



산업계를 위한 가이드스

임상 약물상호작용 평가시험

Cytochrome P450 효소와 수송체 매개 약물상호작용

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
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
January 2020
Clinical Pharmacology



한국한의학진흥원
한의학혁신기술개발사업단

본 번역본은 2020년 1월 발표된 미식품의약국(U.S. Food and Drug Administration) 가이드라인 ‘Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme and Transporter Mediated Drug Interactions Guidance for Industry’를 번역한 것으로서, 한국한의약진흥원 한의약혁신기술개발사업단의 ‘합성의약품-한약제제 병용투여지침 가이드라인 개발’ 용역연구 결과물입니다. 미국 FDA가 한국어로 직접 번역한 것은 아니며, 국내 약물상호작용 연구를 수행하는 전문가들의 이해를 돕기 위한 자료입니다. 번역본에 대한 법적효력이 없고 국내의 상황과 일치하지 않는 부분이 있을 수도 있음을 감안하시기 바라며, 영어 원문과 함께 참고하시기 바랍니다.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>

아울러 이 번역본은 상업적 목적으로 사용할 수 없고, 비영리 목적에 한해서는 자유롭게 이용할 수 있으나 어떤 방식으로든 변형해서는 안 되며 반드시 출처를 밝혀주시기 바랍니다.

* 다운로드 및 문의 : 한국한의약진흥원 국가한의임상정보포털 (<http://nikom.or.kr/nckm>)

감수

박민수 연세대학교 의과대학 임상약리학 교수, 대한임상약리학회장

한승훈 카톨릭대학교 의과대학 약리학 교수

채정우 충남대학교 약학대학 임상약학 교수

번역

조선영 (주)인테그로메디랩 대표

김영수 (주)인테그로메디랩 연구소장

장보윤 (주)인테그로메디랩 책임연구원

목 차

I 장. 개 요	1
II 장. 배 경	2
III 장. 임상 DDI 평가시험의 시기	3
IV 장. 임상 DDI 평가시험의 설계와 수행	4
1. DDI 평가의 유형	4
2. 전향적 DDI 단일 평가(Stand-alone prospective DDI studies)를 위한 연구 설계 및 고려사항	8
3. 전향적 네스티드 DDI 평가(Prospective Nested DDI Studies)를 위한 연구 설계 및 고려 사항	12
4. CYP 효소에 의한 상호작용에 대한 특정 고려 사항	13
5. 수송체에 의한 상호작용에 대한 특정 고려 사항	15
6. 칵테일 기법(Cocktail Approaches)	18
7. 다른 고려사항	18
V 장. 평가 결과에 대한 보고와 해석	21
1. 평가 결과의 보고	21
2. DDI 평가의 해석	22

VI장. 의약품 사용설명서 권고 사항	26
VII장. 약 어	27
VIII장. 용어의 정의	28
IX장. 주요 용어 번역 목록	30

이 가이드는 해당 주제에 대한 미국식품의약국 (FDA 또는 기관)의 현 시점에서의 견해를 보여준다. 이를 통해 누구에게도 특정 권한을 부여하지도 않으며, FDA 또는 대중에 법적 구속력을 행사하지 않는다. 해당 법령 및 규정의 요구 사항을 충족하는 경우 이 가이드에서 제시한 방식이 아닌 대체 접근 방식을 사용해도 무방하다. 대체 접근 방식을 논의하려면 제목 페이지에 나열된 이 가이드 작성에 담당하는 FDA 부서에 문의한다.

I 장. 개 요

- 이 가이드는(Guidance)¹⁾ 약물 개발 중 약물상호작용(DDI)을 평가하고 의약품 사용 설명서(Labeling)²⁾에 포함시켜야 할 필수 정보를 결정하는 데 있어 IND(Investigational New Drug)나 NDA(New Drug Application) 신청자를 지원하고자 한다.
- 이 가이드는 신약 개발 중 DDI 가능성을 평가하기 위한 임상 연구의 (1) 수행 시기 및 설계, (2) 연구 결과의 해석, (3) 환자에서의 DDIs 관리 방안 등에 대해 기술한다. 특히, Cytochrome P450(CYP) 효소 또는 수송체(Transporter) 기반 약동학적 상호 작용의 평가에 있어 고려해야 할 사항들에 초점을 둔다.
- 2020년 1월 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드 'In vitro 약물상호작용 평가 -Cytochrome P450 효소 및 수송체 매개 약물상호작용'³⁾에서 약물의 DDI 가능성을 평가하는 in vitro 실험 방법과 그 평가 결과를 사용하여 임상 DDI 평가시험(Clinical DDI studies)을 준비하는 데에 중점을 두었다. 또한, DDI에 대한 이 두 가지 최종 가이드는 DDI를 함께 평가하고, 의약품 사용설명서에 포함시켜야 할 필수 정보를 결정하기 위한 체계적인 위험도 기반 접근법(Risk-based approach)을 설명한다.
- 일반적으로, FDA의 가이드 문서는 반드시 따라야 하는 법적 책임을 부과하지 않는다. 대신, 이 가이드는 해당 주제에 대한 기관의 현재 견해를 설명하며, 특정 규제 또는 법적 요구 사항이 언급되어 있지 않는 한 권장 사항으로만 볼 것을 권한다. 기관 가이드에서 'should' 라는 단어의 사용은 어떤 것을 제안하거나 권장한다는 의미이지, 반드시 지켜야 한다는 강제적 의미는 아니다.

1) This guidance has been prepared by the Office of Clinical Pharmacology, Office of Translational Sciences in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

2) This guidance does not discuss DDIs involving therapeutic proteins, protein displacement, modulation of Phase II metabolic enzymes, or other mechanisms that do not involve cytochrome P450 enzymes or transporters (e.g. gastric pH change, complexation).

3) We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

II장. 배 경

- 환자는 동시에 두 개 이상의 약물을 사용하는 경우가 빈번하다. 예상하지 못한, 인지하지 못한, 또는 잘못 관리된 DDI는 처방 약물 사용과 관련된 질환 발생 및 사망의 중요한 원인이며 때로는 기허가된 약물의 승인을 취소하는 원인이 되기도 한다. 어떤 경우에는, 일반적으로는 허용하기 어려운 수준의 위험이 있는 약물이더라도 DDI를 안전하게 관리하는 방법을 잘 알고 있다면 FDA의 승인을 받을 수도 있다. 따라서 개발 대상 의약품과 기타 약물 간의 임상적으로 유의한 DDI는 (1) 개발 대상 의약품의 이득 및 위험 평가 사항의 일부로 약물 개발 중에 확인하고, (2) 개발 대상 의약품의 승인 시 비임상 및 임상 평가 결과를 통해 설명하며, (3) 승인 후 모니터링을 함과 동시에 (4) 의약품 사용설명서에 반영하여 사용자에게 알리도록 한다.
- CYP 효소 및 수송체 기반 DDI를 평가하는 연구의 목표는 다음과 같다.
 - 개발 대상 의약품이 다른 약물의 약동학적 특성을 변화시키는지 확인
 - 다른 약물이 개발 대상 의약품의 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

III장. 임상 DDI 평가시험의 시기

- 약물 대사 및 수송체 관련 in vitro 실험 결과에 따라, 개발사는 임상 DDI 평가시험이 필요할지를 결정하며, 전체적인 임상 개발 계획의 틀에 맞추어 언제 수행할 것인지 역시 결정한다. 개발사는 실제로 환자가 개발 대상 의약품과 상호작용을 일으킬 수 있는 병용약물을 투여하게 되는 시점 이전에 DDI 가능성에 대한 평가를 시행하도록 한다. 또한, DDI에 관한 충분한 정보 수집을 통해 기존에 사용 중인 의약품이 병용 금지약물에 해당하는지 확인하여 불필요하게 임상 연구에서 제외되지 않도록 한다. 필요한 범위 이상으로 환자의 등록을 제한하면, 연구 대상 인구집단의 특성이 실제 환자 집단과 달라지는 결과를 초래할 수 있다. DDI 평가 연구가 부실한 경우 개발 대상 의약품의 이익과 위험을 정확하게 평가할 수 없기 때문에, 의약품 사용설명서에 매우 제한적인 내용만을 포함시키거나, 강제적 또는 자발적 시판 후 조사(Postmarketing requirements and commitments)를 해야 하거나, 이와 동시에 DDI에 대한 충분한 정보가 확보될 때까지 신약 승인이 연기될 수 있다.
- FDA와의 마일스톤 회의(Milestone meeting)에서 DDI 프로그램을 요약하여 제시할 것을 권한다. 이 회의에서 개발 대상 의약품의 DDI 가능성 평가시험의 수행 계획, 수행 시기, 결과 평가 등을 논의할 수 있다.

IV장. 임상 DDI 평가시험의 설계와 수행

- 임상 DDI 평가시험은 체내(In vivo)에서 DDI 유발 약물(Perpetrator) 투여 여부에 따른 기질(Substrate)의 농도를 비교한다. 이 가이드라인에서는 DDI 유발 약물에 의해 그 노출 정도가 변화할 수 있는 약물을 DDI 영향 약물(Victim) 또는 기질라고 한다. DDI 유발 약물이라 함은 효소 또는 수송체를 억제하거나 유도하여 기질에 영향을 주는 약물을 말한다. DDI 유발 지표 약물(Index perpetrator)은 고감도 DDI 영향 약물(Sensitive substrate)과 함께 투여될 때 정해진 크기만큼 주어진 대사 경로를 억제하거나 유도하는 약물로써, 전향적 DDI 평가(Prospective DDI studies)에 일반적으로 사용된다. 이 가이드라인에 사용된 주요 용어의 정의는 섹션 VIII을 참조한다.

1. DDI 평가의 유형

(1) 전향적 평가 및 후향적 평가

- 임상 DDI는 전향적 평가(Prospective studies) 및 후향적 평가(Retrospective evaluations)로 평가할 수 있다. 규제 측면의 의사 결정은 일반적으로 DDI 평가라는 특정한 목적을 위해 설계된 전향적 평가가 필요하다. DDI를 평가하도록 설계되지 않은 연구에서의 약물 농도를 후향적 평가를 통해 평가하는 것은 적절한 평가 결과를 제공하기에 충분히 정밀하지 않다 (자세한 내용은 섹션 V.B.2 참조).
- 전향적 임상 DDI 평가시험의 계획서는 DDI의 확인을 주목적으로 특정하여 디자인 되며, 데이터 분석 방법 및 연구 설계 요소(예: 약동학적 채혈 계획 및 병용약물 투여 시기) 등이 사전에 명시된다. 전향적 DDI 평가연구는 주로 단일연구로 수행된다. 그러나 대규모 임상시험(3상 시험 등)에서 특정한 하위집단(Subgroup)에 대해 일반적인 전향적 DDI 평가시험의 주요 요소를 포함하도록 설계한다면, 그러한 집단의 결과 분석으로 통해 전향적 DDI 평가시험을 갈음할 수도 있다 (섹션 IV.C 참조). 1차 목표가 DDI 평가가 아닌 대규모 임상시험에 포함하여 임상 DDI 평가시험을 병행하고자 하는 경우, 개발 주체인 의뢰사가 이를 사전 마일스톤 회의에서 논의하지 않았다면, OND(The Office of New Drug)의 해단 전문의약품심사부서에 연락을 취해야 한다.

(2) DDI 유발 지표 약물(Index perpetrator)과 DDI 영향 지표 약물(Index substrate)을 이용한 DDI 평가: 지표 평가(Index studies)

- 개발 대상 의약품이 DDI 영향 약물인지를 평가하기 위해서는, DDI 유발 지표 약물을 사용하여야 한다. DDI 유발 지표 약물은 특정한 경로의 약물 대사를 예측 가능한 정도로 억제 또는 유도함으로써, 전향적 DDI 평가시험에 흔하게 사용된다. DDI 유발

지표 약물에 의한 억제 또는 유도의 정도(즉, 강력 또는 중등도)는 섹션 V.B.3에 제시하였다. 강력한 DDI 유발 지표 약물은 개발 대상 의약품과(기질로서) 함께 투여할 때, 주어진 대사 경로의 기능을 변경하여 최대의 DDI를 유발한다. 그 결과 개발 대상 의약품의 DDI 가능성에 대한 정보를 제공하며 향후 DDI 평가를 준비하는데 필요한 정보를 제공할 수 있다.

- 개발 대상 의약품이 DDI 유발 약물인지를 평가하기 위해서는 DDI 영향 지표 약물을 사용하여야 한다. ‘DDI 영향 지표 약물’이란, 특정한 제거 경로에 대한 강력한 억제제(Strong inhibitor)와 함께 투여했을 때 전신 노출의 변화 정도가 정해진/알려진 약물을 말한다. ‘고감도 DDI 영향 지표 약물(Sensitive index substrate)’이라 함은 기존에 알려진 지표 억제제(Index inhibitor, DDI 유발 지표 약물 중 대사효소 또는 수용체를 억제하는 것)와 병용 투여할 때, AUC 값이 5배 이상 증가하거나, 특정 효소에 대해 ‘대사능저하자(Poor metabolizers)’의 AUC 값이 ‘대사능확대자(Extensive metabolizers)’에 비해 5배 이상 높은 경우를 의미한다.
- 중감도 DDI 영향 지표 약물(Moderately sensitive index substrate)이라 함은, 기존에 알려진 강력한 지표 억제제와 병용 투여할 때, AUC 값이 2배에서 5배 미만으로 증가하거나, 특정 효소의 유전적 다형성이 있는 개인에서 AUC 값이 2배에서 5배 미만으로 증가되는 경우를 의미한다. 고감도 DDI 영향 지표 약물을 사용하는 경우 개발 대상 의약품의 효소 유도 또는 억제로 인한 기질 노출의 최대 감소 또는 증가 폭을 평가할 수 있다. 특정 효소에 대한 고감도 DDI 영향 지표 약물을 사용할 수 없는 경우(예: CYP2C9), 중감도 DDI 영향 지표 약물을 사용할 수 있다.
- 특정 CYP 경로(기질, 억제제 또는 유도제(Inducer))에 대해 현재 권장되는 지표 약물 목록은 약물 개발 및 약물 상호작용 관련 FDA 웹 사이트에서 유지 관리된다⁴⁾. 지표 억제제 또는 유도제를 사용한 평가에서 얻은 DDI의 크기는 일반적으로 동일한 수준으로 억제 또는 유도(즉, 강함 또는 중등도)하는 다른 약물에 대한 상호작용의 크기에 해당한다. 그와 유사하게, DDI 영향 지표 약물에 대한 개발 대상 의약품의 효과는, 그 대사 경로의 다른 고감도 DDI 영향 약물에 미치는 영향에 상응한다.
- 약물 개발 및 약물 상호작용 관련 FDA 웹 사이트에 수송체 기질, 유도제 또는 억제제로 등록/수록된 대부분의 약물은, 어떤 하나의 수송체에 대한 특이성이 부족하기 때문에 전향적 DDI 평가의 지표 약물로 간주할 수 없다. 그러나 이러한 약물들을 사용한 임상 상호작용 평가 연구는 병용약물(Concomitant drugs)과의 DDI 가능성에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 수송체에 의한 DDI 평가에 대한 고려 사항은 IV.A.3 및 IV.E 섹션을 참조한다.

4) FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions can be found at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

- 내인성 기질(예: 4 β - 하이드록시 콜레스테롤⁵⁾ 등)에 대한 개발 대상 의약품의 효과를 평가하면, 그 약물이 대사 경로(예: CYP3A에 의한 대사의 유도 등)에 미치는 영향에 대한 정보를 얻을 수 있다. 그러나 내인성 기질에 대한 영향을 동일한 효소 또는 수송체의 다른 기질로 일관성 있게 확대 적용하기가 어렵기 때문에, 일반적으로 지표 약물 평가에 내인성 기질을 사용하지 않는 것이 좋다.

(3) 예상되는 병용약물과의 DDI 평가 : 약물 병용 평가(Concomitant-use studies)

- DDI 영향 지표 약물과 DDI 유발 지표 약물은 개발 대상 의약품의 대상 인구집단에서의 사용을 기준으로 선택된 것이 아니라, 개발 대상 의약품의 DDI 가능성에 대한 정보를 제공하는데 필요한 상호작용 효과의 크기/정도가 확실히 정해져/잘 알려져 있기때문에 선택된 것이다. 따라서 DDI 유발 지표 약물 또는 DDI 영향 지표 약물을 사용한 DDI 평가 결과는 동일한 DDI 특징을 공유하는 병용의약품에 외삽하여 적용하거나, 임상시험용 의약품의 대상 집단에서 일반적으로 사용되는 병용의약품의 DDI 평가 연구를 설계하는데 사용된다. 지표 약물을 사용한 DDI 평가와 달리, 지표 약물이 아닌 약물을 사용한 약물 병용 평가의 결과는 다른 약물로 외삽하여 적용하기 어려울 수 있다.
- 약물 병용 평가에 사용하기에 타당한 병용약물은 개발 대상 의약품의 적응증에 해당하는 동일한 질환의 치료에 사용되거나, 그러한 환자들에게 흔한 동반 질환을 치료하는데 이용하는 약물이다. 이러한 약물들 중 특히 평가의 대상이 되는 것은 실제 임상 상황(Add-on 약물 요법 또는 흔한 동반질환 치료)에서 개발 대상 의약품과 DDI 가능성이 있는 약물이다. DDI의 발생 기전이나 DDI로 인한 약물 노출 정도 변화의 임상적 유의성 등을 고려하는 위험-기반 접근법으로 병용약물과의 DDI 가능성을 평가해야 한다. 기질, 억제제 또는 유도제의 개별 제거 경로에 대한 약물의 예와 분류는 약물 개발 및 약물 상호 작용 관련 FDA 웹 사이트에서 관리한다⁶⁾.
- 현재까지 지표 약물의 기준을 충족하는 수송체의 기질 또는 DDI 유발 약물은 확인되지 않았다(섹션 IV.A.2 참조). 주로 두 약물의 동시 사용 가능성에 근거하여 수송체 평가를 위한 DDI 영향 약물 또는 DDI 유발 약물을 선택해야 한다. 수송체에 의한 상호작용을 평가하는 DDI 평가 결과는 그 연구에 사용된 약물에 가장 유의미하며, 다른 약물에 외삽 적용하기는 어렵다. 따라서 수송체 상호작용의 영향을 평가하는 대부분의 임상 DDI 평가시험은 약물 병용 평가로 간주된다. 수송체에 의한 상호작용을 평가할 때 고려할 사항은 섹션 IV.E를 참조한다.

5) Mao J, I Martin, J McLeod, G Nolan, R van Horn, M Vourvahis, and YS Lin, 2017, 4 β -Hydroxycholesterol as an Emerging Biomarker of Hepatic CYP3A, Drug Metab Rev, 49(1):18-34.

6) FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions can be found at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(4) In Silico DDI 평가

- 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 사용되었다⁷⁾⁸⁾⁹⁾. 이러한 시도는 전향적 임상 시험들을 통해 개발 대상 의약품과 강력한 지표 억제제 또는 유도제 사이에 유의미한 DDI가 있다는 것이 밝혀진 후에야 수행되었다.
- PBPK 모델링 접근 방식을 사용하여 중등도 또는 약한 DDI 유발 약물이 개발 대상 의약품의 노출에 미치는 영향을 예측하기 전에, 인체 약동학 데이터 또는 강한 DDI 유발 지표 약물을 사용한 DDI 평가 정보를 이용하여 모델을 확인해야 한다. PBPK 분석을 수행하는 방법과 의도한 목적에 대한 결과를 제시하는 방법은 2020년 1월 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드선 ‘In Vitro 약물상호작용 평가-Cytochrome P450 효소 및 수송체 매개 약물상호작용(In Vitro Drug Interaction Studies .Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions)’과 2018년 FDA에서 발표한 가이드선 ‘생리학적 기반의 약물 동태 분석- 형식과 내용(Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses .Format and Content)’에서 확인할 수 있다. 지속적으로 발전하는 과학으로 인해, FDA는 임상 DDI 평가시험 대신 DDI를 예측하기 위한 새로운 in silico 방법의 사용을 지속적으로 고려하고 있다¹⁰⁾ In silico 모델 사용과 관련된 문제와 고려 사항은 FDA와 논의할 것을 권한다.

7) Wagner C, P Zhao, Y Pan, V Hsu, J Grillo, SM Huang, and VSinha, 2015, Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 4(4):226-230.

8) Vieira, MD, MJ Kim, S Apparaju, VSinha, I Zineh, SM Huang, P Zhao, 2014, PBPK Model Describes the Effects of Co-Medication and Genetic Polymorphism on Systemic Exposure of Drugs that Undergo Multiple Clearance Pathways, Clinical Pharmacol Ther, 95(5):550-557.

9) Wagner, C, Y Pan, V Hsu, JA Grillo, L Zhang, KS Reynolds, V Sinha, P Zhao, 2015, 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 Pharmacokinetics, 54(1):117-127.

10) Wagner C, P Zhao, Y Pan, V Hsu, J Grillo, SM Huang, and VSinha, 2015, Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 4(4):226-230.

2. 전향적 DDI 단일 평가(Stand-alone prospective DDI studies)를 위한 연구 설계 및 고려사항

- 프로토콜 개발¹¹⁾ 및 연구 설계는 다음과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다.
 - DDI 영향 약물 또는 DDI 유발 약물이 급성 또는 만성적으로 사용되는지 여부
 - 기질에 노출되었을 때 안전 문제가 있는지 여부
 - 기질 및 DDI 유발 약물의 약동학적 및 약력학적 특성
 - 유도 및 억제 모두 평가할 것인지 여부
 - DDI의 메커니즘 (예: 시간 의존적 억제)
 - DDI 유발 약물 투약 중단 후 억제 또는 유도 효과가 지속되는지를 평가할 것인지 여부
- 위의 요인들은 연구를 설계할 때 실험군의 개수(예: 2원 교차 설계 또는 3원 교차 설계 등), DDI 유발 약물 노출 기간, 기질의 약동학적 샘플링 전략, 그리고 연구 설계 (예: 단회 투여 또는 항정 상태 연구 디자인 등)와 같은 요소에 영향을 미친다.
- 대부분의 DDI 연구의 목적은 DDI 유발 약물 병용 투여 여부에 따른 기질 약물 노출 (예: AUC 비율 등) 정도의 비율을 구하기 위함이다. 이 비율을 명확하게 결정하기 위해서는 전향적 임상 DDI 평가시험 설계 시 다음과 같은 사항들이 고려되어야 한다.

(1) 연구대상집단(Study population) 및 시험대상자(Subjects)의 수

- 대부분의 임상 DDI 평가시험은 건강성인(Healthy subjects)의 결과로 타겟환자집단의 결과를 예측할 수 있다는 가정 하에 건강성인을 대상으로 실시할 수 있다. 특정 약물의 평가에 있어서는 안전성을 고려하여 건강성인을 대상으로 할수 없는 경우도 있다. 타겟환자집단을 대상으로 하는 경우에는 건강성인에서는 구할 수 없는 약력학적 평가 변수(Pharmacodynamic endpoint)를 평가할 수 있다.
- DDI 평가 시험대상자 수는 DDI의 정도와 변이 추정치 결과를 신뢰할 수 있을 만큼 충분한 수로 진행하여야 한다.

(2) 약물 용량(Dose)

- DDI 평가에서의 DDI 유발 약물은 DDI 발생 가능성을 최대로 나타낼 수 있는 용량으로 사용해야 한다. 따라서 목표로 하는 의약품 사용 조건 또는 의약품 사용설명서에 따라

11) Unless otherwise noted, the information below applies to both index studies and concomitant-use studies.

DDI 유발 약물의 최대 용량과 가장 짧은 투여 간격을 사용할 것을 권한다.

- 기질 약물이 용량 비례 약동학을 따르는 경우, 약물 노출이 용량에 비례하여 증가하는 범위 내 모든 용량을 사용할 수 있다.
- 기질 약물이 용량 의존적 약동학을 따르는 경우, DDI가 발생할 가능성이 가장 높은 치료 용량을 사용할 것을 권한다.
- 위의 사례 중 안전성 문제가 우려되는 경우, 앞서 제시된 용량보다 낮은 용량의 기질을 사용할 수 있다. 용량 선택의 근거로는 기질의 용량-의존적 약동학 메커니즘이 입증된 PBPK 모델을 사용할 수 있다.

(3) 단회 투여 또는 다회(반복) 투여(Single or Multiple Doses)

- DDI 유발 약물의 단회 투여는 DDI 유발 약물이 유도제 또는 시간 의존적 억제제가 아닌 경우에만 수행할 것을 권한다.
- 억제제 단회 투여 시 타겟 효소나 수송체에 대한 효과가 다회(반복) 투여 시의 효과와 비슷하다는 것을 정당화할 수 있다면, 억제제를 단회 투여 할 수 있다. 기질의 반감기가 긴 경우에는 기질 약물 노출을 충분히 커버할 수 있는 시간을 고려하여 DDI 유발 약물을 다회(반복) 투여해야 할 수 있다.
- 특정 경로를 최대로 유도하기 위해 유도제를 다회(반복) 투여해야 하며, 이는 약 2주가 소요될 수 있다. 특정 DDI 유발 약물의 DDI 발생 기전이 다양할 경우, 상황에 따라 단회 투여가 또는 다회(반복) 투여가 더 적절할 수도 있다. 예를 들어 organic anion transporting polypeptide 1B1(OATP1B1)의 억제제로서 리팜핀(Rifampin)을 평가하는 경우 단회 투여가 권장된다. 이에 반해, CYP3A 유도제로서 리팜핀을 평가하는 경우는 다회(반복) 투여가 적절할 수 있다.
- 기질이 시간 의존적 약동학(예: 자가억제 또는 자가유도)을 나타내지 않는 경우, 기질의 단회 투여가 허용된다. 이런 경우 단회 투여 연구에서 관찰된 약물 노출의 크기 증가는 항정 상태 조건으로 외삽될 수 있다. 기질이 시간 의존적 약동학 변화를 나타내는 경우, 기질과 DDI 유발 약물을 다회(반복) 투여 하여 평가할 것을 권한다(in vivo 단회 투여를 기반으로 한 in silico 또는 in vivo 평가).

(4) 투여 경로

- In vivo DDI 평가시험의 경우, 일반적인 임상 사용을 위해 계획된 투여 경로로 개발 대상 의약품을 투약할 것을 권장한다. 임상 사용을 위해 다양한 투여 경로가 가능한 경우에는, 예상되는 DDI 기전과 다양한 경로로 약물 투여 후의 모약물(Parent

drug) 및 대사체(Metabolite)의 농도-시간 프로파일의 유사성을 바탕으로 DDI 평가를 위한 약물 투여 경로를 선택할 것을 권한다.

(5) 병렬 연구 대 교차 연구(Parallel Versus Crossover Studies)

- 연구는 다음과 같은 설계를 사용할 수 있다.
 - 무작위 교차 (예: S 다음에 S + I, S + I 다음에 S, 여기서 S는 기질을 나타내고 I는 억제제 또는 유도제를 나타냄)
 - 단일 시퀀스 교차 (예: S 다음에 S + I)
 - 병렬 (예: 한 군은 S 및 다른 군은 S + I 동시에)
- 교차 연구 (단일 시퀀스 또는 무작위 연구)는 개체 간 변동성을 줄이기 위해 병렬 연구 설계보다 선호된다. 기질과 DDI 유발 약물의 알려진 약동학적 특성, 예상되는 기질의 반감기에 대한 영향, 효소 활성이 기본수준(Baseline)으로 돌아가기 위해 필요한 시간 또는 잠재적 약력학적 효과가 치료 전 수준으로 회복되는데 필요한 시간을 기준으로 휴약기간(Wash out period)을 정하도록 권한다(약력학적 효과 또한 평가 되었을 경우).
- 일반적으로 실험 기간을 2기로 나누어 한 번은 기질만 평가하고 다른 한번은 기질과 DDI 유발 약물의 동시 사용을 평가한다. 일부 상황에서는 세 번째 교차 기간이 유익할 수 있다. 예를 들면, 개발 대상 의약품이 유도제 또는 시간 의존적 억제제인 경우 효소의 활성이 개발 대상 의약품의 제거 후 정상으로 회복되는데 걸리는 시간을 평가하거나, 한 쌍의 약물이 각각 기질이거나 DDI 유발 약물일 수 있다면 평가한다.
- 교차 연구 설계가 가능하지 않은 경우, 병렬 two-arm 연구가 적절할 수 있다. 일반적으로 병렬 연구에는 교차 연구보다 더 큰 표본이 필요하다.

(6) 약물 투여의 시기

- 대부분의 경우, DDI 유발 약물과 기질 약물을 동시에 투여할 수 있다. 그러나 DDI 유발 약물이 억제제이자 유도제인 경우 약물 투여 시기가 매우 중요하다. 예를 들어, 개발 대상 의약품이 CYP 효소(CYP enzymes) 및 OATP1B의 기질이고 리팜핀이 효소 유도제로 사용되는 경우, 리팜핀이 OATP1B 기질이면서 동시에 억제제이기 때문에, 리팜핀과 약물을 동시에 투여하면 효소 유도 효과를 정확하게 포착하지 못할 수 있다. 이러한 경우, 기질 투여를 지연시켜야 한다.
- 때로는 시간차 투여(Staggered dosing)가 DDI 완화 전략으로 적합한지 알아보기 위해 in vivo 또는 in silico로 다양한 약물 투여 스케줄을 평가할 수 있다.

- 최적의 약물흡수를 위한 음식 섭취 조건이 다른 약물간의 DDI를 평가할 때는 약물 투여 시간을 조정해 DDI의 발생 가능성을 최대화 하거나(지표 평가), 임상적으로 유의한 상황을 도출해야 한다(약물 병용 평가).

(7) DDI에 영향을 주는 병용 투여 및 다른 외적 요인

- DDI 정도의 변동성을 줄이기 위해서는, 효소 및 수송체의 발현 또는 기능에 영향을 미칠 수 있는 전문의약품(Prescription) 또는 일반의약품(Over-the-counter medication), 식이/영양 보충제, 담배, 알코올, 식품 및 과일 주스의 섭취를 시험대상자 등록 전부터 충분한 시간 동안 제한하거나 인지하고 있어야 한다. DDI 발현 기전이 유도 또는 시간 의존적 억제인 경우, 위와 같은 항목들은 더 오랜 기간 제한되어야 한다.

(8) 샘플 및 데이터 수집

- 약동학 샘플링 시간은 기질 약물 단독 및 DDI를 예상하는 상황에서의 AUC_{0-Inf} (단회 투여 평가), AUC_{0-TAU} (다회(반복) 투여 평가) 및 최대 농도값(C_{max})을 구하기에 충분하도록 설정해야 한다.
- 제시된 적응증(Indication)과의 약동학적 또는 약리학적 관련성을 기반으로 필요시 추가적인 약동학적 파라미터(예: 최소 농도(C_{min}), 부분 AUC)에 대한 데이터를 수집할 것을 권한다.
- 단회 투여 평가의 샘플링 시간은 AUC_{0-t} 와 AUC_{0-Inf} 의 평균 차이가 20 % 미만이 되도록 계획할 것을 권한다.
- 평가 결과를 해석하는데 필요한 성분이 포함된 샘플을 수집할 것을 권한다. 대부분의 경우 결과를 해석하는데 필요한 성분은 모약물이다.
- 만약 대사체 농도 결과가 개발 대상 의약품의 안전성 또는 효능에 대한 DDI의 영향에 대한 정보를 제공하거나, 대사체 농도 데이터가 DDI 기전 규명에 도움이 되는 경우 대사체 농도도 분석해야 한다.
- 모든 평가 시에는 투여된 약물과 관련된 기존의 안전 문제에 대한 지식을 바탕으로 적절한 안전 정보를 수집할 것을 권한다.

(9) 약력학적 평가변수(Pharmacodynamic endpoints)

- 일부 상황에서 약력학적 평가변수는 전신 약물 노출로 예측할 수 없는 효능 또는 독성의 변화를 나타낸다. 한 가지 시나리오를 예로 들어보자면, 수송체의 억제가 약물이 특정 장기 또는 조직으로의 분포를 변경하는 경우이다. 이러한 시나리오에서 기질 약물의

조직 분포 변화로 인해 약효가 변화되거나 독성이 증가할 수 있는데, 이러한 임상 결과를 약력학적 평가변수로 측정할 수 있으며, in vitro 실험에서 약물의 상호작용 가능성을 보인 증거들이 데이터의 해석을 뒷받침할 수 있다.

- In vitro 실험 데이터가 가능한 DDI 기전을 시사하는데 전신 약물 노출로 평가할 수는 없는 경우, 약력학적 평가변수 데이터를 수집하고 분석할 수 있다. 약력학적 평가변수의 평가와 관련된 사항은 FDA와 상의해야 한다.

3. 전향적 네스티드 DDI 평가(Prospective Nested DDI Studies)를 위한 연구 설계 및 고려 사항

- 전향적 네스티드(Nested) DDI 평가는 신중하게 설계해야 한다. 단일 평가에는 일반적으로 시험대상자 당 많은 수의 약동학 샘플을 얻기 때문에 ‘풍부 약동학 샘플링’에 해당한다. 그에 반해, 다른연구(예: 대규모 2 상 또는 3 상 연구 등)의 일부로서 DDI 평가를 하는 경우는 종종 시험대상자 당 적은 샘플을 사용하는 ‘희박 약동학 샘플링(Sparse pharmacokinetic sampling)’이 수행된다.
- 대규모 임상 시험에서 얻은 데이터의 ‘집단 약동학 분석’은 알려진 또는 새로 확인된 상호작용의 임상적 영향을 특징짓는 데 도움이 될 수 있으며, 개발 대상 의약품이 기질인 경우 투여 용량 변경에 대한 권고 사항을 정할 수 있다. 임상 시험이 DDI로 인한 약물 노출의 유의미한 차이를 감지할 수 있게 제대로 설계되었을 때 이러한 분석의 결과는 많은 정보를 제공하며, 때론 결정적인 역할을 한다. 일반적으로, 임상 시험 시 병용 투여 약물의 노출의 정도를 측정하지는 않는다. 따라서, DDI 유발 약물로서 개발 대상 의약품을 평가하기 위하여 집단 약동학 방법(Population pharmacokinetic method)을 사용할 수 없다. 그러나 타겟 병용약물의 평가를 위해 전향적으로 계획하고 필요한 데이터를 수집하는 경우, DDI 유발 약물로서 개발 대상 의약품을 평가하는데 집단 약동학 분석이 유용하게 쓰일 수 있다.
- 최적의 정보를 얻으려면, 전향적 DDI 평가를 위한 집단 약동학 분석에 신중하게 설계된 연구 절차와 샘플 수집 프로토콜을 갖춰야 한다. 연구 샘플링(예: 샘플링 시간, 시험대상자 수 등) 및 데이터 수집을 최적화하기 위해 사용 가능한 약동학 모델 (예: PBPK 모델, 집단 약동학 모델 등)을 사용하여 다양한 DDI 시나리오를 시뮬레이션할 수 있다. 개발 대상 의약품 및 병용 투여 약물 모두에 대해 투여 용량, 약물 투여 시간 및 약물 중단 시간에 대한 자세한 정보를 문서화해야 한다. 식품이 개발 대상 의약품 또는 병용약물의 노출에 영향을 미치는 경우, 섭취한 식품의 시간과 유형도 문서화해야 한다. 분석 시 에서 임상적으로 의미 있는 특정 약물 노출 변화를 감지하는 데 중점을 두어야 한다. 평가 결과에 대한 신뢰도를 높이기 위해서는, 전향적

네스티드(Nested) DDI 평가를 수행하기 전에 집단 약동학 DDI 평가 방법을 사전에 명시해야 한다.

4. CYP 효소에 의한 상호작용에 대한 특정 고려 사항

(1) CYP 효소의 기질로서의 개발 대상 의약품

- 개발 대상 의약품을 기질로 평가할 때, 임상 DDI 평가시험에는 강력한 지표 억제제(Strong index inhibitor)와 강력한 지표 유도제(Strong index inducer)부터 시작한다. 특정 효소에 대한 강력한 지표 억제제 또는 유도제 사용이 마땅치 않은 경우, 중등도 지표 억제제 또는 유도제를 쓸 수 있다.
- 다음에 대한 정보가 많은 지표 억제제 및 유도제가 선호 대상이다.
 - 특정 CYP 경로에 대해 정해진 효과
 - 적절한 투약 요법
 - 안전성 프로필
 - 지표 억제제 및 유도제 각각의 고감도 DDI 영향 약물에 대해 예상되는 효과
- 이러한 억제제 및 유도제 중 일부는 다른 대사 경로나 수송체 경로에도 영향을 미칠 수 있다. 전향적 DDI 평가시험을 위한 지표 억제제 및 유도제를 선택할 때, 기질로서 개발 대상 의약품의 소실 경로를 고려해야 한다. CYP 효소의 다른 강력한 억제제 및 유도제도 사용에 적합할 수 있다. 억제제 또는 유도제의 예는 FDA 웹 사이트의 약물 개발 및 약물 상호작용에서 확인할 수 있다¹²⁾.
- 강력한 지표 유도제 또는 억제제를 사용한 DDI 평가에서 DDI가 존재하지 않는 것으로 나타나면, 동일한 효소의 다른 억제제 또는 유도제를 사용하는 추가적인 임상 평가는 필요하지 않다.
- 강력한 지표 억제제 또는 유도제를 사용한 DDI 평가에서 임상적으로 유의미한 상호작용이 있다고 나타나는 경우, FDA에서는 개발 대상 의약품의 DDI 가능성에 대한 이해도를 높이기 위해 다른 중등도 억제제 또는 유도제의 영향을 평가하기를 권장한다.
- 추가적인 억제제 및 유도제의 효과는 임상 상호작용 시험에서 평가되거나, 검증된 DDI 유발 약물(억제제 또는 유도제) 및 기질 모델을 사용한 PBPK 모델링과 같은 모델링/시뮬레이션 접근법을 통해서도 평가될 수 있다. DDI 영향 지표 약물 및

12) FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions can be found at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

DDI 유발 지표 약물을 사용한 DDI 평가는 향후 진행될 약물 병용 평가에 정보를 제공할 수 있다.

- 대사능저하자(PM, Poor metabolizer) 표현형이 존재하는(예: CYP2D6 및 CYP2C19 등) 유전적 다형성 효소(예: 대사율 f_m , 효소 $\geq 80\%$ 에 의해 설명됨)에 의해 개발 대상 의약품이 유의하게 대사되는 경우, PM 표현형을 가진 사람과 EM(Extensive metabolizer, 대사능확대자) 표현형을 가진 사람에서의 약동학적 파라미터의 비교는 해당 특정 경로에 대한 상호작용 시험을 대체 할 수 있다 (섹션 IV.G.1 참조).
- PM 표현형에서의 효과는 해당 경로에 대한 강력한 억제제의 효과와 유사할 것으로 예상된다.
- 약동학적 파라미터의 비교에서 PM 및 EM 표현형을 가진 개인간의 노출에 임상적으로 유의한 차이가 있는 경우, 위에서 언급한대로 중등도(Moderate)의 억제제 또는 유도제를 사용하여 DDI 가능성을 평가해야 한다.

(2) CYP 효소의 유도제 또는 억제제로서의 개발 대상 의약품

- CYP 효소의 잠재적인 억제제 또는 유도제로써 개발 대상 의약품을 평가할 때, 초기 임상 평가를 위해 선정된 지표 기질 약물은 평가할 CYP 효소의 활성 또는 양의 변화에 민감해야 한다. 다음에 대한 정보가 많은 고감도 지표 기질 약물이 선호 대상이다.
 - 전체적인 소실 과정에 대한 특정 CYP 경로의 상대적 기여도
 - 적절한 투약 요법
 - 기질의 안전성 프로필
 - 강력한 지표 억제제 및 유도제와 함께 투여할 때 예상되는 상호작용 효과.
- 전향적 DDI 시험 평가에 사용할 지표 기질 약물을 결정할 때, 개발 대상 의약품의 억제나 유도 특성을 고려해야 한다. 다른 CYP 효소 기질도 사용할 수 있다. 고감도 DDI 영향 지표 약물의 예는 FDA 웹 사이트의 약물 개발 및 약물 상호작용에 나열되어 있다.¹³⁾¹⁴⁾
- 초기 평가에서 개발 대상 의약품이 고감도 지표 기질 약물의 대사를 억제하거나 유도

13) FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions can be found at http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm08_0499.htm

14) CYP2B6 is not listed because we currently do not have index substrates for this enzyme. CYP2B6 is the principal enzyme involved in the formation of hydroxy bupropion from bupropion which may be used as a victim drug in clinical DDI studies with measurement of hydroxy bupropion concentrations to evaluate the potential inhibitory effect of an investigational drug on CYP2B6.

하는 것으로 밝혀진 경우, 다른 기질들(예: 적절한 병용약물 등)에 대한 추가 평가가 유용할 수 있다. 고감도 지표 기질 약물에 대한 개발 대상 의약품의 효과의 정도와 동일한 효소의 기질인 다른 약물과의 병용 가능성에 따라 추가적인 평가를 고려해야 한다. 가장 고감도 지표 기질 약물에 대한 초기 평가 결과가 음성이면, 민감도가 낮은 기질에서도 영향을 받지 않는 것으로 간주할 수 있다.

- DDI 평가에서 일반적으로 사용되는 일부 기질 약물들은 하나의 CYP 효소에 대해 특이적이지 않은 것이 있고, 더욱이 이러한 기질 약물들 중 일부는 수송체의 기질이 기도 하다.
- DDI 평가를 수행할 때 하나 이상의 효소에 의해 대사되는 기질을 사용하는 것은, 개발 대상 의약품이 기질의 주된 CYP 대사효소의 선택적 억제제 또는 유도제인 경우에만 적절하다. 예를 들어, 텍스트로메토판(Dextromethorphan) 소실은 주로 CYP2D6에 의해 일어나며 다른 효소의 기여도는 미미하다. 따라서 텍스트로메토판은 CYP2D6의 선택적 억제제로 생각되는 개발 대상 의약품의 적절한 기질이 될 것이다. 기질 약물이 하나 이상의 효소에 의해 대사되는 경우, 대사체를 측정하는 것이 평가 결과를 해석하는데 도움이 될 수 있다.
- 개발 대상 의약품이 효소의 유도제이자 억제제인 경우, 효소 기능에 대한 약물의 순수 효과(Net effect)는 시간에 따라 달라질 수 있다. 약동학적 평가변수(Pharmacokinetic endpoint)의 평가 시기는 시간에 따른 효과의 변화에 대해 해석이 가능하도록 계획되어야 한다 (섹션 IV.B.6 참조).

5. 수송체에 의한 상호작용에 대한 특정 고려 사항

(1) 수송체의 기질로서의 개발 대상 의약품

- 2020년 1월 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드선 ‘In vitro 약물상호작용 평가-Cytochrome P450 효소 및 수송체 매개 약물 상호작용’에서 설명한 바와 같이, in vitro 실험에서 개발 대상 의약품이 수송체의 기질임을 나타내는 경우, 임상 DDI 평가시험의 필요성은 약물의 추정 작용 부위, 제거 경로, 가능한 병용약물, 안전성에 대한 고려사항을 기반으로 결정된다.¹⁵⁾ 다음의 일반적인 가이드선은 in vitro 실험에서 수송체 기질로 밝혀진 개발 대상 의약품의 임상 DDI 평가시험의 수행 시기를 결정하는데 도움이 된다.

15) 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, 2010, Membrane Transporters in Drug Development, Nat Rev Drug Discov, 9(3):215-236

- P-glycoprotein(P-gp) 및 breast cancer resistance protein(BCRP)에 의한 DDI : 약동학적 특성 및 약물 반응에서 변동성의 주요 원인이 장내 흡수, 담즙 배설 또는 신장 활성 분비일 경우
 - OATP1B1 및 OATP1B3에 의한 DDI : 간 / 담즙 제거가 개발 대상 의약품이 중요한 제거 경로이고, 약물의 특성(예: 수동적 세포막 투과성이 낮은 경우, 다른 조직에 비해 간에서 농도가 높은 경우)이 간으로 능동 흡수되는 것을 뒷받침하는 경우
 - Organic anion transporter 1 및 3(OAT1 및 OAT3), organic cation transporter 2(OCT2), 그리고 multidrug and toxin extrusion proteins(MATE)에 의한 DDI : 개발 대상 의약품의 신장 분비가 상당히 활성화된 경우(즉, 전신 청소율의 25 % 이상을 차지) 또는 신장 독성에 대한 우려가 있는 경우
- 수송체에 의한 DDI에서 개발 대상 의약품을 기질로 평가할 때, 선택된 DDI 유발 약물은 시험하고자 하는 수송체의 알려진 억제제로 할 것을 권한다. 평가의 목표에 따라 DDI 평가를 위한 DDI 유발 약물을 선택할 수 있다(예: 연구의 목표가 기전에 대한 이해 또는 임상 평가 수행인 경우 등).
- 수송체에 의한 경로에 대한 DDI 유발 지표 약물이 일반적으로 부족하기 때문에, 수송체 DDI 유발 약물은 일반적으로 병용 가능성(예: DDI의 관리와 관련하여 의약품 사용 설명서에 정보를 제공할 수 있는 임상적으로 적절한 DDI 정보를 얻는 것)을 바탕으로 선택한다.
- 수송체에 의한 DDI의 기본 메커니즘을 이해하거나 최악의 DDI 시나리오를 평가하는데 몇몇 수송체 DDI 유발 약물도 사용할 수 있다. 예를 들어, 다양한 수송체의 기질인 개발 대상 의약품이 일으킬 수 있는 가장 큰 규모의 수송체 매개 DDI를 연구하기 위해, 여러 수송체의 억제제(예: 장의 P-gp 및 BCRP 및 간의 OATPs를 억제하는 사이클로스포린(Cyclosporin))를 DDI 평가에서 억제제로 사용할 수 있다.
- 이러한 종류의 평가 결과가 음성인 경우, 각 수송체에 대한 기질로써 약물을 추가 평가할 필요성을 배제할 수 있다.
- 평가 결과가 양성인 경우, 특정 수송체 경로에 대해 더 선택적인 억제제를 사용하여 평가를 추가로 수행하면 기질 약물 동태에 대한 각 수송체의 상대적 기여도를 결정하는데 도움이 될 수 있다. 수송체와 대사효소(예: CYP3A 및 P-gp) 모두에 대해 기질인 개발 대상 의약품에도 동일한 실험 패러다임을 적용할 수 있다.
- 평가 목표가 기질의 약동학적 특성에서 특정 경로의 역할을 밝혀내는 것이라면, 해당 수송체에 대해 더 선택적인 억제제를 사용해야 한다. 몇몇 억제제는 상대적으로 선택적인 방식으로 특정 수송체 경로를 차단한다. 예를 들어, 리팜핀의 단회 투여는 간 수송체 OATPs를 억제하고 프로베네시드(Probenecid)는 신장 수송체 OAT1 및

OAT3을 억제한다.

- In vivo 평가에서의 이러한 억제제 사용은 수송체에 의한 DDI에 대한 기전적 정보를 제공할 수 있다. 또한, 개발 대상 의약품은 기능이 감소된 표현형이 있는 유전적 다형성 수송체(예: OATP1B1 및 BCRP가 각각 유전적 다형성 유전자 SLCO1B1 및 ABCG2에 의해 코딩됨)의 기질일 수 있다. 다형성 유전자에 의해 코딩된 CYP 효소의 기질 약물처럼, 개발 대상 의약품의 약물동태에 대한 특정 수송체의 상대적 기여도는 수송체 유전자형이 다른 시험대상자를 대상으로 평가할 수 있다 (섹션 IV.G.1 참조).
- 수송체 억제제의 예는 FDA 웹 사이트의 약물 개발 및 약물 상호 작용에 나열되어 있다.¹⁶⁾ 이들 중 다수는 지정된 수송체를 억제할 뿐만 아니라 일부 다른 수송체와 CYP 효소도 억제할 수 있다. 따라서 대부분의 수송체 억제 평가 결과는 다른 약물에 쉽게 외삽되지 않는다 (섹션 IV.A.2 및 IV.A.3 참조). 평가 결과를 해석하려면 개발 대상 의약품의 수송 및 대사 경로에 대한 지식이 필요하다.

(2) 수송체의 억제제 또는 유도제로서의 개발 대상 의약품

- FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드스 'In vitro 약물상호작용 평가-Cytochrome P450 효소 및 수송체 매개 약물상호작용'에서 설명한 바와 같이, in vitro 실험에서 개발 대상 의약품이 수송체 억제제임을 나타내는 경우, 가능한 병용약물과 안전성을 기반으로 한 임상 DDI 평가시험을 고려해야 한다.¹⁷⁾
- 개발 대상 의약품이 어떤 수송체에 대한 DDI 유발 약물로 작용할 가능성을 평가할 때는, 해당 수송체의 억제제로 알려진 약물을 병용 투여하였을 때 약동학적 프로필이 현저하게 변화되고, 동시에 실제 임상에서 병용 투여될 가능성이 높은 약물을 기질로 선택해야 한다. DDI 평가에 사용할 수 있는 수송체 기질의 예는 FDA 웹 사이트의 약물 개발 및 약물 상호 작용에 나열되어 있다.
- 많은 약물이 여러 수송체 또는 효소의 기질이다. 이때 만약 개발 대상 의약품이 기질 이면서 동일한 여러 경로에 대한 억제제인 경우, 임상 평가시험에서 관찰된 상호작용은 이들 여러 경로의 억제 효과로 인한 결과일 수 있다. 따라서 이러한 연구결과는 다른 약물에 외삽 적용하기 쉽지 않다 (섹션 IV.A.2 및 IV.A.3 참조). 기질의 선택은 개발 대상 의약품의 치료 영역 및 수송체의 기질로 알려진 약물로서 병용 투여될 가능성이 높은 약물이 무엇인지에 따라 결정될 수 있다.

16) FDA's Web site on Drug Development and Drug Interactions can be found at http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm08_0499.htm.

17) 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, 2010, Membrane Transporters in Drug Development, Nat Rev Drug Discov, 9(3):215-236.

- 개발 대상 의약품의 수송체 유도 능력을 평가할지 결정하기 위해 FDA와 협의해야 한다. 일부 약물은 P-gp를 유도할 수 있다. 그러나 P-gp 유도를 연구하기 위한 검증된 in vitro 시스템은 없다. 따라서 P-gp를 유도할 수 있는 약물의 가능성을 평가하는 것은 임상 연구를 기반으로 할 것을 권한다.
- CYP3A 및 P-gp 유도 기전이 유사하기 때문에, CYP3A 유도 평가 결과가 P-gp 유도에 대한 평가 수행 여부 결정에 필요한 정보를 제공할 수 있다. 개발 대상 의약품이 CYP3A를 유도하지 않는 것으로 나타나면, 약물의 P-gp 유도 가능성을 평가할 필요가 없다. CYP3A 유도에 대한 임상 평가 결과가 양성인 경우, 알려진 P-gp 기질에 대한 개발 대상 의약품의 추가적인 연구를 고려해야 한다. 같은 약물이 P-gp도 억제하는 경우, 다회(반복) 투여 설계를 이용하여 유도 평가와 억제제에 대한 평가를 병합할 수 있다.

6. 칵테일 기법(Cocktail Approaches)

- 칵테일 연구(Cocktail studies)에서는 시험대상자에게 여러 CYP 효소 및/또는 수송체의 기질을 동시에 투여한다. 연구 디자인이 적절하고 다음 조건이 충족된다면 칵테일 기법으로 여러 CYP 효소 및 수송체에 대한 약물의 억제 또는 유도 가능성을 동시에 평가할 수 있다.
 - 기질이 개별 CYP 효소 또는 수송체에 대해 특이적이다.
 - 기질 간에 상호작용이 없다.
 - 충분한 수의 시험대상자를 대상으로 연구를 수행한다.
- 잘 수행된 칵테일 평가 결과가 음성이라면 특정 CYP 효소 또는 수송체의 추가적인 평가가 필요치 않다. 전향적 DDI 평가의 모든 요소를 포함하는 제대로 수행된 칵테일 평가 결과가 양성으로 나오면, 다른 잘 수행된 DDI 평가의 양성 결과와 동일한 방식으로 해석하고 의약품 사용설명서에 기재할 수 있다. 기질을 미세 용량(Microdose) 투여하여 얻은 결과를 치료 용량으로 투여한 상황에 외삽 적용 하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

7. 다른 고려사항

(1) 유전적 요인(Genetics)

- 어떤 약물이 유전적 다형성 효소 또는 수송체의 기질인 경우, 시험대상자의 특정 효소 또는 수송체 유전자형은 약물 유도 또는 억제 정도에 영향을 미친다. DDI 평가가

지표 억제제 또는 기질(예: CYP2C19의 경우 오메프라졸(Omeprazole))을 사용하여 약동학적 변화를 평가할 때, 기능할 수 있는 효소 활성이 없는 시험대상자는 일반적으로 제외시키거나, 기능적 효소가 있는 시험대상자에서 DDI를 평가할 수 있을 만큼 대상자 수가 충분해야 한다.

- 연구 등록 기준이 다형성 효소 또는 수송체의 유전자형을 기반으로 하지 않는 경우, 관심있는 효소 또는 수송체의 후향적 평가를 위해 기본적으로 모든 시험대상자로부터 DNA를 수집한다. 이는 유전자형 그룹 간 DDI 정도의 차이를 구분하고, 일부 시험대상자에서 약물 농도가 비정상적으로 증가하거나 감소하는 이유를 이해하기 위함이다 (2013년 FDA의 산업계를 위해 발표한 가이드라인 참조 : Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling).
- 유전적 다형성 효소와 수송체의 다양한 유전자형의 효과가 결합된 경우도 DDI 평가로 알 수 있다. 예를 들어, 약물이 CYP3A와 CYP2C19에 의해 대사되는 경우, CYP2C19 대사능저하자에게서 CYP3A 억제 효과를 검사하면 보상 경로 상실로 인한 결과를 알아내는데 도움이 될 수 있다. 단, 충분한 수의 대사능저하자를 등록시킨다는 전제하에, 대사능저하자 전향적 선별모집(Prospective enrichment) 또는 후향적 분석을 통해 이러한 연구를 수행할 수 있다.
- 어떤 경우에는 유전자-약물 상호작용 평가가 전향적 DDI 평가를 대체할 수 있으며, 그 반대의 경우도 있다. 이러한 연구에 적합한 기질은 기능 상실 대립유전자 (Loss-of-function alleles)를 가진 단일 CYP 효소에 의해 대사되는 비율이 높아야 (예: $f_m \geq 80\%$) 한다 (섹션 IV.D.1 참조).
- 특정 수송체(예: OATP1B1, BCRP 등)의 유전형이 다른 시험대상자를 대상으로 개발 대상 의약품의 약동학적 평가 결과를 비교하면 약물의 제거 경로에서 특정 수송체의 중요성을 이해하는데 도움이 될 수 있다.

(2) 흡연자

- 흡연은 CYP1A2 활성을 유도한다. 개발 대상 의약품이 CYP1A2 기질인 경우, 타겟 환자 집단과 CYP1A2 유도가 약물 노출에 미치는 영향을 바탕으로 흡연자를 대상으로 한 평가를 고려해야 한다. 흡연 연구를 위한 그룹(Study arms)에는 대조군에 비흡연자 (예: 지난 6개월 동안 흡연하지 않음), 실험군에는 현재 흡연자가 포함된다. 흡연 연구에서 수집된 데이터에는 하루에 피운 담배 수와 가능한 경우 흡연자와 비흡연자 모두의 혈장 니코틴 농도를 기입해야 한다. 흡연 정보가 환자 모집단에 중요하게 여겨지는 경우, 다양한 수준의 흡연 정도에 따른 영향을 평가해야 한다.

(3) 복잡한 약물 상호작용

- DDI의 여러 가지 기전들(예: 다양한 CYP 효소 또는 수송체 등) 뿐만 아니라 개발 대상 의약품의 흡수 및 약물동태에 영향을 미치는 여러 가지 요인들이 있는 경우, 다수의 in vitro 실험과 임상 평가 시험 정보들을 통합하여 약물의 DDI 가능성을 평가해야 한다.
- PBPK 모델은 다음과 같은 경우에 유용할 수 있다.
 - 여러 연구의 정보를 통합할 때
 - 임상시험이 적합한지 결정할 때
 - 임상시험 디자인에 필요한 정보를 제공할 때
- 자세한 내용은 2020년 1월 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드라인 ‘In vitro 약물 상호작용 평가-Cytochrome P450 효소 및 수송체 매개 약물상호작용’를 참조한다. 복잡한 DDI를 평가하기 위한 전략을 FDA와 논의해야 한다.

V장. 평가 결과에 대한 보고와 해석

- DDI 평가 보고서에는 연구 설계 및 데이터 분석 방법에 관한 내용을 포함하며, 이미 알려진 DDI의 기전과 DDI 유발 및 영향 약물의 약동학적 특성을 기반으로 그 내용에 대한 타당성을 보여주어야 한다.

1. 평가 결과의 보고

- DDI 평가의 일반적인 약동학적 평가변수에는 AUC_{0-INF} 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 값을 기하평균비(Geometric mean ratio)로 보고해야 하며, 이에 대한 90% 신뢰 구간도 포함하여야 한다. 상호작용의 변이성이 관찰된다면 이 또한 보고하여야 한다.
- 약력학 평가변수에 대한 모든 정보를 요약 보고해야 한다. 약력학 평가변수가 연속적인 반응(예: 특정 혈액 바이오 마커 등)인 경우, 약동학적 평가변수와 동일한 방식으로 데이터를 분석하고 결과를 보고 할 수 있다. 약력학적 평가변수가 연속적인 반응이 아닌 경우, 적절한 데이터 분석 방법을 결정하기 위해 FDA와 상의할 것을 권한다.
- 가능한 경우, 계획서에 특이 값(아웃라이어)을 규정하는 기준을 명시하고, 특이 시험 대상자(Outlying individuals)과 특이 데이터(Outlying data) 또한 구분해야 한다. 일반적으로, 특이값으로 의심할 만한 데이터를 포함한 결과와 포함하지 않은 결과 두 가지 모두 보고해야 한다.
- 모든 시험대상자에 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, 시험 대상자는 별도로 표기하고, 이 대상자를 포함한 결과와 포함하지 않은 결과를 모두 보고해야 하며, 이것이 결과 해석에 어떠한 잠재적인 영향을 주는지에 대해 기술해야 한다.

(1) 비구획분석(Non-Compartmental Analysis)

- 모든 시험대상자에 대한 기질 노출 파라미터 값(예: AUC_{0-INF} , AUC_{0-t} , AUC_{0-INF} 외삽 비율, C_{max} 및 T_{max})을 보고해야 한다. 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. 또한 상호작용의 임상적 유의성과 관련된 약동학 파라미터를 수집하고 보고할 지도 고려해야 한다. 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 분석이 적절한 상황이라면 이를 이용하여 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 보고해야 한다.
- 약동학 모델의 모든 타당한 구조적 요소들(예: 청소율 (CL / F), 상대적 생체이용률, 흡수율)을 사용하여 DDI를 평가할 것을 권장한다. 집단 약동학 분석에 대한 추가적인 고려 사항들은 1999년 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드선스 '집단 약동학'에서 확인할 수 있다.
- 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% 미만이 될수 있도록 연구를 디자인하는 것이 매우 어려울 수 있다. 이러한 연구는 비구획 분석법에 더하여 집단 약동학 방법을 이용하여 분석할 수 있다.¹⁸⁾

2. DDI 평가의 해석

- 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.

(1) 무효범위 설정을 위한 접근법

- 무효범위를 정의하는 데에는 두 가지 접근법이 있다 :
 - 접근법 1(선호됨) - 가능한 경우, 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-

18) Svensson EM, C Acharya, B Clauson, KEDooley, and MO Karlsson, 2016, Pharmacokinetic Interactions for Drugs With a Long Half-Life — Evidence for the Need of Model-Based Analysis, AAPS J, 18(1):171-179.

농도 및/또는 농도-반응 관계에 대한 높은 이해도와 대상 인구 집단의 약물 노출 변이에 대한 정보는 데이터 해석을 용이하게 할 수 있다. 2003년 FDA에서 산업계를 위해 발표한 가이드라인 ‘노출-반응 상관성-연구 설계, 데이터 분석 및 규제 적용’에서 노출-반응 분석에 대한 추가 고려 사항을 확인할 수 있다.

- 예를 들어, DDI 평가에서 측정된 전신 약물 노출 변화치의 90% 신뢰 구간이 무효 범위 내에 완전히 포함된다면, 임상적으로 유의한 DDI이 존재하지 않는다고 결론 내릴 수 있다. 때론 무효범위를 넘어서는 시험대상자의 비율을 결정할 때 쓰이는 백분위수 방법이 더 적절한 경우도 있다.
- 접근법 2(접근법 1에 정의된 무효범위가 없거나, 연구의 목적이 지표 기질 약물을 사용하여 시험약물이 DDI 유발 약물인지 여부를 판단하는 경우) — 이런 경우, 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, FDA는 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 접근법 1이 선호된다. 노출-반응 관계가 명확하게 정의되지 않은 경우, DDI가 기질 약물에 미치는 임상적 영향은 모든 증거들을 종합(Totality of evidence)하여 결정해야 한다.

(2) 후향적 DDI 평가 결과의 해석

- 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.

(3) 개발 대상 의약품의 억제제 또는 유도제로서의 분류

- 개발 대상 의약품이 CYP 억제제인 경우, CYP 지표 기질에 미치는 영향에 따라 강력, 중등도 또는 약한 억제제로 분류할 수 있다. CYP 억제제는 다음과 같은 방식으로 분류된다.
- 강력한 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 개발 대상 의약품의 효과를 나타낸다.
- 개발 대상 의약품이 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 개발 대상 의약품이 임상적으로 유의한 DDI를 가지고 있는지를 밝히는 것과, 의약품 사용설명서에 언급해야 하는지 여부를 결정하는 데에도 도움이 된다. 예를 들어, 개발 대상 의약품이 강력한 CYP3A 억제제인 경우 다른 강력한 CYP3A 억제제와 임상적으로 유의한 상호작용을 가졌던 약물들과의 상호작용 또한 고려되어야 하며, 개발 대상 의약품의 의약품 사용설명서 항목에 이러한 상호작용에 대한 추가적인 정보를 제공해야 한다.
- 현재, 수송체 및 2차 대사효소 유도제 또는 억제제에 대한 표준화된 분류 시스템은 없다.

(4) 임상 DDI 관리 및 예방 전략의 개발

- FDA는 임상적으로 유의한 DDI가 확인될 때, DDI 관리 및 예방 전략을 세울 것을 권장한다. 약물의 병용 투여가 약물을 단독으로 투여했을 때보다 안전성, 유효성 또는 내약성 문제가 더 큰 경우, 임상적으로 유의미한 상호작용이라 할 수 있다.
- 일반적으로 임상 DDI 관리 및 예방 전략의 결과로 DDI 영향 약물의 농도가 무효범위 내에 포함될 수 있도록 한다. 또한 이러한 전략은 다음을 포함하되 여러 추가적인 요소들 또한 고려되어야 한다.
 - 안전성과 효능에 대한 노출-반응 관계
 - 관찰된 DDI 데이터의 변동성(사용 가능한 경우)
 - 병용약물의 예상 사용 기간(예: 하나 또는 두 약물의 급성, 단기 또는 만성 사용 등)
 - 병용약물 투여 시작 시점(예: 이미 병용약물을 복용 중인 환자에게 신약을 투여할 것인지, 이미 신약을 복용 중인 환자에게 병용약물을 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)
- 신약에 대한 의학적 필요성, DDI 유발 병용약물 투여를 중단할 수 있는지, 그리고 신약과 중요한 임상 상호작용이 예상되는 환자에서 선택 가능한 다른 치료법 존재 여부.

○ 위의 고려 사항과 더불어, DDI 관리 및 예방 전략에는 다음이 포함될 수 있다.

- 병용 투여 금기 지정
- 병용 투여 자제
- 상호작용 약물 하나를 일시적으로 중단
- 신약의 용량 수정
- 시간차를 두고 약물을 투여하는 방법(예: 제산제와 다른 시간에 신약 투여)
- 특정 모니터링 전략 실행(예: 치료제 모니터링, 실험실적 검사)

(5) 평가 결과의 외삽

- 가능한 모든 약물의 조합에 대한 임상 평가는 실현 가능하지 않다. 따라서 가능하면 DDI 평가 결과를 다른 약물 및 임상 상황으로 외삽할 것을 권한다. 지표 약물을 사용한 DDI 평가 결과는 일반적으로 다른 약물과도 관련이 있으며, 다른 약물에서 나타날 수 있는 최악의 시나리오일 수도 있다 (섹션 IV.A.2 참조). 예를 들어, 강한 CYP3A4 지표 억제제와 병용 투여했을 때 개발 대상 의약품의 노출에 영향이 없다면, 일반적으로 다른 강한, 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제를 개발 대상 의약품과 병용 투여해도 효과가 없을 것이라고 가정할 수 있다.
- 강력한 CYP2D6 지표 억제제가 개발 대상 의약품의 노출을 크게 증가시키는 경우, 이러한 결과를 다른 강력한 CYP2D6 억제제에 직접 외삽할 수 있다. 하지만 양성 결과를 중등도 및 약한 억제제에 외삽하는 것은 항상 가능한 것은 아니다 (섹션 IV.A.4 참조). 외삽이 불가능한 경우, FDA는 별도의 임상 DDI 평가시험을 권장할 수 있다.
- 외삽이 가능하지 않고 DDI 가능성이 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 (섹션 IV.E 참조).

VI장. 의약품 사용설명서 권고 사항

- 의약품 사용설명서에는 의료인이 안전하고 효과적으로 의약품을 사용하는데 필요한 필수 DDI 정보 요약이 포함되어야 한다. 대부분의 DDI 정보는 의약품 사용설명서의 약물 상호작용 및 임상약리학 항목에 명시되어 있다. DDI 정보가 의약품을 안전하고 효과적으로 사용하는데 직접적인 영향을 미치는 경우, 이 정보는 의약품 사용설명서의 다른 항목(예: 박스형 경고, 용량 및 투여, 금기 및/또는 경고 및 예방 조치(주의 사항))에 다양한 수준으로 세부 사항이 기재되어야 하며, 약물상호작용 항목(§ 201.57(c)(8)(i))에서 더 자세히 다루어야 한다. 이러한 의약품 사용설명서 항목들의 내용에 대한 보다 구체적인 권장 사항은 아래의 FDA 산업가이드선들을 참조한다.
- Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format (December 2016)
- Content and Format of the Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products (March 2010)
- Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Prescription Drug and Biological Products — Content and Format (October 2011)
- Patient Counseling Information Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format (December 2014)

Ⅶ장. 약어(ABBREVIATIONS)

AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve integrated from time of administration (0) to time of last quantifiable observation (t)
AUC_{0-INF}	Area under the plasma concentration-time curve from time of administration extrapolated to infinity from AUC_{0-t}
AUC_{0-TAU}	Area under the plasma concentration-time curve integrated across the dosing interval
BCRP	Breast cancer resistance protein
C_{max}	Maximum concentration
C_{min}	Minimum concentration
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug-drug interaction
EM	Extensive metabolizers
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
P-gp	P-glycoprotein
PLR	Physician Labeling Rule
PM	Poor metabolizers
TDI	Time-dependent inhibition
T_{max}	Time to C_{max}

VIII장. 용어의 정의(Definitions)

칵테일 평가 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 기질의 동시 투여하여 평가.
약물 병용 평가 Concomitant-use studies	임상적으로 관련된 시나리오에서 타겟 집단이 사용할 가능성이 있는 약물 간의 DDI를 조사하는 임상 DDI 평가시험.
인실리코 평가 In silico DDI studies	적절하게 검증된 컴퓨터 모델로 수행한 시뮬레이션 평가.
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 프로파일을 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 전향 적 임상 DDI 평가시험에서 기질로 사용하도록 권장함.
중등도 유도제 Moderate inducer	주어진 대사 경로의 민감한 index substrate의 AUC를 $\geq 50\%$ 에서 $< 80\%$ 까지 감소시키는 약물.
중등도 억제제 Moderate inhibitor	주어진 대사 경로의 민감한 index substrate 의 AUC를 by ≥ 2 에서 < 5 배 증가시키는 약물.
중감도 DDI 영향 지표 약물 Moderately sensitive substrate	임상 DDI 평가시험에서 strong index inhibitors AUC 값을 ≥ 2 - to < 5 배 증가시키는 약물, 또는 extensive metabolizers에 비하여 특정 효소에서 poor metabolizers의 AUC 값을 ≥ 2 - to < 5 배 증가시키는 약물
무효범위 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))
DDI 유발 약물 Perpetrator	효소 또는 수송체를 유도하거나 억제할 수 있는 물질.
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.

전향적 DDI 단일 평가 Prospective stand-alone DDI studies	DDI를 1차 평가변수로 조사하기 위해 전향적으로 설계된 별도의 임상 시험.
고감도 DDI 영향 지표 약물 Sensitive substrate	임상 DDI 평가시험 결과 주어진 대사 경로에서 strong index inhibitor 의 AUC 값이 ≥ 5 배 증가하는 경우의 물질 또는 extensive metabolizers에 비하여 특정 효소에서 poor metabolizers의 AUC 값을 ≥ 5 배 증가시키는 경우
강한 유도제 Strong inducer	임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC값이 $\geq 80\%$ 이상 감소하는 경우
강한 억제제 Strong inhibitor	임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC값이 ≥ 5 배 증가하는 경우
기질 Substrate	victim에 의해 변화하는 물질
후향적 DDI 평가 Retrospective DDI evaluation	DDI를 조사하기는 하지만, 전향적인 형태로 적절하게 설계되지 않은 임상 평가.
DDI 영향 약물 Victim	효소 또는 수송체의 억제 또는 유도로 인해 노출이 변하는 물질
약한 유도제 Weak inducer	임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC값이 $\geq 20\%$ 에서 $< 50\%$ 인 경우
약한 억제제 Weak inhibitor	임상 DDI 평가 결과 주어진 대사 경로에서 민감한 index substrate AUC값이 ≥ 1.25 에서 < 2 배 인 경우VIII장.

IX장. 주요 용어 번역 목록

영문용어	한글용어
clinical DDI studies	임상 DDI 평가시험
cocktail studies	칵테일 평가
concomitant drugs	병용약물
concomitant-use studies	약물 병용 평가
crossover study	무작위 교차 연구
CYP enzymes	CYP 효소
dose	약물 용량
drug-drug interactions(DDIs)	DDI(약물상호작용)
endpoints	평가변수
extensive metabolizers	대사능확대자
geometric mean ratio	기하평균비
guidance	가이던스
in silico studies	in silico 평가
in vitro	in vitro 실험
in vivo	in vivo
index inducer	지표 유도제
index inhibitor	지표 억제제
index perpetrator	DDI 유발 지표 약물
index substrate	DDI 영향 지표 약물
indication	적응증
inducer	유도제
inhibitor	억제제
investigational drug	개발 대상 의약품
labeling	의약품 사용설명서
loss-of-function alleles	기능 상실 대립유전자
metabolism-mediated drug interaction	약물 대사과정에서의 약물상호작용
moderate inhibitor	중등도 억제제
moderately sensitive index substrate	중감도 DDI 영향 지표 약물
multiple doses	다회(반복) 투여
no-effect boundaries	무효범위
one-sequence crossover study	단일 시퀀스 교차 연구
outlying data	특이 데이터

영문용어	한글용어
outlying individuals	특이 시험대상자
over-the-counter medication	일반의약품
parallel study	병렬 연구
parameters	파라미터
parent drug	모약물
PBPK(physiologically based pharmacokinetic) models	PBPK 모델
perpetrator	DDI 유발 약물
pharmacodynamic endpoints	약력학적 평가변수
pharmacokinetic endpoints	약동학적 평가변수
poor metabolizers	대사능저하자
population pharmacokinetic analysis	집단 약동학 분석
prescription	전문의약품
prospective enrichment	전향적 선별모집
prospective nested DDI studies	전향적 네스티드(Nested) DDI평가
prospective studies	전향적 평가시험
retrospective evaluations	후향적 평가
risk-based approach	위험-기반 접근법
sensitive index substrate	고감도 DDI 영향 지표 약물
sensitive substrate	고감도 DDI 영향 약물
single dose	단회 투여
sparse pharmacokinetic sampling	희박 약동학 샘플링
staggering drug administration	시간차를 두고 약물을 투여하는 방법
staggered dosing	시간차투여
stand-alone prospective DDI studies	전향적 DDI 단일 평가
study population	연구대상집단
subjects	시험대상자
substrate	기질
transporter	수송체
two-way versus three-way cross-over	2원 교차 설계 또는 3원 교차 설계
victim	DDI 영향 약물
wash out period	휴약기간

산업계를 위한 가이드스
임상 약물상호작용 평가시험
- Cytochrome P450 효소와 수송체 매개 약물상호작용

발행일 2021년 8월

발행인 한의약혁신기술개발사업단장

발행처 한국한의학진흥원 한의약혁신기술개발사업단



Clinical Drug Interaction Studies

Cytochrome P450

Enzyme and Transporter Mediated Drug Interactions

Guidance for Industry

