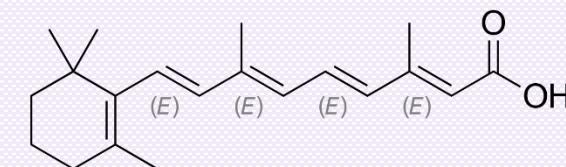


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된

이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 경북 포항 희망약국 김태우 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 트레티노인 적용 후 피부 색소침착 이상사례 발생



### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	50세 여성
현재 병력	N/A
과거 병력	N/A
진료 과목	피부과
투여 목적	피부 미백 효과를 위해 사용
의심 약물	트레티노인 크림 0.025%(tretinoin)
병용 약물	N/A
이상 사례	색소침착
투약 시작일	2019년 1월
발현 시점	약 7개월 사용 후
조치 사항	상담을 통해 사용 중지를 권고하였으며 향후 병원 진료 시 상담 예정
이상 사례 경과	N/A
사후 조치	환자는 사용 중지하였으며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 50세 여성이 TV 정보 프로그램에서 비타민A크림이 피부 미백효과를 가지고 있다는 내용을 접한 후 피부과 진료 시 트레티노인 크림 0.025%(tretinoin) 처방을 요청하여 사용하였습니다.

초기 사용 시 약품에 의해 따갑거나 각질이 일어나는 등의 이상반응이 나타나지 않아 문제가 없다고 생각하여 듬뿍 바르는 형태로 사용하였습니다.

7개월 가량 꾸준히 사용하였으나 어느 순간 얼굴이 햇빛에 탄 것처럼 검게 되어 있음을 깨닫고 상담을 요청하였으며 일단 사용을 중지하도록 조치하였습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

트레티노인 적용 후 피부 색소침착 이상사례 발생

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

→ 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 없으며 (+2)





- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 9점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%)’ 구간에 해당합니다.

2. [상당히 확실함] 트레티노인 크림의 시판후 조사에서 드물게(0.01-0.1%) **피부 과색소침착증**, 피부 색소침착저하, 광과민성반응, 적용부위 발진, 적용부위 부종/부어오름, 알레르기 반응, 피부위축이 보고된 바 있습니다.

마우스를 대상으로 한 동물실험에서 이 약은 태양광선으로 인한 피부종양의 발생을 가속화시키므로 이 약의 사용 중 인공자외선램프를 포함한 **태양광선에의 노출은 가능한 피하도록 합니다**. 직업적으로 태양광선에 과다노출되거나 선천적으로 태양에 민감한 환자는 햇빛에 노출되기 전날, 당일, 그 다음 날에는 이 약을 적용하지 않는 것이 권장됩니다.

또한 이 약은 **태양광선에 대한 과민성을 증가시킬 수 있으므로** 강한 광선에 노출이 불가피할 경우, 환자에게 **광범위 자외선 차단 제품(UVA 및 UVB 광선으로부터 보호)**을 사용하고 보호복을 입도록 조언해야 합니다.

## ▶ 상세 사항





**트레티노인 크림 0.025% (tretinoin)**은 비타민A 제제로서 보통의 여드름 및 광노화(미세주름) 완화에 사용되며 1일 1회(취침 시) 또는 2회 적당량을 환부에 바르도록 합니다. 민감한 피부의 치료 시에는 1일 1회 또는 이틀에 1회씩 적용하고 증상에 따라 적절히 증감합니다.

임상시험에서 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ) 발생한 이상반응으로 **적용부위 홍반, 피부박리, 피부통증, 적용부위 가려움, 피부자극, 피부압통, 피부작열감, 적용부위 따가움, 피부건조** 등이 있었으며 시판 후 조사 결과 피부 및 피하조직 이상반응으로 **피부과색소침착증, 피부 색소침착저하, 광과민성반응, 적용부위 발진, 적용부위 부종/부어오름, 알레르기반응, 피부위축**이 드물게 ( $\geq 1/10,000$  그리고  $< 1/1000$ ) 발생했습니다.

개인에 따라 민감한 피부는 발적, 부종, 포진 또는 가피가 나타날 수 있으며 피부건조, 작열감, 찔린 상처, 온감, 홍반, 가려움, 발진, 박리, **태양광선에 탄 것과 같은 피부의 자극**이 존재하는 경우 이러한 증상들이 사라질 때까지 이 약을 사용하지 않는 것이 바람직합니다. **태양광선에 대한 감수성이 증가**할 수 있으며 **바람이나 추위, 낮은 습도 등 극한 날씨가 자극**이 될 수 있으며 건조감을 증가시킬 수 있습니다. 치료 시작 후 1-5주 이내 경미한 피부발적이 나타날 수 있으며 강한 피부자극감이 나타날 경우에는 투여간격을 늘이거나 제제의 농도를 조절합니다.



## ▶ 문헌 조사

→ 트레티노인은 FDA로부터 최초로 승인 받은 주름 치료제입니다. 트레티노인은 새로운 콜라겐 생성을 촉진하고 피부의 혈관 생성을 자극하며 피부의 생기를 증가시키고 노화에 의한 반점 및 광선각화증(actinic keratosis)라 불리는 전암(precancerous) 상태의 피부 반점을 감소시키는 역할을 합니다. 또한 자외선에 의한 피부 손상을 막을 수 있습니다. 주름 개선을 위해서는 3-6개월 가량 정기적으로 사용하는 것이 좋으며 최상의 효과는 6-12개월 사용 후 나타났습니다.

[“Retinoid Treatment and Your Skin”, WebMD, last modified May 17. 2019, accessed Aug 14. 2019, <https://www.webmd.com/beauty/retinoid-gel-and-cream-treatments#1>]

→ 레티놀(비타민 A)의 중요성은 제1차 세계대전 동안 대두되었으며(야간 시야 확보에 도움이 되므로) 레티놀의 결핍은 안구건조증과 여포성과도각화증(follicular hyperkeratosis)을 발생시키는 것으로 알려졌습니다. 비타민A와 유사한 화합물을 합성하는 연구가 1968년부터 시작되었고 점차 효능과 안전성을 증가시키는 방향으로 발전해왔으며 1980년대에 광노화를 포함한 피부 치료에 도입되었습니다.

트레티노인은 내인성 또는 빛에 의한 노화 치료에 사용되는 레티노이드 계열 중 연구가 가장 많이 이루어진 성분으로서



1960년대부터 피부과에서 사용되어 왔으나 노화 치료의 효력에 대해 알려진 것은 1980년대입니다. 트레티노인은 콜라겐 영역을 재생하고 주름 제거에 효능이 있었으며 광노화된 피부를 임상적으로 개선시켰습니다.

국소 적용 레티노이드의 가장 흔하고 빈번한 부작용에는 가려움증, 적용 부위의 타는 듯한 느낌, 홍반, 껍질 벗겨짐 등이 있으며 이를 ‘레티노이드 반응’이라 합니다. 이는 레티노이드 말단에 있는 극성의 유리 카르복실산에 의한 것으로 밝혀졌으며 일반적으로 치료 몇 주 내에 나타납니다. 레티노이드 치료와 관련된 다른 부작용은 치료 초기에 발생하는 광선민감화(photosensitization: 태양빛에 대한 피부의 반응성이 비정상적으로 항진된 현상)가 있으므로 환자는 과도한 태양에의 노출을 피하고 자외선 차단제(선 스크린 등)로 태양 노출을 예방하도록 합니다. 그러나 치료 몇 달 후부터는 자외선에 의한 피부 반응이 정상적으로 돌아오게 됩니다. 일부 사례에서는 레티노이드를 눈 근처에 사용했을 때 자극성 결막염이 발생한 바 있습니다.

[Siddharth Mukherjee, et al(2006). Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety, *Clin Interv Aging*. 2006 Dec; 1(4): 327–348.]

→ 트레티노인은 여드름을 비롯한 피부질환 치료에 사용되며 특히 햇빛에 의한 미세 주름, 어두운 반점, 거친 피부 치료에



사용되기도 합니다. 피부를 밝게 만들어주며 오래된 피부를 새로운 피부로 대체하는 역할을 하지만 이러한 피부의 문제를 완전하거나 영구적으로 제거하는 기능은 없으며 햇빛 또는 자연 노화에 의한 깊은 주름 치료에는 효과적이지 않습니다.

트레티노인은 전문가의 지시에 따라 사용해야 하며 바람 또는 햇빛에 의해 자극 받은 피부 또는 상처 부위에 적용하지 않도록 합니다. 눈, 입술, 코의 안쪽에 사용하지 않으며 건조된 피부에 바르도록 합니다. 젖은 피부에 바를 경우 자극을 줄 수 있습니다. 초기 3주간은 피부가 자극감을 느낄 수 있으며 밤에 사용하도록 합니다. 또한 초기 6개월 동안 치료 부위를 햇빛이나 바람, 추운 날씨에 과다 노출시키지 않도록 합니다. 피부는 특히 첫 2-3주 동안 햇빛에 타거나 건조하거나 자극감을 느끼기 쉽습니다.

트레티노인이 제대로 기능하도록 하기 위해서는 SPF(sun protection factor)가 최소 15 이상인 선스크린 또는 선블럭 제품을 정기적으로 사용해야 하며 햇빛으로부터 보호할 수 있는 복장과 모자를 갖추는 것이 좋습니다. 또한 크림, 로션 등을 통해 보습을 자주 해주는 것이 좋습니다.

[“Tretinoin (Topical Route)”, Mayo Clinic(Drug information provided by: IBM Micromedex), last modified Feb 01. 2019, accessed Aug 14. 2019, <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/tretinoin-topical-route/precautions/drg-20066521?p=1>]



→ 트레티노인으로 치료한 피부는 햇빛에 타기 쉬우므로 자연 또는 인공 햇빛에 노출되는 것을 최소화해야 합니다. 밤 시간, 자기 전에 사용하도록 하며 햇빛에 탄 경우에는 피부가 회복 될 때까지 사용을 중단하도록 합니다. 바람이나 추위에 과도하게 노출되면 피부가 건조해지거나 탈 수 있으므로 조심하도록 하며 일부 환자에게서 트레티노인으로 치료한 부위의 피부 색소 증가 또는 감소가 나타났습니다. 색소 이상은 트레티노인 치료 적응 후 또는 치료 중단 후 정상으로 돌아왔습니다.

트레티노인 사용으로 인한 모든 이상반응은 가역적이었으며 약물 중단 후 정상으로 돌아왔습니다.

[“Retin-A”, RxList, last modified Jul 25. 2018, accessed Aug 14. 2019, <https://www.rxlist.com/retin-a-drug.htm#description>]

# 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

## 시간적 선후관계

▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?

- 선후관계 합당 (+3)
- 선후관계 모순 (-3)
- 정보없음 (0)

## 감량 또는 중단

▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?

- 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

▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?

- 예 (+1)
- 아니오 (-1)
- 정보없음 (0)

## 병용약물

▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?

- 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

▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?

- 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)
- 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)
- 정보없음 (0)

## 약물에 대해 알려진 정보

- 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)

- 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)
- 알려진 바 없음 (0)

## 재투약

▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?

- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)
- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)
- 재투약하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

## 특이적인 검사

▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?

- 양성 (+3)
- 음성 (-1)
- 결과를 알 수 없음 (0)
- 정보없음 (0)

▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점

- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
- 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
- 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
- 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%

