

의료전문가용 안내서 발프로산 함유제제

이 설명서는 발프로산 함유제제를 처방하는 의료 전문가들에게 임신 가능성이 있는 여성이나 임신중인 여성이 발프로산 함유제제를 사용하는 것과 관련한 안전성 정보를 알리기 위한 목적으로 제작 되었습니다.

이 설명서는 발프로산 함유제제에 노출된 영아에서 알려진 선천성 기형의 발생과 더불어 임신 기간 동안 발프로산 함유제제를 복용한 여성이 낳은 아동의 발달 장애의 가능성에 대한 최신의 정보를 포함 하고 있습니다.

이 설명서는 환자용 안내서를 포함하고 있습니다. 발프로산 함유제제에 대한 자세한 내용은 처방하기 전에 제품설명서를 읽어보시기 바랍니다.



식품의약품안전처

의약품 부작용이 발생하면?

의약품을 투여한 후 부작용이 의심되면
한국의약품안전관리원으로 보고해주세요.
국민 여러분의 보고자료는 부작용 예방대책을
마련하는 밑거름이 됩니다.



의약품 부작용 보고 방법은?



1644-6223(평일 9:00 ~ 17:00)
(팩스 02-2172-6702)



홈페이지 : <http://www.drugsafe.or.kr>



이메일 : kids_qna@drugsafe.or.kr



(14051) 경기도 안양시 동안구 부림로 169번길 30
5층 한국의약품안전관리원



식품의약품안전처 온라인 의약도서관
(<http://drug.mfds.go.kr>)에서
상세 의약품 정보를 확인할 수 있습니다.

여성 환자에서 발프로산 함유제제 사용의 위험성

발프로산 함유제제는 선천성 기형을 발생시킬 수 있다고 알려진 활성 성분인 발프로산을 함유하고 있습니다. 참고문헌의 데이터에 따르면 자궁 내에서 발프로산 함유제제에 노출된 아동은 발달 장애의 가능성이 높았습니다. 이와 관련된 안전성 정보는 동아래를 참고하여 주시기 바랍니다.

1. 선천성 기형

메타 분석을 통해 얻은 연구자료(레지스트리와 코호트 연구 포함)에 따르면 임신 중 발프로산 함유제제 단독치료에 노출 된 간질을 앓고 있는 여성이 낳은 아동의 10.73%가 선천성 기형을 겪고 있는 것으로 나타났으며 (95% CI: 8.16 -13.29), 이러한 발생률은 주요한 기형의 발생률이 약 2~3%인 일반적 인구집단에 비해 컸습니다¹⁾.

참고문헌에 의하면, 이 발생률은 용량 의존적으로 높은 용량에서 훨씬 더 크게 나타났습니다(일일 1g 이상). 선천성 기형이 발생하지 않는 최저용량 (threshold dose) 을 확인할 수 있는 연구자료는 없었습니다.

기형의 가장 일반적인 유형은 신경관 결함, 안면 형태이상, 구순 구개, 머리뼈 협착증, 심장·신장·비뇨생식기 결함, 사지 결함(요골 양자 무형성 포함) 및 다양한 신체기관과 연관된 복합이상을 포함하였습니다.

2. 발달 장애

자궁 내 발프로산 함유제제 노출은 노출된 아동의 정신적 육체적 발달에 부정적인 영향을 미칠 수 있습니다. 이 발생율은 용량 의존적으로 높은 용량에서 훨씬 더 크게 나타났고 발생하지 않는 최저용량(threshold dose)을 확인할 수 있는 연구자료는 없었습니다. 또한 임신기간 중 특정 노출 시기와의 관련성은 확실하지 않으며 모든 임신 기간에서 발프로산 노출의 위험성을 배제할 수 없었습니다.

자궁 내에서 발프로산 함유제제에 노출된 미취학 아동을 대상으로 한 연구²⁻⁵⁾에 따르면 말하기 및 걷기의 지연, 지적 능력의 저하, 언어 능력(말하기, 이해하기)의 부족, 기억 장애와 같은 초기 발달의 지연이 최대 30-40%까지 나타났습니다.

자궁 내에서 발프로산 함유제제에 노출된 취학 아동(6세)의 지능 지수(IQ 점수)는 다른 항간질제에 노출된 아동들보다 7-10점 낮았습니다⁶⁾. 비록 인과관계를 배제할 수 없지만, 발프로산 함유제제의 노출된 아동들의 지적 손상의 위험이 어머니의 IQ와는 독립적으로 발생할 수 있다는 증거가 있습니다.

장기간 발프로산 함유제제 노출에 대한 결과에 대해서는 제한된 자료가 있습니다. 연구자료에 따르면 일반 인구를 대상으로 한 연구⁷⁾와 비교했을 때 자궁에서 발프로산 함유제제에 노출된 아동들은 자폐범주형 장애 위험이 약 3배 높았으며 소아기 자폐증 위험도 약 5배 높았습니다.

제한된 데이터에 따르면 자궁에서 발프로산 함유제제에 노출된 아동의 경우 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD)⁸⁾가 나타날 수 있음이 확인되었습니다.

발프로산 함유제제를 이용한 여성환자의 치료

A. 발프로산 함유제제를 처음 처방 받는 여성

의료적인 평가 후에 환자에게 발프로산 함유제제 처방을 고려해 주시기 바랍니다.
발프로산 함유제제 치료가 환자에게 적절한지 확인하시기 바랍니다.

- 환자 또는 환자의 가족 구성원 및 보호자들에게 아래 사항을 안내 해주시기 바랍니다.
 - 환자의 기저 상태 (underlying condition) 와 관련된 임신의 위험성
 - 임신 중 발프로산 함유제제 치료와 관련 된 위험성
 - 계획되지 않은 임신을 방지하기 위한 효과적인 피임 방법의 필요성
 - 정기치료시 마다 유익성 및 위해성 대한 검토의 필요성
- 효과적인 피임 방법을 제공하기 위한 가장 적절한 시점을 평가하고 필요한 경우 산부인과 전문의에게 환자를 맡기시기 바랍니다.
- 임신을 했을 경우의 잠재적 위험성에 대해 환자, 환자의 가족 구성원 및 보호자들이 그 위험성에 대해 적절한 수준의 이해를 하고 있는지 확인해 주시기 바랍니다.
- 아래 문서를 참고하여 주시기 바랍니다.
 - 환자용 안내서(첨부문서1): 선천성 기형 관련 안전성 정보와 치료 관리의 핵심 내용이 포함된 환자용 소책자

* 환자에게 적절한 정보를 제공 할 수 있도록 참고하여 주시기 바라며, 환자에게 한 부를 전달해주시십시오
- 다음의 경우 즉시 주치의에게 연락하도록 환자에게 안내 해 주시기 바랍니다.
 - 만약 임신을 하였거나 임신을 했다고 생각되는 경우
- 환자가 임신이 가능하게 되면 치료의 필요성에 대해 검토할 계획을 세우시기 바랍니다.

B. 임신을 계획하고 있지 않은 가임기 여성

- 발프로산 함유제제 치료가 환자에게 적절한지 확인하시기 바랍니다.
- 환자 또는 환자의 가족 구성원 및 보호자에게 아래 사항을 안내 해주시기 바랍니다.
 - 기저 상태와 관련된 임신의 위험성
 - 임신 중 발프로산 함유제제 치료와 관련 된 위험성
 - 계획되지 않은 임신을 방지하기 위한 효과적인 피임 방법의 필요성
 - 정기치료 시 마다 유익성 및 위해성 대한 검토의 필요성
- 안전성과 관련된 편견에 대해 적절한 상담을 해 주시기 바랍니다.
- 환자가 임신 중 발프로산 함유제제를 사용한 경우 태아에 대한 잠재적 위험성을 적절한 수준으로 이해하고 있고 임신을 위한 조건을 지키는 것에 동의하는지 확인해 주시기 바랍니다.
- 아래 문서를 참고하여 주시기 바랍니다.
 - 환자용 안내서(첨부문서): 환자에게 한 부를 전달해주시시오
- 다음의 경우 즉시 주치의에게 연락하도록 환자에게 안내 해 주시기 바랍니다.
 - 환자가 임신했거나, 임신 했다고 생각되는 경우
 - 환자의 치료와 관련하여 이상 사례가 발생했을 경우

C. 임신을 계획중인 가임기 여성

- 환자에게 발프로산 함유제제 노출에 의한 기형 및 발달 장애의 위험뿐만 아니라 발작과 양극성 장애를 치료하지 않을 경우의 위험성에 대해서 안내해 주시기 바랍니다.
- 발프로산 함유제제 치료의 유익성과 위해성은 적응증에 상관없이 재평가 해주시기 바랍니다.
 - 치료를 중단하는 것 또는 가능한 경우 다른 치료요법으로 전환할 것을 고려해 주시기 바랍니다.
 - 만약 유익성과 위해성에 대한 신중한 분석을 수행하여 발프로산 함유제제를 이용한 치료를 지속하고자 한다면, 최저 치료용량이 권장되며 일일 복용량은 분할투여 되어야 합니다. 서방형 제형의 사용이 권장됩니다.
 - 발프로산 함유제제 단독 요법과 발프로산 함유제제가 포함된 병용 치료는 선천성 기형과 관련성이 있습니다. 연구자료에 따르면, 발프로산 함유제제를 사용한 간질의 병용치료는 발프로산 함유제제 단독 요법에 비해 선천성 기형의 위험성이 더 높았습니다.
 - 엽산 보충제는 신경관 결함의 일반적 위험을 감소시킬 수 있지만, 이러한 보조요법이 발프로산 함유제제 노출로 인한 출생 결함이나 기형을 예방 한다는 근거자료는 없습니다.
- 임신 전 상담을 위해 전문의에게 환자에 대해 문의하는 것을 고려해 주시기 바랍니다.
- 안전성과 관련된 편견에 대해 적절한 상담을 해 주시기 바랍니다.
- 환자가 임신에 대한 잠재적 위험성에 대해 적절한 수준의 이해를 하고 있는지 확인해 주시기 바랍니다.
 - 환자용 안내서(첨부문서 1) : 환자에게 한 부를 전달해주시시오
- 환자가 임신이거나 임신이 의심될 경우 곧바로 신경관 결함 또는 다른 기형의 발생 가능성을 파악하기 위한 모니터링을 시작하기 위해서 주치의와 상담할 것을 안내해 주시기 바랍니다.

D. 계획되지 않은 임신을 한 여성

- 발프로산 함유제제의 유익성과 위해성을 제고하기 위하여 가능한 빨리 환자와 상담 계획을 잡아주시기 바랍니다.
- 환자의 상태에 따른 조치를 하는 경우를 제외하고는 환자에게 치료를 유지 하라고 안내해주시기 바랍니다.
 - 만약 유익성과 위해성에 대한 신중한 분석을 수행하여 발프로산 함유제제를 이용한 치료를 지속하고자 한다면, 최저 치료용량이 권장되며 일일 복용량은 분할투여 되어야 합니다. 서방형 제형의 사용이 권장됩니다.
 - 발프로산 함유제제 단독 요법과 발프로산 함유제제가 포함된 병용 치료는 선천성 기형과 관련성이 있습니다. 가용한 데이터에 따르면, 발프로산 함유제제를 포함하는 항간질약 병용치료는 발프로산 함유제제 단독 요법에 비해 선천성 기형의 위험성이 더 높았습니다.
 - 엽산 보충제는 신경관 결함의 일반적 위험을 감소시킬 수 있지만, 이러한 보조요법이 발프로산 함유제제 노출로 인한 출생 결함이나 기형을 예방 한다는 근거자료는 없습니다.
 - 선생님의 환자에게 아래 2가지 사항을 확인하여 주시기 바랍니다.
 - * 환자가 임신을 했을 경우의 발프로산 함유제제와 관련된 위험성에 대해 완전히 이해했는지를 확인하여 주시기 바랍니다.
 - * 환자가 환자용 안내서(첨부문서1)를 받았는지 확인하여 주시기 바랍니다.
- 신경관 결함 또는 다른 기형의 발생 가능성을 파악하기 위한 모니터링을 시작하여 주시기 바랍니다.

[요약]

A. 발프로산 함유제제를 처음 처방 받는 여성

- 1 태아에게 있어 (발작 또는 양극성 장애) 질병 자체의 잠재적 위험과 임신 중 발프로산 함유제제의 사용과 관련된 위험성에 대해서 설명해 주시기 바랍니다.
- 2 발프로산 함유제제 치료의 필요성에 대해 환자에게 알려주시기 바랍니다.
- 3 환자에게 효과적인 피임 방법이 필요함을 설명해 주시기 바랍니다.
- 4 환자가 환자용 안내서를 수령했음을 확인해 주시기 바랍니다.
- 5 만약 환자가 임신 하였거나 임신이 의심되는 경우 즉시 연락하도록 설명 해주시기 바랍니다.

B. 임신을 계획하고 있지 않은 가임기 여성

- 1 발프로산 함유제제 치료의 잠재적 위험성과 태아에게 있어 치료되지 않은 (발작 또는 양극성 장애) 질병의 잠재적 위험성에 대해 설명 해 주시기 바랍니다.
- 2 발프로산 함유제제 치료가 환자에게 필요한지 확인 해 주시기 바랍니다.
발프로산 함유제제 치료의 필요성에 대해 환자에게 알려주시기 바랍니다.
- 3 환자에게 효과적인 피임 방법이 필요함을 설명해 주시기 바랍니다.
- 4 환자가 환자용 안내서를 수령했음을 확인해 주시기 바랍니다.
- 5 만약 환자가 임신 하였거나 임신이 의심되는 경우 즉시 연락하도록 설명 해주시기 바랍니다.

C. 임신을 계획 중인 가임기 여성

- 1 환자에게 발프로산 함유제제 노출에 의한 기형 및 발달 장애의 위험뿐만 아니라 발작과 양극성 장애를 치료하지 않을 경우의 위험성에 대해서 안내해 주시기 바랍니다.
- 2 발프로산 함유제제 치료의 유익성과 위해성을 재평가하여 주시기 바랍니다.
- 3 현재의 치료를 유지하여 주시기 바랍니다.
- 4 환자가 임신 하였거나 임신이 의심되는 경우 주치의에게 연락하도록 설명 해주시기 바랍니다.
- 5 환자가 환자용 안내서를 수령했음을 확인해 주시기 바랍니다.

D. 계획되지 않은 임신을 한 여성

- 1 환자와 상담을 할 때까지는 치료를 유지하도록 환자에게 안내해주시기 바랍니다.
- 2 환자와 신속한 상담 계획을 잡으시기 바랍니다.
- 3 발프로산 함유제제 치료의 유익성과 위해성을 재평가하여 주시기 바랍니다.
- 4 환자가 임신을 했을 경우 발프로산 함유제제와 관련된 위험성을 이해하고 있음을 확인하여 주시기 바랍니다.
- 5 환자가 환자 안내서를 수령했음을 확인해 주시기 바랍니다.

[참고 문헌]

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

[첨부문서] 1. 환자용 안내서