

...국내 의약품 안전성 정보...

● 식약처, 집중모니터링 성분으로 '트라마돌' 지정

식약처는 최근 2015년 약물이상반응 집중모니터링 대상 의약품으로 총 18개 항목을 선정하여 발표하였으며, 특히 올해 '트라마돌' 성분을 추가 하였다. 식약처는 안전성 이슈 제기 및 UN 보고서를 바탕으로 국내외 안전성이 우려되는 의약품에 대하여 부작용 데이터를 집중적으로 수집·분석·평가를 거쳐 필요한 경우 안전조치를 시행할 목적으로 집중모니터링 대상을 지정하고 있다. 트라마돌 성분은 본원에서도 매일 가장 많은 약물이상반응이 보고되는 의약품으로 주로 발생하는 약물이상반응으로는 오심, 구토, 어지러움 등이 있다.

〈본원에서 사용중인 트라마돌 단일제·복합제〉

제품명	성분명	제약사	제형
Tramadol inj 50mg/1ml	Tramadol HCL 50mg	신풍제약(주)	앰플
Tridol Cap 50mg	Tramadol HCL 50mg	유한양행(주)	캡슐
Paramacet SEMI tab	Tramadol HCL 18.75mg, Acetaminophen 162.5mg	동아에스티	정제
Paramacet tab	Tramadol HCL 37.5mg, Acetaminophen 325mg	동아에스티	정제
Tramaconti CR tab 100mg	Tramadol HCl 100mg	환인제약(주)	정제
Tramaconti CR tab 200mg	Tramadol HCL 200mg	환인제약(주)	정제
Ultracet ER tab	Tramadol HCL 75mg + Acetaminophen 650mg	한국안센(주)	정제
Ultracet ER SEMI tab	Tramadol 37.5mg + Acetaminophen 325mg	한국안센(주)	정제
Zytram XL 150mg	Tramadol HCL 150mg	현대약품공업(주)	정제

...해외 의약품 안전성 정보...

● FDA, 당뇨병 치료제 SGLT-2 억제제의 케토산증(ketoacidosis) 부작용 경고

미국 FDA는 2형 당뇨병 치료제로 사용되는 SGLT-2(Sodium-glucose cotransporter-2) 억제제인 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin)이 입원 치료를 필요로 할 정도의 심각한 케토산증(ketoacidosis)을 일으킬 수 있다고 경고했다.

SGLT-2 억제제는 혈중의 과잉 포도당을 소변으로 배설시켜 혈당을 낮추며, 케토산증은 인슐린 부족 시 케톤이 과량 생성되어 나타나는 증상으로 당뇨병에서 흔히 발생하고 때로는 생명을 위협할 수 있다.

FDA는 FDA 유해사건보고시스템(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)의 자료를 바탕으로 2013년 3월부터 2014년 6월까지 SGLT-2 억제제 치료와 연관된 당뇨병성 케토산증, 케토산증, 케토증이 20여건이 보고되었다고 밝혔으며, 또한 2014년 6월 이후에도 SGLT2 억제제로 치료 받은 환자에서의 당뇨병성 케토산증의 추가적인 부작용이 계속 확인되고 있음을 전했다.

따라서 FDA는 SGLT-2 억제제 복용 중인 환자들에게 숨가쁨, 구토, 오심, 복부 통증, 비정상적인 피로, 졸림 등의 증상이 나타날 경우 케토산증 여부의 확인을 당부하였다.

〈본원에서 사용중인 SGLT-2 억제제〉

제품명	성분명	제약사	제형
Forxiga Tab 100mg	Dapagliflozin	한국아스트라제네카	정제



다음 중 원내에서 사용하는 SGLT-2 억제제는 무엇인가요?

- ① Amaryl Tab (glimepiride)
- ② Forxiga Tab (Dapagliflozin)
- ③ Januvia Tab (sitagliptin)
- ④ Glucophage Tab (metformin)

* 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

아주대병원 지역약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 항결핵제에 의한 DRESS 증후군 2면
- 중대한 약물이상반응 보고현황 및 분석 3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

약물과 함께 Cheers!

수산화 알루미늄 겔 + 오렌지 주스 → 미 체내흡수 위산도 ↑

항생제 Amoxicillin + 항생제 파괴 흡수저하

간대사효소 (CYP3A4) 대사약물 + 자몽주스 → 이상반응 위험 ↑

항생제 Tetracycline + Ciprofloxacin → 체내흡수 방해

변비약 Bisacodyl + 매일 우유 → 위의 산성도 ↑ 위에서 작용

염화칼슘 + 우유 및 유제품 → 위의 산성도 ↑ 위장장애

약 복용 후 2시간 뒤에 드세요!!

전하진(아주대병원)

항결핵제에 의한 DRESS 증후군

아주대학교병원 알레르기내과 반가영

DRESS(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)는 발열과 함께 반구진성 발진, 말초혈액 호산구 증가, 간손상 등 내부장기 침범, 림프절비대 등의 전신적인 과민반응을 보이는 지연형 약물 알레르기의 일종이다. 대부분 약물 투여 후 2-6주 이후에 발생하며 항진균제, 알로푸리놀, 답손 등이 주된 원인약물로 알려져 있다. 지연형 약물 알레르기의 경우 철폐시험을 시행하거나 피내시험의 지연반응관찰을 시행하면 진단에 도움이 될 수 있다. 또한 환자의 혈액을 약물과 반응시켜 T 세포의 증식을 관찰하는 림프구 변환시험(LTT, Lymphocyte transformation test)을 통해 T 세포의 증식이나 T 세포에서 분비하는 사이토카인을 측정하여 원인 약제를 확인하는 방법이 진단에 사용될 수 있다.

약물 알레르기가 의심이 되는 경우, 원인약제를 더 사용할 이유가 없거나 대체약물이 있고 동등한 효능을 보이는 경우라면 의심되는 원인약제를 중단하는 것이 진단과 원인약물의 확인을 위해서 가장 효과적인 치료방법이다. 하지만 항결핵제 약물 알레르기의 경우 결핵의 치료를 위해 약물의 지속적인 사용이 필요할 뿐만 아니라, 대체약물인 2차 항결핵제는 1차 항결핵제에 비해 부작용이 많고 치료기간이 길기 때문에, 원인약제의 중단이나 대체 이외의 방안이 필요하다. 따라서 항결핵제 약물 알레르기 환자들에게서 탈감작 요법을 통해 지속적으로 1차 항결핵제를 유지할 수 있는 방안들이 시도되고 있다.

우리나라에서 시행된 한 연구결과에 따르면(1) 1년간 활동성 폐결핵 치료를 한 환자 463명 중 229명(52.6%)에서 약물 이상반응이 발생하였으며, 42명(9.7%)에서 중증 이상반응으로 약제를 중단하였고 이중 13명(31%)이 약물 알레르기 반응이었음이 보고되었다. 항결핵제에 의한 DRESS 11명의 임상경과를 발표한 한 연구에서(2) 가장 흔한 원인은 rifampin 이었으며(4/11, 36%), 4가지 약제 모두에 반응을 나타낸 환자도 2명이 있었다고 보고하였다. 또한 대부분의 환자에서 DRESS로 인해 결핵치료가 최소 2주에서 3달까지 지연이 되었음에도 불구하고 결핵은 안정적이었으며 사망한 1명을 제외하고 나머지 모든 환자에서 2차 항결핵제로 변경하여 합병증 없이 치료를 종결하였다.

일본에서는 항결핵제 탈감작 요법이 1997년부터 일본 결핵 협회의 권고안에 따라 시행이 되고 있었으며 10년간 46명의 항결핵제 탈감작 요법 시행결과를 발표한 연구에 따르면(3), 탈감작요법을 통하여 1차 항결핵제로 결핵을 성공적으로 치료한 비율이 rifampin은 77%, isoniazid는 81% 였다고 보고하였다. 우리나라에서도 1차 항결핵제 4가지에 약물 알레르기가 있었던 환자에서 모든 약제에 대해 탈감작 요법을 성공적으로 시행하여 결핵을 완치한 증례보고가 있다(4). 이 증례 보고에서 사용한 탈감작 요법 프로토콜은 급속 프로토콜로 일본 결핵 협회에서 제시한 지연 프로토콜과는 많은 차이를 보이고 있다. 세계적으로 항결핵제 약물 알레르기 유발률이나 이에 대한 탈감작 요법의 정확한 적응증, 일관된 프로토콜 정립 등이 이루어져 있지 않기 때문에 이에 대한 대규모의 잘 정비된 연구가 필요하겠다.

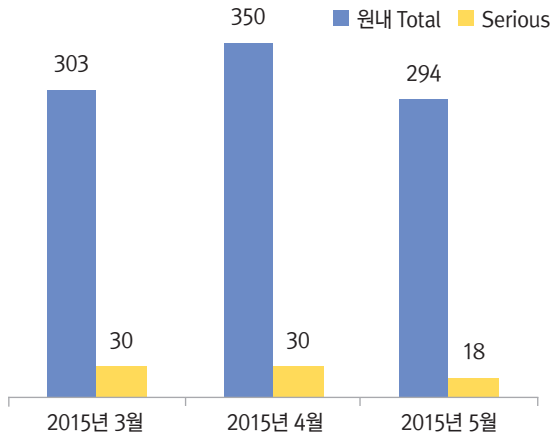
결론적으로 항결핵제에 대한 약물 알레르기 반응이 있는 환자에게 2차 항결핵제로 변경하지 않고 탈감작 요법을 통해 1차 항결핵제로 치료를 유지하여 성공적인 결핵치료 및 감염관리를 할 수 있다. 또한 탈감작 요법의 높은 성공률을 위해서는 정확한 적응증 및 프로토콜의 정립에 대한 연구가 시급하다.

환자정보	M/62, Pulmonary Tuberculosis	
ADR 정보	보고일	2013. 10. 08
	ADR 증상	DRESS
	의심약제	Yuhan-zid tab 200mg, Myambutol tab 600mg, Rifodex tab 600mg, Pyrazinamide tab 500mg
	병용약제	없음
ADR 발현 경위 및 경과	반복적인 기침, 가래로 보건소 방문하여 시행한 흉부 X선 상 우측 폐상엽에 폐결핵 의심소견 관찰되어 2013. 06. 10부터 항결핵제 복용 시작함. 2개월 후 전신성 홍반성 피부발진 및 소양감 발생하여 2013. 08. 19 본원 알레르기내과 입원함. 입원 후 실시한 혈액검사 상 총백혈구수 $6.9 \times 10^3 / \mu\text{l}$, 호산구 32%, 총 호산구 수 2200 / μl , AST 624 U/L, ALT 398 U/L 수치 보여 모든 1차 항결핵제를 중단함. 중단 후 10일간 스테로이드 치료를 하면서 증상 호전 되어 다시 한가지씩 1차 항결핵제를 시작하였으나 모든 1차 항결핵제에 대해 호산구 증가, 또는 피부발진 소견이 확인 되었으며, 외래에서 시행한 철폐 검사에서도 모두 양성 소견이 보여 2차 항결핵제로 재치료 중	
Assessment	1. 허가사항 : 의심약제 4가지 모두 국내의 허가사항 내 피부발진, 간수치증가, 호산구 증가 등이 보고 되어 있습니다. 2. 인과성평가 : 의심약제 투여 후 약물이상반응이 발현 되었고 이후 재투여시에도 동일한 증상이 발현 되었으며 철폐검사상 양성 확인 되었으므로 '명확함(Certain)'으로 평가 되었습니다. 3. 심각도 : Serious	

References

1. 김상훈, 이병훈, 이기덕, 박재석, 김운섭, 지영구, et al. 단기 항결핵 화학요법에 의한 약물 이상반응의 유발률. 대한내과학회지 2007;73.
2. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, Gonzalez Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:76-8.
3. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization Therapy for Allergic Reactions to Antituberculous Drugs. Intern Med 2010;49:2297-301.
4. Lee A-R, Kim SJ, Kim J, Park J-H, Lee J-K, Kim J-Y, et al. Successful desensitization for antitubercular drugs. Allergy, Asthma & Respiratory Disease 2013;1:395.

아주대학교병원 지역의약품안전센터 중대한 약물이상반응 보고현황 및 분석 (2015. 03. 01 ~ 2015. 05. 31)

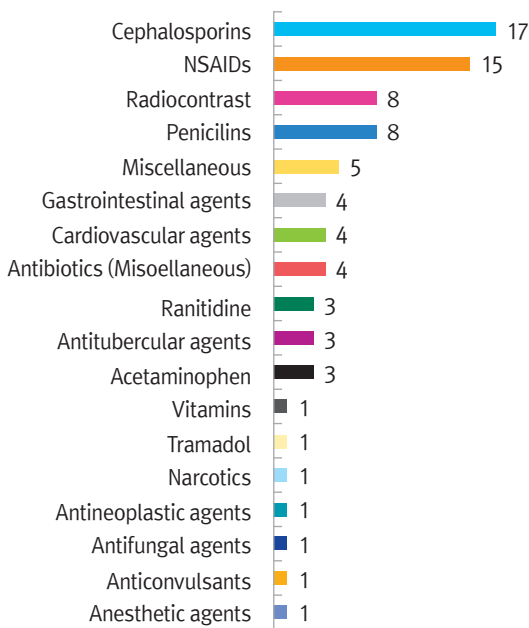


지난 3개월 간 원내 OCS를 통해 보고된 ADR은 총 947건이었다. 중대한 약물이상반응으로 평가된 케이스는 78건으로, 전체 건수의 8.2%를 차지하고 있으며 이 중 34건은 원내에서 투약된 약물로 인한 것이고, 나머지는 초기문진을 통한 과거력이거나 외부에서 약물 알레르기로 인해 본원 응급실로 이송된 경우였다. 원인 약제로는 지난 분기와 동일하게 Cephalosprins 계 항생제와 NSAIDs가 높은 비율을 차지하였다. 조영제와 Penicillin 계 항생제도 비교적 높은 빈도로 보고 되었다. 약물이상반응으로는 anaphylaxis에 수반된 발진이나 두드러기와 같은 피부반응이 가장 많았으며, 오심, 구토, 복통, 호흡곤란, 어지러움, 발열 등의 이상반응 역시 높은 빈도로 나타났다.

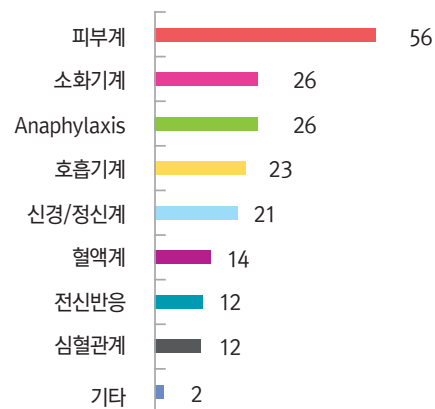
인과성 평가 결과 Possible 로 평가 된 경우가 가장 많았고 30~40대 환자와 70대 환자에게서 발현 빈도가 높았다.

중대한 유해사례 현황

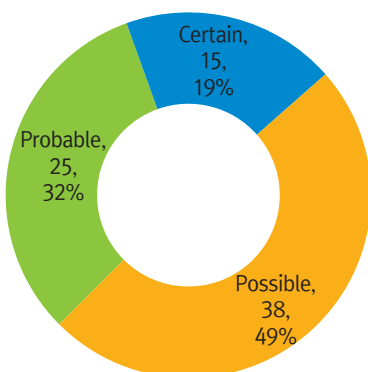
* 의심약제별



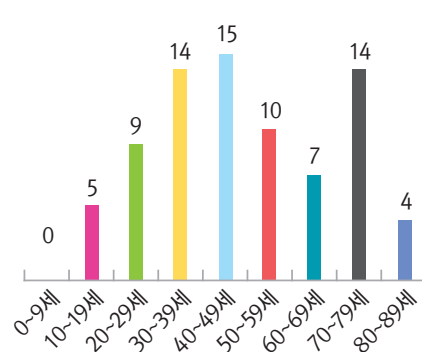
* 약물이상반응별



* 인과성별



* 연령별



지역의약품안전센터 소식

아주대학교병원 지역의약품안전센터(이하 아주대 지역센터) 실무진은 지난 5월 13일(수) 용인시 시온여성병원을 방문하여 외래 간호사 총 26명을 대상으로 약물이상반응 보고의 필요성 및 보고 방법을 교육하였다. 본 교육은 시온여성병원 내과 고경현 원장의 협력으로 진행 되었으며 고경현 원장은 올해 본 센터의 지역자문 위원으로 초빙된 바 있다. 이번 교육을 통해 여성병원에서 발생하는 약물이상반응의 특징을 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 식약처 집중모니터링 대상 품목중 하나인 경구피임제로 인한 약물 이상반응의 보고를 기대한다.



아주대 지역센터 실무진은 지난 5월 28일~29일 건국대학교병원에서 열린 제15회 대한약물역학관리학회 춘계학술대회 및 연수교육에 참석하였다. 주요 교육내용은 '약물역학의 인프라 확대를 위한 방안과 정책의 필요성', 'KAERS database를 이용한 약물역학연구', '의약품 피해구제제도의 시행의 경험과 개선점', '조영제 안전성의 평가와 관리' 등이었다. 이번 학술대회 및 연수교육으로 국내 의약품안전성 관리의 현주소를 돌아보고 향후의 종합적인 발전방향을 모색할 수 있었다.

아주대 지역센터의 참여연구원 알레르기내과 반가영 임상강사는 지난 5월 7일 열린 내과 MGR에서 원내 의사 총 34명을 대상으로 '항결핵제 약물이상반응'에 대한 발표를 하였다. 발표주제는 '항결핵제 약물이상반응'으로 항결핵제 약물이상반응의 종류, 탈감작요법, 원내 항결핵제 약물이상반응 발생현황 등을 발표하였다. 본 교육을 통해 약물이상반응 발견의 중요성을 상기시킴으로써, 약물이상반응의 보고가 더욱 활성화 될것을 확신한다.

5월 우수 보고자

2015년 5월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물이상반응 보고자 중 류마티스내과 정주양 교수님, 건강증진센터 황정원 선생님, 내과 임은수 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 강남병원 김경애 선생님께서 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. 06. 15

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 박승희, 조은혜, 진순경, 추숙영

* 본 소식지는 2015년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.