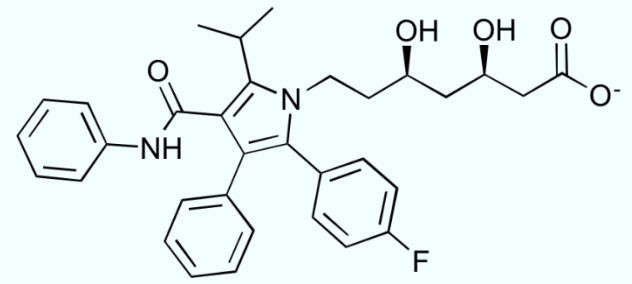


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



아토르바스타틴 복용 후 시야결손 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 73세 여성
- ❖ 현재 병력: 고혈압, 이상지질혈증
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 내과
- ❖ 투여 목적: 이상지질혈증 치료를 위해 투여
- ❖ 의심 약물: Atorvastatin/ezetimibe 10/10mg
- ❖ 병용 약물: Amlodipine 5mg
- ❖ 이상 사례: 시야결손
- ❖ 투약 시작일: 2018년 12월 31일
- ❖ 발현 시점: 2일 복용 후 증상을 호소
- ❖ 조치 사항: Pitavastatin 2mg으로 처방 변경
- ❖ 이상 사례 경과: 후유증 없이 회복
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



이상사례 보고 상세 내용

☞ 73세 여성이 이상지질혈증 치료를 위해 2016년 6월부터 2018년 12월 31일까지 pitavastatin 2mg을 복용하였습니다.

2018년 12월 31일 atorvastatin/ezetimibe 10/10mg으로 변경하여 복용하였고 이틀 후 시야가 안보이는 증상이 나타났습니다.

이로 인해 처방을 pitavastatin 2mg으로 다시 변경하였으며 이후 시야는 정상으로 회복되었습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

아토르바스타틴 복용 후 시야결손 이상사례 발생

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

☞ Atorvastatin/ezetimibe 10/10mg은 이상지질혈증 치료제로서 식사와 관계없이 1일 1회 복용하며, 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL 콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시킵니다.

Atorvastatin/ezetimibe의 임상시험에서 위약군보다 높은 비율로 발생하여 투여 중단의 원인이 된 이상반응에는 근육통(0.8%), 복통(0.8%), 간 효소 상승(0.8%)이 있었습니다.



임상시험 및 시판 후 조사에서 자주(0.01-0.1) 나타난 이상 반응으로는 고혈당증, 변비, 구역, 설사, 인·후두 통증, 코피, 두통, 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 간기능 검사 이상 등이 있었습니다. 특히 눈과 관련하여서는 때때로(0.001-0.01) 시야흐림, 드물게(0.0001-0.001) 시각장애가 보고된 바 있습니다. 또한 인과관계가 밝혀지지 않는 않았으나 약시, 안구건조, 굴절이상, 안출혈 등이 나타났습니다.

☞ 상세 사항

→ 1. 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.

2. Atorvastatin/ezetimibe 복용 후 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애가 나타날 수 있습니다. 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험에서 나타난 반응으로 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 후각이상 등이 있었습니다.



3. Amlodipine의 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응 중 귀에서 소리가 남, 시각이상 등이 있었습니다.

→ 미국 FDA의 자료에 의하면 1988-2013년 동안 131,755명의 statins 복용 환자 중 2,325명의 환자(1.8%)에게서 눈의 이상반응이 나타났습니다. 흐린시야(48.4%), 시각장애(25.7%)가 가장 많이 보고되었으며 이러한 눈의 이상반응은 statins 계열에 따라 유의미한 차이를 보였습니다.

다른 statins를 복용한 군에 비해(1.8%) atorvastatin을 복용한 군에서 눈의 이상반응이 많이(2.1%) 나타났습니다.

눈의 이상반응은 주로 단독으로 나타났으며(60.9%) 근육의 이상반응과 동시에 나타난 경우(30.3%)도 있었습니다.

한편 호주 ADRAD(Adverse Drug Reactions Advisory Committee)의 1988-2011년 자료에서는 statins와 관련된 눈의 이상반응이 136건 나타났으며 이 중 47명의 환자는 흐린시야, 64명의 환자는 시각장애를 호소했습니다.

[Mizranita V & Pratisto EH(2015). "Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data". *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):844-50.]

→ 미국 약물 유발성 안구 이상반응 등록 기관(National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects), FDA, WHO 등의 기관에 statin 복용 환자 256명이 눈꺼풀처짐



(ptosis), 복시(diplopia), 눈근육마비(ophthalmoplegia)를 자발적으로 보고하였습니다. 약물을 복용하고 이상반응이 나타나기까지 평균 8.3개월이 소요되었으며 다른 요인은 배제 가능했습니다. 약물 중단 후 62명이 회복되었고 14명은 재투여 시 유사한 이상반응이 나타났습니다.

이러한 눈의 이상반응은 외안근(extraocular muscles) 또는 눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris muscles)에 국소적인 근염(myositis)이 발생하여 나타날 수 있습니다. Statins 복용 후 나타나는 전신적인 근육병증과 유사한 기전으로 설명 가능합니다.

[Bhavna P. Sheth, MD(2008). "Statin therapy linked to diplopia, ptosis and ophthalmoplegia ". *American Academy of Ophthalmology*. 2008 Dec]

→ 개에게 hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 환원효소 억제제를 고용량 투여하였을 때 피막 하 수정체 혼탁이 나타났습니다. HMG-CoA 환원효소 억제제의 혈중농도가 증가하면 안방수(aqueous humor)에 의해 수정체가 약물에 노출될 수 있습니다. 콜레스테롤의 합성은 수정체 외부 피질에서 매우 중요한 역할을 합니다. 이 부분에서 약물에 의해 콜레스테롤 합성이 저해될 경우 수정체의 혼탁이 유발될 수 있습니다.



그러나 환자들이 복용하는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 치료 용량은 실험에 쓰인 양보다 훨씬 적으므로 이 실험 결과를 외삽하여 유추해보았을 때 사람에게서서의 수정체 혼탁 발생 위험은 크지 않을 것으로 보입니다.

[R J Gerson, et al.(1990). “On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors”. *Exp Eye Res.* 1990 Jan ;50(1):65-78.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실히 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 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
상당히 확실히 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 ▷ 적절한 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