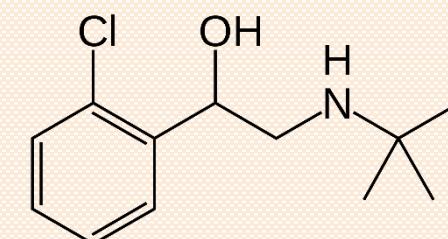


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



소아에게 툴로부테롤 패치 적용 후 불면, 나쁜 기분 등 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

	사례 1	사례 2
나이·성별	8개월 남아	22개월 남아
현재 병력	호흡기 증상을 동반한 상세불명의 감염증	
과거 병력		N/A
진료 과목	소아청소년과	
투여 목적	기침 등 호흡기 증상의 완화	
의심 약물	Tulobuterol 0.5mg(툴로부테롤) 패치	
병용 약물	Trimebutin(트리메부틴 건조시럽), chlorpheniramine(클로르페니라민), levodropizine(레보드로프로피진), <i>Bacillus Licheniformis</i> (바실루스 리케니포르미스균)	Acetylcysteine/chlorpheniramine(아세틸시스테인/클로르페니라민 시럽), clarithromycine(클래리트로마이신 건조시럽), levodropizine(레보드로프로피진), <i>Bacillus Licheniformis</i> (바실루스리케니포르미스균)
이상사례	불면	나쁜 기분
투약 시작일	2020년 2월 10일	2020년 2월 17일
발현 시점	복용 후 얼마 지나지 않아 발현	
조치 사항	용량을 감량하여 적용해 볼 것과 진료 시 상담을 권고함	
이상사례 경과	후유증 없이 회복	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함	





사례 1

▶ 8개월 남아가 기침 등 호흡기 증상의 완화를 위해 **tulobuterol 0.5mg(툴로부테롤) 패치를** 처방받아 1일 1회 적용하였습니다. 그러나 패치를 붙일 때마다 **잠을 잘 자지 않아** 몇 번 붙여본 후 붙이지 않고 있다고 하였습니다. 패치 **적용을 중지하자 불면 증상은 회복**되었습니다.

사례 2

▶ 22개월 남아가 역시 호흡기 증상 완화를 위해 **tulobuterol 0.5mg 패치를** 처방받아 1일 1회 잠들기 전 적용하였습니다. 환자는 패치를 붙이고 **4-5시간 후 경련을 일으키듯 소리를 지르고 짜증을 냈으며 아침에 깨어나면 괜찮았다고** 합니다. 패치를 붙일 때마다 유사한 증상이 발현된 것으로 보입니다.

위의 두 사례에 대하여 용량을 감량하여 적용해볼 것과 다음 번 병원 진료 시 전문의와 상담할 것을 권고하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

소아에게 툴로부테롤 패치 적용 후 불면, 나쁜 기분 등 이상사례 발생

사례 1

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

→ 1. WHO-UMC 기준 '확실함'입니다.

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 평가 합니다.

2. **[확실함]** tulobuterol 패치 사용 후 정신신경계 이상반응으로 ≥0.1%에서 진전(떨림), 두통, 불면증이 나타날 수 있습니다. 교감신경계 자극에 민감한 환자의 경우 이러한 증상이 더 욱 악화되어 나타날 수 있습니다.

3. **[가능함]** chlorpheniramine 복용 후 진정, 졸음, 신경과민, 두통, 초조감, 복시, 불면, 어지럼, 이명, 전정장애, 다행증, 정서불안, 히스테리 등의 정신신경계 이상이 나타날 수 있습니다.

사례 2

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**가능성 높음(p-robable)**'으로 하였습니다.

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 '가능성 높음(=상당히 확실함)'입니다(WHO-UMC 기준에서는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 가능함(possible)).

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보가 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 재투여 시 동일한 이상사례가 발생하고 (+3)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 **‘가능성 높음(=상당히 확실함), 6-11점 > 70%’** 구간에 해당합니다.

2. **[확실함]** tulobuterol 패치 사용 후 정신신경계 이상반응으로 $\geq 0.1\%$ 에서 진전(떨림), 두통, 불면증, <0.1%에서 전신피로감, 어지러움, 흥분, 무감각 등이 나타날 수 있습니다. 이 약물은 소아에 대한 장기간 투여 시의 안전성이 확립되어 있지 않으며, 영·유아 및 소아에게 사용 시 사용법을 정확히 지도하고 치료기간 동안 경과를 면밀히 관찰해야 합니다.

3. **[가능함]** acetylcysteine/chlorpheniramine시럽 복용 후 진정, 졸음, 신경과민, 두통, 초조감, 이명, 정서불안, 히스테리, 진전, 감각이상, 히스테리, 집중력 감소, 권태감 등이 나타날 수 있습니다.

4. **[가능함]** clarithromycine 복용 후 어지러움, 불안, 드물게 불면, 악몽, 이명, 착란, 지남력장애, 환각, 정신병, 경련 등이 보고된 바 있으나 이 약과의 관련여부는 밝혀지지 않았습니다. 약물투여 중단 시 소실되는 행동변화, 조증행동 또한 보고된



바 있습니다.

▶ 상세 사항

Tulobuterol은 기관지 확장 효과를 가진 **지속성 β 2 아드레날린성 효능제**(LABA: long-acting β -agonists)로서 경피(transdermal)패치제로는 호쿠날린패치[®], 노테몬패치[®], 투브롤패치[®], 레스날린패치[®] 등이 있습니다.

기관지 천식, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 폐기종 등에 의한 기도폐쇄성 장애에 의한 **호흡곤란 등 여러 증상의 완화** 목적으로 사용되며 허가사항에 따르면 1일 1회, 다음 용량을 가슴, 등 또는 상완부의 피부에 붙입니다.

- ▶ 6개월-2세: 0.5mg
- ▶ 3-8세: 1mg
- ▶ 9세 이상: 2mg

임상 시험에서 총 601명의 **성인 환자** 중 12.5%(75명)에게서 95건의 이상반응이 관찰되었는데 **진전(떨림), 심계항진, 가려움증/부착 부위 가려움증, 부착 부위 접촉성피부염** 등이 주요 이상반응이었습니다. 총 401명의 **소아 환자**에서는 2.5%(41명)에서 57건의 이상반응이 관찰되었으며 주로 **홍반/부착 부위 홍반, 가려움증/부착 부위 가려움증** 등이었습니다.

특히 소아와 관련하여서는 6개월 미만 유아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으며 **소아에 대한 장기간 투여 시의 안전성이**



확립되어 있지 않습니다. 소아에 대해서는 소수에 대한 임상자료만 존재합니다.

Tulobuterol 패치는 1998년 일본 호쿠리쿠 세이야쿠(Hokuriku Seiyaku)®사에서 개발 및 허가를 받았으며 국내에서는 2004년부터 사용되고 있습니다. 경피흡수시스템을 가지고 있어 **약물이 24시간 동안 서서히 방출되어 일정 약물농도를 유지할 수 있다는 장점**이 있으며 이러한 기술로 인해 일본의 전자회사인 닛토 덴코(Nitto Denko Corporation)®사에서 위탁생산하였습니다.

Tulobuterol 패치는 현재 **우리나라**를 비롯하여 **일본, 중국, 베네수엘라 등** 일부 국가에서만 사용되고 있습니다. 미국에서는 허가 관련 자료가 없었으며 **유럽의약품청**(European Medicines Agency, EMA)은 2010년 **안전성 미확립을 이유로 tulobuterol 패치의 사용 승인을 거절**하였습니다.

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 tulobuterol 패치 관련 이상반응 사례들을 고려하였을 때, 다음과 같은 사항에 대해 생각해볼 필요가 있겠습니다.

● 용량의 적정성

Tulobuterol 패치의 용량은 6개월-2세에서 0.5mg입니다. 2017년 소아청소년 표준 성장도표에 따르면 6개월 남아는 평균 체중 7.9kg, 여아는 7.3kg이며 35개월 남아는 14.2kg, 여아는 13.7kg입니다.



소아의 피부는 성인에 비해 얇고 수분함량이 많으며 상대적으로 체중당 체표면적이 크기 때문에 **약물의 흡수가 향진**될 수 있습니다.

6개월-2세 영·유아간에는 **개인에 따라 약 2배 이상의 체중 차이가 존재할 수 있음**을 고려할 때, 같은 용량을 사용하여도 어리거나 체중이 적게나가는 경우 약물에 의한 효과 및 이상 반응이 예상했던 것보다 더 크게 나타날 가능성이 있습니다.

참고로 최초 허가국인 일본에서도 용량에 관한 문의는 지속적으로 있어왔으며 일본 제조사는 FAQ를 통해 다음과 같은 답변을 한 바 있습니다.

Tulobuterol 패치는 나이에 따라 용량을 나누었으나 각 연령의 **평균 체중을 기준**으로 임상효과를 기대할 수 있도록 설계되어 있습니다.

- ▷ 체중 15kg 미만(0.5-3세 미만): 0.5mg
- ▷ 체중 15-30kg 미만(3-9세 미만): 1mg
- ▷ 체중 30kg 이상(9세 이상): 2mg

체중을 기준으로 하였을 때에도 각 용량에서 적용되는 최소·최대 체중의 **간극이 여전히 큰 편**이긴 하나 약물 처방 및 적용 시 **연령 외에 체중에 대해서도 고려해볼 필요**가 있겠습니다.

● 복수의 지속성 β_2 아드레날린성 효능제 투여 시 위험성

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상반응 사례들



중·영·유아 및 소아의 호흡기 증상 완화를 위해 **tulobuterol 패치와 formoterol 정제를 함께 사용하는 경우**가 있었습니다. Formoterol 또한 지속성 β_2 아드레날린성 효능제로서 Lexicomp[®]에 의하면 **tulobuterol 패치와 지속성 β_2 아드레날린성 효능제를 병용할 경우 β_2 효능제에 의한 이상반응 및 독성을 증가시킬 수 있습니다(병용금기, 등급 X)**.

참고로 β_2 수용체 효능제는 말초혈관 확장에 의한 반사효과 및 심근에 있는 수용체 직접 자극을 통해 심계항진을 나타낼 수 있으며 용량이 증가함에 따라 선택성이 약해져 β_1 수용체를 자극, 의도하지 않은 효과를 나타낼 수 있습니다.

β_2 수용체가 간에서 과도하게 활성화되면 글루카곤 분비가 증가하고 인슐린의 분비가 저해됩니다. 또한 간과 근육에서 당신생이 일어나 혈중 포도당 및 젖산 농도가 증가할 수 있습니다. β_2 수용체의 과다활성은 또한 Na^+/K^+ ATPase의 작용을 증가시켜 칼륨을 세포내로 이동시킴으로써 저칼륨혈증을 발생시킬 수 있습니다.

▶ 문헌 조사

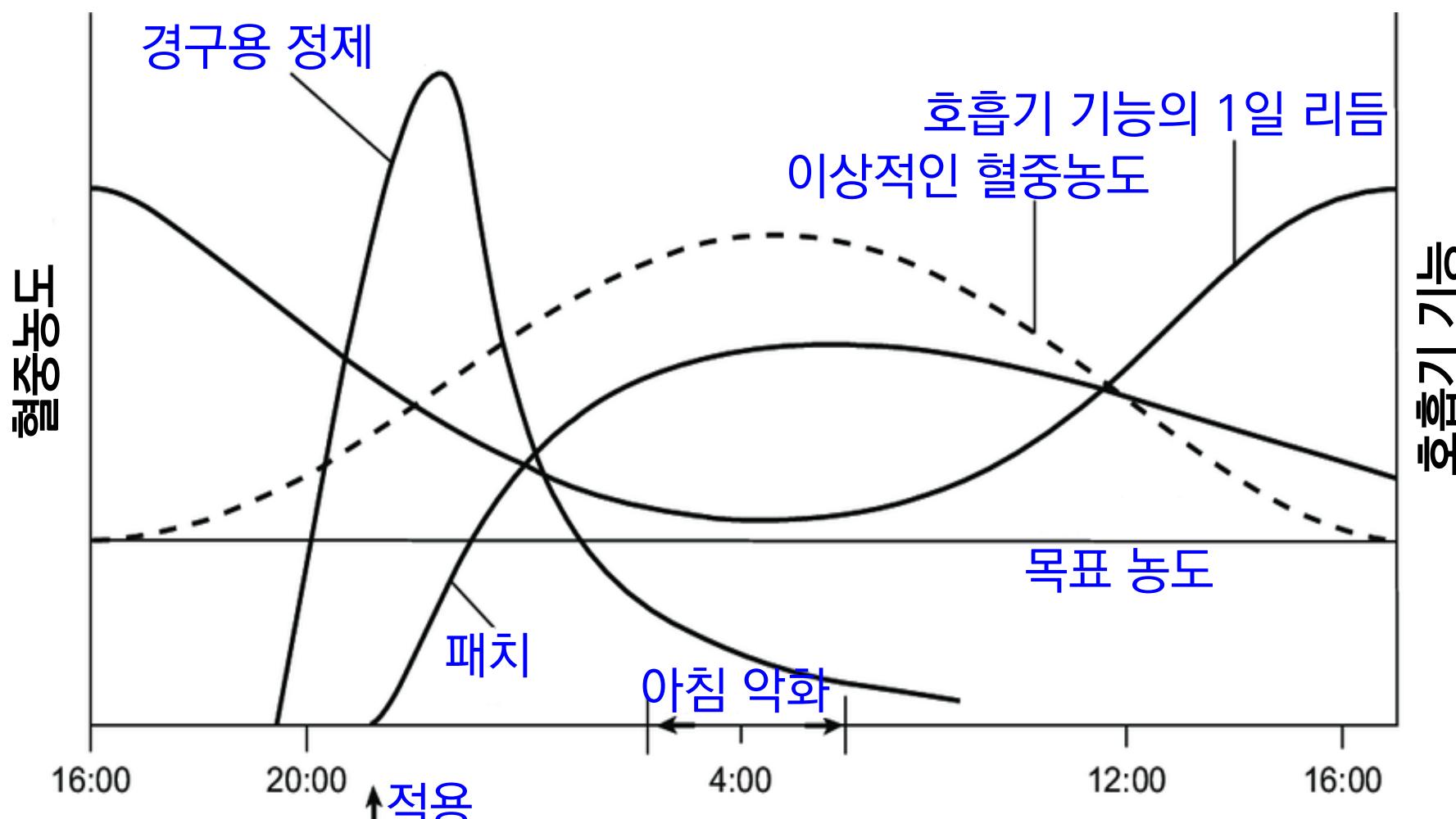
→ Tulobuterol 패치는 결정화(crystallized)된 분자 형태(molecular form)의 약물을 함유하고 있는 매트릭스 형식의 경피흡수제로서 24시간 동안 지속적으로 약물을 방출하여 체내 약물농도를 일정하게 유지할 수 있습니다. 주로 자기 전 피부에 부착하는데 이른 새벽 정도에 최고 혈중농도를 기록하므로





로 아침에 악화되는 호흡기 증상을 완화시킬 수 있습니다.

경구용 약물에 비해 서서히 흡수되므로 약물의 혈중농도가 빠르게 증가함에 따라 발생가능한 이상반응을 감소시킬 수 있으며 1일 1회 사용으로 간편하다는 장점이 있습니다.



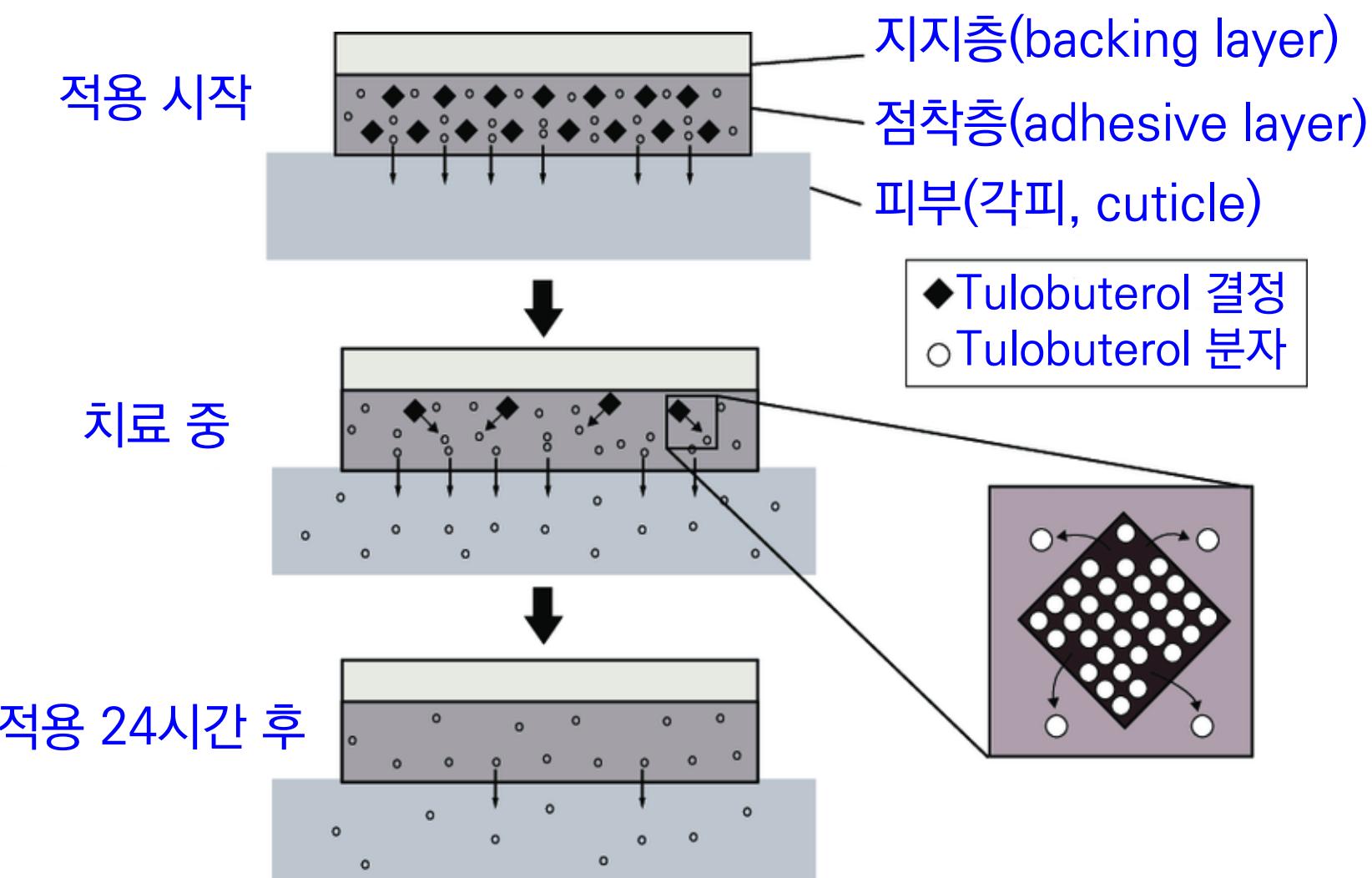
[그림 1] Tulobuterol 경구용 정제와 패치 적용 후 시간에 따른 혈중농도 변화

[그림 1]에 나타난 바와 같이 tulobuterol 패치제는 적용 후 4시간 정도 후 혈중농도가 목표(1.0ng/ml)에 도달하며(사례2에서 22개월 남아가 패치 적용 4-5시간 후 경련을 일으키듯 소리를 지르고 짜증을 낸 바 있음) 9-12시간 사이에 최고 혈중농도(1.4ng/ml)를 기록합니다. 혈중농도는 상당히 긴 시간 동안 치료농도 이상으로 유지되며 24시간에 걸쳐 서서히 농도가 감소합니다.

따라서 복용 후 3시간 정도 후 최고 혈중농도를 기록하고 상대적으로 빠르게 감소하는 경구용 정제에 비해 아침에 악화되는 호흡기 증상(morning dip)을 효과적으로 완화시킬 수 있



습니다.



[그림 2] Tulobuterol 패치의 결정 저장 시스템(crystal reservoir system)

[Tomohiro Ichikawa & Hisatoshi Sugiura. (2013). Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the tulobuterol patch. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery* 2013:2 pages 9–18.]

→ Tulobuterol 패치제는 주로 우리나라와 일본을 비롯한 일부 국가에서만 사용되고 있으므로 이상반응 관련 자료가 많지 않습니다.

한 기사에 의하면 tulobuterol 패치제 적용 후 가슴 두근거림, 손발 떨림, 불면증 등을 유발할 수 있으므로 주의해야 하지만, 간편성으로 인해 부모들이 여러 번 처방받아 모아 놓고 필요할 때 아이들에게 사용하는 경우도 있다고 합니다. 전문가들 사이에서 "기관지 패치는 기도가 좁아져 있는 천식 환자에게 주로 써왔던 약이며 "감기에 굳이 써야할 약이 아닌데 병의원



에서 가볍게 처방하는 경향이 있다"는 견해가 있으며 먹는 기관지 확장제와 함께 처방되는 경우 약물 과용의 문제, 부정맥 및 심계항진 위험 증가의 문제가 있을 수 있습니다. 따라서 기관지 패치를 쓴 후 이상반응을 경험한 사람은 이 약을 쓰지 않을 것을 권고하고 있습니다.

[불이는 감기약 '기관지 패치', 부작용 주의", 헬스조선, 2018년 12월 28일 수정, 2020년 3월 5일 접속,

http://health.chosun.com/site/data/html_dir/2018/12/27/2018122703082.html]

→ Tulobuterol 패치제는 0.5mg를 6개월-2세에게 사용하도록 되어 있는데 실제 임상현장에서는 이상반응이 나타나는 경우 적용 용량을 감소시키기 위해 패치를 잘라서 쓰는 사례가 종종 있었습니다.

이에 대해 제조사에서는 별도의 지침을 가지고 있지 않으며 "0.5/1/2mg으로 분류되어 있으니 가능한 한 자르지 말고 세 가지 용량 중 허가사항에 따라 선택하여 사용할 것"을 권고하고 있습니다.

참고로 경피흡수제의 종류에는 여러가지가 존재하며 종류에 따라 자르는 것이 가능 또는 불가능할 수 있습니다.

● 저장고 막제어 시스템(reservoir membrane-modulated systems)

약물이 불투과성 지지층과 속도를 조절하는 미세다공성막 사



이에 존재합니다. 막에 의해 약물 방출이 조절되므로 패치를 자르는 경우 약물이 한 번에 즉시 흡수될 수 있으므로 잘라서는 안됩니다(eg. 듀라제식®(fentanyl, 얀센)).

● 미세 저장고 시스템(microreservoir systems)

약물이 다수의 작은 약물 저장고에 들어 있으며 패치를 자를 경우 일부 저장고를 파괴할 수 있습니다. 대체로 많은 수의 저장고는 영향을 받지 않으나 패치에 남아 있는 저장고의 수가 면적에 비례하지 않을 수 있습니다. 따라서 패치를 반으로 자를 때 남아있는 약물 역시 반으로 감소한다고 보장할 수 없습니다(eg. Catapres-TTS® (clonidine, 베링거인겔하임), 국내미허가).

● 점착층에 포함된 약물 시스템(drug in adhesive layer systems)

약물이 중합체(polymer)에 기반한 점착층에 고르게 분포되어 있으며 체내에 전달되는 약물의 양은 패치의 면적에 비례하게 됩니다. 필요 시 용량 감량을 위해 잘라서 사용할 수 있습니다(eg. 리도탁카타플라스마® (lidocaine, 에스케이케미칼)).

● 매트릭스 시스템(matrix systems)

점착층에 포함된 약물 시스템과 유사하게 약물은 점착성 매트릭스에 고르게 분포되어 있습니다. 따라서 약물 용량 감량을 위해 자를 수는 있으나 점성이 감소할 수 있습니다(eg. Vivelle-Dot® (estradiol, 노바티스), 국내미허가).



(참고로 tulobuterol 패치제는 결정과 분자형태를 함유하고 있는 매트릭스 형태입니다.)

["The danger with cutting medication patches, ISMP error alert", APhA, last modified Mar 1, 2013. accessed Mar 5, 2020. <https://www.pharmacist.com/danger-cutting-medication-patches>]



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 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 ▷ 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	<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

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%

