

# 소아에서의 약물유해반응 감시의 임상적 의의

정은희

충남대학교 의과대학 소아과학교실

## Clinical implication of adverse drug reaction surveillance in children

Eun Hee Chung


Department of Pediatrics, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

약물감시는 약물유해반응이나 기타 가능한 문제에 대해 모니터링, 인과관계를 평가하여 약물알레르기를 포함한 약물유해반응을 예방하는 활동이다. 약물로 인한 유해반응의 관리는 의약품 사용과 관련하여 환자를 보호하고 안전성을 향상시키며, 의약품 사용과 관련된 공중 보건 및 안전성 개선, 의약품에 대한 유익성, 유효성, 위험성을 평가함으로써 안전하고 합리적이고 효과적인 의약품 사용을 도모하기 위한 것이다. 약물에 의하여 발생하는 유해반응은 환자에 큰 불편을 초래하고 심한 경우 생명을 위협할 수 있으며, 입원을 필요로 하거나 연장시키고 치료를 방해하여 이에 따른 경제적인 손실도 크다. 또한 막대한 비용을 투입하여 개발된, 뛰어난 치료효과를 보이는 신약들이 유해반응의 위험성 문제로 개발 과정이나 시판 후에 철수되는 일도 흔하다. 약물유해반응은 적극적인 감시를 통하여 예측되는 의료분쟁을 막을 수도 있으며, 약제와 관련한 유해반응을 초기에 관리함으로써 보다 향상된 의료서비스를 제공할 수가 있어 환자 안전에 있어서 매우 중요하며 병원 관리에서 필수적인 요소이다.

국내에서는 2006년부터 식품의약품안전청에서 지역약물감시센터를 지정하여 약물감시의 체계를 강화하고 자발적 약물 유해사례 신고 제도를 운영하고 있다.<sup>1</sup> 2012년 10월부터 식품의약품안전처 산하기관인 한국의약품안전관리원에서는 국내 시판 후 의약품 유해사례 보고 자료를 수집하고 있으며 실마리정보 검색 및 안전성 정보를 평가하고, 그 결과로 도출된 안전성 정보가 국내 허가상주 의사항으로 반영되도록 하고 있다. 시판을 허가받기 전에 수행한 전임상시험과 제1상부터 제3상까지의 임상시험으로는 여러 가지 제약으로 인하여 약물의 안전성을 충분히 확인하기 어렵다. 특히

소아는 윤리적, 안전성 문제로 인해 시판 전 임상시험에서 배제되는 경우가 많고, 임상에서 적용되는 대부분의 약제들이 성인을 기준으로 개발된다. 결과적으로 소아 환자에 대한 정확한 용량 및 용법이 정해지지 않은 약물들이 많아 그 연령에 허가되지 않은 약물(off-label)이 소아에게 투여되는 경우가 많아 약물유해반응의 위험이 높다.<sup>2,3</sup>

국내에서 성인에서의 약물유해반응에 대한 연구는 몇몇 보고되고 있지만 소아에서의 약물유해반응에 대한 보고는 매우 드물어 이번 Park 등<sup>4</sup>의 연구는 큰 의미가 있다고 하겠다. 약 10년간 18세 이하의 소아에서 약물유해반응 모니터링 결과는 특히 그동안 보고된 성인과 차이점을 보여 주고 있다. 즉, 성인과 달리 조영제에 의한 유해반응은 상대적으로 적었으나 진정제에 의한 유해반응은 더 많았다. 그 이유 중의 하나로 성인과 소아 환자 간의 다빈도로 사용되는 약물의 차이로 설명하였으나 다른 영향 인자에 대한 연구도 앞으로 더 필요하다. 소아는 성장과 발달에 따라 약물 투여 후 약물의 체내에서의 변화 및 신체의 반응이 계속 변화하는데 특히 신생아기는 가장 많은 변화가 매우 빨리 일어난다.<sup>5</sup> 영아에서는 위장관보다 근육에서 흡수가 더 빨리 일어나며, 소아의 체액 분포는 성인과 달라 체내 지방보다 수분이 더 많아 약물의 분포에 영향을 준다. 신생아에서는 단백 결합능력이 저하되어 있어 단백 결합이 높은 약물은 유리 약물의 농도가 현저히 올라갈 수 있다. 소아에서의 약물 대사 능력은 나이에 따라 차이가 있지만 일반적으로 어릴수록 대사 효소의 미성숙으로 약물의 대사가 성인보다 저하되어 약물의 제거율이 떨어지고 따라서 혈액 내 농도가 높아지거나 독성을 일으킬 수 있다. 특히 신생아에서는 간의 산화 대사작용 등 포함반응이

Correspondence to: Eun Hee Chung  <http://orcid.org/0000-0001-9380-0151>  
Department of Pediatrics, Chungnam National University School of Medicine, 266 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea  
Tel: +82-42-280-7249, Fax: +82-42-255-3158, E-mail: ehchung@cnu.ac.kr  
Received: September 14, 2016 Revised: September 27, 2016 Accepted: September 27, 2016

© 2016 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

저하되어 있어 약물의 대사가 성인보다 저하되어 약물의 제거율이 떨어지고 따라서 혈액 내 농도가 높아지거나 약물의 반감기가 증가하여 약효가 더 오래 지속될 수 있다. 그 실 예로서 chloramphenicol을 투여한 경우 glucuronyl transferase의 활성이 저하되어 있어 불활성과 산물로 대사되지 못하고 노 배설이 저하되어 중독을 일으키는 Grey Baby Syndrome이 발생하며 청색증과 구토, 기면, 간질, 쇼크 등을 초래하고 사망에 이르는 수도 있다. 그 외에도 사구체 여과율이나 신세뇨관의 기능 저하를 보인다.<sup>56</sup>

이번 연구에서 흥미로운 점은 소아는 협조가 안되어 검사 시 진정제를 사용하게 되는데, 많이 사용하는 chloral hydrate에 대한 약물유해반응 보고이다. 이 약물을 투여하는 의료인들이 주의를 기울여야 함을 알려주고 있다.

그러나 연구의 제한점으로 설명하였듯이 3차 의료기관에 입원한 환자를 대상으로 하였기 때문에 중증 질환에 사용되는 vancomycin에 대한 약물유해반응의 보고가 더 많았다. 이는 3차 의료기관에서는 이들 약제에 대해 유해반응에 주의를 하게 되는 중요한 정보이지만, 소아에서의 유해반응이 있는 약물에 대한 더 많은 데이터를 얻기 위해서는 3차 의료기관뿐만 아니라 1차 의료기관을 비롯하여 소아청소년에게 약물을 처방하고 다루는 의료진들의 적극적인 모니터링이 필요하다는 것을 알 수 있다. 한국의약품안전관리원의 Korea Adverse Event Reporting System (KARES)에 자발적으로 신고된 데이터 중 18세 이하의 소아청소년에서 발생한 약물유해반응 신고 건을 분석 시<sup>7</sup> 중대한 약물유해사례(사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우 혹은 입원 기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우)가 8.4%였으나 Park 등<sup>4</sup>의 연구에서는 중대 사례에 대한 결과가 없어 이에 대한 추가 분석도 필요하겠다. 또한 보고된 약물유해반응의 인과성 평가도 필요하며 연구대상 연령 그룹에서도 28일 이하의 신생아 혹은 미숙아와 영유아의 연령 구분이 필요하다.

소아 약물유해반응에 대한 연구로 소아 다빈도 사용 의약품 중심의 연구, 특정 그룹(미숙아, 임신부-태아에 미치는 영향, 수유 산모 등)에서의 연구, 중증 유해반응에 관한 연구, 그리고 그 연령에 허가되지 않은 약품(off-label)에 대한 연구 등 성인과의 다른 점에 대한 많은 연구가 필요하다.<sup>8</sup> 특히 신생아에서는 허가되지 않은 약품(off-label)이 보다 많이 투여되고 있으며 신체 기능의 미성숙으로 약동학적, 약력학적으로도 약물유해반응의 위험이 크며 중증 사

례가 많을 수 있다.<sup>39</sup> 성인과 달리 소아는 백신의 투여가 많은 시기이며 백신으로 인한 약물유해반응도 많이 보고되고 있다.<sup>10,11</sup> KARES의 데이터를 분석한 결과에서도 신고된 의약품 건수 중에서 백신(19.5%), 항생제(17.4%), 항암제(8.2%) 순이었다.<sup>7</sup> 이 연구도 대부분의 데이터가 전국의 대학병원인 지역약품안전센터와 제조(수입)업체에서 보고한 자료라는 제한점이 있다.

이러한 연구의 한계를 극복하기 위해서는 소아청소년에서의 약물유해반응 감시가 활발해져야 하며, 적극적인 약물유해반응 감시를 통한 데이터 분석과 연구가 국내 안전한 의약품의 사용에 도움이 될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40:278-84.
2. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8.
3. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
4. Park GM, Park JH, Jung JW, Han HW, Kim JY, Lee E, et al. Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;3:354-9.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology, drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
6. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:670-3.
7. Chung EH, Choi YJ, Suh DI, Woo SI, Cho HJ, Chung SY. Adverse drug reactions in Korean children: an analysis of KAERS database on 2012-2013 [abstract]. In: Program and Abstract, the 65th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2015 Oct 22-23; Seoul, Korea. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2015;65.
8. Chung EH, Suh DI, Woo SI, Cho HJ. Special interest group 2: Pediatric drug adverse reaction. In: Program and Abstract, the 13th Annual Spring Meeting of The Korean society for Pharmacoepidemiology and Risk Management; 2014 May 30; Seoul, Korea. Seoul: The Korean society for Pharmacoepidemiology and Risk Management, 2014;139.
9. Nor Aripin KN, Choonara I, Sammons HM. Systematic review of safety in paediatric drug trials published in 2007. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:189-94.
10. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3:50-7.
11. Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M. Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:437-46.