



Pharmacy Newsletter

발행일 : 2014년 12월 10일
발행인 : 이영희
발행처 : 아주대학교병원 약제팀
편집인 : 견진옥, 최은향, 김선희, 박정용, 조은혜

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

TEL : 031-219-5678,5684

Fax : 031-219-4865

CONTENTS

- 의약품 안전성 정보 1면
- SGLT 2 Inhibitor 3면
- 신약소개: Forxiga tab 10mg 2면
- Pharmacy News Brief 4면



해외 의약품 안전성 정보

■ Bupropion and Serious Cardiovascular Adverse Events

호주의약품청(TGA)은 Bupropion에 대한 약품정보에 '심각한 심혈관계 부작용'에 관한 내용을 추가하도록 하였다. Bupropion은 노르아드레날린, 도파민 등의 카테콜아민의 재흡수를 선택적으로 억제하는 약제로, 우울증의 치료 및 니코틴 의존성 개선 작용을 통한 흡연자의 금연 보조 목적으로 사용할 수 있다. 호주 내 Bupropion 성분 약제의 시판 후 자발적 부작용 보고 내용에 따르면 **심근경색을 포함한 심각한 심혈관계 질환의 발생**이 보고되었으며, TGA는 '심근경색 등의 심장질환을 가지고 있는 환자에서는 Bupropion 사용의 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 이와 같은 환자들에게 Bupropion을 투여할 시에는 주의를 필요로 한다'는 내용을 약품정보에 추가하기로 하였다. 또한, Bupropion 투여가 기존에 고혈압을 가지고 있던 경우와 그렇지 않은 경우의 환자군 양쪽 모두에서 **긴급 처치가 필요할 정도의 치명적인 혈압 상승**을 유발할 수 있는 것으로 보고되었는데, 이러한 치명적인 혈압 상승은 금연 치료에서 Bupropion을 단독으로 사용하는 경우보다 니코틴 패취와 병용하여 치료하는 경우에 더 높은 비율로 나타났다. 따라서, TGA는 '의료 전문가들은 Bupropion을 사용할 때 대상 환자(특히 기존에 고혈압을 가지고 있는 환자)에 주기적으로 혈압 측정을 실시하여 급작스러운 혈압 상승이 나타나지 않는지 주의해야 하고, 만약 치명적인 혈압 상승이 발생했을 경우 Bupropion 투여 중단을 고려해야 한다'는 내용 역시 약품 정보에 추가하도록 하였다.

- TGA, Medicines Safety Update, Vol 5. OCT/2014 -

■ Ivabradine(Procoralan®): Need Measures to Reduce the Risk of Heart Problems

유럽의약품청(EMA)의 산하기관인 약물감시평가위원회(PRAC : Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee)에서는 심부전 치료 및 협심증 증상 개선에 사용하는 Ivabradine의 사용 규제 강화를 권고하였다. PRAC는 "SIGNIFY"라는 대규모 임상시험에서 하위 그룹인 '증상이 있는 협심증 환자'에서의 투여에 대한 결과를 분석하였는데, Procoralan 투여 환자군에서 Placebo를 투여한 대조군보다 **심혈관 질환 관련 사망 또는 비치명적인 심장마비**의 발생률이 작지만 유의하게 높았다는 것을 확인하였으며(3.4% vs 2.9%), Procoralan 투여군에서 대조군보다 **상당히 높은 서맥 발생률**을 보였음을 확인하였다(17.9% vs 2.1%). 또한, PRAC는 "SIGNIFY" 이외의 다른 임상연구 자료를 추가로 분석하였는데, Procoralan 투여군에서 대조군보다 **높은 심방 세동 발생 위험성**을 보였다고 밝혔다(4.86% vs 4.08%). 대규모 임상시험인 "SIGNIFY" 연구에서는 Ivabradine을 '1회 10mg, 1일 2회'로 투여하여 실제 상용량보다 많은 양을 투여하였지만, PRAC는 이러한 실험 결과가 단순한 고용량 투여로 인해 나타난 것이라고 설명할 수는 없다고 밝혔다.

〈 Procoralan 사용에 대한 PRAC의 권고사항 〉

- 심장마비나 사망 등의 심혈관질환 예방 효과를 입증하지 못하였으므로, 협심증 환자에게는 증상 완화의 목적으로만 투여한다.
- 증상이 있는 협심증 환자에서 심박수가 70 이상인 경우에만 Procoralan 투여를 시작하도록 한다.
- 시작용량은 1회 5mg, 1일 2회를 넘지 않으며, 유지용량은 1회 7.5mg, 1일 2회를 넘지 않는다.
- 협심증 증상이 3개월 이상 개선되지 않는다면 Procoralan 투여를 중단해야 하며, 3개월 투여에도 증상 개선 정도가 미미하거나 심박수 감소가 나타나지 않는다면 투여 중단을 고려해볼 수 있다.
- Verapamil, Diltiazem과의 병용투여를 금한다.
- 투여 시작 시 혹은 용량 조절 시에는 심박수 측정, ECG 시행 등 심장 기능에 관한 지표를 모니터링해야 한다.
- Procoralan 투여로 인한 심방 세동 발생 위험성이 증가하므로 이를 주의하여 모니터링하며, 만약 심방 세동이 발생하였을 경우에는 치료의 위험성과 이익을 비교하여 치료 지속 여부를 결정해야 한다.
- 투여 중 심박수가 50 이하로 떨어지면 용량을 감량해야 하며, 감량 이후에도 심박수가 50 이하로 유지된다면 투여를 중단해야 한다.

- EMA, 11/21/2014 -



국내 의약품 안전성 정보

■ Rivastigmine 단일제 (캡슐제, 경피흡수제) 허가사항 변경

식품의약품안전처에서는 Rivastigmine 캡슐제 및 경피흡수제(엑셀론 캡슐, 엑셀론 패취)에 대한 국내허가사항 내용을 변경하도록 지시하였다. Rivastigmine 캡슐제의 경우 '용법·용량·성인'의 세부 항목인 '체투여'에서 '수일 이상 중단 시 1일 최저용량으로 투여를 다시 시작한다'에서 '3일 이상 중단 시'로 투여중단 기간을 구체화하였다. 또한, '상호작용' 항목에 **약물 상호작용으로 인해 병용투여를 권장하지 않는 약제로 Metoclopramide (추체외로계 부작용 위험 증가), 콜린성 약물 (콜린성 효과 증가), Suxamethonium (근육이완 효과 증가)과, 상호작용을 고려해야 할 성분으로 베타차단제 (서맥 발생 위험 증가), 니코틴 (니코틴으로 인한 Rivastigmine의 청소율 증가)**에 관한 내용을 추가하였다. Rivastigmine 경피흡수제의 경우 '투여방법' 항목에서 **'패취를 붙이거나 제거한 후에는 손을 비누로 깨끗이 씻는다. 패취를 붙인 후 손이 눈에 닿았거나 눈이 충혈되면, 즉시 충분한 물로 행구고, 개선되지 않으면 의료 전문가와 상담해야 한다.'**와 같은 내용을 새롭게 추가하였으며, Rivastigmine 캡슐제 및 경피흡수제에 공통적으로 **'중증 간장애 환자'**에 대한 연구는 수행되지 않았으므로, **투여하지 않는다.**는 내용을 추가하였다.

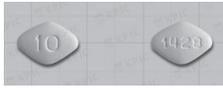
- MFDS, 11/28/2014 -



신약소개



Forxiga Tab 10mg (포시가 정 10mg)



1. 성분

- Dapagliflozin 10mg

2. 약가 및 제약사/판매사

- 784원/Tab (급여)
- 한국아스트라제네카(주)

3. 성상

- 노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제
(식별문자 : 1428 | 10)

4. 기전

- 다파글리플로진은 매우 강력하고 선택적이며 가역적인 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며, 사구체 여과액으로부터 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소 시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선하고, 그 결과 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 이 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다.

5. 효능효과

- 이 약은 단독요법으로 투여하며, 다음의 경우에는 병용요법으로 투여한다.
 - 1) 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우
 - 2) 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
 - 3) DPP-4 저해제인 시타글립틴 (시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

6. 용법용량

- 단독요법 혹은 병용요법에서 성인 1일 1회 10mg이다. 음식과 상관없이 복용하며, 씹지 않고 통째로 삼킨다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.
- 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장되며, 내약성이 양호한 경우 10mg으로 증가시킬 수 있다.

7. 사용상 주의사항

- 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에는 투여하지 말 것
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 1) 이 약은 중등도 내지 중증의 신장애 환자(CrCl < 60 ml/min 또는 eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)에게 사용이 권장되

지 않으며, 중증의 신장애(CrCl < 30 ml/min 또는 eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) 또는 말기 신질환(ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
 - 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
 - 중등도의 신장애로 진행되는 경우, 매년 2-4회 이상.
- 2) NYHA class I-II 환자에서는 신중히 사용하여야 하며, NYHA class III-IV 환자에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 이상반응

1) 위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었으며, 24주(단기간)까지의 자료이다.

기관계	>10%	1~10%	0.1~1%
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 요로 감염	외음부 가려움증
대사 및 영양	저혈당 (설포닐레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)		체액량 감소 구갈
위장관계			변비
피부계			다한증
근골격계		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨	야간뇨
실험실적 수치		이상지질혈증 헤마토크릿 상승	혈중 크레아티닌 상승 혈중 요소 상승

9. 상호작용

- 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

10. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않으며 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 이 약은 수유 중 사용해서는 안 된다.

11. 보관방법

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

복약지도

- ☑ 이 약은 소변으로 포도당을 배출시키므로 탈수증상, 비뇨생식기 감염 증상이 나타나면 전문가와 상의하세요.
- ☑ 신장질환이 있는 경우 전문가에게 미리 알려주세요.
- ☑ 현기증, 피로감 등 저혈당 증세가 나타날 경우에는 즉시 당분 있는 음식을 섭취하세요.
- ☑ 식사와 관계없이 투여해도 괜찮습니다.



SGLT 2 (Sodium glucose cotransporter 2) Inhibitors

■ 개발 배경

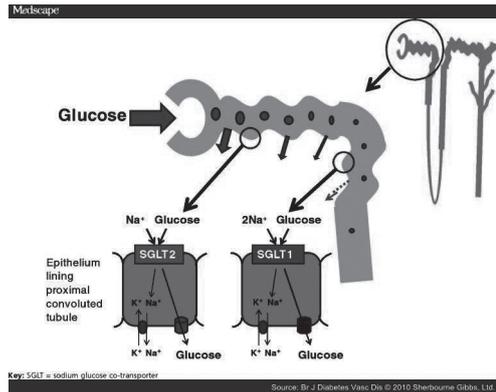
1835년 사과나무 뿌리껍질에서 비특이적인 SGLT1과 SGLT2 억제제인 phlorizin이 처음으로 분리되었고, 이것이 당뇨(糖尿)를 야기하여 혈당을 감소시키고 인슐린감수성을 정상화시킨다고 알려졌다. 그러나 이 제제는 경구로 투여하였을 때 흡수율이 낮고 위장관 내 SGLT1도 같이 억제하기 때문에 glucose-galactose malabsorption과 설사를 야기하여 당뇨병 치료제로 부적절하였다. 이러한 단점을 보완하기 위해 SGLT2에 대한 특이성이 높은 억제제가 개발되었다.

■ SGLT 2 Inhibitor 기전

우리 몸에는 다양한 곳에 포도당 수용체가 존재한다. 보통의 포도당 수용체는 포도당만 수송하는데, 포도당 수용체 중 아형인 SGLTs(1~6)은 Na과 포도당을 동시에 수송한다. SGLT는 주로 장과 신장에 존재하고, 특히 장에는 SGLT 1이, 신장에는 SGLT 2가 주로 분포하고 있다. SGLT 2는 신장에서 선택적으로 발현되며, 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다.

건강한 사람의 경우 여과된 포도당이 모두 근위 세뇨관에서 재흡수되어 혈류로 돌아가지만, 당뇨병 환자의 경우 혈당 수준이 일정 수치 이상으로 증가하면, 신장에서 재흡수되지 못한 여분의 포도당이 소변을 통해 배출된다. 제 2형 당뇨병 환자에서 SGLT 2의 과발현이 나타날 수 있고, 이로 인해 포도당이 신장에서 재흡수되는 비율이 증가하게 된다. 따라서 이러한 환자에서 SGLT2 inhibitor를 사용하게 되면, 장에서의 포도당 재흡수를 감소시켜뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 낮출 수 있다. 이런 기전으로 혈당뿐만 아니라 체중을 조절하고, 나아가 혈압까지 일정 부분 낮추는 것이다.

또한, SGLT 2 억제제는 포도당을 표적으로 작용하기 때문에 최장의 베타세포 기능과 인슐린 저항에도 독립적으로 작용하며, 인슐린 분비 및 작용과도 무관하고 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않는다. 이 약은 신장에서 작용하므로 그 효과는 신기능에 영향을 받는다. 이 약 치료 시 혈청 크레아티닌이 증가되거나 eGFR이 감소될 수 있으므로, 신기능 검사를 정기적으로 실시해야 한다. 또한, 신기능을 감소시킬 수 있는 의약품 병용 시 또는 신장에 있는 환자들은 치료를 실시하는 동안 면밀하게 모니터링 해야 한다.



■ 국내 허가 받은 SGLT 2 Inhibitor 비교

성분	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ipragliflozin
상품명	포시가 정 (Forxiga) 5mg, 10mg	자디안정 (Jardiance) 10mg, 25mg	인보카나 정 (Invocana) 100mg, 300mg	슈글랫 정 (Suglat) 50mg
제약사	한국아스트라제네카	한국베링거인겔하임	한국안센	한국아스텔라스제약
국내허가 FDA승인	2013-11-26(발매 중) FDA 승인	2014-08-12 (발매 전) FDA 승인	2014-04-14 (발매 전) FDA 승인	2014-09-05 (발매 전) -
용법	1일 1회, 식사와 관계 없이 복용 가능	1일 1회, 식사와 관계 없이 복용 가능 ID : 10mg 권장 eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² - 1일 1회 25 mg	1일 1회, 식사와 관계없이 복용 가능 (아침 식전 복용 권장) ID : 100mg qd CrCl ≥60 mL/min - 300mg qd	1일 1회 아침 식전 또는 식후 복용 (max ; 100mg/day)
반감기	~12.9 hrs	12.4 hrs	100mg dose: 10.6 hrs 300mg dose: 13.1 hrs	11~14 hrs
신장에	· CrCl (60 mL/min - 이 약의 사용이 권장되지 않음.	· CrCl < 60 mL/min - 1일 1회 10 mg · CrCl < 45 mL/min - 이 약을 중단해야 함. · 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자 - 이 약을 사용하지 않음.	· 45 ≤ CrCl < 60 mL/min - 1일 1회 100 mg으로 제한 · CrCl < 45 mL/min - 이 약을 사용해서는 안 됨.	· CrCl < 60 mL/min - 이 약을 사용하지 않음. · 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자 - 이 약을 사용해서는 안 됨.
간장에	· 경증 또는 중등증 환자 - 용량조절 필요없음. · 중증 환자 - 시작 용량 5mg 권장 (내약성이 양호한 경우, 10mg으로 증가)	· 경증 또는 중등증 환자 - 용량조절 필요없음. · 중증 환자 - 연구되지 않았으므로 사용이 권장되지 않음.	· 경증 또는 중등증 환자 - 용량조절 필요없음. · 중증 환자 - 연구되지 않았으므로 사용이 권장되지 않음.	· 경증 또는 중등증 환자 - 용량조절 필요없음. · 중증 환자 - 연구되지 않았으므로 사용이 권장되지 않음.

〈참고문헌〉

- Megan N. Willson, John R. White, Jr., SGLT2 Inhibitors: A Review of Canagliflozin, *US Pharm*, 2013;38(10):HS13-HS20.
- 김미경, 박정현. Sodium Glucose Co-Transporter 2(SGLT2) 억제제. *대한내과학회지*. 2014;87,1,14-18
- http://www.uptodate.com



Pharmacy News Brief



약품변경사항

1. 신규입고약품 (11.1 ~ 11.31): 2014-3차 약사위원회 승인 신규 Code 생성 약품

상 품 명	성 분 명	효 능	제 조/판 매	비 고
Azilect Tab 1mg	Rasagiline mesylate	Anti-parkinson's agent MAO-B Inhibitor	룬드백	품목대체 완제수입
Mediaven Tab 10mg	Naftazone	Vasoprotective agent	한국팜비오	완제수입
Promac Tab 75mg	Polaprezinc	Antiulcer Agent	SK케미칼	품목대체
Uritos Tab 0,1mg	Imidafenacin	Muscarinic receptor inhibitor	LG생명과학 /중근당	품목대체
Picato Gel 0,015%(3Tub/PAK) Picato Gel 0,05%(2Tub/PAK) 냉장	Ingenol mebutate	Topical treatment of actinic keratosis	레오과마	완제수입
Forxiga Tab 10mg	Dapagliflozin	Antidiabetic Agent, Sodium- Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor	한국 아스트라제네카	완제수입
Cupistem Inj 비재고, 5~20℃ 보관	자가지방유래중간엽줄기세포	Adipose tissue-derived stem cell agent	안트로젠	희귀의약품
Giotrif Tab 20mg Giotrif Tab 30mg Giotrif Tab 40mg	Afatinib	Antineoplastic Agent, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor, Tyrosine Kinase Inhibitor	한국베링거 인겔하임	완제수입
Perjeta Inj 420mg/14ml 비재고, 냉장	Pertuzumab	Antineoplastic Agent, Anti-HER2 Monoclonal Antibody	한국로슈	완제수입
Caelyx Inj 20mg/10ml 냉장	Liposomal doxorubicin	Antineoplastic Agent, Anthracycline	한국얀센	완제수입
Remestyp Inj 1mg/8,5ml 냉장, 차광	Terlipressin acetate	Hormone, Posterior Pituitary	한국페링	완제수입
Somatuline Autogel Inj 60mg 냉장	Lanreotide	Somatostatin Analog (Long- acting)	입센코리아	완제수입 희귀의약품
Rectogesic Oint 30g	Nitroglycerin diluted (10%) 40mg/g	Intra-anal ointment, Treatment of rectal anal fissures	오성바이오팜	완제수입
Depocyte inj 50mg/5ml 냉장	Liposomal cytarabine	Antineoplastic Agent, Antimetabolite, Pyrimidine Analog	먼디과마	완제수입 희귀의약품
Periplus 1,5% (2L/TB) Periplus 2,5% (2L/TB) Periplus 4,25% (2L/TB) 비재고	복막투석액	Peritoneal Dialytics	보령제약	-
Allegra D Tab 60/120mg(원외)	Fexofenadine 60mg + Pseudoephedrine 120mg	Histamine H1 Antagonist (3세대) + α , β Agonist, Decongestant	한독약품	-
Kanarb Tab 30mg(원외) 차광	Fimasartan potassium trihydrate	Angiotensin II receptor blocker	보령제약	함량추가

* 비재고 약품의 경우, 처방하기 최소 3일 전 약제팀에 연락, (담당 ☎: 5687)