



# Pharmacy Newsletter

- 발행일 : 2010년 8월 31일
- 발행인 : 이영희
- 발행처 : 아주대학교병원 약제팀
- 편집인 : 건진옥, 오연실, 전하진, 김민정

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

## Topic News

### 해외 의약품 안전성 정보

#### ■ Lamictal® (Lamotrigine)

미FDA는 2세 이상 소아의 간질, 성인의 양극성 장애에 치료에 사용되는 라미탈이 무균수막염(Aseptic meningitis)을 유발할 수 있다고 발표하였다. 이는 1994년 12월부터 2009년 11월까지 라미탈을 복용한 환자에서 보고된 무균수막염 40여건을 검토한 결과로 두통, 발열, 목 경직, 오심, 구토, 발진, 광과민증 등의 증상이 보고되었으며, 해당 제품 라벨에 반영될 예정이다. 무균수막염은 신속하게 치료가 시작될 수 있도록 빠르게 진단하는 것이 중요하므로 라미탈을 복용하는 환자는 증상이 나타나면 즉시 담당의와 상담하도록 하고, 수막염이 의심되면 다른 원인이 있는지 평가한 후 바로 치료를 시작하여야 하며, 수막염의 다른 분명한 원인이 없을 때 약물 복용 중단을 고려하도록 권고하였다.

- FDA, 12/AUG/2010 -

#### ■ Stalevo® (Carbidopa/levodopa and entacapone)

미FDA는 스타레보를 복용하는 환자가 시네메트(Carbidopa/levodopa)를 복용하는 환자에 비해 심혈관계 유해사례(심정지, 뇌경색, 심혈관계 사망) 발생 위험이 증가될 수 있다는 임상시험 자료를 평가 중에 있다고 발표하였다. Stalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation - Parkinson's Disease (STRIDE-PD trial)는 평균연령 약 60세인 파킨슨 환자를 대상으로 스타레보(313명)와 carbidopa/levodopa(372명)를 2,6~4년동안(평균 2.7년) 투여하여 두 군을 비교한 연구로 스타레보 투여군에서 심근경색 7건과 심혈관계 원인으로 인한 사망 1건이 보고된 반면, carbidopa/levodopa 투여군에서는 1건도 보고되지 않았다. 이 연구 결과로 FDA는 15개 임상시험 자료의 메타분석을 시행하게 되었으며, 그 결과 심혈관계 사례가 스타레보 투여군은 27건, carbidopa/levodopa 투여군은 10건이 보고되어 relative risk가 2.46(RR, 95% CI:1.19, 5.09)이었으나, STRIDE-PD trial을 메타분석에서 제외하면 두 군의 RR이 1.67(95% confidence interval: 0.77, 3.61)로 유의한 차이가 없었다. 이러한 여러 한계로 인해 결론을 내리기 어렵다고 밝히고 아직 검토가 진행 중이므로 담당의는 환자를 정기적으로 모니터링하고, 환자는 임의로 약물 복용을 중단하지 않도록 당부하였다.

- FDA, 20/AUG/2010 -

### 국내 의약품 안전성 정보 - 의약품 안전성 서한 및 사용상의 주의사항 변경

#### ■ Risedronate Sodium - 사용상의 주의사항 변경

이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 경구용 비스포스포네이트를 투여 받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도궤색 또는 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연하곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화과 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230ml)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 경구용 비스포스포네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다.

- KFDA, 4/AUG/2010 -

#### ■ Midron® (Midodrine hydrochloride) - 의약품 안전성 서한

최근 미FDA에서는 기립성 저혈압 치료제로 승인된 미도드린염산염 제제에 대해 "제품 승인 후 의무적으로 시행해야 하는 유익성 입증 연구를 실시하지 않았다"는 사유로 제품 승인 철회를 제안하였으며, 현재 미도드린 제제를 복용중인 환자는 복용을 중단하지 말고 다른 치료제에 관해 의료전문가와 상의할 것을 당부하면서 관련 제조업체에 공청회 신청 및 자료(의견) 제출 기회를 부여한 후 최종 시판권 철회여부를 결정하게 될 예정이다. 이에 식약청(KFDA)은 국외 조치사항 및 국내 부작용 보고자료 분석, 필요시 중앙약사심의위원회 자문 등 안전성 및 유익성 전반에 대한 종합 검토를 거쳐 필요한 조치를 취할 계획으로 다른 처방 대안이 없는 심각한 질병 또는 생명을 위협할 수 있는 긴박한 상황에 있는 환자 등 반드시 사용이 필요한 경우 외에는 원칙적으로 처방 및 조제를 자제하고 가급적 대체 약품을 검토하도록 당부하였다.

- KFDA, 17/AUG/2010 -

신약소개

Inovelon<sup>®</sup> Tab (Rufinamide)  
(이노베론<sup>®</sup> 정, 희귀의약품)



1) **성상** : 양면이 불록하고 분할선이 있는 분홍색의 타원형 필름 코팅정

2) **약리작용**

- Anticonvulsant, Triazole Derivative
- Exact mechanism is unknown
- In vitro, it prolongs the inactive state of the sodium channels, thereby limiting repetitive firing of sodium-dependent action potentials mediating anticonvulsant effects.

3) **적응증**

- 4세 이상의 환자에서 Lennox-Gastaut syndrome과 관련된 간질 치료 시 부가 요법

4) **용법 용량**

- 1일 2회 음식물과 함께 복용
- 투여중단 시 서서히 중단

4세 이상 30kg 미만 소아	Valproic acid 투여하지 않는 환자	Initial 200mg/day 이틀 단위로 200mg/day씩 증량 (Max. : 1,000mg/day)
	Valproic acid 투여하는 환자	Initial 200mg/day 이틀 단위로 200mg/day씩 증량 (Max. : 600mg/day)
4세 이상 30kg 이상 소아~성인	Initial 400mg/day 이틀 단위로 400mg/day씩 증량 (최대권장용량 다음표 참조)	

〈체중범위에 따른 최대권장용량〉

체중 범위	최대권장용량(mg/day)
30.0 ~ 50.0 kg	1,800
50.1 ~ 70.0 kg	2,400
70.1 kg ~	3,200

〈용량 조절〉

노인	65세 이상의 환자에서 용량 조절 불필요
신장에 환자	용량 조절 불필요
간장애 환자	경등~중등도 - 주의. 용량조절 중증 - 권장되지 않음

5) **Pharmacodynamic/Kinetics**

- Absorption: Slow; extensive ≥85%; increased with food
- Distribution: Vd: 50 L
- Protein binding: 34%, primarily to albumin
- Metabolism: Extensively via carboxylesterase-mediated hydrolysis of the carboxylamide group to CGP 47292 (inactive metabolite); weak inhibitor of CYP2E1 and weak inducer of CYP3A4

- Bioavailability: Extent decreased with increased dose
- Half-life elimination: 6~10 hours
- Time to peak, plasma: 4~6 hours
- Excretion: Urine (85%, ~66% as CGP 47292, <2% as unchanged drug)

6) **이상반응**

- Increased Effect/Toxicity : Divalproex, valproic acid
- Rufinamide may increase the level/effects of : Phenobarbital, phenytoin
- Decreased Effect : Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone
- Rufinamide may decrease the level/effects of : Carbamazepine, ethinyl estradiol, norethindrone, saxagliptin

7) **주의사항**

- Cardiovascular: QT shortening (46~65%; dose related)
- Central nervous system: Headache (16~27%), somnolence (11~24%), dizziness (3~19%), fatigue (9~16%), ataxia (4~5%), seizure (children 5%), status epilepticus (~4%), aggression (children 3%), anxiety (adults 3%), attention disturbance (children 3%), hyperactivity (children 3%), vertigo (adults 3%)
- Dermatologic: Rash (children 4%), pruritus (children 3%)
- Gastrointestinal: Vomiting (5~17%), nausea (7~12%), appetite decreased (1~5%), abdominal pain (3%), constipation (adults 3%), dyspepsia (adults 3%), appetite increased (≥1%)
- Hematologic: Leukopenia (≤4%), anemia (≥1%)
- Neuromuscular & skeletal: Tremor (adults 6%), back pain (adults 3%), gait disturbance (1~3%)
- Ocular: Diplopia (4~9%), blurred vision (adults 6%), nystagmus (adults 6%)
- Otic: Otitis media (children 3%)
- Renal: Pollakiuria (≥1%)
- Respiratory: Nasopharyngitis (≥5%), bronchitis (children 3%), sinusitis (children 3%)

8) **Pregnancy Risk Factor & Lactation**

- 금기 : Triazole derivatives 또는 부형제에 과민증이 있는 환자, 선천성 QT-interval 단축 증후군 또는 그러한 가족력(Familial short QT syndrome)이 있는 환자, 선천적 galactose 불내성, lactose 분해효소 결핍증 또는 glucose-galactose 흡수장애가 있는 환자

9) **Pregnancy Risk Factor : C**

10) **Lactation**

- Excretion in breast milk unknown/not recommended

11) **함량 및 제형**

- 200mg/T, 400mg/T

\* 참고문헌 : Package Insert

Drug Information Handbook (19th Edition)  
www.uptodate.com

## Rufinamide of generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome

Lennox-Gastaut syndrome은 EEG상에서 slow spike-and-wave와 같은 특징적인 소견을 보이고 복합형 발작(강직성, 비정형성 발작, 쓰러지는 형태의 발작)을 동반하는 심각한 형태의 소아간질로 하루에도 발작 발생 빈도가 높으며 지능 발달에도 영향을 미친다. 이 증후군은 간질인 소아의 1-4%정도에서 나타나며 소아사망 원인 중 높은 순위를 차지한다. 일부 간질 치료약이 효과가 있는 것으로 확인되었지만 완벽하게 발작을 조절하지는 못하며 심각한 부작용을 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. Rufinamide는 triazole 유도체로 화학 구조상 다른 간질 치료제와 유사성이 없는 약물로 나트륨 채널의 비활성화 상태를 유지함으로써 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 동물실험에서 광범위한 항진간 효과를 발휘하였고, 부분발작인 성인 환자에서 부가요법제로서의 효과 및 내약성이 증명되었다. 이러한 Rufinamide의 연구결과를 바탕으로 Lennox-Gastaut syndrome 환자의 보조치료제로서 유효성과 내약성을 평가할 필요성이 대두되어 본 연구가 수행되었다.

### < Methods >

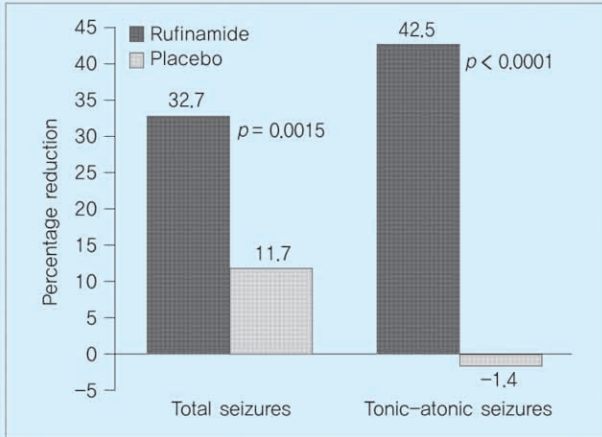
- **Patients** : International League Against Epilepsy classification에 의해 Lennox-Gastaut syndrome로 진단받은 4-30세의 환자 중 복합형 발작 history가 있고 baseline period 28일전 한 달간 최소 90회의 발작이 발생한 병력이 있는 환자 139명을 대상으로 하였다. 연구 시작 전 6개월 이내에 EEG상에서 slow spike-and-wave (<2.5 Hz)형태가 관찰되었고 몸무게가 18kg 이상, 1-3개 종류의 항간질약을 복용하며(3가지를 넘는 경우 부적합), CT 스캔이나 MRI에서 진행성 병변이 없고, baseline 전 30일 이내에 전신 간대성의 지속적 발작 경험이 없는 환자가 연구에 포함되었으며, 임신부 또는 가임여성, 발작에 대해 명확한 병인이 있는 환자는 제외하였다. 이러한 기준으로 선정된 총 139명의 환자를 Rufinamide 투여군에 74명, 위약 투여군에 64명 무작위 배정하였다.
- **Procedures** : 본 연구는 1998년 3월에서 2000년 9월까지 총 9개국 36센터에서 진행되었고, 28일의 Baseline periods 이후 84일간의 double-blind, placebo-controlled, parallel-group treatment period로 진행되었다. Baseline 방문 시 환자는 신체적, 신경학적 검사를 받았으며, 혈액샘플을 채취하여 복용중인 항간질약의 혈중농도, 혈액학적 검사, 생화학적 검사를 시행하였다. 28일의 관찰 기간을 거친 후 환자는 Rufinamide 또는 위약 투여군에 무작위 배정되어 용량 조정 14일을 거쳐 유지용량으로 70일간 복용하여 총 84일동안 약물을 투여받았다. Rufinamide는 1정당 100mg, 200mg, 400mg의 세 가지 함량으로 제공되었으며, 환자의 몸무게에 기초한 용량으로 시작하여 증량하되 1일 최대 45mg/kg까지 허용하였고, 용량 조정기간의 마지막 날(14일째) 투여된 용량을 환자의 maintenance period의 용량으로 설정하였다.
- **Efficacy and safety assessments** : 환자는 치료군에 무작위 배정된 뒤 0,7,14,28,56,84일째에 병원을 방문하도록 하였다. 날마다 발작의 빈도와 부작용을 부모 또는 보호자가 기록하도록 하여 방문시마다 검토하였으며, 신체적, 신경학적 검사 및 항진간제의 혈중농도, 임상 검사 등의 혈액검사도 매번 실시하였다. 발작의 심각성과 환자 상태는 연구 마지막에 매우 많이 개선됨, 많이 개선됨, 약간 개선됨, 변화 없음, 약간 악화됨, 많이 악화됨, 매우 악화됨의 7개로 평가하였다(seven-point Likert scale).
- **Statistical analysis** : 환자수는 Rufinamide 투여군이 위약군에 비해 발작의 빈도를 22.5% 이상 감소시킬 것으로 예상되는 크기로 설정하였다. 효과면에서 3가지 주요 평가 사항은 28일간 총 발작과 강직성-비강직성 발작의 빈도, 발작빈도가 최소 50% 감소하는 정도, 28일간 발작의 빈도 퍼센트이다. 각 그룹간의 차이는 Wilcoxon rank sum test, 치료에 대한 반응은 logistic regression model을 사용하였고, 발작 형태의 비율변화와 총체적 평가를 위한 복합 점수는 Wilcoxon's rank sum test( $p < 0.05$ , two sided)를 이용하였다. Baseline에서의 두 구간 성별과 인종을 비교하기 위해 Fisher exact test를, 나이, 몸무게, 28일마다의 발작 빈도를 비교하기 위해서는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 평가하였다.

### < Results >

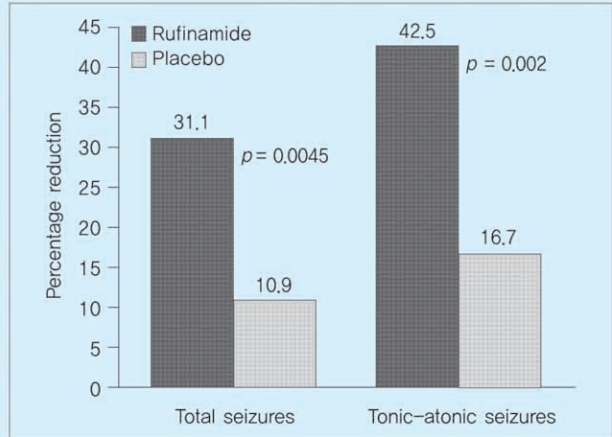
두 치료군간 Baseline 특성은 유사하였고, 남자 환자가 더 많았다. 평균 연령은 12세, 평균 몸무게는 34.7kg였으며, 병용약제로는 Valproic acid, lamotrigine, topiramate가 가장 높은 빈도로 사용되었다. Rufinamide 투여군중 부작용(6명), 불만족스런 치료 효과(3명), 동의 철회(1명) 등의 사유로 10명이 치료를 중단하였고, 위약 투여군에서는 프로토콜 위반(2명), 불만족스런 치료 효과(1명), 행정적 문제(1명), 동의 철회(1명) 등의 이유로 총 5명이 치료를 중단하였다.

평균 발작 횟수는 Baseline과 비교하였을 때 rufinamide 투여군에서는 28일간 205회(baseline: 290회), 위약 투여군에서는 205회(baseline: 204회) 측정되었다. 총 발작 횟수의 평균 감소 퍼센트는 Rufinamide 투여군은 32.7%, 위약군은 11.7%( $p = 0.0015$ )로 나타났다. 강직성-비강직성 발작의 경우 Rufinamide 투여군은 42.5% 감소, 위약군은 1.4% 증가를 보였으며( $p < 0.0001$ )(그림1), rufinamide 투여군에서 소발작, 비정형성 소발작의 감소( $p < 0.03$ )와 비강직성 발작의 감소( $p < 0.02$ )를 보였다. Baseline 기간과 비교하여 28일간 강직성-비강직성 발작의 빈도를 최소 50%감소시킨 비율은 rufinamide 투여군이 위약군에 비해 훨씬 높았다(42.5% vs 16.7%, OR, 3.81;  $p = 0.002$ ). 마찬가지로 총 발작의 횟수가 최소 50% 감소한 비율은 31.1%와 10.9%, Tonic-atonc seizure은 42.5%와 16.7%로 rufinamide 투여군에서 훨씬 높았다( $p = 0.0045$ )(그림2). 연구 종료시점에서의 발작 심각도 향상은 Rufinamide 투여군 53.4%, 위약투여군 30.6%로 눈에 띄는 결과를 보였다( $p = 0.0041$ ).

부작용은 두 군에 속한 환자의 10%이상에서 보고되었는데, 졸림과 구토가 Rufinamide 투여군에서 더 흔하게 보고된 것을 제외하고는 총 부작용 발현 빈도는 유의한 차이가 없었다. Rufinamide 투여군에서 41명(55.4%), 위약 투여군에서 28명(43.8%)이 적어도 1회 이상 약물부작용 의심 증상을 경험하였으며, 6명이(모두 rufinamide 투여군) 약물부작용 때문에 참여를 중단하였다. Rufinamide는 vital sign, 신체검사, EKG 기록, 시험 결과 등의 임상적 중대한 변화와 관련이 없었으며, 인지능 및 정신계와 관련된 부작용은 더 낮게 나타났고(17.6% vs 23.4%), 정신 운동의 과잉 활동(n=3)이 가장 많이 보고된 반면, 위약 투여군에서는 공격성, 무기력, 기면의 보고가 많았다. Status epilepticus는 rufinamide 투여군에서 3명 보고되었고, 위약 투여군에서는 1명도 보고되지 않았다. 유지기간동안 Rufinamide의 혈중 농도는 4.95-48.15ug/ml 이었다. 양쪽 그룹 모두 87% 이상의 환자들이 최소 12주 동안 연구 약물로 치료를 받았고, 평균 노출 기간은 84일로 두 그룹 모두 동일하였으며 rufinamide는 다른 항간질제의 농도에 영향을 미치지 않았다.



(그림 1)



(그림 2)

<Discussion>

본 연구에서 Rufinamide는 Lennox-Gastaut syndrome인 환자에게 부가요법제로 효과적이고 45mg/kg/day 용량에서도 내약성이 좋은 것으로 나타났으며, 위약 투여군과 비교하여 총 발작 횟수와 강직성-비강직성 발작의 빈도가 더 많이 감소한 결과를 보였다. 또한, Rufinamide 병용 시 다른 항간질제의 용량 변경이 필요하지 않았는데, 이로써 Lennox-Gastaut syndrome 환자 치료에 가장 많이 사용되는 세 가지 약제인 topiramate, lamotrigine, valproic acid 의 혈중농도에 미치는 영향을 고려할 필요가 없는 점이 증명되었다.

- T. Glauser, G. Kluger, et al., Neurology 2008 May 20;70(21):1950-8. -

Pharmacy News Brief

<약품변경사항> (7/24 ~ 8/23)

1) 신규입고약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Ursodeoxycholic acid	Ursa <sup>®</sup> Tab 200mg	200mg/T	대웅	함량추가, 일반약
Vacc.Pneumococcal	Prevenar 13 <sup>®</sup> Inj	0.5ml/PFS	Wyeth/대웅	품목대체, 비급여
Darbepoetin α	Nesp <sup>®</sup> Inj 120mcg	120mcg/1ml/PFS	Kyowa Hakko/제일기린	완제수입, 품목대체

2) 코드폐기약품

성분명	약품명	함량 및 제형	제조사	비고
Darbepoetin α	Aranesp <sup>®</sup> Inj	20mcg/0.5ml/PFS 40mcg/0.4ml/PFS	제일기린	제약사 수입원 변경 (대체 : Nesp <sup>®</sup> Inj 20/30/40/60/120mcg)
Pilocarpine	Salagen <sup>®</sup> Tab 5mg	5mg/T	현대	2010-1차 약사위원회 결정 (대체 : Pilogen <sup>®</sup> Tab 5mg)