



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2008년 4월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 방은숙, 전하진

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

Topic News

의약품 안전성 정보

■ Montelukast (Singulair®)

FDA는 leukotriene receptor antagonist 로 천식 및 알레르기성 비염 증상을 치료하고, 운동유발성 천식을 예방하는 약물인 montelukast의 행동/기분 변화, 자살 충동, 자살과 관련이 있을 가능성에 대해 의료진 및 환자에게 공지하고, 의료진 및 보호자에게 Singulair®를 복용하는 환자에서의 자살 충동 및 행동, 기분 변화를 모니터링 하도록 권고하였다.

- Dear Healthcare Professional Letter, FDA, 27/MAR/2008 -

■ Insulin(human rDNA origin) Inhalation Powder (Exubera®)

화이자 사는 Inhaler을 사용해 흡입하는 단시간형 인슐린 Exubera® 에 대한 처방정보 경고란의 안전성 정보를 업데이트 하였고 공지하였다. Exubera® 를 사용한 임상연구에서 시험군 6명, 대조군 1명의 환자가 폐암으로 진단받은 것으로 보고 되었고, 이들은 과거 흡연경력이 있다고 밝혀졌다. 이러한 진단과 약물과의 연관성을 평가하기에는 발생률이 너무 적으나, 의료진에게 환자의 혈당을 조절하기 위해 alternative treatment을 모색하도록 권고하였다.

- Dear Healthcare Professional Letter, FDA, 9/APR/2008 -

사용상 주의사항 변경

■ Pramipexole 2HCl (Mirapex®)

6년간 1449명을 대상으로 실시한 국내 재심사 결과 인과관계에 상관없이 이상반응의 발현 증례율은 6.42%(93/1449), 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것은 5.94%(86/1449)로 조사되었다. 보고 된 이상반응으로는 구역(1.24%)이 가장 많았고, 그 다음은 현기증(1.04%), 환각(1.04%), 착란(0.48%), 불면(0.41%), 변비(0.41%), 경면(0.41%) 순으로 나타났다. 또한 프라미펙솔 또는 다른 도파민 약물을 사용할 때 흑색종에 대해 모니터링을 하는 것이 권장된다는 내용을 추가하였다.

- KFDA,23/APR/2008 -

■ Ketorolac tromethamine (Ketamine®, Tarasyn®)

이 약과 지혈에 영향을 미치는 약물(치료 용량의 와파린, 헤파린 및 텍스트란)을 동시 투여 시 유의한 상호작용은 명확하지 않으나, 출혈위험이 증가될 수 있다. 시판 후 조사에서 수술 후 혈종 및 상처 출혈의 징후가 수술 중 이 약을 정맥 투여한 환자에서 보고 되었다. 해당 전문의는 전립선 절제, 편도선 절제나 성형수술과 같이(그러나 이 수술에만 국한되는 것은 아니다) 지혈이 중요한 수술시 출혈의 위험에 숙지하고 있어야 하고, 응고 장애를 가진 환자에 투여 시 주의를 기울여야 하며, 환자를 신중히 모니터링 하여야 한다는 내용을 추가하였다.

- KFDA, 21/APR/2008 -

건강보험 소식

약제명	관련근거	세부 인정기준
pioglitazone HCl 경구제 (품명: 액트스정)	고시 2004-21호 (2004.4.1 적용)	<p>인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자로서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 본인부담토록 함.</p> <p>1) 인정대상</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 경구제와의 병용 실포닐우레아계 약물(성분 : glimepiride, glibenclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, chlorpropamide) ○ 단독요법 또는 biguanide계 약물(metformin) 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우로서 실포닐우레아계 약물 1종 또는 biguanide계 약물(metformin) 1종과 병용투여 시 ○ 인슐린과의 병용 인슐린을 1일 60단위 이상 투여하였으나 혈당이 잘 조절되지 않는 경우 인슐린과 동 약제만 병용 투여 시 인정 (병용 투여 중 인슐린을 60단위 미만으로 사용하는 경우는 진료내역 참조 인정 가능) <p>2) 인정용량 : 1일 15mg</p> <p>3) 약제의 사용상의 주의사항 참조 다음과 같은 경우는 인정하지 아니함 ① 임신부 ② 모유 수유부 ③ 소아 ④ 간질환 ⑤ 심질환 ⑥ 당뇨병 케톤산증</p>

신약소개

Emend® Cap (Aprepitant) (에멘드® 캡슐)



1) 약리작용

- Substance P/neurokinin 1(NK1) receptor를 선택적으로 저해하여 acute & delayed vomiting을 억제함
- Antiemetic, Neurokinin-1 receptor antagonist

2) 적응증

- 다른 항구토제와 병용 투여 시 심한 구토 및 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법의 초기 및 반복 치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방

3) 용법 용량

- Corticosteroid 및 5-HT3와 3일 간 병용 투여
- D1 : 치료 1시간 전 125mg
- D2, D3 : 80mg (아침)
- 음식과 관계없이 복용 가능

4) Pharmacodynamic/Kinetics

- Bioavailability : 60~65%
- Protein binding : 95% 이상
- Metabolism : Hepatic (주로 CYP3A4)
- Half-life elimination : 9~13 hrs
- Time to peak : 3~4 hrs
- Excretion : Feces (86%), Urine (56%)

5) Drug Interaction

- Aprepitant level 증가 : CYP3A4 Inhibitors (Azole antifungals, clarithromycin, diclofenac, diltiazem, doxycycline, erythromycin, imatinib, isoniazid, nefazodone, nifedipine, propofol, protease inhibitor, quinidine, telithromycin, verapamil)
- Corticosteroids의 생체이용률 증가 : dexamethasone, methylprednisolone의 용량 조절 필요
- CYP3A4 substrates의 levels/effects 증가 :

Benzodiazepines, Calcium channel blockers, ergot derivatives, mirtazapine, nateglitinide, nefazodone, tacrolimus, venlafaxine

6) 이상반응

- 10%이상 : fatigue (18-22%), alopecia (24%), nausea (7-13%), constipation(10-12%), weakness (3-18%), hiccups(11%)
- 1-10% : dizziness (3-7%), dehydration (6%), hot flushing (3%), diarrhea (6-10%), dyspepsia (8%), gastritis (4%), neutropenia (3-9%), leukopenia (9%) ALT(6%)/AST(3%) 상승, BUN 상승(5%), proteinuria(7%)
- 0.5%이하 : acid reflux, acne, anemia, angioedema, anxiety, appetite 감소, back pain, bradycardia, disorientation, DVT, dysgeusia, dysuria, dry mouth, duodenal ulcer(perforating), Stevens-Johnson syndrome, UTI, salivation, tremor, myalgia, pneumonia, hyponatremia, hypokalemia

7) 주의사항

- 금기 : CYP3A4의 inhibitor로서 Pimozide, Trfenadine, Astemizole, Cisapride의 level을 상승시켜 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다.
- 구토와 구역 예방을 위한 장기투여는 임상자료가 충분하지 않고 장기투여 중에 약물 상호작용의 양상이 달라질 수 있으므로 권장하지 않는다.

8) Pregnancy Risk Factor : B

9) Lactation : 젖의 유즙으로 분비되지만 인체의 유즙에도 분비되는지는 명확하지 않다. 설치류에서 발암가능성이 나타났으므로 수유부에게 투여할 필요가 있을 때는 수유를 중단하여야 한다.

10) 함량 및 제형 : 80mg/C, 125mg/C

* 참고문헌 : DI Handbook
Package Insert
의약품 조사 자료집
Micromedex

Emend® Cap과 병용 투여할 수 있는 본원 사용 중인 5-HT3 (Antiemetics) IV 제제약품 일람표

성분	약품명	함량	제조사	약가(원/Amp)
Dolasetron	Anzemet® Inj	100mg/5ml/A	한독	24,289
Ondansetron	Zofran® Inj	4mg/2ml/A, 8mg/4ml/A	글락소	8,683 / 14,861
Granisetron	Kytril® Inj	1mg/A, 3mg/A	로슈	20,287 / 34,859
Ramosetron	Nasea® Inj	0.3mg/2ml/A	야마구치	43,129
Tropisetron	Navoban® Inj	5mg/5ml/A	노바티스	23,136

Journal Review

Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment

Introduction

Serotonin [5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃)] receptor antagonists(RAs)는 항구토제로 사용되는 약제로 항암치료 첫 24시간 후부터 구토를 예방하는데, cisplatin 치료환자의 acute phase에는 환자의 73~91%에서 효과를 나타내지만 24~120시간후의 delayed phase에는 효과가 부족한 것으로 알려져 있다. 기존 항구토 guideline은 5-HT₃ RA(또는 metoclopramide)와 함께 corticosteroid를 투여하는 요법으로 delayed phase에서 complete response(no vomiting and no use of rescue therapy) rate 은 약 60%에 불과했다.

Acute vomiting은 일차적으로 serotonin에 의존하는 것으로 알려져 있으나, delayed vomiting의 병태생리는 잘 알려져 있지 않으며, 그에 관한 다양한 기전이 있다. 구토 반사를 조절하는 brain region에서 neurokinin-1(NK1) receptor가 발견되었고, 최근 delayed phase vomiting에서 NK1 관련 기전이 우세하다고 밝혀졌다. Highly emetogenic chemotherapy를 받는 환자에서 aprepitant regimen은 complete response rate를 acute phase에서 11~14%까지 높였고, delayed phase에서 20%까지 높이는 결과를 보였는데, 이러한 기존 연구들은 aprepitant regimen과 D1 ondansetron + dexamethasone, D2~4 dexamethasone 단독인 control regimen을 비교한 것이었다.

본 연구는 cisplatin chemotherapy 첫 주기에 aprepitant regimen과 임상적으로 흔히 사용되는 수일간의 ondansetron + dexamethasone regimen을 비교한 것이다.

Patients & Methods

유럽, 북아메리카, 남아메리카, 한국 등의 56개 site에서 randomized, double-blind, parallel-group trial 로 진행되었으며, 18세 이상의 cisplatin을 사용한 경험이 없는 고형 악성종양 환자 중 첫 주기에 70mg/m²이상의 고용량 cisplatin 투여가 계획되었고, Karnofsky score ≥ 60, 생존기간이 3개월 이상인 환자를 대상으로 하였다.

- Treatments & Assessment

	Aprepitant regimen				Ondansetron + Dexamethasone			
	D1	D2	D3	D4	D1	D2	D3	D4
Aprepitant	125mg (chemo 1hr전)	80mg			placebo	placebo		
Ondansetron	32mg i.v. (chemo 30~60min전, 15min이상 infusion)	placebo (p.o.)			32mg i.v. (chemo 30~60min전, 15min이상 infusion)	8mg p.o. Bid		
Dexamethasone	12mg p.o. (chemo 30min전)	아침 : 8mg p.o. 저녁 : placebo			20mg p.o. (chemo 30min전)	8mg p.o. Bid		

Cisplatin 투여 D1~D5까지 피험자들은 경험한 구토나 구역의 정도를 나타내는 100-mm horizontal visual analog scale과 rescue medication을 기록하였다. 오심, 구토에 대한 구제요법은 5-HT₃ RA, phenothiazine, butyrophenone, benzamide, domperidone, cannabinoid, systemic corticosteroids, Benzodiazepine 등이 포함되었으며, rescue therapy를 받은 피험자는 치료 실패로 간주하였다. Tolerability 평가는 physical examination, vital signs, EKG, Lab test (hematology, chemistry, urinalysis, pregnancy test) 등이 포함되었으며, diary period 동안 입원을 요하지 않는 오심·구토는 이상반응으로 간주하지 않았고, D6 아침 이후 발생한 것은 이상반응으로 간주하였다.

Results

- Patients

516명이 screening되었고, 이 중 489명이 무작위 배정되었다. Primary efficacy 에서 5명 (aprepitant군 1명, control군 4명)의 피험자가 제외되었는데, 시험약 또는 cisplatin을 투여하지 않았거나 efficacy data가 없는 경우였고, 두 군간 통계학적 특성은 유사하였다.

- Efficacy

Aprepitant regimen은 acute/delayed phase 모두에서 complete response을 보인 환자의 비율이 control regimen에 비해 (72% vs. 61%, odds ratio 1.80, p=0.003) 더 높았으며, subgroup (나이, 성, 인종, 지역)에서도 동일하였고, 특히 delayed phase에는 15%의 차이를 보였다. Aprepitant regimen은 control regimen에 비해 acute, delayed, overall phase 동안 오심을 더 높은 비율로 예방하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. Kaplan-Meier curve에서는 첫 구토가 발생하는데 걸린 시간이 대조군보다 aprepitant 군에서 더 긴 것으로 나타났는데(p≤0.001), 투여 10시간째부터 두 군간 표면적인 분리를 보이고 21시간째부터 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p<0.05, backwards log-rank procedure, post hoc analysis).

- Tolerability

한 가지 이상의 이상반응, 약물관련 이상반응, 시험을 중단하게 한 심각한 이상반응을 보인 피험자의 비율은 비슷하였다 (Fisher's exact test, p>0.05). Stomatitis, peripheral edema, urinary tract infection을 제외하고는 발생률에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 특정한 이상반응은 없었다. 이상반응으로 사망이 12건 (5건 aprepitant군, 7건 control군) 보고 되었

으나, 시험약과 관련 있다고 판정된 case는 없었다. 시험약 관련 심각한 이상반응으로는 상부복통이 aprepitant군에서 1명, 같은 군에서 ondansetron placebo를 과량 복용한 피험자 1명에서 각각 나타났으며, 상부 위장관 출혈이 control군에서 1명 발생하였다. Lab data 이상은 aprepitant regimen에서 더 높게(6.2% vs. 2.0%; p=0.023) 나타났으나, 이상반응으로 인해 시험을 중단한 피험자는 없었다.

Discussion

이 연구 결과 Cisplatin chemotherapy 을 받는 환자에서 Aprepitant regimen group이 control regimen group보다 complete response가 더 우월한 것으로 나타났으며, 구토 예방에 탁월한 효과를 나타내었다. 기존 연구와 마찬가지로 두 군간 complete response의 차이는 delayed phase(11%)에서 acute phase(8%)보다 더 크게 나타났으며, 첫 구토가 발생하는데 걸리는 시간도 aprepitant group에서 더 긴 것으로 나타났다.

Cisplatin치료 후 acute phase vomiting은 5-HT3 RAs 작용부위인 serotonin receptor를 매개로 한다고 추정되며, delayed phase vomiting의 기전은 잘 알려져 있지는 않으나, 일반적으로 5-HT3 RAs의 efficacy가 낮은 것으로 미루어 볼 때 serotonin의 작용이 더 적은 것으로 보여 진다. 최근 시간 경과에 따른 5-HT3 RA와 NK1 RA와의 항구토 효과에 대한 분석에서 acute phase는 serotonin-dependent mechanism이, delayed phase는 NK1-dependent mechanism이 우세하다는 것을 보여주었다.

Conclusion

Highly emetogenic chemotherapy를 받는 환자에게 있어 aprepitant regimen은 control regimen (ondansetron and dexamethasone both given for 4 days)보다 chemotherapy-induced nausea, vomiting 예방에 있어 acute, delayed, overall phase에서 더 효과적이다. 그러므로 Aprepitant regimen은 cisplatin을 치료받는 환자의 새로운 표준 항구토 요법으로 자리 잡을 것이다.

- Annals of Oncology, 17: 1000-1006, 2006 -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (3/10 ~ 4/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Aprepitant	Emend [®] Cap	80mg/C, 125mg/C	MSD	완제수입
Cyclophosphamide	Endoxan [®] Inj 500mg	500mg/V	부광	품목대체
Ranitidine	Zantac [®] Inj	50mg/A	글락소	재입고
Sod. chloride	N/S 3L/Bag	3L/Bag	대한	재입고
Cyclophosphamide	Cycram [®] Inj 1g	1g/V	한국유나이티드	품목대체
Famotidine	Gaser [®] D Tab	20mg/T	동아	품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량	제조사	비고
Procainamide	Procainamide [®] Inj 1g	1g/10ml/V	제이텍	수입중지
Soybean Oil + MCT + Lecithin	Intra MCT [®] 20% (250ml)	250ml/B	F.Kabi	생산중지
Phenylephrine	Mydfrin [®] 2.5% (5ml) Eye Drop	5ml/B	한국알콘	생산중지
Lomustine (CCNU)	CCNU [®] Cap 40mg (원외)	40mg/C	제이팜	공급중지 (희귀센터공급예정)
Cefotiam	Brosporin [®] Tab 100mg	100mg/T	C J	소모부진 (2007-4차)
Acyclovir	Vacrax [®] Inj 500mg	500mg/V	청계	일시코드폐기
Cyclophosphamide	Endoxan [®] Inj 500mg	500mg/V	부광	공급중지
Famotidine	Gaser [®] Tab	20mg/T	동아	Gaser [®] D Tab 대체
Budesonide	Pulmicort [®] Respules (Soln)	2ml/EA	아스트라	잉여약 소진

NEWS

| 약제팀소식 |

- 정기세미나 실시 : 4월 16일(수) TDM (Therapeutic Drug Monitoring) 업무 사례 - Vancomycin의 TDM 및 CASES
- 4월 23일~25일 2008년 의약정보 워크샵 (한국병원약사회 주관)에 오연실, 건진옥 약사가 참가하였습니다.