



의약품부작용보고시스템을 이용한 바레니클린의 이상사례 실마리정보 도출

장민교^{1†} · 구현진^{1†} · 김준우² · 신광희^{1*}

¹경북대학교 약학대학, 약학연구소, ²대구보건의료대학교병원 가정의학과
(2021년 11월 27일 접수 · 2022년 2월 28일 접수 · 2022년 3월 3일 승인)

Signal detection for adverse event of varenicline in Korea Adverse Event Reporting System

Min-Gyo Jang^{1†}, Hyun-Jin Gu^{1†}, Junwoo Kim², and Kwang-Hee Shin^{1*}

¹College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea

²Daegu Health College Hospital, Department of Family Medicine, Daegu 41422, Republic of Korea

(Received November 27, 2021 · Revised February 28, 2022 · Accepted March 3, 2022)

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to detect signals of Adverse Events (AEs) after varenicline treatment using spontaneous AEs reporting system in Korea. **Methods:** This study was conducted by Korea Institute of Drug Safety and Risk Management-Korea Adverse Event Reporting System Database (KIDS-KD) reported from January 2013 to December 2017 through Korea Adverse Event Reporting System. Signals of varenicline that satisfied the data-mining indices, proportional reporting ratio, reporting odds ratio and information component were defined. The detected signals were checked whether they included in drug labels in South Korea and United States of America (USA). **Results:** A total number of drug AE reports associated with all drugs in the KIDS-KD reported between January 2013 and December 2017 was 2,665,429. Among them, the number of AE reports associated with varenicline was 1,398. Eighteen meaningful signals of varenicline were detected that satisfied with the criteria of data-mining indices. Finally, two signals such as hypotonia, incorreccted dose administered were not included in the drug labels. **Conclusion:** New AE signals of varenicline that were not listed on the drug labels in South Korea and USA were detected. However, further pharmacoepidemiological studies such as randomized controlled trial are needed to evaluate the causality of the signals of varenicline.

KEYWORDS: Adverse event, data mining, signal detection, smoking cessation, varenicline

흡연은 암, 만성호흡기질환, 심혈관질환, 뇌혈관질환 등과 같은 만성 질환 발병의 원인으로 알려져 있어 주요한 건강위험요인 중 하나이다.^{1,2)} 또한 Global Burden of Disease Study에 따르면, 2017년 1년 간 흡연으로 인해 810만명의 사망자가 발생했다.³⁾ 흡연의 위험성으로 많은 흡연자들이 금연을 시도하지만, 자신의 의지로 금연에 성공할 확률은 3-5%에 불과하다.^{4,5)} 1년간 금연에 성공하더라도 1/3이 다시 흡연하는 양상을 보이며, 이는 금연을 위한 효과적인 치료의 필요성을 제시한다.⁵⁻⁷⁾ 장기간의 금연성공을 위해 권고되는 1차 치료제는 니코틴

패치, 니코틴 껌, 니코틴 로젠쯔(사탕) 등의 니코틴 대체제(nicotine replacement therapy), 부프로피온 서방정(bupropion SR), 바레니클린(varenicline)이다.⁸⁾ 1차 치료제의 효과가 없을 경우, 1차 치료제의 병용 요법 또는 2차 치료제인 노르트리프틸린, 클로니딘을 고려할 수 있으나 대부분 1차 치료제의 단독 요법치료가 가장 권고된다.^{9, 10)} 바레니클린은 니코틴 $\alpha 4\beta 2$ 콜린성 수용체의 부분적 항진 및 억제 효과로 금단증상 및 흡연 갈망을 줄여주며, 다른 1차 치료제들에 비하여 금연치료 효과가 뛰어난 것으로 보고되고 있다.^{9,10)} 2008년 10월까지 수행된

[†]Min-Gyo Jang and Hyun-Jin Gu contributed to this work equally.

*Correspondence to: Kwang-Hee Shin, College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 41566, Republic of Korea
Tel: +82-53-950-8582, Fax: +82-53-950-8557, E-mail: kshin@knu.ac.kr

임상시험의 메타분석에 따르면 흡연자의 인종, 치료 기간에 관계없이 다른 1차 치료제에 비해 바레니클린은 높은 금연율로 유효성을 입증하였다.¹¹⁾ 이를 바탕으로 바레니클린은 미국 Food and Drug Administration (FDA), 유럽 European Medicines Agency (EMA)에 2006년¹¹⁾, 국내의 경우 2007년 최초로 승인되었다.¹²⁾ 이후 현재까지 80개 이상 국가에서 시판되고 있다.¹¹⁾

바레니클린의 승인 이후, FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), FPVD (French Pharmacovigilance Database)와 같은 국가 단위 약물감시 데이터베이스 기반의 사례 보고 및 이상사례 실마리정보를 검출하는 연구가 지속적으로 수행되었다.¹³⁻¹⁶⁾ 2004-2016년까지 FAERS 기반의 금연 1차 치료제의 실마리 정보 연구에 따르면, 총 68,155건의 바레니클린으로 인한 이상사례 보고 중 다빈도 순으로 오심, 우울증, 비정상적인 꿈, 불면증 등이 실마리정보로 확인되었다.¹⁴⁾ 또한 바레니클린과 공격적 사고 및 행동 등의 이상반응이 연관성이 있다고 평가되었다.^{13,15,16)} 그러나 국내 부작용 보고 데이터를 이용한 바레니클린의 이상사례 실마리정보를 탐색하는 연구는 현저히 적다.¹⁷⁾ 따라서 국내의 실제임상근거를 기반한 안전성 정보가 상대적으로 부족하므로 바레니클린의 임상적 사용의 문제를 야기할 수 있다.

본 연구의 목적은 바레니클린의 지금까지 알려지지 않은 이상사례 실마리 정보를 밝히는 것이다. 구체적으로, 의약품부작용보고원시자료(Korea Institute of Drug Safety KAERS Database, KIDS-KD)를 이용하여 바레니클린을 제외한 모든 약물과의 비교를 통해 바레니클린의 실마리정보를 검출하였다. 검출된 실마리 정보가 한국 식품의약품안전처(이하 식약처) 및 FDA의 약물 허가사항에 포함되어 있는지 여부를 확인하였다.

연구 방법

자료원과 연구약제

본 연구는 2013-2017년까지 보고된 이상사례를 포함한 KAERS에서 분석 가능한 형태로 제공한 자료, KIDS-KD를 이용해 단면 연구(cross-sectional study)를 수행했다.

KAERS는 식약처의 약물 자발적 이상사례 보고 시스템으로 현재 한국의약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)가 관리하고 있다.¹⁷⁾ 이는 소비자, 의약전문가로부터 보고된 자발적 이상사례, 제약회사 등에서 얻은 시판 후 감시 보고서, 국외 이상사례 케이스를 효율적으로 보고 및 관리할 수 있도록 구축되었다. 각 보고서는 하나 이상의 이상사례의 정보를 포함하며, 이는 영구적이거나 영향력 있는 장애, 기형아, 사망, 장기 입원 등의 심각한 이상사례를 제공한다.¹⁸⁾ 약물 성분명은 의약품 분류 코드인 ATC

(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 코드로 표기한다. 이상사례명은 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 여섯 개 범주 기반 약물 인과성 평가 결과를 고려한 옥살라 모니터링 센터(Uppsala Monitoring Centre)의 WHO-ART (WHO Adverse Reaction Terminology) 092 버전 코드로, 통일한 PT (Preferred Terms)를 이용하여 ATC 코드와 매칭했다.¹⁸⁻²¹⁾ 연구 약제인 바레니클린(ATC: N07BA03)의 주요 이상사례의 파악을 위해 바레니클린을 제외한 모든 약제들을 대조군으로 설정했다. 대조군을 시험 약물을 제외한 것으로 설정하여 데이터마이닝을 활용한 실마리 정보를 탐색한 기존 선행 연구들과 비교 가능하다.²²⁾

본 연구는 경북대학교 생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 심의 면제 승인을 받았다(IRB number: KNU 2019-0029).

이상사례의 정의

이상사례는 2021년 11월 기준, 식약처 의약품안전나라 의약품통합정보시스템,²³⁾ FDA 약물 허가사항 데이터베이스²⁴⁾ 기반 사용상 주의사항에 포함된 경우로 규정되었다.

데이터마이닝을 이용한 실마리정보

보고된 바레니클린과 그 외 모든 약제들의 이상사례 정보를 얻은 후 데이터마이닝 방식으로 실마리 정보를 분석하였다 (Table 1). 실마리정보를 발견하기 위해 데이터마이닝 지수인 보고분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR), 보고오즈비(Reporting Odds Ratio, ROR), 베이지안 신뢰전달신경망(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)의 정보성분(Information Component, IC)을 산출했다.^{25,26)}

PRR은 연구약제에 대해 보고된 모든 이상사례 중 하나의 특정 이상사례의 보고율로 산출되며, 대조군은 연구약제를 제외한 나머지 모든 약물에 대한 비율이다. ROR은 KAERS 데이터의 대조군에 대한 오즈와 비교했을 때, 연구 약제에 대한 특정 이상사례 대 이외 모든 다른 이상사례를 보고하는 오즈의 비율을 의미한다. PRR과 ROR은 이상사례 발생 건수 ≥ 3 , PRR, ROR ≥ 2 , 카이 제곱 ≥ 4 기준으로 실마리정보를 추출한다. IC는 특정 약물의 사용과 이상사례 발생이 서로 독립적일 때 약물의 사용 확률과 이상사례 발생 확률을 곱한 로그값을 의미한다. 이는 $\log_2 P(AE, drug)/P(AE)P(drug)$ 형태로 산출되며 95% 신뢰구간의 하극한이 0보다 큰 경우, 실마리정보로 정의한다.^{27, 28)}(Table 1).

통계분석

바레니클린과 그 외 모든 약제에 대해 2013-2017년까지 1년 주기로 보고된 이상사례의 수와 비율 및 성별, 나이, 보고 유형, 보고기관, 원보고자를 포함한 특성들은 카이 제곱 검정을 시

Table 1. Definition and signal detection criteria of implemented data mining indices^{24,25)}

Indices	Definition	Criteria for signal detection
PRR (Proportional Reporting Ratio)	$P(AE, Drug)/P(AE, -Drug)$	Adverse events ≥ 3 , PRR ≥ 2 , Chi-squared ≥ 4
ROR (Reporting Odds Ratio)	$\frac{P(AE, Drug)/P(-AE, Drug)}{P(-AE, Drug)/P(AE, -Drug)}$	Adverse events ≥ 3 , ROR ≥ 2 , Chi-squared ≥ 4
IC (Information Component)	$\log_2 P(AE, drug)/P(AE)P(drug)$	Lower limit of 95% CI > 0

* - AE: One specific adverse event didn't represent, -Drug: One specific drugs didn't administered

행했다. 바레니클린과 대조군의 차이는 유의수준 *p*-value가 0.05 미만이었을 때 통계적으로 유의하다고 판단했다. 로지스틱 회귀 분석은 보고 날짜, 성별 등의 변수로 ROR의 오즈비와 95% 신뢰도를 산출했다. 모든 통계분석 과정은 SAS ver.9.4를 이용하였다.

연구 결과

바레니클린의 보고된 모든 이상사례 현황

2013-2017년 보고된 KIDS-KD의 바레니클린으로 인한 이상사례의 총 수는 1,398건이고 2013년에 보고된 이상사례의 수가 가장 많았다(n=485; 34.7%). 이후 2014년에 일시적으로 감소했고 2015년부터 다시 증가하여 2017년은 2013년과 비슷한 이상사례 건수가 보고되었다(n=472; 33.8%)(Table 2).

바레니클린 처방 환자 이상사례의 인구학적 및 임상적 특성

바레니클린과 그 외 모든 약제들의 자료는 나이, 성별, 보고 유형, 보고기관, 원보고자 정보를 포함했다(Table 3). 대조군(바레니클린을 제외한 다른 약제)에서 이상사례 보고건은 남성 이 42.5%, 여성이 57.5%로 여성에서 더 높은 보고건수를 보였으나, 보고된 바레니클린의 이상사례의 경우, 남성에서 여성에 비해 6.9배 더 많은 보고건수가 나타났다(*p*<0.0001).

금연 치료 처방에 미치는 이상사례 파악을 위한 데이터마 이닝 지표 분석

KIDS-KD에서 바레니클린을 제외한 모든 약제들과 비교한 바레니클린의 이상사례를 산출했으며, 이상사례 중 메스꺼움(368; 26.3%)은 가장 많은 이상사례 건수가 나타난 것으로 파악되었다. 뒤이어 불면증(117; 8.4%), 소화불량(106; 7.6%), 두통(69; 4.9%), 비정상적인 꿈(59; 4.2%), 우울증(23; 1.6%), 불쾌감(22; 1.6%), 악몽(21; 1.5%), 수면장애(21; 1.5%), 근긴장저하(20; 1.4%), 식욕 증가(11; 0.8%), 체중 증가(10; 0.7%), 불안(8; 0.6%), 기억상실(6; 0.4%) 부정확한 용량투여(5; 0.4%) 기분 변화(4; 0.3%), 공격적 반응(3; 0.2%) 자살 충동(3; 0.2%) 빈도순으로 18개의 데이터 마이닝 기준에 부합한 실마리정보를 파악했다. 이 중 근긴장저하, 부정확한 용량 투여, 2 가지 실마리정보가 식약처 및 FDA의 허가사항에 반영되지 않았음을 확인하였다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 데이터마이닝 지표, PRR, ROR 그리고 IC 95% 신뢰구간의 하극한에 따라 메스꺼움, 불면증, 소화불량 등을 포함한 총 18개의 바레니클린 실마리정보가 검출되었다. 이 중 근긴장저하, 부정확한 용량투여가 새로운 실마리정보로 파

Table 2. The number of adverse event reports of varenicline and other drugs from 2013 to 2017

Year	Varenicline	All other drugs	Total	Varenicline (%) of total reported drug	All other drugs (%) of total reported drug
2013	485 (34.7%)	503,003 (18.9%)	503,488	0.1%	99.9%
2014	58 (4.1%)	543,724 (20.4%)	543,782	<0.1%	100.0%
2015	154 (11.0%)	499,615 (18.8%)	499,769	<0.1%	100.0%
2016	229 (16.4%)	542,347 (20.4%)	542,576	<0.1%	100.0%
2017	472 (33.8%)	575,342 (21.6%)	575,814	0.1%	99.9%
Total	1,398 (100.0%)	2,664,031 (100.0%)	2,665,429	0.1%	99.9%

Table 3. Characteristics of adverse event reports on varenicline and other drugs from 2013 to 2017

Characteristics		Varenicline	All other drugs	p-value
Sex	Male	1,222 (87.4%)	1,133,519 (42.5%)	<0.0001
	Female	176 (12.6%)	1,530,512 (57.5%)	
Age group	0~18	0	17,590 (8.7%)	<0.0001
	19~64	406 (88.3%)	139,280 (68.6%)	
	≥65	54 (11.7%)	46,265 (22.8%)	
Report type	Spontaneous report	895 (64.0%)	1,592,399 (59.8%)	0.0002
	Research (including review)	501 (35.8%)	1,037,299 (38.9%)	
	Literature	2 (0.1%)	21,932 (0.8%)	
	Unknown	0	10 (<0.1%)	
	Others	0	12,391 (0.5%)	
Report source by person	Clinician	623 (44.8%)	1,279,571 (49.0%)	<0.0001
	Pharmacist	351 (25.2%)	383,631 (14.7%)	
	Nurse	226 (16.2%)	824,088 (31.6%)	
	Consumer	170 (12.2%)	80,816 (3.1%)	
	Others	21 (1.5%)	38,267 (1.5%)	
	Medical professional	0	3,385 (0.1%)	
	Lawyer	0	14 (<0.1%)	
Report source by affiliation	Regional pharmacovigilance center	692 (49.5%)	1,473,705 (55.3%)	<0.0001
	Pharmaceutical company	647 (46.3%)	1,118,370 (42.0%)	
	Healthcare institutions	8 (0.6%)	49,328 (1.9%)	
	Pharmacy	4 (0.3%)	3,290 (0.1%)	
	Public health center	0	90 (<0.1%)	
	Consumer	46 (3.3%)	14,739 (0.6%)	
	Others	1 (0.1%)	4,497 (0.2%)	

악되었다.

메스꺼움은 가장 다빈도로 보고된 이상사례 실마리정보였으며, 약물 허가사항에 기재된 것이 확인되었다. 바레니클린 투여 시 사람 5-HT₃ 수용체(EC50, 5.9 μM)에 작용하는 것이 확인되었다.²⁹⁾ 바레니클린 경구 투여 직후, 위장관 내에서 5-HT₃ 수용체가 일시적으로 활성화 되면서 메스꺼움을 유발하는 것으로 보인다.³⁰⁻³²⁾ 5-HT₃ 수용체는 중추, 말초신경계에 분포하며, 주로 맨아래구역과 위장관에서 위장 운동과 구토 역류를 조절한다.^{30,31)} 중추신경계에 한하여 분포하는 5-HT₃ 수용체는 메스꺼움 외의 신경정신적 기능인 인지기능, 불안 등을 조절하는 역할을 한다.³⁰⁾

바레니클린 시판 이후 자살관념, 자살행동, 우울증과 같은 신경정신적 이상사례의 발생 문제가 지속적으로 제기되었다.³³⁾ FDA는 2006-2007년 간 바레니클린 사용으로 인해 발생한 자살관념 116건, 자살행동 37건에 대해 보고하였다.³⁴⁾ 1998-2010년 간 수행된 Institute for Safe Medication Practices (ISMP) 시

판 후 분석에 따르면, 자해 또는 우울증은 니코틴 대체제 95건이 발생한 것에 비해 바레니클린의 경우 249건 보고되었다.³⁵⁾ 본 연구에서는 우울증 23건, 자살시도 3건이 보고되었고, 실마리정보로 감지되었다. 그러나 EAGLES 연구에 따르면, 우울증, 자살행동, 자살관념 등을 포함한 주요 신경정신적 평가지표는 정신질환을 가지지 않은 코호트에 비해 기존 정신질환을 가진 코호트에서 5배 더 발생했다(1.3% vs 6.5%).³⁶⁾ 이후 정신병, 불안장애, 기분장애 등을 가지고 있는 흡연자의 경우 신경정신적 이상사례의 발생률은 6.3, 5.7, 6.8%로 나타났다.³⁷⁾

새로운 실마리정보로 검출된 근긴장저하는 신경근육계의 문제로 범주화 할 수 있으며, 이는 바레니클린이 중추신경계의 도파민 방출에 영향을 끼친 것으로 유추할 수 있다.³⁸⁾ 실제로 바레니클린이 도파민 부족을 유도하여 감염, 외상, 정신 질환 이력이 없는 건강한 사람에서 바레니클린 투약 이후 근긴장이상이 발생한 증례가 있었다.³⁹⁾ 유사한 사례로 바레니클린 투약 이후 램버트-이트론 근무력증후군이 발생하고 중단한 지 3주 후에 증상이 호

Table 4. Detected signals of varenicline fulfilling the criteria for signal by three data mining indices including PRR, ROR and IC

	No.	PRR	ROR	χ^2	IC	IC 95% LCI	AEs in drug label	
							MFDS*	FDA*
Nausea	368	2.4	2.9	345.5	1.3	1.1	Y	Y
Insomnia	117	7.2	7.7	627.2	2.9	2.6	Y	Y
Dyspepsia	106	3.0	3.2	143.7	1.6	1.3	Y	Y
Headache	69	2.3	2.4	51.6	1.2	0.9	Y	Y
Dreaming abnormal	59	601.2	627.7	26877.8	8.9	8.4	Y	Y
Depression	23	13.9	14.1	272.5	3.8	3.2	Y	Y
Malaise	22	4.3	4.4	56.3	2.2	1.6	Y	Y
Nightmares	21	109.0	110.7	2126.7	6.8	6.1	Y	Y
Sleep disorder	21	22.1	22.4	418.4	4.5	3.9	Y	Y
Hypotonia	20	21.8	22.1	392.0	4.5	3.9	N	N
Appetite increased	11	11.4	11.5	103.5	3.6	2.8	Y	Y
Weight increase	10	3.4	3.4	17.1	1.9	1.0	Y	Y
Anxiety	8	2.3	2.3	6.0	1.4	0.4	Y	Y
Amnesia	6	10.0	10.1	48.6	3.5	2.4	Y	Y
Incorrect dose administered	5	20.3	20.3	90.7	4.6	3.4	N	N
Mood swings	4	23.3	23.4	84.4	4.8	3.5	Y	Y
Aggressive reaction	3	12.4	12.4	31.1	4.0	2.6	Y	Y
Suicide attempt	3	12.1	12.1	30.4	4.0	2.6	Y	Y

*PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; χ^2 , chi-squared; IC 95% LCI, Information Component lower limit of 95% confidence interval; AEs, Adverse Events; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FDA, Food and Drug Administration.

전된 경우가 있었다.⁴⁰⁾ 따라서 근긴장저하는 바레니클린과 약물 유해반응의 인과관계에 대해서 추가적인 연구가 필요하다.

이외 본 연구에서 제시하는 바는 바레니클린의 투여 경로와 관계없이 오남용될 가능성을 배제하지 말아야 한다는 점이다. 2004-2016년 FAERS에 보고된 금연 1차 치료제의 이상사례 실마리정보를 탐색한 선행연구에 따르면, 니코틴 패치 투여 시 만료된 약물 투여, 부정확한 용량투여, 부정확한 약물 투여 기간 등과 같은 약물 오용 위험이 파악되었다.¹⁴⁾ 또한 본 연구 결과, 부정확한 용량투여가 5건 보고되었다. 직접적인 약물 부작용으로 분류되지는 않지만,¹⁴⁾ 국내의 바레니클린 약물 허가 사항에 따르면, 바레니클린의 과다투여 시 조치사항 항목이 따로 기재되었다.^{23,24)}

본 연구에서 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구에서는 환자의 환자의 기저질환, 병용 약물 등에 대해서는 고려하지 않았다. 둘째, 바레니클린의 대조군 설정이 바레니클린을 제외한 모든 약제이므로, 금연 1차 치료제 니코틴 패치, 부프로피온과 각각 비교하지 못한 제한점이 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 KIDS-KD를 기반으로 한 데이

터마이닝을 통해 바레니클린의 실마리정보를 확인했고, 검출된 실마리정보 바탕으로 국내의 사용상 주의사항에 기재되어 있지 않는 새로운 실마리정보를 도출한 데 의의가 있다.

결론

본 연구는 바레니클린과 관련된 총 18개의 실마리정보가 검출되었고 이 중 근긴장저하, 부정확한 용량투여가 식약처 및 FDA의 약물 허가사항에 포함되어 있지 않음을 확인하였다. 따라서 본 연구를 기반으로 바레니클린과 특정 약물 유해반응 간 인과성 평가를 위한 추가적 약물 역학연구의 필요성을 제시한다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단 이공학개인기초기본연구 지원 사업의 지원을 수행되었다(NRF-2018R1D1A1B07050267). 본 논문은 교육부 및 한국연구재단의 4단계 두뇌한국21 사업(4단계 BK21 사업)으로 지원된 연구이다(5199990614732).

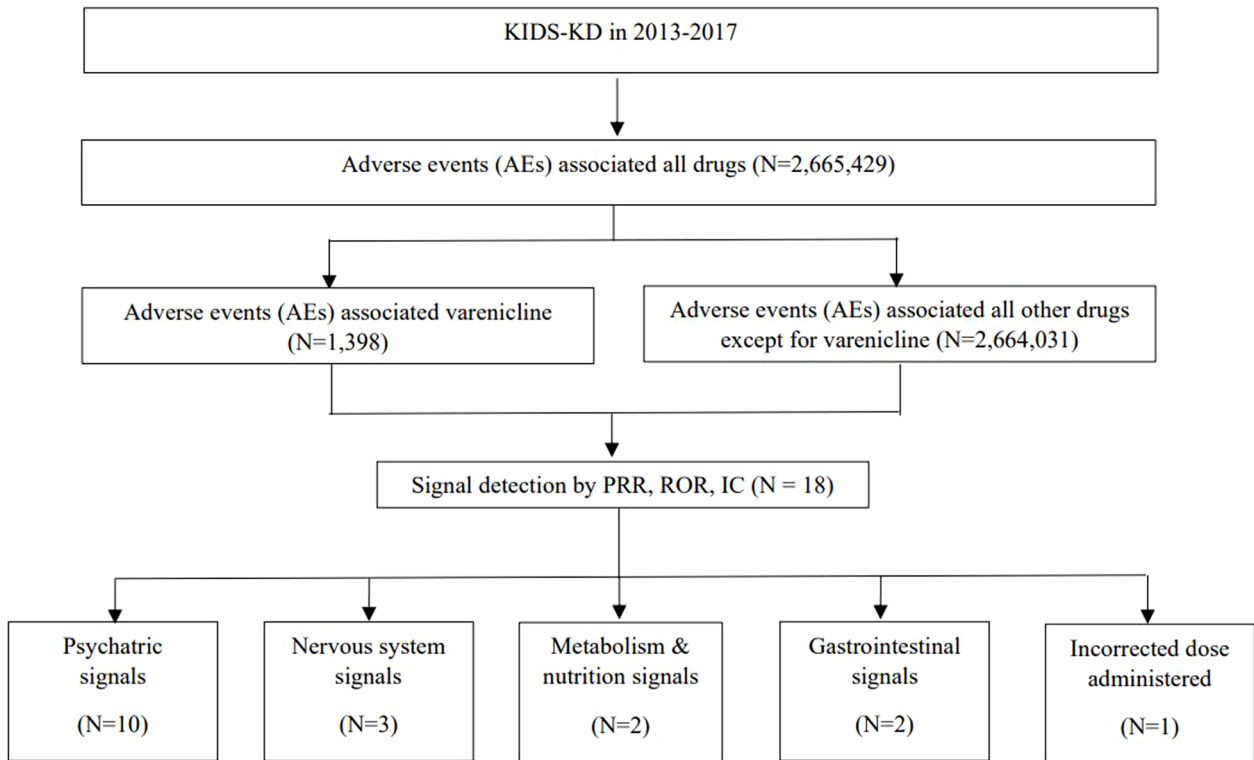


Fig. 1. Flow chart describing the process of signal detection using Korea Institute of Drug Safety KAERS Database (KIDS-KD) PRR, Proportional Reporting Ratio; ROR, Reporting Odds Ratio; IC, Information Component

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

- Samet JM. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thorac Surg Clin* 2013;23(2):103-12.
- Reitsma MB, Fullman N, Ng M, *et al.* Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389(10082):1885-906.
- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159): 1923-94.
- Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99(1): 29-38.
- Lee CM. Pharmacotherapy to Quit: Beyond the Guidelines. *J Korean Soc Res Nicotine Tob* 2015;6(1):10-7.
- Hughes JR, Peters EN, Naud S. Relapse to smoking after 1 year of abstinence: a meta-analysis. *Addict Behav* 2008;33(12):1516-20.
- Linxiang T, Quansheng T, Wei H. Nicotine dependence and smoking cessation. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34(11):1049-57.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, *et al.* Treating tobacco use and dependence: 2008 update US public health service clinical practice guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53(9):1217-22.
- García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. Smoking cessation treatments: current psychological and pharmacological options. *Rev Invest Clin* 2019;71(1):7-16.
- Choi MK, Paek YJ. Updated information on smoking cessation management. *J Korean Med Assoc* 2016;59(11):872-80.
- Jiménez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2009;69(10):1319-38.
- Ministry of Food and Drug Safety. Searching for information such as medicines. Available from https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug?sort=ITEM_PERMIT_DATE&sortOrder=false&searchYn=&ExcelRowdata=&page=1&searchDivision=detail&itemName=&entpName=&ingrName1=%EB%B0%94%EB%A0%88%EB%8B%88%ED%81%B4%EB%A6%B0&ingrName2=&ingrName3=&itemSeq=&stdrCodeName=&atcCodeName=&indutyClassCode=&sClassNo=&narcoticKindCode=&cancelCode=&etcOtcCode=&makeMaterialGb=&searchConEe=AND&eeDocData=&searchConUd=AND&udDocData=&searchConNb=AND&nbDocData=&startPermitDate=&endPermitDate=. Accessed February 16, 2022.
- Rouve N, Bagheri H, Telmon N, *et al.* Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(11):1189-98.
- Motooka Y, Matsui T, Slaton RM, *et al.* Adverse events of smoking

- cessation treatments (nicotine replacement therapy and non-nicotine prescription medication) and electronic cigarettes in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2004-2016. *SAGE Open Med* 2018;6:1-11.
15. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PloS one* 2010;5(12): e15337.
 16. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *Ann Pharmacother* 2010;44(9):1389-94.
 17. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40(4):278-84.
 18. Park HH, Kim JH, Yoon D, Lee H, Shin JY. Gender differences in the adverse events associated with cardiovascular drugs in a spontaneous reporting system in South Korea. *Int J Clin Pharm* 2021;43(4):1036-44.
 19. Lim K-H, Shin H-T, Sohn H-S, *et al.* Comparison of WHO-ART versus MedDRA, internationally standardized terminology of adverse drug reaction classification. *Korean J Clin Pharm* 2007;17(1):46-51.
 20. Kim M-S, You S-H, Park HM, *et al.* Patterns of spontaneous adverse events reporting on human papillomavirus vaccines according to the applicability of Brighton Collaboration Criteria in Korea from 2008 to 2017. *Korean J Clin Pharm* 2020;30(1):19-30.
 21. Oh S, Geum MJ, Kim JS, Son ES, Yu YM. Efficacy and safety of antipsychotics for delirium treatment in cancer patients receiving palliative care. *Korean J Clin Pharm* 2020;30(2):92-101.
 22. Chae GH, Cho GW, Nagata R, Park JS, Hong CH, Kang JS. A study on improving Korea's regulatory System for pharmaceutical safety mangement. *YakHak Hoeji* 2013;57(3):173-86.
 23. Ministry of Food and Drug Saftety. Search for product information. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemSearch?sMainIngr1=%EB%B0%94%EB%A0%88%EB%8B%88%ED%81%B4%EB%A6%B0>. Accessed November 22, 2021.
 24. Food and Drug Administration. FDA label search. Available from https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/116f3482-f4fd-4474-bea9-b2b3c476a28a/116f3482-f4fd-4474-bea9-b2b3c476a28a.xml#LINK_e0c8d743-7974-4dda-aae1-7967cadfd18. Accessed November 22, 2021.
 25. Kim S, Park K, Kim MS, Yang BR, Choi HJ, Park BJ. Data-mining for detecting signals of adverse drug reactions of fluoxetine using the Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database. *Psychiatry Res* 2017;256:237-42.
 26. Lee MW, Lee JS, Han OY, *et al.* Study for Association between Adverse Drug Reactions and Causative Drugs in the Elderly Using Data-mining Analysis. *Korean J Clin Pharm* 2014;24(1):39-44.
 27. Seo DE, Kim S, Park BJ. Signals of adverse drug reactions of paliperidone compared to other atypical antipsychotics using the Korean Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig* 2020;40(9):873-81.
 28. Ha D, Lee SE, Song I, Lim SJ, Shin JY. Comparison of signal detection of tumour necrosis factor- α inhibitors using the Korea Adverse Events Reporting System Database, 2005-2016. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):347-55.
 29. Lummis SCR, Thompson AJ, Bencherif M, Lester HA. Varenicline is a potent agonist of the human 5-hydroxytryptamine3 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(1):125-31.
 30. Thompson AJ, Lummis SC. 5-HT3 receptors. *Curr Pharm Des* 2006;12(28):3615-30.
 31. Price KL, Lillestol RK, Ulens C, Lummis SC. Varenicline interactions at the 5-HT3 receptor ligand binding site are revealed by 5-HTBP. *ACS Chem Neurosci* 2015;6(7):1151-7.
 32. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(12):799-816.
 33. Tonstad S, Arons C, Rollema H, *et al.* Varenicline: mode of action, efficacy, safety and accumulated experience salient for clinical populations. *Curr Med Res Opin* 2020;36(5):713-30.
 34. Kuehn BM. Studies linking smoking-cessation drug with suicide risk spark concerns. *JAMA* 2009;301(10):1007-8.
 35. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltzberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011;6(11):e27016.
 36. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, *et al.* Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387(10037):2507-20.
 37. Evins AE, Benowitz NL, West R, *et al.* Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with psychotic, anxiety, and mood disorders in the EAGLES Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(2):108-16.
 38. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract* 2006;60(5):571-6.
 39. Uca AU, Kozak HH, Uguz F. Varenicline-induced acute dystonic reaction: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(3):361.e1-2.
 40. Abou-Zeid E, Rudnicki SA, Keyrouz SG. Lambert-Eaton myasthenic syndrome following varenicline (Chantix) use. *Muscle Nerve* 2009;40(3):486-7.

Author's information

Min-Gyo Jang, Graduate student; Hyun-Jin Gu, Undergraduate student; JunWoo Kim, Professor; Kwang-Hee Shin, Professor