

2022

한약제제-합성의약품 병용투여지침 작성 가이드스

The Development Guidance of Co-administration Guideline
for Herbal Medicine and Chemical Drug

한약제제-합성의약품 병용투여지침 작성 가이드런스

The Development Guidance of Co-administration Guideline for
Herbal Medicine and Chemical Drug

2022. 8.

Contents 목차

| | | | |
|-----------------|---------------------|-------|-----------|
| Glossary | 약물상호작용 (DDI) 개념과 용어 | | 07 |
| 1장 | 개요 | | 13 |
| 2장 | 국내외 DDI 가이드라인 현황 | | 19 |
| 3장 | 병용투여지침의 범위와 내용 | | 24 |
| 4장 | 병용투여지침 개발 절차 | | 29 |
| 5장 | DDI 근거 수집 | | 36 |
| 6장 | DDI 근거 평가 | | 44 |
| 7장 | DDI 정도 평가 | | 50 |
| 8장 | 약물이상반응 분석 | | 64 |
| 9장 | 병용투여지침 작성 | | 70 |
| 10장 | 참고문헌 | | 75 |

표 차례

| | | | |
|-------------|---|-------|-----------|
| 표 1 | DDI 평가 관련 용어의 정의(식품의약품안전처 2015, USFDA 2020) | | 08 |
| 표 2 | 병용투여지침 고려사항 | | 15 |
| 표 3 | 한약제제 특성을 반영한 고려 사항 | | 15 |
| 표 4 | 국외 DDI 평가 주요 가이드라인 종류 | | 20 |
| 표 5 | 국외 병용투여 정보 제공 데이터베이스 | | 20 |
| 표 6 | 대만 중서약상호작용정보망을 통해 검색 가능한 단미 한약재 | | 21 |
| 표 7 | 대만 중서약상호작용정보망을 통해 검색 가능한 복합 한약 처방 | | 22 |
| 표 8 | 병용투여지침 개발 대상 약물 선정의 예 | | 25 |
| 표 9 | 지침의 범위 결정에 관한 NICE 4단계 | | 26 |
| 표 10 | NICE 항목 - PIPOH (인구집단, 중재, 환자, 결과, 의료환경) | | 27 |
| 표 11 | 한약제제-합성의약품 병용투여지침 임상질문의 예 | | 28 |
| 표 12 | 지침개발그룹 구성 시 고려사항 | | 30 |
| 표 13 | USPSTF 이해상충 검토사항 | | 35 |
| 표 14 | 수집할 수 있는 연구와 데이터 목록 | | 36 |
| 표 15 | 근거 수집 데이터베이스 목록 | | 38 |
| 표 16 | DDI 근거 유형 | | 45 |
| 표 17 | DDI 임상연구 유형 구분에 따른 근거 평가 시 참고할 지침 | | 46 |
| 표 18 | DDI 비임상연구 유형 구분에 따른 근거 평가 시 참고문헌 | | 48 |
| 표 19 | DDI 근거 유형별 평가 시 고려 항목 | | 49 |
| 표 20 | <i>in vitro</i> 약물대사효소와 약물수송체 매개 DDI 평가 지표 | | 56 |
| 표 21 | <i>in vitro</i> 대사효소 매개 가역적 억제에 의한 DDI 정도 평가 | | 57 |
| 표 22 | <i>in vitro</i> 대사효소 매개 시간 의존적 억제에 의한 DDI 정도 평가 | | 57 |
| 표 23 | <i>in vitro</i> 대사효소 매개 유도에 의한 DDI 정도 평가 | | 58 |
| 표 24 | <i>in vitro</i> 수송체 매개 억제에 의한 DDI 정도 평가 | | 59 |
| 표 25 | 약물이상반응 중증도 평가를 위한 LDS 스케일 | | 67 |
| 표 26 | 약물이상반응 인과관계 평가 | | 69 |
| 표 27 | 권고요약문의 형식 | | 71 |
| 표 28 | 병용투여지침 임상권고안에 포함될 수 있는 주요 표현 예시 | | 74 |

그림 차례

| | | | |
|-------------|---------------------|-------|-----------|
| 그림 1 | DDI와 안전성 판단 과정 | | 14 |
| 그림 2 | 병용투여지침 개발 절차 | | 29 |
| 그림 3 | DDI 정도 도출 과정 | | 62 |
| 그림 4 | 약물이상반응 분석 절차 | | 64 |
| 그림 5 | 병용투여지침 권고안 도출까지의 과정 | | 70 |

머리말

보건복지부(한국보건산업진흥원)가 지원하는 한의약 분야 국가연구개발사업 중 하나인 한의약혁신기술개발사업에서는 10년간('20-'29) “약물상호작용 연구” 지원을 통해 한약제제-합성의약품 간 약물상호작용 근거 확보 및 근거 기반 병용투여지침 개발을 추진하고 있습니다. 본 연구를 통하여 개발될 한약제제-합성의약품 병용투여지침은 한약과 양약을 함께 복용할 때 필요한 안전성 정보 제공을 최우선 목적으로 하고 있습니다.

여러 약물을 병용 투여하는 경우, 개별 약물을 투여할 때보다 약효가 더 증가하거나, 약물이상반응이 줄어드는 등 유익한 약물상호작용이 나타나기도 하지만, 반대의 결과가 발생할 수도 있습니다. 특히 치료역이 좁은 약물을 투여 받는 환자나 표준 모집단의 약동학적 파라미터가 다른 수치를 가진 환자의 경우 예상하지 못한 약물상호작용의 발생 때문에 유해한 결과를 초래할 수도 있습니다. 따라서 환자에게 여러 가지 약물을 함께 투여하기 전 발생 가능한 약물상호작용을 예측하고 안전한 투약 정보를 제공하기 위하여 근거기반 병용투여지침 개발의 필요성이 제기되었습니다.

본 가이드라인은 2015년 식품의약품안전처에서 발간된 「약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인」, 「2015년 약물대사 평가 시험법 해설서」와 미국 식품의약국, 유럽의약품청 및 일본 국립의약품식품위생연구소에서 발간된 약물상호작용 연구 가이드라인을 바탕으로 국제 표준에 부합하는 근거 기반 한약제제-합성의약품 병용투여지침을 개발을 지원하기 위해 마련되었습니다.

그간 연구에서 세포 및 동물 실험을 통해 한약제제-합성약품 간 약물상호작용 가능성이 일부 밝혀진 바 있으며, 증례 보고와 임상연구를 통해 약물상호작용 가능성이 보고된 적 있지만, 한약 및 합성약품의 병용투여 시 안전한 용법·용량에 관한 지침을 마련하기 위해서는 약물상호작용 여부를 평가하는 체계적인 임상시험이 필요합니다.

근거 기반 병용투여지침을 개발하기 위해서는 지침 대상 약물 조합에 대하여 핵심 임상 질문을 설정하고, 약물상호작용 연구 결과에 기반한 근거를 수집한 뒤, 병용투여 시 발생할 수 있는 약물상호작용 가능성을 종합적으로 평가해야 합니다. 본 가이드라인은 비임상연구 및 임상연구 각 단계별 연구 결과를 객관적으로 평가하고 분석할 수 있는 기준을 제시하고 있으며, 이를 바탕으로 한약제제 및 합성약품 간의 안전한 병용투여를 위한 임상 권고안을 제시하는 방법을 제안하고 있습니다.

본 가이드라인을 참고하여 개발된 한약제제-합성약품 병용투여지침을 통해 의료현장 의료진과 환자들은 한약제제와 합성약품 병용 시 약효의 변화와 약물이상반응 발생의 가능성에 대해 정보를 제공받을 수 있게 될 것입니다. 이와 함께 의약품 안전 관리 당국이 한약제제와 합성약품의 안전한 병용을 위한 용법·용량 및 사용상 주의사항 제시를 위해 본 지침을 정책적으로 활용할 것을 기대합니다.

Glossary

약물상호작용(DDI)의 개념과 용어

- 구성
- ① 약물상호작용(DDI)의 개념
 - ② DDI 관련 용어
 - ③ 병용투여지침의 내용

①

약물상호작용 (Drug-Drug Interaction, DDI)의 개념

- 식품의약품안전처의 [약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인(2015)]에 따르면 약물 간 상호작용(Drug-Drug Interaction, 이하 DDI)는 한 약물의 효과 혹은 약동학이 이전에 복용한 혹은 병용 투여된 다른 약물에 의해 달라지는 것을 의미한다(식품의약품안전처 2015).
- DDI는 발현 기전에 따라 약동학적 DDI 혹은 약력학적 DDI로 분류된다. 약동학적, 약력학적 DDI가 동시에 발생하는 경우도 있고, 다양한 약력학적 DDI 발생이 가능하기 때문에 DDI연구 방법론에 있어 표준 방법론을 제공하긴 어렵다. 이에 약물 특성을 고려한 DDI 평가 방법을 수립하는 것이 바람직하다.
- DDI의 종류
 - 약동학적 DDI
 - 약력학적 DDI
 - 약물대사효소에 의한 DDI
 - 약물수송체에 의한 DDI

②

DDI 관련 용어

(1) DDI 유발 약물

- 상호작용 약물, interacting drug, precipitant drug, perpetrator drug으로도 불린다.

(2) DDI 영향 약물

- 피상호작용 약물, interacted drug, object drug, victim drug라고도 불린다.

(3) DDI 평가 주요 용어와 정의

(표 1) DDI 평가 관련 용어의 정의 (식품의약품안전처 2015, USFDA 2020)

| 용어 | 정의 |
|--|---|
| 병용 약물 Concomitant drug | 넓은 의미로는 다른 약물과 조합으로 사용되는 약물을 의미하고, 좁은 의미로는 기본 약물 처치에 추가적으로 사용되는 약물을 의미함 |
| 단일 대사 효소 약물 Single-metabolizing enzyme drug | 주로 단일 효소에 의해 대사되는 약물을 의미함. 이 부류에 속하는 약품의 경우, 반응이 가능한 효소의 대사활동 내 변화가 약물의 대사 청소능에 큰 영향을 주며 약물상호작용을 일으키는 경향이 있음 |
| 복합(다중) 대사 효소 약물 Multiple-metabolizing enzyme drug | 두 개 이상의 효소에 의해 대사되는 약물을 의미함. 이 부류에 속하는 약품의 경우, 반응이 가능한 효소의 대사활동 내 변화가 약물의 대사 청소능에 큰 영향을 주며 약물상호작용을 일으키는 경향이 있음 |
| 상호작용 약물 Interacting drug | 조합으로 사용될 때 다른 약물의 약동학에 영향을 주는 약물을 의미하며, DDI 유발 약물 (Perpetrator)이라고도 함 예) 약물대사의 억제제(Inhibitors), 유도제(Inducers) 등 |
| 피상호작용 약물 Interacted drug | 약동학이 조합 처방에 의해 영향을 받는 약물을 의미하며, DDI 영향 약물 (Victim)이라고도 함. 예를 들면 생체내대사가 약물 대사 효소의 억제 또는 유도에 의해 감소되거나 증가되는 약물 |
| 기질 Substrate | 특정 효소 또는 운반자에 의해 신진대사 되거나 운반되는 약물을 의미하며 일반적으로 <i>in vitro</i> 연구에 사용됨 |
| 수송체 Transporter | P-glycoprotein과 같이 약물을 생체막(Membrane)을 통해 운반하는 운반자를 의미함 |
| 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 의미함. 이 약물은 정량적으로 분석하는 것이 상대적으로 쉽고, 임상시험 시 안전함 |
| 탐색약물 Investigational drug | 약물상호작용을 일으키거나 약물상호작용에 의해 영향 받을 가능성이 조사되고 있는 약물 또는 후보약물을 의미함 |
| 소실 Elimination | 약물이 체내에서 약물효소 등에 의한 대사 및 배설에 의해 배설되는 것을 의미함 |
| DDI 유발 지표 약물 Index perpetrator | 전향적 임상 DDI 평가시험에 사용하도록 권장되는 약물은 해당 경로의 민감하고 특정 기질과 함께 투여될 때 지정된 제거 경로에서 정의된 정도의 억제 또는 유도를 유발하는 물질로, 잘 확립된 효능 및 선택적인 프로필을 가지고 있기 때문에 권장함 |
| DDI 영향 지표 약물 Index substrate | 특정 제거 경로에 대한 강력한 억제제 또는 유도제와 함께 투여했을 때 노출량에 대해 잘 정의된 정도의 변화를 보여주며, 잘 확립된 민감도 및 특이성 프로파일을 가지고 있기 때문에 전향적 임상 DDI 평가시험에서 기질로 사용하도록 권장함 |

| | |
|--|---|
| 고감도 DDI 영향 지표 약물 Sensitive substrate | 임상 DDI 평가시험 결과 주어진 대사 경로에서 strong index inhibitor 의 AUC 값이 5배 이상 증가하는 경우의 물질 또는 extensive metabolizers 에 비하여 특정 효소에서 poor metabolizers의 AUC 값을 5배 이상 증가시키는 경우 |
| 중감도 DDI 영향 지표 약물 Moderately sensitive substrate | 임상 DDI 평가시험에서 strong index inhibitors AUC 값을 2배 이상 5배 미만 증가시키는 약물, 또는 extensive metabolizers에 비하여 특정 효소에서 poor metabolizers의 AUC 값을 2배 이상 5배 미만 증가시키는 약물 |
| 강한 유도제 Strong inducer | 임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC 값이 80% 이상 감소하는 경우 |
| 중등도 유도제 Moderate inducer | 주어진 대사 경로의 민감한 index substrate의 AUC를 50% 이상 80% 미만까지 감소시키는 약물 |
| 약한 유도제 Weak inducer | 임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC 값이 20% 이상 50% 미만인 경우 |
| 강한 억제제 Strong inhibitor | 임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC 값이 5배 이상 증가하는 경우 |
| 중등도 억제제 Moderate inhibitor | 주어진 대사 경로의 민감한 index substrate 의 AUC를 by 2배 이상 5배 미만 증가시키는 약물 |
| 약한 유도제 Weak inducer | 임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC 값이 1.25배 이상 2배 미만인 경우 |
| 전향적 DDI 단일 평가 Prospective stand- alone DDI studies | DDI를 1차 평가변수로 조사하기 위해 전향적으로 설계된 별도의 임상 시험 |
| 전향적 네스티드(Nested) DDI 평가 Prospective nested DDI studies | DDI 평가가 1차 평가변수가 아닌 임상시험에서 서브 분석으로 수행하는 임상 DDI 평가시험. 그러나 이러한 시험은 DDI를 전향적으로 조사하고 DDI를 평가변수 중 하나로 정의하도록 적절하게 설계하는 것이 필요함 |
| 약물병용평가 Concomitant-use studies | 임상적으로 관련된 시나리오에서 타겟 집단이 사용할 가능성이 있는 약물 간의 DDI를 조사하는 임상 DDI 평가시험 |
| 칵테일평가 Cocktail studies | 여러 효소 및 / 또는 수송체의 잠재적인 유도제 또는 억제제로 조사 약물을 평가하고, 대상을 평가하기 위해 여러 CYP 효소 및 / 또는 수송체에 대한 여러 기질을 동시 투여하여 평가 |
| 인실리코 평가 <i>in silico</i> DDI studies | 적절하게 검증된 컴퓨터 모델로 수행한 시뮬레이션 평가, '모델기반 상호작용평가'라고도 함 |
| 생리학 기반 약동학 DDI 평가 PBPK(Physiologically based pharmacokinetic) DDI studies | <i>in silico</i> DDI 평가 중 하나로 생리학 기반 약동학 모델로 약물 동태를 분석하여 DDI를 평가 |

| | |
|---|--|
| 후향적 DDI 평가 Retrospective DDI evaluations | DDI를 조사하기는 하지만, 전향적인 형태로 적절하게 설계되지 않은 임상 평가 |
| 무효 범위 No-effect boundaries | 약물의 전신 노출량 측정상 변화가 임상적으로 새로운 조치를 해야 할 만큼 중요하지 않은 것으로 간주되는 용량 간격을 말함.(예: 투여량(dose), 투여 간격, 치료약물 모니터링(therapeutic monitoring)) |

③ DDI 평가의 개념

- DDI 평가는 크게 4가지로 구분할 수 있다. 약물동태학적(Pharmacokinetic, 약동학적) DDI, 약물동력학적(Pharmacodynamic, 약력학적) DDI, 약물 대사효소에 의한 DDI, 약물수송체에 의한 DDI 로 제시한다.

(1) 약동학적 DDI

- 약동학적 DDI는 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과정에서 DDI에 의해 약물 또는 활성대사체의 혈중농도 및 조직분포가 변화하는 현상이다. DDI의 임상적 유의성을 예측하고 평가하기 위해서는 우선 DDI를 관찰하는 과정에서 약물의 약동학적 특성이 잘 평가되어야 한다.
- 약동학적 DDI 평가가 중요한 경우(권광일 2011)
 - 약물의 배설이 주로 단일 경로를 통하여 일어날 때
 - 어떤 약물이 약물대사효소의 강한 유도제이거나 저해제일 때
 - 서로 DDI가 있는 약물 중 한쪽 또는 양쪽이 가파른 농도-반응 곡선을 나타낼 때
 - 서로 DDI가 있는 약물 중 한쪽 또는 양쪽이 좁은 치료역을 지닐 때
 - 일차 대사효소가 저해되거나 이차 대사효소가 유도되어 그 결과 독성을 나타내거나 변경된 약력학적 활성을 지닌 대사체(Metabolite)를 생성하는 대체 경로로 전환될 때
 - 약물이 약동학적으로 비선형성을 나타내거나, 또는 DDI의 결과 약동학적 특성이 선형에서 비선형으로 전환될 때

(2) 약력학적 DDI

- 약력학적 DDI란 병용 약물에 의해 약리작용이 증폭되거나 감소하는 경우의 기전을 의미한다.
- 약력학적 DDI는 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.
- 약력학적 DDI의 의미가 중요하게 평가되는 경우(권광일 2011)
 - 병용투여 약물과 비슷한 작용기전을 가지거나 잠재적인 작용기전을 지닐 때

- 병용투여 약물과 유사하거나 반대의 약력학적 효과를 나타낼 때
- 약력학적 DDI 평가가 중요한 경우(권광일 2011)
 - DDI는 특정부위에서 경쟁적으로 작용하는 직접적 원인이거나, 생리학적 기전의 변화나 시스템의 민감성에 기인한 영향에 따른 간접적인 원인으로 일어날 수 있다.
 - 약력학적 DDI에 의해 치료효과 및 독성효과가 달라질 수 있다.
 - 약력학적 DDI는 한 물질의 치료효과와 다른 물질의 독성 발현과 관련될 수 있다.
 - 치료효능과 독성은 서로 다른 방향에서 영향받아 긍정적인 성질과 부정적인 성질 사이의 균형이 변화하는 결과를 초래할 수 있다.

(3) 약물대사효소에 의한 DDI

- 많은 약물은 생체활성화(예 : 전구 약물) 또는 체내 제거의 메커니즘을 통해 대사된다. 약물은 간, 신장, 장벽 및 폐를 포함하는 기타 여러 기관에서 대사될 수 있다. 그러나 약물 대사는 주로 간과 장에서 발생한다. 이 기관은 다양한 약물대사효소를 발현하며 많은 약물의 생체 변형을 담당한다.
- 약물대사효소에 의한 DDI란, 약물 병용 시 CYP효소를 통해 일어나는 과정을 포함한 약물의 많은 대사 경로들이 억제되거나 유도되어 DDI가 나타나는 것을 의미한다.(USFDA 2020)
 - 약물의 병용에 의해 의약품의 대사적 소실과정에 영향이 나타나서, 약물 혹은 그 대사체의 농도가 혈액이나 조직에서 증감하는 것 때문에 독성 반응이 나타나는 등 안전성 및 유효성이 변경될 수 있다.
 - 약물대사효소에 의한 DDI가 나타난다면, 더 나아가서 영향을 미치는 유전적 다형성 혹은 이미 확인된 다른 요소들(예를 들면, 연령, 인종, 성별 등)에 의해 환자들의 대사 차이가 있다는 것을 확인할 수 있다.
 - 간 대사는 주로 간 소포체(endoplasmic reticulum)에 위치한 CYP 효소를 통해 발생한다.
 - 조사 대상이 되는 주요 약물대사효소는 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 이다. 그 외에 2차 간 대사효소인 UGTs(Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases) 및 SULTs(Sulfotransferases) 와 같은 비 CYP 효소를 통해서도 발생할 수 있다.
- 약물대사효소에 의한 DDI를 연구한다는 것은, DDI가 약물 자체의 투여용량 조절이 필요할 정도로 큰지 혹은 투여용량 범위 내에 있는지를 평가하거나 혹은 DDI에 대한 추가적인 치료 모니터링이 요구되는지를 정하는 것이다.

- 대사효소의 직접적(가역적) 억제, 시간 의존적 억제, 유도에 관한 연구를 시행하여 DDI 정도를 평가한다.

(4) 약물수송체에 의한 DDI(USFDA 2020)

- 약물수송체에 의한 DDI란, 약물을 병용할 때 약물수송체에 영향을 주어 DDI가 나타나는 것이다.
- 세포막 수송체는 약물의 흡수, 분포 및 소실을 제어함으로써 다양한 장기 및 조직에서 약물의 약동학 및 약력학 측면에서 임상적으로 유의미한 영향을 줄 수 있다. 간과 소장에서 주로 발현되는 약물 대사효소와 달리, 수송체는 전신의 광범위한 조직에서 발현되며, 내인성 및 외인성 물질이 신체의 다양한 부위에 접근하는 것을 통제한다.
- 대사효소와 함께 수송체는 약물의 약동학과 약리 작용을 통제할 수 있다. 반대로, 약물은 수송체 발현 또는 활성을 조절하여 내인성(예: 크레아티닌, 포도당) 또는 외인성 물질의 약동학적 변화를 초래할 수 있다.
- DDI와 관련된 약물수송체는 다음과 같다.
 - P-glycoprotein(P-gp or Multi-drug Resistance 1(MDR1) protein)
 - Breast cancer resistance protein(BCRP)
 - Organic anion transporting polypeptide 1B1/1B3(OATP1B1/OATP1B3)
 - Organic anion transporter 1/3(OAT1/OAT3)
 - Multidrug and toxin extrusion(MATE) proteins(MATE1/MATE2-K)
 - Organic cation transporter 2(OCT2)
- 약물이 이러한 주요 수송체의 기질인지 억제제인지 알게 된다면, 일부 임상적인 결과를 설명할 수도 있다. 예를 들어 약물이 어떤 수송체의 기질이라면 이를 통한 약물의 조직 분포 변화에서 기인한 약물의 독성 증가 또는 효능 변화를 이해할 수 있다. 각 약물수송체의 *in vitro* 평가 시기는 연구 약물의 치료 적응증에 따라 달라질 수 있다.

1장 개요

- 구성
- ① 병용투여지침 작성 가이드선의 목적
 - ② 병용투여지침 작성 가이드선의 특징
 - ③ 한약제제-합성의약품 병용투여지침의 활용
-

①

병용투여지침 작성 가이드선의 목적

- 본 가이드선은 한약제제-합성의약품 병용투여에 필요한 안전성 정보를 제공하기 위하여 근거에 기반한 한약제제-합성의약품 병용투여지침을 과학적이고 표준화된 방법에 따라 개발하기 위한 것이다.
- 본 가이드선은 개발하고자 하는 병용투여지침의 범위와 핵심임상질문을 결정하고, 지침개발 그룹을 구성하며, 병용투여지침 개발을 위한 비임상·임상연구로부터 도출된 근거를 수집하고 평가한 뒤 안전한 병용투여를 위한 종합적인 권고안을 작성하는 일련의 과학적인 방법과 절차를 정하고 있다.
- DDI 평가 결과를 근거로 병용투여 시 안전성을 판단하는 과정은 첫째, DDI 정도를 판단하는 다양한 연구와 데이터를 수집하고, 둘째, 수집된 연구와 데이터를 종합하여 DDI와 관련된 안전성 문제가 있는지 평가한다. 셋째, 평가 후에 필요한 경우 DDI를 평가하는 *in vitro* 연구 혹은 임상 연구를 추가로 수행한다. 넷째, 수집된 데이터와 직접 수행한 연구 결과를 종합하여 분석하고, 다섯째, 병용 시 DDI 정도 및 이상반응 발생 가능성에 대하여 판단한다.(Tornio 2019)

(그림 1) DDI와 안전성 판단 과정



- 또한, 본 가이드스는 병용투여지침 개발 각 과정에서 지침의 외적 타당도 제고를 위해 필요한 동료 검토 및 인증 절차와 기준을 제시하고, 개발된 병용투여지침 활용·확산을 도모하고자 하였다.
- 본 가이드스를 통해 지침 개발자 및 검토평가자 간의 과학적 의사소통을 촉진할 수 있기를 기대하며, 궁극적으로 과학적 근거에 기반한 한약제제-합성의약품 병용투여지침 개발이 활성화될 수 있기를 기대한다.

② 병용투여지침 작성 가이드스의 특징

- 한약제제를 구성하는 한약재가 DDI 과정에 직·간접적으로 관여할 수 있다는 연구 결과들이 보고되면서 병용투여 시 한약이 유발하는 DDI 정도가 주목받기 시작하였다.
- 한약제제가 널리 사용되고 있음에도 불구하고 DDI를 판단할 수 있는 양질의 과학적 데이터는 부족한 실정이며, 한약 관련 CYP 상호 작용에 대한 선행 연구에 따르면 많은 한약제제가 *in vitro* 연구 수준에서 CYP 효소와 상호 작용하고 있지만 생체 내 DDI에서는 유의하게 나타나지 않거나 가변적이고 불확실한 면들이 있다고 전해진다.
- 한약제제는 일반적으로 복합물에 속하고, 조제 방법에 따라 함량과 농도가 크게 다르게 나타날 수 있으며, 성분별로 분리되었을 때와 복합제제일 때의 연구 결과가 상이하게 나타날 수 있다는 문제 역시 간과할 수 없다.
- 본 가이드스에서는 다음의 각 사항을 병용투여지침 개발에 고려하도록 하였다.

(표 2) 병용투여지침 고려사항

병용투여지침 개발을 위한 DDI 평가 결과 평가 시 고려사항

- 안전성과 유효성에 대한 노출-반응 관계
- 관찰된 DDI 데이터의 다양성
- 병용 약물의 예상 사용 기간(예: 하나 또는 두 약물의 급성, 단기 또는 만성 사용 등)
- 병용 약물 투여 시작 시점(예: 이미 병용 약물을 복용 중인 환자에게 한약제제를 투여할 것인지, 이미 한약제제를 복용 중인 환자에게 병용 약물을 투여할 것인지)
- DDI의 기전(예: 경쟁, 비경쟁 또는 시간 의존적 억제, 유도, 억제 및 유도의 결합)
- 모니터링 파라미터의 가용성(예: 치료 약물 모니터링, 실험실적 검사)
- 연구대상 약물 투약에 대한 의학적 필요성
- 병용 약물 투여를 중단할 가능성
- 연구대상 약물과 DDI가 예상되는 경우 다른 치료법 선택 가능성

DDI 정도로 인한 병용 투여의 안전성 확보를 위해 병용투여지침에 포함시킬 수 있는 내용

- 병용 투여 금지 혹은 병용 투여 자제
- 병용 약물 하나를 일시적으로 중단
- 병용 투여 시 복용 약물의 용량 변경
- 시차를 두고 약물을 순차 투여하는 방법(예: 제산제와 다른 시간에 한약제제 투여)
- 병용 중 모니터링 전략 수립 및 실행(예: 치료 효과 모니터링, 약물이상반응 모니터링, 생화학 검사 등)

- 한약제제 및 한약이 관여한 약물상호작용 연구의 어려움 때문에 병용투여 지침 개발에 대한 다음과 같은 문제들이 제기되었고, 이에 대해 본 가이드라인에서는 전문가 토론을 거쳐 지침 개발의 방향을 정하였다.

(표 3) 한약제제 특성을 반영한 고려 사항

DDI 평가를 근거로 하는 병용투여지침이라면 한약제제와 합성의약품이 서로에게 미치는 영향을 모두 다뤄야 하지 않는지?

- 한의약혁신기술개발사업단에서 수행된 약물상호작용 연구 사업을 바탕으로 제작되는 병용투여지침은 한약제제가 합성의약품에 미치는 영향에 대한 연구를 위주로 다루고 있다.
- 합성의약품이 한약제제에 미치는 영향을 보기 위해서는 연구대상 한약제제의 약동학/약력학적 연구가 추가로 수행되어야 한다. 한약제제 별로 약동학/약력학적 평가에 대한 연구 디자인 확립과 기준이 될 데이터가 도출되어야 한다.

DDI 평가를 근거로 하는 병용투여지침이라면 한약제제와 합성의약품이 서로에게 미치는 영향을 모두 다뤄야 하지 않는지?

- 두 가지 이상 약물을 병용할 때 발생할 수 있는 효과의 증가는 새로운 치료법의 개발이나 병용 복합제제 개발의 목적으로 평가되는 경우가 많다. 본 병용투여지침은 병용 투여 시의 안전성 문제에 중점을 두고자 하였다.

병용투여지침이라면 DDI로 인한 Benefit과 Risk 평가가 함께 되어야
임상현장에서 의미 있는 병용투여지침이 되지 않을까?

- 한약제제는 임상적 유효성을 평가할 지표가 확립되어 있지 않은 경우가 많아서 이득과 위해 평가가 어렵다.
- 한약제제와 합성의약품의 병용 시 이득과 위해를 판단하기 위해서는 한약제제의 임상적 유효성 평가지표를 확립하는 연구가 수행되어야 한다.

DDI 평가를 근거로 하는 병용투여지침은 일반적인 임상진료지침을 개발하는 과정과 어떤 차이가 있는지?

- 국내외 관련 지침에 따르면, 약물 간 DDI를 평가하기 위해서는 임상연구 뿐만 아니라 비임상연구 결과를 모두 확인해야 한다. 일반적으로 비임상연구를 먼저 실시하고 이를 바탕으로 평가된 DDI 정도를 임상연구에서 확인하는 절차를 거치게 되는데, 반대로, 비임상연구에서 약물 간 DDI 정도가 없으면 굳이 임상연구를 하지 않아도 되도록 제안하고 있다. DDI를 평가하는 약물 조합은 무수히 많으며 그걸 모두 일일이 임상연구로 확인하는 것은 윤리적 관점에서 연구대상자 보호에도 적합하지 않기 때문이다.
- 따라서, 임상연구 근거로만 도출되는 일반적인 임상진료지침과는 달리 임상연구가 수행되지 않은 DDI의 경우 비임상연구 결과도 병용투여지침에 근거로서 활용해야 한다.

병용투여지침 개발 시 핵심임상질문은 어떻게 정해야 하는지?

- 약물 간 약물상호작용 연구 결과에 기반하여 개발되는 병용투여지침은 두 가지 이상의 약물을 안전하게 병용할 수 있도록 관련된 정보를 제시하여야 하고, 해당 정보는 구체적으로 약물 병용 시의 용법·용량, 금기 및 사용상 주의사항 등을 포함할 수 있다.

병용투여지침 개발의 근거를 약동·약력학 변화 관찰을 목적으로 한 DDI 임상연구를 위주로
평가하는 이유가 있는지?

- DDI에 대한 평가는 병용하는 약물에 의해 실제 체내에서 대사에 영향을 미쳐 약물 노출이 달라지는지를 상세히 보기 위해서 약동·약력학 변화로 평가를 수행한다.
- 약물이상반응 발생이나 유효성의 변화를 확인하는 일반적인 임상연구의 경우 표본수 등에 따라 결정되는 검정력에 의하여 유효성이나 안전성(약물이상반응) 결과가 유의하게 확보되지 않을 가능성이 있지만, 약동·약력학 지표 관찰을 통해 보다 정확한 약물상호작용 가능성을 확인할 수 있다.

병용투여지침 개발 과정에서 활용하는 이상반응 정보의 경우, 인과관계 판단이 가능한지?

- 병용투여 시 발생한 약물이상반응이 한약제제 혹은 합성의약품 개별 약물 때문에 발생한 이상반응인지 또는 다른 원인 때문인지 등을 평가하기 위해서는 상세한 뒷받침 정보가 필요하다.
- 한약제제 자체의 약물이상반응과 독성실험들도 있으나 한약제제를 구성하는 한약재와 한약재의 개별 유효약리 성분의 독성실험을 수행한 연구들도 포함하여 발생한 약물이상반응의 병용 투여와의 관계를 평가한다.

병용투여 시 권고 등급 분류 체계를 Lexicomp, Micromedex 등 국제 기준에서 차용하지 않는 이유가 있는지?

- Lexicomp과 Micromedex의 병용투여 권고 분류 체계는 병용 약물 두 가지가 쌍방향으로 미치는 영향을 모두 평가하여 제시된 것에 해당한다. 또한 약물 병용 투여의 이득과 위험을 종합적으로 평가하도록 하고 있다.
- 현재 본 가이드선스에서는 임상연구 설계가 어려운 이유로 합성의약품이 한약제제에 미치는 영향 평가를 주요하게 고려하지 않고 있으며, 한약제제의 약력학적 지표가 명확하지 않은 경우가 있어 병용 시의 이득과 위험을 평가할 수 없다.

- 따라서 본 가이드스를 바탕으로 병용투여지침을 개발할 때에는 다음의 disclaimer가 적용된다.
 - 본 한약제제-합성의약품 병용투여지침에서의 한약제제는 식품의약품 안전처 품목허가를 받아 제조된 한약제제를 대상으로 하며, 조제한약(첩약)은 병용투여지침 대상에 포함되지 않는다.
 - 복합성분으로 구성된 한약재의 특성을 고려하여, 동일 혹은 유사하지 않은 한약재를 사용한 한약제제에 대해서는 본 한약제제-합성의약품 병용투여지침의 권고가 적용되지 않을 수 있다.
 - 한약제제에서 구성약재 가감 시 예상되는 약물상호작용에 대한 평가는 고려하지 않았다.

③

한약제제-합성의약품 병용투여지침의 활용

(1) 안전한 용법·용량 제안

- DDI에 의해 체내 약물 대사 변화를 확인한 경우, 이는 약효를 나타내는 성분의 함량이 변화한다는 뜻이기 때문에 기대한 약효를 내기 위해 용법과 용량에 조정이 필요할 수 있다. 반대로, 체내 약물 대사의 변화에 의해 체내 약물 성분이 급증할 경우 약물이상반응도 동시에 발생할 수 있기 때문에 이러한 경우에도 용법·용량 조절이 필요할 수 있다.
- 따라서 DDI 평가 결과에 기반하여 개발된 병용투여지침에서 제공하는 정보는 약물 병용투여 시 필요한 안전한 용법·용량을 결정하는 데 활용될 수 있다.

(2) 의약품의 사용상 주의사항 제공

- 식품의약품안전처는 2015년부터 「약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인」을 통하여 의약품 첨부문서에 ‘사용상 주의사항’을 제시하도록 정하고 있다.
- 병용투여지침을 통해 제시된 권고 사항 가운데, ‘금기’ 또는 ‘경고’ 수준의 중대한 정보에 대해서는 의약품 첨부문서 표시를 통하여 안전성 정보를 제공하는 데 활용될 수 있다.

(3) 의약품 안전사용서비스 활용

- 의약품 첨부문서에 포함된 DDI 정보는 한국약품안전관리원의 「의약품 안전사용서비스(Drug Utilization Review, 이하 DUR)」를 통해 실시간으로 국민과 의료진에 제공된다.
- 한약제제-합성의약품 병용투여지침 정보를 DUR을 통해 실시간으로(한

방)병의원 및(한)약국 등에 제공하여, 약물안전사용 정책에 한약제제를 포함시킴으로써 국민건강증진에 기여할 수 있다.

(4) 근거기반 안전한 한의과-의과 협진 활용

- 만성 질환자의 한약제제-합성의약품 병용투여 시 안전성 문제가 야기될 수 있다. 안전하고 과학적인 한의과-의과 협진 및 약물 투약을 위해 병용투여지침을 활용, 치료 효과를 극대화하고 이상반응 발생을 줄이는 노력이 필요하다.

2장

국내외 DDI 가이드라인 현황

- 구성
- ① 국외 DDI 평가 가이드라인 및 병용투여정보 현황
 - ② 국내 DDI 평가 가이드라인 및 병용투여정보 현황

- DDI 평가는 연구방법론이 발전하여 여러 약물을 병용했을 때 약동학/약력학적 변화가 나타나는 것을 관찰하게 된 1970년대부터 그 필요성이 제기되어 왔다. 이에 각 국가는 규제 당국 중심으로 연구 방법과 임상 현장을 돕기 위한 정보 마련을 위해 지침을 개발·갱신해왔다. 본 장에서는 약물상호작용 연구 가이드라인 및 병용투여지침 개발의 역사와 현황에 관한 간략한 정보를 제공하고자 한다.

①

국외 DDI 평가 가이드라인 및 병용투여 정보 현황

(1) 국외 DDI 평가 주요 가이드라인

- 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, 이하 USFDA)에서는 1997년과 1999년 DDI 평가 및 표시에 관한 지침서를 제안하였으며, 2006년 「Drug interaction studies – study design, data analysis, and implications for dosing and labeling(2006)」라는 지침서를 발간하였다.
- 2020년 USFDA는 유럽과 일본 지침의 내용을 수용하고, 관련한 최신 지침을 반영하여 두 개의 가이드라인을 발표하였다. 이 가이드라인은 비임상 연구 및 임상연구 설계 시 필요한 DDI 평가 모델을 제시하고, 데이터를 평가하는 전 과정을 수록하였다. 즉, 비임상연구 DDI 평가 가이드라인의 경우, 약물 개발자에게 시험관 내 데이터를 사용하여 DDI 정도를 평가하기 위한 프레임 워크를 제공하며, 시험관 내 결과가 잠재적인 DDI를 더 이해하기 위한 임상연구의 필요성을 유발할 수 있는 임계값을 설명하고 있으며, 임상연구 DDI 평가 가이드라인의 경우, 공중 보건 관점에서 임상연구의 중요성을 설명하였으며, 연구의 필요한 시기를 설명하고 연구 설계, 데이터 해석 및 결과 전달에 대한 조언을 제공하고 있다.
- 유럽 의약품청(European Medicines Agency, 이하 EMA) 및 일본 후생성 역시 2012년과 2018년 각각 *in vitro/in vivo* DDI 평가의 설계와 평가에 관한 내용을 포함한 DDI 평가 가이드라인을 발표한 바 있다.

(표 4) 국외 DDI 평가 주요 가이드라인 종류

| |
|---|
| USFDA 2020. |
| <ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry · Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry |
| 유럽 EMA(European Medicine Agency) 2012. |
| <ul style="list-style-type: none"> · Guideline on the investigation of drug interactions |
| 일본 M HLW/PMDA(Ministry of Health, Labour, and Welfare / Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 2018. |
| <ul style="list-style-type: none"> · Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information |

(2) 국외 병용투여 정보 제공 현황

- 국외 약물상호작용 연구에 기반한 병용투여 시 약물상호작용과 임상 정보를 제공하고 있는 곳은 다음과 같으며, 각 정보 제공처의 특징에 따라 필요한 부분을 참고할 수 있다.

(표 5) 국외 병용투여 정보 제공 데이터베이스

| DDI Database | 특징 |
|--|---|
| Micromedex (www.micromedexsolutions.com) | <ul style="list-style-type: none"> · 5단계 병용 권고 분류 · 임상가들이 빠른 시간 내에 판단하기에 용이한 형태 정보 제공 · 근거수준과 DDI 평가 요약 제공 |
| Lexicomp (online.lexi.com) | <ul style="list-style-type: none"> · 5단계 병용 권고 분류 · 임상가들이 빠른 시간 내에 판단하기에 용이한 형태 정보 제공 |
| Drugbank (go.drugbank.com/) | <ul style="list-style-type: none"> · DDI 상세 평가지표 결과 제시 · 3단계 DDI 정도를 분류 |
| Washinton DIDB (www.druginteractionsolutions.org) | <ul style="list-style-type: none"> · DDI 상세 평가지표 결과 제시 · 4단계 DDI 정도를 분류 |
| NMCD (naturalmedicines.therapeuticresearch.com) | <ul style="list-style-type: none"> · DDI 안전성/가능성/근거수준/병용가능 여부를 개별 카테고리 제시 |

(3) 국외 한약 관련 병용투여 정보 제공 현황

① 중국, 丁香園

- 2000년도에 설립된 丁香園은 중국의 의료디지털 분야 전문 서비스제공 업체로, 의료 기관, 의료 종사자 및 생명 과학 분야 종사자를 위한 온라인 소셜 네트워크를 구축하고, 일반 대중들에게 의학, 약학, 생명 과학 및 기타 분야의 정보교류 플랫폼과, 의료지식, 최신 과학연구 현황 및 기술 서비스를 제공하고 있다.
- 丁香園은 “用藥助手” 온라인 서비스 플랫폼을 통하여 10,000 여종의 약품 설명서와 수천 종의 임상 약품 사용지침서를 제공하고 있으며, 또한 “用藥助手”에는 DDI와 약물 배합금기 등의 정보를 제공하고 있다.

② 중국, 用藥參考

- 약물 조제 혹은 투여 시, 약품 설명서 조회가 가능한 어플리케이션 정보제공 서비스로, 중국 당국이 제공하는 8만개 이상의 약물에 대하여 약물의 복용 가이드라인 및 처방 정보 등을 조회할 수 있으며, 특히 약물 간 DDI 및 약물과 식품 간 DDI 정보를 함께 제공하고 있다.

③ 대만, 중서약상호작용정보망(中西藥交互作用資訊網)

- 2004년 7월부터 12월까지, 대만위생부의 중의약위원회는 「건구중약용약 안전환경5년계획(建構中藥用藥安全環境五年計畫)」의 일환으로 「중서약 상호작용정보망(中西藥交互作用資訊網)」을 구축하였다. 본 서비스를 통하여 사용자는 중약과 양약 간 DDI에 대한 정보를 조회할 수 있으며, 관련 원본 논문의 출처 역시 확인 가능하다.
- 특히, 중서약상호작용정보망에서는 감초, 인삼 등 72가지 단미 한약재와 합성의약품 간 DDI 및 소청롱탕, 소시호탕 등 30가지 한약 처방과 합성의약품 간 DDI에 대한 정보검색이 가능하다.

(표 6) 대만 중서약상호작용정보망을 통해 검색 가능한 단미 한약재

단미 한약재 (72개)

丁香, 人參, 小本山葡萄, 小白菊, 川芎, 大豆, 山桑子, 小茴香, 小麥麩, 大黃, 山楂, 木瓜, 水芩, 水飛薊, 丹參, 牛蒡, 化橘紅, 白毛茛, 白芷, 甘草, 西洋參, 牡丹皮, 辛夷花, 芒果, 防風, 車前子, 車前草, 芍藥, 刺五加, 羌活, 芸香, 甘, 金銀花, 板藍根, 厚朴, 枸杞, 紅花, 枳殼, 枳實, 紅麴, 益母草, 茯苓, 海帶, 桔梗, 草莓, 烏藥, 鹿茸, 麻黃, 貫葉連翹, 黃芩, 黃柏, 黃耆, 黃連, 紫雲膏, 黃蘗, 葛根, 當歸, 葫蘆巴, 蒲公英, 槐米, 銀杏葉, 槲寄生, 蔓越莓, 獨活, 筧麻, 澤瀉, 薑, 槲皮素, 雞血藤, 覆盆子, 檳榔, 蟾酥, 蘆薈膏

(표 7) 대만 중서약상호작용정보망을 통해 검색 가능한 복합 한약 처방

주요 복합 한약 처방 (30개)

川芎茶調散, 小青龍湯, 小柴胡湯, 三黃瀉心湯, 六味地黃丸, 五苓散, 加味逍遙散, 平胃散, 四逆湯, 正骨紫金丹, 半夏瀉心湯, 甘露飲, 血府逐瘀湯, 辛夷清肺湯, 吳茱萸湯, 知柏地黃丸, 柴朴湯, 柴胡加龍骨牡蠣湯, 柴胡桂枝湯, 柴胡疏肝散, 柴苓湯, 桑菊飲, 清心蓮子飲, 麥門冬湯, 疏經活血湯, 補中益氣湯, 葛根芩連湯, 蒼耳散, 龍膽瀉肝湯, 歸脾湯

② 병용투여지침의 범위

(1) 식품의약품안전처

- 2009년 USFDA 가이드라인을 바탕으로 「약물상호작용 연구 및 표시지침 마련」 연구보고서를 발간하였다.
- 2011년 「약물 다제 병용에 의한 DDI 평가연구」를 통해 국내 다빈도 처방 약물 중 상위 26개 약물의 적정사용법 및 DDI에 관한 정보를 제공하였다.
- 2012년 「사람간세포를 이용한 약물대사 평가연구」를 통해 약물 대사에 대한 평가 연구 모델을 제시하였다.
- 2015년 「약물대사평가 시험법 해설서」를 통해 CYP 대사효소 등 관련한 국제 규제 가이드라인을 반영 및 번역하여 국내 해설서로 제공하였다.
- 2015년 「약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인」을 통하여 비임상연구 뿐 아니라 임상연구 DDI 평가 모델을 제안하고 연구 결과를 의약품 사용상 주의사항에 표시하는 방법과 기준을 제시하고 있다.

(2) 한국의약품안전관리원

- DDI 평가에 따른 의약품 사용상 주의사항 기반 병용 금지 리스트를 고시로 지정 및 제공하고, 의약품 안전사용서비스(Drug Utilization Review, 이하 DUR)를 구축 및 관리하고 있다.

(3) 의약품정보센터

- 2009년 「DDI 연구 및 표준지침마련」 연구를 수행한 바 있다.
- 김스온라인(www.kimsonline.co.kr), 드러그인포(www.druginfo.co.kr) 등을 운영하고 있다.

(4) 약학정보원(http://www.health.kr)

- 합성의약품의 용법과 용량 등 의약품 허가 정보를 제공하고 있으며, 복약안내문, DUR 정보도 함께 제공하고 있다.

(5) KMCRIC(<https://www.kmcric.com>)

- 한의약융합연구정보센터(Korean Medicine Convergence Research Information Center, 이하 KMCRIC)는 한국연구재단의 전문연구정보활용사업의 일환으로 2013년 국내 유일의 약학/한의학 분야 전문연구정보센터로 최초 지정되어 운영 중이다.
- 약물상호작용 DB 메뉴를 두어 한약-양약, 한약-식이보충제, 한약-음식, 한약-검사지표, 한약-기타 등의 약물상호작용을 포함한 폭넓은 상호작용 정보를 제공 중이다.

(6) NCKM(<https://www.nikom.or.kr/nckm>)

- 국가한의임상정보포털(National Clearinghouse for Korean Medicine, 이하 NCKM)은 국가 한의임상 정보 구축, 확산 및 교류를 목적으로 한국한의학진흥원에서 운영하는 플랫폼으로, 한의표준임상진료지침 개발 및 확산, 공용 e-CRF 시스템 제공, 한의 임상연구 데이터허브 구축 및 데이터 분양, 약물상호작용 DB 등의 서비스를 운영 중이다.
- 약물상호작용DB는 전문가가 직접 세포실험, 동물실험, 임상시험 등의 연구결과를 선별하여 정량-정성 데이터를 구축하였으며, 한약제제와 한약재, 약리성분과 관련된 약물대사효소, 약물수송체 데이터, 약동학 실험 및 임상 연구 정보 등 광범위한 약물상호작용 관련 연구 정보를 제공하고 있다.

3장

병용투여지침의 범위와 내용

| | |
|---|--|
| <p>구성</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 병용투여지침 대상 약물의 선정 ② 병용투여지침의 범위 ③ 병용투여지침의 내용 | <p>템플릿 연계</p> <ul style="list-style-type: none"> 2-1. 병용투여지침 개발 배경 2-2. 병용투여지침 범위 |
|---|--|

- 병용투여지침의 범위를 정하는 것은 병용투여지침에 포함할 내용과 포함하지 않을 내용을 정하는 과정이다. 병용투여지침이 적용되는 실무 또는 정책 영역, 권고안에 영향을 주는 집단을 고려해야 하며, 주된 이해관계와 중재, 건강 결과의 긍정적·부정적 측면을 모두 설명할 수 있도록 지침의 범위를 설정해야 한다.
- 병용투여지침의 범위를 결정하고 나면, 범위에 따라 다룰 내용을 도출하고 연구에 필요한 상세한 질문을 개발해야 한다.
- 본 장에서는 병용투여지침 대상이 될 의약품 조합을 선정한 뒤, 지침의 범위 및 핵심임상질문을 개발하는 방법을 제시하고자 한다.

①

병용투여지침 대상 약물의 선정

- **약물 조합의 선정 기준**
 다음을 고려하여 병용투여지침 개발이 필요한 약물 조합을 선정할 수 있다.
 - 다빈도 의약품
 - 품목허가된 효능, 효과 또는 건강보험이 적용되는 적응증 기준 병용 가능성이 높은 의약품
 - 이상반응 발생율이 높은 의약품
 - 치료역이 좁은 의약품
 - 약물 작용 기전의 중복 가능성이 높은 의약품
 - 약리 기전 혹은 대사경로상 DDI 정도가 높은 의약품
 - 기존 연구에서 DDI 정도가 제시된 적이 있는 의약품
 - 질병부담이 높은 질환에 투여하는 의약품
 - 근거가 부족하여 연구가 필요한 의약품
- 약물조합을 선정하는 과정은 위의 기준을 모두 만족해야 하는 것은 아니며, 지침 개발 그룹의 의사결정 과정을 거쳐 최종 선정할 수 있다.

(표 8) 병용투여지침 개발 대상 약물 선정의 예

| 공공 빅데이터를 활용한 약물 조합 |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> · 한약제제 사용량 상위 20개 처방을 선정한다.(한국한의학연구원 2018) · 사용량 상위 10% 이상인 경구투여 항생제·진통소염제를 선택한다.(건강보험심사평가원 2017) · 처방량이 많아(총 항생제 처방량의 10% 이상) 내성이나 이상반응 보고량이 높은 항생제를 선택한다.(건강보험심사평가원 2017) · NSAIDs 중 중복처방이 많아 이상반응 가능성이 높은 약물을 선택한다.(건강보험심사평가원 2013, 식품의약품안전처 2019) · 이상반응 가능성이 있고, 한의표준임상진료지침에서 언급된 13종 한약제제를 선정한다.(국가한의임상정보포털 2017) |
| 약효 및 적응증에서 DDI 정도가 있는 약물 조합 |
| <ul style="list-style-type: none"> · ‘나프록센, 아세클로페낙, 디클로페낙, 셀레콕시브’와 ‘오적산, 반하사심탕, 궁하탕’은 골관절염 환자들에 병용 가능성이 있다. · 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 위하여 클래리트로마이신 복용 환자들이 겪는 소화기 이상반응 관리를 위해 반하사심탕 병용 가능성이 있다. · 항균효과가 높다고 알려진 형개연교당이 클래리트로마이신과 병용 가능성이 있다. · 호흡기염증성 질환에 처방하는 사용량 6위의 소청룡탕은 광범위하게 처방되는 항생제인 아목시실린과 병용 가능성이 높다. · 아세클로페낙과 오적산은 골관절염 환자에게 병용 가능성이 높다. · 셀레콕시브와 궁하탕, 오적산은 골관절염 환자에게 병용 가능성이 높다. |

- (1) 범위의 결정 과정**
- ② **병용투여지침의 범위**
- 병용투여지침의 범위를 결정하는 합리적 과정에 대한 지침은 아직 개발된 바 없다. 다만, 일반적인 임상진료지침 개발을 위해 적용되는 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)의 관련 내용 중 병용투여지침에 적용할 내용을 참고할 만하다.(NICE 2012)

[표 9] 지침의 범위 결정에 관한 NICE 4단계

| NICE의 범위 결정 4단계 | 내용 |
|---|--|
| <p>[1단계] 임상적 핵심문제를 선택, 대강의 범위를 설정하는 단계 (Selecting key clinical issues and drafting the scope)</p> | <ul style="list-style-type: none"> 임상적 핵심문제를 파악하고, 검색한 문헌들로부터 범위의 가안을 작성하여 관련 이해당사자들의 자문을 구하는 단계이다. 전체과정 중 핵심적 단계로, 앞으로 진행될 업무의 범위를 결정하는 중요한 과정이다. |
| <p>[2단계] 이해당사자들과 임상적 핵심문제들을 점검하는 단계 (Checking the selected key clinical issues with stakeholders)</p> | <ul style="list-style-type: none"> 범위 가안의 외부 자문에 앞서, 해당 분야의 전문가, 이해당사자, 환자 대표 또는 보호자가 참여하여 워크숍을 통해 의견을 수집한다. 사전에 선의된 관련 이해당사자 또는 기관별로 적어도 1명 이상의 대표를 대상으로 한다. 워크숍을 통해 범위 가안의 수정이 이루어질 수 있다. |
| <p>[3단계] 범위 가안의 외부 자문을 구하는 단계 (Consulting on the draft scope)</p> | <ul style="list-style-type: none"> 앞서 실시한 관련 이해당사자 워크숍의 결과로 재작성된 범위 가안에 대해 이해당사자, 관련 기관, 의료계, 보험회사, 공중보건 당국 등의 외부자문을 받게 된다. NICE의 경우 범위 가안을 홈페이지에 4주간 공개 게시하여 의견을 수렴 한다. |
| <p>[4단계] 범위 확정 단계 (Finalizing the scope after consultation)</p> | <ul style="list-style-type: none"> 공개 게시를 통하여 의견을 수렴하고 이를 바탕으로 지침의 범위를 확정하는 단계이다. 이해관계자들이 제시한 범위를 최대한 수렴하되, 개발 일정이 지연되지 않도록 개발 과정 전반에 미칠 영향들을 고려해야 한다. 혹은 우선순위가 낮은 영역들을 추려 지침개발 범위에서 배제시킬 수도 있다. 반드시 반영되어야 할 범위가 추가되어 개발 기간의 연장이 필요한 경우, 범위 가안 작성그룹과 개발 그룹 사이의 재논의가 필요하다. 모든 이해당사자의 의견에 답변을 해야 하며, 모든 경과들은 기록으로 보존한다. 최종적으로 확정된 범위는 참여자들의 공식적인 확인을 거친 후, 개발과정에서 지켜져야 한다. 지침의 개발 중 범위의 변경이 필요한 예외적인 상황이 발생할 경우, 개발 그룹과 이를 재논의할 수 있다. |

(표 10) NICE 항목 - PIPOH (인구집단, 중재, 환자, 결과, 의료환경)

지침이 사용되는 인구집단(P), 중재(I), 환자/전문가(P), 결과(O) 및 의료환경(H)

① 인구집단/사용자(Population)

해당 지침의 권고안들이 동일하게 영향을 미칠 것이라고 가정할 수 있는 특정 인구집단을 제시한다. 특정 나이나 성별, 임상적 특성이나 중증도, 동반 질환 등 대상 인구집단의 특성을 구체적으로 규정한다.

② 중재(Intervention)

지침에 포함 또는 제외될 중재를 규정한다.

③ 환자 또는 의료전문가(Patients or Professionals)

지침이 목표로 하는 대상 환자 또는 대상 의료인에 대한 정보를 구체적으로 서술한다.

④ 결과(Outcome)

환자 중심의 임상결과(예: 통증감소, 삶의 질 향상, 생존율 증가 등), 의료행위 전반에 걸친 시스템 결과(예: 진료의 변이 감소), 공중보건 결과(예: 자궁경부암 이환율) 중 전체 또는 일부를 대상 결과로 고려할 수 있다.

⑤ 의료환경(Healthcare setting)

지역사회 대상, 일차의료 대상, 이차의료 대상, 삼차의료 대상 등 고려 중인 문제가 적용될 특정 의료 환경을 규정한다.

(2) 범위의 결정

① 병용투여지침의 범위

- 한약제제-합성의약품 병용투여지침은 한약제제와 합성의약품의 병용 투여 안전성 확보에 목적을 두고 병용 시 '병용 가능, 금기 혹은 주의, 용법 용량의 조절' 등을 그 범위로 한다.

② 병용투여지침 범위의 예시

- 한약제제와 항생제 병용투여 시 안전성을 확보하기 위한 지침 개발이 목적인 경우,
 - 대상인구집단 : 대상 의약품(한약제제 및 합성의약품)을 병용하는 환자군
 - 의료환경 : 한약제제와 합성의약품을 병용하는 환자를 진료하는 의료기관 및 의료진
 - 중재 : 병용 대상 의약품(한약제제 및 합성의약품)
 - 결과 : 약동학·약력학 지표의 변화, 약물이상반응 발생과 회복, 용법과 용량의 조절 등

③
병용투여지침의
내용

- 핵심임상질문은 명확하고 구체적으로 작성되어야 한다. 불명확하면서 구체적이지 못한 질문은 선행연구 검색과 데이터 선택 과정에 혼동을 초래할 수 있다.
 - DDI 정도에 관한 질문 - DDI로 인해 약동·역학 변화가 발생하는지 평가
 - 병용 안전성에 관한 질문 - 병용투여 시 심각한 위험이 발생하는지 평가
 - 용법과 용량에 관한 질문 - 병용투여 시 용법·용량을 조정해야 하는지 평가
 - 병용 가능성에 관한 질문 - 병용 금기, 병용 주의 등의 필요성에 대한 평가

(표 11) 한약제제-합성의약품 병용투여지침 임상질문의 예

| 한약제제와 항우울제를 병용할 경우 |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> · 항우울제의 약동학과 약력학 DDI로 인해 항우울 효과가 감소하여 치료에 실패할 가능성이 있는가? · 항우울제의 배설이 억제되고, 체내에 약물 농도가 증가하여 이상반응 발생 가능성이 증가하는가? · 항우울제의 대사가 촉진되어, 체내 약물 농도가 감소하여 치료에 실패할 가능성이 있는가? · 항우울제의 약물대사효소와 수송체에 영향을 주어 간독성, 신독성 등의 발생 가능성이 증가하는가? |
| 한약제제와 항치매제를 병용할 경우 |
| <ul style="list-style-type: none"> · 항치매제의 약동학과 약력학 DDI로 인하여 치매 치료 효과가 감소하는가? · 항치매제의 배설이 억제되고, 체내에 약물 농도가 증가하여 이상반응 발생 가능성이 증가하는가? · 항치매제의 대사가 촉진되고, 체내 약물 농도가 감소하여 치료 효과가 감소하는가? · 항치매제의 약리 기전에 영향을 주어 소화기계 이상반응 발생 가능성이 증가하는가? |
| 한약제제와 항생제를 병용할 경우 |
| <ul style="list-style-type: none"> · 항생제의 약동학과 약력학 DDI로 인하여 항균효과가 감소하여 치료에 실패할 가능성이 있는가? · 항생제의 약동학 DDI로 인해 항생제의 배설이 증가하여 치료에 실패할 가능성이 있는가? · 항생제의 배설이 억제되고, 체내에 약물 농도가 증가하여 이상반응 발생 가능성이 증가하는가? · 항생제의 대사가 촉진되어, 체내 약물 농도가 감소하여 치료에 실패할 가능성이 있는가? · 항생제 약물대사효소와 수송체에 영향을 주어 간독성, 신독성 등의 발생 가능성이 증가하는가? |
| 한약제제와 진통소염제를 병용할 경우 |
| <ul style="list-style-type: none"> · 진통소염제의 약동학과 약력학 DDI로 인하여 진통소염 효과가 감소하는가? · 진통소염제의 약동학 DDI로 인해 항생제의 배설이 증가하여 치료 효과가 감소하는가? · 진통소염제의 배설이 억제되고, 체내에 약물 농도가 증가하여 이상반응 발생 가능성이 증가하는가? · 진통소염제의 대사가 촉진되고, 체내 약물 농도가 감소하여 치료 효과가 감소하는가? · 진통소염제의 약리 기전에 영향을 주어 소화기 궤양 등 발생 가능성이 증가하는가? |

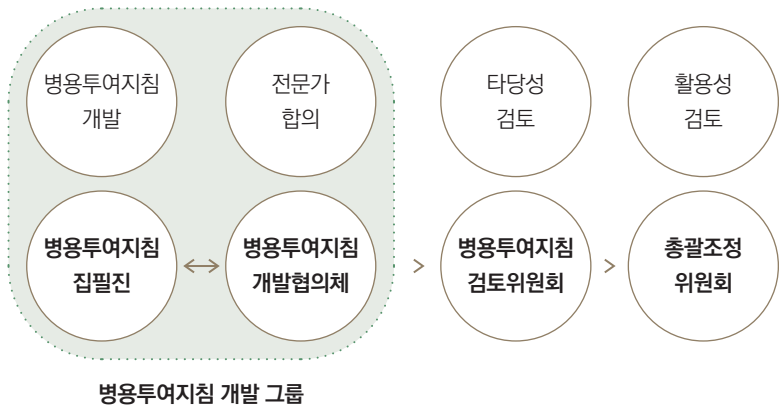
4장

병용투여지침 개발절차

| | | | |
|-----------|---|---------------|-----------------------------------|
| 구성 | <ul style="list-style-type: none">① 병용투여지침 개발 및 전문가 합의② 병용투여지침의 타당성 검토③ 병용투여지침의 활용성 검토 및 추인④ 이해상충 선언 | 템플릿 연계 | 2-3. 병용투여지침 개발 과정 5-2. 이해상충선언서 |
|-----------|---|---------------|-----------------------------------|

- 병용투여지침 개발 절차는 다음과 같다.

(그림 2) 병용투여지침 개발 절차



(1) 병용투여지침 개발 그룹의 구성

①

병용투여지침 개발 및 전문가 합의

- DDI와 의약품에 대한 폭넓은 과학적 데이터를 분석할 수 있는 전문가를 포함해야 한다.
- 다학제성, 대표성, 지속성, 전문성을 고려하여 구성한다.

(표 12) 지침개발그룹 구성 시 고려사항

| 고려항목 | 고려사항 |
|------|--|
| 다학제성 | <ul style="list-style-type: none"> · 관련된 전 분야의 임상, 방법론 전문가들이 포함된 다학제적 그룹을 구성한다. · 개발그룹에는 주요 이해당사자들이 모두 포함되어야 하며, 최소한 두 분야 이상의 임상 전문가와 방법론 전문가를 포함하는 것이 바람직하다. · 개발그룹의 일원이 아니더라도 특정 주제에 대해 논의 중 해당 분야 전문가의 경험이 필요한 경우 함께 회의에 참여하거나 자문의 형태로 논의할 수 있다. · 논의에서 다루는 대상 약물 생산자는 이해상충관리의 규정에 근거하여 개발그룹에 참여가 제한된다. 다만, 이해당사자로서 의견을 제시할 수 있다. |
| 대표성 | <ul style="list-style-type: none"> · 지침 개발에 참여하는 학회 또는 기구를 대표할 수 있어야 한다. 지침은 개발 시 보급과 활용전략까지도 고려해야 하기 때문이다. |
| 지속성 | <ul style="list-style-type: none"> · 지침이 원활하게 보급될 수 있도록 노력하거나 활용에 대한 모니터링, 최신 의학적 동향을 반영하기 위한 지침의 개정작업 등이 지속적으로 수행되어야 하므로 이러한 활동을 관장할 수 있는 개발그룹을 구성하여야 한다. |
| 전문성 | <ul style="list-style-type: none"> · 지침을 만드는 과정은 체계적 문헌검색과 검토에 대한 경험과 숙련도를 필요로 할 뿐만 아니라 전문가들의 의견을 체계적으로 수렴하는 기술적 역량도 갖추어야 하므로 이러한 과정에 참여해본 경험이 있거나 교육 및 워크숍의 기회를 거친 전문가들을 주축으로 개발그룹을 구성하는 것이 바람직하다. |

(2) 병용투여지침 개발 그룹의 역할

● **관련근거 수집**

집필진은 지침개발에 필요한 보고서 및 논문 등의 객관적 선행연구 결과를 체계적으로 수집하고, 병용투여지침의 근거가 되는 약물상호작용 임상·비임상 연구를 수행하여 필요한 근거를 직접 생산한다.

● **근거 분석 및 평가**

집필진은 수집된 근거를 종합적으로 분석하여 약동·역학 지표변화에 따른 약물상호작용 가능성 평가, 병용 시 약물이상반응 분석을 통한 안전성 평가 등을 수행한다.

● **권고안 작성**

집필진은 평가된 근거를 바탕으로 약물상호작용 가능성 및 약물이상반응 평가 등을 종합한 결과를 지침 사용자들이 파악하기 용이하도록 구체적으로 문장화하여 권고안을 작성한다.

● **공식적 합의**

병용투여지침 개발 협의체에서는 근거 분석 및 평가 결과와 이에 기반한 권고안을 적절한 절차에 의거하여 공식적 합의를 도출한다.

- **병용투여지침 작성**

병용투여지침 개발 협의체의 공식적 합의 결과에 따라 근거자료 및 분석 결과, 도출된 권고안 등을 포함한 병용투여지침을 지침 사용자 및 일반인이 이해할 수 있도록 명료하게 작성한다.

②

병용투여지침의 타당성 검토

(1) 병용투여지침 검토위원회의 구성

- 한의학, 의학, 약학, 한약학 등 다학제 전문가로 구성되며, 한국보건의료연구원, 건강보험심사평가원, 한국의약품안전관리원, 국민건강보험공단, 식품의약품안전처 등 유관기관 전문가를 포함할 수 있다.

(2) 병용투여지침 검토위원회의 역할

- 병용투여지침 검토위원회는 개발그룹이 작성한 병용투여지침의 개발 방법, 근거 자료 및 해석의 타당성 및 지침의 활용 가능성 등을 포괄적으로 검토하고 검토 의견을 제시하게 된다.
- 병용투여지침 검토위원회는 다음에서 기술한 각 검토사항을 참고하여 병용투여지침을 검토한다.

① 개발 목적의 구체성 검토

- 병용투여지침의 전반적인 목적이 구체적으로 서술되어 있는가?
 - 병용투여지침의 목표는 자세하게 서술되어야 하며, 본 병용투여지침을 통해 개선할 수 있을 것으로 기대되는 건강관련 임상적 문제 또는 건강 주제별로 구체적으로 제시해야 한다.
- 병용투여지침에서 다루고자 하는 질문들이 구체적으로 서술되어 있는가?
 - 병용투여지침에서 질문은 핵심권고안의 범주에 적합하도록 자세히 서술되어야 하나, 반드시 질문의 형태를 취할 필요는 없다.

② 개발 그룹 구성의 적절성 검토

- 병용투여지침 개발 그룹은 다학제성, 대표성, 지속성, 전문성을 가진 관련 전문가 집단이 포함되어 있는가?
 - 병용투여지침 개발과정 각 단계에 참여한 전문가 집단에는 병용투여지침 개발 시 참여한 기획운영자, 연구자(근거의 선택, 검토 및 분석), 권고안 작성자 등이 모두 포함된다.
- 재정후원단체의 의견이 병용투여지침의 내용에 영향을 주지 않았는가?
 - 많은 지침들은 외부의 재정적 후원(예를 들면 정부, 전문가 단체, 자선단체, 제약회사)에 의해 개발된다. 지원은 지침 개발의 모든 과정이나 일부 과정(예를 들면 지침의 인쇄 단계)에 대한 재정적 후원의 형태로 이루어지기도 한다. 재정후원자의 입장이나 이해관계 유무가 최종권고에 영향을 주지 않았음을 명확하게 밝히는 문구가 꼭 들어가야 한다.

- 병용투여지침 개발에 참여한 구성원들의 이해관계가 기록되어 있고 그 내용이 언급되어 있는가?
 - 지침 개발 그룹 구성원들 중 일부가 지침의 내용과 이해 관계가 있는 경우가 있을 수 있다. 일례로, 지침 개발에 참여하고 있는 한 연구자가 지침에서 다루는 주제에 관해 제약회사의 자금 지원을 받아 연구를 수행한 경우를 들 수 있다. 모든 지침 개발 구성원의 이해상충관계에 대하여 명확한 언급이 있어야 한다.

③ 근거 분석 및 해석 검토

- 근거의 검색에 체계적인 방법이 사용되었는가?
 - 검색어, 검색 시점, 자료원을 포함하여 검색 전략의 세부사항이 제공되어야 한다. 검색 전략은 가능한 한 포괄적이어야 하고, 재현이 가능하도록 충분히 자세하게 기술되어야 한다.
- 근거 평가 시 약물상호작용 유형별 각 고려사항을 참고하였는가?
 - 세부 고려사항에 대한 내용은 [6장 DDI 근거 평가] 항목을 참고한다.
- 근거 자료의 강도와 한계가 분명하게 서술되어 있는가?
 - 모든 연구에 걸쳐 모든 근거에 대한 의견들이 명확하게 제시되어 있고 개별 연구들이 갖는 비틀림의 위험이나 그 성과들이 기술되어 있으며, 이들에 대해 공식 또는 비공식 도구·방법으로 평가하였음을 명확하게 기술하여야 한다.
- 약물상호작용 가능성 평가가 평가지표에 따라 적절하게 이루어졌는가?
 - 관련내용은 [7장 DDI 정도 평가] 항목을 참고한다.
- 약물이상반응의 중증도 및 인과관계 평가가 기준에 따라 적절하게 이루어졌는가?
 - 연구대상자들에게 발생한 약물이상반응을 가감없이 수집하고 보고하였는지 검토하며, 중증도 및 인과관계에 대한 평가는 [8장 약물이상반응 분석] 항목을 참고한다.

④ 권고안 검토

- 권고 도출 방법이 분명하게 서술되어 있는가?
 - 권고안 생성에 사용된 방법을 서술하고 어떻게 최종 결론에 도달했는지 제시하여야 한다. 그런 방법의 예로는 투표, 비공식적 합의, 공식적인 합의 기법이 있다. 불일치 영역에 대해서는 그 해결방법을 구체적으로 서술하여야 한다.
- 권고와 이를 뒷받침하는 근거를 명확하게 연결 지을 수 있는가?
 - 병용투여지침의 사용자는 각각의 권고안과 관련된 근거 요소들을 식별할 수 있어야 한다.

- 권고안은 구체적이며 모호하지 않은가?
 - 권고안에서는 근거자료의 정보를 토대로 적용 대상군과 사용 환경에 적합한 대안들이 구체적이고 정확하게 기술되어야 한다. 때로는 근거가 항상 명확하지는 않으며, 최선의 대안들에 대해서도 불확실성이 존재할 수 있음을 밝히는 것이 중요하다. 이 경우, 그 불확실성을 지침에 언급해야 한다.

⑤ 활용 가능성 검토

- 작성된 지침이 의료현장에서 활용 가능한지, 규제기관의 가이드라인 및 현재 의약품 정책에 부합하여 활용 가능한지 검토한다.
 - 권고안은 임상 현장에서 사용할 수 있게 표현되었는가?
 - 권고안은 임상 현장에서 한의사, 의사, 약사, 한약사가 모두 이해하고 소통할 수 있게 표현되었는가?
 - 권고안은 의약품 안전정책에 활용할 수 있게 표현되었는가?
 - 권고안은 의약품을 처방받는 환자에게 필요한 정보를 제공하고 있는가?

(3) 검토 결과

- 병용투여지침 검토위원회는 병용투여지침을 종합적으로 검토하여 첫째, 총괄조정위원회 지침 추진 절차 상정을 요청하거나, 둘째, 중대하지 않은 사항에 대한 수정 후 총괄조정위원회 지침 추진 절차를 거치도록 하거나, 셋째, 중대한 사항에 대한 수정 후 검토위원회에 다시 제출하도록 하는 결정 중 하나를 내리게 된다.

③

병용투여지침의
활용성 검토 및 추진

- 병용투여지침 검토위원회의 검토를 거친 병용투여지침은 한의약혁신기술 개발사업 총괄조정위원회의 추진을 거쳐 국가연구개발사업의 공식 결과물로서 일반 공개된다.
- 병용투여지침의 추진 시 의료현장 확산 방안, 정책 실현 가능성 및 기타 활용방안을 다방면으로 제시할 수 있다.

④

이해상충 선언

- 이해상충에는 재정적 이해상충, 개인적 이해상충, 업무활동에서의 이해상충, 지적 이해상충이 있다. 상세 내용은 USPSTF의 내용을 바탕으로 한다. (USPSTF 2020)
- 개발 그룹의 참여 구성원은 본인이나 배우자를 포함한 가족 중 누구라도 병용투여지침의 주제와 관련하여 기업이나 이익단체로부터 연구 비용이나 교육 보조금, 연구기기, 자문 또는 사례금 형태로 비용을 제공 받았는지 여부, 자문이익과 같은 이권을 제공받았는지 여부 및 지원기관의 직함을 가지고 있는지 등을 밝혀야 한다.
- 이러한 이해관계에 해당하는 구성원은 병용투여지침의 개발에서 배제되거나 이해관계가 있는 특정 권고안의 개발에는 배제되어야 할 필요성이 있다.
- 이해관계상충이 있을 경우 어떻게 할 것인지에 대한 규정은 해당 개발 그룹에서 사전에 결정되어야 한다.

(표 13) USPSTF 이해상충 검토사항

| 수준 | 공개분류 | 권고내용 | 설명 |
|----|--|---------------------------|--|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> 어떠한 재정적 이해상충 공개 없음 위원의 판단에 영향을 미칠 정도의 비재정적 이해 상충 없음 공개할 필요 없는 재정적 이해관계 : <ul style="list-style-type: none"> 특정 주제에 대해 이해관계없는 공공단체 또는 비영리 단체로부터 받은 강의료, 자문료, 검토비 뮤추얼 펀드 혹은 퇴직연금 공개할 필요 없는 비재정적 이해관계: <ul style="list-style-type: none"> 정부가구로 특정 주제와 관련성이 없는 곳에 고용 전문학회의 일반회원 관련 학회 학술대회 참여 | 조치 없음 | 공개 또는 통보 불필요 |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> 공공의견 제시, 전문가 증언, 주제 관련 대변 조직에 참여(제품의 대변 조직인 경우 제외) 재정적 이해 상충 공개 내용이 1,000불 이하 주제 관련 정부 조직 전문학회-전문단체(임원, 의료직, 집행위원, 이사, 전문 자문위원으로 참여) 학술지, 서적, 웹사이트의 편집인 혹은 부편집인 | TF에만 정보 공개 동일 | 주제에 대한 토론, 투표를 할 수도 있고, 주요 위원으로 참여 가능 |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> 재정적 이해상충의 공개 내용이 1,000불 초과 주제 관련 기업에 참여(임원, 의료직, 집행위원, 이사, 전문 자문위원으로 참여) 관련 제품의 대변 조직에 참여 위원이 권고의 특정 결과에 의미 있는 비재정적 이해관계를 가진 경우 위원 출판물 혹은 연구내용이 근거 중 일부 혹은 핵심질문의 주요 내용이 될 가능성이 있음. 조치가 필요한지 여부는 출판물의 특정 내용이나 연구 내용과 연구비 원천임 | 해당 주제 워크숍에서 일차적인 대표 역할 불가 | 이해관계가 있는 주제 워크숍에 일차 리드로 참여할 수 없지만 리드로는 참여할 수 있으며 토론, 투표 가능 |
| | | 해당 주제의 주요 대변인 역할 불가 | 이해관계가 있는 주제 워크숍에 일차대변으로 참여할 수 없지만 리드로는 참여할 수 있으며 토론, 투표 가능 |
| | | 주제 워크숍에 리드로 참여 불가 | 이해관계가 있는 주제 워크숍에 리드로는 참여할 수 없지만 토론, 투표는 가능 |
| | | 주제 활동에 대한 모든 참여 불가 | 리드로 참여, 토론, 투표할 수 없음 |

5장

DDI 근거 수집

| | |
|---|---|
| <p>구성</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 병용투여지침 마련을 위해 필요한 근거 ② 데이터베이스의 선정 | <p>템플릿 연계</p> <ul style="list-style-type: none"> 3-1. 근거 수집 5-3. 약물상호작용 연구근거표 5-4. 연구대상의약품 개요 5-5. 한약제제 관련 기타 정보 |
|---|---|

- ① 병용투여지침 마련을 위해 필요한 근거
- DDI 여부와 병용투여 시 안전성을 확보하기 위해서는 각 약물에 대한 기본 의약품 정보 및 안전성 데이터가 필요하다.
 - DDI 평가에 필요한 연구 또는 데이터는 직접 관련 연구를 수행하거나 보고서 및 논문 등의 선행연구 수집을 통해 획득할 수 있다.

(표 14) 수집할 수 있는 연구와 데이터 목록

| 구분 | 분야 | 연구와 데이터 항목 | 수집 및 고려사항 |
|---------------------------|------|---|--|
| DDI 영향약물 (Victim, 합성 의약품) | 성분정보 | Chemical profile Physiochemical property | Micromedex, Lexicomp, Drugbank, 의약품허가정보 DB 등 |
| | 약동학 | ADME 데이터 AUC, half-life, Clearance, Volume of distribution, Protein binding etc. | |
| | 약력학 | E _{max} , EC ₅₀ biomarker, endpoint etc. | |
| | 약효기전 | Target enzyme, gene etc. | |
| | 안전성 | 독성실험데이터 (MTD, NOEL, NOAEL etc.) 약물이상반응 증례보고, 전향적 임상시험, 관찰연구 등의약품안전관리원 데이터, 식품의약품안전처 약물유해반응 데이터 등 | |

| | | | |
|------------------------------------|-----------------|--|---|
| DDI 유발약물 (Perpetrator, 한약제제) | 성분정보 | 약리성분별 chemical profile Physiochemical property | DDI 정도를 예측하고 동일한 지표성분을 가지는 다양한 한약제제에 대한 연구 효율 증대를 위해 지표성분별/ 복 합처방별 주요 대사기전, 수 송체 관련 연구 등 모두 수집 필요 |
| | 품질 | 지표성분 함량 원산지, 생산회사 추출물의 함량, 수득율 등 | |
| | 임상 용법 | 1회 투여량, 1일 투여횟수 및 용량 등 | |
| | 약동학 | ADME 데이터 AUC, half-life, Clearance, Volume of distribution, Protein binding etc. | |
| | 약력학 | Emax, EC50 biomarker, endpoint etc. | |
| | 약효기전 | Target enzyme, gene etc. | |
| | 안전성 | 독성실험데이터 (MTD, NOEL, NOAEL etc.) 약물이상반응 증례보고, 전향적 임상시험, 관찰연구 등 의약품안전관리원 데이터, 식 품의약품안전처 약물유해반응 데이터 등 | |
| DDI 평가 | <i>in vitro</i> | CYP enzymes Transporters UGTs | DDI 단독평가를 위한 임상연 구 수행 필요성 평가 |
| | 임상시험 | 건강인 및 환자 대상 clinical DDI study 중 PK parameter 및 PD endpoint 변화 의 평가 DDI 정보를 담은 전향적 & 후향적 연구 등 | |
| | 동물실험 | <i>in vivo</i> PK / PD study | 용량 증감 영향 평가를 위한 rat 실험 등 |
| | 기전실험 | <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> 모델에서 연구방법을 확 립하여 기전을 규명한 DDI study | |
| | 기타 | 연구대상 약물로 DDI를 보고한 증례 보고 및 증례 연구 | |

②

데이터베이스의 선정

- 근거기반 병용투여지침 작성 시, 치우치지 않은 포괄적인 문헌검색을 통해 양질의 근거를 수집한다.
- 연구자는 아래의 데이터베이스 목록을 참고하여 근거를 수집하되, 필요 시 기타 데이터베이스를 활용할 수 있다.

(표 15) 근거 수집 데이터베이스 목록

| 구분 | DB 명 | DB 특성 |
|-----------|------------|--|
| 국 외 | Pubmed | 미국 국립의학도서관 DB www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov |
| | Uptodate | Wolters Kluwer가 운영하며, 최신 임상 진료 지침 및 약물 정보 수록 www.uptodate.com |
| | Micromedex | IBM Watson Health가 운영하며 최신연구, 허가, DDI 정보 수록 www.micromedexsolutions.com |
| | Lexicomp | Wolters Kluwer가 운영하며, 최신 약물정보, DDI 정보 수록 www.online.lexi.com |
| | DIDB | 워싱턴대학교 DDI 데이터베이스 www.druginteractionsolutions.org |
| | NMCD | 천연물, 허브 최신 연구 및 임상 지침 데이터베이스 www.naturalmedicines.therapeuticresearch.com |
| | 用药助手 | 중국의 의료, 약물정보 제공 데이터베이스 www.portal.dxy.cn |
| | 用药参考 | 중국 약물 정보 및 DDI 정보 제공 www.drug.medlive.cn1 |
| | 中西藥交互作用資訊網 | 중약-합성의약품 DDI 정보 제공 www.dhi.cmu.edu.tw |
| | 국 내 | KMBASE |
| KISS | | 한국학술정보(주)에서 운영하며, 국내 학술지의 서지, 원문정보를 제공 www.kiss.kstudy.com |
| ScienceON | | 한국과학기술정보연구원(KISTI) 과학기술 지식인프라 검색 포털 www.scienceon.kisti.re.kr |
| OASIS | | 한국한의약연구원 전통의학정보포털 www.oasis.kiom.re.kr |
| 약학정보원 | | 대한민국 약물 허가 정보 www.health.kr |

| | |
|------------|--|
| 한국의약품안전관리원 | DDI 포함 의약품 안전 정보 제공 www.drugsafe.or.kr |
| BRIS | 대한민국 정부에서 개발한 생명자원 데이터베이스 www.bris.go.kr |
| NCKM | 한국한의약진흥원 국가한의임상정보포털, 한약제제-합성의약품 DDI 정보 제공 www.nikom.or.kr/nckm |

(1) DDI 정보

① Micromedex

- 마이크로메덱스는 전세계의 조제약품, 연구약품, USFDA 승인 약품에 대한 용법, 용량, DDI, 복용상의 주의점, 임상적 적용사례, 특이한 환자에 대한 약물요법, 비처방 약품의 임상적 적용 등에 대한 정보를 제공한다.
- 미국 'Truven Health Analytics'에서 제공하는 데이터베이스로서 유료로 이용할 수 있으며 국내에서는 대학이나 기관에서 계약한 경우 이용 가능하다.
- 마이크로메덱스의 DDI 표기법은 DDI의 위험도나 요약 외에도 상세 근거를 레퍼런스를 동반하여 참고할 수 있게 보여주고 있으며, 임상적 권고안, DDI 발생의 기전, DDI 평가 내용과 임상 결과에 대한 요약물 함께 제시하고 있다.
- 마이크로메덱스의 병용 권고등급 분류
 - Contraindicated : 약물 병용으로 인한 위험도가 이득보다 월등히 높아 병용을 금한다.
 - Major : 심각한 정도의 DDI가 예상된다.
 - Moderate : 상당한 정도의 DDI가 예상된다.
 - Minor : 미약한 정도의 DDI가 예상된다.
 - Unknown : 알려진 DDI가 없다(N/A).
- 마이크로메덱스의 DDI 연구 근거수준 분류
 - Excellent : 잘 설계된 연구에서 DDI의 존재를 명확하게 보여준다.
 - Good : 연구에서 DDI 정도를 강하게 보여주고 있으나, 잘 설계된 연구가 다소 부족하다.
 - Fair : DDI를 판단하기에 타당한 연구가 부족하지만, 약리학적으로 DDI가 있다고 의심되거나 약리학적으로 약물이 서로 유사한 경우이다.
 - Unknown : DDI가 알려져 있지 않다.

② Lexicomp

- 약물정보, 투약, 복약지도, 경고, DDI 정보, 임상진료 지침 등 폭넓은 정보를 제공하고 있으며, Lexicomp의 5단계 병용 권고등급 분류는 임상 진료 현장에서 폭넓게 이용 중이다.
- 렉시콤의 병용 권고등급 분류
 - X : 약물 병용으로 인한 위험이 혜택보다 월등히 높아 병용을 금한다.
 - D : 약물 병용으로 인한 위험이 혜택보다 상당히 높아 치료 수정을 고려한다.
 - C : 약물 병용으로 인한 위험이 존재하므로 병용하는 동안 모니터링이 필요하다.
 - B : 별다른 조치가 필요 없다.
 - A : 알려진 DDI가 없다(N/A).

③ Washington Drug Interaction Solutions

- 2005년 워싱턴대학교에서 개발한 데이터베이스로서 약동학 기반 DDI 및 약물 안전성을 평가할 때 의사 결정 과정을 지원하는 데이터베이스이다.
- 다양한 외인성 및 내인성 요인과 관련된 정성적 및 정량적 정보를 보유하고 있으며, 병용 약물, 부형제, 식품, 약초, 담배, 장기 손상 및 인간의 약물 노출에 영향을 미칠 수 있는 유전학 정보 및 DDI 평가와 의약품 개발에 용이한 정보를 제공하고 있다.
- 약물 병용 권고등급을 4단계로 구분하고 있다.(High risk / Intermediate risk / No or low risk / Unknown)

④ NMCD(Natural Medicines Comprehensive Database)

- 한약(천연물, Herb, 제제 등)의 임상 활용을 위한 전문가 정보를 모노그래프 형태로 제공하는 서비스로서, 천연물과 합성의약품 간의 DDI 평가가 많지 않은 현실을 반영하여 만들어졌다.
- NMCD에서의 병용 권고등급 분류
 - Major : DDI가 강하므로 병용 투여를 금한다. 병용하는 것을 강하게 권하지 않는다. 병용 시 심각한 부작용이 발생할 수 있다.
 - Moderate : DDI가 있으므로 병용 투여를 피하거나 주의한다. 병용투여 시 환자에게 DDI가나 약물 부작용에 대해 설명하도록 한다.
 - Minor : DDI 정도가 높지는 않으나 병용투여 시 가능성이 있음을 인지하고 환자에게 잠재적 가능성에 대해 조언한다.
- NMCD 에서 DDI 정도 분류
 - Likely : 임상연구에서 대부분의 환자에서 DDI가 발생하는 경우
 - Probable : 임상연구와 사람 대상 약동학 연구에서 DDI가 유의한 비율로 나타나는 경우
 - Possible : 임상연구 및 동물·사람 대상 약동학 연구에서 DDI가 어느 정

도 나타나는 경우

- Unlikely : 임상연구와 동물·사람 대상 약동학 연구에서 DDI가 거의 나타나지 않는 경우

● NMCD 에서 DDI 위험도 분류

- High : 생명에 위협 혹은 심각한 손상 가능성
- Moderate : 보통 수준의 손상 혹은 유의한 부작용 발생
- Mild : 약간의 손상 혹은 약간의 부작용 발생
- Insignificant : DDI 정도는 있으나 임상적으로 유의하지 않음

● NMCD 에서 DDI 평가 근거수준 분류

- Level A : 연구 디자인의 질이 높은 임상연구
- Level B : 연구 디자인의 질이 높지는 않으나 의미 있는 임상연구
- Level C : 전문가 합의
- Level D : 동물 혹은 비트로 실험

⑤ **한국의약품안전관리원**

- DDI 평가에 따른 의약품 사용상 주의사항 기반 병용 금기 리스트를 고시로 지정 및 제공하고, 의료진 처방 시 확인할 수 있도록 DUR 서비스를 구축 및 관리하고 있다.

⑥ **用药助手**

- 2000년도에 설립된 丁香园은 중국의 의료디지털 분야 전문 서비스제공 업체로, 의료 기관, 의료 종사자 및 생명 과학 분야 종사자를 위한 온라인 소셜 네트워크를 구축하고, 일반 대중들에게 의학, 약학, 생명 과학 및 기타 분야의 정보교류 플랫폼과, 의료지식, 최신 과학연구 현황 및 기술 서비스를 제공한다.
- 丁香园은 “用药助手” 온라인 서비스 플랫폼을 통하여 만여 종의약품 설명서와 수천 종의 임상약품 사용지침서를 제공한다. 또한, DDI와 약물 배합금기와 관련 정보를 제공하고 있다.

⑦ **用药参考**

- 약물 조제 혹은 투여 시 약품 설명서 조회가 가능한 어플리케이션 정보제공 서비스로, 약품 설명서에는 의약품 정보(이상반응, DDI 등 정보 포함), 투약 가이드, 임상 투약 심사, 병원 처방집 등이 포함되어 있다.
 - 8만개 이상의 약물 정보 제공
 - 약물 복용 가이드라인
 - 개별 병원처방 정보
 - DDI, 약물과 식품 간 DDI 정보

⑧ **中西藥交互作用資訊網**

- 중서약상호작용정보망에서의 단미 한약재와 양약 간의 DDI 정보 검색이 가능하다.
- (예시) 소청룡탕(小青龍湯)과 DDI에 주의해야 하는 양약의 종류와 정보를 제공

(2) 합성의약품 정보

① Pubchem

- 약물 성분의 물리화학적 성질, 화학구조식 정보, 유사 성분과 유사 명칭, 기전 정보를 제공하고 있다. 미국의 National Library of Medicine의 무료 데이터베이스이다.
- 한약의 유효 약리 성분들도 연구가 된 적이 있는 성분들은 Pubchem에 다수 수록되어 있다.

② Drugbank

- 합성의약품의 약동학/약력학 정보, 안전성 및 유효성 정보, 타겟 및 기전에 관한 상세 정보를 제공 중이다.

③ Uptodate

- 합성의약품의 상세 의약품 정보, 약동학/약력학 정보, 안전성 및 유효성 정보, 타겟 및 기전 정보, 임상 사용 지침 등을 제공하고 있다.
- Wolters Kluwer의 Wolters Kluwer Health 부서에 있는 회사로, 주요 제품은 현장 진료 의료 자원인 소프트웨어 데이터베이스로서 약물상호작용 연구 및 임상 정보에 대해서도 상세히 밝혀둔 데이터베이스이며 유료로 제공되고 있다.

④ 약학정보원

- 약학정보원의 정보는 무료이며, 의약품 허가 및 상세정보 뿐 아니라 복약안내문, DUR 정보도 함께 제공하고 있다.

⑤ 의약품안전나라

- 합성의약품의 용법과 용량 등 대한민국 식품의약품안전처 의약품 허가 정보를 제공하고 있다.

(3) 한약제제 정보

① Pubchem

- 합성의약품과 마찬가지로 한약의 유효약리 성분에 관한 선행 연구 검색이 가능하다.

② 약학정보원

- 한약제제의 허가 사항을 검색할 수 있다.

③ OASIS 전통의학정보포털

- 다빈국 처방 한약 및 한약제제의 성분, 비임상, 임상, 안전성 정보 등을 폭넓게 제공하고 있는 한국한의학연구원 무료 서비스이다.

④ **BRIS**

- 한약 처방명을 검색하면 국내의 한약에 대한 약효 및 안전성 연구, 종자와 품질 관련 연구, 특허 등에 관한 정보가 제공된다.

⑤ **NMCD(Natural Medicines Comprehensive Database)**

- 한약(천연물, Herb, 제제 등)에 대한 안전성 및 유효성 정보, 독성, DDI, 기전 연구 등의 과학적 최신지견과 임상지침을 제공하는 데이터베이스이다.
- 미국의 임상약학자, 약사, 의사, 연구자들이 모여서 만든 데이터베이스이며 임상 활용을 위한 전문가 정보를 모노그래프 형태로 제공하는 유료 서비스이다.

⑥ **의약품안전나라**

- 한약제제의 용법과 용량 등 대한민국 식품의약품안전처 의약품 허가 정보를 제공하고 있다.

6장

DDI 근거 평가

| | |
|--|--|
| <p>구성</p> <ul style="list-style-type: none"> ① DDI 근거 유형과 근거 요약 ② DDI 임상연구 근거 평가 ③ DDI 비임상연구 근거 평가 | <p>템플릿 연계</p> <ul style="list-style-type: none"> 3-2. 근거 평가 5-3. 약물상호작용 연구근거표 |
|--|--|

- DDI 근거 평가란, 병용투여지침에 근거로 활용하기 위하여 수집된 DDI 연구 근거의 종류를 기술하고 연구의 설계, 연구의 수행, 결과 도출 과정을 평가하는 것을 의미한다.
- 한약제제-합성의약품 DDI 평가를 위한 근거는 아직 연구가 충분하지 않아, 근거 별로 질을 평가하여 특정 근거를 선택하거나 배제하기가 어렵다.
- 따라서, 약물상호작용과 약물이상반응 등 모든 가능성을 판단하기 위하여 가능한 모든 근거를 수집하는 것을 권한다.

①

DDI 근거 유형과 근거 요약

- 데이터베이스를 통해 수집하거나 직접 수행한 DDI 연구가 어느 유형에 해당하는지 분류한다.
- 한약제제-합성의약품의 DDI를 단독으로 평가할 적절한 임상연구가 없는 경우 *in vitro* 연구, 동물에서의 DDI 연구를 종합하여 평가하며, 증례 보고 등도 참고할 수 있다.
 - DDI 연구 분야에서도 신뢰도가 높은 연구는 DDI 단독 평가를 수행한 임상연구를 모아 체계적 고찰하여 분석한 연구이다.
 - 그러나 DDI 단독 평가를 위한 임상연구는 의약품 허가 과정에서 모든 약과 DDI를 평가하진 않아 모든 약물 조합에서 임상연구 근거가 존재하지 않는다. 의약품 허가 과정에서 임상연구가 필요한 경우는 식품의약품안전평가원에서 의사결정 과정을 제시하고 있다.(식품의약품안전처 2015)
 - 한약제제-합성의약품 DDI 단독 평가를 수행한 임상연구가 이루어진 것은 최근 몇 년 전부터이며, 한약제제-합성의약품 DDI연구는 대체로 *in vitro* 에서의 CYP450 대사효소의 억제에 대한 연구가 많이 이루어져 왔다.

- 진료지침 작성 시에는 메타분석 - 체계적 고찰 - 무작위대조군연구 - 증례군 연구 - 증례연구의 순으로 근거의 순위를 매기고 각 연구의 질을 평가하지만, 한약제제-합성의약품 병용투여지침의 근거가 되는 연구는 아직 근거의 순위를 매겨 선택하거나 배제할 만큼 충분하지 않음을 고려하여 모든 연구를 수집하되, DDI 정도를 평가할 때에는 임상연구 이상의 연구만을 판단기준으로 하였다.
- DDI 임상연구와 비임상연구 등의 평가 시 고려항목에 따라 연구가 수행되어 결과가 제시되어 있는지를 검토하고 관련 내용을 기록한다.
- 근거 유형별 고려항목에 따라 연구가 수행되었는지와 결과가 있는지 여부를 중점으로 검토한다.

(표 16) DDI 근거 유형

| 분류 | 내용 | 근거평가 방법 |
|---------------------|---|--------------------|
| 전향적 임상연구 | DDI 평가를 위해 단독으로 설계하여 수행된 임상연구로서, 약동학 및 약력학적 DDI 결과를 상세히 분석하는 전향적 임상연구 대표적인 기질을 사용한 DDI 임상연구 병용 가능성이 높은 약물 조합에 대한 임상연구 | DDI 임상연구 근거 평가 |
| 탐색적 임상연구 | DDI 평가를 목적으로 한 임상연구는 아니나, 안전성 혹은 유효성을 평가하는 임상연구 내에서 DDI에 대해 탐색적으로 약동학/약력학적 지표를 평가한 연구 | |
| 후향적 임상연구 | 임상 데이터를 후향적으로 분석하는 관찰 연구를 통해 DDI를 평가한 연구 | |
| <i>in vitro</i> 실험 | DDI 정도를 평가하기 위해 수행 - 연구대상약물이 CYP 효소 기질인지 평가하는 연구 - 연구대상약물이 CYP 효소 억제제 또는 유도제인지 평가하는 연구 - 연구대상약물이 수송체의 기질인지 평가하는 연구 - 연구대상약물이 수송체 억제제인지 평가하는 연구 - 대사체에 의한 DDI 평가 연구 | DDI 비임상연구 근거 평가 |
| <i>in silico</i> 연구 | DDI 정도를 평가하기 위해 수행된 임상 약동학 데이터로 검증된 수학적 모델 기반 연구 (PBPK 등) | |
| 증례보고 | 병용투여 시 DDI 혹은 약물이상반응이 있는 증례보고 | 자료수집 및 참고 |
| 동물실험 | DDI를 평가하거나, 대사 경로를 확인하고 DDI 기전 연구를 위한 동물 <i>in vivo</i> 실험 연구 | |

②
DDI 임상연구
근거 평가

(1) 개요

- DDI 임상연구를 통해 DDI의 정도와 안전성을 평가할 수 있다. 비임상연구 결과를 통해 알게 된 대사 경로를 임상연구를 통해 확인하고 실제로 인체에서의 약물 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 미치는지, 어떤 요인들 때문인지 알 수 있게 한다.
- DDI 임상연구의 목표는 다음과 같다.
 - 연구대상약물이 다른 약물의 약동학적 특성을 변화시키는지 확인
 - 다른 약물이 연구대상약물의 약동학적 특성을 변화시키는지 확인
 - 약동학적 파라미터(Parameters)의 변화의 정도 결정
 - 관찰되거나 예상되는 DDI의 임상적 중요성 결정
 - 임상적으로 중요한 DDI에 대해 적절한 관리 및 예방 전략과 관련한 정보의 획득
- 각 고려 항목에 맞추어 연구가 수행되어 결과가 제시되어 있는지를 검토하고 관련 내용을 기록한다.

(2) DDI 임상연구 평가 시 참고할 수 있는 지침

- DDI를 평가하는 비임상연구의 종류에 따라 고려해야 할 사항들이 있다. DDI 평가 목적에 따라 연구 내용과 약물의 종류, 실험군과 대조군의 설정, 용량, 투약 스케줄 등의 고려해야 할 사항 등이 달라진다. 이러한 사항에 따라 어떤 내용의 DDI 평가가 이루어졌는지 알 수 있다.
- 수집된 근거가 DDI 평가 목적에 맞게 연구가 수행되었는지 연구 주제 별로 참고할 문헌은 아래 표와 같다.

(표 17) DDI 임상연구 유형 구분에 따른 근거 평가 시 참고할 지침

| 구분 | 참고 |
|-----------------------------|---|
| 전향적 임상연구 | <ul style="list-style-type: none"> · 임상 약물상호작용 평가 가이드선스(USFDA 2020) IV장 2. 전향적 DDI 단일 평가를 위한 연구 설계 및 고려사항 · 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인(식품의약품안전처 2015) II. 제 1장 2. 구체적인 <i>In vivo</i> 임상연구 |
| 탐색적 임상연구 (네스티드 DDI 임상연구) | <ul style="list-style-type: none"> · 임상 약물상호작용 평가 가이드선스(USFDA 2020) IV장 3. 전향적 네스티드 DDI 평가를 위한 연구 설계 및 고려사항 |
| 후향적 임상연구 | <ul style="list-style-type: none"> · 임상 약물상호작용 평가 가이드선스(USFDA 2020) IV장 1. DDI 평가의 유형, V장 2. DDI 평가의 해석 |

③

DDI 비임상연구
근거 평가

(1) 개요

- DDI 비임상연구를 통해 DDI와 관련된 약물의 대사경로를 스크리닝하고, 기전을 추정하며, 임상연구가 필요한지 여부를 판단할 수 있다. 비임상연구 결과는 약물이 체내에서 '흡수, 분포, 대사, 배설'에 영향을 미치는지, 어떤 요인들 때문인지 알 수 있게 한다.
- 비임상연구를 통해 DDI를 평가하는 것은 약물의 '흡수, 분포, 대사, 배설' 과정에서 '약물대사효소, 약물수송체, 대사체'에 의한 DDI를 평가하는 것이다.
 - 약물 소실의 주요 경로 식별
 - 효소와 수송체의 약물 동태 기여도 추정
 - 효소 및 수송체에 대한 약물의 효과 규명
- 비임상연구를 통한 DDI 평가는 약물 동태에 영향을 미칠 가능성이 있는 잠재적 DDI 기전을 밝히고, 추후 연구에 쓰일 동적 변수를 파악하기 위한 *in vitro* 평가로 시작된다.
- *in vitro* 실험 결과는 임상 약동학 데이터와 함께 임상 연구의 필요성과 연구 설계에 필요한 기전 정보를 제공한다.
- 최근에 발전한 다양한 모델링 기법은 *in vitro* 실험 결과를 토대로 임상 DDI의 잠재적 가능성을 *in vivo* 시스템에서 예측하는데 활용할 수 있다.
- 비임상연구로 DDI를 평가하는 것의 역할을 요약하면 아래와 같다.
 - 연구대상약물이 약물대사효소의 기질인지 확인한다.
 - 연구대상약물이 대사효소를 억제하거나 유도하는지 확인한다.
 - 연구대상약물이 수송체의 기질인지 확인한다.
 - 연구대상약물이 수송체를 억제하거나 유도하는지 확인한다.
 - 연구대상약물의 대사체가 DDI를 일으키는지 확인한다.
 - 관찰되거나 예상되는 DDI가 임상에서도 발생할지 평가한다.
 - *in vivo*, 임상연구의 필요성을 결정한다.
- 각 고려 항목에 맞추어 연구가 수행되어 결과가 제시되어 있는지를 검토하고 관련 내용을 기록할 수 있으나 이는 관련있는 임상연구의 근거로서 활용되는 데 국한하며 본 한약제제-합성의약품 병용투여지침의 DDI 정도를 판단하는 근거로는 활용하지 않는다.

(2) DDI 비임상연구 평가 시 참고할 수 있는 문헌

- DDI를 평가하는 비임상연구의 종류에 따라 고려해야 할 사항들이 있다. DDI 평가 목적에 따라 연구 내용과 시료, 실험 조건, 평가 방법, 고려해야 할 사항 등이 달라진다. 이러한 사항에 따라 어떤 내용의 DDI 평가가 이루어졌는지 알 수 있다.

- 수집된 근거가 DDI 평가 목적에 맞게 연구가 수행되었는지 연구 주제별로 참고할 문헌은 아래 표와 같다.

(표 18) DDI 비임상연구 유형 구분에 따른 근거 평가 시 참고문헌

| 구분 | 참고 | |
|--------------------------------------|--|---|
| | 시험관내에서의 약물상호작용 평가 가이드선스 (USFDA 2020) | 식품의약품안전처 참고문헌 |
| 대사효소의 기질 평가 | Ⅲ장, Ⅵ장 1. 대사기반 약물상호작용의 <i>in vitro</i> 평가 | 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인 Ⅱ. 제1장 1. <i>in vitro</i> 연구 약물대사 평가시험법 해설서 4. 약물대사효소 유도 시험법 |
| 대사경로 확인 연구 | | |
| 대사효소 식별 연구 | | |
| 대사효소의 억제제/유도제 평가 | Ⅳ장, Ⅵ장 2. 수송체 매개 약물상호작용의 <i>in vitro</i> 평가 | 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인 Ⅰ. 제1장 4. 수송체에 의한 약물상호작용 |
| 대사효소 억제 가능성 연구 | | |
| 대사효소 유도 가능성 연구 | | |
| 수송체 매개 DDI 정도 평가 | Ⅵ장 3. DDI를 일으킬 가능성이 있는 약물 연구를 위한 모델기반의 예측 이용 | |
| 수송체의 기질인지 평가 연구 | | |
| 수송체의 억제제인지 평가 연구 | | |
| <i>in silico</i> 모델 이용 DDI 평가 | Ⅴ장 대사체의 약물상호작용 가능성에 대한 평가 | |
| PBPK 모델로 대사효소 기반 DDI 예측 | | |
| PBPK 모델로 수송체 기반 DDI 예측 | | |
| 대사체의 DDI 평가 | | |
| 대사체가 기질인지 평가 연구 | | |
| 대사체가 억제제인지 평가 연구 | | |

(표 19) DDI 근거 유형별 평가 시 고려 항목

| 전향적 임상연구 |
|--|
| - 결과를 신뢰할 수 있는 숫자의 충분한 대상자를 포함했는가? |
| - DDI를 평가할 수 있도록 약물이 적절한 용량으로 투여되었는가? |
| - 약물 특성에 따라 단일/다회 투여가 적절하게 결정되었는가? |
| - DDI 평가 지표가 잘 드러날 수 있는 투여경로가 선택되었는가? |
| - 연구디자인이 적절한 평행/교차 연구로 설계되었는가? |
| - 약물 특성을 반영하여 약물 투여 간격과 시기가 적절하게 결정되었는가? |
| - DDI에 영향을 주는 교란요인이 통제되었는가? |
| - 약동학 평가 지표의 결과 산출을 위해 적절한 채혈 샘플링이 이루어졌는가? |
| - 안전성과 유효성 평가를 반영하는 약력학 평가 지표가 선정되었는가? |
| 탐색적 임상연구 (전향적 네스티드 DDI 평가 임상연구) |
| - 희박 약동학 샘플링(Sparse pharmacokinetic sampling) 이라 하더라도 최적의 정보를 얻기 위해 샘플링이 이루어졌는가? |
| - DDI를 평가할 수 있도록 약물이 적절한 용량으로 투여되었는가? |
| 후향적 임상연구 |
| - 대상 인구의 숫자가 DDI 평가에 충분한가? |
| - 적절하게 정의된 평가지표가 사용되었는가? |
| - 적절한 통계 분석이 이루어졌는가? |
| <i>in vitro</i> 연구 |
| - <i>in vitro</i> 테스트 시스템이 적절하게 선택되었는가? |
| - <i>in vitro</i> 실험 조건이 적절하게 이루어졌는가? |
| - DDI 평가를 위한 적절한 효소 / 수송체가 선택되었는가? |
| - DDI 평가에 필요한 적절한 평가 지표가 사용되었는가? |
| - 평가 지표를 산출할 수 있는 적절한 분석법이 사용되었는가? |
| <i>in silico</i> 연구 |
| - 신뢰할만한 데이터가 충분히 입력되었는가? |
| - 적절한 수학적 모델이 사용되었는가? |
| - 인정된 소프트웨어가 사용되었는가? |

7장

DDI 정도 평가

| | |
|--|--|
| <p>구성</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 임상연구에서의 DDI 정도 평가 ② 비임상연구에서의 DDI 정도 평가 ③ DDI 정도 종합 평가 | <p>템플릿 연계</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-2. 약물상호작용 정도 3-3. 약물상호작용 정도 평가 |
|--|--|

- DDI 정도를 평가하는 여러 방법들이 존재하나 이번 장에서는 최신 지견을 담아 지침을 제시한 USFDA 지침을 바탕으로 비임상·임상연구에서 DDI 정도를 판단하는 기준들에 대해 소개한다.(USFDA 2020)
- *in vitro*에서 DDI 가능성이 있으면, DDI 임상연구가 수행되어야 할 필요성이 있는 것으로 평가한다. 단, 약물상호작용 임상연구시에 대상자 위험이 있어서 임상시험이 불가할 경우만 비임상연구로 DDI를 판단한다.
- 임상연구에서 약동학 평가변수에 의한 DDI 정도 평가 기준은 FDA 지침에 제시되어 있는 기준을 따르며, 약동학에서 보여주는 DDI의 정도가 질환에 따라서 또는 약물에 따라서는 약력학적 반응의 크기나 임상적 치료효과나 독성발생과 반드시 비례하지 않음을 고려한다. 약력학 평가변수에 의한 DDI 정도 평가는 개별 약력학 평가 지표의 임상적으로 유의하다고 알려진 기준에 따른다. 약력학 평가변수의 기준은 질병과 환자의 상황에 따라 변화할 수 있음을 고려한다.

①

임상연구에서
DDI 정도 평가

(1) DDI 정도 평가 지표

① 약동학적 평가 변수

- DDI 평가의 일반적인 약동학적 평가변수에는 AUC_{0-∞} 및 C_{max}와 같은 약물 노출 파라미터의 변화가 포함된다. DDI 평가의 약동학 결과를 보고할 때는 DDI 유발 약물 병용 투여 여부에 따라 관찰된 약동학적 노출 파라미터 값의 변화를 보고하며, 이에 대한 90% 신뢰 구간도 포함하여야 한다. 상호작용의 변이성이 관찰된다면 이 또한 보고한다.

② 약력학적 평가 변수

- 약력학 평가변수에 대한 모든 정보를 요약 보고해야 한다. 약력학 평가변수가 연속적인 반응(예: 특정 혈액 바이오 마커 등)인 경우, 약동학적 평가

변수와 동일한 방식으로 데이터를 분석하고 결과를 보고할 수 있다. 약력학적 평가변수가 연속적인 반응이 아닌 경우, 적절한 데이터 분석 방법을 결정하기 위해 규제 당국과 협의할 수 있다.

③ 표본 크기 및 통계적 고려사항

- 가능한 경우, 계획서에 특이값(Outlier)을 규정하는 기준을 명시하고, 특이 연구대상자(Outlying individuals)과 특이 데이터(Outlying data) 또한 구분해야 한다. 일반적으로, 특이값으로 의심할 만한 데이터를 포함한 결과와 포함하지 않은 결과 두 가지 모두 보고한다.
- 모든 연구대상자에 대한 AUC_{0-Inf} 값을 보고하고 외삽의 비율 또한 포함할 것을 권장한다. 외삽을 통해 계산된 AUC_{0-Inf} 가 AUC_{0-t} 보다 20% 이상 큰 경우, 연구대상자는 별도로 표기하고, 이 대상자를 포함한 결과와 포함하지 않은 결과를 모두 보고해야 하며, 이것이 결과 해석에 어떠한 잠재적인 영향을 주는지에 대해 기술한다.

(2) 평가 변수 분석

① 비구획 분석 Non-Compartmental Analysis

- 모든 연구대상자에 대한 기질 노출 파라미터 값(예: AUC_{0-Inf} , AUC_{0-t} , AUC_{0-Inf} 외삽 비율, C_{max} 및 T_{max})을 보고한다.
- 다회(반복) 투여의 경우, 항정 상태에서의 C_{min} 및 AUC_{0-TAU} 또한 보고해야 한다. 결과 해석에 도움이 된다면 청소율, 분포 용적 및 반감기와 같은 추가적인 약동학 파라미터도 보고한다.
- 상호작용의 임상적 유의성과 관련된 약동학 파라미터를 수집하고 보고할 지도 고려한다.
- 대사체 농도를 측정하면 상호작용의 기전을 확인하거나 다른 CYP 효소에 의해 매개되는 경로의 억제제 또는 유도제의 효과를 구분하는데 도움이 될 수 있다.

② 집단 약동학 분석 Population Pharmacokinetic Analysis

- 집단 약동학 분석 시에 고려 대상이 된 공변량(Covariates)을 기재하고, 제한적 상황에 도출된 약동학 파라미터라도 적절한 설계였다면 AUC_{0-Inf} , AUC_{0-t} , C_{max} 및 T_{max} 등의 약동학 노출 파라미터를 도출하도록 한다. 다회(반복) 투여의 경우, 항정 상태에서의 C_{min} 및 AUC_{0-TAU} 를 또한 보고한다.
- 약동학 모델의 모든 타당한 구조적 요소들(예: 청소율(CL / F), 상대적 생체이용률, 흡수율)을 사용하여 DDI를 평가할 것을 권장한다.
- 어떤 경우에는 비구획 분석 방법을 사용한 전통적인 약동학 데이터 분석만으로 충분하지 않을 수 있다. 예를 들어, 약의 반감기가 길어서 AUC_{0-Inf} 를

추정하는데 AUC_{0-t} 로부터의 외삽비율이 20% 미만일 수 있도록 연구를 디자인하는 것이 매우 어려울 수 있다. 이러한 연구는 비구획 분석법에 더하여 집단 약동학 방법을 이용하여 분석할 수 있다.(Svensson 2016)

(3) DDI 정도의 분류

- 약동학적 평가변수를 사용하는 DDI 평가의 목표는 DDI 유발 약물 병용 투여 시 기질 노출이 임상적으로 유의하게 증가 또는 감소하는지 여부를 판단하여 임상적 관리 방안 및 예방 전략을 모색하는 것이다.
- DDI 평가 결과는 기질 약물에 대한 무효범위(No-effect boundaries)를 기반으로 해석된다. 무효범위는 전신약물노출 변화가 임상적 조치(예: 용량 또는 일정 조정 또는 추가 치료 모니터링 등)를 필요로 할만큼 유의하지 않다고 생각되는 범위로 정의된다.
- DDI 정도는 약동학·약력학적 변수의 변화로 평가한다.
- 약동학적 변수는 주로 농도-시간 곡선(AUC)을 사용한다.
- 약력학적 변수는 의약품이 허가될 때 사용된 변수를 사용한다.
- DDI 정도는 [강함 - 중등도 - 약함 - 유의한 DDI 없음]으로 구분하고, 알지 못하는 경우를 별도로 둔다.

① DDI 정도의 분류(식품의약품안전처 2015, USFDA 2020)

- DDI 정도가 **강함**
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 농도-시간 곡선(AUC) 값 아래 면적이 5 배 이상 증가하는 경우
 - AUC가 80% 이상 감소하는 경우
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 약력학적 평가 변수의 변화에 의해 안전성·유효성이 현저하게 변화하는 경우
- DDI 정도가 **중등도**
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 농도-시간 곡선(AUC) 값 아래 면적이 2배 이상에서 5배 미만 증가하는 경우
 - AUC가 50% 이상 80% 미만으로 감소하는 경우
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 약력학적 평가 변수의 변화에 의해 안전성·유효성 변화가 있는 경우
- DDI 정도가 **약함**
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 농도-시간 곡선(AUC) 값 아래 면적이 1.25배 이상에서 2배 미만 증가하는 경우
 - AUC가 25% 이상 50% 미만으로 감소하는 경우
 - DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 약력학적 평가 변수의

변화에 의해 안전성·유효성 변화가 나타나지 않은 경우

- DDI가 알려지지 않음

- DDI 정도를 충분히 판단할만한 비임상·임상연구가 부재한 경우
- *in vitro* 연구에서 DDI 정도가 보고되었으나, DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 연구가 뒷받침되지 않아 충분히 평가할 수 없는 경우
- 병용 증례보고에서 약효 변화, 이상반응 등 보고되었으나 DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구에서 연구가 뒷받침 되지 않아 충분히 평가할 수 없는 경우

② **임상적으로 유의한 DDI가 존재하지 않는 무효 범위(USFDA 2020)**

- 두 약물이 임상적으로 유의한 DDI가 없다고 하려면 아래의 조건을 만족해야 한다. FDA 지침에서는 두 가지 방법을 제시하고 있다.

- **방법 1**

무효범위 설정은 약동학(PK) 및 약력학(PD) 분석을 통한 농도-반응 관계를 바탕으로 하거나, 기질 약물에 대한 다른 가능한 정보(예: 최대 허용 용량 등)에 근거한다. 기대하는 또는 원치 않는 약물 효과의 용량-농도 및(또는) 농도-반응 관계에 대한 높은 이해도와 대상 인구 집단의 약물 노출 변이에 대한 정보는 데이터 해석을 용이하게 할 수 있다. 2008년 발표된 「용량-반응 시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인- PK/PD 관계의 모델링 적용을 위한 가이드라인」에서 약물 노출과 반응 분석에 대한 추가 고려사항을 확인할 수 있다. 예를 들어, DDI 평가에서 측정된 전신 약물 노출 변화치의 90% 신뢰 구간이 무효범위 내에 완전히 포함된다면, 임상적으로 유의한 DDI가 존재하지 않는다고 결론 내릴 수 있다. 때론 무효범위를 넘어서는 연구대상자의 비율을 결정할 때 쓰이는 백분위수 방법이 더 적절한 경우도 있다.

- **방법 2**

방법 1에 정의된 무효범위가 없거나, 연구의 목적이 지표 기질 약물을 사용하여 시험약물이 DDI 유발 약물인지 여부를 판단하는 경우에 사용한다. 무효범위 기본값(Default No-effect boundaries)로 80 ~ 125% 을 사용할 수 있다. 약물의 전신 노출비의 90% 신뢰 구간이 동등성 범위인 80 ~ 125% 에 완전히 속하면, 임상적으로 유의한 DDI가 없다고 결론을 내린다. 80 ~ 125% 의 경계는 안전 영역이 넓은 약물에 대해서 매우 보수적인 기준으로 쓰이므로, 기질 약물의 안전성 및 효능에 대한 DDI의 영향을 평가하는 데에는 방법 1이 선호된다. 노출-반응 관계가 명확하게 정의되지 않은 경우, DDI가 기질 약물에 미치는 임상적 영향은 모든 증거들을

종합(Totality of evidence)하여 결정해야 한다.

(4) 후향적 연구를 바탕으로 DDI 정도 평가

- 후향적 DDI 평가는 임상 개발 초기에 예상치 못한 DDI를 발견하는데 유용할 수 있다.
- 후향적 DDI 평가 결과 상 임상적 관리 또는 예방 전략이 필요하다고 나타난 경우 전향적 DDI 평가를 수행하여 확인해야 한다.
- 후향적 평가 결과가 음성이면, 일반적으로 의약품 사용설명서에 포함될 만한 유용한 정보는 아니다.

(5) 연구대상약물을 DDI 유발 억제제 또는 유도제로 분류하는 기준

- 연구대상약물이 CYP 억제제인 경우, CYP 지표 기질에 미치는 영향에 따라 강력, 중등도 또는 약한 억제제로 분류할 수 있다. CYP 억제제는 다음과 같은 방식으로 분류된다.
 - 강한 억제제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 5배 이상 증가시킨다.
 - 중등도 억제제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 2배 이상에서 5배 미만으로 증가시킨다.
 - 약한 억제제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 1.25배 이상에서 2배 미만으로 증가시킨다.
- 이러한 범주는 일반적으로 치료 용량 범위/투여용법 내에서 가장 높은 임상 용량과 가장 짧은 투약 간격으로 투여될 때의 연구대상약물의 효과를 나타낸다.
- 연구대상약물이 CYP 유도제인 경우, CYP 지표 기질에 미치는 영향에 따라 강력, 중등도 또는 약한 유도제로 분류할 수 있다. CYP 유도제는 다음과 같은 방식으로 분류된다.
 - 강한 유도제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 80% 이상 감소시킨다.
 - 중등도 유도제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 50% 이상에서 80% 미만으로 감소시킨다.
 - 약한 유도제는 고감도 CYP 지표 기질의 AUC를 20% 이상에서 50% 미만으로 감소시킨다.
- 이 분류 정보는 DDI 평가가 진행되지 않았던 약물들과 연구대상약물이 임상적으로 유의한 DDI를 가지고 있는지를 밝히는 것과, 의약품 사용설명서에 언급해야 하는지 여부를 결정하는 데에도 도움이 된다. 예를 들어, 연구대상약물이 강한 CYP3A 억제제인 경우 다른 강한 CYP3A 억제제와 임상적으로 유의한 상호작용을 가졌던 약물들과의 상호작용 또한 고려되어야 하며, 연구대상약물의 의약품 사용설명서 항목에 이러한 상호작용에 대한

추가적인 정보를 제공해야 한다.

- 현재, 수송체 및 2차 대사효소 유도제 또는 억제제 관련 표준화된 분류 시스템은 없다.

(6) 외삽을 통한 DDI 정도 예측

- 가능한 모든 약물의 조합에 대한 임상 평가는 실현 가능하지 않다. 따라서 가능하면 DDI 평가 결과를 다른 약물 및 임상 상황으로 외삽할 것을 권고한다. 지표 약물을 사용한 DDI 평가 결과는 일반적으로 다른 약물과도 관련이 있으며, 다른 약물에서 나타날 수 있는 최악의 시나리오일 수도 있다. 예를 들어, 강한 CYP3A4 지표 억제제와 병용 투여했을 때 연구대상 약물의 노출에 영향이 없다면, 일반적으로 다른 강한, 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제를 연구대상약물과 병용 투여해도 효과가 없을 것이라고 가정할 수 있다.
- 강한 CYP2D6 지표 억제제가 연구대상약물의 노출을 크게 증가시키는 경우, 이러한 결과를 다른 강한 CYP2D6 억제제에 직접 외삽할 수 있다. 하지만 양성 결과를 중등도 및 약한 억제제에 외삽하는 것은 항상 가능한 것은 아니다. 외삽이 불가능한 경우, FDA는 별도의 임상 DDI 평가시험을 권장할 수 있다.
- 외삽이 가능하지 않고 DDI 정도가 있는 약물을 병용할 가능성이 있는 경우, 약물 병용 평가(Concomitant-use DDI studies)를 진행할 수 있다. 약물 병용 평가는 다른 약물에 외삽 하는 데는 제한적이지만, 의사 및 환자에게는 사용도가 클 수 있다.
- 특정 수송체 기질 및 억제제의 부족과 대사 상호작용 가능성으로 인해, 일반적으로 수송체 매개 DDI 또는 수송체-대사 상호 작용을 평가하는 DDI 평가의 결과들은 외삽하기 어렵다.

②

비임상연구에서 DDI 정도 평가

- 연구대상약물이 약물대사효소 혹은 약물수송체 매개 DDI 정도가 있는지 평가하는 것은 연구대상약물이 대사효소 혹은 수송체의 기질인지, 혹은 억제하거나 유도하는지에 따라 억제율과 유도율로 평가한다. 대사효소 혹은 수송체의 억제율과 유도율을 평가하기 위한 데이터 수집 내용은 다음 표와 같다.

(표 20) *in vitro* 약물대사효소와 약물수송체 매개 DDI 평가 지표

| | |
|------------|---|
| 대사효소 평가지표 | R ₁ : 직접적(가역적) 대사효소 억제율 R ₂ : 시간 의존적 대사효소 억제율 R ₃ : 대사효소 유도율 |
| 약물수송체 평가지표 | R : 약물수송체 억제율 Efflux ratio : 유출율 |

- 한약의 *in vitro* 연구에서는 DDI 정도 평가에 사용되는 FDA 비율 평가를 사용하지 못할 수 있음을 고려한다. FDA의 효소/수송체 억제/유도율 평가는 성분 별로 제시되어 있기 때문에 추출물 형태의 한약 연구에는 적용하지 못할 수 있다.

(1) 대사효소의 기질로 인한 DDI 발생

- 어떤 CYP 효소들이 연구대상약물을 대사 시키는지 밝히기 위해 *in vitro* 표현형(Phenotype) 실험을 통해 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A를 기본적으로 평가한다. 연구대상약물이 *in vivo*에서 상기 주요 CYP 효소에 의해 유의하게 대사되지 않는 것으로 밝혀지면, 이 약물의 대사에 기여할 수 있는 추가적인 효소에 대한 연구가 필요하다. 이러한 추가적인 효소에는 다음에 명시된 효소 외에 다양한 효소가 포함된다.
 - CYP 효소: CYP2A6, CYP2J2, CYP4F2, CYP2E1
 - 기타 1차(Phase I) 대사효소 : Aldehyde oxidase(AO), carboxylesterase(CES), Monoamine oxidase(MAO), Flavin monooxygenase(FMO), Xanthine oxidase(XO), Alcohol/aldehyde dehydrogenase(ADH/ALDH)
 - 2차(Phase II) 대사효소 : UDP glucuronosyl transferases(UGTs), Sulfotransferases(SULTs)
- *in vitro* 표현형 연구 결과, 연구 대상이 된 효소가 약물 소실의 25% 이상을 담당하는 경우 해당 효소가 연구대상약물의 청소율(Clearance)에 유의하게 기여하는 것으로 평가된다. 이러한 상황에서는 해당 효소와 관련된 강한 지표 억제제(Index inhibitors) 또는 유도제를 사용하여 임상 DDI 평가시험을 수행한다.

(2) 대사효소의 억제에 의한 DDI 발생

- 연구대상약물의 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A 효소들에 대한 억제 가능성을 가역적(i.e., 가역적 억제: Reversible inhibition)인지, 그리고 시간 의존적(i.e., 시간 의존적 억제: Time-dependent inhibition(TDI))인지 모두 평가하는 것을 권고한다.

① CYP 효소의 직접적(가역적) 억제에 의한 DDI 발생**(표 21)** *in vitro* 대사효소 매개 가역적 억제에 의한 DDI 정도 평가

| | |
|------------------|---|
| 대사효소 억제를 R 값 계산식 | $R_1 = 1 + (I_{max,u} / K_i)$ $R_{1,gut} = 1 + (I_{gut} / K_i)$ |
| 대사효소 억제율의 컷오프 | $R_1 \geq 1.02$ $R_{1,gut} \geq 11$ |
| 주요 수집 데이터 | I_{gut} : DDI 유발 약물의 장내 농도, 약물용량 / 250 mL 로 계산 $I_{max,u}$: 항정 상태에서 DDI 유발 약물의 최대 유리약물 혈장 농도 K_i : 절반 최대 불활성화를 유발하는 억제제 농도 |

- *in vitro* 연구 결과 $R_1 \geq 1.02$, $R_{1,gut} \geq 11$ 로 산출되는 경우 CYP 효소의 직접적(가역적) 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다. 이러한 경우 추가적으로 *in vivo* 연구나 PBPK 등 모델 기반 약동학 변화를 추정해보고, 임상적인 DDI 평가 필요성이 제기된다.

① CYP 효소의 시간 의존적 억제에 의한 DDI 발생**(표 22)** *in vitro* 대사효소 매개 시간 의존적 억제에 의한 DDI 정도 평가

| | |
|------------------|---|
| 대사효소 억제를 R 값 계산식 | $R_2 = (K_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$ $K_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_{i,u} + 50 \times I_{max,u})$ |
| 대사효소 억제율의 컷오프 | $R_2 \geq 1.25$ |
| 주요 수집 데이터 | $I_{max,u}$: 항정 상태에서 DDI 유발 약물의 최대 유리약물 혈장 농도 k_{deg} : 영향을 받은 효소의 겔보기 1 차 분해 속도 상수 $K_{i,u}$: <i>in vitro</i> 실험에서 측정된 유리약물 억제 상수 k_{inact} : 최대 불활성화 속도 상수 K_{obs} : 영향을 받은 효소의 측정된(겔보기 1차) 불활성화율 |

- *in vitro* 연구 결과 $R_2 \geq 1.25$ 로 산출 되는 경우 대사효소의 시간 의존적 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다. 이러한 경우 추가적으

로 *in vivo* 연구나 PBPK등 모델 기반 약동학 변화를 추정해보고, 임상적인 DDI 평가 필요성이 제기된다.

(3) 대사효소의 유도으로 인한 DDI 발생

(표 23) *in vitro* 대사효소 매개 유도에 의한 DDI 정도 평가

| | |
|------------------|---|
| 대사효소 억제율 R 값 계산식 | $R_3 = (E_{max} \times I_{max,u}) / (EC_{50} + I_{max,u})$ $R_3 = I_{max,u} / EC_{50} \text{ values}$ $R_3 = 1/[1+d \times ((E_{max} \times 10 \times I_{max,u}) / (EC_{50} + 10 \times I_{max,u}))]$ |
| 대사효소 억제율의 컷오프 | $R_3 \leq 0.8$ |
| 주요 수집 데이터 | EC_{50} : <i>in vitro</i> 실험에서 결정된 최대 효과의 절반이 나타나는 농도 E_{max} : <i>in vitro</i> 실험에서 약물이 낼 수 있는 최대 유도 효과 $I_{max,u}$: 항정 상태에서 DDI 유발 약물의 최대 유리약물 혈장 농도 d : 스케일링 계수이며 1로 가정 |

- *in vitro* 연구 결과 R_3 값 ≤ 0.8 로 산출 되는 경우 대사효소의 유도으로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다. 이러한 경우 추가적으로 *in vivo* 연구나 PBPK등 모델 기반 약동학 변화를 추정해보고, 임상적인 DDI 평가 필요성이 제기된다.

(4) 수송체 매개 억제에 의한 DDI 발생

(표 24) *in vitro* 수송체 매개 억제에 의한 DDI 정도 평가

| 수송체 | 계산식 | 수송체 억제 컷오프 |
|----------------------|---|---|
| P-gp | $R = I_{\text{gut}} / IC_{50}$ | $R \geq 10$ efflux ratio $\leq 50\%$ |
| BCRP | $R = I_{\text{gut}} / IC_{50}$ | $R \geq 10$ efflux ratio $\leq 50\%$ |
| OATP1B1 | $R = 1 + ((f_{u,p} \times I_{\text{in,max}}) / IC_{50})$ $I_{\text{in,max}} = I_{\text{max}} + (F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose}) / Q_h / RB$ | $R \geq 1.1$ |
| OATP1B3 | $R = 1 + ((f_{u,p} \times I_{\text{in,max}}) / IC_{50})$ $I_{\text{in,max}} = I_{\text{max}} + (F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose}) / Q_h / RB$ | $R \geq 1.1$ |
| OAT1 | $R = I_{\text{max,u}} / IC_{50}$ | $R \geq 0.1$ |
| OAT3 | $R = I_{\text{max,u}} / IC_{50}$ | $R \geq 0.1$ |
| OCT2 | $R = I_{\text{max,u}} / IC_{50}$ | $R \geq 0.1$ |
| MATE1 | $R = I_{\text{max,u}} / IC_{50}$ | $R \geq 0.1$ |
| MATE2 | $R = I_{\text{max,u}} / IC_{50}$ | $R \geq 0.1$ |
| 주요 수집 데이터 | $f_{u,p}$: 혈장 내 유리약물 비율 IC_{50} : 최대 억제 효과의 절반이 나타나는 약물농도 I_{gut} : DDI 유발 약물의 장내 농도, 약물용량 / 250 mL 로 계산 $I_{\text{max,u}}$: 항정 상태에서 DDI 유발 약물의 최대 유리약물 혈장 농도 F_a : 흡수분획 F_g : 장내이용률 k_a : 흡수속도상수 Q_h : 간 혈류량 (속도) RB : 혈액 대 혈장 약물 농도 비율 | |

- P-gp와 BCRP 수송체에 대한 *in vitro* 연구 결과 $R \geq 10$ 로 산출되는 경우 P-gp와 BCRP 수송체 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다.
- OATP1B1과 OATP1B3 수송체에 대한 *in vitro* 연구 결과 $R \geq 1.1$ 로 산출되는 경우 OATP1B1과 OATP1B3 수송체 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다.
- OAT1과 OAT3 수송체에 대한 *in vitro* 연구 결과 $R \geq 0.1$ 로 산출되는 경우 OAT1과 OAT3 수송체 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다.
- OCT, MATE 수송체에 대한 *in vitro* 연구 결과 $R \geq 0.1$ 로 산출되는 경우 OCT, MATE 수송체 억제로 인하여 DDI 정도가 있는 것으로 평가된다.

- 이러한 R 값에 따라 추가적으로 *in vivo* 연구나 PBPK 등 모델 기반 약동학 변화를 추정해보고, 임상적인 DDI 평가 필요성이 제기 된다.

(5) 수송체 매개 유도에 의한 DDI 발생

- P-gp와 같은 특정 수송체는 CYP 효소와 유사한 메커니즘을 통해 유도된다(예: 특정 핵 수용체의 활성화). 이러한 유사성 때문에, CYP3A 유도 연구는 P-gp 유도 연구에 정보를 제공할 수 있다
- 현재 P-gp 및 기타 수송체의 유도를 평가하기 위한 *in vitro* 방법이 잘 확립되어 있지 않으므로, 수송체 유도제로서의 연구대상약물에 대한 *in vitro* 평가에 대한 권장 사항이 제공되지 않았다.

(6) 대사체에 의한 DDI 발생

- 연구대상약물의 대사체의 안전성 한계와 병용가능성이 높은 약물, 치료 적응증을 고려하는 위험 기반 평가법을 사용하여, 연구대상약물의 대사체가 DDI로 안전성과 유효성에 영향을 주는지 평가한다.
- 모약물과 동일한 방법으로 *in vitro* 실험 결과를 해석하여 기질인지, 억제제인지 유도제인지 평가한다.

(7) *in silico* 평가를 통한 DDI 정도 예측

- *in silico* DDI 평가결과로는 DDI 정도를 최종적으로 평가하진 못하지만, 추가적인 임상 DDI 평가가 필요하다는 것을 결정할 때 의사 결정에 도움이 된다.
- PBPK(Physiologically based pharmacokinetic) 모델은 일부 전향적 DDI 평가 대신 사용할 수 있다. 예를 들어, PBPK 모델은 일부 CYP 아형(예: CYP2D6, CYP3A)의 기질에 대한 약하거나 중등도인(Weak and Moderate) 억제제의 영향 뿐만 아니라, CYP3A 기질에 대한 약하거나 중등도인 유도제의 영향을 예측하는데 사용 되었다.(Wagner 2015, Vieira 2014)

① 약물대사효소 억제 예측

- 연구대상약물의 약물대사효소 억제를 평가하기 위한 비임상연구 데이터를 통해 고감도 DDI 영향 지표 약물의 혈중 농도-시간 곡선(AUCR, Area Under the plasma concentration-time Curve Ratio) 면적의 예측 비율이 mechanistic static model 또는 mechanistic dynamic model(예: PBPK 모델)을 기반으로 ≥ 1.25 인 경우 DDI 정도가 있으며

로, 고감도 DDI 영향 지표 약물을 사용하여 임상 DDI 평가가 필요한 것으로 해석한다.

- 약물대사효소 억제로 인한 DDI를 예측하기 위해 mechanistic static model 또는 mechanistic dynamic model을 사용하는 경우, 모델에는 연구대상약물의 대사효소 억제 가능성을 평가하기 위해 억제 기전만 포함하는 것을 권고한다. 즉, 유도제인 동시에 억제제로 추정되는 연구대상약물인 경우 모델에는 유도 예측은 포함시키지 않는 것이 좋다.
- 연구 수행을 통해 계산된 R 값 또는 변화 배수를 컷오프 권장 기준과 비교하여 DDI의 가능성 배제 여부를 정하도록 권고한다. 기존에 알려진 효소의 DDI 유발 약물과 DDI 비유발 약물로 내부 *in vitro* 시스템을 보정하고, 적절한 근거가 있는 특정 컷오프 값을 제안할 수 있다.

② 약물대사효소 유도 예측

- 연구대상약물의 약물대사효소 유도를 평가하기 위한 비임상연구 데이터를 통해 고감도 DDI 영향 지표 약물의 예상 AUCR이 mechanistic static model 또는 mechanistic dynamic model(예: PBPK 모델)을 기준으로 0.8 이하인 경우, DDI 정도가 있으므로, 고감도 DDI 영향 지표 약물을 사용하여 임상 DDI 평가가 필요한 것으로 해석한다.
- 효소 유도로 인한 DDI를 예측하기 위해 mechanistic static model 또는 mechanistic dynamic model을 사용하는 경우, 모델에는 연구대상약물의 대사효소 유도 가능성을 평가하기 위해 유도 기전만 포함하는 것을 권고한다(즉, 유도제인 동시에 억제제로 추정되는 연구대상약물인 경우 모델에는 억제 예측은 포함시키지 않는 것이 좋다).

③ 약물수송체에 의한 DDI 예측

- *in silico* 예측 결과와 사전에 정의된 컷오프 기준을 근거로 *in vivo*에서 수송체 억제를 추가로 평가할 필요가 있는지를 정한다. 일반적으로, 연구자는 수송체의 억제가 가역적이라고 가정하고, K_i 의 실질적인 대체 값으로 IC_{50} 을 사용할 수 있다. 이 문서에 설명된 기본 모델은 장내 농도, 최대 유리약물 혈장농도 그리고/또는 [I]에 대한 상호 작용을 일으키는 약물 (Interacting drug)의 간 입구에서 비결합 최대 혈장 추정 농도를 사용한다. 계산된 R 또는 [I]/ IC_{50} 값을 사전 정의된 컷오프 기준과 비교하여 DDI의 가능성 배제 여부를 정한다. 기본 모델 연구결과 DDI 정도를 배제하지 않는 경우, 연구대상약물의 DDI 정도를 추가로 평가한다.
- PBPK 모델에는 수동 확산과 대사 뿐만 아니라 수송체에 의해 매개되는 ADME 프로세스가 포함될 수 있다. CYP 효소와 비교할 때, 수송체 기반 DDI에 대한 PBPK 모델링의 예측 성능은 확립되지 않았다. 약물수송체에 대한 연구는 약물유전체나 임상데이터로 검증하는 과정이 필요하다.

③
DDI 정도
종합 평가

(그림 3) DDI 정도 도출 과정



(1) DDI 정도 종합 평가에서 고려사항

- DDI 정도 평가 지표는 2020 USFDA의 비임상연구 가이드선스와 임상연구 가이드선스에서 제시한 DDI 평가지표의 값의 컷오프를 통해 DDI의 가능성을 평가하도록 한다.(USFDA 2020)
- *in vitro*에서 DDI 정도가 전혀 없는 경우 *in vivo* 시험이나 임상연구로 확인하지 않아도 된다.
- *in vitro* 평가 지표값을 바탕으로 DDI 정도가 제시된다면 *in vivo* 실험으로 DDI를 확인한다.
- 만약 *in vivo* 연구가 없을 경우 *in vitro*의 지표 값을 바탕으로 DDI를 추정한다.
- DDI 정도를 평가하는 임상연구는 DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구의 결과값을 우선하며, 만약 DDI를 단독으로 평가하는 전향적 임상연구가 없을 경우에는 전향적 네스티드 연구의 결과도 참고할 수 있다.
- 후향적 임상연구나 DDI를 단독으로 평가하지 않는 임상연구에서 제시된 DDI 정도는 참고할 순 있으나 DDI 정도 판단에 적절하지는 않다.
- DDI 약력학적 지표의 평가는 가이드라인 및 임상연구 동향을 따르며, 질병 상황을 고려한다. 가이드라인이나 임상연구 등에서 약력학적 지표의 유의한 범위, 현저한 변화 범위 등을 제시한 것을 고려한다. 환자의 질병 상황에 따라 약력학적 지표의 유의한 범위나 현저한 범위가 달라질 수 있음을 고려한다.
- 한약제제의 특성을 고려한다.

- 한약제제는 다수 성분의 복합물이므로 합성의약품과 대사 경로가 중복될 가능성이 매우 높으나 통상적인 용량에서 체내 혈중에 농도가 검출되지 않을 정도로 미량임을 고려한다.
- 한약제제의 *in vitro* 에서의 대사효소나 수송체에 의한 DDI 정도를 평가할 때, 다성분을 동시분석하여 평가하는 방법이 모색되었으나 현재에는 기준이 확립되지 않았으며 탐색 중이다.
- 한약제제 추출물로 *in vitro* 테스트가 이루어진 경우 성분별 몰농도에 의한 대사율을 평가하지 않고, 단위부피당 추출물 질량 변화에 따라 대사율에 변화가 나타나는지, 1,000($\mu\text{g}/\text{mL}$)이하의 어느 수준에서 IC_{50} 값이 나타나는지 평가하고, 임상적 투여 상황을 반영하여 판단하는 경향이 있다.
- 한약제제는 다수의 한약재 별 약리성분과 그의 대사체까지 고려하면 *in vitro*에서 여러 개의 대사효소 및 수송체에 관련될 수 있음을 고려한다.

(2) DDI 정도의 분류와 결정

- 최종 DDI 정도는 [강함 - 중등도 - 약함 - 유의한 DDI 없음]의 4가지로 분류한다.
 - DDI 정도가 **강함** : DDI 평가를 위한 임상연구에서 AUC가 5배 이상 증가 혹은 80% 이상 감소할 때 DDI 정도가 강하다고 평가한다. 또한, 약력학적 평가 지표 혹은 안전성/유효성에 현저한 변화가 있을 경우에도 DDI 정도가 강하다고 평가한다.
 - DDI 정도가 **중등도** : DDI 평가를 위한 임상연구에서 AUC가 2배 이상 이면서 5배 미만 증가, 혹은 50% 이상 80% 미만으로 감소할 때 DDI 정도가 중등도라고 평가한다. 또한, 약력학적 평가 지표 혹은 안전성/유효성에 유의미한 변화가 있을 경우에도 DDI 정도가 중등도라고 평가한다.
 - DDI 정도가 **약함** : DDI 평가를 위한 임상연구에서 AUC가 2배 미만으로 증가 혹은 20% 이상 50% 미만으로 감소할 때 DDI 정도가 약하다고 평가한다. 또한, 약력학적 평가 지표 혹은 안전성/유효성에 유의미한 변화가 없을 경우에도 DDI 정도가 약하다고 평가한다.
 - 임상적으로 **유의한 DDI가 없음** : DDI 무효범위에 해당할 경우에 임상적으로 유의한 DDI가 존재하지 않는 것으로 평가한다.
 - (기타) **DDI가 알려지지 않음** : 충분히 판단할만한 DDI 평가 비임상연구 및 임상연구가 부재하거나, *in vitro*에서 DDI 정도는 보고되었으나 DDI 임상연구에서 뒷받침 되지 않아 충분한 평가가 불가한 경우에 DDI 정도가 알려지지 않았다고 분류한다. 병용 증례보고에서 약효 변화와 이상반응이 보고되었으나 DDI 임상연구에서 뒷받침 되지 않은 경우에도 충분한 평가가 불가하므로 DDI 정도가 알려지지 않은 것으로 분류한다.

8장

약물이상반응 분석

| | |
|--|--|
| 구성 <ul style="list-style-type: none"> ① DDI 관련 약물이상반응 분석 개요 ② 약물이상반응의 중증도 평가 ③ 약물이상반응의 인과관계 평가 | 템플릿 연계 <ul style="list-style-type: none"> 1-3. 약물상호작용이 안전성에 미치는 영향 3-4. 약물이상반응 평가 |
|--|--|

(그림 4) 약물이상반응 분석 절차



- DDI 관련 약물이상반응을 분석하는 절차는 다음과 같다.
 - 첫째, DDI 연구에서 연구대상자들로부터 보고된 약물이상반응을 수집한다.
 - 둘째, 약물이상반응의 종류와 회복되었는지 여부를 평가하고, 기존 문헌을 바탕으로 기전을 추정한다.
 - 셋째, DDI 연구에서 보고된 약물이상반응의 중증도를 평가하고 분류한다.
 - 넷째, DDI에 의한 약물이상반응인지를 알기 위한 인과관계를 평가한다. 인과관계 평가는 수행된 연구 상황에 따라 확실하게 알 수 있기도 하지만, 많은 경우 알 수 없을 수도 있다. 인과관계 평가에 대한 분류를 포함한다.
 - 다섯째, 약물이상반응 분석 결과를 바탕으로 약물상호작용으로 인한 안전성 영향을 병용투여지침에 제시한다.

- DDI 관련 약물이상반응은 DDI 평가 과정에서 연구대상자에서 보고된 약물이상반응으로서 DDI 유발 약물 혹은 DDI 영향 약물과 관련된 약물이상반응이거나 DDI로 인해 발생한 약물이상반응을 포함한다.
 - DDI로 인한 약물이상반응은 아니지만, 연구대상약물의 기존에 보고된 약물이상반응
 - DDI로 인한 것인지 충분히 알 수 없으나, DDI 평가 중 발생한 연구대상 약물의 약물이상반응
 - DDI로 인한 것인지 충분히 알 수 없으나, 기존에 보고된 적 없는 새로운 약물이상반응
 - DDI로 인해 발생한 것으로 추정되는 연구대상약물의 약물이상반응
 - DDI로 인해 발생한 것으로 추정되는 것으로 기존에 보고된 적 없는 새로운 약물이상반응
- DDI 관련 이상반응이 발생하였다면, 이상반응의 중증도와 인과관계를 평가하여 안전성 문제 발생을 예방하는 전략을 수립하는 데 활용할 수 있다.

(1) 개념

- 이상반응, 약물이상반응에 관한 용어는 식품의약품안전처 고시 제 2014-97호「의약품등 안전성 정보관리 규정」, 「ICH 가이드라인 E2A-임상적 안전성 정보」 관련 개념과 대한민국 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원의 「임상시험 중 예상하지 못한 중대한 약물이상반응(SUSAR) 평가 업무 절차」 가이드라인을 참조하였다.

① 이상반응 Adverse event

- "이상반응"(Adverse Event, AE)이란 임상시험용 의약품을 투여한 대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(症候, sign, 실험실 실험 결과의 이상 등을 포함한다), 증상(症狀, symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

② 약물이상반응 Adverse Drug Reaction

- 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

③ 중대한 이상반응 · 약물이상반응 Serious AE · ADR

- 의약품의 임의용량에서 발생한 이상반응 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.
 - 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
 - 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
 - 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우

- 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
 - 상기 사례 외 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례
- ④ **예상하지 못한 약물이상반응 Unexpected ADR**
- 임상시험자 자료집 또는 의약품의 첨부문서 등 이용 가능한 의약품 관련 정보에 비추어 약물이상반응의 양상이나 위해의 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.
- ⑤ **예상하지 못한 중대한 약물이상반응 Suspected Unexpected Serious Adverse Drug Reaction, SUSAR**
- ③항에서 설명하는 중대한 약물이상반응이면서, ④항에 해당하는 예상하지 못한 약물이상반응을 말한다.

(2) DDI 관련 약물이상반응의 종류

- DDI 관련 약물이상반응도 일반적인 의약품 이상반응과 마찬가지로 모든 종류가 나타날 수 있다.
 - 2012년부터 2016년까지 프랑스 약물 감시 데이터베이스를 토대로 DDI 관련 약물이상반응(DDI-ADR)에 대한 연구에 따르면(Létinier 2021), 이상반응유형에서 심각한 경우는 출혈(40%), 신부전(8%), 약동학적 변화(5%) 및 심장 부정맥(4%) 등이었으며, 출혈은 DDI-ADR 과 관련된 사망의 76%에 해당하였다.
- DDI 관련 약물이상반응은 WHO-UMC에서 개발한 약물유해사례 코드 체계 인 WHO-Adverse Reaction Terminology(WHO-ART) 092 버전을 기준으로 약물유해반응을 분류가 가능하다.
 - WHO-ART는 신체기관계분류(System-Organ Classes, SOC), 상위용어(High Level Terms, HLT), 우선순위 용어(Preferred Terms, PT), 하위포함용어(Included Terms, IT)의 4단계로 구성되어 있다. (Korea Institute of Drug Safety & Risk Management 2014)

②

약물이상반응의 중증도 평가

(1) 중증도 분류(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management 2013)

- 중증(Severe) : 증상이 일어나 일상의 활동을 수행할 수 없을 만큼 불편감을 야기하며, 의심약물을 중단할 만큼 불편감이 있다. 증상을 경감하기 위한 치료가 필요하다.
- 중등증(Moderate) : 증상이 일상의 활동을 방해할 만큼 불편하다. 행동에 영향을 미치며, 증상을 경감하기 위한 치료가 필요할 수 있다.
- 경증(Mild) : 증상 또는 징후를 자각할 수 있으나 불편감을 주지 않고 참을 수 있으며, 행동이나 기능에 영향을 미치지 않는다. 증상을 경감하기 위한 치료가 필요하지 않다.

(2) 중증도 평가를 위한 LDS 스케일(Kyung 2013)

- 중증도 분류를 위하여 LDS 스케일을 활용할 수 있다. 1-4점 경증(Mild), 5-8점 중등도(Moderate), 9점 이상 중증(Severe)으로 평가한다.

(표 25) 약물이상반응 중증도 평가를 위한 LDS 스케일

| 질문 | 예 | 아니오 | 모름 |
|--|---|-----|----|
| 이상반응이 환자의 삶의 질을 훼손하였는가? | 1 | -1 | 0 |
| 약물 복용을 (즉시) 중단해야 할 필요가 있는가/ 중단을 권고하는가? | 1 | 0 | 0 |
| 다른 약물 혹은 치료를 받을 필요가 있는가/ 치료를 권하는가? | 1 | 0 | 0 |
| 이상반응으로 인해 치료를 지속하거나 입원해야 하는가? | 1 | 0 | 0 |
| 이상반응으로 인해 발생한 신체기관 이상이 일시적인가? | 1 | 0 | 0 |
| 이상반응으로 인해 발생한 신체기관 이상이 영구적인가? | 2 | 0 | 0 |
| 이상반응으로 인해 업무 수행을 영구적으로 할 수 없는가? | 1 | 0 | 0 |
| 이상반응이 잠재적으로 위험한가? | 1 | 0 | 0 |
| 이상반응이 잠재적으로 생명에 위협이 되는가? | 2 | 0 | 0 |
| 이상반응으로 인해 사망했는가? | 3 | 0 | 0 |

③
**약물이상반응의
 인과관계 평가**

- 병용 시 각 약물별로 이상반응을 보고하며, 각 약물의 기존 실험독성 자료와 이상반응 보고를 참고하여 어떤 약물 때문에 이상반응이 나타났는지 혹은 DDI 에 의한 이상반응인지를 평가한다.
- 약물 투여가 전혀 없었던 플라시보군에게서 나타났던 이상반응도 함께 고려하여 병용 시 이상반응 발생과 어떤 비율로 나타나는지 평가한다.
- DDI 임상연구에서 어떤 약물에 의해 이상반응이 나타났는지, 혹은 DDI로 인한 것인지 판단하기 어려운 경우도 많다. 아래의 이상반응 인과관계 평가 분류 및 평가 도구를 따라 인과관계를 분석해보려 노력한다.
- 인과관계 분류 기준은 「WHO-UMC Causality Categories」를 참고하여 분류하며, 인과관계를 평가할 때는 「Korean Algorithm for ADR Causality Assessment(Version 2.0)」를 참고할 수 있다.

(1) 인과관계 분류 기준

- 약물이상반응 인과관계 분류기준으로 WHO-UMC Causality Categories(Jang 2007)를 참고할 수 있다.
- **확실함(Certain)** : 의약품 등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품등의 재투여 시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
- **상당히 확실함(Probable/likely)** : 의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품등의 투여중단 시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우(재투여 정보 없음)
- **가능함(Possible)** : 의약품등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
- **가능성 낮음(Unlikely)** : 의약품등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재된 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우
- **평가 곤란(Conditional/unclassified)** : 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토중인 경우
- **평가 불가(Unassessible/unclassifiable)** : 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

(2) 인과관계 평가

- 약물이상반응 인과관계를 평가하기 위하여 Korean Algorithm for ADR Causality Assessment(Version 2.0)(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management 2013)를 사용할 수 있다. 아래 표에 따라 평가하고, 최종 합산 점수가 12점 이상이면 확실함(Certain), 6-11점은 가능성 높음(Probable), 2-5점은 가능성 있음(Possible), 1점 이하는 가능성 낮음(Unlikely)으로 분류한다.

(표 26) 약물이상반응 인과관계 평가

| Korean Algorithm for ADR Causality Assessment(Version 2.0) | | |
|--|---|--|
| 항목 | 내용 | 점수 |
| 시간적 선후관계 | 약물 투여와 유해 사례 발현의 선 후관계에 관한 정보가 있는가? | - 선후관계 합당 (+3) - 선후관계 모순 (-3) - 정보 없음 (0) |
| 감량 또는 중단 | 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가? | - 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨(+3) - 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임(-2) - 감량 또는 중단을 시행하지 않음(0) - 정보없음(0) |
| 유해 사례의 과거력 | 이전에 동일한 또는 유사한 약물 로 유해 사례를 경험한 적이 있는 가? | - 예 (+1) - 아니오 (-1) - 정보 없음 (0) |
| 병용 약물 | 병용 약물에 대한 정보가 있는가? | - 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우(+2) - 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우(-3) - 의심약물과 약물상호작용으로 설명되는 경우(+2) - 병용약물에 대한 설명이 없는 경우(0) - 정보없음(0) |
| 비약물 요인 | 비약물요인에 대한 정보가 있는 가? | - 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음(+1) - 비약물요인으로 유해사례가 설명됨(-1) - 정보없음(0) |
| 약물의 알려진 정보 | 비약물요인에 대한 정보가 있는 가? | - 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함(+3) - 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음(-2) - 재투약하지 않음(0) - 정보없음(0) |
| 특이적인 검사 | 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가? | - 양성(+3) - 음성(-1) - 결과를 알 수 없음(0) - 정보없음(0) |

9장

병용투여지침 작성

| | |
|---|--|
| <p>구성</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 권고안 도출 ② 권고요약문 작성 ③ 임상권고안 작성 | <p>템플릿 연계</p> <p>1. 권고요약문 3-5. 권고안 작성</p> |
|---|--|

(그림 5) 병용투여지침 권고안 도출까지의 과정



- 병용투여지침의 권고안을 도출하기 위해선 앞서서 DDI 근거와 데이터를 수집하고(5장), 수집된 근거를 평가하여(6장), DDI 정도를 평가하고(7장), 약물이상반응 평가를 종합한다(8장). 이러한 결과를 모두 모아 병용투여지침 권고안을 작성한다.
- 권고안 도출 과정은 근거를 해석하여 권고로 변환하는 작업을 수행하면서 실행 중심으로 문장화하는 과정에 해당한다.
- 권고안은 병용투여지침 개발의 모든 과정에 대한 결과물이며, 실제 지침 사용자들이 가장 관심을 가지는 부분이다.
- 특히 바쁜 임상의료진의 상황을 고려하여, 가급적 구체적인 행위에 초점을 두어 병용투여지침의 임상권고안 만으로도 알고자 하는 정보를 포함하도록 작성될 필요가 있다.

- 권고안에 사용될 단어는 구체적이고 정확한 명칭을 사용하며 연구대상집단을 명확히 정의하는 것이 좋다.
- 좋은 권고안은 행위의 편차를 줄이고, 양질의 행위를 장려하며, 최선의 근거를 제공하고, 부적절한 중재와 치료를 감소시킬 수 있다.

②

권고요약문 작성

(표 27) 권고요약문의 형식

| |
|------------------------|
| 1. 임상권고안 |
| _____ |
| _____ |
| 2. 약물상호작용 정도 |
| _____ |
| _____ |
| 3. 약물상호작용이 안전성에 미치는 영향 |
| _____ |
| _____ |
| 4. 약물상호작용 경로/기전 |
| _____ |
| _____ |
| 5. 핵심 임상 근거 요약 |
| _____ |
| _____ |

(1) 권고요약문의 특징

- 병용 투여 임상 권고의 근거를 위한 연구 결과를 간략히 표현하여 정보를 제공하고자 하여, 환자의 진료와 복약지도를 시행하는 의료전문가들의 참고할 수 있기 위하여 작성한다.
- 권고요약문의 내용을 바탕으로 의약품 첨부 문서 및 약물 안전정책에 활용할 수 있다.

(2) 권고요약문 작성 시 고려사항

- 권고요약문 작성 시 *in vitro*, *in silico*, *in vivo*(동물) 및 임상시험을 통해 종합적으로 평가되어야 하며, 구체적이고 정량적으로 표현되도록 하다.
- 연구 결과가 일관성이 없는 경우는 권고 관련 근거요약문에 포함시키지는 않으나 추가 연구 필요성을 제시할 수 있다.

- DDI 관한 임상연구가 전혀 없는 병용 약물에 대해 지침을 만들 때는 임상 연구가 전혀 없는 사실을 기술하고 비임상연구 위주로 기술한다.

(3) 약물상호작용 정도 작성

- DDI 정도 평가 결과를 종합하여 약물상호작용 정도가 [유의한 DDI 없음-약함-중등도-강함] 중 무엇에 해당하는지 기술한다.

(4) 약물상호작용의 안전성에 미치는 영향 작성

- 약물이상반응 분석 결과에 따라 DDI 약물이상반응의 중증도는 [경증(Mild)-중등도(Moderate)-중증(Severe)] 중 무엇에 해당하는지 기술한다.
- 병용투여 중 발생한 약물이상반응이 단독투여군과 유의한 차이가 있었는지 기술한다.
- 병용투여 중 발생한 약물이상반응의 인과관계 평가후 분류의 정도는 [확실히-상당히-확실히-가능함-가능성 낮음] 중 무엇에 해당하는지 기술한다.
- 병용투여 시 보고된 이상반응의 종류가 유의하지 않고 인과관계가 확실하지 않아도 증상이나 내용을 모두 기술한다.

(5) 약물상호작용 경로/기전 작성

- DDI발생과 관련된 대사 경로를 기술한다.
- DDI 발생 경로/기전에 의해 DDI가 나타난 임상연구 결과를 간략히 기술 가능하다.

(6) 핵심 임상 근거 요약 작성

- 임상권고안 도출에 핵심 근거가 된 임상연구의 약동학/약력학 지표 결과를 요약하여 기술한다.
- DDI만을 단독으로 평가하기 위해 설계된 병용 임상시험을 통해 얻은 연구 결과는 임상시험 결과 자체도 권고요약문에 포함되어야 할 정도로 중요하다. 중요한 평가 지표를 간단하게 요약한다.
- 비임상연구 근거는 임상연구 결과의 설명을 보충하기 위한 연구일 때 기술하는 것을 권한다.
- 연구 디자인에서 임상 시험의 경우 건강인 혹은 질환자 대상 연구로 구분하여 표현한다.

③

임상권고안 작성

(1) 임상권고안의 특징

- 환자의 진료와 복약지도를 시행하는 의료전문가들의 임상 현장에서 참고 자료로 활용될 수 있게 하기 위함이다.
- 병용 투여 임상 권고의 근거인 DDI에 관한 사항을 간략히 표현하여 임상 현장에서 의료전문가들이 활용할 수 있도록 정보를 제공한다.
- 의약품 첨부문서의 사용상 주의사항이나 금기, 용법·용량에 활용될 수 있도록 정보를 제공한다.
- 의약품 안전정책에 활용될 수 있는 정보를 제공한다.

(2) 임상권고안 작성 시 고려사항

- 용법 및 용량 조절이 필요한지, 약효 변화 및 약물이상반응을 모니터링 해야 하는지 기술한다.
- 그 외에 CYP450 효소의 경로나 약물수송체를 고려하여 주의해야 하는 사항이 있다면 추가한다.
- 약효 변화에 주의해야 하는 임상권고안을 표기하고 있다면, 모니터링에 필요한 약효평가 지표 혹은 안전성 지표를 포함하여 기술할 수 있다. 연구 근거가 충분한 경우 단순 주의에 관한 권고 사항 뿐 아니라 ‘용법, 용량, 투약 기간, 투여 간격’ 등에 대한 상세한 내용을 포함할 수 있다.
- 병용할 때 여러 사항을 고려하거나 모니터링이 필요하다고 기술한 것을 병용을 금하는 것 처럼 보이지 않게 주의한다.
- 임상권고안에 포함될 수 있는 주요 표현의 예시는 아래 표28과 같으며, 병용투여지침 개발 과정에서 새로이 추가하거나 변형할 수 있다.

(표 28) 병용투여지침 임상권고안에 포함될 수 있는 주요 표현 예시

| |
|--|
| 000한약제제와 000합성의약품을 병용 시 심각한 약물이상반응이 우려되므로 병용을 권하지 않는다. (심각한 약물이상반응을 권고안에 종류를 기술할 수 있다.) |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용은 금하는 것을 권하지만, 이익이 위험을 상회할 때만 병용이 가능하다. (이익이 위험을 상회하는 사유를 기재한다.) |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 약물상호작용 정도가 약하여 합성의약품의 용법과 용량은 조절할 필요가 없다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 약물상호작용 정도가 강하여 합성의약품의 용법과 용량을 조절할 필요가 있다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 기대하지 않은 약효가 나타나며, 부적절한 작용으로 인해 약물이상반응이 증가한 것으로 추정되어 병용을 권하지 않는다. |
| 000한약제제와 000합성의약품 병용 시 합성의약품의 체내 노출이 80% 이상 감소하므로 합성의약품의 농도와 약효를 모니터링할 것을 권한다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 000합성의약품의 약력학적 지표 00가 증가한다. 따라서, 두 약을 병용 시 약효 변화 여부와, 약물이상반응이 나타나는지 모니터링을 권한다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 000합성의약품의 약력학 지표 00가 감소한다. 따라서, 두 약을 병용 시 약효 변화와 약물이상반응이 나타나는지 모니터링을 권한다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 간 수치 상승 등의 약물이상반응이 발생하였다. 두 약을 병용 시 간 기능 모니터링을 권한다. |
| 000한약제제와 000합성의약품의 병용 시 000와 000의 중등도 이상의 약물이상반응이 나타났으므로 주의가 필요하다. |
| 000한약제제는 대사효소 CYP000와 수송체 000에 영향을 줄 수 있는 제제와의 병용 투여 시 주의가 필요하다. |
| 000한약제제가 000합성의약품의 농도를 증가시켜 심각한 약물이상반응이 증가하여 병용 투여해서는 안되는 경우 : 000합성의약품과 000한약제제 병용 투여 시, 000합성의약품의 농도가 유의하게 증가하고 중대한 약물이상반응이 나타날 수 있으므로 두 약물은 병용 투여해서는 안된다. |
| 000한약제제가 000합성의약품 병용 시 임상적으로 유의한 DDI 영향이 나타나지 않았으며, 약물이상반응 보고도 없었으므로 병용 가능하다. |

10장 참고문헌

- Beikang Ge, Zhen Zhang, Zhong Zuo Updates on the Clinical Evidenced Herb–Warfarin Interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:957362.
- BRIS 생명자원정보서비스. 농림수산식품교육문화정보원. Available at <https://www.bris.go.kr/portal/main/main.do>
- Chua YT, Ang XL, Zhong XM, Khoo KS. Interaction between warfarin and Chinese herbal medicines. *Singapore Med J.* 2015;56(1):11–8.
- Clinical Drug Interaction Studies —Cytochrome P450 Enzyme– and Transporter–Mediated Drug Interactions, Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, FDA(Food and Drug Administration). 2020.
- Conflict of Interest Disclosures. U.S. Preventive Services Task Force(USPSTF) recommendations. Available at https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/inline-files/procedure-manual-2020_3.pdf
- Cristiano Colalto. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010;62(3):207–27.
- Drugbank. The Governors of the University of Alberta. Available at <https://go.drugbank.com/>
- DUR. 한국의약품안전관리원. Available at <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/useinfo/EgovDurlInfoSerJoin.do>
- Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb–drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012;3:69.
- Fong SY, Gao Q, Zuo Z. Interaction of carbamazepine with herbs, dietary supplements, and food: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:898261.
- Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005;17:123–32.
- Giacomini KM, SM Huang, DJ Tweedie, LZ Benet, KLR Brouwer, X Chu, A Dahli, R Evers, V Fischer, KM Hillgren, KA Hoffmaster, T Ishikawa, D Keppler, RB Kim, CA Lee, M Niemi, JW Polli, Y Sugiyama, PW Swaan, JA Ware, SH Wright, SW Yee, MJ Zamek–Gliszczynski, and L Zhang, Membrane Transporters in Drug Development, *Nat Rev Drug Discov*2010;9(3):215–236.
- Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information. MHLW/PMDA(Ministry of Health, Labour, and Welfare / Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) in Japan. 2018.

- Guideline on the investigation of drug interactions. EMA(European Medicine Agency). 2012.
- Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. Arch Toxicol. 2020;94(11):3671–3722.
- Hou ML, Lin CH, Lin LC, Tsai TH. The Drug–Drug Effects of Rhein on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine in Rat Brain Extracellular Fluid by *in vivo* Microdialysis. J Pharmacol Exp Ther. 2015;355(1):125–34.
- *in vitro* Drug Interaction Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme and Transporter Mediated Drug Interactions Final – Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA(Food and Drug Administration) in USA(United States of America). 2020.
- Janet Sultana, Paola Cutroneo, Gianluca Trifirò. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(Suppl1):S73–S77.
- Jang IS, Yang CS, Lee SD, Han CH. A Review of Herbal Medicinal Products Associated with Toxic Events in Korea. J Korean Oriental Med. 2007;28(1):1–10
- Jeffrey C. Delafuente. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003;48(2):133–43
- KIMS 의약품정보센터. Available at <http://www.kimsonline.co.kr/>
- Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Adverse Drug Reaction Assessment Report. 1 ed. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. 2013:60–63.
- Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Terminology Guide for Reporting Adverse Drug Reactions. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. 2014:1–6.
- Kyung EJ, Ryu JH, Kim EY. Evaluation of adverse reactions to contrast media in the hospital. 2013;86(1032):20130418.
- Létinier L, Ferreira A, Marceron A, Babin M, Micallef J, Miremont–Salamé G, Pariente A; French Network of Pharmacovigilance Centres. Spontaneous Reports of Serious Adverse Drug Reactions Resulting From Drug–Drug Interactions: An Analysis From the French Pharmacovigilance Database. Front Pharmacol. 2021;11:624562.
- Lexicomp. Wolters Kluwer. Available at <https://online.lexi.com/lco/action/login>
- Li G, Zhao M, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open–label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. Drug Des Devel Ther. 2018;13:129–139.
- McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(2):216–21.
- Micromedex. IBM. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>

- NMCD(Natural Medicines Comprehensive Database). TRC. Available at <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
- OASIS 전통의학정보포털. 한국한의학연구원. Available at <https://oasis.kiom.re.kr/>
- Olashore AA, Rukewe A. Polypharmacy among children and adolescents with psychiatric disorders in a mental referral hospital in Botswana. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):174.
- Pubchem Database. National Library of Medicine. USA. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- S.F. Wang, Q. Wang, L.J. Jiao, Y.L. Huang, D. Garfield, J. Zhang, L. Xu. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2016;23(3):e188-95.
- Svensson EM, C Acharya, B Clauson, KEDOoley, and MO Karlsson, Pharmacokinetic Interactions for Drugs With a Long Half-Life - Evidence for the Need of Model-Based Analysis, *AAPS J*. 2016;18(1):171-179.
- Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):515-25.
- The guidelines manual, Process and methods [PMG6] Published date: 30 November 2012. Available at <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/introduction>
- Tornio, A., Filppula, A.M., Niemi, M. and Backman, J.T.(2019), Clinical Studies on Drug-Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 105: 1345-1361. <https://doi.org/10.1002/cpt.1435>
- Uptodate. Wolters Kluwer. Available at <https://www.uptodate.com/contents/search>
- UWDIDB. Available at <https://www.druginteractionsolutions.org/>
- Vieira, MD, MJ Kim, S Apparaju, VSinha, I Zineh, SM Huang, P Zhao. PBPK Model Describes the Effects of Co-Medication and Genetic Polymorphism on Systemic Exposure of Drugs that Undergo Multiple Clearance Pathways, *Clinical Pharmacol Ther*. 2014;95(5):550-557.
- Wagner C, P Zhao, Y Pan, V Hsu, J Grillo, SM Huang, and VSinha., Application of Physiologically Based Pharmacokinetic(PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. 2015;4(4):226-230.
- Wagner, C, Y Pan, V Hsu, JA Grillo, L Zhang, KS Reynolds, V Sinha, P Zhao. Predicting the Effect of CYP3A Inducers on the Pharmacokinetics of Substrate Drugs Using Physiologically Based Pharmacokinetic(PBPK) Modeling: An Analysis of PBPK Submissions to the US FDA, *Clinical Pharmacokinetic*. 2015;54(1):117-127.
- 강호일. 사람간세포를 이용한 약물대사 평가연구. 독성평가연구부. 식품의약품안전처. 2012.

- 건강보험심사평가원. 항생제 사용량 심층분석 및 내성정보 연계방안 검토. 2017.
- 건강보험심사평가원. 해열진통소염제의 효능군 중복현황과 관리방안. 2013.
- 국가한약임상정보포털. 한약임상진료지침. 2017.
- 권광일. 약물다제 병용에 의한 DDI 평가연구. 충남대학교. 식품의약품안전처 용역. 2011.
- 드러그인포. Available at <http://www.druginfo.co.kr/>
- 세계보건기구. 이상사례반응 코드 - WHO-ART ver.092. 한국의약품안전관리원. Available at : https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/bbs/EgovBbs.do;jsessionid=Na72r05WA1N-4vMcmIjmdkzvlCRS7GOS2Lyg3mzPa0xFG9X2uVSMh1b1s6tBJRyjc.webint_2_servlet_engine1?bbsId=BBSMSTR_00000000251&nttId=1593&pageIndex=2&searchCnd=0&searchWrd=
- 식품의약품안전처. 약물대사평가시험법 해설서. 2015.
- 식품의약품안전처. 약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인. 2015.
- 식품의약품안전처. 의약품등 안전성 정보관리 규정. 2014년 고시 제2014-97호.
- 식품의약품안전처. 의약품 이상반응 보고 현황. 2019.
- 식품의약품안전처. 의약품 허가사항 검토 시 일반적 고려사항.(MFDS/MaPP : GRP-MaPP-허가업무-1(지침서-0940-02) 개정일 2020. 3.3.1) <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/useinfo/EgovDurlInfoSerJoin.do>
- 식품의약품안전처. 임상시험 중 예상하지 못한 중대한 약물이상반응(SUSAR) 평가 업무 절차-4개정. 2020.
- 약학정보원. Available at <http://www.health.kr/main.asp>
- 用药参考. Available at <http://drug.medlive.cn/>
- 丁香园. Available at <https://portal.dxy.cn/>
- 中西藥交互作用資訊網. <https://dhi.cmu.edu.tw/info/>
- 한약임상정보포털. 한약임상진료지침. 2017.
- 한의표준임상진료지침 개발 사업단. 한의표준임상진료지침 개발 가이드선스. 한약진흥재단. 2018.
- 한국한의학연구원. 한의약실태조사통계국 2018

한약제제-합성의약품 병용투여지침 작성 가이드선스

The Development Guidance of Co-administration Guideline for Herbal Medicine and Chemical Drug

발행 2022년 8월 31일
집필 조선영, 김영수, 장보윤, 김은정, 한승훈, 채정우,
박민정, 신승원, 박소현
감수 최도영, 박민수, 김윤경, 강원구
발행처 한국한의학진흥원 한의약혁신기술개발사업단
디자인·인쇄 가온해미디어

© 2022년, 한국한의학진흥원

이 책은 저작권법에 의해 보호를 받는 저작물이므로

무단 복제와 전제는 금지되어 있습니다.

상업적 목적이나 제품판매의 목적으로 사용할 수 없습니다(비매품).

ISBN 979-11-978247-9-1 (93510)

정부간행물등록번호 11-B554036-000040-01

