

특집

“신종인플루엔자”에 대하여 알려드립니다.



• • • 국내의약품 안전성 정보 • • •

〈의약품 안전성 서한〉

● 콜키신 제제 (한국유나이티드제약 콜킨정 및 한국애보트 콜키신정)

콜키신을 복용 중인 신장, 간장 장애 환자에게 사망을 비롯한 심각한 부작용 위험 가능성이 있으므로 P-glycoprotein(P-gp) 억제제나 강력한 CYP3A4 억제제 병용을 금지하도록 하였다. 금번 FDA가 분석한 자료에 따르면 경구용 콜키신 제제와 관련된 169건의 사망례 중 과량복용과 관련없는 117건 중 60건(51%)은 클레리스로마이신을 병용투여한 경우였고, 문헌상 콜키신 독성례로 보고된 경우는 사이클로스포린, 에리스로마이신과 같은 P-gp 억제제나 강력한 CYP3A4 억제제 또는 베라파밀, 딜티아젠텔 등 CCB와 병용투여한 경우였으며, 그 외 P-gp 억제제나 강력한 CYP3A4 억제제에는 텔트로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, HIV protease 억제제, 네파조돈 등이 포함된다.

- KFDA, 4/AUG/2009 -

〈사용상 주의사항〉

● 염산세프메녹심 단일제 (삼아베스트론이비과 용제)

기 허가사항에서 이상반응에 비과 적용할 경우와 이과 적용할 경우를 나누고, 국내 시판 후 조사결과를 추가하였다. 국내 시판 후 조사결과 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 코 막힘이었다. 또한 적용상의 주의에 조제 시 분말 또는 용제를 분할하여 사용하지 않도록 하는 내용이 추가되었다.

- KFDA, 11/AUG/2009 -

● 염산목시플록사신 단일제 주사 (아벨록스 주)

사용상 주의사항 중 신중히 투여되어야 할 대상에 플루오로퀴놀론계 약물은 류마티스성 관절염에 의한 힘줄 이상을 포함하여 힘줄염이나 힘줄파열의 증상이 있는 환자에게는 권장되지 않는다는 항목이 추가되었다. 또한 이상반응에 국내 시판 후 조사결과가 추가되었는데 중대하고 예상하지 못한 이상반응으로 폐렴과 폐렴 악화, 폐암 악화, 호흡부전증, 감염 및 패혈증 등이 조사되었음을 명시하였다.

- FDA, 21/AUG/2009 -

• • • 해외의약품 안전성 정보 • • •

● Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers - Remicade, Enbrel, Humira, Simponi

미FDA는 TNF blockers 가 아이들과 청소년들에게 lymphoma와 other cancers의 위험을 높일 수 있다고 결론 내렸으며, 이 안전성 정보는 Boxed Warning에 추가될 것이라고 발표했다. 또한 이미 사용설명서에 TNF blockers의 사용이 malignancies를 일으킬 수 있다고 경고하고 있으나, leukemia와 new-onset psoriasis의 발생과 관련이 있다는 새로운 사실을 제시하였다.

- FDA, 21/AUG/2009 -

● CellCept (Mycophenolate mofetil)

CellCept 제약회사인 Roche 에서 시판 후 조사를 통해 이 약의 사용이 피로, 무기력증, 비정상적 피부창백 등의 원인이 될 수 있는 빈혈증의 한 유형인 Pure Red Cell Aplasia (PRCA)를 일으킨 사례가 있었기 때문에, 상기 이상반응을 안전성 정보에 추가할 것이라고 보고하였다. 몇몇 사례에서 PRCA는 CellCept의 중단이나 감량으로 가역적으로 돌아왔지만, 이로 인한 이식환자의 거부반응 역시 고려되어야 한다.

- FDA, 14/AUG/2009 -



2006년 6월 2~26세 사이의 여성들을 대상으로 휴먼 파필로마바이러스 6형, 11형, 16형 및 18형 4가 백신으로 허가를 취득한 약품으로 최근 혈전과 실신 부작용이 빈도 높게 발생한 것으로 나타났다는 조사 결과가 공개된 약품은 무엇일까요?

- ① Influenza Vaccine
- ② Havrix
- ③ Gardasil

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 신종인플루엔자(Pandemic H1N1 influenza, 2면 'swine influenza')에 관한 고찰 3면
- case report 4면



약물감시사업단
PharmacoVigilance Research Network

만화로 보는 ADR

탐이블루 = Tom is blue?

Osetamivir

[오셀타미비르]

요즘 최고로 이슈가 되고 있는 약
신종 플루에 대한 효과로 최근 사용이 급증,
이 약 역시 약물유해반응에서 예외일 수 없겠

가능성 있는 유해 반응으로는

I'm not 열죽말

피부발진

복통, 구역, 구토

꽤

아주 드물게

자녀, 사망

흔미

내, 간...

간기능 이상

항상 관찰, 의심
어때요?

By: 단하진 (아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

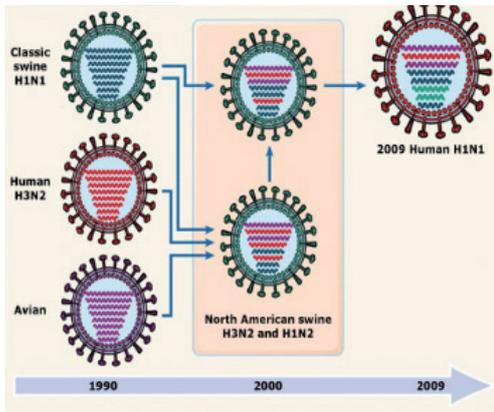
신종인플루엔자(Pandemic H1N1 influenza, 'swine influenza')에 관한 고찰

아주대학교병원 약제팀 건진욱

1 신종인플루엔자의 기원

2009년 3월말 4월초 멕시코에서 인플루엔자 감염이 처음 보고된 이후 미국을 포함한 많은 나라에서 지속적으로 발생 사례가 보고되었으며 WHO는 6월 11일 전염병 유행경고수준을 6단계(최상위 단계로 적어도 두 개 대륙 이상에서 광범위한 지역사회 감염이 이루어짐을 의미)로 격상시켰다. 이후 인플루엔자 감염의 원인이 H1N1 influenza A virus 와 관련 있는 것으로 최종 확인되었으며 이는 비행기 여행자를 통해 전 세계로 급속히 전파되었다.

2009년 대유행의 원인인 H1N1 influenza A virus는 두 개의 swine strains, 한 개의 human strain, 한 개의 avian strain이 혼합된 형태인 것으로 밝혀졌다(Figure1).



[알려진 인플루엔자 범유행]

	Date	Deaths	Subtype	Severity Index
Spanish Flu	1918~1920	40~100 million	H1N1	5
Asian Flu	1957~1958	1~1.5 million	H2N2	2
Hong Kong Flu	1968~1969	0.75~1 million	H3N2	2

Figure1. History of reassortment events in the evolution of 2009 influenza A Virus

2 주요 증상 및 합병증

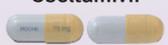
인플루엔자 바이러스는 감염된 사람의 호흡기 분비물에 존재하여 재채기나 기침을 할 때 배출되는 큰 입자의 물방울을 통해 타인에게 전파될 수 있으며, 오염된 호흡기 분비물 외 다른 체액(땀은 대변)에 의한 전파도 고려되어야 한다. Pandemic H1N1 influenza A virus 에 의한 인플루엔자 증상은 발열, 기침, 인후염, 볼록감, 두통, 오심, 구토 등이 흔하게 나타나 계절성 인플루엔자와 유사하며, 오한, 근육통, 관절통 등도 포함된다.

소아에게 나타나는 심각한 증상으로는 무호흡, 과호흡, 호흡곤란, 청색증, 탈수, 정신학적 변화, 과도한 과민반응 등으로 5세 이하의 소아는 H1N1 인플루엔자 합병증 발생 위험이 증가되는 것으로 알려져 있다. 성인은 기저 질환의 악화, 상기도 질환(부비강염, 중이염, 크루프 등), 하기도 질환(폐렴, 세기관지염, 천식 지속상태 등), 심장질환(심근염, 심낭염 등), 신경학적 변화(급성 뇌 질환, 뇌염, 열성 경련, status epilepticus 등), toxic shock syndrome, 이차적 세균성 폐렴 등이 합병증으로 나타날 수 있으며 만성 폐질환(천식, COPD), 면역저하, 심장질환, 임신, 당뇨, 비만 등이 위험인자로 알려져 있다. 미국 질병관리본부(The United States Centers for Disease Control and Prevention)에서 발표한 합병증 발병의 고위험군에는 5세 이하 소아(특히 2세 이하), 65세 이상 노인, 장기간 아스피린 치료를 받은 19세 이하, 임신부, 약물치료를 받고 있는 만성 질환자 등이 포함된다.

계절성 인플루엔자에 의한 사망률이 특정 만성 질환자, 임신부, 소아 및 고령층에서 더 높은 것으로 알려져 있는데 Pandemic H1N1 influenza A도 이와 유사한 형태인 것으로 관찰되었다.

3 치료 - 항바이러스제 (Oseltamivir and Zanamivir)

Pandemic H1N1 influenza A 감염으로 의심되는 환자 모두가 치료를 받아야 하는 것은 아니나, 증상이 심각하거나 인플루엔자에 의한 합병증 위험이 큰 환자는 치료를 받아야 한다. 올해 유행하고 있는 H1N1 influenza A virus의 주 균주는 in vitro에서 neuraminidase inhibitors인 oseltamivir와 zanamivir에 감수성이 있고 amantadine, rimantadine에는 저항성이 있는 것으로 보고되었다. 미국 질병관리본부는 성인에서 Pandemic H1N1 influenza A virus 감염이 확진 되었거나, 가능성이 높거나, 의심되는 입원 환자, 합병증 발생 위험이 높은 환자에게 항바이러스제 중 zanamivir (asthma, COPD 환자는 금기) 또는 oseltamivir 투여를 권장하고 있으며 계절성 인플루엔자 치료 시와 동일한 용량, 용법으로 사용할 것을 추천하고 있다. 치료는 가능한 빨리 시작되어야 하며 경미한 상태보다 질병이 더 진행된 경우 증상 시작 48시간 경과한 후에도 투여를 권장하고 있다. 인플루엔자 치료 및 예방 시 사용되는 항바이러스제 추천 약물요법은 다음과 같다.

Drug		Children		Adults
Oseltamivir  Tarmiflu® 75mg/cap	Treatment (for 5 days)	≤ 15kg	60mg/day divided into 2 doses	150mg/day divided into 2 doses for 5 days
		16~23kg	90mg/day divided into 2 doses	
		24~40kg	120mg/day divided into 2 doses	
		40kg <	150mg/day divided into 2 doses	
		infants younger than 1 year	< 3 months - 12mg twice daily 3~5 months - 20mg twice daily 6~11 months - 25mg twice daily	
	Prophylaxis	≤ 15kg	30mg once daily	75mg once daily (The duration of prophylaxis varies with the indication)
		16~23kg	45mg once daily	
		24~40kg	60mg once daily	
40kg <		75mg once daily		
Zanamivir  * Relenza Rotadisk® 5mg/회	Treatment	Children ≥ 7 years and adults		
		2 inhalations (10mg total per dose), twice daily for 5 days		
	Prophylaxis	Children ≥ 5 years and adults		
		2 inhalations (10mg total per dose), once daily for 10 days		

4 주의 - 항바이러스제의 약물유해반응

Oseltamivir의 가장 흔한 약물유해반응은 구토(2~15%), 오심(3~10%), 복통(2~5%) 등이며, 1% 미만으로 심각한 과민반응(아나필락시스, 심각한 피부반응: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, rash 등), 신경정신학적 사례(혼미, 섬망, 망상, 자해 등의 증상으로 주로 소아에서 보고되었으며 인플루엔자 감염이 행동 및 신경학적 변화와 관련있을 수 있으므로 직접적인 인과관계는 규명하기 어렵다), 얼굴부종, 허부종, 부정맥 등이 보고되고 있다. 이 외에도 만성 심장질환이 있는 환자에서는 효과가 확립되지 않았고 간염, 간 기능 검사 이상 등을 초래할 수 있으므로 심각한 간 기능 이상인 환자에서 주의해서 사용하여야 한다. 또한 Creatinine Clearance 30ml/min 미만인 신기능 저하 환자는 투여간격 또는 용량을 변경하여야 하며 소아는 시판 후 약물감시에서 위와 같은 신경정신학적 사례가 드물게 보고되었으므로 비정상적인 행동 징후에 대해 면밀히 모니터링 하도록 추천하고 있다.

Zanamivir의 발생 가능한 약물유해반응을 살펴보면 두통, 인후/편도 불편감(통증), 기침, 바이러스 감염 등이 10% 이상, 발열, 오한, 피로감, 불쾌감, 어지러움, 두드러기, 식욕부진/증가, 오심, 설사, 구토, 복통, 근육통, 관절통, 호흡기계 감염, 부비강염, 기관지염 등이 1~10%, 드물지만 심각한 약물유해반응으로 알레르기 반응(아나필락시스, 구인두 부종, 심각한 피부 발진 등), 신경정신학적 사례(혼미, 섬망, 망상, 자해) 등이 1% 미만의 발생 빈도로 시판 후 약물감시에서 보고되었다(인플루엔자 감염이 행동 및 신경학적 변화와 관련 있을 수 있으므로 직접적인 원인 관계 규명은 어렵다). 또한 천식 및 COPD 등 호흡기 질환이 있는 환자는 효과가 부족하고 폐 기능 저하, 기관지 경련 유발 가능성 때문에 사용이 권장되지 않는다.

☆ 인플루엔자 감염에 있어 항바이러스제 투여는 꼭 필요한 치료 방법 중 하나이다. 그러나 투여 중 환자에게 불가피하게 나타날 수 있는 약물유해반응에 대해서도 고려해야 하며 드물지만 심각한 약물유해반응이 보고되고 있는 점에 유의하여 환자에서 나타나는 증상을 주의 깊게 모니터링하고 약물유해반응 발생 시 신속히 보고하여 약물의 안전성 정보를 확보함으로써 보다 많은 환자에게 안전하게 사용될 수 있도록 하여야 할 것이다.



〈 References 〉

1. Anna R Thorner, M.D. Epidemiology, Clinical manifestations, and diagnosis of pandemic H1N1 influenza('swine influenza'), Up To Date(last literature review for version 17.2)
2. Anna R Thorner, M.D. Treatment of H1N1 influenza A (swine influenza), Up To Date(last literature review for version 17.2)
3. 임승관, M.D, 신종인플루엔자 대유행, 의료원의 대비상황과 교직원 지침(2009. 8)
4. Drug Information Handbook. 2008-2009(17th)

Case Report

아주대학교병원 알레르기류마티스내과 김정은

42세 남자 김○○환자는 알코올성 간염으로 치료한 과거력이 있으며, 20일간의 지속적 음주 후 간기능 이상으로 내원하여 쿼란주사® 50 mg (ranitidine)과 엽산치아민주사® 50 mg (thiamine)을 정맥 주사한 직후 얼굴 및 목 부위의 홍조, 흉부불쾌감과 호흡곤란을 호소하면서 심정지가 발생하여 심폐소생술을 시행하였다. 심폐소생술 3분 후 활력징후 및 심전도결과는 정상으로 회복하였으며, 특별한 합병증 없이 회복되었다. 약물유해반응 발생 직후 측정된 혈중 tryptase치가 17.0 $\mu\text{g/L}$ (정상: 0~11.4 $\mu\text{g/L}$)로 증가되어 즉시형 과민반응에 의한 아나필락시스(anaphylaxis)임을 알 수 있었다. 심폐소생술을 시행한 다음날 심장초음파검사 결과 특이 소견은 관찰되지 않았다. Ranitidine을 이용한 피부단자시험(skin prick test) 결과 양성 반응을 보였으며, cimetidine을 이용한 피내시험(intradermal test)에서도 양성반응을 보였다. 반면, Thiamine에 대한 피부 단자 및 피내반응 검사는 모두 음성반응을 보였다. 환자는 Ranitidine에 의한 아나필락시스로 진단하였고, cimetidine에 대한 피내시험 양성반응 결과는 ranitidine과의 교차반응에 의한 것으로 판단하여 두 약물 모두에 대하여 회피하도록 교육한 후 퇴원하였다.

위염/궤양 치료제에 의한 알레르기반응은 종종 보고되고 있다. 특히 Cimetidine, famotidine, ranitidine을 비롯한 H2억제제 뿐만이 아니라 omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole 등 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)에 대한 아나필락시스도 보고되었다. 이 약제들의 교차반응은 H2억제제는 H2억제제끼리, PPI 제제는 PPI 제제끼리 나타나는 경우가 많다. 따라서, 흔히 사용되는 약제인 H2억제제 또는 PPI제제에 의해서도 극소수 과민증 환자의 경우 두드러기, 혈관부종 및 아나필락시스 또는 지연형 과민반응 등 다양한 약물 알레르기가 유발될 수 있으므로 약물 이상반응의 과거력을 확인하고, 필요한 경우 서로 다른 군의 약제를 사용하는 것이 바람직하겠다.

〈 References 〉

1. Demirhan K, Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 Case reports and review of the literature. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 2006;16:203-9
2. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabrerós MI, González Sánchez LA, Mosquera MR, Cubero AG. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;117:707-8

〈 Quiz 답 〉 : ③ Gardasil

미국 질병관리센터의 '미국 의사회지' 19일자 최신호에 발표한 '4가 휴먼 파필로마바이러스 재조합 백신의 시판후 안전성 조사' 보고서를 통해 정맥 혈전색전성 제 증상과 실신 부작용이 다른 백신을 투여받은 그룹에 비해 높게 나타났다고 밝혔다. 이를 좀 더 구체적으로 언급하면 10만회 투여당 실신 8.2건, 투여부위 이상반응 7.5건, 현훈 6.8건, 구역 5.0건, 두통 4.1건, 과민반응 3.1건, 담마진 2.6건, 정맥 혈전색전성 제 증상 · 자가면역질환 및 길랑-바레 증후군 0.2건, 아나필락시스 반응 및 사망 0.1건, 횡단성 척수염 및 체장염 0.04건, 운동신경원성 질환 0.009건 등으로 조사됐다

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2009. 08. 31

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug

발행인 | 예영민

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 손혜정

* 본 소식지는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.