

# 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인

2011



의 약 품 안 전 국

# 목 차

머리말 ..... 4

용어해설 ..... 6

## I. 약물상호작용연구의 일반개요

제 1장 약물상호작용의 정의 및 연구범위 ..... 8

- 1. 약동학적 상호작용 ..... 8
- 2. 약력학적 상호작용 ..... 9
- 3. 약물대사효소에 의한 상호작용 ..... 9
- 4. 수송체에 의한 약물상호작용 ..... 11

제 2장. 약물상호작용연구의 원칙 ..... 15

제 3장 약물상호작용에 영향을 미치는 요인들 ..... 16

- 1. 유전 ..... 16
- 2. 연령 ..... 16
- 3. 성별 ..... 16
- 4. 질병상태 ..... 16
- 5. 사회적 인자 ..... 17
- 6. 식품 ..... 17

## II. In vivo 약물대사/약물상호작용연구: 연구설계, 자료분석/복용량 및 표시기재 방법

제 1장 연구전략 ..... 19

1. In vitro 연구 .....	19
2. 구체적인 In vivo 임상연구 .....	21
3. 집단 약동학 연구 .....	21
<b>제 2장 In vivo 대사약물상호작용연구의 설계 .....</b>	<b>22</b>
1. 연구설계 .....	22
2. 연구집단 .....	24
3. 기질 및 상호작용 약물의 선정 .....	24
4. 투여경로 .....	26
5. 투여용량 결정 .....	27
6. 평가변수 .....	27
7. 표본크기 및 통계적 고려사항 .....	28
<b>제 3장 허가사항 기재(labeling) .....</b>	<b>30</b>
<b>III. 참고문헌 .....</b>	<b>34</b>

## 머 리 말

최근 국내 신약 개발과 새로운 조성의 복합제 개발이 증가됨에 따라 약물상호작용 연구의 중요성이 강조되고 있다. 과거 국내 약물상호작용에 대한 연구와 관심은 외국에 비해 저조하였으나 이러한 추세를 반영하여 국내에서도 약물상호작용 평가를 위한 임상시험이 증가되고 있다.

식품의약품안전청은 신약<sup>1)</sup>의 경우 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에서 「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 제29조제1항 및 제30조제1항에 따른 안전성·유효성 기준 및 시험방법의 심사를 위해 제출하는 자료를 “의약품 국제공통기술문서(CTD, Common Technical Document)”로 작성하여야 한다고 규정하고 있으며, 국제공통기술문서 작성에는 시험약에 대한 「비임상 시험자료」 중 약력학적·약동학적 *in vitro* 및 *in vivo* 약물상호작용시험과 「임상약리학 개요 부분」에서 내인성 요인<sup>2)</sup> 및 외인성 요인<sup>3)</sup>을 고려한 PK 및 다른 의약품 또는 물질과의 임상적으로 의미있는 PD 상호작용에 관한 내용 등을 포함하고 있다.

이 중 국내 신약개발자에게 신약개발 과정에서 시험약물의 대사를 규명하고, 시험약물과 다른 약물과의 상호작용연구가 향후 시험약물의 안전성과 유효성을 적절히 평가하기 위한 방법으로 활용될 수 있도록 지침을 제공하고자 한다.

본 가이드라인은 2004년 발간된 「약물상호작용연구 지침서」 (행정간행물: 11-1470129-000101-14)를 근간으로 미국 (US FDA), 캐나다 (Health Canada), 유럽 (EMA) 및 일본 (NIHS)의 약물상호작용연구에서 고려되는 최신 정보를 반영한 것이다.

본 가이드라인에는 대사에 근거한 약물상호작용, 흡수, 분포 및 배설상호작용에 의해 나타난 약리동태 변화, 수송체(transporter)와 관련된 약물상호 작용에서 고려되어야

---

1) 희귀의약품, 의료용고압가스, 방사성의약품, 수출용의약품, 그 밖에 제외진단용의약품 등 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품은 제외한다.

2) 예를 들어, 나이, 성, 인종, 신장 장애, 간장 장애 등

3) 예를 들어, 흡연, 병용약물, 음식물 등

하는 사항을 주요 내용으로 다루고 있으며, 약물 개발 과정에서 인체 내 상호작용을 예측하고, 상호작용 기전을 규명하는데 유용하게 사용되는 실험동물을 사용한 *in vitro*와 *in vivo* 약물상호작용 연구에 대해서도 설명하고 있다.

본 가이드라인의 내용은 약물상호작용연구에 대한 개념을 반영하고 있으나 법적으로 강제규정의 의미는 없으며, 본 가이드라인에서 사용된 용어는 제안 혹은 권고의 뜻을 가지고 있다.

## 용어해설

기질 (substrate):

특정 효소 또는 운반자에 의해 신진대사 되거나 운반되는 약물을 의미한다. 일반적으로 in vitro 연구에 사용된다.

병용약물 (concomitant drug):

넓은 의미로 이 용어는 다른 약물과 조합으로 사용되는 약물을 의미한다. 좁은 의미로 기본 약물 처치에 추가적으로 사용되는 약물을 의미한다.

단일 대사 효소 약물 (Single-metabolizing enzyme drug):

주로 단일 효소에 의해 대사 되는 약물을 의미한다. 이 부류에 속하는 약품의 경우, 반응이 가능한 효소의 대사활동 내 변화가 약물의 대사 청소능에 큰 영향을 주며 약물상호작용을 일으키는 경향이 있다.

복합(다중) 대사 효소 약물 (Multiple-metabolizing enzyme drug):

두개 이상의 효소에 의해 대사 되는 약물을 의미한다. 대사 약물상호작용의 영향은 단일 대사 효소 약물보다 작다.

상호작용 약물 (interacting drug):

조합으로 사용될 때 다른 약물의 약동학에 영향을 주는 약물을 의미한다. 예를 들면 약물 대사의 억제제 (inhibitors), 유도제 (inducers) 등이 있다.

수송체 (transporter):

P-glycoprotein 과 같이 약물을 생체막(membrane)을 통과해 운반하는 운반자를 의미한다.

피상호작용 약물 (interacted drug):

약동학이 조합 처방에 의해 영향을 받는 약물을 의미한다. 예를 들면 생체내대사가 약물 대사 효소의 억제 또는 유도에 의해 감소되거나 증가되는 약물이다.

표지약물 (marker drug):

특정 약물-신진대사 효소, 운반자 (transporters), 혈장결합단백질 (plasma protein for binding) 등에 특별한 반응을 일으키거나, 그리고 이러한 과정에서 효과적으로 변화를 표지(indicate)할 수 있는 약물을 의미한다. 이 약물은 정량적으로 분석하는 것이 상대적으로 쉽고, 임상시험시 안전하다.

탐색약물 (investigational drug):

약물상호작용을 일으키거나 약물상호작용에 의해 영향 받을 가능성이 조사되고 있는 약물 또는 후보 약물을 의미한다.

소설(elimination): 약물이 체내에서 약물효소 등에 의한 대사 및 배설에 의해 배설되는 것을 의미한다.

# I. 약물상호작용연구의 일반 개요

## 제 1장 약물상호작용의 정의 및 연구 범위

의약품은 종종 다른 약물과 병용 투여되며 이때, 「약물간 상호작용(Drug-Drug Interaction)」도 일부분 발생한다. 약물간 상호작용은 한 약물의 효과 혹은 약동학이 이전에 복용한 혹은 병용 투여된 다른 약물에 의해 달라지는 것으로 설명된다. 약물간 상호작용에 관한 정의는 다양한데, 이 지침에서는 ‘상호작용(interaction)’을 병용 약물 투여,식이 요인 또는 담배나 음주 같은 사회적 습관에 의하여 약물의 약리학 또는 약동학의 변화로 정의하고자 한다.

많은 내적 혹은 외적 요인들이 간 혹은 소장에서의 약물대사를 변형시킬 수 있는데, 이러한 요인들로는 질병의 유무, 병용 투여되는 약물 혹은 자몽주스와 같은 일부 식품들이 해당된다. 다만, 식품들이 대사에 미치는 영향은 상대적으로 일정한 반면, 다른 약물이 병용 투여되는 경우에는 갑자기 대사를 변형시킬 수 있어 특별한 주의가 필요하다.

투여되는 약물이 하나 이상의 대사체로 대사될 때 간 혹은 소장에서의 대사에 미치는 영향은 더욱 복잡하게 된다. 약물의 안전성과 유효성은 모약물 뿐 아니라 활성대사체에 의해서도 결정된다. 즉, 대사체의 형성, 분포 및 배설과도 관련된다는 것이다. 따라서 한 약물의 안전성과 유효성은 그 대사과정을 포함하여 평가되어야 하며, 한 약물에 대한 민감하고 특별한 분석법을 개발해야 한다. 그리고 주요 대사체는 대사와 약물상호작용연구에서 중요하게 다루어져야 할 것이다.

약물상호작용은 그 발현 기전에 따라 약동학적 혹은 약력학적 상호작용으로 분류된다. 약동학적, 약력학적 약물상호작용 모두가 동시에 발생하는 경우도 있고 다양한 약리학적 약물상호작용도 가능하기 때문에 표준 방법론을 제공하는 것은 힘들다. 따라서 주어진 약물에 대한 약리학적 특성 및 임상사용 목적에 따라 상황별로 약동학적 상호작용 가능성으로 접근하는 것이 적절할 것이다.

### 1. 약동학적 상호작용

약동학적 상호작용은 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과정에서 약물상호작용에 의해 약

물 또는 활성대사체의 혈중농도 및 조직분포가 변화하는 현상이다. 약물상호작용의 임상적 유의성을 예측하고 평가하기 위해서는 우선 약물상호작용을 관찰하는 과정에서 약물의 약동학적 특성이 잘 평가되어야 한다. 예를 들어 만약 임상적으로 부적절한 약동학적 약물상호작용이 예상되는 환자에게 약물의 병용 투여 가능성이 있다면, 동물실험을 통해 약물상호작용을 검토할 것인지를 먼저 고려해야 한다.

## 2. 약력학적 상호작용

약력학적 상호작용은 병용 투여한 약물의 효과가 상가(additive)/상승(synergy) 또는 길항(antagonistic)적일 때, 혹은 병용약물이 탐색 약물에 대한 조직의 민감성/반응성을 변화시킬 때 발생하는 현상이다. 이 현상은 종종 임상에서 병용 치료 시 환자에게 유리하게 적용될 수 있다. 약력학적 약물 상호작용을 예측하기 위해서는 주어진 치료 효과를 나타내는 주요 약리학적 효과, 잠재적인 2차 약리학적 효과에 대한 철저한 이해가 필요하다.

비록 임상적으로 유의한 상호작용도 있으나 일반적으로 약물상호작용에 관한 정보는 임상적으로 우려가 되는 유해한 상호작용에 초점을 두고 있다. 특히 치료 범위가 좁은 약물과의 상호작용이거나 혹은 표준 모집단의 약동학적 파라미터와 다른 수치를 가진 환자의 경우 약물상호작용으로 인해 혈액(혈장, 혈청, 전혈) 중 약물농도가 쉽게 변화되어 심각한 이상반응을 초래할 수 있으므로 약물 평가와 임상적용 시 약물상호작용의 특성과 정도를 예측하여 환자에게 부작용이 나타나지 않도록 적절한 노력이 이루어져야 한다.

## 3. 약물대사효소에 의한 상호작용<sup>4)</sup>

작용부위의 약물농도에 의해 나타나는 의도한 혹은 의도하지 않은 효과는 일반적으로 복용량 혹은 혈중농도와 관련될 것이고, 이는 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 의해 영향을 받는다. 약물 혹은 그 대사체의 소실은 일반적으로 간 혹은 장 점막층에 의한 대

---

4) Metabolism-Based Drug-Drug Interaction

사 또는 간이나 신장을 통한 배설에 의해 일어난다. 또한 단백질치료제는 세포표면 수용체와의 특이적 반응 후 표적 세포내 라이소좀에 의한 분해 등의 과정을 통해 소실될 것이다.

간을 통한 약물의 소실은 간 소포체에 있는 Cytochrome P450 효소군(CYP)에 의해 1차적으로 일어나지만 N-acetyl 및 glucuronosyl transferase와 같은 효소군에 의해서도 일어날 수 있다. CYP 효소를 통해 일어나는 과정을 포함한 약물소실의 많은 대사경로들은 함께 투여된 약물에 의해 억제되거나 유도될 수 있다. 약물 혹은 그 대사체의 농도가 혈액이나 조직에서 더 많이 감소 혹은 증가하는 것과 함께 대사적 약물상호작용에서 일어나는 변화들이 약물의 독성을 유발시킬 수 있다. 이러한 체내 농도 변화들은 약물 혹은 활성대사체의 안전성 및 유효성을 변경할 수 있다. 특히, 이러한 효과는 치료영역이 좁은(narrow therapeutic range; NTR) 약물에서 흔히 예상될 수 있으나, HMG CoA reductase 억제제와 같은 비-NTR 약물에서도 나타날 수 있다.

대사에 의한 약물상호작용연구에서는 시험약이 기 허가된 의약품의 대사적 소실과정에 확실하게 영향을 주는지 또는 기 허가된 의약품이 시험약의 대사적 소실 과정에 영향을 주는 지에 대해 연구하는 것이 중요하다. 실제 대사되지 않는 약물이더라도 병용 투여되는 약물의 대사에 중요한 영향을 줄 수 있다. 이러한 이유 때문에 대사에 의한 약물상호작용연구는 대사에 의해 명확하게 소실되지 않는 시험약에 대해서도 연구되어야 한다.

유전적 다형성 혹은 이미 확인된 다른 요소들(예를 들면, 연령, 인종, 성별 등)에 의해 환자들의 대사차이가 있다는 것을 확인하는 것이 결과를 해석하는데 도움을 줄 것이다. 또한 중요한 약물 소실 경로가 없는 사람에게서는 나머지 경로들이 중요하므로, 이들에 대해서도 이해하고 실험해야 할 것이다.

대사에 의한 약물상호작용연구의 중요한 목적은 상호작용이 약물자체의 투여용량 조절이 필요할 정도로 큰지 혹은 투여용량 범위 내 있는 지를 결정하거나 혹은 상호작용에 대한 추가적인 치료모니터링이 요구되는 지를 결정하는 것이다.

병용투여에 의해 체내에서 유해한 영향을 나타낼 수 있는 약물의 경우라도 상호작용하는 약물의 투여용량 조절방법 혹은 상호작용을 피할 수 있는 방법 등의 정보를 알 수 있는 경우 해당 약물이 사용될 수 있을 것이다. 간혹 약물상호작용이 다른 약물의 배설을 감소시키거나 농도를 증가시키기 위해 의도적으로 사용될 수도 있다 (예를 들면, 리토나비어 및 로피나비어).

#### 4. 수송체(transporter)에 의한 약물상호작용

수송체에 의한 상호작용에 관한 연구결과들이 점차 증가하고 있다: 예를 들어 P-glycoprotein(P-gp), organic anion transporter (OAT), organic anion transporting polypeptide (OATP), organic cation transporter (OCT), multidrug resistance-associated protein (MRP) 및 breast cancer resistant protein (BCRP) 등과 같은 수송체 단백질을 억제 혹은 유도하는 연구들이 있다. 수송체에 의한 약물상호작용의 예로는 디곡신 및 퀴니딘 간의 상호작용, 펙소페나딘 및 케토코나졸 (혹은 에리스로마이신), 페니실린 및 프로베네시드, 도페틸라이드 및 시메티딘 간의 상호작용 등이 있다. 다양한 수송체 중에서도 P-gp는 가장 잘 연구되어 있어 약물개발 시 도움이 될 것이다.

Table 1에는 일부 중요한 사람의 수송체와 알려진 기질, 억제약물 및 유도약물들이 정리되어 있다.

Table 1. Major human transporters <sup>(1,2)</sup>

Gene	Aliases	Tissue	Drug Substrate	Inhibition	Inducer
ABCB1	P-gp, MDR1	장, 간, 신장, 뇌, 태반, 부신, 고환	디곡신, 펙소페나딘, 인디나비르, 콜키쿰, 토포테칸, 파클리탁셀	리토나비르, 사이클로스포린, 베라파밀, 에리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 퀴니딘	리팜핀, St John's wort
ABCB4	MDR3	간	디곡신, 파클리탁셀, 빈블라스틴		
ABCB11	BSEP	간	빈블라스틴		
ABCC1	MRP1	장, 간, 신장, 뇌	아데포비어, 인디나비르		
ABCC2	MRP2, CMOAT	장, 간, 신장, 뇌,	인디나비르, 시스플라틴	사이클로스포린	
ABCC3	MRP3, CMOAT2	장, 간, 신장, 태반, 부신	에토포사이드, 메토틀렉세이트, 테노포사이드		
ABCC4	MRP4				
ABCC5	MRP5				
ABCC6	MRP6	간, 신장	시스플라틴, 다우노루비신		
ABCG2	BCRP	장, 간, 유방, 태반	다우노루비신, 독소루비신, 토포테칸, 로수바스타틴, 설파살라진	제피티니브	
SLCO1B1	OATP1B1, OATP-C, OATO2	간	리팜핀, 로수바스타틴, 메토틀렉세이트, 프라바스타틴, 티록신	사이클로스포린, 리팜핀	
SLCO1B1	OATP1B3, OATP8	간	디곡신, 메토틀렉세이트, 리팜핀		
SLCO2B1	SLC21A9, OATP-B	장, 간, 신장, 뇌	프라바스타틴		

Gene	Aliases	Tissue	Drug Substrate	Inhibition	Inducer
SLC10A1	NTCP	간, 췌장	로수바스타틴		
SLC10A2	ASBT	회장, 신장, 담관			
SLC15A1	PEPT1	장, 신장	암피실린 아목시실린, 캡토프릴, 발라시클로비르		
SLC15A2	PEPT2	신장	암피실린 아목시실린, 캡토프릴, 발라시클로비르		
SLC22A1	OCT-1	간	아시클로버, 아만타딘, 데시프라민, 젠싸이클로버 메트포르민	디소피라미드, 미다졸람, 펜포르민, 페녹시벤자민, 퀴니딘, 리토나비르, 베라파밀	
SLC22A2	OCT2	신장, 뇌	아만타딘 시메티딘, 메만틴	데시프라민, 페녹시벤자민 퀴니딘	
SLC22A3	OCT3	골격근, 간, 태반, 신장, 심장	시메티딘	데시프라민, 프라조신, 페녹시벤자민	
SLC22A4	OCTN1	신장, 골격근, 태반, 전립선, 심장	퀴니딘, 베라파밀		
SLC22A5	OCTN2	신장, 골격근 전립선, 폐, 췌장, 심장 소장, 간	퀴니딘,		
SLC22A6	OAT1	신장, 뇌	아시클로버, 아데포비어, 메토티렉세이트, 지도부딘	프로베네시드 세파드록실 세파만돌 세파졸린	
SLC22A7	OAT2	간, 신장	지도부진		
SLC22A8	OAT3	신장, 뇌	시메티딘, 메토티렉세이트, 지도부딘	프로베네시드 세파드록실 세파만돌 세파졸린	

(1)본 목록은 완전하지 않다. 최신 목록을 찾아보고 싶은 경우에는 다음의 링크를 참고하도록 한다 :

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

(2) ABC: ATP-binding cassette transporter superfamily; SLC: solute-linked carrier transporter family; SLCO: solute-linked carrier organic anion transporter family; MDR1:multi-drug resistance; MRP: multi-dreg resistance related protein; BSEP: bile salt export pump; BCRP: breast cancer resistance protein; OAT: organic anion transporter; OCT: organic cation transporter; NTCP: sodium taurocholate co-transporting polypeptide; ASBT: apical sodium-dependent bile salt transporter

약물상호작용은 다양한 투여경로에서 발생할 수 있으며, 이런 모든 상호작용이 연구범위에 포함될 수 있다. 하지만, 본 지침서에는 주로 경구투여 시 발생할 수 있는 약물상호작용을 위주로 다루고 있다. 다양한 투여 경로에 의한 약물상호작용에 대한 연구를 진행할 경우에는 본 지침서의 내용을 적절히 참고해야 할 것이다.

한편, 약물 개발과정에서의 약물상호작용 평가를 위해서는 약물의 기본 특성을 잘 나타낼 수 있는 적절하고, 체계적이며, 단계적인 접근이 필요하다. 특히 약물 각각의 특성을 고려해서 상황별로 정확한 판단을 내리는 것이 필요한데, 이는 유해한 약물상호작용을 일으킬 가능성이 높은 약물의 개발을 초기에 방지함으로써 경제적, 효율적 약물 개발을 유도할 뿐 아니라, 전문가에게 올바른 정보를 제공하여 약물로 인한 부작용을 감소시키고 적절한 약물 사용을 촉진시킬 수 있을 것이다.

## 제 2장 약물상호작용 연구의 원칙

약물상호작용은 개발 중인 신약, 기 허가된 의약품, 병용 투여약물 등 모든 관점에서 고려되어야 한다.

상호작용은 상호작용을 일으키는 약물(상호작용 약물 interacting drug; precipitant drug)과 상호작용에 의해 영향을 받는 약물(피상호작용 약물 interacted drug; object drug) 모두의 관점에서 고려되어야 한다.

병용요법에 사용된 약물 또는 다른 약물과 병용 투여될 가능성이 높은 약물에 대한 비임상-약리학, -독성학 및 -약동학 연구 결과를 바탕으로 상호작용의 발생가능성과 약물의 임상적 안전성·유효성에 대한 영향을 철저히 고찰해야 한다.

필요한 경우, 상호작용 가능성 검사 및 약물치료에 대한 상호작용의 영향을 평가하려는 목적으로 비임상 또는 임상 약물상호작용 연구를 수행해야 한다. 심각한 이상반응을 유발할 수 있는 약물은 특별한 주의가 필요하다.

혈장 내 모약물의 농도가 낮고, 대부분 대사체로 존재할 경우 주요대사체가 혈장 내에서 약물상호작용을 유발시키기에 충분한 농도로 존재할 가능성에 대해서도 검토해야 한다.

약물 각각에 따라 물리·화학적 특성, 약리작용, 약동학 그리고 임상적 용도가 다르기 때문에 약물상호작용 연구의 절차는 탐색 약물의 특성과 본 지침서에서 제시된 원칙에 의해서 적절히 선택되어야 한다. 본 지침서는 현재 사용 가능한 정보에 기초하고 있으므로 향후 의·약학 및 기술의 발전에 따라 새로운 방법을 지속적으로 수용하는 것이 바람직하다.

임상 연구 수행에 앞서서 약동학적 관점에서 약물상호작용의 요인이 될 수 있는 기본 요소들을 적절히 검토해야 한다.

또한 다른 약물과의 병용투여로 인해 유발될 수 있는 이상반응에 관한 정보가 조사되어야 한다.

상호작용연구의 필요성 판단 여부, 연구수행 시기 및 연구 설계에 관한 의사결정은 후보 약물의 임상개발 단계에서의 정보, 목표 적응증, 치료와 안전성 범위 및 추정 병용투여 빈도 등을 기초로 수행되어야 한다.

임상 약물상호작용연구는 임상시험관리기준(GCP)에 따라 수행되어야 한다.

## 제 3장 약물상호작용에 영향을 미치는 요인들

약물상호작용은 아래와 같은 여러 인자들에 의해 영향을 받을 수 있다.

### 1. 유전

많은 약물 대사효소들(예를 들면, CYP2D6, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C9, 그리고 N-acetyltransferase)은 유전적 다형성으로 인해 개체간 효소의 기질 대사 능력에 차이가 있다.

연구를 통해 일부 유전적 다형성이 특정 인종에서 증가된다는 결과들이 보고되고 있다. 예를 들면 CYP2D6가 부족한 약대사자(poor metabolizer; PM)는 백인의 경우 5-10%이나 아시아인에서는 단지 1-2%만이 나타난다. 반대로 CYP2C19이 부족한 약대사자는 아시아인에서 18-22%를 나타나지만 백인에서는 2-6%만이 나타난다.

### 2. 연령

약동학적 약물상호작용의 양상과 임상 결과는 연령 의존적일 수도 있다. 신생아는 간과 신장기능이 미성숙하여 간에서의 약물대사와 신장 배설이 줄어든다고 알려져 있다. 성인의 경우 흡수, 간 대사, 신장 배설, 분포용적 등에서 나이와 연관되어 약물상호작용이 영향을 받을 수 있다.

### 3. 성별

특정 약물 연구에서 남성과 여성 환자사이의 성별차로 인하여 생체이용률, 분포용적, 약물대사효소 활성, 신장 배설 등의 약동학적 파라미터와 약력학적 평가변수가 일치하지 않음을 볼 수 있다. 약물상호작용연구에서 남성과 여성 환자 사이의 뚜렷한 차이를 보기 위해 체중 등의 약동학 변수를 표준화하기도 한다.

### 4. 질병상태

간 손상이 약물상호작용의 양상과 임상적 결과에 미치는 영향은 복잡적이며 예측하기 어렵다. 신질환자의 경우에는 약물소실과정에 관련된 배설이 본연의 기능을 하지 못하기 때문에 약물상호작용의 위험이 증가한다.

## 5. 사회적 인자

담배 연기는 CYP1A1, CYP1A2 및 CYP2E1 효소를 유도할 수 있다. 만성적인 알코올 섭취는 CYP2E1의 유도를 초래한다.

## 6. 식품

자몽주스는 장내 점막층에 존재하는 CYP3A4를 억제할 가능성이 있다.

십자화과 야채(예를 들어 케일, 브로콜리, 배추, 양배추, 겨자, 방울양배추, 콜리플라워 등) 및 타서 검게 그을린 육류에 함유된 탄화수소는 CYP1A2를 유도한다.

음식에 함유된 칼슘은 테트라사이클린과 플루오로퀴놀론 같은 약물과 킬레이트를 형성한다.

## **II. *In vivo* 약물대사/약물상호작용연구: 연구설계, 자료 분석/복용량 및 표시기재 방법**

## 제 1장. 연구전략

약물개발은 다음 단계 연구를 위한 지침을 줄 수 있는 정보를 제공하거나 중요 문제의 역점을 두어 충분히 다룰 수 있는 초기 *in vitro* 및 *in vivo* 연구순서를 따라야 한다. 최적의 조건으로는 연구 순서가 *in vitro* 연구에서 *in vivo* 연구로 이어지도록 계획되어야 한다. 많은 경우에서, 초기 *in vitro* 혹은 초기 임상시험연구에서 약물 상호작용이 나타나지 않았다는 결과들은 그 다음 임상연구의 필요성을 배제시킬 수 있다. 초기 연구는 약물이 1차적으로 배설 혹은 대사 (이 경우에는 기본적인 대사경로의 확인이 필요함)에 의해 소실되는지 여부를 조사해야 한다. 적절한 *in vitro* probes를 사용하고 초기 *in vivo* 연구를 위한 시험약물을 신중히 선정하여 약물개발의 초기단계에서 약물상호작용 발생 가능성을 연구하고, 관찰된 상호작용에 대해서는 이후 과정에서 필요시 추가연구를 수행한다. 이러한 초기연구들은 일반인, 특정 집단 및 개인에 대한 용량, 농도 및 반응상관성에 대한 정보를 제공할 수 있고, 이것은 약물상호작용의 결과를 해석하는데 도움이 될 것이다.

### 1. *In vitro* 연구

*In vitro*의 연구와 *in vivo*의 대사/약물상호작용 연구결과의 상관성에 대한 이해도가 꾸준히 성장하고 있다. *in vitro* 연구는 종종 대사경로의 중요성과 이 대사경로를 통해 일어날 수 있는 약물간 상호작용을 배제시켜 결과적으로 *in vivo* 시험이 불필요하다고 판단케 할 수 있는 적절한 스크리닝 장치로 사용된다. 이 경우는 제대로 입증되어진 실험방법 및 적합한 기질/상호작용하는 약물 농도에 근거해야 한다.

예를 들어 만약 치료약물농도에서 적절한 *in vitro* 연구를 한 결과 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 혹은 CYP3A 효소계가 시험약을 대사하지 못한다는 결과가 나왔다면, 시험약물의 소실에서 CYP2D6 억제제 혹은 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A 억제제/유도제의 효과를 평가하기 위한 임상연구는 필요하지 않을 것이다.

또한 만약 *in vitro* 연구에서 시험약이 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 혹은 CYP3A 대사를 억제하지 못한다는 결과를 보여준다면, 그 다음에 해당되는 시험약물과 앞의 CYP 효소에 의해 소실되는 병용투여 약물과의 *in vivo* 억제효과 상호작용연구(*in vivo* inhibition-based interaction study)는 필요하지 않을 것이다.

Figure 1에서는 *in vivo* 상호작용연구가 *in vitro* 대사, 억제 및 유도와 *in vivo* 대사 자료에 근거하여 결정할 수 있도록 보여주는 결정흐름도(decision tree)를 보여주고 있다.

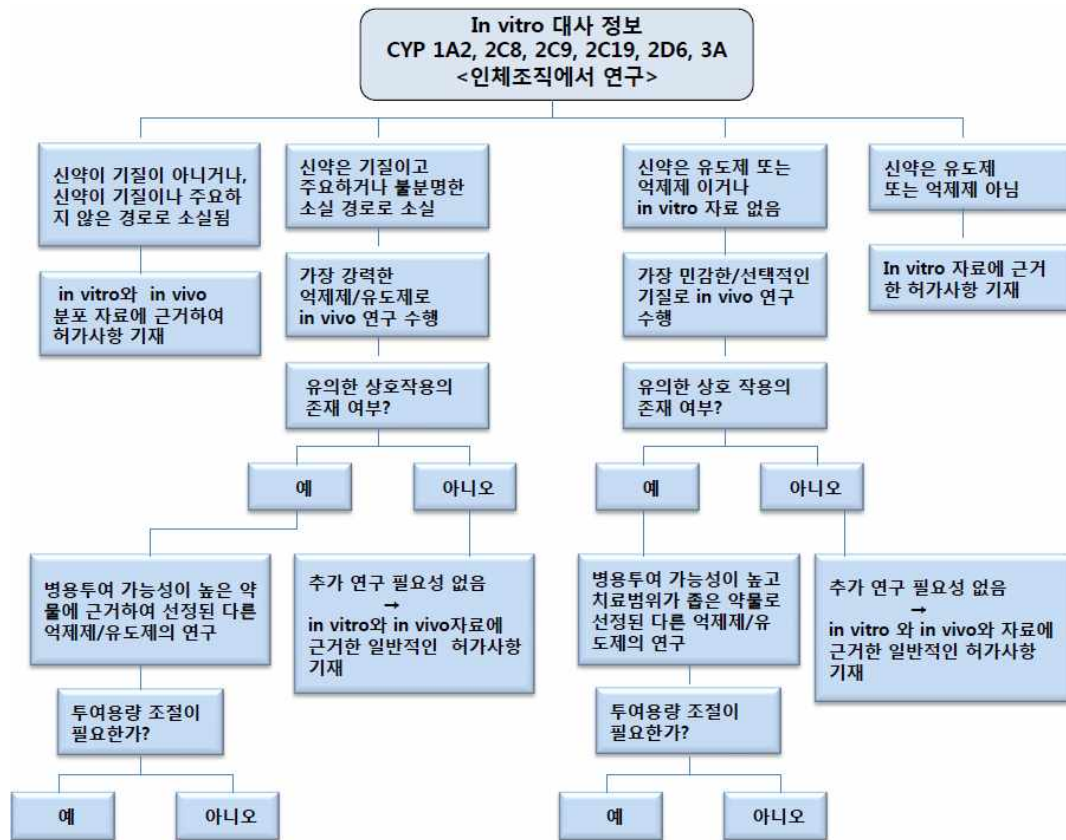


Figure 1. CYP에 근거한 약물상호작용: 의사결정 과정

신약 : NME (New molecular entity) , \* 추가적인 집단약동학 분석자료가 전반적인 평가를 뒷받침할 수 있다.

CYP2D6효소는 유도되는 것으로 보이지 않는다. 최근 자료에서는 CYP2C, CYP2B 및 ABCB1(P-gp) 수송체가 CYP3A와 동시에 유도되는 것을 보여주고 있다. CYP3A는 알려진 모든 co-inducer에 민감하다고 알려져있다. 따라서 시험약물이 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A를 유도하는 지를 평가하기 위해 초기 *in vitro* 유도시험은 CYP1A2와 CYP3A만을 포함할 수 있다. 만약 *in vitro* 연구에서 시험약물이 CYP3A 대사를 유도하지 않는다면, CYP2C/CYP2B 및 CYP3A에 의해 소실되는 병용

약물과 시험약물의 *in vivo* 유도에 근거한 상호작용연구는 필요하지 않을 것이다.

CYP2B6에 의한 약물상호작용은 중요한 상호작용으로 알려져 있다. 필요한 경우 이 효소에 대한 *in vitro* 평가가 수행될 수 있다. CYP2A6 및 CYP2E1을 포함한 다른 CYP 효소는 임상적으로 중요한 약물상호작용에는 포함되지 않지만 필요한 경우 고려되어야 한다.

## 2. 구체적인 *In vivo* 임상연구

적절하게 설계된 약동학 연구는 주로 약물개발 초기단계에서 수행되며, 이를 통해 약물의 체내소실을 위한 대사경로, 전체 약물 체내 소실에서 대사의 기여도 및 대사에 의한 약물상호작용 등에 관한 중요한 정보를 얻을 수 있다. *In vitro* 연구로부터 얻어진 정보와 함께 이러한 *in vivo* 약동학 연구는 허가사항 (Labeling) 기재를 위한 기초 자료가 될 수 있다.

## 3. 집단 약동학 연구

신약개발 후반부에 수행되는 임상연구에서 수집되는 혈액시료로부터 집단 약동학적 분석 결과를 얻을 수 있으며, 이는 알려진 혹은 새롭게 확인된 상호작용의 임상적 중요성을 확인하고 투여용량 조절에 대한 권고사항을 제공하는데 가치가 있다. 이러한 자료의 분석 혹은 기술적 시험을 통해 예상하지 못한 약물상호작용을 확인할 수 있다.

약물상호작용이 *in vitro* 연구에 의해 제시되는 경우, 집단 약동학 자료를 통해 약동학적 약물상호작용을 확인할 수 있다. 그러나, 약물상호작용을 확인하기 위한 sparse sampling 전략의 검정력은 아직 확립되지 않았으며, 약물상호작용을 평가하기 위한 *in vitro* 및 *in vivo* 연구 결과에서 확인된 약물상호작용 자료가 없는 경우 집단 약동학 분석 자료를 사용하는 것은 적합하지 않을 수 있다. 따라서 적절한 정보를 얻기 위해서는 집단 약동학 연구의 과정 및 시료수집이 주의깊게 설계되어야 한다.

## 제 2장. *In vivo* 대사 약물상호작용연구의 설계

만약 *in vitro* 연구결과 및 기타 다른 정보에 의해 *in vivo* 대사약물상호작용 연구의 필요성이 제안된다면, 다음 사항이 고려되어야 한다. 아래 내용에서 기질(substrate: S)은 다른 약물(상호작용하는 약물: I)에 의해 노출이 변화하는지를 결정하기 위한 연구 약물을 의미한다. 연구목적에 따라 기질과 상호작용약물은 시험약이거나 혹은 승인된 약물일 수 있다.

### 1. 연구설계

*In vivo* 대사약물상호작용 연구는 일반적으로 상호작용하는 약물이 있을 때와 없을 때의 기질농도를 비교하도록 설계된다. 특정 연구는 많은 의문사항 및 임상 목적을 고려하여 설계되므로 약물상호작용연구를 위한 정확한 연구 설계는 정의될 수 없다.

연구는 무작위 배정·교차시험(예를 들어, S 투여 후 S+I 투여 및 S+I 투여 후 S 투여), 단일 순서·교차시험(예를 들어, S 투여 후 S+I 투여 또는 그 반대), 혹은 평행군 시험(시험군 S, 대조군 S+I) 설계를 사용할 수 있다.

기질과 상호작용약물에 대한 가능한 용량 조합이 사용될 수 있다: 단일용량/단일용량, 단일용량/다수의 용량, 다수의 용량/단일용량 및 다수의 용량/다수의 용량. 이들 중 하나의 선택 또는 다른 연구 설계의 선택은 기질과 상호작용약물에 대한 다양한 인자에 의해 결정된다; (1) 기질 및/혹은 상호작용약물의 단기간 또는 장기간의 사용, (2) 좁은 치료역을 가진 약물 여부에 따른 안전성의 고려, (3) 기질 및 상호작용약물의 약동학 및 약력학적 성질, (4) 유도 및 억제에 대한 평가.

억제/유도약물 및 기질은 이들 약물의 노출이 임상적 사용에서 상관성이 있는지를 위해 투여되어야 한다. 다음 사항을 고려하는 것이 유용할 것이다:

- 약동학적 측정 및 지표들이 임상적으로 중요한 대사경로 및 약물상호작용을 확인하는데 사용될 것이다. 이러한 연구결과들의 해석은 일반 인구집단, 소집단 혹은 개인에

게서 원하는 혹은 원하지 않는 약물효과에 대한 용량/농도와 농도/반응에 대한 이해에 도움을 줄 것이다. 어떤 경우에는 약동학적 측정/지표보다 다른 평가변수가 유용할 것이다.

- 기질과 상호작용약물 모두가 만성적으로 장기간 복용해야 할 경우, 기질을 항정상태까지 투여하며 복용 간격 동안 하나이상의 혈중 시료를 수집한 후, 여러 용량의 상호작용하는 약물을 투여하고 다시 동일 간격 동안 기질 및 상호작용약물 모두 측정하기 위해 혈액을 채취한다. 이것이 단일 순서, 교차 시험 설계의 예이다.

- 억제 혹은 유도 연구인지에 따라 평가변수 관찰결과의 수집이전에 항정상태에서의 시간이 결정된다. 유도제(inducers)는 효과를 나타내기 위해 며칠 혹은 그 이상의 기간이 필요한 반면, 억제제는 일반적으로 더 빠르게 그 효과를 발휘한다. 이러한 이유로 만약 유도가 평가되어야 한다면, 기질 및 상호작용 약물이 항정상태에 도달한 후 더 긴 기간동안 연구가 수행되어야 한다.

- 항정상태 도달이 중요하고 기질 혹은 상호작용약물 및 그들의 대사체가 긴 반감기를 가질 때에는 특별한 접근법이 사용되어야 한다. 이들은 무작위 배정, 교차연구 설계 보다는 단일 순서, 교차시험 또는 평행군 시험 설계를 선택하고 더 빨리 항정상태에 도달시키기 위해 부하용량을 사용하는 것 등을 포함한다.

- 기질 혹은 상호작용약물이 항정상태에서 연구될 때, 약물 및 그 대사체에 대해 항정상태 근처에서 기록을 하는 것이 중요하다. 시료가 수집되는 기간 동안 시료를 수집함으로써 기록될 수 있다. 이것은 대사체 및 모약물 모두에 대해 중요한데, 특히 대사체의 반감기가 모약물보다 더 긴 경우와 모약물 및 대사체가 대사적 억제제 혹은 유도제일 경우 특히 중요하다.

- 만약 약력학적 평가변수(예: 비뿔림을 야기하기 쉬운 이상반응)가 상호작용 평가시 중요하지 않다면 연구는 일반적으로 공개연구(비맹검연구)로 수행될 수 있다.

- 빠르고 가역적인 억제제에 대해서는 연구 설계 시 민감성을 높이기 위해 시험당일에 기질과 동시에 혹은 기질보다 바로 앞에 상호작용 약물을 투여해야 한다.

- 만약 병용 처방되는 두가지 약물이 다른 한가지 약물에 대한 약물상호작용의 영향이 평가되어야 한다면 단일시험 또는 두개로 분리된 시험을 통해 수행되어야 한다.

이 경우, 무작위배정 3기 교차시험, 평행군 시험 및 단일순서교차 시험 설계 등이 선택될 수 있다.

## 2. 연구집단

임상 약물상호작용연구는 일반적으로 건강한 지원자들 혹은 일반 집단으로부터 모집된 지원자들을 대상으로 수행될 것이며, 이 집단에서의 결과는 그 약물이 사용되는 환자 집단에서의 발견을 예측하여야 한다.

특정 상황에서는 시험약물이 투여될 환자집단에서 선택된 피험자로부터 도출된 연구는 다음과 같은 장점을 가지고 있다; 건강한 피험자에서는 나타나지 않는 약력학적 평가변수에 대한 연구가 가능하게 하며, 건강한 피험자에서 나온 결과로부터 외삽의 필요성을 줄인다.

환자 혹은 건강한/일반 피험자를 대상으로 한 연구에서 유전적으로 결정된 대사적 다형성을 확인하기 위해 표현형 혹은 유전형을 결정하는 과정은 CYP2D6 및 CYP2C19과 같은 다형성을 가진 효소의 효과를 평가하는데 중요하다.

## 3. 기질 및 상호작용 약물의 선정

### 1) CYP 효소 억제제 또는 유도제로서의 탐색약물

병용투여가 예상되거나 상호작용의 임상적 결과가 우려되는 기존의 승인된 약물(디옥신, 하이드로클로로티아자이드)에 대해 초점을 둔 초기 접근법과는 달리 최근에는 약물 상호작용의 기전에 근거한 이해로 특수한 약물 상호작용 연구에 대하여 전반적인 접근을 가능케 하고 동 연구로부터 결론을 도출할 수 있게 한다.

상호작용하는 약물로서 탐색약물을 연구하는 데 있어 초기 *in vivo* 연구를 위한 기질(승인된 약물)의 선택은 상호작용약물에 의해 영향을 받는 CYP 효소에 의존한다.

예를 들어 억제시험에서, 기질은 일반적으로 약동학이 상호작용하는 탐색약물의 능력을 평가하기 위해 효소시스템에서 기존의 알려진 특이적 억제제와의 병용투여에 의해 확실하게 변경되어야 하는 약물을 선택해야 한다(즉 매우 민감한 기질이 선택되어야 함). 이러한 기질의 예는 (1) CYP3A에 대한 midazolam, buspirone, felodipine, simvastatin 혹은 lovastatin (2) CYP1A2에 대한 theophylline (3) CYP2C9에 대한 warfarin (4) CYP2D6에 대한 desipramine 등이 있으며 Table 2에서 보여주고 있다.

만약 초기연구가 억제에 대해 양성결과라면, 다른 기질에 대한 추가연구는 예상되는 가능한 병용투여에 근거하여 기질의 범위를 대표할 수 있는 유용한 자료가 될 것이다. 예를 들어 CYP3A4와 상호작용하는 탐색약물에 대한 추가연구를 위한 기질로 가능한 약물은 dihydropyridine calcium channel blockers 및 triazolobenzodiazepines일 것이며, CYP2D를 억제하는 탐색약물에 대한 추가연구의 기질로는 netoprolol이 포함될 수 있을 것이다. 만약 초기 연구가 대부분의 민감한 기질들에 대해 효과가 없다면 덜 민감한 기질들이 또한 영향을 받지 않을 것임을 추측할 수 있다.

## 2) CYP 효소 기질로서의 탐색약물

탐색약물의 대사가 억제되거나 혹은 유도되는 지 여부를 위한 연구에서 상호작용 약물의 선택은 탐색약물을 대사하는 효소시스템을 확인하는 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에 근거해야 한다. 그 다음으로 상호작용약물의 선택은 조사 중에 기존의 알려진 중요한 대사경로의 억제제에 근거해야 한다. 예를 들어 만약 탐색약물이 CYP3A4에 의해 대사되고, 이 효소의 기여도가 약물의 전반적인 소실에서 상당한 부분을 차지한다면 억제제 및 유도제로 각각 ketoconazole 및 rifampin이 선택될 수 있는데 이는 CYP3A4 대사에서 이들 상호작용 약물들의 실제적인 효과 때문이다(즉 이 약물이 효과를 확인하는데 있어 가장 민감한 약물임을 의미한다).

만약 연구결과가 음성이라면 그 다음에는 대사경로에 대해 임상적으로 중요한 약물 상호작용이 없음이 입증되어야 할 것이다. 만약 강력하고 특별한 억제제/유도제의 임상연구가 양성 결과이고 개발자가 다른 다소 덜 강력한 특별 억제제 혹은 유도제와의 상호작용이 없다는 것을 주장하기를 원하거나 혹은 복용량 조정에 대한 조언을 원한다면, 일반적으로 추가적인 임상연구들이 권고될 것이다. 어떤 기허가 약물들은 상호

작용하는 약물로서 적절한 선택이 아닐 수 있다. 예를 들어 cimetidine은 다양한 대사경로로 뿐 아니라 특정 약물 수송체들을 억제하기 때문에 어떤 특정 경로를 억제하기 위한 대표적인 약물로 최적의 선택은 아니다.

표2. 약물상호작용연구에 권장되는 특정 CYP효소에 대한 in vivo 기질, 억제제 및 유도제의 예 (경구투여제)<sup>(1,2)</sup>

CYP	기질	억제제	유도제
1A2	theophylline, caffeine	fluvoxamine	smokers versus non-smokers <sup>(3)</sup>
2B6	efavirenz		rifampin
2C8	repaglinide, rosiglitazone	gemfibrozil	rifampin
2C9	warfarin, tolbutamide	fluconazole, amiodarone (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	rifampin
2C19	omeprazole, esoprazole, lansoprazole, pantoprazole	omeprazole, fluvoxamine, moclobemide (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	rifampin
2D6	desipramine, dextromethorphan, atomoxetine	paroxetine, quinidine, fluoxetine (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	none identified
2E1	chlorzoxazone	disulfiram	ethanol
3A4/ 3A5	midazolam, buspirone, felodipine, lovastatin, eletriotan, sildenafil, simvastatin, triazolam	atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin	rifampin, carbamazepine

(1) 이 표에 기재된 특정 CYP 효소에 대한 기질은 해당 CYP 효소 억제제와 병용시 혈장 AUC값이 **2배 이상 증가**된 약물이다. ; CYP3A에 대해서는 혈장 AUC값이 **5배 이상 증가**한 약물만 기재하였다. 기재된 억제제는 해당 CYP효소의 기질의 AUC값을 2배 이상 증가시킨 약물만 기재하였다. CYP3A 억제제에 대해서는 CYP3A 기질의 AUC값을 5배 이상 증가시킨 약물만 기재하였다. 기재된 유도제는 해당 CYP 효소의 기질의 혈장 AUC값을 30% 이상 감소시키는 약물이다.

(2) 이 목록은 완전한 목록이 아니다. 최신 목록을 찾아보고 싶은 경우에는 다음 링크를 참조한다.  
<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

(3) 적절한 경우 비흡연자와 비교하여 흡연자에 대한 임상시험이 실시될 수 있다(유도제와의 상호작용연구 대신).

(4) 적절한 경우 특정 CYP 효소에 대한 정상 대사자(extensive metabolizer, EM)와 비교하여 약대사자(poor metabolizer, PM)과에서 임상시험이 실시될 수 있다(억제제와의 상호작용연구 대신).

#### 4. 투여 경로

대사에 의한 약물상호작용 연구에서 투여경로의 선택은 중요하다. 상호작용약물 혹은 기질로서 사용된 시험약물에 대해 투여경로는 일반적으로 제품허가사항에 기재될 것 중 하나이어야 한다. 여러 경로가 개발되어야 할 경우 예상되는 상호작용의 기전, 모약물 및 대사체의 농도-시간 프로파일의 유사성에 근거해서 모든 경로에 대한 대사적 약물상호작용연구 수행의 필요성이 결정되어야 한다. 만약 경구 제제만 허가된다면 정맥주사용 제제에 대한 연구는 필요하지 않을 것이지만, 경구 및 정맥주사용 용량에 대한 정보는 흡수 및 초회통과효과의 변화가 약물상호작용에서 관찰되는 전반적 효

과변화에 대한 기여 정도를 구분하는데 도움이 될 것이다. 간혹 어떤 투여 경로들은 연구 결과의 활용성을 낮출 수 있다. 예를 들어 정맥투여로 진행한 연구는 높은 추출률(high extraction ratio)을 보이는 기질 또는 소장의 CYP 3A4 활성이 생체이용률을 현저히 변형시켜서 낮은 간 추출 약물(low hepatic extraction drug)에 대해서는 상호작용을 나타내지 않을 것이다. 승인된 기질 혹은 상호작용 약물의 투여경로는 시판되고 있는 제형에 의해 좌우될 것이다.

## 5. 투여용량 결정

기질(시험약 혹은 기허가된 약물)과 상호작용약물(시험약 혹은 기허가된 약물)에 대한 상호작용의 연구는 중요하다. 이러한 이유로 시험약물은 계획된 또는 승인된 최대용량이 투여되어야 하며 최단 간격으로 투여되어야 한다. 일부 경우에는 기질의 안전성 및 상호작용약물 효과의 민감성 때문에, 기질에 대한 용량으로 임상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량이 제안될 것이다.

## 6. 평가변수

### 1) 약동학적 평가변수(endpoints)

기질 평가시 다음의 분석과 파라미터가 권고된다: (a) AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 및 기타 적절한 평가변수, (b) 청소율(clearance), 분포용적 및 반감기 등 약동학적 파라미터. 어떤 경우, 이러한 분석은 약물상호작용 연구에서 억제제 또는 유도제에 대한 평가에서 이용될 것이다. 부가적인 분석이 약물상호작용이 일어나기 이전 및 약물상호작용이 일어나는 동안에 항정상태에 도달하기에 적절한 용법·용량을 결정하기 위한 연구(예를 들어 최저 농도 C<sub>min</sub>)에 도움이 될 수 있다. 어떤 경우에는 투여용량, 혈중농도와 반응간의 상관성에 대한 이해는 약동학 분석 및 파라미터에 활용될 수 있다. 예를 들어 만약 임상 결과가 최고 농도와 밀접하게 관련된다면 C<sub>max</sub> 또는 다른 초기 반응 측정이 적절할 수 있다. 반대로 임상 결과가 흡수 정도와 더 관련된다면, AUC에 대한 분석이 선호될 것이다. 샘플링 횟수는 모약물 및 대사체의 분석 및 지표에 대한 정량 분석이 가능할 정도로 충분해야 한다. 또한 기질(시험약 또는 기허가된 약)에 대한 주요 활성 대사체의 약동학 분석도 중요하다.

## 2) 약력학적 평가변수

약력학 분석을 통해 유용한 정보가 부가적으로 제공될 수 있지만, 일반적으로 대사적 약물상호작용 연구에는 약동학 분석으로 충분하다. 이는 기질의 평가변수에 대해 약동학/약력학 관계가 확립되지 않았거나, 약력학적 변화가 약동학적 상호작용의 단독 결과가 아닐 때(예를 들어 퀴니딘 및 삼환계항우울제의 부가적인 심혈관계 영향) 나타난다. 기허가된 약물이 기질로서 연구될 때, 시험적 상호작용(investigational interaction)에 의해 야기된 혈중농도( $C_{max}$ , AUC) 변화에 의한 약력학에의 영향은 기허가된 약물에 대한 다른 상호작용연구로부터 알려질 수 있다.

## 7. 표본크기 및 통계적 고려사항

시험약과 기허가된 약이 약물상호작용연구에서 기질 혹은 상호작용약물로 사용될 때, 연구의 최종 목표는 상호작용약물과 기질을 병용 투여하여 특정 파라미터의 증가 혹은 감소에 대한 임상적 중요성을 판단하는 것이다. PK/PD 상관성이 일정하다고 가정할 때, 용량(노출)과 치료효과간의 상관성을 이해하는데 가장 관련성 있는 전신약물노출시의 약동학적 지표들을 비교함으로써 변화가 평가될 수 있다.

상호작용약물이 있는 경우(S+I)와 없는 경우(S 단독)에서 관찰된 약동학적 분석의 기하학적 평균의 90% 신뢰구간으로 약물상호작용 연구 결과가 기록되어야 한다. 신뢰구간은 (S+I)대 (S 단독)의 전신노출 측정치비의 분포의 추정치를 의미하며 상호작용 크기의 확률을 뜻한다. 작고 일정한 전신약물노출차가 통계적으로 유의하더라도( $p < 0.05$ ) 임상적 관련성은 없을 수 있기 때문에 유의성 시험은 적절하지 않다.

약물상호작용이 명백히 존재할 때(예를 들어 비교가 (S+I)에 대한 전신약물노출이 2배 이상의 증가를 나타낼 때), 연구자는 시험약 혹은 기허가된 약에 대한 알려진 용량-반응 및 PK/PD 상관성을 근거로 약물상호작용의 임상적 유의성을 고려한 권고사항을 제공할 수 있다. 이러한 정보는 연구결과 보고 및 허가된 약물 또는 시험약에 대한 ‘다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘일반적 주의’, ‘경고’, ‘용법·용량 조절’ 등의 허가사항 반영의 근거가 된다.

또한 연구자는 일반적으로 허가사항에 “약물상호작용이 예상되지 않는다”라는 내용을 반영하기를 원할 수 있다. 이러한 경우, 연구자는 약물상호작용에 대해 특별한 무효범위(no effect boundary) 또는 임상적으로 동등한 간격을 권고할 수 있어야 한다. 무효범위는 전신약물노출 분석에서의 변화가 임상적으로 의미가 없다고 생각되는 범위로 정의된다. 무효범위를 정의하는 데에는 2가지 접근법이 있다:

방법 1: 무효범위는 기질 약물에 대한 집단(혹은 군)의 평균용량-반응 상관성 및/또는 농도-반응 상관성, PK/PD 모델, 기질약물에 대하여 임상적 연관성이 없는 상호작용에 의하여 발생하는 차이의 정도를 정의할 수 있는 다른 가능한 정보에 근거한다. 만약 약물상호작용 연구에서 전신약물노출 분석에 대한 90% 신뢰구간이 무효범위에 완전히 포함된다면, 임상적으로 유의한 약물상호작용이 존재하지 않는다고 결론내릴 수 있다.

방법 2: 위에서 제시된 방법1에서 정의된 무효범위가 없는 경우, 연구자는 연구에서 사용된 탐색 약물과 기 허가된 약물에 대해 80-125%의 무효범위의 기본값을 사용할 수 있다. 전신약물 노출비에 대한 90% 신뢰구간이 80-125%의 동등 범위 이내인 경우, 임상적으로 의미있는 차이가 존재하지 않는다고 결론을 내리게 된다. 그러나, 이것은 매우 보수적인 기준이고 이를 만족하기 위해서는 상당한 피험자수가 필요할 것이다.

약물상호작용 연구를 위한 피험자수는 약동학 분석에서 피험자간 및 피험자내 다양성을 확인하거나 배제할 수 있는 효과의 임상적 중요성의 크기 및 잘 인지되지 않는 가능한 다른 요소들에 의해 결정된다. 또한 약물상호작용연구 결과의 이용 범위에 따라서도 피험자수가 결정될 수 있다.

### 제 3장. 허가 사항 기재(labeling)

약물 대사와 상호작용으로 인한 결과는 사용상의 주의사항 중 ‘일반적 주의’ 또는 ‘경고’, ‘투여금지’, ‘용법·용량’항에 적절히 기재한다.

약물의 기질에 대한 효과와 약물에 대한 억제제 및 유도제의 효과를 기술하는 관련 in vitro 및 in vivo 대사성 약물 상호작용 자료는 긍정적인 결과와 임상적으로 중요한 부정적인 결과 모두를 포함하여 사용상의 주의사항의 ‘약물 상호작용’ 항에 기술한다. 연구 형태를 간단하게 기술하고 연구 결과가 이미 알려져 있거나 잠재적으로 나타날 수 있는 임상적으로 유의한 상호작용이 있을 경우뿐 아니라 나타날 것으로 기대되었던 중요한 상호작용이 없을 경우에도 ‘약물상호작용’ 항에 간단하게 기술하고, 투여 시 주의사항은 ‘경고/일반적 주의’, ‘용법용량’, ‘금지’ 항에 적절히 기재한다. 어떤 경우에는 신청 약물을 사용하지 않은 임상 연구에 근거한 정보를 이용하여 해당 약물에서도 동일한 결과가 예상된다는 설명을 기술할 수 있다. 적절한 허가사항 기재의 예가 아래에 제시되어있다.

(예시)

#### 약물상호작용

1) in vivo 대사성 약물 상호작용 연구결과 약동학에 대한 영향이 거의 나타나지 않은 경우 :

\_\_\_ 환자/건강한 피험자를 대상으로 실시한 이 약과 표지약물을 포함한 약물 상호작용 연구 결과 약물이 동시투여되었을 때 표지약물의 PK분포는 변화하지 않았다. 이는 이 약이 CYP3A4를 억제하지 않으며 이 효소에 의해 대사되는 약물의 대사를 변화시키지 않는다는 것을 나타낸다.

2) in vivo 대사성 약물 상호작용 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 나타난 경우 :

\_\_\_ 환자/건강한 피험자에서 이 약이 표지약물의 약동학에 미치는 영향이 연구되었다. 이 약을 동시 투여했을 때 표지약물의  $C_{max}$ ,  $AUC$ , 반감기와 청소율이 \_\_\_%(90% 신뢰구간: \_\_\_에서 \_\_\_%) 증가/감소되었다. 이것은 이 약이 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 대사를 억제함으로써 이러한 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있음을 나타낸다.(일반적 주의, 경고, 용법·용량 또는 금기항 참조)

3) *In vitro* 약물상호작용이 연구되었으나 *in vivo* 연구가 수행되지 않은 경우:

① *in vitro* 약물상호작용이 나타난 경우:

*In vitro* 약물상호작용 연구를 통해 이 약이 CYP3A4에 의해 대사되고 CYP3A4 억제제인 케토코나졸에 의해 억제될 수 있음이 확인되었다. 그러나 이를 확인하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. *In vitro* 연구 결과, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어 및 다른 CYP3A4 억제제에 의해 이 약 혈중 농도가 상당히 증가될 수 있다 (일반적 주의 항 참고).

② *In vitro* 약물상호작용이 나타나지 않은 경우:

*In vitro* 약물상호작용 연구 결과 이 약의 대사가 CYP3A4 억제제인 케토코나졸에 의해 억제되지 않았다. 이를 확인하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 그러나 *in vitro* 연구 결과에 따르면, 케토코나졸, 자몽 주스 및 다른 3A4 억제제와의 대사적 상호작용은 예상되지 않는다. (일반적 주의 항 참고).

4) 시험약을 대사하는 특정 효소가 확인되었으나 *in vivo* 및 *in vitro* 약물상호작용 연구는 수행되지 않은 경우:

*In vitro* 약물 대사 연구를 통해 이 약이 CYP\_\_\_효소의 기질이라는 것이 확인되었다. *In vitro* 또는 임상적 약물상호작용 연구가 수행되지는 않았다. 그러나 *in vitro* 연구 결과에 근거하여, 이 약의 혈중농도는 \_\_\_, \_\_\_와 같은 \_\_\_의 억제제의 존재 하에서 증가될 것으로 예상된다.

- 5) *In vivo* 및 *in vitro* 약물상호작용연구가 수행되지 않았고, 약물이 유의하게 대사되지 않는 경우:

*In vivo* 혹은 *in vitro* 약물상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약 용량의 약 90%가 미변화체로 소변으로 배설되기 때문에 이 약의 약동학 변화를 야기하는 잠재적 약물상호작용은 낮을 것으로 예상된다. 그러나 약물 수송체와 같은 약물 배설에 관련된 다른 경로의 역할은 알려지지 않았다. 또한 이 약이 억제하거나 유도하는 대사 효소도 알려지지 않았다. 다양한 CYP 효소에 의한 약물상호작용이 발생할 수도 있다.

(예시)

**일반적 주의 및/혹은 경고**

- 1) 상호작용하는 약물이 기질의 농도를 증가시키지만 두 약물의 투여 용량 조절로 병용투여가 가능할 경우:

(약물)/약물군과 병용투여시, 이 약의 농도가 유의하게 증가하였으므로, 이 약의 투여 용량이 조절되어야 한다(용법·용량 항 참고).

- 2) 상호작용약물에 의해 기질의 농도가 증가하여 이상반응이 증가할 수 있으므로, 상호작용약물과 기질을 병용투여해서는 안 되는 경우:

이상반응의 위험이 심각할 경우 ‘금지’항과 ‘경고’ 항에 아래와 같이 기술되어야 한다.

(약물)/약물군과 병용투여시, (약물) 농도가 유의하게 증가할 수 있다. 두 약물은 병용투여해서는 안 된다.

- 3) *In vitro* 및 *in vivo* 약물상호작용 연구가 수행되지 않았을 경우 ‘약물상호작용’,

‘일반적 주의’ 및 ‘경고’ 항에 아래와 같이 기술되어야 한다:

다양한 CYP 효소에 의해 약물상호작용이 일어날 수 있다.

(예시)

**용법·용량**

- 1) 상호작용약물이 기질의 농도를 증가시켜 이상반응이 증가할 수 있으므로 두 약물을 병용투여시 충분히 모니터링 해야 하는 경우:

(약물)/약물군이 이 약의 혈중 농도를 \_\_\_% 증가시켰다. 환자가 이 약을 복용 중일때 이 약의 투여용량은 \_\_\_%까지 감소시켜야 한다. 두 약물을 병용 투여시에는 충분히 모니터링 해야 한다.

(예시)

**다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 상호작용약물이 기질의 농도를 증가시켜 이상반응을 증가시킬 수 있으므로 두 약물을 병용투여해서는 안되는 경우:

(약물)/약물군과 병용투여시 이 약의 혈중 농도를 유의하게 증가시켜 잠재적으로 중대한 이상반응이 발생할 수 있다. (약물)/약물군을 투여하고 있는 환자는 이 약을 투여해서는 안된다.

### III. 참고문헌

1. CDER/CBER guidance for industry on **Drug Interaction Studies—Study design, data analysis, and implications for dosing and labeling**. That guidance document and other CDER guidances referred to in this guidance are available on the Internet at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
2. CDER/CBER guidance for industry on **Population Pharmacokinetics**. That guidance document and other CDER guidances referred to in this guidance are available on the Internet at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
3. Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the New Content and Format Requirements
4. CDER/CBER guidance for industry on **In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling**. That guidance document and other CDER guidances referred to in this guidance are available on the Internet at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
5. CPMP Note for guidance on the **investigation of drug interactions**. That guidance document and other CPMP guidances referred to in this guidance are available on the Internet at <http://www.ema.europa.eu>.

## 의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
1	의약품 잔류용매기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	의약품안전국
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	의약품본부 (의약품규격팀)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인	2004	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 성상표기에 대한 가이 드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 7)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법제에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 8)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답	2006	- (의약품평가지침 9)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상평가지침	2006	- (의약품평가지침 10)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 11)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대 한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
17	서방성진통제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성 가이드라인-III. 품질	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	의약품본부 생물약품본부 (마약신경계의약품팀)
20	소아를 대상으로 하는 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 20)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 21)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가가이드라인	2007	- (의약품평가지침 22)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
23	소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	의약품본부 국립독성과학원 (마약신경계의약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	의약품본부 (의약품규격팀)
26	항생제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
30	신장장애 환자를 대상으로 하는 임상시험평가지침	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
31	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-III. 품질	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 31)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
32	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 32)	의약품안전국 (마약신경계약품과)
33	의약품등의 의존성 평가지침	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 33)	의약품안전국 (마약신경계약품과)
34	가교자료평가가이드라인	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 34)	의약품안전국 (마약신경계약품과)
35	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 35)	의약품안전국 (기관계용약품과)
36	우수의약품 개발 가이드라인	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 36)	의약품안전국 (마약신경계약품과)
37	의약품 품질 위해관리 가이드라인	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 37)	의약품안전국 (마약신경계약품과)
38	항암제의 임상시험계획승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 38)	의약품안전국 (항생항암약품과)
39	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서	2008	11-1470000-001797-01 (의약품평가지침 39)	의약품안전국 (항생항암약품과)
40	의약품동등성심사 해설서	2008	- (의약품평가지침 40)	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
41	생물학적동등성시험기준 해설서	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 41)	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)
42	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 42)	의약품안전국 (의약품기준과)
43	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 43)	의약품안전국 (소화계약품과)
44	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 44)	의약품안전국 (순환계약품과)
45	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 45)	의약품안전국 (소화계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
46	항생제 임상시험 평가지침	2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 46)	의약품안전국 (종양약품과)
47	위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 47)	의약품안전국 (소화계약품과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 48)	의약품안전국 (소화계약품과)
49	항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사 지침 (개정판)	2010	- (의약품평가지침 49)	의약품안전국 (종양약품과)
50	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 50)	의약품안전국 (소화계약품과)
51	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침	2010	- (의약품평가지침 51)	의약품안전국 (소화계약품과)
52	순환계의약품 복합제 심사지침	2010	- (의약품평가지침 52)	의약품안전국 (순환계약품과)
53	당뇨병 치료목적 복합제 심사지침	2011	- (의약품평가지침 53)	의약품안전국 (소화계약품과)
54	약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인	2011	- (의약품평가지침 54)	의약품안전국 (소화계약품과)

위 간행물들은 국가기록원, 국립중앙도서관, 식약청 정보자료실에 배포 및 보관되어 있으며, 식약청 홈페이지(<http://www.kfda.go.kr>) 식약청 자료실에서 직접 다운받아 보실 수 있습니다.