

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 경기 튼튼약국 정우영 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 다파글리플로진 복용 후 방광염 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	77세 여성
현재 병력	당뇨병
과거 병력	N/A
진료 과목	내분비내과
투여 목적	혈당 조절을 위해 투여
의심 약물	Dapagliflozin 10mg(다파글리플로진)
병용 약물	Colchicine 0.6mg(콜키신), prednisolone 5 mg(프레드니솔론), zolpidem 10mg(졸피뎀), famciclovir 250mg(팜시클로비르), rosuvastatin 10mg(로수바스타틴)
이상사례	방광염
투약 시작일	N/A
발현 시점	N/A
조치 사항	다음 진료에서 전문의와 약물 관련 상담하기로 함
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 당뇨병, 이상지질혈증, 통풍 등을 앓고 있는 77세 여성이 dapagliflozin 10mg(다파글리플로진) 복용 후 원인 불명의 방광염을 앓게 되었습니다. 대학병원 진료 시 상담을 통해서도 원인을 찾지 못했으며 방광염으로 인한 불편함을 지속적으로 느끼고 있는 상태입니다.

약물에 의한 방광염 발생 가능성이 있으므로 다음 진료 시 전문의와 상담할 예정입니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘가능함(possible)’으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 ‘가능함(possible)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 ‘가능함’으로 평가합니다.

2. [가능함] dapagliflozin은 SGLT-2(sodium-glucose co-transporter-2) 저해제로서 이 계열의 약물은 요로 감염 위험을 증가시킵니다. 신장에 분포된 SGLT-2를 선택적으로 억제하여 과다 흡수된 포도당을 소변으로 배출시킴으로써 혈당을 조절합니다. 즉, 과다한 포도당의 재흡수를 막아 소변으로 배출시킴으로써 혈당을 낮출 수 있습니다.

이로 인해 dapagliflozin 복용 후 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염 순으로 요로감염의 부작용이 나

타날 수 있습니다.

한편, 이 약은 혈관내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있습니다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였습니다.

이 약을 투여하기 전 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs) 복용 여부와 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 합니다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장 손상 발생 여부를 모니터링합니다

3. **[가능함]** colchicine 장기연용으로 혈뇨, 감뇨, 무뇨가 발생할 수 있습니다. 또한 그 독성에 의하여 중대한 이상반응이 나타날 수 있으므로 근육 약화 또는 통증, 손가락과 발가락의 무감각 또는 저림, 출혈, 멍, 감염 증가, 피로, 심한 설사, 구토, 입술·혀·손바닥에 회색빛이 돌거나 창백해지는 등 이상반응이 나타날 경우 즉시 의사의 도움을 받도록 합니다.

Colchicine은 치료역이 좁고 혈액학적 독성이 많은 약물입니다. 통풍 예방을 위한 용량은 0.6-1.2mg/day이므로 감량이 필요한지 확인하는 것이 좋겠습니다.

■ 상세 사항

Dapaglifloxin은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다. 단독·병용 요법

시 1일 1회 10mg을 사용합니다.

특히 **급성신장손상 및 신기능 장애를 유발**할 수 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후(최소 매 년), 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로, 중등도의 신장애로 진행되는 경우(매 년 2-4회 이상) **신기능 모니터링을 해야 하며** CrCl < 45mL/min 또는 eGFR < 45mL/min/1.73m² 미만으로 신기능이 감소되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 **생식기 감염**이었는데 **흔하게($\geq 1/1,000$, < 1/100) 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염, 요로 감염, 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, < 1/100) 진균감염**이 발생할 수 있습니다.

특히 2018년 8월 31일 식약처는 ‘의약품 안전성 서한’을 통해 **SGLT2 저해제 사용 시 ‘회음부 괴저’라는 중증 감염이 발생할 수 있음**을 알렸습니다. 이는 미국 FDA의 발표에 따른 것이며 canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, ertugliflozin 등 모든 SGLT-2 저해제에 해당하는 내용입니다.

‘회음부 괴저’는 생식기 주변조직의 심각한 감염으로 피부와 조직이 손상되는 괴사성 감염으로서 **환자에게 생식기 또는 주변의 압통, 발적, 부종이 나타나거나 38℃ 이상의 고열이 있는 경우 회음부 괴저 등 중증 감염증 위험이 있음을 알려야 합니다.** 해당 부작용이 의심되는 경우 즉시 광범위한 항생제로 치료하고 필요한 경우 적절한 외과적 절제술을 시행해야 합니다. 이러한 생식기 또는 주변의 감염은 급속히 악화될 수 있으며 조직에 손상을 줄 수 있으므로 즉시 치료를 받아야 합니다.

■ 문헌 조사

- 세계적으로 2형 당뇨병 환자는 4억 6,300만명(9.3%, 2019년 기준)에 달하며 인구 노령화, 비만인구의 증가 등으로 유병률이 꾸준히 증가하고 있습니다. 많은 환자들이 치료 방법의 개선과 증가에도 불구하고 목표 혈당에 도달·유지하는 데에 어려움을 겪고 있으며 **SGLT-2 저해제**는 당뇨병 치료약 중 가장 최근에 개발된 제제입니다. 이 계열의 약물은 **소변으로 포도당 배출을 증가**시키는, 인슐린과 관련이 없는 고유한 기전을 가지고 있으므로 저혈당, 체중 증가 등의 부작용이 적습니다.

Metformin은 매우 오래된 치료제로서 간에서 인슐린 민감성을 증가시켜 간의 포도당 생성을 제한합니다. 체중 변화에 큰 영향을 미치지 않으며 저혈당 위험이 적습니다. 그러나 **드물게 치명적인 유산산증**이 발생할 수 있으므로 신장 장애가 있거나 불안정형 심부전이 있는 환자는 사용을 피해야 합니다. 또한 일부 환자들은 견딜 수 없는 위장관계 이상반응 때문에 복용을 중단하기도 합니다.

Sulfonylurea, meglitinide 계열 등 인슐린 분비 촉진제는 단기적으로 임상적 효능을 보였으나 시간이 지남에 따라 그 효능이 감소하였습니다. 또한 이들은 내인성 인슐린 분비를 자극하므로 저혈당 위험이 높고 많은 환자에게서 체중 증가가 나타났으며 효능에 있어 베타세포의 기능에 의존적입니다.

Thiazolidinedione 계열 약물은 말초에서 인슐린 민감성을 증가시키며 시간이 지나도 임상적 효능을 유지합니다. 단독 사용 시 저혈당 위험이 낮으나 특히 인슐린과 병용하거나 심부전 환자가 복용하는 경우 체액 저류 및 체중 증가가 나타날 수 있습니다.

α -glucosidase 억제제는 포도당의 분해와 흡수를 지연시켜 식후 포도당을 감소시킬 수 있습니다. 이 계열의 약물은 1일 수 차례 복용하도록 하며 내약성을 좋게 하기 위해 용량을 서서히 증가시키는

것이 좋습니다. 견딜 수 없는 위장관계 이상반응이 주로 나타나며 이 계열 약물의 전반적인 효능은 작은 편입니다.

인크레틴 호르몬을 표적으로 하는 새로운 계열의 약물들이 있는데 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 효능제, dipeptidyl-peptidase-IV(DPP-IV) 저해제 등이 이에 속합니다.

GLP-1 효능제는 포도당 의존성 인슐린의 분비를 촉진하고 부적절한 식후 글루카곤 분비를 억제하여 위 배출 속도를 감소시킵니다. 이들 제제는 피하로 주사할 수 있으며 투여 간격이 1일 2회에서 1주 1회 등으로 매우 다양합니다. 단독 사용 시 저혈당은 잘 나타나지 않으며 장기 사용 시 체중 감소가 나타날 수 있습니다. 이들 계열에서는 오심, 췌장염, 급성 신장 위험 등이 나타날 수 있습니다. 특히 미국 FDA는 GLP-1 효능제에 대해 갑상선수질암(medullary thyroid cancer) 관련 블랙박스 경고를 추가한 바 있습니다.

DPP-IV 저해제는 내인성 GLP-1을 분해하는 효소를 억제함으로써 GLP-1 효능제와 유사한 작용을 합니다. 임상적인 효능이 GLP-1 효능제를 직접 투여하는 것보다 낮은 것으로 나타났으나 1일 1회 경구투여가 가능하므로 환자들이 선호하며 내약성이 좋고 저혈당 위험이 낮으며 체중 감량의 가능성이 있습니다.

외인성 인슐린 치료법은 가장 효과적이며 용량 제한이 없습니다. 새로운 인슐린 유사체들은 보다 자연스럽게 생리적으로 작용하며 저혈당 위험이 낮습니다. 그러나 저혈당은 여전히 중요한 관심사항이며 용량 증가에 따른 체중 증가 역시 문제가 될 수 있습니다.

Dapagliflozin을 포함한 SGLT-2 저해제는 최신 약물이며 다른 계열에 비해 저혈당 위험과 체중증가 가능성이 낮고 1일 1회 복용이 가능합니다.

건강한 신장은 여과된 혈장 포도당의 약 99%를 재흡수하며 1%만

소변으로 배설되게 합니다. 이 때 SGLT가 재흡수를 매개하는데 SGLT-2는 근위곡세뇨관(proximal convoluted tubule)에서 기능하며 약 90%의 신장 포도당 흡수에 관여합니다. 반면 SGLT-1은 신장 외에도 위장관에 발현되며 남은 10%의 재흡수에 관여합니다. 고혈당증(혈장 포도당 >200mg/dL)에서는 소변으로 배설되는 포도당의 양이 증가하게 됩니다. 그러나 SGLT가 포화되면 정상혈당을 유지하기 위한 신장의 포도당 배설이 충분치 못할 수 있습니다.

SGLT-2가 억제되면 나트륨과 포도당의 재흡수가 저해되고 소변의 포도당 배설이 증가하며 혈중 포도당 농도가 감소합니다. SGLT-2 단백질에 의한 나트륨과 포도당의 수송은 근위 세뇨관과 관의 상피세포(tubular epithelial cells) 사이의 나트륨 농도 구배에 의해 이루어지므로 당뇨(glycosuria)가 유도될 뿐 아니라 나트륨 재흡수의 감소에 의해 추가적인 체액 배출 또한 증가합니다.

Dapagliflozin은 선택적, 경쟁적, 가역적 SGLT-2 저해제이며 SGLT-1은 주로 위장관에서 발현되므로 SGLT-2에 대한 선택성은 이들 계열의 매우 중요한 장점입니다. 경구 투여 시 dapagliflozin의 생체이용률은 75%를 초과하며 신속히 흡수되어 전신 순환합니다. 투여 2시간 후 혈중 최고 농도에 도달하며 제거 반감기는 12.9 시간이고 91%가 혈장 단백질과 결합합니다. Dapagliflozin은 CYP 동종 효소를 유도하거나 억제하지 않으므로 잠재적인 약물상호작용이 적은 편입니다. Dapagliflozin 치료와 관련하여 남성, 여성 모두에게서 생식기 감염 및 요로감염이 나타났는데 진균성 생식기 감염은 위약군의 5%, dapagliflozin 복용군의 2-13%(평균 7.9%, 표준편차 ±3.7%)에서 보고되었습니다.

참고로 2011년 7월 미국 FDA는 dapagliflozin에 의해 방광암 및 유방암 발생 증가 보고가 있었으므로 이 약물의 위험편익분석을 요

청하였는데 dapagliflozin으로 치료받은 5,478명의 환자 중 9명에게서 방광염이 발생하였으며(대조군 3,136명 중 1명 발생) 유방암은 dapagliflozin 복용 환자 2,223명 중 9명에게서 발생하였습니다(대조군 1,053명 중 1명 발생). 그러나 동물실험에서는 dapagliflozin의 발암성이 나타나지 않았다고 합니다.

또한 dapagliflozin의 임상시험에서 AST(aspartate transaminases) 또는 ALT(alanine transaminases)가 상한치의 3배 이상 증가한 사례가 5건 보고되었는데 2건의 경우 dapagliflozin 이외의 원인이 없었으므로 dapagliflozin 유발성 간 손상 가능성이 있습니다. 따라서 dapagliflozin에 대한 효능 및 안전성 연구가 완전하지 않으므로 심각한 간 손상이 있는 환자의 경우 상황에 맞게 판단하여 사용해야 합니다.

[Marissa C Salvo, et al. (2014). Patient considerations in the management of type 2 diabetes – critical appraisal of dapagliflozin. *Patient Preference Adherence*. 8: 493–502.]

- SGLT-2 저해제는 신장의 근위세뇨관에 존재하는 SGLT-2 운반체를 차단하는 혈당강하제로서 그 결과 포도당뇨(glycosuria)가 유발됩니다. SGLT-2는 제2형 당뇨병 환자의 심혈관 질환, 심부전, 신장 질환 진행 등에 있어 긍정적인 효과를 나타내었으며 사용이 급격히 증가하는 추세입니다. 그러나 약물 복용 후 케토산증, 진균성 생식기 감염, 박테리아성 요로감염, 심각한 감염, 특히 회음부 괴저(Fournier's gangrene)가 발생할 수 있습니다.

제2형 당뇨병은 질병 자체로 박테리아성 요로감염 위험을 60%까지 증가시킬 수 있습니다. 이는 포도당뇨의 존재, 요로 상피에 박테리아 부착력 증가, 세포 및 체액성 면역 반응의 약화 등 여러 요소에 의해 복합적으로 나타나는 것으로 보이며 나아가 무증상 세균뇨 또

한 제2형 당뇨병 환자에게서 흔히 나타날 수 있습니다. 감염 위험은 남성에 비해 여성에게서 2-3배 더 높으며 60세 이상인 경우, 허약할수록 더 높습니다. 그러나 신우신염과 패혈증 등 심각한 감염에 있어서는 제2형 당뇨병 환자와 대조군 간 유의한 차이가 없었습니다. 따라서 심각한 감염 위험은 질병 외의 약물에 의해 증가하는 것으로 해석할 수 있습니다.

[John Wilding. (2019). SGLT2 inhibitors and urinary tract infections. *Nature Reviews Endocrinology* volume 15, pages687-688.]

- Dapagliflozin은 제한적인 치료 경험 및 임상 정보로 인해 75세 이상의 환자에게 권장되지 않습니다. 그러나 실제로 75세 이상의 많은 환자들은 dapagliflozin을 복용하고 있었습니다. Dapagliflozin 복용 시 신장 기능 모니터링이 제대로 이루어지지 않는다면 고령 환자에게서 신부전, 체액량 감소 등 신장 관련 이상반응이 나타날 위험이 높아집니다.

SGLT-2 저해제를 복용하기 시작한 환자 1,977명과 DPP-4 복용을 시작한 환자 1,964명을 대상으로 한 이상반응 연구에서 두 그룹은 유사한 빈도의 요로감염을 나타냈으나 생식기 감염에 있어서는 SGLT-2 저해제 복용군이 DPP-4 복용군에 비해 약 3.5배 높은 빈도를 나타냈습니다.

SGLT-2 저해제는 급성 신장 손상과 관련이 있으므로 신장 기능의 모니터링이 필요합니다. 그러나 이 연구에서는 환자의 25%만 신장 기능 검사가 문서화되었고 신장 검사를 받은 경우에도 신장 손상 정도를 확인하기 힘들었습니다. SGLT-2 저해제 복용군의 절반 이상이 신장 기능을 악화시킬 수 있는 ACE 억제제/ARB 등을 병용하고 있었으며 14%는 NSAIDs를 병용하고 있었습니다. 또한 6%는 furosemide를 복용하고 있었는데 SGLT-2 저해제는 삼투성 이뇨

및 소변량 증가에 기여하므로 기존에 루프 이뇨제 등을 복용하고 있는 환자가 복용할 경우 탈수 위험이 증가할 수 있습니다.

[Svetla Gadzhanova, et al. (2017). Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 130, August, Pages 180–185.]

- 메타분석 결과 SGLT2 저해제에 의한 요로감염은 다양하게 나타날 수 있습니다. 그러나 empagliflozin, canagliflozin과 달리 dapagliflozin에서만 용량에 비례하여 요로감염 및 생식기 감염의 위험이 증가하였습니다. SGLT2 저해제에 의한 요로감염 및 생식기 감염 증가는 약물에 의해 포도당뇨가 유발되기 때문이며 SGLT2 저해제 복용 환자 중 19명에게서 요로성패혈증, 신우신염 발생함에 따라 2015년 12월 미국 FDA는 SGLT2 저해제의 허가사항에 혈청성(serous) 요로감염 위험을 추가하였습니다.

메타분석에 의하면 요로감염 및 생식기 감염은 치료 첫 24-26주 동안 가장 흔하게 발생하였으며 시간이 지남에 따라 감소하였습니다. 위약 대비 유의하게 높은 생식기 감염을 나타낸 약물은 canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin이었으며 이 중 dapagliflozin은 용량에 비례하여 감염 위험 증가를 나타냈습니다. 요로감염에 있어서는 dapagliflozin이 유의하게 높은 위험을 나타냈으며 empagliflozin과 dapagliflozin에서는 유의하게 낮은 위험을 나타냈습니다.

요로감염과 생식기 감염은 여성에게서 더 높게 나타났으나 요로감염의 경우 약물 복용과 관계 없이 여성에게서의 유병률이 높으므로 성별 차이에 대한 해석에는 논란이 있을 수 있습니다. 전문가들은 성별을 떠나 SGLT2 저해제를 복용하는 모든 환자에 대해 요로감염 및 생식기 감염에 대한 모니터링을 실시해야 한다고 말합니다.

[Dandan Li, et al. (2017). Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* Mar;19(3):348–355.]

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