

Correspondence to:

Sun-Young Jung
College of Pharmacy, Chung-Ang
University, 84 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea
Tel: +82-2-820-5678
Fax: +82-2-816-7338
E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

Received: August 22, 2022

Revised: September 8, 2022

Accepted: September 8, 2022

Patterns of Adverse Event Reporting for Long- and Short-Acting Benzodiazepines

Ju Won Lee, Yu-Seon Jung, Seung-Hun You, Dal Ri Nam and
Sun-Young Jung

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, Korea

장기작용 및 속효성 벤조디아제핀 사용 후 자발적 부작용 보고양상 비교

이주원, 정유선, 유승훈, 남달리, 정선영

중앙대학교 약학대학

Abstract

Objective: To assess the patterns of adverse event reports including long-acting benzodiazepines compared with short-acting. **Methods:** Among the individual case safety reports (ICSRs) reported to KIDS-KAERS database (KIDS-KD) between 2016 and 2020, reports for benzodiazepines were selected. Benzodiazepines were categorized into two groups (long-acting and short-acting) based on their elimination half-life of 24 hours. We compared distribution of reported adverse events following long-acting compared by short-acting benzodiazepines. For comparing patterns of reported adverse events, we adopted the criteria of signal detection: proportional reporting ratio (PRR, $PRR \geq 2$, cases ≥ 3 , $\chi^2 \geq 4$), reporting odds ratio (ROR, $ROR \geq 2$, cases ≥ 3 , $\chi^2 \geq 4$), and log of information component (IC, $IC_{low} > 0$). **Results:** Among the total of 3,047,435 ICSR in the KIDS-KD, the number of ICSR for long-acting benzodiazepines users was 9,490 (0.3%) and short-acting benzodiazepines users was 21,179 (0.7%). The average age was 59 years old. The number of patients aged over 65 years old for long-acting and short-acting benzodiazepines was 3,687 (38.9%) and 7,953 (37.6%), respectively. Adverse events such as delusion (PRR, 2.8), gait abnormal (PRR, 2.6), hypotonia (PRR, 2.6), migraine (PRR, 5.6), or else were reported significantly higher in long-acting benzodiazepines. **Conclusion:** We confirmed that adverse events including gait abnormal and delusion showed higher reporting ratios in long-acting benzodiazepines compared with short-acting benzodiazepines. Therefore, caution is required when using long-acting benzodiazepines. (PeRM 2023;15:51-61)

Key Words: Benzodiazepines; Half-life; Drug-related side effects and adverse reactions

Copyright © Korean Society for
Pharmacoepidemiology and Risk
Management



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

서론

벤조디아제핀은 중추신경계에서 뉴런의 흥분성을 감소시키는 신경전달물질인 gamma amino butyric acid의 작용을 억제하여 신경활동을 억제하는 알로스테릭 조절제로 불안장애 및 우울증 치료를 위한 항불안제, 항경련제, 진정제 및 근육 이완제로 사용된다.¹⁾

벤조디아제핀계 약물은 1시간에서 250시간에 이르는 반감기를 가지는데, 일반적으로 반감기를 기준으로 24시간 이상인 경우 장기작용 벤조디아제핀, 24시간 미만인 경우 속효성 제제로 분류하고 있다.^{2,3)} 장기작용 벤조디아제핀계 약물은 지속적인 효능 유지와 갑작스러운 중단 이후에도 수면장애가 거의 나타나지 않는 장점이 알려져 있다.⁴⁾ 하지만 장기작용 벤조디아제핀은 속효성 약물에 비해 더 오랫동안 체내에 머물러 있어 약물에 대한 내성 및 의존성이 증가하게 되며,⁵⁾ 이에 따라 벤조디아제핀 사용 이후 발생할 수 있는 이상반응으로 보고된 치매,⁶⁾ 인지 장애 및 낙상⁷⁾의 발생 위험이 증가할 수 있어 주의가 필요하다. 특히 노인의 경우, 장기작용 제제에 대한 민감도가 증가하고, 연령 증가에 따른 체지방 증가로 인해 체내 축적이 증가하며 신진 대사가 감소하므로 이상반응 발생의 위험이 더욱 증가할 수 있다.⁸⁾ 실제 노인인구집단에서 장기작용 벤조디아제핀 약물 사용 후 혈압 수치 및 이상반응 증가,⁹⁾ 알츠하이머병, 혈관성 치매를 포함한 치매¹⁰⁾ 및 고관절 골절 위험을 증가시킨다¹¹⁾는 보고가 있었다.

이에 따라, 미국 노인병 학회(The American Geriatrics Society)에서 제시한 Beers Criteria에 의하면, 의학적으로 벤조디아제핀 사용이 필요한 발작 장애, 중증의 범불안장애 또는 수술 전후 마취 등을 제외하고는 모든 벤조디아제핀을 노인에서 잠재적으로 부적절한 약물(potentially inappropriate medication)로 분류하면서 특히 장기작용 약물에 대한 주의를 촉구하고 있다.⁸⁾

우리나라 식품의약품안전처에서도 노인에서의 의약품 적정 사용에 대한 정보집을 통해 연령 증가에 따른 체지방 증가로 인해 체내 축적이 증가하여 약물이상사례의 발생 위험이 증가할 수 있음을 언급하며 '반드시 필요한 경우에 국한하여 단기간 사용'하는 것을 권고하고 있으며,¹²⁾ 보건복지부에서는 2015년부터 벤조디아제핀을 노인주의 성분으로 고시하여 장기작용 약물의 사용을 피하고, 속효성 제제를 사용하도록 권고하고 있다.¹³⁾

이와 같은 권고에도 불구하고, 국내에서 장기작용 벤조디아제핀이 다빈도로 사용되고 있음이 보고되고 있다. 한국보건 의료연구원의 2007-2011년의 건강보험심사평가원 청구자료를 활용한 18세 이상 환자 대상 벤조디아제핀 계열 약물 처방양상 연구에서 국내 인구에서 장기작용 벤조디아제핀 사용 백분율은 18세 이상 65세 미만 남성과 여성에서 8.1%와 14%, 65세 이상 남성 및 여성에서 각각 23.8% 및 32.8%으로 파악된 바 있다.³⁾ 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 보고서에 의하면, 국내 65세 이상의 노인에서 장기작용 벤조디아제핀계 약물 처방 규모는 2009년 1,000명당 약 250명에서 2019년 124.4명으로 감소하였으나, 다른 OECD 국가들에 비해 여전히 높은 수치를 보이는 것으로 보고되고 있다.¹⁴⁾

장기작용 벤조디아제핀의 안전성 문제가 국내외 지침 및 문헌으로 보고되어 왔으나, 실제 인구에서 장기작용 약제 사용 시 속효성 약제에 비해 나타나는 이상반응의 양상에 대한 연구를 통하여 안전성 모니터링에 대한 지침을 수립하는 데 필요한 근거를 제공할 필요성이 있다. 따라서 본 연구에서는 국내에서 자발적으로 보고된 이상사례 자료를 바탕으로 장기작용 벤조디아제핀 사용자에서의 이상사례 보고양상을 속효성 벤조디아제핀 사용자에서의 보고양상과 비교함으로써 실 사용 기반의 안전성 프로파일을 탐색하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 자료원과 연구대상약물

본 연구는 2016–2020년까지 한국의약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)에 보고된 개별이상사례 보고(Individual Case Safety Reports, ICSRs)를 분석이 가능한 형태로 제공한 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KAERS Database, KIDS-KD)를 활용하여 부작용 보고양상을 파악하였다.

KIDS-KD는 KAERS에 보고된 의약품 등에 대한 부작용보고 원자료로부터 오류 정제 작업(입력 오류, 논리적 오류 등)이 이루어지는 스크리닝, 의약품 및 부작용 정보 등에 대한 동일 형태의 코드 부여하는 데이터 클렌징 과정을 거쳐 데이터화 한 자료이다.¹⁵⁾ KIDS-KD는 개인 식별 정보가 포함되어 있지 않으며, 기본정보(환자성별, 연령 등), 의약품정보(투여일, 의심병용구분 등), 부작용정보(부작용코드, 부작용 경과 등), 중대 사례정보(사망 등의 중대한 부작용 유형), 보고자 정보(원보고자 자격 등), 그룹정보(최초추적그룹정보)로 구축되어 있다.¹⁵⁾ 약물의 성분명은 anatomical therapeutic chemical classification system (ATC)코드로 부여하였으며, 이상사례명은 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 웁살라 모니터링 센터(Uppsala Monitoring Centre)에서 개발한 WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 용어를 사용하였다.¹⁶⁾ WHO-ART는 인체의 기관계(System-Organ Class, SOC)를 시작으로 하는 계층적인 구조로 이루어져 있으며, 본 연구에서는 WHO-ART의 preferred term (PT)을 활용하였다.¹⁷⁾

본 연구에서 사용한 벤조디아제핀은 ATC 분류에서 항간질약(N03AE), 항불안약(N05BA), 최면진정제(N05CD)에 속하였으며,¹⁸⁾ 반감기가 24시간 이상인 장기작용 제제와 반감기가 24시간 미만인 속효성 제

Table 1 List of benzodiazepines in study

Classification	Substance name	ATC code
Long-acting	Chlordiazepoxide	N05BA
	Clobazam	N05BA
	Clonazepam	N03AE
	Diazepam	N05BA
	Ethyl Loflazepate	N05BA
	Flurazepam	N05CD
	Nordazepam	N05BA
	Flunitrazepam	N05CD
	Alprazolam	N05BA
	Bromazepam	N05BA
Short-acting	Clotiazepam	N05BA
	Etizolam	N05BA
	Lorazepam	N05BA
	Midazolam	N05CD
	Tofisopam	N05BA
	Triazolam	N05CD
	Lormetazepam	N05CD
	Temazepam	N05CD

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

제로 분류하였다.³⁾ KIDS-KD에 보고된 이상사례에 대한 약물로 이상사례 보고가 한 건이라도 있는 약물이 분석 대상이 되었다. 연구에 포함된 장기작용 제제는 총 8종(주성분명: chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, diazepam, ethyl loflazepate, flurazepam, nordazepam, flunitrazepam), 속효성 제제는 총 10종(주성분명: alprazolam, bromazepam, clotia-zepam, etizolam, lorazepam, midazolam, tofisopam, triazolam, lormetazepam, temazepam)이었다(Table 1).

2. 통계분석

1) 데이터 전처리 및 통계 분석

KIDS-KD에는 이전에 보고된 ICSR에 추가적인 정보를 기입한 추적보고가 포함되어 있으며,¹⁹⁾ 중복으로 보고된 자료를 제거하기 위해 추적보고에서의 마지막 보고서를 기준으로 분석하였다. 또한, 부작용 보고양상을 파악하기 위한 연구를 진행하는 것이므로 부작용명이 보고되지 않은 경우(WHO-ART의 이상 사례 코드인 ARR code 또는 SOC 코드가 입력되지 않은 경우)은 제외하였으며, 보고번호를 기준으로 하여 중복으로 보고된 보고서도 제외하였다.

벤조디아제핀 계열 약제에 대해 2016-2020년까지 보고된 ICSR의 건수, 환자 성별, 연령 및 보고기관 등 보고자료의 특성을 산출하고 장기작용 및 속효성 약물 보고건 사이의 차이를 파악하기 위해 카이 제곱 검정을 시행하였다. 안전성 프로파일 탐색을 위한 분석 단위는 약물-이상사례 조합을 기준으로 하였다. 다빈도로 보고된 SOC를 약물-이상사례 단위로 파악하였고, 장기간 및 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹 간 동질성 여부를 파악하기 위해 카이 제곱 검정을 시행하였다. 산출된 p-value는 두 그룹 간의 차이에 대한 유의수준을 나타내며 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

2) 안전성 프로파일 검색

본 연구에서 안전성 프로파일 검색을 위한 통계분석 방법으로, 실마리정보 탐색에 다빈도로 활용되고 있는 불균형 분석(disproportionality analysis) 방법을 적용하였다.²⁰⁾ 불균형 분석은 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR), 보고오즈비(reporting odds ratio, ROR)와 베이지안 신뢰전달신경망의 정보성분(information component, IC)¹⁹⁾등을 지표로 사용하여 검색하는 방법이다. 일반적으로 실마리정보 탐색을 위한 불균형 분석은 관심 약물에 대한 관심 이상사례 보고건을 전체 이상사례 보고건과 비교하는 방식으로 수행되지만, 본 연구에서는 장기작용 벤조디아제핀에 대한 각 이상사례 보고건을 속효성 벤조디아제핀에 대한 보고건과 비교하는 방식으로 수행하였다.

PRR은 실마리정보 검색 시, 일반적으로 관심 약물에 대한 전체 보고 건에서 관심 이상사례에 대한 분율을 관심 약물을 제외한 약물들에 대한 보고 건에서의 관심 이상사례에 대한 분율로 나누어 산출한다.²¹⁾ 생성된 값은 상대위험도(relative risk, RR)와 유사한 방식으로 작동하는 관련성의 정도를 측정하는 값으로,²¹⁾ 본 분석에서는 장기작용 벤조디아제핀에서의 관심 이상사례 보고 분율을 속효성 벤조디아제핀에서의 해당 이상사례 보고분율로 나누어 산출하였다. ROR은 관심 약물 이외의 약물을 사용하는 대상자와 비교하여 관심 약물을 사용하는 대상자에서 관심 이상사례가 발생할 위험도에 대한 추정치로서, 특정 약물로 인해 발생하게 된 이상사례의 오즈를 해당 약물이 아닌 다른 약물로 인해 발생하게 된 이상사례의 오즈로 나눈 값으로 정의한다.²²⁾ 본 연구분석에서 ROR은 장기작용 벤조디아제핀에서 관심 이상사례 보고의 오즈를 속효성 벤조디아제핀에 대한 관심 이상사례 보고 오즈로 나누어 산출하였다. IC는 특정 약물로 인한 관심 이상사례가 발생할 확률에 대해 해당 약물의 사용 확률과 관심 이상사례가 발생할 확률의 곱으로 나눈 뒤 로그를 취한 값으로서,¹⁹⁾ 본 연구에서는 벤조디아제핀 사용 후 관심 이상사례 보고 확률, 장기작용 약제 사용 확률과 관심 이상사례 발생 확률의 곱으로 나눈 뒤 로그를 취한 값으로 산출하였다. PRR, ROR, IC를 산출 할 때 분

석 단위는 약물-이상사례 조합으로 하였으며, PRR과 ROR의 경우 이상사례 발생 건수 ≥ 3 건, PRR, ROR ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$ 을 안전성 프로파일로 간주하고, IC의 경우 95% 신뢰구간의 하한치가 0보다 큰 경우라면 통계적으로 유의한 안전성 프로파일로 정의하였다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 각 이상사례에 대하여 세가지 지표가 판정기준을 모두 만족하면 장기작용 벤조디아제핀 약제의 유의한 안전성 프로파일로 정의하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용하였다.

결과

2016년부터 2020년까지 KIDS-KD에 보고된 이상사례 보고서는 총 3,916,987건이었으며, 추적보고가 이루어진 경우 마지막 보고서가 아닌 14,490건, 보고번호에 대해 중복으로 보고된 612,603건, 부작용이 보고되지 않은 242,459건을 제외하여 3,047,435건이었다. 이 중 본 연구의 분석 대상인 장기작용 벤조디아제핀 이상사례 보고는 9,490 (0.3%)건이었으며, 속효성 벤조디아제핀 이상사례 보고는 21,179 (0.7%)건이었다(Fig. 1).

이상사례 발생 당시 연령이 65세 이상인 경우는 장기작용 벤조디아제핀을 사용한 경우 3,687 (38.9%)건, 속효성 벤조디아제핀을 사용한 경우가 7,953 (37.6%)건이었다. 성별은 여성이 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서는 6,112 (64.4%)건, 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹에서는 11,983 (56.6%)건으로 모두 남성보다 높은 비율로 이상사례를 보고하였다. 보고연도는 2017년이 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹과 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹에서 각각 2,293 (24.2%)건, 4,797 (22.7%)건으로 가장 높았으며, 원 보고자는 의사가 각각 3,895 (43.0%)건, 9,561 (47.0%)건, 보고자는 지역의약품안전센터가 각각 5,534 (58.3%), 11,307 (53.4%)건으로 높은 비율을 차지하였다. 중대사례의 경우 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹은 1,233 (13.0%)건으로 그 중 입원 또는 입원기간 연장은 784 (8.3%)건, 사망이 102 (1.1%)건이었으며, 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹은 3,329 (15.7%)로 입원 또는 입원기간 연장이 2,057 (9.7%)건, 사망이 385 (1.8%)건이었다. 발생 당시 연령, 성별, 약물구분, 중대사례 정보, 보고연도, 원보고자 정보, 보고자 정보에서 모두 장기작용과 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2).

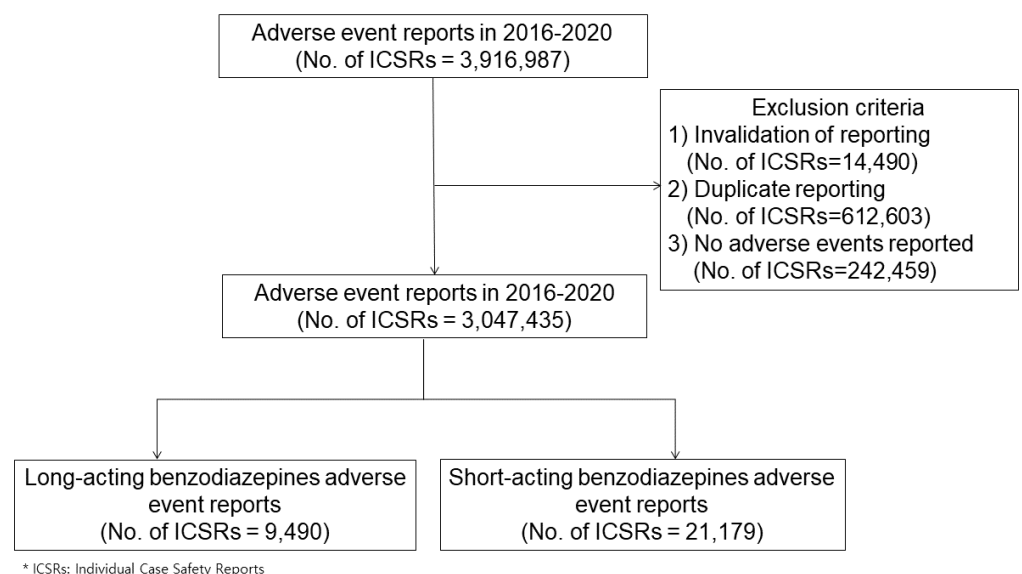


Fig. 1 Flow diagram for selection of individual case safety reports (ICSRs) of long-acting and short-acting benzodiazepines.

Table 2 Characteristics of spontaneously reported individual case safety reports for benzodiazepines

Characteristics	Long-acting benzodiazepines (N = 9,490)	Short-acting benzodiazepines (N = 21,179)	p-value
	N (%) [*]	N (%) [*]	
Age (years)			
Mean ± SD	56.8 ± 18.0	57.0 ± 17.8	
Age group			< .01
≤ 39 years old	1,767 (18.6)	3,512 (16.6)	
40–64 years old	4,036 (42.5)	9,714 (45.9)	
≥ 65 years old	3,687 (38.9)	7,953 (37.6)	
Sex			< .01
Male	3,378 (35.6)	9,196 (43.4)	
Female	6,112 (64.4)	11,983 (56.6)	
Classification of drugs			< .01
Suspected	4,431 (46.7)	9,229 (43.6)	
Concomitant	5,059 (53.3)	11,949 (56.4)	
Interaction	0 (0)	1 (0)	
Serious adverse event	1,233 (13.0)	3,329 (15.7)	< .01
Significant disability/Incapacity	6 (0.1)	10 (0.1)	
Congenital anomalies	2 (0)	0 (0)	
Life threatening	73 (0.8)	234 (1.1)	
Dead	102 (1.1)	385 (1.8)	
Hospitalization or extension of hospitalization period	784 (8.3)	2,057 (9.7)	
Other important medical event	610 (6.4)	1,779 (8.4)	
Reporting year			< .01
2016	1,905 (20.1)	4,325 (20.4)	
2017	2,293 (24.2)	4,797 (22.7)	
2018	1,725 (18.2)	4,139 (19.5)	
2019	1,642 (17.3)	3,440 (16.2)	
2020	1,925 (20.3)	4,478 (21.1)	
Original reporter	9,050	20,331	< .01
Doctor	3,895 (43.0)	9,561 (47.0)	
Pharmacist	3,346 (37.0)	4,011 (19.7)	
Nurse	1,404 (15.5)	5,534 (27.2)	
Consumer	305 (3.4)	459 (2.3)	
Others	53 (0.6)	729 (3.6)	
Other medical experts	47 (0.5)	37 (0.2)	
Lawyer	0 (0)	0 (0)	
Reporter information			< .01
Regional PV Center	5,534 (58.3)	11,307 (53.4)	
Manufacturer (including importers)	3,840 (40.5)	9,612 (45.4)	
Medical institution	67 (0.8)	194 (0.9)	
Pharmacy	0 (0)	0 (0)	
Public health center	0 (0)	0 (0)	
Consumer	36 (0.4)	45 (0.2)	
Others	13 (0.1)	21 (0.1)	

^{*}% denotes the proportion of the number of ICSRs of long-/short-acting benzodiazepines to the total number of long-/short-acting benzodiazepines ICSRs during 2016–2020, respectively.

자발적으로 보고된 이상사례의 SOC 별 분포를 분석 시 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서는 정신질환이 21.2%, 위장관계 장애가 19.2%로 높은 비율을 차지하였고, 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹에서는 위장관계 장애가 18.6%, 정신질환이 17.8%를 차지하였다(Table 3). 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서 다빈도로 보고된 WHO-ART의 PT로는 졸림이 10.0%, 어지러움이 8.0%로 높은 비율을 나타냈고, 속효성 벤조디아제핀 사용 그룹에서도 각각 6.1%, 5.8%로 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서 보다 낮게 나타났다(Table 4).

불균형 분석 결과 유의한 안전성 프로파일로 검색된 이상사례를 SOC별로 살펴보면 중추 및 말초신경계

Table 3 Frequency of reported system organ class in long-acting and short-acting benzodiazepines

System organ class	Long-acting (N = 9,490) (%) [*]	Short-acting (N = 21,179) (%) [*]	p-value
Psychiatric disorders	2,014 (21.2)	3,777 (17.8)	< .01
Gastro-intestinal system disorders	1,818 (19.2)	3,929 (18.6)	< .01
Central & peripheral nervous system disorders	1,652 (17.4)	3,634 (17.2)	< .01
Body as a whole - general disorders	841 (8.9)	2,321 (11.0)	< .01
Skin and appendages disorders	773 (8.1)	1,429 (6.7)	< .01
Respiratory system disorders	472 (5.0)	1,575 (7.4)	< .01
Metabolic and nutritional disorders	271 (2.9)	581 (2.7)	< .01
Urinary system disorders	268 (2.8)	443 (2.1)	< .01
Musculo-skeletal system disorders	217 (2.3)	445 (2.1)	0.57
Secondary terms - events	165 (1.7)	279 (1.3)	< .01
Cardiovascular disorders, general	134 (1.4)	606 (2.9)	< .01
Liver and biliary system disorders	118 (1.2)	259 (1.2)	< .01
Vision disorders	110 (1.2)	163 (0.8)	< .01
White cell and RES [*] disorders	85 (0.9)	319 (1.5)	< .01
Heart rate and rhythm disorders	83 (0.9)	308 (1.5)	< .01
Application site disorders	65 (0.7)	138 (0.7)	< .01
Platelet, bleeding & clotting disorders	64 (0.7)	170 (0.8)	< .01
Vascular (extracardiac) disorders	59 (0.6)	104 (0.5)	0.01
Reproductive disorders, female	54 (0.6)	96 (0.5)	0.33
Resistance mechanism disorders	45 (0.5)	156 (0.7)	< .01
Hearing and vestibular disorders	36 (0.4)	54 (0.3)	< .01
Red blood cell disorders	34 (0.4)	97 (0.5)	< .01
Neoplasms	31 (0.3)	84 (0.4)	0.09
Reproductive disorders, male	26 (0.3)	40 (0.2)	< .01
Endocrine disorders	17 (0.2)	53 (0.3)	0.05
Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	17 (0.2)	66 (0.3)	0.12
Special senses other, disorders	11 (0.1)	34 (0.2)	0.64
Foetal disorders	5 (0.1)	6 (0)	0.58
Neonatal and infancy disorders	2 (0)	3 (0)	< .01
Poison specific terms	0 (0)	2 (0)	0.66
Autonomic nervous system disorders	1 (0)	0 (0)	< .01

^{*}% denotes the proportion of the number of AE of long-/short-acting benzodiazepines corresponding to system organ class (SOC) to the total number of long-/short-acting benzodiazepines ICSRs during 2016-2020, respectively.

Table 4 Top 20 frequently reported adverse events in long-acting and short-acting benzodiazepines

Adverse events	Long-acting benzodiazepines (%) [*]	Short-acting benzodiazepines (%) [*]
Somnolence	986 (10.0)	1,298 (6.1)
Dizziness	720 (8.0)	1,232 (5.8)
Nausea	317 (3.0)	930 (4.4)
Constipation	300 (3.0)	508 (2.4)
Dyspepsia	250 (3.0)	426 (2.0)
Pruritus	242 (3.0)	405 (1.9)
Headache	236 (2.0)	514 (2.4)
Insomnia	229 (2.0)	459 (2.2)
Rash	224 (2.0)	373 (1.8)
Mouth dry	216 (2.0)	319 (1.5)
Vomiting	184 (2.0)	459 (2.2)
Diarrhoea	158 (2.0)	332 (1.6)
Anxiety	107 (1.0)	292 (1.4)
Abdominal pain	106 (1.0)	254 (1.2)
Pharyngitis	102 (1.0)	187 (0.9)
Urticaria	98 (1.0)	255 (1.2)
Asthenia	97 (1.0)	190 (0.9)
Tremor	97 (1.0)	155 (0.7)
Dyspnoea	89 (1.0)	435 (2.1)
Anorexia	87 (1.0)	215 (1.0)

^{*}% denotes the proportion of the number of AEs of long-/short-acting benzodiazepines corresponding to preferred term (PT) to the total number of long-/short-acting benzodiazepines ICSRs during 2016-2020, respectively.

장애에 속하는 '보행이상(gait abnormal)', '근육긴장저하(hypotonia)', '편두통(migraine)', '어지럼증(vertigo)', 정신질환에 속하는 '망상(delusion)', '수면장애(sleep disorder)', 위장관계 장애에 속하는 '소장염(enteritis)', '위창자내공기참(flatulence)', '침증가(saliva increased)', 간 및 담도계 질환에 속하는 '간효소증가(hepatic enzymes increased)', 대사 및 영양 질환에 속하는 '저밀도지질단백증가(low density lipoprotein increased)', 혈관 질환에 속하는 '홍조(flushing)', 전신적 질환에 속하는 '결핵균감염(infection tbc)', '전신부종(oedema generalised)', '말초부종(oedema peri-pheral)'과 기타 용어에 속하는 '허가사항에 명시된 약물-약물간 상호작용 관련과오(labelled drug-drug interaction medication error)'가 PRR, ROR, log IC의 기준을 모두 만족하는 이상사례로 검색되었다(Table 5).

고찰

반감기에 따른 벤조디아제핀의 안전성에 대해 지속적으로 다양한 의견이 제기되고 있어,¹⁰⁾ 본 연구는 국내 자료를 활용하여 장기작용 벤조디아제핀 사용 후 부작용 보고양상을 속효성 약제와 비교하여 제시하고자 하였다. 2016년부터 2020년 사이 장기작용 벤조디아제핀 사용에 대한 이상사례 보고건의 특성을 속효성 벤조디아제핀에 대한 보고건과 비교하였을 때, 장기작용 약제 사용 후 보고건에서는 65세 이상의 연령, 여성이 차지하는 비율이 속효성 약제 사용 후 보고보다 많은 것으로 파악되었다. 또한, 중추 및 말초신경계 장애, 정신질환, 일반적 심혈관 질환 등 다빈도로 보고된 SOC와, 졸림, 어지러움, 오심 등 다빈도로 보고된 이

Table 5 Significant safety profiles of long-acting benzodiazepines compared with short-acting benzodiazepines

System organ class and preferred terms of WHO-ART code	Adverse events for long-/short-acting benzodiazepines*	Disproportionality analysis			
		PRR	ROR	IC ₀₂₅	χ ²
Central & peripheral nervous system disorders					
Gait abnormal	24/21	2.6	2.6	0.1	10.6
Hypotonia	40/35	2.6	2.6	0.2	17.6
Migraine	10/4	5.6	5.6	0.1	10.7
Vertigo	35/24	3.3	3.3	0.3	22.3
Psychiatric disorders					
Delusion	19/15	2.8	2.8	0.1	9.9
Sleep disorder	47/48	2.2	2.2	0.2	15.3
Gastro-intestinal system disorders					
Enteritis	12/4	6.7	6.7	0.2	14.5
Flatulence	21/14	3.4	3.4	0.2	13.8
Saliva increased	43/40	2.4	2.4	0.2	17.0
Liver and biliary system disorders					
Hepatic enzymes increased	27/24	2.5	2.5	0.1	11.6
Metabolic and nutritional disorders					
Low density lipoprotein increased	6/1	13.4	13.4	0.0	9.8
Vascular (extracardiac) disorders					
Flushing	20/18	2.5	2.5	0.0	8.4
Urinary System Disorders					
Face Oedema	81/79	2.3	2.3	0.3	29.2
Body as a whole - general disorders					
Infection tbc	7/1	15.6	15.6	0.1	12.0
Oedema generalised	72/66	2.4	2.5	0.3	29.2
Oedema peripheral	54/59	2.0	2.1	0.2	15.1
Secondary terms - events					
Labelled drug-drug interaction medication error	11/3	8.2	8.2	0.3	14.9

PRR, proportional reporting ratio; ROR, reporting odds ratio; IC, information component.

*Number of drug-AE pairs.

상사례에 대해 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서 유의하게 높게 보고되었음을 알 수 있었다.

불균형 분석으로 검색된 장기작용 벤조디아제핀의 통계적으로 유의한 안전성 프로파일로는 망상, 보행이상, 소장염을 포함하여 17개의 이상사례가 검색되었다. 국내 장기작용 벤조디아제핀(chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, diazepam, ethyl loflazepate, flurazepam, flunitrazepam)의 허가사항을 보면 이상반응으로 반동적 불안, 정신신경계에서의 이상반응 뿐 아니라 시판 후 보고된 정신장애, 위장관계 장애 등이 명시되어 있는데, 본 연구에서의 장기작용 약제를 속효성 약제와 비교한 불균형 분석 결과 이와 유사한 안전성 프로파일로 이상사례 보고가 이루어지고 있음을 확인할 수 있었다. 본 연구는 장기작용 벤조디아제핀의 이상사례로 중추 또는 말초 신경계 장애가 높게 보고됨을 확인하였다. 보행이상에 대한 이상사례가 속효성 약제에 비해 장기작용 약제에서 더 많은 것으로 파악되었으며, Hemmelgarn 등²³⁾의 연구에서 장

기작용 약제를 사용했을 때 속효성 약제보다 정신운동 장애(psychomotor impairing)의 위험성이 높음을 확인한 바 있다. 또한, Takada 등²⁴⁾은 장기작용 벤조디아제핀의 사용이 치매 위험 증가와 관련이 있다고 제시하였다.

한편, 벤조디아제핀은 Beers Criteria 상으로 노인에서 잠재적으로 부적절한 약물로 제시되고 있고,⁸⁾ 우리나라에서도 노인의 인지기능 저하, 낙상, 골절 등의 위험으로 인해 의약품 병용 금지 성분 등의 지정에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2022-49호)을 통해 장기작용 벤조디아제핀을 노인주의 의약품으로 분류하고 사용 자제 및 단기간 사용이 권고되고 있다. 본 연구의 분석 시 연령에 따른 층화분석을 수행하였으나 65세 이상/미만으로 분류하여 분석 시 각 이상사례별로 보고건수가 충분치 않아 통계적 및 임상적으로 유용한 안전성 프로파일을 도출하기에 한계가 있었다. 향후 보다 대규모의 이상사례 보고 자료 또는 노인 대상의 코호트 연구 등을 수행한다면 연령층에 따른 안전성 프로파일의 비교분석이 가능할 것이다.

본 연구는 자발적으로 보고된 이상사례를 분석하였으므로 과소보고의 우려가 있으며, 약물 사용에 대한 분포 정보가 부재하므로 발생률에 대한 분석이 이루어진 것이 아니라는 한계점이 있다. 따라서, 본 연구결과 이상사례 보고건의 연령군 분포 상으로는 40-64세 군이 가장 많고(장기작용 약제 42.5%, 속효성 약제 45.9%), 그 다음으로는 65세 이상 군(장기작용 약제 38.9%, 속효성 약제 37.6%)에서 다빈도로 보고된 것으로 나타났는데, 이는 40-64세 군에서 벤조디아제핀의 이상사례가 더 많이 발생된 것으로 해석되기 보다는, 이들 연령층에서 벤조디아제핀의 사용량이 더 많아서 상대적인 보고건수가 더 많았을 가능성을 감안하여야 한다. 벤조디아제핀 사용량에 대해 한국보건 의료연구원의 약물 처방양상 연구에서도 실제 사용 규모가 65세 미만의 남성은 17,143,249명, 여성은 16,495,240명이며, 65세 이상의 남성은 2,134,737명, 여성은 3,114,060명으로 연령에 따라 사용 규모에 차이가 있었음을 확인할 수 있었다.³⁾ 또한, 장기작용 벤조디아제핀에 대해 단기간 사용을 권고하고 있지만, 사용 기간을 알 수 없었으므로 이에 대해 추가적인 연구가 필요하다. 이러한 한계점에도 불구하고 처음으로 국내자료를 활용하여 벤조디아제핀의 반감기에 따른 자발적 부작용 보고양상을 파악한 연구이며, 대규모 자료를 활용하였다는 점에서 의의가 있다. 단, 본 연구결과는 벤조디아제핀의 기존에 알려진 부작용을 포함하여 전반적인 부작용 보고양상을 통해 안전성 프로파일을 제시하는 것으로, 기존에 알려지지 않았던 이상사례에 대한 새로운 실마리정보를 처음으로 밝히는 관점의 연구와는 다르다는 점을 고려하여 해석되어야 할 것이다.

결론

본 연구결과 파악된 자발적 이상사례 보고양상과 불균형 분석의 결과인 망상과 근육긴장저하 등을 비롯한 장기작용 벤조디아제핀 사용 그룹에서 보고된 이상사례는 사용 시 주의를 필요로 하는 이상사례이다. 따라서, 장기작용 벤조디아제핀을 사용 후에 실제로 보고된 이상사례 보고양상에 대한 본 연구 결과는 향후 벤조디아제핀의 처방과 안전성 모니터링에 실질적인 기여를 할 수 있는 근거가 될 것이다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. Penninkilampi R, Eslick GD. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CNS drugs* 2018;32:485-97.
2. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013;13:214-23.

3. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. Prescription patterns and safety of benzodiazepines. December 31, 2013. Available from: <https://www.neca.re.kr/lay1/program/S1T1C145/report/view.do?seq=62>. Accessed March 16, 2023.
4. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al. Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: Triazolam and quazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:378-86.
5. Ozdemir V, Fourie J, Busto U, et al. Pharmacokinetic changes in the elderly. Do they contribute to drug abuse and dependence? *Clin Pharmacokinet* 1996;31:372-85.
6. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:733-47.
7. Jorm AF, Grayson D, Creasey H, et al. Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. *Aust N Z J Public Health* 2000;24: 7-10.
8. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94.
9. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1589-97.
10. Park KR, Kim KB, Baek YH, et al. Signal detection of benzodiazepine use and risk of dementia: sequence symmetry analysis using South Korean national healthcare database. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1568-76.
11. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 1989;262:3303-7.
12. MFDS. Guidelines on Appropriate Use of Medicines for the Elderly. December 30, 2015. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=21783&srchFr=&srchTo=&srchWord=%EB%85%B8%EC%9D%B8&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed March 16, 2023.
13. HIRA. Prevention of inappropriate drug use through DUR inspection of 'Drugs for the elderly'. Health Insurance Review and Assessment Service. 2015. Available from <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltno=4&brdBltno=9029>. Accessed February 17, 2023.
14. OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators. November 9, 2021. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en. Accessed March 16, 2023.
15. KIDS. Guidelines for the use of KIDS-KAERS database (KIDS-KD) Ver. 8. May 5, 2020. Available from: https://open.drugsafe.or.kr/original/guidelines/Read.jsp?ntt_id=2207. Accessed March 16, 2023.
16. Jang MG, Gu HJ, Kim J, et al. Signal detection for adverse event of varenicline in Korea Adverse Event Reporting System. *Korean J Clin Pharm* 2022;32:1-7.
17. Baek JW, Yang BR, Choi S, et al. Signal detection for adverse events of finasteride using Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database. *Korean J Clin Pharm* 2021;31:324-31.
18. Kim YJ, Jung SY, Choi NK, et al. Benzodiazepine prescription patterns for the elderly patients at ambulatory care in Korea. *JPERM* 2008;1:60-7.
19. You SH, Kim MS, Lee MT, et al. Comparison of signal detection methodologies using the Korean spontaneous adverse event reports after pneumococcal vaccination. *JPERM* 2020;12:44-52.
20. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:3-10.
21. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:483-6.
22. Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2002;25:453-8.
23. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278:27-31.
24. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between benzodiazepine use and dementia: data mining of different medical databases. *Int J Med Sci* 2016;13:825-34.