

# 대한약사회 지역의약품안전센터 소식지

대한약사회 지역의약품안전센터 T 02-582-7896 E-mail kpa-okdrug@safepfarm.or.kr

## CONTENTS

- 1 의약품 안전성 정보
- 2~4 경구용 항암제의 종류와 부작용(2)-표적항암제를 중심으로
- 4 대한약사회 지역의약품안전센터 이야기

## 의약품 안전성 정보

### ‘니푸록사지드’

: 복용 금지 대상에 임신부와 수유부, 가임 여성 추가

식품의약품안전처(이하 식약처)는 유럽 의약품청(EMA)의 ‘니푸록사지드 (nifuroxazide)’ 성분 제제에 대한 안전성 정보 검토 결과와 국내·외 현황 등을 토대로 해당 의약품 대상 허가사항 변경(안)을 마련하고 의견조회 및 사전예고를 실시한 후 최근 변경명령을 공고했다. 변경된 허가사항은 2023년 5월 6일(월)부터 반영된다.

‘니푸록사지드’는 급성 세균성 설사에 사용되는 일반의약품으로, 설사의 주원인균에 대하여 항균작용과 정균작용을 나타내어 설사를 멈추게 한다. 이 약은 보통 장관내에서만 작용하며 전신적인 흡수율은 낮은 것으로 알려져 있다.

‘니푸록사지드’의 기존 허가사항에서는 임부 또는 가임 여성에 대하여 동물실험에서 기형발생이 발견되지 않았다는 것을 근거로 치료 상 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 투여할 수 있도록 하였다. 그러나 이번 변경에서 위와 같은 내용은 삭제되고 ‘임부 사용에 대한 임상경험이 제한적이며, 생식 독성에 관한 비임상 연구 자료는 불충분하다’는 것을 근거로 임신 및 가임 여성에 대한 사용을 금지했다. 또한 수유부에 대해서도 기존에는 이 약물로 단기간 치료를 받은 경우에는 수유가 가능했으나, 변경 후에는 이 약 및 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부가 알려져 있지 않으므로 권장되지 않는 것으로 바뀌었다.

국내 대상 품목은 ▲ 부광약품의 “에세푸릴캡슐” 등 9개사 10개 품목이 있다.

자세한 사항은 의약품안전나라 누리집(<http://nedrug.mfds.go.kr>) ‘고시/공고/알림’→의약품 허가·승인→변경명령 참고 바람

### ‘Opioid-induced hyperalgesia (OIH)’

: FDA, 아편유사제 유발 통각과민(opioid-induced hyperalgesia, OIH) 경고

2023년 4월 13일, 미국 식품의약국(FDA)은 모든 아편유사제(opioid) 라벨 정보에 ‘통증에 대한 민감성 증가’를 포함하여 새로운 안전성 경고를 추가하도록 요구했다. 여기에는 ‘복용량이 증가함에 따라 과다 복용의 위험이 증가하며, 환자의 통증이 심하지 않는 한 장기간 사용해서는 안 된다’는 내용이 포함된다.

FDA는 IR(immediate release) opioids에 대하여 IR opioids를 써야 할 정도로 통증이 심각하고 적절한 대체 치료가 없는 경우 외에는 장기간 투여해서는 안 된다고 명시하고 있다. 외래로 치료되는 많은 급성 통증 상태는 마약성 진통제를 며칠 이상 필요로 하지 않으며, 여기에는 여러 수술 또는 근골격계 부상으로 발생하는 통증이 포함될 수 있다. 또한 FDA는 ER/LA(extended release/long acting) opioids에 대하여 장기간의 마약성 진통제 치료가 필요하고 대체 치료가 부적절한 중증 및 지속성 통증에 사용하도록 권고하고 있다.

FDA는 또한 IR 및 ER/LA opioids 모두에 대해 opioid-induced hyperalgesia(OIH)에 대한 새로운 경고를 추가하고 있다. 여기에는 OIH를 opioid 내성 및 금단과 구별하는 증상을 설명하는 정보가 포함된다.

### ■ 환자/부모/간병인을 위한 정보

통증이 심해지고, 통증에 더 민감해지거나, 특히 접촉이나 머리 빗기와 같이 일반적으로 고통스럽지 않은 일에 새로운 통증이 있는 경우 전문가와 상담하십시오.

### ■ 의약 전문가를 위한 정보

OIH는 opioid가 통증 증가(통각과민, hyperalgesia) 또는 통증에 대한 민감성 증가(이질통, allodynia)를 유발하는 상태로써, opioid 내성 및 금단증상과 구별되며 알아차리기 어려울 수 있습니다. Opioid 유발 통각과민은 내성 및 금단증상과 달리 지속적인 마약성 진통제의 증량에도 통증이 증가하며, 기존의 통증에 비해 부위가 넓어지고, 약제 중단 시 통증의 경감을 보이는 것을 특징으로 합니다. OIH가 의심되는 경우 현재 사용중인 마약성 진통제의 용량 감소를 고려하거나 다른 마약성 진통제로 전환합니다. 환자에게는 OIH의 위험에 대해 조언하고, 의료 전문가와 먼저 상의하지 않고 복용량을 늘리지 않도록 하십시오. 통증이 악화되고 호흡 억제 위험이 증가할 수 있기 때문입니다.

자세한 사항은 All Opioid Pain Medicines: Drug Safety Communication-FDA Updates Prescribing Information to Provide Additional Guidance for Safe Use | FDA를 참고 바람

### ‘Fluoroquinolone 계열 항생제’

: EMA, 장기적·비가역적 부작용 경고

2023년 5월 12일, 유럽 의약품감독국 (EMA) 산하 안전성관리위원회 (PRAC)는 경구제, 주사제 또는 흡입제로 투여되는 fluoroquinolone 계열 항생제들을 제한적으로 사용할 것을 다시 한번 주지시켰다. Fluoroquinolone 계열 항생제가 장애를 발생시킬 수 있으며 장기간 지속되거나 비가역적인 부작용의 위험이 있을 수 있기 때문이다. Fluoroquinolone 계열 항생제 사용에 대한 제한에 따르면 다음과 같은 상황에서 이 약을 사용해서는 안된다.

- 치료 없이 호전될 수 있거나 심각하지 않은 감염 (예: 인후 감염), 비세균성 염증, 여행자 설사 또는 재발성 하부 요로 감염 예방, 다른 약물을 사용할 수 있는 경증 또는 중등도 세균 감염의 치료

특히 이전에 fluoroquinolone 계열 항생제로 심각한 부작용이 있었던 환자는 피해야 하며, 고령자, 신장 질환 환자, 장기 이식 환자는 힘줄 손상의 위험이 높기 때문에 특히 주의해서 사용해야 한다. Fluoroquinolone 항생제로 인한 신경계, 힘줄, 근육 및 관절과 관련된 심각한 부작용은 다음과 같다.

- 힘줄 파열, 근육통 또는 근육 쇠약, 관절 통증 또는 부종, 걷기 어려움, 저린 느낌, 작열통, 피로, 우울증, 기억력 및 수면, 시력 및 청력 문제, 미각과 후각 변화

힘줄의 부상 및 부종은 fluoroquinolone 치료 시작 후 2일 이내부터 치료 중단 후 몇 개월 후에도 발생할 수 있으며, corticosteroid를 함께 사용하면 이러한 위험이 증가하므로 병용을 피해야 한다.

자세한 사항은 Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects | European Medicines Agency (europa.eu)을 참고 바람

# 경구용 항암제의 종류와 부작용(2)

## -표적항암제를 중심으로-

새로운 기전의 다양한 항암제가 출시되는 상황에 맞추어, 지난 호에 이어 경구용 표적 항암제에 관한 내용이 연재됩니다.

### I. 서론

세계적으로 암은 감염성 질환 및 심혈관계 질환 등과 함께 주요 사망원인이 되고 있으며, 암 치료의 편의성을 위하여 많은 경구 항암제가 활발하게 연구·승인되고 있다. 특히 BCR-ABL 억제제와 같은 kinase 억제제는 만성 골수성 백혈병의 완치율을 높였으나, 이러한 경구용 표적 항암제의 안전성에 대해서는 아직 연구되어야 할 부분이 많다.

이번 호 소식지에서는 지난 호(경구용 항암제의 기전별 종류)에 이어 경구용 항암제 복용 시 주의점 및 부작용에 대해 살펴보려 한다. 본 센터에서 실습중인 약학대학 학생이 2019년 'Deutsches Ärzteblatt International'에 게재된 리뷰 논문(review article)인 'New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety'의 발췌 및 요약 을 통하여 다른 약물이나 식품과의 상호 작용 및 대표적인 부작용과 경구용 항암제 치료 시 주의점 등을 정리하였고, 센터 약사들이 검토·수정하였다. 이 논문에서는 PubMed 데이터베이스에서 선택적 조사를 수행하여 2001년 1월부터 2019년 7월 사이에 발행된 새로운 경구용 항암제의 약물 안전성에 관한 오리지널 및 리뷰 논문을 검토하였다.

### II. 본론

경구 투여 항암제는 다음과 같은 문제점이 있을 수 있다. 1) 정맥투여의 경우 전체 용량 안정적으로 환자에게 도달하지만, 경구 섭취의 경우 적정 용량의 도달 여부가 확실하지 않다. 2) 최대 54%의 복약 불이행률이 보고된 바 있으며, 이는 치료의 성공을 가로막는 요인이 되기도 한다. 3) 모든 경구 항암제의 약 50%는 음식에 의해 흡수가 증가하거나 감소할 수 있다(이러한 경우 식사 시간과 관련된 섭취에 관한 지침이 함께 제공될 수 있다). 4) 다양한 잠재적인 약물 상호작용에 주의를 기울일 필요가 있다. 많은 경구 항암제는 CYP3A4에 의해 대사되는데, CYP3A4 억제제 또는 유도제 병용은 치료 효과를 감소시키거나 부작용 위험을 높일 수 있다.

#### 1. 경구 항암제 흡수에 영향을 미치는 요인

경구 항암제의 흡수는 음식물 섭취와 위 pH의 변화에 의해 영향을 받을 수 있다. 음식물의 섭취는 특정 약물의 흡수를 감소시키거나 증가시킬 수 있어, 이러한 약물은 식사와 관련하여 특정 시간에 섭취해야 한다. 예를 들어 nilotinib(BCR-ABL 억제제)의 AUC는 고지방식사와 함께 투여 시 82%까지 증가할 수 있으므로 식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간에 복용해야 한다.

또한 높은 pH에서 용해도가 감소하는 약물의 경우, 위내 pH를 변화시키는 약물을 동시에 복용할 경우 흡수율이 감소할 수 있다. PPI(proton pump inhibitor)나 H2RA(histamine-2 receptor antagonist)는 위산 분비를 억제하며, 속효성 제산제는 위 pH를 단시간에 높인다. PPI나 H2RA, 속효성 제산제 등은 매우 흔하게 처방되기 때문에 특히 주의해야 한다. 예를 들어 dasatinib(BCR-ABL 억제제)과 omeprazole을 동시 섭취 시 dasatinib의 AUC는 43%까지 감소하기 때문에 PPI나 H2RA와의 병용은 피해야 하며, 대신 속효성 제산제를 2시간 간격을 두고 사용할 수 있다.

다음 [표 1]과 [표 2]는 음식 섭취 및 위장관 pH를 높이는 약물에 의해 흡수율의 변동이 큰 경구용 표적항암제를 기전 별로 정리한 것이다.

[표 1] 음식 섭취와 경구용 표적 항암제의 AUC 변화<sup>1,2</sup>

표적	성분명	음식 섭취에 의한 AUC 변화	관련 용법
EGFR	Afatinib	↓ (고지방식에서 39% 감소)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 3시간
	Erlotinib	↑ (66% 증가; 미국 자료)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간
BCR-ABL	Bosutinib	↑ (고지방식에서 1.7배 증가)	음식과 함께
	Nilotinib	↑ (82% 증가)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간
	Asciminib	↓ (고지방식에서 62.3%, 저지방식에서 30% 감소)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간
ALK	Alectinib	↑ (매우 고지방식에서 3배 증가)	음식과 함께
	Ceritinib	↑ (저지방식에서 58%, 고지방식에서 73% 증가)	음식과 함께

HER2	Lapatinib	↑ (지방 함량에 따라 약 4배까지 증가)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 1시간; 식사와 관련하여 약물의 투여를 표준화시켜야 함 (예: 항상 식사 1시간 전 투여)
HER2	Neratinib	↑ (고지방 식사 시 120% 증가, 표준 아침식사 시 10% 증가)	음식과 함께
CDK4/6	Palbociclib	↑ (지방 함량에 따라 12-21% 증가)	음식과 함께
VEGFR 등	Cabozantinib	↑ (고지방 식사 시 57% 증가)	식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간
	Regorafenib	↑ (저지방 식사 시 36%, 고지방 식사 시 48% 증가; 활성형 대사체 농도는 고지방 식사 시 감소한다고 알려져 있음)	매일 같은 시간에 가벼운 식사 후 복용
	Sorafenib	↓ (고지방 식사 시 30% 감소)	(고지방 식사 시) 식전 최소 1시간 또는 식후 최소 2시간

[표 2] PPI와 경구용 표적 항암제의 AUC 변화<sup>1,2</sup>

표적	성분명	음식 섭취에 의한 AUC 변화	관련 용법
EGFR	Erlotinib	↓ (PPI 병용 시 46%, H2RA 병용 시 33% 감소)	- PPI는 권고되지 않음 - H2RA: H2RA 투여 2시간 전 또는 10시간 후 복용 - 제산제: antacids 투여 4시간 전 또는 2시간 후 복용
	Gefitinib	↓ (47% 감소)	이 약의 용해성이 pH에 의존적이므로 위내 pH를 지속적으로 상승시킬 경우 이 약의 혈중 농도가 감소할 수 있음 - PPI: 12시간 간격 - H2RA: 6시간 간격 - 제산제: 제산제 투여 6시간 후 복용
BCR-ABL	Bosutinib	↓ (26% 감소)	- PPI는 권고되지 않음 - H2RA 및 제산제: 2시간 간격
	Dasatinib	↓ (PPI 병용 시 43%, H2RA 병용 시 61% 감소)	- PPI와 H2RA는 권고되지 않음 - 제산제: 2시간 간격
	Nilotinib	↓ (34% 감소)	- 필요시 PPI 병용 투여 가능(임상적으로 의미있는 영향이 없음) - H2RA: 투여 10시간 전 또는 2시간 후 복용 - 제산제: 2시간 간격
ALK	Ceritinib	↓ (76% 감소)	- 필요시 PPI 병용 투여 가능(임상적으로 의미있는 영향이 없음) - H2RA: 투여 10시간 전 또는 2시간 후 복용 - 제산제: 2시간 간격
HER2	Lapatinib	↓ (27% 감소)	- 필요시 PPI 병용 투여 가능하나 주의하여 사용
	Neratinib	↓ (PPI 병용 시 65%, H2RA 병용 시 32-48% 감소)	- PPI는 권고되지 않음 - H2RA: H2RA 투여 2시간 전 또는 10시간 후 복용 - 제산제: 제산제 투여 3시간 후 복용

#### 2. 약동학적 상호작용

암환자는 평균 약 5가지의 비항암제를 정기적으로 복용하며, 경구 항암제의 약 70%는 CYP3A4에 의해 대사된다. 따라서 경구 항암제 복용지도 시 병용하는 약물이 경구 항암제의 대사를 억제하거나 유도할 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 잘 알려져 있는 CYP3A4 억제제인 clarithromycin, azole계 항진균제, HIV protease inhibitor를 이러한 경구 항암제와 동시에 투여하면 항암제의 혈장 농도가 높아진다. 반대로 CYP3A4 유도제인 St. John's wort, carbamazepine, rifampicin 등은 경구 항암제의 혈장 농도를 감소시켜 항종양 효과가 감소할 수 있다. 또한 이러한 CYP3A4 억제제 또는 유도제는 종종 p-glycoprotein을 억제 또는 유도하기 때문에 약물 간 상호작용의 위험은 더욱 심화된다. 또한 대표적인 CYP 3A4 inhibitor인 자몽의 섭취도 주의해야 한다.

반대로, 경구 항암제에 의해 다른 약물의 대사가 달라질 수도 있다. Ribociclib (CDK4/6 억제제)은 CYP3A4 억제제로, CYP3A4의 기질인 simvastatin이나 atorvastatin

의 대사가 억제될 수 있다. Lorlatinib에 의한 CYP3A4 유도는 이 약물들의 치료 효과를 현저히 감소시킬 수 있다.

다음 [표 3]은 CYP 대사효소 및 P-gp의 기질이기에 때문에 CYP3A4 억제제 및 유도제 병용 시 주의해야 하거나, 그 자체가 대사효소의 억제제 또는 유도제로서 작용하는 경우 항암제를 정리한 것이다.

[표 3] 경구용 표적 항암제와 약물상호작용<sup>1)</sup>

표적	성분명	기질		비고
		CYP	P-gp	
EGFR	Afatinib		○	P-gp 억제제 투여 시 afatinib과 가능한 멀리 간격을 두고 투여해야 한다.
	Erlotinib	3A4 (1A2)	○	- CYP1A2 억제제와의 병용을 피하고, 용량 조정이 필요함 - 흡연(CYP1A2 유도제)에 의해 노출이 감소됨
	Gefitinib	3A4 (2D6)	○	CYP2D6 억제제
BCR-ABL	Bosutinib	3A4		
	Dasatinib	3A4		CYP3A4 억제제
	Imatinib	3A4	○	CYP3A4/2D6 억제제
	Nilotinib	3A4 (2C8)	○	CYP2C8/2C9/2D6/3A4 억제제
	Ponatinib	3A4	○	
ALK	Alectinib	3A4		
	Brigatinib	2C8 3A4	○	CYP3A4 유도제
	Ceritinib	3A4	○	CYP2C9/3A4 억제제
	Crizotinib	3A4	○	CYP3A4 억제제
	Lorlatinib	3A4 (2C8) (2C19) (3A5)		CYP3A4 유도제와 병용 금지이자, 자체가 CYP3A4 유도제
HER2	Lapatinib	3A4 (2C8) (2C19)	○	CYP2C8/3A4 억제제
CDK4/6	Abemaciclib	3A4		
	Palbociclib	3A4		CYP3A4 억제제
	Ribociclib	3A4	○	용량 의존적 CYP3A4 억제제
VEGFR 등	Axitinib	3A4 (1A2) (2C19)		
	Cabozantinib	3A4 (2C9)		
	Regorafenib	3A4	○	
	Sunitinib	3A4		
	Olaparib	3A4	○	

### 3. 부작용

경구용 표적 항암제는 특정 표적을 억제하는 동일 효능군의 경우 비슷한 부작용을 공유하기도 하는데, 이를 class effect라 한다. 또한 표적 항암제라 하더라도 완벽하게 표적 선택적일 수는 없으며, 소위 비표적(off-targets)에도 영향을 미친다. 특히 pazopanib, sunitinib 같은 multikinase 억제제의 경우 광범위한 부작용과 관련이 있으며, '피로'와 같은 일반적인 부작용은 경구 항암제의 약 80% 이상에서 나타나게 된다.

최근의 한 리뷰 논문 (review article)에서는 경구 항암제의 용량 감소 빈도와 관련하여 74개의 개별 연구를 조사했으며, 경구 항암제를 투여받는 환자의 약 20~70%가 부작용 때문에 용량을 감량한 것으로 나타났다.<sup>3)</sup>

#### 1) 위장관계 부작용

설사는 거의 모든 경구 항암제에서 매우 흔하게 발생하지만, 그 중증도는 매우 다양하다. 일반적으로 항암제로 인한 설사 환자는 loperamide를 초기용량 4mg, 2~4시간마다 2mg을 추가하는 용법으로 복용해야 한다. EGFR 억제제의 경우 class effect로 설사(때때로 중증)를 부작용으로 가지고 있다.

중증도 이상의 구토 유발 위험군으로 분류된 경구 항암제는 예방적 항구토제(예: 5-HT3 수용체 길항제 또는 metoclopramide나 domperidone)를 투여해야 한다.

#### 2) 피부 부작용

피부와 점막에 영향을 미치는 부작용은 매우 흔하며(>10%), 때때로 심각한 피부 반응(예: Stevens-Johnson syndrome)이 발생할 수 있다. EGFR 억제제는 class effect로 여드름 형태의 발진(acneiform skin reactions)을 가지고 있으며, 이는 항암 치료에 대한 좋은 반응과 결과를 예측할 수 있는 인자로 여겨지기도 한다. 표피의 EGF 수용체가 EGFR 억제제에 의해 억제되어 발진, 피부 건조증, 소양증, 머리카락과 손발톱 변형의 순서로 이어질 수 있다.

VEGFR 억제제는 수족 증후군(hand-foot syndrome)을 유발할 수 있는데, 이 증후군의 발생 양상이나 정도는 기존의 세포독성 항암제와 다르다. VEGFR 억제제는 상처 치유 장애를 유발하는 것으로 알려져 있으므로 침습적 치료를 중단하는 것이 권고될 수 있다. 그러나 대부분의 경우 침습적 치료의 중단 기간이나 치료 재개 시기에 대한 구체적인 권장 사항은 없으며, 개별 사례에서 경구 항암제의 반감기, 침습적 치료의 유형이나 출혈 위험, 상처 치유 상태 등을 전반적으로 고려하여 정할 수 있다. 또한 VEGF 관련 tyrosine kinase 억제제 중 BRAF를 억제하는 약물의 경우 (예: sorafenib) 과도한 각질 세포 증식이 발생할 수 있으며, 이는 과각화증(특히 마찰되는 부위의 수족 증후군) 또는 이차 악성 종양(예: 피부 편평 세포 암종)으로 진행될 수 있다.

#### 3) 심혈관계 부작용

한 메타 분석에 따르면 VEGFR 억제제는 고혈압(상대 위험도 3.43), 출혈(1.94), 심장 기능 장애(5.87)의 위험을 증가시킨다.<sup>4)</sup> 따라서 환자의 기존 심혈관 위험 요인을 확인하는 것이 필수적이며, 환자의 혈압을 정기적으로 측정하고 필요한 경우 관련 지침에 따라 치료해야 한다. 일부 항암제의 경우 고혈압 발생은 치료에 대한 좋은 반응과 관련이 있어, 잠재적인 바이오마커로 활용하는 방안도 제시되고 있다.

Lapatinib과 같은 HER2 억제제는 좌심실 기능 부전이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 항암 치료 시작 전과 치료 중 정기적으로 좌심실 박출률 (left ventricular ejection fraction, LVEF)을 측정해야 한다. 또한 ABL kinase는 심근 세포에 대한 보호 효과가 있으므로 BCR-ABL 억제제는 심장 독성이 있을 수 있다.

많은 경구 항암제가 부정맥과 QT 간격 연장을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 일부 약물의 경우 치료 전과 치료 중에 ECG(electrocardiography)를 필수적으로 실시해야 한다. 해당 약물로는 bosutinib(BCR-ABL 억제제), lorlatinib(ALK 억제제), lapatinib(HER2 억제제), lenvatinib(VEGF 관련 TKI)이 있다.

#### 4) 골수 억제 및 감염

대부분의 경구용 표적 항암제는 기존의 세포독성 항암제보다 골수 억제와 관련한 부작용이 덜 한 편이다. 그러나 CDK4/6 억제제의 경우 class effect로 범혈구감소증 (pancytopenia) 및 열성 호중구감소증 (febrile neutropenia)이 발생할 수 있다. 이로 인해 감염 위험성이 높아질 수 있으며, pneumocystis jirovecii 폐렴과 같은 기회감염이나 HBV 재활성화 등의 사례가 보고된 바 있다. 한편, BCR-ABL 억제제는 class effect로 HBV 재활성화를 가지고 있기 때문에 치료 시작 전 HBV 혈청 검사를 실시해야 한다.

#### 5) 항암제로 인한 간, 신장에 대한 영향

무증상의 간 효소 상승은 다양한 경구 항암제에서 발생할 수 있으며, 치료를 중단하거나 용량을 낮춰야 할 수도 있다. 간 효소의 심각한 상승은 kinase 억제제를 복용하는 환자의 최대 12%에서 발견된다.<sup>5)</sup> 특히 imatinib(BCR-ABL 억제제), lapatinib(HER2 억제제), sunitinib(VEGF 관련 TKI)에서 치명적인 결과를 초래할 수 있는 급성 간부전 및/또는 전격성 간염 (fulminant hepatitis)에 대한 간독성이 보고되었다.

경구용 표적 항암제 복용 시 신장 기능 장애 및 신부전 또한 발생할 수 있으며, 신독성이 있는 약물인 imatinib, bosutinib(BCR-ABL 억제제), abemaciclib(CDK4/6 억제제) 등을 사용할 때에는 정기적인 GFR 모니터링이 필요하다.

#### 4. 경구 항암제 치료의 어려움

경구 항암제의 혈장 농도는 상대적으로 잘 통제된 임상 연구 환경에서도 상당히 다양한 결과를 보인다. 대표적으로 imatinib의 청소율은 환자에 따라 60배의 차이를 보이고, 많은 연구에도 불구하고 imatinib의 일반적 적정 혈중 농도는 정해지지 않았다.

경구 항암제의 순응도와 관련하여 한 리뷰 논문에서는 치료 요법, 환자 특성, 복약 순응도의 정의에 따라 복약 순응도에서 큰 폭의 가변성(46~100%)을 보이는 결과

▶▶▶ 4면에 계속

도출되었다. 같은 연구에 따르면 내분비 항암 치료에 대한 평균 순응도는 치료 시작 5년 후 약 50%에 불과하여, 부작용 발생 등의 이유로 환자가 경구 항암제 복용과 관련한 권장 사항을 장기적으로 준수하기는 힘든 것으로 나타났다.<sup>6</sup>

- Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. Drug Saf. 2013;36:491-503.
- Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, et al. A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies. Oncologist. 2016;21:354-376.

### III. 결론

비교적 최근 개발되고 있는 경구용 표적 항암제는 치료 효과가 우수하고 경구 제형으로 투여가 편리하다는 장점이 있다. 하지만 치료의 반응성을 높이기 위해서는 몇 가지 주의할 점들이 있다. 식사 시간이나 위 pH의 변화는 경구 항암제의 흡수율에 영향을 미치며 복용하는 다른 약물들과의 상호 작용을 확인해야 한다. 또한 다양한 부작용에 대한 내용들을 숙지하여 주의할 수 있어야 한다. 약물 요법 준수의 중요성을 환자와 환자 보호자 및 전문가 모두가 숙지하여 복약 순응도를 높이고 부작용은 줄이며 효과는 증대시킬 수 있는 노력이 필요하다.

경구용 표적 항암제에 대한 많은 연구가 있지만, 안전성 개선 방법에 대한 시험은 소수에 불과하다. German Cancer Aid는 약물 안전성 관련 무작위 시험을 진행하였으며, 안전성을 위한 추가적인 약리학적 개입이 심각한 부작용의 발생을 줄이고, 치료 중단 횟수를 감소시켰으며, 환자 만족도를 높이는 것으로 나타났다.

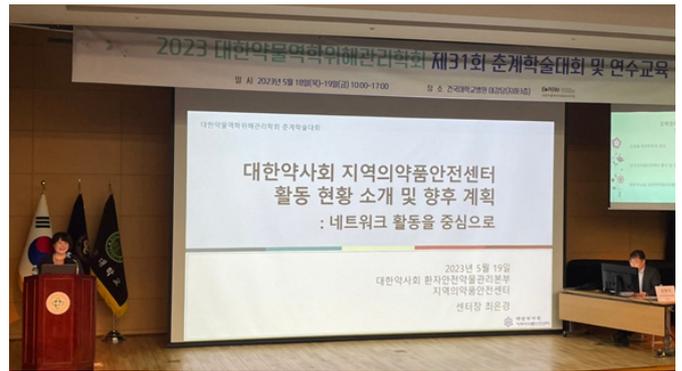
### IV. 참고 문헌

- Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(46):775-782.
- 약학정보원, 의약품 허가정보, 2023년 5월 2일 접속
- Lasala R, Santoleri F, Romagnoli A, Musicco F, Costantini A. Dosage adjustments in pivotal clinical trials with oral targeted therapies in solid tumors conducted in Europe. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75:697-706.
- Li J, Gu J. Cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of 77 randomized controlled trials. Clin Drug Investig. 2018;38:1109-1123.

### 최은경 센터장, 대한약물역학위해관리학회 춘계학술대회서 강연

5월 19일 대한약사회 지역의약품안전센터 최은경 센터장은 건국대학교 대강당에서 열린 31회 대한약물역학위해관리학회 춘계학술대회에서 강연을 하였다. 강연 주제는 본 센터의 활동 현황 및 향후 계획으로, 특히 지역사회 네트워크 활동을 중심으로 설명되었다. 본 센터는 전국 시·도지부에 지부센터를 설립하여 지원하고, 약사 및 약학대학, 유관기관과의 협력을 통해 네트워크 활성화를 위한 노력을 기울이고 있다.

대한약물역학위해관리학회는 최신 약물안전성 관련 연구결과를 발표하고 약물역학과 위해관리의 교류 및 논의를 위해 1년에 2회 학술대회를 개최하고 있으며, 이번 춘계학술대회는 5월 18일~19일 양일간 개최되었다.



## 대한약사회 지역의약품안전센터 활동 소식

### 23년 4월

- 5일 제1차 환자안전약물관리본부 평가자문위원회 회의 (약학정보원 자문회의)
- 7, 21, 28일 실무실습 약학대학 학생 세미나
- 9일 인천지부 약사회 연수교육
- 13일 한국의약품안전관리원 약봉투를 활용한 피해구제홍보 의견수렴 회의
- 23일 충북지부 약사회 연수교육

4월 약학대학 학생 실습 4명(고려대, 우석대, 인제대, 충남대)

### 23년 5월

- 4, 12, 17, 26일 실무실습 약학대학 학생 세미나
- 11일 환자안전약물관리본부 전담인력 역량강화 전문가 세미나 (의약품 경제성 평가)
- 19일 대한약물역학위해관리학회 춘계학술대회 강연
- 28일 제주지부 약사회 연수교육

5월 약학대학 학생 실습 3명(고려대, 우석대, 충남대)

## '이달의 약국 의약품안전 지킴이'가 되어주신 약사님들께 감사드립니다.

### 3월

- 전국우수보고자**
- 1등 이병각(서울: 열린약국)
  - 2등 최수희(서울: 장안미소약국)

**경북 지부 우수보고약국**

- 김나연(중앙약국)
- 김태우(희망약국)

**알찬 보고서**

- 송지현(서울: 참은누리약국)

**행운상**

- 조광제(울산: 광제약국)
- 오남석(인천: 해법약국)
- 조병구(충북: 시장약국)
- 류길수(경남: 시장약국)
- 서인덕(대구: 유안약국)
- 김선일(전북: 선일약국)
- 문순애(서울: 석사민주약국)
- 정경훈(광주: 정겨운약국)
- 서영진(경기: 평택정문약국)
- 이덕순(충남: 더블유스토어대흥약국)

### 4월

- 전국우수보고자**
- 1등 임형준(부산: 엔젤팜약국)
  - 2등 성기현(서울: 이화약국)

**광주/대전 우수보고약국**

- 이유리(광주: 휴메이스전월약국)
- 문지훈(대전: 도마프라자약국)

**알찬 보고서**

- 최수희(서울: 장안미소약국)

**행운상**

- 정선무(제주: 진약국)
- 우승우(인천: 건강프라자약국)
- 임용향(강원: 다나약국)
- 이은주(경남: 제일좋은약국)
- 류병권(서울: 동문약국)
- 김성남(경기: E-푸른약국)
- 김영훈(울산: 금성약국)
- 이종욱(전남: 바디엔약국)
- 전경림(대구: 칠곡우리약국)
- 박형재(경기: 다사랑은누리약국)

본 소식지는 2023년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.

Tel 02-582-7896 Fax 02-523-7788 E-mail kpa-okdrug@safepharm.or.kr Address 서울특별시 서초구 효령로 194 대한약사회관 4층 지역의약품안전센터  
발행처 최은경 발행처 대한약사회 지역의약품안전센터 편집인 이모세, 김수경, 이정민, 김나영, 김영옥, 정민경