

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약품관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 대구 수정약국 김솔 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 타크로리무스 복용 후 근육통·사지통 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	63세 여성
현재 병력	만성류마티스관절염
과거 병력	N/A
진료 과목	류마티스내과
투여 목적	만성류마티스관절염 치료를 위해 투여
의심 약물	타크로리무스 수화물 1.02mg (tacrolimus hydrate)
병용 약물	메토트렉세이트 2.5mg (methotrexate), 세레콕시브 200mg (celecoxib), 메틸프레드니솔론 4mg (methylprednisolone)
이상사례	근육통·사지통
투약 시작일	2021년 3월
발현 시점	1회 1정 → 2정으로 증량 수 일 후
조치 사항	1회 1정 투여로 감량
이상사례 경과	회복중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 63세 여성이 만성류마티스관절염 치료를 위해 타크로리무스 수화물 1.02mg을 복용해왔으며 최근 1회 1정에서 2정으로 증량하였습니다.

이후 며칠 후부터 온몸의 근육통이 심해지고 발등이 걷지 못할 정도로 아프게 되었습니다.

진료를 통해 다시 1회 1정으로 감량하였고 증상은 점차 회복되었습니다. 감량 6일째에 "조금 나아졌다"고 느끼고 있습니다.

환자는 타크로리무스 외에 메토틀렉세이트 2.5mg, 세레콕시브 200mg, 메틸프레드니솔론 4mg을 복용하고 있었습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함(probable)'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함(probable)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때(2정에서 1정으로 감량) 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 타크로리무스는 고용량 사용 시 신경독성 및 신독성을 유발할 수 있습니다. 미국과 유럽에서 실시한 타크로리무

스 일반형 제제에 대한 무작위 시험에 의하면 이 약을 투여 받은 간이식 환자의 40%, 36%에서 신독성이 나타났습니다.

복용 후 사지경직, 사지 통증, 관절통 등이 나타날 수 있는데 일부 사례에서는 사지 통증이 칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군(calcineurin inhibitor induced pain syndrome, CIPS)의 일부로 보고 되었으며 이는 주로 양측에 대칭적으로 심한 통증이 하지에서 타고 올라오는 것으로 나타났습니다. 이 약은 특히 '권장 최저 혈중 약물농도'를 참고하여 유지량을 증상에 따라 적절히 증감해야 합니다.

특히 환자의 병용약물 중 메토틱렉세이트, 세레콕시브는 신독성을 악화시킬 수 있는 약물이므로 주의할 필요가 있습니다.

3. **[가능함] 메토틱렉세이트** 복용 후 관절염, 근육통 등이 나타날 수 있습니다.

4. **[가능함] 세레콕시브** 복용 후 때때로(0.1-1%) 관절통, 관절증, 골격이상, 근육통, 경부긴장증, 활막염, 건염, 근염, 인플루엔자성 증후군, 통증, 말초성 통증이 발생 보고된 바 있습니다.

5. **[가능함] 메틸프레드니솔론** 복용 후 근골격계 이상반응으로 근 무력증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 스테로이드성 근병증, 근육실질의 손실, 장골의 병리적 골절, 골다공증, 척추압박골절, 관절통, 건파열(특히 아킬레스건) 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

타크로리무스는 **칼시뉴린 억제제**로서 신장이식·간이식에서의 거부반응 억제, 골수이식 후 따르는 조직이식 거부반응과 이식편-숙주반응 질환 치료, **만성류마티스관절염[항류마티스제(DMARD)로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우]**, 루푸스신염, 중증근무력증

치료 등에 사용하는 약물입니다. 특히 장기이식환자에게서는 '**권장 최저혈중약물농도**'를 유지하는 것이 중요하며 경구투여 시 다음 약물 투여 바로 직전(이전 약물 투여 후 약 12시간 쯤)에 최저 혈중약물농도를 측정하도록 합니다.

만성류마티스관절염 환자의 경우 성인에게 통상 **타크로리무스 3mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여**하며 이상반응이 발현한 환자의 경우 정기적인 모니터링이 요구됩니다. **고령자에게는 통상 1.5mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여**하며, 증상에 따라 3mg까지 증량할 수 있습니다.

타크로리무스 고용량 사용 후 나타날 수 있는 **신장독성**은 특히 이식 후 초기에 보다 명백히 나타날 수 있으며 **크레아티닌의 증가와 요방출량의 감소가 특징**입니다. 신장애 환자는 특히 주의깊게 관찰해야 하며 투여 용량을 감소할 필요가 있습니다. 특히 **타크로리무스와 다른 신독성이 있는 약물을 병용할 경우 특별한 주의**가 필요합니다. 허가사항에 따르면 병용 시 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과를 나타낼 수 있는 약물로 아미노글리코사이드계 항생제, 암포테리신B, 코트리목사졸, **비스테로이드소염진통제(NSAID)**, 반코마이신, 시스플라틴, 이부프로펜 등이 있으며, **타크로리무스의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물로 메틸프레드니솔론**이 있습니다.

해당사례의 환자가 복용하고 있는 약물에 대한 Lexicomp®의 약물상호작용 분석 결과 **세레콕시브와 메토트렉세이트**는 치료 수정을 고려해야 하는 D등급, **타크로리무스와 세레콕시브**는 치료 모니터링이 필요한 C등급으로 나타났습니다.

약물상호작용

D 세레콕시브-메토트렉세이트: NSAIDs는 메토트렉세이트의

약동학에 다양한 형태로 영향을 미칠 수 있습니다. 인도메타신(indomethacin)과 톨메틴(tolmetin)을 투여한 소아 환자에게서 메토틱렉세이트의 AUC가 19%에서 140%까지 증가된 사례가 있었으며 메토틱렉세이트의 AUC 증가에 의해 독성이 나타날 위험이 있습니다. 에토돌락(etodolac)은 메토틱렉세이트의 AUC 변화에는 영향을 미치지 않았으나 반감기를 38% 증가시켰으며 이부프로펜(ibuprofen)은 메토틱렉세이트의 제거율을 40%까지 감소시킬 수 있습니다. 설린닥(sulindac) 또한 메토틱렉세이트의 제거율을 감소시킬 수 있습니다.

일부 NSAIDs는 신장의 수송단백질을 억제하고 신장의 관류를 감소시켜 메토틱렉세이트의 신장 배설을 감소시킬 수 있습니다. 비선택적 제제보다 선택적 COX-2 억제제를 사용하면 위험을 감소시킬 수 있습니다.

C 타크로리무스-세레콕시브: NSAIDs와 타크로리무스를 병용투여할 경우 신장 기능을 보다 면밀히 모니터링해야 합니다.

간이식 환자가 타크로리무스로 치료받던 중 이부프로펜을 추가로 투여하였을 때 가역적인 급성 신부전을 경험한 사례가 두 건 보고된 바 있습니다. 신장 손상을 유발하는 타크로리무스와 이부프로펜의 역할은 불분명하나 약물 각각의 신장독성 효과에 의해 이들 약물을 병용할 경우 신부전의 위험이 증가할 수 있습니다.

A 알려진 상호작용 없음

B 조치를 취할 필요 없음

C 치료를 모니터링해야 함

D 치료 수정을 고려해야 함

X 병용 금기

■ 문헌 조사

● 장기이식 후 뼈통증은 여러가지 원인에 의해 나타날 수 있는 꽤 빈도 높은 합병증입니다. 그러나 다른 원인을 밝혀내지 못한 상황에서 사이클로스포린(cyclosporine) 또는 타크로리무스를 감량하거나 칼슘채널저해제를 투여하였을 때 환자의 증상이 완화되는 경우가 있습니다. 이를 칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군이라고 합니다.

칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군은 드물게 나타나지만 심각한 이상반응이므로 정확한 진단이 가장 중요합니다.

칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군의 증상은 하지의 심각한 통증을 동반하며 양쪽 발에 대칭적으로 통증이 나타나고 통증이 발목과 무릎으로 퍼지는 양상을 띕니다. 통증이 매우 심해 걷기 힘들거나 체중을 지탱하기 힘들어지며 대부분의 환자가 목발 또는 휠체어의 도움을 받게 됩니다. 발이 높이 있는 상황을 편하게 느끼게 되는데 이러한 증상에 대한 임상적인 검사나 진단은 매우 어렵습니다.

칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군의 발병 기전에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았으나 칼시뉴린 억제제가 뼈 관류와 관련된 혈관에 이상을 일으키거나 투과성에 변화를 일으켜 골수 부종을 야기할 수 있을 것으로 생각됩니다.

이식 후 환자가 사이클로스포린 또는 타크로리무스를 복용하고 있으며 이들 약물의 혈중최저농도(trough)가 높은 상태에서 보행 시 양쪽 하지의 대칭적인 통증을 호소하는 경우 전문가들은 칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군의 가능성에 대해 의심해볼 필요가 있습니다.

[Grotz, W. H., Breitenfeldt, M. K., Braune, S. W., Allmann, K.-H., Krause, T. M., Rump, J. A., & Schollmeyer, P. J. (2001). Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transplant International*, 14(1), 16–23. doi:10.1007/s001470000285]

● 루푸스성 신장염으로 인해 말기 신질환을 앓고 있으며 6개월 동안 1주일에 2회 신장 투석을 받던 23세 태국 여성이 신장 이식 수술을 받았으며 10일 후 퇴원 시 타크로리무스 8mg/일, 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil) 1.5g/일, 프레드니솔론(prednisolone) 30mg/일, 코트리목사졸(cotrimoxazole), 아시클로버(acyclovir)를 처방받았습니다.

수술 41일 후 환자는 경구 칸디다 예방을 위해 클로트리마졸(clotrimazole) 트로키를 1일 3회 투여하도록 처방받았는데 클로트리마졸 트로키 투여 2일 후부터 등쪽의 심각한 통증을 경험하였습니다. 진통제는 소용이 없었으며, 입원 검사 결과 혈중 타크로리무스의 농도가 높게 나타났습니다. 다른 검사 결과 이상이 없었으며 치료를 위해 니페디핀(nifedipine)을 투여하였으나 증상은 호전되지 않았습니다. 프레가발린(pregabalin)을 투여하였을 때 통증이 꽤 완화되었습니다.

분석 결과 클로트리마졸과 타크로리무스의 상호작용에 의해 타크로리무스의 혈중 농도가 증가한 것으로 나타났으며 클로트리마졸 트로키 투여 중지 후 타크로리무스의 혈중 농도가 치료 범위로 조절되었습니다. 환자의 증상은 점차 나아졌으며 3주 후 완전히 회복되었습니다.

[Suwasin Udomkarnjananun, et al. (2018). An Unusual Manifestation of Calcineurin Inhibitor-Induced Pain Syndrome in Kidney Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*; 19: 442–446. Published online 2018 Apr 14. doi: 10.12659/AJCR.908886]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div> <div>확실히</div> <div>Certain</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응</div> <div>Rechallenge satisfactory, if necessary</div> </div>
<div> <div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음</div> <div>Rechallenge not required</div> </div>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div> </div>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div> </div>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치</div> <div>Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임</div> <div>Additional data under examination</div> </div>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<div> <div>▷ 이상반응을 암시하는 보고</div> <div>Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음</div> <div>Data cannot be supplemented or verified</div> </div>