



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](#)

비만치료제의 이상사례 보고
비교 분석 및 안전성 관리 연구

연세대학교 대학원

제약산업학 협동과정

정 술 지

비만치료제의 이상사례 보고
비교 분석 및 안전성 관리 연구

지도교수 장 민 정

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2023년 6월 28일

연세대학교 대학원

제약산업학 협동과정

정 솔 지

정솔지의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 장 민 정 인

심사위원 유 윤 미 인

심사위원 강 소 영 인

연세대학교 대학원

2023년 6월 28일

감사의 글

막연하기만 했던 석사학위 논문을 마무리하고 이 글을 쓰는 날이 오다니, 무척이나 감격스럽고 성취감을 이루 말로 표현할 수가 없습니다. 회사 업무와 육아, 그리고 학업까지 병행하겠다는 열의를 갖고 대학원 진학을 결정했던 때가 엇그제 같은데, 벌써 그리고 드디어, 졸업을 앞두고 있습니다.

입학을 하고서 엄마, 직장인, 학생의 역할을 모두 해내야 하는 현실을 마주하고 초기의 그 열의가 후회가 될 정도로 힘들고 포기하고 싶을 때가 많았는데, 그 때 마다 많은 분들의 도움이 있었습니다.

먼저, 학업뿐 만 아니라, 논문 주제 선정과 더불어 의미있는 연구가 될 수 있도록 전체적인 방향성을 지도해주신 장민정 교수님께 진심으로 감사드립니다. 세심하게 검토해 주시며 논문의 부족한 부분을 보완할 수 있도록 공동 연구지도를 맡아 주신 강소영 박사님께도 깊이 감사의 말씀드립니다. 또한, 익숙하지 않은 통계 분석에 많은 도움을 주신 전 회사 선배님이자 박현욱 팀장님, 논문을 끝까지 마무리할 수 있도록 의견주시고 격려해 주셔서 정말 감사드립니다. 그리고 서로 힘이 되었던 대학원 동기들, 응원하고 격려해준 회사 동료들과 친구들, 선배들, 후배들에게도 모두 감사의 말씀을 드리고 싶습니다.

대학원 과정 동안, 3살이었던 저의 아기는 5살이 되었고 오래 재직했던 회사를 떠나 처음 이직이라는 것을 하기도 했습니다. 많은 변화와 적응기 속에서 조금이나마 덜 힘들고 잘 이겨낼 수 있도록 늘 저의 선택을 지지해주시고 응원해주시는 부모님, 학업에 매진할 수 있도록 육아와 가

정을 더 열심히 맡아준 남편에게 진심으로 감사드립니다. 그동안 함께한 시간이 부족했을 텐데 아주 건강하고 밝게 자라준 사랑하는 나의 아들이후, 덕분에 더 힘을 내고 열심히 해낸 것 같습니다.

이 모두에게 이 논문을 바치며 감사의 마음을 전합니다. 감사합니다.

2023년 6월

정솔지 올림

목 차

표 목차	iv
그림 목차	v
약기호표	vi
국문 요약	vii
1 서론	1
1.1 연구 배경과 필요성	1
1.2 비만치료제 종류	4
1.2.1 식욕억제제	5
1.2.1.1 Phentermine	5
1.2.1.2 Phendimetrazine	6
1.2.1.3 Diethylpropion	6
1.2.1.4 Mazindol	7
1.2.1.5 Bupropion and naltrexone	7
1.2.1.6 Topiramate	8
1.2.2 GLP-1 유사체	9
1.2.2.1 Liraglutide	9
1.2.3 지방흡수억제제	11
1.2.3.1 Orlistat	11
1.3 연구 목적	13
2 연구 방법	14
2.1 분석 자료	14
2.1.1 연구 설계	15
2.1.1.1 연구대상	15
2.1.1.2 선정기준	16
2.1.1.3 제외기준	16

2.1.1.4	주요 용어의 정의	17
2.2	자료 분석 방법	22
2.2.1	연구 대상의 일반적 특성	22
2.2.2	연구 대상의 이상사례 세부 정보	23
2.2.3	통계분석방법	23
3	연구 결과	24
3.1	연구 결과에 대한 일반사항	24
3.1.1	자료수집기간	24
3.1.2	연구대상 수	24
3.2	연구 결과에 대한 안전성 자료	26
3.2.1	연구대상의 특성	27
3.2.1.1	연구대상의 분포	27
3.2.1.2	이상사례 보고연도의 분포	28
3.2.1.3	연구 대상의 일반적 특성	33
3.2.2	이상사례 세부정보	43
3.2.2.1	이상사례 분포 현황	47
3.2.2.2	약물이상반응 분포 현황	49
3.2.2.3	중대한 이상사례 분포 현황	62
3.2.2.4	중대한 약물이상반응 분포 현황	64
3.2.2.5	중대사례정보	68
3.2.2.6	약물이상반응 경과	69
3.2.2.7	약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치	70
3.2.2.8	의심약물과의 인과성 평가정보	71
3.2.2.9	재투여 시 약물이상반응 발현여부	73
4	고찰	74
4.1	연구 결과에 대한 고찰	74

4.2	연구의 제한점	83
5	결론	84
	참고 문헌	85
	ABSTRACT.....	88

표 목차

Table 1. Types of Anti-obesity Drugs
Table 2. ATC Code
Table 3. Study Population
Table 4. Reporting Type by Year
Table 5. Age in Study Population by Mechanism of Action
Table 6. Age in Study Population by Suspected Drugs
Table 7. Medical History
Table 8. Duration of Suspected Drug Use
Table 9. Summary of Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action
Table 10. Summary of Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Suspected Drug
Table 11. Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action
Table 12. Adverse Drug Reactions of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action
Table 13. Serious Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action
Table 14. Serious Adverse Drug Reactions of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action
Table 15. Serious Case Information
Table 16. Outcome of Adverse Drug Reactions
Table 17. Actions on Drugs after Adverse Drug Reactions
Table 18. Causality Assessment Information with Suspected Drugs
Table 19. Evaluation of Adverse Drug Reactions upon Re-administration

그림 목차

Figure 1. Flow Chart of Study

Figure 2. Adverse Events by Mechanism of Action by Year

Figure 3. Adverse Events of Suspected Drugs by Year

Figure 4. Sex in the Study Population

Figure 5. Information of Original Reporter

Figure 6. Information of Original Reporter (Medical and Non-medical)

Figure 7. Reporting Type Information

약기호표

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
GLP-1	Glucagon Like Peptides-1
KAERS	Korea Adverse Event Reporting System
KCD	Korean Standard Classification of Diseases
KD	KARES Database
KIDS	Korea Institute of Drug Safety & Risk Management
PT	Preferred Term
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SOC	System Organ Class
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology

국문 요약

서론

비만의 유병률은 전 세계적으로 증가 추세로, 지난 20 년간 우리나라를 비롯한 전 세계의 비만 유병률은 2 배 이상 증가하였다. 비만의 치료법에는 식사요법, 운동요법, 행동수정요법이 있으며, 그 외 비만치료제를 추가하여 치료에 도움을 받을 수 있다. 국내에서 사용 가능한 비만치료제는 장기 사용이 가능한 orlistat, bupropion and naltrexone, liraglutide 등과 향정신성의약품으로 분류되어 단기 사용만 가능한 phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, mazindol 이 있다. 최근 비만치료제 사용 증가로 인한 부작용 발생과 안전성 이슈가 지속적으로 제기되어왔다. 이에, 우리나라에서 비만치료제로 사용되고 있는 약물을 작용기전별로 분류하여 보고된 이상사례에 대해 비교 분석하였다.

연구방법

본 연구는 한국의약품안전관리원의 의약품부작용보고 원시자료(KIDS-KD)를 통해 수집된 비만치료제 사용 후 보고된 이상사례 현황에 대해 분석하였다. 수집된 연구모집단에서, 추적보고 사유가 보고 무효화이거나 중간 추적보고가 있는 경우, 2 개 이상의 성분이 의심약물로 동시에 보고된 경우, topiramate 약물의 투여목적이 결측이거나 비만치료 외의 목적으로 사용되어 본 연구와 부합하지 않은 경우, ATC code 가 오류인 경우를 제외하였다.

연구결과

대부분의 정신질환 이상반응은 허가사항에 기재되어 있으나, 식욕억제제는 ‘정신질환’과 ‘중추 및 말초신경계’의 이상반응 발생 빈도가 높은 것으로 확인되었다. 특히, ‘환각’, ‘정신분열증’ 등과 같은 ‘정신질환’의 이상반응은 집중적인 관리가 필요할 것으로 사료된다. 모든 약물에서 약물 이상반응의 빈도에는 차이가 있었으나 ‘불면증’, ‘소화불량’, ‘변비’, ‘오심’, ‘구토’, ‘두통’, ‘어지러움’, ‘변비’ 등이 공통적으로 보고되었고, 이는 모두 약물 허가사항에 반영되어있음을 확인하였다. 또한, 각 의심약물들의 허가사항에 높은 빈도수로 보고된 이상반응의 일반적인 양상도 유사하였다.

결론

본 연구를 통해 비만치료제 작용기전별 이상반응보고의 종류와 심각도, 인과성 등을 분석하였다. 이를 바탕으로 비만치료 약물에 대한 정신적인 증상과 의존에 대한 위험성을 충분히 고려하여 장기 처방, 과량 처방하지 않도록 주의해야 한다. 또한, 여러 제한점을 보완하여 추가적인 연구가 필요할 것이며, 새로운 비만치료제에 대한 후속 연구도 필요할 것으로 보인다.

핵심 되는 말: 이상사례, 의약품 안전, 의약품부작용보고원시자료, 비만치료제, 식욕억제제, GLP-1 유사체, 지방흡수억제제

1 서론

1.1 연구 배경과 필요성

비만은 에너지 섭취량과 소비량의 불균형으로 인해 체내에 지방 조직이 과다한 상태를 말한다. 비만의 유병률은 전 세계적으로 증가 추세로, 지난 20년간 우리나라를 비롯한 전 세계의 비만 유병률은 2배 이상 증가하였다(Collaborators, 2017). 대한비만학회에서 발행한 2020 Obesity Fact Sheet의 결과에 따르면 지난 20년간 체질량지수(BMI)¹ 25~29.9 kg/m²의 1단계 비만의 유병률은 1.12배 증가한 데 반해, BMI 30~34.9 kg/m²의 2단계 비만은 1.63배, BMI 35 kg/m² 이상의 3단계 비만은 2.79배로 급격하게 증가하였다(Nam, 2021).

비만의 치료법에는 식사요법, 운동요법, 행동수정요법, 약물요법이 있으며, 식사요법이 선행된다. 식사요법은 평소에 섭취하던 열량보다 500~1,000 kcal 정도 덜 섭취하도록 하며, 매일 30분 이상 운동을 하는 등 에너지 소비량을 늘리도록 한다. 이러한 생활 습관 개선으로도 비만이 치료되지 않는 경우 비만치료제를 추가하여 치료에 도움을 받을 수 있다. 비만치료제는 식욕을 억제하여 음식을 적게 섭취하도록 하거나, 지방이 흡수되지 않도록 하여 비만을 치료한다. 비만치료제 중 식욕억제제는 뇌에서 배고픔을 덜 느끼게 하거나, 포만감을 증가시키는 신경전달물질이나 호르몬의 작용을 증가시켜 식욕을 억제하는 약물이다. 지방흡수억제제는 중성지방이 지방산으로 분해되는 것을 차단함으로써, 섭취한 지방의 약 30% 정도가 흡수되지 않고 배출되게 한다(조윤정, 2022).

¹ 체질량지수(body mass index, BMI): 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값

국내에서 사용 가능한 비만치료제는 단기 사용 승인을 받은 약물로 phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, mazindol 이 있으며, 장기 사용에 대해 승인을 받은 약물로는 orlistat, bupropion and naltrexone, liraglutide 등이 있다. 단기 사용이 가능한 4 가지 약물은 의존성이나 내성을 유발할 수 있어 향정신성의약품²으로 분류되어 있다. 향정신성의약품으로 분류된 lorcaserin 은 선택적 세로토닌(5HT)-2C 수용체 효능제로써 2015 년 2 월부터 2020 년 2 월까지 비만 치료제로 사용되었으나 중양 발생 위험 증가로 인해 미국에서 자발적 시장 철회 조치가 시행되었고, 국내에서도 2020 년 2 월 판매 중지 처분을 받아 현재 사용할 수 없다(CHO, 2020).

이 약물들은 심혈관계 부작용을 비롯해 남용 및 의존, 정신병적 장애, 기분장애 유발 및 재발, 자살충동이나 위험 증가 등의 부작용 발생 위험성을 고려하여 4 주 이내로 사용하도록 하고, 16 세 이하에는 사용이 허가되어 있지 않다. 그러나 건강보험심사평가원의 데이터 분석결과에 따르면, phentermine, phendimetrazine, diethylpropion 등의 식욕억제제 처방 기간이 3 개월을 초과한 사례가 약 9 만 건에 달하고 있고, 온/오프라인 상에서 불법적인 유통이 이루어지고 있는 것으로 나타남에 따라 비만치료제 사용으로 인한 부작용에 대한 우려가 증가하고 있다(이승엽, 2021). 이렇듯 비만 치료제의 안전성에 대한 문제는 지속적으로 제기되어 왔으며, 부작용으로 인해 환자의 건강과 삶에 부정적인 영향을 미칠 수 있고, 비만치료의 효과를 감소시킬 수 있다.

² 중추신경계에 작용하는 것으로 오용 또는 남용할 경우 인체에 현저한 위해가 있다고 인정되는 약물. 향정신성 의약품으로 지정되면 마약류로 취급되어 엄격한 관리, 처벌 규정이 적용된다

이에, 본 연구는 비만 치료제 사용 후 보고된 이상사례를 분석하고, 발생 경향과 심각성을 평가하여 예방 및 관리를 위한 방법을 모색하고자, 우리나라에서 비만치료제로 사용되고 있는 약물을 작용기전별로 분류하여 사용 시 보고된 이상사례에 대해 비교 분석하였다. 비만치료제의 작용 기전별 종류에 따라 이상사례의 종류와 중증도, 빈도 등의 차이점을 분석하고 비교함으로써, 이상사례의 심각성 및 빈도에 대한 인식을 높이고, 해당 약물의 안전성 평가 및 이상사례 관리에 대한 방향성을 제시하고자 하였다. 또한, 종류에 따라 특정 이상사례가 더 흔하게 나타날 수 있어 이상사례의 특이성을 확인하고, 비만치료제 선택 시의 시사점을 도출하여 이상사례 예방에 도움이 되고자 하였다. 또한, 이상사례 발생에 영향을 주는 요인을 분석하여 비만치료제 의약품 사용 시 이상사례 발생을 최소화할 수 있는 실마리를 제공하고, 안전성 관리 방향에 대해 고찰하였다.

1.2 비만치료제 종류

국내에서 사용되는 비만치료제의 종류는 크게 작용기전에 따라 식욕억제제, 글루카곤 유사 펩티드(Glucagon Like Peptides-1) 유사체(이하, GLP-1 유사체), 지방흡수억제제로 구분할 수 있다(약학정보원, 2022).

본 연구에서는 각 작용기전별 약물 중, 식욕억제제의 phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, mazindol, bupropion and naltrexone, topiramate와 GLP-1 유사체의 liraglutide, 지방흡수억제제의 orlistat를 연구 대상으로 하였다.

Table 1. Types of Anti-obesity Drugs

	Drug	Classification	Treatment Period
Appetite Suppressants	Phentermine	Antipsychotic Medication	Short-term
	Phendimetrazine		
	Diethylpropion		
	Mazindol		
	Topiramate		
GLP-1 Analogues	Bupropion and Naltrexone	Non-antipsychotic Medication	Long-term
	Liraglutide		
Fat Absorption Inhibitors	Orlistat		

1.2.1 식욕억제제

식욕억제제는 중추신경계에 작용하여 뇌에서 배고픔을 덜 느끼게 하거나 포만감을 증가시키게 하는 신경전달물질의 작용을 증가시켜 식욕을 억제하는 약물이다. 의존성이나 내성으로 인한 오남용의 위험이 있어 항정신성의약품으로 분류된 식욕억제제는 4주 이내로 단기간 투여하며, 그 외 식욕억제제는 12주 이내에 체중 감소 정도를 평가하여 투여 지속 여부를 결정한다. 주로 체질량지수가 매우 높거나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 같은 위험인자가 있는 비만 환자의 치료에 사용된다. 중추신경계를 자극하기 때문에 불면증, 어지러움, 두통 등의 부작용이 나타날 수 있으며, 오심, 구토와 같은 위장관계 부작용도 나타날 수 있다. 또한 심계항진(심장 박동이 불규칙하거나 빠른 증상)이나 혈압 상승도 발생할 수 있으며, 불안이나 우울과 같은 기분장애도 나타날 수 있다.

국내에서 사용되는 식욕억제제로 phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, mazindol 등이 있으며, 항정신성의약품으로 분류되어 있다. 항정신성의약품이 아닌 성분으로는 bupropion and naltrexone 복합 성분이 있다.

1.2.1.1 Phentermine

Phentermine은 1959년에 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration, 이하 FDA)에서 비만치료제로 승인을 받고, 국내에서는 2004년부터 사용되고 있다(박용우, 2015). Phentermine은 단기간 사용 가능한 비만치료제로, 체질량지수가 30 kg/m^2 이상, 또는 다른 위험인자(예: 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 경우 27 kg/m^2 이상인 비만환자 체중감량 치료에 보조요법으로 사용된다. 다른 식욕억제제와 병용하지 않고 단독으로만 투여해야 한다. 또한, phentermine은 시상하부 식욕 조절 중추의 신경말단에서

norepinephrine의 분비를 증가시키는 교감신경작용제로써 강한 식욕억제를 유도하여 비만치료에 매우 효과적이다. 흔히 필로폰으로 알려져 있는 methamphetamine 계열의 약물이라서 중추신경계 자극과 관련한 부작용들이 나타날 수 있고, 환자들은 구갈, 어지럼증, 두통, 구역, 변비 등을 흔히 호소한다. 중증의 고혈압이나 심혈관계 질환이 있는 경우 phentermine의 사용으로 기존 질환이 악화될 수 있으므로 주의를 필요로 하며, 진전된 동맥경화증, 폐동맥 고혈압 환자, 갑상샘 기능 항진증 환자에서는 사용이 금기되며 또한 녹내장 환자, 약물남용의 병력이 있는 환자, 16세 이하의 소아, 임부 및 수유부 등에서도 사용이 금기된다(조윤정, 2022).

1.2.1.2 Phendimetrazine

Phendimetrazine은 phentermine과 마찬가지로 1959년 FDA에서 비만치료제로 승인되어 비만환자에게 체중감량의 보조요법으로 단기간 사용하는 식욕억제제이며 향정신성의약품으로 분류되어 있다. Phendimetrazine은 중추신경계에서 noradrenaline 및 dopamine 작용을 나타내 식욕을 억제한다. 즉각적인 식욕억제효과가 나타나는 장점이 있으나 약물에 대한 의존과 남용이 생길 수 있어 주의해야 한다. 또한 장기간 고용량 복용 후 갑자기 중단하면 극도의 피로감이나 우울증을 초래할 수 있다(Kim, 2012).

1.2.1.3 Diethylpropion

Diethylpropion은 일명, amfepramone으로 1959년 FDA에서 단기 비만치료제로 승인되었으며, 중추신경계에서 교감신경 유사 작용을 통해 식욕억제 효과를 나타내는 약물이다. Phentermine과 유사한 기전으로 작용하여 식욕을 억제하며, 부작용으로 불면증과 입마름이 흔하게 나타났지만 심혈관계, 정신과적 문제는 나타나지 않았다(Cercato, 2009).

1.2.1.4 Mazindol

Mazindol은 1973년 단기 비만치료제로 승인되었으며, 중추신경계에서 monoamine oxidase (이하, MAO)를 억제함으로써 norepinephrine의 재흡수를 막아 식욕 억제 효과를 나타낸다. 폐고혈압이 생길 수 있으므로 장기간 사용은 안전하지 않으며 MAO 억제제이므로 다른 MAO 억제제와의 병용투여는 금기이다(Kim, 2012).

중대한 부작용으로는 원발성 폐동맥 고혈압, 심장판막증 등이 있으며, 이는 장기간 투여, 권장용량을 초과한 투여, 다른 식욕억제제와의 병용이 있을 때 위험이 증가하므로 주의가 필요하다. 기타 주된 부작용은 불면, 신경질, 어지럼증, 불안, 초조 및 구갈 등이 있다(마진돌 의약품상세정보, 2023). 특히 원발성 폐동맥 고혈압은 원인을 알 수 없는 협심증, 실신, 또는 하지말단 부종이나 운동호흡곤란 등으로 나타나기 때문에, 이러한 증상이 발생하면 즉시 투여를 중단해야 한다.

1.2.1.5 Bupropion and naltrexone

Bupropion은 dopamine/norepinephrine의 재흡수억제제로서 뉴런을 자극하여 식욕억제의 효과를 나타내며, naltrexone이 뉴런의 자극을 증가하여 bupropion의 식욕억제 효과를 강화한다. Bupropion and naltrexone은 이러한 기전으로 식욕을 조절해줄 뿐 아니라 배고픔과 무관하게 음식을 섭취하게 되는 일종의 쾌락적 음식 중독인 식탐을 함께 통제하여 유의한 체중감소 효과를 보인다. 또한, 체중감량의 효과 외에도 2형 당뇨병 환자의 당화혈색소 감소 효과 및 혈중 지질 개선 결과도 확인하였다(Hollander, 2013).

이 약물을 복용하였을 때 가장 흔하게 나타나는 부작용은 위장관계 증상이 대표적인데, 오심, 구토, 변비가 주로 나타나고, 두통, 어지러움, 수면장애 등이 나타난다. 심박동수가 증가되거나 복약 초기에 혈압 증가가 있을 수 있으므로, 처방 시 이에 대해 주의를 기울여야 한다. 혈압 상승과 심박동수 증가를 보일 수 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자, MAO 억제제 투여중인 환자, 75세 이상의 고령에서는 사용하지 않도록 하고, 중증 간장애, 간부전, 말기신질환 환자에서도 금기이다(조운정, 2022).

1.2.1.6 Topiramate

Topiramate는 원래 흥분성 신경전달물질인 glutamate를 억제하여 발작을 억제하는 항전간제 및 편두통 치료제로 사용되는 약물이나, 우울증, 조울증, 두통 및 식욕억제, 체중감소 등에도 효과가 알려져 있으며 그 기전은 정확히 밝혀져 있지 않다(이명준, 2009). 더불어, 인슐린 감수성 증가, 포도당 자극에 의한 인슐린 분비능 향상으로 인한 혈당강하 작용이 보고되었다(Liang, 2005).

흔한 부작용으로 어지러움, 졸림, 감각이상, 미각 이상, 식욕부진 및 가려움, 신경과민 등을 포함한다. 드물지만 심각한 부작용으로 급성 근시, 녹내장, 시야결손, 자살생각 및 행동, 고체온 및 저체온증이 있다.

1.2.2 GLP-1 유사체

글루카곤 유사 펩타이드-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)이란, 음식 섭취에 반응하여 위장관에서 분비되는 호르몬으로, 시상하부의 식욕 중추에 작용하여 식욕을 억제한다(조운정, 2022). 이처럼, GLP-1 수용체를 자극함으로써 인슐린 분비를 증가시켜 당뇨병 치료에 사용되며, 또한 포만감을 유발하고 음식 섭취를 감소시키기 때문에 비만 치료에도 사용된다.

GLP-1 수용체 작용제 중 체중감량 목적으로 승인을 받은 liraglutide와 semaglutide가 있다. 2022년 7월 기준 우리나라에서의 식품의약품안전처 허가 상황은 liraglutide는 당뇨병 치료 및 비만치료에 대해 승인을 받은 반면, semaglutide는 당뇨병 치료에 대해서만 승인을 받았고 비만치료에 대해서는 승인 전이다. 이에 본 연구에서는 liraglutide를 연구대상으로 선정하였다.

1.2.2.1 Liraglutide

Liraglutide는 pancreas에서 인슐린의 분비를 촉진하고 글루카곤의 분비는 억제하며, 섭취한 음식물이 위에서 소장으로 천천히 넘어가도록 한다. 불면증, 입마름, 두근거림 등의 부작용은 적으나, 구역, 구토, 설사 등과 같은 위장관계 부작용이 대표적이다. 이는, 위배출 속도를 느리게 하고 구역 중추를 자극함으로써 구역 및 구토가 매우 흔하게 발생할 수 있다. 위장관계 부작용은 용량 의존적이며 발생 빈도가 매우 높지만 개인차가 있고, 증량 속도가 빠르면 심해지며, 치료를 계속 유지하면 부작용 강도가 약해진다. 또한, 이 약물은 췌장 랑게르한스섬에 작용하기 때문에 췌장염 유발에 대한 우려가 있으며, amylase와 lipase가 다소 상승한다는 선

행 연구가 있다(Pi-Sunyer, 2015). 그 외에도 심박수 증가, 알레르기 및 피부질환, 저혈당과 같은 부작용이 있다.

1.2.3 지방흡수억제제

지방흡수억제제는 지방을 분해하는 효소인 **lipase**를 억제함으로써 섭취한 지방의 약 30%를 소화 및 흡수되지 않은 채 몸 밖으로 배출시킨다. 식사와 함께 또는 식사 후 1시간 이내 투여하며, 식사를 하지 않거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우에는 투여하지 않을 수 있다. 비타민 A, D, E, K 같은 지용성 비타민, 베타카로틴의 흡수가 감소될 수 있으므로 적절한 영양 섭취를 위해 지용성 비타민을 **orlistat** 투여 최소 2시간 후에 보충해주는 것이 권장된다(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, 2018).

1.2.3.1 Orlistat

Orlistat는 1999년에 FDA 승인을 받았으며, 현재 사용되는 다른 비만 약물들과 달리 식욕 조절의 기능은 없이 지방흡수를 억제하여 체중을 감량한다. 대부분 대사과정을 거치지 않고 대변으로 배출되기 때문에 전신적인 약리 작용은 거의 없고 극히 일부가 체내로 흡수되어 소변으로 배출된다(Zhi, 1995). 또한, 간과 신장으로 배설되지 않아 다른 약물과 상호작용이 거의 없고, 체중 감소 뿐만 아니라 이상지질혈증의 개선과 당뇨병 예방에 효과적이면서 혈압에 미치는 영향이 거의 없는 장점을 가지고 있다(Li, 2005). 부작용으로는 대변실금, 지방변 및 대변 횟수 증가 등이 있으며, 만성 흡수 불량 증후군 환자에게는 투여하지 말아야 한다.

이외에 드문 부작용으로 간 손상과 췌장염이 보고된 바 있으므로 중증 간기능 장애가 있다면 약물 투여는 권고되지 않으며, 소변으로 수산(oxalate)의 배설이 증가되어 신장 결석이 생길 수 있다. 또한 **orlistat**는 12세 이상 소아청소년에게도 처방 가능하도록 승인받은 약물로서, 체중 감량 효과는 식욕 조절 중추에 작용하는 다른 비만 약물에 비하여 다소

부족할 수 있으나, 그 때문에 오히려 중추신경계와 관련된 부작용에서는 상대적으로 안전하게 장기간 사용할 수 있는 약물이다(조윤정, 2022).

1.3 연구 목적

본 연구에서는 2011년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 한국의약품 안전관리원 의약품부작용원시자료를 토대로 비만치료제(phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat) 사용 시 이상사례의 전반적인 보고 양상과 분포 차이를 비교 분석하고 두드러지는 이상사례를 확인하고자 하였으며, 세부적인 연구 목표는 다음과 같다.

- 각 의심약물을 대상으로 이상사례 · 약물이상반응 · 중대한 이상사례 · 중대한 약물이상반응의 빈도 및 종류를 분석한다.
- 각 의심약물을 대상으로 이상사례의 세부정보(중대사례 세부정보, 이상사례 경과, 이상사례 발생 후 약물에 대한 조치, 인과성 평가 정보, 재투여 시 이상사례 발현여부)를 비교하고 차이점에 대해 분석한다.
- 연령, 보고자 및 원보고자, 보고유형과 약물이상반응 및 중대한 약물이상반의 정보는 의심약물별로 하위 분석을 실시하여 본 분석 결과와 비교한다.

2 연구 방법

2.1 분석 자료

본 연구는 한국의약품안전관리원에서 제공하는 의약품부작용보고원시 자료를 연구 자료로 활용하였다. 해당 자료는 한국의약품안전관리원 안전정보공개 홈페이지에서 요청하여 승인 후 제공받았다(2204A0024).

의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD, 이하 원시 자료)란, 의약품부작용보고시스템으로 보고된 부작용보고 원자료에서 screening을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 data cleansing을 통해 의약품정보, 이상사례 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 code를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 자료이다. 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, 이하 KAERS)이란, 의약품 등 투여 후 이상사례(부작용)가 발생하였을 때 이에 대한 정보를 보고 및 관리할 수 있도록 한국의약품안전관리원에서 마련한 시스템이다.

원시자료는 기본정보(보고연도, 발생인지일, 중대사례여부, 보고유형, 환자성별, 연령 등), 의약품 정보(약물 구분, 성분명, 투여목적, 투여시작일, 투여완료일, 부작용 후 약물에 대한 조치, 재투여 시 부작용 발현 여부 등), 부작용 정보(부작용 code, 발현일, 종료일, 부작용 경과), 중대사례 정보, 보고자 정보(원보고자, 보고자 정보), 인과성 평가정보, 병력정보 및 그룹 정보(최초/추적보고)가 포함되어 있다.

2.1.1 연구 설계

2.1.1.1 연구대상

2011년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원의 KAERS에 보고된 비만치료제(phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat)에 대한 이상사례 자료를 수집하였다.

원시자료에서 해당 의약품 선정은 의약품의 성분명에 부여된 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical, 이하 ATC) code를 사용하였고, 세부 사항은 아래와 같다(Table 2).

Table 2. ATC Code

Drug	ATC
Phentermine	A08AA01
Phendimetrazine	A08AA
Bupropion and naltrexone	A08AA62
Diethylpropion	A08AA03
Mazindol	A08AA05
Topiramate	N03AX11
Liraglutide	A10BJ02
Orlistat	A08AB01

2.1.1.2 선정기준

비만치료제 의약품 중 phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat을 사용한 후 이상사례가 발생한 모든 건을 연구대상으로 선정하여 원시자료 연구모집단에서 6,858건을 연구대상으로 추출하였다.

다만, topiramate의 경우 주 적응증이 항진간제와 편두통 예방이므로 본 연구에 부합하지 않는 목적으로 처방된 건이 다수인 것으로 확인되어 한국표준질병사인분류코드(KCD)에 따라 투여목적이 비만 및 식욕억제로 처방받은 사례만을 추출하여 선정하였다.

2.1.1.3 제외기준

추출한 6,858건의 연구 대상 중 다음에 해당하는 3,641건은 연구대상에서 제외되어 최종 3,217건을 대상으로 분석하였다.

- 추적보고가 있는 경우, 그 사유가 보고무효화인 경우(88건) 제외하였으며, 이상사례가 중복으로 분석되지 않도록 마지막 추적보고 건만 분석에 사용하고 중간 추적보고 건은 제외하였다(392건).
- Phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat 중 2개 이상의 성분이 의심약물로 동시에 보고된 경우, 이상사례를 야기한 의심약물을 파악하는 데 한계가 있어 분석에서 제외하였다(313건).

- Topiramate가 항전간제, 편두통 등 비만치료 외의 목적으로 사용된 경우와 투여목적이 결측으로 인해 명확하지 않은 경우 제외하였다(2,847건).
- ATC code가 오류인 경우 추가적으로 제외하였다(1건).

2.1.1.4 주요 용어의 정의

의약품 등의 안전에 관한 규칙의 별표 4의 3 의약품 등 시판 후 안전 관리 기준 및 원시자료 이용지침서 Ver.10 등에 따라 본 연구에 사용된 주요 용어의 정의는 다음과 같다.

- 부작용(Side Effect): 의약품 등을 정상적인 용법에 따라 투여한 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과를 포함한다.
- 이상사례(Adverse Event, AE): 의약품 등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후(Sign, 예: 실험실적 검사치의 이상), 증상(Symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 의약품 등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.
- 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR): 의약품 등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응으로서 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고된 이상사례 중에서 의약품 등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물이상반응으로 본다. 다만, 보고자와 제조자/의뢰자 모두가 의약품 등과 관련이 없다고 판단한 경우에는 약물이상반응에서 제외한다.

- 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE/ADR): 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우를 의미한다.
 - 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
 - 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
 - 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우
 - 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
 - 위의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하여 치료가 필요한 경우
- 인과관계 평가기준
 - 확실함(Certain): 의약품 등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품 등의 재투여 시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
 - 상당히 확실함(Probable/Likely): 의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단 시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우
 - 가능함(Possible): 의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에

따른 것으로도 설명되며, 그 의약품 등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우

- 가능성 적음(Unlikely): 의약품 등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재적 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 되는 경우
- 평가곤란(Conditional/Unclassified): 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가자료를 검토중인 경우
- 평가불가(Unassessable/Unclassifiable): 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고, 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

- 의심약물: 이상사례를 유발하였다고 의심되는 약물이다.
- 병용약물: 의심약물을 사용하는 동안 함께 복용한 약물로 과거에 사용하였거나 이상사례를 치료하기 위해 사용된 약물은 제외된다.
- 재투여 시 부작용 발현여부: 부작용이 발생하여 해당 약물 투여를 중단하여 부작용이 사라진 후, 다시 동일약물을 투여하였을 때 동일 부작용 발현여부를 의미한다.
- 최초보고: 이상사례가 KAERS에 최초로 입력된 경우이다.
- 추적보고: 종전에 보고된 이상사례에 대해 추가적인 정보를 알게 된 경우 후속 보고하는 것을 말한다.

- 보고자: 보고서를 작성한 사람을 의미하며, 원보고자와 동일한 경우도 있다.
- 원보고자: 부작용에 대한 정보를 처음으로 알게 된 사람으로 보고자에게 부작용 정보를 제공한 사람을 의미한다.
- 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS): 한국의약품안전관리원에서 전산시스템을 통하여 부작용을 보고받고 관리하는 시스템으로, 의약전문가, 제조업자, 소비자 등으로부터 부작용을 효율적으로 보고받고 관리할 수 있도록 구축되었다.
- 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD): KAERS로 보고된 의약품 등 부작용보고 원자료에서 screening을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 data cleansing을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 code를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 자료이다.
- ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) code: 의약품의 분류를 위해 사용되는 code로 WHO 산하 기관인 의약품 통계방법을 위한 협력센터(WHOCC)에 의해 관리되는 것으로, 원시자료 내 약물의 성분명은 ATC code로 부여되었다.
- WHO Adverse Reaction Terminology(이하, WHO-ART): WHO의 유탄라 모니터링 센터에서 개발한 부작용 code 체계로서, 원시자료 내 부작용명은 WHO-ART 092버전 code로 통일하여 부여되었다.

- 6차/7차 한국표준질병사인분류코드(Korean Standard Classification of Diseases, 이하 KCD): 의무기록자료 및 사망원인통계조사 등 질병이환 및 사망자료에 사용되는 질병분류코드로서 그 성질의 유사성에 따라 체계적으로 분류한 것으로, 원시자료 내 병력과 투여목적(적응증)에 부여되었다.
- 재투여 시 부작용 발현여부: 부작용이 발생하여 해당 약물 투여를 중단하여 부작용이 사라진 후, 다시 동일약물을 투여하였을 때 동일 부작용 발현여부를 의미한다.

2.2 자료 분석 방법

2.2.1 연구 대상의 일반적 특성

본 연구에서는 연구 대상의 성별, 연령 등 일반적인 특성에 대한 분석을 진행하였다. 또한 의심약물별 보고된 이상사례에 대한 연도별 보고 현황, 성분별 보고 현황, 보고자 유형, 중대성 해당여부, 중대성 분류, 약물이상반응 경과 및 인과성 분류에 따라 빈도 분석을 실시하였다.

본 연구에서는 연구대상의 일반적 특성을 파악하기 위하여 의심약물별 빈도분석을 실시하였다.

범주형 변수에는 의심약물을 기준으로 ‘보고연도’, ‘보고유형(자발보고, 조사연구(재심사포함), 문헌, 모름, 기타)’, ‘성별’, ‘연령군(28일 미만, 24개월 미만, 12세 미만, 19세 미만, 65세 미만, 65세 이상)’, ‘병력정보(KCD)’, ‘원보고자 정보(의사, 약사, 간호사, 소비자, 기타, 다른 의학전문가, 변호사)’, ‘보고자 정보(지역의약품안전센터, 제조(수입)업체, 의료기관, 약국, 보건소, 소비자, 기타)’, SOC · PT분류(신체기관계 · 우선용어별 분류)가 있었다(원시자료 이용지침서 Ver.10). 전체적으로 유의한 차이가 있는지 파악하기 위하여 χ^2 test 또는 Fisher’s Exact Test를 실시하였다.

연속형 변수에는 ‘발생 당시 연령’과 ‘의심약물 투여기간’이 있었고, 전체적으로 유의한 차이가 있는지에 대하여 One-way ANOVA 분산분석을 실시하였다. 분산분석 결과 유의한 차이가 있는 경우에는 사후검정을 실시하여 군별 차이를 확인하였다.

2.2.2 연구 대상의 이상사례 세부 정보

작용기전별 또는 의심약물을 기준으로 이상사례 세부항목을 분석하였다. 범주형 변수에는 이상사례 요약(이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례, 약물이상반응), 중대사례정보(중대한 불구나 기능저하, 선천적 기형, 생명의 위협, 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 기타 의학적으로 중요한 상황), 부작용 후 약물에 대한 조치(해당없음, 투여중지, 용량유지, 용량감량, 용량증량, 모름), 재투여 시 부작용 발현여부(발현됨, 발현안됨, 모름, 해당 없음), 부작용 경과(회복, 회복되지 않음, 회복중, 후유증을 동반한 회복, 치명적 손상, 모름, 이상반응과의 연관성이 있을 수 있는 사망, 이상반응과 관련이 없는 사망), 인과성 평가정보(확실함, 상당히 확실함, 가능함, 가능성 적음, 평가곤란, 평가불가, 해당없음)가 있었다. 이들 변수에 대하여 전체적으로 작용기전별 또는 의심약물별로 유의한 차이가 있는지 전체적으로 파악하기 위하여 χ^2 test 또는 Fisher's Exact Test를 실시하였다. 유의한 차이가 있는 경우 군별 차이를 파악하기 위하여 추가 분석을 진행하였다. Table 내 'N'은 전체 연구 대상자 수를 의미하며, 'n'은 해당 이상사례가 보고된 연구 대상자 수, 'case'는 하나의 연구대상에서 동일한 이상사례가 중복 보고될 수 있으므로 중복 보고를 포함한 보고 건수를 나타내었다.

2.2.3 통계분석방법

본 연구에서 모든 통계분석은 SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 이용하였다

3 연구 결과

3.1 연구 결과에 대한 일반사항

3.1.1 자료수집기간

본 연구에서는 2011년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지의 한국의약품안전관리원의 원시자료를 바탕으로 분석하였다.

3.1.2 연구대상 수

비만치료제(phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat) 사용 후 이상사례가 발생한 대상은 총 6,858건이었다. 이 중, 추적보고 사유가 보고 무효화이거나, 마지막 추적보고 외 중간 추적보고가 있는 경우(480건), 2개 이상의 성분이 의심약물로 동시에 보고된 경우(313건), topiramate 투여목적이 결측이거나 비만치료 외의 목적으로 사용되어 본 연구와 부합하지 않은 경우(2,847건), ATC code가 오류인 경우(1건)를 제외하여 총 3,217건이 분석 대상으로 선정되었다(Figure 1).

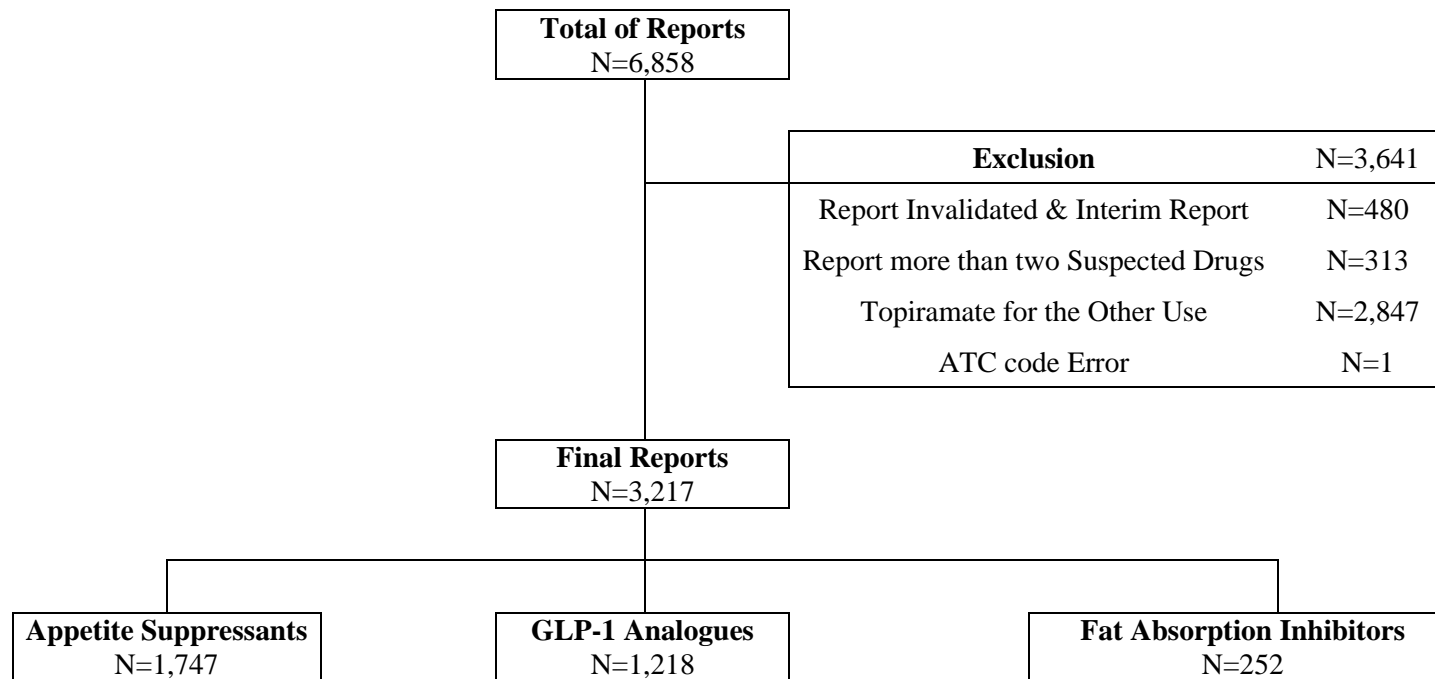


Figure 1. Flow Chart of Study

3.2 연구 결과에 대한 안전성 자료

본 연구는 phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat를 투여 받은 대상자들을 대상으로 이상사례의 보고연도, 성별, 연령, 병력정보, 의심약물 투여기간, 병용약물 투여 정보, 보고유형, 원보고자 정보, 보고자 정보 등을 조사하였다. 또한 이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응 종류 및 빈도를 분석하였으며, 중대사례정보, 약물이상반응경과, 약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치, 약물이상반응 인과성 평가정보, 재투여 시 약물이상반응 발현여부의 빈도를 분석하였다.

3.2.1 연구대상의 특성

3.2.1.1 연구대상의 분포

본 연구에 포함된 연구 대상수는 3,217건이었다. 전체 연구 대상 중 비만치료제 작용기전별로 분류하면 식욕억제제가 54.31% (1,747/3,217건)으로 가장 많았고, GLP-1 유사체 37.86% (1,218/3,217건), 지방흡수억제제 7.83% (252/3,217건)이었다.

의심약물 성분별로는 liraglutide가 가장 많은 37.86% (1,218/3,217건)을 차지하였고, 이어 phentermine 32.67% (1,051/3,217건), phendimetrazine 10.29% (331/3,217건) 등의 순으로 보고되었다(Table 3).

Table 3. Study Population

	Study Population	Percent
Appetite Suppressants	1,747	54.31%
Phentermine	1,051	32.67%
Phendimetrazine	331	10.29%
Bupropion and naltrexone	284	8.83%
Topiramate	45	1.40%
Diethylpropion	29	0.90%
Mazindol	7	0.22%
GLP-1 Analogues	1,218	37.86%
Liraglutide	1,218	37.86%
Fat Absorption Inhibitors	252	7.83%
Orlistat	252	7.83%
Total	3,217	100%

3.2.1.2 이상사례 보고연도의 분포

최종적으로 보고된 사례의 이상사례 보고연도를 분석하기 위하여 추적보고가 없는 경우 최초보고건을 포함하였고, 추적보고인 경우 최종 추적보고를 포함하여 총 3,217건을 분석하였다.

식욕억제제의 경우 매년 보고 건수가 꾸준히 증가하는 추세로 2015년도에 전체의 94.04% (300/319건)으로 가장 많이 보고되었다. GLP-1 유사체는 2018년부터 보고 건수가 발생하기 시작하여 점점 증가하였으며, 2019년도에는 전체의 58.63% (489/834건)으로 가장 보고 건수가 많았다. 지방흡수억제제는 꾸준히 보고 건수가 증가하여 2019년에 가장 많이 보고되었다(Figure 2). 각 의심약물별로의 연도별 이상사례 보고건수는 Figure 3에 제시하였다.

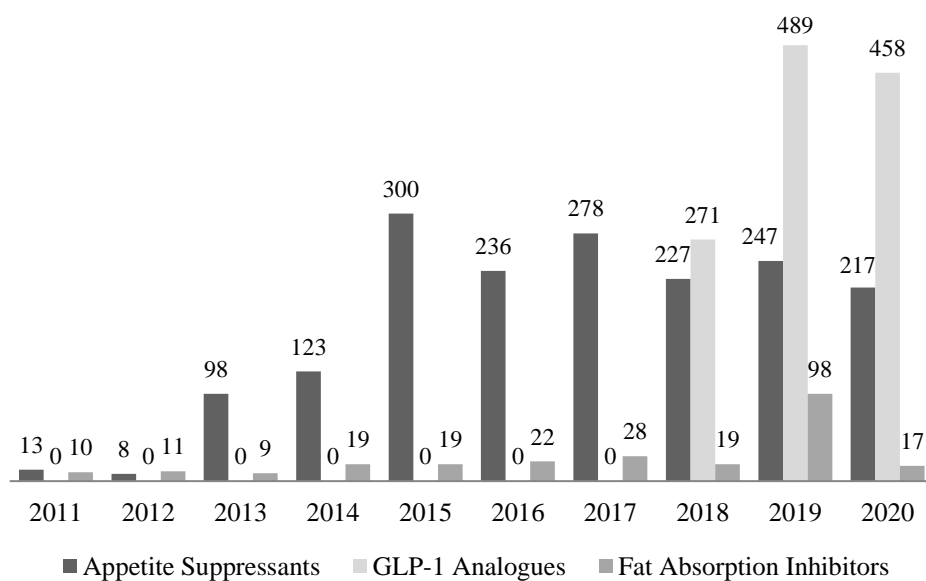


Figure 2. Adverse Events by Mechanism of Action by Year

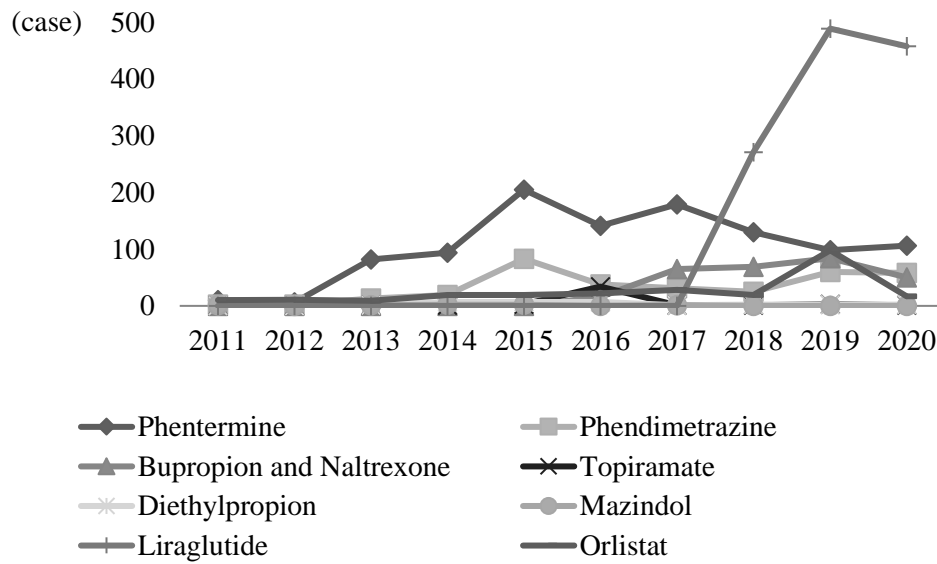


Figure 3. Adverse Events of Suspected Drugs by Year

보고연도별 보고유형은 Table 4에서 제시하였다. 식욕억제제는 대부분의 성분이 자발보고 건이 많았으나, bupropion and naltrexone의 경우 자발보고와 조사연구로 보고된 건이 유사하였다. GLP-1 유사체인 liraglutide는 자발보고 건이 전체 1,218건 중에 1,211건으로 99% 이상을 차지하였고, 지방흡수억제제인 orlistat는 대부분이 자발보고와 조사연구에서 보고되었다.

Table 4. Reporting Type by Year

	Year	Spontaneous Reports	Survey research*	Literature	Other	Total
Appetite Suppressants	2011	0	0	0	10	10
	2012	5	1	0	0	6
	2013	77	4	1	0	82
	2014	91	3	0	0	94
	2015	204	1	0	0	205
	2016	138	2	0	1	141
	2017	170	8	1	0	179
	2018	128	2	0	0	130
	2019	95	3	0	0	98
	2020	99	6	0	1	106
	Total	1,007	30	2	12	1,051
Phendimetrazine	2011	0	0	0	2	2
	2012	2	0	0	0	2
	2013	13	0	0	0	13
	2014	19	0	0	0	19
	2015	83	0	0	0	83
	2016	37	0	1	0	38
	2017	31	0	0	0	31
	2018	23	2	0	0	25
	2019	32	26	1	1	60
	2020	58	0	0	0	58
	Total	298	28	2	3	331
Bupropion and naltrexone	2011	0	0	0	0	0
	2012	0	0	0	0	0
	2013	0	0	0	0	0
	2014	0	0	0	0	0
	2015	0	0	0	0	0
	2016	16	0	0	0	16
	2017	62	3	0	0	65
	2018	41	28	0	0	69

	2019	33	51	0	0	84
	2020	22	27	1	0	50
	Total	174	109	1	0	284
Topiramate	2011	0	0	0	0	0
	2012	0	0	0	0	0
	2013	0	1	0	0	1
	2014	1	0	0	0	1
	2015	0	3	0	0	3
	2016	33	1	0	0	34
	2017	1	0	0	0	1
	2018	1	0	0	0	1
	2019	2	1	0	0	3
	2020	1	0	0	0	1
	Total	39	6	0	0	45
Diethylpropion	2011	0	0	0	0	0
	2012	0	0	0	0	0
	2013	1	0	0	0	1
	2014	7	0	0	0	7
	2015	6	1	0	0	7
	2016	7	0	0	0	7
	2017	1	0	0	0	1
	2018	2	0	0	0	2
	2019	2	0	0	0	2
	2020	2	0	0	0	2
	Total	28	1	0	0	29
Mazindol	2011	0	0	0	1	1
	2012	0	0	0	0	0
	2013	1	0	0	0	1
	2014	2	0	0	0	2
	2015	2	0	0	0	2
	2016	0	0	0	0	0
	2017	1	0	0	0	1
	2018	0	0	0	0	0
	2019	0	0	0	0	0
	2020	0	0	0	0	0
	Total	6	0	0	1	7
GLP-1 Analogues						
Liraglutide	2011	0	0	0	0	0
	2012	0	0	0	0	0
	2013	0	0	0	0	0
	2014	0	0	0	0	0
	2015	0	0	0	0	0
	2016	0	0	0	0	0
	2017	0	0	0	0	0
	2018	271	0	0	0	271
	2019	488	1	0	0	489
	2020	452	6	0	0	458
	Total	1,211	7	0	0	1,218

Fat Absorption Inhibitors

Orlistat	2011	4	3	0	3	10
	2012	8	0	0	3	11
	2013	4	5	0	0	9
	2014	17	2	0	0	19
	2015	18	1	0	0	19
	2016	21	1	0	0	22
	2017	24	4	0	0	28
	2018	18	1	0	0	19
	2019	15	83	0	0	98
	2020	15	2	0	0	17
	Total	144	102	0	6	252

*Including re-examination study

3.2.1.3 연구 대상의 일반적 특성

본 연구에 포함된 연구대상 3,217건을 대상으로 인구학적 배경을 의심 약물별로 아래 표에 제시하였다.

i. 성별

총 3,217건의 연구대상 중 성별 정보가 보고되지 않은 319명은 제외하였으며, 성별 정보가 수집된 2,898건의 작용기전별 남녀 비율에 따른 유의한 차이가 있었다($p < .0001$, χ^2 test)(Figure 4).

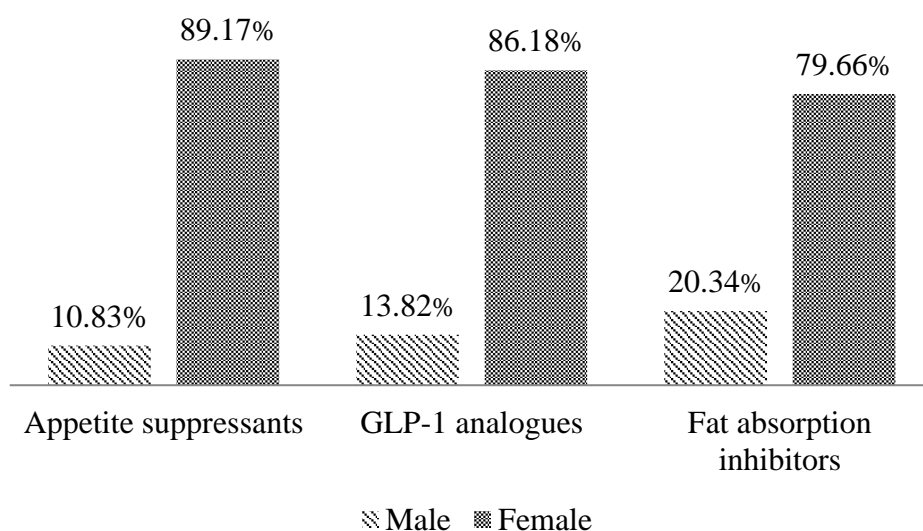


Figure 4. Sex in the Study Population

ii. 연령

작용기전별 연구대상의 평균 이상사례 발생 당시 연령은 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으나, 의심약물별 연령은 유의한 차이가 있었다(Table 5).

Table 5. Age in Study Population by Mechanism of Action

	Appetite Suppressants	GLP-1 Analogues	Fat Absorption Inhibitors
Age Group, Case(%) [†]			
Under 65 years	1,410 (95.72)	259 (91.52)	166 (94.32)
65 years and over	63 (4.28)	24 (8.48)	10 (5.68)
Total	1,473 (100)	283 (100)	176 (100)

[†]p-value: χ^2 test 0.0113

*1,285 cases with unreported age information were excluded

의심약물별 평균 연령은 bupropion and naltrexone이 47.63 (± 13.43)세로 가장 높았고, liraglutide가 45.28 (± 12.9)세, mazindol이 44.83 (± 17.37)세 등의 순이었고, diethylpropion이 32.93 (± 12.58)로 가장 낮았다. Liraglutide의 경우, 허가사항에 따라 만 12세 이상의 청소년에서도 투여가 가능하나, 본 연구에서는 보고된 최소 연령은 만 19세로, 만 12-18세에서 보고된 건은 없었다.

연령군으로 분석해보면, 모든 의심약물에서 ‘65세 미만’군이 월등히 많았고, topiramate와 diethylpropion을 투약한 환자는 모두 ‘65세 미만’으로 확인되었다. 의심약물별 연구대상자의 연령군을 분석한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 6).

Table 6. Age in Study Population by Suspected Drugs

	Phentermine	Phendimetrazine	Bupropion and naltrexone	Topiramate	Diethylpropion	Mazindol	Liraglutide	Orlistat
Age, Years [†]								
Mean (±SD)	41.88 (12.81)	39.53 (11.81)	47.63 (13.43)	35.95 (9.81)	32.93 (12.58)	44.83 (17.37)	45.28 (12.9)	41.73 (13.65)
Median	41	38	49	36	32.5	44.5	45	39
Min, Max	0, 84	1, 65	21, 75	15, 57	3, 59	22, 68	19, 80	12, 80
Age Group, Case(%) [‡]								
Under 65 years	882 (95.56)	290 (99.66)	161 (88.95)	44 (100)	28 (100)	5 (83.33)	259 (91.52)	166 (94.32)
65 years and over	41 (4.44)	1 (0.34)	20 (11.05)	0	0	1 (16.67)	24 (8.48)	10 (5.68)
Total	923 (100)	291 (100)	181 (100)	44 (100)	28 (100)	6 (100)	283 (100)	176 (100)

[†]p-value: ANOVA<.0001

[‡]p-value: χ^2 test <.0001

*1,285 cases with unreported age information were excluded

iii. 병력정보

6차/7차 KCD에 따라 분류된 병력정보를 작용기전별로 제시하였다.

식욕억제제는 전체 연구대상 중 49.17% (859/1,747건)가 병력이 보고되었고, GLP-1 유사체는 13.14% (160/1,218건), 지방흡수억제제는 38.89% (98/252건)에서 병력이 보고되었다.

주로 적응증에 포함되는 진단인 비만 관련 병력이 상위에 포함되었으며, 식욕억제제는 ‘상세불명의 비만’과 ‘비만’이 가장 많았고, GLP-1 유사체는 ‘이상체중증가’, ‘상세불명의 비만’이 가장 많았다. 지방흡수억제제의 경우, ‘기타 및 상세불명의 원발성 고혈압’과 ‘상세불명의 당뇨병’이 가장 많이 보고되었으며, 비만과 관련된 병력보다 순환기, 내분비 및 소화기계 질환 등의 병력이 더 많은 것으로 보고되었다(Table 7).

Table 7. Medical History

Appetite Suppressants (N=1,747)			GLP-1 Analogues (N=1,218)			Fat Absorption Inhibitors (N=252)		
Disease	N [†] (%)		Disease	N (%)		Disease	N (%)	
	859	(49.17)		160	(13.14)		98	(38.89)
상세불명의 비만	151	(8.64)	이상체중증가	76	(6.24)	기타 및 상세불명의 원발성 고혈압	31	(12.30)
비만	145	(8.30)	상세불명의 비만	11	(0.90)	상세불명의 당뇨병	20	(7.94)
상세불명의 급성 상기도감염	54	(3.09)	상세불명의 합병증을 동반한 2형 당뇨병	7	(0.57)	비만	19	(7.54)
상세불명의 고지질혈증	42	(2.40)	비만	6	(0.49)	상세불명의 고지질혈증	15	(5.95)
기타 및 상세불명의 원발성 고혈압	29	(1.66)	과잉칼로리에 의한 비만	5	(0.41)	상세불명의 비만	7	(2.78)
기타 비만	24	(1.37)	구역	4	(0.33)	요통	6	(2.38)
이상체중증가	23	(1.32)	기타 명시된 대사장애	3	(0.25)	상세불명의 간질환	4	(1.59)
본태성(원발성) 고혈압	21	(1.20)	본태성(원발성) 고혈압	3	(0.25)	갑상선의 악성 신생물	4	(1.59)
과잉칼로리에 의한 비만	19	(1.09)	기타 비만	2	(0.16)	상세불명의 갑상선기능저하증	3	(1.19)
상세불명의 갑상선기능저하증	16	(0.92)	2형 당뇨병	2	(0.16)	상세불명의 급성 기관지염	3	(1.19)
			지질단백대사의 상세불명 장애	2	(0.16)	달리 분류되지 않은 지방(변화성)간	3	(1.19)
			급성 비인두염[감기]	2	(0.16)	기타 수술후 상태	3	(1.19)
			이상포도당내성검사	2	(0.16)	발목 및 발 부위의 인대의 파열	3	(1.19)

*Table presents the top 10 items in order of frequency

[†]N (Number of study subjects)

iv. 의심약물 투여기간

의심약물 총 투여기간의 평균은 식욕억제제가 50.84 ± 138.36 일로 가장 길었고, 지방흡수억제제가 32.04 ± 30.35 일로 가장 짧았다(Table 8). 의심약물별 투여기간에는 전체적으로 통계적 유의한 차이가 나지 않았다.

Table 8. Duration of Suspected Drug Use

	Appetite Suppressants	GLP-1 Analogues	Fat Absorption Inhibitors
N*	781	172	92
Mean (\pm SD), day	50.84 (138.36)	36.53 (53.2)	32.04 (30.35)
Median, day	13	20	24.5
Min, Max, day	0, 1500	0, 428	0, 155

*1,045 cases with reported information on the duration of administration were included

v. 원보고자 정보

총 3,217건의 연구대상 보고건 중 원보고자 정보가 보고되지 않은 52명은 제외하고, 작용기전별 원보고자 정보를 분석하였으며, 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < .0001$, χ^2 test)(Figure 5). 식욕억제제에서는 약사(52.32%, 902/1,724건) 보고 건이 가장 많은 분포를 차지하였고, GLP-1 유사체와 지방흡수억제제는 각각 소비자(71.64%, 854/1,192건), 의사(44.58%, 111/249건) 보고 건이 가장 많은 분포를 차지하였다.

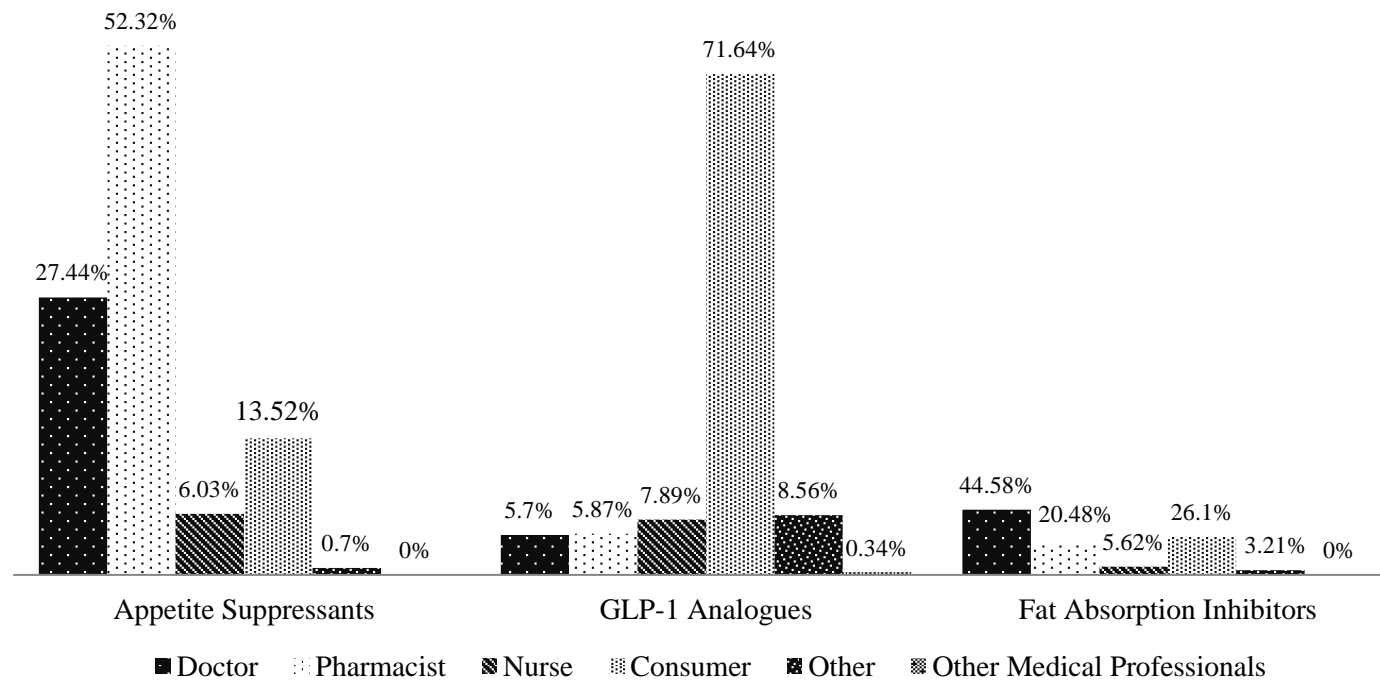


Figure 5. Information of Original Reporter

이를 의학전문가(의사, 약사, 간호사, 다른 의학전문가)와 비전문가(소비자, 기타)로 구분하여 분석해보면, 식욕억제제와 지방흡수억제제는 의학전문가의 보고 비율이 높게 나타났으나, GLP-1 유사체의 경우 1개의 성분(liraglutide)에서 소비자 보고 비율이 80.2%로 높게 나타났다(Figure 6).

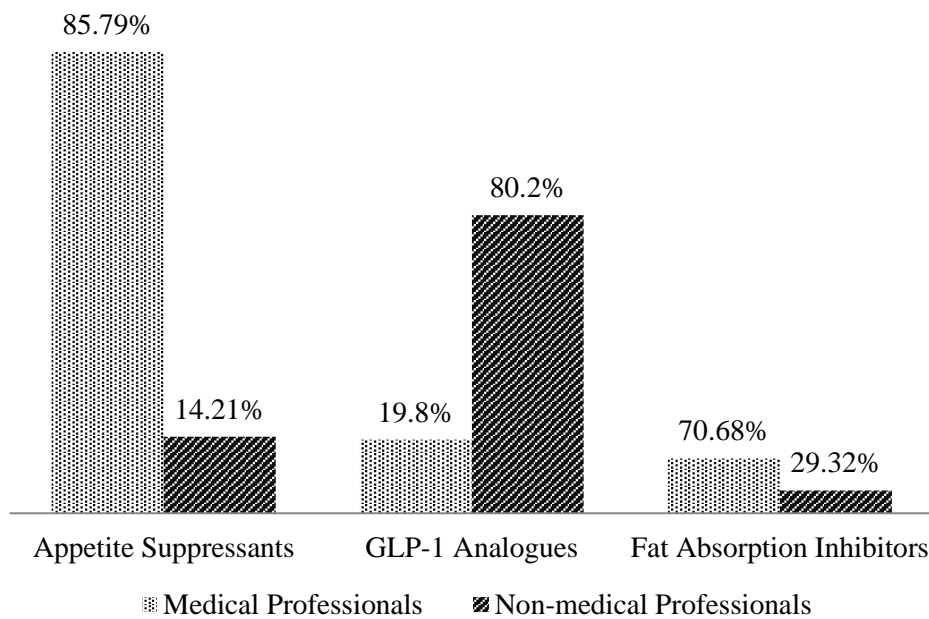


Figure 6. Information of Original Reporter (Medical and Non-medical)

vi. 보고유형

보고유형을 분석한 결과, 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < .0001$, χ^2 test). 식욕억제제와 GLP-1 유사체는 ‘자발보고’를 통한 보고가 가장 많았고, 지방흡수억제제는 ‘자발보고’와 ‘조사연구(재심사포함)’를 통한 보고가 유사하였다(Figure 7).

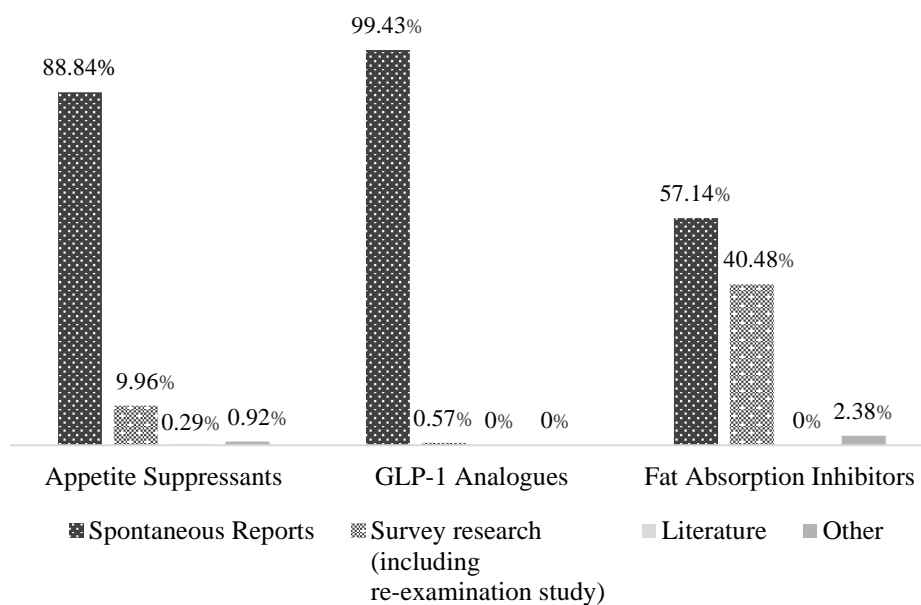


Figure 7. Reporting Type Information

3.2.2 이상사례 세부정보

의심약물 투약 후 발생한 이상사례는 동일 연구대상에서 한 건 이상의 이상사례가 보고된 경우, 각각의 이상사례 건수를 집계하였다. 약물 이상반응 분류는 인과성 평가가 ‘확실함’, ‘상당히 확실함’, ‘가능함’, ‘평가 곤란’, ‘평가불가’로 평가된 이상사례를 분류하여 약물이상반응으로 분석하였다. WHO-ART 092에 따라 분류된 신체기관계별 분류(System Organ Class, 이하 SOC) 및 우선용어(Preferred term, 이하 PT)에 따라 이상사례 명을 분류하였다.

이상사례 세부정보 중, ‘경과’, ‘발생 후 약물에 대한 조치’, ‘인과성 평가 정보’, ‘재투여 시 발현여부’는 의심약물과의 인과관계가 있을 것으로 평가된 ‘약물이상반응’을 대상으로 분석하였다.

작용기전 별 이상사례가 발생한 대상수를 분모로 정의하여 약물이상반응, 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응을 요약하여 Table 9에 제시하였다. 본 연구의 자료수집기간 동안 보고된 이상사례는 전체 3,217건의 연구대상(N)에서 총 5,087건이었다.

식욕억제제의 경우, 1,747건의 연구대상에서 총 2,673건의 이상사례가 발생하였다. 그 중 약물이상반응은 85.29% (1,490/1,747건)로 2,183건이 발생하였고, 중대한 이상사례는 2.40% (42/1,747건), 68건 및 중대한 약물이상반응은 1.26% (22/1,747건), 32건이 발생하였다.

GLP-1 유사체는 1,218건의 연구대상에서 총 2,100건의 이상사례가 발생하였다. 그 중 약물이상반응은 82.02% (999/1,218건)로 1,761건이 발생하

였고, 중대한 이상사례는 1.97% (24/1,218건), 61건 및 중대한 약물이상반응은 0.66% (8/1,218건), 24건이 발생하였다.

지방흡수억제제는 252건의 연구대상에서 총 314건의 이상사례가 발생하였다. 그 중 약물이상반응은 43.65% (110/252건)로 149건이 발생하였고, 중대한 이상사례는 1.98% (5/252건), 6건 및 중대한 약물이상반응은 1.19% (3/252건), 4건이 발생하였다.

세부적으로, 의심약물별 이상사례가 발생한 대상자 수와 건수를 분모로 정의하여 그 중 약물이상반응, 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응을 요약하여 Table 10에 제시하였다.

Table 9. Summary of Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action

	Appetite Suppressants (N=1,747)			GLP-1 Analogues (N=1,218)			Fat Absorption Inhibitors (N=252)		
	N [†]	(%)	Case [†]	N	(%)	Case	N	(%)	Case
Adverse Event	1,747	(100.00)	2,673	1,218	(100.00)	2,100	252	(100.00)	314
Adverse Drug Reaction*	1,490	(85.29)	2,183	999	(82.02)	1,761	110	(43.65)	149
Serious Adverse Event	42	(2.40)	68	24	(1.97)	61	5	(1.98)	6
Serious Adverse Drug Reaction	22	(1.26)	32	8	(0.66)	24	3	(1.19)	4

*p-value: χ^2 test <.0001

[†]N (Number of study subjects), Case (Number of reported cases)

Table 10. Summary of Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Suspected Drug

	Phentermine (N [†] =1,051)			Phendimetrazine (N=331)			Bupropion and Naltrexone (N=284)			Topiramate (N=45)			Diethylpropion (N=29)		
	N [†]	(%)	Case [†]	N	(%)	Case	N	(%)	Case	N	(%)	Case	N	(%)	Case
AE*	1,051	(100.00)	1,575	331	(100.00)	511	284	(100.00)	474	45	(100.00)	53	29	(100.00)	51
ADR*	906	(86.20)	1,295	276	(83.38)	396	238	(83.80)	395	38	(84.44)	44	26	(89.66)	46
SAE*	20	(1.90)	32	10	(3.02)	18	8	(2.82)	11	1	(2.22)	2	3	(10.34)	5
SADR*	10	(0.95)	14	7	(2.11)	11	2	(0.70)	3	1	(2.22)	2	2	(6.90)	2
	Mazindol (N=7)			Liraglutide (N=1,218)			Orlistat (N=252)								
	N	(%)	Case	N	(%)	Case	N	(%)	Case						
AE	7	(100.00)	9	1,218	(100.00)	2,100	252	(100.00)	314						
ADR	6	(85.71)	7	999	(82.02)	1,761	110	(43.65)	149						
SAE	0	(0.00)	0	24	(1.97)	61	5	(1.98)	6						
SADR	0	(0.00)	0	8	(0.66)	24	3	(1.19)	4						

*AE (Adverse Event), ADR (Adverse Drug Reaction), SAE (Serious Adverse Event), SADR (Serious Adverse Drug Reaction)

[†]N (Number of study subjects), Case (Number of reported cases)

3.2.2.1 이상사례 분포 현황

비만치료제 사용에 따른 작용기전별 이상사례 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 Table 11에 제시하였고, 비만치료제 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하였다.

식욕억제제에서 최다빈도 이상사례는 ‘정신질환’의 ‘불면증’이었고, ‘어지러움’, ‘두통’, ‘두근거림’, ‘구강건조’ 등의 순으로 나타났다. 그 외에도, ‘마비’ 5건 및 ‘실어증’, ‘혀마비’ 2건, ‘섬망’, ‘혼수’가 1건씩 보고되었다.

GLP-1 유사체에서의 최다빈도 이상사례는 ‘투여부위 장애’의 ‘주사부위발진’이었고, ‘주사부위가려움’, ‘오심’, ‘구토’, ‘주사부위반응’ 등의 순으로 나타났다. 그 외 ‘마비’ 3건과 더불어, ‘근육긴장저하’, ‘발성장애’, ‘성대마비’, ‘하반신마비’이 1건씩 보고되었다.

지방흡수억제제의 경우 ‘위장관계 장애’의 ‘지방변’이 가장 많이 나타났으며, ‘불면증’, ‘설사’, ‘구강건조’, ‘두통’ 등의 순으로 나타났다.

Table 11. Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action

SOC / PT	Appetite Suppressants (N [†] =1,747)			SOC / PT	GLP-1 Analogues (N=1,218)			SOC / PT	Fat Absorption Inhibitors (N=252)		
	n [†]	(%)	Case [†]		n	(%)	Case		n	(%)	Case
위장관계 장애				위장관계 장애				위장관계 장애			
오심	191	(10.93)	192	오심	198	(16.26)	200	오심	9	(3.57)	9
구강건조	189	(10.82)	189	소화불량	63	(5.17)	63	구강건조	17	(6.75)	17
변비	139	(7.96)	139	구토	128	(10.51)	131	변비	8	(3.18)	8
소화불량	86	(4.92)	87	복통	55	(4.52)	56	소화불량	9	(3.57)	10
구토	56	(3.21)	56	설사	71	(5.83)	71	복통	15	(5.95)	15
정신질환				중추 및 말초신경계 장애				설사	25	(9.92)	25
불면증	451	(25.82)	451	두통	60	(4.93)	61	지방변	28	(11.11)	28
중추 및 말초신경계 장애				피부와 부속기관 장애				정신질환			
어지러움	195	(11.16)	196	가려움증	56	(4.60)	56	불면증	27	(10.71)	27
두통	190	(10.88)	193	투여부위 장애				중추 및 말초신경계 장애			
진전	43	(2.46)	43	주사부위발진	262	(21.51)	264	어지러움	8	(3.18)	8
심장 박동 장애				주사부위가려움	213	(17.49)	213	두통	16	(6.35)	16
두근거림	192	(10.99)	192	주사부위반응	104	(8.54)	106				

*Table presents the top 10 items in order of frequency

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.2 약물이상반응 분포 현황

비만치료제 사용에 따른 작용기전별 약물이상반응 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 Table 12에 제시하였고, 비만 치료제 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하였다.

식욕억제제에서 약물이상반응은 ‘불면증’이 가장 많았고, ‘구강건조’, ‘오심’, ‘어지러움’, ‘두근거림’, ‘두통’, ‘변비’ 등의 순이었다. GLP-1 유사체에서는 ‘주사부위발진’이 가장 많았고, ‘주사부위가려움’, ‘오심’, ‘구토’, ‘주사부위반응’ 등의 순이었으며, 지방흡수억제제에서는 ‘지방변’, ‘설사’, ‘복통’, ‘대변실금’ 등의 순으로 나타났다. 이는 모두 기존 허가사항의 안전성 정보에 모두 기재되어 있는 이상반응이었다.

Table 12. Adverse Drug Reactions of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action

SOC / PT	Appetite Suppressants (N [†] =1,490)			GLP-1 Analogues (N=999)			Fat Absorption Inhibitors (N=110)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Total	1,490	(85.29)	2,183	999	(82.02)	1,761	110	(43.65)	149
위장관계 장애	591	(33.83)	674	417	(34.24)	564	61	(24.21)	76
구강건조	169	(9.67)	169	11	(0.90)	11	0	(0.00)	0
오심	165	(9.44)	166	181	(14.86)	183	3	(1.19)	3
변비	132	(7.56)	132	35	(2.87)	35	3	(1.19)	3
소화불량	81	(4.64)	82	58	(4.76)	58	2	(0.79)	3
구토	52	(2.98)	52	114	(9.36)	117	1	(0.40)	1
복통	24	(1.37)	24	49	(4.02)	50	11	(4.37)	11
설사	19	(1.09)	19	66	(5.42)	66	19	(7.54)	19
지방변	10	(0.57)	10	0	(0.00)	0	26	(10.32)	26
위창자내공기참	4	(0.23)	4	14	(1.15)	15	3	(1.19)	3
위식도역류	3	(0.17)	3	7	(0.57)	7	0	(0.00)	0
입술마름	3	(0.17)	3	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
식도염	2	(0.11)	2	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
식도질환	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
트림	1	(0.06)	1	7	(0.57)	7	0	(0.00)	0
잇몸과다형성	1	(0.06)	1	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
대변변색	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	1	(0.40)	1
설염	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
점막발진	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
혀질환	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0

잇몸염	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	1 (0.40)	1
대장염	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
소장염	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
구내염	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
아밀라아제증가	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
양성위장관신 생물	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
위장염	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
위확장	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
췌장염	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
치통	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
흑색변	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	2 (0.79)	2
배변횟수증가	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
유분증	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
증가된배변절박증	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
정신질환	515 (29.48)	546	56 (4.60)	64	7 (2.78)	7
불면증	405 (23.18)	405	18 (1.48)	18	6 (2.38)	6
수면장애	30 (1.72)	30	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
우울증	20 (1.14)	20	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
불안	13 (0.74)	13	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
졸림	11 (0.63)	11	12 (0.99)	12	0 (0.00)	0
식욕부진	9 (0.52)	9	3 (0.25)	3	1 (0.40)	1
무감동	8 (0.46)	8	7 (0.57)	7	0 (0.00)	0
신경과민	7 (0.40)	7	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
감정적불안정	5 (0.29)	5	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
발기부전	5 (0.29)	5	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0

다행감	5 (0.29)	5	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
약물의존	3 (0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
초조	3 (0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
공격적반응	2 (0.11)	2	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
성욕감소	2 (0.11)	2	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
이인증	2 (0.11)	2	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
정신결함	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
주의집중력손상	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
환각	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
식욕증가	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
자살시도	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
마몽	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
몽유병	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
성욕증가	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
신경증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
약물남용	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
정신병적우울증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
정신분열반응	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
조증반응	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
명시안된식욕장애	0 (0.00)	0	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
조울정신증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
중추 및 말초신경계 장애	357 (20.44)	391	106 (8.70)	117	16 (6.35)	16
어지러움	159 (9.10)	159	46 (3.78)	48	0 (0.00)	0
두통	141 (8.07)	141	56 (4.60)	57	4 (1.59)	4
진전	34 (1.95)	34	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0

감각이상	17 (0.97)	17	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
감각저하	6 (0.34)	6	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
근육긴장저하	5 (0.29)	5	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
혼미	5 (0.29)	5	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
편두통	3 (0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
경련	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
마비	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
실어증	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
언어장애	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
운동과다증	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
편두통악화	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
발성장애	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
대변실금	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	11 (4.37)	11
교감신경증가증후군	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
근육긴장이상	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
말초신경병증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
신경병증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
안검연축	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
혀마비	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
혼수	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
명시안된신경학적장애	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
성대마비	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
시아결손	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
하반신마비	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
심장 박동 장애	163 (9.33)	169	12 (0.99)	12	0 (0.00)	0

두근거림	149 (8.53)	149	9 (0.74)	9	0 (0.00)	0
빈맥	13 (0.74)	13	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
부정맥	5 (0.29)	5	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
상심실성빈맥	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심장정지	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
전신적 질환	93 (5.32)	97	110 (9.03)	126	19 (7.54)	19
권태	16 (0.92)	16	6 (0.49)	6	0 (0.00)	0
가슴통증	16 (0.92)	16	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
무력증	12 (0.69)	12	14 (1.15)	14	0 (0.00)	0
피로	10 (0.57)	10	21 (1.72)	21	1 (0.40)	1
열	8 (0.46)	8	9 (0.74)	9	1 (0.40)	1
체온감각변화	7 (0.40)	7	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
금단증후군	6 (0.34)	6	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
부종	5 (0.29)	5	8 (0.66)	8	4 (1.59)	4
전신부종	4 (0.23)	4	5 (0.41)	5	1 (0.40)	1
오한으로인한떨림	4 (0.23)	4	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
효과없는약	3 (0.17)	3	20 (1.64)	20	10 (3.97)	10
다리통증	3 (0.17)	3	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
복부비대	1 (0.06)	1	16 (1.31)	16	1 (0.40)	1
사망	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
치료반응증가	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
알레르기반응	0 (0.00)	0	6 (0.49)	6	0 (0.00)	0
말초부종	0 (0.00)	0	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
구강부종	0 (0.00)	0	1 (0.08)	2	0 (0.00)	0
등통증	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0

통증	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
상세불명 의숨냄새	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
알레르기	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
약물과민반응	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
눈주위부종	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
피부와 부속기관 장애	80 (4.58)	98	123 (10.10)	161	6 (2.38)	7
두드러기	26 (1.49)	26	35 (2.87)	35	3 (1.19)	3
땀증가	25 (1.43)	25	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
발진	17 (0.97)	17	38 (3.12)	38	1 (0.40)	1
가려움증	16 (0.92)	16	48 (3.94)	48	1 (0.40)	1
혈관부종	3 (0.17)	3	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
탈모	3 (0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
여드름	2 (0.11)	2	4 (0.33)	4	0 (0.00)	0
홍반성발진	1 (0.06)	1	11 (0.90)	11	0 (0.00)	0
반점구진발진	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
급성전신성발진성고름물집증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
자반성발진	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
지루	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
피부경화증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
피부변색	0 (0.00)	0	9 (0.74)	9	0 (0.00)	0
물집발진	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
경화	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
생식기소양증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
손발톱질환	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
종기증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0

텔과다증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
피부질환	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
그물울혈반	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
피부탈락	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
대사 및 영양 질환	46 (2.63)	47	22 (1.81)	22	3 (1.19)	3
갈증	35 (2.00)	35	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
건성안	3 (0.17)	3	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
전신쇠약	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
체중증가	1 (0.06)	1	5 (0.41)	5	1 (0.40)	1
탈수	1 (0.06)	1	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
고중성지방혈증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
고혈당증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
당뇨병	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
당뇨병악화	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
저나트륨혈증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
저혈당증	0 (0.00)	0	7 (0.57)	7	1 (0.40)	1
저칼륨혈증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
저혈당반응	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
지질분해효소증가	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
고콜레스테롤혈증	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
호흡기계 질환	33 (1.89)	34	10 (0.82)	10	1 (0.40)	1
호흡곤란	20 (1.14)	20	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
비염	3 (0.17)	4	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
인두염	3 (0.17)	3	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
과호흡	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0

기침	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	1 (0.40)	1
코피	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
후두염	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
가래증가	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
호흡저하	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
인두질환	0 (0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
하품	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
일반적 심혈관 질환	22 (1.26)	22	4 (0.33)	4	0 (0.00)	0
고혈압	17 (0.97)	17	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
기립성저혈압	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
폐고혈압	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
저혈압	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심장질환	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
시각장애	20 (1.14)	23	4 (0.33)	4	3 (1.19)	3
시각이상	10 (0.57)	10	4 (0.33)	4	1 (0.40)	1
녹내장	5 (0.29)	5	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
근시	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
망막질환	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
안통	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
망막침착	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
안구돌출	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
망막박리	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
산동	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
비뇨기계 질환	17 (0.97)	19	14 (1.15)	15	9 (3.57)	9
배뇨질환	4 (0.23)	4	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0

얼굴부종	3 (0.17)	3	5 (0.41)	5	2 (0.79)	2
빈뇨	3 (0.17)	3	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
배뇨곤란	2 (0.11)	2	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
방광염	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
혈뇨	1 (0.06)	1	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
요실금	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
땀뇨	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
소변이상	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	6 (2.38)	6
요로감염	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
다뇨	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
무뇨	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
콩팥통증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
알부민뇨	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
근육-골격계 장애	14 (0.80)	14	6 (0.49)	6	0 (0.00)	0
근육통	9 (0.52)	9	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
골격통	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
관절병증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
관절통	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
근위약	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
횡문근융해	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
생식기능 장애(여성)	10 (0.57)	11	25 (2.05)	25	1 (0.40)	1
월경장애	4 (0.23)	4	10 (0.82)	10	0 (0.00)	0
질출혈	2 (0.11)	2	5 (0.41)	5	1 (0.40)	1
자궁출혈	1 (0.06)	2	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
월경과다	1 (0.06)	1	4 (0.33)	4	0 (0.00)	0

월경중간출혈	1	(0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
골반염	1	(0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
가슴통증	0	(0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
비산욕기유즙분비	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
여성생식기질환	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
기타 용어	8	(0.46)	8	27 (2.22)	28	2 (0.79)	2
약물처방오류	3	(0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
투약전차단된투약오류	2	(0.11)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
부정확한용량투여	1	(0.06)	1	6 (0.49)	6	0 (0.00)	0
부정확한용량처방	1	(0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
허가사항에명시된약물- 약물간상호작용관련과오	1	(0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
투약오류	0	(0.00)	0	17 (1.40)	17	1 (0.40)	1
부적절한약물투약스케줄	0	(0.00)	0	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
부정확한약물의투여	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	1 (0.40)	1
약물사용과정에서부정확한방법	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
의약품사용과오관련문제	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
청력 및 전정기관 장애	7	(0.40)	7	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
귀울림	6	(0.34)	6	2 (0.16)	2	0 (0.00)	0
청력감소	1	(0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
멀미	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
특수기관 장애	6	(0.34)	6	7 (0.57)	7	0 (0.00)	0
미각도착증	6	(0.34)	6	6 (0.49)	6	0 (0.00)	0
미각손실	0	(0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
간 및 담도계 질환	5	(0.29)	5	2 (0.16)	2	3 (1.19)	3

간효소증가	3 (0.17)	3	2 (0.16)	2	2 (0.79)	2
간염	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
간기능이상	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
내분비 질환	3 (0.17)	3	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
TSH 증가	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
갑상샘기능항진증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
고프로락틴혈증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
혈관 질환	2 (0.11)	2	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
홍조	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
뇌출혈	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
태아 질환	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
임신중약물노출	2 (0.11)	2	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
투여부위 장애	1 (0.06)	1	317 (26.03)	585	0 (0.00)	0
적용부위반응	1 (0.06)	1	4 (0.33)	4	0 (0.00)	0
주사부위발진	0 (0.00)	0	231 (18.97)	232	0 (0.00)	0
주사부위가려움	0 (0.00)	0	189 (15.52)	189	0 (0.00)	0
주사부위반응	0 (0.00)	0	93 (7.64)	95	0 (0.00)	0
주사부위명들	0 (0.00)	0	20 (1.64)	20	0 (0.00)	0
주사부위통증	0 (0.00)	0	15 (1.23)	15	0 (0.00)	0
주사부위덩어리	0 (0.00)	0	9 (0.74)	9	0 (0.00)	0
주사부위출혈	0 (0.00)	0	8 (0.66)	8	0 (0.00)	0
주사부위염증	0 (0.00)	0	5 (0.41)	5	0 (0.00)	0
주사부위두드러기	0 (0.00)	0	4 (0.33)	4	0 (0.00)	0
주사부위섬유화	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
주사부위위축	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0

주사부위 피부염	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
주입부위 발진	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
혈소판, 출혈, 응고 장애	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	1 (0.40)	1
혈소판감소증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
자색반	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
출혈시간증가	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
생식기능 장애(남성)	1 (0.06)	1	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
조기사정	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
정액이상	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
심근, 심내막, 심막, 판막 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심근병증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
중독관련 용어	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
수은중독	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
신 생물	0 (0.00)	0	3 (0.25)	3	0 (0.00)	0
암종배아항원증가	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
양성기형종	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
체장낭	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0

*Adverse reactions not listed in the approval documentation are indicated in bold

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.3 중대한 이상사례 분포 현황

비만치료제 사용에 따른 작용기전별 중대한 이상사례 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 Table 13에 제시하였고, 비만 치료제 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하였다.

식욕억제제에서 최다빈도 중대한 이상사례는 ‘중추 및 말초신경계 장애’의 ‘마비’와 ‘정신질환’의 ‘약물의존’, ‘시각장애’의 ‘녹내장’이었고, ‘어지러움’, ‘혼미’, ‘불면증’, ‘변비’, ‘근시’, ‘망막질환’, ‘방광염’이 동일하게 나타났다. 그 외 ‘자살시도’, ‘환각’, ‘사망’이 1건씩 보고되었다

GLP-1 유사체에서의 최다빈도 중대한 이상사례는 ‘위장관계 장애’의 ‘췌장염’이었으며, ‘중추 및 말초신경계 장애’의 ‘어지러움’, ‘마비’ 등의 순으로 나타났다.

지방흡수억제제의 경우 발생한 중대한 이상사례가 모두 1건씩이었으며, ‘신경염’, ‘망막박리’, ‘간염’, ‘피로’, ‘알부민뇨’, ‘골격통’이었다.

Table 13. Serious Adverse Events of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action

SOC / PT	Appetite Suppressants (N [†] =42)			SOC / PT	GLP-1 Analogues (N=24)			SOC / PT	Fat Absorption Inhibitors (N=5)		
	n [†]	(%)	Case [†]		n	(%)	Case		n	(%)	Case
중추 및 말초신경계 장애				중추 및 말초신경계 장애				중추 및 말초신경계 장애			
마비	3	(0.17)	3	마비	3	(0.25)	3	신경염	1	(0.40)	1
어지러움	2	(0.11)	2	어지러움	3	(0.25)	4	시각장애			
혼미	2	(0.11)	2	위장관계 장애				망막박리	1	(0.40)	1
정신질환				구토	2	(0.16)	3	간 및 담도계 질환			
약물의존	3	(0.17)	3	췌장염	4	(0.33)	4	간염	1	(0.40)	1
불면증	2	(0.11)	2	오심	3	(0.25)	3	전신적 질환			
위장관계 장애				위염	2	(0.16)	2	피로	1	(0.40)	1
변비	2	(0.11)	2	신생물				비뇨기계 질환			
시각장애				악성갑상샘신생물	2	(0.16)	2	알부민뇨	1	(0.40)	1
녹내장	3	(0.17)	3	호흡기계 질환				근육-골격계 장애			
근시	2	(0.11)	2	호흡곤란	2	(0.16)	2	골격통	1	(0.40)	1
망막질환	2	(0.11)	2								
비뇨기계 질환											
방광염	2	(0.11)	2								

*Table presents the top 10 items in order of frequency

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.4 중대한 약물이상반응 분포 현황

비만치료제 사용에 따른 작용기전별 중대한 약물이상반응 종류별 분포는 WHO-ART 092 버전의 SOC/PT 분류에 따라 Table 14에 제시하였고, 비만치료제 사용 시 보고된 이상사례 건수를 분모로 정의하였다.

식욕억제제에서 중대한 약물이상반응은 ‘녹내장’이 가장 많았고, ‘혼미’, ‘불면증’, ‘약물의존’, ‘망막질환’ 순이었다. GLP-1 유사체에서는 ‘오심’이 가장 많았고, ‘어지러움’, ‘구토’ 순이었으며, 지방흡수억제제에서는 ‘망막박리’, ‘피로’, ‘간염’, ‘알부민뇨’가 각 1건씩 나타났다.

Table 14. Serious Adverse Drug Reactions of Anti-obesity Drugs by Mechanism of Action

SOC / PT	Appetite Suppressants (N [†] =22)			GLP-1 Analogues (N=8)			Fat Absorption Inhibitors (N=3)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Total	22	(1.26)	32	8	(0.66)	24	3	(1.19)	4
중추 및 말초신경계 장애	6	(0.34)	6	1	(0.08)	3	0	(0.00)	0
혼미	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
감각이상	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
두통	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
마비	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
혼수	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
어지러움	0	(0.00)	0	1	(0.08)	2	0	(0.00)	0
명시안된 신경학적장애	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
정신질환	6	(0.34)	6	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
불면증	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
약물의존	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
정신분열반응	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
환각	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
조울정신증	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
시각장애	4	(0.23)	7	0	(0.00)	0	1	(0.40)	1
녹내장	3	(0.17)	3	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
근시	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
망막질환	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
망막박리	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0	1	(0.40)	1

위장관계 장애	2	(0.11)	2	6	(0.49)	10	0	(0.00)	0
구강건조	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
변비	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
구토	0	(0.00)	0	1	(0.08)	2	0	(0.00)	0
오심	0	(0.00)	0	2	(0.16)	2	0	(0.00)	0
대장염	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
복통	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
소장염	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
소화불량	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
췌장염	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
트림	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
심장 박동 장애	2	(0.11)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
두근거림	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
심장정지	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
전신적 질환	1	(0.06)	2	1	(0.08)	2	1	(0.40)	1
사망	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
치료반응증가	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
상세불명의숨냄새	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
효과없는약	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
피로	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0	1	(0.40)	1
피부와 부속기관 장애	1	(0.06)	1	1	(0.08)	2	0	(0.00)	0
급성전신성발진성고름물집증	1	(0.06)	1	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
발진	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
피부변색	0	(0.00)	0	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0
일반적 심혈관 질환	1	(0.06)	1	1	(0.08)	1	0	(0.00)	0

고혈압	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심장질환	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
간 및 담도계 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
간염	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
비뇨기계 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
방광염	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
알부민뇨	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	1 (0.40)	1
내분비 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
TSH 증가	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심근, 심내막, 심막, 판막 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
심근병증	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
호흡기계 질환	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
과호흡	1 (0.06)	1	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
투여부위 장애	0 (0.00)	0	1 (0.08)	3	0 (0.00)	0
주사부위가려움	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
주사부위반응	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
주사부위발진	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
근육-골격계 장애	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
홍문근융해	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
대사 및 영양 질환	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0
저칼륨혈증	0 (0.00)	0	1 (0.08)	1	0 (0.00)	0

*Adverse reactions not listed in the approval documentation are indicated in bold

†N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.5 중대사례정보

본 연구에서는 중대한 이상사례 분류 기준을 원시자료 이용지침서 Ver.10에 따라 중대사례정보를 6가지로 분류하였다. 비만치료제 사용 시 보고된 중대한 이상사례 건수를 분모로 정의하여, 중대사례정보 값이 수집된 건에 한해 분석하였으며, 동일한 이상사례에서 1개 이상의 중대사례정보가 보고된 경우 각각의 건수를 집계하였다(Table 15).

전체적으로 ‘입원 또는 입원기간 연장’이 가장 많았고, ‘기타 의학적으로 중요한 상황’이 다음 순이었다. ‘사망’은 식욕억제제에서만 보고되었으며, 세부 이상사례를 살펴보면 ‘간경변’, ‘땀 전이’, ‘약제투여오류’, ‘사망’, ‘치료반응증가’, ‘간신생물’, ‘심장정지’, ‘약물의존’이 1건씩 보고되었다. 또한, GLP-1 유사체에서만 보고된 ‘생명의 위협’에 해당하는 이상사례는 ‘혈소판감소성자반증’, ‘혈소판감소증’, ‘월경과다’, ‘구강출혈’, ‘권태’, ‘어지러움’, ‘호흡곤란’이 1건씩 있었다.

Table 15. Serious Case Information

	Appetite Suppressants (N [†] =42)			GLP-1 Analogues (N=24)			Fat Absorption Inhibitors (N=5)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Disabling or Incapacitating	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
Birth Defect	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
Life Threatening	0	(0.00)	0	1	(0.08)	7	0	(0.00)	0
Death	4	(0.23)	8	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0
Hospitalization or Prolonged Hospitalization	25	(1.43)	42	18	(1.48)	40	4	(1.59)	5
Other Medically Important	16	(0.92)	24	7	(0.57)	24	2	(0.79)	3

*Cases reported one or more times are counted as duplicates

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.6 약물이상반응 경과

본 연구에서는 비만치료제 사용에 따른 비만치료제 사용 시 보고된 전체 이상사례 중 약물이상반응 건수를 분모로 정의하여 약물이상반응 경과를 분석하였으며, 경과 정보가 수집된 건을 대상으로 6가지로 분류하여 조사하였다.

식욕억제제의 경우, ‘회복’이 가장 많은 분포를 차지하였고, GLP-1 유사체는 ‘회복되지 않음’, 지방흡수억제제는 ‘모름’을 제외하고 가장 많은 분포를 차지한 것은 ‘회복’이었다(Table 16). 비만치료제 사용에 따른 약물 이상반응 경과에는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p<.0001$, χ^2 test).

Table 16. Outcome of Adverse Drug Reactions

	Appetite Suppressants (N [†] =1,490)			GLP-1 Analogues (N=999)			Fat Absorption Inhibitors (N=110)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Recovered	830	(63.26)	1,167	219	(22.32)	323	37	(38.95)	51
Not Recovered	45	(3.43)	74	624	(63.61)	1,113	10	(10.53)	18
Recovering	128	(9.76)	189	17	(1.73)	23	4	(4.21)	4
Recovered with Sequelae	65	(4.95)	109	1	(0.10)	3	1	(1.05)	1
Unknown	243	(18.52)	345	120	(12.23)	196	43	(45.26)	51
Death Possibly Related to Adverse Reaction	1	(0.08)	2	0	(0.00)	0	0	(0.00)	0

*211 cases with unreported outcome information were excluded

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.7 약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치

약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치를 6가지로 분류하여 조사하였으며, 약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치 정보가 수집된 건을 대상으로 빈도를 제시하였다(Table 17).

식욕억제제와 지방흡수억제제는 ‘투여중지’가 가장 많은 분포를 차지하였고, GLP-1 유사체는 ‘용량유지’가 가장 많이 보고되었다. 비만치료제 사용에 따른 약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<.0001$, χ^2 test).

Table 17. Actions on Drugs after Adverse Drug Reactions

	Appetite Suppressants (N [†] =1,490)			GLP-1 Analogues (N=999)			Fat Absorption Inhibitors (N=110)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Not Applicable	112	(8.06)	168	51	(6.93)	59	5	(5.21)	5
Drug Withdrawn	556	(40.03)	856	174	(23.64)	333	41	(42.71)	64
Dose Not Changed	500	(36.00)	666	350	(47.55)	602	15	(15.63)	16
Dose Reduction	101	(7.27)	137	35	(4.76)	56	2	(2.08)	2
Dose Escalation	37	(2.66)	66	4	(0.54)	7	0	(0.00)	0
Unknown	83	(5.98)	137	122	(16.58)	223	33	(34.38)	43

*378 cases with unreported Actions taken information were excluded

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.8 의심약물과의 인과성 평가정보

약물이상반응과 의심약물과의 인과성 평가정보의 빈도를 제시하였으며, 인과관계는 5가지 항목으로 분류하였다(Table 18). 식욕억제제와 지방흡수억제제는 ‘가능함’으로 평가된 약물이상반응이 가장 많았고, GLP-1 유사체는 ‘상당히확실함’으로 평가된 약물이상반응이 가장 많이 나타났다. 인과성 평가정보는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p<.0001$, χ^2 test).

식욕억제제 사용 시 ‘확실함’ 또는 ‘상당히확실함’, ‘가능함’으로 평가된 약물이상반응은 ‘불면증’, ‘어지러움’, ‘두통’, ‘오심’, ‘구강건조’, ‘두근거림’ 등이 다빈도로 나타났다. 또한, GLP-1 유사체 사용 시 ‘확실함’으로 평가된 약물이상반응은 ‘어지러움’과 ‘가려움증’이 각 1건씩이었으며, ‘상당히확실함’ 및 ‘가능함’으로 평가된 약물이상반응은 ‘주사부위발진’, ‘주사부위가려움’, ‘주사부위반응’과 ‘오심’, ‘구토’, ‘소화불량’, ‘설사’ 등이 높게 나타났다. 지방흡수억제제의 경우, ‘확실함’으로 평가된 약물이상반응은 ‘설사’ 1건이었으며, ‘상당히확실함’ 및 ‘가능함’으로 평가된 약물이상반응은 ‘대변실금’, ‘지방변’, ‘두통’, ‘설사’, ‘복통’, ‘부종’ 등이 높게 나타났다. 이는 모두 이미 알려진 안전성 정보와 차이가 없었다.

‘평가곤란’으로 평가된 약물이상반응을 살펴보면, 식욕억제제에서는 ‘구강건조’, ‘두통’, ‘어지러움’, ‘오심’ 등이 다빈도로 나타났고, GLP-1 유사체에서는 ‘조울정신증’ 1건, 지방흡수억제제에서는 ‘지방변’이 2건으로 높게 나타났다. ‘평가불가’로 평가된 약물이상반응으로는 식욕억제제에서 ‘어지러움’, ‘구토’, ‘오심’ 등이 다빈도로 나타났고, GLP-1 유사체에서는 ‘주사부위가려움’, ‘주사부위덩어리’가 각 1건씩이었으며, 지방흡수억제제

에서는 ‘지방변’, ‘효과없는약’이 각각 6건, 5건으로 다빈도로 나타났다. ‘평가곤란’ 및 ‘평가불가’로 평가된 이상반응을 제외하여도 그 외 3가지 항목의 약물이상반응 백분율에는 변화가 없는 것으로 확인되었다.

Table 18. Causality Assessment Information with Suspected Drugs

	Appetite Suppressants (N [†] =1,490)			GLP-1 Analogues (N=999)			Fat Absorption Inhibitors (N=110)	
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)
Certain	38	(2.55)	68	2	(0.20)	3	1	(0.91)
Probable	358	(24.03)	578	694	(69.47)	1,299	20	(18.18)
Possible	1,056	(70.87)	1,466	301	(30.13)	456	69	(62.73)
Unclassified	14	(0.94)	23	1	(0.10)	1	5	(4.55)
Unassessable	24	(1.61)	48	1	(0.10)	2	15	(13.64)

*378 cases with unreported Actions taken information were excluded

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

3.2.2.9 재투여 시 약물이상반응 발현여부

재투여 시 약물이상반응 발현 여부는 ‘발현됨’, ‘발현안됨’, ‘모름’, ‘해당 없음’의 가지로 분류하여 분석하였다(Table 19). 재투여 시 약물이상반응 발현여부는 전체적으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<.0001$, χ^2 test).

전체적으로 식욕억제제에서 재투여 시 약물이상반응이 ‘발현됨’으로 보고된 경우가 가장 많았으며, ‘해당없음’과 ‘모름’으로 보고된 경우도 유사하게 높게 나타났다. GLP-1 유사체는 ‘모름’이 가장 높았고, 지방흡수 억제제는 ‘해당없음’과 ‘모름’이 유사하게 보고되었다.

Table 19. Evaluation of Adverse Drug Reactions upon Re-administration

	Appetite Suppressants (N [†] =1,490)			GLP-1 Analogues (N=999)			Fat Absorption Inhibitors (N=110)		
	n [†]	(%)	Case [†]	n	(%)	Case	n	(%)	Case
Occurred	255	(32.90)	380	14	(11.29)	22	8	(13.79)	10
Not Occurred	58	(7.48)	69	13	(10.48)	15	3	(5.17)	3
Unknown	217	(28.00)	325	97	(78.23)	116	21	(36.21)	28
Not Applicable	245	(31.61)	351	0	(0.00)	0	26	(44.83)	33

*1,642 cases with unreported Recurrence information were excluded

[†]N (Number of study subjects), n (Number of study subjects in which the adverse event was reported), Case (Number of reported cases)

4 고찰

4.1 연구 결과에 대한 고찰

본 연구는 2011년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 한국의약품안전관리원에 보고된 자료를 토대로 phentermine, phendimetrazine, bupropion and naltrexone, diethylpropion, mazindol, topiramate, liraglutide, orlistat 사용 시 보고된 이상사례의 전반적인 보고 양상과 분포, 빈도 등의 차이를 비교하고 두드러지는 이상사례를 확인하였으며, 비만치료제를 작용기전별로 분류하여 작용기전별 또는 각 작용기전에 해당하는 성분별로 전반적인 이상사례를 비교 분석한 것에 의의가 있다.

전체적으로 비만치료제의 작용기전별 보고된 이상사례는 식욕억제제가 가장 많았고, GLP-1 유사체와 지방흡수억제제 순이었다. 각 의심약물별 보고된 이상사례는 GLP-1 유사체인 liraglutide가 가장 많았고, 이어 식욕억제제인 phentermine과 phendimetrazine의 순으로 보고되었다.

이상사례 보고연도의 경우, 2020년에 지방흡수억제제로 인한 이상사례 보고는 일부 감소했으나, 대부분의 약제에서 매년 증가추세를 보였다. 두드러지는 양상을 살펴보면, GLP-1 유사체의 경우 2017년까지는 보고건수가 0건이었으나 2018년부터 271건, 2019년 489건 등으로 갑자기 증가한 것을 확인할 수 있다. 이는 GLP-1 유사체인 liraglutide 제품 중 하나인 ‘Victoza’의 경우 2010년 FDA 승인 후(Jackson, 2010) 사용되었음에도 2018년 이전에는 이상사례 보고 건이 없었다. 하지만 동일 성분인 ‘Saxenda’ 제품이 2014년 FDA 승인되었고 국내에서는 2017년 허가 후 2018년부터 사용되어 이때부터 이상사례 보고가 발생하여 점차 증가한 것으로 보인

다. 아시아 지역에서 한국이 처음으로 비만 치료제로서 liraglutide의 승인을 받았으며, 실제 국내 환자에서 유의미한 체중 감량을 유발하며 (Sbraccia, 2023) 사회적으로 관심이 높아지면서 소비자들이 더욱 적극적으로 이상사례 건에 대해 보고한 것으로 판단된다. 더불어, ‘Victoza’는 0.6mg으로 시작하여 내성에 따라 1.8mg까지 사용할 수 있으나 ‘Saxenda’는 0.6mg으로 시작하여 3mg까지 사용할 수 있는 허가사항을 고려하였을 때, ‘Saxenda’ 사용자가 ‘Victoza’ 사용자에 비해 상대적으로 고용량을 사용했을 가능성이 높고, 이에 따라 이상사례 발생 또한 증가했을 가능성이 있을 것으로 사료된다. 실제 본 연구에서의 보고연도별 보고유형을 살펴보면, 식욕억제제와 지방흡수억제제의 경우 조사연구에서도 다수의 보고 건이 있었으나, GLP-1 유사체의 경우 전체 보고건 중 99% 이상이 자발보고 건인 것을 확인할 수 있었다. 다만, 본 연구에 활용된 자료로는 각 성분별 제품명에 대한 정보가 없어 GLP-1 유사체인 liraglutide 성분의 제품이 ‘Victoza’인지 ‘Saxenda’인지는 정확하게 확인할 수 없었다. 하지만, ‘Victoza’의 적응증이 당뇨병임을 고려하였을 때, GLP-1 유사체 연구대상 중 당뇨병 관련 질환을 병력으로 갖고 있는 대상이 1.23%로 미비하였고, 이에 본 연구에서 GLP-1 유사체 사용 후 보고된 이상사례의 의심약물은 ‘Saxenda’가 대부분일 것으로 사료된다.

연구 대상의 일반적 특성 중 성별에 따른 분포를 살펴보면, 식욕억제제와 GLP-1 유사체, 지방흡수억제제의 세 작용기전 모두에서 여성이 각 89.17% (1,490/1,671건), 86.18% (854/991건), 79.66% (188/236건)로 높은 비율을 차지하였다. 이는, 한국 성인의 비만 관심이 성별에 따라 유의한 차이가 있고, 여성이 남성에 비해 비만 관심 점수가 높은 것으로 보고된 선행연구(신선화, 2020)에서도 확인할 수 있듯이, 다이어트, 비만, 체중감

량 등에 대한 관심도가 상대적으로 높은 여성에서 많이 보고된 것으로 판단하였다.

원보고자는 식욕억제제에서는 약사 보고 건이 가장 많은 분포를 차지하였고, GLP-1 유사체와 지방흡수억제제는 각각 소비자와 의사 보고 건이 가장 많았다. 원보고자를 의학전문가(의사, 약사, 간호사, 다른 의학전문가)와 비전문가(소비자, 기타)로 구분하여 분석해보면, 식욕억제제와 지방흡수억제제는 의학전문가의 보고 비율이 높게 나타났으나, GLP-1 유사체의 경우 소비자 보고 비율이 80.2%로 월등히 높게 나타났다. GLP-1 유사체에서 유난히 소비자 보고 비율이 높은 것은, 비교적 경미한 이상사례 건이 대부분이고, 사회적 관심도가 높음에 따라 소비자들이 부작용에 대한 민감성을 갖고 적극적으로 보고한 것으로 보인다.

자료수집기간 동안 연구대상 3,217건(식욕억제제 1,747건, GLP-1유사체 1,218건, 지방흡수억제제 252건)에서 보고된 이상사례는 총 5,087건이었다. 그 중 약물이상반응은 연구대상 2,599건(식욕억제제 1,490건, GLP-1유사체 999건, 지방흡수억제제 110건)에서 총 4,093건이었고, 중대한 약물이상반응은 연구대상 33건(식욕억제제 22건, GLP-1유사체 8건, 지방흡수억제제 3건)에서 총 60건이었다.

보고된 약물이상반응을 분석한 결과 식욕억제제에서의 약물이상반응 발현율이 85.29% (1,490/1,747)로 가장 높게 나타났고, 중대한 약물이상반응 또한 식욕억제제에서 1.26% (22/1,747건)으로 가장 많이 보고되었다. 본 연구에서는 약물과의 인과관계가 있을 것으로 보고된 약물이상반응 및 중대한 약물이상반응에 대해 세부적으로 살펴보았으며, 그 중 ‘정신

질환' 및 '중추 및 말초신경계 장애'의 약물이상반응을 좀 더 중심으로 고찰하였다.

Phentermine의 허가사항 외 보고된 약물이상반응 중 '시각이상', '녹내장', '건성안' 등의 경우, 본 연구 외에도 phentermine 사용으로 인해 시각장애와 관련된 증상을 호소하는 선행연구가 있었고(Kim, 2013), 녹내장으로 치료받던 환자가 phentermine을 3주 복용 후 급성근시와 전방각 폐쇄가 발생하였다는 연구에서, 정확한 기전은 알 수 없으나 phentermine이 급성근시와 전방 각 폐쇄를 유발할 것으로 제시하면서 녹내장환자의 비만치료 시 phentermine 복용에 주의와 교육이 필요하다고 제안했다(구성현, 2011). 이는 교감신경흥분성 약물의 복용으로 인한 산동으로 일시적인 시력저하 등의 가능성이 있으므로(구재은, 2014), phentermine이 시각적 증상을 일으킬 가능성이 고려되어야 할 것으로 사료된다.

'열', '체온감각변화', '오한으로 인한 떨림' 등의 이상반응의 경우, 신경전달물질인 norepinephrine과 dopamine을 방출하여 신경전달체를 자극하고, 이를 통해 심박수와 혈압 및 체온을 상승시키는 phentermine의 작용기전에 의해 이와 같은 이상반응이 발생할 수 있을 것으로 판단하였다. '비염', '후두염'의 경우 phentermine과 같이 중추신경계를 작용하여 식욕을 억제하는 sibutramine의 부작용으로 보고된 선행연구(Halpern, 2003)를 통해 가능성 있는 이상반응임을 알 수 있었으며, 해당 연구에서는 10~30%으로 흔하게 나타났으나 본 연구에서는 중추신경계 작용 약물 중 phentermine에서 0.11%, diethylpropion에서 0.06%로 보고 비율이 높지 않았다.

‘간 및 담도계 질환’과 ‘내분비 질환’의 이상반응의 경우, 체중 감량이 지나치게 빨리 일어나면 간에 염증과 섬유화를 일으킬 수 있고(Masuoka, 2013), 비만, 당뇨병 및 고지혈증 등과 같은 대사성 질환의 위험이 증가할 수 있어 함께 보고된 것으로 판단하였다.

또한, phentermine로 인한 ‘뇌출혈’이 1건 보고되었는데, phentermine 사용에 의해 발생한 뇌출혈 및 허혈 뇌졸중의 사례가 국외에서 보고된 바 있으나(Cantu, 2003)(Patrick Wen, 1997), 국내에서는 2016년에 처음 보고된 바 있다(이우진, 2016). 이 연구에 의하면 phentermine은 폐동맥 고혈압이나 혈압 상승 등의 이상반응을 유발할 수 있고, 매우 드물지만 뇌출혈 부작용의 발생 사례가 보고된 점 등을 고려하였을 때, phentermine 사용이 뇌출혈 발생과의 연관성이 없다고 결론 내리기는 어렵다. Phentermine과 같은 식욕억제제는 주로 젊은 연령대에서 소비되고 있고(Kim, 2006), 본 연구에서도 65세 미만의 환자가 95.56%를 차지하는 것을 확인할 수 있었다(Table 6). 고혈압, 뇌출혈과 같은 심혈관계 질환은 연령이 증가할수록 발생 위험도가 증가하기 때문에(Benjamin, 2018) 젊은 층에서는 모니터링이 미흡한 편이다. 따라서, 비교적 젊은 환자에서도 phentermine 사용 시 환자의 혈압 등을 지속적으로 모니터링할 필요가 있다고 사료된다.

본 연구에서 보고된 ‘정신질환’의 이상반응은 대부분의 약물의 허가사항에 기재되어 있음을 감안하더라도, 다른 계열의 이상반응에 비해 ‘정신질환’의 이상반응 발생 빈도수가 높다. 특히 phentermine에서만 보고된 약물이상반응을 살펴보면, ‘약물의존’ 및 ‘약물남용’이 각각 3건, 1건씩 보고되어 타 약물에 비해 약물의존도가 높은 것을 추측할 수 있었다. 또한, ‘환각’, ‘정신분열증’ 등과 같은 ‘정신질환’의 이상반응은 집중적인 관리가 필요할 것으로 사료된다.

Phendimetrazine의 허가사항 외 보고된 약물이상반응 중 ‘녹내장’, ‘망막 질환’의 시각장애 이상반응의 경우, 기존 문헌(허현도, 2012)에서 phendimetrazine가 급성 근시를 일으키고, 혈관 수축 작용으로 망막질환을 일으킨다는 2건의 증례가 보고된 바 있다. 본 연구에서도 발생 건수가 ‘녹내장’과 ‘망막질환’이 각각 0.11%로, 보고 비율이 높지 않으나 여러가지 시각장애 부작용을 유발할 수 있음에 주의하고, 처방 시 충분히 환자에게 설명하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

또한, ‘당뇨병’, ‘당뇨병 악화’가 보고되었는데, phendimetrazine은 중추신경계를 자극하므로 혈당 조절 약물과 함께 복용 시 혈당 조절에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 당뇨병 환자가 phendimetrazine을 복용하려는 경우, 반드시 전문가와 상의 후에 복용해야 할 것이다. ‘간기능이상’, ‘간효소증가’, ‘TSH증가’도 1건씩 보고되었으며, 체중감량을 위해 복용되는 약물이 간 기능 및 갑상선 기능에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없으며, 이는 개별적인 환자의 특성으로 인해 일반화하기에는 어려움이 있을 것으로 사료된다.

그 외, ‘사망’이 1건 보고되었는데, phendimetrazine은 중추신경계를 자극하는 약물로, 허가사항에서도 확인할 수 있듯이 급속한 과량투여 시 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있으며, 고혈압, 부정맥 등의 위험도가 증가하여 중증의 심질환이 발생할 수 있다(Dailymed.nlm.nih.gov, 2022). 그러므로, 과량투여의 가능성을 최소화하고, 심장 및 혈액순환계 질환이 있는 사람들은 특히 주의하여 사용되어야 하며, 과도한 복용 증상이 나타나면 즉시 의료진과 상담하고 긴급한 치료가 필요하다.

Diethylpropion의 허가사항 외 약물이상반응 및 중대한 약물이상반응으로 보고된 ‘심장정지’의 경우, 드물지만 치명적인 원발성 폐동맥 고혈압, 역류성 심장판막 질환 등과 같은 심혈관계의 이상반응을 일으킬 수 있는 약물이므로 이와 연관되어 있을 것으로 판단된다.

Mazindol은 기존에 알려진 이상반응 외 새로운 이상반응은 없었으며, ‘정신질환’의 약물이상반응은 ‘불면증’ 1건, ‘두통’ 3건으로, 타 항정신성의약품 약물에 비해 비교적 경미하고 적은 빈도수의 이상반응이 보고되었다. Topiramate과 bupropion and naltrexone 또한, 기존에 알려진 이상반응 외 새로운 이상반응은 없었으며 위장관계 장애의 이상반응이 대부분임을 확인할 수 있었다.

Liraglutide의 허가사항 외 보고된 약물이상반응 중 ‘혈관부종’의 경우 시판 후 조사에서도 보고된 바 있기에 이와 같은 반응이 나타나는 경우 중단을 고려해야 한다(Filippatos, 2015). ‘중추 및 말초신경계 장애’의 ‘발성장애’와 ‘시야결손’, ‘하반신마비’와 같이 빈도 수는 낮지만 심각한 이상반응은 주의를 기울일 필요가 있으며, ‘자살시도’는 liraglutide가 각종 정신장애를 일으킬 수 있다는 허가사항을 고려하여 기분 장애가 있는 환자, 자살 사고 또는 자살시도에 대한 경험이 있는 환자에서는 사용되지 않아야 할 것이다. 또한, ‘열’, ‘체온감각변화’, ‘땀증가’ 등은 liraglutide 복용 후 발열 증상이 보고된 바 있으며(AK Dubey, 2010), 그 외 ‘자궁출혈’, ‘질출혈’ 등과 같은 ‘생식기능 장애’의 이상반응은 보고 건수가 각 1건씩으로 높지 않으나, 상대적으로 여성의 사용률이 높은 비만치료제의 특성상 처방 시 주의가 필요할 것으로 판단된다.

약물이상반응 세부정보를 살펴보면, 타 약물에 비해 ‘약물이상반응 경과’가 ‘회복되지 않음’이 63.61%로 가장 많았고, ‘약물이상반응 발생 후 약물에 대한 조치’에서 ‘용량유지’가 47.55%로 가장 많이 보고된 것을 확인할 수 있었다. 이는 해당 내용으로 보고된 약물이상반응이 대부분 ‘오심’, ‘구토’, ‘설사’, ‘두통’, ‘복통’, ‘변비’ 등과 같이 상대적으로 흔하고 경미한 이상반응에 해당하여 별도의 조치없이 약물 용량을 유지하였거나 추가적인 추적조사 없이 회복되지 않은 것으로 보고하였을 가능성이 높을 것으로 사료된다.

Orlistat에서 ‘정신질환’ 및 ‘중추 및 말초신경계 장애’는 ‘불면증’, ‘두통’, ‘대변실금’이 다수 보고되었으며, 모두 허가사항에 반영된 이상반응이었다. 흔한 부작용인 ‘지방변’, ‘대변실금’ 등은 본 연구에서도 다수 보고되었으며, 드문 부작용인 간 손상 관련 이상반응도 일부 보고되어 기존의 safety profile 외 새로운 안전성 정보는 없었다.

모든 약물에서 약물이상반응의 빈도에는 차이가 있었으나 ‘불면증’, ‘소화불량’, ‘변비’, ‘오심’, ‘구토’, ‘두통’, ‘어지러움’, ‘변비’ 등이 공통적으로 보고되었고, 이는 모두 허가사항 내에 반영 되어있음을 확인하였다. 또한, 각 의심약물들의 허가사항에 높은 빈도수로 보고된 이상반응의 일반적인 양상도 유사하였다. 다만, ‘오심’, ‘구토’ 등과 같이 비교적 경미한 이상반응이 중대한 약물이상반응으로 보고된 사유는, 보고 시 함께 보고된 이상반응이 중대함으로 판단되어 해당 보고 건에 포함된 모든 이상반응이 ‘중대한 약물이상반응’으로 분류되어 나타난 오류일 가능성이 있다고 판단되었다.

기타로, 본 연구의 선정기준에서 제외되었던 ‘2개 이상의 성분이 의심 약물로 동시에 보고된 경우’에 해당하는 313건은 약물 조합이 총 26건이었다. 그 중 topiramate/phentermine이 102건으로 가장 많았고, 그 다음 phentermine/orlistat 65건, topiramate/phendimetrazine 34건 순이었으며, 보고된 이상사례는 ‘불면증’, ‘변비’, ‘두근거림’, ‘두통’, ‘어지러움’ 등이 공통적이었다. 다만, 이상사례의 인과관계 평가가 약물별로 각각 평가되어 약물 이상반응을 구분하는데는 어려움이 있었다.

4.2 연구의 제한점

본 연구는 원시자료를 대상으로 비만치료제 중 몇 가지 성분을 선정하여 보고된 이상사례에 대한 일반적 특성, 이상사례의 세부사항 및 안전성에 미치는 영향을 분석하였다. 그러나 다음과 같이 몇 가지 제한점을 가지고 있다.

본 연구는 자발적으로 보고되어 자료의 질이 일정하지 않으며 과소 또는 과대보고의 가능성이 있는 원시자료를 토대로 진행되었기에 약물과 약물이상반응간의 정확한 인과관계를 파악하는 것은 어렵다(한국의약품안전관리원, 2021). 또한 약물이상반응의 인과관계에 대한 판단은 대상자의 기저질환, 발현 시기, 발생 빈도, 부작용 경과 등 종합적인 상황을 고려하여 판단되어야 하나 이에 대한 정보는 부재하다.

또한, 본 원시자료에는 대상자의 기본 정보 및 이상사례 정보에 결측치가 상당수 존재하여 자료의 분석 및 해석의 한계로 작용하고 있다. 향후 의약품부작용보고 원시자료의 원활한 활용을 위해서는 자료의 내용과 질을 향상시킬 필요성이 있다고 사료된다(양혜림, 2019). 본 연구에 활용된 원시자료 이용지침서 Ver.10에는 각 성분별 제품명에 대한 정보가 없으므로 해당 이상사례를 야기한 제품을 정확하게는 확인할 수 없어 특정 제품에 대한 이상반응 정보를 파악하기에는 어려움이 있었다.

5 결론

비만의 약물치료를 시작하기에 앞서 체중 감량은 미용을 목적으로 하는 것이 아니라 비만으로 인한 합병증을 치료하고 예방하는데 목적을 두어야 한다. 약물 선택 시 장기적인 효과 및 안전성이 확인된 것으로 해야 하고, 약물치료 시작 후 부작용에 대한 모니터링이 지속적으로 이루어져야 한다. 또한, 이러한 약물에 대한 정신적인 증상과 의존에 대한 위험성을 충분히 고려하여 장기 처방, 과량 처방하지 않도록 주의해야 하며, 비만치료제에 대한 더욱 체계적이고 확실한 규제 및 지침이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구를 통해 발현 빈도는 낮으나 허가사항에 반영되지 않은 안전성 정보는 지속적인 모니터링과 수집을 통해 새로운 안전성 평가를 위한 자료로 활용될 수 있는 정보를 탐색하였다. 현재 많이 사용되고 있는 약물 중 하나인 *topiramate* and *phentermine*이 본 연구에는 포함되지 않았기에 이러한 몇 가지 제한점을 보완하여 추가적인 연구가 필요할 것이며, 아직 국내에는 출시되지 않은 *semaglutide*와 *tirzepatide* 등의 새로운 비만치료제에 대한 후속 연구도 필요할 것으로 보인다

참고 문헌

- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., ... & Muntner, P. (2018). Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), e67-e492.
- Cantu, C., Arauz, A., Murillo-Bonilla, L. M., López, M., & Barinagarrementeria, F. (2003). Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke*, 34(7), 1667-1672.
- Cercato, C., Roizenblatt, V. A., Leança, C. C., Segal, A., Lopes Filho, A. P., Mancini, M. C., & Halpern, A. (2009). 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*, 33(8), 857-865.
- CHO, S. H., & Kim, K. K. (2020). Obesity treatment in ambulatory care focused on pharmacotherapy. *Korean Journal of Family Practice*, 77-86.
- Dailymed.nlm.nih.gov. (2022). Phendimetrazine. Retrieved from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1bb9df3d-5663-43f2-9db3-0a2f8e273ce6>
- Dubey, A. K., & Biswas, N. R. (2010). Liraglutide: The Latest Addition to Armamentarium of Antidiabetic Drugs. *Health Renaissance*, 8(2), 117-121.
- Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V., & Elisaf, M. S. (2014). Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *The review of diabetic studies: RDS*, 11(3), 202.
- GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, 377(1), 13-27.
- Halpern, A., & Mancini, M. C. (2003). Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obesity reviews*, 4(1), 25-42.
- Hollander, P., Gupta, A. K., Plodkowski, R., Greenway, F., Bays, H., Burns, C., ... & COR-Diabetes Study Group. (2013). Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 36(12), 4022-4029.
- Jackson, S. H., Martin, T. S., Jones, J. D., Seal, D., & Emanuel, F. (2010). Liraglutide (victoza): the first once-daily incretin mimetic injection for type-2 diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(9), 498.
- Kim, H. O., Lee, J. A., Suh, H. W., Kim, Y. S., Kim, B. S., Ahn, E. S., ... & Park, Y. G. (2013). Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of phentermine in patients with obesity. *Korean journal of family medicine*, 34(5), 298.

- Kim, K. K., Cho, H. J., Kang, H. C., Youn, B. B., & Lee, K. R. (2006). Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei medical journal*, 47(5), 614-625.
- Kim, K. S., & Park, S. W. (2012). Drug therapy for obesity. *The Korean Journal of Obesity*, 21(4), 197-202.
- Koo, S. H., Choi, W. S., Lee, J. W., Park, Y. J., & Lee, K. W. (2011). A Case of Phentermine Hydrochloride Induced Acute Myopia and Acute Angle Closure. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*, 52(7), 881-886.
- Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. (2021). 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD)이용지침서 Ver.10
- Ku, J. E., Joo, Y. S., You, J. S., Chung, S. P., & Lee, H. S. (2014). Two cases of intoxication with phentermine. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology*, 12(1), 35-38.
- Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L. R., ... & Morton, S. C. (2005). Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of internal medicine*, 142(7), 532-546.
- Liang, Y., Chen, X., Osborne, M., DeCarlo, S. O., Jetton, T. L., & Demarest, K. (2005). Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(4), 360-369.
- Masuoka, H. C., & Chalasani, N. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 106-122.
- Mazindol. Retrieved from <https://www.drugs.com/mtm/mazindol.html>.
- Nam, G. E., Kim, Y. H., Han, K., Jung, J. H., Rhee, E. J., & Lee, W. Y. (2021). Obesity fact sheet in Korea, 2020: prevalence of obesity by obesity class from 2009 to 2018. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 30(2), 141.
- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., ... & Wilding, J. P. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.
- Sbraccia, P., Aberle, J., Olsen, A. H., Rathor, N., & Major-Pedersen, A. (2023). Investigating the potential non-authorized use of two different formulations of liraglutide in Europe: A real-world drug utilization study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(4), 985-991.
- Wen, P. Y., Feske, S. K., Teoh, S. K., & Stieg, P. E. (1997). Cerebral hemorrhage in a patient taking fenfluramine and phentermine for obesity. *Neurology*, 49(2), 632-633.
- Zhi, J., Melia, A. T., Eggers, H., Joly, R., & Patel, I. H. (1995). Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35(11), 1103-1108.

- 박용우. (2005). 비만 환자에서 펜터민의 유효성 및 안전성 (Phentermine). 대한비만학회지 제, 14(1).
- 신선화, 강정인, & 김현영. (2020). 성인의 비만 관심이 건강행위에 미치는 영향에서 지각된 스트레스의 매개효과에 관한 한중 비교 연구. 한국콘텐츠학회논문지, 20(4), 441-453.
- 약학정보원. (2022). 비만치료제. Retrieved from http://www.health.kr/Menu.PharmReview/View.asp?PharmReview_IDX=8325
- 양혜림. (2019). 고혈압치료제의 이상사례에 관한 연구; 올메사르탄을 함유한 단일제, 이제복합제 및 삼제복합제를 중심으로. 연세대학교. 86-87
- 이명준, 염윤식, 임현우, 김성태, 이유미, 조윤주, ... & 임동미. (2009). 제 2 형 당뇨병 환자에게서 항경련제인 Topiramate 사용 후유발된 지속성 저혈당증 1 예. 대한내분비학회지: 제, 24(4).
- 이승엽, & 조중범. (2021). 중추신경흥분성 식욕억제제 사용의 부작용에 관한 신속 체계적 문헌고찰: 의존 및 정신병 중심으로. J Korean Academy of Addiction Psychiatry Vol, 25(2), 45-57.
- 이우진, 강민경, 신혜림, 김태정, 안상준, 모희정, ... & 윤병우. (2016). 식욕억제제 펜터민 (phentermine) 복용과 연관된 뇌출혈. 대한신경과학회지, 34(2), 142-144.
- 조윤정, & 김경곤. (2022). 비만 약물요법: 현재와 가까운 미래. Journal of the Korean Medical Association/Taehan Uisa Hyophoe Chi, 65(8).
- 허현도, 김재경, 한용섭, & 박중문. (2012). 펜디메트라진에 의해 발생한 안 합병증 2 예. 대한안과학회지, 53(6), 895-900.

ABSTRACT

A study on the adverse events and safety of anti-obesity drugs

Jung, Solji

Pharmaceutical Industry

The Graduate School

Yonsei University

Introduction

The prevalence of obesity has been increasing worldwide, including in South Korea, over the past 20 years, with obesity rates more than doubling. Treatment options for obesity include dietary therapy, exercise therapy, and behavioral modification therapy, along with the addition of obesity medications to aid in treatment. Obesity medications available in South Korea include long-term use medications such as orlistat, bupropion and naltrexone, and liraglutide, and short-term use medications classified as psychotropic medications, including phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, and mazindol. Recently, there have been ongoing concerns about the side effects and safety issues arising from the increased use of obesity medications. Therefore, we conducted a comparative analysis of reported adverse events according to the mechanism of action for obesity medications used in South Korea.

Methods

This study analyzed the status of reported adverse events following the use of obesity medications using the raw data from the Korea Institute of Drug Safety & Risk Management's Korea Adverse Event Reporting System for Pharmaceuticals (KIDS-KD). In the collected study population, cases with reasons for reporting invalidated or with intermediate follow-up reports, cases where two or more ingredients were simultaneously reported as suspected drugs, cases where the purpose of topiramate medication was missing or it was used for purposes other than obesity treatment that did not align with this study, and cases with errors in the ATC code were excluded.

Results

Most of the psychiatric adverse reactions were listed in the product labeling, but appetite suppressants showed a higher frequency of adverse reactions related to 'psychiatric disorders' and 'nervous system disorders'. Particularly, adverse reactions related to 'psychiatric disorders' such as 'hallucinations' and 'schizophrenia' indicated a need for intensive management. While there were differences in the frequency of adverse drug reactions among all medications, common adverse reactions such as 'insomnia', 'dyspepsia', 'constipation', 'nausea', 'vomiting', 'headache', 'dizziness' and 'constipation' were reported, all of which were already reflected in the drug's labeling. Furthermore, the general patterns of reported adverse reactions for each suspected drug showed a high degree of similarity, as indicated by the product labeling.

Conclusions

Through this study, we analyzed the types, severity, and causality of reported adverse reactions according to the mechanism of action of obesity medications. Based on these findings, it is important to consider the risk of psychiatric symptoms and dependence associated with obesity medications and exercise caution in prescribing them for long periods or in excessive amounts. Additionally, further research is needed to address various limitations and explore additional studies on new obesity medications.

Key Words : Adverse event, Drug safety, KIDS-KAERS database (KIDS-KD), Appetite Suppressants, GLP-1 Analogues, Fat Absorption Inhibitors