

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약품관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 서울 참온누리약국 송지현 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 이소트레티노인 복용 후 모발 손실(탈모) 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	30세 여성
현재 병력	여드름
과거 병력	N/A
진료 과목	피부과
투여 목적	여드름 치료를 위해 투여
의심 약물	Isotretinoin 10mg(이소트레티노인)
병용 약물	N/A
이상사례	모발 손실(탈모)
투약 시작일	2020년 1월 경
발현 시점	복용 1달 후
조치 사항	6개월 복용 후 중단하고 minoxidil(미녹시딜) 외 용액으로 치료 예정
이상사례 경과	복용 중지 후 탈모는 멈추었으나 여전히 머리숱이 매우 적음
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 30세 여성이 불규칙한 월경 주기를 바로잡기 위해 호르몬제제를 복용하였는데 여드름이 심해졌습니다. 환자는 피부과에서 isotretinoin 10mg(이소트레티노인) 캡슐을 처방받아 1일 1회 복용하였습니다.

그러나 복용 1달 후부터 심각한 모발 손실(탈모) 증상이 나타났습니다. 머리카락에 손을 대기만 해도 빠졌습니다.

환자는 isotretinoin 캡슐을 6개월간 복용하였으며 복용을 중지하자 머리카락이 더 이상 빠지지는 않았습니다. 그러나 여전히 머리숱이 너무 적은 상태여서 minoxidil(미녹시딜) 외용액으로 치료해 볼 예정이며 외용액 구매를 위해 약국에 방문했습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

● 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘**상당히 확실함(probable)**’으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 ‘**상당히 확실함(probable)**’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 ‘**상당히 확실함**’으로 평가합니다.

2. [**상당히 확실함**] isotretinoin 복용 후 드물게 가역성 탈모증이 발생할 수 있습니다. 일부는 지속될 수 있습니다.

■ 상세 사항

Isotretinoin은 다른 치료법으로 잘 치료되지 않는 **중증의 여드름(결절성, 낭포성, 응괴성)**, 특히 체간 병변과 관련된 낭포성 및 응괴성 여드름 치료에 사용됩니다. 초기용량은 1일 체중 kg당 0.5mg으로 반응을 관찰하며 투여하고 유지용량은 체중 kg당 0.5-1.0mg을 투여하며 중증의 경우 kg당 2.0mg까지 증량할 수 있습니다. 저용량은 1일 1회, 고용량은 1일 2회 분할하여 식사와 함께 복용하며 치료기간은 1일 복용량에 따라 달라질 수 있으나 **보통 16-24주가 소요되며 치료 중단 후에도 증상의 호전**이 나타날 수 있습니다. 증상이 재발되는 경우 위의 치료과정을 반복하되 **최소 8주의 휴약기간**이 경과된 후 치료를 재개해야 합니다.

이 약은 **기형아 유발성(최기형성)이 매우 높으므로** 임부 또는 임신 가능성이 있는 모든 여성에게 금기입니다. 치료 도중 임신할 경우에는 투여용량 및 기간에 관계 없이 기형아 유발 가능성이 매우 높습니다. 따라서 **환자는 다음의 모든 조건을 갖추어야 합니다.**

- 1) 표준 치료법으로 잘 치료되지 않는 중증의 여드름 환자
- 2) 지시사항을 이해하고 실천할 수 있다고 판단되는 환자
- 3) 이 약 치료개시 1개월 전부터 치료도중 및 종료 1개월 후까지 필수적이고 효과적인 피임대책(상보적인 2가지 피임법)을 지속적으로 실시할 수 있는 환자
- 4) 치료도중 및 종료 후 1개월 이내에 임신할 경우의 위험성에 대해 의사로부터 충분한 설명을 듣고, 피임실패 가능성에 대해 경고를 받은 환자
- 5) 우발적인 임신 가능성에 대해 잘 인지하고 있으며 임신 위험이 있을 시 의사의 진찰을 받을 수 있는 환자

- 6) 위의 주의사항을 충분히 이해하고 이해했는지 확인되며 설명된 대로 신뢰할만한 피임대책을 실시할 의지가 있는 환자
- 7) 치료개시 11일 이내의 임신검사에서 음성으로 밝혀진 환자(임신검사 및 피임에 대한 상담은 치료종료 후 5주까지 매월 반복하며 이를 위해 의사는 1개월분 이상의 약을 처방하지 않아야 함. 치료개시는 정상적인 다음 생리주기의 2일 또는 3일째에 함)
- 8) 증상 재발에 따른 치료재개 시에도 개시 1개월 전부터 도중 및 종료 1개월 후까지 위와 같은 방법으로 효과적인 피임대책을 지속적으로 실시하고 신뢰할만한 임신검사를 할 수 있는 환자

이 약의 투여로 발생할 수 있는 기형아 유발성(최기형성)을 최소화 하기 위해 임신예방프로그램을 실시해야 하며 **처방하고자 하는 의사와 조제하고자 하는 약사는 제조사로부터 이 프로그램에 대한 자세한 정보를 받아들여야 합니다.**

이외의 대부분의 이상반응은 투여량과 관련되어 나타나며 적정량 투여 시 내약성은 양호합니다. 주로 비타민 A 과다증과 관련된 증상으로 **점막건조증, 피부건조, 가려움, 비강건조, 구순건조, 안건조** 등이 나타날 수 있으며 **비점막 건조에 의한 비출혈, 인두점막 건조에 따른 목 심 현상, 안건조로 인한 결막염(약 40%), 가역성 각막혼탁** 등이 나타날 수 있습니다. 매우 빈번하게 **구순염(90%), 피진, 가려움, 피부염, 피부박리, 빈번하게 손바닥 및 발바닥의 피부박리(5%), 피부 감염(5%), 일광화상에 대한 감수성 증가(5%)**가 나타날 수 있으며 **드물게 가역성 탈모증이 나타나며 일부의 경우 지속될 수 있습니다. 매우 드물게 지속적인 박모, 다모증, 광과민증, 과색소침착, 발한, 모발이상** 등이 나타날 수 있습니다.

또한 복용 후 매우 빈번하게 안검염, 안구자극, 간 트랜스아미나제 수치 상승, 빈혈, 고중성지방혈증, 혈청 HDL 감소, 빈번하게 두통(

5%), 비특이적 위장관계 증상(5%), 비인두염, 호중구감소증, 고콜레스테롤혈증, 혈당수치의 상승, 혈뇨, 단백뇨, 드물게 우울증, 무과립구증 등이 나타날 수 있습니다.

■ 문헌 조사

● Isotretinoin과 같은 레티노이드(비타민 A(레티놀) 골격이 있는 화합물의 총칭)는 피지 생성과 피지선 크기를 감소시켜 여드름의 발병기전에 영향을 미칩니다. 그러나 isotretinoin은 피부, 점막, 머리카락에 원치 않는 이상반응을 나타내기도 합니다. 피부의 건조함, 홍조, 상처 경향 증가, 점막의 염증, 건조증, 모발 손실(탈모), 머리카락이 얇아지는 현상, 관절과 근육 통증, 트랜스아미나제, 빌리루빈, 알카라인 포스페이트, 중성지방, 콜레스테롤, 적혈구 침강률 등의 상승이 나타날 수 있으며 혈구수에 변화가 생길 수도 있습니다.

Isotretinoin의 내약성은 용량과 밀접하게 연관되어 있습니다. 1일 kg당 0.5mg을 초과하여 복용하였을 때 피부와 점막의 병변이 거의 모든 환자에게서 나타났습니다.

특히 피부, 점막, 머리카락 등에 미치는 영향을 보다 구체적으로 알아보기 위해 진행된 연구가 있습니다. 18-27세(평균 21.2세)의 환자 30명(여성 15명, 남성 15명)을 대상으로 하였으며 이들은 각각 구진농포성(papulopustular) 여드름 7명, 응괴성(conglobate) 여드름 10명, 화농성(phlegmonosa) 여드름 13명으로 분류되었습니다. 절반은 경구 항생제나 국소용 치료제를 사용한 경험이 있었으나 결과가 만족스럽지 않았습니다.

환자들은 연구 기간 동안 피임을 확실히 하겠다는 동의서를 제출하였으며 절차에 잘 따랐습니다. 1일 0.5-1.0mg/kg의 isotretinoin을 5-7개월간 복용하였으며 누적 복용량은 120-150mg/kg 정

도였습니다. 치료를 시작하기 전과 치료가 끝난 후 피부의 생물·물리학적 요소와 머리카락 성장에 대한 변수를 측정하였습니다. 피부의 생물·물리학적 변화를 평가할 수 있는 변수로 피부의 피지 함유량, 피부수분도(stratum corneum hydration), 경피 수분 손실 점수(transepidermal water loss value, TEWL), 피부 홍반의 심각도, 피부의 pH 등이 측정되었습니다. 머리카락에 미치는 영향은 3일 간격으로 2번에 걸쳐 비침습적 방법으로 평가하였는데 첫 번째 방문 시 오른쪽 정수리부분에서 1.8 cm² 정도의 부위에서 머리카락을 깎아냈습니다. 3일 후 두 번째 방문에서는 머리카락을 검정색으로 염색하였습니다. 알코올을 함유한 제제로 염색약을 씻어낸 후 0.73 cm² 정도의 축축해진 두피 부분을 20배율로 확대하여 전문 프로그램으로 관찰하였습니다. 머리카락 성장에 미치는 영향은 총 모발 수, 밀도(1/cm²), 성장기(anagen) 모발의 비율(%)을 변수로 하여 평가하였습니다.

결과적으로 피부에 대한 모든 생물물리적 변수는 통계적으로 유의한 변화를 보였습니다($p < 0.001$). 피부의 피지 함유량은 cm² 당 239.6 ± 28.8 mg에서 108.5 ± 27.9 mg으로 유의하게 감소하였습니다. 피부수분도는 56.9 ± 6.84 에서 42.8 ± 8.36 으로 감소했으며 경피 수분 손실 점수는 시간당 12.4 ± 3.56 g/m²에서 19.8 ± 4.88 g/m²으로 증가하였습니다. 홍반 정도는 333.2 ± 67.2 U에서 416.9 ± 71.7 U로 증가하였으며 피부의 pH 또한 5.36 ± 0.39 에서 5.98 ± 0.28 로 유의하게 증가하였습니다.

Isotretinoin 치료 전 정해진 면적에서 머리카락의 수는 141-379 (평균 245.3 ± 58)개 정도였으며 밀도는 193.6-520.3(평균 $336.6 \pm 79.5/cm$)의 범위에 있었습니다. 성장기에 있는 모발은 61.2-86.5%(평균 $73 \pm 6.31\%$)의 비율을 나타냈습니다. 치료를

마치고 검사한 결과 머리카락의 수는 123-394(평균 231.9 ± 56.7)개, 밀도는 181.3-472.2(평균 $326 \pm 76.6/cm$), 성장기 모발의 비율은 60.3-83.7%(평균 $71.4 \pm 6.34\%$)로 모두 통계적으로 유의하게 감소했습니다.

이 연구에서 나타난 피부수분도 감소와 경피 수분 손실 점수 상승은 표피장벽 손상과 관련이 있으며 그 결과 원치 않는 피부 이상반응이 나타날 수 있습니다. 또한 피부의 정상 pH는 4.3-5.5입니다. Isotretinoin에 의한 pH 상승은 외부 자극으로부터 피부의 방어 기능을 손상시킬 수 있으며 박테리아 감염, 병변 악화 등으로 연결될 수 있습니다.

기존의 연구들에서 고용량의 레티노이드는 탈모를 유발할 수 있음이 나타났으나 이러한 탈모는 일시적이었고 머리카락은 치료 중지 후 재생되었습니다. 이 연구에서도 머리카락의 전반적인 수와 밀도가 감소하였으며 성장기 모발의 비율이 줄어든 것으로 보아 isotretinoin 복용 시 휴지기 탈모(telogen effluvium)가 나타나는 것으로 유추할 수 있습니다.

Isotretinoin을 복용하는 환자들에게 적절한 피부 관리에 대한 정확한 교육을 해야할 필요가 있습니다. 피부가 건조해지는 것을 방지하기 위한 적절한 보습제와 세정제를 사용하는 것이 좋으며 약물의 유효한 최소용량을 최소기간 동안 사용하는 것이 중요합니다.

[Ma ł gorzata L. Kmiec, Anna Pajor, & Grażyna Broniarczyk-Dy ł a. (2013). Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol.* Dec; 30(6): 343-349.]

● 여드름은 매우 흔한 피부 질환으로서 청소년 인구의 83-95%에 게 영향을 미칠 수 있습니다. 수 년 동안 음식물 섭취와 여드름의 관

계에 대한 연구가 진행되었는데 특히 당 지수가 높은 음식물을 섭취할 때 여드름이 발생할 가능성이 높아졌습니다. 또한 여러 종류의 비타민 보충제에 대해서도 연구되었는데 특히 비타민 B₁₂(cyanocobalamin) 등이 기존의 여드름을 악화시킬 수 있으며 여드름성 발진을 일으킬 수 있습니다. 최근 연구에서는 여드름 치료를 위해 경구 isotretinoin 복용 시 비타민 B₁₂와 엽산(folic acid)의 농도가 감소 하는 것으로 나타났는데 따라서 isotretinoin 치료 시 비타민 보충제의 필요성에 대해 대조적인 견해들이 존재합니다.

비타민 B₁₂와 엽산은 서로 연결된 대사과정을 거치며 인체의 다양한 대사 경로에서 중요한 역할을 합니다. 비타민 B₁₂와 엽산이 결핍될 경우 심혈관계, 신경계, 정신계, 혈액, 위장관계, 근골격계와 면역계에서 이상이 발생할 수 있습니다.

2011년 2월부터 2012년 3월까지 중등 또는 심각한 여드름으로 인해 6개월간 isotretinoin 치료를 받은 환자 120명(여성 98명, 남성 22명, 연령대 18-40세, 평균연령 20세)을 대상으로 같은 기간 동안 100명(여성 79명, 남성 21명, 연령대 18-40세, 평균연령 21세)의 건강한 사람으로 구성된 대조군과 비교하여 실험한 결과 환자의 연령과 성별 측면에서는 환자와 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았습니다.

Isotretinoin 투여 전 환자군과 대조군의 비타민 B₁₂와 엽산 농도는 [표 1]과 같았습니다. 이 때 환자군에서 비타민 B₁₂의 농도가 유의하게 높았습니다.

(비타민 B₁₂ 정상범위: 197-866 pg/mL, 엽산 정상범위: 3.1-17.5 ng/mL, $P < 0.05$: 통계적으로 유의함)

[표 1] isotretinoin 투여 전 환자군과 대조군의 비타민 B₁₂와 엽산 농도

변수	환자군 중간값 (최소-최대값)	대조군 중간값 (최소-최대값)	P
비타민 B ₁₂ (pg/mL)	278.85 (87.95-1,221)	229.45 (73.79-550.80)	<0.05
엽산(ng/mL)	7.61 (2.98-17.22)	8.04 (3.95-19.79)	0.566

Isotretinoin 치료 후 환자의 비타민 B12와 엽산 수치는 [표 2]와 같이 변화하였습니다. **비타민 B12**는 중간값이 278.85에서 255.05로 감소하였고 **엽산**의 중간값은 7.61에서 7.51로 감소하였습니다. 또한 **SGOT, SGPT, ALP, GGT, 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤, 중성지방**이 모두 증가하였으며 **HDL**이 감소하였습니다.

[표 2] isotretinoin 투여 전·후 환자군 혈액검사 결과 비교

변수	투여 전 환자군 중간값 (최소-최대값)	투여 후 환자군 중간값 (최소-최대값)	P
비타민 B ₁₂ (pg/mL)	278.85 (87.95-1,221)	255.05 (76.67-920.40)	<0.05
엽산(ng/mL)	7.61 (2.98-17.22)	7.51 (3.90-15.63)	<0.05
SGOT(U/L)	17.50 (11-46)	20 (10-35)	<0.05
SGPT(U/L)	13 (6-58)	15 (2-40)	<0.05
ALP(U/L)	76 (26-210)	78 (25-185)	0.166
GGT(U/L)	14 (5-46)	18.5 (8-91)	<0.05
콜레스테롤(mg/dL)	155.50 (79-267)	165.50 (79-251)	<0.05
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	90 (32.20-199.80)	97.40 (38.60-176.60)	<0.05
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	46 (28-72)	43 (22-76)	<0.05
VLDL 콜레스테롤 (mg/dL)	15.60 (5.60-47.80)	20.95 (8.40-68)	<0.05
중성지방	77 (28-239)	102 (42-340)	<0.05

치료 전 환자군에서 비타민 B₁₂의 농도가 높다는 것은 비타민 B₁₂가 여드름 발생과 관련이 있음을 시사합니다. 그러나 비타민 B₁₂와 엽산은 호모시스테인의 대사 경로와도 관련이 있습니다. 비타민 B₁₂와 엽산은 메틸전달효소(methyltransferase)의 공동보조인자(cofactor)로서 결핍 시 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)이 나타날 수 있습니다.

고호모시스테인혈증은 심혈관계 질환과 연관성이 있는데 호모시스테인의 혈중 농도 증가 시 내피기능장애 및 관상동맥질환이 발생할 수 있습니다. 또한 호모시스테인 증가는 뇌혈관 및 말초혈관장애, 정신신경계 장애와도 관련이 있습니다. Isotretinoin 치료는 지질 프로필에 변화를 줄 뿐 아니라 호모시스테인 증가로 인한 혈관계 질환 증가와 연결될 수 있습니다.

따라서 isotretinoin 치료에 의해 비타민 B₁₂와 엽산이 결핍되어 호모시스테인 대사에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 잠재적인 비타민 결핍을 예방하기 위해 비타민 보충제를 섭취하는 방법이 제안되기도 하였습니다. 그러나 비타민 B₁₂ 보충제는 또한 여드름을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 보충제 사용에 대해서는 논란의 여지가 있습니다.

Isotretinoin을 장기 복용 하여 비타민 B₁₂와 엽산 결핍에 의해 신경정신병 및 폐색성 혈관질환의 위험이 높아질 경우 비타민 B₁₂와 엽산 치료가 필요할 수 있으며 이 때 전문가의 면밀한 관찰과 평가가 필요합니다.

[Gökalp H, Bulur I & Gürer M A. (2014). Decreased vitamin B 12 and folic acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: A controlled study. *Indian J Dermatol*;59:630.]

- 피부질환과 모발 손실(탈모)에는 미량영양소가 매우 중요합니다.

미량영양소는 정상적인 모낭 주기에서 중요한 역할을 하며 세포 교체, 모근구(follicle bulb) 기질세포의 빠른 세포분열 등에 영향을 미칩니다.

사람의 두피에는 약 100,000개의 모낭이 있으며 이 중 90%가 성장기에 속해 있고 단백질, 비타민, 미네랄 등 필수적인 요소들을 필요로 합니다.

비타민 A를 너무 많이 섭취하거나 과잉 보충하면 탈모가 발생할 수 있습니다. 일반적으로 지용성 비타민 A는 간에 저장되며 비타민 A의 분산은 불활성 대사체와 활성 대사체 사이의 단백 동화 및 이화 작용에 의해 엄격하게 조절됩니다. 비타민 A가 너무 많으면 수송 시스템의 용량이 초과되어 비타민 A가 순환계로 흘러갈 수 있습니다. 따라서 모발의 건강을 위해서는 항상성을 유지하고 활성 대사체 농도가 적절하게 유지되어야 합니다.

1979년에 28세 여성의 탈모가 보고된 바 있는데 환자는 매일 비타민 A 보충제(5,000 IU)를 복용하였으며 비타민 A 농도가 정상(140 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 수치를 훨씬 상회하였다고 합니다. 환자의 모발은 대체로 휴지기에 있었으며 복용 중지 1달 후 탈모에서 회복되었습니다. 하루 권장량인 10,000 IU를 초과하는 비타민 A의 섭취는 비타민 A 독성을 유발할 수 있는데 과량의 비타민 A를 복용한 60세 남성에게서 머리 앞쪽의 탈모와 체모 감소가 보고되기도 하였습니다.

비타민 B군과 탈모의 관계에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있지 않습니다. 그러나 비타민 B₁₂와 엽산은 핵산 생산에서 중요한 역할을 하는데 이를 통해 증식성이 높은 모낭에서도 이들이 영향을 미칠 것이라고 유추할 수 있습니다.

[Hind M. Almohanna, et al. (2019). The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Mar; 9(1):51-70.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<p>확실함 Certain</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
<p>상당히 확실함 Probable/Likely</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
<p>가능함 Possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
<p>가능성 적음 Unlikely</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
<p>평가 곤란 Conditional/ Unclassified</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
<p>평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified