



타이로신키나아제 억제제의 임상적으로 유의한 약물상호작용 정보 일관성 분석

안슬기^{1†} · 이주연² · 아영미^{3†*}

¹가천대학교 약학대학, ²서울대학교 약학대학, 서울대학교 종합약학연구소, ³영남대학교 약학대학
(2020년 2월 26일 접수 · 2020년 3월 10일 수정 · 2020년 3월 10일 승인)

Evaluation of Information Consistency of Clinically Significant Drug Interactions in Tyrosine Kinase Inhibitors

Seulki An^{1†}, Ju-Yeun Lee², and Young-Mi Ah^{3†*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea

²College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 07061, Republic of Korea

³College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 38541, Republic of Korea

(Received February 26, 2020 · Revised March 10, 2020 · Accepted March 10, 2020)

ABSTRACT

Background: Drug–drug interactions (DDIs) in patients using oral anticancer treatment are more common than in those using injectable anticancer agents. In addition, DDIs related to anticancer treatment are known to cause clinically significant outcomes, such as treatment failure and severe toxicity. To prevent these negative outcomes, significant DDIs are monitored and managed using the information provided in drug databases. We aimed to evaluate the consistency of information on clinically significant DDIs for tyrosine kinase inhibitors (TKIs) between representative drug databases. **Methods:** We selected clinically significant DDIs involving medications that are co-prescribed with TKIs and met the following criteria: the severity level of DDIs was equal or greater than “D” in Lexicomp[®] or “major” in Micromedex[®]. We then analyzed the consistency of the severity classification and evidence level between the drug databases. Spearman’s correlation coefficient was used to identify the relationship between DDI information in the drug databases. **Results:** In total, 627 DDI pairs were identified as clinically significant; information on these was provided by Lexicomp[®] and Micromedex[®] for 571 and 438 pairs, respectively, and both drug databases provided information on 382 DDI pairs. There was no correlation between the severity and evidence level of DDIs provided in the two databases; Spearman’s correlation coefficient for Lexicomp[®] and Micromedex[®] was -0.009 ($p=0.861$) and -0.064 ($p=0.209$), respectively. **Conclusion:** To judge the significance of DDIs, healthcare providers should consider that the information on DDIs may be different between drug information databases; hence, clinical factors must be considered concurrently.

KEYWORDS: Tyrosine kinase inhibitors, drug interactions, information consistency

전신 항암화학요법을 받는 환자들, 특히 경구용 항암제를 지속적으로 복용해야 하는 환자는 대체로 높은 약물-약물 상호작용(Drug-drug interactions, DDIs)의 위험에 노출되어 있다. 암 환자들의 평균 연령이 점차적으로 증가하고 있는 가운데, 다수의 동반 질환과 항암치료 보조요법의 필요성 등으로 인하여 노인 암 환자들은 많은 수의 약을 함께 복용하고 있을 가능성이 높다.¹⁾ 암환자에게 처방되는 약물 수의 중앙값은 5~8개

정도로 보고된 바 있으며,²⁾ DDIs의 위험성은 동시 복용하는 약물의 수에 따라 뚜렷하게 증가하여 5개의 약을 복용하는 경우 약 50%, 7개의 약을 복용하는 경우 약 100%가 DDIs의 위험에 노출될 것으로 생각된다.³⁾ 뿐만 아니라 항암제는 자체적으로 독성을 지니고, 대체적으로 좁은 치료 범위를 보이며 이는 환자에 따라 다양한 양상으로 발현될 수 있다.⁴⁾ 노화로 인한 신기능 및 간기능 부전과 같이 저하된 신체 기능은 항암제

[†]Two authors equally contributed as the first authors

*Correspondence to: Young-Mi Ah, College of Pharmacy, Yeungnam University, 280 Daehak-Ro, Gyeongsan, Gyeongbuk 38541, Republic of Korea

Tel: +82-53-810-2823

E-mail: ymah@ynu.ac.kr

의 대사나 배설에 영향을 주어⁵⁾ 암 환자에서의 DDIs의 문제를 더욱 심각하게 만드는 요인이 된다.

국내 청구데이터를 이용한 경구항암제의 상호작용의 연구에서는 항암제 중 표적항암제에 의한 상호작용의 빈도가 가장 높았고, 표적항암제 사용 환자의 62.6%에서 임상적으로 유의한 상호작용이 확인되었다.⁶⁾ Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)는 암 세포의 비정상적 증식을 유발하는 신호전달경로를 방해하여 치료 효과를 나타내는 표적항암제로서⁷⁾ 백혈병, 폐암, 신장암, 간암 등의 치료에 활발히 승인을 받으며 최근 주목받고 있는 항암 치료제이다. TKIs는 경구 제형으로 개발되어 복용법이 편리하고 복용 시간과 장소를 유동적으로 조절할 수 있다는 장점을 지니고 있다. 하지만 정맥주사로 투여하는 주사 항암제와 달리, TKIs는 경구로 복용해야 하므로 위장관에서의 흡수와 간에서의 초회통과대사를 포함한 약동학적 측면에 DDIs에 의한 영향을 받기 쉬우며,⁷⁾ 다수의 TKI가 간의 대사효소의 기질이거나 억제제로 작용하여 잠재적인 상호작용의 발생 위험이 높은 편이다. 또한, TKIs는 지속적으로 복용을 해야 하는 특성으로 상호작용의 위험 증가 가능성이 더욱 커질 수 있다. TKIs와 함께 처방된 약물들 사이의 상호작용 빈도를 조사한 한 연구결과에 의하면, TKIs의 약효를 감소시킬 수 있는 DDIs를 포함하는 처방의 빈도는 23~57%, TKIs의 독성을 증가시킬 수 있는 DDIs를 포함하는 처방의 빈도는 24~74%로 나타났다.²⁾ 또한 최근 연구에서는 TKIs를 복용하는 환자의 대다수가 잠재적 DDIs의 가능성을 지닌 약물 조합을 처방 받고 있으며, 발견된 DDIs 중 44.7%는 심각한 상호작용을 포함하고 있는 것을 알 수 있었다.⁸⁾ TKIs에서 DDIs를 야기시키는 흔한 기전으로는 위에서의 pH 의존적 흡수 변화, 간에서의 CYP450 효소 매개 대사, 그리고 QTc 연장 위험성 증가 등이 있다.^{7,9)} 이러한 상호작용의 결과는 노출 감소로 인한 항암효과의 감소, 이상반응 증가를 초래할 수 있으며, 이는 환자의 부정적인 임상결과 뿐 아니라 의료비용의 증가로 이어질 수 있다.

따라서, 유의한 약물상호작용을 중재하는 것은 이러한 부정적인 결과를 예방하는 주요한 활동이라 하겠다. 이러한 상호작용 정보를 확인하기 위해서, 실제 임상 현장에서는 3차 문헌 정보 및 각 국가별 허가사항을 주로 이용하게 되며, 국내에서는 Drug utilization review (DUR) 정보도 이용 가능하다. 그러나, 이러한 정보원들이 제공하는 약물상호작용 정보에 있어서 일관성이 떨어진다는 보고가 있어왔다. 최근 한국을 포함한 5개 국가의 허가사항에 포함된 약물 안전성 정보의 일관성을 비교한 연구에서는 약물 상호작용에 관한 허가사항 정보의 국가간 일치도가 높지 않은 것으로 나타났다.¹⁰⁾ 또한 약물상호작용에 관한 정보를 제공하는 네 종류의 문헌들을 비교한 연구에서도 문헌들 사이에 일관성이 떨어진다는 것을 보여주었는데, 어느 하나의 문헌에서 주요한 것으로 분류된 상호작용의 14~44%가 다른 문헌에는 등록되어 있지 않았다.¹¹⁾ 이와 같

은 정보의 일관성 부족은 임상 현장에서 DDIs의 심각성을 판단하기 어렵게 만드는 요인이 될 수 있으며, 상호작용에 관한 정보의 임상 적용에 혼선이 올 수 있고, 결과적으로 약효의 저하나 부작용 증가를 초래할 수 있다. 이에, 본 연구에서는 실제 처방되었던 TKIs 상호작용 조합 가운데 유의한 상호작용 조합을 선정하여, 해당 상호작용의 3차 문헌 정보원(Lexicomp[®]와 Micromedex[®]) 간의 일관성을 비교 평가하고자 하였다.

연구방법

TKIs 및 약물상호작용 조합의 선정

실제 사용된 TKIs 상호작용 조합을 탐색하기 위하여, 본 연구에서는 2016년도 건강보험심사평가원의 표본청구자료를 기반으로 하여 한 번이라도 처방된 적이 있었던 TKIs 목록을 확인하였다. 처방 이력이 있는 17개의 TKIs를 허가적응증에 기반하여 만성골수성백혈병, 비소세포폐암 및 기타 암종 치료 약제로 분류하였으며, 적응증을 기준으로 처방된 환자수가 상대적으로 많은 만성골수성백혈병 및 비소세포폐암에 사용이 허가된 9가지 TKIs를 선택하였다. 결과적으로 만성골수성백혈병의 치료에 승인을 받은 dasatinib, imatinib, nilotinib, radotinib 및 비소세포폐암의 치료에 승인을 받은 afatinib, ceritinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib이 본 연구의 최종 분석 대상에 포함되었다.

실제 사용된 TKIs와 상호작용 조합 파악은 다음의 방식에 따라 진행하였다. 먼저, 2016년도 건강보험심사평가원의 표본 청구자료에서 TKIs와 한 번이라도 함께 처방된 적이 있었던 약품 목록을 전체를 추출하였다. 추출된 약품과 TKIs간의 약물 상호작용을 알아보기 위하여, 9가지 TKIs와 추출된 약품으로 짝이 되는 가능한 모든 약물상호작용조합을 작성하였으며, 해당 조합의 상호작용에 대한 근거를 두 종류의 3차 문헌(Lexicomp[®]와 Micromedex[®])을 통하여 확인하였다. 정보가 확인된 상호작용 조합 가운데, 다음의 기준에 해당하는 조합을 “임상적으로 유의한 조합”으로 정의하여 최종 분석대상으로 하였다; 1) Lexicomp[®]에서 심각도 “X” 혹은 “D”로 분류 또는 2) Micromedex[®]에서 심각도 “Contraindicated” 혹은 “Major”로 분류. 이 가운데, TKIs와 TKIs 사이의 상호작용은 분석 대상에서 제외하였다.

약물상호작용 조합의 분류

최종 분석대상으로 선정된 약물상호작용조합에 대하여, 국내 허가사항에서 제시되고 있는 상호작용의 심각도 및 3차 문헌 정보에서 제시하고 있는 상호작용에 대한 심각도, 근거수준 정보를 파악하였다. 국내 허가사항의 경우, 한가지 성분에 있어서 여러 제품이 사용될 경우 오리지널 제품을 기준으로 하였으며 여러 함량의 제품이 유통될 경우 고함량 제품을 기

준으로 허가정보의 “사용상의 주의사항” 가운데 “다음 환자에는 투여하지 말 것” 또는 “약물상호작용” 항목의 정보를 주로 검토하였다.

상호작용의 심각도는 다음의 기준에 따라 분류하였다. 먼저 국내 허가사항의 경우, “병용 투여를 피해야 한다” 또는 “대체 약물을 선택해야 한다”와 같이 두 약물을 함께 투여하지 않도록 권고하는 문구가 있는 경우에는 “금지”로 분류하였고, “병용 투여 시 주의해야 한다”, “병용 투여 시 이상반응을 모니터링해야 한다”, “병용 투여 시 용량 혹은 투여 간격을 조정해야 한다”와 같이 병용이 불가능하지는 않으나 특별한 주의를 요하는 경우에는 “주의”로 분류하였다. 가능하면 병용 투여를 피해야 하지만, 불가피한 경우에는 용량을 조절하여 사용할 수 있으면 마찬가지로 “주의”로 분류하였다. 병용에 대한 언급이 없거나 단순히 인체 내 약동력학적 영향에 대해서만 언급한 경우에는 “없음”으로 표기하였다. 병용 투여에 관한 권고 사항이 계열로 주어진 항목들(예, CYP 유도제 및 저해제, CYP기질 등)의 경우, 생성된 약물상호작용 조합의 약물이 해당 계열에 포함되는지를 파악하였으며, 계열에 대한 기준은 CYP450 효소의 저해제 및 유도제, P-gp 저해제 등에 대한 포함 여부는 미국 FDA 혹은 일본 MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare)에서 제시한 임상적으로 영향 있는 유도제 및 저해제의 기준을 적용하였다.^{12,13)} “치료역이 좁은 CYP의 기질”과 같이 계열에 해당하는 구체적 약물들을 판단하기 어려운 경우에는 허가사항에서 직접 제시된 예시 약물들에 대해서만 권고 사항을 적용하였다. 이외, QTc 연장 약물이나 서맥 유발 약물과 같은 약물 계열 정보에 대한 기준은 Lexicomp[®]에서 제시하는 기준을 적용하여, 허가사항 포함 여부를 판단하였다. 3차 문헌의 경우, 약물상호작용 정보에 대한 각 정보원에서 제시하는 심각도 분류를 적용하였다. 검색결과 정보가 확인되지 않는 경우에는 “상호작용정보 없음”, 해당 성분에 대한 정보가 확인되지 않는 경우는 “약품정보없음”으로 분류하였다.

약물상호작용조합에 대한 근거 수준은, 두 가지 3차 문헌 (Lexicomp[®]와 Micromedex[®])을 바탕으로 탐색하였으며, 근거 수준은 각 정보원에서 제시하는 기준에 따라 다음과 같이 분류하였다; 1) Lexicomp[®]의 경우, “Excellent”, “Good”, “Fair”, “poor”, 2) Micromedex[®]의 경우, “Excellent”, “Good”, “Fair”, “Unknown”.

약물상호작용의 기전에 따라 약동학적, 약력학적 기전으로 구분하였고, 약동학적 기전의 경우 흡수, 분포, 대사 및 소실의 단계를 구분하였다. 약력학적 기전은 상가작용 또는 길항작용으로 분류하였다.

통계분석

연구대상 TKIs 약물상호작용조합에 대한, 각 정보원이 제시하는 심각도 및 근거수준에 대한 분포는 백분율로 표기하였으며,

근거수준에 대한 분포는 3차 문헌 모두에서 그 정보를 확인할 수 있는 조합에 국한하여 제시하였다. 유통 기간에 따른 상호작용정보의 차이를 확인하기 위하여, 제네릭 의약품이 유통되고 있는 imatinib과 gefitinb군과 유통되고 있지 않은 군으로 나누어 하위 그룹 분석을 시행하였다. 군간 분포 차이에 대한 유의성 검토에는 카이제곱검정을 적용하였으며, 각 정보원의 심각도 및 근거수준은 척도 변수로 이들 등급 분류에 대한 상관성 파악을 위하여, Spearman’s rank correlation test를 시행하였다.^{5,11)} 연관성 분석에는 3차 정보원간 모두에서 상호작용 심각도 및 근거수준을 제시하는 조합에 국한하여 분석하였다. 심각도 연관성 분석을 위해서는 확인된 상호작용조합의 분포를 고려하여, Micromedex[®]에서 “Contraindicated”, “Major”, “Moderate” 또는 “Minor”의 3단계로 재분류하였으며, Lexicomp[®]은 X, D, C 또는 B 또는 A의 3단계로 재분류하였다. 연관성 분석을 위해서는, “Excellent” 또는 “Good”은 근거수준 높음, “Fair”, “Poor” 또는 “Unknown”은 근거수준 낮음으로 분류하여 분석하였다. Spearman 상관계수 값에 따라, 그 연관성을 다음과 같이 판단하였다; 0.9 이상, 매우 높음; 0.7 이상 0.9 미만, 높음; 0.5 이상 0.7 미만, 중등도; 0.3 이상 0.5 미만, 낮음; 0.3 이하, 상관성 없음.¹⁴⁾ 통계적 분석 결과 *p*-value가 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판단하였으며, 분석에는 IBM[®] SPSS statistics 25프로그램을 이용하였다.

연구 결과

2016년 건강보험심사평가원 표본청구자료에서 9가지 TKIs와 함께 처방된 것으로 파악된 약물은 총 799개였으며, 이들 약물을 토대로 생성된 약물상호작용 조합은 총 7191개였다. 이들 가운데, TKI-TKI 조합을 제외한 “임상적으로 유의한 조합”에 해당하는 약물 상호작용 조합은 627개였다. Lexicomp[®]에서는 56개의 조합을 제외한 571개 조합에 대한 정보를 확인할 수 있었고, Micromedex[®]에서는 189개 조합을 제외한 438개 조합에 대한 정보를 확인할 수 있었다. 두 정보원 모두에서 등급 정보를 확인할 수 있는 조합은 382개였다. “약품정보없음”으로 상호작용 정보를 확인할 수 없는 경우는, Lexicomp[®] 8개 조합, Micromedex[®] 106개 조합이었다(Table 1). 국내 허가사항에서 금지 또는 주의에 해당하는 정보를 제시하는 조합은 518개에 해당하였다.

약동학적 상호작용에 해당하는 조합은 325개(51.8%)였으며, 흡수, 대사 및 분포의 변화에 따른 조합은 각각 70개(11.2%), 27개(4.3%), 228개(36.4%)였다. 약력학적 상호작용을 보이는 조합은 302개(48.2%)로 모두 상가작용에 의한 부작용 위험 증가에 해당하였다.

의약정보 정보원 간 정보 비교

전체 627개 조합 가운데, Lexicomp[®]에서 “X” 등급 또는 “D”

등급에 해당하는 조합은 각각 159개(25.4%), 265개(42.3%)였으며, Micromedex[®] 기준 “Contraindicated” 또는 “Major” 등급에 해당하는 조합은 각각 10개(1.6%), 413개(65.9%)에 해당하였다. 두 정보원에서, “Major” 이상이면서 “D” 이상으로 제시되는 조합은 220개였으며, 상호작용 정보가 확인되는 382개 조합의 57.6%에 해당하였다. 한 정보원에서는 “임상적으로 유의한 조합”이면서, Lexicomp[®]에서 “A” 등급 또는 Micromedex[®]에서 “Minor”으로 분류되는 조합은 확인되지 않았다.

제네릭 의약품이 유통되고 있는 TKI에서 Lexicomp[®] 기준 “D” 등급 이상의 정보는 50개(78.2%), Micromedex[®] 기준 “Major” 이상의 정보는 47개(73.4%)였으며, 제네릭 의약품이 유통되지 않는 TKI의 Lexicomp[®] 기준 “D” 등급 이상의 정보는 374개(66.4%), Micromedex[®] 기준 “Major” 이상의 정보는 376개(67.7%)였다. Micromedex[®]에서는 제네릭 의약품 유통 여부에 따른 상호작용정보의 등급 분포가 크게 다르지 않았으나($p=0.07$), Lexicomp[®]에서는 제네릭 의약품이 유통되는 TKI의 경우 심각도 분포가 달랐으며, “X” 등급에 대한 비율이 제

네릭 의약품이 유통되지 않는 TKIs에 비하여 낮은 것을 확인할 수 있었다($p<0.001$) (Table 1).

두 정보원 모두에서 상호작용 심각도를 확인할 수 있는 382개 전체 조합의 상호작용정보 등급에 관한 Spearman 상관계수는 -0.009 ($p=0.861$)였다. 제네릭 의약품이 유통되지 않는 341개 조합에 대한 상관계수는 -0.011 ($p=0.846$)이었으며, 제네릭이 유통되는 41개의 조합에 대해서는 상관성을 평가할 수 없었다. 심각도를 임상적으로 유의한 조합과 그렇지 않은 조합으로 심각도를 두 등급으로 나누어 분석하였을 때에도 -0.160 ($p=0.002$) 상관성을 보이지 않았다(Table 2).

382개 조합에 대하여 근거수준을 비교하였을 때, 각 정보원에서 “Fair”에 해당하는 비율이 81.4, 94.0%로 대부분의 상호작용에 대한 근거수준은 미약한 것으로 파악되었다. Lexicomp[®]의 경우, 제네릭 의약품 유통군 및 미유통군에서 “Good” 이상의 근거수준 조합은 각각 13개(31.7%), 58개(17.0%)로 유통군에서 유의하게 높았으며($p=0.008$), Micromedex[®]의 정보에서는 제네릭 의약품 유통군 및 미유통군에 따른 “Good” 근거수

Table 1. The distribution of severity of drug-drug interaction between drug databases (N=627)

Severity	Lexicomp [®]		Micromedex [®]				
	N (%)	Contraindicated	Major	Moderate	Minor	No DDI information	No drug information
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Overall	627 (100.0)	10 (1.6)	413 (65.9)	15 (2.4)	0 (0.0)	83 (13.2)	106 (16.9)
X	159 (25.4)	3 (1.9)	86 (54.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (17.6)	42 (26.4)
D	265 (42.3)	5 (1.9)	126 (47.5)	15 (5.7)	0 (0.0)	55 (20.8)	64 (24.2)
C	131 (20.9)	2 (1.5)	129 (92.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B	16 (2.6)	0 (0.0)	16 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No DDI information	48 (7.7)	0 (0.0)	48 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No drug information	8 (1.3)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
with generic	64 (100.0)	0 (0.0)	47 (73.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (18.8)	5 (7.8)
X [†]	4 (6.3)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
D [†]	46 (71.9)	0 (0.0)	30 (65.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (26.1)	4 (8.7)
C [†]	8 (12.5)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B [†]	0 (0.0)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -
No DDI information [†]	4 (6.3)	0 (0.0)	4 100.0	0 0.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No drug information [†]	2 (3.1)	0 (0.0)	2 100.0	0 0.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
without generic	563 (100.0)	10 (1.8)	366 (65.0)	15 (2.7)	0 (0.0)	71 (12.6)	101 (17.9)
X [†]	155 (27.5)	3 (1.9)	83 (53.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (18.1)	41 (26.5)
D [†]	219 (38.9)	5 (2.3)	96 (43.8)	15 (6.8)	0 (0.0)	42 (19.6)	60 (27.4)
C [†]	123 (21.8)	2 (1.6)	121 (98.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B [†]	16 (2.8)	0 (0.0)	16 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No DDI information [†]	44 (7.8)	0 (0.0)	44 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No drug information [†]	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Gray area: The severity of DDI combinations was identified with two databases (Total=382, with generic=41, without generic=341).

[†]The distribution of severity of DDI combinations was significantly different between tyrosine kinase inhibitors with generics and without generics in Lexicomp[®] database ($p<0.001$)

DDI: Drug-drug interaction

Table 2. Spearman rank correlation coefficient and 95% confidence interval for the severity and evidence level of drug-drug interaction between drug databases

	Spearman's rank correlation coefficient	p-value
The severity of drug-drug interaction		
Overall; 3 level	-0.009	0.861
Overall; 2 level	-0.160	0.002
With generic; 3 level	-0.011	0.846
With generic; 2 level	-0.178	0.001
The evidence level of drug-drug interaction		
Overall	-0.064	0.209
With generic	-0.076	0.162

준 이상의 조합은 4개(9.8%), 19개(5.6%)로 제네릭 의약품 유통군에서 높은 근거수준의 조합의 비율 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.171$) (Table 3). 두 정보원간의 근거수준에 대한 Spearman 상관계수는 -0.064 ($p=0.209$)였으며, 제네릭 여부에 따라 구분하였을 때에도 상관성이 없는 것으로 확인되었다(Table 2).

국내 허가사항과 의약품 정보원 비교

국내 허가사항 기준, 금기에 해당하는 조합은 95개(15.2%), 주의에 해당하는 조합은 423개(67.5%)였으며 유의한 내용이 확인되지 않거나 관련 내용이 없는 조합은 109개(17.4%)였다. Lexicomp®의 “X” 등급의 상호작용 가운데, 국내 허가사항에서 29.6%는 금기, 64.8%는 주의로 제시되고 있었으며, “D” 등급의 경우 8.3% 금기, 70.9%는 주의로 제시되고 있었다.

Micromedex®의 “Contraindicated” 등급은 국내 허가사항에서 10.0% 금기, 90.0% 주의에 해당하였으며, “Major” 등급은 국내 허가사항에서 18.6% 금기, 61.7% 주의에 해당하였다 (Table 4).

고 찰

본 연구에서는 실제 처방자료에서, 만성골수성백혈병 및 비소세포폐암에 사용되는 9 가지의 TKIs에 대하여 3차 문헌정보를 토대로 임상적으로 유의하다고 분류되는 상호작용 조합 627개에 대한 제공 정보 일치도를 분석하였다. 상호작용 정보의 심각도 및 근거수준에 대한 정보원간 분류는 음의 관계를 보이긴 하였으나, 상관성은 없었다. Cohen's kappa coefficient를 이용하였을 때에도 심각도 -0.065 ($p<0.001$), 근거수준 -0.053 ($p=0.208$)으로 상관성이 없는 경향을 보였다.

대상 약물, 상호작용 조합 선정기준 및 대상 정보원의 차이로 직접적인 비교는 어려우나, 경구항암제와 비항암제간의 상호작용 정보에 대한 정보 비교를 시행한 연구에서는 등급 분류에 대한 Spearman 상관계수 0.49로 낮은 상관성을 보고한 바 있으며,⁵⁾ 4개의 정보원간 상호작용 정보를 비교한 문헌에서는 의약품정보원간 상호작용 등급의 낮은 상관성을 보고하였다(상관계수, 0.55).¹¹⁾ 이들 연구와 비교시, 본 연구에서 정보원간 상관성이 더 낮은 경향을 보인 것은 대상 약물의 차이에 주로 기인할 것으로 생각된다. 본 연구에 포함된 대다수의 TKIs는 아직 제네릭 의약품이 유통되지 않고 있었으며, 허가 연도 역시 2010년도 이후에 해당하는 약물이 6개에 해당하였다. 제네릭이 유통되는 의약품의 상호작용 조합수가 작아, 두 정보

Table 3. The distribution of evidence level of drug-drug interaction between drug databases (N=382)

Level of evidence	Lexicomp®		Micromedex®					
	N	(%)	Excellent		Good		Fair	
			N	(%)	N	(%)	N	(%)
Overall	382	(100.0)	6	(1.6)	17	(4.5)	359	(94.0)
Excellent	0	(0.0)	0	-	0	-	0	-
Good	71	(18.6)	2	(2.8)	0	(0.0)	69	(97.2)
Fair	311	(81.4)	4	(1.3)	17	(5.5)	292	(93.2)
With generic	41	(100.0)	2	(4.9)	2	(4.9)	37	(90.2)
Excellent†	0	(0.0)	0	-	0	-	0	-
Good†	13	(31.7)	1	(7.7)	0	(0.0)	12	(92.3)
Fair†	28	(68.3)	1	(3.6)	2	(100.0)	25	(89.3)
Without generic	341	(100.0)	4	(1.2)	15	(4.4)	323	(94.7)
Excellent†	0	(0.0)	0	-	0	-	0	-
Good†	58	(17.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	57	(98.3)
Fair†	283	(83.0)	3	(1.1)	15	(5.3)	265	(93.6)

†: The distribution of evidence level of DDI combinations was significantly different between tyrosine kinase inhibitors with generics and without generics in Lexicomp® database ($p=0.008$)

Table 4. The distribution of severity of drug-drug interaction between drug database and drug-label (N=627)

Severity	Database		Drug label		
	N	(%)	Contraindication N (%)	Caution N (%)	Others N (%)
			95 (15.2)	423 (67.5)	109 (17.4)
Lexicomp®					
X	159	(25.4)	47 (29.6)	103 (64.8)	9 (5.7)
D	265	(42.3)	22 (8.3)	188 (70.9)	55 (20.8)
C	131	(20.9)	21 (16.0)	94 (71.8)	16 (12.2)
B	16	(2.6)	0 (0.0)	15 (93.8)	1 (6.3)
No DDI information	48	(7.7)	0 (0.0)	21 (43.8)	27 (56.3)
No drug information	8	(1.3)	5 (62.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
Micromedex®					
Contraindicated	10	(1.6)	1 (10.0)	9 (90.0)	0 (0.0)
Major	413	(65.9)	77 (18.6)	255 (61.7)	81 (19.6)
Moderate	15	(2.4)	0 (0.0)	11 (73.3)	4 (26.7)
Minor	0	(0.0)	0 -	0 -	0 -
No DDI information	83	(13.2)	7 (8.4)	61 (73.5)	15 (18.1)
No drug information	106	(16.9)	10 (9.4)	87 (82.1)	9 (8.5)

DDI: drug-drug interaction

원간 상관성 평가를 수행할 수는 없었으나, 382개 조합에 가운데 두 정보원에서 모두 임상적으로 유의한 조합으로 분류되는 비율이 제네릭이 있는 의약품의 경우 80.5%로 제네릭이 유통되지 않는 의약품(54.8%)에 비하여 유의하게 높음을 확인할 수 있었다($p=0.006$). 이러한 경향성은 의약품의 사용기간에 따른 이용가능한 정보의 차이와 관련되어 있을 것으로 생각되며, 이는 항전간제의 임상 사용 기간과 상호작용 정보 심각도의 상관성을 보이는 것을 보고한 결과에서도 이러한 경향을 확인할 수 있다.¹⁵⁾

본 연구와 유사하게, Meslin 등의 연구에서는 처방입력시스템에서 경고가 생성되는 상호작용 조합에 대하여 Micromedex®를 포함하는 3가지 정보원간의 심각도 등급을 비교하였을 때 상관성 없음을 보고하였으며(Krippendorff's α : 0.03, 95% CI: -0.07, 0.14),¹⁶⁾ 항응고제와 효소 유도 작용을 갖는 항전간제와 상호작용에 대한 8개의 정보원간 상관성을 분석한 연구에서도 상관성 없음을 보고하였다.¹⁷⁾ 그러나, 이들 연구에서는 더 많은 정보원을 포함하여 이로 인한 상관성의 차이가 있을 수 있어 직접적인 비교는 어렵다. 상관성 분석을 하지는 않았으나, 3개의 정보원에서 임상적으로 유의한 정신신경용제 상호작용 정보를 비교한 연구에서는 2155개의 조합 가운데, Micromedex®와 Lexicomp® 모두에서 상호작용 정보를 제공하는 조합은 94개에 불과하여,¹⁸⁾ 임상적으로 유의한 정신신경용제에 대한 두 정보원간 분류는 본 연구와 유사하게 상관성이 낮을 것으로 추정된다. 직접적인 비교는 어려우나, 4개 국가의 허가사항에서 확인된 적응증 및 금기 수에 대한 상관성을

보고한 문헌에서는 상대적으로 높은 상관성을 보고하여(Pearson correlation coefficient; 적응증 0.64~0.86, 금기사항 0.40~0.83),¹⁹⁾ 정보의 유형에 따라 정보원간 상관성의 차이가 있을 것으로 추정된다.

Micromedex®에서 “Contraindicated”에 해당하는 조합이 10개(1.6%)에 불과하였으며, Lexicomp®에서 “X”로 분류된 159개 조합 가운데, 단 3개의 조합(1.9%)만이 Micromedex®의 “Contraindicated”에 해당하였으며, 54.1%는 “Major”로 분류되고 있었다. 이를 보았을 때, 상호작용 조합에 대한 금기 분류 기준이 Lexicomp®에 비하여 Micromedex®에서 보다 제한적인 기준을 적용하는 것으로 추정된다. 이는 근거수준을 판단함에 있어서도, Micromedex®에서 “Fair”로 분류되는 비율이 94.0%로 Lexicomp® (81.4%)에 비하여 높았다. 국내 허가사항과 비교하였을 때, 허가사항에서 금기로 분류되는 95개의 조합 가운데 Lexicomp®에서는 47개 조합이 “X” 등급에 해당하였던 반면, Micromedex®에서는 단 1개의 조합만이 “Contraindicated”로 분류된 것도 이러한 경향을 반영하는 결과라 할 수 있다.

“약품정보없음”에 해당하는 조합이 Lexicomp®에서는 8개에 불과하였으며, 571개 조합에 대하여서는 “A” 등급 이상의 상호작용 정보를 확인할 수 있었다. Micromedex®에서는 438개 조합에 대하여 상호작용 정보를 확인할 수 있었던 것과 비교하였을 때, 의약품에 관한 정보는 Lexicomp®에서 더 넓은 범위로 제시하고 있는 것을 추정할 수 있다. 항전간제간의 정보원간 상호작용에 대한 정보 비교를 시행한 이전의 연구에서

도 허가사항을 포함한 다른 정보원에 비하여 Lexicomp®에서 더 많은 수의 상호작용 조합을 확인한 것으로 보고한 바 있으며¹⁵, 정신신경용제에 대한 3 정보원간 상호작용 정보를 비교한 연구에서도 Micromedex®에 비하여 Lexicomp®에서 더 많은 수의 상호작용 정보를 제공함을 확인할 수 있었다.¹⁸⁾

본 연구에서는, TKIs의 상호작용 가운데 임상적으로 유의한 조합만을 대상으로 하였기 때문에, 약물상호작용 정보에 대한 각 정보원의 전체적인 경향을 대표하는 것에는 한계가 있을 수 있으며, 조합 수의 한계로 인하여 제네릭 의약품 유통 유무에 따른 정보원간 근거수준의 상관성을 분석할 수 없었다. 그러나, 본 연구는 실제 처방되었던 약물상호작용의 정보원간 상호작용 정보를 비교하여 제시함으로써, 임상현장에서 접할 가능성이 있는 약물상호작용에 대한 정보를 분석하였는데 그 의의가 있다. 또한, 각 정보원에서 일정 수준 이상의 등급으로 분류되는 상호작용을 대상으로 하였음에도 불구하고 정보의 상관성이 미약하다는 결과는 각 정보원의 자료를 활용함에 있어 더욱 주의가 필요하다는 점을 시사한다고 하겠다.

결 론

TKIs의 상호작용 정보를 확인함에 있어, 정보원간에 상호작용의 심각도 및 근거수준에 대한 분류가 상이하므로 정보를 활용함에 있어 해당 정보 이외에 임상적 상황 등을 포함한 종합적 고려가 필요하다.

감사의 말씀

이 성과는 2019년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2019R1G1A1011055).

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

- van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, *et al.* Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1071-8.
- Bowlin SJ, Xia F, Wang W, Robinson KD, Stanek EJ. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(2):139-48.
- Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-42.
- Hersh LR, Beldowski K, Hajjar ER. Polypharmacy in the Geriatric Oncology Population. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(11):73.
- Wong CM, Ko Y, Chan A. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: profiling and comparison of two drug compendia. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1737-48.
- Kim SH, Suh Y, Ah YM, Jun K, Lee JY. Real-world prevalence of potential drug-drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. *Support Care Cancer*. 2019. doi: 10.1007/s00520-019-05204-2. [Epub ahead of print]
- Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-80.
- Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):110-5.
- van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e315-26.
- Jeong S, Kam G, Li J, *et al.* Assessment of consistency of drug interaction information in drug labels among the US, the UK, China, Japan, and Korea. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):505-14.
- Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):709-14.
- U.S. Food & Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> Accessed February 10, 2020.
- MHLW. Drug interaction guideline for drug development and labeling recommendations (draft for public comment) Available from "file:///C:/Users/IT/Downloads/Japanese_DDI_guideline_(draft)_2014Jan.pdf" Accessed February 10, 2020.
- Alfred P. JDB, Michael K. Ponton. *Social Science Research Design and Statistics: A Practitioner's Guide to Research Methods and IBM SPSS analysis* 2nd edition. Watertree Press LLC
- Ekstein D, Tirosh M, Eyal Y, Eyal S. Drug interactions involving antiepileptic drugs: assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. *Epilepsy Behav*. 2015;44:218-24.
- Meslin SMM, Zheng WY, Day RO, Tay EMY, Baysari MT. Evaluation of clinical relevance of drug-drug interaction alerts prior to implementation. *Appl Clin Inform*. 2018;9(4):849-55.
- Acton EK, Willis AW, Gelfand MA, Kasner SE. Poor concordance among drug compendia for proposed interactions between enzyme-inducing antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(11):1534-8.
- Liu X, Hatton RC, Zhu Y, *et al.* Consistency of psychotropic drug-drug interactions listed in drug monographs. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017;57(6):698-703.e692.
- Yoon D, Song I, Noh Y, Li J, Shin JY. Consistency of listed indications and contraindications between the U.S., the U.K., Japan, and Korea on prescription drug labels. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;98:168-70.