



Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2010년 4월 30일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 견진옥, 오연실, 전하진, 박순용

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

Topic News

해외 의약품 안전성 정보

■ Entacapone/carbidopa/levodopa (Stalevo®)

미FDA는 Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation - Parkinson's Disease (STRIDE-PD) 임상연구 자료를 분석하던 중 스타레보를 복용하는 환자에서 전립선암 발생 위험이 증가한 것으로 나타났다고 발표하였다. 스타레보 또는 콤파(Entacapone)를 복용하는 다른 임상연구에서는 전립선암 발생 위험이 증가되지 않았다고 밝히고, 이러한 상반된 결과에 대해 자료 검토 중으로 아직 어떤 결론도 내려지지 않았으므로 의료진은 이러한 위험 가능성을 인지하고 환자에서 전립선암 스크리닝에 대한 현행 지침 및 제품 라벨의 권고사항을 준수하도록 하고, 환자는 담당의와 상의없이 임의로 약물 복용을 중단하지 않도록 권고하였다.

- FDA, 31/MAR/2010 -

■ Propylthiouracil (Antiroid®)

미FDA는 Propylthiouracil 제품 라벨에 이 약을 사용하는 성인 및 소아 환자에서 심각한 간 손상, 급성 간부전 등의 보고(치명적인 사례 포함)에 대해 새로운 박스경고 추가되었다고 공지하였다. 갑상선기능항진증 치료를 시작할 때 Methimazole, 방사성 요오드, 또는 수술과 같은 다른 치료를 할 수 없는 환자에게 propylthiouracil을 사용하는 것이 적절하다는 내용과 함께 임신 1기에 methimazole을 사용할 경우 관찰되는 선천적 결손증 발생 위험 때문에 임신 1기 직전과 1기 기간(weeks 1~12)에 propylthiouracil이 치료제로 사용될 수 있다는 내용도 포함되었다.

- FDA, 21/APR/2010 -

■ Agalsidase beta (Fabrazyme®)

유럽의약품청(EMA)의 CHMP는 Cerezyme(imiglucerase)과 Fabrazyme(agalsidase beta)의 제조사인 Genzyme 사가 새로운 제조상의 문제로 인해 2010년 9월 말까지 약품 공급부족이 지속될 예정임을 알려왔다고 공지하였다. 두 약제 모두 유전적 효소 결핍 질환에 사용되는 약제로 Cerezyme은 Gaucher disease, Fabrazyme은 Fabry disease 환자에서 사용되며 품절기간동안 임시적인 치료법이 권장되어 적용되어왔으나, 감소된 Fabrazyme 용량 투여로 인해 약 12% 환자에서 질환이 악화된 것으로 보고됨에 따라 이러한 환자들에 대한 새로운 치료법이 추천되었으며, 그 내용은 아래와 같다.

- 소아 및 청소년(18세 미만)은 표준용량으로 2주에 1회 infusion 투여해야 한다.
- 이미 치료받았거나 안정화된 성인 환자는 2주에 한번 조정된 용량(0.3mg/kg)으로 투여될 수 있다.
- 조정된 용량으로 투여받는 환자를 포함하여 모든 환자는 면밀히 모니터링 되어야 하며, 모든 임상적인 파라미터를 포함한 의학적 검사가 2개월에 한번씩 수행되어야 한다. 혈중 GL-3 또는 뇨중 GL-3 levels 모니터링이 가장 중요한 항목중 하나이다.
- 감량 투여 환자 중 질병 악화가 증명되면 담당의는 Fabrazyme의 표준 용량을 투여하는 original treatment를 다시 시작하거나 Replagal과 같은 대체 치료제로의 전환을 고려해야 한다.

- EMA, 23/APR/2010 -

국내 의약품 안전성 정보

■ 사용상의 주의사항 변경

■ Risperidone (Risperdal Consta® 25mg, 37.5mg)

약품 라벨의 경고 항에 '정맥혈전증 위험 : 항정신병 의약품 사용과 연관성이 있는 정맥 혈전증이 보고되었다. 항정신병 의약품을 투여 받은 환자들 중 많은 수에서 정맥혈전증 위험성이 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험 요인을 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.'는 내용이 추가되었다.

- KFDA, 12/MAR/2010 -

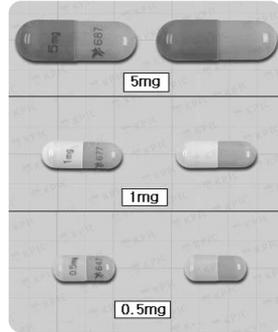
■ Orlistat (Xenical® Cap 120mg)

사용상의 주의사항 중 5.약물상호작용 항목에 '와르파린'이 '와르파린 및 경구 항응고제'로 변경되고 '경구 항응고제와 병용하는 환자는 지혈 변수의 변화를 조래하는 프로트롬빈수치 감소, INR 상승 및 불안정한 항응고제 치료효과가 오르리스타트와 항응고제를 병용 투여한 환자에서 보고되었으므로 혈액응고계수의 변화를 모니터링 해야 한다.'는 내용이 추가되었다. 또한 '이 약과 항간질제를 병용한 환자에서 경련이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았으나, 환자의 경련 발생빈도 및/또는 경증도의 변화를 모니터링 해야 한다.'와 '이 약과 아카보즈의 병용투여는 피하여야 한다.'는 내용도 함께 추가되었다.

- KFDA, 8/APR/2010 -

신약소개

Advagraf SR Cap
(아드바그라프 서방 캡슐)
(Tacrolimus)



1) **성상** : 흰색 분말이 든 노란색+주황색(0.5mg), 흰색+주황색(1mg), 회적색+주황색(5mg)의 경질캡슐

2) **약리작용**

- Calcineurin inhibitor, immunosuppressant agent
- Suppress cellular immunity (inhibit T-lymphocyte activation)
- Bind to an intracellular protein, FKBP-12 and complexes with calcineurin dependant proteins to inhibit calcineurin phosphatase activity

3) **적응증**

- Prevention of organ rejection in kidney or liver transplant recipient

4) **용법 용량**

- Kidney transplant : Initial dose 0.2~0.3 mg/kg Qd 이후 서서히 감량
- Liver transplant : Initial dose 0.1~0.2 mg/kg Qd 이후 서서히 감량
- Administer in the morning, on an empty stomach (1 hour before meals or 2~3 hours after meals)

5) **Pharmacodynamic/Kinetics**

- Absorption: Better in resected patients with a closed stoma; unlike cyclosporine, clamping of the T-tube in liver transplant patients does not alter trough concentrations or AUC
(Oral: Incomplete and variable; the rate and extent of absorption is affected by food and may be most pronounced with a high-fat meal)
- Distribution: Vd: Children: 0.5~4.7 L/kg; Adults: 0.55~2.47 L/kg
- Protein binding: 99%
- Metabolism: Extensively hepatic via CYP3A4 to eight possible metabolites (major metabolite, 31-demethyl tacrolimus, shows same activity as tacrolimus in vitro)
- Bioavailability: Children: 7~55%, Adults: 7~32%
- Half-life elimination: Variable, 23~46 hours in healthy volunteers; 2.1~36 hours in transplant patients
- Time to peak: 0.5~6 hours
- Excretion: Feces (~93%); urine (<2% as unchanged drug)

6) **Pregnancy Risk Factor** : C

7) **Lactation** :

- Excretion in breast milk unknown/not recommended

8) **Drug Interaction**

Tacrolimus 상승	Antidepressants (Serotonin reuptake inhibitor/antagonist), antifungal agents (azole derivatives, systemic), CCB(dihydropyridine, nondihydropyridine), CYP3A4 inhibitor (moderate~strong), dasatinib, fluconazole, grapefruit juice, macrolide antibiotics, metronidazole, P-glycoprotein inhibitors, protease inhibitors, sirolimus, temsirolimus, trastuzumab
Tacrolimus 하강	Caspofungin, cinacalcet, CYP3A4 inducer (strong), deferasirox, echinacea, P-glycoprotein inducer, phenytoin, rifamycin derivatives, St Johns wort
Tacrolimus에 의해 상승	Alcohol (ethyl), dabigatran etexilate, natalizumab, phenytoin, P-glycoprotein substrates, rivaroxaban, silodosin, topotecan, vaccine (live)
Tacrolimus에 의해 하강	Vaccines (inactivated)

9) **이상반응** (≥15% 빈도만 언급, 상세빈도 Insert 참조)

- Cardiovascular : Chest pain, hypertension, pericardial effusion (heart transplant)
- Central nervous system: Dizziness, headache, insomnia, tremor (headache and tremor are associated with high whole blood concentrations and may respond to decreased dosage)
- Dermatologic : Pruritus, rash
- Endocrine & metabolic : Diabetes mellitus, hyperglycemia, hyper-/hypokalemia, hyperlipemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia
- Gastrointestinal : Abdominal pain, constipation, diarrhea, dyspepsia, nausea, vomiting
- Genitourinary: Urinary tract infection
- Hematologic : Anemia, leukocytosis, leukopenia, thrombocytopenia
- Hepatic : Ascites
- Neuromuscular & skeletal : Arthralgia, back pain, paresthesia, tremor, weakness
- Renal : Abnormal kidney function, BUN increased, creatinine increased, oliguria, urinary tract infection
- Respiratory : Atelectasis, bronchitis, dyspnea, increased cough, pleural effusion
- Miscellaneous: Infection, CMV infection

10) **주의사항**

- 금기 : Hypersensitivity to macrolides, tacrolimus or any component of the formulation, K-sparing diuretic 투여중인 환자, pregnant women, galactose intolerance, Lapp lactose deficiency, 혹은 glucose-galactose malabsorption의 유전적인 문제가 있는 환자.

11) **함량 및 제형** : 0.5mg/C, 1mg/C, 5mg/C

* 참고문헌 : Package Insert

Drug Information Handbook 18th

www.uptodate.com

면역억제제(Immunosuppressants)

이식후 거부반응을 예방하고 치료하기 위한 면역억제제요법은 각 이식센터별로 다양하게 사용되고 있으며, 일차적인 목표는 면역 반응의 정도를 최소화하고 이식체의 비가역적인 손상을 예방하는 것이다. 이러한 면역억제제요법은 작용기전과 부작용이 다른 여러 약물을 병용 투여함으로써 면역억제제가 나타내는 부작용을 최소화하는 동시에 약물치료 효과를 최대화하려는 이론적 원리를 가지고 있다. 따라서 감염을 예방하고 여러 면역억제제의 독성을 피하며 이식체의 기능을 유지할 수 있는 적절한 면역억제 효과를 유지하는 것이 관건이다. 현재 임상에서 많은 약제들이 사용되고 있으며, 그 중 Calcineurin 억제제인 cyclosporine(CsA)과 tacrolimus(FK506), antimetabolites인 mycophenolate, 그 외 sirolimus 등의 작용기전 및 약물부작용에 대해 간단히 살펴보고자 한다.

1. Cyclosporine (CsA)

Cyclosporine(CsA)은 11개의 아미노산으로 구성된 중성의 소수성 고리형 펩타이드로 림프구를 저해하여 IL-2, IL-1, gamma-interferone의 합성을 감소시켜 T세포의 분화와 성장을 억제하고 단핵세포와 대식세포의 활성을 감소시킨다. 즉 CsA은 T세포에 의한 IL-2나 다른 cytokines의 생성을 억제함으로써 T림프구 증식을 억제한다. 이러한 작용은 CsA가 세포내 단백질인 cyclophilin과 결합해 cyclophilin-cyclosporine A complex를 형성하고 이 복합체가 calcineurin에 결합하여 인산화된 세포내 조절단백질인 NFATc(nuclear factor of activated T cells)를 NFATc로 탈인산화시키는 작용을 억제하게 되고 그 결과 NFATc가 IL-2 유전자 등에 대한 전사인자로 작용하는 것을 방해하여 T림프구의 활성화가 저해되고 면역반응이 일어나지 못하게 한다. CsA은 T림프구에 선택적으로 작용하기 때문에 골수억제 등의 부작용이 없고 과립구 기능을 잘 유지한다. CsA 투여 후 신기능 변화 및 빌리루빈 수치 상승에 대한 모니터링이 추천되는데, 두 가지 모두 약물의 용량과 관련있다. 급성 신독성은 혈관 수축 및 신장의 구심성 소동맥 허혈이 원인이며 이러한 급격한 변화는 가역적이나 너무 오래 지속되면 사구체 혈전을 동반한 비가역적 간질손상에 이르고 영구적인 질소혈증을 초래한다. 실제 임상에서 이러한 약물부작용은 다른 약제에 의한 부작용 또는 GVHD(Graft-versus-host disease)와 같은 질병 증상과 구분하기 어렵다. 다른 약물부작용으로는 고혈압, 고혈당, 두통, 다모증 외에 드물게 치욕비대, 여드름, 조갑 취약증, 오심, 구토 등이 있으며, 신경독성도 관심을 가져야하는 약물부작용중 하나이다. CsA에 의해 발생하는 고혈압은 혈중농도에 영향을 미치지 않으면서 항고혈압 효과가 좋은 nifedipine 또는 diltiazem 등과 같은 칼슘채널차단제 사용이 추천될 수 있다. CsA은 cytochrome P450에 의해 대사되는 약물로 많은 약물과 상호작용을 일으키기 때문에 다른 약물과 같이 투여할 경우 주의하여야 하며, 신독성이 있는 약물과 병용 시 신독성이 더 증가될 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.

2. Tacrolimus (FK506)

Tacrolimus는 Streptomyces tsukubaensis 발효액에서 발견된 macrolide계 항생제이다. 이것은 CsA와 화학구조는 다르나, 면역억제작용은 매우 유사하다. FK506은 FK 결합 단백질(FKBP)이라고 하는 세포내 단백질과 결합하여 복합체를 형성하여 calcineurin의 작용을 억제하며 IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- α gamma-INF 등의 T세포 활성화 초기단계에 관련된 cytokine들의 유전자 전사도 저해한다. FK506은 동종이식후 초기에는 정맥주사하고 이후에 경구제형으로 변경하여 복용하게 되는데 약물의 흡수가 담즙산염의 존재에 의존하지 않는다는 것이 CsA와 다른 점이다. FK506은 흡수된 후 광범위하게 체내에 분포되어 폐, 신장, 심장, 비장에서 가장 높은 농도로 발견되며, 혈중 적혈구에도 분포된다. 거의 대부분 간에서 대사되어 1%미만이 미대사체의 형태로 뇨로 배설되며 반감기는 약9시간으로 간기능이 저하된 환자에서는 더 길어진다. 장기이식을 받은 환자에서 보고되는 약물부작용은 대부분 신경독성, 신독성, 고혈당 등이며, CsA와 유사하게 serum creatinine concentration이 증가될 수 있는데, 이는 사구체 여과 감소에 따른 이차적인 증상으로 이해된다. 또한 정상 혈압이었던 환자에서 고혈압이 보고되기도 하는데 이때에는 칼슘채널차단제를 포함한 항고혈압약물이 치료제로 사용된다. 그 외에도 두통, 진전, 지각이상, 광선피로증, 정신상태 변화, 혼수 등을 포함한 중추신경계 증상 및 호흡곤란, 근골격근 통증, 가려움, 소화기계 불편감, 피로 등도 보고되고 있으며 환자에서 고칼륨혈증 유발여부가 모니터링되어야 한다.

3. Sirolimus

Rapamycin으로 알려진 sirolimus는 IL-2와 IL-4 증식 억제를 통해 T세포 활성을 억제하는 macrolide계 항생제이다. Sirolimus와 FK506은 동일한 세포내 결합단백질(FKBP)에 결합하나 면역억제기전은 분명히 구별된다. Sirolimus는 in vitro에서 조혈세포 및 림프계 세포 성장을 억제하며, G1에서 S phase로 진행되는 것을 억제하여 세포의 성장에 필요한 cyclin-cdk complex에 대한 신호에 간섭하는 것으로 알려져 있다. 세포주기 조절에 덧붙여 Sirolimus는 특별한 cytokine 반응을 조정하는 신호전달체계에 영향을 미친다. T세포 수용체를 통한 신호가 Sirolimus에 의해 영향을 받지 않는다 할지라도 CD28을 통한 신호가 sirolimus에 의해 억제되는 것이 CsA나 FK506과는 다른 점이다. CsA나 FK506은 신독성이 일반적인 약물부작용이나 sirolimus는 신독성은 드물고 간기능 수치 상승, 설사를 포함한 위장관계 부작용이 문제시 되고 있다. 그 외에 고트리클리세라이드혈증, 혈소판 및 백혈구 감소, 코피, 혈압 변화, 두통, 오심, 점막 자극, 감염 등도 약물 부작용에 포함된다.

4. Mycophenolate

Mycophenolate 약물은 현재 mycophenolic acid의 morpholinoethyl ester인 mycophenolate mofetil(MMF)과 mycophenolic acid(MPA)의 나트륨염 두 가지로 사용 중이며 항박테리아, 항진균, 항바이러스, 항종양, 면역억제 작용을 나타낸다. MMF는 흡수 후 체내에서 MPA로 가수분해된 후 면역억제작용을 갖는 활성체로 되며, 약물의 작용기전은 다음과 같다. 세포의 성장과 생존에 필수인 Purines은 de novo, salvage 두 가지 경로를 통해 생성되며, 림프구는 de novo 합성에 매우 의존도가 높고 그 외 다른 세포는 두 경로를 모두 이용하여 생성된다. 두 경로중 de novo pathway에 대해 살펴보면, adenosine triphosphate와 sugar ribose-5-phosphate로부터 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate(PRPP)가 생성되고 이것이 purine nucleotide 생성과정에 ribose phosphate을 제공하여 inosine monophosphate(IMP)이 되며 다시 inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH) 효소에 의해 guanosine monophosphate(GMP)로 전환되어 DNA를 합성하게 된다. 일반적으로 림프구가 자극되면 활발하게 PRPP, guanosines, deoxyguanosines이 증가되나, guanosines이 고갈되면 PRPP synthetase가 감소되어 T세포 활성화에 필요한 purine 합성이 억제된다. MPA은 de novo pathway에서 IMP을 GMP로 전환하는 효소인 IMPDH를 억제하여 GMP 합성을 방해함으로써 결국 purines 합성을 억제하게 된다. MMF의 중요한 약물부작용은 호중구감소증과 조혈계의 억제이며, 때때로 위장관계 약물부작용도 보고되고 있다. 이 약은 progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)와 관련있어 미FDA가 해당 약품의 라벨에 블랙박스 경고를 추가하도록 조치하였으며, 임신부 사용에 대한 pregnancy risk factor는 D로 분류되어 있다.

< Reference >

- Nelson J Chao, MD, overview of immunosuppressive agents used for prevention and treatment of graft-versus-host disease, www.uptodate.com(last literature review version 18,1:JAN,2010)
- 오정미, 장기이식, 약물치료학 2006;30:387-393

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (3/27 ~ 4/26)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Sodium Phenylbutyrate	Buphenyl [®] Tab 500mg	500mg/T	글로벌라이프/호인메디비즈	완제수입, 희귀약품 비재고 품목
Zidovudine	Azidomine [®] Cap 100mg	100mg/C	슈넬	품목대체
Ammonium lactate	Ammonium lactate [®] Lo.	12% 225g/BOT	Taro/명지	완제수입, 품목대체, 일반약

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Doxazosin mesylate	Cadil [®] Tab	1mg/T 2mg/T	바이넥스	2009-3차 약사위원회 결정 (대체 : Thrupas [®] Cap 4mg)
Doxepin	Lucepin [®] Cr 10g	10g/Tube	삼천당	제조사 생산 중단
Cefoperazone + Sulbactam	Ceperatam [®] Inj 500mg	250 + 250mg/V	하원	제조사 생산 중단
Parnaparin Sod.	Fluxum [®] Inj	0.3ml/PFS 0.4ml/PFS 0.6ml/PFS	대원	제조사 생산 중단
Vacc.Japanese Encephalitis	JEVAX [®] Inj 0.5ml	0.5ml/V	한국백신	제조사 일시 품절
Zidovudine	Zidovudine [®] Cap 100mg	100mg/C	유한	정부 무상 지원 중단