



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 10월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진, 이미나

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Peramivir IV

미FDA는 2009 H1N1 influenza 감염이 확진 또는 의심되는 특정 성인 및 소아 입원 환자에서 peramivir IV 약제의 응급사용승인 (emergency use authorization, EUA) 에 대해 U.S Centers for Disease Control and Prevention 에서 FDA 미승인 약제인 peramivir 사용 시 안전성 자료가 제한적이므로 발생하는 모든 medication errors, adverse events(발생한 후 7일 이내)를 의무적으로 보고하도록 요구하였다고 공지하였다. Peramivir IV 는 neuraminidase inhibitor 인 항바이러스제로 제3상 임상시험이 진행 중에 있으며 경구용 또는 흡입용 항바이러스제의 치료에 반응하지 않거나, 정맥투여 외 다른 경로로의 약물운반을 신뢰할 수 없는 경우, 임상가가 IV 치료가 적합할 것으로 판단할 경우 등 3가지 중 하나 이상에 해당하는 특정 성인 및 소아 입원환자에게만 응급 사용이 인정되고 있다.

- FDA, 30/OCT/2009 -

■ Exenatide (Byetta)

Incretin-mimetic 인 Byetta 는 제2형 당뇨병인 성인 환자에서 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이 및 운동과 병용하는 약제로 승인받았으나, 급성 신기능 부전을 포함한 신기능 변화가 시판후 조사에서 보고됨에 따라 심각한 신기능 저하환자(C_{cr} < 30 ml/min), ESRD 환자 등은 사용해서는 안 되며, C_{cr} 30-50 ml/min 인 환자는 투여 시작 또는 증량(5mcg → 10mcg) 시 주의해야 하고, 투여중인 환자는 주기적으로 신기능을 모니터링하여 지속 사용 여부를 평가하도록 처방 정보를 수정할 예정이라고 밝혔다.

- FDA, 2/NOV/2009 -

국내 의약품 안전성 서한

■ Pseudoephedrine HCl, Chlorpheniramine maleate, Guaifenesin 등 28개 성분 함유 감기약

식약청(KFDA)은 지난 2008년 1월 미국 FDA의 관련 조치에 따라 2007년 11월 5일자 안전성 서한 및 2008년 1월 24일 안전성 속보를 통하여 2세 미만의 영·유아가 감기에 걸릴 경우 반드시 의사의 진료를 받도록 하고 꼭 필요한 경우가 아니면 동 성분 함유 감기약을 복용하지 않도록 권고하였으나, 이후 해당 감기약의 처방이 도리어 증가했다고 언론에서 보도되자 동일한 내용의 안전성 서한을 재발표하여 처방·투약 시 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 5/OCT/2009 -

■ Oseltamivir (Tamiflu)

계절독감과 함께 신종인플루엔자 감염 환자가 늘어나는 추세로 타미플루 등 관련 의약품이 비교적 단시간에 대량으로 처방·투약될 것으로 보이며, 사용량 증가로 인한 부작용 발생 빈도 증가가 예상되고 있다. 실제 타미플루의 부작용 보고 사례는 2000년 국내 시판 허가 후 총 169건이 보고되었고 이중 139건이 2009년에 보고되는 등 최근 부작용 보고건수가 증가되고 있으며, 주로 구역, 설사, 두통 등 대부분 허가사항에 반영된 증상들로 환자에게 처방, 투약, 복약지도 시 이러한 사항에 유의하고 부작용 발생 시 신속히 보고하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 16/OCT/2009 -

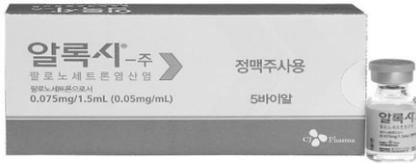
■ Methotrexate 함유 경구제 및 주사제

최근 항악성 종양제 “메토트렉세이트” 함유 경구제 및 주사제가 일부 산부인과에서 허가용도가 아닌 “불법낙태” 목적으로 사용되고 있다는 정보가 입수되어 오용 및 그에 따른 부작용 발생 등 안전성이 우려되고 있다. 임신 1기에 이 약을 투여 받은 임부에서 유산, 태아사망, 선천 기형이 나타났다는 보고가 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게 투여금기이며, 이 약을 투여 받은 환자에서 난자형성 또는 정자발생이상, 일시적 정자부족증, 월경기능장애, 불임증이 나타났다는 보고가 있으며, 무정자증, 난소기능부전, 난자생성 또는 정자발생 결손, 질염, 질쾌양 등 생식기계 이상 반응 이외에도 속을 비틀, 출혈성 장염, 괴사성 장염 등 소화기계, 간질성 폐렴 등 호흡기계, 간·신부전 등 간·신장계, 피부점막안증후군 등 피부계, 각종 중증 감염증, 골다공증 등 심각하고 치명적인 이상반응이 보고된 바 있다. 또한, 정자 또는 난자 생성에 영향을 미쳐 생식 기능을 가역적으로 감소시킬 수 있어 최소한 이 약 투여 중지 후 6개월 동안 임신을 피해야 하는 등 각종 이상반응과 주의사항 및 투여금기사항이 사용상의 주의사항에 명시되어 있으므로 처방, 투약 시 충분히 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 3/NOV/2009 -

신약소개

Aloxi[®] Inj (알록시[®] 주)(Palonosetron)



1) 성상

무색 투명한 액이 들어있는 무색 투명한 유리 바이알 주사제

2) 약리작용

- Antiemetics, Selective 5-HT₃ receptor antagonist
- Blocking serotonin, both on vagal nerve terminals in the periphery and centrally in the chemoreceptor trigger zone

3) 적응증

- 중증도의 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성·지연형 구역 및 구토의 예방
- 수술 후 24시간까지의 구역 및 구토의 예방

4) 용법 · 용량

- Chemotherapy-associated nausea and vomiting : chemotherapy 시작 30분 전 0.25mg을 30초 이상에 걸쳐 정맥 주사
- Postoperative nausea & vomiting (PONV) : anesthesia induction 직전 0.075mg을 10초 이상에 걸쳐 정맥 주사

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution : Vd : 8.3 ± 2.5 L/kg
- Protein binding : ~62%
- Metabolism : ~50% metabolized via CYP enzymes (CYP1A2, 2D6, 3A4) to relatively inactive metabolites (N-oxide-palonosetron and 6-S-hydroxy-palonosetron)
- Half-life elimination : Terminal : ~40hours
- Excretion : Urine (80%, 40% as unchanged drug)

6) Drug Interaction

- Metabolism/Transport effects substrate (minor) of CYP 1A2, 2D6, 3A4
- Avoid concomitant use of palonosetron with apomorphine ; increased level/effect of apomorphine

7) 이상반응

- Cardiovascular : QT prolongation (chemotherapy associated <1%; PONV 1~5%), bradycardia (chemotherapy-associated 1%; PONV 4%), hypotension(≤1%), sinus bradycardia (≤1%), tachycardia (nonsustained) (≤1%)
- Central nervous system : Headache (chemotherapy-associated 4~9%; PONV 3%), anxiety (1%), dizziness (≤1%), fatigue (≤1%)
- Dermatologic : Pruritus (≤1%)
- Endocrine & metabolic : Hyperkalemia (1%)
- Gastrointestinal : Constipation (1~5%), diarrhea (≤1%), flatulence (≤1%)
- Genitourinary : Urinary retention (≤1%)
- Hepatic : ALT, AST increased (≤1%; transient)
- Neuromuscular & skeletal : Weakness (1%)

8) 주의사항

- 급기 : Hypersensitivity to palonosetron or any component of the formulation
- 신중투여 : Hypersensitivity to other selective 5-HT₃ receptor antagonists, 번비 병력 또는 아급성 장폐색 증상이 있는 환자

9) Pregnancy Risk Factor : B

10) Lactation : Excretion in breast milk unknown/not recommended. (rat에서 발암가능성 보여 수유부에게 투여 시 수유중단)

11) 함량 및 제형 : 0.075mg/1.5ml/V, 0.25mg/5ml/V

* 참고문헌 : DI Handbook
Package Insert
Up to date

* 본원 사용 중인 5-HT₃ (Antiemetics) IV 제제 약품 일람표

약품명	성분명	함량	약가 (원)	1Cycle 용량 (Inj + PO)	제조사
Aloxi [®] Inj	Palonosetron	0.075mg/1.5ml/V	25,258	PONV : 0.075mg	CJ
		0.25mg/5ml/V	54,812	Chemo-induced : 0.25mg	
Anzemet [®] Inj	Dolasetron	100mg/5ml/A	24,289	3A + 4T	한독
Nasea [®] Inj	Ramosetron	0.3mg/2ml/A	43,129	2A + 4T	아마구치
Navoban [®] Inj	Tropisetron	5mg/5ml/A	23,136	1A + 5T	노바티스
Zofran [®] Inj	Ondansetron	4mg/2ml/A	8,683	3A + 10T	GSK
		8mg/4ml/A	14,861		

Journal Review

Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy : a double-blind, double dummy, randomised, comparative phase III trial

(Introduction)

오심과 구토는 화학요법 치료를 받는 환자들에게 가장 문제가 되는 증상 중의 하나이다. 구토 증상은 소장 에 있는 Enterochromaffin cells로부터 분비되는 세로토닌에 의해서 미주신경구심섬유에 있는 5-HT₃ receptor가 자극을 받아 유발된다고 알려져 있다. 이런 기전으로 5-HT₃ receptor antagonist는 chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV)을 예방하는데 흔히 사용되고 있으며 1세대인 ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron은 acute CINV를 예방하는데 상당한 효과를 보인다. 그러나 이런 예방요법에도 불구하고 Moderately or highly emetogenic chemotherapy를 받는 환자의 절반정도가 delayed CINV를 경험하는 것으로 나타나 CINV를 control하는 regimen에 대한 연구가 더 이루어져야 한다.

Palonosetron은 2세대 5-HT₃ receptor antagonist로써 수용체에 대한 친화성이 크고 혈중 반감기가 길어(약40hr) moderately or highly emetogenic chemotherapy를 받는 환자에 있어 acute and delayed CINV에서 예방효과가 있음이 밝혀졌다. 따라서 본 연구는 이런 환자를 대상으로 Acute and delayed CINV를 예방하는 regimen으로서 palonosetron 0.75mg + dexamethasone vs granisetron 40 μ g/kg + dexamethasone의 효과를 비교하고자 한다.

(Methods)

2006년 7월 5일부터 2007년 5월 31일 사이에 일본의 75개 기관에서 모집된 Moderately or highly emetogenic chemotherapy(ie, cisplatin, or an anthracycline and cyclophosphamide combination [AC/EC])를 받는 암환자 1143명을 대상으로 하였다. 그중 조건에 부합한 1114명이 연구에 참가하였으며 Palonosetron 군에 555명, granisetron 군에 559명이 배정되었다. 결과에 영향을 주는 것을 최소화하는 Stochastic-based coin 기법을 이용하여 환자들을 무작위 배정하였고 emetic risk에 영향을 미치는 요인(ex. sex, age, the type of highly emetogenic chemotherapy)을 고려하여 최대한 연구결과에 영향을 미치지 않도록 환자를 배정하였다.

환자들은 Day 1에 chemotherapy 받기 전 dexamethasone 16mg IV 투여 후 palonosetron 0.75mg 혹은 granisetron 40 μ g/kg을 무작위 투여 받았고, Day 2, 3에 cisplatin을 투여 받은 환자는 dexamethasone 8mg을 IV 투여 받고, AC/EC를 받은 환자들은 dexamethasone 4mg을 PO로 투여 받았다. 지침에 따르면 Antiemetic formulation으로 경구와 정맥투여의 efficacy는 동일한 것으로 간주하고 dexamethasone의 투여경로는 일본의 실질적인 진료 환경을 반영하여 선택된 것이다.

Primary efficacy end point는 acute phase(0-24h postchemotherapy)와 delayed phase(24-120hr postchemotherapy)동안 complete response(no emetic episodes and no use of rescue medication) 환자의 비율이다. Secondary end point는 overall phase(0-120hr)와 24시간마다 기록된 complete response(CR)의 비율과 complete control(no emetic episodes, no use of rescue medication, no more than mild nausea) 환자의 비율, emetic episode의 수, emetic episode가 처음 나타난 시간, rescue therapy의 투여시간, nausea의 정도(VAS)이다. 약물부작용은 8일 동안 관찰, 기록되었다.

(Results)

- Primary end point

Acute phase(0~24hr)에서 CR을 보인 환자의 비율은 두 그룹이 비슷하였다(palonosetron(75.3%), granisetron(73.3%) [95% CI - 2.7 to 7.27]). Delayed phase(24~120hr)에는 palonosetron 군에서 CR을 보이는 환자 비율이 통계학적으로 유의성 있게 높았다(56.8% vs 44.5%, P<0.0001). Subgroup을 세분화 했을 때 acute phase에서는 남성이 약물의 효과가 20% 정도 좋았고 55세 이상의 환자에서 19%정도 더 잘 반응하였으며 delayed phase에서는 성별, 나이에 따른 차이는 없었다. 약물로는 Acute phase 에는 cisplatin 군이 13%정도, delayed phase에는 AC/EC군이 9%정도 더 우수한 효과를 보였다.

- Secondary end point

CR을 보인 환자의 비율은 overall(0~120hr) phase를 보면 palonosetron에서 좀 더 높은 결과를 보였다(51.5% vs 40.4%, P=0.0001). 매일 이 비율을 측정하였더니 48시간이 지나면서 비율차가 벌어지기 시작해 현저히 차이가 났다. Complete control은 acute phase에는 두 약물 투여군 간에 큰 차이가 없었으나, delayed phase(53% vs 42.4%,P=0.0003), overall phase(47.9% vs 38.1%,P=0.0007)에서는 palonosetron 투여군이 더 잘 조절되었다. 오심이 없었던 환자의 비율은 Delayed phase에서 palonosetron 37.8%, granisetron 27.2% (P=0.0002)였으며 emetic episode가 없었던 환자의 비율은 delayed phase에서 palonosetron 63.2%, granisetron 54.2% (P=0.0023) 이었다. VAS score는 palonosetron이 더 높거나 동등하였다.

투여 시 보고된 주요 약물부작용은 변비(Palonosetron 17.4%, granisetron 15.7%)와 혈중 aminotransferase의 상승 (palonosetron 4.3%, granisetron 6.0%)이었으며 palonosetron 군에서 grade 4단계의 부작용인 간염이 1건 보고되었으나 임상적인 연관성은 없었고 모든 부작용은 grade 1~3에 해당하였다.

<Discussion>

Emetogenic chemotherapy를 받는 환자들을 대상으로 한 phase III trial에서 오심·구토를 예방하는데 palonosetron이 granisetron보다 acute phase에서는 차이가 없지만 delayed phase에서는 subgroup(성별, 나이, chemotherapy type)에 상관없이 더 우수한 결과를 보였다.

현재 Guideline은 dexamethasone과 NK-1 antagonist, dexamethasone과 5-HT₃ antagonist의 병용을 추천하고 있다. NK-1 antagonist는 현재 일본에서 사용하지 않으며 dexamethasone과 5-HT₃ antagonist의 병용은 일본 환자들에게 효과적임이 밝혀졌고, 그 중 palonosetron이 주요 5-HT₃ antagonist로 투여될 수 있으리라 생각한다.

- Mitsue Saito, et al. Lancet Oncol 2009;10:115-24 -

Pharmacy News Brief**<약품변경사항> (9/30 ~ 10/22)****1) 신규입고약품**

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Influenza Virus Vacc.	Fluad [®] Inj 0,5ml (65세 이상)	0,5ml/PFS	Novartis Vacc./SK케미칼	완제수입, 품목추가, 비급여
Influenza Virus Vacc.	Flumist [®] Nasal Spray 0,2ml	0,2ml/EA	MedImmune/녹십자	완제수입, 품목추가, 비급여
Adenosine triphosphate disodium	ATP [®] Inj 20mg/2ml	20mg/2ml/A	이세이/파마리서치/피엔피팜	완제수입, 비급여
L-Arginine HCl	L-Arginine HCl [®] Inj 15g/25ml	15g/25ml/V	Phebra/엔터팜/세종메디스	완제수입, 비급여
Pyridoxine HCl	Bidoxin [®] Inj 50mg/1ml	50mg/1ml/A	대한/세종메디스	제형추가, 비급여
Disodium edetate	Edkilate [®] Inj 3g/20ml	3g/20ml/V	대한/세종메디스	품목추가, 비급여
Ascorbic acid	Mega-C [®] Inj 10g/20ml	10g/20ml/V	대한/세종메디스	품목추가
Glutathione, reduced	Tathion [®] Inj 100mg	100mg/A	동아	-
Human papillomavirus	Cervarix [®] Inj (직원용)	0,5ml/PFS	GSK/녹십자	완제수입

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Vacc.Antivenin (Snake Venom Antisera)	Salmusa Antivenin [®] Inj 6000unit	6000unit/V	SK제약	제조사 생산중단에 의한 코드폐기 (대체 : Kovax Antivenom [®] Inj 6000unit)
Piroxicam βcyclodextrin	Brexin [®] Tab10mg	10mg/T	코오롱	2008-4차 약사위원회 결정 (대체 : Pelubi [®] Tab 30mg)
Methylprednisolone acetate	Depomedrol [®] Inj 40mg/1ml	40mg/1ml/V	Pfizer	제조사 생산중단에 의한 코드폐기
Human insulin (NPH)	Novolin-N [®] Inj 1000unit/10ml	1000unit/10ml/V	녹십자	제조사 생산중단에 의한 코드폐기 (대체 : Humulin-N [®] Inj 1000unit/10ml)
Nelfinavir	Viracept [®] Tab 250mg	250mg/T	동아	제조사 생산중단에 의한 코드폐기

NEWS**| 약제팀소식 |**

- 2009년도 병원약사대회 및 한국병원약사회 추계학술대회가 11월 21일(토)~22일(일) 무주리조트 티롤호텔에서 개최될 예정입니다.
- 종합병원 마약류 관리지침에 따라 2009년 마약류취급자 교육이 병원 별관 지하1층 대강당에서 11월 11일~16일까지 총 6회 실시될 예정이오니 교직원 여러분의 많은 참석바랍니다.