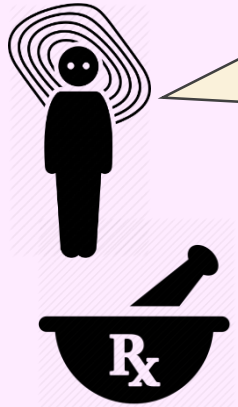


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(이번 사례는 서울 천사약국 정선아 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 오셀타미비르 복용 후 환각 이상사례 발생

### 이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 10세 남성
- ❖ 현재 병력: A형 인플루엔자 감염
- ❖ 과거 병력: 진단받은 병력이 있지는 않으나 평소 기관지가 약한 편이라 nebulizer를 종종 사용
- ❖ 진료 과목: 소아청소년과
- ❖ 투여 목적: 인플루엔자 치료
- ❖ 의심 약물: 타미플루캡셀75mg(oseltamivir)
- ❖ 병용 약물: 아디팜정(hydroxyzine)
- ❖ 이상 사례: 환각
- ❖ 투약 시작일: 2018년 12월 22일
- ❖ 발현 시점: 투약 후 2일 내에 2회 정도 발생
- ❖ 조치 사항: 처방 기간 동안 복용하되 보호자가 잘 살펴보도록 함
- ❖ 이상 사례 경과: 이틀 정도 지나니 복용 중 호전됨
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



## 이상사례 보고 상세 내용

❖ 10세 남아가 소아청소년과에서 A형 인플루엔자 감염 판정을 받고 타미플루캡슐을 복용했으며 복용 후 이틀 이내에 이상한 행동을 2회 정도 보였다고 합니다.

이불을 보며 “이상한 것이 있다”고 하는 등의 행동이었습니다. 환자는 평소에 기관지가 약한 편이라 nebulizer 치료를 종종 하는 등 위험이 더 커보였으므로 보호자의 관찰 하에 처방 받은 기간인 5일 동안 끝까지 복용하도록 권고하였으며 이틀이 지난 후부터는 이상 행동이 사라졌습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

오셀타미비르 복용 후 환각 이상사례 발생

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘가능함(possible)’으로 하였습니다.

❖ 타미플루캡셀(oseltamivir)은 항인플루엔자바이러스 제제로서 생후 2주 이상 신생아를 포함한 소아 및 성인의 인플루엔자 A, B 바이러스 감염증에 사용되며 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 합니다.

인플루엔자 A, B 이외의 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으며 약을 복용 중인 인플루엔자 환자들 중 주로 소아·청소년 환자에서 경련과 섬망과 같은 정신신경계 이상반응이 보고되었습니다. 드물게 이러한 이상반응은 사고로 이어졌습니다. 이러한 이상반응이 이 약 투여로 인한 것인지는 알려져 있지 않고, 이 약을 복용하지



않았던 환자에게서도 이러한 정신신경계 이상반응이 보고되었습니다.

특히 소아와 청소년 환자의 이상행동 발현에 대하여 면밀히 모니터링 해야 하는데 10세 이상의 소아 환자에 있어서는 인과관계는 불분명하지만 이 약의 복용 후에 이상행동이 발현하고 추락 등의 사고에 이른 예가 주로 일본에서 보고되어 있습니다. 이 때문에 이 연령대의 환자에게는 합병증이나 과거 병력 등으로부터 고위험환자로 판단되는 경우를 제외하고는 원칙적으로 이 약을 사용하지 않도록 합니다.

소아와 청소년에 있어 만일의 사고를 방지하기 위하여 이 약에 의한 치료가 개시된 이후에 이상행동의 발현 위험이 있다는 것과 자택에서 요양하는 경우 적어도 2일간 보호자 등은 소아, 청소년이 혼자 있지 않도록 배려할 것에 대해 환자 및 가족에게 설명해야 합니다.

또한 인플루엔자 뇌증 등에 의해서도 동일한 증상이 나타난다는 보고가 있으므로 이를 설명해 주어야 합니다.

이외에 이 약물 투여 후 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 구역, 구토 및 두통이었으나 이는 대부분 일회성이었고 투여 첫 날 또는 이틀째에 발생하여 이후 1-2일 내에 해소되었습니다. 대부분의 환자에서 이러한 약물이상반응은 약 복용을 중단할 정도로 심하지는 않았습니다.

또한 신경계 이상반응으로 매우 자주 두통, 자주 불면이 나



타날 수 있습니다.

시판 후 조사에서는 빈도 및 이 약과의 연관성을 확립하기 어렵지만 정신신경계에서 발작, 혼란이 보고된 바 있으나 일반적으로 인플루엔자와 고열은 이 약을 투여하지 않아도 일부 경우 불면증, 착란, 경련, 환각과 같은 중증 신경정신계 장애와 관련이 있습니다. 국내 시판 후 조사에서는 악몽, 어지럼 등이 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었고 인과관계가 입증되지 않았으나 수면장애가 보고된 바 있습니다.

참고로 **2009년 11월** 식약처는 의약품 안전성 서한을 통해 ‘고열 증상으로 타미플루를 복용한 10대 청소년이 악몽을 꾀 후 거주 장소에서 창을 통해 외부로 뛰어 내려 골절상을 입었다는 내용의 부작용 의심 사례’를 보고받은 후 ‘소아, 미성년자에 있어 만일의 사고를 방지하기 위하여 이 약에 의한 치료가 개시된 이후에 이상행동의 발현 위험이 있다는 것과 자택에서 요양하는 경우 적어도 2일간 보호자 등은 소아, 미성년자가 혼자 있지 않도록 배려할 것에 대해 환자 및 가족에게 설명할 것’이라는 허가 사항의 내용(**2007년 4월**에 반영)을 타미플루의 처방·투약 및 복약지도시 충분히 설명해 줄 것을 당부한 바 있습니다.

**2018년 12월 24일** 의약품 안전성 서한에서는 ‘최근 타미플루캡슐을 복용한 10대 청소년이 추락하여 사망하였다는



부작용 의심사례'가 발생함에 따라 다시 한 번 소아, 청소년이 이 약을 복용할 경우 이상행동의 발현 위험이 있음을 환자 및 보호자에게 알리고 적어도 2일간 혼자 있지 않도록 당부하였습니다. 또한 임의로 이 약의 복용을 중단해서는 안되며 복용하는 동안 이상 징후가 있으면 즉시 담당의사와 상의하도록 권고하고 있습니다.

### ☞ 상세 사항

→ 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며

③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 가능함으로 평가합니다.

2. 타미플루캡셀 복용 후 정신신경 증상(의식장애, 이상행동, 섬망, 환각, 망상, 경련)이 나타날 수 있습니다. 만일 이상이 관찰되면, 투여를 중단해야 합니다. 환자를 신중히 관찰하고, 각각의 증상에 따라 적절한 조치를 취해야 합니다.

3. 아디팜정 복용 후 매우 흔하게 졸림, 드물게 환각이 발생할 수 있습니다.

→ 항인플루엔자 의약품 oseltamivir carboxylate의 ester 형태 프로드럭인 oseltamivir는 정신신경계 이상반응과 관



련이 있다고 보고되어 왔습니다. 이는 oseltamivir 및 이의 대사체가 CNS(central nervous system)로 분포되기 때문으로 보이며 쥐를 이용한 실험에서 다 자란 쥐보다 어린 생쥐에게서 oseltamivir의 뇌 분포 및 독성이 강하게 나타났습니다. 이는 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)에 존재하는 특이적인 유출 수송체(efflux transporter)에 의한 차이로 보입니다. 사람 세포를 이용한 in vitro 실험과 knockout 쥐를 이용한 in vivo 실험 두 가지를 이용하여 oseltamivir의 뇌 분포에 영향을 미치는 인자로서의 P-glycoprotein(P-gp)의 영향을 알아보았을 때 oseltamivir의 세포 투과성은 일정한 방향성을 나타냈으며 특히 P-gp 억제제인 cyclosporin을 병용 투여했을 때 oseltamivir의 세포 투과성은 사라졌습니다.

이를 통하여 oseltamivir가 P-gp의 기질임을 알 수 있었으며 P-gp 활동성이 낮은 상태이거나 P-gp에 다른 약물이 작용한다면 oseltamivir의 뇌 축적을 증가시킬 수 있습니다.

[Morimoto K, et al (2008). Oseltamivir (Tamiflu) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2008 Jan;36(1):6-9]

→ 2006년 11월 14일 미국 FDA와 Roche는 의료 전문가에게 oseltamivir phosphate(타미플루 캡슐)의 정신신경계의 잠재적인 위험을 경고하는 안전 표기 개정에 대해 통



보하였습니다. 이는 주로 일본에서 조사된 시판 후 보고에 기반하였으며 특히 어린이의 경우 oseltamivir 복용 후 자해 및 섬망의 위험이 있음을 경고하는 것입니다.

이러한 정신신경계 이상반응에 대한 약물의 작용에 대해서는 아직 연관성이 밝혀진 바는 없으나 oseltamivir를 투여 받는 환자는 비정상적인 행동의 징후가 있는지 면밀히 모니터링해야 합니다.

[Yael Waknine. Tamiflu May Be Linked to Risk for Self-Injury and Delirium. *Medscape Alerts*. November 14, 2006]

→ 2009년 영국 국립 보건 및 임상 연구원(The UK National Institute for Health and Clinical Excellence)에서는 계절성 인플루엔자 치료에 사용되는 neuraminidase inhibitors에 대한 systematic review를 실시했습니다.

동반 질환이 없고 건강했던 성인을 대상으로 하였을 때 증상이 경감되는 데에 걸리는 시간은 zanamivir 투여 시 대조군에 비해 0.57일( $p=0.02$ ) 단축되었으며 oseltamivir 투여 시 0.55일( $p=0.008$ ) 단축되었습니다.

심각한 상황에 처한 환자를 대상으로 하였을 때에는 증상이 경감되는 데에 걸리는 시간은 zanamivir 투여 시 대조군에 비해 0.98일( $p=0.03$ ), oseltamivir 투여 시 0.74일( $p=0.06$ ) 단축되었습니다. 이를 바탕으로 하였을 때 건강한 성인의 계절성 인플루엔자를 치료하는 데에 있어 항바이러스



제를 이용하는 것이 가장 적합한 방법이라고 보기는 힘든 면이 있습니다.

[Burch J, et al (2009). Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009 Sep;9(9):537-45.]

→ 유럽 의약청(European Medicines Agency)와 Roche는 oseltamivir에 대한 83건의 임상시험 보고서를 입수하였으며 이를 분석한 결과 예방 측면에서 oseltamivir는 인플루엔자의 증상을 경감시켰습니다. 치료에서 역시 증상의 첫 경감까지 걸리는 시간을 다소 단축시켰으나 오심, 구토 유발 및 두통, 신기능 이상, 정신계 이상 반응 등의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 치료, 예방 또는 재고 확보를 위해 oseltamivir 사용 여부를 판단할 때에는 혜택과 위험 사이의 균형에 대해 고려할 필요가 있습니다.

[Tom Jefferson, et al (2014). Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348]

→ 영유아 및 어린 환자들의 경우 oseltamivir 투여 후 정신 신경계 이상반응이 종종 보고되고 있지만 발생 요인은 밝혀지지 않았습니다.

일본의 한 사례 보고에서는 인플루엔자에 감염된 15세 여성이 정량의 oseltamivir 복용 후 비정상적인 정신 반응을



나타났습니다. 신경계 병력은 없었으며 oseltamivir는 최초 복용이었고 이전 인플루엔자 감염 시 정신 반응은 나타낸 바 없었습니다.

환자는 섬망과 같은 증상, 불면, 시각적 환각, 장기 기억에 대한 손실 등을 나타냈으나 oseltamivir를 중단하고 benzodiazepine을 투여하자 해당 증상은 사라졌습니다.

뇌전도 검사, 뇌 자기공명영상, 단일광자방출단층촬영, 뇌 척수액 분석, glutamate 수용체의 자기항체 검사 등 면밀한 신경 검사 및 약물 농도 검사, 유전학적 평가 등을 실시한 결과 뇌전도 검사에서는 인플루엔자와 연관된 뇌병증과 유사한 비정상적인 모습을 보였으나 재검사 시 정상으로 돌아왔습니다.

Oseltamivir를 마지막으로 투여한 후 154시간 후 활성대사체의 혈중 농도를 측정해 보았을 때 농도는 예상한 것보다 높았으며 이를 통해 대사체의 배설이 지연되고 있음을 알 수 있었습니다.

따라서 oseltamivir 대사체에 대한 노출이 최소한 어느 수준에서는 환자의 정신신경계 반응에 영향을 미친 것으로 유추할 수 있었습니다.

[Kaori Morimoto, et al (2015). Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report. *BMC Neurology* 15:130]



→ 인플루엔자는 종종 CNS 질환에 의해 더욱 복잡해질 수 있으며 심각하게는 의식상실, 급성 뇌병증, 경미하게는 정의되지 않는 다양한 정신신경계 증상으로 나타날 수 있습니다. 급성 뇌병증은 경련, 혼수상태로 연결될 수 있으면 다른 장기에 영향을 미칠 가능성도 있습니다. 이로 인해 사망, 신경학적 후유증, 회복 등 다양한 결과가 나타날 수 있습니다.

다만 oseltamivir와 정신신경계 반응의 관계에 대해서는 아직 논란의 여지가 있습니다.

인플루엔자에 의한 섬망과 환각 등은 주로 일시적이고 경미한 형태로 나타나지만 때로 심각한 트라우마 또는 사망에 이르게 할 수도 있으며 이는 특히 일본의 청소년에게서 나타났습니다.

2005-2006년 동안 oseltamivir의 이상반응에 대한 논란이 제기된 바 있으며 2007년에는 청소년의 oseltamivir 처방에 대한 경고가 발표되었습니다.

일본 정부는 역학 및 약물학 연구를 위한 다방면의 연구 기관을 조직하였으며 조사 결과 다음과 같은 결론을 얻었습니다.

**1. Oseltamivir의 사용과 관계 없이 인플루엔자 그 자체만으로도 종종 중등도의 신경정신학적 반응을 일으킬 수 있습니다.**



2. 청소년 다음으로 많은 영향을 받은 환자군은 10세 미만의 어린이들이며 주로 달려가기/뛰기(rushing/jumping) 등의 행동을 보였습니다.

3. 증상을 나타낸 환자들 중 일부는 가족력, 반응소실증(parasomnia) 과거력 또는 수면 장애를 가지고 있었습니다.

2006-2007년 동안 일본에서 19세 미만의 10,000여 명의 인플루엔자 환자를 대상으로 진행된 전국적 역학 조사를 바탕으로 한 연구 결과에서는 oseltamivir와 비정상적인 행동 간에 연관성이 나타나지 않았다고 결론 내렸습니다.

반면 동일한 자료를 사용한 다른 연구에서는 oseltamivir가 정신신경계 이상반응 발생을 근소하게 증가시킬 수 있다고 하였습니다(hazard ratio 1.51,  $p=0.061$ ). 이 연구에서는 또한 oseltamivir 사용에 의해 의식 상실 경향이 증가할 수 있다고 하였습니다.

두 연구의 결과가 상이한 이유는 가설(hypothesis)과 방법론(methodology), 연구 설계 등의 차이에 의한 것으로 보입니다.

결과적으로 일본에서 oseltamivir의 이상반응에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아있으나 인플루엔자에 감염된 일본 어린이와 청소년들의 의식 상실 위험 등에 대해 oseltamivir를 배제하기는 어려울 것으로 보입니다.

[Mizuguchi (2013). Influenza encephalopathy and related neurops-



ychiatric syndromes. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 7 (Suppl. 3), 67.71.]

→ 국내 국민건강보험 표본코호트DB(NHIS-SCD)를 통해 신경정신과적 이상반응(neuropsychiatric adverse events, NPAEs)을 진단받은 환자를 대상으로 oseltamivir 복용 후 이상반응 진단까지의 기간을 연구한 결과, 신경정신과적 이상반응을 진단받은 환자군 중 2일 이내에 oseltamivir를 복용한 경우, 비복용기간과 비교했을 때 발생위험이 1.9배 높게 나타났습니다(adjusted odds ratio, aOR 1.90). 특히 10-19세의 소아·청소년의 발생위험이 2.27배로 가장 높게 나타났으며 0-9세 연령군이 1.25배로 그 뒤를 이었습니다.

또한 oseltamivir를 복용한 시기가 신경정신과적 이상반응 발현 시점에 가까울 수록 위험이 높아지는 것으로 나타났습니다(2일 내 1.90배, 7일 내 1.32배, 14일 내 1.28배, 28일 내 1.25배, 56일 내 1.13배).

[Kang HR, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 12. doi: 10.1093]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<b>확실함</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 확실함</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>