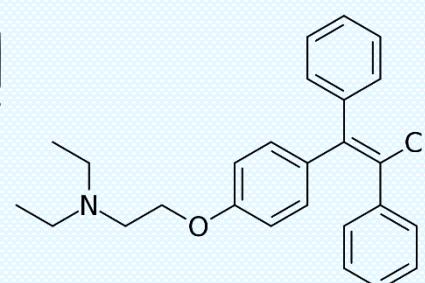


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 [대전 도아약국 조용권 약사님](#)의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 클로미펜 복용 후 광시증(섬광증) 이상사례 발생



### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	33세 여성
현재 병력	상세불명의 여성불임
과거 병력	N/A
진료 과목	산부인과
투여 목적	인공수정 시술 관련 배란유도
의심 약물	클로미펜시트르산염 50mg (clomiphene citrate)
병용 약물	N/A
이상사례	광시증(섬광증)
투약 시작일	2019년 7월 18일
발현 시점	5일간 복용 도중 일시적으로 나타남
조치 사항	처방대로 5일간 복용
이상사례 경과	복용 중지 후 후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 33세 여성이 인공수정과 관련하여 난임병원에서 배란 유도를 위해 **클로미펜시트르산염 50mg(clomiphene citrate)**을 처방받아 **1일 100mg씩 5일간 복용**하였습니다. 복용 도중 눈 앞에 빛이 반짝하는 듯한 **섬광현상**을 일시적으로 경험하였고 5일 복용 스케줄이 끝난 후 증상은 다시 나타나지 않았습니다. 참고로 환자는 2017년 3월, 5월, 2019년 5월, 세 차례에 걸쳐 클로미펜시트르산염을 5일간 복용하였으며 당시에는 해당 증상이 나타나지 않은 것으로 보입니다.



## 평가 의견 및 참고 사항

클로미펜 복용 후 광시증(섬광증) 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] **클로미펜시트르산염** 복용 후 시야몽롱, 시각이상, 섬광암점(scintillating scotoma), 복시(겹쳐 보임), 광선공포증, 드물게 백내장, 시신경의 신경병이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타날 경우 즉시 의사의 도움을 받도록 합니다.

### ▶ 상세 사항

**클로미펜시트르산염 50mg(clomiphene citrate)**은 '프로게스테론 투여로 인해 출혈이 유도되는 환자로서 내인성 에스트로겐이 정상'인 환자의 '**배란장애에 의한 불임증의 배란유도**'를 위해 사용되는 약물입니다.

보통 성인은 **1일 50mg을 주기의 제 5일부터 5일간 투여**하며, 최근에 자궁의 출혈이 없었다면 언제든지 치료를 시작할 수 있습니다. 첫 주기 사용 후 무효인 경우 그 다음 주기에서 증량하여 1일 100mg을 5일간 투여합니다. 투여용량 및 기간은 **1일 100mg을 5일간 초과하지 않도록** 합니다.

또한 프로게스테론, 에스트로겐 시험을 반드시 실시하여 소퇴성 출혈을 확인하여 자궁성 무월경을 제외하고 투여하도록 합니다.

복용 후 난소과자극으로 인한 하복부통, 난소증대, 난소포낭의 발달 등 난소증대 증상이 나타날 수 있으며 요량증가, 과다 월경, 다태임신, 드물게 난소종양, 때때로 유방의 민감, 유방 압통, 드물게 구역, 구토, 식욕부진, 두통, 신경과민, 불면증,





우울, 불안, 안면홍조, 구갈(목마름), 흉통(가슴통증), 체중증가, 가역적인 탈모증 등이 나타날 수 있습니다.

특히 **눈의 이상반응**으로 시야몽롱, 시각이상, 섬광암점(scintillating scotoma), 복시(겹보임), 광선공포증, 드물게 백내장, 시신경의 신경병이 나타날 수 있습니다.

Lexicomp<sup>®</sup>의 '경고/주의사항'에 의하면 아래와 같은 내용에 유의해야 합니다.

## 이상반응 관련

● **고지질혈증**: 고지질혈증 또는 가족력이 있는 여성의 경우 고중성지방혈증 위험이 증가할 수 있습니다. Clomiphene을 고용량 또는 장기 복용 시 위험이 더 증가하며 췌장염 또한 발생 가능합니다. 복용 전 중성지방 검사를 하는 것이 좋습니다.

● **난소 비대**: 복부 팽만 또는 복통이 동반될 수 있으며 일반적으로 치료 중단 후 수 일~수 주 사이에 증상이 사라집니다. 만약 난소가 비정상적으로 비대해지면 원래의 크기로 돌아갈 때까지 치료를 보류하고 이후 주기에서 clomiphene의 용량 및 복용 기간을 줄이도록 합니다.

● **난소과잉자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)**: OHSS는 배란 유도 치료 시 드물게 나타나는 과잉반응으로서 약물 복용 후 24시간 이내에 시작될 수 있으나 7-10일 후 가장 심각한 상태가 될 수 있습니다. 경/중등증



의 경우 복부 팽만/불편, 설사, 오심, 구토 등을 동반하며 심각한 경우 심각한 복통, 무뇨/핍뇨, 복수, 심각한 호흡 곤란, 저혈압, 심각한 수준의 오심/구토 등이 나타날 수 있습니다. 치료는 주로 대증적으로 이루어지며 액체과 전해질 보급, 진통제 투여, 혈전색전증에 의한 합병증 예방 등이 이에 속합니다.

● **시각 장애**: 시야 흐림 또는 다른 시각 장애가 나타날 수 있습니다. 증상은 용량 및 복용 기간에 비례하여 나타나며 일부 경우 비가역적이었습니다. 이러한 시각 장애로 인해 기계 작동이나 운전 등의 활동이 위험할 수 있으며 시각 장애가 나타나는 환자의 경우 즉시 약물 복용을 멈추고 안과 진료를 받아야 합니다.

## 질병 관련

● **난소암**: 장기 사용 시 경계성 또는 침습성 난소암의 위험이 증가할 수 있습니다.

● **다낭성 난소 증후군(polycystic ovarian syndrome, PCOS)**: 뇌하수체 성선 자극호르몬에 민감한 환자(eg, PCOS)는 주의를 기울여 사용해야 하며 저용량 치료를 권고합니다.

● **자궁근종**: 자궁근종 환자는 주의하여 사용해야 하며 자궁근종이 더 커질 수 있습니다.

## 이상 반응

● >10% - 내분비 및 대사 관련: 난소 비대(14%)



- 1-10% - 중추신경계: 두통(1%)
  - 내분비 및 대사 관련: (폐경기의) 일과성 열감(hot flash)(10%)
  - 위장관계: 복부 팽만( $\leq 6\%$ ), 복부 불편( $\leq 6\%$ ), 가스 참( $\leq 6\%$ ), 오심( $\leq 2\%$ ), 구토( $\leq 2\%$ )
  - 비뇨생식기계: 유방 질환(불편감: 2%), 비정상적 자궁 출혈(1%)
  - 눈: 시각 장애(2%)

## ▶ 문헌 조사

→ Clomiphene은 불임 치료에 널리 사용되는 약물로서 복용 후 드물게 시각 이상반응이 나타날 수 있습니다. 그러나 일부 전문가와 환자들은 이러한 시각 이상반응을 심각하게 생각하지 않거나 가능성을 인지하지 못하기도 합니다.

41세의 중국 여성이 아침 기상 후 화장실 불을 켰을 때 ‘눈의 가장자리에 물결 모양이 나타난다’고 호소한 사례가 있습니다. 이러한 현상은 몇 분 동안 지속 후 회복되었습니다. 또한 환자는 일과 중 번쩍이는 듯한 섬광을 경험하기도 하였습니다. 환자는 지난 주기에서 clomiphene 50mg/day를 5일간 복용하였으며 이번 주기에서는 150mg/day로 증량하여 5일간 복용하였습니다. 정밀 검사 결과 눈의 이상은 나타나지 않았으며 clomiphene 복용 중지 1개월 후 시각 이상반응은 사라졌습니다.





Clomiphene은 시상하부를 자극하여 생식샘자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)의 방출을 증가시키고 뇌하수체에서의 황체형성호르몬과 여포자극호르몬 분비를 촉진하여 난소가 성숙한 난자를 생성할 수 있게 합니다. 복용 후 눈의 이상반응은 드문 편이지만 환자가 모르는 상태에서 이러한 현상을 겪게 된다면 매우 놀라거나, 기계 조작 또는 운전 시 위험할 수 있습니다. 눈의 이상반응은 시야 흐림, 빛, 눈에 떠다니는 부유물 느낌, 광선공포증, 복시, 암점, 광시증(섬광) 등으로 나타날 수 있습니다.

해당 환자의 증상은 어두운 곳에서 밝은 곳으로, 빛의 변화에 따라 촉발되었으므로 국소적 피질(cortical)보다는 망막(retinal)과 관련된 것으로 보입니다. 동물 실험에서 고용량의 clomiphene을 투여하였을 때 특히 망막의 내부 핵층에서 약물 농도가 높은 것으로 나타났습니다.

눈과 관련된 이상반응이 나타나는 빈도는 주로 용량과 치료 기간에 비례하였으며 대체로 약물 중단 후 수 일에서 수 주 내에 사라졌으나 일부 사례에서는 시각 장애가 영구적으로 나타나기도 하였습니다. 따라서 시각 이상반응이 나타나는 경우 이를 가볍게 생각해서는 안되며 약물 복용을 중단하고 안과 진료를 받아야 합니다.

[C SAng, FRCS(2002), CASE REPORT: Visual Disturbances with Clomiphene, *Med J Malaysia* Vol 57 No 2 June 2002]



→ Clomiphene citrate는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)로서 주로 다낭성 난소 증후군과 관련된 불임 치료에 사용되는 약물입니다.

터키에서 33세 여성이 불임 치료를 위해 (전문의의 처방 없이) 자의적으로 3년 동안 주기마다 100mg/day의 clomiphene을 5일간 복용하였는데 6개월 전부터 시각 장애와 두통이 점차 심해졌다고 호소한 사례가 있었습니다. 검사 결과 환자의 중심와주위 황반(perifoveal macular)에 착색이 나타났습니다. 두통은 약물 복용 중지 3개월 후 사라졌으나 시각 장애는 이후 2년의 후속 조치 기간 동안 사라지지 않았습니다.

Clomiphene은 잠재적으로 전신적인 이상반응을 나타낼 수 있으며 배란 유도를 위해 6주기 이상 사용하는 것은 권장되지 않습니다. 복용 후 드물게 나타나는 눈의 이상반응은 대체로 복용 중지 후 사라지지만 반복시(palinopsia: 자극한 물체가 제거된 후에도 그 물체의 시각이 재현되는 것)와 광선공포증 등 일부 증상이 2-7년 동안 나타난 사례가 3건 보고된 바 있습니다.

[M Tunc (2014), Maculopathy following extended usage of Clomiphene citrate, *Eye (Lond)*. 2014 Sep; 28(9): 1144–1146.]

→ 22세 한국 남성이 움직이는 물체를 볼 때마다 흐릿한 이미지가 그림자처럼 실제 물체를 덮는 느낌이라고 호소하였습니다



다. 환자는 또한 스마트폰 화면을 보다가 끈 후에도 흐릿한 잔상이 남아 있다고 하였으며 이러한 현상은 어둡거나 빛이 흐린 곳에서 더 심했습니다. 환자는 4개월 전 이하선염과 고환염을 앓았으며 정자의 활동성을 보존하기 위해 100mg/day의 clomiphene을 복용해 왔습니다. 시각 이상이 나타난 후 clomiphene 복용을 중단하였으나 증상은 계속되었습니다. 검사 결과 눈의 이상은 없었으나 1개월 동안 tianeptine 12.5mg를 1일 3회 복용하였음에도 증상은 사라지지 않았고 levetiracetam 1,000mg/day를 복용하여도 증상이 계속되었습니다. 환자의 반복시는 약물 중단 후 1년 동안 지속되었습니다. Clomiphene은 주로 여성 불임의 1차 치료제로 사용되지만 이 약물의 항에스트로겐 효과로 인해 남성의 특발성 정자감소증 치료에도 사용됩니다.

Clomiphene에 의한 반복시는 영구적일 수 있습니다. 증상의 발현은 용량과 관련있으나 정확한 원인은 밝혀지지 않았습니다. 그러나 아마도 뇌의 세로토닌 농도 변화와 관련 있을 것으로 추측됩니다. 예를 들어 세로토닌(5-HT) 효능제인 LSD (lysergic acid diethylamide)는 주로 시각 피질에 존재하는 수용체 5-HT<sub>2A</sub>와 1A에 작용하여 시각 변화를 일으킵니다. Clomiphene이 사람의 세로토닌 수용체에 미치는 영향은 알려지지 않았으나 금붕어를 이용한 실험에서 clomiphene은 시상하부의 세로토닌 농도를 증가시키는 것으로 나타났습니



다. 이에 착안하여 이 사례에서는 세로토닌 재흡수를 강화하는 tianeptine과 항경련제인 levetiracetam을 치료에 사용해 보았으나 증상 개선에는 도움이 되지 않았습니다.

[Choi, Seo-Young, et al.(2017), Clomiphene Citrate Associated With Palinopsia, *Journal of Neuro-Ophthalmology*: June 2017 – Volume 37 – Issue 2 – p 220–221.]

→ WHO의 이상사례보고(individual case safety reports, ICSRs) 시스템의 데이터 베이스인 VigiBase™ 분석 결과 2016년 8월 기준, clomiphene citrate와 관련된 실명 및 망막 질환은 24건으로 나타났습니다. 3건을 제외한 모든 건에서 clomiphene은 단독으로 사용되었으며 병용 약물은 보고되지 않았습니다. 2건의 실명에서는 약물 중단 후 후유증이 다소 완화되었으며 10건은 심각한 이상반응으로 분류되었습니다. 따라서 clomiphene과 실명의 관련성을 배제할 수는 없으며 clomiphene의 안전성을 평가하기 위한 추가적인 연구가 필요합니다.

[Mulugeta Russom, et al.(2017), Blindness and retinal disorder associated with clomiphene citrate: Cases series assessment, *Clin Med Invest*, 2017 Volume 2(3): 2–4.]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실함 <b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal pharmacologically, pathologically</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b> Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
상당히 확실함 <b>Probable/Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</li> </ul>
가능함 <b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
가능성 적음 <b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 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)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
평가 곤란 <b>Conditional/ Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</li> </ul>
평가 불가 <b>Unassessable/ Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>