



Pharmacy Newsletter

발행일 : 2015년 1월 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
- 신약소개: Kadcyla Inj 2면
- Q&A 3면
- Pharmacy News Brief 4면



해외 의약품 안전성 정보

Ziprasidone: Drug Safety Communication - Rare But Potentially Fatal Skin Reactions

미FDA에서는 조현병 및 제1형 양극성 장애 치료를 위해 사용하는 비정형 항정신병약제인 Ziprasidone(국내: Zeldox®)이 '드물지만 심각한 피부 이상반응(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, 이하 DRESS 증후군)을 유발할 수 있다'는 내용의 안전성 검토 결과를 발표하였다. 'DRESS 증후군'은 국소적인 피부 발진으로 시작하여 점차 신체 다른 부위로 퍼지는 양상을 보이며, 발열이나 림프절 종창, 간·신장·폐·심장·췌장 등 내부 장기의 염증 반응과 같은 증상을 수반할 수 있다.

미FDA는 Ziprasidone 투여 시작으로부터 11~30일 후에 DRESS 증후군의 발생이 보고된 6명의 환자를 분석하여 이러한 위험성을 확인하였으며, 제조사로 하여금 Ziprasidone 성분의 캡슐제, 현탁액제 및 주사제의 제품 라벨에 'DRESS 증후군과 같은 심각한 피부 이상반응 위험성'을 경고하는 문구를 추가하도록 지시하였다. 또한, 의료 전문가들은 환자에게 Ziprasidone 투여로 인한 심각한 피부 이상반응의 발생 위험성을 알려주고, 투여 중 발열이나 림프절 종창, 피부 발진 등의 증상이 나타난다면 즉시 의료진에 알릴 수 있도록 교육을 실시해야 하며, 만약 환자에게 DRESS 증후군이 발생하였다면 즉시 Ziprasidone의 투여를 중단해야 한다고 밝혔다. - FDA, 11/DEC/2014 -

Pregabalin Can Increase The Risk of Suicidal Thoughts or Behaviors

호주의약품청(TGA)에서는 Pregabalin(Lyrica®)의 약품정보에 '자살 충동 및 자살 행동의 위험 증가'에 관한 내용을 추가하도록 하였다. Pregabalin은 Gamma-aminobutyric acid(GABA) 유도체로, 성인의 중추 및 말초신경병증성 통증 치료 및 이차적 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분 발작에 보조적 요법으로 사용할 수 있는 약제이다. 미FDA는 2008년에 Pregabalin을 포함한 11가지 성분의 항전간제를 대상으로 실시한 199건의 대조임상시험을 분석한 결과, 이러한 항전간제를 복용한 군에서 위약을 투여한 대조군보다 자살 충동 및 자살 행동 발생이 2배 정도 높았음을 확인하였다. (0.43% vs 0.24%).

TGA는 2005년 4월부터 2014년 8월까지의 Pregabalin 약물이상반응 보고를 분석하였는데, 이 기간 동안 Pregabalin이 유일한 원인 약제로 의심되는 자살 보고 2건이 있었다. 또한 동일 기간 내 2건의 자살 미수, 7건의 자살 행동 및 57건의 자살 충동 발생이 보고되었으며, 이 중에서 1건의 자살 미수와 3건의 자살 충동은 Pregabalin이 유일한 원인 약제로 의심되는 사례였다.

이러한 임상시험 분석 결과와 약물이상반응 보고 분석 내용을 바탕으로, TGA는 Pregabalin의 제품 라벨에 '위 약제를 포함하여 항전간제를 투여받는 환자에서 자살 충동 및 자살 행동 발생이 증가할 수 있다.'라는 내용을 추가하기로 결정하였다. 또한 TGA는 의료 전문가들로 하여금 해당 약제를 투여받는 환자에서 우울증, 비정상적인 기분 변화, 자살 충동 및 자살 행동 발생 여부 등을 주기적으로 모니터링하고 증상 발생 시 즉시 의료진에 보고할 수 있도록 환자에게 교육하는 것이 필요하며, Pregabalin의 치료 위험성과 유익성을 비교하여 치료 지속 여부를 결정해야 함을 강조하였다.

(☞ Pregabalin의 자살충동 및 자살행동 유발 위험성에 관한 내용은 Lyrica®의 국내 허가사항에 기 반영되어 있습니다.)

- TGA, Medicines Safety Update, Vol 5, No.6, DEC/2014 -



국내 의약품 안전성 정보

Diclofenac 함유제제 허가사항 변경

식품의약품안전처에서는 Diclofenac을 함유하는 단일제(본원 디크놀 주사) 및 복합제에 대한 국내허가사항 내용을 변경하도록 지시하였다. 이는 심혈관계 이상반응 발생과 관련된 내용으로, 임상시험과 역학조사를 통해서 'Diclofenac을 특히 고용량(1일 150mg)으로 장기간 투여하는 것이 동맥혈전증(예를 들어 심근경색증 또는 뇌졸중) 발생 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다'는 보고가 있어 이를 허가사항에 반영하기로 결정하였다. 허가사항의 용법, 용량 항목에 '이 약의 심혈관계 이상반응을 최소화하기 위해 최단기간동안 최소유효용량을 사용하여야 한다.'라는 항목을 추가하였으며, 투여금지 환자 항목에는 '울혈성 심부전 환자(NYHA 2~4단계), 허혈성 심질환자, 말초동맥 질환자 및/또는 뇌혈관질환자'를 새롭게 추가하였다. 또한, 일반적 주의 사항으로 '심혈관질환 위험인자(예: 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연)가 있는 환자는 신중한 검토 후에 동 제제로 치료되어야 한다.'라는 내용을 추가하였다. - MFDS, 22/DEC/2014 -

Duloxetine 단일제 허가사항 변경

식품의약품안전처에서는 Duloxetine을 함유하는 단일제(본원 심발타 캡슐)에 대한 국내허가사항 내용을 변경하도록 지시하였다. 우선 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 '사용을 권장하지 않는다'를 '투여하지 않는다'로 명확하게 바꾸었으며, 국내 시판 후 보고 항목에서 '중대한 약물유해반응으로 좌불안석증, 비정상적인 꿈, 우울증 악화, 감정요동, 자살 시도, 과다복용 등이 보고되었다'와 같은 내용을 추가하였다. 또한, 'Duloxetine이 다른 약품에 미치는 영향'이라는 항목이 새롭게 추가되었는데, 이 중에서 주목할 만한 내용으로는 ① 'Duloxetine은 CYP2D6에 대한 중등도의 억제제이므로, CYP2D6에 의해 주로 대사되면서 치료영역이 좁은 약제(예: 삼환계 항우울제, 플레카이니드, 프로파페논, 메토프롤롤) 투여 시 주의가 요구된다'는 것과, ② '경구용 항응고제, 비스테로이드성 소염진통제, 항혈소판제와 병용 시 출혈의 위험성이 증가할 수 있으며, 특히 Duloxetine과 Warfarin을 병용투여하였을 때 INR의 증가가 보고되어 주의가 필요하다' 등이 있다. - MFDS, 19/DEC/2014 -



신약소개



Kadcyla Inj 100mg, 160mg (캐싸일라 주 100mg, 160mg)



(Kadcyla Inj 100mg)



(Kadcyla Inj 160mg)

1. 성분

- Trastuzumab emtansine 100mg, 160mg

2. 약가 및 제약사/판매사

- 2,627,855원/100mg, 4,204,556원/160mg

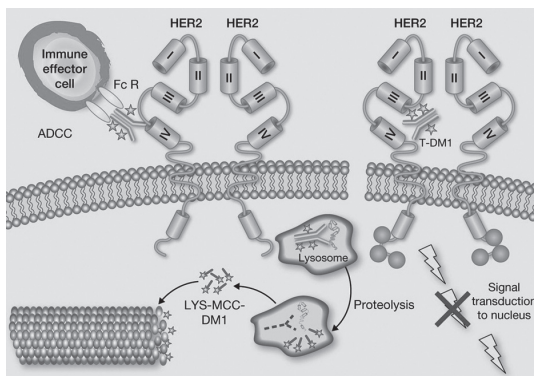
- 비급여, (주)한국로슈

3. 성상

- 백색 내지 미황색의 동결건조물이 충전된 무색 바이알의 주사제로서 용제를 넣었을 때 무색 내지 옅은 황색의 맑거나 또는 약간 혼탁된 액상

4. 기전

- 트라스투주맙 엠탄신은 티오에테르 결합을 통해 연결된 트라스투주맙 및 DM1으로 구성된 새로운 항체-약물 결합체이다. 따라서 HER2(human epidermal growth factor receptor 2 protein)에 결합하여 HER2 과발현 세포의 증식을 억제하는 트라스투주맙의 작용과 microtubule inhibitor인 DM1의 작용을 함께 나타내어, 세포 성장 억제를 야기하고 세포사멸을 초래한다.



5. 효능효과

- HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자로서 다음 중 하나에 해당해야 함.

- 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 치료를 받은 적이 있는 환자
- 수술 후 보조요법(adjunct therapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 환자

6. 용법용량

1) 매 3주(21일 주기)마다 3.6 mg/kg을 정맥주사(급속 정맥 주입

해서는 안 된다.)

- 2) 초기 투여는 90분간 정맥 내 주입한다. 이전의 투여에서 내약성이 우수한 경우, 이 약의 다음 용량은 30분간 투여한다. 환자가 주입관련 증상이 있다면 이 약의 주입 속도를 늦추거나 중단시켜야 한다. 생명을 위협하는 주입 반응 시에는 이 약 투여를 중지한다.
- 3) 계획된 투여일을 놓친 경우, 다음 주기까지 기다리지 않고 가능한 한 빨리 투약하여야 한다.
- 4) 유헤사례 발생시 이 약의 일시적인 중지, 용량 감소 혹은 투여 중단 등이 필요하며, 용량 감량 후 다시 증량하지 않는다.

7. 사용상 주의사항

- 1) 간독성 : 이 약을 투여한 환자에서 간부전과 사망을 포함한 심각한 간독성이 보고되었다. 이 약 투여 전에 매번 혈청 아미노전이효소와 빌리루빈 수치를 관찰해야 한다.
- 2) 심장독성 : 이 약은 좌심실 박출률(LVEF)의 감소를 유도할 수 있다. 투여 개시 전에 LVEF를 평가해야 한다. 좌심실 박출률에서 임상적으로 의미 있는 감소가 있을 경우 투여를 중단한다.
- 3) 배태자 독성 : 이 약에 노출될 경우 배아 및 태아의 사망이나 출생 결함이 일어날 수 있다. 가임여성은 이 약의 마지막 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 하며, 남성 환자나 그들의 여성 배우자도 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 이상반응

- 임상시험에 참여한 884명의 유방암환자에 대해 평가한 결과,

 - 1) 가장 흔한 심각한 약물유해반응은 발열, 저혈소관증, 구토, 복통, 구역, 변비, 설사, 호흡곤란과 폐장염이었다.
 - 2) 가장 흔한 약물유해반응(25% 이상)은 출혈(비출혈 포함), 아미노전이효소 증가, 피로, 근골격통, 두통이 있었다. 보고된 약물유해반응의 대다수는 1 등급과 2 등급이었다.
 - 3) 가장 흔한 NCI-CTCAE 3 등급 또는 4 등급의 약물유해반응(2% 초과)은 저혈소관증, 피로, 아미노전이효소 증가, 빈혈, 저칼륨혈증, 근골격통과 호흡부조증이었다.

9. 상호작용

- 이 약의 구성 성분인 DM1이 주로 CYP3A4에 의해 대사되므로, 강력한 CYP3A4 억제제(예들 들면, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클레리스로마이신, 아타자나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 보리코나졸)와 이 약 병용 투여는 DM1 노출과 독성이 증가할 가능성이 있기 때문에 피한다.

10. 조제 및 취급상의 주의사항

- 1) 100mg 바이알에는 주사용수 5 mL, 160mg 바이알에는 주사용수 8 mL를 천천히 주입하고, 바이알을 부드럽게 돌리며 녹인다.
- 2) 바이알에서 필요한 양을 취하여 0.45% 생리식염주사액 또는 0.9% 생리식염주사액 250 mL에 희석한다. 포도당(5%) 용액은 사용하지 않는다. (0.9% 생리식염주사액으로 희석하는 경우, 0.22 μm 인라인 필터(비-단백질 흡착성)를 사용하여 투여)
- 3) 안정성 : 용해 후 용액 및 정맥 주입용 희석액은 물리화학적 관점에서 2°C ~ 8°C에 보관 시 24시간까지 안정하다.

11. 보관방법

- 밀봉용기, 냉장(2-8°C)보관



Q & A

*다음은 약제팀 내 약품정보실로 유선 문의한 내용을 정리한 것입니다.

Q1. 원내 Detrusitol SR Cap 대신 처방 가능한 약제로 어떤 것이 있을까요?

A1. Detrusitol SR Cap은 Tolterodine 성분으로, 절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금과 같은 과활동성 방광 치료제로 사용하는 약제입니다. 원내 동일 성분의 약품은 없으나, 약효를 나타내는 대사체가 동일한 약품은 있습니다.

Fesoterodine은 Tolterodine의 경구 복용에 따른 부작용을 극복하기 위해 활성물질의 Prodrug 형태로 개발된 성분으로, 원내 Toviaz Tab 4mg, 8mg으로 사용하고 있습니다. Fesoterodine은 위장관에서 흡수된 직후 체내에 광범위하게 존재하는 Nonspecific esterase에 의해서 신속하게 활성물질인 5-Hydroxymethyl tolterodine(5-HMT)으로 대사되고, 이 5-HMT가 항무스카린 작용을 하여 약효를 나타냅니다. Tolterodine은 그 자체와 대사체인 5-HMT가 모두 항무스카린 작용을 보이는 반면, Fesoterodine은 대사체인 5-HMT에 의한 항무스카린 작용만을 보이므로 Tolterodine에 비하여 약동학적 변이가 적습니다.

따라서 두 가지 약품이 활성 대사체가 동일하더라도 약동학적인 측면은 다르므로, Tolterodine에서 Fesoterodine으로 전환할 때에는 각 환자의 질환과 병력 등을 고려한 임상적 판단을 통해 투여 용량을 결정해야 합니다.

Q2. 11세, 체중 32kg 소아 환자의 수두에 사용할 수 있는 경구복용 약품으로 어떤 것이 있나요?

그리고 수두에 사용되는 항바이러스제의 용법, 용량을 알고 싶습니다.

A2. 수두/대상포진 바이러스에 사용되는 항바이러스 제제에는 Acyclovir, Valaciclovir가 있으며, 발진이 시작된 후 24시간 이내에 투여를 시작해야 합니다. 보조요법으로 증상경감을 위한 가려움증 치료제, 해열제 등을 처방할 수 있습니다.

항바이러스제인 Acyclovir 성분의 Zovirax Tab 200mg은 2세 이상 소아의 수두 치료에 사용되며, 1회량으로 체중 kg당 20mg(1회 최대 800mg)을 1일 4회, 5일간 투여합니다. Acyclovir의 경우 많은 양을 자주 투여해야 하는 단점이 있습니다.

Valaciclovir 성분의 Valtrex Tab 500mg은 면역기능이 정상인 2세 이상 18세 미만 소아의 수두에 투여가 가능하며, 1회량으로 체중 kg당 20mg을 1일 3회, 5일간 투여하되, 총 용량이 1회 1,000mg, 1일 3회를 초과해서는 안 됩니다. Valaciclovir는 Acyclovir의 전구체로, Acyclovir보다 생체이용률을 향상시켜 투여횟수를 감소시켰다는 장점이 있습니다.

두 가지 약물 모두 수두 발생 24시간 내에 투여할 경우 효과를 볼 수 있으나, 일반적으로 건강한 소아의 수두 치료에는 경구용 항바이러스제를 사용하는 것을 권장하지 않습니다. 그러나 13세 이상 청소년, 만성 피부질환자, 만성 폐질환자, 아스피린 장기 복용 환자, 스테로이드 복용 환자과 같은 위험군에는 항바이러스제를 사용하는 것이 좋습니다.

Q3. Thioctacid HR Tab에서 'HR'의 의미는 무엇인가요?

A3. Thioctacid HR Tab에서 HR은 'Hyper-Release'의 약자로 약물이 짧은 시간 내에 신속하게 방출된다는 의미를 가지고 있습니다. 서방정 제형이 약물을 서서히 방출하여 약물의 생체 이용률을 높여주는 형태라면, HR 제형은 많은 양의 약물을 짧은 시간 동안 방출시켜 말초 병변에서의 약물 축적량을 높여려는 목적으로 만들어졌습니다. Thioctacid HR Tab은 주성분인 Thioctic acid가 신경 말단에도 달한 후 항산화 작용을 통해 당뇨병성 신경병증을 치료하는 약제로, Hyper-Release 제형을 통해 체내에서 대사되는 양보다 신경말단에 축적되는 양을 높여 치료효과를 극대화할 수 있습니다.

제형의 특성상 특별한 사유가 없는 경우 분할 또는 분쇄하여 복용하지 않도록 하고, 약리작용을 고려할 때 낮 시간에 약물 농도가 높은 것이 효과적이기 때문에 저녁보다는 아침에 복용하시는 것이 좋습니다. 또한, Thioctic acid는 위장관내 음식물로 인해 흡수율이 낮아지기 때문에 공복에 복용하는 것을 권장하고 있습니다.

Q4. 환자분에게 Hydralazine Inj 투여하고자 하는데, 정맥주사가 가능한가요?

그리고 조제 시 희석 가능한 수액으로 어떤 것이 있는지 알고 싶습니다.

A4. Hydralazine은 말초 동맥혈관을 직접 확장시키는 작용을 통해 경구제제를 복용할 수 없는 응급성 고혈압 환자의 치료에 적용할 수 있는 약제입니다. 본원 사용하고 있는 Hydralazine Inj은 1Amp에 20mg의 주성분을 함유하고 있으며, 근육주사뿐만 아니라 정맥주사도 가능합니다. 정맥주사 시에는 천천히 IV push하는데, 분당 최대 5mg의 속도로 투여할 수 있으므로 Hydralazine Inj 1Amp(20mg)을 투여하고자 한다면 적당량의 수액에 희석하여 최소한 4분 이상에 걸쳐 천천히 주입해야 합니다.

Hydralazine Inj은 다양한 수액에 희석 가능하나, 희석 시에 안정성이 떨어지는 5% Dextrose 용액에는 희석하지 않도록 합니다.

Q5. 개봉하지 않은 Forsteo Inj은 실온에 노출되었을 때 며칠 동안 보관이 가능한지 알고 싶습니다.

A5. Forsteo Inj은 Teriparatide 성분의 약제로, 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성의 골다공증에 적용할 수 있습니다. 냉장보관(2~8℃)하는 것이 원칙이나, 부득이하게 실온에 노출된 경우 보관 온도에 따라 사용가능 기간은 다음 표와 같습니다.

온도	35℃	30℃	25℃	20~25℃
기간	14시간	1일	2일	2~3일

(Reference) : 약학정보원, KimsOnline, Uptodate, 해당 제약사

- 약무정보파트 조은혜 약사 -



Pharmacy News Brief



약품변경사항

1. 신규입고약품 (12.1 ~ 12.31)

약품명	성분명	효능	제약사	비고
Leukeran Tab 2mg (희귀/원외)	Chlorambucil	Antineoplastic Agent, Alkylating Agent	한국희귀의약품센터	희귀의약품 센터 공급약으로 변경
Zometa Ready Inj 4mg/100ml	Zoledronic acid	Bisphosphonate	한국노바티스	Zometa Inj 4mg 생산중단 대체
AMikacin Inj 250mg/2ml	Amikacin sulfate	Antibiotic Agent, Aminoglycoside	신풍제약	Amikin Inj 250mg/2ml 생산중단 대체
AmiKACIN Inj 500mg/2ml	Amikacin sulfate	Antibiotic Agent, Aminoglycoside	신풍제약	Amikin Inj 500mg/2ml 생산중단 대체
Avaxim(소아용) Inj 80unit/0.5ml	Inactivated Hepatitis A virus	Vacc.Hepatitis A	사노피-파스퇴르	Havrix Inj 0.5ml 장기품절대체
Avaxim(성인용) Inj 160unit/0.5ml	Inactivated Hepatitis A virus	Vacc.Hepatitis A	사노피-파스퇴르	Havrix Inj 1ml 장기품절대체
Prevenar(소아용) 13 Inj 0.5ml/PFS	Vacc.Pneumococcal	Vacc.Pneumococcal	한국와이어스	국가지원 비대상 소아용
Synflorix Inj 0.5ml/PFS	Vacc.Pneumococcal	Vacc.Pneumococcal	한국글락소 스미스클라인	국가지원 비대상 소아용

2. 코드폐기약품 (12.1 ~ 12.31)

약품명	성분명	제약사	대체가능약품	비고
MAO-B Tab 5mg	Selegiline	초당약품	Azilect Tab 1mg (성분명: Rasagiline mesylate)	2014-3차 약사위원회 결정사항(입고대체)
Detrusitol SR Cap 2mg Detrusitol SR Cap 4mg(원외)	Tolterodine	한국화이자	-	
Glypressin Inj 1mg	Terlipressin	한국페링	Remestyp Inj 1mg/8.5ml	
Revanex Tab 200mg	Revaprazan	유한양행	-	
Morphine Sulfate Inj 10mg/1ml	Morphine Sulfate	비씨월드 제약	Morphine HCl Inj 10mg/1ml(하나) (성분명: Morphine HCl)	약사위원회 결정사항(입고대체)
Meicelin Inj 1g	Cefminox Sodium	영진약품	-	2014-3차 약사위원회 결정사항(소모부진)
Combiflex Lipid Peri 1920ml	Amino acid + Dextrose + Lipid	중외제약	Combiflex Lipid Peri 1440ml	
Pofol Inj 120mg/12ml	Propofol	동국제약/ 제일약품	Anepol Inj 50mg/5ml Fresofol MCT 1% 150mg/15ml Fresofol MCT 1% 500mg/50ml	
Zyprexa IM 10mg	Olanzapine	한국릴리	-	수입중단
Dostinex Tab 0.5mg (희귀/원외)	Cabergoline	한국희귀 의약품센터	Caverlactin Tab 0.5mg	희귀의약품 센터공급에서 제약사공급으로 변경
Leukeran Tab 2mg	Chlorambucil	삼일제약	Leukeran Tab 2mg(희귀/원외)	제약사 생산중단 (희귀의약품 센터에서 공급)