



주간 건강과 질병

# PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 17, No. 14, April 11, 2024

## Content

### 연구 논문

535 응급실 기반 중독 심층 실태조사 1차년도 결과 보고

### 조사/감시 보고

561 2022년 국내 모기 방제 현황

### 리뷰와 전망

575 감염동물 실험시설의 실험동물 품질관리

587 한국·영국 코로나바이러스감염증-19 예방접종 후  
이상사례 비교를 통한 백신 이상사례 관리체계 개선 연구

### 질병 통계

614 간접흡연 노출률 추이, 2013-2022년

### Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and  
Prevention Agency

## Aims and Scope

주간 건강과 질병(Public Health Weekly Report) (약어명: Public Health Wkly Rep, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 연구 논문, 유행 보고, 조사/감시 보고, 현장 보고, 리뷰와 전망, 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 전문가 심사를 거쳐 매주 목요일(연 50주) 발행되는 개방형 정보열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

저자는 원고 투고 규정에 따라 원고를 작성하여야 하며, 이 규정에 적시하지 않은 내용은 국제의학학술지편집인협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<https://www.icmje.org/>) 또는 편집위원회의 결정에 따른다.

## About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/영문으로 매주 목요일에 발행된다. 질병관리청에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리청의 특정 의사와는 무관함을 알린다. 본 학술지의 전문은 주간 건강과 질병 홈페이지(<https://www.phwr.org/>)에서 추가비용 없이 자유롭게 열람할 수 있다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(Creative Commons Attribution Non-Commercial License: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)에 따라 비상업적 목적으로 사용, 재생산, 유포할 수 있으나 상업적 목적으로 사용할 경우 편집위원회의 허가를 받아야 한다.

## Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병의 모든 논문의 접수는 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 주간 건강과 질병은 주간 단위로 홈페이지를 통해 게시되고 있으며, 정기 구독을 원하시는 분은 이메일([phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr))로 성명, 소속, 이메일 주소를 기재하여 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-219-2955, 2958, 2959), 팩스(+82-43-219-2969) 또는 이메일([phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr))을 통해 가능하다.

발행일: 2024년 4월 11일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 건강위해대응관 미래질병대비과  
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운  
전화. +82-43-219-2955, 2958, 2959, 팩스. +82-43-219-2969  
이메일. [phwrcdc@korea.kr](mailto:phwrcdc@korea.kr)  
홈페이지. <https://www.kdca.go.kr>

편집제작: ㈜메드랑  
(04521) 서울시 중구 무교로 32, 효령빌딩 2층  
전화. +82-2-325-2093, 팩스. +82-2-325-2095  
이메일. [info@medrang.co.kr](mailto:info@medrang.co.kr)  
홈페이지. <http://www.medrang.co.kr>

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

## 부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

손현진

동아대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

## 편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

전북대학교 의과대학

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김은진

질병관리청

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안윤진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

## 사무국

박희빈

질병관리청

이희재

질병관리청

백선경

질병관리청

이은영

질병관리청

## 원고편집인

하현주

(주)메드랑

## 응급실 기반 중독 심층 실태조사 1차년도 결과 보고

이성우<sup>1\*</sup>, 김수진<sup>1</sup>, 조규종<sup>2</sup>, 이미진<sup>3</sup>, 소병학<sup>4</sup>, 김경수<sup>5</sup>, 송주현<sup>1</sup>

<sup>1</sup>고려대학교 안암병원 응급의학과, <sup>2</sup>한림대학교의료원 응급의학과, <sup>3</sup>경북대학교 의과대학 응급의학교실, <sup>4</sup>가톨릭대학교 성빈센트병원 응급의학과, <sup>5</sup>서울대학교병원 응급의학과

### 초 록

본 연구의 목적은 응급실에 내원한 중독질환자의 발생·사망의 원인, 증상 및 치료, 예후 등을 조사 및 분석하여 중독관리 취약 지점을 발굴, 개선하여 중독 예방 및 관리를 위한 정책 수립에 필요한 정보를 제공하는 것이다. 질병관리청에서는 2022년 6월부터 2023년 5월 까지 전국 14개 시·도 15개 응급의료기관에서 중독 심층 실태조사사업을 시행하여 그 결과를 보고한 바 있으며 이 원고에서는 그 주요 결과를 요약 정리하였다. 조사 기간 동안 총 5,997명의 중독환자가 발생하였으며, 호발 연령은 20대가 19.0%로 가장 높았으며, 51.5%가 치료약물에 노출되었고, 단일물질 노출이 71.4%, 경구노출이 70.2%를 차지하였다. 중독 후 증상은 혈압 및 맥박수 변화를 동반한 심혈관계 증상이 10,507건으로 가장 많았다. 중독질환자는 일반적 치료(위장관 세척, 활성탄 투여, 전장관 세척, 세척) 2,127건, 전문 약물 제거요법(지속적 신대체요법, 혈액투석, 혈액여과/관류, 활성탄 반복 투여, 소변 알칼리화) 135건, 중환자 치료는 1,514건을 받았고, 해독제는 1,314건이 사용되었다. 의도적 음독환자(n=362명)에서 위세척 시행률과 활성탄 투여율은 각각 24.5%, 25.4%, 벤조다이아제핀 중독(n=876명)에서 플루마제닐 사용률은 23.9%, 중증 일산화탄소 중독(COHb 25% 이상, n=99명)에서 고압산소 치료율은 64.6%, 독사교상(n=93명)에서 항사독혈청 투여율은 69.9%였다. 중증 중독은 45.8%로 최종 판단되었고 일반병실 입원율은 15.4%였고 중환자실 입원율은 16.9%였고 총 사망률은 1.7%였다. 사망의 주요 물질은 농약류(61건, 59.8%)였고, 사망자의 60.8%는 70대 이상의 고령층이었다.

**주요 검색어:** 중독; 사망; 중독감시; 응급센터

### 서 론

독성 물질에 의한 중독은 자연적, 인공적 독성 물질에 흡입, 경구 섭취, 피부 접촉이나 침투 등을 통해 과도하게 노출되거나, 일반적 사용법과 다른 비정상적인 용법에 따라 질병

이나 사망 등 인체에 위해를 미치는 상황을 의미한다[1]. ‘독성 물질’은 흡인, 경구, 피부 등을 통해 인체에 유입되어 건강상의 장애를 초래하는 모든 자연 및 화학 물질을 의미하며, 고전적 독성 물질로 알려진 청산염, 독사의 맹독 등의 물질 자체의 독성뿐 아니라, 인체에 노출되는 경로나 양, 의도성 등에

Received November 9, 2023 Revised January 8, 2024 Accepted January 9, 2024

\*Corresponding author: 이성우, Tel: +82-2-920-5408, E-mail: kuedlee@korea.ac.kr

본 원고는 22년 6월부터 23년 5월까지 만 1년간의 중독 심층 실태조사 사업보고서를 새롭게 정리하여 작성한 것이다.

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



**KDCA**

Korea Disease Control and Prevention Agency

**핵심요약****① 이전에 알려진 내용은?**

응급실 기반 독성 물질 중독질환에서 의도적 중독이 많고 사망은 고령층에서 주로 발생한다.

**② 새로이 알게 된 내용은?**

응급실 기반 독성 물질 중독질환자의 노출 후 주요 증상, 음독환자에서 위세척 및 활성탄 투여, 해독제 사용 현황, 사망률을 보고한다.

**③ 시사점은?**

중독질환 관리의 측면에서 주요 노출 물질, 치료, 예후에 대한 기초 자료를 제시하고 지속해서 모니터링함으로써 향후 제도나 정책 시행에 따른 효과를 파악하고 개선 보완을 하는데 도움이 될 것이다.

따라 안전성이 확보된 물질이나 제품도 독성 물질이 될 수 있다[1]. 독성 물질에 의한 중독질환은 물질의 위해성과 함께 노출 후 인체에 위해가 발생하였거나 발생할 수 있는 인체 위해성의 위험을 의미한다.

독성 물질에 의한 중독질환은 급만성 노출이나, 직간접적 노출 후 인체에 가역적 또는 비가역적 손상을 유발할 수 있고 급성 및 직접 노출 후 환자가 발생하는 경우 발생 규모에 비해 높은 입원율과 사망률로 인한 사회경제적 부담이 크고, 광범위한 피해를 초래할 수 있다[2]. 따라서, 급성 독성 물질 중독질환을 예방하고 그 피해를 최소화하기 위해서는 주요 독성 물질에 대한 관리와 함께 실제 독성 물질에 노출된 중독환자의 발생 및 치료, 예후에 대한 자료 수집과 분석이 병행되어야 한다. 국내에서도 연구자 중심의 응급실 내원 환자 대상 중독환자 다기관 조사가 시도된 바 있었으나, 중독환자의 치료 및 해독제 사용 현황, 사망률 등에 대한 전국 단위의 조사는 부족한 실정이다[3]. 이에 질병관리청은 중독 관련 보건 정책 수립과 중독사고 예방 및 관리에 필요한 근거 자료를 생산하기 위해 2022년 6월부터 응급실 내원 환자 중 독성 물질에 의한 급

성 신체적 중독환자를 대상으로 ‘중독 심층 실태조사 사업’을 실시 중이다. 2022년 6월부터 2023년 5월까지 만 1년간의 중독 심층 실태조사 사업보고서는 누리집을 통해 보고된 바 있다[4]. 이 연구에서는 기 보고된 실태조사의 주요 결과를 요약 정리하였다.

**방 법****1. 연구 대상**

중독 심층 실태조사의 조사 대상은 2022년 6월 1일부터 2023년 5월 31일까지 15개 참여 병원 응급의료기관에 내원한 중독환자로, 손상 기전이 고체·액체·기체·기타 물질·미상의 물질에 의한 중독 및 물림·쓰임, 부식성 손상, 독성 가스 흡입 등에 해당하는 환자이다. 반면 독액성 동물이 아닌 개, 고양이 교상 환자는 제외하였다. 본 연구는 고려대학교 안암병원 연구윤리위원회의 승인(IRB 2023AN0061)을 받았다.

2022년에는 9개 시·도 소재 응급의료기관 10개소가 참여하였고, 2023년에 5개 시·도의 응급의료기관 5개소가 추가되었다. 2022년 6월부터 12월의 조사 결과 분석 자료는 학술지에 출판된 바 있으며[5], 이번 연구에서는 2022년 조사 대상에 더하여 2023년 1월부터 5월까지 자료를 추가하여 누리집에 게시된 중독질환 심층 실태조사 보고서의 핵심 내용을 요약 정리한 것이다[4].

**2. 조사 항목 및 분석 방법**

중독 심층 실태조사의 조사 항목은 공통 항목과 심층 항목(중독물질의 노출 경로, 노출 양, 형태, 중독의 증상 및 징후, 중독환자의 치료, 예후에 관한 세부 항목)으로 구성되었으며, 조사 항목의 결과값을 기반으로 중증 중독 여부가 자동 산출된다[4]. 노출 물질의 종류는 대분류(치료약물, 농약류, 가스류, 인공 독성 물질, 자연 독성 물질, 기타 독성 물질, 미상 독

성 물질) 총 7개 군으로 분류하고 하위 중분류 총 47개, 세분류 총 61개로 분류하였다[4]. 조사 대상에 대해서는 응급실 내원부터 병원 퇴원 시까지 기록을 이용하여, 주요 증상, 진단 검사 결과, 응급실 진료 결과, 입원 후 결과, 주요 치료 행위, 해독제 사용 여부 및 종류를 조사하였다. 사망 사례에 대해서는 사망표준보고서가 작성되었다.

분석변수로 연령, 성별 노출 장소, 중독 원인, 노출 경로, 노출 물질, 노출 후 주요 증상 및 징후를 활용하여 급성 중독 질환자의 일반적 특성을 분석하였다. 위세척 여부, 활성탄 사용 여부, 혈액투석/여과/관류술 시행 여부, 기관삽관, 인공호흡기 사용 여부 변수를 활용하여 일반 및 전문적 치료 현황과 중환자 치료 현황을 분석하였고, 1) 의도적 음독환자에서 위

세척 시행률, 2) 의도적 음독환자에서 활성탄 투여율을 산출하였다. 해독제 사용 여부 및 사용 종류를 분석하여 다빈도 사용 해독제 및 적정 해독제 사용 비율을 계산하였다. 적정 해독제 사용은 1) 의도적 벤조디아제핀 음독환자에서 플루마제닐 사용률, 2) 중증 일산화탄소 중독환자(일산화탄소헤모글로빈 농도가 25% 이상)에서 고압산소 치료율, 3) 뱀교상환자에서 항사독혈청 투여율로 정의하였다. 중독 후 발생하는 주요 증상과 징후를 분석하였고, 환자에게 시행된 중환자 치료, 진료 결과, new Poison Mortality Score, modified Poison Severity Score를 활용하여 중증 중독질환을 정의하고 그 발생률을 산출하였다[4]. 예후로 응급실 퇴실 결과를 활용하여 일반병실 입원율, 중환자실 입원율을 최종 진료 결과를 분석하

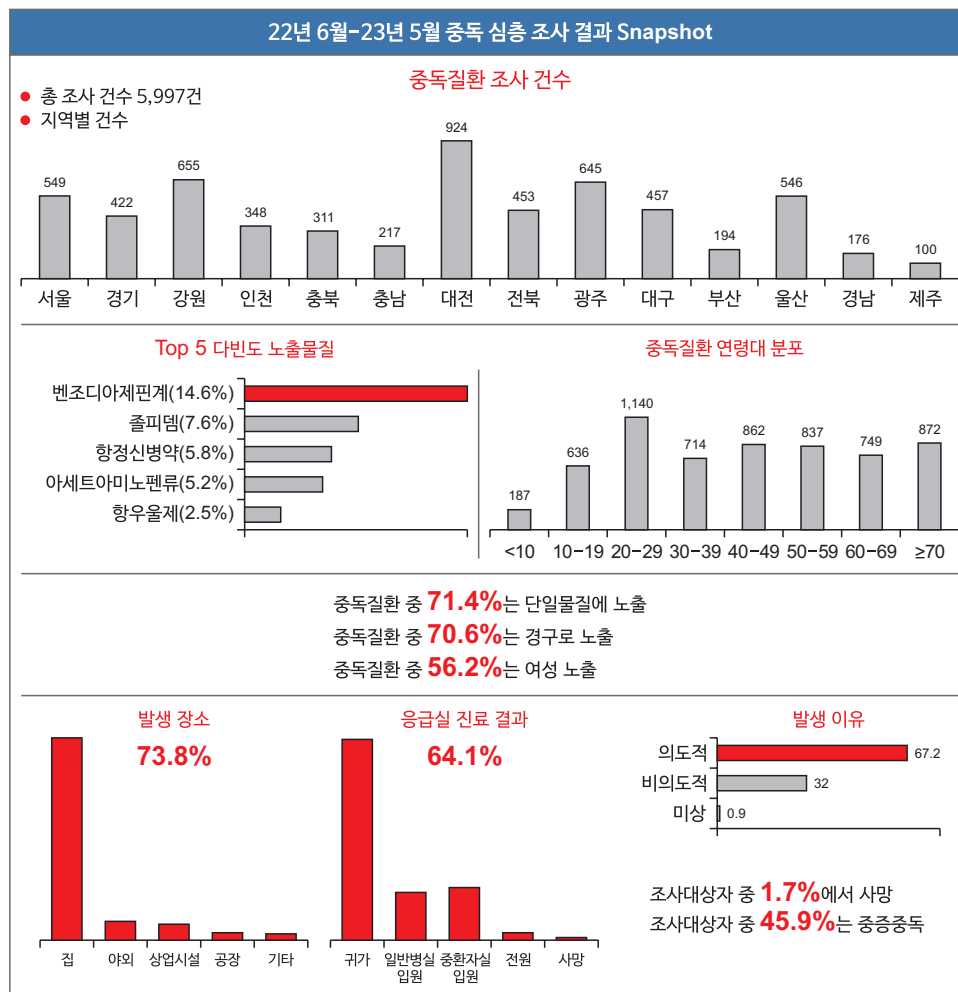


그림 1. 중독 심층 실태조사 결과 snapshot

여 사망률을 산출하였다. 나이별 및 중독원인별 주요 노출 물질을 분석하였고, 사망 사례에 대해서는 연령, 주요 노출 물질 및 노출 원인을 분석하였다. 본 연구의 분석 결과는 빈도와 백분율로 통계적 수치를 제시하였으며 모든 분석은 SPSS Statistics 26.0 for window (IBM Co.)를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 중독질환자의 특성

최종 분석 대상자는 5,997명이었다. 여성(56.2%)이 남성(43.8%)보다 많았다. 연령대별 발생률은 20대 19.0%로 가장 높은 비율을 차지하였고 70대 이상의 고령층과 10세 미만의 발생률은 각 14.5%, 3.1%로 분석되었다(그림 1). 중독물질의 노출 장소는 집 73.5%, 야외(바다, 강 등) 6.7%, 상업 시설

표 1. 일차중독물질 기준 다빈도 대분류별 상위 5순위 노출 물질의 종류

중독물질	일차중독물질
치료약물	3,090 (51.5)
아세트아미노펜 포함된 진통 해열제·항류머티즘제	313 (5.2)
벤조다이아제핀계	876 (14.6)
졸피렘	458 (7.6)
기타 및 미상의 진정제·항정신병 약제·수면제	347 (5.8)
기타 및 미상의 항우울제	150 (2.5)
농약	599 (10.0)
글리포세이트	140 (2.3)
글루포시네이트	105 (1.8)
기타 및 미상의 제초제	71 (1.2)
유기인계	49 (0.8)
기타 및 미상의 살충제	98 (1.6)
가스	819 (13.7)
일산화탄소	740 (12.3)
기타 가스	74 (1.2)
미상 가스	5 (0.1)
인공 독성 물질	712 (11.9)
기타 산성 물질	47 (0.8)
음주	44 (0.7)
차아염소산나트륨 포함 가정용품	163 (2.7)
화장품/개인위생 용품	80 (1.3)
기타 인공 독성 물질	102 (1.7)
자연 독성 물질	706 (11.8)
기타 및 미상의 식물	22 (0.4)
뱀	93 (1.6)
벌	359 (6.0)
해양 동물	56 (0.9)
기타 및 미상의 동물	154 (2.6)
기타 독성 물질	43 (0.7)
미상 독성 물질	28 (0.5)
합계	5,997 (100)

단위: 건(%)



5.4%, 공장(산업, 건설 시설) 2.6%, 기타 1.9%, 학교 1.2% 등의 순이었다(그림 1). 중독의 이유로는 의도적 중독이 67.2%, 비의도적 중독이 32.1%였다(그림 1). 중독물질의 주요 노출 경로는 경구 70.6%로 가장 많았다(그림 1).

## 2. 다빈도 및 일차중독물질의 종류와 노출 특성

총 중독환자 5,997명의 노출 물질의 빈도는 표 1과 같다. 총 노출중독물질(여러 물질에 노출되어 중독된 경우 노출된 모든 물질을 포괄)의 수는 9,801개였고, 일차중독물질(여러 물질에 노출되었더라도 가장 주요한 중독물질 1개)은 5,997

개, 단일중독물질(노출된 물질이 1종인 경우)은 4,283개였다.

일차노출물질 기준 대분류에서 ‘치료약물’이 51.5%로 가장 많았다(그림 1). 치료약물에서의 다빈도 일차중독물질은 벤조디아제핀계 14.6%, 졸피뎀 7.6%, 기타 및 미상의 진정제·항정신병 약제·수면제 5.8%, 아세트아미노펜 포함된 진통 해열제·항류머티즘제 5.2%, 기타 및 미상의 항우울제 2.5% 등의 순으로 분석되었다(표 1). ‘가스’ 중 ‘일산화탄소(전체의 12.3%)’가 가장 많았으며, ‘인공 독성 물질’ 중 ‘차아염소산나트륨 포함 가정용품(전체의 2.7%)’이 가장 많았고, ‘자연 독성 물질’에서는 ‘벌쏘임(전체의 6.0%)’이 가장 많았다

표 2. 의도적 중독에서 다빈도 일차중독물질의 빈도 순위

일차중독물질	건수
벤조디아제핀계	839 (20.9)
졸피뎀	436 (10.9)
일산화탄소	368 (9.2)
기타 및 미상의 진정제·항정신병약제·수면제	324 (8.1)
아세트아미노펜 포함된 진통해열제·항류마티스제	292 (7.3)
기타 및 미상의 항우울제	146 (3.6)
글라이포세이트	127 (3.2)
항정신병약	105 (2.6)
글루코시네이트	101 (2.5)
선택적세로토닌수용체억제제(SSRI)	98 (2.4)
차아염소산나트륨 포함 가정용품	96 (2.4)
베타차단제	87 (2.2)
기타 및 미상의 살충제	78 (1.9)
기타 및 미상의 제초제	61 (1.5)
미상 치료약물	50 (1.2)
유기인계	46 (1.1)
리튬	41 (1.0)
기타 및 미상의 진통제	38 (0.9)
발프로익산	35 (0.9)
기타 치료약물	35 (0.9)
TCA 항우울제	34 (0.8)
기타 및 미상의 항경련제	34 (0.8)
디펜하이드라민	34 (0.8)
기타 심혈관계 약물	33 (0.8)
피레스로이드	30 (0.7)
그 외	450 (11.2)
합계	4,018 (100)

단위: 건(%). SSRI=selective serotonin receptor inhibitor; TCA=tricyclic antidepressant.



(표 1) (보충 표 1; available online).

### 3. 중독의 의도성에 따른 다빈도 일차중독물질의 종류

의도적 중독 내 다빈도 일차중독물질(세분류)은 벤조디아제핀계 20.9%, 졸피뎀 10.9%, 일산화탄소 9.2%, 기타 및 미상의 진정제·항정신병 약제·수면제 8.1%, 아세트아미노펜 포함된 진통 해열제·항류머티즘제 7.3% 등의 순으로 조사되었다(표 2).

### 4. 중증 중독질환

전체 대상 5,997명 중 2,748명(45.8%)이 중증 중독질환에 해당하였다. 중증 중독의 평균 나이(±표준 편차)는 51±23세로 비중증의 38±19세 비해 높았고, 중증 중독의 발생 이유에서 자살 목적이 41.6%로 비중증 중독의 32.6%보

다 높았다(표 3). 일차노출물질(세분류) 기준 상위 다빈도 물질은 벤조디아제핀계 372건(13.5%), 일산화탄소 327건(11.9%), 졸피뎀 250건(9.1%), 글리포세이트 134건(4.9%), 기타 및 미상의 진정제·항정신병 약제·수면제 128건(4.7%) 등의 순으로 나타났다. 중증 중독 치료에서 위세척, 활성탄 사용, 기관삽관, 기계환기, 지속적 신대체요법, 혈액투석이 비 중증 중독 치료보다 의미 있게 많이 시행되었다(표 3).

### 5. 주요 증상 및 징후

중독으로 인한 주요 신체 증상 및 징후로는 심혈관계 변화가 10,507건으로 가장 많이 나타났으며(그림 2), 고혈압이 2,960건(49.4%), 저혈압이 1,457건(24.3%), 맥박이 빨라지는 경우가 1,835건(30.6%), 느려지는 경우가 614건(10.2%) 관찰되었다. 신경학적 증상으로는 어지러움이 866건(14.4%)

표 3. 중증 중독질환과 비중증 중독질환의 특성 비교

총 중독질환 건수(n=5,997)		중증 중독(n=2,748 [45.8%])		비중증 중독(n=3,249 [54.1%])	
평균 나이(세)±표준 편차		51±23		38±19	
중독 이유					
1순위	자살 목적	3,642 (41.6)		자살 목적	1,950 (32.6)
2순위	작업장 중독	551 (6.3)		일반적 사고	190 (3.2)
3순위	일반적 사고	470 (5.4)		작업장 중독	134 (2.2)
4순위	기타 사고에 의한 중독	357 (4.1)		환경 중독	110 (1.8)
5순위	환경 중독	306 (3.5)		오용(의도적 잘못 사용)	81 (1.4)
노출 물질					
1순위	벤조디아제핀계	372 (13.5)		벤조디아제핀계	503 (15.5)
2순위	일산화탄소	327 (11.9)		일산화탄소	413 (12.7)
3순위	졸피뎀	250 (9.1)		벌	298 (9.2)
4순위	글라이포세이트	134 (4.9)		아세트아미노펜 포함된 진통 해열제·항류마티스제	232 (7.2)
5순위	미상의 진정제· 항정신병약제·수면제	128 (4.7)		미상의 진정제· 항정신병약제·수면제	218 (6.7)
중독질환 치료					
	위세척	529 (19.3)			409 (12.6)
	활성탄	467 (17.0)			504 (15.5)
	기관삽관	483 (17.6)			0 (0.0)
	기계환기	370 (13.5)			0 (0.0)
	CRRT	63 (2.3)			0 (0.0)
	HD	17 (0.6)			0 (0.0)

단위: 건(%). CRRT=continuous renal replacement therapy; HD=hemodialysis.

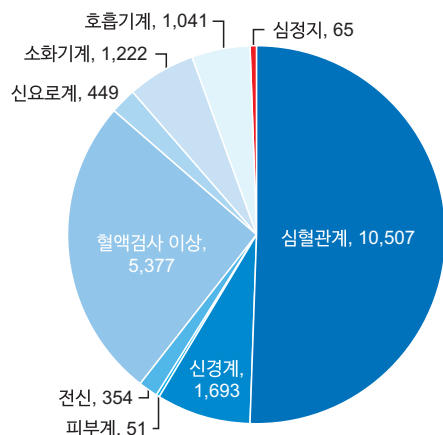


그림 2. 증상 및 징후 계열별 발생 건수

으로 가장 많이 나타났고, 그 다음으로 두통이 408건(6.8%) 관찰되었다. 경련발작은 51건(0.9%) 발생했다. 소화기계 증상 중에는 간 기능 이상이 1,083건(18.1%)으로 가장 많이 나타났다 (보충 표 2; available online).

## 6. 치료

전체 치료 행위 3,565건 중 일반적 중독 치료 행위가 53.7%, 중환자 치료 행위가 42.5%, 전문적 약물 제거 요법이 3.8%에서 시행되었다(표 4). 일반적 중독 치료 행위에서 위장관 세척 939건, 활성탄 투여 972건으로 비슷한 규모로 시행되었고, 중환자 치료 행위에서 기관삽관 487건, 기계 환기 370건, 승압제 투여 235건 등의 순이었으며, 전문 약물 제거 요법에서 지속적 신대체요법 63건, 소변 알칼리화 40건 등이 시행되었다(표 4).

의도적 음독환자(의도적 중독이면서 경구 노출) 3,621명 중 887명(24.5%)이 위세척 치료를 받았으며, 921명(25.4%)이 활성탄 투여 치료를 받았다. 고압 산소 치료의 경우 총 290건이 시행되었고, 중증 일산화탄소 노출 환자(혈중 일산화탄소 혈색소  $\geq 25\%$ ) 99명 중 64명(64.6%)이 고압 산소 치료를 받았다. 고압 산소 치료를 받지 않은 35명의 응급실 진료 결과는 사망 7건, 전원 13건, 중환자실 입원 6건, 일반병실 입원 1건, 자의로 인한 퇴원 7건, 증상이 호전되어 귀가 1건

표 4. 중독 치료의 종류 및 빈도

치료 종류	건수
일반적 치료	1,916 (53.7)
위장관 세척	939 (26.3)
활성탄 투여	972 (27.3)
전장관 세척	5 (0.1)
세척	211 (5.9)
전문 약물 제거요법	135 (3.8)
지속적 신대체요법	63 (1.8)
혈액투석	17 (0.5)
혈액관류/혈액여과	4 (0.1)
활성탄 반복	11 (0.3)
소변 알칼리화	40 (1.1)
중환자 치료	1,514 (42.5)
기도삽관	487 (13.7)
심폐소생술	65 (1.8)
심장율동전환	14 (0.4)
체외막 산소 공급	3 (0.1)
고압 산소 치료	290 (8.1)
기계 환기 요법	370 (10.4)
심박동기	0 (0.0)
치료적 저체온법	17 (0.5)
수혈	33 (0.9)
승압제 투여	235 (6.6)
합계	3,565 (100)

단위: 건(%).

이었다(표 5).

## 7. 해독제 투여

해독제 19종이 최소 1회 이상 사용되었으며, 벤조다이아제핀계 중독의 길항제인 플루마제닐이 428건(43.0%)도 가장 많이 사용된 해독제였고, 아세트아미노펜 중독의 치료제인 N-아세틸시스테인이 242건(24.3%), 알코올 중독과 베르니케 뇌병증의 치료와 예방을 위해 티아민이 201건, 인슐린 정상 혈당 요법 113건, 유기인계 살충제 중독의 치료제인 2-프랄리독심과 아트로핀이 각각 44건, 58건, 지질 에멀션이 113건 처방되었다(그림 3). 벤조다이아제핀 중독환자(876명)에서 플루마제닐 투여율은 209명(23.9%)이었다. 뱀 교상 환자(93명)에서 항사독혈청 투여율은 69.9% (65건)였다(표 5).

표 5. 일반적 치료 시행률 및 해독제 사용률

중독 종류	환자 수	치료 종류	치료 시행 건수(%)
의도적 음독	3,621	위세척 치료	887 (24.5)
의도적 음독	3,621	활성탄 투여	921 (25.4)
중증 일산화탄소 노출(혈중 일산화탄소 혈색소 $\geq 25\%$ )	99	고압 산소 치료	64 (64.6)
벤조디아제핀 중독	876	플루마제닐 해독제 투여	209 (23.9)
뱀 교상	93	항사독혈청 투여	65 (69.9)

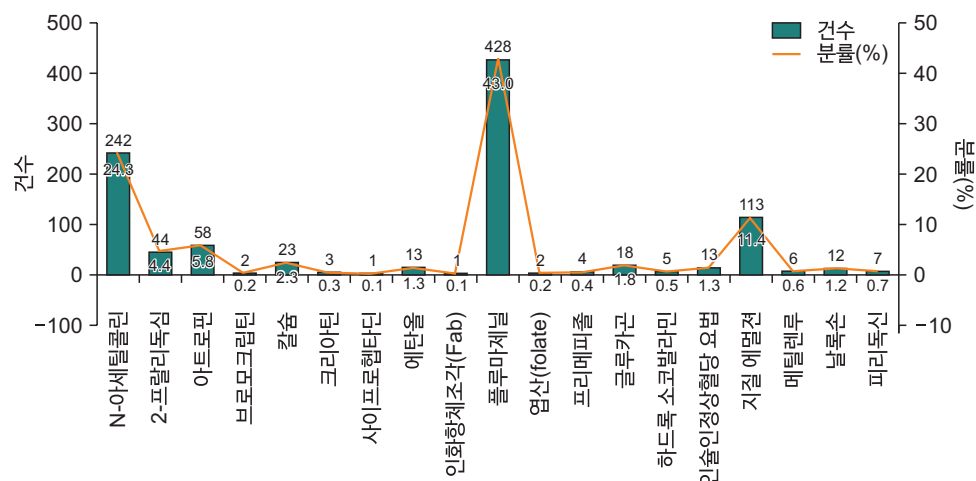


그림 3. 사용된 해독제의 종류 및 빈도

## 8. 진료 결과

응급실 진료 결과 증상이 호전되어 귀가 2,287건(38.1%), 자의 퇴원 1,520건(25.3%), 중환자실로 입원 1,016건(16.9%), 일반병실로 입원 918건(15.3%), 기타 53건(0.9%) 등이었다(그림 1).

사망 환자는 총 102명(전체 분석 대상자의 1.7%)이었고, 응급실 내 사망 34명, 입원 후 사망 68명이었다(표 6). 사망 환자의 성비는 남성 70.6%, 여성 29.4%로 남성이 여성이 비해 약 2배 많은 것으로 분석되었다(표 6). 사망 환자의 연령 분포는 70세 이상 60.8%, 60대 16.7%, 40대 5.9%, 30대와 50대에서 각 4.9%, 10대 3.9%, 20대 2.9% 순으로 분석되었다(표 6). 사망 환자 중독물질 분포는 농약류 59.8%, 치료 약물 17.6%, 인공 독성 물질 10.8%, 가스류 9.8%, 자연 독성 물질 1.0%, 미상 독성 물질 1.0 순이었다(표 6). 사망 환자 중독의 이유 분포는 자살·자해 목적 84.3%, 미상 3.9%, 의도

적 중독이지만 이유를 모르는 경우, 오용(잘못 알고 사용) 각 2.0%, 과용(약물 중독), 기타, 기타 사고에 의한 중독, 약물 부작용, 일반적 사고 각 1.0% 순으로 분석되었다(표 6).

## 논 의

본 연구는 2022년 6월부터 2023년 5월까지 응급실 기반 중독 심층 실태조사 및 사례분석 조사 자료를 활용하여 중독의 원인, 노출 경로, 다빈도 및 일차중독물질의 종류 등 다양한 역학적 특성과 증상, 치료, 사망 사례 등의 임상 경과를 분석한 기술연구(descriptive study)로, 중독환자의 연령군, 중독의 이유 등에 따라 중독질환의 역학적 특성에 차이가 있음을 확인하였다. 조사 기간 내 전국 15개 응급의료기관에 내원한 중독환자 5,997명 중 20세 이상 성인 환자의 비율은 86.3%로 분석되었다. 이와 같은 수치는 미국 중독관리센터는 2021

표 6. 사망 환자의 중독 특성

중독특성	건수
사망 장소	
응급실 내 사망	34 (33.0)
입원 후 사망	68 (67.0)
성별	
남성	72 (70.6)
여성	30 (29.4)
연령	
10세 미만	-
10대	4 (3.9)
20대	3 (2.9)
30대	5 (4.9)
40대	6 (5.9)
50대	5 (4.9)
60대	17 (16.7)
70대 이상	62 (60.8)
중독물질 대분류	
치료 약물	18 (17.6)
농약류	61 (59.8)
가스류	10 (9.8)
인공 독성 물질	11 (10.8)
자연 독성 물질	1 (1.0)
기타 독성 물질	-
미상 독성 물질	1 (1.0)
중독 이유	
자살·자해 목적	86 (84.3)
미상	4 (3.9)
환경 중독	3 (2.9)
오용(잘못 알고 사용)	2 (2.0)
의도적 중독이지만 이유를 모르는 경우	2 (2.0)
과용(약물 중독)	1 (1.0)
기타	1 (1.0)
기타 사고에 의한 중독	1 (1.0)
약물 부작용	1 (1.0)
일반적 사고	1 (1.0)

단위: 건(%). -=해당 없음.

년 연례보고서를 통해 12세 미만의 발생률 46.7% [6]와 서울시 독성 물질 중독관리센터에서의 19세 미만 소아 및 청소년 발생률 46.6% [7]와 차이를 보인다. 반면 국내 응급실을 기반으로 한 중독 연구의 소아 발생률과는 큰 차이를 보이지 않았다[8]. 이런 차이는 미국 중독관리센터의 보고와 서울시 독성

물질 중독관리센터의 발생률 보고는 상담에 기반한 중독 노출 사례를 모두 포함한 것으로 병원 기반 중독질환 조사보다 비의도적 노출 및 그 주요 대상인 소아의 비중이 높기 때문으로 분석된다.

본 연구에서 상위 다빈도 노출 물질은 벤조다이아제핀계, 기타 및 미상의 진정제·항정신병 약제·수면제, 벌, 일산화탄소, 기타 미상의 항우울제, 졸피뎀, 항정신병약 등의 순으로 조사되어 치료약물이 가장 많은 수를 차지하는 것으로 조사되었다(보충 표 1; available online). 이런 결과는 기존 국내 연구에서 보고와 유사하다[8]. 본 연구에서 10세 미만에서는 모두 비의도적 중독으로 야외 활동이나 가정 내에서 일반적 사고에 의한 노출이 많았고, 특히 가정 내 화장품, 락스 등의 가정용품, 세탁 용품 등이 많은 것으로 분석되었고, 입원 후 진료 결과가 확인되지 않은 미상 사례를 제외한 나머지 모두는 정상 퇴원하였다. 소아 중독환자의 특성을 분석한 국내 연구 결과에서도 0-9세 중독환자는 주로 치료약물이나 생활 화학제품 등에 의한 비의도적인 중독환자에 의해 발생한다고 보고하였다[9]. 영유아·아동은 주변 사물에 대한 호기심과 탐색 욕구가 강하지만, 위험에 대한 인지력이 낮아 주로 가정에서 보관 중인 치료약물이나 생활 화학 제품에 노출되는 것으로 알려져 있다[10]. 이러한 영유아·아동의 경우 연령과 발달 사항을 고려하여 가정 및 보육 시설을 중심으로 성인 보호자를 동반한 중독사고 예방 교육이 필요할 것으로 판단된다.

중독환자는 독성 물질의 종류에 따라 급성 증상이 비특이적이고 다양한 경우가 많으나 본 연구에서는 심혈관계 증상이 18.1%로 가장 많았는데, 심혈관계 증상으로 심전도 이상(QTc 간격 연장[남  $\geq 430$  ms, 여  $\geq 440$  ms]) 고혈압, 빈맥, 저혈압, 서맥, 부정맥 등이 있었다(보충 표 2; available online). 소화기계 증상으로는 복통, 구토, 설사, 위장관 출혈, 위장관 점막 손상, 위장관 천공, 간 기능 이상 등이 있었다. 그러나 조사 결과의 해석에서는 세심한 주의가 필요하며 특히 혈액검사 결과나 심전도의 부정맥 소견 등은 기저질환에 의한

것인지 급성 중독에 의한 것인지 명확히 구분하기에 어려움이 있다. 이러한 한계에도 불구하고, 중독질환 심층 실태조사 체계는 신규 약물이나 제품이 시장에 출시되어 사용될 심각한 손상이나 합병증 등을 모니터링할 수 있는 유용한 장치로서의 가치가 있다[11].

본 연구에서는 일반적 치료로 활성탄 투여(972건), 전문 약물 제거요법으로 지속적 신대체용법(63건), 중환자 치료로 기도삽관(487건) 등이 각각 가장 많이 시행되었다. 해독제 투여 사례 중 플루마제닐 투여가 428건으로 가장 많았으며, N-아세틸시스틴 242건 등이 그 뒤를 이었다. 이는 본 연구에서 주요 중독물질로 분석된 벤조다이아제핀 중독 환자들이 많았던 것과 관련 있다. 그런데, 벤조다이아제핀 중독에서 플루마제닐 사용률은 23.9%로 높지 않았는데 이는 벤조다이아제핀 중독에서 해독제로서 플루마제닐 사용에 대한 임상 지침의 영향 때문으로 판단된다[12]. 본 연구에서는 국내 최초로 중독 환자 기반 적정 치료율을 정의하고 분석하였다. 의도적 경구 음독환자에서 위세척 시행률은 24.5%였고 활성탄 투여율은 25.4%였다. 최근 위세척보다 활성탄 투여를 우선하는 경향에도 불구하고 두 가지 일반적 중독 치료의 시행률은 유사하였다. 아울러, 중증일산화탄소 중독에서 고압 산소 치료율은 64.6%였고, 비치료 환자 중 13건(13.1%)은 고압 산소 치료를 위해 전원 되었으며 6.0%는 중환자실로 입원하여 시행되지 않았다. 이는 고압 산소 치료를 위한 적정 치료 시설의 마련과 함께 기관삽관 및 인공호흡이 필요한 중환자를 위한 특수 고압 산소 장비 준비가 고려되어야 함을 보여준다. 뱀 교상 환자에서 항사독혈청 투여율은 69.9%로 향후 지속적 모니터링을 통해 국내 항사독혈청 적정 치료율의 범위를 추산하고 해독제 비축량 산출 등에 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

전체 분석대상자의 38.1%가 응급진료 후 증상이 호전되어 귀가하였으나 중환자실과 일반병실에 입원한 경우도 각각 16.9%, 15.3%로 분석되었다. 또한 본 연구에서 주목할 만한 결과는 치료 및 입원을 거부하고 자의 퇴원한 경우가 25.3%

로 상당히 높다는 것이다. 응급실에 내원한 전체 환자 자의 퇴원율이 1-2%에 그치는 반면 중독환자에서의 자의 퇴원율은 약 15-19% 정도로 알려져 있어 주로 약물의 오남용 또는 불법 약물 복용으로 인한 형사적 및 윤리적 문제 또는 경제적 부담에 직면해 있는 이들에 대한 사회적 관리체계 마련이 필요할 것으로 여겨진다[10].

조사 기간 내 사망 환자의 주요 중독물질은 농약이 61건 (59.8%)으로 가장 높은 분포를 보였으며 농약 중독에 대한 세부 물질별로는 글리포세이트, 유기인계 등의 순이었으며 2012년 이후 판매가 중단된 파라쿼트계(그라목손)도 2건 확인되었다. 이러한 농약 중독 사망률은 다수의 관련 연구를 통해 47-69.5%의 높은 수준으로 보고되었다[5]. 2012년 파라쿼트계 농약 판매 중단 이후 중독에 의한 전체 사망률은 감소하였으나 글리포세이트, 유기인계 농약으로 인한 중독 발생 및 사망은 증가하는 것으로 보고되고 있다[13]. 중독 관련 제도의 마련과 개선은 실제 현실에서 중독질환의 발생과 예후에 많은 영향을 미치고 있으며, 지속적 모니터링의 필요성을 요구한다. 2012년 가정상비약 편의점 판매 제도는 아세트아미노펜 중독환자 증가에 대한 우려를 여전히 가지고 있다. 본 연구에서도 아세트아미노펜 중독은 전체 중독의 5.2%로 4번째로 빈번한 중독물질이었다. 제도 시행의 효과 검증뿐 아니라 부작용을 파악하기 위해서는 지속적 모니터링이 필요하고, 이런 실태조사를 지속해서 진행하면 국민 편의를 위해 마련된 가장 상비약 제도의 부작용을 모니터링할 수 있는 관리방안의 하나로 활용할 수 있다.

본 연구에서 중독환자의 수는 20-50대 청장년층에서 가장 많으나 사망 환자는 대부분 60세 이상의 노인에게서 발생하였다. 이는 고령층에서 중독사망의 주요 원인 물질인 농약류에 의한 중독의 비중이 높고, 기저질환을 동반할 가능성이 큰 노인 환자의 경우 생리적으로 취약하여 예후 역시 불량한 것으로 추정할 수 있다[2]. 이러한 연구 결과는 최근 초고령 사회로 빠르게 진입하고 있는 국내 인구 구조 변화에 따라 노



인 중독환자에 대한 사례관리 등 사회적 관심과 더불어 보다 적극적이고 집중적인 치료체계 구축이 필요함을 시사하고 있다.

본 연구는 전국 규모의 중독질환 발생 특성과 임상적 양상, 치료 현황, 예후를 구체적으로 파악하고자 기존 응급실 손상 환자 심층 조사 자료를 활용하여 연구가 진행 중인 연구 결과물로 특히 중독의 증상 및 징후, 치료와 사망 원인 등에 대해 심층 조사·분석한 연구이다. 중독의 이유와 중증도에 따라 다빈도 노출되는 중독물질의 종류를 재확인하였으며, 적정 중독 치료에 대한 정의와 현황 값을 제시한 데 큰 의미가 있다. 향후 지속적 추적 조사 및 분석을 통해 실시간, 연차별 중독질환의 감시와 모니터링을 가능하게 함으로써 국가 단위의 독성물질 중독질환 관리 정책 마련에 근거자료로 활용되기를 기대한다.

## Declarations

**Ethics Statement:** This study was approved by the Institutional Review Board of the Korea University Anam Hospital in Seoul to ensure ethical protection of the subjects (IRB number 2023AN0061).

**Funding Source:** This study was funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) as a policy research contract in 2002 and 2003 (KCDC 2022-12-107, Korea University Industrial Cooperation Center Q2212431, Q2212432).

**Acknowledgments:** We thank to Kim Dong-Hoon (Kyungsang University Hospital), Kim Sang-Cheol (Chungbuk University Hospital), Kim Sun-Hue (Ulsan University Hospital), Kim Hyun (Yonsei Wonju Severance Christian Hospital), Park Jung-Bae (Kyungpook University Hospital), Yeom Seok-Ran (Busan University Hospital), Song

Ju-Hyun (Korea University Anam Hospital), Kang Young Jun, Song Sung Wook (Jeju University Hospital), Lee Jae Kwang (Konyang Hospital), Jeon Woo Chan (Inje University Ilsan Paik Hospital), Jeong Tae Oh (Chonbuk University Hospital), Jang Jae Ho (Gachon University Hospital), Choi Young Soo (Chonnam University Hospital), and Choi Han Joo (Dankook University Hospital).

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: LSW, SBH, LMJ, KSJ. Data curation: CGJ, LSW. Formal analysis: KKS, LSW. Funding acquisition: LSW. Investigation: LMJ, CGJ. Methodology: SBH, KKS. Project administration: KSJ. Resources: CGJ. Software: LSW. Supervision: KSJ. Validation: KKS. Visualization: LSW. Writing – original draft: LSW. Writing – review & editing: LSW.

## Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

## References

1. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. McGraw-Hill; 2006. p. 10-5.
2. Kim W, Kim KH, Shin DW, et al. Characteristics of Korean poisoning patients: retrospective analysis by National Emergency Department Information System. J Korean Soc Clin Toxicol 2019;17:108-17.
3. Sung AJ, Lee KW, So BH, et al. Multicenter survey of intoxication cases in Korean emergency departments: 2nd annual report, 2009. J Korean Soc Clin Toxicol 2012;10:22-32.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual

- report of toxico-surveillance [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a20308060300>
5. Lee CA, Cho JP, Choi SC, Kim HH, Park JO. Patients who leave the emergency department against medical advice. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3:88-94.
6. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System© (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1381-643.
7. Seoul Posion Control Center Official Website [Internet]. Seoul Posion Control Center [cited 2023 May 3]. Available from: <https://seoulpcc.or.kr/index.do>
8. Koh J, Jeon W, Kang H, et al. Analysis of poisoning patients using 2017-18 ED based injury in-depth surveillance data. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2020;18:85-93.
9. Kim DY, Kim JH, Paik JH, Han SB, Jung HM. Analysis of characteristics in children and adolescents with poisoning at emergency department. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:140-7.
10. Park JS, Cho JS, Wo JH, et al. Analysis of 2011-2020 intentional drug poisoning in children and adolescents. *Pediatr Emerg Med J* 2023;10:132-41.
11. Litovitz T. The TESS database. Use in product safety assessment. *Drug Saf* 1998;18:9-19.
12. Seger DL. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:209-16.
13. Cha ES, Chang SS, Gunnell D, Eddleston M, Khang YH, Lee WJ. Impact of paraquat regulation on suicide in South Korea. *Int J Epidemiol* 2016;45:470-9.



# Toxico-surveillance at Emergency Department: First Annual Report

Sung woo Lee<sup>1\*</sup>, Su Jin Kim<sup>1</sup>, Gyu Chong Cho<sup>2</sup>, Mi Jin Lee<sup>3</sup>, Byung Hak So<sup>4</sup>, Kyung Su Kim<sup>5</sup>, Ju hyun Song<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea, <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea, <sup>3</sup>Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea, <sup>4</sup>Department of Emergency Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, <sup>5</sup>Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

## ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate poisoning causes, symptoms, and treatment, as well as the prognosis for patients with intoxication in emergency departments. The Korea Disease Control and Prevention Agency presented the results of toxico-surveillance conducted in 15 emergency medical facilities from June 22, 2022 to May 23, 2023. A total of 5,997 poisoning cases were recorded, with the highest incidence among people in their 20s (19.0%). Therapeutic drugs were involved in 51.5% of the cases, with single substance exposure and oral ingestion accounting for 71.4% and 70.2%, respectively. The most common post-intoxication symptoms were cardiovascular manifestations, including changes in blood pressure and pulse rate (n=10,507). Treatment modalities included general treatment in 2,127 cases, specialized drug removal therapy in 135 cases, intensive care in 1,514 cases, and antidote administration in 1,314 cases. The rates of gastric lavage and activated charcoal administration were 24.5% and 25.4%, respectively, for intentional poisoning cases (n=362). The rate of flumazenil use for benzodiazepine poisoning was 23.9% (n=876). Hyperbaric oxygen treatment was used in 64.6% of severe carbon monoxide poisoning cases (COHb>25%, n=99). Finally, the rate of antivenom serum administration was 69.9% for snakebites (n=93). Severe poisoning was diagnosed in 45.8% of the cases. The general hospitalization rate was 15.4%, and the intensive care unit admission rate was 16.9%. The all-cause mortality rate was 1.7%. Pesticides were the leading substances identified in deaths (n=61, 59.8%), with 60.8% of deaths occurring in individuals aged 70 years and older. This study provides valuable insights for improving poisoning management and informing regarding poisoning prevention and care policies.

**Key words:** Poisoning; Mortality; Toxico-surveillance; Emergency service, hospital

**\*Corresponding author:** Sung woo Lee, Tel: +82-2-920-5408, E-mail: kuedlee@korea.ac.kr

In this study, we present a summary of the key findings of In-Depth Poisoning Surveillance (2022, June-2023, May).

## Introduction

Toxic substance poisoning refers to situations wherein excessive exposure to, or abnormal use of, natural or artificial toxic substances via inhalation, oral intake, skin contact,

or penetration results in harm, such as morbidity and death [1]. The term “Toxic substances” encompasses all-natural and chemical substances that enter the human body through inhalation, oral ingestion, or skin contact, consequently compromising health. Classic toxic substances, such as cyanide

### Key messages

#### ① What is known previously?

Intentional poisoning is common in emergency department poisoning cases, and deaths tend to occur among older adults.

#### ② What new information is presented?

This paper reports on the most common symptoms associated with poisoning, the use of gastric lavage and activated charcoal in patients who have been poisoned, antidote use, and mortalities in emergency department poisoning cases.

#### ③ What are implications?

In terms of the poisoning control, presenting basic data on major exposures, treatment, and prognosis, and continuously monitoring them will help identify the effects of future system or policy implementations and improvements.

and snake venom, pose dangers due to their inherent toxicity. Additionally, ordinarily safe substances or products can become toxic based on the route and extent of exposure, as well as the intended use [1]. The concept of toxic substance poisoning incorporates the risk of harm to the human body that has occurred or may occur post-exposure, alongside the hazardous nature of the substance itself.

Poisoning from toxic substances can lead to reversible or irreversible damage to the human body due to acute or chronic exposure, whether direct or indirect. Acute and direct exposure is particularly detrimental, leading to high hospitalization and mortality rates relative to the incidence, causing significant socioeconomic burdens and widespread damage [2]. Thus, it is essential to manage major toxic substances and concurrently collect and analyze data on the occurrence and treatment of

poisoning cases to prevent and minimize the impact of acute toxic substance poisoning. In the Republic of Korea (ROK), although a researcher-led multicenter study has been conducted in patients who presented to the emergency department (ED) due to poisoning, nationwide surveys on the treatment of poisoning, use of antidotes, and mortality rates are presently lacking [3]. To address this gap, the Korea Disease Control and Prevention Agency initiated the “In-Depth Poisoning Surveillance” program in June 2022, focusing on cases of acute physical poisoning caused by toxic substances among patients seeking care in the ED. These efforts aim to provide source data for establishing healthcare policies related to poisoning and developing measures to prevent and manage poisoning incidents. The findings of a 1-year survey from June 2022 to May 2023 have been made publicly accessible on the official website [4]. In this study, we present a summary of the key findings of the reported survey.

## Methods

### 1. Participants

The In-Depth Poisoning Surveillance focuses on patients presenting to an ED of 15 participating hospitals due to poisoning from June 1, 2022, to May 31, 2023. The mechanisms of injury include poisoning by solid, liquid, gaseous, other, or unknown substances; bites or stings; corrosive injuries; and toxic gas inhalation. However, individuals bitten or scratched by non-venomous animals such as dogs or cats were excluded.

In 2022, 10 ED facilities from nine cities and provinces participated, and in 2023, an additional 5 ED facilities from five cities and provinces joined the project. Results of the analysis of data collected from June to December 2022 have

been published in an academic journal [5]. This study aimed to summarize the key findings of the published In-Depth Poisoning Surveillance report, incorporating the data obtained from January to May 2023 [4].

## 2. Survey Items and Analysis Method

The In-Depth Poisoning Surveillance involved assessment of common and in-depth items (including routes of exposure to toxic substances, amount and form of exposure, symptoms and signs of poisoning, treatment of patients, and prognosis). The assessment results of these items are used to automatically determine the severity of poisoning [4]. Exposure substances are categorized into seven major groups (therapeutic drugs, pesticides, gases, artificial toxic substances, natural toxic substances, other toxic substances, and unknown toxic substances) and are further classified into 47 sub-groups and 61 sub-categories [4]. Data on major symptoms, results of diagnostic tests, post-admission outcomes, major treatment interventions, use of antidotes, and type of antidote used were collected from patient's medical records, from ED admission to hospital discharge. A standard death report was filed for patient deaths.

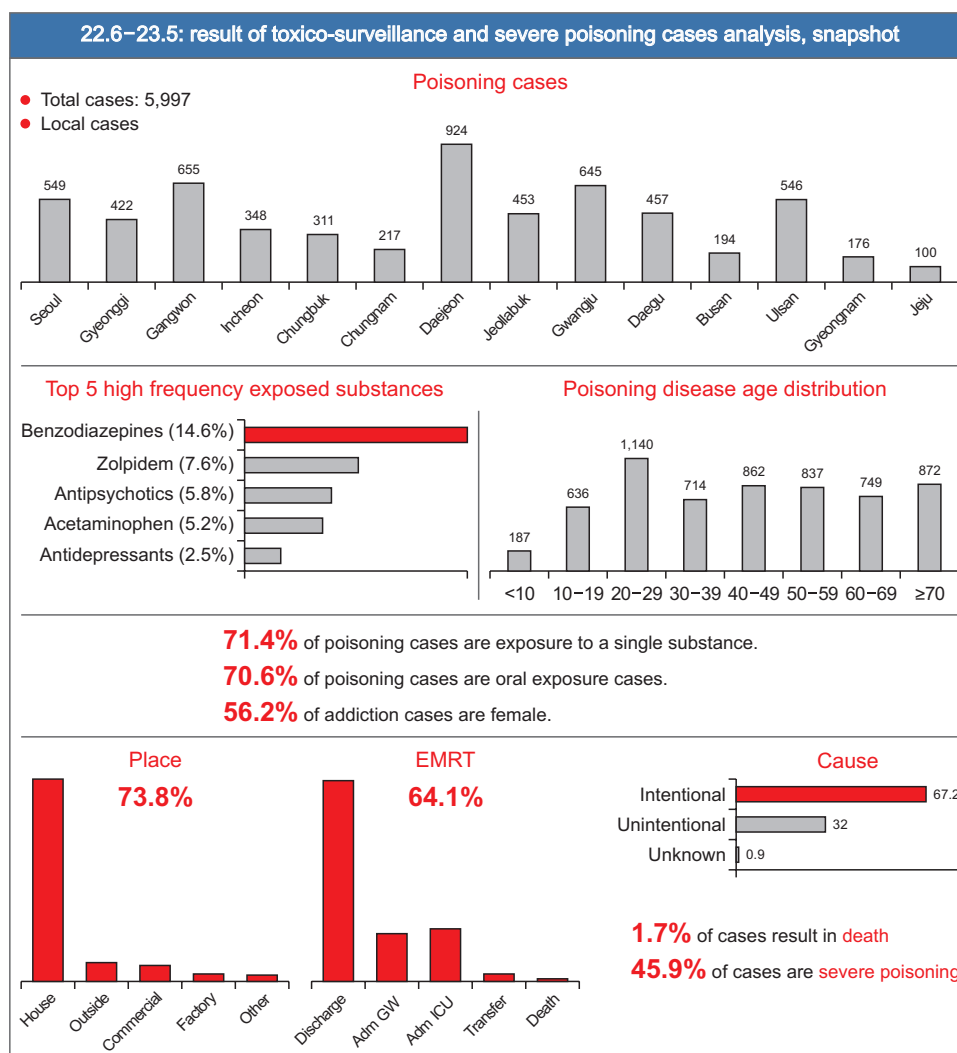
For analysis, variables such as age, sex, place of exposure, cause of poisoning, route of exposure, exposed substances, and main signs and symptoms post-exposure were used to assess the general characteristics of patients with acute poisoning. The status of general and specialized treatment as well as critical care was determined based on data on gastric lavage, use of activated charcoal, hemodialysis/filtration/perfusion, intubation, and mechanical ventilation. The rates of gastric lavage performance in patients with intentional poisoning and rates of activated charcoal use in patients with intentional poisoning were calculated. The use and types of antidotes were assessed

to determine the frequently used antidotes and the rate of appropriate antidote use. Appropriate antidote use was defined as follows: 1) use of flumazenil in patients who experienced intentional benzodiazepine overdose, 2) use of hyperbaric oxygen therapy in patients who experienced severe carbon monoxide poisoning (carboxyhemoglobin concentration  $\geq 25\%$ ), and 3) administration of antivenom in patients who sustained a snakebite. The major signs and symptoms of poisoning were analyzed, and individuals with severe poisoning were identified. Subsequently, the incidence rate was calculated based on the intensive care unit (ICU) admission rate, treatment outcomes, new Poison mortality score, and modified Poison severity score [4]. To determine the prognosis, ED dispositions (medical-surgical admission and ICU admission) were analyzed to calculate the mortality rate. The main substances involved were analyzed based on age and the cause of poisoning, and the age, the major substance of exposure, and cause of exposure were analyzed to ascertain patients with fatal cases. All results were presented as frequencies and percentages, and statistical analyses were performed using SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Co.).

## Results

### 1. Characteristics of Poisoning Patients

A total of 5,997 patients were analyzed. The proportion of women (56.2%) was higher than that of men (43.8%). The most common age group was 20–29 years (19.0%). Approximately 14.5% and 3.1% of patients were aged  $\geq 70$  years and  $< 10$  years, respectively (Figure 1). The most common place of exposure to toxic substances was home (73.5%), followed by outdoors (sea and river: 6.7%), commercial



**Figure 1.** Result of toxico-surveillance and severe poisoning cases analysis, snapshot  
 EMRT=emergency medicine results of treatment; GW=general ward; ICU=intensive care unit.

facilities (5.4%), factories (industrial and construction facilities: 2.6%), other locations (1.9%), and schools (1.2%) (Figure 1). Regarding the reasons for poisoning, intentional poisoning accounted for the highest percentage (67.2%), while unintentional poisoning comprised 32.1% (Figure 1). The primary route of exposure was oral ingestion (70.6%) (Figure 1).

## 2. Types of Common and Primary Poisoning Substances and Characteristics of Exposure

Table 1 shows the frequency of substance exposure among

5,997 patients. The total number of exposure substances (including all substances involved in cases with multiple substance exposure) was 9,801, and the number of primary poisoning substances (the most significant substance among multiple exposures) was 5,997. Further, 4,283 patients experienced single-substance poisoning (those who were only exposed to a single type of substance).

In terms of categorization of primary substances, “therapeutic drugs” were the most common (51.5%) (Figure 1). Among therapeutic drugs, benzodiazepines (14.6%); zolpidem

**Table 1.** Top 5 most frequent exposures by primary substance

Substances	Primary substances
Medications	3,090 (51.5)
Analgesics, antipyretics and antirheumatics containing acetaminophen	313 (5.2)
Benzodiazepines	876 (14.6)
Zolpidem	458 (7.6)
Other and unknown sedatives/antipsychotics/sleeping pills	347 (5.8)
Other and unknown antidepressants	150 (2.5)
Pesticides	599 (10.0)
Glyphosate	140 (2.3)
Glufosinate	105 (1.8)
Other and unknown herbicides	71 (1.2)
Organic phosphorus	49 (0.8)
Other and unknown pesticides	98 (1.6)
Gases	819 (13.7)
Carbon monoxide	740 (12.3)
Other gases	74 (1.2)
Unknown gas	5 (0.1)
Artificial toxic substances	712 (11.9)
Other acidic substances	47 (0.8)
Alcoholic beverages	44 (0.7)
Household products containing sodium hypochlorite	163 (2.7)
Cosmetics/personal care products	80 (1.3)
Other artificial toxins	102 (1.7)
Natural toxic substances	706 (11.8)
Other and unknown plants	22 (0.4)
Snakes	93 (1.6)
Bee	359 (6.0)
Marine animals	56 (0.9)
Other and unidentified animals	154 (2.6)
Other toxic substances	43 (0.7)
Unknown substances	28 (0.5)
Total	5,997 (100)

Unit: n (%).

(7.6%); other and unknown sedatives, antipsychotics, and sleeping pills (5.8%); acetaminophen-containing analgesics and antirheumatics (5.2%); and other and unknown antidepressants (2.5%) were the most common primary exposure substances (Table 1). Among gases, “carbon monoxide” was the most common (12.3% of the total); among “artificial toxic substances,” “household products containing sodium hypochlorite” were the most common (2.7% of the total). Among

“natural toxic substances,” “bee stings” were the most common (6.0% of the total) (Table 1) (Supplementary Table 1; available online).

### 3. Types of Common Primary Substances of Exposure according to the Intentionality of Poisoning

In cases of intentional poisoning, the most common

primary substances (sub-category) were benzodiazepines (20.9%); zolpidem (10.9%); carbon monoxide (9.2%); other and unknown sedatives, antipsychotics, and sleeping pills (8.1%); and acetaminophen-containing analgesics and anti-rheumatics (7.3%) (Table 2).

#### 4. Severe Poisoning

Of the 5,997 patients, 2,748 (45.8%) experienced severe poisoning. The mean±standard deviation age of these patients was 51±23 years, which was higher than that (38±19 years) of

patients who experienced non-severe poisoning. The proportion of patients with suicide as the reason for poisoning was also higher in the severe poisoning group (41.6%) than in the non-severe group (32.6%) (Table 3). The most common primary exposure substances in the severe poisoning group were benzodiazepines (372 patients; 13.5%), carbon monoxide (327 patients; 11.9%), zolpidem (250 patients; 9.1%), glyphosate (134 patients; 4.9%), and other and unknown sedatives, antipsychotics, and sleeping pills (128 patients; 4.7%). Treatments such as gastric lavage, activated charcoal use, intubation,

**Table 2.** Frequency ranking of high-frequency primary intoxicants in intentional poisoning

Primary substances	n
Benzodiazepines	839 (20.9)
Zolpidem	436 (10.9)
Carbon monoxide	368 (9.2)
Other and unknown sedatives/antipsychotics/sleeping pills	324 (8.1)
Analgesics/antipyretics/antirheumatics containing acetaminophen	292 (7.3)
Other and unknown antidepressants	146 (3.6)
Glyphosate	127 (3.2)
Antipsychotics	105 (2.6)
Glufosinate	101 (2.5)
Selective serotonin receptor inhibitors	98 (2.4)
Household products containing sodium hypochlorite	96 (2.4)
Beta-blockers	87 (2.2)
Other and unknown pesticides	78 (1.9)
Other and unknown herbicides	61 (1.5)
Other and unknown therapeutic drugs	50 (1.2)
Organophosphorus	46 (1.1)
Lithium	41 (1.0)
Other and unknown analgesics	38 (0.9)
Valproic acid	35 (0.9)
Other therapeutic drugs	35 (0.9)
TCA antidepressants	34 (0.8)
Other and unknown anticonvulsants	34 (0.8)
Diphenhydramine	34 (0.8)
Other cardiovascular drugs	33 (0.8)
Pyrethroids	30 (0.7)
Other	450 (11.2)
Total	4,018 (100)

Unit: n (%). TCA=tricyclic antidepressant.

**Table 3.** Compare characteristics of severe poisoning vs non-severe poisoning

Total poisoning cases (n=5,997)		Severe poisoning (n=2,748 [45.8%])	Non-severe poisoning (n=3,249 [54.1%])
Average age (yr)±standard deviation		51±23	38±19
Reason for addiction			
1	Suicidal intent	3,642 (41.6)	Suicidal intent 1,950 (32.6)
2	Workplace poisoning	551 (6.3)	General accidents 190 (3.2)
3	General accidents	470 (5.4)	Workplace poisoning 134 (2.2)
4	Other accidental poisoning	357 (4.1)	Environmental poisoning 110 (1.8)
5	Environmental poisoning	306 (3.5)	Misuse (intentional misuse) 81 (1.4)
Substances			
1	Benzodiazepines	372 (13.5)	Benzodiazepines 503 (15.5)
2	Carbon monoxide	327 (11.9)	Carbon monoxide 413 (12.7)
3	Zolpidem	250 (9.1)	Bee 298 (9.2)
4	Glyphosate	134 (4.9)	Analgesics-antipyretics with acetaminophen-antirheumatics 232 (7.2)
5	Unknown tranquilizers, antipsychotics, and sleeping pills	128 (4.7)	Unknown sedatives-antipsychotics-sleeping pills 218 (6.7)
Treatment			
Gastric irrigation		529 (19.3)	409 (12.6)
Activated charcoal		467 (17.0)	504 (15.5)
Intubation		483 (17.6)	0 (0.0)
Mechanical ventilation		370 (13.5)	0 (0.0)
CRRT		63 (2.3)	0 (0.0)
HD		17 (0.6)	0 (0.0)

Unit: n (%). CRRT=continuous renal replacement therapy; HD=hemodialysis.

mechanical ventilation, continuous renal replacement therapy, and hemodialysis were performed significantly more frequently in the severe poisoning than in the non-severe group (Table 3).

## 5. Major Signs and Symptoms

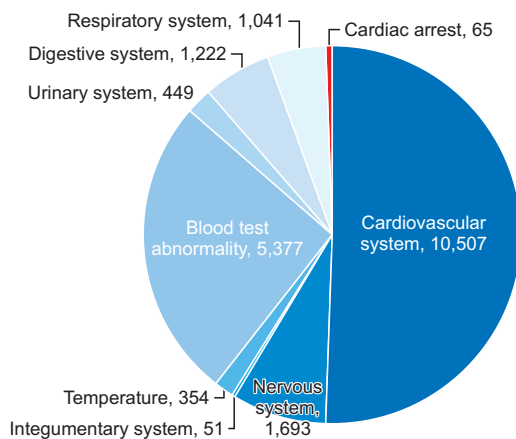
The major physical signs and symptoms of poisoning included cardiovascular changes (10,507 patients) (Figure 2), hypertension (2,960 patients; 49.4%), hypotension (1,457 patients; 24.3%), increased heart rate (1,835 patients; 30.6%), and decreased heart rate (614 patients; 10.2%). The most common neurological symptoms were dizziness (866 patients;

14.4%), followed by headaches (408 patients; 6.8%). Seizures occurred in 51 patients (0.9%). The most common gastrointestinal symptom was liver dysfunction (1,083 patients; 18.1%) (Supplementary Table 2; available online).

## 6. Treatment

Among the 3,565 recorded treatment activities, general poisoning treatment was administered in 53.7% of patients, intensive care treatments in 42.5%, and specialized drug elimination in 3.8% (Table 4). Among the general poisoning treatments documented, gastrointestinal lavage (939 patients) and activated charcoal administration (972 patients) were





**Figure 2.** Number of occurrences by symptom and sign series

performed at similar rates. For intensive care, the most commonly performed intervention was endotracheal intubation (487 patients), followed by mechanical ventilation (370 patients) and vasopressor administration (235 patients). Among specialized drug elimination procedures, continuous renal replacement therapy was performed in 63 patients and urine alkalization in 40 patients (Table 4).

Of the 3,621 patients with intentional oral poisoning (intentional poisoning via oral route), 887 (24.5%) had undergone gastric lavage, while 921 (25.4%) received activated charcoal. A total of 290 patients underwent hyperbaric oxygen therapy, and among the 99 patients with severe exposure to carbon monoxide (carboxyhemoglobin  $\geq 25\%$ ), 64 (64.6%) received hyperbaric oxygen therapy. The ED dispositions of 35 patients who did not receive hyperbaric oxygen therapy were 7 deaths, 13 transfers, 6 ICU admissions, 1 medical-surgical admission, 7 discharges against medical advice (AMA), and 1 discharge due to symptom improvement (Table 5).

## 7. Use of Antidote

A total of 19 antidotes were administered at least once. The most commonly used antidote was flumazenil (428 patients,

**Table 4.** Types and frequency of treatment in poisoning patients

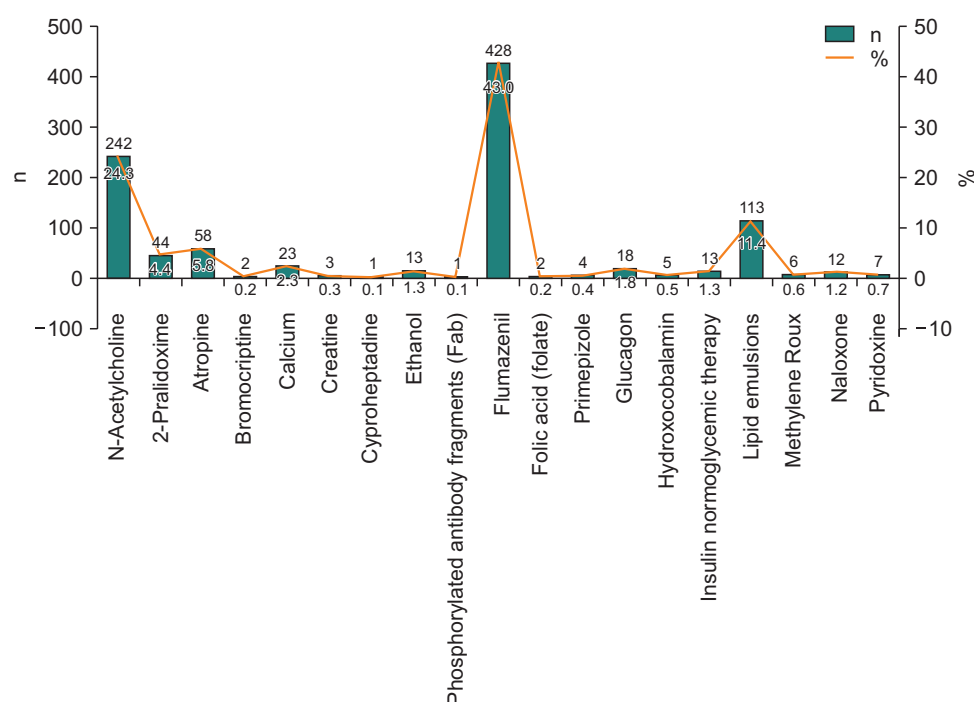
Type	n
General treatment	1,916 (53.7)
Gastric lavage	939 (26.3)
Single activated charcoal	972 (27.3)
Whole bowel irrigation	5 (0.1)
Irrigation	211 (5.9)
Advanced drug elimination	135 (3.8)
CRRT	63 (1.8)
Hemodialysis	17 (0.5)
Hemoperfusion/hemofiltration	4 (0.1)
MDAC	11 (0.3)
Urine alkalization	40 (1.1)
Critically ill patient treatment	1,514 (42.5)
Intubation	487 (13.7)
CPR	65 (1.8)
Cardioversion	14 (0.4)
ECMO	3 (0.1)
Hyperbaric oxygen treatment	290 (8.1)
Mechanical ventilation	370 (10.4)
Pacemaker	0 (0.0)
Therapeutic hypothermia	17 (0.5)
Transfusion	33 (0.9)
Vasopressor	235 (6.6)
Total	3,565 (100)

Unit: n (%). CRRT=continuous renal replacement therapy; MDAC=multidose activated charcoal; CPR=cardiopulmonary resuscitation; ECMO=extracorporeal membrane oxygenation.

43.0%; serving as an antagonist for benzodiazepine poisoning), followed by N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning (242 patients; 24.3%), thiamine for alcohol poisoning and Wernicke's encephalopathy (201 patients), insulin euglycemic therapy (113 patients), 2-PAM and atropine for organophosphate poisoning (44 patients and 58 patients, respectively), and lipid emulsion (113 patients) (Figure 3). Among 876 patients with benzodiazepine poisoning, flumazenil was administered to 209 patients (23.9%). Among 93 patients with snakebite, 65 received an antivenom serum (Table 5).

**Table 5.** Common treatment and antidote utilization rates

Types of poisoning	Patients	Types of treatment	Treatment (%)
Intentional oral exposure	3,621	Gastric irrigation	887 (24.5)
Intentional oral exposure	3,621	Activated charcoal	921 (25.4)
Severe carbon monoxide exposure (carbon monoxide hemoglobin in blood $\geq 25\%$ )	99	Hyperbaric oxygen therapy	64 (64.6)
Benzodiazepine poisoning	876	Flumazenil antidote	209 (23.9)
Snake bite	93	Antivenom	65 (69.9)



**Figure 3.** Type and frequency of antidotes

## 8. ED Disposition

The ED dispositions were as follows: symptom improvement and discharge home (2,287 patients; 38.1%), discharge AMA (1,520 patients; 25.3%), ICU admission (1,016 patients; 16.9%), medical-surgical admission (918 patients; 15.3%), and others (53 patients; 0.9%) (Figure 1).

A total of 102 deaths were reported due to poisoning, accounting for 1.7% of the total analyzed patients. Among them, 34 died in the ED, whereas 68 died after admission (Table 6). Among deceased patients, the proportion of male patients

(70.6%) was more than two-fold higher than that of female patients. The most common age group among deceased patients was  $\geq 70$  years (60.8%), followed by 60–69 years (16.7%), 40–49 years (5.9%), 30–39 years and 50–59 years (4.9% each), 10–19 years (3.9%), and 20–29 years (2.9%) (Table 6). The most common poisoning substance was pesticides (59.8%), followed by therapeutic drugs (17.6%), artificial toxic substances (10.8%), gases (9.8%), natural toxic substances (1.0%), and unknown toxic substances (1.0%) (Table 6). The most common reason for poisoning among deceased patients was

**Table 6.** Poisoning characteristics of death patients

Poisoning characteristics	N
Location of death	
Death in the emergency department	34 (33.0)
Death after hospitalization	68 (67.0)
Sex	
Male	72 (70.6)
Female	30 (29.4)
Age (yr)	
Under 10	-
Teens	4 (3.9)
20s	3 (2.9)
30s	5 (4.9)
40s	6 (5.9)
50s	5 (4.9)
60s	17 (16.7)
70s and older	62 (60.8)
Poisoning substances (major category)	
Medications	18 (17.6)
Pesticides	61 (59.8)
Gases	10 (9.8)
Man-made toxins	11 (10.8)
Natural toxins	1 (1.0)
Other toxic substances	-
Unknown toxic substances	1 (1.0)
Reasons of poisoning	
Suicide-self-injurious purpose	86 (84.3)
Unknown	4 (3.9)
Environmental poisoning	3 (2.9)
Misuse (misinformed use)	2 (2.0)
Intentional poisoning but don't know why	2 (2.0)
Overdose (drug addiction)	1 (1.0)
Other	1 (1.0)
Other accidental poisoning	1 (1.0)
Drug side effects	1 (1.0)
General accidents	1 (1.0)

Unit: n (%). -=not available.

suicide/self-harm (84.3%), followed by unknown (3.9%), intentional but unknown reason, misuse (2.0% each), overdose (1.0%), others (1.0%), accidental poisoning due to other accidents (1.0%), adverse drug reactions (1.0%), and general accidents (1.0%) (Table 6).

## Discussion

This descriptive study analyzed various epidemiological characteristics, including cause of poisoning, route of exposure, and common and primary exposure substances, as well

as the clinical course (e.g., symptom, treatment, and mortality) of patients who experienced poisoning using the ED-based In-Depth Poisoning Surveillance and case analysis data from June 2022 to May 2023. The study revealed differences in epidemiological characteristics according to age and reason for poisoning. During the survey period, 5,997 patients were admitted to 15 ED facilities nationwide due to poisoning, and 86.3% of them were adults aged  $\geq 20$  years. This figure contrasts with the 46.7% incidence rate among children aged  $<12$  years documented by America's Poison Centers in the 2021 annual report [6] and the 46.6% incidence rate among children and adolescents aged  $<19$  years reported by the Seoul Poison Control Center [7]. However, these rates align closely with those reported among children in a study on poisoning based on ED data [8]. This difference can be explained by the inclusion criteria of reports from America's Poison Centers and Seoul Poison Control Center, which include all patients who experienced poisoning identified during ED consultations. The use of this criteria led to the inclusion of a higher proportion of patients who experienced unintentional exposures and children, compared with hospital-based studies of poisoning.

In this study, the most frequently encountered substances were benzodiazepines, other and unknown sedatives, antipsychotics, sleep aids, bees, carbon monoxide, other unknown antidepressants, and antipsychotic drugs, underscoring the prevalence of therapeutic drugs (Supplementary Table 1; available online). This finding is in line with those of a previous Korean study [8]. Among children aged  $<10$  years, poisoning was unintentional in all cases, predominantly occurring outdoors or at home due to general accidents, with household items such as cosmetics and home cleaning agents (e.g., bleach) being often involved. Except for unknown disposition cases, all children

aged  $<10$  years were normally discharged after hospital care. Previous studies investigating the characteristics of pediatric patients who experienced poisoning in the ROK consistently reported that poisonings in the 0–9-year age group are typically unintentional and caused by exposure to therapeutic drugs or household chemicals [9]. Infants and young children, driven by curiosity and exploration, exhibit low risk awareness, rendering them more vulnerable to exposure to household chemicals and medications [10]. Thus, adult caregivers of infants and young children at home and caregiving facilities should be provided with preventive education on poisoning accidents, tailored to their age and developmental factors.

Although the symptoms of acute poisoning are often non-specific and diverse, this study identified cardiovascular symptoms as the most prevalent (18.1%), including electrocardiogram abnormalities (prolonged QTc interval; men  $\geq 430$  ms, women  $\geq 440$  ms), hypertension, tachycardia, hypotension, bradycardia, and arrhythmias (Supplementary Table 2; available online). Gastrointestinal symptoms included abdominal pain, vomiting, diarrhea, gastrointestinal bleeding, mucosal damage, perforation, and liver dysfunction (Supplementary Table 2; available online). However, caution is needed when interpreting these results, especially in differentiating whether blood test results or electrocardiogram arrhythmias are due to underlying conditions or acute poisoning. Despite these limitations, the In-Depth Poisoning Surveillance system is a valuable tool for monitoring serious damages or complications arising from newly released drugs or products [11].

In this study, the predominant general treatment was administration of activated charcoal (972 patients), whereas the most common specialized drug elimination treatment was continuous renal replacement therapy (63 patients). Intubation

was the most frequently performed intensive care treatment (487 patients). The most frequently administered antidote was flumazenil (428 patients), followed by N-acetylcysteine (242 patients), correlating with the high number of benzodiazepine poisoning cases identified in our study. However, the utilization rate of flumazenil as an antidote for benzodiazepine poisoning was only 23.9%, possibly influenced by the clinical guidelines governing its application as an antidote for benzodiazepine poisoning [12]. The present study is the first in the ROK to define and analyze appropriate treatment rates for poisoning patients. Among intentional oral poisoning patients, gastric lavage was performed in 24.5%, whereas activated charcoal was administered in 25.4%. Despite the recent preference for activated charcoal over gastric lavage, the rates for these two general poisoning treatments were similar. Among severe carbon monoxide poisoning patients, hyperbaric oxygen treatment was administered in 64.6%, with 13.1% transferred for hyperbaric oxygen treatment and 6.0% admitted to the ICU without receiving the treatment. This finding suggests the need for appropriate facilities for administering hyperbaric oxygen treatment and specialized hyperbaric oxygen equipment for critically ill patients requiring intubation and mechanical ventilation. The antivenom administration rate in snakebite patients reached 69.9%, indicating that ongoing monitoring could assist in estimating the appropriate range of antivenom treatment rates in the ROK and contribute to the calculation of antivenom stockpiles.

Approximately 38.1% of the total patients included in the analysis were discharged home after demonstrating symptom improvement following treatment in the ED. However, 16.9% and 15.3% of the patients were admitted to the ICU and general ward, respectively. Notable, a considerably high proportion

of patients (25.3%) refused treatment and hospital admission and were discharged AMA. Although the AMA rate is typically around 1–2% among all patients presenting to the ED, the AMA rate among poisoning patients is 15–19%. This underscores the need for social management systems to address individuals facing criminal, ethical, or financial repercussions due to the misuse and abuse of drugs or the use of illegal drugs [10].

During the survey period, the primary substances causing death were pesticides (59.8%, 61 patients), specifically glyphosate and organophosphates. Two patients ingested paraquat (Gramoxone), a substance banned since 2012. The mortality rate from pesticide poisoning is high, ranging from 47% to 69.5%, as reported in numerous studies [5]. Although the overall mortality rate due to poisoning has decreased following the 2012 ban on paraquat pesticides, the incidence and mortality rates due to glyphosate and organophosphate poisonings have been on the rise [13]. The establishment and improvement of poisoning-related regulations significantly impact the incidence and prognosis of poisoning cases, underscoring the need for continuous monitoring. Ongoing concerns surround the rise in acetaminophen poisoning cases following the 2012 regulation allowing the sale of over-the-counter medications in convenience stores. In this study, acetaminophen poisoning accounted for 5.2% of all poisoning cases, ranking as the fourth most frequent poisoning substance. Continuous monitoring is necessary to validate the impact of this regulation and understand its adverse effects. Such in-depth surveillance can serve as a management strategy to monitor the adverse effects of the sales of over-the-counter medications intended for public convenience.

Although the majority of poisoning occurred in young and middle-aged adult groups (20–59 years), most deaths involved

individuals aged  $\geq 60$  years. This can be attributed to the higher incidence of poisoning due to pesticides, a major cause of death among older adults, and the physiological vulnerability of older patients who are likely to have underlying health conditions, leading to poorer prognoses [2]. These findings suggest the need for increased society-wide attention (e.g., case management for older poisoning patients) and a more aggressive and focused treatment system for older patients who experience poisoning. This is particularly crucial, given the accelerated aging of the Korean population toward a super-aged society.

This study presents the results of an ongoing research project aimed at specifically understanding the characteristics, clinical manifestations, treatment status, and outcomes of nationwide poisoning cases using the existing in-depth survey data of ED patients with injuries. Particularly, this study conducted an in-depth survey and analysis of the signs and symptoms of poisoning as well as treatment and cause of death. The study is significant in reviewing the types of frequently exposed substances according to the reason for poisoning and severity of poisoning and presenting the definition and status of appropriate poisoning treatment. Continued follow-up studies and analyses would enable real-time and annual surveillance and monitoring of poisoning cases, potentially serving as a basis for developing national policies on the management of toxic substance poisoning.

## Declarations

**Ethics Statement:** This study was approved by the Institutional Review Board of the Korea University Anam Hospital in Seoul to ensure ethical protection of the subjects (IRB number 2023AN0061).

**Funding Source:** This study was funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) as a policy research contract in 2002 and 2003 (KCDC 2022-12-107, Korea University Industrial Cooperation Center Q2212431, Q2212432).

**Acknowledgments:** We thank to Kim Dong-Hoon (Kyungsang University Hospital), Kim Sang-Cheol (Chungbuk University Hospital), Kim Sun-Hue (Ulsan University Hospital), Kim Hyun (Yonsei Wonju Severance Christian Hospital), Park Jung-Bae (Kyungpook University Hospital), Yeom Seok-Ran (Busan University Hospital), Song Ju-Hyun (Korea University Anam Hospital), Kang Young Jun, Song Sung Wook (Jeju University Hospital), Lee Jae Kwang (Konyang Hospital), Jeon Woo Chan (Inje University Ilsan Paik Hospital), Jeong Tae Oh (Chonbuk University Hospital), Jang Jae Ho (Gachon University Hospital), Choi Young Soo (Chonnam University Hospital), and Choi Han Joo (Dankook University Hospital).

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: LSW, SBH, LMJ, KSJ. Data curation: CGJ, LSW. Formal analysis: KKS, LSW. Funding acquisition: LSW. Investigation: LMJ, CGJ. Methodology: SBH, KKS. Project administration: KSJ. Resources: CGJ. Software: LSW. Supervision: KSJ. Validation: KKS. Visualization: LSW. Writing – original draft: LSW. Writing – review & editing: LSW.

## Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

## References

1. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. McGraw-Hill; 2006. p. 10-5.
2. Kim W, Kim KH, Shin DW, et al. Characteristics of Korean poisoning patients: retrospective analysis by National Emergency Department Information System. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2019;17:108-17.
3. Sung AJ, Lee KW, So BH, et al. Multicenter survey of intoxication cases in Korean emergency departments: 2nd annual report, 2009. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2012;10:22-32.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual report of toxico-surveillance [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a20308060300>
5. Lee CA, Cho JP, Choi SC, Kim HH, Park JO. Patients who leave the emergency department against medical advice. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3:88-94.
6. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System© (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1381-643.
7. Seoul Posion Control Center Official Website [Internet]. Seoul Posion Control Center [cited 2023 May 3]. Available from: <https://seoulpcc.or.kr/index.do>
8. Koh J, Jeon W, Kang H, et al. Analysis of poisoning patients using 2017-18 ED based injury in-depth surveillance data. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2020;18:85-93.
9. Kim DY, Kim JH, Paik JH, Han SB, Jung HM. Analysis of characteristics in children and adolescents with poisoning at emergency department. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:140-7.
10. Park JS, Cho JS, Wo JH, et al. Analysis of 2011-2020 intentional drug poisoning in children and adolescents. *Pediatr Emerg Med J* 2023;10:132-41.
11. Litovitz T. The TESS database. Use in product safety assessment. *Drug Saf* 1998;18:9-19.
12. Seger DL. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:209-16.
13. Cha ES, Chang SS, Gunnell D, Eddleston M, Khang YH, Lee WJ. Impact of paraquat regulation on suicide in South Korea. *Int J Epidemiol* 2016;45:470-9.



## 2022년 국내 모기 방제 현황

김기훈, 장창원, 조선란, 이희일\*

질병관리청 감염병진단분석국 매개체분석과

### 초 록

모기는 세계적으로 다양한 질병을 전파하는 주요 매개체로서, 국내에서는 말라리아, 일본뇌염을 매개한다. 환자 발생을 억제하기 위하여 보건소 및 보건의료원에서는 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 모기 방제를 수행하고 있다. 본 조사는 보건 기관에서 구매하는 방제 약품 조사를 통해 모기 방제 현황을 확인하였다. 2022년 방제 약품 구매현황을 조사한 결과, 구매 비용은 총 29,654 백만 원으로, 2021년 대비 약 1,500 백만 원(5.3%) 증가하였다. 방제 약품 중 화학 약품의 구매율은 72.1%이며, 친환경 약품은 5.5%로 확인되었다. 방제 약품을 작용 기작별로 구분한 결과, 총 12개 계열을 사용하였고, 그 중 pyrethroid 계열이 51.4%로 가장 높은 비중을 차지하였다. 모기의 성장 단계별 방제 약품 구매율을 비교한 결과, 모기 성충 방제 약품의 구매율은 72.5%로 유충 방제 약품 구매율(27.5%)보다 높은 것으로 확인되었다. 보건기관에서 구매한 방제 약품을 통하여 방제 현황을 분석한 결과, 화학 약품을 이용하여 성충 위주로 방제를 수행하는 것으로 확인하였다. 화학 약품을 장기간 사용할 경우, 살충제 저항성 발달 등 다양한 부작용이 발생한다. 따라서 화학 방제를 대체하는 친환경 방제 또는 물리적 방제를 함께 적용하여 화학 약품의 부작용을 줄이며, 성충 방제와 유충 방제를 적절한 비율로 수행하는 방제 전략 수립이 필요하다.

**주요 검색어:** 공중 보건; 모기방제; 살충제; 합성 화학; 피레스로이드

### 서 론

모기는 말라리아, 뎅기열, 치쿤구니아열, 지카바이러스감염증 등의 다양한 질병을 전파하는 매개체이다[1]. 국내에서 발생하는 모기 매개 질병은 얼룩날개모기류(*Anopheles* spp.)가 매개하는 말라리아, 작은빨간집모기(*Culex tritaeniorhynchus*)가 매개하는 일본뇌염이 있다[2]. 그리고 국내 자체적으로 발병하지는 않으나, 국내 유입 가능성이 높은 해외 질병인

뎅기열, 지카바이러스 감염증을 매개하는 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)와 웨스트나일열을 매개하는 빨간집모기(*Cx. pipiens* complex) 등이 전국적으로 분포하고 있다[3,4].

보건소 및 보건의료원(보건 기관)은 지역의 공중 보건 향상 및 증진을 위하여 기본 의료 업무 및 보건 업무 등을 수행하고 있다. 보건 기관은 '지역보건법 제10조'에 의거하여 지방자치단체가 설치하며, 위생 해충 방제, 매개체 유래 질병 환자 감시 등을 수행하고 있다.

Received December 22, 2023 Revised January 12, 2024 Accepted January 15, 2024

\*Corresponding author: 이희일, Tel: +82-43-719-8560, E-mail: isak@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**KDCA**

Korea Disease Control and Prevention Agency

**핵심요약****① 이전에 알려진 내용은?**

보건 기관에서는 모기 매개 질병의 확산을 억제하기 위해 화학적 방제를 주로 수행한다.

**② 새로이 알게 된 내용은?**

보건 기관에서 pyrethroid 계열 살충제의 구매율이 50%가 넘으며, 평균 방제약품 구매 비용은 약 114.5 백만 원으로 확인되었다.

**③ 시사점은?**

화학 약품의 지속적인 사용은 살충제 저항성 등의 부작용이 발생하기에, 이를 대체하는 친환경 방제 또는 물리적 방제를 함께 수행하며, 성충 방제와 유충 방제를 같이 수행하는 근거 중심의 방제 전략 수립이 필요하다.

를 포집하여 밀도를 줄이거나, 유충 서식지 및 성충 휴식처 등을 제거하는 방제법이다. 화학적 방제는 살충 효력이 있는 원제를 이용하여 모기의 성충 및 유충을 살충시키는 방법이다. 친환경 방제는 미생물(*Bacillus thuringiensis israelensis*, Bti) 혹은 천연 물질(essential oil) 등, 수서 동물(천적) 등을 이용하여 모기 유충 밀도를 감소시키는 방법을 말한다.

보건 기관에서는 모기 방제를 수행하고 있으나, 기관마다 사용하는 방제약품이 각기 다르기에 전체적으로 방제 현황 파악이 매우 어렵다. 따라서, 본 조사에서는 전국 보건 기관에서 구매하는 방제 약품을 통하여 간접적으로 모기 방제 현황을 분석하고자 한다.

**방 법**

모기 방제법은 물리적 방제, 화학적 방제, 친환경 방제로 나뉜다[5]. 물리적 방제는 유인제 혹은 빛을 이용하여 매개체

국내 보건 기관은 보건복지부에서 발행한 「2021년 하반기 전국지역보건의료기관」을 참고하였다[6]. 보건 기관에서 구

**표 1. 2022년 방제약품 구매 비용**

시·도	2022년 방제약품 구매 비용(%)	2021년 방제약품 구매 비용(%)	증감액(%)	인구 10만 명당 방제 비용
서울	1,641 (5.5)	1,173 (4.2)	468 (39.9)	17.5
인천	1,456 (4.9)	1,347 (4.8)	109 (8.1)	48.5
대전	311 (1.0)	304 (1.1)	7 (2.3)	22.2
광주	471 (1.6)	366 (1.3)	105 (28.7)	33.6
대구	798 (2.7)	729 (2.6)	69 (9.5)	33.3
울산	554 (1.9)	503 (1.8)	51 (10.1)	50.4
부산	1,720 (5.8)	1,574 (5.6)	146 (9.3)	52.1
세종	132 (0.4)	125 (0.4)	7 (5.6)	33.0
경기	4,703 (15.9)	4,305 (15.3)	398 (9.2)	34.6
강원	1,539 (5.2)	1,638 (5.8)	△99 (△6.0)	102.6
충북	1,491 (5.0)	1,502 (5.3)	△11 (△0.7)	93.2
충남	2,585 (8.7)	2,626 (9.3)	△41 (△1.6)	123.1
경북	2,268 (7.6)	2,112 (7.5)	156 (7.4)	87.2
경남	2,818 (9.5)	2,964 (10.5)	△146 (△4.9)	85.4
전북	1,841 (6.2)	1,824 (6.5)	17 (0.9)	102.3
전남	4,953 (16.7)	4,804 (17.1)	149 (3.1)	275.2
제주	373 (1.3)	258 (0.9)	115 (44.6)	53.3
합계	29,654	28,154	1,500 (5.3)	57.7

단위: 백만 원. △: 2021년 대비 방제 비용 감소.

표 2. 2022년 구매한 방제 약품 계열

그룹	적용대상		계열	원제 명	구매 비용(%)	
화학 방제 약품	성·유충	피레스로이드계		D-페노트린	6,506 (21.9)	
				에토펜프록스	4,573 (15.4)	
				람다싸이할로스린	1,659 (5.6)	
				비펜스린	964 (3.3)	
				델타메트린	940 (3.2)	
				싸이퍼메트린	307 (1.0)	
				알파싸이퍼메스린	146 (0.5)	
				퍼메트린	105 (0.4)	
				디-시스/트란스프랄레트린	24 (0.1)	
				피레스로이드계 합계	15,224 (51.4)	
	유충	IGR	벤조일우레아계	디플루벤주론	3,173 (10.7)	
				테플루벤주론	75 (0.3)	
				비스트리플루론	45 (0.2)	
				노발루론	6 (0.0)	
			피리프록시펜계	피리프록시펜	139 (0.5)	
				호르몬 계	S-메토프렌	128 (0.4)
				IGR 합계	3,566 (12.0)	
	성·유충	유기인계		테메포스	1,253 (4.2)	
				디클로르보스	102 (0.3)	
				피리미포스	43 (0.1)	
				유기인계 합계	1,398 (4.7)	
	성충	혼합 원제	피레스로이드+액화석유가스	D-페노스린+프탈스린	673 (2.3)	
			피레스로이드+피레스로이드	사이퍼메스린+테트라메스린	108 (0.4)	
			피레스로이드+유기인계	싸이퍼메스린+클로르피리포스	43 (0.1)	
			피레스로이드+피레스로이드	이미프로스린+디-T80-시페노스린	25 (0.1)	
			피레스로이드+벤조일우레아계	퍼메스린+누바크론	21 (0.1)	
			피레스로이드+옥사디아진	에토펜프록스+S-인독사카브	16 (0.1)	
			혼합 원제 합계	886 (3.0)		
	성충	네오니코티노이드계		디노테퓨란	206 (0.7)	
				이미다클로프리드	100 (0.3)	
				네오니코티노이드계 합계	306 (1.0)	
	화학 방제 약품 총합					21,380 (72.1)
	친환경 방제 약품	유충	생물적 살충제	Bti	1,069 (3.6)	
스피노신계			스피노사드	276 (0.9)		
천연 피레스린			피레트린엑스	192 (0.6)		
실리콘계			디메티콘	91 (0.3)		
친환경 방제 약품 총합			1,628 (5.5)			
기피 약품	-	Unknown	이카리딘	4,679 (15.8)		
			에틸부틸아세틸아미노프로피오네이트	1,406 (4.7)		
			디에틸톨루아미드	562 (1.9)		
기피 약품 총합					6,647 (22.4)	
합계					29,654 (100.0)	

단위: 백만 원. IGR=Insect Growth Regulator; Bti=*Bacillus thuringiensis israelensis*.

매하는 방제 약품 구매현황을 조사하기 위해, 조달청의 『조달 정보개방포털』을 통하여 2022년 1월부터 12월까지 의료용 살충제(물품 번호: 10191509)의 구매현황을 조사하였다[7]. 모기를 제외한 위생 해충(진드기, 파리, 바퀴벌레 등)에 대한 방제 약품은 모두 제외하고 분석에 활용하였다.

## 결 과

### 1. 2022년 방제 약품 구매현황

2022년 방제 약품을 구매한 보건 기관은 361개 기관으로 확인되었으며, 구매 비용은 29,654 백만 원으로, 2021년 대비 1,500 백만 원(5.3%) 증가하였다(표 1). 인구 10만 명당 방제비용은 평균 57.7 백만 원이며, 인구 대비 방제 비용이 높은 지역은 전남(275.2 백만 원)으로 확인되었다. 구매한 방제 약품 중 화학 약품 구매율은 77.6% (23,008 백만 원), 기피 약품은 22.4% (6,647 백만 원), 친환경 약품은 5.5% (1,628 백만 원)로 확인되었다.

### 2. 작용 기작에 따른 약품 비교

살충제의 작용 기작별로 방제 약품을 구분한 결과[8], 총 12개 계열을 활용하고 있었고(표 2), 그 중 pyrethroid 계열은 51.4%로 단일 계열 중 가장 높은 구매율이 확인되었다. 다음으로 benzoylurea 계열(11.3%), organophosphate 계열(4.7%)로, 상위 3개 계열 모두 화학 약품으로 확인되었다.

### 3. 성장 단계별(성·유충) 방제 약품 비율

보건 기관에서 구매한 성·유충 방제 약품 비율을 확인한 결과, 성충 방제 약품 구매율은 72.5%, 유충 방제 약품 구매율은 27.5%로 확인되었다(표 3). 유충 방제 약품 구매율이 높은 지역은 서울(51.9%)로 확인되었고, 성충 방제 약품 구매율이 높은 지역은 세종(90.9%)으로 확인되었다.

## 논 의

2013년부터 2022년까지 국내에서 발생한 말라리아 환자는 총 5,204명으로, 매년 500명 이상 발생하였다[9]. 국내 전역에 분포하고 있는 매개체로 인하여 2차, 3차 확산이 가능하기에 매개체 밀도 관리는 매우 중요하다. 따라서 본 조사에서는 매개 모기 관리를 위해 보건 기관에서 구매한 방제 약품을 통하여 모기 방제 현황을 확인하였다.

2022년 전국 보건 기관에서 구매한 방제 약품은 총 29,654 백만 원으로, 2021년 대비 약 1,500 백만 원(5.3%) 상승하였다. 인구 10만 명당 평균 구매액은 57.7 백만 원으로 확인되었다. 방제 약품 중 화학 약품의 구매율은 72.1%로, 친환경 약품(5.5%)보다 많이 구매하였다. 방제 약품을 작용 기작별로 구분한 결과 총 12개 계열을 사용하는 것으로 확인되

표 3. 2022년 성장 단계별(성·유충) 방제 약품 구매 비용

시·도	방제 약품 구매 비용(%)		Total
	성충	유충	
서울	708 (48.1)	765 (51.9)	1,473
인천	793 (67.7)	378 (32.3)	1,170
대전	192 (67.8)	91 (32.2)	283
광주	323 (73.1)	119 (26.9)	442
대구	468 (64.8)	254 (35.2)	730
울산	267 (75.9)	85 (24.1)	352
부산	977 (65.4)	516 (34.6)	1,493
세종	100 (90.9)	10 (9.1)	110
광역시(평균)	479 (63.3)	277 (36.7)	756
경기	2,846 (70.1)	1,215 (29.9)	4,061
강원	900 (84.9)	160 (15.1)	1,059
충북	917 (80.8)	218 (19.2)	1,135
충남	1,262 (68.4)	582 (31.6)	1,858
경북	1,220 (81.9)	269 (18.1)	1,497
경남	1,575 (74.6)	536 (25.4)	2,111
전북	991 (81.0)	233 (19.0)	1,224
전남	2,892 (77.2)	855 (22.8)	3,747
제주	230 (87.8)	32 (12.2)	262
도 지역(평균)	1,426 (75.8)	456 (24.2)	1,881
합계	16,661 (72.5)	6,318 (27.5)	22,979

단위: 백만 원.

었고, 가장 많이 구입한 pyrethroid 계열(51.4%)은 전 세계적으로 성충 및 유충 모기 방제에 주로 사용되는 계열이다. 작용 기작으로는 신경막의 sodium channels의 전압 개폐를 방해하여 신경계의 전기 신호 전달을 중단, 이를 통해 지속적인 신경 자극 및 마비를 통해 살충시키는 기작을 가지고 있다[10]. Insect Growth Regulator (IGR)는 대표적인 유충 구제제로, 작용기작에 따라 키틴합성 억제(benzoylureas계)와 성장호르몬 억제(pyriproxyfen계 등), 미토콘드리아로부터 Adenosine triphosphate 합성 억제(diafenthiuron계 등) 등으로 구분할 수 있다[11]. 국내에서는 키틴 합성 억제 및 성장호르몬 억제 기작의 약품을 사용하였다. 그 외로 acetylcholine의 과분비를 유도하여 살충시키는 organophosphate 계열, 서로 다른 기작의 원제를 혼합한 약품, 곤충 내 nicotine acetylcholine receptor에 작용하는 neonicotinoid 계열 등의 약품을 구매하였다[12,13].

화학 약품을 사용한 방제는 국내를 포함한 전 세계적으로 가장 널리 사용되는 방법이다. 하지만 화학 약품을 장기간 사용할 경우, 살충제 저항성이 발달하여 살충 효력이 낮아진다. World Health Organization에 의하면, 2010년부터 2020년까지 78개 국가에서 1계열에 대한 살충제 저항성을 확인하였고, 78개 국가 중 29개 국가에서 최소 4 계열의 저항성(organophosphate, pyrethroid, organochlorine, carbamate)을 확인하였다[14]. 국내에서도 pyrethroid 계열과 organophosphate 계열에 대한 저항성 보고가 있기에 살충제 저항성 대책이 필요하다[15,16]. 방제 약품의 저항성을 낮추기 위해서는 다른 작용 기작을 가지는 약품을 교차 사용해야 한다. 그러나 현재 조달청에 등록된 방제 약품은 대부분 pyrethroid 계열이며, 그 외 IGR 계열, 친환경 약품은 매우 적다. 따라서, 화학적 방제가 아닌 물리적방제를 병행해서 관리하거나, 대체 약품인 IGR 계열 약품 및 친환경 약품을 교차로 사용해야 할 것으로 사료된다.

친환경 약품은 천연물로부터 추출한 물질(이하, 천연 물

질), 생물적 방제제인 천적, 곤충성 바이러스, 기생충 그리고 곰팡이류 등이 있다[17]. 국내 보건 기관에서 구매한 친환경 약품의 구매율은 약 5.5%로 확인되었다. 세계적으로 친환경 방제 약품의 시장 규모는 매년 커지고 있으며, 세계적으로 약 175개의 친환경 원제가 등록되어 있다[18]. 국내에서 주로 사용하는 친환경 약품은 미생물 살충제(Bti, 3.6%)로, 세계적으로 일반적으로 사용되는 유충 방제 약품이다[19]. Bti가 모기 유충의 체내로 유입되었을 때, 단백질 독소인 Cry 4A, Cry 4B, Cry 11A, Cyt 1A를 방출하여 살충시키는 기작을 가지고 있다[20]. 그 외로 천연 추출물, 실리콘계 등이 국내에서 사용되었다. 하지만 국내에서의 친환경 약품 구매율이 낮은 이유는, 화학 약품 대비 가격이 고가인 것에 비해 살충 효력이 낮고, 효과가 즉시 확인되지 않기 때문인 것으로 사료된다[21].

보건 기관에서 성장 단계별 방제 약품의 구매율을 비교한 결과, 유충 방제 약품 구매율은 27.5%로 아직 선진국수준에는 미치지 못하지만, 2020년(22.7%) 이후로 지속적으로 상승하고 있다(표 4). 유충은 한정된 장소 내 서식하고 있기 때문에 성충 방제에 비해 우수한 방제 효과를 가진다. 특히, 불특정 다수로 서식지가 발생하는 농경지보다 도심과 같은 제한적인 환경에서 우수한 방제 효과를 확인할 수 있다[22,23]. 따라서 해외에서는 유충 방제에 대한 비중을 높여, 성충 방제 약품 사용을 최소화하는 통합 모기 관리(integrated mosquito management, IMM)를 추천하고 있다[24]. 통합 모기 관리(IMM)

표 4. 최근 5년간 성·유충 방제 비율(2018-2022년)

연도	방제 약품 구매율(%)	
	성충	유충
2018	73.9	26.1
2019	73.8	26.2
2020	77.3	22.7
2021	74.1	25.9
2022	72.5	27.5
평균	74.3	25.7



는 ultra-low volume (ULV) 등을 활용한 성충 방제와 유충 방제를 병행하여 방제를 하며, 추가적으로 밀도 감시, 서식지 감시, 방제 홍보 및 교육 등을 수행한다[25]. 미국 플로리다의 경우, *Ae. aegypti*의 방제를 위하여 ULV 방제와 유충 방제를 동시 적용한 결과, 대조군 대비 성충의 평균 밀도가 낮아진 것이 확인되었다[26]. 따라서 효과적으로 모기 방제를 수행하기 위해서는 유충과 성충을 동시에 방제하는 통합 모기 관리 (IMM)를 활용하는 것이 효율적이다.

보건 기관에서 구매한 방제 약품을 통하여 방제 현황을 분석한 결과, 보건 기관에서는 주로 화학 약품을 통하여 성충 위주의 방제를 수행하고 있었다. 하지만 화학적 방제를 장기간 수행할 경우, 살충제 저항성 등의 부작용이 발생할 가능성이 있기에, 이를 대체하는 친환경 방제 혹은 물리적 방제를 함께 수행해야 한다. 그리고 효율적인 방제를 위하여 유충 방제와 성충 방제를 적절한 비율로 수행하는 방제 전략 수립이 필요하다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HIL. Data curation: GHK, SRC. Formal analysis: GHK, SRC. Investigation: GHK, CWJ, SRC. Project administration: HIL. Resources: GHK, CWJ, SRC. Supervision: HIL. Visualization: GHK, SRC. Writing – original draft: GHK. Writing – review & editing: HIL.

## References

1. Franklins LHV, Jones KE, Redding DW, Abubakar I. The effect of global change on mosquito-borne disease. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e302-12.
2. Seo MG, Lee HS, Yang SC, et al. National monitoring of mosquito populations and molecular analysis of flavivirus in the Republic of Korea in 2020. *Microorganisms* 2021;9:2085.
3. Vontas J, Kioulos E, Pavlidi N, Morou E, della Torre A, Ranson H. Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pestic Biochem Physiol* 2012;104:126-31.
4. Grigoraki L, Puggioli A, Mavridis K, et al. Striking diflubenzuron resistance in *Culex pipiens*, the prime vector of West Nile Virus. *Sci Rep* 2017;7:11699.
5. Lima EP, Goulart MO, Rolim Neto ML. Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. *BMC Public Health* 2015;15:858.
6. Ministry of Health and Welfare. Local health and medical institutions nationwide in the second half of 2021. Ministry of Health and Welfare; 2023.
7. Public Procurement Service Database [Internet]. Public Procurement Service; 2023 [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://data.g2b.go.kr:1443/pt/main/index.do>
8. Insecticide Resistance Action Committee [Internet]. Insecticide Resistance Action Committee [cited 2023 Jan 30]. Available from: <http://irac-online.org>
9. Infectious Disease Portal [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://npt.kdca.go.kr/>
10. Şengül Demirak MŞ, Canpolat E. Plant-based bioinsecticides for mosquito control: impact on insecticide resistance and disease transmission. *Insects* 2022;13:162.
11. Tunaz H, Uygun N. Insect growth regulators for insect pest control. *Turk J Agric For* 2004;28:377-87.
12. Song JS, Kwon KD, Choi HS, Yu HY. Biological monitoring of the exposure level of organophosphorus and pyrethroid pesticides in floriculture workers and florists. *Korean J Pestic Sci* 2014;18:41-7.
13. Ihara M, Matsuda K. Neonicotinoids: molecular mechanisms of action, insights into resistance and impact on pollinators. *Curr Opin Insect Sci* 2018;30:86-92.
14. World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress & challenges. World Health

- Organization; 2020.
15. Stoops CA, Kim MS, Mahabir S, Chong ST, Cinkovich SS, Carder JB. CDC bottle bioassays for detection of insecticide resistance in *Culex pipiens*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* collected on US Army Garrisons, Republic of Korea. *J Am Mosq Control Assoc* 2023;39:208-11.
  16. Lee DE, Kim HC, Chong ST, et al. Regional and seasonal detection of resistance mutation frequencies in field populations of *Anopheles Hyrcanus* Group and *Culex pipiens* complex in Korea. *Pestic Biochem Physiol* 2020;164:33-9.
  17. Verma M, Mishra P, Shakya S, Verma AK. Potential biological agents for control of mosquitoes. *Int J Mosq Res* 2023;10:19-27.
  18. Samada LH, Tambunan USF. Biopesticides as promising alternatives to chemical pesticides: a review of their current and future status. *Online J Biol Sci* 2020;20:66-76.
  19. Brühl CA, Després L, Frör O, et al. Environmental and socioeconomic effects of mosquito control in Europe using the biocide *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti). *Sci Total Environ* 2020;724:137800.
  20. Lacey LA. *Bacillus thuringiensis* serovariety *israelensis* and *Bacillus sphaericus* for mosquito control. *J Am Mosq Control Assoc* 2007;23(2 Suppl):133-63.
  21. Kakka AI, Herlekar MD, Awale S. Comparative toxicity study of chemical pesticide and biopesticide by *Daphnia* bioassay. *Nat Environ Pollut Technol* 2021;20:695-701.
  22. Tusting LS, Thwing J, Sinclair D, et al. Mosquito larval source management for controlling malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD008923.
  23. Choi L, Majambere S, Wilson AL. Larviciding to prevent malaria transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012736.
  24. Floore TG. Mosquito larval control practices: past and present. *J Am Mosq Control Assoc* 2006;22:527-33.
  25. McGregor BL, Connelly CR. A review of the control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the continental United States. *J Med Entomol* 2021;58:10-25.
  26. McAllister JC, Porcelli M, Medina JM, et al. Mosquito control activities during local transmission of Zika virus, Miami-Dade County, Florida, USA, 2016. *Emerg Infect Dis* 2020;26:881-90.



# Current Status of Domestic Mosquito Control in 2022

Gi-Hun Kim, Chang-Won Jang, Sun-Ran Cho, Hee-Il Lee\*

Division of Vectors and Parasitic Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

In the Republic of Korea, mosquitoes are an important vector of various diseases, including malaria and Japanese encephalitis. As mandated by the [Infectious Disease Control and Prevention Act], the Public Health Center must implement vector control to suppress the occurrence and spread of mosquito-borne diseases. This survey investigates the status of mosquito control was confirmed by the insecticide purchased by the Public Health Center. The 2022 insecticide purchases amounted to 29,654 million won, representing a 5.3% increase (1,500 million won) compared to 2021. The purchase rate of chemical insecticides was confirmed a 72.1% comparing eco-friendly insecticides at 5.5%. Classification of insecticides by mode of action resulted in a total of 12 classes, with the pyrethroid accounting for the largest proportion (51.4%). When comparing insecticide purchase rates by growth stage, the adulticide purchase rate (72.5%) was higher than the larvicide purchase (27.5%). Analysis of insecticides purchased by public institutions, reveals a dependence on chemical control for adult mosquitos. However, long-term use of chemicals has a number of side effects, including the development of insecticide resistance. Therefore, it is necessary to develop a new control strategy that reduces the side effects of chemical agents by using eco-friendly or physical control instead of chemical control, while also targeting both adults and larvae in an appropriate ratio.

**Key words:** Public health; Mosquito control; Insecticide; Chemical; Pyrethroid

\*Corresponding author: Hee-Il Lee, Tel: +82-43-719-8560, E-mail: isak@korea.kr

## Introduction

Mosquitoes pose a significant health risk as vectors of various diseases such as malaria, dengue, chikungunya fever, and Zika virus infection [1]. In the Republic of Korea, mosquito-borne diseases include malaria, transmitted by *Anopheles* spp., and Japanese encephalitis, transmitted by *Culex tritaeniorhynchus* [2]. In addition, *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* complex that transmit dengue fever, Zika virus infection and West

Nile fever, which are diseases that do not occur domestically but are highly likely to be introduced, are distributed nationwide [3,4].

Public health centers and health center and county hospital (hereinafter referred to as public health institutions) conduct basic medical and public health services to improve and promote public health within their respective regions. Public health institutions are established by local governments under [Article 10 of the Regional Public Health Act] and are engaged

### Key messages

#### ① What is known previously?

Public Health Centers primarily rely on chemical control to suppress the spread of mosquito-borne diseases.

#### ② What new information is presented?

The purchase rate of pyrethroid-based insecticides in health institutions across the country surpasses 50%. The average cost of purchasing these pesticides was approximately 114.5 million won.

#### ③ What are implications?

It is necessary to develop a control strategy that reduces the side effects of conventional chemical insecticides by implementing eco-friendly or physical control measures in place of chemical control, and by targeting both adults and larval mosquitoes in appropriate proportions.

in activities such as sanitation, pest control, and surveillance of patients with vector-borne diseases.

Mosquito control methods are categorized into physical, chemical, and eco-friendly approaches [5]. Physical control involves using attractants or light to capture vectors, reducing their density, and eliminating larval habitats and adult nesting places. Chemical control focuses on killing adult mosquitoes and larvae using insecticidal agents. Eco-friendly control employs microorganisms (*Bacillus thuringiensis israelensis* [Bti]), natural substances (such as essential oils), and aquatic animals (natural enemies) to reduce mosquito larva density.

Health institutions are controlling mosquitoes, but it is very difficult to grasp the overall status of control because each institution uses different vector control insecticides. Therefore, this study aims to indirectly assess the status of mosquito control by analyzing insecticides purchased by health institutions nationwide.

## Methods

Health institutions in the Republic of Korea were identified based on information provided in the second half of the 2021 National Regional Health Care Institutions report published by the Ministry of Health and Welfare [6]. To investigate pest control drugs purchased by public health institutions, the purchase of insecticides (item number: 10191509) from January to December 2022 was investigated using data procured from the Procurement Information Open Portal of the Public Procurement Service [7]. We selected and analyzed insecticides for mosquitoes from among various sanitary pests (ticks, flies, cockroaches, etc.).

## Results

### 1. 2022 Purchase Status of Vector Control

#### Insecticides

In 2022, a total of 361 health institutions purchased vector control insecticides, amounting to a total cost of KRW 29,654 million, marking an increase of KRW 1,500 million (5.3%) compared with the cost in 2021 (Table 1). The average cost of pest control per 100,000 people was KRW 57.7 million, with Jeonnam being the region with the highest control cost relative to the population (KRW 275.2 million). Among the purchased vector control insecticides, 77.6% (KRW 23,008 million) were chemical insecticides, 22.4% (KRW 6,647 million) were repellents, and 5.5% (KRW 1,628 million) were eco-friendly insecticides.

**Table 1.** Increase or decrease in the cost of purchased insecticides in 17 provinces in 2022

Provinces	Cost of purchasing insecticides in 2022 (%)	Cost of purchasing insecticides in 2021 (%)	Difference in insecticide cost (%)	Average mosquito control cost per 100,000 populations
SE	1,641 (5.5)	1,173 (4.2)	468 (39.9)	17.5
IC	1,456 (4.9)	1,347 (4.8)	109 (8.1)	48.5
DJ	311 (1.0)	304 (1.1)	7 (2.3)	22.2
GJ	471 (1.6)	366 (1.3)	105 (28.7)	33.6
DG	798 (2.7)	729 (2.6)	69 (9.5)	33.3
US	554 (1.9)	503 (1.8)	51 (10.1)	50.4
BS	1,720 (5.8)	1,574 (5.6)	146 (9.3)	52.1
SJ	132 (0.4)	125 (0.4)	7 (5.6)	33.0
GG	4,703 (15.9)	4,305 (15.3)	398 (9.2)	34.6
GW	1,539 (5.2)	1,638 (5.8)	△99 (△6.0)	102.6
CB	1,491 (5.0)	1,502 (5.3)	△11 (△0.7)	93.2
CN	2,585 (8.7)	2,626 (9.3)	△41 (△1.6)	123.1
GB	2,268 (7.6)	2,112 (7.5)	156 (7.4)	87.2
GN	2,818 (9.5)	2,964 (10.5)	△146 (△4.9)	85.4
JB	1,841 (6.2)	1,824 (6.5)	17 (0.9)	102.3
JN	4,953 (16.7)	4,804 (17.1)	149 (3.1)	275.2
JJ	373 (1.3)	258 (0.9)	115 (44.6)	53.3
Total	29,654	28,154	1,500 (5.3)	57.7

Unit: million won. SE=Seoul; IC=Incheon; Dj=Daejeon; GJ=Gwangju; DG=Deagu; US=Ulsan; BS=Busan; SJ=Sejong; GG=Gyeonggi-do; GW=Gwangwon-do; CB=Chungcheongbuk-do; CN=Chungcheongnam-do; GB=Gyeongsangbuk-do; GN=Gyeongsangnam-do; JB=Jeollabuk-do; JN=Jeollanam-do; JJ=Jeju-do. △: Decreased purchase amount of mosquito control chemicals compared to 2021.

## 2. Comparison of Vector Control Insecticides by Mechanism of Action

The vector control insecticides were classified into 12 classes based on the mechanism of action of pesticides [8] (Table 2). pyrethroid were confirmed to have the highest purchase rate at 51.4%, followed by benzoylurea (11.3%) and organophosphate (4.7%).

## 3. Proportion of Pest Control Drugs by Growth Stage

Analysis of the proportion of adulticides and larvicides purchased by public health institutions revealed that the purchase rate of adulticides was 72.5% and that of larvicides was 27.5% (Table 3). Seoul had the highest purchase rate of larvicides

(51.9%), whereas Sejong had the highest purchase rate of adulticides (90.9%).

## Discussion

From 2013 to 2022, a total of 5,204 cases of malaria were reported in the Republic of Korea, averaging more than 500 cases annually [9]. Vector management is very important to reduce the spread of mosquito borne diseases, including malaria. This study examines the status of mosquito control by analyzing vector control insecticides purchased by public health institutions.

In 2022, health institutions nationwide spent KRW 29,654 million on vector control insecticides, marking an increase of

**Table 2.** Comparison of classes of insecticides purchased in 17 provinces in 2022

Group	Target	Classes	Chemical name	Cost (%)	
C	Adult, larva	PY	D-phenothrin	6,506 (21.9)	
			Etofenprox	4,573 (15.4)	
			λ-cyhalothrin	1,659 (5.6)	
			Bifenthrin	964 (3.3)	
			Deltamethrin	940 (3.2)	
			Cypermethrin	307 (1.0)	
			α-Cypermethrin	146 (0.5)	
			Permethrin	105 (0.4)	
			d-cis/trans prallethrin	24 (0.1)	
			Sub total	15,224 (51.4)	
	Larva	IGR	Benzoylureas	Diflubenzuron	3,173 (10.7)
				Teflubenzuron	75 (0.3)
				Bistrifluron	45 (0.2)
				Novaluron	6 (0.0)
			Pyriproxyfen	Pyriproxyfen	139 (0.5)
				Hormone	S-methopren
			Sub total	3,566 (12.0)	
	Adult, larva	OP	Temepose	1,253 (4.2)	
			Dichlorvos	102 (0.3)	
			Pirimiphos	43 (0.1)	
			Sub total	1,398 (4.7)	
	Adult	Mixture	Pyrethroid+LP gas	D-fenothrin+Phthalthrin	673 (2.3)
			Pyrethroid+pyrethroid	Cypermethrin+Tetramethrin	108 (0.4)
			Pyrethroid+organophosphate	Cypermethrin+Clorpyrifos	43 (0.1)
			Pyrethroid+pyrethroid	Imiprothrin+d-T80-Cyphenothrin	25 (0.1)
			Pyrethroid+benzoylureas	Permethrin+Novaluron	21 (0.1)
			Pyrethroid+oxadiazines	Etofenprox+S-indoxacarb	16 (0.1)
			Sub total	886 (3.0)	
	Adult	Neonicotinoid	Dinotefuran	206 (0.7)	
			Imidacloprid	100 (0.3)	
			Sub total	306 (1.0)	
Total of chemical			21,380 (72.1)		
E	Larva	Biotic insecticide	Bti	1,069 (3.6)	
		Spinosyne	Spinosad	276 (0.9)	
		Natural pyrethrin	Pyrethrin X	192 (0.6)	
		Silicone	Dimethicon	91 (0.3)	
		Total of eco-friendly pest control chemicals		1,628 (5.5)	
R	-	Unknown	Icaridin	4,679 (15.8)	
			IR3535	1,406 (4.7)	
			DEET	562 (1.9)	
			Total of repellent chemicals		6,647 (22.4)
Total			29,654 (100.0)		

Unit: million won. C=chemical; E=eco-friendly pest control insecticides; R=repellent chemicals; PY=pyrethroid; IGR=Insect Growth Regulator; OP=organophosphate; LP=liquefied petroleum; Bti=*Bacillus thuringiensis israelensis*; DEET=N,N-diethyl-m-toluidide.

**Table 3.** Purchase rate of adult and larval control chemicals purchased in 17 provinces in 2022

Provinces	Purchase rate of insecticides (%)		Total
	Adult	Larva	
SE	708 (48.1)	765 (51.9)	1,473
IC	793 (67.7)	378 (32.3)	1,170
DJ	192 (67.8)	91 (32.2)	283
GJ	323 (73.1)	119 (26.9)	442
DG	468 (64.8)	254 (35.2)	730
US	267 (75.9)	85 (24.1)	352
BS	977 (65.4)	516 (34.6)	1,493
SJ	100 (90.9)	10 (9.1)	110
Metropolitan city (mean)	479 (63.3)	277 (36.7)	756
GG	2,846 (70.1)	1,215 (29.9)	4,061
GW	900 (84.9)	160 (15.1)	1,059
CB	917 (80.8)	218 (19.2)	1,135
CN	1,262 (68.4)	582 (31.6)	1,858
GB	1,220 (81.9)	269 (18.1)	1,497
GN	1,575 (74.6)	536 (25.4)	2,111
JB	991 (81.0)	233 (19.0)	1,224
JN	2,892 (77.2)	855 (22.8)	3,747
JJ	230 (87.8)	32 (12.2)	262
Provincial (mean)	1,426 (75.8)	456 (24.2)	1,881
Total	16,661 (72.5)	6,318 (27.5)	22,979

Unit: million won. SE=Seoul; IC=Incheon; DJ=Daejeon; GJ=Gwangju; DG=Deagu; US=Ulsan; BS=Busan; SJ=Sejong; GG=Gyeonggi-do; GW=Gwangwon-do; CB=Chungcheongbuk-do; CN=Chungcheongnam-do; GB=Gyeongsangbuk-do; GN=Gyeongsangnam-do; JB=Jeollabuk-do; JN=Jeollanam-do; JJ=Jeju-do.

approximately KRW 1,500 million (5.3%) from the cost in 2021. The average cost per 100,000 people was KRW 57.7 million. The purchases of chemical insecticides accounted for 72.1%, which was higher than the purchases of insect repellent (22.4%) and eco-friendly insecticides (5.5%). Classification of vector control insecticides based on mechanism of action revealed 12 classes. Pyrethroid (51.4%) is an insecticide used for mosquito control worldwide, including in the Republic of

Korea. Their mechanism involves continuous nerve stimulation, paralysis by interfering with opening and closing of the voltage of sodium channels in the nerve membrane, and interrupting the electrical signal transmission in the nervous system [10]. Insect Growth Regulator (IGR), a larval agent, which can be classified into inhibition of chitin synthesis (benzoylureas), growth hormone inhibition (such as pyriproxyfen), and inhibition of Adenosine triphosphate (ATP) synthesis from mitochondria (such as diafenthiuron) by the mechanism of action [11]. In the Republic of Korea, insecticides that inhibit chitin synthesis or growth hormones were used. In addition, insecticides such as organophosphate, which kills insects by inducing hypersecretion of acetylcholine, and neonicotinoid, which acts on the nicotine acetylcholine receptor in insects, were purchased [12,13].

While chemical control is widely used in the Republic of Korea and around the world, the long-term use of chemicals leads to insecticides resistance and reducing their effectiveness. According to the World Health Organization (WHO), 78 countries identified insecticides resistance to one class from 2010 to 2020, with 29 of these 78 countries identifying resistance to at least four class (organophosphate, pyrethroid, organochlorine, and carbamate) [14]. Also, insecticide resistance to pyrethroid and organophosphate has also been reported in the Republic of Korea [15,16]. In order to reduce insecticide resistance, insecticide with different mechanisms must be cross-used. However, pyrethroids are the most registered on insecticides with the Public Procurement Service, with limited representation of IGR and eco-friendly insecticides. Therefore, it is believed that chemical control and physical control should be used in parallel, or IGR or eco-friendly insecticide should be alternately used.

**Table 4.** Comparison of larvicide exterminators purchased at public health centers from 2018 to 2022

Year	Purchase rate of insecticides (%)	
	Adult	Larva
2018	73.9	26.1
2019	73.8	26.2
2020	77.3	22.7
2021	74.1	25.9
2022	72.5	27.5
Mean	74.3	25.7

Eco-friendly insecticides include substances derived from natural products (hereinafter referred to as natural substances), biological control agents such as natural enemies, insect viruses, parasites, and fungi [17]. The purchase of eco-friendly insecticides accounted for 5.5% of health institutions in the Republic of Korea. The global market of eco-friendly insecticides is growing yearly, and approximately 175 eco-friendly insecticides have been registered worldwide [18]. The most used eco-friendly insecticides in the Republic of Korea is the microbial insecticide Bti (3.6%), which is widely effective for larval control worldwide [19]. Bti operates by entering the bodies of mosquito larvae and releasing protein toxins, including Cry 4A, Cry 4B, Cry 11A, and Cyt 1A to kill them [20]. In addition, Natural substances and silicones are used in the Republic of Korea. However, the limited adoption of eco-friendly insecticides in the Republic of Korea is attributed to their perceived lower insecticidal efficacy compared to chemical insecticides, along with delayed confirmation of effectiveness [21].

Comparing the purchasing rate of insecticides by growth stage among health institutions, the larvicides was covered 27.5%, which is still below the level of developed countries, though it has been steadily increasing since 2020 (22.7%) (Table 4). Given that the larvae live in a limited place, they have

an excellent control effect compared to adult control, particularly in restrictive environments such as urban areas compared to that in agricultural areas with many unspecified habitats [22,23]. Therefore, integrated mosquito management (IMM), which minimizes the use of adulticides and increases the proportion of larval control, is recommended [24]. Additionally, monitoring of larval habitats and mosquito densities, as well as mosquito control promotion and education, must be carried out [25]. In Florida, USA, the combined application of ultra-low volume (ULV) control and larval control of *Ae.aegypti* showed a lower average adult density than that shown in the control group [26]. Therefore, the simultaneous control of larvae and adults through IMM is an efficient strategy for effective mosquito control.

An analysis of the current state of mosquito control showed that health institution mainly used chemicals to control adult insects. Considering the potential side effects of long-term chemical control such as insecticide resistance, adopting eco-friendly or physical control measures is advisable. For efficient control, it is necessary to establish a vector control strategy for balancing with larval and adult control.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HIL. Data curation: GHK, SRC. Formal analysis: GHK, SRC. Investigation: GHK, CWJ, SRC. Project administration:



HIL. Resources: GHK, CWJ, SRC. Supervision: HIL. Visualization: GHK, SRC. Writing – original draft: GHK. Writing – review & editing: HIL.

## References

- Franklinos LHV, Jones KE, Redding DW, Abubakar I. The effect of global change on mosquito-borne disease. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e302-12.
- Seo MG, Lee HS, Yang SC, et al. National monitoring of mosquito populations and molecular analysis of flavivirus in the Republic of Korea in 2020. *Microorganisms* 2021;9:2085.
- Vontas J, Kioulos E, Pavlidi N, Morou E, della Torre A, Ranson H. Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pestic Biochem Physiol* 2012;104:126-31.
- Grigoraki L, Puggioli A, Mavridis K, et al. Striking diflubenzuron resistance in *Culex pipiens*, the prime vector of West Nile Virus. *Sci Rep* 2017;7:11699.
- Lima EP, Goulart MO, Rolim Neto ML. Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. *BMC Public Health* 2015;15:858.
- Ministry of Health and Welfare. Local health and medical institutions nationwide in the second half of 2021. Ministry of Health and Welfare; 2023.
- Public Procurement Service Database [Internet]. Public Procurement Service; 2023 [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://data.g2b.go.kr:1443/pt/main/index.do>
- Insecticide Resistance Action Committee [Internet]. Insecticide Resistance Action Committee [cited 2023 Jan 30]. Available from: <http://irac-online.org>
- Infectious Disease Portal [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://npt.kdca.go.kr/>
- Şengül Demirak MŞ, Canpolat E. Plant-based bioinsecticides for mosquito control: impact on insecticide resistance and disease transmission. *Insects* 2022;13:162.
- Tunaz H, Uygun N. Insect growth regulators for insect pest control. *Turk J Agric For* 2004;28:377-87.
- Song JS, Kwon KD, Choi HS, Yu HY. Biological monitoring of the exposure level of organophosphorus and pyrethroid pesticides in floriculture workers and florists. *Korean J Pestic Sci* 2014;18:41-7.
- Ihara M, Matsuda K. Neonicotinoids: molecular mechanisms of action, insights into resistance and impact on pollinators. *Curr Opin Insect Sci* 2018;30:86-92.
- World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress & challenges. World Health Organization; 2020.
- Stoops CA, Kim MS, Mahabir S, Chong ST, Cinkovich SS, Carder JB. CDC bottle bioassays for detection of insecticide resistance in *Culex pipiens*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* collected on US Army Garrisons, Republic of Korea. *J Am Mosq Control Assoc* 2023;39:208-11.
- Lee DE, Kim HC, Chong ST, et al. Regional and seasonal detection of resistance mutation frequencies in field populations of *Anopheles Hyrcanus* Group and *Culex pipiens* complex in Korea. *Pestic Biochem Physiol* 2020;164:33-9.
- Verma M, Mishra P, Shakya S, Verma AK. Potential biological agents for control of mosquitoes. *Int J Mosq Res* 2023;10:19-27.
- Samada LH, Tambunan USF. Biopesticides as promising alternatives to chemical pesticides: a review of their current and future status. *Online J Biol Sci* 2020;20:66-76.
- Brühl CA, Després L, Frör O, et al. Environmental and socioeconomic effects of mosquito control in Europe using the biocide *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti). *Sci Total Environ* 2020;724:137800.
- Lacey LA. *Bacillus thuringiensis* serovariety *israelensis* and *Bacillus sphaericus* for mosquito control. *J Am Mosq Control Assoc* 2007;23(2 Suppl):133-63.
- Kakka AI, Herlekar MD, Awale S. Comparative toxicity study of chemical pesticide and biopesticide by *Daphnia* bioassay. *Nat Environ Pollut Technol* 2021;20:695-701.
- Tusting LS, Thwing J, Sinclair D, et al. Mosquito larval source management for controlling malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD008923.
- Choi L, Majambere S, Wilson AL. Larviciding to prevent malaria transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012736.
- Floore TG. Mosquito larval control practices: past and present. *J Am Mosq Control Assoc* 2006;22:527-33.
- McGregor BL, Connelly CR. A review of the control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the continental United States. *J Med Entomol* 2021;58:10-25.
- McAllister JC, Porcelli M, Medina JM, et al. Mosquito control activities during local transmission of Zika virus, Miami-Dade County, Florida, USA, 2016. *Emerg Infect Dis* 2020;26:881-90.



## 감염동물 실험시설의 실험동물 품질관리

이강모, 박건재, 이남진, 신행섭\*

질병관리청 의료예방안전국 생물안전평가과

### 초 록

질병관리청에서는 동물이용 생물안전 2-3등급의 감염동물 실험시설 및 청정동물실을 운영하고 있다. 최근 해외 유입 감염병에 대한 대응으로 관련 동물실험 연구 및 실험동물 사용량이 증가함에 따라 신뢰성과 재현성이 있는 실험 결과를 얻기 위해 실험동물의 품질관리가 더욱 중요해지고 있다. 본 원고에서는 질병관리청 동물실험시설에서 시행 중인 미생물학적, 유전적, 환경적 측면에서의 실험동물의 품질관리에 대해 안내하여 동물실험 수행 연구자의 인식을 높이고자 한다.

**주요 검색어:** 실험동물; 품질관리; 미생물모니터링; 생물안전

### 서 론

최근 코로나바이러스감염증-19(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), 엠폭스(원숭이 두창, MPOX) 등과 같은 해외 유입 감염병의 유행으로 실험동물을 이용한 인체 유래 검체의 진단, 감염 특성 분석 및 감염병 연구, 병원성 평가, 백신 개발 연구 등 관련 연구가 증가하고 있다. 이에 따라 실험동물의 사용량도 증가하면서 실험동물의 복지를 고려한 윤리적 사용에 관한 관심이 높아지고 있으며, 동물실험시설에서 실험동물의 과학적·윤리적 사용을 위한 관리 체계를 구축하는 것이 매우 중요한 쟁점이 되고 있다[1]. 본 원고에서는 현재 질병관리청 동물실험시설에서 수행하고 있는 실험동물의 품질관리 방안에 관해 소개함으로써 연구 결과의 정확도와

신뢰성 확립 및 동물실험 수행 연구자의 윤리적이고 과학적인 실험동물 사용에 관한 인식을 높이고자 한다.

질병관리청의 동물실험시설은 생물안전등급과 실험 목적에 따라 감염동물실(동물이용 생물안전 2-3등급 연구 구역[animal biosafety level 2-3 area, ABL2-3 area]), 청정동물실(specific pathogen free area, SPF area)로 구성되어 별도의 설비와 공간으로 분리되어 운영되고 있다. 생물안전 2등급 연구시설은 생물체 위험군 분류 기준에 따라 제2위험군의 병원체를 취급할 수 있는 시설로, 비브리오 콜레라균(*Vibrio cholerae*), 살모넬라균(*Salmonella* spp.)과 같이 발병할 경우 증세가 경미하고 예방 및 치료가 용이한 질병을 일으키는 생물체를 취급할 수 있는 시설이고, 생물안전 3등급 연구시설은 제3위험군의 병원체를 취급할 수 있는 시설로, 결핵

Received July 11, 2023 Revised January 20, 2024 Accepted January 22, 2024

\*Corresponding author: 신행섭, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**KDCA**

Korea Disease Control and Prevention Agency

균(*Mycobacterium tuberculosis complex*), 후천성면역결핍증(human Immunodeficiency virus) 등과 같이 발병할 경우 증세가 치명적일 수 있으나 예방 및 치료가 가능한 질병을 일으키는 생물체를 취급할 수 있는 시설이다. 따라서 생물안전 3등급 구역은 2등급 구역에 비해 더 높은 수준의 공조, 멸균, 밀폐 설비 등을 유지함으로써 시설 이용자의 생물안전을 확보하고 있다. 청정동물실은 병원체를 취급하지 않는 비만, 노화와 같은 만성 대사질환 관련 동물실험을 수행할 수 있는 구역이다. 질병관리청 내 모든 동물실험시설에서는 생물안전등급과 관계 없이 SPF 등급의 품질로 실험동물을 공급받고 있으므로 다른 동물실험시설과 비교하여 실험동물의 품질관리에 더 많은 주의와 관리가 필요하다. 실험동물의 품질관리는 크게 미생물학적 관리(microbial control), 유전적 관리(genetic control) 및 환경적 관리(environmental control)로 구분할 수 있다[2].

## 실험동물의 미생물학적 관리

실험동물의 SPF 등급을 유지하기 위해 실험실 내 미생물의 침입을 억제하는 것이 중요하다. SPF는 특정한 병원균이 부재한 상태를 일컬으며, 인수공통감염질환을 유발하는 미생물, 사람에게에는 영향이 적지만 동물에게 치명적인 질환을 유발하는 미생물, 치명적이지 않더라도 질환을 유발하는 미생물 중 일부가 제어된 상태를 말한다[3]. 동물실험시설 내부로 병원체가 침입하는 것을 방지하기 위해 실험동물의 시설 반입 시 실험동물 공급자로부터 미생물 모니터링 결과를 확인하여 병원성 미생물이 검출되지 않은 경우에만 반입을 진행하고 있다. 동물을 운송하는 수송 상자에는 필터 여과 장치가 장착되어 상자 내부로 미생물의 유입을 차단할 수 있어야 하고, 수송 상자의 파손 및 개폐 여부를 확인하여 미생물 오염이 의심되는 경우에는 반입하지 않아야 한다. 또한 감염동물시설 내부 밀폐 구역 내에서 취급한 실험동물은 살아 있는 상태에서는

반출을 엄격히 금지하고 있으며, 실험이 완료된 동물의 사체는 고온고압증기멸균기로 멸균 후 반출하여 감염된 동물 또는 사체를 통한 병원체의 전파를 방지하고 있다. 실험 도구 및 사육 장비를 비롯한 기자재 반입 시에도 패스룸(pass room) 및 패스박스(pass box)를 통해 과산화수소 훈증 또는 자외선 멸균을 한 후 반입을 진행하여 미생물의 침입을 방지하고 있다.

외부 공기 또는 음수를 통해서도 병원체가 유입될 수 있는데, 동물실험시설 건물에 설비된 공기조화기 급기구의 필터(pre-, medium-, hepa-filter)를 통해 여과된 공기만 공급되게 하고, 동물에게 공급하는 음수는 별도로 멸균된 제품을 구매하여 사용함으로써 침입을 방지할 수 있다[4]. 또한, 시설 이용자가 안전 수칙 및 시설 이용 절차를 준수하는지를 관리하는 것도 병원체의 확산을 방지하는 데 중요하다. 질병관리청의 실험동물실은 모든 출입구에 출입통제시스템이 설치되어 있어 안면 인식 또는 출입증 인식을 통해 승인된 인원만 출입할 수 있다. 또한 통제실 상주 근무자가 CCTV 모니터를 통해 실험실 내외부, 주요 출입 동선을 실시간으로 모니터링을 함으로써 비인가 인원의 출입을 방지하고 있다. 시설 이용자의 실험동물시설의 출입 승인을 위해서는 실험동물 신규 출입자 교육 이론 2시간, 실습 5시간을 이수해야 하고, 질병관리청 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 심의를 받은 동물실험과제에 참여연구자로 등록되어 있어야 한다. 동물이용 생물안전 3등급 연구시설 출입을 위해선 추가로 생물안전 3등급 연구시설 신규자 출입 이론 및 실습 교육을 2시간 이상 받아야 한다. 시설 유지 관리 용역을 통해 시설 내로 출입하는 시설 관리자 또한 최초 출입 교육을 이수해야 하고, 연 1-2회의 보수 교육을 통해 시설 이용 절차를 숙지해야 한다. 그리고 시설 이용자 또는 관리자는 동물실험시설 내로 출입 시 전신 보호복, 보호 장갑, 보호 덧신, 호흡 보호구 등 출입 실험실의 생물안전등급에 맞는 개인 보호구를 착용하고 출입해야 하고, 구역별 입실·퇴실 절차와 이동 동선을 준수하여 동물실험시설의 청정도를 유지하고 다른

출입자와 실험동물에 대한 오염을 최소화해야 한다[1]. 또한 출입 전 정기적인 건강검진을 시행하고 필요시 예방접종을 받는 등 개인 건강 및 위생도 철저히 관리해야 시설 내 오염 및 연구자의 오염을 방지할 수 있다. ABL2나 ABL3와 같은 감염동물실에서는 병원체별로 사육실과 실험 구역을 분리해서 사용하고, 사육 장비로 개별환기케이지(individually ventilated cage)를 사용함으로써 병원체의 전파나 교차 감염 등의 가능성을 낮추고 있다.

이외에도 실험실 내 병원성 미생물의 오염 여부를 파악하기 위해 반기별로(연 2회) 정기 미생물모니터링을 수행하고 있다. 정기 미생물모니터링은 사육실 내 사육한 공시 동물(sentinel animal)을 외부 기관에 분석 의뢰하는 방식으로 진행되고 있으며, 검사 항목은 국제실험동물인증협회(association for assessment and accreditation of laboratory animal care international), 유럽실험동물과학협회연맹(the federation of

표 1. 정기 미생물 모니터링 검사 항목

검사 방법	미생물종
혈청검사	마우스 사이토메갈로바이러스(MCMV) 리오바이러스 3 로타바이러스(신생아 쥐의 패혈성 설사) 센다이바이러스(HVJ) 마우스 간염바이러스(MHV) 엑트로멜리아 바이러스(쥐 두창) 마이코플라스마 종 클로스트리디움필리폼(티저병) 마우스 아데노바이러스(MAV) 한타바이러스(신증후군을 동반한 출혈열) 마우스 폐렴바이러스(PVM) 마우스 뇌척수염바이러스(GD VII) 마우스 미세 바이러스(MVM) 림프구성 조혈성 수막염(LCM) 바이러스 섬모 관련 호흡기(CAR) 간균
배양검사	파스튜렐라 뉴모트로피카 살모넬라 종 대장균 O115a,c:K(B) (시트로박터 로덴티움) 코리네박테리움 쿠체리 녹농균 황색포도상구균 피부사상균
기생충검사	장내 원충(지아르디아무리스) 장내 원충(스파이로누클리우스무리스) 요충 종 요충(아피쿨루리스 사지목) 기타 장내 원생동물 외부 기생충
중합효소연쇄반응검사	헬리코박터간균 헬리코박터빌리스

MCMV=mouse cytomegalovirus; HVJ=hemagglutinating virus of Japan; MHV=mouse hepatitis virus; MAV=mouse adenovirus; PVM=pneumonia virus of mice; MVM=minute virus of mice; LCM=lymphocytic choriomeningitis; CAR=cilia associated respiratory.

european laboratory animal science associations) 및 식품의약품안전처의 지침에 따라 30여 종의 병원체를 선정하여 혈청 검사, 배양검사, 유전자 검사, 기생충 검사 등을 검사 의뢰하고 있다(표 1) [5-7]. 정기 모니터링 외에도 실험실 내 질병 발생이 의심될 때는 추가 검사를 진행하여 미생물 검출 여부에 따라 동물실 관리를 진행하고 있다. 미생물모니터링 결과에서

병원성 미생물의 감염이 확인되면 해당 동물실에서 사육 중인 모든 실험동물을 정리한 후, 소독액 또는 과산화수소 훈증을 통한 소독을 진행한다. 소독 이후에도 병원성 미생물이 재검출 시, 검출되지 않을 때까지 반복 수행함으로써 시설 내 미생물을 제어하고 있다[1].

표 2. 동물실험시설 환경모니터링 허용 범위

항목	구역	기준치	점검 기준	측정 방법
온도	모든 동물실	21±2℃	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 온습도측정기
습도	모든 동물실	40-60%	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 온습도측정기
차압	청정복도<사육시설	1-3 mmAq (9.8-29.4 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
	사육시설>오염복도	3-5 mmAq (29.4-49 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
	음압구역	-3 to -1 mmAq (-29.4 to -9.8 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
조명	모든 동물실	150-325 lux (오전 8시-오후 8시) (12시간)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	조도측정기 사용
소음	모든 동물실	60 dB 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	소음측정기 사용
취기	모든 동물실	20 ppm 이하(암모니아)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	암모니아 측정기 사용
기류 속도	모든 동물실	13-18 cm/sec	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	풍량계 사용
환기 횟수	모든 동물실	10-15회/시간	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	풍량/실면적으로 계산
먼지	모든 동물실(동물(유))	10,000개 이하/ft <sup>3</sup> (0.5-5 μm)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	파티클 측정기 사용
낙하균	모든 동물실(동물(무))	3개 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	낙하균검사 표준절차서 참고
낙하균	모든 동물실(동물(유))	30개 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	낙하균검사 표준절차서 참고
수질	ABL2, SPF 각 1개 소	환경부령 제439호 참고	- 정기: 연 2회(1월, 7월) - 비정기: 이상 발생 시	충북보건환경연구원 의뢰

ABL2=animal biosafety level 2; SPF=specific pathogen free.

## 실험동물의 유전적·환경적 관리

동물실험 결과의 신뢰성과 재현성을 확보하기 위한 또 하나의 중요한 요소로는 실험동물의 유전적 관리가 있다. 실험동물은 유전육종학적 측면에서 근교계(inbred), 폐쇄군(outbred), 교잡군(hybrid), 잡종(mongrel) 및 유전적으로 조작된(genetically engineered) 동물로 구분할 수 있으며 연구 목적에 가장 적합한 동물 종(species)을 먼저 결정하고 품종(strain)과 유전적 특성에 따라 필요한 동물 종을 선택해서 실험을 진행하게 된다[3]. 현재 질병관리청에서 이용하고 있는 실험동물은 대부분 근교계 또는 형질 전환 동물로, 반입 시 실험동물 생산 또는 공급 업체로부터 유전 정보를 받음으로써 유전 모니터링을 같음하고 있다. 자체적으로 근교계 동물군의 형매교배를 통해 동물계통을 유지하고 있는 경우 정기적인 유전 모니터링을 시행해야 하는데, 실험동물의 일부를(설치류의 경우 꼬리 끝부분) 생검(biopsy)한 후, DNA를 추출 및 유전자형(genotype)을 분석하여 유전적으로 필요한 동물만 선별함으로써 유전적 품질을 유지하고 있다.

실험동물의 형태학적, 생리학, 생화학 특성 또는 약물이나 미생물에 대한 감수성은 동물실험시설 내 환경 인자의 영향도 받는다. 따라서 동물실험 결과에 미치는 영향을 최소화하기 위해 모든 실험동물에 대해 같은 환경을 유지하는 것이 중요하다. 시설의 환경 인자는 온도, 습도, 기류, 풍속 등의 기후적 요인, 환기, 분진, 취기, 소음, 조도 등의 물리화학적 요인, 케이지, 바닥, 급이기, 급수기 등의 주거적 요인, 사료, 음수 등 영양적인 요인, 사육동물 사이의 사회적 순위, 경쟁, 수용 밀도 등의 생물학적 요인, 미생물, 연구자 또는 관리자 등 이종 생물 요인 등이 있다[4]. 질병관리청 동물실험시설에서는 사육 중인 동물에 대한 환경 조건의 영향을 최소화하기 위해 유지관리 용역계약을 통해 온도, 조명, 소음, 기류 속도, 환기 횟수, 취기, 차압 및 먼지, 낙하균 검사, 수질검사 등의 항목에 대해 매월 정기적 환경 모니터링을 시행하고,

자동제어 시스템을 통한 24시간 실시간 모니터링을 수행하여 허용 기준 내로 유지하고 있다(표 2). 동물실의 시설 공사, 장비 또는 기기의 교체 등으로 실험동물의 사육 환경에 변화가 발생하면 비정기 환경 모니터링 시행 후 결과에 따른 후속 조치 진행함으로써 시설 내 환경을 유지하고 있다[1].

## 향후 전망

신뢰성과 재현성이 보증된 실험 결과를 도출하기 위해서는 실험동물 및 관리환경에 대한 미생물학적, 유전적, 환경적 제어가 매우 중요하다[3]. 현재 질병관리청에서는 실험동물시설의 안정적인 미생물 관리를 위해 정기 미생물모니터링 분석을 준비 중이며, 시설의 청정도 유지를 위해 과산화수소 훈증 및 소독을 진행하고, 사육환경 유지를 위해 개별환기사육장비 점검 및 정비를 진행할 예정이다. 실험동물의 품질관리 관련 지침 및 표준운영절차(standard operating procedures)도 실정에 맞게 지속적으로 재·개정하여 연구자들에게 최신 정보를 제공할 예정이다. 그리고 양문형고압증기멸균기, 과산화수소 훈증실 및 훈증기, 패스박스 등 노후된 주요 감염동물실 생물안전 설비에 대한 유지보수 증장기 계획을 수립하고, 설비 교체를 위한 예산 확보 작업을 진행할 예정이다. 앞으로도 질병관리청에서는 동물실험 결과의 신뢰성과 재현성을 확보하고, 실험동물의 복지를 향상시키기 위해 실험동물에 대한 품질관리를 지속적으로 개선해 나갈 예정이다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HSS. Data curation: KML. Investigation: KML. Methodology: KJP, NJL. Project administration: HSS. Supervision: HSS. Writing – original draft: KML, KJP, NJL. Writing – review & editing: KML, HSS.

## References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use and management of laboratory animals. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Chai HY, Lee NJ. Management status of environmental and microbiological control for laboratory animals at laboratory animal facility in KCDC. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
3. Kim JR, Kim HH. Trends in sharing and utilization of laboratory animals. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; 2019.
4. Animal and Plant Quarantine Agency; Ministry of Food and Drug Safety. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) standard operating guidelines. Animal and Plant Quarantine Agency; 2020.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Laboratory animal microbiological quality control guide-rodents and rabbits. Ministry of Food and Drug Safety; 2021.
6. National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. National Academies Press; 2011.
7. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. J Am Assoc Lab Anim Sci 2012;51:311-21.



# Quality Control of Laboratory Animals in Laboratory Animal Facility of Infectious Diseases

Kang Mo Lee, Keon-Jae Park, Nam-Jin Lee, Haeng-Seop Shin\*

Division of Biosafety Evaluation and Control, Bureau of Healthcare Safety and Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

## ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) operates infectious animal laboratories with biosafety level 2–3 and clean animal rooms. As the number of animal-related studies and the use of laboratory animals have increased recently in response to exotic infectious diseases, the quality control of laboratory animals has become more important to derive experimental results that guarantee reliability and reproducibility. This manuscript aims to raise awareness among researchers conducting animal experiments by guiding the quality control of laboratory animals in terms of microbiology, genetics, and the environment at the laboratory animal facilities of the KDCA.

**Key words:** Laboratory animals; Quality control; Health monitoring; Biosafety

\*Corresponding author: Haeng-Seop Shin, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@korea.kr

## Introduction

Recently, research related to the diagnosis, analysis of infection characteristics, pathogenicity evaluation, and vaccine development of infectious diseases using laboratory animals has increased owing to the prevalence of overseas infectious diseases such as coronavirus infection and monkeypox. As the use of laboratory animals has increased, interest in ethical use considering the welfare of laboratory animals has also increased, and establishing a management system for the scientific and ethical use of laboratory animals in animal testing facilities has become a very important issue [1]. This study aimed to establish the accuracy and reliability of the research and raise awareness of the

ethical and scientific use of laboratory animals by introducing quality control measures currently carried out at the laboratory animal facility of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA).

The laboratory animal facilities of the KDCA consist of an animal laboratory of infectious diseases (animal biosafety level 2–3 area, ABL2–3 area) and a clean animal room (specific pathogen-free area, SPF area). According to the biosafety level and the purpose of the experiment, it is operated as separate facilities and areas. A biosafety level 2 research facility can handle pathogens of risk group 2 according to the classification standards of risk group of a biological agent, i.e., organisms that cause diseases with mild symptoms and easy to prevent and



treat, such as *Vibrio cholerae* and *Salmonella* spp. A biosafety level 3 research facility can handle pathogens of risk group 3 such as *Mycobacterium tuberculosis* complex and human immunodeficiency virus, which can cause fatal diseases but can be prevented and treated. Therefore, biosafety level 3 areas ensure the biosafety of facility users by maintaining a higher level of air conditioning, sterilization, and airtight facilities compared with level 2 areas. The clean animal room is an area where animal experiments related to chronic metabolic diseases such as obesity and aging can be performed without exposure to pathogens. Since all animal laboratories in KDCA are supplied laboratory animals with SPF grade quality regardless of biosafety level, more attention and management are required for quality control of such animals compared with other animal laboratory facilities. The quality control of laboratory animals can be largely divided into microbial, genetic, and environmental control [2].

## Microbiological Control of Laboratory Animals

It is important to suppress the invasion of microorganisms in the laboratory to maintain the SPF grades of laboratory animals. SPF refers to the absence of a specific pathogen and a state in which some microorganisms that cause zoonosis are harmless to humans but cause lethal diseases in animals, and diseases, even if not fatal, are controlled [3].

To prevent pathogens from entering the laboratory animal facility, laboratory animal suppliers monitor bacteria when bringing the experimental animal into the facility, and import it only if pathogenic microorganisms are not detected. The transport box for transporting animals should be equipped

with a filter to block the inflow of microorganisms into the box and should not be brought in if microbial contamination is suspected by checking whether the transport box is damaged or opened. In addition, it is strictly prohibited to remove live animals that have been handled within the enclosed area inside infectious animal rooms. After the experiment was completed, the carcasses of animals were sterilized with a high-temperature and high-pressure autoclave before being removed to prevent the spread of pathogens. For equipment such as experimental tools and breeding equipment, hydrogen peroxide fumigation or ultraviolet sterilization was performed through a pass room and pass box before being brought in to prevent microorganisms from entering.

Pathogens can also be introduced through external air or water, and the air conditioner filter in the air supply port installed in the laboratory animal facility building. Only filtered air is supplied through pre-, medium-, and high-efficiency particulate air filters, and drinking water supplied to the animals can be purchased and used separately to prevent the invasion of pathogens [4]. In addition, it is important to manage whether facility users adhere to safety rules and facility usage procedures to prevent the spread of pathogens. The KDCA's laboratory animal facilities are equipped with access control systems at all entry points, allowing only authorized personnel to enter through facial or pass card recognition. Furthermore, on-duty personnel in the control room monitor the interior and exterior of the laboratories and the main access routes in real-time through CCTV monitors to prevent unauthorized access. To obtain access approval from animal laboratories, users must complete a 2-h theoretical training and a 5-h practical training. Additionally, they must be registered as participating researchers in animal experimentation projects, as reviewed

by the Institutional Animal Care and Use Committee of the KDCA. To gain access to ABL3, individuals must undergo an additional 2-h or more of theoretical and practical training for newcomers in BL3. Facility managers entering the facility through facility maintenance contracts are also required to complete initial entry training. Additionally, they should

undergo maintenance training sessions 1–2 times a year to familiarize themselves with facility usage procedures. Facility users and managers should wear personal protective equipment suitable for the biosafety level of the access laboratory, such as full-body protective clothing, gloves, rubber, and respiratory protection. The cleanliness of laboratory animal facilities

**Table 1.** Health monitoring of laboratory animals

Method	Microbes
Serological test	<p>Mouse cytomegalovirus (MCMV)</p> <p>Reovirus 3</p> <p>Rotavirus (Epizootic diarrhea of infant mice)</p> <p>Sendai virus (HVJ)</p> <p>Mouse hepatitis virus (MHV)</p> <p>Ectromelia virus (Mouse pox)</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p><i>Clostridium piliforme</i> (Tyzzer's disease)</p> <p>Mouse adenovirus (MAV)</p> <p>Hantavirus (Hemorrhagic fever with renal syndrome)</p> <p>Pneumonia virus of mice (PVM)</p> <p>Mouse encephalomyelitis virus (GD VII)</p> <p>Minute virus of mice (MVM)</p> <p>Lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus</p> <p>Cilia associated respiratory (CAR) bacillus</p>
Culture test	<p><i>Pasteurella pneumotropica</i></p> <p><i>Salmonella</i> spp.</p> <p><i>Escherichia coli</i> O115a,c:K(B) (<i>Citrobacter rodentium</i>)</p> <p><i>Corynebacterium kutscheri</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Dermatophytes</p>
Parasitological test	<p><i>Giardia muris</i></p> <p><i>Spironucleus muris</i></p> <p><i>Syphacia</i> spp.</p> <p><i>Aspiculuris tetraptera</i></p> <p>Other intestinal protozoa</p> <p>Ectoparasite</p>
PCR	<p><i>Helicobacter hepaticus</i></p> <p><i>Helicobacter bilis</i></p>

PCR=polymeric chain reaction; MCMV=mouse cytomegalovirus; HVJ=hemagglutinating virus of Japan; MHV=mouse hepatitis virus; MAV=mouse adenovirus; PVM=pneumonia virus of mice; MVM=minute virus of mice; LCM=lymphocytic choriomeningitis; CAR=cilia associated respiratory.

must be maintained by observing the entrance and exit procedures and movement routes of researchers, and contamination by other visitors and laboratory animals must be minimized [1]. In addition, personal health and hygiene must be thoroughly managed, such as conducting regular health checkups before entering and receiving vaccinations, if necessary, to prevent contamination of the facility and researchers. In infectious animal rooms such as ABL2 and ABL3, breeding rooms and experimental areas are used separately for each pathogen, and individually ventilated cages are used as breeding equipment to reduce the possibility of pathogen transmission or cross-infection.

Besides regular health monitoring is conducted semi-annually (twice a year) to check for contamination by pathogenic microorganisms in the laboratories. Regular microbial monitoring is performed by analyzing sentinel animals raised in animal laboratories. In accordance with the guidelines of the Association for Assessment and Certification of Laboratory Animals, the guidelines of the federation of european laboratory animal science associations and the Ministry of Food and Drug Safety, about 30 pathogens (Table 1) have been selected for serum, culture, genetic, and parasite tests [5-7]. In addition to regular monitoring, if a disease is suspected in the laboratory, additional tests should be conducted to manage the animal room based on the presence or absence of microbes. If pathogenic microbial infections are confirmed, all laboratory animals raised in the animal room are cleaned and disinfected using disinfection liquid or hydrogen peroxide fumigation. Even after disinfection, when pathogenic microorganisms are re-detected, they are repeatedly performed until they are not detected [1].

## Genetic and Environmental Controls for Laboratory Animals

Another important factor for ensuring the reliability and reproducibility of animal research is the genetic management of laboratory animals. Laboratory animals can be classified into inbred, closed, hybrid, mongrel, and genetically engineered animals in terms of genetic breeding, the most suitable animal species for the purpose of the study, and the strain and genetic characteristics. Accordingly, experiments have been conducted to select the necessary animal species [3]. Currently, most laboratory animals used by the KDCA are inbred or transformed, and genetic monitoring is replaced by receiving genetic information from experimental animal producers or suppliers when bringing them in. Regular genetic monitoring is required if the animal system is maintained through the breeding of suburban animals on its own. After biopsy, DNA is extracted from some laboratory animals (at the tail end in the case of rodents), and the genotype is analyzed to maintain genetic quality.

The morphological, physiological, and biochemical characteristics of laboratory animals, and their sensitivity to drugs and microorganisms, are also affected by environmental factors in laboratory animal facilities. Therefore, it is important to maintain the same environment for all laboratory animals to minimize their impact on the animal test results. The environmental factors of the facility include climatic factors such as temperature, humidity, airflow, and wind speed; physicochemical factors such as ventilation, dust, drunkenness, noise, and illumination; nutritional factors such as cages, floors, feed, and drinking water; and biological factors such as social ranking, competition, and acceptance density among animals [4]. To minimize the impact of environmental conditions on captive

**Table 2.** Permissible values for environmental monitoring of laboratory animal facilities

Category	Area	Standard value	Maintenance cycle	Measurement
Temperature	All areas	21±2℃	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & thermo-humidity meter
Humidity	All areas	40–60%	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & thermo-humidity meter
Pressure difference	Clean area <animal rooms	1–3 mmAq (9.8–29.4 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
	Animal rooms >contaminated area	3–5 mmAq (29.4–49 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
	Negative-pressure area	–3 to –1 mmAq (–29.4 to –9.8 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
Lighting	All areas	150–325 lux (8 am–8 pm) (12 h)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Illuminance meter
Noise	All areas	Below 60 dB	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Sound level meter
Air quality	All areas	Below 20 ppm (ammonia)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Ammonia meter
Air velocity	All areas	13–18 cm/s	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Wind vane
Ventilation	All areas	10–15 times/h	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Calculated with air flow & floor area
Dust	All areas (with animals)	Below 10.000 particles/ft <sup>3</sup> (0.5–5 µm)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Air particle meter
Falling bacteria	All areas (without animals)	Below 3 colonies	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Falling bacteria test standard procedure
Falling bacteria	All areas (with animals)	Below 30 colonies	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Falling bacteria test standard procedure
Water quality	ABL-2, SPF	Reference to the Ministry of Environment Ordinance No. 439	- Periodic inspection: twice a year - Occasional inspection: in case of malfunction	Requesting service to analysis company

ABL2=animal biosafety level 2; SPF=specific pathogen free.

animals, the KDCA conducts monthly environmental monitoring of parameters such as temperature, lighting, noise, air-flow speed, ventilation, intoxication, differential pressure, dust, and water quality (Table 2). When changes occur in the environment of animal laboratories due to construction and equipment replacement, etc. We conduct irregular environmental monitoring and take subsequent measures to maintain the facility environment [1].

## Future Perspective

Microbiological, genetic, and environmental controls of laboratory animals and management environments are important for deriving experimental results that guarantee reliability and reproducibility [3]. Currently, the KDCA is preparing for regular health monitoring to ensure stable microbial management of laboratory animal facilities. In order to maintain the cleanliness of the facilities, hydrogen peroxide fumigation and disinfection will be conducted, and the laboratory environment will be maintained through inspection and maintenance of individually ventilated cages. Guidelines and Standard Operating Procedures for quality control of laboratory animals will be continuously reviewed and revised in accordance with the current situation to provide researchers with up-to-date information. Furthermore, a mid- to long-term maintenance plan for aging-critical biosafety facilities such as double-door autoclaves, hydrogen peroxide fumigation rooms, fumigators, and pass boxes will be established. Budget allocation for facility replacement will also be pursued as part of the ongoing efforts.

The KDCA will continue to enhance the quality control of laboratory animals to ensure the reliability and reproducibility of experimental results and improve the welfare of laboratory

animals.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: HSS. Data curation: KML. Investigation: KML. Methodology: KJP, NJL. Project administration: HSS. Supervision: HSS. Writing – original draft: KML, KJP, NJL. Writing – review & editing: KML, HSS.

## References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use and management of laboratory animals. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Chai HY, Lee NJ. Management status of environmental and microbiological control for laboratory animals at laboratory animal facility in KCDC. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
3. Kim JR, Kim HH. Trends in sharing and utilization of laboratory animals. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; 2019.
4. Animal and Plant Quarantine Agency; Ministry of Food and Drug Safety. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) standard operating guidelines. Animal and Plant Quarantine Agency; 2020.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Laboratory animal microbiological quality control guide-rodents and rabbits. Ministry of Food and Drug Safety; 2021.
6. National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. National Academies Press; 2011.
7. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. J Am Assoc Lab Anim Sci 2012;51:311-21.

# 한국·영국 코로나바이러스감염증-19 예방접종 후 이상사례 비교를 통한 백신 이상사례 관리체계 개선 연구

이주원\*, 서해숙, 오소영, 김혜린

서울특별시 시민건강국 감염병연구센터

## 초 록

한국과 영국은 mRNA 백신 등을 이용하여 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 예방접종을 활발히 진행하였다. 예방접종 후에는 안전성 감시를 위하여 이상사례를 수집하였으며, 한국과 영국에서 모두 약 48만 건의 이상사례 보고가 이루어졌다. 한국은 영국에 비해 이상사례 보고 건당 수집된 이상사례의 개수와 종류가 적었고, 중대한 이상사례를 포함할 확률도 낮았다. 이러한 차이점은 한국과 영국이 서로 다른 방법과 기준으로 이상사례를 관리하고 있었을 가능성을 시사한다. 대표적으로 이상사례 신고자의 기준, 중대성 평가 기준, 인과성 평가 기준, 그리고 이상사례 처리에 사용하는 의약품어 체계 등에서 차이가 있었는데, 한국은 국제적으로 통용되는 약물감시 기준의 반영 정도가 낮은 것으로 평가되었다. 미국, 유럽, 영국 등의 의약품 규제기관에서는 약물안전성감시 업무에 국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)의 가이드라인을 반영하여 업무를 수행하고 있으며, 다양한 연구소와 기업에서도 ICH 기준을 준용하고 있었다. 한국에서도 ICH 기준을 반영하여 효과적으로 백신 안전성을 감시하면서 효율적으로 운영할 수 있는 예방접종 후 이상사례 관리체계의 개선이 필요하다.

**주요 검색어:** 이상사례; 예방접종; 약물감시; 코로나19; 국제의약품어

## 서 론

코로나바이러스감염증-19(코로나19) 팬데믹 대응과정에서 참여했던 국가와 공중보건 전문가들은 기존의 감염병 대응 방식이 여러 측면에서 개선이 필요하다는 점을 인식하게 되었고, 백신 개발도 감염병 대응의 한 분야로서 효율화가 필요한 것으로 평가하였다[1-5]. 통상적인 백신 개발에 10년 이상의

기간이 소요되는 데 반하여, 코로나19 백신은 mRNA 기술의 사용, 백신 개발에 대한 규제기관의 유연한 지원, 그리고 임상 시험 디자인의 개선 등에 힘입어 신속하게 개발되었다[4,6]. 실제로 화이자의 코로나19 백신은 바이러스의 유전정보가 확인된 2020년 1월에서 불과 11개월이 지난 시점에 규제기관의 승인을 받아 예방접종이 이루어졌다[7]. 하지만, 효율적인 임상시험을 신속하게 진행하여 얻었던 이점의 이면에는 다양

Received December 18, 2023 Revised February 1, 2024 Accepted February 1, 2024

\*Corresponding author: 이주원, Tel: +82-2-2133-9654, E-mail: joowon.lee@seoul.go.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA

Korea Disease Control and Prevention Agency



**핵심요약****① 이전에 알려진 내용은?**

한국과 영국에서 코로나19 예방접종이 활발히 진행되었으며, 이상사례 수집을 통하여 백신 안전성을 감시하였다.

**② 새로이 알게 된 내용은?**

한국과 영국에서 비슷한 규모의 이상사례 신고서가 수집되었지만, 영국에 비해 한국에서 이상사례의 개수와 종류가 적었고 중대한 이상사례의 비율이 낮았다. 또한, 한국과 영국은 이상사례 관리에 서로 다른 기준을 적용하고 있었다.

**③ 시사점은?**

적절한 이상사례 수집과 처리는 백신 안전성 관리의 핵심이다. 영국의 사례와 같이, 한국은 이상사례 관리체계에 국제의약품규제조사위원회의 약물감시 기준을 반영해야 한다.

한 특성을 가진 대규모 인구집단으로부터 충분한 기간을 두고 안전성 정보를 수집하기 어려운 제한점이 있었다. 이러한 제약을 보완하기 위해서, 백신 접종 후에도 지속적으로 백신 안전성 정보를 수집하여 새로운 위해성(risk)을 찾아내기 위한 노력이 계속되었다[8,9].

약물감시(pharmacovigilance)는 약물 사용으로 인한 부작용과 같은 문제를 발견하고 평가하여 예방하기 위한 과학의 한 분야이자 활동으로, 1848년 영국에서 새로 도입된 마취제의 부작용 사례를 검토하며 세계 최초로 시작되었다[10]. 이후에도 약물감시 활동은 영국에서 활발히 수행되었는데, 영국은 1964년 탈리도마이드 사건에 대응하는 과정에서 세계 최초의 약물이상반응 자발보고 시스템인 Yellow Card scheme을 설립하였고, 한동안 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)의 회원국으로서 유럽의 약물감시제도를 이끌어가는 등 약물감시 분야를 선도하는 나라로 여겨진다[11]. 코로나19 팬데믹 대응 과정에서도 영국은 세계 최초로 코로나19 백신을 승인하였고, 백신 접종 후 안전성 정보를 적극적으로 수집하여 평가해 왔다[12,13]. 특히, 영국은 유럽을 비롯하여 호주, 캐나다 등의 약물감시 선진국과 아시아, 남

미, 아프리카의 많은 국가들이 사용하고 있는 유럽의 Good Pharmacovigilance Practices 가이드라인의 개발을 주도하고, 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)의 토대가 된 약물감시 용어체계를 운영해 오는 등, 약물감시 분야에서 많은 국가 및 기관들이 벤치마킹하는 나라이다[14-16].

코로나19 백신과 같이 새로 개발되어 사용되는 의약품을 위해 각국의 규제기관과 제조사는 시판 후에 지속적으로 이상사례(adverse event)를 수집하여 약물과 잠재적 인과관계가 의심되는 실마리정보(signal)를 걸러내고, 이에 대해 추가적인 분석을 통하여 약물과의 인과관계가 확립된 부작용(identified risk)을 결정하여 관리한다[17]. 시판 후 수집되는 다양한 방대한 안전성 정보로부터 인과관계가 확립된 부작용을 찾아내는 과정은 “건초 더미에서 바늘 찾기”에 비유되기도 하는데, 이를 극복하기 위해 개별 이상사례를 심층 검토하기도 하고 이상사례 모음 데이터에 대해 다양한 통계적인 방법을 적용하기도 한다[18,19]. 과학의 발전으로 더욱 정교한 분석 방법들이 고안되고 있지만, 약물 안전성 감시의 토대이자 가장 중요한 활동은 적절한 안전성 정보의 수집과 처리일 것이다[20,21].

한국과 영국은 코로나19 예방접종이 비교적 활발히 이루어진 나라이다. 코로나19 팬데믹 대응과정에서 다양한 백신들이 도입되어 예방접종에 사용되었으며, 기본 접종뿐만 아니라 추가 접종도 제공되었다. 두 나라 모두 예방접종 후 발생한 이상사례를 수집하는 시스템이 수립되어 있었기 때문에, 수집된 이상사례의 특징을 비교하여 평가가 가능하였다. 본 연구에서는 약물감시 분야 선도국인 영국과 비교하여 우리나라에서 다른 특징을 보이는 부분을 살펴보고, 향후 우리나라 예방접종 후 이상사례 관리체계 개선에 반영할 수 있는 요인을 살펴보고자 한다.



## 방 법

한국과 영국의 코로나19 백신 이상사례 특징을 비교하기 위해, 한국 질병관리청과 영국 의약품규제청(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 자료를 이용하였다. 질병관리청은 누리집에 코로나19 예방접종 이상사례 현황 보고서를 정기적으로 게시하고 있으며, 영국 MHRA는 누리집을 통하여 이상사례와 백신정보를 포함하는 원본 데이터와 안전성 평가 보고서를 함께 제공하고 있었다(www.gov.uk) [22,23]. 본 연구를 위해 질병관리청의 보고서는 2023년 6월 29일 발간된 121주차 보고서를 사용하였고, 영국 MHRA 자료는 2023년 7월 13일 확보한 데이터와 보고서를 이용하였다. 이상사례 자료는 백신 접종이 시작된 이후 누적하여 수집된 자료이며, 접종에 사용된 모든 백신의 이상사례를 포함하였다. 일반 대중에 공개하는 자료의 특성상 개인 정보는 포함되어 있지 않았다.

본 연구에서 이상사례(adverse event)와 이상반응(adverse drug reaction) 등의 약물감시 용어는 국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 정의에 따라 사용하였다. 이상사례는 의약품 사용 후 발생한 의도하지 않은 의학적인 문제를 의미하는데, 이때의 의학적인 문제는 의약품 사용과 반드시 인과관계를 가질 필요는 없는 것으로 정의된다. 반면에, 이상반응은 의약품 사용과 합리적인 수준으로 인과관계가 의심되는 의학적인 문제로 정의된다 [24]. 따라서 이상반응은 이상사례 중 인과관계가 의심되는 경우로 한정되며 상대적으로 좁은 범위의 개념이다. 개별 이상사례 신고서는 다수의 이상사례를 포함할 수 있기 때문에, 이상사례 보고는 이상사례 신고서를 이용하여 보고하는 행위로 정의하여 이상사례와 구분하였다.

이상사례의 특징을 비교하기 위해 이상사례 보고 건수, 이상사례 개수, 중대한 이상사례 건수, 이상사례의 종류 개수,

그리고 사망사례 건수를 이용하였다. 이상사례 수집체계 및 관리 방법의 차이점은 두 국가의 이상사례 관리 지침을 참고하여 비교하였다. 이상사례의 종류는 한국의 경우 질병관리청 발표 자료를 기준으로 분류하였고, 영국은 국제의약용어의 대표 용어(Preferred Term, PT)를 기준으로 사용하였다.

## 결 과

2023년 6월 24일까지 한국에서는 약 1억 3천 5백만여 건의 코로나19 예방접종이 시행되었으며, 영국에서는 약 1억 7천 6백만여 건의 예방접종이 시행되었다[25]. 한국에서는 화이자(59.7%), 모더나(18.5%), 그리고 아스트라제네카(15.0%) 백신이 예방접종에 주로 사용되었고, 영국에서는 화이자(56.3%), 아스트라제네카(28.6%), 그리고 모더나(15.1%) 백신의 순으로 예방접종에 사용되었다[23,25,26]. 한국에서는 전체 접종에 사용된 백신 중 4.9%가 2가 백신이었고, 영국에서는 12.1%에서 2가 백신이 사용되었다[23,26].

이상사례는 한국과 영국에서 각각 483,391건과 480,658건이 보고되었으며, 각각 682,174개와 1,651,257개의 이상사례를 포함하였다. 한국은 이상사례 보고 건당 1.4개의 이상사례를 포함하고 있었고 영국은 3.4개를 포함하고 있어, 영국에서 보고 건당 2.4배 많은 이상사례가 수집되었다. 한국은 49종의 이상사례가 수집되었으며, 영국은 6천종 이상의 이

**표 1. 코로나19 백신 예방접종 후 수집된 한국과 영국의 이상사례 특징 비교**

분류	한국	영국
이상사례 보고	483,391	480,658
이상사례	683,174	1,651,257
중대한 이상사례	19,603	360,450
사망사례	1,979	2,519
그밖의 중대한 이상사례	17,624	357,931
이상사례 종류	49	6,349 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> 이상사례와 접종 오류 등의 특수상황을 모두 포함한 종류.

상사례가 수집되었다(표 1). 한국에서는 두통(16.6%), 근육통(16.1%), 어지러움(10.2%), 흉통(9.5%), 메스꺼움(8.0%), 발열(6.7%), 알레르기반응(6.4%)이 가장 흔하게 보고된 상위 7개 이상사례였고, 영국에서는 headache (7.9%), fatigue (5.7%), pyrexia (5.6%), chills (3.9%), nausea (3.5%), pain in extremity (2.8%), myalgia (2.8%)가 가장 흔하게 보고된 상위 7개 이상사례였다.

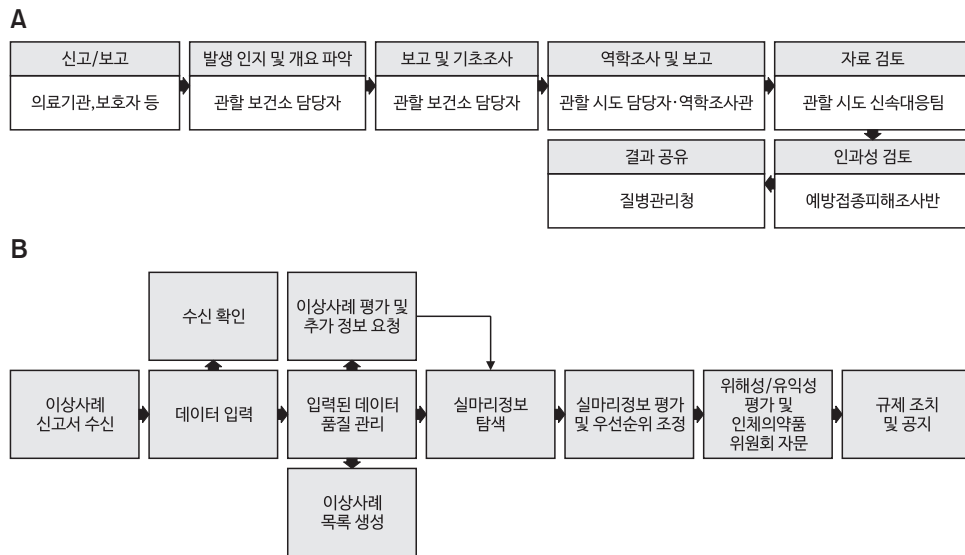
중대한 이상사례는 한국과 영국에서 각각 19,603건과 360,450건이 보고되었다. 전체 이상사례 보고에서 중대한 이상사례 보고가 차지하는 비율은 한국은 4.1%였고 영국은 75.0%였으며, 영국에서 이상사례 보고 건당 중대한 이상사례를 포함할 확률이 18.5배 높았다. 사망사례는 한국과 영국에서 각각 1,979건과 2,519건이 보고되어, 중대한 이상사례 보고 건이 사망사례를 포함할 확률은 한국에서 14.4배 높았다. 한국에서는 사망사례의 경우 급성심장사(16.4%), 허혈성심장질환(14.7%), 뇌졸중(10.7%), 폐렴(6.2%), 패혈증(4.5%)이 상위 5개 추정사인으로 분석되었으나, 사망사례의 실제 이상사례명은 확인할 수 없었다. 영국에서는 사망사례에서 이상사례명을 death로 보고한 경우가 25.5%를 차지하여 가장 빈도가 높았고, pulmonary embolism (7.0%), myocardial infarction (5.7%), cardiac arrest (4.5%), cerebrovascular accident (3.5%) 순으로 높은 빈도를 보였다.

허가사항 외 사용, 접종 오류나 백신 자체의 문제(품질 결함)와 같이 안전성과 관련된 특수한 상황에 대한 사례명은 한국에서는 확인되지 않았으나, 영국에서는 3,875개 사례가 수집되었다. Inappropriate schedule of product administration (1,042개), off label use (801개), medication error (589개), expired product administered (135개), incorrect dose administered (105개)가 가장 많이 보고된 상위 5개의 사례였으며, product contamination (20개), product temperature excursion issue (5개)와 같은 품질이나 보관과 관련한 사례들도 수집되었다.

한국과 영국은 이상사례 수집 절차에 있어서 차이점이 있었다. 한국은 의사, 치과의사, 한의사가 예방접종 후 이상사례를 진단하는 경우 또는 접종 받은 자나 보호자가 이상사례 발생을 의심하는 경우 신고할 수 있었다. 예방접종을 받은 자에게는 모두 이상사례 보고 안내 문자가 발송되어, 이상사례 발생 여부를 확인하였다. 접종을 받은 자나 보호자가 신고할 때에는, 경증 증상인 경우 증상별 대처 방법을 안내하고 이상사례로 수집하지 않았으나 진료가 필요한 증상을 보고한 경우는 보건소에서 보고 내용을 확인하여 진료를 수행한 의료기관을 통해 이상사례 신고가 이루어지도록 하였다[27]. 영국의 경우는 이상사례 보고자의 종류에 제한이 없어 의사나 치과의사뿐만 아니라 약사, 간호사, 예방접종을 받은 자나 친구 및 보호자, 또는 변호사 등도 신고가 가능하였다. 이상사례 신고를 원하는 경우에는 MHRA가 운영하는 Yellow Card scheme을 이용하였다. 백신 제조사에 이상사례를 신고하는 경우에도 MHRA로 신고 내용이 전달되어 Yellow Card scheme을 통하여 수집된 건과 함께 관리되고 백신 안전성 감시에 이용되었다. 보고된 이상사례는 중증도, 정보의 질, 또는 진단의 정확성 유무와 상관없이 모두 수집되어 데이터베이스에서 관리되었다[28,29].

한국에서는 수집된 이상사례의 처리에 다양한 기관이 참여하는 데 반하여, 영국에서는 전담 기관이 전체 처리과정을 담당하고 있었다. 한국에서는 보건소, 시·도 역학조사관, 시·도 민관합동 신속대응팀, 예방접종 피해조사반, 질병관리청이 이상사례 조사 및 인과성 평가 업무를 순차적으로 진행하였다[27]. 반면에, 영국에서는 MHRA가 이상사례의 접수 및 초기 자료 입력, 추가 자료 수집, 인과성 평가, 안전성 감시 및 안전성 관리에 필요한 조치의 시행 등 모든 처리 과정을 담당하고 있었다. 영국의 경우 안전성 및 유효성과 관련된 자료의 분석은 의사, 약사 및 과학자들로 구성된 내부의 전문 인력이 수행하고 있었다(그림 1) [30,31].

한국과 영국은 개별 이상사례의 인과성을 검토하고 결과



**그림 1.** 한국과 영국의 이상사례 처리과정  
(A) 한국. (B) 영국.

를 분류하는 업무에서도 서로 다른 기준을 적용하고 있었다. 한국에서는 인과성을 검토하는 기준으로 적격성 항목이 있어, Brighton Collaboration 사례 정의 등을 참고하여 보고된 이상사례의 진단이 정확한지의 여부를 평가항목에 포함하였다[32]. 인과성 검토를 위해 World Health Organization에서 개발한 인과성 검토 알고리즘을 사용하고 있었으며, 인과성 검토 결과는 5개의 항목(definite, probable, possible, unlikely, not related)으로 구분되어 분류되었다[27,33]. 영국에서 인과성 평가 결과는 이상사례와 의약품 사이의 인과관계를 의심할 합리적인 가능성이 있는지의 여부에 따라 인과관계 유무(related or not-related)라는 2가지 기준으로 분류되고 있었다. 본 연구에 사용된 자발보고를 통하여 수집된 영국 이상사례의 경우, 보고자가 이미 백신 접종과 연관하여 발생한 이상사례로 판단하여 보고하였기 때문에 인과관계가 있는 것으로 판단하였다(implied causality) [20,28]. 따라서, 본 연구에서 사용한 영국 이상사례는 모두 이상반응으로 분류되었다.

## 논의 및 개선방안

### 1. 이상사례 수집 범위 확대

다양한 가이드라인에서 약물감시를 수행하는 주체는 의약품 사용과 관련한 안전성을 감시하기 위해 가능한 모든 정보원(source)으로부터 안전성 정보를 수집하도록 권고하고 있으며, 최소한의 필수 정보를 포함하지 못한 이상사례의 경우에도 추가적인 정보를 수집하기 위해 노력하고 데이터베이스에 보관하여 안전성 모니터링에 지속적으로 활용하도록 권고하고 있다[20,28,30,34]. 따라서, 현재와 같이 일부 의료인만 이상사례를 직접 신고할 수 있도록 제한하기보다는 모든 의료인과 예방 접종을 받은 자 등도 신고가 가능하도록 하여 이상사례 신고자 범위를 폭넓게 인정할 필요가 있다.

대한한림원에서 조사하여 발표한 보고서에 따르면 미국, 캐나다, 유럽, 영국, 호주는 의료인 외에도 예방 접종을 받은 자를 포함한 다양한 신고자의 이상사례 보고를 수집하고 있었다[35]. ICH에서도 의료인이 아닌 다양한 일반인의 보고를 정보의 품질과 무관하게 수집하여 보관하도록 권고하고 있다[24]. 우리나라의 경우 예방접종을 받은 자가 신고한 이상사

례는 증상의 경중에 따라 의료인을 통하여 선택적으로 수집되고 있어 이상사례 정보가 누락될 가능성이 존재하였다. ICH에서 권고하는 바와 같이 비의료인의 신고라도 우선 이상사례로 수집하고, 이후에 추가적인 정보를 수집하는 방향으로 개선이 필요하다.

더불어, 수집하는 이상사례의 종류에 대한 고려도 필요하다. 수집 대상 이상사례의 종류를 미리 특정하고 예방접종 후 이상사례가 발생한 시기에 따라 선택적으로 수집하는 현재의 제도에서는 다양한 이상사례 정보를 충분히 수집하기 어려운 제약이 있다[36,37]. 이런 상황에서는 백신의 잠재적인 부작용을 감시하기가 어렵다. 따라서, 백신의 안전성 특징을 정확히 이해하기 위해서는 발생한 이상사례를 누락 없이 수집하는 것이 중요하다. 특히, 코로나19 백신과 같이 새로 개발되어 충분한 안전성 특징이 파악되지 않은 경우에는 새로운 위해성(risk)을 감시하기 위해서 다양한 정보의 수집이 필수적이다. 또한, 백신이 생물학적제제인 점을 고려할 때, 제조 및 유통과정에서 발생하는 품질 문제의 발생 가능성을 감시하기 위해서도 기준에 알려지지 않은 이상사례도 폭 넓게 수집해야 한다[38]. ICH의 이상사례 정의에 따르면, 이상사례는 바람직하지 않으며 의도하지 않은 모든 의학적 문제를 의미한다[24]. 예방접종 후 발생하는 모든 이상사례를 수집할 수 있도록 개선이 필요하다.

## 2. 이상사례 정보 처리 개선

한국에서 영국과 비슷한 규모의 이상사례 보고가 이루어졌음에도 불구하고, 수집된 이상사례의 개수가 적고 이상사례의 종류도 49종으로 제한되었다. 이상사례 신고서에는 보고자의 언어로 다양하게 표현된 내용이 포함되며, 이상사례를 의미하는 용어로서 증상, 징후, 실험실 검사 이상, 추정 진단명 또는 확정 진단명 등이 자유롭게 사용된다. 이상사례 신고서로부터 누락되거나 덧붙이는 내용 없이 표준화된 양식의 데이터로 이상사례 정보를 변환하기 위해서는 적절한 처리기준이 필요하다. 한국과 영국에서 확인된 차이점은 두 국가에서 이상사례 신고서에 포함된 이상사례 정보를 처리하는 기준이 달랐을 가능성을 시사한다.

영국에서는 MedDRA를 사용하여 이상사례 정보를 처리하고 있는데, MedDRA에서 제공하는 이상사례명 선정 가이드에 따라 처리된 정보를 이상사례 데이터베이스에 입력하고 있다. 예를 들어, MedDRA 가이드는 이상사례 신고서에 여러 개의 확정 진단명이 함께 보고되었을 때, 서로 다른 추정 진단명과 확정 진단명이 함께 보고되었을 때, 추정 진단명과 다양한 증상 및 실험실 검사 이상이 함께 보고되었을 때 등 다양한 상황에서 이상사례로 수집해야 하는 경우와 그렇지 않은 경우를 안내하고 있다. 또한, 접종 오류나 품질 이상 등의 안전성과 관련된 정보를 처리하는 기준도 함께 제시하고 있다[39].

MedDRA는 ICH에서 개발하여 관리하고 있는 의약품용어

표 2. 국제의약품용어 구조적 계층 수준(MedDRA Version 26.0)

계층 수준	용어 개수	특징
기관계 대분류(SOC)	27	· 자료 검색을 위한 가장 광범위한 개념을 제공하는 계층구조의 최상위 수준
상위군 용어(HLGT)	337	· 해부학적, 병리학적, 생리학적, 병인학적 또는 기능적으로 관련된 하나 또는 그 이상의 HLT에 대한 상위 기술어
상위 용어(HLT)	1,737	· PT가 연결되는 상위 기술어로, 해부학적, 병리학적, 생리학적, 병인학적 또는 기능적으로 관련된 PT를 하나의 범주로 모은 용어
대표 용어(PT)	25,916	· 단일한 의학적 개념을 나타내는 증상, 징후, 질병, 진단 등에 사용되는 특유의 기술어
최하위 용어(LLT)	86,714	· 용어집의 최하위 수준을 구성하며, 하나의 LLT는 단 하나의 PT에 연결됨

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; HLGT=High Level Group Term; HLT=High Level Term; PT=Preferred Term; LLT=Lowest Level Term.

체계이며, 다양한 규제기관 및 국제기구에서 약물감시에 사용하고 있다[40,41]. MedDRA는 개별 용어가 가지는 의학적인 정의 수준에 따라 5개의 계층으로 이루어지는데, 가장 넓은 의미를 갖는 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)부터, 보고된 정보와 직접적인 코딩 작업이 이루어지는 최하위 용어(Lowest Level Term, LLT)까지 다양한 수준의 용어를 포함하고 있다(표 2) [42,43]. 계층화된 용어체계는 이상사례 데이터를 선별하여 추출할 때 유용한데, 분석이 필요한 위해성의 의학적 정의에 따라 서로 다른 수준의 용어들을 조합하여 데이터를 추출할 수 있다. 아스트라제네카 COVID-19 백신의 위해성(potential risk) 탐색에서도 MedDRA 용어체계가 사용되었는데, 전반적인 혈전증(thromboembolic events) 데이터에서 감지되지 않았던 위해성이 뇌정맥동 혈전증과 같은 특이부위 혈전증으로 평가 범위를 좁혔을 때 감지되기도 하였다(표 3) [17,44,45]. 우리나라도 MedDRA를 백신 안전성 정보 수집 및 위해성 평가에 적극적으로 사용하여야 한다.

중대한 이상사례 보고 비율에서의 차이점도 중대성 평가에 서로 다른 기준이 사용되었을 가능성을 시사하는데, 우리나라도 영국과 같이 이상사례의 중대성 평가 기준으로 ICH 정의를 사용하는 방안에 대해 검토가 필요하다[46]. 백신 개발 단계에서부터 이상사례의 의학적 중대성에 대한 평가는 ICH 정의에 따라 진행되며, 이를 통해 다양한 연구와 서로 다른 국가로부터 수집된 정보를 일관되게 비교할 수 있다. 현재 우리나라에서 사용하는 중대성의 판단 기준은 ICH의 정의보다 좁은 범위를 의미하고 있으며 의학적 중대성 외에 특정 이

상사례를 포함하고 있어, 백신의 개발단계에서 수집되거나 시판 후 해외에서 수집된 정보와 중대성 정도를 비교하기 어려운 제한점이 있다.

특히, 특별관심 이상사례는 추가적인 정보 수집을 통해 면밀한 안전성 감시가 필요한 의학적인 문제를 지칭하는 용어이기 때문에 일반적으로 중대성의 기준으로 사용하지 않는다[24,46-48]. ICH의 중대성 기준에는 의학적으로 중요한 사례를 포함하고 있는데, EMA에서는 의학적으로 중요한 이상사례명(Important Medical Event)을 이용하여 중대성 평가에 이용하기도 한다[49]. 특별관심 이상사례를 중대성 기준으로 사용하기 보다는, ICH 정의에 따른 의학적으로 중요한 사례를 중대성 기준으로 사용하는 것이 바람직하다.

이상사례의 정보 수집에도 ICH에서 제안하는 데이터 종류를 고려하여 이상사례 신고서 서식이나 추가 자료 수집의 기준을 개선할 수 있다[50,51]. 우리나라에서 사용 중인 신고서 서식에는 이상사례 발생 시점에 함께 사용하였던 병용약물에 대한 정보나 백신 외에 이상사례와의 연관성이 의심되는 의약품 정보를 기록하는 공간이 없기 때문에, 인과관계 평가에 필요한 정보를 수집하기 위해 추가적인 노력이 필요하다[37]. ICH에서는 이상사례의 발생시점과 진단시점에 관한 정보를 구분하여 수집하기 보다는 진단 여부에 상관없이 실제 이상사례 발생시점에 관한 정보를 수집하고, 이상사례 종료시점에 대한 정보도 함께 수집하도록 권고한다[50]. 정보 수집이 필요한 데이터의 종류뿐만 아니라, 실제 수집하는 데이터 값들도 ICH의 권고사항을 반영할 수 있다. 예를 들어, 우

**표 3.** 아스트라제네카 코로나19 백신 안전성 평가 사례

잠재적 위해성 정의	MedDRA 검색 용어	분석 결과
Thromboembolic events	SMQ 'Embolic and thrombotic events'	· 인과관계 시사하는 근거 없음
Disseminated intravascular coagulation	PT 'Disseminated intravascular coagulation'	
Cerebral venous sinus thrombosis	PT 'Cerebral venous thrombosis', PT 'Cerebral venous sinus thrombosis'	· 다른 코로나19 백신 대비 보고율이 높음 · 잠재적 인과관계 인정
Haemorrhagic stroke	PT 'Haemorrhagic stroke'	

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ=Standardised MedDRA Query; PT=Preferred Term.



리나라 서식은 이상사례 결과 정보에 대한 값들이 ‘생명위중, 입원치료, 치료안함’과 같이 서로 중복되는 의미를 지니고 있거나 이상사례의 결과 값으로 보기 어려운 내용을 포함하고 있다[37]. 반면에, ICH는 ‘recovered, recovering, ongoing, recovered with sequelae, fatal, unknown’과 같이 이상사례 결과를 기술하는 6가지 값들을 정의하고 있다[51].

### 3. 인과관계 평가 관리 방법 개선

일반적으로 개별 이상사례는 인과관계 평가에 필요한 충분한 정보를 포함하고 있지 않으며, 예외적인 경우를 제외하면 단일 이상사례를 바탕으로 인과관계를 확정하기 어려운 특징이 있다[28,47,52]. 인과관계 평가에 다양한 방법이 적용되어 왔는데, certain, possible, probable과 같이 인과관계 확실성의 정도에 따른 분류기준은 인과관계의 유무(binary decision, related or not-related)로 분류하는 기준에 비해 안전성 분석이나 규제기관 보고 측면에서 추가적인 효용성을 보여주지 못하였다는 보고가 있다[47,53]. 이러한 이유로 미국, 유럽 등의 주요 규제기관은 백신 개발을 위한 임상시험과 같이 사전에 계획된 방법으로 이상사례를 수집하는 경우에는 인과관계의 유무라는 2가지 기준을 적용하고 있었고, 자발보고로 수집된 이상사례에 대해서는 잠재적 인과관계를 인정하고 있었다(implied causality) [20,28,47,53-55].

한국은 5가지 분류기준을 갖는 인과관계 평가 기준을 사용하고 있었는데, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 분류체계와 인과관계의 확실성 정도에 따른 분류 시스템은 유사하였지만, unlikely의 의미에서 차이점이 있었다. 한국에서 사용되는 unlikely는 인과관계 평가에 필요한 자료가 충분하지 않은 경우를 모두 포함하는 분류로서 WHO-UMC의 unlikely, conditional/unclassified, unassessable/unclassifiable의 의미를 모두 포괄하는 의미로 사용되었다. 또한, unlikely 외에도 인과관계를 부정하는 definitely not related라는 기준도 함께 존재하였는데, 이는

WHO-UMC 분류에는 존재하지 않는 기준이었다[27,56]. 이러한 5가지 분류기준은 미국, 유럽, 영국 등 주요 국가에서 사용되고 있지 않았으며, 인과성 평가 알고리즘에 따라 결정된 평가결과를 반영하지 못하였다[27].

한국에서는 인과관계 분류 기준이 의과학적인 평가뿐만 아니라 예방접종 후 이상반응의 보상에도 사용되고 있었다[27,57]. 일반적으로 자발보고를 통하여 수집된 이상사례는 인과관계가 성립하는 것으로 분류되지만[20,28], 한국에서는 자발보고 수집 전에 대해 추가적인 인과관계 평가를 수행하여 제한적으로 인과관계를 인정하였다[58]. 이는 자발보고 건에 대한 보상 여부가 인과성 평가 결과에 따라 결정되는 구조와 연관이 있을 것으로 추정되었다.

인과관계의 평가는 개별 이상사례 수준, 이상사례 모음 데이터 수준, 그리고 의심되는 의학적 문제의 정의에 따라 추출된 데이터 모음 수준 등 다양한 단계와 수준에서 이루어진다[19,33]. 다수의 이상사례로 이루어진 모음 데이터 분석에는 동일한 기준으로 자료를 선별하기 위해 Brighton Collaboration 사례 정의 등을 사용할 수 있으며, 개별 이상사례 관리에서는 사례 정의를 참고하여 의학적 평가에 필요한 정보를 확인하고 추가 정보를 수집하기도 한다[38,59-61]. 개별 이상사례 인과성 평가에서 Brighton Collaboration 사례 정의 등을 충족하지 못한 경우에 기계적으로 인과관계를 배제하거나 이상사례로서 무효화시키지 않도록 주의가 필요하다.

### 4. 안전성 평가와 데이터 질 관리 고려사항

이상사례의 수집이 원활하게 수행되면, 이를 바탕으로 백신의 안전성을 지속적이며 효율적으로 감시할 전략이 중요해진다. 일반적인 백신이 건강한 인구집단에서 질병의 예방을 위해 사용되는 의약품인 점을 고려할 때, 치료용 의약품보다 허용되는 위해성(risk)의 정도가 적다고 알려져 있다[38]. 따라서, 백신 안전성 감시 전략은 위험의 수준이 낮은 위해성이라도 상대적으로 이른 시점에 발견할 수 있도록 설계되어야

한다[62]. 또한, 미국이나 유럽 등의 규제기관이나 백신 제조사에서 수행하는 약물감시 자료를 실시간으로 확보하고, 다양하게 생성된 자료를 비교할 수 있는 형태로 안전성 검토 전략을 수립해야 한다.

수집되는 이상사례 정보의 질을 개선하기 위한 노력도 필요하다. 수집해야 할 데이터의 종류와 우선순위를 정의하고 일관된 방법으로 데이터를 처리할 수 있도록 상세한 관리 기준을 수립할 필요가 있다. 우리나라의 경우 다양한 기관과 인력이 이상사례 관리 업무에 참여하고 있기 때문에 충분한 직무 교육을 제공할 필요가 있고, 표준 업무 지침이나 업무 기준서의 개발도 필요하다. 이상사례의 처리를 위해 상업적으로 이용 가능한 안전성 데이터베이스 도입도 고려할 수 있다. 이러한 시스템은 ICH 기준을 반영하여 개발되었으며 각국 규제기관의 요구사항을 반영하고 있어, 단기간에 이상사례 처리 업무의 질을 개선할 수 있는 유용한 도구이다[63,64].

## 결론

본 연구에서는 한국과 영국에서 코로나19 예방접종 후 수집된 이상사례와 이상사례 관리체계를 비교하였다. 한국은 영국과 비교하였을 때 유사한 규모의 이상사례 보고가 이루어져 이상사례 수집 시스템이 잘 갖춰져 있었다. 그러나, 보고된 정보에서 수집한 이상사례의 개수나 종류에서 차이가 관찰되어, 이상사례 정보를 처리하는 과정에서 영국과 다른 기준을 적용하고 있을 가능성이 관찰되었다.

효과적으로 이상사례 데이터를 분석하기 위해서는, 이상사례 수집 단계에서부터 안전성 평가 전략을 고려한 데이터 종류 및 형태를 정하여 반영해야 한다. 또한, 다양한 연구에서 보고된 안전성 정보를 우리나라 자료와 비교하기 위해서는 보편적인 기준에 맞춰 안전성 정보를 처리할 필요도 있다. 우리나라 백신 안전성 관리체계를 개선하기 위해 MedDRA 도입을 비롯하여 전반적인 ICH 기준을 반영할 것을 제안한다.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: JWL. Data curation: JWL. Formal analysis: JWL. Methodology: JWL. Writing – original draft: JWL. Writing – review & editing: JWL, HSS, SYO, HRG. Project administration: JWL, HSS, SYO, HRG. Investigation: JWL, HRG.

## References

1. Kavanagh KT, Pontus C, Pare J, Cormier LE. COVID-19 lessons learned: a global perspective. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:125.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Lessons from the COVID-19 pandemic - May 2023 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/lessons-covid-19-pandemic-may-2023>
3. Winch GM, Cao D, Maytorena-Sanchez E, Pinto J, Sergeeva N, Zhang S. Operation Warp Speed: projects responding to the COVID-19 pandemic. *Proj Leadersh Soc* 2021;2:100019.
4. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, et al. Clinical development and approval of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:609-19.
5. Buchy P, Buisson Y, Cintra O, et al. COVID-19 pandemic: lessons learned from more than a century of pandemics and current vaccine development for pandemic control. *Int J Infect Dis* 2021;112:300-17.
6. Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, Claassen EH, Osterhaus AD. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS One* 2013;8:e57755.
7. Barbier AJ, Jiang AY, Zhang P, Wooster R, Anderson DG.



- The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol* 2022;40:840-54.
8. European Medicines Agency. Pharmacovigilance plan of the EU regulatory network for COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [cited 2023 Oct 17]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf)
  9. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 22, 2020 meeting announcement [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-22-2020-meeting-announcement#event-information>
  10. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998;351:1200-1.
  11. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 2018;40:744-7.
  12. Pfizer. Pfizer and BioNTech achieve first authorization in the world for a vaccine to combat COVID-19 [Internet]. Pfizer; 2020 [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>
  13. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Report of the Commission on Human Medicines Expert Working Group on COVID-19 vaccine safety surveillance [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2021 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance>
  14. European Medicines Agency. Archive of development of good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency; 2012 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/good-pharmacovigilance-practices/archive-development-good-pharmacovigilance-practices>
  15. Parliament of the United Kingdom. Continued collaboration in other areas of the life science sector [Internet]. Parliament of the United Kingdom; 2018 [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmhealth/392/39208.htm>
  16. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Understanding MedDRA [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2013 [cited 2024 Jan 29]. Available from: [https://admin.meddra.org/sites/default/files/main\\_page\\_slideshow/meddra2013\\_0.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/main_page_slideshow/meddra2013_0.pdf)
  17. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I – definitions (Rev 4) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-annex-i--definitions-section>
  18. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug surveillance: international cooperation past, present and future. Council for International Organizations of Medical Sciences; 1994.
  19. Council for International Organizations of Medical Sciences. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.
  20. Council for International Organizations of Medical Science. Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches – report of CIOMS Working Group V. Council for International Organizations of Medical Science; 2001.
  21. Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004;27:857-70.
  22. Korea Disease Control and Prevention Agency. Summary of adverse event reporting from domestic sources [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: [https://ncv.kdca.go.kr/pot/bbs/BD\\_selectBbsList.do?q\\_bbsSn=1018](https://ncv.kdca.go.kr/pot/bbs/BD_selectBbsList.do?q_bbsSn=1018)
  23. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of Yellow Card reporting [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#conclusion>
  24. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2003 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy>

- guidelines
25. Vaccination in England, Northern Ireland, Scotland, Wales (UK) [Internet]. UK Health Security Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://coronavirus.data.gov.uk/details/vaccinations>
26. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccines summary of Yellow Card reporting for COVID-19 vaccines [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2022 [cited 2023 Oct 24]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63c128858fa8f516a5e44b5a/Coronavirus\\_Vaccine\\_-\\_Summary\\_of\\_Yellow\\_Card\\_reporting\\_23.11.2022\\_final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63c128858fa8f516a5e44b5a/Coronavirus_Vaccine_-_Summary_of_Yellow_Card_reporting_23.11.2022_final.pdf)
27. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guideline for adverse event management in COVID-19 vaccination, 2-2 edition [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>
28. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
29. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Guidance note on good pharmacovigilance practices [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2020 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra>
30. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Pharmacovigilance – how the MHRA monitors the safety of medicines [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2015 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
31. NHS Scotland. What happens to a Yellow Card? [Internet]. NHS; 2013 [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.knowledge.scot.nhs.uk/ecomscomplayer/ADRmodule6/20-what-happens.html>
32. Brighton Collaboration, a program of the Task Force for Global Health [Internet]. Brighton Collaboration; 2023 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://brightoncollaboration.us/>
33. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2019 update. 2nd ed. World Health Organization; 2019.
34. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module I – pharmacovigilance systems and their quality systems [Internet]. European Medicines Agency; 2012 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
35. National Academy of Medicine of Korea. Research on causality assessment of adverse events from COVID-19 vaccination, preliminary report [Internet]. National Academy of Medicine of Korea; 2022 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.namok.or.kr/bbs/index.php?code=notice&category=&gubun=&page=1&number=1139&mode=view&keyfield=all&key=>
36. Korea Disease Control and Prevention Agency. Introduction to adverse event reporting scheme [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVcntInfo.do?menuLv=1&menuCd=152>
37. Enforcement Rule of the Infectious Disease Control And Prevention Act [Appendix Second Form] [Internet]. Ministry of Government Legislation; 2020 [cited 2023 Oct 23]. Available from: [https://www.law.go.kr/법령별표서식/\(감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙, 20200101, 서식2\)](https://www.law.go.kr/법령별표서식/(감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙, 20200101, 서식2))
38. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or Population-Specific Considerations I: vaccines for prophylaxis against infectious diseases [Internet]. European Medicines Agency; 2013 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-product-or-population-specific-considerations-section>
39. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA® term selection: points to consider [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>
40. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Getting

- started with MedDRA (Webinar) [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/training-materials>
41. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
42. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Introductory guide MedDRA version 26.1 [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>
43. Medical Dictionary for Regulatory Activities. What is MedDRA and how is it used? [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/training-materials>
44. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
45. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Development safety update report E2F [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2010 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
46. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Definitions [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/definitions>
47. Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of safety information from clinical trials: report of CIOMS Working Group VI. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2005.
48. World Health Organization. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. 2nd ed. World Health Organization; 2021.
49. European Medicines Agency. EudraVigilance system overview, Important medical event list (September 26 2023) [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
50. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1994 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
51. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Implementation guide for electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs), E2B(R3) data elements and message specification, version 5.02 [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2016 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
52. U.S. Food and Drug Administration. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2005 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmacovigilance-practices-and-pharmacoepidemiologic-assessment>
53. Naidu RP. Causality assessment: a brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Perspect Clin Res* 2013;4:233–6.
54. U.S. Food and Drug Administration. Sponsor responsibilities – safety reporting requirements and safety assessment for IND and bioavailability/bioequivalence studies [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and>
55. Clinical Trials Regulation EU No. 536/2014 [Internet]. European Medicines Agency; 2014 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation#progress-on-implementation-of-the-regulation-section>

56. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. World Health Organization; 2013.
57. Kim YT. The policy of NIP and VPD control. J Korean Med Assoc 2004;47:576-88.
58. Kim DG, Jeong YH, Lee HJ, Kwon GY. The description of fatal adverse events after COVID-19 vaccination. Public Health Wkly Rep 2021;14:2282-5.
59. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – signal management (Rev. 1) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
60. World Health Organization. Global vaccine safety blueprint – the landscape analysis. World Health Organization; 2012.
61. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, et al.; The Brighton Collaboration. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. Advances in patient safety: from research to implementation. Vol. 2, Concepts and methodology. Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. p.87-102.
62. WHO Collaborating Centre for Advocacy & Training in Pharmacovigilance. Module 3: introduction to vaccine pharmacovigilance [Internet]. WHO Collaborating Centre for Advocacy & Training in Pharmacovigilance; 2015 [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://isoponline.org/wp-content/uploads/2015/10/Introduction-to-Vaccine-Pharmacovigilance.pdf>
63. ArisGlobal. The FDA goes live with lifosphere multivigilance, modernizing pharmacovigilance capabilities with FAERS II [Internet]. ArisGlobal; 2021 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.arisglobal.com/press-release/the-fda-goes-live-with-lifosphere-multivigilance-modernizing-pharmacovigilance-capabilities-with-faers-ii/>
64. Oracle. Argus: trusted safety case management [Internet]. Oracle; 2023 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/argus-trusted-safety-case-management.pdf>

# The Comparison of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Adverse Events between Korea and the UK and Implications for Vaccine Adverse Event Management System

Joowon Lee\*, Haesook Seo, Soyoung Oh, Hyerin Gim

Infectious Disease Research Center, Citizen's Health Bureau, Seoul Metropolitan Government, Seoul, Korea

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination programs in the Republic of Korea (ROK) and the United Kingdom (UK) have been successfully implemented by providing the most available vaccines in a timely manner. Both countries have collected post-vaccination adverse event (AE) data to continuously monitor evolving vaccine safety, and the cumulative number of individual case safety reports (ICSRs) obtained in the two countries has exceeded 0.48 million in total, respectively. The numbers of AEs per ICSR and AE types as well as the probability of having a serious AE per ICSR were lower in the ROK than in the UK. These findings could imply that the ROK might have adopted different standards and processes from those in the UK. For example, there were marked inter-country differences in acceptable reporter types, seriousness criteria, causality assessment criteria, and AE coding system, which could have resulted from the low level of acceptance of internationally recognized pharmacovigilance principles in the ROK. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines are widely adopted by national regulatory authorities in many countries including the United States, European Union countries, and the UK, with research institutions and pharmaceutical companies being no exception. The ROK needs to improve the Adverse Event Following Immunization management system to practice more effective and sustainable vaccine safety monitoring by adopting ICH guidelines.

**Key words:** Adverse event; Vaccination; Pharmacovigilance; COVID-19; MedDRA

**\*Corresponding author:** Joowon Lee, Tel: +82-2-2133-9654, E-mail: joowon.lee@seoul.go.kr

## Introduction

Countries and public health experts who participated in the response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic recognized the need for improvements in existing infectious disease response strategies. Vaccine development has also been evaluated as an area requiring improvements

in the efficiency of the response to infectious diseases [1-5]. Conventional vaccine development typically spans more than a decade, whereas the development of COVID-19 vaccines occurred swiftly, mainly due to the utilization of mRNA technology, optimized support from regulatory agencies for vaccine development, and innovative clinical trial designs [4,6]. In fact, Pfizer's COVID-19 vaccine received regulatory approval for



## Key messages

### ① What is known previously?

COVID-19 vaccination has been successfully provided in the ROK and the UK. At the same time, vaccine safety monitoring in the two countries has been performed by collecting vaccine-related side effects.

### ② What new information is presented?

The number of adverse event reports received in both countries was similar. However, the numbers of adverse events and types in the ROK were lower than those in the UK. In addition, fewer serious adverse events were collected in the ROK. The two countries adopted different standards and processes for vaccine safety monitoring.

### ③ What are implications?

Vaccine adverse event management plays an important role in vaccine safety monitoring. Like the UK, the ROK needs to adopt well-established guidelines for vaccine safety management.

vaccination just 11 months following the identification of the genetic information of the virus in January 2020 and vaccination campaigns were initiated [7]. However, despite the advantages of expeditiously conducting clinical trials, a major challenge persists in collecting safety information over an extended duration from large population groups with diverse characteristics. To address these constraints, ongoing data collection on vaccine safety is being conducted even post-vaccination to identify new risks [8,9].

Pharmacovigilance is the science and activities relating to the detection, assessment, and prevention of problems like adverse effects by drug use. This was first practiced in 1848 in the United Kingdom (UK), as a review of adverse effects of newly introduced anesthetics [10]. Subsequently, pharmacovigilance

activities were actively carried out in the UK. In response to the thalidomide scandal in 1964, the UK established the world's first spontaneous adverse drug reaction reporting system, known as the Yellow Card scheme. The UK has been considered a leader in the field of pharmacovigilance and has headed the pharmacovigilance system in Europe as a member of the European Medicines Agency (EMA) [11]. During the COVID-19 pandemic response, the UK was the first country in the world to approve COVID-19 vaccines, actively collecting and evaluating safety information following vaccination [12,13]. The UK led the development of the European Good Pharmacovigilance Practices guidelines, which are utilized by leading countries in pharmacovigilance including Europe, Australia, and Canada, as well as numerous countries in Asia, South America, and Africa. Additionally, the UK provided the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) with its pharmacovigilance terminology as the basis for the development of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Based on these achievements, the UK is now recognized as the example that many countries and institutions keen to benchmark [14-16].

For newly developed medicines such as the COVID-19 vaccines, regulatory agencies and manufacturers continuously monitor drug safety profile by collecting post-marketing adverse event. Once a signal suspected of having a potentially causal relationship with the drug is detected, a thorough investigation is followed to confirm whether it is an identified or a potential risk for appropriate risk management of the drug [17]. The process of identifying adverse events with established causal relationships from the diverse and extensive safety information collected from post-marketing surveillance is often



compared to “finding a needle in a haystack.” To overcome this challenge, individual case safety reports are thoroughly reviewed, and various statistical methods are applied to aggregated adverse event data [18,19]. Although advancements in science have led to more sophisticated analytical methods, the foundation and most crucial aspect of drug safety monitoring lies in the appropriate collection and processing of safety information [20,21].

COVID-19 vaccinations are actively conducted in the Republic of Korea (ROK) and the UK. Throughout the COVID-19 pandemic response process, various vaccines have been introduced, with both primary and booster shots being administered. Both countries have systems for collecting adverse events following vaccination to facilitate the comparison and identify characteristics of adverse events. In this study, we aimed to compare characteristics observed in the ROK relative to the UK as the leader in pharmacovigilance, to identify factors that could potentially improve the adverse event management system following vaccination in the ROK.

## Methods

To compare the characteristics of adverse events related to COVID-19 vaccines in the ROK and the UK, data from the Korean Disease Control and Prevention Agency (KDCA) and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in the UK were used. The KDCA regularly publishes reports on adverse events following COVID-19 vaccination on its website. Similarly, the UK MHRA provides original data, including adverse events, vaccine information, and safety assessment reports, on its website ([www.gov.uk](http://www.gov.uk)) [22,23]. In the present study, the 121st weekly report of KDCA, published on

June 29, 2023, was used, whereas data and reports from the UK MHRA obtained on July 13, 2023, were used. The adverse event data comprised cumulative reports collected after vaccination initiation, encompassing adverse events related to all vaccines used for vaccination. The data contained no personally identifiable information as they were publicly disclosed.

In this study, terms such as “adverse event” and “adverse drug reaction” were used according to the definitions provided by the ICH. An adverse event refers to any untoward medical occurrence in a patient administered a medicinal products and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment. An adverse drug reaction is defined as a medical occurrence of which a causal relationship with the drug is at least reasonable possibility [24]. Therefore adverse drug reactions are limited to a subgroup of adverse events which have a reasonable possibility of causal association, rendering it a relatively narrower concept. Since individual case safety reports may contain multiple adverse events with seriousness being considered at an individual case safety report (ICSR) level, the number of serious adverse events (SAEs) is counted at an ICSR level.

To compare the characteristics of adverse events, the number of ICSRs, the number of adverse events, the number of serious adverse events, the types of adverse events, and the number of deaths were used. The differences in adverse event collection systems and management methods were compared by referencing the adverse event management guidelines of both the ROK and the UK. The types of adverse events were classified based on the data published by the KDCA for the ROK, whereas they were classified based on the Preferred Terms (PT) of the MedDRA for the UK.

## Results

Until June 24, 2023, approximately 135 million COVID-19 vaccinations were provided in the ROK, whereas approximately 176 million vaccinations were provided in the UK [25]. In the ROK, the Pfizer vaccine (59.7%), Moderna (18.5%), and AstraZeneca (15.0%) were primarily used for vaccination. In the UK, Pfizer (56.3%) was primarily used for vaccination, followed by AstraZeneca (28.6%) and Moderna (15.1%) [23,25,26]. In the ROK, 4.9% of the total vaccinations used bivalent vaccines, whereas in the UK, 12.1% of administered vaccines were bivalent [23,26].

In the ROK, there were 483,391 ICSRs, whereas in the UK 480,658 ICSRs were collected, including 682,174 and 1,651,257 adverse events, respectively. In the ROK, each ICSR included an average of 1.4 adverse events, whereas in the UK, each report included an average of 3.4. Therefore, in the UK, 2.4 times more adverse events were reported per report than in the ROK. The ROK collected data on 49 types of adverse events, whereas the UK collected over 6,000 types (Table 1). In the ROK, the top seven most-reported adverse events were headaches (16.6%), muscle pain (16.1%), dizziness (10.2%), chest pain (9.5%), nausea (8.0%), fever (6.7%), and allergic reactions (6.4%). In the UK, the top seven most-reported adverse events were headaches (7.9%), fatigue (5.7%), pyrexia (5.6%), chills (3.9%), nausea (3.5%), pain in extremities (2.8%), and myalgia (2.8%).

In the ROK, SAEs were reported in 19,603 ICSRs, whereas the UK received SAEs in 360,450 ICSRs. In the ROK, serious adverse event (SAE) reports accounted for 4.1% of all ICSRs, whereas in the UK, they accounted for 75.0%. Therefore, the probability of including a serious adverse event in an ICSR was

18.5 times higher in the UK than in the ROK. The number of fatal reports was 1,979 in the ROK and 2,519 in the UK. The chance of being a serious ICSR due to a fatal event was 14.4 times higher in the ROK than in the UK. In the ROK, the top five presumed causes of death in fatal cases were sudden cardiac death (16.4%), ischemic heart disease (14.7%), stroke (10.7%), pneumonia (6.2%), and sepsis (4.5%). However, adverse event terms associated with the reported deaths could not be confirmed. In the UK, the term “death” was reported in 25.5% of cases, making it the most-frequently reported term associated with deaths, followed by pulmonary embolism (7.0%), myocardial infarction (5.7%), cardiac arrest (4.5%), and cerebrovascular accident (3.5%).

In the ROK, event terms for other safety issues, such as off-label use, medication errors, or vaccine quality issues (quality defects), were not published. However, 3,875 events related to such safety issues were collected in the UK. The top five most-reported terms were inappropriate schedule of product administration (1,042 events), off-label use (801 events), medication error (589 events), expired product administered (135 events), and incorrect dose administered (105 events). Additionally,

**Table 1.** Adverse event characteristics related to COVID-19 vaccination in Korea and the United Kingdom

Category	Korea	United Kingdom
Number of ICSRs	483,391	480,658
Number of AEs	683,174	1,651,257
Number of SAEs	19,603	360,450
Death	1,979	2,519
Other seriousness criteria	17,624	357,931
Number of AE types	49	6,349 <sup>a)</sup>

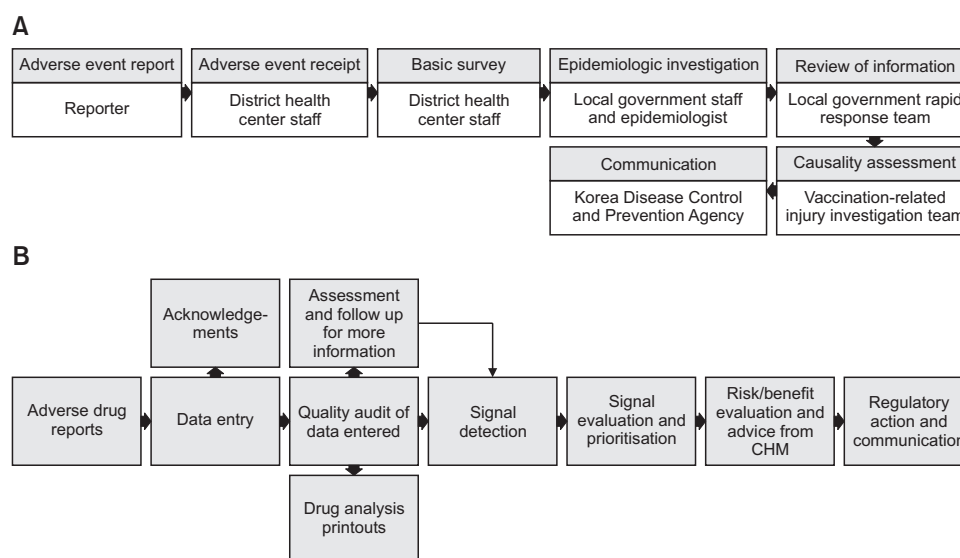
COVID-19=Coronavirus Disease 2019; ICSR=individual case safety report; AE=adverse event; SAE=serious adverse event. <sup>a)</sup>All types of preferred terms in individual case safety reports were counted.

events related to product quality or storage, such as product contamination (20 events) and product temperature excursion issues (five events), were also collected.

The ROK and the UK exhibited differences in adverse event collection system. In the ROK, physicians, dentists, and traditional Korean medicine doctors could report adverse events if they diagnosed them after vaccination. Individuals who received the vaccination (or their guardians) could report suspected adverse events if they occurred. Text messages were sent to all vaccinated individuals to inquire the occurrence of adverse events. Upon receiving reports from vaccinated individuals or their guardians, appropriate instructions on managing mild conditions were promptly provided, and these were not collected as adverse events. However, if conditions requiring medical attentions were reported, the district health center confirmed the report details and facilitated adverse event reporting through the healthcare institution where treatment was provided [27]. In the UK, there were no restrictions on the individuals permitted to report adverse events; reporting was not solely limited to healthcare professionals such as physicians,

dentists, and pharmacists, but could also encompass nurses, vaccine recipients, friends, guardians, or even legal professionals. Individuals who desire to report adverse events utilized the Yellow Card scheme operated by the MHRA. Even when adverse events were reported to vaccine manufacturers, the reports were forwarded to the MHRA, where they were managed alongside the cases collected through the Yellow Card scheme and used for vaccine safety monitoring. All reported adverse events, regardless of severity, quality of information, or accuracy of diagnosis, were collected and managed in the database [28,29].

In the ROK, various agencies were involved in handling the collected adverse events, whereas in the UK, a dedicated agency was responsible for overseeing the entire process. In the ROK, the investigation and causality assessment for adverse events were sequentially conducted by various agencies, including district health centers, local government staff and epidemiologists, joint public-private rapid response teams at the local government level, vaccination-related injury investigation teams, and the KDCA [27]. In the UK, the MHRA was responsible for all



**Figure 1.** Adverse event processing flow in Korea and the United Kingdom  
(A) Korea. (B) United Kingdom. CHM=Commission on Human Medicines.

processing stages, including the receipt and initial data entry of adverse events, additional data collection, causality assessment, and implementation of measures necessary for safety monitoring and management. In the UK, the data analysis related to safety and efficacy was conducted by professionals comprising doctors, pharmacists, and scientists (Figure 1) [30,31].

In the ROK and the UK, different causality criteria were adopted in medical assessment of adverse events. In the ROK, the criteria for reviewing causality included an eligibility factor, where the validity of the diagnosis of reported adverse events was evaluated based on assessment criteria, such as the Brighton Collaboration case definitions [32]. For causality assessment, the causality assessment algorithm developed by the World Health Organization was used and results were categorized into five items (definite, probable, possible, unlikely, and not related) [27,33]. In the UK, the causality assessment results were classified into two categories based on whether there was a reasonable possibility of a causal relationship between the adverse event and the medication: related or not-related. Adverse events collected through spontaneous reporting in the UK were considered that there was an implied causality because the reporters had already judged the adverse events as related to vaccine administration when reporting them [20,28]. Therefore, all the adverse events from the UK used in this study were classified as adverse drug reactions.

## Discussion and Suggestions for Improvement

### 1. Expanding the Sources of Adverse Event Collection

Various guidelines recommend that the entities that

perform pharmacovigilance collect safety information from all possible sources related to drug use. They also advise adverse events that do not contain the minimum required information still need to be databased for safety monitoring and attempts should be made to obtain additional information [20,28,30,34]. Rather than restricting the reporting of adverse events to only certain healthcare professionals as is currently the case in the ROK, it is necessary to broaden the scope of adverse event reporters to include all healthcare professionals and diverse consumers like vaccine recipients.

According to a report published by the National Academy of Medicine of Korea, the United States, Canada, Europe, the UK, and Australia have been collecting adverse events from various reporters, including vaccine recipients, in addition to healthcare professionals [35]. The ICH also recommends collecting and storing reports from various non-healthcare professionals regardless of the quality of information [24]. In the ROK, adverse events reported by vaccine recipients are selectively collected through healthcare professionals based on the seriousness of medical conditions, which may lead to the possibility of missing adverse events. Therefore, as recommended by ICH, it is necessary to collect adverse events even from non-healthcare professionals with actively gathering additional information during the case processing.

Furthermore, it is important to carefully review the types of adverse events that have been collected. The current system, which pre-determines the types of adverse events to be collected and selectively gathers them based on the time window of adverse events occurrence after vaccination, poses limitations in adequate collection of diverse adverse event information [36,37]. In this particular scenario, monitoring the potential side effects of vaccines becomes challenging. Therefore, it is

crucial to collect all adverse events to accurately understand the safety profile of the vaccines. Collecting diverse information is essential for monitoring new risks, especially in the case of newly developed vaccines such as those for COVID-19, where safety profiles have not been fully elucidated. Considering that vaccines are biological products, it is crucial to collate a wide range of adverse events, including those not previously known, to monitor the possibility of quality issues arising during manufacturing and distribution processes [38]. According to the definition of adverse events by the ICH, adverse events encompass all undesirable and untoward medical occurrences [24]. Improvements are needed to collect all types of adverse events occurring after vaccination.

## 2. Improvements in Processing Adverse Event Information

In the ROK, despite a similar scale of adverse event reporting compared to the UK, the number of collected adverse events was limited, with only 49 types reported. The ICSR could contain various expressions in the reporter's language, including symptoms, signs, abnormal laboratory test results, suspected or confirmed diagnoses, and other terms used to

denote adverse events. Appropriate medical coding standards are necessary to convert information in the ICSR into a standardized terms for adverse events without omitting or adding content. The differences between the ROK and the UK suggest that coding standards used for processing adverse event information included in adverse event reports may be different in the two countries. The UK uses MedDRA for pharmacovigilance, coding reported information in the ICSR into MedDRA terms in the safety database following the MedDRA coding guides. For example, the MedDRA guides provide instructions on what to collect from adverse event information in various situations, such as when multiple confirmed diagnoses are reported together in the ICSR, when different suspected diagnoses and confirmed diagnoses are reported together, and when suspected diagnoses are reported along with various symptoms and abnormal laboratory test results. It also provides guidances for handling safety-related information, such as medication errors or product quality issues [39].

MedDRA is a medical terminology developed and managed by the ICH and is used for pharmacovigilance by various regulatory agencies and international organizations [40,41]. MedDRA consists of five hierarchical levels based on the level

**Table 2.** Levels of structural hierarchy in MedDRA Version 26.0

Level	Number of terms	Description
SOC	27	· Highest level of MedDRA hierarchy that provides the broadest concept for data retrieval
HLGT	337	· Superordinate descriptor for one or more HLTs related by anatomy, pathology, physiology, etiology, or function
HLT	1,737	· Superordinate descriptor for the PTs linked to it. It is an inclusive category which links PTs related to it by anatomy, pathology, physiology, etiology, or function
PT	25,916	· Distinct descriptor (single medical concept) for a symptom, sign, disease, diagnosis, therapeutic indication, investigation, surgical, or medical procedure, and medical, social, or family history characteristic
LLT	86,714	· LLTs constitute the lowest level of the terminology. Each LLT is linked to only one PT

SOC=System Organ Class; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; HLGT=High Level Group Term; HLT=High Level Term; PT=Preferred Term; LLT=Lowest Level Term.

of medical definition that each term possesses, ranging from the broadest category, System Organ Class, to the Lowest Level Terms, where reported information is directly coded (Table 2) [42,43]. The hierarchical terminology system is useful for selectively extracting adverse event data, as it allows for data extraction by combining terms at different levels according to the medical definitions of the risks requiring analysis. The MedDRA terminology system was used in exploring the potential risks of the AstraZeneca COVID-19 vaccine, where narrowing the evaluation scope to specific-site thromboses (such as cerebral venous sinus thrombosis) led to the detection of signals that were not identified in the overall thromboembolic events data (Table 3) [17,44,45]. The ROK should also actively utilize MedDRA to collect vaccine safety information and evaluate risks.

The difference in the number of serious adverse events reported also suggests the possibility of using different criteria for assessing seriousness. The ROK should consider adopting the ICH definition as the criterion for assessing the seriousness of adverse events, similar to the approach used in the UK [46]. The medical seriousness of adverse events from the vaccine development stage are evaluated according to the ICH definition. This facilitates consistent comparison of various studies and information collected from different countries. The current criteria for assessing seriousness used in the ROK are narrower

in scope than the ICH definition and even include specific adverse events so called “adverse event of special interest” that are not relevant to the level of seriousness. This presents constraints on the comparison of seriousness of adverse events collected during diverse stages in vaccine lifecycle or from different countries where vaccines are available.

“Adverse event of special interest” refers to medical issues requiring careful safety monitoring through additional information collection, and it is not typically used as a criterion for seriousness assessment [24,46-48]. The seriousness criteria of ICH include a medically important event, and the EMA provides the list of terms titled as “Important Medical Event” for seriousness assessment [49]. Using the concept of a medically important event defined by ICH as the seriousness criteria is preferable than using adverse events of special interest for the assessment.

Considering the types of data proposed by ICH for adverse event collection, improvements can be made to the format of adverse event reporting forms or criteria for additional data collection [50,51]. In the adverse event reporting forms currently used in the ROK, there is no space to record information about concomitant medications relevant to adverse events or medications other than the vaccine that may be suspected to be associated with the adverse event. Additional efforts are therefore needed to collate the necessary information for causality

**Table 3.** Safety signal assessment for Vaxzevria

Signal	MedDRA search strategy	Conclusion
Thromboembolic events	SMQ ‘Embolic and thrombotic events’	· No evidence to suggest an association
Disseminated intravascular coagulation	PT ‘Disseminated intravascular coagulation’	
Cerebral venous sinus thrombosis	PT ‘Cerebral venous thrombosis’, PT ‘Cerebral venous sinus thrombosis’	
Haemorrhagic stroke	PT ‘Haemorrhagic stroke’	

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ=Standardised MedDRA Query; PT=Preferred Term.



assessment [37]. ICH recommends collecting information about the time of start and end of adverse events regardless of the diagnosis, rather than distinguishing between the onset and diagnosis times of adverse events. Information about the end point of adverse events should also be collected [50]. The types of data requiring collection and the actual values of the data collected can reflect the recommendations of ICH. For instance, in the format used in the ROK, the values for adverse event outcomes such as “life-threatening,” “hospitalization,” and “no treatment” may overlap in meaning or include content that is not easily interpretable as an adverse event outcome [37]. According to the ICH, adverse event outcomes can be described using six values: “recovered, recovering, ongoing, recovered with sequelae, fatal, unknown” [51].

### 3. Improving the Management of Causality Assessment

Generally, individual adverse events do not contain sufficient information for causality assessment, and it is difficult to determine causality based solely on single adverse events (except in well-described cases with sufficient information) [28,47,52]. Various methods have been applied to causality assessment, but there are reports indicating that classification criteria based on the degree of certainty of causality (such as certain, possible, and probable) do not show additional utility in terms of safety analysis or regulatory reporting compared to the binary decision criteria of whether the event is related or not [47,53]. For this reason, major regulatory agencies such as those in the United States and Europe have been applying a binary decision criterion of whether the event is related or not, especially when collecting adverse events through solicited methods such as clinical trials for vaccine development. They

acknowledge implied causality for adverse events from spontaneous reporting [20,28,47,53-55].

The ROK has been using causality assessment criteria with five classifications, similar to the World Health Organization–Uppsala Monitoring Centre (WHO–UMC) classification system based on the certainty of causality. However, there are differences in the meaning of “unlikely.” In the ROK, the term “unlikely” encompasses all cases with insufficient data for causality assessment, covering the meanings of WHO–UMC’s “unlikely,” “conditional/unclassified,” and “unassessable/unclassifiable.” In addition to “unlikely,” there was also a criterion called “definitely not related,” which denies causality and is not present in the WHO–UMC classification [27,56]. These five criteria are not used in major countries such as the United States, Europe, and the UK and do not reflect the evaluation results determined by causality assessment algorithms [27].

In the ROK, the causality classification criteria are not only used for medical assessment, but also for compensation awarded for adverse reactions following vaccination [27,57]. Generally, adverse events collected through spontaneous reporting are classified as having a causal relationship [20,28], but in the ROK, additional causality assessments are conducted for cases collected through spontaneous reporting, resulting in limited acknowledgment of causality [58]. This is presumed to be associated with a structure where the eligibility for compensation for adverse events from spontaneous reporting is determined based on the results of causality assessments.

Causality assessment is conducted at various levels and stages, including at the levels of ICSRs, aggregated adverse event data, and data extracted based on the definition of suspected medical issues [19,33]. The Brighton Collaboration case definitions can be used to analyze an aggregated dataset of

multiple adverse events. In managing individual adverse events, reference to case definitions is made to verify the necessary information for medical assessment and to collect additional data [38,59-61]. In the process of individually assessing adverse event causality, caution should be exercised to avoid automatically excluding causality or nullifying the case as an adverse event, if it does not align with the Brighton Collaboration case definition.

#### 4. Safety Evaluation and Considerations for Data Quality Management

When adverse event collection is conducted smoothly, it becomes important to establish a strategy for continuously and efficiently monitoring vaccine safety. Vaccines are medicinal products used for disease prevention in healthy populations, so they generally have a lower safety margin than therapeutic drugs [38]. Vaccine safety monitoring strategies should be designed to detect even relatively low levels of risk at an early stage [62]. Furthermore, it is essential to obtain real-time access to pharmacovigilance information collected by regulatory agencies and vaccine manufacturers in various countries such as the United States and Europe. Establishing safety monitoring strategies in a format that allows for the comparison of diverse data generated is crucial.

Efforts to improve the quality of collected adverse event information are also necessary. It is important to define the types and priorities of data to be collected and establish detailed management standards to ensure consistent data processing. Various institutions and personnel in the ROK are involved in adverse event management tasks. Therefore, there is a need to provide sufficient job training and develop standard operating procedures or job manuals. The adoption of commercially

available safety databases for the management of adverse events can also be considered. These systems are developed in accordance with ICH standards and reflect the requirements of regulatory agencies in each country, making them useful tools for improving the quality of adverse event management in the short term [63,64].

## Conclusion

This study compared adverse events reported following COVID-19 vaccination in the ROK and the UK and their respective adverse event management systems. The ROK had a similar scale of adverse event reporting compared to the UK, indicating a well-established system for collecting adverse events. However, differences were observed in the number and type of adverse events collected from the reported information, suggesting the possibility of applying different standards in processing adverse event information compared to the UK.

To effectively analyze adverse event data, it is crucial to define and incorporate data types and formats considering safety assessment strategies from the stage of the adverse event collection. Furthermore, it is necessary to process safety information according to universal standards to compare safety information from various studies with data from the ROK. It is recommended that the ROK adopts MedDRA and adheres to the overall ICH standards in order to enhance the vaccine safety management system in the ROK.

## Declarations

**Ethics Statement:** Not applicable.

**Funding Source:** None.

**Acknowledgments:** None.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Author Contributions:** Conceptualization: JWL. Data curation: JWL. Formal analysis: JWL. Methodology: JWL. Writing – original draft: JWL. Writing – review & editing: JWL, HSS, SYO, HRG. Project administration: JWL, HSS, SYO, HRG. Investigation: JWL, HRG.

## References

1. Kavanagh KT, Pontus C, Pare J, Cormier LE. COVID-19 lessons learned: a global perspective. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:125.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Lessons from the COVID-19 pandemic – May 2023 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/lessons-covid-19-pandemic-may-2023>
3. Winch GM, Cao D, Maytorena-Sanchez E, Pinto J, Sergeeva N, Zhang S. Operation Warp Speed: projects responding to the COVID-19 pandemic. *Proj Leadersh Soc* 2021;2:100019.
4. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, et al. Clinical development and approval of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:609-19.
5. Buchy P, Buisson Y, Cintra O, et al. COVID-19 pandemic: lessons learned from more than a century of pandemics and current vaccine development for pandemic control. *Int J Infect Dis* 2021;112:300-17.
6. Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, Claassen EH, Osterhaus AD. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS One* 2013;8:e57755.
7. Barbier AJ, Jiang AY, Zhang P, Wooster R, Anderson DG. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol* 2022;40:840-54.
8. European Medicines Agency. Pharmacovigilance plan of the EU regulatory network for COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [cited 2023 Oct 17]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf)
9. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 22, 2020 meeting announcement [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-22-2020-meeting-announcement#event-information>
10. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998;351:1200-1.
11. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 2018;40:744-7.
12. Pfizer. Pfizer and BioNTech achieve first authorization in the world for a vaccine to combat COVID-19 [Internet]. Pfizer; 2020 [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>
13. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Report of the Commission on Human Medicines Expert Working Group on COVID-19 vaccine safety surveillance [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2021 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance>
14. European Medicines Agency. Archive of development of good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency; 2012 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/good-pharmacovigilance-practices/archive-development-good-pharmacovigilance-practices>
15. Parliament of the United Kingdom. Continued collaboration in other areas of the life science sector [Internet]. Parliament of the United Kingdom; 2018 [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmhealth/392/39208.htm>
16. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Understanding MedDRA [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2013 [cited 2024 Jan 29]. Available from: [https://admin.meddra.org/sites/default/files/main\\_page\\_slideshow/meddra2013\\_0.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/main_page_slideshow/meddra2013_0.pdf)

17. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I – definitions (Rev 4) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-annex-i--definitions-section>
18. Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug surveillance: international cooperation past, present and future. Council for International Organizations of Medical Sciences; 1994.
19. Council for International Organizations of Medical Sciences. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.
20. Council for International Organizations of Medical Science. Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches – report of CIOMS Working Group V. Council for International Organizations of Medical Science; 2001.
21. Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004;27:857-70.
22. Korea Disease Control and Prevention Agency. Summary of adverse event reporting from domestic sources [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: [https://ncv.kdca.go.kr/pot/bbs/BD\\_selectBbsList.do?q\\_bbsSn=1018](https://ncv.kdca.go.kr/pot/bbs/BD_selectBbsList.do?q_bbsSn=1018)
23. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of Yellow Card reporting [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#conclusion>
24. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2003 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
25. Vaccination in England, Northern Ireland, Scotland, Wales (UK) [Internet]. UK Health Security Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://coronavirus.data.gov.uk/details/vaccinations>
26. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccines summary of Yellow Card reporting for COVID-19 vaccines [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2022 [cited 2023 Oct 24]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63c128858fa8f516a5e44b5a/Coronavirus\\_Vaccine\\_-\\_Summary\\_of\\_Yellow\\_Card\\_reporting\\_23.11.2022\\_final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63c128858fa8f516a5e44b5a/Coronavirus_Vaccine_-_Summary_of_Yellow_Card_reporting_23.11.2022_final.pdf)
27. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guideline for adverse event management in COVID-19 vaccination, 2-2 edition [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>
28. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
29. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Guidance note on good pharmacovigilance practices [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2020 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/exceptions-and-modifications-to-the-eu-guidance-on-good-pharmacovigilance-practices-that-will-apply-to-uk-mahs-and-the-mhra>
30. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Pharmacovigilance – how the MHRA monitors the safety of medicines [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2015 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
31. NHS Scotland. What happens to a Yellow Card? [Internet]. NHS; 2013 [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.knowledge.scot.nhs.uk/ecomscomplayer/ADRmodule6/20-what-happens.html>
32. Brighton Collaboration, a program of the Task Force for Global Health [Internet]. Brighton Collaboration; 2023 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://brightoncollaboration.us/>
33. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2019 update. 2nd

- ed. World Health Organization; 2019.
34. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module I – pharmacovigilance systems and their quality systems [Internet]. European Medicines Agency; 2012 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
35. National Academy of Medicine of Korea. Research on causality assessment of adverse events from COVID-19 vaccination, preliminary report [Internet]. National Academy of Medicine of Korea; 2022 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.namok.or.kr/bbs/index.php?code=notice&category=&gubun=&page=1&number=1139&mode=view&keyfield=all&key=>
36. Korea Disease Control and Prevention Agency. Introduction to adverse event reporting scheme [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVcntInfo.do?menuLv=1&menuCd=152>
37. Enforcement Rule of the Infectious Disease Control And Prevention Act [Appendix Second Form] [Internet]. Ministry of Government Legislation; 2020 [cited 2023 Oct 23]. Available from: [https://www.law.go.kr/법령별표서식/\(감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙,20200101,서식2\)](https://www.law.go.kr/법령별표서식/(감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙,20200101,서식2))
38. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or Population-Specific Considerations I: vaccines for prophylaxis against infectious diseases [Internet]. European Medicines Agency; 2013 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-product—or-population-specific-considerations-section>
39. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA® term selection: points to consider [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>
40. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Getting started with MedDRA (Webinar) [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/training-materials>
41. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
42. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Introductory guide MedDRA version 26.1 [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>
43. Medical Dictionary for Regulatory Activities. What is MedDRA and how is it used? [Internet]. Medical Dictionary for Regulatory Activities; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.meddra.org/training-materials>
44. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
45. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Development safety update report E2F [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2010 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
46. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Definitions [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2023 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/definitions>
47. Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of safety information from clinical trials: report of CIOMS Working Group VI. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2005.
48. World Health Organization. Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. 2nd ed. World Health Organization; 2021.
49. European Medicines Agency. EudraVigilance system overview, Important medical event list (September 26 2023) [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2023 Oct 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>

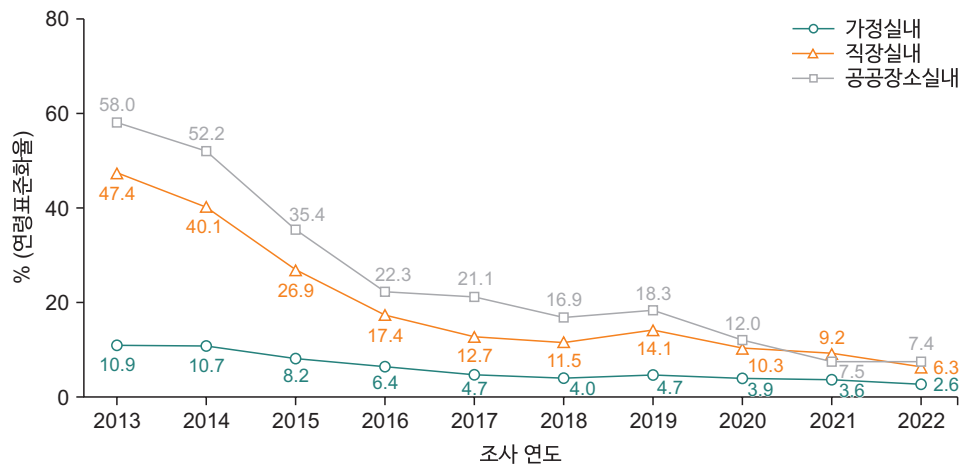


50. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1994 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
51. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Implementation guide for electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs), E2B(R3) data elements and message specification, version 5.02 [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2016 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
52. U.S. Food and Drug Administration. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2005 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmacovigilance-practices-and-pharmacoepidemiologic-assessment>
53. Naidu RP. Causality assessment: a brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Perspect Clin Res* 2013;4:233-6.
54. U.S. Food and Drug Administration. Sponsor responsibilities - safety reporting requirements and safety assessment for IND and bioavailability/bioequivalence studies [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sponsor-responsibilities-safety-reporting-requirements-and-safety-assessment-ind-and>
55. Clinical Trials Regulation EU No. 536/2014 [Internet]. European Medicines Agency; 2014 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation#progress-on-implementation-of-the-regulation-section>
56. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. World Health Organization; 2013.
57. Kim YT. The policy of NIP and VPD control. *J Korean Med Assoc* 2004;47:576-88.
58. Kim DG, Jeong YH, Lee HJ, Kwon GY. The description of fatal adverse events after COVID-19 vaccination. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:2282-5.
59. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX - signal management (Rev. 1) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
60. World Health Organization. Global vaccine safety blueprint - the landscape analysis. World Health Organization; 2012.
61. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, et al.; The Brighton Collaboration. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in patient safety: from research to implementation*. Vol. 2, Concepts and methodology. Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. p.87-102.
62. WHO Collaborating Centre for Advocacy & Training in Pharmacovigilance. Module 3: introduction to vaccine pharmacovigilance [Internet]. WHO Collaborating Centre for Advocacy & Training in Pharmacovigilance; 2015 [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://isoponline.org/wp-content/uploads/2015/10/Introduction-to-Vaccine-Pharmacovigilance.pdf>
63. ArisGlobal. The FDA goes live with lifesphere multivigilance, modernizing pharmacovigilance capabilities with FAERS II [Internet]. ArisGlobal; 2021 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.arisglobal.com/press-release/the-fda-goes-live-with-lifesphere-multivigilance-modernizing-pharmacovigilance-capabilities-with-faers-ii/>
64. Oracle. Argus: trusted safety case management [Internet]. Oracle; 2023 [cited 2023 Nov 1]. Available from: <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/argus-trusted-safety-case-management.pdf>



## 간접흡연 노출률 추이, 2013-2022년

19세 이상 성인 현재 비흡연자의 간접흡연 노출률은 2022년 기준 가정실내 2.6%, 직장실내 6.3%, 공공장소실내 7.4%였으며, 최근 10년간 지속 감소 추세를 보였다. 특히 2022년에 직장실내 간접흡연 노출률 감소가 뚜렷하였다(그림 1).



**그림 1.** 간접흡연 노출률 추이, 2013-2022년

\*현재 비흡연자의 가정실내 간접흡연노출률: 최근 7일 동안 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 가정의 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 비율

†현재 비흡연자의 직장실내 간접흡연노출률: 최근 7일 동안 현재 일을 하고 있는 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 직장의 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 비율

§현재 비흡연자의 공공장소실내 간접흡연노출률: 최근 7일 동안 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 공공장소 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 비율

※그림 1에 제시된 통계치는 2005년 추계인구로 연령표준화

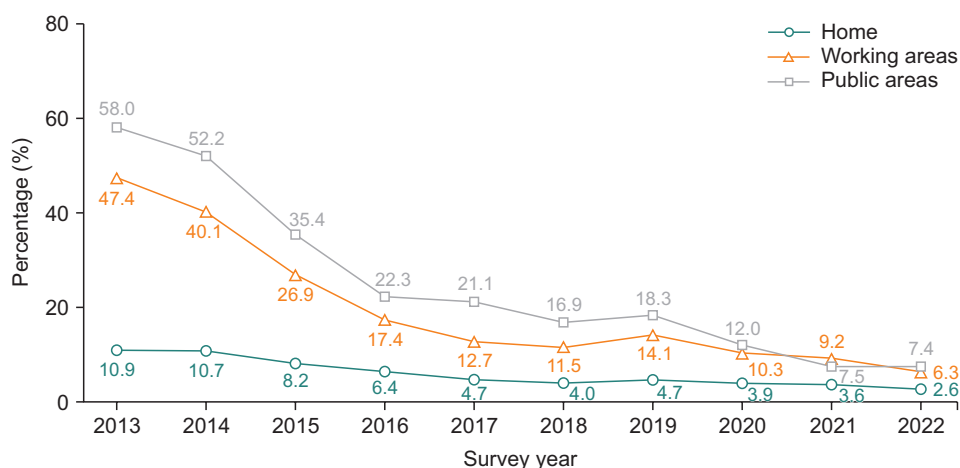
**출처:** 2022년 국민건강통계, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

**작성부서:** 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

## QuickStats

# Trends in the Prevalence of Secondhand Smoke Exposure, 2013–2022

In 2022, the prevalence of secondhand smoke exposure among adults aged 19 years and over was 2.6% indoors at home, 6.3% indoors in working area, and 7.4% indoors in public area. This data shows a continuously decreasing in last 10 years. Notably, in 2022, the decrease of the prevalence of secondhand smoke exposure indoors in working areas was significant (Figure 1).



**Figure 1.** Trends the prevalence of secondhand smoke exposure, 2013–2022

\*Prevalence of secondhand smoke exposure at home amongst current non-smokers: percentage of people exposed to smoke for the past 7 days from tobacco used by others at home amongst current non-smokers (including past smokers), and aged 19 years and over

†Prevalence of secondhand smoke exposure in indoor working areas amongst current non-smokers: percentage of people exposed to smoke for the past 7 days from tobacco used by others at indoor working areas, amongst current non-smokers (including past smokers) who have a job, are aged 19 years and over

§Prevalence of secondhand smoke exposure in indoor public areas: percentage of people exposed to smoke for the past 7 days from tobacco used by others in indoor public areas amongst current non-smokers (including past smokers) aged 19 years and over

※The mean in Figure 1 was calculated using the direct standardization method based on a 2005 population projection

**Source:** Korea Health Statistics 2022, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

**Reported by:** Division of Health and Nutrition Survey and Analysis, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency