



경구용 활성화소 억제제 복용 암환자의 잠재적 약물상호작용 연구

정은희¹ · 방준석² · 이유정^{3*}

¹숙명여자대학교 임상약학대학원, ²조선대학교 약학대학, ³강원대학교 약학대학
(2013년 2월 4일 접수 · 2013년 6월 8일 수정 · 2013년 6월 11일 승인)

Potential Drug Interactions in Cancer Patients on Oral Kinase Inhibitors

Eun-Hee Jung¹, Joon Seok Bang², and Yu Jeung Lee^{3*}

¹Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

²Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, Korea

³Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kangwon National University, Gangwon-do, Korea

(Received February 4, 2013 · Revised June 8, 2013 · Accepted June 11, 2013)

Objectives: Among many new drugs that are under investigation with intent to treat cancer, oral kinase inhibitors are proven to be effective in numerous clinical trials and easy to administer. Due to these advantages the use of oral kinase inhibitors is increasing. Oral kinase inhibitors are metabolized by CYP450 which can result either increase of adverse effect or decrease of drug effect by drug interaction when used concurrently with other agents. In this research, the medication records of patients on oral kinase inhibitors from Oct. 2010 to Nov. 2011 were reviewed to investigate potential drug interactions. **Methods:** From Oct. 2010 to Nov. 2011, cancer patients in Inha University Hospital who took oral kinase inhibitors more than once were included. The patients' medication records were reviewed to list out concurrent medications that have interaction potential with oral kinase inhibitors, the frequency of concurrent use, and the severity of interaction result using Micromedex[®] and Lexicomp-online[®] as references. **Results:** As a result, 90 cases of drug with interaction potential were prescribed by Micromedex[®] and 179 cases by Lexicomp-online[®] data. In case of severity, 33.3% by Micromedex[®] and 26.3% by Lexicomp-online[®] were categorized as Major and 65.6% by Micromedex[®] and 72.6% by Lexicomp-online[®] as Moderate. The number of adverse events was 92 cases which 58.7% were on skin and 19.6% on Gastro-intestinal tract. **Conclusions:** Considerable number of drug with interaction potential was used though each oral kinase inhibitors showed differences in extent. Hence there exists the risk of drug interaction in patients taking oral kinase inhibitors with other drugs.

□ Key words - Kinase inhibitors, CYP450, DDI, Micromedex, Lexicomp-online

근래 암세포의 성장, 증식, 혈관신생을 선택적으로 차단하는 기전을 가지는 활성화소억제제(Kinase Inhibitor, 이하 KI)에 대한 연구와 개발이 활발하다. 경구투여되는 KI (OKI)제는 암세포의 성장을 저해하며 기존 항암제의 독성에 따른 약물유해반응(Adverse Drug Reaction, 이하 ADR)이 적고 그 양상도 차이가 있어 세포독성을 유발하는 다른 항암제와도 병용요법이 가능한 장점을 지닌다.¹⁻³⁾ 또한 암환자는 항암제 외에도 통증 및 각종 증상 조절을 위한 다양한 약물을 병용하므로 그 상호작용의 결과 항암효과의 감소나 독성증가의

위험이 초래된다. 특히 OKI의 투여 및 대사 경로를 고려할 때, 병용된 약물 사이의 상호작용은 신중히 다뤄져야 한다.^{4,5)} 약물상호작용(Drug-Drug Interaction, 이하 DDI)이란, 동시에 투여된 약물효과의 변화상을 일컬으며 흔히 약동학 및 약력학적 상호작용으로 구분된다.^{4,6)} 근래 임상적 사용이 증가하는 OKI는 CYP450 효소계에 의하여 대사됨으로써 약효를 나타내는데, CYP450의 기질이나 저해제 혹은 유도제로도 다양하게 작용하므로 동시에 투여된 다른 약물에도 많은 영향을 미치는 것으로 알려졌다.⁵⁾ 일례로써, Leeuwen 등은 항암치료중인 278명의 외래환자를 대상으로 잠재적 DDI의 유병율과 유발요인을 연구하였는데,⁷⁻⁹⁾ 약물간 상호작용의 위험이 있는 투여 건수가 총 348건이었고, 이중 분석대상 환자의 58%인 161명에서 적어도 1개 이상의 잠재적 DDI가 발견됐으며, 심각도를 기준으로 재분류하면 348건 중에서 34%가 'Major(상호작용의 결과가 생명에 위험을 초래하거나 영

Correspondence to : Yu Jeung Lee
College of Pharmacy, Kangwon National
University, Chuncheon-si, Gangwon-do
200-701, Korea
Tel: +82-33-250-6913, Fax: +82-33-255-7865
E-mail: yujeung@kangwon.ac.kr

* The first and second authors contributed equally to this manuscript.

구적 손상을 일으킴')로 분류되고, 60%가 'Moderate(환자의 질환상태를 악화시킬 가능성이 있어 치료를 요함)'였다. 잠재적인 DDI의 위험요인으로 유의성을 나타낸 것은 병용약제의 개수(OR=1.4, CI 1.23-1.52, P<0.001)였으며, 잠재적 DDI 위험도는 일반의약품을 병용하지 않은 환자가 사용한 경우보다 낮았다(OR=0.56, CI 0.32-0.97, P=0.045).

다른 실례로써 골수이식환자 70명을 대상으로 상호작용 유발약제의 병용현황을 분석한 Guastaldi 등의 연구에 따르면,¹⁰⁾ 총 128건의 잠재적 DDI 중에서 60%의 환자에서 1개 이상의 DDI가 집계되었다. 또한 Micromedex[®]의 심각도 분류 중 'Major(생명에 위협을 줄 가능성이 있거나 심각한 부작용을 예방하거나 최소화하기 위해 의학적 개입이 필요한 DDI)'에 해당하는 것은 21.4%에 달했으며 'Moderate(상호작용의 결과가 환자의 질환이나 상태를 악화시킬 가능성이 있어 약물변경이 필요한 경우)'에 해당하는 것은 85.9%였다. 기전에 의한 분류에서는 약동학적 상호작용의 빈도가 높았고(52.3%), 특히 약물대사 저해과정에서의 상호작용이 대부분을 차지하였다(86.6%).

우리나라에서 항암치료 중이거나 골수이식을 받는 환자를 대상으로 다제병용에 의한 잠재적 상호작용 연구가 다수 진행되었으나, 최근 각광받는 OKI와 병용약물에 의한 잠재적

DDI는 아직 심도있게 연구된 결과가 많지 않다. 이에, 본 연구는 사용이 증가추세인 OKI와 동시투약이 흔한 암환자의 특성과 의료적 현실을 고려하여 각종 병용약물의 사용현황과 잠재적 상호작용의 양상을 분석하고 ADR의 발생을 예방하고자 실시하였다.

연구방법

연구 대상

인천광역시에 소재한 900명상 규모의 3차 의료기관에서 2010년 10월부터 13개월 동안 항암치료를 받는 환자 중에서 OKI를 1회 이상 투약 받은 경우를 연구의 대상으로 정하였고, 연구기간 내 OKI 처방은 있었으나 실제로 투약되지 않은 경우 및 외용제(연고제, 점안제, 구강세척제 등)를 처방 받은 환자는 연구대상에서 제외하였다.

자료 수집

병원에서 사용중인 Kimsonline 프로그램에서 표적항암치료제로 분류된 경구용 제제의 원내코드를 활용하여 의료정보팀으로부터 해당 약제를 처방 받은 환자의 명단을 제공받아 성별, 연령, 진단명, OKI의 투약내역, 병용약제 처방내역 및

Table 1. The severity and the level of documents.

Source	Level	Definition
Micromedex ¹²⁾	Contraindicated	Prohibited co-administration
	Major	Life-threatening pharmacological action and/or Needs medical interventions to prevent severe ADRs
	Moderate	Pharmacological effects could aggravate patient's condition and/or needs alternative therapies
	Minor	Limited pharmacological effects that generally no consider therapeutic changes
	Excellent	The evidence(s) of case-control study verified pharmacological effects
	Good	Literature(s) suggest probabilities, but lacks of adequate case-control studies
	Fair	Few useful literatures, but good literatures are exist supporting pharmacological analogy or doubtful mechanism
	Unknown	No Information
Lexi-comp ¹³⁾	X (Avoid combination)	Generally contraindicated (Co-therapy can cause clinically severe results)
	D (Consider therapy modification)	Dosage adjustment/ medication change (Co-therapy can cause clinically severe results)
	C (Monitor therapy)	Observation or dosage adjustments needed
	B (No action needed)	Exists limited clinical results
	Major	Can cause death, admission, everlasting damages, or therapeutic failure(s)
	Moderate	DDI need medical intervention(s) or treatment(s)
	Minor	No medical intervention(s) needed
	Excellent	Exist more than 1 clinical study result and 2 case reports
	Good	Exist 1 clinical study result and less than 2 case reports
	Fair	Exist more than 2 case reports or pharmacological evidences
Poor	Exist less than 2 case reports	

약물관련 부작용에 대하여 기록 일체를 검색하였고, 입원 시 간호기록으로부터 약물의 실제 투약여부를 확인하였다. OKI 투약기간 동안 처방된 모든 약제는 병용약제로 간주하여 약효군별 병용약제의 처방빈도 분석용 목록을 작성한 뒤, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC)에 의한 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) code¹¹⁾를 적용하여 약효군에 따라 재분류하였다. DDI정보는 Micromedex^{®12)}와 Lexi-comp Online^{®13)}을 이용하여 조사대상 OKI와 상호작용이 알려진 약물명과 작용내역을 요약하여 앞서 재분류했던 병용약제 목록과 대조하였다. DDI의 심각도(Severity)와 문헌정보수준(Level of Documentation)에 관한 정보는 Micromedex[®]와 Lexi-comp Online[®]이 사용하는 분류 기준에 따라 해당 목록을 작성하였다(Table 1).

용어 및 자료의 정의

1) 연구대상 성분

OKI 투약기간 동안 병용 처방된 약제 중 검사용도로 1회만 사용된 약물은 제외하였다. 수집내역으로부터 약제의 투여경로, 용량, 제형에 관계없이 주요 성분만으로 병용약물을 정리하였다. 또한 동일 약제를 일정 간격으로 투여와 중단을 반복한 경우는 총 병용약물로 계수할 때 한가지 약물로 간주하였다.

2) 총 병용약물

OKI와 병용된 약물의 처방내역에서 실제 투약이 1회 이상 이루어진 약품을 '총병용약물'로 정의하였으며, 투약한 횟수와 관계없이 대표성분 1종을 1품목으로 처리하였고, 일정기간 투여하다 중단한 뒤 재투여한 약품의 경우도 1품목으로 인정하였다.

3) 1일 최대 병용약제

환자에게 투약된 약제를 투약내역과 일자 별로 대비시켜 OKI 투약기간 동안 가장 많은 수의 병용약물을 투여한 날짜의 병용약물 개수를 '1일 최대 병용약제'로 정의하였다.

통계 분석

복용한 OKI의 종류와 환자의 연령, 성별, 진단명, 병용약물의 개수 등에 대하여 빈도분석을 실시하였다. 각종 사항들

을 분석하기 위해 Microsoft Excel 2007 프로그램을 사용하였다.

연구결과

대상 환자의 분포 및 특징

6종의 OKI를 처방 받은 환자는 총 159명이었으며, 이 중 Erlotinib과 Imatinib은 각각 1명씩, Sorafenib은 2명이 처방을 받았으나 실제 투약되지 않았기에 연구대상에서 제외하였다(Table 2). 연구대상 환자의 특성으로써 연령과 성별, 그리고 진단받은 혈액암 7명, 고형암 152명의 환자 대부분이 고형암을 치료하기 위해 OKI를 투여 받았다(Table 3).

표적 항암제별 병용약제수

투약된 KI와 병용된 약제는 폐암과 췌장암 치료제 Erlotinib의 경우 투약기간 동안 병용약제의 총 개수가 평균 11.5개로 Erlotinib을 단독 투여한 경우가 4명이었고 최대 39

Table 3. Characteristics of the study subjects.

		N (Persons)	%
Age	Mean (Range)	60.7 (17-85)	-
	Sex		
	Male	92	57.9
	Female	67	42.1
Disease	NSCLC ^{a)}	66	41.5
	HCC ^{b)}	36	22.6
	GIST ^{c)}	20	12.6
	RCC ^{d)}	11	6.9
	Pancreatic cancer	9	5.7
	Breast cancer	9	5.7
	CML ^{e)}	7	4.4
	Stomach cancer	1	0.6
Total		159	100.0

a) Non small cell lung cancer; b) Hepatocellular carcinoma; c) Gastrointestinal stromal tumor; d) Renal cell carcinoma; e) Chronic myeloid leukemia

Table 2. Number of patients and co-medications on each oral kinase inhibitors.

Medication	N (Persons)	%	Total co-administered drugs Mean (Range)	Maximun daily co-administered drugs Mean (Range)
Erlotinib	52	32.7	11.5 (0-39)	7 (0-19)
Sorafenib	36	22.6	12 (2-18)	7.5 (2-18)
Imatinib	25	15.7	9 (0-36)	5 (0-20)
Gefitinib	24	15.1	9 (0-45)	7 (0-19)
Sunitinib	13	8.2	7 (3-35)	5 (2-14)
Lapatinib	9	5.7	9 (2-35)	7 (2-15)
Total	159	100.0	-	-

중의 약제를 병용하였다. 1일 최대 병용약제는 평균 7개였고 입원환자에서 19개의 약물이 투여된 경우도 있었다. 폐암 치료제 Gefitinib의 경우 총 병용약제가 평균 9개, 1일 최대 병용약제는 7개였으며; 유방암 치료제 Lapatinib은 총 병용약제 9개, 1일 최대 병용약제 7개; CML과 GIST 치료제 Imatinib은 총 병용약제 9개, 1일 최대 병용약제 5개; 간암 치료제 Sorafenib은 총 병용약제 12개, 1일 최대 병용약제 7.5개; 신장암 치료제 Sunitinib은 총 병용약제 7개, 1일 최대 병용약제 5개로 가장 적은 수의 약제가 병용되었다.

약물 상호작용 내역 분석

병용이 일어난 총 1921건 중에서 Micromedex[®]가 제시한 DDI 유발 약제간 병용사례는 90건, Lexi-comp Online[®]의 기준에 의한 사례는 179건으로써 DDI 유발 약물에 대한 정보에는 차이가 있었으며, Lexi-comp[®] 자료에 의한 DDI 유발 약제의 종류가 더 많아서 해당 건이 2배를 상회하는 수준이었다.

Micromedex[®] 기준을 적용한 분석에서 Erlotinib의 경우 carbamazepine, ciprofloxacin, H₂-antagonist와 proton-pump inhibitor를 포함한 제산제, warfarin 등 12종이 DDI 유발가능 약제로 분류되었고, 28명의 환자에게 53건의 DDI 가능성 있는 약물조합이 사용되었으며, 이는 Erlotinib 총 투여환자 중 53.8%로써 환자 1인당 1.89건의 DDI 가능성을 의미한다. Gefitinib은 H₂-antagonist인 cimetidine과 ranitidine, 그리고 warfarin에 의한 DDI가 9명에서 9건 포함되었고, Imatinib의 경우 amlodipine, clarithromycin, erythromycin, dexamethasone, fentanyl, itraconazole, rifampin에 의한 DDI 유발요인이 5명에서 9건 발견되었다. Lapatinib은 dexamethasone, fentanyl, ondansetron, paclitaxel을 병용하였을 때 DDI가 나타날 수 있는 것으로 알려져 있으며 3명에서 4건의 DDI 조합이 포함되었고, Sorafenib은 amitriptyline, dexamethasone, granisetron, moxifloxacin의 4종 약물이 6명에서 8건 포함되었다. 이 중 amitriptyline, granisetron, moxifloxacin은 Lexi-comp[®]에서 검색한 결과, Sorafenib과의 DDI가 없는 것으로 나타났다. Sunitinib의 경우 병용약제수는 적은 편이었으나 ciprofloxacin, levofloxacin, dexamethasone, fluconazole, quetiapine에 의한 DDI의 가능성이 보였으며 5명에서 7건이 사용되었고 이는 복용환자의 38.5%에 해당하여 병용약제 수에 비해 DDI의 비율이 오히려 높은 것으로 나타났다.

한편, Lexi-comp[®]에 의한 분석에 따르면, Erlotinib의 경우, Micromedex[®]에 포함된 제산제와 CYP450 유도제인 carbamazepine, 저해제인 ciprofloxacin 이외에 dexamethasone, digoxin, diltiazem, fenofibrate, fluconazole, midazolam, simvastatin 등이 추가로 검색되어 30명에서 69건의 DDI 유발약제의 조합이 사용되었다. Gefitinib 투약환자에서는 celecoxib, clarithromycin, digoxin, esomeprazole, fluconazole, paroxetine과 H₂-antagonist, warfarin에 의한 DDI가 12명에서

Table 4. Severity of drug-drug interactions presented by Micromedex[®]/Lexi-comp[®].

Medication	Severity			
	Contraindicated (M)	Major (M/L)	Moderate (M/L)	Minor (M/L)
Erlotinib	-	11/29	42/39	-/1
Gefitinib	-	-	-/21	-/-
Imatinib	-	4/4	5/41	-/-
Lapatinib	-	2/4	2/10	-/-
Sorafenib	-	7/8	1/11	-/1
Sunitinib	1	6/5	-/8	-/-
Total (%) ^{a)}	1(0.01)	30(33.3)/ 47 (26.3)	59(65.6)/ 130(72.6)	-/ 2(1.1)

M/L = Micromedex/Lexi-comp

a) No. of each severity/ No. of total severity

21건 검색되었고, Imatinib 투약환자에서 acetaminophen, tramadol, 마약성 진통제인 codeine과 oxycodone, bromocriptine, buspirone, cimetidine, domperidone, escitalopram, lidocaine, mirtazapine, sildenafil, tamsulosin과 triazolam에 의한 DDI가 검색되었고 이는 Micromedex[®]에 의한 9건보다 5배나 많은 45건의 DDI가 15명에서 나타난 경우이다. Lapatinib에서는 atorvastatin, fexofenadine 또는 loratadine 등 항히스타민제와 metronidazole, propranolol, ranitidine 등이 5명에서 11건 사용되었고; Sorafenib에서는 acetaminophen, carvedilol, celecoxib, digoxin, felodipine, gliclazide, glimepiride, nateglinide, torsemide와의 병용이 16명에서 20건 발견되었다. Sunitinib의 경우는 Micromedex[®]에서의 결과와 유사한 높은 DDI 가능성이 나타났는데 이에 포함된 약물인 alfuzosin, atorvastatin, cimetidine, domperidone 등이 8명에서 13건 검색되었다.

심각도와 문헌정보수준 분석

OKI와 병용약물간 DDI를 심각도에 따른 분석에서 Micromedex[®]자료에 의한 결과는 당시 사용을 금지하는 (Contraindicated) 약물이 1종으로 1건 병용되었고; ‘Major (DDI가 생명을 위협할 수 있거나 심각한 ADR을 최소화하거나 방지하기 위해 의학적 개입이 필요)’는 15개 약물이 30건 병용되었으며; ‘Moderate(약물작용으로 환자의 상태가 악화될 수 있어 대체 치료법이 필요한 경우)’는 19개 약물에서 59건 병용된 것으로 나타났다. 이를 비율로 살펴보면 Major가 33.3%, Moderate가 65.6%로 대부분 Moderate한 상호작용 심각도에 포함되어 있었다. 한편, Lexi-comp Online[®] 자료는 심각도를 X, D, C, B의 ‘Risk rating’과 Major, Moderate, Minor의 구분을 복합적으로 사용했다. X는 ‘Contraindicated’와 같은 뜻이며 본 연구에서 6종이 15건 병용되었다. D는 치료요법의 변경을 필요로 할 수 있는 DDI를 의미하며 병

Table 5. Level of documentation.

	Micromedex [®]	Lexi-comp [®]
Excellent	1	2
Good	5	4
Fair	22	68
Poor	-	3

용에 의한 ADR을 예방하기 위해 적극적인 모니터링이나 용량변경 또는 대체약물을 사용해야 하는 단계로써 24종 약물이 59건 병용되었고; 치료요법의 모니터링이 필요한 C의 경우 47종이 103건 처방되었으며; DDI는 있으나 특별한 조치가 필요하지 않은 B단계는 2종이 2건 사용되었다. 또 다른 심각도 기준에 의하면, 'Major'가 18종에서 47건(26.3%); 'Moderate'가 60종에서 130건(72.6%); 'Minor'가 2종에서 2회 사용되었다(Table 4). 그리고, 문헌정보수준 분석에서는 대부분의 정보가 'Fair'로 분류되었으며, Gefitinib에서는 Micromedex[®]상의 Documentation에 관한 정보가 없었다(Table 5).

이상반응 현황과 약물 상호작용간의 현황

OKI를 투약 받은 환자의 의무기록을 분석한 결과, 총 92건의 ADR이 있었고 탈모, 가려움, 발진, 손발증후군 등 피부 ADR이 54건(58.7%)을 차지하였고 설사, 복통, 오심 및 구토와 간수치의 상승 등 위장관계 ADR은 18건(19.6%)이었

Table 6. The revealed cases drug-drug interactions and adverse drug reactions after co-administered medication.

Medication	Co-administered patients	ADRs ^{a)}	Total ADRs ^{b)}
Erlotinib	7	3	31
Gefitinib	4	2	8
Imatinib	4	2	12
Lapatinib	2	2	5
Sorafenib	1	1	18
Sunitinib	3	-	3

ADR (adverse drug reaction)

^{a)} The number of patients reveals ADRs with co-administered cases

^{b)} The number of patients reveals ADRs without co-administered cases

으며, 그 외 부종 7건, 식욕저하 3건, Cytopenia, 손톱이상 각 2건과 안구건조, 흉통, 심계항진, 두통 및 피로 등이 나타났다. ADR이 나타난 뒤 약물투여를 중지하거나 감량하여 호전된 경우가 대부분이었으며 투여를 지속하면서 점차 호전된 경우도 포함되었다.

OKI 및 병용약물간 DDI에 의한 영향을 살펴보면, KI의 약효를 감소시키거나 농도를 증가시키는 것, 병용약물의 약효에 영향을 주는 것, 병용에 의해 QT-interval에 영향을 주어 심장독성을 나타낼 수 있는 DDI로 구분된다. 이중 OKI의 농도에 영향을 주는 약물병용을 중심으로 ADR 정보와 대조한 결과, OKI의 농도에 영향을 주는 약물을 병용하였고

Table 7. The analysis of co-medication cases used with ATC Codes.

	ATC	N (Frequency)	%
A	Alimentary tract and metabolism	659	34.3
N	Nervous system	282	14.7
R	Respiratory system	270	14.1
J	Anti-infective for systemic use	189	9.8
C	Cardiovascular system	169	8.8
B	Blood and blood forming organs	155	8.1
L	Antineoplastic and immune-modulator	70	3.6
M	Musculoskeletal system	56	2.9
H	Systemic hormonal preparation	37	1.9
G	Genitourinary system and sex hr	18	0.9
V	Various	13	0.7
P	Anti-parasitic products	3	0.2
Top-10 classes co-administered with other medications			%
A02	Acid related disorder		10.1
N02	Analgesics		8.7
A03	Functional GI disorder		7.7
J01	Antibacterials		7.2
R06	Antihistamine		5.0
B05	Blood substitutes and perfusion		4.7
R05	Cough & cold preparation		4.7
A07	Antidiarrheals		4.7
R03	Drugs for obstructive airway		3.3
N05	Psycholeptics		3.3

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)

ADR까지 나타난 환자 수보다 병용약물과 관계없이 ADR이 나타난 환자가 더 많이 나타났다(Table 6).

병용약물의 계열별 처방 현황

병용약물을 WHOCC의 ATC code를 적용하여 정리한 결과, 총 53계열 약물이 1회 이상 병용되었으며 이들 중 AO2로 분류되는 Acid related disorder 치료제가 10.1%로 가장 빈번히 병용되었고 N02 Analgesics 약물이 8.7%, A03 Functional GI disorder 약물이 7.7%, J01 Antibacterials (systemic)가 7.2%로 나타나 위장관계열 약물의 병용이 흔하게 처방된 양상을 보였다. 또한 R06 Antihistamine 약물이 다섯 번째로 빈번하게 처방되었는데 이는 ADR에서 피부계통의 증세가 가장 많이 나타난 것을 볼 때 ADR 증상조절을 위해 빈번히 사용되었음을 알 수 있다. 일반적으로 OKI 대사과정에서 모든 표적항암치료제가 CYP3A4의 기질로 작용함에 따라 많은 DDI가 발생한다. CYP450 효소 이외 약물흡수에 영향을 주는 ABC drug transporter의 존재가 알려져 있고, OKI 대부분이 이에 영향을 받으며 같은 효소의 영향을 받는 DDI에 대한 연구도 이루어져 있다(Table 7).

고찰 및 결론

본 연구는 OKI를 투약 받은 환자에게 병용된 약물의 현황과 KI와 DDI가 이미 알려진 병용약물의 실제 사용현황을 분석하였다. 이에 총 1,921건의 병용사례에서 DDI의 가능성이 있는 건이 Micromedex® 정보에 의한 약물은 90건, Lexi-comp®에 의한 약물은 179건으로 나타났으며, 심각도로 분류한 결과 ‘Major’에 해당하는 병용약제 사용은 각각 33.3%, 26.3%였고, ‘Moderate’에 해당하는 병용약제 사용이 65.6%, 72.6%로 분석되었다.

1960년대에 Chronic myelogenous leukemia (CML) 환자에서 공통적으로 발견된 Philadelphia chromosome의 영향연구로부터 Protein tyrosine kinase의 활성을 조절함으로써 종양 성장을 저해할 수 있다는 이론적 배경이 제시되어 Imatinib이라는 획기적 약물의 개발이 이루어졌다.⁵⁾ 이후 수 년에 걸쳐 임상시험이 진행되었고 약효와 안전성이 입증되었고 FDA의 신속승인을 통해 2001년 5월부터 CML 치료에 사용되기 시작하였다. 이후 c-kit 수용체 양성인 GIST에도 효과적임이 입증되어 2003년에 GIST에 대한 적응증까지 추가되었다. Imatinib 등장 이후 항암치료에 새로운 지평이 열렸으며 유사한 작용기전을 가진 항암제가 개발, 사용되고 있다. 본 연구에서 조사한 Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Sorafenib, Sunitinib은 흡수, 분포, 대사, 배설에서 유사한 속성을 가진다. 이들 약물은 Sunitinib(6~12시간)을 제외하면 약 3~6시간 안에 최대혈중농도에 도달한다.⁵⁾ Imatinib, Gefitinib, Sunitinib은 음식물에 의한 흡수에 영향이 없거나 적은 것으로 알려져 있으나, Erlotinib, Sorafenib, Lapatinib의

흡수는 Aluminum, Magnesium, Calcium을 포함하는 제산제와 H₂-Antagonist, Proton pump inhibitor와 같은 제산제의 약물흡수에 미치는 영향을 연구한 결과에서¹⁴⁾ Dasatinib은 C_{max}와 AUC가 각각 58%, 48%의 감소한¹⁵⁾ 반면, Imatinib은 제산제에 영향을 받지 않았으며¹⁶⁾ Erlotinib은 ranitidine 병용에 의해 AUC가 33% 감소하였고¹⁷⁾ Gefitinib은 44% 감소되었다.¹⁸⁾

OKI 대사과정에서는 모든 표적항암치료제가 CYP3A4의 기질로 작용하며 이때 많은 DDI가 발생한다. CYP450 효소와 약물흡수에 영향을 주는 ABC drug transporter의 존재가 알려져 있으며, OKI의 대부분이 drug transporter에 의한 영향을 받으며 같은 효소의 영향을 받는 DDI에 대한 연구도 이루어져 있다.⁵⁾

한 선행연구에서는 ADR 기록을 역추적한 원인분석 연구결과, 17건의 실제 ADR과 146건의 잠재적 ADR에서 발현된 대부분이 DDI에 의한 것을 밝혀졌다.¹⁹⁾ 약물요법에서 DDI의 중요성을 바탕으로 의료진의 약물처방 단계에서 중대한 DDI의 경우 환자에게 위해가 되는 것을 사전에 방지하기 위한 전산프로그램이 개발되어 최초 처방단계에서 이를 예방하려는 노력이 있으며, 보다 효과적으로 잠재적 DDI에 의한 부작용 발현을 줄이기 위한 연구도 지속되고 있다.²⁰⁻²¹⁾

또 다른 연구에서는 전산프로그램을 개발하여 DDI를 관리하였을 때, 총 6834건의 DDI가 발견되어 환자 1인당 3.3건의 잠재적 DDI가 나타났다. 전산프로그램을 통한 DDI 검토 후 약사가 추가적으로 DDI를 검토한 결과, 환자 1인당 2.5건으로 축소되어 약 24% 감소되는 결과를 보였으며(P=0.03), 그 중 High-Severity에 해당하는 ADR을 유발하는 DDI 유발약제의 사용은 프로그램과 약사의 개입을 모두 적용하였을 때 81%나 감소된 것으로 나타났다(P<0.01).²²⁾

약품 별로 차이는 있으나 OKI에서는 모낭염을 비롯한 피부 ADR이 투약환자의 50% 이상에서 발생한다고 알려져 있으며 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)을 target으로 하는 Erlotinib, Gefitinib의 경우 피부와 모발에서 광범위한 ADR이 나타났다. VEGFR(Vascular Epidermal Growth Factor Receptor), PDGFR(Platelet-derived Growth Factor Receptor) 등이 작용점인 Sorafenib과 Sunitinib의 경우 모낭염에 한해서는 Erlotinib, Gefitinib에 비교하여 흔히 발생하지 않는다고 알려져 있다.^{17-18,23-27)} 이를 본 연구에서 조사한 ADR의 빈도결과와 비교하면 총 92건의 ADR 중 58건이 발진, 수족중후군, 손톱 이상 등의 피부관련 ADR을 보임으로써 선행연구의 결과와 잘 일치하였다.

연구대상 병원에서 OKI가 도입되어 사용된 기간이 짧고 따라서 대상환자의 수가 많지 않은 점, DDI가 약물의 혈중농도 이외에도 여러 요인에 의해 나타날 수 있는 점을 감안할 때 OKI와 병용된 약물간 DDI가 ADR을 유발한 직접적인 원인임을 확인하기 어렵고 질환이 악화된 경우 DDI에 의한 약효감소가 나타날 수 있는 약물의 병용이 이루어진 경우우라도

DDI가 단독으로 영향을 끼쳤을 것이라고 단정짓기에는 곤란하다. 또한, ADR이 나타난 환자 중 KI의 혈중농도를 상승시킨다고 알려진 약물을 병용한 환자의 수에 비해 병용약물과 관계없이 ADR이 나타난 환자의 수가 많은 점을 볼 때 ADR에 대한 기록이 명확하지 않았을 가능성은 배제할 수 없으나 잠재적 DDI를 지닌 약물의 병용이 ADR을 유발할 가능성에 대한 추가연구는 필요하다. 더불어, 본 연구에 사용된 병용약물의 정보구축과정에서 KI 투약을 중심으로 자료를 작성함으로써 병용약물의 경우는 투약일수에 대한 정보사항이 반영되지 못한 점은 본 연구의 한계라고 여겨진다.

OKI 사용환자의 DDI를 연구함에 있어 KI 약효에 영향을 끼치는 DDI를 중심으로 연구를 진행했으나 병용약물의 수가 많은 점을 감안할 때 표적항암제 이외의 약물간 DDI를 분석할 경우 잠재적 DDI의 수가 훨씬 증가할 것으로 예상되며 정보원으로 이용한 Micromedex[®]와 Lexi-comp[®]에 비동재된 약물의 처방이 다수 포함되어있어 DDI를 파악하지 못하는 경우도 있을 것으로 사료된다. 따라서 이들 정보원에 포함되어 있지 않은 국내 처방의약품의 DDI에 대한 연구도 필요하다. 또한 우리나라 식품의약품안전처에서 제공하는 DUR (Drug Utilization Review)상의 병용금지 고시의 경우, 본 연구가 진행된 병원 의사의 처방프로그램에 이미 적용중이나 현재까지 고시된 내용을 검토한 결과 OKI에 대한 병용금지 정보는 포함되어 있지 않으며 OKI 처방이 점차 증가하는 현실을 고려할 때, 적시에 정보를 제공하는 것이 중요하다고 사료된다.

본 연구에서 시행한 병용약제의 계열별 처방현황 분석에 따르면, 가장 빈번했던 병용약물계열은 위산분비조절을 위한 제산제와 H₂-Antagonist, Proton-pump inhibitor였다. 이 계열 약물은 DDI 유발약제로 분류되는 경우가 많아 향후 제산제의 처방은 주의 깊게 살펴 볼 필요가 있다.

결론적으로, OKI와 DDI를 유발할 수 있는 약물의 병용이 발생한 경우는, 정도의 차이는 있으나, 각 표적항암제 별로 다수가 포함되어 잠재적 ADR 발현위험이 높은 것으로 나타났다. 따라서 DDI 발생기전에 대한 이해를 증가시키고 이와 연관된 약물에 대한 기초지식을 발전시켜 환자에게 불편을 끼치는 잠재적 ADR의 위험을 줄이고 의료진에게 효과적으로 정확한 약제정보를 전달할 수 있는 시스템을 구축, 강화하기 위한 추가적 연구가 지속적으로 이루어지기를 기대한다.

참고문헌

- Arora A, Scholar EM. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(3): 971-9.
- Steehls N, Nortier JW, Gelderblom H. Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Solid Tumors: An Update of Recent Developments. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 942-53.
- Capizzi RL, Keiser LW, Sartorelli AC. Combination Chemotherapy—theory and practice. *Semin Oncol* 1977; 4(2): 227-53.
- Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(7):546-58.
- Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(8): 692-706.
- 홍경자, 이석용. 약물상호작용의 이해. 2003, 신일상사
- Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, *et al.*, Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470-81.
- Tanaka C, Yin OQ, Smith T, Sethuraman V, Grouss K, Galitz L, Harrell R, Schran H. 2011 “Effect of Rifampin and Ketoconazole on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants.” *J Clin Pharmacol* 51(1): 75-83.
- van Leeuwen, Swart EL, Boven E, *et al.*, Potential drug interaction in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol* 2011; 22: 2334-41.
- Guastaldi RB, Resi AM, Figueras A, Secoli SR. 2011 “Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients.” *Int J Clin Pharm* 33(6): 1002-9.
- World Health Organization. Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2012. <http://www.whocc.no/atcddd/index>. (accessed on May 1, 2012)
- Thompson Reuters Micromedex[®]2.0. <http://www.thomsonhc.com/micromedex2> .(Accessed on May 1, 2012)
- Lexi-interact[™] Online. <http://www.uptodate.com/crslq/interact/fra,eset.jsp> .(Accessed on May 1, 2012)
- Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacid: an update. *Drugs* 2011; 71: 1839-64.
- Eley T, Luo FR, Agrawal S, *et al.*, Phase I study of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 700-9.
- Sparano BA, Egorin MJ, Parise RA, *et al.*, Effect of antacid on imatinib absorption. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 525-8.
- Tarceva prescribing information. Genetech, <http://gene.com/gene/products/information/oncology/tarceva>. (Accessed on May 1, 2012).
- Iressa product information. Astrazeneca. <http://www.iressa.com/product-information>. (Accessed on May 3, 2012).
- Wriht A, Feblowitz J, Phansalkar S, *et al.*, Preventability of adverse drug events involving multiple drugs using publicly available clinical decision support tools. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 221-7.

20. Midyear Clinical Meeting supplemental handout. ASHP 2009. Drug Interaction Alerts: The Battle against alert fatigue. <http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/SPPM/ManagePearls/MCM09-223-16-Handout-Lee.aspx>. (Accessed on May 3, 2012).
21. ASHP Guidelines on Medication-Use-Evaluation. 1996. <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/FormGdlmedUseEval.aspx> (Accessed on May 1, 2012).
22. Moura CS, Prado NM, Belo NO, *et al.*, Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm* 2012; (DOI: 10.1007/s11096-012-9642-2).
23. Hartmann JT, Happ M, Kopp HG, *et al.*, Tyrosine Kinase Inhibitors—A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470-81.
24. Gleevec product information. Novartis. <http://www.gleevec.com/health-care-professional>. (Accessed on May 3, 2012).
25. Tykerb product information. GSK. <http://www.tykerb.com> (Accessed on May 3, 2012).
26. Nexavar product information. Bayer. http://www.nexavar-international.com/home/important_safety_considerations.php. (Accessed on May 1, 2012).
27. Sutent prescribing information. Pfizer. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent/pdf (Accessed on May 1, 2012).