

특집

항경련제와 관련된 약물유해반응



• • • 국내의약품 안전성 정보 • • •

〈 의약품 안전성 서한 〉

● 프로피질 정® (Modafinil)

프로피질은 기면증, 폐쇄수면무호흡증/저호흡증, 교대근무 수면장애와 관련한 과다졸음 환자의 각성 개선에 사용되는 약으로 최근 유럽 EMA에서 Modafinil 제제에 대하여 “기면증 환자에게만 제한하여 사용할 것”을 권고하였다. 이는 기면증, 폐쇄수면무호흡증/저호흡증, 교대근무 수면장애와 관련한 과다수면 환자를 대상으로 한 여러 자료를 검토한 결과 주간 과다수면을 특징으로 하는 만성 수면장애인 기면증 치료에 있어서만 동 의약품의 유의성이 위해성 보다 높으며, 그 외 다른 적응증의 경우 피부 및 과민반응, 신경정신장애 발생 위험이 임상적으로 의미있는 효과를 상회했다고 밝히면서 기타 적응증은 모두 동 의약품의 허가사항에서 삭제해야 한다고 결론지었다. 피부 및 과민반응 발생 위험은 성인보다 소아에게서 더 높아 모다피닐을 소아에게 처방해서는 안 된다는 권고와 함께, 조절되지 않는 중등도 및 중증 고혈압 환자, 심장성 부정맥 환자의 경우 동 제제의 사용을 금지해야 한다고 권고했다. 국내에서는 심각한 피부 및 과민 반응, 소아 및 고혈압 환자와 부정맥 환자에 투여금지 등의 주의사항은 허가사항에 기 반영되어 있으나, 금번 EMA에서 권고한 내용과는 달리 기면증 이외에도 폐쇄수면무호흡증/저호흡증, 교대근무 수면장애와 관련한 과다졸음 환자의 각성 개선에 효과가 있는 것으로 허가되어 있어 차이가 있다. 이에 KFDA에서는 아직 허가사항 변경 등의 조치를 취하지는 않았으나 ‘의료전문가는 모다피닐 제제가 기면증의 치료에만 제한적으로 사용될 수 있다는 사실에 주의하고, 더 이상 폐쇄수면무호흡증/저호흡증, 교대근무 수면장애, 특발성 수면부족의 치료에 사용하지 않으며 환자는 원할 경우 언제든지 투여를 중단할 수 있다’ 등의 권고사항을 발표하였다.

- KFDA, 23/JUL/2010 -

〈 허가사항 변경 〉

● Estradiol 성분 함유 국소 외용제

최근 미FDA에서는 에스트라디올 함유 국소외용제를 사용한 여성과의 접촉으로 우연히 노출된 어린이 및 반려동물에게서 “유선 발달, 유방 성장, 유두 부종” 등 조발 사춘기 관련 부작용이 보고됨에 따라 “어린이가 에스트라디올 성분에 노출되지 않도록 의약품이 도포된 피부 부위에 어린이가 접촉하지 않도록 할 것”, “접촉이 불가피한 경우라면 의품을 도포한 부위를 가릴 수 있는 옷을 입도록 할 것”을 권고하였다. 이에 식약청(KFDA)에서는 해당 품목의 관련 안전성 자료를 조속한 시일 내에 검토한 후 허가사항 변경 등 조치를 취할 계획임을 알렸다.

- KFDA, 30/JUL/2010 -

• • • 해외의약품 안전성 정보 • • •

● Arava® (Leflunomide)

미FDA는 Arava가 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다는 내용을 박스경고에 추가하기로 하였다. 그 내용은 다음과 같다.

- 간질환이 있는 환자는 Leflunomide를 복용하지 않아야 한다.
- 간 효소가 상승된 환자(ALT가 정상 상한치의 2배 이상)는 Leflunomide를 복용하지 않아야 한다.
- 간 손상을 일으키는 다른 약물을 복용중인 환자에게 주의를 주어야 한다.
- Leflunomide를 시작한 후 3개월간은 적어도 매달 간수치를 모니터링 해야 하며, 이후로는 적어도 1년에 4회 정도는 모니터링 해야 한다.
- 만약 ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승되었다면 Leflunomide는 중단되어야 하며, 체내에서 빨리 제거하기 위해 cholestyramine을 복용하도록 한다. 그리고 ALT가 정상치로 돌아올 때까지 적어도 1주일에 한번 간 기능 검사를 모니터링해야 한다.

- FDA, 13/JUL/2010 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

· 의약품 안전성 정보	1면
· 항경련제와 관련된 약물유해반응	2면 3면
· 식약청, 비처방 해열진통소염제 과다 복용 부작용 경고	4면



약물감시사업단
Pharmacovigilance Research Network

만화로 보는 ADR

항경련제 약물유해반응의 특징

1. 의의가 있다. (교차반응)

Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin
등갑질 패왕!

하얀 것은 좋고
까만 것은 거북이
등껍질... 그놈이 그놈

2. 가끔 뒷북친다. 벌써 항박진상그드요?

월드컵 스페인이 우승했다

3. 줄임, 피로, 발진에서
독성 표피 응태증까지
다양하다.

바라이어티~!

치료가 필요한 환자의 경우 비교적 교차반응이 적은 새로운 약을 낮은용량부터!!

레벤티라세탐이라고 해요. 그냥 탐이라고 불러주세요.

가훈! 뉴페이스!

전경민 (아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

항경련제와 관련된 약물유해반응

아주대병원 알레르기내과, 지역약물감시센터 예영민

2006년 지역약물감시센터의 업무가 시작된 이래로 카바마제핀, 페니토인, 라모트리진 등 항경련 치료에 사용되는 약물들은 항생제, 진통소염제와 함께 흔히 보고되는 의심약제 중 하나이다. 본 지에서는 이러한 항경련제와 관련된 약물유해반응의 임상양상, 위험요인 및 치료에 대해 간략히 정리해보고자 한다.

1997년 보고된 유럽의 한 연구결과에서는 5,211명의 대상환자 중 약 88%의 환자에서 최소 1건 이상의 항경련제 관련 약물유해반응이 나타났으며, 그 중 3분의 1은 해당 항경련제의 투여를 중단한 것으로 나타났다. 다른 계열 약제의 약물유해반응과 마찬가지로 항경련제에 의한 유해반응도 대부분은 예측이 가능한 반응(type A)이었으며, 예측할 수 없는 특발성 과민반응(type B)의 경우는 10,000명당 1~10명 정도의 빈도로 보고되고 있다. 그러나, 일반 인구에서 발생하는 과민반응의 빈도에 비해서는 3~10배 정도 높고, 피부발진 및 고열, 림프절 종대, 간, 혈구세포 등 내부장기 침범을 흔히 동반하여 약 0.1%의 항경련제 관련 약물유해반응의 경우 생명을 위협하는 중증반응을 일으킬 수도 있으며, 입원을 요하거나 입원기간이 연장되고, 항경련제 치료를 중단하여야 하는 등 환자의 삶의 질 저하로 이어질 수도 있다.

항경련제와 관련한 약물유해반응의 임상양상을 예측 가능한 반응 (type A)과 예측 불가능한 반응(type B)으로 나누어 아래와 같이 정리할 수 있다.

	Type A	Type B
기전	해당 항경련제의 약리작용과 관련되는 예측 가능한 반응	해당 약제 또는 그 대사체에 의한 면역학적 또는 비면역학적 반응
빈도 및 용량 상관성	> 1%, 비교적 흔함 발생률 및 중증도가 용량증가와 비례	< 10%, 드뭄, 치명적 반응 < 1% 대부분 용량과 무관하나 일부 용량증가와 비례
시간경과	대부분 치료시작 시 또는 용량증가 시 나타남 단, 체중증가, 골연화증 등 만성적인 이상반응은 서서히 나타날 수 있음	치료 시작 이후 2~8주에 주로 나타남
중증도	생명의 위협을 초래하는 경우는 드뭄	경미한 피부발진부터 치명적인 전신반응까지 다양하게 나타남
처치	용량 조정 후 회복됨	원인 약제를 반드시 중단해야 함
예방	환자의 임상적 특징에 부합되는 최적의 약제를 선택하고 용량 조정 시 주의 요망	약물알레르기의 과거력 및 가족력, 2세 미만 또는 노인 환자, 자가면역질환, 감염, 항암제 투여, 뇌손상 등 고위험군에 투여 시 주의를 요하며, 비교적 낮은 농도에서 치료를 시작하고 서서히 증량하여야 하며, 필요한 경우 탈감작을 시행
사례	어지러움, 졸림, 피곤, 인지기능 저하, 감정변화, 저나트륨혈증, 신결석, 비타민D 결핍증, 내분비질환 등	피부발진(스티븐존슨증후군, 독성표피용해증, DRESS 등 중증 피부이상반응 포함), 혈구감소증, 간독성 등

임상양상 중에서 가장 흔한 것은 피부발진으로 가려움증 및 경미한 두드러기양 발진부터 전신의 홍반성 발진, 드물게 발열 및 전신 장기 침범 소견 등을 동반하는 DRESS(피부발진, 호산구증가, 전신증상), 스티븐존슨증후군 및 독성표피용해증(피부발진, 발열, 점막 침범, 표피 탈락) 등 중증반응까지 환자에 따라 다양한 반응을 보일 수 있다. 대부분의 피부발진은 예측할 수 없으며, 치료 시작 1-2주에서부터 2-3개월까지 발생시기에도 차이가 있다.



출처

Pichler, W. J. Ann Intern Med 2003;139:683

최근에는 아시아인종에서 항경련제 관련 중증 약물유해반응의 발생을 예측할 수 있는 유전형이 확인되어 미국 FDA에서는 카바마제핀계 항경련제의 투여가 필요한 아시아인에 대해서는 해당 유전형을 확인 후 처방하도록 권고하고 있다. 또한 약제에 따라서도 피부발진의 발생빈도가 다른 것으로 보고되고 있으며, 페니토인, 카바마제핀, 라모트리진 등은 고위험 약물로 분류되며, 레벤티라세탐, 가바펜틴, 발프로산, 토피라메이트 등은 비교적 피부발진이 드문 저위험 약물로 분류된다.

항경련제 관련 약물유해반응에 대한 치료 및 관리는 우선, 이상반응을 조기에 인지하여 약물투여를 중단하는 것이 가장 중요하다. 따라서, 투약 즉시 나타난 반응 외에도 투여 시작 후 수주 이내의 반응인 경우에도 항경련제를 복용 중인 환자라면, 반드시 약물유해반응 여부에 대한 검토가 필요하다. 이때 피부발진 외의 중증 약물유해반응을 감별하기 위해서는 간기능 검사, 말초혈액검사 등 전신장기 침범여부에 대한 검사도 병행하는 것이 도움이 될 수 있다. 환자의 증상 및 상태에 따라 전신 스테로이드 및 보존적 치료가 필요하며, 면역조절제를 사용하는 경우도 있다. 카바마제핀, 페니토인, 페노바비탈 등 방향족 아민계 항경련제 간에는 40~70%의 교차반응을 보이며, 카바마제핀에 피부발진을 보인 환자 중 15~25%에서는 옥스카바제핀에도 이상반응을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서, 항경련제 치료가 필요한 환자의 경우 비교적 교차반응이 적은 새로운 약을 선택하여 낮은 용량부터 시작하는 것이 좋으며, 중증 반응을 보인 환자의 경우에는 해당 약제는 재투약 하지 않는 것이 원칙이다.

참고문헌

- 1 Toledano R et al. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Seminars in Neurology*. 2008;28(3):317-27.
- 2 Zaccara G et al. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48(7):1223-44.
- 3 Krauss G et al. Current Understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Epilepsy Currents*, 2006;6(2):33-7.

식약청, 비처방 해열진통소염제 과다 복용 부작용 경고



● **식품의약품안전청(청장 노연홍)은 게보린 등 해열진통소염제를 허가된 복용량의 5~10배 이상 과량 복용할 경우 소화관내 출혈, 급성 간부전 등 심각한 부작용이 나타날 수 있다고 경고했다.**

- 소화관 내에서 과다 출혈이 발생할 경우 피를 토하게 될 수 있고, 짧은 시간에 많은 출혈이 있으면 기립성 저혈압·어지러움·메스꺼움·식은땀 등이 동반되기도 한다.

※ 기립성 저혈압 : 앉았다가 갑자기 일어날 때 저혈압이 오는 것

- 또한 전체 혈액의 25% 이상의 출혈이 있으면 맥박이 빨라지고 혈압이 떨어지는 응급상황이 생길 수도 있다.



● **식약청은 최근 인터넷상에서 게보린 과다 복용이 학교에 가지 않거나 조퇴하는 방법으로 청소년들 사이에 급속히 유포되고 있다는 대한약사회 제보에 따라 포털사이트 등을 확인한 결과, 오남용 사례가 확산될 조짐을 보이고 있다고 판단하고**

- 대한약사회를 통해 일선 약국들로 하여금 15세 미만 소아에게는 사용이 금지된 게보린을 청소년들이 구입하려 할 경우, - 반드시 15세 미만 여부를 확인할 것과, 과량 또는 장기 복용의 위험성에 대한 복약지도를 철저히 해 줄 것을 당부했다.
- 또한 교육과학기술부에도 게보린 과다복용으로 인해 발생할 수 있는 심각한 부작용 등 의약품 정보를 제공하여 학생들에게 의약품 오남용으로 인한 피해가 발생되지 않도록 교육·홍보 등 실시(필요 시 보건소 및 의·약 관련단체와 협의) 협조 요청하는 한편,
- 게보린 제조사인 삼진제약에 대하여도 이러한 상황을 개선하기 위한 업체 차원의 조치 계획을 제출토록 요청했다.



● **앞서 식약청은 지난 2009년 3월 게보린, 사리돈 등 이소프로필안티피린 성분 함유 의약품에 대하여**

- ‘15세 미만 사용금지’, ‘장기복용 금지’, ‘5~6회 복용에도 증상 개선 없으면 복용 중지’ 등 강화된 안전 조치를 취하였고,
- 이러한 용법·용량, 사용상의 주의사항을 반드시 제품 외부포장에 표시하도록 하였다.
- 또한, 같은 해 6월에는 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 등 해열진통제를 과량 복용할 경우 간손상이나 위장출혈 위험 증가를 경고하는 내용을 담은 안전성 서한을 배포한 바 있다.



● **식약청은 일반 소비자들도 해열진통제 복용 시 기본적으로 제품에 표시되거나 동봉된 설명서의 허가사항을 철저히 지켜주실 것과 함께 가급적 의·약사의 상담이나 조언을 받도록 하고,**

- 허가 용량보다 과량 복용, 장기 복용, 복용 중 음주, 여러 가지 해열진통제 동시 복용 등을 하지 않도록 주의해 주실 것을 거듭 당부하였다.

- 2010.7.15 KFDA 보도자료 -

7월 우수 보고자



2010년 7월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **순환기내과 최병주 교수, 재활의학과 윤승현 교수, 내과 이미연 전공의, 내과 김시연 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 수원 의료원의 **송경은 의사, 살롬약국의 김상의 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2010. 07. 31.

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 남윤호, 이효선

* 본 소식지는 2010년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.