

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

▶ 펜타닐 나잘 스프레이 사용 후 식욕감소 이상사례 발생 ◀

- 펜타닐 나잘 스프레이는 지속적인 통증으로 인하여 아편유사제를 사용하는 환자가 돌발성 통증 완화를 위해 사용하는 약물입니다. 비강을 통해 흡수되므로 약효가 빠르게 발현되며 중추신경계에 바로 작용하여 신속한 진통 효과를 나타냅니다. 그러나 진정, 오심, 변비, 현기증, 식욕감소 등 전신 이상반응이 나타날 수 있습니다.
- 오피오이드(아편) 펩타이드는 에너지의 섭취와 활용을 조절하는데, 펜타닐과 같은 아편유사제에 의해 음식 섭취 및 체중이 감소할 수 있습니다. 반면 날트렉손(naltrexone) 등의 아편길항제는 체중 증가를 유발할 수 있습니다.
- 펜타닐 나잘 스프레이는 아편유사제에 대해 내약성이 없는 환자에게 투여 시 생명을 위협하는 호흡저하가 나타날 수 있으므로 매우 주의해야 합니다. 특히 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 하며, 빈 병을 폐기할 때에도 어린이에게 노출되지 않도록 각별히 유의해야 합니다.

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	71세 남성
현재 병력	상세불명의 위의 악성 신생물
투여 목적	통증 완화를 위해 사용
의심 약물	펜타닐 시트르산염 1.570 mg/mL (펜타닐 1 mg) (fentanyl citrate)
병용 약물	날록손 2.5 mg/옥시코돈 5 mg 복합제 (naloxone/oxycodone), 졸피뎀 타르타르산염 10 mg(zolpidem), 에티졸람 500 µg (etizolam)
이상사례	식욕감소
조치 사항	투여 중지 후 증상에서 회복됨, 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 71세 남성 환자가 위암 투병 중 통증을 완화시키기 위하여 펜타닐 나잘 스프레이를 사용하였습니다. 환자는 약물 사용 후 현저한 식욕 감소를 경험하였습니다. 이후 진료 시 증상을 호소하였으며 펜타닐 나잘 스프레이가 처방에서 삭제되었습니다.

약물 투여 중단 후 환자의 식욕감소 증상은 회복 중에 있습니다.

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 있었고
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 펜타닐 나잘 스프레이 사용 후 때때로 식욕감소가 나타날 수 있습니다.

3. [가능함] 날록손/옥시코돈 복합제 복용 후 흔하게 식욕감소가 나타날 수 있으며 나아가 식욕상실에 이를 가능성이 있습니다.

4. [가능함] 졸피뎀 복용 후 흔하지 않게 식욕이상이 발생할 수 있으

며 그 외 오심, 구토, 복통과 같은 위장관계 이상반응으로 인한 식욕 감소가 나타날 수 있습니다.

5. **[가능함] 에티졸람** 복용 후 때때로 구갈, 구역, 드물게 식욕부진, 위·복부 불쾌감, 구토 등의 증상이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

펜타닐 나잘 스프레이는 국내에서 2014년에 허가받은 약물로 **18세 이상 성인 암 환자의 돌발성 통증**(24시간 동안 진통제 치료를 하고 있음에도 불구하고 발생하는 갑작스러운 통증)에 효능·효과가 있습니다. **지속성 통증에 대해 아편유사제로 치료를 받고 있으며 이에 대해 내약성을 가진 환자**에게 사용합니다. 약물 효과는 **10분 이내에 빠르게 발현되며 약 1시간 정도 지속**됩니다. 비강점막으로 흡수되고 위장관으로 흡수 되지 않기 때문에 간 대사를 거치지 않으며 **중추신경계에 바로 작용**하여 신속한 진통 효과를 나타낼 수 있습니다.

아편유사제에 내약성을 가진 환자란 최소 모르핀 60 mg/일, 시간당 경피형 펜타닐 25 µg/시간, 옥시코돈 30 mg/일, 하이드로모르폰 경구제 8 mg/일을 1주일 이상 복용하고 있는 환자입니다. **아편유사제를 장기 복용하지 않은 환자에게 이 약을 사용한다면 어떠한 용량에서든 생명을 위협할 수 있는 호흡저하**가 일어날 수 있으므로 급성 또는 수술 후 통증 치료에 사용해서는 안되며 아편유사제에 내약성이 없는 환자에게 사용해서는 안됩니다. 미국 **FDA는 펜타닐 나잘 스프레이에 대한 블랙박스 경고**를 통해 '**급성 또는 수술 후 통증 및 아편유사제의 비내약성 환자에게 금기**'임을 알리고 있습니다.

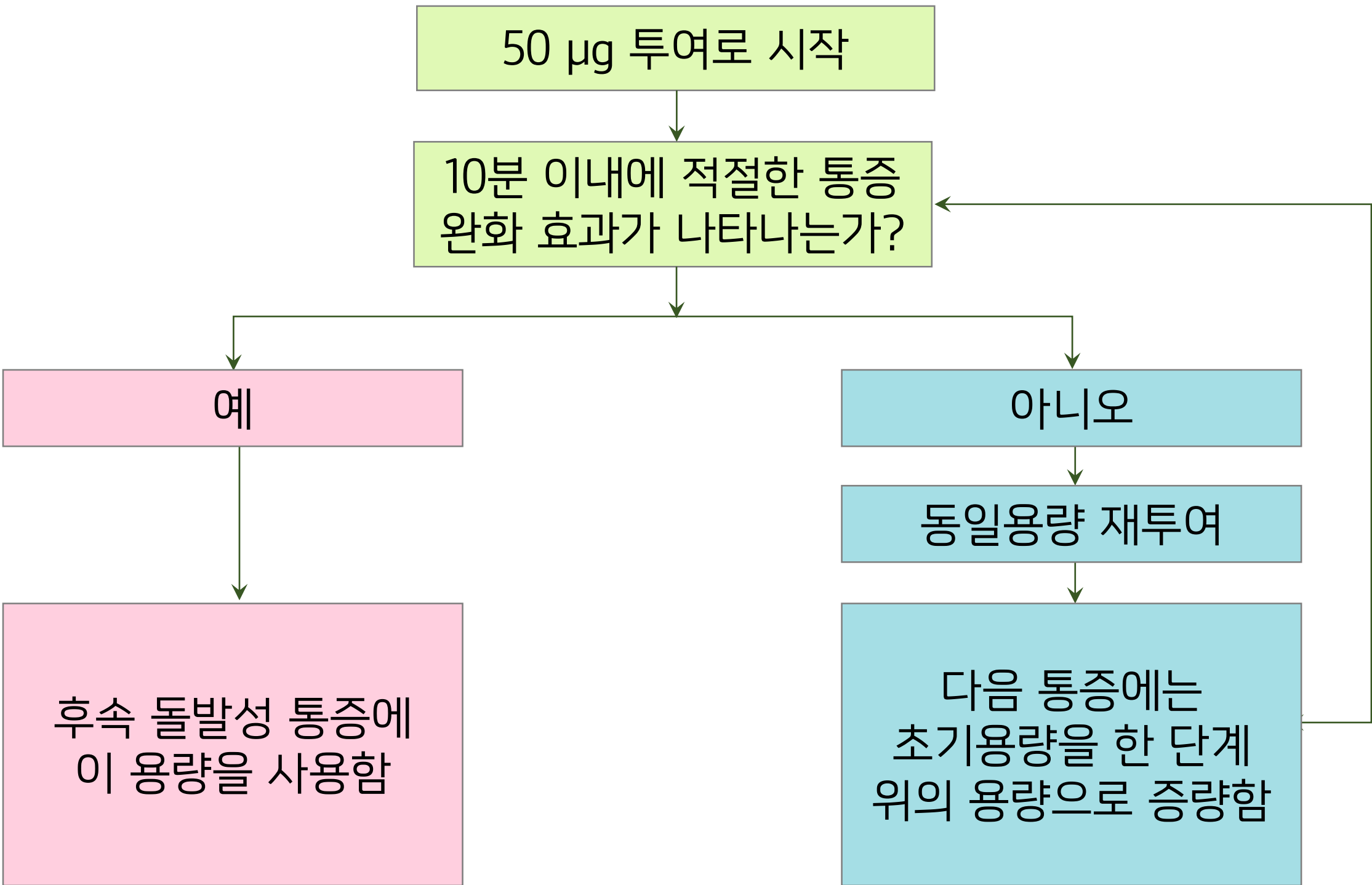
펜타닐 나잘 스프레이는 **앞거나 선 자세**에서 비강으로 투여하며 처음 사용 시 공기 중으로 3-4회 분무하고 7일 이상 사용하지 않은 경우 잔여물 제거를 위해 공기 중으로 1회 분무합니다. **매 회 투여 후에**

는 **팁을 세척**하도록 합니다. 사용 전 천천히 흔든 후 코 점막을 향해 분사합니다. 이때 **손으로 다른 콧구멍을 막도록 하며 투여 후 최소 1분 동안 앉아 있는 것이 좋습니다.** 투여 후 30분 이상 코를 풀지 않으며 사용 전후에는 손을 깨끗이 씻어야 합니다.

빈 병을 버릴 때에는 반드시 **어린이의 손이 닿지 않는 곳에** 밀봉하여 버리도록 하며 약물이 손에 닿았을 경우 비누와 물로 깨끗이 씻어야 합니다.

1회 분무 시 펜타닐 100 µg을 함유하고 있으며 **1일 4회까지 돌발성 통증에 투여**할 수 있습니다. 1회의 돌발성 통증에 대해 **최소 10분 이상의 간격으로 투여하되 2회를 초과해서는 안됩니다.** 다른 돌발성 통증 발생 시 **최소 4시간 이후에 이 약을 투여**하도록 합니다.

펜타닐 나잘 스프레이의 허가사항에는 용량·용법 정보가 아래와 같이 안내되어 있습니다.



만약 **돌발성 통증이 1일 4회를 초과하여 발생한다면 지속적인 통증에 대해 기본적으로 투여하는 아편유사제의 용량을 증량**할 필요가 있습니다. 돌발성 통증이 사라지면 이 약의 투여를 중단하되 지속적인 통증에 대한 치료는 유지해야 합니다. 모든 아편유사제 투여를 중단할 경우에는 갑작스러운 중단 효과를 피하기 위해 전문가의 지시에 따라 **단계적으로 감량**하도록 합니다.

펜타닐을 비롯한 아편유사제의 주요 위험요소는 **호흡저하**이며 노약자에게 나타나기 쉽습니다. 호흡하는 힘이 약해지고 호흡수가 감소하거나 호흡의 형태가 한숨처럼 나타날 경우 주의해야 합니다.

펜타닐 사용 후 말초부종(5-32 %), 다한증(1-14 %), 탈수(9-21 %), 저칼륨혈증(2-15 %), **체중감소(3-11 %)**, 복통(3-15 %), 변비(1-26 %), 설사(6-16 %), 오심(2-42 %), 구토(1-37 %) 등이 나타날 수 있으며 특히 **식욕감소는 5-11 %에서 발생**합니다. 나잘 스프레이의 경우 1 % 이상에서 폐색전증, 안검하수, 안구건조, 사시, 안와부종, 비충혈, 비강 불쾌감, 비루, 후비루, 비염 등이 보고된 바 있습니다.

만약 알레르기성 비염 환자가 **비강으로 옥시메타졸린(oxymetazoline)과 같은 비충혈완화제를 병용**한다면 **펜타닐의 최고 농도가 낮아지고, 최고 농도에 도달하는 시간(Tmax)이 지연**될 수 있으므로 비충혈완화제를 사용하는 동안에는 펜타닐 나잘 스프레이 사용을 권장하지 않습니다.

■ 문헌 조사

- 아편유사제는 **치료가 어려운 암 환자의 통증 관리**에 주로 사용됩니다. 그러나 이들 제제는 **환자의 의식, 식욕, 구갈 등에 영향**을 미침으로써 환자에게 불필요한 고통을 줄 수 있습니다.

5,619명의 환자를 대상으로 한 77건의 연구를 분석한 결과 아편유사제에 의한 식욕감소/거식증 발생률은 [표 1]과 같았습니다.

[표 1] 아편유사제에 의한 식욕감소/거식증 발생률

약물	발생환자수/전체환자수	비율 (%)	약물	발생환자수/전체환자수	비율 (%)
경구 모르핀	38/354	11	경구 코데인	2/99	2
펜타닐 패치	9/20	45	전반적인 아편유사제	87/694	13
경구 옥시코돈	38/221	17			

이와 같이 **아편유사제는 식욕감소 및 거식증을 유발**할 수 있습니다.

[Wiffen, P. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2014). Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(5), CD011056. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011056.pub2>]

● **오피오이드(아편) 펩타이드는 보상기전을 매개로 하여 에너지의 섭취와 활용을 조절**합니다. 이때 음식 선택 및 섭취의 핵심이 되는 매개체는 쾌락적 측면의 균형과 감정적인 반응입니다. **아편유사제 투여 시** 이러한 조절에 문제가 생겨 **식욕감소 및 거식증**으로 이어질 수 있습니다. 오피오이드 펩타이드의 종류에는 δ, μ, κ가 있는데 이 중 **μ 오피오이드가 음식 섭취 감소에 가장 큰 영향**을 미칩니다.

[Tasneem Fatema & Hunaid Hasan (2011). Anorexia Nervosa: A Unified Neurological Perspective. *Int J Med Sci*, 8(8):679–703. doi:10.7150/ijms.8.679]

● **펜타닐은 강력한 마약성 진통제로 모르핀보다 약 80배 강한 진통 효과**를 나타냅니다. **지질친화적이며 속효성**, 합성 오피오이드로서 경피, 경점막(transmucosal), 설하 경로 등으로 투여할 수 있으며 나

잘 스프레이는 비강으로 투여합니다.

코 점막은 혈류량이 많고 표면적이 넓으며, 코는 후각 경로를 통해 중추신경계와 직접적으로 연결됩니다. 코에는 대사효소가 있으므로 비강으로 투여되는 약물을 대사할 수 있습니다.

펜타닐 비강 투여 시 국소 효과 뿐 아니라 일반적으로 아편유사제가 나타낼 수 있는 전신 이상반응을 유발할 수 있습니다. 펜타닐 나잘 스프레이 사용 후 나타날 수 있는 전신효과로 진정, 오심, 변비, 현기증 등이 있으며 국소적으로는 코의 불편감과 자극이 나타날 수 있습니다. 현재 펜타닐 나잘 스프레이의 장기적인 효과에 대한 자료는 적으나 비출혈, 인두염 등이 이상반응으로 보고된 바 있습니다.

[Prommer, E., & Thompson, L. (2011). Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient considerations. *Patient preference and adherence*, 5, 157–164. <https://doi.org/10.2147/PPA.S7665>]

- 펜타닐 나잘 스프레이는 장기 사용하는 습관이 생길 수 있습니다. 지시대로 정확하게 사용하는 것이 매우 중요한데, 처방 내용보다 더 많은 양, 또는 더 자주, 더 오래 사용해서는 안됩니다. 특히 가족 중 알코올 중독 증상이 있거나 처방약을 과다복용한 경험이 있는 경우, 우울증 등의 정신적인 질환을 앓고 있는 경우에는 펜타닐 나잘 스프레이를 남용할 위험이 있으므로 매우 주의해야 합니다.

이 약은 만성 암성 통증 이외의 통증, 예를 들어 편두통이나 기타 두통과 같은 단기 통증, 부상으로 인한 통증, 의료 또는 치과 시술 후 통증 치료에 사용해서는 안됩니다.

어린이가 우발적으로 사용 시 심각한 상해 또는 사망을 초래할 수 있으므로 항상 어린이가 열 수 없는 용기에 넣어 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다. 펜타닐 나잘 스프레이는 다른 진통제와 함께 사용해야 하며 다른 진통제 투여 중단 시 함께 중단해야 합니다.

참고로 총 8회 사용할 수 있는 1.55mL 제제의 경우 **개봉 후 60일이 지나면 폐기**하도록 합니다[국내에서는 1.55 mL로 총 8회 사용할 수 있는 제제(팩펜트나잘스프레이[®])와 1.8 mL로 총 10회 사용할 수 있는 제제(인스타닐나잘스프레이[®])가 유통되고 있습니다].

[“Fentanyl Nasal Spray”, MedlinePlus, last modified Dec 15, 2020, accessed Mar 30, 2022, <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a612015.html#why>]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div> <div>확실히</div> <div>Certain</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary</div> </div>
<div> <div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</div> </div>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div> </div>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div> </div>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</div> </div>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<div> <div>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</div> </div>