

...국내 의약품 안전성 정보...

식약처, 이반드론산나트륨일수화물 단일제(주사제, 정제) 허가사항 변경지시

식품의약품안전처(이하 식약처)는 폐경 후 여성의 골다공증 치료에 사용 되는 이반드론산나트륨단일제(주사제)에 대한 시판후 조사결과 이상반응이 추가 되어 '사용상의 주의사항' 내 다음의 내용을 추가 하도록 지시 하였다. 기존 허가사항 내 '이반드론네이트를 투여 받은 환자들에서 치명적인 경우를 포함한 아나필락시스반응/쇼크 및 천식 악화를 포함한 알레르기반응'이 이상반응으로 포함되어 있으나 이번 변경지시에서는 '스티븐존슨 증후군, 다형홍반, 수포성 피부염을 포함한 중증의 피부유해사례'를 추가 하였다. 식약처는 올해 3월 이반드론네이트를 포함한 비스포스포네이트계열 약물 사용 시 비정형 전자하 및 골간 대퇴골 골절이 보고 되었다는 내용을 추가한 바 있다.

- MFDS, 20/AUG/2015 -

<본원 이반드론산나트륨일수화물 단일제 목록>

성분명	상품명	제약사	제형
Ibandronate Sodium	본비바 주 3mg/3ml	한국글락소스미스클라인	주사제

...해외 의약품 안전성 정보...

미FDA, 제2형 당뇨병 치료제 'DPP-4 억제제'의 '심각한 관절통 유발 가능성'을 경고

미국식품의약품(FDA)은 제2형 당뇨병 치료제로 사용되는 디펩티딜 펩티다아제-4(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 억제제인 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴 및 알로글립틴의 '심각한 관절통 유발 가능성'을 경고하였다. DPP-4 억제제는 현재 단일제 또는 메트포르민 등과의 복합제로 제2형 당뇨병 치료제로 사용되고 있다. FDA는 부작용 보고 시스템(FAERS)과 의학문헌을 검토한 결과 DPP-4 억제제 복용과 관련한 중증 관절통 발생사례들을 확인하였다고 밝혔다. 중증 관절통은 해당 성분을 복용한 뒤 1일에서 약1년이 경과한 후 부터 발생하였으며, 복용을 중단한 후 대부분 1개월 이내에 호전 되었으나 일부 환자는 복용을 다시 시작한 후 관절통이 재발현 되었으므로 복용 시 주의할 것을 당부 하였다. FDA는 DPP-4 억제제를 복용 중인 환자들에게 해당 약제의 복용을 중단하지 말 것과 해당 약제 투여 후 지속적인 관절통이 나타날 경우 가능한 빠른 시일 내에 의사에게 상담을 받도록 권고하였다.

- FDA, 28/AUG/2015 -

<본원 DPP4억제제 의약품 목록>

성분명	상품명	제약사	제형
Alogliptin benzoate	네시나 정 12.5mg (원외)	한국다케다제약(주)	정제
	네시나 정 25mg (원외)		
Linagliptin	트라젠타 정 5mg	한국베링거인겔하임(주)	정제
Saxagliptin	온글라이자 정 5mg	(유)한국비엠에스제약	정제
	온글라이자 정 2.5mg		
Sitagliptin	자누비아 정 100mg	한국엠에스디(유)	정제
Metformin 500mg + Sitagliptin 50mg	자누메트정 50/500mg (원외)	한국엠에스디(유)	정제
Metformin 850mg Sitagliptin 50mg	자누메트정 50/850mg (원외)		
Metformin 1000mg Sitagliptin 100mg	자누메트정 100/1000mg (원외)		
Metformin 1000mg Saxagliptin 5mg	콤비글라이즈서방정 5/1000mg (원외)		
Metformin 500mg Linagliptin 2.5mg	트라젠타듀오정 2.5/500mg (원외)	한국베링거인겔하임(주)	정제
Metformin Hcl 850mg Linagliptin 2.5mg	트라젠타듀오정 2.5/850mg (원외)		



다음 중 DPP-4 억제제에 대한 설명으로 틀린 것을 고르시오.

- 제 2형 당뇨병 치료제로 사용된다
 - FDA 조사결과 DPP-4 억제제 중단 후 다시 투여한 경우에는 관절통이 재발하지 않았다.
 - DPP-4 억제제로는 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴 및 알로글립틴 등이 있다.
 - 단일제 또는 메트포르민 등과의 복합제로 사용되고 있다.
- * 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

아주대병원 지역약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Propacetamol induced Hypotension 2면
- 중대한 이상반응 보고현황 및 분석 3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



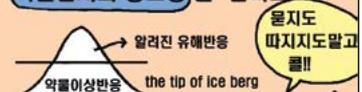
만화로 보는 ADR

지방분권화된 전국의 27개 지역의약품 안전센터에서는 매년 '약물이상반응 심포지움'을 개최합니다.



관할 지역을 대상으로

약물감시의 중요성을 알리고



약물이상반응보고

방법을 홍보하며
너와 나의
연결고리



고위험군 환자나 이상반응 다빈도약물

다빈도 이상반응에 대한 의료진 대상의 교육의 장이 되고 있습니다.

가까운 지역센터의 심포지움 일정을 확인하세요!!



아주대병원
10월 26일(월)

전하진 (아주대병원)

Propacetamol induced Hypotension

아주대학교병원 지역의약품안전센터 추숙영

Propacetamol(상품명:Denogan inj 1g)은 불용성의 아세트아미노펜을 가용화시킨 Prodrug으로, 주사 후 혈중에서 아세트아미노펜으로 가수분해되어 강력한 진통해열 효과를 나타낸다. 주로 외과 수술 후 통증과 발열의 단기적 치료를 위해 사용되며 NSAIDs와는 달리 CNS에서 prostaglandin의 합성을 억제하여 위점막 손상이나 신장 손상, 혈소판 기능저하와 같은 부작용이 발생하지 않는다. 그러나 흥반이나 두드러기 같은 알레르기 반응과 정맥주사 후 일시적인 구토, 어지러움, 권태, 근육주사 후 국소통증, 완화된 혈압 강하 등의 이상반응이 허가사항에 반영되어 있다.

Propacetamol의 허가사항 내 완화된 혈압 강하가 반영되어 있으나, 원내 ADR 모니터링 결과 Propacetamol 사용 후 심각한 저혈압이 발생한 사례들이 관찰되었다. 2011년 1월부터 2014년 11월까지 Propacetamol에 의하여 발생한 이상반응은 총 57건이었고 이 중 37건(64.9%)이 저혈압이 발생한 사례였다.

1. Case Review

환자정보		M/91, Hemoperitoneum																													
ADR 정보	보고일	2014. 09. 03																													
	ADR 증상	저혈압																													
	의심약제	Denogan inj 1g																													
	병용약제	Fentanyl inj 0.1mg/2ml, Cefotaxime inj 2g																													
ADR 발현 경위 및 경과		<p>2014. 09. 01 Hemoperitoneum으로 응급수술 후 본원 입원함. 집중치료실에서 Ventilator care하며 치료 중.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>Blood Pressure</th> <th>Intervention</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">2014. 09. 02</td> <td>00:00</td> <td>BP : 87/57mmHg</td> <td>H/S fluid 700ml IV loading</td> </tr> <tr> <td>00:31</td> <td>BP : 75mmHg</td> <td>H/S 90ml → 120ml/hr changed</td> </tr> <tr> <td>01:18</td> <td>BP : 96/61mmHg</td> <td>H/D 40ml/hr, H/S 120ml/hr 유지</td> </tr> <tr> <td>04:58</td> <td>BP : 86mmHg</td> <td>H/S 300ml IV</td> </tr> <tr> <td>23:00</td> <td>BP : 90/55mmHg BT 38.5</td> <td>(23:25) Denogan 1G + 0.9% N/S 100ml IV</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2014. 09. 03</td> <td>00:00</td> <td>BP : 114/59mmHg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>01:00</td> <td>BP : 59/45mmHg</td> <td>H/S fluid 450 loading함</td> </tr> <tr> <td>02:00</td> <td>BP : 107/53mmHg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Date	Blood Pressure	Intervention	2014. 09. 02	00:00	BP : 87/57mmHg	H/S fluid 700ml IV loading	00:31	BP : 75mmHg	H/S 90ml → 120ml/hr changed	01:18	BP : 96/61mmHg	H/D 40ml/hr, H/S 120ml/hr 유지	04:58	BP : 86mmHg	H/S 300ml IV	23:00	BP : 90/55mmHg BT 38.5	(23:25) Denogan 1G + 0.9% N/S 100ml IV	2014. 09. 03	00:00	BP : 114/59mmHg		01:00	BP : 59/45mmHg	H/S fluid 450 loading함	02:00	BP : 107/53mmHg	
Date	Blood Pressure	Intervention																													
2014. 09. 02	00:00	BP : 87/57mmHg	H/S fluid 700ml IV loading																												
	00:31	BP : 75mmHg	H/S 90ml → 120ml/hr changed																												
	01:18	BP : 96/61mmHg	H/D 40ml/hr, H/S 120ml/hr 유지																												
	04:58	BP : 86mmHg	H/S 300ml IV																												
	23:00	BP : 90/55mmHg BT 38.5	(23:25) Denogan 1G + 0.9% N/S 100ml IV																												
2014. 09. 03	00:00	BP : 114/59mmHg																													
	01:00	BP : 59/45mmHg	H/S fluid 450 loading함																												
	02:00	BP : 107/53mmHg																													
Assessment		<p>1. 허가사항 : 의심약제의 국내 허가사항 내 완화된 혈압강하가 보고되어 있습니다.</p> <p>2. 인과성평가 : 의심약제 투여 후 발생한 이상반응으로 응급처치 후 호전 되어 시간적 인과성이 높습니다. 의심약제 투여 전에도 혈압 저하가 발생한 History 있으나 의심약제 투여 후 뚜렷한 혈압저하가 발생하였으므로 인과성이 높다고 판단 되어 '비교적 명확함(Probable)'로 평가 합니다.</p> <p>3. 심각도 : Serious</p>																													

2. 가설

상기 사례와 같이 Propacetamol은 저혈압을 발생시킬 수 있고 그 원인이 아직은 불명확하나 몇 가지 가설이 있다. 집중치료실 치료 중 발열이 발생한 환자를 대상으로 한 보일¹⁾의 연구에 따르면, 경구 또는 정맥으로 Propacetamol을 투여 시 발생하는 저혈압은 피부의 혈류 증가와 관련성이 있다고 보았다. Propacetamol은 온도조절중추를 초기화시키고 이후 온도조절중추가 체내의 열을 발산시키기 위해 피부혈관을 확장시킨다. 피부혈관이 확장됨에 따라 피부혈류량이 증가하며 이러한 작용이 집중치료실 환자의 위중한 컨디션과 연관되어 현저한 혈압의 저하를 야기한다고 보았다. 실제로 보일의 연구에서는 Propacetamol 사용한 환자에서 피부혈류량의 증가가 관찰 되었다. 크라츠코바²⁾는 Pulse-induced contour cardiac output monitoring을 통해 혈액학적 변화를 관찰하였다. 관찰 결과 Propacetamol 투여 시 평균 동맥압이 약 5% 감소하였고 말초동맥저항과 심박출량, 맥박이 다소 감소하였다. 이에 대하여 크라츠코바는 Propacetamol의 진통효과가 교감신경계 자극을 감소시키고 그에 따라 심근수축력 저하가 나타나 결과적으로 심박출량이 감소하는 것으로 보았다.

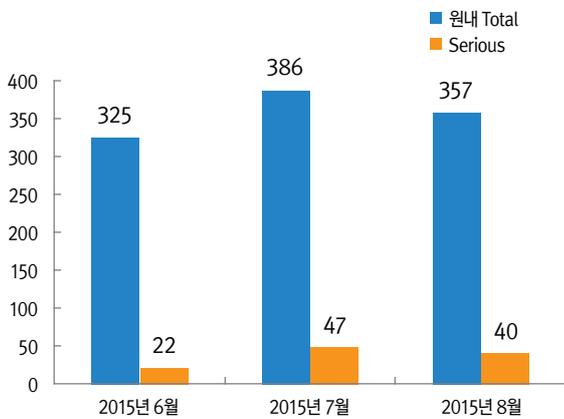
3. 결론

아직 Propacetamol이 중환자실 환자에게 저혈압을 일으키는 기전은 정확히 밝혀지지 않아 가설만 존재하고 추가적인 연구가 필요한 상태이다. 그러나 상기 언급한 사례와 가설을 참고하여 General condition이 좋지 않거나 집중치료실 치료 중인 환자의 경우 Propacetamol-induced hypotension이 발생할 수 있으므로 임상적으로 사용 시 주의가 필요하겠다.

4. 참고문헌

- Boyle M, Nicholson L, O'Brien M, et al. Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: an observational study. Aust Crit Care. 2010;23:208-14.
- Krajčová A, Matoušek V, Duška F. Mechanism of paracetamol induced hypotension in critically ill patients: A prospective observational cross-over study. Aust Crit Care. 2012; 26:136-41.
- K.R. Charaghvandi1, P.D.J. Bollen, M. Duisenberg-van Essenberg, et al. Paracetamol-induced hypotension on the intensive care unit : case report. NETH J CRIT CARE. VOLUME 18 - NO 5 - OCTOBER 2014.

아주대학교병원 지역의약품안전센터 중대한 약물이상반응 보고현황 및 분석 (2015. 06. 01 ~ 2015. 08. 31)



지난 3개월 간 원내 OCS를 통해 보고된 ADR은 총 1,068건이었다.

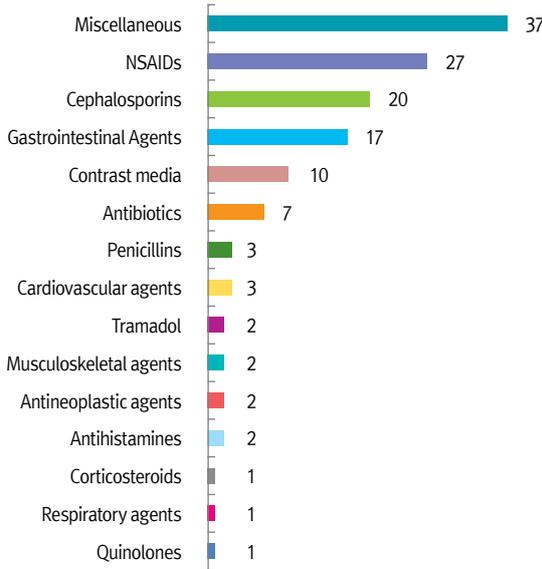
중대한 약물이상반응으로 평가된 케이스는 109건으로, 전체 건수의 10.2%를 차지하고 있으며 이 중 56건은 원내에서 투약된 약물로 인한 것이고, 나머지는 초기문진을 통한 과거력이거나 외부에서 약물 알레르기로 인해 본원 응급실로 이송된 경우였다. 원인 약제로는 지난 분기와 동일하게 Cephalosprins 계 항생제와 NSAIDs가 높은비율을 차지하였다. Macperan, Ranitidine과 같은 위장관계 약물과 조영제도 비교적 높은 빈도로 보고되었다.

약물이상반응으로는 Anaphylaxis에 수반된 발진이나 두드러기와 같은 피부 반응이 가장 많았으며, 호흡곤란, 후두부종과 같은 호흡기계 이상반응 역시 높은 빈도로 나타났다.

인과성 평가 결과 Probable로 평가 된 경우가 가장 많았고 40~50대 환자에게서 발현 빈도가 높았다.

〈중대한 이상반응 현황〉

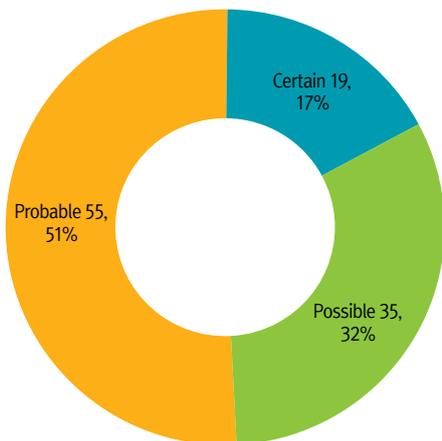
* 의약품제별



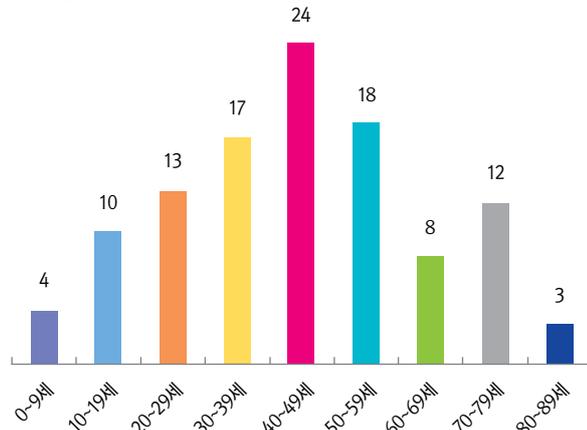
* 이상반응별



* 인과성별



* 연령별



지역의약품안전센터 소식

제9회 약물이상반응 심포지엄 개최



아주대학교병원 지역의약품안전센터에서는 오는 10월 26일(월) 제 9회 약물 이상반응 심포지엄을 개최한다.

올해로 9회째 맞는 심포지엄에서는 “보고에서 Action으로!”라는 주제 아래 ‘의약품피해구제제도 소개 및 적용사례, 신장에 유발약물의 안전처방 현황, 신약평가에서 나타난 ADR, 항결핵제 ADR 및 탈감작 요법’의 강의를 진행 될 예정이다. 심포지엄은 현장등록으로 진행되며(등록비 무료), 참여 시 대한의사회 연수평점 2점, 병원약사회 연수평점 2점, 수원시 약사회 연수평점 2점, 아주대학교병원 원내직원 연수평점 2점이 인정된다.

본 심포지엄을 통하여 약물이상반응의 보고와 수집을 넘어 약물이상반응의 예방 및 관리체계 구축을 위해 한 걸음 나아갈 수 있을 것으로 기대한다.

17:00~17:30	의약품피해구제제도 소개 및 적용사례	서희정 (한국의약품안전관리원 의약품피해구제 TF팀)
17:30~18:00	신장에 유발약물의 안전처방 현황 (DUR 평가를 중심으로)	이숙향 (아주대학교 약학대학)
18:00~18:30	신약평가에서 나타난 ADR (항암제 중심으로)	최은향 (아주대학교병원 약제팀)
18:30~19:00	항결핵제 ADR 및 탈감작요법	반가영 (아주대학교병원 알레르기내과)

항암제 투여 외래간호사 대상 ADR 교육 실시

아주대학교병원 지역의약품안전센터 실무진은 지난 9월 8일(화)에 중앙혈액내과 외래 주사실 간호사와 소아과 외래 주사실 간호사를 대상으로 항암제 ADR 교육을 실시하였다. 항암제는 이상반응의 발생빈도가 높은 약물로서, 2014년 한국의약품안전관리원으로 보고 된 의심약제 순위 1위이다. 그러나 본원의 경우 2013년도 항암제의 보고비율이 0.9%로, 항암제 ADR 보고율의 향상을 위하여 본 교육이 진행 되었다. 본 교육을 통하여 항암제를 다루는 실무자와 본 센터의 의견을 공유 할 수 있었으며, 추후로도 항암제 ADR 보고율이 향상 될 것으로 기대한다.

8월 우수 보고자

2015년 8월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물이상반응 보고자 중 **피부과 이은소 교수님, 신경외과 최준영 선생님, 내과부 민병훈 선생님, 7층동병동 한다정 선생님**께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **강남병원 김하늘 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. 09. 15

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 박승희, 조은혜, 진순경, 추숙영

* 본 소식지는 2015년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.