

Pharmacy Newsletter

발행일 : 2014년 4월 10일

발행인 : 이영희

발행처 : 아주대학교병원 약제팀

편집인 : 건진옥, 최은함, 김삿벌, 최혜주

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

TEL : 031-219-5678,5684

Fax : 031-219-4865



위해관리센터를 통해 관리되는 약제들

■ Thalidomide와 Lenalidomide

1957년 독일에서 처음 판매되기 시작한 Thalidomide는 초기에는 'wonder drug'으로 불리며 진정 수면제, 진통제로 쓰였고 임신부의 입덧에도 효과가 있다는 사실이 밝혀져 유럽 등지에서 널리 쓰였던 약이다. 그러나 발매 다음해부터 팔다리가 짧거나 없는 기형아들이 출생하기 시작했고, 1960년대까지 전 세계적으로 10,000명이 넘는 일명 'Thalidomide baby'(그림1)들이 태어나면서 최종 1961년 시장에서 퇴출되었다. 그러나 1998년 FDA에서 Erythema Nodosum Leprosum 치료제로 승인받아 다시 사용되기 시작했으며, 신생혈관생성을 억제하는 기전을 이용하여 2006년에는 다발성 골수종이 적응증에 추가되었고, Thalidomide와 유사한 구조를 가진 Lenalidomide도 개발되어 사용 중이다.



■ TRMP(Thalidomide Risk Management Program), RevAssure

FDA에서는 Thalidomide를 임신부에 투여 시 심각한 최기형성을 유발할 수 있는 약제인 점을 고려하여 특별한 관리 프로그램(Thalomid REMS)을 통해서만 처방 또는 조제가 가능하도록 제한하고 있다. 우리나라도 이와 마찬가지로 탈리도마이드 위해관리프로그램(TRMP)과 레브어슈어(RevAssure) 시스템을 통하여, 사전 등록된 의사와 약사만이 처방 및 조제가 가능하도록 되어있으며, 이것은 탈리도마이드, 레날리도마이드의 사용과 관련된 위험, 특히 태아에게 미치는 위험을 최소화하기 위하여 한국 식품의약품안전처의 승인을 받아 세엘진이 운영하는 위해관리프로그램이다.

[세엘진 위해관리센터 화면]

■ 처방방법 및 주의사항

* 처방순서

1. 세엘진 위해관리센터 (www.celgenemp.com)로 접속
2. 처방할 약품에 해당하는 로고를 클릭하고 로그인
3. 처방의사 선택 → 환자 입력 후 처방접수 → 조제약국, 용량, 팩수, 복용횟수를 입력 후 접수 → 아이디와 비밀번호 재입력 후 접수완료 버튼을 누르면 처방 접수가 완료됨 → 이후 '진행상황' 메뉴에서 확인 가능

* 약품 처방 후 celgene 위해관리센터를 통해 처방접수한 후 조제승인서가 발부되어야 조제 가능하며, 조제승인서는 근무시간(평일 오전 9시~오후 6시) 내에만 발부됩니다.

* 그 외 추가적인 정보는 www.celgenemp.com을 참고하시기 바랍니다.

약품명(성분명)	최대 처방 가능량	비 고
Thalidomide (Thalidomide)	가임 여성에게는 최대 4주, 남성 및 비가임 여성에게는 최대 8주분까지 처방 가능	1. 가임 여성의 경우 초회 처방 시 2번의 임신검사를 통해 음성 확인이 될 때만 처방할 수 있으며, 이후에도 매 처방 전 임신검사 음성 확인 필요 2. 환자는 치료를 받는 동안 및 치료 완료 후 4주 동안 헌혈을 하여서는 안 됨
Revlimid (Lenalidomide)	가임 여성에게는 최대 1박스(21Cap), 남성 및 비가임 여성에게는 최대 2박스(42Cap)까지 처방 가능	



신약 소개

Revlimid Tab 5mg, 10mg, 15mg, 25mg



성분명	Lenalidomide
분류	Angiogenesis Inhibitor, Antineoplastic Agent, Immunomodulator
성상	회색빛이 도는 흰색 내지 옅은 황색의 가루가 충전된 경질캡슐
약가	5mg : 214,741원/T, 급여 10mg : 224,612원/T, 급여 15mg : 233,576원/T, 급여 25mg : 242,733원/T, 급여 (21캡슐/박스)
계약사	Celgene (수입완제)
보관방법	기밀용기, 실온보관(15~30℃)

1. 기전

레날리도마이드는 면역조절(immunomodulatory), 혈관형성억제(antiangiogenic), 항종양(antineoplastic) 활성을 나타낸다. 다발성 골수종을 포함하는 in vivo 전 임상 조혈세포 종양모델에서 레날리도마이드가 종양의 성장을 지연시키는 것으로 나타났다. 말초 혈액 단핵세포로부터 TNF- α 등 염증 유발성 사이토카인의 분비를 억제하며, in vitro에서 COX-2의 발현 또한 억제한다.

2. 효능효과

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 텍사메타손과 병용요법

3. 용법용량

다발성골수종에 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg이다. 28일 주기로 1~21일 동안 25mg을 복용한다. 물과 함께 복용하며, 캡슐을 부수거나 씹거나 개봉하면 안 된다. 투여 용량은 임상적 또는 실험실적 검사 결과에 따라 조절될 수 있다. 텍사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 처음 4주기 동안 매 1~4, 9~12, 17~20일 동안 1일 1회 40mg을 투여한다. 4주기 이후에는 28일 주기마다 매 1~4일 동안에만 1일 1회 40mg을 투여한다.

4. 사용상 주의사항

- 이 약은 위해관리프로그램에 규정된 사항을 따르는 것에 동의한 환자에게만 투여되어야 한다. 또한 **이 약은 위해관리 프로그램에 등록된 의사들에 의해서만 처방되어야 하고, 등록된 약사들에 의해서만 조제되어야 한다.** 임신가능성이 있는 여성에게 처방될 경우, 본 프로그램에서 정하고 있는 일정에 따라 지속적으로 임신테스트의 음성결과를 확인하여야 한다.
- 이 약은 유의적인 호중구감소증과 혈소판감소증을 야기할 수 있다. 5q 세포유전자결손 이상으로 인한 골수형성 이상후군 환자의 80%가 혈액학적 독성(Grade3 또는 4)을 경험하였다. 치료중인 환자는 처음 8주간은 매주, 이후에는 매달 혈구수를 모니터링 해야 한다. 환자는 투여의 지연 또는 감량을 할 수 있고, 혈액제제 또는 성장인자(growth factor)의 투여가 필요할 수도 있다.
- 이 약과 텍사메타손 병용요법을 치료받은 다발성골수종 환자에서 심부정맥 혈전증과 폐 색전증 위험이 유의적으로 증가하였다. 색전 혈전증의 징후 및 증상을 잘 관찰하고 숨가쁨, 흉통, 팔다리 부종 등의 증상이 있다면 의학적 치료를 받도록 한다.

5. 임부에 대한 투여

임신부에 대한 임상 연구는 없다. 동물시험 결과에서 배아와 태아독성이 나타났으며, 인체 태아에게 끼칠 수 있는 위험성은 알려지지 않았다. 이 약의 주성분은 탈리도마이드 유사체이며 탈리도마이드는 생명에 치명적인 인체 최기형성 물질로 알려져 있다. 그러므로 레날리도마이드는 임신 중에 사용되어서는 안 된다. (FDA pregnancy risk factor : X)

6. 수유부에 대한 투여

레날리도마이드가 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았으나 많은 약물이 유즙으로 분비되며 수유하는 영아에게 레날리도마이드에 대한 이상반응의 가능성이 있으므로 이 약물을 복용하는 여성은 모유 수유를 해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

- 18세 이하의 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장을 통하여 배설되므로 신기능 저하 환자에서는 독성이 더욱 크게 나타날 수 있다. 신기능 저하 환자의 초기용량은 다음과 같다. 크레아티닌 청소율이 11 mL/min 미만의 비투석환자와 크레아티닌 청소율이 7 mL/min미만의 환자에서는 연구되지 않았다.

표. 신기능 저하 환자에서의 초기 용량 (각 28일 사이클 중 1일~21일)

분류	신기능 (Cockcroft-Gault CrCl)	용량조절
중등도 신장애	30 ≤ CrCl < 50mL/min	24시간 마다 10mg
중증 신장애 (비투석 환자)	CrCl < 30mL/min	48시간 마다 15mg
말기 신장질환 (투석 환자)	CrCl < 30mL/min	1일 5mg 투석일에는 투석후 투여

9. 이상반응

제발성 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 한, 레블리미드/텍사메타손 (353명), 위약/텍사메타손 (350명) 의 두 가지 임상시험 (총703명) 의 자료에서 안전성이 평가되었는데, 대부분의 이상반응과 3, 4등급의 이상반응은 위약/텍사메타손 대조군과 비교시 레블리미드/텍사메타손 병용요법을 받은 환자에서 더욱 빈번하게 발생하였다.

표 1. 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 및 레블리미드/텍사메타손 및 위약/텍사메타손 병용군 간의 환자 비율 차이가 2% 이상 보고된 이상반응

기관조직별 분류	증상
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증, 빈혈*, 혈소판감소증*, 백혈구감소증, 림프구감소증
전신반응	피로, 발열, 말초부종, 흉통, 기면
소화기계 이상	변비, 설사*, 오심*, 구토*, 복통*, 구강건조
근골격 연골조직 이상	근육경련, 등 통증, 뼈 통증, 사지통증
신경계 이상	어지러움, 떨림, 미각이상, 지각감퇴, 신경병증
호흡기계, 흉곽 및 종격 이상	무호흡, 비염, 인두염, 기관지염
감염	상부호흡기 감염, 폐렴, 요로 감염, 부비동염
피부및 피하조직 이상	발진, 발한 증가, 피부 건조, 가려움
대사 및 영양이상	식욕부진, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 식욕감퇴, 탈수, 저마그네슘혈증
검사	체중감소, 인과 질환, 시각 이상
혈관 이상	심부정맥혈전증, 고혈압, 저혈압

* 사망에 이르게 된 이상반응



특집 - Multiple Myeloma 다발성 골수종

1. 정의

다발성 골수종은 골수에서 항체를 생산하는 백혈구 중의 하나인 형질세포(Plasma cell)가 비정상적으로 증식하는 특이 질환으로 특히 뼈를 침윤하는 것이 특징이고 면역장애, 조혈장애 및 신장장애를 일으키는 치명적인 질환이다.

2. 원인

원인은 정확히 밝혀진 바 없지만, 방사선이나 화학물질(중금속, 유기용매, 살충제 등)에 노출 되는 등의 환경적 요인이 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 예방이 어렵기는 하지만 위험인자가 될 수 있는 방사선, 화학물질 등에 노출 되지 않도록 주의해야 한다.

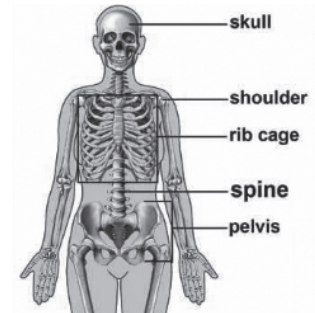
3. 증상

Multiple myeloma는 증상의 유무에 따라 active myeloma와 asymptomatic myeloma로 구분할 수 있다. 다발성 골수종 환자의 20%는 증상 없이 우연히 발견되기도 한다.

골수에 형질세포가 증가하여 상대적으로 정상조혈세포가 억제되어 빈혈, 혈소판 감소 등이 일어나고 이로 인해 충분히 수면을 취했음에도 극심한 피로를 호소하거나 출혈이 일어날 수 있다. 또한 백혈구 수의 감소로 감염이나 발열이 빈번히 일어난다.

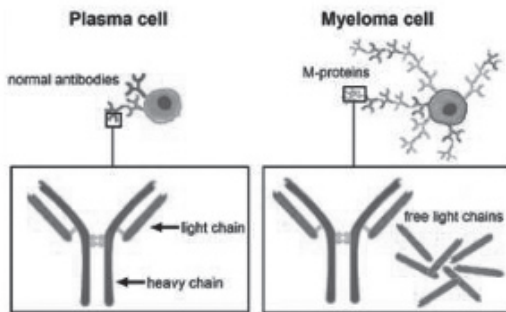
다발성 골수종 환자의 70%에서 일어나는 가장 대표적인 증상은 뼈 통증이다. 일반적으로 뼈 손상이 나타나는 부위는 우측 그림과 같다. 뼈의 통증은 골수종 세포의 뼈 침착으로 인해 생기며 운동을 할 경우 악화된다. 이러한 통증이 국소적으로 지속될 경우 골절의 가능성이 있다.

또 뼈의 손상으로 인해 칼슘이 유입되어 고칼슘혈증이 나타나고 신기능장애를 유발할 수 있다.



[주요 뼈 손상 부위]

4. 특징



[Plasma cell과 Myeloma cell의 Antibody]

Myeloma 세포에서 만들어지는 항체들은 monoclonal protein (혹은 M-protein)이라 부르는 비정상적인 항체들이다. 이들은 건강을 수 없이 과 증식하며 감염원과 싸우지도 않는다. 정상적인 plasma cell에서 만들어지는 항체와 달리 myeloma cell에서 만들어지는 M protein은 antibody를 구성하는 heavy chain에서 떨어진 채로 존재하는 free light chain들을 가지게 된다. 대부분의 myeloma 환자들에게서 다량의 M protein을 확인할 수 있다. 그렇기 때문에 건강검진 시 혈청 글로불린 수치가 상승한 환자들 중 정밀검사를 통해 다발성 골수종 세포에서 만드는 M protein이 발견될 수 있다.

5. 진행 단계

빈혈의 정도, 혈중 칼슘 수치, M-protein의 양, 뼈의 침범 정도에 따라 병기를 1,2,3 기로 나누고 다시 신기능의 정상 유무에 따라 세분화 한다. 아래는 Salmon-Durie 병기법에 의해 세분화한 표이다.

병기	혈색소	혈청칼슘	골격 X선	M protein
제1기 (모든 항목 만족)	>10g/dl	<12mg/dl	정상 골격X선 또는 단일병변	적은 양 (IgG <5g/dl, IgA <3g/dl, 소변의 light chain <4g/24h)
제2기	제1병기도 아니고 제 3병기도 아닌 경우			
제3기 (각 항목 중 1개 이상 만족)	<8.5g/dl	>12mg/dl	진행된 골용해성 병변	많은 양 (IgG >7g/dl, IgA >5g/dl, 소변의 light chain >12g/24h)

세분화된 분류(A 혹은 B)

A=혈청크레아티닌 <2.0mg/dl

B=혈청크레아티닌 >2.0mg/dl

(표기 예: 병기 1A,3B)

6. 약물 치료

- 다발성 골수종에 쓰이는 원내 보유 약물들

분류	성분명	약품명	함량
Chemotherapy	Vincristine	Vincristine Inj	1mg/ml/V, 2mg/2ml/V
	Cyclophosphamide	Endoxan Inj	500mg/V
	Etoposide	EPS Inj	100mg/5ml/V
	Doxorubicin	Adriamycin Inj	10mg/5ml/V, 50mg/25ml/V
	Melphalan	Alkeran Inj	50mg/V
Targeted therapy	Bortezomib	Velcade Inj	3.5mg/V
	Thalidomide	Thalidomide Cap	50mg/C
	Lenalidomide	Revlimide Cap	5mg/C, 10mg/C, 15mg/C, 25mg/C
Steroid 경구요법	Dexamethasone	Dexamethasone Tab	0.5mg/T, 0.75mg/T
	Prednisolone	Solondo Tab	5mg/T

Ref) NCCN Guideline

국립 암 정보센터 www.cancer.go.kr

- 약무정보파트 최혜주 약사 -



Pharmacy News Brief



약품변경사항 (2/16~3/15)

1. 코드생성 약물

No	약품명	성분명	효능	제약사	비고
1	Certican Tab 0.25mg/0.5mg/0.75mg	Everolimus	Immunosuppressant Agent	노바티스	2014-1차 약사위원회 긴급신청
2	Revlimid Cap 5mg/10mg/15mg/25mg	Lenalidomide	Antineoplastic Agent	세엘진	2014-1차 약사위원회 긴급신청
3	20% DW 20ml(중외)	Dextrose	당류제, 수분/에너지 보급	JW중외	20% DW 20ml (휴온스) 생산중단에 따른 대체
4	Metoject Inj 10mg/0.2ml/PFS	Methotrexate	Antineoplastic, Immunomodulating Agent	BL&H	Metoject Inj 10mg/1ml/PFS 공급중단에 따른 대체
5	Metoject Inj 15mg/0.3ml/PFS	Methotrexate	Antineoplastic, Immunomodulating Agent	BL&H	Metoject Inj 15mg/1.5ml/PFS 공급중단에 따른 대체
6	Rocunium Inj 25mg/2.5ml	Rocuronium Bromide	Neuromuscular Blocker	하나	Rocumerone Inj 25mg/2.5ml 일시 대체
7	Lucentis(무상) Inj 3mg/0.3ml/PFS	Ranibizumab	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor	노바티스	무상지원사업을 위한 무상 코드

2. 코드폐기 약물

No	약품명	성분명	효능	제약사	비고
1	Menocal Nasal Spray 200IU(원외)	Salcatonin	갑상선, 부갑상선 호르몬제	웰화이드코리아	2013-4차 약사위원회 결정 (대체: Miacalcic Nasal Spray)
2	Mytonin Inj 5,15mg/1ml	Bethanechol Cl	자율 신경제	드림파마	2013-4차 약사위원회 결정사항 (대체: Hinechol Tab 25mg)
3	Eposin Inj 100mg/5ml	Etoposide	항악성 종양제	한독테바	2013-4차 약사위원회 결정 (대체: EPS Inj 100mg/5ml)
4	Clicolon Tab(32T/Bot)	Na ₂ HPO ₄ + NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	내시경 전처리 하제	한국파마	2013-3차 약사위원회 결정
5	Empynase-S Tab 36mg	Pronase-B	효소 제제	영진약품	생산중단
6	Rescuvolin Tab 15mg	Leucovorin Calcium	해독제	명문제약	생산중단 (대체: Ferbon Tab 5mg)