

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

▶ 페소테로딘 복용 후 배뇨곤란 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	21세 여성
현재 병력	과민성 방광
과거 병력	N/A
진료 과목	비뇨의학과
투여 목적	과민성 방광 증상 치료를 위해 투여
의심 약물	페소테로딘 푸마르산염 4mg (fesoterodine fumarate)
병용 약물	N/A
이상사례	배뇨곤란
투약 시작일	2021년 8월
발현 시점	투여 약 1일 후
조치 사항	투여 중지 후 미라베그론 (mirabegron)으로 처방 변경
이상사례 경과	후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 21세 여성이 과민성 방광(절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금 등) 증상 완화를 위해 페소테로딘 푸마르산염 4mg을 1일 1회 7일 처방 받아 복용하였습니다.

복용 약 1일 후부터 환자는 소변을 아예 보지 못하는 상태가 되어 어려움을 겪었고 1주일 후 병원 방문 시 미라베그론으로 처방이 변경되었습니다. 환자의 증상은 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] 페소테로딘 복용 후 비뇨기계 이상반응으로 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$) 배뇨장애, 흔하지 않게($\geq 1/1,000 - < 1/100$) 요폐(잔뇨감, 배뇨장애 포함), 배뇨지체 등이 나타날 수 있습니다. 또한 국내 시판 후 조사를 통해, 인과관계가 입증되지는 않았으나 새로이 확인된 이상반응으로 농뇨, 펄뇨 등이 보고된 바 있습니다.

■ 상세 사항

페소테로딘은 절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금과 같은 과민성 방광 증상의 치료에 사용되는 **항무스카린제**입니다. 일반적으로 성인에게 4mg을 1일 1회 투여하며 환자의 상태에 따라 1일 1회 8mg까지 증량할 수 있습니다.

1일 최대투여용량은 8mg이며 식사와 무관하게 복용합니다. 치료 효과는 2-8주 이내에 나타나므로 **8주 투여 이후에 환자에 대한 효과를 재평가**하도록 합니다.

페소테로딘은 톨테로딘(tolterodine)의 경구복용에 의한 이상반응을 감소시키기 위해 **전구약물(prodrug)** 형태로 개발되었으며 복용 후 체내에 존재하는 **비특이성 혈장 에스테르가수분해효소(esterase)에 의해** 광범위하고 신속하게 활성대사체인 **5-하이드록시메틸 톨테로딘(5-hydroxymethyl tolterodine, 이하 5-HMT)**으로 대사됩니다.

5-HMT가 항무스카린 작용을 하여 무스카린성 수용체에 의해 조절되는 요방광수축에 관여합니다. **페소테로딘은 방광 내 수용체를 저해하여 방광수축을 억제함으로써 급뇨 및 빈뇨 증상을 완화**시킬 수 있습니다.

투여 **약 5시간 후 최고 혈장 농도에 도달**하며 반복 투여에 의한 축적은 나타나지 않습니다. 활성대사체의 **반감기는 약 7시간**이고 주로 **간과 신장을 통해 배설**되므로 신장애 또는 간장애 환자의 경우 용량에 유의하여 사용해야 합니다.

5-HMT는 간에서 CYP2D6과 CYP3A4에 의해 대사되므로 **강력한 CYP3A4 저해제**(케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어, 넬피나비어, 클라리스토마이신 등)나 **중등도 CYP3A4 저해제, 강력한 CYP2D6 저해**

제와 병용 시 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 유의해야 합니다. 또한 **CYP3A4 유도제**(리팜피신, 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인 등)와 병용 시 **약물의 혈중 농도가 감소**하여 원하는 치료효과를 얻지 못할 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않습니다.

약물 복용 후 **구갈, 안구건조, 소화불량, 변비와 같은 경미하거나 중등도의 항무스카린 효과**가 나타날 수 있는데 특히 가장 흔한 이상반응인 **구갈**은 투여군(약 2천명)의 28.8%, 위약군(약 800명)의 8.5%에서 나타났습니다. 주요 이상반응은 **투여 첫 1개월 이내**에 나타났으며 예외적으로 요폐 또는 200mL 이상의 배뇨 후 잔뇨량은 장기 투여 후 남성 환자에게서 더 흔하게 나타났습니다.

복용 후 흔하게 **배뇨장애**, 흔하지 않게 **요폐(잔뇨감, 배뇨장애 포함), 배뇨지체, 요로감염 등**이 나타날 수 있습니다. 다른 항무스카린 약물 및 항콜린성 약물(아만타딘, 삼환계 항우울제, 신경이완제 등)과 병용 시 치료효과를 증대시킬 수 있으나 이상반응(변비, 구갈, 졸림, 요폐 등) 또한 증가될 수 있으므로 주의해야 합니다.

■ 문헌 조사

- 과민성 방광 환자에게 1차 약물로 사용되는 것은 항무스카린제와 β_3 교감신경수용체 효능제입니다.

항무스카린제는 방광수축을 억제하여 과민성 방광 조절에 효과적이지만 구강건조, 변비, 흐린 시력, 피로 및 인지 기능 장애 등 이상반응을 나타낼 수 있습니다. 여러 연구에 의하면 항무스카린제 치료는 순응도가 낮고 효능이 낮으며 이상반응 비율이 높아 시간이 지남에 따라 사용이 감소한다고 보고되었습니다.

β_3 교감신경수용체 효능제인 미라베그론은 항무스카린제 치료 후에도 과민성 방광 증상이 개선되지 않은 환자에게 대안으로 사용되

는 편이며 일반적으로 보고되는 이상반응은 고혈압(7.3%), 비인두염(3.4%), 요로감염(3%) 등이 있습니다. 그러나 항무스카린제보다 약물 순응도 및 지속성에서 전반적으로 양호한 비율을 나타냅니다.

특히 항콜린성 이상반응으로 인해 항무스카린제는 상대적으로 젊은 환자들에게 순응도가 높은 편입니다.

[Huang, CK., Lin, CC. & Lin, A.TL. (2020). Effectiveness of antimuscarinics and a beta-3 adrenoceptor agonist in patients with overactive bladder in a real-world setting. *Sci Rep* 10, 11355 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68170-4>]

● 과민성 방광은 절박뇨 등 하부 요로 증상으로 구성된 복합 증상으로 일반적으로 빈뇨, 야간뇨를 동반하며 입증된 감염이나 다른 명백한 이유가 없는 절박성 요실금을 동반할 수도 있습니다.

과민성 방광은 20세 이상의 전세계 인구 중 약 11%가 경험하는데 특히 인구 고령화에 따라 더욱 증가할 것으로 보입니다. 참고로 30세 미만 남성의 8%, 여성의 9%, 65-69세 남성의 15%, 여성의 16%, 70세 이상 남성의 21%, 여성의 22%이 과민성 방광을 경험한다는 연구 결과가 있었습니다.

과민성 방광은 삶의 질에 매우 부정적인 영향을 미칩니다. 과민성 방광 치료의 시작은 생활 습관 변화와 보존적 요법(수분 섭취 제한, 카페인 제한, 체중 감소, 방광기능 훈련, 골반저근운동 등)입니다. 그러나 이러한 방법으로 증상이 호전되지 않으면 항무스카린제를 사용하게 됩니다.

항무스카린제인 페소테로딘은 비선택적 항무스카린제로서 전구약물이며 비특이적 에스테르가수분해효소에 의해 톨테로딘의 주요 활성 대사물인 5-하이드록시메틸 톨테로딘으로 빠르게 가수분해됩니다. 이는 톨테로딘 투여에 비해 약동학적으로 예측가능한 편입니다.

2013년, 65세 이상의 과민성 방광 환자 654명을 대상으로 12주 동안 시행한 무작위, 이중맹검, 위약대조시험(the Study of Fesoterodine in an Aging population, SOFIA)에서 페소테로딘을 투여 받은 환자 중 남성 3명과 여성 2명에게서 요폐가 보고되었는데 특히 남성 환자 3명은 카테터 삽입 치료가 필요했습니다.

[Morris, V., & Wagg, A. (2014). Does fesoterodine have a role in the treatment of poorly managed patients with overactive bladder?. *Drug design, development and therapy*, 8, 113–119. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S40032>]

- 65세 이상의 과민성 방광 환자에게 항무스카린제를 투여하였을 때 나타나는 이상반응에 대해 16개의 연구를 분석한 결과, 항콜린성 이상반응이 유의하게 높게 나타났습니다.

특히 페소테로딘 복용 후 다른 제제에 비해 어지러움, 소화불량, 배뇨곤란이 많이 나타났습니다. 다리페나신은 두통, 솔리페나신은 요로감염이 유의하게 많이 나타났으며 약물을 중단한 이유 중에서는 구강건조가 가장 많았습니다.

위약군의 0.4%에서 배뇨곤란이 나타난 반면 항무스카린제 투여군의 1.3%, 페소테로딘 투여군의 1.7%에서 배뇨곤란이 나타났습니다.

[Vouri, S. M., Kebodeaux, C. D., Stranges, P. M., & Teshome, B. F. (2017). Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 69, 77–96. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.11.006>]

- 무스카린성 수용체는 정상 또는 장애가 있는 방광의 수축에 관여하며 항무스카린제는 선택적으로 배뇨근의 무스카린성 수용체를 차단하여 방광의 수축 능력을 감소시킵니다.

항무스카린제는 주로 방광의 저장단계에 작용하여 방광의 수용 능력을 증가시키고 절박성을 감소시킵니다. 부교감신경은 일반적으로 이러한 저장단계에서 활동하지 않습니다.

항무스카린제는 일반적으로 경쟁적 길항제입니다. 배뇨 시에는 아세틸콜린이 대량 방출되는데 이때 항무스카린제의 효과가 감소되어야 하며 그렇지 않은 경우 배뇨근의 수축력을 감소시켜 배뇨곤란을 일으킬 수 있기 때문입니다.

확실히 고용량의 항무스카린제는 배뇨곤란을 일으킬 수 있습니다. 그러나 대체로 과민성 방광의 치료 농도 정도에서는 배뇨곤란을 일으킬만한 유의한 배뇨 수축 감소가 나타나지 않습니다.

[K.-E Andersson & M Yoshida. (2003). Antimuscarinics and the Overactive Detrusor—Which Is the Main Mechanism of Action? *European Urology*, vol 43, issue 1, p1-5, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00540-7](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00540-7)]

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</div> <div>(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/</div> <div>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/</div> <div>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>