

| 특집 |

Drug-induced musculoskeletal disorders

...국내 의약품 안전성 정보...

● '초산시프로테론·에티닐에스트라디올' 함유제제에 안전조치 강화

식약처는 유럽의약품청(EMA) 및 프랑스 국립의약품건강제품안전청(ANSM) 정보사항에 따라 '초산시프로테론·에티닐에스트라디올' 함유제제의 여드름 적응증 관련 위해성이 유의성을 상회한다고 판단하여, 의·약전문가에게 꼭 필요한 경우 외 처방·조제 자제를 당부하는 내용의 안전성속보를 발행하였다.(13.1.30) 식약처는 전문가 학회 자문, 국외 허가사항 등을 종합적으로 검토하여 허가변경에 대한 사전예고를 실시하였다.(13.12.4)

● 대상품목 현황

- 바이엘코리아(주) '다이안스35정' 등 3개 업체, 3품목

● 의약전문가를 위한 권고사항

- 동 제제는 가임기 여성의 다음과 같은 안드로겐 의존성 질환의 치료로 사용해야 한다.
 - 중등도 및 중증 여드름(지루 수반 여부와 관계없이)
 - 안드로겐성 다모증
- 동 제제는 여드름 치료를 위해 국소성 치료제 및 전신 항생제를 이용한 치료가 실패한 이후에 사용해야 한다.
- 동 제제는 다른 호르몬성 피임제와 병용해서는 안된다.
- 의사는 혈전색전증 위험 및 연령, 흡연, 비만, 가족력 등과 같은 혈전색전증 위험인자에 대하여 환자와 사전에 상담해야 한다.

- MFDS, 7/JAN/2014 -

...해외 의약품 안전성 정보...

● 산과적응증에 속효성베타효능제 사용제한 권고

유럽의약품청(EMA)에서는 '속효성베타효능제'의 위해성 평가 결과, 고용량으로 조기진통 억제 등 산과적응증에 사용 시 임신부 및 태아 모두 심각한 심혈관계 부작용이 발생하며, 경구제의 경우 더이상 산과적응증에 사용되지 않아야 한다고 결론을 내렸다. 다만, 주사제는 임신 22주에서 37주 사이에 최대 48시간 동안 조기진통 억제에만 사용 가능하다고 하였다. 식약처에서는 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성에 대한 평가를 통하여 필요한 안전조치를 신속히 취할 계획이다.

현재 국내에서 속효성베타효능제로 산과적응증이 있는 품목은 '리토드린' 함유 제제이며, 그 밖의 성분은 경우 기관지천식치료제로 허가되어 있다.

● 리토드린 함유제제

- 허가현황 : (경구제) 제이더블유중외제약(주) 라보파서방캡슐 (주사제) 제이더블유중외제약(주) 라보파주
- 적응증(경구, 주사) : 부인과영역의 수술 후 조산방지, 질박조산, 태아질박가사
- '중증의 심질환 환자에 투여금지' 등 심혈관계 부작용 관련내용이 허가사항에 반영되어 있다.

● 환자를 위한 권고사항

- 속효성베타효능제를 고용량으로 사용했을 때 임신부와 태아 모두 심장과 혈액 순환에 영향을 미치는 문제가 발생할 위험성이 있다.
- 속효성베타효능제로 치료받고 있는 환자는 의문사항이나 우려사항을 담당의사 또는 약사와 상담해야 한다.
- 리토드린 함유 제제 사용 후 이상반응이 발생할 경우 한국의약품안전관리원으로 유해사례를 보고하도록 한다.

- FDA, 31/OCT/2013 -

아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

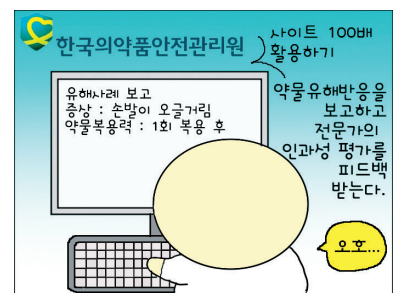
· 의약품 안전성 정보	1면
· Drug-induced musculoskeletal disorders	2-3면
· 2013년도 ADR 보고 데이터 분석	4면



한국의약품안전관리원

Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR



※ ADR : Adverse Drug Reaction

Drug-induced musculoskeletal disorders

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스내과 박 경 수

1. 관절 증상

Quinolone계 항생제는 하지 관절에 관절통을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 하지만 관절이 붓는 경우는 드물고, 관절 손상도 일으키지 않는다. 관절 증상은 약물 복용을 시작한 지 2주 정도 지나서 생기며, 주로 젊은 사람들에게 잘 생긴다. B형간염백신이나 Rubella백신 접종 뒤에 근골격계 증상이 생길 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 대부분 저절로 좋아지지만 드물게 류마티스관절염과 같은 지속성 다발성관절염으로 진행되는 경우도 있다. 방광암 치료를 위해 방광내 BCG 투여를 받은 환자들 중 1%내외에서 무릎을 비롯한 하지 관절 두세 곳에 통증, 염증이 생기기도 한다. B형간염, C형간염 치료에 쓰이는 interferon-alpha도 관절통을 일으킬 수 있고, 드물게 류마티스관절염과 비슷한 다발성관절염을 일으키기도 한다. 이런 경우 interferon 투여를 중지하고 소염진통제 또는 스테로이드를 투여하면 좋아진다. G-CSF, GM-CSF와 같은 조혈촉진제는 중성구 회복기에 뼈나 근육의 통증을 일으킬 수 있고, 류마티스관절염 환자의 관절 증상을 악화시킬 수도 있다. 골다공증 치료에 쓰는 bisphosphonate는 특히 고용량으로 쓸 경우, 급성염증반응으로 근육통, 관절통, 뼈의 통증 등의 독감증상(flu-like symptom)을 일으킬 수 있다. 철분 과다 환자에게 쓰이는 deferiprone도 일시적으로 관절통이나 관절부기, 근육통을 일으킬 수 있다.

2. 관절 주변 염증 (periarticular disorders)

Fluoroquinolone계 항생제, 특히 pefloxacin, ofloxacin은 건염(tendinopathy)을 일으킬 수 있는데 그 빈도는 0.14~0.4% 정도라고 보고되었다. 대체로 투여를 시작한 지 1-2주 정도에 생기는데 achilles tendon에 잘 생기고 양측에 오는 경우가 많다. 위험인자로는 60세 이상, corticosteroid 투여, 신기능부전 등이 있다. 만성피부염의 치료에 쓰이는 비타민A 유도체인 isotretinoin, acitretin같은 합성retinoids는 장기간 사용할 경우 골화근부착부염(ossifying enthesopathy)을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.

3. 고요산혈증 및 통풍

Thiazide, furosemide 등 이뇨제는 요산 배출을 감소시켜서 혈중 요산을 증가시키지만 통풍까지 일으키는 경우는 흔하지 않다. 그런데 통풍 환자에서 allopurinol 등 요산저하제 치료를 시작한 지 얼마 되지 않은 경우 통풍 발작이 잘 오기 때문에 요산저하제 투여 초기에는 colchicine을 예방목적으로 쓰는 것이 좋다. 장기이식 뒤 cyclosporine을 복용하는 환자에서도 통풍이 잘 생긴다고 알려져 있고, 결핵약인 ethambutol, pyrazinamide도 혈중 요산을 올리고, 간혹 통풍을 일으키기도 한다. 한편 pyrazinamide는 통풍과 관계없이 관절통을 일으킬 수도 있다.

4. 골다공증

장기간의 스테로이드(corticosteroids) 투여는 골세포의 증식, 골세포기능 그리고 apoptosis에 영향을 미쳐서 이차성 골다공증을 잘 일으키는 것으로 알려져 있다. 스테로이드는 골밀도 저하뿐만 아니라 골질(bone quality)도 나쁘게 해서 골절의 위험을 높인다. 이를 예방하기 위해서는 스테로이드 투여 초기부터 칼슘, 비타민D를 보충해 주는 것이 중요하며 골다공증이 있는 경우 적극적으로 경구 bisphosphonate제제를 투여하는 것이 좋다. 항응고제 중 unfractionated heparin은 low-molecular weight heparin과는 달리 골대사에 나쁜 영향을 미쳐서 골밀도 감소를 일으킨다고 알려져 있다. 하지만 다른 항응고제인 warfarin은 폐경기 여성에서 골밀도를 감소시키거나 골절을 증가시키는 부작용은 없다고 보고되었다. 항정신병약물(antipsychotics)인 risperidone, haloperidol, chlorpromazine 등도 골밀도를 감소시킨다는 보고가 있다. Rifampin이나 antiepileptic drug (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)처럼 cytochrome P450을 유도하는 약물들은 비타민D 대사를 촉진시켜서 장기 복용시 비타민D 결핍을 일으켜 골밀도를 감소시킬 수 있기 때문에 이런 약제들을 투여할 때는 칼슘, 비타민D 보충이 필요하다.

5. 무혈성골괴사

고용량의 스테로이드는 대표적인 무혈성골괴사의 원인이다. 무혈성골괴사는 대퇴골두(femoral head)에 제일 흔하게 생기는데, 관절 증상이 나타나기 전이라도 MRI 촬영을 해보면 골괴사 소견이 발견되는 경우가 많다. 이런 무혈성골괴사는 전신성홍반성루푸스환자에게 특히 흔하다고 알려져 있다. 최근에는 bisphosphonate에 의한 턱뼈의 무혈성괴사(osteonecrosis of the jaw)가 주목을 받고 있는데 여러 차례 정맥주사로 zoledronic acid를 투여받은 중양 환자들에서 많이 보고되고 있고, 빈도는 적지만 골다공증 치료를 위해서 장기간 경구로 alendronate를 복용한 환자들에서도 보고되었다. 그런데 이런 환자들 중에는 발치나 치아 감염 등 치아 문제가 있는 경우가 많아서, 치과 시술이 필요한 환자에게 bisphosphonate를 투여할 때는 주의를 요한다.

6. 근육병증

약물에 의해 유발되는 근육병증의 원인으로는 지질저해제인 statin제제가 가장 잘 알려져 있다. 가벼운 근육통부터 드물지만 치명적일 수도 있는 rhabdomyolysis까지 다양하게 증상이 나타날 수 있다. 친수성(hydrophilic)인 pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin 등과 달리 친유성(lipophilic)인 simvastatin, atorvastatin은 근육조직내로 더 잘 침투한다고 알려져 있어서 주의를 요한다. 위험인자로는 고용량 statin 투여, 고령 환자, 신부전, 간기능이상, 당뇨, 갑상선기능저하, fibrate유도체와의 병용 등이 있다. 스테로이드도 장복하면 하지 근위근(proximal muscle)의 근력 약화, 위축이 올 수 있다. 이는 triamcinolone, dexamethasone 등 fluorinated제제를 사용하는 경우에 더 흔하고, 저용량 스테로이드를 투여하는 경우에는 드물다. 증상은 대칭적이며, 통증이 없고, 다른 신경학적 이상소견을 동반하지 않으며, 혈중 creatine kinase도 정상인데, 스테로이드를 감량하면 호전되는 것이 특징이다. Colchicine은 나이가 많은 신부전환자에서 상당히 심한 근위근 근육병증을 일으킬 수 있는데 cyclosporine을 투여 중인 경우 그 위험이 더 높다. 항말라리아제제도 근육병증을 일으킬 수 있는데 최근 많이 쓰이는 hydroxychloroquine은 그 빈도가 낮다. AIDS 치료에 쓰이는 zidovudine도 가역적인 mitochondrial myopathy를 일으킬 수 있다고 알려져 있다. Penicillamine은 염증성 근육질환(inflammatory muscle disease)을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.

참고문헌

Bannwarth B. Drug-induced musculoskeletal disorders. Drug Safety 2007;30:27-46.

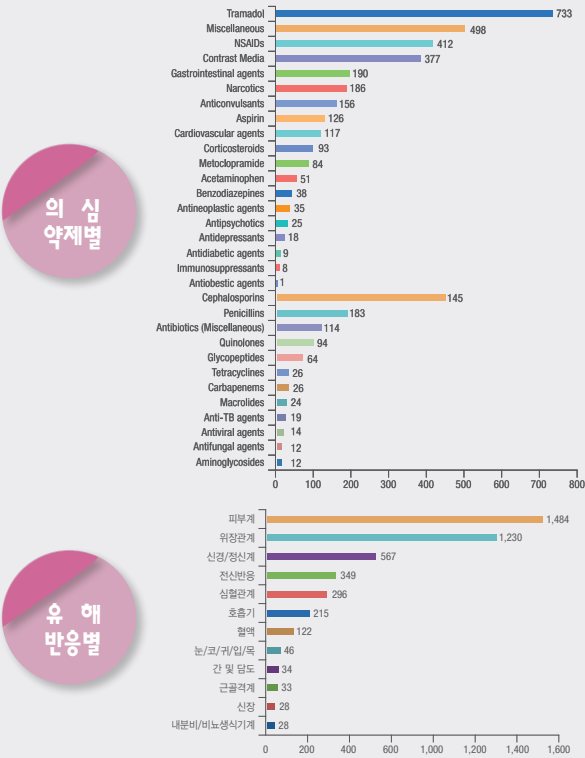
사례 1

환자정보	70세, 여, 다발성골수종	
의뢰일	2013년 9월 24일	
의심약물(성분명)	그라신주 300mcg (Filgrastim)	
유해사례	Bone pain, Myalgia	
유해사례 내용	상기 환자 2009년 다발성골수종 진단 후 본원 외래 진료 중이며 내원 일주일 전부터 시작된 복통을 주소로 응급실 경유 7월 31일 입원하였습니다. 항암제 투여 중 ANC 감소하여 9월 23일 그라신주 300mcg 피하주사 30분 후 NRS 8~9점 정도의 bone pain, myalgia 발생하였고 트리돌주 50mg(tramadol) 투여 후 증상 경감되었습니다. 9월 24일에는 그라신주 투여 30분 전 염산모르핀주 7mg, 부루펜정 200mg(ibuprofen) 투여하였으며 동일 증상 발생하지 않았습니다.	
평가결과	인과관계	심각도
	Probable/likely	Non-serious
문헌상 bone pain 등 filgrastim으로 인한 근골격계 통증이 22~33%의 높은 빈도로 보고되어 있음		

2013년도 ADR 보고 데이터 분석

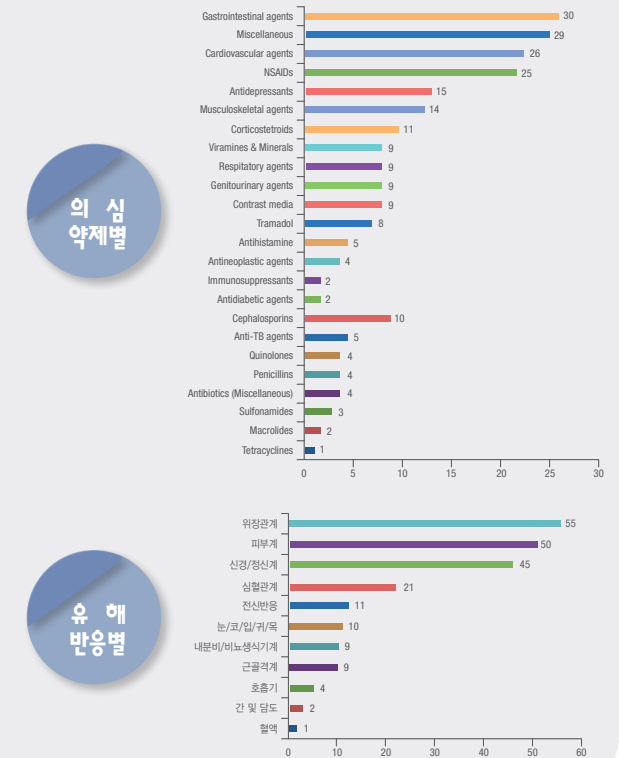
원내 ADR 보고

(2013. 1. 1 ~ 2013. 12. 31)



지역 ADR 보고

(2013. 1. 1 ~ 2013. 12. 31)



지역의약품안전센터 소식

◎ 아주대학교병원 지역약물감시센터, 2014년도 지역의약품안전센터로 지정

한국의약품안전관리원은 2014년도 지역의약품안전센터 지원계획에 따라 기존의 22개 센터를 포함, 총 27개의 지역의약품안전센터를 선정하였다. 아주대학교병원 지역약물감시센터는 2006년 지역약물감시센터로 지정된 이래 약물유해반응 모니터링 활동을 활발히 수행해 왔으며 2014년에도 지속적으로 이 사업을 이어갈 계획이다.

◎ 환영합니다^^

2014년 2월부터 진순경 간호사가 지역의약품안전센터의 새식구가 되었습니다. 진순경 간호사는 본원 지역임상시험센터에서 3년간 근무한 경력이 있는 재원으로 약물유해반응 모니터링 및 평가 업무를 맡게 되었으며 앞으로의 활약이 기대됩니다.

1월 우수 보고자

2014년 1월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **순환기내과 박진선, 응급의학과 김준영, 내과 이연경 선생님**께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **도병원약국의 이기쁨 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 2. 25

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://www.ajoumc.or.kr

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 지역의약품안전센터 편집인 | 이영희, 견진옥, 전하진, 이주현, 김선헌, 김세희, 진순경

* 본 소식지는 2014년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.