



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2009년 1월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 박연미

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Clopidogrel bisulfate (Plavix®)

美FDA는 플라빅스 제조사가 유전적 인자 및 다른 약물들(특히 proton pump inhibitors, PPIs)이 clopidogrel의 효과에 미치는 영향에 대해 FDA와 공동 연구를 진행하는 것에 대해 동의하였다고 공지하였다. FDA는 clopidogrel이 환자에 따라 약효에 차이를 보이는데, 이는 체내에서 clopidogrel을 대사하는 유전적 차이 또는 대사과정에 영향을 미칠 수 있는 다른 약물들의 병용에 의한 것으로 생각하고 있다. 본 연구 완료 후 그 결과를 분석하는데 수개월이 소요될 것으로 예상됨에 따라 1.clopidogrel이 심장 정지 또는 경색을 초래할 수 있는 혈전 생성을 예방하는 장점이 증명되었으므로 의료진은 환자에게 지속적으로 처방하고, 환자 또한 지시대로 계속 복용해야 하며, 2. 의료진은 clopidogrel을 복용하는 환자에서 PPI 병용을 새로 시작할 것인지 또는 지속할 것인지를 재평가해야 하고, 3.clopidogrel을 복용하고 있는 환자는 현재 PPI(OTC 포함)를 복용하고 있거나, 복용을 고려하고 있다면 주의와 상담하도록 권장하였다.

- FDA, 26/JAN/2009 -

국내 의약품 안전성 서한

■ Nelfinavir (비라셉트 정 250mg)

美화이자 사의 비라셉트 정에서 불순물 '에칠메실레이트' 혼입 · 검출로 인한 자발적 출하중지 조치, 감정 규격 설정 및 소아 · 임신부에 대한 사용지침(처방 일부제한) 제시에 따라 동약 제약도 지난 2007년 8월 자발적 출하중지를 하였고, 2007년 9월 사용지침이 제시된 바 있다. 이후 美화이자 사와 FDA가 비라셉트 정의 '에칠메실레이트' 양에 대해 합의하고, 새로운 기준에 적합해져 임신부나 소아환자를 포함한 모든 환자에게 처방 가능해짐에 따라 기존 사용지침을 해제하여 모든 환자(임산부, 소아 환자 포함)에게 처방 가능하고, 기 허가된 효능 · 효과(항레트로바이러스 치료를 요하는 HIV 감염의 치료)에 따라 사용하도록 하였다.

- KFDA, 15/JAN/2009 -

■ 국소마취제(리도카인, 테트라카인, 벤조카인, 프릴로카인 제제)

최근 美FDA는 유행감진 등 기타 의학적 진단 및 여러 목적으로 사용되며 피부 표면 가까이 있는 말초신경을 둔화시켜 통증을 차단하는 국소마취제(리도카인, 테트라카인, 벤조카인, 프릴로카인 등 함유 외용제)를 부적절하게 사용하는 경우 그 성분이 혈관으로 스며들어 불규칙한 심장 박동, 발작, 호흡 곤란, 혼수, 사망에 이르는 생명을 위협하는 심각한 부작용을 유발시킬 수 있음을 경고하는 내용을 발표함에 따라 1.광범위한 부위에 국소마취제를 과도하게 사용하지 말 것 2.필요이상으로 고농도 제품을 사용하지 말 것 3.상처가 있거나 자극받은 피부에 사용하지 말 것 4.제품을 바른 피부에 랩 등을 감싸거나 열을 가하지 말 것 등을 준수하는 등 처방 · 투약에 충분히 유의하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 20/JAN/2008 -

급여기준 공지 (간장용제 : 고시 2007-112호, 2007.12.1 적용)

세부 인정기준

1. 허가사항 범위 내에서 필요 · 적절히 사용 시 요양급여를 인정함.
2. 허가사항 중 간질환에 사용 시는 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정 기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

(1) 대상 환자

- 투여개시 트랜스아미나제(GOT/GPT) 수치가 60U/L이상인 경우 또는 40~60U/L인 경우는 3개월 이상 40U/L이상으로 지속되는 경우
- 투여 중 트랜스아미나제(GOT/GPT) 수치가 40U/L 미만이라 할지라도 환자의 상태나 의사의 소견에 따라 지속투여 인정
- ※ 간암, 간경변 환자가 간염을 동반한 경우에도 동일한 기준 적용

(2) 투여방법

- 이담제를 포함하여 경구제 2종 이내 인정 또는 "국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙, 요양급여의 적용기준 및 방법 제3호 나 목, 주사"의 조건에 적합한 경우에 한하여 비경구제 1종과 경구제 1종 인정

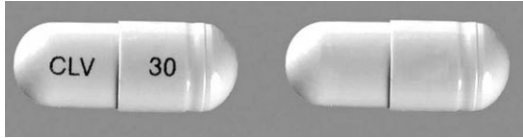
3. 항바이러스제(제픽스, 헵세라, 바라크루드, 레보비르, 인터페론제제, 페그인터페론제제)와 병용 투여는 인정 가능하되,

- 항바이러스제 요양급여(본인일부부담)시는 간장용제 약값 전액을 환자가 부담토록 하고,
- 항바이러스제 약값 전액을 환자가 본인 부담하는 경우는 동 약제를 요양급여(본인 일부부담)토록 함

※ 간장약제 투여 시 검사결과가 부적합 혹은 인정기준 초과사용으로 조정되는 경우가 있으니 참고하시기 바랍니다.

신약소개

Levovir® Cap (Clevudine) 30mg (레보비르® 캡슐)



1) 성상

흰색의 냄새가 없는 분말이 든 연녹색의 불투명한 경질 캡슐

2) 약리작용

- Thymidine nucleoside analog
- Antiretroviral agent, Reverse transcriptase inhibitor
- 간에서 활성화형 Clevudine-triphosphate로 전환
 - DNA polymerase, Reverse transcriptase inhibition
 - & 핵 내에서 복제의 근원이 되는 cccDNA억제
 - HBV의 복제를 근원적으로 차단해 만성 B형 간염 치료 & 치료중단 후에도 Sustained response 나타냄.

3) 적응증

- 활동성 바이러스의 복제가 확인되고 혈청 아미노전이 효소(ALT 또는 AST)의 상승이 확인된 만성 B형 간염 바이러스 감염증 환자(HBeAg 양성 및 HBeAg 음성)의 바이러스 증식 억제

4) 용법 · 용량

- 30mg Qd
- 용량조절
 - 신기능 장애 환자: 이 약은 주로 신장을 통해 배설되므로 신 장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하나 임상적 연구 data는 없음.

5) Pharmacodynamic/Kinetics

- Absorption : 투약 후 1-2시간 내 Cmax 도달
- Metabolism : Hepatic ; 능동수송 및 수동확산으로

- 간세포내로 유입, cytosolic thymidine kinase, cytosolic deoxycytidine kinase, mitochondrial deoxypyrimidine kinase에 의해 산화되어 활성화형인 clevudine-triphosphate로 전환
- Half-life elimination : 70 hours
- Time to peak, plasma : 1-2 hours
- Excretion : 대부분 parent drug 형태로 신장을 통해 배설, 배설속도는 약 200ml/min

6) Drug Interaction

- 신기능 감소 & 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여: Clevudine 혈청 농도 상승
- 공복 & 고지방식이 병용: Cmax 감소, Tmax 증가하여 흡수율이 감소하는 것으로 나타났으나 생물학적 이용률은 일정.

7) 이상반응

- <1%: 감기 또는 상기도 감염, 발진, 졸음, 두통

8) 주의사항

- 금기: 과민증환자, 만 18세 미만의 환자
- 신기능 장애 환자 (Clcr 60ml/min미만)

9) Pregnancy Risk Factor : 치료 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용, 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 관한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없음.

10) Lactation : 모유로의 분비여부는 알려져 있지 않으나 모유수유는 추천되지 않음.

11) 함량 및 제형 : 30mg/C

* 참고문헌 : Package Insert
의약품 조사 자료집

< Reverse transcriptase inhibitor 비교 >

약품명	성분명	함량	허가적응증	용법/용량	제조사	약가(원)/T
Zeffix®	Lamivudine	100mg/T	HBV-DNA(+인 만성 활동성 B형 간염	100mg Qd	GSK	3,323/T
Hepsera®	Adefovir	10mg/T	만성 활동성 B형 간염 (라미부딘내성환자)	10mg Qd	GSK	7,371/T
Baraclude®	Entecavir	0.5mg/T 1mg/T	만성 활동성 B형 간염	16세 이상: 0.5mg Qd 라미부딘 저항성 환자: 1mg Qd	BMS	6,646/T 7,371/T

Journal Review

Overview of the management of chronic hepatitis B

Introduction

HBV는 genotype에 따라 지역별로 이환율과 인터페론에 반응하는 정도에 차이가 있다. HBV infection은 세계적으로 문제시 되는 사항이다. 전 세계적으로 3억만 명 이상의 HBV 보균자가 있으며 그들 중 매년 50만 명 정도가 HBV와 관련된 간질환으로 사망하는 것으로 알려져 있다.

Who should be treated and how

HBeAg(+) 또는 HBeAg(-)인 만성 간염 환자의 경우 치료는 반드시 필요하며, compensated cirrhosis이고 HBV DNA)2,000IU/ml인 경우와 decompensated cirrhosis이면서 PCR assay에서 HBV DNA가 검출된 경우에도 ALT level과 상관없이 항바이러스치료를 꼭 받아야 한다.

1. HBeAg-positive patients

HBV DNA)2,000IU/ml, ALT가 정상치의 2배 이상인 경우 치료가 권장되며 자연 HBeAg seroconversion이 일어날 가능성을 염두에 두고 치료는 3-6개월 이후로 미뤄질 수 있다. ALT가 정상치의 2배 이상이 아닌 상태를 유지하는 환자는 ALT가 높아질 때까지 치료를 고려하면서 관찰 할 수도 있다. HBeAg를 제거하는 데 실패한 재발성의 hepatitis flare을 가지는 환자, 황달이 있거나 fibrosis/cirrhosis와 관련하여 조직학적 소견을 보이는 환자, HBV DNA level이 지속적으로 높은 40세 이상인 환자의 경우에는 위의 기준들에 예외적으로 치료가 이루어 질 수도 있다. HBeAg 양성인 환자에서 약물 치료를 통한 HBeAg seroconversion의 가능성은 낮다. 대부분의 환자에서 장기간의 치료효과는 약제 내성, 부작용, 비용 등과 비교 평가 되어야 한다. 왜냐하면 이들 중 일부는 자연 발생적으로 HBeAg seroconversion이 일어나기도 하고 수년간 remission상태로 남아 있을 수도 있기 때문이다.

2. HBeAg-negative patients

HBeAg(-) 만성 간염의 경우 치료 없이는 remission 상태가 유지되는 경우가 흔하지 않으므로 진단 받자마자 치료가 시작되어야 한다. HBeAg(-) 만성 간염 진행 과정이 변동적이기 때문에 비 활동성 보균자 상태를 HBeAg(-) 만성 간염과 구별하기 위해 serial follow-up이 필요하다. 그리고 HBV DNA level)2,000IU/ml이고 ALT는 정상이거나 약간 높을 때 치료 여부를 판단하기 위해서는 간 조직 생검이 고려되어야 한다.

Treatment strategy

1. Interferon

다른 치료 약제들에 비해 치료 기간이 짧고 resistant mutants가 없으며 치료에 대한 반응이 보다 연속성이 있다는 것이 장점이나 다른 약제들에 비해 많은 환자들에서 약물 부작용이 문제시되며 때로는 심각성을 가지기도 하고 합병증을 가진 환자에서는 사용할 수 없다는 것이 단점이다. 합병증이 없는 젊은 간질환 환자 중에서 장기간의 치료를 원하지 않는 경우나 2-3년 이내에 임신계획이 있는 환자, 약제 내성과 관련하여 앞으로의 치료에 제한을 받을 가능성을 가진 환자의 치료에 주로 사용한다.

2. Lamivudine

장점은 다른 약제에 비해 비용이 상대적으로 저렴하며, 다년간의 사용으로 안전성이 입증되어 임신 중에도 사용 가능하다는 점이다. Lamivudine은 바이러스 억제제 adefovir에 비해 빠르고 강력한 작용을 나타내지만 entecavir, telbivudine에 비해서는 작용 강도가 크지 않다. 단점은 약제 내성 발현율이 높다는 점이다. HBV 치료에서 lamivudine의 역할은 약제 내성 발현과 관련하여 entecavir, adefovir의 사용을 최소화 하도록 하는 것에 있으며 HIV 이중감염 환자에서도 사용되고 있다.

3. Adefovir

장점은 Lamivudine-resistant HBV 환자에서 사용 할 수 있다는 것과 lamivudine에 비해 내성 발현율이 낮다는 점이다. 그러나 상용량 내에서 바이러스 억제제가 느리게 나타나며 25%가량의 환자에서 minimal or no viral supression을 나타낸다. 비용 차이는 telbivudine에 비해서는 약간 높으며 lamivudine에 비해서는 2배가량 높다. Adefovir는 고용량에서 신 독성을 나타내고 내성은 1년간의 치료에서는 보고되지 않았으나, 5년간 치료받은 환자의 29%에서 보고되었다. Lamivudine-resistant HBV 환자에서 주로 병용 요법으로 사용된다.

4. Entecavir

장점은 antiviral activity가 크고 내성 발현율이 적다는 것이다. Entecavir는 Lamivudine-resistant HBV 환자의 치료보다는 HBV의 초기 치료에 더 큰 역할을 가지고 있다. 내성 발현율이 적고 작용 강도가 강한 것을 바탕으로 합병증을 가진 간경화 환자의 치료에 많이 쓰이나 안전성에 대한 충분한 연구는 아직 이루어지지 않았다.

5. Telbivudine

Telbivudine은 lamivudine, adefovir와 비교했을 때 antiviral effect가 약간 큰 것으로 나타났다. 그러나 telbivudine은 lamivudine과 유사한 내성 돌연변이를 나타내고 비용이 더 많이 든다. 그러므로 기본 요법으로의 역할이 제한된다.

6. Tenofovir

Tenofovir는 adefovir보다 강력한 항바이러스 효과를 가지고 wild-type에서 뿐만 아니라 lamivudine-resistant HBV 에서도 효과적인 virus 억제를 나타내며 lamivudine, telbivudine, entecavir 내성 환자에게 사용할 수 있고 이들 환자에서 추가적인 용법으로 더욱 선호된다. Adefovir에 적절히 반응하지 않는 환자에게 adefovir 대신으로 사용할 수도 있다.

Duration and treatment endpoint

1. HBeAg-positive chronic hepatitis - 치료의 종료는 HBeAg seroconversion 시점이다. 재발 방지를 위해 HBeAg seroconversion이 확인되고 난 후에도 6개월 동안 치료는 지속되어야 하며 hepatitis flares 생성을 막기 위해서 치료 중단 후에도 모니터링이 필요하다.

2. HBeAg-negative chronic hepatitis - 정해진 치료 종료시점은 없으며 HBsAg가 사라진 것을 확인하면 치료가 종료될 수 있다. HBeAg-negative chronic hepatitis는 장기간의 치료가 요구 된다. Adefovir를 5년간 사용한 경우 70%의 환자에서 biochemical remission 상태를 유지한 것으로 나타났다.

- 3. **Compensated cirrhosis** - 치료의 목적은 liver failure와 Hepato-Cellular Carcinoma를 막는 데 있다. 그러므로 장기간의 치료가 일반적으로 추천된다.
- 4. **Decompensated cirrhosis** - 장기간의 치료가 추천된다.

Counseling and prevention

하루 40g이상의 alcohol을 섭취하는 것이 간질환의 악화, HCC 위험 증가 등과 관련이 있으므로 심각한 간 손상이 있는 경우 금주가 반드시 필요하며 chronic HBV인 환자는 적절한 예방접종을 받아야 한다. HBV 보균자는 HBV를 다른 사람들에게 전파시킬 수 있음을 숙지해야 하고 성 접촉, 출산 전후, blood의 노출에 의한 전파도 주의해야한다. HBV 환자의 가족들 중에 혈청학적으로 HBV negative로 나타나면 반드시 vaccination 해야 하고 HBsAg positive인 임산부는 출산 후 신생아가 즉시 hepatitis B immune globulin과 vaccine 투여를 받을 수 있도록 HBsAg positive인 사실을 의료진들에게 출산 전 미리 알려야 한다.

- UpToDate, Anna SF Lok, MD, Last literature review version 16.3(9.29.2008) -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (2008/12/10 ~ 2009/1/9)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Palonosetron HCl	Aloxi® Inj 0.25mg	0.25mg/5ml	CJ	완제수입
Triptorelin acetate	Decapeptyl-Depot® Inj 3.75mg	3.75mg/PFS	페링	완제수입, 함량추가
Vancomycin	Vancocin C,P® Inj	500mg/V, 1g/V	Lilly	완제수입, 품목추가
Dexpanthenol	Bepanthen® Oint 5%	5% 30g/Tube	Bayer	완제수입
Hyaluronate Na	Hyalogel® Gel 0.2%	0.2% 15g/Tube	한미	원의전용, 품목대체
Tramadol HCl + Acetaminophen	Paramacet® Tab	37.5mg + 325mg	동아	품목추가
Tramadol HCl + Acetaminophen	Paramacet SEMI® Tab	18.75mg + 162.5mg	동아	품목추가
Clopidogrel resinate	Pregrel® Tab 75mg	75mg/T	중근당	품목추가
Nifedipine	Nifedipine® Tab 10mg	10mg/T	영일	품목대체
Lapatinib ditosylate	Tykerb® Tab 250mg	250mg/T	GSK	완제수입
Iron acetyl transferrin hydroglycerin	Bolgre® Sol 10ml	10ml/P	중근당	품목대체 (Albumax Sol 대체)
Levetiracetam	Keppra® Soln 100mg/ml	300ml/Bot	UCB	완제수입, 제형추가

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Citrulline maleate	Stimol® Sol	1g/10ml	한국팜비오	2008-3차 약사위원회 결정
rhEGF	Easycel® Sol 20ml	20ml/Bot	대웅	제조사 생산 중단 (대체약: Easycel® Sol 10ml)
Hyaluronic acid	Gengigel® Gel (원의)	100g/Tube	한미	제조사 생산 중단 (대체약: Hyalogel® Gel 15g)
Peritoneal dialysate	Gambrosol trio 40® (TB)	2L/Bag	한국팜브로	약제급여목록 삭제 (대체약: K-gambrosol TRIO 40®(2L))
Nifedipine	Nifedipine® Cap 10mg	10mg/C	영풍	약제급여목록 삭제 (대체약: Nifedipine® Tab 10mg)
Lidocaine HCl + Chlorhexidine HCl	Cathejell® Gel 12.5g	12.5g/EA	금청	수가 산정불가 품목 (고시 제2008-140호)
Coagulation factor VII	Novo Seven® Inj 240KIU	240KIU/V	GSK	일시적 공급중단에 의한 임시코드폐기 (대체약: Novo Seven® Inj 60KIU, 120KIU)

NEWS

| 약제팀소식 |

- 2009년 1월 10일(토) 서울아산병원 제1 연구동 소강당에서 이영희 약제팀장이 제5차 임상연구자 전문인력양성 교육에서 '임상시험약 관리'에 대해 발표하였습니다.