

약물유해사례 자발보고자료를 통한 국내 중증피부유해반응 원인 약물 분석

¹서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, ²인제대학교 의과대학 부산백병원 내과,

³서울특별시 보라매병원 내과, ⁴서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과

김미영^{1,2} · 양민석^{1,3} · 강혜련^{1,4} · 조상헌^{1,4} · 민경업^{1,4}

Analysis of Drugs Causing Severe Cutaneous Adverse Reactions, Based on the Korean Database of Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions

Mi-Yeong Kim^{1,2}, Min-Suk Yang^{1,3}, Hye-Ryun Kang^{1,4}, Sang-Heon Cho^{1,4}, and Kyung-Up Min^{1,4}

¹*Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul;*

²*Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan;*

³*Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul;* ⁴*Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) are severe cutaneous adverse reactions (SCARs) that also affect the internal organs with high mortality. However, there has been no previous nationwide study of SCARs in Korea.

Methods: Cases of SCARs were recruited from the nationwide Korean Pharmacovigilance Research Network database, collected from June 2009 to December 2010, by a spontaneous reporting system. We analyzed age, gender, route of administration and the causative agents. We also reviewed previously published cases of SCARs in Korea.

Results: In total, 100 cases of SJS (66 cases), TEN (7 cases), and DRESS (27 cases) were reported. The mean age of the patients was 54.1 ± 19.8 years and the proportion of males to females was 1:0.88. In total, 81 drugs were reported as causative agents: SJS (61 drugs), TEN (15 drugs), and DRESS (29 drugs). The most commonly reported causative drug was allopurinol (12 cases). Allopurinol (8 cases) and levofloxacin (2 cases) were the most commonly reported causative drugs for SJS and TEN, respectively. In DRESS, allopurinol (4 cases) and vancomycin (4 cases) were the two most common causative drugs. Anti-infective drugs were the most common drug category (75 cases). Carbamazepine was the most commonly reported causative drug according to published cases in Korea.

Conclusions: Allopurinol in the spontaneous reporting system and carbamazepine in the published cases were the most common single causative drugs in SCARs in Korea. Anti-infectives were the most common drug category in the spontaneous reporting system. (Korean J Med 2014;86:710-721)

Keywords: Stevens-Johnson syndrome; Pharmacovigilance; Drug hypersensitivity; Eosinophilia

Received: 2013. 10. 4

Revised: 2013. 11. 18

Accepted: 2013. 12. 31

Correspondence to Kyung-Up Min, M.D., Ph.D.

Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, 103 Daehak-ro, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3286, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: drmin@snu.ac.kr

*This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2013.

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

약물유해반응은 의약품 등을 정상적으로 투여 및 사용하였을 때에 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응으로서 해당 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우로 정의한다[1]. 외국에서는 1960년대에 이미 자발적 부작용 신고시스템이 구축되었고 이를 통해 다양한 정보를 제공하고 있다[2]. 국내에서는 1985년 의약품의 부작용으로 인한 약물유해반응을 감시하기 위해 ‘의약품 등 안전성 정보처리 규정’을 제정하였고 1988년부터 약물부작용 모니터링기관을 지정하여 자발적으로 신고할 수 있도록 하였다. 이어 2000년 10월부터 전국 15개 대학병원과 종합병원을 대상으로 원내 부작용 모니터링 체계를 구축한 후 2001년부터 유해사례 신고 건수가 증가하기 시작하였다[1].

스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN) 그리고 호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)은 중증피부유해반응(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)에 속하는 대표적인 질환들로 발병률은 높지 않지만 심한 경우 사망에 이르는 중대한 질환이다[3,4]. SCARs의 발생은 유전적, 인종적 차이를 보이므로 각 나라마다 원인 약제의 종류와 빈도는 다를 수 있다. 그러나 이들 반응은 매우 드물게 발생하기 때문에 잘 정리된 역학적 자료를 얻는 것이 매우 어려우며 한국인에서 발생한 SCARs에 대한 대규모 역학 조사는 아직까지 이루어지지 않은 상태이다.

본 연구자들은 국내 약물유해반응 자발보고 데이터베이스를 이용하여 한국인에서 SCARs을 일으킨 원인약제를 파악하고 지금까지 국내 연구자들에 의해 증례로 보고된 SCARs의 사례를 수집하여 한국인에서 보고된 SCARs의 원인 약물을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

약물유해사례 자발보고 체계를 통한 수집

본 연구는 식품의약품안전청(현 식품의약품안전처)이 지원한 약물감시사업단이 발족된 2009년 6월 24일부터 2010년 12월 31일까지 자발적으로 보고된 부작용 사례들을 바탕으로 하였다. 자료 수집 당시 전국에 총 15개의 지역약물감시

센터가 운영되었다.

약물유해사례는 약물감시사업단 홈페이지(<http://www.pvnet.or.kr>)를 통해 보고서 양식(Supplement 1)을 다운로드 받거나 전산을 통해 각 지역약물감시센터로 직접 신고할 수 있었다. 각 지역약물감시센터에서는 신고받은 사례들을 약물감시사업단에 보고하였다. 보고서는 작성일자, 보고자 정보, 환자 정보, 투여 의약품 정보(의심의약품 및 병용의약품), 약물유해사례정보, 약물유해반응 경과 및 조치에 대한 내용을 포함하고 있다.

수집된 자료는 고유의 식약청 관리번호를 부여받았다. 하나의 관리번호에 등록된 사건은 의심약물과 병용약물, 그리고 유해사례의 조합에 따라 독립적인 조합단위로 등록된다. 예를 들어 1번 식약청 관리번호 사건에 의심 약물 2개, 병용 약물 3개, 유해사례 1개라면, 자료는 의심약물 수 (2) × 병용 약물 수 (3) × 유해사례 수 (1)로 총 6개의 조합단위로 등록된다. 보고된 자료는 의약품명의 경우 영문 성분명, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류 체계 코드로, 유해사례의 경우 World Health Organization Adverse Reactions Terminology (WHO-ART) 092 버전으로 입력되었다[5,6]. 또한 보고된 사례들은 WHO The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 인과관계 평가기준에 따라 분류되었다[7]. 이렇게 수집된 사례는 기본정보(센터명, 식약청 관리번호, 발생인지일, 보고서 작성일, 등록일), 제조/수입회사(회사명, 전화번호, 전자메일주소, 보고원, 동일 사례보고 여부), 추적보고(최초 보고 여부, 추적보고 횟수, 최초 보고일, 최초 관리번호), 보고자(보고자 구분, 보고 기관명, 식약청 이외 동일 사례를 보고한 기관), 환자 정보(나이, 생년월일, 성별, 체중, 합병증 병력 코드, 합병증명, 합병증 상세내역, 과거병력 코드, 과거병력명, 과거병력 상세내역), 의약품정보(품목코드, 제품명, 성분코드, ATC코드, 영문 성분명, 복지부코드, 1일 투여량, 투여경로, 투여 시작일, 투여 종료일, 투여기간, 투여 목적, 투여 중지 시 유해사례 여부, 재투여 시 유해사례여부, 병용의약품구분), 유해사례 정보(증상 발현일, 증상 종료일, 현재 진행 여부, 유해사례 코드, 유해사례 영문명, 유해사례 내용, 검사치), 중대한 유해사례(결과의 중대성, 부검여부, 사망 당시 보고된 원인, 부검 시 입증된 사망 원인), 전문가 소견(전문가 소견 유무, 전문가 소견 코드, 의약 전문가 소견 내용)이 각각 변수화되어 데이터 자료로 구성되었다.

기본적으로 수집된 자료 중 WHO-UMC 인과관계 평가기

준에 따라 확실함(certain), 거의 확실함(probable/likely), 가능함(possible)인 경우 분석에 포함시켰으며 평가가 누락된 경우라도 알레르기내과 의사의 판단에 의해 기준에 합당하다고 평가되는 경우도 함께 분석하였다. 데이터화된 약물유해반응사례 조항자료에서 WHO-ART 092 버전에 따른 유해사례에 따라 SJS, TEN로 검색하여 선택하였다. WHO-ART 092 버전에는 DRESS가 코딩되어 있지 않아 'eosinophilia (호산구증가증)'의 유해사례명을 가지면서 RegiSCAR scoring system에 따라 2점 이상 만족하는 경우를 DRESS라고 정의하였다[8]. 유해사례명은 있으나 구체적인 호산구 수치가 제시되지 않은 경우는 기타 항목에서 2점 이상 획득하는 경우만 DRESS로 정의하였고 정보의 부족으로 점수를 만족하지 못하더라도 전문가 평가 항목에 DRESS로 명기되어 있는 경우는 분석에 포함하였다.

보고된 이상반응이 허가사항에 반영되어 있는지 혹은 그렇지 않은지를 확인하기 위해 대한약사회 홈페이지(<http://www.kpanet.or.kr>)에서 제공하는 의약품 검색 이상반응을 참고하였다.

대상 사례들에 대해 보고자 유형, 증상 발생 당시 환자의 나이 및 성별 분포를 조사하였다. 의심약물 성분명 및 ATC 상위 코드에 따른 보고 빈도와 투약 경로가 함께 조사되었다. 보고빈도가 가장 높았던 ATC 상위 코드 약물에 대하여 하위 코드에 따른 빈도를 추가로 조사하였다.

문헌 검색을 통한 국내 사례 수집

SCAR을 일으킨 의심약물로 빈번하게 보고된 약물과 현재까지 국내에서 보고된 약물의 빈도가 차이가 있는지를 알아보기 위해 KoreaMed 및 Pubmed에서 "Stevens-Johnson syndrome",

"toxic epidermal necrolysis" 그리고 "severe cutaneous adverse reactions"를 검색하여 한국인 연구자에 의해 보고된 사례를 수집하였다. DRESS 보고사례는 "drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms"와 "eosinophilia and rash" 또는 "hypersensitivity syndrome"으로 검색된 사례 중 DRESS의 표현형에 합당한 증례를 종합하였다.

통계 분석 방법

질환별 평균 나이 비교를 위해 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)법을 사용하여 분석하였고 질환별 성별 분포, 투약 경로에 있어 유의한 차이가 있는지를 비교하기 위해 Pearson 카이 제곱(chi-square) 검정을 사용하여 분석하였다. 통계 프로그램은 SPSS 18.0판을 이용하였다.

연구 결과

총 자발 보고 건수 및 보고 유형

자료 수집 기간 동안 총 48,261건의 유해사례가 보고되었고 의심 약물과 유해사례 유형에 따라 총 153,557개의 조합이 생성되었다. SJS, TEN 그리고 DRESS는 총 100건이었고 하나의 유해사례에 보고된 평균 의심 약물 수는 1.6개였다. SJS은 유해사례 66건, 101개의 유해사례-의심 약물 조합이 보고되었고 TEN은 유해사례 7건, 17개의 유해사례-의심 약물 조합이 보고되었다. DRESS는 유해사례 27건, 43개의 유해사례-의심 약물 조합이 보고되었다(Table 1). 자발적으로 보고된 유해반응 사례에 있어 환자군의 평균 나이는 54.1 ± 19.8 세였고, 남녀 각각 50명, 44명이었다. 6건은 성별이 누락되어 있었다. 질환별 평균 연령($p = 0.298$) 및 성별 분포($p = 0.101$)의

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	SCARs	SJS	TEN	DRESS	p-value
Age (Mean $\pm$ SD, yr)	54.1 $\pm$ 19.8	52.3 $\pm$ 19.9	53.7 $\pm$ 29.0	58.8 $\pm$ 16.2	0.298
Male/Female	50/44	28/35	5/2	17/7	0.101
Total number of drug adverse reactions	100	66	7	27	
Mean number of causative drugs per case (range)	1.6	1.5 (1-7)	2.4 (1-5)	1.6 (1-5)	
Route of administration					0.112
Oral	108 (67.1)	74 (73.3)	12 (70.6)	22 (51.2)	
Injection	36 (22.4)	17 (16.8)	4 (23.5)	15 (34.9)	
NA	17 (10.6)	10 (9.9)	1 (5.9)	6 (14.0)	

Data are presented as number or n (%) unless otherwise indicated.

SCARs, severe cutaneous adverse reactions; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; NA, not available.

Table 2. Numbers of cases according to the causative drugs of SCAR

SCARs	N	SJS	N	TEN	N	DRESS	N
Allopurinol	12	Allopurinol	8	Levofloxacin	2	Allopurinol	4
Amoxicillin/augmentin	6	Carbamazepine	5	Cefotaxime	1	Vancomycin	4
Carbamazepine	6	Amoxicillin/augmentin	4	Cephadrine	1	Ethambutol	3
Propionic acid derivatives	6	Lamotrigine	4	Ceftriaxone	1	Isoniazid	2
Vancomycin	6	Paracetamol	4	Dexibuprofen	1	Mefenamic acid	2
Ethambutol	5	Propionic acid derivatives	4	Diclofenac	1	Meropenem	2
Isoniazid	5	Doxycycline	3	Ethambutol	1	Moxifloxacin	2
Metronidazole	5	Metronidazole	3	Isoniazid	1	Piperacillin and	2
Lamotrigine	4	TMP-SMZ	3	Metronidazole	1	enzyme inhibitor	
Mefenamic acid	4	Acetylsalicylic acid	2	Oseltamivir	1	Pyrazinamide	2
Paracetamol	4	Almagate	2	Propionic acid derivatives	1	Carbamazepine	1
Ceftriaxone	3	Cefpiramide	2	Pyridoxine	1	Cefepime	1
Ciprofloxacin	3	Ciprofloxacin	2	Rifampicin	1	Cefotaxime	1
Diclofenac	3	Clarithromycin	2	Teicoplanin	1	Ceftriaxone	1
Doxycycline	3	Diclofenac	2	Vancomycin	1	Cefuroxime	1
Levofloxacin	3	Enzymes	2			Cimetidine	1
Rifampicin	3	Isoniazid	2			Ciprofloxacin	1
TMP-SMZ	3	Mefenamic acid	2			Imatinib	1
Others ^a (One or two cases for each)	77	Phenytoin	2			Levofloxacin	1
		Piroxicam	2			Metronidazole	1
		Prednisolone	2			Rifampicin	1
		Others ^a (one case for each)	39			Tamsulosin	1
						Teicoplanin	1
						Others ^a	7
						(one case for each)	
Total	161	Total	101	Total	16	Total	43

SCARs, severe cutaneous adverse reactions; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; TMP-SMZ, trimethoprim and sulfamethoxazole.

^aOthers (SJS: amikacin, ampicillin and enzyme inhibitor, candesartan, cefaclor, cefazolin, cefdinir, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, celecoxib, cilostazol, clindamycin, deflazacort, dexibuprofen, enalapril, ethambutol, furosemide, gallamine, ibuprofen, iopromide, levetiracetam, linezolid, methotrexate, naproxen, ofloxacin, oseltamivir, pantoprazole, potassium chloride, propacetamol, propyphenazone, pseudoephedrine, ranitidine, rifampicin, rosuvastatin, spironolactone, topiramate, triflusal, valproic acid and vancomycin; DRESS: other anti-inflammatory and antirheumatic agents, non-steroids (talinflumate), other drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (rebamipide), propionic acid derivatives, temozolomide, ticlopidine, tigecycline and valproic acid).

유의한 통계적 차이는 보이지 않았다.

보고자는 의사가 47.0%로 가장 많았고, 약사가 44.0%, 간호사가 9.0%를 차지하였다. SJS 또는 TEN의 경우 의사, 약사, 간호사가 각각 53.4%, 39.7%, 6.8%를 차지하였고, DRESS의 경우는 의사, 약사, 간호사가 각각 29.6%, 55.6%, 14.8%를 차지하였다.

투약 경로는 경구투여가 108건(67.1%)으로 가장 빈번하였

고 주사제로 주입된 경우가 36건(22.4%)이었으며 나머지는 기록이 누락되었다(Table 1).

성분명으로 분류한 SCAR 원인 약물 건수

원인 약물로 보고된 약물 수는 성분명 기준으로 총 81개였다. SJS 의심약물은 61개, TEN은 15개 그리고 DRESS는 29개였다(Table 2). SCAR 보고사례 중에서 가장 빈번하게 보

Table 3. Types of anti-infectives as causative drugs in SCARs

	SCARs	SJS	TEN	DRESS
β -lactam antibacterials, penicillins	24 (32.0)	13 (35.1)	3 (25.0)	8 (30.8)
Drugs for treatment of tuberculosis	15 (20.0)	4 (10.8)	3 (25.0)	8 (30.8)
Quinolone antibacterials	8 (10.7)	3 (8.1)	2 (16.7)	3 (11.5)
Tetracyclines	4 (5.3)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (3.8)
Sulfonamides and trimethoprim	3 (4.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Macrolides, lincosamides, and streptogramins	3 (4.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Direct-acting antivirals	2 (2.7)	1 (2.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
Aminoglycoside antibacterials	1 (1.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other antibacterials	15 (20.0)	6 (16.2)	3 (25.0)	6 (23.1)

Data are presented as n (%).

SCARs, severe cutaneous adverse reactions; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

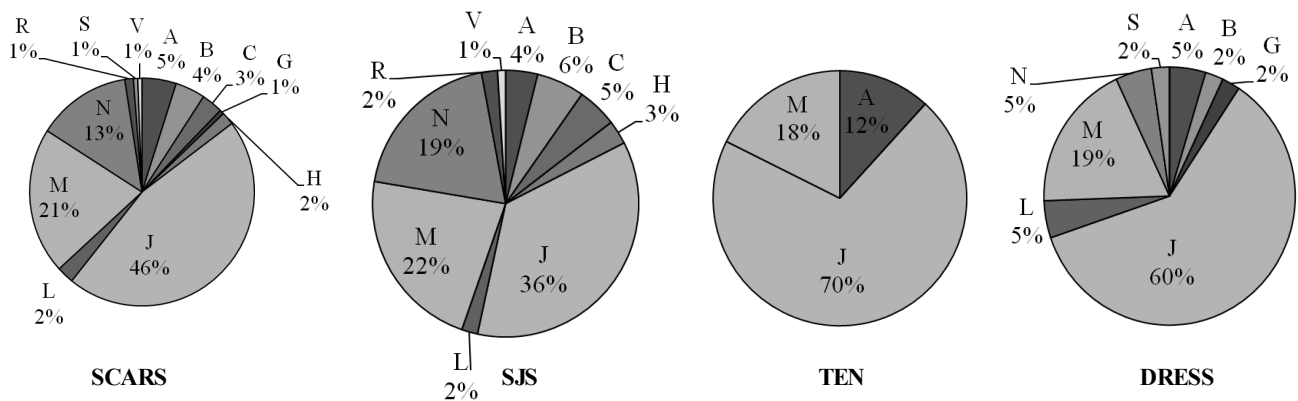


Figure 1. Percentage of cases according to causative drug categorized by ATC code.

A, Alimentary tract and metabolism; B, Blood and blood-forming organs; C, Cardiovascular system; G, Genitourinary system and sex hormones; H, Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins; J, Anti-infectives for systemic use; L, Antineoplastic and immunomodulating agents; M, Musculoskeletal system; N, Nervous system; R, Respiratory system; S, Sensory organs; V, Various.

고된 원인 약물은 allopurinol (12건)이었고, amoxicillin/augmentin, carbamazepine, propionic acid derivatives, vancomycin이 각각 6건, ethambutol, isoniazid, metronidazole이 각각 5건씩 보고되었다. SJS의 원인 약물로는 역시 allopurinol이 8건으로 가장 많았으며, carbamazepine이 5건으로 그 뒤를 따랐다. TEN은 사례수가 많지 않았는데 levofloxacin 2건이 보고되었고 기타 약물은 1건씩만 보고되었다. DRESS 또한 SJS와 마찬가지로 allopurinol이 4건으로 원인 약물 중 가장 빈도가 높았다.

ATC 코드로 분류한 카테고리별 SCAR 의심약물 건수

ATC 코드별 신고약물 분포를 그림 1에 기술하였다. 대분

류로 보았을 때 가장 빈번한 빈도를 보인 카테고리는 전신적 항감염제(anti-infectives for systemic use)로 총 75건(46%)이었다. 다음으로 근골격계 약물이 34건(21%)이었고 이 중 항염증 및 항류마티즘제(anti-inflammatory and anti-rheumatic products)가 21건, 항통풍제(anti-gout preparations)가 12건, 근이완제가 1건이었다. 세 번째 순위를 차지한 카테고리는 신경계 약물로 22건(13%)이 보고되었고 이 중 항경련제(anti-epileptics)가 16건, 진통제가 6건이었다.

질환별로 보았을 때 SJS 의심 약물로 보고된 카테고리는 전신적 항감염제 37건(36%), 근골격계 약물(항염증 및 항류마티즘제 14건, 항통풍제 8건, 근이완제 1건) 23건(22%), 신

Table 4. Summary of domestic published reports of SJS, TEN, and DRESS in Korea identified by searching KoreaMed and PubMed (<http://www.koreamed.org>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

SJS (145 cases)		SJS/TEN Overlap (23 cases)		SJS-TEN NOS (57 cases)		TEN (62 cases)		DRESS (197 cases)	
Drug	N	Drug	N	Drug	N	Drug	N	Drug	N
Anticonvulsant	40	Aspirin, NSAID	8	Anticonvulsant	19	NSAID	18	Anticonvulsant	78
Carbamazepine/Oxcarbazepine	20	Aspirin	1	Carbamazepine	9	Mefenamic acid	3	Carbamazepine	59
Lamotrigine	13	Ibuprofen	1	Phenytoin	5	Loxoprofen	1	Phenytoin	7
Valproic acid	2	Tenoxicam	1	Valproic acid	2	Diclofenac	1	Lamotrigine	6
NOS	5	NOS	5	Phenobarbital	2	Piroxicam	1	Phenobarbital	3
Anti-infectives	28	Anticonvulsant	4	Lamotrigine	1	NOS	12	Valproic acid	2
Ceftriaxone/cefradine	6	Lamotrigine	2	Anti-infectives	19	Anti-infectives	17	Zonisamide	1
Ciprofloxacin	6	Carbamazepine	1	Cephalosporin	6	Ofloxacin/tosufloxacin	3	Anti-infectives	50
Vancomycin	5	Phenobarbital	1	Vancomycin	3	Amoxicillin/augmentin	2	Antituberculosis	15
TMP-SMZ	3	CAI	3	Penicillin	2	Ceftriaxone	2	Cephalosporin	8
Dapsone	2	Methazolamide	3	Levofloxacin	2	Sulfamethoxine	1	Vancomycin	6
Rifampicin	2	Anti-infectives	1	TMP-SMZ	2	Thioacetazone	1	Dapsone	4
Amoxicillin	1	Ceftriaxone	1	Rifampicin	2	Vancomycin	1	Ethambutol	4
NOS	4	Others	4	Doxycycline	1	NOS	7	Ciprofloxacin/ Ofloxacin	3
CAI	20	Allopurinol	1	Hydrochloroquine	1	Anticonvulsant	10	Rifampin	3
Methazolamide	16	Chlormezanone	1	NSAID	10	Carbamazepine	3	Isoniazid	2
Acetazolamide	3	Isopropylantipyrene	1	Other NSAID	5	Valproic acid	2	Pyrazinamide	2
Dorzolamide	1	Sulfasalazine	1	Ibuprofen	1	Lamotrigine	1	Nafcillin	1
Allopurinol	23	Unknown	3	Indomethacin	1	Phenytoin	3	Teicoplanin	1
NSAID	7			Meloxicam	1	NOS	9	Tazobactam	1
Ibuprofen	1			Naproxen	1	CAI	6	Allopurinol	46
NOS	6			Nimesulide	1	Dorzolamide	2	NSAID	12
Others	30			Allopurinol	2	Methazolamide	1	Ibuprofen	7
Lithium	6			Others	15	Brinzolamide	5	Diclofenac	4
Herbs	4			Herbs	6	Steroid	4	Celecoxib	1
Trichloroethylene	3			Antipsychotic	1	Prednisolone	1	Others	14
Clopidogrel	2			Dantrolene	1	Deflazacort	4	Lithium	3
Sulfonamide	2			Diazepam	1	Allopurinol	9	Carvedilol	2
Betamethasone	1			Famciclovir	1	Others	2	Propylthiouracil	2
Bosentan	1			Hair dye	1	Sorafenib	1	Captopril	1
Carbamate	1			Hydantoin	1	Health supportives	1	Cilostazole	1
Cytosine arabinoside	1			Lansoprazole	1	Enalapril	1	Mexiletine	1
Deflazacort	1			L-cysteine	1	Fluoxetine	1	Oseltamivir	1
Diphenylcyclopropenone	1			Sulfasalazine	1	Hantavax	1	Rebamipide	1
Furosemide	1					Paraquat	1	Risperidone	1
Gabapentin	1					Thalidomide	1	Sulfasalazine	1
Minocycline	1								
Prednisolone	1								
Sunitinib	1								
Vandetanib	1								
Total	148		23		65		72		200

NOS, not otherwise specified; CAI, carbonic anhydrase inhibitors; TMP-SMZ, trimethoprim and sulfamethoxazole.

경계 약물(항경련제 14건, 진통제 6건) 20건(19%)이었다. TEN 의심약물도 전신적 항감염제가 12건(70%)으로 가장 빈번하게 신고되었고 항염증 및 항류마티즘제가 3건, 소화관 및 대사 약물(alimentary tract and metabolism)이 2건(소화기능 장애약물 1건, 비타민 1건)으로 신고되었다. DRESS 의심약물 또한 전신적 항감염제가 26건(60%)으로 가장 많았고 근골격계 약물이 8건(항염증 및 항류마티즘제 4건, 항통풍제 4건)으로 보고되었다.

전신적 항감염제 하위 분류별 의심약물 건수

전체 SCAR에서 보고 빈도가 가장 높았던 카테고리인 전신적 항감염제 중에서 베타락탐계 항생제(β -lactam antibiotics, penicillins)의 보고 빈도가 24건(32.0%)으로 가장 많았다(Table 3). 항결핵제(drugs for treatment of tuberculosis)는 15건(20.0%)이 보고되었고 SJS에서 4건, TEN에서 3건, DRESS에서 8건이 보고되었다. 그 외 quinolone계 8건(10.7%), tetracycline계 4건(5.3%), sulfonamide and trimethoprim (ATC code; J01E) 3건(4.0%), macrolide, lincosamide and streptogramin (ATC code; J01F) 3건(4.0%), 항바이러스제(direct acting antivirals) 2건, aminoglycoside계 1건의 순으로 신고되었다.

SJS에서는 베타락탐계 항생제 13건(35.1%), 항결핵제 4건(10.8%), quinolone계, tetracycline계, sulfonamide and trimethoprim (ATC code; J01E) 그리고 macrolide, lincosamide and streptogramin (ATC code; J01F)이 각각 3건(8.1%), 항바이러스제, aminoglycoside계가 각각 1건의 순으로 보고되었다. TEN에서는 베타락탐계 항생제, 항결핵제가 각각 3건(25%), quinolone계 2건, 항바이러스제 1건 순이었으며 DRESS에서는 베타락탐계 항생제, 항결핵제가 각각 8건(30.8%), quinolone계 3건(11.5%), tetracycline계 1건의 순으로 보고되었다.

허가사항 반영 여부

보고된 약물들의 허가사항 여부를 살펴보면, SJS의 의심약물 61가지 중 37가지(60.6%)는 허가사항에 SJS이 반영되어 있었고, TEN의 경우 15가지 중 13가지(86.7%)에서 반영되어 있었다. DRESS는 29가지 약물 중에서는 carbamazepine의 경우에만 '지연성 다기관 과민성 장애'라고 표기되어 있었다. 발열, 림프절 종대, 간 효소 수치 상승, 신기능 저하, 발진 그리고 호산구 증가와 같이 DRESS에서 나타날 수 있는 임상 증상에 관한 설명은 있었으나 약물로 인한 과민성 증후군과 같이

DRESS에 상응하는 유해사례명을 포함하는 경우는 없었다.

국내에서 보고된 SJS, TEN 그리고 DRESS 증례

KoreaMed와 Pubmed에서 2013년 7월까지 검색 가능한 기간에서 한국에서 보고된 SCAR 증례를 분석한 결과 최초 보고는 1991년이었으며 전체 484예의 사례가 확인되었다(Table 4). 표현형별로는 SJS, TEN, SJS/TEN overlap이 각각 145예, 62예, 23예였고 SJS 또는 TEN으로 구분하지 않고 SJS/TEN으로 표기한 증례가 57예에 달하여 SJS 및 TEN 증례는 총 287예였다. DRESS는 197예의 보고가 확인되었다.

원인 약물 중 단일 약제로는 carbamazepine이 92건으로 가장 많았다. 질환별로는 SJS는 carbamazepine 20건, SJS/TEN overlap은 methazolamide가 3건, TEN은 dorzolamide가 6건으로 표현형별로 가장 많은 원인 약제였다. 같은 질환군으로 생각되는 SJS, TEN, SJS/TEN overlap, SJS/TEN NOS을 합칠 경우 carbamazepine이 33건에 달하였다. DRESS도 carbamazepine이 59건으로 가장 많았다. 항경련제는 SJS 및 TEN 사례들 중 73건(24.3%), DRESS 사례들 중 78건(39.0%)으로 가장 높은 비율을 차지하였다.

고 찰

이번 연구의 목적은 한국인에서 발생한 SCARs 신고 수 및 의심약물 종류와 빈도를 확인하기 위함이다. 약물 감시사업단 발족 이후 18개월 동안 신고된 전체 약물유해사례 수는 48,261건으로, 2005년, 2006년에 각각 1,841건, 2,467건이 신고되었던 것과 비교하여 최근 빠른 성장을 보였다[2].

SCARs는 유병률이 낮아 증례 위주의 보고가 대부분이기 때문에 발생 빈도 및 원인 약물 현황을 확인하기가 어렵다. 국외에서는 2007년 Euro SCAR-study를 바탕으로 SJS과 TEN의 고위험(high risk) 약물로 nevirapine, lamotrigine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, cotrimoxazole, sulfasalazine, allopurinol 그리고 oxycam-non steroidal antiinflammatory drug (NSAID)을 보고하였다[9]. 2011년 발표된 리뷰 논문에서는 Pubmed와 Medline 검색을 통해 DRESS의 원인 약물을 보고하였으며 carbamazepine, allopurinol, lamotrigine, phenobarbital 그리고 sulfasalazine 등이 있었다[8]. 그러나 지금까지 SCARs에 대한 대규모 국내사례 분석 자료가 없어 한국인에서 SCARs를 일으키는 주요 약물에 대한 정보는 명확하게 알려진 바가

없었다.

본 연구에서 자발보고 자료 분석에서 가장 빈번하게 보고된 약물은 allopurinol (SJS 8건, DRESS 4건)이었다. HLA-B*58:01은 allopurinol에 의한 SCARs 발생과 강한 연관성을 보인다[10]. 우리나라의 경우 일반인구의 12.16%가 HLA-B*58:01을 보유하고 있어 allopurinol을 복용할 경우 SCARs 발생위험이 다른 국가에 비해 높을 것으로 예상된다[11]. 두 번째로 흔한 보고 빈도를 보였던 carbamazepine의 경우 한쪽을 대상으로 한 연구에서 SJS과 HLA-B*15:02의 강한 관련성이 보고된 바 있다(odds ratio [OR], 2,504; 95% confidence interval [CI], 126-49,522). 그러나 한국인 환자를 대상으로 HLA형과의 관련성에 관한 연구를 진행한 결과 한국인에서는 carbamazepine에 의한 SCARs 발생에 HLA-B*15:02가 관련성이 없었는데[12], 이는 한국인에서 HLA-B*15:02의 빈도가 0.41%에 불과하기 때문인 것으로 보인다. Carbamazepine에 의한 SCARs 사례가 한국인에서 빈번하게 관찰되는 것에 대해서는 B*15:02 외에 다른 유전적 소인에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 본 연구에서 한국인에서 allopurinol 및 carbamazepine에 의한 SCAR 보고가 다른 약제에 비해 상대적으로 빈번함을 확인함에 따라 향후 한국인에서 이들 약제에 SCAR 발생 위험성에 대해 보다 적극적으로 알려 조기 발견 및 예방에 힘써야 하겠다.

2011년 인도에서 발표된 한 논문에서는 SJS과 TEN 총 32증례의 원인 의심 약물 58개를 약물 계통별로 조사하였는데 antimicrobials가 29건으로 가장 많았고, NSAID가 13건, 항경련제가 11건, 그리고 기타 5건이었다. 단독제제로는 항감염제 분류에 속하는 nevirapine이 9건으로 가장 많았고 phenytoin이 7건으로 그 다음을 차지하였다[13]. 본 연구에서도 ATC 코드에 따른 분류를 통해 사례를 분류해 본 결과 항감염제가 가장 빈번하게 보고되었고 그 중에서도 베타락탐(β -lactam) 계열의 항생제가 24건으로 가장 흔하게 보고되었다. 베타락탐 계열 항생제의 구조적인 유사성이 세포성 면역(cellular immunity)과 관련한 발병 기전에 주요한 부분을 담당하는 것으로 추측해 볼 수 있겠다[14]. 다빈도로 보고된 약물의 종류와 빈도가 국가별로 차이를 보인다는 것은 약물의 종류, 인종 및 실제 처방되는 빈도에 따라 SCAR의 발생 위험도가 다를 수 있다는 점을 나타내며, 이는 본 국내에서도 보다 활발한 수집을 통한 대규모 유해반응 자료의 분석이 반드시 필요하다는 것을 시사한다.

의심 약물로 보고된 약물 중 DRESS의 경우 허가 사항에

반영된 비율이 저조하였는데, 이는 DRESS가 비교적 최근에 정의되어 허가사항에 미쳐 반영되지 못했기 때문으로 추정된다. 그러나 SCAR을 일으킬 가능성이 있는 약물에 대해 허가사항에 미리 제시하지 못한 경우가 많다는 것은 SCARs의 중증도를 고려하였을 때 반드시 빠른 시일 내에 보완되어야 할 사항이다. 현재 보고자료들은 각각의 사례별로 여러 개의 의심 약물이 동시에 신고되어 있어 추후 사례의 재평가를 통하여 상기 약물들이 원인 약물로서의 위험도가 얼마나 되는지 확인하는 작업이 허가사항 반영 이전에 선행되어야 하겠다.

본 연구에 사용된 약물유해사례 자료에 누락된 내용이 다수 있었는데, 이는 약물 투약 일자, 증상의 발현 기간 등이 없는 경우가 많았다. 약물의 투약 일자나 증상의 발현 일시, 과거 동일 약물 투약 병력 등은 신고자가 발병 즉시 평가하여 신고하는 것이 가장 효율적이고 추후 사례의 인과관계 평가를 위해서도 중요한 항목들이다. 따라서 보고 당시 이러한 내용들이 누락되지 않도록 개선하는 것이 시급하며 증상 발생 당시 약물유해반응에 경험이 많은 의사에 의해 인과관계 평가가 최대한 정확하게 이루어지도록 제도적인 뒷받침이 되어야 향후 보다 양질의 유해사례를 축적할 수 있겠다.

본 연구에서 현재까지 국내 사례 보고를 종합한 결과와 비교해보면 질환별로 빈번하게 보고되는 의심 약물 및 약물 군에 있어 자발적 보고 분석과 다소 차이를 보인다. 자발적 보고에서 allopurinol과 항감염제가 가장 많았다. 국내 사례 보고 문헌분석에서도 allopurinol은 39건, 항감염제는 115건

Number of cases

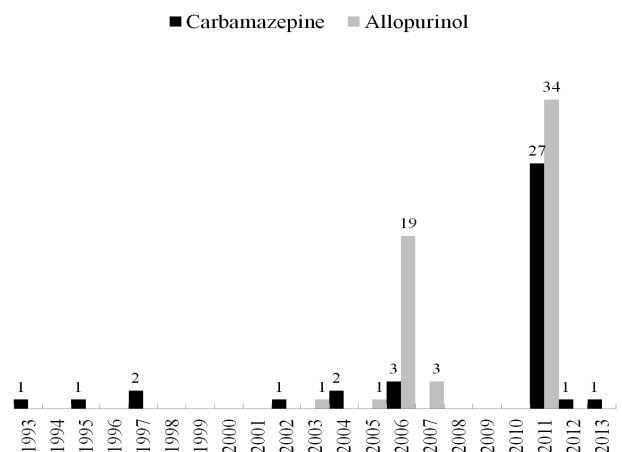


Figure 2. Annual number of case reports of severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol or carbamazepine in Korea.

으로 많은 비중을 차지했지만 자발보고와는 다르게 carbamazepine을 포함한 항전간제가 127건으로 가장 많은 수를 차지했다. Carbamazepine에 의한 SCAR는 국내에서는 1993년에 처음 증례가 보고된[15] 이래 최근까지도 증례들이 보고되고 있다[12,16-26] (Fig. 2). Allopurinol에 의한 SCAR 증례는 2003년에 첫 국내사례가 문헌으로 보고되었으며[27] 이후 2011년까지 여러 증례들이 연이어 보고되었다[28-33] (Fig. 2).

자발보고된 자료와 증례보고된 사례 중에는 일부 중복된 사례가 있을 가능성을 배제할 수는 없으나 수집 시기와 출판 시기를 감안할 때 중복 사례는 많지 않을 것으로 추정된다. 일부 중복의 가능성을 감안하더라도 자발적 보고와 실제 보고 사례의 결과를 비교해 보았을 때, 드문 사례들의 자발보고가 누락되고 있을 가능성이 있어 향후 보다 적극적인 보고 및 감시체계가 필요하겠다.

본 연구의 제한점은 첫째, 자발적인 보고자료를 기반으로 하였기 때문에 전체 약물 사용량을 알 수 없어 정확한 발생률을 구할 수 없다는 점이다. 그러나 이러한 드문 질환에서 전향적인 역학조사가 현실적으로 불가능한 점을 감안할 때 본 연구와 같은 자발적 약물유해사례 데이터의 분석은 매우 유용하다. 둘째, 원인 약물이 확진되지 않아도 신고가 가능하며 보고할 때 의심되는 약물을 복수로 입력한 사례들이 포함되어 있어 원인 약물이 아닌 약제들도 분석에 일부 포함되었을 가능성이 있어 향후 원인약제로 의심되어 보고된 약제들에 대해 면밀한 평가가 필요하다. 셋째, 자발적 보고의 단점이라고 할 수 있는 자료의 질적 문제다. 추정 진단 상태에서 보고하였거나 경과관찰 중 최종 진단명이 변경되었을 경우 이후 확진된 진단명으로 수정되지 않았을 가능성이 있다. 하지만 대부분의 사례가 대학병원에서 보고된 점을 감안하면 보고된 진단은 상당히 정확하였을 것으로 보인다. 다만 전수가 보고되지 않았을 가능성은 있어 보다 정확한 정보를 위해서는 향후 전국적인 등록사업이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 증례 보고 위주였던 약물 유해보고 사례에 대하여 범국가적 감시센터를 통해 보고된 대규모 자료를 분석하여 본 첫 사례로서 의의가 있다. 본 연구를 통해 국내에 자발적 약물유해반응 신고 사례를 통해 SCAR의 원인 약물로 빈번하게 보고되는 약물을 분석해 보았고 단독 약물로서 allopurinol이, 약물군으로서 전신적 항감염제, 그 중에서도 베타락탐계 항생제가 빈번한 것으로 조사되었다. 신고된 사

례 중 허가사항에 반영되지 않은 경우도 다수 있어 추후 추가적인 자료의 수집과 적절한 평가를 통해 인과관계를 확인하여 허가사항에 반영할 수 있도록 해야 할 것이다.

요 약

목적: 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN) 그리고 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)은 중증피부 유해반응(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)에 속하는 질환으로 내부 장기를 침범하고 사망률이 높다. 국내에는 지금까지 SCARs에 대한 범국가적인 연구가 없었다.

방법: 2009년 6월부터 2010년 12월까지 약물감시사업단을 통해 수집된 의약품 유해사례보고 자료 중 SCARs에 해당되는 사례들을 분석하였다. 보고자 나이, 성별, 투약 경로, 의심 약물의 종류에 대하여 분석하였다. 아울러 기존에 국내에서 발표된 SCARs 사례를 분석하였다.

결과: SJS은 66건, TEN은 7건 그리고 DRESS는 27건으로 총 100건의 SCAR가 보고되었다. 환자군의 평균 연령은 54.1 ± 19.8 였고, 남녀 비율은 1:0.88이었다. SJS 61가지, TEN 15가지, DRESS 29가지로 총 81가지의 약물이 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 의심 약물은 allopurinol (12건)이었다. SJS의 의심 약물로 allopurinol (8건)이 가장 빈번하였고 carbamazepine이 5건으로 그 뒤를 따랐다. TEN에서는 levofloxacin이 2건으로 가장 많았다. DRESS에서 가장 빈번하게 보고된 의심 약물은 allopurinol (4건)과 vancomycin (4건)이었다. 가장 흔한 약물군은 전신적 항감염제(antiinfectives for systemic use, 75건, 46.6%)였다. 국내에서 보고된 증례에서 가장 빈번한 의심 약물은 carbamazepine이었다.

결론: 자발적 보고에서 가장 흔한 SCARs 원인은 개별약제로는 allopurinol, 약물군으로는 전신적 항감염제가 원인 약물이었다. 지금까지 국내에서 보고된 SCARs 증례를 분석한 결과 carbamazepine이 가장 높은 빈도를 차지하였다.

중심 단어: 부작용모니터링; 스티븐스-존슨증후군; 약물 과민반응; 호산구증가증

REFERENCES

- Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40:278-284.
- Park B. Activation of drug adverse event spontaneous reporting. *J Korean Med Assoc* 2002;45:1274-1279.
- Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-813.
- Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009;27:203-209.
- Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose: are drug utilisation data comparable? *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:723-727.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
- Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The utility of the World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26:77-82.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs: the EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2007;128:35-44.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-4139.
- Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens* 2005;65:437-447.
- Kim SH, Lee KW, Song WJ, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97:190-197.
- Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011;57:115-119.
- Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RS. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861-872.
- Na GC, Kim KS, Jung EG, Moon KR, Park SK, Park YB. A case of carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1630-1634.
- Jee YK, Kim WK, Kim JS, et al. A case of anticonvulsant hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. *Allergy* 1995;15:90-95.
- Kim YK, Lee HJ, Han CS, Lee MS, Kwak DI. A case of Stevens-Johnson syndrome in a hypoxic brain injury patient treated with carbamazepine. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:770-773.
- Park KS, Kim CK, Ki SO, Bae JH. A case of carbamazepine-induced-toxic epidermal necrolysis. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:948-951.
- Min PK, Seo HS, Han CH, Kim CW, Park JW, Hong CS. A case of carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome expressing eosinophilic pneumonia. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:124-128.
- Park SY, Kim JY, Kim CW, Kim BC, Lee KS. A case of anticonvulsant hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. *Korean J Dermatol* 2004;42:523-526.
- Kim CW, Choi GS, Yun CH, Kim DI. Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepine-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci* 2006;21:768-772.
- Ryu DR, Song PS, Lee JY, et al. A case of Stevens-Johnson syndrome caused by oxcarbazepine. *Korean J Med* 2006;70:586-590.
- Yun SJ, Lee JB, Kim EJ, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by valproate and carbamazepine: formation of circulating auto-antibody against 190-kDa antigen. *Acta Derm Venereol* 2006;86:241-244.
- Kim DH, Kim IS, Park J, et al. A case of carbamazepine-induced DRESS syndrome. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:59-62.
- Kang SY, Kim JY, Kim MY, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by cilostazol and carbamazepine. *J Dermatol* 2012;39:723-724.
- Bae HM, Park YJ, Kim YH, Moon DE. Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine treatment in a patient who previously had carbamazepine induced pruritus: a case report. *Korean J Pain* 2013;26:80-83.
- Kim BJ, Kim MN, Ro BI, Song KY. A case of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 2003;41:251-254.
- Choi SH, Yang SH, Song YB, et al. A case of vanishing bile duct syndrome associated with hypersensitivity to allopurinol. *Korean J Hepatol* 2005;11:80-85.
- Kim YY, Kim MY, Park YM, Kim HO. 5 cases of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:83-88.

30. Song WJ, Lee SM, Yang MS, et al. Analysis of 13 cases of severe drug reactions due to allopurinol. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:225-232.
31. Jeon EK, Lee KM, Kwon YB, Seo YJ, Park JK, Lee JH. Three cases of allopurinol-induced DRESS syndrome. *Korean J Dermatol* 2007;45:714-719.
32. Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3567-3572.
33. Kang HR, Jee YK, Kim YS, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21: 303-307.

Supplement 1. Report form for drug adverse reactions provided by the Pharmacovigilance Research Network

* 상담이 필요할 수 있으므로 정보가 필요합니다. * 필수 입력 내용입니다.

약물 부작용 사례 보고서

1. 작성일자*
 년 월 일 ○ 최초 보고 ○ 추적보고(변해 보고)

2. 보고자 정보
 1)성명* ○ 의사 ○ 한의사 ○ 치과 의사 ○ 약사 ○ 간호사 ○ 일반인)
 2)근무형태
 3)전화번호*
 4)팩스
 5)메일
 6)보고등록센터

3. 환자 정보
 1)성명 2)생일*
 년 월 일
 3)성별* ○ 남자 ○ 여 4)임신여부 ○ 예 ○ 아니요
 5)진단명 6)부진단명

4. 투여 의약품 정보

구분	의약품명*	투여방법*	투여기간*	투여 목적*	과거사용 여부*
의심 의약품			년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)		○ 유 ○ 무
			년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)		○ 유 ○ 무

병용 의약품		년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)	○ 유 ○ 무
		년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)	○ 유 ○ 무
		년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)	○ 유 ○ 무
		년 월 일부터 년 월 일까지 (○ 현재 투여 중)	○ 유 ○ 무

5. 약물유해사례 정보
 1)증상 발현일
 약물 투여시작○ 즉시 또는 시간 또는 일) 후에 발현.
 2)약물유해사례의 내용* (중복체크 가능)
1. 전신반응
 ○ 발열 ○ 식욕감퇴 ○ 전신부종 ○ 전신쇠약감 ○ 체중감소 ○ 체중증가
2. 피부
 ○ 두드러기 ○ 색소변화 ○ 여드름 모양의 발진
 ○ 전신소양감을 동반한 수포 또는 농포성 피부발진 ○ 전신소양감을 동반한 피부발진
 ○ 탈모 ○ 피부/점막 박리 ○ 혈관부종
3. 눈/코/귀/입/목
 ○ 구강 ○ 구강칸디다증 ○ 비강장애 ○ 원목소리 ○ 시력장애 ○ 안압상승 ○ 어명
 ○ 청력장애
4. 심혈관
 ○ 빈맥 ○ 실신 ○ 심부전 ○ 심부정맥 ○ 저혈압 ○ 흉부통증
5. 위장관
 ○ 변비 ○ 상부위장관 출혈 ○ 설사 ○ 소화불량 ○ 오심/구토 ○ 위장관통증
 ○ 하부위장관 출혈
6. 간 및 담도
 ○ 간독성(AST, ALT 증가) ○ Bilirubin 증가
7. 호흡기
 ○ 기침 ○ 호흡곤란 ○ 폐부종
 ○ 폐렴 ○ 폐부종

8. 혈액
 ○ 백혈구감소증 ○ 빈혈 ○ 용고장애 ○ 혈소판감소증

9. 신장
 ○ 단백뇨 ○ 신부전증 ○ 혈뇨 ○ BUN/Creatinine 증가

10. 신경정신
 ○ 기억력장애 ○ 두통 ○ 보행장애 ○ 불안 ○ 설상 ○ 손발저림 ○ 손발저림 ○ 수면장애
 ○ 신경과민 ○ 어지러움 ○ 언어장애 ○ 우울 ○ 의식지하 ○ 이상운동증 ○ 혼란
 ○ 행동과다

11. 내분비-비뇨생식
 ○ 폐뇨장애 ○ 생리불순 ○ 성기능장애 ○ 성욕감퇴 ○ 여성형유방

12. 근골격
 ○ 관절통 ○ 골다공증 ○ 근육통

13. 기타
 (기타증상 내용)
 3)부작용에 대한 참고 의견 (검사내용 및 검사소견 포함)
 4)증상 종료일
 년 월 일, 또는 ○ 현재 진행중

6. 약물유해반응 경과 및 조치
 1)약물유해반응에 대한 조치
 ○ 없음(투약유지)
 ○ 투약중지
 ○ 투약변경(○ 용량변경, ○ 용법/ 투여 경로 변경 ○ 약물변경)
 (변경내용)
 2)약물유해반응의 진행결과
 ○ 자연회복 일,
 ○ 처치 및 회복(○ 통원 일, ○ 입원/입원 연장 일)

○ 회복되지 않음
 (○ 중대한 불구나 기능 저하 ○ 전신적 기형 ○ 생명의 위협 ○ 사망: 년 월 일)
 ○ 관찰불능
 ○ 기타
 3)제 투여시 이상반응 발현 여부
 ○ 제 투여하지 않음
 ○ 제 투여시 유사증상 재발현 (제 투여 일 제 투여 회)
 ○ 제 투여시 유사증상 없음
 4) 과거 약물 부작용
 ○ 없음
 ○ 있음 약, 증상을 기술하세요

* 위의 기록 사항에 대해 비밀을 보장합니다.

약물감시사업단