

...국내 의약품 안전성 정보...

○ 식약처, 올메사탄메독소밀-암로디핀베실산염 복합제(경구) 허가사항 변경지시

식품의약품안전처(이하 식약처)는 올메사탄메독소밀-암로디핀베실산염 복합제에 대한 시판 후 조사 결과 약물이상반응이 추가되어 세비카를 포함한 제네릭 군 80품목의 허가사항을 변경지시 하였다. 식약처는 국내에서 재심사를 위해 6년간 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 약물이상반응 발현율은 인과관계와 상관없이 66건 보고되었다고 밝혔다. 이 중 중대한 약물이상반응은 5건으로 어지러움, 담석증, 여성유방신생물, 뇌경색약화, 잇몸출혈이 각 1건씩 보고되었으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었던 것으로 조사되었다.

또한 예상하지 못한 약물이상반응은 총 27건 보고되었고 이 중, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 7건으로 체위성 어지러움이 3건, 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각 1건씩 보고되었다. 식약처는 의심약제에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 약물이상반응은 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 약물이상반응에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 약물이상반응은 없다고 밝혔다.

- MFDS, 15/JUL/2015 -

<본원에서 사용중인 올메사탄메독소밀-암로디핀베실산염 복합제 목록>

제품명	성분명	제약사	제형
세비카정 10/40mg(원외)	Amlodipine 10mg + Olmesartan Medoxodil 40mg	한국다이하이산교(주)	정제
세비카정 5/20mg(원외)	Amlodipine 5mg + Olmesartan Medoxodil 20mg	한국다이하이산교(주)	정제
세비카정 5/40mg(원외)	Amlodipine 5mg + Olmesartan Medoxodil 40mg	한국다이하이산교(주)	정제

...해외 의약품 안전성 정보...

○ 미 FDA, 신생아 혹은 유아에게 프로글리셈 (성분명:Diazoxide) 사용 시 심각한 폐질환 유발 가능성을 경고

미국식품의약품(FDA)은 고인슐린혈증으로 인한 저혈당증의 치료에 사용되는 프로글리셈(Proglycem)이 유아 또는 신생아에게 심각한 폐질환인 폐동맥 고혈압을 유발할 수 있다고 경고하였다. FDA는 프로글리셈을 투여한 11개의 증례, 의학 논문 및 FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)의 자료 검토 결과, 신생아와 유아에게 프로글리셈 사용 후 수개월 이내에 폐동맥 고혈압이 나타났고, 대부분의 경우 프로글리셈 중단 시 폐동맥 고혈압이 호전되었음을 밝혔다. 따라서, 의료전문가는 소아에게 프로글리셈을 처방할 경우 환자의 상태를 면밀히 모니터링 해야 하며, 특히 태변 흡인 증후군, 호흡 곤란 증후군, 신생아 일과성 빈호흡, 폐렴, 패혈증, 선천성 횡격막 탈장과 선천성 심장질환과 같은 폐동맥 고혈압 위험요소가 있는 환자의 경우에 더욱더 주의를 기울여야 한다. FDA는 환자의 보호자에게 프로글리셈을 투여받는 환자가 코벨링거립, 후두의 그렁거립, 가슴의 비정상적 움직임, 빠른 호흡, 식이 곤란, 호흡곤란 증상이 관찰될 경우, 즉시 의료전문가에게 알리도록 권고하였다.

- FDA, 27/JUN/2015 -

<본원에서 사용중인 Diazoxide 성분 의약품 목록>

제품명	성분명	제약사	제형
아이벡스프로글리셈 현탁액 50mg/ml	Diazoxide	한국희귀의약품센터	현탁액



다음 중 프로글리셈(성분명 디아족사이드)에 대한 설명으로 틀린 것을 고르시오

- 고인슐린혈증으로 인한 저혈당증의 치료에 사용된다.
- 신생아, 유아에게서 폐동맥고혈압이 나타난 사례가 보고된 바 있다.
- 대부분 투여 중단 후에도 폐동맥 고혈압이 지속되는 결과를 보였다.
- '아이벡스프로글리셈현탁액'은 한국희귀의약품센터를 통해 공급된다.

* 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 항암제 이상사례 2-3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



한국의약품안전관리원

Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

어린이는 어른의 축소판?



소아는 나이에 따라



어린이는 어른과 비교해
신장, 간, 폐의 기능이
미숙합니다.

어린이는 '작은 어른'이 아니다!!



항암제 이상사례

아주대학교병원 약제팀 조은혜

항암화학요법은 수술, 방사선 치료와 함께 항암치료의 주요한 치료 방법 중 하나로 완치뿐만 아니라 생명연장, 증상경감 등의 완화 목적으로 사용된다. 항암제는 분열과 성장이 빠른 세포들을 파괴하므로 암세포 뿐만 아니라 조혈모세포, 점막세포, 모근세포 등에 영향을 미쳐 다양한 부작용을 유발하며 과민반응도 상대적으로 수는 적지만 꾸준히 발생하고 있다. 항암화학요법은 주요한 암치료인 반면 부작용 발생 시 치료가 중단 될 수도 있으므로 이에 대한 관리가 중요하다.

1. 항암제 이상사례의 종류

1) 위장관계 이상사례

① 오심, 구토

오심과 구토는 항암제 이상사례 중 가장 흔한 증상으로 항암화학요법을 받는 환자들의 70~80%가 경험한다. 항암제 사용으로 인한 오심과 구토는 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미치는 이상사례로 항암제의 특성, 사용 주기(Cycle), 환자의 위험인자가 주요한 요인이다. 항암제가 주입되면 위장관의 Enterochromaffin 세포에서 세로토닌이 분비되고 수용체와 결합한 후 뇌의 화학수용체 유발영역(Chemoreceptor Trigger zone)을 자극한다. 이 화학수용체 유발영역에서 여러 신경전달 물질이 분비되어 구토가 유발된다. 항구토제로 사용되는 약물들은 이를 억제하는 기전으로 작용하며 항구토제 사용 시 50~70% 예방이 가능하다.

[표1] 항구토제 사용 가이드라인

Emeti Risk Group	Antiemetics
High (HEC)	5HT3 + DEX + APR or FOS
Anthracycline + Cyclophosphamide (AC)	5HT3* + DEX + APR or FOS
Moderate (other than AC) (MEC)	PALO + DEX
Low	DEX OR 5HT3 OR DRA
Minimal	No routine prophylaxis

5HT3= serotonin receptor antagonist	DEX= DEXAMETHASONE	APR= APREPITANT; FOS= FOSAPREPITANT	PALO= PALONOSETRON	DRA= dopamine receptor antagonist
-------------------------------------	--------------------	-------------------------------------	--------------------	-----------------------------------

*NOTE: If the NK1 reeceptor antagonist is not available for AC chemotherapy palonos etron is the preferred 5-HT3 receptor antagonist.

② 설사

설사는 항암제에 의해 장점막 세포가 손상되어 나타나는 이상사례로, 이로 인해 항암제의 용량을 감량시키기도 한다. 보통 항암치료 1-2주 사이 발생하지만 약제에 따라 급성으로 나타나기도 한다. 설사가 지속될 경우 복통, 탈수 및 전해질 불균형 등이 나타날 수 있으므로 적절한 식이 조절 및 약물 치료(지사제, 수액주사, 진통제 등)가 필요하다.

[표2] 설사를 유발할 수 있는 항암제

EGFR inhibitor	Erlotinib	Gefetinib	Afatinib		
VEGFR inhibitor	Pazopanib	Sorafenib	Sunitinib		
Bcr-Abl tyrosine inhibitor	Imatinib	Dasatinib			
Etc	5-FU	Irinotecan	Methotrexate	Cytarabine	Lapatinib

2) 심혈관계 이상사례

새로운 항암제의 개발과 보조적인 치료가 발전함에 따라 암환자들의 생존율이 증가 하고 있으나 항암제로 인한 심혈관계 독성은 여전히 문제로 대두 되고 있다. 심장독성으로 인한 가장 흔하고 특징적인 증상은 좌심실 부전이고 이는 심부전으로 까지 발전할 수 있다. Anthracycline과 같은 전통적인 항암제뿐만 아니라 Trastzumab과 같이 새로 개발 된 표적치료제도 심장독성을 갖고 있다. 진행성 유방암환자의 경우 Anthracycline 치료 시 심장 독성을 방지하기 위하여 Dexrazoxane이 사용되고 있다.

3) 신경계 이상사례

말초 신경병증을 일으키는 주요 항암제로는 Platinum계, Vinca alkaloids, Bortezomib, Taxene계 등이 있다. 항암제의 종류와 용량, 항암제 투여기간에, 따라서 그 증상의 빈도와 심각성은 다르게 나타난다. 또한 환자의 연령, 말초 신경계에 영향을 줄 수 있는 당뇨병 및 다른 동반 질환의 유무, 과거에 다른 말초 신경 병력, 신경병증을 일으킬 수 있는 다른 약제 사용력 등도 증상의 심각성에 영향을 줄 수 있다. 이는 항암 치료가 종료된 이후에도 수개월 내지 수년간 지속되기도 하며, 심한 경우에는 평생 동안 지속되면서 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 요인이 된다. 증상의 정도에 따라서 항암제의 스케줄을 바꾸거나 용량을 줄이고, 심할 경우에는 다른 항암제로 전환하는 것을 고려하게 된다.

[표3] 신경계 이상사례를 유발할 수 있는 항암제

Peripheral Neuropathy	Cisplatin	Oxaliplatin	Bortezomib	Vincristine	Taxens
Cerebral ataxia (in high doses)	5-FU	Cytarabine			

4) 피부이상사례

항암제로 인한 피부이상사례는 얼굴홍조, 발진, 피부건조, 손발톱변화, 가려움, 탈모 등이 있다. 이러한 이상사례는 항암제 사용의 순응도를 저하시켜 치료의 효과를 저하할 수 있다. 따라서 이로 인한 영향의 최소화를 위하여 이상사례의 조기 발견과 적절한 대응이 필요하다.

[표4] 피부이상사례를 유발할 수 있는 항암제

Pigmentary changes	Fluoropyrimidine	Cisplatin	Cyclophosphamide		
Nail disorders	Taxane				
Acral Erythema (수족증후군)	Cytarabine	Capecitabine	5-FU	Sorafenib	Sunitinib

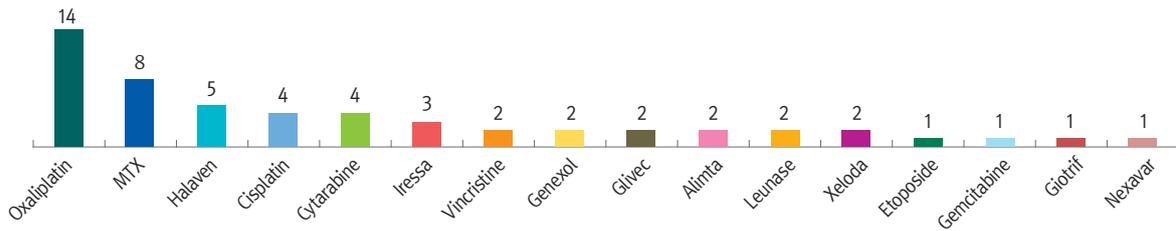
5) 과민반응

최근 과민반응의 발생이 상대적으로 빈번한 항암제와 단클론항체의 사용이 증가함에 따라 항암제 과민반응을 경험하는 환자들의 수가 증가하고 있다. 하지만, 과민반응 때문에 항암제 치료를 중단하는 경우 2선의 치료제가 없거나 치료 효과가 떨어져 암환자의 여명에 큰 영향을 줄 수 있으므로, 항암제 과민반응을 제대로 이해하고 적절한 대책을 수립하는 것이 필요하다. 특히 제1형 과민반응은 심한 경우 아나필락시스를 일으켜 사망까지 초래하는 경우가 있다. 최근에는 원인약제의 탈감작요법이 시도되고 있다.

6) Infusion Reaction

Infusion reaction은 항암제의 정맥주사 시 나타나는 흔한 이상사례이다. 경미한 증상으로는 열감, 오한, 어지러움 등이 있으며 심각한 증상으로는 기관지경련, 두드러기, 혈압강하, 의식저하, 쇼크 등이 나타날 수 있다. Infusion Reaction은 항암제 투입 직후 와 투여 종료 1시간 이내에 가장 많이 발생하나 투입이 종료 된 후 수시간이 지난 뒤에도 발생할 수 있다. 발현기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으나 아나필락시스와 같은 IgE 매개 면역반응과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다.

2. 항암제 이상반응 보고 현황 (2013. 01. 01 ~ 2015. 06. 01)



2013년 1월부터 2015년 6월까지 보고 된 총 11,300건의 ADR이 보고 되었으며 그 중 항암제 ADR은 56건 보고 되었다. Oxaliplatin이 14건 보고 되어 가장 높은 빈도로 보고 되었고 Oxaliplatin으로 인한 이상반응은 발열, 발진, 두드러기, 구토 등이 있었다. 두번째로 Methotrexate의 보고가 많았으며 나타난 이상사례로는 신기능이상, 간효소수치 상승, 점막염 등이 있었다.

3. Case Review

환자정보	M/68, Colon cancer c liver metastasis	
ADR 정보	보고일	2014. 07. 30
	ADR 증상	Anaphylaxis
	의심약제	Liplatin inj 100mg/20ml (Oxaliplatin)
	병용약제	5-FU inj 1000mg/20ml, Erbitux inj 100mg/20ml
ADR 발현 경위 및 경과	대장암 및 간전이로 본원 중앙혈액내과 F/UP 중, Palliative CTX c Folfox c Cetuximab 7-1 차 투여 위해 입원함. 2014-01-02 의심약제 투여 중 화장실에서 쓰러져 있는 채로 발견 됨. 당시 Cyanotic skin color, Sweating sign 보이며 맥박이 약하게 촉진 됨. 의심약제 즉시 중단 후 호전 되었음. 이후 의심약제는 사용되지 않았으며 병용약제는 9, 10차 항암치료 시 투여 시 이상반응 발현되지 않았음.	
Assessment	1. 허가사항 : 의심약제의 국내외 허가사항 내 아나필락시스가 보고 되어 있습니다. 2. 인과성평가 : 의심약제 투여 후 이상반응이 발현 되었고 중단 후 호전 되었으며 병용약제는 시간적 모순 있어 배제 가능하므로 '비교적 명확함(Probable)' 으로 평가 되었습니다. 3. 심각도 : Serious	

4. 결론

항암제 사용의 증가에 따라 항암제 이상사례의 발생도 증가하고 있다. 항암치료의 특성 상 약제의 사용을 지속해야 하는 경우가 많으므로 항암제 이상사례의 특성을 인지하고 증상 정도에 따라 전처치 또는 약물요법을 적절하게 사용하면 안전하게 목표한 항암치료를 완료할 수 있으리라 예상된다. 또한 본원의 경우 타 약물에 비하여 항암제 ADR 보고가 저조하므로 적극적인 보고가 필요하겠다.

5. Reference

- 1) Timothy C et, Assessing the Cardiac Toxicity of Chemotherapeutic Agents, Echocardiography 3rd edition, Aug 2012.
- 2) 이주연 외, 자발적 약물유해반응 데이터베이스를 이용한 항암제 유해사례 현황분석, 대한내과학회지 85권 제4호 2013
- 3) Ann Cameron Haley et, Skin care management in cancer patients, Support Care Cancer 19:545-554, 2011
- 4) 우인숙, 항암제에 의한 말초 신경병증의 최신지견, 대한내과학회지 88권 제1호, 2015
- 5) Chun Seng Lee, Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: The role of inflammation, World J Gastroenterol 20(14):3751-3761, 2014
- 6) MASCC/ESMO antiemetic guideline recommendations for acute CINV, 2013
- 7) Drugs for CINV prophylaxis and treatment. Flavio Guzman, MD.
- 8) J Clin Oncol 24:2932~2947, 2006 by American Society of Clinical Oncology (ASCO)

지역의약품안전센터 소식

2015년 지역의약품안전센터 안전정보관리자 워크숍 참석

아주대학교병원 지역의약품안전센터의 실무진은 지난 7월 17일 개최된 안전정보관리자 워크숍에 참석하였다. 워크숍은 2015년도 지역센터의 운영에 대한 중간점검과 안전정보관리자 역량 강화를 위한 정기교육 목적으로 열렸으며, 총 27개 지역센터의 안전정보관리자 58명이 참석하였다. 교육 내용은 지역센터의 안전정보관리자의 의약품 이상사례 수집 및 관리, 인과성 평가 사례 등의 내용이 집중적으로 마련되었고, 지역센터 기반의 약물감시체계 구축·운영 및 위해관리의 실제, 지역센터 기반의 약물이상사례 모니터링 활동 소개, 개별사례 보고건의 인과성 평가 및 실습, 중증피부유해반응/약물유전체 특수연구회 운영 현황 등의 순서로 진행되었다.

본 워크숍을 통해 한국의약품안전관리원과 여러 지역센터가 한자리에 모여 함께 의견을 나누고, 지역센터 간 네트워크를 형성할 수 있는 계기가 마련되었다. 또한 정기 교육을 통해 지역센터간 운영 노하우를 공유하고 더 나아가 보다 양질의 자발적 이상사례 보고자료를 수집·활용하여 지역센터의 효율적인 시판 후 안전관리업무를 수행하는데 기여할 수 있을 것으로 기대해본다.



약학대학생 대상 ADR 실무실습

약학대학생의 병원 실무 실습의 필요성이 강조됨에 따라 아주대학교병원에서도 약학대학 5, 6학년생을 대상으로 병원약사 업무 전반에 대한 교육을 실시하고 있으며 지난 3월부터 차의과대학교, 성균관대학교, 덕성여대, 숙명여대 약대생 총 37명이 기초과정을 마쳤다. 실무 실습은 각 학교의 특성에 따라 8~10주에 걸쳐 진행되었고, 지역의약품안전센터(이하 지역센터)에서도 약물이상사례 모니터링 관련 교육이 이루어졌다. 실습에 참가한 학생들은 지역센터의 전반적인 업무와 약물이상사례 용어 및 보고체계를 이해하고, 보고된 약물이상사례에 대해 약물과의 인과성을 평가하여 모니터링 회신서를 작성하는 시간을 가졌다. 또한 자신이 경험하였던 약물이상사례를 직접 보고하고 평가하면서 ADR 보고의 필요성을 다시 한 번 인식하게 되었다. 본 교육을 통하여 약물이상사례의 발생원인과 모니터링 체계에 대한 이해를 높여 ADR 모니터링 업무의 실무자를 양성하고 차후 보고의 활성화와 약물 안전 사용의 기반을 다질 수 있었다.



7월 우수 보고자

2015년 7월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물이상반응 보고자 중 **심혈관센터 박진선 교수님**, **응급의학과 민승준 선생님**, **약제팀 최은향 선생님**께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **도병원약국 김은진 선생님**께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

E-mail adr@ajou.ac.kr

443-380 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동) 아주대학교병원 지역의약품안전센터

발행일 | 2015. 08. 15

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 박승희, 조은혜, 진순경, 추숙영

* 본 소식지는 2015년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.