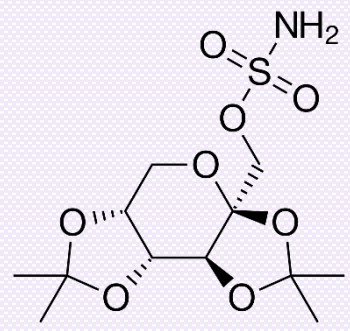
대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 **경기 고양시 대한약국 김성은 약사님**의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



토피라메이트 복용 후 모발 손실 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	8세 여아
현재 병력	뇌전증(간질)
과거 병력	N/A
진료 과목	소아과
투여 목적	발작 예방 · 치료
의심 약물	토피라메이트 50mg(topiramate)
병용 약물	옥스카르바제핀 현탁액6%(oxcarbaze-pine)
이상 사례	모발 손실
투약 시작일	1년여 간 복용
발현 시점	모발 손실이 진행되어 왔으며 체중 증가에 따라 용량을 증량하니 증상이 더 심해짐
조치 사항	진료 시 상담을 하였으며 조금 더 지켜보기로 함
이상 사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

▶ **8세 여아**가 **뇌전증(간질)의 발작 예방 · 치료**를 위해 **옥스카르바제핀 현탁액6%(oxcarbazepine)**을 복용해 오다가 **1년여 전부터 토피라메이트 50mg(topiramate)을 추가 복용**하기 시작하였습니다. 체중이 증가함에 따라 용량을 증가하여 현재는 62.5mg를 1일 2회 복용하고 있습니다(125mg/일 복용중). 토피라메이트를 복용하면서부터 **머리카락이 눈에 띄게 빠지기 시작**하였는데 용량을 증량함에 따라 모발 손실이 매우 심해졌고 **현재 극도의 탈모 증상을 호소**하고 있습니다.

진료 상담 결과, 조금 더 지켜보며 약물의 중단 또는 교체에 대해 상의해보기로 했습니다.

대한약사회 지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

토피라메이트 복용 후 모발 손실 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 있으며 (-3)
⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)

⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
⑦ 약물 재투약으로 동일한 이상사례가 발생한다고 볼 수 있고(증량에 의한 증상 심화) (+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. **[상당히 확실함]** 토피라메이트 복용 후 자주 여드름, 두드러기, 때때로 탈모, 피부염, 모낭염, 건선, 광과민반응, 모발이상, 땀분비 감소 등의 증상이 나타날 수 있습니다.

이 약을 권장 용량(400mg/day)으로 복용한 소아(10-16세) 환자에서 5% 초과의 발생률로 나타난 약물 이상반응을 빈도순으로 보면 체중감소, 감각이상, 설사, 주의력장애, 발열, 탈모 등이 있었습니다.

3. **[가능함]** 옥스카르바제핀 현탁액 복용 후 피부 및 피하조직 이상반응으로 흔하게 발진, 탈모증, 여드름, 흔하지 않게 두드러기, 매우 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

토피라메이트 50mg(Topiramate)은 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분

평가 의견 및 참고 사항

토피라메이트 복용 후 모발 손실 이상사례 발생

발작 치료에 단독으로 사용하거나 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인의 ① 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 ② 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작 ③ 1차성 강직성/간대성 전신발작에 사용며 편두통의 예방에도 효능 · 효과가 있습니다.

6-16세의 소아에게 단독요법으로 쓰일 때의 권장용량은 1일 3-6mg/kg이며 부분발작으로 진단된 소아의 경우 1일 500 mg까지 투여한 사례가 있습니다. 부가요법으로 쓰일 때에는 1일 권장용량이 약 5-9mg/kg이며 **임상효과에 따라 용량을 적절하게 결정**해야 합니다.

1,715명의 간질 환자를 대상으로 토피라메이트를 보조요법제로서 투여하여 나타난 이상반응에는 자주(1% 이상) 열, 과도한 긴장, 발기부전, 환각, 다행증, 정신증, 설사, 구토, 치질, 이명, 탈수, 관절통, 빈혈, 여드름, 두드러기 등이 보고되었으며 **때때로(0.1-1%)** 혈관확장, 피로, 무력증, 고혈압, 저혈압, 어지러움, **탈모, 피부염, 손발톱장애, 모낭염, 건조성 피부, 습진, 피부탈색, 건선, 광과민성반응** 등이 보고된 바 있습니다.

▶ 문헌 조사

→ 토피라메이트는 1995년 영국에서 최초 승인된 약물로서 성인 뇌전증 환자의 부분발작 보조 치료제로서 사용되어왔습니다. 전압의존성 소듐 채널 및 칼슘 채널을 차단하고 GABA (gamma amino butyric acid)의 억제성 효과를 강화하는

동시에 흥분성 glutamate 경로를 억제하며 나아가 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase)의 활성을 억제합니다.

[Steffen Naegel & Mark Obermann, Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010; 6: 17–28.]

→ 모발 손실은 항전간제 약물 복용 후 흔히 나타나는 이상반응이며 특히 발프로산(valproic acid)과 카르바마제핀(carbamazepine)에서 다빈도로 나타납니다. 그러나 최근에 개발된 항전간제에서 모발 손실 이상반응이 나타나는 것은 상대적으로 드문 일입니다. 특히 topiramate는 주로 어지러움, 졸림, 집중력 저하 등 중추신경계 이상반응을 발생시킬 수 있으며 모발 손실 이상반응이 보고된 경우는 매우 드뭅니다.

대만에서 보고된 15세 소녀의 사례에서, 소녀는 4세부터 전두엽 뇌전증(간질)을 앓아 왔으며 11세부터 카르바마제핀(1,200mg/일)을 복용하였으나 경련이 조절되지 않았습니다. 비가바트린(vigabatrin)(2.5g/일)이 추가되었으나 여전히 경련이 조절되지 않아 비가바트린 대신 토피라메이트가 처방되었습니다. 토피라메이트는 50mg/일 용량으로 시작, 점차 증량하여 200mg/일 복용하였으며 경련이 조절되었습니다. 그러나 토피라메이트 복용 두 달 후 모발 손실이 나타나기 시작했습니다.

토피라메이트 복용 중지 후 모발 손실 증상은 사라졌으며 새

평가 의견 및 참고 사항

토피라메이트 복용 후 모발 손실 이상사례 발생

로운 모발이 자라기 시작했습니다. 그러나 경련 조절이 잘 되지 않아 다시 토피라메이트를 복용하게 되었고 복용 한 달 후 다시 모발이 빠지기 시작했습니다. 그럼에도 토피라메이트의 효과 때문에 환자는 토피라메이트를 계속 복용하기로 결정하였습니다.

항전간제 약물이 모발 손실을 일으키는 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 성장기(anagen) 또는 휴지기(telogen) 탈모(effluvium)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있습니다. 카르바마제핀 유도성 모발 손실은 1.6-6%에서 보고되었으며 대체로 복용 후 2-3개월 후부터 나타나는 것으로 보아 휴지기 탈모를 유발하는 것으로 볼 수 있습니다. 발프로에이트(valproate) 유도성 모발 손실은 주로 1-4개월 복용 후 나타나는 휴지기 탈모이며 모발의 색깔과 굵기, 휘어지는 정도 등에 영향을 미칩니다. 토피라메이트에 의한 모발 손실 사례의 경우도 복용 후 2개월 정도에 나타난 것으로 보아 휴지기 탈모로 보입니다. 이 사례는 해당 클리닉의 topiramate 복용 환자 49명 중 1명에게서 나타난 것으로서 환자의 유전적 소인이 영향을 미쳤을 것으로 생각됩니다.

모발 손실은 생명을 위협하는 치명적인 이상반응은 아니지만 특히 어린이나 젊은 연령대의 미용 측면 및 심리적 측면에서 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로 토피라메이트에 의한 모발 손실에 대해 인지하고 유의할 필요가 있습니다.

[Y.-C. Chuanga, et al.(2002), Topiramate-Induced Hair Loss: Case Report. *Dermatology and Psychosomatics / Dermatologie Und Psychosomatik*, 3(4), 183–184.]

→ 많은 종류의 약물이 모발 성장 주기에 영향을 미칠 수 있으며 모발 손실을 일으킬 수 있습니다. 약물이 성장기 모낭(anagen follicle)에 영향을 미치는 경로는 두 가지가 있는데

(i) 빠른 속도로 분열하는 모발의 기질세포에서 유사분열을 갑작스럽게 중단시키거나(anagen effluvium, 성장기 탈모)
(ii) 모낭이 미성숙한 상태에서 휴지기(premature rest)에 들게 하는 것(telogen effluvium, 휴지기 탈모) 입니다.

성장기 탈모에서 모발 손실은 주로 약물 복용 후 수 일-수 주 이내에 나타나는 반면 휴지기 탈모는 복용 후 2-4개월 정도에 시작됩니다. 성장기 탈모는 주로 항암제의 주된 이상반응이며 휴지기 탈모는 항응고제, 레티놀(retinol, 비타민 A)의 유도체, 인터페론(interferons), 이상지질혈증 치료제 등 많은 약물의 이상반응으로 나타날 수 있습니다. 약물 유도성 모발 손실은 일반적으로 가역적이며 약물 복용 중단 후 회복됩니다.

[Tosi A, et al.(1994), Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance, *Drug Saf*. 1994 Apr;10(4):310-7.]

KOREAN ALGORITHM FOR ADR CAUSALITY ASSESSMENT (VER. 2.0)

별첨

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%