

특집

### 2010년 지역약물감시센터 운영



### ● ● ● 국내의약품 안전성 정보 ● ● ●

< 의약품 안전성 서한 >

#### ● 케토프로펜 성분 함유 외용제 (Ketotop EL<sup>®</sup>, Kefentech-L<sup>®</sup>, Kenofen Gel<sup>®</sup>)

최근 프랑스 건강제품위생안전국(Afssaps)에서는 케토프로펜 겔제의 광과민 반응 등 부작용의 위험성이 유익성보다 크다고 판단, 모든 케토프로펜 겔제의 시판을 중단한다고 발표하였으며, 유럽의약품청(EMA)의 약물사용자문위원회(CHMP)는 프랑스 정부의 요청에 따라 이 제제의 국소 사용 위험성에 대한 평가를 진행 중이라고 밝혔다. 광과민 반응은 태양광선에 노출 후 홍반, 두드러기, 발진, 수포 등이 생기는 것으로 일광 두드러기는 수분 내에 일광 노출부위에 발생하며 장시간 노출 시 어지러움, 졸도, 호흡곤란 등의 전신 반응 발현이 가능한 것으로 알려져 있다. 햇빛에 노출된 후 1~10일 뒤에 광알레르기 반응이 발생하며, 햇빛에 재 노출되면 24~48시간 내에 반응이 다시 나타나고, 원인이 되는 피부적용 제품을 소량만 사용해도 발생할 수 있다. KFDA는 이러한 내용에 충분히 유의하여 처방, 투약하고 환자에게 동 제제 적용 후 직사일광을 피하고 광과민 증상이 나타날 경우 투여 중단하는 등의 내용으로 복약지도 할 것을 당부하였다.

- KFDA, 22/JAN/2010 -

#### ● "Sibutramine" 함유 경구제 (Reductil<sup>®</sup> Cap, Silmmer<sup>®</sup> Cap)

Sibutramine은 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료에 사용되는 약물이다. 최근 유럽의약품청(EMA)의 인체의약품위원회(CHMP)는 시판용 임상시험 '시부트라민 심혈관계 질환 발생 시험(SCOUT)'에서 위험성이 유익성을 상회한다는 결론에 따라 유럽연합에 애보트사의 '리덕틸 캡셀'에 대해 판매 정지를 권고하였다고 발표하였다(2010.1.21). 한편, 미FDA는 아직 판매정지를 권고하지는 않았으나, 심혈관계 질환자에 대한 사용시 주의사항이 기 반영되어 있는 동일 제제에 대해 심혈관계 질환자에 대한 금기를 신설, 강화하였다. 이와 관련 KFDA는 이미 '이 약의 투여로 심장박동을 또는 혈압의 증가가 나타날 수 있으므로 관상동맥질환, 울혈성심부전, 빈맥, 말초동맥 폐쇄성 질환, 부정맥, 뇌혈관질환이 있거나 병력이 있는 환자, 잘 조절되지 않는 고혈압 환자에는 투여하지 않아야 한다' 등의 내용이 제품 설명서에 반영되어 있으므로 최종 검토 및 조치 결과가 나오기 전까지 의·약사들은 불가피하게 처방, 사용하는 경우 외에는 사용을 자제하고 사용하게 될 경우 상기 내용에 각별히 주의하도록 당부하였다.

- KFDA, 1/FEB/2010 -

### ● ● ● 해외의약품 안전성 정보 ● ● ●

#### ● Didanosine (Videx/Videx EC<sup>®</sup>)

미FDA는 Videx/Videx EC를 복용한 환자에서 non-cirrhotic portal hypertension (간경화에 의하지 않은 문맥고혈압)으로 알려진 드물지만 심각한 간 합병증이 나타날 수 있다고 전문인들에게 알렸다. 그러나 어떠한 HIV환자에서는 didanosine의 임상적 유익성이 잠재적 위험보다 더 크다고 믿기 때문에 환자 개개인에 맞추어 이 약물의 사용을 결정하도록 하였다.

- FDA, 29/JAN/2010 -

### 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 2010년 지역약물감시센터 운영 2면
- Sibutramine 에 관하여 3면
- Case Report 4면



### 만화로 보는 ADR

#### 광과민 반응 (Photosensitivity reaction)

태양광선에 노출 후 홍반, 두드러기, 발진, 수포 등이 생기는 것.

최근 프랑스 건강제품 위생안전국에서는 Ketoprofen 겔제의 광과민 반응 등을 이유로 시판을 중단하였으며



우리 식약청 또한 국내 허가제품의 안전성 전반에 대한 종합검토를 진행 중입니다.

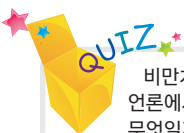
#### Ketoprofen 함유외용제 사용시 햇빛에 노출을 삼가고



광과민 증상이 의심되는 경우 적용을 중단하실 것을 복약지도해 주시는 것 아시죠?



※ADR : Adverse Drug Reaction



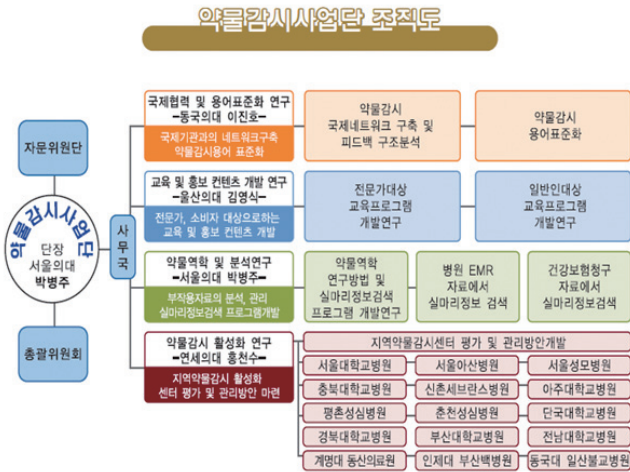
비만치료제를 복용하던 여성에서 “폐동맥 고혈압”의 약물유해반응 의심사례가 발생하였다고 언론에서 보도된 후 2월 5일 자로 식품의약품안전청(KFDA)에서 안전성 서한이 발표된 약물은 무엇일까요?

- ① Phentermine
- ② Sibutramine
- ③ Orlistat

## 2010년 지역약물감시센터 운영

아주대학교병원 지역약물감시센터 김 장 현

우리나라의 의약품 안전관리 체계를 구축하고자 식품의약품안전청 연구과제로 약물감시사업단이 2009년 7월에 출범한지 2년째에 접어들고 있다. 약물감시사업단은 총 4개의 중단위로 구성되어 있는데, 1중단위는 '약물감시활성화 연구', 2중단위는 '약물역학 및 분석 연구', 3중단위는 '교육 및 홍보 콘텐츠 개발 연구', 4중단위는 '국제 협력 및 용어 표준화 연구'를 각각 활발히 진행하고 있다(그림1).



(그림 1. 약물감시사업단 조직도 및 주요 연구 내용)

(그림 2. 지역약물감시센터 15개 센터)

본원이 소속된 1중단위는 전국 총 15개 지역약물감시센터로 구성되어 활발히 활동 중에 있으며(그림2), 2009년 전국 네트워크의 지역약물감시센터 구성 및 운영(15개 지역, 당해 지역의 의·약사 등에 대한 교육·홍보 및 상담기능 강화, 의료기관, 공공의료조직(보건소 등), 약국, 소비자 단체 및 전문학회 등을 이용한 약물감시 활성화 방안 마련 및 체계 구축, 센터별 전용 사무실 및 별도의 소비자 상담실을 두고 의약전문가 등 전담인력을 상주토록 하여 상담 실시, 취약계층(어린이, 노인 등) 및 5개국 이상 시판금지 의약품(UN 보고서) 집중 모니터링 및 주기적 송부 등에 중점을 두고 연구가 진행되었으며, 2010년에는 원내 보고 활성화 및 감시센터의 정규 조직화, 지역보고 활성화, 지역약물감시센터 네트워크 강화 등에 중점을 두어 진행될 예정이다.

이를 좀 더 자세히 살펴보면 아래와 같다.

### 1. 원내 보고 활성화 및 감시센터 정규 조직화

- 병원간 보고 수 격차 좁히기, 보고원의 다양화, 다양한 보고 증례의 발굴(중증 보고 예), 새로운 집중 감시 품목 설정, 전문 인력 양성을 위한 장기 계획 수립과 추진, 약물감시 센터의 병원 내 정규 행정 조직화, 참여 인력의 역량 개발(교육, 연수, 논문, 포상)

### 2. 지역 보고 활성화 방안

- 협력 기관수 확대, 지역 보고사례 수 증대 방안 강구, 지속적 홍보 및 교육(학부/수련 과정에 정기 교과목으로 삽입), 자매관계 맺기/시스템화

### 3. 지역약물감시센터 네트워크 강화

- 지역약물감시센터장 모임 활성화 및 회의 매 분기별 개최

약물감시사업단의 지역약물감시센터 전국네트워크는 1차년도에 지역사회와 국가 약물부작용 감시의 중추적 역할을 지속적으로 충실히 수행하였다. 2차년도에는 본 연구의 지속적 확대심화를 통해 국내 의약품 안전성 관리의 근거와 신속한 조치의 기반을 마련하고 의약품 위해 예방 및 국민 보건 향상에 지속적으로 기여하도록 노력할 것이며(그림3), 앞으로도 약물유해반응에 대한 의약전문인의 더 많은 관심과 보고가 국내 의약품의 안전관리 체계 구축에 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.



(그림3. 지역약물감시센터 운영에 따른 기대 성과 및 활용방안)

## Sibutramine 에 관하여

아주대학교병원 약제팀 진 선 민

최근 유럽의약품청(EMA)의 CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)가 SCOUT(시부트라민 심혈관계 질환 발생 시험) 평가 결과 위험성이 유의성을 상회한다는 결론에 따라 유럽연합(EU)에 애보트社의 '리덕틸 캡셀'에 대한 판매정지를 권고하였다고 발표함에 따라 식품의약품안전청(KFDA)은 의약품 안전성 속보(2010.1.22) 및 서한(2010.2.1)을 발표하여 심혈관계 질환자 투여금지 등 해당 약제 처방 시 기존의 허가사항을 철저히 준수할 것을 당부하고 추후 최종 조치방안을 확정·발표할 예정이라고 밝혀 sibutramine의 안전성이 이슈화되고 있다.

Sibutramine은 체질량지수(BMI) 30kg/m<sup>2</sup> 이상 또는 다른 위험인자(예: 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 BMI 27kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만환자에 있어 저칼로리식사와 함께 체중감소(또는 유지)를 포함한 비만치료에 사용되는 약물로 norepinephrine, serotonin, dopamine(to a lesser extent)의 neuronal uptake을 차단하여 식욕억제 및 열량 소모를 증가시키는 작용을 나타낸다.

SCOUT(Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event) 연구는 2002년도에 시작되어 현재 연구 결과에 대한 분석이 진행중으로 2010년 3월경 최종결과보고서가 제출될 예정이다. 2009년 11월 20일 미FDA는 placebo(sugar pill) 투여군보다 sibutramine 투여군에서 cardiovascular events(heart attack, stroke, resuscitated cardiac arrest, or death)가 더 많이 발생한다는 결과를 검토 중이라고 밝힌 바 있는데, 본 연구를 간단히 소개하면 sibutramine + standard care로 인한 체중감량이 placebo + standard care로 인한 체중감량과 비교해 심혈관계 유해사례를 줄이는데 더 효과적임을 보이기 위해 디자인 되었으며 연구에 참여한 환자는 ①type 2 DM only group ②cardiovascular disease 과거력 있는 group ③type 2 DM + cardiovascular disease 과거력 있는 group에 속하면서 55세 이상의 비만인 사람들로 대략 10,000명이 참여하였다. Sibutramine 투여군은 11.4%, placebo 투여군은 10% 정도에서 심혈관계 유해사례가 발생하였다고 보고하고 있으며, 이것은 예상했던 것보다 더 큰 차이를 보여 sibutramine이 심혈관계 위험성을 높인다는 것을 제시하고 있다.

Study group	Placebo (% of patients)	Sibutramine (% of patients)	Hazard Ratio (95% Confidence interval)	P-value
<b>DM Only group</b>				
Total patients(n)	1,178 77	1,207 79	1.010 (0.737, 1.383)	0.951
Cardiovascular Events*	(6.5%)	(6.5%)		
<b>CV Only group</b>				
Total patients(n)	793 66	759 77	1.274 (0.915, 1.774)	0.151
Cardiovascular Events*	(8.3%)	(10.1%)		
<b>CV + DM group</b>				
Total patients(n)	2,901 346	2,906 403	1.182 (1.024, 1.354)	0.023††
Cardiovascular Events*	(11.9%)	(13.9%)		

\* Defined as heart attack, stroke, resuscitated cardiac arrest, or cardiovascular death.

†† Statistically significant result.

미FDA는 기존에 sibutramine 제품라벨의 '경고' 항에 심혈관계 질환이 있는 환자는 이 약물 사용 시 주의해야 한다는 내용에 대해 추가적인 검토를 시행하여 2010년 1월 21일 '금지' 항에 아래와 같은 심혈관계 질환이 있는 환자에게는 사용해서는 안 된다는 내용을 넣도록 조치를 강화하고, 환자는 주치의와 해당 약품의 지속 사용 여부 및 치료방향을 논의하도록 하였으며, 의료인은 sibutramine 사용 환자의 혈압과 심장 박동수를 정기적으로 확인하여 지속적으로 증가하면 사용을 중지하도록 하고, 치료 시작후 3~6개월내에 적어도 체중의 5%가 감량되지 않을 경우에는 치료 유지가 효과적이지 않으며 불필요한 위험에 노출될 수 있으므로 투여를 중단하도록 권고하였다.

### - Contraindication

: History of coronary artery disease (e.g., heart attack, angina), history of stroke or transient ischemic attack(TIA), history of heart arrhythmia, history of congestive heart failure, history of peripheral arterial disease, uncontrolled hypertension(e.g., >145/90mmHg)

\* Reference : Follow-up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia-FDA, 01/21/2010

## 유치도뇨관 삽입 시도 후 발생한 클로르헥시딘(chlorhexidine) 아나필락시스

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실 김정은



남자 23세 최○○은 고혈압에 의한 만성 신부전으로 투석 중이던 환자로 신장 이식에 대한 사전 검사로 배뇨 시 방광요도 조영술(voiding cystourethrogram, VCUG)을 시행하기 위해 유치도뇨관 삽입을 시도하였으나 성공하지 못하여 3회 반복 시도하였고, 유치도뇨관을 삽입하기 시작한 지 약 20분 후부터 전신의 소양감과 호흡곤란을 호소하면서 말초혈액 산소포화도가 70%로 감소하여 기관내 삽관술을 시행하였다. 당시 호흡수는 20회로 증가하였으나, 혈압은 140/80 mmHg로 정상이었다. 유치도뇨관 삽입 전 다른 약제는 투여하지 않았고, 유치도뇨관 삽입 시 율활제로 5% 클로르헥시딘 젤리(Surgilube®)를 사용하였다. 하루 동안의 기계호흡 후 호흡곤란 증상과 산소포화도가 호전되어 다음 날 기관내 삽관을 제거하였다. 증상발생 약 30분 후에 시행한 검사상 말초혈액의 호산구수가 1000 / $\mu$ l (내원 당시 300 / $\mu$ l)로 증가되었고, 비만세포의 활성화 지표인 트립타아제(tryptase)치가 14.5  $\mu$ g/L (정상 11.4  $\mu$ g/L)로 증가되어 있어 클로르헥시딘 및 라텍스 등에 의한 아나필락시스로 생각하고 클로르헥시딘에 대한 피부단자검사 및 피내검사와 라텍스에 대한 특이 IgE 항체 검사를 시행하였다. 증상 발생 1주일 후에 0.5%와 0.05% 클로르헥시딘을 이용한 피내검사에서 양성반응을 보였고, 라텍스에 대한 특이 IgE 항체는 음성반응을 보여 클로르헥시딘에 대한 아나필락시스로 진단하였다. 이후 글리세린을 율활제로 사용하여 유치도뇨관 삽입 후 배뇨 시 방광요도 조영술을 무사히 시행하였다.

클로르헥시딘은 현재 의료 현장에서 널리 이용되는 비스구아나이드(bisguanide)계 살균제로 구강세정제, 콘택트렌즈 세척액, 피부연고제, 화장품에도 함유되어 있다. 클로르헥시딘은 자극성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 두드러기/아나필락시스 등을 일으킨다. 저혈압 등의 심각한 반응을 일으키는 경우는 비뇨기과적 시술 시 사용되는 젤에 함유된 클로르헥시딘 또는 클로르헥시딘이 도포된 중심정맥관 등에 의한 경우가 많고, 수술 전 피부 소독 등에 의한 경우는 아직 입증되지 않았다. 클로르헥시딘에 의한 아나필락시스는 주로 노출 후 20~40 분 후에 발생하는 것으로 보고되고 있다. 클로르헥시딘에 의해서도 극소수 과민증 환자의 경우 두드러기/아나필락시스 등이 유발될 수 있으므로 비뇨기과적 시술이나 수술 중 또는 후에 두드러기/아나필락시스가 발생한 경우에 클로르헥시딘의 가능성도 고려해야 할 것이다.

### < Quiz 답 > : ① Phentermine

비만치료제는 크게 식욕억제제와 지방 흡수 억제제 두 가지로 나눌 수 있다. 식욕 억제제는 중추신경계에 작용하여 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 등의 신경전달물질을 조절함으로써 식욕을 억제하고 포만감을 느끼게 하는데, 국내에서 비만치료제로 허가 받아 시판중인 식욕억제제는 시부트라민, 펜터민, 펜디메트라진, 디에틸프로피온 등이 있다. 이들은 사용 기간별로 구분이 되는데 장기 사용할 수 있는 시부트라민을 제외하고 나머지는 항정신성의약품으로 분류되어 단기간 (3개월 이내) 사용하도록 허가되어 있다. 지방 흡수 억제제로는 Lipase inhibitor인 orlistat가 있다.

식욕억제제인 Phentermine은 이미 사용상의 주의사항에 폐동맥 고혈압 환자에게 투여하지 않도록 권장하고, 그 발생 가능성을 경고하고 있다. 최근 국내에서 이 약물유해반응 의심사례가 발생하여 언론에 보도되면서 KFDA는 안전성 서한을 통해 의료인 및 환자에게 이러한 사실에 대해 알리고, 의료인들에게 적극적으로 약물유해반응 의심사례를 모니터링하도록 당부하였다.

\* Phentermine의 알려진 심혈관계 약물유해반응 - Hypertension, palpitation, primary pulmonary hypertension and/or regurgitant cardiac valvular disease, tachycardia (frequency not defined.)

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2010. 01. 31

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 김장현, 전하진, 손혜정

\* 본 소식지는 2010년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.