

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



## 프로그랍캡셀 복용 후 저림 & 눈밑떨림 등 이상사례 경험

❖ 중증근무력증을 겪고 있는 44세 여성이 프로그랍캡셀 복용 후 쥐가 잘 나고 눈밑이 떨리는 현상을 경험하게 되었습니다. 약물의 용량을 유지하였으며 이상사례의 경과 여부에 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 calcineurin억제제로서 면역억제제입니다. 주로 이식에서의 거부반응 억제를 위해 사용되며 항류마티스제(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, 고노산혈증, 저마그네슘혈증 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.

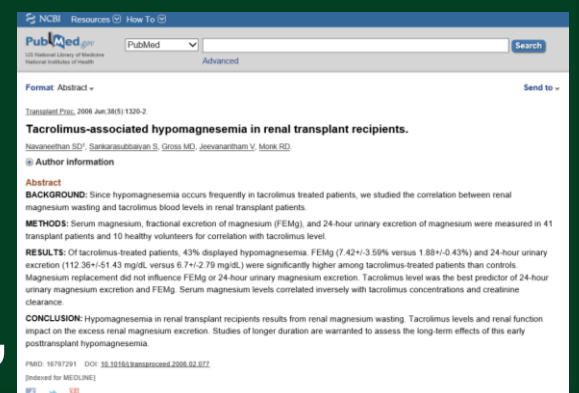
- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 가능함으로 평가합니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 ‘가능함’입니다.

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