

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 경기 광진약국 조세현 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 돌라글루타이드 투여 후 급성췌장염 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	57세 여성
현재 병력	제2형 당뇨병, 이상지질혈증
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	혈당 조절을 위해 투여
의심 약물	돌라글루타이드 0.75mg(dulaglutide)
병용 약물	티옥트산 600mg(thioctic acid), 페노피브레이트 160mg(fenofibrate), 피타바스타틴 2mg (pitavastatin), 메트포르민염산염 500mg (metformin hydrochloride), 인슐린글라진 10.91mg/mL(insulin glargine)
이상사례	급성췌장염
투약 시작일	약 2-3개월 전
발현 시점	최근(약물 복용 약 2-3개월 후)
조치 사항	돌라글루타이드 처방을 중지하였으며 인슐린글라진을 증량함
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 제2형 당뇨병, 이상지질혈증을 앓고 있는 57세 여성이 약 2-3개월 전인 6월부터 둘라글루타이드(트루리시티®) 0.75mg(dulaglutide) 투여를 시작했습니다. 이후 심한 울렁거림을 느껴 병원 진료 시 상담하였으나 울렁거림은 둘라글루타이드 투여 후 나타날 수 있는 흔한 이상반응이므로 시간이 지남에 따라 적응이 될 것이라는 답변을 들었습니다.

이후 환자는 급성췌장염 진단을 받았고 췌장점액성낭종으로 악성 가능성도 있다고 합니다. 환자는 주변으로부터 둘라글루타이드 투여 후 췌장염이 발생할 수 있다는 이야기를 들었고 이에 둘라글루타이드를 급성췌장염 발병 원인으로 의심하고 있습니다.

현재 환자는 둘라글루타이드 투여를 중단하였으며 인슐린글라진 (insulin glargine)을 증량한 상태입니다.

평가 의견 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] 둘라글루타이드(dulaglutide) 투여 후 드물게 급성췌장염이 발생할 수 있습니다. GLP-1 유사체는 선방세포 비대, 염증성

사이토카인 유도, 췌장 혈관 손상 유발 등의 메커니즘으로 췌장을 손상시킬 수 있습니다. 이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 지속적인 중증의 복통을 보이는 췌장염 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 하며 췌장염이 의심되면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

3. **[가능함] 페노피브레이트(fenofibrate)** 복용 후 췌장염 발생이 보고된 바 있습니다. 이는 중증의 고중성지방혈증 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석, 담즙 침전물 형성 등에 의한 2차적 현상일 수 있습니다.

■ 상세 사항

둘라글루타이드(dulaglutide)는 글루카곤양 펩티드-1 유사체/수용체 작용제(glucagon like peptide-1, 이하 GLP-1 유사체)입니다. 위장관에서 음식물이 소화되어 영양분이 흡수되는 과정에서 인슐린 분비를 증가시키기 위해 **인크레틴(incrutin)**이라는 장호르몬이 분비되는데 인크레틴은 크게 GLP-1과 GIP(glucose-dependent insulintropic polypeptide, 과거 gastric inhibitory polypeptide)로 나눌 수 있으며 이 중 **GLP-1이 제2형 당뇨병에 효과**가 있습니다.

GLP-1은 인슐린 분비를 촉진하고 글루카곤 분비를 억제하여 식후 혈당 증가를 막을 수 있습니다. GLP-1은 DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)라는 효소에 의해 효과가 감소하므로 GLP-1 유사체와 DPP-4 억제제가 인크레틴을 이용한 당뇨병 치료제로 개발되었습니다.

특히 **둘라글루타이드 주사제**는 **1주일에 1회 투여**하므로 편리하여 복용이행도가 높습니다. 저혈당 위험이 낮으며 체중 감소에도 도움이 됩니다. 이러한 장점때문에 둘라글루타이드의 사용량은 지속적으로 크게 증가하고 있습니다.

그러나 동물실험에서 갑상선 C세포 종양 발생률을 증가시켰으므로 갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있는 환자에게는 금기입니다. 사용 시 환자에게 갑상선 수질암의 위험을 알려야 하며 목의 종괴, 연하곤란, 호흡곤란, 지속적인 쉼 소리 등 갑상선 암의 증상에 대해서도 알려야 합니다.

또한 이 약의 투여 시작 후 환자에서 중증의 복통을 보이는 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 합니다. 복통의 경우 구토를 동반하기도 하며 등통증으로 확산되기도 합니다. 췌장염이 의심되면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 췌장염이 확진되면 다시 투여해서는 안됩니다. 과거에 췌장염의 병력이 있는 환자에 대해서는 다른 항당뇨 치료제를 고려하도록 합니다.

둘라글루타이드는 사이토카인 유도, 췌장 혈관 손상 유발 등의 메커니즘으로 췌장을 손상시킬 수 있습니다. 이 약의 투여를 시작한 후 환자에서 지속적인 중증의 복통을 보이는 췌장염 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 합니다.

또한 투여 후 매우 흔하게($\geq 1/10$) 발생한 이상반응으로 저혈당(경구 혈당강하제 병용 시), 구역, 설사, 구토, 복통 등이 있었습니다.

● 해당 환자의 급성췌장염 발생 관련 추가 고려 사항

1. 제2형 당뇨병과 급성췌장염

췌장에 만성적으로 염증이 있는 경우 인슐린을 생산하는 세포를 손상시킬 수 있으며 이로 인해 제2형 당뇨병이 발생할 수 있습니다. 또한 복수의 관찰연구에 의하면 제2형 당뇨병 환자에서는 급성췌장염 발생 가능성이 2-3배 높아집니다.

이와 같이 췌장염과 제2형 당뇨병은 일부 위험 요인이 일치하는 특징을 가지므로 제2형 당뇨병 환자에서 급성췌장염이 나타나는 경

우 그 원인을 기저질환과 명확히 분리하기 힘든 면이 있습니다.

2. 이상지질혈증과 급성췌장염

급성췌장염의 발병원인은 주로 알코올과 담석입니다. 그러나 **고중성지방혈증 또한 드물지만 급성췌장염의 발병원인**으로 잘 알려져 있습니다. 특히 중성지방이 1,000mg/dL 이상이 되면 급성췌장염 발생률이 증가합니다.

명확한 기전은 알려져 있지 않으나 **과도한 중성지방이 췌장의 리파아제에 의해 자유 지방산으로 대사되어 췌장세포 손상과 허혈을 유발**하는 것으로 생각됩니다. 동물 실험 결과 췌장 모세혈관에 존재하는 높은 점도의 중성지방이 췌장을 허혈상태로 만들었으나 이때 다른 기관에서는 허혈 증상이 나타나지 않았으며 그 이유는 아직 밝혀지지 않았습니다.

해당 환자의 경우 **이상지질혈증이 급성췌장염에 미치는 영향**에 대해서도 고려해볼 필요가 있습니다. 이상지질혈증 환자의 경우 제2형 당뇨병 및 당뇨병 치료제로 인한 급성췌장염의 발생위험이 높아질 수 있으므로 이를 인지하고 모니터링하는 것이 필요합니다.

■ 문헌 조사

- **인크레틴 관련 당뇨병 치료제는 GLP-1 유사체와 DPP-4 억제제가 있습니다.** 각각 2005년(엑세나타이드(exenatide)), 2006년(시타글립틴(sitagliptin))에 FDA의 승인을 받았으며 점차 널리 사용되어 왔습니다.

DPP-4 억제제는 (소장에서 분비되는) 인크레틴을 빠르게 분해하여 활성을 잃게하는 효소인 DPP-4의 작용을 저해하여 인크레틴의 작용시간을 연장시키는 반면 GLP-1 유사체는 GLP-1 수용체를

자극하여 약효를 나타냅니다. 특히 GLP-1 유사체는 위배출을 지연시키고 포만감을 유지시켜주므로 체중 감소와 연결됩니다. GLP-1 유사체 복용 후 흔히 위장관계 이상반응이 나타날 수 있으나 이는 2-4주 후 자연적으로 사라집니다.

드물지만 인크레틴 관련 제제의 심각한 이상반응으로 급성췌장염이 나타날 수 있습니다. 인크레틴 관련 제제의 시판 후 조사에서 급성췌장염 사례가 보고됨에 따라 FDA는 라벨에 경고를 추가하였습니다. 일부 코호트 조사에서 인크레틴 관련 제제의 급성췌장염 발생 가능성이 제기된 바 있으며 이 주제에 대해서는 광범위하게 논의되어 왔습니다.

초기에 급성췌장염 위험 증가와 관련있는 것으로 보고된 약물은 DPP-4 억제제인 시타글립틴과 GLP-1 유사체인 엑세나타이드였습니다. 급성췌장염은 인크레틴 관련 제제의 흔한 이상반응으로 여겨졌으며 GLP-1이 외부비성 췌장에 전염증/증식성(proinflammatory/proliferative) 작용을 하여 급성췌장염을 일으키는 것으로 알려졌습니다. 그러나 현재까지 이루어진 연구들을 메타분석하였을 때 인크레틴 관련 제제, 특히 GLP-1 유사체는 급성췌장염 발생 위험을 크게 증가시키지 않았다고 합니다.

한편 GLP-1 유사체인 리라글루타이드(liraglutide)와 급성췌장염의 관계에 대한 연구에서 새로운 증거가 나타났습니다. 급·만성췌장염 병력이 없는 5,358명(1,723명은 정상혈당, 2,789명은 당뇨 전 단계, 846명은 제2형 당뇨병)을 대상으로 한 무작위 위약대조임상 시험에서 3,302명에게 리라글루타이드 3.0mg, 모두 당뇨병 환자로 이루어진 211명에게 리라글루타이드 1.8mg, 1,845명에게 위약을 투여한 후 56주 동안 이들의 아밀라아제와 리파아제 활성 및 급성췌장염 발병에 대해 관찰하였습니다. 결과적으로 리라글루타이드 3.0

mg 투여군은 위약군보다 아밀라아제 평균 농도가 7%, 리파아제 평균 활성 수준이 31% 증가하였으며 리라글루타이드 1.8mg 투여군에서도 비슷한 수준의 증가가 나타났습니다. 특히 일부 환자들에게서는 아밀라아제와 리파아제 농도가 정상 상한치의 3배 이상 상승했으며 약물 중단 후 정상으로 회복되었습니다.

리라글루타이드 3.0mg 투여군 중 12명에게서 급성췌장염이 발생하였는데 9명은 약물투여기간 중, 3명은 약물투여기간이 끝난 후 발병하였습니다. 반면 위약군에서는 1건의 급성췌장염 발생이 보고되었습니다. 급성췌장염이 발생한 12명 중 5명에게서 담석이 발견되었으며 아밀라아제/리파아제 증가와 급성췌장염은 관련이 없었습니다.

GLP-1 유사체가 급성췌장염을 발생시키는 원리에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았으나 몇 가지 가설이 있는데, 그 중 한 가지는 담석과 관련된 것입니다. GLP-1은 위장관 움직임을 억제하므로 쓸개 및 쓸개관의 운동성 또한 억제될 수 있으며 이로 인해 담석이 생성될 수 있습니다. 담석은 급성췌장염의 주된 발병 원인 중 하나입니다.

[Yoshifumi Saisho. (2018). Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med.* 2018 Apr; 6(7): 131. doi: 10.21037/atm.2018.02.24]

- 둘라글루타이드는 1주일에 1회 투여하는 편리한 당뇨병 치료제로서 사용이 지속적으로 확산되어 왔습니다. 둘라글루타이드의 효능과 안전성은 다른 GLP-1 유사체와 비슷합니다. 둘라글루타이드는 당화 혈색소(A1c), 공복 및 식후 혈당을 감소시키고 체중 감소에 효과가 있으며 제2형 당뇨병의 1,2,3차 치료제로 사용됩니다. 또한 β -세포 기능을 개선시키고 혈압 강하, 지질 수준 개선 등 심혈관계 기능에 도움을 줄 수 있습니다. 둘라글루타이드는 다른 GLP-1 유사

체에 비해 저혈당 위험이 낮지만 일시적인 위장관계 이상반응 및 췌장염의 잠재적인 위험성은 다른 GLP-1 유사체와 동일하게 존재합니다.

췌장염은 모든 인크레틴 관련 제제에서 나타날 수 있는 문제인데 2013년 3월 미국 FDA는 이 제제들의 췌장염 위험에 대한 안전성 정보를 발표하였습니다. 이 발표는 엑세나타이드와 시타글립틴의 시판 후 조사에서 보고된 급성췌장염 사례와 인구기반의 사례-대조 연구 결과에 의한 것입니다.

그러나 이후에 이루어진 메타 분석들에서 인크레틴 제제와 급성췌장염 발생과는 큰 관련성이 없었으며 현재까지 보고된 사례의 수도 많지 않으므로 인크레틴 제제와 급성췌장염의 관계에 대해서는 보다 연구가 필요합니다. 또한 제2형 당뇨병 자체로 인해 급성췌장염 발생 위험이 증가할 수 있으며 메타분석 결과 상대위험도(relative risk, RR)는 1.8(P=0.000)이었습니다.

FDA는 안전성 정보 발표와 함께 이들 제제로 인한 잠재적 위험을 모니터링하고 감소시키기 위해 GLP-1 유사체 약물들의 시판 후 조사에서 췌장염 및 갑상선 수질 암종에 대한 위험 평가와 완화 전략을 수행할 것을 의무화했습니다.

[Edwards, K., & Minze, M. (2015). Dulaglutide: an evidence-based review of its potential in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evidence*, 11. doi:10.2147/ce.s55944]

- 제2형 당뇨병을 앓고 있는 67세 백인 남성은 3개월 전까지 10년 동안 경구혈당강하제를 복용해왔습니다. 환자는 3개월 전 GLP-1 유사체인 리시세나타이드(lixisenatide) 10mg을 1일 1회 추가 투여하였고 이후 진행성 복부 통증과 구토가 나타났습니다. 환자의 혈중 리파아제 및 아밀라아제 농도는 상승하였고 초음파와 단층촬영

영을 통해 췌장과 췌장주변의 지방세포 염증을 발견하였습니다. GLP-1 유사체 투여를 중지하고 지지요법(supportive treatment)을 시행하자 환자는 5일 후 회복되었습니다.

인크레틴(췌장의 β -세포에서 인슐린을 생산하여 혈당을 낮추는 물질)은 췌장염과 관련 있는 것으로 여겨지며 미국 FDA에서 200명을 대상으로 진행한 메타분석 결과 인크레틴 관련 제제와 췌장염 또는 췌장암의 관련성은 작지만 존재하는 것으로 나타났습니다.

GLP-1 유사체의 뛰어난 효능과 안전성을 고려할 때 췌장염 위험은 약물 선택 시 고려되지 않을 수 있습니다. 그러나 GLP-1 유사체에 의한 급성췌장염은 일반적인 췌장염 증상과 다소 다르며 자기제한적인 특성(자발적으로 치유됨)을 가지고 있으므로 인지하여 보고하는 비율이 실제보다 훨씬 낮을 수 있습니다. 따라서 GLP-1 유사체와 급성췌장염 발생 관련성에 대해 보다 관심을 갖고 적극적으로 약물감시활동과 보고를 할 필요가 있습니다.

[Bogdan Augustin Chis & Daniela Fodor. (2018). Acute pancreatitis during GLP-1 receptor agonist treatment. A case report. *Clujul Med.* 2018; 91(1): 117-119. Published online 2018 Jan 15. doi: 10.15386/cjmed-804]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<p>확실함 Certain</p>	<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 plausible (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
<p>상당히 확실함 Probable/Likely</p>	<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
<p>가능함 Possible</p>	<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
<p>가능성 적음 Unlikely</p>	<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
<p>평가 곤란 Conditional/ Unclassified</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
<p>평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable</p>	<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