



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

碩士學位 請求論文
指導教授 辛 周 暎

의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를
이용한 비만치료제의 국내이상사례 및
실마리정보 검색

成均館大學校 一般大學院

製藥産業學科

申 浩 峻

碩士學位請求論文

비만치료제의 국내 이상사례 및 실마리정보 검색
의약품부작용원시자료(KIDS-KD)를 이용한

2
0
2
0

申
浩
峻

碩士學位 請求論文

指導教授 辛 周 暎

의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를
이용한 비만치료제의 국내 이상사례 및
실마리정보 검색

Domestic Adverse event and signal detection of
Anti-Obesity medicines using KIDS-KD

成均館大學校 一般大學院

製藥産業學科

申 浩 峻

碩士學位 請求論文

指導教授 辛 周 暎

의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를
이용한 비만치료제의 국내 이상사례 및
실마리정보 검색

Domestic Adverse event and signal detection of
Anti-Obesity medicines using KIDS-KD

이 論文을 藥學 碩士學位請求論文으로 提出합니다.

2020 年 04 月 日

成均館大學校 一般大學院

製藥産業學科

申 浩 峻

이 論文을 申浩峻의 藥學
碩士學位 論文으로 認定함.

2020 年 06 月 日

審査委員長

審査委員

審査委員

목차

제1장 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	5
제2장 선행 문헌 고찰	6
제3장 연구 방법	9
1. 연구 자료	9
2. 연구내용 및 방법	11
1) 이상사례 보고현황 분석	11
2) 약물 이상사례 조합 생성 및 분석	12
3) 데이터마이닝을 통한 약물 이상반응 도출	14
3. 분석방법	16
4. 연구 윤리	17
제4장 연구 결과	18
1. 이상사례 보고현황 분석	18
1) 비만치료제 연간 이상사례 비율	18
2) 시계열 분석을 이용한 약물별 이상사례 보고현황	20
3) 이상사례 보고빈도 특성 분석	22
2. 약물-이상사례 조합 분석	33
1) 비만치료제-이상사례 조합 생성	33
2) 약물-이상사례 보고 빈도 및 특성	34
3. 실마리 정보 확인	55
제5장 결론 및 고찰	60

참 고 문 헌	67
ABSTRACT	72

표목차

[표 1] 연구 약물 목록	9
[표 2] 데이터 마이닝의 계산 공식 및 출처	15
[표 3] 2009년부터 2018년까지 비만치료제에 대한 (심각한) 이상사례 보고건수	21
[표 4] 비만치료제 이상사례별 인구학적 특성	23
[표 5] 비만치료제 약물별 재심사기간	24
[표 6] 비만치료제의 보고유형 특성	26
[표 7] 비만치료제 이상사례 원보고자 특성	27
[표 8] 비만치료제 이상사례의 보고자정보	28
[표 9] 비만치료제 이상사례의 인과성평가정보	30
[표 10] 비만치료제 심각한 이상사례 특성 및 인과성평가정보	32
[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황	34
[표 12] PT code에 따른 펜디메트라진 이상사례 현황	38
[표 13] PT code에 따른 디에틸프로피온 이상사례 현황	41
[표 14] PT code에 따른 로카세린 이상사례 현황	42
[표 15] PT code에 따른 마진돌 이상사례 현황	44
[표 16] PT code에 따른 리라글루티드 이상사례 현황	45
[표 17] PT code에 따른 오르리스타트 이상사례 현황	47
[표 18] PT code에 따른 부프로피온/날트렉손 이상사례 현황	49
[표 19] SOC code에 의한 각 비만치료제 약물별 이상사례 현황	52
[표 20] WHO-ART(PT)의 의한 펜터민 실마리정보	55
[표 21] WHO-ART(PT)의 의한 펜디메트라진 실마리정보	56
[표 22] WHO-ART(PT)의 의한 디에틸프로피온 실마리정보	56
[표 23] WHO-ART(PT)의 의한 로카세린 실마리정보	57

[표 24] WHO-ART(PT)의 의한 마진돌 실마리정보	57
[표 25] WHO-ART(PT)의 의한 리라글루티드 실마리정보	58
[표 26] WHO-ART(PT)의 의한 오르리스타트 실마리정보	59
[표 27] WHO-ART(PT)의 의한 부프로피온/날트렉손 실마리정보	59

그림목차

[그림 1] 비만 유병률 추이(체질량지수 기준)	1
[그림 2] KIDS에 보고된 비만치료제 이상사례 보고건수(2013.01~2018.12)	4
[그림 3] 2014~2018년 KIDS자료를 이용한 비만 치료제의 이상반응 비율	19
[그림 4] 2009년부터 2018년까지 KIDS 데이터를 이용한 비만치료의 부작용 건수 ...	20

논문 요약

의약품부작용 보고원시자료(KIDS-KD)를 이용한 비만치료제의 국내 이상사례 및 실마리정보 검색

전 세계적으로 비만 유병율은 증가 추세를 보이고 있다. 이런 비만인구의 억제와 마른체형을 선호하는 여성들의 수요를 충족하기 위해 비만치료제는 개발되었다. 2018년 국내 비만 치료 가이드라인에 명시된 약물은 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 로카세린, 마진돌, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손으로 총 8종이다. 이 중 장기간 사용 허가 받은 비만치료제는 로카세린, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손으로 총 4종이다. 기존 단기적으로 사용되는 비만치료제가 장기 사용이 가능해지면서 새로운 이상사례에 대한 보고가 증가하고 있다. 본 연구는 한국의약품안전관리원에 수집된 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를 이용하여 약물의 신호를 검출하기 위해 분석 하였다. 이 연구의 분석 기간은 2009년 1월부터 2018년 12월까지 연구 약물의 기간으로 설정하였다. 모든 이상사례는 한국이상반응보고시스템(KAERS)에서 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)로 수집 되었다. 이 데이터는 데이터마이닝 기술을 사용하여 분석되었으며, 자료 분석을 통해 이상사례 보고특성별 현황을 확인하고 나아가 데이터마이닝 기법을 적용하여 실마리정도를 도출, 이를 의약품 라벨과 비교하여 새로운 이상사례가 있는지 알아보았다.

비만치료제의 이상사례 보고는 대부분 자발적 보고로 이루어졌으며, 지역의약품안전센터로부터 이루어졌다. 이상사례의 성별 분포에서는 여성이 남성에 비해 훨씬

높은 비율을 차지하였다.(92.7%) 발생하는 연령에서는 약물마다 상이 하였다.

데이터마이닝으로 비만치료제의 실마리정보로 확인된 이상사례는 47개 신호가 얻어졌으며, 국내 라벨에서 확인되지 않은 21개의 신호를 얻을 수 있었다. 새로운 실마리정보로 판단된 이상사례는 펜디메트라진에서 탈모, 초조, 식욕부진, 월경 장애 총 4건이다. 디에틸프로피온에서 여드름, 대변실금, 졸림 총 3건이다. 로카세린에서 환각, 무력증 총 2건이다. 리라글루티드에서 가려움증, 공격적 반응, 졸림, 부종, 월경과다, 월경 장애, 투약오류 총 7건이다. 오르리스타트에서 시각이상, 위창자내공기참, 흑색변 총 3건이다. 부프로피온/날트렉손에서 근육통, 오심 총 2건으로 총 6개 약물에서 21개의 새로운 실마리정보를 확인하였다.

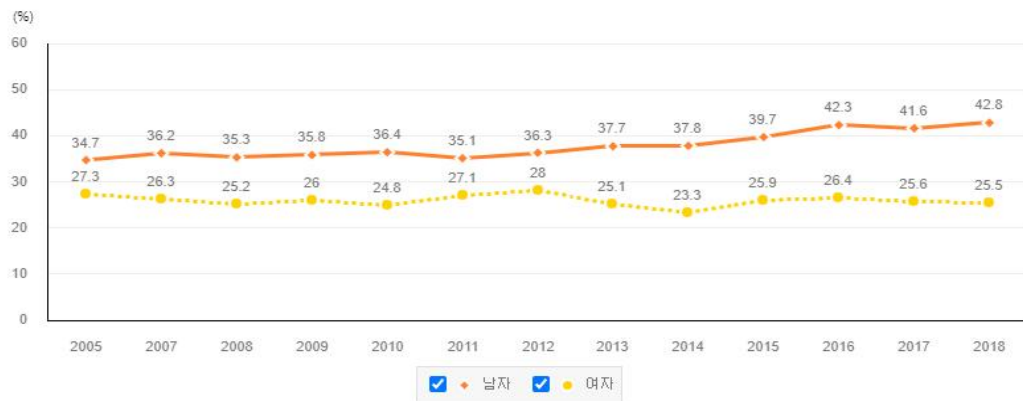
본 연구를 통해 약물 남용 및 남용의 위험이 있는 비만치료제의 이상사례 보고 자료의 특성을 분석하고 비만치료제의 국내 이상사례 현황에 대한 기초자료를 제공하며, 실마리정보를 발견하여 이후 약물 안전성 평가 자료로써 활용될 수 있다는 점에서 의의가 있다고 볼 수 있다. 그러나 주관적 판단, 과소보고 가능성 등 자발적 부작용 보고자료 자체의 한계점을 고려하지 않았기 때문에 약물과 이상사례 사이의 인과성을 확인하기 위해 추가적인 분석연구가 필요합니다.

주제어 : 비만치료제 , 이상사례 , 실마리정보 , 부작용보고 , 의약품부작용보고원시자료 , 데이터마이닝

제1장 서론

1. 연구배경

전 세계적으로 비만 유병율은 증가 추세를 보이고 있다. 세계보건기구(WHO)의 발표에서 전 세계의 비만 유병율 증가는 1980년부터 2008년 사이 약 두 배 증가하였으며, 2014년 기준 성인(18세 이상) 인구에서 39%(1.9billion)가 과체중, 13%(600million)가 비만인구로 조사되었다.[1-2] 국내에서도 비만인구의 증가추세를 확인할 수 있었다. 2018년 국민건강영양조사에서 남성의 경우 2014년 37.8%에서 2018년 42.8%로 5% 증가하였으며, 여성의 경우 2014년 23.3%에서 25.5%로 2.2% 증가한 것으로 나타났다. [3]



[그림 1] 비만 유병률 추이(체질량지수 기준)

출처 : 2018 국민건강통계; 보건복지부, 질병관리본부(국가승인통계 제117002호, 국민건강영양조사)

비만 유병율이 증가하고 있는 가운데 국내에서는 마른 체형을 선호하는 미의 기준으로 다이어트 붐이 형성되었다. 이러한 다이어트 붐은 다이어트 시장을 폭발적으로 성장시키는 기폭제가 되었다.[4] 과체중과 비만 환자를 바라보는 시선이 게으르거나 자기 관리가 부족하다는 부정적인 인식으로 형성되면서 많은 여성들이 체중감량을 하게 된다.[5] 대부분의 여성들이 마른체형 또는 날씬한 체형에 선호를 갖고 이를 이루기 위해 다양한 다이어트 방법을 시도하고 있다.[6]

하지만 체중감량을 위한 운동시간의 여유가 없거나, 단기간에 빠른 효과를 이루고 싶은 여성들에게는 식이요법과 신체적 고통이 없이 식욕을 떨어뜨려 체중감량의 효과를 나타내는 약물요법을 선호하고 있다.[5] 이러한 비만치료 약물이 본래의 목적과는 다르게 필요 이상의 체중감량, 날씬한 체형을 만들기 위한 수단으로 사용되면서 사회적으로 약물 오남용 문제가 제기 되고 있다.[7]

국내 비만치료 가이드라인에서 권고하고 있는 비만치료제 약물은 2018년 기준 총 8종으로 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 로카세린, 마진돌, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손이다. 이 중 장기간 사용 허가를 받은 비만치료제는 로카세린, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손으로 총 4종이다.[8]

펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌의 경우에는 향정의약품으로 분류가 되며 중추신경계 작용 식욕억제제 약물에 해당한다. 중추신경계 작용 향정의약품의 경우 노르아드레날린 재흡수를 억제하여 신경화학 물질이 장기간 신경세포접합부 후막에 작용하도록 유지함으로써 아드레날린성 자극을 증강시켜 식욕을 억제시킨다. 때문에 향정의약품 중 중추신경계 해당하는 비만치료제의 경우에는 단기간 사용하는 식욕억제제로 분류된다.[9,10]

로카세린의 경우 5-hydroxytryptamine(5-HT)_{2c} 수용체에 선택적으로 작용함으로써 POMC 뉴런을 활성화시킴으로써 식욕을 떨어뜨리는 세로토닌성 약물이다.[11]

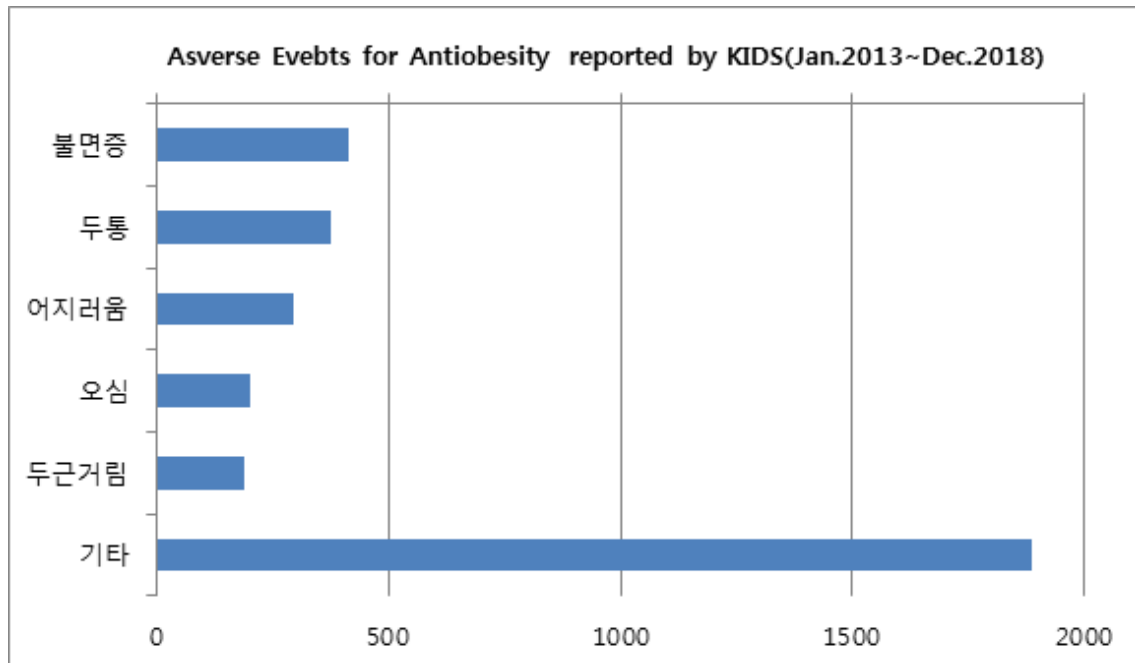
리라글루티드의 경우 인크레틴의 하나인 glucagon-like peptide-1(GLP-1)의 유

사체이다. GLP-1은 포만감을 증가시켜 체중 감량을 유도하는데, GLP-1 역시 다른 식욕억제제들과 마찬가지로 시상하부의 다양한 부위에 작용하여 식욕을 떨어뜨린다.[12,13]

오르리스타트의 경우 섭취된 음식물에 들어 있는 지방질을 분해하는 효소인 위장관 및 췌장 리파아제에 대한 억제제로 특히, 췌장 리파아제를 억제하여 중성지방이 지방산으로 분해되어 장관 내로 흡수되는 것을 차단함으로써 체중 감량 효과를 나타낸다.[14]

부프로피온/날트렉손의 경우 부프로피온은 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 항우울제로서, POMC/CART 뉴런을 자극하여 식욕을 떨어뜨린다. 여기에 날트렉손을 함께 사용하면 부프로피온의 식욕억제 효과를 강화시킬 수 있다.[15]

비만치료제 약물 사용량은 과잉을 넘어 오남용 문제로 두드러지고 있다. 식약처에서 조사한 2018년 7월부터 2019년 6월까지 의료기관 종별 식욕억제제 처방 현황을 조사한 자료에서 지난 1년 처방된 식욕억제제를 하루 평균으로 따지면 매일 3414명이 64만 6000개 이상을 처방받아 복용한다고 밝힌 적이 있다.[16] 비만치료제를 과다복용 할 경우 빈맥, 불면증, 감각이상 등의 부작용이 발생하며, 특히 항정비만치료제의 경우 과다복용 할 시 환각이나 환청 심할 경우 심장이상 등의 부작용이 나타나고 있다.



[그림 2] KIDS에 보고된 비만치료제 이상사례 보고건수 (2013.01~2018.12)
출처 : 한국의약품안전관리원 안전정보공개자료

한국의약품안전관리원 안전정보 공개를 통해 2013년 1월~2018년 12월내 다빈도로 보고된 비만치료제 이상사례에 대해 살펴본 결과(그림2) 기타사례가 1,887건으로 가장 많았고 그 다음으로 불면증(414건), 두통(376건), 어지러움(294건), 오심(202건), 두근거림(187건) 순이었다. 단기적으로 사용되던 비만치료 약물에서 장기 사용이 가능해지는 비만치료 약물이 개발되어 사용되고 있다. 또한 보고되는 이상사례 빈도가 점점 증가하는 만큼 약물에 대한 이상사례 관련 추가 연구와 이상사례를 면밀히 파악해보고자 한다.

2. 연구목적

본 연구는 비만 치료제의 생산실적이 증가하고 있고 그에 따른 비만 치료제의 처방이 국내 가이드라인에서 고시한 것보다 많은 양의 의약품이 과잉처방 되고 있으며, 그 과잉처방 빈도가 증가하고 있음에도 불구하고 해당하는 약물들의 이상사례 대한 비교연구는 거의 진행되지 않은 상황이다. 그러므로 본 연구를 통해 가이드라인에서 명시하고 있는 비만치료제 약물 부작용 연구의 기초 자료를 제공 하고자 한다.

구체적으로는 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를 활용하여 비만치료 가이드라인에 명시되어 있는 국내 비만치료약물들의 이상사례에 대한 현황 및 특성을 분석하고 데이터마이닝 기법을 통하여 비만치료제에 해당하는 각각의 약물별 이상사례 간의 유사성과 차이점에 대하여 비교 분석 하고자 한다.

제2장 선행 문헌 고찰

비만치료제에 대한 국내 이상사례 연구는 국외에서 진행된 연구가 대다수이었으며, 그 중 이상사례 보고 자료를 활용한 데이터베이스 분석연구는 매우 드물었다.

L Aagaard. et al.(2016)의 연구에서는 EU의 EudraVigilance(EV)에서 덴마크, 네덜란드, 노르웨이, 스웨덴, 영국의 5개 유럽 국가를 중심으로 2007년부터 2014년까지의 유럽에서 시판되고 있는 비만치료제 약물(ATC code A080A 그룹)에 해당하는 부작용보고 데이터베이스 자료를 받아 부작용보고를 분석하였다. 이 연구에서 다수의 심각한 이상사례가 Orlistat(37%) 와 rimonabant(22%)에 대해 보고되었으며, 심각한 이상사례의 가장 큰 비중은 ‘심장장애’(19%)와 ‘정신장애’(18%)였습니다. [22] 본 연구의 연구와 동일하게 각 국가별로 사용되는 비만치료제군의 해당하는 약물에 대한 시판후안전성조사를 하였으며, 동일한 약물로는 Phentermine, Diethylpropion, Mazindol, Orlistat 총 4가지의 동일한 약물을 다루고 있다. 해당연구는 유럽국가에 국한하여 연구한 자료이기 때문에는 국내에서 사용되는 비만치료제 약물을 모두 포함하지 않은 한계점을 가지고 있다.

Georgios A. et al.(2015)의 연구에서는 Bupropion/Naltrexone의 안전성 연구를 하기 위해 메타분석을 하였다. 연구결과 가장 흔한 부작용은 메스꺼움, 변비, 두통 및 구토 이었으며, 매우 드물지만 심각한 부작용은 자살 사고와 발작을 포함하였다. [23] 이 연구는 미국의 Bupropion/Naltrexone의 임상효능 및 안전성에 대한 연구하고 있다. 본 연구와 동일한 약물을 다루고 있으므로, 국내의 보고되는 이상사례와 비교해 보고자 한다.

Hyun Ok Kim. et al.(2013) 연구에서는 국내에서 사용되는 비만치료제 약물인

펜터민의 시판 후 안전성에 대한 연구를 하였다. 2006년 9월부터 2007년 11월까지 한국의 30개 1차 진료 센터에서 비만 환자 711명을 대상으로 안전성과 효능을 조사하기 위해 시판 후 안전성 연구를 수행하였다. 218명(30.6%)의 환자에게서 266건의 이상사례가 발생하였으며, 심각한 이상사례는 보고되지 않았다. 해당 논문에서는 국내에서 가장 많이 쓰이는 비만치료제 약물인 펜터민에 대한 시판 후 연구를 진행하였다.[24] 하지만 펜터민 이외에도 국내 비만치료제로 사용되는 약물이 많기 때문에 본 연구에서는 펜터민을 포함한 비만치료제 약물의 시판 후 연구를 진행해 보고자 한다.

김범수 et al.(2010) 연구에서는 펜디메트라진의 유효성과 안전성 평가를 위한 시판 후 안전성 연구를 하였다. 2006년 9월부터 2007년 11월까지 전국의 일차 진료의사 28명을 방문한 비만 환자 1,062명을 대상으로 시판 후 안전성을 실시하였다. 이상사례는 298명(32.5%)의 환자에게서 437건의 이상사례가 발생하였으며, 심각한 이상사례는 보고되지 않았다.[25] 본 연구와 동일한 약물인 펜디메트라진을 다루고 있기 때문에 본 연구의 결과와 비교해 보고자 한다.

Bruno Halpern et al.(2015) 연구에서 로카세린을 이용한 초기 동물 실험에서 고용량의 약물을 투여 받은 암컷 쥐에서 유선 섬유종 및 선암의 위험이 증가한다는 보고로 인해 신생물 안전성에 대한 우려를 제기 하였다. 최근 미국 FDA 임상시험 평가 결과 5년간 약 12,000명 환자 대상 임상시험에서 위약 투여군에 비해 로카세린 투여군에서 더 많은 환자가 암을 진단을 받았다. 로카세린 투여 환자(5,995명) 중 462명(7.7%), 위약투여환자(5,992명)중 423명(7.1%)에서 원발암이 진단이 되었다. 이러한 미국의 FDA 임상시험 평가 자료를 근거로 현재 국내 시판중인 로카세린은 모두 회수조치 되었다.[26,27] 본 연구를 통하여 로카세린으로 보고된 이상사례 중 암 발병과 연관이 있는지 비교할 예정이다.

Troels M. Jensen et al.(2015) 연구에서는 영국 임상 당뇨병 협회에 의해 수행된 리라글루티드 연구에서 2009년 11월부터 2013년 6월까지 6,010명의 환자를 대상

으로 리라글루티드에 노출된 후 4명에게서 췌장염의 대한 사례가 발생하였다고 기록 하였다.[28]

Thor Chalmer et al.(2015) 연구에서 GLP-1 수용체 작용제인 리라글루티드는 제 2형 당뇨병 치료제에 널리 사용되는 약물이지만, GLP-1 수용체 작용제에서 췌장염의 위험이 약간 높아지는 경향이 있다고 하였다.[29] 리라글루티드의 경우에는 기존 제2형 당뇨병 치료제로 사용되었지만, 식욕감소, 체중감소 등의 효과로 비만치료제로 사용되고 있다. 국내 급격한 사용량 증가로 인해 이에 따른 이상사례 또한 높을 것으로 생각되며 더 나아가 국내 보고되는 이상사례 중 췌장염과 연관이 있는지 비교해보고자 한다.

제3장 연구 방법

1. 연구 자료

본 연구에서 다룰 기초 자료는 2009년 1월부터 2018년 12월까지 접수된 비만치료제와 리라글루티드에 해당하는 약물의 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)로서 한국의약품안전관리원에서 연구 목적으로 제공받았다.

[표 1] 연구약물 목록

Anti-Obesity medicines		Research Drug	
A08A	Antiobesity preparation, EXcl. Diet products	A08AA	Centrally acting antiobesity products
A08AA	Centrally acting antiobesity products	A08AA01	Phentermine
A08AA01	Phentermine	A08AA03	Amfepramone
A08AA02	Fenfluramine	A08AA05	Mazindol
A08AA03	Amfepramone	A08AA11	Locaserin
A08AA04	Dexfenfluramine	A08AA62	Bupropion and Naltrexon
A08AA05	Mazindol	A08AB01	Orlistat
A08AA06	Etilamfetamine	A10BJ02	Liraglutide
A08AA07	Cathine	A10BX07	Liraglutide
A08AA08	Clobenzorex		
A08AA09	Mefenorex		
A08AA10	Sibutramine		
A08AA11	Loraserin		
A08AA56	Ephedrine, Combinations		
A08AA62	Bupropion and Naltrexon		
A08AB	Peripherally acting antiobesity product		
A08AB01	Orlistat		

Anti-Obesity medicines		Research Drug
A08AX	Other antiobesity drugs	
A08AX01	Rimonabant	
A10BJ02	Liraglutide	
A10BX07	Liraglutide	

가이드라인에서 명시하고 있는 비만치료제 약물은 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌, 로카세린, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손 이다. 연구약물은 ATC code 분류에서 A08A에 해당하는 약물 중 가이드라인에서 명시된 약물 7종 과 리라글루티드로 선정하였다. 리라글루티드의 경우에는 혈당억제제(A10B)에 해당하는 약물 중 리라글루티드를 비만치료목적으로 오프라벨 처방에 해당하는 경우를 추출하였다. 이 과정에서 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌, 로카세린, 부프로피온/날트렉손, 오르리스타트 총 7개의 약물은 A08A에 해당하는 사례의 이상사례 빈도를 분석하였으며, 리라글루티드의 경우에는 혈당억제제(A10B) 약물 중 성분명이 ‘리라글루티드’로 명시된 데이터 중에서 투여목적인 E66(비만), R63.5(이상체중증가)로 기재되어 체중감량 목적으로 리라글루티드를 투여한 것으로 추정되는 사례의 이상사례 빈도를 분석하였다.

본 연구에서는 특정 이상 사례 또는 부작용에 관한 연구가 아니므로 한국의약품안전관리원에서 제공하는 모든 정보를 수집하였다. 의약품은 의심약물만 적용 하였고, 부작용은 PT만 적용하여 구분하고자 하였다.

2. 연구내용 및 방법

1) 이상사례 보고현황 분석

의약품부작용보고보고원시자료(KIDS-KD)는 한국의약품안전관리원에서 제공하는 의약품으로 인해 발생하는 부작용자료이다. 제공되는 자료는 원자료에서 입력 오류 및 논리적 오류 등을 거르는 스크리닝 작업 후 데이터클렌징을 거쳐 의약품정보, 부작용 정보, 중대사례정보, 보고자정보 등에 난수화 처리된 일련의 코드를 부여하여 분석이 가능할 수 있게 만들어진 자료이다.[18] 한국의약품안전관리원에서 제공하는 자료는 8개의 테이블에 분산하여 제공하기 때문에 KD-NO(난수화 처리된 보고번호)를 연결키로 하여 병력정보와 그룹 정보, 부작용 정보를 제외하고 환자에 대한 정보가 있는 기본 정보, 약물에 대한 성분명이 있는 의약품 정보, 중대 이상사례의 종류를 구분한 중대사례정보, 성분과 부작용에 대한 인과성을 보고자 또는 평가자가 판단한 인과성평가정보 내용을 통계 프로그램(Release 9.4 SAS Institute, INC., Cary, NC, USA)을 사용하여 통합하였다.

기본 정보에서는 발생인지일 보다는 보고 연도를 사용하고자 하였고 연령군 항목이 별도로 있었으나, 결측치가 많았기 때문에 기록된 연령을 통해 20세 미만, 20세 이상 ~ 40세 미만, 40세 이상 ~ 60세 미만, 60세 이상의 연령군으로 재분류 하였다. 그 외에 중대 사례 여부, 보고유형, 성별, 연령을 연구 자료로 활용하였다.

의약품 정보에서는 의심약물만 선정하였고, 적응증을 포함하였다. 그리고 보고자 정보는 모든 변수를 활용하였다.

중대 사례정보는 모든 변수를 사용하였는데 중대 사례를 각각의 변수로 활용하여 발생여부로 코딩되어 있었다. 따라서 데이터 활용의 편의성을 위하여 재 코딩을 하였다. 그리고 인과성평가정보는 성분명과 부작용 코드를 제외한 인과성 평가 결과를 사용하였는데 인과성 평가 결과는 확실함(Certain), 상당히확실함(Probable), 가능함(Possible)에 해당하는 자료만 재 코딩을 하였다. 이 때, 연구 및 비교 약물이 아닌 보고 건수 및 결측치는 모두 제외하였다.

2) 약물 이상사례 조합 생성 및 분석

시계열 분석을 통해 비만 치료제의 약물별 이상사례 현황 및 증감 패턴을 파악하고자 한다. 비만치료제의 약물별 보고 연도 별 이상사례 보고 빈도를 시계열 그래프로 나타내어 시각적으로는 시간에 따른 특이적인 변화나 변화가 있던 시점에 어떠한 사건이 있는지 확인하도록 하였다. 그리고 성별, 연령별, 보고자 정보/유형별, 부작용 코드별, 중대이상사례별, 인과성평가 정보별 약물-이상사례 등을 비교하여 약물별 특성을 확인 한다.

실마리정보(Signal)정보는 의약품부작용보고원시자료의 모든 자료가 의약품의 안전성과 유의미하지 하지 않기 때문에 의약품의 유의미한 안전성 정보를 분별하기 위해 일련의 분석 과정을 거쳐 도출된 정보를 말한다. 대규모의 데이터 속에서 실마리정보(Signal)을 도출하기 위해서는 데이터 마이닝(Data mining) 통하여 예상하지 못한 연관성과 숨겨진 패턴을 찾는다.[19,20]

데이터마이닝(Data mining) 기법에는 보고분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR), 보고오즈비(Reporting Odd Ratio, ROR), 베이지안 신뢰전달신경망의 정보성분(Information Component, IC)의 분석기법을 적용하여 정량적 분석 방법으로 약물

과 이상사례간의 실마리정보 여부를 판단한다. [20,21]

의약품부작용보고보고원시자료는 이상사례 또는 부작용 보고 1건에 다수 기재될 수 있고, 부작용 사례도 하나로 국한되지 않는다. 따라서 각각의 약물과 이상사례를 일대일로 대응시킨 것을 약물-이상사례 조합(drug-adverse event pair)이라고 정의하였다.[21]

이상사례 보고건수 에서는 이상사례 명이 아닌 국제보건기구 이상반응 용어사전 (WHO Adverse Reaction Terminology)code 중 SOC level, PT level, IT level로 작성되어 있기 때문에 WHO-ART 092에 있는 부작용 명을 의약품부작용보고원시 자료에 적용시켰다. 이 때, 신체 기관별 분리 유형을 나눈 SOC코드가 동일 또는 유사하고 PT level도 유사한 부작용인 경우에는 통합하여 이상 사례의 다양성을 제한하였다. 추가로 리라글루티드 약물에 대해서는 투여목적이 E66(비만), R63.5(이상체 중증가)로 기재되어 체중감량 목적으로 리라글루티드를 투여한 것으로 추정되는 사례에 대해서 이상사례 빈도를 분석하였다.

데이터 재가공을 통해 얻어진 약물-이상사례 조합을 이용하여 이상사례별 빈도를 산출, 연구약물과 비교약물 각각에서 다빈도로 보고된 이상사례를 파악하고자 한다. WHO-ART 의 SOC code로 생성한 약물-이상사례 조합을 통해 연구약물인 비만치료제와 비교약물에서 다빈도로 이상사례가 보고되는 신체기관을 확인하고 PT code를 이용하여 만든 약물-이상사례 조합으로 더 구체적인 다빈도 이상사례를 알아보하고자 한다.

3) 데이터마이닝을 통한 약물 이상반응 도출

최종적으로 얻어진 약물-이상사례 조합 자료는 통계 프로그램(Release 9.4 SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)으로 실마리 정보를 얻기 위해서 데이터마이닝 기법을 적용하였다. 실마리 정보를 얻기 위해서는 기본적으로 2X2 테이블을 만든다.

Number of reports	Specific Adverse Events	All other Adverse Events
Research drug	A	B
Comparative drug	C	D

이 빈도표를 이용하여 보고분율비(Propotional Reporting Ratio, PRR), 보고오즈비(Proportional Odds Ratio, ROR), 베이지안 신뢰전달신경망(Bysian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)의 정보성분(Information Component, IC)을 이용하여 실마리 정보를 판단한다. 판단 지표에 대한 정보는 다음 표와 같다. 데이터 마이닝을 통해 각 지료를 계산하고 판단하는 것은 통계 프로그램(Release 9.4, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 실시하였다.[20]

[표 2] 데이터 마이닝의 계산 공식 및 출처

	PRR (Proportional Reporting Ratio)	ROR (Reporting Odds Ratios)	IC (Information Component)
Calculation	$\frac{\{A/(A+B)\}}{\{C/(C+D)\}}$	$\frac{(A/B)}{(C/D)}$	$\log_2 \frac{P(AE, Drug)}{\{P(AE)*P(Drug)\}}$
Criteria	PRR ≥ 2 $X^2 \geq 4$ and A ≥ 3	POR ≥ 2 $X^2 \geq 4$ and A ≥ 3	Under limit of 95% Confidence interval ≥ 0
Reference	UK Yellow Card	Netherlands Pharmaco-vigilance Foundation	WHO Uppsala Monitoring Center

모든 지표가 만족한 것을 최우선 실마리 정보로 확보하였고 세 가지 지표 모두를 만족하는 경우를 실마리정보로 정하였다. 그리고 실마리 정보로 확인된 이상사례가 시판 허가된 제품의 라벨에 어떻게 적용되었는지 확인하였다. 또한 라벨에 적용된 사항 중 인과성을 배제할 수 없다고 판단된 이상사례를 우선순위로 두기로 하였다.

3. 분석방법

본 연구의 자료 분석은 SAS 9.4(Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하여 데이터 셋의 구성 및 분석을 실시하였다.

약물-이상사례 조합을 만들기 위해서는 특성 분석을 위해 만든 병합 데이터에 의약품부작용보고원시자료를 재 가공해야 하였다.

환자 특성은 성별과 연령별로 비만치료제의 약물 간의 보고 빈도를 확인하였다. 총 4가지 연령군으로 19세 미만, 20세 이상 ~ 40세 미만, 40세 이상 ~ 60세 미만, 60세 이상의 연령군으로 재분류하였다. 성별은 카이제곱 검정, 연령군별 빈도는 연구약물인 비만치료제와 비교약물간의 Mantel-Haenszel 카이제곱 검정을 통해 유의성을 확인하였다.

특성 분류는 보고 유형과 보고자 정보에 따른 비만치료제의 약물 간의 특성 분석을 실시하였다. 비만치료제와 비교약물 간의 Mantel-Haenszel 카이제곱 검정을 통해 유의성을 확인하였다.

의약품부작용보고원시자료에서 1차적으로 수행한 인과성 평가 결과에 대한 빈도를 확인하였다. 인과성 평가 결과는 의약품부작용보고원시자료 이용지침서에 따르면 WHO 인과성평가방법을 기준으로 보고자 혹은 평가자 부작용 조합에 대해 인과성을 입력한 것이다. Mantel-Haenszel 카이제곱 검정을 통해 유의성을 확인하였다.

4. 연구 윤리

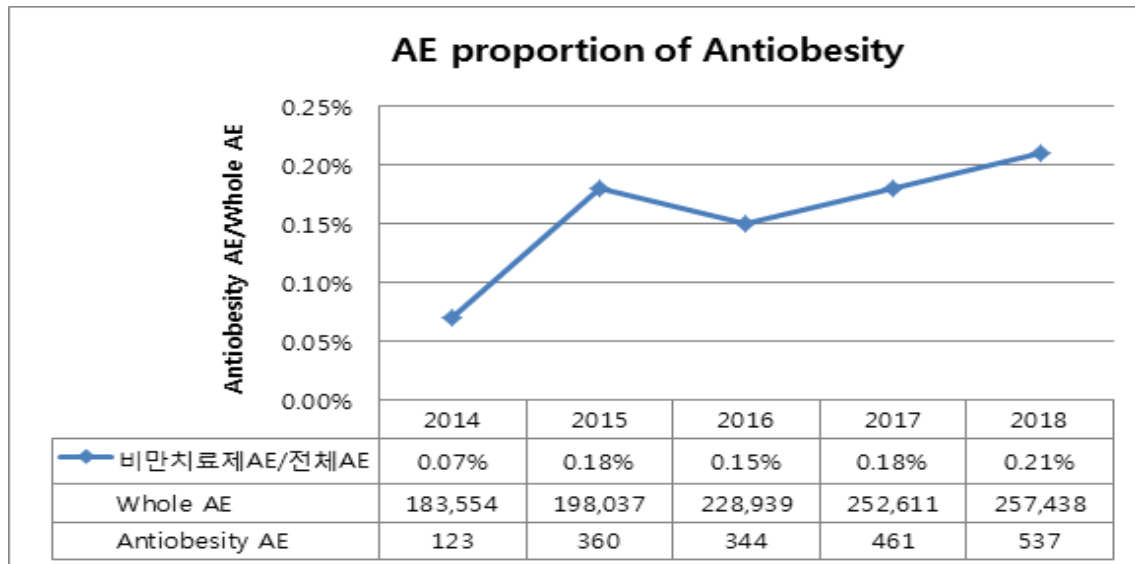
본 연구의 계획서는 성균관대학교 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)에 제출하여 이미 수집된 공개 자료인 건강보험청구자료를 이용한 후향적 연구로 심사 면제 승인을 받았다.(IRB File No. SKKU 2020-05-004)

제4장 연구 결과

1. 이상사례 보고현황 분석

1) 비만치료제 전체 연간 이상사례 비율

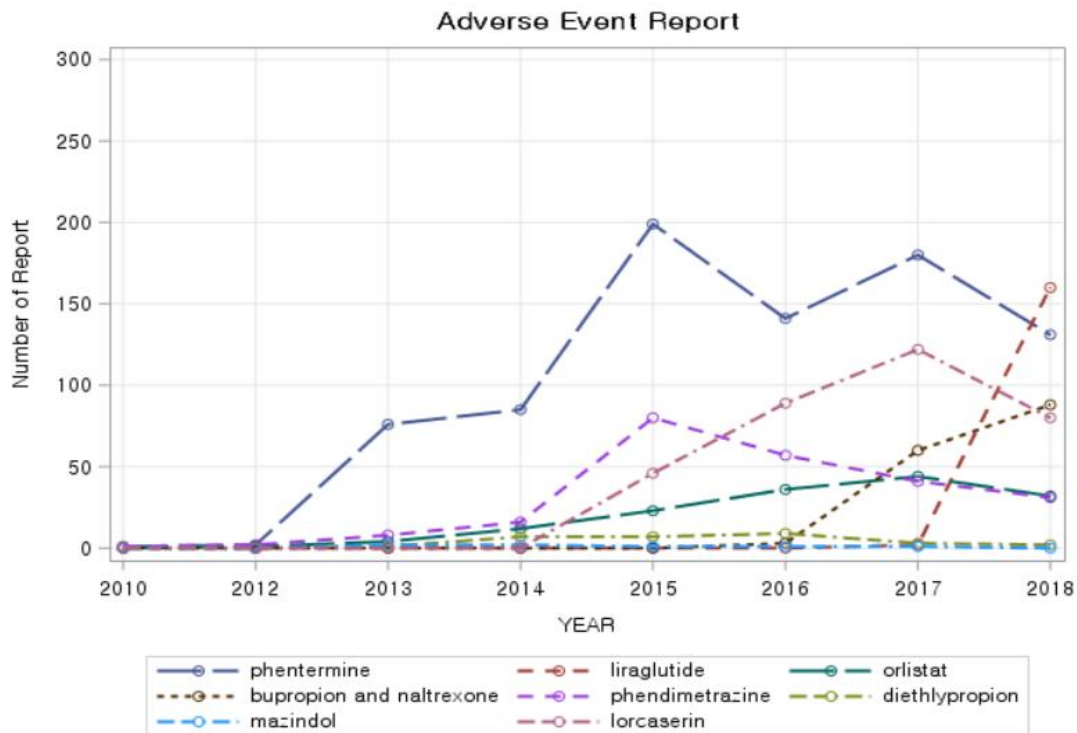
한국의약품안전관리원에서 안전정보[17]로 공개하는 비만치료제에 해당하는 이상사례 보고 조회 자료를 이용하여 5년간 연도별 비만치료제 이상사례 보고현황에 대해 조사하였다. 해당 연도별로 안전원에 보고된 전체 이상사례 수를 분모로 하여 비만치료제 이상사례 보고건수 비를 산출하여 그래프(그림3)로 나타낸 결과 조사기간 내 비만치료제 이상사례 보고 수는 2014년에서 2015년 사이 약 2배로 증가 하였다. 2015년에서 2016년 사이 감소하는 경향을 보이다가 2016년부터 꾸준히 증가하는 경향을 보이고 있다.



[그림 3] 2014 ~ 2018 년 KIDS 자료를 이용한 비만 치료제의 이상 반응 비율
출처 : 한국의약품안전관리원 안전정보공개자료

하지만 이는 전체 부작용 보고건수에 대한 분율이며, 매년 의약품안전관리원으로 보고되는 이상사례 보고건수가 증가하고 있다는 것을 감안하면 비만치료제에 해당하는 이상사례 보고건수는 매년 증가하는 추세이다. 실제로 연도별 비만치료제의 이상사례 보고현황을 살펴봤을 때 2014년 123건, 2015년 360건, 2016년 344건, 2017년 461건, 2018년 537건으로 해마다 증가하는 것을 확인할 수 있었다. [17]

2) 시계열 분석을 이용한 약물별 이상사례 보고현황



[그림 4] 2009년부터 2018년까지 KIDS 데이터를 이용한 비만치료제의 부작용 건수

그림4은 2009년 1월부터 2018년 12월까지 KIDS-KD에서 보고된 각각의 비만치료제의 이상사례 보고 건수의 변화이다. 각 약물의 총 보고 건수는 Phentermine에서 1068건, Phendimetrazine에서 278건, Lorcaserin에서 696건, Diethylpropion에서 18건, Mazindol에서 8건, Liraglutide에서 362건, Orlistat에서 143건, Bupropion/Naltrexone에서 160 건이었다. 연도별 전체 보고건을 분모로 했을 때, 세 가지 연구대상 약물의 연도별 퍼센트(%)를 함께 나타내었다. 비만치료제 중에서 Liraglutide에서 급격한 증가 추세를 보인다.

[표 3] 2009년부터 2018년까지 비만치료제에 대한 (심각한) 이상사례 보고건수

Anti-obesity medicines	Frequency	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Phentermine	SAE	0	0	0	1	0	0	0	4	4	3	12
	Reporting	0	1	0	2	76	85	199	141	180	131	815
Phendimetrazine	SAE	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	5
	Reporting	0	1	0	2	8	16	80	57	41	31	236
Lorcaserin	SAE	0	0	0	0	0	0	3	2	0	2	7
	Reporting	0	0	0	0	0	0	46	89	122	80	337
Diethylpropion	SAE	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
	Reporting	0	0	0	0	1	7	7	9	3	2	29
Mazindol	SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reporting	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	7
Liraglutide	SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
	Reporting	0	0	0	0	0	0	0	0	2	160	162
Orlistat	SAE	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	4
	Reporting	0	0	0	1	4	12	23	36	44	32	152
Bupropion/ Naltrexone	SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Reporting	0	0	0	0	0	0	0	3	60	88	151

3) 이상 사례 보고빈도 특성 분석

비만치료제에 의한 이상사례는 여성에게서 더 높은 수치로 발생하였다. 이는 여성에게서 이상사례 발생 빈도가 빈번하게 발생하는 것 보다는 여성이 남성에 비해 비만치료제의 수요가 높은 것으로 볼 수 있다.

식약처의 자료를 살펴볼 때 항정비만치료제군의 처방 성별이 남·여 비율이 여성 92.7% 남성 7.3%으로 여성이 남성에 비해 월등히 높은 수치의 처방이 이루어지는 것을 볼 수 가 있었다.[31] 표4에서 보면 여성이 남성에 비해 약 8배 이상 높은 이상사례 발생 건수를 나타내고 있을 것을 볼 수 있다.

연령의 대하여 층화 분석을 실시해 보면, 약물별로 부작용이 발생하는 연령대가 다른 것을 볼 수 있다. 펜터민, 마진돌, 오르리스타트의 경우 20~39살, 40~59살 연령대에서 이상사례 보고 수가 높았다. 펜디메트라진, 디에틸프로피온의 경우 20~39살에서의 이상사례 보고 수가 높았다. 로카세린, 부프로피온/날트렉손의 경우 40~59살에서의 이상사례 보고 수가 높았다. 리라글루티드의 경우에는 성별 표기에서 22.22% 누락 표기를 하였으며, 연령 표시에서는 94.44%가 표기를 누락하여 리라글루티드의 이상사례 중 어느 연령에서 이상사례 보고 수가 높게 발생하는지 판단이 어려웠다.

[표 4] 비만치료제 이상사례별 인구학적 특성

Category		Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	P-Value
Gender	Male	87 (10.67%)	5 (2.12%)	38 (11.41%)	0 (0.00%)	2 (7.23%)	11 (6.79%)	18 (11.84%)	12 (9.52%)	<.0001
	Female	711 (87.24%)	230 (97.46%)	290 (87.09%)	26 (89.66%)	5 (91.19%)	115 (70.99%)	121 (79.61%)	106 (84.13%)	
	Unknown	17 (2.09%)	1 (0.42%)	5 (1.50%)	3 (10.34%)	0 (0.00%)	36 (22.22%)	13 (8.55%)	8 (6.35%)	
Age	≤ 19Y	12 (1.47%)	2 (0.85%)	7 (2.10%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.32%)	0 (0.00%)	<.0001
	20Y~39Y	351 (43.07%)	141 (59.75%)	68 (20.42%)	18 (62.07%)	3 (42.86%)	2 (1.23%)	71 (46.71%)	32 (25.40%)	
	40Y~59Y	345 (42.33%)	81 (34.32%)	149 (44.74%)	8 (27.59%)	3 (42.86%)	5 (3.09%)	49 (32.24%)	65 (51.59%)	
	> 60y	66 (8.10%)	9 (3.81%)	36 (10.81%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	2 (1.23%)	8 (5.26%)	24 (19.05%)	
	Missing	41 (5.03%)	3 (1.27%)	73 (21.92%)	2 (6.90%)	0 (0.00%)	153 (94.44%)	22 (14.49%)	5 (3.97%)	
	Total	815 (100.00%)	236 (100.00%)	333 (100.00%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00%)	126 (100.00%)	

비만치료제 약물 중 연구기간 내에 재심사 대상에 해당하는 약물은 리라글루티드, 로카세린, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손이다. 조사연구(재심사포함)에 이상사례 보고가 된 약물은 로카세린, 부프로피온/날트렉손, 펜디메트라진이다. 로카세린은 58건으로 17.42%를 차지하는 비율이다. 로카세린, 부프로피온/날트렉손의 재심사년도와 출시 년도가 동일하기 때문에 이상사례 보고 증가에 영향을 주었다고 볼 수 있다. 펜디메트라진의 경우에는 1건의 조사연구(재심사포함)이 보고되었으며, 이는 0.42%에 해당하는 비율이기에 펜디메트라진 이상사례 보고 전체에 미비한 영향을 미칠 것이라 판단된다.

[표 5] 비만치료제 약물별 재심사기간

제품명(약물명)	제조사/수입사	재심사기간
빅토자펜주6mg/ml (리라글루티드)	노보노디스크제약	2010년 10월 06일 ~ 2016년 10월 05일
벨빅정 (로카세린)	일동제약	2015년 02월 02일 ~ 2021년 02월 01일
콘트라브서방정 (부프로피온/ 날트렉손)	광동제약	2016년 04월 29일 ~ 2022년 04월 28일
제니칼캡슐 (오르리스타트)	종근당	2000년 11월 20일 ~ 2006년 11월 19일

비만치료제 원보고자특성을 표7에서 보면 약물 중 리라글루티드를 제외한 나머지 약물에서 가장 높은 비율 차지하고 있는 원보고자는 약사였다. 이는 약을 복용하는 환자가 약을 복용하면서 발생하는 이상사례를 약사를 통해 상담하고 복약지도를 받고 있다고 볼 수 있다. 리라글루티드에서 가장 높은 비율을 차지하는 원보고자 정보는 소비자로 78.40%이고 상당히 높은 비율이다. 비만치료제 이상사례의 보고자정보 표8에서 리라글루티드의 보고자정보에서 높은 비율을 차지하는 그룹은 제

조업자(수입업자)이다. 이를 종합해 본다면 리라글루티드를 복용한 뒤 이상사례가 발생한 경우 소비자는 제조업자(수입업자)에게 이상사례에 대한 보고를 하였고, 이를 바탕으로 제조업자(수입업자)가 종합하여 이상사례 보고를 하는 것으로 보인다.

[표 6] 비만치료제의 보고유형 특성

Category	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazidol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	<i>P-Value</i>
Report Type									
Spontaneous	815 (100.00%)	235 (99.58%)	275 (82.58%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00%)	101 (80.16%)	<.0001
Research	0 (0.00%)	1 (0.42%)	58 (17.42%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	25 (19.84%)	
Total	815 (100.00%)	236 (100.00%)	333 (100.00%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00%)	126 (100.00%)	

[표 7] 비만치료제 이상사례 원보고자 특성

Category	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	<i>P-Value</i>
Reporter									
Doctor	188 (23.07%)	19 (8.05%)	65 (19.52%)	2 (6.90%)	4 (57.14%)	11 (6.79%)	14 (9.21%)	43 (34.13%)	<.0001
Pharmacist	462 (56.69%)	197 (83.47%)	168 (50.45%)	23 (79.31%)	3 (42.86%)	3 (1.85%)	95 (62.50%)	68 (53.97%)	
Nurse	56 (6.87%)	2 (0.85%)	14 (4.20%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	1 (0.62%)	8 (5.26%)	8 (6.35%)	
Consumer	95 (11.66%)	15 (6.36%)	21 (6.31%)	2 (6.90%)	0 (0.00%)	127 (78.40%)	34 (22.37%)	4 (3.17%)	
Etc	7 (0.86%)	2 (0.85%)	1 (0.30%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	18 (11.11%)	0 (0.00%)	2 (1.59%)	
Other medical experts	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.62%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Missing	7 (0.86%)	1 (0.42%)	64 (19.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.62%)	1 (0.66%)	1 (0.79%)	
Total	815 (100.00%)	236 (100.00%)	333 (100.00%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00%)	126 (100.00%)	

[표 8] 비만치료제 이상사례의 보고자정보

Category	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	<i>P-Value</i>
Reportor Group									
Regional drug safety center	788 (96.69%)	228 (96.61%)	256 (76.88%)	26 (89.66%)	6 (85.71%)	5 (3.09%)	128 (84.21%)	96 (76.19%)	<.0001
Manufacturer (Importers)	23 (2.82%)	6 (2.54%)	67 (20.12%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	156 (96.30%)	22 (14.47%)	25 (19.84%)	
Medical Institution	3 (0.37%)	0 (0.00%)	9 (2.70%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	1 (0.62%)	0 (0.00%)	5 (3.97%)	
Pharmacy	0 (0.00%)	1 (0.42%)	1 (0.30%)	1 (3.45%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)	1 (0.66%)	0 (0.00%)	
Consumer	1 (0.12%)	1 (0.42%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.66%)	0 (0.00%)	
Total	815 (100.00%)	236 (100.00%)	333 (100.00%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00)	126 (100.00%)	

데이터 병합 시 유의미한 데이터의 추출을 위하여 인과성 평가변수를 가능함 이상으로 제한하고 분석을 진행하였기 때문에 연구 약물에 의한 이상사례는 표9과 같이 인과성 평가 결과가 확실함(Certain), 상당히 확실함(Probable), 가능함(Possible)에 해당되는 보고 건수들만 남아있다. 또한, 한 명의 환자에게서 다수의 이상 사례가 발생할 수 있고 각각의 이상 사례에 대한 인과성 평가가 상이할 수 있기 때문에 인과성 변수로 산출한 빈도는 중복이 발생할 수 있다.

펜터민, 펜디메트라진, 로카세린, 디에틸프로피온, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손의 경우 표9 인과성평가에서 가능함(Possible)의 비율이 높게 나타났다. 펜터민의 경우 72.29%, 펜디메트라진 91.40%, 로카세린 74.55%, 디에틸프로피온 93.48%, 오르리스타트 81.82%, 부프로피온/날트렉손 57.92% 이었다. 마진돌과 리라글루티드의 경우 확실함(Probable)에서 높은 비율을 차지하고 있다. 마진돌의 경우 62.50%, 리라글루티드 94.63%로 압도적으로 높은 비율을 나타내고 있기에 리라글루티드 인과성평가 항목 중 확실함(Probable)의 대한 이상사례를 면밀히 살펴보았다. 그 결과 주사부위 관련한 부작용이 113건으로 40.07%를 차지하고 있다. 리라글루티드의 복용방법이 경구투여가 아닌 주사투여인 것을 미루어 볼 때 충분히 발생할 수 있는 이상사례로 볼 수 있다.

[표 9] 비만치료제 이상사례의 인과성평가정보

Category	Subgroup	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	<i>P-Value</i>
Causality	Certain	33 (2.93%)	5 (1.59%)	22 (4.41%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.21%)	11 (5.45%)	< 0.001
	Probable	279 (24.78%)	22 (7.01%)	105 (21.04%)	3 (6.52%)	5 (62.50%)	282 (94.63%)	28 (16.97%)	74 (36.63%)	
	Possible	814 (72.29%)	287 (91.40%)	372 (74.55%)	43 (93.48%)	3 (37.50%)	16 (5.37%)	135 (81.82%)	117 (57.92%)	
	Total	1126 (100.00%)	314 (100.00%)	499 (100.00%)	46 (100.00%)	8 (100.00%)	298 (100.00%)	165 (100.00%)	202 (100.00%)	

비만치료제 각각의 중대사례여부를 확인해본 결과 펜터민에서 12건 1.47%, 펜디메트라진 5건 2.12%, 로카세린 7건 2.1%, 디에틸프로피온 3건 10.34%, 리라글루티드 4건 2.47%, 오르리스타트 4건 2.83%, 부프로피온/날트렉손 1건 0.79%의 중대 사례를 확인할 수 있었다.

중대 사례에 해당하는 경우에는 중대한 불구나 기능저하(Disability), 선천적 기형(Deform), 생명의 위협(Theat), 사망(Death), 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital), 기타 의학적으로 중요한 상황(Other)을 의미한다. P-Value 값은 0.2034으로 두 군이 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 확인 할 수 있었다.

중대 이상사례는 표10에서 펜터민에서 사망(Death) 2건, 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital) 5건, 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 5건 이었으며, 펜디메트라진에서 사망(Death) 2건, 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital) 1건, 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 2건 이었으며, 로카세린의 경우 생명의 위협(Theat) 1건, 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital) 2건, 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 4건 이었으며, 디에틸프로피온에서 사망(Death), 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital), 기타 의학적으로 중요한 상황(Other)에서 각각 1건 이었으며, 마진돌에서는 중대사례가 보고되지 않았으며, 리라글루티드에서 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital) 3건, 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 1건 이었으며, 오르리스타트에서 입원 또는 입원 기간 연장(Hospital), 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 각각 2건 이었으며, 부프로피온/날트렉손에서 기타 의학적으로 중요한 상황(Other) 1건으로 보고가 되었다. 표10에서 확인된 중대 사례를 세부 분류하여 그 분율을 확인할 수 있다.

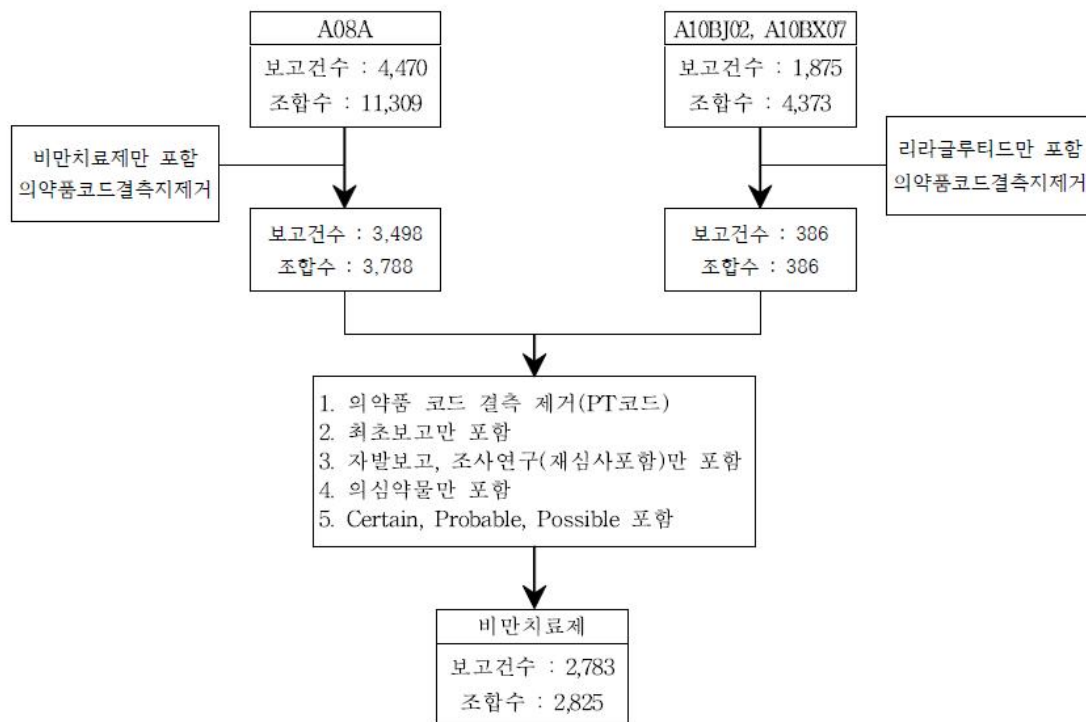
[표 10] 비만치료제 심각한 이상사례 특성 및 인과성평가정보

Category	Subgroup	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone	P-Value
SAE	Yes	12 (1.47%)	5 (2.12%)	7 (2.10%)	3 (10.34%)	0 (0.00%)	4 (2.47%)	4 (2.63%)	1 (0.79%)	<0.001
	No	803 (98.53%)	231 (97.88%)	326 (97.90%)	26 (89.66%)	7 (100.00%)	158 (97.53%)	148 (97.37%)	125 (99.21%)	
Causality (Type of serious adverse event)	Disability	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.2034
	Deform	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	Threat	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	Death	2 (0.25%)	2 (0.85%)	0 (0.00%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
	Hospital	5 (0.61%)	1 (0.42%)	2 (0.60%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	3 (1.85%)	2 (1.32%)	0 (0.00%)	
	Other	5 (0.61%)	2 (0.85%)	4 (1.20%)	1 (3.45%)	0 (0.00%)	1 (0.62%)	2 (1.32%)	1 (0.79%)	
	Missing	803 (98.53%)	231 (97.88%)	326 (97.90%)	26 (89.66%)	7 (100.00%)	158 (97.53%)	148 (97.37%)	125 (99.21%)	
	Total	815 (100.00%)	236 (100.00%)	333 (100.00%)	29 (100.00%)	7 (100.00%)	162 (100.00%)	152 (100.00%)	126 (100.00%)	

2. 약물-이상사례 조합 분석

1) 비만치료제-이상사례 조합 생성

한국의약품안전관리원으로부터 제공받은 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)를 이용하여 약물-이상사례 조합의 모식도를 만들었다.



의약품안전원으로 수집된 의약품 이상사례 보고건은 비만치료제에서 4,470건, 리라글루티드에서 1,875건 이었고 보통 하나의 보고건수에 여러 부작용이 다중으로 보고되기 때문에 약물-이상사례 조합은 비만치료제에서 11,309건, 리라글루티드에서 4,373 건이었다. 이 중 중복제거, ATC 코드 혹은 부작용명 등 주요변수들의 결측

제거, 최초보고만 포함, 가능함 이상의 인과성으로 제한, 의심약물만 포함하도록 데이터를 처리한 결과 비만치료제 이상사례 보고건은 2,783건, 약물-이상사례 조합은 2,825건을 얻었다.

2) 약물-이상 사례 보고 빈도 및 특성

비만치료제 각각의 약물-이상사례 조합을 분석하여 약물별로 다빈도로 보고된 이상사례의 종류와 빈도를 WHO-ART 우선순위용어(PT)에 따라 확인을 하였다. 각각의 약물별로 나타내었으며, 보고된 이상사례가 높은 순서에서 낮은 순서로 나열을 하였다.

펜터민의 조합은 총 1197건으로 표11을 보면 불면증(Insomnia)이 323건 26.98%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 어지러움(Dizziness)이 115건 9.61% 두통(Headache)이 8.60%, 구강건조(Mouth dry)가 7.27%, 변비(Constitution) 3.93% 순으로 확인 되었다. 불면증의 경우에는 그 다음으로 보고건수가 높은 어지러움 보다 2배가 넘는 보고건수를 보여주고 있다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 환각, 간염, 갑상샘기능항진증, 뇌출혈 등의 이상사례를 확인 할 수 있었다.

[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Phentermine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	INSOMNIA	불면증	323	26.98%	105	6.62%
2	DIZZINESS	어지러움	115	9.61%	260	16.39%
3	HEADACHE	두통	103	8.60%	189	11.92%
4	MOUTH DRY	구강건조	87	7.27%	22	1.39%
5	CONSTIPATION	변비	47	3.93%	65	4.10%
6	PALPITATION	두근거림	46	3.84%	33	2.08%

[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Phentermine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
7	SWEATING INCREASED	땀증가	43	3.59%	27	1.70%
8	TREMOR	진전	37	3.09%	24	1.51%
9	PARAESTHESIA	감각이상	24	2.01%	10	0.63%
10	PRURITUS	가려움증	21	1.75%	32	2.02%
11	NAUSEA	오심	21	1.75%	61	3.85%
12	DEPRESSION	우울증	18	1.50%	11	0.69%
13	DYSPEPSIA	소화불량	18	1.50%	41	2.59%
14	RASH	발진	17	1.42%	25	1.58%
15	ANGIOEDEMA	혈관부종	15	1.25%	5	0.32%
16	URTICARIA	두드러기	15	1.25%	20	1.26%
17	ANXIETY	불안	14	1.17%	6	0.38%
18	SLEEP DISORDER	수면장애	10	0.84%	18	1.13%
19	HYPERTENSION	고혈압	10	0.84%	6	0.38%
20	VOMITING	구토	10	0.84%	37	2.33%
21	STEATORRHOEA	지방변	10	0.84%	12	0.76%
22	ABDOMINAL PAIN	복통	9	0.75%	27	1.70%
23	DYSPNOEA	호흡곤란	9	0.75%	2	0.13%
24	APHASIA	실어증	8	0.67%	3	0.19%
25	PARALYSIS	마비	7	0.58%	1	0.06%
26	APATHY	무감동	7	0.58%	4	0.25%
27	DIARRHOEA	설사	7	0.58%	63	3.97%
28	MALAISE	권태	7	0.58%	0	0.00%
29	AGITATION	초조	6	0.50%	11	0.69%
30	ANOREXIA	식욕부진	6	0.50%	8	0.50%
31	THIRST	갈증	6	0.50%	3	0.19%
32	URINARY RETENTION	요저류	5	0.42%	0	0.00%
33	SOMNOLENCE	졸림	5	0.42%	31	1.95%
34	MYALGIA	근육통	4	0.33%	60	3.78%
35	ALLERGIC REACTION	공격적반응	4	0.33%	4	0.25%

[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Phentermine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
36	EMOTIONAL LABILITY	감정적불안정	4	0.33%	1	0.06%
37	HALLUCINATION	환각	4	0.33%	4	0.25%
38	LIBIDO DECREASED	성욕감소	4	0.33%	0	0.00%
39	W I T H D R A W A L SYNDROME	금단증후군	4	0.33%	2	0.13%
40	VISION ABNORMAL	시각이상	4	0.33%	9	0.57%
41	CONFUSION	착란	3	0.25%	0	0.00%
42	HYPERKINESIA	운동과다증	3	0.25%	0	0.00%
43	SPEECH DISORDER	언어장애	3	0.25%	0	0.00%
44	IMPOTENCE	발기부전	3	0.25%	0	0.00%
45	EYE PAIN	안통	3	0.25%	1	0.06%
46	TINNITUS	귀울림	3	0.25%	0	0.00%
47	AMENORRHOEA	무월경	3	0.25%	1	0.06%
48	FATIGUE	피로	3	0.25%	8	0.50%
49	DYSTONIA	근육긴장이상	2	0.17%	0	0.00%
50	DYSPHONIA	발성장애	2	0.17%	0	0.00%
51	F A E C A L INCONTINENCE	대변실금	2	0.17%	18	1.13%
52	DEPERSONALIZATION	이인증	2	0.17%	0	0.00%
53	DRUG ABUSE	약물남용	2	0.17%	0	0.00%
54	NERVOUSNESS	신경과민	2	0.17%	0	0.00%
55	H Y P O T E N S I O N POSTURAL	기립성저혈압	2	0.17%	0	0.00%
56	GLAUCOMA	녹내장	2	0.17%	0	0.00%
57	OESOPHAGITIS	식도염	2	0.17%	0	0.00%
58	STOMATITIS	구내염	2	0.17%	1	0.06%
59	C E R E B R A L HAEMORRHAGE	뇌출혈	2	0.17%	0	0.00%
60	M I C T U R I T I O N DISORDER	배뇨질환	2	0.17%	0	0.00%
61	CHEST PAIN	가슴통증	2	0.17%	0	0.00%
62	ALOPECIA	탈모	1	0.08%	6	0.38%

[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Phentermine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
63	DERMATITIS	피부염	1	0.08%	2	0.13%
64	MIGRAINE	편두통	1	0.08%	1	0.06%
65	NEUROPATHY	신경병증	1	0.08%	0	0.00%
66	W I T H D R A W A L CONVULSIONS	금단경련	1	0.08%	1	0.06%
67	DRUG DEPENDENCE	약물 의존	1	0.08%	0	0.00%
68	EUPHORIA	다행감	1	0.08%	0	0.00%
69	TACHYCARDIA	빈맥	1	0.08%	0	0.00%
70	GUM HYPERPLASIA	잇몸과다형성	1	0.08%	1	0.06%
71	HEPATITIS	간염	1	0.08%	1	0.06%
72	HYPERTHYROIDISM	갑상샘기능항진 증	1	0.08%	0	0.00%
73	THYROID DISORDER	갑상선질환	1	0.08%	0	0.00%
74	ARRHYTHMIA	부정맥	1	0.08%	0	0.00%
75	LARYNGITIS	후두염	1	0.08%	0	0.00%
76	RHINITIS	비염	1	0.08%	0	0.00%
77	SPUTUM INCREASED	가래증가	1	0.08%	0	0.00%
78	DYSURIA	배뇨곤란	1	0.08%	0	0.00%
79	FACE OEDEMA	얼굴부종	1	0.08%	1	0.06%
80	M I C T U R I T I O N FREQUENCY	빈뇨	1	0.08%	0	0.00%
81	M E N S T R U A L DISORDER	월경장애	1	0.08%	11	0.69%
82	ASTHENIA	무력증	1	0.08%	13	0.82%
83	SKIN COLD CLAMMY	피부냉습	1	0.08%	0	0.00%
84	HEPATIC FAILURE	간실조	1	0.08%	2	0.13%
85	XEROPHTHALMIA	건성안	1	0.08%	0	0.00%
86	HALITOSIS	구취	1	0.08%	1	0.06%
87	M I G R A I N E AGGRAVATED	편두통악화	1	0.08%	1	0.06%
88	SKIN DRY	피부건성	1	0.08%	1	0.06%
89	CONCENTRATION IMPAIRED	주의집중력손상	1	0.08%	0	0.00%

[표 11] PT code에 따른 펜터민 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Phentermine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
90	HEPATIC ENZYMES INCREASED	간 효소증가	1	0.08%	1	0.06%
91	SKELETAL PAIN	골격통	1	0.08%	0	0.00%
92	TEMPERATURE CHANGED SENSATION	체온감각변화	1	0.08%	1	0.06%
93	COGNITIVE DISORDERS	인지장애	1	0.08%	1	0.06%
94	MERCURY POISONING	수은중독	1	0.08%	0	0.00%

펜디메트라진의 조합은 총 329건으로 표12을 보면 중 불면증(Insomnia)이 48건 14.59%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 어지러움(Dizziness)이 38건 11.55%, 변비(Constipation)이 31건 9.42%, 두통(Headache)이 27건 8.21%, 소화불량(Dyspepsia)이 19건 5.78% 순으로 확인 되었다. 펜디메트라진의 경우에서도 불면증의 이상사례가 높은 보고건수를 보이고 있다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 사망, 사지마비, 호흡곤란 등의 이상사례를 확인 할 수 있었다.

[표 12] PT code에 따른 펜디메트라진 이상사례 현황

NO.	Adverse Events(PT)		Phendimetrazine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	INSOMNIA	불면증	48	14.59%	380	15.48%
2	DIZZINESS	어지러움	38	11.55%	337	13.73%
3	CONSTIPATION	변비	31	9.42%	81	3.30%
4	HEADACHE	두통	27	8.21%	265	10.80%
5	DYSPEPSIA	소화불량	19	5.78%	40	1.63%
6	SLEEP DISORDER	수면장애	15	4.56%	13	0.53%
7	TREMOR	진전	14	4.26%	47	1.92%
8	PALPITATION	두근거림	14	4.26%	65	2.65%
9	AGITATION	초조	11	3.34%	6	0.24%

[표 12] PT code에 따른 펜디메트라진 이상사례 현황(계속)

NO.	Adverse Events(PT)		Phendimetrazine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
10	S W E A T I N G INCREASED	땀증가	10	3.04%	60	2.44%
11	VOMITING	구토	9	2.74%	38	1.55%
12	NAUSEA	오심	8	2.43%	74	3.02%
13	ANOREXIA	식욕부진	5	1.52%	9	0.37%
14	DEPRESSION	우울증	5	1.52%	24	0.98%
15	R A S H MACULO-PAPULAR	반점구진발진	4	1.22%	0	0.00%
16	MYALGIA	근육통	4	1.22%	60	2.44%
17	PARAESTHESIA	감각이상	4	1.22%	30	1.22%
18	STUPOR	혼미	4	1.22%	2	0.08%
19	SOMNOLENCE	졸림	4	1.22%	32	1.30%
20	M E N S T R U A L DISORDER	월경장애	4	1.22%	8	0.33%
21	ALOPECIA	탈모	3	0.91%	4	0.16%
22	ANXIETY	불안	3	0.91%	17	0.69%
23	DIARRHOEA	설사	3	0.91%	67	2.73%
24	MOUTH DRY	구강건조	3	0.91%	106	4.32%
25	ABDOMINAL PAIN	복통	3	0.91%	33	1.34%
26	OEDEMA	부종	3	0.91%	6	0.24%
27	NAIL DISORDER	손발톱질환	2	0.61%	0	0.00%
28	P R U R I T U S GENITAL	생식기소양증	2	0.61%	0	0.00%
29	RASH	발진	2	0.61%	40	1.63%
30	URTICARIA	두드러기	2	0.61%	33	1.34%
31	HYPOTONIA	근육긴장저하	2	0.61%	0	0.00%
32	VISION ABNORMAL	시각이상	2	0.61%	11	0.45%
33	DEATH	사망	2	0.61%	0	0.00%
34	ANGIOEDEMA	혈관부종	1	0.30%	19	0.77%
35	PRURITUS	가려움증	1	0.30%	52	2.12%
36	QUADRIPLEGIA	사지마비	1	0.30%	0	0.00%

[표 12] PT code에 따른 펜디메트라진 이상사례 현황(계속)

NO.	Adverse Events(PT)		Phendimetrazine		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
37	E M O T I O N A L LABILITY	감정적불안정	1	0.30%	4	0.16%
38	EYE PAIN	안통	1	0.30%	3	0.12%
39	FLATULENCE	위창자내공기참	1	0.30%	6	0.24%
40	CACHEXIA	전신쇠약	1	0.30%	0	0.00%
41	PURPURA	자색반	1	0.30%	1	0.04%
42	DYSPTNOEA	호흡곤란	1	0.30%	10	0.41%
43	L A C T A T I O N NONPUERPERAL	비산육기유즙분 비	1	0.30%	1	0.04%
44	MENORRHAGIA	월경과다	1	0.30%	3	0.12%
45	HEPATIC FAILURE	간실효	1	0.30%	2	0.08%
46	SKIN EXFOLIATION	피부탈락	1	0.30%	1	0.04%
47	H E A R I N G DECREASED	청력감소	1	0.30%	0	0.00%
48	D I A R R H O E A BLOODY	혈액성설사	1	0.30%	1	0.04%
49	TEMPERATURE C H A N G E D SENSATION	체온감각변화	1	0.30%	1	0.04%
50	INCREASED STOOL FREQUENCY	배변횟수증가	1	0.30%	1	0.04%
51	C O G N I T I V E DISORDERS	인지장애	1	0.30%	1	0.04%
52	DRUG EXPOSURE IN PREGNANCY	임신중약물노출	1	0.30%	0	0.00%

디에틸프로피온의 조합은 총 46건으로 표13을 보면 불면증(Insomnia)이 16건 34.78%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 대변실금(Faecal Incontinence)이 4건 8.70%, 졸림(Somnolence)이 4건 8.70%, 여드름(Acne)이 3건 6.52%, 가려움증(Pruritus)이 3건 6.52% 순으로 확인 되었다. 디에틸프로피온에서도 불면증의 이상사례 보고가 높은 것을 확인 할 수 있었다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 마비, 간염 등의 이상사례를 확인 할 수 있었다.

[표 13] PT code에 따른 디에틸프로피온 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Diethylpropion		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	INSOMNIA	불면증	16	34.78%	412	15.05%
2	F A E C A L INCONTINENCE	대변실금	4	8.70%	16	0.58%
3	SOMNOLENCE	졸림	4	8.70%	32	1.17%
4	ACNE	여드름	3	6.52%	1	0.04%
5	PRURITUS	가려움증	3	6.52%	50	1.83%
6	HEADACHE	두통	3	6.52%	289	10.56%
7	OEDEMA	부종	2	4.35%	7	0.26%
8	PARALYSIS	마비	1	2.17%	7	0.26%
9	STUPOR	혼미	1	2.17%	5	0.18%
10	W I T H D R A W A L CONVULSIONS	금단경련	1	2.17%	1	0.04%
11	DEPRESSION	우울증	1	2.17%	28	1.02%
12	PALPITATION	두근거림	1	2.17%	78	2.85%
13	TASTE PERVERSION	미각도착증	1	2.17%	0	0.00%
14	ABDOMINAL PAIN	복통	1	2.17%	35	1.28%
15	DYSPEPSIA	소화불량	1	2.17%	58	2.12%
16	HEPATITIS	간염	1	2.17%	1	0.04%
17	AMENORRHOEA	무월경	1	2.17%	3	0.11%
18	ASTHENIA	무력증	1	2.17%	13	0.47%

로카세린의 조합은 총 501건으로 표14을 보면 어지러움(Dizziness)이 137건 27.35%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 두통(Headache) 111건 22.16%, 근육통(Myalgia) 46건 9.18%, 설사(Diarrhoea) 17건 3.39%, 불면증 (Insomnia) 14건 2.79% 순으로 확인 되었다. 그 외 이상사례 그 중 두통(Headache) 이 149건 (4.89%)로 가장 많은 빈도로 보고되었다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 환각, 위궤양, 망막박리 등의 이상사례를 확인할 수 있었다.

[표 14] PT code에 따른 로카세린 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Lorcaserin		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	DIZZINESS	어지러움	137	27.35%	238	10.43%
2	HEADACHE	두통	111	22.16%	181	7.93%
3	MYALGIA	근육통	46	9.18%	18	0.79%
4	DIARRHOEA	설사	17	3.39%	53	2.32%
5	INSOMNIA	불면증	14	2.79%	414	18.14%
6	ARTHRALGIA	관절통	13	2.59%	0	0.00%
7	PRURITUS	가려움증	12	2.40%	41	1.80%
8	RASH	발진	12	2.40%	30	1.31%
9	NAUSEA	오심	12	2.40%	70	3.07%
10	SOMNOLENCE	졸림	10	2.00%	26	1.14%
11	MOUTH DRY	구강건조	10	2.00%	99	4.34%
12	ASTHENIA	무력증	10	2.00%	4	0.18%
13	URTICARIA	두드러기	9	1.80%	26	1.14%
14	CONSTIPATION	변비	6	1.20%	106	4.65%
15	PALPITATION	두근거림	6	1.20%	73	3.20%
16	FATIGUE	피로	6	1.20%	5	0.22%
17	DEPRESSION	우울증	5	1.00%	24	1.05%
18	TREMOR	진전	4	0.80%	57	2.50%
19	HALLUCINATION	환각	4	0.80%	4	0.18%
20	VOMITING	구토	4	0.80%	43	1.88%

[표 14] PT code에 따른 로카세린 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Lorcaserin		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
21	ABDOMINAL PAIN	복통	4	0.80%	32	1.40%
22	ALOPECIA	탈모	3	0.60%	4	0.18%
23	APHASIA	실어증	3	0.60%	8	0.35%
24	SLEEP DISORDER	수면장애	3	0.60%	25	1.10%
25	THIRST	갈증	3	0.60%	6	0.26%
26	RIGORS	오한으로 인한떨림	3	0.60%	0	0.00%
27	S W E A T I N G INCREASED	땀증가	2	0.40%	68	2.98%
28	APATHY	무감동	2	0.40%	9	0.39%
29	W I T H D R A W A L SYNDROME	금단증후군	2	0.40%	4	0.18%
30	DYSPEPSIA	소화불량	2	0.40%	57	2.50%
31	S E R O T O N I N SYNDROME	세로토닌증후군	2	0.40%	0	0.00%
32	ACNE	여드름	1	0.20%	3	0.13%
33	ANGIOEDEMA	혈관부종	1	0.20%	19	0.83%
34	DERMATITIS	피부염	1	0.20%	2	0.09%
35	SKIN DISORDER	피부질환	1	0.20%	0	0.00%
36	MIGRAINE	편두통	1	0.20%	1	0.04%
37	STUPOR	혼미	1	0.20%	5	0.22%
38	AMNESIA	기억상실증	1	0.20%	0	0.00%
39	A P P E T I T E INCREASED	식욕증가	1	0.20%	0	0.00%
40	PARONIRIA	마몽	1	0.20%	0	0.00%
41	YAWNING	하품	1	0.20%	0	0.00%
42	VISION ABNORMAL	시각이상	1	0.20%	12	0.53%
43	FLATULENCE	위창자내공기참	1	0.20%	6	0.26%
44	GASTRIC ULCER	위궤양	1	0.20%	0	0.00%
45	GUM HYPERPLASIA	잇몸과다형성	1	0.20%	1	0.04%
46	MELAENA	흑색변	1	0.20%	3	0.13%
47	HYPERGLYCAEMIA	고혈당증	1	0.20%	0	0.00%
48	OEDEMA	부종	1	0.20%	8	0.35%

[표 14] PT code에 따른 로카세린 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Lorcaserin		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
49	WEIGHT INCREASE	체중증가	1	0.20%	0	0.00%
50	P E R I P H E R A L ISCHAEMIA	말초허혈	1	0.20%	0	0.00%
51	COUGHING	기침	1	0.20%	0	0.00%
52	M E N S T R U A L DISORDER	월경장애	1	0.20%	11	0.48%
53	R E T I N A L DETACHMENT	망막박리	1	0.20%	1	0.04%
54	M I G R A I N E AGGRAVATED	편두통악화	1	0.20%	1	0.04%
55	INCREASED STOOL FREQUENCY	배변횟수증가	1	0.20%	1	0.04%

마진돌의 조합은 총 8건으로 표15을 보면 두통(Headache)이 4건 50.00%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 땀증가(Sweating increased) 2건 25.00%, 감각이상(Paraesthesia) 1건 12.50%, 오심(Nausea) 1건 12.50% 순으로 확인 되었다.

[표 15] PT code에 따른 마진돌 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Mazindol		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	HEADACHE	두통	4	50.00%	288	10.38%
2	S W E A T I N G INCREASED	땀증가	2	25.00%	68	2.45%
3	PARAESTHESIA	감각이상	1	12.50%	33	1.19%
4	NAUSEA	오심	1	12.50%	81	2.92%

리라글루티드의 조합은 총 302건으로 표16을 보면 주사부위반응(Injection site reaction)이 82건 27.15%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 설사(Diarrhoea)가 19건 6.29%, 주사부위가려움(Injection site pruritus) 13건 4.30%, 어지러움(Dizziness)이 12건 3.97%, 구토(Vomiting)가 12건 3.97% 순으로 확인 되었다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 소장염, 위창자내공기참 등의 이상 사례를 확인 할 수 있었다.

[표 16] PT code에 따른 리라글루티드 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)			Liraglutide		others drug	
	EN	KR		N	%	N	%
1	INJECTION REACTION	SITE	주사부위반응	82	27.15%	0	0.00%
2	DIARRHOEA		설사	19	6.29%	51	2.06%
3	INJECTION PRURITUS	SITE	주사부위가려움	13	4.30%	0	0.00%
4	DIZZINESS		어지러움	12	3.97%	363	14.63%
5	VOMITING		구토	12	3.97%	35	1.41%
6	NAUSEA		오심	12	3.97%	70	2.82%
7	PRURITUS		가려움증	11	3.64%	42	1.69%
8	HEADACHE		두통	10	3.31%	282	11.37%
9	CONSTIPATION		변비	10	3.31%	102	4.11%
10	RASH		발진	9	2.98%	33	1.33%
11	INJECTION SITE RASH		주사부위발진	9	2.98%	0	0.00%
12	U R I N A R Y INCONTINENCE		요실금	8	2.65%	0	0.00%
13	SOMNOLENCE		졸림	8	2.65%	28	1.13%
14	SKIN DISCOLOURATION		피부변색	6	1.99%	0	0.00%
15	ABDOMINAL PAIN		복통	6	1.99%	30	1.21%
16	HAEMORRHAGE NOS		명시안된출혈	6	1.99%	0	0.00%
17	RASH ERYTHEMATOUS		홍반성발진	5	1.66%	0	0.00%
18	APPLICATION REACTION	SITE	적용부위반응	5	1.66%	0	0.00%

[표 16] PT code에 따른 리라글루티드 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Liraglutide		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
19	INJECTION SITE MASS	주사부위덩어리	5	1.66%	0	0.00%
20	MENSTRUAL DISORDER	월경장애	5	1.66%	7	0.28%
21	ALLERGIC REACTION	알레르기반응	4	1.32%	0	0.00%
22	MEDICATION ERROR	투약오류	4	1.32%	2	0.08%
23	INJECTION SITE PAIN	주사부위통증	3	0.99%	0	0.00%
24	A G G R E S S I V E REACTION	공격적반응	3	0.99%	5	0.20%
25	ERUCTATION	트림	3	0.99%	0	0.00%
26	HYPOKALAEMIA	저칼륨혈증	3	0.99%	0	0.00%
27	OEDEMA	부종	3	0.99%	6	0.24%
28	MENORRHAGIA	월경과다	3	0.99%	1	0.04%
29	SWEATING INCREASED	땀증가	2	0.66%	68	2.74%
30	URTICARIA	두드러기	2	0.66%	33	1.33%
31	ANOREXIA	식욕부진	2	0.66%	12	0.48%
32	APATHY	무감동	2	0.66%	9	0.36%
33	MOUTH DRY	구강건조	2	0.66%	107	4.31%
34	VISION ABNORMAL	시각이상	2	0.66%	11	0.44%
35	ENTERITIS	소장염	2	0.66%	0	0.00%
36	FATIGUE	피로	2	0.66%	9	0.36%
37	INJECTION SITE ATROPHY	주사부위위축	1	0.33%	0	0.00%
38	FLATULENCE	위창자내공기참	1	0.33%	6	0.24%
39	STOMATITIS	구내염	1	0.33%	2	0.08%
40	V A G I N A L HAEMORRHAGE	질출혈	1	0.33%	1	0.04%
41	ABDOMEN ENLARGED	복부비대	1	0.33%	0	0.00%
42	BACK PAIN	등통증	1	0.33%	0	0.00%
43	FEVER	열	1	0.33%	1	0.04%

오르리스타트의 조합은 총 197건으로 표17을 보면 불면증(Insomnia)이 25건 12.69%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 설사(Diarrhoea) 20건 10.15%, 대변실금(Faecal incontinence) 14건 7.11%, 두통(Headache)이 13건 6.60%, 어지러움(Dizziness)이 12건 6.09% 순으로 확인 되었다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 위창자내공기참, 알부민뇨, 간실조, 효과없는약 등의 이상사례를 확인 할 수 있었다.

[표 17] PT code에 따른 오르리스타트 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Orlistat		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	INSOMNIA	불면증	25	12.69%	403	15.58%
2	DIARRHOEA	설사	20	10.15%	50	1.93%
3	F A E C A L INCONTINENCE	대변실금	14	7.11%	6	0.23%
4	HEADACHE	두통	13	6.60%	279	10.79%
5	DIZZINESS	어지러움	12	6.09%	363	14.04%
6	STEATORRHOEA	지방변	12	6.09%	10	0.39%
7	ABDOMINAL PAIN	복통	11	5.58%	25	0.97%
8	DYSPEPSIA	소화불량	11	5.58%	48	1.86%
9	PALPITATION	두근거림	8	4.06%	71	2.75%
10	URTICARIA	두드러기	5	2.54%	30	1.16%
11	CONSTIPATION	변비	5	2.54%	107	4.14%
12	SOMNOLENCE	졸림	4	2.03%	32	1.24%
13	FLATULENCE	위창자내공기참	4	2.03%	3	0.12%
14	NAUSEA	오심	4	2.03%	78	3.02%
15	ANGIOEDEMA	혈관부종	3	1.52%	17	0.66%
16	PRURITUS	가려움증	3	1.52%	50	1.93%
17	S W E A T I N G INCREASED	땀증가	3	1.52%	67	2.59%
18	TREMOR	진전	3	1.52%	58	2.24%
19	MOUTH DRY	구강건조	3	1.52%	106	4.10%

[표 17] PT code에 따른 오르리스트아트 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Orlistat		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
20	VISION ABNORMAL	시각이상	3	1.52%	10	0.39%
21	MELAENA	흑색변	3	1.52%	1	0.04%
22	RASH	발진	2	1.02%	40	1.55%
23	PARAESTHESIA	감각이상	2	1.02%	32	1.24%
24	MEDICATION ERROR	투약오류	2	1.02%	4	0.15%
25	DERMATITIS	피부염	1	0.51%	2	0.08%
26	AGGRESSIVE REACTION	공격적반응	1	0.51%	7	0.27%
27	ANOREXIA	식욕부진	1	0.51%	13	0.50%
28	ANXIETY	불안	1	0.51%	19	0.73%
29	MYDRIASIS	산동	1	0.51%	0	0.00%
30	VOMITING	구토	1	0.51%	46	1.78%
31	PURPURA	자색반	1	0.51%	1	0.04%
32	ALBUMINURIA	알부민뇨	1	0.51%	0	0.00%
33	FACE OEDEMA	얼굴부종	1	0.51%	1	0.04%
34	URINE ABNORMAL	소변이상	1	0.51%	0	0.00%
35	LACTATION NONPUERPERAL	비산유기유즙분비	1	0.51%	1	0.04%
36	VAGINAL HAEMORRHAGE	질출혈	1	0.51%	1	0.04%
37	ASTHENIA	무력증	1	0.51%	13	0.50%
38	FEVER	열	1	0.51%	1	0.04%
39	HEPATIC FAILURE	간실조	1	0.51%	2	0.08%
40	RETINAL DETACHMENT	망막박리	1	0.51%	1	0.04%
41	HALITOSIS	구취	1	0.51%	1	0.04%
42	SKIN DRY	피부건성	1	0.51%	1	0.04%
43	SKIN EXFOLIATION	피부탈락	1	0.51%	1	0.04%
44	HEPATIC ENZYMES INCREASED	간효소증가	1	0.51%	1	0.04%
45	DIARRHOEA BLOODY	혈액성설사	1	0.51%	1	0.04%
46	MEDICINE INEFFECTIVE	효과없는약	1	0.51%	0	0.00%

부프로피온/날트렉손의 조합은 총 203건으로 표18을 보면 어지러움(Dizziness)이 61건 30.05%로 가장 많은 이상사례 보고건수가 보고되었다. 그 다음으로 오심(Nausea) 24건 11.82%, 두통(Headache) 21건 10.34%, 변비(Constipation) 13건 6.40%, 구토(Vomiting) 11건 5.42% 순으로 확인 되었다. 그 외 이상사례의 보고건수가 낮지만 자살시도, 호흡곤란 등의 이상사례를 확인 할 수 있었다.

[표 18] PT code에 따른 부프로피온/날트렉손 이상사례 현황

No.	Adverse Events(PT)		Bupropion/ Naltrexone		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
1	DIZZINESS	어지러움	61	30.05%	314	12.17%
2	NAUSEA	오심	24	11.82%	58	2.25%
3	HEADACHE	두통	21	10.34%	271	10.50%
4	CONSTIPATION	변비	13	6.40%	99	3.84%
5	VOMITING	구토	11	5.42%	36	1.40%
6	MYALGIA	근육통	10	4.93%	54	2.09%
7	S W E A T I N G INCREASED	땀증가	8	3.94%	62	2.40%
8	DYSPEPSIA	소화불량	8	3.94%	51	1.98%
9	HYPERTENSION	고혈압	6	2.96%	10	0.39%
10	DIARRHOEA	설사	4	1.97%	66	2.56%
11	MOUTH DRY	구강건조	4	1.97%	105	4.07%
12	PALPITATION	두근거림	4	1.97%	75	2.91%
13	HYPOAESTHESIA	감각저하	3	1.48%	0	0.00%
14	PARAESTHESIA	감각이상	3	1.48%	31	1.20%
15	TREMOR	진전	3	1.48%	58	2.25%
16	O E D E M A GENERALISED	전신부종	3	1.48%	0	0.00%
17	PRURITUS	가려움증	2	0.99%	51	1.98%
18	URTICARIA	두드러기	2	0.99%	33	1.28%
19	ANXIETY	불안	2	0.99%	18	0.70%
20	INSOMNIA	불면증	2	0.99%	426	16.51%

[표 18] PT code에 따른 부프로피온/날트렉손 이상사례 현황(계속)

No.	Adverse Events(PT)		Bupropion/ Naltrexone		others drug	
	EN	KR	N	%	N	%
21	SUICIDE ATTEMPT	자살시도	2	0.99%	0	0.00%
22	ABDOMINAL PAIN	복통	2	0.99%	34	1.32%
23	SOMNOLENCE	졸림	1	0.49%	35	1.36%
24	VISION ABNORMAL	시각이상	1	0.49%	12	0.47%
25	DYSPNOEA	호흡곤란	1	0.49%	10	0.39%
26	M E N S T R U A L DISORDER	월경장애	1	0.49%	11	0.43%
27	ASTHENIA	무력증	1	0.49%	13	0.50%

WHO-ART(PTcode)로 구분하여 다양한 이상사례를 확인 할 수 있었다. 비만치료제의 각 약물별 다양한 이상사례를 신체기관 별로 구분하고자 SOC code 분류로 이상사례 조합을 확인하였다. SOC code 분류에 따른 비만치료제 약물별 이상사례의 종류와 빈도와 확률은 표19와 같다.

펜터민의 경우 정신질환(Psychiatric disorders)이 420건 35.09%, 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 311건 25.98%이다.

펜디메트라진의 경우 정신질환(Psychiatric disorders)이 92건 27.96%, 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 91건 27.66%이다.

로카세린의 경우 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 260건 51.90%, 위장관계 장애(Gastro intestinal system disorders)가 60건 11.98%, 근육 골격계 장애(Musculo skeletal system disorders)가 59건 11.78% 이다.

디에틸프로피온의 경우 정신질환(Psychiatric disorders)이 21건 45.65%, 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 10건 21.74%이다.

마진돌의 경우 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 5건 62.50%이다.

리라글루티드의 경우 투여부위장애(Application site disorders) 118건 39.07%, 위장관계 장애(Gastro intestinal system disorders)가 68건 22.52% 이다.

오르리스타트의 경우 위장관계 장애(Gastro intestinal system disorders)가 75건 38.07%, 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 44건 22.34%이다.

부프로피온/날트렉손의 경우 중추 및 말초신경계 장애(Central & peropheral nervous system disorders)가 49건 44.83%, 위장관계 장애(Gastro intestinal system disorders)가 66건 32.51% 이다.

향정 의약품에 해당되는 펜터민, 펜디메트라진, 로카세린, 디에틸프로피온, 마진돌의 경우에는 중추 및 말초신경계 장애 와 정신질환 의 이상사례 보고가 높은 것을 확인 할 수 있었고, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손의 경우에는 위장관계 장애의 이상사례 보고가 높은 것을 확인 할 수 있었다.

[표 19] SOC code에 의한 각 비만치료제 약물별 이상사례 현황

SOC code	Adverse Events(SOC)	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/Naltrexone
0100	Skin and appendages disorders (피부와 부속기관 장애)	115 (9.61%)	28 (8.51%)	42 (8.38%)	6 (13.04%)	2 (25.00%)	35 (11.59%)	19 (9.64%)	12 (5.91%)
0200	Musculo-skeletal system disorders (근육-골격계 장애)	5 (0.42%)	4 (1.22%)	59 (11.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (4.93%)
0410	Central & peripheral nervous system disorders (중추 및 말초신경계 장애)	311 (25.98%)	91 (27.66%)	260 (51.90%)	10 (21.74%)	5 (62.50%)	22 (7.28%)	44 (22.34%)	91 (44.83%)
0431	Vision disorders (시각장애)	9 (0.75%)	3 (0.91%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.66%)	5 (2.54%)	1 (0.49%)
0432	Hearing and vestibular disorders (청력 및 전정기관 장애)	3 (0.25%)	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
0433	Special senses other, disorders (특수기관 장애)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
0500	Psychiatric disorders (정신질환)	420 (35.09%)	92 (27.96%)	41 (8.18%)	21 (45.65%)	0 (0.00%)	15 (4.97%)	32 (16.24%)	7 (3.45%)

[표 19] SOC code에 의한 각 비만치료제 약물별 이상사례 현황(계속)

SOC code	Adverse Events(SOC)	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone
0600	Gastro-intestinal system disorders (위장관계 장애)	214 (17.88%)	79 (24.01%)	60 (11.98%)	2 (4.35%)	1 (12.50%)	68 (22.52%)	75 (38.07%)	66 (32.51%)
0700	Liver and biliary system disorders (간 및 담도계 질환)	3 (0.25%)	1 (0.30%)	0 (0.00%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.02%)	0 (0.00%)
0800	Metabolic and nutritional disorders (대사 및 영양 질환)	7 (0.58%)	1 (0.30%)	5 (1.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.99%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
0900	Endocrine disorders (내분비 질환)	2 (0.17%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
1010	Cardiovascular disorders, general (일반적 심혈관 질환)	12 (1.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (2.96%)
1030	Heart rate and rhythm disorders (심장 박동 장애)	48 (4.01%)	14 (4.26%)	6 (1.20%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (4.06%)	4 (1.97%)
1040	Vascular (extracardiac) disorders (혈관 질환)	2 (0.17%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

[표 19] SOC code에 의한 각 비만치료제 약물별 이상사례 현황(계속)

SOC code	Adverse Events(SOC)	Phentermine	Phendimetrazine	Lorcaserin	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat	Bupropion/ Naltrexone
1100	Respiratory system disorders (호흡기계 질환)	12 (1.00%)	1 (0.30%)	2 (.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.49%)
1230	Platelet, bleeding & clotting disorders (혈소판, 출혈, 응고 장애)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.99%)	1 (0.51%)	0 (0.00%)
1300	Urinary system disorders (비뇨기계 질환)	10 (0.84%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (2.65%)	3 (1.52%)	0 (0.00%)
1420	Reproductive disorders, female (생식기능 장애(여성))	4 (0.33%)	6 (1.82%)	1 (0.20%)	1 (2.17%)	0 (0.00%)	9 (2.98%)	2 (1.02%)	1 (0.49%)
1500	Foetal disorders (태아 질환)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
1810	Body as a whole - general disorders (전신적 질환)	19 (1.59%)	6 (1.82%)	22 (4.39%)	3 (6.52%)	0 (0.00%)	12 (3.97%)	4 (2.03%)	4 (1.97%)
1820	Application site disorders (투여부위 장애)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	118 (39.07%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
2000	Secondary terms - events (기타 용어)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.32%)	2 (1.02%)	0 (0.00%)
2100	Poison specific terms (중독 관련 용어)	1 (0.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

3. 실마리 정보 확인

비만치료제의 이상사례에 관한 실마리정보 분석을 진행하였다. 데이터마이닝 분석지표는 3가지 지표(PRR, ROR, IC)를 이용하였다. PRR 은 2 이상, 이상사례 건수가 3이상, 카이 제곱 값이 4 이상인 경우, 그리고 마찬가지로 ROR 값이 2 이상이면서 이상사례 건수가 3 이상, 카이 제곱 값이 4 이상인 경우, 마지막으로 IC 값이 0 이상인 경우로서 이 세 가지 조건을 모두 만족하는 값을 실마리정보로 정했다.

펜터민의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표20을 보면 총 2건으로 불면증 (Insomnia)과 구강건조(Mouth dry)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 모두 국내 라벨에 기재되어 있는 이상사례로 확인되었다.

[표 20] WHO-ART(PT)의 의한 펜터민 실마리정보

NO.	Adverse EN	Events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	Insomnia	불면증	4.07	5.21	0.60	O
2	Mouth dry	구강건조	5.23	5.57	0.48	O

펜디메트라진의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표21을 보면 총 10건으로 탈모 (Alopecia), 혼미(Stupor), 진전(Tremor), 초조(Agitation), 식욕부진(Anorexia), 수면 장애(Sleep disorder), 변비(Constipation), 소화불량(Dyspepsia), 부종(Oedema), 월경 장애(Menstrual disorder)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가사항에 없는 이상사례로 탈모(Alopecia), 초조(Agitation), 식욕부진(Anorexia), 부종(Oedema), 월경 장애(Menstrual disorder)가 확인되었다.

[표 21] WHO-ART(PT)의 의한 펜디메트라진 실마리정보

NO.	Adverse EN	Events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	ALOPECIA	탈모	5.59	5.63	0.30	X
2	STUPOR	혼미	14.91	15.08	0.89	O
3	TREMOR	진전	2.22	2.27	0.18	O
4	AGITATION	초조	13.67	14.11	1.40	X
5	ANOREXIA	식욕부진	4.14	4.19	0.35	X
6	SLEEP DISORDER	수면장애	8.60	8.96	1.31	O
7	CONSTIPATION	변비	2.85	3.04	0.66	O
8	DYSPEPSIA	소화불량	3.54	3.69	0.73	O
9	OEDEMA	부종	3.72	3.75	0.04	X
10	M E N S T R U A L DISORDER	월경장애	3.72	3.76	0.17	X

디에틸프로피온의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표22을 보면 총 5건으로 여드름(Acne), 가려움증(Pruritus), 대변실금(Faecal incontinence), 불면증(Insomnia), 졸림(Somnolence)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가사항에 없는 이상사례로 여드름(Acne), 대변실금(Faecal incontinence), 졸림(Somnolence)이 확인되었다.

[표 22] WHO-ART(PT)의 의한 디에틸프로피온 실마리정보

NO.	Adverse EN	events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	ACNE	여드름	178.5	190.88	3.58	X
2	PRURITUS	가려움증	3.57	3.74	0.58	O
3	F A E C A L INCONTINENCE	대변실금	14.87	16.19	2.32	X
4	INSOMNIA	불면증	2.31	3.00	0.40	O
5	SOMNOLENCE	졸림	7.43	8.05	1.56	X

로카세린의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표23을 보면 6건으로 근육통(Myalgia), 어지러움(Dizziness), 두통(Headache), 환각(Hallucination), 무력증(Asthenia), 피로(Fatigue)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가사항에 없는 이상사례로 환각(Hallucination), 무력증(Asthenia)이 확인되었다.

[표 23] WHO-ART(PT)의 의한 로카세린 실마리정보

NO.	Adverse EN	Events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	MYALGIA	근육통	11.64	12.71	1.44	O
2	DIZZINESS	어지러움	2.62	3.23	0.72	O
3	HEADACHE	두통	2.79	3.30	0.75	O
4	HALLUCINATION	환각	4.55	4.58	0.01	X
5	ASTHENIA	무력증	11.38	11.59	0.87	X
6	FATIGUE	피로	5.46	5.52	0.31	O

마진돌의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표24을 보면 1건으로 두통(Headache)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 모두 국내 라벨에 기재되어 있는 이상사례로 확인되었다.

[표 24] WHO-ART(PT)의 의한 마진돌 실마리정보

NO.	Adverse EN	Events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	HEADACHE	두통	4.81	8.63	0.78	O

리라글루티드의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표25을 보면 총 10건으로 가려움증(Pruritus), 발진(Rash), 공격적반응(Aggressive reaction), 졸림(Somnolence), 설사(Diarrhoea), 구토(Vomiting), 부종(Oedema), 월경과다(Menorrhagia), 투약오류(Medication error)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가상에 없는 이상사례로 가려움증(Pruritus), 공격적반응(Aggressive reaction), 졸림(Somnolence), 부종(Oedema), 월경과다(Menorrhagia), 투약오류(Medication error)가 확인되었다.

[표 25] WHO-ART(PT)의 의한 리라글루티드 실마리정보

NO.	Adverse events		PRR	ROR	IC	Label KR
	EN	KR				
1	PRURITUS	가려움증	2.15	2.19	0.09	X
2	RASH	발진	2.24	2.27	0.07	O
3	AGGRESSIVE REACTION	공격적반응	4.92	4.96	0.29	X
4	SOMNOLENCE	졸림	2.34	2.38	0.07	X
5	DIARRHOEA	설사	3.06	3.19	0.62	O
6	VOMITING	구토	2.81	2.89	0.40	O
7	OEDEMA	부종	4.10	4.13	0.16	X
8	MENORRHAGIA	월경과다	24.64	24.88	0.93	X
9	MENSTRUAL DISORDER	월경장애	5.86	5.94	0.65	X
10	MEDICATION ERROR	투약오류	16.43	16.63	1.01	X

오르리스타트의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표26을 보면 총 8건으로 대변 실금(Faecal incontinence), 설사(Diarrhoea), 시각이상(Vision abnormal), 복통(Abdominal pain), 소화불량(Dyspepsia), 위창자내공기참(Flatulence), 흑색변(Melaena), 지방변(Steatorrhoea)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가사항에 없는 이상사례로 시각이상(Vision abnormal), 위창자내공기참(Flatulence), 흑색변

(Melaena)이 확인되었다.

[표 26] WHO-ART(PT)의 의한 오르리스타트 실마리정보

NO.	Adverse EN	events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	F A E C A L INCONTINENCE	대변실금	30.62	32.89	2.33	O
2	DIARRHOEA	설사	5.25	5.73	1.31	O
3	VISION ABNORMAL	시각이상	3.93	3.98	0.36	X
4	ABDOMINAL PAIN	복통	5.77	6.05	1.21	O
5	DYSPEPSIA	소화불량	3.00	3.12	0.56	O
6	FLATULENCE	위 창 자 내 공 기잡	17.50	17.84	1.48	X
7	MELAENA	흑색변	39.38	39.97	1.54	X
8	STEATORRHOEA	지방변	15.75	16.70	1.97	O

부프로피온/날트렉손의 실마리정보로 검색된 이상사례는 표27을 보면 총 5건으로 근육통(Myalgia), 어지러움(Dizziness), 고혈압(Hypertension), 구토(Vomiting), 오심(Nausea)이다. 본 연구에서 얻은 실마리정보가 한국 라벨에 기재 되어 있지 않은 정보만을 새로운 실마리 정보라고 판단하였다. 허가사항에 없는 이상사례로 근육통(Myalgia), 오심(Nausea)이 확인되었다.

[표 27] WHO-ART(PT)의 의한 부프로피온/날트렉손 실마리정보

NO.	Adverse EN	events KR	PRR	ROR	IC	Label KR
1	MYALGIA	근육통	2.35	2.42	0.25	X
2	DIZZINESS	어지러움	2.46	3.10	0.73	O
3	HYPERTENSION	고혈압	7.62	7.82	1.18	O
4	VOMITING	구토	3.88	4.04	0.82	O
5	NAUSEA	오심	5.25	5.83	1.35	X

제5장 결론 및 고찰

국내 비만인구가 증가하면서 체중감량을 목적으로 비만치료제의 수요도 높아지고 있다.[3,4] 대부분의 여성들이 식단조절과 운동을 통해 체중감량을 시도하지만, 운동시간의 여유가 없는 직장인, 단기간의 빠른 효과를 기대하는 사람들은 약물요법을 선호하고 있다.[5] 하지만, 과도한 욕심으로 인해 비만치료제를 과잉을 넘어선 남용의 문제가 대두되고 있다.[16] 국내 비만치료 가이드라인에서 제시하고 있는 약물은 2018년 기준으로 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌, 로카세린, 부프로피온/날트렉손, 오르리스타트, 리라글루티드 총 8개이다. 이 중 항정의약품에 속하는 비만치료약물은 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌, 로카세린 5종이다. 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 마진돌은 중추신경계 작용 식욕억제제 약물에 해당하며, 로카세린은 세로토닌 수용체 작용약물에 해당한다. 오르리스타트는 지방분해효소 억제제에 해당하며, 부프로피온/날트렉손은 복합치료제, 리라글루티드는 글루카곤유사펩티드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1) 수용체 촉진제로 분류가 된다. 가이드라인에서 제시하고 있는 비만치료제에 해당하는 약물이 각각 작용하는 기전이 다르기 때문에 약물별로의 보고되는 이상사례에 대한 조사를 통하여 약물별 이상 반응으로 볼 수 있는 기초자료를 제시하고자 하였다.

이상사례 보고기간은 2009년 1월부터 2018년 12월 까지 해당하는 10년간의 약물별 이상사례를 확인 하였다. 약물별로는 펜터민이 815건, 펜디메트라진 236건, 로카세린 333건, 디에틸프로피온 29건, 마진돌 7건, 리라글루티드 162건, 오르리스타트 152건, 부프로피온/날트렉손 126건으로 보고가 되었다. 이 중 펜터민과 로카세린의 보고건수가 가장 높았으며, 마진돌의 보고건수가 가장 낮은 보고수를 보여주었다.

비만치료제의 이상사례의 기본정보 분석 결과 여성이 남성보다 높은 비율을 보

여주었다. 연령에 따른 분석 결과 20~39살에서 높은 이상사례를 나타내는 약물은 펜디메트라진 141건 59.75%, 디에틸프로피온 18건 62.07% 이었으며, 40~59살에서 높은 이상사례를 나타내는 약물은 로카세린 149건 44.74%, 부프로피온/날트렉손 65건 51.59% 로 확인 되었다. 그 외 약물은 20~39살, 40~59살에서 대부분의 이상사례 비율을 차지하고 있었다. 펜터민 20~39살 351건 43.07%, 40~59살 345건 42.33%, 마진돌 20~39살 3건 42.86%, 40~59살 3건 42.86%, 오르리스타트 20~39살 71건 46.71%, 40~59살 49건 32.24%로 확인 되었다.

로카세린, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손은 재심사기간이 포함되어 있는 약물로서 조사연구(재심사포함)에 해당하는 이상사례 건수는 로카세린 58건 17.42%, 부프로피온/날트렉손 25건 19.84%, 리라글루티드는 0건으로 확인이 되었다.

비만치료제 원보고자특성에서 펜터민 462건 56.69%, 펜디메트라진 197건 83.47%, 로카세린 168건 50.45%, 디에틸프로피온 23건 79.31%, 오르리스타트 95건 62.50%, 부프로피온/날트렉손 68건 53.97% 모두 약사를 통한 보고건수가 가장 높게 나왔으며, 마진돌의 경우 4건 57.14% 의사를 통한 보고건수가 가장 높았다. 이는 비만치료제를 복용한 뒤 발생하는 이상사례를 약사 혹은 의사에게 상담하는 것으로 볼 수 있다. 리라글루티드의 경우에는 127건 78.40%로 소비자가 보고한 보고건수가 가장 높게 나왔으며, 보고자정보를 종합하여 살펴 볼 경우 대부분 약물의 보고자 정보에서는 지역의약품 안전센터인 것에 비해 리라글루티드는 제조업체(수입업체)에서 보고비율이 156건 96.30%로 가장 높은 비율을 나타내고 있다. 이는 리라글루티드를 복용하면서 발생한 이상사례를 소비자가 제조업체(수입업체)에게 이상사례에 대한 보고를 하고 있고, 이 정보를 제조업체(수입업체)에서 자료를 취합하여 이상사례 보고를 하고 있는 것으로 보인다.

비만치료제의 인과성평가에서는 펜터민 814건 72.29%, 펜디메트라진 287건 91.40%, 로카세린 372건 91.40%, 디에틸프로피온 43건 93.48%, 오르리스타트 135건 81.

82%, 부프로피온/날트렉손 117건 57.92%로 가능함(Possible)에서 많이 발생을 하였다. 마진돌 5건 62.50%, 리라글루티드 282건 94.63%로 확실함(Probable)에서 많이 발생을 하였다. 리라글루티드의 경우 확실함(Probable)에 해당하는 이상사례를 면밀히 살펴본 결과 주사부위 관련한 부작용이 113건으로 40.07%를 차지하고 있었으며, 이는 리라글루티드의 복용방법이 경구투여가 아닌 주사투여인 것을 미루어 볼 때 투여방식으로 인하여 인과성평가에서 다른약물보다 확실함(Probable)의 높은 비율을 설명하는 근거라고 할 수 있다.

비만치료제에 의해 자주 보고되는 이상사례의 종류는 약물별로 상의하였다. 펜터민에서는 불면증이 323건 26.98%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 어지러움, 두통, 구강건조, 변비 순서로 보고 빈도가 높았다. 펜디메트라진에서는 불면증이 48건 14.59%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 어지러움, 변비, 두통, 소화불량 순서로 보고 빈도가 높았다. 디에틸프로피온에서는 불면증이 16건 34.78%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 대변실금, 졸림, 여드름, 가려움증 순서로 보고 빈도가 높았다. 로카세린에서는 어지러움 137건 27.35%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 두통, 근육통, 설사, 불면증 순서로 보고 빈도가 높았다. 마진돌에서는 두통이 4건 50.00%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 땀증가, 감각이상, 오심 순으로 보고 빈도가 높았다. 리라글루티드에서는 주사부위반응 82건 27.15%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 설사, 주사부위가려움, 어지러움, 구토 순으로 보고 빈도가 높았다. 오르리스타트에서는 불면증이 25건 12.69%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 설사, 대변실금, 두통, 어지러움 순으로 보고 빈도가 높았다. 부프로피온/날트렉손에서는 어지러움 61건 30.05%로 가장 높은 분율을 차지했으며, 오심, 두통, 변비, 구토 순으로 보고 빈도가 높았다.

펜터민의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것 중 불면증, 어지러움, 두통, 구강건조, 변비 등은 국내에서 2006년 9월부터 2007년 11월까지 시행한 펜터민의 효능과 안전성에 대한 시판 후 조사에서 다빈도로 나타난 이상사례와 일치하였다. 795명의 비

만 환자 중 이상사례가 발생한 218명의 환자 중 불면증(11.4%), 구강건조(5.6%), 현기증(2.7%), 두통(1.7%)이 나타났다고 보고한 바 있다.[24]

펜디메트라진의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것 중 불면증, 어지러움, 변비, 두통, 소화불량 등은 국내 2006년 9월부터 2007년 11월까지 시행한 펜디메트라진의 유효성 및 안전성평가를 위한 시판 후 조사에서 다빈도로 보고된 이상사례와 일치하였다. 비만환자 1,062명의 비만환자 중 이상사례는 298명(32.5%)에서 발생하였으며, 이상사례는 총 437건이 발생을 하였다. 발생한 이상사례 중 본 연구와 일치하는 이상사례는 불면증 83명(9.1%), 빈맥(5.7%), 현기증(3.3%), 두통(3.7%), 변비(2.4%) 등이 나타났다고 보고한 바 있다.[25] 국내에서는 2013년 펜디메트라진을 복용으로 유발된 정신증적 장애 및 의존 1예의 증례보고가 있었다.[34]

디에틸프로피온의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것은 불면증, 대변실습, 졸림, 여드름, 가려움증이다. 브라질에서 진행한 디에틸프로피온의 무작위 이중맹검 위약 대조 연구에서 6개월간 총 101명의 환자 중 디에틸프로피온을 복용한 군에서 구강건조와 불면증에 대해 통계적으로 유의한 이상사례가 나타났다.[31]

로카세린의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것은 어지러움, 두통, 근육통, 설사, 불면증이다. 로카세린의 1년 무작위 대조시험(RCT)의 메타분석에서 로카세린을 복용할 경우 두통, 메스꺼움, 현기증의 포함한 이상사례가 통계적으로 유의한 것으로 밝혀졌다.[32] FDA승인 항비만약물의 안전성평가 자료에서 로카세린의 경우 1년 동안 복용한 군에게서 두통(18%)가 발생하는 것으로 나타났다.[26] 미국의 우울증 병력을 가진 환자들의 경우 로카세린을 복용할 경우 세로토닌 증후군으로 인한 우울증을 심화시켜 불면증을 유발하는 1예의 증례보고가 있었다. 로카세린의 경우 정신 질환 병력이 있거나 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하지 않은 것을 지도해야 한다고 보고한 바 있다.[33]

리라글루티드의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것은 주사부위반응, 설사, 주사부위가려움, 어지러움, 구토이다. 3상 임상 실험에서 리라글루티드의 안전성 및 임상

적 적용성을 검토하는 연구에서 위장관련 이상사례가 가장 흔한 이상사례이었으며, 담낭관련 부작용, 구역질, 저혈당증, 설사, 변비, 구토, 두통, 설사, 소화불량 등의 이상사례가 나타났다.[39] 리라글루티드는 GLP-1 수용체 작용제이다. GLP-1은 식욕, 음식섭취 및 위 배출 속도를 감소시킵니다. GLP-1 수용체 작용제는 제 2형 당뇨병을 가진 과체중 환자에서 혈당 조절 및 체중감소에 대한 지속적인 효과 입증으로 당뇨병 치료제에서 비만치료제로 광범위하게 사용되고 있다. 이러한 리라글루티드 치료법은 종종 메스꺼움, 구토 및 설사와 같은 위장 관련 이상사례를 나타내고 있다. 하지만 최근 리라글루티드 치료와 췌장염 및 췌장암 사이의 잠재적 연관성이 제안되면서 리라글루티드의 이상사례로 췌장염과 췌장암에 대한 문제를 제기하고 있다.[40] 본 연구에서는 리라글루티드의 이상사례 중 췌장염과 췌장암에 대한 사례는 발견되지 않았다.

오르리스타트의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것은 불면증, 설사, 대변실금, 두통, 어지러움이다. FDA 승인 항비만약물의 안전성평가 자료에서 나타나는 이상사례는 설사, 헛배부름, 대변실금, 요실금 등이 포함되어 있으며, 본 연구에서 다빈도로 나타난 이상사례와 일치 한다.[37] 오르리스타트의 경우에는 지방흡수를 줄이므로 상당한 체중 감소를 나타내고 있다. 하지만, 이러한 지방흡수를 방해하는 과정에서 지용성 비타민 및 미네랄과 같은 다른 영양소의 흡수 장애로 이어질 수 있다.[41] EU에서 실시한 2007년부터 2014년까지 유럽국가 덴마크, 네덜란드, 노르웨이, 스웨덴, 영국에서 사용되는 항비만약품의 시판 후 안전성 연구 결과 다수의 심각한 이상사례 중 가장 높은 수치를 나타내는 약물이 오르리스타트(37%)였다. 가장 심각한 이상사례는 심장장애와 정신장애, 위장장애였다.[42]

부프로피온/날트렉손의 이상사례 중 다빈도로 보고된 것은 어지러움, 오심, 두통, 변비, 구토였다. 미국의 무작위 임상 3상 시험에서 나타나는 이상사례는 구역질이었으며, 메스꺼움, 두통 및 변비 등의 이상사례가 포함되어 있으며, 다빈도로 나타나는 이상사례와 일치한다.[43]

본 연구에서 분석된 실마리 검색 결과 펜터민에서는 불면증, 구강건조가 실마리 정보로 확인 되었다. 검색된 실마리정보는 모두 국내 라벨에 기재되어 있는 이상사례로 확인이 되었다.

펜디메트라진에서는 탈모, 혼미, 진전, 초조, 식욕부진, 수면장애, 변비, 소화불량, 부종, 월경장애가 실마리정보로 확인 되었다. 국내 라벨에 기재되어 있지 않는 실마리정보는 탈모, 초조, 식욕부진, 월경장애가 포함되어 있지 않은 사례이다.

디에틸프로피온에서는 여드름, 가려움증, 대변실금, 불면증, 졸림이 실마리정보로 확인 되었다. 국내 라벨에 기재되어 있지 않는 실마리정보는 여드름, 대변실금, 졸림이 포함되어 있지 않은 사례이다.

로카세린에서는 근육통, 어지러움, 두통, 환각, 무력증, 피로가 실마리정보로 확인 되었다. 국내 라벨에 기재되어 있지 않는 실마리정보는 환각, 무력증이 포함되어 있지 않은 사례이다.

마진돌에서는 두통이 실마리정보로 확인 되었다. 모두 국내 라벨에 기재되어 있는 이상사례로 확인이 되었다.

리라글루티드에서는 가려움증, 발진, 공격적반응, 졸림, 설사, 구토, 부종, 월경과다, 월경장애, 투약오류가 실마리정보로 확인 되었다. 국내 라벨에 기재되어 있지 않은 실마리정보는 가려움증, 공격적반응, 졸림, 부종, 월경과다, 월경장애, 투약오류가 포함되어 있지 않은 사례이다.

오르리스타트에서는 대변실금, 설사, 시각이상, 복통, 소화불량, 위창자내공기참, 흑색변, 지방변이 실마리정보로 확인 되었다. 국내 라벨에 기재되어 있지 않은 실마리정보는 시각이상, 위창자내공기참, 흑색변이 포함되어 있지 않은 사례이다.

부프로피온/날트렉손에서는 근육통, 어지러움, 고혈압, 구토, 오심이 실마리정보로 확인 되었다, 국내 라벨에 기재되어 있지 않은 실마리정보는 근육통, 오심이 포함되어 있지 않은 새로운 이상사례로 나타났다.

본 연구는 국내에서 사용되는 비만치료약물 중 국내 비만치료 가이드라인에서

명시하고 있는 총 8종의 약물에 대한 이상사례 관련 실마리정보를 검색하였고, 이 중에서는 사용상주의사항에 기재되어 있지 않은 의미 있는 이상사례들을 파악하였다. 하지만, 국내 자발적약물이상사례 보고자료에 데이터마이닝 기법을 적용하여 실마리정보를 검색한 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 자발적 이상사례 보고자료의 특성상 이상사례 보고빈도를 추정할 수 있으나 처방빈도를 알 수 없으므로 이상사례 발생률을 예측할 수 없다. 때문에 이상사례 보고건수가 많다고 하여도 실제 발생률이 많은지 알 수 가 없다. 둘째, 신고 건에 포함된 정보가 불완전하여 분석대상에서 누락됨으로써 실마리정보 검색결과에 영향을 미칠 수 있다. 국내뿐만 아니라 선진국의 이상사례 보고 자료에도 환자 정보뿐만 아니라 의심약물 또는 이상사례에 대한 정보가 누락된 경우가 종종 있는 것으로 알려져 있다. 셋째, 특정 약물에 의해 발생하는 특정 이상사례가 널리 알려져 있는 경우 이를 발견하기 쉽기 때문에 그에 대한 내용으로 약물이상사례 보고가 더 많이 보고될 수 있다. 넷째, KAERS 데이터베이스 자료를 근거로 코딩된 WHO-ART 코드와 실제 부작용이 일치하지 않을 수 있다. 국내 자발적 약물이상사례 보고 자료의 양이 급격히 증가하면서 선진국들과 비교하였을 때 결코 부족하지 않은 규모로 증가하였다. 하지만 국내 자발적 약물이상사례 보고 자료가 약물을 실제로 복용하는 소비자의 보고가 아닌 의료전문가를 통한 보고가 주를 이룬다는 점에서 한계를 지니고 있다. 때문에 한국의약품안전관리원에서는 소비자들이 자발적 약물이상사례보고에 대해서 제대로 이해하고 참여할 수 있도록 접근성을 높이고 지속적인 교육과 홍보를 병행해야 할 것이다. 이후 실마리정보와 비만치료제 간의 인과성 평가를 위해 지속적인 연구가 수행되어야 할 것이다. 국내 비만 진료지침에 명시되어 있는 비만치료약물 전반에 대한 자발적 이상사례 보고 자료를 이용하여 기초 정보를 제공하고, 지속적인 관찰 및 연구가 필요함을 제기함으로써 적절한 치료제 선택에 도움이 될 수 있을 것이라 보인다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization: Regional Office for Europe. Obesity. Geneva: World Health Organization, c2016 [cited 2016 Oct. 30]. [Internet site] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem, Nature 404(6778) : 635-643(2000).
3. Korean National Statistical Office. The statist of life table 2018.
[Internet site] http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2705
4. 정은진 et al. 빅데이터를 통한 2010년과 2015년의 다이어트 실태 비교 및 분석. 대한지역사회영향학회지23(2):128~136, 2018
5. 김선미. (2018). 식욕억제제 복용 여성의 다이어트 경험에 대한 현상학적 연구. 한국심리학회 학술대회 자료집, (1), 180-180.
6. 김인혜, 이영호(2014). 사회 문화적영향, 신체불만족, 대처방식 및 이분법적 사고가 폭식행동과 절식행동에 미치는 영향. 한국심리학회, 33(2), 315-339
7. 채수미. (2015). 약물오남용의 실태와 개선방안. 보건복지포럼 2015년 10월 통권 제228호, pp.76.
8. 비만 진료지침2018. 대한비만학회
9. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Siostroom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 27: 155-161(2004)

10. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363:245-256(2010)
11. Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT_{2c} agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009 Nov 1;7(11):1429-45.
12. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998 Feb 1;101(3):515-20.
13. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss; unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2016 May 15;310(10):R885-95.
14. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vascular Health Risk Manag* 2007;3(6):817-21.
15. Caixas A, Albert L, Capel I, Rigal M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014 Sep 18;8:1419-27.
16. 데일리팜. *향정비만약, 1년간 2억 4천만개 파잉처방... 펜터민 최대*. 2019 : Available from: <http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=257408&dpsearch=%C6%E6%C5%CD%B9%CE>
17. 한국의약품안전관리원 안전정보공개 (<https://open.drugsafe.or.kr/>)
18. 한국의약품안전관리원. 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD) 이용지침서 ver.7. In: 한국의약품안전관리원. editor. ver. 7 ed. 한국의약품안전관리원 2018
19. 김민선, 우연주, 신선미, 김제연, 정수연, 박병주, 의약품유해사례보고를 통한 아리피프라졸의 실마리정보 검색 및 안전성정보 개발. *대한정신약물학회지*. 2015;2

6(1)10-6

20. Paek K, Soukavong M, Kim J, Kwo KE, Jin XM, Lee J, et al. Signal Detection of Imipenem Compared to Other Drug from Korea Adverse Event Reporting System Database. Yonsei Med J. 2017;58(3):564-9
21. 성종미, 최남경, 정선영, 김예지, 이중엽, 박병주. 자발적 약물부작용 신고자료를 이용한 실테나필 약물유해반응 실마리정보 검색. JPERM.2009;2(1):33-44.
22. L Aagaard et al. Serious adverse events reported for antiobesity medicines: postmarketing experiences from the EU adverse event reporting system Eudra Vigilance. International Journal of Obesity(2016) 40, 1742-1747.
23. Georgio A. et al. The efficacy and safety of the naltrexone.bupropion combination for the treatment of obesity: an update. HORMONES 2015,14(3):370-375.
24. Hyun Ok Kim. et al. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of phentermine in patients with obesity. Korean J Fam Med.2013;34:298-3063.
25. 김범수 et al. 비만 환자에서 펜디메트라진의 유효성 및 안전성 평가를 위한 시판후 조사. Korean J Health promot 2010;10:97-103.
26. Bruno Halpern et al. Safety assessment of FDA-approved(orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications Bruno Halpern et al. informa healthcare 2015 14 (2):305-3153
27. 식품의약품안전관리원, 로카세린 성분 의약품 판매·처방·조제 중지 및 회수. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=43959
28. Thor Chalmer et al. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? a post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type2 diabetes clinical trials. Diabetes care 2015;38:1058-1066

29. Thor Chalmer et al. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes - focus on pancreatitis and pancreas cancer. Drug Safety Evaluation.(2015) 14(1):171-180
30. 동아닷컴. 식욕억제제 처방 환자 여성 • 30대 비율 가장 높아. Available from: <https://www.donga.com/news/Society/article/all/20190730/96764054/1>
31. C Cercato, VA Roizenblatt, CC Leanc-a, A Segal, AP Lopes Filho, MC Mancini and A Halpern. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. International Journal of Obesity (2009) 33, 857 - 865
32. E. W. Chan, Y. He, C. S. L. Chui, A. Y. S. Wong, W. C. Y. Lau and I. C. K. Wong. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. obesity reviews (2013) 14, 383 - 392
33. James Jackson, MD, Betsy McCollum, PharmD, Amy O'Neill, MD, Jose de Leon, MD. Depression Worsening Associated With Lorcaserin A Case Report. Journal of Clinical Psychopharmacology • Volume 35, Number 6, December 2015
34. Ji-Ae Yun, MD, Wu-Ri Park, MD, Je-Chun Yu, MD and Kyeong-Sook Choi, MD, PhD. A Case of Phendimetrazine Induced-Psychotic Disorder and Dependence. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:402-405
35. A. Mehta S. P. Marso I. J. Neeland. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. Obesity Science & Practice. 2017 Mar;3(1):3-14.
36. Thor Chalmer, Thomas P Almdal, Tina Vilsbøll & Filip K Knop. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 di

- abetes -- focus on pancreatitis and pancreas cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* (2015) 14(1):171-180
37. Filipattos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions. A critical review. *Drugs Safety* 2008;31(1):53-65
 38. L Aagaard^{1,2}, CE Hallgreen³ and EH Hansen^{2,4}. Serious adverse events reported for antiobesity medicines: postmarketing experiences from the EU adverse event reporting system EudraVigilance. *International Journal of Obesity* (2016) 40, 1742 - 1747
 39. Caroline M. Apovian Louis Aronne Domenica Rubino Christopher Still Holly Wyatt Colleen Burns Dennis Kim Eduardo Dunayevich. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity related risk factors (COR II). *Obesity* (2013) 21, 935-943

ABSTRACT

Adverse event and signal detection of Obesity Treatments using KIDS-KD

Shin, Ho-june

Department of Industrial Pharmaceutical Sciences

The Graduate School, Sungkyunkwan University

The prevalence of obesity is increasing worldwide. It was developed to meet the needs of women who prefer this suppression and obesity. The drugs listed in the 2018 domestic obesity treatment guidelines are phentermine, pendimethazine, diethylpropion, lorcaserin, marzindol, liraglutide, orlistat, bupropion/naltraxone, and a total of 8 drugs. Of these, obesity treatments that have been approved for long-term use are total of four types: lorcaserin, liraglutide, orlistat, and bupropion/naltraxone. As long-term use of obesity treatments used in the short term becomes possible, reports of new adverse events are increasing. This study was analyzed to detect drug signals using the KIDS-KAERA database (KIDS-KD) collected in the Korea Adverse Event Reporting System (KAERS). The analysis period of this study was set as the period of study drug from January 2009 to December 2018. All adverse reactions were collected from KAERS (Korea Adverse Event Reporting System) to KIDS-KD (KIDS KAERS Database). This data was analyzed using data mining technology, and the

signals of this study were judged to meet all three of the following criteria. Signals that are not reflected in PRR, ROR and IC, and domestic product labels are called new signals. A total of 47 signals were obtained, and 21 new signals were identified.

Through this study, we analyzed the characteristics of the side effects report of obesity drugs that are at risk of drug abuse and abuse, and discovered a new side effect signal for obesity drugs. However, there are limitations to setting up an appropriate comparison group. Additional analytical studies are needed to confirm the causality between drugs and side effects.

Keyword : Data mining, signal Detection, Obesity, KAERS, Adverse events