

# VigiAccess를 통한 WHO의 약물 이상사례 보고 현황 검색과 그 활용 가능성 탐색 : 비만 치료제를 중심으로

김미경

동국대학교 일산한방병원 한방내과

## Investigating the Status of WHO VigiAccess Adverse Drug Event Reporting and Exploring its Potential for Application Using Anti-Obesity Agents as Examples

Mikyung Kim

Dept. of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Medicine Hospital

### ABSTRACT

**Objectives:** This study reviewed the status of adverse event (AE) reporting in VigiAccess using anti-obesity agents as examples and explored the possibility of its use and future challenges.

**Methods:** AE reports related to some representative drugs among herbal medicines (HMs), complex HM prescriptions, ingredients of supplements, and over-the-counter and prescription medicines were investigated using VigiAccess on February 1, 2024.

**Results:** AE reports on prescription drugs were overwhelmingly higher than those on HMs or supplements. Although most reports were submitted from North America, reports on *Ephedra sinica* and green tea extract (GTE) were more from Asia and Europe, respectively. The female population reported more, and the difference in the sex ratio was the smallest for *Ephedra* spp. The age group was concentrated on young adults, but many older patients reported GLP-1 receptor agonist-related AEs. Symptoms related to the gastrointestinal and nervous systems were most commonly reported, but mental and cardiac disorders were common in *Ephedra*-type HMs. Hepatobiliary disorders are also commonly found in GTE-related reports.

**Conclusions:** VigiAccess was useful for easily checking the global status of AE reporting for prescription drugs. However, several limitations were observed in using VigiAccess for HMs because of the few reports. Thus, it is necessary to increase the number of reports by education and to promote AE reporting among HM prescribers and users. The full range of HMs should be included in the pharmacovigilance system, and the coding and classification of HMs should be revised.

**Key words:** VigiAccess, pharmacovigilance, spontaneous reporting, adverse event, herbal medicine

## 1. 서 론

최근 의학 연구에서 실제임상자료(real-world data, RWD)에 기반한 실제임상근거(real-world evidence,

RWE)에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>1</sup>. 실제임상자료(RWD)는 실제 환자에게 대한 의료 기록, 의료 청구 정보, 의료 기기 및 센서 데이터 등을 포함하며, 이러한 데이터는 임상 시험 이외의 다양한 환경에서 생성된다. 전통적인 임상시험은 보통 엄격하게 통제된 환경에서 진행되는데, 이는 연구 결과의 신뢰성을 높일 수 있지만, 실제 임상 진료 환경에서의 환자 상황과는 일부 차이가 있을 수 있으며, 이러한 차이로 인해 실제 임상 데이터가 더 중

· 투고일: 2024.02.29, 심사일: 2024.03.20, 게재확정일: 2024.03.21  
· 교신저자: 김미경 경기도 고양시 일산동구 동국로 27  
동국대학교 일산한방병원 한방내과  
TEL: 031-961-9045 FAX: 031-961-9009  
E-mail: 01mkkim@gmail.com

요해지고 있다. 실제임상근거(RWE)는 전통적인 임상시험의 한계를 보완하는 데 도움이 될 수 있는데, 실제 임상 데이터를 분석하면 특정 인구 그룹에서의 약물 효과나 부작용을 더 잘 이해할 수 있으며, 임상 시험 결과를 일반적인 환자 집단에 대한 예측으로 확장하는 데 도움이 될 수 있다.

전통적으로 실제임상근거(RWE)를 적극 활용해 온 분야 중 하나가 약물감시(pharmacovigilance, PV) 분야이다<sup>2</sup>. 약물감시란 “의약품 등의 이상사례나 안전성 관련 문제를 탐지하고 평가하며 해석하고 예방하는 과학적 활동”을 포괄하는 개념이다<sup>3</sup>.

자발적 부작용 보고 제도(spontaneous reporting system)는 약물을 투여하면서 발생하는 이상사례를 수집하고 이를 단일한 데이터베이스에 모으고 이를 바탕으로 실마리정보를 도출하여 조기에 약물 관련 이상반응을 발견하고 조치할 수 있게 하는 시스템이다<sup>2,3</sup>. 자발적 부작용 보고 제도는 기존에 인식되지 않던 새로운 약물이상반응을 조기에 감지하고, 특히 임상시험에서 배제되기 쉬운 특정 모집단 및 임상 환경에서 실제 약물을 사용하는 중 발생 가능한 이상사례를 발견하거나, 이미 알려진 이상반응과 해당 약물간의 연관성에 대한 새로운 측면에 대한 정보를 얻는 데 유용하며, 약물감시에서 중추적인 역할을 하고 있다<sup>2</sup>.

자발적 부작용 보고 제도는 약물감시 분야의 근간이 되는데, 1968년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)가 국제약물모니터링 프로그램(Programme for International Drug Monitoring, PIDM)을 도입하면서 함께 시작되었다<sup>4</sup>. 1950년대 말부터 1960년대 초 임산부의 입덧 방지용 약물로 널리 사용된 탈리도마이드가 전 세계에서 1만 명을 넘는 기형아 출생을 야기한 사건을 계기로 1963년 WHO는 세계보건총회(World Health Assembly, WHA)에서 약물 개발 과정뿐만 아니라 시판 후 약물이 광범위한 인구집단에 투여된 이후 발생하는 이상사례에 대한 체계적 정보 수집과 국제적 공조의 필요성을 공식 요청하였고, 1968년 호주, 캐

나다, 체코슬로바키아, 독일, 아일랜드, 네덜란드, 뉴질랜드, 스웨덴, 영국, 미국의 10개국이 자국 내 자발적 부작용 보고 제도를 만들면서 국제약물모니터링 프로그램(PIDM)이 시작되었다<sup>4</sup>. 그로부터 55년이 지난 현재 PIDM에는 정회원 156개국, 준회원 23개국이 참여하고 있으며<sup>4</sup>, 이는 전세계 인구의 99%에 해당한다<sup>5</sup>.

PIDM 각 회원국에서 수집한 이상사례는 WHO 산하 옹살라 모니터링 센터에서 관리하는 국제적 데이터베이스인 VigiBase에 모이는데, 2024년 7월 현재 VigiBase에 누적 수집된 개별 약물 이상사례 보고서(Individual Case Safety Reports, ICSR)는 3,500만 건을 넘는다<sup>6</sup>.

WHO는 VigiBase의 정보를 일반 대중에게도 제공하기 위해 2015년 VigiAccess를 출시하였다<sup>7</sup>. VigiAccess는 VigiBase에 누적된 개별 약물이상반응 및 이상사례 보고(ICSR)에 기반하여 약물별 잠재적 부작용에 대해 요약된 통계 정보를 제공하는 웹사이트이다<sup>7</sup>. 다만 VigiAccess는 약물별로 제출된 ICSR에 대해 단순화된 빈도 자료만 보여줄 뿐 개별 ICSR 수준의 구체적 정보는 제공하고 있지 않다. 또한 약물 투약 후 발생한 이상사례에 대해 보고된 정보를 보여줄 뿐 확정적 인과관계를 보여주는 것이 아니라는 한계가 있다. 그러나 원 자료원인 VigiBase의 국제성과 보편성, 즉 세계 각국에서 50년 넘게 수집한 실제임상자료 기반의 약물 이상사례에 대한 전반적 개요를 제공한다는 큰 강점 때문에 최근 VigiAccess를 활용한 연구들이 다수 발표되고 있다. 면역관문억제제<sup>8</sup>, 항TNF제제<sup>9</sup>, 코로나19 백신<sup>10</sup> 등 최근 개발되어 출시된 약물이나 소아 백신 접종 후 이상사례<sup>11</sup>와 같이 안전성 정보가 부족한 약물에 대해 전세계적으로 보고된 이상사례 개황을 파악하는데 VigiAccess가 유용하게 활용되고 있다.

WHO PIDM의 대상은 일반적 합성의약품이나 백신, 생물의약품뿐 아니라 한약 등 전통의약품, 식이보충제 등을 포괄한다<sup>12</sup>. 따라서 VigiAccess가 제공하는 정보는 한약재나 한약제제, 건강기능식

품, 통상의약품을 포함한 모든 약물의 이상사례를 포괄적이고 타당하게 반영해야 마땅하다. 그러나 불행하게도 국내 한의약 분야에서 널리 쓰이는 약물에 대한 VigiAccess의 활용성은 아직까지 잘 알려져 있지 않다.

비만은 오늘날 전 세계적 관심을 받고 있는 현대인의 주요 만성 질환으로, 고혈압, 2형당뇨병, 이상지질혈증과 같은 각종 대사 질환과 심혈관계 질환 및 일부 암의 위험과 사망률을 상승시키는 원인으로 지목되고 있다<sup>13</sup>. 5-10% 이하의 체중 감량만으로도 혈압, 혈당, 혈중 콜레스테롤이 조절되어 심혈관 질환의 감소와 수명 연장으로 이어질 수 있다<sup>14</sup>. 비만 치료의 기본은 식사 조절과 신체활동 증가를 포함한 행동치료이지만, 체중감소 및 감량 후 유지를 위해서는 장기간의 관리가 불가피하며, 체중감소 이후 이전 체중으로 회귀하는 요요현상이 흔한 비만의 특성상 생활습관 교정에 약물치료를 추가하는 경우가 드물지 않다<sup>15</sup>. 그러나 여러 연구에서 확인된 바와 같이 비만치료제 장기 투약 시 복약 순응도가 낮으며, 많은 경우 체중 감량 효과 부족과 함께 이상사례의 발생이 약물 치료를 중단하는 주요 원인으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 이러한 이유로 효과적이고도 안전한 비만 치료제에 대한 사회적 수요가 높아, 비만 치료제의 안전성은 한·양방 진료 현장, 신약 개발 분야뿐만 아니라 건강기능식품 시장에서도 꾸준히 주목을 받는 영역이다.

이에 저자는 국내에서 비만 치료 목적으로 자주 사용되는 한약재, 복합한약처방, 건강기능식품 원료, 일반 및 전문의약품 중 대표적인 약물을 선정하여 이들과 관련된 이상사례 보고 현황을 VigiAccess 검색을 통해 확인하는 단면연구를 시행하여 한의약 분야에서 VigiAccess의 활용 가능성과 향후 과제를 탐색하고자 하였다.

## II. 방 법

### 1. 검색

#### 1) 검색 대상

저자는 한의약 분야에서 VigiAccess의 활용 성과 향후 과제를 탐색하고자 유형별로 대표적인 비만 치료제를 표본 삼아 VigiAccess에 수록된 ICSR 보고 현황을 검토하였다.

이 연구의 검색 대상은 비만 치료제로 사용되는 한약재, 복합한약처방, 건강기능식품 원료, 일반의약품 및 전문의약품 중에 결정하였다. 국내 한의계에서 비만 치료에 가장 많이 사용되는 한약재와 한약처방이 마황(麻黃)과 태음조위탕(太陰調胃湯)이라는 선행 연구<sup>16</sup> 결과를 고려하여 이들을 한약재와 한약처방 검색 대상으로 선정하였다. 건강기능식품 원료 물질로는, 국내에서 체지방 감소 기능을 인정받은 고시형 기능성 원료 중 가장 많이 사용되고 있으며 2022년 기준 매출도 가장 큰 가르시니아 캄보지아<sup>17</sup>를 선정하였다. 일반의약품으로는 국내 식약처에서 비만 또는 과체중 시 체중감량 보조제로 승인받은 단일제 중 녹차추출물 성분을 선정하였다<sup>18</sup>. 전문의약품으로는 경구약인 오를리스타트(Orlistat, 상품명 : Xenical)와 주사제인 리라글루티드(Liraglutide, 상품명 : Saxenda)를 선정하였다. 이들 약물은 대한비만학회 비만 진료지침 2022에서 제시한 동반 질환에 따른 항비만약제 선택 권고안에서 사용 범위가 가장 넓은 약물이다<sup>13</sup>. 한편, 아직 국내에서 비만치료제로 출시되지 않았으나 최근 미국과 유럽, 중동 등 일부 국가에서 시판된 이래 전세계적으로 화제가 되고 있는 세마글루티드(Semaglutide, 상품명 : Wegovy)<sup>19</sup>도 검색 대상에 포함시켜 다년간 사용된 기존 약물들과 비교 특성을 견주어 보았다.

#### 2) 검색어

VigiAccess의 원 자료원인 VigiBase는 약물을 활성성분에 따른 일반명(generic name)으로 코딩하는 약물 사전(WHODrug)을 사용한다. 따라서 같은 성분으로 제조된 약물이라면 다양한 상품명으로 검색하여도 동일한 일반명으로 검색된 결과가 도출되어, 각 상품 브랜드별로 구분된 정보는 얻을

수 없다. 예를 들어, 타이레놀이나 타세놀을 검색했을 때 검색 결과는 파라세타몰(paracetamol)로 동일하고, 같은 성분의 물질을 용량에 따라 각각 비만 치료제와 당뇨병 치료제 목적으로 출시한 상품인 위고비와 오젠포는 모두 일반명인 세마글루티드로 처리되어서 각 상품명에 따른 이상사례를 구분할 수 없다. 그러므로 이 연구에서는 검색 대상 의약품의 활성성분에 해당하는 일반명을 검색어로 사용하였다.

한약재나 건강기능식품 원료 등 식물 기원의 약물의 경우, 동일한 식물에 대해 여러 개의 일반명이 있을 수 있는데, VigiBase 내에서는 약재의 학명 (scientific name)이 활성성분 수준으로 간주되어 처리된다. 따라서, 예를 들어, 마황의 경우, 본초학<sup>20</sup>에서 3종의 식물종, 즉 초마황(*Ephedra sinica*), 중마황(*Ephedra intermedia*), 목적마황(*Ephedra equisetina*)이 인정되므로 각 식물종에 해당하는 세 가지 학명을 우선 검색하였다. 단, 이상사례 보고 단계에서 특정 식물 종을 식별하지 못하였을 경우를 고

려하여 본초의 라틴명(마황의 경우 *Ephedra Herba*)도 함께 검색하였다.

복합한약처방의 경우 시판 제제만이 VigiBase에서 약물로 취급되는 점을 고려하여 국내에서 출시된 한약제제 상품명과 성분명을 식품의약품안전처의약품통합정보시스템의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)와 약학정보원 웹사이트(health.kr)를 통해 확인하고 이들을 검색어로 사용하였다. VigiAccess에서 한약제제는 통상의약품처럼 상품명으로도 검색은 가능하지만 결과적으로 제제를 구성하는 약재들의 학명 조합이 활성성분 수준으로 간주되어 처리된다. 예를 들어 공진단의 경우, 상품명과 상관없이 *Angelica gigias*:*Cornus* spp.:*Deer horn*:*Ginseng* nos:*Musk*:*Rehmannia* spp.로 처리된 결과가 도출된다.

최종적으로 이 연구에서 검색 대상으로 선정한 약물 목록과 검색어를 Table 1에 정리하였다(Table 1). 검색은 2024년 2월 1일 실시하였다.

Table 1. Search Targets of This Study

| Category     | HM   | HM Complex preparation   | HFF raw material            | OTC drug                | Prescription drug |                        |                            |
|--------------|--|--|-----------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|
|              |  |  |                             |                         | Internal remedy   | Injectable preparation | Drug scheduled for release |
| Target drugs | <i>Ephedra Herba</i>   | <i>Taeumjowi-tang</i>  | <i>Garcinia cambogia</i>    | Green tea               | Xenical           | Saxenda                | Wegovy                     |
| Search terms | <i>Ephedra sinica</i><br><i>Ephedra intermedia</i><br><i>Ephedra equisetina</i><br><i>Ephedra</i> spp. | <i>Acori Gramineri</i> Rhizoma,<br><i>Castaneae</i> Semen,<br><i>Cosix</i> Seed, <i>Ephedra</i> Herb,<br><i>Liripe</i> Tuber,<br><i>Platycodon</i> Root,<br><i>Raphani</i> Semen,<br><i>Schisandra</i> Fruit | <i>Garcinia gummi-gutta</i> | <i>Camelia sinensis</i> | Orlistat          | Liraglutide            | Semaglutide                |

HM : herbal medicine, HFF : health functional food, OTC : over-the-counter

## 2. 제출된 보고서 및 환자의 일반적 특성

각 약물별 ICSR의 총 제출 건수 및 연도별, 대륙별 보고 건수 정보를 확인하였다. 또한 ICSR에서 확인 가능한 환자의 성별 및 연령대 분포를 조

사하였다.

## 3. 보고된 이상사례의 특성

VigiAccess는 보고된 이상사례를 국제의약용어

(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 체계에 따라 제시하고 있다. MedDRA는 의약품이나 의료기기의 시판 전후 임상시험이나 진료 혹은 규제에 사용되는 의학 및 건강 관련 용어를 수록한 용어집으로, 각 용어는 최하위 용어(lowest level term), 대표 용어(preferred term, PT), 상위 용어(high level term), 상위군 용어(high level group term), 기관계 대분류(system organ class, SOC)로 이어지는 구조적 계층 수준을 갖는다<sup>21</sup>. 한편의 보고서는 한 건의 에피소드를 다루지만, 이 안에는 동시에 발생한 다수의 증상 및 징후에 해당하는 여러 개의 PT를 포함할 수 있다. VigiAccess는 한 약물에 대해 지금까지 누적된 보고서에서 언급한 이상사례 정보를 PT와 SOC 수준에서 제공하며, 이 논문에서는 각 약물별 총 누적 보고서 수 대비 SOC 및 다빈도 상위 5개 PT의 백분율을 계산하였다. MedDRA는 총 27개의 SOC를 사용하지만<sup>21</sup>, 이 논문에서는 신체 계통을 특정화할 수 있는 20개의 대분류만을 선정하여<sup>9</sup> 각 약물별 SOC의 빈도와 백분율을 제시하였다. 약물별 다빈도 PT를 선정할 때에는 각 PT가 소속된 SOC와 무관하게 VigiAccess에서 확인 가능한 모든 PT를 대상으로 하였다. 또한 PT 중 사망 및 사망에 준하는 상황(뇌사, 심장사, 심정지, 호흡정지, 심폐부전 및 심폐소생술이 필요한 심장 리듬)과 직접 관련된 PT를 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)로 선별하여 검토하였다.

### III. 결 과

#### 1. 제출된 보고서 및 환자의 일반적 특성

##### 1) 총 보고 건수

비만치료제 대표 한약재로 선정한 마황 관련 검색어로 검색한 결과, 초마황 24건, 중마황 1건의 ICSR이 확인되었다. 목적마황 관련 보고는 검색되지 않았으며, Ephedra Herba를 검색했을 때 마황속(Ephedra spp.)으로 처리된 59건의 ICSR 정보

가 검색되었다. 복합한약처방 대표로 선정한 태음 조위탕의 경우, 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)와 약학정보원 웹사이트(health.kr)에서 확인된 시판 태음 조위탕 제제의 상품명과 성분명을 모두 검색했으나 VigiAccess에서 관련 보고서가 검색되지 않았다. 건강기능식품 대표 원료 물질로 선정한 가르시니아 캄보지아의 경우, garcinia gummi-gutta로 처리된 72건의 보고서가 확인되었다. 일반의약품 대표로 선정한 녹차 추출물의 경우, 녹차의 학명인 Camelia sinensis로 처리된 172건의 보고서가 확인되었다. 경구용 전문의약품 대표로 선정한 오를리스타트는 31,035건, 주사제인 리라글루티드는 54,018건, 국내에서 당뇨병 치료제로는 이미 출시되었으나 비만 치료제로는 아직 시판되지 않은 세마글루티드 관련 보고서는 36,498건 검색되었다(Table 2).

##### 2) 연간 보고 건수

마황류 약재 중 최초 보고 연도가 가장 빠른 것은 마황속(1999년)이었다. 이후 보고 건수가 점차 증가하여 2011년 10건으로 가장 많은 보고가 있었고, 이후 점차 감소하여 2016년 이후로는 연간 보고 건수가 0-2건 정도로 크게 감소하였다. 초마황 관련 보고서는 2010년 최초 보고 이래 한동안 보고가 없다가 2015년부터 2021년까지 매년 10건 미만의 보고서가 제출되었고, 2022년 이후로는 제출된 보고서가 없었으며, 중마황 관련 보고는 2012년 단 1건만이 제출되었다.

가르시니아 캄보지아 관련 보고는 2002년 2건의 보고가 시작된 이래 2014년까지 10년 넘게 3건 미만의 소수의 보고가 이어지다가 2015년 9건을 시작으로 2021년까지 매년 5건 이상의 보고가 꾸준히 이어졌고, 가장 최근인 2023년에도 연간 10건의 보고서가 제출되고 있었다.

녹차 추출물 관련 보고는 2002년 6건이 최초 보고된 이래 2007년 한 해를 제외하고 매년 ICSR이 보고되었다. 연간 최대 보고는 2011년 23건이었으며, 2018년 이후로는 연간 보고 건수가 5건 이하로

유지되고 있었다.

오를리스타트는 최초 보고 연도가 가장 빠른 약물이었다. 1994년 2건이 보고된 이후 3년간 보고서가 없다가 1998년부터 매년 보고가 지속되어 2008년 8,149건으로 가장 많은 보고서가 제출되었고, 이후로는 보고가 감소하여 2018년부터는 연간 보고건수 3자리 수 이하를 유지하였고, 가장 최근인 2023년에는 384건의 보고서만 제출되었다.

리라글루티드의 경우, 2000년 1건의 최초 보고

이후 ICSR이 산발적으로 제출되다가 2010년 200건을 시작으로 매년 세 자릿수 이상의 보고가 이어지고 있다. 가장 최근인 2023년 연간 보고서 수는 8,161건이었다.

세마글루티드는 2011년 1건의 보고서가 최초 보고된 이후 매년 10건 이하의 소수의 보고서가 제출되다가 2018년부터 보고서 수가 매년 증가하여 가장 최근 2023년에는 13,230건이 보고되었다(Table 3).

Table 2. General Characteristics of Individual Case Safety Reports for Each Medicine

| Search term | Ephedra Herba         |                          |                     | Garcinia Cambogia           | Green tea                 | Orlistat            | Liraglutide            | Semaglutide            |               |
|-------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|---------------|
|             | Ephedra sinica (n=24) | Ephedra intermedia (n=1) | Ephedra spp. (n=59) | Garcinia gummi-gutta (n=72) | Camellia sinensis (n=172) | Orlistat (n=31,035) | Liraglutide (n=54,018) | Semaglutide (n=36,498) |               |
| Continents  | Africa                | 0 (0)                    | 0 (0)               | 2 (3.4)                     | 4 (5.6)                   | 9 (5.2)             | 69 (0.2)               | 773 (1.4)              | 125 (0.3)     |
|             | America               | 0 (0)                    | 1 (100)             | 43 (72.9)                   | 40 (55.6)                 | 40 (23.3)           | 26,519 (85.4)          | 35,239 (65.2)          | 21,446 (58.8) |
|             | Asia                  | 23 (95.8)                | 0 (0)               | 7 (11.9)                    | 7 (9.7)                   | 9 (5.2)             | 822 (2.6)              | 6,232 (11.5)           | 674 (2.8)     |
|             | Europe                | 0 (0)                    | 0 (0)               | 7 (11.9)                    | 10 (13.9)                 | 101 (58.7)          | 3,391 (10.9)           | 11,244 (20.8)          | 13,777 (37.7) |
|             | Oceania               | 1 (4.2)                  | 0 (0)               | 0 (0)                       | 11 (15.3)                 | 13 (7.6)            | 234 (0.8)              | 530 (1.0)              | 476 (1.3)     |
| Gender      | Female                | 17 (70.8)                | 28 (47.5)           | 51 (70.8)                   | 127 (73.8)                | 127 (73.8)          | 21,059 (67.9)          | 36,392 (67.4)          | 21,805 (59.7) |
|             | Male                  | 7 (29.2)                 | 25 (42.4)           | 16 (22.2)                   | 40 (23.3)                 | 40 (23.3)           | 3,058 (9.9)            | 15,306 (28.3)          | 13,102 (35.9) |
|             | Unknown               | 0 (0)                    | 6 (10.2)            | 5 (6.9)                     | 5 (2.9)                   | 5 (2.9)             | 6,918 (22.3)           | 2,320 (4.3)            | 1,591 (4.4)   |
| Age group   | < 28 d                | 0 (0)                    | 0 (0)               | 0 (0)                       | 0 (0)                     | 0 (0)               | 24 (0.1)               | 799 (1.5)              | 6 (0.0)       |
|             | 28 d-23 m             | 0 (0)                    | 0 (0)               | 0 (0)                       | 0 (0)                     | 0 (0)               | 13 (0.0)               | 11 (0.0)               | 9 (0.0)       |
|             | 2-11 y                | 1 (4.2)                  | 0 (0)               | 0 (0)                       | 0 (0)                     | 0 (0)               | 27 (0.1)               | 29 (0.1)               | 12 (0.0)      |
|             | 12-17 y               | 3 (12.5)                 | 0 (0)               | 1 (1.7)                     | 3 (4.2)                   | 2 (1.2)             | 51 (0.2)               | 211 (0.4)              | 30 (0.1)      |
|             | 18-44 y               | 9 (37.5)                 | 0 (0)               | 30 (50.8)                   | 30 (41.7)                 | 79 (45.9)           | 7,570 (24.4)           | 8,038 (14.9)           | 3,086 (8.5)   |
|             | 45-64 y               | 7 (29.2)                 | 0 (0)               | 12 (20.3)                   | 25 (34.7)                 | 52 (30.2)           | 7,320 (23.6)           | 17,983 (33.3)          | 9,870 (27.0)  |
|             | 65-74 y               | 2 (8.3)                  | 1 (100)             | 5 (8.5)                     | 3 (4.2)                   | 11 (6.4)            | 1,559 (5.0)            | 6,886 (12.7)           | 5,439 (14.9)  |
|             | ≥ 75 y                | 1 (4.2)                  | 0 (0)               | 1 (1.7)                     | 1 (1.4)                   | 3 (1.7)             | 397 (1.3)              | 1,857 (3.4)            | 2,219 (6.1)   |
| Unknown     | 1 (4.2)               | 0 (0)                    | 10 (16.9)           | 10 (13.9)                   | 25 (14.5)                 | 14,074 (45.3)       | 18,204 (33.7)          | 15,827 (43.4)          |               |

n : number of individual case safety reports, d : day, m : month, y : year

Numbers in parentheses are percentages per the total number of cumulative reports for each medicine

Table 3. Number of Individual Case Safety Reports Submitted Each Year

| Year/Search term | Ephedra Herba         |                          |                     | Garcinia Cambogia           | Green tea                 | Orlistat            | Liraglutide            | Semaglutide            |
|------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
|                  | Ephedra sinica (n=24) | Ephedra intermedia (n=1) | Ephedra spp. (n=59) | Garcinia gummi-gutta (n=72) | Camellia sinensis (n=172) | Orlistat (n=31,035) | Liraglutide (n=54,018) | Semaglutide (n=36,498) |
| 1994             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 2                   | 0                      | 0                      |
| 1995             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 0                   | 0                      | 0                      |
| 1996             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 0                   | 0                      | 0                      |
| 1997             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 0                   | 0                      | 0                      |
| 1998             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 4                   | 0                      | 0                      |
| 1999             | 0                     | 0                        | 1                   | 0                           | 0                         | 211                 | 0                      | 0                      |
| 2000             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 2,468               | 1                      | 0                      |
| 2001             | 0                     | 0                        | 2                   | 0                           | 0                         | 1,771               | 0                      | 0                      |
| 2002             | 0                     | 0                        | 1                   | 2                           | 6                         | 1,062               | 0                      | 0                      |
| 2003             | 0                     | 0                        | 4                   | 1                           | 5                         | 698                 | 0                      | 0                      |
| 2004             | 0                     | 0                        | 3                   | 1                           | 3                         | 240                 | 13                     | 0                      |
| 2005             | 0                     | 0                        | 6                   | 1                           | 7                         | 243                 | 9                      | 0                      |
| 2006             | 0                     | 0                        | 3                   | 1                           | 3                         | 157                 | 0                      | 0                      |
| 2007             | 0                     | 0                        | 0                   | 0                           | 0                         | 15                  | 0                      | 0                      |
| 2008             | 0                     | 0                        | 7                   | 0                           | 6                         | 8,149               | 3                      | 0                      |
| 2009             | 0                     | 0                        | 3                   | 0                           | 7                         | 5,945               | 8                      | 0                      |
| 2010             | 1                     | 0                        | 1                   | 0                           | 22                        | 924                 | 200                    | 0                      |
| 2011             | 0                     | 0                        | 10                  | 2                           | 23                        | 831                 | 5,169                  | 1                      |
| 2012             | 0                     | 1                        | 4                   | 0                           | 8                         | 190                 | 3,959                  | 1                      |
| 2013             | 0                     | 0                        | 3                   | 1                           | 5                         | 110                 | 575                    | 1                      |
| 2014             | 0                     | 0                        | 0                   | 3                           | 22                        | 352                 | 4,267                  | 1                      |
| 2015             | 1                     | 0                        | 4                   | 9                           | 10                        | 2,664               | 4,562                  | 3                      |
| 2016             | 1                     | 0                        | 0                   | 7                           | 16                        | 647                 | 1,837                  | 10                     |
| 2017             | 6                     | 0                        | 0                   | 5                           | 10                        | 1,059               | 4,063                  | 8                      |
| 2018             | 2                     | 0                        | 1                   | 6                           | 1                         | 681                 | 3,720                  | 188                    |
| 2019             | 3                     | 0                        | 2                   | 5                           | 2                         | 792                 | 4,127                  | 2,872                  |
| 2020             | 4                     | 0                        | 2                   | 10                          | 4                         | 626                 | 3,365                  | 4,492                  |
| 2021             | 6                     | 0                        | 1                   | 6                           | 5                         | 536                 | 4,046                  | 6,022                  |
| 2022             | 0                     | 0                        | 0                   | 2                           | 4                         | 266                 | 5,750                  | 9,114                  |
| 2023             | 0                     | 0                        | 1                   | 10                          | 3                         | 384                 | 8,161                  | 13,230                 |

n : total cumulative number of individual case safety reports for each medicine

### 3) 보고서 제출 대륙

마황 중 초마황의 경우, 24건 중 1건을 제외한 모든 보고서가 아시아에서 제출되었다. 반면, 마황 속 관련 보고는 43건(72.9%)이 아메리카에 집중되

어 있었고, 아시아와 유럽 보고가 각각 11.9%로 그 뒤를 이었다. 가르시니아 캄보지아 관련 보고도 아메리카가 55.6%로 가장 많았고, 오세아니아가 15.3%, 유럽이 13.9%로 그 다음이었다. 녹차 추출물 관련

보고는 58.7%가 유럽에 집중되었고, 23.3%는 아메리카에서 보고되었다. 전문의약품 3개 품목은 모두 아메리카 보고 건이 가장 많고, 유럽이 그 다음으로 많았다(Table 2).

#### 4) 환자의 성별

ICSR이 제출된 모든 약물에서 여자 환자의 비율이 높았다. 특히 마황속을 제외한 천연물류(초마황, 중마황, 가르시니아 캄보지아, 녹차)의 경우, 제출된 ICSR의 70% 이상이 여성에서 발생한 이상사례를 보고한 것이었다. 전문의약품 3종의 경우에도 여자 환자 사례가 전체 ICSR의 50%를 초과하였다(Table 2).

#### 5) 환자의 연령대

ICSR에서 연령대 식별이 가능한 사례만 선별할 경우, 단 1건의 사례만 보고된 중마황을 제외하면 천연물류의 경우, 18-44세의 청년층이 가장 많았고, 45-64세의 중장년층이 그 다음으로 많았다. 전문의약품 중 오를리스타트 역시 가장 많이 보고된 연령대는 18-44세(7,570건, 24.4%)였으나, 45-64세(7,320건, 23.6%)와 큰 차이가 없었다. 한편, 리라글루티드와 세마글루티드는 45-64세 중장년층에서 가장 많이 보고되었다(Table 2).

## 2. 보고된 이상사례의 대분류(신체기관계분류, System organ class, SOC)

ICSR이 제출된 8종의 약물 중 5종(초마황, 가르시니아 캄보지아, 오를리스타트, 리라글루티드, 세마글루티드)에서 공통적으로 가장 많이 확인된 신체기관계분류(System organ class, SOC)는 위장관 장애였다. 특히 전문의약품 3종은 위장관 장애의 비중이 50% 내외로 다른 SOC를 압도하였다. 위장관 장애 다음으로 ICSR에서 자주 등장한 SOC는

신경계 장애였다. 마황속, 가르시니아 캄보지아, 녹차 추출물 및 3종의 전문의약품 모두 신경계 장애 관련 이상사례를 언급한 경우가 2번째로 많았다. 한편, 정신 장애는 초마황(37.5%)과 마황속(33.9%)에서 가장 많이 언급된 SOC였고, 심장 장애도 각각 25.0, 25.4%로 자주 언급되었다. 가르시니아 캄보지아의 경우, 위장관 장애(36.1%), 신경계 장애(31.9%)에 이어 간담도 장애(20.8%)가 세 번째로 자주 등장하였고, 녹차의 경우, 간담도 장애가 언급된 ICSR이 전체 보고의 35.5%로 SOC 중 가장 많은 비율을 차지하였다. 전문의약품 3종에서 가장 많이 등장한 SOC 1, 2위는 위장관 장애, 신경계 장애였고, 3순위는 오를리스타트의 경우, 피부 및 피하조직 장애(7.1%), 리라글루티드와 세마글루티드는 모두 대사 및 영양장애(11.9%, 14.6%)로 동일하였다(Table 4).

## 3. 보고된 이상사례의 특성

단 1건의 ICSR이 보고된 중마황을 제외한 7종 약물의 ICSR에 언급된 이상사례를 모두 검토하여 각 약물 별 최다빈도 이상사례를 5순위까지 표로 제시하였다(Table 5). 대체로 오심, 구토, 설사, 두통과 같은 가볍고 주관적인 증상이 많았다. 하지만 AST, ALT와 같은 혈액검사 수치의 이상, 약인성 간손상, 간염과 같은 객관적 검사 소견이나 임상적으로 유의한 질병, 그리고 자살과 같은 응급하고 위중한 사례도 다빈도 이상사례에 포함된 경우가 있었다(Table 5). 초마황과 중마황, 가르시니아 캄보지아를 제외한 5종의 약물 관련 보고서에서는 드물지만 사망 및 사망에 준하는 상황도 보고된 바 있었다(Table 6).



Table 4. Reporting Rate of Adverse Events by System of Organ Class in Individual Case Reports

| Class/Search term                               | Ephedra Herba            |                             |                        | Garcinia Cambogia              | Green tea                    | Orlistat               | Liraglutide               | Semaglutide               |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   | Ephedra sinica<br>(n=24) | Ephedra intermedia<br>(n=1) | Ephedra spp.<br>(n=59) | Garcinia gummi-gutta<br>(n=72) | Camellia sinensis<br>(n=172) | Orlistat<br>(n=31,035) | Liraglutide<br>(n=54,018) | Semaglutide<br>(n=36,498) |
| Blood and lymphatic system disorders            | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 3 (5.1)                | 7 (9.7)                        | 5 (2.9)                      | 192 (0.6)              | 252 (0.5)                 | 152 (0.4)                 |
| Cardiac disorders                               | 6 (25.0)                 | 0 (0)                       | 15 (25.4)              | 6 (8.3)                        | 1 (6.4)                      | 586 (1.9)              | 1,251 (2.3)               | 941 (2.6)                 |
| Congenital, familial and genetic disorders      | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 1 (1.7)                | 0 (0)                          | 0 (0)                        | 30 (0.1)               | 54 (0.1)                  | 26 (0.1)                  |
| Ear and labrinth disorders                      | 0 (0)                    | 1 (100)                     | 0 (0)                  | 0 (0)                          | 0 (0)                        | 134 (0.4)              | 289 (0.5)                 | 333 (0.9)                 |
| Endocrine disorders                             | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 0 (0)                  | 0 (0)                          | 4 (2.3)                      | 92 (0.3)               | 336 (0.6)                 | 183 (0.5)                 |
| Eye disorders                                   | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 4 (6.8)                | 3 (4.2)                        | 3 (1.7)                      | 333 (1.1)              | 969 (1.8)                 | 1,771 (4.9)               |
| Gastrointestinal disorders                      | 9 (37.5)                 | 0 (0)                       | 12 (20.3)              | 26 (36.1)                      | 34 (19.8)                    | 17,636 (56.8)          | 25,728 (47.6)             | 18,137 (49.7)             |
| Hepatobiliary disorders                         | 1 (4.2)                  | 0 (0)                       | 7 (11.9)               | 15 (20.8)                      | 61 (35.5)                    | 746 (2.4)              | 1,080 (2.0)               | 662 (1.8)                 |
| Immune system disorders                         | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 2 (3.4)                | 0 (0)                          | 2 (1.2)                      | 279 (0.9)              | 599 (1.1)                 | 364 (1.0)                 |
| Infections and infestations                     | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 3 (5.1)                | 3 (4.2)                        | 3 (1.7)                      | 992 (3.2)              | 1,966 (3.6)               | 1,631 (4.5)               |
| Metabolism and nutrition disorders              | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 8 (13.6)               | 5 (6.9)                        | 8 (4.7)                      | 1,426 (4.6)            | 6,425 (11.9)              | 5,344 (14.6)              |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 7 (11.9)               | 4 (5.6)                        | 10 (5.8)                     | 1,344 (4.3)            | 2,088 (3.9)               | 1,868 (5.1)               |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified     | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 0 (0)                  | 0 (0)                          | 1 (0.6)                      | 163 (0.5)              | 2,123 (3.9)               | 542 (1.5)                 |
| Nervous system disorders                        | 3 (12.5)                 | 1 (100)                     | 18 (30.5)              | 23 (31.9)                      | 29 (16.9)                    | 3,056 (9.8)            | 7,409 (13.7)              | 5,745 (15.7)              |
| Psychiatric disorders                           | 9 (37.5)                 | 0 (0)                       | 20 (33.9)              | 9 (12.5)                       | 25 (14.5)                    | 1,399 (4.5)            | 2,335 (4.3)               | 2,100 (5.8)               |
| Renal and urinary disorders                     | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 5 (8.5)                | 7 (9.7)                        | 3 (1.7)                      | 1,023 (3.3)            | 1,370 (2.5)               | 1,076 (2.9)               |
| Reproductive system and breast disorders        | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 0 (0)                  | 0 (0)                          | 3 (1.7)                      | 825 (2.7)              | 639 (1.2)                 | 498 (1.4)                 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0)                    | 0 (0)                       | 7 (11.9)               | 6 (8.3)                        | 9 (5.2)                      | 774 (2.5)              | 1,529 (2.8)               | 1,227 (3.4)               |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | 1 (4.2)                  | 0 (0)                       | 10 (16.9)              | 6 (8.3)                        | 12 (7.0)                     | 2,210 (7.1)            | 3,563 (6.6)               | 2,844 (7.8)               |
| Vascular disorders                              | 1 (4.2)                  | 1 (100)                     | 9 (15.3)               | 7 (9.7)                        | 10 (5.8)                     | 552 (1.8)              | 893 (1.7)                 | 753 (2.1)                 |

n : number of individual case safety reports. Numbers in parentheses are percentages per the total number of cumulative reports for each medicine.

Table 5. Top 5 Adverse Events in Individual Case Safety Reports

| Ephedra Herba            |                        | Garcinia Cambogia               |                              | Green tea                  |                           | Orlistat                       |              | Liraglutide                |                 | Semaglutide                  |                  |                             |                 |
|--------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| Ephedra sinica<br>(n=24) | Ephedra spp.<br>(n=59) | Garcinia gummi-gutta<br>(n=72)  | Camellia sinensis<br>(n=172) | Orlistat<br>(n=31,035)     | Liraglutide<br>(n=54,018) | Semaglutide<br>(n=36,498)      |              |                            |                 |                              |                  |                             |                 |
| Insomnia<br>(29.2)       | 7<br>(29.2)            | Nausea<br>(10.2)                | 6<br>(10.2)                  | Headache<br>(11.1)         | 8<br>(11.1)               | Hepatitis<br>(11.0)            | 19<br>(11.0) | Drug ineffective<br>(14.4) | 4,463<br>(14.4) | Nausea<br>(36.4)             | 11,284<br>(36.4) | Nausea<br>(27.0)            | 8,366<br>(27.0) |
| Palpitations<br>(25.0)   | 6<br>(25.0)            | Heart rate inc.<br>(6.8)        | 4<br>(6.8)                   | Nausea<br>(9.72)           | 7<br>(9.72)               | Nausea<br>(7.6)                | 13<br>(7.6)  | Constipation<br>(10.4)     | 3,243<br>(10.4) | Vomiting<br>(16.5)           | 5,124<br>(16.5)  | Vomiting<br>(14.1)          | 4,365<br>(14.1) |
| Dyspepsia<br>(16.7)      | 4<br>(16.7)            | Muscle spasms<br>(6.8)          | 4<br>(6.8)                   | DILI<br>(9.72)             | 7<br>(9.72)               | Jaundice<br>(6.4)              | 11<br>(6.4)  | Diarrhoea<br>(9.0)         | 2,800<br>(9.0)  | Diarrhoea<br>(15.2)          | 4,707<br>(15.2)  | Diarrhoea<br>(13.4)         | 4,151<br>(13.4) |
| ALT inc.<br>(12.5)       | 3<br>(12.5)            | Somnolence<br>(6.8)             | 4<br>(6.8)                   | Drug interaction<br>(8.33) | 6<br>(8.33)               | Hepatic cytolysis<br>(5.2)     | 9<br>(5.2)   | Steatorrhoea<br>(9.0)      | 2,779<br>(9.0)  | Blood glucose inc.<br>(11.1) | 3,456<br>(11.1)  | Offlabel use<br>(10.3)      | 3,187<br>(10.3) |
| AST inc.<br>(12.5)       | 3<br>(12.5)            | Toxicity to various a.<br>(6.8) | 4<br>(6.8)                   | Drug ineffective<br>(6.94) | 5<br>(6.94)               | Hepatitis acute<br>(5.2)       | 9<br>(5.2)   | Weight increased<br>(7.6)  | 2,368<br>(7.6)  | Headache<br>(9.6)            | 2,971<br>(9.6)   | Decreased appetite<br>(7.9) | 2,452<br>(7.9)  |
|                          |                        | Completed suicide<br>(6.8)      | 4<br>(6.8)                   | Abdominal pain<br>(6.94)   | 5<br>(6.94)               | Hepatitis cholestatic<br>(5.2) | 9<br>(5.2)   |                            |                 |                              |                  |                             |                 |
|                          |                        |                                 |                              | Diarrhoea<br>(6.94)        | 5<br>(6.94)               |                                |              |                            |                 |                              |                  |                             |                 |

Inc : increased, a : agents, DILI : drug-induced liver injury

n : number of individual case safety reports. Numbers in parentheses are percentages per the total number of cumulative reports for each medicine

Table 6. Adverse Events Resulting in Death or Equivalent to Death in Individual Case Safety Reports

| Adverse event/Medicine        | Ephedra spp.<br>(n=59) | Camellia sinensis<br>(n=172) | Orlistat<br>(n=31,035) | Liraglutide<br>(n=54,018) | Semaglutide<br>(n=36,498) |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Death                         | 3 (5.08)               | 1 (0.58)                     | 53 (0.17)              | 143 (0.26)                | 62 (0.17)                 |
| Sudden death                  |                        |                              | 12 (0.04)              | 17 (0.03)                 | 8 (0.02)                  |
| Sudden cardiac death          |                        |                              | 1 (0.00)               | 1 (0.00)                  | 2 (0.01)                  |
| Brain death                   | 1 (1.69)               |                              |                        | 2 (0.00)                  |                           |
| Apparent death                |                        |                              | 10 (0.03)              |                           |                           |
| Cardiopulmonary failure       |                        |                              | 3 (0.01)               | 2 (0.00)                  |                           |
| Cardiac arrest                | 2 (3.39)               |                              |                        | 43 (0.08)                 | 22 (0.06)                 |
| Cardio-respiratory arrest     | 3 (5.08)               |                              | 1 (0.00)               | 10 (0.02)                 | 3 (0.01)                  |
| Respiratory arrest            | 1 (1.69)               |                              |                        | 5 (0.01)                  | 2 (0.01)                  |
| Pulseless electrical activity |                        |                              | 5 (0.02)               | 7 (0.01)                  | 2 (0.01)                  |
| Ventricular tachycardia       |                        |                              | 2 (0.01)               | 13 (0.02)                 | 1 (0.00)                  |
| Ventricular fibrillation      |                        |                              | 3 (0.01)               | 7 (0.01)                  | 3 (0.01)                  |
| Completed suicide             | 4 (6.78)               |                              |                        |                           |                           |

n : number of individual case safety. n : number of individual case safety reports. Numbers in parentheses are percentages per the total number of cumulative reports for each medicine

## IV. 고찰

### 1. 연구의 의의와 자료원의 한계

이 연구는 한의학 분야에서 VigiAccess의 활용 가능성 및 향후 과제를 탐색하는 목적으로 VigiAccess에서 비만 치료제 유형별 대표 약물 검색 결과를 제시하였다. VigiAccess는 지난 50여 년간 WHO의 PIDM에 참여한 모든 국가에서 제출한 약물 이상 사례 보고서가 쌓인 국제적 데이터베이스 기반의 정보를 제공한다는 점이 강점이다<sup>7</sup>. 다만 이 데이터베이스가 제공하는 자료는 약물과 이상사례 사이에 인과관계가 확인된 사례만이 선별된 것이 아니라는 점을 이해해야 한다<sup>13</sup>. 특히 각 국가마다 자발적 부작용 보고 관련 국내 규정과 보고지침이 달라 VigiBase에 제출되는 이상사례의 인과관계나 데이터의 품질에 편차가 크다는 점도 알고 있어야 한다<sup>11</sup>. 약물과 이상사례 사이의 인과관계에 최소한의 가능성이 있어야만 VigiBase에 보고하는 경우도 있지만, 국가에 따라서는 특정 약물 투여 후 일정 기간 동안 관찰된 이상사례는 무조건 다 보고하기도 한다<sup>22</sup>. 예를 들어 ICSR 제출량이 가장 많은 미국은 인과성과 관계없이 모든 이상사례를 보고하는 것을 원칙으로 하고 있다<sup>22</sup>. 또한 실제로 발생한 모든 이상사례가 VigiBase에 보고되지 못한다. 과소보고나 편향보고는 이 제도의 태생적 한계로 인정되고 있다<sup>23</sup>. 뿐만 아니라, 본문에서 살펴본 대로 환자의 성별이나 연령대 등 기초 정보가 누락된 보고서도 상당히 많았으며, 간략한 통계처리 결과만 보여주는 VigiAccess의 특성상 개별 사례 수준의 상세한 정보는 도출할 수 없다는 점을 감안하고 이 연구를 들여다볼 필요가 있다.

### 2. 개별 약물 별로 보고된 ICSR의 특성

#### 1) 마 황

비만치료용 한약재 대표 약물로 선정한 마황은 본래 한의학에서 전통적으로 호흡기 감염, 천식, 피부 및 관절질환 등에 흔히 사용된 약재이다<sup>20</sup>. 마

황의 에페드린형 알칼로이드가 교감신경계를 흥분시켜 식욕을 억제하고 콜레스테롤 흡수를 방해하며 지방조직의 에너지 소비를 늘려 체지방 감소에 효과적이라는 사실이 알려지면서 마황은 1990년대 미국에서 체중감량 및 운동능력 향상 목적의 보조제로 절찬리에 판매되었다<sup>24</sup>. 마황 및 에페드린 성분의 보조제가 의료인의 통제 없이 무분별하게 사용되면서 다수의 부작용 사례가 보고되었고 사망, 심근경색, 뇌혈관질환을 포함한 중대한 이상사례가 이어지면서 2004년 미국 FDA는 식품보조제에 마황 및 에페드린 성분의 사용을 금지하였고, 이 조치는 전 세계적으로 마황 및 천연물 유래 물질의 안전성에 대한 경각심을 높였다<sup>24</sup>. VigiAccess에서 확인 가능한 마황 관련 이상사례 최초 보고 연도가 1990년대 후반이고 이후 보고 건수가 증가하다가 2010년대 이후 급격히 감소하여 최근까지 감소 상태를 잘 유지하고 있는 것은 마황 및 에페드린 성분의 무분별한 사용을 엄격히 제한한 조치 이후 전세계의 많은 지역에서 이전에 비해 통제된 상황에서 사용되고 있는 상황을 반영하는 것으로 해석할 수 있다. 반면, 주로 아시아에서 보고된 초마황 사례는, 한의학 등 주로 전통의학종사자에 의해 비만 외에도 다양한 질병 치료 목적<sup>20</sup>으로 사용되는 마황의 이상사례를 좀 더 잘 보여준 것일 수 있다.

#### 2) 가르시니아 캄보지아

건강기능식품 원료 대표 약물로 선정한 가르시니아 캄보지아는 인도 서남부 자생 열대식물이다<sup>25</sup>. 1960년대 열매 껍질 추출물에서 추출한 hydroxycitric acid에 ATP 시트르산 분해효소의 억제 효과가 있음을 확인한 이래 실험실 연구를 통해 지방산 합성 억제, 음식섭취 감소에 의한 체중감소 효과를 확인하였고 이후 인간 대상 임상연구가 시작된 1990년대부터 체중감량 목적의 일반의약품이나 보조제에 널리 사용되었다<sup>25</sup>. 그러던 중 2002년 미국 및 캐나다에서 가르시니아 캄보지아와 마황, 녹차 성분 등을 포함한 지방연소 효능의 건강보조제 하이드록시컷(Hydroxycut)이 출시한 뒤 일련의 간손

상 보고가 이어졌다<sup>26</sup>. 2003년 제품에서 마황을 제거한 이후에도 간독성 사례보고가 지속되자 2009년 미국 FDA는 제품 사용 중단 경고 조치를 내렸고 제조업체는 해당 상품을 자발적으로 회수하였으며 이후 가르시니아 캄보지아와 마황이 모두 빠진 새로운 포플레이션의 제품을 재출시하여 판매하고 있다<sup>26</sup>. 이러한 사태를 통해 전세계적으로 가르시니아 캄보지아가 간손상을 포함한 이상반응을 일으킬 가능성에 대한 경각심이 높아졌다. 국내에서도 가르시니아 캄보지아 추출물의 안전성 평가에 대한 공감대가 형성되어 2016년 식약처는 해당 물질에 대한 재평가를 실시하고 한국보건 의료원에서 국내외 관련 근거에 대한 대대적 문헌 검토를 시행하기도 하였다<sup>27</sup>. 그러나 검토한 이상사례 대부분이 가르시니아 캄보지아 외에 다양한 물질이 혼합된 제품을 섭취한 것이었고 가르시니아 캄보지아의 위험성을 확정할 수 있는 근거가 부족하다는 결론을 도출하였다<sup>27</sup>. 가르시니아 캄보지아는 마황이 퇴출된 체중감량 보조제 시장에서 ephedrine 성분이 없는 상대적으로 안전한 천연물 중 하나로 각광받으면서 국내외에서 여전히 많이 사용되고 있다<sup>17</sup>. VigiAccess에서 확인 가능한 가르시니아 캄보지아 관련 이상사례 최초 보고 연도는 2002년으로 보조제 하이드록시켓이 출시된 시점과 일치한다. 이후 소수의 이상사례가 간간히 보고되다가 마황 관련 보고가 대폭 감소한 2010년대 중반 이후 보고건수가 증가하여 지금까지 매년 10건 이하의 이상사례 보고가 꾸준히 이어지고 있다. 이는 미국 보조제 시장에서 마황 퇴출 후 가르시니아 캄보지아가 마황을 대신하여 체중감량 목적으로 사용가능한 주요 천연 물질 중 하나로 자리잡은 상황을 반영한 것일 수 있다.

### 3) 녹차 추출물

녹차는 오래전부터 널리 사용된 기호음료이지만, 녹차에 포함된 카테킨 등 활성 성분의 항산화 효과가 암, 심혈관 질환 및 신경질환 등에 효과적이며 특히 체중감량에도 효과가 있는 것으로 알려

지면서 전통적 형태의 차가 아니라 녹차 추출물을 체중 감량 용도의 보조제나 일반의약품의 형태로 소비하는 사례가 증가하였고 그와 함께 이상사례 보고도 늘어났다<sup>28</sup>. 2000년대 초 아코파마(Arkopharma)사의 엑소리제(Exolise) 등 고용량 녹차 추출물을 원료로 한 체중감량 용도의 보조제가 프랑스 등 유럽에서 출시된 직후부터 간독성 사례 보고가 이어져 해당 제품은 시장에서 회수되었으나, 녹차 추출물을 활용한 비만 치료제는 여전히 사용되고 있다<sup>28</sup>. VigiAccess에서 확인 가능한 녹차 관련 이상사례 최고 보고 연도는 비만 환자 대상 녹차 추출물 임상시험이 발표되기 시작한 시기와 일치한다<sup>28</sup>. 이후 2010년대까지 연간 수십 건의 ICSR이 제출되다가 2018년 이후로는 5건 이하로 감소한 상태이다. 가르시니아 캄보지아와 녹차 추출물 모두 비만 치료제로 각광 받은 대표적인 천연물로, 마황속 보다는 약간 늦은 2002년부터 이상사례 보고가 시작되었다는 공통점이 있다.

### 4) 오를리스타트

오를리스타트는 로슈(Roche)사에서 제니칼(Xenical)이라는 상품명으로 출시한 경구용 의약품으로, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 시판 승인을 받은 최초의 비만 치료제이다<sup>29</sup>. VigiAccess에서는 1994년 최초 보고 이후 1998년부터 ICSR이 매년 끊이지 않고 제출되어 2008년 고점을 찍은 후 최근 보고가 감소하는 추세를 보였다. 이는 1998년 유럽을 시작으로 다음 해 미국에서 시판 승인을 받아 보급이 급격히 증가하였으나<sup>30</sup>, 최근 효과와 편의성을 갖춘 새로운 기전의 비만 치료제들이 출시되면서 사용량이 줄고, 급기야 2022년 미국소화기학회 지침에서 오를리스타트 사용을 반대하는 조건부 권고안까지 나온 상황을 반영하는 것으로 보인다<sup>31</sup>. 오를리스타트는 리파아제 억제제로 장에서 지방의 소화흡수를 억제하여, 중추신경계에 영향을 주지 않고도 체중 감량 효과를 발휘하는 약물로 각광받았다<sup>29</sup>. 따라서 전신 이상사례는 상대적으로 흔하지 않지만 배변 장애나 소화

장애와 같은 위장관 장애 발생은 일반적이다<sup>29</sup>. 최근 미국소화기학회가 오를리스타트의 사용을 더 이상 권장하지 않은 것은, 이 약물의 독성 때문이 아니라, 효능이 우수한 후세대 약물들이 이미 많이 출시된 현 시점에서, 오를리스타트 복용 시 흔하게 발생하는 위장관 부작용에 비해 보장 가능한 비만 치료 효과가 크지 않다고 판단했기 때문이다<sup>31</sup>. VigiAccess에서도 오를리스타트 관련하여 가장 많이 보고된 이상사례 용어는 약물이 효과가 없다 (drug ineffective)는 것이었고, 변비, 설사, 지방변 등 배변 관련 이상사례가 그 뒤를 이었다.

#### 5) 리라글루티드

리라글루티드는 노보 노디스크(Novo Nordisk)사에서 출시한 글루카곤유사펩타이드-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1) 수용체 작용제이다. 본래 2010년 2형 당뇨병 치료 목적으로 빅토자(Victoza)라는 상품을 발매하였으나 이후 체중 감량 효과도 확인되어 2014년 미국 FDA에서 비만 치료제로도 승인을 받아 삭센다(Saxenda)라는 상품으로도 판매되고 있다<sup>32</sup>. 삭센다는 2023년 현재 전세계 비만 시장의 절반을 차지할 정도로 널리 사용되고 있다<sup>19</sup>. VigiAccess에 제출된 리라글루티드 관련 최초 보고는 2000년이었고 이후 소수의 보고가 산발적으로 제출되다가 2010년 200건 보고 이후부터는 매년 보고가 끊이지 않고 있으며, 특히 2014년부터는 수천 건 이상의 보고가 이어지고 있다. VigiAccess는 약물을 상품명 수준이 아니라 활성 성분 기반의 일반명 수준에서 처리하므로, VigiAccess에 수록된 이상사례는 비만 치료제인 삭센다뿐 아니라 당뇨병 치료제인 빅토자 투약 후 발생한 이상사례도 섞여 있다는 것을 고려해야 하며, 이렇게 보면 약물의 출시와 이상사례 보고 증가 시점이 정확히 맞아 떨어지는 것으로 보인다.

#### 6) 세마글루티드

세마글루티드는 리라글루티드와 마찬가지로 노보 노디스크에서 출시한 GLP-1 수용체 작용제이다. 작용 기전은 리라글루티드와 유사하나 매일 1

회 피하 주사해야 했던 기존 약물에 비해 약효 지속기간이 길어 주 1회 주사하더라도 유사한 효과를 기대할 수 있고 안전성도 두루 갖추어 최근 전 세계적으로 초미의 관심을 받고 있는 약물이다<sup>33</sup>. 먼저 2017년 2형 당뇨병 치료제로서 오젠퍹(Ozempic) 이미 FDA 시판 승인을 받았고, 이후 용량을 감량하여 비만 치료제로 개발된 위고비(Wegovy)는 2021년 미 FDA 승인을 받아 미국에서 첫 출시된 이후 2023년부터 일부 국가에서 시판을 시작하였다<sup>33</sup>. 국내에서는 2022년 당뇨병 치료제인 오젠퍹이 출시됐으며 위고비는 2023년 4월 시판 허가를 받았으나 아직 출시되지 않은 상태이다<sup>19</sup>. VigiAccess에서는 2011년 ICSR 최초 보고 이후, 오젠퍹이 출시된 이후인 2018년부터 보고 건수가 급속히 증가하여 위고비가 출시된 2021년부터는 연간 보고량이 리라글루티드 ICSR의 1.5배를 넘고 있다. 세마글루티드 관련 ICSR의 다빈도 SOC 및 주요 PT는 같은 GLP-1 수용체 작용제 계열의 리라글루티드와 유사한 특성을 보였다. 다만, 세마글루티드의 다빈도 PT 중 미허가 적응증에 대한 사용(offlabel use)이 전체 ICSR의 10%에 이를 정도로 많았던 것은 뒤늦게 승인된 비만 치료제로의 출시가 지연되고 있는 현재 상황에서 세마글루티드의 사용 실태를 반영하고 있는 것으로 추정된다.

### 3. ICSR 제출 대륙의 분포

ICSR을 제출한 대륙 분포를 살펴보면 거의 모든 약물에서 아메리카의 보고량이 가장 많았고 유럽이 그 뒤를 이었다. 미국은 전통적으로 ICSR을 가장 많이 제출하는 국가이다<sup>6,22</sup>. 2022년 기준 최근 1년간 VigiBase에 보고된 ICSR의 43%가 모두 미국에서 보고된 것이었을 정도이다<sup>6</sup>.

이 논문에서 검토한 약물 중 마황속과 오를리스타트는 아메리카 집중도가 특히 컸는데, 이는 앞서 개별 약물별 고찰에서 살펴본 바와 같이, 마황속 관련 ICSR이 주로 1990년대 후반부터 미국에서 체중감량 목적의 보조제로 폭발적인 판매된 시기의

특성을 반영하고, 오를리스타트는 미국 FDA의 시판 승인을 받은 최초의 비만 치료제라는 점이 기여하였을 것으로 생각된다.

이런 면에서 마황속과 달리 초마황 관련 보고는 아시아에만 집중되어 있는 것이 독특하다. 또한 녹차 추출물 관련 보고가 많은 대륙은 유럽과 아메리카 순이었는데, 이는 녹차 추출물을 비만 치료용 약물로 개발하여 출시한 제약회사(Akopharma) 본사가 프랑스인 점을 감안할 필요가 있어 보인다.

#### 4. 환자의 성별 분포

검색한 모든 약물의 ICSR에서 여자 환자가 더 많았다. 비만은 대체로 남자보다 여자에서 더 흔할 뿐 아니라<sup>34</sup>, 여자가 남자에 비해 약물이상반응에 더 취약하다고 알려진 것을 고려하면<sup>35</sup>, 이러한 성비 차는 매우 자연스러워 보인다. 특히 마황속을 제외한 천연물 계열의 약물들, 즉 초마황, 가르시니아 캄보지아, 녹차 관련 ICSR이 보고된 환자의 70% 이상이 여자였는데, 이는 생약 및 식품 보조제 이용은 남자보다 여자가 더 많다는 보고와도 일치한다<sup>36</sup>. 마황속은 남녀비가 1:1.2로 성비 차가 가장 작은 약물이었었는데, 건강보조제로 사용된 마황이 체중감량뿐 아니라 운동능력 향상과 피로 회복 목적으로도 인기를 얻었던 것과 관련된 것일 수 있다<sup>37</sup>.

#### 5. 환자의 연령대 분포

환자 연령대는 18-44세의 청년층이 가장 많았고, 45-64세 중장년층이 그 다음으로 많았다. 고령층에 비해 젊은 성인이 체중감량 보조제를 더 많이 이용하는 것으로 알려진 것과 일치하는 결과이다<sup>24</sup>. 예외적으로 리라글루티드와 세마글루티드는 45-64세 중장년층의 보고율이 가장 높았고, 특히 세마글루티드는 18-44세보다 오히려 65-64세의 노년층 비율이 더 높았다. 이는 GLP-1 수용체 작용제인 두 약물의 적응증이 비만뿐 아니라 2형 당뇨병으로 승인된 것과 관련있을 것으로 보인다.

#### 6. 다빈도 SOC

일반적으로 약물이상반응이 가장 흔하게 발생하는 SOC는 위장관이다<sup>38</sup>. 이 연구에서도 위장관 장애가 가장 많았고, 특히 전문의약품 3종의 경우, 위장관 장애의 비중이 전체 보고 건의 절반 내외로 압도적이었다. 오를리스타트는 배변장애를 비롯한 위장관장애 발생이 매우 흔하며<sup>29</sup>, 리라글루티드와 세마글루티드 같은 GLP-1 수용체 작용제 역시 약물의 작용 기전 상 위배출 속도가 지연되고 구역 증추를 자극하여 오심, 구토, 설사, 변비와 같은 위장관 증상이 가장 흔한 부작용으로 알려진 것과 일치하는 결과이다<sup>39</sup>.

위장관 장애 다음으로 많은 비중을 차지한 SOC는 신경계 장애로, 초마황, 중마황을 제외한 모든 약물에서 상위 2, 3위권에 포함되었다. 신경 계통에 속하는 이상사례를 PT 수준에서 살펴보면 두통, 현훈 등 가볍고 흔히 발생하는 주관적 임상 증상이 대다수였다.

마황류 약물의 다빈도 SOC는 여타 약물과는 다른 특성을 보였다. 초마황과 마황속 모두 정신 장애 계통이 가장 많이 보고되었다. 다만, PT 단위로 살펴보면, 이 두 약물은 서로 다른 특성을 보였다. 즉, 초마황은 7건의 불면과 1건의 불안이 보고되어 주관적인 경도 임상 증상이 전부였으나, 마황속 관련 정신 계통 장애로 가장 많이 언급된 PT는 자살 (completed suicide, 4건)이었고, 공격성, 환각, 피해망상 등 확인한 정신질환 및 관련 증상도 있었다. 마황의 주요 활성 성분인 에페드린형 알칼로이드가 혈액뇌장벽을 쉽게 통과하여 암페타민과 유사한 중추신경계 자극 효과를 발휘하는 점이 이러한 특성과 관련있을 수 있다<sup>24</sup>.

심장 계통의 장애 역시 초마황과 중마황에서만 상위 3위권 이내에 포함되었다. 1990년대 후반 미국 FDA에서 발표된 보고서에도 마황 관련 이상사례가 가장 많이 보고된 신체 계통이 심혈관계였다<sup>40</sup>. 에페드린의 교감신경 자극 효과가 빈맥을 포함한 심부정맥을 일으켰을 것으로 쉽게 추측할 수 있다<sup>20,40</sup>.

다만 우리 연구에서 확인된 초마황 관련 심장 계통의 장애를 PT 단위에서 살펴보면 두근거림 6건이 전부였다. 그러나 마황속 관련 보고는 총 15건이었는데 이 중에는 두근거림과 같은 주관적 임상 증상 외에도 확인한 심부정맥 및 심장질환 관련 용어가 다수 등장하였으며, 특히 심정지와 같은 SAE도 포함되어 있어, 두 약물간 확인한 차이를 보였다. 비록 마황류 관련 ICSR 수가 수십 건 수준으로, 해당 약물의 잠재적 이상사례를 충분히 반영하지 못했을 수 있지만, 마황의 종류에 따라 PT의 중증도에 확인한 차이가 있는 것은, 앞서 언급했듯 마황속 관련 보고는 대체로 미국에서 체중감량 목적의 보조제로 무분별하게 사용된 상황을, 그리고 초마황은 주로 아시아에서 질병 치료 목적으로 통제된 조건에서 처방된 상황을 반영한 데에 기인하였을 것으로 생각된다.

가르시니아 캄보지아와 녹차 추출물의 다빈도 SOC 중에는 다른 약물에서는 눈에 띄지 않던 간담도 장애가 포함되어 있었다. 이들 약물의 5대 다빈도 PT 중에도 간담도 장애에 해당하는 용어들이 등장하였다. 가르시니아 캄보지아에는 7건의 약인성 간손상이 포함되어 있었고, 녹차 추출물의 경우 5대 다빈도 PT 대다수가 간염, 황달 등 간담도 계통의 질병 및 징후에 집중되었다. 이들 약물 복용 후 간손상 사례에 대해서는 앞서 개별 약물별 고찰에서 논의한대로 이미 국내외적으로 회자된 바 있다<sup>26-28</sup>.

## 7. 다빈도 PT 및 SAE

각 약물별 5대 다빈도 이상사례는 오심, 구토, 설사, 두통과 같은 경미하고 주관적인 증상이 대부분이었는데, 특히 전문의약품의 경우 잘 알려진대로 위장관 계통의 증상이 집중적으로 등장하였다. 주목할 것은 비만치료제의 이상사례로 체중증가나 효과없음, 식욕감소와 같은 용어도 다빈도 이상사례에 포함되었다는 점이다. 자발적 부작용 보고의 대상이 반드시 의학적 치료가 필요하거나 중증의

이상사례만이 포함되는 것이 아니며, 실제로 이 연구에 포함된 전문의약품들처럼 이상사례 보고가 활발한 분야에서는 이와 같이 사소해 보일 수 있는 상황이라도 이상사례의 정의, 즉 “의약품 등의 투여나 사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 아니한 징후, 증상 또는 질병”<sup>3</sup>에 부합한다면 모두 보고 대상으로 간주하고 적극 보고하고 있음을 확인할 수 있다.

한편, 이, 연구에서 사망 및 사망에 준하는 상황에 해당하는 이상사례를 따로 검토했는데, ICSR이 50건 이상인 6종의 약물 중 가르시니아 캄보지아를 제외한 모든 약물에서 사망 사례가 보고되었다. 그러나 대부분 전체 보고서 수 대비 1% 미만에 불과했던 것에 비해 마황속의 경우에만 총 59건의 보고서 중에 3건의 사망과 4건의 자살을 포함하여 5% 이상의 비교적 높은 보고율을 보였다. 미 FDA는 이러한 이유로 식품보조제에 마황 및 에페드린 성분의 사용을 금지하는 극단적인 조치를 감행하기에 이른 것이다<sup>24</sup>. 앞서 언급했듯 마황속과 초마황은 서로 다른 투약 환경에서의 이상사례를 반영하고 있는 것으로 보인다.

## 8. ICSR 누적 보고건 수

오를리스타트, 리라글루티드와 세마글루티드를 포함한 전문의약품들은 천연물 계열의 약물들에 비해 제출된 보고서 수가 압도적으로 많았다. 오늘날 새로 개발된 많은 의약품들이 다국적 제약사를 통해 전 세계에서 동시다발적으로 사용되는 현실을 감안하더라도, 최근 수년 사이 일부 국가에서만 출시되기 시작한 세마글루티드 관련 이상사례 보고가 지금까지 누적된 생약계열 약물의 ICSR 수는 물론, 가장 오랫동안 사용된 비만 치료용 전문의약품인 오를리스타트 관련 보고 건수를 뛰어넘었다는 것은 우리에게 시사하는 바가 크다.

세마글루티드는 기존의 비만치료제에 비해 작용 시간이 길고 체중감량 효과가 우수할 뿐만 아니라 허용 가능한 수준의 안전성과 이에 기반한 높은

순응도를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>41</sup>. 실제로 세마글루티드의 이상사례는 절대 다수가 위장관 계통의 가벼운 이상인데 그마저도 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>39</sup>. VigiAccess에 제출된 3만 건이 넘는 ICSR 중에는 SAE도 있고 드물지만 사망 사례도 있었으나, 전체 데이터베이스 내에서 의미 있는 실마리 정보로 간주되지 않는 수준이었으며, 세마글루티드 시장은 여전히 전세계에서 빠르게 성장하고 있다. 다시 말하면, 단순히 ICSR 보고가 많다고 하여 안전성에 문제가 있는 약물로 간주되지 않는다는 뜻이다.

상대적으로 ICSR 수가 적었던 천연물 계열의 약물 중에는 그나마 녹차 추출물, 가르시니아 캄보지아, 마황속 관련 보고서가 50건 이상으로 많은 편이었다. 녹차 추출물은 국내에서 비만 치료용 일반의약품으로도 유통되지만, 이들은 공통적으로 건강기능식품 혹은 보조제로 국내외에서 널리 사용된 물질이다<sup>17,24,25,28</sup>. 반면, 한약재로 활용되는 특정 마황 종 관련 보고는 상대적으로 희소하였고, 특히 한약제제인 태음조위탕 및 그 성분명으로는 검색되는 보고서가 없었다. 이 연구의 검색 대상은 아니었으나 국내에서 비만 치료용 일반의약품으로 출시된 바 있는 또 다른 한약제제인 방기황기탕과 방풍통성산도 검색해 보았지만 결과는 역시 같았다. 이는 통상의약품에 비해 천연물 계열 관련 보고가 희소하며, 그중에도 특히 한의약 분야는 현재 구축된 VigiAccess의 한계가 상당히 크다는 사실을 여실히 보여주는 증거이다.

#### 9. 한의약 분야에서 VigiAccess의 활용 가능성 및 향후 과제

한중일 3개국 모두 WHO PIDM에 참여하고 있고<sup>4</sup> PIDM의 대상에 생약 및 전통의약품도 포함되므로<sup>12</sup> 최소한 우리나라를 포함한 동아시아에서 최근 수십 년간 사용된 한약 이상사례도 응당 VigiAccess에 잘 반영되어 있어야 함이 마땅하다. 그러나 우리 연구에서 엿볼 수 있는 것처럼 한의

약 분야에서는 이상사례 보고가 충분히 잘 되고 있지 않은 것으로 보인다. 자발적 부작용 보고 제도에서 과소보고가 태생적 한계라고는 하지만, 특히 천연물 및 전통의약 분야에서 자발 보고가 부진하다는 것은 익히 잘 알려진 사실이다<sup>42</sup>. VigiBase에 제출되는 천연물 관련 ICSR이 점차 증가하고 있지만 아직까지도 전체 ICSR의 약 1%에 불과하다<sup>12</sup>. 통상의약품에 비해 천연물류의 이상사례 발생이 드물고, 이상사례가 발생하더라도 경미한 경우가 대부분이다 보니 보고의 필요성을 느끼지 않아서, 천연물류 약물이 약물감시의 대상이라는 것을 인지하지 못해서, 혹은 이러한 약물을 복용하고 있다는 사실을 의료인에게 알리기를 주저해서 등 다양한 요인이 자발 보고의 주요 장애로 작용한다고 알려져 있다<sup>42</sup>.

또한 자발적 부작용 보고 제도와 같은 약물감시 체계가 합성의약품 등 통상 의약계 위주로 개발되고 운영되다 보니 천연물 계열 약물 관련 이상사례가 규제당국에 보고된다 하더라도 데이터베이스 내에서 해당 사례가 제대로 처리되지 못하고 있기도 하다<sup>42</sup>. 예를 들어 국내 한의의료기관 내에서 통상 조제하여 투약하는 탕제나 환산제와 같은 형태의 비시판 한약은 자발적 부작용 보고제도에서 의약품으로 취급되지 않는다. 혹 데이터베이스 내에 관련 보고서가 제출된다 하더라도 비시판 한약은 많은 경우 그저 불특정 한약(unspecified herbal and traditional medicine)으로 처리되어 약물에 대한 결국 상세 정보를 잃게 된다<sup>17</sup>.

따라서 지금 이 상태로는 VigiAccess의 국제적 보편성에도 불구하고 한의약 분야에서만큼은 그 활용 가능성이 극히 제한적이라는 결론을 내릴 수밖에 없다. 그러나 이미 잘 구축된 약물감시 방법론과 PIDM의 네트워크를 활용한다면 한의약 분야에서도 실제임상자료에 기반한 안전성 정보를 얻는 것이 충분히 가능한 상황이며, 이를 위해서는 일단 이상사례 보고 건수를 늘려야 한다. 보고 대상이 반드시 의학적으로 위중한 사례이거나 해당



약물과의 인과관계가 입증된 경우로 한정되는 것이 아니라, 투여 시 의도하지 않은 부작용이라면 인과성을 완전히 배제 가능한 경우를 제외하고 모두 보고 가능하며, 보고 주체는 해당 약물을 처방한 의료인, 투여한 약사나 간호사, 제약회사 외에도 이상사례를 직접 겪은 환자 본인 혹은 이상사례를 목격한 주변인 모두 가능하다는 점을 주지시켜야 한다. 이들이 한약 관련 이상사례를 규제당국에 쉽게 보고할 수 있도록 적극적인 홍보와 교육, 격려가 필요하다. 특히 한의의료기관에서 조제된 비시판 한약의 경우, 한의의료기관 종사자가 직접 보고해야만 약물 및 환자의 임상적 상황에 대한 정보를 보고서에 상세히 담을 수 있다. 그러나 한약의 안전성에 대해 근거 없이 무분별한 비난이 앞서는 국내 상황에서 많은 한의사들이 한약 이상사례 보고가 오히려 한약의 유해성에 대한 의혹을 높이는 단서가 될 것을 염려하여 보고를 꺼리는 것도 이상한 일이 아니다. 하지만 자발적 부작용 보고제도에 의해 운영되는 약물감시야말로 안전한 약물 사용을 위한 근간이며, 국내 통상의약품의 경우 이렇게 축적된 약물 안전정보에 기반하여 의약품안전서비스(drug utilization review, DUR)나 의약품부작용 피해구제 제도가 운영되고 있고, 이러한 제도적 장치를 통해 환자와 처방의 모두 안심하고 의약품을 사용할 수 있다는 사실을 충분히 인식하고 안심할 수 있도록 제도의 정비와 인식의 전환을 위한 노력이 필요하다. 뿐만 아니라 보고된 사례가 데이터베이스 내에서 충분히 의미 있는 정보로 처리되게 하려면 제도와 시스템 정비가 반드시 이루어져야 한다. 아직도 약물감시의 사각지대에 놓여있는 비시판 한약도 정식으로 국내 자발적 부작용 보고의 대상으로 자리 잡아야 하며, 또한 이러한 약물에 대한 코딩 및 분류 체계 정비가 시급하다<sup>42</sup>.

## V. 결론 및 요약

이 연구는 한의약 분야에서 WHO의 약물 이상

사례 데이터베이스에 기반한 기본통계량을 대중에게 공개한 웹사이트인 VigiAccess의 활용 가능성과 향후 과제를 탐색하고자 시행한 단면연구이다. 국내에서 비만 치료 목적으로 자주 사용하는 한약재, 복합한약처방, 건강기능식품 원료, 일반의약품 및 전문의약품 중 대표 약물을 선정하여 관련 개별 약물이상반응 및 이상사례보고(ICSR) 현황을 VigiAccess에서 검색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

개별 약물이상반응 및 이상사례보고(ICSR)는 아메리카에서 대부분 제출하였지만, 초마황과 녹차 추출물 관련 보고서는 각각 아시아와 유럽에서 더 많이 제출되었다. 대체로 여자 환자에서 이상사례가 많이 발생했지만 마황속은 남녀 성비의 차이가 가장 크지 않았다. 환자의 연령대는 청년층에 집중되어 있었으나 GLP-1 수용체 작용제 계열의 약물은 좀더 고령층 환자도 많았다. 위장관 계통의 이상사례가 가장 보편적으로 많이 보고되었지만, 특히 위장관에서 작용하는 전문의약품들은 위장관 계통 이상사례가 다른 계통에 비해 압도적으로 많이 보고되었다. 마황류 약물들은 정신 장애와 심장 장애 계통의 이상사례 보고도 많아서 다른 약물과 차이를 보였다. 녹차 추출물과 가르시니아 캄보지아 관련 다빈도 이상사례 중에는 간담도 장애도 포함되어 있었다.

전문약품의 경우, VigiAccess를 통해 전 세계적으로 보고된 이상사례를 용이하게 확인할 수 있었다. 심지어 가장 최근 일부 국가에서 출시되기 시작한 신약의 경우에도 ICSR 제출량이 많아 해당 약물의 안전성 프로파일을 파악할 수 있었다. 그러나 상대적으로 천연물 계열의 약물, 특히 국내 한의약계에서 주로 사용되는 한약재나 한약 처방 관련 이상사례 보고는 상대적으로 매우 적었으며, 이러한 이유로 현재로서 VigiAccess를 한의약 관련 안전성을 파악하는 용도로 사용하기에는 다소 제한적이었다.

한의약계에서 VigiAccess와 같은 유용한 도구를 활용하기 위해서는 한약 사용자 및 관련 업무 중

사자들이 자발적 부작용 보고에 적극 참여하도록 교육 홍보 격려하여 보고량을 늘려야 한다. 이와 동시에 비서관 한약도 약물감시 제도권 내에 포함 시키고, 약물감시 데이터베이스 내에서 한약의 세부 정보가 보존될 수 있도록 한약 코딩 및 분류 체계를 시급히 정비하여야 한다.

### 참고문헌

1. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA* 2018;320(9):867-8.
2. Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source. *Brief Bioinform* 2021;22(6):bbab347.
3. Korea Institute of Drug Safety. Pharmacovigilance Terminology. [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/information/EgovDrugWatchTerm.do>
4. World Health Organization. The WHO Programme for International Drug Monitoring. [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>.
5. Uppsala Monitoring Centre. About the WHO PIDM: A global collaboration for patient safety. [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>.
6. Uppsala Monitoring Centre. The year in review, in July 2021 - June 2022, Uppsala Monitoring Centre. 2022.
7. World Health Organization. VigiAccess. [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://www.vigiaccess.org/>.
8. Sun W, Zhang W, Cai Y, Huang R, Gong S. Characteristic Analysis of Adverse Reactions of Five PD-1/PD-L1 Anti-cancer Monoclonal Antibodies Based on WHO-VigiAccess. *Herald of Medicine* 2023;42(6):851-8.
9. Li M, You R, Su Y, Zhou H, Gong S. Characteristic analysis of adverse reactions of five anti-TNF $\alpha$  agents: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess. *Front Pharmacol* 2023; 14:1169437.
10. Yamoah P, Mensah KB, Attakorah J, Padayachee N, Oosthuizen F, Bangalee V. Adverse events following immunization associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines: A descriptive analysis from VigiAccess. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(6):2109365.
11. Pandey D, Mehta G, Sachdeva M, Tripathi R. Adverse Event Following Immunization (AEFI) in Children: An Analysis of Reporting in VigiAccess. *Drug Res (Stuttg)* 2022;72(8):435-40.
12. van Hunsel F, Gattepaille LM, Westerberg C, Barnes J. in Pharmacovigilance for Herbal and Traditional Medicines: Advances, Challenges and International Perspectives: Barnes J, Editor. Reports for Herbal Medicines in the Global Suspected ADR Database VigiBase Pharmacovigilance for Herbal and Traditional Medicines: Advances, Challenges and International Perspectives, ed. *Springer International Publishing* 2022:279-90.
13. Korean Society for the Study of Obesity. Clinical Practice Guidelines for Obesity 2022. Seoul: Korean Society for the Study of Obesity; 2022.
14. Vidal J. Updated review on the benefits of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(4):S25-S8.
15. Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T.

- Poon JL, Kan H. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: A systematic literature review. *Obes Rev* 2021;22(11):e13326.
16. Kim SJ, Seo YH, Lee HS, Chang HK, Cho JH, Kim KW, et al. Research trends of herbal medicines for obesity: mainly since 2015 to 2019. *J Korean Med Rehabil* 2020;30(4):89-103.
  17. Ministry of Food and Drug Safety. Production performance statistics for food, etc. in 2022. 2023 [cited 2024 Feb 20]; Available from: [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_374/view.do?seq=30208&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm\\_seq\\_1=0&itm\\_seq\\_2=0&multi\\_itm\\_seq=0&company\\_cd=&company\\_nm=&page=1](https://www.mfds.go.kr/brd/m_374/view.do?seq=30208&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1).
  18. Kim YJ. Latest Knowledge in Obesity Treatment. *Pharm Review* 2023;12:1-18.
  19. Jo DJ. [Market Analysis] The biggest anti obesity drugs ever are coming, in *Monthly JoongAng, JoongAng Ilbo* S. 2023;Nov:140-3.
  20. Compliation Committee of Colleges of Korean Medicine Herbology Textbook. Textbook of Herbology. Seoul: Younglim Publisher: 2003.
  21. MedDRA Maintenance; Support Services Organization. Introductory guide MedDRA version 25.1. 2022.
  22. van Hunsel F, van de Koppel S, Skalli S, Kuemmerle A, Teng L, Wang JB, et al. Analysis of Hepatobiliary Disorder Reports Associated With the Use of Herbal Medicines in the Global Suspected ADR Database Vigibase. *Front Pharmacol* 2019;10:1326.
  23. Ghosh P, Dewanji A. Effect of reporting bias in the analysis of spontaneous reporting data. *Pharm Stat* 2015;14(1):20-5.
  24. Miller SC. Safety concerns regarding ephedrine-type alkaloid-containing dietary supplements. *Mil Med* 2004;169(2):87-93.
  25. Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pirotbelli A, Greenfield D, Nunez C. Garcinia cambogia (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(18):1596-600.
  26. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJI, et al. Hepatotoxicity Due to Hydroxycut: A Case Series. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1561-6.
  27. National Evidence-Based Health Collaboration Agency. Clinical safety and effectiveness evaluation of weight loss products (Garcinia cambogia and wild mango seed extract). Seoul: NECA: 2016.
  28. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(4):331-41.
  29. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20(3):270-9.
  30. Lean MEJ, Campbell P. Orlistat. *J Drug Eval* 2004;2(7):179-218.
  31. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 2022;163(5):1198-225.
  32. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Liraglutide for Type 2 diabetes and obesity: a 2015 update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(7):753-67.
  33. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss:

- A Google Trends Analysis. *Aesthet Surgery J* 2023;44(1):60-7.
34. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Curr Obes Rep* 2021;10(4):458-66.
35. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(6):349-51.
36. Stjernberg L, Berglund J, Halling A. Age and gender effect on the use of herbal medicine products and food supplements among the elderly. *Scand J Prim Health care* 2006;24(1):50-5.
37. Powers ME. Ephedra and its application to sport performance: another concern for the athletic trainer? *J Athl Train* 2001;36(4):420-4.
38. Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J* 1979;2(6199):1194-7.
39. Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Front Public Health* 2022;10:996179.
40. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000;343(25):1833-8.
41. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022;13:935823.
42. Kim MK, Woo YJ, Han CH. Current status of the spontaneous reporting and classification/coding system for herbal and traditional medicine in pharmacovigilance. *Integr Med Res* 2021; 10(1):100467.