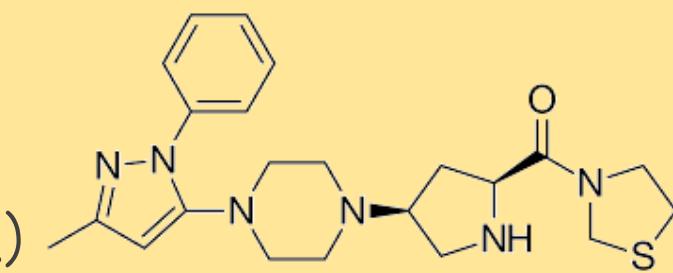


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 광주 늘푸른약국 정경이 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



테네리글립틴 복용 후 급성 췌장염 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 65세 여성
- ❖ 현재 병력: 당뇨, 호흡기 질환
- ❖ 과거 병력: 급성 췌장염
- ❖ 진료 과목: 내과
- ❖ 투여 목적: 혈당 강하를 위해 복용
- ❖ 의심 약물: Teneligliptin 20mg(테네리글립틴)
- ❖ 병용 약물: N/A
- ❖ 이상 사례: 급성 췌장염
- ❖ 투약 시작일: 2018년 7월 19일
- ❖ 발현 시점: 복용 7개월 후 급성 췌장염 발생
- ❖ 조치 사항: 입원 및 투여 중지
- ❖ 이상 사례 경과: 입원 치료 후 회복
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며 다른 계열의 당뇨치료약으로 처방 변경





이상사례 보고 상세 내용

65세 여성이 2018년 7월 당뇨 진단을 받고 치료를 위해 **teneligliptin 20mg**을 복용하였습니다. 환자는 평소 호흡기가 좋지 않은 편이었고 **10년 전에 급성 췌장염을 앓은 병력**이 있습니다.

약 7개월 간 teneligliptin을 복용하던 중 **급성 췌장염이 10년만에 재발**하여 2월에 **입원하여 치료**를 받았고 회복되었습니다. 이후 다른 계열의 당뇨 치료제로 처방을 변경하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

테네리글립틴 복용 후 급성 췌장염 이상사례 발생

지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘상당히 확실함 (probable)’으로 하였습니다.

Teneligliptin 20mg은 다른 DPP-4(dipeptidylpeptidase-4) 억제제와 같이 **인크레틴 분해를 저해하고 인슐린 합성과 분비를 촉진**하며 **글루카곤 억제 및 간에서의 포도당 합성 억제**를 통하여 혈당을 조절합니다. 그 외에도 수용체가 여러 장기에 분포되어 있어서 식욕 억제 및 위에서의 소화 속도를 늦추어 혈당 강하에 도움을 줍니다. DPP-4 억제제 중 가장 먼저 상용화된 것은 2006년 미국에서 허가받은 sitagliptin이며 이외에 vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, dutoglitin, gemigliptin, alogliptin 등이 있습니다.





Teneligliptin은 2012년 일본에서 개발되었으며 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동 요법의 보조제로 투여합니다. 이 약은 단독요법으로 투여하되 메트포르민 단독요법 또는 메트포르민/설포닐우레아 병용요법으로 충분히 혈당조절을 할 수 없는 경우 병용요법으로 투여합니다. 권장 용량은 1일 1회 20mg입니다.

중대한 약물이상반응으로는 저혈당(단독요법 시 1.1%), 장 폐색(0.1%), 간기능 장애, 간질성 폐렴, **급성 췌장염**이 있는데 특히 급성 췌장염의 경우 일본 및 국내 임상시험에서는 보고되지 않았으나 유럽 임상시험에서 1건, 일본에서 시판 후에 급성 췌장염 보고가 있었습니다. 따라서 **지속적인 중증의 복통 및 구토와 같은 특징적인 증상**이 나타날 경우 전문가의 진단을 받아야 하며 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 teneligliptin 등 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 합니다.

💊 상세 사항

→ 1. WHO-UMC 평가기준 ‘상당히 확실함(probable)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가



있었으며

- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실 함으로 평가합니다.

2. Teneligliptin 복용 후 유럽 임상시험에서 급성 췌장염 1건 및 일본에서 시판 후에 급성 췌장염이 보고된 바 있습니다. 따라서 지속적인 중증 복통 및 구토와 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상이 나타날 경우 의사의 전문적인 진단을 받을 것을 환자에게 알려주어야 합니다.

→ 2017년 2월 *Diabetes Care* 자료에 의하면 두 개의 팀이 DPP-4 억제제인 sitagliptin, saxagliptin, alogliptin과 관련한 3개의 대규모 무작위 위약-대조약 임상 시험에 대해 메타 분석을 시행하였습니다. 각각의 임상 시험을 개별적으로 보았을 때 DPP-4 억제제를 투여한 군에서 위약군보다 췌장염이 유의하게 더 많이 발생하지는 않았습니다 (nonsignificant). 그러나 3개의 임상 시험을 종합해 본 결과 1.5-3년간 위약군 약 18,000명 중 29명에게서 급성 췌장염이 발생한 반면 DPP-4 억제제 투여군 약 18,000명 중에서는 52명에게서 급성 췌장염이 발생하였고 이는 유의한 차이였습니다(significant, P=0.01). 급성 췌장염은 DPP-4 억제제 복용 환자 1,000명 중 1.3명에게서 발생할 수 있으므로 절대적인 위험은 작다고 볼 수 있으나 DPP-4 억제제 복용 시 급성 췌장





염이 발생할 수 있다는 사실은 확실합니다.

[Allan S. Brett, MD(2017), “DPP-4 Inhibitor–Related Acute Pancreatitis”, *NEJM Journal Watch*, March 23, 2017]

→ DPP-4 억제제는 사용되기 시작한 지 10년이 채 되지 않은 상대적으로 새로운 계열의 약물입니다. 그러나 미국 FDA의 부작용 신고 시스템에는 급성 췌장염 보고가 꽤 많이 들어오고 있으며 이에 따라 처방 정보의 수정이 이루어진 바 있습니다. 본 연구에서는 의료기관의 자발적 부작용 보고 시스템을 통하여 보고된 DPP-4 억제제에 의한 급성 췌장염에 대해 평가해보았고 그 결과 부작용 보고 2,309건 중 4건이 DPP-4 억제제가 유발한 중등 또는 심각한 급성 췌장염으로 나타났습니다. Naranjo 알고리즘을 사용하여 평가해보았을 때 약물 외에 급성 췌장염을 일으킬 수 있는 요소들을 배제하기 어려운 경우가 많았습니다.

DPP-4 억제제에 의한 급성 췌장염의 발생률은 매우 낮으며 DPP-4 억제제는 2형 당뇨병 치료 약물로서 합리적인 선택대상입니다. 그러나 의료 전문가들은 급성 췌장염 발생 가능성에 대해 알고 있어야 하며 이상 반응을 면밀히 모니터링해야 합니다. 급성 췌장염은 치료 기간 도중 언제든지 발생할 수 있으므로 환자와 보호자는 그 증상인 극심한 복통, 등의 통증, 심한 위장 불편, 구토 등에 대해 알고 있어야 하고 급성 췌장



염 발생 시 영구적인 췌장 장애를 방지하기 위해 약물 투여를 중단해야 합니다.

[Tzu-Lin Yang, et al.(2016), “Case Report: Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors”, Journal of Food and Drug Analysis 24(2016), 450-454]



WHO-UMC 인과성 평가 기준

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