

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(이번 사례는 부산 엔젤팜약국 임형준 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



카베르골린 복용 후 가려움, 피부변색 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- 나이: 33세
- 성별: 여성
- 현재 병력: N/A
- 과거 병력: N/A
- 진료 과목: 산부인과
- 투여 목적: 단유(유즙분비억제) 목적으로 추정
- 의심 약물: 카버락틴정 0.5mg (cabergoline)
- 병용 약물: 없음
- 이상 사례: 가려움, 피부변색
- 투약 시작일: 2018년 11월 21일
- 발현 시점: 약물 투여 3시간 후
- 조치 사항: 투여 중지
- 이상 사례 경과: 회복 중
- 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며 환자는 재방문하지 않았습니다.



## 이상사례 보고 상세 내용

☞ 33세 여성이 산부인과 진료 후 카버락틴정(카베르골린) 0.5mg을 0.5정씩 하루 2회, 2일 복용하도록 처방받았습니다. 용법으로 보아 단유(유즙분비억제) 목적으로 추정되며 해당 여성은 0.5정을 복용하였고 3-4시간 후 종아리가 가려워서 보니 피부가 검붉게 변해 있었다고 합니다.

어지러움이나 구토 증세는 없었고 약국 정보에 의하면 최초 복용이었으며 병용 약물은 없었습니다. 환자의 증상은 약물 중단 후 회복 중이라고 합니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

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

☞ Cabergoline은 도파민 작용제로서 1. 유즙 분비의 예방 및 억제 2. 고프로락틴혈증의 치료에 사용됩니다. 이 약과 같은 도파민 작용제는 음식과 함께 복용할 때 내약성이 향상되며 최초 유즙 분비를 억제하기 위해서는 산후 첫째 날에 1회 cabergoline을 1mg 복용하고, 생산된 유즙의 분비를 억제하기 위해서는 12시간마다 cabergoline 0.25mg을 2일간(총 1mg) 복용합니다.

고프로락틴혈증의 치료에는 초기 0.5mg을 주 1-2회 투여하고 이후 가급적 한 달 간격으로 주당 0.5mg씩 증가시키





며 최적의 치료반응이 달성되도록 합니다.

Cabergoline 복용 후 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ) 나타날 수 있는 이상 반응으로 어지럼증/현기증, 두통, 복통, 소화불량, 위염, 오심, 무력증, 피로, 심장판막증 및 심낭염, 심낭액 등이 있으며 흔하게( $\geq 1/100 - < 1/10$ )는 장기복용 시 체위성 저혈압, 우울증, 수면장애, 안면홍조, 변비, 구토, 유방통증, 복통, 오심 등이 나타날 수 있습니다.

피부 및 피하조직 이상반응으로는 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 - \leq 1/100$ ) 탈모, 소양증, 발진 등의 피부 반응, 드물게( $\geq 1/10,000 - \leq 1/1,000$ ) 알러지 피부 반응이 나타날 수 있습니다.

특히 생산된 유즙분비 억제를 위해 이 약을 복용하는 수유부의 경우 체위성 저혈압 발생을 방지하기 위해 1회 0.25 mg 넘게 복용해서는 안됩니다. 렛트를 이용한 동물실험에서 이 약 또는 대사체가 유즙으로 이행되었으나 사람에서 모유로의 이행에 관한 정보는 확인되지 않았습니다. 그러나 이 약에 의한 유즙분비 억제가 실패한 경우에는 모유 수유를 중단하도록 권장하고 있습니다.

### ☞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. 환자는 약물부작용예방카드를 활용하여 의료기관 내 원 시 동일 부작용이 다시 발생하지 않도록 주의하는 것이 좋겠습니다.

2. Cabergoline은 강력한 5-HT<sub>2B</sub>-수용체 효능제로서, 섬유증, 판막질환 사건들(events)을 일으킬 가능성이 있습니다. 복용 시 신부전, 허리 통증, 하지부종, 후복막섬유증(복부종괴/압통)을 수반하는 요부, 복부 혈관 폐색증의 의심이 있을 경우 즉각 투약을 중단합니다

3. 외국에서 cabergoline 투여 후 이상 반응으로 결절성 홍반이 나타난 사례가 있습니다.

→ Mechanism of Action: 뇌하수체 전엽의 프로락틴 분비는 주로 시상하부 억제 작용에 의해 조절되며 기신경 세포(tuberoinfundibular neurons)에 의한 도파민의 분비가 영향을 미칩니다. Cabergoline은 장시간 작용하는 도파민 수용체 효능제로서 D<sub>2</sub> 수용체에 높은 결합력을 보입니다.





릿트를 이용한 체외실험에서 cabergoline은 뇌하수체의 프로락틴 분비세포(lactotrophs)에 의한 프로락틴 분비를 직접적으로 억제하는 효과를 보였습니다.

Cabergoline은 도파민 D1 수용체와  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  아드레날린 작용성 수용체, 5-HT1, 5-HT2 세로토닌 수용체에는 낮은 결합력을 보였습니다.

["Cabergoline-FDA Prescribing Information", FDA, last modified Aug 1, 2018. accessed Dec 10, 2018, <https://www.drugs.com/pro/cabergoline.html>]

→ Cabergoline은 1989년 벨기에에서 출시된 장시간 작용하는 도파민 효능제로서 주로 고프로락틴혈증 치료에 사용됩니다. 고프로락틴혈증 치료제로서는 bromocriptine이 1971년부터 사용되어 왔으나 짧은 반감기로 인해 하루에 2-3회 복용해야 하는 불편함과 상대적으로 낮은 내약성을 가지고 있습니다. 반면 cabergoline은 다른 형태의 맥각 유도체로서 1회 복용 시 효과가 14일까지 지속되므로 일주일에 1-2회 복용한다는 장점이 있으며 임상 효과도 bromocriptine보다 우수했습니다.

벨기에에서 102명의 남성과 353명의 여성 고프로락틴혈증 환자를 대상으로 cabergoline의 효능 및 효과를 시험한 결과에서 16명의 환자가 두통, 10명의 환자가 체위성 저혈압, 8명의 환자가 오심, 6명의 환자가 졸임을 호소하였으며



14명의 환자가 약물 투약을 중지하였습니다. 이들 중 12명은 bromocriptine에도 불내약성을 나타내었습니다.

[Johan Verhelst, et al.(1999), Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 84, Issue 7, 1 July 1999, Pages 2518–2522]

→ 미세프로락틴선종 치료를 위해 2달 간 cabergoline 0.5mg을 주 1회 복용한 25세 백인 여성이 결절성 홍반(erythema nodosum) 및 이와 관련된 왼쪽 발목 관절의 염증성 관절증을 나타낸 사례가 있었습니다. 약물 투여를 중단 하자 증상은 차차 회복되었으며 재투여 시 유사한 증상이 발생하였습니다.

[Kaushik P, et al.(2008), Cabergoline-associated erythema nodosum, Ann Pharmacother. 2008 Feb;42(2):284-7.]

※ 참고로 결절성 홍반은 단순포진바이러스, 사슬알균 또는 결핵균 등의 감염원, 항생제 및 경구피임약 등의 약물, 백혈병이나 림프종과 같은 악성종양 및 배체트병, 만성염증질환 등에서 발생할 수 있으나 대부분의 경우 원인이 밝혀져 있지 않으며 다양한 원인인자에 대한 과민반응으로 나타나는 것으로 추정되고 있습니다.

임상증상으로는 급성으로 통증과 압통 및 홍반과 국소열감을 동반하는 피하결절 또는 판이 주로 정강이 또는 발목에





나타나며 흔하지 않지만 넓적다리, 팔, 얼굴에 발생하는 경우도 있습니다.

결절은 수일에서 수주일간 지속하며 홍반성 색조가 자색이나 멍이 든 것 같은 색조로 변화하면서 색소를 남기기도 합니다. 1-5cm의 결절들이 융합하여 판을 만들기도 하는데 대부분 3-6주 정도 지속되다가 소멸되며 발열, 피로감, 관절통과 같은 전신 증상을 동반하기도 합니다.

결절홍반이 8주 이상 계속되거나 재발하는 경우 만성결절홍반으로 진단하기도 하나 만성결절홍반의 정의에 대해서는 아직 협의가 이루어지지 않았습니다.

[윤상웅, 조한경. 피하지방질환, In: 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. 피부과학. 개정6판. 서울: 대한의학서적, 2014:631-641]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<b>확실히</b> <b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b> Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>상당히 확실히</b> <b>Probable/Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</li> </ul>
<b>가능함</b> <b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>가능성 적음</b> <b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 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)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>평가 곤란</b> <b>Conditional/ Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</li> </ul>
<b>평가 불가</b> <b>Unassessable/ Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>