



약물군-약물군 조합으로 도출한 약력학적 기전의 추가 병용금지성분

제남경¹ · 김동숙² · 김주연³ · 이숙향^{4*}

¹부산대학교 약학대학, ²건강보험심사평가원 연구조정실, ³서울대학교 의과대학, ⁴아주대학교 약학대학
(2015년 4월 16일 접수 · 2015년 5월 31일 수정 · 2015년 6월 3일 승인)

Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions Considered to be Added in the List of Contraindications with Pharmacological Classification in Korea

Nam Kyung Je¹, Dong-Sook Kim², Grace Juyun Kim³, and Sukhyang Lee^{4*}

¹College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, South Korea

²Research Department, Health Insurance Review & Assessment Service, Seoul 137-706, South Korea

³Department of Biomedical Science, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 110-744, South Korea

⁴College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, South Korea

(Received April 16, 2015 · Revised May 31, 2015 · Accepted June 3, 2015)

ABSTRACT

Objectives: Drug utilization review program in Korea has provided ‘drug combinations to avoid (DCA)’ alerts to physicians and pharmacists to prevent potential adverse drug events or inappropriate drug use. Seven hundred and six DCA pairs have been announced officially by the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) by March, 2015. Some DCA pairs could be grouped based on the drug interaction mechanism and its consequences. This study aimed to investigate the drug–drug interaction (DDI) pairs, which may be potential DCAs, generated by the drug class–drug class interaction method. **Methods:** Eleven additive/synergistic and one antagonistic drug class–drug class interaction groups were identified. By combining drugs of two interacting drug class groups, numerous DDI pairs were made. The status and severity of DDI pairs were examined using Lexicomp and Micromedex. Also, the DCA listing rate was calculated. **Results:** Among 258 DDI pairs generated by the drug class–drug class interaction method, only 142 pairs were identified as official DCA pairs by the MFDS. One hundred and four pairs were identified as potential DCA pairs to be listed. QT prolonging agents–QT prolonging agents, triptans–ergot alkaloids, tricyclic antidepressants–monoamine oxidase inhibitors, and dopamine agonists–dopamine antagonists were identified as drug class–drug class interaction groups which have less than 50 % DCA listing rate. **Conclusion:** To improve the clinicians’ adaptability to DCA alerts, the list of DCA pairs needs to be continuously updated.

KEY WORDS: drug combinations to avoid, drug–drug interactions, pharmacodynamics, pharmacokinetics

의약품사용평가(drug utilization review; DUR)는 “의약품의 처방이 적절하고 의학적으로 필요하며 부적절한 의학적 결과를 낳지 않을 것을 보장하기 위한 제도 또는 시스템”을 말하며 약물상호작용, 부적절한 투여기간, 치료중복, 질병금지, 연령금지, 임부금지, 약물-알레르기 경고 등에 대한 의약품 사용 기준 마련 및 정보 제공이 여기에 포함된다.¹⁾

우리나라의 경우 DUR의 도입이 3단계에 걸쳐 순차적으로 진행되었다. 1단계로 2008년 4월, 동일 요양기관의 동일 처방 전 내 점검이 시작되었고, 2단계로 일부 지역에서 다른 요양기

관 사이의 처방전 점검으로 확대되었으며 마지막 단계로 2010년 12월, DUR이 전국적으로 실시되었다.²⁾ 2015년 3월 현재, 우리나라에서 시행 중인 DUR 점검사항으로 병용금지, 연령금지, 임부금지, 성분중복, 효능군중복, 용량주의가 있다.

이 중 병용금지기는 의약품사용평가의 시작단계부터 시행되었던 점검사항으로 병용금지기의약품이란 “두 가지 이상의 의약품을 함께 사용할 때 한 의약품의 작용으로 다른 의약품이 영향을 받아 매우 심각한 부작용의 위험이나 약효의 감소로 인한 치료 실패가 우려되어 같은 환자에게 동시에 처방 혹은

*Correspondence to: Sukhyang Lee, College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, South Korea
Tel: +82-31-219-3443, Fax: +82-31-219-3435
E-mail: suklee@ajou.ac.kr

조제되어서는 안 되는 의약품의 조합”으로 정의하고 있다.³⁾ 우리나라는 2003년 국회 국정감사에서 의약품사용평가제도 도입의 시급성이 지적되자⁴⁾ 보건복지부에서 2003년 12월, 건강보험심사평가원(심평원)하에 “의약품사용평가위원회”를 한시적으로 두어 DUR의 방법과 기준 등을 심의하도록 했다.⁵⁾ 심평원은 2004년 1월 병용금지 및 연령금지 처방을 고시하여 심사기준으로 적용하기 시작했다. 의약품사용평가위원회는 2005년 7월까지 운영되었고 이후 식품의약품안전청(현 식품의약품안전처)으로 업무가 이관되면서 해체되었다. 2004년 최초로 고시된 162개의 병용금지조합은 이후 수 차례의 추가 및 삭제 과정을 거쳐 수정, 보완되었다. 최근 62개 병용금지조합이 추가로 고시되어(식품의약품안전처 고시 제 2015-59호) 2015년 3월 현재 고시된 병용금지 성분조합은 총 706개에 달한다.^{6,7)}

약물상호작용은 작용기전에 따라 약동학적(pharmacokinetic) 또는 약력학적(pharmacodynamic) 상호작용으로 나눌 수 있다.^{8,9)} 약력학적 기전에 의한 병용금지기는 약리학적 기전에 의한 병용금지기로 두 약물을 함께 사용할 때 효과가 상승적(synergistic) 또는 추가적(additional)으로 나타나 약물이상반응의 발생이 우려되는 경우와, 반대로 효과가 상반되는 두 가지 약물을 함께 사용하여 목적하는 약물효과를 기대할 수 없을 경우에 해당하는 길항적(antagonistic) 병용금지기가 있다.^{3,10)} 약동학적 병용금지조합은 한 약물이 다른 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설과 같은 약동학적 과정에 영향을 미쳐 약물효과를 변

하게 하는 병용금지조합이다.³⁾ 같은 약물군에 속하는 약물들은 동일한 약물상호작용 양상을 보이는 경우가 많은데 이것을 약물군 효과(class effect)라 부른다.¹¹⁾ 예를 들어 편두통 치료제로 사용되는 triptan 약물군에 속하는 모든 성분은 또 다른 편두통 치료제인 ergot alkaloid 약물군에 속하는 모든 성분과 상호작용을 일으킬 수 있는데 두 성분을 병용하면 상가적인 혈관수축 작용으로 심각한 부작용을 초래할 수 있기 때문이다.⁸⁾

본 연구에서는 현재 우리나라에 고시된 706개의 병용금지 조합을 검토하여 약물군-약물군 조합으로 묶을 수 있는 병용금지조합을 찾고, 각 약물군에 속한 성분들로부터 가능한 상호작용 조합을 산술적으로 얻은 뒤 이 중 병용금지 고시되지 않은 성분조합을 찾아 병용금지 고시 성분으로 추가할 필요성을 결정하고자 하였다.

연구 방법

2015년 3월 현재 고시된 병용금지성분 조합 706개를 중심으로 약물군-약물군으로 묶을 수 있는 병용금지 조합을 상호작용의 기전, 병용 시 발생하게 되는 임상적인 결과 및 Anatomical Therapeutic Chemical 코드를 활용하여 추출하였다.^{12,13)} 이 과정에서 의약품정보 데이터베이스인 LexicompTM를 참고하였다. LexicompTM를 이용하여 두 가지 약물의 상호작용을 검색하면 상호작용의 심각도가 가장 심각한 상호작용인 X부터 단계적으로 D, C, B 등급으로 표시하고 알려진 상호작용

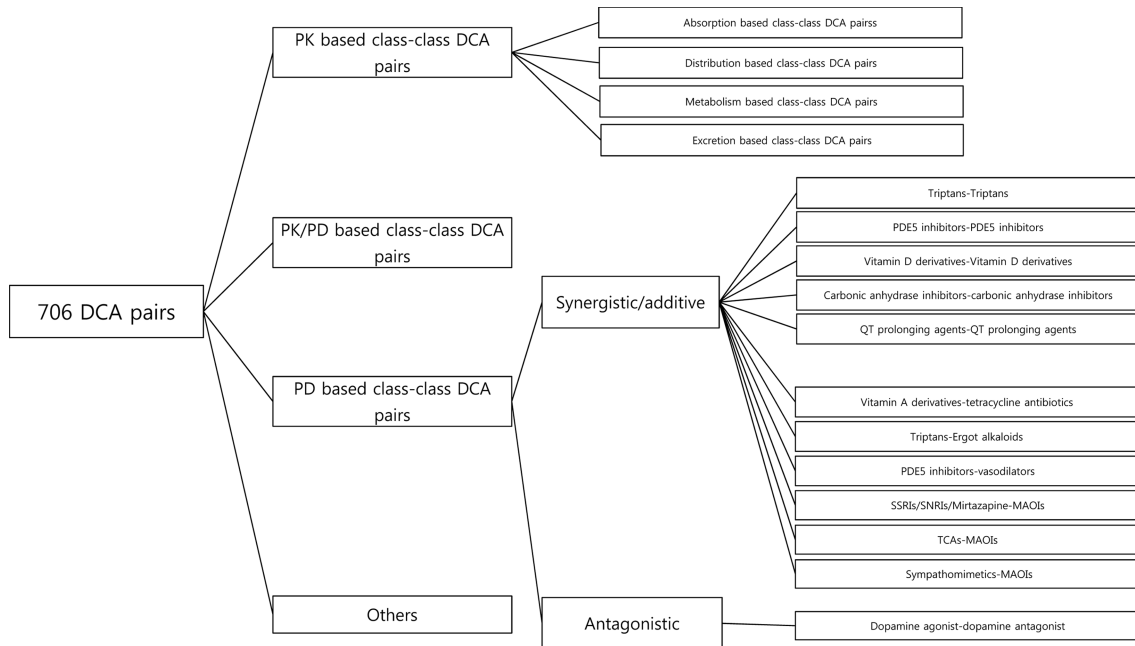


Fig. 1. Extraction scheme of drug class-drug class interaction groups. DCA (drug combinations to avoid); PK (pharmacokinetics); PD (pharmacodynamics); PDE5 (phosphodiesterase type 5); SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors); SNRIs (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors); TCAs (tricyclic antidepressants); MAOIs (monoamine oxidase inhibitors).

Table 1. Drug class-drug class interactions groups based on the pharmacologic classification.

Group	Outcome	Drug Class A		Drug Class B	Drug A		Drug B		No of possible combinations
		Name	ATC code		Name	ATC code			
1	Additive vasoconstriction	Triptans	Triptans	Triptans	Almotriptan	N02CC05	Almotriptan,	N02CC05	$(5*4)/2 = 10$
					Frovatriptan	N02CC07	Frovatriptan	N02CC07	
					Naratriptan	N02CC02	Naratriptan	N02CC02	
					Sumatriptan	N02CC01	Sumatriptans	N02CC01	
					Zolmitriptan	N02CC03	Zolmitriptan	N02CC03	
2	Therapeutic duplication	PDE5 inhibitors	PDE5 inhibitors	Avanafil	G04BE10	Avanafil	G04BE10	$(6*5)/2 = 15$	
				Mirodenafil	G04BE	Mirodenafil	G04BE		
				Sildenafil	G04BE03	Sildenafil	G04BE03		
				Udenafil	G04BE11	Udenafil	G04BE11		
				Vardenafil	G04BE09	Vardenafil	G04BE09		
				Tadalafil	G04BE08	Tadalafil	G04BE08		
				Alfalcicidol	A11CC03	Alfalcicidol	A11CC03		
				Calcifediol	A11CC06	Calcifediol	A11CC06		
3	Hypercalcemia	Vitamin D analogues	Vitamin D analogues	Calcifediol	A11CC06	Calcifediol	A11CC06	$(4*3)/2 = 6$	
				Calcitriol	A11CC04	Calcitriol	A11CC04		
				Paricalcitol	H05BX02	Paricalcitol	H05BX02		
				Acetazolamide	S01EC01	Acetazolamide	S01EC01		
				Methazolamide	S01EC05	Methazolamide	S01EC05		
4	Risk of renal stone formation or nephrolithiasis	Carbonic anhydrase inhibitors	Carbonic anhydrase inhibitors	Topiramate	N03AX11	Topiramate	N03AX11	$(3*2)/2 = 3$	
				Amiodarone	C01BD01	Amiodarone	C01BD01		
				Citalopram	N06AB04	Citalopram	N06AB04		
				Dronedarone	C01BD07	Dronedarone	C01BD07		
				Escitalopram	N06AB10	Escitalopram	N06AB10		
				Fluoxetine	N06AB03	Fluoxetine	N06AB03		
				Lopinavir+ritonavir	J05AR10	Lopinavir+ritonavir	J05AR10		
				Pimozide	N05AG02	Pimozide	N05AG02		
				Quinidine	C01BA01	Quinidine	C01BA01		
				Sotalol	C07AA07	Sotalol	C07AA07		
				Sparfloxacin	J01MA09	Sparfloxacin	J01MA09		
				Toremifene	L02BA02	Toremifene	L02BA02		
				Ziprasidone	N05AE04	Ziprasidone	N05AE04		
Zuclopenthixol	N05AF05	Zuclopenthixol	N05AF05						
5	Risk of Torsade de pointes	QT prolongation agents	QT prolongation agents	Acitretin	D05BB02	Doxycycline	J01AA02	$(13*12)/2 = 78$	
				Isotretinoin	D10BA01/D10AD04	Metacycline	J01AA05		
				Tretinoin	D10AD01	Minocycline	J01AA08		
						Oxytetracycline	J01AA06		
6	Increased intracranial pressure	Vitamin A derivatives	Tetracyclines			Tetracycline	J01AA07	$3*5 = 15$	
7	Additive vasoconstriction	Triptans	Ergot alkaloids	Almotriptan,	N02CC05	Dihydroergotamine	N02CA01	$5*4 = 20$	
				Frovatriptan	N02CC07	Ergotamine	N02CA02		
				Naratriptan	N02CC02	Ergotamine+anhydrous	N02CA02		
				Sumatriptans	N02CC01	caffeine	G02AB01		
				Zolmitriptan	N02CC03	Methylergometrine			

Table 1. (Continued) Drug class-drug class interactions groups based on the pharmacologic classification.

Group	Outcome	Drug Class A	Drug Class B	Drug A		Drug B		No of possible combinations
				Name	ATC code	Name	ATC code	
8	Additive vasodilation	PDE5 inhibitors	Vasodilators	Avanafil	G04BE10	Isorbide dinitrate	C01DA08	6*5 = 30
				Mirodenafil	G04BE	Isorbide mononitrate	C01DA14	
			Sildenafil	G04BE03	Molsidomin	C01DX12		
			Udenafil	G04BE11	Nicorandil,	C01DX16		
			Vardenafil	G04BE09	Nitroglycerin(glyceryl trinitrate)	C01DA02		
			Tadalafil	G04BE08				
9	Serotonin syndrome	SSRIs/SNRIs /mirtazapine	MAOIs	Citalopram	N06AB04	Moclobemide	N06AG02	8*3 = 24
				Escitalopram	N06AB10	Selegiline	N04BD01	
				Fluoxetine	N06AB03	Rasagiline	N04BD02	
				Fluvoxamine	N06AB08			
				Mirtazapine	N06AX11			
				Paroxetine	N06AB05			
				Sertraline	N06AB06			
				Venlafaxine	N06AX16			
				Amitriptyline	N06AA09	Moclobemide	N06AG02	
				Clomipramine	N06AA04	Selegiline	N04BD01	
10	Serotonin syndrome	Tricyclic Antidepressants	MAOIs	Dofthiepin	N06AA16	Rasagiline	N04BD02	7*3 = 21
				Doxepine	N06AA12			
				Imipramine	N06AA03			
				Nortriptyline	N06AA10			
				Quinupramine	N06AA23			
				Apraclonidine	S01EA03	Moclobemide	N06AG02	
				Brimonidine	S01EA05	Selegiline	N04BD01	
				Epinephrine	C01CA26	Rasagiline	N04BD02	
				Pseudoephedrine	R01BA02			
				Pseudoephedrine +triprolidine	R01BA52			
11	Hypertensive crisis	Sympathomimetics	MAOIs	Amantadine	N04BB01	Amisulpride	N05AL05	6*3 = 18
				Bromocriptine	N04BC01	Bromperidol	N05AD06	
				Pramipexole	N04BC05	Chlorpromazine	N05AA01	
						Perphenazine	N05AB03	
12	Antagonism	Dopamine agonist	Dopamine antagonist			Pimozide	N05AG02	3*6 = 18
						Thiothixene	N05AF04	

DCA (drug combinations to avoid); PDE5 (phosphodiesterase type 5); SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors); SNRIs (selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors); TCAs (tricyclic antidepressants); MAOIs (monoamine oxidase inhibitors)

Table 2. Drug-drug interaction pairs generated by drug class-drug class interaction method.

Drug Class-Drug Class interaction groups	Classification	Drug-Drug interaction pairs (official number of DCA criteria)
Triptans-Triptans	Official DCA	Almotriptan-Frovatriptan(17), Almotriptan-Naratriptan(18), Almotriptan-Sumatriptan(19), Almotriptan-Zolmitriptan(20), Naratriptan-Sumatriptan(443), Naratriptan-Zolmitriptan(444), Naratriptan-Frovatriptan(445), Sumatriptan-Zolmitriptan(570)
	Potential DCA	Frovatriptan-Zolmitriptan, Frovatriptan-Sumatriptan
	Official DCA	Avanafil-Mirodenafil(98), Avanafil-Sildenafil(107), Avanafil-Tadalafil(108), Avanafil-Udenafil(109), Avanafil-Vardenafil(110), Mirodenafil-Tadalafil(424), Mirodenafil-Udenafil(425), Mirodenafil-Vardenafil(426), Sildenafil-Mirodenafil(550), Sildenafil-Tadalafil(553), Sildenafil-Udenafil(554), Sildenafil-Vardenafil(555), Udenafil-Tadalafil(602), Vardenafil-Tadalafil(624), Vardenafil-Udenafil(625)
PDE5 inhibitors- PDE5 inhibitors	Potential DCA	none
	Official DCA	Alfacalcidol-Calcifediol(12), Alfacalcidol-Calcitriol(13), Alfacalcidol-Paricalcitol(15), Calcifediol-Paricalcitol(125), Calcitriol-Calcifediol(126), Calcitriol-Paricalcitol(127)
Vit D derivatives-Vit D derivatives	Potential DCA	none
	Official DCA	Acetazolamide-Methazolamide(3), Acetazolamide-Topiramate(4)
Carbonic anhydrase inhibitors-Carbonic anhydrase inhibitors	Official DCA	Methazolamide-Topiramate
	Potential DCA	Amiodarone-Dronedaron(44), Amiodarone-Pimozide(47), Amiodarone-Quinidine(37), Amiodarone-Sotalol(39), Amiodarone-Sparfloxacin(40), Amiodarone-Toremifene(48), Citalopram-Pimozide(135), Dronedaron-Pimozide(475), Dronedaron-Toremifene(187), Dronedaron-Ziprasidone(626), Escitalopram-Pimozide(476), Fluoxetine-Pimozide(477), (Lopinavir+ritonavir)-Quinidine(513), Pimozide-Quinidine(484), Pimozide-Toremifene(488), Pimozide-Ziprasidone(628), Toremifene-Ziprasidone(629)
QT prolonging-QT prolonging	Official DCA	Amiodarone-Citalopram, Amiodarone-Escitalopram, Amiodarone-Fluoxetine, Amiodarone-(Lopinavir+ritonavir), Amiodarone-Ziprasidone, Amiodarone-Zuclopendixol, Citalopram-Dronedaron, Citalopram-Escitalopram, Citalopram-Fluoxetine, Citalopram-(Lopinavir+ritonavir), Citalopram-Quinidine, Citalopram-Sotalol, Citalopram-Sparfloxacin, Citalopram-Toremifene, Citalopram-Ziprasidone, Citalopram-Zuclopendixol, Dronedaron-Escitalopram, Dronedaron-Fluoxetine, Dronedaron-(Lopinavir+ritonavir), Dronedaron-Quinidine, Dronedaron-Sotalol, Dronedaron-Sparfloxacin, Dronedaron-Zuclopendixol, Escitalopram-Fluoxetine, Escitalopram-(Lopinavir+ritonavir), Escitalopram-Quinidine, Escitalopram-Sotalol, Escitalopram-Sparfloxacin, Escitalopram-Toremifene, Escitalopram-Ziprasidone, Escitalopram-Zuclopendixol, Fluoxetine-(Lopinavir+ritonavir), Fluoxetine-Quinidine, Fluoxetine-Sotalol, Fluoxetine-Sparfloxacin, Fluoxetine-Toremifene, Fluoxetine-Ziprasidone, Fluoxetine-Zuclopendixol, (Lopinavir+ritonavir)-Pimozide, (Lopinavir+ritonavir)-Sotalol, Sparfloxacin-(Lopinavir+ritonavir), Toremifene-(Lopinavir+ritonavir), Ziprasidone-(Lopinavir+ritonavir), Zuclopendixol-(Lopinavir+ritonavir), Pimozide-Sotalol, Pimozide-Sparfloxacin, Pimozide-Zuclopendixol, Quinidine-Sotalol, Quinidine-Sparfloxacin, Quinidine-Toremifene, Quinidine-Ziprasidone, Quinidine-Zuclopendixol, Sotalol-Sparfloxacin, Sotalol-Toremifene, Sotalol-Ziprasidone, Sotalol-Zuclopendixol, Sparfloxacin-Toremifene, Sparfloxacin-Ziprasidone, Sparfloxacin-Zuclopendixol, Toremifene-Zuclopendixol, Ziprasidone-Zuclopendixol
	Potential DCA	Acitretin-Doxycycline(5), Acitretin-Metacycline(323), Acitretin-Minocycline(7), Acitretin-Oxytetracycline(8), Acitretin-Tetracycline(9), Isotretinoin-Doxycycline(181), Isotretinoin-Metacycline(324), Isotretinoin-Minocycline(259), Isotretinoin-Oxytetracycline(260), Isotretinoin-Tetracycline(261), Tretinoin-Doxycycline(588), Tretinoin-Metacycline(325), Tretinoin-Minocycline(417), Tretinoin-Oxytetracycline(589), Tretinoin-Tetracycline(590)
Vitamin A derivatives-Tetracyclines	Official DCA	Acitretin-Doxycycline(5), Acitretin-Metacycline(323), Acitretin-Minocycline(7), Acitretin-Oxytetracycline(8), Acitretin-Tetracycline(9), Isotretinoin-Doxycycline(181), Isotretinoin-Metacycline(324), Isotretinoin-Minocycline(259), Isotretinoin-Oxytetracycline(260), Isotretinoin-Tetracycline(261), Tretinoin-Doxycycline(588), Tretinoin-Metacycline(325), Tretinoin-Minocycline(417), Tretinoin-Oxytetracycline(589), Tretinoin-Tetracycline(590)
	Potential DCA	none

Table 2. (Continued) Drug-drug interaction pairs generated by drug class-drug class interaction method.

Drug Class-Drug Class interaction groups	Classification	Drug-Drug interaction pairs (official number of DCA criteria)
Triptans -Ergot alkaloids	Official DCA	Almotriptan-Dihydroergotamine mesilate(158), Almotriptan-(Ergotamine tartrate+anhydrous caffeine)(16), Frovatriptan-Dihydroergotamine mesilate(162), Sumatriptan-Dihydroergotamine mesylate(173), Sumatriptan-Ergotamine tartrate(68), Sumatriptan-Methylergometrine maleate(401), Zolmitriptan-Dihydroergotamine mesylate(175), Zolmitriptan-Ergotamine tartrate(70), Zolmitriptan-Methylergometrine maleate(402)
	Potential DCA	Almotriptan-Ergotamine tartrate, Almotriptan-Methylergometrine maleate, Frovatriptan-Ergotamine tartrate, Frovatriptan-(Ergotamine tartrate+anhydrous caffeine), Frovatriptan-Methylergometrine maleate, Naratriptan-Dihydroergotamine mesylate, Naratriptan-Ergotamine tartrate, Naratriptan-(Ergotamine tartrate+anhydrous caffeine), Naratriptan-Methylergometrine maleate, Sumatriptan-(Ergotamine tartrate+anhydrous caffeine), Zolmitriptan-(Ergotamine tartrate+anhydrous caffeine)
PDE5 inhibitors-Vasodilators	Official DCA	Avanafil-Isosorbide dinitrate(94), Avanafil-Isosorbide mononitrate(95), Avanafil-Molsidomin(99), Avanafil-Nicorandil(102), Avanafil-Nitroglycerin(103), Mirodenafil-Isosorbide dinitrate(418), Mirodenafil-Isosorbide mononitrate(419), Mirodenafil-Molsidomin(420), Mirodenafil-Nicorandil(421), Mirodenafil-Nitroglycerin(422), Sildenafil-Isosorbide dinitrate(257), Sildenafil-Isosorbide mononitrate(258), Sildenafil-Molsidomin(442), Sildenafil-Nicorandil(451), Sildenafil-Nitroglycerin(551), Udenafil-Isosorbide dinitrate(596), Udenafil-Isosorbide mononitrate(597), Udenafil-Molsidomin(598), Udenafil-Nicorandil(599), Udenafil-Nitroglycerin(600), Vardenafil-Isosorbide dinitrate(618), Vardenafil-Isosorbide mononitrate(619), Vardenafil-Molsidomin(620), Vardenafil-Nicorandil(621), Vardenafil-Nitroglycerin(622), Tadalafil-Isosorbide dinitrate(573), Tadalafil-Isosorbide mononitrate(574), Tadalafil-Molsidomin(575), Tadalafil-Nicorandil(576), Tadalafil-Nitroglycerin(577)
	Potential DCA	none
SSRIs/SNRIs/Mirtazapine-MAOIs	Official DCA	Citalopram-Moclobemide(134), Fluoxetine-Moclobemide(222), Fluvoxamine-Moclobemide(223), Mirtazapine-Moclobemide(427), Paroxetine-Moclobemide(434), Sertraline-Moclobemide(438), Venlafaxine-Moclobemide(441), Fluoxetine-Selegiline(537), Fluvoxamine-Selegiline(224), Mirtazapine-Selegiline(428), Paroxetine-Selegiline(462), Sertraline-Selegiline(539), Venlafaxine-Selegiline(542)
	Potential DCA	Citalopram-Selegiline, Citalopram-Rasagiline, Escitalopram-Moclobemide, Escitalopram-Selegiline, Escitalopram-Rasagiline, Fluoxetine-Rasagiline, Fluvoxamine-Rasagiline, Mirtazapine-Rasagiline, Paroxetine-Rasagiline, Sertraline-Rasagiline, Venlafaxine-Rasagiline
TCAs-MAOIs	Official DCA	Amitriptyline-Moclobemide(52), Clomipramine-Moclobemide(140), Imipramine-Moclobemide(240), Nortriptyline-Moclobemide(433), Quinupramine-Moclobemide(518), Amitriptyline-Selegiline(53), Clomipramine-Selegiline(141), Imipramine-Selegiline(241), Nortriptyline-Selegiline(455), Quinupramine-Selegiline(519)
	Potential DCA	Dothiepin (Dosulepin)-Moclobemide, Doxepine-Moclobemide, Dothiepin-Selegiline, Doxepine-Selegiline, Amitriptyline-Rasagiline, Clomipramine-Rasagiline, Dothiepin (Dosulepin)-Rasagiline, Doxepine-Rasagiline, Imipramine-Rasagiline, Nortriptyline-Rasagiline
Sympathomimetics-MAOIs	DDIs (not severe as DCA)	Quinupramine-Rasagiline
	Official DCA	Apraclonidine-Moclobemide(71), Brimonidine-Moclobemide(117), Ephedrine-Moclobemide(191), Pseudoephedrine-Moclobemide(501), (Pseudoephedrine+triprolidine)-Moclobemide(436), Apraclonidine-Selegiline(72), Brimonidine-Selegiline(118), Ephedrine-Selegiline(193), Pseudoephedrine-Selegiline(502)
	Potential DCA	(Pseudoephedrine+triprolidine)-Selegiline, Apraclonidine-Rasagiline, Brimonidine-Rasagiline, Ephedrine-Rasagiline, Pseudoephedrine-Rasagiline, (Pseudoephedrine+triprolidine)-Rasagiline
	DDIs (not severe as DCA)	Epinephrine-Moclobemide, Epinephrine-Selegiline, Epinephrine-Rasagiline

Table 2. (Continued) Drug-drug interaction pairs generated by drug class-drug class interaction method.

Drug Class-Drug Class interaction groups	Classification	Drug-Drug interaction pairs (official number of DCA criteria)
Dopamine agonist -dopamine antagonist	Official DCA	Amantadine-Bromperidol(24), Amantadine-Chlorpromazine(25), Amantadine-Perphenazine(26), Amantadine-Pimozide(29), Bromocriptine-Bromperidol(119), Bromocriptine-Amisulpride(50), Bromocriptine-Thiothixene(584), Pramipexole-Amisulpride(51)
	Potential DCA	Amantadine-Amisulpride, Bromocriptine-Pimozide
	DDIs (not severe as DCA)	Bromocriptine-Chlorpromazine, Amantadine-Thiothixene, Bromocriptine-Perphenazine, Pramipexole-Bromperidol, Pramipexole-Chlorpromazine, Pramipexole-Perphenazine, Pramipexole-Pimozide, Pramipexole-Thiothixene

DCA (drug combinations to avoid); PDE5 (phosphodiesterase type 5); SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors); SNRIs (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors); TCAs (tricyclic antidepressants); MAOIs (monoamine oxidase inhibitors). The number inside the parentheses indicates an official criteria number of DCA

이 없을 때 A 등급으로 ‘Risk Rating’에서 제시하고 있다. 또한 상호작용을 일으키는 각각의 성분이 특정 약물군에 속하는 경우 ‘Title’에서 각 성분이 속한 약물군을 제시하고 그에 속하는 성분들을 추가적으로 나열하여 병용금기성분 조합 706개를 약물군-약물군으로 묶을 때 유용한 참고자료로 활용할 수 있었다.

병용금기 대상인 약물군 조합을 크게 약동학적 기전에 의한 병용금기조합, 약력학적 기전에 의한 병용금기조합, 두 가지가 모두 관련된 조합, 약물군-약물군 조합으로 묶을 수 없는 병용금기성분 조합인 기타로 나누어 볼 수 있다(Fig. 1).

본 연구에서는 약력학적 기전에 의한 약물군-약물군 병용금기 조합만을 연구대상 약물군으로 포함하였다. 병용금기의 기전이 약력학적인 기전에 의해 발생하며 상호작용으로 인한 결과가 동일하여 같이 묶을 수 있는 12개의 약물군-약물군 그룹을 선별하였다(Table 1). 우리나라의 현재 병용금기 약물군에는 약효군 중복이 포함되어 있는데 이 내용을 그대로 유지하였고, 병용의 결과가 그다지 심각하지 않아 금기로 분류하기에 미흡한 약물군-약물군 조합은 연구대상에서 제외하였다(예, quinolones-corticosteroids 조합). 각 약물군에 포함되는 개별 성분들을 조사하여 역으로 가능한 모든 약물-약물 조합을 수학적으로 산출하였다. 약물군 A와 B가 상호작용이 있고 약물군 A에 k 개의 약물이, 약물군 B에 m 개의 약물이 있는 경우 총 $l \times m$ 개의 상호작용 약물조합이 가능하다. 치료중복으로도 볼 수 있는 동일 약물군에 속하는 두 약물 사이의 병용금기인 경우 약물군에 n 개의 약물이 포함되어 있는 경우 $n \times (n - 1) / 2$ 개의 조합이 가능하다(Table 1). 이렇게 하여 얻어진 병용금기 조합이 이미 고시되어 있는지 2015년 3월 현재 고시된 706개의 병용금기조합과 비교하여 확인하였고 고시되지 않은 성분 조합의 심각도를 Lexicomp™와 Micromedex®를 이용하여 조사하고 이 두 데이터베이스 중 한 곳이라도 심각도를 ‘금기’로 정한 경우(Lexicomp의 경우 “X”, Micromedex의 경우 “contraindicated”) 병용금기조합으로 추가 고시될 필요가 있는 것으로 판정하였다.

산술적으로 구한 전체 조합 중 병용금기로 고시된 조합의 비율을 ‘등재율’로 정의하고 이것을 각 약물군-약물군 병용금기조합 별로 조사하였다.

연구 결과

상승/상가적 약물군-약물군 병용금기 그룹 11개와 길항적 병용금기 그룹 1개를 도출하였다. 상승/상가적 약물군-약물군 병용금기 그룹에는 치료군 중복으로도 볼 수 있는 3개의 그룹(triptans-triptans, phosphodiesterase type 5 (PDE5) 저해제-PDE5 저해제, vitamin D 유도제-vitamin D 유도제)이 포함되어 있다. 각 그룹에 약물군-약물군 조합 규칙을 적용하여 상승/

상가적 약물군-약물군 병용금기그룹에서 240개의 병용금기조합, 길항적 약물군-약물군 병용금기 그룹에서 18개의 병용금기조합을 얻었다(Table 2).

총 258개의 병용금기성분조합 중 142 조합만이 현재 병용금기로 고시가 되어 있음을 확인할 수 있었다(병용금기고시등재율 55.0%). 고시되어 있지 않은 나머지 병용금기성분조합 116개의 심각도를 Lexicomp™와 Micromedex®에서 조사한 결과, 총 104개의 조합이 한가지 이상의 데이터베이스에서 심각도를 금기로 정하여, 추가 고시가 필요한 조합으로 판정되었고 그 외 12개 조합은 두 데이터베이스에서 검색이 되지 않거나 병용 시 심각도가 ‘금기’ 수준이 아닌 것으로 판단되어 병용금기 추가고시 필요 약물조합에서 제외하였다. 각 약물군-약물군 그룹 별로 병용금기고시 등재율을 살펴본 결과 등재율이 50% 이하인 그룹으로 QT 연장약물군-QT 연장약물군(21.8%), triptans-ergot alkaloids (45%), tricyclic antidepressants (TCAs)-monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (47.6%), dopamine 효능제-dopamine 길항제(44.4%)가 확인되었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구의 결과 병용금기로 고시되는 것이 고려되어야 할 성분조합 104개를 도출하였다. 고시 등재율이 50% 미만인 약물군-약물군 병용금기 그룹으로 QT 연장 약물군-QT 연장 약물군(21.8%), triptans-ergot alkaloids (45%), TCAs-MAOIs (47.6%), dopamine 효능제-dopamine 길항제 (44.4%)이 조사되었다. 특히 QT 연장 약물군의 경우 등재율이 21.8%로 매우 낮았는데 이들 약물은 함께 사용하는 경우 심실부정맥과 같은 심각한 부작용 발생이 우려되므로 그 위험성에 대한 정보를 처방 단계와 조제단계에서 제공하는 것이 필요하다.

본 연구의 한계점은 병용금기 약물군 조합을 구성할 때 현재까지 병용금기조합으로 고시된 성분만을 고려하여, 실제 국내에서 의약품으로 사용되고 있고 특정 약물군 조합에 포함될 수 있으나 누락된 성분이 상당 수 존재할 것으로 예상된다. 두 번째 한계점은 약력학적 기전에 의한 약물군-약물군 병용금기조합만을 연구대상으로 삼았다는 점이다. 약동학적 기전에 의한 약물군-약물군 병용금기조합은 앞으로 추가적으로 연구가 진행되어야 할 부분이다. 현재 고시된 성분조합 중 약물 대사효소의 기질로 작용하는 약물과 약물대사효소를 유도하거나 억제하는 약물의 상호작용 조합이 상당 수 존재한다. 그러나 약동학적 기전에 의한 병용금기조합은 약력학적 조합과는 달리 특정 약물군에 속하는 성분들이 동일한 약동학적 변화과정을 겪는 것이 아니므로 제외되는 성분을 고려하여 약물군-약물군 조합을 구성해야 하기 때문에 좀 더 복잡한 과정을 거쳐야 할 것으로 예상된다. 본 연구의 세 번째 한계점은 같은 약물군에 속하는 경우 병용으로 인한 상호작용의 결과와 임상

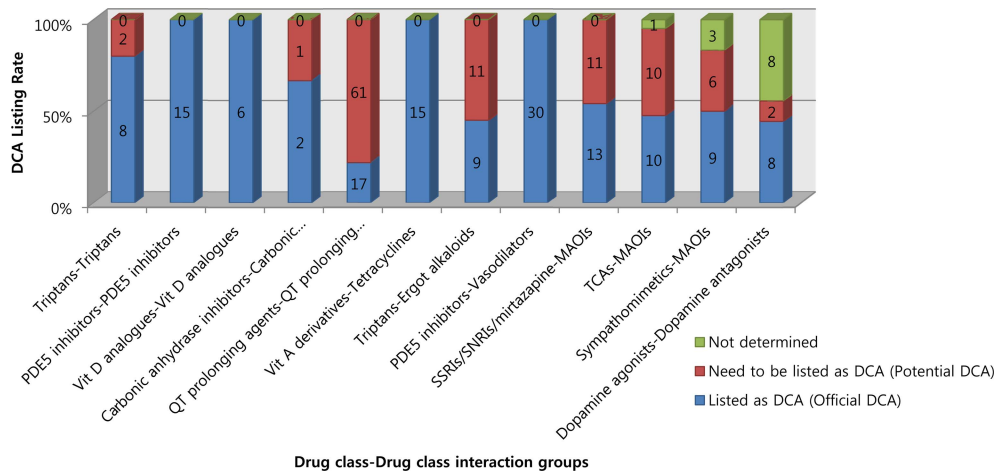


Fig. 2. DCA listing rate of drug class-drug class interactions groups.

DCA (drug combinations to avoid); PDE5 (phosphodiesterase type 5); SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors); SNRIs (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors); TCAs (tricyclic antidepressants); MAOIs (monoamine oxidase inhibitors)

적인 심각도가 유사하다는 전제를 했다는 점이다. 하지만 최종적으로 병용금지성분의 심각도를 상호작용 데이터베이스를 통해 확인하는 과정을 거쳤기에 무리가 없다고 생각한다.

본 연구는 다음의 사항에 있어서 그 중요성과 의의가 있다고 할 수 있다. 첫째, 현재 병용금지추가 고시가 고려되어야 할 병용금지성분 후보 104조합을 제시하였다. 병용금기로 고시가 되어야 할 성분이 있다면 누락없이 고시함으로써 병용금지 DUR에 대한 신뢰도를 높일 수 있고 결과적으로 처방의 경고 수용률과 유용성을 높일 수 있을 것이다. 둘째, 앞으로 병용금지고시의 추가적인 약물-약물 조합을 산출할 때 고려할 수 있는 방법으로 약물군-약물군 조합을 제시했다는 점이다. 새로운 약물이 개발되거나 허가 되었을 때 그 약물을 약력학적 이전에 따라 특정 약물군으로 분류하게 되면 그 약물군과 상호작용을 일으키는 약물군이 이미 제시가 된 경우 새로운 병용금지조합이 누락 없이 생성될 수 있을 것이다.

결론적으로 현재 병용금기로 고시된 706 조합에 대한 재검토와 수정, 보완 작업이 필요하다. 먼저 현재의 병용금지 성분 조합 중 실제로 ‘금지’에 해당하지 않는 조합은 고시 리스트에서 제외함으로써 병용금지 경고발생의 특이도를 높여 처방의 경고에 대한 수용률을 높일 수 있을 것이다. 다른 대안으로 심각도가 금기는 아니지만 함께 사용 시 발생할 수 있는 위험성을 치료적 혜택과 비교할 필요가 있는 조합을 “병용주의”로 고시하여 현재 DUR 프로그램에 추가하는 것을 고려해 볼 수 있다.¹⁴⁾

병용금지성분조합 리스트에 대한 지속적인 관리가 한국의약품안전관리원에서 DUR 담당 부서와 전문위원회의 논의를 거쳐 식약처의 최종 검토 후 유지되고 있다. 매년 새로운 약물들이 허가되고 있는데, 이 약물들 중에는 LexicompTM와 Micromedex[®]와 같은 국외 의약품정보 데이터베이스에서 검색이

되지 않는 경우가 적지 않고 이들 데이터베이스를 구독하는데 많은 비용이 소요되기 때문에 경제적으로 접근성이 떨어진다. 우리나라의 현실에 맞는 약물상호작용 데이터베이스를 구축하고 지속적으로 그 정보를 관리하고 업데이트 할 수 있는 전문 인력의 양성이 요구된다.

결론

약물군-약물군 조합의 방식을 통해 새롭게 고시가 되어야 할 104개의 새로운 병용금지조합을 도출하였다.

감사의 말씀

본 연구는 복지부 연구과제(MHRW H13C0723)와 2012학년도 부산대학교 신입교수연구 정착금 지원으로 이루어졌으며 이에 감사 드립니다.

참고문헌

1. Sandusky M. Michigan drug utilization review and OBRA 90. *Mich Med* 1993;92:38-9.
2. Heo JH, Suh DC, Kim S, *et al.* Evaluation of the pilot program on the real-time drug utilization review system in South Korea. *Int J Med Inform* 2013.
3. Park JY, Park KW. The contraindication of comedication drugs and drug utilization review. *J Korean Med Assoc* 2012;55:484-90.
4. Yakup Shinmoon. Sep 25, 2003. Available from https://yakup.com/news/index.html?mode=view&pmode=&cat=all&cat2=&cat3=&nid=27184&num_start=110055. Accessed March 15, 2015.
5. National Archives of Korea. Korean drug utilization review system. November 2014. Available from <http://www.archives.go.kr/next/search/listSubjectDescription.do?id=009535&pageFlag=>. Accessed February

- 26, 2015.
6. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Press Release. March 2015. http://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/bbs/EgovBbs.do;jsessionid=922bNDgoNDGmJtslPQHj36aeEYEWsVQF9oanjSQOTSgNLzuqjxs1EKagcK801cl.webint_2_servlet_engine1?bbsId=BBSMSTR_00000000101&nttId=1315&pageIndex=1&searchCnd=&searchWrd=. Accessed March 15, 2015.
 7. Ministry of Food and Drug Safety. Press Release. March 2015. <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=688&seq=26716>. Accessed March 15, 2015.
 8. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:546-55; quiz 56.
 9. Strandell J, Wahlin S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharm* 2011;67:633-41.
 10. Drug interactions result from a number of underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms. *Drugs Ther Perspect* 2013;29:217-22.
 11. Thompson R. PPI therapy: Clopidrogel-PPI drug interaction may not be a class effect. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(6):302.
 12. Rolan PE. Drug Interactions with Triptans. *CNS Drugs* 2012;26:949-57.
 13. Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, *et al*. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. *Int J Impot Res* 2007;19:253-64.
 14. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN, *et al*. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:40-6.