unclassified), 평가 불가(unassessable)로 평가된 사례 및 미평가 사례는 제외하였다.

가능성 있음 이상으로 평가된 사례의 인구학적 특성에 대해 분석을 시행하였고 원인으로 보고된 약물에 대해 계열별, 보고 건수별로 정리하였다. 가능성 있음 이상의 경우로 평가된 경우 같은 사례에 보고된 건이라도 모두 원인약제 분석에 이용하였다. 약물 아나필락시스로 사망한 예에 대해서는 별도로 인구학적 특성과 원인 약물에 대한 분석을 진행하였다.

허가사항 반영 여부를 확인하기 위해 가능성 있음 이상으로 평가된 약 성분에 대해 국내 허가사항, 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 허가사항, Micromedex (Truven, MI, USA) 이상반응 정보를 검토하였다. 아나필락시스, 아나필락시양반응, 아나필락시스성 쇼크 또는 쇼크를 동반한 과민반응의 문구가 있는 경우에 허가사항에 반영되어 있는 것으로 보았고 위 사항에

대한 언급 없이 혈관부종, 피부 과민반응에 대한 언급만 있는 경우에는 허가사항에 반영되지 않은 것으로 간주하였다.

## 결 과

연구 기간 동안 아나필락시스반응, 아나필락시스, 아나필락시스성쇼크, 아나필락시스양반응으로 보고된 사례는 총 5,873명이었고 그 중 가능성 있음 이상으로 평가된 사례는 4,700명(80.0%)이었다. 가능성 있음 이상으로 평가된 사례 중, 남자 1,967명(41.9%), 여자 2,642명(56.2%)이었고 성별에 대한 정보가 없는 사례가 91명(1.9%)이었다. 평균 나이는 49.85±18.32세로 연령대 별로 분석해 보았을 때 50대가 가장 높은 비율을 차지하였다(22.0%). 사례당 보고된 약물 수는 평균 1.30±0.85개였고 보고된 약물이 1개인 경우가 3,892건으로 82.8%를 차지하였고 2개가 10.2%, 3개 이상인 경우가 7.0%를 차지하였다(Table 1). 보고자는 의사가 가장 많았으며(40.0%) 간호사(28.9%), 약사(10.4%) 순이었다. 보고기관은 지역의약품안전센터가 82.6%로 대부분을 차지하였으며 제조회사 10.7%, 의료기관 5.6%, 약국 0.1%, 소비자 0.4% 순이었다. 연도별 보고 건수는, 2008년 34건이었으나 점차 증가하여 2017년 1,196건으로 증가하였다. 같은 기간 동안 총 부작용 보고 건수도 12,796건에서 252,611건으로 9배 이상 증가하였다(Fig. 1).

아나필락시스의 원인 약물로 보고된 약 건수는 총 8,664건이었고 확실함 1,158건(13.4%), 가능성 높음 2,838건(32.8%), 가능성 있

**Table 1.** Demographic characteristics of patients with anaphylaxis (n=4,700)

Characteristic	Value
Sex	
Male	1,967 (41.9)
Female	2,642 (56.2)
Unknown	91 (1.9)
Mean age (yr)	49.85±18.32
0-9	108 (2.3)
10-19	209 (4.4)
20-29	357 (7.6)
30-39	500 (10.6)
40-49	783 (16.7)
50-59	1,036 (22.0)
60-69	798 (17.0)
70-79	496 (10.6)
≥80	120 (2.5)
No. of reported drugs per person	
Average	1.30±0.85
1	3,892 (82.8)
2	478 (10.2)
≥3	330 (7.0)

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

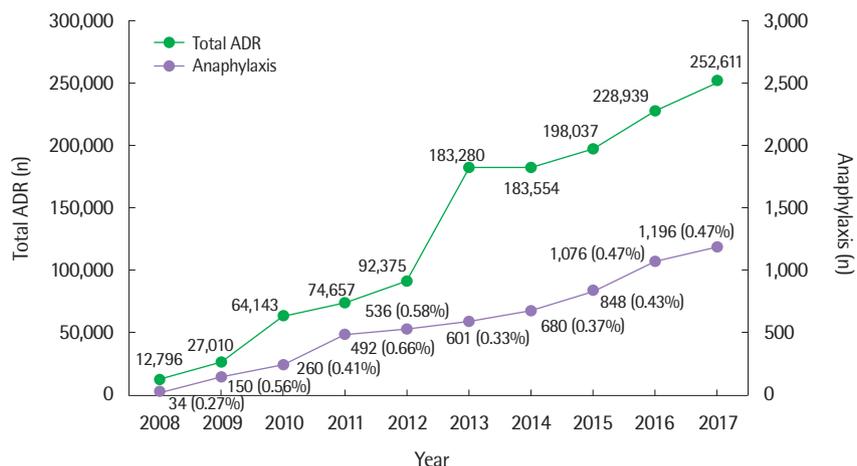


Fig. 1. The number of drug-induced anaphylaxis cases reported annually. ADR, adverse drug reaction.

Table 2. Categories of causative agents of drug-induced anaphylaxis (n=6,212)

Category	No. of agents (%)
Antibiotics	1,705 (27.4)
Cephalosporin	1,035 (16.7)
Penicillin	333 (5.4)
Quinolones	130 (2.1)
NSAIDs/aspirin	1,147 (18.5)
Contrast media	668 (10.8)
Iodine contrast media	627 (10.1)
Gadolinium	38 (0.6)
Antineoplastic agents	526 (8.5)
Platinum	247 (4.0)
Taxane	107 (1.7)
Monoclonal antibody	88 (1.4)
H <sub>2</sub> antagonist	362 (5.8)
Muscle relaxants	195 (3.1)
Peripherally acting agents	98 (1.6)
Centrally acting agents	97 (1.6)

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

음 2,223건(25.7%), 가능성 낮음 129건(1.5%), 평가 불가 164건(1.9%), 분류 불가 3건(0.8%), 미평가 2,075건(23.9%) 이었다. 이 중 가능성 있음 이상으로 보고된 총 6,212건(71.7%)에 대해 분석을 시행한 결과 항생제가 1,705건(27.4%)으로 가장 많았고, 비스테로이드성소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 및 aspirin 1,147건(18.5%), 조영제 668건(10.8%), 항암제 526건(8.5%) 순이었다. 항생제 계열 별로는 세팔로스포린(cephalosporin)이 1,035건(16.7%)으로 가장 많았으며 페니실린(penicillin) 333건(5.4%), 퀴놀론(quinolone) 130건(2.1%) 순이었다. 조영제 668건 중에서는 요오드 조영제가 627건으로 대부분을 차지하였고 가돌리늄 조영제가 38건이었다. 항암제는 백금계 항암제(platinum)가 247건으로 가장 많았고,

탁산계(taxane) 107건, 단일클론항체(monoclonal antibody)가 88건이었다. 그 외 H<sub>2</sub> 수용체 길항제(histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists)가 444건(5.4%), 근이완제가 304건(3.7%) 보고되었다(Table 2). 개별 약 성분으로는 cefaclor가 526건(8.5%)으로 가장 많이 보고되었고, ranitidine 250건(4.0%), diclofenac 230건(3.7%), iopromide 209(3.4%)건 순이었다. 항생제 계열별로는 세팔로스포린 중에서는 cefaclor가 가장 많이 보고되었고 페니실린 중에서는 amoxicillin, 퀴놀론 중에서는 ciprofloxacin이 가장 많이 보고되었다. NSAIDs 중에서는 diclofenac, 항암제 중에서는 oxaliplatin이 가장 많이 보고되었다(Table 3).

아나필락시스로 인한 사망으로 보고된 사례는 총 43명이었고 그 중 가능성 있음 이상으로 평가된 사례는 18명으로 남자 9명, 여자 8명, 성별이 확인되지 않은 사례가 1명이었다. 가능성 이상으로 평가된 사례의 평균 연령은 63.47±15.76세였고, 연령대별로는 50대가 5명으로 가장 많았다. 아나필락시스로 인해 사망한 사례의 원인 약물은 총 90건이 확인되었으며, 확실함 5건, 가능성 높음 7건, 가능성 있음 9건, 가능성 낮음 6건, 평가불가 6건, 미평가 57건으로, 가능성 있음 이상으로 평가된 약은 총 21건이었다. 가능성 있음 이상으로 평가된 약 성분 중 항생제가 7건, 항암제가 4건, 항진균제 2건으로 2/3를 차지하였으며, 그 외 조영제, H<sub>2</sub> 수용체 길항제, 비타민, 항바이러스제, 비스테로이드성소염진통제, 부갑상선호르몬 유사체, 백신이 각 1건 보고되었다. 사망 원인 약물로 보고된 항생제는 전부 세팔로스포린이었으며, 항암제 중에서는 단일클론항체제제가 3건 보고되었다(Table 4).

확실함, 가능성 높음 또는 가능성 있음으로 평가된 513개 약 성분 중 2019년 6월 현재 국내 허가사항의 부작용 정보에 아나필락시스, 아나필락시 쇼크 또는 아나필락시스양 반응이 반영되어 있는 약 성분은 320개, 반영되어 있지 않은 약 성분은 103개였다. 이들 103개 중 과민반응이나 혈관부종에 대한 언급은 있지만 아나필락

**Table 3.** Causal agents of drug-induced anaphylaxis

Agents	No.	Agents	No.
Cefaclor	526	Levofloxacin	49
Ranitidine	250	Multivitamins	48
Diclofenac	230	Cefazedone	45
Iopromide	209	Iodixanol	45
Amoxicillin ± clavulanate	186	Ioversol	45
Acetylsalicylic acid	147	Cefazolin	42
Ceftriaxone	131	Iobitridol	39
Oxaliplatin	125	Cimetidine	37
Ibuprofen	120	Chlorpheniramine	35
Iohexol	105	Asparaginase	34
Paracetamol	99	Mefenamic acid	33
dexibuprofen	98	Docetaxol	32
lomeprol	96	Rituximab	31
Ketorolac	93	Cefotaxime	30
Aceclofenac	89	Metoclopramide	29
Iopamidol	88	Ampicillin ± sulbactam	29
Eperisone	81	Cephadrine	28
Naproxen	81	Antithymocyte immunoglobulin	27
Paclitaxel	75	Vancomycin	27
Rocuronium bromide	63	Fluorescein	27
Cefotetan	62	Acetylcysteine	26
Carboplatin	62	Cefbuperazone	23
Tramadol	61	Gadobutrol	23
Cisplatin	60	Cefuroxime	22
Benzylpenicillin	58	Phytomenadione	22
Piperacillin ± Tazobactam	54	Infliximab	21
Ciprofloxacin	53	Propofol	20
Cetuximab	52	Trimebutine	20
Lidocaine	51		

시스 관련 내용이 없는 약이 82개, 과민반응에 대한 언급도 없는 약이 21개였다. 이 외 성분명이 불분명한 계열(예, other analgesics and antipyretics)로 보고되어 국내 허가사항을 찾을 수 없는 경우가 90건 있었다. 반면 미국 FDA 허가사항에서 아나필락시스 등의 부작용이 반영되어 있는 약 성분은 229개였고, 미국에서 허가받지 않거나 성분명이 불분명한 계열로 보고되어 확인할 수 없는 경우가 254개였다. 과민반응에 대한 언급만 있는 약 성분은 28개였고 과민반응에 대한 언급도 없는 약 성분은 2개였다.

FDA 허가사항 부작용 정보에 아나필락시스 등에 대해 기재되어 있으나 국내 허가사항에는 언급이 없는 약 성분은 총 13개였으며, 마약성진통제, 항히스타민제, 근이완제, 면역억제제, 항히스타민제, 안지오텐신수용체변환효소 차단제 등이었다(Table 5). 국내 허가사항, 미국 FDA 허가사항 외 Micromedex 부작용 정보 모두에서 아나필락시스, 아나필락시스 쇼크, 아나필락시스양반응에 대한 언급이 없는 약 성분은 16개였고 이 중 codeine, pemetrexed, hydroxychloro-

**Table 4.** Causative agents of the anaphylaxis-related deaths

Category	No. of agents (%) (n=21)	Causality (n)
Antibiotics	7 (33.3)	
Cephalosporin	7	Certain (1), probable (5), possible (1)
Antineoplastics	4 (19.0)	
Monoclonal antibody	3	Certain (1), probable (2)
Platinum	1	Possible (1)
Antifungal agent	2 (9.5)	Certain (1), possible (1)
Antituberculosis	1 (4.8)	Possible (1)
Contrast media	1 (4.8)	Possible (1)
NSAIDs	1 (4.8)	Possible (1)
Parathyroid hormone agonist	1 (4.8)	Possible (1)
Vaccines	1 (4.8)	Possible (1)
H <sub>2</sub> antagonist	1 (4.8)	Possible (1)
Vitamin B complex	1 (4.8)	Certain (1)

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

**Table 5.** List of drugs which list anaphylaxis as an adverse drug reaction on FDA drug label but not on domestic drug label

Drug	Category	No.	FDA	Micromedex
Pethidine	Opioid analgesics	17	Labeled	Listed
Palonosetron	Antiemetics	8	Labeled	Listed
Bupivacaine	Local anesthetics	8	Labeled	Listed
Azelastine	Antihistamines	7	Labeled	Unlisted
Morphine	Opioid analgesics	4	Labeled	Listed
Tacrolimus	Immune suppressant	4	Labeled	Listed
Olanzapine	Antipsychotics	2	Labeled	Listed
Deflazacort	Corticosteroids	1	Labeled	Listed
Esmolol	Beta blocker	1	Labeled	Unlisted
Irbesartan	Angiotensin receptor blocker	1	Labeled	Listed
Progesterone	Progestin	1	Labeled	Listed
Tizanidine	Alpha Agonist	1	Labeled	Listed
Valproic acid	Anticonvulsant	1	Labeled	Listed

FDA, U.S. Food and Drug Administration.

roquine은 아나필락시스 발생 증례가 보고되어 있었다(Table 6).<sup>9-11</sup>

## 고 찰

이 연구는 의약품부작용보고원시자료에서 아나필락시스로 보고된 전체 약물에 대해서 분석을 진행한 첫 번째 연구로 국내에서 발생하는 약물 아나필락시스와 이로 인한 사망사례의 원인 약제에 대한 정보를 알 수 있었다. 약물 아나필락시스로 보고된 사례에서 여자가 남자보다 더 높은 비율을 차지하였는데 중국, 포르투갈 등에서 시행한 연구에서도 비슷한 결과가 보고되어 있어,<sup>4,12</sup> 여성이 남성에 비해 약물 아나필락시스에 취약할 수 있음을 의미한다. 약물유발 아나필락시스가 가장 많이 보고된 연령대는 50대이며 그

**Table 6.** List of drugs which did not list anaphylaxis as an adverse drug reaction on domestic drug label, FDA drug label, and Micromedex

Drug	Category	No.	Cases
Pemetrexed	Antineoplastic agents	6	Reported <sup>9</sup>
Codeine	Opioid analgesics	4	Reported <sup>10</sup>
Amlodipine	Calcium channel blocker	2	Not reported
Tamsulosin	Alpha blocker	2	Not reported
Capecitabine	Antineoplastic agents	2	Not reported
Finasteride	5-Phosphodiesterase inhibitor	2	Not reported
Alfuzosin	Alpha blocker	2	Not reported
Albendazole	Antiprotozoal agents	1	Not reported
Alendronate	Bisphosphonate	1	Not reported
Hydroxychloroquine	Antimalarial agent	1	Reported <sup>11</sup>
Levothyroxine	Thyroid hormone	1	Not reported
Megestrol	Corticosteroid	1	Not reported
Metformin	Biguanide	1	Not reported
Prucalopride	Serotonin 5-HT4 receptor agonist	1	Not reported
Raloxifen	Selective estrogen receptor modulator	1	Not reported
Rosuvastatin	HMG CoA reductase inhibitor	1	Not reported

FDA, U.S. Food and Drug Administration; 5-HT4, 5-hydroxytryptamine 4; HMG, 3-hydroxy-methyl glutaryl; CoA, Coenzyme A.

연령대의 전반적인 약 사용량의 증가와 관련된 결과일 것으로 생각된다. 한국의약품안전관리원의 '2018 의약품 등 안전성 정보 보고 동향'에 따르면 최근 10년간 약물 아나필락시스의 보고 건수는 대폭 증가하였으나 같은 기간 동안 총 부작용 보고 건수도 증가하여, 약물 아나필락시스 자체가 늘었다기보다는 보고체계 활성화로 부작용 보고 자체가 증가하였기 때문에 약물 아나필락시스의 보고도 함께 늘어난 것으로 보인다.<sup>13</sup>

아나필락시스의 원인으로 가장 많이 보고된 약은 항생제였고 소염진통제, 조영제 순이었다. 조영제가 많은 건을 차지하는 것은 보고기관의 다수를 차지하는 지역의약품안전센터가 조영증강 영상 검사를 많이 하는 대학병원이었기 때문일 것으로 추정된다. 대학병원에서 시행된 기존 연구에서 조영제, 항암제가 보다 더 높은 비율로 보고된 것에 비해,<sup>7,8</sup> KAERS 부작용 자료 분석에서는 항생제, 소염진통제의 비율이 높아서 일반 인구에서의 약 사용을 좀 더 반영하는 것으로 보인다. 중국에서 베이징 약물 감시 데이터베이스를 기반으로 시행한 10년 간의 후향 연구에 따르면 아나필락시스의 원인 약물로 항생제가 가장 많았으며 한약(traditional Chinese medicines), 조영제, 항암제 순이었다.<sup>4</sup> H<sub>2</sub> 수용체 길항제도 444건 보고되었는데, H<sub>2</sub> 수용체 길항제 자체에 의한 아나필락시스가 수차례 문헌으로 보고되는 등<sup>14-16</sup> H<sub>2</sub> 수용체 길항제에 의한 아나필락시스가 드물지 않으므로, 두드러기나 아나필락시스의 증상 발생시 H<sub>2</sub> 수용체 길항제가 원인 약제일 가능성은 없는지 처방 전 약물알레르기 과거력을 보다 철저히 파악하는 것이 필요할 것으로 보인다.

약물 아나필락시스로 보고된 사례에서 보고된 약물이 두 개 이

상인 경우가 17.2%를 차지하였다. 약물 아나필락시스 사례 보고 시 가장 의심되는 약물 한가지만 보고하는 경우가 많지만, 경우에 따라서는 동시 투여된 모든 약물을 보고하거나 약물 아나필락시스를 치료하기 위해 투여된 약물도 같이 보고되는 경우가 있어 KARES 자료의 결과 해석에 주의가 필요하다.

약물 아나필락시스의 원인으로 보고된 약물 중 가능성 있음 이상으로 평가된 약물은 71.1%였고 약물 아나필락시스로 인한 사망으로 보고된 약물 중 가능성 있음 이상으로 평가된 약물은 23.3%였다. 사망 사례에서 미평가된 약물이 63.3%로, 전체 약물 중 미평가된 약물 비율(23.9%)보다 높은 것으로 나타났는데 이는 사망 사례의 경우 과거력 조사나 추가 검사 등이 힘들어서 보다 제한적인 상황에서 인과성 평가가 이루어지기 때문으로 추정된다.

아나필락시스로 인한 사망의 원인 약물로 가장 많이 보고된 약은 항생제였으며 그 다음으로 항암제가 많이 보고되었다. 전체 아나필락시스 원인 약물과 비교해 보았을 때 사망에 이른 사례의 경우 항암제의 비율이 상대적으로 높았는데, 약을 투여 받는 환자의 전신상태와도 관련이 있을 것으로 생각되지만 항암제는 일반적으로 정맥 투여가 많아 한꺼번에 많은 양이 투여될 수 있으며 또한 주기적인 반복 투여로 감작(sensitization)의 위험이 높고 직전 투여와 간격이 길지 않아 항암제 자체가 보다 중증의 아나필락시스를 유발하였을 수도 있다. 중국 연구에서도 아나필락시스로 인한 사망 원인 약물 중에서 항생제가 가장 많았고 조영제, 항암제, 한약이 그 뒤를 이어 높게 나타났다.<sup>4</sup>

확실히, 가능성 높음 또는 가능성 있음으로 평가된 513개 약 성분 중 13개(2.5%) 성분의 경우 FDA 허가사항 부작용 정보에는 아나필락시스가 있었으나 국내 허가사항에는 반영되어 있지 않았다. 예를 들어 irbesartan의 경우 안지오텐진변환효소억제제로 작용기전상 혈관부종을 일으킬 수 있으며 아나필락시스로도 진행 가능하고, 아나필락시스 발생 시 보상적인 생리적 반응에 영향을 주어 좀 더 심한 반응을 유발할 수 있는데,<sup>17</sup> FDA 허가사항에는 아나필락시스가 부작용 정보에 반영되어 있음에도 불구하고 국내 허가사항에는 아나필락시스에 대한 언급이 없었다. 초기에 개발된 안지오텐신수용체변환효소 차단제인 losartan의 경우에는 국내 허가사항과 FDA 허가사항에 모두 아나필락시스에 대한 언급이 있는 점을 고려할 때 irbesartan의 경우도 관련 문헌 검토 후 허가사항 추가가 필요할 것으로 생각한다. Irbesartan의 예와 같이 부작용 보고가 있고 FDA 허가사항에는 아나필락시스에 대한 언급이 있으나 국내 허가사항에는 해당 내용이 반영되지 않은 경우 관련 문헌 검토 후 허가사항에 반영할 수 있다면 안전한 약물사용에 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

이 연구는 10년간 축적된 아나필락시스 보고 자료에 대해 원인 약물과 보고된 환자의 기본 특성을 확인하였으며, 사망에 이른 치명적 아나필락시스 건에 대해 추가적인 분석을 시행했다는 데에 의

의가 있다. 또한 국내의 허가사항을 검토하여 허가사항 개정의 실마리 정보의 제공 가능성이라는 점에서 가치가 있을 것으로 생각한다.

다만 KAERS는 자발 보고에 의존한 수동적 보고 시스템으로 과소보고의 가능성이 있고 특정 부작용에 대한 편중된 보고 등의 한계가 있다. 초기에 수집된 자료의 경우 인과성이 평가되지 않거나 비어 있는 항목이 많아서 자료의 질이 떨어지는 문제도 있다. 또한 자료의 특성상 임상 정보를 파악하기 힘들고, 비어 있는 항목과 인과성이 미평가 사례들이 다수 있으며, 아나필락시스 발생 당시 투여된 모든 약물들을 원인 약제로 보고된 경우도 많아 실제로 원인이 아닌 약제들도 의심약제로 포함된 점은 제한점으로 작용하였다.

이 연구에서는 10년간 KAERS의 부작용 보고 사례 중 아나필락시스에 대해 원인 약물 분석을 시행한 결과 항생제 관련 사례가 가장 많음을 확인하였다. 아나필락시스의 원인으로 보고된 약제에 대해 국내의 허가사항 반영 여부를 검토한 결과 반영이 필요한 약제가 다수 있음을 확인하였다. 약물 아나필락시스는 드물지만 생명을 위협할 수 있는 이상반응으로 발생 위험이 높은 약물에 대해 파악하고 허가사항 미반영 약 성분에 대해서는 관련 문헌 검토 후 허가사항에 적절히 추가할 수 있다면 안전한 약 처방 및 투여에 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991;324:1785-90.
- Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:461-7.
- Jeong K, Lee JD, Kang DR, Lee S. A population-based epidemiological study of anaphylaxis using national big data in Korea: trends in age-specific prevalence and epinephrine use in 2010-2014. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:31.
- Zhao Y, Sun S, Li X, Ma X, Tang H, Sun L, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1349-58.
- Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:22-9.
- Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318-28.e7.
- Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
- Moon IJ, Park HJ, Kim SR, Koh BS, Leem DW, Park KH, et al. Drug-induced anaphylaxis in a single Korean tertiary hospital. *Korean J Med* 2015;88:281-7.
- Carneiro-Leão L, Barzylovyh V, Cernadas J. Pemetrexed anaphylaxis-an unusual suspect. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:320-1.
- Yoo HS, Yang EM, Kim MA, Hwang SH, Shin YS, Ye YM, et al. A case of codeine induced anaphylaxis via oral route. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:95-7.
- Donado CD, Diez EM. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol* 2010;37:1975-6.
- Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:40-8.
- Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. 2018 Drug safety information report. Anyang (Korea): Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, 2018.
- Ku JH, Kang PS, Cho CK, Jung SM, Lim YS, Kim SH, et al. Anaphylaxis induced by intravenous ranitidine injection: 2 case reports. *Korean J Crit Care Med* 2010;25:253-6.
- Chopra D, Arora P, Khan S, Dwivedi S. Anaphylaxis following intravenous ranitidine: a rare adverse reaction of a common drug. *Indian J Pharmacol* 2014;46:234-6.
- Park KH, Pai J, Song DG, Sim DW, Park HJ, Lee JH, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clin Exp Allergy* 2016;46:631-9.
- Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 Suppl 1:S6.