

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에  
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(이번 사례는 서울 일원역약국 김화빈 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



**피르페니돈 복용 후 피부발진·물집 이상사례 발생**



**이상사례 보고 접수 내용**

- ❖ 나이·성별: 63세 남성
- ❖ 현재 병력: 해먼-리치 증후군(Hamman-Rich syndrome)
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 내과
- ❖ 투여 목적: 폐섬유증 치료를 위해 투여
- ❖ 의심 약물: 피레스파정200mg(pirfenidone)
- ❖ 병용 약물: 보령에바스텔정(ebastine), 넥시움정(esomeprazole)
- ❖ 이상 사례: 피부발진·물집
- ❖ 투약 시작일: 2018년 8월
- ❖ 발현 시점: 투약 후 2개월 정도 부터 손, 발과 얼굴에 발진, 물집 등이 발생
- ❖ 조치 사항: 호흡기 치료를 통해 상태가 많이 호전된 상태  
이므로 전문의와의 상담 후 처방에서 삭제
- ❖ 이상 사례 경과: 모름
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



## 이상사례 보고 상세 내용

❖ 63세 남성이 해먼-리치 증후군(Hamman-Rich syndrome, 특발성 미만성 간질성 폐렴) 치료를 위해 8월부터 피레스파정(pirfenidone)을 복용하기 시작하였으며 2개월 동안 1일 3회, 1회 3정씩 복용하였고 10월부터 12월 중순까지는 1일 3회, 1회 2정씩 복용하였습니다.

복용 후 2개월 정도부터 얼굴과 손, 발에 발진과 물집이 심하게 생기기 시작했으며 이후 병원 진료에서도 약 때문이라는 소견을 들었습니다. 12월 17일 진료에서 호흡기 증상이 많이 좋아졌으므로 피레스파정 복용을 중지하고 필요 시 코데인을 복용하는 것으로 처방이 변경되었습니다.

피레스파정 복용 중지 후 환자의 이상반응의 회복 여부는 알려지지 않았습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

피르페니돈 복용 후 피부발진·물집 이상사례 발생

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

❖ 피레스파정(pirfenidone)은 특발성폐섬유증의 치료에 사용되는 약물로서 초기용량 1일 3회, 1회 1정에서 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 1정(200mg)씩 증량하여 1일 3회, 1회 3정(1일 1,800mg)까지 증량할 수 있습니다.







2008년 일본에서 승인받았으며 2011년 유럽, 2014년 미국 FDA의 승인을 받았습니다.

일본에서 265명의 특발성폐섬유증환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 233명(87.9%)의 피험자에게서 이상반응이 보고되었으며 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%)이었습니다. 식욕부진(23.0%),  $\gamma$ -GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등이 그 뒤를 이었습니다. 또한 피부 이상반응으로 흔하게(1% 이상 10% 미만) 발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선 등이 나타났습니다.

일본을 제외한 외국에서 1,650명의 특발성폐섬유증 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%) 등이 있었으며 광과민증 역시 매우 흔하게(10% 이상) 보고되었습니다. 또한 피부 이상반응으로 흔하게 가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상 등이 보고되었습니다.

이 약을 투여하는 동안에는 광과민증이 매우 흔하게 나타날 수 있으므로 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 합니다. 외출 시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야 합니다. 피부 이상반응이 나타난 경우 의사에게 신속하게 알리며 또한 중증도에 따라 용량감



량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 합니다.

## ☞ 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. 피레스파정의 임상시험에서 매우 흔하게 광과민증, 흔하게 발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선 등이 보고되었습니다.

→ 해먼-리치 증후군(Hamman-Rich syndrome)이란 1935년 Hamman과 Rich에 의해 묘사된 급성 간질성 폐렴으로서 특발성(idiopathic) 간질성(interstitial) 폐질환의 드물고 심각한 형태를 나타냅니다. 이 질병은 다음 4가지 기준에 특정될 수 있습니다.

1) ARDS(acute respiratory distress syndrome, 급성 호흡곤란 증후군)과 유사한 호흡 부전의 급성 발병

2) 방사선 사진에 나타나는 양측 폐의 침윤

3) 폐의 조직 병리학 측면에서 미만성 폐포 손상(DAD, diffuse alveolar damage)





#### 4) 확인 가능한 원인 또는 소인의 부재

이 질환은 종종 발병 1-2주 전 독감과 유사한 형태의 전구 증상이 나타나기도 합니다. 가장 흔한 증상은 호흡 곤란, 기침, 발열 등이며 환자는 피로와 근육통을 경험하기도 합니다.

급성 호흡 부전은 기존에 폐질환이 없었던 건강한 환자에게서도 발생할 수 있으며 주로 50-55세 사이의 남성과 여성에게 유사한 비율로 발병합니다. 진단을 위해서는 급성 호흡부전과 함께 폐 생검을 통해 조직학적으로 보았을 때 미만성 폐포 손상(DAD)이 나타나야 합니다.

미만성 폐포 손상의 초기 단계에서는 유리질(hyaline) 막이 형성되며 질병이 진행될수록 유리질 막은 재흡수되고 섬유아세포(fibroblast)가 폐포 중격(alveolar septae)로 옮겨가며 빠르게 확산됩니다. 후기 단계에서는 섬유아세포에 의한 간질 비대가 나타나며 무기폐(atelectasis), 폐 표면활성 물질(surfactant)의 생산, 저장, 분비의 과정을 담당하는 2형 폐포(type II pneumocytes)의 비대, 폐포 중격 내의 부종과 작은 폐동맥 내의 혈전 등이 관찰되기도 합니다.

[Arshiya Mastan, et al (2018). "Hamman-Rich syndrome". *Respir Med Case Rep.* 2018; 23: 13–17.]

→ Pirfenidone은 IPF(idiopathic pulmonary fibrosis, 특



발성 폐섬유화증)에 사용되는 작은 분자로 이루어진 경구용 의약품입니다. 동물 모델을 이용한 전임상시험에서 IPF에 대한 항섬유화 기능이 나타났으며 이러한 항섬유화 기능은 폐, 간, 심장, 신장 등의 기관에서 광범위하게 나타났습니다. Pirfenidone는 섬유화와 관련이 있다고 생각되는 TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , 전환성장인자), PDGF(p-platelet-derived growth factor, 혈소판유래성장인자), SDF-1 $\alpha$ (stroma-derived factor, 기질(간질)유래인자)/CXCL 12, TNF(tumor necrosis factor, 종양괴사인자)- $\alpha$  등을 포함한 여러 성장 인자와 사이토카인의 발현을 조절하는 역할을 합니다.

[Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K (June 2011). "Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models". *European Respiratory Review*. 20 (120): 85–97.]

→ Pirfenidone 복용 후 나타나는 가장 흔한 이상반응으로  
는 위장관계 이상반응과 피부 이상반응을 들 수 있습니다.

오심, 구토, 설사 등의 위장관계 이상반응은 주로 투여 초기에 나타나며 초기 6개월 이후에는 감소하는 추세를 보였습니다. 반면 발진, 광과민성 등의 피부 이상반응은 투여 기간과 크게 관계 없이 다양한 시점에 발생하는 경향을 보였습니다.

피부 이상반응을 예방하는 방법으로서 자외선 차단제, 피





부를 덮는 긴 옷 등을 사용하여 피부가 태양에 노출되는 것을 막는 것이 가장 효과적이거나 심각한 광독성이 발생한 경우 국소 스테로이드제제 또는 설파다이아진은(silver sulfadiazine)을 사용하여 증상을 완화시킬 수 있습니다.

[Lisa H. Lancaster, et al (2017). "Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis". *European Respiratory Review* 2017 26: 170057]

→ IPF는 치명적이며 진행성이 있는 폐질환으로서 5년 생존율은 약 20%정도로 예상됩니다. Pirfenidone은 경구투여 가능한 최신의 의약품으로서 항섬유화 기능을 통해 폐질환의 진행을 감소시키고 IPF 환자의 생존율을 개선시킵니다. Pirfenidone의 가장 흔한 이상반응은 위장관계 증상, 간기능 이상, 피부 광독성과 발진 등입니다.

독일의 64세 남성 환자는 2달 전 IPF 진단을 받았고 1달 전부터 치료를 위해 pirfenidone을 복용하고 있었습니다. 환자는 터키에서 5일간 휴가를 보내며 가벼운 햇빛에 노출되었으며 그 후 전신의 심각한 박탈성 홍반과 심각한 가려움, 피로감과 경미한 발열 증상을 겪게 되었습니다.

환자의 임상검사 수치에서 염증 표지자가 증가했으며 피부 생검 결과 혈관 주위에 림프구성 염증물질의 침투, 세포자멸사(apoptosis) 증가에 따른 각질형성세포(keratinocyte-)의 크기 증가 등이 나타났습니다. 이는 pirfenidone에 의한



심각한 광독성 반응으로 판단되었으며 약물은 즉시 투여 중지되었습니다. 환자는 경구 methylprednisolone(100mg/일)과 국소 코르티코스테로이드(mometasone furoate 0.1%크림), 경구 항히스타민제로 치료를 받았으며 증상은 서서히 호전되어 20일 후 피부 병변은 완전히 치료되었습니다. 이 케이스는 경구 pirfenidone의 심각한 광독성 이상반응을 알리기 위하여 보고되었습니다.

[Papakonstantinou E, et al (2016). "Pirfenidone-induced severe phototoxic reaction in a patient with idiopathic lung fibrosis". *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1354-6]



# 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>