

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 경기 고양시 인정약국 박연숙 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



아빌리파이정 복용 후 핏뇨 & 저나트륨혈증 이상사례 경험

❖ 40세 여성이 자폐성 장애로 인해 아빌리파이정을 약 1년 반 가량 복용하였고, 최근 소변보는 횟수와 양이 현저히 줄어들었으며 혈액 검사 결과 전해질 불균형(저나트륨혈증)이 나타났습니다. 환자의 증상은 약물 복용 중단 후 호전되었습니다.

- 1) 환자 정보: 40세 여성
- 2) 이상사례: 핏뇨 & 전해질 이상
- 3) 현재 병력: 자폐성 장애
- 4) 복용 의약품 정보

아빌리파이정 (Aripiprazole)
2mg 0.5T once daily



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함 (probable)' 으로 하였습니다.

❖ 페닐피페라진(phenylpiperazine)계열의 항정신병 약물인 aripiprazole은 1. 정신분열병 2. 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 혼재 삽화의 치료 3. 주요우울장애 치료의 부가요법제 4. 자폐장애와 관련된 과민증 5. 뚜렛장애에 효능이 있습니다.

기존의 항정신병 약물들이 주로 도파민 수용체에 결합해 도파민이 작용할 수 없도록 차단하는 역할을 했던 것과 달리 aripiprazole은 도파민 농도에 따라 도파민 D2 수용체에 대해 완전한 길항제(full antagonist), 보통의 길항제(moderate antagonist) 또는 부분 효능제(partial agonist)로서 작용할 수 있으므로 도파민의 분비량을 안정시키는 작용을 할 수 있습니다.



Aripiprazole의 양극성 조증 성인환자를 대상으로 한 임상시험에서 위약대조군보다 흔하게 발생한 이상반응은 정좌불능증, 진정, 떨림, 안절부절, 추체외로장애 등이 있었으며 시판 전 평가 중 발생한 이상 반응 중 비뇨기계에서 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만) 요저류, 다뇨, 야간뇨 등이 발생한 바 있습니다. 또한 흔하지 않게 식욕부진, 고지방혈증, 당뇨병, 고혈당증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당증 등이 보고되었습니다.

☞ 상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함(probabled)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며,
- ④ 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

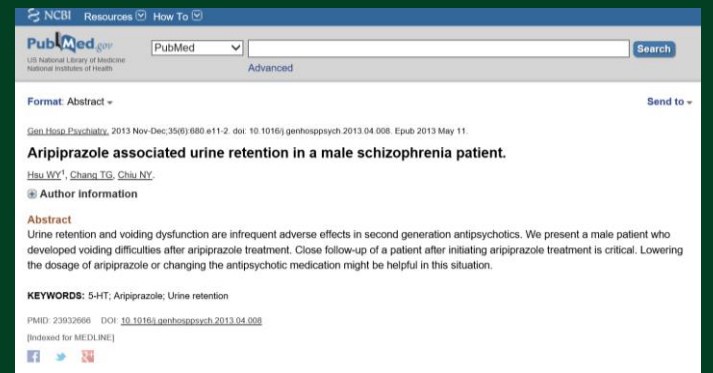
→ 1. WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함’입니다.

2. 아빌리파이정 복용 후 흔하지 않게 고지방혈증, 당뇨병(혈중 인슐린 증가, 탄수화물 내인성 감소, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 내당능 장애, 당뇨, 요당, 요당 출현 포함), 고혈당증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당증, 다음증 등이 발생할 수 있습니다. 또한 흔하지 않게 비뇨기계 부작용으로 요저류, 다뇨, 야간뇨가 나타날 수 있습니다.

→ Hsu WY, et al.(2013), Aripiprazole associated urine retention in a male schizophrenia patient, General Hospital Psychiatry 35 (2013) 680.e11–680.e12에 의하면 요저류와 관련된 이상 반응은 주로 1세대 항정신병약물에서 나타났으며 2세대 약물에서는 드물게 나타났습니다. 300명의 환자를 대상으로 aripiprazole에 대



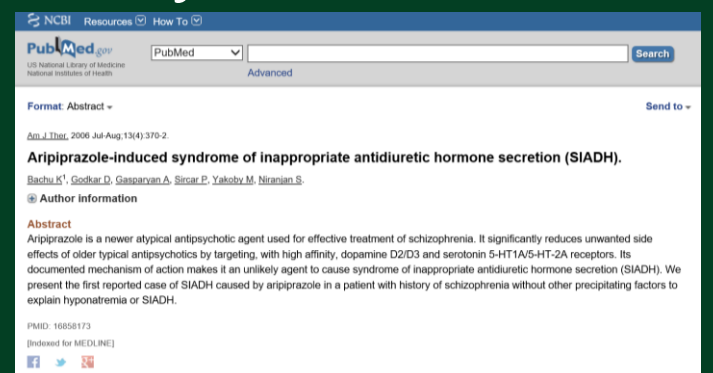
한 open-label study를 시행하였을 때 13명의 환자가 배뇨 곤란의 이상반응을 겪었습니다. 그러나 대부분 항우울제 등 다른 약물을 병용하고 있었으며, 정신분열증을 겪고 있는 32세 아시아계 남자 1명에게서 aripiprazole 단독 복용에 의한 배뇨 장애가 나타났습니다. 이 환자의 경우 aripiprazole의 용량을 줄임에 따라 증상이 호전되었습니다.



Aripiprazole은 부작용이 적은 약물이며 도파민 D2 수용체와 세로토닌 5-HT_{1A} 수용체에 대해 부분 효능제, 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대해 길항제 기능을 합니다. 또한 아드레날린성 α₁ 수용체, 히스타민 H₁ 수용체와 무스카린 수용체에 대해 낮은 친화성이 있습니다. 세로토닌과 노르아드레날린은 하부 요로의 기능과 관련이 있는데 5-HT 수용체는 배뇨를 조절하는 매우 중요한 수용체로서 방광 수축을 조절하며, 아드레날린성 α₁ 수용체는 방광 경부, 요도의 수축을 촉진하여 방광출구의 저항성을 증가시킬 수 있습니다. 세로토닌과 아드레날린성 수용체에 대한 aripiprazole의 기능이 요저류를 가져올 수 있습니다.

Aripiprazole에 의한 비뇨기계 이상반응을 겪은 대부분의 환자들은 아시아계 환자들이었으며, 인종과 유전자가 이상반응에 미치는 영향 또한 고려할 필요가 있을 것으로 보입니다. 또한 항우울제와 항정신병 약물을 병용하는 경우 요저류가 나타날 가능성이 높아졌습니다.

→ Bachu K, et al.(2006), Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), American Journal of Therapeutics. 2006 Jul-Aug;13(4):370-2.는 aripiprazole 복용 16일 후 항이노호르몬 분비이상 증후군(Syndrome of Inappropriate secretion of Anti-Diuretic Hor-





mone, 이하 SIADH)이 발생한 정신분열증 환자에 대한 보고서입니다.

SIADH가 발생하면 혈중 삼투압이 낮음에도 불구하고, 항이뇨호르몬 (antidiuretic hormone, ADH, vasopressin)이 지속적으로 분비됨에 따라 몸 안에 수분이 저류되어 저나트륨혈증이 발생합니다. 환자의 경우 약물 중단 후 SIADH 증상은 사라졌고 혈중 나트륨 농도는 정상범위로 돌아왔습니다.

Aripiprazole은 clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine과 함께 비정형 항정신병 의약품이며 특히 도파민 D2/D3와 세로토닌 5-HT1A 수용체 등의 일부 G-protein coupled 수용체에 부분 효능제 작용을 하고 5-HT2A 등 이외의 세로토닌 수용체에는 길항제 작용을 한다는 점에서 다른 항정신병 의약품들과 사뭇 다르다고 할 수 있습니다. Aripiprazole과 SIADH와의 관계에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보입니다.

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<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
상당히 확실함 Probable/Likely	<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
가능함 Possible	<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
가능성 적음 Unlikely	<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
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<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
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<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