



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2008년 10월 31일
- 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

■ OTC(Over The Counter) Cough and Cold Medications

미FDA는 Consumer Healthcare Products Association(CHPA)이 OTC 감기약 라벨에 4세 이하의 소아에서는 사용하지 않는다는 문구가 포함 되도록 자발적으로 수정 증임을 의료진 및 소비자에게 공지하였는데, 이러한 조치가 소아에서 OTC 감기약이 안전하고, 효과적으로 투약되는데 좋은 정보를 제공하며, 해당 약품의 오용을 예방하고 감소시킬 것으로 기대한다고 밝혔다.

- FDA, 9/OCT/2008 -

■ Efalizumab (Raptiva® Inj.)

미FDA는 랩티바 사용과 관련하여 세균성 패혈증, 바이러스성 뇌수막염, 진균 감염, 진행성 다초점성 뇌백질병증(PML), 다른 기회감염을 포함한 생명을 위협하는 감염 발생 위험에 대해 블랙박스 경고를 포함한 광범위한 라벨 수정에 대해 의료진에게 공지하였다. 또한, 18세 미만 소아에는 사용이 승인되지 않은 이 약을 소아에게 반복 투여하는 경우 영구적인 면역계의 역제 위험성에 대해 처방 정보란에 추가하였다.

- FDA, 17/OCT/2008 -

국내 의약품 안전성 속보 및 사용상 주의사항 변경

■ Gatifloxacin 경구제 (Gatiflo® Tab) - 의약품 안전성 속보

미FDA가 "가티플록사신" 경구제·주사제에 대한 미국 및 캐나다에서의 유해사례 보고 자료 등을 분석한 결과, 고혈당 및 저혈당 유발 위험이 증가됨에 따라 해당 제품을 처방약 책자(orange book)에서 삭제하고, 향후 제네릭 제품을 허가하지 않기로 지난 9월 9일 결정하였고, 제조사인 (주)한독약품에서 자발적으로 판매를 중단하기로 결정함에 따라 KFDA는 안전성 속보를 발표하여 의료진에게 처방·투약 증지를 요청하고 다른 제제로 대체하여 사용하는 등 각별히 주의하도록 당부하였다.

- KFDA, 1/OCT/2008 -

■ Nicotine (Nicostop® patch) - 사용상 주의사항 변경

니코틴은 어떤 형태로도 임신 중에 투여해서는 안 된다. 니코틴은 태반을 통과하여 용량 비례적으로 태아의 호흡과 순환에 영향을 미칠 뿐 아니라 동물시험에서 니코틴은 태아의 비특이적 성장 지연 및 골격계 이상을 야기하였다. 따라서 니코틴은 임신부에 투여되었을 때 태아에 해를 미칠 수 있다고 추정된다. 또한 치료 용량에도 모유 중으로 분비되어 유아에게 영향을 미칠 수 있으므로 수유부에 사용되어서는 안 되며, 이 약을 여러 개 동시에 붙이는 경우 심각한 과용량의 증상을 나타낼 수 있으므로 여러 개를 동시에 사용하지 않는다는 내용을 추가하였다.

- KFDA, 16/OCT/2008 -

최근 급여기준 공지 (보건복지부 고시 2008-69호, 2008.7.1 적용)

약제명	식품의약품안전청 허가사항	세부 인정기준
사미온 정 10mg	1. 다음 질환에 의한 여러 증상의 개선 - 뇌경색후유증, 뇌출혈후유증, 뇌동맥경화증 2. 다음 질환에 의한 말초순환장애 - 사지의 폐색성 동맥질환, 레이노병 및 레이노증후군, 기타 말초순환장애에 의한 여러 증후군 3. 노인성 동맥경화성 두통 4. 고혈압의 보조요법	허가사항 범위내에서 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 뇌경색후유증, 뇌출혈후유증 2. 말초순환장애 - 사지의 폐색성 동맥질환, 레이노병 및 레이노 증후군
사미온 정 30mg	1차성 퇴행성 치매, 혈관성 치매 및 복합성 치매와 관련된 다음 치매 증후군의 일차적 치료 - 기억력 손상, 집중력 장애, 판단력 장애, 적극성 부족, 정서장애	별도의 세부 인정기준은 없으며, 허가사항 범위내 투여시 급여 인정함

신약소개

Sprycel® Cap (Dasatinib)(스프라이셀® 캡슐)



1) 성상

- 20mg : 백색 원형 필름코팅정
- 50mg : 백색 타원형 필름코팅정
- 70mg : 백색 원형 필름코팅정

2) 약리작용

- Leukemic cell lines overexpressing BCR-ABL의 성장과 증식을 저해하고 SRC family kinase를 포함한 alternate signaling pathway를 저해한다.
- Antineoplastic Agent, Tyrosine Kinase Inhibitor

3) 적응증

- 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기 또는 골수성이나 림프구성 모구성 발증기의 만성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료 (CML)
- 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 성인 환자의 치료 (Ph+ ALL)

4) 용법 · 용량

- 70mg Bid (식사와 관계없이)
- 용량 변경 : 매 투여 시 20mg 단위로 실시할 것을 권고
- 용량 증가 : 권고 용량에서 반응 얻지 못한 환자에게 90mg Bid or 100mg Bid 까지 증량 가능

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Distribution: 2505 L
- Protein binding: Dasatinib: 96%; metabolite (active): 93%
- Metabolism: Hepatic (extensive): metabolized by CYP3A4 (primarily)
- Half-life elimination: Terminal: 3-5 hours
- Time to peak, plasma: 0.5-6 hours
- Excretion: Feces (85%, 미변화체로서 19%), urine (4%, 미변화체로서 0.1%)

6) Drug Interaction

- Dasatinib의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물 : Azole antifungals, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir, telithromycin, saquinavir, nefazodone, diclofenac, doxycycline, isoniazid, nocardipine, quinidine, verapamil
- QTc prolongation : Ciprofloxacin, thioridazine
- Dasatinib 혈중농도 감소 : Carbamazepine, nafcillin, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, rifamycin
- Dasatinib의 흡수 감소 : Antacids, Proton pump inhibitors, H2 blockers

7) 이상반응

- ≥ 10% : Fluid retention (37%), headache (24%), fatigue (21%), fever (13%), rash (22%), hypophosphatemia (6% to 20%), diarrhea (31%), nausea (22%), vomiting (13%), neutropenia (grades 3/4: 34% to 80%), thrombocytopenia (grades 3/4: 22% to 81%), anemia (grades 3/4: 10% to 75%), hemorrhage (21 grades 3/4: 6%), musculoskeletal pain (14%), pleural effusion (22%), dyspnea (20%)
- 1-10% : Pericardial effusion (3%), CHF/cardiac dysfunction (2%), CNS bleeding (1%), chills, depression, abdominal pain (10%), ALT increased (grades 3/4: ≤7%), AST increased (grades 3/4: ≤5%), serum creatinine increased (grades 3/4: ≤3%), pulmonary edema (2%), pulmonary hypertension (1%), visual disorder
- < 1% (Limited to important or life-threatening) : Acute coronary syndrome, acute febrile neutrophilic dermatosis, ARDS, amnesia, coagulopathy, QTc prolongation, renal failure, TIA, tinnitus, tremor

8) 주의사항

- 경고 : 임신부에 투여 시 치명적 상해를 일으킬 수 있으므로 임신한 여성 또는 임신을 목적으로 하는 여성에게 사용을 권하지 않는다. 스프라이셀의 정자수, 기능, 수태 능력에 대한 잠재적인 효과에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- 금기 : 현재까지 알려진 금기사항 없다.
- 18세미만 환자의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9) Pregnancy Risk Factor : D (FDA Category)

10) Lactation : 모유로의 분비는 알려져 있지 않다. 스프라이셀을 투여 받는 여성은 모유수유를 하지 말아야 한다.

11) 함량 및 제형 : 20mg/T, 50mg/T, 70mg/T

* 참고문헌 : Package Insert

의약품 조사 자료집

DI Handbook 17th Ed.

Journal Review

Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in Blast Phase

[개요]

BP-CML(chronic myeloid leukemia in blast phase)환자의 총 생존률은 발병 후 3~9개월 정도로 불량하며, MBP(myeloid blast phase; 전체의 약 50% 이하), LBP(lymphoid blast phase; 25%이하), 미분화(25%이하)로 분류된다. Imatinib(Glivec)은 모든 phase의 CML 환자에서 1차 치료제로 선택되지만, 약물반응을 나타내는 정도가 감소하고, 반응을 보이는 기간이 질병이 진행되는 기간보다 더 짧다. 또한, Imatinib resistance는 poor prognosis와 관련 있으며, 이러한 환자들에게 새로운 향상된 치료 방법이 요구되어 지고 있다. Dasatinib은 BCR-ABL, SRC-family kinase(SFK)을 포함한 여러 kinase의 multitargeted 저해제로 CML에서 imatinib resistance을 극복하기 위해 개발되었다.

본 연구는 BP-CML에서 dasatinib의 효과 및 안전성에 대한 보다 명확한 평가를 위한 것으로 MBP-CML 환자(START-B), LBP-CML 환자(START-L)을 대상으로 단일 공개 2상 임상시험이 19개국, 52개 센터에서 진행되었다.

[연구 계획 및 치료]

Imatinib 치료에 내성 또는 무반응인 MBP-CML, LBP-CML 환자를 대상으로 dasatinib을 1일 70mg 2회 복용하기 시작하여 4주 후 반응이 소실되거나 부적절한 경우 100mg 2회까지 증량되었다. 약물 부작용이 발생한 경우 50mg 2회 또는 40mg 2회 까지 감량하였고, 치명적인 독성이 있을 경우에는 증상 소실시 까지 복용을 중단하였다.

줄기 세포 이식 위해 복용이 중단된 환자(MBP-CML 12명, LBP-CML 7명)는 PFS(progression-free survival)와 OS(overall survival) 평가에서 제외되었으며, 총 157명(MBP-CML: 109명, LBP-CML 48명)의 환자를 대상으로 하였다.

[결과]

▶ 효능

- 혈액학적, 세포유전학적 반응 (Dasatinib 치료 4주 후)

	MBP-CML	LBP-CML	
HR	50	40	%
MHR/CHR	31/25	35/29	%
MHR기간의 중앙값	not yet reached	4.9	month
MHR시기의 중앙값	64	36	day
CyR	33	52	%
MCyR기간의 중앙값	not yet reached	5.6	month
MCyR시기의 중앙값	56.5	30	day
CCyR	26	46	%

* hematologic response : HR

* major hematologic response : MHR (CHR 또는 no evidence of leukemia)

* major cytogenetic response : MCyR (CCyR 또는 PCyR)

* complete cytogenetic response : CCyR

* complete hematologic response : CHR

▶ 줄기세포 이식의 효과 분석

- 과거 줄기세포 이식을 받은 경우와 받지 않은 경우에서 MHR 비율은 유사하며, MCyR의 비율은 차이가 있다.

	MHR 비율(%)		MCyR의 비율(%)	
	MBP-CML	LBP-CML	MBP-CML	LBP-CML
prior SCT	33	33	27	60
no prior SCT	34	36	34	48

▶ 무병 생존기간(PFS) & 총 생존기간(OS) 비교

* 단위 : months

		MBP-CML	LBP-CML			MBP-CML	LBP-CML
median PFS		6.7 (95% CI, 3.5-10.2)	3.0 (95% CI, 1.2-5.0)	median OS		11.8 (95% CI, 7.1~)	5.3 (95% CI, 4.0-11.4)
median PFS (코호트 연구)	no prior SCT	6.7	2.8	median OS (코호트 연구)	no prior SCT	14.6	5.0
	prior SCT	3.6	3.1		prior SCT	4.0	12.8

MBP-CML 환자 중 49(11%)명, LBP-CML 환자 중 37명(17%)이 사망했고, 각각 28명(26%), 13명(27%)가 CML로 사망했다. 그 외 심혈관계 질환(MBP-CML:1명(1%), LBP-CML:0), 출혈(MBP-CML:4명(4%), LBP-CML:4명(8%)), 감염(MBP-CML:9명(8%), LBP-CML:5명(10%)), 약물독성(MBP-CML:2명(2%), LBP-CML:0)으로 사망했다.

▶ Safety and tolerability

발생한 부작용은 일시적인 치료중단 또는 용량 감소 등으로 대부분 조절되었으며, 비혈액학적 약물부작용(diarrhea, pleural effusion, vomiting, dyspnea, pyrexia, nausea, fatigue, peripheral edema, rash, febrile neutropenia, asthenia, anorexia, GI hemorrhage, headache, epistaxis, cough 등) 중 가장 흔한 것은 설사, 오심, 구토, 피로 등이며, mild-to moderate(grade 1 or 2)였고, grade 3 or 4 는 거의 없었다. 혈구 감소(leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia 등)는 대부분의 환자에서 관찰되었으며, 이 또한 가역적으로 일시적인 중단 및 감량으로 효과적으로 조절되었다. 혈액학적 독성으로 dasatinib 용량을 처음 감소한 기간은 MBP-CML 환자에서는 16.5일(range 1.0~88.0), LBP-CML 환자는 17일(range 4.0~42.0)이었다.

[결론]

Imatinib 치료 실패한 BP-CML환자에서 dasatinib 치료 시 혈액학적, 세포유전학적 반응의 유의성이 증명되었다. 그럼에도 불구하고, 대부분 환자에서 재발되어 어떤 환자들은 동종 줄기세포 이식을 받았다. 그러나, 이식에 부적절한 환자들에게서는 dasatinib이 장기적 치료 성과를 향상시키기 위한 선택 사항이 될 수 있을 것이다.

- Leukemia(2008),1-8, www.nature.com/leu -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (9/10 ~ 10/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Progesterone	Progesterone [®] Inj	500mg/10ml/V	Watson/제니퍼	Progesterone [®] Inj 500mg대체
Lidocaine+Chlorhexidine	Cathejell [®] Gel	12.5g/EA	Montavit/금청	Instilla [®] Gel 6ml,11ml대체
Fentanyl	Durogesic [®] Patch	75mcg/hr, 100mcg/hr	안센	함량 추가
Morphine sulfate	Morphine sulfate [®] Inj 15mg	15mg/1ml/A	비씨월드	함량 추가
Magnesium sulfate	MagneSIUM [®] Inj	10%, 2g/20ml/A	대한약품	함량 추가
Sodium bicarbonate	B-bag [®]	900g/Bag	FMC Korea	함량 추가
Vacc, Influenza virus	Influenza [®] Vacc	0.25ml/PFS, 0.5ml/PFS	녹십자	재입고
Vacc, Influenza virus	Fluarix [®] Inj	0.5ml/PFS	GSK/SK	재입고

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Cytarabine	Cytosar-U [®] Inj	100mg/V	한국화이자	Cytarabine [®] Inj 100mg/5ml로 대체
Cytarabine	Cytosar-U [®] Inj	1g/V	한국화이자	Cytarabine [®] Inj 1g/10ml로 대체
Total Nutrition Admixture	Kabiven peri 1500 [®]	1440ml/Bag	녹십자	2008-2차 결정
Total Nutrition Admixture	Kabiven 1500 [®]	1540ml/Bag	녹십자	2008-2차 결정
Fluticasone propionate	Flixotide [®] Diskus	250ug/Bot	한국글락소	Alvesco [®] Inhaler 80, 160로 대체
Fluticasone propionate	Flixotide [®] Jr Evohaler 50	6mg/120dose/Bot	한국글락소	Alvesco [®] Inhaler 80, 160로 대체
Menatetrenone	Glakay [®] Soft Cap	15mg/Cap	대웅	2007-3차 결정

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2008년 추계 학술세미나(한국병원약사회 주관)가 10월 22일(수) 가톨릭대학교 성의회관 대강당(마리아홀)에서 “소아 정신 질환의 이해 및 치료약물” 주제로 개최되었습니다.
- 2008-3차 약사위원회가 10월22일(수) 별관4층 A회의실에서 개최되었습니다.
- 2008년 10월 31일자로 정순애, 이태영 약사가 퇴사하였습니다.