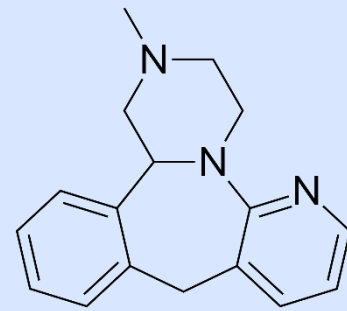


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(이번 사례는 대구 수플러스온누리약국 조혜정 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



미르타자핀 복용 후 손가락관절통 · 부종 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 69세 남성
- ❖ 현재 병력: 야간수면장애, 호흡기질환
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 정신건강의학과
- ❖ 투여 목적: 야간수면장애 증상 완화를 위해 복용
- ❖ 의심 약물: Mirtazapine 30mg(미르타자핀)
- ❖ 병용 약물: Flunitrazepam 1mg(플루니트라제팜), zolpidem 10mg(졸피뎀), escitalopram 10mg(에스시탈로프람)
- ❖ 이상 사례: 손가락관절통 · 부종
- ❖ 투약 시작일: 2018년 12월 15일
- ❖ 발현 시점: 약물 복용 약 3개월 후
- ❖ 조치 사항: 약물 재투여 시 손가락관절통 · 부종 증상 악화
- ❖ 이상 사례 경과: 약물 용량 유지, 아보카도소야불검화정량추출물 300mg, acetaminophen 325mg/tramadol 37.5mg 복합제 등 추가 처방
- ❖ 사후 조치: 약물 복용 후 발생한 손가락관절통 · 부종 이상사례를 치료하기 위하여 약물을 처방받아 복용 중이며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함. 환자에게 정신건강의학과 재방문 시 이상사례에 대해 상담해 볼 것을 권유할 예정





이상사례 보고 상세 내용

❖ 69세 남성이 야간수면장애(불면)로 인해 정신건강의학과에서 mirtazapine 30mg(미르타자핀)을 처방받아 3개월 가량 복용하였습니다. 환자는 얼굴 부종과 갑작스러운 손가락관절의 통증과 부종을 경험하였으며 얼굴 부종은 곧 호전되었습니다. 호흡기질환 치료를 위해 방문한 호흡기내과에서 '류마티스 관절염이 의심되니 진료받을 것'을 권유하여 관련 학과에서 진단받았으나 류마티스 관절염은 아니었습니다. 퇴행성 관절염으로 의심되어 아보카도소아불검화정량추출물 300mg과 acetaminophen 325mg/tramadol 37.5mg 복합제를 처방받아 복용하기 시작하였습니다.

환자 및 보호자는 증세가 매우 갑작스럽게 나타났으며 mirtazapine 복용 시 반복적으로 나타났으므로 mirtazapine에 의한 이상반응이 아닐까 의심하였습니다. 약국 차원에서 향후 환자에게 정신건강의학과 재방문 시 mirtazapine과 이상사례에 대해 상담해볼 것을 권유할 예정입니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

미르타자핀 복용 후 손가락관절통 · 부종 이상사례 발생

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 '가능성 높음(=상당히 확실함, probable)'으로 하였습니다.

❖ Mirtazapine 30mg은 주요우울증에 처방되는 약물로서





초기용량은 1일 15mg이며 적절한 임상효과가 나타날 때까지 용량을 증가시킵니다. **1일 유효용량은 15-45mg**입니다.

이 약의 **반감기는 20-40시간**이므로 1일 1회 복용으로 충분하며 가능하면 저녁 취침 전 일정시간에 복용합니다. 치료효과반응을 평가하기 위해 충분한 시간을 필요로 하며 1-2주 미만 간격으로 용량을 변화시키지 않도록 합니다. 적절한 용량으로 치료하면 **2-4주 이내에 치료효과가 나타나며** 치료효과가 불충분할 경우 최대용량까지 증량가능합니다. 4주 더 치료하여도 효과가 없으면 치료를 중단하도록 합니다.

치료는 환자의 증상이 완전히 없어질 때까지 **최소 4-6개월 동안 계속**되어야 합니다. 이후 치료는 금단 증상이 없도록 점진적으로 중단할 것이 권장됩니다.

Mirtazapine은 **오프라벨**로 공황장애, 외상 후 스트레스 증후군, 범불안 장애, 사회불안장애, 강박장애, 폐경기 우울증, 노인 우울증, 홍조, **불면 등 수면장애**, 암으로 인한 통증, 조현병에도 처방될 수 있습니다.*

복용 후 발생 가능한 이상반응으로는 졸음, 구역이 가장 흔하며 식욕증가, 체중증가, 어지러움이 나타날 수 있습니다.

* San L & Arranz B, Mirtazapine: only for depression?, *Acta Neuropsychiatr.* 2006 Jun;18(3-4):130-43.



미국에서 시행한 단기간 위약대조시험(mirtazapine 453명, 위약군 361명)에서 위약에 비해 높은 빈도로 발생한 이상반응으로는 **부종(54% vs 18%)**, 소화기계(25% vs 15%), 구강건조(17% vs 2%), 식욕증가(13% vs 7%), 변비(12% vs 2%), 무력증(5% vs 3%), **근육통(4% vs 1%)** 등이 있었습니다.

특히 시판 전 **2,796명의 환자**를 대상으로 한 임상시험에서 **흔하게(>1/100) 근무력증, 관절통, 흔하지 않게(1/100-1/1,000) 관절염, 건초염**, 드물게(<1/1,000) 병적인 골절, 골다공성 골절, 골통, 근염, 건파열, 관절증, 점액낭염이 보고된 바 있습니다.

☞ 상세 사항

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 ‘가능성 높음(=상당히 확실함,probable)’입니다(WHO-UMC 기준에서는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 가능함(possible)).

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 있으며 (-3)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)



- ⑦ 약물 재투여 시 동일한 유해사례가 발생하고 (+3)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%)’구간에 해당합니다.

2. Mirtazapine 복용 후 흔하게 근무력증, 관절통 흔하지 않게 관절염, 건초염이 나타날 수 있습니다(가능성 높음=상당히 확실함, probable).

3. Zolpidem 복용 후 근골격계 및 결합조직 이상반응으로 때때로 관절통, 근육통, 근경련, 경부통 등이 나타날 수 있습니다. 다만 환자는 스틸눅스정을 정기적으로 복용하지 않고 필요 시에만 가끔 복용하였다고 합니다(가능함, possible).

4. Escitalopram 복용 후 흔하게 관절통, 근육통, 알려지지 않은 빈도로 횡문근융해가 나타날 수 있습니다(가능함, possible).

→ Mirtazapine은 노르아드레날린과 특이적으로(specific) 세로토닌에 영향을 미치는, 두 가지 방식으로 작용하는 항우울제입니다. $\alpha 2$ -자가수용체(autoreceptors)와 $\alpha 2$ -이종수용체(heteroreceptors)를 길항하고 세로토닌 중 5-HT(hydroxyltryptamine)2와 5-HT3을 차단하는 기능을 함으로써 노르아드레날린의 분비와 5-HT1A를 통한 세로토닌 전파를 증가시킬 수 있습니다. 이 두 가지 작용 덕분에 mirtazapine



은 빠른 효과를 나타낼 수 있습니다. 주로 간에서 대사되며 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4의 대사를 받습니다. 1일 1회 복용 시 성인의 경우 4일이면 정상 상태(steady-state)에 도달하며 고령자의 경우 6일이 걸립니다.

In vitro 시험에서 mirtazapine은 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 나타내지는 않았습니다. 복용 후 나타날 수 있는 이상반응으로는 구강건조, 진정, 식욕 증가와 체중 증가가 가장 흔하며 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 달리 성(性)적인 이상 반응은 나타나지 않습니다.

Mirtazapine은 주요우울증 외에도 불안 또는 수면장애를 동반한 우울증에도 효과가 있는 것으로 나타났으며 장기 복용 시에도 안전하고 효과적이라고 할 수 있습니다.

[Anttila SA & Leinonen EV(2001), "A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine", *CNS Drug Rev.* 2001 Fall;7(3):249-64.]

→ Mirtazapine에 의한 관절통은 2001년 2건의 사례 보고를 통해 알려졌습니다. 프랑스의 53세 남성이 몇 주간 mirtazapine을 복용 후 무릎관절통을 경험하였는데 통증의 강도는 mirtazapine 복용량과 비례하였으며 항우울치료를 멈추자 증상은 빠른 속도로 사라졌습니다. 3개월 동안 mirtazapine을 복용한 38세 여성이 관절통과 근육통을 호소한 사례도 있



었습니다. 약물 복용을 중단하자 증상은 사라졌고 재복용 시 같은 증상이 나타났습니다. 당시까지 mirtazapine에 의한 관절통은 보고된 바 없었으나 mirtazapine과 유사한 구조를 가지고 있는 항우울제인 mianserin과 관련된 관절통 사례 보고가 여러 건 있었습니다. 따라서 구조적인 유사성에 의해 mirtazapine 역시 관절통을 유발시킬 수 있을 것으로 보입니다.

[Joliet P, Veyrac G & Bourin M(2001), "First report of mirtazapine-induced arthralgia", Eur Psychiatry. 2001 Dec;16(8):503-5.]

→ Mirtazapine은 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs), 모노아민 옥시데이즈 저해제(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 다른 기전으로 작용하는 노르아드레날린성 특이적 세로토닌성 항우울제(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)입니다.

네덜란드 국가약품감시센터(Lareb)에서는 1995년 5월부터 2004년 10월까지 mirtazapine 복용 후 관절통을 경험한 8건의 사례와 세계적인 데이터를 분석하여 mirtazapine과 관절통의 연관성에 대해 연구하였습니다. 8건의 사례에서 증상 발생은 복용 후 2일에서 22일 사이로 다양하게 나타났으며 6명의 환자가 약물 중단 후 증상에서 빠르게 회복되었습니다. 2004년 3월까지 WHO 모니터링 센터에는 mirtazapine과



관련하여 4,578건의 이상반응이 보고되었으며 이 중 110건 (2.4%)이 관절통과 관련된 것이었습니다.

Lareb과 WHO에 보고된 자료를 기반으로 하였을 때 mirtazapine과 관절통은 통계적으로 유의한 관련성이 있습니다. 관절통은 다른 계열의 우울증치료제에 의해서도 보고된 바 있으나 mirtazapine과 mianserin에 의한 관절통만이 통계적으로 유의한 것으로 나타났습니다.

Mirtazapine에 의한 관절통 유발 기전은 확실히 밝혀진 바 없으나 mirtazapine은 시냅스 전의 $\alpha 2$ -수용체를 길항하여 노르아드레날린성 및 세로토닌성 신경전달물질을 증가시킵니다. 또한 5-HT₂와 5-HT₃ 수용체가 mirtazapine에 의해 강력하게 차단되고 시냅스에서의 세로토닌의 농도가 증가하여 간접적으로 5HT-1가 매개하는 신경전달이 향상됩니다. 이와 같이 특이적으로 작용하는 5HT-1 수용체에 의한 신경전달 효과가 관절통을 유발하는 요소가 될 수 있습니다.

[Anneke Passier & Eugène van Puijenbroek(2005), “Mirtazapine-induced arthralgia”, Br J Clin Pharmacol. 2005 Nov; 60(5): 570–572.]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계	<div>▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 선후관계 합당 (+3) · 선후관계 모순 (-3) · 정보없음 (0)
감량 또는 중단	<div>▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3) · 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2) · 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
유해사례의 과거력	<div>▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 예 (+1) · 아니오 (-1) · 정보없음 (0)
병용약물	<div>▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2) · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3) · 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2) · 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0) · 정보없음 (0)
비약물요인	<div>▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1) · 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1) · 정보없음 (0)
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"> · 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3) · 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2) · 알려진 바 없음 (0)
재투약	<div>▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3) · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2) · 재투약하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
특이적인 검사	<div>▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</div> <ul style="list-style-type: none"> · 양성 (+3) · 음성 (-1) · 결과를 알 수 없음 (0) · 정보없음 (0)
<div>▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점</div> <ul style="list-style-type: none"> · 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90% · 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70% · 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50% · 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30% 	