

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 대구 만촌늘푸른약국 한송희 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

## ▶ 솔리페나신 복용 후 안압상승 이상사례 발생 ◀

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	53세 여성
현재 병력	만성 방광염
과거 병력	녹내장
진료 과목	비뇨기과
투여 목적	방광염 치료를 위해 투여
의심 약물	솔리페나신 숙신산염 5mg (solifenacin succinate)
병용 약물	동결건조균체용해물(표준화) 60mg(standardized lyophilized of bacterial lysate)
이상사례	안압상승
투약 시작일	2020년 10월
발현 시점	복용 약 1주일 후 발현
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

● 녹내장을 앓고 있는 53세 여성 환자가 방광염 치료를 위해 솔리페나신 속신산염 5mg, 동결건조균체용해물(표준화) 60mg(유로박솜캡슐®)을 처방받았습니다.

복약상담 시 녹내장 환자임을 확인하고 안압상승 가능성에 대해 설명하였습니다.

환자는 일주일 정도 후 안과 진료를 받았으며 안압상승이 나타나 비뇨기과에 재방문하여 처방을 변경하였습니다. 이후 해당 이상 반응에서 차차 회복되었습니다.

## 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] 솔리페나신 속신산염 복용 후 혈압상승(위약군에 비해 발현률이 높으며 1% 이상에서 발생)이 나타날 수 있으며 환자의 안압상승에 영향을 미칠 수 있습니다. 국외 시판 후 조사

에서 녹내장이 보고된 바 있습니다.

## ■ 상세 사항

솔리페나신은 선택적 무스카린 수용체 길항제로서 M<sub>3</sub> 수용체에 선택적으로 작용하며 아세틸콜린이 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 배뇨근에 분포하는 무스카린 수용체를 차단하여 **방광 수축 감소, 잔뇨량 증가, 배뇨근 수축 억제** 등의 역할을 합니다.

절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료에 사용되며 **항콜린성 작용**이 있는 약제와 병용 시 항콜린 부작용이 증가할 수 있으므로 동시 사용에 주의해야 하는 **노인주의 의약품**입니다.

솔리페나신과 같은 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구강건조, 변비, 시야흐림(조절이상), 요저류, 안구건조입니다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 **구강건조**(11-28%)와 **변비**(5-13%)였으며 이는 용량의존적으로 나타났습니다.

고혈압(1%), 하지부종(1%), 복통(1%), 소화불량(4%), 오심(3%), 요저류(1%), 요로감염(2-5%), 인플루엔자 감염(2%), 우울증(1%), 어지러움(1%), 피로(2%), 흐린시야(4-5%), 안구건조증(2%), 기침(1%) 등의 이상반응이 나타날 수 있으며 **국외 시판 후 조사 중 1% 미만에서 녹내장 발생이 보고된 바** 있습니다.

특히 녹내장과 관련해서는, **국내 허가사항에서는 협우각(폐쇄각) 녹내장 환자에게 투여하지 않도록** 안내하고 있으나 Lexicomp®에서는 조절되지 않는 폐쇄각 녹내장 환자에게 금기이지만, **조절되는(treated) 폐쇄각 녹내장 환자에게는 주의하여 사용할 것을 권고**합니다.

## ■ 문헌 조사

### ● 항콜린제와 녹내장

경구 항콜린제는 과민성 방광과 절박성 요실금 치료의 주된 치료제입니다. 이들은 특히 방광 배뇨근의 평활근 섬유질에 존재하는 M<sub>3</sub> 무스카린성 수용체를 선택적으로 억제합니다. 무스카린성 수용체는 침샘, 장, 눈에도 존재하므로 이들이 항콜린제에 의해 억제되면 구강건조(20-40%), 변비(10-20%), 시야흐림(1-2%) 등이 나타날 수 있습니다. 이들은 주로 약물 중단 시 회복되는 가역적인 증상입니다.

과민성 방광과 절박성 요실금 치료에 항콜린제를 사용하는 경우 급성폐쇄각녹내장이 발생할 수 있다는 우려가 있습니다. 특히 이프라트로피움(ipratropium), 아트로핀(atropine) 등의 항콜린제에 의한 녹내장 발생에 대해서는 잘 알려져 있는데 옥시부티닌(oxybutynin) 복용 후 급성폐쇄각녹내장이 발생한 사례도 보고된 바 있습니다.

1일 2회 옥시부티닌 2.5mg을 복용한 80세 여성에서 한쪽 눈의 안압이 56mmHg(정상안압 약 10-21mmHg)로 상승하여 레이저 홍채절개술(iridotomy)을 시행하였고 2주 후 시력과 안압이 정상으로 회복된 사례가 있었습니다.

정상적인 휴식 상태에서 모양체(ciliary body)에 의해 생성된 안방수(aqueous humour)는 수정체(lens)와 홍채(iris) 사이에서 흐르며 눈의 전안방(anterior chamber) 모서리에 있는 섬유주대(trabecular meshwork, 그물망)에 의해 배출됩니다. 해부학적으로 좁은각(narrow-angled, 협우각)의 전안방을 가진 환자에게는 홍채의 수축과 이에 따른 동공의 확장이 전안방을 더 좁게 만들 수

있습니다.

항콜린제는 산동효과를 발생시키므로, 이미 좁아져 있는 전안방에서 항콜린제에 의해 동공이 확장되면 안방수가 섬유주대로 흘러가는 것을 완전히 막아버릴 수 있습니다. 눈에서 체액이 축적되면 안압이 급격히 상승할 수 있으며 시신경 허혈, 나아가 실명에까지 이를 수 있습니다. 급성폐쇄각녹내장 치료는 레이저 홍채절개술을 통해 안방수 배출 채널을 확보하고 안압을 낮추는 방향으로 이루어지며 진단과 치료가 신속히 이루어진다면 시력 손실은 회복될 수 있습니다.

항콜린제 복용 환자에게서 급성폐쇄각녹내장이 나타나는 빈도는 알려지지 않았지만 매우 드문 것으로 보입니다. 다만 비뇨기과에서 항콜린제를 사용하여 행해진 주요 임상시험에서 좁은각 녹내장 환자는 모두 배제되었으며, 정상안압을 가진 환자에게 항콜린제 투여 시 안압은 상승하지 않는 것으로 나타났습니다.

급성폐쇄각녹내장은 눈의 전안방이 좁은 과민성 방광, 절박성 요실금 환자가 항콜린제 복용 시 나타날 수 있는 매우 드문 이상반응이지만 비뇨기과 전문의들은 항콜린제 처방 시 환자의 녹내장 병력에 대해 꼭 알아봐야 합니다. 항콜린제는 개방각 녹내장 및 치료된 폐쇄각 녹내장 환자들에게는 안전한 약물입니다. 환자의 녹내장 유형이 확실치 않은 경우에는 안과 진료를 통해 유형을 확인하도록 합니다.

[Johan Gani, et al. (2012). Urologic medications and ophthalmologic side effects: a review, *Can Urol Assoc J*. Feb; 6(1): 53–58. doi: 10.5489/cuaj.11037]

● 급성폐쇄각녹내장의 증상은 두통, 시야흐림, 복통, 오심, 구토 등 비특이적인 성격을 가지므로 녹내장과 연관시키기가 쉽지 않습니다. 그러나 갑작스럽게 시각 장애가 나타나거나 동공의 중앙

이 확장되어 있다면 급성폐쇄각녹내장을 의심해볼 필요가 있습니다.

급성폐쇄각녹내장의 일반적인 위험요소는 나이, 여성, 강한 가족력, 원시(hypermétropia), 인종(아시아인, 에스키모인)입니다. 또한 두꺼운 수정체, 고원홍채형(plateau iris configuration), 좁은 홍채각막각(íridocorneal angles) 등의 해부학적인 요소가 위험을 증가시킬 수 있습니다.

[표 1]에 제시된 약물들은 급성폐쇄각녹내장을 유발시킬 수 있습니다.

[표 1] 급성폐쇄각녹내장 유발 가능 약물

계열	약물 예시	투여 경로	폐쇄각 기전
아드레날린성 효능제	Phenylephrine	점안제	동공 차단(pupillary block)
	Ephedrine	정맥주사	동공 차단
비(non) 카테콜아민 아드레날린성 효능제	Naphazoline	비강 내	동공 차단
	Salbutamol	흡입	동공 차단
항콜린제	Tropicamide	점안제	동공 차단
	Ipratropium bromide	흡입	동공 차단
	Promethazine (antihistamine)	경구	동공 차단
	Botulinum toxin	눈 주위(국소)	동공 차단
콜린성	Pilocarpine	점안제	수정체-홍채 격막의 전방 이동(forward displacement of lens-iris diaphragm)

계열	약물 예시	투여 경로	폐쇄각 기전
항콜린성 이상 반응이 나타날 수 있는 약물	Imipramine(tricy clic antidepressant)	경구	동공 차단
	Fluoxetine(serot onin reuptake inhibitor)	경구	동공 차단
설파(sulfa)제	Topiramate	경구	섬모체맥락막(ciliochoroidal) 삼출에 의한 수정체-홍채 격 막의 전방 이동
	Acetazolamide	경구	섬모체맥락막 삼출에 의한 수정체-홍채 격막의 전방 이 동
항응고제	Heparin	피하	수정체-홍채 격막의 전방 이 동

[Elliott Yann Ah-kee, et al. (2015). A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med J.* (1): 6. Published online 2015 May 10. doi: 10.5339/qmj.2015.6]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div> <div>확실히</div> <div>Certain</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응</div> <div>Rechallenge satisfactory, if necessary</div> </div>
<div> <div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음</div> <div>Rechallenge not required</div> </div>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div> </div>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div> </div>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치</div> <div>Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임</div> <div>Additional data under examination</div> </div>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<div> <div>▷ 이상반응을 암시하는 보고</div> <div>Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음</div> <div>Data cannot be supplemented or verified</div> </div>