



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2007년 5월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 이승화, 방은숙, 김유정

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

Topic News

사용상 주의사항 변경 정보

■ Clopidogrel (Plavix® Tab)

- 이 약을 단독 혹은 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 멈추는데 걸리는 시간이 보통보다 연장될 수 있음을 환자에게 알려 주고, 출혈이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 지도한다. 환자는 수술계획 전 또는 새로운 약물을 복용 하기 전에 이 약의 복용에 대해 의사와 치과의사에게 알려야한다.
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응발현율은 인과관계와 상관없이 9.78%(420/4,295)였으며 조사된 이상반응 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50% (279/4,295)이다. 현기증이 1.19%(51례)로 가장 많았으며 그 다음은 소화불량 1.12%(48례), 두통 1.07%(46례)로 나타났다. 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 체중감소 각 7건, 시각이상 4건, 체중증가, 안면홍조 3건, 운동기능감소증, 구갈, 건망증, 사고이상, 빈뇨증, 부정맥 각 2건 등이 보고되었다.

- KFDA, 04/MAY/2007 -

■ Ramipril (Tritace® Tab)

- 투여금지항 추가 : 고칼륨혈증 환자에 투여 금지
- 이상반응 : 국내 시판 후 조사결과 이상반응발현율은 인과관계와 상관없이 2.69%(731/27,137례)로 보고되었고, 이 중 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.44%(663/27,137)였다. 기침이 2.26%(614례)로 가장 많았고, 현기증 0.08% (21례), 두통 0.02%(6례), 기관지염 0.01%(4례)의 순으로 나타났다.
- 소아에 대한 투여 : 안전성 및 유효성이 확인된 바 없으므로 어린이에게 사용하는 것은 권고되지 않는다.

- KFDA, 10/MAY/2007 -

■ Paroxetine (Seroxat, Paxil CR® Tab)

- 주요 우울증 및 다른 정신이상 치료를 위한 단기 임상시험 자료 검토 결과, 항우울제 치료가 위약에 비해 젊은 성인에서 자살에 대한 생각 및 행동위험을 증가시킨다는 것에 따른 미 FDA의 조치를 반영하여 paroxetine 제제에 대해 항우울제 복용으로 인한 자살위험경고를 기존의 소아, 청소년 및 젊은 성인 (만 18세~24세)까지 확대하였다.
- FDA는 동 자료 검토결과 25세 이상의 성인의 경우 자살위험의 증가를 보이지 않았으며 65세 이상에서는 항우울제 복용으로 위약에 비해 자살위험 감소가 있었다고 밝혔다.

- KFDA, 16/MAR/2007 -

건강보험 소식

| 약제명 | 허가사항 |
|---|--|
| Alprostadil 주사제 (품명 : 에글란딘 주사) 2005-97호 (2006.1.1) | <p>1. 허가사항 범위내에서 환자의 증상 등에 따라 필요 · 적절하게 투여시 요양급여함을 원칙으로 함. 다만, 만성동맥 폐색증(머거씨병, 폐색성동맥경화증)에 의한 사지괴양 및 안정시 통증의 개선을 위해 투여한 경우에는 아래와 같이 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외 허가사항 범위 내에서 동 상병에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 투여기간 및 용량 : 1일 5~10µg씩 4주 범위 내에서 투여</p> <p>나. 안정시 통증의 개선을 위해 투여시 투여기준</p> <p>(1) ○ 임상증상 : 통증, 둔통, 경련, 지각둔화, 근육의 피로감 등</p> <p>○ 이학적소견 - 시진 : 거상하수시험에 따른 혈액중만속도</p> <p style="padding-left: 20px;">- 촉진, 청진 : 혈관촉진 및 청진에 따른 맥박의 약화 및 소실, 혈관잡음 확인, 냉감, 근육약화 등</p> <p>○ 검사방법 - 침습적 검사방법(혈관조영술), 비침습적 검사방법(도플러 등)</p> <p>※ 위 3가지 항목 중 2가지 이상은 충족되어야 함.</p> <p>(2) 외래에서 1차적으로 경구용 혈류개선제를 사용하였으나 통증이 소실되지 않아 입원하여 경구용 제로 2-3회 조절이 안되는 경우 사용하는 것을 원칙으로 함(타 혈류개선제와의 병용투여는 인정하지 아니함)</p> <p>2. 허가사항(용법 · 용량) 범위를 초과하여 간이식에 투여한 경우에는 요양급여를 인정함.</p> |

신약소개

Rapamune® Tab (Sirolimus) 1mg (라파문®정, 비급여)

1) 약리작용

- Antigen과 cytokine(IL-2, IL-4, IL-15)의 자극에 의한 T-lymphocyte의 activation과 proliferation을 저해한다. 다른 Immunosuppressants와는 기전이 다르며 allografts의 acute rejection을 저해하여 graft survival을 연장시킨다.
- Immunosuppressants

2) 적응증

- 13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부 반응 예방

3) 용법 용량

- 40kg 이하의 13세 이상 환자
: LD - 3mg/m² (day 1), MD - 1mg/m²/day
- 40kg 이상 환자 : LD - 2mg × 3회(day 1), MD - 2mg/day
- 초기에 Cyclosporin(CsA) 및 Corticosteroids와 병용투여가 권장된다. (1일 1회)
 1. CsA 병용요법 : LD - 6mg/day, MD - 2mg/day
 2. CsA 중지 후 : 이식 후 2-4개월에 4-8주에 걸쳐 점차적으로 중단하고 trough 농도가 12-24ng/ml 이내 도달하도록 용량을 조정해야 한다.
- Max. : 40mg/day
- 혈중농도 모니터링 : 2mg/day → 9ng/ml
5mg/day → 17ng/ml

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : Rapid
- Distribution : 12L/kg (± 7.52 L/kg)
- Protein Binding : 92% (주로 albumin)
- Metabolism : extensively hepatic via CYP3A4 & P-glycoprotein
- Bioavailability : 14%
- Half-life elimination : mean : 62 hrs
- Time to peak : 1-3 hrs
- Excretion : Feces (91%), urine (2.2%)

5) Drug Interaction

- Increased Effect/Toxicity : CsA과 병용 시 sirolimus 농도 증가, CYP3A4 inhibitor(azole antifungals, ciprofloxacin, clarithromycin, diclofenac, diltiazem, doxycycline, erythromycin, imatinib, isoniazid, nefazodone, nocardipine, propofol, protease inhibitor,

quinidine, verapamil)는 sirolimus의 level을 증가시키므로 병용을 피한다.

- Decreased effect : CYP3A4 Inducer(carbamazepine, nafcillin, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, rifampicins)는 sirolimus의 level을 감소시킨다.

6) 이상반응

- > 20% : Hypertension, peripheral neuropathy, edema, chest pain, fever, headache, insomnia, acne, hypercholesterolemia, hypophosphatemia, hypokalemia, abdominal pain, N/V, Diarrheal, constipation, urinary infection, anemia, thrombocytopenia, arthralgia, weakness, tremor, serum creatinine 상승, dyspnea
- 3 ~ 20% : Atrial fibrillation, CHF, anxiety, depression, Cushing's syndrome, DM, hypocalcemia, hypoglycemia, hyperglycemia, hyperkalemia, esophagitis, ileus, impotence, ascites, CPK 상승, deafness, asthma, Flu-like syndrome, sepsis
- < 1% : Anaphylaxis, interstitial lung disease, hepatic necrosis, fascial dehiscence

7) 주의사항

- 자몽주스와 함께 복용 시 sirolimus의 clearance 감소시킬 수 있다.
- 고지방식은 peak conc 감소, AUC 증가(~35%)시킬 수 있다.
- 음식에 의한 흡수 변화를 최소화하기 위해 일정한 시간에 복용하도록 한다.

8) Pregnancy Risk Factor : C

9) Lactation : 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않으나 유아에 대한 약동학적 자료와 안전성 자료가 없으므로 수유를 중지하거나 투약을 중지한다.

10) 함량 및 제형 : 1mg/T

- 참고문헌 : DI Handbook, 13th Ed.
Package Insert
의약품 조사 자료집

본원 사용 중인 유사약품과의 비교

| 약품명 | 성분명 | 용법 | Cell-cycle arrest stage | 생체이용률 | 제조사 | 약가(원) |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------|------|-----------------------|
| Rapamune® 1mg | Sirolimus | LD : 6mg/day MD : 2mg Qd | late G1 | 14% | 와이어스 | 6,050 |
| Certican® 0.25/0.5/0.75mg | Everolimus | 0.75mg Bid | G1 ~ S | No data | 노바티스 | 2,501/4,901 /7,280 |
| Prograf® 0.5/1mg | Tacrolimus (FK 506) | 0.15-0.6mg/kg /day | G0 ~ G1 | 27% | 아스텔라 | 2,619/4,004 |
| Tacrobell® 0.25/0.5/1mg | | | | | 종근당 | 1,414/2,095 3,203 |

Journal Review

신이식시 사용하는 면역억제제 regimens 중 Mycophenolate Mofetil/ Sirolimus와 다른 regimen과의 비교

Introduction

일반적으로 신이식시 사용하는 면역억제제는 calcineurin inhibitors와 corticosteroids combination regimen이다. 주요 regimen은 TAC/MMF 또는 cyclosporine(CsA) regimen이지만 최근 몇 년간 MMF/SRL의 사용이 증가하고 있다. Sirolimus(SRL)는 m-TOR inhibitors이며 mycophenolate mofetil(MMF)는 de novo purine 합성을 억제한다. 둘 다 T와 B lymphocyte의 증식, 평활근과 섬유세포의 증식을 억제한다. 최근 결과에 의하면 SRL은 일반적인 CsA regimen보다 급성거부반응에 더 좋은 효과를 보이며, 신독성이 적고 평활근 억제작용이 있어 장기이식 시 나타날 수 있는 vasculopathy의 예방에 효과가 있으리라는 기대로 사용이 증가하고 있다. 이에 SRL/MMF regimen 사용에 대한 효과를 알아 보기위해 다른 regimen과 비교해 보았다.

Methods - SRTR database에 따름

2000~2005년간 단독 신이식한 성인 환자를 대상으로 5가지의 combination regimen*을 투여 받은 환자를 그룹별로 나누어 조사하였고, 면역억제 유도 제제(IL-2 receptor blocker, antithymocyte globulin)의 사용여부에 따라 다시 한번 나누었다. Delayed graft function(DGF)은 이식 첫 주에 투석을 필요로 하는 경우 또는 이식 후 24시간 안에 소변량이 40ml 이상 나오지 않는 경우로 한정했다. Acute rejection rate은 6개월 이내 rejection 치료를 받은 경우로 정했다.

* combination regimen (1, TAC(Tacrolimus)/MMF 2, CsA/MMF 3, TAC/SRL 4, CsA/SRL 5, SRL/MMF)

Results

총 58,131명의 환자를 대상으로 조사한 결과 TAC/MMF regimen사용이 2005년도까지 80% 정도로 가장 많이 사용하고 있으며 SRL/MMF는 2002년 약 5% 정도 사용하다 조금 감소된 상태였으며 장기 제공자의 나이가 50세 이상인 경우(high risk)에 더 선호되었다.

6개월간 급성거부반응은 사망한 donor와 living transplants에서 SRL/MMF regimen이 모두 가장 높게 나왔다. 또한 12개월에서도 같은 결과를 보였다.

전반적인 이식결과 환자 생존율은 TAC/MMF에 비해 SRL/MMF 사용 시 감소 (89.4%→81%)했으며 DGF rate도 높았다. SRL/MMF는 이식장기의 손실 위험이 TAC/MMF 사용 시 보다 2배가량 높으며 사망률 또한 증가하였다. 또한 antibody induction therapy와 병용 시 이식 장기의 손실이 약 2배가량 증가한다.

Regimen 중단 비율은 TAC/MMF를 기준(6개월-15%, 12개월-27%)으로 보면 SRL/MMF는 46%, 54%로 다른 regimens 보다 높았다. 사망한 환자로부터 장기를 이식받은 환자들 중 위의 regimen으로 6개월 이상 면역억제제를 한 결과를 보면 SRL/MMF가 이식 장기의 생존율이 가장 낮음을 알 수 있었다.

이식 센터에서의 SRL/MMF의 사용은 30% 이상(high-use) 사용하는 곳은 1%, 11~30%는 7% 정도였으며 73% 이상의 센터에서 10% 정도 사용하고 있었다. 가장 많이 사용하는 곳의 데이터는 통계학적으로 신뢰도가 떨어지지만, 3군데 모두에서 SRL/MMF의 이식후 생존률이 가장 낮게 나타났다.

Summary

SRL/MMF regimen을 신 이식 환자의 면역억제제로 사용하는 것은 6개월에서 급성거부 반응의 위험이 있으며 TAC/MMF와 비교할 때 사망한 환자로부터 받은 장기나 생체이식의 경우 둘 다 이식장기 생존율에 낮은 효과를 보였다.

Discussion

연구 결과에서 SRL/MMF는 calcineurin inhibitor/MMF combination regimen뿐만 아니라 일반적으로 사용되고 있는 다른 regimen보다 이식 생존율이 더 낮음을 알 수 있었다. Fleehner et al. 연구에서는 긍정적 효과를 보인 SRL/MMF가 이번 연구에서 부정적 결론을 나타낸 것에 대해 고찰해보면 면역억제제 선택 시 편견이 작용했거나, high risk 환자에게만 이 regimen이 투여되지 않았을 것이라는 가정을 해볼 수 있으나 큰 영향은 없을 듯하며, 각 약물의 용량에 대한 고려가 전혀 없었음은 아쉬운 부분이다. 그러나 다른 기관의 결과에서도 비슷한 결과가 나왔으므로 연구 결과에 대한 타당성은 어느 정도 뒷받침 되리라 생각되며, 향후 SRL/MMF combination에 대한 연구가 좀더 필요할 듯하다.

Pharmacy News Brief

〈약품변경사항〉 (4/10 ~ 5/9)

1) 신규입고약품

| 성분명 | 약품명 | 함량 | 제조사 | 비고 |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|--------|---------|
| Vitis vinifera ext. | Entelon [®] Tab 150mg | 150mg/T | 한림 | 50mg 대체 |
| Cerebrolysin concentrate | Cerebrolysin [®] Inj | 5ml/A | 근화 | 규격변경 |
| Recombinant Coagulation factor IX | Benefix [®] Inj | 200~1250IU/V | 한국와이어스 | 완제수입 |
| Pemetrexed | Alimta [®] Inj | 500mg/V | 한국릴리 | 완제수입 |

2) 코드폐기약품

| 성분명 | 약품명 | 함량 | 제조사 | 비고 |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------|------------------------|
| Vacc. Japanese encephalitis | JEV [®] Inj | 0.5ml/V, 1ml/V | 녹십자 | JEVAX [®] 재입고 |
| Cerebrolysin concentrate | Cerebrolysin [®] Inj | 1ml/A | 근화 | 규격변경 |
| Peritoneal dialysate | Gambrosol [®] 10H, 10M, 10L | 각 1.5L/Bag | 한국갬브로 | 생산중지 |
| Peritoneal dialysate | Gambrosol [®] 10H, 10M, 10L | 각 2L/Bag | 한국갬브로 | 생산중지 |
| Pergolide mesylate | Celance [®] Tab | 0.05mg/T, 0.25mg/T | 한국릴리 | 부작용으로 인한 자진수거 |
| Perphenazine | Perphenazine [®] Tab | 4mg/T | 명인 | 생산중지 |
| Vitis vinifera ext. | Entelon [®] Tab 50mg | 50mg/T | 한림 | 함량 대체 |
| Midazolam | Midazolam [®] Inj 15mg | 15mg/3ml/A | 부광 | 소모부진 |

NEWS

| 약제팀소식 |

- 약제팀 정기세미나가 parkinsonism, headache, 2007-2차 신규약설명회를 주제로 5월 7일(월), 5월 28일(월), 5월 30일(수)에 13층 회의실에서 개최되었습니다.
- 5월 15일~17일까지 개최된 한국병원약사회 병원약제부서 관리자 연수교육에 이영희 약제팀장이 참석하였습니다.
- 퇴사 - 한옥남님이 5월 31일자로 퇴사하였습니다. 그동안 수고 많으셨습니다.