

에르위나제 [주]

(엘-아스파라기나제)

[분류번호 : 421]

[회귀/전문의약품]

아스파라기나제는 급성림프구성백혈병 치료의 핵심이 되는 약제로써 필라델피아 음성 환자의 관해유도요법과 공고요법에 가장 빈번하게 사용됩니다. 현재 사용되는 아스파라기나제는 *E.coli*에서 유래한 천연 *E.coli* 아스파라기나제와 천연 *E.coli* 아스파라기나제에 polyethylene glycol 분자를 결합한 페가스파가제, 그리고 *Erwinia chrysanthemum*에서 유래한 **에르위나제**가 있습니다.¹⁻³

모든 형태의 아스파라기나제는 반복투여를 통해 항아스파라기나제 항체를 생성할 수 있고, 그로인해 심각한 과민반응이나 항체중화반응을 일으켜 치료효과를 저하시킬 수 있습니다.⁴⁻⁷

Erwinia 아스파라기나제는 *E.coli* 아스파라기나제와 아미노산의 염기서열이 달라 서로 다른 약물·면역학적 특성을 가지며, 교차반응을 일으키지 않습니다.⁵⁻⁶ 따라서 **에르위나제**는 *E.coli* 아스파라기나제 항체가 형성된 환자에게 효과적으로 치료를 지속할 수 있는 유일한 약제로 평가되고 있으며, 최저 혈중 아스파라기나제 활성을 0.1IU/mL 이상 유지하는 것이 최적의 치료효과를 나타낸다는 연구결과에 따라 1회 투여량 25,000IU/m²로 사용 가능합니다.⁸

[원료약품 및 그 분량] 1 바이알 중

엘-아스파라기나제 10,000 IU

[성상]

백색의 동결 건조된 주사제

[효능·효과]

E. coli 유래 아스파라기나제(asparaginase)에 과민성이 있는 급성 림프구성 백혈병(ALL) 환자에서 다른 화학요법제와의 병용요법

[용법·용량]

(이 약은 급성 림프구성 백혈병(ALL) 치료를 위해 다른 화학요법제와 병용하여 사용됩니다.)

E. coli 유래 아스파라기나제의 계획된 투여방법에서 주 3회, 1회 25,000 IU/m²씩 근육주사 합니다.

〈투여방법〉

이 약은 반드시 근육주사로 투여 합니다

재구성된 이 약의 부피는 1회 주사 부위에 2mL로 제한하십시오. 만일 재구성된 투여량이 2mL 이상인 경우에는 여러 부위에 나누어 투여하십시오. 만일 한 바이알에서 일부만 사용되는 경우에는 남은 약물을 이후에 투여하기 위해서 저장하거나 재사용하지 마십시오.

남은 약물은 폐기하십시오.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

가. 아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응

임상 시험에서 환자의 5%에게서 이 약을 사용한 후, 아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 발생하였습니다. 아나필락시스 치료에 필요한 소생 장비 및 다른 제제를 세팅한 후, 본 제품을 투여해야 합니다. 심각한 과민반응이 발생하면 이 약 투여를 중단하고, 적절한 치료를 시작해야 합니다.

나. 췌장염

임상시험에서 이 약으로 치료한 환자의 4%에게서 췌장염이 보고되었습니다.

확진을 위하여 췌장염과 비슷한 환자 증상을 평가해야 합니다. 복통이 72시간 이상 지속되고, 아밀라아제 증가($\geq 2.0 \times \text{ULN}$)되는 진단된 중증 또는 출혈성 췌장염의 경우, 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 중증 췌장염의 경우, 아스파라기나제 추가 투여를 금합니다. 경증 췌장염의 경우, 증상과 징후가 진정되고, 아밀라아제 수치가 정상으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단합니다. 췌장염이 소실된 후, 이 약 투여를 다시 개시할 수 있습니다.

다. 포도당 불내성

임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 2%에게서 포도당 불내성이 보고되었습니다. 어떤 경우는 비가역적일 수도 있습니다. 치료 중 정기적으로 환자의 포도당 수치를 모니터링해야 합니다. 필요한 경우, 과혈당 환자에게 인슐린을 투여해야 합니다.

라. 혈전증과 출혈

E. coli 및 *Erwinia*-유래 엘-아스파라기나제 치료에서 시상정맥동혈전증(sagittal sinus thrombosis)을 포함한 심각한 혈전(혈관 막힘) 부작용이 보고되었습니다. 이 약을 투여하는 2주 코스 후, 대부분의 환자들에게서 피브리노겐, 단백질 C 활성도(protein C activity), 단백질 S 활성도(protein S activity), 항-트롬빈 III와 같은 응고 단백질이 감소되었습니다. 혈전 또는 출혈이 발생한 경우에는 증상이 없어질 때까지 이 약의 투여를 중단합니다. 혈전 또는 출혈의 증상이 소실된 후에는 이 약을 다시 투여할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

가. 아나필락시스를 포함하여 이 약에 심각한 과민반응 병력이 있는 환자

나. 이전 엘-아스파라기나제(L-asparaginase) 치료 시, 심각한 췌장염 병력이 있는 환자

다. 이전 엘-아스파라기나제(L-asparaginase) 치료 시, 심각한 혈전증 병력이 있는 환자

라. 이전 엘-아스파라기나제(L-asparaginase) 치료 시, 심각한 출혈 부작용 병력이 있는 환자

3. 이상반응

(과민반응, 취정염, 포도당 불내성, 혈전증, 출혈 등 '1. 경고항' 참조)

이 약 치료 시, 대부분의 흔한 부작용(발병률 > 1%)은 아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응, 췌장염, 아미노전이효소 이상, 혈전증과 출혈을 포함한 응고 이상, 구역, 구토, 과혈당입니다.

가. 임상시험 경험

다양한 조건이지만 임상시험은 제한적으로 시행되었으므로 이 약으로 한 임상 시험에서 관찰되는 부작용 비율은 다른 약물로 한 임상시험의 부작용 비율과 직접적으로 비교할 수 없고, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수도 있습니다.

아래 제시한 결과는 단일군, 다기관, 공개, 안전성, 임상 약리시험인 임상시험 1과 ERWINAZE Master Treatment Protocol(EMTP)로부터 수집된 정보를 기초로 하였습니다. 과민반응으로 페가스파가제(pegaspargase) 투여를 지속할 수 없었던 환자 58명을 대상으로 실시한 임상시험 1에는 National Cancer Institute(NCI)-sponsored cooperative group ALL protocols에 따라 치료하였습니다.

환자들은 원래 치료 프로토콜에서 남아 있던 계획된 각각의 페가스파가제(pegaspargase) 투여를 대체하여 에르위나제 25,000 IU/m²를 월, 수, 금요일 일정으로 6회 근육주사 투여를 받았습니다. 임상시험 1군 환자의 나이 중앙값은 10세(2세-18세)이었고, 남성이 59%, 백인 78%, 흑인/아프리카계 미국인 10%, 아시아인 5%, 라틴 아메리카계 또는 라틴계 환자가 5%이었습니다. 임상시험 1에서 에르위나제 코스의 계획된 수는 1~8이었습니다. 대부분의 환자들은 55%(32/58)는 계획된 치료를 모두 완료하였습니다. 환자 9명이 임상시험 완료 전에 치료를 중단하였는데, 알레르기 반응으로 4명이 중단하였고 5명은 의사 또는 환자의 선택에 의해서 중단되었습니다. 나머지 환자들은 임상시험 데이터 잠금(Study data lock) 시간에 에르위나제를 계속 투여받았습니다. 다른 모든 화학요법은 환자의 처방 치료 요법에 따라 계속되었습니다.

EMTP 시험에는 *E. coli*-유도 아스파라기나제에 전신 과민반응을 보인 후, 에르위나제를 투여받은 급성림프모구백혈병 또는 림프모구림프종 환자 843명이 등록하였습니다. 나이 중앙값 9세(1-66세), 남성 62%, 백혈병 97%, 림프종 3%인 환자 574명의 안전성 자료가 제출되었습니다. 환자들은 20,000~25,000 IU/m² 범위의 투여용량의 치료기관 기준과 여러 치료 일정에 따라 에르위나제를 투여받았습니다. EMTP 시험에서 계획된 에르위나제 투여 횟수는 3-48회 범위였습니다. 환자의 75%(434/575)는 처방치료요법을 완료하기 위하여 계획된 모든 용량을 투여받을 수 있었습니다.

임상시험 1에서 안전성 정보는 특별 관심의 부작용[췌장염, 응고병(출혈 또는 혈전증, 경색), 고빌리루빈혈증, 과혈당, 과지질, 케톤산증, 중추신경 부작용(출혈 또는 혈전증, 경색, 뇌정맥 혈전증)]을 체계적으로 수집하여 보고된 모든 부작용을 포함하였습니다. 안전성 데이터는 부작용 정보를 수집한 증례 보고서로부터 얻어졌으며, 특히 알레르기 반응, 혈전(혈관 막힘) 부작용, 출혈 부작용, 간담 질환, 췌장 질환이나 과혈당에 관한 정보였습니다.

임상시험 1과 EMTP 시험에서 에르위나제로 인한 비-혈액, 비-감염 부작용(모든 등급)의 복합 발병률은 표1과 같습니다. 각각의 개별 임상에서 에르위나제로 발생한 3등급 이상 비-혈액, 비-감염 부작용 발병률은 표2와 같습니다.

표1. 비-혈액, 비-감염 부작용의 발병률 N=630(임상시험 1+EMTP)

부작용 종류	특정 반응	총 환자(N/%)
알레르기 반응	전신 알레르기 반응(아나필락시스, 과민증, 두드러기)	108 (17%)
	국소 반응(주사 부위)	3 (< 1%)
췌장염	췌장염	24 (4%)
임상적 응고 이상	합계	16 (3%)
	혈전(혈관 막힘)	10 (2%)
	출혈	5 (1%)

임상적 응고 이상	일과성 허혈 발작(한번 나타나고 없어지는 허혈 발작)	1 (< 1%)
	파종 혈관내 응고	1 (< 1%)
간 이상	합계	24 (7%)
	고빌리루빈혈증	8 (1%)
	아미노전이효소 이상	22 (3%)
과혈당	과혈당	15 (2%)
고암모니아혈증	고암모니아혈증	4 (1%)
발열	발열	16 (3%)
체장염과 관련있는 위장관 증상	구토	15 (2%)
	오심	10 (2%)
	복통	6 (1%)
두통	두통	5 (1%)
설사	설사	5 (1%)
발작	발작	4 (1%)

표2. 3, 4등급 비-혈액, 비-감염 부작용의 발병률

부작용	임상시험 1 N=58	EMTP N=572
알레르기 반응/과민증	5 (9%)	27 (5%)
체장염	0	4 (1%)
과혈당	0	11 (2%)
임상 응고 이상 - 혈전증	0	6 (1%)
임상 응고 이상 - 출혈	0	1 (< 1%)
아미노전이효소 상승	1 (2%)	2 (< 1%)

나. 면역원성

이 약과 같은 치료 단백질에는 잠재적 면역원성이 있습니다. 면역원성 분석 결과는 분석 민감도와 특이성, 분석 방법, 검체 처리, 검체 수집 시간, 병행 치료, 기저질환(underlying disease)을 포함한 여러 요소에 의존합니다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오인될 여지가 있습니다. 이 약에 대한 항체 발생률을 특징짓는 정보는 불충분합니다.

4. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 상호작용 연구는 공식적으로 시행되지 않았습니다.

5. 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 연구는 없습니다. 이 약을 가지고 실시한 동물 생식 연구는 없습니다. 이 약이 임부에게 투여되었을 때, 태아에 위해를 가할 수 있는지 또는 생식 능력에 영향을 줄 수 있는지는 알려져 있지 않습니다. 명백히 필요할 경우에만 이 약을 임부에게 투여합니다.

6. 수유부에 대한 투여

이 약이 모유 중으로 이행되는지는 알려져 있지 않습니다. 많은 약물들이 모유 중으로 분비되고, 수유 중인 아기에게 심각한 부작용의 잠재성이 있으므로 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유의 중단 또는 약물 투여 중지 여부를 결정해야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 피험자의 나이는 만 2~18세이었습니다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았습니다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 사례에 대하여 알려진 바 없습니다.

10. 적응상의 주의

가. 재구성 전 이물질 입자와 변색 여부에 대하여 이 약을 육안으로 검사하십시오. 만약 이물질이나 변색이 관찰되면 바이알을 폐기하십시오.

나. 보존제가 없는 멸균 염화나트륨 주사액(0.9%) 1mL 또는 2mL를 바이알 안쪽 벽을 따라 천천히 주입하여 각 바이알의 내용물을 재구성하십시오. 분말 위 또는 분말 내로 직접 세계 주입하지 하십시오.

다. 1mL로 재구성 시 최종 농도는 10,000 IU/mL이며, 2mL로 재구성 시 최종 농도는 5,000 IU/mL입니다.

라. 내용물을 부드럽게 혼합하거나 소용돌이치게 하여 용해시키십시오. 바이알을 흔들거나 뒤집지 마십시오.

마. 재구성을 한 후, 용액은 무색 투명한 용액이어야 합니다. 눈에 보이는 어떠한 입자나 단백질 군집이 있는 경우, 재구성된 용액을 폐기하십시오.

바. 계산된 투여량을 얻기 위해서 필요한 부피와 용량을 계산하십시오.

사. 재구성 15분 이내에 계산된 용량을 함유한 부피를 바이알에서 폴리프로필렌 주사기로 취하십시오.

아. 재구성된 용액을 얼리거나 냉장시키지 말고, 4시간 이내 투여하거나 또는 그렇지 못한 경우, 폐기하십시오.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 차광하여 냉장보관(2°C~8°C)하십시오.

나. 어린이의 손에 닿지 않게 보관합니다.

다. 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다.

[포장단위] 5바이알

[저장방법 및 사용기한] 2~8°C 냉장보관, 제조일로부터 36개월

※ 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 최종개정연월일(2012년 9월 1일) 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.binh.co.kr)를 통해 확인하시거나 전화번호 02.3281.9072~4로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이지드럭(<http://ezdrug.kfda.go.kr>) → [정보마당] → [의약품등정보]를 참조하시거나 비엘엔에이치(주) 학술부(02.3281.9072~4)로 문의하시기 바랍니다.

[참고문헌]

- Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. Adv Exp Med Biol. 1999;457 : 621-9.
- Pieters R. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. Cancer. 2011 Jan 15;117(2) : 238-49.
- Stock W. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma. 2011 Dec;52(12) : 2237-53.
- Avramis VI. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood. 2002 Mar 15;99(6) : 1986-94.
- Wang B. Evaluation of immunologic crossreaction of antiasparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. Leukemia. 2003 Aug;17(8) : 1583-8.
- Zalewska-Szewczyk B. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. Clin Exp Med. 2009 Jun;9(2):113-6.
- Willer A. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. Blood. 2011 Nov 24;118(22) : 5774-82.
- Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010 Feb;54(2) : 199-205.

설명서 최종개정연월일 2012. 9. 1

ER.W.1 20120901~3



제조원

CAMR, Proton DownSalisbury, Wiltshire SP40JG. UK

수입·판매원

비엘엔에이치(주)

서울특별시 구로구 가마산로 282, 대림오피스텔빌 9층

Tel. (02)3281-9072~4 Fax. (02)3281-9081