

탈리도마이드(thalidomide)

요약

탈리도마이드는 새로 진단된 다발성 골수종 치료와 나병 환자의 중증 피부 병변 치료에 사용되는 약물이다. 인체 내 면역과 관련된 물질의 생성을 조절하여 면역반응을 조절하거나 새로운 혈관의 형성을 억제하여 치료 효과를 나타낸다. 태아에게 노출 시 심각한 기형을 유발할 수 있으므로, 임부, 임신 가능성이 있는 여성 또는 피임법을 사용하지 않는 남성에게는 투여하지 않는다.

외국어 표기	thalidomide (영어)
CAS 등록번호	50-35-1
ATC 코드	L04AX02
분자식	$C_{13}H_{10}N_2O_4$
분자량	258.233 g/mol

동의어: 탈리도미드

유의어·관련어: 다발성 골수종 치료제, drug for multiple myeloma, 나성결절홍반 치료제, drug for erythema nodosum leprosum

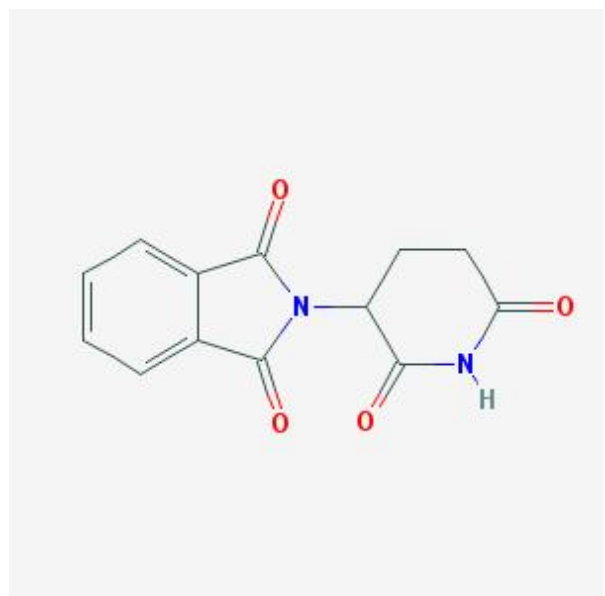


그림 1. 탈리도마이드의 구조식

약리작용

탈리도마이드는 1950년대에 매우 효과적인 항구토효과를 가진 약물로 알려져 임산부의 입덧 증상을 치료하는데 널리 사용되었으나 단지증(팔다리의 결손이나 단축을 보이는 기형증) 등 심각한 기형을 유발하는 것이 밝혀지면서 1962년 이후 판매가 금지되었다. 그 후 다른 질환에 대한 치료 효과가 확인되면서 의약품으로 다시 사용되기 시작하였다.

탈리도마이드는 새로 진단된 다발성 골수종(multiple myeloma)* 치료와 나병(한센병)† 환자의 증증 피부 병변 치료에 사용되는 약물이다. 약리작용은 명확히 밝혀지지 않았지만, 인체의 면역계에 다양한 활성을 가지는 것으로 여겨진다. 염증 발생과 관련된 요인 저해, 새로운 혈관 생성 억제, 면역체계에 관련된 세포 조절 등을 통해 작용하는 것으로 알려져 있다. 대표적으로는 정상적인 염증반응과 면역체계에 중요한 역할을 하는 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 생성을 억제하는 기전이 알려져 있다. 각 질환별 약리기전은 다음과 같다.

* 다발성 골수종(multiple myeloma): 골수에서 면역체계를 담당하는 백혈구의 한 종류인 형질세포가 비정상적으로 분화, 증식되어 나타나는 혈액암이다. 뼈를 침범하는 것이 특징적이며 뼈를 녹여 잘 부러지게 할 수 있고 골수 침범으로 인해 골수 기능이 감소될 수 있다.

† 나병(한센병): 나균에 의하여 감염되는 만성 전염성 난치병이다. 피부에 살점이 불거져 나오거나 반점같은 것이 생기고 그 부분의 감각이 마비되며 눈썹이 빠지고 손발이나 얼굴이 변형된다. 눈이 잘 보이지 않게 되기도 한다.

다발성 골수종

다발성 골수종 치료를 위한 탈리도마이드의 효과는 다양한 면역체계에 대한 작용에 의한다고 알려져 있다. TNF- α 조절을 통한 다발성 골수종 세포의 자체적인 제거 작용과 함께 TNF- α 와 무관하게 진행되는 다발성 골수종 세포의 성장인자 감소를 통해 다발성 골수종을 치료하는 것으로 여겨진다. 또한 선천 면역세포 중에서 암세포를 즉각적으로 감지하여 바로 제거할 수 있는 자연살해세포(natural killer cell)의 수치를 증가시키는 효과를 통해 다발성 골수종을 억제한다. 새로운 혈관 생성 작용이 매우 활발하게 나타나는 다발성 골수종의 특성상 탈리도마이드의 혈관 생성 억제 작용도 다발성 골수종 조절에 효과적이다.

나병의 피부합병증

나병 환자에서 TNF- α 가 지나치게 많이 생산되기 때문에 고열과 피부 병변, 궤양 등의 합병증이 동반될 수

있다. 탈리도마이드는 $\text{TNF-}\alpha$ 생성을 억제하기 때문에 $\text{TNF-}\alpha$ 의 과도한 생산으로 인해 발생하는 피부 병변을 감소시키는 것으로 보인다.

효능·효과

- 새로 진단된 다발성 골수종환자 치료에 텍사메타손(스테로이드제^{*})과 함께 사용된다.
- 나병의 합병증인 중등도~중증 나성결절홍반(erythema nodosum leprosum, ENL)[†]의 급성 치료에 사용된다. 중등도~중증 신경염이 있는 ENL 치료 시에는 탈리도마이드가 단독으로 사용되지 않는다. ENL 재발 시 피부 병변의 예방 및 억제를 위한 유지요법제로도 사용된다.

^{*} 스테로이드제: 스테로이드핵을 기본 골격으로 가지는 화합물을 총칭한다. 면역억제작용과 항염증작용을 나타낸다.

[†] 나성결절홍반(erythema nodosum leprosum, ENL): 나병의 합병증으로 피부의 말초혈관이 확장되어 압통이 있는 결절이 많이 발생한다. 감염성 피부 결절, 열, 무력감, 관절통, 신경염, 림프절염 등의 전신 증상을 동반하며 면역계와 관련되어 있다.

용법

낮 동안 중추신경계에 대한 부작용(졸림, 진정)을 줄이기 위해 보통 저녁에 1회 투여한다. 식사 후 적어도 1시간이 경과한 다음에 투여해야 한다. 치료하고자 하는 질환에 따른 용법은 다음과 같다.

새로 진단된 다발성골수종

28일을 한 주기로 하여 텍사메타손과 함께 투여한다. 200 mg 을 하루 한번 취침전 또는 저녁식사 1시간 후에 투여한다. 텍사메타손은 매 28일 동안 1~4일, 9~12일, 17~20일에 하루 40 mg씩 투여한다. 변비, 신경과민 또는 말초신경염 등의 부작용을 겪은 환자는 투여를 일시적으로 중단하거나 더 낮은 용량으로 투여하는 것이 좋다.

나성결절홍반

치료 초기에 1일 100 mg을 경구로 투여한다. 증상이 개선되지 않을 경우에만 내약성^{*}과 독성에 따라 100

mg씩 1주일 간격으로 증량하며 최대추천용량은 1일 400 mg이다.

나병으로 인한 중등도-중증의 신경염 또는 다른 중대한 합병증(예, 포도막염)을 갖고 있는 환자의 경우, 코르티코스테로이드 제제 및 기타 적절한 치료가 동시에 시작될 수 있으며 신경염 등이 개선되면 서서히 중단한다.

약물을 서서히 중단하는 중에 증상이 재발하면, 증상을 조절할 수 있는 최소한의 용량으로 투여하다가 매 3~6개월마다 용량 감량을 시도한다. 이때 용량 감량은 매 2~4주마다 50 mg씩 감량하도록 한다.

변비, 졸음 또는 말초신경염 등의 약물이상반응이 나타날 경우 복용을 일시 중단하고 더 낮은 용량으로 치료를 시작한다. 알러지 반응 및 중증의 피부반응이 나타나는 경우 약물이상반응의 등급에 따라 일시적 투여 중지 또는 영구적인 중단을 고려해야 한다.

* 내약성(tolerance): 환자가 약물을 복용할 때 불편함이나 부작용을 견뎌낼 수 있는 정도

경고

- 탈리도마이드를 임신 중에 복용하면 태아에게 심각한 선천성 기형 또는 유산을 유발할 수 있다. 임산부가 1회 용량만 복용해도 태아에게 선천성 기형을 일으킬 수 있으므로 임산부, 탈리도마이드 복용 중 또는 복용을 중단 후 4주 이내 임신할 가능성이 있는 여성은 절대로 탈리도마이드를 복용해서는 안 된다. 임신 중 탈리도마이드 복용과 관련된 태아 기형은 사지결손, 단지증, 뼈의 저형성증, 외이의 이상, 안면마비, 눈의 이상, 선천성 심장 결함, 소화기관, 요로 및 생식기 기형 등이 보고되었다. 출생 시 또는 출생 직후 사망률은 약 40%로 보고되었다.

- 탈리도마이드를 사용하여 다발성 골수종 환자 치료 시 혈액이 응고되어 생성된 혈전이 정맥을 막는 심부 정맥혈전증, 폐색전증이나 심근경색, 뇌혈관질환과 같은 동맥 혈전색전증의 위험이 증가될 수 있다. 환자는 숨가쁨, 흉통, 팔다리의 부종 등의 증상이 나타나면 전문가에게 알리도록 한다.

- 탈리도마이드는 자주 졸음 및 진정을 유발할 수 있으므로 위험한 기계조작 등을 피하도록 한다. 의사와 의 상담 없이 졸음을 유발할 수 있는 다른 약을 복용하지 않도록 한다.

- 탈리도마이드에 의해 발생하는 말초신경병증은 높은 빈도로 발생하고, 심각하며 약물을 중단해도 회복되지 않는 부작용일 수 있다. 탈리도마이드를 복용하는 동안 쭉시는 듯한 통증, 무감각, 이상감각이 발생하면 바로 전문가에게 보고해야 하며, 만약 탈리도마이드에 의한 말초신경병증이 확인되면 복용 중단이 필요하다.
- 어지러움 및 일어설 때 저혈압 증상이 발생할 수 있으므로, 탈리도마이드를 복용하는 환자들은 누워 있다가 일어설 때 수 분간 똑바로 앉아있도록 한다.
- 호중구감소증*이 나타나기 쉬운 골수종 환자나 HIV[†]-혈청 양성인 환자에서는 백혈구수 및 백분율수를 계속 확인해야 한다.

* 호중구감소증: 백혈구를 이루는 호중구, 호산구, 호염기구 중 백혈구의 50~70%를 차지하는 호중구의 수가 비정상적으로 감소된 상태를 지칭한다. 호중구의 수가 1500 이하로 감소된 경우를 호중구감소증이라고 하며 감염의 위험이 증가된 것을 의미한다.

† HIV(사람면역결핍바이러스, Human Immunodeficiency Virus): 후천성면역결핍증후군(에이즈, AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome)의 원인이 되는 바이러스이다.

금기

- 태아의 탈리도마이드 노출을 차단하기 위해 임신부, 임신 가능성이 있는 여성, 적절한 피임을 할 수 없거나 사용할 의사가 없는 남성에게는 투여해서는 안 된다.
- 중증 호중구 감소증 환자, 12세 미만의 환자에게 투여하지 않는다.

주의사항

- 탈리도마이드의 위해관리프로그램*에 등록된 의사 및 약사들에 의해서만 처방 및 조제되어야 한다. 또한 위해관리프로그램에 규정된 사항을 따르는 것에 동의한 환자들에게만 투여되어야 한다.
- 탈리도마이드 투여 4주전과 투여 중, 투여 중단 후 4주까지의 기간 동안 피임하여야 한다. 이성간 성교

를 삼가거나 적어도 적절한 피임법 중 최소한 두 가지 이상의 방법으로 피임을 해야 한다.

- 임신 가능성이 있는 여성에게 탈리도마이드 외 대체치료제가 없는 경우, 충분히 주의사항을 알려 피임을 할 수 있도록 하고 투여한다. 임신 가능성이 있는 여성 환자는 임신진단 검사를 받아야 하며 첫 번째 검사는 탈리도마이드 시작 10~14일 이내, 두 번째 검사는 탈리도마이드 투여 시작 24시간 이내, 그 후에는 매달 임신검사를 실시한다. 환자의 월경예정일이 지났거나 생리출혈에 이상소견이 보이면 임신진단 검사를 하고 전문가의 상담을 받아야 하며 만일 임신이 되면 탈리도마이드 복용을 즉시 중단해야 한다.

- 미량의 탈리도마이드가 정액에서 확인되었으므로 남성 환자는 치료를 받는 동안, 복용을 일시 중단한 동안, 그리고 치료 후 4주까지 콘돔을 사용해야 한다. 또한 치료 중과 치료 중단 4주까지는 정액을 기증해서는 안 된다. 남성 환자가 탈리도마이드를 복용하는 중이나 탈리도마이드 치료 중단 직후 파트너가 임신을 하는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다.

- 혈액이 응고되는 혈전증의 위험이 높은 환자로 저용량의 항응고제를 복용하는 환자, 혈전 생성의 위험이 있는 약물을 복용하는 환자, 신체 움직임이 불가능하여 혈전증을 발생시킬 추가적인 위험인자가 있는 환자 에게 투여할 때 주의가 필요하다.

- 발작을 유발할 수 있으므로, 탈리도마이드로 치료하는 동안 발작을 경험한 환자들 또는 발작을 일으킬 수 있는 다른 위험 요인들을 갖고 있는 환자들은 급성 발작을 일으킬 수 있는 임상적 변화에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

- 스티븐스-존슨 증후군[†]과 독성표피괴사용해[†]를 포함하는 심각하고 치명적인 피부반응들이 보고되었다. 혈관부종, 아나필라시스 반응, 4등급 발진, 탈락성 또는 수포성 발진과 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물 발진 증후군이 발생하면 즉시 탈리도마이드의 복용을 중단해야 하며 투여를 재개해서는 안된다.

- 갑상선기능저하증이 보고되었으므로 탈리도마이드를 복용하는 동안 갑상선 기능 모니터링이 권고된다.

- 탈리도마이드의 혈관 생성 억제작용으로 인해 상처치유 작용이 저해될 수 있는 가능성이 있다. 따라서 탈리도마이드는 상처치유가 중요한 수술 후 7일 이내에 사용되어서는 안 된다.

- 탈리도마이드를 복용하는 환자들은 패혈증[§]과 같은 중증의 감염에 대해서 모니터링 되어야 한다. 이전에 대상포진 또는 B형 간염 바이러스에 감염된 적이 있는 환자에서 바이러스의 재활성화가 보고되었으므로 이에 대해서도 모니터링이 되어야 한다.
- 탈리도마이드로 치료받은 환자에서 폐동맥고혈압이 보고되었으므로, 탈리도마이드 치료를 시작하기 전과 치료기간 동안 심폐질환의 증상에 대한 모니터링이 필요하다.
- 탈리도마이드로 치료받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 진행성 다초점 백질 뇌병증^{*}의 사례가 보고되었다. 진행성 다초점 백질뇌병증이 의심될 경우 치료를 보류하고 진행성 다초점 백질뇌병증이 확진될 경우 이 약을 영구 중단하여야 한다.
- 탈리도마이드의 분말이 피부에 닿았을 경우, 즉시 물과 비누를 이용해 철저히 세척해야 한다. 점막에 접촉한 경우 물을 흘려 씻어낸다. 의료 전문가와 보호자는 이 약을 다룰 때 일회용 장갑을 착용하며 사용한 장갑은 밀봉 가능한 백에 넣어 적절히 폐기할 것을 권장한다.

* 탈리도마이드의 위해관리프로그램(thalidomide risk management program, TRMP): 탈리도마이드의 사용과 관련된 위험, 특히 태아에게 미치는 위험을 최소화하기 위하여 식품의약품안전처의 승인을 받아, 탈리도마이드를 생산하는 제약회사들이 운영하는 임신 예방 프로그램이다. 세엘진 위해관리프로그램, 탈리그로브 통합 안전 관리프로그램 등이 있다.

† 스티븐슨-존슨 증후군: 급성 중증 피부점막 질환으로, 주로 약물에 의해 발생한다. 피부 병변은 대개 홍반성의 반점으로 시작하여 수포 및 피부 박리가 일어나며 심한 전신 증상이나 내부 장기 침범이 동반되기도 한다. 10% 이하의 표피박리가 일어난다.

‡ 독성표피괴사용해: 급격히 커지는 반점상 발진이 특징으로 표적 병변과 한 군데 이상의 점막 침범, 발진이 합쳐진 홍반과 괴사 및 물집성 표피박리를 의미한다. 피부 이외의 장기에 침범하기도 한다.

§ 패혈증: 미생물의 감염에 대한 전신적인 반응으로 각종 주요 장기에 장애가 발생한 경우 패혈증후군으로, 저혈압이 동반된 경우 패혈증 쇼크로 분류된다.

* 진행성 다초점 백질 뇌병증: JC(존 커닝햄) 바이러스로 인하여 드물게 발생하는 뇌 감염으로, 감염 후 비활성화 상태를 유지하다 면역계가 약해지는 등의 원인으로 인하여 재활성화 되면서 증상을 유발한다. 뇌의 감염부위에 따라 동작의 서투름, 말하기 또는 사고의 어려움을 겪으며 보통 9개월 내에 사망한다.

부작용

탈리도마이드 투여 시 발생 가능한 주요 부작용은 다음과 같다. 그 외 상세한 정보는 제품설명서 또는 제품별 허가정보에서 확인할 수 있다. 부작용이 발생하면 의사, 약사 등 전문가에게 알려 적절한 조치를 취할 수 있도록 한다.

흔한 부작용(사용자의 10% 이상에서 보고)

- 심혈관계: 심부정맥혈전증, 부종, 허혈성심장질환, 말초부종, 정맥혈전색전증
- 중추신경계: 불안, 어지럼증, 피로, 감각이상, 말초신경병증
- 내분비계 및 대사: 고혈당
- 소화기계: 변비, 소화불량, 메스꺼움
- 신경근 및 골격근계: 무긴장증, 떨림
- 호흡기계: 폐렴

일반적 부작용(사용자의 1~10%에서 보고)

- 심혈관계: 안면부종, 급성심근경색, 심방세동, 서맥, 저혈압, 기립성저혈압, 폐색전증, 실신
- 중추신경계: 우울증, 졸음, 저감각, 기분변화, 말초신경병증, 다발성신경병증, 현기증
- 내분비계 및 대사: 저칼륨혈증, 체중 증가
- 소화기계: 위장관 천공, 복막염, 구토, 구강건조증
- 호흡기계: 기관지염, 기관지폐렴

빈도가 정의되지 않은 부작용

안면부종, 진균성 피부염, 반점구진성발진, 손발톱장애, 가려움증, 피부발진, 복통, 설사, 구강칸디다증, 허리통증, 목통증, 발기부전 등

상호작용

탈리도마이드와 함께 투여 시 상호작용을 일으킬 수 있는 약물은 다음과 같다.

상호작용	약물
탈리도마이드의 부작용을 증가시키는 약물	일부 항암제(독소루비신), 일부 빈혈치료제(적혈구생성제), 여성호르몬제(에스트로겐 함유 제제) 등
탈리도마이드에 의해 부작용이 증가되는 약물	일부 고혈압치료제(베타차단제: 아테놀롤, 카르베딜롤 등), 일부 치매치료제(항콜린에스테라제) 등
탈리도마이드에 의해 효과가 증가되는 약물	바르비탈산, 알코올, 일부 항정신병약물(클로르프로마진), 모르핀 유도체(옥시코돈 등), 벤조디아제핀(디아제팜, 로라제팜 등), 수면제(졸피뎀 등), 신경이완제, 진정성 H1 항히스타민제(디펜히드라민 등), 중추성 항고혈압약(클로니딘 등), 중추성 근이완제(바클로펜) 등

소아, 청소년 사용

12세 미만의 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령자 사용

약물의 체내 흡수, 분포, 대사, 배설 정도에 있어서 연령과 관련된 변화는 나타나지 않았다.

임부·수유부 사용

• 탈리도마이드는 인간의 최기형성* 약물로 알려져 있으며, 어떠한 상황에서도 임신 중인 여성 또는 두 가지 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성에게 절대 투여해서는 안 된다. 임신부가 1회 용량만 복용해도 선천성 기형을 일으킬 수 있다.

- 여성 환자 또는 남성 환자의 여성 파트너가 월경 예정일이 지났거나 출혈에 이상이 있거나, 임신한 것으로 의심되면 임신테스트와 상담을 받아야 한다. 만일 탈리도마이드를 복용하는 동안 환자가 임신하면 즉시 약물의 복용을 중단해야 한다.
- 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 탈리도마이드를 복용하는 여성은 수유를 해서는 안 된다.

* 최기형성: 태아의 성장과 발달에 영향을 미쳐 기형을 유발할 수 있는 성질을 말한다. 특정 약물, 방사선 등이 이에 해당될 수 있다.

보관법

탈리도마이드의 피부 또는 흡입을 통한 흡수가 최기형성을 유발하는 지에 대해 알려지지 않았으나, 복용 전에는 탈리도마이드 캡슐을 블리스터 포장 형태에서 유지해야 하며, 탈리도마이드의 분말 형태가 피부에 묻었을 경우, 비누와 물로 즉시 씻어 내도록 한다.