



# Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2007년 1월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 이승화, 방은숙, 이선미

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

## Topic News

### 사용상 주의사항 변경 정보

#### ■ Zaltoprofen (Soleton® Tab)

국내에서 4,701명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.64% (77례/4701례)로 보고되었다. 소화불량, 부종, 구역, 구토 순으로 빈도율이 높았으며 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염 5례, 혈압상승 2례, 인두염 1례가 보고되었다. 이 약을 12주 이상 복용한 환자 506명을 대상으로 실시한 장기조사결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 6.16% (25례/406례)로 보고되었으며 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염, 현기증이 각 1례씩 보고되었다.

- KFDA, 24/JAN/2007 -

#### ■ Nimodipine (Nimodipine® Inj)

- **신중투여 추가사항** : 수축기 혈압 100mmHg 이하인 저혈압 환자
- **이상반응 추가사항** : 구역을 포함한 비특정 위장관계 및 복부증상, 두통을 포함하는 비특정 뇌혈관 증상, 저혈압 및 혈관확장을 포함하는 비특정 심혈관계 증상, 드물게 혈전정맥염을 포함하는 주사부위반응, 간 효소치의 일시적인 상승, 경증또는 중등도의 과민반응을 유발하는 급성 과민반응, 발진과 같은 피부와 관련된 임상적 증상
- **일반적 주의사항** : 이 약은 23.7 vol%의 에탄올을 함유하고 있어 이는 알코올 중독자 또는 알코올 대사 장애 환자에 대해 유해할 수 있으며 임부 또는 수유부, 소아 및 간질환 또는 간질이 있는 환자와 같은 고위험군에 투여할 때는 주의해야 한다.
- **약물상호작용** : - Fluoxetine과 이 약을 일정하게 병용투여시 nimodipine의 혈장농도가 50% 이상 상승  
 - Cimetidine 또는 Valproic acid와 병용시 nimodipine의 혈중 농도 증가  
 -  $\beta$ -blocker와 동시에 정맥투여할 경우 비대상성 심부전 초래 가능  
 - 신독성이 있는 약물과 병용투여할 경우 신기능을 악화시킬 수 있으며, 신기능 저하의 징후가 발견되면 투여중지를 고려해야 한다.
- **수유부에 대한 투여** : 수유부의 경우 이 약을 복용하는 중에는 수유를 중단하도록 권고한다.

- KFDA, 18/JAN/2007 -

### 건강보험 소식

약제명	허가사항	비고
Morphine Sulfate 주사제 (하이몰 주 20mg)  식약청 허가 (2004.8.4)	1.효능 및 효과 - 난치성 만성 통증의 치료 2.용법 및 용량 가. 이 약은 처치하기 어려운 만성통증 치료를 위해 뇌척수강내 또는 경막외 주입용으로만 사용 한다. 나. 뇌척수강내 투여 - 마약류에 내성이 없는 환자의 경우 초기용량 : 0.2 ~ 1mg/day - 마약류에 어느 정도 내성이 있는 환자의 경우 : 1 ~ 10mg/day - 1일 최대 용량의 한도는 개인별로 결정되어야 하며, 20mg/day이상의 투여는 중증이상반응이 발생할 가능성이 높기 때문에 주의해야 한다. 다. 경막외 투여 - 마약류에 내성이 없는 환자의 경우 초기용량 : 3.5 ~ 7.5mg/day - 마약류에 어느 정도 내성이 있는 환자의 경우 : 4.5 ~ 10mg/day - 치료 기간동안 요구 용량이 증가하여 종종 20 ~ 30mg/day까지 증량할 수 있다.	- 동 약제가 현재 정맥내로 투여되어 조정된 사례가 발생됨

신약소개

Bondronat<sup>®</sup> Inj 2mg, 6mg (Ibandronate)

1) 약리작용

- 파골세포 또는 파골세포 전구체의 작용을 통한 골 재흡수를 저해함으로써 골 재흡수율을 감소시켜서 골밀도 증가를 간접적으로 유도한다.
- Bisphosphonates

2) 적응증

- 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증
- 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 (병리학적 골절, 방사선요법이나 외과적 수술이 필요한 골 합병증) 발생 위험 감소

3) 용법 용량

- 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 : 2~4mg IV Inf, over 2 hrs
- 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 : 6mg IV Inf, over 1 hr Q 3-4 weeks

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution : Terminal Vd : 90L (순환하는 Ibandronate 의 40~50%는 bone에 결합)
- Protein binding : 85~99%
- Half-life elimination : IV : Terminal : ~5-25 hrs
- Excretion : Urine (흡수된 양의 50~60%는 미변화체로 배설), feces (흡수되지 않은 약물)

5) Drug Interaction

- Aminoglycosides와 장기간 사용 시 serum calcium level 을 감소시킬 수 있다.
- NSIADs는 bisphosphonates 유도체의 소화기계 부작용 (GI ulcer 유발)을 악화시킬 수 있다.
- Bisphosphonates 유도체는 인(P)보급체의 저칼슘혈증 효과를 증강시킬 수 있다.

6) 이상반응

- > 10% : Dyspepsia, back pain
- 1-10% : Headache, dizziness, insomnia, rash, hypercholesterolemia, abdominal pain, diarrhea, pain extremity, myalgia, joint disorder, weakness, bronchitis, pneumonia, upper respiratory infection
- PMS and/or case reports : incapacitating bone, joint or muscle pain, ocular inflammation, scleritis, uveitis

7) 주의사항

- 금기 : Bisphosphonates 과민증 환자, 임부 및 수유부
- 이 약을 투여하기 전에 N/S로 적절한 수분이 공급되어야 한다.
- 투여하는 환자의 신기능과 혈청 중 칼슘, 인, 마그네슘 농도를 깊게 모니터링해야 한다.
- 중등도의 신부전환자에게는 용량 조절이 필요 없고 Clcr < 30ml/min의 중증인 경우는 이 약을 사용하지 않는다.
- Dilution : 500ml N/S 또는 D5W (냉장 24시간)

8) Pregnancy Risk Factor : C (국내 제조사 첨부문서에서는 금기)

9) Lactation : 동물실험결과(쥐) 소량이 모유 중으로 이행되었으나(IV) 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

10) 함량 및 제형 : 2mg/2ml/V, 6mg/6ml/V

- 참고문헌 : DI Handbook, 14th Ed. Package Insert 의약품 조사 자료집

〈본원 사용 중인 유사효능 약물 (Bisphosphonates) 일람〉

약품명	성분명	함량	허가적응증	약가(원)	제조사
Bondronat <sup>®</sup> Inj	Ibandronate	2mg/2ml/V 6mg/6ml/V	악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 골 전이된 유방암 환자의 골격계 증상 발생 위험 감소	115,169/V 236,368/V	로슈
Zometa <sup>®</sup> Inj	Zoledronate	4mg/V	악성종양으로 인한 고칼슘혈증	357,357/V	노바티스
Panorin <sup>®</sup> Inj	Pamidronate	15mg/1ml/A	Paget's Dz., 용해성 골전이, 악성종양으로 인한 고칼슘혈증, 다발성골수종의 골연화	17,280/A	한림

## Journal Review

## Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer

## Introduction

폐경 후 여성의 유방암에서, 1990년대 중반 개발된 aromatase (estrogen synthetase) inhibitor (AIs)의 역할이 점차 확대되고 있다. 여러 연구들을 토대로 AIs가 뼈에 미치는 영향을 정리하고 장기적인 AI therapy에서의 뼈 건강 관리법을 알아보고자 한다.

## Bone metabolism and strength

Estrogen은 receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand(RANKL) 생성을 억제하고 강력한 항 골흡수 인자인 osteoprotegerin의 생성을 자극하여 골흡수를 저해한다.

## AIs and their mechanism of action

Aromatase는 estrogen 합성의 마지막 단계에 작용한다. AIs는 androstenedione와 구조적으로 유사한 steroidal inactivators, aromatase의 CYP450 moiety와 작용하는 nonsteroidal imidazole-based agent로 분류된다. 임상적 사용이 승인된 3세대 AIs는 가역적 nonsteroidal AI인 anastrozole과 letrozole, 비가역적 steroidal AI인 exemestane이다.

## AI trials and bone effects

AIs가 뼈에 미치는 영향을 평가하는 세 가지 요소는 clinical fracture rates, BMD, bone turnover biomarkers인데, 이 중 fracture가 가장 적절하다.

Advanced breast cancer

Anastrozole을 복용한 34명을 대상으로 12주간 시행한 Bajetta의 연구에서는 골흡수 지표인 cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTx)가 유의성 있게 증가하였다.

Early breast cancer

표1. Adjuvant AI trials and clinical fracture rates

Trial	Comparator	연구기간	골절률 비교 (%)
<i>AI vs tamoxifen</i>			
ATAC	Anastrozole, Tamoxifen	68주	11(A), 7.7(T)
BIG 1-98	Letrozole, Tamoxifen	26주	5.7(L), 4(T)
<i>AI after 2~3 years of tamoxifen</i>			
ABCSG8/ARNO95 (Austrian)	Anastrozole, Tamoxifen	28주	2(A), 1(T)
ITA (Italian)	Anastrozole, Tamoxifen	36주	1(A), 1.3(T)
IES	Exemestane, Tamoxifen	31주	3.1(E), 2.3(T)
<i>AI after 5 years of tamoxifen</i>			
MA, 17	Letrozole, Placebo	31주	5.3(L), 4.6(P)

표2. BMD and bone turnover markers in bone studies and subprotocols

Trial	Comparator	환자수	연구기간	BMD 수치 변화 (%)	Biomarker
ATAC	Anastrozole, Control	308	2년	spine : -4(A), 0.3(C) hip : -3.2(A), -0.1(C)	↑ resorption ↑ formation
IES	Exemestane, Tamoxifen	206	1년	spine : -2.97(E), -0.02(T) hip : -1.57(E), -0.5(T)	? resorption ? formation
MA, 17	Letrozole, Placebo	226	1.6년	spine : -5.35(L), -0.71(P) hip : -3.6(L), -0.7(P)	↑ resorption
Lonning	Exemestane, Placebo	147	2년	spine : -4.34(E), -3.68(P) hip : -5.44(E), -2.96(P)	? resorption ? formation
TEAM	Exemestane, Tamoxifen	182	1년	spine : -2.75(E), 1.0(T) hip : -2.2(E), 3.3(T)	-

Healthy postmenopausal women

Letrozole을 복용한 42명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 6개월간 시행한 Heshmati의 연구에서는 위약에 비해 골흡수 지표가 유의성 있게 증가하였다.

## Steroidal vs nonsteroidal AI effects on bone

Androgen은 골 생성을 증가시키는데, androstenedione과 구조적으로 유사하여 androgen receptor에 친화력이 있는 steroidal AI는 nonsteroidal AI에 비해 BMD와 biomarker 모두 골 보호 측면에서 우수했다.

## Management recommendations for bone health in women receiving AIs

AI therapy를 시작하는 폐경기의 초기 유방암 여성에서는 생활 습관 개선이 선행되어야 한다. 하루 1,200~1,500mg의 calcium과 800IU의 vit.D 섭취, 적절한 운동, 알코올 섭취량 조절과 금연이 이에 해당된다. 또한, 매년 BMD를 측정하며, T score < -1.5 인 경우 vit. D 수치를 참고하여 bisphosphonates therapy를 시행한다. Bisphosphonates는 AI에 의한 폐경기 여성의 bone loss를 예방할 수 있다.

## Conclusion

AIs는 효능과 단기 독성 측면에서 tamoxifen에 비해 우수하다. 그러나 AIs가 골 대사에 부정적인 영향을 주는 만큼, 치료 효과를 최대화하면서 골 대사도 고려할 수 있는 방안이 모색되어야 한다. 또한 BMD와 골절률과의 관계, 각 AI와 bone loss와의 관계를 명확하게 정의할 수 있는 방법도 필요하다.

- <Journal of clinical oncology> Volume 24, Number 33, November 20 2006-

## Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (06/12/10 ~ 07/1/9)

## 1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Ibandronate	Bondronat <sup>®</sup> Inj 6mg	6mg/6ml/V	한국로슈	완제수입
Isosorbide dinitrate	Isoket <sup>®</sup> Inj 50mg	50mg/50ml/V	한국슈와츠	재입고
Dihydrocodeine + Methylephedrine + Chlorpheniramine	Cough <sup>®</sup> Syr	0.5+1.31+0.15mg/ml	유한	품목대체
Cefepime	Maxipime <sup>®</sup> Inj 1g	1g/V	보령	재입고
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	Cotrim <sup>®</sup> Inj	400+80mg/A	대원	품목대체
Potassium citrate + Citric acid	Urocitra <sup>®</sup> -K SR Tab 1080mg	1,080mg/T	한국팜비오	품목대체

## 2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Bacitracin + Neomycin + Polymixin B	Polybamycin <sup>®</sup> Oint 10g	-	신풍	Banepo <sup>®</sup> Oint 20g 대체
Sparfloxacin	Spara <sup>®</sup> Tab 100mg	100mg/T	삼아	소모부진
Nicardipine	Perdipine <sup>®</sup> Tab 20mg	20mg/T	동아	소모부진
Enflurane	Alyrane <sup>®</sup>	-	일성	제조사 생산중지
Dextromethorphan + Methylephedrine + Chlorpheniramine	Cough <sup>®</sup> Syr-S	0.75+1.31+0.15mg/ml	유한	비급여 전환
Medroxyprogesterone acetate	Cycin <sup>®</sup> Tab	2.5mg/T, 5mg/T, 10mg/T	다림	제조사 생산중지
Cefepime	Maxipime <sup>®</sup> Inj 0.5g	0.5g/V	보령	1g 재입고
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	U-Prin <sup>®</sup> Inj	400+80mg/A	동화	제조사 생산중지
Potassium citrate + Citric acid	Urocitra <sup>®</sup> -K SR Tab 540mg	540mg/T	한국팜비오	함량변경제조
Nitroglycerin	Nitroglycerin <sup>®</sup> Inj 25mg	25mg/5ml/V	한국에보트	제조사 생산중지

## 3) 원내전환약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Entecavir	Baraclude <sup>®</sup> Tab	0.5mg/T, 1mg/T	BMS	급여 적용

## NEWS

| 약제팀소식 |

- 1월 8일 (월)에 말초신경병증, 1월 22일(월)에 비만의 약물요법을 주제로 약제팀 세미나가 개최되었습니다.
- 1월 3일 (수)부터 1월 12일 (토) 까지 2주일간 약대생 실습교육이 시행되었습니다.
- 1월 9일 (화), 1월 11일(목)에 병원약사회 임상약학연수과정 후 TPN 실습이 이루어졌습니다.
- 1월 15일(월), 1월 17일 (수)에 병원약사회 임상약학연수과정후 NS 실습이 이루어졌습니다.
- 1월 23일 (화), 24일 (수)에 병원약사회 임상약학연수과정 후 OS 실습이 이루어졌습니다.