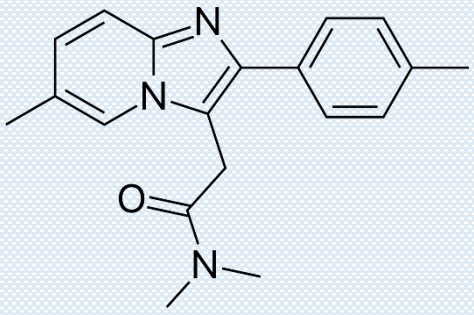
대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 서울 종로 태평양약국 장문선 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



졸피뎀 복용 후 몽유병 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	75세 여성
현재 병력	상세불명의 간질환, 불면증
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	불면 증상 완화를 위해 복용
의심 약물	Zolpidem 10mg(졸피뎀)
병용 약물	Ranitidine 150mg(라니티딘), propranolol 40mg(프로프라놀롤), ursodeoxycholic acid 100mg(우르소데옥시콜산), clotiazepam 5mg(클로티아제팜)
이상 사례	몽유병
투약 시작일	2019년 5월 1일
발현 시점	복용 당일 밤
조치 사항	투여 중지
이상 사례 경과	후유증 없이 회복됨
사후 조치	환자가 임의로 복용을 중지하였으며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

▶ 간질환을 앓고 있는 **75세 여성**이 **불면 증상 완화**를 위해 **zolpidem 10mg(졸피뎀)**을 처방받았습니다. 환자는 혼자 살고 있으며 잠이 오지 않아 **밤 11시 경 zolpidem 1정을 복용**하였습니다. 그래도 잠이 오지 않아 **1정을 추가 복용(총 20 mg 복용)**한 후 잠이 들었으며 아침에 일어나보니 **밥통이 부서져 있었고 컵이 던져진 채로 깨져 있었습니다. 또한 새벽에 다른 사람들에게 전화를 한 흔적**이 있었습니다.

환자는 이후 zolpidem을 복용하지 않았으며 이러한 행동은 다시 나타나지 않았습니다. 병원 상담 시 해당 내용에 대해 상담하지 않았으며 아직 처방에서는 zolpidem이 빠지지 않은 상태입니다.

대한약사회 지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

졸피뎀 복용 후 몽유병 이상사례 발생

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

→ 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. **[상당히 확실함]** Zolpidem 복용 후 흔하게 환각이 나타날 수 있습니다. 또한 빈도 불분명하게 몽유병, 비정상적인 행동이 나타날 수 있습니다. 이러한 반응들이 나타나면 약물 투여를 중단해야 하며, 이러한 반응들은 노인들에게서 더 자주 발생합니다.

3. **[가능함]** Ranitidine 복용 후 매우 드물게 어지럼, 졸림, 경련, 두통(흔하지 않게 중증), 두중감, 불면, 흥분, 불안, 주로 중증 및 고령자에서 가역적 정신혼동, 우울증 및 환각이 나타날 수 있습니다.

4. **[가능함]** Propranolol 복용 후 때때로 졸음, 불면, 환각, 우울, 악몽, 수면장애, 권태, 기분의 변화가 나타날 수 있고, 정신병을 포함하는 중추신경계 증상이 드물게 보고되어 있습니다.

▶ 상세 사항

Zolpidem 10mg(졸피뎀)은 불면증의 단기 치료에 사용되는 non-benzodiazepine계 약물입니다. 작용발현이 빠르므로 **취침 바로 직전에 경구투여**하도록 하며 성인의 **1일 권장량은 10mg**입니다. 가장 낮은 효과적인 용량을 사용해야 하며 **권장량 10mg을 초과해서는 안됩니다. 노인 또는 쇠약한 환자의 경우 약의 효과에 민감할 수 있으므로 권장량을 5mg으로 하며 1**

일 10mg을 초과하지 않습니다. 이 약을 복용한 다음날 운전 또는 완전히 각성된 상태에서 이루어져야 하는 다른 행동에 장애를 일으킬 수 있으므로 **취침 직전에 1회 복용하되 약물 복용 후 기상 전까지 최소 7-8시간의 간격**을 두도록 합니다. 치료기간은 보통 수 일에서 2주, **최대 4주**까지 다양하며 용량은 임상적으로 적절한 경우 점진적으로 감량해가도록 합니다.

복용 후 이상반응으로 흔하게(≥1%, 〈10%) 졸음, 두통, 어지러움, 불면증 악화, 선행성 건망증 등의 인지장애, 환각, 초조, 악몽, 우울, 피로, 설사, 오심, 구토, 복통, 요통, 상기도·하기도 감염 등이 나타날 수 있습니다.

특히 이 약물을 비롯한 진정제/수면제와 관련하여 다양한 **비정상적인 사고 및 행동 변화**들이 보고되었는데 이 중 괴기한 행동, 초조, 환각, 이인증(depersonalization) 등이 있었습니다. **수면 운전, 음식준비, 음식먹기, 전화하기, 성관계 등의 복합 행동**이 보고되었으며 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못했습니다.

또한 2013년 식약처는 의약품안전성서한을 통하여 일일권장 복용량을 낮추도록 주의권고하였는데 특히 **여성의 경우 해당 성분이 체내에서 더 늦게 배설되기 때문에 남성보다 더 취약**할 수 있다고 밝혔습니다. 여성에게서 혈중 약물농도가 다음 날 운전 등의 활동에 영향을 줄 정도로 높게 나타날 수 있으므로 필요 이상의 용량을 복용하지 않아야 합니다. FDA에서는 속

방성 제품에 대해 **여성의 취침직전 최초 권장투여량을 10mg에서 5mg으로 조정**하였고 남성의 경우 5mg 용량도 충분히 효과가 있는 경우가 많았으므로 5mg 처방을 고려하도록 의료진에게 권고하였습니다. 서방성 제품에 대해서는 여성의 취침직전 최초 권장투여량을 12.5mg에서 6.25mg으로 조정하였고 남성의 경우에도 6.25mg으로 처방하도록 권고하였습니다. **FDA는 제조사에 여성과 남성의 권장량이 달라야 한다고 알렸는데** 이는 여성이 남성보다 해당 제제의 체내분해제거 속도가 더 느리기 때문입니다.

Zolpidem은 주로 CYP3A4(60%), CYP2C9(22%), CYP1A2(14%) 등에 의해 비활성 대사체로 대사되는데 **간 손상 환자의 경우 배설의 지연**이 나타날 수 있습니다. 따라서 간 기능이 약한 환자**(해당 사례 환자의 경우 상세불명의 간질환을 앓고 있으므로 유의)**의 경우 치료는 **5mg으로 시작하며 긴밀히 모니터링**해야 합니다. 65세 미만 성인의 경우 약물 순응도가 좋으며 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할 수 있습니다.

▶ 문헌 조사

→ Zolpidem은 imidazopyridine 구조를 가지며 non-benzodiazepine계열로 분류되지만 GABA(gamma-aminobutyric acid)A 수용체에 높은 친화력을 보이는 benzodiazepine 수용체 효능제입니다. Benzodiazepine과 zolpidem과

평가 의견 및 참고 사항

졸피뎀 복용 후 몽유병 이상사례 발생

같은 benzodiazepine 수용체 효능제는 GABA 결합부위와 구분되는 $GABA_A$ 수용체 부위에 결합하여 리간드 의존성 염소 채널에 영향을 미칩니다. GABA는 중추신경계의 주요 억제성 신경전달물질로서 zolpidem은 중추신경계를 억제하여 단시간에 수면에 들게 합니다.

Zolpidem 복용 후 몽유병, 수면 중 식사, 수면 중 운전 등의 수면 이상 행동이 보고된 바 있는데, 미국에서 51세 여성이 불면으로 인해 밤마다 10mg의 zolpidem을 7년 간 복용한 사례가 있었습니다. 해당 여성은 zolpidem 복용을 시작하고 몇 주 후부터 수면 중 걸어다니고 먹고 운전을 하기도 하였습니다. 수면 도중 부엌에 가서 빵, 시리얼, 남은 음식 등을 먹은 후 다음 날 아침 포만감을 느끼며 일어났으며 부엌이 더러워져 있었습니다. 또한 수면 중 현관을 나가 앞마당을 걸어다니기도 하였으며 복도에서 배뇨를 하거나 10마일을 운전하고 경찰에게 발견되기도 하였습니다. 이 여성은 1주일에 3일 정도 이상 행동을 하였으며 이는 잠든 지 1-2시간 후에 나타났습니다. Zolpidem을 점진적으로 복용 중단한 후 이상행동은 사라졌습니다.

이 여성을 대상으로 살펴본 결과 몽유병은 서파수면(수면의 깊이가 증가함에 따라 뇌파의 주파수가 감소하며 진폭이 커진 상태로 뇌의 활동수준 저하, 근긴장의 저하, 심박수 · 호흡수의 감소, 혈압의 저하, 대사의 저하 등이 관찰됨) 중 각성으로

평가 의견 및 참고 사항

졸피뎀 복용 후 몽유병 이상사례 발생

인해 의식 상태가 변화하고 판단력이 손상되어 발생한 현상으로 각성에 의해 걷기 등의 복합적인 행동이 나타나는 것으로 보입니다. 2건의 zolpidem 시판 후 조사에서 각각 1,972명의 환자 중 7명(0.3%), 96명의 환자 중 1명(1%)에게서 수면 중 걷기 이상 행동이 나타났습니다.

[Romy Hoque, M.D. & Andrew L. Chesson, Jr., M.D(2009), Zolpidem-Induced Sleepwalking, Sleep Related Eating Disorder, and Sleep-Driving: Fluorine-18-Flourodeoxyglucose Positron Emission Tomography Analysis, and a Literature Review of Other Unexpected Clinical Effects of Zolpidem, J Clin Sleep Med. 2009 Oct 15; 5(5): 471-476]

→ Zolpidem과 관련한 자료 분석 결과 zolpidem은 환각, 감각 왜곡, 기억 상실, 몽유병, 수면 중 식사 등의 이상반응과 관련이 있었습니다. Zolpidem 처방 시에는 다음의 네 가지 요소를 고려해야 합니다.

(1) 성별: 여성이 남성보다 유의하게 높은 zolpidem 혈중 농도를 나타냈습니다.

(2) 용량: 이상반응은 용량에 비례하여 나타났습니다.

(3) 단백질 결합률: zolpidem은 대체로 단백질에 결합하므로 혈중 알부민이 낮은 경우 유리 zolpidem의 증가로 인해 정신 신경계 이상반응이 나타날 가능성을 증가시킵니다.

(4) 시토크롬 P450(CYP450) 동종효소 억제: zolpidem을

다른 약물과 병용 투여 시 상호작용으로 인해 zolpidem의 혈중 농도가 증가할 수 있습니다.

[Takuji Inagaki, MD, et al.(2010), Adverse Reactions to Zolpidem: Case Reports and a Review of the Literature, Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(6)]

→ 48세 남성이 zolpidem 복용 후 수면 중 운전을 한 사례가 보고되었습니다. 해당 남성은 10mg의 zolpidem을 복용하고 잠들었으며 이후 집밖으로 나가 트럭 운전을 시작, 나무에 충돌하는 것이 아들에 의해 목격되었습니다. 남성은 다치지 않았으나 트럭에 큰 흠집이 생겼습니다. 이후 차량을 원래 자리에 주차시킨 후 침실로 돌아가 다시 잠을 잤다고 하며 다음 날 깨어나서는 기억하지 못했습니다. 또한 환자는 1년 전 zolpidem 30mg을 복용하고 잠들었을 때 깨어나 보니 자동차 바퀴 옆이었다고 회상했습니다. 환자는 2년 동안 1주일에 2-3회 zolpidem을 복용하였으며 이 사건 이후 복용을 중지하였고 더 이상 수면 중 이상행동을 나타내지 않았습니다.

<u>Zolpidem 처방 시에는 수면 중 이상행동 및 운전 장애에 대한 위험을 환자에게 알려야 합니다</u>.

[John A. Doane, MD, FACP & Anthony S. Dalpiaz, PharmD(2008), Zolpidem-induced Sleep-driving, The American Journal of Medicine, November 2008 Volume 121, Issue11, Page e5]

→ 2019년 4월 11일 식품의약품안전처는 의료용 마약류의 적정한 사용을 위해 의사에게 본인이 처방한 환자수, 사용량

등을 분석한 '의료용 마약류 안전사용을 위한 도우미' 서한을 발송한다고 밝혔습니다. 이 서한은 의료용 마약류 중 사용량이 많은 zolpidem에 대해 마약류통합관리시스템을 통해 6개월('18.7~'18.12월)간 수집한 529만 건의 처방자료를 의사별로 분석한 내용을 담고 있습니다.

6개월 동안 zolpidem 사용 현황을 살펴보면 9개 제약사의 15품목을 4,088개소의 의료기관, 20,181개소의 약국에서 취급하였으며 6만 5천명의 의사가 2만 7천개소의 의료기관에서 118만명의 환자에게 529만건 처방하였습니다. 국민 44명 중 1명이 zolpidem을 사용하였으며 이는 전체 국민 중 2.3%에 해당합니다. Zolpidem 사용환자 중 여성은 72만명(61.5%), 남성은 45만명(38.5%)이었으며 연령별로는 40대 12.1%, 50대 20.4%, 60대 22.8%, 70대 19.8%, 80대 이상 14.3%로서 50-70대가 많이 사용하고 60대가 가장 많이 사용하는 것으로 나타났습니다.

참고로 의료용 마약류 성분 중 6개월 동안 처방 환자수에 따른 상위 10개의 사용 현황은 다음과 같습니다.

평가 의견 및 참고 사항

졸피뎀 복용 후 몽유병 이상사례 발생

순위	성분	효능분류	환자수	처방 기관수	처방건수	처방 의사수	사용량 (개,정)
1	프로포폴	마취 · 진통제	4,461,762	6,112	5,004,066	23,214	6,106,743
2	미다졸람	최면진정제	3,340,202	6,470	3,869,313	33,926	4,563,862
3	디아제팜	항불안제	1,991,015	22,554	6,138,820	51,529	81,192,766
4	알프라졸람	항불안제	1,618,310	20,760	6,774,792	51,350	141,583,751
5	페티딘	진통제	1,234,600	2,229	1,960,353	27,761	2,265,660
6	**졸피뎀**	**최면진정제**	**1,180,493**	**27,488**	**5,286,442**	**65,434**	**66,159,603**
7	펜타닐	마취 · 진통제	933,858	2,628	2,108,118	28,030	6,869,095
8	로라제팜	항불안제	709,826	12,046	5,512,563	39,743	81,292,040
9	클로나제팜	항뇌전증제	601,572	12,474	3,551,098	35,781	72,383,371
10	펜터민	식욕억제제	569,495	19,851	1,522,194	27,369	42,032,706

["빅데이터 활용 의료용 마약류 처방 · 투약 정보 제공", 식품의약품안전처, 2019년 4월 11일 수정, 2019년 7월 15일 접속, https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=43367]

별첨

Uppsala Monitoring Centre

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실함 Certain	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적정한 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	▷ 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