



티로신 키나아제 저해제의 간독성에 대한 고찰

한지민¹ · 곽혜선^{1*}

¹이화여자대학교 약학대학

(2019년 9월 25일 접수 · 2019년 11월 30일 승인)

Reviews on the Hepatotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors

Ji Min Han¹ and Hye Sun Gwak^{1*}

¹College of Pharmacy and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received September 25, 2019 · Accepted November 30, 2019)

ABSTRACT

Background: Small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have had major impacts on anticancer therapy by targeting the catalytic activities of dysregulated tyrosine kinases. TKIs have not presented traditional toxicities; however, some serious adverse effects, including hepatotoxicity, have been documented in clinical trials and post-marketing surveillance. Although TKI-induced hepatotoxicity can cause severe clinical complications in patients, the underlying mechanism is still unclear. **Methods:** Studies on TKI-induced hepatotoxicity were identified by Pubmed search, and relevant articles were reviewed. **Results:** Immunoallergic reaction, cytochrome P (CYP) 450 polymorphisms, and formation of reactive metabolites are under consideration as mechanisms of TKI-induced hepatotoxicity. Host protein-drug metabolite conjugates are recognized as antigens by class II major histocompatibility complexes and are believed to cause liver injuries. Polymorphisms in CYP, which influences TKI metabolism, can slow TKI metabolism and may induce development of hepatotoxicity. The formation of reactive metabolites during drug metabolism can induce hepatotoxicity by directly causing cytotoxicity, leading to cell dysfunction, and indirect toxicity by mediating secondary immune reactions. Concurrent use of various medications with TKI can also cause hepatotoxicity by affecting drug transporter or enzyme activities. **Conclusion:** Periodic monitoring of patients taking TKIs and risk/benefit reassessments though post marketing surveillance are necessary to prevent hepatotoxicity.

KEYWORDS: Tyrosine kinase inhibitors, mechanism, hepatotoxicity

서 론

티로신 키나아제 저해제는 티로신 키나아제(tyrosine kinase, TK)를 직접적으로 억제하는 기전을 통해 항암 치료에 효과를 나타낸다. TK는 단백질 키나아제(protein kinase)의 한 종류이며, 세포의 증식, 분화, 대사, 이동 및 세포 외 신호 전달에 의한 세포 사멸 등 여러 세포 과정에 관여하는 필수적인 조절 인자로서, 단백질의 인산화를 촉매한다. 그러므로, TK에 돌연변이가 일어나거나 과발현으로 인해 과도하게 활성화되는 경우, 암과 자가면역 질환의 원인이 될 수 있다.¹⁻³⁾

티로신 키나아제 저해제 중 소분자 티로신 키나아제 저해제(tyrosine kinase inhibitor, 이하 TKI)는 경구 투여가 가능한 장

점을 가지고 있다. 이러한 TKI의 개발은 암치료에 획기적인 변화를 가져 왔다. Imatinib이 2001년 만성골수성백혈병 환자의 80% 이상에서 완전한 세포유전학적반응을 보이는 우수한 결과를 보이며 첫 번째로 승인된 이래로, anaplastic lymphoma kinase (ALK), epidermal growth factor receptor (EGFR)와 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 등을 포함한 다양한 기전을 가지고 있는 30가지가 넘는 TKI가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)와 유럽 의약품청(European Medicines Agency, EMA)에서 허가를 받았다.⁴⁾

TKI는 암세포의 증식 등의 과정에 관계하는 특정 단백질 경로를 차단하여 항암효과를 나타내기 때문에, 기존 세포 독성

*Correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy and Pharmacy of Graduate School, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-3051
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

항암제 투여 시 나타날 수 있는 오심, 구토, 골수억제 등의 독성이 비교적 적은 약물로 알려졌다.⁵⁾ 하지만, 몸 전체에 걸쳐 다수의 주요 세포 기능 조절에 관여하는 TK를 저해하는 역할을 하기 때문에, 다양한 부작용이 발생할 가능성을 가지고 있으며, 실제 TKI의 시판 기간이 길어짐에 따라 그 부작용 보고가 증가하고 있다. 보고된 부작용에는 심장독성, 간독성, 폐독성 등 주요 장기 독성도 포함되어 있어, 발생 시 환자에게 심각하고 치명적인 영향을 미칠 수 있다.⁶⁻⁸⁾

간독성은 약물의 안전성 차원에서 약물 개발 시 중요하게 다루어지는 독성 중 하나이다. TKI에 의해 발생하는 간독성은 시판 전 임상시험을 통해 용량제한독성으로 관리되는 경우도 있지만, EGFR 저해제로 개발 중 중단된 CP-724,714의 예처럼 약물 개발을 중단시킬 정도로 심각하게 발생하는 경우도 있다.^{9,10)} 또한, TKI의 시판 후 연구에서는 복용한 환자의 약 30%에서 일반적인 이상반응 범주(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 1-2등급 간독성에 해당하는 혈청 간수치의 상승이 보고된 바 있으며, CTCAE 3-4등급에 해당하는 간수치 상승도 2-18.5%의 높은 비율로 보고되었다.^{11,12)} 이에 FDA에서는 심각하고 치명적인 간독성의 발생이 보고된 TKI에 대해서 의무적으로 블랙박스 경고문(black-box warning)을 포함시키도록 하였다.¹³⁾

TKI는 그 획기적인 치료 효과로 인해 적응증이 점차 확대되고 있으며, 새로운 TKI 또한 지속적으로 개발, 승인되고 있기 때문에 그에 따른 간독성의 잠재적 발생 위험은 점차 높아지고 있지만, 아직 간독성 발생의 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. 따라서, 본 종설에서는 현재 FDA에서 승인되어 사용되고 있는 TKI의 보고된 간독성과 알려진 기전을 요약, 평가하여, 향후 TKI의 안전한 사용에 기여하고자 하였다.

TKI에 의한 간독성 현황과 특징

TKI에 의해 유발된 간독성 정보는 시판 후 보고의 부족 및 약인성 간손상 진단의 어려움 등으로 인해 다소 제한적이다. 그 중 imatinib은 임상에서 투약된 지 가장 오래된 약물로 TKI의 투여 중 간독성 발생에 관한 자료가 가장 많은 편이다.

TKI에 의한 간독성은 조직학적으로 간세포 괴사의 형태로 가장 많이 보고되었다.¹¹⁾ 조직학적 형태는 주로 생검을 통해 확인하지만, 생검이 불가능한 경우에는 간기능 검사를 통해 혈청 간수치로 간세포 괴사를 유추해보는 경우도 있다. 그 외 담즙정체와 같은 다른 형태의 간손상도 보고된 바 있으며, regorafenib이나 pazopanib, ponatinib에 의해 유도된 간독성의 경우에는 간세포 괴사와 함께 림프구 침윤이 관찰되는 경우도 보고되었다.¹⁴⁾

TKI에 의한 간독성 발생률은 11% (gefitinib)에서 50% (pazopanib) 정도로 보고되었으며, CTCAE 기준 3등급 이상

의 간독성의 경우에는 1-11%의 발생률을 보인다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 약제들 중에서는 특히 lapatinib과 pazopanib, ponatinib, regorafenib, sunitinib에서 간독성 발생이 다수 보고되었고 이외에도 crizotinib과 imatinib, gefitinib, erlotinib, nilotinib 등의 다수의 TKI에서도 간독성의 발생이 보고된 바 있다. 특히, TKI에 관한 12개의 논문을 바탕으로 한 메타연구에서는, TKI를 복용하지 않은 환자군과 비교 시 TKI를 복용하는 환자군에서 모든 등급의 간독성의 발생이 2배, CTCAE 기준 3-4등급의 고위험 간독성의 발생이 약 4배 증가한다고 보고하여 TKI 복용 시 간독성에 대한 주의를 환기시켰다.¹⁵⁾

TKI 투여로 인해 간수치가 증가하기 시작하는 시점은 대체적으로 약물을 시작한 후 2-8주 정도로 알려져 있다.¹¹⁾ 하지만, 일부 TKI의 경우에는 더 늦게 나타나는 경우도 보고되었다. Pazopanib의 경우 약물 첫 복용 후 18주 이내 발생이, lapatinib의 경우 수 개월 이내 발생이 보고되었다.^{16,17)} Imatinib의 경우는 보고된 발생 시기가 12일-77일로 매우 다양했다.¹¹⁾ 현재까지 승인된 TKI의 종류, 적응증 및 블랙박스 경고문 내용은 Table 1과 같다.

TKI에 의한 간독성 발생 기전

TKI에 의한 간독성 발생 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았다. TKI는 약제에 따라 여러 종류의 TK를 억제하는 다양한 약물학적 기전을 가지고 있지만, 간독성의 발생은 특정한 TK의 저해와 관계없이 보고되었다. 또한, lapatinib이나 pazopanib, regorafenib 등 간독성을 일으키는 대표적인 TKI들이 서로 다른 화학적 구조를 가지고 있기 때문에, 화학구조에 따라 간독성 발생이 영향을 받는 것은 아닌 것으로 확인되었다.¹¹⁾ 따라서, TKI 중 같은 화학적 구조를 가지고 있거나 같은 TK를 저해하는 기전을 가진 약물들을 투여하는 경우에도 간독성의 발생 여부는 다르게 나타날 수 있다. 현재까지 보고된 TKI에 의한 간독성의 발생 기전은 다음과 같다.

면역반응

TKI에 의한 간독성은 약물 용량이나 투여 빈도와 독성의 심각도 간의 확실한 인과관계가 부족하며 위에 언급한 것처럼 발생 시점도 약물마다 다양하다. 면역반응에 의한 간독성 발생에 대한 연구가 많이 수행되지는 않았지만, 숙주 단백질과 약물대사체의 공유결합으로 형성된 약물-단백질 결합체가 주 조직적합성복합체(major histocompatibility complex, MHC) class II에 의해 항원으로 인식되어 간손상을 유발시키는 것으로 추정되고 있다. 또한, B형 간염 같은 만성 감염 상태나 염증성 간질환을 가지고 있는 환자의 경우 이러한 면역학적 기전의 간손상에 더 취약한 것으로 보고되었다.¹⁸⁻²⁰⁾

MHC class II 관련 항원인 조직적합항원의 유전적 다형성

Table 1. Approved kinase inhibitors for cancer

Kinase inhibitor	FDA approval year	KFDA approval year	Brand name (U.S)	Indication	Black box warning
Primary target: Crizotinib	2011	2011	Xalkori		
ALK					
Ceritinib	2014	2015	Zykadia		
Alectinib	2015	2016	Alecensa	ALK-positive NSCLC	
Brigatinib	2017	2018	Alunbrig		
Lorlatinib	2018	-	Lorbrena		
BCR-ABL					
Imatinib	2001	2006	Gleevec	Ph+ ALL or CML, aggressive systemic mastocytosis, dermatofibrosarcoma protuberans, Kit (CD117)-positive GIST, <i>et al</i>	
Dasatinib	2006	2007	Sprycel	Ph+ ALL or CML	
Nilotinib	2007	2007	Tasigna	Ph+ CML	QT prolongation and Sudden Deaths
Bosutinib	2012	-	Bosulif	Ph+ CML	
Ponatinib	2012	2017	Iclusig	Ph+ ALL or CML	Hepatotoxicity, Arterial occlusion, Heart failure, Venous thromboembolism
BRAF					
Vemurafenib	2011	2012	Zelboraf	BRAF-mutant melanoma	
Dabrafenib	2013	2014	Tafinlar	BRAF-mutant melanoma, NSCLC, anaplastic thyroid cancer	
Encorafenib	2018	-	Braftovi	BRAF-mutant melanoma	
BTK					
Ibrutinib	2013	2014	Imbruvica	Chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, <i>et al</i>	
Acalabrutinib	2017	-	Calquence	Mantle cell lymphoma	
CDK4&6					
Palbociclib	2015	2016	Ibrance		
Ribociclib	2017	-	Kisqali	HR-positive, HER2-negative breast cancer	
Abemaciclib	2017	2019	Verzenio		
CSF1R					
Pexidartinib	2019	-	Turalio	Tenosynovial giant cell tumor	Hepatotoxicity
EGFR					
Gefitinib	2003	2003	Iressa		
Erlotinib	2004	2005	Tarceva		
Afatinib	2013	2014	Gilotrif	EGFR-mutant NSCLC	
Osimertinib	2015	2016	Tagrisso		
Dacomitinib	2018	-	Vizimpro		
HER2					
Lapatinib	2007	2007	Tykerb	HER2-positive breast cancer	Hepatotoxicity
Neratinib	2017	-	Nerlynx		
FGFR					
Erdafitinib	2019	-	Balversa	Urothelial carcinoma, locally advanced or metastatic	
FLT3					
Midostaurin	2017	2019	Rydapt	FLT3-positive acute myeloid leukemia (AML), mast cell leukemia, <i>et al</i>	
Gilteritinib	2018	-	Xospata	FLT3-positive AML	Differentiation syndrome
MEK					
Trametinib	2013	2015	Mekinist	BRAF-mutant melanoma, NSCLC, anaplastic thyroid cancer	
Cobimetinib	2015	2015	Cotellic	BRAF-mutant melanoma	
Binimetinib	2018	-	Mektovi	BRAF-mutant melanoma	

Table 1. Continued

Kinase inhibitor	FDA approval year	KFDA approval year	Brand name (U.S)	Indication	Black box warning	
PI3K	Idelalisib	2014	2015	Zydelig	Chronic lymphocytic leukemia, follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma, <i>et al</i>	Hepatotoxicity, Severe diarrhea/colitis, Pneumonitis, Infection, Intestinal perforation
	Alpelisib	2019	-	Piqray	HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutant breast cancer	
TRK	Larotrectinib	2018	-	Vitrakvi	Solid tumors with NTRK fusion proteins	
VEGFR	Sorafenib	2005	2008	Nexavar	HCC, RCC, differentiated thyroid cancer	
	Sunitinib	2006	2006	Sutent	GIST, pancreatic neuroendocrine tumors, RCC	Hepatotoxicity
	Pazopanib	2009	2010	Votrient	RCC, soft tissue sarcomas	Hepatotoxicity
	Vandetanib	2011	2013	Caprelsa	Medullary thyroid cancer	QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death
	Axitinib	2012	2012	Inlyta	RCC	
	Cabozantinib	2012	2017	Cabometyx	Medullary thyroid cancer, HCC, RCC,	Hemorrhage, Perforations and fistulas
	Regorafenib	2012	2013	Stivarga	Metastatic colorectal cancer, GIST, HCC	Hepatotoxicity
	Lenvatinib	2015	2015	Lenvima	HCC, RCC, differentiated thyroid cancer	

ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALL, acute lymphoblastic leukemia; BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; BTK, bruton's tyrosine kinase; CDK, cyclin-dependent kinase; CML, chronic myeloid leukemia; CSF, colony stimulation factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FLT3, fms related tyrosine kinase 3; GIST, gastrointestinal stromal tumor; HCC, hepatocellular carcinoma; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; NSCLC, non-small cell lung cancer; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PIK3CA, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha; Ph+, philadelphia chromosome-positive; RCC, renal cell carcinoma; TRK, tropomyosin receptor kinase; NTRK, neurotrophic receptor tyrosine kinase; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

은 면역반응에 의한 간독성 발생의 위험성을 증가시킬 수 있는 인자로 알려져 있다. 조직적합항원의 유전적 다형성과 간독성 간의 연관성은 주로 lapatinib에서 연구되었다. 전이성 유방암 환자를 대상으로 시행한 연구에서, HLA-DQA1*02:01를 가진 환자군이 해당 변이를 가지지 않은 환자군보다 3배 이상 많은 alanine aminotransferase (ALT) 상승을 보였는데, 이는 lapatinib의 활성화된 quinoe-imine 대사체가 적응면역계 (adaptive immune system)의 활성을 유도하여 면역반응을 일으켰을 것으로 추측되었다.²¹⁾ 이후 진행된 lapatinib과 조직적합항원의 유전적 다형성에 관한 무작위대조시험인 TEACH 연구에서는 HLA-DQA1*02:01 뿐 아니라 HLA-DRB1*07:01을 가진 환자들의 7.7%가 CTCAE 3등급 이상의 ALT 상승을 보였으며, 이는 해당 변이를 가지지 않은 환자의 경우(0.5%)에 비해 상당히 높은 발생률이었다.²²⁾ 최근 진행된 메타연구에서는 HLA-DRB1*07:01를 가진 경우, lapatinib 간독성의 발생 위험이 6.2배 커진다고 보고하여 lapatinib 투약 전 조직적합항원의 유전적 다형성에 대한 스크리닝의 필요성을 제안하였다.²³⁾ 조직적합항원의 유전적 다형성과 TKI의 간독성 발생

의 연구는 다른 성분의 TKI에서도 진행되었다. Pazopanib의 연구에서는 pazopanib 투약 시 HLA-B*57:01을 가진 환자에서 ALT 상승(31%)이 그렇지 않은 환자에서의 ALT 상승(19%)보다 높아 HLA-B*57:01의 존재와 ALT 상승 사이에 유의한 연관성을 보였다.²⁴⁾ 하지만, 이러한 결과는 다른 연구에서는 재현되지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.²⁵⁾

약물대사: CYP의 유전적 다형성

약물은 투여 후 대사과정을 거치게 되며 이러한 과정은 주로 간에서 이루어지는 것으로 알려져 있다. 약물의 대사는 크게 phase I, phase II로 알려진 2단계의 과정으로 나누어지며 이중 phase I은 산화/환원, 가수분해 과정을 포함하며 이 과정을 통해 독성 대사 산물이 생성되기도 한다. 이러한 phase I 과정 중 산화/환원 과정은 약물대사효소인 cytochrome P (CYP) 450 superfamily에 의해 이루어지는데, TKI를 포함한 대부분의 약제들은 CYP에 의해 대사된다.^{26,27)} 따라서 간전이 여부나 나이 등 CYP의 활성에 영향을 주는 인자가 간독성 발생의 가능성을 높일 수 있다.²⁸⁾ CYP의 유전적 변이로 인한 활성의

변화 또한 약물 유발 간독성 발생에 영향을 준다는 연구들도 보고된 바 있다.^{29,30)}

대부분의 TKI가 CYP에 의해 대사됨에 따라 CYP의 활성 또한 TKI의 간독성 발생에 영향을 미칠 수 있으며 이에 대한 대표적 연구로는 gefitinib과 CYP 다형성에 관한 보고가 있다.³¹⁾ Gefitinib의 제 3상 임상시험에서는 gefitinib 투여 환자의 26.3-27.6%에서 CTCAE 3등급 이상의 간독성이 보고되었는데 이는 유사한 구조를 갖는 erlotinib의 경우(4%)보다 훨씬 높은 수치였다.³²⁻³⁴⁾ 이러한 gefitinib과 erlotinib의 간독성 발생률의 차이를 발생시키는 원인으로, gefitinib의 대사 효소인 CYP2D6의 유전적 다형성이 제기되었다. Gefitinib은 erlotinib과 동일하게 주로 CYP3A4/5와 CYP1A1에 의해 대사되나, erlotinib과는 달리 CYP2D6로도 상당 부분 대사되는 특징을 갖는다.³⁵⁾ CYP2D6는 많은 종류의 약물 대사에 관여하며 CYP2D6의 다형성은 그 약물들의 약동학에 영향을 주는 것으로 널리 알려져 있다.^{36,37)} Gefitinib의 경우도, CYP2D6의 활성도가 낮은 유전자형을 가진 환자에게는 gefitinib의 대사체인 ortho-desmethyl-gefitinib이 측정되지 않아, CYP2D6의 유전적 다형성에 따른 약물대사능력 저하 및 이로 인한 gefitinib 관련 독성 발생 가능성이 예측되었다.^{37,38)}

활성대사체 형성

CYP에 의한 대사과정을 통해 생성되는 화학적 반응성 산물인 활성대사체(reactive metabolite, RM)의 형성도 TKI에 의한 간독성을 발생시키는 주요 원인으로 간주되고 있다.³⁹⁾ RM은 상당히 높은 활성도를 가지고 있으며 직접적으로 표적 세포의 거대분자와 결합, 내인성 단백질이나 지질 및 DNA 기능에 변형을 초래하여 세포 손상을 야기하고 세포의 항상성을 변화시켜 세포의 장애를 통한 세포사멸이나 장기부전을 초래한다.^{39,40)} 게다가 구조적으로 변화된 단백질이 외인성 거대분자로 인식될 경우, 숙주면역반응을 유발하여 간접적으로 약물에 의한 면역독성반응을 초래할 수 있다.⁴¹⁾ Axitinib과 dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, ponatinib, sunitinib은 대사 과정을 통해 RM을 생성하는 것으로 입증된 약물들로 잠재적으로 간독성 발생의 위험을 가지고 있다.^{13,42)}

Lapatinib은 CYP에 의해 광범위하게 대사되며 주로 CYP3A4/5에 의해, 그보다는 적게 CYP2C8에 의해 대사되어 O-와 N-dealkylated metabolites를 형성한다. 그 중에서도 O-dealkylated lapatinib은 RM인 reactive quinone-imine을 형성할 수 있으며, 이는 acetaminophen의 간독성을 일으키는 물질과 유사한 물질로 세포 단백질과 반응하여 독성을 일으키는 원인 물질이다.^{43,44)} Erlotinib과 gefitinib은 CYP3A4와 CYP1A1, CYP1A2가 RM의 형성에 주로 관여하는 것으로 알려져 있으며, 이들은 대사 과정을 통해 간독성이나 폐질환, 스티븐스-존슨 증후군과 같은 치명적인 독성 발현에 관여한다고 알려진 reactive epoxide

와 quinone-imine을 형성한다.^{45,46)} Dasatinib은 CYP3A4에 의해 활성화되어 주로 간에서 quinone-imine과 imine-methide RM을 형성하는 것으로 알려져 있다.⁴⁷⁾

이러한 RM의 형성은 자체 세포독성 뿐 아니라 다른 약물과의 병용 시에도 간독성 위험을 증대시키는 원인이 될 수 있다. Lapatinib을 사용하는 전이성 유방암 환자에서 lapatinib과 carbamazepine, prednisolone, phenytoin 등을 비롯한 CYP3A4 유도제를 병용했을 때 간독성의 위험이 3.1배 증가한다는 연구 결과가 보고되었으며, 이는 CYP3A4 유도제 병용 시 lapatinib의 대사 증대로 인해 RM의 형성이 증가하여 이로 인해 간독성의 위험이 증가한 것으로 해석되었다.⁴⁸⁾ Lapatinib과 CYP3A4 유도제인 dexamethasone을 병용 시 간독성의 위험이 증가했다는 이전 전임상연구의 결과도 이를 뒷받침하였다.⁴⁹⁾

약물상호작용

항암제를 복용하는 많은 환자들이 다양한 이유로 TKI와 함께 여러 약물을 병용하고 있으며 이로 인한 약물상호작용은 약물의 독성 발생 가능성을 증대시킬 수 있다.⁵⁰⁾ 특히 약물상호작용으로 인한 대사 효소나 약물수송체의 저해와 관련된 간독성 발생이 보고되었다.

CYP 효소의 60%를 차지하고 있는 CYP3A4는 약물상호작용의 원인이 되는 대표적 효소로서 거의 모든 TKI의 대사에도 관여한다.^{26,27)} 그러므로, CYP3A4는 TKI와 함께 복용하는 다른 약물들과의 상호작용을 발생시켜 TKI 투여 중 발생하는 간독성의 원인이 될 수 있다. 병존질환으로 인해 자주 병용되는 statin은 CYP3A4의 대사 경로를 거치기 때문에, pazopanib과 같이 CYP3A4로 대사되는 TKI와 병용 시 독성 발생에 영향을 줄 수 있다. Pazopanib의 11개 임상시험에 참여했던 976명의 환자 데이터를 바탕으로 한 연구에서, pazopanib과 statin을 함께 복용한 환자는 pazopanib을 단독으로 복용한 환자에 비해 간독성 발생의 위험이 1.6배 높았으며, statin 중 simvastatin을 병용한 경우에는 그 간독성 발생 위험이 2.2배 높았다.⁵¹⁾

약물수송체인 ABCB1이나 ABCG2의 저해도 간독성 발생의 원인이 될 수 있다. Lapatinib은 ABCB1의 기질이 저해제로서 작용한다. 유방암 치료에서 capecitabine이나 letrozole과 병용하는 경우, lapatinib은 ABCB1 저해제로 작용하여 capecitabine과 letrozole의 수송체인 ABCB1을 저해하기 때문에 capecitabine과 letrozole의 체내 노출을 높일 수 있다. 실제 임상 연구에서 lapatinib은 단독으로 사용될 때(1%)보다 capecitabine (2%)이나 letrozole (5%)과 병용했을 때 CTCAE 3등급 이상의 AST/ALT 상승이 더 자주 발생하였다.^{17,52)} 또한, gefitinib과 ABCG2 저해제인 proton pump inhibitor를 병용했을 때, ABCG2 기질인 gefitinib의 수송이 저해되어 간독성의 발생이 1.5배 증가하는 것으로 보고된 바 있다.⁵³⁾

약물 대사 과정 중 phase II 과정인 글루쿠론산염, 황산염, 아세트산염 같은 리간드와 포합 반응에 영향을 미치는 효소들도 간독성 발생에 영향을 미칠 수 있다. TKI의 약물상호작용에 주로 관여하는 효소는 uridine diphosphate (UDP)-glucuronyl transferases (UGT1과 UGT2), sulfotransferases와 glutathione S-transferase로 알려져 있다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 통증 완화로 인해 암환자에게 자주 투약 되는 paracetamol (acetaminophen)의 경우, 투여 약물의 절반 이상이 글루쿠론산화를 통해 제거되며 이 과정에서 UDP-UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B15이 주된 역할을 담당한다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 인체 간 마이크로솜(human liver microsome)과 재조합 UGT를 이용하여 TKI와 paracetamol 간의 약물상호작용을 분석한 연구에서는 sorafenib이 UGT1A9와 UGT2B15에 의한 paracetamol의 글루쿠론산화를, dasatinib과 imatinib이 위의 두 효소와 UGT1A1이 매개하는 paracetamol의 글루쿠론산화를 저해함을 보여주었으며, 이로 인해 해당 약물들을 병용 시 간독성의 발생 가능성이 있음을 보고하였다.⁶⁰⁾ 기존 사례 연구에서도 imatinib과 acetaminophen을 병용 시 간이식을 초래하는 심각한 간독성이 발생하는 것으로 보고된 바 있으며, FDA와 EMA에서는 이를 기반으로 imatinib 복용 시 고 용량의 acetaminophen 복용을 주의하도록 권고하고 있다.^{4,61)} 하지만, 이후 동물을 이용한 약동학 연구에서는 acetaminophen의 약동학 변수가 imatinib의 병용투여에 의해 변화되지 않았다고 보고하였고, 임상시험에서도 기존과 다른 결과를 발표할 바 있어 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.^{62,63)}

TKI에 의한 간독성의 모니터링 및 관리

TKI에 의한 간독성의 발생 방지 및 조기 발견을 위해 투약 전 기초 간기능 검사 시행 및 주기적인 간기능 모니터링이 추천된다. 간기능 모니터링 간격은 일반적으로 약물 투여 후 초기 4개월 동안에는 2-4주 간격으로 시행된다.^{64,65)} 만약, 약물 투여 중 간기능 이상이 감지되는 경우에는 1주 1회 정도로 모니터링 주기를 좀 더 짧게 잡고, 간기능 이상의 심각도에 따라 용량을 감량하거나 일시적인 약물의 중단 혹은 영구적인 중단을 추천하고 있다.

TKI는 일반적으로 긴 기간 동안의 투여 계획을 가지고 진행되기 때문에, 간독성 발생으로 중단 시 약물의 재투여 가능 여부가 중요한 문제이다. 한 연구에서 imatinib 투여로 인한 간독성 발생 후 회복된 위장관기질종양 환자의 imatinib 재투여에 대해 보고하였는데, 권장 치료 용량의 2.5%만으로 재투여를 진행하였지만 재투여 중 간독성이 다시 나타났다.⁶⁶⁾ 하지만, gefitinib의 사례 연구에서는 간독성에서 회복 후 약물복용 간격을 늘려 투약함으로써 간수치는 CTCAE 1등급 독성 상태를 유지했지만, 질병인 NSCLC는 잘 조절되었다고 보고하였다.⁶⁷⁾ 또한 간독성이 발생한 후 gefitinib을 중단하고 그 회복 기간 중

안 질병 조절을 위해 항암화학요법을 진행한 후 다시 gefitinib을 성공적으로 재투약한 사례도 있었다.⁶⁸⁾ 한편, gefitinib에 의해 2-3등급의 간독성이 발생했던 환자에게 erlotinib으로 성공적으로 변경 투여한 보고도 있다.⁶⁹⁾

결론

TKI는 치명적인 간독성의 발생과 연관성이 있지만, 일반적으로 TKI의 용량 감소나 중단에 의해 해소될 수 있다. TKI의 간독성 발생에 대한 지속적인 안전성 자료의 보고에도 불구하고, 그 치료 효과에 대한 이득으로 인해 TKI는 더욱 광범위하게 사용되고, 지속적으로 개발 및 승인되고 있다. 승인 후 3년 만에 치명적인 간부전이 발견되어 간독성 발생 가능성을 포함하도록 유럽의 처방 정보를 수정한 sorafenib의 경우처럼, 드문 합병증의 경우 시판 전 임상시험에서 놓쳐질 가능성이 있다. 또한, TKI를 투여 받는 주된 환자들은 암환자이기 때문에 여러 기저 질환 및 병용 약물로 인해 간독성 발생위험이 더 높아질 수 있다.⁷⁰⁾

그러므로, TKI의 시판 후 안전성 자료 확보 및 이를 바탕으로 한 TKI 투약의 위험/이익에 대한 정기적인 재평가가 반드시 필요하며, 투여 시작 후 생길 수 있는 간독성의 가능성을 위해 환자에게 TKI 투여 시 주의 깊게 모니터링 하는 것이 중요하다.

References

1. Krause DS and Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353(2):172-87.
2. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008;118(1):84-95.
3. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48(7):964-70.
4. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):935-42.
5. Shah DR, Shah RR, Morganroth J. Tyrosine kinase inhibitors: their on-target toxicities as potential indicators of efficacy. *Drug Saf* 2013;36(6):413-26.
6. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36(5):295-316.
7. Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(2):291-300.
8. Ghalatia P, Je Y, Mouallem NE, et al. Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):257-76.
9. Munster PN, Britten CD, Mita M, et al. First study of the safety,

- tolerability, and pharmacokinetics of CP-724,714 in patients with advanced malignant solid HER2-expressing tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1238-45.
10. Eder JP, Shapiro GI, Appelman LJ, *et al.* A phase I study of foretinib, a multi-targeted inhibitor of c-Met and vascular endothelial growth factor receptor 2. *Clin Cancer Res* 2010;16(13):3507-16.
 11. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf* 2013;36(7):491-503.
 12. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88(1):74-9.
 13. Jackson K, Durandis R, Vergne MJ. Role of cytochrome P450 enzymes in the metabolic activation of tyrosine kinase inhibitors. *Int J Mol Sci* 2018;19(8):2367.
 14. Feng B, Xu JJ, Bi YA, *et al.* Role of hepatic transporters in the disposition and hepatotoxicity of a HER2 tyrosine kinase inhibitor CP-724,714. *Toxicol Sci* 2009;108(2):492-500.
 15. Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39(2):199-206.
 16. Powles T, Bracarda S, Chen M, *et al.* Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1293-302.
 17. Moy B, Kirkpatrick P, Kar S, Goss P. Lapatinib. *Nat Rev Drug Discov* 2017;6(6):431-2.
 18. Gunawan BK and Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11(3):459-75.
 19. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, *et al.* Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31(1):201-6.
 20. Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Saf* 1997;16(1):1-8.
 21. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, *et al.* HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):667-73.
 22. Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, *et al.* Prospective validation of HLA-DRB1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2296-303.
 23. Tangamornsuksan W, Kongkaew C, Scholfield CN, Subongkot S, Lohitnavy M. HLA-DRB1*07:01 and lapatinib-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2019, in press.
 24. Xu C-F, Johnson T, Wang X, *et al.* HLA-B*57:01 confers susceptibility to pazopanib-associated liver injury in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1371-7.
 25. Xu C-F, Reck BH, Goodman VL, *et al.* Association of the hemochromatosis gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma. *J Hepatol* 2011;54(6):1237-43.
 26. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 2002;3(6):561-97.
 27. Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenobiotics: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Arch Biochem Biophys* 1999;369(1):11-23.
 28. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, *et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135(6):1924-34.
 29. Andrade RJ, Agundez JA, Lucena MI, Martinez C, Cueto R, Garcia-Martin E. Pharmacogenomics in drug induced liver injury. *Curr Drug Metab* 2009;10(9):956-70.
 30. Sun F, Chen Y, Xiang Y, Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(9):994-1002.
 31. Kijima T, Shimizu T, Nonen S, *et al.* Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J Clin Oncol* 2011;29(19):e588-90.
 32. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
 33. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
 34. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
 35. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3731-7.
 36. Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, *et al.* The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(4):438-52.
 37. Gan SH, Ismail R, Adnan WAW, Zulmi W. Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mol Diagn Ther* 2007;11(3):171-81.
 38. Swaisland HC, Cantarini MV, Fuhr R, Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(6):633-44.
 39. Ju C and Uetrecht JP. Mechanism of idiosyncratic drug reactions: reactive metabolites formation, protein binding and the regulation of the immune system. *Curr Drug Metab* 2002;3(4):367-77.
 40. Srivastava A, Maggs JL, Antoine DJ, Williams DP, Smith DA, Park BK. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):165-94.
 41. Beaune P, Dansette P, Mansuy D, *et al.* Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(2):551-5.
 42. Kenny JR, Mukadam S, Zhang C, *et al.* Drug-drug interaction potential of marketed oncology drugs: in vitro assessment of time-dependent cytochrome P450 inhibition, reactive metabolite formation and drug-drug interaction prediction. *Pharm Res* 2012;29(7):1960-76.
 43. Dahlin DC, Miwa GT, Lu A, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(5):1327-31.
 44. Teng WC, Oh JW, New LS, *et al.* Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 3A4 by lapatinib. *Mol Pharmacol* 2010;78(4):

- 693-703.
45. Li X, Kamenecka TM, Cameron MD. Cytochrome P450-mediated bioactivation of the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to a reactive electrophile. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(7):1238-45.
 46. Li X, Kamenecka TM, Cameron MD. Bioactivation of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib: implications for pulmonary and hepatic toxicities. *Chem Res Toxicol* 2009;22(10): 1736-42.
 47. Li X, He Y, Ruiz CH, Koenig M, Cameron MD, Vokjovsky T. Characterization of dasatinib and its structural analogs as CYP3A4 mechanism-based inactivators and the proposed bioactivation pathways. *Drug Metab Dispos* 2009;37(6):1242-50.
 48. Moon JY, Han JM, Seo I, Gwak HS. Risk factors associated with the incidence and time to onset of lapatinib-induced hepatotoxicity. *Breast Cancer Res Treat* 2019, in press.
 49. Teo YL, Saetaew M, Chanthawong S, *et al.* Effect of CYP3A4 inducer dexamethasone on hepatotoxicity of lapatinib: clinical and in vitro evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(2):703-11.
 50. Lee KW and Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(7):789-802.
 51. Xu C, Xue Z, Bing N, *et al.* Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol* 2012;23(9):2470-1.
 52. Dai C, Ma S, Wang F, *et al.* Lapatinib promotes the incidence of hepatotoxicity by increasing chemotherapeutic agent accumulation in hepatocytes. *Oncotarget* 2015;6(19):17738-52.
 53. Cho S, Yee J, Kim JY, Jeong Rhie S, Gwak HS. Effects of Concomitant Medication Use on Gefitinib-Induced Hepatotoxicity. *J Clin Pharmacol* 2018;58(2):263-8.
 54. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995;68(3):385-424.
 55. Murray M. Mechanisms and significance of inhibitory drug interactions involving cytochrome P450 enzymes. *Int J Mol Med* 1999;3(3):227-65.
 56. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(2):83-92.
 57. Duan SX, von Moltke LL, Greenblatt DJ, *et al.* Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(3):998-1006.
 58. Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, Williams JA, Kulkarni S, Kostrubsky S. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2006;19(5):701-9.
 59. Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, *et al.* Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci* 2005;87(1):146-55.
 60. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(6):917-20.
 61. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6608-11.
 62. Kim DW, Tan EY, Jin Y, *et al.* Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(2):199-206.
 63. Nassar I, Pasupati T, Judson JP, Segarra I. Reduced exposure of imatinib after coadministration with acetaminophen in mice. *Indian J Pharmacol* 2009;41(4):167-72.
 64. Méndez-Vidal MJ, Ortega EM, Pino ÁM, Valderrama BP, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31(1):19-27.
 65. Klemptner SJ, Choueiri TK, Yee E, Doyle LA, Schuppan D, Atkins MB. Severe pazopanib-induced hepatotoxicity: clinical and histologic course in two patients. *J Clin Oncol* 2012;30(27):e264-8.
 66. Pariente A, Etcharry F, Cales V, Laborde Y, Ferrari S, Biour M. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(7):785-7.
 67. Seki N, Uematsu K, Shibakuki R, Eguchi K. Promising new treatment schedule for gefitinib responders after severe hepatotoxicity with daily administration. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3213-4.
 68. Chen X, Pan Y, Zhang S, *et al.* Rechallenge with gefitinib following severe drug-induced hepatotoxicity in a patient with advanced non-small cell lung cancer: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2014;7(3):878-80.
 69. Ku GY, Chopra A, Lopes Gde L Jr. Successful treatment of two lung cancer patients with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity. *Lung Cancer* 2010;70(2):223-5.
 70. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, *et al.* Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29): 4714-9.