



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 2월 28일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 박연미

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

Metoclopramide-Containing Drugs

美FDA는 위,장관계 질환 치료에 사용되는 약제인 metoclopramide의 제조사에게 장기간 또는 고용량으로 사용 시 그 위험에 대해 제품 라벨에 박스 경고를 추가하도록 조치하였다고 밝혔다. Metoclopramide의 장기 사용은 불수의, 반복적인 신체 움직임을 포함하는 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)와 연관되어져 왔다. Metoclopramide는 정제, 시럽, 주사제 등 다양한 제형으로 사용되고 있으며, 현재 제품 라벨에 metoclopramide 장기 사용 시 tardive dyskinesia 의 위험에 대한 경고가 포함되어 있다.

- FDA, 26/FEB/2009 -

국내 의약품 안전성 서한

Toremifene Citrate (화레스톤 정 40mg)

최근 유럽 EMEA가 폐경기 여성의 호르몬 의존적 전이성 유방암 치료요법에 사용하는 항여성 종양제인 토레미펜 제제와 관련하여 QT interval 연장 또는 다른 심장 문제 위험이 있는 환자에게 사용을 금지하도록 권고한 바 있어, 이에 KFDA는 1.QT interval 연장 2.전해질 장애, 특히 저칼륨혈증 3.임상적으로 관련 있는 서맥 4.임상적으로 관련 있는 좌심실 박출률이 감소되어 있는 심부전 5.부정맥 증상 병력 등을 동반하는 환자에게 토레미펜 제제의 사용 금지를 의료진에게 권고하였다.

- KFDA, 16/FEB/2009 -

Zonisamide (엑세그란 정 100mg)

美FDA는 조니사마이드 제제에 대한 최근 임상자료를 검토한 결과, 일부 환자에서 '대사성 산증'을 유발할 수 있다는 결론을 내리고, 다음의 사항을 처방 시 고려할 것을 권고함에 따라 KFDA도 처방 시 동 내용을 충분히 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- 1.이 약 치료 전 및 치료 중 혈청 중탄산염 농도의 정기적 측정 권고 2.대사성 산증 발생, 지속 시 점차적으로 감량 또는 중단, 적절한 치료로 변경, 지속적 산증 환자에게 이 약 치료를 유지하려면 알칼리 치료 고려 3.소아에서 이 약으로 인한 대사성 산증의 위험성이 더 높음 4.조니사마이드는 과염소혈증과 혈청 중탄산염 감소가 특징인 대사성 산증을 유발하며 대사성 산증은 때때로 무증상임 5.조니사마이드로 야기된 대사성 산증은 치료 초기에 발생하지만 치료 중 언제든지 발생가능 6.조니사마이드의 복용량이 많을수록 대사성 산증의 발진 위험성이 높지만 복용량이 적게는 매일 25mg일 때도 발생 가능 7.신장병, 중증 호흡장애, 설사, 수술, 키톤생성식이나 다른 약물 치료 등 산증 유발 소인이 있는 상태 8.지속적인 대사성 산증은 과호흡증, 피로, 식욕감퇴 및 심각한 경우 심부정맥과 혼미를 나타냄 9.치료되지 않은 만성적 대사성 산증은 신경결, 신석회화 및 골절 위험이 증가된 골이상(골다공증, 골형성부진, 소아환자에게 구루병 및 성장을 감소 초래 가능) 10.태아에 대해 이 약으로 야기된 대사성 산증 작용에 대해서는 알려지지 않았지만 임신 중 대사성 산증은 태아의 성장에 영향을 줄 수 있음(태아 성장 감소, 태아 산소발생량 감소, 태아 사망)

- KFDA, 27/FEB/2008 -

급여기준 공지 (진해거담제 : 보건복지가족부 고시 2007-54호, 2007.7.1적용)

세부 인정기준

아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

-아 래-

1. 경구 진해거담제는 약제의 성분, 약리작용 및 효능·효과, 환자의 증상에 따라 선별적으로 투여함을 원칙으로 하며, 상기도 질환에는 시럽제를 포함하여 2종 이내, 그 이외의 호흡기질환(천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 제외)에는 시럽제를 포함하여 3종 이내로 요양급여를 인정함. 다만, 만6세 미만 소아의 경우에는 함량 및 성분 등이 과량 또는 중복되지 아니하는 범위내에서 복합시럽제 1종을 추가로 인정함.(다만, 식품의약품안전청장이 정한 의약품분류번호 222, 229에 해당되는 약제라도 약리작용이 진해, 거담, 기관지확장이 아닌 약제는 적용되지 아니함)
2. 비경구 진해거담제는 신속한 치료효과가 필요한 경우에 요양급여를 인정함.

신약소개

Byetta® Inj (Exenatide) (바이에타® 주)



1) 성상

무색 투명하며 눈에 보이는 이물이 없는 액이 충전된 주사침이 없는 프리필드 펜주입기

2) 약리작용

- Antidiabetic Agent, Incretin Mimetic (GLP-1 analog)
- Increase insulin secretion, increase β cell growth /replication, decrease glucagon secretion, slow gastric emptying, and may decrease food intake
- Decrease glucose level
- 저혈당 발현율이 낮고, 지속적인 체중감소 효과, 환자별 titration 없이 동 용량 투여 가능

3) 적응증

- Type 2 당뇨병 : Metformin 및 Sulfonylurea 단독 또는 Metformin 과 Sulfonylurea 경구 병용요법으로 혈당 조절효과가 불충분한 경우에 병용하여 투여

4) 용법 · 용량

- ID : 5mcg Bid 식전 60분 이내 SC (1개월)
- MD : 10mcg Bid 식전 60분 이내 SC 증량 유지 (Max : 10mcg Bid)
- * Sulfonylurea와 병용시 저혈당 위험 감소 위해 Sulfonylurea의 용량 감량 고려, 70세 이상 노인 및 중등도의 신 손상 환자 (Clcr : 30~50ml/min) 경우 5mcg에서 10mcg으로 신중히 용량 증량

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution: Vd: 28,3 L
- Metabolism: Minimal systemic metabolism; proteolytic degradation may occur following glomerular filtration
- Half-life elimination: 2,4 hours
- Time to peak, plasma: 2,1 hours
- Excretion: Urine (majority of dose)

6) Drug Interaction

- There are no known significant interactions.
- 위 배출 속도를 감소시키는 효과가 있어 경구 투여한 약제의

흡수 범위와 흡수율이 감소

- 항생제, 파라세타몰 : 주사 1시간 전 투여
- PPI : 주사 1시간 전 또는 주사 후 4시간 지나서 투여
- HMG-CoA reductase inhibitor : 용량 조절은 필요치 않지만 LDL-C, 총콜레스테롤 수치 변화할 수 있으므로 정기적인 모니터링 필요
- 디곡신, 리시노프릴, 와파린 : Tmax 지연, INR 증가
→ 모니터링 필요

7) 이상반응

- >10% :

Endocrine & metabolic : Hypoglycemia (with concurrent sulfonylurea therapy 14% to 36%)

Gastrointestinal : Nausea (44%), vomiting (13%), diarrhea (13%)

Miscellaneous : Anti-exenatide antibodies (low titers 38%, high titers 6%) - 1% to 10%:

Central nervous system : Dizziness (9%), headache (9%)

Endocrine & metabolic : Appetite decreased (<5%)

Gastrointestinal : Dyspepsia (6%), GERD (<5%)

Neuromuscular & skeletal : Weakness (<5%)

Miscellaneous : Feeling jittery (9%), diaphoresis increased (<5%)

Postmarketing and/or case reports : Abdominal distension, abdominal pain, acute pancreatitis (including hemorrhagic and necrotizing), anaphylactic reaction, angioedema, chest pain, constipation, dysgeusia, eructation, flatulence, hypersensitivity pneumonitis, injection site reaction, macular or papular rash, pruritus, renal failure, serum creatinine increased, somnolence, urticaria

8) 주의사항

- 금기 : 과민반응 환자, 제1형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증
- 주의 : 말기 신장 질환 또는 중증의 신부전(Clcr <30ml/min) 환자, 중증의 위장관 질환자에게는 권장되지 않음.

9) Pregnancy Risk Factor : C

10) Lactation : 모유로의 분비여부는 알려져 있지 않으나 수유중인 경우 사용하지 말 것.

11) 함량 및 제형 : 5mcg/dose (60D, 1,2ml/Pen)
10mcg/dose (60D, 2,4ml/Pen)
냉장, 차광보관, 개봉 후 실온에서 30일 안정

* 참고문헌 : Package Insert
의약품 조사 자료집
DI Handbook 17th Ed.

Journal Review

Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group study

INTRODUCTION

Exenatide는 glucagon-like-polypeptide-1 receptor agonist인 incretin mimetics로 알려진 약제 중 하나이다. Exenatide는 제2형 당뇨병 환자 중 metformin, sulfonylurea 단독요법 또는 둘의 병용요법, thiazolidinedione 단독요법 또는 metformin과의 병용요법에 서 혈당 조절을 돕기 위해 쓰인다.

제2형 당뇨병환자 2800명 이상을 대상으로 Exenatide 5 μ g and/or 10 μ g를 1일 2회 용법으로 다른 경구용 antidiabetic agent와 함께 투여했을 때 HbA1c는 0.8-1.4% 감소되고 다른 antidiabetic 약제들과 대조적으로 병용 약물의 종류와 상관없이 체중 감소가 있는 것으로 나타났으며 이들 병용요법이 혈압 개선, 혈중 지질농도 개선에도 효과 있는 것으로 나타났다. 이를 바탕으로 Exenatide가 단독요법으로도 효과를 나타내는지에 대한 연구가 이루어지게 되었다.

PATIENTS AND METHODS

18세 이상 BMI 25-45kg/m² 인 제2형 당뇨병 환자를 두 그룹으로 나누어 5 μ g 또는 10 μ g를 아침, 저녁 식전 15분에 24주 동안 투여하였으며, 10 μ g group은 첫4주 동안 5 μ g를 BID로 투여 하였고 이후부터 20주 동안 10 μ g를 BID로 투여하였다. Placebo group도 동일한 schedule로 exenatide와 동일한 부피의 inactive vehicle을 BID로 투여 받았다. 환자들은 연구 기간 동안 이전의 식이와 운동 습관을 유지하였으며 HbA1c, fasting serum glucose concentration, 자가 측정 blood glucose concentration, β cell function, weight, fasting serum lipid concentration, tolerability 등을 투여 전·후 비교하여 효과를 평가하였다.

RESULTS and DISCUSSION

〈Efficacy〉

- Glycosylated Hemoglobin : 투여 시작 후 8, 12, 16, 24 주에 측정되었으며, placebo group에서는 0.2% 감소한 것과 비교할 때 5 μ g group에서는 0.7%, 10 μ g group에서는 0.9% 각각 감소하였다. 연구 초기 HbA1c value > 6.5% 였던 환자들 가운데 placebo group에서 19%만 HbA1c value \leq 6.5%로 개선된 데 반해 exenatide group은 31-35%정도가 HbA1c value \leq 6.5%로 개선되었다. HbA1c value > 7.0%인 환자들 중에는 exenatide group은 46-48%가 HbA1c value \leq 7.0%로 개선되었고, placebo group은 29%만 HbA1c value \leq 7.0%로 개선되었다.
- Fasting Serum Glucose : FSG 값은 연구 초기 154-166mg/dL이었고, 연구 종료 시점에서 5 μ g group에서는 17.5mg/dL, 10 μ g group에서는 18.7mg/dL, placebo group에서는 5.2mg/dL 만큼 각각 감소하였다.
- Six-point SMBG Profile : 1일 3회 식이 전·후에 각각 측정되었고 placebo와 비교했을 때 명확한 차이를 나타냈으며, exenatide group에서 감소폭이 컸다. 1일 평균 SMBG는 5 μ g group에서는 27.2mg/dL, 10 μ g group에서는 26.8mg/dL, placebo group에서는 4.9mg/dL 각각 감소되었다. 식후 혈당은 5 μ g group에서는 21.3mg/dL, 10 μ g group에서는 24.7mg/dL, placebo group에서는 8.3mg/dL 각각 감소하였다.
- Glycosylated Hemoglobin, FSG, six-point SMBG Profile 수치 변화는 exenatide가 glycemic control에서 중요한 역할을 하고 macrovascular disease의 독립된 위험인자로 인식되고 있는 식후 혈당 개선에 작용함을 의미한다.
- Weight : 시작 시점에서 환자들의 체중은 85-86kg였으며, 체중 변화는 exenatide 투여 group과 placebo group에서 명백히 차이가 났다. Exenatide 투여 24주 후 측정값을 비교 했을 때 5 μ g group에서는 2.8kg, 10 μ g group에서는 3.1kg, placebo group에서는 1.4kg 각각 감소하였다. Insulin과 병용요법에서 체중 감소 효과에 대한 결과와 비교해 봤을 때 exenatide에 의한 체중 감소가 병용 약물의 존재와 무관하게 나타났다.
- Hemostasis model of β cell function : 투여 초기와 비교 했을 때 placebo group에서는 6%만 증가한데 반해 5 μ g group에서는 32% 증가되었고, 10 μ g group에서는 28% 증가되었다.
- Blood pressure and Fasting Serum Lipids : 투여 시작 시점에서 수축기 혈압은 129-131mmHg, 이완기 혈압은 78-79mmHg이었다. 투여 시작부터 종료까지 평균 수축기 혈압은 5 μ g group과 10 μ g group에서 3.7mmHg 감소하였고 placebo group에서는 0.3mmHg감소하였다. 평균 이완기 혈압은 placebo group에서 0.3mmHg 감소한데 반해 5 μ g group에서 0.8mmHg, 10 μ g group에서 2.3mmHg 각각 감소하였다. 병용 요법과 마찬가지로 Exenatide 단독요법에서도 심혈관계 질환의 위험을 감소시킬 수 있음을 의미한다.
식후 TC, HDL-C, LDL-C 수치의 연구 초기와 종료시점에서의 변화는 exenatide group과 placebo group에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

〈Tolerability〉

- Adverse Events and Hypoglycemia : 사망은 보고되지 않았다. 연구 최종 시점에서 5 μ g group에서는 21%, 10 μ g group에서는 33%, placebo group에서는 19%에 해당하는 환자가 \geq 1 treatment-emergent adverse event로 보고되었다. 이들 중 88%는 mild or moderate한 상태였다. 10 μ g group 중 2명의 환자는 이들 부작용으로 투여를 중단하였다. Exenatide 투여 군에서

headache, vomiting, back pain, neck pain, nausea, dizziness, diarrhea, dyspepsia 등의 발생빈도가 placebo group에 비해 약간 크게 나타났다. Nausea는 3-13%, vomiting은 4%로 exenatide 투여 group에서 나타났으나 다른 antidiabetic agent와의 병용 요법에서는 nausea가 33-57%, vomiting이 10-17% 였던 것에 비하면 낮은 빈도로 발생한 것이다. Hypoglycemia는 5 μ g group에서 5%, 10 μ g group에서는 4%, placebo group에서는 1%로 낮은 빈도로 발생하였고 심각한 hypoglycemia는 연구 중에는 보고되지 않았다. Hypoglycemia에 대한 결과는 exenatide가 glucose-dependent하게 insulin secretion을 증가시키는 것에 대한 이전 보고에서의 hypoglycemia에 관한 결과와 일치하였다.

- ② Antibodies to Exenatide : Study 종료 시점에서 측정 했을 때 5 μ g group에서 27%, 10 μ g group에서 28%의 환자가 측정 가능한 농도 이상으로 antibody를 가지는 것으로 나타났으나, exenatide에 대한 antibody를 가지는 것이 약효나 안전성에 영향을 미치는 않는 것으로 평가된다.

CONCLUSIONS

이 연구에 참여한 이전에 Antidiabetic agent로 치료받은 경험이 없는 제2형 당뇨병환자들에게 exenatide 단독요법은 HbA1c 개선, 공복 시와 식후 혈당 조절, β cell function 향상 및 혈압을 개선시키고 체중 감소 작용을 나타냈으며 다른 antidiabetic agent보다 hypoglycemia는 낮은 빈도로 발생하였고 내약성도 가지는 것으로 나타났다. 이들 결과는 antidiabetic agent로 치료받은 경험이 없는 제 2형 당뇨 환자들에서 식이와 운동으로 조절되지 않는 경우 exenatide 단독요법이 효과적인 치료방법이 될 수 있다는 것을 보여준다.

- Clinical Therapeutics, Vol.30, Number 8, 2008 -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (1/10 ~ 2/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Dobutamine HCl	Doburan [®] Inj 250mg/5ml	250mg/5ml/A	유나이트	품목대체
Dopamine HCl	Dopamin [®] Inj 200mg/5ml	200mg/5ml/A	하나	품목대체
Suxamethonium Chloride	Succicholine [®] Inj 100mg/2ml	100mg/2ml/A	일성	제조사 제형변경
Cyclophosphamide	Endoxan [®] Inj 500mg	500mg/V	Baxter/부광	완제수입, 품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Iron acetyltransferrine hydroglyceride	Albumax [®] Sol 10ml	10ml/PAK	한림	2008-3차 결정 (대체약: Bolgre [®] Sol 10ml)
Insulin Human (RI)	NovoLet R [®] Inj 300unit/3ml/P	300unit/3ml/P	녹십자	2008-1차 결정 (대체약: NovoRapid [®] Inj 10ml, NovoRapid Flexpen [®] Inj 300unit/3ml/P)
Glycopyrrolate	Glycopyrrolate [®] Tab 1mg	1mg/T	명문	제조사 원료수급문제로 인한 일시적 코드폐기 (4월 해제예정)

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2009년 2월 19일(목) 신촌 세브란스병원에서 개최된 국제 심포지엄(신약개발에서의 모델링 및 시뮬레이션 기법)에 이선아 약사가 참석 하였습니다.
- 2009년 2월 19일(목) 경기도 화성에서 경기도 마약 퇴치운동 본부 임원 및 마그미약사 2009 상반기 워크숍에 홍형숙 약사가 참석 하였습니다.
- 2009년 2월 28일자로 신유진, 진은주, 안지은, 윤미영 약사가 퇴사하였습니다. 그 동안의 노고에 감사드립니다.