



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2008년 9월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 방은숙, 두고은

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 Tel : 031-219-5678,5684 Fax : 031-219-5685

Topic News

의약품 안전성 정보

■ Erlotinib (Tarceva® Tab)

OSI와 Genentech사는 타세바 정을 복용한 환자에서 간기능 이상, 간·신장 중후군 등의 사례가 보고되어 왔다고 의료진에 공지하였다. 간기능 이상이 있으면서 타세바 정을 복용하는 환자는 치료기간 동안 주의해서 모니터링해야 하며, 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배가 넘는 환자에서는 특별히 주의하여 사용되어야 한다. 만약 치료전 보다 총 빌리루빈 2배 또는 트랜스아미나제 3배 상승과 같이 간기능에 심각한 변화가 생기면 복용을 일시적으로 중단하거나, 중지하여야 한다. 심각한 간 종양과 관련된 moderate hepatic impairment인 환자에서 얻어진 새로운 약동학적 정보는 처방정보에 반영되었고 경고, 용량, 투여 항목에 위 내용이 반영되었다.

- FDA, 23/SEP/2008 -

■ 미FDA, 20가지 약물의 부작용 조사중

미FDA는 조기경보시스템(AERS, Adverse Event Reporting System)을 통해 올해 1~3월 사이에 인과 관계에 관계없이 환자, 병원, 의사, 제약사에서 보고된 사례중 20가지 약물 목록을 발표하고, 안전성을 평가 중이라고 밝혔다. 이 목록에 포함되었다고 해서 안전하지 않다는 의미는 아님을 강조하고, 해당 약품에 대해 검토한 후 최종 결과를 발표할 예정이다. 조사중인 약품(성분명)은 아래와 같다.

-Arginine HCl Inj., Desflurane, Duloxetine, Etravirine, Fluorouracil Cream and Ketoconazole Cream, Heparin, Icodextrin(Extraneal), Insulin U-500(Humulin R), Ivermectin and Warfarin, Lapatinib, Lenalidomide, Natalizumab, Nitroglycerin, Octreotide Acetate Depot, Oxycodone HCl CR, Perflutren Lipid Microsphere, Phenytoin Injection, Quetiapine, Tebivudine, Tumor Necrosis Factor(TNF) Blockers

- FDA, 6/SEP/2008 -

사용상 주의사항 변경

■ 리스페리돈 단일제 주사 (Risperdal® consta Inj.)

시판후 조사에서 좌우 단락(right-to-left shunt)을 유발할 수 있는 심장내 결함이 있는 환자에서 망막동맥폐색이 보고되었다. 또한, 혈관신경부종, 후천성 C1 에스트라제 결핍, 입주의 부종, 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 유전성 혈관부종, 후두부종, 후두기관부종, 눈호흡증후군(Oculorespiratory syndrome), 입안 부종, 안와골막부종, 소장혈관부종, 허부종을 포함한 혈관부종이 보고되었고, 심전도에서 QT 연장이 보고되어 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과 병용시 주의가 요구되며, 이 약과 항고혈압제의 병용시 임상적으로 유의한 저혈압이 관찰되었다.

- KFDA, 26/AUG/2008 -

■ 라미부딘·지도부딘 복합제 (Combivir® Tab)

HIV 질환에서 발생할 수 있는 병리학적 변화와 유사한 근육병증 및 근육염은 지도부딘의 장기간 사용과 관련 있으므로 이 약 사용에 의해서도 발생할 수 있다는 내용이 추가되었으며, C형 간염에 동반 감염된 환자에서 지도부딘이 HIV 치료 병용요법의 한 부분으로 사용되었을 때 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 빈혈을 악화시킨다는 보고가 있어 라미비딘과 지도부딘의 병용 투여는 권장되지 않는다. 또한, 진행성 HIV 감염 그리고/혹은 항레트로바이러스 병용치료에 장기간 노출된 환자들에서 골괴사 사례 보고가 있어 관절통, 관절강직, 보행장애를 겪게 되면 의학적 상담을 권고하여야 한다.

- KFDA, 1/SEP/2008 -

건강보험 소식 (약제명 : 골다공증 치료제)

관련근거

세부 인정기준

고시
2005 - 27호
(2005. 5. 10 적용)

- 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
 - 칼슘 및 Estrogen제제 등의 약제는 골밀도 검사상 같은 성, 젊은 연령의 정상치보다 1표준편차이상 감소된 경우에 투여함을 원칙으로 한다(검사 결과지 미첨부).
 - 칼시토닌(살카토닌, 엘카토닌), raloxifene제제, 활성형 Vit D3, Ipriflavon제제 및 bisphosphonate제제 등의 약제는 골밀도 검사에서 같은 성, 젊은 연령의 정상치보다 3표준편차(QCT의 경우 110mg/cm) 이상 감소된 경우(검사결과지 첨부)에만 보험급여하되, 약제들의 투여기간은 6개월 정도 투여함을 원칙으로 하며, 이후에도 계속적으로 약제의 투여가 필요한 경우는 사례별로 검토하여 급여토록 함.
 - 단순 X-ray 상 골다공증성 골절이 확실히 있는 경우를 제외하고는 단순 X-ray는 골다공증 진단에 사용해서는 안된다.
- 골다공증치료제에는 호르몬요법 (Estrogen, Estrogen derivates 등)과 비호르몬요법(Bisphosphonate, Calcitonin, 활성형 Vit,D3, Ipriflavon, raloxifene 등)이 있으며, 호르몬대체요법(HRT)과 비호르몬요법제를 병용투여하거나 비호르몬요법만 병용투여는 인정하지 아니함. 다만 다음의 경우는 인정 가능함. - 칼슘제제의 경우 호르몬대체요법과의 병용, 칼슘제제의 경우 비호르몬요법제와의 병용, alendronate 5mg과 calcitriol 0.5µg과의 병용
- 특정 조건없이 단순히 골다공증 예방목적으로 투여하는 경우에는 비급여대상임.

신약소개

Dacogen® Inj (Decitabine) (다코젠® 주사)



1) 성상 : 흰색의 무균 동결건조 분말이 들어있는 바이알 주사제

2) 약리작용

- Phosphorylation 이후 DNA에 결합하여 DNA methyltransferase를 저해함으로써 hypomethylation 되어 cell death를 유도한다.
- Antineoplastic Agent, DNA Methylation Inhibitor

3) 적응증

- 일차성 및 이차성 골수이형성 증후군 (MDS)

4) 용법 · 용량

- 치료 1주기 : 15mg/m² Q 8 hrs over 3 hrs for 3 days 이후 치료주기 : 매 6주 마다 반복투여 (4주기 이상)
- Low-dose schedule : 20mg/m² QD for 5 days, 매 4주 반복 (unlabeled)

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution : 63-89 L/m²
- Protein Binding : < 1%
- Time to peak : at end of infusion
- Metabolism : Extrahepatic; possibly via deamination by cytidine deaminase
- Half-life elimination : ~ 30-35 minutes

6) Drug Interaction

- 상호작용 연구는 수행되지 않음
- in vitro 대사 연구 결과 CYP 450의 기질이 아닌 것으로 나타남

7) 이상반응

> 10% : Peripheral edema (25%), pallor (23%), edema (18%), neutropenia (90%, 회복: 28-50일), thrombocytopenia (89%), anemia (82%), petechiae (39%), bruising (22%), nausea(42%), constipation (35%), diarrhea (34%), cough (40%), pneumonia (22%), rigor (22%), arthralgia (20%), limb pain (19%)

5-10% : Chest discomfort (7%), malaise (5%), alopecia (8%), hyperuricemia (10%), LDH 증가 (8%), dehydration (6%), gingival bleeding (8%), hemorrhoid (8%), loose stool (7%), tongue ulceration (7%), oral candidias (6%), GE reflux (5%), UTI (7%), dysuria (6%), ascites (10%), AST 상승 (10%), falling (8%), myalgia (5%), blurred vision (6%), breath sound 감소(10%), hypoxia (10%), rales (8%)

< 5% (Limited to important or life-threatening) : Anaphylactic reaction, AF, bronchopulmonary aspergillosis, cardiomyopathy, dyspnea, hemoptysis, GI hemorrhage, MI, intracranial hemorrhage

8) 주의사항

- 급기 : Decitabine에 과민성 있는 것으로 알려진 환자
- 남성이 투여 받은 동안 및 투여 후 2개월까지 아이를 갖지 않도록 권고해야 한다.
- 조제
 - Reconstitution : 10ml W/I (5mg/ml)
 - Dilution : 50-250ml NS, D5W, H/S (0.1-1mg/ml)
- 조제 후 안정성 : 용해 후 15분 이내 희석되지 않는다면 차가운 infusionfluid 로 희석한 후 냉장에서 7시간동안 안정하다.

9) Pregnancy Risk Factor : D (FDA Category, 최기형성 유발)

10) Lactation : 모유 분비는 알려져 있지 않으나, 유아에 대한 잠재적 중대이상반응과 모체에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 중단여부를 결정해야 한다.

11) 함량 및 제형 : 50mg/V

* 참고문헌 : Package Insert
의약품 조사 자료집
DI Handbook 17th Ed.

본원 사용 중인 MDS 치료제

약품명	성분명	함량/규격	용법	제조/판매	약가(원)/Vial
Dacogen®	Decitabine	50mg/vial	15mg/m ² × 3일, 매 6주 반복 (4 cycle 이상)	얀센	772,220
Vidaza®	Azacitidine	100mg/vial	75mg/m ² × 7일, 매 4주 반복 (4 cycle 이상)	BL&H	306,440

Journal Review

Azacitidine 으로 치료되었던 MDS(골수이형성증)환자에서의 Decitabine의 활성

Cytidine유도체인 Azacitidine과 Decitabine은 고농도에서 세포독성물질로 작용하고, 저농도에서는 hypomethylation으로 즉각적인 세포독성을 유도한다. 이들은 DNA methyltransferase I 과 공유결합하여 세포의 DNA methylating activity을 저해한다. Decitabine은 DNA에만 결합하고, Azacitidine은 DNA보다 RNA에 우세하게 결합하며 polyribosome을 분해하고 단백질 생성을 저해한다. 본 연구는 Azacitidine resistance 또는 intolerance 로 MDS 치료에 실패한 환자를 대상으로 Decitabine에 대한 반응도를 보기 위한 것이다.

[Methods]

① 대상환자

Azacitidine에 내성 또는 불내성으로 MDS 치료 실패한 14명의 환자를 대상으로, Decitabine(DAC)으로 치료하는 2상 임상시험이 진행되었다.

② 치료

Decitabine을 매일 20mg/m²(IV over 1hr)용량으로 5일 동안 주입, 매 4주마다 진행되었다. Grade 3-4의 비혈액학적 독성이 있거나 연속 2주 이상 혈액수치가 낮은 경우에 용량 조절을 하였다.

③ Sample

환자 골수와 혈구를 수집하여 단핵구, genomic DNA를 분리, 분석하였다.

[Results]

① 반응

Table II. Response summary.

	Number(percent)	Median(range)
Responses		
CR	3 (21)	
Marrow CR with HI	1 (7)	
Stable disease	5 (36)	
Progressive disease/death	4/1 (29/7)	
Number of DAC courses to response		3 (1-5)
Median survival(months)		6 (1-14.8)

CR, complete remission; HI, hematological improvement, DAC, decitabine

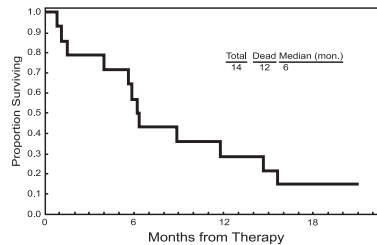


Figure 1. Overall survival of all the 14 patients.

② 독성

4명의 환자가 피로, 실신, 간수치 상승, 저칼륨혈증 등을 경험했다. 5명이 열성 호중구 감소로 항생제 치료받았으며, 혈구 감소로 4명의 환자는 감량했고, 12명의 환자는 EPO 또는 Filgrastim을 사용했다.

③ Methylation 연구

전체적 Methylation과 6개 유전자(Npm2, PGRAm PGRB, C1of102, OLIG2, CDH13)의 methylation이 연구되었는데, Decitabine 치료후 전체적인 methylation은 감소되었으나(p<0.01), 유전자 특이적인 methylation의 감소는 유의하지 않았다(p=0.1579). 따라서 유전자-특이적 hypomethylation 유도와 임상적 반응사이의 확실한 관련성을 찾는 데는 한계가 있었다.

[Conclusions]

3상 임상에서 Azacitidine과 Decitabine 치료 시 반응성 증가, 완전관해, 급성 백혈병으로의 진행 감소를 보였다. Azacitidine으로 MDS 치료 실패한 환자들에서 Decitabine 치료시 반응률은 28%였다. 두 약제에서 첫 반응 발현시기는 평균 3주기였고, 4주기에서는 반응자의 75%가 반응을 획득했다. 유사하게, MDS에서 완전관해를 얻기 위한 Decitabine 치료주기는 평균 3주기였다. 무반응자 중 3명은 이전에 Azacitidine을 4번 이상 치료 받았다. 25%의 환자가 Azacitidine 치료 시 4주기 이후에 반응했다는데 기초하여, 무반응 때문에 Azacitidine치료를 중단해야 했던 7명의 환자에서 치료 지속 시 반응이 나타났을 수도 있을 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다. 백혈병과 MDS에서 Decitabine의 치료에 전체적, 유전자-특이적 DNA methylation의 변화를 시험하였다. 이 연구에서 Decitabine은 5일째에 최상의 hypomethylation을 유도했고, 20mg/m²/day 로 5일동안 투여된 환자에서 hypomethylation 정도가 가장 탁월했다. 또한 이 스케줄이 임상적으로 반응률도 가장 좋았다.

Hypomethylation이 임상적 활성을 설명해 주지는 못하지만, 이는 반응을 설명하는 열쇠이다. Methylation data는 약력학적 교정을 즉시 거치지 못해 불완전하지만, 전체적인 methylation은 Decitabine 치료 후 명백히 감소되었고, 이것은 모든 환자들에서 약력학적 내성이 없었다는 것을 의미한다.

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (8/10 ~ 9/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Thromboplastin + Thrombin substrate	CoaguChek [®] XS PT Test	Strip	로슈진단	비급여, 원외전용
Cefamandol	Madocef [®] Inj	1g/V	신 품	재입고
Coagulation factor VIII	GreenMono [®] Inj 500IU	500IU/V	녹십자	재입고
Vitis vinifera ext.	Entelon [®] Tab 50mg	50mg/T	한 립	원외전용
Decitabine	Dacogen [®] Inj 50mg	50mg/V	안 셴	희귀약품
Nifedipine	Nifedipine [®] Cap	10mg/C	영 품	Nifedipine [®] (한미)대체
Sitagliptin	Januvia [®] Tab 100mg	100mg/T	MSD	비급여, 원외전용
Somatropine	Saizen [®] Inj 24IU	24IU(8mg)/V	머 크	원외전용
Minoxidil	Minoxyl [®] 3% 60ml	60ml/Bot	현 대	원외전용, 일반약
Vacc, Rabies	Verorab [®] Inj	2,5IU/PFS	희귀센터	원외전용, 희귀약
Rabies Ig (Human)	Kamrab [®] Inj	300IU/2ml/V	희귀센터	원외전용, 희귀약
Pimecrolimus	Elidel [®] Cr 1%	30g/Tube	노바티스	원외 → 원내
Topiramate	Topamate [®] Tab	25mg, 100mg /T	명 인	품목추가
Atorvastatin	Atorva [®] Tab	10mg, 20mg /T	유 한	품목추가
Atorvastatin	Lipilou [®] Tab	10mg, 20mg /T	종근당	품목추가
Quetiapine	Seroquel [®] XR Tab	300mg, 400mg /T	아스트라	함량추가
Sertaconazole	Dermofix [®] Vag. Tab	500mg/T	부 광	-
Oxaliplatin	Oxapla [®] Inj	50mg/10ml/V, 100mg/20ml/V	유 한	제형대체
Sulglycotide	Gliptide [®] Tab 200mg	200mg/T	삼 일	-
Pranoprofen	Pranopulin [®] Eye Drop	5ml/Bot	중 외	품목대체
Alprostdil	Befar [®] Cr 0.4%	100mg/Tube	유 영	비급여
Pelargonium sidoides ext.	Umckamin [®] Soln	100g/20ml/Bot	유 유	-
FSH (Follitropin)	Follitrope [®] PFS	75,150,225,300IU/PFS	LG	Fostimon [®] 대체
FSH + LH (Menotropin)	IVF [®] -M Inj	75IU, 150IU/V	LG	Merional [®] 대체
Ubenimex	Bestatin [®] Cap 30mg	30mg/C	근 화	-
Ciclesonide	Alvesco [®] Inhaler	80mcg, 160mcg/Bot	한 독	-
Vacc, Rotavirus	RotaRix [®] (경구용)	1ml/Tube (용해 후)	GSK	품목추가
Nifedipine	Nifedipine [®] Cap (내시경용)	10mg/C	영 품	처치전용, 품목대체
Cytarabine	Cytarabine [®] Inj	100mg, 1g, 2g/V	디비팜	함량추가, 액상제제
Lepirudin	Repludan [®] Inj 50mg	50mg/V	BL&H	희귀약
Vincristine	Vincristine [®] Inj 2mg	2mg/2ml/V	디비팜	재입고

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Colloidal Al, Phosphate + Mg, oxide	Zesgel [®] -G Susp	20g/P	종근당	생산중지
Cefotaxime	Claforan [®] Inj 1g	1g/V	한 독	소모부진 (2008-1차)
Oxaliplatin	Oxapla [®] Inj	50mg, 100mg /V	유 한	액상제제 대체
Diclofenac Sodium	Voltaren [®] 0.1% Eye Drop	5ml/Bot	노바티스	품목대체
FSH (Follitropin)	Fostimon [®] Inj 75IU	75IU/V	중 외	품목대체
FSH + LH (Menotropin)	Merional [®] Inj 150IU	150IU/V	제이텍	품목대체
Nifedipine	Nifedipine [®] Cap 5mg (내시경용)	5mg/C	한 미	생산중지
Ascorbic acid (Vit-C)	Ascorbic acid [®] Tab	500mg/T	휴온스	생산중지

NEWS

| 약제팀소식 |

- 제18회 일본 의료 약학회(9월 19일~22일, 일본 홋카이도 삿포로컨벤션센터)에 홍형숙 약사가 참여하였습니다.
- 2008년 제 2차 약제팀 Workshop & 단합대회가 9월 21일(일) 강원도 정선에서 있었습니다.