



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](#)

아편 계열 마약성 진통제의
약물유해반응 실마리 정보 탐색
: 의약품 부작용 보고시스템을 이용하여

연세대학교 보건대학원
보건통계학과 보건통계전공
김 보 희

아편 계열 마약성 진통제의
약물유해반응 실마리 정보 탐색

: 의약품 부작용 보고시스템을 이용하여

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.




2020년 6월 25일

연세대학교 보건대학원

보건통계학과 보건통계전공

김 보 희

김보희의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 박 소 희 
심사위원 남 정 모 
심사위원 최 남 경 

연세대학교 보건대학원

2020년 6월 25일

감사의 글

누구나 그렇듯이 시작의 설렘을 안고 대학원 생활을 시작하며, 앞으로의 대학원 생활이 절대 녹록지 않은 길임을 그때는 알지 못했습니다. 힘들다는 핑계로 잠시 쉬어갈까 고민도 많았던 지난 학기들이었습니다. 많은 분의 도움과 배려가 없었다면, 이 과정을 무사히 마치지 못했을 겁니다.

가장 먼저 통계에 흥미를 느낄 수 있도록 저희 눈높이 맞춤 지도와 함께, 많은 실습과 발표 통해 이론뿐만 아니라 실무까지 탄탄히 다질 수 있도록 해주시고 무엇보다 논문 진행에 많은 조언을 주시고 도움을 주신 박소희 교수님께 진심으로 감사드립니다. 저의 모자란 논문을 검토해주시고 부족한 부분을 보완해주신 남정모 교수님과 바쁘신 중에도 피가 되고 살이 되는 조언을 아낌없이 주신 최남경 교수님께도 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

마지막 학기를 보내며, 함께 고민해주고 지지해준 우리 동기들에게 고마운 마음이 더 커집니다. 너무 고생이 많았던 기대표 재환쌤, 곳은일 마다하지 않는 부경쌤, 힘들었지만 끈기로 이겨낸 만언니 승주쌤, 모든 것을 다해내는 슈퍼우먼 민정쌤, 일이며 논문이며 저의 모든 질문을 다 들어주고 이해해준 현지쌤, 귀찮길 동료로 저의 모든 수다를 다 들어준 우등생 영선쌤, 노트 정리 끝판왕으로 도움 많이 주었던 은희쌤, 그리고 이번 학기에 졸업을 함께하지 못한 군복무 중인 우주쌤, 그리고 같은 수업을 들으면 그렇게 반가운 지희쌤, 미혼인 저에게 애는 잘 크냐며 물으셨던 종근쌤 모두 함께여서 행복한 시간을 보낼 수 있었습니다.

직장생활과 학업을 지속할 수 있도록 많은 배려를 해주신 존경하는 신수경 전무님, 그리고 3년간 묵묵히 자리를 지켜주며 함께 고민하고 항상 적극적으로 의견을 개진하며, 자기 개발에도 늘 적극적이어서 정말 배울 점이 많은,

제가 자리를 비울 때 가장 믿고 의지할 수 있는 승유님, 저의 졸업을 진심으로 축하해준 우리 소중한 팀원들에게 깊은 감사 전합니다. 저에게 항상 괜찮아, 고생했어, 할 수 있어라고 말해주며, 저의 정시퇴근을 누구보다 기원해주고 지지해준 치치에게 고마운 마음 전합니다.

무엇보다도 저에게 대학원 진학을 적극적으로 권유하고 용기를 불어넣어 준 품품에게 진심으로 고마움을 전합니다. 연구자로서 저에게 영감을 주며 가끔은 채찍 같은 단호함으로 저의 나태해진 모습을 다그치고 항상 옆에서 많은 조언을 주어 마지막까지 집중할 수 있었습니다. 밤낮없이 여러 방면에서 저를 도와주고 매번 새로운 아이디어로 저의 무릎을 '탁' 치게 만드는 여러 순간을 선사해주어서 고맙습니다.

피곤함 따위는 저 멀리 날려버리라고 진심 어린 마음을 듬뿍 담아 항상 이것저것 여러 가지를 챙겨주는 저의 17년 지기 인생의 벗 미지, 움쓰언니에게 고마움을 전합니다.

마지막으로, 그저 딸이 고생하는 것이 가장 마음이 아프고 안타까우시면서도 선택을 지지해주시고 무한으로 믿어주시며 으뜸으로 생각해주시고 늘 뒤에서 응원해주시는 부모님, 누구보다도 열심히 살고자 노력하는 막내 도현이, 그리고 저의 든든한 지원자인 오빠와 새언니, 모델보다 더 이쁜 우리 조카들 하린이, 세훈이 사랑합니다.

2020년 7월

김보희 올림

차 례

국문요약

I. 서론	1
1. 연구의 배경과 필요성	1
2. 연구의 목적	4
II. 연구방법	5
1 연구자료	5
2. 연구대상 설정	5
3. 실마리정보 분석	7
4. 분석방법	10
III. 결과	11
1. 데이터 특성	11
2. 데이터마이닝 분석	22
IV. 고찰	41
1. 아편 계열 마약성 진통제의 실마리 정보 분석 결과에 대한 고찰	41
2. 향후 연구 방향	45
V. 결론	46

참고문헌

Abstract

표차례

표 1. 자발적 부작용 보고 제도의 현황	2
표 2. 5년간(2014-2018) 보고된 이상반응 상위 10개 의약품	6
표 3. 불균형성 기반 분석 표	7
표 4. 실마리정보 계산식 및 판단기준	8
표 5. 아편 계열 마약성 진통제 보고 특성	13
표 6. 약물이상반응의 중대성이 사망으로 보고된 아편 계열 마약성 진통제와 약물이상반응명	15
표 7. 약물이상반응 중대성이 생명위협인 아편 계열 마약성 진통제와 최다빈 도 약물이상반응명	16
표 8. 아편 계열 마약성진통제 사용 후 10% 이상의 빈도를 가지는 이상반응 종류	16
표 9. 약물이상반응에 대한 인과성 평가 결과	18
표 10. 아편 계열 마약성 진통제의 다빈도 약물이상반응 종류	19
표 11. 아편 계열 마약성 진통제 약물 별 상위 10가지의 이상반응	20
표 12. 상위 30가지 이상사례에 포함되지 않은 이상반응 종류	21
표 13. fentanyl의 실마리정보 분석 결과	24
표 14. codeine의 실마리정보 분석 결과	26
표 15. hydromorphone의 실마리정보 분석 결과	29
표 16. Morphine의 실마리정보 분석 결과	32
표 17. oxycodone의 실마리정보 분석 결과	35
표 18. pethidine의 실마리정보 분석 결과	38
표 19 사용상 주의사항에 포함되지 않은 이상반응 목록	44

그림 차례

그림 1 분석 대상 선정 과정	12
------------------------	----

수식 차례

수식 1	8
수식 2	9

국 문 요 약

아편 계열 마약성 진통제의 약물유해반응 실마리 정보 탐색 : 의약품 부작용 보고시스템을 이용하여

의약품이 시판되기 위해서는 해당 약품의 안전성과 유효성을 증명하는 임상시험을 거치게 된다. 하지만, 임상시험이 제한된 환경에서 이루어지기 때문에 의약품 시판 후에는 다양한 기저질환이 있는 다양한 연령대의 사람들이 의약품을 복용함에 따라, 임상시험을 통해 알려지지 않은 여러 예상치 못한 약물이상반응이 발생할 수 있다. 본 논문에서는 실마리 탐색으로 확인되지 않더라도, 약물이상반응의 중대성의 결과 사망에 이른 사례들과 약물이상반응의 중대성의 결과가 생명이 위협인 사례 중, 최다빈도로 보고된 약물이상반응을 확인했다. 전통적인 실마리 정보 분석방법인 보고분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR), 보고오즈비(Proportional Odds Ratio, ROR), 베이지안신뢰전달신경망 (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)의 정보 성분(Information Component, IC)와 경험적 베이즈 기하평균(Empirical Bayes Geometric Mean, EBGm)방법을 활용하여 마약성 진통제 중 단일성분으로 이루어진 fentanyl, codeine, hydromorphone, Morphine, oxycodone, pethidine의 실마리정보를 분석하고, 사용상의 주의사항에 반영되지 않은 새로운 약물이상반응을 탐색하였다. 그 결과 마약성 진통제 사용과 관련이 있을 것으로 예상되는 다수의 예상치 못한 약물이상반응을 확인하였고, 이를 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 공시된 약물 이상반응정보와 비교하여, 각 실마리 지표에서 모두 유의미한 정보로 판단되었으나 사용상의 주의사항에 기재되지 않은 약물이상반응과 FDA Label에는 기재되어 있으나 국내 사용상의 주의사항에 기재되어 있지 않은 약물이상반응의 경우, 사용상의 주의사항에 반영될 수 있도록 제안한다.

핵심어 : 실마리 정보, 약물이상반응, 마약성 진통제, ADR, EBGm

I. 서론

1. 연구의 배경과 필요성

모든 의약품은 시판 이전에 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 임상시험을 진행해야만 하며, 임상시험에 참여하는 연구 대상자는 책임연구자의 의료 중재 하에 엄격한 선정 및 제외 기준에 따라 정해진 기간 동안 표준화된 치료방법을 통해 임상시험 의약품을 사용하게 된다. 임상시험은 일반적으로 제한된 환경에서 특정한 대상자에게만 약물을 투약하여 경과를 관찰하기 때문에 임상시험을 거치고 시판 된 의약품이 일상생활에서 불특정하고 다양한 배경을 가진 다수의 사람들에게 사용될 때에는 임상시험에서 확인되지 않은 여러 부작용이 발생할 수 있다 (김시라, 2012). 따라서 시판 중인 약물이 규제당국의 허가를 받았을지라도 의약품 사용 후의 부작용을 지속적으로 모니터링하여 약물사용에 의한 부작용을 예방함으로써 의약품의 안전성을 확보하고 환자의 안전을 보장하기 위한 노력이 필요하다. 이를 위해 우리 정부는 약물사용에 따른 예상치 못한 부작용을 보고할 수 있도록 자발적 부작용 보고 제도 및 신약 등의 재심사 제도를 운영하고 있다. 자발적 부작용 보고 제도는 시판 후 약물의 부작용 정보를 조기에 수집하고 분석하여 실마리 정보를 탐색하고 안전성 정보 생산을 위한 제도이다. 신약 등의 재심사 제도는 자발적 부작용 보고를 보완하기 위해 실시하는 것으로써, 기본 토대는 자발적 부작용 보고에 있다고 할 수 있다. 자발적 부작용 보고 제도는 미국, 유럽, 일본 등 국내, 국외 여러 나라에서 시행하고 있으며, 그 내용은 표 1과 같다.

표 1. 자발적 부작용 보고 제도의 현황

국가	규제 당국	내용	시행 년도
미국	FDA	<ul style="list-style-type: none"> • 약물 부작용 모니터링 제도 	1960년
영국	MHRA	<ul style="list-style-type: none"> • 황색카드체계: 의약품, 의료기기 부작용 모니터링 제도 시행 중이며, 2016년부터 전자담배사용에 따른 부작용 보고도 함께 수행하고 있음. 	1963년
일본	PMDA	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품 부작용 데이터 베이스(Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER)를 구축하여 의약품 자발 보고 수행 • 2002년 보건의료인 의무보고 실시 	1967년
세계 보건 기구	WHO	<ul style="list-style-type: none"> • 스웨덴의 옘살라에 위치한 국제약물 감시 센터(WHO-Uppsala Monitoring Centre, WHO-UMC)에서 약물감시 프로그램 수행. • 130개 이상의 국가에서 2천만 건 이상의 부작용 보고가 수집됨. 	1968년
한국	MFDS	<ul style="list-style-type: none"> • 1998년 자발적 부작용제도가 처음 시행된 이후, 2012sus 10월 의약품 부작용 보고 시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 구축함. 2016년 의약품등 안전에 관한 규칙으로 입법되어 2019년 27개소의 지역센터가 운영되고 있음 (KIDS-KD, 2019). • 1992년 세계보건기구 국제 약물 모니터링센터에 회원국으로 가입함. 	1988년

국내 유사 연구 사례로는 가바펜틴 실마리정보 검색 평가가 있으며, 2009년 6월부터 2010년 12월까지 우리나라에서 수집된 자발적 약물 부작용 신고자료를 분석하여 가바펜틴의 약물이상반응 실마리정보를 확인하고 중대한 이상사례에 대하여 실마리정보를 PRR, ROR 등을 통하여 평가하였다 (김지영, 2012). 식품의약품안전처에서 진행한 국내 이상사례 보고자료 관리 및 활용방안에 관한 연구에서는 다양한 실마리정보탐색 방법을 제안하고 기준을 제시하였다 (식품의약품안전청, 2010). Shin 등의 연구에서는 항암제에 대한 실마리정보 연구를 진행하였으며, PRR, ROR, IC, PRRCI, RORCI, EBGM 등의 방법을 사용하여 데이터마이닝 간의 성능분석을 진행하고 우수한 실마리정보 탐색 방법으로써 EBGM을 제안하였다 (Shin, 2019). 데이터 마이닝 지표를 이용한

약물이상반응 실마리 정보 산출과정에 임상연구자들의 접근이 어려운 단점을 개선하기 위해, 선행연구에서는 마이크로소프트 비주얼 스튜디오 2008 프로그램과 C# 언어, 그리고 마이크로소프트 SQL 2005 익스프레스를 이용한 약물이상반응 실마리 정보 검색 프로그램 개발을 통해 실마리 정보 검색이 가능하도록 제시하였다 (성종미, 2011). 젊은 사람들에 비해 노인에서 약물이상반응이 약 2배 더 발생하고 있으며, 이에 따라 노인의 약물이상반응사례에 대해 PRR, ROR, IC 등의 데이터마이닝 분석을 통해 파악하고 모니터링 시 집중적으로 감시해야할 새로운 약물과 약물이상반응을 제시하였다 (이미우, 2014).

한편 국내 암 발생율이 매년 증가하고 있으며, 마약성 진통제 사용도 함께 점차적으로 증가되고 있는 추세에 따라, 마약성 진통제 사용 경향 변화를 분석하여 제시한 연구도 있었다 (조운숙, 2014). 이 연구에서는 최근 13년간 사용된 마약 사용 패턴을 분석하였으며, 그 결과 13년 동안 병원에서 사용하고 있는 의약품 품목 수는 3배 이상 증가하였고 주사용 의약품은 8종에서 16종으로 2배 증가 하였고 경구용 의약품은 3종에서 23종으로 약 8배 이상 증가하였으며 외용 의약품은 3종에서 6종으로 2배 증가하였음을 보고하였다. 이는 WHO 지침에 따라 암환자뿐만 아니라 비암환자의 통증 관리에 있어서도 마약 사용이 증가했음을 시사했으며, 처방 가능한 마약품목 또한 증가하여 통증 치료를 위해 다양한 선택의 기회를 가지게 되었다고 언급했다 (조운숙, 2014).

이와 같이 마약성 진통제의 사용량이 증가하고 있으며 마약성 진통제의 부작용 및 금단 증상 등에 관한 연구는 지속적으로 진행되고 있으나, 부작용 자발보고를 바탕으로 한 연구는 미비한 실정이다. 마약성 진통제는 의료진의 처방하에서 사용이 이루어지는 까닭에 의사와 환자 모두 올바른 사용이 중요하며, 그 사용에 따른 약물이상반응을 예방하기 위한 연구가 필요하다.

2. 연구의 목적

본 연구는 한국의약품안전관리원(The Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품부작용보고시스템 (Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 통해 수집된 의약품부작용보고원시자료 (KIDS KAERS Database, KIDS-KD)를 활용하여, 아편 계열 마약성 진통제의 약물이상 반응의 실마리정보를 탐색하였다. 그 결과로 기존 사용상의 주의사항에 반영되지 않은 예상치 못한 부작용 정보를 추출하고 한국의 사용상의 주의사항에 반영되어 있지 않으나 FDA의 공시된 약물 이상반응정보에 반영되어 있는 이상 반응사례를 확인하여 아편 계열 마약성 진통제 사용에 따른 의약품 안전성을 확보하는 것을 목적으로 수행하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구자료

본 연구에서 분석한 대상은 2014년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 5년간 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)에 신고된 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD)를 이용하였다. 해당 자료는 한국의약품안전관리원 안전정보공개 홈페이지에서 의약품 부작용 원시자료 요청(접수번호 :1912A0071) 후 승인을 통해 제공받았다. KIDS-KD 자료는 KAERS에 보고된 의약품등 부작용보고 원시자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터 클렌징을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 자료이며, 의약품 부작용 피해구제 신청을 통해 보고된 자료는 포함되지 않는다 (KIDS-KD, 2019).

2. 연구대상 설정

2014년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지의 5년간 보고된 KIDS-KD 자료에서 보고된 의약품은 총 2,019종류이며, 전체 이상반응 보고 건수는 3,365,363건으로 확인되었다. 이 중 이상반응 보고 빈도가 가장 많은 의약품은 fentanyl로 총 72,631건의 이상반응이 보고되었다. 5년간의 전체 이상반응 보고 건수를 의약품 기준 빈도 순으로 나열해보았고, 빈도 순의 상위 10개 의약품은 표 2에 제시되어 있다.

표 2에 제시되어 있는 의약품에는 fentanyl과 함께 아편 계열의 마약성 진

통제로 분류되는 pethidine이 포함되어 있었으며, tramadol, tramadol and paracetamol 복합제제, Paracetamol, acetylsalicylic acid 등 6개의 진통제가 포함되어 있었다.

표 2. 5년간(2014-2018) 보고된 이상반응 상위 10개 의약품

의약품	빈도	백분율(%)
fentanyl	72,631	2.16
tramadol	66,593	1.98
tramadol and paracetamol	51,533	1.53
doxorubicin	38,554	1.15
cyclophosphamide	38,497	1.14
docetaxel	37,594	1.12
paracetamol	34,957	1.04
acetylsalicylic acid	34,621	1.03
iohexol	30,578	0.91
pethidine	30,182	0.90
총 합	435,740	12.96

앞서 확인된, fentanyl과 pethidine을 비롯하여, 아편 계열의 마약성 진통제인 oxycodone 단일제제의 경우 20,873건으로 전체 의약품 중 26번째로 빈도가 높았으며 Morphine의 경우 이상반응 보고 건수가 17,154건으로 전체 의약품 중 38번째로 보고 빈도 수가 많았으며, hydromorphone의 경우 128번째로 보고 빈도가 높은 6,770건이 보고되었다. 아편 계열의 마약성 진통제 중 Codein 단일제제가 5,592건으로 156번째로 보고 빈도가 높았다.

본 연구에는 아편 계열의 마약성 진통제인 fentanyl, codeine, hydromorphone, Morphine, oxycodone, pethidine을 실마리정보 분석약물로 선정하고 마약성 진통제 중 효능-길항제인 nalbuphine, buprenorphine, butorphanol, pentazocine 의 4종의 약물을 비교 대상 약물로 추가하여 복합제제를 제외한 각각의 단일 제제만을 분석대상으로 하였다.

마약성 진통제 사용에 따라 보고된 이상반응에 대해 1회만 보고된 경우와 동일 대상에서 다수의 추적 보고가 진행된 경우 가장 마지막에 보고된 사례를 이용하였고 추적보고가 진행된 사유가 “보고무효화”인 경우는 제외하였다. 보고 유형이 자발보고이며, 의약품과의 인과성 평가 결과가 의약품과의 인과 관계를 배제 할 수 없는 “확실함, 상당히 확실함, 가능함”에 해당하는 약물 이상반응에 대해서만 분석을 실시하였다 (KIDS-KD, 2019). 이상반응은 WHO-ART(World Health Organization Adverse Reaction Terminology, WHO-ART Version 092) 코드의 PT(Preferred Term, PT)로 코딩된 자료를 이용하였다

3. 실마리정보 분석

하나의 보고 사례에는 하나 이상의 이상사례와 의심 약물이 포함되어 있으며, 이상사례와 의심약물간의 약물-이상사례 조합을 생성하여 표 3의 분할표를 작성하였다.

표 3에 제시되어 있는 2x2 분할표를 토대로 사용될 데이터마이닝 지표는 PRR(Proportional Reporting Ratio), ROR(Proportional Odds Ratio), IC(Information Component), EBGm(Bayesian Confidence Propagation Neural Network) 이다 (신진아, 2019).

표 3. 불균형성 기반 분석 표

	Event	Control Event	Total
Drug	n_{11}	n_{12}	$n_{11} + n_{12} = n_{1*}$
Control drug	n_{21}	n_{22}	$n_{21} + n_{22} = n_{2*}$
Total	$n_{11} + n_{21} = n_{*1}$	$n_{12} + n_{22} = n_{*2}$	$n_{11} + n_{12} + n_{21} + n_{22} = n$

데이터마이닝 지표에 따른 판단기준은 표 4에 제시되어 있다. 이로써 특정한 조건하에서 특정한 약물이상반응이 발생할 확률을 알 수 있기 때문에 실제로 의약품과의 연관성이 있는 약물이상반응을 추적할 수 있다.

표 4. 실마리정보 계산식 및 판단기준

지표	계산식	판단 기준
PRR	$(n_{11}/n_{1*})/(n_{21}/n_{2*})$	$PRR \geq 2, x^2 \geq 4, n_{11} \geq 3$
ROR	$(n_{11} * n_{22}) / (n_{12} * n_{21})$	$ROR \geq 2, x^2 \geq 4, n_{11} \geq 3$
IC	$\log_2((n_{11} + 0.5) / ((n_{1*} * n_{*1} / n) + 0.5))$	$IC_{0.25} \geq 0$
EBGM	아래 참고	$EBGM_{0.5} \geq 2$

PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; $IC_{0.25}$, Information Component lower end of 95%; $EBGM_{0.5}$, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

실마리 정보 검색을 위한 데이터마이닝 지표로서 PRR, ROR, IC, EBGM 등의 네 가지 지표 중 PRR, ROR은 빈도주의 방법에 따라 계산된 값이며, 베이지안 방법을 적용한 지표로써 IC와 EBGM이 있다.

IC값의 신뢰구간은 사전분포가 베타분포를 따른다는 가정에서 산출하였으며 신뢰구간 SD(IC)를 구하는 식은 식 1과 같으며, IC값의 95% 신뢰하한치의 근사값(IC025)은 다음과 같은 정의에 의하여 산출되었다 (Masahiko Goshu, 2018).

$$IC_{0.25} = \log_2((n_{11} + 0.5) / ((n_{1*} * n_{*1} / n) + 0.5)) - 3.3 * (n_{11} + 0.5)^{-1/2} - 2 * (n_{11} + 0.5)^{-3/2} \quad \text{식(1)}$$

경험적 베이즈(Empirical Bayes, EB) 방법은 사전 분포가 데이터로부터 추정되는 통계적 추론의 절차이다. 상대보고비율(Relative Reporting ratio, R R)은 특정 약물 복용 시 발생한 특정 이상반응 사례의 발생 빈도와 발생 기댓

값을 나눈 값으로 식 2와 같다.

$$RR = \frac{N}{E} \tag{2}$$

N : 이상반응 발생 빈도의 합(n)

E : 기댓값(단, 개별 약품과 개별 약물이상반응은 각각 독립)

이때 $RR=1$ 이면 두 변수 사이의 연관성이 없을 때 관측치의 정확한 수를 관찰 할 수 있고, $RR>1$ 일 경우 관측치가 기댓값보다 많다고 볼 수 있다. 이러한 접근은 관측치가 많을 때에 적용이 용이하지만 관측치가 적을 때에는 RR 이 비교적 불안정하기 때문에 경험적 베이즈(Empirical Bayes, EB) 방법을 적용하여 적은 수의 결과로 발생하는 큰 RR 의 값을 축소시키거나 무시하도록 하여 위와 같은 RR 측정 방식보다 안정적인 결과를 제공한다.

본 논문에서 가능도(Likelihood)는 이상반응 발생 빈도의 합에 대한 포아송 가능도를 사용하고, 기댓값은 각 약품과 이상반응으로 상수로 취급한다. 사전 확률과 사후 확률이 같은 포아송(μ_{ij}) 확률 모형을 가지는 켈레사전분포(Conjugate Prior)라고 가정하면 식 2와 유사한 방식의 $\lambda_{ij} = \mu_{ij}/E_{ij}$ 를 얻을 수 있다. λ 의 사전분포는 두 감마 분포의 혼합으로 나타나며, 이를 통해 λ 에 대한 사후 분포를 도출할 수 있다. λ_{ij} 는 하이퍼파라미터 $\theta = (\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, P)$ 를 갖는 두 감마 분포의 혼합으로 P 는 사전 혼합의 제 1성분로 부터 도출한 λ 의 사전 확률이다. 이러한 모델을 감마포아송축소(Gamma-Poisson Shrinker, GPS) 모델이라고 한다. 결론적으로 λ 의 사후 분포는 RR 에 대한 베이저안 표현으로 볼 수 있다. 개별약품에 대한 각각의 이상반응에 대하여 실제 이상반응발생 횟수를 작성한 테이블 예상 이상반응발생 횟수를 작

성한 사후분포에 대한 테이블이 작성되면 이를 활용하여 사후분포에 대한 EBG M이 RR대신 활용될 수 있다. 본 논문에서는 EBG M을 구하기 위하여 초기값 $p = 0.3333$, $\alpha_1 = 0.2$, $\alpha_2 = 2.0$, $\beta_1 = 0.1$, $\beta_2 = 4.0$ 으로 하여 학습을 진행하였다. 각각의 지표에서 서로 동일하거나 다르게 판단한 약물이상반응의 개수를 비교하였고, 이 중 한 가지 이상의 지표에서 실마리 정보라고 판단된 이상사례를 각 마약성 진통제의 약물이상반응의 실마리 정보로 정의하였다. 이렇게 탐색된 실마리 정보가 각 의약품의 사용상의 주의사항에 기재되어 있는지를 비교하여 확인하였다.

4. 분석방법

마약성 진통제에 대한 자발적 약물 부작용 자료에서 총 보고 건수, 성별, 연령, 중대 사례 정보 여부, 보고자 정보 등을 확인하였고 약물이상반응명과 해당 약물이상반응의 보고 건수를 확인하였다. 본 연구의 통계분석은 SAS 9.4 (TS Level 1M4, SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용하였다. SAS MACRO는 github에 제공된 SAS를 활용한 불균형성 측정을 참조하였으며 (Henderson M, 2019), 본 논문에 알맞게 수정하여 활용하였다.

III. 결과

1. 데이터 특성

그림 1은 분석 대상 선정과정을 나타낸다. 2014년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 5년간 951,817명의 대상자로부터 수집된 2019개의 의약품과 3,365,363건의 약물이상반응보고를 바탕으로 대상자를 선정하였다.

우선, 추적보고가 진행되지 않은 단일 보고의 정보와 추적보고인 경우, 최종보고의 정보를 얻기 위해 추적보고의 최종보고와 초회보고정보를 얻기 위하여 마지막 차수의 보고를 제외한 누적보고를 제외하였고, 최종 추적 보고사유가 ‘보고 무효화’인 경우를 제외하여 유효한 보고 정보를 필터링 하였다. 이를 바탕으로 보고자가 최종적으로 보고 취하를 한 사례를 모두 제거함으로써, 유의미한 자료를 걸러내었다. 비 자발보고 유형을 제외하여 자발보고에 대한 보고자료만을 추출하였다. 또, 인과성 평가 정보가 ‘확실함’, ‘상당히 확실함’, ‘가능함’이 아닌 보고를 제외하여 인과성 평가 결과가 의약품과 약물이상반응과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우에 대한 보고정보를 걸러내었다. 마지막으로 마약성 진통제를 제외한 의약품을 제거하여 마약성 진통제 자발보고정보 128,104건을 분석대상으로 하였다. 마약성 진통제 중 각각의 아편 계열의 마약성 진통제를 제외한 다른 의약품은 마약성 진통제의 실마리정보를 파악하기 위한 분모로 사용 된다.

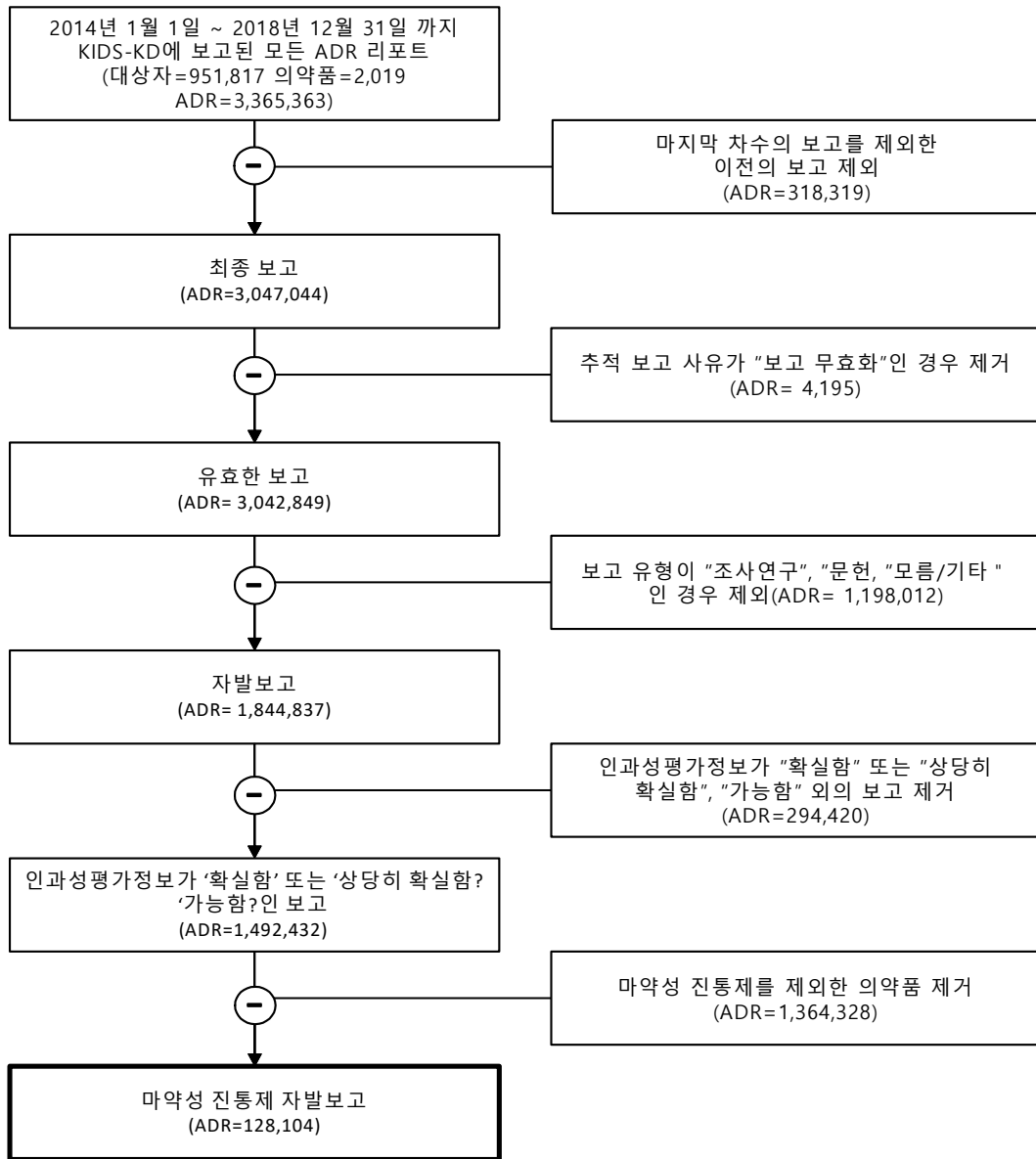


그림 2. 분석 대상 선정 과정

1.1 일반적인 특성

표 5는 아편 계열 마약성 진통제의 보고 특성을 나타내며 보고된 해, 성별, 나이, 의약품, 약물이상반응 (Adverse Drug Reaction, ADR) 결과, 보고자의 정보로 구성된다. 보고년도에 따른 특성에서 확인 할 수 있듯이 2014년에서 2018년까지 마약성 진통제에 의한 약물이상반응 보고 건수는 연평균 9.7% 씩 증가하고 있다. 성별 별 약물이상반응 보고 비율을 보면 남자 32.27%, 여자 67.73%로 다소 차이가 있는 것으로 나타났다. 나이는 60대 이상에서 보고비율이 38.93%로 가장 많았으며, 나이가 어릴수록 낮은 비율을 차지했다. 약물은 fentanyl(53.06%)에 대하여 가장 많은 약물이상반응이 보고되었고, pethidine(18.49%), Morphine(11.62%), oxycodone(11.54%), hydromorphone(3.91%), codeine(1.38%) 순으로 약물이상반응이 보고되었다. ADR 결과로 회복됨이 87.24%로 가장 많았고, 알 수 없음이 1.85%로 나타났다. 또한, 회복중이 4.2%로 나타났으며, 회복되지 않음이 0.86%로 나타났다. 특히, 후유증을 동반한 회복됨은 0.05%로 나타났으며, 치명적 손상과 이상반응과 관련된 사망도 각각 0.01%로 나타났다. 보고자는 소비자보다는 의료전문가가 대다수를 차지했다.

표 5. 아편 계열 마약성 진통제 보고 특성

	Characteristics	빈도(%)
보고년도	2014	17671(14.77)
	2015	22231(18.59)
	2016	26384(22.06)
	2017	27741(23.19)
	2018	25581(21.39)
	성별	남성
여성		81009(67.73)

표 5. 아편 계열 마약성 진통제 보고 특성(계속)

Characteristics		빈도(%)
나이		
	-20	5532(4.63)
	20-29	8805(7.36)
	30-39	15101(12.63)
	40-49	19065(15.94)
	50-59	24545(20.52)
	60+	46560(38.93)
의약품		
	codeine	1653(1.38)
	fentanyl	63462(53.06)
	hydromorphone	4679(3.91)
	Morphine	13898(11.62)
	oxycodone	13806(11.54)
	pethidine	22110(18.49)
약물이상반응 결과		
	Recovered	104342(87.24)
	Not recovered	1030(0.86)
	Recovering	5019(4.2)
	Recovered with sequela	55(0.05)
	fatal	8(0.01)
	unknown	6916(5.78)
	death related ADR	7(0.01)
	death unrelated ADR	15(0.01)
	Unknown	2216(1.85)
약물이상반응 중대성		
	Death	8(0.01)
	Life threatening	274(0.23)
	Hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation	3(0)
	persistent or significant disability/incapacity	307(0.26)
	Other	1623(1.36)
	Unkown	117393(98.15)
보고자 정보		
	Doctor	6857(5.73)
	Pharmacist	4613(3.86)
	Nurse	106330(88.9)
	customer	171(0.14)
	other	524(0.44)
	other Health care professor	240(0.2)
	Unknown	873(0.73)
총 합		119607(100)

표 6은 표 5에서 확인된 약물이상반응의 중대성이 Death로 확인된 8건의 사례 해당하는 의약품과 약물이상반응명을 나타낸다. 의약품과 사망과의 연관성을 배제할 수 없으므로 보고된 사례로, codeine에서 폐색전증 1건, Morphine에서 아나필락시스성 쇼크, 수축기 혈압 감소, 의식 저하, 사망, 오심, 실신, 구토에서 각각 1건씩 보고되었다. codeine은 여성에서 보고되었으며 이상반응의 결과는 보고되지 않았으나, 보고된 인과성 평가가 가능함으로 확인되었다. 두 명의 남성에서 Morphine과 관련하여, 총 7건의 이상반응이 보고되었고 모든 이상반응은 인과성 평가 결과 가능함으로 보고되었으며 이상반응의결과 이상반응과의 연관성이 있을 수 있는 사망으로 보고되었다.

표 6. 약물이상반응의 중대성이 사망으로 보고된 아편 계열 마약성 진통제와 약물이상반응명

성별	의약품명	이상반응명	인과성 평가	이상반응 결과	빈도
여성	codeine	EMBOLISM PULMONARY	possible	NR	1
남성	Morphine	ANAPHYLACTIC SHOCK	possible	dADR	1
		BLOOD PRESSURE SYSTOLIC DECREASED	possible	dADR	1
		CONSCIOUSNESS DECREASED	possible	dADR	1
		DEATH	possible	dADR	1
남성	Morphine	NAUSEA	possible	dADR	1
		SYNCOPE	possible	dADR	1
		VOMITING	possible	dADR	1

NR : not reported, dADR: death related Adverse Drug Reaction

표 7은 표 5에서 확인된 약물이상반응의 중대성이 Life threatening 으로 확인된 274건 중에서 각 약물의 전체 보고 건수와 가장 많은 빈도를 차지한 약물이상반응명 1개를 나열해두었다. Morphine 에서 중대성이 사망인 경우에서 확인되었던 의식 저하가 생명의 위협에 대해서도 5건이 보고되었다.

표 7. 약물이상반응 중대성이 생명위협인 아편 계열 마약성 진통제와 최다빈도 약물이상반응명

의약품명	이상반응명	빈도(전체)
fentanyl	HYPOTENSION	69(153)
hydromorphone	RESPIRATORY DEPRESSION	2(5)
Morphine	CONSCIOUSNESS DECREASED	5(22)
oxycodone	CONSCIOUSNESS DECREASED	4(20)
pethidine	HYPOTENSION	14(74)
총합		94(274)

전체 약물이상반응은 총 760종류이며, 정제된 데이터를 토대로 10%이하인 데이터 6,776건을 제외한 45가지의 이상반응사례는 표 8과 같고, 45가지의 이상반응은 전체 약물이상반응의 94.32%를 차지한다. 일반적으로 가장 많이 나타나는 질환은 오심, 어지러움, 구토가 각각 42.18%, 17.05%, 그리고 11.73%로 확인되었다. 약물이상반응을 신체 기관별 대분류(system-organ class, SOC)를 기준으로 확인한 결과 위장관계 장애(Gastro-intestinal system disorders)가 전체의 57.01%로 확인되었고 중추 및 말초신경계 장애(Central & peripheral nervous system disorders)는 전체 22.5%로 확인되었다.

표 8. 아편 계열 마약성진통제 사용 후 10% 이상의 빈도를 가지는 이상반응 종류

SOC	이상반응명	빈도	백분율(%)
Central & peripheral nervous system disorders(0410)		26,914	22.5
	DIZZINESS	20,392	17.05
	HEADACHE	3,721	3.11
	GIDDINESS	1,656	1.38
	CONSCIOUSNESS DECREASED	528	0.44
	LIGHT-HEADED FEELING	489	0.41
	TREMOR	128	0.11

표 8. 아편 계열 마약성 진통제 사용 후 10% 이상의 빈도를 가지는 이상반응 종류(계속)

SOC	이상반응명	빈도	백분율(%)
Gastro-intestinal system disorders(0600)		68,193	57.01
	NAUSEA	50,452	42.18
	VOMITING	14,028	11.73
	NAUSEA AGGRAVATED	880	0.74
	CONSTIPATION	865	0.72
	GAGGING	497	0.42
	DYSPEPSIA	240	0.2
	EMESIS	233	0.19
	ABDOMINAL PAIN	211	0.18
	GI DISTRESS	197	0.16
	RETCHING	158	0.13
	VOMITING AGGRAVATED	154	0.13
	MOUTH DRY	146	0.12
	HEARTBURN	132	0.11
Skin and appendages disorders(0100)		6853	5.73
	ITCHING	2,191	1.83
	DIAPHORESIS	1,135	0.95
	URTICARIA	1,065	0.89
	PRURITUS	990	0.83
	RASH	981	0.82
	SWEATING INCREASED	356	0.3
Psychiatric disorders(0500)		3,785	3.16
	SOMNOLENCE	1,392	1.16
	DROWSINESS	1,026	0.86
	DELIRIUM	420	0.35
	SEDATION	396	0.33
	SLEEPINESS	213	0.18
	CONFUSION	180	0.15
Body as a whole - general disorders(1810)		2,370	1.97
	CHEST PAIN	867	0.72
	FEELING QUEASY	647	0.54
	CHEST DISCOMFORT	505	0.42
	WEAKNESS GENERALIZED	351	0.29
Cardiovascular disorders, general(1010)		1,706	1.43
	HYPOTENSION	1,706	1.43
Urinary system disorders(1300)		1,366	1.14
	DYSURIA	811	0.68
	DIFFICULTY VOIDING	555	0.46

표 8. 아편 계열 마약성 진통제 사용 후 10% 이상의 빈도를 가지는 이상반응 종류(계속)

SOC	이상반응명	빈도	빈도
Respiratory system disorders(1100)		1,048	0.88
	DYSPNOEA	884	0.74
	OXYGEN SATURATION DECREASED	164	0.14
Heart rate and rhythm disorders(1030)		455	0.38
	PALPITATION	300	0.25
	BRADYCARDIA	155	0.13
Metabolic and nutritional disorders(0800)		141	0.12
	CACHEXIA	141	0.12
총 합		112,831	94.32

각 약물이상반응에 대한 인과성 평가 결과는 표 9와 같다. 인과성 평가 결과 약물과 약물이상반응이 인과관계가 있다고 볼 수 있는 ‘가능함’ 이 56.26%로 확인되었고 ‘상당히 확실함’ 이 41.8%이며 ‘확실함’ 은 1.94%로 전체 중에서 96%를 차지한다.

표 9. 약물이상반응에 대한 인과성 평가 결과

인과성 평가 결과	빈도	백분율(%)
확실함	2,324	1.94
상당히 확실함	49,993	41.8
가능함	67,292	56.26

전체 약물이상반응에서 가장 많은 빈도를 차지하는 상위 10개의 이상반응은 표 10에 나타낸다. 일반적으로 마약성 진통제 사용 시 오심, 어지러움, 구토, 두통, 가려움, 저혈압, 현기증, 졸음, 발한, 두드러기 등의 증상이 나타날 수 있음을 알 수 있었다.

표 10. 아편 계열 마약성 진통제의 다빈도 약물이상반응 종류

이상반응명	빈도	백분율(%)
NAUSEA	50,452	42.18
DIZZINESS	20,392	17.05
VOMITING	14,028	11.73
HEADACHE	3,721	3.11
ITCHING	2,191	1.83
HYPOTENSION	1,706	1.43
GIDDINESS	1,656	1.38
SOMNOLENCE	1,392	1.16
DIAPHORESIS	1,135	0.95
URTICARIA	1,065	0.89
총 합	97,738	81.71

표 11은 아편 계열 마약성 진통제 약물 별 상위 10가지의 이상반응을 나타낸 표이다. 표 11에서 회색으로 칠해진 부분은 표 10에서 나타난 아편 계열 마약성 진통제 사용에 따라 발생한 다빈도 약물이상반응 이외에 특정 마약성 진통제에서 다빈도로 관찰되는 약물이상반응을 보여준다. 표 11-(a)는 fentanyl 의 상위 10가지의 약물이상반응으로 표 8에 제시된 45가지 약물이상반응 사례 이외에 배뇨곤란이 다빈도로 관찰되었다. 또한, 표 11-(b)는 codeine 의 상위 10가지 이상반응인데 45가지 상위 이상반응사례에 포함되지 않은 두근거림이 다빈도로 관찰됨을 볼 수 있다. 마찬가지로 표 11-(d) Morphine 사용 시, 욕지기악화가 다빈도로 관찰되었다. oxycodone에서는 표 11-(e)과 같이 가슴통증이 관찰됨을 알 수 있다. 전체 아편 계열 마약성 진통제에서 메스꺼움, 어지러움, 구토 등이 매우 빈번하게 관찰됨을 확인하였다.

표 11. 아편 계열 마약성 진통제 약물 별 상위 10가지의 이상반응

(a) fentanyl			(b) codeine		
이상반응명	빈도	백분율	이상반응명	빈도	백분율
NAUSEA	31,691	49.94	NAUSEA	219	13.25
DIZZINESS	10,707	16.87	CONSTIPATION	212	12.83
VOMITING	7,337	11.56	DIZZINESS	181	10.95
HEADACHE	2,534	3.99	VOMITING	131	7.92
HYPOTENSION	873	1.38	ITCHING	67	4.05
DYSURIA	665	1.05	URTICARIA	67	4.05
SOMNOLENCE	580	0.91	RASH	60	3.63
ITCHING	542	0.85	SOMNOLENCE	45	2.72
FEELING QUEASY	483	0.76	HEADACHE	38	2.3
GIDDINESS	470	0.74	PALPITATION	35	2.12

(c) hydromorphone			(d) pethidine		
이상반응명	빈도	백분율	이상반응명	빈도	백분율
NAUSEA	1,365	29.17	NAUSEA	7,009	31.7
DIZZINESS	980	20.94	DIZZINESS	4,525	20.47
VOMITING	585	12.5	VOMITING	3,221	14.57
ITCHING	205	4.38	DIAPHORESIS	531	2.4
DROWSINESS	120	2.56	HYPOTENSION	522	2.36
HEADACHE	101	2.16	URTICARIA	481	2.18
CONSTIPATION	87	1.86	ITCHING	456	2.06
SOMNOLENCE	73	1.56	RASH	438	1.98
DIAPHORESIS	72	1.54	HEADACHE	320	1.45
DYSPNOEA	69	1.47	DYSPNOEA	302	1.37

(e) oxycodone			(f) Morphine		
이상반응명	빈도	백분율	이상반응명	빈도	백분율
NAUSEA	5,703	41.31	NAUSEA	4,465	32.13
DIZZINESS	2,357	17.07	DIZZINESS	1,642	11.81
VOMITING	1,296	9.39	VOMITING	1,458	10.49
CHEST PAIN	464	3.36	GIDDINESS	888	6.39
HEADACHE	448	3.24	ITCHING	708	5.09
SOMNOLENCE	329	2.38	NAUSEA AGGRAVATED	564	4.06
CONSTIPATION	307	2.22	PRURITUS	318	2.29
ITCHING	213	1.54	HEADACHE	280	2.01
PRURITUS	191	1.38	DROWSINESS	212	1.53
GIDDINESS	128	0.93	SOMNOLENCE	194	1.4

표 12는 표 11에서 나타난 아편 계열 마약성 진통제 별 다빈도로 관찰되는 약물이상반응 상위 10 가지 중 표 10에 포함되지 않은 이상반응 목록을 나타낸다. 표 11에 나타난 모든 약물이상반응은 각 마약성 진통제의 약물이상반응의 상위 30가지 이상반응 내에 포함된다. fentanyl에서 확인된 665건의 배뇨곤란은 전체 811건의 배뇨곤란 증상 중 82%로 상당히 많은 비중을 차지함을 알 수 있다.

표 12. 상위 30가지 이상사례에 포함되지 않은 이상반응 종류

	이상반응명	건수	비율(%)
상위 30 가지의 이상반 응	DROWSINESS	1,026	0.86
	PRURITUS	990	0.83
	RASH	981	0.82
	DYSPNOEA	884	0.74
	NAUSEA AGGRAVATED	880	0.74
	CHEST PAIN	867	0.72
	CONSTIPATION	865	0.72
	DYSURIA	811	0.68
	FEELING QUEASY	647	0.54

변비는 codeine, hydromorphone, oxycodone에서 총 606건이 발생되어 전체 865건 대비 70.06%로 상당한 비중을 차지한 것을 확인하였다. Morphine에서 구역 악화가 564건 관찰되었고 이는 전체 구역 악화 약물이상사례발생사례 880건 중 64.09%를 차지하는 것으로 나타났다. Morphine과 oxycodone에서는 가려움증이 다빈도로 관찰되는데 이는 전체 990건 중 509건으로 51.41%에 해당하는 것으로 나타났다. codeine과 pethidine에서는 발진이 다빈도로 관찰되었으며, 전체 981건 중 498건으로 전체의 50.76%가 발생하는 것을 확인하였다. 전체 가슴통증 약물이상반응사례 발생 건수는 867건인데 oxycodone에서만 464건이 발생하여 전체의 53.52%를 차지하였다. 호흡곤란은 전체 884건

이 발생했으며, hydromorphone과 pethidine에서 371건이 발생하였다. 이는 전체 대비 41.97%를 차지한다. hydromorphone과 Morphine에서는 졸림이 332건이 나타났고 전체 1,026 중 32.36%을 차지하였다. codeine에서 두근거림이 35건 관찰되었고 이는 전체 300건 중 11.66%에 해당함을 알 수 있었다. 구토감은 fentanyl에서 483건이 확인되었고 이는 전체 647건 중 75.65%를 차지하였다.

2. 데이터마이닝 분석

2.1 의약품별 데이터마이닝 결과 분석

본 연구에서는 실마리정보 지표인 PRR, ROR, IC, EBGGM 중 95% 신뢰구간의 값이 0이상인 IC를 기준으로 각 실마리정보가 판단 기준이상인 경우 별표(*)로 표시하였으며 나머지 실마리 지표 값 중 하나라도 실마리 정보라고 판단되는 약물이상반응(*)을 실마리정보로써 간주하였다. 네 가지 지표 모두 기준치 이상인 경우 실마리 정보 판단에 강력한 근거가 될 수 있다.

실마리정보 분석을 통해 나온 약물이상반응 사례가 사용상 주의사항에 기재된 약물이상반응사례에 포함될 경우 Label을 Y로 표기하였고, 실마리정보 분석 결과로 나온 약물이상반응사례가 해당 약물의 사용상 주의사항에 기록되지 않은 경우 Label을 N로 표기하였다. 추가로 미국 FDA에서 각 아편 계열 마약성 진통제 사용에 따른 사용상 주의사항에 포함되어 있으나, 국내에서 사용상 주의사항에 해당 이상반응 사례를 기록하지 않은 경우 Label을 N(Diff.)로 표기하였다 (FDA, 2020). 이는 국내에서 기존에 알려지지 않은 약물이상반응 사례이지만 미국에서는 해당 약물 복용 시 발생 가능한 약물이상반응사례이기

때문에 유의미하다고 볼 수 있다.

실마리 정보의 판단 기준은 FDA 및 식약처에서 정의한 예상하지 못한 이상 반응의 기준에 따라, 첫 번째, 사용상의 주의사항에 기재된 용어의 일치 여부를 최우선으로 판단하였고 용어의 일치에 있을 경우, 알려진 이상반응으로 보았으며 두 번째, 사용상의 주의사항에 명시된 이상반응보다 더 중대하고 구체적인 이상반응인 경우, 실마리 정보로써 판단하였다. 마지막으로 일치된 용어가 없을 경우, 신체 기관별 대분류 내에서 실마리 정보로써 판단된 이상반응과 유사한 증상 및 징후를 가지고 있으면, 알려진 이상반응으로 간주하였고 의학검색엔진 (Korean Medical Library Engine, KMLE) 에서 의학서적, 의학용어사전, 의학약어, 의학사전 등을 검색하여 참고하여 판단하였다.

fentanyl의 약물이상반응사례발생에 따른 실마리정보 분석 결과는 표 13과 같다. fentanyl에서 실마리정보로써 확인되는 신체 기관별 대분류 (SOC, System-Organ Class) 는 전신적 질환, 중추 및 말초신경계 장애, 위장관계 장애, 비뇨기계 질환으로 나타났으며, 대부분의 약물이상반응은 사전에 알려진 정보와 일치하였다. 구토감(FEELING QUEASY), 구역질(GAGGING), 오심 (NAUSEA)은 사용상의 주의사항의 소화기계 : 구토, 구역과 용어 일치함으로 판단하였으며, 두통(HEADACHE)의 경우, 사용상 주의사항의 정신신경계 : 두통과 일치함으로 판단하였다. 비뇨기계 이상반응명인 배뇨곤란(DIFFICULTY VOIDING, DYSURIA)은 사용상의 주의사항의 소변축적의 증상과 유사한 것으로 판단하여, 본 연구에서는 알려진 이상반응으로 판단하였다. 하지만, 비뇨기계 질환 중 신부전(RENAL FAILURE) 은 사용상의 주의사항에 기재되어 있지 않음을 확인했다. 미국 FDA의 사용상 주의사항에서도 신부전이 기재되어 있지 않았으나, 국내 및 미국 FDA의 사용상 주의사항에서 펜타닐이 신장에서 배설되므로 신장애 환자에게 투여할 경우, 대사와 배설지연으로 이상반응이 나타날

수 있다는 문구가 공통적으로 포함되어 있음을 확인할 수 있었다. 하지만, 본 연구에서는 사용상 주의사항에서 이상반응에 나열된 용어의 일치도를 실마리 정보의 판단 기준으로 하였고 이에 따라 신부전은 실마리 정보로써 판단하였다.

표 13. fentanyl의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Body as a whole - general disorders(1810)	FEELING QUEASY	481	2.1*	2.1*	0.3*	1.2	Y
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	HEADACHE	2,411	1.7	1.7	0.2*	1.2	Y
Gastro-intestinal system disorders(0600)	GAGGING	288	1.5	1.5	0.1*	1.1	Y
	NAUSEA	29,791	2.1*	1.4	0.2*	1.1	Y
Urinary system disorders(1300) disorders(1100)	DIFFICULTY VOIDING	398	2.5*	2.5*	0.3*	1.3	Y
	DYSURIA	660	4.3*	4.3*	0.5*	1.5	Y
	RENAL FAILURE	30	5.4*	5.4*	0.1*	1.2	N

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

codeine의 실마리정보 분석 결과는 표 14과 같으며, 신체기관별 대분류는 전신적 질환, 중추 및 말초신경계 장애, 위장관계 장애, 심장 박동 장애, 정신질환, 호흡기계 질환, 피부와 부속기관 장애 그리고 백혈구, 호흡기 장애가 확인되었다. 아나필락시스(ANAPHYLAXIS)는 사용상 주의사항의 과민반응과의 용어 일치함으로 판단했고 떨림(TREMOR)의 경우 사용상의 주의사항의 의존성: 떨림과 용어 일치하였고 머리가 멍함(WOZZINESS)의 경우 사용상 주의사항의 정신신경계: 어지러움과 증상이 유사한 것으로 판단하였다. 복통(ABDOMINAL PAIN), 변비(CONSTIPATION), 설사(DIARRHOEA)는 사용상의 주의사항에서 확인 가능했으며, 구토증(EMESIS)은 사용상의 주의사항의 소화기계:

구토와 용어 일치하는 것으로 판단했다. 심장두근거림(HEART THROBBING)은 사용상 주의사항의 의존성: 심계항진과 유사함으로 판단했다. 몸의 통증(BODY ACHING)의 경우, 사용상 주의사항의 의존성: 전신의 근육과 관절의 통증과 유사함으로 판단했다. 식욕부진(ANOREXIA)의 경우, 국내 사용상의 주의사항 내 이상반응에서는 확인되지 않았으나, 코데인이 간에서 대사되면서, 모르핀으로 전환되는데, 이때 대사효소의 차이로 식욕부진이 모르핀에 의한 독성 증상의 하나로 나타날 수 있음이 언급되어 있었기에, 알려진 이상반응으로 간주하였다. 졸림(DROWSINESS, SLEEPINESS, SOMNOLENCE)은 사용상 주의사항 내의 정신신경계: 졸음을 확인하였고 불면증(INSOMNIA), 수면장애(SLEEP DISTURBED), 불면(SLEEPLESSNESS)은 모르핀의 독성 증상의 하나인 불면이 나타날 수 있음을 확인하여, 알려진 이상반응으로 간주하였다. 숨참(BREATH SHORTNESS), 호흡곤란(BREATHING DIFFICULT, DYSPNOEA)은 사용상 주의사항의 호흡억제: 호흡곤란과 일치하는 것으로 판단했으며, 기침 (COUGHING)은 의존성: 재채기와 용어 유사함으로 판단했다. 발진(ERUPTION, RASH), 가려움 (ITCHING), 발진가려움(RASH PRURITIC)은 사용상 주의사항의 과민반응: 발진, 가려움과 일치하는 것으로 간주하였다.

무력증(ASTHENIA)은 사용상 주의사항 내 이상반응에 기재되어 있지 않음을 확인하여 실마리 정보로써 판단하였다. 후두부종은 사용상의 주의사항에는 기재되어 있었으나, 부종(OEDEMA)의 경우는 SOC가 전신적 질환 (Body as a whole - general disorders)으로 분류됨에 따라, 본 연구에서는 사용상의 주의사항과 불일치하는 것으로 판단하여 실마리 정보로써 간주하였다. 쉰소리 (HOARSENESS)의 경우, 사용상의 주의사항에서 확인되지 않아 실마리 정보로 판단하였다. 사지떨림(TREMOR LIMB)의 경우, 기존에 명시된 떨림보다 더 구체적인 이상반응으로써 실마리 정보로 판단하였다. 소화기계의 소화불량

(DYSPEPSIA), 연하곤란(DYSPHAGIA), 가슴쓰림(HEARTBURN), 구강건조(MOUTH DRY, ORAL DRYNESS)의 경우 국내 사용상의 주의사항에서 용어의 일치 및 유사 증상/징후를 확인할 수 없어 실마리 정보로 판단하였으나, FDA의 label에서는 이상반응(Adverse reactions) 내에 dry mouth가 포함되어 있었다. 마약을 맞은듯 몽롱한 상태 (DRUGGEDNESS), 환각(HALLUCINATION)의 경우, 사용상의 주의사항 내에서 용어의 일치 및 증상/징후의 유사 용어를 확인할 수 없어 본 논문에서는 실마리 정보로써 판단하였다. 혈관부종(ANGIOEDEMA), 두드러기(URTICARIA)와 백혈구 감소증 (LEUCOPENIA)의 경우 사용상 주의사항 내 확인되지 않아 실마리 정보로 판단하였으나, 두드러기의 경우 FDA의 label에서 확인 가능했다.

FDA의 codeine에 따른 약물이상반응사례로 사용상 주의사항에 기재되어 있으나 국내에서는 누락되어 있는 것으로 확인된 이상반응 중 구강건조와 두드러기는 PRR, ROR, IC, EBGM의 모든 지표에서 유의미한 결과가 나옴에 따라 국내의 사용상 주의사항에 업데이트할 필요가 있을 것이다.

표 14. codeine의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM_05	Label
Gastro-intestinal system disorders(0600)	ABDOMINAL PAIN	20	7.9*	8.0*	1.9*	4.6*	Y
	CONSTIPATION	179	23.0*	27.0*	3.8*	15.2*	Y
	DIARRHOEA	18	12.4*	12.5*	2.3*	6.2*	Y
	DYSPEPSIA	14	4.3*	4.4*	1.0*	2.4*	N
	DYSPHAGIA	3	224.4*	225.0*	0.6*	3.7*	N
	EMESIS	8	2.8*	2.8*	0.1*	1.3	Y
	HEARTBURN	12	7.5*	7.5*	1.5*	3.8*	N
	MOUTH DRY	25	15.1*	15.4*	2.7*	7.9*	N(Diff.)
	ORAL DRYNESS	10	14.4*	14.5*	1.9*	5.4*	N(Diff.)

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; $IC_{0.25}$, Information Component lower end of 95%; $EBGM_{0.05}$, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 14. codeine의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Body as a whole - general disorders(1810)	ANAPHYLAXIS	5	11.3*	11.4*	0.9*	3.2*	Y
	ASTHENIA	6	5.0*	5.0*	0.5*	1.9	N
	OEDEMA	4	9.1*	9.1*	0.4*	2.4*	N
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	HOARSENESS	3	74.8*	75.0*	0.5*	3.4*	N
	TREMOR	6	3.6*	3.7*	0.1*	1.5	Y
Musculo-skeletal system disorders(0200)	BODY ACHING	4	18.7*	18.8*	0.8*	3.4*	Y
Psychiatric disorders(0500)	ANOREXIA	9	6.2*	6.3*	1.1*	2.9*	Y
	DROWSINESS	26	2.1*	2.1*	0.4*	1.4	Y
	DRUGGEDNESS	4	5.5*	5.6*	0.1*	1.7	N
	HALLUCINATION	6	4.4*	4.4*	0.3*	1.7	N
	INSOMNIA	8	27.2*	27.4*	2.0*	6.4*	Y
	SLEEP DISTURBED	5	12.9*	12.9*	1.0*	3.4*	Y
	SLEEPINESS	12	4.5*	4.5*	0.9*	2.3*	Y
	SLEEPLESSNESS	4	16.6*	16.7*	0.7*	3.3*	Y
	SOMNOLENCE	41	2.2*	2.2*	0.6*	1.6	Y
Respiratory system disorders(1100)	BREATH SHORTNESS	5	8.5*	8.5*	0.7*	2.7*	Y
	BREATHING DIFFICULT	4	15.7*	15.8*	0.7*	3.2*	Y
	COUGHING	7	26.2*	26.3*	1.8*	5.8*	Y
	DYSPNOEA	23	2.1*	2.1*	0.3*	1.4	Y
Skin and appendages disorders(0100)	ANGIOEDEMA	5	5.8*	5.9*	0.4*	2.0*	N
	ERUPTION	6	18.7*	18.8*	1.4*	4.6*	Y
	ITCHING	64	2.3*	2.3*	0.7*	1.8*	Y
	RASH	59	4.7*	4.9*	1.7*	3.5*	Y
	RASH PRURITIC	6	3.3*	3.3*	0.0*	1.3	Y
	URTICARIA	63	4.7*	4.9*	1.7*	3.5*	N(Diff.)
White cell and RES* disorders(1220)	LEUCOPENIA	6	44.9*	45.1*	1.8*	6.0*	N
Heart rate and rhythm disorders(1030)	HEART THROBBING	3	16.0*	16.1*	0.2*	2.5*	Y
	PALPITATION	22	6.0*	6.1*	1.6*	3.7*	Y
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	TREMOR LIMB	5	4.4*	4.4*	0.1*	1.6	N
	WOOZINESS	5	8.7*	8.7*	0.7*	2.7*	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 15는 hydromorphone의 실마리정보 분석 결과이다. 전신적 질환, 일반적 심혈관 질환, 중추 및 말초신경계 장애, 위장관계 장애, 대사 및 영양 질환, 정신질환, 호흡기계 질환, 피부와 부속기관 장애, 시각장애, 백혈구, 호흡기 장애등이 약물이상반응 신체기관별 대분류로써 확인되었다.

오한(CHILLS)은 사용상 주의사항의 순환기계 : 추위와 유사한 용어로 보았으며, 의식저하(CONSCIOUSNESS DECREASED)의 경우, 의식장애 : 혼수를 사용상 주의사항에서 확인하여 유사한 용어로 간주하였다. 어지러움(DIZZINESS), 혼미(STUPOR)은 각각 어지러움, 혼미의 동일한 용어 확인이 가능했으며, 가는 떨림(TREMOR FINE)의 경우, 사용상의 주의사항에서 떨림, 근육 떨림 등을 확인하여 알려진 정보로 보았다. 변비(CONSTIPATION), 불안(ANXIETY), 섬망(DELIRIUM), 졸림(DROWSINESS, SLEEPINESS), 환각(HALLUCINATION), 진정(SEDTATION), 졸림(SLEEPINESS)의 경우 모두 사용상의 주의사항 내에 기재되어 있음을 확인했다. 호흡곤란(DYSPNOEA), 산소포화도감소(OXYGEN SATURATION DECREASED), 호흡저하(RESPIRATORY DEPRESSION), 호흡률감소(RESPIRATORY RATE DECREASED)등은 사용상의 주의사항 내, 호흡억제 : 호흡곤란, 느린호흡, 불규칙 호흡, 무호흡 등이 나타날 수 있음을 확인했으며, 산소포화도감소의 경우, 호흡억제를 확인할 수 있는 검사의 결과로써, 모두 알려진 정보로 간주하였다. 발한(DIAPHORESIS), 가려움(ITCHING), 발진(RASH), 축동(MIOSIS)의 이상반응은 모두 사용상 주의사항에서 용어 그대로 확인 가능했다.

홍조(HOT FLUSHES), 전신쇠약(WEAKNESS GENERALIZED)의 경우, 동일한 용어 및 유사 증상/징후를 사용상의 주의사항에서 확인할 수 없어 실마리 정보로써 간주하였다. 혈압상승(BLOOD PRESSURE INCREASED)은 hydromorphone의 사용상의 주의사항에 저혈압과 쇼크가 나타날 수 있음은 기재되어 있었으나, 혈압

상승에 대한 내용을 확인할 수 없어 실마리 정보로 보았다. 떨림의 경우는 이상반응으로서 언급되어 있었으나 눈떨림(NYSTAGMUS)의 경우, 기존의 떨림보다 더 구체적인 이상반응으로 실마리 정보로 판단하였다. 가슴쓰림(HEARTBURN), 구강건조(MOUTH DRY), 갈증(THIRST), 지남력장애(DISORIENTATION), 기억상실(MEMORY LOSS), 호중구감소(NEUTROPENIA)의 경우, 사용상의 주의사항에서 확인할 수 없어 실마리 정보로 판단하였다.

hydromorphone에서는 가슴쓰림, 홍조, 전신쇠약, 혈압상승, 눈떨림, 구강건조, 갈증, 혼란, 환각, 기억상실, 호중구감소증이 실마리 정보로 검색되었으며 가슴쓰림과 호중구감소증 이외의 모든 실마리 정보가 FDA의 hydromorphone 사용상 주의사항에 기록되어 있으나, 국내에서는 기록되지 않은 실마리정보로 확인되었다.

이중 홍조, 전신쇠약, 눈떨림, 갈증, 기억상실 등은 4가지 지표에서 모두 유의미한 결과가 도출되었고 FDA의 사용상 주의사항에 기재된 약물이상반응사례로 국내 hydromorphone 사용상 주의사항에 업데이트가 필요할 것으로 보인다.

표 15. hydromorphone의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Body as a whole - general disorders(1810)	CHILLS	14	3.2*	3.2*	0.6*	1.7	Y
	HOT FLUSHES	13	5.7*	5.7*	1.1*	2.7*	N(Diff.)
	WEAKNESS GENERALIZED	47	3.9*	3.9*	1.3*	2.6*	N(Diff.)
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	CONSCIOUSNESS DECREASED	44	2.3*	2.3*	0.6*	1.6	Y
	DIZZINESS	969	1.2	1.3	0.1*	1.1	Y
	NYSTAGMUS	3	36.3*	36.4	0.3*	2.6*	N(Diff.)
	STUPOR	10	3.7*	3.7*	0.5*	1.7	Y
	TREMOR FINE	3	36.3*	36.4*	0.3*	2.6*	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 15. hydromorphone의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBG M_05	Label
Gastro-intestinal system disorders(0600)	CONSTIPATION	75	2.6*	2.7*	0.9*	2.0*	Y
	HEARTBURN	14	2.9*	2.9*	0.4*	1.5	N
	MOUTH DRY	14	2.5*	2.5*	0.3*	1.4	N(Diff.)
Metabolic and nutritional disorders(0800)	THIRST	6	6.3*	6.3*	0.6*	2.1*	N(Diff.)
Skin and appendages disorders(0100)	DIAPHORESIS	72	1.6	1.7	0.3*	1.3	Y
	ITCHING	201	2.5*	2.5*	1.0*	2.0*	Y
	RASH	57	1.5	1.5	0.1*	1.2	Y
Psychiatric disorders(0500)	ANXIETY	10	2.7*	2.7*	0.2*	1.3	Y
	DELIRIUM	26	1.7	1.7	0.0*	1.1	Y
	DISORIENTATION	6	5.4*	5.4*	0.4*	1.9	N(Diff.)
	DROWSINESS	120	3.5*	3.6*	1.4*	2.7*	Y
	HALLUCINATION	10	2.4*	2.5*	0.0*	1.2	Y
	MEMORY LOSS	3	36.3*	36.4*	0.3*	2.6*	N(Diff.)
	SEDATION	29	2.1*	2.1*	0.3*	1.4	Y
Respiratory system disorders(1100)	SLEEPINESS	28	3.7*	3.7*	1.0*	2.3*	Y
	DYSPNOEA	68	2.1*	2.1*	0.6*	1.6	Y
	OXYGEN SATURATION DECREASED	33	6.6*	6.6*	1.8*	3.9*	Y
	RESPIRATORY DEPRESSION	7	3.7*	3.7*	0.2*	1.5	Y
	RESPIRATORY RATE DECREASED	12	9.7*	9.7*	1.6*	3.9*	Y
	White cell and RES* disorders(1220)	NEUTROPENIA	6	5.4*	5.4*	0.4*	1.9
Cardiovascular disorders, general(1010)	BLOOD PRESSURE INCREASED	5	6.1*	6.1*	0.3*	1.8	N(Diff.)

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC_{025} , Information Component lower end of 95%; $EBGM_{05}$, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 16은 Morphine의 실마리정보 분석 결과로 신체기관별 대분류에서는 투여 부위 장애, 전신적 질환, 중추 및 말초신경계 장애, 위장관계 장애, 정신질환, 호흡기계 질환, 피부와 부속기관 장애, 비뇨기계 질환, 혈관 질환에서의 약물반응이 확인되었다.

주사 부위 발진(INJECTION SITE RASH)과 주사부위가려움(INJECTION SITE

PRURITUS)은 사용상 주의사항의 과민반응 : 발진, 가려움과 용어 일치하는 것으로 확인했으며, 중추 및 말초신경계 장애에서 의식저하(CONSCIOUSNESS DECREASED), 어지럼증악화(DIZZINESS AGGRAVATED), 현기증(GIDDINESS)의 경우, 사용상의 주의사항에서 정신신경계 : 의식장애 및 어지러움을 확인할 수 있었다. 두통(CEPHALGIA)의 경우, 사용상 주의사항에서 의존성 : 두통에서 확인 가능했다. 위장관계 장애에서 확인된, 욕지기악화(NAUSEA AGGRAVATED), 구토악화(VOMITING AGGRAVATED)의 경우 사용상의 주의사항에서 각각 소화기계 : 구역, 구토를 확인할 수 있었다. 정신질환에서 확인된 약물이상반응인 불안(ANXIETY), 착란(CONFUSION), 졸림(DROWSINESS, SOMNOLENCE), 진정 (SEDATION)은 사용상의 주의사항의 정신신경계 : 불안, 졸음 및 중대한 이상 반응 : 착란에서 각각 확인하였다. 호흡기계 질환에서 확인된 호흡완만 (BRADYPNOEA), 호흡곤란(DYSPNOEA), 호흡저하(RESPIRATORY DEPRESSION), 호흡률감소(RESPIRATORY RATE DECREASED)는 사용상 주의사항의 호흡억제 : 호흡곤란, 느린호흡, 불규칙 호흡, 무호흡과 유사한 증상 및 징후로 확인하였다. 피부와 부속기관 장애에서의 가려움(ITCHING), 가려움증(PRURITUS), 발진(RASH), 가려운 발진(RASH PRURITIC), 피부발진(SKIN ERUPTION)의 경우 각각 사용상의 주의사항에서 과민반응 : 가려움, 발진으로 각각 확인하였으며, 가려운 발진의 경우, 가려움 및 발진의 유사 증상/징후로 보았다. 비뇨기계 질환에서 확인된 방광저류(BLADDER RETENTION), 배뇨곤란(DIFFICULTY IN MICTURITION), 요저류(URINARY RETENTION)의 경우 사용상 주의사항의 소변축적(방광저류, 요저류)과 배뇨장애(배뇨곤란)를 유사한 증상 및 징후로 판단하였다. 또한, 횡뇨(OLIGURIA)의 경우 사용상의 주의사항에서 일치하는 용어는 없었으나, 방광저류 및 배뇨곤란의 증상과 유사한 것으로 판단하여 알려진 약물이상반응으로 보았다. 혈관질환에서 확인된 약물이상반응인 홍조의 경우,

사용상 주의사항의 순환기계 : 안명홍조를 확인하여 알려진 약물이상반응으로 보았다.

가슴불편함(CHEST DISCOMFORT), 가슴불편함(CHEST DISTRESS), 실신(SYNCOPE), 작열감(BURNING SENSATION), 감각저하(HYPOAESTHESIA), 감각이상(PARAESTHESIA), 대변내혈액(BLOOD IN STOOL), 위장불편(GI DISTRESS), 섬망(DELIRIUM), 지남력장애(DISORIENTATION), 환각(HALLUCINATION), 환시(HALLUCINATION VISUAL) 등이 사용상 주의사항에 없는 약물이상반응으로 확인되었다. 실신, 지남력장애, 환각, 환시, 두드러기, 핍뇨의 경우 FDA의 label에서 Syncope, Disorientation, Transient hallucinations, Urticaria, Oliguria 등으로 모두 확인되어 국내에 알려지지 않은 약물이상반응으로 확인되었다.

표 16. Morphine의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM _{M_05}	Label
Application site disorders(1820)	INJECTION SITE PRURITUS	15	4.2*	4.2*	0.7*	1.8	Y
	INJECTION SITE RASH	17	2.4*	2.4*	0.2*	1.3	Y
Body as a whole - general disorders(1810)	CHEST DISCOMFORT	124	2.6*	2.6*	0.8*	1.9	N
	CHEST DISTRESS	22	3.0*	3.0*	0.5*	1.6	N
	SYNCOPE	14	3.0*	3.0*	0.3*	1.4	N(Diff.)
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	BURNING SENSATION	14	4.9*	4.9*	0.8*	1.9	N
	CEPHALGIA	22	2.0*	2.0*	0.1*	1.2	N(Diff.)
	CONSCIOUSNESS DECREASED	90	1.7	1.7	0.3*	1.3	Y
	DIZZINESS AGGRAVATED	9	9.1*	9.1*	0.9*	2.3*	Y
	GIDDINESS	766	8.2*	8.8*	2.1*	4.3*	Y
	HYPOAESTHESIA	6	5.4*	5.4*	0.2*	1.5	N
PARAESTHESIA	23	1.9	1.9	0.1*	1.2	N	

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 16. Morphine의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Gastro-intestinal system disorders(0600)	BLOOD IN STOOL	4	32.2*	32.2*	0.3*	2.2*	N
	GI DISTRESS	44	2.2*	2.2*	0.4*	1.5	N
	NAUSEA AGGRAVATED	457	11.4*	11.9*	2.2*	4.9*	Y
	VOMITING AGGRAVATED	68	6.7*	6.7*	1.6*	3.3*	Y
Respiratory system disorders(1100)	BRADYPNOEA	6	12.1*	12.1*	0.6*	2.2*	Y
	DYSPNOEA	165	1.9	1.9	0.5*	1.5	Y
	RESPIRATORY DEPRESSION	17	3.8*	3.8*	0.6*	1.8	Y
	RESPIRATORY RATE DECREASED	20	7.3*	7.3*	1.2*	2.7*	Y
Psychiatric disorders(0500)	ANXIETY	20	2.0*	2.0	0.1*	1.2	Y
	CONFUSION	44	2.9*	2.9*	0.7*	1.8	Y
	DELIRIUM	60	1.4	1.4	0.0*	1.1	N
	DISORIENTATION	11	4.0*	4.0*	0.4*	1.6	N(Diff.)
	DROWSINESS	203	2.2*	2.2*	0.7*	1.7	Y
	HALLUCINATION	39	4.5*	4.5*	1.1*	2.4*	N(Diff.)
	HALLUCINATION VISUAL	12	5.4*	5.4*	0.7*	2.0*	N(Diff.)
	SEDATION	95	2.8*	2.8*	0.9*	1.9	Y
Skin and appendages disorders(0100)	SOMNOLENCE	191	1.2	1.2	0.0*	1.1	Y
	ITCHING	614	3.1*	3.3*	1.2*	2.4*	Y
	PRURITUS	266	3.0*	3.1*	1.1*	2.2*	Y
	RASH	138	1.3	1.3	0.0*	1.1	Y
	RASH PRURITIC	31	2.2*	2.3*	0.4*	1.4	Y
	SKIN ERUPTION	27	2.2*	2.2*	0.3*	1.4	Y
	URTICARIA	173	1.6	1.6*	0.3*	1.3	N(Diff.)
Gastro-intestinal system disorders(0600)	BLOOD IN STOOL	4	32.2*	32.2*	0.3*	2.2*	N
	GI DISTRESS	44	2.2*	2.2*	0.4*	1.5	N
	NAUSEA AGGRAVATED	457	11.4*	11.9*	2.2*	4.9*	Y
	VOMITING AGGRAVATED	68	6.7*	6.7*	1.6*	3.3*	Y
Respiratory system disorders(1100)	BRADYPNOEA	6	12.1*	12.1*	0.6*	2.2*	Y
	DYSPNOEA	165	1.9	1.9	0.5*	1.5	Y
	RESPIRATORY DEPRESSION	17	3.8*	3.8*	0.6*	1.8	Y
	RESPIRATORY RATE DECREASED	20	7.3*	7.3*	1.2*	2.7*	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 16. Morphine의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBG M_05	Label
Skin and appendages disorders(0100)	ITCHING	614	3.1*	3.3*	1.2*	2.4*	Y
	PRURITUS	266	3.0*	3.1*	1.1*	2.2*	Y
	RASH	138	1.3	1.3	0.0*	1.1	Y
	RASH PRURITIC	31	2.2*	2.3*	0.4*	1.4	Y
	SKIN ERUPTION	27	2.2*	2.2*	0.3*	1.4	Y
	URTICARIA	173	1.6	1.6*	0.3*	1.3	N(Diff.)
Urinary system disorders(1300)	BLADDER RETENTION	6	16.1*	16.1*	0.7*	2.4*	Y
	DIFFICULTY IN MICTURITION	6	16.1*	16.1*	0.7*	2.4*	Y
	OLIGURIA	20	16.1*	16.1*	1.7*	3.9*	N(Diff.)
	URINARY RETENTION	9	7.2*	7.2*	0.7*	2.1*	Y
Psychiatric disorders(0500)	ANXIETY	20	2.0*	2.0	0.1*	1.2	Y
	CONFUSION	44	2.9*	2.9*	0.7*	1.8	Y
	DELIRIUM	60	1.4	1.4	0.0*	1.1	N
	DISORIENTATION	11	4.0*	4.0*	0.4*	1.6	N(Diff.)
	DROWSINESS	203	2.2*	2.2*	0.7*	1.7	Y
	HALLUCINATION	39	4.5*	4.5*	1.1*	2.4*	N(Diff.)
	HALLUCINATION VISUAL	12	5.4*	5.4*	0.7*	2.0*	N(Diff.)
	SEDATION	95	2.8*	2.8*	0.9*	1.9	Y
SOMNOLENCE	191	1.2	1.2	0.0*	1.1	Y	
Vascular (extracardiac) disorders(1040)	FLUSHING	21	4.7*	4.7*	0.9*	2.1*	Y
	VEIN PAIN	5	8.0*	8.1*	0.2*	1.7	N

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC_{025} , Information Component lower end of 95%; $EBGM_{05}$, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

oxycodone의 실마리정보 분석 결과는 표 17과 같이 분석되었다. 전신적 질환에서 가슴통증(CHEST PAIN)이 약물이상반응으로 확인되었으며, 사용상의 주의사항의 가슴압박감과 유사한 증상 및 증후로 간주하였다. 중추 및 말초 신경계 장애의 진전(TREMOR)의 경우, 사용상의 주의사항의 정신신경계 : 떨림으로 확인하였으며, 위장관계 장애 중 변비(CONSTIPATION), 설사(DIARRHOEA), 소화불량(DYSPEPSIA), 딸꾹질(HICCUP)은 모두 소화기계 : 변비, 설사, 소화불량, 딸꾹질이 사용상의 주의사항에 기재되어 있었으며 소화

기계 약물이상반응으로 확인된 삼키기통증(SWALLOWING PAINFUL)의 경우, 사용상의 주의사항의 소화기계 : 삼킴곤란과 유사한 증상 및 증후로 보았다. 식욕부진(ANOREXIA) 및 졸림(SOMNOLENCE)은 각각 소화기계 : 식욕부진, 정신신경계 : 졸음의 내용을 사용상의 주의사항에서 확인하였다. 정신질환인 부유감(FEELING FLOATING), 가라앉는느낌(SINKING FEELING)의 경우 사용상의 주의사항 내에 일치하는 용어는 없었으나, 정신신경계 : 감각이상과 유사한 것으로 판단하여, 알려진 약물이상반응으로 간주하였다. 빈혈(ANAEMIA)은 사용상의 주의사항에서 혈액계 : 빈혈으로 일치된 용어로 기재되어 있었다. 가려움증(PRURITUS)의 경우, 사용상의 주의사항 내 과민반응 : 가려움을 확인하였고 호중구감소(NEUTROPENIA)는 사용상 주의사항의 혈액계 : 백혈구 감소와 유사 증상 및 증후로 보아 알려진 약물이상반응으로 판단하였다.

과행동증(HYPERACTIVITY), 가슴쓰림(HEARTBURN), 구내염(STOMATITIS), 간효소증가(HEPATIC ENZYMES INCREASED), 전신쇠약(CACHEXIA)의 경우, 사용상의 주의사항에서 확인할 수 없어 실마리 정보로써 판단하였으며, 위장관계 장애인 가슴쓰림의 경우, FDA의 label에 기재된 Gastritis와 관련있는 증상으로 간주하여 FDA의 label에서 확인가능한 약물이상반응으로 보았다. 구내염과 간효소증가의 경우, 각각 Stomatitis, Increased hepatic enzymes FDA의 label에서 확인했다.

표 17. oxycodone의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	HYPERACTIVITY	14	2.5*	2.5*	0.1*	1.3	N
	TREMOR	31	2.5*	2.5*	0.4*	1.5	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; $IC_{0.25}$, Information Component lower end of 95%; $EBGM_{0.05}$, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 17. oxycodone의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Body as a whole - general disorders(1810)	CHEST PAIN	242	7.0*	7.1*	1.8*	3.7*	Y
Gastro-intestinal system disorders(0600)	CONSTIPATION	265	4.1*	4.2*	1.4*	2.7*	Y
	DIARRHOEA	31	2.5*	2.5*	0.5*	1.5	Y
	DYSPEPSIA	43	1.6	1.6	0.0*	1.1	Y
	HEARTBURN	30	2.3*	2.3*	0.4*	1.4	N(Diff.)
	HICCUP	6	11.6*	11.6	0.6*	2.1*	Y
	STOMATITIS	11	8.5*	8.5*	1.0*	2.4*	N(Diff.)
	SWALLOWING PAINFUL	10	77.5*	77.6*	1.5*	4.0*	Y
Liver and biliary system disorders(0700)	HEPATIC ENZYMES INCREASED	8	3.4*	3.4*	0.1*	1.3	N(Diff.)
Metabolic and nutritional disorders(0800)	CACHEXIA	35	2.6*	2.6*	0.5*	1.6	N
Psychiatric disorders(0500)	ANOREXIA	32	2.9*	2.9*	0.6*	1.7	Y
	FEELING FLOATING	5	6.5*	6.5*	0.1*	1.5	Y
	SINKING FEELING	28	1.8	1.8	0.1*	1.2	Y
	SOMNOLENCE	326	2.2*	2.3*	0.8*	1.8	Y
Red blood cell disorders(1210)	ANAEMIA	8	7.7*	7.8*	0.7*	2.0*	Y
Skin and appendages disorders(0100)	PRURITUS	187	1.9	1.9	0.5*	1.5	Y
White cell and RES* disorders(1220)	NEUTROPENIA	16	7.3*	7.3*	1.1*	2.5*	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

pethidine의 실마리정보 분석 결과는 표 18과 같이 나타난다. 신체기관별 대분류에서는 투여부위 장애, 전신적 질환, 일반적 심혈관 질환, 중추 및 말초신경계 장애, 위장관계 장애, 심장 박동 장애, 정신질환, 호흡기계 질환, 피부와 부속기관 장애, 비뇨기계 질환, 시각장애 등이 나타났다. 주사부위홍반(INJection Site ERYTHEMA), 주사부위통증(INJection Site PAIN), 주사부위가려움(INJection Site PRURITUS), 주사부위발진(INJection Site RASH),

주사부위반응(INJection Site REACTION), 주사부위두드러기(INJection Site URTICARIA)의 경우, 사용상의 주의사항의 과민반응 : 발진, 가려움, 주사부위 국소반응, 두드러기, 주사부위의 통증을 각각 확인하였다. 아나필락시스(ANAPHYLAXIS)의 경우 사용상 주의사항 내 과민반응과 동일한 약물이상반응으로 보았다. 의식잃음(PASSED OUT)은 사용상의 주의사항 내 의식불명과 유사한 것으로 보았고 떨림(SHIVERING), 실신(SYNCOPE)은 사용상의 주의사항 내 떨림, 실신을 각각 확인하였다. 혈압변동(BLOOD PRESSURE FLUCTUATION)의 경우, 사용상의 주의사항 내 순환기계 : 혈압변동을 확인했으며, 의식저하(CONSCIOUSNESS DECREASED)의 경우 의식불명과 유사한 증상으로 보았으며, 경련(CONVULSIONS), 어지러움(DIZZINESS, LIGHT-HEADED FEELING), 실신(FAINTNESS)의 경우 용어 그대로 사용상의 주의사항에서 확인하였다. 진전(TREMOR)의 경우, 떨림과 유사한 용어로 간주하였다. 구역질(GAGGING), 구토(VOMITING), 서맥(BRADYCARDIA), 두근거림(PALPITATION), 빈맥(TACHYCARDIA) 모두 사용상의 주의사항에서 확인했으며, 두근거림의 경우, 심계항진과 동일한 증상으로 보았다. 호흡곤란(DYSPNOEA), 과호흡(HYPERVENTILATION), 산소포화도감소(OXYGEN SATURATION DECREASED)의 경우 사용상의 주의사항 내 호흡억제 : 느린호흡, 불규칙호흡, 무호흡과 관련하여 알려진 정보로 판단하였다. 배뇨질환(MICTURITION DISORDER)은 비뇨기계 : 배뇨장애와 유사한 증상으로 보았으며 홍조(FLUSHING)의 경우, 순환기계 : 안면홍조를 확인하여 알려진 정보로 보았다. 발한(DIAPHORESIS), 두드러기(HIVES), 가려움(ITCHING)의 경우 사용상의 주의사항 내 기재된 약물이상반응과 일치하는 것을 확인했으며, 과다발한(PERSPIRATION EXCESSIVE) 경우 발한과 유사한 증상으로 보았다. 발진(RASH), 가려운발진(RASH PRURITIC), 피부발진(SKIN ERUPTION)의 경우, 발진, 가려움과 동일한 것으로 보았으며, 땀증가(SWEATING INCREASED)는

사용상의 주의사항의 땀흘림과 유사한 것으로 간주하였고, 두드러기 (URTICARIA), 국소두드러기(URTICARIA LOCALIZED)는 사용상의 주의사항의 두드러기 증상으로 모두 알려진 정보로 판단하였다. 무력증(ASTHENIA), 가슴 불편함(CHEST DISCOMFORT), 오한(CHILLS), 기이한약물반응(DRUG REACTION PARADOXICAL), 열(FEVER), 눈주위부종(OEDEMA PERIORBITAL), 창백(PALLOR), 전신쇠약(WEAKNESS GENERALIZED), 청색증(CYANOSIS), 쇼크(SHOCK), 사지열감 (EXTREMITIES HOT FEELING OF), 무감각(NUMBNESS), 감각이상(PARAESTHESIA), 감각이상(SENSORY ABERRATIONS), 피부저림(TINGLING SKIN), 사지떨림(TREMOR LIMB), 초조(AGITATION), 시야흐림(VISION BLURRED), 혈관부종(ANGIOEDEMA), 홍반(ERYTHEMA), 피부변색(SKIN DISCOLOURATION)는 국내 사용상의 주의사항에 기재되어 있지 않은 실마리 정보로써 확인되었다. 하지만 창백, 전신쇠약, 청색증, 쇼크, 무감각, 감각이상, 초조, 시야프림, 홍반의 경우, FDA의 label에 기재되어 있었으며, 저혈압(HYPOTENSION) 및 저혈압 악화(HYPOTENSION AGGRAVATED)는 사용상의 주의사항 내에 기립성 저혈압의 항목을 확인하였으나, 기립성 저혈압과는 다른 증상으로 보아, 실마리 정보로써 판단하였다. 미국 FDA label에는 기립성 저혈압과 저혈압 모두 기재되어 있음을 확인했다.

표 18. pethidine의 실마리정보 분석 결과

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Cardiovascular disorders, general(1010)	BLOOD PRESSURE FLUCTUATION	9	14.5*	14.5*	0.8*	2.1*	Y
	CYANOSIS	8	19.3*	19.3*	0.7*	2.2*	N(Diff.)
	HYPOTENSION	517	2.2*	2.3*	0.7*	1.7	N(Diff.)
	HYPOTENSION AGGRAVATED	19	13.1*	13.1*	1.2*	2.7*	N(Diff.)
	SHOCK	14	6.1*	6.1*	0.7*	1.9	N(Diff.)

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 18. pethidine의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Heart rate and rhythm disorders(1030)	BRADYCARDIA	67	4.0*	4.1*	1.0*	2.1*	Y
	PALPITATION	93	2.2*	2.2*	0.5*	1.5	Y
	TACHYCARDIA	49	3.6*	3.6*	0.8*	1.9	Y
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	CONSCIOUSNESS DECREASED	157	2.2*	2.2*	0.6*	1.6	Y
	CONVULSIONS	12	4.1*	4.1*	0.4*	1.5	Y
	DIZZINESS	4416	1.3	1.5	0.3*	1.2	Y
	EXTREMITIES HOT FEELING OF	7	6.8*	6.8*	0.2*	1.5	N
	FAINTNESS	14	4.5*	4.5*	0.5*	1.6	Y
	LIGHT-HEADED FEELING	186	4.2*	4.2*	1.2*	2.4*	Y
Application site disorders(1820)	INJ. S. ERYTHEMA	22	35.4*	35.5*	1.5*	3.4*	Y
	INJ. S. PAIN	21	3.1*	3.1*	0.4*	1.5	Y
	INJ. S. PRURITUS	27	7.7*	7.7*	1.1*	2.4*	Y
	INJ. S. RASH	55	13.3*	13.3*	1.6*	3.3*	Y
	INJ. S. REACTION	36	21.7*	21.8*	1.6*	3.5*	Y
	INJ. S. URTICARIA	54	43.5*	43.6*	1.9*	4.1*	Y
Body as a whole - general disorders(1810)	ANAPHYLAXIS	13	2.5*	2.5*	0.0*	1.2	Y
	ASTHENIA	32	2.4*	2.4*	0.3*	1.4	N
	CHEST DISCOMFORT	146	1.9	1.9	0.5*	1.4	N
	CHILLS	35	2.0*	2.0*	0.2*	1.3	N
	DRUG REACTION PARADOXICAL	12	57.9*	58.0*	1.2*	3.0*	N
	FEVER	40	2.4*	2.4*	0.4*	1.5	N
	OEDEMA PERIORBITAL	6	5.8*	5.8*	0.0*	1.3	N
	PALLOR	51	20.5*	20.6*	1.7*	3.6*	N(Diff.)
	PASSED OUT	25	10.1*	10.1*	1.2*	2.6*	Y
	SHIVERING	7	4.8*	4.8*	0.1*	1.3	Y
	SYNCOPE	27	5.2*	5.2*	0.9*	2.0*	Y
	WEAKNESS GENERALIZED	115	2.5*	2.5*	0.7*	1.7	N(Diff.)
Central & peripheral nervous system disorders(0410)	NUMBNESS	9	4.0*	4.0*	0.1*	1.3	N(Diff.)
	PARAESTHESIA	41	2.4*	2.4*	0.4*	1.5	N(Diff.)
	SENSORY ABERRATIONS	6	14.5*	14.5*	0.4*	1.8	N(Diff.)
	TINGLING SKIN	22	2.3*	2.3*	0.2*	1.3	N
	TREMOR	35	1.8	1.8	0.1*	1.2	Y
	TREMOR LIMB	28	2.2*	2.2*	0.2*	1.3	N
Psychiatric disorders(0500)	AGITATION	26	5.0*	5.0*	0.9*	2.0*	N(Diff.)

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

표 18. pethidine의 실마리정보 분석 결과(계속)

SOC(code)	ADR	Report no.	PRR	ROR	IC025	EBGM ₀₅	Label
Respiratory system disorders(1100)	DYSпноEA	285	2.4*	2.4*	0.7*	1.7	Y
	HYPERVENTILATION	6	9.7*	9.7*	0.3*	1.6	Y
	OXYGEN SATURATION DECREASED	53	2.5*	2.5*	0.5*	1.5	Y
Gastro-intestinal system disorders(0600)	GAGGING	106	1.5	1.5	0.1*	1.1	Y
	VOMITING	3180	1.4	1.4	0.3*	1.2	Y
Urinary system disorders(1300)	MICTURITION DISORDER	11	13.3*	13.3*	0.9*	2.2*	Y
Vascular (extracardiac) disorders(1040)	FLUSHING	22	3.0*	3.0*	0.4*	1.5	Y
Vision disorders(0431)	VISION BLURRED	13	2.6*	2.6*	0.0*	1.2	N(Diff.)
Skin and appendages disorders(0100)	ANGIOEDEMA	40	6.7*	6.7*	1.2*	2.5*	N
	DIAPHORESIS	531	4.3*	4.4*	1.3*	2.5*	Y
	ERYTHEMA	18	2.6*	2.6*	0.2*	1.3	N(Diff.)
	HIVES	25	4.8*	4.8*	0.8*	1.9	Y
	ITCHING	447	1.2	1.2	0.1*	1.1	Y
	PERSPIRATION EXCESSIVE	14	8.4*	8.5*	0.9*	2.1*	Y
	RASH	432	3.7*	3.8*	1.2*	2.3*	Y
	RASH PRURITIC	49	2.5*	2.5*	0.5*	1.5	Y
	SKIN DISCOLOURATION	17	4.1*	4.1*	0.5*	1.6	N
	SKIN ERUPTION	44	2.6*	2.6*	0.5*	1.5	Y
	SWEATING INCREASED	154	3.4*	3.4*	1.0*	2.1*	Y
	URTICARIA LOCALIZED	473	3.8*	3.9*	1.2*	2.4*	Y
	URTICARIA LOCALIZED	24	23.2*	23.2*	1.5*	3.2*	Y

SOC, System-Organ Class; ADR, Adverse Drug Reaction; PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC₀₂₅, Information Component lower end of 95%; EBGM₀₅, Empirical Bayes Geometric Means lower end of 95%

IV. 고찰

본 연구에서는 EBGm을 비롯하여 PRR, ROR, IC 등 널리 사용되는 4가지 지표를 활용하여 국내 의약품부작용보고원시자료의 아편 계열 마약성 진통제에서 발생한 약물이상반응사례에 대한 실마리정보를 탐색하였다.

1. 아편 계열 마약성 진통제의 실마리 정보 분석 결과에 대한 고찰

WhoART 코드 0.92 버전의 경우 전체 이상반응명 코드가 5,771개인데 이는 81,813개의 LLT(Lower Level Term)과 24,289개의 PT(Preferred Terms)을 보유한 국제의약용어 23.0 버전(MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities)에 비해 부족한 수치이다. 이뿐만 아니라, MedDRA의 경우 WhoART와 달리 매 반기별 업데이트가 진행되고 있어 이상반응용어 선택에 더 적합하다 할 수 있다. 국내의 경우, 허가/시판 목적의 임상시험에서 이상반응명은 MedDRA를 사용하고 있으며, 이것을 토대로 허가/시판 시점의 사용상의 주의사항이 작성되고 있다. 이후, 시판 후에 수집되는 이상반응은 모두 WhoART를 이용하여 보고되고 있다. 동일한 증상을 보고할 때에도 보고자에 따라, 그 코딩 용어 선정의 차이가 발생할 수 있으며, 허가/시판의 의약품의 경우, 한글의 이상반응용어를 영어의 MedDRA 용어로 코딩한 후, 이것을 다시 한글로 재번역하는 과정을 거치면서 이상반응용어의 변질이 발생할 수 있으며, 시판 후에는 WhoART 용어를 사용하여 보고함으로써, 그 용어의 통일성이 부족하다고 할 수 있다. 또한, 같은 증상을 다른 용어로 표현한 경우와 비슷한 증상을 표현한 경우 및 질환에 따른 증상 및 징후를 정확히 구분하기에는 한계가 있었다.

우리나라는 2016년 6번째로 ICH(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 가입국이 되어, 2020년부터 MedDRA 용어에 국문이 추가되어 용어의 표준화가 진행되었고, 2021년에는 시판 후 보고에서도 MedDRA를 기준으로 보고하도록 법령을 개정 중이므로 비표준화된 용어 사용으로 인해 발생 가능한 위험성은 줄어들 것이다.

실마리 정보 탐색에 앞서, 약물이상반응의 인과성 평가가 의약품과의 관련성을 배제할 수 없고, 약물이상반응의 중대성의 결과가 사망인 경우, 해당 약물이상반응에 대해서 중요하게 관리 감독이 필요할 것이다. 본 논문에서는 최근 5개년간의 자발 보고 자료에서 codeine과 Morphine 관련하여 총 3명의 대상자에서 의약품과의 관련성을 배제할 수 없는 사망이 발생한 8건의 약물이상반응을 확인할 수 있었다. 이 외 약물이상반응의 중대성의 결과가 생명의 위협으로써 보고된 274건의 약물이상반응에 대해서 각 의약품에서 최다보고된 약물이상반응을 확인하였다.

본 논문에서는 사용상의 주의사항과 분석에서 확인된 약물이상반응 비교시, 최대한 용어의 일치도를 기준으로 하되, 유사 증상 및 징후에 대해서는 의학사전을 기준으로 판단하였으며, 세부적인 용어인 경우에는 예상치 못한 이상반응으로써 실마리 정보로 판단하였다. 본 논문에서는 실마리 정보 판단 과정을 상세히 기술해 두었다.

FDA의 label과 추가 비교를 진행했으며, label에는 실려있는 내용이 국내 사용상의 주의사항에는 반영되지 않은 경우를 확인하여 각 표에 업데이트 해 두었다.

표 19은 실마리정보 판단을 위한 4가지 지표가 모두 유의미하게 판단되었으나, 아편 계열 마약성 진통제 각각의 사용상 주의사항에 포함되어 있지 않은

실마리정보를 정리한 표이다. 약물이상반응명에 (Diff.)가 표기되어 있는 경우, FDA에서 약물 별 사용상 주의사항에 해당 약물 사용에 따른 이상반응을 기록하였으나 국내 약물 별 사용상 주의사항에 해당 약물이상반응명이 기재되어 있지 않은 것을 의미한다. 각 의약품의 실마리 정보로써 확인된 약물이상반응 모두 주의깊게 확인해야하지만, 4가지 지표에서 모두 유의미한 것으로 탐색된 약물이상반응과 이 약물이상반응이 FDA의 label에서 확인된 경우, 국내 사용상의 주의사항에 추가하는 것이 필요할 것이다.

표 19 사용상 주의사항에 포함되지 않은 이상반응 목록

의약품명	SOC(Code)	ADR
codeine	Body as a whole - general disorders(1810)	OEDEMA
	Central & peripheral nervous system disorders(0410)	HOARSENESS
	Gastro-intestinal system disorders(0600)	DYSPEPSIA
		DYSPHAGIA (Diff.)
		HEARTBURN
	MOUTH DRY (Diff.)	
	ORAL DRYNESS (Diff.)	
	ANGIOEDEMA	
	URTICARIA (Diff.)	
	LEUCOPENIA	
hydro-morphine	Body as a whole - general disorders(1810)	HOT FLUSHES (Diff.)
		WEAKNESS GENERALIZED (Diff.)
	Central & peripheral nervous system disorders(0410)	NYSTAGMUS (Diff.)
	Metabolic and nutritional disorders(0800)	THIRST (Diff.)
Morphine	Psychiatric disorders(0500)	MEMORY LOSS (Diff.)
	Gastro-intestinal system disorders(0600)	BLOOD IN STOOL
	Psychiatric disorders(0500)	HALLUCINATION(Diff.)
		HALLUCINATION VISUAL(Diff.)
	Urinary system disorders(1300)	OLIGURIA (Diff.)
oxycodone	Gastro-intestinal system disorders(0600)	STOMATITIS (Diff.)
		SWALLOWING PAINFUL (Diff.)
pethidine	Body as a whole - general disorders(1810)	DRUG REACTION PARADOXICAL
		PALLOR (Diff.)
	Cardiovascular disorders, general(1010)	CYANOSIS (Diff.)
	Psychiatric disorders(0500)	AGITATION (Diff.)
	Skin and appendages disorders(0100)	ANGIOEDEMA

SOC, System-Organ Class: ADR, Adverse Drug Reaction

2. 향후 연구 방향

5년간의 원시자료를 바탕으로 연도 별 아편 계열 마약성 진통제에 따른 실마리정보 분석결과 비교를 통하여 실마리정보 분석결과의 차이를 확인함으로써 실마리정보의 타당성을 확인하고, 실마리정보로써 유의미한 결과를 도출할 수 있는 최소 데이터의 양을 산출하는 연구를 진행하고자 한다. 매년 추가되는 이상반응보고 데이터를 바탕으로 지속적인 실마리 분석을 통해 유의미한 결론을 도출할 수 있도록 하고, 표준화 된 MedDRA 용어를 기준으로 수집된 의약품에 대해서 분석을 실시하여 이 전의 내용과 비교 분석을 진행하고자 한다. 또한, 국내 사용상의 주의사항 외 FDA, EMA 등의 국외 사용상의 주의사항과 비교하여 실마리 정보 분석을 진행하고, 성별, 나이에 따른 실마리 탐색의 차이가 있을지 추가로 확인해보고자 한다.

V. 결론

지금까지 국내에 수집된 이상반응보고 용어는 같은 증상 및 징후 임에도 다른 용어로 코딩된 경우가 있었고 비슷한 질병과 그 증상/징후를 판단하기 쉽지 않았다. 최소 2인의 전문가가 사용상의 주의사항과 분석에서 확인된 약물 이상반응과의 관계를 확인하여 오류를 검토해야 할 것이다. 본 논문에서는 보편적으로 사용되고 있는 실마리정보 분석 방법들을 국내 의약품부작용보고원 시자료에 적용했을 때 서로 다른 차이를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 어느 분석방법이 보다 우월한지 알 수는 없으나 PRR과 ROR의 경우 보다 폭넓게 실마리정보를 파악하는 것으로 확인할 수 있었으나 본 사례에 대해서는 분석 결과 EBGM을 적용하였을 경우, 보다 정확한 실마리정보를 얻을 수 있었다. 하지만, EBGM을 실마리정보 판단의 근거로 단독으로 사용할 경우, 너무 보수적인 접근이 이루어지기 때문에 다양한 실마리정보를 탐색하기 위해서는 여러 가지 판단 근거를 활용해야 할 것이다. 또한, 약물이상반응과 국내 사용상의 주의사항 및 FDA의 label 비교 과정을 상세히 기술해 두었다. 용어 구조 및 계층이 확립된 MedDRA를 2021년부터 사용함에 따라, 이상반응용어 표준화가 진행되고 있으며, 2021년 이후에 수집되는 약물이상반응 보고자료에서는 이상반응용어에 대한 고민이 줄어들 것으로 예상된다. 국내의 사용상의 주의사항에 반영되어 있지 않아 실마리 정보로써 탐색된 약물이상반응 중 FDA의 label에는 기재되어 있는 약물이상반응이 다수 확인되었다. FDA 뿐만 아니라 EMA(European Medicines Agency)의 label을 비교하여, 우리나라의 사용상의 주의사항에 적극적으로 반영하고 국내에서도 실마리 정보 탐색이 활발하게 시행되도록 제도적인 절차를 마련해야 할 것이다. 또한, 보고 빈도수가 너무 적어 실제로 실마리 정보로써 탐색 되지 않더라도 약물이상반응의 중대성의 결

과가 사망 또는 생명의 위협인 경우는 중요한 정보로써 관리되어야 하며, 무엇보다 각 의료현장에서 이러한 내용에 대해 주의를 기울이고 환자의 안전성을 도모해야 할 것이다.

참고문헌

- 김지영, 성종미, 최남경, 이중엽, & 박병주. (2012). 자발적 약물부작용신고자료를 이용한 가바펜틴 실마리정보 검색 및 WHO Triage Logic을 활용한 실마리정보 평가. *약물역학위해관리학회지*, 2012;5:78-86
- 식품의약품안전청. (2010). 국내 유해사례 보고자료 관리 및 활용방안 연구
- 신진아. (2019). 베이지안 약물감시 지표의 실마리정보 검색 성능 비교 :항암제의 의약품부작용보고원시자료를 중심으로 학위논문(석사). 서울대학교 대학원.
- 성종미, 최남경, 안소현 & 박병주. (2011) 약물유해반응 실마리정보 검색 프로그램 개발. *약물역학위해관리학회지*. 4:15-21
- 이미우, 이정선, 한옥연, 최인영, 정승희, & 임현우, ... 외. (2014). 데이터마이닝 분석을 이용한 노인약물유해반응과 원인약물의 연관성연구, *한국임상약학회지*. 24(1):39-44
- 조운숙, 이주연, 김향숙 & 권경희. (2014). 단일 상급종합병원에서 마약성 진통제의 최근 13년간 사용 경향 조사. *약학회지*, 58(4), 268~276
- 김시라, 왕보람, 이정선, 김보리, 나현오, & 박영민, 외. (2012). 의약품 자발적 부작용 보고자료의 통계처리 시스템. 2012(2):155-164

Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. KIDS-KD manual ver 7.0 [Internet]. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management;2019.

Gosho M, Ohigashi T, Maruo K. (2018). An SAS macro for detecting adverse drug-drug interactions in spontaneous reporting systems PLoS One. 2018; 13(11): e0207487. Published online 2018 Nov 19.

Suling M, & Pigeot I(2012). Signal Detection and Monitoring Based on Longitudinal Healthcare Data. *Pharmaceutics* 2012;4, 607-640; doi:10.3390/pharmaceutics4040607

Caster O, Juhlin K, Watson S & Noren G N. (2014) Improved Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance by Combining Multiple Strength-of-Evidence Aspects in *vigiRank* 2014;37(4): 617-628

[Online] 한국의약품안전관리원 안전정보공개. Available at :
<https://open.drugsafe.or.kr>

[Online] U.S Food and Drug Administration. FDA Online Label Repository. Available at : <https://labels.fda.gov/>

[Online] Henderson M.SAS Macro. Available at :

<https://github.com/statmike/Disproportionality-Measures-with-SA>
S

Abstract

Signal detection of opioids adverse drug Reaction : using Korea Adverse Event Reporting System Database(KAERS)

Bohee Kim
Graduate School
of Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor Sohee Park, Ph.D.)

A clinical trial has to be conducted with the purpose of proving the safety and effectiveness of the medicine to be approved to be sold on the market in Korea, However, various unexpected adverse drug reactions may occurred to people having underlying diseases and ages after the release because the clinical trial is mostly on progress under limited circumstances. A post-marketing surveillance is needed for this reason. In this study, we analyzed the most frequently observed adverse events which are regarded as leading to death or to life-threatening despite not being confirmed by signal detection analysis. With the conventional

methods of ADR signal detection mainly based on disproportionality analyses such as Proportional Reporting Ratio (PRR), Reporting Odds Ratio (ROR), Information Component (IC) and Empirical Bayes Geometric Mean(EBGM), we analysed signals for opioids, such as fentanyl, codeine, hydromorphone, morphine, oxycodone and pethidine. We found that a number of unexpected adverse drug events were detected while those were not included in the warnings and precautions for use published by the Food and Drug Administration (FDA). Therefore our study may suggest that the warnings and precautions of FDA may consider including these adverse drug events.