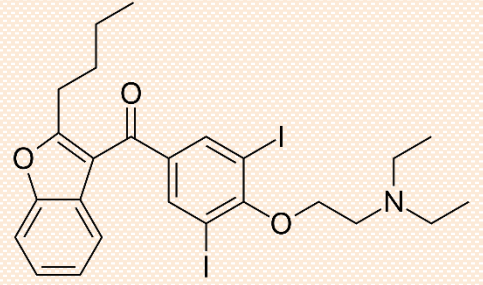


대한약사회 지역약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약품관리본부 지역약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 서울 열린약국 이병각 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



아리피프라졸 복용 후 식욕 및 체중 증가 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	23세 여성
현재 병력	난치성 간질을 동반한 증상성 조기마이오클로누스 뇌병증
과거 병력	N/A
진료 과목	신경과
투여 목적	난치성 뇌전증을 동반한 영아연축, 경도 인지장애 치료
의심 약물	Aripiprazole 2mg(아리피프라졸)
병용 약물	Clobazam 5mg(클로바잠), 아세틸-L-카르니틴 500mg, divalproex 500mg(디발프로엑스), levetiracetam 1,000mg(레비티라세탐), topiramate 100mg(토피라메이트), lamotrigine 25mg(라모트리진)
이상사례	식욕 및 체중 증가
투약 시작일	2019년 2월 1일
발현 시점	복용 후 4일 째 되는 날
조치 사항	약물 투여 중지(처방 삭제)
이상사례 경과	후유증 없이 회복
사후 조치	지역약품안전센터에 이상사례 보고함



이상사례 보고 상세 내용

▶ **23세 여성이 난치성 뇌전증을 동반한 영아연축, 경도 인지 장애** 치료를 위해 **aripiprazole 2mg**, clobazam 5mg, 아세틸-L-카르니틴 500mg, divalproex 500mg, levetiracetam 1,000mg, topiramate 100mg, lamotrigine 25mg을 처방받아 복용하였습니다.

Aripiprazole은 2019년 2월 1일부터 당 약국에서 6개월 단위로 조제하였는데 특히 2019년 7월 26일 처방은 1개월 간 aripiprazole 2mg 0.5정을 1일 1회 복용하고, 이후 5개월 간 **1일 1회 1정으로 증량하여 복용**하는 용법이었습니다.

환자의 이상반응은 증량 후 나타난 것으로 보이며 명확한 시점을 알 수는 없으나 환자의 말에 따르면 **aripiprazole을 4일 정도 복용하면 흥분되어 잠을 이루지 못하고 새벽이면 갑자기 폭식을 하게 되어 그 결과 체중이 3-4kg 증가**하였다고 합니다. Aripiprazole 복용을 중지하면 증상이 사라지고 다시 복용하면 **4일 정도 후에 같은 폭식 증상이 나타나는 것을 3회 정도 경험**하였다고 합니다.

이후 주치의와의 상담을 통해 aripiprazole은 처방에서 삭제되었으며 환자는 **증상에서 완전히 회복**되었고 **체중도 정상**으로 돌아왔다고 합니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항
아리피프라졸 복용 후 식욕 및 체중 증가 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 **‘확실함(certain)’**



’으로 하였습니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 동일한 반응이 나타났으므로 **확실함**으로 평가합니다.

2. **[확실함]** Aripiprazole의 소아를 대상으로 시행한 임상시험에서 가장 흔하게(10% 이상) 나타난 이상반응으로 식욕증가, 체중증가, 변비 등이 있었습니다.

3. **[가능함]** Divalproex의 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 358명의 환자 중 1% 이상 5% 미만 이 식욕항진을 이상반응으로 보고하였습니다.

4. **[가능함]** Topiramate의 임상시험에서 1,715명의 간질 환자에게 토피라메이트를 보조요법제로 투여한 후 나타난 이상 반응으로 때때로 식욕증가가 보고되었습니다.

▶ 상세 사항

Aripiprazole은 아빌리파이정[®]으로 잘 알려져 있는 **비정형 항정신병약물**로서 성인과 청소년의 **조현병**, 성인, 소아(10-17세)의 **양극성 장애**와 관련된 **조증 및 혼재삽화(mixed episode)**의 치료, 성인의 **주요우울장애 치료의 부가요법제**, 소아



(6-17세)의 **자폐장애**와 관련된 과민증, 소아(6-18세)의 **뚜렛 장애** 치료에 사용되는 약물입니다. 1988년 일본 오츠카제약에서 개발되었으며 2002년 미국 및 국내에서 허가를 받았습니다.

조현병 및 양극성 장애 치료에 있어 aripiprazole의 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 **도파민수용체 D2, 세로토닌 수용체 5-HT_{1A}에 대한 부분 효능제 및 5-HT_{2A}에 대한 길항제**로 작용함으로써 효능을 나타내는 것으로 예상됩니다. Dehydro-aripiprazole로 주로 대사되며 간에서 CYP2D6, CYP 3A4에 의해 제거됩니다. 이들의 **제거 반감기는 평균 75-94시간입니다(3-4일)**. 경구 투여 후 **3-5시간 내에 혈중 최고농도**에 도달하며 음식과 관계없이 복용가능합니다. 그러나 지방이 많은 음식과 함께 복용하였을 때 도달 가능한 최고농도에는 변함이 없었으나 최고농도에 도달하는 시간은 3시간 정도 지연되었습니다.

성인을 대상으로 한 임상시험에서 가장 흔하게(10% 이상) 나타난 이상반응으로 구역, 구토, 변비, 두통, 어지러움, 정좌불능증, 불안, 불면 등이 있었으며 **소아**를 대상으로 한 임상시험에서 **가장 흔하게(10% 이상)** 나타난 이상반응으로 추체외로장애, 두통, 구역, 구토, 졸림, 피로, **식욕 증가**, 불면증, 비인두염, **체중 증가** 등이 있었습니다.

식욕 및 체중 변화와 관련하여서는 일관된 경향성이 나타나



지 않았는데, **주요우울장애 부가요법**으로 사용하였을 때 단기간(6주) 위약대조 임상시험에서 위약에 비해 높은 빈도의 **체중 및 식욕 증가**가 나타났으나 **소아 자폐장애 환자**에게는 **식욕 감소**가 더 높게 나타났습니다. **소아의 조현병, 양극성장애, 자폐 장애 급성 치료기 동안에는 식욕 증가와 식욕 감소 모두 위약보다 높게 나타났으며 소아의 뚜렛 장애에서 역시 식욕 감소가 위약보다 높은 빈도로 나타났습니다.**

체중 증가와 관련한 임상시험에서 **위약에 비해 대체로 체중이 증가**하였으며 특히 7% 이상 체중이 증가한 환자의 비율이 더 많았습니다.

참고로 식욕 및 체중과 관련하여 Lexicomp®의 ‘경고/주의 사항’ 및 ‘이상반응’은 다음과 같습니다.

경고/주의사항

● 이상반응 관련

- **체중 증가**: 항정신병 약물 치료 중 유의한 체중 증가(>초기 체중의 7%)가 나타날 수 있으므로 허리둘레와 BMI(body mass index, 체질량지수) 모니터링이 필요합니다.

● 경고: 소아에 대해 각별한 주의 필요

- Aripiprazole은 소아·청소년에게 있어 체중 증가를 유발할 수 있으므로 복용 시 성장(체중, 키, BMI, 허리둘레)에 대한



모니터링이 필요합니다. 표준 성장 곡선과 체중 증가를 비교해야 합니다. 항정신병약물로 치료를 받는 338명의 소아(4-19세)를 대상으로 한 전향적 비무작위 코호트 연구 결과 평균 10.8주 간 각 약물에 의한 체중 증가는 다음과 같았습니다.

약물	초기 체중 대비 증가	
	kg	%
Olanzapine	8.5	15.2
Quetiapine	6.1	10.4
Risperidone	5.3	10.4
Aripiprazole	4.4	8.1
대조군	0.2	0.65

이상반응

● 경구투여 시

- > 10%: 체중 증가(소아·청소년: 3-26%, 성인 2-8%)
- 1-10%: 체중감소($\geq 1\%$), 식욕 감소(소아·청소년 5-7%), 식욕 증가(소아·청소년 7%)

▶ 문헌 조사

→ 비정형 항정신병약물은 체중 증가를 유발하는 것으로 잘 알려져 있으나 aripiprazole은 체중 변화에 큰 영향이 없는 것으로 알려진 바 있습니다. 그러나 aripiprazole에 의한 2건의 체중 증가 사례가 보고된 바 있습니다.



Oxcarbazepine을 복용하던 양극성 장애를 가진 15세 소녀가 기분 안정을 위해 aripiprazole 10mg을 추가 복용하게 되었습니다. 2달 후 환자는 11kg의 체중 증가를 나타냈으며 aripiprazole 복용을 중지하자 이후 4주 간 2kg가 감량되었습니다.

ADHD(attention deficit hyperactivity disorder, 주의력 결핍 및 과잉 행동 장애)로 인해 methylphenidate 36mg을 복용하던 11세 소년이 공격적 행동 치료를 위해 aripiprazole 5mg을 복용하기 시작하였고 aripiprazole 복용 1달 후 8kg의 체중 증가를 보였습니다. Aripiprazole은 ziprasidone으로 변경되었고 4주 후 체중은 3kg 감소하였습니다. 그러나 공격적 행동에 대한 염려 때문에 다시 aripiprazole을 복용하게 되었고 환자는 1달 후 체중이 9kg 증가하게 되었습니다.

이 두 환자에게서 aripiprazole에 의한 체중 증가는 명확해 보입니다. 많은 임상시험에서 aripiprazole이 체중 증가를 크게 일으키지 않는다고 하였으나 이러한 임상시험은 주로 성인을 대상으로 한 것이었습니다. 소아·청소년들은 비정형 항정신병 약물에 의한 체중 증가에 보다 민감할 수 있습니다.

[Tanvir Singh (2005). Aripiprazole-induced weight gain. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 Jun; 2(6):19.]

→ Aripiprazole은 대사 증후군이 있는 조현병 환자에게 적절한 체중을 유지할 수 있게 해주는 약물로 여겨져 왔습니다. 그



그러나 aripiprazole 복용 후 영양 상담 및 식이 조절에도 불구하고 지속적으로 체중이 증가하는 조현병 환자의 사례가 있었습니다.

조현병으로 인해 5-6년간 치료를 받아 온 41세 여성은 약 5년 전 입원하여 1년 전까지 quetiapine 400mg과 수면진정제를 정기적으로 복용해왔습니다. 환자의 약물은 지속적인 체중 증가(5년 간 55→68.5kg)로 인해 aripiprazole로 변경되었습니다. 환자는 더 이상의 체중 증가를 방지하기 위해 전문가의 영양 상담을 받았으며 조현병 증상은 aripiprazole로 약물을 변경한 후에도 잘 조절되었습니다. 환자는 1달에 2번 영양 상담을 받고 식이 조절을 하였으며 운동도 병행하였습니다. 상담을 받는 21주 동안 체중 증가는 0.7kg(68.5→69.2kg)으로 크지 않았으나 상담을 끝내고 난 후 3주 동안 환자의 체중은 75kg(5.8kg 증가)로 빠르게 증가하였습니다.

Aripiprazole은 다른 항정신병 약물에 비해 도파민 수용체에 대한 결합력이 낮아 체중 증가를 적게 나타내는 것으로 알려져 왔습니다. 그러나 5-HT_{2C} 수용체가 식욕과 체중 조절에 중요한 영향을 미친다는 사실이 밝혀졌으며(5-HT_{2C} 길항제(eg. olanzapine)가 체중 증가를 유발시킴) aripiprazole과 세로토닌 5-HT_{2C} 수용체의 관계에 의해 체중 증가가 나타날 수 있습니다.

[Yi-Cheng Hou, et al. (2011). Aripiprazole-Related Body-Weight Gain and Nutritional Counseling. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:2,



Spring 2011.]

→ 세로토닌 5-HT_{2C} 수용체 길항제는 식욕 증가 및 비만을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있습니다. 반대로 fenfluramine, *m*-chlorophenylpiperazine 등 5-HT_{2C} 효능제는 식욕 억제와 관련이 있습니다. Aripiprazole은 5-HT_{2C} 수용체의 부분 효능제로서 단독 사용 시 체중 증가를 크게 일으키지 않는다고 여겨져 왔습니다.

그러나 높은 세로토닌 활성을 나타내는 항우울제와 함께 사용 시 aripiprazole은 5-HT_{2C} 수용체의 길항제로 작용하여 체중 증가를 나타낼 수 있습니다. 반대로 세로토닌 활성이 낮은 상황에서 aripiprazole은 5-HT_{2C} 수용체의 효능제로 작용하여 체중 증가 가능성을 감소시킵니다.

22개의 퇴역군인 데이터베이스를 이용하여 최소 6개월 이상 aripiprazole을 단독 복용한 환자 1,177명, aripiprazole을 높은 세로토닌성 항우울제(citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, venlafaxine)와 병용 복용한 환자 145명, aripiprazole을 낮은 세로토닌성 항우울제(bupropion)와 병용 복용한 환자 77명을 대상으로 환자들의 체중 및 BMI 변화를 비교분석하였습니다. 그 결과 aripiprazole을 높은 세로토닌성 항우울제와 병용한 그룹에서만 통계적으로 유의한 체중 증가(P=.0027) 및 BMI의 증가(P=.0016)가 나타났습니다[표 1].



[표 1] Aripiprazole 단독/병용 복용에 따른 체중 및 BMI 증가 비교

조건	n	체중 증가 평균 (표준편차)(kg)	BMI 증가 평균 (표준편차) (kg/m ²)	통계적 유의성
Aripiprazole 단독	1,177	0.36(7.85)	0.11(2.55)	X
<u>Aripiprazole+높은 세로토닌성 약물 병용</u>	<u>145</u>	<u>1.77(7.02)</u>	<u>0.60(2.24)</u>	<u>0</u>
Aripiprazole+낮은 세로토닌성 약물 병용	77	-0.24(6.94)	-0.09(2.31)	X

체중 증가를 일으키는 것으로 잘 알려진 항정신병 약물에는 clozapine, olanzapine, respieidone, ziprasidone 등이 있습니다. Aripiprazole은 흥미롭게도 세로토닌 활성이 높은 상태에서는 5-HT_{2C} 수용체의 길항제로, 낮은 상태에서는 효능제로 작용할 수 있으며 이로 인해 체중 증가에 대한 영향이 상이하게 나타날 수 있습니다.

[Charles T. Nguyen, et al. (2012). Aripiprazole Partial Agonism at 5-HT_{2C}: A Comparison of Weight Gain Associated With Aripiprazole Adjunctive to Antidepressants With High Versus Low Serotonergic Activities. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(5).]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 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	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 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