

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 서울 열린약국 이병각 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



프로그랍캡셀 복용 후 저림 & 눈밑떨림 등 이상사례 경험

● 중증근무력증을 겪고 있는 44세 여성
여성이 프로그랍캡셀 복용 후 쥐가
잘 나고 눈밑이 떨리는 현상을 경
험하게 되었습니다. 약물의 용량을
유지하였으며 이상사례의 경과 여
부에 대한 정보는 없었습니다.

- 1) 환자 정보: 44세 여성
- 2) 이상사례: 근육경련(cramp)
- 3) 현재 병력: 중증근무력증
- 4) 복용 의약품 정보

**프로그랍캡셀(tacrolimus)
1mg BID**



**대한약사회
지역의약품안전센터**

평가 의견 및 참고 사항

● 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)' 으로 하였습니다.

● 프로그랍캡셀(tacrolimus)은 calcineurin 억제제로서 면역억제제입니다. 주로 이식에서의 거부반응 억제를 위해 사용되며 항류마티스 제(DMARD)로 충분한 효과를 얻을 수 없는 만성류마티스관절염에도 사용됩니다. 또한 위의 사례와 같이 다른 면역억제제에 치료효과가 없거나 이상반응의 발생으로 투여가 불가능한 경우의 중증근무력증에도 효능·효과가 있습니다.

Tacrolimus 등 면역억제제의 사용은 감염에 대한 감수성 증가와 림프종의 발생 가능성과 관련이 있으며 특히 고용량 사용시 신경독성 및 신독성을 유발할 수 있습니다. 또한 고칼륨혈증 발생 가능하므로 이 약 투여시 혈중 칼륨 농도를 자주 측정해야 하며 칼륨보전 이뇨제

를 병용하지 않도록 합니다.

또한 대사 이상반응으로 요당, 고칼륨혈증, 고뇨산혈증, 저마그네슘 혈증 등이 나타날 수 있으며 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만) 근육통, 관절통이 나타날 수 있습니다. Tacrolimus의 일반형 제제의 제3상 임상시험에서 약품을 투여받은 신이식, 간이식 환자들에게서 발현률 3%이상 15% 미만의 이상반응 중 전신성 경련, 사지 경련, 근무력증, 통증성근육경련(cramps), 움직임 감소 등이 보고된 바 있습니다.

▣ 상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

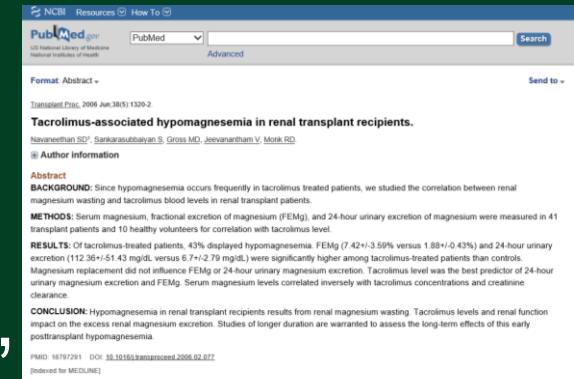
- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 가능함으로 평가합니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함'입니다.

2. 프로그램캡셀 복용 후 고칼륨혈증 혹은 고뇨산혈증, 저마그네슘 혈증, 때때로 산증이 나타날 수 있습니다. 때때로 근골격계 이상반응으로 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다공증, 관절질환, 통증성근육경련(cramps) 등이 나타날 수 있습니다.

이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 합니다.

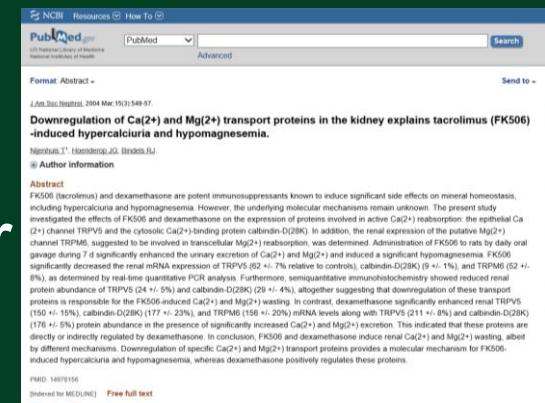
→ Navaneethan SD, et al.(2006), Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients, *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1320-2에 의하면 41명의 신장 이식 환자와 10명의 건강한 지원자를 대상으로 tacrolimus 농도와 혈중 마그네슘 농도, 마그네슘 배설 분율(fractional excretion of magnesium, FEMg),



24시간 동안의 소변을 통한 마그네슘 배설의 상관관계를 분석해 보았을 때 43%의 피험자에게서 저마그네슘혈증이 나타났으며 FEMg와 소변을 통한 마그네슘 배설은 tacrolimus를 투약 받은 군에서 유의하게 높았습니다. 마그네슘 보충제는 FEMg 및 소변을 통한 마그네슘 배설에 영향을 미치지 않았으며 혈중 마그네슘 농도는 tacrolimus의 농도 및 크레아티닌 클리어런스와 역의 상관관계가 있었습니다.

→ Nijenhuis T, et al.(2004), Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia, J Am Soc Nephrol. 2004 Mar ;15(3):549-57에 따르면 세포간 마그네슘의 재흡수에 관여하는 것으로 추정되는 마그네슘 양이온 채널 TRPM6이 신장에서 발현하는 것으로 나타났습니다. Tacrolimus (FK506)를 쥐에게 7일간 투여하였을 때 마그네슘 이온의 소변 배출이 유의하게 증가하였고 이에 의해 저마그네슘혈증이 나타났습니다. Tacrolimus의 투여는 신장에 있는 수송 단백질의 하향 조절(down regulation)을 유발시켜 마그네슘 이온의 배설을 현저히 증가시킬 수 있습니다.

→ Orlandi V, et al.(2004), Tacrolimus-associated myositis: a case report in a renal transplant patient. Transplant Proc. 2004 Apr;36(3):708-10에서는 tacrolimus 투여 후 근육에 염증이 생긴 55세 백인 남성의 사례를 소개하고 있습니다. 해당 환자는 1993년에 신장 이식을 받았고 cyclosporine을 투여하다가 2000년에 신장 기능 악화로 인해 tacrolimus로 약물을 변경하여 투약하였습니다. 그 이후 대퇴부의 사두근(quadriceps)쪽 근육 경련을 호소하였고 CPK가 증가하였습니다. 또한 근전도 검사(electromyography,





EMG)에서 다발성 신경병증을 나타냈습니다. 근육 생검 결과 급성 근염으로 진단 되었고 prednisone의 투여로 환자의 증상은 개선되었으나 CPK 와 미오글로빈의 수치는 지속적으로 상승하였습니다. 2001년 mycophenolate mofetil이 투여되었고 tacrolimus를 감량하였습니다. 환자에게서 근염을 일으킬만한 다른 요소는 없었습니다. Tacrolimus를 감량하자 CPK는 급격히 감소하였고 2002년 약물을 중단하자 완전한 정상화가 일어났습니다. 이 케이스는 tacrolimus로 인한 이상사례로 근염이 나타날 수 있음을 보여주고 있습니다.





WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal pharmacologically, pathologically ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified