

DEC 2020
Volume 8
No.4

Pharmacy Newsletter

of Drug Information

발행인 주성락
편집위원 한지원
편집자 주성락, 한지원, 최 설
허윤지



포항 세명기독병원 약제부 의약정보 <http://phgidok.com>
Department of Pharmacy, Pohang SM Christianity Hospital
37816 경북 포항시 남구 포스코대로 351 | Tel: (054)289-1416 | Fax: (054)289-1721

I. 약사위원회 소식

Pharmacy & Therapeutics Committee

1. 2020년 12월 응급 가승인 통과 신약

구분	약효/분류	약품명	성분명	적응증	비고
원내/외	단백아미노산제제	알파민 주 500ml/BT	L-alanine 외 아미노산 14종, electrolyte	다음 상태 시 아미노산 보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술 전후	별첨
원내/외	염증성장질환치료제	킨텔레스 주	vedolizumab 300mg	1.궤양성대장염 2.크론병	

2. 2020년 9~11차 약사위원회 심의 통과 신약

구분	약효/분류	약품명	성분명	적응증	비고
원내/외	신경통, 항경련제	네버펜틴 캡슐 100mg	gabapentin 100mg	간질, 신경병증성 통증	
원내/외	갑상선 호르몬제	씬지로이드 정 0.025mg	levothyroxine sodium hydrate 0.025mg	갑상선기능저하증, 점액부종, 크레틴병, 단순갑상선종.	
원내/외	H2-blocker	스토가 정 10mg	lafutidine 10mg	위·십이지장궤양, 급·만성위염의 위점막 병변의 개선. H. pylori에 감염된 소화기 궤양 환자에 대한 항생제 병용요법, 역류성 식도염	
원내/외	항응고제	자렐토 정 2.5mg	micronized rivaroxaban 2.5mg	죽상동맥혈전성 사건 발생률 감소, 관상동맥 질환 또는 말초동맥 질환	
원내/외	항우울제	영진 설트랄린 정 25mg	Sertraline 25mg	우울증과 강박장애, 공황장애, 외상후 스트레스장애, 사회불안장애, 월경 전 불쾌장애 *[원외]전환:졸로푸트정 100mg, 이펙사 엑스알 서방캡슐 37.5mg [코드종료] 에이자트 씨알정 25mg, 푸록틴 캡슐 20mg	
원내/외	Immunoglobulin	정주용 헤파블린 에스앤 주 50mL	human anti-hepatitis B immunoglobulin 10000IU/50mL	간이식환자에서 B형 간염의 재발 방지.	
원내	피부질환치료제	멜라논 크림 (1btl=23g)	(1g 중) hydroquinone 50mg, hydrocortisone 10mg, tretinoin 0.03mg	멜라닌 과다침착(갈색반점), 흑피증(기미, 주근깨), 간성반점, 염증후 피부의 갈색반점.	
원내/외	기타 피부질환치료제	휴메트린 정	Methylergonovine 0.125mg	태반만출 후, 분만 후, 유산 후 출혈, 자궁퇴축부전의 출혈 방지 및 치료.	[원내외] 메틸러정 대체
원내/외	면역항암제	레블리미드 캡슐 20mg	lenalidomide hydrate 20.7mg	다발골수, 골수형성이상증후군, 외투세포림프종, 소포림프종	(저함량 배수의약품)
원내/외	진단용제제	유비트정 100mg	Urea(13C) 100mg	H. pylori. 감염진단.	

I . 약사위원회 소식

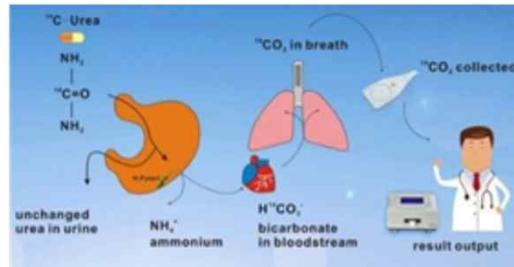
Pharmacy & Therapeutics Committee

원내/외	마크로라이드계 항생제	지스로맥스 주	Azithromycin 500mg	지역사회획득성 폐렴, 골반감염증	
원내/외	페니실린계 항생제	유나신 정 375mg	Sultamicillin 0.375g	페니실린계 항생제.	
원내/외	COPD	조터나 흡입용캡슐 110/50mcg	glycopyrronium50 μ g, Indacaterol 110 μ g	만성폐쇄성폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제.	
원내/외	대사질환 치료	부광 치옥타시드 주 600mg/24mL/amp	thioctic acid 25mg/ml	당뇨병 다발신경병증의 완화.	
원내/외	대사질환 치료	리포토신 주 300mg/13mL/amp	thioctic acid 25mg/ml	당뇨병 다발신경병증의 완화, 항산화제 항암효과를 이용하여 암재발 방지 목적으로 보조적 치료제	비급여
원내/외	전해질 제제	블루 밸런스 주사	zinc 4.39mg, Cu 1.57mg, Mn 0.308mg, Cr 20.5 μ g, seleniim 32.7 μ g	경정맥 영양보급시 미량원소(아연, 구리, 망간, 셀레늄, 크롬)의 보급.	
원내/외	소화제	크레온 캡슐 25000	pancrease Powder 300mg	췌장 외분비 기능장애. *[원내외]노자임 대체	
원외	ADHD	스트라테라 캡슐 10mg, 25mg, 40mg	Atomoxetine	6세 이상의 주의력 결핍/과잉행동 장애 (ADHD).	
원외	항응고제 (NOAC)	아피퀴스 정 2.5mg	apixaban 2.5mg	항응고제	
		아피퀴스 정 5mg	Apixaban 5mg	*[원외] 전환:프라닥사 캡슐 150mg	
원외	정맥순환 개선제	센트라인 정	titrated centella asiatica extract 30mg	정맥, 림프 부전과 관련된 증상의 개선(하지둔중감, 통증, 하지불온증상)	
원외	파킨슨병 치료제	온젠티스 캡슐 50mg	opicapone 50mg	파킨슨 증후군 *[원외]전환:마도파정 250mg, 마도파 확산정 125mg, 미라펙스정 0.125mg, 1mg	
원외	기타 항생제	셀파디아지나 500mg	Sulfadiazine 500mg	연성하감, 트라코마, 봉입체결막염, 노카르디아증, 요도염, 톡스포자충증 외염, 수막구균성 수막염, influenza에 의한 급성 중이염, 류마티스성 열의 재발 예방	
원외	항말라리아제	다라프림정 25mg	pyrimethamine 25mg	톡소플라즈마증 치료, 급성 말라리아 치료, 말라리아의 화학적예방	
원외	백신	베로랍주	free-dried rabies vaccine produced on VERO cell line inactivated and purified \geq 2.5IU	공수병 예방 및 치료	
원외	Immunoglobulin	캄랍주 2ml	human rabies immune globulin 150IU/ml	공수병 감염	
원외	알레르기 치료제	트레노 캡슐 100mg	tranilast 100mg	기관지천식예방, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 켈로이드·비후성반흔	[원외] 리자벤 캡슐 대체

II. 신약리뷰 - 유비트정 - [원내외]DTUBIT

각종 위장질환의 발병에 깊숙이 관계돼 있는 것으로 밝혀지면서 *H. Pylori* (헬리코박터 파이로리)균에 대한 관심은 이미 오래되었습니다. 또한 헬리코박터 파이로리균이 위암의 발병에 관여하는 원리가 규명되면서 이 균의 감별진단과 제균 치료가 더욱 중요해졌습니다. 헬리코박터균이 있는지 검사하려면 보통 위 내시경을 할 때 위 내벽 조직을 떼서 하는 게 가장 정확하지만 내시경에 대한 거부감이나 높은 비용 때문에 하기 힘들 때 간단하게 검사하는 방법이 바로 요소호기검사 (UBT, Urea Breath test)입니다.

검사원리 : *H. Pylori* 균이 강산인 위산에도 살아남기 위해서 우리 몸속의 요소를 분해해서 암모니아를 만듭니다. 이 암모니아가 위산을 중화시켜 균이 살아가므로 이 요소 분해효소가 위 속에 있는지 검사하는 것입니다.



요소호흡시험 약제인 유비트정은 내시경 검사를 필요로 하지 않아 고통을 동반하지 않는 비침습성으로 신속하고 간편한 *H. Pylori* 감염진단요제이며, ¹³C-요소호기시험법으로 복용 전 및 복용 20분 후의 호기 중 ¹³CO₂ 측정에 의해 *H. Pylori* 감염진단이 가능합니다. 안정형 동위원소인 ¹³C를 사용해 방사성 동위원소인 ¹⁴C를 적용하는 제제에 비해 임부 등에도 적용 가능하기 때문에 안전하다는 장점이 있습니다.

▶성분/함량/제형 : 요소 (¹³C) 100mg
백색의 필름코팅 정제



▶적응증

H. Pylori (헬리코박터 파이로리)의 감염진단

**H. Pylori* 박멸 치료 후 4주(PPI제제 계속 투여 경우 약제 투여 중단 후 2주)가 경과한 후에 시행한 경우 인정

▶용법 · 용량 : 요소 (¹³C)로서 100mg(1정)을 공복 시에 경구투여

▶약리작용: *H. Pylori*는 높은 우레아 활성을 가지고 있습니다. 안정동위원소 ¹³C로 표식된 본 제품이 경구 투여되면 위내에서 *H. Pylori*가 가지는 우레아제에 의해서 암모니아와 ¹³CO₂로 분해되고 ¹³CO₂는 혈중으로 이행된 후 호기로 배출됩니다. 이를 검출하는 것에 의해 *H. Pylori*의 감염을 진단합니다.

▶이상 반응 : 복부팽만감, 설사, 심와부 불편감, 혈청 칼륨 농도 증가

▶임신, 수유부예의 투여 : FDA B

이 약은 잠재 위험요인보다 기대되는 진단 효과가 더 높다고 판단되어질 경우에 임산부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부 투여.

▶소아 사용 : 저체중아, 신생아, 유아 또는 소아에 대한 안정성은 확립되어있지 않음.(사용경험이 적음)

▶적용상의 주의

깨지거나 씹지 않고 신속하게(5초 이내) 삼켜야 한다.

정제가 입안에서 붕괴되면, 진단시험결과가 우레아제 활성을 갖는 구내 박테리아에 의해 영향을 받아, 거짓 양성반응(false-positive)이 나타날 수 있다. 또한 물에 의해 필름코팅이 5-8초 후에 박리되기 시작한다.

▶보관 및 취급상의 주의사항

1. 실온(1~30℃) 보관
2. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관.
3. 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의.

* References : 약학정보원, KIMS online

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

■ 면역항암제란?

면역항암제란 암세포가 인체의 면역체계를 회피하지 못하도록 하거나 면역세포가 암세포를 더 잘 인식하여 공격하도록 하는 약물입니다. 표적치료제와 달리 특정 표적이 없어도 사용할 수 있어 적용 가능한 환자가 많으며, 인체의 면역체계를 통해 작용하기 때문에 기존의 항암제들이 가졌던 부작용은 상대적으로 낮게 나타납니다. 또한 여러 연구에서 생존기간을 연장시키는 것으로 보고되고 있습니다. 면역항암제의 종류에는 면역관문억제제 (immune check-point inhibitors, ICIs)와 키메라 항원 수용체 기반 T세포 치료제 (chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy) 등이 있습니다. 현재까지 국내에서 승인된 면역항암제는 다음의 6가지 면역관문억제제로 작용기전에 따라 아래 표와 같이 나눌 수 있고, 약품명, 주요 적응증은 다음과 같습니다.

국내승인된 면역관문억제제(면역항암제)

분류	성분명	상품명	제약회사	함량	국내 주요 적응증 (2020년 9월 기준)
CTLA-4 저해제	Ipilimumab	Yervoy(여보이) [Ⓜ]	BMS	50mg, 200mg	흑색종, 신세포암
	Nivolumab	Opdivo(옵디보) [Ⓜ]	BMS	20mg, 100mg, 240mg	흑색종, 비소세포폐암, 신세포암, 호지킨 림프종, 두경부암, 위암, 요로상피암, 식도 편평세포암
PD-1 저해제	Pembrolizumab	Keytruda(키트루다) [Ⓜ]	MSD	100mg	흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 호지킨 림프종, 신세포암, 요로상피암, 고빈도-현미부수체 불안정성 (MSI-H) 암, 자궁내막암
	Atezolizumab	Tecentriq(티센트릭) [Ⓜ]	Roche	840mg, 1200mg	요로상피암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 삼중음성유방암, 간세포암
PD-L1 저해제	Durvalumab	Imfinzi(임핀지) [Ⓜ]	Astrazeneca	120mg, 500mg	비소세포폐암, 소세포폐암
	Avelumab	Bavencio(바벤시오) [Ⓜ]	Merck, Pfizer	200mg	메르켈세포암

■ 면역항암제의 부작용 특징

면역항암제는 인체의 자체 면역체계를 강화하여 항암효과를 나타내기 때문에 기존의 세포독성 항암제가 주로 일으켰던 구역, 구토, 설사, 탈모 등의 부작용은 비교적 적게 나타나는 것으로 알려져 있습니다. 그러나 인체의 면역체계가 활발해지면서 면역세포가 정상세포를 공격하여 면역매개 부작용이 나타날 수 있습니다. 면역항암제의 부작용은 크게 주입관련반응, 피부, 위장관계, 내분비계, 폐, 신장, 안과계, 신경계, 심장 관련 부작용으로 나누어 볼 수 있다. 이 중 피부 부작용은 가장 먼저, 가장 흔하게 발생하는 것으로 보고되고 있습니다. 또한 신경계, 심장, 혈액학적 부작용은 심각도가 1등급으로 낮게 평가되더라도 가장 주의하여야 할 부작용으로 분류됩니다. 면역항암제의 부작용은 세포독성 항암제와는 달리 계속 사용한다고 해서 독성이 축적되어 나타나지는 않지만, 치료과정 중 어느 시기나 나타날 수 있고, 치료가 종료된 지 수 년 후에도 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있습니다. 또한, 신체의 어느 기관에서도 부작용이 나타날 수 있으므로 환자에게 부작용이 나타났을 때 면역항암제에 의한 부작용이라는 것을 조기에 인지하고 대처해야 합니다.

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

면역항암제 부작용 등급에 따른 일반적인 치료방법	
등급	치료방법
1등급	면역항암제 투여 지속하며 관찰
2등급	대부분의 경우 면역항암제 투여 일시 중단 Corticosteroid (Prednisone 초기 용량 0.5-1 mg/kg) 사용 부작용이 1등급 또는 정상으로 회복되면 면역항암제 재투여를 고려함
3등급	면역항암제 투여 중단 - 고용량 corticosteroid 치료 : prednisone 또는 IV methylprednisolone 1-2 mg/kg/day - Corticosteroid tapering : 적어도 4~6주 이상의 기간에 걸쳐 tapering을 해야 함 면역매개 폐렴, 간염 등에서는 6주 이상의 tapering 기간 필요 Tapering하는 과정에서 부작용이 재발현 될 수 있으므로 주의를 요함 - 고용량 corticosteroid 사용에도 불구하고 48-72시간 이내에 호전되지 않으면 부작용에 따라 non-steroidal immunosuppressant (예: infliximab 등)을 사용함.(단, infliximab은 약물 자체의 간독성으로 인해 면역매개 간염에는 사용금지) - 부작용이 1등급 또는 정상으로 회복되면 면역항암제 재투여를 고려할 수 있으나 주의가 필요함.
4등급	면역항암제 투여 영구 중단 예외적으로 내분비 부작용은 호르몬 보충요법을 시행함

Bryan J. Schneider, MD and Monalisa Ghosh, MD. Recognition and management of immunotherapy-related toxicity. February 1, 2019

■ 면역항암제의 부작용 치료 약제

1) Corticosteroid

단기간의 corticosteroid 사용은 면역항암제의 항종양 효과를 감소시키지는 않는 것으로 보고되고 있습니다. 이전 치료 시 주입관련 부작용을 경험했거나, 세포독성 항암제와 병용하는 경우가 아니라면 corticosteroid를 이용한 전처치는 권장되지 않습니다.

(1) Corticosteroid 용량

일반적인 2등급 부작용	prednisone 0.5-1mg/kg/day로 투여 시작
신경계, 심장 부작용 또는 3등급 이상 부작용	고용량 corticosteroid 투여 (예: methylprednisolone 또는 prednisone 1-2mg/kg/day)
면역매개 피부염	저강도의 국소 corticosteroid를 장기간 사용하기보다는 class 2 또는 3의 고강도 국소 corticosteroid (예: desoxymethasone, betamethasone 크림 또는 연고)를 단기간 사용할 것을 권고

(2) Corticosteroid tapering

적어도 4~6주 이상의 기간에 걸쳐 tapering을 해야 하며, 특히 면역매개 폐렴, 간염 등에서는 6주 이상의 tapering 기간이 필요하다. 또한 corticosteroid를 tapering하는 과정에서 부작용이 재발현 될 수 있으므로 주의가 필요하다.

(3) 지지요법

corticosteroid를 장기간 사용할 경우 고혈당증, 위염, 기회감염, 진균감염, 골다공증 등의 합병증이 발생할 수 있으므로 다음과 같은 지지요법이 병행되어야 합니다.

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

4주 이상 매일 20mg 이상의 prednisone 치료를 받는 환자: Pneumocystis jiroveci pneumonia(PJP)에 대한 예방 고려할 것 (예: sulfamethoxazole 400mg/trimethoprim 80mg 1정씩 매일 또는 2정씩 1주 3회)
6-8주 이상 매일 20mg 이상의 prednisone 치료를 받는 환자: 진균감염 예방(예: fluconazole 400mg 1일 1회) 및 대상포진 재활성화에 대한 예방(예: acyclovir 400-800mg씩 1일 2회) 고려할 것.
NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)나 항응고제 복용으로 위염 발생 위험이 높은 환자: corticosteroid 치료 기간 중 H2 차단제나 프로톤펌프억제제를 투여 가능.
골다공증 발생 위험도 있으므로, 비타민 D와 칼슘제 보충할 것.

2) TNF α 저해제

Corticosteroid 투여 후 48-72 시간 이내에 반응하지 않는 경우 TNF (tumor necrosis factor) α 저해제의 추가를 고려한다. 가장 흔하게 사용되는 TNF α 저해제는 infliximab으로 5mg/kg/day로 정맥 투여하며, 특히 면역매개 대장염, 염증성 관절염에 효과적입니다. Infliximab은 약물 자체의 간독성으로 인해 면역매개 간염에는 사용하지 않습니다.

TNF α 저해제 투여 시에는 B형 간염 바이러스가 재활성화 될 위험이 있으므로 투여 전 바이러스성 B형 간염 및 C형 간염을 검사하고, 치료 중 및 치료 후 수개월 동안 HBV, HCV 감염 증상과 징후를 모니터링해야 합니다. 또한 결핵 활성화의 위험도 있으므로 투여 전 잠복, 활성 결핵 검사를 해야 합니다. 단, 응급으로 사용 시에는 결핵검사 결과가 확인되기 전에 사용할 수 있습니다. 결핵 검사는 인터페론감마 분비검사(Interferon-gamma release assay, IGRA)가 추천됩니다.

■ NCCN Guidelines: 면역항암제의 부작용 관리

1) 주입관련반응

면역항암제와 관련된 주입관련반응은 대부분 경미한 미열, 오한, 두통 또는 구역감 정도로 별도의 전처치 약제가 필요하지 않으나, PD-L1 저해제인 avelumab은 주입관련반응 발생 빈도가 25%로 높고, 특히 첫 번째 투여 시 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있어 처음 4주기 동안 전처치 약제로 acetaminophen과 diphenhydramine 투여 권고

- 주입관련반응의 증상: 열, 오한, 떨림, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 흉조, 두통, 고혈압 또는 저혈압, 숨 가쁨, 기침 또는 천명 등이 포함되며 저산소증, 어지러움, 실신, 발한, 관절통 또는 근육통이 나타날 수 있음.

1등급	증상이 일시적이고, 면역항암제의 투여 중단 없이 증상이 소실되는 경우가 많다.
2등급	주입속도를 낮추거나 주입을 중단하고, 항히스타민제, acetaminophen, NSAIDs, narcotics 또는 IV fluid 등을 각 기관의 지침에 따라 처치한다. 대부분의 증상은 치료제 투여 후 즉시 개선되며, 이후 면역항암제 투여 시 acetaminophen과 diphenhydramine을 전처치 약제로 투여하도록 한다.
3등급이상	각 기관의 지침에 따라 신속히 치료하고, 원인이 되는 면역항암제의 투여를 영구적으로 중단한다.

2) 피부 부작용

면역항암제 투여 시 가장 흔하게 발생하는 부작용이며, 염증성 피부질환은 대개 초기 2주기 이내 발생한다. 가장 흔하게 나타나는 피부 부작용은 반구진 발진으로 주로 상체를 침범하여 몸 중심쪽으로 퍼지며 가려움증을 동반하기도 한다. 대개는 증상이 경미하나 드물게 스티븐-존슨증후군 또는 독성표피괴사증후군과 같은 심각한 반응이 고되기도 하며 백반증의 경우 PD-1 저해제로 치료받는 흑색종 환자에서 치료 후기에 가장 많이 관찰된다. 면역항암제 투여 전 환자의 피부질환 과거력을 확인하고, 과거 면역매개 피부질환을 앓았던 환자들은 피부 및 점막을 정기적으로 사하도록 한다. 피부 반응의 종류에 따라 다르지만, 대개 저강도의 국소 corticosteroid를 장기간 사용해보다는 class 2 또는 3의 고강도 국소 corticosteroid를 단기간 사용할 것을 권고하며 전신 corticosteroid를 사용하는 적응증에서는, 증상이 1등급 이하로 호전될 때까지 치료를 지속하고 이후 4~6주간 tapering한다.

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

1등급	면역항암제의 투여를 지속하면서 경구 항히스타민제와 고강도의 국소 corticosteroid로 치료
2등급	면역항암제를 계속 투여하면서 경구 항히스타민제와 고강도의 국소 corticosteroid로 치료 특정 환자군에서는 면역항암제의 투여를 일시 중단해야 할 수도 있음
3등급 이상	면역항암제의 투여를 일시적으로 중단하고 피부과 응급 협진 시행. 항히스타민제와 prednisone 또는 methylprednisolone을 0.5-1 mg/kg/day로 투여. 불응성의 경우, gabapentin, pregabalin 같은 GABA (γ -aminobutyric acid) 길항제나 aprepitant, omalizumab 고려가능. 추후 면역항암제의 투여는 중단하며, 증상이 1등급 이하로 호전되면 국소 치료를 유지하면서 면역항암제의 재투여를 고려

3) 위장관계 부작용

- 설사와 대장염 : 두 번째로 많이 보고되는 면역항암제의 부작용으로, 일반적으로 6-8주 이내에 발생하며 다른 면역매개부작용과 마찬가지로 1차 약제는 corticosteroid이다. corticosteroid는 사용 기간이 늘어날수록 감염의 위험이 증가하게 되므로, infliximab을 병용하면서 corticosteroid 사용 기간을 줄이면 감염 위험을 줄일 수 있다. 따라서 corticosteroid에 2-3일 이내 반응하지 않을 경우 infliximab의 추가를 고려하며, 이에도 반응하지 않거나 금기인 경우 corticosteroid에 vedolizumab을 추가할 것을 고려한다. 이 약제들의 투여기간은 확립된 바는 없으나, 0, 2, 6주차 총 세 번까지 투여 시 재발률이 낮아지는 것으로 보고되어 있다.
- 간 관련 부작용 : 트랜스아미나제의 상승 정도로 심각도를 분류, 빌리루빈의 상승을 동반할 경우 심각도가 더욱 높아진다. 1차 약제로 corticosteroid를 사용하고, 3일 이내에 반응하지 않는 경우에는 mycophenolate의 추가를 고려한다. Infliximab은 약물 자체의 간독성으로 인해 면역매개 간염에는 사용하지 않는다.
- 췌장 관련 부작용 : 무증상성 아밀라제, 리파아제 상승과 증상이 있는 급성췌장염으로 분류, 무증상성이면서 췌장염의 증거 없이 아밀라제, 리파아제만 상승한 경우라면 면역항암제의 치료를 지속해 볼 수 있다. 급성췌장염으로 진단된 경우에는 corticosteroid와 함께 췌장염 치료에 준해 정맥 내 수액요법을 시행한다.

4) 내분비계 부작용

면역항암제에 의한 내분비계 부작용은 면역항암제의 종류에 따라서 나타나는 부작용에 차이가 있는데, 뇌하수체염은 ipilimumab 사용 군에서, 갑상선 기능이상은 PD-1, PD-L1 저해제 사용 군에서 특징적으로 나타난다. 또한 갑상선기능항진증은 PD-L1 저해제 사용 군보다 PD-1 저해제 사용 군에서 더 높게 나타난다. 내분비계 부작용의 경우 다른 면역매개 부작용과 달리 corticosteroid를 주 치료제로 사용하지 않는다. 면역항암제에 의해 내분비계 부작용이 발생하는 경우 장기의 영구 손상으로 평생 동안 호르몬 치료를 해야 하는 경우가 많은데, 이 때 고용량의 corticosteroid가 장기 손상을 완화시키지는 못하기 때문이다. 그러나 뇌하수체염, 부신염, 갑상선중독증에서 급성 증상을 완화시키는 목적으로 corticosteroid를 사용할 수 있다.

- 갑상선기능저하증 : 환자의 TSH level이 10을 초과하면 levothyroxine을 1.6mcg/kg/day 이하의 용량으로 시작한다. 노인이나 동반질환이 있는 환자의 경우 갑상선기능항진증 발생을 예방하기 위해 levothyroxine의 용량을 10% 감량하여 투여하도록 한다.
- 갑상선중독증 : 증상이 없다면 면역항암제 투여를 유지하고, 증상이 있다면 β -blocker로 증상을 조절한다. 갑상선중독증은 갑상선기능저하증으로 진행되기 쉬우므로 면역항암제를 투여하는 동안 TFT (thyroid function test) 결과를 4-6주마다 모니터링해야 한다.
- 뇌하수체염 : 증상이 해결될 때까지 면역항암제의 투여를 중단하고, prednisone또는 methylprednisolone 1~2 mg/kg/day로 투여하여 증상을 조절한 후 호르몬 치료를 한다.
- 일차성 부신기능부전 : 면역항암제의 투여를 중단하고, 부신성 위기 발생을 예방하기 위해 일차적으로 corti-costeroid를 투여하고 전해질을 모니터링한다.
- 고혈당증 : 면역항암제를 투여하는 동안 공복혈당 200 mg/dL이상인 경우 당뇨병케톤산증인지 평가하고, 당뇨병케톤산증으로 판단되면 면역항암제의 투여를 중단, 우선 당뇨병케톤산증을 관리한다. 당뇨병케톤산증이 아닌 고혈당증의 경우 혈당을 모니터링하며 면역항암제의 투여를 유지한다.

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

5) 폐 부작용

면역항암제에 의한 폐 부작용은 주로 폐렴으로 나타난다. PD-1 또는 PD-L1 저해제 단일요법에서 폐렴 발생 빈도는 5% 이하이며, 3등급 이상의 폐렴의 발생빈도는 약 1% 정도이다. Ipilimumab 단독요법에서는 더 낮은 빈도를 보인다. PD-1 또는 PD-L1 저해제 단독요법보다 CTLA-4 저해제와의 병용요법에서 더 높은 발생빈도를 보인다. 또한 흑색종보다 비소세포폐암환자에서 폐렴 발생빈도가 더 높게 나타났다.

1등급	면역항암제의 투여 중단을 고려하고 1-2주 이내에 신체 검진과 맥박산소측정 재평가
2등급	면역항암제의 투여를 중단, 감염 검사 및 BAL(bronchoalveolar lavage) 기관지내시경을 실시하여 감염 및 악성종양 폐침범 가능성을 배제하며, 감염을 완전히 배제할 수 없다면 경험적 항생제를 투여. 1등급 이하로 증상이 호전될 때 까지 prednisone 또는 methylprednisolone 1-2mg/kg/day를 투여한 후 4-6주에 걸쳐 tapering한다. corticosteroid 투여 후 48-72시간 이내에 증상이 호전되지 않으면 3등급 폐렴에 준하여 치료할 것을 권고

6) 신장 부작용

면역항암제에 의한 신장 부작용은 주로 혈중 크레아티닌 상승이나 급성 신부전으로 나타난다. 모든 등급의 신장 부작용은 면역항암제 단독요법에서 2%, 병용요법에서 4.9%까지 보고되었고, 3등급 이상의 부작용은 0.6%로 보고되고 있다. 신기능 이상이 나타날 때에는 먼저 투여 약물 검토를 통해 NSAIDs 등의 신독성 약품의 사용을 제한하고 신기능에 따라 용량을 조절하며, 세포 침윤과 면역복합체에 의한 손상을 감별하도록 한다.

1등급	혈중 크레아티닌이 기준치보다 1.5-2배 상승하거나 0.3 mg/dl 이상 상승 할 때 면역항암제의 투여 중단을 고려, 3-7일마다 혈중 크레아티닌과 뇨단백을 검사
2등급	혈중 크레아티닌이 2-3배 상승 할 때 면역항암제의 투여 일시 중단, 다른 원인이 배제되었다면 prednisone 0.5-1mg/kg/day로 치료시작 1주일 이상 지속 시 prednisone 또는 methylprednisolone 1-2mg/kg/day로 증량 1등급 이하로 호전 및 크레아티닌 안정화 시 corticosteroid와 병용하여 면역항암제의 재투여를 고려
3등급 이상	혈중 크레아티닌이 3배 이상 상승하거나 4.0mg/dl 이상으로 상승 할 때 면역항암제 영구적 투여중단, methylprednisolone 또는 prednisone을 1-2mg/kg/day로 시작 corticosteroid 투여 1주일 후에도 2등급 이상으로 지속된다면, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, infliximab, mycophenolate 중 한 가지 약물을 추가하는 것을 고려

신장 관련 부작용에 corticosteroid를 사용할 경우 1등급 이하로 증상이 호전될 때까지 지속하고, 4-6주에 걸쳐 tapering한다.

7) 신경계 부작용

면역항암제에 의한 신경계 부작용은 중증근무력증, 길랑-바레 증후군, 말초신경병증, 무균성 수막염, 뇌염 등으로 나타난다. 발생빈도는 CTLA-4 저해제 단독요법시 3.8%, PD-1 저해제 단독요법시 6%, CTLA-4와 PD-1 저해제 병용요법 시 12%로 보고되며, 두통, 뇌증, 수막염이 가장 흔하고, 대부분은 증상의 심각도가 낮다. 일차적으로 corticosteroid를 투여하며, 증상이 심각할 경우 고용량 corticosteroid를 투여하고 면역항암제의 투여를 중단해야 한다. corticosteroid에 불응하거나 질병이 빠르게 진행되는 경우, 면역억제 치료를 고려해야 한다. 면역항암제에 의한 신경계 부작용에 IVIG 투여 시 총 투여 용량 2g/kg로 투여하는 것이 중요하며, 제품 설명서에 따라 투여일수를 나누어 투여하여야 한다.

중증 근무력증	2등급 이상 : 면역항암제 투여 영구 중단 근무력증을 악화시킬 수 있는 약물인 beta-blocker, ciprofloxacin, IV magnesium 투여를 피하며, 2mg/kg/day이상의 고용량 corticosteroid는 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의
길랑-바레 증후군	2등급 이상 : 면역항암제 투여 영구 중단 IVIG 투여 또는 혈장분리교환술시행과 함께 methylprednisolone 1g/day로 5일간 투여, 4주에 걸쳐 tapering
말초 신경병증	1등급 : 면역항암제 투여의 일시 중단 고려 2등급 : 면역항암제 투여 일시 중단, 일단 관찰하거나 경구 prednisone 0.5-1mg/kg 투여 호전 없는 경우, methylprednisolone 2-4mg/kg/day 투여, 길랑-바레 증후군에 준한 치료 고려. 통증 조절을 위해 gabapentin, pregabalin, 또는 duloxetine을 투여. 3등급 이상 : 길랑-바레 증후군에 준해 치료

III. Special Issue - 면역항암제의 부작용과 관리

무균성 수막염	1-2등급 : 면역항암제 투여 일시 중단 3등급 이상 - 면역항암제 투여 영구 중단. 뇌척수액 검사 결과 전까지 IV acyclovir 10mg/kg q8hr 투여 고려
뇌염	1등급 - 면역항암제 투여 일시 중단, 2등급 이상 - 면역항암제 투여 영구 중단. 뇌척수액 검사 결과 전까지 IV acyclovir 10mg/kg q8hr 투여 고려
황단성 척수염	면역항암제 투여 영구 중단. Methylprednisolone 1g/day로 3-5일간 투여하며, IVIG 투여 또는 혈장분리교환술 시행

8) 심혈관계 부작용

면역항암제에 의한 심혈관계 부작용은 심근염, 심막염, 부정맥 등으로 나타나며 약물 투여 후 30일경에 주로 발생한다. Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab의 사용과 관련이 있으며, 면역항암제 병용요법을 받은 환자 또는 당뇨병 환자에서 더 자주 발생한다. 심혈관계 부작용이 발생할 경우, 면역항암제의 투여를 영구 중단해야 하며 methylprednisolone 1 g/day로 3-5일간 투여한다. 약물 투여 24시간 이내에 반응이 없을 경우 다른 약물의 추가를 고려하여야 하며, 사용 가능한 약물로는 anti-thymocyte globulin, infliximab, IVIG, mycoPhenolate, alemtuzumab, abatacept 등이 있다.

9) 근골격계 부작용

면역항암제에 의한 근골격계 부작용은 염증성 관절염, 근염, 근육통 등으로 나타난다. 염증성 관절염의 경우 관절의 통증, 부종 등이 증상으로 나타나며 1등급에서는 NSAIDs를 사용하여 치료하고, 효과가 없거나 2등급 이상의 증상일 경우 prednisone(1등급: 10-20 mg/day, 2등급: 0.5 mg/kg/day, 3등급 이상: 1 mg/kg/day)을 사용한다. Prednisone 1 mg/kg/day를 사용하고도 2주 이내에 효과가 나타나지 않을 경우 disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)의 사용을 고려하여야 하며, infliximab, methotrexate, tocilizumab, sulfasalazine, azathioprine, leflunomide, IVIG 등을 사용할 수 있다. 근육통, 근염의 경우 근육의 염증과 통증 등의 증상이 나타난다. Prednisone 1-2 mg/kg/day를 투여하여 치료하며, 통증이 있는 경우 NSAIDs를 사용한다. Prednisone의 투여에 반응이 없을 경우 infliximab, mycophenolate 등의 사용이 고려될 수 있다.

10) 안과계 부작용

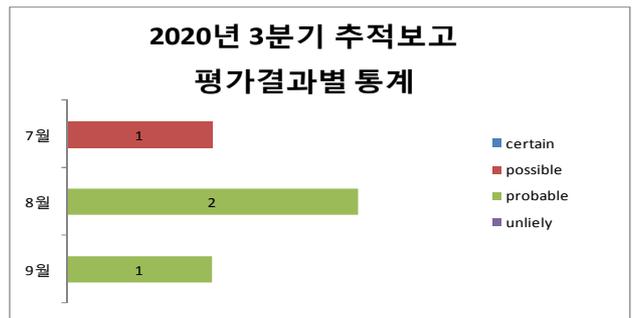
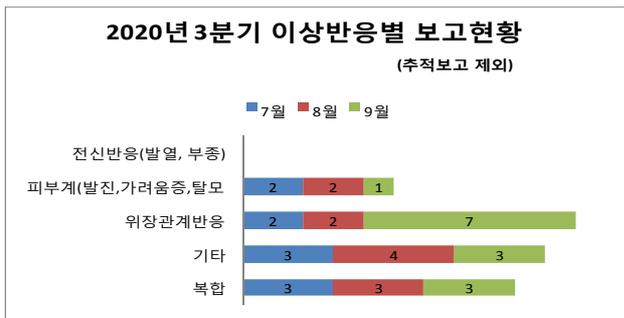
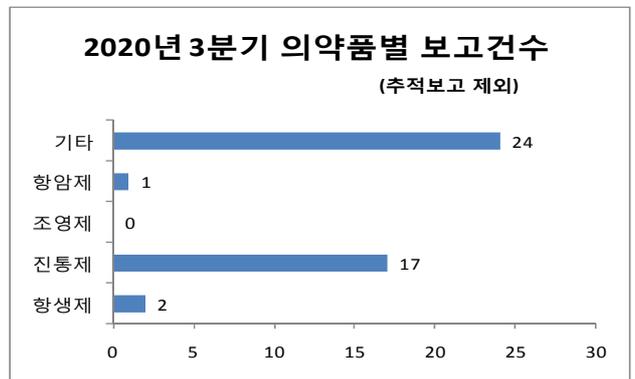
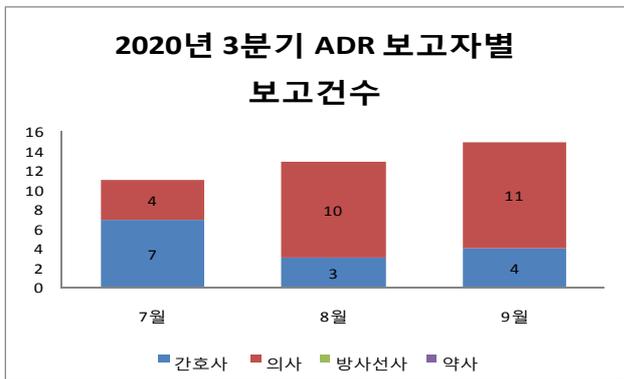
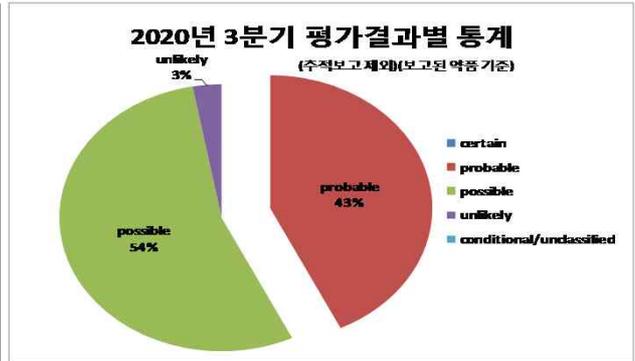
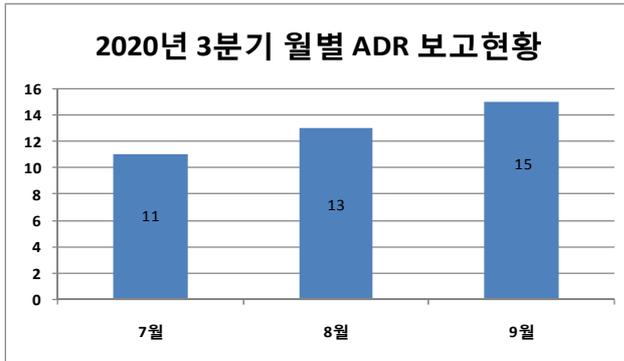
면역항암제에 의한 안과계 부작용은 영향을 받는 눈의 부위에 따라 안구염증(포도막염, 상공막염, 안검염, 말초 궤양성 각막염), 안와 염증 또는 안병증(특발성 또는 갑상선 안병증), 망막 및 맥락막 질환(망막증, 맥락막 신혈관화), 시신경병증으로 분류된다. 안구건조와 포도막염이 가장 흔하게 발생하는 부작용이며 1-24%의 발생 빈도를 보인다. 1등급에서는 국소 corticosteroid로 충분히 치료가 되며, 좀 더 심한 부작용의 경우 전신 corticosteroid 투여와 면역항암제 투여 중단이 필요하다.

1등급	면역항암제는 계속 투여하면서 인공 눈물을 점안하고 콘택트 렌즈와 화장품 등 눈에 자극을 주는 것은 피한다
2등급	면역항암제의 투여를 일시적으로 중단, 2등급 이상에서는 반드시 안과의사의 협진이 필요 안약과 전신 prednisolone 또는 methylprednisolone 처방 가능. 고용량 전신 corticosteroid에 불응성인 경우 infliximab 또는 methotrexate 등의 사용 고려 corticosteroid는 1등급 이하로 회복될 때까지 투여, 4-6주에 걸쳐 감량. 1등급 이하로 회복된 후 안과의사의 협진 하에 면역항암제의 재투여를 고려
3등급 이상	면역항암제 영구적 중단

■ Reference : (재)병원약학 교육연구원 2020-3호 「면역항암제 부작용 교육자료-의료진용」

IV. ADR 모니터링

2020년 3/4분기 본원 의약품 부작용 보고



총건수	효능군	약품명	보고건수	총건수	효능군	약품명	보고건수		
17	해열, 진통, 소염제	TORODON INJ	9	3	기타의 중추신경용약	KABALIN CAP	2		
		TRIDOL CAP	1			AMODIPIN TAB	1		
		ULTRACET ER TAB	1+1			혈압강하제	AMOSARTAN TAB	1	
		ULTRACET TAB	1			EXFORGE TAB	1		
		ULTRACET SEMI TAB	2			1	혈관확장제	NIFERON CR TAB	1
		MELOXICAM CAB	1			2	항원충제	HALOXIN TAB	2
		SHINBARO TAB	1			2	골격근이완제	GLOERISONE TAB	2
11	정신신경용제	DULOXTA CAP	5+1	1	주로 그람양성, 음성균에 작용하는 것	CEFAZEDONE IV	1		
		ETRAVIL TAB	3			기타의 화학요법제	CIPLUS INJ	1	
		SENSIVAL TAB	1			1	등맥경화용제	ROSUZET TAB	1
		ADIPAM TAB	1			1	진통, 진양, 수렴, 소염제	NORSPAN PATCH	1
2	자격료법제(비특이성 면역원제포함)	PROGRAF CAP	1	1	기타의 소화기관용약	MACPERAN INJ	1		
		R-A TAB	1			1	통풍치료제	FEBURIC TAB	1
2	항악성종양제	METHOTREXATE TAB	1+1	1					

V. 의약품 안전성 보고

의약품 안전성 정보

비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)의 안전성 정보

▶ 본원 해당약품

성분	약품명
Aspirin	1) 단일제: [원내/외] 한미아스피린 장용정 100mg, 바이엘아스피린 정 100mg, 아스피린프로텍트 정 100mg, 보령 아스트릭스 캡슐 100mg, 알타질 주 2) 복합제: [원내/외] 아디녹스 캡슐, 피도글에이 캡슐, [원외] 클로스원 캡슐
Ibuprofen	1) 단일제: [원내/외] 부루펜 정 200mg, 부루펜시럽, 2) 복합제: [원내/외] 마이폴 캡슐
Mefenamic acid	[원외] 폰탈 캡슐 250mg
Aceclofenac	[원내/외] 베오페낙 정 100mg, 클란자에스 연질캡슐 100mg, 아섹 정 100mg [원외] 에어탈 정 100mg
Talniflumate	[원내/외] 트리에 정 370mg
Naproxen	1) 단일제: [원내/외] 낙센에프 정 500mg, 2) 복합제: [원내/외] 낙소졸 정 500/20mg
Etoricoxib	[원외] 알콕시아 정 30mg
Zaltoprofen	[원내/외] 솔레톤 정 80mg
Pelubiprofen	[원내/외] 펠루비 서방정 45mg
Nefopam	[원내/외] 뉴포팜 주
Nimusulide	[원외] 중외메수리드 정 100mg

▶ 주요 내용

- 미국 FDA는 임신 20주 전후에 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) 사용시 태아에게 드물지만 심각한 신장문제를 야기할 수 있음을 경고함
- 진통 및 해열을 위해 사용되는 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) 제제는 태아를 둘러싸고 있는 양수량 감소 및 합병증 초래할 수 있음
- 임신 20주경 이후 태아의 신장은 대부분의 양수를 생성하기 때문에 신장문제는 양수량 감소 초래할 수 있음
- 임신 중 임신 관련 특정 병태로 인해 81mg 저용량 아스피린 사용하는 경우에는 권고사항이 적용되지 않음

▶ 전문가를 위한 정보

- 임신 20~30주에 이 성분 제제 처방을 제한하고, 30주 이후에는 처방을 피하시기 바람
- 가능한 최단기간, 최소 유효용량으로 사용을 제한,
- 치료가 48시간 경과할 경우 양수 초음파검사 고려하고 양수과소증 확인시 사용을 중단하시기 바람

▶ 환자 및 보호자를 위한 권고사항

- 전문가가 권고하는 경우를 제외하고 임신 20주 이후 사용하지 마시기 바람
- 임신 중 이들 제제 사용 전에 유익성 및 위해성에 대해 담당 의료진과 상의하시기 바람

별첨 - 본원 아미노산 수액제 비교표

구분		본원 아미노산 수액제										
약품명		알파인주	글라인주	디엠티벤주	파미솔	네프라인	뉴트리엑스	아미노엑스	도데아민			
Total volume (ml)		500ml/bag	250ml/btl	100ml/btl	250ml/btl	250ml/bag	250ml/btl	200ml/btl	250ml/btl			
Total amino acid(g)		50g	34g	20g	15g	14g	7.5g	10g	31.25g			
Total amino acid(%)		10%	13.6%	20%	6%	5.6% (5.4%)	3%	5%	12.5%			
kcal		200kcal	136kcal	80kcal	60kcal	56kcal	90kcal	80kcal	125kcal			
조성	아미노산	EAA(g)	BCAA(g)	L-isoleucine	3.45	1.4		1.69	1.4	0.38	0.28	1.83
				L-leucine	4.55	1.98		2.07	2.2	0.56	0.44	1.95
				L-valine	3.3	1.83		1.58	1.6	0.47	0.32	1.56
				SUM(g)	11.3	5.2		5.34	5.2	1.40	1.04	5.34
		Others(g)	L-lysine	5.1	2.25		1.73	2.25	0.62	0.4	3.13	
			L-methionin	2.65	1.4		0.11	2.2	0.32	0.44	1.46	
			L-phenylalanine	2.8	1.46		0.15	2.2	0.38	0.44	1.69	
			L-threonine	2	1.4		0.84	1	0.33	0.2	1.56	
			L-tryptophan	0.75	0.475		0.09	0.5	0.15	0.1	0.63	
			SUM(g)	13.30	12.19	0.00	8.27	13.35	3.20	2.62	13.81	
			NEAA(g)	L-alanine	3.55	4		1.37		1.13	3.42	4.85
	L-arginine	4.75		2.83		1.13		0.9	1	3.02		
	L-aspartate			0.85						0.60		
	L-histidine	1.4		1.7		0.47	0.625	0.23	0.24	1.03		
	L-proline	5.61		1.7		1.50		1.13	0.7	2.35		
	L-serine	2.95		1.13		0.86				1.35		
	glycine	7		2.8		1.69				2.36		
	L-tyrosine			0.57						0.63		
	L-glutamate			6.4	20					1.56		
	L-cysteine	0.12				0.08	0.05			0.21		
	aminiacetic acid							1.05	2			
	ornitine								0.1	0.76		
	SUM(g)	25.38	21.97	20.00	7.09	0.68	4.43	7.46	18.70			
다당류	D-sorbitol						7.5	10				
	xylitol						7.5					
효능/효과	아미노산보급, 저단백혈중, 저영양상태, 수술전후	심각한 이화상태, 아미노산보급	아미노산(글루타민) 보급	급만성 간장애에 의한 뇌종가선, 간장애 환자 아미노산보급	급만성 신부전 시 아미노산 보급	아미노산보급: 저단백혈중, 저영양상태, 수술전후						
용법	총 AA 1~1.5g/kg/day 점적정주 투여속도: 총AA 10g/hr (30~40적/min)	아미노산 1~2kg/day 점적정주 투여속도: 0.6~0.7ml/kg/hr	0.3~0.5g/kg/day 수액 또는 아미노산 함유 수액 첨가하여 점적정주(max. 20g/kg/day) 투여속도: max. 0.1/kg/hr	총 AA 1~1.5g/kg 점적정주 투여속도: 10g/60min(30~40적/분)	250~500ml/day 점적정주 투여속도: 20~30ml/hr > 60~100ml/hr	총 AA 1일 최대 1~1.5g/kg IVF 투여속도: 10g/60min(30~40적/min)	총 아미노산으로 1일 최대 1~1.5g/kg 정맥정주사 투여속도: 10g/60min(80~130적/min)	총 아미노산으로 1일 최대 1~1.5g/kg 정맥정주사 투여속도: 10g/60min(25~30적/min)				
약가	10,623원	10,813원	15,432원	4,688원	6,095원	비급여	비급여	비급여	비급여			
제조사	대한약품/프리지니우스카비	프리지니우스카비	종근당	중외제약	대한약품공업주식회사							
비고	표준 아미노산 제제: 필수아미노산과 비필수아미노산 비율 1:1로 구성 *후리아민주 500ml 용량 조성 함량임.	*Glutamine is metabolized to glutamate and ammonia.	glutamine: 중환자의 조 건부 필수 아미노산으로 면역력 강화	Branched chain amino acid(BCAA)가 많이 함유-> 간성혼수 효과 적 I 아미노산 중 BCAA 비율 높 이고, AAA비율 낮은 제제.	급, 만성 신부전 - EAA & 신부전 EAA(histidine, cysteine 포함) 단백질 제한될 요한 신부전 환자 단기간 사용 (장기 투여시 필수/비필수 AA 불균형 초래)	phenylalanine(필수아미노산)함량이 높은 아미노산 수액제는 혈관통 야기 가능성 높음 -> 혈관통 초 소시 phenylalanine 함량 낮은 수액 추천 I 자일리톨을 급속 또는 대량 투여하면 여러 장기, 특히 신장, 뇌에 수산살음이 침착되고, 간장애, 신 장애가 나타나는 경우가 있기 때문에, 투여속도(자일리톨투여 시간 당 0.3g/kg 이하), 투여량(자일리톨투여 성분에 100g/일 이하)에 주의						