

■ 프로류킨 주 (알데스류킨, 유전자재조합) - 18000000 I.U

Proleukin powder for solution for injection (Aldesleukin)

▶ 원료약품의 분량

1 바이알 중

주성분 : 알데스류킨 (별규) 18,000,000 IU

▶ 성상 : 무색의 바이알에 들어있는 백색의 덩어리

▶ 효능효과

성인(18 세 이상)의 전이성 신장세포암, 단 아래의 3 가지 예후인자를 동시에 전부 가진 환자는 제외한다.

- 환자의 상태가 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 1 또는 그 이상인 경우
- 전이된 부위(폐전이, 골전이, 기타 부위로의 전이로 분류함)가 1 군데보다 많은 경우
- 종양의 최초 진단일과 프로류킨 치료 시작일자 사이의 기간이 24 개월 미만인 경우

▶ 용법·용량

이 약 1 바이알은 22×10^6 IU 의 알데스류킨을 함유하고 있다.

이 약 1 바이알을 주사용 증류수 1.2 mL 에 용해시키고, 용액 1 mL 를 취하여 사용한다. (용액 최종 농도: 18×10^6 IU/mL)

1. 정맥투여

치료시작 전에 사용상의 주의사항을 잘 검토하여야 한다. 연속수액으로 24 시간마다 체표면적 m^2 당 18×10^6 IU 를 5 일간 투여한 후 2~6 일간 휴약한 다음, 추가로 정맥주를 5 일간 연속투여하고 3 주간 휴약한다. 이를 1 유도주기로 한다. 1 유도주기의 3 주 휴약후 제 2 유도주기를 시행한다. 반응이 생겼거나 질환이 안정된 환자에게는 유지주기로, 연속수액 정맥주로 5 일을 1 주기로 하여 24 시간마다 체표면적 m^2 당 18×10^6 IU 를 4 주 간격으로 4 주기까지 투여한다. 만약 환자가 권장용법·용량을 받아들이지 못할 경우에는 용량을 줄이거나 독성이 완화될 때까지 투약을 중지한다.

*용량조정지침 :

받아들일 수 없는 심각한 독성이 나타나는 경우에는 프로류킨의 투여를 중지하여야 한다. 그 후 프로류킨의 재투여는 독성 발현 여부를 관찰하여 독성이 나타나지 않는다는 것이 명확할 때까지 50%의 용량에서 실시하여야한다.

*주의 :

용량조정을 할 경우 수액주의 주입속도를 빨리 하거나 수액투여기간을 연장함으로써 이를 보충하여서는 안된다. 이들은 프로류킨의 독성을 증가시킬 수도 있다.

2. 피하투여

치료시작 시 사용상의 주의사항을 면밀히 검토해야 하며 전이성 신장세포암을 가진 성인 환자에게 추천되는 용량은 다음과 같다.

매일 18×10^6 IU 를 5일간 피하투여한 후 2일간 휴약한다. 다음 3 주간의 투여에서 각 주의 1, 2일은 18×10^6 IU 를, 3, 4, 5일은 9×10^6 IU 를 피하투여한다. 6, 7일은 투약하지 않는다. 1주 휴약 후 위의 4주 투여주기를 반복한다. 반응이 있거나 질환이 안정된 환자에게는 위에서 언급한 투여 사이클로 유지주기를 실시한다. 추천용량에서 잘 견디지 못할 경우 용량을 감소하거나 독성이 감소할 때까지 투여를 중지한다.

3. 신장애 환자

신장애 환자에 투여했을 때 이 약에 대한 약동학과 안전성 및 내약성을 평가하는 임상시험이 수행되지 않았다. 신장애가 있는 환자들에서 면밀한 관찰이 필요하다. 이 약은 병용 약물의 신 대사나 배설에 영향을 미칠 수 있다.

4. 간장애 환자

간장애 환자에 투여했을 때 이 약에 대한 약동학과 안전성 및 내약성을 평가하는 임상시험이 수행되지 않았다. 이 약은 간 트랜스아미나제, 혈청 빌리루빈, 혈청 요소 및 혈청 크레아티닌의 가역적 상승을 야기한다. 간장애가 있는 환자들에서 면밀한 관찰이 필요하다. 이 약은 병용 약물의 간 대사나 배설에 영향을 미칠 수 있다.

5. 고령자 : 65 세 이상의 고령자에서 이 약의 안전성과 유효성을 청년과 비교하는 임상시험이 수행되지 않았다. 그러나 노화에 의해 신장 및 간 기능 저하가 발생하므로 투여에 주의를 요한다.

6. 소아 : 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

사용상 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 항암화학요법제 사용에 경험을 가진 자격 있는 의사의 지도 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약의 투여는 환자의 임상 및 실험 인자의 추적을 위한 집중 관리기능을 가진 병실에서 실시할 것이 권장된다. 이 약은 탈륨 스트레스 테스트와 폐기능시험을 거쳐 정상적인 심·폐기능을 가진 환자에게만 투여하여야 한다. 또한 테스트 결과로는 정상이나 이전에 심장이나 폐질환의 기왕력이 있는 환자들에게는 아주 세심한 주의를 기울여 투여해야 한다.

2) 이 약의 투여는 혈장 단백질과 체액의 혈관 외로의 유출 및 혈관의 긴장 상실로 특징지어지는 모세혈관누출증후군과 연관되어 있다. 저혈압, 빈맥과 장기관류 감소를 일으키고 사망에 이르게 하는 중증의 모세혈관누출증후군이 보고된 바가 있었다. 모세혈관누출증후군의 빈도와 중증도는 정맥내 정적주입보다 피하주사 후에 더 낮다. 모세혈관누출증후군은 보통 이 약 투여 후 1 시간 이내에 나타나고 임상적 저혈압은 2~12 시간 후에 발생하였다. 특히 정맥 투여를 받는 환자들에서 순환기와 호흡기 기능의 면밀한 관찰이 필요하다. 일부 환자에서 저혈압이 특정 치료 없이 해결되고 일부 다른 환자에서는 정맥용 수액제(**intravenous fluids**)의 주의 깊은 사용이 필요하다. 난치성 환자의 경우 혈압과 장기관류를 유지하기 위한 저용량의 카테콜아민이 필요하다. 카테콜아민의 장기 혹은 고용량 사용은 심박 장애와 연관이 있을 수 있다. 정맥용 수액제를 투여할 때 모세혈관 누출에 의한 2 차성 폐부종, 복수, 흉막 및 심막 삼출의 위험과 혈관내 체액 부피 증가에 따른 잠재적 이익을 주의하여 비교하여야 한다. 이러한 처치가 실패한다면 이 약의 투여를 중단하도록 한다.

3) 이 약은 기존에 존재하는 자가면역질환을 악화시켜 생명을 위협하는 합병증을 유발할 수 있다. 비활동성 크론병(**Crohn's disease**)을 가지고 있는 몇몇 환자에게서 이 약 투여 후

병이 활성화되어 수술을 필요로 했던 보고가 있다. 자가면역질환의 기왕력이 없는 환자에게서도 인터류킨-2 에 대한 자가면역 현상이 생길 수 있으므로 갑상선의 기능 장애 및 다른 자가면역 현상과 관련된 증상이 나타나는가에 대하여 면밀히 관찰하여야 한다.

- 4) 이 약 투여로 심한 기면상태(lethargy) 또는 졸음(somnolence)를 일으킨 환자에게는 이 약의 투여를 중지하여야 하며, 지속적인 투여는 혼수상태를 일으킬 수도 있다.
- 5) 수포음(rales)이 발생한 환자, 호흡수가 증가한 환자 또는 호흡 곤란을 호소하는 환자에게서는 폐기능을 잘 관찰하여야 한다. 어떤 환자에 있어서는 일시적인 호흡 부전 시삽관(intubation)이 필요한 경우도 있다. 삽관은 이 약을 정맥 투여했던 환자에서만 보고되었다.
- 6) 이 약을 투여받는 동안 환자는 과민성, 혼동 또는 우울증을 포함한 정신상태의 변화를 일으키기도 한다. 투여를 중단하면 가역적으로 회복되나 이러한 정신상태 변화가 수 일간 지속될 수도 있다. 이 약은 환자의 항정신성 약물에 대한 반응에 변화를 줄 수 있다.
- 7) 이 약의 투여는 간 트랜스아미나제, 혈청빌리루빈, 혈청요소 및 혈청크레아티닌의 가역적인 상승을 초래한다. 이 약은 병용 투여된 약물의 간 또는 신장에서의 대사 혹은 배설에 영향을 미칠 수 있다. 신독성 또는 간독성의 가능성이 알려진 약물과 병용 투여 시 주의하여야 한다. 간장 및 신장 기능 부전환자에게서는 면밀한 관찰이 필요하다.
- 8) 이 약을 피하주사로 투여했을 때 당뇨 환자에서 당 대사장애가 나타날 가능성이 있다.
- 9) 이 약의 투여는 호중구의 기능을 손상시킬 수 있으며(화학주화능 저하), 또한 패혈증, 세균성 심내막염, 패혈성 혈전정맥염, 복막염, 폐렴 등 세균감염의 발생 빈도 및 중증도 증가와 관련이 있을 수 있고, 주로 정맥투여 후에 보고되었다. 이 약을 정맥 투여받는 환자에서 국소 카테터 부위 감염의 발생 빈도와 중증도가 증가된 것으로 보고되었다. **central line** 에 장착한 환자는 감염 예방을 위하여 항생제를 투여해야 한다. 이 약 투여 시 나타나는 세균 감염의 원인균은 대장균에 의한 요로감염의 몇몇 경우를 제외하고는 **Staphylococcus aureus** 또는 **Staphylococcus epidermidis** 이다. 피하주사로 투여받는 환자에서 투여부위 반응은 흔하게, 때때로 과사가 발생한다. 투여부위를 바꿈으로 이러한 영향을 감소시킬 수 있다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 기존의 세균 감염은 치료되어야 한다.
- 10) 이 약을 투여하는 동안에 포도당 대사 장애가 발생할 수 있다. 혈당을 확인해야하고 기존 당뇨 환자들은 특히 주의해야한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) ECOG*2 이상인 환자
- 3) 아래 3 가지 위험인자를 동시에 전부 가진 환자
 - (1) 환자의 상태가 ECOG 1 또는 그 이상인 경우
 - (2) 전이된 부위(폐전이, 골전이, 기타 부위로의 전이로 분류함)가 1 군데보다 많은 경우
 - (3) 종양의 최초 진단일과 이 약의 치료 시작일자 사이의 기간이 24 개월 미만인 경우
- 4) 중증의 심장병이 있거나, 병력이 있는 환자. 심장병이 의심되는 경우에는 스트레스 테스트를 수행하여야 한다.

- 5) 항생제 치료를 요하는 심한 활성 감염이 있는 환자
- 6) 도파민(dopamine) 또는 다른 혈압상승제(pressor-agents)에 금기증인 환자
- 7) 휴식시 PaO₂ <60 mmHg 인 환자
- 8) 주요 장기에 심각한 기능 장애가 있는 환자
- 9) 중추신경계(CNS)에 전이된 환자 또는 발작 질환이 있는 환자. 단 성공적으로 뇌전이 종양을 치료한 환자는 제외한다(negative CT : 신경학적으로 안정적임).
- 10) 인체조합 인터류킨-2 등 인단백에 알려진 과민반응 병력을 가졌던 환자
- 11) 탈륨 스트레스 테스트 혹은 폐기능시험 결과 비정상적인 환자
- 12) WBC<4,000 / mm³, 혈소판<100,000 / mm³, HCT<30% 인 환자
- 13) 혈청 빌리루빈 및 크레아티닌 수치가 정상 밖에 있는 환자
- 14) 코르티코스테로이드를 필요로 할 가능성이 있는 환자
- 15) 자가 면역질환 환자
- 16) 장기 동종이식 환자
- 17) 이 약 1 차 투여 시 다음과 같은 증상을 나타낸 환자에게는 재투여해서는 안 됨.
 - 지속적인 심실성 빈박(> 5 beats)
 - 조절되지 않는 심장박동의 장애
 - ECG 변화를 동반한 재발성 흉통
 - 협심증 혹은 심근경색
 - 72 시간 이상의 삽관(intubation)이 필요한 경우
 - 심근 주위의 심장압전(temponade)
 - 72 시간 이상의 투석을 요하는 신장 장애
 - 48 시간 이상 지속되는 혼수 및 중독 정신병(Toxic psychosis)
 - 반복적인 혹은 조절이 어려운 간질 증상
 - 장의 허혈/천공
 - 수술을 요하는 위장관 출혈

* ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 : 정상기능, 1 : 증상이 있지만 통원 치료, 2 : 50 % 미만의 시간을 침대에서 생활, 3 : 50 % 이상의 시간을 침대에서 생활, 자가 관리 힘듦, 4 : 불구, 자가 관리 불가능.

3. 이상반응

이 약의 이상반응의 빈도와 정도는 투여 경로, 용량 및 투여 빈도에 비례한다. 통상 대개의 이상반응은 자기 한정적이며 치료 중단 1~2 일 내에 회복된다. 치료와 연관성이 있는 사망 비율이 이 약을 단독으로 투여한 전이성 신장세포암 환자 225 명에서 4 %(11/255)였다. 피하주사 치료를 받은 환자에서는 1 % 이하에서 이상반응으로 사망하였다. 이 약과 관련된 사망은 이 약 단일 치료를 받은 270 명의 전이성 흑색종 환자에서 2 %(6/270)였다.

- 1) 이상반응은 빈도 및 중증도가 감소하는 순서로 아래 표에 나열되었다. : 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 에서 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 에서 <1/100); 드물게 (≥1/10,000 에서 <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000, 독립된 보고 포함); 알려지지 않음

(사용가능한 데이터로부터 평가하기 힘든 경우)

<임상시험에서 보고된 이상반응>

감염 및 침습	
흔하게	기도 감염, 패혈증
혈액 및 림프계 장애	
매우 흔하게	빈혈, 혈소판감소증
흔하게	백혈구감소증, 응고병증, 호산구증가증
흔하지 않게	호중구감소증
드물게	발열성 호중구감소증
면역계 장애	
흔하지 않게	과민반응
내분비 장애	
매우 흔하게	갑상선기능저하증
흔하게	갑상선기능항진증
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	식욕 감퇴
흔하게	산증, 고혈당증, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 탈수
흔하지 않게	저혈당증
드물게	당뇨
정신계 장애	
매우 흔하게	불안, 혼동, 우울, 불면
흔하게	과민성, 초조, 환각
신경계 장애	
매우 흔하게	어지러움, 두통, 감각 이상, 졸음
흔하게	신경병증, 실신, 언어 장애, 미각 상실, 기면증
흔하지 않게	혼수, 경련, 마비, 근육 무력증
눈 장애	
흔하게	결막염
흔하지 않게	시신경장애, 신경염
심장 장애	
매우 흔하게	빈맥, 부정맥
흔하게	청색증, 일시적 ECG 변화, 심근허혈, 심계항진, 심혈관계 장애(심부전 포함)
흔하지 않게	심근염, 심근병증, 심장 정지, 심막삼출
드물게	심실 운동감소증
혈관 장애	
매우 흔하게	저혈압

흔하게	정맥염, 고혈압
흔하지 않게	혈전증, 혈전정맥염, 출혈
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
매우 흔하게	호흡 곤란, 기침
흔하게	폐부종, 흉막삼출, 저산소증, 각혈, 코피, 비 출혈, 비염
위장관 장애	
매우 흔하게	구토, 구역, 설사, 구내염
흔하게	연하곤란, 소화불량, 변비, 위장관 출혈, 직장 출혈, 토혈, 복수, 구순염, 위염
흔하지 않게	췌장염, 장폐색, 위장관 천공, 위장관 괴사, 위장관 괴저
드물게	비활동성 크론병의 활성화
간담도계 장애	
흔하게	트랜스아미나제 상승, 혈중 알칼리포스파타제 상승, 혈중 췌산 탈수소효소 상승, 고빌리루빈혈증, 간비대, 간비장 비대
드물게	치명적인 결과를 초래하는 간 부전
피부 및 피하조직 장애	
매우 흔하게	홍반/발진, 박리성 피부염, 가려움, 발한
흔하게	두드러기, 탈모
근골격계 및 결합조직 장애	
흔하게	근육통, 관절통
흔하지 않게	근육병증, 근염
신장 및 비뇨계 장애	
매우 흔하게	소변 감소증, 혈중 요소 상승 및 혈중 크레아티닌 상승
흔하게	혈뇨, 신부전, 무뇨증
전신 장애 및 투여 부위 장애	
매우 흔하게	주사부위 반응, 주사부위 통증, 오한을 동반하거나/하지않는 발열, 권태감, 무력증 및 피로, 통증, 부종, 체중증가
흔하게	점막염, 체중 감소
흔하지 않게	저체온증
드물게	주사부위 괴사

<자발보고 및 문헌에서 나타난 이상반응 (빈도 불명)>

아래의 이상반응은 자발적 보고 및 문헌을 통해 이 약의 시판후조사로부터 얻어졌다. 이상반응은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 빈도를 추정하기가 불가능하다. 이상반응은 MedDRA 내 기관별 분류에 따라 나열되어 있다. 각 기관별 분류 내에서 이상반응은 심각성 감소 순으로 제시되었다.

혈액 및 림프계 장애	파종혈관대 응고, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 용혈성
-------------	--------------------------------

	빈혈
면역계 장애	아나필락시스
신경계 장애	두개내/뇌 출혈, 백색질뇌증
심장 장애	심장압증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	성인호흡곤란증후군, 폐색전증
근골격계 및 결합 조직 장애	황문근용해
위장관 장애	비활동성 크론병의 활성화
간담도계 장애	쓸개염
피부 및 피하조직 장애	혈관 부종, 백반증, 수포성 피부염, 스티븐-존슨 증후군

- 2) 모세혈관누출증후군은 심장 부정맥(심실상부 및 심실성), 협심증, 심근경색, 삼관이 필요한 호흡 곤란, 위장관 출혈 혹은 경색, 신장부전, 부종, 정신 상태의 변화 등과 관련될 수도 있다. 모세혈관누출증후군의 빈도와 중증도는 정맥내 점적주입보다 피하주사 후에 더 낮다.
- 3) 대부분의 환자들은 투약 24~48 시간 이내에 반동성 림프구증가증을 동반하는 림프구감소증, 호산구증가증을 경험한다. 이는 이 약의 항암작용과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 심장 및 폐 조직의 호산구 침습이 연루된 중증 호산구증가증 소견이 보고되었다.
- 4) 대뇌 혈관염이 단독 및 다른 증상과 함께 보고되었다. 피하 및 백세포질성 과민반응성 혈관염이 보고되었다. 이들 중 일부는 코르티코스테로이드에 반응한다.
- 5) 박테리아성 감염 또는 감염의 악화(예 : 패혈증, 세균성 심내막염, 패혈증성 혈전성정맥염, 복막염, 폐렴 및 국소 카테터 부위의 감염)가 정맥내 투여 후 주로 보고되었다.
- 6) 인터류킨-2 와 관련하여 백색질뇌증이 문헌에서 드물게 보고되었고 대부분이 허가 초과 적응증에 사용한 환자들에서였다. 이를 설명할 수 있는 인터류킨-2 의 역할은 불분명하다. 그러나 기회 감염, 인터페론의 병용투여 및 여러 차례의 화학요법은 약물 투여를 받는 이들에게 이러한 반응에 소인이 있게 하는 또 다른 요인이다.

4. 일반적 주의

- 1) 임상시험 결과에 따르면 전이성 신장세포암 환자는 4 개의 위험군으로 구분되고, 이 약 투여 후 생존률 및 반응 정도를 예측할 수 있다. 4 개 위험군은 치료 시작할 때의 위험 인자 수에 따라 정의된다. 최저위험군(위험인자 0 개), 저위험군(위험인자 1 개), 중등 위험군(위험인자 2 개), 고위험군(위험인자 3 개). 반응율과 생존율 중앙값은 위험 인자 수에 따라 감소한다. 3 개 위험 인자에 모두 양성인 환자는 이 약을 투여해서는 안 된다(2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조).
- 2) 모든 환자는 치료 시작 전에 전이성 신장세포암 환자를 모니터링하는데 일반적으로 필요한 검사를 실시하며 다음 검사를 약물투여 전과 투여 중 정기적으로 실시할 것이 권장된다.
 - 표준혈액 검사 - 백혈구, 분별수치, 혈소판수치(이 약의 투여는 빈혈과 혈소판감소증을 유발할 수 있다.)
 - 혈액화학적 검사 - 체액, 전해질, 혈당, 신장 및 간기능검사(간장 및 신장 기능 부전환자의 면밀한 관찰이 필요)

- 흉부 X-ray, ECG(필요할 때 스트레스 테스트 병행), 동맥혈액 가스가 치료 전에 평가되어야 한다. 유의한 관상 동맥 질환을 배제하기 위해 다른 테스트를 실시함으로써 이상 또는 심장 허혈의 단서를 계속 확인한다.

이 약을 정맥 투여로 고용량을 받는 환자들은 탈륨 스트레스 테스트를 실시하여 박출률(ejection fraction) 및 심벽운동(well motion)이 정상인가를 확인하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 적절한 폐기능(FEV1>2 리터 또는 키와 나이에 따른 예측치의 75%)이 기록되어야 한다. 정맥 투여를 받는 환자들은 순환 기능을 확인해야 하며, 정기적인 혈압, 맥박을 관찰하고, 정신 상태 및 소변량을 모니터링한다. 혈압 감소를 경험한 환자에서는 더 자주 평가를 해야 한다. 중심정맥압을 관찰하여 혈량 저하증을 평가한다. 수포음, 호흡수 증가 또는 무호흡증을 호소한 환자들은 맥박 산소측정 및 동맥혈액 가스 측정 등을 하여 폐기능을 확인해야한다.

- 3) 중대한 이상반응이 발생되었을 때는 용법·용량 항에 따라 용량을 조절하여야 한다. 때로는 심각하고 사망에 이르게 하는 이상반응이 나타나기도 하지만 대부분의 경우에는 대처할 수 있는 정도의 이상반응이 나타나며 이러한 이상반응은 대개의 경우 이 약 투여 중단 후 1~2 일 내에 소실된다. 치료의 재시작에 대한 결정은 이상반응의 중증도와 독성증상들에 기초를 두어야 한다.

* 다음의 경우 약물 투여를 중지하며 회복되면 다시 투여한다.

장기	투여중지	재투여
심혈관계	- 심방세동 - 심실성빈박 - 서맥(재발성 혹은 지속성 혹은 치료를 요하는 경우) - 수축기 혈압이 90mmHg 미만일 경우 (혈압상승제가 필요한 경우) - 심근경색이나 심허혈시에 나타나는 것과 같은 심전도 변화가 일어날 경우 - 심허혈의 증상이 나타날 경우	- 완전히 정상적인 리듬을 회복했을 때 - 수축기혈압이 90mmHg 이상으로 안정되었을 때 - 심근경색이 사라지고 협심증 의심도가 낮을 때
폐	실온에서 산소포화도가 94 %미만이거나 비강을 통해 산소 2 L를 공급 시 산소포화도 90 % 미만일 경우	산소포화도 94 %이상 혹은 비강을 통해 산소 2L를 공급 시 산소포화도 90 % 이상일 경우
중추신경계	정신 상태의변화, 중등의 착란, 혹은 흥분	정신 상태의 변화가 완전히 해결되었을 때
전신	패혈증상, 임상적으로 환자가 불안정할 때	패혈증상이 해결되고 환자가 안정될 때
신장	- 혈청크레아티닌이 4.5 mg/dL 이상 혹은 심한 용량 과부하, 산증 또는	-혈청크레아티닌이 4 mg/dL 미만이고 체액과 전해질 상태가

	고칼륨혈증의 존재 하에 혈청크레아티닌이 4 mg/dL 이상일 때. - 지속적인 요량 감소, 혈청크레아티닌 상승을 동반한 16~24 시간 동안의 요배출량이 10 mL/시간 이하일 때.	안정될 때 -요배출량이 10 mL/시간 보다 많고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상 감소하거나 정상화되었을 때
간	뇌질환을 포함한 간기능 손상 증상, 복수 증가, 간의 통증, 저혈당증	모든 간장 기능 손상 증세의 완화
소화기계	Stool guaiac 이 반복적으로 3-4 보다 클 경우	Stool guaiac 이 음성이 될 때
피부	수포성 피부염 혹은 기존의 피부염이 악화될 때(국소 스테로이드제를 사용하면 안 됨)	수포성 피부염증세가 완화될 때

- 4) 대부분의 환자에게서 치료시작 2~12 시간 내에 혈압 강하가 일어나며, 치료를 계속할 경우 임상적으로 문제가 되는 저혈압(수축기 혈압이 90 mmHg 이하 혹은 기저선에서 20 mmHg 이하로 떨어진 상태) 혹은 관류 감소가 발생한다. 또한 혈장 단백질과 혈장의 혈관 외로의 유출은 부종 및 삼출을 일으킨다. 주의 깊게 환자의 체액과 장기 관류상태를 관찰하며 모세혈관누출증후군을 처치한다. 환자의 체액과 장기 관류상태는 혈압과 맥박을 자주 측정하고 정신 상태나 소변 배출량을 측정함으로써 관찰한다. 혈압과 장기 관류유지에 일정한 체액 및 혈압 유지 처치가 필수적이므로 다량의 체액(예 : 고칼륨혈증 환자의 경우)을 필요로 하는 환자의 경우에는 극심한 주의를 요한다. 체액감소증(hypovolemia) 환자에게는 콜로이드상 또는 크리스탈로이드상의 정맥용 수액제를 투여해준다. 체액감소증의 교정은 많은 양의 정맥용 수액제 투여를 필요로 하는 경우도 있으며 이 경우 무절제한 정맥용 수액제 투여는 부종과 삼출을 악화시킬 수 있으므로 주의한다. 혈관외 체액의 축적으로 인하여 부종이 흔하게 생기며, 드물게 복수, 흉수가 생기는 환자도 있다. 이런 증상을 치료하기 위해서는 체액감소증(예 : 손상된 조직관류)도 체액축적(예 : 폐부종)도 일어나지 않는 상태로 체액의 균형을 맞추어 주는 것이 중요하다. 이 약은 요량 감소를 동반한 신장 기능장애를 일으킬 가능성이 있으므로 체액과 전해질의 균형을 관찰하여야 한다. 임상경험에 의하면 저혈압이 나타나기 전에 도파민(1~5 µg/kg/분)을 투여하면 장기관류 특히 신장의 관류유지를 도와 소변배출량을 유지할 수 있음을 보여 주었다. 체중과 소변배출량은 주의 깊게 관찰해야 하며 만약 장기관류와 혈압이 저용량 도파민 투여로 유지되지 않으면 6~10 µg/kg/분으로 양을 늘려 투여하거나 혹은 저용량 도파민과 페닐에프린(1~5 µg/kg/분)을 함께 투여하기도 한다. 혈압유지제를 높은 용량으로 지속적으로 사용할 경우 심장박동 장애를 일으킬 수도 있다. 장기관류 유지의 실패로 정신 상태의 변화, 소변 배출량 감소, 수축기 혈압 저하(90 mmHg 이하) 및 부정맥이 나타나면, 장기관류가 회복되고 혈압이 90 mmHg 이상으로 될 때까지 이 약의 투여를 중지한다(용법·용량 항 참조). 이 약의 투여를 중지하면 모세혈관누출증후군은 곧바로 회복된다. 대개 몇 시간 내에 혈압이 상승하며 과다 삼출된 혈장 단백질 및 누출된 액이 재흡수되고 장기관류가 정상화된다. 만약 과다 체중 증가 혹은 부종, 특히 폐울혈로 인하여 호흡이 짧을 경우에는 일단 혈압이

정상화된 다음 이노제를 사용하여 회복을 촉진해 준다.

- 5) 이 약은 임상적으로 인지되지 않거나 혹은 치료되지 않은 중추신경계 전이 환자에서는 질환 증상을 더욱 악화시킬 수도 있다. 이 약으로 치료받기 전에 모든 환자에 대하여 중추신경계 전이 여부에 대한 치료와 평가를 실시해야 한다.
- 6) 이 약은 장막 표면으로부터 삼투를 악화시킬 수도 있다. 이 약 치료 시작 전에 특히 주요 장기에 손상을 주는 부위(예 : 심막 삼출)에 삼출액이 있을 경우에는 이를 고려하여야 한다.
- 7) 이 약 투여 전 병력과 신체검사의 보조로 ECG, 활동도, 활력징후, 관상혈관 질환의 객관적 평가, 흡연 또는 호흡기 질환의 병력이 있는 환자의 동맥혈가스 및 폐기능 검사를 실시한다.
- 8) 피하주사로 투여받는 환자에서 주사부위 반응은 흔하고 가끔은 괴사가 함께 나타난다. 주사 부위를 바꿈으로써 이러한 반응 발생을 줄일 수 있다.
- 9) 권장 용량으로 치료받은 대부분의 환자에서 발열과 위장관 이상반응이 나타난다. 열을 내리기 위해 이 약 투여 시 파라세타몰을 동시 투여할 수 있다. 고열과 관련된 오한을 치료하기 위해 페티딘(pethidine)을 투여할 수 있다. 다른 위장관 이상반응을 치료하기 위해 필요에 따라 진통제나 지사제를 사용할 수 있다. 소양발진 환자에게는 항히스타민제를 병용 투여할 수 있다.
- 10) 이 약 치료 후 갑상선의 기능이 손상되는 경우가 있는데, 이는 자가면역질환의 징후일 수 있다. 또한 이 약은 세포 면역기능을 향상시켜 장기이식 환자에 있어서 이식 거부반응의 위험성을 증가시키기도 한다.
- 11) 이 약의 투여는 빈혈 또는 혈소판감소증을 일으킬 수도 있다. 치료 기간 동안 모든 환자에 대하여 혈액학적 인자에 미치는 영향을 관찰하여야 한다.
- 12) 발암성, 변이원성 : 이 약의 발암성이나 변이원성에 대한 연구는 수행된 바 없다.
- 13) 이 약은 중추신경계에 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 중에 환각, 졸음, 실신, 경련이 발생할 수 있고, 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미칠 수 있다. 환자들은 약물의 이상반응으로부터 회복되기 전에는 기계 사용이나 운전을 해서는 안 된다.

5. 상호작용

<병용투여가 권장되지 않는 상호작용>

- 1) 치명적인 중양 용해 증후군(Tumour Lysis Syndrome)이 시스플라틴, 빈블라스틴, 다카르바진과 병용 투여 시에 관찰되었다. 따라서 이 약물들과의 병용투여는 권장되지 않는다. 연속적으로 고용량의 이 약과 항종양제 (특히, 다카르바진, 시스플라틴, 타목시펜, 인터페론- α) 병용요법을 투여받는 환자에서 과민반응이 보고되었는데, 홍반, 가려움, 저혈압으로 나타났고 항암요법 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 몇몇 환자에서는 의학적 중재가 필요하였다.
- 2) 글루코코르티코이드는 발열, 신장기능 부전, 과빌리루빈 혈증, 착란 및 호흡 곤란 등의 이 약에 의한 독성들을 완화시키지만 약효를 감소시킬 수 있으므로 병용 투여해서는 안 된다. 그러나 생명을 위협하는 증상 및 증후가 발생한 환자는 덱사메타손으로 독성을 완화시킬 때까지 사용할 수도 있다.
- 3) 요오드화 조영제에 대한 자연성 독성 : 다양한 인터류킨-2 치료를 받은 후 방사선 요오드화

조영제를 투여한 501명 환자 중 12.6%(11~28%)에서 발열, 오한, 오심, 구토, 소양증, 발적, 설사, 저혈압, 부종, 요량감소 등의 급성 독성이 나타났다. 이들 부작용은 주로 조영제 투여 1~4시간 내에 나타났으며 인터류킨-2에 의한 급성 독성과 비슷한데 그 원인에 대하여는 알려져 있지 않다. 대부분의 경우 인터류킨-2 최종 투여 후 4주내에 조영제를 투여함으로써 독성이 발생한 것으로 보고되었으나, 경우에 따라서는 인터류킨-2 투여 후 몇 달 후에도 요오드화 조영제에 대한 독성이 발생하는 것으로 보고되었다. 이 약 투여를 받은 후 조영제 사용은 이 약을 투여하는 동안에 나타났던 독성이 다시 나타나게 할 수 있다. 대부분 이 약 마지막 투여 후 2주 내에 또는 수개월 이후에 발생하는 것으로 보고된다. 이 약 투여 후 2주 이내에 조영제를 사용 하지 않는 것이 권장된다.

<관찰이 필요한 상호작용>

- 1) 이 약은 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 중추신경계 작용 약물과 병용 투여 시 상호작용이 나타날 수 있다. 항정신성 약물(마취제, 진통제, 진토제, 진정제, 신경안정제 등)에 대한 반응을 변화시킬 수 있으므로 주의 깊게 관찰한다.
- 2) 신장독성(예 : aminoglycoside, indomethacin), 골수독성(예 : 세포독성 항암제), 심장독성(예 : doxorubicin), 간장독성(예 : methotrexate, asparaginase)을 가진 약물들과 이 약의 병용 투여는 이 약의 독성을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용하고 해당 장기를 신중히 관찰한다.
- 3) 베타-차단제와 같은 혈압강하제는 이 약에 의한 저혈압을 더욱 악화시킬 수 있으므로 혈압을 모니터링한다.

6. 임부, 수유부, 고령자 및 어린이에 대한 투여

- 1) 이 약이 생식 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없으나 효과적인 피임조치를 취하지 않은 생식 가능한 남·여 모두에게 투여하지 않을 것이 권장된다. 임신부에 치명적인 영향을 미치거나 생식 능력에 영향을 주는지는 알려져 있지 않으나 임신부에게는 극심한 주의를 하여 치료로 인한 이익이 위험성을 상회할 때에만 투여하여야 한다. 비임상시험에서도 생식, 배아 및 태아의 발달, 임신 과정, 출생 전 및 출생 후 발달에 미치는 영향에 관한 안전성을 평가할 만한 충분한 자료가 확립되어 있지 않다.
- 2) 이 약이 모유를 통하여 분비되는지 여부는 알 수 없으나 많은 약물이 모유로 분비되고 또 이 약이 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 수유 중단 또는 약물 중단 등 수유부의 약물 필요성 정도를 판단하여야 한다.
- 3) 고령자는 이 약의 이상반응에 더 민감할 가능성이 있으므로 투여에 있어서 주의를 요하며 18세 미만의 어린이에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 임상 검사치의 영향

드물게 갑상선기능저하 또는 항진, 과혈당증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증이 나타날 수 있다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 이상반응은 용량-의존적이다. 따라서 권장용량보다 초과하여 투여되었을 경우 환자에게서 심한 이상반응이 나타날 수 있다. 이 약은 혈장 반감기가 짧으므로 이러한 이상반응들은 이 약의 투여를 중단했을 때 통상적으로 정상으로 전환되지만 증상이 계속될 경우는 치료를 요한다. 생명을 위협하는 독성 증상이 나타날 경우 덱사메타손 정맥 투여로 개선되지만 이 경우 이 약의 치료 효과는 감소시킬 수 있다.

9. 적용상의 주의사항

- 1) 용해방법 : 이 약 1 바이알을 주사용 증류수 1.2 mL에 용해한다. 거품이 지나치게 생성되는 것을 방지하기 위하여 바이알을 기울여 가만히 용해시킨다. 이때 바이알을 흔들어서는 안 된다. 최종용해액은 mL 당 18×10^6 IU의 주성분을 함유한 무색의 투명한 액체이어야 한다.
- 2) 희석방법 : 주사용 증류수에 용해된 이 약 1 일 총 용량을 0.1 %인 알부민을 함유한 5 % 포도당 주사액(필요에 따라 500 mL 까지 사용)이 희석하여 24 시간에 걸쳐 투여한다. 이 때 인알부민은 안정제로 사용되며, 이 약 첨가 전에 포도당 주사액에 첨가하여야 한다. 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 수액은 멸균상태로 준비하여야 한다.
- 3) 권장된 방법 이외에 다른 방법으로 용해 및 희석할 경우 활성감소를 초래할 수 있다.
- 4) 방부제를 함유한 주사용 정제수 및 0.9 % 생리식염주사액은 응집을 유발하므로 사용하여서는 안 된다.
- 5) 다른 약물과 혼합하여 사용하여서는 안 된다.
- 6) 이 약은 polypropylene, polyvinylchloride, polyolefine 및 유리로 만들어진 수액백이나 주사기를 사용하여 투여하여야 한다. In-line 여과기가 장치된 투여 장치나 기구는 이 약의 역가를 떨어뜨릴 수 있으므로 사용하여서는 안 된다.
- 7) 유효기간이 지난 약물은 사용하여서는 안 된다.

10. 저장상의 주의사항

- 1) 동결건조 된 분말상태의 이 약은 2~8 °C의 냉장고에 보관한다.
- 2) 용해한 이 약은 24 시간까지 보관가능하다. 희석한 액은 용해 후 48 시간 이내에 사용하여야 한다. 용해 또는 희석한 액은 2~8 °C의 냉장고 또는 2~30 °C에서 보관한다.

▶ 저장방법 : 밀봉용기에 넣어 암소에서 얼지 않게 2-8°C 냉장보관

▶ 최종개정년월일

2015-04-24