

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 서울 우주약국 유옥하 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

>> 덱시부프로펜 복용 후 시각장애 이상사례 발생 <<

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	13세 남성
현재 병력	다리 염좌
과거 병력	N/A
진료 과목	정형외과
투여 목적	다리를 빼어 통증 등의 치료를 위해 투여
의심 약물	덱시부프로펜 400mg(dexibuprofen)
병용 약물	레바미피드 100mg(rebamipide), 모사프리드 5mg(mosapride)
이상사례	시각장애
투약 시작일	2020년 10월 19일
발현 시점	복용 약 1시간 후
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 13세 남성 환자가 다리를 삐끗하여 정형외과 진료 후 덱시부프로펜 400mg(dexibuprofen) 1일 3회 7일 처방을 받았습니다. 환자는 점심을 먹고 처방약을 복용하였으며 곧 아무것도 보이지 않게 되었습니다.

직장에 있던 보호자가 연락을 받고 안과 진료를 받기 위해 환자를 데리러 집에 가는 동안 환자는 눈이 보이지 않아 잠을 잤고 이후 잠에서 깨어났을 때 시력은 정상으로 회복되었습니다.

환자는 나이가 어리지만 체중이 약 110kg으로 체격이 큰 편이기 때문에 허가사항에 의해 덱시부프로펜 400mg를 1일 3회 복용하도록 처방된 것으로 보입니다(허가사항에 따르면 6세 이상의 어린이는 15mg/kg을 1일 2-4회 분할 경구투여, 체중 30kg 미만의 어린이는 1일 최대 용량 300mg이며 성인의 경우 300-400mg을 1일 2-4회 경구투여하되 1일 최대 용량은 1,200mg).

보호자에 따르면 환자는 평소에 약을 거의 복용하지 않았으며 해열 진통제로서 아세트아미노펜(acetaminophen) 복용 시에도 500mg의 $\frac{1}{2}$ 정도를 복용해 왔다고 합니다.

환자는 소염진통제 복용을 중지하고 조만간 다시 진료를 받기로 했습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 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 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 덱시부프로펜 400mg(dexibuprofen) 복용 후 드물게 무시(앞이 안보이는 것), 암침(어둡게 보이는 것) 등의 시각장애가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지해야 합니다.

■ 상세 사항

덱시부프로펜(dexibuprofen)은 만성 다발성 관절염, 류마티스관절염, 관절증, 강직척추염, 외상 및 수술 후 통증성 부종 또는 염증, 염증·통증 및 발열을 수반하는 감염증의 치료보조에 사용되며 6세 이상의 어린이는 15mg/kg을 1일 2-4회 분할 경구투여하되 체중이 30kg 미만인 어린이는 1일 용량이 300mg을 초과해서는 안됩니다. 성인은 덱시부프로펜 300-400mg을 1일 2-4회 경구투여하되 1일 1,200mg을 초과하지 않도록 합니다.

덱시부프로펜과 같은 비스테로이드성 소염진통제는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며 이는 치명적일 수 있습니다.

또한 위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으며 투여 기간 동안 경고 증상 없이 발생할 수 있습니다. 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있습니다.

국내 허가사항에 의하면 눈과 관련하여서는 감각기계 이상반응으

로 드물게 앞이 안보이거나 어둡게 보이는 등의 시각장애가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지해야 하며 정신신경계 이상반응으로 가역성 독성 약시가 나타날 수 있습니다.

참고로 Lexicomp® 정보에 의하면 눈의 이상반응으로 흐리거나 감소된 시야가 보고된 바 있으며 눈에 증상이 나타날 경우 투여를 중단하고 안과 전문의의 검사를 받을 것을 권고합니다. 또한 복용 후 빈도 불명의 독성 약시와 시각장애가 나타날 수 있습니다.

해당 사례는 소아·청소년의 약물 용량 적절성 문제와도 관련이 있습니다. 국내 허가사항에는 6세 이상에서 1일 15mg/kg의 덱시부프로펜을 투여하도록 하며 30kg 미만인 경우에만 1일 최대 용량을 300mg으로 제한하고 있고 이외의 용량 제한은 성인 1일 1,200mg입니다. 따라서 소아·청소년의 경우 체중에 따른 용량만 제시되어 있고 연령에 따른 용량 등은 기재되어 있지 않은 상태입니다.

참고로 덱시부프로펜의 라세미 혼합물인 이부프로펜의 경우 소아·청소년 용량이 1-2세 50-100mg, 3-6세 100-150mg, 7-10세 150-200mg, 11-14세 200-250mg로 연령 기준으로 기재되어 있으며 체중에 따른 용량은 기재되어 있지 않습니다.

이와 같이 소아·청소년 용량은 약물에 따라 대체로 연령, 체중, 체표면적 중 한 가지 기준으로 제시되고 있습니다. 따라서 연령 기준으로 보는 경우 같은 연령이라도 체중 차이가 큰 경우에는 동일한 용량 사용 시 체내 약물 농도의 차이가 생길 수 있고 체중으로 계산하는 경우에는 아주 어린 아기에게서는 실제 필요 용량보다 너무 적을 수 있으며, 나이가 많거나 체중이 많이 나가는 경우 용량 과다가 될 수 있다는 단점이 있습니다.

이 때에는 일반적으로 성인 용량을 초과하지 않는 한도 내에서 약용

량을 결정하는 것이 좋으며, 비만인 경우 이상 체중을 계산하여 적용하는 것이 좋습니다.

해당 사례에서도 환자의 체격은 크지만 여러 가지 생리 현상이 성인과 차이가 있을 수 있으므로 적정 약물 복용량을 계산함에 있어 연령 등 다른 요소를 함께 고려할 필요가 있을 것으로 생각됩니다.

■ 문헌 조사

● 이부프로펜(ibuprofen)의 눈 이상반응은 1970년대부터 보고된 바 있습니다. 30년 이상 류마티스성 관절염을 앓고 있던 71세 여성 환자가 히드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)을 복용하다가 프레드니솔론(prednisolone) 5mg과 이부프로펜 400mg으로 처방 약을 바꾼 후 시각이 나빠지는 현상을 경험했습니다.

환자는 8개월 동안 총 90g의 이부프로펜을 복용하였는데 검사 결과 오른쪽 눈에서 중앙황반부 암점(centrocaecal scotoma)이 나타났으며 왼쪽 눈에서는 맹점(blind spot)이 확장되어 있었습니다. 환자의 증상은 이부프로펜 복용 중단 후 개선되었으나 한 달 후에도 여전히 시야 흐림을 호소하였고 그로부터 5개월 후 검사 결과 완전히 회복되었습니다.

또한 엉치쪽의 관절염 때문에 이부프로펜 200mg을 1일 3회 복용한 67세 여성 환자도 있었는데 환자는 이부프로펜 복용 시작 2일 후 양쪽 눈 앞에 밝은 색의 모자이크 모양이 나타나 움직이는 증상을 경험하였습니다. 이 현상은 약물 중단 11일 후 사라졌습니다.

첫 번째 환자의 증상은 독성 약시(toxic amblyopia)의 전형적인 형태로서 대체로 망막, 시신경, 시각 경로의 시신경 교차점 등에서 독성 반응이 나타날 수 있으며 약물 등 원인 물질 중단 시 가역적으로 회복되지만 시각 장애가 영구적으로 남는 경우도 있습니다. 두 번째

환자의 모자이크 증상은 독성 약시보다 주로 대뇌 피질과 관련된 것으로 보입니다.

그 외에도 이부프로펜을 투여한 후 눈의 이상을 경험한 환자 38명에 대한 자료가 있었으며 대체로 약물 복용 중단 후 정상으로 회복되었습니다.

[L. M. T. Collum & D. I. Bowen. (1971). Ocular side-effects of Ibuprofen. *Brit. J. Ophthal.* 55, 472.]

● 41세 백인 남성이 3주 동안 이부프로펜 400mg을 1일 3회 복용하였으며 이후 이틀 동안 오른쪽 눈의 시야가 흐려졌고 머리를 움직일 때마다 눈의 통증을 느꼈다고 합니다. 검사 결과 환자의 오른쪽 눈에서 시야 결손이 나타났으며 환자의 눈은 시각유발전위(visual evoked potential EVP)에 반응하지 않았습니다. 환자는 시신경염을 진단받았고 이부프로펜 중단 후 고용량의 메틸프레드니솔론(m-ethylprednisolone) 정맥 주사와 저분자량 혼파린(LMWH) 피하주사로 치료받았으며 점차 회복되었습니다. 1년 후 추적 검사에서 환자의 상태는 정상이었습니다.

시야 불편, 복시, 시각 장애 등은 이부프로펜의 매우 드문 이상반응이지만 발생 가능성이 있습니다. 그러나 이부프로펜을 처방 없이 일반의약품으로 복용하는 경우 환자들은 특별한 기준이나 관리 없이 약물에 노출될 수 있으며 만약 눈에 이상반응이 일어나더라도 약물과 관련 짓지 못하는 경우가 있습니다. 따라서 환자가 시각 장애를 경험하는 경우 약물 관련 정보를 밝혀내는 작업이 필요합니다.

[Gamulescu, M.-A., Schalke, B., Schuierer, G., & Gabel, V.-P. (2006). Optic Neuritis with Visual Field Defect—Possible Ibuprofen-Related Toxicity. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(3), 571–573. doi:10.1345/aph.1g451]

- 이부프로펜을 치료 용량으로 복용하는 경우에도 <1%에서 시각 장애가 발생할 수 있습니다. 주로 나타나는 증상으로 약시, 암점(s-cotoma), 시야의 색 변화 등이 있으며 특히 800mg/일 복용 후 저 역대의 공간주파수(low spatial frequency)에서 대비 감도(contrast sensitivity)가 감소된 사례가 있었습니다. 이부프로펜에 의한 시각 장애는 용량 의존적으로 나타날 수 있으므로 어린이보다는 주로 성인에게서 발현됩니다.

61세 백인 여성이 요통으로 인해 7일 동안 이부프로펜 1,600mg/일을 복용한 후 오른쪽 눈의 지속적인 시야 결손과 유두 부종(papillary edema)으로 안과를 방문했습니다. 환자는 이부프로펜을 마지막으로 복용한 후 급성으로 오른쪽 눈이 흐리고 침침해지는 시야 결손을 경험했으며 안과 검사 결과 오른쪽 눈의 유두에 부종이 발생한 것을 확인했습니다.

이부프로펜에 의한 시각 장애는 나타나는 시점과 양상이 다양합니다. 이 사례에서 환자는 복용 일주일 후 이상반응이 나타났으나 복용 2개월 후에 나타나는 경우도 있으며 이를 후 나타난 사례도 있습니다. 위 사례는 고용량의 이부프로펜 복용 시 1주일만에 시야 경로에서 단측성의 일시적인 병변이 나타날 수 있음을 보여줍니다. 시각 장애 증상은 이부프로펜 중단 후 빠르게 회복될 수 있습니다.

[Josef Finsterer & Simon Brunner. (2012). Ibuprofen-induced unilateral optic neuritis. Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.70 no.10 São Paulo Oct.]

- 개발 중이거나 시판 중인 약물 모두에서 소아 용량에 대한 현재의 체계는 안전성과 효능을 보장하지 못할 수 있습니다. 소아 용량에 대해 충분한 근거 없이 성인 용량을 연령이나 체중 등의 변수로 변환하는 방법은 안전성과 효능 면에서 바람직하지 않지만 현재 소아 용량에 대해서는 약동학과 노출-반응 관계 등에 대해 고려하기

보다 일반적인 과거의 관행을 따르고 있는 편입니다.

최근에는 임상 약학 데이터 분석에 대한 정량적 방법론이 크게 발전하였으므로 전문가들은 이를 이용하여 소아에게 적합한 약물 용량을 설정하는 데에 보다 더 노력을 기울일 필요가 있습니다.

일반적으로 소아에 대한 임상시험의 설계 및 수행은 윤리성, 시행 가능성, 경제성의 문제로 인해 이루어지기 힘든 경우가 많으므로 소아 약물 용량은 대체로 성인의 임상시험에서 얻은 결과를 경험적으로 외삽하여 설정하는 경우가 많습니다. 이 때 가장 많이 사용되는 방법은 체중을 기준으로 약물 용량을 조정하는 것입니다.

그러나 소아의 약동학 및 약력학은 연령, 성별, 신체 구성 요소, 간과 신장의 기능, 효소 체계 성숙 등의 차이로 성인과 다를 수 있습니다. 따라서 소아 용량 설정 시 성인과 소아 간의 생리적 차이를 고려할 필요가 있습니다. 성인과 소아의 물리적 크기 차이가 아닌 생리적 기능 차이에 따라 소아 용량을 설정하도록 패러다임의 전환이 필요합니다.

임상에서 소아 용량을 설정하는 가장 일반적인 방법은 체중과 용량의 선형 관계를 가정하여 성인 용량을 기준으로 소아 용량을 계산하는 것인데, 이 때 소아의 체중이 2배 증가하면 용량이 2배 증가하게 됩니다. 실제로 용량과 체중은 선형 관계를 따르지 않을 수 있습니다.

소아 용량을 설정하는 또 다른 방법은 연령을 기준으로 하는 것으로, 주로 미숙아(preterm newborns), 신생아(term newborns), 영유아(infants), 유아(toddlers), 소아(children), 청소년(adolescents)으로 분류하며 용량은 연령군에 따라 달라집니다. 그러나 이 방법 또한 각 그룹 내의 성장 차이를 반영하지 못할 수 있습니다.

5살 아동과 신생아의 간 대사 능력은 현저히 다를 것입니다. 그러나 대사 능력의 성숙은 생후 1개월에서 6개월 사이에도 크게 달라

질 수 있습니다. 특히 연령에 따른 용량 설정 시 연령 그룹이 달라지는 경계에서 몇 개월의 연령 차이로 용량이 급격히 증가할 수 있습니다.

체표면적(body surface area, 이하 BSA)을 기준으로 소아 용량을 결정하는 방법도 있지만 BSA는 계산이 어려우며 이 경우 신생아와 유아가 과다 복용하게 되는 경향이 있습니다. 또한 BSA는 대사 기능과는 크게 관련이 없으므로 약동학적 관점에서 BSA에 대한 타당성은 매우 부족합니다.

소아의 적정 약물 용량 설정과 관련하여 앞으로의 과제는 사용 가능한 약동학, 안전성 및 효능 데이터를 활용하여 약동학-약력학적 모델링 방법을 개발하고, 생리학 기반의 약동학적 접근법 등을 이용한 시뮬레이션을 통해 노출-반응 관계를 도출하여 소아 약물 용량을 재검토하는 것입니다.

[Massimo Cella, et al. (2010). What is the right dose for children?. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Oct; 70(4): 597–603. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03591.x]

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 ▷ 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