



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2008년 11월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 두고은

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Phenytoin (Dilantin[®], Phenytek[®] and generics) and Fosphenytoin Sodium (Cerebyx[®] and generics)

FDA는 human leukocyte antigen(HLA) allele, HLA-B*1502 가 양성인 아시아인에서 phenytoin 처방 시 Stevens Johnson syndrome(SJS) 및 toxic epidermal necrolysis(TEN)를 포함한 심각한 피부반응 발생 위험 증가에 대한 새로운 예비 자료를 조사 중이다. FDA는 평가가 끝나기 전까지 phenytoin 또는 fosphenytoin 사용을 고려하는 의료진은 이 약물의 처방 정보상의 위험과 이점을 고려하여야 하며, HLA-B*1502 양성인 환자에서 carbamazepine의 대체약으로 phenytoin, fosphenytoin을 사용하지 말 것을 권고하였다.

- FDA, 24/NOV/2008 -

국내 의약품 안전성 서한 및 사용상 주의사항 변경

■ Gatifloxacin 경구제 (Gatiflo[®] Tab 200mg) - 의약품 안전성 서한

미국 및 캐나다에서의 유해사례 보고자료 등을 분석한 결과 고혈당 및 저혈당 유발 위험 증가를 확인함에 따라 제조사인 한독약품에서 자발적으로 판매를 중지하였으며, KFDA는 10월 1일자 안전성 속보(ALERT)를 통해 처방·투약 시 각별히 유의할 것을 당부한 바 있다. 이에 대한감염학회 및 대한결핵협회 등의 제한적 사용승인 요청에 대해 검토한 결과 대체약제가 없는 경우에 한하여 제한적 사용 승인이 결정되었으며, 자세한 내용은 아래와 같다.

- 사용(적용) 대상 범위 : 다제 내성결핵 및 결핵환자의 2차 선택 약제 중 퀴놀론계 항균제(Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)에 대해 내성이 확인되고, 가티플로징(가티플록사신)에 감수성을 보이는 환자에 한함

- 사용(적용) 조건

- 동 제제 사용 환자의 혈당을 지속적으로 정기 모니터링하고, 혈당장애 증상이 나타날 경우 즉시 투여를 중지할 것(특히 65세 이상, 신장 기능 이상, 혈당 조절약물을 복용중인 환자 등 위해 요인을 가진 환자의 경우 면밀한 혈당 모니터링이 요구됨)
- 당뇨병 환자의 경우 혈당장애 등 중대한 약물 유해반응이 나타날 수 있으므로 동 제제를 투여해서는 안 됨

- “가티플록사신” 제제의 제한적 사용 절차

- 병원 내 약제관련 위원회(약제심사위원회 등) 회의를 거쳐 식약청의 제한적 사용 승인 범위 내에서 사용하고, 동 제제 사용에 대해 설명 한 후 환자 동의서를 의무적으로 받아야 하며, 유해사례 발생시 신속히 식약청 및 해당 제약사에 보고하도록 하였다.

- KFDA, 25/NOV/2008 -

■ 인플루엔자 분할 백신 (플루아릭스 프리필드 시린지) - 사용상 주의사항 변경

뇌병증, 시신경염/시신경병증, 부분 안면마비, 팔신경얼기신경병증(brachial plexus neuropathy)과 같은 신경학적 이상 및 미세혈관염(혈관염)은 인플루엔자백신 접종과 시기적으로 관계가 있는 것으로 보고 되었으며, 면역억제요법(방사선 요법, 항대사제, 알킬화제, 세포독성 약물 및 생리적 유지량 보다 많은 양의 코르티코스테로이드)은 이 백신의 면역반응을 감소시킬 수 있다는 내용이 추가되었다.

- KFDA, 27/NOV/2008 -

급여기준 공지

약제명	식품의약품안전청의 허가사항 중 효능·효과	급여 청구 후 조정사항
파스틱 정 90mg 120mg	<ul style="list-style-type: none"> · 인슐린 비의존형 당뇨병에 대한 식후혈당의 개선 (단, 식사요법·운동요법을 행하고 있는 환자에서 충분한 효과를 얻지 못하는 경우, 또는 식사요법·운동요법과 병행하여 αglucosidase 저해제 또는 염산 메트폴민을 사용하고 있는 환자에서 충분한 효과를 얻지 못하는 경우에 한함) 	<ul style="list-style-type: none"> · 설포닐우레아계 제제와 병용시 저혈당을 유발할 수 있으므로 병용 사용 시 설포닐우레아계 제제 가 조정되고 있음 -> 설포닐우레아계 제제 중 본원에서 사용 중인 약제명 : 아마틸정

신약소개

Januvia® Tab (Sitagliptin) (자누비아정® 100mg)



1) 성상

베이지색으로 한면에 277이 새겨진 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정

2) 약리작용

- DPP-IV inhibitor
- GLP-1과 GIP의 반감기 증가 & 혈중농도 증가
- * GLP-1 : 인슐린 분비 증가, 혈당 강하 효과 매개
 - Glucagon 분비의 억제
 - 위(내용) 배출의 속도 감소
 - 음식 섭취의 감소
 - 인슐린 감수성의 증가

3) 적응증

- 인슐린 비의존성 당뇨병(제2형) 환자의 혈당조절을 위한 식사 요법 및 운동요법의 보조제 (단독요법, 병용요법)

4) 용법 · 용량

- 단독 · 병용요법시 100mg qd, 식사와 관계없이 복용 (Max. : 100mg/day)
- 신장에서 약용량 조절 필요
 - ① 경중 (CrCl \geq 50ml/min) : 용량조절 불필요
 - ② 중등도 (30 \leq CrCl < 50ml/min) : 50mg qd
 - ③ 중증 (CrCl < 30ml/min) : 25mg qd

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : Rapid
- Distribution : 198 L
- Protein binding : 38%
- Metabolism : Not extensively metabolized; minor metabolism via CYP3A4 and 2C8 to metabolites (inactive) suggested by in vitro studies
- Bioavailability : 87%
- Half-life elimination : 12 hours

- Time to peak, plasma : 1-4 hours
- Excretion : Urine 87% (79% as unchanged drug, 16% as metabolites), feces 13%

6) Drug Interaction

- Digoxin : Sitagliptin may increase the serum concentration of digoxin ; monitor.
- Sulfonylureas : Concurrent use of sulfonylureas may increase risk of hypoglycemia : monitor blood glucose closely ; dosage adjustments of the sulfonylurea may be necessary.

7) 이상반응

- 1% to 10%:
 - Central nervous system : Headache (5%)
 - Gastrointestinal : Diarrhea (3%)
 - Respiratory : Upper respiratory tract infection(6%), nasopharyngitis (5%)

Postmarketing and/or case reports: Anaphylaxis, angioedema, exfoliative dermatitis, hypersensitivity reaction, hypoglycemia(risk increased in conjunction with sulfonylureas), Stevens-Johnson syndrom

8) 주의사항

- 경고 : 과민반응(아나필락시스, 스티븐스-존슨증후군) 의심 시약중단 후 잠재적 이유 평가하고 다른 당뇨 치료요법 실시함. 이 약은 신장으로 배설되므로 신장에 환자의 경우 용량 조절이 필요, 설포닐우레아 약물 병용 시 저혈당 예방위해 설포닐우레아의 용량 조절 고려해야 함.
- 금기 : 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자, 이 약이나 성분에 대해 과민성이 알려진 환자
- 18세미만 환자의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9) Pregnancy Risk Factor : B (FDA Category)

10) Lactation : 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고 되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

11) 함량 및 제형 : 100mg/T

* 원의 처방 전용 약품입니다(원내 처방 불가).

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

Journal Review

Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus

[개요]

제 2형 당뇨병 환자의 초기 치료 시 대부분의 환자에서 metformin이, 어떤 경우 insulin이 치료약제로 사용될 수 있으며, 대부분의 환자에게서 초기 치료가 성공적이었더라도 몇 년이 경과하면 점차적으로 혈당이 증가된다고 보고되고 있다. 고혈당이 지속되는 Type 2 DM 환자에서의 약물요법을 간단히 소개하고자 한다.

[두 번째 약물의 적용]

경구 약물 치료로 잘 조절되었던 환자들 중 연간 5~10%는 목표 HbA1C(이하 A1C) 수치(<7%) 유지에 실패한다. United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPADS)에서는 단일 약제로 치료받던 환자의 50%에서 3년 후에는 두 번째 약물의 추가가 필요하며, 9년 후에는 75%의 환자들에서 다제 치료가 필요하다고 분석되었다.

[치료의 선택]

1. Metformin 단독 요법의 실패

- Metformin으로 당 조절이 잘 되지 않거나 A1C > 8.5%인 경우, insulin 추가를 권고한다.
- Metformin으로 당 조절이 잘 되지 않는 환자에서 A1C가 목표치에 가까운 경우(<8.5%), 단시간 작용성 sulfonylurea 추가를 권고한다.
- Metformin 단독 사용으로 목표 혈당에 도달하지 못했고, sulfonylurea에 금기이거나 sulfonylurea, insulin의 사용을 선호하지 않는 환자에서 pioglitazone 또는 repaglinide를 추가할 수 있다.

2. Metformin에 금기인 환자의 경우 초기요법 : sulfonylurea

- Sulfonylurea로 조절하는 환자에서 A1C>8.5%인 경우 insulin으로의 변경을 권고한다.
- Sulfonylurea로 조절하는 환자에서 A1C가 목표치에 가까운 경우(<8.5%) pioglitazone의 추가를 권고한다.

3. Sitagliptin은 metformin과 pioglitazone에 금기인 환자에서 sulfonylurea에 추가 약제로 사용할 수 있으나, 미약한 혈당 강하 효과, 비용, 제한적인 임상자료 때문에 많이 사용하지는 않고 있다.

- * 두 가지 약제사용으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 환자에서는 insulin으로의 전환을 권고하나, A1C 수치가 목표치에 가까운 경우, 세 가지 경구 약제(Metformin, sulfonylurea, pioglitazone)의 사용이 추천된다.

[경구 다제 병용요법의 효과]

1. Metformin과의 병용

* Metformin + sulfonylurea

혈당 강하 효과가 증가한다. 단시간 작용 sulfonylurea는, 장시간 작용 sulfonylurea에 비해서 저혈당을 덜 야기하므로, 특히 고령환자에서 더 선호된다.

* Metformin + Thiazolidinediones(이하 TZD)

혈당 강하 효과가 증가하며, A1C 수치 및 공복 시 혈당치, insulin 감수성 및 β cell 기능이 향상된다.

* Metformin + meglitinide

혈당 강하 효과가 증가하나 meglitinide는 임상 데이터가 제한적이고 고비용이기 때문에 ADA/EASD에서 추천되지 않는다. 다만, Repaglinide는 주로 간에서 대사되고, 10%이하 만이 신장으로 배설되므로 만성 신장질환환자에서 추천된다.

* Metformin에 다른 약제의 병용

Metformin은 exenatide 또는 DPP-IV와 병용될 수 있으나, 무반응성이거나 sulfonylurea, insulin, TZD에 금기가 아니라면 추천되지 않는다.

2. Insulin

증상성의 환자들에게 초기 치료요법으로 적당하며 metformin과 생활습관 변경으로 초기 치료를 시작하였음에도 고혈당의 증상이 있으나 A1C 8.5% 이상인 환자들에 있어서 2차 치료요법으로 선호된다.

* Sulfonylurea + insulin

두 약제의 체중증가 작용 때문에 sulfonylurea와 insulin간의 병용은 덜 선호된다.

* Metformin + insulin

Insulin 단독이나 sulfonylurea와 insulin의 병용보다 metformin과 insulin의 병용에서 당 조절이 더 잘되고, 체중증가가 적으므로 metformin과 insulin 병용이 선호된다.

* TZD + insulin

TZD에 insulin의 추가는 insulin 단독요법에 비해 혈당 조절이 더 잘되지만, 심부전 발생 증가의 원인이 되므로 심부전 환자는 피해야한다.

3. Insulin 대 세 가지 약제 병용요법

두 가지 약제로 당 조절이 잘 되지 않는 환자의 경우에는 세 번째 경구 약제의 추가보다 insulin으로의 전환이 비용이 적게 든다.

세 가지 경구 약제의 사용은 A1C가 목표치에 가까운 경우 사용된다.

4. Insulin 강화요법

초기 insulin 치료에도 불구하고 당 조절이 잘 되지 않는 환자의 경우에는 식이와 운동 패턴 확인 후 insulin 용량 조절이 이루어져야 한다. 일반적으로 추가 주입, 때때로 단시간 또는 rapid-acting insulin 사용을 포함하며, 하루 insulin 주입 용량은 전형적으로 65~100unit/day을 초과하나, 비만인 2형 당뇨병 환자인 경우 이보다 더 높을 수도 있다.

이 regimen에서는 insulin 저항성을 극복하기 위해 고용량의 insulin이 요구되나, 이것은 체중증가를 유발할 수 있어, 치료 불순응을 야기할 수도 있다.

[기타 다른 약제들]

1. Pramlintide

Amylin(islet amyloid polypeptide)은 췌장의 β cell에서 insulin과 결합하여 분비되는 펩타이드 호르몬이다. Pramlintide는 Amylin의 합성 유사체로 식후 혈당 증가를 억제하고, A1C 농도를 감소시킨다. Pramlintide는 insulin을 주입받는 환자에서만 사용되도록 승인되었으며, 생활습관 조정에 따르는 재발성의 체중 증가 또는 비만인 제 2형 당뇨 환자들에게 사용될 수 있다.

2. Exenatide

경구 약제로 조절이 되지 않는 제 2형 당뇨 환자들에게 보조요법제로 사용된다. 하루 2회 피하주사로 저혈당을 일으키지 않으며, 체중증가를 유발하지 않는 반면, 구역, 구토, 설사 같은 위·장관 부작용이 높은 빈도로 나타난다. 경구약제 치료로 체중증가를 경험했던 환자에게 사용될 수 있으나, 장기 사용시 안전성 및 효과가 아직 확립되지 않았다.

3. DPP-IV(Dipeptyl peptidase IV) inhibitor

DPP-IV inhibitor는 glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory enzyme을 포함하는 다른 다양한 peptide를 비활성화 시키는 효소를 억제하는 약물이다. 고비용이면서 상대적으로 A1C에 대한 약한 효과 및 제한적인 임상 자료 때문에 일반적으로 사용되지는 않는다. Sitagliptin은 metformin과 sulfonylurea을 최고 용량으로 사용하고도 insulin을 쓸 수 없는 환자들에게 세 번째 약제로 사용될 수 있으나, 미약한 당 조절 효과, 비용, 제한적인 임상 자료 때문에 아직 사용이 제한적이다.

- UpToDate, David K McCulloch, MD -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (10/10 ~ 11/10)

1) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비 고
Epinastine	Alesion [®] Tab	10mg/T	한국베링거	2008-1차 결정
Total Nutrition Admixture	Kabiven [®] peri 1500, Kabiven [®] peri 2000	1440ml/Bag, 1920ml/Bag	녹십자	2008-2차 결정
Vacc, Polio virus	Imovax Polio [®]	0,5ml/PFS	CJ	Poliorix Inj 0,5ml (소아마비)로 대체
Amorolfine HCl	Loceryl [®] Nail Lacquer	2,5ml/Bot	한국갈더마	제조사 용량 변경
Gatifloxacin	Gatiflo [®] Tab	200mg/T	한독	안전성 정보에 따른 제조사생산및사관중단
Estrogen conjugated	Srogen [®] Tab	0,625mg/T	삼일	제조사 생산 중단
Lidocaine + Chlorhexidine	Instilla [®] Gel	6ml/EA, 11ml/EA	한국케이씨엘	Cathejell Gel 12,5g로 대체
Methylergometrine maleate	Unidergin [®] Tab	0,125mg/T	한국유나이티드	제조사 생산 중단
Lonazolac Ca	Irritren [®] Tab	200mg/T	태평양	2008-1차 결정
Vinorebine ditartrate	Vinolbine [®] Inj	2mg/1ml/V	보령	약제급여목록삭제 (Navelbine Inj,10mg대체)
Epinephrine	Fastjekt [®] Inj (원외)	0,3mg/EA	희귀의약품센터	제조사 생산 중단
Sod, Chloride	N/S [®] (약국용)	1L/BOT	중외	제조사생산 중단 (N/S 1L/BOT(약국용) 대한약품으로 대체)

2) 원외전용코드 약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비 고
Diazoxide	Ivaxproglycem [®] Susp	1,500mg/30ml/Bot	희귀의약품센터	원외전용

3) 관리항생제 해제 약품 - 항균제소위원회 결정 (11/6부터적용)

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사
Aztreonam	Azactam [®] Inj	0,5g/V, 1g/V	한국BMS
Ceftazidime	Tazime [®] Inj	1g/V, 2g/V	한미
Ceftazidime	CefaZIME [®] Inj	1g/V	CJ
Fluconazole	Diflucan [®] Inj	100mg/V	한국화이자
Itraconazole	Sporanox [®] IV	250mg/25ml	한국얀센

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2008년 추계학술대회가 11월 15일(토)~16일(일) 서울 그랜드힐튼호텔 컨벤션센터 4층 컨벤션홀에서 개최되었습니다.
- 2008 임상약동학 2차 워크숍이 11월 26일(수)~28일(금) 서울 바비엥스위트(II) 3층 제3강의실에서 개최되었으며, 이선아 약사가 참석하였습니다.
- 2008년 11월 30일자로 김민경, 조미애 님이 퇴사하였습니다.