



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2007년 8월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 이승화, 방은숙, 신유진

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 Tel : 031-219-5678,5684 Fax : 031-219-5685

Topic News

의약품 안전성 정보

■ Thiazolidinedione계 당뇨병 치료제 2개 성분제제 (Avandia® Tab 4mg, Actos® Tab)

- (경고) : 치아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이 약으로 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전 증상 및 징후에 대해 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지 및 감량이 고려되어야 한다.
- (급기) : 중증의 심부전환자 (NYHA 분류 3,4 심장상태인 환자)는 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

- Dear Healthcare Professional Letter, KFDA, 17/AUG/2007 -

사용상 주의사항 변경

■ Lercanidipine (Zanidip® Tab)

재심사를 위해 국내에서 이 약을 1회 이상 투여받은 환자 4,884명과 6개월 이상 투여 받은 환자 203명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응 발현증례율은 3.2%, 3.9%로 보고되었고 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.8%(134/4,816례), 2.5%(5/203례)이다. 안면홍조가 가장 많았고, 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 땀띠, 불면증, 구강건조, 손저림, 기침, 복부팽만감, 발기부전, 부정맥, 식은땀, 피부부끄거림, 혀의 경직, 심실조기박동 증가가 보고되었다.

- KFDA, 20/AUG/2007 -

■ 효능효과 신설

약품명 (성분명)	효능 효과 추가 내용
Ciprobay® Inj (Ciprofloxacin)	- Staphylococcus, Bacteroides, Clostridium 균종에 의한 감염증 치료 - 부인과와 산과의 감염증, 담즙분비관의 감염증
Stilamine® Inj (Somatostatin)	췌장수술 후 합병증의 예방 및 유지요법
Tritace® Tab (Ramipril)	- 심혈관질환, 뇌졸중 또는 말초혈관성 질환의 임상적 증거를 가지고 있는 55세 이상의 환자에서 심근경색, 뇌졸중, 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 및 혈관계생술의 필요성 감소 - 당뇨병자에서의 미세알부민뇨증을 나타내는 초기 신증, 현성 사구체신증, 단백뇨증, 비당뇨성 현성 사구체신증 또는 단백뇨증

건강보험 소식

약품명

세부인정기준

헵세라 정

보건복지부

고시

2007-7호

(2007.2.1 적용)

1. 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여인정

- 아 래 -

(1) 대상환자 : Lamivudine 고시 기준에 적합한 성인 만성 B형 간염환자 (간암, 간경변을 동반한 경우에도 동일)로서, Lamivudine 사용 후 Lamivudine 내성 변이종 출현시의 구원치료로서 바이러스학적, 생화학적, 혈청학적 반응(virological and biochemical and serological response) 혹은 조직학적 검사상 다음 1), 2) 조건을 동시에 충족하는 경우

1) Lamivudine 사용 후 HBV-DNA(-)※화 되었으나,

- 2회 이상 (동상 3개월 간격 측정) HBV-DNA(+)이 확인되는 바이러스돌파현상 (viral breakthrough)을 보이는 경우 또는

- 1회의 HBV-DNA(+)와 B형간염 바이러스 약제내성유발 돌연변이, HBV Drug Resistance Mutation [라미부딘] 검사상 mutant가 발현되는 경우 (단, Lamivudine의 지속적인 사용에도 불구하고 HBV-DNA(-)※화 되지는 않았으나, B형간염 바이러스 약제내성유발 돌연변이, HBV Drug Resistance Mutation [라미부딘] 검사상 mutant가 발현되며, 아래 2)의 조건을 만족하는 경우에는 사례별 인정 가능)

※ HBV-DNA(-): HBV-DNA ≤ 10(5승) copies/ml 또는 detection limit가 10(5승) copies/ml 이상인 검사에서 음성인 경우

2) 간기능 악화(AST 또는 ALT ≥ 80IU/L)를 보이거나 혹은 비대상성 간기능을 나타내는 경우

(2) 투여방법

○ 단독요법 (제픽스, 인터페론제제와의 병용은 인정하지 아니함)

- 다만, 제픽스와 교체투여시 3개월이내 병용투여는 인정하나, 제픽스와 헵세라 중 1종은 약값 전액을 환자 부담

○ 혈중 ALT 수치 증가 등 환자 상태에 따라 Hepatotonics(레가론, 우루사 등) 병용투여는 인정 가능하되,

- 헵세라 요양급여(본인 일부부담)시는 Hepatotonics 약값 전액을 환자가 부담토록 하고,

- 헵세라 약값 전액을 환자가 본인 부담하는 경우는 Hepatotonics를 요양급여(본인 일부부담)토록 함.

(3) 투약기간 : 최대 2년6개월 (실투약일수 : 913일). 이 경우 entecavir 경구제(품명 : 바라크루드정 1.0mg, 시럽)를 투약받던 환자가 이 약으로 교체투약 받는 경우의 총 투약기간은 entecavir 경구제(품명 : 바라크루드정 1.0mg, 시럽)의 투약기간(최대 투약기간 1년, 실투약일수 365일)을 포함하여 최대 2년6개월(실투약일수 : 913일)을 초과하여서는 아니된다.

2. 허가사항을 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여시 인정

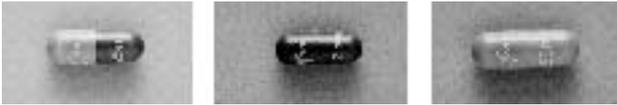
○ 대상환자 - 간이식전에 adefovir dipivoxil을 투여한 환자로서 B형 간질환으로 간이식을 받은 환자

- 간이식 후 라미부딘을 투여받고 있던 환자 중 라미부딘 내성 변이종이 출현한 환자

○ 투약기간 - 간이식 후 최대 1년간

신약소개

Sutene® Cap (Sunitinib) (수텐® 캡슐, 완제수입)



1) 약리작용

- Sunitinib은 여러 receptor tyrosine kinases (RTK)를 저해하여 tumor growth, pathologic angiogenesis, metastatic progression을 억제한다.
- Antineoplastic agent(Tyrosine kinase inhibitor), Vascular endothelial growth factor(VEGF) Inhibitor

2) 적응증

- 저항성 및 불내약성으로 인해 메실산 이매티닙요법에 실패한 위장관 기저종양 (GIST)
- 진행성 신세포암 (RCC, 전이성 및 1차 이상의 치료)

3) 용법 용량

- 50mg Qd for 4 weeks followed by 2 weeks off (6-week cycle)
- 개인별로 12.5mg 씩 증/감량
- 음식과 관계없이 복용, 자몽주스와 병용 금기

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : 음식물의 영향 없음
- Distribution : PB : 95%
- Metabolism : Liver (extensive)
- Half-life elimination : 40~60 hrs
- Excretion : Feces (61%), renal (16%)

5) Drug Interaction

- Increased Effect/Toxicity : CYP3A4 Inhibitors (azole antifungals, clarithromycin, diclofenac, doxycycline, EM, imatinib, isoniazide, propofol, protease inhibitors, quinidine, telithromycin, verapamil), Ketoconazole

- Decreased Effect: CYP3A4 Inducers (carbamazepine, dexamethasone, nafcillin, phenobarbital, phenytoin), Rifamycin

6) 이상반응

- > 10% : Hypertension, peripheral edema, fatigue, headache, fever, dizziness, rash, hyperpigmentation, hand-foot syndrome, hyperuricemia, hypokalemia, dehydration, diarrhea, nausea, mucositis/stomatitis, dyspepsia, constipation, flatulence, neutropenia, lymphoma, bleeding, AST/ALT 상승, weakness, arthralgia, dyspnea, creatinine 상승
- 1~10% : LVEF 감소, neuropathy, skin blistering, hypematremia, appetite disturbance, oral pain, periorbital edema, lacrimation 증가
- < 1% : Febrile neutropenia, MI, pancreatitis, seizure

7) 주의사항

- 소화기계 이상반응이 나타난 경우 진토제 혹은 지사제를 투여할 수 있다.
- 이 약의 색상(노랑)으로 인해 투여하는 동안 머리카락이나 피부의 탈색이 나타날 수 있음을 환자에게 알려줘야 한다.
- 피부에 대한 다른 영향으로 피부건조, 피부갈라짐, 손·발바닥의 물집 또는 발진이 나타날 가능성도 있다.
- 환자는 일반의약품 및 건강보조식품을 포함한 현재 복용하고 있는 모든 병용약물에 대해 의사에게 보고하도록 한다.

8) Pregnancy Risk Factor : D

9) Lactation : 모유로의 이행은 알려져 있지 않으나 수유하지 않도록 한다.

10) 함량 및 제형 : 12.5mg/C, 25mg/C, 50mg/C

- 참고문헌 : DI Handbook, 14th Ed. Package Insert, 의약품 조사 자료집

본원 사용 중인 Tyrosine Kinase inhibitors (Antineopastics) 일람표

약품명	성분명	함량	허가적응증	용량/용법	제조사	약가(원)
Sutene®	Sunitinib	12.5mg/25mg/50mg	GIST, RCC	50mg Qd	화이자	39,461/C 78,921/C 157,842/C
Nexavar®	Sorafenib	200mg	RCC	400ng Bid	바이엘	25,486/T
Tarceva®	Erlotinib	100mg/150mg	NSCLC	150mg Qd	로슈	62,257/T 70,135/T
Iressa®	Gefitinib	250mg	NSCLC	250mg Qd	아스트라제네카	55,003/T
Glivec®	Imatinib	100mg	CML	400-600mg Qd	노바티스	23,045/T

Journal Review

Imatinib 실패 시 GIST(위장관 간질종양)을 다루는 새로운 전략

What is GIST?

Gastrointestinal stromal tumor(GIST)는 위장관의 간엽세포에서 발생하는 연조직 육종이다. 수술이 유일한 치료법이지만 완전절제 후에도 환자의 50%는 재발한다. 최근까지 절제 불가능하거나 전이된 환자의 유일한 치료법은 전통적으로 화학요법이었지만 반응율은 평균적으로 10% 이하였고 따라서 GIST는 난치병으로 여겨졌다. GIST는 위장관의 운동역할을 맡는 근육층의 Cajal 간질세포의 세포막 부분에서 KIT 및 PDGFRA 수용체의 돌연변이로 인해 발생하며 KIT의 세포외막부분의 CD117 항체가 양성인 것이 다른 위장관계 종양과의 차이점이다.

Imatinib in GIST

많은 GIST환자들에게 극적인 결과를 가져다 준 imatinib mesylate (Gleevec[®], Novartis)는 tyrosine kinase inhibitor로서 Bar/abl (만성 골수성 백혈병), KIT (GIST), PDGFRA (일부GIST) 이렇게 3가지 기전에 선택적으로 작용한다. 이중 KIT/PDGFRA 유전자 단백질은 신호 없이도 활성화되어 GIST를 발생하게 되는데 Imatinib은 이 유전자의 세포막 수용체에 영향을 주어 경로의 흐름을 끊는 효과를 나타냄으로써 GIST의 활동이 중지, 괴사된다.

Imatinib을 이용한 치료는 진행된 또는 전이된 GIST환자의 약 80%에서 부분적 혹은 안정적인 반응을 이끌어냈고 이 환자들의 2년 생존율은 70%였다.

Imatinib resistance

비록 Imatinib이 많은 GIST환자들에게 효과가 있었지만 약 15%의 환자들은 반응을 보이지 않았고, 반응을 보이거나 처음엔 안정화되었던 대부분의 환자들도 평균 2년 후에는 내성이 나타난다. 내성은 일차적 또는 이차적 내성으로 분류할 수 있다

일차적 내성은 Imatinib 치료 초기 6개월 내에 판명된다. 초기 치료중에도 병이 계속 진행된다면 이는 일반적으로 다발성 내성이다. 이 종양들은 KIT가 정상이거나 9번 exon에 변이가 생긴 KIT이거나 PDGFR- α 에 돌연변이가 나타난다.

이차적 내성은 치료를 시작한지 적어도 6개월이 지난 후에 발생하며 부분적인 내성 혹은 다발성 내성을 보일 수 있다. 부분 내성은 하나 또는 제한된 숫자의 전이가 일어나 다른 부분은 Imatinib에 의해 억제되지만 한부분만 크기가 커지며 소결절을 이루는 모습을 보인다. 이는 GIST 재발의 중요한 신호이며 종양의 크기를 재는 것 만으로는 발견되기 힘들 수도 있다.

New targeted agents

Imatinib에 대한 내성은 여러 메커니즘에 의해 이루어지지만, 모두 하부 단계로의 신호체계를 활성화시킴으로서 이루어진다. 그래서 Intinib 치료 실패 후 KIT 신호 전체 체계를 차단하는 새로운 차단제나 중요한 신호전달 단백질에 작용하는 난치성 GIST에 작용하는 새로운 치료제가 개발중이다.

Sunitinib (Sutent[®], Pfizer)은 2006년 1월에 Imatinib 난치성 GIST에 사용하도록 FDA의 승인을 얻었다. Sunitinib은 경구 tyrosine kinase 수용체 저해제로서 혈관내피성장인자수용체를 포함한 여러 kinase에 작용한다. (VEGFR, PDGER, KIT, Flt3) 이 약은 혈관신생을 억제하면서 동시에 직접적으로 종양의 분열억제 효과를 가진다. Imatinib에 내성을 가지고 있거나 부작용이 심한 환자 97명에게 Sunitinib 50mg/day 4주 투약후 2주 휴약한 결과 70%에 가까운 환자에서 종양이 억제되거나 안정화되었다. Sunitinib은 피로, 설사, 오심,빈혈 등의 부작용이 보고되었으나 대부분 경미했으며 드물게는 좌심실 수축기능 저하나 갑상선 저하증도 보고되었다. 하지만 이는 용량 제한적이지 않으며 대체치료 관리가 가능하다.

Conclusion

Imatinib을 이용한 GIST의 치료는 신호전달을 차단함으로써 고행암을 치료하는 새로운 패러다임을 세워왔다. Imatinib의 성공에도 불구하고, 약제내성은 무시할 수 없는 문제이다. 좀더 많은 환자가 새로운 보조요법을 동반한 Imatinib 치료를 받음에 따라 내성발현 패턴도 달라질 것이다. 한번에 여러 단계에서 효소를 저해하고 최종 활성물질에 선택적으로 작용하는 약물의 개발은 표적치료의 새 장을 열었다.

진행된 GIST의 2차 선택약으로 새롭게 등장한 Sunitinib은 임상통계에 따르면 진행중인 GIST 환자에게 최고의 치료효과를 보였다. Imatinib과의 병행치료는 실험단계에 있는 중이고, 많은 새로운 물질들이 곧 임상시험에 들어갈 예정이다. 이렇게 치료선택의 폭이 넓어짐에 따라 환자 개개인의 중양을 분석하는 것이 치료에 있어 개별화를 이루는 표준이 될 것이다. Imatinib 내성의 분자적 원리를 정의하는 것은 GIST를 비롯한 많은 중양 치료를 가능케하는 차세대 표적치료를 향한 중요한 한걸음이 될 것이다.

- Cancer Investigation, 25; 328-335, 2007 -

Pharmacy News Brief

〈약품변경사항〉 (7/10 ~ 8/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Streptokinase + Streptodornase	Varidase [®] Tab	10000+2500 IU	SK	Seronase [®] Tab 대체
Pancreatin, Simethicone etc	Grandpaze [®] -F Tab	-	안국	제형변경
Hydrocortisone	Cotico [®] Tab 10mg	10mg/T	일양	품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Filgrastim (G-CSF)	Leukokine [®] Inj 75 μ g	75 μ g/0.3ml/V	CJ	제조사 생산중지
Streptokinase + Streptodornase	Seronase [®] Tab	10000+2500 IU	이연	대체
Tretinoin Tocoferil 0,25%	Olcenon [®] Oint 15g	15g/Tube	유한	제조사 생산중지
Recombinant GM-CSF	Leucogen [®] 400mcg/PFS	400mcg/PFS	LG	제조사 생산중지

3) 원내 → 원외코드 변경약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Somatropin	Norditropine [®] Inj 30IU (원외)	30IU/1,5ml/EA	노보노디스크	2007-2차 약사위원회 결정

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2007-3차 신규입고약품의 이해를 주제로 한 약제팀 정기세미나가 8월 13일 (월)에 개최되었습니다.
- 8월 19일 (일) 삼성서울병원에서 개최된 2007 Oncology Pharmacy Symposium에 임윤희 외 4명의 약사가 참석하였습니다.
- Schizophrenia, Alzheimer's disease의 약물요법을 주제로 한 약제팀 정기세미나가 8월 27일 (월)에 개최되었습니다.
- 8월 31일(금)에 개최된 한국정맥경장영양학회 학술대회에 최현정 외 2명의 약사가 참석하였습니다.