

IPA 제제의 안전성에 대한 과학적 증거에 기반한 평가

# IPA 제제의 안전성 연구 배경 및 개요

대한약물역학위해관리학회  
이진호

# Contents

IPA 제제의 안전성에 대한 과학적 증거에 기반한 평가



**연구배경**



**연구의 필요성 및 연구목표**

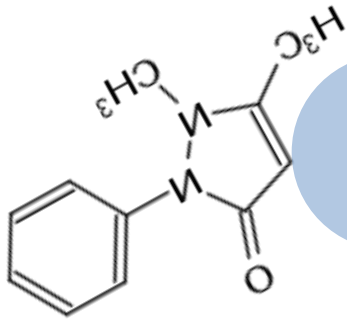


**연구추진체계**

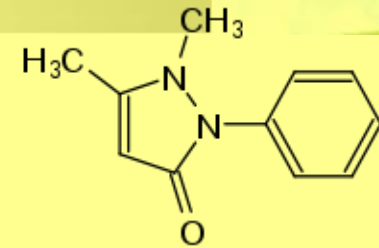


**기대성과**

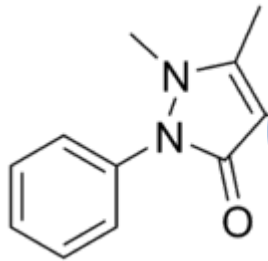
# IPA; Isopropyl Antipyrine



phenazone  
=antipyrine

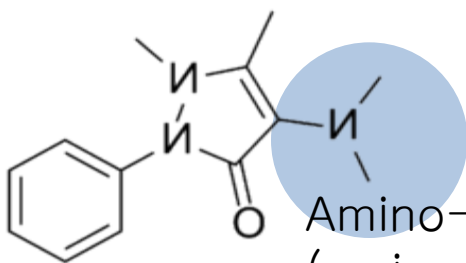


phenazone  
=antipyrine

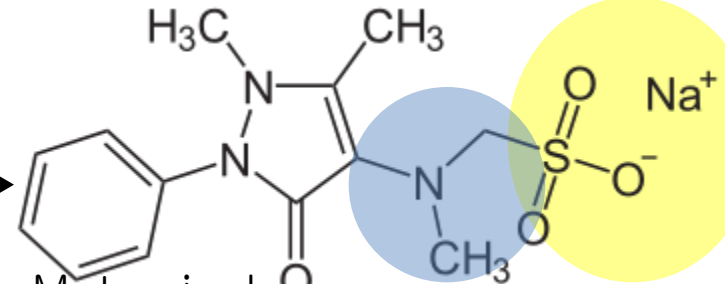


Propy-phenazone  
(Isopropyl antipyrine, IPA)

이소프로필안티피린(isopropylantipyrine, IPA)은 안티피린(antipyrine)에서 유래된 피라졸론(pyrazolone)계 비스테로이드성진통소염제



Amino-antipyrine  
(aminopyrine)



Metamizole  
(Dipyrone, Sulpyrine)

# IPA 함유 약물



연번	제품명	업소명
1	가모린정	천혜당제약(주)
2	스노폴린정	한성제약(주)
3	펜티스정	(주)동양제약
4	보라린정	비알엔사이언스(주)
5	진알지정	(주)제이알피
6	게리반정	(주)넥스팜코리아
7	아델정	하나제약(주)
8	펜잘정	(주)종근당
9	아나파민정	일심제약
10	노틸정	삼익제약(주)
11	스피돈정	동화약품(주)
12	파케인정	(주)서울제약
13	엔드펜정	정우신약(주)
14	한페인정	신일제약(주)

연번	제품명	업소명
15	사리돈에이정	바이엘코리아(주)
16	싹펜정	경남제약(주)
17	통스탑정	미래제약(주)
18	암타나정	(주)한국파비스바이오 텍
19	올인정	청계제약(주)
20	게보린정(수출명:도로린 정)	삼진제약(주)
21	파카인정(수출용)	(주)서울제약
22	알카펜스피드정	한국유나이티드제약 (주)
23	미라펜정	롯데제약(주)
24	애니쿨정	(주)제이알피
25	가모린-에이정	천혜당제약(주)
26	암씨롱정	동아제약(주)
27	알파에스정	(주)한국제약

# 연구배경

- IPA 포함 진통제 사용 현황



- 1933년에 처음으로 합성되어 일부 국가에서 해열, 진통제로 사용
- 국내에는 카페인 등과 조합된 복합제 형태로 효능과 안전성을 인정받아 처방전 없이 구입할 수 있는 일반의약품으로 시판
- IMS (Intercontinental Medical Statistics) sales 자료에 따르면 2001년부터 2010년까지 우리나라에서 10년간 IPA를 포함한 제품이 12억정 이상 판매되어 총 판매금액이 1,800억원 이상으로 큰 시장규모가 형성

# 연구배경

- IPA 성분 안전성 문제 대두



- IPA와 유사한 피라졸론계 약물인 아미노피린 (aminopyrine)은 100년 넘게 오랜 기간 동안 사용되었으나 1970-80년대에 발암성, 혈액질환 유발 등의 부작용이 문제가 되어 전 세계적으로 시판금지
- 비슷한 계열의 약물인 설피린(sulpyrine) 역시 혈액질환 유발 등을 이유로 1970년대부터 사용하지 않음
- IPA 부작용
  - 독일1983: 아미노피린과 독성증상 및 징후가 유사하며 인지기능 저하, 경련, 부정맥, 심인성 쇼크 등의 부작용을 야기
  - 스페인1990: 혈청병
  - 일본2002: 간육아종, 발진
  - 이탈리아2005: 아나필락시스
  - 대한민국2004: 미세변화신증후군, 알레르기

# 연구배경

- IPA 포함 진통제 혈액학적 부작용



- 영국에서 안티피린계 약물을 복용하고 무과립구증이 발생한 13명 환자(metamizole 5명, penicillin 5명, dimethylaminophenazone 1명, propyphenazone(=isopropylantipyrine, IPA) 1명, diclofenac 1명)을 대상으로 한 연구에서는 유발약물과는 관계없이 과립구에 대한 자가항체와 약물의존항체를 가지는 것이 확인
- 2002년 발간된 WHO 뉴스레터에서 안티피린계 약물 metamizole에 의한 무과립구증의 발생율은 백만인일(million person day)당 0.2-2명, 그리고 이 중 7%가 치명적인 것으로 확인
- 1998년 시행된 역학연구자료의 메타분석에서 1975년에서 1995년 사이 자료에서 metamizole에 의한 사망은 매우 안전한 약으로 알려진 아세트아미노펜(acetaminophen)과 다르지 않았으며 다른 NSAID에 비해 매우 낮음

# 연구배경

- IPA 포함 진통제 혈액학적 부작용



- 1986년에는 진통제가 무과립구증과 재생불량성 빈혈(aplastic anemia study) 발생에 미치는 영향을 알아보기 위하여 유럽과 이스라엘에서 인구 집단기반 환자-대조군 연구를 수행한 결과가 JAMA에 발표
  - IPA을 포함한 피라졸론계 진통제의 경우 무과립구증 위험도가 1.2
  - 피라졸론계 진통제의 재생불량성빈혈 위험도는 1.0
  - 국가별 위험성이 다름



# Agranulocytosis by analgesics



Drug	Case (n=221)	Controls (n=1425)	Stratified Rate Ratio Estimate (95% Confidence Interval)		Multivariate Rate Ratio Estimate (95% Confidence Interval)	
Dipyrrone						
Ulm(west germany)/west Berlin/barcelona(spain)	27	12	21.3	(11.7-38.9)	23.7	(8.7-64.4)
Israel/Badapest(Hugary)	17	50	1.5	(0.8-2.7)	0.8	(0.4-1.8)
<b>Other pyrazolone (aminopyrine,propyphenazone,an tipyrine)</b>	<b>18</b>	<b>58</b>	<b>2.1</b>	<b>(1.2-3.7)</b>	<b>1.2</b>	<b>(0.6-2.5)</b>
Salicylates	43	129	2.4	(1.6-3.6)	1.6	(1.0-2.7)
Acetaminophen	25	78	1.6	(1.0-2.6)	1.0	(0.5-1.9)
Butazone	11	11	5.2	(2.2-12.0)	3.8	(1.3-10.7)
Indomethacin	10	7	6.7	(2.8-16.1)	8.9	(2.9-27.8)
Other nonnarcotic analgesics (ibuprofen,diclofenac,naproxen,piro xicam등)	5	24	1.5	(0.5-4.0)	0.9	(0.3-3.1)

# Aplastic anemia by analgesics



Drug		Case (n=221)	Controls (n=1425)	Stratified Rate Ratio Estimate (95% Confidence Interval)		Multivariate Rate Ratio Estimate (95% Confidence Interval)	
Dipyrrone							
Ulm(west germany)/west Berlin/barcelona (spain)	Any	27	12	21.3	(11.7-38.9)	23.7	(8.7-64.4)
Israel/Badapest (Hungary)	≥3d	17	50	1.5	(0.8-2.7)	0.8	(0.4-1.8)
		10	23	2.0	(0.9-4.4)	1.2	(0.4-3.7)
<b>Other pyrazolone (aminopyrine,prpyphenazone,antipyrine)</b>	<b>Any</b>	<b>18</b>	<b>58</b>	<b>2.1</b>	<b>(1.2-3.7)</b>	<b>1.2</b>	<b>(0.6-2.5)</b>
	≥3d	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>2.1</b>	<b>(0.8-5.4)</b>	<b>0.9</b>	<b>(0.2-3.1)</b>
Salicylates	Any	43	129	2.4	(1.6-3.6)	1.6	(1.0-2.7)
	≥3d	24	56	2.7	(1.6-4.6)	1.9	(1.0-3.8)
Acetaminophen	Any	25	78	1.6	(1.0-2.6)	1.0	(0.5-1.9)
	≥3d	12	42	1.4	(0.7-2.9)	0.8	(0.3-2.0)
Butazone	Any	11	11	5.2	(2.2-12.0)	3.8	(1.3-10.7)
	≥3d	8	6	6.7	(2.6-17.5)	6.3	(1.8-22.3)
Indomethacin	Any	10	7	6.7	(2.8-16.1)	8.9	(2.9-27.8)
	≥3d	8	4	9.0	(3.2-25.4)	14.2	(3.7-54.4)
Other nonnarcotic analgesics (ibuprofen,diclofenac,naproxen,piroxicam 등)	Any	5	24	1.5	(0.5-4.0)	0.9	(0.3-3.1)
	≥3d	3	19	1.0	(0.3-3.7)	0.6	(0.1-2.6)

# 연구배경

- IPA 포함 진통제 혈액학적 부작용



- 1986년에는 진통제가 무과립구증과 재생불량성빈혈(aplastic anemia study) 발생에 미치는 영향을 알아보기 위하여 유럽과 이스라엘에서 인구집단기반 환자-대조군 연구를 수행한 결과가 JAMA에 발표
  - IPA을 포함한 피라졸론계 진통제의 경우 무과립구증 위험도가 1.2
  - 피라졸론계 진통제의 재생불량성빈혈 위험도는 1.0
  - 국가별 위험성이 다름
- 2005년에 발표된 스페인의 환자-대조군 연구(환자군 177명, 대조군 586명)에 따르면, IPA로 인한 무과립증의 오즈비 점추정치가 2.30이었고, 신뢰구간은 0.35-15.32으로 분석되었음. 점추정치는 위험을 높이는 방향으로 나타났으나 신뢰구간이 매우 넓게 나타나는 등 통계적으로 유의한 결과를 확인할 수는 없었음

# 연구배경

- 국내의 IPA 안전성 문제에 대한 조치



- 국내에서는 2008년 건강사회를 위한 약사회에서 시판금지한 국가의 사례를 근거로 IPA 제제 안전성 문제에 대한 적색경보를 발표
- 식약청에서는 IPA 포함 의약품의 안전성에 관해 두 차례의 중앙약사심의위원회를 개최하였고 2009년 3월 2일자로 종합검토결과 및 조치방안을 발표하였음. '15세 미만 여부를 확인할 것'과 '과량·장기 복용의 위험성에 대한 복약지도'를 조치
- 2010년 정기국회 국정감사에서 IPA 함유제품의 안전성 문제가 재차 제기되 따라 그 간의 안전성문제에 대하여 재점검
- 2011년 1월 IPA 안전성 입증 조사연구 실시 요청



비보 2011년 1월 12일

보도 2011년 1월 12일

담당 의약품안전국 의약품안전정보팀(☎ 043-719-2703) 과장 김명철 사무관 김상봉

## 국내사용 의약품 안전성 검증 기업역할 강화

### - IPA 성분 해열진통제 우선 적용 -

4. 안전성 논란에 대한 기업의 사회적 책임성 강화 차원에서 이소프로필안티피린 성분 의약품 허가를 보유하고 있는 귀 업체가 직접 국내 사용 안전성을 입증할 기회를 부여하기 위해 약사법 제69조제1항제1호 규정에 의거 다음과 같이 조사연구 실시를 요청합니다.

가. 조사연구 실시 주체 : 해당 품목허가 보유 업체(공동연구도 가능)

나. 연구 내용 : '08년말 당시 제기된 재생불량성 빈혈 등 혈액 관련부작용을 중심으로 하는 국내 사용 안전성

다. 연구 실시 일정

- 연구기간 : 1년 이내((2~3개월의 준비기간, 최소한 4월초부터 시작, 연구 개시일로부터 10일 이내에 착수사실을 우리청에 알려주실 것)
- 연구결과 제출 기한 : '12.03.31.까지

# 연구배경 및 필요성



IPA 안전성 문제 제기  
혈액질환 유발

국내외 IPA 안전성 문제 근거부족

IPA 안전성문제에 대한 한국인에서 과학적 근거 마련 시급!

국회 국정감사에서 IPA 안전성문제 조치에 대한 지적 (2010년 10월 7일)

식약청 IPA 성분 함유 의약품 생산기업에 안전성 입증에 필요한 조사연구 지시 (2011년 1월)

# 연구필요성



- IPA 혈액학적 부작용에 대한 인과적 관련성이 확립되지 않음
- 인종적 국가적 차이를 고려할 때 체계적인 연구를 수행하여 국내 일반인구집단에서 IPA 약물유해반응 위험수준에 대한 객관적인 근거 생산이 필요
- 현재 한국인에 대한 자료는 부재한 상태에서 안전성에 대한 근거에 기반한 평가가 없는 실정임.
- 근거를 기반으로 한 적절한 행정조치가 취해지는 것이 바람직함

# 연구의 목적



**이소프로필안티피린(IPA) 함유제품의 안전성 문제와 관련하여 국내 일반인구집단에서 위험수준에 대한 객관적 근거를 마련함.**

**IPA 안전성 관련 정책적 의사결정(decision-making)과 대응방안 마련 과정의 질 향상을 도모함.**



# 연구세부목적



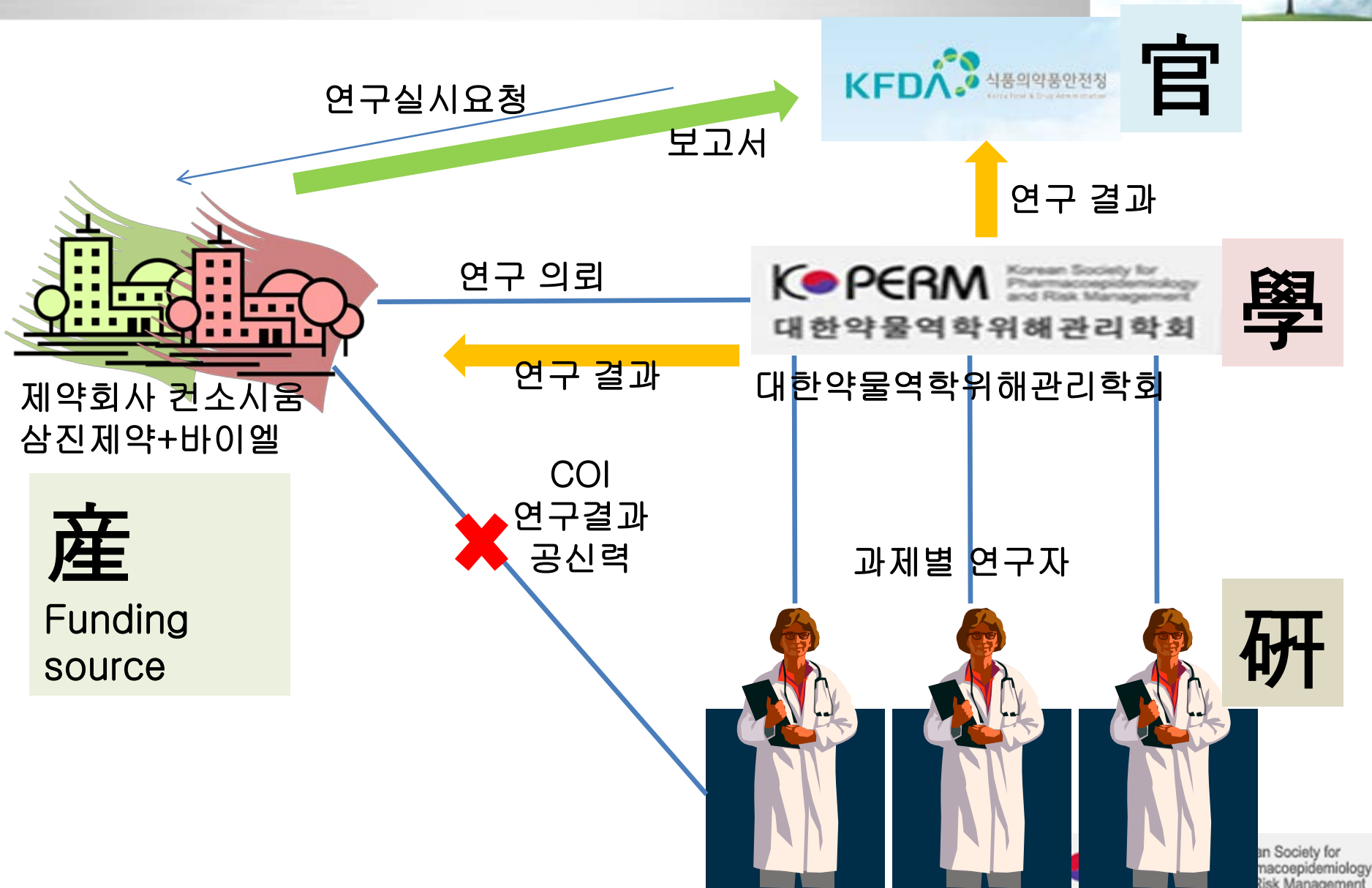
1. IPA 함유 제품으로 인한 자발적 약물 부작용 보고내용의 특성을 파악하고, IPA의 약물유해반응 실마리정보를 검색하고자 함.
2. 건강보험심사평가원 영양급여비용 청구자료를 이용하여 한국인에서 재생불량성빈혈/무과립구증의 발생률을 추정하고, IPA 함유 약물 판매량과 시간 경과에 따른 재생불량성빈혈/무과립구증 발생에 대한 관련성을 평가함.
3. 한국인을 대상으로 하여 IPA 함유 약물 복용과 재생불량성빈혈/무과립구증 발생에 대한 인과적 관련성을 평가함.
4. IPA 위험수준 및 위해측정을 통한 위해관리개발계획을 수립함.

# 연구추진체계



- 개인연구자가 회사와 직접 계약하는 것은 이해상충의 문제로 인하여 연구결과의 공신력이 떨어짐.
- IPA 생산회사로 구성된 컨소시엄이 학회에 연구를 의뢰하고, 학회와 계약관계인 개별 연구자들의 연구수행 결과를 모아 식약청에 연구결과를 보고.

# IPA안전성 연구 추진체계



## IPA 안전성 평가 연구

### Data-mining

- IPA 함유제품으로 인한 자발적 약물부작용 보고내용의 특성을 파악
- IPA의 약물유해반응 실마리정보를 검색
- 국내 보고자료 기반의 IPA 관련 위험성의 평가 및 국외의 자료와 비교

### Ecological study

- 심평원청구자료에서 재생불량성빈혈, 무과립구증 확인을 위한 알고리즘 개발 및 타당성 검증
- 재생불량성빈혈, 무과립구증 발생을 추정
- IPA 함유 약물 판매량과 무과립구증 발생에 대한 관련성을 평가

### Case-Control study

- 한국인을 대상으로 하여 IPA 함유 약물 복용과 재생불량성빈혈, 무과립구증 발생에 대한 인과적 관련성을 평가
- 연구진구성
- 프로토콜개발
- 설문도구개발
- 파일럿연구
- 환자군, 대조군의 모집
- 면접조사
- 데이터베이스구축
- 통계분석

### 중간보고회

- 환자-대조군연구 추진경과
- 3개 소과제 중간보고
- 심포지움: 연구구기간 연장 및 과학적 근거의 필요성에 대한 공감대 형성
- 산학연관 각 주체들의 다양한 의견 반영

#### 심포지움

- IPA 제제의 안전성 문제 발단과 경과
- IPA의 약리작용 및 안전성
- 안전성 정보와 인과관계의 평가
- 패널토의

### 위해관리, 위해교류

- IPA 위험수준 및 위해측정을 통한 위해관리개발계획을 수립
- 위해측정 (선행연구결과의 종합)
- 위해확인, 위해수준결정
- 위해최소화도구 개발 및 실행
- 위해정보교류: 심포지움 개최, 안전성정보제공

- 청소년 대상 약물오남용 예방활동
- IPA 함유제제 복용연령 제한 스티커 등 포장변경
- IPA 함유제제 생산, 판매기업차원의 부작용 수집 및 홍보
- 학교기반, 청소년 대상 약물남용 예방교육

# 유해사례 자발적 신고자료 분석 및 데이터마이닝연구



연구자료 확보  
: 식품의약품안전청 자발적 약물부작용 신고자료(1988-2010)

분석용 데이터베이스 재구축  
: 약물정보 코딩, 유해사례 코딩

연구대상약물 및 비교대상약물 선정

- IPA함유 진통제 vs. IPA미함유 진통제
- IPA함유 진통제 vs. 다른 모든 약물

## 데이터베이스 분석

### IPA 보고건특성 및 보고양상 분석

- 성별·연령별 분포, 보고자 분포
- 다빈도 보고 유해사례
- 중대한 유해사례, 인과관계평가
- 오남용으로 인한 부작용 보고건

### IPA 약물유해반응 실마리정보 검색

- 2x2 table 구성
- 데이터마이닝 지표 산출: PRR, ROR, IC
- 실마리정보 여부 판정

분석결과 해석  
알려지지 않은 유해사례, 중대한 유해사례 확인  
검색된 실마리정보의 체계적 평가

집중 모니터링 및 추가 약물역학연구가 필요한 실마리정보 확인

# Data Mining 지표



	Target AE	All other AE
Target Drug	A	B
All other Drugs	C	D

- **보고분율비(Proportional Reporting Ratios , PRR)**
  - 특정 약물에 대한 특정 유해사례(adverse event, AE)의 분율을 다른 약물에 대한 특정 AE의 분율로 나눈 것
  - $PRR = \{A/(A+B)\} / \{C/(C+D)\}$
  - Signal 판단기준:  $PRR \geq 2$ , 카이제곱  $\geq 4$  and  $A \geq 3$
- **보고오즈비(Reporting Odds Ratios , ROR)**
  - 특정 약물에 노출된 환자에서 발생한 특정 AE 의 오즈를 다른 약물에 대한 특정 AE 발생 오즈로 나눈 것
  - $ROR = (A/B)/(C/D)$
  - Signal 판단기준:  $ROR \geq 2$ , 카이제곱  $\geq 4$  and  $A \geq 3$

**UK Yellow Card**

**Netherlands Pharmacovigilance Foundation**

# 혈액학적 부작용 발생과 IPA 노출에 관한 생태학적 연구



공동 연구진 구성

연구진 및 자문위원단

국내외 현황 조사

국내외 재생불량성빈혈/무과립구증 발생률 파악

건강보험심사평가원 자료 이  
용한 발생률 추정

연구윤리  
연구대상  
질병 확인에 필요한 알고리  
즘 개발  
발생률 추정

IMS(Intercontinental  
Medical Statistics) 자료를  
이용한 국내 의약품 판매  
량 확인

IPA  
아세트아미노펜  
해열진통제 전체

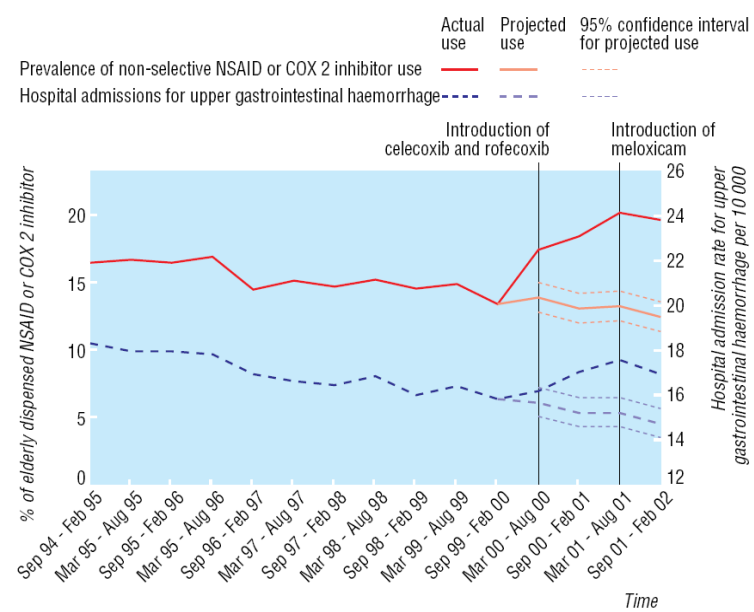
연구결과 종합 및 해석

약물역학  
예방의학  
임상전문가  
의학통계  
전문가 협력하여  
연구수행

심평원, IMS 등  
관련 기관 협조

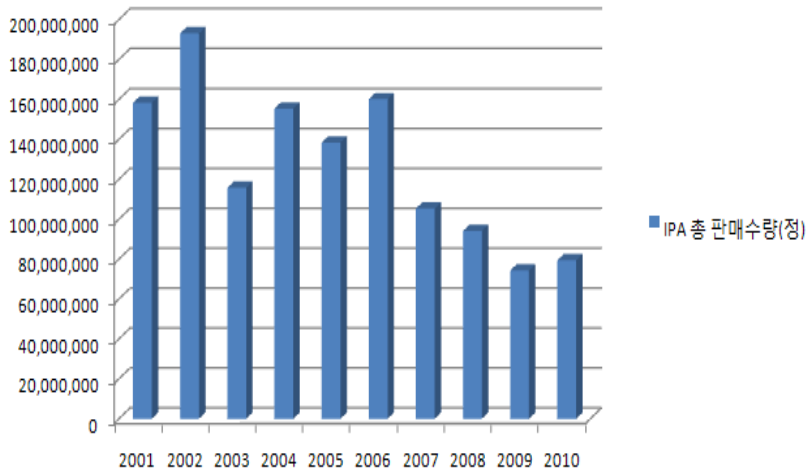
# 생태학적 연구

## 발생율과 판매량간의 상관성?



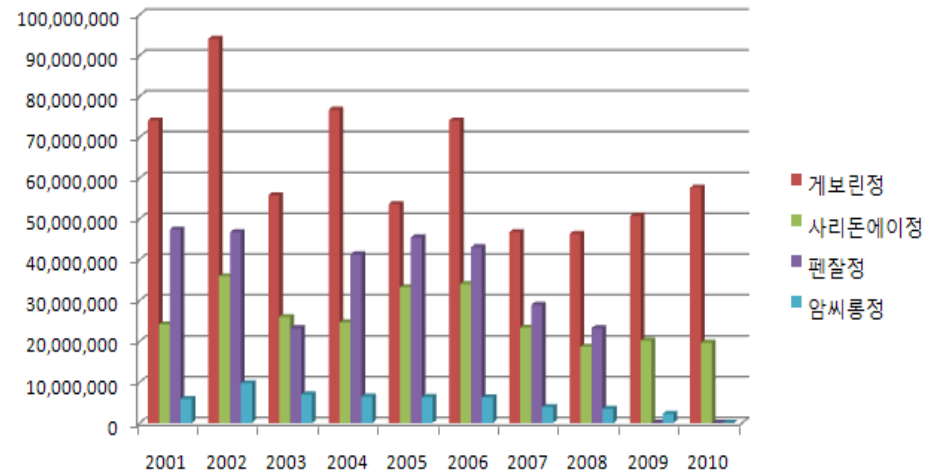
Age and sex standardised prevalence of the use of NSAIDs and hospitalisation rates for upper gastrointestinal haemorrhage over time among elderly people in Ontario

IPA함유제품IMS Sales(수량)



IPA 함유제품의 연간 총 판매 수량

Brand별 IMS Sales(수량)



IPA 함유제품의 제품별 연간 총 판매 수량



# 환자-대조군연구



연구진 구성

프로토콜 개발

- 연구대상 수 산출
- 환자군 정의
- 대조군 정의
- IPA 약물노출 정의
- 잠재적 교란변수 정의
- 설명문 및 동의서 개발
- 증례기록지 개발
- 면접조사원 확보 및 교육

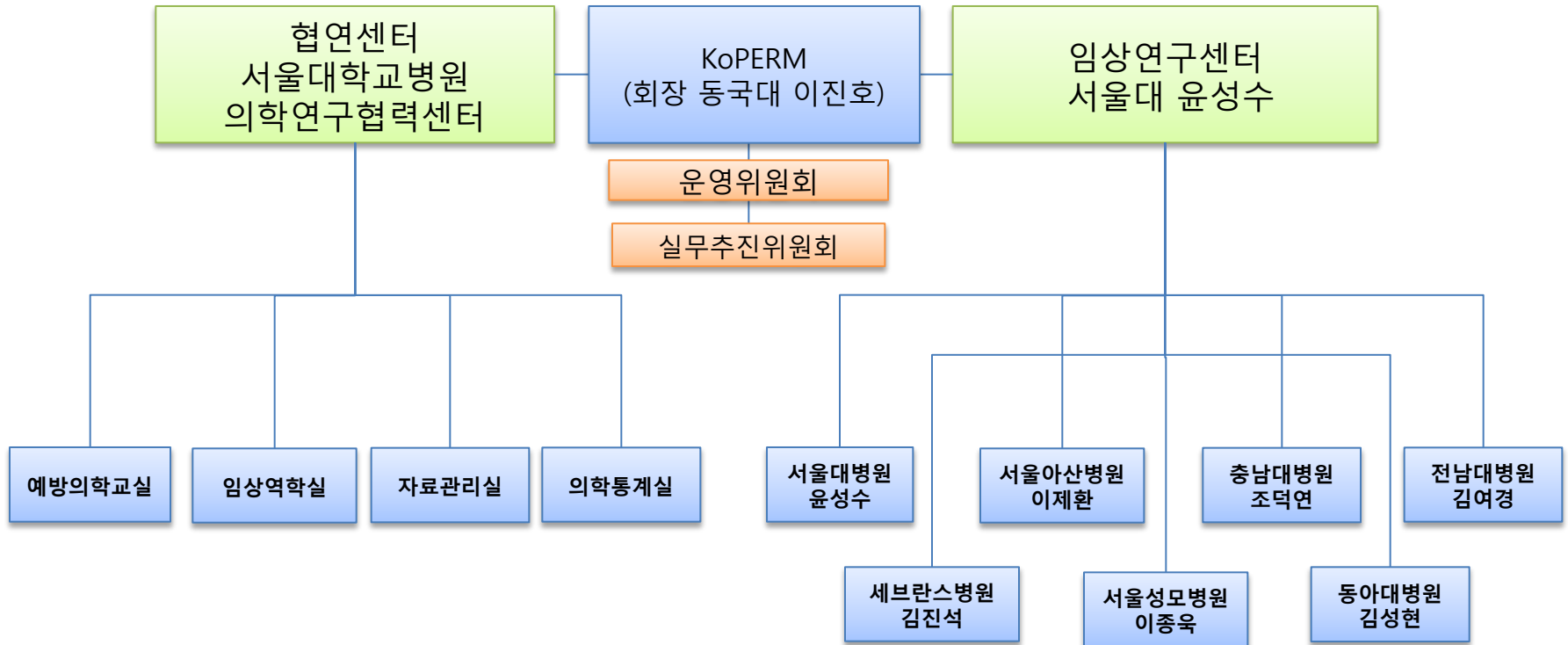
연구계획서 IRB 심의

예비연구

연구수행

통계분석 및 보고서 작성

# 연구진 구성



# 환자-대조군연구



환자군모집  
: 무과립구증 발생 환자

대조군모집(1:N)  
: 환자군과  
연령, 성별 matching

제외기준  
: 혈액학적 질병  
과거력 등

면접조사:  
IPA 복용 여부, 교란변수

통계분석:  
Adjusted odds ratio와 95% CI 산출

결론도출:  
IPA와 재생불량성빈혈 위험과의 관련성  
IPA와 무과립구증 위험과의 관련성

# 기대효과



- 우리나라에 IPA 함유제제 의약품의 위해를 확인하여 위해 수준에 해당하는 위해 관리 및 교류 프로그램 및 오남용 대책 수립으로 안전한 의약품 사용 확립
- OTC 의약품 안전성 평가방법 모델제시
- IPA 함유제제 의약품의 위해 유익성 평가를 통하여 정책결정의 근거 제공

# 안전성 평가와 증진을 위한 입체적 접근



하나의 연구가 결정적인 경우는 드물다. 과학에서 '증명'은 찾기 힘들다. 증거가 유사한 연구를 통하여 쌓여감에 따라 그 신뢰가 증가한다. -Robert H. Riffenburgh

**감사합니다.**

