<별지1>

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(☑최초, ☐변경)

2010년 5월 31일

담당자	연구관	과 장
김영은	서수경	박윤주

종류: 안전성유효성심사(허가심사)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	접수번호 : 20100027157 접수일자 : 2010.3.15
③ 제 품 명	프로류킨주(알데스류킨, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 439
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1바이알 중 주성분 : 알데스류킨 (별규) 18000000 IU		
⑥ 성 상	무색의 바이알에 들어있는 백색의 덩어리		
⑦ 효능효과	성인(18세 이상)의 전이성 신장세포암, 단 아래의 3가지 예후인자를 동시에 전부 가진 환자는 제외한다. - 환자의 상태가 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 1또는 그 이상인 경우 - 전이된 부위(폐전이, 골전이, 기타 부위로의 전이로 분류함)가 1군데보다 많은 경우 - 종양의 최초 진단일과 프로류킨 치료 시작일자 사이의 기간이 24개월 미만인 경우		
⑧ 신청용법용량	1. 정맥투여 치료시작 전에 사용상의 주의사항을 잘 검토하여야 한다. 연속수액으로 24시간마다 체표면적 ㎡당 18 X 10^6 IU를 5일간 투여한 후 2~6일간 휴약한 다음, 추가로 정맥주를 5일간 연속투여하고 3주간 휴약한다. 이를 1 유도주기로 한다. 1 유도주기의 3주 휴약후 제 2 유도주기를 시행한다. 반응이 생겼거나 질환이 안정된 환자에게는 유지주기로, 연속수액 정맥주로 5일을 1주기로 하여 24시간마다 체표면적 ㎡당 18 X 10^6 IU를 4주 간격으로 4주기까지 투여한다. 만약 환자가 권장용법용량을 받아들이지 못할 경우에는 용량을 줄이거나 독성이 완화될 때까지 투약을 중지한다. *용량조정지침 : 받아들일 수 없는 심각한 독성이 나타나는 경우에는 프로류킨의 투여를 중지하여야 한다. 그 후 프로류킨의 재투여는 독성 발현 여부를 관		

	찰하여 독성이 나타나지 않는다는 것이 명확할 때까지 50%의 용량에서 실시하여야한다. *주의 : 용량조정을 할 경우 수액주의 주입속도를 빨리 하거나 수액투여기간을 연장함으로써 이를 보충하여서는 안된다. 이들은 프로류킨의 독성을 증가시킬 수도 있다. 2. 피하투여 치료시작 시 사용상의 주의사항을 면밀히 검토해야 하며 전이성 신장세포암을 가진 성인 환자에게 추천되는 용량은 다음과 같다. 매일 18 X 10^6 IU를 5일간 피하투여한 후 2일간 휴약한다. 다음 3주간의 투여에서 각 주의 1, 2일은 18 X 10^6 IU를, 3, 4, 5일은 9 X 10^6 IU를 피하투여한다. 6, 7일은 투약하지 않는다. 1주 휴약 후 위의 4주 투여주기를 반복한다. 반응이 있거나 질환이 안정된 환자에게는 위에서 언급한 투여 싸이클로 유지주기를 실시한다. 추천용량에서 잘 견디지 못할 경우 용량을 감소하거나 독성이 감소할 때까지 투여를 중지한다. 고령자 : 고령자는 부작용에 더 민감할 수 있으므로 투여에 주의를 요한다. 소아 : 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	밀봉용기에 넣어 암소에서 2-8℃냉장보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	사용상의 주의사항 업데이트
⑪ 약리작용기전	IL-2
⑫ 국내외 사용현황	국내 기허가 2007.3.28
⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제2009-56호(2009.7.15) “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정” 제5조 제2항 제4호(제9조에 따른 허가 항목 중 제3호부터 제13호까지의 규정에 해당하는 사항을 변경허가 받고자 하는 경우), 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경
⑭ 검토결과	시정적합

시정사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 수정하시기 바랍니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 암화학요법제 사용에 경험을 가진 자격 있는 의사의 지도감독하에 투여하여야 한다. 이 약의 투여는 환자의 임상 및 실험 Parameter의 추적을 위한 집중관리기능을 가진 병실에서 실시할 것이 권장된다.

   프로류킨을 사용한 요법은 탈륨 스트레스 테스트(thallium stress test)와 폐기능시험을 거쳐 정상적인 심, 폐기능을 가진 환자에게만 사용되어야 한다. 또한 테스트 결과로는 정상이나, 이전에 심장이나 폐질환의 기왕력이 있는 환자들에게는 아주 세심한 주의를 기울여 투여해야 한다.

2) 이 약의 투여는 혈장단백과 체액의 혈관외로의 유출 및 혈관의 긴장상실로 특징지어지는 모세혈관누출증후군(CLS)과 연관되어 있다. CLS은 저혈압과 장기내 관류감소를 일으키고, 사망에 이르게 하는 중증의 CLS가 보고된 바가 있었다. 모세혈관누출증후군(CLS)은 보통 이 약 투여 후 1시간 이내에 나타난다. 모세혈관누출증후군의 빈도와 중증도는 정맥내 점적주입보다 피하주사 후에 더 낮다. 일부 환자에서 저혈압이 특정 치료 없이 해결되고, 일부 다른 환자에서는 정맥용 수액제(intravenous fluids), 알부민, 또는 저용량의 도파민(난치의 경우)의 주의 깊은 사용이 필요하다. 이러한 처치가 실패한다면, 이 약의 투여를 중단하도록 한다. 정맥용 수액제를 투여할 때, 모세혈관 누출에 의한 2차성 페부종의 위험과 혈관내 체액 부피 증가에 따른 잠재적 이익을 주의하여 비교하여야 한다.

3) 이 약은 기존에 존재하는 자가면역질환을 악화시켜 생명을 위협하는 합병증을 유발할 수 있다. 자가면역질환의 기왕력이 없는 환자에게서도 인터류킨-2에 대한 자가면역현상이 생길 수 있으므로 갑상선의 기능 장애 및 다른 자가면역현상과 관련된 증상이 나타나는가에 대하여 면밀히 관찰하여야 한다. 비활동성 크론병(Crohn's disease)을 가지고 있는 몇몇 환자에게서 이 약 투여 후 병이 활성화되어 수술을 필요로 했던 보고가 있다.

4) 이 약 투여로 심한 기면상태(lethargy) 또는 졸음(somnolence)를 일으킨 환자에게는 이 약의 투여를 중지하여야 하며 계속적인 투여는 혼수상태를 일으킬 수도 있다.

5) 수포음(rales)이 발생한 환자, 호흡수가 증가한 환자 또는 호흡 곤란을 호소하는 환자에게서는 폐기능을 잘 관찰하여야 한다. 어떤 환자에 있어서는 일시적인 호흡 부전시 삽관(intubation)이 필요한 경우도 있다. 삽관은 이 약을 정맥 투여했던 환자에서만 보고되었다.

6) 이 약을 투여 받는 동안 환자는 과민성, 혼동 또는 우울증을 포함한 정신상태의 변화를 일으키기도 한다. 투약을 중단하면 가역적으로 회복되나 이러한 정신상태변화가 수 일간 지속될 수도 있

다. 이 약은 환자의 향정신성약물에 대한 반응에 변화를 줄 수 있다.

7) 이 약의 투여는 간 트랜스아미나제, 혈청빌리루빈, 혈청요소 및 혈청크레아티닌의 가역적인 상승을 초래하므로, 간장 및 신장 기능 부전환자에게서는 면밀한 관찰이 필요하다. 이 약은 병용 투여된 약물의 간 또는 신장에서의 대사 혹은 배설에 영향을 미칠 수 있다. 신독성 또는 간독성의 가능성이 알려진 약물과 병용 투여 시 주의하여야 한다.
8) 이 약을 피하주사로 투여했을 때 당뇨 환자에서 당 대사장애가 나타날 가능성이 있다.
9) 프로류킨의 독성은 세균감염에 의해 악화될 수 있으므로 기존의 세균감염은 프로류킨 투여전에 치료되어야 한다. 프로류킨 투여는 호중구의 기능을 손상시킬 수 있으며(화학주화능 저하), 또한 패혈증, 세균성 심내막염, 패혈성 혈전정맥염, 복막염, 폐렴 및 국소 카테타 부위의 감염 등 세균감염의 발생빈도 및 세균감염의 심각도와 관련이 있을 수 있다. 프로류킨 투여시 나타나는 세균감염의 원인균은 대장균에 의한 몇몇 경우를 제외하고는 Staphylococcus aureus 또는 Staphylococcus epidermidis이다. 특히 중심라인 (central line)을 가지고 있는 환자는 감염예방을 위하여 항생제를 투여해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) ECOG 2 이상인 환자
3) 아래 3가지 위험인자를 동시에 전부 가진 환자
   (1) 환자의 상태가 ECOG 1 또는 그 이상인 경우
   (2) 전이된 부위(폐전이, 골전이, 기타 부위로의 전이로 분류함)가 1군데보다 많은 경우
   (3) 종양의 최초 진단일과 프로류킨 치료 시작일자 사이의 기간이 24개월 미만인 경우
4) 중증의 심장병이 있거나, 병력이 있는 환자. 심장병이 의심되는 경우에는 stress test를 수행하여야 한다.
5) 항생제 치료를 요하는 심한 활성감염이 있는 환자
6) 도파민(dopamine) 또는 다른 혈압상승제(pressor-agents)에 금기증인 환자
7) 휴식시 PaO_2 〈60 mmHg인 환자
8) 주요 장기에 심각한 기능장애가 있는 환자
9) 중추신경계(CNS)에 전이된 환자 또는 발작질환이 있는 환자. 단 성공적으로 뇌전이 종양을 치료한 환자는 제외한다. (negative CT: 신경학적으로 안정적임)
10) 인재조합 인터류킨-2 등 인단백에 알려진 과민반응 병력을 가졌던 환자
11) 탈륨스트레스시험 혹은 폐기능시험 결과 비정상적인 사람
12) WBC<4,000 / mm^3, 혈소판<100,000 / mm^3, HCT<30% 인 환자.
13) 혈청 빌리루빈 및 크레아티닌 수치가 정상밖에 있는 환자.
14) 코르티코스테로이드를 필요로 할 가능성이 있는 환자.
15) 자가 면역질환 환자.
16) 장기 동종이식 환자
17) 프로류킨 1차 투여시 다음과 같은 증상을 나타낸 환자에게는 재투여해서는 안됨.
   ·지속적인 심실성 빈박(> 5beats)
   ·조절되지 않는 심장박동의 장애

·ECG 변화를 동반한 재발성 흉통
·협심증 혹은 심근경색
·72시간 이상의 삽관(intubation)이 필요한 경우
·심근주위의 심장압전(temponade)
·72시간이상의 투석을 요하는 신장장애
·48시간이상 지속되는 혼수 및 중독 정신병(Toxic psychosis)
·반복적인 혹은 조절이 어려운 간질증상
·장의 허혈/천공
·수술을 요하는 위장관 출혈

3. 이상반응

이 약의 이상반응의 빈도와 정도는 투여 경로, 용량 및 투여빈도에 비례한다. 통상 대개의 이상반응은 치료중단 1~2일내에 회복된다. 이 약을 연속 정맥주(C.I.V)로 투여받은 환자 중 적은 수(3%)가 이 치료와 관련된 이상반응으로 인하여 사망하였고, 피하주사 치료를 받은 환자에서는 1% 이하에서 이상반응으로 사망하였다.

1) 이상반응은 빈도에 따라 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 아래 표에 나열되었다. : 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100); 드물게 (≥10,000에서 <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000, 독립된 보고 포함); 알려지지 않음 (사용가능한 데이터로부터 평가하기 힘든 경우)

다음 이상반응은 임상시험 및 시판 후 사용에서 보고되었다.

감염 및 침습	
흔하게	기도 감염
혈액 및 림프계 장애*	
매우 흔하게	빈혈, 혈소판감소증
흔하게	백혈구감소증, 파종혈관내응고를 포함한 응고장애
드물게	무과립구증, 재생부량성 빈혈, 용혈성 빈혈
알려지지 않음	호중성백혈구감소증, 호중성백혈구감소성 발열
면역계 장애	
흔하지 않게	과민반응
드물게	아나필락시스
내분비 장애	
흔하지 않게	갑상선기능저하증, 감상선기능항진증**
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	식욕부진
흔하게	고혈당증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 탈수
흔하지 않게	고칼슘혈증
드물게	당뇨, 저혈당증
정신계 장애	

매우 흔하게	불안, 혼동
흔하게	과민성, 초조, 우울, 환각, 불면을 포함한 정신상태 변화
신경계 장애	
매우 흔하게	어지러움, 두통, 졸음
흔하게	신경계 장애, (감각이상, 신경병증을 포함한) 기재되지 않은 신경계 장애, 실신, 언어 장애
흔하지 않게	경련, 마비, 근육무력증, 미각 상실
드물게	기면, 혼수, 중추 신경계 병변
알려지지 않음	두개골내/대뇌 출혈, 백색질뇌증
눈 장애	
흔하게	결막염
드물게	시신경병증
심장 장애	
매우 흔하게	빈맥, 흉통, 협심증
흔하게	부정맥, 청색증
흔하지 않게	심근경색, 심혈관계 장애 (심부전, 심근염, 일시적 ECG 변화, 심근병증, 심계항진, 심근허혈 포함)
드물게	심실 운동감소증
알려지지 않음	심정지, 심낭삼출, 심장압전
혈관 장애	
매우 흔하게	저혈압
흔하게	정맥염, 고혈압
흔하지 않게	혈전증, 출혈
드물게	혈전정맥염
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
매우 흔하게	호흡곤란, 기침
흔하게	폐부종, 흉막삼출, 저산소증, 비 충혈
흔하지 않게	각혈, 코피
드물게	폐색전증, 성인 호흡곤란증후군
위장관 장애	
매우 흔하게	구토를 동반하거나/하지않는 구역, 설사, 구내염
흔하게	연하곤란, 소화불량, 변비, 직장 출혈을 포함한 위장관 출혈, 토혈, 복수
흔하지 않게	구순염, 위염
드물게	비활동성 크론병의 활성화, 췌장염, 장폐색
알려지지 않음	괴사/괴저를 포함한 위장관 천공
간담도계 장애	
흔하게	간 트랜스아미나제 및 알칼리포스파타제 상승, 젖산 탈수소효소

	상승, 고빌리루빈혈증
드물게	쓸개염, 치명적인 결과를 초래하는 간 부전
피부 및 피하조직 장애	
매우 흔하게	홍반/발진, 피부 벗겨짐, 가려움
흔하게	발한, 탈모
흔하지 않게	백반증, 퀸케부종
드물게	수포성 발진, 스피븐-존슨 증후군
근골격계 및 결합조직 장애	
흔하게	근육통, 관절통
신장 및 비뇨계 장애	
매우 흔하게	혈청 요소 및 혈청 크레아티닌 상승이 동반된 소변감소증
흔하게	혈뇨
흔하지 않게	신 부전
전신 장애 및 투여 부위 장애	
매우 흔하게	주사부위 반응**, 주사부위 통증**, 주사부위 염증**, 오한을 동반하거나/하지않는 발열, 권태감 및 피로, 통증, 부종성 체중증가, 체중감소
흔하게	부종, 점막염, 주사부위 결절, 저체온증
드물게	주사부위 괴사
* 대부분의 환자들은 투약 24~48시간 이내에 반동성 림프구증가증을 동반하는 림프구감소증, 호산구증가증을 경험한다. 이는 이상반응이 아니라 이 약의 항암작용과 관련이 있는 것으로 여겨진다. ** 주사부위 반응, 통증 및 염증의 빈도는 지속적인 정맥내 점적주입 후에 더 적다.	

2) CLS은 심장부정맥(심실상부 및 심실성), 협심증, 심근경색, 삽관이 필요한 호흡곤란, 위장관출혈 혹은 경색, 신장부전, 부종, 정신상태의 변화 등과 관련될 수도 있다. 모세혈관누출증후군의 빈도와 중증도는 정맥내 점적주입보다 피하주사 후에 더 낮다.
3) 대뇌 혈관염이 단독 및 다른 증상과 함께 보고되었다. 피하 및 백세포질성 과민반응성 혈관염이 보고되었다. 이들 중 일부는 코르티코스테로이드에 반응한다.
4) 인터페론-α 와 병용 투여한 후에 드물게 자가면역 및 염증 질환이 악화되거나 새로 발생하였다: 초생달형 IgA 사구체신염, 안구 중증근무력증, 염증성 관절염, 감상샘염, 수포성 유천포창, 횡문근 융해증, 스티븐-존슨 증후군. 중증의 횡문근융해증 및 심근경색을 포함한 심근 손상, 심근염 및 심실 운동감소증은 이 약(정맥내 투여) 및 인터페론-α를 동시에 투여받는 환자에서 증가하는 것으로 나타난다.
5) 박테리아성 감염 또는 감염의 악화 (예, 패혈증, 세균성 심내막염, 패혈증성 혈전성정맥염, 복막염, 폐렴 및 국소 카테터 부위의 감염)가 정맥내 투여 후 주로 보고되었다. 인터류킨-2와 관련하여 백색질뇌증이 문헌에서 드물게 보고되었고, 대부분이 HIV 감염 치료를 받는 환자들에서였다. 이를 설명할 수 있는 인터류킨-2의 역할은 불분명하다. 그러나 기회감염, 인터페론의 병용투여

및 여러 차례의 화학요법은 약물 투여를 받는 이들을 이러한 반응에 소인이 있게 하는 또 다른 요인이다.

6) 다음의 이상반응 보고는 373명의 환자(255명의 신장세포암 환자와 118명의 다른 종양 환자)에 대하여 매 8시간마다 15분 동안 투여하는 방법으로 연구한 보고이다. 많은 수의 환자에서 발생한 장기별 이상반응이 다음 표에 수재 되어 있다.

이상반응	발생율 (%)	이상반응	발생율 (%)
심혈관계		위장계	
저혈압	85	오심,구토	87
(혈압상승제가 필요한 경우)	71	설사	76
빈맥	70	위염	32
부정맥:	22	식욕부진	27
심방성	8	위장출혈	13
심실상부성	5	(수술 요하는 경우)	2
심실성	3	소화불량	7
방실접합부	1	변비	5
서맥	7	장천공/장폐색	2
조기심실성수축	5	췌장염	<1
조기심방성수축	4		
심근허혈	3	신경계	
심근경색	2	정신상태변화	73
심장마비	2	어지러움	17
울혈성심부전증	1	감각이상	10
심근염	1	특수감각이상	7
발작성박동(Stroke)	1	(시각, 언어, 맛)	
괴저	1	졸도	3
심주위삼출	1	운동기능이상	2
심내막염	1	혼수	1
혈전증	1	간질(대발작)	1
폐		신장	
폐울혈	54	뇨량감소/무뇨	76
호흡곤란	52	BUN상승	63
폐부종	10	혈청크레아티닌상승	61
호흡기부전		단백뇨	12
(삽관이 필요한 경우)	9	혈뇨	9
빈호흡	8	배뇨곤란	3
늑막삼출	7	투석을 요하는 신부전	2
천명	6	뇨저류	1
무호흡	1	빈뇨	1
기흉	1		
객혈	1	피부	

		소양증	48
간		홍반	41
빌리루빈 상승	64	발적	26
트랜스아미나제 상승	56	피부건조	15
알칼린포스파타제 상승	56	박탈성피부염	14
황달	11	자반/점상출혈	4
복수	4	담마진	2
간비대	1	탈모증	1
혈액학적		골격근계	
빈혈	77	관절통	6
혈소판감소증	64	근육통	6
백혈구감소증	34	관절염	1
혈액응고이상	10	근육경련	1
백혈구증가증	9		
호산구증	6	내분비계	
		갑상선기능저하	〈1
비정상적 실험실검사치			
저마그네슘혈증	16	전신적	
산증	16	발열/오한	89
저칼슘혈증	15	동통(모든 부위)	54
저인산혈증	11	복부	15
저칼륨혈증	9	흉부	12
고뇨산혈증	9	등	9
저알부민혈증	8	피로/쇠약감/권태	53
저단백혈증	7	부종	47
저나트륨혈증	4	감염	23
고칼륨혈증	4	(뇨도, 주사부위, 카테터팁,정맥	
알칼리증	4	염,패혈증포함)	
저혈당증	2	체중증가(≥10%)	23
고혈당증	2	두통	12
저콜레스테롤혈증	1	체중감소(≥10%)	5
고칼슘혈증	1	결막염	4
고나트륨혈증	1	주사부위반응	3
고인산혈증	1	알러지반응(비아나필락시스성)	1

* 여러가지 다양한 프로류킨요법으로 치료한 1800명의 환자들을 대상으로 한 또 다른 연구에서는 위의 테이블에 수재된 이상반응이외에 다른 심각한 이상반응이 나타났다. 이들 이상반응은 1 % 미만으로 나타났는데, 사망에 이르는 간장 혹은 신장부전, 십이지장궤양, 치명적인 장천공 및 장괴사, 치명적인 심장마비, 심근염 및 심실상부빈맥, 시신경염으로 인한 영구적 혹은 일시적 실명, 심각한 발열, 사망에 이르는 폐부종, 호흡정지, 치명적인 호흡기 부전, 치명적인 뇌졸증(stroke), 일시적인 허혈, 뇌수막염, 뇌부종, 심근주위염, 알러지성/간질성 신장염, 기관식도의 누관, 치명적인 폐색전, 자살에 이르는 우울증 등이 나타났다. IL-2로 치료한 악성 흑색종 환자에게서 지속적이지만 진행은 되지 않는 백반(vitiligo)도 관찰되었다.

4. 일반적 주의사항

1) 임상시험결과에 따르면, 전이성 신장세포암 환자는 4개의 위험군으로 구분되고, 이 약 투여 후 생존률 및 반응 정도를 예측할 수 있다. 4개 위험군은 치료 시작할 때의 위험인자 수에 따라 정의된다; 최저위험군 (위험인자 0개), 저위험군 (위험인자 1개), 중등 위험군(위험인자 2개), 고위험군(위험인자 3개). 반응율과 생존율 중앙값은 위험 인자 수에 따라 감소한다. 3개 위험 인자에 모두 양성인 환자는 이 약을 투여해서는 안된다. (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 항 참조)
2) 모든 환자는 치료시작 전에 전이성 신장세포암 환자를 모니터링하는데 일반적으로 필요한 테스트를 실시하며, 다음 검사를 약물투여 전과 투여 중 정기적으로 실시할 것이 권장된다.
   □표준혈액검사 - WBC, 분별수치, 혈소판수치 (프로류킨의 투여는 빈혈과 혈소판감소증을 유발할 수 있다.)
   □혈액화학적검사 - 전해질, 신장 및 간기능검사 (프로류킨은 소변감소증을 동반한 신장 기능부전 및 간 트랜스아미나제, 혈청 빌리루빈, 혈청 요소 및 혈청 크레아티닌의 가역적 수치 상승을 유발할 수 있다.)
   □흉부 X-ray

   심장기능에 대하여는 스트레스 탈륨 테스트(stress thallium test)를 실시하여 박출율(ejection fraction) 및 심벽운동(well motion)이 정상인가를 확인하여야 한다. 심벽기능이 의심스러운 경우에는 심전도를 측정하여 다시 한번 심벽기능을 확인함으로써 관상동맥질환의 가능성을 배제하여야 한다.
   또 매일 체온, 맥박, 혈압, 호흡수, 체중 등을 관찰하며 혈압이 90mmHg 이하로 내려간 저혈압 환자에게서는 특히 심장의 상태를 지속적으로 관찰하여야 한다. 만약 비정상적인 징조가 나타나면 심전도를 측정하여야 한다. 이러한 저혈압 환자들에게서는 체온, 맥박, 혈압 등을 매시간 측정하여야 하며, 또한 중심정맥압(central venous pressure)도 측정해야 한다.
   프로류킨 투여중 폐기능도 정기적으로 관찰하여야 하는데 호흡곤란, 빈호흡 (tachypnea) 및 수포음(rales)을 가진 환자는 특히 동맥혈액의 가스도 측정하여야 하며, 이 시험들은 임상적으로 지시된 횟수만큼 반복한다.
   심장기능은 매일 측정하여야하고 흉통, 심잡음, 갈롭(gallops), 불규칙한 리듬, 심계항진등이 나타날 경우 심전도시험이나 CPK (creatine phosphokinase) 측정시험을 실시한다. 심허혈이나 울혈성 심부전증이 있는 경우에는 탈륨(thallium) 시험을 다시 반복하여 실시한다.
3) 중대한 이상반응이 발생되었을 때는 용법□용량항에 따라 용량을 조절하여야 한다. 때로는 심각하고 사망에 이르게 하는 이상반응이 나타나기도 하지만 대부분의 경우에는 대처할 수 있는 정도의 이상반응이 나타나며, 이러한 이상반응은 대개의 경우 프로류킨 투여 중단 후 1~2일 내에 소실된다. 치료의 재시작에 대한 결정은 이상반응의 중증도와 독성증상들에 기초를 두어야 한다.

*다음의 경우 약물투여를 중지하며 회복되면 다시 투여한다.

장기	투여중지	재투여
심혈관계	- 심방세동 - 심실성빈박	- 완전히 정상적인 리듬을 회복했을 때

	- 서맥(재발성 혹은 지속성 혹은 치료를 요하는 경우) - 수축기 혈압이 90mmHg미만일 경우 (혈압상승제가 필요한 경우) - 심근경색이나 심허혈시에 나타나는 것과 같은 심전도 변화가 일어날 경우 - 심허혈의 증상이 나타날 경우	- 수축기혈압이 90mmHg 이상으로 안정되었을 때 - 심근경색이 사라지고 협심증 의심도가 낮을 때
폐	실온에서 산소포화도가 94%미만 이거나 비강을 통해 산소 2L를 공급시 산소포화도 90% 미만일 경우	산소포화도 94%이상 혹은 비강을 통해 산소 2L를 공급시 산소포화도 90% 이상일 경우
중추신경계	정신상태의변화, 중등의 착란, 혹은 흥분	정신상태의 변화가 완전히 해결되었을 때
전신	패혈증상, 임상적으로 환자가 불안정할 때	패혈증상이 해결되고 환자가 안정될 때.
신장	- 혈청크레아티닌이 4.5mg/dL이상 혹은 심한 용량 과부하, 산증 또는 고칼륨혈증의 존재하에 혈청크레아티닌이 4mg/dL 이상일 때. - 지속적인 뇨량감소, 혈청크레아티닌 상승을 동반한 16-24시간 동안의 요배출량이 10mL/시간 이하일 때.	-혈청크레아티닌이 4mg/dL 미만이고 체액과 전해질 상태가 안정될 때 -요배출량이 10mL/시간 보다 많고 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL이상 감소하거나 정상화되었을 때
간	뇌질환을 포함한 간기능 손상의 증상, 복수의증가, 간의 통증, 저혈당증	모든 간장 기능 손상증세의 완화
소화기계	Stool guaiac이 반복적으로 3-4보다 클 경우	Stool guaiac이 음성이 될 때
피부	수포성 피부염 혹은 기존의 피부염이 악화될 때 (국소 스테로이드제를 사용하면 안됨)	수포성 피부염증세가 완화될 때

4) 대부분의 환자에게서 치료시작 2-12 시간내에 혈압강하가 일어나며, 치료를 계속할 경우 임상적으로 문제가 되는 저혈압(수축기혈압이 90mmHg이하 혹은 기저선에서 20mmHg이하로 떨어진 상태) 혹은 관류 감소가 발생한다. 또한 혈장단백과 혈장의 혈관외로의 유출은 부종 및 삼출을 일으킨다.

주의 깊게 환자의 체액과 장기관류상태를 관찰하며 모세혈관누출증을 처치한다. 환자의 체액과 장기관류상태는 혈압과 맥박을 자주 측정하고 정신상태나 소변배출량을 측정함으로써 관찰한다. 혈압과 장기관류유지에 일정한 체액 및 혈압유지 처치가 필수적이므로 다량의 체액(예 : 고칼슘혈증 환자의 경우) 을 필요로 하는 환자의 경우에는 극심한 주의를 요한다.

체액감소증(hypovolemia) 환자에게는 콜로이드상 또는 크리스탈로이드상의 정맥용 수액제를 투여해준다. 체액감소증의 교정은 많은 양의 정맥용 수액제 투여를 필요로 하는 경우도 있으며, 이 경우 무절제한 정맥용 수액제 투여는 부종과 삼출을 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다. 혈관외 체액의 축적으로 인하여 부종이 흔하게 생기며, 드물게 복수, 흉수가 생기는 환자도 있다. 이런 증상을 치료하기 위하여는 체액감소증(예 :손상된 조직관류)도 체액축적(예 : 폐부종)도 일어나지 않는 상태로 체액의 균형을 맞추어 주는 것이 중요하다. 프로류킨은 뇨량감소를 동반한 신장 기능장애를 일으킬 가능성이 있으므로 체액과 전해질의 균형을 관찰하여야 한다.

임상경험에 의하면 저혈압이 나타나기 전에 dopamine(1-5㎍/㎏/min)을 투여하면 장기관류 특히 신장의 관류유지를 도와 소변배출량을 유지할 수 있음을 보여 주었다. 체증과 소변배출량은 주의깊게 관찰해야 하며 만약 장기관류와 혈압이 저용량 dopamine 투여로 유지되지 않으면 6-10㎍/㎏/min으로 양을 늘려 투여하거나 혹은 저용량 dopamine 과 phenylephrine(1-5㎍/㎏/min)을 함께 투여하기도 한다. 혈압유지제를 높은 용량으로 지속적으로 사용할 경우 심장박동장애를 일으킬 수도 있다.

장기관류 유지의 실패로 정신상태의 변화, 소변배출량 감소, 수축기 혈압저하(90mmHg이하) 및 부정맥이 나타나면 장기관류가 회복되고 혈압이 90mmHg이상으로 될 때까지 프로류킨 투여를 중지한다(용법□용량항 참조). 프로류킨 투여를 중지하면 모세혈관누출증은 곧 바로 회복된다. 대개 몇시간내에 혈압이 상승하며 과다삼출된 혈장단백 및 누출된 액이 재흡수되고 장기관류가 정상화된다. 만약 과다체중증가 혹은 부종, 특히 폐울혈로 인하여 호흡이 짧을 경우에는 일단 혈압이 정상화된 다음 이뇨제를 사용하여 회복을 촉진해 준다.

5) 프로류킨은 임상적으로 인지되지 않거나 혹은 치료되지 않은 중추신경계 전이환자에게서는 질환증상을 더욱 악화시킬 수도 있다. 이 약으로 치료를 받기 전에 모든 환자에 대하여 중추신경계로의 전이여부에 대한 치료와 평가를 실시해야한다.
6) 이 약은 장막표면으로부터 삼투를 악화시킬 수도 있다. 프로류킨 치료시작 전에 특히 주요장기에 손상을 주는 부위(예: 심막 삼출)에 삼출액이 있을 경우에는 이를 고려하여야 한다.
7) 이 약 투여 전 병력과 신체 검사의 보조로 ECG, 활동도, 활력징후, 관상혈관 질환의 객관적 평가, 흡연 또는 호흡기 질환의 병력이 있는 환자의 동맥혈가스 및 폐기능 검사를 실시한다.
8) 피하주사로 투여받는 환자에서 주사부위 반응은 흔하고, 가끔은 괴사가 함께 나타난다. 주사 부위를 바꿈으로써 이러한 반응 발생을 줄일 수 있다.
9) 권장용량으로 치료받은 대부분의 환자에게서 발열과 위장관 이상반응이 나타난다. 열을 내리기 위해 프로류킨 투여시 파라세타몰을 동시 투여할 수 있다. 고열과 관련된 오한을 치료하기 위해 페티딘(pethidine)을 투여할 수 있다. 다른 위장관 이상반응을 치료하기 위해 필요에 따라 진토제나 지사제를 사용할 수 있다. 소양발진환자에게는 항히스타민제를 병용투여할 수 있다.
10) 프로류킨 치료후 갑상선의 기능이 손상되는 경우가 있는데, 이는 자가면역질환의 징후일 수 있다. 또한 프로류킨은 세포면역기능을 향상시켜 장기이식환자에 있어서 이식거부반응의 위험성을 증가시키기도 한다.
11) 이 약의 투여는 빈혈 또는 혈소판감소증을 일으킬 수도 있다. 치료기간동안 모든 환자에 대하여 혈액학적 parameter에 미치는 영향을 관찰하여야 한다.
12) 발암성, 변이원성: 프로류킨의 발암성이나 변이원성에 대한 연구는 수행된 바 없다.
13) 운전 및 기계 사용능력 : 프로류킨은 운전 및 기계사용능력을 저하시킨다.

5. 상호작용

1) 프로류킨은 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 중추신경계 작용 약물과 병용 투여시 상호작용이 나타날 수 있다. 향정신성 약물(마취제, 진통제, 진토제, 진정제, 신경안정제 등)에 대한 반응을 변화시킬 수 있으므로 주의깊게 관찰한다.
2) 신장독성(예: aminoglycoside, indomethacin), 골수독성(예: 세포독성 항암제), 심장독성(예:doxorubicin), 간장독성(예: methotrexate, asparaginase)을 가진 약물들과 프로류킨의 병용투여는 이들 장기에 대한 독성을 더욱 증가시킬 수 있다.
3) 글루코코티코이드는 발열, 신장기능부전, 과빌리루빈혈증, 착란 및 호흡곤란 등의 프로류킨에 의한 독성들을 완화시키지만 프로류킨의 약효를 감소시킬 수 있으므로 병용투여해서는 안된다. 그러나 생명을 위협하는 증상이 발생한 환자는 텍사메타손으로 독성을 완화시킬 때까지 사용할 수도 있다.
4) 베타-차단제와 같은 혈압강하제는 프로류킨에 의한 저혈압을 더욱 악화시킬 수 있으므로, 혈압을 모니터링한다.
5) 요오드화 조영제에 대한 지연성 독성 : 다양한 IL-2치료를 받은 후 방사선 요오드화 조영제를 투여한 501명 환자중 12.6%(11-28%)에서 발열, 오한, 오심, 구토, 소양증, 발적, 설사, 저혈압, 부종, 뇨량감소 등의 급성 독성이 나타났다. 이들 부작용은 주로 조영제 투여 1-4시간 내에 나타났으며 IL-2에 의한 급성 독성과 비슷한데 그 원인에 대하여는 알려져 있지 않다. 대부분의 경우 IL-2 최종 투여후 4주내에 조영제를 투여함으로써 독성이 발생한 것으로 보고되었으나, 경우에 따라서는 IL-2 투여 후 몇 달 후에도 요오드화 조영제에 대한 독성이 발생하는 것으로 보고되었다. 프로류킨 치료를 받은 후 조영제 사용은 프로류킨을 투여하는 동안에 나타났던 독성이 다시 나타나게 할 수 있다. 대부분 프로류킨 마지막 투여 후 2주내에 발생하는 것으로 보고되었으므로 프로류킨 투여 후, 2주 이내에 조영제 사용을 하지않는 것이 권장된다.
6) 치명적인 종양 용해 증후군(Tumour Lysis Syndrome)이 cis-platinum, 빈블라스틴, 다카르바진과 병용 투여시에 관찰되었다. 따라서 이 약물들과의 병용투여는 권장되지 않는다.
7) 연속적으로 고용량 프로류킨과 항종양제 (특히, 다카르바진, cis-platinum, 타목시펜, 인터페론-α) 병용요법을 투여받는 환자에서 과민반응이 보고되었는데, 홍반, 가려움, 저혈압으로 나타났고, 항암요법 투여 후 몇 시간이내에 나타났다. 몇몇 환자에서는 의학적 중재가 필요하였다.

6. 임부, 수유부, 고령자 및 어린이에 대한 투여

1) 프로류킨이 생식 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없으나 효과적인 피임조치를 취하지 않은 생식 가능한 남□여 모두에게 투여하지 않을 것이 권장된다. 임신부에 치명적인 영향을 미치거나 생식능력에 영향을 주는지는 알려져 있지 않으나 임신부에게는 극심한 주의를 하여 치료로 인한 이익과 위험성을 잘 감안하여 투여하여야 한다. 실험동물을 사용한 연구에서도 생식, 배아 및 태아의 발달, 임신과정, 출생전 및 출생후 발달에 미치는 영향에 관한 안전성을 평가할 만한 충분한 자료가 확립되어 있지 않다.
2) 이 약물이 모유를 통하여 분비되는지의 여부는 알 수 없으나 많은 약물이 모유로 분비되고 또 프로류킨이 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 수유를 중단하든지 약물을 중단하든지 수유부의 약물필요성 정도를 잘 판단해서 결정하여야한다.
3) 고령자는 프로류킨의 이상반응에 더 민감할 가능성이 있으므로 투여에 있어서 주의를 요하며,

18세 미만의 어린이에 대한 안전성 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 임상검사치에의 영향

드물게 갑상선 기능저하 또는 항진, 과혈당증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증이 나타날 수있다.

8. 과량투여시의 처지

프로류킨의 이상반응은 용량의존적이다. 따라서 권장용량보다 초과하여 투여되었을 경우 환자에게서 심한 이상반응이 나타날 수 있다. 프로류킨은 혈장반감기가 짧으므로 이러한 이상반응들은 프로류킨의 투여를 중단했을 때 통상적으로 정상으로 전환되지만 증상이 계속될 경우는 치료를 요한다. 생명을 위협하는 독성증상이 나타날 경우 덱사메타손 투여로 개선되지만 이 경우 프로류킨의 치료효과는 감소한다.

9. 적용상의 주의사항

1) 용해방법 : 주사용 프로류킨 1 바이알을 주사용 증류수 1.2 ㎖에 용해한다. 거품이 지나치게 생성되는 것을 방지하기 위하여 바이알을 기울여 가만히 용해시킨다. 이때 바이알을 흔들어서는 안된다. 최종용해액은 ㎖당 18 x 10^6 IU 알데스류킨을 함유한 무색의 투명한 액체이어야 한다.
2) 희석방법 : 주사용 증류수에 용해된 프로류킨 1일 총용량을 0.1%인 알부민을 함유한 5% 포도당 주사액(필요에 따라 500 ㎖까지 사용)이 희석하여 24시간에 걸쳐 투여한다. 이때 人알부민은 안정제로 사용되며, 프로류킨 첨가전에 포도당 주사액에 첨가하여야 한다. 프로류킨은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 수액주는 멸균상태로 준비하여야 한다.
3) 권장된 방법이외에 다른 방법으로 용해 및 희석할 경우 활성감소를 초래할 수 있다.
4) 방부제를 함유한 주사용 정제수 및 0.9% 염화나트륨 주사액은 응집을 유발하므로 사용하여서는 안된다.
5) 다른 약물과 혼합하여 사용하여서는 안된다.
6) 프로류킨은 polypropylene, polyvinylchloride, polyolefine 및 유리로 만들어진 수액백이나 주사기를 사용하여 투여하여야 한다. In-line여과기가 장치된 투여장치나 기구는 프로류킨의 역가를 떨어뜨릴 수 있으므로 사용하여서는 안된다.
7) 유효기간이 지난 약물은 사용하여서는 안된다.

10. 저장상의 주의사항

1) 동결건조된 분말상태의 프로류킨은 2~8 ℃의 냉장고에 보관한다.
2) 용해한 프로류킨은 24시간까지 보관가능하다. 희석한 액은 용해후 48시간 이내에 사용하여야 한다. 용해 또는 희석한 액은 2~8℃의 냉장고 또는 2~30℃에서 보관한다. 끝.