

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

## ▶ 아고멜라틴 복용 후 간 효소 증가 이상사례 발생 ◀

- 아고멜라틴은 멜라토닌 수용체에 효능제로, 세로토닌 수용체 아형에 길항제로 작용하여 일주기 리듬을 정상화하고 수면의 질을 향상시킴과 동시에 노르아드레날린과 도파민의 방출을 증가시켜 긍정적인 기분 조절 효과를 나타내는 항우울제입니다.
- 아고멜라틴은 다른 항우울제에 비해 이상반응이 적은 편으로 알려져 있으나 복용 후 드물게 용량 의존적으로 비정상적인 간 효소(트랜스아미나제) 증가가 나타날 수 있습니다. 이러한 증가는 주로 치료 시작 후 3개월 내에 나타나며 약물 중단 후 대체로 회복됩니다.
- 간 효소가 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우 아고멜라틴 치료를 시작하지 않으며 치료 중단 기준 또한 정상 상한치의 3배입니다. 비만, 과체중, 비알코올성 지방간, 당뇨, 알코올 사용 장애 등 간 손상 위험인자를 지닌 환자와 간 손상 위험이 있는 약물 복용 환자의 경우 치료 시작 전 이익과 위험성에 대해 평가해야 합니다.
- 아고멜라틴 복용 환자는 치료 시작 전과 치료 시작 후 3, 6, 12, 24주에 간 기능 검사를 할 필요가 있으며 짙은 색 소변, 밝은 색 변, 노란 피부나 눈, 오른쪽 상복부 통증, 설명되지 않는 피로 등 간 손상 징후에 대해 알아두는 것이 좋겠습니다.

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	72세 여성
현재 병력	비기질성 불면증
투여 목적	불면증 및 우울증 증상 완화를 위해 투여
의심 약물	아고멜라틴 25mg (agomelatine)
병용 약물	콜린알포세레이트 400mg (choline alfoscerate)
이상사례	간효소상승
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- 72세 여성 환자가 비기질성 불면증 및 우울증 증상 완화를 위해 아고멜라틴 25mg을 처방받았습니다. 환자는 약 40일 간 약물을 복용하였으며, 이후 간 기능 검사 결과 간 효소 수치가 증가하였습니다.

상승한 수치는 약물 복용을 중단할만한 수준 높지 않았으며, 환자는 간 기능에 대해 꾸준히 모니터링하고 전문가와 상담할 계획입니다.

## 평가의견 및 참고 사항

### ■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

#### 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.

2. [가능함] 아고멜라틴의 시판 후 조사에서 간 기능 상실(간 질환 위험인자를 가진 환자들에게서 몇몇의 치명적인 결과 또는 간이식 사례가 보고된 바 있음), 정상치의 10배를 초과하는 간 효소 수치의 상승, 간염 및 황달을 포함하는 간 손상 사례가 보고된 바 있습니다.

### ■ 상세 사항

주요 우울증 치료에 사용되는 아고멜라틴은 멜라토닌 MT<sub>1</sub>과 MT<sub>2</sub>

수용체의 효능제인 동시에 세로토닌 5-HT<sub>2C</sub> 수용체의 길항제입니다. 이들 수용체의 상승작용을 통해 광범위한 효과를 나타내는데 전두엽에서 노르아드레날린과 도파민의 분비를 증가시키고, 멜라토닌 수용체를 통해 24시간 생체 리듬을 재설정하여 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있습니다.

아고멜라틴은 1992년에 합성되었으며 개발국은 프랑스입니다. 2009년 유럽연합, 2010년 호주에서 허가를 받았으며 **국내에서는 2018년에 허가** 받았으나 미국에서는 허가되지 않았습니다.

**25mg을 1일 1회 취침 시 투여**하며 치료 시작 2주 후에도 증상의 개선이 없는 경우 **50mg으로 증량**할 수 있습니다. 다만 **복용 후 트랜스아미나제(transaminases, AST, ALT 등) 상승 위험**이 있으므로 50mg으로 증량 시 엄격한 간 기능 검사가 필요합니다.

**치료 시작 전, 간 기능 검사**를 해야 하며 트랜스아미나제의 수치가 정상 상한치(이하 ULN, upper limits of normal)의 3배를 초과하는 경우 치료를 시작하지 않습니다. 치료 도중에도 약 3, 6, 12, 24주 및 임상적으로 필요시 트랜스아미나제 수치를 모니터링합니다. **트랜스아미나제 수치가 3 ULN을 초과하는 경우, 치료를 중단**합니다.

간 기능과 관련하여 간 기능 상실, 정상치의 10배를 초과하는 간 효소의 수치 상승, 간염 및 황달을 포함하는 간 손상 등이 시판 후 조사에서 보고된 바 있으며 **대부분은 치료 첫 달에 발생**하였습니다. 증가된 트랜스아미나제 수치는 약물 복용 중단 후 대부분 정상으로 회복되었습니다.

**비만, 체중과다, 비알코올성 지방간, 당뇨, 알코올 사용 장애 및·또는 과량섭취 등 간 손상 위험요인을 가진 환자와 간 손상 위험이 있는 약물 병용 환자의 경우 치료의 이익과 위험성에 대해 평가가** 필요합니다.

아고멜라틴의 허가사항에서는 간 기능 검사에 대해 [표 1]과 같은 가이드라인을 제시합니다.

[표 1] 아고멜라틴 복용 시 간 기능 검사 관련 정보

**※ 간 기능 검사 주기**

- 치료 시작 전
- 이후 약 3주 후
- 약 6주(급성기의 마지막) 후
- 약 12주 및 24주(유지기의 마지막) 후,
- 임상적으로 필요시
- 용량을 증가시킬 때: 치료 시작할 때와 같은 빈도로 간 기능 검사 재실시
- 혈청 트랜스아미나제 증가를 보이는 환자는 48시간 이내에 간 기능 검사 재실시

잠재적인 간 손상의 징후는 짙은 색 소변, 밝은 색 변, 노란 피부나 눈, 오른쪽 상복부의 통증, 새로 발병한 지속적이고 설명되지 않는 피로 등입니다. 이러한 징후가 나타나면 약물 투여를 중단하도록 합니다.

그외 일반적인 이상반응으로 두통, 구역, 어지러움, 체중증가, 피로, 불안 등이 나타날 수 있습니다.

아고멜라틴은 주로 CYP1A2에 의해(90%) 대사되므로 CYP1A2와 상호작용하는 약물 병용 시 생체이용률이 증가하거나 감소할 수 있습니다. 특히 흡연은 CYP1A2를 유도하며 아고멜라틴의 생체이용률을 감소시키므로 담배를 많이 피우는 사람(특히 1일 15개비 이상)에게는 용량의 조절이 필요할 수 있습니다.

아고멜라틴은 75세 이상의 고령자에게는 효능 부족, 치매 환자에게

는 자료 부족의 이유로 투여하지 않습니다.

## ■ 문헌 조사

- 아고멜라틴은 성인의 주요 우울증 증상 치료에 사용되는 항우울제로서 멜라토닌  $MT_1$ 과  $MT_2$  수용체 효능제이자 세로토닌  $5-HT_{2C}$  수용체의 길항제입니다. **기분 조절에 관여하는 뇌의 영역에서 도파민과 노르아드레날린 수치를 증가**시킵니다.

아고멜라틴 복용 후 보고된 심각한 간 독성 사례들이 있습니다. **아고멜라틴 치료를 시작할 때와 치료 도중, 간 기능 검사를 수행해야 하며, 용량 증량 시에도 간 기능 검사가 필요**합니다. 환자에게 간 손상 가능성이 있는 증상·징후가 있거나, 혈청 트랜스아미나제가 **ULN의 3배를 초과하여 증가**하는 경우 아고멜라틴 복용을 중단하도록 합니다.

전문가들은 아고멜라틴 복용 환자가 간 기능을 자주 모니터링하도록 안내해야하며, 간염 및 트랜스아미나제 수치 상승 위험에 대해서도 알려야 합니다. 아고멜라틴은 간경변증, 활동성 간 질환 등 간 장애가 있는 환자에게 금기입니다.

[WHO Drug Information. (2012). Vol. 26, No. 4, 2012]

- **일주기(circadian) 이상은 우울증의 병리적 주요 증상**입니다. **아고멜라틴**은 멜라토닌 수용체에 효능제로 작용하고 세로토닌 수용체  $5-HT_{2C}$ 에 선택적으로 길항 작용을 하는 **멜라토닌 유사체**이므로 기존의 항우울제와 다른 독특한 형태를 띠니다.

아고멜라틴은 구체적으로 **1) 수면 단계로의 진행을 유도하고 2) 심부 체온(core body temperature)을 저하시키며 3) 멜라토닌에 의한 수면위상 이동(phase shifting)을 긍정적으로 유도**합니다. 수면위상(sleep phase)이란 하루 중 잠을 자는 시기를 의미하며 수면위상이

지연된 사람은 밤늦게 잠이 들고 아침에 일어나기 매우 힘들어 생활 리듬이 깨어지게 됩니다. 아고멜라틴은 주요 우울증 환자에게서 **서파(slow-wave) 수면을 연장시키는 동시에 수면의 효율을 증가**시킬 수 있습니다. 참고로 서파가 많아질수록 수면이 깊어지며 서파수면은 나이가 들수록 생리적으로 감소합니다.

또한 5-HT<sub>2C</sub> 수용체에 대한 길항 효과는 **전두엽 피질에서 노르아드레날린과 도파민의 세포외 방출을 증가시켜 기분 조절에 영향**을 미치므로 아고멜라틴이 다른 항우울제와 유사한 성격을 지니도록 해줍니다. 또한 추가적으로 아고멜라틴은 **불안 완화 특성**을 나타낼 수 있습니다.

아고멜라틴은 **경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며 25~50mg 투여 후 45~90분 사이에 최대 혈중 농도에 도달**합니다. 생체이용률은 개인 간 편차가 크나 일반적으로 남성보다 **여성**에게서, 젊은 환자보다 **노인 환자**에게서 높게 나타납니다.

아고멜라틴은 간 손상을 유발할 수 있는데 이 경우, **주로 약물 마지막 복용 후 5일~3개월에 발생**할 수 있습니다. 손상 기전은 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)의 우세한 상승으로 나타나는 간세포 관련 기전과, 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)의 우세한 상승으로 나타나는 담즙정체에 의한 기전, 또는 혼합된 형태의 기전으로 설명됩니다.

아고멜라틴의 간 독성에 대한 체계적 문헌고찰 결과 **아고멜라틴 투여 환자**에게서 **간 손상 위험이 4.6%로 유의하게 높**았습니다. 반면 위약군에서는 2.1%, 에스시탈로프람(escitalopram) 투여군 1.4%, 파록세틴(paroxetine) 투여군 0.6%, 플루옥세틴(flouxetine) 투여군 0.4%, 설트랄린(sertraline) 투여군 0%에서 간 손상이 보고되었습니다.

유럽에서 이루어진 시판 전 임상 시험에서는 25mg/일로 치료한 환자의 1.04%, 50mg/일로 치료한 환자의 2.50%에서 간효소 수치가 유의하게 증가하여 **간 손상은 용량의존적으로 나타나는 것으로 확인**되었습니다. 따라서 **아고멜라틴 투여 환자는 간 기능을 자주 모니터링**하는 것이 좋습니다. 간 손상은 **조기 발견 및 조치(e.g. 약물 투여 중단)가 중요**합니다. 특히 아고멜라틴 복용 시 알코올을 섭취한다면 간 손상 위험이 증가할 수 있으므로 유의해야 합니다. **피로, 메스꺼움, 구토, 어두운 소변 등은 간 손상의 징후**일 수 있으므로 환자의 상태에 대해 유심히 살펴야 합니다.

아고멜라틴의 간 손상과 관련하여 **약물 복용 시점**에 대해서도 생각해 볼 필요가 있습니다. 약물 대사를 포함한 **간의 대사 과정은 일주기 리듬의 영향**을 받을 수 있습니다. 다른 많은 항우울제의 경우 주로 아침이나 낮에 복용하는 반면, 아고멜라틴은 취침 전 복용하게 됩니다. 따라서 **약물 복용 시간이 약물의 대사 및 잠재적인 간 손상에 미치는 영향에 대해 좀 더 면밀한 조사가 필요**할 수 있습니다.

한편 아고멜라틴은 다른 항우울제에 비해 **성기능 장애 위험이 낮고 위장관계 이상반응 발생률이 낮으며 체중증가 및 세로토닌 증후군 발생 위험이 낮습니다**. 또한 금단 증상이 없으며 전반적인 이상반응 발생률이 위약군과 유사하여 다른 항우울제에 비해 이점이 있다고 여겨집니다.

[Freiesleben, S. D., & Furczyk, K. (2015). A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Journal of molecular psychiatry*, 3(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40303-015-0011-7>]

- 아고멜라틴 복용 후 **혈청 트랜스아미나제가 증가**할 수 있는데, **프랑스에서 7,605명의 아고멜라틴투여 환자를 대상으로 조사한 자료**에서 **트랜스아미나제 증가 환자의 64%**는 복용 후 3개월 내에 수치가

증가하였습니다. 과체중이나 비만 환자에게서 발생률이 높았으며, 약물 중단 후 회복( $\leq 2 \times \text{ULN}$ )까지 걸린 기간은 중앙값(median)으로 약 2주였습니다.

혈청 트랜스아미나제가 증가한 환자의 36.1%에서는 약물을 지속적으로 투여하였음에도 수치가 회복되었는데 이를 통해 간이 약물에 적응하는 기전이 있다고 볼 수 있습니다. 간이 약물에 적응하는 기전에는 약물 대사 효소와 운반체의 유전자들이 관여할 것으로 추정됩니다. 간의 적응이 일어난 경우 트랜스아미나제의 일시적인 상승은 장기적인 건강상의 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

[Perlemuter, G., Cacoub, P., Valla, D., Guyader, D., Saba, B., Batailler, C., & Moore, K. (2016). Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7605 Treated Patients. *CNS drugs*, 30(9), 877–888. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0351-6>]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<b>확실함</b> Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b>    Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>상당히 확실함</b> Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음    Rechallenge not required</li> </ul>
<b>가능함</b> Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>가능성 적음</b> Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>평가 곤란</b> Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치    Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임    Additional data under examination</li> </ul>
<b>평가 불가</b> Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고    Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음    Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>