

한약을 사용하는 아시아권 국가의 유해사례 보고 양식에 관한 비교 연구

선승호¹⁾ · 이은경²⁾ · 장보형²⁾ · 박선주³⁾ · 고희연⁴⁾ · 전찬용⁵⁾ · 고성규²⁾*

¹⁾ 상지대학교부속한방병원 한방내과, ²⁾ 경희대학교 예방의학교실

³⁾ 대전대학교 한의과대학 예방의학교실, ⁴⁾ 세명대학교충주한방병원 한방내과

⁵⁾ 가천대학교 한의과대학 한방내과

Comparison about adverse drug reaction report forms among Asian's countries using herbal medicine

Seung-Ho Sun¹⁾, Eun-Kyoung Lee²⁾, Bo-Hyoung Jang²⁾, Sunju Park³⁾,
Ho-Yeon Go⁴⁾, Chan-Yong Jeon⁵⁾ & Seong-Gyu Ko²⁾*

¹⁾ Department of Korean Internal medicine, Colleg of Korean Medicine, Sang-ji University

²⁾ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

³⁾ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

⁴⁾ Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University

⁵⁾ Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Gachon University

Abstract

Objective : The purpose of this study is to find out the possibility of application to herbal medicine's report form for adverse drug reaction (ADR) by reviewing and analyzing Asian countries's ADR report forms.

Method : We investigated, compared, and analyzed ADR report forms (ADR-RF) of Asian countries's ADR institutions (ACAI), such as, Korea institute of drug safety & risk management and Dongguk university Ilsan oriental hospital (DUIOH) in Korea, national center for ADR monitoring (NCAM) in China, pharmaceuticals and medical devices agency (PMDA) in Japan, Ministry of Health and Welfare (MOHW) in Taiwan, and drug office, department of health, the government of the Hong Kong special administrative region (GHKSAR) in Hong Kong.

Results : ADR-RF for ACAI included common contents, such as, patients information (name(initial), gender, age, weight), adverse event (AE)'s report information (Recognition and report for AE occurrence, first or follow up report, Severe AE), the detailed information of AE (the title of AE, onset & closing date of AE symptoms, the progress & results detailed test of AE), the information of AE's medicine (the types of medicine, product name, ingredient name, suspected or combination drug, single dose & frequency, dosage form, administration route, dealing for AE-suspected medicine), and AE reporter's information (reporter's information, institution's information). Taiwan had ADR-RF and the department exclusively for herbal medicine (HM), but others (except DUIOH) had not only no ADR report form but also contents for HM.

Conclusion : ADR-RF for HM have to include the common contents of ACAI at least, as well as HM information related to ADR, such as the title, composition and types of HM, history related to HM's ADR,

• 접수 : 2015년 11월 19일 • 수정접수 : 2015년 12월 8일 • 채택 : 2015년 12월 9일

*교신저자 : 고성규, 서울시 동대문구 회기동 경희대학교

전화 : 02-961-0329, 전자우편 : epiko@khu.ac.kr

and the contents of drug-induced liver injury and so on. In addition, the main department of government for HM's ADR will be needed.

Key words : herbal medicine, adverse drug reaction, pharmacovigilance, adverse event, side effect

I. 서론

한약은 과거 오랜 기간 임상 경험을 바탕으로 치료 해온 검증된 치료 방법이기 때문에 비교적 안전하고 부작용이 없다는 일반적인 인식을 가지고 있다¹⁾. 그러나, 유럽에서는 aristolochic acid 성분이 함유되어 있는 광방기에서 신장독성이 발생된 보고로 인한 한약의 안전성에 논란이 제기되었고²⁾, 국내에서도 한약의 약인성 간손상이 연 10만명 당 12명의 발생률을 차지하며 371명 중 한약으로 인한 간손상이 27.5%를 차지한다고 보고되었으며³⁾, 인터넷 포털 서비스의 신문기사에 한약의 유해사례에 관한 보고⁴⁾ 등을 통해 한약의 안전성에 관하여 의문을 제기하고 있다. 반면에 큰 부작용이 없거나⁵⁾, 드물다⁶⁾는 보고도 있어서, 한약의 안전성에 관한 논란은 꾸준히 제기되고 있다^{5,7,8)}.

약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR)은 의약품 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후 중에서 해당 의약품등과의 인과 관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다^{9,10)}. 또한, ADR을 사전에 탐지, 평가, 예방 및 관리 하는 것을 약물감시(Pharmacovigilance)라고 한다. 현재 우리나라는 한국 의약품 안전관리원에서 의약품에 관한 약물감시를 체계적으로 시행하고 있지만, 한약에 관해서는 일부 병원 자체에서 시행하고 있을 뿐 체계적인 시스템 구축이 되어 있지 않다. 한약 자체도 약물이며, 치료 효과와 더불어 유해사례가 발생할 수 있다. 한약에 관한 지역 한방병원의 EMR 자발적 약물유해반응의 보고 결과를 보면, 2008년부터 2012년 2월까지 28건의 부작용 보고서에서 총 39건의 ADR¹¹⁾, 2012년부터 2014년까지 101건의 보고서에서 163건의 ADR¹²⁾을 보고하였듯이, 소비자와 사회에 안전성에 관하여 논란이 되고 있는 한약에 대한 의구심과 불안감을 해소시키기 위해서도 체계적인 한약의 안전성을 보고, 평가 및 관리하는 체계를 구축할 필요가 있다¹²⁾.

한약의 약물감시 시스템 구축을 위해 한약약물감시

센터, 한약 ADR 전국적 현황, ADR 보고 시스템, 한약 ADR 실마리 연구 및 인과성 평가연구, 한약 ADR 홍보 및 교육 등 여러 가지 분야에 연구가 필요하지만, ADR 보고 시스템 구축 중 보고서식에 필요한 항목에 관한 연구가 기초 연구로서 요구된다. 그런 연구를 위해 한약을 사용하고 있는 중국, 대만, 일본 등 아시아 국가를 중심으로 이미 구축된 보고 체계 중 한약을 포함한 자발적 유해반응 보고 서식의 분석이 필요하다. 이 연구의 목적은 한약을 의약품으로 사용하고 있는 대표적 아시아 국가의 ADR 보고서식을 분석하여 한약의 보고형태를 살펴보고, ADR에 관한 사항의 어떤 항목을 주로 수집하고 있는지 살펴보고자 하였다. 그리고, 국내 한약의 유해사례 보고 서식 개발에 응용할 수 있는지 알아보기 위함이다.

II. 연구방법

아시아 국가별 유해사례 보고 서식의 항목을 파악하기 위해 먼저 국내와 국외로 나누었다. 국내의 경우 의약품 유해사례를 수집하고 있는 한국 의약품 안전관리원¹³⁾과 한약의 유해사례를 수집하고 있는 동국대학교 일산한방병원의 서식¹⁴⁾을 수집하였다. 국외의 경우는 한약을 사용하고 있는 아시아 국가권인 일본¹⁴⁾, 중국¹⁵⁾, 대만¹⁶⁾, 홍콩¹⁷⁾의 유해사례 보고서식을 수집하였다. 좀 더 전문적인 유해사례를 보고하기 위하여 의료인이 보고하는 서식으로 한정하였고, 국가 기관에서 관리하고 있는 홈페이지에 공식적으로 올려져 있는 서식 자료를 수집하였다. 대만의 경우 한약의 ADR의 보고서식이 있어서 의약품 서식은 분석에서 제외하였다.

수집된 서식에 관하여 각 나라의 유해사례 항목을 추출 및 분석하였고, 공통된 항목과 내용, 연구진이 토론을 통해 중요하다고 판단되는 항목을 결정하였다. 연구진의 합의에 의해 크게 1) 유해사례 보고서 정보, 2) 환자정보 3) 유해사례 세부 정보 4) 의약품 등의 정보 5) 의약품의 인과성 파악 6) 보고자 의견 7) 보고자 정보의 7개 카테고리 분류하였고, 세부적 항목도 결정

하였다. 유해사례 보고서 정보의 항목은 발생 인지 및 보고, 최초/추적보고 여부, 의약전문인의 확인 여부, 임상시험약 여부, 입원/외래 여부, 중대한 유해사례 항목을 선정하였다. 환자 정보는 성명(이니셜 포함), 성별, 연령, 부모정보, 민족, 체중, 신장, 환자 병력, 약물 부작용력 및 약품명, 임신여부, 음주, 흡연, 알러지력, 간담도 질환력, 신장 질환력으로 선정하였다. 유해사례 세부 정보 항목은 유해사례명, 증상 발현일 및 종료일, 증상이 유해사례 또는 의약품 문제 인지 여부, 증상지속 시간, 강조/중대성 여부, 증상발현시점, 유해증상의 발현 정도, 태아 영향 여부, 유해사례 경과, 유해사례 처치 정보, 회복여부, 유해사례 결과, 유해사례 상세 검사로 하였다. 의약품 등의 정보는 의약품 종류, 제품명, 성분명, 한약 의약품의 종류, 한약 항목, 한약 처방 구성, 의심/병용약 여부, 제조판매업자 명칭, 제공사, 투여 목적, 1회 투여량/투여빈도, 투여기간, 제형 및 투여경로, 제조번호(Batch/lot), 유해사례 의약품의 조치로 하였다. 의약품의 인과성 파악에서는 재투여시 유해사례 여부, 의약품 중지시 증상 감소 여부, 유해사례 의약품과의 인과 관계 평가 항목으로 선정하였다. 보고자 의견은 원보고자 의견과 보고자 의견으로 구분하였고, 보고자 정보에서는 원보고자 정보(소속, 팩스, 전화, 이메일), 보고자 정보(소속, 팩스, 전화, 이메일), 보고기관의 항목으로 결정하였다. 각 국가별 ADR 보고서식 항목을 미리 결정한 항목에 따라 존재 여부를 도표로 정리하였고, 세부적 차이를 분석하였다.

III. 결 과

1. 국내 유해사례 보고 서식

- 1) 한국 의약품 안전관리원¹³⁾ (Korea Institute of drug safety & risk management; KIDS)

보고서식은 보고서 정보, 환자 정보, 유해사례 정보, 의약품 등의 정보, 종합의견, 원보고자 정보, 보고자 정보로 구성되어있다. 이 서식은 의약품과 의약품외에 보고할 수 있다. 보고서 정보는 보고자 관리번호/제목, 발생인지일, 신속보고 여부, 보고일, 최초/추적보고 및

추적보고 사유, 의약전문인에 의하여 확인된 사례 여부, 보고 구분(자발보고, 조사연구, 문헌, 모름, 기타), 중대한 유해사례의 경우, 보고자나 원보고자가 보고한 기관의 항목으로 구성된다. 보고 구분 중 조사연구의 경우는 계획서번호/제목을 기재하도록 하고 있고, 재심사 보고(사용성적조사, 시판후 임상연구, 특별조사), 안전성 정보 조사 계획서에 의한 연구, 임상연구, 개별 사례 연구, 문헌연구를 표기하도록 되어 있다. 중대한 유해사례인 경우는 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 선천적 기형초래, 생명이 위협, 중대한 불구나 기능저하, 기타 의학적 중요한 상황으로 구분되고, 사망인 경우 사망일, 사망원인, 부검여부, 부검시 입증된 사망원인을 기재하는 항목이 있다.

환자 정보에서 성별, 이름, 체중, 연령, 생년월일, 부모정보(환자가 태어나 유아인 경우), 환자 병력/약물 사용력 등 상세내용으로 구성되어 있다. 부모 정보는 임신기간, 부모이름, 부모성별, 부모나이 항목이 있고, 환자 병력/약물 사용력 등 상세내용은 질환명 또는 제품명, 발현증상, 시작일, 종료일, 현재진행, 상세내용이 있다.

유해사례 정보는 유해사례명, 증상발현일, 증상종료일, 증상 지속 기간, 강조, 중대성, 유해사례 경과(회복됨, 회복중, 회복되지 않음, 후유증을 동반한 회복, 모름), 유해사례 상세 내용(서술), 검사치(검사일, 검사항목, 검사결과, 상세내용)으로 구성되어 있다.

의약품 등의 정보는 제품명(성분명) 의심/병용, 투여 목적(적응증), 투여빈도, 투여기간(투여일수), 제형/투여경로, 제조번호, 유해사례대한 조치(투여중지, 용량감량, 용량증량, 용량유지, 모름, 해당없음), 재투여시 유해사례 여부(발현, 발현안됨, 모름, 해당없음), 의심이 되는 의약품등과 유해사례간 인과관계(제품명(성분명)), 유해사례명, 인과관계, 인과관계 작성자 항목으로 되어 있다.

종합의견에서는 원보고자 의견과 보고자 의견으로 서술하도록 되어 있으며, 원보고자 정보에서는 자격(의사, 치과의사, 한의사, 약사, 한의사, 간호사, 소비자, 기타), 기관명, 이름, 국가, 전화번호, 이메일의 항목이 있고, 보고자 정보에서는 구분(제조 수입업자, 지역약물감시센터, 병의원, 약국, 보건소, 기타), 기관명, 보고자명, 전화번호, 이메일의 항목이 있다.

2) 동국대학교일산한방병원¹¹⁾ (Dongguk university
Ilsan oriental hospital; DUIOH)

한방병원에서 유해사례 보고를 실제 진행하는 서식이며, 전자 의무기록으로 작성되도록 되어있다. 크게 기본정보, 의심의약품, 약물유해반응, 증상 발현 정도 (경증, 중등도, 중증)의 4가지 분야로 구분되어 있다.

기본정보에는 환자 성명, 성별, 연령, 생년월일, 평가단계, 입원/외래 여부, 보고일, 최초/재보고 여부, 보고자, 증상발현일, 과거력, 약물부작용력(서술형), 투약 후 몇 분, 유해증상 종료일 항목이 있다. 의심의약품은 약품명 및 기타 관련 정보가 삽입되도록 되어 있다. 약물유해반응 항목은 유해반응시 나타나는 증상을 체크하도록 되어 있고, 마지막 증상 발현정도는 경증, 중등도, 중증으로 체크하도록 되어 있다. 유해반응 및 기타 인과성 등에 관한 사항은 서술식 기재할 수 있도록 되어 있다.

2. 국외(아시아권 국가) 유해사례 보고
서식

1) 중국¹⁵⁾

國家藥品不良反應監測中心(National Center for ADR Monitoring : NCAM)의 홈페이지에 보고 양식을 확인할 수 있다. 보고서식의 전체적 구성은 유해사례가 발생한 환자의 정보, 유해사례 의약품 정보, 유해사례 증상, 사건과정 및 결과, 재투여 여부 결과와 연관성 평가, 보고자의 정보의 순으로 구성되어 있다. 최초 보고와 재보고할 수 있는 항목이 처음 있으며, 의료인, 제약회사, 생산회사, 개인이 모두 보고할 수 있도록 하였다.

유해사례 발생한 환자의 정보에서, 환자의 성명, 성별, 출생일, 민족, 체중, 환자질환, 치료받은 의료기관 명칭 및 병록번호, 유해사례 기왕력 및 약물, 유해사례 가족력 및 약물, 음주력, 흡연력, 임신, 신장병력, 간장병력, 기타 질환력을 표시하는 항목이 있었다.

유해사례 의약품 정보는 의심약물과 병용약물을 구별하여 기록할 수 있도록 하였으며, 의약품 명칭, 성분명, 생산기업, 생산번호(로트 번호), 용법 용량, 약물투여 및 중지기간, 투약이유를 기록하도록 하였다.

유해사례의 증상, 사건과정은 자세히 서술하도록 하

였고, 사건 결과는 완전치유, 호전, 미호전, 상세불명, 사망을 체크하도록 하였고, 사망의 경우 사인을 기술하도록 하였다. 또한, 유해사례가 원래 환자 질병에 미치는 영향을 표시하는 항목이 있고, 유해사례의 연관성을 보고자와 보고기관이 확실, 매우 가능, 가능, 가능성 없음, 평가를 기다림, 평가할 수 없음의 항목으로 각각 평가하도록 하였다.

보고자의 정보는 전화번호, 직업, 이메일, 서명의 항목이 있으며, 보고기관은 보고기관 명칭, 담당자, 전화번호, 보고일, 생산기업의 정보 출처 항목, 마지막은 비고란으로 구성되어 있다.

2) 일본¹⁴⁾

일본의 의약품 유해사례는 醫藥品醫療機器統合機構 (Pharmaceuticals and medical devices agency; PMDA)에서 수집하고 있고, 이 사이트(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)에서 서식을 내려 받을 수 있다.

보고서식은 크게 환자 정보, 부작용 등의 연관성 정보, 의심약물의 사용 상황에 관한 정보, 보고자 정보로 구성되어 있고, 유해 사례를 부작용이란 명칭으로 사용하고 있다. 머리부분에는 의약품, 일반의약품, 지도가 필요한 의약품을 체크하도록 되어 있어, 의약품을 구별할 수 있도록 했다.

환자 정보에서 환자 이니셜, 성별, 연령, 신장, 체중, 임신여부(임신개월), 원질환 및 합병증, 기왕력, 과거 부작용 병력(유무, 의약품명, 부작용명), 음주, 흡연, 알리지 여부의 항목이 있다.

부작용 등의 연관성 정보에서, 부작용 등의 명칭과 증상 이상소견을 기술하는 공란이 있고, 부작용 발현기간, 부작용의 결과, 태아의 영향 여부 항목이 있고, 부작용의 심각성 여부와 그 심각성 판정 번호를 기재하도록 되어 있다. 심각성 여부 판정기준은 “① 사망, ② 장애, ③ 사망의 가능성이 의심됨, ④ 장애의 가능성이 의심됨, ⑤ 치료 위해 입원 또는 입원기간 연장, ⑥ ①~⑤에 해당하는 심각성, ⑦ 후세대에 영향 미치는 선천성 질환 또는 이상”으로 규정하고 있다. 또한 사망의 경우 의심되는 약물과의 인과관계 여부 항목이 추가되어 있다. 부작용의 결과는 회복, 경미한 회복, 미회복, 사망, 불명, 후유증 체크란이 있고, 후유증의 경우 그 증상을 기재하도록 되어 있다.

의심약물의 사용 상황에 관한 정보에서, 의심약물의 판매명(가장 의심되는 약에 동그라미표시), 제조판매업자의 명칭, 제조판매업자의 정보제공 여부, 투여경로, 1일 복용량(1회량×횟수), 투여기간, 투여이유, 기타 다른 의약품(판매명, 투여기간) 항목이 있고, 부작용 등의 발생일, 발생 및 처치 경과와 보고자의 의견을 기재하도록 하고 있다. 기재할 때는 의심약 투여 전부터 부작용 후 전과정, 관련 상태, 증상, 검사치의 추이, 진단 근거, 부작용에 대한 치료, 처치, 의심약의 투여상황 등을 시간의 경과에 따라 서술하도록 하고 있다. 추가적으로 부작용 등의 발현에 영향을 미칠 수 있다고 생각되는 상기 서술한 것 이외의 처치와 진단을 유무를 확인하고, 있을 경우 방사선요법, 수혈, 수술, 마취, 기타 항목에 체크하도록 하고 있다. 재투여 유무와 재투여시 재발 유무 표시가 있고, 일반의약품의 경우 구입 경로(약국, 인터넷 통신판매, 전화통신판매, 배치약, 불명, 기타)를 표시 항목이 있다. 보고자의 정보에서 보고일, 재보고 여부, 보고자 성명, 직종, 주소, 전화, 팩스번호 항목이 있다. 또한, 의약품등부작용피해구제제도 및 생물유래제품등감염등 피해구제제도에 관해서란 항목으로, 구제신청예정, 이미신청, 구제신청예정없음, 구제대상외(항암제, 비입원상당이외것), 불명, 기타 등을 표시하도록 하였다.

3) 대만¹⁶⁾

대만의 ADR 보고 서식은 衛生福利部(Ministry of Health and Welfare; MOHW)의 中醫藥司 사이트에서 내려 받을 수 있다. 대만의 보고 서식은 유해사례 발표일과 보고일, 보고자 정보, 유해사례 발생 환자 정보, 유해사례 발생 정보, 유해사례 정황 및 생산품으로 야기된 문제, 의료기기 정보, 의심약물 정보로 크게 구성되어 있다.

보고자의 정보는 성명, 전화, 직장, 주소, 의료인유무를 체크하도록 되어 있으며, 임상시험약일 경우 기록하는 항목이 추가되어 있다. 최초 보고와 재보고 항목이 머리 부분 상단에 있다.

환자의 정보는 식별번호, 성별, 체중, 출생일, 연령, 신장으로 구성되어 있다. 유해사례(이상반응)은 이상반응인지 의약품의 문제인지 구별하는 체크 항목이 있고, 이상반응의 결과(사망, 위급, 입원, 입원연장, 영구성손상, 선천성 기형, 기타), 이상 반응을 발생 순서대로

서술, 관련 검사서술(약품혈중 농도, 간/신기능 등), 기타 관련 자료 항목이 있고, 추가적으로 이상반응 유발 의약품의 타인 투여시 재현여부, 의약품 중지시 이상반응 증상감소 여부, 동일 약물 재투여시 이상 반응 재현 여부를 체크하는 항목이 있다. 기기(침구시술 포함) 항목이 따로 있어서 같이 보고하도록 되어 있는데 기기 업체들 명칭, 주소, 전화번호, 규격(제품번호, 규격번호, 유효기간 등)과 기기 회수 여부와 회수 날짜를 기입할 수 있도록 되어 있다.

유해 사례 의약품 항목은 의심약물, 병용약물을 구별하도록 되어 있고, 약물 명칭, 제형, 투여경로, 복용 용량 및 복용 횟수, 복용기간, 약물 제공자, 제조업체와 제조번호, 유효기간을 기재하도록 되어 있다.

4) 홍콩¹⁷⁾

香港特別行政區政府 衛生署 藥物辦公室(Drug Office, Department of Health, The Government of the Hong Kong Special Administrative Region(GHKSAR))의 사이트에서 서식을 받을 수 있다. 홍콩의 ADR 보고 서식은 (A) 환자 정보 (B) 유해 약물 반응에 관하여 (C) 치료와 결과 (D) 보고자 정보로 크게 4가지로 구성되어 있다. 환자의 정보에서는 성명 이니셜, 성별, 여성의 경우 임신여부, 체중, 생일 또는 연령, 민족(중국인, 아시아인, 아프리카인, 코카서스인, 유라시아인 등)을 기재하도록 되어 있다.

유해 약물 관한 항목은 유해 반응 발병일, 사건의 기술, 유해 반응의 범주(백신 전용), 유해 반응의 심각성(생명 위협, 입원연장, 입원일, 입원필요 없음), 실험실 검사 결과, 유해반응 약물(백신)정보 도표로 구성되어 있다. 유해반응 범주에서 알리지 반응, 국소반응, 전신반응, 신경학적 장애의 항목이 포함되어 있고, 유해반응 약물(백신)정보에서는 하루 용량, 투여경로, 투여시작일, 투여종료일, 약물 사용이유를 기술하도록 되어 있다.

치료와 결과의 항목에서 치료 부분은 유해 반응 치료 여부와 상세한 정보(용량, 빈도, 투여경로, 기간 등), 실험실 결과가 포함되어 있고, 결과 부분에서는 회복여부와 회복일, 회복안됨, 모름, 사망(사망일), 후유증 여부(후유증 있을 경우 지속적 장애 여부), 선천적 결손, 의학적 의미있는 사건 여부, 기타 상세정보 기술, 알리지 또는 다른 관련 있을 과거력(의학적 과거

력, 간/신장 기능 문제, 흡연, 음주 등) 기술 항목이 있다.

보고자 정보 항목에서 보고자 성명, 직장, 일하는 분야(개인, 공공), 직업, 주소, 전화번호, 팩스, 이메일 주소가 있고, 약품 제조, 유통, 수입업자에게 보고했는지 여부와 보고일 항목이 있다.

3. 실제 사례수집 등에 대한 나라별 부작용 보고 서식과 비교(Table 1)

한국 의약품 안전관리원의 서식은 작성 분량이 다른 아시아 국가의 보고 서식보다 많게는 두 배 가까이 더

많으며, 좀 더 상세한 내용을 보고하도록 되어 있다. 주로 의약품과 의약외품을 중심으로 보고 할 수 있도록 되어 있으며, 단순히 약물 복용에 의한 유해사례뿐만 아니라 사용성적조사, 시판후 임상연구, 특별조사와 같은 재심사 보고와, 임상연구, 안전성 정보 조사 계획서에 의한 연구, 개별사례 연구, 심지어 문헌연구까지 폭넓은 범위에서 유해사례를 모을 수 있도록 한 점이 다른 아시아 국가의 서식보다 자세하다. 환자의 정보에서 태아의 유해사례 보고를 위해 부모의 정보를 요구하는 항목이 있으며, 태아에 영향을 미칠 가능성까지 파악하고 있다.

<Table 1> The comparison between Asian nations on the contents of adverse drug reaction report questionnaires

Contents	Nations					
	Korea KIDS	Korea DUIOH	Japan PMDA	China NCAM	Taiwan MOHW	Hong Kong GHKSAR
1. AE report information						
Recognition and report for AE occurrence	○	○	○	○	○	○
First or follow up report	○	○	○	○	○	○
Confirmation of medical experts	○				○	
Clinical trial drug	○				○	
Inpatient or outpatient		○				
Severe AE	○		○	○	○	○
2. Patient information						
Name or initial	○	○	○	○	○	○
Gender/age	○	○	○	○	○	○
Parents information	○					○
Race group				○		○
Weight	○	○	○	○	○	○
Height			○	○	○	
Past history	○	○	○	○		
History of drug AE and AE's drug name	○	○	○	○		
Pregnancy	○		○	○		○
Smoking/ drinking			○	○		
Allergic history			○			○
The history of liver disease				○		○
The history of kidney disease				○		○
3. The detailed information of AE						
The title of AE	○	○	○	○	○	○
Onset & closing date of AE symptoms	○	○	○	○	○	○
real AE or caused by drug disproduct					○	
Symptom's running time	○			○		
Emphasis or Seriousness	○	○	○			
The severity of AE		○				

Contents	Nations	Korea	Korea	Japan	China	Taiwan	Hong Kong
		KIDS	DUIOH	PMDA	NCAM	MOHW	GHKSAR
The effect to fetus's health		○		○			○
The progress for AE		○		○	○	○	○
The treatment of AE		○		○	○	○	○
The recovery of AE		○		○			○
The results of AE		○		○	○	○	○
The detailed test of AE		○		○	○	○	○
4. The information of AE's medicine							
The types of medicine		DP (ETC & OTC), SA	DP (ETC & OTC), HM	DP (ETC & OTC)	DP (ETC & OTC)	HM, MD	DP (ETC & OTC), vaccine
Product name		○	○	○	○	○	○
Ingredient name		○	○		○		
The types of HM						○	
The composition of MH's prescription						○	
Suspected or combination drug		○	○	○	○	○	
Manufacturer & distributor's name				○	○	○	
The purpose of administration		○		○	○		○
Single dose/frequency		○		○	○	○	○
Administration's duration		○		○	○		○
dosage form/administration route		○		○	○	○	○
Manufacturing number(Batch/lot)		○			○	○	
dealing for AE's medicine		○		○	○	○	○
5. causality for suspected medicine							
Which suspected medicine's re-administration cause occurrence of AE or not?		○		○	○	○	
Do stopping suspected medicine's administration decrease AE's symptoms?						○	
Assessment the causality relationship between suspected medicine and AE		○	○	○ (When death)	○		
6. Reporter's opinion							
First reporter's opinion		○					
Reporter's opinion		○		○			
7. Reporter's information of AE							
First reporter's information		○					
Reporter's information		○		○	○	○	○
Institution's information		○		○	○	○	○

AE : adverse events, KIDS : Korea institute of drug safety & risk management, DUIOH : Dongguk university Ilsan oriental hospital, NCAM : national center for ADR monitoring, PMDA : pharmaceuticals and medical devices agency, MOHW : ministry of health and welfare, GHKSAR : drug office, department of health, the government of the Hong Kong special administrative Region, DP : drug preparation, HM : herbal medicine, MD : medical device, ETC : ethical drug, OTC : over-the-counter, SA : sanitary aid, HMP : herbal medicinal preparations (韓藥製劑)

유해사례 약물의 증상발현부터, 경과, 조치까지 자세 히 기록하도록 하고 있으며, 강조, 중대성 표시를 추가 로 하여 유해사례 심각성을 표시하도록 하였다. 또한 인과관계 부분도 WHO UMC 인과성 평가 사항을 토대 로 평가하도록 되어 있으며, 종합의견에 원보고자와 보 고자를 분리하여 작성하도록 하여, 인과성 평가까지 자 세히 파악할 수 있도록 하였다. 다만, 한약에 관한 항 목과 환자의 기왕력 정보 부분에서 음주 및 흡연력, 알 러지력, 간질환력, 신장질환력에 관한 사항만 없지만 다른 아시아 국가의 서식보다는 매우 자세하다.

중국대 서식을 보면, 유해 사례 의약품(의심약물, 병 용약물)에 관한 항목의 기본적인 사항은 모두 포함하고 있으며, 유해사례 증상을 표시하는 항목과 경중도를 체크하는 항목이 있어서, 표기하기에는 편리하다. 그러나, 중대한 유해사례, 태아영향, 부모정보, 민족, 환자 병력, 약물부작용 및 약품명, 임신여부, 음주/흡연, 알 러지력, 간담도질환, 신장질환력, 증상 발현일/종료일, 증상지속 시간, 태아의 영향여부, 유해사례 경과 및 결 과, 유해사례 상세정보 등에 관한 항목이 없지만, 병력과 약물 부작용력은 서술형으로 기록할 수 있다. 투여 목적, 1회 투여량, 투여빈도, 투여기간, 제형/투여 경 로, 제조번호, 유해사례 의약품의 조치, 유해사례 치료 결과에 관한 항목은 없다. 병원내 전자 의무기록이므로 처방 내용이 탕약, 액기스제제, 환, 산제 등이 기재되 어 있으므로, 한약명, 한약 구성의 정보, 투여 목적, 1 회 투여량, 투여빈도는 확인 가능할 것으로 보인다. 또 한, 재투여시 유해사례 발생여부, 의약품 중지시 증상 감소여부, 인과성을 파악에 관한 항목이 없으나, 인과 성의 평가 및 재투여에 관한 사항을 추가 서술가능하 고, 향후 분석을 통하여 파악하는 것으로 보인다¹¹⁾. 보 고자 및 보고자 의견에 관한 항목은 없으나, 병원 내 부작용 보고 서식으로 의료인의 정보가 의무기록에서 파악이 가능하므로, 그 서식 내에 없는 것으로 파악된 다. 그러나, 서식이 간단하여 보고하기 편리하고, 병원 내에서 체계적으로 한약에 관하여 일정기간 동안 수집 을 하였기 때문에, 그 효용성은 어느 정도 입증되었다 고 판단할 수 있다^{11,12)}.

중국의 유해사례 보고 서식을 살펴보면, 유해사례 인 지일, 중대한 유해사례 정보와 환자의 정보와 유해반응 이 의심되는 약물의 기본적인 사항은 한국의약품안전 관리원과 다른 국가의 ADR 보고서식과 전반적으로 비 슷하였다. 보고내용 중에 민족 항목이 있는데, 중국이

다민족으로 구성되었기 때문에 판단된다. 약물부작 용 및 약품명, 가족 약물부작용 및 약품명, 임신여부, 음주/흡연, 알러지력, 간담도질환, 신장질환력에 관한 항목이 있어, 기왕력 부분에 다른 국가 서식보다 좀 자 세하였다. 보고자와 보고자 기관의 연관성 평가 항목이 각각 있어서, 기관에서도 연관성 평가를 하도록 하고 있다. 그러나, 연관성 평가항목은 WHO-UMC 인과성 평가 기준과 동일하지는 않지만, 비슷한 평가방식을 따 르고 있었다. 중국은 중약(한약), 중성약을 사용하는 국가인데, 이 부분을 따로 구분하여 보고하는 항목은 없었다.

일본의 보고 서식을 보면, 의약품과 일반의약품, 지 도가 필요한 의약품을 구분할 수 있는 서식이 있는 것 이 다른 국가의 서식과 다르지만, 부작용 발생시 원래 질환, 기왕력, 합병증, 과거 부작용력, 음주, 흡연 등의 환자의 정보, 유해 사례 의약품(의심약물, 병용약물)에 관한 항목, 유해사례 정보, 임신여부, 태아영향 여부, 보고자의 정보 및 보고자 의견(자세히 서술), 세부검사 항목은 한국의약품안전관리원 및 다른 국가와 ADR 보 고 서식과 비슷하였다. 유해사례 발생, 진단 및 경과 처리를 자세히 요구하며, 보고자와 보고자 기관의 인과 성 평가를 직접 묻는 항목은 없으나, 간접적으로 재투 여 시 증상발현을 확인하는 항목은 있었고, 사망의 경 우 인과성 여부를 확인하는 항목이 있었다. 한약, 한약 제제, 중성약, 단미약 등의 한약에 관한 구별 항목은 없었고, 정보출처 및 출처 기관정보가 포함되어 있었 다. 의약품등부작용피해구제제도, 생물유래 제품등 감 염등 피해구제제도는 일본이 잘되어 있는데, 이 부분을 확인하는 항목이 다른 나라와 달리 일본 ADR 보고서 에 있었다.

대만은 衛生福利部の 中醫藥司의 사이트에 한약(한 약제제) ADR 발생할 때 보고하는 별도의 사이트가 있 다. 또한 대만의 ADR 보고 서식을 살펴보면, 역시 한 약의 處方, 飮片(일반 한약제), 中成藥(제형으로 제약회 사에서 가공한 한약) 부분을 체크하는 항목이 있어서, 단일 한약, 처방 탕제, 가공 한약제제 등을 포함한 모 든 한약 관련 약물의 ADR을 보고하도록 하고 있다. 또 한, 한국의 한의약 정책과와 같은 衛生福利部の 中醫藥 司라는 관리 기구를 따로 두고 있어서, 한약의 ADR에 관하여 보고서식, 보고체계 등 전반적인 사항을 관리하 고 있다. 이것은 한국, 일본, 중국의 보고서식에 없는 차별된 항목이다. 또한, 동시에 기기를 같이 보고하도

록 하고 있는데, 기기에는 침구 시술 등의 처치에서 발생하는 ADR을 같이 보고하는 것으로, 중의약의 전반적인 ADR 사항을 보고하도록 하고 있다.

유해사례가 의약품 문제인지 이상반응인지 구별하는 항목이 있는데, 이것은 다른 국가의 서식에는 없다. 인과성 평가 부분에서 직접 보고하는 항목은 없으나, 이상반응 유발 의약품의 타인 투여시 재현여부, 의약품 중지시 이상반응 증상감소 여부, 동일 약물 재투여시 이상 반응 재현여부를 체크하는 항목이 있어서, 인과성을 간접적으로 파악할 수 있도록 하였다. 보고자 의견 항목이 없으며, 전반적으로 서술형이 많다. 환자의 정보, 유해사례의 결과, 관련 검사, 유해사례 의약품(의심약물, 병용약물)에 관한 항목, 보고자 정보의 기본적인 사항은 모두 포함하고 있었다.

홍콩의 ADR 서식을 보면, 발생인지 및 보고, 최초/추적보고, 중대한 유해사례, 환자의 정보, 임신여부, 유해 약물에 관한 항목, 유해사례 경과, 결과 및 검사 등은 다른 국가 보고 서식과 대체적으로 비슷하다. 이 서식이 의약품 제제와 백신을 모두 보고하도록 하고 있으며, 한약, 한약제제, 중성약, 단미약 등의 구별 항목은 없다. 유해사례 범주 항목에 생명위험, 입원연장, 입원, 입원필요 없음과 같은 중대한 유해사례 일부와, 국소 및 전신 알러지 여부, 신경학적 장애를 묶어서 보고하도록 하고 있다는 점이 다르다. 또한, 중국 서식과 같이 민족을 표시 항목이 있다. 홍콩의 서식에는 인과성을 평가하는 항목이 없다.

IV. 고 찰

부작용(side effect)이란 의약품 등을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과와 부정적인 효과를 모두 포함한다. 그 중 의약품 등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(sign, 예 ; 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 유해사례라고 하며, 당해 의약품 등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 유해사례 중에서 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR)이라고 한다^{9,10}.

ADR은 사전에 예방 및 관리가 필요하며, 이것을 위

해서 자발적 약물유해반응의 보고 체계를 구축하는 것이 바람직하다. 특히, 이 체계 구축은 약물감시(Pharmacovigilance)의 기본이 된다. 약물 감시란 의약품 등의 유해사례 또는 안전성 관련 문제의 탐지, 평가, 해석, 예방에 관한 과학적 활동을 의미한다⁹. 즉, 시판 전에 시행된 임상시험에서 발견되지 않았던 약물유해 반응을 시판 후에 지속적으로 모니터링을 통해서 조기에 탐지하고, 인과성을 규명하며, 위험과 이익을 평가하여 향후 환자 및 환자 진료에서 약물유해반응 예방에 도움이 되도록 하는 일련의 과정이며¹⁸, 현재 시판 중인 약물에 관하여 시행되고 있다.

국내에서는 한약에 관하여 “동물·식물 또는 광물에서 채취된 것으로 주로 원형대로 건조·절단 또는 정제된 생약(生藥)”이라고 정의하고 있으며, 중국에서는 중약(中藥, Chinese herbal medicine, Traditional Chinese Medicine, TCM), 일본에서는 한방약(漢方藥, kampo medicine)이라고 부른다^{19,20}. 한약제제에 관하여 국내에서는 “한약을 한방원리에 따라 배합하여 제조한 의약품”이라고 정의하는데¹⁹, 중국에서 “전통적인 한약재를 원료로 하여 알약, 가루약, 연고, 캡슐 등의 제형으로 제약 회사에서 가공한 중약(中藥) 제품”을 중성약(中成藥)이라고 정의하고 있으며, 일본은 한방제제(漢方製劑)라고 하여 “한약을 표준탕제 기준에 맞추어 GMP시설을 갖춘 제약회사에서 가공하여 생산한 제품”으로 정의하며, 의료용 의약품(치료용제품(治療用漢方製劑)), 일반용 의약품(OTC제품), 배치용 가정약으로 나누고 있다. 한약재에 관하여 중국은 음편(飲片)이라고 하고, 일본에서는 생약(生藥)이라는 용어를 사용한다²⁰.

한국의 KIDS, 중국의 NCAMC, 일본의 PMDA, 대만의 MOHW, 홍콩의 GHKSAR의 ADR 보고 서식을 분석해 보았을 때 각 나라별 특성에 따라 세부 항목에서 차이가 있었다. 중국과 홍콩은 민족을 파악하고, 과거력을 좀 더 자세히 살펴보며, 일본과 한국은 전반적으로 비슷하며, 일본에서 제도로 정착되어 있는 의약품 등 부작용 피해 구제 제도 및 생물유래 제품 등 감염 등 피해 구제 제도에 관한 정보를 질문하는 항목이 있다. 분석한 국가별 ADR 서식이 의료인을 대상으로 한 것이라서 주로 의약품 중심이었다. 한국과 일본 서식은 전문 및 일반의약품 대상이고, 대만은 한약과 기기 대상, 홍콩은 의약품과 백신 대상으로 ADR을 수집한 것으로 보인다. 대만의 서식은 보고자의 서술형이 많고, 인과성 평가 및 보고자 의견 항목이 없어서 관련된 전

문지식이 없다면 유해사례 실마리 정보도 누락될 확률이 높고, ADR의 인과성 평가를 정확히 하기는 어려울 것이다. 또한, KIDS의 서식에 관련된 분량과 항목이 제일 많은 것은 가장 마지막에 설치된 기구이며, 이 기구를 설치하기 전 사전 연구조사 등을 통해 ADR의 상황과 ADR 발생한 환자의 정보를 다른 국가 서식보다 많이 요구하고, 보고자 중 원보고자와 보고자를 구별하고 그 보고자의 의견과 소속을 제시하도록 한 것은 부족한 ADR 보고 등에서 가장 많은 정보를 확보하도록 한 노력의 결과라고 판단된다.

유해사례가 나타난 환자 정보(성명(이니셜 포함), 성별, 연령, 체중), 유해사례 보고에 관련된 정보(발생 인지 및 보고, 최초 및 추적보고 여부, 중대한 유해사례 항목), 유해사례 세부 정보(유해사례명, 증상 발현일과 종료일, 유해사례 경과 및 결과, 유해사례 상세 검사), 유해사례를 유발시킨다고 의심되는 약물의 정보(제품(의약품)명, 성분명 의심/병용약 여부, 1회 투여량 및 투여 빈도, 제형, 투여경로, 유해사례 의약품의 조치), 유해사례 보고자 정보(보고자 정보, 보고기관 정보)와 같이 핵심적 항목들은 공통적으로 각 국가별 ADR 서식에 포함되었다고 판단된다. 그러나, 우리가 파악하고 싶었던 한약 또는 한약제제에 관하여 별도의 항목이 있거나, 표시를 하도록 하는 것은 대만의 ADR 보고 서식을 제외하고는 국내 및 다른 국가 서식에는 없었다. 특히 대만은 ADR 보고서식이 한약을 중심으로 다루는 사이트가 따로 있고, 이곳에서 한약 유해사례가 수집되고 있었다. 뿐만 아니라 침구 기술 등의 침이나 뜸 등의 한약 이외의 처치의 ADR을 수집하고 있어서, 대만 중의학의 주 치료방법에 관한 ADR을 별도의 전문조직에서 체계적으로 수집하고 있는 것으로 사료된다. 한약을 다용하고 있는 중국이나 일본에서는 한약 또는 한약제제에 관한 ADR 보고 항목이 따로 없었다. 그 이유는 서식 자체가 한약의 사용 규모가 양방보다 작고, 양약제제 중심에서 시작한 경우이거나, 한약의 유해사례 인과성을 파악하기 어려워서 제약회사에서 제조되는 한약제제에 한정하여 유해사례만을 파악하기 위한 것으로 생각된다. 일본의 경우 한약은 주로 제약회사에서 제조된 한약제제를 다용하고 있으므로, PMDA의 유해사례 수집도 기존 ADR 서식을 이용해 가능할 것이라고 판단할 수 있겠지만, 일본의 한약 부작용 보고 상황²¹⁾을 보면, 탕약의 비중도 높은 편이므로 한약의 유해 사례 정보 수집에는 한계가 있을 것이다. 국내의 상

황도 이와 비슷한데, 처방하고 있는 한약은 제약회사에서 생산되는 의료 보험용 단미 혼합 엑스제와 비보험용 복합추출엑스제와 한의사의 임의 조제약인 환산제 및 탕약, 외용제, 흡입제, 혼중제 등 다양하게 사용하고 있어서 KIDS의 ADR 서식만으로는 한계가 있을 것으로 판단된다. 중국의 한약 사용 상황은 국내와 비슷하기 때문에, 중국의 ADR 보고 서식도 역시 한약의 유해사례 수집에 한계가 있을 것으로 생각된다.

탕약 및 한약제제의 경우 여러 한약재를 복합적으로 추출하는 상황이므로, 유해사례가 처방 자체의 문제인지, 처방 안에 포함된 단일 한약재(단미)의 의해 발생하는 것인지, 아니면 단미제의 상호작용 또는 약재 유효성분의 변화로 인한 것인지는 파악하기가 어렵다. 그러나, 감초가 포함된 처방군의 부작용 사례 중 3%의 환자에서 고혈압, 부종, 저칼륨혈증이 발생되거나, 황금이 포함된 처방군에서 1%의 환자에서 간기능 장애 및 소아에게 신이가 포함된 처방에서 복통, 설사와 같은 소화기계 질환이 발생한다는 보고^{12,21)}를 살펴보면, 동일한 처방에서 발생하는 유해사례와 동일한 유해사례가 발생하는 처방에서 공통적으로 포함된 단미로 간접적으로 유추할 수 있는 가능성이 있다. 국내에서는 보험 또는 비보험의 한약제제보다 탕약의 처방이 실제 임상에서 많이 사용되고 있으므로, 약물감시체계에 포함시켜 한약의 실마리 정보를 폭넓게 수집해야 한다. 이것을 위해서는 기존의 보고서식과는 별도로 대만과 같이 탕약 및 한약제제, 환산제 등의 한약재 정보를 모두 통합 관리할 수 있는 새로운 보고 서식이 필요하고, 한의약의 전문가 또는 조직에서 통합 관리하도록 하는 것이 바람직할 것이다¹²⁾.

한약의 위해성 특히 한약으로 인한 간손상의 발병율이 높다는 의학계의 주장이 있고, 국내에서 한약과 양약의 동시 복용도 많이 발생하므로, 이런 부분을 불식시키기 위해 간손상과 관련된 항목과 양약과 한약의 복용에 관한 항목도 추가할 필요가 있다. 윤 등²²⁾은 한약 인성 간손상 조사표를 제안했는데, 크게 한약의 안전성 연구 기본 조사표와 한약 투여 중 간손상 발생시 심층 조사표로 구성되어 있다. 항목 중에는 기존의 ADR 보고 서식과 동일한 부분이 많고, 그 중 간손상과 관련된 부분이 포함될 필요가 있다. 한약의 안전성연구 기본 조사표에는 한약복용 상태와 병용 약물력, 기존 간질환 유무와 상태, 간손상과 관련될 수 있는 음주력, 간기능 검사(Liver function test; LFT), 변증과 처방명과 한

약 투여 중 간손상 발생시 심층조사표에서 병용약물 조사(양약, 한약, 건강기능식품 포함), 약물 이외의 간손상 원인조사, RUCAM의 원인물질 판정 등의 항목이 추가로 포함되어야 할 것으로 판단된다. 향후 이런 사항을 참조하여 한약의 ADR 보고서식을 실제 자발적 유해사례 보고에 관한 예비 연구를 시행하여 그 타당도 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

V. 결론

대만은 한약의 ADR 보고서식이 있으며, 나머지 국가에서는 특별한 언급이 없다. 한약의 ADR 보고서식에는 최소한 아시아 국가의 공통적 보고 항목인 유해사례가 나타난 환자 정보(성명(이니셜 포함), 성별, 연령, 체중), 유해사례 보고에 관련된 정보(발생 인지 및 보고, 최초 및 추적보고 여부, 중대한 유해사례 항목), 유해사례 세부 정보(유해사례명, 증상 발현일과 종료일, 유해사례 경과 및 결과, 유해사례 상세 검사), 유해사례를 유발시킨다고 의심되는 약물의 정보(제품(의약품)명, 성분명 의심/병용약 여부, 1회 투여량 및 투여 빈도, 제형, 투여경로, 유해사례 의약품의 조치), 유해사례 보고자 정보(보고자 정보, 보고기관 정보)가 공통적 요소로 한약 ADR 서식에 포함되어야 할 것이며, 한약의 구성 및 처방명, 한약의 종류 및 과거력, 간손상에 관련된 항목이 추가적으로 포함되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전처의 과제 “한약(생약) 등의 안전성 정보 조사 연구(과제번호 : 15172천연물197)” 및 보건복지부 한의약선도기술개발사업(과제고유번호 HI13C0530)의 지원을 받았습니다.

참고문헌

1. 이종태. 한국인의 한약재 복용실태 조사 연구. 한양대학교: 식품의약품안전처, 2006. 과제번호 147 0001444.
2. Heinrich M, Chan J, Wanke S, Neinhuis C, Simmonds MS. Local uses of Aristolochia species and content of nephrotoxic aristolochic

- acid 1 and 2—a global assessment based on bibliographic sources. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;125(1):108–44.
3. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(9):1380–7.
4. 김미경, 한창호. 인터넷 신문기사에 보도된 한약 유해사례 분석. *대한한의학회지*. 2015;36(1):33–44.
5. 배수현, 박상은, 강창완, 홍상훈. 한방병원 입원환자의 한양방 약물 병용에 따른 간 기능 안전성 평가 : 전향적 관찰연구. *대한한방내과학회지* 2013; 34(2):192–203.
6. Zhou L, Liu L, Liu X, Chen P, Liu L, Zhang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of Chinese herbal decoction for the treatment of gout. *PLoS One*. 2014;9(1):e85008.
7. Calitz C, du Plessis L, Gouws C, Steyn D, Steenekamp J, Muller C, et al. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(10):1551–65.
8. Teschke R. Traditional Chinese Medicine Induced Liver Injury. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2014;2(2):80–94.
9. 식품의약품안전처. 식품의약품안전처 고시 제2014-97호 의약품등 안전성 정보관리 규정 제2조(2014. 2. 20).
10. 한국의약품안전관리원. 약물역학연구 수행사례 나눔터(약수터) 제1호. 2012.
11. 권영주, 조우근, 한창호. 1개 대학 한방병원에서 EMR을 통해 보고된 한약에 의한 약물유해반응의 현황. *대한한방내과학회지*. 2012;33(4):485–97.
12. 김미경, 한창호. EMR의 자발적 약물부작용보고 시스템을 이용한 한약약물유해반응 분석. *대한한 의학회지*. 2015;36(1):45–60.
13. 한국 의약품 안전관리원. Available from : <https://www.drugsafe.or.kr/ko/index.do>
14. 醫藥品醫療機器統合機構 (Pharmaceuticals and medical devices agency). Available from: <http://>

- www.pmda.go.jp/index.html
15. 國家藥品不良反應監測中心. Available from: <http://www.cdr.gov.cn>.
 16. 衛生福利部中醫藥司. Available from: <http://www.mohw.gov.tw/cht/DOCMAP/>.
 17. 香港特別行政區政府 衛生署 藥物辦公室 (Drug Office, Department of Health, The Government of the Hong Kong Speical Administrative Region (GHKSAR)) Available from : http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/healthcare_providers/adr_reporting/reporting_guideline.html.
 18. 정면우, 김영훈, 하지혜, 나한성, 신희정, 박형중, et al. 국내 유해사례 보고자료 관리 및 활용방안 연구. 식품의약품안전처: 2010.
 19. 법제처. 법률 제13320호. 약사법 제2조. (2015.2).
 20. 김윤경. 한의약제제표준화연구. 원광대학교: 식품의약품안전처, 2011 과제번호 : 1475006662.
 21. Itoh T, Sugao M, Chijiwa T, Senda S, Oji T, Ebisawa S. Clinical characteristics of side effects induced by administration of Glycyrrhize radix and Scutellaria radix under the therapy based on Kampo diagnosis in out hospital. *Kamp Med*, 2010;61(3):299-307.
 22. 윤영주, 신병철, 신우진, 장인수. 간손상 관련 한약 안전성 연구의 개선을 위한 한약인성 간손상 조사표 제안. *대한한방내과학회지*. 2009;30(1):181-90