



Pharmacy Newsletter

발행일 : 2014년 11월 10일
발행인 : 이영희
발행처 : 아주대학교병원 약제팀
편집인 : 견진옥, 최은향, 김선희, 박정용, 장보람

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

TEL : 031-219-5678,5684

Fax : 031-219-4865

CONTENTS

- 의약품 안전성 정보 1면
- 신약소개: 에볼트라 주(Clofarabine) ... 2면
- ADR 보고사례 소개 3면
- Pharmacy News Brief 4면



해외 의약품 안전성 정보

■ Xolair (Omalizumab): Drug Safety Communication - Slightly Elevated Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Serious Adverse Events

미FDA는 만성 특발성 두드러기, 혹은 흡입용 스테로이드제제로 증상이 조절되지 않는 중등도 및 중증의 천식 치료에 이용되는 Omalizumab이 **뇌혈관계 및 심혈관계 중증 이상반응을 유발할 수 있다**는 안전성 검토 결과를 발표하였다. 미FDA는 Xolair 제조사에서 제출한 5년간의 안전성 연구 결과를 분석하였는데, Omalizumab을 투여한 환자군에서 이를 투여하지 않은 군에 비해 심장마비, 일과성 허혈 발작, 폐동맥성 고혈압, 폐와 정맥에서의 혈전 등의 심혈관 및 뇌혈관 질환의 발생 정도가 다소(Slightly) 높게 나타났음을 확인하였다. 그러나 본 연구는 그 연구설계와 진행방법에 취약점이 있어, 이를 통해 위험 증가 정도를 구체화할 수는 없었다고 밝혔다. 또한 Omalizumab 투여군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 25건의 임상시험을 추가로 분석하였는데, 두 군에서의 심장 및 뇌혈관 질환 발생 위험도는 큰 차이가 없었으나, Omalizumab 투여로 인한 위험도 증가 가능성을 배제할 수는 없다고 밝혔다. 미FDA는 위와 같은 분석 결과들을 바탕으로, 심혈관 및 뇌혈관 질환에 대한 위험성 정보를 제품 라벨에 추가하도록 지시하였다.

또한 미FDA는 해당 연구를 통해 Omalizumab 투여군과 대조군에서의 각종 암 발생 정도에는 큰 차이가 없는 것을 확인했지만, 연구가 지닌 한계점으로 인해 Omalizumab의 **발암 위험성** 역시 배제할 수 없으므로, 이와 관련된 내용 역시 제품 라벨에 추가하기로 결정하였다.

- FDA, 09/26/2014 -

■ Valproic acid: Need to Strengthen the Restriction of Use in Women and Girls

유럽의약품청(EMA)의 산하기관인 약물감시평가위원회(PRAC : Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee)에서는 **임산부 및 임신 중 여성에게 Valproic acid 사용 규제를 강화할 것을 권고하였다**. Valproic acid는 뇌전증 혹은 양극성 우울 장애의 치료 및 일부 국가에서는 편두통 예방 목적으로 허가를 받아 사용되는 약제로, PRAC는 임산부 및 임신 중 여성에게 Valproic acid를 사용하지 않도록 권고하였다. 만약 Valproic acid가 치료의 유일한 대안인 경우, 환자는 투여 기간 동안 숙련된 의사의 지시에 따라 적절한 피임을 시행해야 하며, 의료진은 환자에게 Valproic acid의 위험성에 대해 충분한 정보를 제공해야 함을 강조하였다.

이러한 권고사항은 최근 실시한 연구 사례들의 분석 결과를 근거로 하였는데, 이에 따르면 자궁 내에서 Valproic acid에 노출되었던 취학 전 아동의 최대 30~40%에서 보행력 및 언어 구사력의 발달 저하, 지능 저하 및 기억력 장애와 같은 각종 발달장애가 나타난 것이 확인되었다. 또한, 자궁 내에서 Valproic acid에 노출되었던 소아들에서 출생 시의 기형 발생률은 약 11% 정도로, Valproic acid에 노출되지 않았던 소아들에서의 기형 발생률(2~3%)에 비해 비교적 높은 수치를 나타내었으며, 자폐 스펙트럼 장애(Autistic Spectrum Disorder)의 경우 그 발생률이 3배, 자폐증(Autism)은 5배 정도 높게 나타났다. 구체적인 수치를 제시하지는 않았으나, 자궁 내 Valproic acid 노출로 인해 주의력결핍 과잉행동장애의 발생 가능성 역시 증가한다고 밝혔다.

- EMA, 10/10/2014 -



국내 의약품 안전성 정보

■ Topiramate 단일제 허가사항 변경 (MFDS, 10/06/2014)

식품의약품안전처는 Topiramate 단일제(본원 토포맥스 정 25mg & 100mg, 토포맥스 스프링클 캡슐 25mg & 50mg(원외), 토포메이트 정 25mg & 100mg)에 대한 국내허가사항 내용을 변경하도록 지시하였다. 허가사항 중 '용법·용량' 항목에 **'이 약은 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다. 이 약의 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터링할 필요는 없다. 이 약의 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.'**라는 내용을 추가하였다. 또한 정제의 경우 **'정제는 부수지 말고 그대로 복용해야 한다.'**라는 문구와, 캡슐제의 경우 **'스프링클 캡슐은 소아나 노인과의 정제를 삼키기 어려운 환자들에게 투여하기 편리하다. 캡슐을 통째로 삼키거나 또는 조심스럽게 캡슐을 열고 내용물 전체를 소량(티스푼)의 부드러운 음식 위에 뿌린다. 이 음식과 약 혼합물을 씹지 말고 곧바로 삼켜야 한다. 혼합물을 나중에 복용하기 위해 보관해서는 안 된다.'**와 같은 내용을 새롭게 추가하였다. 또한 '용법·용량'의 세부 항목인 '신장에 환자'의 투여에서, **'혈액투석 환자에게 사용할 때 투여 용량을 증량한다'**는 내용을 **'혈액 투석을 실시하는 날마다 1일 용량의 약 1/2에 해당하는 용량을 추가로 보충해 주어야 한다.'**는 내용으로 구체화하였다. 또한, 일반적 주의 항목에서는 **'이 약을 투여받은 환자에서 인압 상승과 독립적으로 시야결손이 보고되었다. 임상시험에서 이러한 반응의 대부분은 이 약 중단 후 가역적이었다. 만일 이 약 치료 중 어느 때라도 시각 문제가 발생한다면 약물 중단을 고려해야 한다.'**라는 내용을 새롭게 추가하였다.



신약소개



Evoltra Inj 20mg (에볼트라 주 20mg)

1. 성분

- Clofarabine 20mg

2. 약가 및 제약사/판매사

- 1,990,000원/vial (급여)

- 제자임/사노피아벤티스 (완제수입)



3. 성상

- 무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

4. 기전

- Clofarabine은 세포 안으로 유입되어 활성화된 clofarabine triphosphate로 전환되는데 이것은 DNA polymerase α 저해에 의한 DNA 연장과 합성 복구 저지, ribonucleotide reductase 저해에 의한 dNTP pools의 감소, cytochrome C와 다른 proapoptotic factors를 방출시켜 미토콘드리아에 대한 직접, 간접적인 작용으로 세포사멸을 유도하여 항암효과를 나타낸다.

5. 효능효과

- 이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료
- 처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다. 이는 완전 관해 유도에 근거한 것으로, 생존율 증가나 다른 임상적 유의성을 입증하는 무작위 임상시험은 수행되지 않았다.

6. 용법용량

- 소아에서 추천 용량은 체표면적 m^2 당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다(체중 20kg 미만의 소아의 경우 2시간 초과). 치료주기는 정상 조혈기능(절대호중구수 $0.75 \times 10^9/L$ 이상)과 장기 기능이 투여 전 상태로 회복된 후 전 치료 주기 시작일로부터 2~6주 간격으로 반복한다. 유의한 독성을 경험한 환자에게는 용량을 25% 감소시킨다 (* 아래 참조).
- 대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 유효성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.
* 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시켜야 하는 경우
- 절대호중구수가 치료주기 시작일로부터 6주 후 까지 회복되지 않을 경우
- 마지막 치료 주기 시작일로 부터 4주 이상 절대호중구수가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만인 환자
- 임상적으로 유의한 감염이 2차로 발생한 경우
- 1가지 이상의 중증 독성(구역, 구토를 제외한 미국 국립암연구소(NCI) 일반독성기준(CTC)의 grade 3 독성)이 발생한 경우 (동일한 중증 독성이 2차로 발생한 경우 이후 치료 재개 시 용량을 추가적으로 25% 더 감소시키며, 중증 독성이 3차로 발생한 경우 14일 내로 회복되지 않거나 NCI CTC grade 4 독성이려면 이 약의 치료를 중단한다.)

7. 사용상 주의사항

- 1세 미만의 영유아, 성인 및 65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증의 기왕력이 있는 환자
 - 2) 중증 신장에 또는 중증 간장애 환자
 - 3) 임부 및 수유부

8. 이상반응 (매우 흔하게 발생한 이상반응만 나열하였다.)

- 1) 심혈관계 : 빈맥(35%), 저혈압(29%), 홍조(19%), 고혈압(13%), 부종(12%)
- 2) 중추신경계 : 두통(43%), 발열(39%), 오한, 피로(34%), 불안(21%)
- 3) 피부계 : 가려움증(43%), 발진(38%), 점상출혈(26%), 손발바닥 홍반성 감각부전(16%), 홍반(11%)
- 4) 위장관계 : 구토(78%), 오심(73%), 설사(56%), 복통(8~35%), 식욕저하(30%), 잇몸 출혈(17%)
- 5) 혈액계 : 백혈구감소증(88%), 빈혈(83%), 림프구감소증(82%), 혈소판감소증(81%), 호중구감소증(10~64%), 열성 호중구감소증(55%)
- 6) 간담도계 : ALT상승(81%), AST상승(74%), 빌리루빈상승(45%)
- 7) 근골격계 : 사지통증(30%), 근육통(14%)
신장 : 크레아티닌 상승(50%), 혈뇨(13%)
- 8) 호흡기계 : 코피(27%), 호흡곤란(13%), 흉막삼출(12%)
- 9) 기타 : 감염(83%), 폐혈증/폐혈증성 속(17%)

9. 상호작용

- 상호작용 연구는 수행되지 않았으나 다른 약물이나 임상검사치 검사와 임상적으로 유의하다고 알려진 상호작용은 없다.
- 이 약은 신장으로 주로 배설되므로, 이 약을 투여하는 5일 동안 신독성과 관련된 약물과 세뇨관 분비로 배설되는 약물(비스테로이드성 진통제, 암포테리신B, 메토티렉세이트, 아미노사이드계, 오르가노플라틴계, 포스카르네트, 펜타미딘, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아시클로버, 발간시클로버)과의 병용을 피한다.
- 간독성과 관련된 약물과의 병용을 피하고, 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의하여 관찰한다.

10. 적용상의 주의

- 이 약은 1mg/mL 농축 용액이며, 투여 전에 총 용량이 아래 표와 같이 되도록 정맥주입용 0.9% 염화나트륨액으로 이 약을 희석한다. 희석 후 즉시 사용하도록 하며, 그렇지 못할 경우 무균환경에서 2~8°C에서 최대 24시간 보관 가능하다. 이 약을 다른 약물과 혼합하거나 동일한 정맥주입선을 통해 동시에 투여하지 않는다.

체표면적(m^2)	최종 희석용액 용량
≤ 1.44	100ml
1.45 ~ 2.40	150ml
2.41 ~ 2.50	200ml

11. 보관방법

- 밀봉용기, 실온(15-30°C)보관



ADR(Adverse Drug Reaction) 보고사례 소개

* 다음은 2014년 본원 지역의약품안전센터에 보고된 약물유해반응 사례를 간단하게 정리한 것입니다.

■ 사례1. Topiramate에 의한 땀분비 감소(Hypohidrosis)

의심약품(성분명)	Topamax Tab 25mg(Topiramate)	
병용약품	Concerta Oros Tab 27mg	
증상	땀분비 감소(Hypohidrosis)	
History	11세 남자 환자로, 2010년 3층 에서 떨어져서 119통해 내원하여 이후 신경외과 내원중인 환자입니다. 2014년 3월 4일 Topamax Tab 2T bid 투여 후 땀분비 감소 호소하였습니다. 이에 따라 2014년 7월 Topamax 감량 후(1T bid) 10일 뒤 증상 호전되어 ADR 보고되었습니다.	
평가	국내 허가사항에 따르면 Topiramate 투여로 주로 어린이에게서 입원이 필요할 수도 있는 땀분비 감소증의 보고가 있으며, 더운 날씨에 Topiramate를 투여 받는 소아 환자에 대하여는 땀분비 감소와 체온 증가를 주의 깊게 모니터링해야 하며, 열과 관련된 질환의 소인을 가진 환자들에게 이 약을 처방할 경우 주의하여야 합니다. 병용약제인 Concerta Oros Tab 27mg는 증상 개선된 이후에도 계속 투여 중으로 병용약제에 대한 요인을 배제할 수 있다고 판단하였습니다. 본 환자의 땀분비 감소증은 의심약제 투여 후 발생한 증상으로, 시간적 인과관계가 비교적 명확하고, 의심약제 용량 감량 후 증상이 점차 호전되는 양상이 관찰되었습니다. 이에 유해사례와 약물과의 인과성 "비교적 명확함(Probable)"으로 평가되었습니다.	
	[WHO-UMC 기준] ■ 시간적 인과성: 합당 ■ 중단 후 경과: 호전	■ 다른 원인: 없음 ■ 재투약 증상: 모름

■ 사례2. Terlipressin에 의한 복통, 두통, 식은땀

의심약품(성분명)	Glypressin Inj 1mg(Terlipressin)	
병용약품	Tramadol Inj	
증상	복통, 두통, 식은땀	
History	51세 여자 환자로 내원 4년전 C-viral LC 진단 후 esophageal varix bleeding 으로 3회 입원 받은 환자로, 내원일 오후 8시경 금식상태에서 defecation, melena, hematemesis 발생하여 본원 응급실 통해 입원하였습니다. Glypressin 투여 후 두통, 복통, 식은땀 발생하여 ADR 보고되었습니다. 환자의 주관적 진술로 Glypressin 투여 할 때마다 증상이 있었다고 하였습니다. 투여 중단 후 증상이 호전되었습니다.	
평가	국내 허가사항에 Glypressin Inj의 부작용으로 때때로 두통, 장운동항진, 조절이 불가능한 변의 또는 복통이 보고되어 있습니다. 의심약제 투여 후 나타난 유해사례로 중단 후 호전 되어 시간적 인과성이 매우 높고 병용약제의 경우 시간적 인과성이 부족하므로 나타난 유해사례와 의심약제의 인과성 "비교적 명확함(Probable)"으로 평가되었습니다. 추후 동일 성분의 약제사용은 피하는 것을 권장합니다.	
	[WHO-UMC 기준] ■ 시간적 인과성: 합당 ■ 중단 후 경과: 호전	■ 다른 원인: 없음 ■ 재투약 증상: 모름

■ 사례3. Acyclovir에 의한 손발떨림/저림(Tremor)

의심약품(성분명)	Zovirax Inj 250mg(Acyclovir)	
병용약품	없음	
증상	손발떨림/저림(Tremor)	
History	55세 여자 환자로 2014년 3월 부터 Peripheral T-cell lymphoma 항암치료 받으며 F/U 중인 자로 2014-09-15~2014-09-19 동안 ESHAP* 2차 시행 후 퇴원 하였다가 Lt. abdominal pain로 2014-09-24 본원 응급실 내원, Pancytopenia, Fever 있어 중앙혈액내과 입원하였습니다. 2014-10-15 Zovirax 투여 중 손발 떨림/저림 호소하여 2014-10-16 이후 투약 중단하였고 2014-10-18 손발 떨림/저림 증상 호전되어 ADR 보고되었습니다. *ESHAP : Etoposide, SoluMedrol(methylprednisolone), High-dose Ara-C, Platino(cisplatin)	
평가	국내 허가사항에 Zovirax 투여 후 때때로 불수의운동이 나타날 수 있다고 보고되어 있습니다. 의심약제 투여 후 나타난 유해사례로 중단 후 호전 되어 시간적 인과성이 높고 병용약제의 경우 시간적 모순점 있는 등 기타 요인 배제 가능하므로 이에 따라 유해사례와 약물과의 인과성 "비교적 명확함(Probable)"으로 평가되었습니다.	
	[WHO-UMC 기준] ■ 시간적 인과성: 합당 ■ 중단 후 경과: 호전	■ 다른 원인: 없음 ■ 재투약 증상: 모름

■ 사례4. Gefitinib에 의한 가려움증과 여드름양(Pruritus, rash acneiform)

의심약품(성분명)	Iressa Tab 250mg(Gefitinib)	
병용약품	Albis Tab, Durogesic Pat, Flumarin Inj, Caldolor Inj, Acupan Inj	
증상	가려움증과 여드름양(Pruritus, rash acneiform)	
History	62세 남자 환자로, 타 병원에서 시행한 chest CT 상 r/o lung mass, metastasis to Rt.8th rib 소견 보여 further evaluation 위해 2014-09-10 호흡기내과 입원하였고, 2014-09-18부터 Iressa Tab 250mg qd 복용하는 환자로 Iressa 복용 후 가려움증과 여드름성 발진 나타나 ADR 보고되었습니다. Duoclin, Minocin 등으로 치료 후 호전경과 보이고 있습니다.	
평가	국내 허가사항에 Iressa Tab의 부작용으로 매우 흔하게 피부반응, 주로 경증 또는 중등증, 온포성 발진 여드름 때때로 홍반을 기저로 피부 건조와 소양증, acneiform eruption(6%)가 보고되어 있습니다. 본 환자의 가려움증과 여드름양은 의심약제 투여 중 발생한 증상으로 시간적 인과관계 비교적 명확합니다. 다만 약제의 유익성이 유해성을 상회한다고 판단되어 약제 중지하지 않고 지속 투여중이며 나타난 유해반응은 Duoclin, Minocin 등으로 치료 후 호전경과 보이고 있습니다. 이에 유해사례와 약물과의 인과성 "비교적 명확함(Probable)"으로 평가되었습니다. Albis Tab, Durogesic Pat, Flumarin Inj, Caldolor Inj, Acupan Inj 와 같은 다른 병용약제에서도 여러 피부 유해반응 보고되어 있으나 여드름성 발진은 의심약제에서만 6% 정도 보고되어 있는 부작용으로 나타난 유해사례가 의심약제에 의한 가능성 높다고 판단되어 상기와 같이 평가합니다.	
	[WHO-UMC 기준] <ul style="list-style-type: none"> ■ 시간적 인과성: 합당 ■ 중단 후 경과: 호전 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 다른 원인: 없음 ■ 재투약 증상: 모름
	[최종 평가] 유해사례와 약물과의 인과성 "비교적 명확함(Probable)"으로 평가됨	

(References) Uptodate, Kimsonline

- 약무정보파트 장보람 약사 -



Pharmacy News Brief



약품변경사항

1. 신규입고약품 (10.1 ~ 10.31)

성분명	약품명	효능	제약사	사유
Liposomal Cytarabine	Depocyte Inj 50mg/5ml	Antineoplastic Agent, Antimetabolite (Pyrimidine Analog)	먼디파마	2014-3차약사위원회 (긴급신청)
Liposomal Doxorubicin HCl	Caelyx Inj 20mg/10ml	Antineoplastic Agent, Anthracycline	한국안센	
Vaccine diphtheria + tetanus	TD PUR Inj 0.5ml/PFS(국가지원)	디프테리아 파상풍백신	SK케미칼	Td Vaccine Inj(국가지원) 0.5ml/PFS 일시품절 대체

2. 코드폐기약품 (10.1 ~ 10.31)

성분명	약품명	제약사	대체약	비고
Aspirin (Enteric coated)	Astrix Cap 100mg	보령제약	Astrix Cap 100mg(보령바이오)	제조사 생산중단
Pancreatin 외	Grandpaze-F Tab	안국약품	Grandpaze-S Tab	
Mesalazine	Salofalk Enema 2g/30ml(원외)	화리약품	-	제조사 수입중단
Pelargonium sidoides ext	Umckamin Syr 9ml/PAK	한화제약	Umckamin Tab	급여중지 생산중단
Vacc. Hepatitis B	Hepavax Gene 0.5ml TF(소아용)	녹십자	Hepavax Gene 0.5ml TF(소아용)	규격변경 PFS → Vial
Vacc. Hepatitis B	Hepavax Gene 0.5ml TF(소아용) (국가지원)	녹십자	Hepavax Gene 0.5ml TF (소아용/국가지원)	