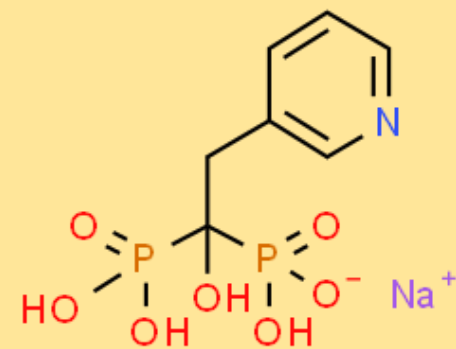


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 울산 사랑의약국 윤웅재 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



리세드론산나트륨 복용 후 사지/관절통 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 71세 여성
- ❖ 현재 병력: 골다공증, 고혈압
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: N/A
- ❖ 투여 목적: 골다공증 치료를 위해 복용
- ❖ 의심 약물: Risedronate sodium 150mg(리세드론산나트륨)/cholecalciferol 0.75mg(콜레칼시페롤) 복합제 ▷ 1회 1정/월 경구 투여
- ❖ 병용 약물: Candesartan 8mg(칸데사르탄)
- ❖ 이상 사례: 사지/관절통
- ❖ 투약 시작일: 2018년 1월 23일
- ❖ 발현 시점: 투여 후 곧 통증을 느낌
- ❖ 조치 사항: 투여 중지
- ❖ 이상 사례 경과: N/A
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며
기존에 복용하던 risedronate sodium 35mg/
cholecalciferol concentrated gr. 56mg(농축
콜레칼시페롤과립) 복합제로 처방 변경 ▷ 1회 1
정/주 경구 투여





이상사례 보고 상세 내용

☞ 71세 여성이 골다공증 치료를 위해 risedronate sodium 35mg/cholecalciferol concentrated gr. 56mg 복합제를 주 1회 복용하고 있었으며 약물에 의한 이상반응은 특별히 나타나지 않았습니다.

환자는 주 1회 복용에 번거로움을 느껴 월 1회 복용하는 용법으로 변경하여 risedronate sodium 150mg/cholecalciferol 0.75mg 복합제를 복용하였습니다. 곧 환자는 손목과 발목, 무릎, 발 등에서 심한 통증을 느꼈다고 합니다. 다음 번 처방에서 원래 복용하던 주 1회 용법으로 처방 변경되었습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

리세드론산나트륨 복용 후 사지/관절통 이상사례 발생

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

☞ 포스넬엠정(cholecalciferol 0.75mg/risedronate sodium 150mg)은 비타민D3 제제와 골파괴를 억제하는 bisphosphonate 제제가 결합되어 있는 약물로서 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방에 사용됩니다.

한 달에 한 번 경구 투여하며 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분 전에 복용하도록





합니다. 또한 위에 쉽게 도달시키고 식도 자극 가능성을 감소시키기 위해 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170-230mL)과 함께 복용하도록 합니다. 이 약은 구강인두의 궤양화를 일으킬 수 있으므로 씹거나 빨아먹어서는 안되며 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 합니다.

비스포스포네이트 제제는 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있으며 복용 후 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 나타날 수 있습니다.

폐경기 여성을 대상으로 **risedronate sodium 5mg 1일 1회 투여와 150mg 월 1회 투여를 비교했을 때 약물의 인과관계와 관계없이 150mg에서 더 높게 나타난 이상반응**으로는 상복부통, 설사(8.2%), 소화불량(5.1%), 구토(4.5%), 인플루엔자 감염(8.9%), 요로감염(5.7%), 골관절염(3.7%), 사지통증(2.8%), **근경직(2.6%), 근육통(2%)**, 기침(2.3%), 우울증(2%), 고콜레스테롤혈증(2.2) 등이 있었습니다. 특히 약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 증상은 150mg 월 1회 투여군에서 1.4%, 5mg 1일 1회 투여군에서 0.2% 보고되었습니다.

150mg 월 1회 투여군에서 설사로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일



이내에 발생하였습니다.

외국의 시판 후 조사에서 근골격계 이상반응으로 골통, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었으며 국내 시판 후 조사에서 근육통 0.54%(5/933명)이 보고된 바 있습니다.

☞ 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. 포스넬엠정 복용 후 관절통, 요통, 사지통증, 근육통 등이 나타날 수 있습니다. 비스포스포네이트 성분의 용량 의존적 반응으로 보입니다.

→ Bisphosphonates(BPs)는 현재 뼈의 재흡수 증가와 관련된 많은 종류의 뼈 질환 치료에서 표준 요법으로 사용되고 있습니다. BPs는 효과적으로 골다공증 환자의 증상과 뼈 관련 합병증(파제트병, 다발성골수종, 종양에 의한 고칼슘혈증, 종양의 뼈 전이 등)의 발생을 감소시킵니다.



2002년 7월부터 2003년 10월까지 독일의 골다공증 치료 센터에서 치료를 받은 612명의 환자를 대상으로 진행한 연구에서는 BPs를 매일 정맥 주사하는 경우와 1주일에 1회 경구 복용하는 경우, 근골격계에서 나타날 수 있는 이상반응에 대하여 비교하였습니다.

결과적으로 심각한 근골격계 이상반응이 나타난 경우는 5.6%로 낮았으나 심각한 근골격계의 이상반응은 모두 1주일에 1회 경구 복용한 환자에서 나타났습니다(alendronate 70mg 주 1회 복용 환자 27명, risedronate 35mg 주 1회 복용 환자 7명). 가장 빈번하게 나타난 근골격계 이상반응은 급성 관절통(12.6%), 급성 등 통증(9.1%)이었습니다. 최근의 자료에 의하면 이러한 현상은 질소를 포함하고 있는 BPs가 mevalonate 경로를 억제함에 따라 isopentenyl pyrophosphate(IPP)가 축적되고 용량 의존적인 $\gamma\delta$ T세포가 활성화되어 나타나는 것일 수 있습니다.

BPs의 경구 복용에 의해 나타나는 근골격계의 이상반응은 주로 1주일에 1회 복용하는 경우에 나타났으며 이를 예방하기 위해서는 주 1회 복용법으로 바꾸기 전 최소 2주일 동안은 alendronate 10mg 또는 risedronate 5mg을 매일 복용하는 것이 추천됩니다.

[O. Bock, et al.(2007), "Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in



patients with osteoporosis and ways for their prevention", *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(2):144-148]

→ Risedronate의 알려진 이상반응으로는 감기양 증상, 저칼슘혈증, 뼈와 관절통, 말초부종, 피로, 배변 습관 변화, 턱뼈괴사 등이 있습니다. 이에 더하여 미국에서는 53세 백인 여성이 risedronate를 1회 복용한 후 극심한 근육 약화와 통증을 경험한 사례가 있었습니다. 환자는 골감소증으로 인해 risedronate 35mg을 복용하였으며 15시간 후 극심한 근육통을 경험하였습니다. 이후 3주간 환자는 근육 경련, 양측 하지 부종, 근육 약화를 경험하였으며 팔을 머리 위로 들 수 없었습니다. 수차례 낙상하였고 휠체어에서 지내야 했습니다.

통증과 근육 약화는 risedronate 복용 후 4개월부터 서서히 사라졌습니다. 약 복용 6개월 후에는 지팡이 없이 걸을 수 있었으며 1년 후에는 왼쪽 상완이두근(biceps)와 등의 통증과 다리의 근위약이 약간 남아있었습니다. 약 복용 2년 반 후에도 증상이 나아지고 있었습니다.

Risedronate의 흡수는 상대적으로 빠른 편이며(T_{max} 1시간) 생체이용률(bioavailability)은 0.54-0.57%로 낮은 편이고 반감기는 480시간입니다. Risedronate를 비롯한 amino bisphosphonates는 염증 전의 사이토카인(proinflammatory cytokines)의 농도를 증가시키며 이로 인한 염증 반응이 환자의 근육 약화와 관련 있을 수 있습니다.



Risedronate에 의한 통증과 근육 약화는 골다공증 질병 자체에 의한 통증 및 근육 약화와 구분하기 힘들어 이상반응 보고가 실제보다 축소되어 있을 수 있습니다. 하지만 골다공증 치료는 오랜 세월을 걸쳐 지속되며 환자마다 위험 요인 또는 이상반응 발생 가능성이 매우 다르기 때문에 비록 발생 빈도가 낮다 하더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다는 사실을 인지하는 것은 매우 중요합니다.

[Irina Badayan & Merit E. Cudkowicz(2009), "Profound Muscle Weakness and Pain after One Dose of Actonel", *Case Rep Med.* 2009; 2009: 693014]

→ Bisphosphonates(BPs)는 골다공증 치료를 위해 널리 사용되어 왔습니다. BPs는 뼈에 축적되며 투여가 중단되더라도 수 개월, 나아가 수 년에 걸쳐 방출되므로 상당한 시간이 지난 후에도 흔치 않은 이상반응이 나타날 수 있으며 따라서 환자에 따라 치료 기간을 적절하게 조정하는 것이 매우 중요합니다.

BPs는 1995년 alendronate의 출시 이후 3-4년에 걸친 임상시험에서 골절 방지 효과가 나타난 바 있습니다. Zoledronic acid와 risedronate는 빠른 치료 효과를 보였으며(치료 시작 6-12개월 안에 골절 감소) risedronate의 치료 효과는 5-7년 간 지속되었습니다. Alendronate를 10년간 투여한 자료와 risedronate를 8년간 투여한 자료에서는 좋은 내약성



과 안전성이 나타났으며 이보다 더 긴 기간 동안 연구한 자료는 없습니다. Risedronate와 alendronate는 투여 중단 3-5년 후에도 최소 1-2년까지는 골절 방지 효과가 있는 것으로 나타났습니다.

BPs는 뼈에 축적되어 오랜 기간에 걸쳐 방출되며 투여 중지 후에도 골절 방지 효과를 나타내므로 BPs를 5-10년간 투여한 경우 휴약기를 가질 것을 권고합니다. 치료 기간과 휴약기는 골절 위험과 사용된 BPs의 약동학적 성격에 따라 다를 수 있습니다. 골절 위험이 낮은 환자의 경우 5년간 BPs를 투여한 후 골밀도(bone mineral density)가 안정적이고 골절이 일어나지 않는다면 가능한 오랫동안 약을 투여하지 않도록 합니다. 위험이 높은 환자는 10년간 BPs를 투여하고 1-2년 정도의 휴약기를 가지되 이 기간 동안은 BPs를 사용하지 않는 다른 종류의 치료가 병행되어야 합니다.

[Nelson B. Watts & Dima L. Diab(2010), "Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 95, Issue 4, 1 April 2010, Pages 1555-1565]

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