

A network diagram with grey nodes and lines is scattered across the white background, primarily surrounding a central dark blue circle.

**중대한 이상사례  
신속보고 및 추적보고  
가이드라인**

대한약사회 지역의약품안전센터

## ● 중대한 이상사례란?

: 다음 다섯가지 중 어느 하나에 해당하는 사례

- ① 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- ② 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
- ③ 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우
- ④ 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
- ⑤ 기타 의학적으로 중요한 상황

\* 약사법 내 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제 84조(부작용 등의 보고)

## ● 중대한 이상사례 보고의 중요성

의약품은 시판 전 임상시험을 거치지만, 관찰 기간이 제한되고 한정된 연구대상자를 대상으로 하기 때문에 모든 약물이상반응을 파악하는 것은 불가능합니다. 따라서 의약품 사용 시 나타나는 이상사례를 수집, 평가하는 것이 필요합니다. 이 중 생명에 위협이 되거나 장애를 초래하는 등의 '중대한 이상사례'는 발생 시 신속하게 보고하고, 보고 후 새로운 정보 습득 시 추적보고하는 것이 중요합니다.

## ● 중대한 이상사례 여부 판단 시 참고사항

### ● 중대한 이상사례 정의 항목별 기준

: 항목별 상세기준은 규정되어 있지 않고, 보고자의 판단에 근거하여 분류하도록 하고 있습니다.  
다만, 일관성 있는 보고를 위해 [별첨1]의 자료를 참고할 수 있습니다.

### ● '기타 의학적으로 중요한 상황' 보고 시 고려사항

: 중대한 이상사례 항목 중 '기타 의학적으로 중요한 상황'의 경우 보고자의 주관적인 판단이 들어감에 따라, 한국의약품안전원에서 배포한 '중대한 이상사례 여부 확인을 위한 이상사례 용어' [별첨2]를 참고할 수 있습니다.

## ● 중대한 이상사례의 신속보고

: **중대한 약물이상반응을 알게 된 날부터 15일 이내에 의약품안전관리원장에게 보고하여야 합니다.**

(관련 근거: 약사법 내 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4의3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준)

- ▶ 약국으로부터 보고시스템을 통해 대한약사회 지역의약품안전센터로 접수된 중대한 이상사례 건을 지역의약품센터의 평가위원이 신속보고 기한 내에 안전원으로 보고 완료합니다.

## ● 중대한 이상사례의 추적보고

### ● 추적보고란?

: 이상사례 보고 완료 후 추가적인 정보가 수집된 경우, 내용 수정 또는 추가 정보를 후속 보고하는 것

### ● 추적보고가 권장되는 경우는 다음과 같습니다.

- I. 추가 정보가 있을 때: 이상사례의 경과, 의심약물 및 주요 병용약물, 인과성 평가에 중요한 검사수치 등 추가 정보가 수집된 경우
- II. 보고 완료 후 오류를 수정하고자 하는 경우
- III. 이전에 보고한 건이 무효한 건으로 판단되어 보고 취소하는 경우

### ● 추적보고 사례 및 인과성 평가 방법: [별첨3], [별첨4] 참고

## 별첨 1 중대한 이상사례 항목별 정의

항목	정의
사망	약물에 의한 반응이 직접 또는 간접적 사망원인으로 판단되는 경우
생명 위협	약물과 관련되어 저혈압 호흡곤란 의식감소 아나필락시스 등이 발생되었고 이로 인해 중환자실 입원치료를 하였거나 기관삽관 또는 심폐소생술 등을 시행 받은 경우
선천적 기형	약물과 관련되어 선천적 기형이 발생된 것으로 판단되는 경우
입원 또는 입원기간 연장	약물과 관련된 증상 또는 질환으로 인하여 24시간 이상 입원치료를 받았거나 입원환자인 경우 담당의에 의해 약물과 관련된 증상 또는 질환으로 인하여 24시간 이상 입원 기간이 연장되었다고 판단되는 경우
지속적 또는 중대한 불구나 기능저하	약물과 관련되어 발생한 지속적 또는 영구적인 신체적(심부전, 간부전, 신부전 등 장기손상) 또는 정신적 장애에 의하여 정상적 생활이 힘들다고 판단되는 경우를 말하며, 신체적 또는 정신적 장애 정도는 NCI에서 사용하고 있는 CTCAE version 5.0의 grade 3 의 이상인 경우 (예) 심장 박출분율 (ejection fraction) < 40% 또는 > 기준선(baseline)의 20% 감소, AST 또는 ALT > 추정치상한의 5배, 빌리루빈 > 추정치상한의 3배, 크레아티닌 > 추정치상한 또는 기준선의 3배 등
기타 의학적으로 중요한 상황	<p>약물과 관련되어 다른 항목에 해당되지 않으면서 의학적으로 중요한 반응으로 판단되는 경우로 다음 상황들을 포함함</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 호흡곤란 저혈압 의식저하 아나필락시스 등이 발생하였지만, 간단한 응급처치에 의해 바로 정상으로 회복된 경우</li> <li>② 혈액병(blood dyscrasia): 말초혈액 내 백혈구감소증, 혈소판감소증, 헤모글로빈 감소, 혈액응고장애 등을 의미하는 것으로, 그 정도는 NCI에서 사용하고 있는 CTCAE Version 5.0의 Grade 3 이상인 경우 (예: 총 백혈구 &lt; 2,000/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 &lt; 8 g/dl, 혈소판 &lt; 50,000/mm<sup>3</sup>, 추정치상한의 2.5배. PT(INR) &gt; 추정치상한 또는 기준선의 2.5배 등)</li> <li>③ 발작 또는 경련</li> <li>④ 입원치료가 필요하지만, 환자거부로 입원하지 않는 경우</li> </ol>

\* 약물감시연구사업단 산하 중대한 유해사례 : 약물유해반응 표준화위원회 배포(2012년)

## 별첨 2 중대한 이상사례 여부 확인을 위한 이상사례 용어 예시

영문명	한글명
Abortion	낙태
Acute generalised exanthematous pustulosis	급성 전신 피진성 농포증
Acute kidney injury	급성 신 손상
Acute respiratory distress syndrome	급성 호흡 곤란 증후군
Agranulocytosis	무과립구증
Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock	아나필락시스 반응, 아나필락시스성 쇼크
Angioedema	혈관 부종
Bone marrow failure	골수 부전
Cerebral haemorrhage	뇌출혈
Cerebral infarction	뇌경색
Coma hepatic, Hepatic encephalopathy	간성 혼수, 간성 뇌 병증
Completed suicide, Intentional overdose, Intentional self-injury, Self-injurious ideation, Suicidal ideation, Suicide attempt	자살 완료, 의도적 과량 투여, 의도적 자해, 자해 상상, 자살 생각, 자살 시도
Deafness, Sudden hearing loss	난청, 돌발성 난청
Disseminated intravascular coagulation	파종 혈관 내 응고
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응
Fibrosing colonopathy, Intussusception (Vaccine)	섬유화 결장 병증, 장 중첩증 (백신)
Hepatic failure	간 부전
Hepatitis fulminant	전격성 간염
Hypoglycaemia	저혈당증

영문명	한글명
Intestinal perforation	장 천공
Neuroleptic malignant syndrome	신경 이완제 악성 증후군
Ototoxicity	내이 독성
Pancreatitis acute	급성 췌장염
Pancytopenia	범혈구 감소증
Pulmonary embolism	폐 색전증
Pulmonary fibrosis	폐 섬유증
Pulmonary hypertension	폐 고혈압
Rhabdomyolysis	횡문근 용해
Stevens-Johnson syndrome	스티븐스-존슨 증후군
Stillbirth	사산
Sudden cardiac death, Sudden death	급성 심장사, 급사
Death, Accidental death, Agonal death struggle, Cardiac death, Clinical death, Death neonatal, Foetal death, Maternal death, Premature baby death, Sudden infant death syndrome, Sudden unexplained death in epilepsy	사망, 사고사, 고통스러운 죽음, 심장사, 임상사, 신생아 사망, 태아 사망, 산모 사망, 조산아 사망, 영아 급사 증후군, 돌발성 뇌진증 급사
Torsade de pointes	염전성 심실 빈맥
Toxic epidermal necrolysis	독성 표피 괴사 용해
Toxic optic neuropathy	독성 시신경 병증

\* 국외 유관기관의 주요이상사례(Designated Medical Events, DME) 목록을 바탕으로 국내 실정을 고려하여 선정 (2021년 선정, 2023년 개정 - 개정된 내용은 파란 글씨)

\* 한국의약품안전관리원 배포

### 별첨 3 추적보고 사례

#### I. 입원에서 사망으로 이상사례의 경과 변경

		최초보고	추적보고
최초 발생인지일		2021년 10월 14일	2021년 10월 14일
가장 최근의 발생인지일		2021년 10월 14일	2021년 11월 4일
환자정보		68세, 여성, 만성 신장질환 3기	68세, 여성, 만성 신장질환 3기
ADR 정보	증상발현일	2021년 9월 20일	2021년 9월 20일 (재발현) 2021년 10월 24일
	중대 구분	입원 또는 입원기간 연장	입원 또는 입원기간 연장 (추가) 사망
	이상사례	DRESS 증후군	DRESS 증후군
	경과	회복중	(변경) 치명적 손상
	의심약물	Allopurinol	Allopurinol
ADR 발현 경위 및 경과		<ul style="list-style-type: none"> <li>8월부터 allopurinol 복용</li> <li>(9/20) 전신에 걸쳐 가려움, 발진, 부종 증상 있어 입원</li> <li>입원 후 allopurinol로 인한 DRESS 증후군 의심되어 해당 약물 중단하고 치료</li> <li>(10/12) 상태 호전되어 퇴원</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8월부터 allopurinol 복용</li> <li>(9/20) 전신에 걸쳐 가려움, 발진, 부종 증상 있어 입원</li> <li>입원 후 allopurinol로 인한 DRESS 증후군 의심되어 해당 약물 중단하고 치료</li> <li>(10/12) 상태 호전되어 퇴원</li> </ul> <p>(추가 정보 수집) - 추적보고 -</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(10/24) 전신 가려움증 동반한 발진 재발하여 입원</li> <li>(11/2) 사망</li> </ul>
인과성 평가		상당히 확실함	상당히 확실함

\*한국의약품안전관리원, 지역의약품안전센터 추적보고 안내서(2022년)

#### II. 인과성 평가에 영향을 주는 추가정보 수집

		최초보고	추적보고
최초 발생인지일		2023년 2월 8일	2023년 2월 8일
가장 최근의 발생인지일		2023년 2월 8일	2023년 2월 20일
환자정보		63세, 여성, 특이질환 없음	63세, 여성, 특이질환 없음
ADR 정보	증상발현일	2023년 2월 8일	2023년 2월 8일
	이상사례	구강궤양	구강궤양
	경과	회복되지 않음	(변경) 회복됨
	의심약물	팍스로비드 (ritonavir+nirmatrelvir), chlorpheniramine	팍스로비드 (ritonavir+nirmatrelvir), chlorpheniramine
ADR 발현 경위 및 경과		<ul style="list-style-type: none"> <li>(2/6) 코로나19 진단, 약물 복용 시작</li> <li>(2/8) 허가 하얗게 되며 맵고, 입안이 다혈음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(2/6) 코로나19 진단, 약물 복용 시작</li> <li>(2/8) 허가 하얗게 되며 맵고, 입안이 다혈음</li> </ul> <p>(추가 정보 수집) - 추적보고 -</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(2/8) 팍스로비드만 중단</li> <li>(2/9) 구강궤양 증상 회복중</li> <li>(2/17) 후유증 없이 회복됨</li> </ul>
인과성 평가		두 약제 모두 '가능함'으로 평가함	팍스로비드 투약 중지 후 회복되었으므로 팍스로비드는 '상당히 확실함'으로 평가 변경

\*대한약사회 부작용보고시스템으로 접수된 이상사례

## 별첨 4 인과성 평가 방법

### I. TREND : 인과성 평가의 핵심요소

Temporal relationship	약물 투여 시점과 이상사례 발생 간의 시간적 선후관계가 성립하는가?
Rechallenge	약물을 재투여했을 때 동일한 이상사례가 발생하는가?
Exclusion	환자의 기저질환이나 병용투여 약물이 원인일 가능성이 있는가?
Novelty	약물에 대해 이미 알려진 이상사례 정보가 있는가?
Dechallenge	의심되는 약물을 중단 후 호전되었는가?

### II. WHO-UMC 평가 기준 (WHO-UMC causality categories)

: 세계보건기구 유희라모니터링센터(WHO-UMC)에서 제정한 약물이상반응 인과성 평가 기준  
가장 대표적인 인과성 평가 방법으로, 대한민국 식품의약품안전처에서도 이 기준을 사용하여 평가하고 있음

인과성 용어	평가 기준
확실함 (Certain)	의약품등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품등의 재투여시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
상당히 확실함 (Probable/Likely)	의약품등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 보이지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우 (재투여 정보 없음)
가능함 (Possible)	의약품등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
가능성 적음 (Unlikely)	의약품등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학 물질 또는 잠재된 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우
평가 곤란 (Conditional/ Unclassified)	적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우
평가 불가 (Unassessable/ Unclassifiable)	정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

† 이상사례의 과거력이 있는 경우, 과거력의 신뢰도(동일 의료진이 관찰한 경우, 의약전문가의 기록이 있는 경우 등)에 따라 보고자가 판단하여 재투여시 양성반응 기준을 충족하는 것으로 간주할 수 있음

\* 식품의약품안전처, 한국의약품안전관리원, 개별이상사례 보고의 인과성 평가지침(2020년)