EULJI MEDICAL CENTER

의약정보

Vol.24,No.88, 2020

2020년 12월

Contents

· 의약뉴스 1
· Q & A 2
· Journal Review 3
· Special issue 4-5
· 신약 Review 6
· 약제부 알림 7

▶ 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) 안정성 서한(10/17)

- 미국 FDA는 임신 20주 전후에 NSAIDs 사용시 태아에게 드물지만 심각한 신장문제를 야기할 수 있음을 경고함

[전문가를 위한 정보]

* 이에 식약처는 임신 20~30주에 NSAIDs 처방을 제한하고, 30주 이후에는 처방을 피할 것을 권고함
* 처방이 필요하다고 판단시에는 가능한 최단기간, 최소유효용량으로 사용을 제한하고, 치료가 48시간 경과할 경우 양수 초음파검사를 고려하고 양수과소증이 확인될 경우 사용을 중단할 것을 권고함
* 예외) 81mg 저용량의 아스피린 사용하는 경우에는 적용되지 않음

▶ 메디톡신 주 제조/판매/사용중지 안정성 서한(10/19)

- 원내 해당의약품 : Meditoxin 200units
- 식약처는 국가출하승인 받지 않거나 표시기재를 위반(한글표시 없음)하여 판매한 (주) 메디톡스사의 메디톡신주에 대하여 회수/폐기 명령함

▶ 암브록솔 염산염 단일제(주사제) '용법/용량' 변경(10/19)

- 원내 사용 약품명 : Ambroxol HCl inj.
- 변경내용

기허가사항	변경사항
성인 : 피하, 근육 또는 천천히 정맥주사한다. 소아 : 정맥 또는 근육주사한다.	성인, 소아 : 천천히 정맥주사한다.

▶ 케타민염산염 주사제 '사용상의 주의사항' 변경(11/4)

- 원내 해당의약품 : Ketamin inj.
- 변경내용 (신설)
  1) 바소프레신과 병용투여시 고혈압과 빈맥이 나타날 수 있다.
  2) 테오필린 또는 아미노필린과 병용투여시 발작역치를 낮출 수 있으므로 대체제 사용을 고려해야 한다.

Q & A

Q : 아킨지오 캡슐 개봉 후 내용물 분쇄 가능한가?

A : 아킨지오 캡슐 내에는 원형정제 3개, 연질캅셀 1개가 들어있으며, 연질캅셀을 분쇄시 약효손실이 우려되어 권장되지 않는다.
약을 삼키기 어려운 환자라면 주사제로 대체할 것을 권장한다.

	성분명	
아킨지오 캡슐	**Netupitant**	**Palonosetron**
원내 대체가능 주사제	Emend inj. (Fosaprepitant)	Aloxi inj. (Palonosetron)

Q : 원내 Dactinomycin 제제가 있는가?

A : 국내에는 희귀의약품센터에서 2020년 11월 1일부터 유나이티드제약사에 위탁 제조하여 생산한 '한국유나이티드 닥티노마이신 주'를 공급하고 있다.
절차) 도매상 및 요양기관에서 발주서 작성하여 희귀의약품센터에 팩스발송 약품입고) 주문 후 약 1주일 소요

Q : 유박스 비 2차접종이 늦어져서 1차 접종 후 8개월 후에 접종하였다. 다음 3차는 언제 접종해야 하는가?

A : 질병관리본부 예방접종 도우미 - B형간염 예방접종 지침

기본접종 권고일정	
2차 : 1차접종 1개월 후	**3차 : 1차접종 6개월 후**

[권장접종시기보다 지연된 경우]
처음부터 다시 접종할 필요가 없으며, 최소 접종간격 유지하여 접종한다.
1차 접종하고 지연이 된 경우 가능한 빨리 2차 접종하고, 3차 접종은 적어도 2개월 간격을 두고 접종한다.

Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273(Moderna) Vaccination

Alicia T. Widge, M.D., Nadine G. Rouphael, M.D.Lisa A. Jackson, M.D., M.P.H.,
Evan J. Anderson, M.D.et al.,for the mRNA-1273 study group

우리는 최근 SARS-CoV-2 감염을 막기 위해 메신저 RNA 백신 mRNA-1273의 1단계 실험 결과를 보고했으며 그 중간 결과는 첫 번째 예방접종 후 57일간의 결과였다. 여기서는 34명의 건강한 성인 참가자에 1차 예방접종 후 119일 동안의(두번째 백신 투여 후 90일동안) 면역원성 데이터를 기술하였다. 이들 참가자는 100 μg 용량의 백신을 28일 간격으로 두 번 투여받았다. 참가자는 연령(18~55세, 56~70세 또는 71세 이상)에 따라 계층화하였다.

100μg 용량에서 mRNA-1273은 예상대로 높은 수준의 결합 및 중화 항체를 생성했고 이는 시간이 지날수록 약간씩 감소했지만, 부스터 백신 접종 후 3개월이 지나도 모든 참가자에서 높은 수준을 유지했다. Spike 수용체 결합 영역에 대한 결합 항체 반응은 효소 연계 면역항체 분석(ELISA)으로 평가하였다. 119일 시점에서 결합항체의 기하평균역가(GMT)는 18~55세 참가자에서 235,228 (95% 신뢰구간, 177,236~312,195), 56~70세 참가자에서 151,761 (95% 신뢰구간, 88,571~260,033), 71세 이상 참가자에서 157,946 (95% 신뢰구간, 94,345~264,420)로 나타났다.

119일 시점에서 참가자 전원에게서 혈청 중화 항체가 지속해서 검출됐다. 유사바이러스를 이용한 중화검사 결과, ID50(50% inhibitory dilution) GMT는 18세에서 55세 사이의 참가자에서 182 (95% 신뢰구간, 112 ~ 296), 56세에서 70세 사이 참가자에서 167 (95% 신뢰구간, 88 ~ 318), 71세 이상 참가자에서 109 (95% 신뢰구간, 68 ~ 175)로 나타났다. 살아있는 바이러스를 이용한 FRNT-mNG 측정평가에서 ID50 GMT는 같은 3개 그룹에서 각각 775(95% 신뢰구간, 560~1071), 685(95% 신뢰구간, 436~1077), 552(95% 신뢰구간, 321~9477)로 나타났다. PRNT 측정평가에서는 ID80 GMT가 430(95% 신뢰구간, 277~667), 269(95% 신뢰구간, 134~542), 165(95% 신뢰구간, 82~332)로 동일한 3개 그룹에서 각각 상승하였다.

119일 차의 이 같은 수치는 Covid-19에서 회복 중인 41개 대조군 패널의 결합 및 중화 GMT 중위수(진단 후 중위기간 34일)를 상회하였다. 시험기간 동안 백신관련 부작용을 포함한 다른 심각한 부작용은 발견되지 않았다.

인간 내 SARS-CoV-2 감염에 대한 보호기전의 상관관계는 아직 확립되지 않았지만, 이러한 결과는 예상한 바와 같이, 결합 및 중화 항체 역가의 소량 감소에도 불구하고 mRNA-1273이 지속적인 체액성 면역을 제공할 수 있는 잠재력을 가지고 있음을 보여준다. 자연감염은 다양한 항체의 수명을 연장시키고 낮은 혈장 중화 활성상태에도 불구하고 강력한 B세포 반응을 유발할 수 있다. mRNA-1273에 대한 기억 세포 반응이 아직 정의되지 않았지만, 이 백신은 1차 백신 접종 43일 후, 1차 CD4 type-1 helper T세포 반응을 유도했으며, 백신으로 인한 B세포에 대한 연구는 현재 진행 중이다. 장기적인 백신 반응은 매우 중요하며, 13개월의 기간 동안 참가자의 안전성과 면역원성을 평가하기 위한 후속 분석이 진행 중이다. 우리의 연구 결과는 현재 진행 중인 3단계 실험에서의 100 μg mRNA-1273 사용을 뒷받침한다. 이 실험은 최근 중간 분석에서 94.5%의 유효율을 보이고 있다.

December 2, 2020
DOI: 10.1056/NEJMc2032195

혈우병 약제

혈우병은 혈액 내 제 8인자(Factor VIII)또는 제 9인자(Factor IX)의 부족으로 발생하는 출혈성 질환으로 Factor VIII 부족한 경우 혈우병 A, Factor IX 부족한 경우 혈우병 B라 부른다. 이중 혈우병 A는 전체 혈우병 환자의 80~85%를 차지한다. 혈우병의 치료는 부족한 인자를 보충하는 것으로, 혈우병의 중증도와 환자의 몸무게, 출혈의 중증도에 따라 투여량을 결정하게 되며, 유전자재조합 제품이 출시되면서 조기 관절변형을 막기 위해 예방적으로 인자를 투여하는 유지요법이 보편화되어 있다.
응고인자의 공급이 비교적 수월해지면서 출혈위험은 줄어들었지만 아직도 관절병증과 같은 만성적인 합병증은 여전히 문제가 되고 있다. 현재 가장 일반적으로 제안되는 유지요법의 표준지침은 25~40IU/kg의 응고인자 제제를 혈우병 A환자의 경우 3회/1주, 혈우병 B 환자의 경우 2회/1주 주사하는 것이다.

1. Ⅷ 응고인자 제제

원내에는 혈장유래 단클론항체 응고인자제제로 **Green Mono**와 유전자재조합 응고인자 제제 로 **Greengene F, Advate , Adynovate** 가 있다. 특히, Adynovate는 pegylation 기술을 이용하여 반감기를 1.4-1.7배 (Advate대비) 연장시킨 제제로, pegylation은 응고인자에 polyethylen glycol을 부착하여 청소수용체(clearance receptor)의 결합을 방해함으로써 혈중 응고인자의 반감기를 늘리고 면역원성을 감소시키는 기술이다.

유전자재조합 응고인자 제제			
약품명	Greengene F	Advate	Adynovate (특정)
판매회사	녹십자	다케다	다케다
성분명	beroctocog alfa (Factor Ⅷ)	recombinant antihaemophilic factor Ⅷ	recombinant antihaemophilic factor Ⅷ **PEGylated**
반감기(hr) *성인기준	12.53±2.36	12.0±4.2	14.7±3.8 peglyation : 반감기 연장(long acting)
효능	혈우병 A 환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상 생활 또는 수술 시 출혈 예방	혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)의 출혈의 치료 및 예방	혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제, 수술 전후 관리, 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법
용법	중증환자의 장기적 예방 20-40IU/kg 2-3일 간격 투여	예방적 투여 20-40IU/kg 격일투여(1주에 3-4회) * 6세이하: 20-50IU/kg	일상적 예방요법 12세이상 : 40-50IU/kg 주 2회 12세미만 : 55IU/kg 주 2회
투여방법	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ
보관	냉장(2-8℃) 보관	냉장(2-8℃) 보관	냉장(2-8℃) 보관

2. IX 응고인자 제제

원내에는 유전자재조합 응고인자 제제로 **Benefix, Rixubis** 가 있고, 올해 신약으로 Fc융합 단백기술 이용하여 반감기 연장시킨 **Alprolix**가 입고되었다. Fc융합 단백기술이란 혈액응고인자 IX에 면역글로불린(IgG1)의 Fc 영역을 결합시키는 것으로 융합체는 체내에서 FcRN수용체와 결합되어 혈액응고인자 IX가 세포내 리소좀에 의해 분해되는 것을 지연시키고 다시 혈액내로 순환되어 반감기가 연장된다.

유전자재조합 응고인자 제제

약품명	Benefix	Rixubis	Alprolix(특정)
판매회사	화이자	다케다	사노피 아벤티스
성분명	recombinant blood coagulation factor IX	recombinant blood coagulation factor IX, nonacog gamma	eftrenonacog alfa, factor IX **Fc fusion protein recombinant**
반감기(hr) *성인기준	24.9±4.5	26.7	86 FC 단백질결합 : 반감기 연장 (long acting)
효능	혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 유지(외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함)	혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법, 혈우병 B환자의 수술전후 관리	혈우병 B환자에서의 출혈억제 및 예방, 수술전후 관리(외과적 수술시 출혈억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법
용법	예방적 용량 - 일반적인 이차예방에 대한 임상시험에서의 평균용량: 40IU/kg(13~78IU/kg)을 3-4일 간격으로 투여	일상적 예방요법 치료경험있는 환자에 대한 투여량으로, 1) 만 12세 미만 : 주 2회 60-80IU/kg 2) 만 12세 이상 : 주 2회 40-60IU/kg	일상적 예방요법 - 권장초회 투여량 : 주 1회 50IU/kg 또는 10-14일 간격으로 1회 100IU/kg
투여방법	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ
보관	실온(2-30도)	실온(2-30도)	냉장(2-8℃) 보관

3. 우회치료제(Bypassing therapy agent)

우회제제(bypassing agent)는 출혈시 혈액응고기전에서 필요한 응고인자를 우회하여 작용하여 해당 결핍응고인자의 존재와 무관하게 작용하는 활성인자 및 다른 응고인자 제제를 말한다. 응고인자 치료 중 항체가 발생하면 고용량의 응고인자 투여로 적절한 응고인자 수치에 도달할 수 있지만 고용량의 응고인자 투여로도 효과가 없을시 우회제제를 선택할 수 있다. 현재 원내에 우회치료제로는 **Feiba (anti-inhibitor coagulant complex)** 가 있다.

4. 유전자치료(Gene therapy)

유전자치료는 질병을 유발하는 결핍되거나 기능하지 못하는 유전자의 기능을 대체할 수 있는 유전자를 도입하는 치료법으로 혈우병과 같은 단일 유전인자 질환의 경우 좋은 치료대상이 된다. 지난 수년간 혈우병에 대한 성공적인 임상시험이 진행되었고, 아데노 관련 바이러스(AAV)는 파보바이러스계열로 사람에게 비병원성으로 AAV벡터를 이용하여 응고기능에 필요한 F9, F8유전자를 도입하고자 하였다. 그 결과 F9임상시험에서는 도입유전자 발현이 14-81%, F8임상시험에서는 투여1년 후 고용량 투여대상자 7명 중 6명의 8인자가 50%이상으로 상당한 치료효과를 거두었다. 또한, 단회 정맥투여로 치료효과가 지속되는 장점이 있었다. 그러나 치료반응이 환자마다 다양하고 치료목표 수치가 정해지지 않은 등 과제들이 남아있어 지속적인 연구 및 개발이 필요하다.

▶ Alprolix inj. [특정/원외]

제조회사	사노피 아벤티스
약품코드	MALP250, MALP1000
성분/조성	Eftrenonacog alfa, factor IX Fc fusion protein recombinant * Fc 융합단백기술로 반감기 연장됨
적응증	B형 혈우병
용법/용량	* 일상적 예방요법 권장 초회 투여량은 **주 1회** 50IU/kg 또는 10-14일 간격으로 1회 100IU/kg투여
보관방법	- 차광냉장보관 - 조제된 주사액은 직사광선을 피하여 30℃ 이하 실온에서 3시간 이내로 보관가능하다. - 주사액 조제후 3시간 이내 사용되지 않은 약은 폐기해야 한다.

▶ Fibrovein 3% inj. [대체입고]

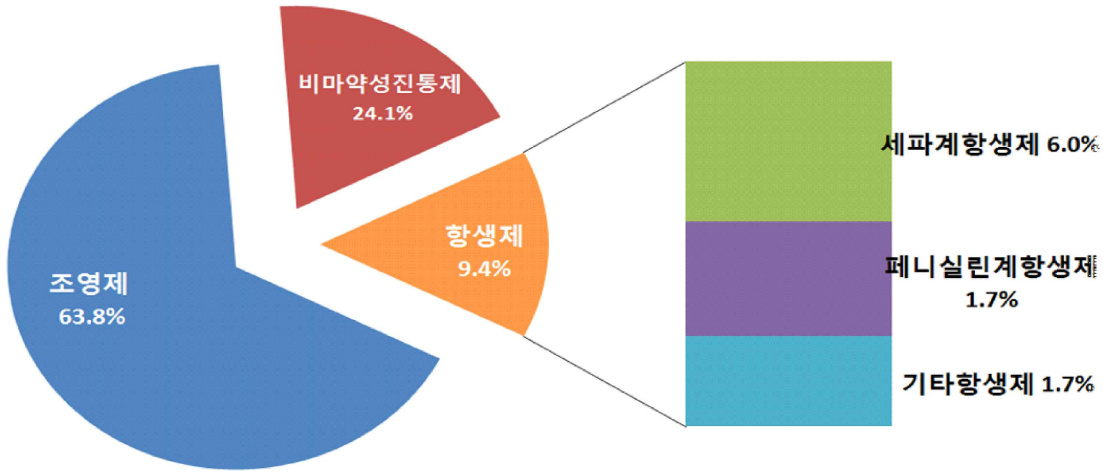
제조회사	금청약품
약품코드	MFIBRO
성분/조성	sodium tetradecyl sulfate concentrate 3% 61.22㎎/㎖ (Na tetradecyl sulfate 30mg)
적응증	압박경화요법에 의한 하지의 정맥류 처치
용법/용량	- 소정맥은 10mg/ml, 중/대정맥은 30mg/ml 농도로 0.5-2ml 투여한다. - 1개 정맥류 부위에 어느 농도의 약액도 2ml 이상 투여하지 않도록 하고, 30mg/ml 농도의 경우 1회 10ml이상은 주사하지 않는다. - 다음 시술 행하기까지 간격은 5-7일로 한다.
상호작용	- 경구용 피임제를 복용중인 환자는 투여전에 복용을 중단해야 한다.
DUR	연령금기 (3세미만 불가)
보관방법	차광/25℃이하 보관
비고	트롬보젝 3% 생산중단으로 대체입고

1. 2020년 3/4분기 ADR monitoring

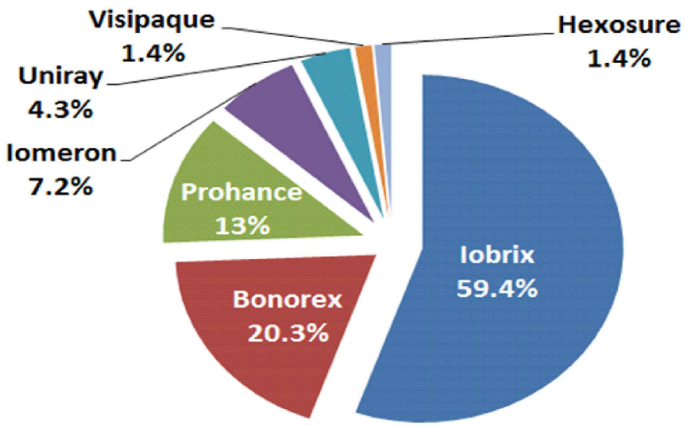
1) 보고현황

항 목	건 수
총 자문건수	132건 (조영제 74건)
원외보고 (한국의약품안전관리원)	120건

2) 원인약물 분류



3) 조영제별 분류



4) 특이사례 및 중증사례 보고

No	약품명	증상
1	Bropium inj.	두근거림, 고혈압
2	Triaxon 2g	호흡곤란, 식은땀
3	Tranexamic acid inj.	오심, 혀끝마비 증상
4	Fluorescite	발적 및 가려움(국소), 오심, 복통

대전을지대학교병원
대전을지대학교병원 약제부 의약정보실 | 302-799 대전광역시 서구 둔산서로 95
TEL : 042-611-3936
발행인 : 이광섭 편집인 : 오민아, 구지현, 홍석기