



자발적 부작용 보고 데이터베이스를 이용한 DPP-IV inhibitor의 약물이상사례 분석

표혜정^{1†} · 김태영^{2†} · 최수빈² · 조형준² · 강해리² · 김정선³ · 곽혜선³ · 한지민^{2*}

¹이화여자대학교 임상보건융합대학원, ²충북대학교 약학대학, ³이화여자대학교 약학대학

Signal Detection of DPP-IV Inhibitors using Spontaneous Adverse Event Reporting System in Korea

Hyejung Pyo^{1†}, Tae Young Kim^{2†}, Su Been Choi², Hyeong Jun Jo², Hae Lee Kang², Jung Sun Kim³, Hye Sun Gwak³, and Ji Min Han^{2*}

¹College of Pharmacy and the Graduate School of Converging Clinical & Public Health, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 28160, Republic of Korea

³College of Pharmacy and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: The purpose of this study was to detect signals of adverse events (AEs) of DPP-IV inhibitors using the KIDs-Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database. **Methods:** This study was conducted using AEs reported from January 2009 to December 2018 in the KIDs-KAERS database. For signal detection, disproportionality analysis was performed. Signals of DPP-IV inhibitor that satisfied the data-mining indices of reporting odds ratio (ROR) were detected. **Results:** Among the total number of 10,364 AEs to all oral hypoglycemic agents, the number of reported AEs related to DPP-IV inhibitors was 1,674. Analysis of reported AEs of DPP-IV inhibitors at the SOC levels showed that Respiratory system disorders were the highest at 4.31 (95% CI 3.01-6.17), followed by Skin and appendages disorders at 2.04 (95% CI 1.74-2.38). When analyzing AEs reported at the PT level, pharyngitis was the highest at 73.90 (95% CI 17.59-310.49), followed by arthralgia at 6.08 (95% CI 2.04-18.11), and coughing at 5.21 (95% CI 2.07-13.15). **Conclusions:** Based on the result of the study, deeper consideration is required according to the characteristics of the patients in prescribing DPP-IV inhibitors among oral hypoglycemic agents, and continuous monitoring of the occurrence of related Adverse Drug Reactions during administration is also required.

KEYWORDS: Adverse event, data mining, dpp-IV inhibitor, Korea adverse event reporting system, signal detection

경구용 혈당 강하제는 작용기전에 따라 다음과 같이 incretin 효과를 증강시키는 DPP-IV inhibitor, 간에서 포도당합성을 억제하는 비구아니드계의 메트포르민, 신장 근위세뇨관에서 포도당 재흡수를 억제하는 Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) 억제제, 말초조직에서 인슐린저항성을 개선시키는 티아졸리딘디온, 베타세포로부터 인슐린 분비를 직접 자극하는 설

폰요소제,장에서 포도당 흡수를 억제하는 알파글루코시다아제 억제제 등으로 분류된다. 이들은 각각 다른 기전으로 혈당 강하 효과를 보이고 약제마다 장단점이 다르므로, 환자의 특성에 따라 약제를 선택하는 것이 중요하다. 또한 이들 약제는 부작용, 금기, 가격 면에서도 많은 차이를 보인다.¹⁾

인슐린을 분비하는 역할을 하는 incretin의 한 종류인 gluca-

[†]These authors equally contributed to the paper.

*Correspondence to: Ji Min Han, College of Pharmacy, Chungbuk National University, 1 Osongsaeangmyeong-ro, Cheongju, 28160, Republic of Korea
Tel: +82-43-249-1387, Fax: +82-43-268-2732, E-mail: jmhan@chungbuk.ac.kr

Received 24 March, 2024; Revised 23 May, 2024; Accepted 23 May, 2024

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

gon-like peptide-1 (GLP-1)은 DPP-IV에 의해 불활성화되어 그 작용이 감소한다. DPP-IV inhibitor는 이러한 DPP-IV를 억제하여 인슐린의 지속 분비를 유도함으로써 혈당 강하 효과를 나타내는 경구용 혈당 강하제이다.²⁾

일반적으로 DPP-IV inhibitor는 내약성이 우수하고 약제 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 약제 출시 초기의 한 메타분석에서 DPP-IV inhibitor는 저혈당의 위험을 증가시키지 않았으며, 구역, 구토, 설사와 같은 위장관계 부작용도 대조군에 비해 차이를 보이지 않았다.³⁾ 따라서 DPP-IV inhibitor는 비교적 안전한 약제로 인식되어 널리 사용되어 왔으나, 드물게 혈관부종이나 아나필락시스, Stevens-Johnson 증후군과 같은 피부 부작용이 보고된 바 있으며 최근에는 췌장염 및 췌장암의 발생과 관련된 문제가 제기되고 있다. 시판 후 시간이 지남에 따라 수포성 유사 천포창(bullous pemphigoid)의 발생이나 자가면역성 수포성 피부 질환(autoimmune blistering skin disease), 심장 부작용 등 드물지만 심각한 부작용의 발생도 보고되고 있다.⁴⁻⁷⁾

국내외적으로 시판 후 승인 단계에서 지역적, 국제적 약물 안전성 평가를 위한 주된 방법으로 의약품의 자발적 부작용 보고 자료가 활용되고 있다. 자발적 부작용 보고 제도는 시판 후 약물의 실마리정보 검색에 중추적 역할을 한다. 현재 우리나라에서는 일반인(소비자), 의약품전문가, 지역의약품안전센터, 제조·수입 업체, 우살라모니터링센터(세계보건기구-약물부작용모니터링센터), 식품의약품안전처와 연계하여 자발적 부작용 보고 시스템을 구축하고, 국내에서 발생하는 부작용을 자발적으로 보고받고 있다. 이를 통해 수집된 부작용 정보를 활용하여 실마리정보 탐색, 평가 및 안전성 정보를 생산, 제공하고 있으며, 자발적 부작용 보고 데이터베이스는 국제 약물감시 프로그램과 호환되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

본 연구에서는 국내 자발적 부작용 보고 데이터베이스의 분석을 통해 DPP-IV inhibitor에 의한 약물이상사례에 대한 실마리정보를 탐색함으로써 보다 안전한 약물 사용에 기여하고자 하였다.

연구 방법

자료원

본 연구는 2009년부터 2018년까지 10년간 한국의약품안전관리원(Korea institute of drug safety & risk management, KIDS)의 의약품이상사례보고시스템(Korea adverse event reporting system, KAERS)을 통해 보고된 의약품부작용보고원시자료 데이터베이스(KIDS-KAERS Database, KIDS-KD)를 이용하였다. 이 데이터베이스에는 환자 성별 및 연령 등 기본정보, 의심 약물의 성분명 및 투여목적(적응증) 등 의약품정보, 부작용의 발현일 및 종료일 등 부작용정보, 보고자정보, 인과성평가정보 등이 포함되어 있다. 약물명은 anatomical therapeutic chemical classification system (ATC) 코드를 사용하여 코딩 되었으며, 부

작용은 WHO adverse reactions terminology (WHO-ART) 중에서 preferred-terms (PTs) 및 included terms (ITs)로 코딩된 자료를 이용하였다. 데이터마이닝 분석을 위해 PTs와 ITs로 코딩된 부작용 자료는 WHO-ART 092 용어 체계를 활용해 수집되었으며, system-organ class (SOC) level로 코딩하였다.

연구 대상 약물 및 비교 대상 약물 선정

본 연구에서의 연구대상 약물은 DPP-IV inhibitor로 DPP-IV inhibitors (ATC code: A10BH), Sitagliptin (ATC code: A10BH01), Vildagliptin (ATC code: A10BH02), Saxagliptin (ATC code: A10BH03), Alogliptin (ATC code: A10BH04), Linagliptin (ATC code: A10BH05), Gemigliptin (ATC code: A10BH06), Evogliptin (ATC code: A10BH07)으로 정의하였다. 비교 대상 약물은 한국의약품안전관리원에 의심약물로 보고된 DPP-IV inhibitor 이외의 다른 모든 경구용 혈당강하제 중 복합제를 제외한 약물로, ATC코드로는 A10B를 포함하는 모든 코드 중 A10BH, A10BH01-07 및 복합제에 대한 코드를 제외한 코드이다.

이상사례 정의

알려진 이상사례는 식품의약품안전처 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, 미국 Food and Drug Administration (FDA) 약물 허가사항 데이터베이스에 사용상 주의사항에 포함된 내용을 이상사례로 정의하였다.

실마리정보 분석

본 연구에서는 보고된 이상사례 중 인과관계가 ‘확실함(certain)’, ‘상당히 확실함(probable/likely)’, ‘가능함(possible)’으로 이상사례를 분석에 포함하였다. 실마리정보를 파악하기 위해 불균형 측정(disproportionality analysis)에 기반을 둔 데이터 마이닝 기법을 사용하였다. 데이터 마이닝 분석을 위해 DPP-IV inhibitor의 ATC코드와 KD-보고된 약물이상사례의 WHO-ART의 SOCs와 PTs를 이용하여 약물-약물이상사례 조합을 생성하였으며, 실마리정보를 탐색하기 위해 데이터 마이닝 지표로 보고오즈비(reporting odds ratio, ROR)를 산출하였다. 이상사례 보고건에 대해서는 최초 보고만을 포함하였으며, 추적 보고는 제외하였다. 데이터 마이닝 지표의 산출식과 본 연구에 있어서의 실마리정보 기준은 Table 1로 나타내었다.^{5,11)}

통계분석

DPP-IV inhibitor와 그 외 모든 약제에 대해 2009-2018년까지 이상사례 수와 비율 및 성별, 연령, 보고 유형, 보고기관, 원보고자를 포함한 특성들을 분석하기 위해 카이 제곱 검정을 시행했다. DPP-IV inhibitor와 대조군의 이상사례 보고건의 차이를 확인하기 위하여 카이 제곱 검정을 시행하였다. 조정된 보고오

Table 1. Formulas of data mining indices and criteria for signal detection

Number of reports	Specific AEs	All other AEs
DPP-IV inhibitor	A	B
All other hypoglycemic drugs	C	D
Indices	Formula	Criteria of signal detection
ROR	(A/B)/(C/D)	ROR \geq 2, Chi-squared \geq 4, and report of AEs \geq 3

AE, adverse event; DPP-IV, dipeptidyl peptidase-IV, ROR, reporting odds ratio.

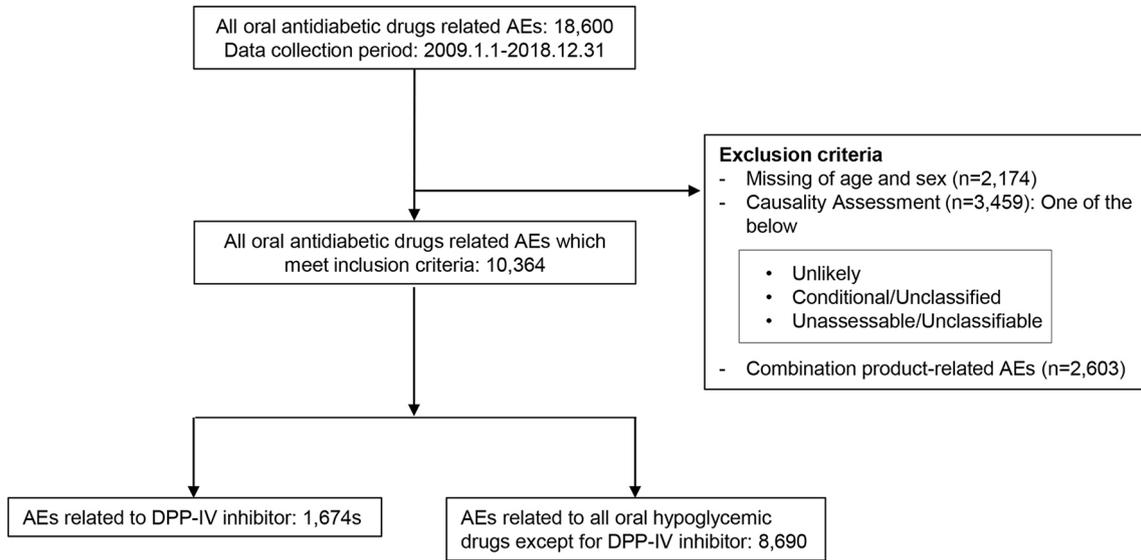


Fig. 1. Selection process of study case

즈비(adjusted ROR)는 성별과 연령을 공변량으로 포함하여, 실마리정보 판정 기준에 따라 유의했던 약물이상사례별로 다변량 로지스틱 회귀모델을 사용하여 계산하였다. 유의수준 *p*-value가 0.05 미만일 때, 통계적으로 유의하다고 판단했다. 모든 통계분석은 SAS 프로그램(Ver.9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC)을 이용하였다.

약물이상사례에 성별, 연령, 약물이 미치는 영향을 확인하기 위하여, 실마리정보 판정 기준에 따라 유의하게 나타난 모든 약물이상사례(PT level)를 대상으로 각 인자에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

윤리적 고려사항

본 연구는 이화여자대학교 연구윤리심의위원회에서 심의면제로 승인받았다(IRB No. ewha-202006-0010-01).

연구 결과

일반적 특성

연구 기간 중 제외기준에 해당되는 사례를 제외한 모든 경구용 혈당강하제와 관련된 약물이상사례의 보고 건수는 총 10,364

건이었다. 이 중 DPP-IV inhibitor와 관련된 약물이상사례의 보고 건수는 1,674건으로 모든 경구용 혈당강하제와 관련된 약물이상사례의 약 16%이었고, DPP-IV inhibitor를 제외한 다른 모든 경구용 혈당강하제와 관련된 약물이상사례의 보고 건수는 8,690건으로 모든 경구용 혈당강하제와 관련된 약물이상사례의 약 84%이었다(Fig. 1).

보고 자료의 특성을 성별, 연령, 보고자, 보고기관으로 분류한 결과는 Table 2와 같다. DPP-IV inhibitor와 관련된 약물이상사례를 성별에 따라 분류한 결과 남성이 734명, 여성이 940명이었고, 연령에 따라 분류한 결과 65세 미만은 813명, 65세 이상은 861명이었다. 보고자에 따라 분류한 결과는 약사에 의해 보고된 건수가 847명으로 가장 많았으며, 보고기관에 따라 분류한 결과는 지역의약품안전센터를 통해 보고된 건수가 1,476건으로 가장 많았다.

DPP-IV inhibitor를 제외한 다른 모든 경구용 혈당 강하제와 관련된 약물이상사례는 성별에 따라 분류한 결과 남성이 3,509명, 여성이 5,181명이었고, 연령에 따라 분류한 결과 65세 미만은 4,785명, 65세 이상은 3,905명이었다.

보고자에 따라 분류한 결과는 약사에 의해 보고된 건수가 4,681건으로 가장 많았으며, 보고기관에 따라 분류한 결과는 지역의약

Table 2. Characteristics of AEs on DPP-IV inhibitors and other hypoglycemic drugs

Characteristics	DPP-IV inhibitor		Other oral hypoglycemic agents		Total		P-value
	n	%	n	%	n	%	
Sex							0.008
Male	734	43.8	3,509	40.4	4,243	40.9	
Female	940	56.2	5,181	59.6	6,121	59.1	
Age							<0.001
<65	813	48.6	4,785	55.1	5,598	54.0	
≥65	861	51.4	3,905	44.9	4,766	46.0	
Report source by person^a							0.007
Clinician	404	24.4	1,786	21.0	2,190	21.6	
Pharmacist	847	51.2	4,681	55.1	5,528	54.5	
Nurse	257	15.5	1,366	16.1	1,623	16.0	
Consumers	46	2.8	223	2.6	269	2.7	
Other healthcare professionals	101	6.1	437	5.1	538	5.3	
Report source by affiliation							<0.001
Regional pharmacovigilance center	1,476	88.2	8,199	94.3	9,675	93.4	
Pharmaceutical company	178	10.6	375	4.3	553	5.3	
Healthcare institutions	15	0.9	91	1.0	106	1.0	
Pharmacy	4	0.2	21	0.2	25	0.2	
Consumers	2	0.1	4	0.0	6	0.1	
Total	1,674		8,690		10,364		

DPP- IV, dipeptidyl peptidase-IV

^aReport source by person data for 216 patients was missing.

Table 3. Detected signal of DPP-IV inhibitors according to SOC levels

AE	SOC levels	Code	Reports of AE (n)		Crude ROR (95% CI)
			DPP-IV inhibitor	Other oral hypoglycemic agents	
Gastrointestinal system disorders		0600	400	3,172	0.546 (0.484-0.616)
Metabolic and nutritional disorders		0800	466	1,882	1.396 (1.240-1.571)
Central & peripheral nervous system disorders		0410	191	892	1.126 (0.954-1.329)
Skin and appendages disorders		0100	248	684	2.036 (1.742-2.379)
Body as a whole, general disorders		1810	120	621	1.003 (0.819-1.229)
Urinary system disorders		1300	41	414	0.502 (0.363-0.695)
Psychiatric disorders		0500	58	379	0.787 (0.594-1.043)
Musculo-skeletal system disorders		0200	43	144	1.565 (1.108-2.209)
Liver and biliary system disorders		0700	17	110	0.800 (0.479-1.337)
Cardiovascular disorders ^a		1010,1020, 1030,1040	20	104	0.998 (0.617-1.616)
Respiratory system disorders		1100	55	68	4.308 (3.008-6.171)
Blood disorders ^b		1210,1220, 1230	3	47	0.330 (0.103-1.062)
vision disorders		0431	4	35	0.592 (0.210-1.669)
Special senses other, disorders		0433	1	30	0.173 (0.024-1.266)

AE, adverse event; DPP-IV, dipeptidyl peptidase-IV, ROR, reporting odds ratio; SOC, system organ class

^aCardiovascular disorders included heart rate and rhythm disorders, general cardiovascular disorders, myo,endo,pericardial & valve disorders, vascular disorders

^bBlood disorders included platelet, bleeding & clotting disorders, red blood cell disorders, white cell and RES disorders

Table 4. Detected signal of DPP-IV inhibitors according to PT levels

SOC levels	PT levels		Reports of AEs (n)		Crude ROR (95% CI)
	AE	Code	DPP-IV inhibitor	Other oral hypoglycemic agents	
Skin and appendage disorders	Pruritus	24	113	247	2.474 (1.968-3.111)
	Rash	27	61	125	2.591 (1.899-3.536)
	Urticaria	44	38	97	2.058 (1.409-3.005)
	Bullous eruption/ Papulovesicular rash	30, 871	5	7	3.716 (1.178-11.722)
Musculo-skeletal system disorders	Arthralgia	63	7	6	6.078 (2.040-18.107)
Respiratory system disorders	Pharyngitis	523	28	2	73.900 (17.587-310.494)
	Coughing	513	9	9	5.214 (2.067-13.154)

AE, adverse event; DPP-IV, dipeptidyl peptidase-IV; PT, Preferred Terms; ROR, reporting odds ratio; SOC, system organ class

품안전센터를 통해 보고된 건수가 8,199건으로 가장 많았다.

SOC level의 실마리정보 탐색 결과

DPP-IV inhibitor와 약물이상사례 조합과 다른 모든 경구용 혈당강하제와 약물이상사례 조합을 SOC level로 조합하여 DPP-IV inhibitor와 약물이상사례 발생 간의 관련성을 확인하였다(Table 3).

DPP-IV inhibitor의 약물이상사례 다빈도 순으로 제시하면, 대사영양 질환(metabolic and nutritional disorders)이 466건으로 가장 많았고, 다음으로는 위장관계 질환(gastrointestinal system disorders), 피부 및 부속기계 질환(skin and appendages disorders), 중추 및 말초 신경계 질환(central & peripheral nervous system disorders) 순이었다.

실마리정보 판정기준에 따라 보고오즈비에서 통계적으로 유의하게 나타난 약물이상사례를 보고오즈비 순으로 제시하면 호흡기계 질환(respiratory system disorders)이 4.31 (95% CI 3.01-6.17)으로 가장 높았고, 다음으로는 피부 및 부속기계 질환이 2.04 (95% CI 1.74-2.38)이었다. 이 외의 약물이상사례는 실마리정보 판정기준에 따라 유의하지 않았다.

PT level의 실마리정보 탐색 결과

실마리정보 판정기준에 따라 약물이상사례를 PT level로 재조합하여 DPP-IV inhibitor와 약물이상사례 발생 간의 관련성을 확인하였다(Table 4).

DPP-IV inhibitor의 약물이상사례 다빈도 순으로 제시하면, 소양증(Pruritis)이 113건으로 가장 많았고, 그 다음으로 발진(rash), 두드러기(urticaria) 순이었다.

실마리정보 판정기준에 따라 보고오즈비에서 통계적으로 유의하게 나타난 약물이상사례를 보고오즈비 순으로 제시하면 인두염(pharyngitis)이 73.90 (95% CI 17.59-310.49)로 가장 높

았으며, 관절통(arthralgia)이 6.08 (95% CI 2.04-18.11), 기침(coughing)은 5.21 (95% CI 2.07-13.15) 순이었다.

성별, 연령, 약물에 대한 다변량 분석 결과

약물이상사례에 성별, 연령, 약물이 미치는 영향을 확인하기 위하여, 실마리정보 판정 기준에 따라 유의하게 나타난 모든 약물이상사례(PT level)를 대상으로 각 인자에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

다변량 분석에 대한 결과는 Table 5에 나타내었다. DPP-IV inhibitor의 복용이 실마리정보 판정 기준에 따라 유의하게 나타난 모든 약물이상사례의 독립적인 변수로 확인되었으며, 성별 또한 발진, 큰물집 발진/구진물집성 발진(bullous eruption/papulovesicular rash), 인두염의 독립적인 변수로 확인되었다. 연령이 독립적인 변수로 확인된 약물이상사례는 기침, 소양증, 두드러기, 발진이었다.

DPP-IV inhibitor의 복용이 가장 영향을 많이 미치는 이상사례는 인두염, 관절통, 기침, 큰물집 발진/구진물집성 발진 순이었다.

고 찰

2009년부터 2018년까지 국내 자발적 부작용 보고 시스템에 보고된 경구용 혈당 강하제와 관련된 약물이상사례의 발생 현황을 분석하여 DPP-IV inhibitor와 관련된 약물이상사례의 실마리정보를 탐색한 결과, SOC level 기준으로 호흡기계 질환, 피부 및 부속기계 질환이 유의한 것으로 확인되었다. PT level으로 재조합하여 실마리정보를 탐색한 결과, 소양증, 발진, 두드러기, 큰물집 발진/구진물집성 발진, 인두염, 기침이 유의한 것으로 확인되었다.

기존의 선행연구에서도 본 연구의 결과와 유사한 결과를 확인하였다. DPP-IV inhibitor과 관련된 45개의 임상시험, 5개의 약

Table 5. Multivariate logistic analysis of patients with AEs

	Pruritus	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	1.056 (0.854-1.307)	1.010 (0.815-1.251)
≥65 years	0.731 (0.589-0.907)	0.699 (0.563-0.869)
DPP-IV inhibitor	2.474 (1.968-3.111)	2.534 (2.014-3.189)
	Rash	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	2.024 (1.508-2.715)	1.920 (1.429-2.579)
≥65 years	0.596 (0.439-0.810)	0.592 (0.435-0.805)
DPP-IV inhibitor	2.591 (1.899-3.535)	2.622 (1.919-3.583)
	Urticaria	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	1.055 (0.748-1.488)	0.981 (0.694-1.385)
≥65 years	0.391 (0.265-0.578)	0.377 (0.254-0.557)
DPP-IV inhibitor	2.058 (1.409-3.006)	2.188 (1.496-3.201)
	Bullous eruption/Papulovesicular rash	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	7.228 (1.583-33.002)	6.928 (1.513-31.716)
≥65 years	0.839 (0.266-2.645)	0.876 (0.277-2.773)
DPP-IV inhibitor	3.716 (1.178-11.723)	3.534 (1.117-11.180)
	Arthralgia	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	1.237 (0.415-3.683)	1.091 (0.365-3.263)
≥65 years	0.352 (0.097-1.280)	0.319 (0.087-1.166)
DPP-IV inhibitor	6.078 (2.040-18.107)	6.473 (2.166-19.347)
	Pharyngitis	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	2.499 (1.188-5.256)	2.145 (1.013-4.545)
≥ 65 years	0.586 (0.274-1.254)	0.504 (0.234-1.086)
DPP-IV inhibitor	73.880 (17.585-310.384)	75.098 (17.855-315.867)
	Coughing	
	Crude ROR	Adjusted ROR
Male	1.154(0.455-2.927)	1.177 (0.463-2.995)
≥65 years	3.059(1.090-8.587)	2.847 (1.010-8.024)
DPP-IV inhibitor	5.241(2.067-13.154)	4.875 (1.928-12.326)

AE, adverse event; DPP-IV, dipeptidyl peptidase-IV; ROR, reporting odds ratio
Adjusted RORs were calculated using logistic regression by adjusting for sex and age.

동학 연구, 28개의 메타분석 또는 리뷰를 확인한 선행 연구에 따르면, DPP-IV inhibitor에 의해 가장 흔하게 나타난 부작용은 비인두염, 상기도감염, 모든 원인의 감염, 두통, 위장관계 증상, 근골격계 통증으로 본 연구의 결과와 대부분 유사하게 나타났다.¹²⁾ FDA 자발적부작용보고데이터베이스를 분석한 또다른 선행연구에서도 우리 연구 결과와 유사한 결과를 보고하였다. 이 연구

에서도 역시 DPP-IV inhibitor와 비인술린 항당뇨병약제의 약물이상사례를 비교하였는데, 국제의약용어(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)의 PT level로 분석하였을 때, 위장관, 악성종양, 감염, 근골격계 장애, 피부 관련 등의 이상사례가 DPP-IV inhibitor의 사용과 연관 높은 이상사례로 확인되었다.¹³⁾ 또한 국내 자발적부작용보고데이터베이스를 활용하여

DPP-IV inhibitor와 심혈관계 이상사례의 실마리 정보를 탐색한 바 있으나, DPP-IV inhibitor 사용 관련 데이터가 소수의 심혈관 이상사례 보고로 인해 심혈관 이상사례 사이의 연관성을 살펴볼 수 없었으며 본 연구에서도 심혈관계 이상사례는 발견되지 않았기에 두 연구 간의 연관성을 확인할 수 있었다.⁵⁾

보고오즈비가 73.90 (95% CI 17.59-310.49)로 매우 높은 결과를 보인 인두염과 관련하여, WHO의 자발적 약물이상사례 보고 데이터베이스를 사용하여 DPP-IV inhibitor의 약물이상사례를 분석한 유사한 연구에서도, DPP-IV inhibitor를 사용한 환자에서 다른 경구용 혈당 강하제를 사용한 환자보다 상기도 감염이 많이 보고된 것을 확인하였다.¹⁴⁾ 해당 연구에서는 상기도 감염에 대한 보고오즈비는 12.3 (95% CI 8.6-17.5)로 DPP-IV inhibitor와 상기도 감염의 연관성이 큰 것으로 확인되었다.

또한, 국내외에서 DPP-IV inhibitor가 피부 및 부속기계 질환, 특히 수포성 유사천포창을 증가시킨다는 연구 결과가 다수 있으며, 본 연구 결과에서도 큰물집 발진/구진물집성 발진을 포함한 피부 및 부속기계 질환이 다른 경구용 혈당 강하제에 비해 유의하게 많이 발생하였다는 결과를 확인하였다.¹⁵⁻¹⁸⁾ 선행 연구에 따르면, DPP-IV inhibitor를 복용하지 않은 사람에 비해 DPP-IV inhibitor를 복용하는 경우 수포성 유사천포창의 위험이 약 3배 높아진다는 결과가 있다.¹⁶⁾

DPP-IV inhibitor와 수포성 유사천포창 사이의 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, DPP-IV는 플라스미노겐을 주요 세린 프로테아제인 플라스민으로 전환시키는 세포 표면 플라스미노겐 수용체로서도 작용한다.¹⁹⁾ 플라스민은 표피와 진피 사이의 안정적 접착을 유지하는데 필수적인 역할을 수행하는 막관통성 콜라겐(transmembrane collagen)인 BP180을 절단하는데 관여하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ DPP-4 inhibitor의 사용은 플라스민의 억제제를 초래하여 BP-180의 적절한 절단을 방해하고 BP-180의 면역관용 파괴에 영향을 주는 것으로 추측된다. 이에 eotaxin 및 다른 전염증성 사이토카인의 활성을 증가시키고 피부 호산구를 활성화하여 수포의 형성을 초래하는 것으로 생각되고 있다. 이에 따라, 약물 선택 시 특히 피부 계열 부작용 위험이 높은 환자에게는 수포성 유사천포창의 발생률에 영향을 미치지 않는 약물의 투여를 고려하는 것이 적절할 것으로 예상된다.¹⁵⁻¹⁸⁾

DPP-IV inhibitor와 관절통의 상관 관계를 확인한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석의 결과에 따르면, 위약군 또는 활성대조약군과 비교한 67개의 무작위배정 임상시험에서 DPP-IV inhibitor는 관절통의 위험을 높이는 것으로 확인되었다.²¹⁾ 다만, 추가 또는 병용 요법으로 DPP-IV inhibitor를 사용 시, 관절통의 위험을 높이는 것으로 확인되었으며, DPP-IV inhibitor 단독 요법의 경우는 위약군 또는 활성대조약군과 비교하였을 때 위험을 높이지 않는 것으로 확인되었다. 따라서 DPP-IV inhibitor를 추가 또는 병용 요법으로 사용 시 관절통의 위험을 고려하는 것이 적절하며, DPP-IV inhibitor 병용 요법 사용시 발생가능 이상사례의 인

과관계에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 분석한 자발적부작용보고자료는 그 부작용 발생률을 산출할 수 없으며, 과소 보고와 내용 누락으로 인한 불완전한 정보 등으로 인해 DPP-IV inhibitor와 약물이상사례 간의 인과관계를 명확히 확인하기 어려운 한계점을 가지고 있다. 또한 병용약물에 대한 정보가 부족하여 그 영향을 분석하기 어려웠다.

하지만, 본 연구는 국내 자발적부작용보고데이터베이스를 사용하여 DPP-IV inhibitor 관련 약물이상사례를 도출하기 위해 데이터마이닝 분석을 시행하였으며, 여러 선행연구와 유사한 결과를 확인하였다. 특히 피부 및 부속기계 질환 관련하여 여러 실마리정보를 도출하였으며, 이를 통해 DPP-IV inhibitor의 안전한 약물사용에 기여할 수 있다는 점에서 의의가 있다.

경구용 혈당 강하제 중 DPP-IV inhibitor 처방 시 환자의 특성에 따라 호흡기계 질환, 피부 및 부속기계 질환 등의 부작용에 대한 충분한 고려가 필요하며, 투여 중 관련 부작용의 발생에 대해 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다. 특히, 피부 관련 이상사례 발생에 대한 고려가 필요하며, 추후 DPP-IV inhibitor와 이상사례 관련 인과관계 규명에 대한 추가 연구가 필요하다.

결론

본 연구의 결과에 따라 경구용 혈당 강하제 중 DPP-IV inhibitor 처방 시 환자의 특성에 따라 호흡기계 질환, 피부 및 부속기계 질환 등의 부작용에 대한 충분한 고려가 필요하며, 투여 중 관련 부작용의 발생에 대해 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다.

감사의 말씀

이 논문은 2020학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의해 연구되었음.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

- Gwon HS. Treatment Guideline for Diabetes, 6th edition. Journal of Korean Diabetes, 2019;57-58.
- Cornell S. Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther 2012;37(5):510-24.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
- Mendonca F, Martin-Gutierrez F, Rios-Martin J, Camacho-Martinez F. Three cases of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors – one due to linagliptin. Dermatology

- 2016;232:249-53.
5. Yi H, Lee JH, Shin JY. Signal Detection for Cardiovascular Adverse Events of DPP-IV Inhibitors Using the Korea Adverse Event Reporting System Database, 2008-2016. *Yonsei Med J* 2019;60(2):200-7.
 6. Pinto LC, Rados D, Barkan S, Leitao C, Gross J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):782.
 7. Kim NH. Comparison of DPP-IV inhibitors. *J Korean Diabetes* 2013;14:111-9.
 8. Seo J, Lee J, Chae G, Lee S, Jung R, Shin W. Application of electronic data standard for drug safety reporting in Korea. *J Health Info Stat* 2017;42(3):199-207.
 9. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40(4):278-84.
 10. Kim S, Wang B, Lee J, *et al.* Statistical analysis system of spontaneous adverse drug reaction reports. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther* 2012;20(2):155-64.
 11. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese adverse drug event report database. *J Neurooncol* 2019;145:1-9.
 12. Kathleen R. Richard. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clin Ther* 2011;33:1609-29.
 13. Huang J, Jia Y, Sun S, Meng L. Adverse event profiles of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21(1):68.
 14. Wilemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization vigibase. *Diabetes Care* 2011;34:369-74.
 15. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, *et al.* Vildagliptin significantly increases the risk of bullous pemphigoid: a finnish nationwide registry study. *J Invest Dermatol* 2018;138(7):1659-61.
 16. Kridin K, Bergman R. Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol* 2018;154(10):1152-58.
 17. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use with risk of bullous pemphigoid in patients with diabetes. *JAMA Dermatol* 2019;155(2):172-7.
 18. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunol* 2019;4(10):1238.
 19. Gonzalez-Gronow M, Kaczowka S, Gawdi G, PizzoSV. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) is a cell-surface plasminogen receptor. *Front Biosci* 2008;13:1610-18.
 20. Hofmann SC, Voith U, Schonau V, Bruckner-Tuderman L, Franzke C. Plasmin plays a role in the in vitro generation of the linear IgA dermatosis antigen LADB97. *J Invest Dermatol* 2009;129:1730-9.
 21. Men P, *et al.* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Risk of Arthralgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017:493-500.