

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 강원 원주 다나약국 임옥향 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



다파글리플로진 복용 후 빈뇨 이상사례 발생

❖ 59세 여성이 처음으로 다파글리플로진을 복용한 후 ‘배가 빵빵해지면서 밤낮없이 30분 간격으로 소변을 보는 증상이 나타났다’고 보고하셨습니다. 4일 후 복용을 중지하였으며 증상은 바로 좋아지지 않았고 복용 중지 7일 정도 후 증상이 사라졌습니다. 평소 물을 하루 500㎖ 드시던 분으로 다파글리플로진 복용 후 평소보다 물 섭취량이 늘긴 하였으나 하루 총 1ℓ 미만으로 섭취하였다고 합니다. 이후 처방에서는 다파글리플로진에서 글리메피리드로 변경되었습니다.

- 1) 환자 정보: 59세 여성
- 2) 이상사례: 빈뇨
- 3) 과거 병력: 30대 초 자궁 적출 수술 시 신장 한 쪽 기능 상실, 다른 한 쪽의 기능도 약해 물 섭취량 제한 중
- 4) 복용 의약품 정보

포시가정 10mg (dapagliflozin)
자누메트엑스알서방정 100 /1,000mg (sitagliptin/metformin)
발사원정 80mg (valsartan)
리피엔정 10mg (Atorvastatin)
글리펜서방캡셀 (Fenofibrate)



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

❖ Dapagliflozin은 SGLT2(Sodium Glucose Co-Transporter 2 저해제로서 제2형 당뇨병 치료제입니다. 단독요법으로 투여하거나 metformin, sulfonylurea, insulin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor 등과 병용투여하며 권장용량은 1일 1회 10mg이나 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 metformin과 병용투여 시 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg가 권장됩니다. 음식 섭취와 관계 없이 하루 언제라도 경구 투여할 수 있습니다. 위약 대조 임상 시험에서 나타난 이상반응에는 매우 흔하게($\geq 1/10$) 저혈당(sulfonylurea, insulin과 병용 시), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 생식기 및 요로 감염, 현기증, 요통, 배뇨통, 다뇨, 혜마토크릿 상승, 신장 크레아티닌 청소율 감소, 이상지질혈증 등이 있었습니다.

신장애가 있는 환자의 경우 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다릅니다. 중등증의 신장애 환자에게서 유효성이 감소하며 중증의 신장애 환자의 경우 유효성이 없을 수도 있습니다. 따라서 중등증 또는 중증의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스[CrCl]<60ml/min 또는 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]< 60ml/min/



1.73m²)는 사용하지 않도록 합니다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다.

식품의약품안전처의 ‘의약품 안전성 서한’에 의하면 일본에서 dapagliflozin 복용한 환자에게서 ‘탈수’와 관련하여 인과관계가 확인되지 않는 2건의 사망 사례가 있었으며(2015.1.9 서한), 미국 FDA는 SGLT2 저해제 사용 시 ‘회음부 고저’라는 중증 감염의 위험을 알리는 서한을 배포한 바 있습니다(2018.8.31 서한).

❖ 상세 사항

→ 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 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

→ 1. [상당히 확실함] 포시가정은 신장에 분포된 SGLT-2를 선택적으로 억제하여 과다 흡수된 포도당을 소변으로 배출시켜 혈당을 조절합니다. 즉, 과다한 포도당의 재흡수를 막아 소변으로 배출시킴으로써 혈당을 낮추어 줍니다.



빈뇨, 다뇨, 뇌 배출량 증가가 발생할 수 있습니다. 이 약은 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링해야 합니다.

2. [가능함] 리피엔정 복용 후 때때로(0.1-1%) 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열이 나타날 수 있습니다. 또한 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨가 나타날 수 있습니다.

→ SGLT2 억제제는 소변을 통한 포도당 배출을 촉진하여 혈중 포도당 수치를 낮추는 역할을 합니다. 이는 지방으로 저장될 수 있는 칼로리를 낮춤과 동시에 혈압 상승에 영향을 줄 수 있는 나트륨을 감소시킬 수 있다는 장점을 가지고 있으므로 비만 또는 고혈압 동반 환자에게 특히 이점이 있습니다. 또한 SGLT2는 신기능이 정상적이지 않은 환자들에게 있어 과잉 여과 및 신장 비대를 감소시킬 수 있으므로 장점이 있습니다. 그러나 SGLT2 억제제를 이용한 몇몇 연구에서 혈압 및 혈당 조절과 독립적으로 일부분 분비가 유의하게 감소한 것이 나타났습니다. 또한 최근의 임상시험에서는 dapagliflozin으로 치료받은 환자군에서 위약군에 비해 단백뇨 발생 가능성이 높게 나타난 바 있습니다.

[Merlin C. Thomas(2014), Renal effects of dapagliflozin in patients



with type 2 diabetes., Ther Adv Endocrinol Metab. 2014 Jun; 5(3): 53–61.]

→ SGLT2 억제제는 2009년 사람을 대상으로 임상시험이 시행되었고 dapagliflozin은 방광암 및 유방암 발생 가능성으로 인해 2014년까지 FDA 승인이 지연된 바 있습니다. 이후 항당뇨, 심혈관계, 혈압, 체중 감소, 혈당 조절 등에 있어 장점에 대한 연구가 다수 발표되었고 2016년에는 empagliflozin이 사구체내압을 감소시키고 당뇨성 과잉여과를 개선시켜 심혈관 위험이 있는 2형 당뇨병 환자의 CKD(chronic kidney disease) 진행을 늦춰준다는 연구 결과가 있었습니다.

반면 규제 당국은 유의미한 통계 결과가 없음에도 불구하고 SGLT2 억제제 사용 시 나타날 수 있는 비뇨기계 감염, 뼈골절, 암, 탈수, 산증 및 신장 질환 등에 대해 안전성 정보를 추가해왔습니다. 2016년 6월 FDA는 canagliflozin 또는 dapagliflozin 사용에 의한 AKI(acute kidney injury)에 대해 경고를 했으며 보고된 케이스의 절반 정도에서 AKI는 약물 복용 1달 내에 일어났고 약물 중단 후 증상은 호전되었습니다.

SGLT2에 의한 삼투성 이뇨는 체액을 감소시킬 수 있으며 근위 세뇨관에서 포도당과 요산의 교환이 증가함에 따라 나타날 수 있는 요산뇨증은 결정 생성을 통해 세뇨관을 직접



적으로 손상시킬 수 있습니다. 세뇨관에서 포도당 농도가 높아지면 근위세뇨관에서의 과당(fructose) 대사에 변이가 일어날 수 있으며 결과적으로 산화적 스트레스, 요산 생성, 염증성 chemokines 분비가 증가하여 국소적 세뇨관 손상을 일으킬 수 있습니다.

[Christos Pleros, et al.(2018), Dapagliflozin as a cause of acute tubular necrosis with heavy consequences: a case report., CEN Case Rep. 2018 May; 7(1): 17–20.]



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 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 ▷ 적정한 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