



Contents

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



▶ 의료용 마약류 항불안제 사전알리미(2단계) 시행 알림 및 협조 요청

식약처에서는 마약류 항불안제의 취급내역을 분석하여 오남용 의심 사례에 대하여 서면으로 통보하는 '사전알리미 제도'를 도입. 운영함에 따라 안전사용기준을 벗어나 항불안제를 처방한 1,148명의 의사에게 1단계로 정보제공('21.10.29)한 바가 있습니다.

이후 2개월간의 마약류 항불안제 관련 마약류통합관리시스템 처방 자료 분석 결과, 안전사용기준을 벗어난 처방을 한 것으로 확인된 367명의 의사에게 "사전알리미(2단계, 서면경고)"를 발송하였습니다.

"사전알리미(2단계, 서면 경고)를 수신한 의사의 항불안제 처방.사용 내역을 2022년 4월~5월 약 2개월간 모니터링하여 안전사용기준을 벗어난 처방이 지속적으로 확인되는 경우 현장감시 등 조치할 계획이므로 항불안제 안전사용기준을 준수하여 처방. 사용하도록 주의하여 주시기 바랍니다.

<분석 개요>

- o 취급(처방)일자:2021. 12. 1. ~ 2022. 1. 31 (2개월간)
- o "항불안제 안전사용기준 벗어난 처방"의 기준
 - 1) (기간) 3개월 초과 처방. 투약
 - 2) (비용) 4종 이상의항불안제 병용 처방. 투약

단, 안전사용기준을 벗어나 처방. 사용하여야 하는 의학적 사유가 있는 경우 2022. 5. 31.까지 의견서를 식약처(마약관리과)로 제출 가능합니다.

Q : 팩스로비드와 병용금지인 원내 약품은?



A : alfuzosin (Xatral XL[®]), pethidine, amiodarone (Cordarone[®]), dronedarone (Multaq[®]), flecainide (Tambocor[®]), propafenone (Rytmonorm[®]), colchicine (Colchine[®]), clozapine (Clozaril[®], Clzapine[®]), simvastatin, sildenafil (Viagra[®]), triazolam (Zolmin[®], Halcion[®]), carbamazepine (Tegretol[®]), phenobarbital, phenytoin, rifampicin (Rifampin[®])

Covid-19 외래 환자를 위한 경구 치료제 Molnupiravir

Angélica Jayk Bernal, M.D., Monica M. Gomes da Silva, M.D., Dany B. Musungaie, M.D., Evgeniy Kovalchuk, M.D., Antonio Gonzalez, M.D., et al., for the MOVE-OUT Study Group*

Covid-19 악화 위험성을 줄이기 위해 새로운 치료제가 필요하다. Molnupiravir는 코로나 바이러스 중증 급성 호흡기 증후군(SARS-CoV-2)에 활성을 가지는 저분자 항바이러스 전구체 경구약이다.

우리는 molnupiravir 치료의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해, 백신을 맞지 않은 Covid-19 확진자 중, 적어도 한 가지 이상의 중증 Covid-19 질환의 위험인자를 가진, 경증에서 중등증의 증상이 발현된 지 5일 이내의 외래 환자들을 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위, 위약-대조군 임상시험을 수행했다. 참가자들은 무작위로 molnupiravir 800mg 또는 위약을 하루 두 번 5일간 투여 받았다. 29일 내에 입원 또는 사망 발생 시 1차로 유효성을 평가한다. 이상반응 발생 시 1차로 안전성을 평가한다. 1550명 중 50%의 참여자(참여 목표)들이 29일간 임상시험 진행 시 중간 분석을 수행했다.

1433명의 참가자 중 716명은 molnupiravir를, 717명은 위약을 무작위로 투여 받았다. 성별의 불균형을 제외하고, 기본적인 특성은 두 그룹 간 유사했다. molnupiravir의 우월성이 중간 분석에서 입증되었다.; 29일 이내 입원하거나 사망하는 위험성은 molnupiravir군(385명 중 28명[7.3%])이 위약군(377명 중 58명[14.1%])보다 낮았다.(차이, -6.8 퍼센트 포인트; 95% 신뢰구간, -11.3 ~ -2.4; P=0.001). 무작위 배정을 받은 모든 참여자의 분석에서, 29일 내에 입원 또는 사망한 참여자 비율은 molnupiravir 그룹이 위약 그룹보다 낮았다. (6.8% [709명 중 48명] vs. 9.7% [699명 중 68명]; 차이, -3.0 퍼센트 포인트; 95% 신뢰구간, -5.9 ~ -0.1). 하위 그룹들의 분석 결과는 대부분 전체 결과와 연관이 높다.; 이전에 SARS-CoV-2 감염된 적이 있는 환자들, 바이러스 검출 수치가 낮은 환자들, 당뇨병 환자들 같은 어떤 하위 그룹에서 차이에 대한 점 추정치는 위약군과 유사했다. 29일 내에 molnupiravir 그룹에서 사망자가 1명 발생했으며 위약군에서는 9명 발생했다. 이상반응은 molnupiravir 군이 710명 중 216명(30.4%), 위약군에서 701명 중 231명(33.0%) 보고되었다.

molnupiravir를 일찍 투약하는 것이 백신을 맞지 않은 Covid-19 감염자들의 입원 및 사망 위험을 낮출 수 있다.

(Funded by Merck Sharp and Dohme; MOVE-OUT ClinicalTrials.gov number, NCT04575597. opens in new tab.)

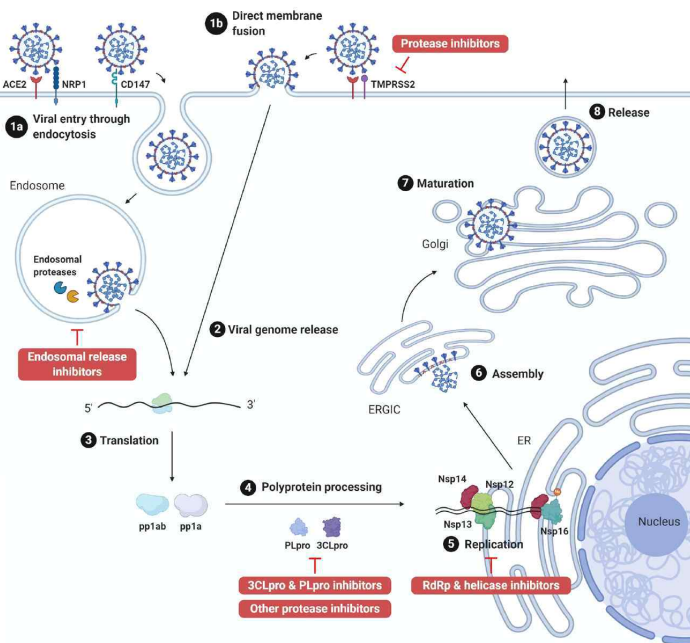
December 16, 2021

DOI: 10.1056/NEJMoa2116044

코로나19 경구용 항바이러스제 Paxlovid[®]와 Lagevrio[®]

현재 국내 허가 승인된 코로나-19 치료제는 **Veklury inj.[®]**(성분명:remdesivir)와 **Regkirona inj.[®]**(성분명: regdanvimab)로 모두 주사 제제로서, 감염 초기에 중증으로의 악화를 막고 감염 전파를 억제할 수 있는 외래처방이 가능한 **경구 치료제**의 필요성이 대두되었다.

식품의약품안전처는 질병관리청의 긴급사용승인 요청에 따라 코로나19 경구용 치료제인 미국 **화이자社** ‘**Paxlovid[®]**(성분명: nirmatrelvir+ritonavir)’의 **긴급사용 승인**(2021. 12. 27)이 결정되었으며 미국 **머크社**의 ‘**Lagevrio[®]**(성분명:molnupiravir)’에 대한 **긴급사용승인 타당성 검토**를 진행 중이다.



[SARS-CoV-2 Life cycle]

[항바이러스제 작용 기전]

① **복제 억제제(Replication inhibitor):** RNA 사슬에 대신 삽입되어 사슬 종결(chain termination) 또는 돌연변이(mutagenesis)를 유도한다.

- Remdesivir(Veklury inj.[®]), Molnupiravir(Lagevrio[®])

② **단백질분해효소 억제제(Protease inhibitor):** SARS-CoV-2는 핵심적인 단백질분해효소(protease)로서 main protease(Mpro)인 3 chymotrypsin-like cysteine protease(3CL protease, 3CLpro, nsp5)와 papain-like serine protease(PLpro, nsp3)를 가진다.

‘Paxlovid[®]’의 **nirmatrelvir**는 바이러스 복제에 필수적인 단백질 분해효소(3CL protease)를 저해하여 코로나 바이러스 증식을 억제한다. 강력한 CYP3A4 불활성화제인 Ritonavir와 병용하여 **nirmatrelvir**의 유효농도를 증가시킬 수 있다.

③ **침입억제제(Viral entry inhibitor):** SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질에 결합하는 단클론항체는 세포 침입에 필요한 ACE2와의 결합을 차단하여 바이러스의 진입을 막을 뿐만 아니라, 항체 Fc 부위의 효과기 기능을 통해 면역 반응을 유도한다고 알려졌다.

- Regdanvimab(Regkirona inj.[®])

[Paxlovid®와 Lagevrio® 비교]

약품명		Paxlovid® (Nirmatrelvir + Ritonavir)	Lagevrio® (Molnupiravir)
업체		Pfizer	MSD (Merck)
성분		Nirmatrelvir 150mg (분홍색 정제) Ritonavir 100mg (흰색 정제)	Molnupiravir 200mg (캡슐)
계열		SARS-CoV-2-3CL protease inhibitor	Ribonucleoside analog
작용 기전		필수적인 단백질 분해효소인 Mpro(3CLpro)제제로 nsp 생성을 차단하여 바이러스 복제 및 비리온 성숙을 억제함	Nucleoside 유사체로 바이러스의 RNA-의존성 RNA 중합효소(RdRp)에 의해 RNA 복제 중 삽입되어, 유전체의 돌연변이를 촉진 시킴
용법·용량		Nirmatrelvir 300mg(150mgX2정) 및 Ritonavir 100 mg(1정)을 1일 2회, 5일간 복용 - 식사와 관계없이 복용 - 코로나19 양성판정을 받고 증상발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 함 - 통째로 삼켜야 하며 씹거나 부수지 않아야 함 * 총 30정 복용	800mg (200mgX4캡슐)을 1일 2회, 5일간 복용 - 음식과 함께 또는 공복 복용 - 코로나19 양성판정을 받고 증상발현 후 5일 이내에 투여가 시작되어야 함 - 캡슐을 통째로 복용하여야 하고 열거나, 부수거나, 분쇄하지 않음 * 총 40정 복용
소아환자		12세 미만 소아 환자에 대한 안전성과 유효성 미확립	18세 미만 소아 금기 (동물 투여 시 뼈와 연골 독성이 관찰됨)
신장애		중등도의 신장애 환자(eGFR ≥30 <60 mL/min) : nirmatrelvir 150mg(1정)과 ritonavir 100mg(1정) 1일 2회로 감량하여 5일간 투여 중증 신장애(eGFR <30 mL/min): 투여가 권장되지 않음(자료 없음)	용량 조절 불필요
간장애		중증 간장애(Child-Pugh C등급) 환자: 투여가 권장되지 않음(자료 없음)	용량 조절 불필요
이상반응		Common: 설사, 미각이상, 근육통 Serious: 간염, 황달	Common: 설사, 구역, 어지러움, 두통
병용금기		alfuzosin(Xatral XL®), pethidine, piroxicam, amiodarone(Cordarone®), dronedarone(Multaq®), flecainide(Tambacor®), propafenone(Rytmonorm®), colchicine(Colchine®), clozapine(Clozaril®, Clzapine®), simvastatin, sildenafil(Viagra®), triazolam, midazolam, carbamazepine(Tegretol®), phenobarbital, phenytoin, rifampin, St. john's wort(hypericum perforatum)	Cladribine
승인 현황	국내	긴급 사용 승인(12.27)	긴급 사용 승인 검토 진행 중(2022.1.11)
	국외	미국 긴급 사용 승인(12.22), 이스라엘 긴급 사용 승인(12.26) 유럽 EMA에서 수시 동반 심사(11.19~)	영국 조건부 승인(2021.11) 미국 긴급 사용 승인(2021.12.23) 유럽, 일본 등 승인 신청

이 약물들은 중증으로 악화된 이후에 복용하는 경우 약효가 감소될 수 있으므로, 비교적 감염 초기(증상 발현 3-5일 이내) 복용함으로써 코로나19로 인한 입원 및 사망 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다. 단, 이들 약물로 인한 이상반응 발생 시에는 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr, 1644-6233)을 통해 신고 및 상담을 받을 수 있으며 의약품과 이상반응의 인과성이 인정되는 경우 피해보상이 가능하다.

출처: 식약처, 보도참고자료, 2021.11.18.
2021.12.27.

약학정보원, 신약평론, 2021.11.26.

(재)병원약학교육연구원 의약품정보과 2022.1.11



■ Iclusig tab 15mg, 45mg ponatinib 15mg, 45mg [원외]

제조회사	ARIAD Pharmaceuticals
성분/조성	ponatinib 15mg , 45mg
작용기전	tyrosine kinase inhibitor로 T315I를 포함한 천연 또는 돌연변이 BCR-ABL을 발현하는 세포의 생존력을 저해함 (in vitro) 또한 VEGFR, FGFR, PDGFR, EPH, SRC kinases, KIT, RET, TIE2, FLT3를 억제.
효능효과	1. 다른 TKI로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 2. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.
용법/용량	1. 만성 골수성 백혈병 (CML) - 1일 1회 45mg - 주요 세포유전학적 반응에 도달한 만성기 CML 및 가속기 CML 환자에 대한 감량 고려. - 3개월 (90일)까지 반응이 없다면, 투약 중단을 고려. 2. 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) - 1일 1회 45mg - 3개월 (90일)까지 반응이 없다면, 투약 중단을 고려.
주의사항	1) 고혈압 2) 췌장염 3) 신경병증 4) 안구 독성 5) 출혈 6) 동맥류 및 동맥박리 7) 체액저류 8) 심장 부정맥 9) 골수억제 10) 종양 용해 증후군 11) 배태자 독성 12) 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군(RPLS) 13) 상처치유장애 및 위장관 천공
이상반응	복통, 발진, 변비, 두통, 피부 건조, 동맥 폐쇄, 피로, 고혈압, 발열, 관절통, 오심, 설사, 리파아제 상승, 구토, 근육통 및 사지통증



■ Supect cap 100mg, 200mg radotinib hydrochloride 100mg [원외]

제조회사	일양약품
성분/조성	radotinib 100mg, 200mg
작용기전	만성 골수성 백혈병(CML)에서 필라델피아 염색체의 비정상적인 gene product인 BCR-ABL tyrosine kinase를 억제함
효능효과	만성골수성백혈병 (Chronic myeloid leukemia) - 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인 환자의 치료
용법/용량	새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 300mg, 약 12시간의 간격을 두고 복용 이상반응 발생 시 용량조절이 필요[호중구/혈소판 감소증, QT 간격 연장, 간수치 상승 등]
주의사항	1)혈소판/호중구 감소증 및 빈혈 가능성: 주기적인 전혈구수 검사(첫 2개월간, 2주에 1회) 2)골수억제(가역적) 3)혈당수치 상승 4)심장질환자 주의 투여 5)운전 및 기계조작 시 주의(어지러움, 구역, 구토 보고됨)
이상반응	발진, 구역, 피로, 가려움증, 두통, 식욕감소 탈모, 소화불량 및 근육통

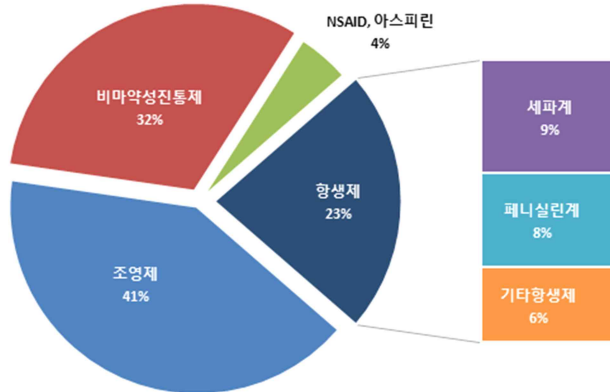


1. 2021년 4/4분기 ADR monitoring

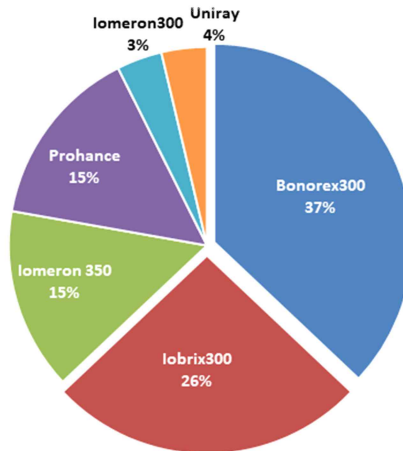
1) 보고현황

항 목	건 수
총 자문건수	69건(조영제 27건)
원외보고(한국의약품안전관리원)	59건

2) 원인약물 분류



3) 조영제별 분류



4) 특이사례 및 중증사례 보고

No	약품명	증상
1	Carol F, Aximar	호흡곤란, 구토(감), 근육통, 복부의 따갑고 끊어지는 듯한 통증 및 심한 허리 통증 동반
2	Flazyl 500MG	발적 및 가려움(전신), 호흡곤란

5) 2021년 한국의약품안전관리원 약물감시공로자 포상(2021. 12. 17)

- 지역보고 우수자: 대전 을지대학교병원(포상금 300,000원)



대전을지대학교병원

대전을지대학교병원 약제부 의약정보실 | 302-799 대전광역시 서구 둔산서로 95
TEL : 042-611-3936

발행인 : 오민아 편집인 : 윤수진, 이현중