

특집

“유전적 요인에 의한 약물부작용
혹은 치료실패”에 대해 알려드립니다.



국내 의약품 안전성 정보

사용상의 주의사항 변경

Sulpiride 단일제 50mg

탈수·영양 불량상태 등을 수반한 신체적 피폐 환자에 사용 시 악성증후군(말린증후군)이 나타나기 쉬우므로 신중히 투여해야 하고, 이 증상이 나타나는 경우 백혈구 증가 및 혈청 CPK의 상승이 나타나는 수가 많고, 미오글로빈뇨를 수반한 신기능 저하가 나타날 수 있으며, 심한 고열이 지속되어 의식장애, 호흡곤란, 순환성 속, 탈수, 급성 신부전으로 이행되어 사망한 예가 보고되었다는 내용을 추가하였다.

- KFDA, 6/AUG/2008 -

Bicalutamide (카소텍스 정 50mg)

국내에서 6년 동안 689명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 보고된 이상반응은 약과의 인과관계에 상관없이 ‘여성형 유방’이 4.64%로 가장 많았으며, 흉통증, 안면홍조 각 1.31%, 사정장애, 부종(다리), 설사, 발한 증가 각 0.29%, 두통, 무력, 부고환염, 서혜부 불편감, 체중감소, 구토, 변비, SGOT/SGPT 상승, 성욕감소, 현기증, 소양감, 폐렴 각 0.15%로 이 중 중대한 이상반응은 폐렴이었고, 예상치 못한 이상반응은 사정장애 2례, 부고환염, 서혜부 불편감, 폐렴 각 1례씩 총 5례가 보고되었다.

- KFDA, 29/JUL/2008 -

해외 의약품 안전성 정보

Simvastatin (used With amiodarone)

미FDA는 simvastatin을 amiodarone과 병용하여 사용 시 근육 손상, 신부전 또는 사망에 이를수 있는 횡문근융해증 발생 위험에 대해 의료진에게 공지하였다. 이것은 Simvastatin의 용량과 관련 있으며, amiodarone을 병용 시 하루 20mg 보다 많이 사용하면 그 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이미 2002년 Simvastatin 의 처방정보에 반영되었으나, 그 이후에도 병용으로 인한 횡문근융해증 보고가 계속 됨에 따른 것으로 처방의는 두 약제를 병용하는 경우 simvastatin의 용량에 주의할 것을 당부하였다.

- FDA, 8/JUL/2008 -

Naltrexone (Vivitol® 주)

미FDA는 naltrexone을 투여받는 환자의 주사부위 부작용 발생 위험에 대해 의료진에게 공지하였다. Naltrexone은 알코올 중독 치료에 사용되는 약으로 근육주사해야 하며, 정맥으로 투여해서는 안된다. 처방의는 환자에게 주사부위를 모니터링하여 2주안에 통증, 팽창, 단단해 지거나 두드러기, 발적 등이 호전되지 않거나 더 나빠지는 경우 의사와 상의하도록 교육할 것을 권유하였다.

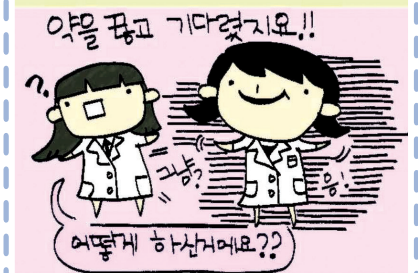
- FDA, 12/AUG/2008-

지역약물감시센터 소식지

CONTENTS . . .

· 의약품 안전성 정보	1면
· 유전적 요인에 의한 약물부작용	2면
· 원내 약물 부작용 보고 현황	3면
· 지역 약물 부작용 보고 현황	4면

만화로 보는 ADR



※ADR : Adverse Drug Reaction

by. 신경인

QUIZ

최근 암젠(Amgen)사는 빈혈치료제로 사용되는 이 약물을 암환자에게 사용시 헤모글로빈 10g/dL 이상인 경우 치료를 시작해서는 안되며, 8주 투여 후 반응이 없는 경우 사용을 중지하는 등의 내용이 포함된 서한을 의료진에게 보냈습니다. 이 약물은 무엇일까요?

①Ferrous sulfate ②Iron acetyltransferrine ③Erythropoiesis stimulating agent(ESAs)

유전적 요인에 의한 약물 부작용 혹은 치료 실패

인제대부산백병원 임상약리학과 조두연

대부분의 환자에게 안전한 약물이 어떤 환자에게서는 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 1998년 미국의사협회는 의사가 적절히 처방한 약물을 정상적으로 복용한 미국인 환자 중 매년 200만 명 이상이 심각한 약물 부작용을 경험하고 있으며, 매년 10만 명 이상의 환자가 약물 부작용으로 인해 사망하고 있다는 조사 결과를 발표한 바 있다. 이러한 보고는 약물의 오남용이 아닌 정상적인 약물요법에서도 일부 환자에서 예상치 않았던 약물 부작용이 발생할 수 있음을 보여준다.

약물 부작용뿐만 아니라 약물의 치료효과도 환자에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 항암제, 진통제, 고혈압 치료제, 우울증 치료제, 당뇨병 치료제 등 주요 질병들의 치료에 사용되는 약물의 치료효과에 대한 일련의 보고에서 약물에 따라 개인별 반응률이 20~80% 정도로 매우 불규칙하다고 보고되기도 하였다.

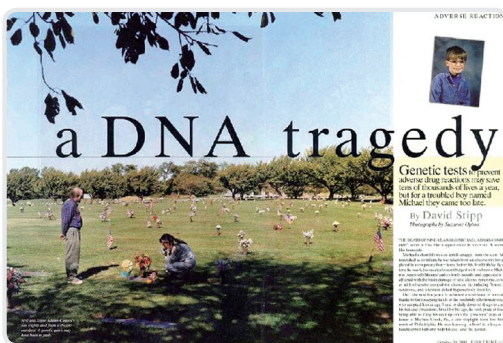
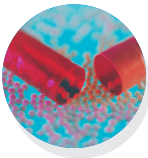
이러한 약물 부작용 및 약물 치료효과의 개인차는 나이, 성별, 동반 질환, 식이나 생활습관(흡연, 음주)과 같은 환경적 요인, 약물상호작용 등의 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 왔으며, 최근 들어 개인의 유전적 요인에 의한 약물반응의 개인차에 대한 정보들이 밝혀지고 있다. 이에 맞추어 미국 등 선진국에서는 약물반응과 관련된 유전자의 중요성을 고려하여 의약품의 개발단계에서부터 맞춤형물 연구를 하고 있으며, 미국 FDA도 약물유전체 자료제출에 관한 지침을 만들어 의약품 표시사항과 관련된 연구 등을 지원하고 있다.

약물을 경구로 투여 할 경우, 일반적으로 약물의 성분이 위장관에서 흡수되어 간에서의 대사과정을 거친 후 작용부위에서 효과를 나타내게 되는데, 간에서의 약물대사에 관여하는 대표적인 효소로 cytochrome P450 (CYP)이 있다. CYP는 여러 개의 유전자로 이루어진 효소군으로 주로 간에서 발현되어 거의 모든 약물들의 대사에 관여하고 있다.

특정 CYP 효소를 불활성화 시키는 변이유전자를 가질 경우 약물대사에 심각한 결함을 보이게 되는데, 예를 들어 warfarin을 대사시키는 CYP2C9에 유전적 변이가 있는 경우(CYP2C9 *2, *3) 상용량의 warfarin 투여 시 출혈 부작용의 위험이 높은 것으로 보고되고 있다. 또한 codeine은 CYP2D6에 의해 진통효과를 가지는 morphine으로 대사되는데, CYP2D6에 유전적 변이가 있는 경우(CYP2D6 *2, *9, *10) 활성대사체인 morphine이 생성되지 않기 때문에 codeine 투여 후 원하는 진통효과를 얻을 수 없게 된다. CYP2C19의 대표적인 기질 약물인 수소이온통로차단제(omeprazole, lansoprazole 및 pantoprazole)의 위산분비 억제효과나 Helicobacter pylori 박멸효과는 CYP2C19의 유전형과 밀접하게 연관되어 있는데, CYP2C19에 유전적 변이가 있는 경우(CYP2C19 *2, *3) 약물이 대사되지 않고 혈중에 오랫동안 남아 있기 때문에 Helicobacter pylori에 대한 치료효과가 더 높게 나타난다.

따라서, 약물이 어느 CYP 효소에 의해 대사 되는 지와 환자가 해당 CYP 효소의 변이유전자를 가졌는지에 대한 정보를 유전형 분석을 통해 사전에 얻을 수 있다면 약물 부작용이나 치료실패의 가능성을 줄일 수 있기 때문에 이러한 약물유전체학적 정보를 약물 부작용 모니터링의 도구로서 사용할 수 있을 것으로 기대한다.

주요 약물들이 어느 CYP 효소에 의해 대사되는지는 미국 인디애나 대학 내과의 임상약리부에서 관리하는 웹사이트(<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>)에서 확인할 수 있고, 각 CYP 효소의 변이유전자에 대한 정보는 CYP allele nomenclature committee(<http://www.cypalleles.ki.se/>)에서 얻을 수 있다.



< Michael Adams-Conroy 증례 >

- 태아기알콜증후군, 강박신경증, 투렛증후군, 주의결핍성 과잉 행동장애를 보이던 9세 입양 소년에게 치료용량의 fluoxetine (prozac®)을 처방하였는데, 지속적 경련 후 사망함.
- 부검 결과 fluoxetine에 의한 급성 중독이 의심되어 양부모가 살인 혐의의 용의자로 지목됨.
- 약물대사 유전형 분석 결과 Michel이 fluoxetine을 대사시키는 CYP2D6 효소에 대한 대사저하자로 판명되어 양부모의 살인 혐의가 풀림.

<참고문헌>

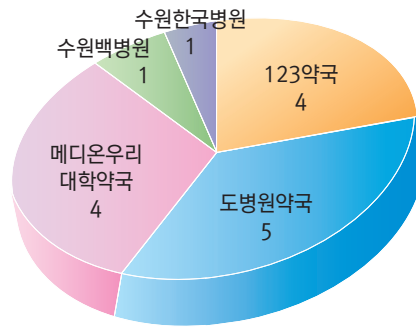
1. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
2. A DNA tragedy. Stipp D. Fortune. 2000 Oct 30;142(10):170-4

아주대병원 원내 약물 부작용 보고 현황(2008.07.11 ~ 08.10)

NO	의뢰일	입원/ 외래	성별/ 나이	의심약물	이상반응	개연성평가	
						WHO	한국형
1	20080716	입원	F/56	IRcodon® Tab 5mg	온몸이 가려움	Certain	Certain
2	20080721	입원	F/64	Rifodex® Tab 600mg	피부발진	Certain	Certain
3	20080724	외래	M/27	Rifodex® Tab 600mg	제한것 같고, 머리아프고, 토한다.	Certain	Certain
4	20080809	외래	F/33	Septrin® Tab	전신발진, 발열, 결막충혈	Certain	Certain
5	20080809	외래	M/26	펜잘, 게보린	두드러기, 전신부종, 혈관부종	Certain	Certain
6	20080711	입원	M/70	Cefotaxime® Inj. 2g	주사후 작열감, 소양감	Probable	Probable
7	20080715	입원	M/66	Nafcillin® Inj. 1g	복통	Probable	Probable
8	20080718	입원	M/56	Vancomycin® Inj. 1g	피부발진	Probable	Probable
9	20080719	입원	F/66	Baclofen® Tab 10mg	오심, 구토	Probable	Probable
10	20080719	입원	F/66	Macperan® Inj.	의식혼미, 구갈	Probable	Probable
11	20080720	입원	F/63	Micardis® Tab 40mg	Palpitation	Probable	Probable
12	20080721	외래	F/24	C-T 조영제	피부발진, 호흡곤란	Probable	Probable
13	20080722	입원	F/55	Cefotaxim® Inj. 1g	피부발진	Probable	Probable
14	20080723	입원	M/83	CefTRlaxone® Inj. 2g	간기능이상	Probable	Probable
15	20080729	입원	M/23	Zantac® Inj. 50mg	발열	Probable	Probable
16	20080801	입원	M/56	TazoPERAN® Inj. 4.5g	피부발진, 가려움	Probable	Probable
17	20080804	입원	M/79	Cefirad® Inj. 1g	오심, 구토	Probable	Probable
18	20080804	입원	M/44	Tramadol® Inj. 50mg	오심	Probable	Certain
19	20080805	입원	M/24	CefTRlaxone® Inj. 2g	가려움, 식은 땀	Probable	Probable
20	20080805	입원	M/22	Tramadol® Inj. 50mg	오심, 구토, 두통, 전신기운빠짐	Probable	Probable
21	20080807	입원	M/70	Sulperazone® Inj. 1g	피부발진	Probable	Probable
22	20080807	입원	M/41	Cefotazole® Inj. 1g	피부발진, 가려움	Probable	Probable
23	20080807	입원	M/56	Ibustrin® Tab 200mg	Neutropenia	Probable	Probable
24	20080807	외래	F/34	Yuhan-zid® Tab 100mg	말초신경염	Probable	Probable
25	20080808	입원	M/71	Etravil® Tab 10mg	SIADH, 저나트륨혈증	Probable	Probable
26	20070713	입원	F/29	Tramadol® Inj. 50mg	오심 심해짐	Possible	Possible
27	20080711	입원	F/65	Keppra® Tab 500mg	발열	Possible	Possible
28	20080714	입원	M/64	Maxipime® Inj. 1g	전신피부발진	Possible	Possible
29	20080716	입원	M/46	Duricef® Cap 500mg	피부발진	Possible	Possible
30	20080719	외래	F/64	Lyrica® Cap 75mg	전신무력감, 졸음	Possible	Possible
31	20080719	입원	F/40	Yuhan-zid® Tab	피부통증	Possible	Possible
32	20080719	입원	M/59	Tramadol® Inj. 50mg	오심	Possible	Possible
33	20080719	입원	F/28	Levopride® Tab 25mg	어지러움	Possible	Possible
34	20080721	입원	F/75	Meropen® Inj. 500mg	피부발진	Possible	Possible
35	20080722	입원	M/47	Nafcillin® Inj. 1g	피부발진, 발열, 백혈구 감소증	Possible	Possible
36	20080724	외래	F/39	Camen® Tab 10mg	두통	Possible	Possible
37	20080725	입원	F/49	Livital® Tab 25mg	어지러움, 구역, 구토	Possible	Possible
38	20080728	외래	M/27	Stocrin® Cap 200mg	수면장애	Possible	Possible
39	20080728	입원	M/46	TazoPERAN® Inj. 4.5g	가려움증	Possible	Probable
40	20080729	입원	F/44	Tracleer® Tab 62.5mg	전신부종	Possible	Possible
41	20080731	입원	M/38	Pethidine® Inj. 50mg	구역, 구토	Possible	Possible
42	20080731	입원	M/89	Vancomycin® Inj. 1g	신장기능이상	Possible	Probable
43	20080731	입원	M/52	Prepenem® Inj. 500mg	간기능이상	Possible	Possible
44	20080731	입원	F/67	Vancomycin® Inj. 1g	피부발진	Possible	Possible
45	20080801	입원	M/39	CefTRlaxone® Inj. 2g	구토	Possible	Possible
46	20080803	입원	F/50	Cefirad® Inj. 1g	구역, 두통	Possible	Possible
47	20080806	외래	M/47	Reyataz® Cap 150mg	황달	Possible	Possible
48	20080807	입원	M/48	CefTRlaxone® Inj. 2g	간기능이상	Possible	Unlikely
49	20080807	외래	F/26	Reyataz® Cap 150mg	지루성 피부염	Possible	Possible
50	20080721	입원	F/62	Rivotril® Tab 0.5mg	피부발진, 가려움	Unlikely	Unlikely
51	20080809	입원	M/65	Tazocin® Inj. 4.5g	발열	Unlikely	Unlikely

지역 약물 부작용 보고 현황 (2008.07.11 ~ 08.10)

총 보고 건수 : 15건



NO	의뢰일	입원/외래	성별/나이	의심약물	이상반응	개연성평가	
						WHO	한국형
1	20080808	123약국	M/26	Salagen® Tab 5mg	발한	Certain	Certain
2	20080714	도병원약국	M/28	Ultracet® Tab	어지러움, 배뇨곤란	Probable	Probable
3	20080721	수원백병원	M/70	Amaryl M® Tab	어지러움	Probable	Probable
4	20080711	우리대학약국	F/29	Cozaar® Tab 50mg, Bredinine® Tab 50mg	구갈, 마른기침	Possible	Possible
5	20080714	도병원약국	F/69	Atacand® Tab 8mg	기침	Possible	Possible
6	20080714	도병원약국	F/78	Disgren® Cap 300mg	가슴 작열감	Possible	Possible
7	20080717	우리대학약국	M/59	Pariet® Tab 20mg	무기력, 졸음	Possible	Possible
8	20080718	123약국	F/47	Etravil® Tab 10mg	가려움	Possible	Possible
9	20080718	123약국	M/38	Astrix® Cap 100mg	귀에서 소리남	Possible	Possible
10	20080722	우리대학약국	F/38	Pennel® Cap, Legalon® Cap140	가려움	Possible	Possible
11	20080722	우리대학약국	F/49	Gastrex® Gran	설사, 현기증	Possible	Possible
12	20080728	수원한국병원	F/57	Diclofenac (토라렌 주)	타액흐름, 가슴답답	Possible	Possible
13	20080730	도병원약국	F/35	Synthroid® Tab 0.1mg	이명	Possible	Possible
14	20080807	도병원약국	F/50	Ultracet® Tab, Morniflu® Tab 350mg	위장장애	Possible	Possible
15	20080807	123약국	M/52	Joins® Tab 200mg	왼쪽 가슴통증	Possible	Possible

♣ 보고해 주셔서 감사합니다 ♣

정답 : ③ ESAs (Erythropoiesis Stimulating Agents)

지난 8월 6일 암젠(Amgen)사는 Epogen®/Procrit®, Aranesp® 등의 ESAs(Erythropoiesis Stimulating Agents) 제제의 암환자 사용에 관한 적응증, 용법, 용량, 경고, 블랙박스 경고 등 일부 안전성 정보를 변경하였으며, 용량 및 투여 항목에 화학요법을 받는 암환자는 헤모글로빈치가 10g/dL 이상인 경우 치료를 시작해서는 안 되고, 수혈을 피하는데 필요한 최소한의 용량을 사용하도록 권장하며, 8주 투여 후 반응이 없는 경우 ESAs 을 중단해야 한다는 내용이 포함된 서한을 발행하였습니다. 또한, 의료진에게 해당 약품을 새로이 시작하거나 계속 사용할 때의 치료상 이익, thrombovascular events의 잠재적이고, 증명된 위험, 종양 진행의 시간 단축 또는 재발, 암환자의 생존 기간 단축 등에 관해 환자와 논의할 것을 권고하였습니다.

◆◆◆ 지역약물감시센터 소식 ◆◆◆

- ♣ 8월 25일 (월) 제 14차 대한지역약물감시센터(KARP) 협의회가 있었으며, 각 센터 별 순환세미나 개최건과 식약청 진병조, 김자영 선생님의 참석으로 사례보고의 구체적인 기준에 관한 설명이 있었습니다.
- ♣ 8월 17일~20일 덴마크 코펜하겐에서 24th ICPE(International Conference On Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management) 가 개최되었으며, 아주대 센터를 비롯한 5개 센터에서 참석하여 유럽, 미국, 아시아 국가 등에서 발생된 약물유해사례 및 data monitoring 을 통한 약물사용 평가 등에 관하여 의견을 나누었고, 국내에서도 포스터 및 구두 발표 등 활발하게 참여하였습니다.

Tel (031) 219-5678, 5684 Fax (031) 219-5685
 E-mail adr@ajou.ac.kr http://hosp.ajoumc.or.kr/drug
 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터
 * 이 소식지는 식품의약품안전청 연구비로 지원·제작되었습니다.

발행일 | 2008. 08. 31
 발행인 | 예영민
 발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터
 편집인 | 이영희, 견진욱, 신정인, 김정덕