의약품 안전성

경구용 ketoconazole 제제

저자 **송영천**
삼육대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

2013년 7월 29일 우리나라 식품의약품안전처에서는 경구용 ketoconazole 제제에 대해 안전성 서한을 배포하였다. 진균감염증 치료에 있어서 경구용 ketoconazole 제제의 편익과 간손상의 위험성을 비교하였을 때 위험성이 매우 높아 판매를 중지한 유럽의약품청인 EMA의 권고와 미국 FDA의 적응증 제한 조치에 따라 우리나라에서도 사용을 중지할 것을 권고하였다. 하지만 이어서 2013년 9월 10일에는 EMA 권고 수준과 별도로 국내 시판 중인 경구용 ketoconazole 제제에 대해 판매중지 및 회수 등 보다 강화된 추가적인 조치를 시행하였다.

키워드

ketoconazole, EMA, 간독성

1. 서론

경구용 ketoconazole에 대한 2013년 7월 29일 권고에 이은 동년 9월 10일 식품의약품안전처의 조치는 진균 감염증에 있어서 경구용 ketoconazole 제제의 사용을 원칙적으로 중지하는 것을 의미한다. 이는 EMA나 식품의약품안전처의 1차 권고에서 경구용 ketoconazole 제제 사용의 편익이 위험을 월등히 상회하지 않는 한 사용을 중지하라는 의미와는 차이가 있는 것으로, 약품을 판매 중지하고 회수한다는 보다 적극적인 제한의 의미를 갖고 있다. 이에 이번 안전성 서한의 기본이 될 수 있는 EMA의 경구용 ketoconazole 제제 판매 중단과 관련된 원문을 살펴보고 우리나라 식품의약품안전처의 내용과는 어떻게 다른지 살펴보고자 한다.

2. EMA의 안전성 발표내용

EMA CHMP(Committee for Medical Products for Human Use)는 ketoconazole을 포함한 경구용 약제의 시장 내 허가를 EU 전체에서 중단하도록 권고했다. CHMP는 진균 감염 치료에 있어서 경구용 ketoconazole 제제의 간손상 위험이 편익보다 크다고 결론을 내렸다. 간염과 같은 간 손상이 항진균제의 부작용으로 이미 알려져 있지만, CHMP는 경구용 ketoconazole 제제의 위험성에 관한 자료 평가를 통해 경구용 ketoconazole 제제에 의한 간손상의 발생율과 그 심각성이 다른 항진균제보다 더 높다고 발표했다. 또한 간손상이 권장용량으로 치료를 시작한 초기에 발생하였고, 이 위험성을 적절하게 감소시킬 방법을 확인할 수 없었다고 우려하였다. 치료 효과 면에서 볼 때에도 효과가 제한적이고 최근의 표준진료 권고에서도 볼 수 없으며, 사용할 수 있는 대안 치료가 있다는 근거로서 ketoconazole의 임상적 편익이 불분명하다고 발표하였다. 이에 따라 CHMP는 간손상의 증가율과 항진균제의 대체 치료제 가용성을 고려하여 경구용 ketoconazole 제제의 편익이 위험성보다 더 크지 않다고 결론을 내렸다. 그러나

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

ketoconazole 성분의 외용제(ex. 크림, 연고, 샴푸 등)는 아주 미량만이 전신 흡수되기 때문에 지속적으로 사용이 가능하다. 이러한 CHMP의 의견은 현재 법적 구속력이 있는 의사결정을 위해 유럽연합 집행위원회에 보내져 있는 상태이다.

(1) 환자에 대한 권고사항

① EMA는 다른 항진균제와 비교하였을 때, 경구용 ketoconazole 제제가 더 높은 간독성을 보인다고 판단하고 이에 대한 사용 중단을 권고하였다.

② 최근 진균 감염 치료를 위해 경구용 ketoconazole 제제를 복용하고 있다면 적당한 대체 치료에 관하여 진료 시 의사와 상의하도록 한다.

③ 외용의 ketoconazole의 경우 전신 흡수율이 매우 낮기 때문에 치료를 중단하지 않아도 된다.

(2) 보건의료 전문가에 대한 권고사항

① 경구용 ketoconazole 제제는 더 이상 권고되지 않기 때문에 진균 감염 치료를 위해 적절한 대체 치료제를 선택해야 한다.

② 외용의 ketoconazole은 전신 흡수율이 매우 낮기 때문에 사용이 가능하다.

③ 약사는 진균 감염을 위해 경구용 ketoconazole을 처방받은 환자를 의사에게 안내하도록 한다.

(3) 감염치료 전문가에 대한 권고사항

① 간독성의 잠재성은 azole계 항진균제의 부작용이기는 하나 평가된 해당 자료에 따르면 간독성의 발생률과 심각성은 다른 항진균제에 비해 ketoconazole이 더 높은 것으로 나타났다. 보고된 간독성 사례에는 간염, 간경화 및 치명적이거나 간이식이 필요한 간부전을 포함한다.

② 경구용 ketoconazole 제제의 간독성은 일반적으로 권장 용량인 200mg에서 치료 시작 후 1~6개월에 발생하지만, 치료 시작 후 1개월 이내에 보고되기도 한다.

③ 경구용 ketoconazole 제제의 효과에 대한 연구는 제한적이며 최신 가이드라인에도 포함되어 있지 않다. 또한 다른 치료가 실패했거나 내성이 발생하였을 때의 ketoconazole 사용을 뒷받침해 줄 수 있는 근거자료가 부족하다.

④ 대체치료에 불응하는 환자에게만 사용을 제한하거나 치료 기간을 제한하는 등 위험을 최소화하기 위한 방법의 경우 용인되는 수준으로 간독성의 위험을 감소시키기에는 충분하지 않다고 판단된다.

3. 식품의약품안전처의 안전성 발표내용

경구용 ketoconazole 제제에 대한 우리나라 식품의약품안전처의 2013년 7월 29일의 첫 번째 안전성 서한 내용을 살펴보면, 경구용 ketoconazole 제제는 꼭 필요한 경우 외에는 처방 및 조제를 자제하고, 진균 감염증 치료를 위해 이 의약품을 사용 중인 환자는 치료를 중단하거나 대체치료법을 고려하도록 권고하였다. 하지만 추가적으로 발표된 2013년 9월 10일자 안전성 서한에 따르면 우리나라에서는 전문가학회 및 중앙약사심의위원회 자문 등 종합적인 검토 결과의견에 따라 9월 10일자로 경구용 ketoconazole 25품목 전체를 판매중지하고 회수하기로 결정하였다.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.

이와 같이 동일한 내용에 대해서도 시점에 따라 제한적 사용의 의미의 고지와 판매금지 또는 회수와 같이 상이한 고지가 발표될 수 있기 때문에 항상 중요한 안전성 서한이나 최신 의약정보에 대한 모니터링을 하는 실무 약사의 역할이 보다 강조되고 있다. 이 사례의 경우 약사들은 최종적인 정보를 인지하지 못한 처방의에 의한 경구용 ketoconazole 제제의 유통 및 처방이 발생할 수 있다는 것에 대해 예의 주시하고 처방의와 환자들에게 정확한 최신 정보를 제공하여 환자가 안전하고 적절하게 치료를 받을 수 있도록 해야 하겠다.

약사 Point

1. 국내의 경우 경구용 ketoconazole 제제가 판매중지 또는 회수된 것이다.(2013년 9월 10일)
2. 약사들은 항상 최신 의약정보 및 안전성 정보를 모니터링해야 한다.
3. 이번 사례의 경우 최종 권고사항을 확인하지 못한 의사가 처방을 발행한 경우 처방의와 상의하여 환자가 안전하고 적절하게 치료를 받을 수 있도록 해야 하겠다.

참고문헌

1.European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole.Benefit of oral ketoconazole does not outweigh risk of liver injury in fungal infections EMA/458028/2013

2.Ketoconazole 관련 식품의약품안전처 의약품안전성 속보 2013.7.29.

3.Ketoconazole 관련 식품의약품안전처 의약품안전성 속보 2013.9.10.

Copyright ⓒ 약학정보원 KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER All rights reserved.