

회원학술보고

아주대학교병원 지역약물감시센터를 통해 수집된 Oseltamivir(Tamiflu[®]) 유해반응 분석

전하진, 견진옥, 제남경, 유윤미, 이영희, 예영민^b, 이숙향^a
아주대학교병원 약제팀, 아주대학교 약학대학^a, 아주대학교 의학대학 알레르기내과^b

Analysis of Oseltamivir(Tamiflu[®]) Adverse Reactions Reported to Regional Pharmacovigilance Center of Ajou University Hospital

Ha Jin Chun, Jin Ok Kyun, Nam Kyung Je^a, Yun Mi Yu, Young Hee Lee, Young Min Ye^b and Suk Hyang Lee^a

Department of pharmacy, Ajou University Hospital

College of Pharmacy, Ajou University^a

Department of allergy, Ajou University School of Medicine^b

San-5, Wonchon-dong, Yeoungtong-gu, Suwon, 443-721, Korea

Abstract

Background : Oseltamivir is an antiviral agent for the treatment and prophylaxis against influenza (A or B). During the 2009 pandemic of the H1N1 influenza, the use of oseltamivir rapidly increased worldwide. Further, with the increasing use of this agent, the number of reported adverse drug reactions (ADRs) to this drug, also had been increased. Korean Food and Drug Administration (KFDA) promoted intensive monitoring of oseltamivir associated ADRs, from August 2009 to January 2010.

Method : Regional Pharmacovigilance Center of Ajou University Hospital participated in the KFDA program by collecting ADRs of oseltamivir. ADRs were collected both, by voluntary reports and tele-monitoring, from January 2009 to December 2010. This included the oseltamivir-adverse reaction intensive monitoring period set by the KFDA. Severity and causality assessments were done by using WHO-UMC (Uppsala monitoring center) causality assessment system. The ADRs were evaluated for the symptoms of the organ systems and the age groups. The relationship between the number of ADRs and the number of prescriptions was analyzed.

Results : A total of 359 cases were collected. Eleven cases with unknown age and gender were

not included. Causality Assessment showed 17.0% 'probable' and 80.8% 'possible', with no 'certain' cases. The most commonly reported events were gastrointestinal reactions (n=244, 59.7%), followed by neuropsychiatric cases (n=67, 16.4%). There were 24 (7.0%) serious adverse events (SAE). The most frequent reports were in the age group of 1 to 11 (n=182, 2.8%), with the greatest number of prescriptions. A noteworthy finding was that the frequency of neuropsychiatric reactions was the highest in the adolescent group. There were rare cases of ADRs, such as nightmare, hallucination, and neuropsychiatric change.

Conclusions : The number of prescriptions and ADRs tends to increase in the younger age group. In causality assessment, there was more 'possible' grade comparing to the other ADR data from Ajou Pharmacovigilance Center. Gastrointestinal adverse reactions are the most occurred ADRs. Neuropsychiatric adverse reaction occurred most in the adolescent group.

[Key words] Oseltamivir, Tamiflu, Adverse drug reaction

투고일자 2011. 9. 20; 심사완료일자 2011. 9. 30; 게재확정일자 2012. 1. 13

배경 및 목적

Oseltamivir(Tamiflu[®])는 바이러스 neuraminidase 저해제로 인플루엔자 A, B 바이러스의 치료와 예방에 사용되어 왔다. 2009년 3월말에서 4월 초 H1N1 인플루엔자 A 바이러스의 감염 사례가 멕시코에서 처음 발견되었고¹⁾, 2009년 6월 H1N1의 대유행이²⁾ 공표되었으며, 이에 따라 oseltamivir의 사용량이 전 세계적으로 급속히 증가하였다. 국내에서도 신종 인플루엔자 감염자가 빠르게 증가함에 따라 2009년 8월부터 oseltamivir를 무상으로 공급하였으며³⁾, 2009년 5월부터는 적응증에 포함되어있지 않던 1세 미만의 어린이에게도 oseltamivir의 사용을 허용하여, 소아에서의 처방량도 증가하였다⁴⁾.

국내에서의 사용량이 급증함에 따라 약물유해반응 사례수도 증가하였는데, 실제로 oseltamivir 유해반응 보고건수를 보면 2000년도 국내 시판허가 이후 2009년 10월 14일 기준으로 약 10년간 수집된 사례 169건 중 139건이 2009년도에 보고된 사례였으며⁵⁾, 그 이후로도 급격한 상승을 보였다. 식품의약품안전청은 이러한 oseltamivir의 약물유해반응을 집중적으로 모니터링하는 기간(2009년 8월~2010년 1월)을 정하여, 적극적인 유해반응 수집을 도모하였으며, 아주대병원 지역약물감시센터에서도 기존의 자발적 약물유해반응 보고의 수집과 함께 전화모니터링을 병행하여, 이에 동참하였다. 그러나 oseltamivir의 사용량이 급증하고 약물유해반응에 대한 관심이 큰 반면, 아직까지 약물감시센터를 통한 사례분석보고는

미비한 상태이다.

이에 본 연구에서는 아주대병원 지역약물감시센터를 통해 수집된 oseltamivir 약물유해반응 사례를 분석하여, 기존의 연구나 허가사항에서 알려진 결과와 비교하고, 유해반응의 경향과 특성을 파악하여 향후 oseltamivir 사용에 있어 유의할 사항을 알아보고자 하였다.

연구방법

연구대상

대상은 2009년 1월부터 2010년 12월의 기간동안

자발적으로 보고된 oseltamivir 유해반응 사례였으며, 이 기간 중 집중모니터링(2009년 8월~2010년 1월)을 통해 수집된 사례를 포함하였다.

자료수집

자발적 보고의 경우 원내와 지역사회의 의료진이 진료시 파악한 유해반응을 원내 OCS(order communication system) 상에 직접 등록하거나 수기 보고서(Table 1)로 제출한 정보를 수집하였다. 전화 모니터링은 식약청의 집중모니터링 기간에 oseltamivir를 처방받은 환자들을 대상으로 우선으로 연락하여, 상담지침서(Table 2)의 항목을 토대로 정보를 수집하였다.

Table 1. Pharmacovigilance form of ADR report

(지역약물감시센터사용)

약물 부작용 사례 보고서

발생 인지일 : _____

환자 성명 : _____ 성별/나이 : _____

진단명 : _____

약물	상용명 또는 상품명 (필수)	투여량	투여기간	비고
인식되는 약물				
병용 약물				

부작용 내용 : 증상 발현일 : _____ 중환일 : _____ 현재 진행중

부작용에 대한 참고 의견

ADR에 대한 조치 부어올라 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 용량변경 <input type="checkbox"/> 용법/투여경로변경 <input type="checkbox"/> 약물변경 <input type="checkbox"/> 중지함 <input type="checkbox"/>	재투여 여부 Yes <input type="checkbox"/> / No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
--	--

참고 이상반응 진행 경향 자연회복 치료 후 회복 회복되지 않음(중대한 불구) 기능저하 신장기능 저하 생애위협 사망 신장기능부전

보고자 성명 : _____ (의사 약사 간호사 기타 _____)

보고기관명 : _____ 전화번호 : _____

팩스번호 : _____ E-mail 주소 : _____

- 필수편의안 기재하여 주시면 됩니다.
- 보고의 용이성을 보장할 수 있는 부분은 비밀로 취급되어 보고자에게 피해를 주지 않습니다.
- 보고 방법 : Fax (031-219-5685) Tel (031-219-4039) E-mail (adr@ajou.ac.kr)

아주대병원지역약물감시센터 홈페이지 http://hosp.ajoumc.or.kr/drug
대한지역약물감시센터 홈페이지 http://www.medalert.co.kr

Table 2. Guideline for Oseltamivir monitoring in Aju pharmacovigilance center

신중 증후 보고 및 전화 감시 요령

1. 신중 증후 집중 감시 결과 보고
기간: 2009년 월 일부터 월 일까지

센터명	대상자수	응답 수	부작용 무	부작용 유	기타(복용 양허거나 모용)	중증 사례수	기타 특이사항

2. 전화 상담 문항

발번호 _____ 상담일 _____ 상담자 _____

성명 _____ 성별 남 / 여 (임신여부 예/아니오) 연령 : _____
 전화번호 _____ 전화번호 _____
 처방일 : _____ 조제일 : _____

1) 인사

안녕하십니까?
아주대병원입니다.
신중 증후로 아주대병원을 방문하셔서 타미플루 처방 받으셨는데, 독감에서 완쾌되었는지와 타미플루 복용 후 부작용이 있었는지 여부가 보기위하여 전화드립니다.

2) 타미플루를 복용하셨습니까?
 처방 받으신 타미플루는 모두 드셨습니까?
 복용기간 : 2009. . . . 까지 ()일간

3) 타미플루 복용 후 부작용이 있었습니까? 예 / 아니오
 - '예'라고 응답한 경우
 (1) 증상 : _____
 (2) 증상 발현 시점 (복용 몇일 제 발생) : _____
 (3) 증상 발현 정도 : 보통 / 심함
 - 증상 발현 정도가 심한 경우 조치 사항
 ① 치료약 복용
 ② 병원에서 치료를 받음
 ③ 타미플루 복용 중단 혹은 계속 복용
 - 복용 중단한 경우 부작용 회복된 시점 : 복용 중단 후 ()일째
 ④ 기타 (간단히 기술)

(4) 병용약제 유무 : 있음 / 없음 (약제명 : _____)

4) 타미플루 복용 후(2-4주간) 동안 특별한 이상이 있었습니까?
 (1) 입원 (2) 수술 (3) 다른 병이 발생 (4) 기존 질환의 악화 (5) 기타

수집된 정보와 의무기록을 기초로 WHO-UMC (Uppsala monitoring center) 지표를 통해 인과성을 평가하였으며, 그 평가의 기준은 Table 3과 같다. 평가 자료는 환자의 병력과 약력, 병용약물 유무, 재투여 여부, 호전 여부와 문헌정보(oseltamivir의 허가사항⁶⁾, Drug Information Handbook 18th edition⁷⁾, MICROMEDEX[®]1.0⁸⁾, UpToDate[®]19.2⁹⁾ 등을 근거로 하였다. 유해반응 발생 결과에 따라 사망, 생명위협, 입원, 입원기간의 연장, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우에는 심각한 약물유해반응(Serious Adverse Event, SAE)으로 분류하였다. 1차 평가를 진행한 후, 약물부작용모니터링 소위원회의 전문의들이 최종적으로 평가하여 평가가 완료되며, 최종 평가까지 완료된 유해반응은 식품의약품안

전청 이지드럭 사이트(<http://ezdrug.kfda.go.kr>)를 통해 보고되었다.

분석방법

수집된 정보에 대해 성별 및 ICH(International Conference on Harmonisation) guideline 분류에 따라 연령별 발생건수를 분석하였고, 분류상의 신생아(출생일~28일 미만)와 영아(28일 이상~24개월 미만)의 경우 '1세 미만'으로 포괄하였다. WHO-UMC 인과성 단계와 증상의 계열별 분포를 확인하였으며, 계열별 분석시 단일 건에 여러 가지 유해증상이 발현된 경우 두 가지 이상의 계열에 분류되는 것을 허용하였다. 연령에 따른 유해반응 발생건수는

Table 3. ADR causality assessment of WHO-UMC

Characteristics	Values
Certain (100%)	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake · Cannot be explained by disease or other drugs · Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) · Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) · Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely (75%)	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake · Unlikely to be attributed to disease or other drugs · Response to withdrawal clinically reasonable · Rechallenge not required
Possible (50%)	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake · Could also be explained by disease or other drugs · Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) · Disease or other drugs provide plausible explanations
Unclassified/ Conditional	<ul style="list-style-type: none"> · Event or laboratory test abnormality · More data for proper assessment needed, or · Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> · Report suggesting an adverse reaction · Cannot be judged because information is insufficient or contradictory · Data cannot be supplemented or verified

실제 oseltamivir에 노출된 비율을 반영하지 못한 값으로, 이를 보정하기 위해 유해반응 모니터링 기간의 처방량에 대비하여, 분포에 차이가 있는지 Chi-square test로 검정하였고, p값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과

수집된 359건의 사례 중에서 성별, 연령 정보가 불명확한 11건을 제외한 총 348건의 사례에 대해 분석하였다. 대상 집단의 성별분포는 여성 49.1%, 남성 50.9%로 차이가 없었으나, 연령대 별로는 1~11세의 연령대가 전체보고의 52.3%를 차지하였다. 자발적 보고가 15%인데 비해 전화 모니터링이 85%로 큰 비중을 차지하였다(Table 4).

2% 이상의 빈도로 나타난 유해반응은 구토(19%), 설사(18.6%), 구역(15.5%), 어지러움(7.0%), 발진(5.7%), 두드러기(5.5%), 무기력(5.5%), 두통

(4.2%), 복통(2.2%)의 순으로 나타났다(Table 5). 이중 심각한 약물유해반응의 경우 24건으로 전체의 7%에 해당하였고, 대표적으로 설사 11건(45.8%), 두드러기 6건(25.0%), 구토 4건 (16.7%), 간수치 상승 2건(8.3%) 등의 사례가 있었다.

연령대에 따른 유해반응 건수의 분포를 보면 연령이 증가할수록 사례가 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1). 그러나 이것은 처방량을 반영하지 못한 값으로 전체 처방량 대비 유해반응 건수의 비율로 검토하였을 때(Table 6), 청소년기(12~18세)의 유해반응 발현 빈도가 가장 높게(3.1%) 나타났으며, 연령대에 따른 유해반응의 발현빈도는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.51).

Oseltamivir의 WHO-UMC 인과성 평가 분포(Table 7)에서는 ‘possible’이 80.8%인데 반하여, ‘probable’은 17.0%였다. 이는 동일 모니터링 기간

Table 4. Demographic data

Characteristics	ADRs, n(%)
Gender	
Female	171(49.1)
Male	177(50.9)
Age (yrs)	
<1	26(7.5)
1~11	182(52.3)
12~18	61(17.5)
19~64	75(21.6)
65≤	4(1.1)
Type of report	
Voluntary Reports	55(15.0)
Reports by tele-monitoring	304(85.0)
Seriousness	
Serious adverse events	25(7.0)
non-Serious adverse events	334(93.0)

* Eleven ADR reports without age and gender were not included.

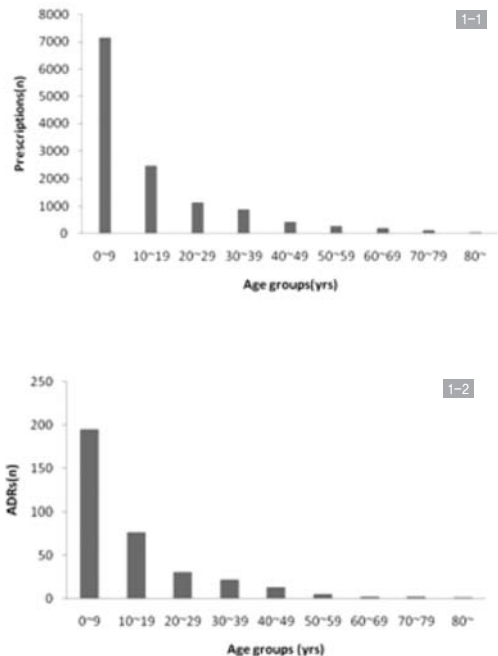


Fig. 1 Number of Prescriptions and ADRs by age groups

Table 5. Frequent adverse reactions of oseltamivir

ADRs	n (%)
Vomiting	87 (19.0)
Diarrhea	85 (18.6)
Nausea	71 (15.5)
Dizziness	32 (7.0)
Rash	26 (5.7)
Urticaria	25 (5.5)
Weakness	25 (5.5)
Headache	19 (4.2)
Abdominal Pain	10 (2.2)
Dyspepsia	7 (1.5)
Somnolence	7 (1.5)
Abdominal discomfort	5 (1.1)

* Multiple classification is permitted.

(2009년 1월~2010년 12월) 동안의 아주대병원 지역 약물감시센터 전체 약물에 대한 유해반응 데이터 중 인과성 분포에서 'possible(49.2%)' 과 'probable(43.0%)' 이 유사한 빈도를 보였던 것과는 다른 양상을 보였다. 이는 oseltamivir 유해반응사례의 경우, 대부분 다른 병용약물이 있어, 이로 인한 유해증상일 가능성을 배제할 수 없거나, 신종 인플루엔자 감염증 자체의 증상과 구별이 불분명한 데 원인이 있었다. 재투여를 통해서 유해반응의 재발현을 확인한 'certain(명확함)' 의 인과관계를 가진 사례는 없었다.

Oseltamivir의 유해반응을 계열별로 분석(Table 8)해보면, 문헌상의 발생빈도 순서와 유사하게¹⁰⁻¹²⁾ 구역, 구토, 설사, 복통 등의 위장관계 증상이 244건(59.7%)으로 가장 많았고, 신경정신계 유해반응이 67(16.4%)건으로 그 다음을 차지하였다. 혈액계, 신장 유해반응

Table 6. ADR reports out of total prescriptions by age groups

Age (yrs)	ADRs (n)	Prescriptions	ADRs/Prescription (%)
<1	26	1064	2.4
1~11	182	6480	2.8
12~18	61	1940	3.1
19~64	75	2958	2.5
65≤	4	247	1.6
Total	348	12689	2.7

* Eleven ADR reports without age and gender were not included.

Table 7. ADR reports based on WHO-UMC Causality Assessment

WHO-UMC Causality Assessment	Number of Oseltamivir ADR Reports (%)	Number of Total ADR Reports (%)	Oseltamivir ADRs/ Total ADRs (%)
Certain	0 (0)	142 (3.7)	0.0
Probable	61 (17.0)	1653 (43.0)	3.7
Possible	290 (80.8)	1890 (49.2)	15.3
Unlikely	8 (2.2)	156 (4.1)	5.1
Total	359	3841	9.3

은 보고되지 않았다. Oseltamivir에 의한 위장관계와 신경정신계 유해반응은, 본 센터에 보고된 전체 약물에 대한 유해반응 데이터에서의 비율(위장관계 31.4%, 신경정신계 12.8%)보다 더 높은 비율을 차지하였고, oseltamivir에 의한 피부 유해반응(13.9%)은 전체 데이터 중 비율(28.0%)에 비해 낮은 비율을 보였다.

Oseltamivir의 신경정신계 유해반응의 빈도가 높은 점을 고려하여, 67례의 신경정신계 유해반응을 집중 분석한 결과 1~11세에서 15건, 12~18세에서 20건, 19~64세에서 22건, 65세이상에서 2건의 연령분포를 보였으며, 0세에서의 보고는 없었다(Table 9). 처방량 대비한 유해반응의 빈도에서는 청소년층

Table 8. ADR reports by systemic organ classification

Classification	Number of Oseltamivir ADR Reports (%)	Number of Total ADR Reports (%)
Gastrointestinal	244 (59.7)	1405 (31.4)
Neuropsychiatric	67 (16.4)	574 (12.8)
Dermatologic	57 (13.9)	1252 (28.0)
Systemic	25 (6.1)	399 (8.9)
Cardiovascular	8 (2.0)	150 (3.4)
Hepatic & biliary	3 (0.7)	79 (1.8)
Respiratory	3 (0.7)	95 (2.1)
Ears, eyes, nose, and throat	1 (0.2)	71 (1.6)
Musculoskeletal	1 (0.2)	60 (1.3)
Hematologic	0 (0)	220 (4.9)
Renal	0 (0)	137 (3.1)
Miscellaneous	0 (0)	27 (0.6)
Total	409	4469

* Multiple classification is permitted.

Table 9. Neuropsychiatric ADR reports by age groups

Age (yrs)	ADRs (n)	Prescriptions	ADRs/Prescription (%)
<1	0	1064	0.0
1~11	15	6480	0.2
12~18	20	1940	1.0
19~64	22	2958	0.7
65≤	2	247	0.8
Total	59	12689	0.5

* Eight ADR reports without age and gender were not included.

Table 10. Neuropsychiatric ADR reports

ADRs	n (%)
Dizziness	27 (40.3)
Headache	15 (22.4)
Somnolence	7 (10.4)
Insomnia	2 (3.0)
Anorexia	2 (3.0)
Tremor	2 (3.0)
Others	12 (17.9)
Total	67

(12~18세)의 발생빈도(1.0%)가 가장 높게 나타났다. 증상 면에서는 어지러움, 두통, 졸음, 불면, 식욕부진, 떨림 등의 증상이 대부분을 차지하였으나(Table 10), 기타로 분류된 증상 중 악몽, 환각, neuropsychiatric change와 같은 흔하지 않은 사례가 각각 1건씩 있었으며, 이러한 흔하지 않은 사례들은 모두 WHO-UMC 지표상 'possible'에 해당하였다.

고찰

질병역학 통계상 실제 H1N1 인플루엔자A 바이러스의 감염율은 미국의 경우 24세 이하에서 가장 높았고¹³⁾, 2009년 4월에서 2010년 4월 10일까지의 발생빈도는 0세에서 17세까지가 2천만례, 18세에서 64세에서 3천 5백만례, 65세 이상이 6백만례로 나타난 바 있다¹⁴⁾. 자료수집 기간동안의 oseltamivir 처방량은 연령에 따른 역학적인 감염율과 같이 연령이 낮을수록 증가하는 양상을 보였다. 환자의 복약순응도(compliance)를 반영하지 못한 값이라는 점에서 처방량과 실제 노출된 환자 수와는 차이가 있을 수 있다는 한계가 있지만, 과거 연령에 따른 oseltamivir의 compliance에 대한 연구가 없었던 것을 고려하여 실제 노출된 건수대신 처방량에 비교해 보았을 때, 연령대에 따른 유해반응의 발현빈도도

처방량과 비슷한 추이를 보였다.

인플루엔자 치료에 대한 3상 임상시험에서 성인환자 중 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역과 구토였으며, 인과관계와 무관하게 oseltamivir를 투여한 환자에서 더 많이 보고된 이상반응은 구역, 구토, 복통, 두통이었다. 예방요법에 대한 3상 임상시험에서는 구역과 두통이 가장 빈번하게 보고되었으며, 유해반응 양상은 치료요법에서의 결과와 유사하였다⁶⁾. 본 연구에서 수집된 유해사례의 증상 경향 또한 이전의 임상시험을 통해 나타난 자료와 유사한 양상을 보였다.

2004~2005년 계절성 인플루엔자 기간 동안 일본에서 소아에 대한 oseltamivir의 신경정신계 유해증상 보고가 있었고, 2006년의 약물감시를 통해 보고 빈도가 더 증가하여 oseltamivir에 의한 신경정신계 유해증상이 주목을 받았다. 이에 미국 FDA에서는 2006년 11월 해당기간의 자료를 이전의 데이터와 분석하였는데, 신경정신계 유해반응에 대한 oseltamivir의 상대적인 기여도는 명확하지 않다고 결론내렸다¹⁵⁾. 또한 oseltamivir의 무작위배정 위약 대조군 3상 임상시험에서는 신경정신계 유해반응의 발생이 oseltamivir를 투여한 사람에게서 더 높지 않음을 보여주었으며, 영국의 GPRD(General Practice Research Database)를 이용해 이루어진 분석에서는 인플루엔자 자체에 의해서도 신경정신계 증상이 발생할 위험도가 유의적으로 높음을 보인 바 있다¹⁶⁾.

Oseltamivir의 국내 허가사항에도 10세 이상의 미성년환자에 있어서는 인과관계는 불분명하지만 이 약의 복용 후에 이상행동이 발현하고 추락 등의 사고에 이른 예가 주로 일본에서 보고되어 있음이 명시되어 있으나, 실제 인과관계 가능성은 매우 낮은 것으로 확인되었다. 그러나, 국내에서 고열 증상으로 oseltamivir를 복용한 10대 청소년이 악몽을 꾸 후 창으로 뛰어내린 사례가 보고된 바 있으며¹⁷⁾, 또한 Toovey 등의 연구에서는 미국, 일본의 단위처방량당 oseltamivir 신경정신계 약물유해반응 보고에서 16세 초과와 성인보다 16세 이하의 어린이에서 더 높은 발현빈도를 보인 바 있다⁶⁾. 원인이 약제인지 질환인지는 논의의 여지가 있지만, 본 연구의 자료에서

도 신경정신계 유해반응의 빈도가 두 번째로 높게 발현되었으며, 연령별 발생분포에 있어서는 청소년기(12~18세)에서 제일 높은 발현빈도를 보여 상기 연구와 유사한 경향을 나타냈다.

본원 데이터에서는 0세에 해당하는 신생아와 영아에서 신경정신계 유해반응 보고건수가 없었으나 이는 절대적인 건수의 부재를 의미하는 것이 아니며, 소아의 유해사례의 경우에는 증상자체를 보고자가 객관적으로 판별하기 어려운 데 원인이 있다 사료된다.

신경정신계 유해반응 중에서 악몽과 명한 증상(23세 여성), neuropsychiatric change(16세 여성), 환각(52세 여성)의 경우 인플루엔자 자체의 신경정신계 증상일 가능성을 배제할 수 없었는데, CDC(Centers for Disease Control and Prevention)에서는 H1N1과 관련된 신경과적 합병증 사례를¹⁸⁾ 보고하며, 신경과적 증상을 가진 인플루엔자 감염이 의심되는 환자에서 가능한 빨리 항바이러스 치료를 시작할 것을 권고하고¹⁹⁾ 있다.

16세 여성의 사례의 경우 같은 기간 병용된 amoxicillin/clavulanate에서 극히 드물게 행동변화, 착란, 가역성 활동 항진증이, codeine에서 착란, 건망이 보고되어 있고, 52세 여성의 사례의 경우 병용약물인 cefpodoxime에서 인식장애, 행동장애, 경련 등이 신기능 장애 시에 보고된 바 있어²⁰⁾ 'possible'로 평가되었으나, 흔하지 않은 유해사례로 의미가 있다 하겠다.

또한 전화 모니터링의 경우 처방된 전수를 대상으로 전화를 시도한 것이 아니므로, 수치 자체에 절대적인 의미를 두기에는 제약이 있다. 그러나 연구기간 동안의 전화모니터링을 통한 보고가 85%였던 데 비해, 자발적 보고는 15%에 불과했던 분포를 보면 자발적 유해반응 보고가 실제 유해반응 발생률에 비해 축소된 데이터임을 알 수 있으며, 능동적인 약물감시의 중요성을 보여주기 위한 잘 계획된 연구가 필요함을 보여주고 있다.

H1N1 influenza의 유행으로 처방량이 급증한 oseltamivir의 집중모니터링 결과, 단일 병원에서 359건의 약물유해반응이 수집되었으며, 낮은 연령일수록 많은 처방량과 그에 따른 높은 유해

반응 발현율을 보였다. 유해반응의 계열별 분포는 소화기계, 신경정신계, 피부계의 순으로 나타났으며, oseltamivir의 특징적인 유해증상인 신경정신계 유해반응에서는 청소년기(12~18세)의 연령에서 처방량 대비 가장 높은 발현빈도를 보여 과거의 연구를 뒷받침하고 있다. 본 연구는 influenza의 유행이라는 특수한 상황이었지만 단기간의 집중모니터를 통해서도 대규모 연구나 임상시험의 결과와 비슷한 경향을 나타냈다는 점에서, 약물유해반응 보고의 중요성을 보여주었다. 앞으로도 전국의 지역약물감시센터를 중심으로 자발적 보고를 활성화하기 위한 홍보, 교육에 힘써야 할 뿐만 아니라 능동적으로 유해반응을 탐색할 수 있는 가이드라인의 개발이 선행되어야 할 것이다.

본 연구는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(약물감시연구사업단, 09182약물감889)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009, Morb Mortal Wkly Rep, 58, 467-470 (2009)
- 2) World Health Organization : H1N1 now in the post-pandemic period, http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html, (Accessed on September 21 (2010))
- 3) 식품의약품안전청 : 신종인플루엔자 선제적 신속대응 체계 확대 개편, <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=351&pageNo=2&seq=9965&cmd=v>

- 4) 식품의약품안전청 : 오셀타미비르 함유제제 1세 미만 어린이 사용 허용 관련 안전성, <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=394&pageNo=6&seq=5612&cmd=v>
- 5) 식품의약품안전청 : 신종인플루엔자 의약품 타미플루 부작용 보고 증가 추세로 인한 안전성서한 배포, <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=394&pageNo=6&seq=6957&cmd=v>
- 6) 식품의약품안전청 : 의약품 허가사항, <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>
- 7) Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L. : Drug information Handbook, 18th ed. Lexi-Comp, US, 1109-1111
- 8) MICROMEDEX[®]1.0, <http://www.thomson-hc.com/home/dispatch>
- 9) UpToDate[®]19.2, <http://www.uptodate.com/index>
- 10) Wallensten, A., Oliver, I., Lewis, D., Harrison, S. : Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. *Euro Surveill*, 14(30), 19285 (2009)
- 11) Kitching, A., Roche, A., Balasegaram, S., Heathcock, R., Maguire, H. : Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*, 14(30), 19287 (2009)
- 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. *Euro Surveill*, 15(19), 19565 (2010)
- 13) United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : 2009 H1N1 early outbreak and disease characteristics, <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>, Accessed on November 3 (2009)
- 14) Miller, E., Hoschler, K., Hardelid, P., et al. : Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study, *Lancet*, 375, 1100 (2010)
- 15) US FDA. Memorandum : Department of Health and Human Services Public Health Service FDA Centre for Drug Evaluation and Research: Post-marketing adverse events reports review of central nervous system/psychiatric disorders associated with the use of Tamiflu, September 2006, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 16) Toovey, S., Rayner, C., Prinssen, E., Chu, T., Donner, B., Thakrar, B., Dutkowski, R., Hoffmann, G., Breidenbach, A., Lindemann, L., Carey, E., Boak, L., Gieschke, R., Sacks, S., Solsky, J., Small, I., Reddy D. : Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir, a comprehensive review. *Drug Safety*, 31(12), 1097-1114 (2008)
- 17) 식품의약품안전청 : 항바이러스제 “타미플루” 안전성서한 배포, <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=394&pageNo=6&seq=7071&cmd=v>
- 18) United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Neurologic complications associated with novel influenza A(H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *Morb Mortal Wkly*

Rep, 58(28), 773-778 (2009)

- 19) United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidance on antiviral therapy
- 20) <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>