



L-asparaginase 약물 유해 반응 보고 분석

고경미¹ · 나현오^{2,*}

¹가톨릭대학교 기초임상약리학 교실, ²가톨릭대학교 약학대학
(2017년 5월 18일 접수 · 2017년 6월 21일 수정 · 2017년 6월 27일 승인)

Analysis of L-asparaginase Related Adverse Reaction

Kyung Mi Ko¹ and Hyen O La^{2,*}

¹Department of basic/clinical pharmacology, The Catholic University, Seoul 06591, Republic of Korea

²College of Pharmacy, The Catholic University of Korea, Gyeonggi-do 14622, Republic of Korea
(Received May 18, 2017 · Revised June 21, 2017 · Accepted June 27, 2017)

ABSTRACT

Background: L-asparaginase (L-ASP) is a critical agent for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma, which is associated with serious toxicities including hypersensitivity, pancreatitis and thrombosis. **Methods:** To evaluate the toxicity of L-ASP in real clinical settings, we included the patients with L-ASP adverse drug reactions (ADRs) reported in a regional pharmacovigilance center of Seoul St. Mary's hospital from January 2014 to December 2015. **Results:** A total of 83 cases of L-ASP related ADRs were reported in 54 patients. Of these 83 cases, 65 cases (78.3%, 65/83) were spontaneously reported and 18 cases (21.7%, 18/83) were detected by further medical records review. Of the patients with ADRs, pediatric patients accounted for 83.3% of the cases (45/54) and median age was 9 years. The most common clinical manifestations of ADRs were hematology manifestations (31.3%, 26/83), followed by hepatobiliary manifestations (18.1%, 15/83). Thirty-four serious ADRs were reported in 19 patients. The serious ADR group showed significantly longer hospitalization and higher rate of discontinuation of L-ASP than the non-serious ADR group ($p = 0.005, 0.03$). The most common clinical manifestations of serious ADRs were hepatobiliary manifestations (41.2%, 14/34). In total, 8 cases (9.6%, 8/83) of unlabeled ADRs were identified. They were serious ADRs. **Conclusion:** We identified unlabeled serious ADRs of L-ASP. Also, correlations were observed between serious ADRs and length of hospitalization, discontinuation rate respectively. Further investigations and developed spontaneous ADR reporting systems are needed to evaluate these correlations.

KEY WORDS: Asparaginase, drug-related adverse reaction, adverse drug reaction reporting systems, drug toxicity

Asparagine은 비 필수 아미노산으로 정상 세포 내에서 합성 되지만 혈액암 세포에서는 asparagine synthetase의 기능이 저하되어 있어 asparagine을 충분히 합성하지 못한다.¹⁾ L-asparaginase(L-ASP)는 asparagine을 aspartic acid, glutamine 그리고 ammonia로 가수 분해하여 혈액암 세포 내 단백질 합성에 필수적인 asparagine을 고갈 시켜, 결과적으로 세포의 사멸을 유도한다. 이와 같이 L-ASP는 암세포와 숙주 세포의 단백질 합성 경로가 다른 점을 이용하여 암세포를 사멸 시키는 독특한 방식의 항암제이다.²⁾ 이러한 선택적 항암효과로 인해 골수 억제의 부작용은 다른 항암제 보다 심하지 않아서 급성 림프구성 백혈

병과(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 림프종 치료에서 중요한 약물로 사용되고 있다.²⁻³⁾ 특히 소아 ALL 환자에게 L-ASP 단독 투여 시 완전 관해율이 40~60%에 이르며, 다른 항암제와 병용 시 90% 이상의 관해율을 나타낸다고 보고되어 있다.⁴⁾ 그러나 L-ASP 투여를 받은 환자의 최대 30%에서 급성 과민 반응 같이 생명을 위협하는 유해반응 발생이 가능하다는 보고가 있으며 췌장염, 혈액 응고 장애 같은 유해반응도 발생 빈도가 높은 편이다. 그 외에 고혈당, 간 기능 이상, 중추 신경계 이상과 같은 유해반응 또한 보고되어 사용 시 많은 주의를 필요로 한다.⁵⁻⁶⁾ L-ASP의 이러한 약물 유해반응은 투여 기간

*Correspondence to: Hyen O La, College of Pharmacy, The Catholic University of Korea, 43 Jibong-ro, Bucheon-si, Gyeonggi-do 14662, Republic of Korea
Tel: +82-02-2164-4049, Fax: +82-02-2164-4059
E-mail: hola@catholic.ac.kr

을 다 채우지 못하고 중단하게 되는 주요 원인으로 이는 치료 결과에 부정적 영향을 끼치게 된다.⁶⁻⁷⁾

이처럼 약물 유해반응은 약물의 효과 다음으로 치료에 영향을 미치는 위험 요소로 추가 치료, 입원 기간 연장 같은 불필요한 의료비용을 증가 시키기도 한다.⁸⁻⁹⁾ 약물 유해반응 중에서도 항암제의 유해반응은 유병률과 사망률에서 특히 중요한 부분을 차지하고 있음에도 불구하고, 실제 임상현장에서 널리 사용되고 난 후에야 중대한 유해반응이 발견 되기도 한다. 항암제 유해반응은 FDA 승인 후 시판되어 널리 알려지기 전까지 임상 시험 자료, 회사에서 제공하는 정보 또는 의학 관련 저널에 의존 할 수 밖에 없고, 시판 후 수십 년이 지나서 발견 될 수 있으므로 지속적인 감시가 요구되는 약물이다.¹⁰⁻¹¹⁾

약물 유해반응 감시 방법 중 자발적 약물 유해반응 보고 시스템은 단독으로는 증거 수집에 한계가 있지만, 보편적이지 않거나 드물게 발생하는 약물 유해반응을 감시하고 인과 관계를 수집하는 데에는 효과적인 시스템이다.¹¹⁻¹²⁾ 서울성모병원에서는 2009년부터 지역의약품 안전센터 업무를 시작하여 2012년 의약품 안전관리원 설립 이후, 의약품 안전관리원 지정 지역의약품 안전센터를 운영 하고 있다. 지난 2014년부터 2015년 까지 24개월간 보고된 약물 유해반응 건수는 총 10,538건 이었으며 그 중 항암제의 약물 유해반응은 1,417건 이었다. ALL 치료제로 사용되는 항암제 중에서는 L-ASP가 cytarabine 다음으로 많은 유해반응이 보고 되었으나 cytarabine의 약물 유해반응은 구역, 구토, 발열이 주를 이루는 반면 L-ASP는 과민반응, 프로트롬빈 시간 연장 등 다양한 유해반응 양상을 보였다.

L-ASP의 여러 가지 약물 유해반응은 앞선 연구들에서 많이 보고 되었으나 소아 ALL환자를 대상으로 한 연구이거나 과민 반응, 이상지질혈증, 혈액 응고 장애 등 L-ASP의 약물 유해반응 중 한가지 약물 유해반응에 관한 연구가 주를 이루고 있다.^{3,5,7,13)} 국내 연구에서도 환자에게 L-ASP 투여 후 의료진에 의해 자발적으로 보고 된 약물 유해반응에 대한 분석은 부족한 실정이다.

본 연구에서는 서울성모병원 지역의약품 안전센터에 보고된 L-ASP 약물 유해반응의 전수 조사를 통해 환자 특성과 유해반응 발생의 상관 관계를 분석 하고자 하였다. 또한 추가 의무기록 검토로 보고되지 않은 중대한 약물 유해반응에 대한 조사와, L-ASP의 국내 허가사항 내용에 대해서도 평가해 보고자 하였다.

연구 방법

연구 기간 및 연구 대상

서울성모병원 지역의약품 안전센터에, 2014년 1월부터 2015년 12월까지 24개월 동안 L-ASP 약물 유해반응이 자발적으로 보고 된 환자 전수를 대상으로 하였다. 유해반응 보고는 의사, 간호사, 약사에 의해 이루어졌다. 연구 대상 모두 서울성

모병원에서 L-ASP를 투여 받은 환자들이었으며 병원 전산 시스템에 의해 보고되었다. 지역의약품 안전센터 전담 약사와 의사에 의한 인과 관계 평가에서 ‘가능성 낮음(unlikely)’, ‘평가곤란(conditional)’과 ‘평가 불가(unassessible)’의 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 의약품 안전관리원에서는 의약품을 정상적인 용법에 따라 투여 및 사용 중 발생한 유해하고 의도하지 않은 반응을 약물 유해반응으로 정의하고 있다. 이에 따라 L-ASP의 과민반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전 시행되는 피부반응검사 양성을 나타낸 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 윤리연구 심의 위원회(institution review board)의 승인을 받아 진행되었다(KC16RACE0023).

자료 수집 및 분석

전자의무기록을 이용하여 나이, 성별, 체표면적, 입원 기간, 진단명, L-ASP 투여 용량 및 횟수, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), international normalized ratio (INR), 알라닌아미노기 전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르트산아미노기 전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 총 빌리루빈, 총 콜레스테롤, 중성지방 수치를 기본 정보로 수집하였다. 검사 수치는 대상 환자에게 L-ASP 투여 전의 기저 수치와, 투여 후 가장 높은 수치를 수집하였다. 투여 후 가장 높은 수치는 약물 유해반응 발생일이 포함된 해당 입원 기간 내에서만 수집하였다. 약물 유해반응과 관련된 정보는 대상 환자의 유해반응 증상, 처치 내용, 회복 여부, L-ASP 투여 중단 여부와 그 이유를 수집하였다. L-ASP에 의한 중대한 유해반응이 발생 하였으나 지역의약품 안전센터에 자발적으로 보고되지 않은 경우에 대한 추가 조사도 실시하였다.

약물 유해반응 보고 용어 및 분류 체계는 ICH(International Conference on Harmonization)에 의해 개발된 Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedRA)를 사용하였다(<https://www.meddra.org/browsers>).¹⁴⁾ 약물 유해반응은 MedRA 용어 구조 중 가장 구체적 용어인 lower level terms(LLT)를 사용하여 분류 하였다. 약물 유해반응을 관련 신체 기관으로 분류 시에는 MedRA System-Organ Class(SOC)를 사용하였다. 약물 투여와 유해반응의 인과 관계 평가는 WHO-Uppsala Monitoring Center(UMC) causality category를 이용하였으며(<https://www.who-umc.org>), ‘확실함(certain)’, ‘상당히 확실함(probable)’, ‘가능함(possible)’, ‘가능성 낮음(unlikely)’, ‘평가 곤란(conditional)’, ‘평가 불가(unassessible)’의 총 6단계로 분류하여 평가하였다.¹⁵⁾ 평가는 두 차례에 걸쳐 진행되었다. 1차 평가는 서울성모병원 지역의약품 안전센터 전담 약사에 의해 진행 되었고, 2차 평가는 지역의약품 안전센터 전담 의사에 의해 진행 되었다. 약물 유해반응이 사망 또는 생명의 위협, 선천적 기형 초래, 입원 및 입원 기

Table 1. Patients characteristic according to occurrence of the adverse reaction.

Characteristic	Patients with ADRs	Patients without ADRs
Number of patients (%)	54 (16.0)	283 (84.0)
Gender		
Male	35	190
Female	19	93
Median age (years)	9	15
Range	0.7~63.6	0.3~77.2

간의 연장, 중대한 불구나 기능 저하, 기타 의학적으로 중요한 상황이나 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 grade 3이상에 해당 될 경우 중대한 약물 유해반응으로 분류하였다(<https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>).¹⁶⁾ CTCAE는 유해반응을 1단계부터 5단계로 나누어, grade 3 이상에 해당할 경우 중대한 유해 반응으로 분류하고 있다.

비교 분석은 L-ASP 투여 후 INR 수치가 정상 범위를 벗어난 환자 군과 그렇지 않은 환자군, 중대한 유해반응이 발생한 환자 군과 발생하지 않은 환자 군에서 시행하였다.

통계 분석 방법

범주형 변수의 독립성 검정은 Chi-square test와 정확분포(exact distribution)를 사용한 Fisher's exact test를 모두 활용하여 통계 분석을 실시하였다. 연속형 변수의 집단 별 평균 차이 검정을 위해 independent t-test를 사용하였다. 자료 분석은 SAS Enterprise Guide version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina)를 사용하여 각 항목에 대하여 p-value가 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 약물 유해 반응 결과에 따라 대상 환자를 두 개의 집단으로 나누어 비교 분석 시, 약물 유해반응이 2회 이상 발생한 환자 중 두 개의 집단에 모두 속하게 되어 집단 구분이 불가능한 경우에 대해서는 심각도가 높거나 인과관계가 높은 유해반응 1건만을 분석에 포함시켜 집단을 구분하였다. 동일한 환자에서 2회 이상 유해 반응이 보고 되었으나 환자의 나이가 변한 경우에는 두 건 모두 독립적인 사건으로 가정하여 모두 비교 분석에 이용하였다.

연구 결과

약물 유해반응 보고 건수 및 대상환자 특성

연구 기간 중 서울성모병원에서 L-ASP를 투여 받은 총 337명의 환자 중 54명의(14.6%) 환자에게서 유해반응이 보고되었다(Table 1). 자발적으로 보고된 L-ASP 유해반응은 총 80건이었으며, 의료진에 의해 보고 되지는 않았으나 추가 의무 기록 검토로 발견한 중대한 유해반응은 총 18건이었다. 제외 기

Table 2. Demographic data of patients with ADRs (n=54).

Characteristics		
Number of patients	Pediatric Hematology	45
	Adult Hematology	9
Age (years)	Median	9
	Range	0.7-63.6
	Mean	14.4±15.3
Gender(n)	Male	35
	Female	19
BSA(m ²)		1.1±0.4
Lengths of hospitalization (days)		22.4±13.9
Diagnosis (%)	ALL	72.2
	AML [*]	1.9
	Lymphoma	25.9
Anti-cancer regimen (%)	Induction remission for ALL	50.0
	Consolidation for ALL	1.9
	Intensification for ALL	18.5
	Others	29.6

*AML: Acute Myeloblastic Leukemia

준인 피부반응검사 양성으로 보고된 15건의 사례를 제외하고 분석대상에 포함된 유해반응은 총 83건이었다. 인과 관계 평가에서 '가능성 낮음(unlikely)', '평가 곤란(conditional)', '평가 불가(unassessible)' 판정을 받아 제외 된 건은 없었다.

L-ASP 유해반응이 2건 발생한 환자는 13명(24.1%), 3건 발생한 환자는 5명(9.3%), 4건 이상 발생한 환자는 4명(7.4%)이었다. 특징 분석에 포함된 총 54명의 대상 환자 중 소아 혈액종양 환자는 45명(83.3%), 성인 혈액 종양 환자는 9명(16.7%)이었다. 유해반응 보고 건수는 ALL 진단 후 관해 유도 요법으로 L-ASP를 투여 받은 환자에서 가장 많았다(Table 2).

약물투여와 유해반응 인과관계 평가

L-ASP 유해반응 83건에 대하여 약물투여와 유해반응 인과 관계를 WHO-UMC causality category에 의해 2차례에 걸쳐 평가한 내용은 다음과 같다. '확실함(certain)' 4건(4.8%), '가능성 높음(probable)' 24건(28.9%), '가능성 있음(possible)' 55건(66.3%)이었다. 인과관계 '확실함(certain)'으로 분류된 4건의 약물 유해반응 내용은 발진(drug rash) 2건, 주사 부위 부종(injection site swelling) 1건, 급성 저혈압(acute hypotension) 1건이었다.

약물 유해반응 분류

증상 분류

총 83건의 L-ASP 유해반응의 종류를 MedRA LLT를 사용

Table 3. Adverse reaction of L-ASP (cases = 83).

Clinical Manifestation	ADR cases, n (%)
Hematology investigations	
PT increased	22(26.5)
Decreased plasma fibrinogen	3 (3.6)
Platelets decreased	1(1.2)
Hepato biliary investigations	
Alanine aminotransferase increased	9(10.8)
Aspartate aminotransferase increased	5(6.0)
Bilirubin increased	1(1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Rash	11(13.3)
Pruritus	4(4.8)
General disorders and administration site conditions	
Injection site swelling	4(4.8)
Drug fever	2(2.4)
Vascular disorders	
Acute hypotension	4(4.8)
Lipid metabolism disorders	
Hypertriglycemia	3(3.6)
Hypercholesterolemia	1(1.2)
Metabolism and nutrition disorders	
Drug induced hyperglycemia	3(3.6)
Hyperlipasemia	1(1.2)
Gastrointestinal disorders(or investigations)	
Acute pancreatitis	1(1.2)
Amylase increased	2(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnea	2(2.4)
Immune system disorders	
Hypersensitivity	1(1.2)
Angioedema of larynx	1(1.2)
Blood and lymphatic system disorders	
Disseminated intravascular coagulation(DIC)	1(1.2)
Nervous system disorders	
Tonic convulsion	1(1.2)

하여 분류한 결과, 총 22개의 증상으로 분류되었으며 12개의 MedRA System-Organ Class(SOC)로 분류 되었다. 혈액 관련 유해반응이 전체 유해반응의 31.3%로 가장 많은 빈도를 차지했으며, 그 중 PT 연장이 전체 유해반응 83건 중 22건(26.5%)으로 가장 많았다(Table 3).

INR 상승군과 비 상승군 분류

약물 유해반응 중 PT 연장이 가장 많은 비율을 보임에 따라,

Table 4. INR elevation group VS Non-elevation group of total patients with ADRs (n=54).

	INR elevation	Non-elevation	p-value
Number of patients	38	16	
Mean age (years)	13.4±14.9	16.9±16.6	0.44
Median	8	9	
Range	0.7-63.6	1.8-47.6	
Length of Hospitalization(days)	26.3±12.6	13.2±12.5	<0.001
BSA(m ²)	1.11±0.44	1.15±0.43	0.80
Actual body weight (kg)	34.70±18.51	36.47±19.56	0.75
L-ASP dose/m ² (IU)	5762.7±625.6	5491.8±912.3	0.21
Base Prothrombin time(seconds)	12.43±0.91	11.57±1.09	0.004

Table 5. Serious Adverse reaction of L-ASP (cases = 34).

Clinical manifestation	Serious ADR Cases (n)
Hepato biliary investigations	
Alanine aminotransferase increased	9
Aspartate aminotransferase increased	5
Hematology investigations	
PT increased	5
Decreased plasma fibrinogen	1
Lipid metabolism disorders	
Hypertriglycemia	3
Hypercholesterolemia	1
Vascular disorders	
Acute hypotension	4
Gastrointestinal disorders(or investigations)	
Acute pancreatitis	1
Amylase increased	1
Metabolism and nutrition disorders	
Drug induced hyperglycemia	1
Blood and lymphatic system disorders	
Disseminated intravascular coagulation(DIC)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnea	1
Nervous system disorders	
Tonic convulsion	1

추가로 INR 수치를 조사하여 INR 상승을 보인 환자들과 그렇지 않은 환자를 비교 분석하였다(Table 4). 가장 높은 INR 수치가 1.2를 초과하는 경우를 INR 상승군, 1.2 이하인 경우를 비상승군으로 분류하여 비교하였다. 상승군의 baseline PT가 더 긴 경향을 보였으며(p = 0.004) 입원 기간 또한 더 길게 나타났다

Table 6. Serious adverse reaction group VS Non-serious group of total patients with ADRs (n=54).

	Serious	Non-serious	p-value
Number of patients	18	36	
Mean age (years)	19.8±20.9	11.8±11.1	0.14
Median	9	9	
Range	0.7-63.6	1.5-47.6	
Gender(female)	5	14	0.42
Length of Hospitalization(days)	29.6±13.2	18.8±12.9	0.005
BSA(m ²)	1.1±0.4	1.1±0.5	0.87
Actual body weight (kg)	35.3±17.0	35.2±19.7	0.98
L-ASP dose/m ² (IU)	5506.3±837.9	5770.5±655.0	0.21
Number of injection with adverse reaction	3.5±2.9	2.1±1.2	0.07
Number of discontinuation	8	6	0.03
Number of recovery from adverse reaction	13	32	0.12

($p < 0.001$). INR 상승군 환자 중 혈액 관련 약물 유해반응으로 인해 신선동결혈장, 혈소판, 동결 침전제제(cryoprecipitate) 등을 수혈 받아 치료한 환자는 총 9명이었다. INR 상승으로 분류된 38건 중 16건이 자발적 보고가 아닌 의무기록 검토 중 추가로 발견된 유해반응 사례였다.

중대한 유해반응

중대한 유해반응 건수

중대한 약물 유해반응은 CTCAE version 4.0 grade 3 이상이거나 의학적으로 중요한 사건으로 분류된 내용으로 19명의 환자에서 34건이(41.0%) 발생하였다. 총 34건의 중대한 유해반응을 MedRA SOC로 분류하여 정리하였다(Table 5).

의무기록 추가 검토로 발견된 중대한 유해반응

총 34건의 중대한 유해반응 중 의무기록 검토로 추가 발견된 유해반응은 총 18건(52.9%)으로 ALT 또는 AST 수치 상승이 14건, 이상지질혈증은 4건이었다. ALT 또는 AST 수치 상승 14건 중 13건은 CTCAE version 4.0 grade 3에 해당했고(Upper Limit Normal의 5배~20배), 1건은 grade 4에(Upper Limit Normal의 20배 초과) 해당하는 유해반응이었다. 이상지질혈증 4건 중, 고중성지방혈증 2건과 고콜레스테롤혈증 1건은 즉각 처치가 필요한 유해반응으로 정의되는 CTCAE version 4.0 grade 4에 해당하였다.

중대한 유해반응과 처치 내용

중대한 유해반응 중 가장 많은 건수를 차지하는 ALT 또는 AST 수치 상승은 총 9명의 환자에서 14건 발생하였다. L-ASP 투여 평균 5.6 ± 3.3 회째 발생 하였으며 L-ASP 첫 투여 후

평균 18 ± 10.7 일이 경과하였을 때 최고 수치를 나타내었다. ALT 또는 AST 수치 증가가 발생한 환자들에게는 asparagine-L-ornithine 같은 간장용제를 보조적으로 투여하였다. 9명의 환자 중 5명은 퇴원 시까지 AST 또는 ALT 수치가 정상으로 회복 되지 않았다. 1명의 환자는 CTCAE version 4.0 grade 4에 해당 하는 ALT 수치 상승을 보였으나(1169 U/L) L-ASP 투여 중단은 없었다.

고중성지방혈증은 CTCAE version 4.0 grade 4 2건(>1000 mg/dL), grade 3 1건(>500-1000 mg/dL)으로 조사되었다. 고콜레스테롤혈증은 1건 발견되었으며 CTCAE version 4.0 grade 4 (>500 mg/dL)에 해당했다. CTCAE version 4.0 grade 4의 고중성지방혈증과 고콜레스테롤혈증이 동시에 나타난 환자는 L-ASP 투여를 중단하였으며 omega-3을 투여 받고 퇴원 후 정상 수치로 회복 되었다.

PT 연장, 피브리노겐 감소와 같은 총 6건의 혈액 관련 중대한 유해반응은 모두 5명의 소아에게서 발생하였다. 5명 중 3명의 환자는 신선동결혈장 또는 동결침전제제(cryoprecipitates)를 수혈하였다. L-ASP 투여 평균 4.4 ± 2.5 회째 발생하였으며 피브리노겐 감소가 발생한 환자 1명은 해당 환자가 퇴원 시까지 정상 수치로 회복 되지 않았다.

급성 저혈압(acute hypotension)은 3명의 성인에게서 4건 발생 하였으며 모두 L-ASP 첫 번째 투여 시 나타났다. 응급 처치로는 생리식염수를 투여하였으며 모두 회복되었다.

L-ASP 첫 번째 투여에 발생한 중대한 약물 유해반응은 총 6건으로 급성 저혈압(acute hypotension), 강직성 경련(tonic convulsion), 호흡곤란(dyspnea) 등 과민 반응에 관련된 증상이었다. 항 히스타민 약물이나 생리 식염수 투여 또는 산소 공급으로 모두 회복 되었다.

중대한 유해반응과 투여 중단 및 입원 연장

중대한 유해반응으로 인하여 L-ASP 투여를 중단하거나 예정된 횟수를 줄여 투여한 환자는 8명이었다. 투여 중단된 유해반응의 내용은 아밀라제 상승 또는 급성 췌장염 3명, 급성 저혈압(acute hypotension)이나 강직성 경련(tonic convulsion) 같은 과민반응 관련 증상 3명, AST 및 ALT 수치 상승과 이상지질혈증 1명, 혈당 상승 1명으로 조사되었다.

중대한 유해반응이 발생한 환자 군과 그렇지 않은 환자 군을 나누어 비교한 결과(Table 6), 중대한 유해반응이 발생한 환자 군의 입원기간이 더 긴 것으로 나타났으며($p = 0.005$) L-ASP 투여 중단 환자의 수도 유의하게 높았다($p = 0.03$).

국내 허가사항 미 반영 유해반응

본 연구에서 조사된 약물 유해반응 중 국내 L-ASP 허가 사항에 미 반영 된 약물 유해반응은 고중성지방혈증 3건, 아밀라제 상승 2건, disseminated intravascular coagulation(DIC) 1건, 고리

피아제혈증 1건, 고콜레스테롤혈증 1건 이었다. 이 중 고중성지방혈증 3건, 고콜레스테롤혈증 1건, 아밀라제 상승 1건과 DIC 1건은 중대한 약물 유해반응이었다.

고찰 및 결론

본 연구는 한 개의 대학병원 지역의약품 안전센터에 보고된 L-ASP의 유해반응에 대한 분석이었다. 유해반응이 보고된 54명의 환자 중 45명은 소아 혈액암으로 진단되어 소아혈액내과에서 치료를 받는 환자였으며, 나머지 9명은 모두 성인 림프종 환자로 소아에서 유해반응 보고가 더 많았다. 이는 L-ASP가 소아 ALL의 치료에서 1차 치료제로 사용되며, 성인 림프종에서는 1차 치료제로 사용되지 않기 때문으로 분석된다.

약물 유해반응을 MedRA SOC에 따라 분류한 결과 혈액 관련 유해반응이 총 26건으로(31.3%) 가장 많은 부분을 차지하였다. 앞선 연구들에서는 L-ASP 투여가 지속될수록 안티트롬빈, protein C, protein S와 같은 혈액응고관련 단백질 합성이 억제되거나¹⁷⁾, PT 연장과 관련 있는 피브리노겐 수치 감소가 일어 난다고 보고된 바 있다.¹⁸⁾ L-ASP 평균 6회 투여 시점부터 안티트롬빈, 피브리노겐 수치 감소가 발생한다는 연구 결과들이 있으나¹⁹⁻²⁰⁾, 본 연구에서는 PT 연장이나 피브리노겐 감소와 같은 유해반응은 평균적으로 L-ASP 투여 3.23 ± 1.88회째 발생하였다. 단일 유해반응으로는 PT 연장이 가장 많아 INR 수치를 추가 조사하여 분석한 결과, INR 상승군의 baseline PT와 입원 기간이 유의하게 더 긴 경향을 나타내었다. 추후 입원 기간 연장, baseline PT와 INR 상승의 상관 관계를 분석하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 조사 및 연구가 필요할 것이다. 특히 본 연구의 대상 환자 54명 중 총 38명에서 PT 연장이 발생하였다고 조사되었으나 16건이 추가 의무기록 조사에 의해 밝혀진 경우였다. 약물 유해반응과 환자 특성 관계를 분석하기 위해서는 의료진의 자발적 유해반응 보고가 더욱 활성화 되어야 할 것으로 사료된다.

2011년 Stock *et al.*의 보고에 의하면 L-ASP의 유해반응은 소아와 성인에서 유사하였으나, 중대한 유해반응 중에서는 간장 또는 췌장 관련 유해반응이 성인에서 더 많이 발생 한다고 하였다. 이는 알코올의 복용력과 간염의 병력이 성인 환자에서 더 높기 때문이라고 분석하고 있다.²¹⁾ 그러나 반대로 본 연구 결과에서는, 간 독성 관련 중대한 유해반응은 모두 소아 환자에서 보고되었다. 다른 연구들에 의하면 L-ASP에 의한 간 독성 발생 원인은 단백질 합성 감소 또는 간의 미토콘드리아 기능 저하 등 여러 가지로 추측되고 있다.²²⁻²³⁾ 특히 혈액암 환자들은 여러 기저질환의 영향으로 저알부민혈증을 나타내는 빈도가 높고 병용 항암제의 영향 또한 배제할 수 없다.²⁴⁾ L-ASP에 의한 간 독성 발생의 원인과 임상 양상의 상관 관계 파악을 위해서는, 병용 약물 또는 알부민 수치 등을 분석한 추가

연구의 진행이 바람직하다고 사료된다.

Stock *et al.*의 연구 결과에 의하면 중대한 유해반응 중 과민 반응은 소아에서 더 많은 빈도를 나타내었다.²¹⁾ 그러나 본 연구에서 과민반응을 나타낸 환자 총 19명 중, 소아 환자는 11명이었으며 모두 발진과 같은 피부관련 유해증상이었다. 모두 중대한 유해반응으로 분류되지는 않았다.

L-ASP 국내 허가사항에 반영된 유해반응 내용은 2017년 현재 쇼크, 과민증, 혈액, 간장, 신장, 췌장, 뇌, 소화기계, 정신신경계, 기타 10개의 분류로 이루어져 있다. 혈액 관련 유해반응 내용은 혈소판 감소, 출혈, 피브리노겐 감소, 프로트롬빈 감소, 빈혈이 반영 되어있으며, 간장 관련 유해반응은 간 장애, 지방간, 고 암모니아혈증의 내용이 반영되어 있다. 췌장에 대한 유해반응 내용은 급성 췌염, 췌내분비 기능장애가 반영되어 있다. 본 연구에서 중대한 유해반응으로 분류된 증상 중 국내 허가사항에 미 반영된 내용은 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 아밀라제 증가, DIC 총 4개였다. DIC의 경우 L-ASP 투여 후 췌장염으로 인한 DIC 발생에 대한 보고들이 있으며²⁵⁾ L-ASP 투여에 따른 유해반응으로 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증 발생에 대한 연구는 지속적으로 보고 되고 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 국내 제품 설명서에 췌장염은 반영되어 있으나 그로 인해 발생할 수 있는 DIC에 대한 내용은 없어 추가적인 사례 수집을 통한 설명서 개정을 고려 해 볼 수 있을 것이다. 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증에 대한 내용은 미국 FDA의 경우 시판 후 조사에서 나타난 약물 유해반응으로 반영되어 있으나 국내 허가사항에는 반영 되어 있지 않아 개정이 요구된다고 생각된다.

본 연구는 단일 대학 병원에서 발생한 유해반응을 후향적으로 분석한 내용으로 그 건수가 많지 않고 의무기록만을 분석하였다는 한계점이 있다. 그러나 중대한 유해반응 발생이 입원기간 연장와 약물 투여 중단에 유의하게 영향을 미친다는 결과를 확인 할 수 있었다. 중대한 유해반응 발생 환자 군과 비발생 환자군 비교 시, 나이와 성별은 유의한 차이점을 나타내지는 않았으나, 향후 유해반응 발생과 환자특징 관계 분석을 위한 연구가 수행된다면, 재평가가 필요한 항목으로 고려 해 볼 수 있을 것이다. 특히 연령에 따른 유해반응의 양상이 앞선 연구 결과와는 다르게 나타나, 연구 대상을 확대하여 추가 조사가 필요 하다고 사료된다. 본 연구에서 미흡했던 대상 환자의 기저 질환, 병용약물과 유해반응 발생 관계 분석 또한 추가 연구 되어야 할 것이다.

가장 많은 건수가 보고된 혈액 관련 유해반응 분석에서도, 기저 PT와 L-ASP의 유해반응인 PT 연장의 상관 관계가 확인 되어 향후 연구를 확대 수행 시 재평가가 필요한 항목으로 사료된다.

또한 국내 허가사항에 미 반영된 중대한 약물 유해반응을 확인 할 수 있었는데, 그 중 시판 후 조사로 미국 FDA에 유해반응으로 반영된 고중성지방혈증이나 고콜레스테롤혈증에 대해서

는 국내 허가사항 개정을 위해 국내 환자를 대상으로 한 조사를 고려해야 하겠다.

이번 연구에서 확인된 유해반응과 환자 특성의 관계를 평가하여 L-ASP 유해반응 예측에 적용할 수 있게 되기 위해서는 다기관 환자를 대상으로 한 유해반응 연구 및 분석 또는 전향적 연구와 함께 의료진의 자발적 유해반응 보고에 대한 인식 또한 지속적으로 높여가야 할 것으로 사료 된다.

참고문헌

- Whitecar JP, Bodey GP, Harris JE, *et al.* L-asparaginase. *The New Eng J Med* 1970;282(13):732-4.
- Clarkson B, Krakoff I, Burchenal J, *et al.* Clinical results of treatment with E. coli L-asparaginase in adults with leukemia, lymphoma, and solid tumors. *Cancer* 1970;25(2): 279-305.
- Wang B, Relling MV, Storm MC, *et al.* Evaluation of immunologic crossreaction of antiasparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia* 2003;17(8):1583-8.
- Lanvers-Kaminsky C. Asparaginase pharmacology: challenges still to be faced. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(3):439-450.
- Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, *et al.* Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 1972;30(2):339-47.
- Raetz E, Salzer W. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(7):554-63.
- Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4): 748-57.
- Marquet K, Claes N, De Troy E, *et al.* A multicenter record review of in-hospital adverse drug events requiring a higher level of care. *Acta Clin Belg* 2017;72(3):156-62.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical research ed)* 2004;329 (7456):15-9.
- Ladewski LA, Belknap SM, Nebeker JR, *et al.* Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3859-66.
- Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281(9): 824-9.
- Jong-Mi Seong, Byung-Joo Park. Recent advance in pharmacovigilance activities of World Health Organization and U.S Food and Drug Administration. *Korean Public Health Research* 2015;41(2):19-28.
- Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, *et al.* Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000; 24(7):559-65.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities. International Conference on Harmonization. Available from <https://www.meddra.org/browsers>. Accessed Oct. 1, 2016.
- WHO-Uppsala Monitoring Center causality category. World Health Organization. Available from <https://www.who-umc.org>. Accessed Jan. 1, 2014.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. National Health Institute. Available from <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>. Accessed Oct. 1, 2016.
- Buchanan GR, Holtkamp CA. Reduced antithrombin III levels during L-asparaginase therapy. *Med Pediatr Oncol* 1980;8(1):7-14.
- Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E, *et al.* L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels: Impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(8):1381-7.
- Hunault Berger M, Chevallier P, Delain M, *et al.* Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica* 2008;93 (10):1488-94.
- Ranta S, Heyman M, Jahnukainen K, *et al.* Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(7):749-56.
- Stock W, Douer D, DeAngelo D, *et al.* Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma* 2011;52(12):2237-53.
- Bodmer M, Sulz M, Stadlmann S, *et al.* Fatal liver failure in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia following treatment with L-asparaginase. *Digestion* 2006;74(1): 28-32.
- Sahoo S, Hart J. Histopathological features of L-asparaginase-induced liver disease. *Semin Liver Dis* 2003;23(3):295-9.
- Durden DL, Salazar AM, Distasio JA. Kinetic analysis of hepatotoxicity associated with antineoplastic asparaginases. *Cancer Res* 1983; 43(4):1602-5.
- Murakawa M, Okamura T, Shibuya T, *et al.* Use of a synthetic protease inhibitor for the treatment of L-asparaginase-induced acute pancreatitis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Ann Hematol* 1992;64(5):249-52.
- Cohen H, Bielgorai B, Harats D, *et al.* Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):703-6.
- Nesheli HM, Tamaddon A, Nesheli MM, *et al.* L-asparaginase induced hyperlipidaemia in acute lymphoblastic leukaemia. *J Pak Med Assoc* 2013;63(3):324-6.
- Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, *et al.* Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2685-94.