



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2010년 3월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진, 박순용

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

Oral Bisphosphonates : Ongoing Safety Review of Atypical Subtrochanteric Femur Fractures

미FDA는 논란이 되어왔던 비스포스포네이트 사용과 비정형 전자하부대퇴골 골절(Atypical subtrochanteric femur fractures) 발생 위험 사이에 명백한 연관성이 확인되지 않았다고 자료 분석 결과를 발표하였다. 2008년 6월 비스포스포네이트 약품 제조사에 요청하여 받은 Safety signal과 2008년 12월 Bone and Mineral Research 에 실린 두 개의 관찰연구를 검토한 결과 해당 약물을 복용한 환자군과 복용하지 않은 환자군에서 골다공증에 의한 고관절골절과 비정형 전자하부대퇴골 골절이 유사한 특징을 보이고, 발생한 환자수도 비슷한 것으로 나타났다. FDA는 이와 관련 있는 새로운 정보에 대해 지속적으로 검토할 예정임을 밝혔다.

- FDA, 10/MAR/2010 -

Clopidogrel (Plavix®)

심혈관계 질환자에서 심정지, 불안정형 협심증, 뇌졸중, 심혈관계 질환에 의한 사망 위험을 감소시키기 위해 사용하는 항혈소판제인 플라빅스의 처방 정보에 최근 박스 경고가 추가되었는데, Poor metabolizer인 환자는 체내에서 효과적으로 clopidogrel을 활성화형으로 대사시키지 못해 약효가 감소될 수 있으며, 이러한 환자에서 CYP2C19 대사기능의 유전적 차이를 확인하는 검사 정보 및 플라빅스의 용량 변경 또는 타약제로의 변경을 권고하는 내용 등을 포함한 것으로 알려졌다. 한편, 유럽의약품청(EMA)의 CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)는 3월 17일자로 proton pump inhibitors(PPIs)와 clopidogrel을 병용 시 CYP2C19에 의한 활성화형으로의 전환을 감소시켜 clopidogrel의 효과가 감소된다는 약물상호작용에 대해 omeprazole 또는 esomeprazole을 제외한 다른 PPIs 약물로 확대 적용가능한 지에 대한 근거가 미약하다는 내용을 해당 약품정보에 업데이트하였다고 발표하였다.

- FDA, 12/MAR/2010 -

국내 의약품 안전성 정보

의약품 안전성 서한 - KFDA, 3.17

WinRho SDF (RhoD Immune Globuline)

최근 미FDA는 Cangene사 제조품목 '윈로에스디에프주(AntiD(Rho)면역글로불린)' 가 혈소판 감소성 자반증환자에게 혈관 내 용혈 및 그 외 합병증을 일으킨 사례가 보고됨에 따라 아래와 같은 안전성 정보 내용을 포함하는 박스 경고를 안전성 서한을 통해 발표하였으며, 식약청(KFDA)은 외국의 허가사항 등 조치사항을 종합적으로 검토하여 반영할 예정임을 밝혔다.

[박스경고]

- ▶ 약품 투여 후 적어도 8시간 동안은 환자를 주의깊게 모니터링해야 한다.
- ▶ 투여 후 기준 시점/2시간 후/4시간 후/모니터링을 종료하기 전에 딥스틱(dipstick) 소변검사를 실시한다.
- ▶ 허리통증, 오한, 열, 변색된 소변, 혈뇨 등의 '혈관 내 용혈' 의 증상과 징후에 대해 환자에게 알려주어야 하며 증상이 나타나는지 여부를 모니터링 해야 한다. 모니터링 기간인 8시간 동안 '혈관 내 용혈' 의 증상과 징후가 나타나지 않는다고 그 이후에 '혈관 내 용혈' 이 발생하지 않는 것은 아니다.
- ▶ 혈관 내 용혈의 증상과 징후가 있거나 투여 후 증상이 의심되면 헤모글로빈, 소변, 합도글로빈, LDH, 혈장 빌리루빈 실험실 검사를 실시한다.

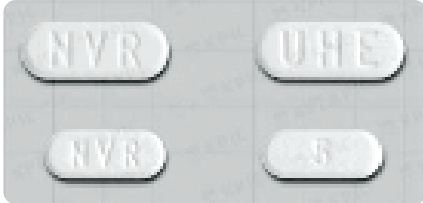
사용상의 주의사항 변경

Telmisartan/Hydrochlorothiazide 복합제

경고항에 임부투여와 관련하여 '이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련이 있다. 태아의 신기능 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 따라서 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.' 는 내용이 추가되었다.

- KFDA, 9/MAR/2010 -

신약소개

Afinitor[®] Tab (아피니토[®]정) (Everolimus)

1) **성상** : 흰색 내지 얇은 미황색의 장방형 정제

2) **약리작용**

- Antineoplastic agent, mTOR Kinase inhibitor
- Antiproliferative and antiangiogenic property
- Bind to FK binding protein-12 (FKBP-12; Intracellular protein) → Form a complex that inhibits activation of mTOR (mammalian target of rapamycin) serine-threonine kinase activity → Reduce protein synthesis & cell proliferation
- Inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor (HIF-1) expression → Reduce angiogenesis

3) **적응증**

- Treatment of advanced renal cell cancer (RCC), after sunitinib or sorafenib failure

4) **용법 용량**

- 10mg QD
- Hepatic impairment
 - Moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) : 5mg QD
 - Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) : not recommended
- Severe/intolerable adverse reactions: Temporarily reduce dose to 5mg once daily and/or temporarily interrupt treatment
- Strong CYP3A4 inducer와 병용 피할 것. 병용 시 증량 고려 : 20mg QD
- P-glycoprotein(PgP) inhibitors or moderate or strong CYP3A4 inhibitor와 병용 피할 것. 병용 시 감량 고려 : 5mg QD (추가 감량 시 5mg QOD)

5) **Pharmacodynamic/Kinetics**

- Absorption : Rapid, but moderate
- Protein binding : 74%
- Metabolism : Extensively metabolized via CYP3A4; forms 6 weak metabolites
- Bioavailability : 30%
- Half-life elimination : 30 hours
- Time to peak, plasma : 1-2 hours
- Excretion : Feces (80%, based on solid organ transplant studies); Urine (5%, based on solid organ transplant studies)

6) **Drug Interaction**

- Increased Effect/Toxicity : Strong CYP3A4 or PgP inhibitor (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, telithromycin etc), moderate CYP3A4 or PgP inhibitor (erythromycin, verapamil, cyclosporine, fluconazole, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant etc), grapefruit juice
- Decreased Effect : Strong CYP3A4 or PgP inducer (rifampicin, rifabutin), CYP3A4 inducer (St. John's wort, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz, nevirapine)

7) **이상반응** (10%이상만 명기, Package Insert 참조)

- Cardiovascular : Peripheral edema (25%)
- Central nervous system : Fever (20%), headache (19%), fatigue (20%)
- Dermatologic: Rash (29%), pruritus (14%), dry skin (13%)
- Endocrine & metabolic : Hypercholesterolemia (77%), hypocalcemia (17%), hypertriglyceridemia (73%), hyperglycemia (57%), hypophosphatemia (37%)
- Gastrointestinal : Stomatitis (44%), diarrhea (30%), nausea (26%), anorexia (25%), vomiting (20%), mucosal inflammation (19%)
- Hematologic : Anemia (92%), lymphocytopenia (51%), leukopenia (26%), thrombocytopenia (23%), neutropenia (14%)
- Hepatic : Alkaline phosphatase increased (37%), AST increased (25%), ALT increased (21%)
- Neuromuscular&skeletal : Weakness (33%)
- Renal : Creatinine increased (50%)
- Respiratory : Cough (30%), dyspnea (24%), epistaxis (18%), pneumonitis (14%)
- Miscellaneous : Infection (37%)

8) **주의사항**

- 금기 : Hypersensitivity to everolimus, other rapamycin derivatives, or any component of the formulation

9) **Pregnancy Risk Factor** : D10) **Lactation**

- : Excretion in breast milk unknown/contraindicated

11) **함량 및 제형** : 5mg/T, 10mg/T

* 참고문헌 : Package Insert

www.uptodate.com

Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial

Everolimus는 세포 대사, 성장, 증식, 신생혈관형성 등을 조절하는 세포내 신호 경로의 구성요소인 mTOR(mammalian target of rapamycin)을 억제하는 약물이다. 라파마이신 유도체인 Everolimus는 세포내 단백질인 FKBP-12와 결합하여 mTOR serine-threonine kinase 을 억제하는 복합체를 형성하는데, 이것은 연속적으로 mTORC1에 결합하여 단백질 합성의 하위 유효인자인 4E-BP1과 S6의 인산화-의존성 활성화를 저해하고, 이는 조절 단백질의 전이가 저해되면서 G1 세포주기가 정지되고 종양세포의 성장이 억제된다. 투명세포 신세포암(clear-cell renal carcinoma)의 병인은 hypoxia-inducible factor 1(HIF-1)의 축적과 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 같은 HIF-1 target gene products의 과발현을 초래하는 von Hippel-Lindau tumour suppressor gene의 손실과 관련 있으며, mTOR의 활성은 HIF-1의 발현 증가를 초래하므로 신세포암의 치료에 대한 유효한 표적이 되고 있다. 최근까지 전이성 신세포암은 예후가 불량한 암으로 cytokines(interferon, interleukin 2)을 이용한 제한된 치료법이 사용되어 왔다. 현재 VEGF 수용체가 표적인 sunitinib과 sorafenib, temsirolimus(다른 mTOR 억제제), bevacizumab(VEGF에 대한 monoclonal antibody) 등이 progression-free 또는 overall survival을 연장시켜 과거 치료경험이 없는 환자 또는 cytokine으로 치료한 경험이 있는 신세포암 환자에서 임상적인 효과가 있으며, VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors를 투여했으나 치료에 실패한 환자에서의 의약적인 치료요구가 높다. 본 연구는 다국가, 다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 제3상 연구로 VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors로 치료한 환자에서 진행된 전이성 신세포암에 대한 Everolimus의 효과를 위약과 비교하기 위해 수행되었다.

< Methods >

- Patients -

본 연구는 2006년 12월부터 2007년 10월까지 오스트레일리아, 캐나다, 유럽, 일본, 미국에 있는 86개 센터에서 이루어졌으며, Sunitinib 또는 sorafenib, 두 가지 약물 병행치료를 6개월 안에 중단했거나 전이성 투명세포(clear-cell)를 보인 전이성 신세포암으로 진단된 18세 이상의 성인 환자 554명을 대상으로 하였으며, 272명중 269명이 everolimus 투여군(10mg/day), 138명중 135명이 위약 투여군에 배정되었다. 과거에 mTOR 억제제 치료(temsirolimus)을 받은 적이 있거나, CNS metastases 또는 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 심근경색(최근), 당뇨 등의 질환이 있는 환자는 제외되었다.

- Procedures -

환자를 Everolimus : placebo = 2:1 비율로 각 군에 무작위 배정하였으며, 하루 1번 10mg(5mg 2정씩)씩 보조요법을 병행하면서 공복 또는 가벼운 무지방(fat-free) 식사와 함께 복용하도록 하였다. 각 치료주기는 28일이며, 안전성은 첫 3주기는 14일마다 그 이후에는 4주마다 평가하였다. 만약 환자가 Everolimus와 관련있다고 생각되는 중대한 혈액학적 또는 다른 약물부작용이 나타나는 경우 용량을 5mg once daily로 감량하거나 투여를 지연하였다. 치료는 심각한 독성, 사망, 질병 진행 등의 사유가 발생하기 전까지 계속하였으며, 환자 배정에 대해 연구자는 맹검으로 진행되다가 질병 진행이 확인되면 공개하고, 위약 투여군인 경우 open-label everolimus로 변경하였다. Primary end-point는 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)로 증명된 progression-free survival로 투여군에 배정된 시기부터 질병의 진행 또는 사망이 처음 증명된 시간까지로 정의되었다. Secondary endpoints는 안전성, 객관적인 종양 반응을, 생존율, 질병과 관련된 증상, 삶의 질 등이 포함되었다. 배정된 모든 환자에서 약의 효과가 평가되었고(intention-to-treat analysis), 매 8주마다 종양 크기를 측정하였으며(CT 또는 MRI scans), 약물을 1회라도 복용한 모든 환자에서 안전성이 평가되었다.

< Results >

치료기간의 중앙값은 Everolimus는 95일(12~315일), 위약은 57일(21~237일)이었으며, 연구 분석 cutoff 시점까지 치료를 지속한 환자는 everolimus는 140명(51%), 위약은 30명(22%)이며, 치료중단의 주요 원인은 질병의 진행, 약물부작용, 사망, 복용중단 등이었다. Data cutoff시점까지 progression-free survival 은 everolimus군이 위약군보다 유효하게 연장되었고(hazard ration 0.30, 95% CI 0.22~0.40;p<0.0001), median progression-free survival은 everolimus군은 4개월(95% CI 3.7~5.5), 위약은 1.9개월(1.8~1.9)이었고, 전체 생존기간은 두 군간 유의한 차이가 없었다(hazard ratio 0.83, 95% CI 0.50~1.37;p=0.23). 약물부작용은 Everolimus군에서 더 높은 빈도로 보고되었는데, 대부분 1 또는 2 등급으로 구내염, 발진, 피로, 무기력, 설사 등이 보고되었고, 3 또는 4등급에 해당하는 사례의 비율은 전반적으로 낮았는데, 3 또는 4 등급의 림프구 감소증(p=0.002), 3등급의 고혈당증(p<0.0001), 3등급의 저인산혈증(p=0.01), 3등급의 고콜레스테롤혈증(p=0.03) 등이 everolimus 군에서 더 많이 보고되었다. Everolimus group중 92명(34%), 위약 group 중 20명(15%)이 약물 투여를 중단하였고, 전자는 14명(5%), 후자 1명(1%)이 중단 없이 용량을 감소하였다. 또한, 마지막 약물 투여 28일전 기간 내 Everolimus군은 14명(5%), 위약군은 6명(4%) 사망하였다.

< Discussion >

본 연구에서 최근 VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors(sunitinib, sorafenib), VEGF ligand antibodies(bevacizumab) 등의 VEGF pathway 억제제와는 구분되는 작용기전을 갖는 everolimus가 VEGF-targeted therapies 후 질병이 진행된 전이성 신세포암 환자에서 투여할 때 위약보다 질병 진행 또는 사망의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, VEGF 억제제에 대한 clinical resistance가 everolimus와 같은 mTOR 억제제 치료에 대한 clinical resistance을 의미하지 않는다는 것을 제시하고 있다. Everolimus 투여와 관련된 독성 중 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 등은 mTOR-regulated glucose와 지질 대사억제의 결과로 추측된다. 결론적으로 현재 VEGF targeted therapies을 이용한 치료 후 질병이 진행된 환자에서 everolimus는 전이성 신세포암 환자의 표준요법으로써 고려되어야 한다는 것이다.

- Robert J Motzer, Bernard Escudier, et al, Lancet 2008;372:449-56 -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (3/2 ~ 3/26)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Leucine + Isoleucine + Valine	Ascite [®] Gran 4.1g/PAK	1904 + 952 + 1144mg/PAK	셀트리온	품목추가, 비급여
Etodolac micronized	Lodine [®] SR Tab 600mg	600mg/T	건일	-
Dexibuprofen	Maxibupen [®] ER Tab 300mg	300mg/T	한미	제형추가, 일반약
Gabapentin	Gabapentin [®] Tab	600mg/T 800mg/T	동아	함량추가
Venlafaxine HCl	Venexor [®] XR Cap	37.5mg/C 75mg/C	코오롱/한림	품목대체
Everolimus	Afinitor [®] Tab	5mg/T 10mg/T	Novartis	완제수입, 비급여, 비재고
Topotecan HCl	Hycantin [®] Cap	0.25mg/C 1mg/C	GSK	완제수입, 제형추가, 냉장보관
Pilsicainide HCl	Sunrythm [®] Cap	25mg/C 50mg/C	다이제산료	완제수입
Oxycodone HCl	Oxycontin [®] CR Tab 80mg	80mg/T	먼디파마	마약, 함량추가
Epinastine HCl	Relestat [®] Eye Drop 0.05% 5ml	2.5mg/5ml/Bot	엘러간	완제수입, 품목대체
Leuprolide acetate	Lorelin [®] Inj 14mg/2,8ml	14mg/2,8ml/V	동국	품목추가
Tacrolimus hydrate	Advagraf [®] PR Cap	0.5mg/C 1mg/C 5mg/C	아스텔라스	완제수입, 품목추가
N(2)-L-Alanyl-L-Glutamine	Dipeptiven [®] Inj 20g/100ml	20g/100ml/Bot	프레지니우스 카비	완제수입
Flecainide acetate	Fulcard [®] Inj	50mg/5ml/A 150mg/15ml/A	하나	제형추가
Fluorometholone	Fumelon [®] Eye Drop 0.6ml	0.1% 0.6ml/EA	한림	품목대체
Lidocaine + Prilocaine	EMLA [®] Cr (치치용) 5% (5g)	5% 5g/Tube	아스트라제테카	청구전용약품
Teicoplanin	Tapocin [®] Inj 400mg	400mg/V	CJ	함량추가
Calcium chloride	Cal.Chloride [®] Inj 3% (6g/20ml)	3%, 6g/20ml/A	중외	품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Biperiden HCl	Biperin [®] Tab 2mg (원외)	2mg/T	유영	제조사 생산중단
Venlafaxine HCl	Efexor [®] XR Cap	37.5mg/C 75mg/C	일동	2009-4차 약사위원회 결정 (대체 : Venexor [®] XR Cap)
Alprostadil	Befar [®] Cr 0.4% 100mg (원외)	0.4% 100mg/Tube	유영	제약사 일시적 수입중단에 의한 임시 코드폐기
Vacc. Rotavirus	RotaRix [®] (경구용)	-	GSK/ 녹십자	식약청 안전성 서한의 잠정적 사용 중지 권고에 따른 임시 코드폐기
Caroverine HCl	Spamon [®] Tab 20mg	20mg/T	한림	2009-3차 약사위원회 결정 (대체 : Menoctyl [®] Tab 40mg)