



Case Report

Levosulpiride 복용 이후 발생한 고프로락틴혈증 및 그 인과성 분석: 지역약국에서 보고된 부작용 증례

이희영^{1#} · 조유진^{1#} · 윤중식² · 지은희^{1,3*}

¹가천대학교 약학대학, ²노원 대호약국, ³인천광역시약사회 의약품식품안전센터
(2018년 4월 18일 접수 · 2018년 5월 25일 수정 · 2018년 5월 26일 승인)

Hyperprolactinemia after taking Levosulpiride and its Causality Assessment: An Adverse Event Reported by a Community Pharmacy

Heeyoung Lee^{1#}, Yu Jin Jo^{1#}, Joong Sik Yoon², and Eunhee Ji^{1,3*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

²Nowon Daeho Pharmacy, Nowon Pharmaceutical Association, Seoul 01694, Republic of Korea

³Center for Drug and Food Safety, Incheon Pharmaceutical Association, Incheon 22218, Republic of Korea

(Received April 18, 2018 · Revised May 25, 2018 · Accepted May 26, 2018)

ABSTRACT

Levosulpiride is one of the most frequently prescribed medicines in Korea. An adverse drug reaction (ADR) after taking levosulpiride was reported at a community pharmacy in Korea. A 31-year-old woman reported the symptoms of lactation and amenorrhea after taking levosulpiride; an evaluation of whether these symptoms were caused by the medication was therefore necessary. Several tools can be used to determine if the ADR resulted from the administered drug or other factors, including the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) criteria, the Naranjo scale, and the Korean causality assessment algorithm (Ver. 2). The causality was evaluated as “possible” by the WHO-UMC and Naranjo scales, but as “probable” by the Korean causality assessment algorithm (Ver. 2). In conclusion, the information provided did not indicate definite causality and there were slight differences in the results obtained from each assessment method.

KEY WORDS: Levosulpiride, adverse drug reaction, hyperprolactinemia, causality assessment, community pharmacy

Levosulpiride는 기능성 소화불량에 따른 증상 완화를 적응 증으로 국내에서 허가, 시판되고 있으며 2007년 기준 국내 제네릭 매출액이 257억원 규모에 이를 만큼 사용 빈도 또한 높은 약물이다. Levosulpiride의 다빈도 사용으로 인한 도파민 수용체 역제는 혈중 프로락틴 수치를 증가시키며 이는 뇌하수체 종양에서 비롯된 수치(>200 ng/mL)와도 유사하여 무월경증, 여성유방형성 및 유즙 분비 증상 등의 이상반응을 일으킬 위험을 높인다.¹⁾ 그러나, 이러한 고프로락틴혈증과 관련된 이상 사례에 대한 보고 및 연구가 국내외적으로 부족한 점과 levosulpiride가 미국 및 유럽 등에서 시판 허가 되지 않은 약물임을 감안할 때 고프로락틴혈증과 관련한 이상 사례에 대한 국

내 안전성 정보 수집 및 평가는 소비자의 안전을 위해 중요하게 고려되어야 한다.²⁻⁴⁾ 특히, 질병에 따른 처방 의약품수가 미국, 호주 등과 비교하여 2배에 이르고, 해당 질환이 아님에도 levosulpiride와 같은 소화제 처방 비율이 60%를 상회하는 국내 상황을 고려할 때 의약품 안전성 정보 수집 및 평가는 중요한 부분이라고 하겠다.⁵⁾

따라서 환자의 접근 용이성 등으로 인한 지역약국을 통한 이상사례 정보 수집이 중요하게 고려되고 있으며 그 보고 또한 증가하는 추세이다.⁶⁾ 그러나, 지역약국에서의 부작용보고의 짧은 역사, 제한된 환자자료, 숙련된 경험의 부족 등에 의해 부작용보고의 질적인 충실도 개선이 개선이 필요하다는 점을

*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea

Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829

E-mail: ehji@gachon.ac.kr

#H Lee and YJ Jo contributed equally to this work.

고려할 때 각 이상사례에 대한 개별적인 인과성 재평가는 필요한 것으로 사료된다.⁶⁾

이상사례에 따른 인과성 평가에 있어 사용되고 있는 알고리즘 중 대표적으로 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) criteria, Naranjo scale 및 한국형 알고리즘(ver. 2)이 있는데, 이들 간의 결론이 일치하지 않는다는 결과가 여러 연구에서 보고되고 있다.^{7,8)} 따라서, 본 증례 보고를 통하여 levosulpiride복용에 따른 고프로락틴혈증과 관련한 이상 사례를 기술하고 그 인과관계를 WHO-UMC 및 Naranjo 알고리즘과 한국형 알고리즘(ver. 2)을 이용하여 평가하고 그 결과를 비교해 보고자 한다.

증례 보고

31세 여성이 dexibuprofen 300 mg과 levosulpiride 25 mg를 처방 받은 후 서울의 한 지역 약국을 통해 이를 조제 받아 복용하였다. 복용 시작 후 유즙 분비가 15일 간 지속되고 무월경 증상을 보였으며 이러한 증상은 약물 복용을 중단하였을 때도 회복되지 않음을 지역 약국 약사에게 알렸으며 그 이후 재방문은 없었다.

이 이상사례를 두 명(HY와 YJ)의 연구자가 WHO-UMC, Naranjo 알고리즘 및 한국형 알고리즘(ver. 2)를 이용하여 독립적인 평가를 하였으며 평가 시 같은 결과가 발생하지 않을 경우 제 3의 연구자(EH)와의 상의를 통해 일치된 결과를 도출할 수 있었다.

우선, WHO-UMC 평가기준(Table 1)에 따라 인과성 평가를 시행하였을 때 WHO-UMC 기준 levosulpiride와 이상사례 간의 인과성은 ‘가능함(possible)’으로 판단되었다. 본 이상사례의 경우 약물 복용을 시작한 후 나타났으며 이를 설명할 수 있는 기전 및 보고가 존재하고, 병용 약물인 dexibuprofen과의 상호작용에 대해 아직 밝혀진 바가 없다는 점^{3,4)}과 투여 중단 후 증상의 회복이 이루어지지 않았음을 보고하였으나 시거나 증상 회복과 관련한 명확한 정보가 제공되지 않음이 고려되었다.

Naranjo 알고리즘(Table 2)에 따라 인과성을 평가한 결과, 약물을 복용한 뒤 이상사례가 나타난점(+1)과 기보고 사례가 존재한다는 점(+2)이 고려되었다. 그리고 dexibuprofen과의 상호작용으로 인한 이상사례로 판단하기 어렵다는 점이 고려되었다.^{3,4)} 그 외의 사항에 대해서는 최초 보고된 정보가 부족하다는 점을 종합하여 Naranjo 알고리즘 기준 총합 3점으로 평가되었고 이에 levosulpiride와 이상사례와의 인과성 평가 결과 ‘가능함(possible)’으로 나타났다.

마지막으로 한국형 알고리즘(ver. 2)(Table 3)에 따라 인과성 평가를 시행하였으며 약물을 복용한 뒤 이상사례가 발생한 점을 고려하여 시간적인 연계성이 있다는 점과(+3점) 국내 levosulpiride 허가 사항 중 이상반응에 반영되어 있는 점(+3점)이 고려되었다. 또한 병용된 약물과의 연관성을 설명할 수 없다는 점(+2점)을 반영하여 한국형 알고리즘(ver. 2) 기준 총합 8점으로 levosulpiride와 본 이상사례 간의 인과성 평가 결과는 ‘상당히 확실함(probable)’으로 판단되었다.

Table 1. Causality assessment using WHO-UMC criteria

| Causality term | Assessment criteria |
|-----------------------------|---|
| Certain | <ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake •Cannot be explained by disease or other drugs •Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) •Event definitive pharmacologically or phenomenologically •Rechallenge satisfactory, if necessary |
| Probable/likely | <ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake •Unlikely to be attributed to disease or other drugs •Response to withdrawal clinically reasonable •Rechallenge not required |
| Possible | <ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake •Could also be explained by disease or other drugs •Information on drug withdrawal may be lacking or unclear |
| Unlikely | <ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) •Disease or other drugs provide plausible explanations |
| Conditional/Unclassified | <ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality •More data for proper assessment needed, or •Additional data under examination |
| Unassessable/Unclassifiable | <ul style="list-style-type: none"> •Report suggesting an adverse reaction •Cannot be judged because information is insufficient or contradictory •Data cannot be supplemented or verified |

Table 2. Causality assessment using Naranjo scale

| Question | Answer | Score |
|--|-------------|----------|
| Are there previous conclusive reports on this reaction? | Yes | +1 |
| Did the adverse event appear after the suspected drug was administered? | Yes | +2 |
| Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered? | Do not know | 0 |
| Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered? | Do not know | 0 |
| Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction? | Do not know | 0 |
| Did the reaction reappear when a placebo was given? | Do not know | 0 |
| Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic? | Do not know | 0 |
| Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased? | Do not know | 0 |
| Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? | Do not know | 0 |
| Was the adverse event confirmed by any objective evidence? | Do not know | 0 |
| Total score | | +3 |
| Causality evaluation ¹⁾ | | Possible |

Highly Probable : score≥9, Probable : 5-8, Possible : 1-4, Doubtful : 0

Table 3. Causality assessment using Korean causality assessment algorithm (ver.2)

| Question | | Score |
|---|---|--|
| Chronological relationship | Is there any information on chronological relationship of the suspected drug and ADR? | Appropriate chronologic relationship +3 +3 |
| Dose reduction or discontinuation | Is there any information on dose reduction or discontinuation? | No information 0 0 |
| Past ADR history | Have you ever experienced ADR with the same or similar drug? | No information 0 0 |
| Concomitant medication | Is there any information on drugs being taken concomitantly? | Cannot explain the association between ADR and the concomitant drug +2 +2 |
| Non-drug cause | Is there any information on non-drug cause? | No information 0 0 |
| Any known information on the suspected drug | Is there any information on the suspected drug? | Indicated in approved materials by MFDS +3 +3 |
| Re-administration | Is there any information on re-administration? | No information 0 0 |
| Specific testes | Specific tests such as plasma drug concentration monitoring? | No information 0 0 |
| Total score | | +8 |
| Causality evaluation ¹⁾ | | Probable |

Certain≥12, Probable : 6-11, Possible : 2-5, Unlikely≤1

고 찰

본 증례보고에서 발생한 이상사례의 경우 고프로락틴혈증에서 발생시킬 수 있는 증상들, 즉 유즙분비 및 무월경 증상을 보이는 경우로써 levosulpiride 복용으로 인한 전형적인 고프로락틴혈증에 해당하였다. 이러한 고프로락틴혈증의 경우 levosulpiride의 복용이 증가함에 따라 증상의 심각성이 가중되며 최근 국외의 한 보고에 의하면 혈중 프로락틴 수치가 273 ng/ml까지 증가하여 정상 혈중 프로락틴 수치인 3.7~17.9 ng/ml과 큰 차이를 보이던 점을 고려할 때 반복된 levosulpiride 복용에 따른 이상사례의 발생에 주의를 기울여야 한다.¹⁾ Levosulpiride의 경우 추체외로중후군과 같은 이상사례가 다

른 antidopaminergic계에 비해 발생 빈도가 낮다는 점 등의 이유로 다른 약물과의 병용처방이 빈번함에도 국내 시판 후 조사의 결과의 부재로 인해 이상사례 발생률 등의 국내 안전성 정보의 추가 보고가 필요 시 되는 상황이다.⁹⁾ 한국의약품안전관리원의 보고 현황(2015년 12월부터 2016년 12월까지)을 바탕으로 2017년 2월에 발행된 '대한약사회 지역의약품안전센터 소식지'에 따르면 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR) 보고와 관련하여 levosulpiride에 의한 ADR이 480건 가량 되었다. 이를 감안할 때, levosulpiride 사용과 관련된 국내 이상사례 발생에 따른 보고 및 인과성 평가가 필요한 것으로 사료된다.¹⁰⁾

또한, levosulpiride 복용에 따른 본 이상사례의 인과성 평가

시 WHO-UMC 및 Naranjo 알고리즘을 통한 평가 결과 ‘가능함(possible)’으로 평가되었으며 한국형 알고리즘(ver.2.0)으로 평가 시 ‘상당히 확실함(probable/likely)’으로 평가되었다. 이러한 인과성 평가는 본 levosulpiride의 복용에 의한 이상사례가 ADR에 해당함을 보여주는 것으로 지역 약국에서 보고된 이상사례의 평가 결과 또한 허가 사항의 내용과 일치하고 있음을 나타낸다. 그러나, 본 이상사례의 경우 각 평가 방법 간에 결과적 차이를 보이고 있는데 이러한 현상은 평가 항목에서 제시하고자 하는 객관적인 증거 판단에 의한 것으로 기존의 연구들에서 그 차이를 보고한 바 있다.⁸⁾ 특히, 한국형 알고리즘의 경우 그 이상사례에 따른 인과성이 과대평가되는 점이 지적된 바 있으며 지역 약국에서 발생된 본 이상사례 보고와 같이 이상사례와 관련한 충분한 정보를 제공하지 못하는 상황에서 같은 경향성을 보임으로 인해 한국형 알고리즘 사용과 관련하여 제공되는 환자의 이상사례 정보양에 따른 추가적인 비교 연구가 필요할 것으로 판단된다.¹¹⁾

본 보고와 관련한 제한점은 지역약국에서 발생한 사례이며 이상사례에 대한 경과 등의 정보 부족으로 인한 정확한 평가가 진행되지 않은 점을 들 수 있다. 지역약국의 특성 상 검사 수치가 같은 환자 개인의 임상적 정보를 수집하기 어렵다는 점이 고려될 수 있으나 환자의 이상사례 관련 과거력, 이상사례에 따른 경과(추적조사 등)에 대한 정보 수집은 필요하므로, 일선 지역 약사들의 이러한 정보에 대한 보다 적극적인 관심과 수집이 더욱 요구 될 것으로 판단된다.

결 론

이번 연구를 기점으로 추후 levosulpiride의 복용에 따른 고프로락틴혈증의 발생으로 인한 이상사례는 국내적으로 지속적인 보고가 필요할 것으로 판단되며 국내외적인 안전성 정보의 추가적인 내용이 의료진에게 전달됨으로써 환자의 안전한 levosulpiride의 복용이 확보되어야 할 것으로 보인다. 또한, 현재의 이상사례 인과성 평가 방법은 서로 일치 하지 않는 점과 환자에 대한 충분한 정보가 수집되기 어려운 지역 약국의 특성을 고

려할 때 지역약국에서 접수된 이상사례의 인과관계 평가를 위한 적절한 방법이 추후 연구되어야 할 것으로 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 인천광역시약사회의 의약품식품안전센터 운영에 대한 사업비 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Kuchay MS, Mithal A. Levosulpiride and Serum Prolactin Levels. *Indian J End Metab* 2017;21:355-8.
2. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Levosulpiride Label. Available from http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item_Seq=200000519. Accessed December 10, 2017.
3. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drug Products. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed December 10, 2017.
4. European Medicines Agency (EMA) Medicine Label. Available from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=. Accessed December 10, 2017.
5. Hankyoreh. The mean number of prescribing medicines is four which is double of the U.S.; caused by unrestricted prescribing for anti-peptide agents. Available from <http://www.hani.co.kr/arti/society/health/246809.html>. Accessed February 10, 2018.
6. Korean Pharmaceutical Association. Press Releases. Available from <http://kpanet.or.kr/>. Accessed April 10, 2018.
7. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Causality assessment of spontaneously reported adverse drug events: Comparison of WHO-UMC criteria and Naranjo probability scale. *Int J Risk Saf Med* 2007;19(4):223-7.
8. Belhekar MN., Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol* 2017;46:117-20.
9. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:168-75.
10. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Korean Pharmaceutical Association. News Letter for Regional Pharmacovigilance Center 2017.
11. Kyung EJ, Ryu JH, Kim EY. Evaluation of adverse reactions to contrast media in the hospital. *Brit J Radiol* 2013;86:20130418.