

소아 약물요법의 이해와 실제

류병원

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Comprehension and practical considerations in pediatric pharmacotherapy: a narrative review

Byung Won Yoo, MD, PhD

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Pediatric pharmacotherapy requires a thorough understanding of developmental physiology and the distinct pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics of this population. Unlike adults, children (particularly neonates and infants) exhibit substantial differences in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion as a result of immature organ function and rapid developmental changes. These characteristics must be considered for safety and efficacy in pediatric pharmacotherapy.

Current Concepts: PK differences in children arise from development-dependent factors, including an altered intestinal environment, higher total body water content, immature drug-metabolizing enzyme systems, reduced plasma protein quantity and drug-binding capacity, and limited renal clearance. PD variability relates to age-specific receptor sensitivity and differences in drug response across developmental stages. In addition, children (particularly those younger than 1 year) are more susceptible to adverse drug reactions because of developmental vulnerabilities and the frequent use of off-label medications.

Discussion and Conclusion: Optimal pediatric dosing should consider not only chronological age and body weight, but also the maturation of organ systems and metabolic pathways. Practical considerations, including appropriate routes of administration and suitable food vehicles, should be selected according to the child's developmental pharmacological status. Although regulatory agencies such as the U.S. Food and Drug Administration and the European Medicines Agency actively encourage pediatric clinical studies, approved pediatric dosing information remains limited. Therefore, clinicians must rely on fundamental principles of developmental pharmacology and available evidence-based guidelines. A comprehensive understanding of developmental pharmacology, individualized dose adjustment based on developmental PK status, and vigilant monitoring for adverse effects are essential for safe and effective pediatric pharmacotherapy.

Key Words: Child; Drug-related side effects and adverse reactions; Drug therapy; Infant; Pharmacokinetics

Received: September 22, 2025 **Accepted:** November 12, 2025

Corresponding author: Byung Won Yoo

E-mail: bwyoo@yuhs.ac

© Korean Medical Association

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.

서론

배경

소아의 약물요법은 소아기 발달생리학적 변화에 대한 이해와 약동·약력학적 특징에 대한 지식을 바탕으로 이루어져야 한다. “소아는 성인의 축소판이 아니다.”라는 오래된 문구를 다시 상기

할 만큼 소아와 성인의 약동·약력학은 차이가 많지만, 아직까지도 신약개발 과정이나 약물 안전성 연구에서 소아는 소외되고 있고, 외래 처방의 50% 이상이 off-label로 처방되고 있으며, 고민없이 성인용량을 체중으로 계산하여 투여하는 경우가 많다[1]. 특히 신생아 및 영유아는 성장과 생리기능의 변화가 매우 빠르고, 약물대사효소의 활성 저하, 혈장단백의 양 및 약물결합능 저하, 신기능 저하 등 약동학적으로 매우 큰 차이를 보이지만, 약물요법시 이런 요인이 충분히 고려되지 못하고 있으며, 증가하고 있는 미숙아들의 약물요법은 미숙아의 생리학적 차이와 동반질환의 영향으로 인해 고려할 점들이 더 많지만 이러한 정보가 밝혀진 약물은 매우 적다.

소아와 성인의 약동학적 차이를 극명하게 보여주는 약물 중 하나인 카르베딜올(carvedilol)은 비선택적 베타 차단제로, 성인 심부전 환자에서 입원 및 사망률 감소가 확인된 약물이다[2]. 하지만 소아 대상 무작위 대조시험(randomized controlled trial)에서는 약물의 유효성 입증에 실패하였는데, 일부 대상자에서 시행된 약동학 분석결과에서 소아의 혈중 약물농도가 성인에 비해 매우 낮다는 사실이 확인되었다[3]. 이후 소아 대상 집단약동학 연구(population pharmacokinetic study)에서 2세 이하 소아는 성인에서 보이는 혈중농도에 도달하기 위해 체중당 용량을 성인보다 4배 많이 투여해야 한다는 사실이 드러났다[4]. 이러한 결과는 카르베딜올이 간혈류량에 비례해 높은 비율로 간에서 배설되는 특성을 가지는 약물(high hepatic extraction drug)인데, 소아는 신체에서 간의 중량과 혈류량이 차지하는 상대적 비율이 크기 때문일 것으로 생각된다[5].

약물 이상반응에서도 성인과 차이가 큰데, 발달생리학적 차이 외에도 다빈도 사용 약물이 다르고, off-label 처방으로 인한 부적절한 용법·용량 등으로 내약성(drug tolerance) 및 이상반응 양상이 달라진다. 백신이나 일부 검사용 진정제 등 소아에서 주로 사용되는 약물은 성인 이상반응 자료를 참고하기 어려우며, 오셀타미비르(oseltamivir, Tamiflu; Roche)의 신경정신계 이상반응(환각, 환청, 자살충동 등)이 10-19세에서 가장 많이 발생하는 것으로 보고되는 등 발생빈도도 매우 다르다[6].

이와 같이 소아에서 약물을 사용하려면 소아 대상 약동학 연구가 선행되어야 하는 당위성이 충분하고 미국식품의약국, 유럽의약품청 등 규제기관에서 이를 장려하기 위한 노력을 지속하고 있지만, 소아에서 약동·약력학 정보가 알려진 약물은 제한적이다. 알려진 정보들도 약물별로 소규모 대상자 연구를 통해 얻어진 정보들이 많아 같은 약물 계열(drug class)에 속하는 다른 약물들에 일반화하여 적용하기 어렵다.

목적

이러한 상황에서 임상 의들이 적절한 소아 약물요법을 시행하기 위해서는 일반적인 소아 약물요법의 원칙을 숙지하고, 실제 처방시 약물별 정보를 확인하는 것이 바람직하다. 따라서 이 논문에서는 소아의 약동·약력학적 특징에 대해 설명하고 소아 약물치료시 고려해야 할 원칙들을 예시와 함께 검토하여 최선의 소아 약물치료를 시행하는 데 도움이 되고자 한다. 개별 약물에 대한 정보는 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원에서 발간한 '소아·청소년에 대한 의약품적정사용 정보집(2022)'을 참고하면 허가된 용법용량 외에도 소아의 약동학적 특성에 따른 주의사항들이 정리되어 있어 유용하다.

소아의 약동학적 특징

소아의 발달이 약물의 약동학에 미치는 영향은 Table 1과 같이 정리해 볼 수 있는데[7,8], 약동학 단계별로 자세히 살펴보고자 한다.

흡수

약물의 흡수는 위장과 소장에서 대부분 일어나는데 위내 pH와 위배출시간, 장 운동성, 담도 기능, 장내 세균총 등이 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 이런 생리기능들은 연령에 따라 차이가 있는데, 주로 신생아와 영아기에 큰 차이를 보여 약물 처방시 고려해야 한다. 신생아의 위액은 pH 6-8로 무위산증(achlorhydria)을 보이다가 2-3세 정도에 성인과 유사해진다. 따라서 신생아에서는 염기성 약물의 이온화가 증가하여 생체이용률(bioavailability)이 증가될 수 있고(페니실린[penicillin], 암피실린[ampicillin], 아목시실린[amoxicillin], 에리트로마이신[erythromycin] 등), 반대로 산성 약물은 이온화되지 않아 흡수가 감소할 수 있다(아세트아미노펜[acetaminophen], 살리실산[salicylates] 등). 약유기산 약물인 페노바비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin) 등의 항경련제는 이 시기 환자에서 경구 복용시 생체이용률이 저하되는데, 페니토인은 생후 4개월 이하의 소아에서 성인 생체이용률의 75%를 보이므로 개인에 따른 용량조절이 반드시 필요하다[9].

신생아의 위 배출 시간은 6-8시간으로 매우 느리고 불규칙한 장 연동운동과 위식도 역류도 흔히 보이는데 생후 6-8개월 이후에 성숙된다. 느린 장운동으로 인해 신생아와 영유아에서는 약물 흡수가 증가하거나 이상반응이 발생할 가능성이 있으나, 이에 대해 연구된 바는 거의 없다. 다만 약물의 흡수속도가 저하되어 최대혈중농도 도달시간(T_{max})이 증가하고, 약효 발현이 늦어

Table 1. Developmental-dependent changes of pharmacokinetics in pediatric populations

| PK phase | Developmental change | PK effects | Clinical impact | Drug examples |
|--------------|--|--|--|--|
| Absorption | ↓ Intestinal transit | ↑ T_{max} ↓ C_{max} | Delayed-onset of drug action | Carbamazepine, phenytoin, theophylline |
| | ↑ Gastric pH | ↓ C_{max} for weak acids | Requirement for individual dose adjustment in infants | Acetaminophen, phenobarbital, phenytoin |
| | | ↑ C_{max} for weak bases | | Ampicillin, amoxicillin |
| | ↓ Intestinal bile concentration | ↓ C_{max} ↓ AUC (in lipophilic drugs) | Decreased drug bioavailability | Hydrocortisone |
| Distribution | ↑ Extracellular & total body water | ↑ Vd (in hydrophilic drugs) | Requirement for higher doses to achieve therapeutic drug concentrations during infancy | Aminoglycosides (e.g., gentamycin), cefazolin, midazolam, acetaminophen |
| | ↓ Quantity & ↓ drug-binding capacity of plasma protein | ↑ Free fraction of drug in plasma | Higher risk of toxicity in highly protein binding drugs | Benzodiazepine, ceftriaxone, ibuprofen (NSAIDs), phenytoin, salicylates, valproic acid, warfarin |
| Metabolism | Larger relative size of liver | ↑ hepatic clearance of drugs (especially in high hepatic extraction drugs) | Requirement for higher doses to achieve therapeutic drug concentrations | Caffeine, carbamazepine, carvedilol, theophylline, valproic acid |
| | Immature isoforms of CYP-450 and phase II enzymes | ↑ $t_{1/2}$ (decreased clearance in the substrate of CYP450 & UDP) | Reduced maintenance dose and/or increased dosing interval in infants | Chloramphenicol, phenytoin |
| | | ↓ $t_{1/2}$ (increased clearance in CYP3A4 substrate) | Increased dose and/or shorter dosing interval in childhood | Carbamazepine midazolam |
| Excretion | ↓ GFR | ↑ $t_{1/2}$ (decreased renal clearance especially in premature baby & during the first 3 months of life) | Higher risk of toxicity with drugs dependent on renal excretion | Aminoglycoside, ceftriaxone, digoxin |

This table was made by the author based on the cited references.

PK, pharmacokinetic; T_{max} , time to maximum concentration; C_{max} , maximum plasma concentration; AUC, area under the plasma level-time curve; Vd, volume of distribution; $t_{1/2}$, half-life; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; UDP, glucuronosyltransferase; GFR, glomerular filtration rate.

질 수 있으며(페니토인, 카바마제핀[carbamazepine] 등), 어릴수록 더 지연된다.

담도계는 생후 1개월에 발달하게 되는데, 이 시기 담즙산의 혈중농도는 매우 높지만 십이지장내 농도는 낮고 결합능력도 저하되어 지용성 비타민 등 지용성 약물의 흡수가 저하될 수 있다. 장내 약물대사효소와 수송체(transporter)에 대해서는 완전히 규명되지 않았으나 몇몇 약물에서 보고된 바 있다. 가바펜틴(gabapentin)은 위장관 점막의 L-아미노산 수송체(L-amino acid transporter)를 통해 흡수되어 신장을 통해 배설되는데, L-아미노산 수송체의 미성숙한 활성으로 흡수가 제한되어 높은 경구 청소율(oral clearance)을 보이는 것으로 생각된다[10]. 또한, glutathione-S-transferase의 활성은 유아기부터 청소년 초기에 걸쳐 감소하여 알킬화제(alkylating agent)인 부설판(busulpan)의 경구 청소율을 감소시킨다[11]. 영아기 장내 미생물총의 변화는 디곡신(digoxin)과 같이 장내 박테리아에 의해 분해되는 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있으며, 2세가 되면 장내 박테리아가 디곡신을 분해할 수 있지만 청소년기에 성인 수준으로 도달한다[12].

분포

소아에서 약물 분포에 영향을 미치는 일차적 요인은 체성분 구성비와 혈장단백의 약물결합능 차이이다.

연령에 따른 체성분 구성비의 변화는 약물이 분포될 수 있는 생리학적 공간(분포용적, distribution volume)의 크기를 변화시킨다. 신생아와 영아는 체내 총수분량과 세포외액량이 상대적으로 매우 많아 성인보다 높은 water/lipid ratio을 보이는데, 이 비율은 생후 1년간 급속히 감소하고, 이후 12세까지 점진적으로 감소하여 성인 수준에 도달한다. 따라서 수용성 약물(파라세타몰[paracetamol], 세파졸린[cefazolin], 미다졸람[midazolam], 아미노글리코사이드[aminoglycoside]계 항생제, 모르핀[morphine] 등)은 성인에 비해 소아에서 체중당 분포용적이 매우 커지며(예. 아미노글리코사이드계 항균제의 분포용적: 성인 0.2-0.3 L/kg, vs. 소아 0.5-0.8 L/kg), 체중당 투여용량을 성인보다 더 많이 투여해야 유효한 혈중농도에 이를 수 있다. 나이에 따른 지용성 약물의 분포용적 차이는 친유성 약물인 디아제팜(diazepam)의 신생아 대비 성인 분포용적 비율이 0.7로 신생아에서 더 높다고 알려졌으나, 이로 인한 약동학적 영향은 뚜렷하지 않다[13].

신생아 및 영아는 혈장단백의 구성과 양, 약물 결합능력이 성인과 달라 약물의 분포에 영향을 미친다. 신생아는 알부민(albumin)을 포함한 총 혈장단백질의 양이 성인의 86% 정도로 적고, 생후 10-12개월이 지나면 성인과 비슷한 수준이 된다. 또한, 약산에 대한 결합 친화도가 낮은 태아 알부민이 아직 존재하며, 알부민 결합부위에 약물과 경쟁하여 결합하는 내인성 물질(빌리루빈[bilirubin], 유리 지방산)도 증가되어 있다. 이런 생리학적 특성은 약물의 단백질결합을 감소시키고 약효를 나타내는 유리 약물의 농도가 현저히 높아지게 하는데, 특히 단백질결합률이 높은 약물(발프로산[valproic acid], 페니토인, 벤조디아제핀[benzodiazepine]계 진정제, 와파린[warfarin], 비스테로이드성 소염진통제[nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID], 세프트리악손[ceftriaxone] 등) 투여 시 유리 약물이 크게 증가하여 독성이 나타날 수 있다.

대사

약물의 대사는 대부분 간에서 이뤄지는데, 소아는 대사효소의 미성숙으로 약물 대사가 성인보다 저하되었다가 2세경 성인 수준에 도달한다[14]. 신생아는 약물 대사를 담당하는 가장 중요한 효소인 시토크롬 P450 (cytochrome P450, CYP450) 농도가 성인의 30% 정도이고[15], 산화반응(oxidation)이나 포합반응(conjugation)이 저하되어 있어 혈중 약물농도가 높아지고 반감기가 증가하여 약효가 더 오래 지속될 수 있다. 잘 알려진 예로 클로람페니콜(chloramphenicol) 독성으로 발생하는 grey baby syndrome은 glucuronyl transferase의 활성 저하로 클로람페니콜의 대사가 저하되어 발생한다[16].

해열제로 흔히 사용되는 아세트아미노펜은 수용성 약물로 신생아나 영아에서 분포용적이 커서 최고농도 도달시간(T_{max})이 지연될 수 있으나, 황산화(sulfation)를 통한 약물 대사가 미성숙하여 농도 감소 속도가 느리므로 약물이 축적되거나 간독성이 발생할 가능성이 있다[17]. 주로 CYP2C9와 CYP2C19에 의해 대사되는 페니토인의 반감기는 미숙아에서 75시간까지 연장되지만, 만삭아에서는 20시간, 생후 2주 이후 만삭아에서는 8시간으로 감소하는데, 이는 CYP2C9 활성이 발달과정에서 획득되기 때문이다[18].

하지만 소아에서 더 높은 효소 활성을 나타내는 경우도 있는데, CYP3A4의 활성은 생후 2-3년 동안 성인보다 높은 것으로 보인다. CYP3A4/5에 의해 대사되는 미다졸람의 정맥투여 후 혈장 청소율(clearance)은 생후 3개월간 1.2에서 9 mL/min/kg로 크게 증가하며[19], CYP3A4에 의해 대사되는 카바마제핀의 혈장 청소율 역시 성인보다 소아에서 높다. 이 사실은 CYP3A4에 의

해 대사되는 약물을 영유아 및 소아에서 투여할 때, 치료 농도를 유지하기 위해서는 체중당 투여용량을 성인보다 증량해야 한다는 점을 시사한다. 따라서 이 시기에는 체중 외에 간 대사기능의 차이도 고려하여 투여용량을 결정해야 한다.

배설

약물의 배설은 신장, 간담도계, 위장관, 피부, 호흡기 등에서 이루어지나 수용성, 비휘발성, 저분자량의 약물은 대부분 신장으로 배설된다. 신장형성(nephrogenesis)은 임신 3주에 시작되어 임신 36주에 완료되나, 이후 신혈류량과 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR), 세뇨관의 분비 및 재흡수 기능에 큰 변화가 이어져 신기능은 생후 2세경 성인 수준에 도달한다[20]. 생후 첫 몇 주간 신혈관 저항의 감소와 이에 따른 신혈류량의 증가는 GFR의 급격한 상승을 초래하는데, GFR은 미숙아(0.6-0.8 mL/min/1.73 m²)와 만삭아(2-4 mL/min/1.73 m²)에서 3배 이상 차이를 보이고 만삭아도 성인의 15-30% 수준에 불과하나, 생후 2-3주 동안 2배로 기하급수적 증가를 보이며, 생후 1-2세경 성인 수준에 도달한다[21]. 이러한 변화들은 약물의 신장 청소율(renal clearance)에 큰 영향을 미치며, 성인에 비해 신생아와 영아는 신장 청소율이 매우 낮으므로 주로 신장으로 배설되는 약물들(페니실린, 세팔로스포린계 항생제, 아미노글리코사이드계 항생제, 파모티딘(famotidine), 디곡신, 모르핀 등)을 신생아와 영아에서 투여할 때는 특히 용량 선택에 주의하고 투여간격을 연장시켜야 하며 독성 발생에 매우 유의해야 한다(Table 2).

토브라마이신(tobramycin)은 미숙아에서 36-48시간, 만삭아에서 24시간 간격으로 투여해야 하며, 아미노글리코사이드계 항생제는 신기능을 고려하지 않고 투여하는 경우 청력손상 등의 독성을 나타낼 수 있다[22,23]. 심부전에서 흔히 사용되는 이뇨제인 푸로세미드(furosemide)도 신장 청소율 감소로 고농도 혈청 농도를 나타내 이독성(ototoxicity)이 발생할 가능성이 있으며, 이를 예방하기 위해 신생아에서 투여빈도를 조절해야 한다[24]. 또한 미숙아와 영아에서 장기간 투여하는 경우, 푸로세미드의 일반적인 부작용(저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증 등) 외에도 신석회화증(nephrocalcinosis) 및 신결석증(nephrolithiasis)이 발생하는 경우가 많다[25].

약력학적 특징

연령에 따른 수용체의 양적, 질적 변화와 같이 발달이 약리학에 미치는 영향에 대한 체계적인 연구는 매우 제한적이나 개별 약물 연구에서 그 영향을 확인할 수 있다.

Table 2. Drugs dependent on renal function

| Class | Drug |
|----------------------|--|
| Analgesics | Morphine, pethidine |
| Antiarrhythmic drugs | Sotalol |
| Antibiotics | Amoxicillin, aminoglycoside (amikacin, gentamicin, tobramycin, etc.), cephalosporin (cefradine, cefazolin, ceftriaxone), ciprofloxacin, levofloxacin |
| Anticonvulsants | Gabapentin, pregabalin, lamotrigine, levetiracetam |
| Antidiabetic drugs | Metformin, glimepiride, sitagliptin |
| Antiviral drugs | Acyclovir, valacyclovir |
| Cardiovascular drugs | Digoxin |
| Cytostatic drugs | Actinomycin D, bleomycin, capecitabine, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, etoposide, gemcitabine, ifosfamide, irinotecan, melphalan, methotrexate, oxaliplatin, topotecan |
| Diuretics | Furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone |
| Psychoactive drugs | Lithium, mirtazapine |

This table was made by the author based on the cited references.

γ -아미노부티르산(γ -aminobutyric acid, GABA) 수용체의 발달에 따른 변화는 진정제의 약효 발현에 영향을 미친다. 성인 중추 신경계에서 GABA는 GABA_A 수용체를 통해 빠른 억제성 신경전달물질로 작용하지만 태아에서는 흥분성 물질로 작용한다. 염화 이온은 태아의 뉴런에서 높은 농도도 존재하다가 발달과정 중에 감소하게 되는데, 태아 뉴런은 GABA로 인해 염화 이온이 유출되면서 탈분극을 일으키지만 발달하면서 뉴런 내 염화 이온 농도가 감소하면 GABA가 뉴런을 억제하는 작용을 나타낸다[26]. 염화 이온 농도 변화를 포함하여 GABA_A 수용체의 성숙은 생후 5-6년 동안 진행되는데, 벤조디아제핀 투여 후 영아에서 가끔 나타나는 역설적 발작, 영아기 초기 전신 마취시 각성 흥분(emergence agitation), 흡입마취 요구량 증가와 연령에 따른 항간질제 효과의 감소 등도 이런 기전으로 설명될 수 있다.

신생아는 연장아나 성인에 비해 강심제(inotropics)의 효과가 제한적이다. 심장 내 낮은 활성 근섬유 비율, 높은 심실 경직도, 미성숙한 교감신경, 낮은 심근세포 내 칼슘 농도 등 신생아의 생리적 특성 때문이다. 신생아는 아드레날린 수용체 발현이 낮기 때문에 강심제 또는 β -아드레날린 길항제의 치료 반응이 성인보다 미미하거나 예측하기 어려운 결과를 초래할 수 있다[27].

이외에도 오피오이드(opioid) 수용체 변화로 인한 미숙아의 모르핀 민감도 증가, 니코틴성 아세틸콜린(acetylcholine) 수용체 변화로 인한 신생아의 비탈분극성 신경근 차단제에 대한 민감도 증가 등이 소아에서 약력학적 특성이 다를 수 있음을 보여주는 예

이다. 약물과 특정 수용체 간의 상호작용(와파린, 사이클로스포린[cyclosporine])이나 약물 혈장농도와 약효와의 관계(미다졸람)에서 연령에 따른 차이가 확실히 나타난다는 연구들도 보고되어 있다[28-30]. 하지만, 몇몇 약물들은 이러한 약력학적 민감도 증가가 분포용적 증가, 청소율 감소 등의 약동학적 특성에 의해 상쇄되어 치료반응이나 부작용 발생에 큰 영향을 미치지 않기도 한다. 따라서 약동학 및 약력학적 특성을 종합하여 약물요법을 결정하여야 한다.

약물 이상반응의 특이성

소아는 약물 이상반응의 양상과 빈도도 성인에 비해 달라진다. 국내 보고를 보면, 2012-2013년 한국의약품안전관리원의 Korea Adverse Event Reporting System에 신고된 18세 이하 소아청소년 약물유해반응의 연령별 빈도는 1세 이하에서 19%, 2-7세 23.3%, 8-13세 22%, 14-18세가 25.2%였고, 계통별로는 소화기(27.0%), 피부(17.1%), 호흡기(12.9%) 순으로 많았다. 신고된 의약품의 계열별 빈도는 백신(19.5%), 항생제(17.4%), 항암제(8.2%), 해열진통제(NSAIDs 제외, 3.6%), 부신 호르몬제(3.4%) 순으로 높았고, 약물별로는 페니실린/ β -락타메이즈 억제제(β -lactamase inhibitors)가 3.5%로 부작용이 가장 많았으며, 펜타닐(fentanyl) 3.2%, 뇌수막염백신 3.0%, 세포독성 2.3%, 폐렴구균백신 2% 순으로 나타났다[31]. 단일 3차병원 데이터에서는 클로랄하이드레이트(chloral hydrate) 등 검사를 위한 진정제의 이상반응이 5.8%를 차지해 경구 진정제도 이상반응 발생에 주의해야 하는 약물임을 보여주었고, 피부(34.4%), 소화기(29.9%) 다음으로 신경정신계 이상반응(10.7%)이 다빈도를 나타냈다[32]. 다른 연령층에 비해 1세 이하에서 약물 이상반응이 상당히 많이 발생한다는 점과, 임상에서 흔히 투여하는 백신, 항생제, 해열진통제, 그리고 검사 전 비교적 쉽게 선택되는 경구용 진정제가 이상반응을 일으키는 주요 약물이라는 사실을 알 수 있다.

이런 소아 약물 이상반응의 특이성은 성인과 소아 환자간 다빈도 사용 약물의 차이와 더불어 소아의 연령 특이적 취약성에 의해 영향을 받는다. 미숙아에서 폐혈증을 예방하기 위해 투여한 설프아마이드(sulfonamide)계 항생제가 혈장단백에 결합된 빌리루빈과 치환되어 과량의 빌리루빈을 유리시키므로 핵황달을 일으킬 수 있다는 사실은 잘 알려진 연령 특이적 취약성의 예이다. 유아기에 진통제나 마취제 투여 후 뇌신경세포의 사멸(apoptosis) 또는 신경행동발달 지연이 초래될 수 있다는 우려는 지속적으로 제기되고 있는데 휘발성 마취제만 아니라 케타민(ketamine), 프로포폴(propofol)에서도 나타날 수 있으며 영아

기 설치류에서 확인된 바 있다[33]. 덱사메타손(dexamethasone) 투여 후 신경발달 장애, 뇌성마비에 미치는 영향에 대해서는 많이 연구되어 있고[34], 미국아에서 비후성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)이 발생할 수 있으며, 6주 이상 장기간 사용 시 두개내압, 안압 상승 및 골다공증 또는 소아의 뼈 성장 억제에 나타날 수 있는데 이런 부작용은 용량 의존적이며 6세 미만에서 더 크게 나타난다. 태아기 및 미국아의 신장형성에 투여된 약물(아미노글리코사이드계 항생제, 안지오텐신[angiotensin] 전환 효소 억제제, NSAID, 항진균제 등)이 사구체 수 감소 등 신독성을 나타낸다는 연구들도 지속적으로 보고되고 있다[35]. 이와 같은 약물 이상반응의 특이성은 장기 발달이 진행 중이라는 소아의 특수한 취약성 때문으로 소아의 약물요법시 반드시 고려해야 한다.

소아 약물요법에서 고려할 점들

약물 용량 결정

소아 외래 처방의 46-64%가 off-label 처방이며 심장질환으로 입원한 소아 환자의 76%가 하나 이상의 off-label 약물을 투여받고 있다는 사실에서 보듯이[1,27] 허가된 소아 용량이 없는 약물을 처방하는 경우는 매우 흔하다. 과거에는 성장(growth)에 따른 약동학적 변화를 생각하여 연령과 체중을 중심으로 약물 용량을 결정했지만, 이제는 각 장기와 생화학적 경로의 성숙(maturation)이 약물 제거(elimination)에 미치는 영향이 중요하다고 인식되고 있다. 하지만, 성인 수치를 기반으로 소아 약물 청소율을 예측하는 다양한 방법들을 검토하여도 모든 약물이나 연령대에 적합한 단일 예측법은 없다고 결론지어졌다[36]. 최소한의 소아 약동학 데이터를 토대로 집단약동학 모델링을 통해 소아 용량 정보를 제시하는 약물들이 증가하고 있으나, 그 외 대부분의 약물들은 성인 허가 용량을 여러가지 방법으로 환산하여 처방할 수밖에 없다.

고전적으로 연령이나 체중으로 약용량을 계산하는 방식들(Young's rule, Clark's rule 등)은 신생아부터 성인까지의 성장과 발달을 상대비례 척도(allometric scale) 양상으로 가정하는 방법들로 실제와 차이가 있어, 체중과 체표면적(body surface area, BSA)으로 약용량을 정규화(normalization)하는 방법들로 대체되었으나 이런 방법들도 소아의 약동·약력학적 특징과 개인별 차이를 반영하지 못하므로 주의하여 사용해야 한다. 일반적으로 생후 1세 이전에는 체중이, 이후에는 BSA가 약물 투여량 결정에 더 나은 지표이다[37]. 신장으로 대부분 배설되는 약물의 용량은 생후 2년까지는 혈청 크레아티닌(creatinine) 등 신기능

지표를 바탕으로 조정해야 하고, 이후에는 BSA에 따라 결정하는 것이 바람직하다. 약물 용량 산출에 기준이 되는 여러 지표들에 대해 살펴본다.

연령

연령에 따라 생리적 발달이 진행되므로 연령에 따른 용량 결정은 합리적일 수 있고 실제 적용이 용이하다는 가장 큰 장점이 있다. 하지만 연령별로 체성분 비율에 따른 약물의 분포용적 및 생리적 발달의 정도가 일률적이지 않기 때문에 부정확한 용량이 산출될 수 있다[37]. 따라서 안전역(safety margin)이 넓은 약물에서 적용할 수 있는 지표이며, 아래와 같은 방법으로 계산할 수 있으나, 나이가 어릴수록 실제 필요량에 비해 약물 용량이 적어질 수 있어 2세 이하에서는 적합하지 않다.

$$\text{Young 식: 소아용량} = \text{성인용량} \times \frac{\text{소아연령(년)}}{(\text{소아연령} + 12)}$$

$$\text{Augsbergerr식: 소아용량} = \text{성인용량} \times \frac{4 \times \text{연령} + 20}{100}$$

체중

실제 임상에서는 체중이나 BSA를 기반으로 한 용량 계산법이 많이 사용되는데, 체중 기준 산출법들은 나이가 어린 경우 필요한 용량보다 너무 적어지거나, 나이가 많고 비만한 경우 용량이 과다하게 산출될 수 있다는 단점이 있다. 또한 실제 성장(체중)과 발달(생리기능의 성숙)은 선형 비례관계를 나타내지 않기 때문에 체성분과 장기 기능의 변화가 어느 정도 성인과 유사해진 소아 및 청소년에 적합한 방법이다. 대부분의 약물에서 체중을 기준으로 한 소아의 약물 청소율은 성인보다 높기 때문에 체중 기반으로 계산된 용량은 실제 필요 용량보다 적을 수 있다(단, 신생아는 체중 기준 약물 청소율이 소아보다 낮다.). 이런 문제를 해결하기 위해 최대 및 최소 체중 범위를 정하거나 연령으로 보완하기도 한다(Lenart 식).

$$\text{Clark 식: 소아용량} = \text{성인용량} \times \frac{\text{체중(kg)}}{70}$$

$$\text{Lenart 식: 소아용량} = \text{성인용량} \times \frac{(\text{소아연령} \times 2 + \text{체중(kg)} + 12)}{100}$$

체표면적

BSA는 세포외액량 및 약물의 분포용적과 밀접한 상관성을 가지며, 특히 소아의 약동학은 체중보다는 BSA에 비례하기 때문에 소아에서 약용량을 결정하는 데 좋은 변수이다. 두 가지 변수, 즉 BSA와 체중을 이용한 약물 용량간 차이는 연령에 따라 달라지

는데, 12세의 표준체형을 가진 아동은 BSA 기반 용량이 체중 기반 용량의 1.2배로 산출되지만, 2세 아동의 경우 BSA 기반 용량은 체중 기반 용량보다 1.7배(70%) 많아진다. 따라서 BSA 기반 용량 결정은 신생아와 영아에서 약물의 과다복용을 초래할 수 있고, 반대로 나이가 많은 아동에서는 체중 기반 용량과 비해 과다복용 위험이 낮아진다. BSA를 계산하는 과정이 필요하고 BSA 계산에 다양한 공식들이 사용될 수 있다는 단점이 있어 표준체형의 소아에서는 BSA 환산표(Table 3)를 이용할 수 있다. von Harnack의 환산표(Table 4)는 세포외액량, BSA의 비를 성인량을 1로 하여 연령별로 환산하여 간단하게 적용할 수 있도록 정리한 것으로[38], 매우 오래된 방식이나 별도의 계산없이 간편하게 사용할 수 있다. 이런 단순화된 방식들은 안전역이 넓고 이상반응이 중하지 않은 약물에서 이용할 수 있으나 성인과 아동·약력학이 차이나는 약물에서는 적용할 수 없다.

$$\text{BSA에 따른 소아 약용량} = \text{성인용량} \times \frac{\text{소아BSA}}{1.73(\text{성인BSA})}$$

약물 투여 방법

경구 투여

소아에서 가장 용이한 투여 방법으로 약물의 제형에 따라 약동학적 차이를 보이는데, 시럽이나 현탁액 등 소아용 제형이 개발된 경우에는 문제없으나 성인용 고형제(정제, 캡슐제)를 자르거나 갈아서 복용하면 약물 흡수에 영향을 미칠 수 있음을 고

려해야 한다. 소아용 제형 중에는 현탁제보다는 액상제제가 흡수율이 좋으며, 현탁제는 입자가 용해되지 않은 비균질 혼합물 상태로 복용시 반드시 흔들어서 복용해야 한다. 흔들지 않고 복용할 경우 약효가 떨어지거나 약물 독성 또는 부작용이 발생할 수 있다. 고형제제의 경우 캡슐제, 정제, 서방정 순으로 흡수율이 높고 서방정은 분쇄할 경우 약물 흡수가 매우 달라지므로 어린 소아에서 적합한 제형이 아니다. 약물 복용을 용이하게 하기 위해 주스나 요거트 등의 음식을 매개체로 사용하는 경우가 많은데, 이에 대해서는 뒤에서 따로 살펴보고자 한다.

정맥주사

정맥주사는 소아에서 혈관 내 카테터를 설치하는 과정부터 용이하지 않아 입원 환자 외에는 많이 사용되지 않는다. 약물을 수액에 희석하여 주입하는 경우, 약물의 특성에 따라 희석 수액의 종류가 제한될 수 있으며, 수액 라인에 남은 양도 고려하여 약물 투여량에 오차가 발생하지 않도록 주의한다. 연령이나 체중에 따라 수액양이나 주입속도가 적절하도록 처방해야 한다.

근육주사

근육주사를 통한 약물 흡수는 주사 부위의 관류(perfusion), 모세혈관의 투과 속도, 약물 분포용적 등에 의해 결정되는데, 신생아 특히 미숙아는 근육량 및 골격근 혈류가 감소되어 있고, 비효율적인 근육 수축으로 약물 분산이 저하되는 등 근육주사시 약물 흡수율이 낮아지므로 근육주에 의한 투약은 권장되지 않는다. 영유아에서는 골격근 모세혈관 밀도가 연장아보다 상대적으로 높아 위장관보다 근육에서 약물 흡수가 더 빨리 일어나므로 특정 약물(암피실린, 아미카신[amikacin], 세팔로틴[cephalothin] 등)의 근육주는 영유아에서 효율적이다.

경피 투여

피부를 통한 약물의 흡수는 영아기에 증가되는데 성인에 비해 각질층이 얇고, 피부 관류 및 수분 함유량이 더 크기 때문이다. 신생아 및 영아는 체중에 대한 BSA 비율이 성인의 3배 이상 크기 때문에, 이 시기에는 국소 도포 약물(예, 코르티코스테로이드[corticosteroid], 항히스타민제, 소독제)의 상대적 전신 노출량(systemic exposure)이 성인보다 많아질 수 있다. 따라서 스테로이드의 전신 부작용이나 국소 마취제(topical anesthetics) 사

Table 3. Body surface area by age

| Age | Weight (kg) | Body surface area (m ²) |
|---------|-------------|-------------------------------------|
| Neonate | 3.3 | 0.22 |
| 3 mo | 6.6 | 0.33 |
| 6 mo | 8 | 0.4 |
| 1 yr | 10 | 0.45 |
| 2 yr | 13 | 0.55 |
| 4 yr | 16 | 0.7 |
| 6 yr | 20 | 0.8 |
| 8 yr | 27 | 1 |
| 10 yr | 30 | 1.1 |
| 12 yr | 40 | 1.3 |
| 14 yr | 50 | 1.5 |
| Adult | 70 | 1.8 |

This table was made by the author based on the cited references.

Table 4. Approximate pediatric dose fraction of adult dose

| Age | Preterm | Neonate | 3 mo | 6 mo | 1 y | 3 y | 7.5 y | 12 y | Adult |
|---------------|---------|---------|------|------|-----|-----|-------|------|-------|
| Dose fraction | 1/10 | 1/8 | 1/6 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 | 2/3 | 1 |

This table was made by the author based on the cited references.

용시 methaemoglobinaemia의 위험성이 높아지는 등 약물의 독성 효과가 나타날 수 있는데, 특히 성인과 동일 용량의 외용 스테로이드제를 도포하거나 스테로이드제를 도포하고 기저귀를 착용하면 밀봉봉대법과 같은 작용을 나타내 약물 부작용이 발생할 가능성이 높다. 미숙아는 재태연령(gestational age)이 어릴수록 피부 투과성이 높아 재태연령 30주 이전에는 만삭아의 100-1,000배, 재태연령 32주 이후에서는 만삭아의 3-4배를 보이며 피부 도포 약물의 전신 부작용 가능성이 매우 높다[39].

직장 내 투여

이 방법은 경구 복용이 어려운 소아에게 사용하기 용이한 방법으로, 신생아 및 영아는 직장 내 점막 투과성이 높아 좌제 투여 시 흡수율이 연장아보다 높다. 하지만 좌약 삽입시 배변 자극으로 항문 내 약물 체류시간이 일정치 않고, 직장 내 혈관 분포나 장운동 등 개인차에 따라 약물의 흡수가 불규칙하여 약물 반응을 예측하기 어렵다. 미숙아는 만삭아에 비해 파락세타몰의 직장 투여 후 흡수 시간이 길어지는데, 직장의 온도 차이 때문으로 생각되며, 생체이용률이 연령에 따라 감소하므로 용량을 증량해야 할 수 있다[9,26]. 직장의 국소 pH는 성인의 경우 중성에 가깝지만 소아는 알칼리성으로 트라마돌(tramadol)의 직장 투여 후 소아에서 더 빠른 흡수와 짧은 반감기를 나타내는 데 기여하는 것으로 생각된다[40].

흡입, 비강 투여

영아와 소아에서 약물의 흡입 또는 비강 분무 투여가 점점 더 많이 사용되고 있는데, 통증 없이 투여할 수 있고 흡수가 빠르며 효과 발현이 신속하다는 장점이 있는 반면, 비강 자극, 정확한 용량 투여가 어렵다는 단점이 있다. 흡입요법은 주로 호흡기계의 국소 효과를 얻기 위한 것이나 약물의 전신 노출이 발생할 수 있어 흡입 스테로이드 치료시 코르티솔(cortisol) 억제제가 나타날 수 있고[11], 미다졸람, 텍스메데토미딘(dexmedetomidine) 등 진정약물의 비강 분무는 흡수 후 전신적인 효과를 목적으로 한다. 발달에 따른 폐 구조 및 환기량(분당 환기량, 폐활량, 호흡수)의 변화는 흡입 투여 후 약물의 호흡기 내 침착(deposition) 및 전신 흡수 양상에 영향을 미칠 가능성이 있으나 아직까지 이에 대한 연구는 미진한 실정이다[14].

기타

점안제를 2가지 이상 투여할 경우 5분 이상 간격을 두고 투여하며, 점안제 투여시 3세 미만은 귓바퀴의 아래쪽을 잡고 후하방으로 당기면서 투여하고, 3세 이상은 귓바퀴의 위쪽을 잡고 후상

방으로 당기면서 투여한다.

음식물과의 상호작용

음식물은 약물 안정성, 용해도 및 생체이용률 등 약물의 약동학에 영향을 미치는데 소아는 약물 복용을 용이하게 하기 위해 분유, 주스 등 음료나 소량의 음식에 약물을 섞어서 복용하게 되는 경우가 많고, 신생아 및 영아는 젖은 수유로 약물과 음식물 간의 상호작용을 피하기 어렵다. 고지방 식품은 약물의 위 배출 및 흡수를 지연시키는데 분유는 지방함량이 30%에 가까운 고지방 식이며, 우유 또는 칼슘 제품은 킬레이트화를 통해 약물 흡수를 억제하고 과일이나 베리류는 약물대사효소를 유도하거나 억제하여 약물에 영향을 준다.

하지만 소아에서 약물과 같이 섭취하거나 약물복용의 매개체로 사용되는 음식이 약물에 미치는 영향에 대한 정보는 많지 않은데, 정보가 알려진 약물들에 대한 주요 내용을 아래에 정리하였다[41,42]. (1) 음식과 같이 복용하면 안되는 약물들: entecavir, levothyroxine, nilotinib, omeprazole, rabeprazole, tacrolimus, voriconazole; (2) 위장관계 자극으로 음식과 병용 투여가 권장되는 약물들: 아세트아미노펜, aspirin, acyclovir, amlodipine, 카바마제핀, 카르베딜올, cefdinir, ciprofloxacin (유제품은 약물 흡수 저하로 제외), cortisone, dipyridamole, doxycycline, estradiol, famciclovir, griseofulvin (지방식 권장), hydrocortisone, ibuprofen, imipramine, lithium, lorazepam, metformin, metronidazole, mexiletine, naproxen (제산제 병용 필요), oxycodone, paroxetine, penicillin V potassium, perphenazine, piroxicam, prednisolone, primaquine, probenecid, trimethoprim, 발프로산(탄산음료 제외), zinc sulfate; (3) 자몽주스와 복용하면 안되는 약물들: amiodarone, 보센탄(bosentan), 에트라비린(etravirine), methylprednisolone, sertraline; (4) 우유와 복용하면 안되는 약물들: ferrous gluconate, ferrous sulfate, 플레카이니드(flecainide).

음식물과 같이 복용하면 약물 흡수에 크게 영향을 받는 약물들은 공복에 복용하도록 권장되는 반면, 위장관계 자극으로 인해 음식과 같이 복용하도록 권장되는 약물들도 있다. 주스는 자주 사용되는 약물 매개체이지만 몇몇 약물들(보센탄, 에탐부톨[ethambutol], 에트라비린 등)의 경우 과일주스와 같이 복용하면 안되는데, 특히 자몽은 CYP3A4를 비가역적으로 억제하는 대표적인 식품으로 CYP3A4로 대사되는 약물을 복용하는 환자는 자몽주스나 자몽을 먹으면 약효가 크게 증가하거나 부작용이 발생한다. 또한 점도가 높은 요거트나 과일 퓨레 등은 약물의 용출(elusion)을 저해한다. 약물을 음식에 혼합한 후 4시간 이상 복용

하지 않으면 약물 안정성 및 침전의 문제로 15% 이내의 약물이 소실될 수 있는데, 아목시실린 정제는 음식과 혼합 후 바로 복용해야 한다. 몇몇 약물들은 우유와 함께 복용할 수 없고(철분제제, 플레카이니드), 페니토인은 경관식과 같이 복용하면 생체이용률이 급격히 저하된다.

결론

소아는 어른과 비슷하지도 않고, 소아라는 한 단어로 묶을 수 없는 굉장히 다양한 특성의 인구집단이 포함된 시기이다. 다양한 특성을 보이는 집단의 약물요법에 일관된 원칙을 적용할 수 없는 것은 당연할 뿐 아니라 그 다양성을 일일이 나열하는 것도 불가능하다. 따라서 소아 환자에게 처방하는 임상 의사가 항상 환자에 맞는 정보를 확인하며 주의를 기울이는 것이 최선이다. 비교적 안전역이 넓고 오래 전부터 사용해 온 약물도 방심하여 처방하는 것은 금물인데, 이노제는 소아와 성인 심부전 환자에서 1차 치료약물로 40년 이상 사용되어 왔음에도 불구하고 소아 심부전 치료시 가장 흔히 부적절한 용량으로 처방되는 약물이기 때문이다. 소아에게 약물을 처방할 때는 소아 허가사항을 확인하고, 특히 미숙아를 포함한 신생아에게 약물을 처방할 때는 반드시 Neofax와 같은 신생아 약물 참고자료를 확인하여야 한다. 공식적으로 보고된 자료가 없거나 오래 전부터 소아에 처방되어 온 안전역이 넓은 약물들은 일반적인 소아의 약동학적 특징에 따라 약물 용량을 결정하고 임상 반응에 따라 용량을 조정할 수 있다.

2002년 미국에서 제정된 법률(Best Pharmaceuticals for Children Act)에 따라 소아를 대상으로 하는 임상시험의 범위가 확대되었고, 소아 약물 연구에 대한 윤리적 기준이 관대해짐에 따라 소아 약물요법에 대한 더 많은 정보가 밝혀질 것으로 기대한다. 하지만 임상 의사가 소아 약물요법의 특수성과 중요성을 인식하고, 영유아에게 안전하고 효과적인 약물 치료를 시행하려는 노력을 멈추지 않는 것이 가장 중요하며 이를 위해 지속적인 관심과 교육이 이어져야 하겠다.

찾아보기말: 소아; 약물관련 부작용; 약물요법; 영아; 약동학

ORCID

Byung Won Yoo, <https://orcid.org/0000-0001-6895-1484>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Data Availability

Not applicable.

References

1. Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:796–801.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
3. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1171–1179.
4. Albers S, Meibohm B, Mir TS, Läer S. Population pharmacokinetics and dose simulation of carvedilol in paediatric patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:511–522.
5. Läer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002;143:916–922.
6. Kang HR, Lee EK, Kim WJ, Shin JY. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:453–461.
7. van den Anker JN. Developmental pharmacology. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:233–238.
8. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:395–404.
9. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:281–299.
10. van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, et al. Pharmacoki-

- netics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F59-F63.
11. Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:1466-1469.
12. Linday L, Dobkin JE, Wang TC, et al. Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. *Pediatrics* 1987;79:544-548.
13. Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the infant. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 11:107-110.
14. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349: 1157-1167.
15. Cho HJ. Pharmacokinetics and drug therapy in neonates. *Pediatr Emerg Med J* 2017;4:5-11.
16. Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK. Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N Engl J Med* 1960;262: 787-794.
17. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002;96:1336-1345.
18. Loughnan PM, Greenwald A, Purton WW, et al. Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant. *Arch Dis Child* 1977;52:302-309.
19. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:267-272.
20. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, et al. Maturation of renal function in childhood: clearance studies. *J Clin Invest* 1949;28:1144-1162.
21. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, et al. Cef-tazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:650-659.
22. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin inter-val in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol* 1991;5:675-679.
23. Szeffler SJ, Wynn RJ, Clarke DF, et al. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980;97:312-315.
24. Pacifici GM. Clinical pharmacology of the loop diuretics furosemide and bumetanide in neonates and infants. *Paediatr Drugs* 2012;14:233-246.
25. Alon US, Scagliotti D, Garola RE. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in infants with congestive heart failure treated with furosemide. *J Pediatr* 1994;125:149-151.
26. Wilson G. Developmental pharmacology. *Anaesth Intensive Care Med* 2021;22:587-593.
27. Bajcetic M, Uzelac TV, Jovanovic I. Heart failure pharmacotherapy: differences between adult and paediatric patients. *Curr Med Chem* 2014;21:3108-3120.
28. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:541-555.
29. Marshall JD, Kearns GL. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:66-75.
30. Marshall J, Rodarte A, Blumer J, et al. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. *Pediatric Pharmacology Research Unit Network. J Clin Pharmacol* 2000;40: 578-589.
31. Chung EH, Choi YJ, Suh DI, Woo SI, Cho HJ, Chung SY. Adverse drug reactions in Korean children: an analysis of KAERS database on 2012-2013. Program and Abstracts of the 65th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society. 2015 Oct 22-23. Seoul, Korea: The Korean Pediatric Society. 2015;65.
32. Park GM, Park JH, Jung JW. Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:354-359.
33. Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Paediatr Anaesth* 2011;21:716-721.

34. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:164–170.
35. Zaffanello M, Bassareo PP, Cataldi L, Antonucci R, Biban P, Fanos V. Long-term effects of neonatal drugs on the kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(Suppl 3):87–89.
36. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:545–557.
37. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1077–1097.
38. von Harnack GA. A simple method for determining doses for children. *Monatsschr Kinderheilkd* (1902) 1956;104:55–56.
39. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004;113:973–983.
40. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529–538.
41. Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. Co-administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their physicochemical properties-a global perspective on practices and recommendations. *AAPS J* 2020;22:54.
42. Tunehag KR, George B, Samuels S, et al. Food-drug effects and pediatric drug development studies submitted to the US Food and Drug Administration, 2012–2022. *J Clin Pharmacol* 2024;64:697–703.