

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 인천 오가약국 표승기 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



라록시펜 복용 후 안와부종 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 88세 여성
- ❖ 현재 병력: 척추, 요추부 협착
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 척추센터
- ❖ 투여 목적: 골다공증 치료를 위해 투여
- ❖ 의심 약물: 라본디캡슐(cholecalciferol concentrated powder 8mg, raloxifene hydrochloride 60mg)
- ❖ 병용 약물: celecoxib 200mg, rabeprazole 10mg, limaprost 5 μ g, acetaminophen 162.5mg/tramadol 18.75mg
- ❖ 이상사례: 안와부종
- ❖ 투약 시작일: 2019년 1월 7일
- ❖ 발현 시점: 라본디캡슐 복용 이틀째에 발현
- ❖ 조치 사항: 라본디캡슐이 말초 부종을 일으킬 수 있음을 알리고 병원에 문의하도록 상담
- ❖ 이상사례 경과: N/A
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



이상사례 보고 상세 내용

❖ 척추 및 요추부 협착으로 인해 세레브렉스캡슐(celecoxib 200mg), 라베원정(rabeprazole 10mg), 동아오팔몬정(lim-aprost 5 μ g), 파라마셋세미정(acetaminophen 162.5mg/t-ramadol 18.75mg)을 복용하고 있던 88세 여성이 골다공증 치료를 위해 라본디캡슐(cholecalciferol concentrated powder 8mg, raloxifene hydrochloride 60mg) 추가 복용한 후 이틀째에 눈이 부어 불편을 호소하였습니다.

약국 상담에서 raloxifene으로 인해 말초 부종이 나타날 수 있음을 알리고 병원 상담을 받도록 권유하였습니다.

환자의 이상사례 경과에 대한 정보는 알려지지 않았습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

라록시펜 복용 후 안와부종 이상사례 발생

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

❖ 라본디캡슐(cholecalciferol concentrated powder 8 mg, raloxifene hydrochloride 60mg)은 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방에 사용되는 의약품으로서 raloxifene 투여가 필요한 환자가 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용하도록 합니다.

Raloxifene의 임상시험에서 나타난 이상반응으로 매우 자주(10% 이상) 혈관확장(홍조) 감기증상, 자주(1-10%) 다리 경





런, 말초 부종, 때때로(0.1-1%) 심장맥 혈전증, 폐색전증 등을 포함한 정맥혈전색전증이 보고되었습니다.

시판 후 보고된 이상반응 중 드물게(0.01-0.1%) 말초 부종이 있었으며 국내 재심사를 위해 6년 동안 13,703명을 대상으로 조사한 결과 얼굴 부종(4/ 13,703명, 0.03%)이 보고된 바 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. 라본디캡슐과 관련하여 RUTH(Raloxifene Use for The Heart) 임상시험에서 말초 부종은 raloxifene 투여군에서 14.1 %, 위약 투여군에서 11.7 %가 발생되어 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다.

→ Raloxifene은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)로서 일부 영역에서는 에스트로겐 효능제 역할을, 일부 영역에서는 에스트로겐



길항제 역할을 합니다. 동물실험과 엄격히 진행된 사람을 대상으로 한 실험에서 raloxifene 60mg 복용에 의해 척추 골절의 위험이 30-40% 감소하였습니다. 발목 골절 위험 역시 감소하였으나 엉덩이와 손목 골절 위험에는 변화가 없었습니다.

또한 raloxifene은 유방암 위험을 60-70% 감소시켰으며 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 감소시켰습니다. 그러나 심근 또는 뇌혈관과 관련된 질병에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

유방 압통, 자궁내막증식, 월경 출혈, 자궁내막암을 유도하지는 않으나 혈전색전증의 위험을 증가시킬 수 있으며(1년에 1/1,000건) 2-4%에서 다리 경련, 4-6%에게서 안면 홍조가 나타났습니다. 이는 주로 복용 첫 6개월 내에 발생하였습니다.

Raloxifene을 비롯하여 tamoxifen, clomifene 등의 SERM 제제는 에스트로겐 수용체에 결합하여 표적 조직에 따라 효능제 또는 길항제 역할을 합니다. 이상적인 SERM은 뼈 손실을 예방하기 위해 에스트로겐과 비슷한 작용을 해야 하며 유방과 자궁에서는 에스트로겐 길항 작용을 통하여 증식 작용을 억제함으로써 유방암, 유방통, 자궁내막증식, 자궁내막암 등을 예방할 것입니다.

[Seeman, E. J(2001), "Raloxifene", *Bone Miner Metab* (2001) 19: 65.]

→ Raloxifene 복용 후 안면 홍조, 다리 경련 및 말초 부종이



발생할 수 있습니다. 8년 동안 안면 홍조와 다리 경련은 raloxifene 치료군에서 위약군에 비해 보다 빈번히 보고되었습니다($p < 0.001$, $p = 0.008$). 그러나 말초 부종 발생률은 raloxifene 치료군에서 위약군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았습니다($p = 0.24$).

[Jose R. Caeiro Rey, et al(2009), "Raloxifene: Mechanism of Action, Effects on Bone Tissue, and Applicability in Clinical Traumatology Practice", *Open Orthop J.* 2009; 3: 14–21.]

→ Estradiol과 progesterone은 주로 생식 기능을 조절하지만 체액 조절에도 영향을 미칩니다. Estradiol은 아르기닌바소프레신(arginine vasopressin, AVP: 뇌하수체후엽에서 합성·분비되는 항이뇨호르몬으로서 수분의 재흡수를 촉진하여 혈압을 높이는 작용을 함)의 삼투압 조절 작용점을 낮추어 갈증을 감소시키며 체액을 증가시킵니다. 이러한 호르몬들은 체액의 항상성에 관여하는 설정점에 변화를 가져올 수 있습니다.

여성을 대상으로 한 연구에서 estradiol 및 progesterone 투여 시 수분과 체액의 저류(retention) 현상이 일관성 있게 나타났습니다. 이는 주로 나트륨 저류에 의한 것으로 보이며 estrogens와 progesterone은 신장의 나트륨 재흡수를 증가시킬 수 있습니다.

[Nina S. Stachenfeld(2010), "Sex Hormone Effects on Body Fluid Regulation", *Exerc Sport Sci Rev.* 2008 Jul; 36(3): 152–159.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

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