



## 의약품부작용보고시스템을 이용한 메토클로프라미드의 이상사례 실마리정보 도출

장민교<sup>†</sup> · 이영화<sup>†</sup> · 정현숙 · 신광희\*

경북대학교 약학대학, 약학연구소

### Signal Detection of Adverse Event of Metoclopramide in Korea Adverse Event Reporting System (KAERS)

Min-Gyo Jang<sup>†</sup>, Yeonghwa Lee<sup>†</sup>, Hyunsuk Jeong, and Kwang-Hee Shin\*

College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea

#### ABSTRACT

**Background:** This study was aimed to identify the safety signals of metoclopramide in Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database by proportionality analysis methods. **Methods:** The study was conducted using Korea Institute of Drug Safety and Risk Management-Korea Adverse Event Reporting System Database (KIDS-KD) reported from January 2013 to December 2017 through KAERS. Signals of metoclopramide that satisfied the data-mining indices of proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) were defined. The detected signals were checked whether they included in drug labels in the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), U.S. Food and Drug Administration (FDA) and Micromedex<sup>®</sup>.

**Results:** A total number of drug AE reports associated with all drugs of data in this study was 2,665,429. Among them, the number of AE reports associated with metoclopramide was 22,583. Forty-two meaningful signals of metoclopramide were detected that satisfied with the criteria of data-mining indices. Especially neurological signals including extrapyramidal reactions, represented in the safety letter of regulatory agencies were identified in this study. **Conclusion:** Neurological signals of metoclopramide including extrapyramidal reactions were detected. It is believed that this search for signals can contribute to ensuring safety in the use of metoclopramide.

**KEYWORDS:** Adverse event, korea adverse event reporting system (KAERS), metoclopramide, proportionality analysis, signal detection

Metoclopramide는 도파민 수용체를 차단하고 및 고용량으로 투여 시 중추신경계의 화학수용체자극대(Chemoreceptor Trigger Zone)에서 세로토닌 수용체를 차단하는 기전으로 작용한다. 위장관 상부 조직의 아세틸콜린에 대한 반응성을 높여 음식 유통성을 증진시키고 소화기관인 위, 담즙, 췌장의 분

비물의 배출을 촉진하는 효과를 나타낸다.<sup>1)</sup> 이러한 작용 기전을 통해, metoclopramide는 구토 예방 및 수술 후 구역, 구토 치료를 위한 치료제로 사용되고 있다.<sup>2)</sup>

2009년 이후 metoclopramide의 지속적으로 국가별 규제 기관에서 metoclopramide 의 장기 또는 고용량 사용에 대한 위

<sup>†</sup>Min-Gyo Jang and Yeonghwa Lee contributed to this work equally.

\*Correspondence to: Kwang-Hee Shin, College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 41566, Republic of Korea  
Tel: +82-53-950-8582, Fax: +82-53-950-8557, E-mail: kshin@knu.ac.kr

Received 1 May, 2023; Revised 14 June, 2023; Accepted 14 June, 2023

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.

험과 관련된 안전성 서한이 발간되었다. 특히 2013년 7월 26일 유럽 의약품청(European Medicines Agency, EMA)에서 metoclopramide의 신경계 부작용 위험을 최소화하기 위해 최장 5일에 한하여 처방할 것을 권고했다. 또한 추체외로장애와 metoclopramide 간 인과성을 재확인하여 1세 미만의 소아, 고용량 및 장기 투여 시 부작용 위험성 증가를 고시했고, 금기의약품으로 지정했다.<sup>3)</sup> 2013년 EMA의 안전성 서한의 권고 내용을 따라, 국내 식품의약품안전처는 2013년 7월 30일, 신경계 부작용 위험 최소화를 위해 metoclopramide의 사용기간 및 용량의 변경을 권고했다.<sup>4)</sup> 그러나, 미국 식품의약품(Food and Drug Administration, FDA)은 12주 이상의 처방을 금하는 정도로 제시되었다.<sup>5)</sup> 이와 같이 규제 기관별 안전성 서한 내용의 차이가 있어 지속적인 약물 감시가 필요하나, 국내 metoclopramide에 대한 실마리정보를 탐색한 연구는 제한적이다.

본 연구는 metoclopramide에 대한 국내 자발적 보고 시스템 데이터를 대상으로 데이터 마이닝 기법을 적용하여 metoclopramide의 실마리정보를 찾고, 시판 허가 시 사용상 주의사항에 포함되지 않은 이상사례를 찾아 제시하는 것을 목적으로 했다.

## 방 법

### 1. 자료원 및 연구약제

본 연구에서는 한국의약품안전관리원에 2013년부터 2017년까지 총 5년간 보고된 2,665,429건의 의약품부작용보고원시자료(Korea Institute of Drug Safety Korea Adverse Event Reporting System Database, KIDS-KD)를 이용했다. 이 데이터베이스는 보고자 정보, 성별, 연령 등의 환자정보, 의심 약물 성분명 등이 포함되었다. 이상사례는 WHO-ART (Adverse Reaction Terminology) 용어 체계를 사용해 수집되었다. 분석을 위해 보고된 metoclopramide의 WHO-ART 용어를 사용하여 약물-이상사례 조합을 생성했으며, 결측 값은 제외하고, 실마리정보 도출을 위해서는 각 보고의 최초 보고건만 포함했다. 본 연구는 경북대학교 생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 심의 면제 승인을 받았다(IRB No. 2021-0029). 본 연구에서 실마리정보 연구대상 약제의 성분명은 metoclopramide이며, 제형은 KIDS-KD 자료에 보고된 metoclopramide의 모든 제형을 사용했다. Metoclopramide로부터 도출된 실마리정보에 대한 고찰을 위해, metoclopramide를 제외한 모든 약제들을 대조군으로 설정했다.

### 2. 이상사례의 정의

국내 자발적 부작용 보고는 한국어 버전이 공식적으로 배포

된 WHO-ART 092 용어 체계를 활용해 수집되었으며, 이는 사람 내 기관계(System-Organ Class, SOC)로 시작하는 계층 구조로 구성되었다. 본 연구의 부작용 보고 자료의 분석에는 WHO-ART의 대표용어(Preferred Terms, PT)가 활용되었다. 약물의 허가사항의 사용상 주의사항(drug label) 기재 여부는 시판 허가 시 사용상 주의사항의 이상사례에 기재된 내용과 시판 후 보고에 기재된 내용을 포함했다. 국내는 식품의약품안전처 의약품안전나라 의약품통합정보 시스템,<sup>4)</sup> 국외는 미국의 FDA Online label repository<sup>6)</sup>에서 확인했다. 다른 의약품정보원으로 Micromedex<sup>®</sup> <sup>7)</sup>에서 이상사례 및 주의사항을 확인했다. 지표의 판정 기준에 따라 검색된 실마리정보에 대해 사용상 주의사항 기재 여부를 확인하고, 기재되지 않았을 경우 ‘알려지지 않은 유해 반응’으로 판별했다.

### 3. 데이터 마이닝 방법을 활용한 실마리정보 탐색

보고된 metoclopramide와 그 외 모든 약제들의 이상사례 정보를 얻은 후 데이터 마이닝 방식으로 실마리정보를 분석했다. 실마리정보를 파악하기 위해 데이터 마이닝 지수인 보고 분율비(Proportional Reporting Ratio, 이하 PRR), 보고오즈비(Reporting Odds Ratio, 이하 ROR), 베이저안 신뢰전달신경망(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)의 정보성분(Information Component, 이하 IC)을 산출했다. PRR은 연구 약제에 대해 보고된 모든 이상사례 중 하나의 특정 이상사례의 보고율로 산출되며, 대조군은 연구 약제를 제외한 나머지 모든 약물에 대한 비율이다. ROR은 KAERS 데이터의 대조군에 대한 오즈와 비교했을 때, 연구 약제에 대한 특정 이상사례 대 이 외 모든 다른 이상사례를 보고하는 오즈의 비율을 의미한다. PRR과 ROR은 이상사례 발생 건수 3 이상, PRR, ROR 값 2 이상, 카이 제곱 4 이상 기준으로 실마리정보를 판별한다. IC는 특정 약물의 사용과 이상사례 발생 확률을 곱한 로그 값을 의미한다. 이는  $\log_2 P(AE, drug) / P(AE)P(drug)$  형태로 산출되며, 95% 신뢰구간의 하한 값이 0 이상일 경우, 실마리정보로 정의했다(Table 1).<sup>8,9)</sup>

### 4. 통계 분석

Metoclopramide와 그 외 모든 약제에 대해 2013-2017년까지 1년 주기로 보고된 이상사례 수와 비율 및 성별, 나이, 보고 유형, 보고 기관, 원보고자를 포함한 특성들은 카이 제곱 검정을 시행했다. Metoclopramide와 대조군의 차이는 유의수준 p-value가 0.05 미만일 때, 통계적으로 유의하다고 판단했다. 통계분석은 SAS ver. 9.4 (TS Level 16, SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용했다.

**Table 1.** Definition and signal detection criteria of data-mining indices

Indices	Definition	Criteria for signal detection
PRR (Proportional Reporting Ratio)	$\{A/(A+B)\}/\{C/(C+D)\}$	PRR $\geq 2$ , Chi-squared $\geq 4$ , A $\geq 3$
ROR (Reporting Odds Ratio)	(A/B)/(C/D)	ROR $\geq 2$ , Chi-squared $\geq 4$ , A $\geq 3$
IC (Information Component)	$\text{Log}_2 P(\text{AE, drug}) / P(\text{AE})P(\text{drug})$	Under limit of 95% confidence interval $\geq 0$
	Specific adverse event	All other adverse event
Specific drug	A	B
All other drugs	C	D

**Table 2.** Characteristics of adverse event reports on metoclopramide and all other drugs from 2013 to 2017

Characteristics		Metoclopramide	All other drugs	<i>p</i> -value*
Sex	Male	9,268 (41.04%)	1,125,473 (42.59%)	<0.0001
	Female	13,315 (58.96%)	1,517,373 (57.41%)	
Age group (year)	<1	15 (0.07%)	23,889 (0.90%)	<0.0001
	1~17	345 (1.53%)	97,894 (3.70%)	
	18~64	16,377 (72.52%)	1,681,419 (63.62%)	
	$\geq 65$	5,846 (25.89%)	839,628 (31.77%)	
Year	2013	7,038 (31.17%)	496,450 (18.78%)	<0.0001
	2014	4,906 (21.72%)	538,876 (20.39%)	
	2015	3,773 (16.71%)	495,996 (18.77%)	
	2016	3,400 (15.06%)	539,176 (20.40%)	
	2017	3,466 (15.35%)	572,348 (21.66%)	

\*Chi-square test

**Table 3.** Overall adverse events in metoclopramide by age group and year

Age group (year)	2013	2014	2015	2016	2017
<1	14(93.3%)	0(0.0%)	1(6.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)
1-17	104(30.1%)	71(20.6%)	54(15.7%)	66(19.1%)	50(14.5%)
18-64	5,318(32.5%)	3,533(21.6%)	2,479(15.1%)	2,458(15.0%)	2,589(15.8%)
$\geq 65$	1,602(27.4%)	1,302(22.3%)	1,239(21.2%)	876(15.0%)	827(14.1%)

## 결 과

### 1. 연구대상자의 인구학적 및 임상적 특성

Metoclopramide와 그 외 모든 약제들의 자료는 나이, 성별, 보고 년도에 따른 특성을 제시했다(Table 2). Metoclopramide의 전체 이상사례 보고는 성별, 나이, 보고 년도 별로 카이 제곱 검정 결과 metoclopramide를 제외한 다른 모든 약제들과 비교했을 때 *p*-value가 0.0001 미만으로 통계적 유의성을 보였다. Metoclopramide에 의한 이상사례를 경험한 것으로 보고된 환자의 성별은 남성 9,268건(41.04%), 여성 13,315건(58.96%)으로 나타났다. 연령별 분포는 1세 미만; 15건(0.07%), 1-17세;

345건(1.53%), 18-64세; 16,377건(72.52%), 65세 이상; 5,846건(25.89%)으로 보고되었다.

보고 년도 별 분포에서 2013년 가장 많은 이상사례가 보고 되었으며(7,038; 31.17%), 2014-2017년 4년 간의 평균 이상사례 보고 건수(3886건)에 비해 약 1.8 배 더 많았다(Table 2).

Metoclopramide의 전체 이상사례 보고를 연령별로 분석한 결과를 연도별로 하위 그룹화 한 결과를 Table 3에 제시했다. 2013년 보고된 1세 미만의 소아에서 발생한 이상사례 14건에 비해 2014-2017년 평균 0.25건으로 2013년에 비해 감소했다 (Table 3).

**Table 4.** Signal detection of metoclopramide

Adverse events	Number of reports	PRR	ROR	IC 95% LCI	Drug label / information		
					MFDS	FDA	Micromedex <sup>®</sup>
Extrapyramidal disorder	833	53.98	56.01	5.10	Y	Y	Y
Chest pain	609	2.34	2.37	1.09	Y	N	Y
Anxiety	479	9.15	9.33	2.96	Y	Y	Y
Agitation	292	25.58	25.90	4.22	Y	Y	Y
Sweating increased	289	2.13	2.15	0.91	Y	Y	Y
Nervousness	228	8.49	8.57	2.81	Y	Y	Y
Agranulocytosis	159	2.23	2.24	0.92	Y	Y	Y
Mucositis nos	113	2.54	2.55	1.07	N	N	N
Hiccup	108	2.22	2.22	0.87	N	N	N
Hyperkinesia	93	4.57	4.59	1.86	Y	N	N
Neuropathy	92	2.38	2.38	0.95	N	N	N
Dyskinesia	47	5.26	5.27	1.95	Y	Y	Y
Convulsions	41	2.55	2.55	0.91	Y	Y	Y
Hypoproteinemia	36	2.07	2.07	0.59	N	N	N
Dysesthesia	29	2.08	2.09	0.56	Y	N	Y
Paralysis	24	2.04	2.05	0.49	Y	N	N
Hypertonia	22	2.04	2.05	0.47	Y	Y	Y
Hypomagnesaemia	22	2.22	2.22	0.59	N	N	N
Hypophosphatasemia	19	2.15	2.15	0.51	N	N	N
Dystonia	18	2.48	2.49	0.70	Y	Y	Y
Tenesmus	17	2.30	2.30	0.58	N	N	N
Thrombophlebitis deep	17	4.10	4.10	1.39	N	N	N
Thinking abnormal	16	2.60	2.60	0.74	N	Y	Y
Hyperpyrexia	16	2.89	2.90	0.89	Y	Y	Y
Lymphoedema	13	3.24	3.25	0.99	N	N	N
Torticollis	12	2.97	2.97	0.85	Y	Y	Y
Aphasia	11	2.49	2.50	0.58	Y	Y	N
Tongue paralysis	11	3.05	3.05	0.86	N	N	N
Muscle contractions involuntary	9	2.65	2.65	0.61	Y	Y	Y
Herpes nos	9	2.83	2.83	0.70	N	N	N
Oculogyric crisis	8	4.24	4.24	1.23	Y	Y	Y
LDH increased	8	2.04	2.04	0.21	N	N	N
Thrombocythemia	7	2.17	2.17	0.26	N	N	N
Procedural site reaction	7	2.41	2.41	0.41	Y	N	N
Fluid overload	6	2.44	2.44	0.38	Y	Y	Y
Depersonalization	5	3.29	3.29	0.75	N	N	N
Dyskinesia tardive	5	8.87	8.87	2.07	Y	Y	Y
Concentration impaired	5	2.58	2.58	0.41	N	Y	Y
Malnutrition	5	3.61	3.61	0.88	N	N	N
Colitis ulcerative aggravated	4	2.72	2.72	0.43	N	N	N
Onycholysis	3	3.05	3.05	0.52	N	N	N
Bradykinesia	3	7.80	7.80	1.77	Y	Y	Y

PRR; Proportional reporting ratio, ROR; Reporting odds ratio; IC; Information component, LCI; Lower confidence intervals, MFDS; Ministry Food and Drug Safety

## 2. Metoclopramide의 실마리정보

2013-2017년, 총 5년간 보고된 metoclopramide의 이상사례는 총 22,583건이었고, 그 중 42개의 실마리정보가 탐색되었다 (Table 4). 그 중 빈도 수가 많은 상위 다섯 개 실마리정보는 추체외로장애(extrapyramidal disorder), 가슴 통증(chest pain), 불안(anxiety), 초조(agitation), 땀 증가(sweating increased)였다. 약물 허가 사항에 기재되지 않은 실마리정보는 18개였고 점막염(mucositis nos), 딸꾹질(hiccup), 신경병증(nervousness), 저단백혈증(hypoproteinemia), 저마그네슘혈증(hypomagnesaemia) 등이었다.

## 고찰

본 연구에서는 2013년에서 2017년 5년간의 국내 자발적 약물 부작용 신고자료를 데이터 마이닝 기법을 적용하여 metoclopramide의 실마리정보를 42개 탐지했으며, 이 중 시판 허가 시 사용상 주의사항 및 의약정보에 기재되어 있지 않은 알려지지 않은 이상사례 18 개를 도출했다.

Metoclopramide를 사용할 때, 신경계 질환과 관련된 이상사례에 대한 주의가 필요하다. 가장 다빈도로 보고된 추체외로장애(extrapyramidal disorder)과 추체외로장애 증상에 포함되는 지연성 운동이상증(Dyskinesia tardive), 비자발적 근육 수축(Muscle contraction involuntary) 등은 선행 임상 연구들에서 metoclopramide와 인과 관계가 있는 것으로 평가되었다.<sup>10)</sup> 이후에도 지속적인 환자 사례 보고들은 지속되었고,<sup>11,12)</sup> 소아 환자에서도 지연성 운동장애가 발생하는 것이 보고되었다.<sup>13)</sup> 이러한 점을 고려해 EMA, FDA 등 규제기관에서 metoclopramide 사용에 따른 추체외로장애를 포함한 신경계 장애 발생에 대한 안전성 서한을 발간했다.<sup>14,15)</sup>

Metoclopramide가 가지고 있는 약물 기전에서 신경병증의 발생과의 연관성을 유추할 수 있다. Metoclopramide는 혈액 뇌장벽을 통과하여 중추 신경계의 도파민 D2 수용체를 차단함으로써 구역 및 구토를 방지하는 역할을 한다. D2 수용체의 길항작용이 좌불안석증을 포함한 신체 움직임 장애 등의 발생과 관련이 있을 수 있다.<sup>16)</sup> 신경병증은 감각과 운동 신경의 장애를 초래할 수 있는 질병으로 지속적인 저림, 타는 듯한 통증, 감각 이상 등의 증상을 나타낸다.<sup>17)</sup>

2013년 안전성 서한 이후 metoclopramide의 이상사례 발생 건수가 낮아진 것을 본 연구에서 확인할 수 있었고, 이는 안전성 서한 발표 이후 metoclopramide의 처방 건수가 낮아진 것에서 비롯된 것으로 판단된다. 2004-2010년 간 미국 자발적부작용보고시스템(Food and Drug Administration adverse event reporting system, FAERS)을 이용한 연구결과를 바탕으로 2009년 FDA에서는 metoclopramide의 사용량을 줄이도록 권고했다.<sup>15)</sup> 2011년 1월에서 2015년 12월 사이 metoclopramide

에 대한 40,730,545 건의 건강보험심사평가원 청구자료를 분석한 연구에 따르면, 안전성 서한이 공개된 직후 월 처방건수가 감소했고(policy: -531,543;  $p$ -value<0.01), 평균 투여 기간은 유사함에도 불구하고(before safety issues: 4.28-4.94 days; after safety issues: 2.55-3.78 days;  $p$ -value: 0.09) 처방 건수의 추정치는 통계적으로 유의하게 감소했다(policy: -1.32,  $p$ -value<0.01, after safety issues: -0.05;  $p$ -value<0.01).<sup>18)</sup>

본 연구는 KAERS database를 이용한 것과 관련해 몇 가지 한계를 가지고 있다. 먼저 KAERS 데이터는 자발적 보고 시스템 데이터로, 딸꾹질처럼 환자 스스로 인지하기 쉬운 이상사례의 경우 보고율이 상대적으로 높지만, 저단백혈증, 저인산혈증 등 의료기관에서의 혈액 검사를 통해 판별할 수 있는 이상사례의 경우 보고율이 상대적으로 낮을 수 있어 과소 보고의 우려가 있다. 또한 성별 및 연령별 보고 건수를 비교 시 metoclopramide의 처방 건수 자체의 차이로 인한 결과일 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구에서는 metoclopramide의 약물 이상사례 관련 실마리정보를 탐색했다. 규제 기관의 안전성 문제가 제기되었던 추체외로장애가 본 연구 결과에서도 가장 높은 비율을 보였고, 추체외로장애의 증상으로 보이는 신경계 질환들이 실마리정보에 포함되는 것을 확인했다. 이러한 실마리정보 탐색 연구 결과를 활용해 metoclopramide의 안전한 약물 사용에 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단 이공학개인지초기본연구의 지원 사업 (NRF-2018R1D1A1B07050267) 및 한국연구재단의 4 단계 두뇌한국21 사업(4단계 BK21 사업)으로 지원된 연구이다(5199990614732).

## 참고문헌

1. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: Pharmacology and Clinical application. *Ann Intern Med* 1983;98(1):86-95.
2. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Fahrback K, Neupane B, Betts M. Risk of Adverse Events Associated with Domperidone and Metoclopramide in Gastroparesis: Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs R D* 2023;23(1):1-20.
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency->

- recommends-changes-use-metoclopramide. Accessed March 7, 2023.
4. The Ministry of Food and Drug Administration. Pharmaceutical integrated information system. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. Accessed April 22, 2023.
  5. Drugwatch. Reglan & Tardive Dyskinesia. Available from: <https://www.drugwatch.com/reglan/>. Accessed June 22, 2023.
  6. U.S Food and Drug Administration. FDA online label repository. Available from: <https://labels.fda.gov/>. Accessed March 8, 2023.
  7. Micromedex. Micromedex system database. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed March 8, 2023.
  8. Baek J-W, Yang BR, Choi S, Shin K-H. Signal Detection for Adverse Events of Finasteride Using Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) Database. *KJCP* 2021;31(4):324-31.
  9. Jang M-G, Gu H-J, Kim J, Shin K-H. Signal detection for adverse event of varenicline in Korea Adverse Event Reporting System. *KJCP* 2022;32(1):1-7.
  10. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149(11):2486-92.
  11. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005; 12(3):117-9.
  12. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* 2008;23(5):292-9.
  13. Mejia NI, Jankovic J. Metoclopramide-induced tardive dyskinesia in an infant. *Mov Disord* 2005;20(1):86-9.
  14. Lang L. FDA Calls for Boxed Warning for Metoclopramide. *Gastroenterology* 2009;136:2039.
  15. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H, Devi R, Du H, Leikin JB. The Metoclopramide Black Box Warning for Tardive Dyskinesia: Effect on Clinical Practice, Adverse Event Reporting, and Prescription Drug Lawsuits. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):866-72.
  16. Surawski RJ, Quinn DK. Metoclopramide and Homicidal Ideation: A Case Report and Literature Review. *Psychosomatics* 2011;52(5): 403-9.
  17. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, *et al.* Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):42.
  18. Kim H, Suh HS. Effects of a Safety Letter on Metoclopramide Use in Korea: An Interrupted Time-Series Analysis. *Risk Manag Healthc Policy* 2020;13:1335-41.