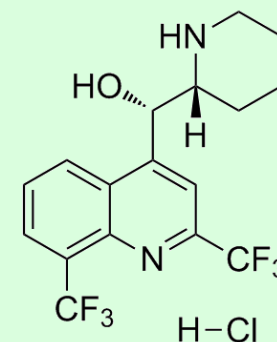


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(이번 사례는 수원 제일약국 이윤노 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



메플로퀸 복용 후 정신신경계 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 42세 여성
- ❖ 현재 병력: N/A
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 가정의학과
- ❖ 투여 목적: 여행을 가기 전 예방요법으로 복용
- ❖ 의심 약물: Mefloquine hydrochloride 250mg(메플로퀸)
- ❖ 병용 약물: N/A
- ❖ 이상 사례: 불면, 어지러움, 무기력, 불안 등
- ❖ 투약 시작일: 2018년 12월 31일
- ❖ 발현 시점: 약물 복용 2일 후
- ❖ 조치 사항: 투여 중지
- ❖ 이상 사례 경과: 후유증 없이 회복
- ❖ 사후 조치: 약물 복용 후 발생한 정신신경계 이상사례를 치료하기 위해 진료 및 처방을 받았고 치료를 시도하였으며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



이상사례 보고 상세 내용

❖ 42세 여성이 **인도 여행을 앞두고** 보건소에서 상담을 받은 후 말라리아 **예방 차원에서 mefloquine(메플로퀸)을 복용**하기로 결정하였습니다. 이후 가정의학과에서 **mefloquine hydrochloride 250mg**을 처방 받았으며 **주1회 요법으로 1회 복용**하였고 이틀 후부터 **불면과 어지러움, 무기력, 불안 등을 경험**하였습니다.

환자는 불면을 치료하기 위해 진료를 받고 처방약을 복용하였으며, 어지러움 및 무기력을 치료하기 위해 영양 주사를 맞는 등의 노력을 하였으나 치료와 큰 관계 없이 증상이 차차 자연스럽게 사라졌습니다. 이에 mefloquine에 의한 이상반응이 아닌가 의심하게 되었고 약국에 이상사례를 보고하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

메플로퀸 복용 후 정신신경계 이상사례 발생

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

❖ Mefloquine hydrochloride는 말라리아(*Plasmodium vivax*, 복합말라리아, 다른 약물 내성의 *P. falciparum*)의 치료, 예방 및 대기치료에 사용되는 약물로서 **예방요법으로 사용하는 경우 45kg 이상의 성인은 1주 1회 1 정을 복용**하도





록 합니다. 예방요법은 말라리아 유발 환경에 노출되기 최소 1주 전에 실시하며 그렇지 못했을 경우 성인은 3일간 1일 1회 mefloquine 250mg을 복용하고 이후 1주 간격으로 1회 1정을 복용합니다. 말라리아 유발 지역을 벗어난 뒤에도 4주 동안 계속 실시합니다.

급성 말라리아의 치료 용량에서 이 약의 투여에 따른 이상반응은 질병 자체의 증상과 잘 구분이 되지 않을 수도 있습니다. **예방요법에서 발생하는 가장 흔한 이상반응인 구역, 구토, 어지러움은 대부분 경미하게 나타나며 투여를 지속함에 따라 약물 혈장농도가 증가함에도 불구하고 이상반응 발생이 감소될 수 있습니다.** 이 약의 예방요법 시 이상반응은 **급성 불안, 우울, 불안정, 착란 등 주로 정신신경계에서 나타나는데 이 약은 반감기가 길기 때문에 최종 약물 투여 후 수주까지 이상반응이 지속되거나 나타날 수 있습니다.** 소수 환자에서는 일부 정신신경계 이상반응이 수개월 이상 지속될 수도 있습니다. 이상반응 발생 시에는 전문가의 지도 하에 투약 중지나 대체약으로 바꾸는 것을 고려해야 합니다.

복용 후 매우 흔하게($\geq 1/10$) 비정상적인 꿈, 불면증이 나타날 수 있으며 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$) 불안, 우울, 어지러움, 두통, 시력장애 등이 나타날 수 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 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

2. Mefloquine 복용 후 매우 흔하게 불면, 흔하게 불안, 우울, 어지러움, 두통, 빈도불명의 무력이 나타날 수 있습니다.

3. 정신질환(우울증, 불안장애, 정신병, 정신분열증 또는 그 외 주요정신질환)이나 경련의 병력이 있는 사람에게는 예방요법으로 이 약을 투여하지 않아야 합니다. 예방목적으로 이 약을 투여했을 때 급성 불안, 우울, 불안정, 착란과 같은 정신신경계 부작용이 두드러지게 나타났습니다. Mefloquine의 긴 반감기(성인 13-30일, 말라리아 감염자 10-12일, 소아 9-13일) 때문에 이 약의 투여 중지 후에도 이상반응이 발생하거나 지속될 수 있습니다.

→ 퀴놀린을 함유하고 있는 항말라리아제제(chloroquine, quinine, mefloquine)는 말라리아 생명 주기에서 헤모글로빈의 소화를 방해함으로써 효능을 나타내는 것으로 알려져 있



습니다. Chloroquine은 헴(haem)의 중합(polymerization)을 저해하므로, 기생충의 헤모글로빈 분해과정에서 방출되는 헴이 유독한 수준까지 상승하여 스스로를 사멸시킵니다. Mefloquine과 quinine은 chloroquine보다 친유성이 높아 기생충의 식포(food vacuole)보다 표적 위치에 더 많이 도달할 수 있습니다. Mefloquine은 혈청의 고밀도 지질단백질에 결합하여 적혈구에 도달하며 적혈구 세포막 단백질(stomatin)과의 상호작용을 통해 외부 인지질을 섭취하는 방식으로 세포 내 기생충에게 전달됩니다.

[Foley M & Tilley L(1997), "Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance.", *Int J Parasitol.* 1997 Feb;27(2):231-40.]

→ 말라리아는 100개 이상의 열대 및 아열대 지방 국가의 풍토병으로 매년 약 750,000명 이상이 말라리아에 감염되어 사망하는 것으로 알려져 있습니다. Plasmodium의 5가지 종류 중 *P. falciparum*이 가장 심각한 증세를 나타내는 원인 기생충이며 많은 종류의 항말라리아 제제에 저항성이 있습니다.

Mefloquine은 트리플루오로메틸(trifluoromethyl)그룹으로 치환된 잔기에 의해 반감기가 길어지고 광독성이 사라진 약물로서 chloroquine 저항성을 띄는 말라리아 치료에 효과적으로 사용되고 있으며 현재 mefloquine을 대체할만한 약물은 없습니다.

그러나 mefloquine은 오심, 현기증, 불면, 불안, 환각, 우울



증 및 급성 정신병과 같은 중추신경계(central nervous system, CNS) 부작용을 나타낼 수 있습니다. 실제로 여러 실험에서 mefloquine은 CNS에 축적되었고 심각한 신경정신계 증상은 예방요법으로 복용한 환자 10,000명 중 1명, 치료 목적으로 복용한 환자 200-1,200명 중 1명 정도에서 나타났습니다. 이와 관련된 기전으로

- 1) cholinergic 시스템과의 관련성: 항콜린에스테라제인 physostigmine 투여 시 mefloquine에 의한 정신신경계 이상반응이 사라짐
- 2) 사람 P-glycoprotein과의 관련성: (+)-mefloquine 이성질체는 P-glycoprotein과 반응하여 세포막 밖으로 유출되는 반면 (-)-mefloquine 이성질체는 뇌-혈관 장벽(blood-brain barrier, BBB)를 통과
- 3) mefloquine에 의한 소포체 움직임의 변동: 칼슘이온의 항상성이 파괴되어 신경 기능 손상과 세포사멸을 야기시킬 수 있음
- 4) ATP 민감성 칼륨 채널이 저해되어 신경독성이 나타날 가능성 등이 제기되고 있습니다.

[Alexandra Dassonville-Klimpt, Alexia Jonet, Marine Pillon, Catherine Mullié & Pascal Sonnet(2011 December), Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances, Formatex Research Center.]



→ 항말라리아 제제 chloroquine은 1934년부터 사용되어 왔으나 세계적으로 저항성이 증가되는 문제가 있었습니다. Chloroquine 저항성은 1957년 태국, 1959년 콜롬비아, 베네수엘라, 1978년 케냐와 탄자니아에서 나타났습니다. Chloroquine 저항성으로 인해 베트남 전쟁에서 많은 희생을 경험한 미국 군대에서는 1970년대 베트남 전쟁 직후 mefloquine을 개발하였으며 1975년 감옥에 있는 수감자들을 대상으로 임상 시험을 진행하였습니다.

Mefloquine은 말라리아를 치료하고 예방하는 목적으로 많은 나라에서 사용되었으나 현재는 신경독성을 일으키는 것으로 알려져 있습니다. 신경독성과 관련한 문제는 1990년대 중반 주로 유럽의 약물감시활동을 통해 드러났습니다. 2001-2003년에 이르러서야 건강한 자원자를 대상으로 하는 3건의 무작위 대조군 임상시험이 이루어졌으며 그 결과 mefloquine이 정신신경계 장애를 일으킬 수 있음이 드러났습니다. 임상시험에 참여한 사람 중 67.1%가 이상반응을 보고하였으며 6%에게는 심각한 이상반응이 나타났습니다. 1997-2000년 동안 564명의 네덜란드 여행자를 대상으로 진행한 연구에서는 mefloquine 사용자에게서 정신계 이상반응이 3배 이상 증가하는 것으로 나타났으며 특히 여성에게서 높게 나타났습니다. 2004년 미국 FDA는 mefloquine 처방을 받는 모든 사람들에게 해당 약물이 정신신경계 이상반응을 일으킬 수 있음



을 안내하도록 조치를 취하였습니다.

Mefloquine은 군대와 산업의 유착관계에 의해 이익과 위험이 제대로 평가되지 않은 약물로 비판받기도 합니다. 허가 받기 전 이루어져야 하는 안전성에 대한 시험이 미흡했음에도 많은 나라의 사업가, 대사관 직원, 여행가, 구호 활동가, 선교사, 군인, 말라리아 발병 지역 방문자들이 mefloquine을 여행용 약물로 처방 받아 복용하였습니다. 복용 후 이들에게 나타난 유해한 결과에 대해서는 전혀 알려지지 않았습니다. 군대에서 개발된 mefloquine은 역설적으로 군인들에게서 문제가 되었는데, 1992-1993년 mefloquine은 캐나다에서 허가를 받지 않았음에도 소말리아에 파견된 캐나다 군인 900명에게서 남용되었습니다. 평화유지군으로 캄보디아에 파견된 네덜란드 군인들에게 예방 요법으로 사용된 mefloquine의 안전성에 대해 심각한 문제 제기가 있었으며, 미국 군대의 의학연구자들은 아프가니스탄에서 복무했던 노스 캐롤라이나의 군인들에게서 발생한 살인 및 자살과 관련하여 mefloquine과의 인과성에 대해 조사한 바 있습니다. 최근 호주의 군대에서는 mefloquine을 예방 요법으로 사용한 후 나타난 심각한 증상들이 법적인 문제가 되고 있습니다.

[Ashley M Croft(2007), "A lesson learnt: the rise and fall of Lariam and Halfan", *J R Soc Med.* 2007 Apr; 100(4): 170-174.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

| 인과성 용어 Causality term | 평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied |
|---|---|
| 확실함 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 확실함 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 |