

생약제제의 약물동태 연구 및 상호작용

정원필[†] · 노금한[†] · 임미선* · 이해원* · 김은정** · 윤영란* · 강원구***

대구가톨릭대학교 약학대학, *경북대학교 의학전문대학원, **식품의약품안전청, 약리연구과 ***영남대학교 약학대학
(2010년 8월 27일 접수 · 2010년 9월 11일 수정 · 2010년 9월 15일 승인)

Pharmacokinetic Studies and Drug-drug Interactions of Herbal Medicine

Wonpill Jung[†], Keumhan Noh[†], Mi-sun Lim*, Hae Won Lee*, Eun Jung Kim**,
Young-Ran Yoon*, and Wonku Kang**

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Kyungbuk 712-702, Korea

*School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea

**Pharmacological Research Division, Korea Food & Drug Administration, Seoul 122-704 Korea

***College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyungbuk 712-749, Korea

(Received August 27, 2010 · Revised September 11, 2010 · Accepted September 15, 2010)

Drugs mostly represent an efficacy or an adverse effect according to their dosage and/or plasma concentrations. Therefore, to investigate the pharmacokinetic behavior of drugs including herbal medicines is necessary both to maximize the drug action and to minimize the adverse effect. To date, pharmacokinetic studies of herbal medicines have been conducted by some experts in this field on the bases of science and knowledge in Korea. On the other hand, in advanced countries, a typical series of pharmacokinetic studies has been conducted by using a harmonized guidance established. Consequently, an administrative support on these studies has to be needed in Korea as well. This study aimed to establish a draft guidance on pharmacokinetic studies of herbal medicines in non-clinical and clinical studies. Literatures previously published as well as guidances in the US, Europe and Japan were summarized for the present guidance. Effect of herbal medicines was listed on the proteins in charge of drug metabolism and transportation, as well as on the pharmacokinetics of chemical drugs. The present suggestion might be helpful to proceed pharmacokinetic studies of herbal medicines efficiently, and further polish should be needed in terms of an administrative point of view.

□ Key words - Herbal medicine, pharmacokinetics, guidance, drug-drug interactions

생약(Natural medicine)이란 자연계의 물질 중에서 사람이나 동물에게 활성을 나타내는 물질을 의미하며 식물성 생약, 동물성 생약 및 광물성 생약으로 크게 나눌 수 있다.¹⁾

식물성 생약은 다시 전초류, 잎류, 뿌리 및 뿌리줄기류, 열매 및 종자류, 꽃류, 껍질류, 줄기류, 수지류 생약 및 기타로 나눌 수 있다. 동물성 생약은 대형동물의 일부 혹은 소형동물의 전부를 약용으로 사용한다. 대형동물의 뿔, 가죽, 내장,

생식기, 배설물 등이 있으며 척추동물의 태아, 태반, 병으로 생긴 결석이나 교질 등을 이용하기도 한다. 곤충의 경우는 성충, 유충, 번데기, 집, 허물 등을 사용하거나 배설물 등을 이용하기도 하며, 조개껍데기, 산호, 굴 껍질 등도 사용이 된다. 광물성 생약은 암석류, 화석화된 동, 식물류 등을 분말로 사용하거나 볶아서 사용한다.

생약제제라 함은 식물약재, 조류, 버섯 및 이들의 혼합물로 이스트, 박테리아. 기타 균류에 의해 발효된 제품은 포함되지 않는다. 동물 혹은 동물의 일부분(곤충, 상어지느러미, 지렁이, 거머리 등), 광물 등을 자체로 사용하거나 약초와 혼합하여 사용하는 것도 이에 해당된다. 만약 타 화학약품이 생약제제와 혼합된 경우는 천연유래 부분만으로 한정한다. 제형으로는 용액, 분말, 정제, 캡슐제, 엘릭서제, 외용제 등으로 약재를 직접 가공한 것도 포함된다. 단일 화학구조로 순수 분리한 성분인 경우는 포함되지 않는다.

생약제제들은 단일 제제로 사용이 되기도 하지만 거의 대

Correspondence to : 윤영란

경북대학교 의학전문대학원
Tel:+82-53-420-4950, Fax:+82-53-420-5218
E-mail: yry@knu.ac.kr

강원구
영남대학교 약학대학
Tel:+82-53-810-2815, Fax:+82-53-810-2815
E-mail: wonkuk@yu.ac.kr

[†]These authors equally contributed to this work.

부분은 여러 가지 약제들을 섞어 사용하게 된다. 화학물질과 달리 생약제제들은 한가지 약제로부터 유래하였다고 하더라도 약리작용을 나타내는 유효물질이 정확히 밝혀져 있지 않은 경우가 많으며, 유효 약효성분이 규명되어 있다고 하더라도 그 양이 매우 적어 약동학적 특성을 파악하기 어려운 점이 있다. 또한 생산지나 채취 시기 등에 따라 유효성분의 함량에 차이를 나타낼 수 있고, 추출 후 특정 분획을 사용할 경우 추출방법이나 조작법에 따라 유효성분의 회수율이 달라질 수 있다. 생약제제의 품질관리와 관련된 내용은 2007년 11월 의약품본부 생약제제팀에서 발간한 '임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인'에 명시된 내용을 토대로 한다.²⁾

본 연구에서는 생약제제 유효성분의 약물동태 시험에 필요한 내용에 대해 언급하기로 하며, 생약제제의 장기투여에 따른 약물 대사효소 혹은 약물수송체에 대한 영향과 타 약물들과의 상호작용에 관한 내용에 대해서도 정리하였다.

연구방법

국내 외 연구결과를 Medline (<http://www.pubmed.gov>)이나 검색엔진(<http://www.google.com>)등을 이용하여 조사, 분석하였다. 현재 우리나라에서 제정, 시행되고 있는 가이드라인을 포함하여, 미국 FDA (Food and Drug Administration), 유럽 EMEA (European Medicines Agency), ICH (International Conference on Harmonization) 등의 가이드라인에 제시된 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험법을 참고하였으며, 또한 <http://bebac.at/Guidelines.htm> 등으로부터 자료를 수집, 정리하였다.³⁾ 2009년 8월과 10월에 각각 국내 전문가들(의과대학 교수 3인, 약학대학 교수 3인), 식약청 관련 부서 및 담당 주무 공무원 등 20 여명이 참가한 전문가 자문회의를 통해 조사 연구되었던 내용에 관한 심의, 평가회를 가졌다.

생약제제의 약물동태시험

생약제제 시험의 한계점

생약제제는 대부분 물로 추출된 분획을 사용하는 특성상 여러 가지 복합적인 성분을 동시에 함유하게 된다. 따라서 개별 물질의 단독 투여에 따른 약동학적 특성의 구별은 불가능하며 이들 간의 상호작용에 관한 정보를 얻는 것도 현실적으로 불가능하다. 밝혀진 유효성분 혹은 지표물질이 단독으로 투여되지 않는다 할지라도 약물동태시험에서는 단일 유효 혹은 지표성분이 투여된 것으로 간주하고 시험을 진행하는 것이 한계점이다.

생약제제의 약물동태시험은 아래의 경우에 따라 적절하게 진행되어야 한다.

- 유효성분이 밝혀져 있으며, 정량이 가능한 경우
- 유효성분은 밝혀져 있으나, 정량이 불가능한 경우
- 유효성분이 밝혀져 있지 않으나, 지표물질의 정량이 명

확한 경우

- 유효성분이 밝혀져 있지 않고, 지표물질의 정량이 불명확한 경우

유효성분이 밝혀져 있으며 정량이 가능한 경우

생약제제의 구체적인 유효성분이 밝혀져 있고 정량이 가능한 경우는 일반적인 화합물의 약물동태시험에 준하여 실시할 수 있다. 투여될 시험물질의 유효성분에 관한 함량 분석이 선행되어 추출물로서의 투여량과 함께 유효 약효물질의 투여량에 관한 정확한 정보가 필수적이다.

경우에 따라서 정맥투여가 불가능한 형태의 제제인 경우, 절대 생체이용률 등을 산출하기 어려운 점 등은 감안되어야 한다. 한약제의 특성상 장기간 투여되는 점을 감안하여 단회 투여와 함께 반복투여 후 약동학적인 변화를 관찰하는 것이 필요하다. 생약제제 추출물 내에 혼재하는 여러 혼합물이 동시에 투여될 경우 각 물질의 특성에 따라 서로 다른 약동학적 특성을 나타낼 수 있다. 즉, 체내 청소율(clearance)이 서로 다르게 나타나 항정상태(steady state)에 도달하는데 차이가 발생할 수 있다. 또한 각기 다른 용량 상관성(linear 혹은 non-linear 양상)을 보일 수 있으므로 약물동태시험 계획 시 충분한 고려가 필요하다.

유효성분은 밝혀져 있지 않으나 지표물질의 정량은 명확한 경우

유효성분에 관한 정보는 없으나 지표물질로서 정량 가능한 물질을 기준으로 약물동태자료를 확보하여 사용할 수 있다. 유효성분 대신 지표물질을 이용하기 때문에 약효와의 관계를 감안하여야 한다. 즉 약효를 나타내는 용량에서 지표물질의 체내 거동을 관찰하여 지표물질의 용량 혹은 혈중농도와 약효와의 상관성을 시험할 필요가 있다.

복합제제의 경우 주된 약효와 관련된 한약제의 유효성분은 밝혀져 있지 않으나 효능 및 효과와 관련하여 병용 투여된 다른 한약제의 유효성분이 밝혀져 있는 경우 해당물질을 기준으로 하여 약동학 시험을 수행할 수 있으며, 앞서 언급된 대로 약효와의 상관성에 대한 고찰이 필요하다.

주된 약효를 측정할 수 있는 지표물질의 발굴 및 검증은 선행되어야 할 과제이며 약효를 대변할 수 있는 생체표지자(biomarker)로서는 혈액학적(hematological data) 수치나 간기능평가(liver function test, LFT)에 사용되는 생화학적 수치(serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT; serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT; blood urea nitrogen, BUN; albumin, cholesterol, triglyceride 등), 내인성대사체(metabolomes)나 단백질체(proteomes) 등이 있을 수 있다. 또한 혈압, 혈당, 인슐린 등 사용되는 생약제제의 약효와 관련이 있는 약력학적인 지표도 약동학적인 자료를 대변하여 생약제제의 생체 노출을 평가할 수 있는 지표가 될 수 있다. 이러한 수치들의 변화는 생약제제의 약력학적 평가와 함께 독성

학적인 면에서 안전성의 평가에도 중요한 단서를 제공할 수 있다.

복합제제에서 약효와 연관이 있을 것으로 예측되는 약제들로부터는 유효 성분 혹은 지표물질들을 정량하기 어려운 경우 제 3의 병용투여 생약으로부터 지표물질을 찾아 시험할 수 있다. 대표적인 예가 감초 성분 중 하나인 글리시리진산 (glycyrrhizic acid)을 지표물질로 하여 정량하는 방법이다.⁴⁾ 감초는 대부분의 복합 한약제제에 포함되며, 다량의 글리시리진산을 함유하고 있고 이 성분에 대한 분석법은 확립되어 있다. 따라서 약효와 직접적인 관련이 없다고 하더라도 글리시리진산을 지표로 하여 주 약효와의 상관성에 대한 고찰을 통해 간접적인 정보를 얻을 수 있다.

유효성분은 밝혀져 있으나 정량은 불가능한 경우

약효를 나타내는 유효성분에 관한 정보는 밝혀져 있으나 투여되는 양이 적거나, 시험물질의 특성상 적절한 분석법을 찾기 어려워 약물동태 시험의 수행이 불가능한 경우이다. 만일 유효성분을 대체할 지표물질이 있는 경우는 ‘2.3. 유효성분은 밝혀져 있으나 지표물질의 정량은 명확한 경우’에 따라 시험을 수행한다.

유효성분 및 지표성분이 명확히 밝혀져 있지 않은 경우

단일 혹은 복합제제의 유효성분 및 지표성분이 명확히 밝혀져 있지 않은 경우는 약물동태 시험이 불가능하다. 이 경우는 약효를 측정하는 시험으로 갈음할 수 밖에 없으며 투여 용량과 약효와의 상관성에 관한 정보를 얻는다.

생약제제의 약물상호작용

생약제제들은 일반적으로 장기간 투여하여 효과를 기대하는 경우가 많으므로 지속적인 노출에 따라 발생할 수 있는 약동학 및 약력학적인 측면에서의 고려가 필요하다. 표 1에는 생약제제 투여에 따른 약물대사효소의 변화와 약물수송체에 대한 영향을 정리하였으며, 표 2에는 타 약물과 병용투여 시 약동학적 변화에 미치는 상호작용을 나타내었다.

반복투여에 따른 약동학적 변화(Table 1)

일반 화학물질로 구성된 의약품에서와 같이 생약제제도 반복투여에 따라 위장관 및 간에 많이 존재하는 약물대사효소 시스템에 영향을 줄 수 있다. 즉, 약물대사효소의 억제 혹은 유도에 따라 반복 투여 되는 생약제제의 대사 및 배설에 변화를 가져올 수 있다. 따라서 약효 성분 혹은 지표 성분이

Table 1. Effect of herbal medicine on cytochrome enzymes and transporters

herbal medicine / active ingredient	CYP enzyme	Transporter	reference
tanshinones Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	inhibition		Wang et al., 2009 ⁵⁾
Ginko biloba Shizandra chinensis	CYP2C19 induction ¹⁾	P-gp inhibition ²⁾	Yin et al., 2004 ⁶⁾ Fan et al., 2009 ⁷⁾
Glycyrrhiza uralensis	Induction		Tang et al., 2009 ⁸⁾
Baicalin	CYP2B6 induction		Fan et al., 2009 ⁹⁾
Danggui Honghua	CYP3A1 induction CYP2E1 inhibition		Li et al., 2008 ¹⁰⁾
Honghua	CYP1A2 induction		Li et al., 2008 ¹⁰⁾
monoterpenoids citral geraniol	CYP2B6 inhibition		Seo et al., 2008 ¹¹⁾
St. John's wort	CYP3A4 induction	P-gp ↑	Di et al., 2008 ¹²⁾
terpenoids: abietic acid glycyrrhetic acid		MRP2, BCRP inhibition	Yoshida et al., 2008 ¹³⁾
Chi-Zhi-Huang	CYP3A4 induction CYP1A2 inhibition		Tang et al., 2008 ¹⁴⁾
Woohwangcheongsimwon borneol, isoborneol	CYP2B6 inhibition		Kim et al., 2008 ¹⁵⁾
Agaura salicifolia, Turraea holstii Sterculia africana	CYP3A4 induction		van der Bout-van den Beukel et al., 2008 ¹⁶⁾
common valerian, common sage Ginkgo biloba, Echinacea purpurea	CYP3A4 inhibition	P-gp activity ↓	Hellum & Nilsen, 2008 ¹⁷⁾

Table 1. Effect of herbal medicine on cytochrome enzymes and transporters (continued)

herbal medicine / active ingredient	CYP enzyme	Transporter	Reference
Panax quinquefolius	Phase 2 enzyme quinone reductase activity↓		Lee et al., 2008 ¹⁸⁾
Huang-Lian-Jie-Du-Tang		P-gp decrease	Zhang et al., 2007 ¹⁹⁾
yin zhi huang	CYP3A4 CYP2C19 induction		Fan et al., 2007 ²⁰⁾
Baicalin		OATP1B1 activity ↑	Fan et al., 2008 ²¹⁾
St. John's wort	CYP3A4 induction	MDR1 induction P-gp ↑	Hebert et al., 2004 ²²⁾ Piscitelli et al., 2000 ²³⁾ Zhou & Lai, 2008 ²⁴⁾
소청룡탕	CYP3A4 inhibition		Makino et al., 2006 ²⁵⁾
grapefruit juice	CYP3A4 inhibition		Bailey et al., 1991 ²⁶⁾
rutaecarpine	CYP1A2 induction		Ueng et al., 2005 ²⁷⁾
Echinacea purpurea root	CYP1A2 inhibition		Gorski et al., 2004 ²⁸⁾
furanocoumarins	CYP3A4 inhibition		Guo et al., 2000 ²⁹⁾

명확한 경우는 단회투여 후 얻어진 자료를 토대로 반복 노출 시 예상되는 주요 성분의 체내 거동에 관한 정보를 확보하도록 한다. 이를 실제 반복 투여한 후 얻어진 자료와 비교하여

약물 대사효소 유도 및 억제와의 관계를 규명하도록 한다. 대사와 함께 약물의 분포에 대한 영향 역시 약동학적 변화를 가져 올 수 있는 중요 요소이다. 생약제제에 반복적으

Table 2. Effect of herbal medicines on pharmacokinetics of chemical drugs

생약제제, 성분	vs.	Drugs	activity
Silymarin	trazodone	No	Chang et al., 2009 ³⁰⁾
Dachengqi decoction, rhein	ranitidine	AUC ↓ Cmax ↓	Ren et al., 2009 ³¹⁾
Kampo preparation, byakkokanin-jinto	ciprofloxacin tetracycline	AUC ↓ Cmax ↓	Ohnishi et al., 2009 ³²⁾
Jinfukang	docetaxel	No	Cassileth et al. 2009 ³³⁾
Ginko biloba	talinalol	AUC ↑ Cmax ↑	Fan et al., 2009 ³⁴⁾
Extract	omeprazole	clearance ↑	Yin et al., 2004 ³⁵⁾
Shizandra chinensis	talinalol	AUC Cmax ↑	Fan et al., 2009 ³⁴⁾
Extract	lidocaine	metabolism ↑	Tang et al., 2009 ⁸⁾
Glycyrrhiza	warfarin	metabolism ↑	Mu et al., 2006 ³⁵⁾
Uralensis	acetaminophen	excretion ↑	Moon & Kim, 1996 ³⁶⁾
Glycyrrhiza glabra	prednisolone	clearance ↓	Chen et al., 1991 ³⁷⁾
	hydrocortisone	effect ↑	Teelucksingh et al., 1990 ³⁸⁾
glycyrrhetic acid	oral contraceptive	adverse effect sensitivity ↑	Bernardi et al., 1994 ³⁹⁾ De Klerk et al., 1997 ⁴⁰⁾
Baicalin	bupropion	metabolism ↑	Fan et al., 2009 ⁹⁾
monoterpenoids			
citral	bupropion	metabolism ↓	Seo et al., 2008 ¹¹⁾
geraniol			
Da Cheng qi decoction	ranitidine	AUC ↓ Cmax ↓	Tang et al., 2008 ⁴¹⁾
Huang-Lian-Jie-Du-Tang, baicalin	nimodipine	cellular accumulation ↑	Zhang et al., 2007 ¹⁹⁾
yin zhi huang	omeprazole	metabolism ↑	Fan et al., 2007 ²⁰⁾
Baicalin	rosuvastatin	AUC ↓	Fan et al., 2008 ²¹⁾

Table 2. Effect of herbal medicines on pharmacokinetics of chemical drugs (continued)

생약제제, 성분	vs.	Drugs	activity	Reference
St. John's wort		digoxin	AUC ↓ Cmax ↓	Johne et al. 1999 ⁴²⁾
		cyclosporine	plasma level ↓	Bauer et al., 2003 ⁴³⁾
		indinavir	plasma level ↓	Piscitelli et al., 2000 ²³⁾
		tacrolimus	plasma level ↓	Hebert et al., 2004 ²²⁾
		oral contraceptive	plasma level ↓	Hall et al., 2003 ⁴⁴⁾
Ginger		fexofenadine	clearance ↑	Wang et al., 2002 ⁴⁵⁾
		cyclosporine	absorption ↓	Chiang et al., 2006 ⁴⁶⁾
소청룡탕		nifedipine	metabolism ↓	Makino et al., 2006 ²⁵⁾
grapefruit juice		nifedipine	metabolism ↓	Bailey et al., 1991 ²⁶⁾
		felodipine		
Evodia rutaecarpa rutaecarpine		caffeine	plasma level ↓	Tsai et al., 2005 ⁴⁷⁾
		theophylline	clearance ↑	Ueng et al., 2005 ²⁷⁾
당귀작약산		etizolam	Cmax ↓	Makino et al., 2005 ⁴⁸⁾
Cassia auriculata		theophylline	plasma level ↑	Thabrew et al., 2004 ⁴⁹⁾
Cassia halicacabum				
Cassia auriculata		carbamazepine	plasma level ↑	Thabrew et al., 2004 ⁵⁰⁾
American ginseng		warfarin	anticoagulant effect ↓	Yuan et al., 2004 ⁵¹⁾
			hepatic extraction ↑	
Echinacea purpurea root		midazolam	intestinal extraction ↓	Gorski et al., 2004 ²⁸⁾
		caffeine	clearance ↓	
fish oil		warfarin	anticoagulant effect ↑	Buckley et al., 2004 ⁵²⁾
Homoharringtonine, artesunate, bufalin		daunorubicin	cellular accumulation ↑	Efferth et al., 2002 ⁵³⁾
Umbelliferous crude extract		ketoconazole	metabolic clearance ↓	Guo et al., 2000 ²⁹⁾
furancoumarin				
Sanguisorba officinalis L.		ciprofloxacin	plasma level ↑	Zhu et al., 1999 ⁵⁴⁾
Schizandrae fructus				
Dephenyl-dimethyl-dicarboxylate(DDB)		Cyclosporine	plasma level ↓	Kim et al., 1997 ⁵⁵⁾
Allium sativum		saquinavir	AUC ↓ Cmax ↓	Piscitelli et al., 2002 ⁵⁶⁾
		ritonavir	not significant	
Piperine		theophylline	plasma level ↑	Bano et al., 1991 ⁵⁸⁾
		propranolol		

로 노출되었을 때 위장관이나 신장 혹은 간장, 뇌혈관관문 (blood brain barrier, BBB) 등에 많이 존재하는 약물수송체 (ATP-binding cassette protein, ABC protein 등)의 수적인 혹은 기능적인 변화는 생약제제 주요 성분의 흡수 및 분포, 배설에 관여하여 체내 노출 및 약효에 영향을 줄 수 있다.

Table 1에서 2009년까지 medline에 보고된 문헌 중 생약제

제 투여에 따른 cytochrome 효소 유도 및 억제에 관한 논문을 요약 정리하였고, 간대사 효소의 subfamily에 대한 세부적인 영향이 보고된 내용은 해당 효소군을 표기하였다. 약물의 분포 및 배설에 영향을 주는 약물수송체(P-glycoprotein, multidrug resistance protein, organic anion transporter, breast cancer related protein 등)에 대한 효과도 정리하였다.

생약제제와 타 약제간의 상호작용(Table 2)

생약제제는 단독으로 사용될 수도 있겠으나 많은 경우 타 화학물질 의약품과 함께 빈번하게 사용된다. 특히 난치성 질환에 병용 투여 되어 치료효과를 극대화하는데 이용된다. 이때 생약제제와 타 약제간의 약동학적 혹은 약력학적 상호작용이 발생할 수 있으며 이에 대한 고려가 필요하다.

약동학적 상호작용

4.1 항에서 언급한 바와 같이 장기간 반복 투여되는 생약제제는 병용투여되는 타 약제의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 줄 수 있다. 반대로 병용 투여되는 약물에 의해 생약제제의 체내 거동에 변화를 가져올 수 있기 때문에 상호작용에 관한 정보의 확보가 필요하다.

Table 2에서 현재 사용되고 있는 화학약품에 미치는 생약제제들의 영향을 정리하였다. 주요 약동학적 항목으로는 최고혈중농도(maximum concentration, Cmax), 시간별 혈중농도 곡선하면적(area under the time-plasma concentration curve, AUC)에 대한 영향을 표기하였으며, 대사 및 배설에 대한 효과도 언급하였다.

약력학적 상호작용

생약제제의 유효 성분의 정량적인 검출이 어려운 경우, 지표 성분의 약동학 자료를 확보하여 약력학 자료와의 상관성에 관한 평가가 필요하다. 지표 성분의 검출이 어려운 경우에는 용량에 따른 약력학적 변화의 상관성 검토가 고려되어야 한다.

생약제제 역시 타 약제와 병용 투여되는 경우 약동학적 상호작용과 함께 약력학적인 상호작용이 발생하여 약효 혹은 독성의 발현을 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 따라서 흔히 병용될 수 있는 약제에 대한 상호작용 평가가 중요하다.

결 어

전통적으로 생약제제를 포함하여 한약제는 부작용이 적어 안전한 약물로 인식되어 있으며, 주로 약효에 중점을 둔 정성적인 측면에서 다루어졌다. 최근 생약제제의 과학화를 위한 노력이 진행되어 약효성분 및 지표성분에 대한 연구를 통해 많은 부분 정량화하고 계량화되었다. 물론 한의학적 측면에서는 성분만으로 생약을 이해하지는 않지만, 약동/약력학과 같은 현대과학적 접근을 위해서는 양의학적 접근이 불가피하다.

본 연구에서는 지표성분 혹은 유효성분의 규명 유무에 따라 약동학 시험 디자인을 고려하도록 제안하였으며, 광범위한 문헌 고찰을 통해 생약제제 투여에 따른 약물대사 효소 및 약물수송체에 대한 영향을 정리하였다. 또한 양약의 약동학에 영향을 주는 생약제제들의 목록을 제시하였다. 대부분 양의사들은 한약을 포함하여 생약제제를 양약과 함께 복용하

는 것에 대해 부정적인데 반해, 많은 한의사들은 시간차를 두어 복용하도록 한다. 동시 복용 여부에 관해서는 확실한 근거에 기반을 두어야 하며, 양약과 생약의 상호작용에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

끝으로 본 연구는 연구자적 측면에서 과학적인 면에 중점을 두어 생약제제 약동학 시험의 가이드를 제공하고자 하였으며, 행정적인 측면에서의 보완 및 조율이 필요한 사항임을 밝혀둔다.

감사의 글

본 연구는 2009년 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비 지원(09172응용연663)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 생약학 한대석 외 공저 동명사 1988.
2. 임상시험용 생약(한약)제제의 품질평가 가이드라인 2007년 11월, 의약품본부 생약제제팀.
3. Guidance for Industry, Botanical Drug Product FDA CDER June 2004.
4. 강원구, 박용순, 이동흠 외 SB-31의 Glycyrrhizin을 지표로 한 Rat과 Rabbit에서의 약물동태 및 심혈관계에 대한 효과 연구. 한국임상약학회지 1998; 8(2): 122-32.
5. Wang X, Lee WY, Or PM, *et al.*, Effects of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on rat CYP1A2 expression and metabolism of model CYP1A2 probe substrates. *Phytomedicine*. 2009; 16(8): 712-25.
6. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, *et al.*, Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginko biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(12): 841-50.
7. Fan L, Mao XQ, Tao GY, *et al.*, Effect of Schizandra chinensis extract and Ginko biloba extract on the pharmacokinetics of talinlol in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009; 39(3): 249-54.
8. Tang J, Song X, Zhu M, *et al.*, Study on the pharmacokinetics drug-drug interaction potential of Glycyrrhiza uralensis, a traditional Chinese medicine, with lidocaine in rats. *Phytotherapy Research*. 2009; 23(5): 603-7.
9. Fan L, Wang JC, Jiang F, *et al.*, Induction of cytochrome P450 2B6 activity by the herbal medicine baicalin as measured by bupropion hydroxylation. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(4): 403-9.
10. Li YH, Zhang YQ, Li L, *et al.*, Effect of Danggui and Honghua on cytochrome P450 1A2, 2C11, 2E1 and 3A1 mRNA expression in liver of rats. *Am J Chin Med* 2008;

- 36(6): 1071-81.
11. Seo KA, Kim H, Ku HY, *et al.*, The monoterpenoids cital and geraniol are moderate inhibitors of CYP2B6 hydroxylase activity. *Chem Biol Interact* 2008; 174(3): 141-6.
 12. Di YM, Li CG, Xue CC, *et al.*, Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des* 2008;14:1723-42.
 13. Yoshida N, Takada T, Yamamura Y, *et al.*, Inhibitory effects of terpenoids on multidrug resistance-associated protein 2- and breast cancer resistance protein-mediated transport. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(7): 1206-11.
 14. Tang H, Min G, Ge B, *et al.*, Evaluation of protective effects of Chi-Zhi-Huang decoction on phase I drug metabolism of liver injured rats by cocktail probe drugs. *J Ethnopharmacol* 2008; 117(3): 420-6.
 15. Kim H, Kim KB, Ku HY, *et al.*, Identification and characterization of potent CYP2B6 inhibitors in Woohwang cheongsimwon suspension, an herbal preparation used in the treatment and prevention of apoplexy in Korea and China. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(6): 1010-5.
 16. Van der Bout-van den Beukel CJ, Hamza OJ, Moshi MJ, *et al.*, Evaluation of cytotoxic, genotoxic and CYP450 enzymatic competition effects of Tanzanian plant extracts traditionally used for treatment of fungal infections. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102(6): 515-26.
 17. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102(5): 466-75.
 18. Lee LS, Wise SD, Chan C, *et al.*, Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by American ginseng, *Panax quinquefolius*. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(5): 599-609.
 19. Zhang DM, He ZW, Liu XD, *et al.*, In-vivo and in-vitro studies on the effect of Huang-Lian-Jie-Du-Tang on nimodipine transport across rat blood-brain barrier. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59(12): 1733-8.
 20. Fan L, Wang G, Wang LS, *et al.*, Herbal medicine yin zhi huang induces CYP3A4-mediated sulfoxidation and CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(10): 1685-92.
 21. Fan L, Zhang W, Guo D, *et al.*, The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3): 471-6.
 22. Hebert MF, Park JM, Chen YL, *et al.*, Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(1): 89-94.
 23. Piscitelli SC, Burstein SH, Chaitt D, *et al.*, Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355(9203): 547-8.
 24. Zhou SF, Lai X. An update on clinocal drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Curr Drug Metab* 2008; 9(5): 394-409.
 25. Makino T, Mizuno F, Mizukami H. Does a Kampo Medicine Containing Schisandra Fruit Affect Pharmacokinetics of Nifedipine Like Grapefruit Juice. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(10): 2065-9.
 26. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, *et al.*, Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337(8736): 268-9.
 27. Ueng YF, Tsai TH, Don MJ, *et al.*, Alteration of the pharmacokinetics of theophylline by rutaecarpine, an alkaloid of the medicinal herb *Evodia rutaecarpa*, in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57(2): 227-32.
 28. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, *et al.*, The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(1): 89-100.
 29. Guo LQ, Taniguchi M, Xiao YQ, *et al.*, Inhibitory effect of natural furanocoumarins on human microsomal cytochrome P450 3A activity. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82(2): 122-9.
 30. Chang JC, Wu YT, Lee WC, *et al.*, Herb-drug interaction of silymarin or silibinin on the pharmacokinetics of trazodone in rats. *Chem Biol Interact* 2009; 182(2-3): 227-32.
 31. Ren YY, Gong HL, Tang WF, *et al.*, Effects of ranitidine on pharmacokinetics of rhein from Dachengqi decoction in rats after oral administration. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2009; 7(9): 868-72.
 32. Ohinishi M, Hitoshi K, Katoh M, *et al.*, Effect of a Kampo preparation, byakkokaninjinto, on pharmacokinetics of ciprofloxacin and tetracycline. *Biol Pharm Bull* 2009; 32(6): 1080-4.
 33. Cassileth BR, Rizvi N, Deng G, *et al.*, Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an *Astragalus*-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65(1): 67-71.
 34. Fan L, Tao GY, Wang G, *et al.*, Effects of Ginkgo biloba extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Ann Pharmacother* 2009; 43(9): 944-9.
 35. Mu Y, Zhang J, Zhang S, *et al.*, Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and

- Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate PXR and increase warfarin clearance in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(3): 1369-77.
36. Moon A, Kim SH. Effect of *Glycyrrhiza glabra* roots and glycyrrizin on the glucuronidation in rats. *Planta Med* 1996; 63(2): 115-9.
37. Chen MF, Shimada F, Kato H, *et al.*, Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991; 38(2): 167-74.
38. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, *et al.*, Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335(8697): 1060-3.
39. Bernardi M, D'intino PE, Trevisani F, *et al.*, Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci* 1994; 55(11): 863-72.
40. De Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *Br Med J* 1997; 314(7082): 731-2.
41. Tang WF, Wan MH, Huang QR, *et al.*, Effect of Da-Cheng-qi decoction on the pharmacokinetics of ranitidine in rats. *Biomed chromatography* 2008; 22(8): 851-6.
42. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, *et al.*, Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(4): 338-45.
43. Bauer S, Störmer E, Johne A, *et al.*, Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(2): 203-11.
44. Hall SD, Wang Z, Huang SM, *et al.*, The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(6): 525-35.
45. Wang Z, Hamman MA, Huang SM, *et al.*, Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(6): 414-20.
46. Chiang HM, Chao PD, Hsiu SL, *et al.*, Ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine in rats. *Am J Chin Med.* 2006; 34(5): 845-55.
47. Tsai TH, Chang CH, Lin LC. Effects of *Evodia rutaecarpa* and *rutaecarpine* on the pharmacokinetics of caffeine in rats. *Planta Med* 2005; 71(7): 640-5.
48. Makino T, Inagaki T, Komatsu K, *et al.*, Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional Kampo medicine and modern medicine (IV). Effect of *Kamisoyosan* and *Tokisyakuyakusan* on the pharmacokinetics of etizolam in rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(2): 280-4.
49. Thabrew MI, Munasinghe TM, Senarath S, *et al.*, Effects of *Cassia auriculata* and *Cardospermum halicacabum* teas on the steady state blood levels of theophylline in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 2004; 20(4): 263-72.
50. Thabrew I, Munasinghe J, Chackrewarthy S, *et al.*, The effects of *Cassia auriculata* and *Cardospermum halicacabum* teas on the steady state blood level and toxicity of carbamazepine. *J Ethnopharmacol* 2004; 90(1): 145-50.
51. Yuan CS, Wei G, Dey L, *et al.*, Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med* 2004; 141(1): 23-7.
52. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004; 38(1): 50-2.
53. Efferth T, Davey M, Olbrich A, *et al.*, Activity of drugs from traditional Chinese medicine toward sensitive and MDR1- or MRP1-overexpressing multidrug-resistant human CCRF-CEM leukemia cells. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28(2): 160-8.
54. Zhu M, Wong PY, Li RC. Influence of *Sanguisorba officinalis*, a mineral-rich plant drug, on the pharmacokinetics of ciprofloxacin in the rat. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(1): 125-8.
55. Kim YS, Kim DH, Kim DO, *et al.*, The effect of diphenyl-dimethyl-dicarboxylate on cyclosporine-A blood level in kidney transplants with chronic hepatitis. *Korean J Intern Med* 1997; 12(1): 67-9.
56. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, *et al.*, The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34(2): 234-8.
57. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(2): 199-202.
58. Bano G, Raina RK, Zutshi U, *et al.*, Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(6): 615-7.