NCC
Pharmacy Newsletter
Aug 2015



CONTENTS

1. TPN 제제 ····· 1
2. Q&A ····· 8
3. Journal Review ····· 10
4. 의약품 안전성 서한, 약제부 소식 ····· 11

이번 호 뉴스레터에서는 TPN 제제에 대해 정리하였습니다.

TPN (Total parenteral nutrition) 제제

TPN이란 일반적으로 장관 또는 경구로 섭취할 수 없거나 섭취해서는 안되는 환자에게 필요한 영양소를 소화관을 거치지 않고 말초 또는 중심정맥을 통해 공급하는 모든 과정을 말한다. 탄수화물, 단백질, 지질의 3대 영양소와 전해질, 비타민, 미량원소 등을 함유한 고단위 수액제를 이용한다.

1. 정맥영양(Parenteral Nutrition)의 적응증

✓ 경구영양 또는 경장영양은 장의 기능을 보존하고 감염 위험을 줄이는 등의 임상적인 이점 및 비용-효과 측면에서 우선적으로 고려되어야 한다. 따라서 경구영양 및 경장영양이 불가능한 경우, 정맥영양을 고려해야 한다.

✓ 정맥영양은 환자가 혈류역학적으로 안정한 상태에서 시행해야 한다.

정맥영양의 적응증	
경구섭취 불가능	위장 폐색, 위장기능 장애, 위장관 기형, 위장관 누공, 신경성 식욕부진
경구로 영양섭취가 불충분하거나 영양요구량이 현저히 증가한 경우	영양실조, 흡수장애, 만성 설사 또는 심한 설사, 만성구토, 대사항진, 화상, 암성악액질(cancer cachexia), 항암제 부작용, 단장증후군, 장내 영양공급이 7-10일 이내에 실행되지 않을 때
경구섭취 잠재적으로 위험	혼수상태
치료목적으로 GI tract을 쉬게 하는 경우	염증성 장질환, 중증 급성 췌장염, 위장관내 출혈
비정상적인 대사상태로 특수한 영양공급이 필요한 경우	Hepatic/renal/respiratory failure

제외 대상	
· 5일 미만으로 PN 사용이 예측되는 경우	· 적정한 영양분을 흡수할 수 있는 GI tract의 기능이 있는 환자
· 긴박한 수술을 해야 하는 환자	· 환자 혹은 보호자가 적극적인 영양지원을 원하지 않는 경우
· PN의 위험성이 기대되는 효과보다 클 때	· 예후로 인해 적극적인 영양지원의 필요성이 없는 환자

✓ 다음과 같은 상태의 환자에서는 주의해서 시행해야 한다.

Condition	Suggested criteria	Condition	Suggested criteria
Hyperglycemia	Glucose > 300 mg/dl	**Hypokalemia**	K < 3 mEq/L
Azotemia	BUN > 100 mg/dl	**Hyperchloremic metabolic acidosis**	Cl > 115 mEq/L
Hyperosmolality	Serum Osmolality > 350 mOsm/kg	**Hyperphosphatemia**	Phosphorus < 2mg/dl
Hypernatremia	Na > 150 mEq/L	**Hypochloremic metabolic alkalosis**	Cl < 85 mEq/L

Ref: The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum (2012)

2. PN의 투여

1) 투여경로

	말초정맥(peripheral)	중심정맥(central)
삼투압	삼투압 제한 있음 (< 900 mOsm/L) 그 이상 투여시 정맥염, 혈전정맥염 우려	≥ 900 mOsm/L 가능
Dextrose	< 10-12.5 %	≥ 10-12.5 % 가능
투여기간	1-2주 이내 단기간 사용 권장	장기간 PN 필요 시 권장
투여속도	계획된 최대 속도에서 시작 중단 시에는 서서히 감소	서서히(40ml/hr) 시작, 48-72hr에 걸쳐 예정된 최대속도에 도달 중단 24시간 전부터 서서히 감소 또는 2-4hr동안 40ml/hr까지 감소시킨 후 중단
장점	투여 간편하고 안전	필요한 영양분을 적은 양의 수액으로 장기간 공급 가능
단점	필요한 영양분 투여를 위해 많은 양의 수액 투여 필요 수액 제한이 있는 경우 충분한 열량 공급 어려움	카테터에 의한 외상 및 감염 우려 대사 이상 가능성(glucose 농도가 높아 hyperglycemia 발생 가능)

2) 수액요구량

✓ Maintenance fluid 간단 계산식: 30-40ml/kg/day(30-35ml/kg/day)

✓ Maintenance fluid = [(body weight – 20kg) x20] +1500 ml / day

Increased fluid requirement	fever, vomiting, nasogastric suction, ostomy/fistula drainage, diarrhea, hyperventilation excessive sweating, increased metabolism, diabetes insipidus
Decreased fluid requirement	fluid overload, cardiac failure, decreased urinary output, kidney failure SIADH(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

3) 투여방법

✓ Continuous PN: 24시간 동안 지속적으로 주입

✓ Cyclic PN

- 하루 중 12-18시간 동안만 정맥영양을 시행하고 6-10시간 동안 non-infusion period를 주는 방법
- 정상 식이방법과 흡사하게 공복상태를 유도함으로써 혈장 내 인슐린 농도를 낮춰주고 근육이나 간으로부터 영양소들이 적절히 가동화 될 수 있도록 하여 간담도 관련 합병증을 극복 또는 예방하는데 도움이 될 수 있음
- 장기간 PN을 시행하거나 home PN이 필요한 환자에서 주로 밤시간 동안 투여함으로써 낮에는 환자가 정상적인 사회활동을 할 수 있도록 해줌
- 짧은 시간 동안 다량의 수액과 dextrose가 공급되므로 신기능 및 심혈관계 기능이 안정적인 환자에서 시행해야 함
- 혈당 조절을 위해 인슐린 투여가 필요하거나 전해질, 산/염기 또는 수분 평형 이상이 있는 환자의 경우 적절하지 않음

4) PN제제의 구성

	2-in-1(2 chamber)	3-in-1(3 chamber)
예시	 Dextrose와 amino acid로 구성 (lipid 불포함)	 Dextrose와 amino acid, lipid로 구성
장점	Longer stability, Visual inspection easier	Time-efficient for nurses, Single bag with single tubing, Decreased vein irritation
단점	Increased nursing time, Required two sets of tubing	Shorter stability / emulsion instability, Complex compounding, Visual inspection difficult, Increased bacterial growth, Limited compatibility

3. 원내 TPN제제

1) 중심정맥용(central)

상품명	Combiflex lipid central 1000ml	Combiflex lipid central 1450ml	Nutriflex lipid special 1250ml	Winuf central 1435ml	Nutriflex 48
원내코드	CMBL40	CMBL58	NTRL70	WNLF14	NTR48
Total vol.(ml)	1000	1450	1250	1435	1000
Total calorie (kcal)	1200	1740	1475	1566	1392
Total AA (g)	40	58	72	73	48
Total glucose (g)	160	232	180	182	300
Total lipid (g)	40	58	50	55	-
mosm/L	1470	1470	1545	1440	2300
Na+ (mmol)	28	40.6	67	58	37.2
K+ (mmol)	24	34.8	47	44	25
Mg2+ (mmol)	2	2.9	5.3	7.3	5.7
Ca 2+ (mmol)	1.8	2.61	5.3	3.6	3.6
Cl-(mmol)	32	46.4	60	?	35.5
Acetate(mmol)	62	87	60	?	22.9
Phosphate (mmol)	12	17.4	20	18	20
Znic (mmol)	-	-	0.04	0.06	-
비 고	Soybean oil	Soybean oil	SO 50% MCT 50%	SO 30% MCT 25% Olive oil 25% Fish oil 20%	-
Branched amino acid(함유량g)					
L-isoleucine	2.40	3.48	4.11	4.37	2.82
L-leucine	2.92	4.23	5.48	5.32	3.76
L-valine	2.32	3.36	4.51	4.23	3.12
Aromatic amino acid(함유량g)					
L-lysine	2.32	3.36	3.98	4.23	2.73
L-methionine	1.60	2.32	3.42	2.91	2.35
L-phenylalanine	2.24	3.25	6.15	4.08	4.21
L-threonine	1.68	2.44	3.18	3.06	2.18
L-tryptophan	0.72	1.04	1.00	1.31	0.68
L-histidine	1.92	2.78	2.19	3.50	1.50
L-arginine	4.60	6.67	4.73	8.38	3.24
L-alanine	8.28	12.0	8.49	15.09	5.82
L-proline	2.72	3.94	5.95	4.96	4.08
L-serine	2.0	2.9	5.25	3.65	3.6
Glycine	4.12	5.97	2.89	7.51	1.98
L-tyrosine	0.16	0.23	-	0.29	-
L-aspartate	-	-	2.63	-	1.80
L-glutamate	-	-	6.14	-	4.21

2) 말초정맥용(peripheral)

상품명	Combiflex lipid peri 1440mL	Nutriflex lipid peri 1875mL	SMOFkabiven peri 1904	Winuf peri 1085mL	Nutriflex peri 40	Combiflex peri 1100mL
원내코드	CMBL34	NTRL60	KBLF19P	WNLF10P	NTR40	CMB21
Total vol.(ml)	1440	1875	1904	1085	1000	1100
Total calorie (kcal)	1000	1435	1300	750	480	547
Total AA (g)	34	60	60	34.2	40	21
Total glucose (g)	97	132	135	76.7	80	120
Total lipid (g)	51	75	54	30.6	-	-
mOsmol/L	750	920	850	850	900	878
Na+ (mmol)	32	75	48	27.2	27	37.5
K+ (mmol)	24	45	36	20.8	15	25
Mg2+ (mmol)	4	4.5	6	3.41	4	5
Ca 2+ (mmol)	2	4.5	3	1.7	2.5	4.5
Cl-(mmol)	47	72	42	?	31.6	43.5
Acetate(mmol)	39	60	125	?	19.5	47.0
Phosphate (mmol)	11	11.25	15.6	9	5.7	7.5
Znic (mmol)	-	0.045	0.05	0.03	-	-
Sulfate(mmol)	4	-	6.1	-	-	-
비 고	Soybean oil	SO 50% MCT 50%	SO 30% MCT 30% Olive oil 25% Fish oil 15%	SO 30% MCT 25% Olive oil 25% Fish oil 20%	-	-
Branched amino acid(함유량g)						
L-isoleucine	1.68	3.51	3	2.05	2.34	1.48
L-leucine	2.37	4.70	4.44	2.5	3.13	1.93
L-valine	2.19	3.9	3.72	1.98	2.60	1.4
Aromatic amino acid(함유량g)						
L-lysine	2.71	3.39	3.96	1.98	2.27	1.55
L-methionine	1.68	2.94	2.58	1.37	1.96	1.13
L-phenylalanine	2.34	5.27	3.06	1.92	3.51	1.2
L-threonine	1.68	2.73	2.64	1.44	1.82	0.85
L-tryptophan	0.57	0.86	1.2	0.62	0.57	0.33
L-histidine	2.04	1.88	1.8	1.64	1.25	0.60
L-arginine	3.39	4.05	7.2	3.93	2.70	2.03
L-alanine	4.8	7.28	8.4	7.08	4.85	1.5
L-proline	2.04	5.1	6.72	2.33	3.40	2.38
L-serine	1.35	4.5	3.9	1.71	3.00	1.25
Glycine	2.37	2.48	6.6	3.52	1.65	2.98
L-cysteine	-	-	-	-	-	0.05
L-tyrosine	0.07	-	0.24	0.14	-	-
L-aspartate	1.02	2.25	-	-	1.50	-
L-glutamate	1.68	5.25	-	-	3.5	-

3) 특수 아미노산 제제

상품명	Cletamin 10.4%	Cafsol 10%	Hepatamine 8%	Nephramine 5.4%
원내코드	PAME5	PAME25	HPT	NPM
Total volume (ml)	500	250	500	250
Total calorie (kcal)	208	100	160	54
Total AA (g)	51.8	25	40	13.4
Na (mEq)	2.5	-	5	1.25
Cl- (mmol)	-	-	1.5	0.75
Acetate (mmol)	30	-	31	11
P (mmol)	-	-	5	-
Zn (mmol)	-	-	0.15	-
Sulfate(mmol)			0.15	
Branched amino acid(함유량g)				
L-isoleucine	2.8	1.73	4.4	1.4
L-leucine	6.25	2.28	5.5	2.2
L-valine	2.25	1.65	4.2	1.6
Aromatic amino acid(함유량g)				
L-lysine	4.4	1.81	3.1	1.6
L-methionine	1.75	1.33	0.5	2.2
L-phenylalanine	4.675	1.4	0.5	2.2
L-threonine	3.25	1	2.25	1
L-tryptophan	0.65	0.38	0.33	0.5
L-histidine	3.0	0.7	1.2	0.625
L-arginine	3.95	2.38	3.0	-
L-alanine	3.125	1.78	3.85	-
L-proline	1.65	2.8	4.0	-
L-serine	1.1	1.48	2.5	-
Glycine	5.35	3.5	4.5	-
L-cysteine	0.5	0.06	0.1	0.05
L-tyrosine	0.175	-	-	-
L-aspartate	1.9	-	-	-
L-glutamate	3.25	-	-	-
비 고	표준 아미노산 제제		- 급.만성 간장애에 의한 뇌증의 개선, 간장애 환자의 아미노산 보급 (표준 아미노산 제제에 intolerance를 보이는 경우) - 아미노산 중 BCAA 비율을 높이고, AAA 비율을 낮춘 제제, Zinc 포함	- 급,만성 신부전시 아미노산 보급 - 8종의 필수아미노산(EAA)과 신부전 환자의 EAA인 histidine, cysteine 을 포함 - 단백질 제한이 필요한 신부전 환자에서 단기간 사용 (장기간 투여시 필수/비필수 아미노산 불균형 초래)

상품명	약품코드	제형	성분 및 함량	열량	용법 및 용량	비고
Dipeptiven	GLTM	20% 100ml	N(2)-L-알라닐-L-글루타민 (L-alanine 8.2g, L-glutamine 13.46g)	80kcal	성인에서 N(2)-L-알라닐-L-글루타민은 전체 아미노산 섭취량의 약 30%이상을 초과하지 않는 범위에서 1일 kg당 0.3~0.5g을 아미노산 수액 또는 아미노산 함유 수액에 첨가하여 점적 정맥주사함	- 투여속도는 시간당 0.1g 아미노산/kg을 초과하지 않도록 함 - 이 약 1용량을 최소 5용량의 아미노산 수액이나 아미노산 함유 수액과 혼합해야 함 (ex. 디펩티벤 100ml + 최소 500ml의 아미노산 용액)

4) Lipid제제

상품명	약품코드	제형	성분 및 함량	열량	비고
SMOFlipid	ILF22	20% 250ml	Purified soybean oil 15g MCT 15g Purified Olive oil 12.5g Purified Fish oil 7.5g 총 50g	500 kcal	- ω-6:ω-3 ratio가 2.5:1로 권장비율과 유사: 면역조절 및 항염증 작용 - α-tocopherol 함량: 50mg, Vit. E는 지방유제의 과산화 방지, 환자의 산화적 스트레스를 경감시킴 (Vit.E 경정맥 일일요구량 : 10~15mg/day) - Vitamin K: 37.5~125 mcg
Lipid L.C.T	IL22	20% 250ml	Purified soybean oil 50g	500 kcal	

5) 전해질제제

- ✓ 세포 내외의 전해질 균형을 유지하고 결핍을 보충
- ✓ Ca, Mg, P 등의 경우, 시판되는 TPN 제제에 혼합시 침전 형성의 우려가 있으므로 가능한 별도 투여 권장
- ✓ Ca gluconate, Mg sulfate: the preferred form for use in PN formulation (less likely to produce physicochemical incompatibilities compared to $CaCl_2$, $MgCl_2$)
- ✓ Bicarbonate는 염기성 대문에 산성인 TPN에 직접 첨가할 수 없음: acetate 사용
- ✓ 같은 용액 내 Ca(mEq) + 2P(mM) < 45mEq가 되도록 조제(∵침전가능성)

	Standard daily ranges*	요구량 증가	요구량 감소
Na	1-2 mEq/kg	GI loss, sweating	울혈성 심부전, 신부전
K	1-2 mEq/kg	Diarrhea, vomiting, NG suction	울혈성 심부전, 신부전
Ca	10-15 mEq	High protein intake	
Mg	8-20 mEq	GI loss, drugs, refeeding	신부전
Phosphate	20-40 mmol	refeeding syndrome, high dextrose loads	신부전
Cl	As needed to maintain acid-base balance		
Acetate			

** A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual 2nd Ed.(2005), A.S.P.E.N. Nutrition support core curriculum (2012)*

6) 비타민제제

- ✓ 세포의 기능과 변성, 대사를 유지하는데 필수 물질
- ✓ 열과 빛에 약하기 때문에 TPN제제에 혼합 후 24시간 이내에 사용할 것을 권장
- ✓ Vitamin K: 원내 multivitamin 제제에는 포함되어 있지 않으므로 따로 공급해야 함(0.5-1mg/day 또는 10mg/week)

상품명	엠브이에이취주	타미풀주	판비콤프주	성인 ASPEN 권장량
원내코드	MVH	TMPI	BI	
A	10000 IU	3300 IU	-	3300 IU
D	1000 IU	200 IU	-	200 IU
E	5 IU	10 IU	-	10 IU
K	-	-	-	150 mcg
B1 (thiamine)	50 mg	3.81 mg	10mg	6 mg
B2 (riboflavin)	10 mg	3.6 mg	4 mg	3.6 mg
Niacin	100 mg	40 mg	40 mg	40 mg
B6	15 mg	4.86 mg	4 mg	6 mg
Folate	-	400 mcg	-	600 mcg
B12	-	5 mcg	8 mcg	5 mcg
C	500 mg	100 mg	-	200 mg
pantothenic acid	25 mg	15 mg	5.17 mg	15 mg
biotin	-	60 mcg	500 mcg	60 mcg

Ref; The A.S.P.E.N. Nutrition in clinical practice(2012)

7) 미량원소제제

✓ 심한 위장관 손실이 없고, 신질환, 간질환, 담도나 뇨로 배설되는 원소의 배설장애도 없는 안정한 상태인 경우 투여

✓ Cholestasis 환자에서는 Cu, Mn 제한(∵담즙 배설되기 때문에)

상품명 / 원내코드	Furtman FRT(2ml)	성인 ASPEN 권장량	Deficiency
Zn	10mg	2.5-5 mg	Inadequate growth, anorexia, diarrhea, Impaired immune function and wound healing
Cu	2mg	0.3-0.5 mg	anemia, pancytopenia, Impaired wound healing
Mn	1mg	60-100 mcg	poor reproductive performance, ataxia, growth retardation, glucose, lipid metabolism ↓
Cr	0.02mg	10-15 mcg	glucose intolerance, peripheral neuropathy
Se	-	20-60 mcg	Impaired immune function
Iron	-	Not routinely added	

4. 모니터링

Parameter	Baseline	Initiation	Stable patients	Critically ill patients
CBC	●		weekly	weekly
INR, PT, PTT	●		weekly	weekly
Electrolytes (Na, K, Cl, CO2, Mg, Ca, P), BUN, Cr	●	daily x 3	1-2 x per week	daily
Serum TG	●	day 1	weekly	weekly
Transferrin or prealbumin	●		weekly	weekly
Serum glucose	●	daily x 3	1-2 x per week	daily
Capillary glucose		as needed	as needed	at least 3 x day until consistent less than 150 mg/dL
Weight	●	daily	2-3 x per week	daily
I/O	●	daily	daily unless fluid status assesed by physical exam	daily
ALT, AST, ALP, total bilirubin	●	day 1	monthly	weekly
Nitrogen balance	as needed		as needed	as needed

5. 합병증

1) 기계적(mechanical) 합병증

✓ 기흉(Pneumothorax), 혈흉(hemothorax), 수흉(hydrothorax), subclavian vein thrombosis, air embolism, phlebitis

2) 대사성(metabolic) 합병증

✓ Refeeding syndrome: 심각한 malnutrition환자에게 영양공급을 재개했을 때, 열량원 변화와 포도당 대사 증가에 따른 K, P, Mg의 세포 내 이동, 비타민 결핍, 수분 재분포 등에 의해 발생하는 대사성 생리현상으로, PN시작 전 전해질 교정, 위험군에서 초기 탄수화물 제한, 목표 열량까지 단계적으로 열량 증량 등의 방법으로 예방할 수 있음

✓ 고혈당증: PN 중 blood glucose < 180mg/dL 로 혈당 조절 권장됨. 중환자, 당뇨 환자, 혈당 조절 어려운 경우 포도당 주입속도 < 4mg/kg/min로 투여 권장함. Regular insulin(RI)를 TPN 제제에 혼합 또는 별도로 투여하여 조절.

3) 감염성(Infectious) 합병증

Reference

1. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum (2007, 2012)
2. A.S.E.P.N. Nutrition Support Practice Manual 2ndEd (2005)
3. The A.S.P.E.N. Nutrition in clinical practice(2012)
4. 임상영약학 특수연구회 자료집, 대한병원약사회 (2012)
5. 제품설명서
6. 국립암센터 의약품집

- 임상시험약국 이미형 약사 -

Q & A

Q **폐렴구균백신 중 23가 다당백신의 재투여 시기 또는 기준이 어떻게 되나요?**

A. 원내 폐렴구균백신 (참조)

약품명	상품명	약품코드
폐렴구균 23가 다당백신	프로디악스-23	PNEUMO
폐렴구균 13가 단백결합백신	프리베나13(성인용)	PRVN13AD
	프리베나13(소아용)	PNEUMO13

프로디악스-23 제품설명서

1. 1차 접종

(1) 면역력이 양호한 사람

- 50세 이상인 사람 (단, 국내 예방접종지침에 따른 접종 권고연령은 65세 이상임)
- 만성심혈관계질환, 만성폐질환, 당뇨병을 가진 2세 이상
- 알코올중독증, 만성간질환(간경화 등) 또는 뇌척수액 유출이 있는 2세 이상
- 기능적 또는 해부학적 비장결손(겸상적혈구증 및 비장적출 등)이 있는 2세 이상

(2) 면역력이 손상된 사람 : HIV 감염, 백혈병, 림프종, Hodgkin병, 다발성골수종, 전신암, 만성신부전 또는 신증후군이 있는 2세 이상의 사람, 면역억제요법 (코르티코스테로이드 등) 중인 사람, 장기 또는 골수이식 환자

2. 재접종

(1) 23가 다당백신을 이전에 접종 받은 사람 중 면역력이 정상인 사람에게는 재접종이 일반적으로 권장되지 않음.

(2) 다음과 같은 경우 재접종을 고려할 수 있음.

- 중증 폐렴구균 감염의 고위험군에 속한 2세 이상, 폐렴구균 항체가가 급격히 감소할 가능성이 있는 경우
  : 폐렴구균백신 접종 후 최소 5년이 경과한 경우에 1회의 재접종이 권장됨.
- 고위험군: 기능적 또는 해부학적 비장결손 (예: 겸상적혈구증 또는 비장적출), HIV 감염, 백혈병, 림프종, Hodgkin병,다발성골수종, 전신암, 만성신부전, 신증후군, 기타 면역억제와 관련 있는 상태 (예: 장기 또는 골수이식), 면역억제 화학요법 (장기간 전신 코르티코스테로이드 투여 등)을 받고 있는 사람
- 재접종 당시 10세 이하이고 중증 폐렴구균 감염의 고위험이 있는 사람에 대해서는 이전 접종이 있은 지 3년 후 재접종을 고려할 수 있음.
- 접종 당시 65세 미만이었고 5년 이내에 백신을 접종 받은 적이 없는 65세 이상의 사람들은 추가접종이 권장됨.
- 3회 이상의 폐렴구균백신 접종에 대한 안전성 자료는 충분하지 않으므로 2차 접종 후의 재접종은 일반적으로 권장 되지 않음.

대한감염학회 성인예방접종 권고안

1. 건강한 65세 이상 고령자: 13가 단백결합백신 또는 23가 다당백신을 선택적으로 접종

2. 65세 이상 만성질환자 (만성 심혈관 질환, 만성 폐질환, 당뇨병, 알코올 중독, 만성 간질환)

(뒷장 그림 참조)

Q & A

< 65세 이상 만성질환자의 폐렴구균백신 접종 >



3. **18세-64세 만성질환자** (만성 심혈관 질환, 만성 폐질환, 당뇨병, 알코올 중독, 만성 간질환)
   : 13가 단백결합백신을 우선적으로 접종하고, 13가 단백결합백신을 접종할 수 없다면 23가 다당백신을 접종.
4. **18세 이상 면역저하환자** (선천성 또는 후천성 면역저하, HIV감염, 만성신부전 또는 신증후군, 백혈병, 림프종, 호지킨씨병, 종양질환, 장기간 스테로이드를 포함하는 면역억제제를 투여하거나 방사선 치료 환자, 장기이식 환자), **기능적 또는 해부학적 무비증, 뇌척수액 누수, 인공와우를 삽입한 환자**

(1) 폐렴구균백신 접종력이 없는 경우: 13가 단백결합백신을 먼저 접종, 최소 8주가 지난 후에 23가 다당백신 접종.

(2) 23가 다당백신을 1회 접종한 경우: 23가 다당백신 접종 후 최소 1년이 지난 후, 13가 단백결합백신 접종.
13가 단백결합 백신 접종 후 최소 8주가 경과하였고, 23가 다당백신 접종 후 5년 이상 경과했다면 23가 다당백신을 접종.

(3) 23가 다당백신을 2회 접종한 경우: 마지막 접종 후 최소 1년이 경과한 시점에서 13가 단백결합백신을 1회 접종.

Reference

1. 대한감염학회 성인예방접종 권고안(2014 개정 권고안)
2. 프로디악스-23 제품설명서
3. BIT Druginfo

Journal Review

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

일차 항암화학요법 시행 후 또는 시행 중에 질병이 진행된 편평상피세포 비소세포폐암 환자를 대상으로 항PD-1 antibody인 nivolumab의 효과와 안전성을 비교하는 공개 라벨, 다국가, 3상 임상시험을 진행하였다. 총 272명의 환자가 nivolumab 3mg/kg(q 2weeks) 또는 docetaxel 75mg/m2(q 3weeks)을 투여 받았다. Primary endpoint 인 median overall survival 은 9.2개월 vs 6.0개월이었고, nivolumab군의 사망위험이 docetaxel군보다 41% 낮았다 (p<0.001). 일년 후 시점에서 overall survival rate은 각각 42% vs 24%, response rate은 각각 20% vs 9%(p=0.008)로 nivolumab군이 더 우월한 결과를 보였다. PD-1 ligand 발현 정도와 임상경과는 무관하였다. Grade 3-4 부작용은 7% vs 55%로 nivolumab군에서 더 적게 발생하였다.

BACKGROUND Patients with advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression during or after first-line chemotherapy have limited treatment options. This randomized, open-label, international, phase 3 study evaluated the efficacy and safety of nivolumab, a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint–inhibitor antibody, as compared with docetaxel in this patient population.

METHODS We randomly assigned 272 patients to receive nivolumab, at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks, or docetaxel, at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks. The primary end point was overall survival.

RESULTS The median overall survival was 9.2 months (95% confidence interval [CI], 7.3 to 13.3) with nivolumab versus 6.0 months (95% CI, 5.1 to 7.3) with docetaxel. The risk of death was 41% lower with nivolumab than with docetaxel (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.44 to 0.79; P<0.001). At 1year, the overall survival rate was 42% (95% CI, 34 to 50) with nivolumab versus 24% (95% CI, 17 to 31) with docetaxel. The response rate was 20% with nivolumab versus 9% with docetaxel (P = 0.008). The median progression-free survival was 3.5 months with nivolumab versus 2.8 months with docetaxel (hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI, 0.47 to 0.81; P<0.001). The expression of the PD-1 ligand (PD-L1) was neither prognostic nor predictive of benefit. Treatment-related adverse events of grade 3 or 4 were reported in 7% of the patients in the nivolumab group as compared with 55% of those in the docetaxel group.

CONCLUSIONS Among patients with advanced, previously treated squamous-cell NSCLC, overall survival, response rate, and progression-free survival were significantly better with nivolumab than with docetaxel, regardless of PD-L1 expression level. (Funded by Bristol-Myers Squibb; CheckMate 017 ClinicalTrials.gov number, NCT01642004.)

N Engl J Med 2015;373:123-35.

Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced *ALK*-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases

뇌전이가 있는 ALK 재배열 비소세포폐암 환자에 대한 crizotinib의 임상적 유익성을 알아보기 위해 PROFILE 1005 또는 1007 임상시험에서 crizotinib을 투여 받은 환자들을 대상으로 후향적 분석을 진행하였다. 대상환자 중 31% (275 of 888)는 뇌전이 증상이 없는 환자들이었다. 뇌전이에 대한 치료경험이 없고 무증상인 환자에서 12주 째 systemic disease control rate (DCR)은 63%, intracranial DCR은 56%, median intracranial time to progression (TTP)은 7개월이었다. 이전에 뇌전이에 대한 치료경험이 있는 환자에서는, systemic DCR은 65%, intracranial DCR은 62%, median intracranial TTP은 13.2개월이었다. 뇌전이가 없었던, crizotinib 복용 후에 질병이 진행된 환자 중에서는 20%가 뇌전이로 진단받았다.

PURPOSE Crizotinib is an oral kinase inhibitor approved for the treatment of ALK-rearranged non–small-cell lung cancer (NSCLC). The clinical benefits of crizotinib in patients with brain metastases have not been previously studied.

PATIENTS AND METHODS Patients with advanced ALK-rearranged NSCLC enrolled onto clinical trial PROFILE 1005 or 1007 (randomly assigned to crizotinib) were included in this retrospective analysis. Patients with asymptomatic brain metastases (nontarget or target lesions) were allowed to enroll. Tumor assessments were evaluated every 6 weeks using RECIST (version 1.1).

RESULTS At baseline, 31% of patients (275 of 888) had asymptomatic brain metastases; 109 had received no prior and 166 had received prior brain radiotherapy as treatment. Among patients with previously untreated asymptomatic brain metastases, the systemic disease control rate(DCR) at 12 weeks was 63% (95% CI, 54% to 72%), the intracranial DCR was 56% (95% CI, 46% to 66%), and the median intracranial time to progression (TTP) was 7 months (95% CI, 6.7 to 16.4). Among patients with previously treated brain metastases, the systemic DCR was 65% (95% CI, 57% to 72%), the intracranial DCR was 62% (95% CI, 54% to 70%), and the median intracranial TTP was 13.2 months (95% CI, 9.9 to not reached). Patients with systemic disease control were also likely to experience intracranial disease control at 12 weeks (correlation coefficient, 0.7652; P .001). Among patients without baseline brain metastases who developed progressive disease (n 253) after initiation of crizotinib, 20% were diagnosed with brain metastases.

CONCLUSIONS Crizotinib was associated with systemic and intracranial disease control in patients with ALK rearranged NSCLC who were ALK inhibitor naive and had brain metastases. However, progression of preexisting or development of new intracranial lesions while receiving therapy was a common manifestation of acquired resistance to crizotinib.

J Clin Oncol 2015 vol. 33 no. 17 1881-1888

안전성 서한

유럽 의약품안전관리기구(HMA), 벨기에 연방의약품건강제품청(AFMPS)의 "아세클로페낙" 제제 관련 안전성 정보(투여금기 등 추가)와 관련하여 국외 허가 현황 등을 토대로 허가사항 변경 지시
(식약처 의약품안전평가과-790)

1. **일자** : 2015. 7. 24
2. **해당약제 : Aceclofenac 100mg tab** (약품코드: ACF)
3. **주요내용**

- **경고 내용 추가**: 울혈성심부전[New York Heart Association (NYHA) Ⅰ] 및 심혈관질환과 관련하여 중요한 위험인자(예, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연)를 지닌 환자는 신중하게 검토한 후에 치료를 시작해야 한다. 이 약의 투여로 인한 심혈관질환의 위험성은 투여량과 투여기간에 따라 증가될 수 있으므로, 가능한 최단기간 동안 일일 최저 유효용량으로 투여해야 한다. 환자의 증상 완화에 대한 요구와 치료에 대한 반응은 주기적으로 재평가해야 한다. 뇌혈관 출혈 병력을 가진 환자들에게는 특별히 주의하고 철저한 의료 감독 하에 이 약을 투여해야 한다.
- **금기 환자 추가**: 울혈성심부전(NYHA Ⅱ~Ⅳ), 허혈성 심장질환, 말초동맥질환 및/또는 뇌혈관질환 환자
- **이상반응 내용 추가** : 아세클로페낙은 디클로페낙과 구조적으로 유사하고, 디클로페낙으로 대사되기 때문에 많은 임상 및 역학 자료에서 동맥혈전질환(심근경색증 또는 뇌졸중, 특히 고용량으로 장기간 치료시) 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 또한 역학 자료에서는 아세클로페낙 투여와 관련하여 급성관상동맥증후군 및 심근경색증의 위험이 증가하는 것으로 나타났다.

약제부 소식

1. 의약품 변경 안내(1)

	성분 및 함량(제형)	효능	내 용
제조사 변경	Ciclopirox olamine 15mg/g btl	지루성피부염 치료제	세비프록스(GSK, 장기품절) → 노비프록스액(태극제약)
	Bupivacaine/glucose 20mg vial	국소마취제	부피바카인헤비주(하나제약) → 마케인헤비주사(아스트라제네카)
약품 성상 변경	Povidone iodine 10%, 250ml/btl (지노베타딘액)	질소독제	250ml/btl → 180ml/btl (제조사 생산 제형 변경) - 180ml 제형 원내코드만 오픈 (코드: PVPG1) - 250ml 제형 원외코드 재고 소진시 까지 유지 (코드: PVPG2)
코드오픈	BCG Tice strain 12.5mg vial	항암제	품절해제
	Bimatoprost 0.01%, 3ml btl (원외)	녹내장 치료제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Eperisone 75mg SR tab (원외)	근이완제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Fentanyl citrate 50mcg/dose nasal spray	마약성진통제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제

1. 의약품 변경 안내(2)

	성분 및 함량(제형)	효능	내 용
코드오픈	Fosphomycin trametamol 8g/pkg (원외)	항생제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Indacaterol maleate 150mcg, 300mcg breezhaler (원외)	COPD치료제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Lorcaserin 10mg tab (원외)	비만치료제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Nitroprusside 50mg vial	혈관확장제	품절해제
	Olanzapine 2.5mg tab	항정신병제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Pemetrexed (국산제품)	항암제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
	Vandetanib 300mg tab	항암제	2015년 2차 약사위원회 통과 약제
코드종료	Theophylline 130mg cap	기관지확장제	제조사 생산 중단
	Estropipate 15g, 42.5g tube (원외)	질외용제	제조사 생산 중단

2. 8월 및 9월 교육 일정

저널리뷰	• 9월 9일 : 온미라 • 9월 16일 : 유수지, 이란	**학생실습**	• 6월 29일 ~ 10월 9일 : 병원약학 심화실무실습 교육 (서울대 1명, 이화여대 5명)
약제부 세미나	• 8월 26일 (실습학생 발표) : 김영경, 강효정, 박민경, 정민지 • 9월 23일 : 조민휘, 하지혜 • 9월 30일 (실습학생 발표) : 김영경, 강효정, 박민경, 이소영	**신약세미나**	• 8월 5일 : 온브리즈 브리즈헬러 (한국노바티스) • 9월 2일 : 예정
기타	• 8월 19일 : 심화실무실습 중간평가회		• 8월 26일 : 전공약사 중간평가회

(410-769) 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 국립암센터 약제부
Tel. (031) 920-0217 Fax. (031) 920-0219 ✉: nccph@hanmail.net

발행일: 2015. 8. 13.

발행인: 김 영 주
편집인: 서인영, 김혜원
차은미, 이미형
최효진