

최종보고서

한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구

Study for application of pharmacokinetics and drug-drug  
interaction to herbal medicine

충남대학교 산학협력단

식품의약품안전평가원

용역연구개발과제 최종보고서			
과제번호	15172천연물192		
단위과제명	②심사·평가 과학화 연구		
과제명	국문	한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구	
	영문	Study for application of pharmacokinetics and drug-drug interaction to herbal medicine	
주관 연구기관	기관명	소재지	기관장
	충남대학교 산학협력단	대전광역시 유성구 대학로99	권기량
주관 연구책임자	성명	소속 및 부서	전공
	권광일	충남대학교 약학대학	약물동태학
총연구기간	2015년 2월 1일 ~ 2015년 11월 30일 (10개월)		
총 연구개발비	65,000천원		
연구년차	연구기간	연구개발비	
1차년도	2015년 2월 1일 ~ 2015년 11월 30일	65,000	천원
2차년도			
관계규정과 모든 지시사항을 준수하면서 이 용역연구개발연구사업을 성실히 수행하고자 다음과 같이 용역연구개발과제최종보고서를 제출합니다.			
2015년 11월 30일			
주관연구책임자 :		권 광 일	(서명 또는 인)
주관연구기관장 :		권 기 량	(직 인)
식품의약품안전처장 또는 식품의약품안전평가원장 귀하			

## 제 출 문

식품의약품안전처장/식품의약품안전평가원장 귀하

이 보고서를 “한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구(충남대학교 산학협력단/권광일)”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2015. 11. .

주관연구기관명 : 충남대학교 산학협력단

주관연구책임자 : 권 광 일

# 목 차

I. 총괄연구개발과제 요약문 .....	1
1. 국문 요약문 .....	1
2. Summary .....	3
II. 총괄연구개발과제 연구결과 .....	5
제1장 총괄연구개발과제의 목적 및 필요성 .....	5
제2장 총괄연구개발과제의 내용 및 방법 .....	31
제3장 총괄연구개발과제의 최종결과 및 고찰 .....	66
제4장 총괄연구개발과제의 연구성과 .....	154
제5장 총괄주요연구 변경사항 .....	157
제6장 총괄참고문헌 .....	158
제7장 총괄첨부서류 .....	160

# I. 총괄연구개발과제 요약문

## 1. 국문 요약문

과 제 명	한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구			
주관연구기관	충남대학교 산학협력단	주관연구책임자	권 광 일	
연구기간	2015년 2월 1일 ~ 2015년 11월 30일	연구비(원)	65,000,000	
저자	성명	소속		
	윤휘열	충남대학교 약학대학		
	송병정	충남대학교 약학대학		
	백현문	충남대학교 약학대학		
	이재연	충남대학교 약학대학		
	정성미	충남대학교 약학대학		
	황시영	충남대학교 약학대학		
	Sudeep pradhan	충남대학교 약학대학		
	유영훈	충남대학교 약학대학		
정에벤	충남대학교 약학대학			
<p>본 연구과제는 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황 및 자료 분석을 수행하여 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안을 제시하며, 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안을 제시하는 것을 목표로 한다.</p> <p>최근 한약(생약)제제에 대한 약물동태연구가 활발히 이루어지고 있으나 그 현황에 대한 분석 자료가 부족하며, 천연물의약품 허가 시에 대부분의 약물동태 자료를 면제하는 상황이다. 이에 국내외 규정을 조사하여 규정의 국제적 조화를 고려하며, 국내외 약물동태 연구 현황을 조사하고 그 자료를 분석함으로써 한약(생약)제제 약물동태 자료 도입을 위한 환경을 분석하고 그 도입방안을 제시하고자 한다. 또한, 최근 계속해서 증가하는 한약(생약)의 소비와 더불어 약물상호작용에 대한 우려가 증가하고 있어, 한약(생약)의 약물상호작용에 대한 안전성 문제 발생 가능성 평가 방안 및 사전 검토 방안을 제시한다.</p> <p>구체적인 연구 내용은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○국내·외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADME, 약물상호작용 등 분야 별 연구방법 및 자료분석</li> <li>- 임상약리시험의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 등 분야별 연구방법 및 자료분석</li> </ul> </li> <li>○해외 각국의 한약(생약)제제 허가요건으로 비임상 약물동태시험 및 임상약리시험에 대한 규정, 사례, 평가 조사</li> <li>○한약(생약)제제 허가 시 약물동태시험 및 임상약리시험 도입 방안             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 약물동태시험 및 임상약리시험 표준절차 제시</li> <li>- 약물동태시험 및 임상약리시험 도입 로드맵 제시</li> </ul> </li> <li>○약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토방안 제시</li> </ul>				
중심단어	한약(생약)제제	약물동태	임상약리	약물상호작용

**주관연구책임자 의견**

<b>연구의 범위</b>	<p><b>국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 국내외 한약(생약)에 대한 문헌 조사를 통하여 한약(생약)의 약물동태 연구 현황에 대해서 파악하고, 이를 활용할 수 있도록 데이터베이스 형태로 작성함.</li> </ul> <p><b>한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경 분석 및 도입 방안</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 미국, 유럽, 일본 등 의약선진국의 한약(생약) 허가 규정에 대하여 조사 및 분석하여 국내 규정과 비교 분석하고, 실제 미국 및 유럽 등에서 허가된 한약(생약)의 약물동태 연구 실제 예시에 대해 분석함</li> <li>- 약물동태연구 현황자료 및 국외 허가 규정 자료 등을 참고하여 한약(생약)제제 허가 시 약물동태시험 및 임상약리시험의 표준절차를 제시함.</li> </ul> <p><b>약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토방안 제시</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 한약(생약)에 적용할 수 있는 약물상호작용 시험법 및 가이드라인에 대하여 조사하여 사전에 약물상호작용을 평가할 수 있는 방법을 제시함.</li> <li>- 또한 기존에 문헌 등으로 보고되어 있는 한약(생약)의 약물상호작용을 조사하고 정리하여 한약(생약)의 상호작용 예상 리스트 작성.</li> </ul>
<b>연구의 한계점</b>	해당사항 없음
<b>인용시 주의사항</b>	해당사항 없음
<b>주관부서 연락처</b>	식품의약품안전처/식품의약품안전평가원 생약연구과 (☎ ~ )

## 2. Summary

<b>Title of Project</b>	Study for application of pharmacokinetics and drug-drug interaction to herbal medicine			
<b>Institute</b>	Chungnam National University	<b>Project Leader</b>	Kwon Kwang-il	
<b>Project Period</b>	2015.02.01. ~ 2015.11.30.	<b>Project Budget</b>	KRW 65,000,000	
<b>Authors</b>	<b>Name</b>	<b>Institute</b>		
	Yun Hwiyeol	Chungnam National University		
	Song Byungjeong	Chungnam National University		
	Back Hyun-moon	Chungnam National University		
	Lee Jaeyeon	Chungnam National University		
	Jeong Seongmee	Chungnam National University		
	Hwang Siyoung	Chungnam National University		
	Sudeep Pradhan	Chungnam National University		
	Yoo Younghoon	Chungnam National University		
	Jung E-ben	Chungnam National University		
<p>The purpose of this study was to explore the procedures as well as a list of documents and data required for initiating a pharmacokinetic study on herbal medicines by analysis of current trends followed by national as well as international regulatory agencies. And also draft an obligatory requirement to perform preliminary DDI studies (<i>in vitro</i> or pre-clinical) before the clinical DDI studies with herbal medicines and systematically review the previously reported DDI related to herbal medicines.</p> <p>Pharmacokinetics study of herbal medicines has been conducted in large number, but there is lack consistency and systematic review of those study outcomes. In the Korea, while approving herbal medicines, MFDS gives a waiver on pharmacokinetic data. Therefore, we investigated national and international regulatory system for approval of herbal medicines and analyzed the present trend in pharmacokinetic studies in herbal medicines. Finally, we evaluated the suitability of introducing the requirement of submitting pharmacokinetic data in herbal medicinal product approval system. Also, following the widespread availability and increasing use of herbal medicinal by Korean citizens, concerns about DDI of herbal medicines has elevated. Therefore, we investigated the method to perform preliminary DDI studies, and review the previously reported DDI related to herbal medicines. Ultimately, a methodological resources for herbal medicine DDI studies will be compiled and an open-access repository of reported herbal medicine DDI will be created.</p> <p>Details on contents are as following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysis of pharmacokinetic studies conducted in Korea and abroad</li> <li>- By investigating study methods of ADME, DDI</li> <li>- By investigating study methods of safety, tolerance, pharmacokinetic, pharmacodynamics in phase I clinical trials</li> <li>○ Investigate regulatory aspects of non-clinical and clinical trial in foreign countries and examples of approved herbal medicines.</li> <li>○ Propose standard protocol for initiating pharmacokinetic studies and phase I clinical trials while approving herbal medicines</li> <li>- Proposal of standard methodology for pharmacokinetic test and phase I clinical trial test.</li> <li>- Proposal of roadmap of pharmacokinetic test and phase I clinical trial test</li> <li>○ Proposal of methods to perform preliminary DDI studies, and review the previously reported DDI related to herbal medicines.</li> </ul>				
<b>Key Words</b>	Herbal medicine	Pharmacokinetics	Clinical pharmacology	Drug interaction

## Opinion of Principal Investigator

<b>Scope</b>	<p>Current trends in pharmacokinetics study in Korea and in abroad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Understanding current trends in pharmacokinetic studies based on collection of a large number of references, and keep a systematic record to convert it into a database</li> </ul> <p>Evaluate the suitability and proposal for submitting pharmacokinetic data for approval of herbal medicines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perform comparative analysis of FDA, EMA, Japan, Korea regulatory aspects and investigate examples of approved herbal medicines</li> <li>- Propose standard process for pharmacokinetic study and phase I clinical trials based on regulatory aspects and current trends of herbal medicine research</li> </ul> <p>Proposal of methods that can assess the possibility of occurrence DDI and review the previously reported DDI related to herbal medicines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proposing methods of assessing DDI based on FDA DDI guidelines</li> <li>- Providing a list of herbal medicines of with high potential for DDI based on previous studies</li> </ul>
<b>Limitation</b>	None
<b>Direction For Citation</b>	None
<b>Supervisory Office</b>	



## II. 총괄연구개발과제 연구결과

### 제1장 총괄연구개발과제의 목적 및 필요성

#### 1. 총괄연구개발과제의 목표

##### 1.1 연구제안서(RFP)의 연구 목표

- 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황 및 자료분석
- 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안
- 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안

##### 1.2 연구계획서의 연구 목표

###### 1.2.1. 총괄연구개발 목표

###### (1) 국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석

- 전 세계적으로 한약(생약)제제의 약물동태연구를 포함한 연구가 다양하고 활발하게 이루어지고 있으나, 국내 한약(생약)제제 허가 신고에 관한 규정은 천연물 의약품 개발 시 흡수, 분포, 대사, 배설 연구 자료를 면제하고 있다.
- 한편 의약선진국을 포함한 세계 각국에서는 한약(생약)제제의 개발 시에 필요 자료로서 비임상연구 및 임상약리연구를 요구하는 경우가 많으며 이를 위하여 규정 및 가이드라인을 수정하는 추세이다.
- 이에 본 연구자는 다음 3가지의 목표를 통하여 한약(생약)제제의 약물동태 연구 현황에 대하여 조사하고 분석하고자 한다.

(가) 의약 선진국을 포함하는 세계 각국의 규정 및 가이드라인을 참고하여 우리나라 생약 허가 규정의 국제적 조화 여부 조사: 세계 각국의 규정 및 가이드라인을 토대로 하여 생약의 품목 허가 시에 필요한 비임상시험 및 임상시험자료에 대하여 비교한다.

(나) 한약(생약) 관련 문헌을 통하여 비임상수준의 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 현황 분석 및 연구 방법 조사: 가이드라인 및 문헌 조사를 통하여 세계 각국에서 이루어지는 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 연구 현황을 분석하고 연구 방법에 대해 정리한다.

(다) 한약(생약) 관련 문헌을 통하여 임상약리시험의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 연구 현황 및 연구 방법 조사: 가이드라인 및 문헌 조사를 통하여 유럽, 중국 등 생약 관련 연구가 활발히 이루어지는 국가를 중심으로 하여 임상약리시험의 연구 현황 및 연구 방법을 조사한다.

## (2) 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안

- 의약 선진국에서는 한약(생약)제제 허가 시 제출 가능한 약물동태학 자료, 즉, 흡수, 분포, 대사, 배설과 관련된 연구가 가능하다면 연구 수행을 적극 추천하고 있다. 또한, 의약 선진국에서는 한약(생약)제제의 임상시험 자료를 요구하고 있다.
- 한약(생약)제제의 특성상 약물동태학 연구가 어려운 경우가 많기 때문에 전 세계적으로 약물동태학 연구 및 임상약리시험과 관련하여 연구 방법과 관련한 가이드라인은 미비한 실정이나 관련 연구가 폭넓고 활발하게 이루어지고 있다.
- 이에 본 연구자는 다음 목표를 통하여 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경을 분석하고 도입방안을 도출하고자 한다.

(가) 한약(생약)제제의 최신 연구 가이드라인 및 최신 연구 경향 조사를 통한 비임상시험 수준 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약물동태학 연구 방법 조사 및 도입방안 제시

(나) 한약(생약)제제의 최신 연구 가이드라인 및 최신 연구 경향 조사를 통한 임상약리시험의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 연구 방법 조사 및 도입방안 제시

## (3) 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안

- 최근 약물상호작용에 대한 관심이 급증하고 있으며 한약(생약)제제와 기존 의약품과의 상호작용이 특히 이슈화되고 있는 상황이다.
- 의약 선진국에서는 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인을 발간하여 약물상호작용 연구를 권고하고 있는 실정이며, 상호작용과 관련한 자세한 연구방법 및 평가 방법에 대하여 기술하고 있다.
- 국내 한약(생약)제제 등의 품목허가신고에 관한 규정에 신약에 해당하는 생약제제만 의약품에 따라 제출하도록 되어 있으며 기타 한약(생약)에 대해서는 약물상호작용 자료 제출에 대한 언급이 없는 실정이다.
- 이에 본 연구자는 다음 목표를 통하여 한약(생약)제제의 약물상호작용에 의한 안전성 문제

발생 가능성을 평가하고 사전에 검토할 수 있는 방안에 대하여 모색하고자 한다.

(가) 문헌 보고된 한약(생약)과 의약품간의 상호작용을 조사하고, 이를 정리하여 자료집 형태로 제공

(나) 선진 의약품의 가이드라인 및 최신 연구 경향을 참고하여 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 방법에 대하여 조사

즉, 본 연구자는 선진 의약품의 한약(생약)제제 허가 규정 및 가이드라인과 최신 연구 경향을 확인하여 비임상 수준에서의 흡수, 분포, 대사, 배설과 관련한 시험자료의 제출 여부를 검토하고자 하며 나아가 그 연구방법에 대하여 표준절차 및 의사 결정 로드맵을 제시하고자 한다. 추가로 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성을 평가하기 위하여 의약품 선진국을 포함한 세계 각국의 가이드라인 및 최신 연구 경향을 조사하고 정리하여 약물 상호작용에 대한 시험자료의 필요성을 검토하고, 나아가 보고된 상호작용을 정리하여 자료집 형태로 제공하고자 한다.

## 1.2.2 총괄연구개발의 필요성

### (1) 한약(생약)제제의 부작용 및 약물상호작용의 증가

- 생약제제란 서양의학적 입장에서 본 천연물 제제를 뜻하며 한약(생약)제제 복합제란 2종 이상의 주성분을 함유하는 한약(생약)제제를 뜻한다.<sup>1)</sup> 생약은 수세기에 걸쳐 약물로서 사용되어 왔으며, 오랜 기간 사용한 경험에 의하여 안전성 및 유효성이 확보되어 있으며 다양한 비임상 자료가 축적되어 있다.
- 오랜 기간 사용한 경험으로 인해 안전성 및 유효성이 확립되어 있기 때문에 화학적 의약품과 비교하여 상대적으로 개발 성공률이 높으며, 허가 사항에 있어서도 ADME자료 면제 및 경우에 따라 임상시험도 면제가 가능하다. 이러한 이유로 고부가 가치를 창출할 수 있는 생약 제제 개발은 세계 제약시장에서 각광받고 있다.

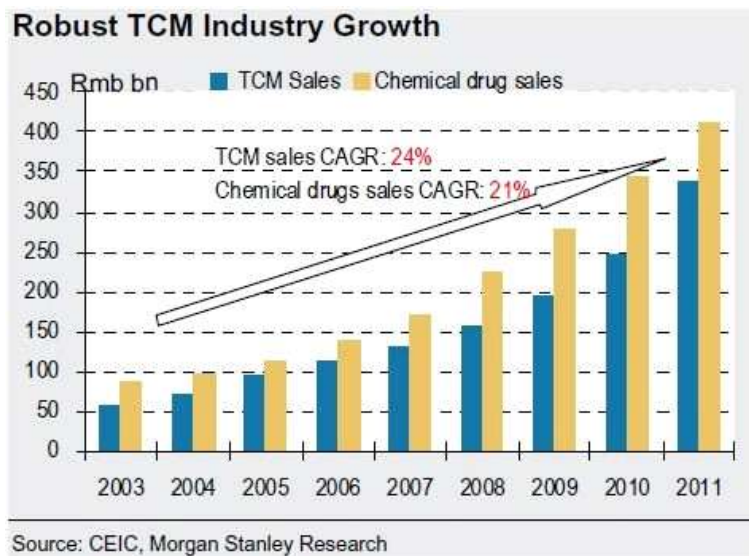


Figure. 1. Traditional Chinese drug sales from 2003 to 2011. Rmb: Renminbi, official currency of the Peoples's republic of China

- 최근 전 세계적으로 생약(한약)제제에 대한 요구가 증가하고 있으며 (그림 1), 그와 관련하여 다양한 연구도 꾸준히 계획되고 있고, 이러한 요구의 증가 및 사용의 증가로 인해 상호 작용, 부작용등의 보고도 증가하고 있다.(표 1, 2)<sup>2)</sup>

1) 식품의약품안전청, 『한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정』 해설서 (2012)

2) Manuchair Ebadi, Desk Reference of Clinical pharmacology, 2<sup>nd</sup> edition, CRC press, Chapter 4 'herb-drug interactions'

표 1. 년도별 한의학 시술에 따른 부작용 사례 보고

Practice	Number of events		
	1999-2001	2005-2007	2008-2010
침술 및 뜸	156	292	597
<b>한약</b>	<b>69</b>	<b>157</b>	<b>188</b>
물리치료	59	151	57
기타	46	168	324
합계	330	768	1166

표 2. 상호작용을 나타내는 한약(생약)제제와 상호작용 약물 및 그 상호작용 결과

한약(생약)제제	상호작용약물	상호작용결과
Betel nut (Areca catechu)	Flupenthixol	Rigidity, Bradykinesia, Jaw tremor
	Procyclidine	Tremor, stiffness, Akithesia
	Fluphenazine	Inadequate control of asthma
	Prednisone	
단삼	Solbutamol	
	<b>Warfarin</b>	<b>Increased INR, prolonged PT/PTT</b>
Devil's claw (Garpagophytum procumbens)	Warfarin	Purpura
당귀	<b>Warfarin</b>	<b>Increased INR</b>
	Eleuthero or siberian ginseng (Eleutherococcus senticosus)	Raised digoxin concentrations
Psyllium (Plantago ovata)	Lithium	Decreased lithium concentration
St. John's Wort	Paroxetine	Lethargy/incogence
	Trazodone	Mild serotonin syndrome
	Sertraline	Mild serotonin syndrome
	Theophylline	Decreased theophylline concentration
시박탕	digoxin	Decreased AUC
	<b>Prednisolone</b>	<b>Increased prednisolone AUC</b>
Shankhapushpi (Ayurvedic mixed-herb syrup)	Phenytoin	Decreased phenitoin concentration
소시호탕	<b>Prednisolone</b>	<b>Decreased AUC</b>

- 또 하나의 예로, 한약(생약)제제 중 감초는 감미(甘味)를 내며 다양한 작용을 갖기 때문에 매우 높은 빈도로 사용되는 약물이지만, 최근 여러 의약품과 상호작용이 보고되고 있다. 이에 감초가 함유된 여러 한약(생약)제제와 기타 약물간의 약물상호작용에 의한 피해가 증가할 것으로 예상된다. (표 3)<sup>3)</sup>

표 3 감초와의 상호작용으로 인해 병용 금지 약물로 지정되었거나 병용 주의 약물로 지정된 약물 및 상호작용 내용

1. 병용 금지 약물	
성분	상호작용
Warfarin	감초는 warfarin의 분해를 증가시켜 혈액 응고가 촉진 될 수 있다.
2. 병용 주의 약물	
성분	상호작용
Digoxin	고용량의 감초는 체내 K <sup>+</sup> 농도를 감소시켜 digoxin의 부작용이 증가될 수 있다.
Estrogens	감초가 체내 호르몬 수치를 변화시킬 수 있으므로 estrogen 약물의 효과를 저하시킬 수 있다.
Ethacrynic acid, furosemide, hydrochlorothiazide 등의 이뇨제	감초는 체내 K <sup>+</sup> 농도를 감소시켜 이뇨제와 병용시 저칼륨혈증을 유발할 수 있다.
CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 기질	감초는 간의 대사에 영향을 미치므로, 간에서 대사되는 약물의 부작용 및 효능에 영향을 미칠 수 있다.
Captopril, Losartan, Diltiazem, amlodipine 등 고혈압 치료제	고용량의 감초는 혈압을 상승시키므로 고혈압 치료제의 효과를 감소시킬 수 있다.

- 위와 같이 비교적 오랫동안 사용되어 안전성, 유효성이 검증되었다고 생각되는 한약(생약)제제에 대해서도 부작용 및 다른 약물과의 상호작용 등 안전성 문제가 계속해서 증가하는 실정이다.

## (2) 한약(생약)제제 연구의 한계

- 단일 성분으로 이루어진 일반적인 의약품과는 달리 한약(생약)제제는 여러 가지 복합 성분을 포함하고 있으며 특히 한약 제제는 수백 가지 생약유래 화합물이 복합되어 있는 경우가 많다. 한약(생약)제제의 투여 후 제제 내에 포함되어 있는 모든 성분들의 약동학적 특성을 구별하는 것은 불가능하며, 각 성분 간 상호작용을 확인하는 것도 현실적으로 매우 어려운 실정이다.

3) 송보완, 한약과 양약의 상호작용 -감초-, 약학정보원 학술정보 '팜리뷰'

- 이렇게, 다양한 성분을 포함한 한약(생약)제제의 특성상 임상시험 수행 시 약물의 혈중 농도를 분석하여 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 양상을 분석하거나 약물간의 동등성을 평가하는 것에 어려움이 많다.

### (3) 한약(생약)제제의 약물동태학 연구의 활성화

#### 1) Conventional ADME 연구 현황

- 과거에는 여러 가지 복합성분으로 이루어진 한약(생약)제제의 유효 성분이 밝혀지지 않아 약물동태연구가 어려웠지만, 한약(생약)제제 별 관련 유효성분 및 지표 성분 정보의 축적, 분석기술의 발달 등으로 인하여 약물동태연구가 활발하게 이루어지고 있다.
- Mingfei Zeng et al의 보고에 의하면 심혈관계에 작용하는 생약에 대하여 caco-2 cell model을 통한 흡수 연구, 한약(생약)제제와 의약품의 in vitro/in vivo 상호작용 연구, 각 장기에서의 농도 측정에 의한 분포 연구, 뇨, 담즙 등을 통한 배설 연구 등을 통하여 폭넓게 ADME연구를 수행하고 있다. 이와 같은 ADME의 정보 축적은 한약(생약)의 적절하고 안전한 사용에 기여하는 바가 크다. (표 4)<sup>4)</sup>

표 4. 삼칠인삼 (Panax notoginseng)의 동물 약물동태 연구 현황

Species	Bio-matrix	Analytes (ginsenosides)	Administration route	Dosage
Dog	Plasma	R1, Rg1, Rb1	p.o.	90 mg/kg
Rat	Serum	R1, Rg1, Rb1	i.v.	50 mg/kg
			p.o.	1500 mg/kg
Rat	Liver, Kidney, Lung, Spleen, Heart	Rg1, Rb1, Rd	i.v.	50 mg/kg,
			p.o.	800 mg/kg
Guinea pig	Perilymph, CSF, Brain, Plasma	R1, Rg1, Rb1	i.t.	3 mg/animal
			i.v.	6 mg/animal
In vitro human intestinal bacteria liver subcellular fractions Caco-2 model		R1		NA
Rat	Urine	R1, Rg1, Rb1, Rd	i.v.	50 mg/kg
			p.o.	800 mg/kg

4) Zeng M, Pan L, Qi S et al., Systematic review of recent advances in pharmacokinetics of four classical Chinese medicines used for the treatment of cerebrovascular disease, Fitoterapia 88:50-75, 2013

## 2) 한약(생약)제제 ADME 연구의 새로운 개념

### (가) Systems pharmacology

- 시스템약리학 (Systems pharmacology)은 시스템생물학과 약리학을 결합한 학문분야로 다양한 방법을 통해 얻은 생물학적 및 약리학적 데이터를 서로 중첩시켜 연구해 총괄적 네트워크를 도출하고 약물 효과의 표적 및 기전에 대하여 연구하는 학문이다.
- 이러한 시스템약리학은 한약(생약)제제 개발 시 이미 연구되어 있는 다양한 자료로부터 후보물질을 선출하고, 선출된 후보물질의 약물개발가능성을 검토한 후 화합물-표적-경로로 이루어진 질환 네트워크에 적용하여 화합물의 질환에 대한 적합성을 평가한다.(그림 2)<sup>5)</sup>

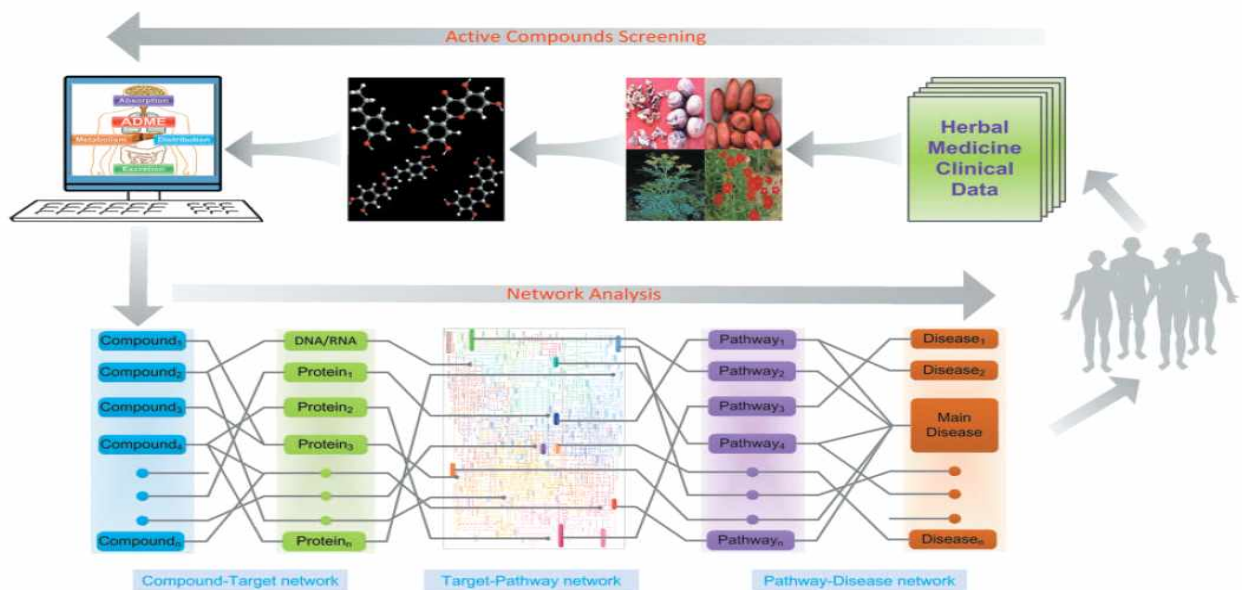


그림 2 시스템 약리학 (Systems pharmacology) 개념의 모식도. Database로부터 이미 이루어진 연구를 분석하여 질환에 사용할 수 있는 화합물을 선택한 후 화합물의 ADME 특성을 고려하여 약물로의 개발 가능성이 높은 화합물을 골라낸다. 그 후 Compound-Target-Pathway로 이루어진 network 분석을 통하여 화합물의 적용 질환에 대한 적합성을 평가하는 방법이다.

### (나) Poly-pharmacokinetics (다수약물동태학)

- 다수약물동태학(Poly-pharmacokinetics)이란 이용 가능한 한약(생약)제제 내 모든 화합물에 대한 약물동태를 말하며 이는 최근 metabolomics 기술이 도입되면서 적용가능하게 되었다.<sup>6)</sup>

5) Chao Huang, Chunli Zheng, Yan Li, Yonghua Wang, Aiping Lu and Ling Yang, Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines, *Briefings in Bioinformatics* 15(5):710-33, 2014

6) Ke Lan, Guoxiang Xie, and Wei Jia., Towards polypharmacokinetics: pharmacokinetics of multicomponent drugs and



- 화합물의 약물동태를 동시에 연구함으로써 성분 간 상호작용을 고려할 수 있으며, 한약(생약)제제 내 성분 간 상호작용이 인체의 metabolome 변화에 미치는 영향까지도 고려할 수 있다.(그림 3)

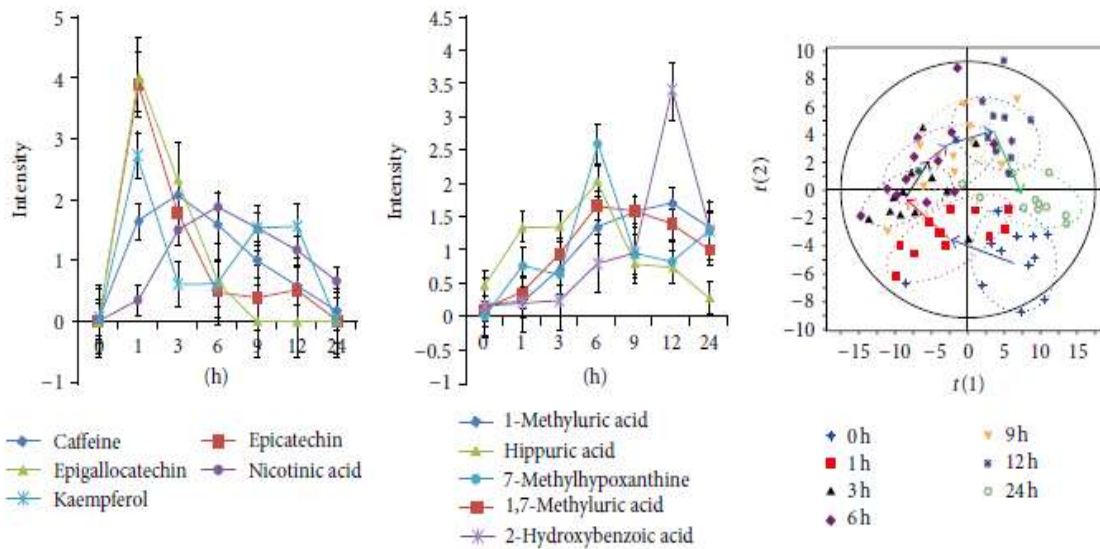


그림 3. Caffeine, Epicatechin, epigallocatechin, nicotinic acid, Kaempferol 및 그 대사체의 시간에 따른 변화 양상. Metabolomics를 이용한 Polypharmacokinetics는 한약(생약) 및 음식물 내의 수많은 성분과 그 대사체를 분석하여 in vivo pharmacokinetics를 확인할 수 있다.

(다) Reverse pharmacokinetics

- 한편, 한약(생약)제제의 표적 혹은 유효성분이 잘 밝혀지지 않았다는 특성을 거꾸로 이용하는 방법인 reverse pharmacokinetics의 개념도 등장하였다.<sup>7)</sup>
- 기존의 약물 연구 방법은 약물의 구조를 알고 있으며 물리 화학적 성질을 기반으로 하여 이루어진데 반하여 Reverse pharmacokinetics는 약효는 잘 알려져 있으나 표적이나 기전이 잘 알려지지 않은 물질을 대상으로 사용할 수 있는 방법이다. 예를 들어, 인삼은 다양한 뇌 질환에 사용되는 생약제제이며 ginsenoside가 유효성분이라 생각하고 있다. 따라서 뇌 질환에 대한 효과는 CNS에서의 ginsenoside에 의한 것이라 여겨지지만, 실제로 경구 및 복강으로 ginsenoside를 투여한 후 뇌에서의 농도를 측정해보면 매우 미량이라는 것을 알 수 있

herbal medicines using a metabolomics approach, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, doi: 10.1155/2013/819147

7) Hao H, Zheng X, Wang G., Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics. *Trends Pharmacol Sci.* ;35(4):168-77 2014

다. 이는 ginsenoside의 뇌에서의 직접적인 작용이라기보다는 말초에서의 신경보호효과에 의하여 말초와 중추신경계가 균형을 이루는 것이라 볼 수 있다.

- 위와 같은 개념을 이용하여 약효로부터 표적 및 기전을 예측하는 방법이 reverse pharmacokinetics이나 실제로 적용하기엔 구체적인 연구 방법에 대한 토의가 더 필요한 실정이다.

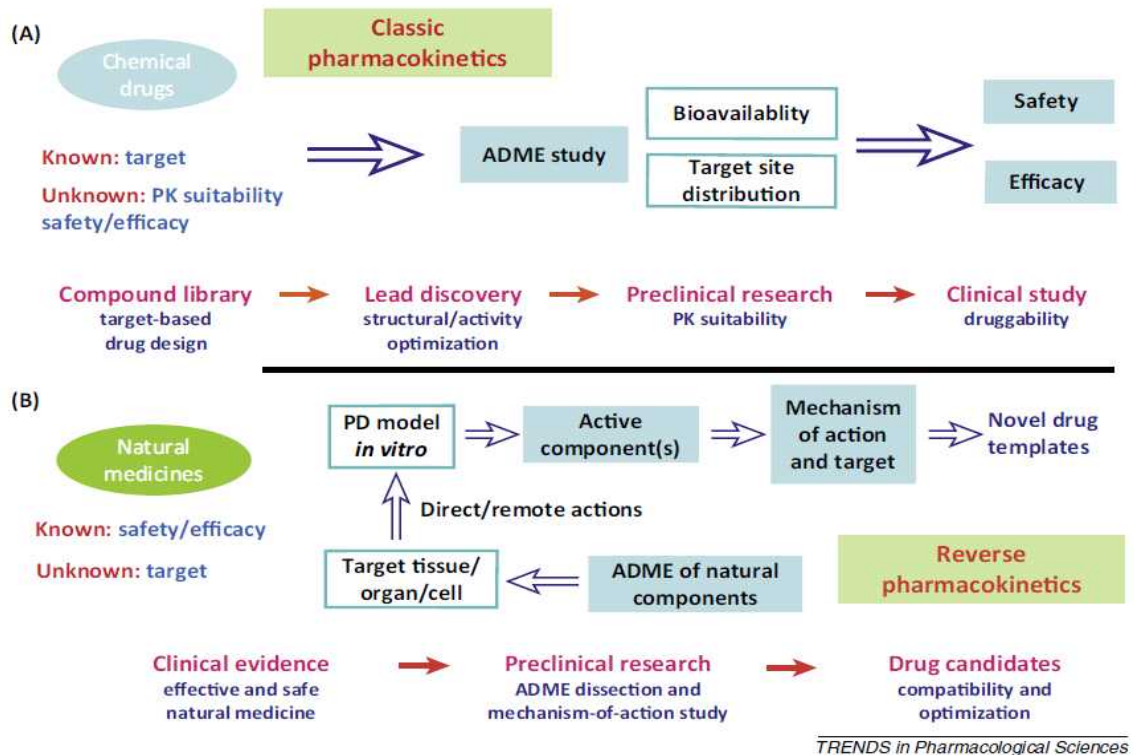


그림 4 Reverse pharmacokinetics의 예시. 기존의 약물동태가 정해진 물질로부터 ADME를 예측하는데 반하여 reverse pharmacokinetics는 알려진 약효로부터 표적장기 및 기전 등을 예측하는 방법이다.

(4) 국제 규정과의 조화 필요

- 우리나라 한약(생약)제제 등의 품목허가신고에 관한 규정에 따르면, 한약(생약)제제의 대부분의 경우에서 약물동태 자료의 제출을 면제해주고 있다.
- 세계 각국의 규정을 살펴봤을 때 한약(생약)제제의 품목 승인을 위한 자료를 제출할 때 항상 약물동태 자료를 면제해 주는 것은 아니다. 즉, 특별히 안전성, 유효성이 확보되어 있지 않은 이상 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 (흡수, 분포, 대사, 배설) 및 임상약리시험 (안전성, 내약성 등) 자료를 요구하고 있는 실정이다.

- 미국 FDA에서는 질병에 사용하고자 하는 생약의 경우(if it has any disease claim) 신약으로 간주하여 NDA를 신청해야 하며, EMA의 경우, 질병의 치료, 완화, 진단 등의 목적으로 사용될 경우 herbal medicinal product로 구분되어 약물동태 자료를 제출해야 하는 실정이다. 또한 일본의 후생노동성에서는 자체 규정 및 연구에 의하여 안전성, 유효성을 확보한 약 294개의 한방 처방을 제외한 처방에 대해서는 약물동태학 자료를 제출하도록 요구하고 있다.<sup>8)9)10)</sup>
- 한약(생약)제제의 약물동태학 자료는 약물의 안전성의 평가 및 임상시험의 설계와 해석에 매우 유익한 정보를 제공하고, 개발의 효율성을 증가시키기 때문에 반드시 필요한 자료라고 할 수 있다. 따라서 우리나라의 경우에도 한약(생약)제제의 품목 허가에 있어서 국제 규정의 조화를 위하여 약물동태 연구의 도입이 시급하다.

(5) 한약(생약)제제의 약물 상호작용에 따른 유해 사례 증가

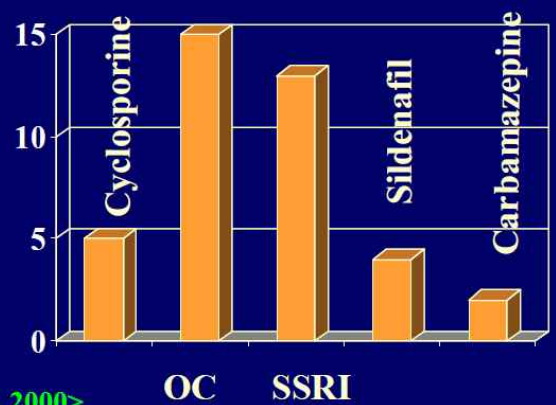
- 한약(생약)제제는 사람에 대한 사용 경험의 축적으로 안전성 및 유효성이 확립되어 안전하다고 인식하고 있다. 그러나 최근 한약(생약)제제의 수요 증가에 일반 의약품과의 상호작용 사례가 증가하고 있다.
- 뉴질랜드에서 보고한 바에 따르면 1992년부터 2009년까지 complementary medicine에 의한 부작용 사례는 약 344건이었으며 이중 25%는 심각한 것으로 나타났다.
- 또한, FDA에서 2006년 보고한 바에 따르면 St.John's Wort의 약물상호작용은 총 39건이었으며 그 중 15건은 경구피임제 (Oral contraceptive)와의 상호작용으로 나타났다. (그림 5)

8) FDA, Guidance for industry Botanical Drug Products (2004)

9) Tai-Ping Fan, Greer Deal, Hoi-Lun Koo, et al., Future development of global regulations of Chinese herbal products. Journal of Ethnopharmacology 140:568-586, 2012

10) Hikoichiro Maegawa, Takatochi Nakamura, Kazuyuki Saito., Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan. Journal of Ethnopharmacology 158(B):511-515 2014

• Up to 2001, FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) in CDER indicated up to 39 case reports



<Ruschitzka F. et al. Lancet 355: 548-549, February 12, 2000>

그림 5. 2006년 FDA에서 발표한 자료 중 일부. St.John's Wort의 약물 상호작용 보고. 2001년까지 총 39건의 부작용 보고가 있었으며 OC (Oral contraceptive)와의 상호작용 보고가 가장 많았음.

- Shaojun Shi et al은 2012년 Black cohosh, Echinacea 등 총 11개 생약에 대하여 in vitro 및 clinical study에서 발견된 의약품과의 상호작용을 보고하였다<sup>11)</sup>
- 이와 같이 안전하다고 생각했던 한약(생약)제제와의 상호작용이 계속해서 보고됨에 따라 국민의 안전성에 대한 잠재적 위험이 심각한 수준이나, 우리나라 한약(생약)제제 등의 품목허가신고에 관한 규정에 따르면 한약(생약)제제 중 신약에 해당하는 경우에만 수행해야 하고, 이 또한 필요에 따라 면제 받을 수 있는 상황이다.
- 한약(생약)제제의 수요가 계속해서 늘어나고 있는 상황을 고려하였을 때 현 상황이 지속될 경우 한약(생약)제제와 다른 약물간의 약물상호작용에 의한 국민의 건강 및 보건의 큰 위협이 될 것이므로 약물상호작용에 대한 시험자료가 절실하다.
- 즉, 한약(생약)제제 규정의 국제적 조화 및 국민의 보건 향상을 위하여 비임상 약물 동태 시험 및 임상약리시험 자료를 제출할 필요가 있으며 이를 위하여 한약(생약)제제 품목허가 사항에 약물동태시험 자료 및 임상약리자료의 제출 도입이 시급하다.
- 또한, 한약(생약)제제의 약물상호작용 유해 사례 증가에 따라 국민의 건강이 위협받고 있으므로, 한약(생약)제제와 의약품의 약물상호작용을 사전에 평가할 수 있는 방안을 마련하고 기존의 연구 자료를 정리하여 보고함으로써 국민 보건 향상에 기여해야 한다.

11) Shi S, Klotz U., Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet* 51(2):77-104, 2012

## 2. 총괄연구개발과제의 목표달성도

연구개발목표 (연구계획서)	실제 달성 성과
<p>(1) 국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 의약 선진국을 포함하는 세계 각국의 규정 및 가이드라인을 참고하여 우리나라 생약 허가 규정의 국제적 조화 여부 조사</li> <li>• 한약(생약)관련 문헌을 통하여 비임상 수준의 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 현황 분석 및 연구 방법 조사</li> <li>• 한약(생약) 관련 문헌을 통하여 임상약리시험의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 연구 현황 및 연구 방법 조사</li> </ul>	<p>(1) 국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA, EMA, 일본의 한약(생약) 허가 규정 정보를 조사하였으며, 우리나라의 한약(생약) 허가 규정 정보와 비교 분석함.</li> <li>• FDA의 monograph 수재 한약(생약) 약 80여개, EMA의 community list 수재 한약(생약) 약 180 여개, 대한민국약전 (KP) 및 대한민국약전외한약생약규격집(KHP) 내 수재 한약(생약), 추출물 및 그 제제 약 1,300여개에 대하여 비임상 수준의 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 등의 약물동태 시험 문헌 조사 실시 완료 및 임상약리시험의 연구 현황 및 연구 방법 조사 완료</li> </ul>
<p>(2) 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 한약(생약)제제의 최신 연구 가이드라인 및 최신 연구 경향 조사를 통한 비임상시험 수준 흡수, 분포, 대사, 배설 등 약물동태학 연구 방법 조사 및 도입방안 제시</li> <li>• 한약(생약)제제의 최신 연구 가이드라인 및 최신 연구 경향 조사를 통한 임상약리시험의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 연구 방법 조사 및 도입방안 제시</li> </ul>	<p>(2) 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA의 한약(생약) 허가 가이드라인 ‘Guidance for industry-botanical drug products (2004)’, EMA의 의약품 허가 규정 ‘Directive 2001/83/EC’, 일본의 한약(생약) 허가 규정 등을 파악하고, 비임상 및 임상 약물동태 연구 현황을 반영한 표준절차 제시.</li> </ul>
<p>(3) 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 문헌 보고 된 한약(생약)과 의약품간의 상호작용을 조사하고, 이를 정리하여 자료집 형태로 제공</li> <li>• 선진 의약국의 가이드라인 및 최신 연구 경향을 참고하여 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 방법에 대하여 조사</li> </ul>	<p>(3) 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 계획서 제출 당시의 한약(생약) 약물 상호작용 리스트를 update하여 최신 연구 현황을 반영한 약물상호작용 자료집 작성</li> <li>• 한약(생약)에 적용 가능한 약물상호작용 시험 방법(출처: FDA Guidance for industry, drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations)을 소개하고 본 시험 방법에 의한 약물상호작용 발생 가능성 평가 방법 제시</li> </ul>

### 3. 총괄 국내·외 기술개발 현황

#### 3.1 국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황

##### 3.1.1 ADME, 약물상호작용 연구방법 및 자료분석

(1) Conventional ADME 방법을 이용한 한약(생약)제제의 약물동태 및 약물상호작용 연구

###### 1) 흡수(Absorption)

- 한약(생약)제제의 흡수를 평가하기 위한 방법으로는 aqueous solubility (logS), lipophilicity (logP), Caco<sub>2</sub> passive permeability, MDCK cell을 이용한 장관막 투과도 시험, Calcein-AM assay를 이용한 약물수송체시험 등이 있다. (그림 6, 7)

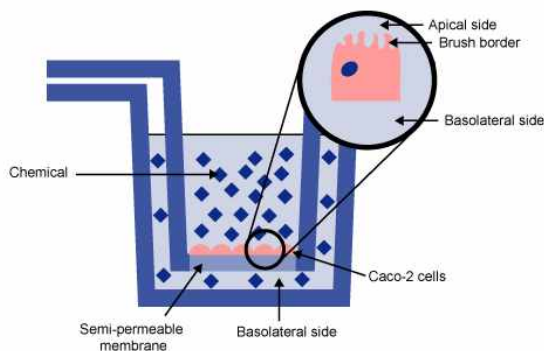


그림 6 Caco-2 cell passive permeability 실험 모식도

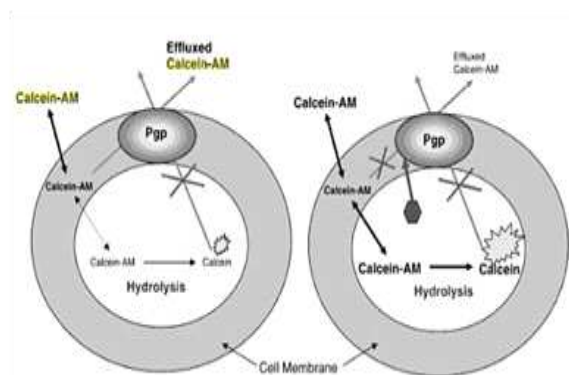


그림 7 Calcein-AM assay를 이용한 약물 수송체시험

###### 2) 분포 (Distribution)

- 한약(생약)제제의 조직 분포를 평가하기 위하여 한약(생약)의 유효성분 및 지표성분을 이용하여 각 장기 (kidney, liver, brain, BBB 등)의 농도를 측정하는 방법 및 protein binding test가 있다.

###### 3) 대사 (Metabolism)

- 한약(생약)제제의 대사를 평가하기 위하여 기존의 의약품의 대사를 평가하기 위한 방법인 CYP activity, MDR activity 등이 있다.

###### 4) 약물상호작용 (drug-drug interaction) based on CYP metabolism assay

- 의약품의 약물상호작용을 평가하기 위해서 적용하는 분석 방법인 CYP cocktail assay등을 한약(생약)제제에 대하여 적용하여 약물상호작용을 평가하는 방법이 많이 사용되며 본 방법에 의한 약물상호작용이 많이 보고되어 있다. (그림 8)

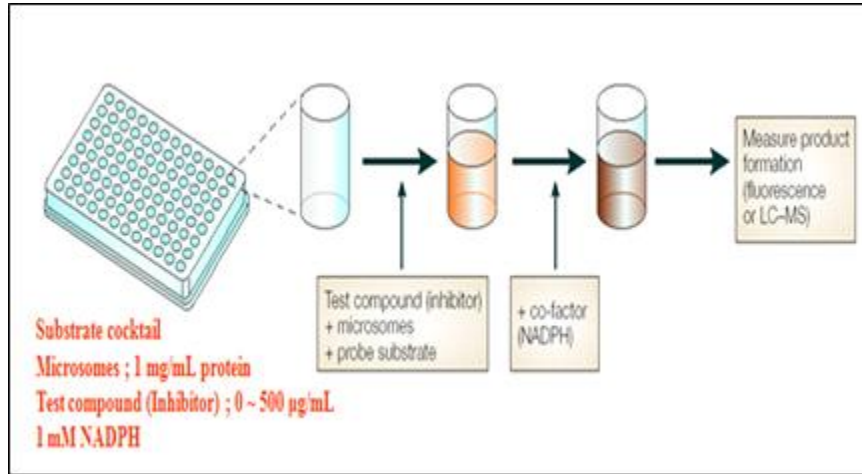


그림 8 CYP cocktail assay를 통한 약물상호작용 평가 방법

(2) 한약(생약)제제의 특성을 고려한 새로운 개념의 ADME 및 약물상호작용 연구 방법

- 한약(생약)제제의 특성상 ADME 시험의 수행이 어려운 실정이지만 한약(생약)제제의 안전하고 유효한 사용을 위해서는 ADME 평가가 필요하다는 보고가 계속되고 있다. 따라서 한약(생약)제제의 특성을 고려하며 효율적으로 ADME 및 약물동태를 평가할 수 있는 방법이 소개되고 있다.
- 선행연구를 통하여 조사한 한약(생약)제제 대상 최신 ADME 연구 방법은 systemic pharmacology, poly-pharmacokinetics, reverse-pharmacokinetics 이며 약물상호작용 평가 방법은 Deconvoluting herb-drug interactions이다.

1) Systemic pharmacology

- 한약(생약)제제의 경우 한 가지 성분이 약효를 발휘하는 것이 아니라 여러 가지 성분이 여러 표적장기 및 분자와 반응하여 최적의 약효를 발휘한다는 것은 널리 알려진 사실이다. 이러한 한약(생약)제제의 특성을 이용하여 생화학, 약리학, informatics 등을 고려한 네트워크 기반 systemic investigational method인 systemic pharmacology가 각광받고 있다. (그림 9)
- 시스템 약리학은 약물의 표적 및 효과에 대하여 약물동태/약물동력과 시스템 생물학을 결

합한 새로운 학문으로 데이터베이스에서 얻은 다양한 자료의 네트워크 분석을 통하여 약물의 기전에 대한 이해를 돕는 역할을 한다.

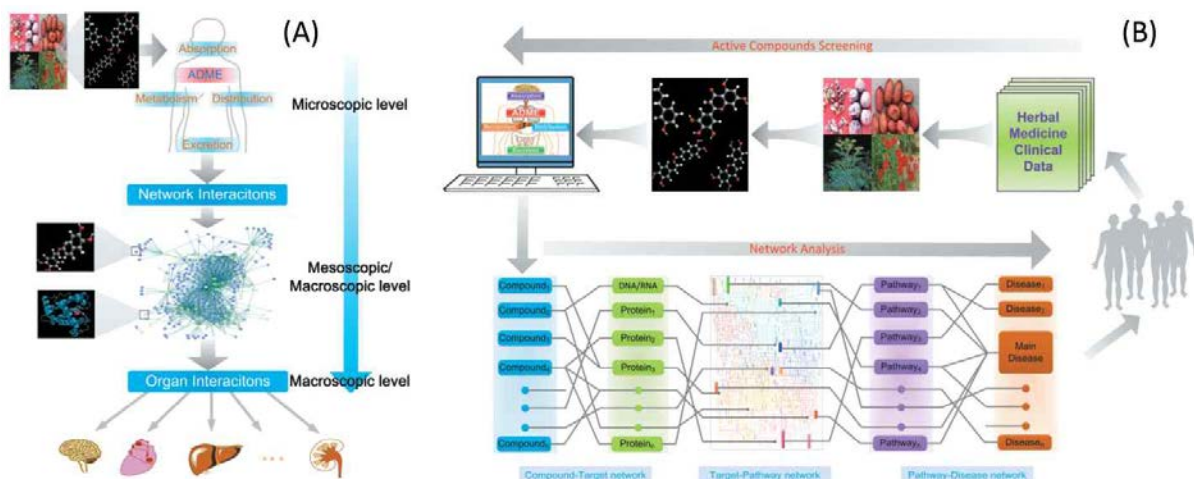


그림 9 시스템 약리학의 모식도. (A) 한약(생약)제제의 경우 수십가지 화합물이 체내에서 ADME로 인한 상호작용을 받으며 Network interaction을 구성한다. 각각의 화합물은 protein (target) 및 pathway와 상호작용하여 각 장기에 작용하게 된다. 약리학에 있어 이러한 계 (Systems)의 개념을 도입한 것이 시스템 약리학이다. (B) 시스템 약리학을 위한 연구 방법은 1)Database를 통하여 목표하는 질병에 효과 있는 화합물을 검색한다. 2)화합물의 ADME 및 물리화학적 성질분석하여 약물개발 가능한 물질을 도출한다. 3)질병에 대한 화합물-단백질-반응경로 network와 도출된 물질의 적합도를 평가한다.

- 한편, Haiyu Xu et al은 systems pharmacology의 한 예시로서, 대장염에 사용하는 Dragon's blood의 ADME 예측을 소개하였다. 이 예측 방법은 약물의 분자 정보 및 대사 정보를 기반으로 하여 ADME 및 작용 기전을 예측하는 방법이다.(그림 10)<sup>12)</sup>
- 위의 예시는 Dragon's blood (DB) 내에 포함되어 있는 다양한 성분의 구조를 바탕으로 여러 가지 데이터베이스와 모델링을 적극 활용하여 DB의 유효성분, 작용기전, ADME 등을 예측하였다. 구체적인 방법은 다음과 같다.
  - ✓ Dragon's blood 내 포함 성분 정보: DB내 포함 성분에 대한 정보를 얻기 위하여 해당 시료를 용매에 녹인 후 여과하여 LC-MS/MS system을 이용하여 retention time, m/z

12) Xu H, Zhang Y, Lei Y, et al., A systems biology-based approach to uncovering the molecular mechanisms underlying the effects of dragon's blood tablet in colitis, involving the integration of chemical analysis, ADME prediction, and network pharmacology. PloS One 9(7):e101432, 2014



등을 측정한다. Chemspider와 같은 herbal database 등을 이용하여 얻은 정보에 해당하는 물질을 검색할 수 있다.

- ✓ Absorption 및 Metabolism: 흡수와 대사를 예측하기 위하여 in silico passive Caco-2 absorption model과 같은 흡수 예측 모델을 이용하여 Papp 등의 파라미터 값을 예측함으로써 흡수가 잘 되는 성분을 선정할 수 있다. 또한 CYP450 system에 의한 대사체를 예측할 수 있다.
- ✓ Protein-Protein interaction: 이미 알려진 표적 장기 (target) 이외에 Human annotated and predicted protein interaction database (HAPPI)와 같은 데이터 베이스로부터 DB 투여 후 영향을 미치는 protein-protein interaction을 검색할 수 있다.
- ✓ 결론적으로 Haiyu Xu et al에서는 DB로부터 24개 성분을 분리하였고, in silico model을 통하여 체내 흡수되는 성분이 22가지라는 것과 주요 대사체가 8가지라는 것을 예측하였다. 또한, 표적 장기로 추정되는 26개의 단백질을 선정하였다. 그 결과 기존의 한약 데이터베이스보다 더 정확한 결과를 얻을 수 있었으며 in silico model을 통하여 예측한 값이 in vivo에서 잘 맞는 것을 확인할 수 있었다.
- 위와 같이 Systems pharmacology는 향상된 분석 기술과 데이터베이스를 통하여 한약(생약)물질 등과 같이 여러 가지 성분이 복합된 약물, 음식물, 건강기능식품 등에 적용할 수 있다. 또한 흡수, 대사와 같은 물질의 성질을 in silico model을 사용하여 효율적으로 예측함으로써 한약(생약)제제 연구에 적합한 연구라고 할 수 있다.

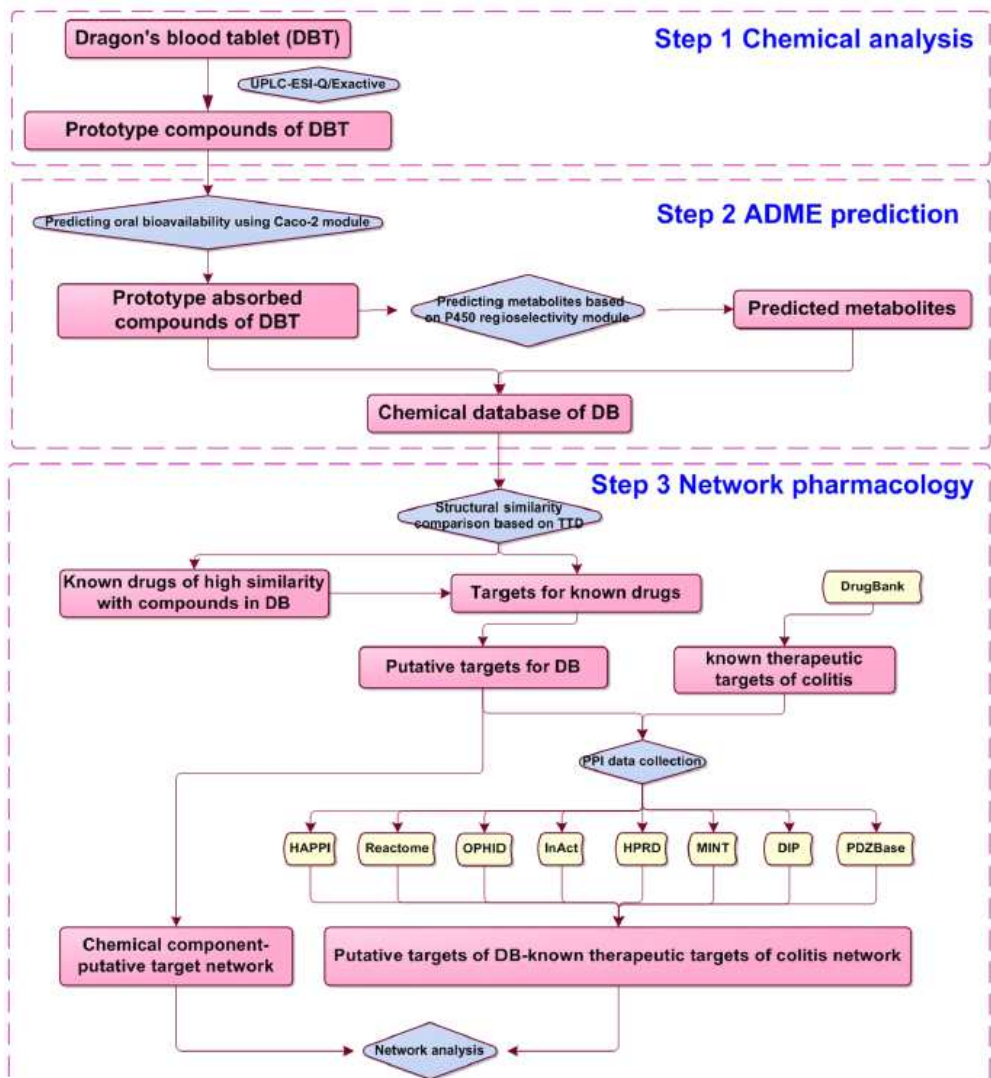


그림 10 . ADME prediction and network pharmacology method를 통한 system pharmacology연구의 schematic diagram

## 2) Poly-pharmacokinetics

- 한약(생약)제제 내에는 수십가지에 달하는 화합물이 복합되어 있으며 각각의 화합물이 target과 작용하여 최적의 효과를 나타낸다. 다수 약물동태학 (Poly-pharmacokinetics)이란 한약(생약)제제 내 이용 가능한 화합물의 모든 약물동태를 말하며 metabolomics 기술의 도입으로 적용가능하다.
- 생물 시료 내의 대사 물질 전체를 분석하는 기술인 metabolomics는 polypharmacokinetics에 있어 아주 유용한 분석 방법이다. Metabolomics를 이용한 polypharmacokinetics의 장점은 한약(생약)제제 내의 수많은 복합물을 한 번에 분석할 수 있을 뿐만 아니라 그 복합물의 대사체까지 분석할 수 있기에 in vivo pharmacokinetics를 볼 수 있다는 것과 생체 시료의 metabolome까지 분석하여 한약(생약)제제의 의한 생체의 변화도 확인할 수 있다는 것이다.

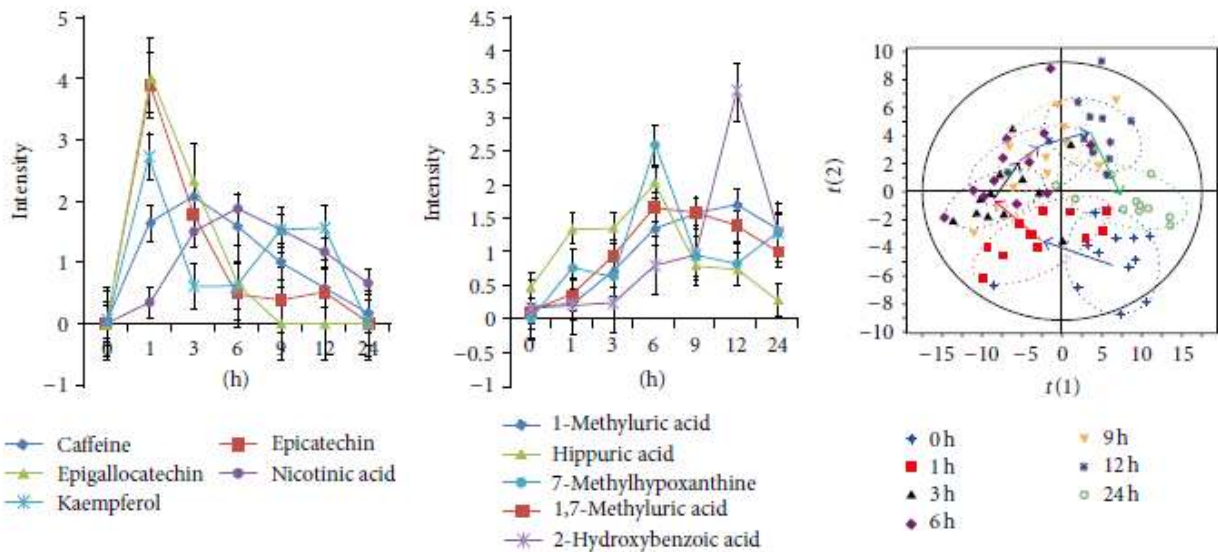


그림 11. 한약(생약)제제를 섭취한 후 측정된 뇨에서의 유효성분 및 지표성분의 시간에 따른 농도, 유효성분 및 지표성분은 흡수되는 정도, 간 및 위장관에서의 대사, 서로의 상호작용에 의하여 그 농도가 동적(dynamic)으로 달라진다.

### 3) Reverse pharmacokinetics

- 수많은 약물이 생약을 기원으로 하고 있으며 특히 1990년대에 개발된 약물의 절반은 생약을 기원으로 하고 있다. 게다가 생약은 역사적으로 임상적 사용에 대한 데이터가 축적되어 있어 multiple-component, multiple-target combinatory drugs으로 개발이 가능하다. 그러나 생약을 개발함에 있어 많은 장애물이 있으며 그 중 하나가 pharmacokinetics에 대한 이해가 충분하지 못하며 약효와의 연관성이 비교적 떨어진다는 것이다. 위와 같은 한약(생약)제제의 장애물을 극복하기 위해 새로이 소개되는 개념이 reverse pharmacokinetics이다.
- 일반적으로 약물의 ADME 특성은 약효와 직결되며 이는 곧 작용 기전에 대한 추측으로 효능을 예측하는 것과 연관이 있다고 할 수 있다. Conventional drug의 경우 단일 성분이기 때문에 ADME를 기반으로 한 기전 연구가 가능하지만, 한약(생약)의 경우는 많은 성분이 복합적으로 들어 있기 때문에 ADME를 기반으로 한 기전 연구가 어려운 경우가 많다. 그러나 한약(생약)제제는 오랜 기간 사용되어 효능, 안전성 등이 확립되어 있으며 기존의 약물 연구 방향과는 정반대로 효능을 알고 있을 경우 한약(생약)제제 내 구성 성분의 ADME 특성으로부터 작용 부위를 예측하고자 하는 것이 reverse pharmacokinetics의 개념이다. (그림 12)
- 기존의 약물 개발 방식을 이용하여 한약(생약)제제의 효능을 밝히고자 할 때 발생할 수 있는 대표적인 예시가 인삼이다. 인삼은 다양한 뇌 질환에 사용되며 ginsenosides가 활성물질이라고 생각하지만, 실제 약물동태학 연구에서 CNS내 ginsenosides는 미량이 발견되었다. 이는 인삼이 뇌 질환에 사용하지만 그 활성물질은 ginsenosides가 아닐 수 있으며 어떠한 다른 현상에 의하여 뇌질환을 치료하는 작용을 나타낸다고 생각할 수 있다. 이러한 현상을 reverse pharmacokinetics의 관점에서 바라보면 말초신경계와 중추신경계의 상호작용에서 찾을 수 있다. Ginsenoside Rg1의 말초신경 복구 효과에 의하여 말초 신경계와 중추신경계가 균형을 이루며 중추신경계에까지 영향을 미치는 것이다. 이와 같이 reverse pharmacokinetics concept를 이용하여 작용기전 및 작용부위를 파악할 수 있다.

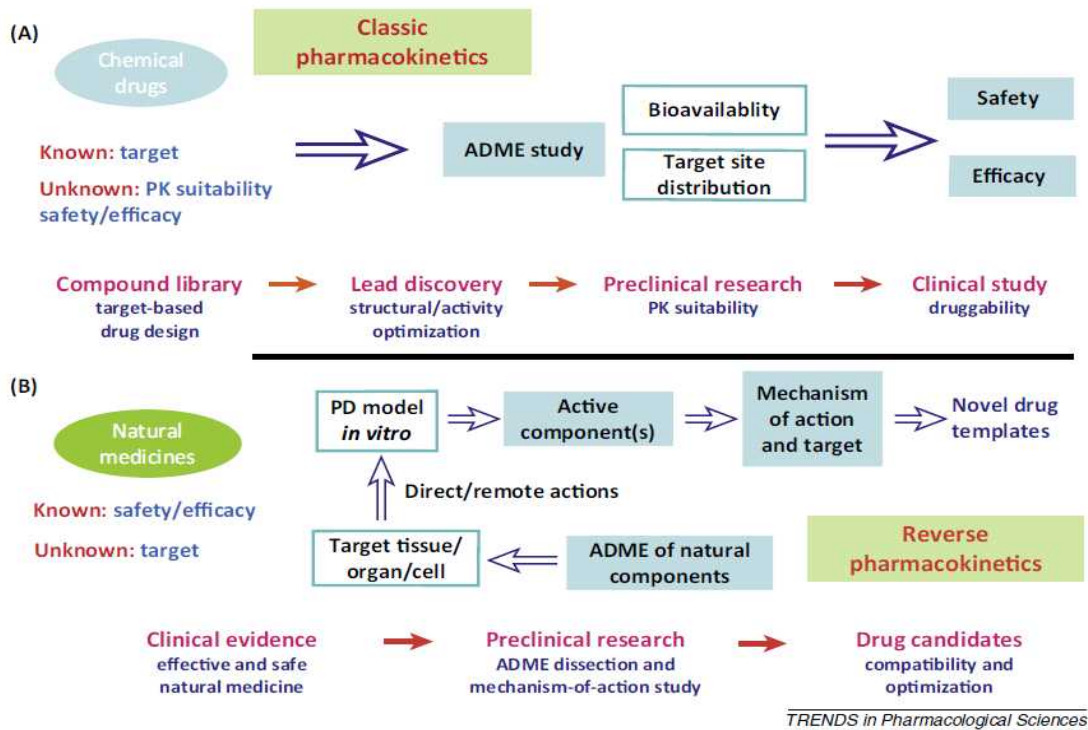


그림 12 Reverse pharmacokinetics 관점에서 본 생약 제제의 target identification (A) Target-defined drug candidate는 약물 개발 가능성을 평가하는데 있어 target으로의 효율적인 분포와 상호작용이 필수 전제 조건이다. 만약, 약물의 대사와 약물동태학 (DMPK)이 바람직하지 않을 경우 이 약물 후보는 없어지며 DMPK가 바람직한 약물로 변경될 것이다. (B) 약효의 target이 명확하지 않은 생약 제제에서 reverse pharmacokinetics가 제안된다. 이 과정에서 DMPK 정보가 생약의 target을 찾는 데 도움을 줄 수 있다. 이로 인해 관련 있는 생리학적 모델을 선택하여 작용기전 확립, target identification 등을 가능하게 할 수 있다.

- 즉, Reverse pharmacokinetics는 한약(생약)제제의 약물동태연구를 수행하는데 있어 생길 수 있는 장애물을 극복하기 위하여 기존의 방법을 거꾸로 생각하는 것이다. 하지만, 실제로 적용하기에는 아직까지 극복해야 할 장애물이 많다.

#### 4) Deconvoluting herb-drug interactions

- 최근 한약의 수요가 높아짐에 따라 약물 상호작용에 대한 우려도 함께 증가하고 있다. 약물 상호작용을 평가하는데 있어 phytochemical의 물리화학적 성질이 중요하며 관련 연구가 오랜 기간 이루어져 왔다. 지난 10년간 Chinese herbal constituents database (CHCD) 및 Comprehensive herbal medicine information system for cancer (CHMIS-C), Traditional chinese medicine information database (TCM-ID) 등의 데이터베이스가 만들어졌으며 약물 상호작용을 평가하는데 있어 유용하게 사용 될 수 있다. 대표적인 방법으로 deconvoluting herb-drug interaction을 들 수 있으며 그림 13와 같은 방법으로 수행한다.<sup>13)</sup>
- 기존에 만들어진 데이터베이스인 CHMIS-C, TCM-ID 및 Bensky's metera medica에서 한약(생약)제제의 구성생약 및 각 구성 생약의 성분을 확인한다. Structure data file을 생성하여 GeneGo MetaDrug's database에서 구조의 유사성을 판단한다. 구조의 유사성이 95% 아래의 새로운 구조의 구성물질의 평가방법은 추가 연구가 필요하게 되며, 구조 유사성이 95%~100%인 물질들은 Quantitative structure activity relationship (QSAR) modeling을 수행한다. QSAR model을 통해 한약(생약)제제의 target site를 확보하게 되고, 구성 물질이 각각 작용하는 target의 종류에 따라, 사람에서 약물과 한약(생약)제제의 상호작용 가능성을 평가할 수 있다.

---

13) Elena Chan, Marisela Tan, Gianni Xin et al., Interactions between traditional chinese medicines and Western therapeutics, Current Opinion in Drug Discovery & development 13(1):50-65 2010

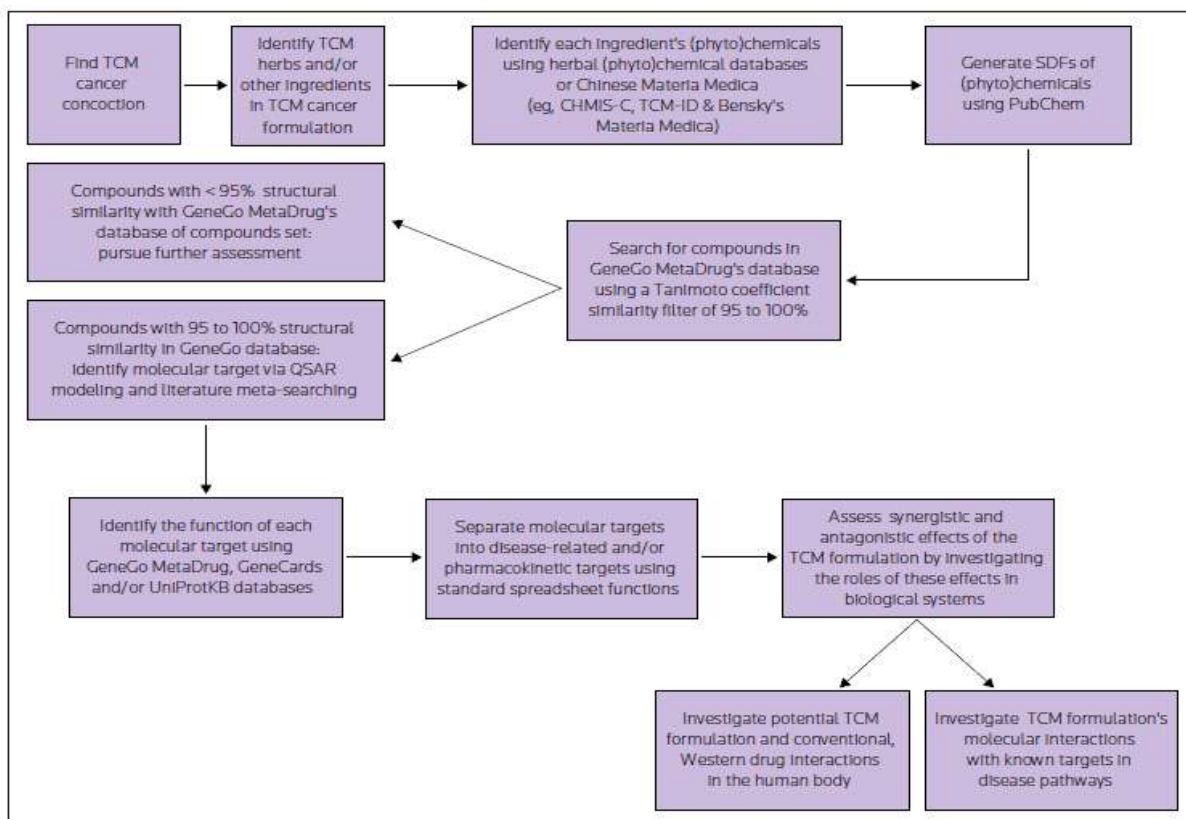


그림 13. 한약(생약)제제의 상호작용 예측을 위한 연구 방법의 예시

### 3.1.2 국내외 임상약리시험의 연구 방법

- 한약(생약)제제의 경우 오랜 기간 임상적으로 사용되어온 사용 경험 때문에 안전성, 유효성이 비교적 확립이 되어 있다는 믿음이 지배적이다. 따라서 그동안 임상약리시험이 없이도 약물사용이 가능하였지만, 최근 한약(생약)의 수요가 증가하고 있고 그에 따른 안전성에 대한 관심이 높아짐에 따라 체계적이고 과학적인 임상약리시험 방법이 필수인 실정이다.

#### (1) 한약(생약)제제의 임상시험 실시 현황

- 한약(생약)제제에 대한 관심이 증가하고 있으며 임상시험 수행이 증가하고 있다. 이는, 전세계적으로, 한약(생약)제제의 안전성 및 약효를 평가하기 위한 임상시험의 수행이 최근 경향임을 암시한다고 할 수 있다.

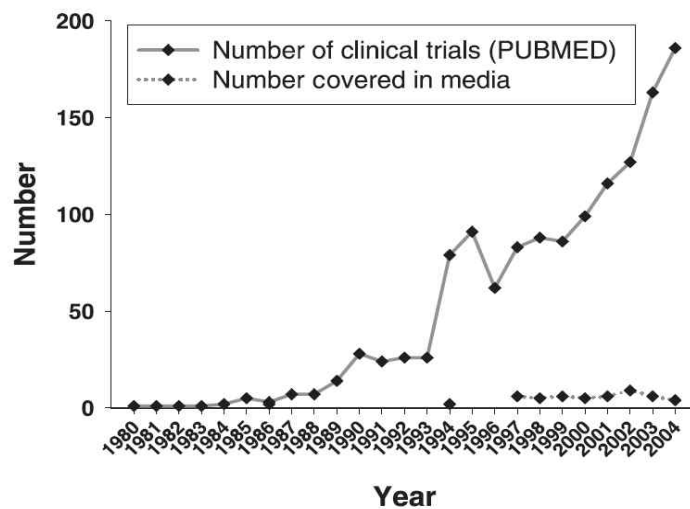


그림 14 PUBMED에서 'herbal', 'clinical trial'을 키워드로 하여 검색된 논문 개수.

#### (2) 한약(생약)제제의 임상시험 예시

- 국외의 한약(생약)제제의 임상시험 수행의 예시를 확인하기 위하여 EMA에서 승인된 herbal medicinal product를 조사하여 승인받은 임상시험을 정리하고자 한다. EMA에서 승인된 herbal medicinal products는 약 181개 이며 이 중 임상약리시험을 수행한 항목에 대하여 생약명, 적응증, 임상약리시험을 통하여 측정하고자 한 항목에 대하여 조사하여 정리하고자 한다. 다음은 선행연구를 통하여 조사 및 정리한 항목이다.



표 5 EMA에서 herbal medicinal product로 승인받은 약물 중 일부의 임상시험 내용 및 결과

생약라틴명	기원	일반명	적응증	정량한 물질	시험디자인	시험 결과												
Oenotherae biennis oleum	Oenothera biennis L.; Oenothera lamarckiana L.	Evening Primrose Oil	Atopic eczema	Gamma linoleic acid	-	<p>Pharmacokinetic</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cmax (µg/mL)</th> <th>tmax (hr)</th> <th>AUC (µg/mL*hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AM</td> <td>22.6</td> <td>4.4</td> <td>119</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>20.7</td> <td>2.7</td> <td>155.1</td> </tr> </tbody> </table>		Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC (µg/mL*hr)	AM	22.6	4.4	119	PM	20.7	2.7	155.1
	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC (µg/mL*hr)															
AM	22.6	4.4	119															
PM	20.7	2.7	155.1															
Ginseng radix	Panax ginseng C. A. Meyer.	Ginseng	General weakness	ginsenoside Rg1, Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re	Randomized, Open-label, Single and multiple dose study	<p>Pharmacokinetic</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cmax (mg/L)</th> <th>tmax (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ginsenoside Rd</td> <td>2.8 ~ 19.3</td> <td>17.7-19.3</td> </tr> <tr> <td>Ginsenoside Rg1</td> <td></td> <td>2.09</td> </tr> </tbody> </table>		Cmax (mg/L)	tmax (hr)	Ginsenoside Rd	2.8 ~ 19.3	17.7-19.3	Ginsenoside Rg1		2.09			
	Cmax (mg/L)	tmax (hr)																
Ginsenoside Rd	2.8 ~ 19.3	17.7-19.3																
Ginsenoside Rg1		2.09																
Uvae ursi folium	Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.	Bearberry Leaf	treatment of urinary tract disorders	hydroquinone/Arbutin(hydroquinone)	Open, randomised, two-way crossover study	Metabolism was faster												
Eleutherococci radix	Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim.	Eleutherococcus	tonic for invigoration in fatigue	eleutheroside		CYP2D6, 3A4에 영향 없음												
Hyperici herba	Hypericum perforatum L.	St. John's Wort	Various effect	Hypericin, pseudohypericin, hyperforin, Quercetin, Isorhamnetin	Placebo controlled, double blind study, randomized	<p>Pharmacokinetic of hyperforin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose</th> <th>AUC (ng/L*h)</th> <th>tmax (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300mg</td> <td>1336</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>600mg</td> <td>2215</td> <td>3.6</td> </tr> </tbody> </table>	Dose	AUC (ng/L*h)	tmax (hr)	300mg	1336	2.8	600mg	2215	3.6			
Dose	AUC (ng/L*h)	tmax (hr)																
300mg	1336	2.8																
600mg	2215	3.6																

#### 4. 총괄연구개발과정에서 수집한 국외과학기술정보

- 총괄연구개발과정에서 한약(생약)과 관련하여 FDA의 허가 규정 가이드라인, EMA의 허가 규정, 일본의 허가 규정 등의 규정 및 가이드라인은 연구 결과 부분에 수록하였으며, 한약(생약)의 국외 약물동태 연구 현황 및 방법 부분 역시 결과부분에 자세히 수록하였음.

## 제2장 총괄연구개발과제의 내용 및 방법

- 한약(생약)제제의 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구는 3가지의 목표를 통하여 약물동태연구 및 약물상호작용 연구 도입의 배경 및 도입 방안에 대하여 연구하였으며, 각 목표와 목표별 연구 내용의 간략한 내용은 아래와 같다.

### 목표 1. 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황 및 자료 분석

주된 연구 내용: 문헌 조사를 통한 한약(생약)제제 약물동태 최신 연구 경향 조사 및 자료 분석

연구 방법: FDA, EMA, 대한민국약전(KP), 대한민국약전외한약(생약)규격집 (KHP)에 수록된 한약(생약), 추출물 및 그 제제 등의 문헌 연구 여부 및 그 내용을 조사하고 분석하여 microsoft Excel에 데이터베이스 형태로 정리함.

연구의 의의: 국내에서 사용하는 한약(생약) 및 외국(미국, 유럽 등)에서 사용하는 한약(생약)의 문헌조사를 통해 약물동태연구 현황에 대하여 최초로 조사 및 분석하였고, 이를 데이터베이스 형태로 제작하여, 추후 한약(생약) 약물동태 연구에 참고자료로 사용하는 등의 활용을 기대할 수 있음.

### 목표 2. 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안

주된 연구 내용: FDA, EMA, 일본, 중국의 허가 규정을 조사 및 분석하고 사례를 평가하여 우리나라 규정의 국제적 조화 여부를 확인함. 또한 식약처의 의약품 약물동태 시험 가이드라인을 기반으로 하고, FDA, EMA, health Canada 등의 의약품 약물동태 시험 가이드라인 등을 참고로 하여 한약(생약)제제 약물동태시험에 대한 표준 절차를 제시함과 동시에 약물동태 시험 도입의 로드맵을 제시함.

연구방법: FDA허가 규정 ‘guidance for industry - botanical drug products’, EMA의 허가 규정 ‘Directive 2004/24/EC의 핵심내용을 정리하고 일본 및 중국의 허가 관련 규정에 대한 리뷰 문헌을 조사하여 정리함. 또한 식약처에서 발행한 ‘의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인 (2012)’, ‘임상약리시험 지침 건강한 성인 대상 (2011)’의 내용을 기본으로 하고, FDA ‘Nonclinical safety studies for the Conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals (2013)’, ‘pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies (1995)’ 등의 가이드라인을 참고하여 표준절차를 제시하였다.

연구의 의의: 미국, 유럽, 일본, 중국 등의 한약(생약) 허가 절차를 조사하고, 우리나라의 규정과 비교함으로써 규정의 국제적 조화를 살펴볼 수 있었으며, 의약품의 약물동태 연구 가이드라인을 바탕으로 하여 한약(생약)의 약물동태 연구 표준절차를 제시하

고, 도입과정을 로드맵으로 제시함으로써 한약(생약) 약물동태 연구 도입의 기본틀을 마련함.

### 목표 3. 한약(생약)제제의 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안

주된 연구 내용: FDA, EMA, 식약처 등의 의약품 약물상호작용 가이드라인 등을 바탕으로 하여 한약(생약)의 약물상호작용 연구 가이드라인(안)을 제시하여 안전성 문제 발생 가능성 평가 방법을 제시하고, 이미 연구된 한약(생약)의 약물상호작용 문헌 정보를 조사하여 정리함으로써 약물상호작용의 사전 검토 방안을 제시하였음.

연구 방법: FDA의 'Guidance for industry: Drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012)'를 기본틀로 하고, EMA의 'Guideline on the investigation of drug interactions (2012)', Health Canada의 'Drug-drug interaction (2000)'의 내용을 참고하여 한약(생약)의 약물상호작용 연구 가이드라인(안)을 작성하였음. 또한, Pubmed, google scholar, NDSL 등의 문헌 데이터베이스에서 기원식물명, drug-drug interaction을 검색어로 하여 문헌 조사를 수행하였으며, 이미 연구된 한약(생약)의 약물상호작용 정보를 정리하여 리스트화 하였음.

연구의 의의: 한약(생약)의 약물상호작용 가이드라인(안)을 제시함으로써, 안전성 문제 발생 가능성을 평가할 수 있는 방안을 마련하였고, 이와 같은 가이드라인(안)에 따라 연구된 정보는 이후 한약(생약)의 라벨링 정보에 기입하는 등의 방법으로 활용할 수 있을 것으로 보임. 또한 문헌 조사를 통한 한약(생약)의 약물상호작용 리스트의 경우 대국민 홍보 자료로 활용함으로써 한약(생약)과 의약품의 약물상호작용을 사전 예방할 수 있을 것으로 보임.

- 위에 설명한 본 연구의 목표는 아래에 모식도로 간단히 표시하였다. (그림 15)

## 한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구

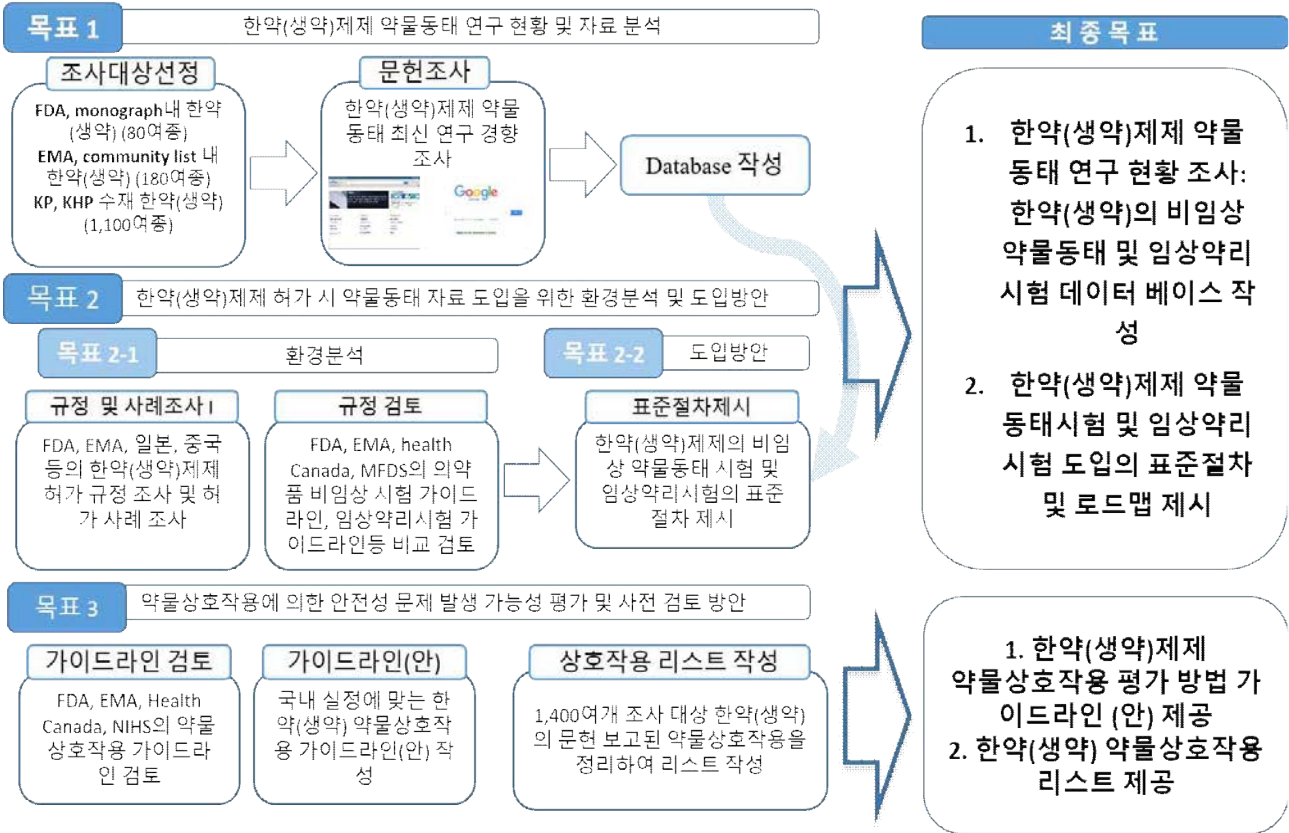


그림 15 한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구의 연구내용 및 연구방법 모식도

## 1. 국내외 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황과 분석 방법 및 내용

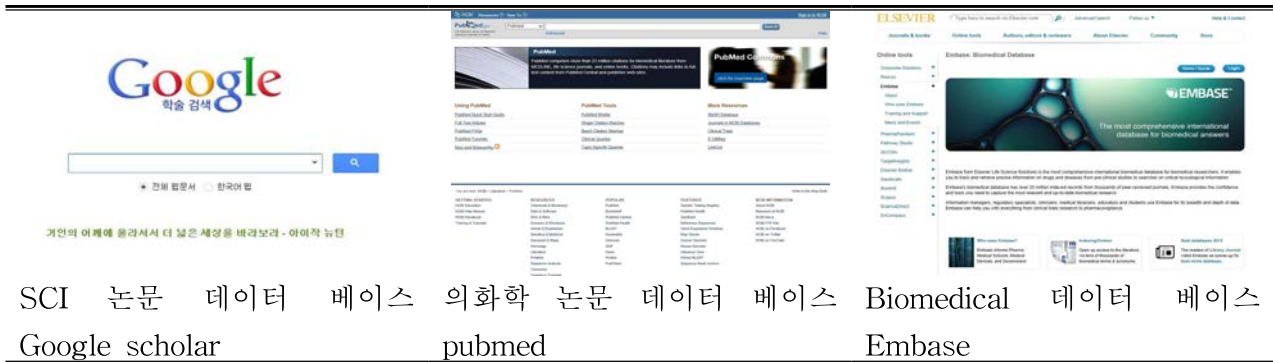
### 1.1 한약(생약)제제 조사 대상 선정

- 약물동태 연구 현황을 파악하기 위하여 문헌조사 대상 약물을 선정하였다. 한약(생약)을 선정하기 위하여 고려한 국가는 미국, 유럽, 대한민국이었으며, 각 국 고유의 한약(생약)리스트를 검색하여 선정하였다.
- 국내의 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황을 조사하기 위한 조사 대상 약물로는 **대한민국 약전** (식품의약품안전처고시 제2014-194호, 2014.12.5., 전부개정, 이하 대한약전 혹은 KP)의 의약품각조 제 2부에 수록되어 있는 한약(생약)제제 약 268종과 **대한민국약전외한약(생약)규격집** (식품의약품안전처 고시 제2014-173호 (2014.10.17., 개정), 이하 생규집 혹은 KHP)의 의약품 각조 제 1부~제3부에 수록되어 있는 한약(생약), 추출물 및 그 제제 약 868종을 대상으로 하였다.
- 해외 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황을 조사하기 위한 조사 대상 약물로는 **FDA의 OTC ingredient list (2010)**에 있는 1,600 여개의 ingredient 중 **한약(생약) 80여종**을 선정하였다. **EMA의 한약(생약)위원회** (Committee on herbal medicinal products, HMPC)에서 수행한 assessment 결과 리스트인 **community list**내 수재 **한약(생약) 180여 종**을 선정하였다.
- 국내외 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황을 분석하기 위하여 조사한 대상은 약 1,400여종이었으며, 모든 한약(생약)에 대하여 약물동태연구 유무 및 그 방법에 대하여 조사하였다.

### 1.2 한약(생약)제제 약물동태 연구 현황 조사 방법

- 위에서 선정된 한약(생약)의 약물동태 연구 현황을 조사하기 위하여 문헌검색을 수행하였다. 주된 문헌 검색 database는 Pubmed, google scholar, Medline 등 이었다.

표 9 문헌검색에 사용하는 주요 논문 database



- 한약(생약)의 약물동태 관련 문헌을 검색하기 위하여 사용한 주된 keyword는 pharmacokinetics, absorption, caco-2, distribution, metabolism, microsomes, hepatocyte, excretion, drug-drug interaction 등 이었다.
- 약물동태 관련 문헌을 검색한 후 원문을 확인할 수 있으면 원문을, 초록만 확인할 수 있으면 초록을 확인하여 연구 방법에 관한 정보 및 실험 결과 정보를 최대한 추출하였으며, 추출한 정보는 MS office excel file에 저장하여 데이터베이스 형태로 만들었다. 데이터 베이스 정리에 사용한 약물동태 시험 정보는 아래 표에 정리하였다.

표 10 한약(생약)의 비임상 약물동태 및 임상약리시험 데이터베이스에 사용한 항목 정리

항목명	설명	예시	비고
<b>비임상 약물동태</b>			
기원생약명	한약(생약)의 기원식물의 라틴명을 기재	<i>Schisandra Chinensis</i>	
라틴명	한약(생약)의 라틴명 기재	<i>Schisandrae Fructus</i>	라틴명에서 사용 부위를 알 수 있음
영문명	한약(생약)의 영문명 기재	Schisandra Fruit	
한글명	한약(생약)의 한글명 기재	오미자	
사용동물종	약물동태 시험에 사용한 동물을 기재	SD-rat	
투여경로	투여 경로를 기재	Oral, IV	
투여성분	투여한 성분을 기재	Hexane-soluble extract, magnolol 등	생약추출물을 투여한 경우, 성분을 추출하여 투여한 경우 등 다양한 경우가 있음
투여용량	투여한 용량을 기재	20 mg/kg aconitine 0.086	
추출물 내 성분 함량	추출물 투여시 추출물 내 분석 성분의 함량을 기재	mg/g mesaconitine 0.84 mg/g	
분석성분	분석 성분을 기재	Aconitine, mesaconitine	
분석 방법	분석 방법을 기재	HPLC, LC-MS/MS	
LOQ	분석 방법의 최저 정량치를 기재	1 ng/mL	
Cmax	혈중 최고 농도를 기재	312 ng/mL	
Tmax	혈중 최고 농도 도달 시간을 기재	0.25 hr	
AUC	혈중농도곡선하면적을 기재	1242 ng*hr/mL	
T <sub>1/2</sub>	반감기를 기재	8 hr	
k <sub>el</sub>	소실속도 상수를 기재	0.534 hr <sup>-1</sup>	
Clearance	청소율을 기재	10.3 L/hr	
Vd	분포용적을 기재	0.23 L/kg	
흡수측정파라미터	흡수를 나타내는 파라미터를 기재	생체이용률 F = 12%	
in vitro 흡수 시험	in vitro 흡수 시험을 수행한 경우 실험 모델, cell 등 실험을 대표할 수 있는 값을 기재	Caco-2, MDCK	
단백결합시험	단백결합시험 수행 유무 기재	단백결합시험	
조직분포시험	조직분포 시험 수행 유무 기재	조직분포시험	
Metabolism 연구에 사용한 matrix	Metabolism 연구에 사용한 matrix 기재	human liver microsome	
CYP induction 시험	CYP induction 시험 수행 시 해당 isoform을 기재	CYP1B1	
CYP inhibition 시험	CYP inhibition 시험 수행 시 해당 isoform을 기재	CYP2E1	



in vitro 배설 시험	in vitro 배설시험을 수행한 경우 시험을 대표할 수 있는 cell, model 등을 기재	p-gp 시험
노배설율	배설 시험 결과 중 노 배설율을 기재	노배설 12%
변배설율	배설 시험 결과 중 변 배설율을 기재	변배설 1% 미만
유즙분비유무	유즙분비유무 기재	유즙분비됨
약물상호작용 시험여부	약물상호작용시험 유무 기재	약물상호작용시험
상호작용약물	상호작용 대상 약물 기재	Buspirione
상호작용약물 용량	상호작용 대상 약물의 용량 기재	20 mg/kg
상호작용발생 여부	상호작용 발생 유무 기재	상호작용 있음, CYP3A 억제 가능성.
문헌	참고문헌을 기재	Kim et al (2010) 문헌 리스트 따로 작성

### 임상약리시험

Trial 종류	임상시험의 단계를 기재	1상
피험자정보_N 수	피험자 수를 기재	36명
투여경로	투여경로를 기재	경구투여
용량 및 용법	투여 한약(생약)의 용량 및 용법을 기재	Scutellariae radix powder 5.2 g, 1회 투여
상호작용약물 종류 및 용량	상호작용 시험을 수행하였을 경우 대상이 되는 약물과 용량을 기재	Theophylline, 200 mg
주출물 내 성분 함량	투여한 한약(생약)내 분석성분 함량을 기재	5%, 0.2 mg/g
분석성분	분석성분을 기재	Baicalein
분석방법	분석방법을 기재	HPLC
부작용	부작용 모니터링 여부 및 발생한 부작용 기재	부작용 모니터링 함, 두통, 미열
Cmax	혈중 최고 농도를 기재	312 ng/mL
Tmax	혈중 최고 농도 도달 시간을 기재	0.25 hr
AUC	혈중농도곡선하면적을 기재	1242 ng*hr/mL
T <sub>1/2</sub>	반감기를 기재	8 hr
k <sub>el</sub>	소실속도 상수를 기재	0.534 hr <sup>-1</sup>
Clearance	청소율을 기재	10.3 L/hr
Vd	분포용적을 기재	0.23 L/kg
약리학 시험 여부	약리학 시험을 수행한 경우 종류를 기재	
생약의 주 효과	약리학 시험을 수행한 경우 확인하고자 한 효과를 기재	

- 데이터베이스를 만드는 과정에서 데이터베이스의 구조를 추가하거나 변경해야 할 경우가 있었으며, 그 경우 아래 알고리즘에 따라 문헌을 조사하고 분석하였다.

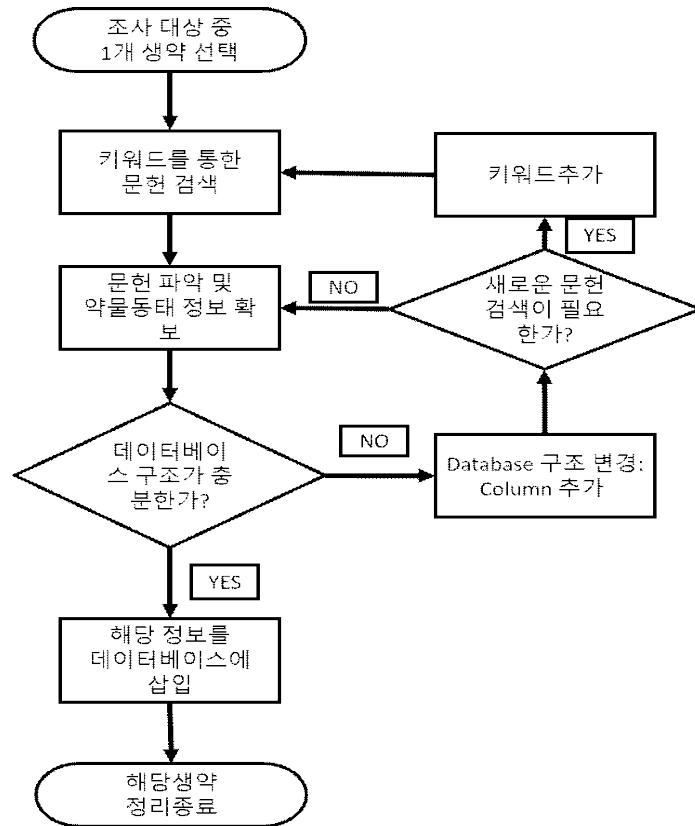


그림 19 데이터베이스 작성 및 변경을 위한 알고리즘

- 조사 대상 중 1개의 생약을 선택하여 pubmed 등의 논문 database를 활용, 문헌을 검색하였다. 검색한 문헌 중 제목, 및 초록을 읽고 약물동태학 관련 논문인지 아닌지 여부를 판단하여 문헌을 선택하였다. 선택한 문헌을 자세히 읽고 추출할 수 있는 약물동태 정보를 확보한 후 데이터 베이스 구조를 살펴 추출한 정보를 충분히 기입할 수 있다면 데이터베이스 내에 해당 생약의 약물동태 정보를 추가한 후 정리를 종료하였다. 만약 데이터베이스 구조가 불충분하다면, 데이터베이스 내에 열을 추가하거나 일부 구조를 변경하였고, 이에 따라 새로운 문헌 검색이 필요하거나 키워드를 추가할 필요가 있으면 앞서 수행한 생약에 대하여 문헌 검색 및 약물동태 정보 추출을 다시 수행하였다.
- 문헌 검색 후 표 16에 해당하는 정보를 찾아 기입하였으며 그 과정에서 그림 23의 알고리즘을 이용하여 약 1,400여개의 한약(생약)의 문헌검색을 수행하였고, 주요 정보를 추출하여 데이터베이스로 작성하였다. 데이터베이스의 구체적인 형태는 아래에 작성하였다.

### 1. 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태

#### (1) 동물실험 및 분석정보

표 11 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (동물실험 및 분석정보)

No.	기원생약명	생약라틴명	생약영문명	생약한글명	동물실험정보							
					사용동물종	투여경로	투여성분	투여용량	추출물 내 성분 함량	분석성분	분석방법	LOQ

#### (2) 주요 파라미터 정보

표 12 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (주요파라미터)

No.	기원생약명	생약라틴명	생약영문명	생약한글명	주요 파라미터							
					Cmax	Tmax	AUC	T <sub>1/2</sub>	k <sub>el</sub>	Clearance	Vd	문헌

#### (3) 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 정보

표 13 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (흡수, 분포, 대사, 배설시험 정보)

No.	기원생약명	생약라틴명	생약영문명	생약한글명	Absorption			Distribution			Metabolism				Excretion		
					흡수측정파라미터	in vitro 실험	문헌	단백결합시험	조직분포시험	문헌	사용matrix	CYP induction 시험	CYP inhibition 시험	문헌	in vitro 배설 시험	노배설율	변배설율

(4) 약물상호작용 정보

표 14 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (약물상호작용)

No.	기원생약명	생약라틴명	생약영문명	생약한글명	약물상호작용시험 여부	약물상호작용			문헌
						상호작용약물	상호작용약물용량	상호작용발생여부	

(5) 참고문헌

표 15 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (참고문헌)

표기	논문명	저자	저널	권(호)	페이지	년도

## 2. 임상약리시험 데이터베이스 형태

### (1) 임상약리시험의 기본정보

표 16 한약(생약)의 임상약리시험 데이터 베이스 형태 (임상약리시험의 기본정보)

No.	기원식물 명	생약라틴 명	생약영문 명	생약한글 명	Trial 종류	시험자정 보_N수	투여경로	제형	투여생약 의 용량 및 용법	상호작용 약물 및 용량	추출물 내 성분함량	분석성분	분석방법
-----	-----------	-----------	-----------	-----------	-------------	--------------	------	----	----------------------	--------------------	---------------	------	------

### (2) 주요 파라미터 및 기타 정보

표 17 한약(생약)의 비임상 약물동태 데이터 베이스 형태 (주요파라미터 및 약물상호작용 정보)

No.	기원식물 명	생약라틴 명	생약영문 명	생약한글 명	부작 용 monit oring	약물 상호 작용 발생 여부	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	k <sub>el</sub>	Clear ance	Vd	약력 학시 험여 부	생약 의 주 효과	문헌
-----	-----------	-----------	-----------	-----------	---------------------------	----------------------------	------	------	-----	------	-----------------	---------------	----	---------------------	-----------------	----

## 2. 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안 방법 및 내용

### 2.1. 해외 각국의 한약(생약)제제 허가 요건으로 비임상 약물동태시험 및 임상약리시험에 대한 규정, 사례, 평가 조사 방법 및 내용

#### 2.1.1 국내외 한약(생약)제제 허가 요건 조사 방법 및 내용

##### (1) 국내외 한약(생약)제제 허가 요건 조사를 위한 문헌 선정

- 의약선진국에 해당하는 미국(FDA), 유럽(EMA), 일본(후생노동성)의 한약(생약)제제 허가 규정에 대하여 검토하고, 비임상 약물동태시험 및 임상약리시험에 대한 규정, 가이드라인 등을 검토하였다. 그 외의 국가는 접근 가능한 자료가 있을 경우 정리하였다. 주로 검토한 자료의 목록은 아래 표로 나타내었다.

표 21 한약(생약)제제의 허가 관련 규정 조사를 위해 참고한 문헌 목록

---

#### 한약(생약)제제 허가 요건 관련 규정 및 자료

1. FDA, Guidance for industry-botanical drug products (2004)
  2. EMA, Directive 2004/24/EC (2004)
  3. Hikoichiro et al., Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan, Journal of Ethnopharmacology (2014)
  4. Tai-Ping Fan et al., Future development of global regulations of Chinese herbal products
  5. 2014 바이오의약품 동향분석 보고서 (천연물의약품 글로벌진출 전략보고서), 한국바이오경제연구센터 (2014)
-

- FDA에서 2004년에 발간한 'Guidance for industry - botanical drug products'*는 한약(생약)의 허가를 받을 때 필요한 자료 및 그 절차에 대한 권장사항을 자세하게 설명한 가이드라인이다. 본 가이드라인은 OTC monograph에 내의 한약(생약) 및 신약으로서의 한약(생약)이 판매허가를 받기 위해 필요한 자료 및 절차에 대하여 서술하고 있다. 본 가이드라인의 목차는 아래 표에 나타내었으며, 주로 참고한 부분은 IV. Marketing a botanical drug under an OTC drug monograph, V. Marketing a botanical drug under an NDA, IX. INDS for phase 3 clinical studies of all botanical products의 Nonclinical safety assessment 등이었다.

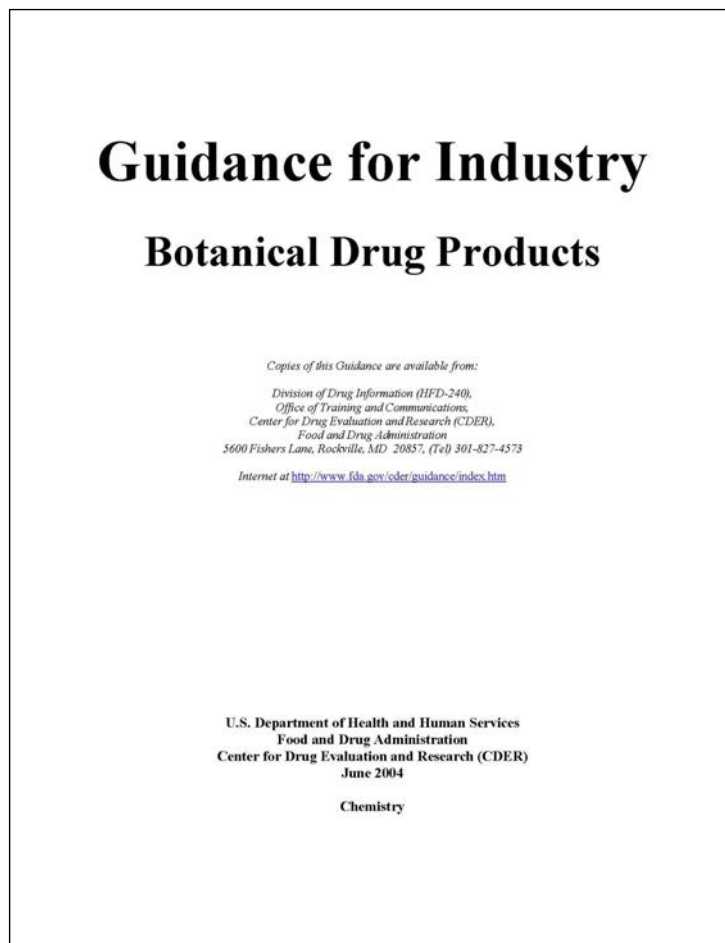


그림 20 FDA에서 2004년에 발행한 Guidance for industry, botanical drug products의 표지. 본 가이드라인에서는 미국에서 한약(생약)의 허가를 받을 때 필요한 자료 및 그 절차에 관한 권장사항을 자세하게 설명하고 있다.

표 22 FDA에서 발행한 ‘Guidance for industry – botanical drug products (2004)’의 목차. 본 가이드라인에는 한약(생약)의 의약품 허가와 관련한 제출자료 등에 대하여 자세히 서술되어 있으며 본 연구를 위하여 주로 참고한 부분은 한약(생약)의 약물동태와 관련이 있는 부분으로 밑줄 및 이탤릭체로 표시하였다.

---

---

**I. INTRODUCTION**

**II. BACKGROUND**

**III. GENERAL REGULATORY APPROACHES**

A. Marketing Under OTC Drug Monograph Versus Approved NDA

B. CMC Information for Botanical Drug Products

C. CMC and Toxicology Information to Support Initial Studies

D. Applicability of Combination Drug

**IV. MARKETING A BOTANICAL DRUG UNDER AN OTC DRUG MONOGRAPH**

**V. MARKETING A BOTANICAL DRUG UNDER AN NDA**

**VI. INDS FOR BOTANICAL DRUGS**

A. IND Information for Different Categories of Botanicals

B. Basic Format for INDS

**VII. INDS FOR PHASE 1 AND PHASE 2 CLINICAL STUDIES OF LAWFULLY MARKETED BOTANICAL PRODUCTS WITHOUT SAFETY CONCERNS**

A. Description of Product and Documentation of Human Use

B. Chemistry, Manufacturing, and Controls

C. Pharmacology/Toxicology Information

D. Bioavailability

E. Clinical Considerations

**VIII. INDS FOR PHASE 1 AND PHASE 2 CLINICAL STUDIES FOR NONMARKETED BOTANICAL PRODUCTS AND PRODUCTS WITH KNOWN SAFETY CONCERNS**

A. Description of Product and Documentation of Human Use

B. Chemistry, Manufacturing, and Controls

C. Nonclinical Safety Assessment

D. Bioavailability

E. Clinical Considerations

**IX. INDS FOR PHASE 3 CLINICAL STUDIES OF ALL BOTANICAL PRODUCTS**

A. Description of Product and Documentation of Human Experience

B. Chemistry, Manufacturing, and Controls

C. Nonclinical Safety Assessment

D. Bioavailability and Clinical Pharmacology

E. Clinical Considerations

---

---



- *EMA에서 발간한 'Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the council of 32 March 2004 amending, as regard traditional herbal medicinal products, directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for humans'*는 사람에게 사용하는 의약품에 대한 규정인 2001/83/EC 부분에서 한약(생약)부분을 발췌하여 따로 정리한 규정이다. 본 규정에서는 Traditional herbal medicinal product, herbal medicinal product, herbal substances, herbal preparations 등 한약(생약)과 관련한 용어의 정의 및 한약(생약)의 경우에 따른 허가 절차 (simplified registration procedure, authorisation of herbal medicinal products) 등 한약(생약)과 관련된 내용을 포함하고 있다.

<p>30.4.2004 <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">EN</span> Official Journal of the European Union L 136/85</p> <p style="text-align: center;"><b>DIRECTIVE 2004/24/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL</b> of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use</p> <p>THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,</p> <p>Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,</p> <p>Having regard to the proposal from the Commission (1),</p> <p>Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee (2),</p> <p>Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty (3),</p> <p>Whereas</p> <p>(1) Directive 2001/83/EC (4) requires that applications for authorisation to place a medicinal product on the market have to be accompanied by a dossier containing particulars and documents relating in particular to the results of physico-chemical, biological or microbiological tests as well as pharmacological and toxicological tests and clinical trials carried out on the product and thus proving its quality, safety and efficacy.</p> <p>(2) Where the applicant can demonstrate by detailed references to published scientific literature that the constituent or the constituents of the medicinal product has or have a well-established medicinal use with recognised efficacy and an acceptable level of safety within the meaning of Directive 2001/83/EC, he/she should not be required to provide the results of pre-clinical tests or the results of clinical trials.</p> <p>(3) A significant number of medicinal products, despite their long tradition, do not fulfil the requirements of a well-established medicinal use with recognised efficacy</p> <p>(4) OJ C 126 E, 28.5.2002, p. 263. (5) OJ C 61, 14.3.2003, p. 9. (6) Opinion of the European Parliament of 21 November 2002 (OJ C 25 E, 29.12.2004, p. 222); Council Common Position of 4 November 2003 (OJ C 303 E, 16.12.2003), p. 52; Position of the European Parliament of 17 December 2003 (not yet published in the Official Journal) and Council Decision of 11 March 2004. (7) OJ L 311, 28.11.2001, p. 67; Directive as last amended by Commission Directive 2003/63/EC (OJ L 159, 27.6.2003), p. 46.</p>	<p>and an acceptable level of safety and are not eligible for a marketing authorisation. To maintain these products on the market, the Member States have enacted differing procedures and provisions. The differences that currently exist between the provisions laid down in the Member States may hinder trade in traditional medicinal products within the Community and lead to discrimination and distortion of competition between manufacturers of these products. They may also have an impact on the protection of public health since the necessary guarantees of quality, safety and efficacy are not always provided at present.</p> <p>(4) Having regard to the particular characteristics of these medicinal products, especially their long tradition, it is desirable to provide a special, simplified registration procedure for certain traditional medicinal products. However, this simplified procedure should be used only where no marketing authorisation can be obtained pursuant to Directive 2001/83/EC in particular because of a lack of sufficient scientific literature demonstrating a well-established medicinal use with recognised efficacy and an acceptable level of safety. It should likewise not apply to homopathic medicinal products eligible for marketing authorisation or for registration under Directive 2001/83/EC.</p> <p>(5) The long tradition of the medicinal product makes it possible to reduce the need for clinical trials, in so far as the efficacy of the medicinal product is plausible on the basis of long-standing use and experience. Pre-clinical tests do not seem necessary, where the medicinal product on the basis of the information on its traditional use proves not to be harmful in specified conditions of use. However, even a long tradition does not exclude the possibility that there may be concerns with regard to the product's safety, and therefore the competent authorities should be entitled to ask for all data necessary for assessing the safety. The quality aspect of the medicinal product is independent of its traditional use so that no derogation should be made with regard to the necessary physico-chemical, biological and microbiological tests. Products should comply with quality standards in relevant European Pharmacopoeia monographs or those in the pharmacopoeia of a Member State.</p> <p>(6) The vast majority of medicinal products with a sufficiently long and coherent tradition are based on herbal substances. It therefore seems appropriate to limit the scope of the simplified registration in a first step to traditional herbal medicinal products.</p>
--	---

그림 21 Directive 2004/24/EC의 첫페이지. 위 규정은 사람에게 사용하는 의약품에 대한 규정인 2001/83/EC에서 한약(생약)에 해당하는 부분을 발췌한 것이며, 한약(생약)의 허가 절차에 관한 규정적인 정보가 포함되어 있다.

- 일본 및 중국의 경우 규정이 일본어 및 중국어로 되어 있는 관계로 리뷰 논문을 참고하였다. 일본 규정의 경우 Hikoichiro Maegawa 등의 ‘Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan (2014)’과 Hiroshi Saito의 ‘Regulation of herbal medicines in Japan (2000)’을 참고하였으며, 중국 규정의 경우 Tai-Ping Fan 등의 ‘Future development of global regulations of Chinese herbal products (2012)’를 참고하였다.
- Hikoichiro Maegawa 등이 보고한 문헌은 일본의 한약(생약)과 관련한 규정의 역사, 한약(생약) 허가를 위해 필요한 자료, 일본 한약(생약)의 현황 등에 대하여 소개하고 있다. 위 문헌에 따르면 일본에서는 일반의약품으로 구매할 수 있는 한약(생약)이 다수 존재하며 1970년대 일본 내부 조사에 따라 210종의 일반의약품으로 사용할 수 있는 한약(생약)을 정하였으며 2008년에 이를 개정하여 294개 품목으로 증가시켰다. 추가적으로 서양에서 유래한 한약(생약)의 허가 적용 가이드라인에 대하여 소개하고 있다.

표 23 Hikoichiro Maegawa et al. 이 보고한 ‘Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan’의 초록 내용.

---

**Article: Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan**

**Author: Hikoichiro Maegawa, Takatochi Nakamura, Kazuyuki Saito**

**Journal: Journal of Ethnopharmacology 158 (2014):511-515**

Abstracts

Kampo medicines are the main traditional herbal medicines in Japan and are classified as pharmaceuticals. They are based on ancient Chinese medicine and have evolved to the Japanese original style over a long period of time. Ethical Kampo formulations are prescribed in general practice by physician under the National Health Insurance reimbursement system. Over-the-counter (OTC) Kampo formulations can be purchased and used for self-medication in primary health care settings. Kampo medicines have a substantial role in the Japanese healthcare system. In the early 1970s, “The internal Assignments of the Review for Approval of OTC Kampo Products”, known as “210 OTC Kampo Formulae”, was published by the Ministry of Health and Welfare (currently the Ministry of Health, Labour and Welfare). In 2008, “210 OTC Kampo Formulae” was revised and presented as “The Approval Standards for OTC Kampo Products” and now 294 Kampo formulae are listed in the standards. These products have had wide spread usage in Japan. Crude drugs and Kampo extracts have been listed in The Japanese Pharmacopoeia. Both the Approval Standards and The Quality Standards play a key role in regulation of Kampo products. “Application Guideline for Western Traditional Herbal Medicines as OTC Drugs” was published in 2007. Other Ethnopharmaceuticals mostly from Europe could be approved as OTC drugs in Japan.

---

- Hiroshi Satio가 보고한 문헌은, 일본 한약(생약)의 역사와 허가 규정에 대하여 소개하고 있다. 일본에서의 한약(생약)은 중국을 기원으로 하는 것이 있고, 유럽, 남동아시아에서 유래한 것이 있다. 1960년대 중국, 유럽 등을 기원으로 하는 한약(생약) 때문에 혼잡했던 의약계는 1970년대에 이르러 표준 한방 처방 210종을 선정함으로써 안정화되었으며, 17,000여종의 한약(생약)이 처방용으로 분류되어 있고, 16,000개의 한약(생약) 생산품목이 허가되어 있는 상황이다.

---

**Article: Regulation of Herbal Medicines in Japan****Author: Hiroshi Saito****Journal: Pharmacological Research 41(5) (2000)****Abstracts**

In Japan, two overlapping types of traditional herbal medicines coexisted for centuries. The first one was the traditional Japanese and Chinese medicine. These medical systems were damaged by the first Medical Care Law in 1874 that proclaimed the abrogation of traditional Japanese medicine. The second type of herbal medicine used in Japan originated in Europe and south-east Asia and became popular after the law in 1874 was announced. Some of those products are still used today as prescription drugs. Although the renaissance of the traditional medicines has been on the rise since approximately 1960, the confusion and decline of the traditional Japanese medicines was further strengthened by introduction of dietary supplements. Regulation of herbal medicines, except 'Kampo' formulas is the same as the approval for both prescription and OTC drugs. Typical characteristics of the Japanese herbal medicines is the existence of Japanese traditional medicines, 'Kampo' formulas and combinations of the traditional medicines with vitamins and pharmaceuticals. Regulation of quality standards of those herbal products was established in Japanese Pharmacopoeia for more than 90% of them.

---

- Tai-Ping Fan 등이 보고한 문헌에서는 traditional Chinese medicine (TCM)의 각국 규정에 대하여 비교분석하였으며, 대상 국가는 Europe, China, Africa, Australia, Brazil, Canada, Japan, Russia, South Korea, The United states 이었다. 각국의 규정적인 정보를 요약하여 소개하고 있으며, 일부 한약(생약)의 사례도 제시하고 있다.

---

**Article: Future development of Global regulations of Chinese herbal products**

**Author: Tai-Ping Fan, Greer Deal, Hoi-Lun Koo et al**

**Journal: Journal of Ethnopharmacology 140 (2012):568-586**

Abstracts

Ethnopharmacological relevance: GP-TCM is the first EU-funded Coordination Action consortium dedicated to traditional Chinese medicine (TCM) research. One of the key deliverables of the Work Package 7 in GPTCM was to investigate information of the existing requirements for registration of TCM products listed by global regulatory bodies. The paper aims to collate data and draw comparison of these regulations. Case studies are also presented to illustrate the problems involved in registering TCM products in different regions worldwide. Materials and methods: A collaborative network task force was established during the early stage of the GP-TCM project and operated through exchanges, teleconferences and focused discussions at annual meetings. The task force involved coordinators, academics who are actively involved with R&D of Chinese herbal medicines, experts on monographic standards of Chinese materia medica, representatives from regulatory agencies, experts from industries in marketing Chinese medicines/herbal medicines and natural products. The co-ordinators took turns to chair teleconferences, led discussions on specific issues at AGM discussion sessions, at joint workshops with other work-packages such as WP1 (quality issues), WP3 (toxicology issues) and WP6 (clinical trial issues). Collectively the authors were responsible for collating discussion outcomes and updating written information.

---

(2) 해외 한약(생약)제제 허가 사례 조사

- FDA, EMA 등의 선진국의 규정 조사에 이어, 해당 규정에 따라 허가 받은 한약(생약) 제제에 대하여 조사하였다. FDA에서 식물에서 유래된 단일성분이 아닌 추출물 상태의 천연물의약품으로 가장 먼저 허가 받은 의약품은 Veregen이었고, 두 번째로 판매 허가를 받은 품목은 Fulyzaq이었다. Veregen은 음부 사마귀 치료에 사용되는 연고제로서, Fulyzaq은 HIV 감염 환자의 설사에 사용하는 경구제제이었다. EMA에서는 한약(생약)의원회 (HMPC, Committee for herbal medicinal product)에서 리뷰를 통하여 일부 사용을 인정하는 한약(생약)이 있고, FDA에서와 같이 일부 추출물을 의약품으로서 개발한 예시로는 다발성 경화증의 경직을 치료하는데 사용하는 Sativex를 선정하였다.

표 26 해외 한약(생약)제제 허가 사례 조사 선정 대상, 왼쪽부터 *Cannabis Sativa*에서 유래하였으며 다발성경화증 환자의 경직을 치료하는데 사용되는 Sativex<sup>®</sup>, *Camellia Sinensis*에서 유래하였으며 음부 사마귀 치료에 사용되는 연고제제인 Veregen<sup>®</sup>, 마지막으로, *Croton lecheri*라는 식물에서 유래하였으며 HIV 감염환자의 설사 치료에 사용되는 Fulyzaq<sup>®</sup>



Sativex<sup>®</sup> (Oromucosal spray)

Veregen<sup>®</sup> (Ointment)

Fulyzaq<sup>®</sup> (Tablet)

- 위에서 선정한 세 가지 한약(생약)에 대하여 google 등의 검색 엔진을 통해 허가 관련 자료, insert paper 자료, 문헌 자료 등을 검색하였으며, 약물동태시험과 관련된 내용을 정리하였다.

표 27 Sativex, Fulyzaq의 허가 관련 자료 등을 검색하여 정리한 자료의 format

---

제품명

제품 정보

1. 상품명 :
2. 개발회사 :
3. 기원 :
4. 활성 물질 :
5. 적응증 :

비임상 약물동태 자료

1. 흡수 :
2. 분포 :
3. 대사 :
4. 배설 :
5. 약물상호작용 :
6. 독성 :

임상약리자료

1. 약물동태
    - (1) 흡수 :
    - (2) 분포 :
    - (3) 대사 :
    - (4) 배설 :
    - (5) 상호작용 :
-

## 2.2. 한약(생약)제제 허가 시 약물동태시험 및 임상약리시험 도입 방안 작성 방법 및 내용

### (1) 약물동태시험 및 임상약리시험 표준절차 제시 방법 및 내용

- 해외 각 국의 의약품에 대한 비임상 약물동태 및 임상약리시험 가이드라인 및 국내의 의약품에 대한 비임상 약물동태 및 임상약리시험 가이드라인, 한약(생약)의 비임상시험 가이드라인 등을 검토하고, 최신 약물동태 연구 현황 자료를 참고하여 한약(생약)의 약물동태시험 및 임상약리시험의 표준절차를 제시하였다. 참고한 문헌의 목록은 아래와 같으며 각 목록별 참고한 내용의 원문을 함께 작성하였다.
- 식품의약품안전처에서는 의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인을 2012년에 발간한 바 있다. 본 가이드라인은 임상시험 수행과 품목허가를 뒷받침하기 위해 권장되는 비임상시험에 대한 국제적 기준을 권고하고 조화를 촉진하는데 있으며, 동물 및 기타 의약품 개발 자원의 불필요한 사용을 피하고자 하는 것이 주목적이다. 가이드라인은 약리시험, 독성동태 및 약동학시험, 급성독성시험, 반복투여독성시험, 사람에서의 초회용량 추정, 탐색적 임상시험, 국소내성시험 등, 비임상시험의 권장사항을 제시하고 있으며 주로 참고한 내용은 독성동태 및 약동학시험 부분으로 발췌하여 아래 표에 작성하였다.

표 28 ‘의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인 (식품의약품안전처, 2012) 중 독성동태 및 약동학 시험 부분 발췌 내용

---

### 1. 의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인 (한국, KFDA, 2012)

#### • 독성동태 및 약동학시험

동물 및 사람에 대한 시험관내 대사 및 혈장단백 결합자료와 반복투여 독성시험에 사용된 동물중에서의 전신 노출자료(참고문헌 7)는 임상시험이 시작되기 전에 평가되어야 한다. 시험 중에서 약동학(PK)에 대한 심층정보(예: 흡수, 분포, 대사, 배설)와 잠재적인 약물 상호작용과 연관된 시험관내 생화학적 정보는 다수의 피험자에게 노출시키거나 장기간 투약을 수행하기 전에(일반적으로 3상 이전에) 입수 가능해야 한다. 이러한 자료는 사람과 동물의 대사체를 비교하고 어떠한 추가적인 시험이 필요한지를 결정하는데 사용될 수 있다. 사람 대사체의 비임상적 특성규명은 그 대사체가 총 약물 관련 노출량의 10%보다 더 많거나 독성 시험에서 관찰된 최대 노출량보다 사람에서의 수치가 유의하게 높을 경우에 한해 요구된다. 그러한 연구는 임상 3상을 뒷받침 하기 위해서 수행되어야 한다. 일일 투여용량이 10mg 미만인 약물의 경우에는 약물과 관련된 많은 분획들이 시험에 적절하게 사용될 수 있다. 몇몇 대사체는(예: 대부분의 글루타치온 포합체) 독성학적 우려가 없고 시험을 요구하지 않는다. 우려의 원인이 확인된 대사체의(예: 독특한 사람 대사체) 비임상적 특성규명은 사례별로 검토되어야 한다.

---

- FDA에서는 1997년에 ‘Guidance for Industry - M3 Nonclinical Safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals’를 발표하여 의약품의 임상시험을 수행하기 위한 비임상 시험의 권장사항을 제시한바 있다. 본 가이드라인 중 약물동태 연구와 관련 있는 부분은 Toxicokinetics and pharmacokinetic studies이며 그 내용은 위에 제시한 식약처의 가이드라인과 크게 다르지 않다.

---

## **2. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (FDA, 1997)**

### **• Toxicokinetic and Pharmacokinetic Studies**

In vitro metabolic and plasma protein binding data for animals and humans and systemic exposure data (ICH S3A, Ref. 7) in the species used for repeated-dose toxicity studies generally should be evaluated before initiating human clinical trials. Further information on pharmacokinetics (PK) (e.g., absorption, distribution, metabolism and excretion) in test species and in vitro biochemical information relevant to potential drug interactions should be available before exposing large numbers of human subjects or treating for long duration (generally before if any additional testing is warranted).

Nonclinical characterization of a human metabolite(s) is only warranted when that metabolite(s) is observed at exposures greater than 10 percent of total drug-related exposure and at significantly greater levels in humans than the maximum exposure seen in the toxicity studies. Such studies should be conducted to support phase 3 clinical trials. For drugs for which the daily administered dose is <10 mg, greater fractions of the drug related material might be more appropriate triggers for testing. Some metabolites are not of toxicological concern (e.g., most glutathione conjugates) and do not warrant testing. The nonclinical characterization of metabolites with an identified cause for concern (e.g., a unique human metabolite) should be considered on a case-by-case basis.

---



- EMA에서는 의약품개발과 관련한 가이드라인을 세부적으로 분리하여 발표하였으며 그 중 약물동태연구와 관련이 있는 가이드라인으로는 1995년에 발행한 ‘Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies (ICH S3A)’와 ‘Pharmacokinetics: Repeated Dose Tissue Distribution Studies (ICH S3B)’가 있다. 둘 중 약물동태 연구와 직접적으로 관련이 있는 가이드라인은 후자로서 조직 분포와 관련한 약물동태의 권장사항을 제시하고 있다.

---

---

### **3. Pharmacokinetics: Repeated Dose Tissue Distribution Studies (Europe ,European Medicines Agency, 1995)**

- SUMMARY

Tissue distribution studies are an important component in the non-clinical kinetics programme. For most compounds, it is expected that single dose tissue distribution studies with sufficient sensitivity and specificity will provide an adequate assessment of tissue distribution and the potential for accumulation. Thus, repeated dose tissue distribution studies should not be required uniformly for all compounds and should only be conducted when appropriate data cannot be derived from other sources. Repeated dose studies may be appropriate under certain circumstances based on the data from single dose tissue distribution studies, toxicity and toxicokinetic studies. The studies may be most appropriate for compounds which have an apparently long half life, incomplete elimination or unanticipated organ toxicity. The design and timing of repeated dose tissue distribution studies should be determined on a case-by-case basis.

---

---

- 호주에서는 2014년에 Guidance 23: Nonclinical studies - Previously ARGPM appendix 23 을 발행하였다. 이 가이드라인은 호주에서 처방의약품을 등록하고자 할 때 제시하는 국제 공통 문서 (Common Technical Document)의 제 4항 (Module 4)의 제출을 돕기 위해 제작 한 것이며 European guideline에 추가적으로 고려해야 할 사항에 대하여 정리한 가이드라인 이다.

#### **4. Guidance 23: Nonclinical Studies (Australia, Therapeutic Goods Administration, 2014)**

##### **23.1 Additional pharmacodynamic and pharmacokinetics studies**

##### **23.1.2 pharmacokinetics**

These notes are concerned with the time course of the absorption, distribution and excretion of new medicinal products and with their metabolism in relation to their safety.

Data on the levels of substance and metabolites in blood, body fluids, organs and in the excreta can be obtained by physical, chemical or biological methods. When a labelled substance is used, the position of the label in the molecule and the specific activity of the material must be stated. Consideration should be given when selecting the position of the label to its likely metabolic fate. Attention must be given to the fact that the measured label in body fluids may not correspond to that of the unmodified substance, but may include labelled metabolites and conjugates. Attention should be given to the possibility of isotope exchange with endogenous compounds.

The animal species in these studies usually should be those used in the pharmacological and toxicological investigations. A preliminary study of kinetics and metabolism of the medicinal product in a few human subjects could provide useful information in choosing the animal species to be used in repeated dose toxicity studies.

Information should be presented on the following items:

- Absorption (fractional absorption, kinetics)
- Distribution in the principal organs and tissues and the time course in body fluids
- Blood, plasma or serum half-life
- Plasma protein binding
- Characterisation of the pattern of metabolites in excreta, and where practicable, identification of major metabolites
- Route and time course of excretion of substance and metabolites
- If biliary excretion is a major route of elimination , then the possibility of enterohepatic recycling should be investigated.

A quantitative account of the fate of the administered dose should be attempted.

To assist in the interpretation of toxicological studies, it is important to compare the exposure of the animals used in the toxicity testing with the anticipated exposure in patients under the proposed therapeutic dose regimen.

- Provide systemic exposure data for all animal species used in repeat dose, carcinogenicity and reproductive toxicity studies.
- Provide exposure data in humans at the maximum recommended dose (including, where relevant,

paediatric exposure data).

- Include tables comparing these data as part of the Nonclinical Summary or Overview
  - Ensure the exposure data, preferably obtained from the toxicity studies, includes:
    - the C<sub>max</sub> (after a single dose and at steady state) and area under the curve (AUC) data for the parent drug and all major active metabolites, and/or
    - major pharmacologically inactive metabolites of potential toxicological significance.
  - Include plasma protein binding data and assay methodology, if there are notable binding differences between nonclinical and clinical studies.
-

- 위에서 제시한 가이드라인은 한약(생약)의 비임상 약물동태 표준절차를 제시하기 위하여 참고한 문헌이며 아래는 한약(생약)의 임상약리시험의 표준절차를 제시하기 위해 사용한 문헌을 기재하였다. 한약(생약)의 임상약리시험 표준절차를 제시하기 위하여 참고한 자료는 ‘임상약리시험 지침 (건강한 성인 대상), 식약처 (2011)’, Pharmacokinetics Studies in Man, EMA (1988) ‘Note for guidance on general considerations for clinical trials (EMA, 1998) 등이었다.
- 식품의약품안전처에서는 2011년 ‘임상약리시험 지침 (건강한 성인 대상)’ 이라는 자료를 발표한 바 있다. 본 가이드라인은 임상약리시험 뿐만 아니라 생물학적 동등성 시험 등 건강한 성인을 대상으로 하는 임상시험에 대한 권장사항을 제시한 지침으로, 임상약리시험 부분에서는 시험설계, 시험모집단과 피험자 수, 치료군 배정, 시작 용량, 용량 증가, 안전성 평가, 약동학 평가 등등 다양한 부분에서 권장 사항을 제시하고 있다. 주로 참고한 부분은 약동학 평가 부분이며 부분 발췌하여 아래 표에 나타내었다.

---

## 임상약리시험 지침 (건강한 성인 대상, 2011)

### 1.10. 약동학 평가(Pharmacokinetic Evaluation)

약동학 평가는 비구획분석방법(noncompartmental analysis)으로 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 청소율(clearance), 최고혈중농도(Cmax), 최고혈중농도 도달시간 (Tmax), 분포용적 (Vd) 및 소실반감기(t1/2) 등의 약동학적인 특성을 확인하는 것이다. 약동학 파라미터의 용량선형성에 대한 평가도 포함한다. 내약성 시험에서 고용량군의 결과로부터 임상에서 과량 투여시 농도에 대한 용량 선형성을 평가할 수 있다. 각 용량마다 비교적 소수의 피험자가 참여하고 대부분의 시험 디자인에서 각 용량을 투여받는 피험자군이 독립적이므로, 피험자 간 변동으로 인해 용량 선형성에서 벗어나는 것이 관찰되지 않을 수도 있다.

반복 투여 임상시험에서는 정상상태의 약동학과 1회 투약시의 약동학을 비교함으로써 선형성 및 모약물 혹은 대사체 축적에 관한 부가적인 정보뿐만 아니라 약동학 파라미터의 차이에 관한 정보도 얻을 수 있다. 약동학적 차이가 중요한 이유는 다음과 같다:

- 약동학적 차이는 치료 반응의 전체적인 차이를 초래할 수 있다.
- 치료영역이 좁은 약물이 약동학적 차이가 클 경우, 약물 개발이 중단될 수도 있다.
- 약동학적 차이의 평가는 앞으로의 시험 설계를 최적화하기 위해서도 필요하다. 예를 들면, 원하는 통계 검정력을 얻기 위한 피험자 수를 산출하거나, 후기 2상 임상시험(Phase II b)에서 원하는 혈중 약물 농도를 얻기 위한 용량을 선택하는 경우이다.

또한 반복투여 임상시험을 통하여 약동학적 차이의 원인을 찾을 수 있다. 임상약리시험의 피험자군은 숫자가 적고 인구학적으로 서로 비슷하므로, 연령, 성, 신체 크기 등으로 인한 약동학적 차이를 확인할 수 없는 경우가 대부분이다. 그러나 비선형 약동학 혹은 포화가 가능한 초회 통과 효과, 일내 변화 (diurnal variation), 자체유도(autoinduction) 또는 유전적 다형성 등으로 인한 약동학적 차이에 관한 예비 정보를 얻을 수 있다.

용량-내약성 시험에서 발생한 이상반응에 대해서 용량-농도-독성 관계를 평가하여야 한다. 약동학 파라미터를 산출하기 위하여 정해진 일정으로 채혈하며, 이외에 이상반응이 관찰되는 시점에도 채혈할 수 있다. 이 결과로 용량 및 혈중 농도와 급성 독성 상관관계를 확인할 수 있고, 단회 또는 반복 독성을 위한 약동학-약력학 모델을 개발할 수도 있다.

---

- EMA에서는 1988년 ‘Pharmacokinetic studies in Man’ 이라는 가이드라인을 발표하였으며, 본 가이드라인은 사람에서 약동학 연구를 수행 시에 고려해야 할 점에 대하여 서술하고 있으며 구체적인 권장사항을 제안하고 있다.

---

---

### **Pharmacokinetic studies in Man, EMA, 1988**

#### **I. Pharmacokinetic factors to be studied which deal with:**

1. absorption
2. distribution
3. elimination

as well as with interactions and adverse reactions, and

#### **II. Methodology and conditions of study which deals with:**

1. choice of administration (route, dosage, dosage intervals),
  2. choice of subject (healthy volunteers, patients with relevant disorders, patients with other interfering conditions),
  3. choice of methodology (sampling and analysis, data processing and statistics).
- 
-

- EMA에서는 위에서 제시한 가이드라인 이외에 1998년 ‘Note for guidance on general consideration for clinical trials’라는 가이드라인을 발행하였으며, 본 가이드라인은 ICH의 “General consideration for clinical trials”를 기반으로 하여 작성된 것으로 1) 전 세계적으로 인정되는 의약품 개발 전반에 걸친 임상시험 수행에 관한 일반적 원리 및 관례에 대한 설명, 2) 일반적 원리의 이해에 입각한 국외 임상데이터의 평가 및 반영, 3) ICH 임상적 안전성 유효성 문서에 대한 overview 등으로 구성되어 있다. 본 가이드라인의 내용 중 임상 약리시험, 즉 임상 1상 시험에 대한 내용을 참고하였으며, 참고한 내용은 아래 표에 작성하였다.

---

---

**Note for Guidance on General considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95),  
EMA, 1998**

3.1.3.1 Phase I (Most typical kind of study: human pharmacology)

b) Pharmacokinetics

Characterisation of a drug's absorption, distribution, metabolism, and excretion continues throughout the development plan. Their preliminary characterisation is an important goal of Phase I. Pharmacokinetics may be assessed via separate studies or as a part of efficacy, safety and tolerance studies. Pharmacokinetic studies are particularly important to assess the clearance of the drug and to anticipate possible accumulation of parent drug or metabolites and potential drug-drug interactions. Some pharmacokinetic studies are commonly conducted in later phases to answer more specialised questions. For many orally administered drugs, especially modified release products, the study of food effects on bioavailability is important. Obtaining pharmacokinetic information in sub-populations such as patients with impaired elimination (renal or hepatic failure), the elderly, children, women and ethnic subgroups should be considered. Drug-drug interaction studies are important for many drugs; these are generally performed in phases beyond Phase I but studies in animals and in vitro studies of metabolism and potential interactions may lead to doing such studies earlier.

---

---

## (2) 약물동태시험 및 임상약리시험 도입 로드맵 제시 방법 및 내용

- 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 자료 제출 및 임상약리시험 도입과 관련하여 실제 도입하기 위한 로드맵을 제시하였다.
- 한약(생약)의 품목허가 신고에 관한 규정은 ‘식품의약품안전청 고시 제 2011-22호’에 의하여 ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 중 한약제제 및 생약제제와 관련된 내용과 ‘규격품대상 한약 중 목록신고에 관한 규정’을 통합하여 제정한 단일 고시이다.
- 한약(생약)의 품목허가·신고에 관한 규정에서는 흡수, 분포, 대사, 배설에 해당하는 비임상 약물동태 시험 및 사람에서의 안전성, 부작용 등을 평가하는 임상약리시험을 면제하고 있는 상황이며, 이에 따라 천연물 의약품의 개발 시 해당 자료를 제출하지 않고 있는 상황이다.
- 기존에 제출하지 않는 자료를 제출하도록 규정을 변화하기 위해서는 많은 진통이 예상되는 바이며, 따라서 약물동태시험 및 임상약리시험을 도입하기 위해서는 식품의약품안전처와 학계뿐만 아니라 제약업계를 포함하는 3자간의 소통이 반드시 필요할 것으로 보인다.
- 실제 약물동태 자료를 도입하기 위해서 가장 필요한 것은 어느 정도 수준의 자료를 제출하는가’를 결정하는 것으로 예상되며, 이에 따라 약 10여년에 걸친 3자간의 합의 및 연구를 통하여 단계적으로 약물동태시험 및 임상약리시험을 도입하도록 하는 로드맵을 제시하였다.



### 3. 한약(생약)제제의 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안 방법 및 내용

#### 3.1 한약(생약)제제의 약물상호작용 평가 가이드라인(안) 제시

- 한약(생약)제제의 안전성 문제 발생 가능성 평가 방법으로써, 실험을 통하여 약물상호작용을 평가할 수 있는 가이드라인(안)을 제시하고자 하였다.
- FDA guidance for industry: Drug interaction Studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012), EMA, Guideline on the investigation of drug interactions (2012), Health Canada, Drug-drug interaction (2000)의 가이드라인 등을 살펴보면 잠재적으로 의약품-한약(생약) 역시 의약품-의약품 상호작용 평가 가이드라인을 사용하도록 기술되어 있었다.
- 이에 대표적인 4개 국제 기관의 의약품-의약품 상호작용 평가 가이드라인을 바탕으로 약물 상호작용 평가 동향을 분석하여 국내 실정에 맞는 한약(생약)의 약물상호작용 평가 방법에 대하여 제시하였다.
- 한약(생약)제제의 약물상호작용 평가 가이드라인(안)을 작성하기 위하여 주로 참고한 자료는 FDA에서 2012년에 발간한 ‘FDA guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, implication for dosing, and labeling recommendation’ 이었다.
- FDA에서는 2012년에 ‘FDA guidance for industry: Drug interaction Studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012)’를 발표하여 in vitro와 in vivo 실험을 통해 약물의 상호작용 평가하는 방법에 대하여 제시하고 있다.

---

**Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for dosing, and Labeling Recommendations (FDA, 2012)**

The key recommendations for sponsors to consider when evaluating drug-drug interactions during drug development are listed below. The various sections of this guidance provide more details for each recommendation.

- Interactions between an investigational new drug and other drugs should be defined during 48 drug development, as part of an adequate assessment of the drug's safety and effectiveness. The objective of drug-drug interaction studies is to determine whether potential interactions between the investigational drug and other drugs exist and, if so, whether the potential for such interactions indicates the need for dosage adjustments, additional therapeutic monitoring, a contraindication to concomitant use, or other measures to mitigate risk.
  - Development of a drug should include identification of the principal routes of elimination, quantitation of the contribution by enzymes and transporters to drug disposition, and characterization of the mechanism of drug-drug interactions.
  - Sponsors who believe a complete evaluation of the potential for drug-drug interactions is not necessary for an investigational drug because of the target population and likely coadministered drugs should contact the Office of Clinical Pharmacology and the clinical division in the Office of New Drugs.
  - This guidance and its appendices include numerous decision trees intended to help sponsors determine what types of drug-drug interaction studies may be needed (see Figures 2 through 7 and Appendix Figures A-1 through A-6).
-

- FDA의 약물상호작용 가이드라인 이외에도 EMA에서 발간한 약물상호작용 가이드라인을 참고하였다. EMA에서는 2012년도에 발표한 ‘Guideline on the investigation of drug interactions’에서 약동학적 상호작용과 약력학적 상호작용을 평가하는 방법을 제시하고 있으며 herbal medicinal product와 specific food product와의 상호작용도 평가해야 할 것을 제시하고 있다.

---

## **2. Guideline on the investigation of drug interactions (EMA, 2012)**

The potential for pharmacokinetic interactions between new medicinal products and already marketed drugs should be evaluated. This applies to both effects of the medicinal product on other drugs as well as the effect of other drugs on the medicinal product. Furthermore the effect of concomitant food intake needs to be investigated. The drug-drug interaction potential is usually investigated through in vitro studies followed by in vivo studies. The results of interaction studies are used to predict a number of other interactions based on the mechanisms involved. Treatment recommendations are developed based on the clinical relevance of the interactions and the possibility to make dose adjustments or treatment monitoring. This document aims to provide recommendations on all these issues. General recommendations are also provided for herbal medicinal products.

---

### 3.2 한약(생약)제제의 문헌조사를 통한 약물상호작용 연구 결과 조사 및 정리

- 3.1에서 제시한 한약(생약)제제의 약물상호작용 평가 가이드라인(안)을 제시하는 것 이외에 약물상호작용 사전 검토 방안으로써 이미 연구되어 있는 한약(생약)의 약물상호작용 정보를 문헌 조사하는 방법을 들 수 있다.
- 이와 같은 방법은 기존에 허가받은 의약품에 대하여 추가적인 실험을 거치지 않고도 약물 상호작용이 예상되는 한약(생약) 및 의약품의 리스트를 제공함으로써 국민으로 하여금 약물 상호작용의 중요성을 상기시킬 수 있으며 나아가 국민 보건을 향상시킬 수 있는 방안이 될 것이다.
- 이와 같은 약물상호작용을 일으킬 것으로 예상되는 한약(생약)과 의약품의 조합은 주로 대사와 관련된 문헌을 조사함으로써 발견할 수 있으며, 문헌 데이터베이스를 통하여 기원식물명, metabolism, drug interaction 등의 키워드로 검색할 수 있다.
- 한약(생약)의 약물동태연구 현황 조사 시 FDA의 monograph내 80여종, EMA의 community list의 190여종, 대한민국약전 및 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 약 1,100여종의 한약(생약), 추출물 및 그 제제를 대상으로 하여 전수조사 하였다.
- 또한 본 연구팀에서 2012년도에 연구한 12182의안유653 ‘만성질환치료제의 약물상호작용 연구’ 중 3.3 만성질환치료제와 건강기능식품 병용 투여 시 약물상호작용 규명 및 복용 가이드 작성에 수록된 리스트를 기반으로 하여 본 전수조사 후 나온 결과물을 뒤에 추가하였다.
- 구체적인 작성 형태는 아래 표와 같다.

표 23 한약(생약)의 약물동태 및 약물상호작용 문헌 조사 결과, 함께 복용하면 상호작용이 나타날 수 있는 한약(생약)-의약품의 조합 및 그 작용 및 기전

생약	주의해야 할 약물		작용 및 기전
자주루드베기아 Echinacea purpurea	다음의 약물은 Echinacea purpurea과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.		
	최면진정제	Midazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소, 전신청소율(CI) 증가
	혈액응고저지제	Warfarin	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C9의 활성을 유도함으로써 약물의 청소율 증가
	다음의 약물은 Echinacea purpurea과 함께 복용 시 부작용이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.		
	해열진통제	Acetaminophen	약물을 대사시키는 glutathione을 감소시켜서 간독성 증가
마늘 Allii Bulbus	다음의 약물은 Allii Bulbus과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.		
	HIV 치료제	Saquinavir	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도시킴으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소
	다음의 약물은 Allii Bulbus과 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.		
	골격근 이완제	Chlorzoxazone	약물을 대사시키는 효소인 CYP2E1의 활성을 저해함으로써 6-hydroxychlorzoxazone/chlorzoxazone의 비율 증가
	혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용
	혈당강하제	Chlorpropamide	부가 효과로 인한 저혈당 반응

### 제3장 총괄연구개발과제의 최종결과 및 고찰

#### 1. 국내외 한약(생약)제제 약물동태연구 현황과 분석

- 국내외 한약(생약)제제의 약물동태연구 현황과 분석을 위하여 선정된 대상 한약(생약)은 대한민국약전 268종, 대한민국약전외한약(생약)규격집 868종, FDA의 OTC monograph내 수제 생약 80종, EMA의 Community list내 189종이었다.
- 총 1,400여개의 한약(생약)제제에 대하여 비임상 약물동태연구 및 임상약리시험 관련 내용 문헌 검색을 통하여 한약(생약)제제의 약물동태연구 현황을 정리하였으며 이를 데이터베이스로 구축하였다.
- 데이터베이스는 총 5개로 구성되어 있으며 각각은 FDA 한약(생약) 데이터베이스, EMA 한약(생약)데이터 베이스, 대한민국약전 한약(생약)데이터 베이스, 대한민국약전외한약(생약)규격집 중 한약(생약) 데이터베이스, 대한민국약전외한약(생약)규격집 중 추출물 및 그 제제 데이터베이스이다. 전체 데이터베이스는 보고서 뒤편에 첨부하였으며, 본 보고서에는 FDA, EMA, 대한민국약전, 대한민국약전외한약(생약)규격집으로 나누어 그 내용을 간략하게 정리하였다.

### 1.1 FDA, monograph내 수재 한약(생약) 80여종의 데이터베이스 구축 결과

(1) FDA, monograph내 수재 한약(생약) 데이터베이스의 요약

- FDA, monograph에 수재된 한약(생약)을 대상으로 문헌 조사를 수행하여 데이터베이스를 정리하였다. (표24)
- FDA 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 대상 한약(생약)의 수는 약 80종이었고, 비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수는 약 50종이었고, 조사된 문헌의 개수는 107개였다. 한편, 임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수는 약 48종이었으며 조사된 문헌의 개수는 104개이었다.
- FDA 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 이루어진 약동학연구는 12건, 흡수연구는 12건, 분포연구는 6건, 대사연구는 24건, 배설연구는 6건, 그리고 약물상호작용 연구는 6건이었다. 한편, 임상약리시험의 경우 약동학연구는 5건, 약물상호작용 연구는 12건이었다.

표 24 FDA, monograph내 수재 한약(생약)의 약물동태 연구 현황 데이터베이스 요약

FDA 한약(생약)제제 데이터베이스 현황					
대상 한약(생약)의 수	80				
비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수	50	조사한 비임상 약물동태 문헌의 수	107		
임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수	48	조사한 임상약리시험 문헌 수	104		
FDA 한약(생약)제제 비임상 약물동태 및 임상약리시험 현황					
비임상약물동태시험					
약동학연구 (PK profile)	흡수	분포	대사	배설	약물상호작용
12	12	6	24	6	6
임상약리시험					
약동학연구				약물상호작용	
5				12	

(2) FDA, monograph내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 비임상 약물동태 부분 요약

- FDA의 monograph내 한약(생약) 80종을 대상으로 한 연구 중 비임상 약물동태 연구 현황은 아래 표 25에 정리하였다.
- 동물실험정보의 경우, 사용 동물종은 rat이 17건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많이 사용한 동물종은 mouse로 2건이었다.
- 투여 경로는 경구투여(PO, per oral)가 13건으로 가장 많았고, 다음으로 정맥투여 (IV, intravenous)가 두 번째로 많이 사용되었다.
- 투여성분은 생약 내 성분중 하나를 투여한 경우 (cold compound)가 5건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많은 투여물질은 추출물로 4건이었다.
- 분석방법의 경우 High performance liquid chromatography (HPLC)가 9건으로 가장 많았고, HPLC와 mass spectrometry가 연결되어 있는 LC-MS/MS 법이 두 번째로 많았으며 5건이었다.
- 측정된 파라미터의 경우 투여한 성분의 체내 노출도를 평가할 수 있는 곡선하면적 (AUC, Area under curve)이 12건, 그리고 체내에서 배설되는 정도를 시간으로 나타낸 반감기 (T1/2, half-life)가 12건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많이 측정된 파라미터는 최대 농도 (Cmax, maximum concentration)와 최대 농도 도달 시간 (Tmax, Time to reach Cmax)으로 각각 11건이었다.
- 흡수 관련 연구의 경우 in vitro 실험으로서 Caco-2 cell 실험이 2건이 있었고, 그 외의 실험이 3건이 있었다. 또한 흡수를 나타내는 파라미터로써 생체이용률(BA, bioavailability)을 보고한 문헌이 4건, Papp (Apparent permeability)를 보고한 문헌이 1건, 그리고 흡수 속도 상수 (Absorption constant, Ka)를 보고한 문헌이 1건 이었다.
- 분포 관련 연구의 경우 단백결합시험으로 단백결합률을 보고한 문헌이 2건, 조직분포시험을 수행한 문헌이 2건이었다.
- 대사 관련 연구의 경우 CYP induction 시험은 6건이었고, CYP inhibition 시험은 19건이었으며, 위와 같은 실험을 하기 위해 사용한 matrix는 사람을 유래로 한 hepatocyte, microsome 등이 16건으로 가장 많았으며 rat 유래 matrix가 8건으로 두 번째로 많았다.



- 배설 관련 연구의 경우 배설경로 시험을 수행하여 변배설을 확인한 문헌이 3건, 뇨배설을 확인한 문헌이 3건, 유즙 분비를 확인한 문헌이 2건이었다.
- 마지막으로 약물상호작용 연구의 경우, in vitro 수준에서 수행한 경우는 0건으로 보고되었으며, in vivo 수준에서 수행한 연구는 6건이며, 연구 대상 약물은 phenobarbital, theophylline, midazolam 등이었다.

표 25 FDA, monograph내 수재 한약(생약)의 비임상 약물동태 연구 현황 정리

FDA 비임상 약물동태 연구 현황			
동물실험정보			
사용동물종	Rat (17건), Mouse (2건)		
투여경로	PO (13건), IV (7건), IP(1건),그외(1건)		
투여성분	Extracts (4건), Cold compound (5건), 그외(7건)		
분석방법	HPLC(9건), GC-MS(1건), LC-MS (5건)		
측정파라미터	Cmax (11건), Tmax(11건), AUC (12건), T1/2 (12건), Kel (4건), Clearance (8건), Vd (4건)		
	흡수		분포
파라미터	BA(4건),Papp(1건),Ka(1건)	단백결합시험	2건
in vitro실험	Caco-2 (2건), 그 외 (3건)	조직분포시험	3건
	대사		배설
사용 Matrix	사람 유래(16건), rat 유래(8건)	In vitro 실험	0건
CYP induction 시험	6건	배설경로 시험	feces(3건), Urine(3건), 유즙분비(2건)
CYP inhibition 시험	19건		
약물상호작용			
in vivo	6건, 연구대상약물: Phenobarbital, Theophylline, glycyrrhetic acid, midazolam 등		
in vitro	0건		

(3) FDA, monograph내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 임상약리시험 부분 요약

- FDA의 monograph내 한약(생약) 80종을 대상으로 한 연구 중 임상약리시험 현황은 아래 표 26에 정리하였다.
- 임상약리시험은 임상 1상 연구가 4건이 있었고, 상호작용 연구가 10건, 그리고 약물동태 연구가 1건이 있었다. 임상약리시험을 수행하기 위해 모집된 인원은 약 5~20명 정도로 다양하게 보고되었다.
- 투여경로는 경구투여가 17건으로 가장 많았으며, 투여제형은 capsule 형태가 가장 많았다.
- 분석방법은 high performance liquid chromatography (HPLC)가 12건으로 가장 많았고, high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry를 사용한 경우가 5건으로 두 번째로 많았다.
- 산출 파라미터는 최대 농도 (Cmax, maximum concentration), 최대 농도 도달 시간 (Tmax, Time to reach maximum concentration), 곡선하면적 (AUC, area under curve)가 각각 5건으로 가장 많았으며 두 번째로 많이 산출한 파라미터는 반감기 (T1/2, half-life)이었다.
- 상호작용 연구는 총 10건이 보고되었으며 상호작용 대상 약물은 midazolam, debrisoquine, 등이었다.

표 26 FDA, monograph내 수제 한약(생약)의 임상약리시험 연구 현황 정리

FDA 임상약리시험 현황			
Trial종류	1상 (4건), 상호작용 (10건), PK연구(1건)	투여경로	경구투여 (17건)
피험자수	5~20 명	투여제형	Capsule (14건) 그외(2건) 등의 제형
부작용모니터링	부작용모니터링(11건), 메스꺼움, 두통 등이 나타남.		
분석방법	HPLC (12건), LC-MS/MS (5건)	산출파라미터	Cmax (5건), Tmax (5건), AUC(5건), T1/2(4건), Kel(1건) 등
상호작용	10건	상호작용약물	Midazolam, debrisoquine 등

## 1.2 EMA, Community list내 수재 한약(생약) 179종의 데이터베이스 구축 결과

(1) EMA, Community list내 수재 한약(생약) 데이터베이스 요약

- EMA, community list에 수재된 한약(생약)을 대상으로 문헌 조사를 수행하여 데이터베이스를 정리하였다. (표 27)
- EMA 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 대상 한약(생약)의 수는 약 179종이었고, 비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수는 약 69종이었고, 조사된 문헌의 개수는 127개였다. 한편, 임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수는 약 59종이었으며 조사된 문헌의 개수는 76개이었다.
- EMA 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 이루어진 약동학연구는 37건, 흡수연구는 43건, 분포연구는 15건, 대사연구는 36건, 배설연구는 24건, 그리고 약물상호작용 연구는 22건이었다. 한편, 임상약리시험의 경우 약동학연구는 32건, 약물상호작용 연구는 29건이었다.

표 27 EMA, community list내 수재 한약(생약)의 약물동태 연구 현황 데이터베이스 요약

EMA 한약(생약)제제 데이터베이스 현황					
대상 한약(생약)의 수	179				
비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수	69	조사한 비임상 약물동태 문헌의 수	127		
임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수	59	조사한 임상약리시험 문헌 수	76		
EMA 한약(생약)제제 비임상 약물동태 및 임상약리시험 현황					
비임상약물동태시험					
약동학연구 (PK profile)	흡수	분포	대사	배설	약물상호작용
37	43	15	36	24	22
임상약리시험					
약동학연구			약물상호작용		
32			29		

(2) EMA, Community list내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 비임상 약물동태 부분 요약

- EMA의 community list내 한약(생약) 179종을 대상으로 한 연구 중 비임상 약물동태 연구 현황은 아래 표 28에 정리하였다.
- 동물실험정보의 경우, 사용 동물종은 rat이 55건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많이 사용한 동물종은 mouse로 11건이었다.
- 투여 경로는 경구투여(PO, per oral)가 49건으로 가장 많았고, 다음으로 정맥투여 (IV, intravenous)가 두 번째로 많이 사용되었으며 보고된 문헌은 22건이었다..
- 투여물질은 원생약을 각종 용매로 추출한 추출물 형태가 21건으로 가장 많았고, 생약 내 성분중 하나를 투여한 경우 (cold compound)가 15건으로 두 번째로 많았다.
- 분석방법의 경우 High performance liquid chromatography (HPLC)가 31건으로 가장 많았고, HPLC와 mass spectrometry가 연결되어 있는 LC-MS/MS 법이 두 번째로 많았으며 5건이었다.
- 측정된 파라미터의 경우 투여한 추출물 혹은 투여한 성분이 얼마나 빨리 흡수되어 최대 농도를 나타내는가를 알아볼 수 있는 파라미터인 최대 농도 도달 시간( $T_{max}$ , Time to reach maximum concentration)이 27건으로 가장 많았으며 체내에서 배설되는 정도를 시간으로 나타낸 반감기 ( $T_{1/2}$ , half-life)가 25건으로 두 번째로 많았고, 세 번째로 많이 측정된 파라미터는 최대 농도 ( $C_{max}$ , maximum concentration)로 24건이었다.
- 흡수 관련 연구의 경우 in vitro 실험으로서 Caco-2 cell 실험이 5건이 있었고, 그 외의 실험이 3건이 있었다. 또한 흡수를 나타내는 파라미터로써 생체이용률 (BA, bioavailability)을 보고한 문헌이 9건, Papp (Apparent permeability)를 보고한 문헌이 3건, 그리고 흡수 속도 상수 (Absorption constant,  $K_a$ )를 보고한 문헌이 1건 이었다.
- 분포 관련 연구의 경우 단백결합시험으로 단백결합률을 보고한 문헌이 4건, 조직분포시험을 수행한 문헌이 11건이었다.
- 대사 관련 연구의 경우 CYP induction 시험은 2건이었고, CYP inhibition 시험은 23건이었으며, 위와 같은 실험을 하기 위해 사용한 matrix는 사람을 유래로 한 hepatocyte, microsome 등이 8건으로 가장 많았으며 rat 유래 matrix가 3건으로 두 번째로 많았다.

- 배설 관련 연구의 경우 배설경로 시험을 수행하여 변배설을 확인한 문헌이 20건, 노배설을 확인한 문헌이 26건, 유즙 분비를 확인한 문헌이 1건이었다.
- 마지막으로 약물상호작용 연구의 경우, in vitro 수준에서 수행한 경우는 3건으로 보고되었으며, in vivo 수준에서 수행한 연구는 12건으로, 연구 대상 약물은 warfarin, theophylline, phenobarbital, morphine, diltiazem, midazolam, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, doxorubicin 등이었다.

표 28 EMA, community list내 수재 한약(생약)의 비임상 약물동태 연구 현황 정리

EMA 비임상 약물동태 연구 현황			
동물실험정보			
사용동물종	Rat (55건), Mouse (11건), Dog (1건), Monkey (3건), rabbit(1건), pig ear skins(1건)		
투여경로	PO (49건), IV (22건), IP(5건), Dermal(2건), SC(1건), 그외(5건)		
투여성분	Extracts (21건), Cold compound (15건), radio-labeled compound (17건), 그외(26건)		
분석방법	HPLC(31건), GC-MS (3건), LC-MS (5건), FT-IR(1건), 그외 측정(6건)		
측정파라미터	Cmax (24건), Tmax(27건), AUC (21건), T1/2 (25건), Kel (2건), Clearance (16건), Vd (17건)		
	흡수	분포	
파라미터	BA(9건),Papp(3건),Ka(1건)	단백결합시험	4건
in vitro 실험	Caco-2 (5건), 그 외 (3건)	조직분포시험	11건
	대사	배설	
사용 Matrix	사람 유래(8건), rat 유래(3건), 그외(1건)	In vitro 실험	5건
CYP induction 시험	2건	배설경로 시험	feces(20건), Urine(26건), 유즙분비(1건)
CYP inhibition 시험	23건		
약물상호작용			
in vivo	12건, 연구대상약물: warfarin, theophylline, phenobarbital, morphine, diltiazem, midazolam, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, liquiritin, doxorubicin, paracetamol 등		
in vitro	3건, 연구대상약물: Caffeine, 5-FU, Amphotericin B		

(3) EMA, Community list내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 임상약리시험 부분 요약

- EMA의 community list내 한약(생약) 179종을 대상으로 한 연구 중 임상약리시험 현황은 아래 표 29에 정리하였다.
- 임상약리시험은 임상 1상 연구가 19건이 있었고, 2상연구가 3건, pilot study가 1건, 그 외가 1건이 있었다. 임상약리시험을 수행하기 위해 모집된 인원은 약 4~24명 정도로 다양하게 보고되었다.
- 투여경로는 경구투여가 43건으로 가장 많았으며, IV 및 inhalation 등 경구투여외 투여 방법이 4건이 보고되었다. 투여제형은 경구투여 가능한 tablet, capsule제제가 각각 10건, 6건으로 보고되었다.
- 분석방법은 high performance liquid chromatography (HPLC)가 13건으로 가장 많았고, high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry를 사용한 경우가 6건으로 두 번째로 많았다.
- 산출 파라미터는 최대 농도 (Cmax, maximum concentration)가 35건으로 가장 많이 보고되었으며, 최대 농도 도달 시간 (Tmax, Time to reach maximum concentration)이 27건으로 두 번째로 많이 보고되었고, 곡선하면적 (AUC, area under curve)이 20건으로 세 번째로 많이 보고되었다.
- 상호작용 연구는 총 34건이 보고되었으며 상호작용 대상 약물은 metformin, ticlopidine, midazolam, caffeine, diazapam 등이었다.

표 29 EMA, community list내 수제 한약(생약)의 임상약리시험 연구 현황 정리

EMA 임상약리시험 현황			
Trial종류	1상 (19건), 2상(3건), pilot study(1건), 그외(1건)	투여경로	경구투여 (43건), IV 및 inhalation (4건)
피험자수	4 ~24 명	투여제형	Tablet(10건), Capsule (6건) 등의 제형
부작용모니터링	부작용모니터링(2건) , 수전증, 어지럼증 등 나타남		
분석방법	HPLC (13건), LC-MS/MS (6건), GC-MS (1건), 그외(3건)	산출파라미터	Cmax (35건), Tmax (27건), AUC(20건), T1/2(17건), Kel(3건) 등 Digoxin, Flubiprofen,
상호작용	34건	상호작용약물	metformin, ticlopidine, midazolam, caffeine, diazapam 등

### 1.3 대한민국약전 내 수재 한약(생약) 268종의 데이터베이스 구축 결과

#### (1) 대한민국약전 내 수재 한약(생약) 데이터베이스 요약

- 대한민국약전 (Korean Pharmacopoeia, KP)에 수재된 한약(생약)을 대상으로 문헌 조사를 수행하여 데이터베이스를 정리하였다. (표 30)
- 대한민국약전 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 대상 한약(생약)의 수는 약 265종이었고, 비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수는 약 121종이었고, 조사된 문헌의 개수는 192개였다. 한편, 임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수는 약 7종이었으며 조사된 문헌의 개수는 9개이었다.
- 대한민국약전 한약(생약) 데이터베이스 구축 결과, 이루어진 약동학연구는 69건, 흡수연구는 25건, 분포연구는 7건, 대사연구는 16건, 배설연구는 8건, 그리고 약물상호작용 연구는 14건이었다. 한편, 임상약리시험의 경우 약동학연구는 5건, 약물상호작용 연구는 1건이었다.

표 30 대한민국약전내 수재 한약(생약)의 약물동태 연구 현황 데이터베이스 요약

KP 한약(생약)제제 데이터베이스 현황					
대상 한약(생약)의 수	265				
비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수	121	조사한 비임상 약물동태 문헌의 수	192		
임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수	7	조사한 임상약리시험 문헌 수	9		
KP 한약(생약)제제 비임상 약물동태 및 임상약리시험 현황					
비임상약물동태시험					
약동학연구 (PK profile)	흡수	분포	대사	배설	약물상호작용
69	25	7	16	8	14
임상약리시험					
약동학연구					약물상호작용
5					1

(2) 대한민국약전 내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 비임상 약물동태 부분 요약

- 대한민국약전 내 한약(생약) 265종을 대상으로 한 연구 중 비임상 약물동태 연구 현황은 아래 표 31에 정리하였다.
- 동물실험정보의 경우, 사용 동물종은 rat이 81건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많이 사용한 동물종은 dog 및 rabbit으로 각각 3건씩이었다.
- 투여 경로는 경구투여(PO, per oral)가 60건으로 가장 많았고, 다음으로 정맥투여 (IV, intravenous)가 두 번째로 많이 사용되었으며 보고된 문헌은 31건이었다..
- 투여물질은 원생약을 각종 용매로 추출한 추출물 형태와 생약내 성분중 하나를 투여한 경우 (cold compound)가 각각 34건으로 가장 많았다.
- 분석방법의 경우 High performance liquid chromatography (HPLC)가 31건으로 가장 많았고, HPLC와 mass spectrometry가 연결되어 있는 LC-MS/MS 법이 두 번째로 많았으며 보고된 문헌은 10건이었다.
- 측정된 파라미터의 경우 체내에 노출되는 정도를 나타내는 파라미터인 곡선하면적 (AUC, area under curve)이 63건으로 가장 많았고, 배설되는 정도를 시간으로 나타낸 반감기 (T1/2, half-life)가 60건으로 두 번째로 많았으며, 세 번째로 많이 측정된 파라미터는 최대 농도 (Cmax, maximum concentration)로 보고된 문헌은 59건이었다.
- 흡수 관련 연구의 경우 in vitro 실험으로서 Caco-2 cell 실험이 7건이 있었고, 그 외의 실험이 4건이 있었다. 또한 흡수를 나타내는 파라미터로써 생체이용률 (BA, bioavailability)을 보고한 문헌이 12건, Papp (Apparent permeability)를 보고한 문헌이 3건, 그리고 흡수 속도 상수 (Absorption constant, Ka)를 보고한 문헌이 2건 이었다.
- 분포 관련 연구의 경우 단백결합시험으로 단백결합률을 보고한 문헌이 3건, 조직분포시험을 수행한 문헌이 5건이었다.
- 대사 관련 연구의 경우 CYP induction 시험은 5건이었고, CYP inhibition 시험은 9건이었으며, 위와 같은 실험을 하기 위해 사용한 matrix는 사람을 유래로 한 hepatocyte, microsome 등이 10건으로 가장 많았으며 rat 유래 matrix가 1건으로 두 번째로 많았다.
- 배설 관련 연구의 경우 배설경로 시험을 수행하여 변배설을 확인한 문헌이 3건, 뇨배설을



확인한 문헌이 7건, 유증 분비를 확인한 문헌이 1건이었다.

- 마지막으로 약물상호작용 연구의 경우, in vitro 수준에서 수행한 경우는 없었으며, in vivo 수준에서 수행한 연구는 11건으로, 연구 대상 약물은 buspirone, methotrexate, carbamazepine, indinavir 등이었다.

표 31 대한민국약전 내 수재 한약(생약)의 비임상 약물동태 연구 현황 정리

KP 비임상 약물동태 연구 현황			
동물실험정보			
사용동물종	Rat (81건), Mouse (1건), Dog (3건), Monkey (1건), rabbit(3건), pig(1건)		
투여경로	PO (60건), IV (31건), IP(1건),그외(1건)		
투여성분	Extracts (34건), Cold compound (34건), radio-labeled compound (2건), 그외(7건)		
분석방법	HPLC(31건), LC-MS (10건), FT-IR(1건), 그외 측정(2건)		
측정파라미터	Cmax (59건), Tmax(54건), AUC (63건), T1/2 (60건), Kel (8건), Clearance (38건), Vd (31건)		
	흡수		분포
파라미터	BA(12건),Papp(3건),Ka(2건)	단백결합시험	3건
in vitro실험	Caco-2 (7건), 그 외 (4건)	조직분포시험	5건
	대사		배설
사용 Matrix	사람 유래(10건), rat 유래(1건)	In vitro 실험	2건
CYP induction 시험	5건	배설경로 시험	feces(3건), Urine(7건), 유증분비(1건)
CYP inhibition 시험	9건		
약물상호작용			
in vivo	11건, 연구대상약물: buspirone, Mthotrexate, Carbamazepine, Indinavir 등		
in vitro	0건		

(3) 대한민국약전 내 수제 한약(생약) 데이터베이스 중 임상약리시험 부분 요약

- 대한민국약전내 한약(생약) 265종을 대상으로 한 연구 중 임상약리시험 현황은 아래 표 32에 정리하였다.
- 임상약리시험은 임상 1상 연구가 8건이 있었고, 이외의 연구는 보고된 바가 없었다. 임상약리시험을 수행하기 위해 모집된 인원은 약 10~72명으로 다양하게 보고되었다.
- 투여경로는 경구투여가 7건으로 가장 많았으며, IV 및 inhalation 등 경구투여외 투여 방법이 2건이 보고되었다. 투여제형은 경구투여 가능한 capsule제제가 각각 2건으로 보고되었다.
- 분석방법은 high performance liquid chromatography (HPLC)가 3건으로, high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry를 사용한 경우가 3건으로 보고되었다.
- 산출 파라미터는 체내에서 배설되는 시간을 나타내는 파라미터인 반감기 (T1/2, half-life)가 가장 많이 보고되었고, 보고 건수는 5건이었다. 두 번째로 많이 보고된 파라미터는 최대농도 (Cmax, maximum concentration)와 곡선하면적(AUC, area under curve)로 각각 4건씩이었다.
- 상호작용 연구는 총 2건이 보고되었으며 상호작용 대상 약물은 midazolam, metoprolol 등이었다.

표 32 대한민국약전 내 수제 한약(생약)의 임상약리시험 연구 현황 정리

KP 임상약리시험 현황			
Trial종류	1상 (8건)	투여경로	경구투여 (7건), IV 및 inhalation (2건)
피험자수	10~72 명	투여제형	Capsule (2건) 등의 제형
부작용모니터링	부작용모니터링(6건), ALT, AST가 증가하는 현상 등 나타남.		
분석방법	HPLC (3건), LC-MS/MS (3건), 그외 (2건)	산출파라미터	Cmax (4건), Tmax (3건), AUC(4건), T1/2(5건), Kel(1건) 등
상호작용	2건	상호작용약물	midazolam, metoprolol

#### 1.4 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제 1,302종의 데이터베이스 구축 결과

(1) 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제 데이터베이스 요약

- 대한민국약전외한약(생약)규격집 (Korean Herbal Pharmacopoeia, KHP)에 수제된 한약(생약)을 대상으로 문헌 조사를 수행하여 데이터베이스를 정리하였다. (표 33)
- 대한민국약전외한약(생약)규격집에 수제된 한약(생약)과 추출물 및 그 제제에 대하여 데이터베이스를 구축한 결과, 대상 한약(생약)의 수는 868종, 추출물 및 그 제제의 수는 약 434종이었고, 비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수는 약 73종이었고, 비임상 약물동태 연구가 이루어진 추출물 및 그 제제의 수는 약 11종 이었다. 조사된 문헌의 개수는 한약(생약)의 경우 138개, 추출물 및 그 제제는 22개 이었다. 한편, 임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수는 약 19종이었으며 추출물 및 그 제제의 경우 4종이었다. 조사된 임상약리 관련 문헌의 개수는 한약(생약)의 경우 18건이었고, 추출물 및 그 제제의 경우는 13건이었다.
- 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 한약(생약)과 추출물 및 그 제제에 대하여 데이터베이스 구축 결과, 한약(생약)에 대하여 이루어진 약동학연구는 102건, 흡수연구는 19건, 분포연구는 4건, 대사연구는 25건, 배설연구는 12건, 그리고 약물상호작용 연구는 17건이었다. 한편 추출물 및 그 제제에 대하여 이루어진 약동학연구는 12건, 흡수 연구는 16건, 분포연구는 3건 대사 연구는 2건, 배설연구는 2건, 약물상호작용 연구는 6건이었다. 한편, 임상약리시험의 경우 약동학연구는 22건, 약물상호작용 연구는 8건이었다.

표 33 대한민국약전외한약(생약)규격집 수재 한약(생약)의 약물동태 연구 현황 데이터베이스 요약

KHP 한약(생약)제제 데이터베이스 현황 (한약및생약/추출물및그제제)					
대상 한약(생약)의 수		868/434			
비임상 약물동태 연구가 이루어진 한약(생약)의 수		73/11	조사한 비임상 약물동태 문헌의 수		138/22
임상약리시험이 이루어진 한약(생약)의 수		19/4	조사한 임상약리시험 문헌 수		18/13
KP 한약(생약)제제 비임상 약물동태 및 임상약리시험 현황					
비임상약물동태시험					
약동학연구 (PK profile)	흡수	분포	대사	배설	약물상호작용
102/12	19/16	4/3	25/2	12/2	17/6
임상약리시험					
약동학연구			약물상호작용		
22			8		

(2) 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제 데이터베이스 중 비임상약물동태 부분 요약

- 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 한약(생약)과 추출물 및 그 제제 총 1,302종을 대상으로 한 연구 중 비임상 약물동태 연구 현황은 아래 표 34에 정리하였다.
- 동물실험정보의 경우, 사용 동물종은 rat이 99건으로 가장 많았으며, 두 번째로 많이 사용한 동물종은 mouse 및 dog으로 각각 8건씩이었다.
- 투여 경로는 경구투여(PO, per oral)가 91건으로 가장 많았고, 다음으로 정맥투여 (IV, intravenous)가 두 번째로 많이 사용되었으며 보고된 문헌은 30건이었다..
- 투여물질은 원생약을 각종 용매로 추출한 추출물 형태가 48건으로 가장 많았으며 생약내 성분중 하나를 투여한 경우 (cold compound)가 38건으로 두 번째로 많이 보고되었다.
- 분석방법의 경우 tandem mass spectrometry를 이용한 방법인 LC-MS/MS 방법이 70건으로 가장 많이 보고 되었으며 두 번째로 많이 보고된 분석 방법은 High performance liquid chromatography (HPLC)이었으며 보고된 건수는 27건 이었다.
- 측정된 파라미터의 경우 체내에 노출되는 정도를 나타내는 파라미터인 곡선하면적 (AUC, area under curve)이 89건으로 가장 많았고, 배설되는 정도를 시간으로 나타낸 반감기 (T1/2, half-life)가 85건으로 두 번째로 많았으며, 세 번째로 많이 측정된 파라미터는 최대 농도 (Cmax, maximum concentration)로 보고된 문헌은 82건이었다. 그 외에 Tmax는 71건, 청소율 (Clearance)은 51건, 분포용적 (volume of distribution)은 42건이 보고되었다.
- 흡수 관련 연구의 경우 in vitro 실험으로서 Caco-2 cell 실험이 13건이 있었다. 또한 흡수를 나타내는 파라미터로써 생체이용률 (BA, bioavailability)을 보고한 문헌이 12건, Papp (Apparent permeability)를 보고한 문헌이 13건, 그리고 흡수 속도 상수 (Absorption constant, Ka)를 보고한 문헌이 3건 이었다.
- 분포 관련 연구의 경우 단백결합시험으로 단백결합률을 보고한 문헌이 4건, 조직분포시험을 수행한 문헌이 16건이었다.
- 대사 관련 연구의 경우 CYP induction 시험은 2건이었고, CYP inhibition 시험은 23건이었으며, 위와 같은 실험을 하기 위해 사용한 matrix는 사람을 유래로 한 hepatocyte,

microsome 등이 16건으로 가장 많았으며 rat 유래 matrix가 1건, 그 외의 matrix를 사용한 경우가 4건으로 보고되었다.

- 배설 관련 연구의 경우 배설경로 시험을 수행하여 변배설을 확인한 문헌이 11건, 뇨배설을 확인한 문헌이 13건이었다.
- 마지막으로 약물상호작용 연구의 경우, in vitro 수준에서 수행한 경우는 없었으며, in vivo 수준에서 수행한 연구는 24건으로, 연구 대상 약물은 buspirone, methotrexate, carbamazepin, indinavir, pyrazinamide 등이었다.

표 34 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제의 비임상 약물동태 연구 현황 정리

KHP 비임상 약물동태 연구 현황			
동물실험정보			
사용동물종	Rat (99건), Mouse (8건), Dog (8건), Monkey (1건), rabbit(3건), pig(2건), Horse (1건)		
투여경로	PO (91건), IV (30건), IP(3건),그외(5건)		
투여성분	Extracts (48건), Cold compound (38건), radio-labeled compound (0건), 그외(13건)		
분석방법	HPLC(27건), LC-MS (70건), GC-MS(4건), FT-IR(0건), 그외 측정(5건)		
측정파라미터	Cmax (82건), Tmax(71건), AUC (89건), T1/2 (85건), Kel (23건), Clearance (51건), Vd (42건)		
흡수		분포	
파라미터	BA(12건),Papp(13건),Ka(3건)	단백결합시험	4건
in vitro실험	Caco-2 (13건)	조직분포시험	16건
대사		배설	
사용 Matrix	사람 유래(16건), rat 유래(1건), 그외(4건)	In vitro 실험	4건
CYP induction 시험	2건	배설경로 시험	feces(11건), Urine(13건), 유즙분비(0건)
CYP inhibition 시험	23건		
약물상호작용			
in vivo	24건, 연구대상약물: buspirone, Mthotrexate, Carbamazepine, Indinavir, Lutein, Pyrazinamide (PZA), its metabolite [pyrazinoic acid (PA)]		
in vitro			

(3) 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제 데이터베이스 중 임상약리시험 부분 요약

- 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 한약(생약) 그리고 추출물 및 그 제제 1,302종을 대상으로 한 연구 중 임상약리시험 현황은 아래 표 35에 정리하였다.
- 임상약리시험은 임상 1상 연구가 25건이 있었고, 2상연구가 4건, 상호작용연구가 7건이 있었다. 임상약리시험을 수행하기 위해 모집된 인원은 약 1~80명으로 다양하게 보고되었다.
- 투여경로는 보고된 모든 문헌에서 경구투여로 총 20건이었다. 투여제형은 capsule 형태가 12건으로 가장 많았고, tablet, 추출물 형태가 각각 4건, 파우더 및 그 외의 제형이 3건으로 보고되었다.
- 분석방법은 high performance liquid chromatography (HPLC)가 13건으로 가장 많았으며, high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry를 사용한 경우가 9건으로 보고되었다.
- 산출 파라미터는 최대 도달 농도를 나타내는 파라미터인 Cmax (maximum concentration)가 20건으로 가장 많이 보고되었고, 두 번째로 많이 보고된 파라미터는 곡선하면적(AUC, area under curve)으로 19건이었다. 그 외에 최대 농도 도달 시간 (Tmax)가 13건, 청소율(Clearance)가 3건 등으로 보고되었다.
- 상호작용 연구는 총 7건이 보고되었으며, 상호작용 대상 약물은 총 4종으로 phenytoin, medazolam, olanzapine, digoxin 이었다.

표 35 대한민국약전외한약(생약)규격집 내 수제 한약(생약), 추출물 및 그 제제의 임상약리시험 연구 현황 정리

<b>KHP 임상약리시험 현황</b>			
Trial종류	1상 (25건), 2상(4건), 상호작용연구(7건), 그외 (1건)	투여경로	경구투여 (20건)
피험자수	1 ~80 명	투여제형	Tablet(4건), Capsule (12 건), 추출물 (4건), 파우더 등 그외 제형 (3건)
부작용모니터링	부작용모니터링(5건), mild heartburn 등이 나 타남		
분석방법	HPLC (13건), LC-MS/MS (9건), 그외 (4건)	산출파라미터	Cmax (20건), Tmax (13 건), AUC(19건), T1/2(13 건), Clearance(3건), Vd(1 건)
상호작용	4건	상호작용약물	Phenytoin, Midazolam, Olanzapine, digoxin



## 2. 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안 결과 및 고찰

### 2.1 FDA, EMA 등 선진국의 한약(생약)제제 허가 요건 조사

#### (1) 미국, FDA의 'guidance for industry: botanical drug products' 조사 결과

- 미국의 경우 [Guidance for industry: botanical drug product]가 규정과 같은 역할을 하며 생약 제제의 분류에서부터 각 분류에 따른 제출 자료들을 비교적 정확하게 명시하고 있다.
- 위의 가이드라인에서는 한약(생약)을 크게 질병의 진단, 치료에 사용할 경우와 질병의 예방에 사용하는 경우, 그리고 기능성 식품으로 분류하고 있다. 생약제제를 분류하는 방법은 그림 18과 같다.
- 위 가이드라인에 의하면 한약제제의 사용의도에 따라 신체의 미용에 사용할 경우 cosmetic 으로 맛, 향, 영양적인 목적으로 사용할 경우 음식으로 분류된다. 질병의 예방 및 치료, 혹은 신체 기능에 영향을 주는 목적일 경우 의약품에 해당하느냐 해당하지 않느냐하는 사항을 판단 한다. 이후 처방 없이 사용을 목적으로 할 경우 일반의약품(OTC, over the counter)로 분류하여 오랜 사용 기간 및 안전성 유효성을 증명할 수 있는 경우 일반의약품으로 허가하며, 처방을 필요로 하는 경우와 일반의약품으로 분류되었지만 안전성, 유효성을 증명할 수 없는 경우 신약으로 간주한다. 이후 충분한 안전성, 유효성 정보가 없을 경우 NDA(New drug application)을 획득하기 위한 IND (Investigational new drug)로 분류한다. IND로 분류된 한약제제는 이전에 사람에서의 안전성이 얼마나 확보되었느냐에 따라 나뉘며 충분한 안전성이 확보되지 않은 경우 비임상시험을 통한 안전성의 확보가 우선시 된다.
- 일반의약품으로 분류된 한약제제의 경우, 일반의약품집에 등록되어 있어야 하며 일반적인 안전성, 유효성에 대한 자료가 확보되어 있어야 한다. 일반적인 안전성, 유효성에 대한 자료에는 적절히 잘 조절된 임상시험이 포함된다. 또한 미국 약전에 기재된 내용에 따라 품질관리가 가능해야 하며 모든 일반의약품에 대하여 cGMP (current good manufacturing practices)가 적용된다.

**ATTACHMENT A: REGULATORY APPROACHES FOR MARKETING BOTANICAL DRUG PRODUCTS**

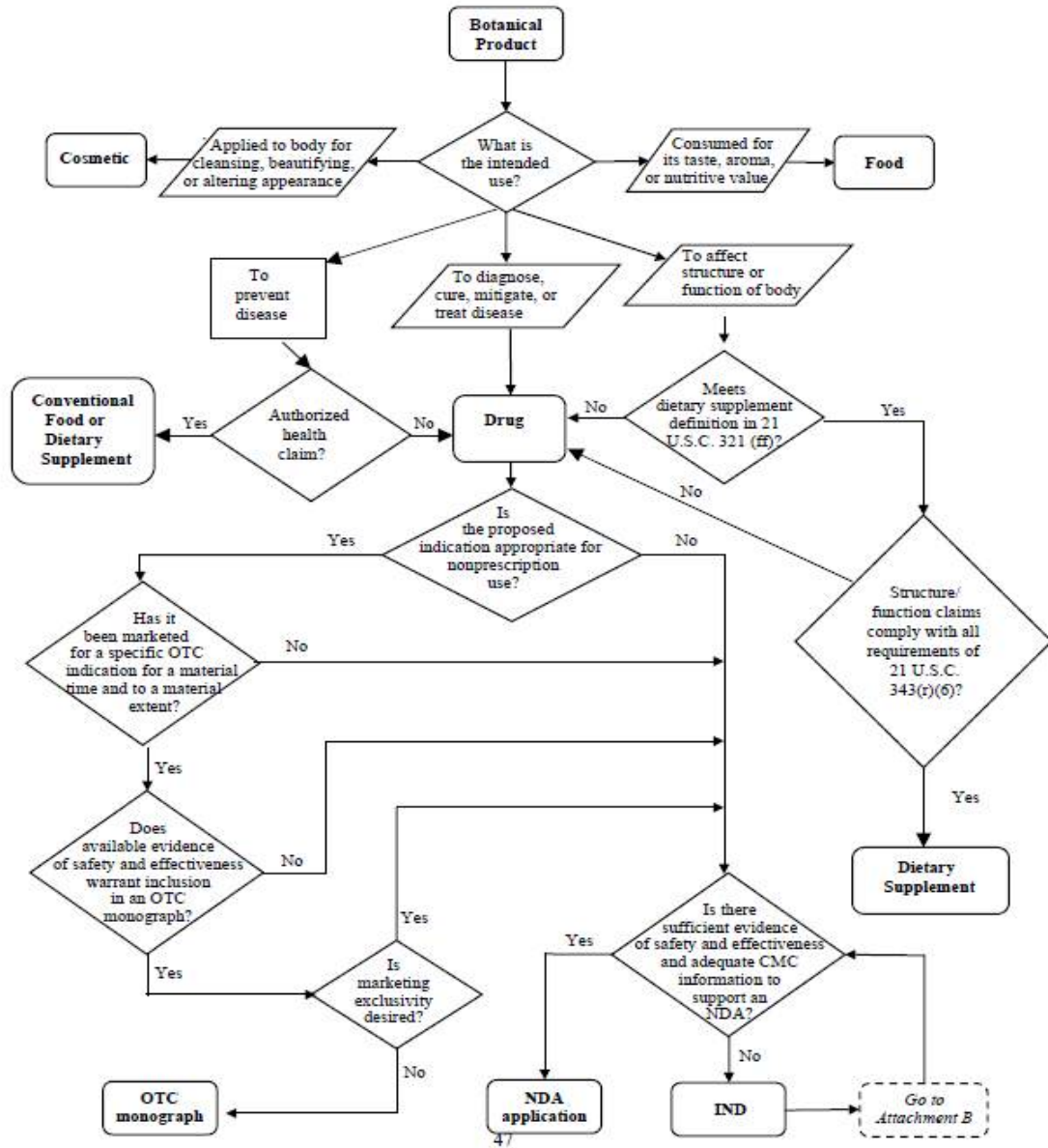


그림 18 Guidance for industry: botanical drug product에 존재하는 한약(생약)제제의 분류 및 허가 사항 flow chart

- IND로 분류된 한약제제는 안전성이 알려진 경우와 알려지지 않은 경우로 나뉘며, IND가 갖춰야 하는 기본 자료 및 안전성 확보 여부에 따른 필요 자료는 다음 표 36과 같다.

표 36 FDA, Guidance for industry: Botanical drug product 내 한약(생약)제제가 IND로 분류되었을 경우 경우에 따른 필요 자료 목록

<b>Basic information for INDs</b>	
1. Cover sheet 2. Table of contents 3. Introductory statement and general investigational plan 4. Investigator's Brochure 5. Protocols 6. Chemistry, Manufacturing, and Controls 7. Pharmacological and toxicological information 8. Previous human experience with the product	
<b>INDs for clinical study (phase I, phase II) without safety concern</b>	<b>INDs for clinical study (phase I, phase II) with known safety concern</b>
A. Description of product and documentation of human use <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Description of botanical used</li> <li>2. History of Use</li> <li>3. Current investigational use</li> </ol>	A. Description of product and documentation of human use <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Description of botanical used</li> <li>2. History of Use</li> <li>3. Current investigational use</li> </ol>
B. Chemistry, Manufacturing, and Controls <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Botanical raw material</li> <li>2. Botanical Drug substance</li> <li>3. Botanical Drug product</li> <li>4. Animal safety test</li> <li>5. Placebo</li> <li>6. Labeling</li> <li>7. Environmental assessment or claim of categorical exclusion</li> </ol>	B. Chemistry, Manufacturing, and Controls <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Botanical raw material</li> <li>2. Botanical Drug substance</li> <li>3. Botanical Drug product</li> <li>4. Placebo</li> <li>5. Labeling</li> <li>6. Environmental assessment or claim of categorical exclusion</li> </ol>
C. Pharmacology/Toxicology information <ol style="list-style-type: none"> <li>1. All marketed botanical products</li> <li>2. foreign-marketed botanical products</li> </ol>	C. Nonclinical safety assessment <ol style="list-style-type: none"> <li>1. traditional preparations</li> <li>2. Others</li> <li>3. Products with Known safety issues</li> </ol>
D. Bioavailability	D. Bioavailability
E. Clinical considerations	E. Clinical considerations
<b>INDs for clinical study (phase 3)</b>	
A. Description of product and documentation of human experience B. Chemistry, manufacturing, and controls	

1. Expanded clinical studies
  2. End-of-phase 3 clinical studies and Pre-NDA considerations
- C. Nonclinical safety assessment
1. Repeat-dose general toxicity studies
  2. Nonclinical pharmacokinetic/toxicokinetic studies
  3. Reproductive toxicology
  4. Genotoxicity studies
  5. Carcinogenicity studies
  6. Special pharmacology/toxicology studies
  7. Regulatory considerations
- D. Bioavailability and clinical pharmacology
- E. Clinical considerations
-

(2) 유럽, EMA의 'Directive 2004/24/EC' 조사 결과

- EMA와 같은 경우 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use 에서 사람에게 사용하는 의약품의 허가 요건에 대하여 자세히 명시하고 있다.
- 위 규정 중 한약(생약)부분을 따로 발췌하여 새로이 발행한 것이 Directive 2004/24/EC이며 규정의 전체 이름은 'DIRECTIVE 2004/24/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 - amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use' 이다.
- 즉, 한약(생약)의 경우 일부 몇몇 경우를 제외하고는 일반 의약품과 동일한 허가 절차를 따른다고 할 수 있다
- Directive 2001/83/EC는 총 9개의 module로 이루어져 있으며 각 module 4가 비임상시험 자료제출 관련 내용이며 module 5가 임상시험 자료 제출 관련 내용이며 이를 표 37 및 표 38에 정리하였다.

---



---

**Non-clinical report (module 4)**

---



---

1. Table of contents	(continued)
2. Study reports	
2.1 Pharmacology	
2.1.1. Primary pharmaco-dynamics	4.4 Carcinogenicity
2.1.2. Secondary pharmaco-dynamics	4.4.1 Long-term studies
2.1.3. Safety pharmacology	4.4.2 Short or medium-term studies
2.1.4. Pharmaco-dynamic interactions	4.4.3 Other studies
	4.5 Reproductive and developmental toxicity
3. Pharmaco-kinetics	4.5.1 Fertility and early embryonic development
3.1 Analytical methods and validation reports	4.5.2 Embryo-fetal development
3.2 Absorption	4.5.3 Prenatal and postnatal development
3.3 Distribution	4.5.4. Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated
3.4 Metabolism	4.6 Local tolerance
3.5 Excretion	
3.6 Pharmaco-kinetic interactions (non-clinical)	
3.7 Other pharmaco-kinetic studies	
	5. Other toxicity studies
4. Toxicology	5.1 Antigenicity
4.1 Single-dose toxicity	5.2 Immuno-toxicity
4.2 Repeat-dose toxicity	5.3 Mechanistic studies
4.3 Genotoxicity	5.4 Dependence
4.3.1 In vitro	5.5 Metabolites
4.3.2 In vivo (including supportive toxicokinetics evaluations)	5.6 Impurities
	5.7 Other
(continued)	6. Literature references

---



---

---

---

**Clinical-report (module 5)**

---

---

1. Table of contents for clinical study reports
  2. Tabular listing of all clinical studies
  3. Clinical study reports
    - 3.1. Reports of Bio-pharmaceutical studies
      - 3.1.1 Bio-availability study reports
      - 3.1.2 Comparative bio-availability and bio-equivalence study reports
      - 3.1.3 in vitro - in vivo correlation study report
      - 3.1.4 reports of bio-analytical and analytical methods
    - 3.2 reports of studies pertinent to pharmaco-kinetics using human bio-materials
      - 3.2.1 plasma protein binding study reports
      - 3.2.2 reports of hepatic metabolism and interaction studies
      - 3.2.3 reports of studies using other human bio-materials
    - 3.3 Reports of human pharmaco-kinetic studies
      - 3.3.1 Healthy subjects pharmaco-kinetic and initial tolerability study reports
      - 3.3.2 Patient pharmaco-kinetics and initial tolerability study reports
      - 3.3.3 Intrinsic factor pharmaco-kinetics study reports
      - 3.3.4 Extrinsic factor pharmaco-kinetics study reports
      - 3.3.5 Population pharmaco-kinetics study reports
    - 3.4 Reports of human pharmaco-dynamic studies
      - 3.4.1 Healthy subject pharmaco-dynamic and pharmaco-kinetics/pharmaco-dynamic study reports
      - 3.4.2 Patient pharmaco-dynamic and pharmaco-kinetics/pharmaco-dynamic studies study reports
    - 3.5 Reports of Efficacy and Safety studies
      - 3.5.1 Study reports of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication
      - 3.5.2 Study reports of uncontrolled clinical studies
      - 3.5.3 Reports of analyses of data from more than one study including any formal intergrated analyses, meta-analyses and bridging analyses
      - 3.5.4 Other study reports
    - 3.6 Reports of post-marketing experience
  4. Literature references
- 
-

- EMA에서 생약 제제를 분류하는 방법은 그림 19과 같다. 생약 제제의 사용 목적이 질병의 진단, 치료, 완화일 경우에는 해당 생약 제제를 herbal medicinal product로 분류하며 전통적인 사용이 있었으면 traditional herbal medicinal product로 분류한다.

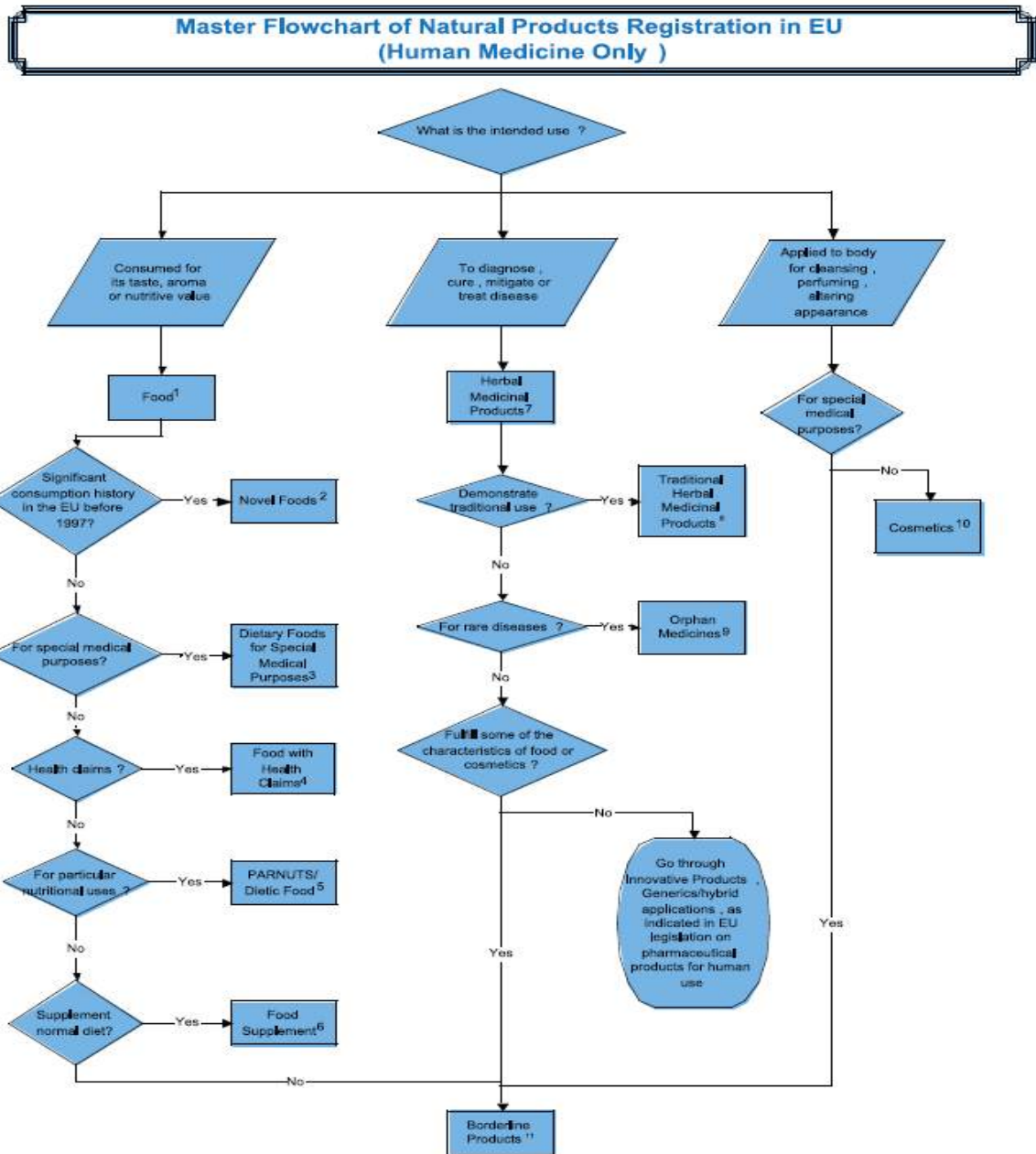


그림 19 유럽 연합에서 생약 품목을 등록하기 위한 절차



- 위와 같은 flowchart를 통해 herbal medicine으로 분류된 경우에, Directive 2001/83/EC에 의해 판매 허가가 가능할 경우 ‘medicinal products for human use’ 등록과정을 거쳐야한다. 판매 허가가 없는 경우에는 a) 적응증과 구성생약이 의료진의 처방 없이도 사용할 수 있는가, b) 특정 효과와 용량을 배타적으로 사용할 수 있는가, c) 경구, 외용/흡인 제제인지, d) 전통적 사용 기간이 30/15 년이 지났는지, e) 전통적 사용에 대한 데이터가 충분한지를 검토해 본 후 전부기준에 부합할 경우 ‘simplified Traditional herbal medicinal products’로 등록 가능하다. 이후 전통적인 사용 (유효성)에 대한 자료, 안전성에 대한 자료, 품질에 대한 자료를 제출하면 판매가 허가 된다.

## 2.2 FDA, EMA에서 허가된 한약(생약)의 허가 자료 조사

(1) FDA에서 허가 받은 한약(생약)제제, Veregen의 허가 자료 조사 결과

- Veregen은 FDA에서 최초로 허가 받은 단일성분이 아닌 한약(생약)제제로, *Camellia Sinensis*를 기원으로 하며, 본 식물의 잎으로부터 정제된 물 추출물로 된 약물이다. 본 의약품은 55% 이상의 Epigallocatechin gallate, Epicatechin, Epigallocatechin, Epicatechin gallate 등의 유도체들이 포함되어 있으며, 18세 이상 면역적격 환자들의 음부 사마귀 치료에 사용되는 국소 연고제이다.

---

Veregen<sup>®</sup>

---

### 제품 정보

1. 상품명 : Veregen<sup>®</sup> / Polyphenon E
2. 개발회사 : MediGene AG
3. 기원 : *Camellia Sinensis*
4. 활성 물질 : Sin catechins
5. 적응증 : Genital Warts

---

### 비임상 약물동태 자료

---

### 임상약리자료

The pharmacokinetics of topically applied Veregen has not been sufficiently characterized at this time. However, plasma catechins (EGCg, ECg, EGC, and EC) concentration-time profiles were observed after EGCG and Polyphenon E administration for each dose level. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechingallate(EGCG) and polyphenon E in healthy individuals.

---

(2) FDA에서 허가 받은 한약(생약)제제, Fulyzaq의 허가 자료 조사 결과

- Fulyzaq은 FDA에서 허가 받은 두 번째 한약(생약)제제이다. 아마존 강 유역에서 서식하는 Dragon's blood라는 식물 (기원명: Croton lecheri)에서 추출한 수지를 추출하여 의약품으로 개발한 제품이다.
- 천연물 의약품 글로벌 진출 전략 보고서 (2014 바이오의약품 동향분석보고서, 한국바이오경제연구원, 2014)의 폴리작 개발 과정을 인용하면 아래 표와 같다.

---

### 폴리작(Fulyzaq ) 개발 과정

- 1989년에 미국인 Lisa Conte는 당뇨와 설사를 비롯한 다양한 질병을 목표로 식물유래 처방약을 개발하는 데 주력하였고, 1980년대 말에 Conte는 식물로부터 처방약을 만들 목적으로 Shaman Pharmaceuticals사를 설립했음. 약 3년 동안 2,600여 식물종 라이브러리를 축적했고 특허출원과 FDA 임상시험 개시를 위해 약 1,000만 달러의 벤처캐피탈로부터 투자를 받아 crofelemer (Fulyzaq) 개발에 착수했지만 crofelemer는 일반적인 항설사 치료제로서 일차 기준항목(end point)을 충족하지 못했음.
  - 1990년대 초까지 Shaman Pharmaceuticals은 급성 설사를 표적 적응증으로 삼아 crofelemer 2단계 시험을 추진하였고. 민간투자자로부터 200만 달러를 투자 받아 임상시험을 마침. 1992년 말에 Shaman Pharmaceuticals은 crofelemer 3상 시험을 할 준비를 위한 자본 조달을 위해 1993년 초 Shaman Pharma를 공개, 주식공개(IPO)를 통하여 4,200만 달러 투자를 받았으며, 12월 말 2차 공개로 2천만 달러를 더 투자받아 3상 시험을 시작함.
  - 3상 시험 중반에 초기 결과를 토대로 표적 적응증을 "급성" 설사에서 "만성" 설사로 전환으로 인해 추가 임상시험이 필요했으나 1999년 초에 공개된 예비 결과는 crofelemer가 일차 기준 항목을 충족하지 못한 것을 보여주었고, 위약보다 crofelemer로 더 나아진 환자도 충분치 않았음.
  - Conte는 crofelemer를 설사용 건강보조식품으로 방향을 바꾸어 규제 장애물이 훨씬 낮고 시판 비용도 처방약보다 훨씬 적게 들기 때문에 최소한의 시간으로 crofelemer를 출시하여 판매하였으나 시장에서의 경쟁이 심하고 수익이 낮아 결국 시장에서 철수함.
  - Conte는 새 전략을 세우고 Napo Pharmaceuticals라는 회사를 창립하여 목적은 crofelemer가 처음 승인 받은 미충족 니즈가 높은 적응증, 즉 HIV 및 AIDS 관련 설사의 치료를 표적으로 삼아 마침내 HIV/AIDS 관련 설사 치료제로서 판매 허가를 받았고, 적용범위를 미래의 훨씬 더 큰 시장인 IBS 치료까지 확대.
  - Conte는 엔젤투자자, 주식공개(IPO,\$24M), مم바이의 Glenmark Pharmaceuticals와의 라이선스 거래를 통해 프로그램 펀딩으로 총 8,500만 달러를 투자 받음. Glenmark Pharmaceuticals는 약이 140개 개도국에서 승인되면 제조와 유통하기로 협정. 2008년에, Napo Pharmaceuticals는 개발과 북아메리카 상업화를 위해 Salix Pharmaceuticals에게 아웃라이선싱을 함.
-

- 위와 같은 과정을 거쳐 어렵게 개발된 Fulyzaq은 비임상 약물동태 및 임상약리시험을 수행하여 결정적으로 생체이용률이 1% 미만이라는 결과를 바탕으로 설사 치료제로 허가받을 수 있었다. 자세한 약물동태 연구 결과는 아래 표에 나타내었다.

---



---

Fulyzaq®

---

**제품 정보**

---

1. 상품명 : Fulyzaq®
  2. 개발회사 : Salix Pharmaceutical, Inc.
  3. 기원 : *Croton lechleri*
  4. 활성 물질 : catechin, gallic acid and their epimer
  5. 적응증 : 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV/AIDS 환자의 설사
- 

**비임상 약물동태 자료**

---

1. 흡수 : rat에서 1%정도의 생체이용율을 보임, 위장관 국소 작용
  2. 분포 : 제시되어 있지 않음
  3. 대사 : gut microflora가 proanthocyanidin의 분해와 관련이 있을 것이라고 예측
  4. 배설 : 제시되어 있지 않음
  5. 약물상호작용 : gut에서 CYP450 isoenzyme 3A 및 transporters MRP2와 OATP1A2의 inhibition 가능성을 보임.
  6. 독성 : dose-dependent inhibition of hERG but <2% because of bioavailability. 개에서 만성 경구 투여시 용량 의존적 위장장애가 있고 최대 용량 투여 시 체중 감소증상을 보임
- 

**임상약리자료**

---

1. 약물동태
    - (1) 흡수 : 약물의 생체이용율은 낮은 것으로 확인 되었는데 문헌으로부터의 데이터에 근거하면 proanthocyanidin의 polymerization이 위의 흡수를 방해한다고 함.
    - (2) 분포 : 건강한 지원자와 환자에게서 약물의 전신 노출 정도는 매우 낮는데 이는 흡수의 문제일 것으로 예측함.
    - (3) 대사 : 대사체는 검출되지 않음.
    - (4) 배설 : 배설경로는 결정되지 않음.
    - (5) 상호작용 : ARV와의 상호작용 내제. 3가지의 ARV(nelfinavir, lamivudine, zidovudine)중 lamivudine만이 병용 시 20%의 노출 감소를 보임. 그러나 표준적인 임상 용량 사용 조건 하에서는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예측.
- 
-

(3) EMA에서 허가 받은 한약(생약)제제, **Sativex**의 허가 자료 조사 결과

- Sativex는 Cannabis Sativa L.을 기원식물로 하며 다발성경화증 환자의 강직 경감을 위해 사용되는 약물이다. GWpharm이라는 회사는 Cannabis Sativa의 두 가지 성분 Cannabidiol (CBD)와 Delta-9 tetrahydrocannabinol (THC)에 주목하여 개발을 시작하였으며 1999년 이후 20여개의 임상시험을 진행하였다. 이후 2003년 처음으로 영국에서 판매허가를 획득하였으며 이후 미국, 호주, 중동, 아프리카, 아시아 지역 등으로 허가를 확장시켰다.
- 현재 Sativex는 다발성경화증 환자의 강직 경감을 위하여 spray제제로 사용되고 있으며 자세한 약물동태 관련 내용은 아래 표에 정리하였다.

---

Sativex®

---

제품 정보

1. 상품명: Sativex® Oromucosal Spray
2. 개발회사: GWPharm
3. 기원: *Cannabis sativa* L.
4. 활성 물질 : Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol
5. 적응증 : 다발성 경화증 환자 중 다른 약물로도 조절되지 않는 강직 증상의 경감으로서의 보조요법

---

비임상 약물동태 자료

많은 비임상 자료를 발행된 문헌으로부터 얻었다. 그러나 중심이 되는 약물동태연구 및 독성 연구는 지원받았다.

1. 흡수: 공개하지 않음
  2. 분포: 공개하지 않음
  3. 대사: 공개하지 않음
  4. 배설: 공개하지 않음
  5. 약물상호작용: Sativex는 CYP450 isoform을 억제할 수 있는 능력이 매우 제한적임.
- 총평: 특별할만한 비임상적인 문제가 없음.

---

임상약리자료

1. 약물동태

기본적인 cannabinoids의 흡수, 분포, 대사, 배설과 관련한 정보는 문헌으로부터 참고하였다. 추가적으로 sativex의 약물동태 프로파일의 특성을 알아보기 위한 시험을 수행하였다.

- (1) 흡수 : 해당 제품과 경구제제의 혈중 농도 분석 결과 해당 제품은 4시간 내에 최대 농도를 나타내었지만 경구제제는 낮은 생체이용률을 보임
- (2) 분포 : cannabinoids가 지용성 물질이기에 말단의 elimination half-life에서 지연을 보임.
- (3) 대사
- (4) 배설 : 3상 시험에서 장시간의 노출에도 축적효과를 보이지 않았음.
- (5) 약물상호작용: CYP3A4를 억제하는 능력은 미약함.

## 2.3 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 표준절차 제시

### (1) 한약(생약)제제 허가 시 비임상 약물동태 시험 표준 절차(안)

- 한약(생약)제제 허가 시 비임상 약물동태 시험을 도입하기 위한 표준절차(안)를 작성하였다. 아래 표준절차는 식약처의 ‘의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인 (2012)’를 기반으로 하였으며, 그 외에 한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인 (식약처, 2014), Guidance for Industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (FDA, 2010) 등의 국외 가이드라인을 참고로 하였다. 또한 본 연구에서 수행한 한약(생약)의 비임상약물동태 현황을 참고하여 작성하였다.
- 본 연구에서 제시하는 비임상 약물동태 시험 표준 절차는 도입 배경, 도입 목적, 한약(생약)제제의 약물동태 시험, 한약(생약)제제의 분석, 한약(생약)제제 비임상 약물동태 시험 방법에 대하여 제시하고 있으며, 한약(생약)의 비임상 약물동태 평가를 위한 구체적인 방법이 예시와 함께 제시되어 있다. 비임상 약물동태 시험의 표준 절차 전문을 아래에 수록하였다.

# 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 시험 표준 절차(안)

## 1. 서론

### 1.1 도입 배경

한약(생약)은 수 세기에 걸쳐 다양한 형태로 폭 넓게 사용되어 왔으며, 사용되어 왔던 경험을 바탕으로 안전성과 유효성이 밝혀져 왔다. 더불어 한약(생약)의 비임상자료가 축적되어 있으나, 다양한 성분이 함유되어있고 약효 성분이 잘 알려져 있지 않다는 한약(생약)의 특성상 약물동태시험 자료는 일부에 불과했으며, 실제 한약(생약)의 의약품 개발 시 약물동태시험 자료는 요구되지 않았었다. 하지만 최근 FDA나 EMA와 같은 의약선진국의 관청에서 한약(생약)도 의약품으로의 개발 시 약물동태시험 자료를 요구하고 있으며, 국내에서도 이러한 한약(생약)제제의 약물동태 시험의 도입 필요성이 부각되고 있는 현실이다.

이 표준 절차에서는 한약(생약)제제의 약물동태 시험을 위해 참고할 수 있는 사항을 제시하고자 한다.

### 1.1 도입 목적

이 표준절차의 목적은 한약(생약)제제 개발과정에서 임상시험 및 품목허가를 뒷받침하기 위해 권장되는 비임상시험 중 약물동태시험을 실시함에 있어 고려할 사항을 체계적으로 제시함으로써 임상시험을 시기적절하게 수행하도록 돕고 동물시험의 불필요한 반복을 줄이면서 사람에서의 안전한 사용을 도모하는데 있다.

## 2. 한약(생약)제제의 약물동태 시험

생약 추출물은 다양한 성분을 함유하고 있고 약효성분도 잘 알려져 있지 않기 때문에, 약물동태 정보를 얻는데 한계가 인정된다. 하지만 약물동태 시험은 비임상 및 임상시험의 설계와 해석에 매우 유익한 정보를 제공하고, 개발의 안전성, 효율성을 증가시키기 때문에 이를 수행하는 것을 적극 권장한다. 한약(생약) 의약품 개발 시 비임상약물동태 시험 결과를

제출하지 않기 위해선 약물동태시험이 진행하지 않아도 되는 적절한 이유 (예: 전신흡수가 되지 않으며 국소에 작용함을 증명하는 자료가 있을 때 등등)를 식약처에 제출하도록 한다. 한약(생약)제제의 약물동태 시험을 수행하기 위해 본 연구팀은 FDA monograph, EMA community list, 대한민국 약전, 한약(생약)규격집 등을 조사해 한약(생약)의 비임상 약물동태시험 데이터베이스 (이하 데이터베이스)를 만들었으며, 이 데이터베이스를 활용하여 한약(생약)의 약물동태 시험을 위한 분석성분, 분석 방법 등의 연구방법을 아래와 같이 제시한다.

## 2.1 한약(생약)제제의 분석

### 2.1.1 분석 성분의 선정

한약(생약)은 다양한 성분을 함유하고 있지만, 이 중 한약(생약)의 유효성분, 지표 물질 등 구성성분이 정량가능하다면, 해당 성분을 이용하여 약물동태 시험을 수행할 수 있으며 해당 성분의 약물동태를 통해 한약(생약)의 간접적인 약물동태를 파악할 수 있다. 한약(생약)의 분석 성분을 결정하기 위해 권장하는 순서 및 방법은 아래와 같다.

1. 한약(생약)의 유효 성분 혹은 유효 성분군이 밝혀져 있는 경우에는 유효 성분을 분석하여 한약(생약)의 약물동태를 측정하는 것을 권장한다.

(예: 오메가3산의 유효성분으로 알려진 EPA, DHA의 약물동태학 연구. Davidson MH et al., *J Clin Lipidol* (2012))

2. 한약(생약)의 지표 성분 혹은 지표 성분군이 밝혀져 있는 경우에는 해당 물질을 분석하여 한약(생약)의 약물동태를 간접적으로 측정하는 것을 권장한다.

(예: 쥐에서 치자 추출물을 경구 투여 한 뒤 치자의 지표 성분인 gemiposide의 흡수율을 산출. Chang S et al., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 66, 705-712 (2014).)

3. 한약(생약)의 유효 성분 혹은 지표물질이 밝혀져 있지 않는 경우, 해당 한약(생약)이 본 연구팀에서 만든 데이터베이스에 있는 한약(생약)과 일치한다면, 데이터베이스 내 한약(생약)의 분석 성분과 같은 성분으로 분석하는 것을 권장한다.

4. 해당 한약(생약)이 데이터베이스에서도 분석 정보를 얻을 수 없고, 기타 문헌을 통해서도 정보를 얻을 수 없는 경우, 한약(생약)내 포함 성분의 함량 분석을 실시한 뒤 함량이 제일 높은 3가지 성분 중 분석이 가능한 혈중농도를 측정하는 등의 적절한 방법으로 수행하는 것을 권장한다.



## 2.1.2 분석 기기의 선정

본 연구팀이 연구 결과에 의하면 한약(생약)의 투여 후 생체 시료 분석을 위한 분석 기기는 LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS 방법을 주로 사용하였다. 이에 한약(생약)의 생체 시료 분석은 LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS를 이용하는 것을 권장하며, 데이터베이스를 참고하여 기존에 수행된 연구에서 사용한 분석기기를 사용할 수 있다. 또한 한약(생약)의 생체 시료 분석은 재현성 있고, 정확성 있는 분석방법이 사용되어야 하므로, 모든 분석 자료에는 분석방법과 밸리데이션이 포함되어야 한다.

## 2.2 한약(생약)제제 비임상 약물동태 시험 방법

### 2.2.1 실험 동물 종

비임상 약물동태 시험에 사용할 실험동물 종은 일반 의약품의 약물동태 연구와 마찬가지로, 약리시험과 독성시험에 사용된 종과 같은 종을 사용하는 것을 권장하며, 임상시험으로의 진행을 위해 실험동물 2종 이상 (설치류와 비설치류)에서 약물동태 시험을 수행하는 것을 권장한다. 본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)의 약물동태 시험을 위해 사용된 종은 rat과 mouse 이었으며, 비설치류에서는 beagle dog과 monkey가 사용되었다.

### 2.2.2 투여 경로 및 투여량

한약(생약)제제의 약물동태 시험을 위한 투여 경로는 임상 적용 시 예정되는 투여 방법에 가능한 유사한 형태로 하는 것을 권장한다. 또한, 본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)제제의 약물동태시험을 위한 투여 경로로는 경구 투여와 정맥 투여가 제일 많았으며, 한약(생약)제제의 특성상 흡수율의 파악을 위해 경구 투여 시험 및 정맥 투여 시험을 모두 수행하는 것을 권장한다.

투여용량은 일반적으로 무독성용량 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) 및 최대내성용량 (MTD: Maximum Tolerated Dose)이 포함되도록 용량단계를 설정한다. 한약(생약)제제는 다량의 생리학적 비활성 성분이 함유되어 있을 수 있어 고용량 투여에서도 명확한 최대내성용량을 구할 수 없는 경우가 있다. 이 경우 임상 예정 용량, 노출 정도, 최대투여가능용량 등을 고려하여 최고 투여량을 설정하여야 한다.

최고 투여량은 일반적으로 2g/kg/day까지 투여할 수 있으나, 임상예정 용량이 이보다 높은 약을 개발할 경우 투여약물의 용해도를 고려한 최대투여가능용량 (MFD: Maximum Feasible Dose)의 투여를 고려한다.

### 2.2.3 약물동태 파라미터 산출

한약(생약)의 약물동태 특성 파악 및 체내 노출 정도 등을 파악하기 위해 약물동태시험 결과의 일환으로 약물동태 파라미터를 산출해야 한다. 본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)제제의 약물동태 파라미터 산출은 비구획분석방법 Noncompartmental analysis)을 통해 이루어졌으며, 산출한 파라미터로는 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC), 청소율(clearance), 최고 혈중 농도 ( $C_{max}$ ), 최고 혈중농도 도달 시간( $T_{max}$ ), 분포용적 ( $V_d$ ), 및 소실반감기( $t_{1/2}$ ) 등이 있다. 이에 한약(생약)제제에서의 약물동태 시험 결과로 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC), 청소율(clearance), 최고 혈중 농도 ( $C_{max}$ ), 최고 혈중농도 도달 시간( $T_{max}$ ), 분포용적 ( $V_d$ ), 및 소실반감기( $t_{1/2}$ )를 산출하는 것을 권장한다. 한약(생약)제제의 경우에 다양한 성분이 포함되어 있으며, 분석이 불가능한 물질이 대부분이므로 분석을 위해 선정된 물질의 약물동태를 통해 간접적으로 한약(생약)제제의 약물동태를 평가한다.

### 2.3 흡수, 분포, 대사, 배설 시험

약물동태 프로파일 연구 이외에 한약(생약)의 흡수, 분포, 대사, 배설 정보를 얻기 위하여 다양한 실험을 수행할 수 있다. 본 연구팀의 연구 결과에 따라 한약(생약)의 흡수, 분포, 대사, 배설 정보를 얻기 위해 많이 사용되는 시험 방법을 아래와 같이 권장하며, 각 시험의 방법 및 과정 등은 일반적인 의약품의 개발 시 수행하는 방법과 다르지 않다.

#### 2.3.1 흡수 시험

- Caco2 cell model을 이용한 Papp (Apparent permeability, cm/s) 산출
- 동물 시험을 통한 흡수율 및 생체이용률 산출

#### 2.3.2 분포 시험

- 조직 분포 시험
- 단백 결합 시험

#### 2.3.3 대사 시험

- In vitro 시험을 통한 CYP 대사 시험

#### 2.3.4 배설 시험

- 배설 경로 시험 (뇨 배설율, 변 배설율)

### 3. 참고 가이드라인

1. 의약품의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인. 식품의약품안전처. 2012.
2. 한약(생약)제제 비임상시험 가이드라인. 식품의약품안전처. 2014.
3. Guidance for Industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2010.
4. ICH Topic S3B Pharmacokinetics: Repeated Dose Tissue Distribution Studies. European Medicines Agency. 1995.
5. Guidance 23: Nonclinical Studies. Australian Government Department of health, Therapeutic Goods Administration. 2014.
6. Part III: Nonclinical Document, The Asean Common Technical Dossier (ACTD) for the registration of Pharmaceuticals for human use.

(2) 한약(생약)제제 허가 시 임상약리시험 표준 절차(안)

- 한약(생약)제제 허가 시 임상약리시험을 도입하기 위한 표준절차(안)를 작성하였다. 본 표준절차는 식품의약품안전처의 임상약리시험 지침을 기반으로 하였고, EMA의 pharmacokinetic studies in man (1988), Note for guidance on General Considerations for clinical trials (1998)을 참고로 하여 작성하였다. 또한 본 연구에서 수행한 한약(생약)의 임상약리시험 현황을 참고하여 작성하였다.
- 한약(생약)제제의 임상약리시험 표준 절차(안)은 도입 배경, 도입 목적, 한약(생약)제제의 임상약리시험으로 구성되어 있으며 한약(생약)제제를 대상으로 임상약리시험을 수행할 때 주로 고려해야 할 사항에 대하여 나열하고 권장사항 및 예시를 제시하였다. 한약(생약)제제의 임상약리시험 표준 절차(안) 전문은 아래에 수록하였다.

# 한약(생약)제제의 임상약리 시험 표준 절차(안)

## 1. 서론

### 1.1 도입 배경

한약(생약)은 수 세기에 걸쳐 다양한 형태로 폭 넓게 사용되어 왔으며, 사용되어 왔던 경험을 바탕으로 인체에서의 안전성과 유효성이 밝혀져 왔다. 한약(생약)은 다양한 성분이 함유되어 있고 약효 성분이 잘 알려져 있지 않은 특성 등과 같은 이유로 임상 약리 시험을 필수로 수행하지 않았었다. 하지만 미국이나 유럽과 같은 의약선진국에서 한약(생약)의 개발 시 임상약리 시험을 권장하는 추세이며, 본 연구 팀의 연구 결과에 의하면 미국, 유럽 뿐만 아니라 중국 등에서도 한약(생약)의 임상 약리 시험이 수행되고 있는 것을 알 수 있다. 이에 국내에서도 이러한 한약(생약)제제의 임상약리 시험의 도입 필요성이 부각되고 있는 현실이다.

본 연구팀에서는 FDA monograph, EMA community list, 대한민국 약전, 한약(생약)규격집 내 수재 한약(생약)등을 조사해 한약(생약)의 임상약리시험 데이터베이스를 만들었으며, 이 표준절차에서는 위의 데이터베이스를 활용하여 한약(생약)제제의 임상약리 시험을 위해 참고할 수 있는 사항을 제시하고자 한다.

### 1.1 도입 목적

이 표준절차의 목적은 한약(생약)제제의 사람에서의 초기 안전성 및 내약성 평가, 약동학적 평가 등을 위해 임상약리 시험을 실시함에 있어 고려해야할 사항을 체계적으로 제시하는 것이다. 아래에 제시하는 내용은 한약(생약)의 특성을 고려하여 제시하는 것이며, 아래 내용 이외의 과정 및 시험을 수행하는 방법은 일반적인 의약품 개발 시 수행하는 임상약리 시험의 방법을 따르도록 한다.

## 2. 한약(생약)제제의 임상약리 시험

### 2.1 한약(생약)제제의 임상약리 시험 설계와 평가

한약(생약)제제의 임상약리 시험에서 약물의 용량 및 노출은 순차적으로 증가시키도록 한다. 우선 한약(생약)제제를 1회 투약하는 것으로 시작한다. 초회 용량의 안전성이 확보된 이후에 최대내성용량(MTD)에 도달할 때 까지 점차 용량을 증가시킨다. 한약(생약)내 구성 물질의 분석을 위하여 혈장 또는 뇨를 연속적으로 채취한다.

단회 투여 시험 결과로부터 반복투여시험의 시작 용량 및 용법을 결정하기 위한 기본 정보를 얻는다. 반복 투여 시험에서는 한약(생약)제제의 장기간 내성, 약물 축적, 배설 양상 등에 관한 안전성 자료를 얻을 수 있다.

## 2.2 피험자 수

본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)제제의 임상약리시험 피험자는 건강한 성인 피험자를 주로 모집하였으므로, 건강한 성인 피험자에서 시험을 진행하는 것을 권장한다. 또한 피험자 수는 용량군 당 비교적 적은 수의 피험자로 임상시험용 한약(생약)에 대한 노출을 최소화하면서, 흔히 발생하는 이상반응을 인지할 수 있도록 구성한다. 본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)의 임상약리 시험을 위하여 4~20명의 피험자를 모집하였으며, 대체로 군당 10명 이상의 피험자를 모집하여 시험을 진행하였다.

## 2.3 투여 정보

본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)제제의 임상약리 시험에서 약물의 제형은 대부분 정제 혹은 캡슐제 형태였다. 또한, 투여 방법으로는 주로 경구 복용을 통해 이루어 졌다. 이제 한약(생약)제제의 임상약리 시험에서의 투약 방법은 정제 혹은 캡슐제의 경구 투약을 권장한다.

## 2.4 한약(생약)제제 내 성분의 분석

### 2.4.1 분석 성분의 선정

한약(생약)제제의 생체 시료 분석을 위한 성분은 해당 제제의 비임상 약물동태 시험 시 분석한 물질과 같은 물질로 분석하는 것을 권장한다. 한약(생약)제제 내 분석 성분을 선정하는 순서 및 방법은 아래와 같다.

1. 한약(생약)의 유효 성분 혹은 유효 성분군이 밝혀져 있는 경우에는 유효 성분을 분석하여 한약(생약)의 약물동태를 측정하는 것을 권장한다.
2. 한약(생약)의 지표 성분 혹은 지표 성분군이 밝혀져 있는 경우에는 해당 물질을 분석하여 한약(생약)의 약물동태를 간접적으로 측정하는 것을 권장한다.

3. 한약(생약)의 유효 성분 혹은 지표물질이 밝혀져 있지 않는 경우, 해당 한약(생약)이 본 연구팀에서 만든 데이터베이스에 있는 한약(생약)과 일치한다면, 데이터베이스 내 한약(생약)의 분석 성분과 같은 성분으로 분석하는 것을 권장한다.
4. 해당 한약(생약)이 데이터베이스에서도 분석 정보를 찾을 수 없고, 기타 문헌을 통해서도 정보를 얻을 수 없는 경우, 한약(생약)내 포함 성분의 함량 분석을 실시한 뒤 함량이 제일 높은 3가지 성분 중 분석이 가능한 성분을 분석하는 것을 권장한다.

#### 2.4.2 분석 기기의 선정

본 연구팀의 연구 결과에 의하면 한약(생약)의 복용 후 생체 시료 분석을 위한 분석기기는 LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS 방법을 주로 사용하였다. 이에 한약(생약)의 생체 시료 분석은 LC-MS/MS, HPLC-UV, GC-MS중 분석이 가능한 기기로 분석하는 것을 권장하며, 한약(생약)의 생체 시료 분석은 재현성 있고, 정확성 있는 분석 방법이 사용되어야 하므로, 모든 분석 자료에는 분석방법과 밸리데이션이 포함되어야 한다.

### 2.3 한약(생약)의 사람에서의 약물동태 평가

한약(생약)의 사람에서의 약물동태 평가는 비구획분석방법 (noncompartmental analysis)으로 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC), 청소율(clearance), 최고 혈중 농도 ( $C_{max}$ ), 최고 혈중 농도 도달 시간( $T_{max}$ ), 분포용적 ( $V_d$ ), 및 소실반감기( $t_{1/2}$ )등의 약동학적인 특성을 확인하는 것이다. 한약(생약)제제의 경우에 다양한 성분이 포함되어 있으며, 분석이 불가능한 물질이 대부분이므로 분석을 위해 선정한 물질의 약물동태를 통해 간접적으로 한약(생약)제제의 약물동태를 평가한다.

### 3. 참고 가이드라인

1. 임상약리시험 지침 (건강한 성인 대상). 식품의약품안전처. 2011.
2. Pharmacokinetic Studies in Man. EMEA Guideline 3CC3A. 1988.
3. Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95. EMEA. 1998.

## 2.4 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 로드맵 제시

- 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 자료 제출 및 임상약리시험 도입을 위한 로드맵을 제시하였다.
- 한약(생약)은 단일생약 또는 복합생약으로 구성되어 있으며 단일 생약 내에도 많은 성분이 복합적으로 혼합되어 있는 형태이기 때문에 그 동안 약물동태, 약물상호작용 등의 연구가 어려운 실정이다. 하지만 최근 최첨단 분석 기술의 등장, 한약(생약) 분석의 새로운 접근 방식의 등장 등으로 인하여 약물동태 연구가 가능해지고 있는 추세이다.
- 그러나 전 세계적으로 한약(생약)제제의 허가와 관련하여 모든 한약(생약)에 대하여 약물동태 자료 및 약물상호작용 자료를 필수로 제출하고 있는 상황은 아니며, 한약(생약)의 특성에 따른 한계가 인정되어 전통적인 사용을 증명하거나, 혹은 문헌자료로 대체하는 등의 방법이 사용되고 있는 것이 현실이다.
- 한약(생약)의 약물동태 자료 도입을 위해서 가장 중요한 것은 학문적으로 안전성, 유효성을 충분히 증명할 수 있으며, 산업적인 측면에서도 실현 가능한 수준의 약물동태 자료를 설정하는 일이다. 이를 위해서는 오랜 기간 학계, 산업계, 식약처 3자간의 긴밀한 소통이 가장 중요시 된다.
- 로드맵은 14년에 걸쳐서 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 자료 제출 및 임상약리시험을 도입하는 방안을 제시하고 있으며 각 단계별로 식품의약품안전처(허가처), 학계, 제약업계간의 긴밀한 소통을 바탕으로 하여 가장 적절한 표준절차 및 권장사항 등을 정하는 것을 중점으로 하였다.



## 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 로드맵 (제시안)

\*본 로드맵은 현재 상황을 바탕으로 한 제안 사항이며, 추후 상황에 따라 언제든지 수정될 수 있음. 또한 본 로드맵은 제안사항으로 법적 구속력을 갖는 것은 아님.

표 45 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 로드맵

단계명 (소요기간)	단계 내 주요 추진계획
<b>1단계:</b> DB 및 표준절차 공개 단계 (3년)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 한약(생약)제제 약물동태 연구 도입 위원회 결성</li> <li>• 한약(생약)의 비임상약물동태연구 및 임상약리시험의 데이터베이스 공개</li> <li>• 한약(생약)의 비임상 약물동태 시험 표준절차 공개</li> <li>• 한약(생약)의 임상약리시험 표준절차 공개</li> </ul>
<b>2단계:</b> 한약(생약) 약물동태 연구 도입 초기 단계 (3년)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일부 한약(생약)제제의 비임상 약물동태 연구 자료 요구</li> <li>• 일부 한약(생약)제제의 임상약리시험 연구 자료 요구</li> <li>• 한약(생약) 약물동태 연구 도입 위원회와 적극 토의하여 표준절차 및 요구 수준 등을 개정 및 조율</li> </ul>
<b>3단계:</b> 한약(생약) 표준절차 업데이트 (3년)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2단계에서 얻은 실제 예시 및 정보를 바탕으로 기공지된 표준절차를 보완</li> <li>• 새로운 한약(생약)의 비임상 약물동태 시험 및 임상약리시험의 표준절차 공개</li> </ul>
<b>4단계:</b> 한약(생약)의 약물동태 연구 도입 완료 단계 (5년)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 한약(생약)의 약물동태 연구 도입 완료</li> <li>• 한약(생약)의 비임상시험 가이드라인 내 약물동태 정보 보완</li> <li>• 한약(생약)의 임상시험 가이드라인 개발 및 제정</li> </ul>

### 3. 한약(생약)제제의 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토방안 제시

#### 3.1 한약(생약)제제의 약물상호작용 연구 가이드라인(안) 제시

- 한약(생약)제제의 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 방안으로 한약(생약)제제의 약물상호작용 연구 가이드라인(안)을 제시하였다.
- 한약(생약)제제의 약물상호작용 연구 가이드라인(안)을 제시함으로써 새로운 한약(생약)제제 개발 시 혹은 추가적인 한약(생약)제제의 약물상호작용 연구를 촉진할 수 있으며, 해당 연구 결과는 기 허가된 한약(생약)제제의 라벨링 사항에 포함하는 등의 방안으로 사전에 발생할 수 있는 약물상호작용의 가능성을 평가할 수 있을 것으로 보인다.
- 한약(생약)제제의 약물상호작용 연구 가이드라인(안)을 제시하기 위하여 FDA의 약물상호작용 가이드라인(Guidance for industry: Drug interaction Studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations 2012)를 기본 틀로 하였으며, 이외에 EMA의 가이드라인인 ‘Guideline on the investigation of drug interactions (2012)’을 참고하여 가이드라인(안)을 작성하였다.
- 본 연구에서 제시하는 한약(생약)제제의 약물상호작용 시험 가이드라인(안)은 시험의 디자인, 구체적인 시험법 및 평가법에 대한 가이드라인(안)을 제시하였으며 제시하는 가이드라인(안)의 시험법은 한약(생약)에도 적용 가능한 것으로, 본 시험법을 적용하여 약물상호작용 연구를 수행할 수 있을 것으로 보인다.
- 한약(생약)제제의 약물상호작용 시험 가이드라인(안)에서는 약물상호작용의 정의 및 연구 범위에서부터 in vitro에서의 약물상호작용 평가 기법, in vivo 에서의 약물대사 및 약물상호작용 연구에 이르기까지 기본 개념에서 구체적인 방법까지 제시하고 있다.
- 본 연구에서 제시하는 한약(생약)제제의 약물상호작용 시험 가이드라인(안)은 상호작용을 예측하는데 있어 Phase I, II 과정에서 효소가 받는 영향에 의한 대사의 변화 또는 transporter (p-glycoprotein, Organic anion-transporting polypeptide 등)가 받는 영향을 고려하고 있다. Phase I 효소의 경우 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A를 주로 고려하고 있으며 Phase II 효소의 경우 UDP glycyronosyl tranferases를 주된 평가 대상으로 고려하고 있으며 각 시험 방법의 절차 및 평가 방법 등에 대하여 자세히 권장하고 있다. 구체적인 내용은 아래 표에 수록하였다.

# 약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인 (안)

-미국 FDA 가이드언스를 참조하여 정리한 내용임-

- 본 연구팀은 한약(생약)의 상호작용 연구 방법으로 현재 가장 update 가 잘 되어 있는 미국 FDA 의약품-의약품 상호작용 평가 기법 및 시험 설계 가이드언스를 참고하여 국내 실정에 맞게 한약(생약)의 약물상호작용 평가 및 시험 설계 가이드언스를 제시하고자 함.

(Ref - Guidance for industry. Drug interaction studies- study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. 2012. FDA)

## <목차>

### 1. 약물상호작용의 정의 및 연구 범위

가. 약동학적상호작용

나. 약력학적상호작용

다. 수송체 (transporter)에 의한 약물상호작용

## 라. 임상관련상호작용

### 2. In vitro에서 약물상호작용 평가 기법 및 표시 방법

#### 가. In vitro 상에서 약물 대사 효소의 확인

- (1) 대사 과정 확인 실험 (대사적 프로파일 결정)
- (2) 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위해 고안된 연구

#### 나. In vitro 상에서 CYP 저해의 평가

- (1) 조사 기질
- (2) In vitro 상 CYP 저해 연구를 위한 디자인 고려
- (3) NME가 가역적 저해제인지 결정
- (4) NME 기전에 근거한 저해제인지 결정

#### 다. In vitro 상에서 CYP 유도 평가

- (1) 양성 대조군으로서 화학 유도제
- (2) In vitro상 유도 연구의 디자인
- (3) 효소 유도의 연속적인 예측을 위한 종말점

#### 라. P-glycoprotein (P-gp, MDR1)의 기질 및 저해제의 in vitro 평가

- (1) 약물이 P-gp의 기질인지 그리고/또는 저해제인지 확인하는 데 사용되는 in vitro 모형
- (2) 양극화된 단층 세포 (polarized monolayer cells)를 이용한 양방향 수송 평가
- (3) 시험 약물이 P-gp의 기질인지, 생체 내 상호작용 연구가 필요한지 알아내는 기준
- (4) 시험 약물이 P-gp 저해제인지, 생체 내 상호작용 연구가 필요한지 알아내는 기준
- (5) P-gp 유도제로써 시험약물의 평가

### 3. In vivo에서 약물대사 및 약물상호작용 연구

#### 가. 연구 전략

- (1) In vitro 연구

- (2) In vivo 동물 실험의 역할
- (3) 구체적인 In vivo 임상 연구
- (4) 집단 약동학 연구

## 나. In vivo 대사 약물상호작용의 설계

- (1) 약물상호작용 임상 연구의 시기
- (2) 연구 설계
- (3) 연구집단
- (4) 기질 및 상호작용 약물의 선정
- (5) 투여 경로
- (6) 투여용량 결정
- (7) 종말점
- (8) 이상반응
- (9) 표본크기 및 통계적 고려사항

# 최신 약물상호작용연구의 종류 및 기전

## 1. 약물상호작용의 정의 및 연구 범위

의약품은 종종 다른 약물과 병용 투여되며 이때 ‘약물 간 상호작용 (Drug-Drug Interaction)’도 일부 발생한다. 약물 간 상호작용은 한 약물의 효과 혹은 약동 학이 이전에 복용한 혹은 병용 투여된 다른 약물에 의해 달라지는 것으로 설명된다. 약물 간 상호작용에 관한 정의는 다양한데, 유해반응에 국한된 약물 상호작용에는 유익한 상호작용 (예. ampicillin과 probenecid)을 포함시키지 않는다. 또한, 약물 상호작용을 넓은 의미의 ‘약물 상호작용 (Drug Interaction)’의 일부분으로 고려하기도 한다. 넓은 의미의 약물 상호작용은 병용 투여한 약물, 약물과 음식, 약물의 약동학적 프로파일 또는 약물의 효능/부작용에 영향을 줄 수 있는 생활 습관 (예. 흡연, 음주)간에 발생하는 현상을 의미한다.

### 가. 약동학적 상호작용

약동학적 상호작용은 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과정에서 약물상호작용에 의해 약물 또는 활성대사체의 혈중농도 및 조직분포가 변화하는 현상이다. 약물상호작용의 임상적 유의성을 예측하고 평가하기 위해서는 우선 약물상호작용을 관찰하는 과정에서 약물의 약동학적 특성이 잘 평가되어야

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

한다. 예를 들어 만약 임상적으로 부적절한 약동학적 약물상호작용이 예상되는 환자에게 약물의 병용 투여 가능성이 있다면, 동물실험을 통해 약물상호작용을 검토할 것인지를 먼저 고려해야 한다.

## (1) 흡수

약물의 흡수는 병용약물과 음식물 중 특정 성분으로 인한 복합체 또는 착화합물 형성 (예. cholestyramine과 warfarin, 비스테로이드성 소염제, sulfonamide류와의 복합체 형성), prokinetic 또는 antimotility 효과 (예. acetaminophen의 흡수속도는 metoclopramide에 의해 증가, propantheline에 의해 지연), 수소이온농도효과 (pH effect) (예. H2 blocker나 제산제에 의한 pH 증가로 ketoconazole 흡수 감소) 등에 의해 변화될 수 있다. 높은 친유성 약물 중 어떤 것은 담즙 분비를 촉진시키는 고지방 식이에 의해 약물의 용해도가 증가하여 흡수가 증가된다. 또한 위내용물 배출속도 (GER: gastric emptying rate)에 영향을 끼치는 약물들은 정제의 용출율과 소장으로의 통과율에 영향을 미쳐 장관 내 약물 흡수율을 변화시킬 수 있다. 음식을 섭취하면 종종 위내용물 배출속도를 지연시켜 약물의 흡수율을 지연시킨다. 또한 상호작용이 발생하면 흡수속도 (rate of absorption)와 흡수분율 (fraction) 및 초회통과효과 등이 영향을 받게 된다. 생체이용률의 변화는 임상적으로도 중요하다.

## (2) 분포

### (2)-1 혈장 단백결합

약물상호작용에서 혈장단백 결합 치환은 약물 분포의 변경을 설명하는 가장 일반적인 방법으로, 혈장 단백 결합부위가 같은 두 약물이 경쟁하면 친화력이 더 낮은 약물의 비결합형 농도 (자유 혈장 농도)를 증가시키는 결과를 초래한다. 분포용적이 작고 단백결합 친화력이 높은 약물과 단백결합부위의 몰농도를 초과 또는 근접하는 농도를 나타내고 있는 단백결합 친화력이 더 높은 치환 약물이 병용투여 되면 유의성 있는 상호작용이 발생할 가능성이 있다 (예. chloralhydrate의 주 대사체인 trichloroacetic acid에 의한 warfarin의 치환).

### (2)-2 특수 조직 성분과의 결합

수용체, 단백질, 또는 조직 내 지질 등과 선택적으로 결합하고 있는 약물들이 있다. 조직 내 비결합형 약물농도는 결합에 따른 경쟁 결과에 따라 변할 수 있고 이는 약물 상호작용을 일으킬 수 있다. 이러한 특수한 경우로 인해 인체 내 약물상호작용을 예측해내는 방법이 아직 체계화되지는 못했지만 이러한 정보는 예견하지 못한 임상 사례들을 이해하는데 도움을 주고 있다.

## (3) 대사

제 I 상 약물대사의 대부분은 CYP450s을 통해 일어나는데 이 효소는 헴을 함유하는 동효소 군으로 주로 간세포 내 활면소포체 (smooth endoplasmic reticulum)의 막 내에 존재한다. 소장의 장관세포 (enterocyte)는 간 이외에서 CYP 동효소가 다음으로 많이 존재하는 곳이고 기타 신장, 폐, 뇌에도 소량의 CYP가 존재하고 있다. 그러므로 탐색약물의 초회통과효과에 효소들이 관여하는 경우, 경구투여 또는 식품에 함유된 저해제들은 종종 약물상호작용을 유발한다.

CYP계 동종 효소는 스테로이드 호르몬, 프로스타글란딘, 지질, 지방산 등과 같은 내인성 물질의 산화적 대사와 약물과 식이 외인성 물질 등과 같은 외인성 화합물의 무독화에도 관여한다. 인체의 약물대사에 주로 관여하는 주 CYP 동효소는 CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 그리

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함  
고 CYP2E1 등이다. CYP2A6와 CYP2B6는 어떤 특정 약물대사에 중요한 역할을 한다.

일반적인 가이드선로서 in vitro와/또는 in vitro 대사 상호작용 연구는 총 클리어런스의 30%나 그 이상을 차지하고 있는 대사경로에 대해 수행되어야 한다고 제시할 수 있다. 그러나 만약 독성/활성 대사체가 생성된다면 부 (minor)대사 경로에 대한 연구도 역시 수행되어야 한다.

#### (4) 배설

##### (4)-1 신 배설

대부분 약물들은 신 사구체를 통해 걸러지며 신 세뇨관에 의해 재흡수 된다. 그러나 극성 약물들은 재흡수 되지 않고 주로 요 중으로 배설 (excretion)된다. 높은 재흡수율을 보이는 약물들은 소변의 pH에 영향을 주는 약물을 병용투여하면 요 중 배설이 변화한다. 신 배설이 주 소실경로가 되는 많은 약물에 대해서 신 배설과정에서의 상호작용 예가 많이 보고되어 있다.

반면에 신 세뇨관으로부터 분비되거나 수송체를 통해 신 세뇨관으로부터 능동적으로 재흡수 되는 극성 약물도 있다. 이 과정에서 저해 상호작용들이 산성 약물들 사이 또는 일반 약물들 간에 발생할 수 있으므로 주의가 요구된다. 일반 약물들보다도 산성 약물들 사이의 약물상호작용에 대한 보고가 더 많다. 그들의 대사산물과 병용투여 한 약물과 상호작용하는 경우도 있다. 활성 대사체의 배출 과정에서의 상호작용에도 신 배설은 중요한 역할을 수행한다. 넓게는 신 세뇨관으로부터 분비되며 신 클리어런스가 높은 약물이 요 중 배설과정에서 약물상호작용을 일으킬 가능성이 클 것이라고 생각하는 것이 좋다. 상호작용은 신장의 음이온계 또는 양이온계 수송체에서의 결합 (예. probenecid의 penicillin 세뇨관 분비 저해), 단백결합 (사구체 여과속도), 요의 pH 또는 요량 (수동적 재흡수), 그리고 신 세뇨관에서의 경쟁적인 능동분비 등의 변화를 통해 일어난다.

##### (4)-2 간/담즙 배설

많은 약물들은 담즙 중으로 배설된다. 어떤 약물들은 생체 내 변환을 거치지 않고 담즙 중으로 배설된다. 예를 들어 수용성 약물과 상대적으로 높은 분자량 (약 450이상)을 가진 대사산물들은 주로 담즙 중으로 배설된다. 이 과정은 주로 수송체를 통해 배설되며 병용투여로 인해 약물상호작용이 발생할 가능성이 있다. 담즙이 중요한 배설경로가 되는 약물이고 간 배설이 포화될 가능성이 있는 약물인 경우, 간 배설 경쟁에 의한 상호작용을 고려해야 한다. 글루쿠론산 포함체는 종종 담즙 중으로 배설되고 장관에서 포함체가 분해된 후 다시 재흡수 된다 (장·간 순환). 장간 순환을 방해하는 약물에 대한 가능성도 또한 생각해야 한다. 담즙 배설과정 중의 약물상호작용은 혈장 내 미변화체 약물의 잔존시간과 약물농도-시간 곡선하 면적 (area under curve, AUC)에 영향을 준다. 간 배설 단계에서의 상호작용은 소수의 약물 (예. rifampicin)에 대해서만 보고되어 있다.

#### 나. 약력학적 상호작용

약력학적 약물상호작용은 혈중 약물농도에는 영향을 미치지 않으며 (예. 수용체 결합 부위의 치환) 병용 투여한 약물의 효과가 상가 (additive)/상승 (synergy) 또는 길항 (antagonistic)적일 때, 혹은 병용약물이 탐색 약물에 대한 조직의 민감성/반응성을 변화시킬 때 발생하는 현상으로 약물의 치료 효과와 부작용 모두를 포함한다. 이 현상은 종종 임상에서 병용치료 시 환자에게 유리하게 적용될 수 있다. 약력학적 약물상호작용을 예측하기 위해서는 주어진 치료 효과를 나타내는 주요 약리학적 효과, 부작용 및 독성을 일으킬 수 있는 잠재적인 2차 약리학적 효과에 대한 철저한 이해가 필요하

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

다.

## 다. 수송체 (transporter)에 의한 약물상호작용

소장 상피 세포막에 발현되어 있는 수송체들은 몇몇 약물들의 흡수과정에 참여하는데 약물이나 음식 성분의 흡수에 동일한 수송체가 관여할 경우 경쟁적인 흡수 저해가 발생할 수 있다. 예컨대 소장 벽에 발현되어 있는 P-glycoprotein 등은 basal side (또는 간문맥)로 가기 전의 luminal side에서 약물을 배출 (efflux)시킨다. 이러한 과정의 억제제는 흡수를 증가시킬 수 있다.

이러한 수송체에 의한 상호작용에 관한 연구결과들이 점차 증가하고 있다. 예를 들어 P-glycoprotein(P-gp), organic anion transporter(OAT), organic anion transporting polypeptide(OAPT), organic cation transporter(OCT), multidrug resistance-associated protein(MRP) 및 breast cancer resistant protein(BCRP) 등과 같은 수송체 단백질을 억제 혹은 유도하는 것을 포함한다.

다양한 수송체들 중에서도 P-gp는 가장 잘 연구되어 있어 약물개발 시 도움이 될 것이다. P-glycoprotein의 기질의 대부분이 CYP3A4의 기질인 것으로 보고되어 있다. 따라서 많은 약품들이 p-glycoprotein에 의해 배출되고 재흡수 되는 국소적인 재순환 과정을 겪고 있어 소장 상피세포 내 CYP3A4의 발현이 증가하면 presystemic metabolism이 증가되는 결과를 초래한다.

## 라. 임상 관련 상호작용

신약 개발 단계에서 임상 관련 상호작용이 발생할 가능성을 충분히 대비하기 위해서 약물 개발 과정 중에 아래의 측면들은 반드시 고려되어야 한다.

-약품의 물리·화학적 특성

-약력학적, 약동학적 프로파일의 초기 검색 및 이들을 변화시키는 요인들

-In vitro 데이터는 주로 정성적으로 사용해야 한다. 만약 적절하게 수행된 in vitro 연구 중 어떤 상호작용도 관찰되지 않았다면 in vivo 연구를 수행할 필요가 없으나, 만약 in vitro 데이터에서 상호작용이 관찰되었다면 적절하게 디자인한 in vivo 연구를 수행하여야 한다.

-약력학적으로 연관된 변수와 약동학적인 특성 등이 in vivo 상호작용 연구에서 연구되어야 한다. In vivo 연구 결과의 임상적 관련성은 약물에 대한 용량/농도 효과 (치료상의 독성도 물론 포함된) 상관관계의 관점에서 반드시 제시되어야 한다.

-연구는 이미 승인된 약물에 대한 신약의 효과와 신약에 대한 이미 승인된 약물의 효과 모두에 초점을 맞추어야 한다.

## 2. In vitro에서 약물상호작용 평가기법 및 표시 방법

### 가. In vitro상에서 약물을 대사시키는 효소의 확인

종종 표현형 연구로 불리는, 반응 약물을 대사시키는 효소의 확인 연구는 약물의 대사에 관여하는 특정 효소를 확인하는 일련의 실험들이다. 산화반응과 가수분해 반응은 cytochrome P450 (CYP)와



약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

비CYP 효소들을 포함한다. 많은 약물들에 있어서 전이 효소 반응이 약물의 산화와 가수분해보다 선행된다. 그러나 직접적인 전이 효소 반응은 극성의 관능기를 포함하는 물질에 있어서 주요한 대사 과정이기도 하다.

## (1) 대사 과정 확인 실험 (대사적 프로필의 결정)

### (1)-1 근거와 목표

In vitro 상에서 대사 과정 확인 실험으로부터 얻어진 데이터는 약물 대사 효소를 확인하는 실험이 보장되는지를 결정하는 것과, 그러한 실험의 적절한 디자인을 이끄는 것을 도와준다. 대사 과정 확인 실험은 약물에 의해 만들어진 대사체의 수, 종류와, 대사 과정이 평행한지 또는 순차적인지를 확인해야만 한다.

### (1)-2 대사 과정 확인 실험을 위한 조직의 선택

갓 준비된 간세포, 저온 보존된 간세포, 갓 분리된 간 조각을 포함하는 인간의 조직들은 효소 구조에 대하여 세포의 온전한 상태를 제공하고, 약물 대사 효소의 완전한 전체를 포함한다. 마이크로솜, S9, 세포액 (cytosol) (필요하면 적절한 보조인자를 첨가)을 포함하는 세포 이하의 간 조직 분획 또는 재조합 효소는 각각의 약물의 생성되는 대사체와 관여하는 효소의 종류를 확인하기 위해 위에서 언급된 조직과 병용해서 사용될 수 있다.

### (1)-3 대사 과정 확인 실험의 디자인

약물 대사 효소의 기질 특이성의 다양성, 중첩성과 평형 또는 순차적인 대사 과정의 가능성을 고려하여, 실험은 다양한 약물 농도와 배양 시간을 포함해야 한다. In vivo상 혈중 약물 농도의 예측된 정상 상태는 이 실험에 사용되는 약물 농도의 범위를 결정하는데 도움을 줄 것이다.

### (1)-4 In vitro 시스템과 연구 상태

약물 상호작용에 관련된 PhRMA position paper (Bjornsson TD et al., 2003)에 따르면, Table 1에 제시된 방법은 관찰된 대사체에 해당하는 CYP, 비CYP 산화적 과정을 확인하는데 사용될 수 있다.

Table 1. 약물의 산화적 생체 내 변환에 관여되는 과정을 확인하기 위한 방법

In Vitro System	Condition	Tests
Microsomes	+/- NADPH	CYP, FMO versus other oxidase
Microsomes, hepatocytes	+/- 1-aminobenzotriazole	broad specificity CYP inactivator
Microsomes	45°C pretreatment	inactivities FMO
S-9	+/- pargyline	broad MAO inactivator
S-9, cystol	+/- menadione, allopurinol	Mo-CO (oxidase) inhibitors

## (2) 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위해 고안된 연구

만일 사람에서의 in vivo상 데이터가 CYP 효소가 약물의 제거에 25%가 넘게 기여한다는 결과를 나타내면, in vitro상에서 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위한 연구가 수행되어야 한다. 이

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

권고는 산화적 대사 뒤에 전이효소 반응이 이어지는 상황을 포함한다. 왜냐하면 모약물의 산화를 억제하는 약물 상호작용은 모약물이 증가되는 결과를 가져올 수 있기 때문이다.

**(2)-1 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위한 일반적인 실험 방법**

약물의 대사를 책임지는 개별의 CYP 효소를 확인하기 위해 잘 특징지어진 세 가지 방법이 있다. 각각의 방법은 ① 특정한 효소 억제제로서의 특정한 화학물질 또는 항체 ② 개별의 사람 재조합 CYP 효소 ③ 개인의 간으로부터 준비된 CYP 활성을 위해 특성화된 사람 간 마이크로솜을 사용하는 것이다. 약물의 대사를 책임지는 특정한 효소를 확인하기 위해 최소 3개 중 2개의 방법을 실행하는 것이 권고된다.

**(2)-2 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위한 특정 화학적 억제제의 사용**

경쟁적 억제제의 효율은 약물과 억제제의 농도에 의존한다. 약물의 대사에 관여하는 각각의 CYP 효소의 상대적 중요성을 확인하고 정량화하기 위해 고안된 실험은 Km 이하의 약물 농도를 사용해야 한다. 실험은 선택성과 적절한 효능을 보장하는 농도에서의 억제제를 포함해야 한다. 억제제 농도의 일정 범위를 사용하는 것도 받아들여진다.

Table 2. In vitro 실험을 위한 화학적 억제제

CYP	Inhibitor <sup>(1)</sup> Preferred	Ki ( $\mu$ M)	Inhibitor <sup>(1)</sup> Acceptable	Ki ( $\mu$ M)
1A2	furaflyline <sup>(2)</sup>	0.6-0.73	$\alpha$ -naphthoflavone	0.01
2A6	tranylcypromine methoxsalen <sup>(2)</sup>	0.02-0.2 0.01-0.2	pilocarpine, trytamine	4 1.7 <sup>(3)</sup>
2B6			3-isopropenyl-3-methyl diamantine 2-isopropenyl-2-methyl adamantine, <sup>(4)</sup> sertraline, phencyclidine, triethylenethiophosphoramidate (thiotepa), clopidrogel, ticlopidine	2.2 5.3 3.2 <sup>(5)</sup> 10 4.8 0.5 0.2
2C8	montelukast quescetin	1.1	trimethoprim, gemfibrozil, rosiglitazone, pioglitazone	32 69-75 5.6 1.7
2C9	sulfaphenazole	0.3	flucanazole, fluvoxamine, fluoxetine	7 6.4-19 18-41
2C19			ticlopidine, nootkatone	1.2 0.5
2D6	quinidine	0.027-0.4		
2E1			diethyldithiocarbamate, clomethiazole, diallydisulfide	9.8-34 12 150
3A4/5	Ketoconazole itraconazole	0.0037-0.18 0.27,2.3	azamulin troleandomycin verapamil	<sup>(6)</sup> 17 10,24

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

(1) 억제 실험에 사용되는 기질: CYP1A2, phenacetin-o-deethylation, theophylline-N-demethylation; CYP2A6, coumarin-7-hydroxylation; CYP2B6, 7-pentoxoresorufin-O-depentylation, bupropionhydroxylation, 7-ethoxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin O-deethylation, S-mephenytoin-N-demethylation; Bupropion-hydroxylation; CYP2C8, taxol 6-alpha-hydroxylation; CYP2C9, tolbutamide 4-methylhydroxylation, S-warfarin-7-hydroxylation, phenytoin 4-hydroxylation; 2CYP2C19, (S)-mephenytoin 4-hydroxylation CYP2D6, dextranmethorphan O-demethylation, desbrisoquinehydroxylase; CYP2E1, chlorzoxazone 6-hydroxylation, aniline 4-hydroxylase; CYP3A4/5, testosterone-6β-hydroxylation, midazolam-1-hydroxylation; cyclosporine hydroxylase; nifedipine dehydrogenation.

(2) Furfurylline과 methoxsalen은 메커니즘 베이스된 억제제이고, 기질을 첨가하기 전에 전 배양되어야 한다.

(3) 사람 림프아세포로부터 마이크로솜을 표현하는 cDNA

(4) CYP2B6를 포함하는 배칼로바이러스에 감염된 곤충 세포로부터 미립체로 분리된 supersomes,

(5) IC50 값

(6) 특정한 시간 의존적 억제제

(7) 표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

### (2)-3 약물을 대사시키는 CYP 효소의 확인을 위한 재조합 효소의 사용

재조합 CYP 효소는 그들의 원래의 환경에는 존재하지 않고, 종종 인공적으로 발현된다. 부수적인 단백질 (NADPH-CYP reductase, cytochrome b5) 또는 막 지질 구성은 원래의 마이크로솜과 다를 수 있다. 재조합 CYP 효소를 이용해 얻어진 대사활성을 사람 간 마이크로솜에서의 활성 수준에 대해 정량적으로 측정하는 여러 가지 접근법이 보고되었다. 이 기술은 전체적인 대사체 형성에서 각 효소의 상대적 중요성을 결정하는데 도움이 될 수 있다. 그러나 in vitro 사람 간 마이크로솜에서 완전한 형성 속도를 반영하지 못할 수 있다.

### (2)-4 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위해 특정한 항체의 사용

억제성 항체의 억제 효과는 적정 곡선을 만들기 위해서 충분히 낮은 농도와 높은 농도에서 시험되어야 한다. 오직 하나의 CYP 효소가 약물의 대사에 관여한다면, 80%가 넘는 억제는 집단 또는 개인의 마이크로솜 안에서 이루어지는 것으로 예상된다. 만약 억제의 정도가 낮으면, 부분적인 억제가 약물의 대사에 다른 CYP들이 관여한 결과인지 또는 항체가 약한 효능을 가지는 것인지 결정하기 어렵다.

### (2)-5 약물을 대사시키는 CYP 효소를 확인하기 위한 상관성 분석의 사용

이 접근 방법은 개별의 대사체의 생성 속도와 각 CYP 사이의 상관관계를 성립하기 위해서 통계적 분석을 필요로 한다.

특징지어진 마이크로솜의 세트는 적어도 10개의 각각의 간으로부터 준비된 마이크로솜을 포함해야 한다. 통계적 유의성을 확보하기 위해 각 CYP 효소에 대한 대사적 활성은 개인마다 다양해야 한다. 상관관계 연구에 사용되는 마이크로솜 세트에서 효소의 활성은 적절한 조사 기질과 실험적 조건을 사용해서 결정되어야 한다.

## 나. In vitro 상에서 CYP 저해의 평가

특정한 약물 대사 효소를 저해하는 약물은 저해 경로의 기질인 병용 투여되는 약물의 대사적 제거를 감소시킬 수 있다. 감소된 대사 제거의 결과는 병용 투여된 약물의 농도 증가이며, 이것은 부작용이나 치료 효과의 증가를 가져올 수 있다. 한편, 저해된 대사 과정은 병용 약물의 활성 대사체의 생성을 감소시킬 수 있고, 그 약물의 효율 (efficacy)의 저하를 가져온다.

### (1) 조사 기질

조사 기질을 선택하는데 두 가지 과학적 기준이 있다. 기질은 ① 선택적 (집단 간 마이크로솜 또는 재조합 P450의 하나의 효소에 의해서 주로 대사되는)이어야 하고 ② 단순한 대사 과정 (이상적으로, 순차적인 대사가 없음)을 가져야 한다. 또한 다음과 같은 몇 가지 실용적인 기준이 있다-기질과 대사체가 상업적으로 이용가능 해야 하고; 분석이 민감하고, 빠르고, 단순해야하고; 배양시간이 합리적이여야 한다.

Table 3에 있는 선호되는 (preferred) 기질들은 위에 제시된 기준의 대부분을 만족시킨다. 받아들일 수 있는 (acceptable) 기질은 위 기준의 몇 가지를 만족시키고, 과학적 사회에 의해서 받아들여지는 것으로 생각된다.

Table 3. In vitro 실험을 위한 선호되고 받아들여지는 화학 기질\*

CYP	Substrate Preferred	Km (μM)	Substrate Acceptable	Km (μM)
1A2	·phenacetin-O-deethylation	1.7-152	·7-ethoxyresorufin-O-deethylation ·theophylline-N-demethylation ·caffeine-3-N-demethylation ·tacrine 1-hydroxylation	0.18-0.21 280-1230 220-1565 2.8,16
2A6	·coumarin-7-hydroxylation ·nicotine C-oxidation	0.30-2.3 13-162		
2B6	·efavirenz hydroxylase ·bupropion-hydroxylation	17-23 67-168	·propofol hydroxylation ·S-mephenytoin-N-demethylation	3.7-94 1910
2C8	·Taxol 6-hydroxylation	5.4-19	·amodiaquine N-deethylation ·rosiglitazone para-hydroxylation	2.4 4.3-7.7
2C9	·tolbutamide methyl-hydroxylation ·S-warfarin 7-hydroxylation ·diclofenac 4'-hydroxylation	67-838 1.5-4.5 3.4-52	·flurbiprofen 4'-hydroxylation ·phenytoin-4-hydroxylation	6-42 11.5-117
2C19	·S-mephenytoin 4'-hydroxylation	13-35	·omeprazole 5-hydroxylation ·fluoxetine O-dealkylation	17-26 3.7-104
2D6	·(±)bufuralol 1'-hydroxylation ·dextromethorphan O-demethylation	9-15 0.44-8.5	·debrisoquine 4-hydroxylation	5.6

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

2E1	·chlorzoxazone 6-hydroxylation	39-157	·p-nitrophenol 3-hydroxylation ·lauric acid 11-hydroxylation ·aniline 4-hydroxylation	3.3 130 6.3-24
3A4/5**	·midazolam 1-hydroxylation  ·testosterone 6β- hydroxylation	1-14  52-94	·erythromycin N-demethylation ·dextromethorphan N-demethylation ·triazolam 4-hydroxylation ·terfenadine C-hydroxylation ·nifedipine oxidation	33-88 133-710 234 15 5.1-47

\* 표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

\*\* in vitro상 CYP3A 저해의 평가를 위해서 구조적으로 CYP3A4/5와 관련 없는 기질의 사용이 추천된다. 만일 약물이 in vitro 상에서 적어도 하나의 CYP3A 기질을 저해한다면, in vivo상 평가는 보장된다.

## (2) In vitro 상 CYP 저해 연구를 위한 디자인 고려

① IC50 값을 결정하기 위한 전형적인 실험은 대사 속도가 충분하다면, 저해제 IC50를 저해제의 Ki와 더 밀접하게 연관시키기 위해서, Km 이하의 농도에서 기질의 배양을 포함한다. Ki 결정에 있어서, 기질과 저해제 농도 모두 약물의 Km과 저해제의 Ki 위와 아래 범위를 커버하도록 다양화해야 한다.

② 사용되는 마이크로소말 단백질 농도는 보통 1 mg/ml 이하이다.

③ 완충액 강도, 유형, pH 모두가 Vmax와 Km에 상당히 영향을 줄 수 있기 때문에, 표준화된 분석 상태가 권고된다.

④ 10-30% 이상의 기질 또는 저해제의 고갈이 발생해서는 안 된다.

⑤ 시간과 형성된 생성물질의 양 사이의 관계는 직선이어야 한다.

⑥ 효소 양과 생성물질 사이의 관계가 직선이어야 한다.

⑦ 어떤 용매든지 낮은 농도 ( $\leq 1\%$  (v/v),  $< 0.1\%$ 이 더 선호됨)에서 사용되어야 한다. 용매 몇 가지는 효소를 저해하거나 유도한다. 실험은 용매를 통제하거나 통제하지 않을 수 있다.

⑧ 활성 대조군(저해제로 알려진)의 사용은 선택적이다.

## (3) NME가 가역적 저해제인지 결정

이론적으로, 상당한 효소 저해는 활성 부위에 존재하는 저해제의 농도가 Ki와 비슷하거나 초과할 때 일어난다. 이론에서, 상호작용 (R, AUC에서 배 변화 (fold-change)로 표현)의 정도는 다음의 식으로 계산될 수 있다. :  $R = 1 + [I]/K_i$ , [I]는 효소의 활성 부위에 노출된 저해제의 농도이고, Ki는 저해 상수이다.

[I]/Ki 비는 저해 약물 상호작용의 가능성을 예측하기 위해 사용될지라도, 적절한 [I]와 Ki의 선택

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

에 영향을 미치는 많은 요인들이 있다. [I]에 영향을 미치는 요소들에는 효소 결합 부위 (위장관과 간에서)에서의 농도를 가장 잘 나타내는 농도에 관련된 불확실성과 초회 통과 노출의 영향에 관련된 불확실성이 포함된다. Ki에 영향을 미치는 요소들에는 기질 특이성, 배양 시스템의 구성물체의 결합, 기질과 저해제 고갈이 포함된다.

- 현재 권장되는 접근법

In vivo 상호작용의 가능성은 [I]가 임상적으로 가장 많이 제안되는 양을 투여 후 총 약물 (결합, 비결합 모두)에 대한 평균 정상상태 Cmax 값을 나타내는 [I]/Ki 비를 바탕으로 추정된다. 비가 증가할수록, 상호작용의 가능성도 증가한다. 다음의 표는 추정된 [I]/Ki 비를 바탕으로 in vivo상 상호작용의 가능성을 보여준다. 추정된 [I]/Ki 비가 0.1보다 큰 것은 상호작용 가능성이 있는 것으로 생각되고, in vivo 상 평가에서의 후속조치가 권장된다 (Table 4).

Table 4. 경쟁적 CYP 저해의 임상적 관련성의 예측

[I]/Ki	Prediction
[I]/Ki>1	Likely
1>[I]/Ki>0.1	Possible
0.1>[I]/Ki	Remote

#### (4) NME 기전에 근거한 저해제인지 결정

시간 의존적 저해제는 in vitro상 스크리닝 프로토콜에 따라 표준법으로 실험해야 한다. 왜냐하면 화학 구조로부터 완전한 확신을 갖고 현상을 예측할 수 없기 때문이다. 기질의 첨가 전에 잠재적인 저해제의 30분간의 전배양이 권장된다. 초기 생성물질의 생성속도의 시간 의존적 또는 농도 의존적 손실은 기전에 근거한 저해이다. 아민을 포함하는 물질에 있어서, 대사 중간 복합체의 생성은 분광학적으로 이루어진다. in vitro 상 시간 의존적 저해 활동의 발견은 사람에서의 in vivo 연구의 후속조치를 의미한다.

#### 다. In vitro상 CYP 유도도의 평가

약물 대사 효소를 유도하는 약물은 유도된 경로의 기질인 병용 투여된 약물의 대사 제거 속도를 증가시킬 수 있다. 이러한 유형의 약물 상호작용의 잠재적인 결과는 필요량 이하로 처방되는 혈중 농도이다. 또는, 유도된 대사 과정은 활성 물질의 증가된 형성을 가져오고, 부작용을 초래한다.

#### (1) 양성 대조군으로서 화학 유도제

특정 CYP 효소를 유도하는 약물의 가능성을 평가하는데 있어서, 실험은 Table 5에 나온 것과 같은 대조군으로서 받아들일만한 효소 유도제를 포함해야만 한다. 양성 대조군의 사용은 개별의 간으로부터 준비된 간세포 사이에 촉매 효소 활성의 다양성을 설명한다. 양성 대조군은 강력한 유도제여야 한다 (유도제의 농도가 <500uM 일 때 조사 기질의 효소 활성이 2배 초과하게 증가).

Table 5. In vitro 실험을 위한 화학적 유도제\*

CYP	Inducer <sup>(1)</sup> -preferred	Inducer	Fold	Inducer <sup>(1)</sup> -	Inducer	Fold
-----	-----------------------------------	---------	------	--------------------------	---------	------

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

		Concentrations (μM)	Induction	Acceptable	Concentrations (μM)	Induction
1A2	omeprazole	25-100	14-24	lansoprazole	10	10
	β-naphthoflavone(2)	33-50	4-23			
	3-methylcholanthrene	1.2	6-26			
2A6	dexamethasone	50	9.4	pyrazole	1000	7.7
2B6	phenobarbital	500-1000	5-10	phenytoin	50	5-10
2C8	rifampin	10	2-4	phenobarbital	500	2-3
2C9	rifampin	10	3.7	phenobarbital	100	2.6
2C19	rifampin	10	20			
2D6	none identified					
2E1	none identified					
3A4	rifampin(3)	10-50	4-31	phenobarbital(3)	100-2000	3-31
				phenytoin	50	12.5
				rifapentine	50	9.3
				troglitazone	10-75	7
				taxol	4	5.2
				dexamethasone(4)	33-250	2.9-6.9

\* 표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

(1) 아래의 경우를 제외하고, 다음의 시험기질이 사용됐다: CYP1A2, 7-ethoxyresorufin; CYP2A6, coumarin; CYP2C9, tolbutamide, CYP2C19, S-mephenytoin; CYP3A4, testosterone.

(2) CYP1A2 : phenacetin

(3) CYP3A4 : midazolam

(4) CYP3A4 : nifedipine

## (2) In vitro상 유도 연구의 디자인

이 시점에서, 약물의 유도 가능성을 연구할 수 있는 가장 신뢰할만한 방법은 잠재적인 유도 약물, 양성 대조군 유도 약물 (Table 5), 매개체 처리한(vehicle-treated) 간세포 (음성 대조군)를 각각 포함하는 처리를 한 간세포 배양의 효소 활성을 정량화하는 것이다. 갓 분리한 인간 간세포 또는 녹여서 배양할 수 있는 저온보존된 간세포는 이 연구에서 선호되는 간 조직이다. 영구 간세포는 이러한 세포 라인에서 CYP3A4와 CYP1A2를 유도할 수 있는 양성 대조군이라고 증명된다면 받아들여질 수 있다.

① 시험 약물 농도는 사용되는 예상 인간 혈중 약물 농도에 바탕을 두어야 한다. 평균 예상 혈중 약물 농도보다 큰 농도 최소한 하나를 포함해서, 최소한 치료 범위에 걸쳐 3 농도가 연구되어야 한다. 만일 이러한 정보를 얻을 수 없다면, 최소 2자릿수 이상의 농도가 연구 되어야 한다.

② 간세포 처리를 2, 3일 한 후, 그에 따른 효소 활성은 적절한 CYP 특정 조사 약물 (Table 3 참조)을 사용해서 결정될 수 있다. 전세포한분자층 또는 분리된 마이크로솜이 약물에 의해 유도된 효소 변화를 관찰하기 위해 사용될 수 있다, 그러나 전세포한분자층 조직이 가장 단순하고 가장 직접

적인 방법이다.

③ 효소 활성을 결정하기 위해 실험을 수행할 때, 나. 에 나와 있는 실험 조건을 사용한다.

④ 유도 연구에서 갓 분리된 사람 간세포 또는 저온보존된 간세포를 사용할 때, 실험은 유도 잠재성에서 개인 간 차이점 때문에 최소한 세 개의 개인의 간으로부터 분리된 간세포를 가지고 행해져야 한다.

⑤ 유도 연구에서, 영구 사람 간세포를 가지고 실험할 때, 실험은 3회 실시한다.

### (3) 효소 유도의 연속적인 예측을 위한 종말점

약물이 효소 활성을 유도하는지를 결정하기 위한 실험의 결과를 분석할 때, 아래의 내용을 참고한다.

① 양성 대조군의 40% 이상 또는 동일한 변화를 만드는 약물은 in vitro, in vivo 상에서 보증되는 효소 유도제로 고려된다.

$$\% \text{ 양성 대조군} = \frac{(\text{시험약물이 처리된 세포의 활성} - \text{음성 대조군의 활성})}{\text{양성 대조군의 활성} - \text{음성 대조군의 활성}} \times 100$$

$$(\text{양성 대조군의 활성} - \text{음성 대조군의 활성})$$

② 대안 종말점은 다른 물질간의 효능을 비교하기 위해 사용되는 효능 지수인 EC50 (최대 유도의 50%가 일어나는 효율적인 농도)값을 사용하는 것이다.

③ CYP 효소 유도를 유발하는 세포 기전에 대한 현재 지식을 기반으로, 만일 유도 연구에서 시험 약물이 CYP3A4의 유도제가 아니라고 확신한다면, 시험 약물은 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19의 유도제도 아니라고 결론지을 수 있다.

## 라. P-glycoprotein (P-gp, MDR1)의 기질 및 저해제의 시험관내 평가

### (1) 약물이 P-gp의 기질인지 그리고/또는 저해제인지 확인하는 데 사용되는 in vitro 모형

양방향 수송 평가 (bi-directional transport assay)는 P-gp의 기질, 저해제 여부를 판가름 하는 가장 좋은 방법으로 여겨지는데, 다른 방법에 비해 약물분출을 더 직접적으로 측정하기 때문이다.

ATPase 활성 평가 및 흡수/분출 평가는 약물을 빠르게 검색할 수 있으나, P-gp의 기질과 저해제를 구별할 수 없다. 게다가, ATPase와 형광 지표 평가법은 종종 상대적으로 낮은 투과율 때문에 P-gp의 기질을 확인하지 못한다. 비록 양방향 수송 평가방법이 P-gp의 기질로써 높은 투과율을 갖는 약물을 확인하는 데 실패하더라도, P-gp가 이러한 약물의 막 투과에 있어 중요한 장벽이 아니기 때문에 그리 우려할 만한 것이 아니다. 따라서 세포횡단 (transcellular) 평가방법이 P-gp의 기질 및 저해제를 확인하는 최선의 방법으로 사용되어야 한다.

### (2) 양극화된 단층 세포 (polarized monolayer cells)를 이용한 양방향 수송 평가



약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

양방향 수송 방법론은 P-gp의 저해제 그리고(또는) 저해제로써의 약물을 확인하는데 선호되는 기능적 평가방법이다. 이 실험법은 이미 알려진 P-gp의 기질 및 저해제를 필요로 한다.

**(2)-1 in vitro P-gp 조사 기질의 선호되는 기준**

- ① P-gp 수송체에 선택성을 가질 것
- ② 보통에서 낮은 수동 막 투과도를 가질 것 ( $2-30 \times 10^{-6}$  cm/sec)
- ③ 기질이 중대한 대사를 받지 않을 것 (선택적)
- ④ 상업적으로 구매가 가능할 것 (선택적)
- ⑤ 생체 내 기질 검색에도 이용될 수 있어야 함 (선택적)

Table 6. 기준에 가장 부합되는 P-gp 기질의 종류

Drug	Conc. Used ( $\mu$ M)	Ratio*		
		Caco-2	MDR1-MDCK**	MDR1- LLCPK**
Digoxin	0.01-10	4-14	4	4
Loperamide	1-10	2-5		3.4
Quinidine	0.05	3		5
Vinblastine <sup>a</sup>	0.004-10	2-18	>9 <sup>b</sup>	3
Talinolol	30	26		

표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

\* Papp, B-A/Papp, A-BPapp = apparent permeability

\*\* MDR1-MDCK 및 MDR1-LLCPK 자료는 각각의 야생형 세포 (wild-type cells)에서 관찰된 비율에 대한 감염된 세포에서 관찰된 상대적인 비율이다.

a vinblastine은 또한 본질적으로 Caco-2 세포, 그리고 야생형 MDCK세포, LL-CPK1 세포에서 발현되는 MRP2의 기질이다.

b 데이터는 강력한 P-gp 저해제인 GF120918의 부재 시와 존재 시에 B에서 A로의 흐름 (net B to A flux)의 비율로부터 얻어졌다.

이용 가능한 P-gp 기질은 Table 6에 나열된 것에만 국한되지는 않는다. P-gp 기질 검색자로써 다른 물질의 선택은 적당한 과학적 타당성에 기초해 이루어져야 할 것이다.

**(2)-2 in vitro P-gp 저해제의 선호되는 기준**

- ① P-gp 수송체에 대해 선택성을 가질 것
- ② 낮은 Ki 혹은 IC50 값에서 P-gp를 저해 할 것 (예. IC50 < 10  $\mu$ M)
- ③ 세포내에서 중대한 대사를 받지 않을 것 (선택적)
- ④ 상업적으로 구매가 가능할 것 (선택적)
- ⑤ 생체 내 P-gp 저해제로써도 사용 가능할 것 (선택적)

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

높은 친화력을 갖는 대부분의 P-gp 기질들은 또한 강력한 경쟁적 저해제이다. 광범위하게 연구되고 많은 문헌을 통해 강력한 P-gp 저해제로 보고된 약물들의 예가 Table 7에 나열되어 있다. 표에는 양방향 수송 평가를 통해 구해진 IC50 또는 Ki 값이 명시되어 있다. 어떤 저해제들은 여러 수송체를 저해하는데, 이것은 수송체 사이의 공통부분 때문이다. 실례로, cyclosporine A는 P-gp의 강력한 저해제일 뿐 만 아니라 MRP2, OATP-C의 저해제이며, quinidine과 verapamil은 다양한 유기 양이온 수송체의 저해제이다. 저해제의 특이성이 부족하기 때문에, in vitro에서 발견되는 분출 활동이 P-gp와 연관된 것인지 확인 할 때는 multiple inhibitor를 쓰는 것이 좋다.

이용 가능한 P-gp 저해제는 Table 7에 나열된 것에만 국한되진 않는다. P-gp 저해제 검색자로서 다른 물질의 선택은 적당한 과학적 타당성에 기초해 이루어져야 할 것이다.

Table 7. in vitro P-gp 저해제

Inhibitor	IC50(μM)	Ki (μM)		
	Caco-2*	Caco-2*	MDCK-MDR1*	LLC-PK1 MDR1**
Cyclosporine A <sup>a</sup>	1.3	0.5	2.2	1.3
Ketoconazole <sup>a</sup>	1.2			5.3
LY335979	0.024			
Nelfinavir <sup>a</sup>	1.4			
Quinidine <sup>b</sup>	2.2	3.2	8.6	
Ritonavir <sup>a</sup>	3.8			
Saquinavir <sup>a</sup>	6.5			
Tacrolimus	0.74			
Valspodar (PSC833)	0.11			
Verapamil	2.1	8	15	23
Elacridar (GF120918) (GG 918) (GG918)		0.4	0.4	
Reserpine		1.4	11.5	

표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

\* P-gp 기질로써의 Digoxin

\*\* P-gp 기질로써의 Vinblastine

a 또한 CYP3A 저해제

b 또한 CYP2D6 저해제

### (2)-3 기능적으로 극성화 된 세포를 확인하기 위한 조직 배양

양방향 수송연구에 사용되는 세포는 반드시 융합막 (tight junction)의 형성을 통해 기능적으로 극성화된 세포 단층을 형성해야 한다. 현재 선호되는 세포계는 Caco-2, 감염된 LLC-PK1-MDR1, 감염된 MDCK-MDR1 등이다. 야생형 LLC-PK1과 MDCK 세포는 음성 대조군으로 사용된다.

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

① Caco-2 세포는 약  $0.5-5 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup> 정도의 농도를 이루도록 polycarbonate microporous membrane 필터에 뿌리고 자라서 융합되도록 한다 (보편적으로 18-21일 소요).

② LLC-PK1, LLC-PK1-MDR1, MDCK, 그리고 MDCK-MDR1 세포는 약  $0.05-5 \times 10^6$  cells/cm<sup>2</sup> 정도의 농도를 이루도록 polycarbonate microporous membrane 필터에 뿌리고 자라서 융합되도록 한다 (보편적으로 3-5일 소요).

③ 극성화 된 세포의 transepithelial electrical resistance (TEER)는 각각의 실험 전에 반드시 알아 내야 한다 (보통 100-800 Ω cm<sup>2</sup>).

④ [<sup>14</sup>C] mannitol과 같은 paracellular marker는 추가적인 통합 지표로써 사용될 수 있다 (일반적인 값은  $<0.2-2 \times 10^{-6}$  cm/sec).

#### (2)-4 P-gp 기질 검색을 위한 양방향 실험 설계

세포 유형 및 P-gp 기질의 양성 대조군을 선택한 후, 양방향 기질 실험은 보편적으로 polycarbonate 필터와 side-side diffusion chambers를 사용해 다음과 같이 수행한다.

① 연구 약물의 분출은 다양한 농도에서 행해져야 한다 (예., 1, 10 그리고 100 uM).

② 양방향 실험을 시작하기 전, donor의 배지와 receiver의 chamber는 제거되고, 신선한 배지로 대체하며 30분간 먼저 배양한다.

③ 양방향 투과도 연구는 적당량의 알려진 P-gp 기질 약물 검색자를 포함한 완충용액을 첨가하거나, 시험약물을 monolayer의 apical (apical에서 basolateral로의 수송, A/B)이나 basolateral (basolateral에서 apical로의 수송, B/A) 측 한쪽에만 첨가하면서 시작된다.

④ 시료는 37°C 에서 배양된다. 선택된 시간에서의 (보편적으로 1,2,3,4 시간) receiver compartment로부터 얻어진 표본에서 시험물질의 농도를 측정한다. 제거된 양만큼의 완충용액을 즉시 첨가한다.

⑤ 알려진 P-gp 기질 (Table 7 참조)이 반드시 양성 대조군으로 사용되어야 한다.

⑥ 양방향 연구를 위해 LCC-PK1-MDR1 혹은 MDCK-MDR1, LLC-PK1, MDCK 세포를 이용할 때 음성 대조군이 포함되어야 한다.

⑦ 일간-, 일내- 변화를 측정하기 위해 각각의 실험은 각각 다른 날 최소한 3번 이상 수행되어야 한다.

⑧ 최적의 실험은 대사 및 비 특정 결합을 평가하기 위해 기질의 회복을 측정해야 한다.

#### (2)-5 Cell monolayer를 통과하는 약물의 apparent permeability의 계산

수송체 연구를 위해 사용되는 Monolayer cell을 지나는 물질의 apparent permeability는 아래의 식을 이용해 계산한다:

$$P_{app} = (V_r/C_0)(1/S)(dC/dt)$$

P<sub>app</sub> 는 apparent permeability이며, V<sub>r</sub>은 receiver chamber 배지의 부피이고, C<sub>0</sub>는 donor

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

chamber에서의 시험 약물의 농도, S는 monolayer의 겉넓이,  $dC/dt$ 는 receptor chamber의 약물농도 직선의 기울기이다.

Monolayer를 통한 분출은 정확한  $P_{app}$ 의 측정을 위해 시간에 따른 직선 형태를 띠어야 한다 ( $dC/dt$ 가 속도이다).

Basolateral측에서 apical측으로의 수송과 apical측에서 basolateral측으로의 수송의 분출비 (RE)는 아래의 식에 따라 구해진다.

$$RE = P_{B/A}/P_{A/B}$$

$P_{B/A}$  및  $P_{A/B}$ 는 각각 시험 물질의 cellular monolayer의 basal측에서 apical측으로의 apparent permeability, apical측에서 basal측으로의 apparent permeability를 나타낸다.

### (2)-6 P-gp 저해제 검색을 위한 양방향 실험 설계

세포유형, P-gp 기질 검색자, 알려진 P-gp 저해제를 선정 한 후, 시험 약물이 P-gp의 저해제인지 평가하기 위해 polycarbonate 필터와 side-side diffusion chambers를 사용해 다음과 같이 수행한다.

① Caco-2 세포를 사용할 경우, 실험은 신선한 배지를 monolayer의 양측 모두에 첨가하는 것으로 시작된다. 배지는 약물을 함유하지 않거나 (대조시료) 적당한 농도의 시험약물을 함유한다.

② 양방향 수송 연구를 위해 LLC-PK1-MDR1 또는 MDCK-MDR1, 야생형 LLC-PK1 MDCK 세포를 사용할 경우 음성 대조군이 반드시 포함되어야 한다.

③ 세포를 37°C에서 0.5-1시간 배양 후, apical측 혹은 basolateral측의 배지를 제거한 후 적당한 농도의 선택된 P-gp 기질 검색자로 대체한다 (Table 7 참조).

④ 1-3시간동안 배양한 후, receiver side에서 시료를 채취하며, P-gp 기질 검색자의 농도를 알 수 있다.

⑤ 각각의 실험은 각각 다른 날 최소 3번 이상 수행되어야 하며, 각 조건, 각 시간에 최소 3가지 이상의 필터를 사용하여야 한다.

### (2)-7 P-gp저해제로서 시험약물의저해상수 IC50의 계산

시험약물의 IC50값은 hill equation을 이용해 자료의 비선형 회귀 분석 후 구한다.

$$(R_{Ei}/R_{Ea}) = 1 - [(I_{max} * I^c)/(I^c + IC50^c)]$$

$(R_{Ei}/R_{Ea})$ 는 저해제의 농도가 존재할 때와 (I) 대조군으로써 저해제를 포함하지 않을 때의 P-gp 기질 검색자의 분출 비이다.  $I_{max}$ 는 최대 저해 효과, (c)는 hill plot 지수이다. IC50는 최대 저해 효과의 절반에 해당할 때의 저해제 (시험약물)의 농도이다

### (3) 시험 약물이 P-gp의 기질인지, 생체 내 상호작용 연구가 필요한지 알아내는 기준

P-gp의 기질로써 시험약물에 관한 자료를 평가하기 전에 실험에 사용된 세포 체계가 충분했는지 여부가 중요하다. 이 평가는 조사 기질 (양성 대조군)의 net flux ratio를 고려한 것이다. 받아들여질

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
 in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

수 있는 세포체계에서 조사 기질의 net flux ratio는 문헌에 보고된 값과 유사하게 산출된다 (최소한 2 이상의 net flux ratio가 추천된다). 조사기질의 P-gp 분출 활성이 기능적으로 낮은 양상을 보이는 세포 체계에서는 (예. net flux ratio <2) 조사 약물이 P-gp의 기질인지 알아내기에 불충분하다.

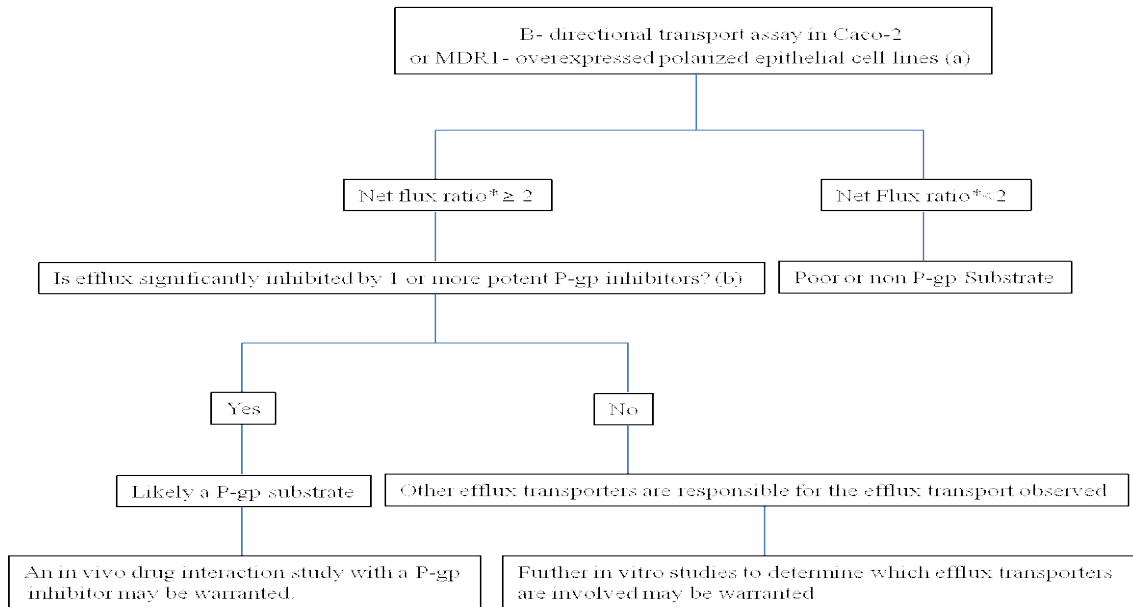


Fig 1. 시험약물이 P-gp의 기질인지, P-gp 저해제 존재 하에 in vitro 상호작용 연구가 필요한지 판별하는 과정에 대한 항목

\*Caco-2 cell에서 net flux ratio는  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})$ 로 계산되며, 과발현된 MDR1에서는  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})_{\text{MDR1}}$  과  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})_{\text{wild-type}}$ 의 비로 구한다.

(a) 검색 기질의 flux ratio가 문헌상의 수치와 유사할 때 다음 과정으로 넘어간다. 시험약물의 net flux ratio가 2 이상인 것은 긍정적인 신호이다. 주의: 이 수치가 엄밀히 정확하지는 않아서 긍정적인 결과가 너무 많이 산출될 수도 있다. 대안으로 % 수치를 이용하는 것이다 (digoxin과 같은 검색 기질에 대한 조사약물의 상대적인 net flux).

(b) flux ratio가 현저하게 감소 (>50%)하거나 1까지 감소

#### (4) 시험 약물이 P-gp 저해제인지, 생체 내 상호작용 연구가 필요한지 알아내는 기준

P-gp의 저해제로써 시험약물에 관한 자료를 평가하기 전에 실험에 사용된 세포 체계가 충분했는지 여부가 중요하다. 이 평가는 조사 기질의 net flux ratio를 고려한 것이다. 충분한 세포체계에서 조사 기질의 net flux ratio는 문헌에 보고된 값과 유사하게 산출 된다 (최소한 2 이상의 net flux ratio가 추천된다). 사용된 검색 기질의 농도는 P-gp에 대한 기질의 Km 이하여야 한다. 양성 대조군으로 2-3개의 알려진 강력한 P-gp 저해제가 연구에 포함되어야 한다. P-gp 검색기질의 분출이 조사약물에 의해 영향을 받는지 알아보기 위해 초반에 고농도 (예. >100uM 또는 녹을 수 있는 최대 농도)를 사용한다.

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

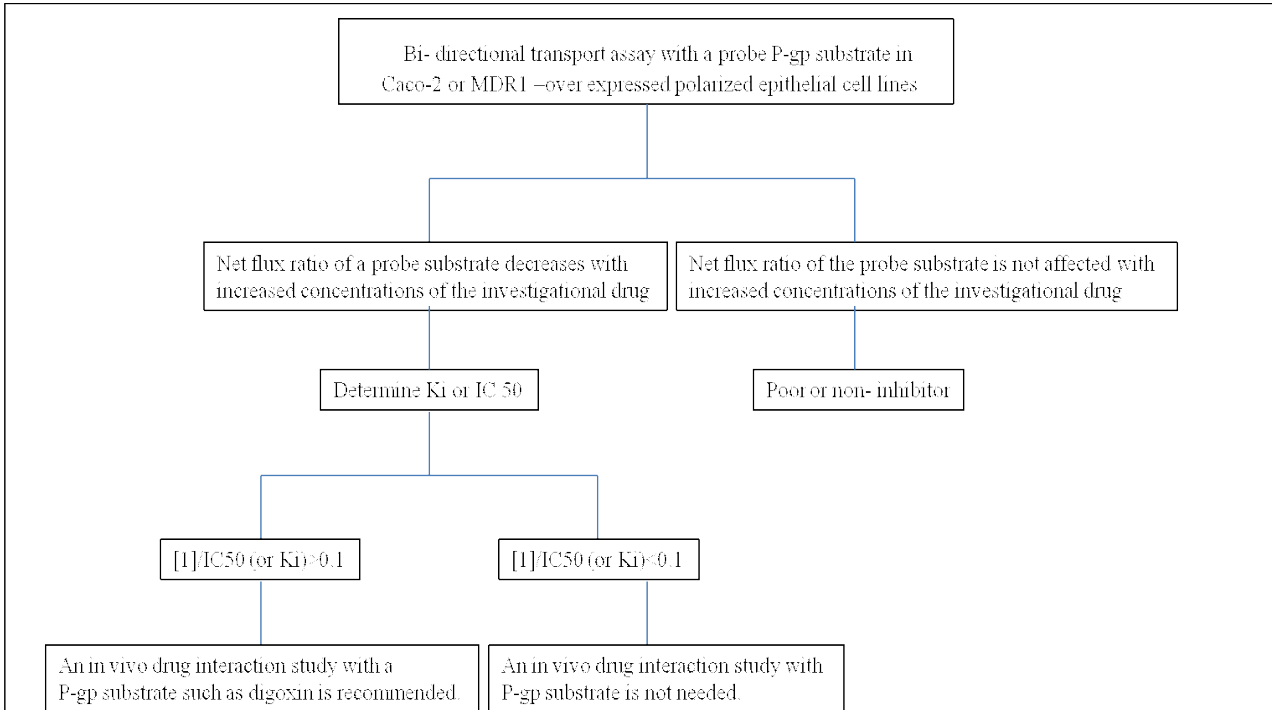


Fig 2. 시험약물이 P-gp의 저해제인지, P-gp 기질 존재 하에 in vitro 상호작용 연구가 필요한지 판별하는 과정에 대한 항목

\* Caco-2 cell에서 net flux ratio는  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})$ 로 계산되며, 과발현된 MDR1에서는  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})_{\text{MDR1}}$  과  $(\text{Permeability}_{\text{app,B-A}}/\text{Permeability}_{\text{app,A-B}})_{\text{wild-type}}$ 의 비로 구한다. [I] 값은 제안된 임상 용량 중 가장 높은 값 투여 시 정상상태에서의 총 약물 (결합+비결합)의 Cmax값을 의미한다.

(5) P-gp 유도제로써 시험약물의 평가

P-gp의 발현은 유도 가능하다. 알려진 P-gp유도제로는 rifampin, St.john's wort 등이 있다. CYP 효소와 같이, P-gp 유도제는 종마다 다른 유도 작용을 갖는다. 따라서 P-gp 유도 평가에 동물 모델은 그다지 유용하지 않다.

3. In vivo 상에서의 약물대사 및 약물상호작용 연구

가. 연구전략

약물개발은 다음 단계 연구를 위한 지침을 줄 수 있는 정보를 제공하거나 관심 있는 의문을 완전히 설명해줄 수 있는 초기 in vitro 및 in vivo 연구순서를 따라야 한다. 최적의 조건으로, 연구 순서는 in vitro 연구에서 in vivo 연구로 이어지도록 계획되어야 한다. 많은 경우에서, 초기 in vitro 혹은 초기 임상시험연구의 부정적 결과들은 그 다음 임상연구의 필요성을 배제시킬 수 있다. 초기 연구에서는 약물이 배설 혹은 대사(이 경우에는 기본적인 대사경로의 확인이 필요함)에 의해 1차적으로 제거되는지의 여부를 조사해야 한다. 약물개발의 초기단계에서는 적절한 in vitro probes 및 초기 in vivo 연구를 위한 시험약물의 선정, 약물상호 작용 발생 가능성이 연구되어야 한다.

(1) In vitro 연구

In vitro의 연구와 in vivo의 대사/약물상호작용 연구결과의 상관성을 이해하기 위한 노력이 여전히 이루어지고 있다. In vitro 연구는 이 경로를 통해 일어나는 약물상호작용과 그 대사 경로의 중요성을 배제시키는 적합한 검색 장치로 작용하여, 불필요한 in vivo 시험을 행하지 않게 해준다. 이 경우는 제대로 입증된 실험방법 및 적합한 기질/상호작용하는 약물 농도에 근거해야 한다.

## (2) In vivo 동물 실험의 역할

약물대사효소에 있어서 종내(intraspecies)와 종간(interspecies)의 차이로 실험동물과 인간 사이에 결과를 외삽하는 것은 한계가 있기 때문에, 가능하다면 약물상호작용은 인간의 조직, 세포 또는 세포 내 분획을 사용하여 조사되어야 한다. 반면에 동물 cell line과 간의 미크로솜 분획은 선행 데이터를 제공하는데 사용될 수 있지만, 이런 정보는 인간 간 절편에서 반드시 재확인 하여야 한다.

## (3) 구체적인 In vivo 임상 연구

적절하게 설계된 약동학 연구는 주로 약물개발 초기단계에서 수행되며, 이를 통해 약물의 체내소실을 위한 대사경로, 전체 약물 체내 소실에서 대사의 기여도 및 대사에 의한 약물상호작용 등에 관한 중요한 정보를 얻을 수 있다. In vitro 연구로부터 얻어진 정보와 함께 이러한 in vivo 약동학 연구는 허가사항 (Labeling) 기재를 위한 기초 자료가 될 수 있으며 추가 연구 수행의 필요성을 줄일 수 있다.

## (4) 집단 약동학 연구

신약개발 후반부에 수행되는 임상연구에서 수집되는 혈액시료로부터 집단 약동학적 분석 결과를 얻을 수 있으며, 이는 알려진 혹은 새롭게 확인된 상호작용의 임상적 중요성을 확인하고 투여용량 조절에 대한 권고사항을 제공하는데 가치가 있다.

집단 약동학 연구 결과는 가설 생성에 주로 사용되고, 예견하지 않은 상호작용을 확실히 하는데 가장 적절히 이용되며 의심되는 상호작용이 존재하지 않는다는 것을 확신하게 해준다. 또한 약물상호작용이 in vitro 연구에 의해 제시되는 경우, 집단 약동학 자료를 통해 약동학적 약물상호작용을 확인할 수 있다. 이 연구의 성공적 진행은 아래와 같은 프로토콜 상의 기준에 의존한다.

-상호작용 할 약물의 가능성을 고려해서(상호작용이 존재하지 않는다고 잘못 판단하는 것을 회피하기 위해) 환자수를 충분히 한다.

-언제 상호작용하는 약물이 복용 됐는지와 같은 정보가 존재해야만 하고, 언제 테스트약물이 투여 됐는지와 관련한 합리적인 시간표를 포함한 정보가 있어야 한다.

## 나. In vivo 대사 약물상호작용의 설계

### (1) 약물상호작용 임상 연구의 시기

인체 내 약물상호작용을 일으킬 높은 잠재성을 가지고 있는 약물을 개발할 때, 시험약물(제 2상 연구에서 결정된 임상 복용량 수준으로 투약)을 표지약물과 병용투여하여 건강한 피험자들을 대상으로 약물상호작용 연구를 수행하는 것이 바람직하다. 이러한 실험을 통해 그 약물의 추가적인 개발을 계속할 것인지의 의사 결정을 위한 정보, 대안적 약물 선택을 위한 정보, 제 3상 연구에서 금기시킬

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

약물들을 설정하기 위한 정보를 얻을 수 있다. 한편, 예측된 심각한 이상 약물반응으로 인하여 제 2 상 전에 약물상호작용 연구를 수행해야 할 필요가 있는 상황이 있을 수 있다. 이는 추가로 개발해야 할 후보약물을 선정하고, 임상 연구에 금기시킬 약물들을 결정하기 위함이다. 심각한 이상 약물상호작용을 일으킬 잠재 가능성이 나타나면, 그 약물은 안전성이 검증될 때까지 병용투여 약물로서 사용되면 안 된다. 이러한 연구들에서 약물상호작용이 발견되면 새로운 약물 적용이 제안되기 전에는, 대표적인 약물들을 사용하여 추가적인 임상 약물상호작용 연구들이 수행되어야 한다. 약물 승인 후 새로운 약물상호작용이 나타나면 보다 심층적인 임상 약물상호작용 연구들이 필요할 수도 있다.

## (2) 연구 설계

In vivo 대사약물상호작용 연구는 일반적으로 상호작용하는 약물이 있을 때와 없을 때의 기질농도를 비교하도록 설계된다. 특정 연구는 많은 의문사항 및 임상 목적을 고려하여 설계되므로 약물상호작용연구를 위한 정확한 연구 설계는 정의될 수 없다.

연구는 무작위 배정·교차시험(예. S 투여 후 S+I 투여, S+I 투여 후 S 투여), 단일 순서·교차시험(예. S 투여 후 S+I 투여 또는 그 반대 둘 중의 단 한 경우), 혹은 평행군 시험(시험군 S, 대조군 S+I) 설계를 사용할 수 있다. 개체 내 시험을 하게 되면 주어진 환자 수에서 교차시험은 평행군 시험보다 훨씬 더 큰 통계적 힘을 발휘한다. 평행군 시험은 시험기간은 짧지만 많은 환자 수를 요하는 반면에, 교차시험은 환자 수는 적으나 시험기간은 길어진다. 교차시험은 각 개개인이 그들 자신의 대조군으로서 활용되는 장점이 있다. 무작위 배정·교차 시험은 순서와 이월효과뿐만 아니라 시기효과에 대해서도 민감하다는 점이 단일 순서·교차 시험보다 증진된 시험법이다.

## (3) 연구집단

아래의 피험자와 환자그룹은 약물상호작용 연구를 위한 적절한 집단임을 나타내고 있다.

- 코호트 연구의 균질성을 증가시키는 엄격하게 규정한 적격 판정기준에 적합한 건강한 지원자
- 코호트 연구의 이질성을 허용하는 확장된 적격 판정기준에 적합한 일반집단으로부터 모집한 지원자
- 연구 대상 약물이 의도하고 있는 환자
- 대사적 다형성에 따른 표현형 및/혹은 유전형, 약물 이상반응에 미리 노출되었거나 또는 치료적 결과에 기초하여 선정된 피험자

## (4) 기질 및 상호작용 약물의 선정

### (4)-1 CYP 효소의 저해제 또는 유도제로서의 시험약물

병용투여가 예상되거나 상호작용의 임상적 결과가 우려되는 기존의 승인된 약물 (digoxin, hydrochlorothiazide)에 대해 초점을 둔 초기 접근법과는 달리, 약물상호작용을 대사에 근거해서 이해하는 것이 특별한 약물상호작용연구에 대한 일반적인 접근법일 수 있다.

상호작용하는 약물로서 시험약물을 연구하는 데 있어 초기 in vivo 연구를 위한 기질(승인된 약물)의 선택은 상호작용약물에 의해 영향을 받는 CYP 효소에 의존한다. 억제시험에서, 선택된 기질은 매우 안전해야 하고, 시험약물의 영향을 평가하기 위한 효소시스템에서 기존의 알려진 특이적 억제제



약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

와의 병용 투여에 의해 약동학이 확실하게 변경되어야 하는 약물이어야 한다(즉 매우 민감한 기질이 선택되어야 함). 이러한 기질의 예는 CYP3A에 대한 midazolam, buspirone, felodipine, simvastatin, lovastatin, CYP1A2에 대한 theophylline, CYP2C9에 대한 warfarin, CYP2D6에 대한 desipramine 등이 있다. 특정 CYP 효소의 억제제 및 유도제는 Table 8에서 보여주고 있다.

Table 8. In vivo 연구 (경구 투여)에서 권고되는 특정 CYP 효소의 기질, 저해제, 유도제의 예<sup>(1),(2)</sup>

CYP	Substrate	Inhibitor	Inducer
1A2	theophylline, caffeine	fluvoxamine	smokers versus non-smokers <sup>(3)</sup>
2B6	efavirenz		rifampin
2C8	repaglinide, rosiglitazone	gemfibrozil	rifampin
2C9	warfarin, tolbutamide	fluconazole, amiodarone (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	rifampin
2C19	omeprazole, esoprazole, lansoprazole, pantoprazole	omeprazole, fluvoxamine, moclobemide (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	rifampin
2D6	desipramine, dextromethorphan, atomoxetine	paroxetine, quinidine, fluoxetine (use of PM versus EM subjects) <sup>(4)</sup>	none identified
2E1	chlorzoxazone	disulfiram	ethanol
3A4/3A5	midazolam, buspirone, felodipine, lovastatin, eletriotan, sildenafil, simvastatin, triazolam	atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin	rifampin, carbamazepine

(1) 이 표에 제시된 특정 CYP 효소의 기질은 저해제와 병용 투여될 때, 혈장 AUC 수치가 2배 또는 그 이상 증가되는 기질임; CYP3A의 경우에는 혈장 AUC 수치가 5배 또는 그 이상 증가되는 기질임. 제시된 저해제는 CYP 효소의 기질의 혈장 AUC 수치를 2배 또는 그 이상 증가시키는 저해제임. CYP3A 저해제의 경우에는 기질의 AUC 수치를 5배 또는 그 이상 증가시키는 저해제임. 제시된 유도제는 CYP 효소의 기질의 혈장 AUC 수치를 30% 또는 그 이상 감소시키는 유도제임.

약물상호작용의 종류, 기전 및 평가 기법 가이드라인(안)  
in vitro, in vivo, 임상시험 약물상호작용 평가를 위한 시험 설계 포함

(2) 표에 제시된 것이 전부는 아니므로 갱신된 목록을 확인하기 위해 아래 링크를 참조할 것

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>

(3) 필요하면, 임상시험은 비흡연자와 비교하여 흡연자에서 수행될 수 있음 (유도제와의 상호작용 연구 대신).

(4) 필요하면, 임상시험은 특정 CYP 효소에 대한 신속대사자 (extension metabolizers, EM)와 비교하여 약대사자 (poor metabolizers, PM)에서 수행될 수 있음 (저해제와의 상호작용 연구 대신).

#### (4)-2 기질로서의 시험약물

시험약물의 대사가 억제되거나 혹은 유도되는지 여부를 위한 연구에서, 상호작용약물의 선택은 그 약물을 대사하는 효소시스템을 확인하는 in vitro 및 다른 대사 연구에 근거해야 한다. 그 다음으로 상호작용약물의 선택은 안전하고, 조사 중인 대사경로의 잘 알려진 중요한 억제제이어야 하며, 약효가 없거나 최소한의 효과만 가지고 있는 약물 중에서 선택되어야 한다. 이 경우 안전한 상호작용약물의 사용 또는 소량의 복용량 투약 등과 같은 적절한 주의를 기울여 피험자들의 안전을 보장할 필요가 있다. 예를 들어 만약 시험약물이 CYP3A4에 의해 대사되고, 이 효소의 기여도가 약물의 전반적인 제거에서 상당한 부분을 차지한다면, 억제제 및 유도제로 각각 ketoconazole 및 rifampin이 선택될 수 있는데 이는 CYP3A4 대사에서 이들 상호작용 약물들의 실제적인 효과 때문이다(즉 이들이 관심 있는 효과를 확인하는데 있어 가장 민감한 약물임을 의미한다).

#### (5) 투여 경로

대사에 의한 약물상호작용 연구에서 투여경로 선택은 중요하다. 상호작용 약물 혹은 기질로서 사용된 시험약물에 대한 투여경로는 일반적으로 제품허가사항에 기재되어야 할 것 중 하나이다. 여러 경로가 개발되어야 할 경우 예상되는 상호작용의 기전, 모약물 및 대사체의 농도-시간 프로파일의 유사성에 근거해서 모든 경로에 대한 대사적 약물상호작용연구 수행의 필요성이 결정되어야 한다. 만약 경구 제제만 허가된다면 정맥주사용 제제에 대한 연구는 필요하지 않을 것이지만, 경구 및 정맥 투여에 대한 정보는 약물상호작용에서 관찰되는 전반적 효과에 대한 흡수 및 초회통과효과 변화의 상대적 기여 정도를 파악하는데 유용할 것이다. 간혹 어떤 투여 경로들은 연구 결과의 활용성을 낮출 수 있다. 예를 들어 정맥주사제에 대한 연구에서는 소장의 CYP 3A 활성이 생체이용률을 현저히 변형시키는 기질 약물에 대해서는 상호작용을 나타내지 않을 것이다. 승인된 기질 혹은 상호작용 약물의 투여경로는 시판되고 있는 제형에 좌우될 것이며, 대부분의 경우 경구 제제이다.

#### (6) 투여용량 결정

기질(시험약물 혹은 기허가 된 약물)과 상호작용약물(시험약물 혹은 기허가 된 약물) 모두에 대해 시험은 상호작용의 발견 가능성을 최대화해야 한다. 이러한 이유로 시험약물은 계획된 또는 승인된 최대 용량이 투여되어야 하며 최단 간격으로 투여되어야 한다. 일부 경우에는 기질의 안전성 및 상호작용약물 효과의 민감성 때문에, 기질에 대한 용량으로 임상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량이 제안될 것이다. 투여용량 범위에 따라 나타난 효과를 차등화하여 탐색하는 것은 약물상호작용의 용량의존성을 입증하는데 유용할 수 있다.

#### (7) 종말점

##### (7)-1 약동학적 종말점

기질 평가 시, 모약물과 중요한 활성/독성 대사체에 대해서 AUC, Cmax, Cmin, Tmax와 제거율, 분포용적 및 반감기 등 약동학적 지표의 분석이 권고된다. 일부 경우 이러한 분석은 약물상호작용 연구에서 억제제 또는 유도제에 대한 평가에서 이용될 것이다. 혈장 중 비결합 상태로 존재하는 약물의 분율(fu)은 조직보다도 혈장에 주로 분포하는(예. 낮은 분포용적) 단백질결합률이 높은 물질의 약물상호작용을 평가하는데 유용한 파라미터이다. 부가적인 분석이 약물상호작용이 일어나기 이전 및 약물상호작용이 일어나는 동안에 정상상태에 도달하기에 적절한 용법·용량을 결정하기 위한 연구(예. 최저 농도인 Cmin)에 도움이 될 수 있다. 특정 경우에는 투여용량, 혈중농도와 반응간의 상관성에 대한 이해가 특정 약동학 분석 및 지표의 관심으로 이끌 것이다. 예를 들어 만약 임상 결과가 최고 농도와 밀접하게 관련된다면 Cmax 또는 다른 초기 반응 측정이 적절할 수 있다. 반대로 임상 결과가 흡수 정도와 더 관련된다면, AUC에 대한 분석이 선호될 것이다. 샘플링 횟수는 모약물 및 대사체에 관한 적절한 분석 및 지표를 정확하게 결정할 수 있을 정도로 충분해야 한다.

### (7)-2 약력학적 종말점

약력학 분석을 통해 유용한 정보가 부가적으로 제공될 수 있지만, 일반적으로 대사적 약물상호작용 연구에는 약동학 분석으로 충분하다. 약력학 분석은 기질의 종말점에 대해 약동학/약력학 관계가 확립되지 않았거나, 약력학적 변화가 약동학적 상호작용의 단독 결과가 아닐 때(예를 들어 퀴니딘 및 삼환계항우울제의 부가적인 심혈관계 영향) 필요하다. 한편 약물효능과 부작용 평가 파라미터가 병용투여 약물유형에 의존적인 약물상호작용에 대한 가치 있는 파라미터들을 제공할 수 있다. 또한 기허가 된 약물이 기질로서 연구될 때, 시험적 상호작용 (investigational interaction)에 의해 야기된 혈중농도(Cmax, AUC) 변화에 의한 약력학에의 영향은 기허가 된 약물에 대한 다른 상호작용연구로부터 알려져야 한다.

### (8) 이상반응

약물상호작용에 관한 임상약리학 연구에서는 단독투여보다 병용투여 기간 동안에 더 높은 빈도로 또는 심각하게 발생하는 이상반응에 주의를 기울여야 한다. 또한 임상시험계획서(clinical trial protocol)에는 심각하고 중대하고 예기하지 못한 약물 이상반응을 경험한 환자로부터 혈액 샘플을 수집하는 데에 대한 지시사항이 포함되어야 한다. 그러한 경우에 있어서 동시 투여한 약물의 혈장 농도 결정에 관한 사항도 포함될 것이 권장되고 있다.

### (9) 표본크기 및 통계적 고려사항

약물상호작용이 명백히 존재할 때(예. (S+I)에 대해 전신약물노출이 2배 이상의 증가를 나타낼 때), 연구자는 시험약 혹은 기허가 된 약에 대한 알려진 용량-반응 및 PK/PD 상관성을 근거로 약물상호작용의 임상적 유의성을 고려한 권고사항을 제공할 수 있다. 이러한 정보는 연구결과 보고 및 허가된 약물 또는 시험약에 대해 다음 환자에게는 투여하지 말 것, 일반적 주의, 경고, 용법·용량 조절 등의 허가사항 반영의 근거가 된다. FDA는 특히 S로 사용된 기허가 된 약물에 대한 용량-반응 및 PK/PD 정보가 간혹 불완전하거나 유용하지 않을 수 있다는 것을 인정하고 있다.

### 3.2 한약(생약)제제의 문헌조사를 통한 약물상호작용 연구 결과 조사 및 정리

- 본 연구팀은 2012년도 12182의안유653 ‘만성질환치료제의 상호작용 연구에서’ 만성질환치료제와 건강기능식품 병용 투여 시 약물상호작용 규명 및 복용 가이드 작성’을 수행한 바 있다. 건강기능식품은 대부분 한약(생약)으로 이루어져 있으므로 본 연구 내용을 한약(생약)의 약물상호작용 연구 결과에 추가하였다.
- 또한 본 연구의 ‘한약(생약)제제의 약물동태 연구 현황 조사 및 분석’을 수행 시에 약물대사 및 약물상호작용 내용 조사를 수행하여 한약(생약)에 따라 함께 복용하였을 경우 약물상호작용을 일으킬 수 있는 의약품, 혹은 한약(생약)제제를 조사하고, 그 기전을 간략히 수록함으로써 복용가이드 형태로 만들었다.
- 12182의안유653에서 기 연구된 항목이 31종이었으며, 본 연구를 통하여 새로이 연구된 한약(생약)이 25종이었다. 결론적으로 총 56종의 한약(생약)에 대하여 151종의 의약품 또는 한약(생약)과의 약물상호작용과 관련한 연구가 이루어진 바 있으며, 해당 한약(생약)-의약품 및 한약(생약)-한약(생약)의 약물상호작용 관련 정보를 아래 표에 수록하였다.

표 55 한약(생약)의 약물동태 및 약물상호작용 문헌 조사 결과, 함께 복용하면 상호작용이 나타날 수 있는 한약(생약)-의약품의 조합 및 그 작용 및 기전

생약	주의해야 할 약물		작용 및 기전	참고 문헌
자주루드베기아 Echinacea purpurea	다음의 약물은 Echinacea purpurea과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	최면진정제	Midazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소, 전신청소율(CI) 증가	1, 8, 9
	혈액응고저지제	Warfarin	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C9의 활성을 유도함으로써 약물의 청소율 증가	1
	다음의 약물은 Echinacea purpurea과 함께 복용 시 부작용이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	해열진통제	Acetaminophen	약물을 대사시키는 glutathione을 감소시켜서 간독성 증가	2
마늘 Allii Bulbus	다음의 약물은 Allii Bulbus과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	HIV 치료제	Saquinavir	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도시킴으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	1
	다음의 약물은 Allii Bulbus과 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	골격근 이완제	Chlorzoxazone	약물을 대사시키는 효소인 CYP2E1의 활성을 저해함으로써 6-hydroxychlorzoxazone/chlorzoxazone의 비율 증가	1
	혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9
혈당강하제	Chlorpropamide	부가 효과로 인한 저혈당 반응	4	
은행잎 Ginkgo folium	다음의 약물은 Ginkgo folium과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	소화성궤양용제	Omeprazole	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C19, CYP3A4 활성을 유도함으로써 약물의 혈중 농도 감소	1, 7
	최면진정제	Midazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	6
Alprazolam		본 약물과 병용 투여 시 AUC 감소	7	

은행잎 Ginkgo folium	간질치료제	Phenobarbital (Phentobarbital)	약물을 대사시키는 CYP2B의 활성을 유도함으로써 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	8	
		Phenytoin	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C19의 활성을 유도, 또한 은행에 함유된 물질이 GABA 농도를 낮춤으로써 간질 유도로 인한 치명적인 간질	2	
	혈압강하제	Nicardipine	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A2의 활성을 유도함으로써 약물의 효과 감소	2	
	다음의 약물은 Ginkgo folium과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.				
	항히스타민제	Fexofenadine	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 저해시킴으로써 약물의 혈중 농도 증가	1	
	정신신경용제	Haloperidol	약물의 hypodopaminergic activity에 의해 생성된 free radical을 제거함으로써 약물의 효과 증가, 추체외로 부작용 감소	7	
		Trazodone	본 약물과 병용 투여 시 진정(sedation) 위험 증가	7	
	소염진통제	Aspirin	항응고작용의 부가/상승 효과로 인한 출혈의 위험 증가	7	
		Ibuprofen			
	혈압강하제	Nifedipine	약물을 대사시키는 효소인CYP3A4 저해로 생각되며, 이로 인해 혈중농도 증가에 따른 약리작용과 부작용 증가	7	
		Diltiazem	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A를 저해함으로써 약물의 생체이용률 증가	7	
	혈액응고저지제	Warfarin	항응고작용의 부가/상승 효과로 인한 출혈의 위험 증가	7	
부정맥 치료제	Talinolol	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 저해시킴으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	1		
골든셀 Hydrastis canadensis	다음의 약물은 Hydrastis canadensis과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.				
	면역억제제	Cyclosporin	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 혈중 농도 증가	1	

	최면진정제	Midazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4/5의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	1
		debrisoquine	약물을 대사시키는 효소인 CYP2D6의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	43
카바 Piper methysticum	다음의 약물은 Piper methysticum과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	골격근 이완제	Chlorzoxazone	약물을 대사시키는 효소인 CYP2E1의 활성을 저해함으로써 6-hydroxychlorzoxazone/chlorzoxazone의 비율 감소	1
	정신신경용제	Alprazolam	체내의 GABA 수용체에서 약물과 상가작용으로 인한 혼수상태.	1
	다음의 약물은 Piper methysticum과 함께 복용시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	Levodopa	도파민 길항작용으로 인한 약물의 효율 감소	9
밀크 시슬 Silybum adans	다음의 약물은 Silybum adans과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항원충제	Metronidazole	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4 및 약물과 결합하는 P-gp 활성을 유도하여 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax), 반감기(T <sub>1/2</sub> ) 감소	1
	HIV 치료제	Indinavir	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	6
	다음의 약물은 Silybum adans과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	혈압강하제	Losartan	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C9의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 증가	1
	부정맥 치료제	Talinolol	약물과 결합하는 p-gp의 활성을 저해하여 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	1
	항결핵제	Pyrazinamide	배설 억제에 의한 pyrazinamide 혈중 농도 증가	37

망종화(St. John's Wort) Hypericum perforatum L.	다음의 약물은 St John's wort과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	Alprazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 및 반감기( $T_{1/2}$ ) 감소	1
	면역억제제	Cyclosporin	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4 및 약물과 결합하는 P-gp 활성을 유도하여 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도( $C_{max}$ ) 감소	1
	항생제	Erythromycin	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 대사 증가.	1
	탈모치료제	Finasteride	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도( $C_{max}$ ), 반감기( $T_{1/2}$ ) 감소	1
	항암제	Imatinib		
	정신신경용제	Amitriptyline	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소	1
	HIV 치료제	Indinavir		
	최면진정제	Midazolam		
	혈압강하제	Nifedipine		
	동맥경화용제	Atorvastatin	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성 및 약물과 결합하는 P-gp 활성을 유도함으로써 약물의 효력 감소	1
	항우울제	Bupropion	약물을 대사시키는 효소인 CYP2B6의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소	1
	골격근 이완제	Chlorzoxazone	약물을 대사시키는 효소인 CYP2E1의 활성을 유도함으로써 6-hydroxychloroxazone/chlorzoxazone의 비율 증가	1
	강심제	Digoxin	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도하여 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도( $C_{max}$ ) 감소	1
	항암제	Irinotecan	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 AUC 및 최대 혈중 농도( $C_{max}$ ) 감소	1
최면진정제	Quazepam			
부정맥 치료제	Verapamil			



망종화(St. John's Wort) Hypericum perforatum L.	최면진정제	Zolpidem		
	간질 치료제	Mephenytoin	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C10의 활성을 유도함으로써 4'-hydroxymephenytoin의 노배설 증가	1
	진통제	Methadone	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4 및 약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도함으로써 약물의 혈중 농도 감소	1
	HIV 치료제	Nevirapine	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 혈중 농도 감소	1
	동맥경화용제	Simvastatin		
	간질 치료제	Carbamazepine		
	소화성궤양용제	Omeprazole	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4, CYP2C19의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	1
	부정맥 치료제	Talinolol	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소	1
	면역억제제	Tacrolimus	약물과 대사시키는 효소인 CYP3A4 및 약물과 결합하는 P-gp의 활성을 유도함으로써 약물의 AUC 감소	1
	혈액응고저지제	Warfarin	약물과 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 약물의 청소율 증가	1
	혈액응고저지제	Phenprocoumon	약물과 대사시키는 효소인 CYP2C9의 활성을 유도함으로써 약물의 혈중 농도 감소	3
	기관지 확장제	Theophylline	약물과 대사시키는 효소인 CYP1A2의 활성을 유도함으로써 약물의 혈중 농도 감소	3
	항진균제	Voriconazole	약물의 대사효소를 유도함으로써 AUC 감소 및 전신청소율(CI) 증가	4
	경구피임약	약물을 대사시키는 CYP3A4의 활성을 유도함으로써 피임 실패	2	
망종화(St. John's Wort) Hypericum perforatum L.	다음의 약물은 St John's wort과 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	소화성궤양용제	Cimetidine	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 증가	1

	항히스타민제	Fexofenadine	약물과 결합하는 P-gp의 활성을 저해함으로써 약물의 혈중농도 증가 및 전신청소율(CI) 감소	2
	정장제	Loperamide	본 약물과 병용 투여 시 급성적인 망상 (delirium)이 발생.	2
	다음의 약물은 St John's wort과 함께 복용 시 <b>부작용</b> 이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항우울제	Phenelzine	serotonin uptake과정에서 약물과 상가 작용을 일으켜 세로토닌 증후군 유발	4
		Nefazodone		4
		Paroxetine		4
Sertraline		4		
Venlafaxine	9			
밀기울 Wheat bran	다음의 약물은 Wheat bran과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	강심제	Digoxin	밀기울의 섬유가 약물의 소화관내 저류시간을 증가시켜 약물의 혈중 농도 감소	9
후추 Piper nigrum	다음의 약물은 Piper nigrum과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	부정맥 치료제	Propranolol	약물을 대사시키는 효소인 CYP1A2의 활성을 저해함으로써 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	4
	항생제	amoxycillin	microsome 대사효소를 저해하여 약물의 흡수도 증가	35
	항생제	cefotaxim	microsome 대사효소를 저해하여 약물의 흡수도 증가	35
	수면진정제	midazolam	CYP3A4저해하여 약물의 농도 증가	36
녹차 추출물 Camellia Sinensis	다음의 약물은 Camellia Sinensis과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	Buspirone	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 증가	6

	혈액응고저지제	Warfarin	녹차에 함유된 비타민K가 약물의 효과에 대한 길항작용을 함으로써 항응고 효과 감소	9
자몽 Citrus paradisi	다음의 약물은 Citrus paradisi과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	혈압강하제	Felodipine	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	6
		Nisoldipine		
		Nifedipine	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 AUC 증가	6
취오줌풀 Valeriana officinalis	다음의 약물은 Valeriana officinalis과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	Alprazolam	약물을 대사시키는 효소인 CYP3A4의 활성을 저해함으로써 약물의 최대 혈중 농도(Cmax) 증가	6
작약 Paeoniae radix 작약 Paeoniae radix	다음의 약물은 Paeoniae radix과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	간질치료제	Carbamazepine	약물의 흡수 증가로 인한 Tmax 감소	8
	다음의 약물은 Paeoniae radix과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	간질치료제	Phenytoin	약물의 흡수 지연으로 인한 Tmax 증가	8
백지 Angelica dahurica	다음의 약물은 Angelica dahurica과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	최면진정제	Diazepam	약물을 대사시키는 효소인 CYP2C, CYP2D, CYP3A를 억제함으로써 최대 혈중 농도(Cmax) 증가, 청소율 감소	8
단삼 Salvia miltiorrhiza bunge	다음의 약물은 Salvia miltiorrhiza bunge과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	최면진정제	Diazepam	약물을 대사시키는 효소인 CYP를 유도함으로써 전신청소율(Cl) 증가, AUC 및 최대 혈중 농도(Cmax) 감소	8
	다음의 약물은 Salvia miltiorrhiza bunge과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9

병풀 Centella asiatica	다음의 약물은 Centella asiatica과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	간질치료제	Gabapentin	상가 효과로 인한 평균유효량 (Median effective dose, ED <sub>50</sub> ) 감소	8
		Phenytoin		
Valproate				
구아검 Gum guar	다음의 약물은 Gum guar과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
강심제	Digoxin	위내용배출을 지연시켜 약물의 흡수 감소	9	
귀리 겨 Oat bran	다음의 약물은 Oat bran과 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
동맥경화용제	Lovastatin	위내용배출을 지연시켜 약물의 흡수 감소	9	
생강 Zingiber officinale	다음의 약물은 Zingiber officinale과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Phenprocoumon	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9	
불도 Peumus boldus	다음의 약물은 Peumus boldus과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9	
호로파 Fenugreek	다음의 약물은 Fenugreek과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9	
크랜베리 Cranberry	다음의 약물은 Cranberry과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Warfarin	약물을 대사시키는 효소인 CYP를 억제함으로써 과도한 항응고 작용	9	
당귀 Angelica gigas	다음의 약물은 Angelica gigas과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9	
인삼 Ginseng	다음의 약물은 Ginseng과 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
혈액응고저지제	Warfarin	항응고 작용에 대한 상가 작용으로 인한 과도한 항응고 작용	9	
강심제	Digoxin	약물과 병용 투여 시 혈중 농도 증가	2	

	항우울제	Phenelzine	본 약물과 병용 투여 시 불면, 덜립, 두통의 발생.	9
	혈압강하제	Nifedipine	본 약물과 병용 투여 시 혈중 농도 증가.	1
	다음의 약물은 Ginseng과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	진통제	Morphine	본 약물과 병용 투여 시 약물의 활성 감소.	4
Methamphetamine				
Cocaine				
달맞이유 Evening Primrose oil	다음의 약물은 Evening Primrose oil과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	최면진정제	Fluphenazine	달맞이유의 Gamalenic acid가 간질의 역치를 낮춤으로써 간질 발생	9
차전자 Psyllium	다음의 약물은 Psyllium과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	Lithium	수용성인 차전자가 리튬의 이온화를 저해함으로써 약물의 혈중농도 감소	9
카모밀레 Matricaria chamomilla	다음의 약물은 Matricaria chamomilla과 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	혈액응고저지제	Warfarin	약물을 대사시키는 효소인 CYP를 유도함으로써 INR 수치의 감소	4
테너스카시아 Cassia auriculata	다음의 약물은 Cassia auriculata과 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	간질치료제	Carbamazepine	본 약물과 병용 투여 시 혈중 농도 증가	8
산카푸쉬피 Shankhapushpi Convolvulus pluricaulis	다음의 약물은 Shankhapushpi Convolvulus pluricaulis과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	간질치료제	Phenytoin	본 약물과 병용 투여 시 혈중 농도 감소.	8, 9
콩 Soya	다음의 약물은 Soya과 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	혈액응고저지제	Warfarin	본 약물과 병용 투여 시 항응고 효과 감소.	2
프로폴리스 Propolis	다음의 약물은 propolis와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항우울제	Duloxetine	본 약물과 병용 투여 시 혈중 농도 증가	

마전자 nux vomica	다음의 약물은 nux vomica와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
		glycyrrhetic acid	약물을 대사시키는 효소인 CYP의 대사 감소	40
		liquiritin	약물을 대사시키는 효소인 CYP의 대사 감소	40
파슬리 parsley	다음의 약물은 parsely와 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
		Doxorubicine	약물을 대사시키는 효소인 CYP의 활성 증가	41
아위 asafetida	다음의 약물은 asafetida와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
		CYP3A4 substrate	CYP3A4 억제하여 혈중 농도 증가	42
홍화 Carthami Flos	다음의 약물은 Carthami Flos와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	동맥경화용제	clopidogrel	약물의 흡수를 증가시켜 혈중 농도 및 AUC 증가	25
갈근 Puerariae Radix	다음의 약물은 Puerariae Radix와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	정신신경용제	bupirone	CYP3A 억제하여 혈중 농도 증가	26
	해열, 진통, 소염제	methotrexate	methotrexate의 elimination을 감소시켜 methotrexate 혈중 농도 증가	27
	순환계용약	Metoprolol	CYP2D6 억제하여 metoprolol 혈중 농도 증가	28
고삼 Sophora flavescens	다음의 약물은 Sophora flavescens와 함께 복용 시 약효가 <b>감소</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항진간제	Carbamazepine	bioavailability로 인한 Carbamazepine 의 혈중 농도 감소 및 약효 감소	29
	단백분해효소억제제	Indinavir	CYP3A4 활성 증가로 인한 indinavir 혈중 농도 감소	30
	진해거담제	Theophylline	Clearance 증가로 인한 AUC, AUMC 감소	31
목단피 Moutan Radicis Cortex	다음의 약물은 Moutan Radicis Cortex와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	최면진정제	Midazolam	CYP3A4 억제로 인한 혈중 농도 증가	32
방기 Sinomeni Caulis et Rhizoma	다음의 약물은 Sinomeni Caulis et Rhizoma와 함께 복용 시 약효가 <b>증가</b> 할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	면역억제제	Cyclosporine A	CyclosporinA는 CYP저해하여, sinomenine의 bile/blood	33

			distribution ratio 감소	
백지 Angelicae Dahuricae Radix	다음의 약물은 Angelicae Dahuricae Radix와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항불안제	diazepam	CYP3A, 2C19 작용 저해하여 혈중 농도 증가	34
	혈당강하제	tolbutamide	CYP2C 작용 저해	35
맥아유 Wheat Germ Oil	다음의 약물은 Wheat Germ Oil와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
		lutein	lutein의 bioavailability를 증가 시킴	10
씨벽톤엑스 Hippophae rhamnoides L.	다음의 약물은 Hippophae rhamnoides L.와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
		phytic acid	약물의 흡수를 증가시켜 혈중 농도 증가	11
Uvae ursi folium	다음의 약물은 Uvae ursi folium와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	전립선 비대증 치료제	finasteride	finasteride대사 억제 가능성	38
Carvi fructus	다음의 약물은 Carvi fructus와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항결핵제	isoniazid	isoniazid의 Cmax, AUC 증가	39
	항결핵제	pyrazinamide	pyrazinamide의 Cmax, AUC 증가	39
	항결핵제	rifampicin	rifampicin의 Cmax, AUC 증가	39
페퍼민트 Matricaria recutita L.	다음의 약물은 Matricaria recutita L.와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항고혈압제	felodipine	felodipine의 약효감소	44
백리향유 Thymus vulgaris L.	다음의 약물은 Thymi aetheroleum와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항암제	5-fluorouracil	5-fluorouracil의 수송 증가	45
	다음의 약물은 Thymus vulgaris L.와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항진균제	Amphotericin B	Amphotericin B 노출 증가	45
	다음의 약물은 Thymi aetheroleum와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			

	항고혈압제	Nitrendipine	Nitrendipine 흡수 증가	45
삼칠 Notoginseng Radix Et Rhizoma 삼칠 Notoginseng Radix Et Rhizoma	다음의 약물은 Notoginseng Radix Et Rhizoma와 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항결핵제	rifampin	rifampin이 Panax notoginsengs (Burk) F. H. Chen의 흡수억제	12
	각성제	caffeine	caffeine의 Cmax, AUC의 감소	13
	다음의 약물은 Notoginseng Radix Et Rhizoma와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	생약성분포함제제	Baicalin	baicalin의 청소율 감소	14
	생약성분포함제제	Borneol	Panax notoginsengs (Burk) F. H. Chen의 AUC 증가	15
생지황 Rehmanniae Radix Recens	다음의 약물은 Rehmanniae Radix Recens와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	생약	Astragali Radix	Rehmannia glutinosa (Gaertner) Liboschitz ex Steudel의 약효 증가	16
석고 Gypsum Fibrosum	다음의 약물은 Gypsum Fibrosum와 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	생약	Ephedrae Herba	Ephedrae Herba의 청소율 증가	17
석유황 Sulfur	다음의 약물은 Sulfur와 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	한약제제	Si Wu Tang	Si Wu Tang의 AUC 감소	18
지각 Aurantii Fructus Immaturus	다음의 약물은 Aurantii Fructus Immaturus와 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	면역억제제	Tacrolimus	tacrolimus의 생체이용률 감소	19
포공영 Taraxaci Herba	다음의 약물은 Taraxaci Herba와 함께 복용 시 약효가 감소할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항균제	ciprofloxacin	ciprofloxacin의 BA,Cmax감소,Vd증가	20
	다음의 약물은 Taraxaci Herba와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	면역억제제	Cyclosporin	CYP3A4저해로 약물농도 증가	21
하엽 Nelumbinis Folium	다음의 약물은 Nelumbinis Folium와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	해열진통제	phenacetin	CYP1A2저해하여 약물농도 증가	22
호장근	다음의 약물은 Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			



Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix	항정신병약	Carbamazepine(CBZ)	CYP3A, MRP2 저해를 통해 CBZ 혈중농도증가	23
필발 Piperis Longi Fructus	다음의 약물은 Piperis Longi Fructus와 함께 복용 시 약효가 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.			
	항경련제	phenytoin	phenytoin 흡수를 증가	24

## 약물상호작용 리스트 참고문헌

1. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet.* 2012. 51(2): 77-104
2. Harish Chandra Rodda, Raj Kumar Molmooori, Sujatha Samala. An insight into herb-drug interactions. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology.* 2010. 2(4).
3. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006. 62(3):225-33
4. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today.* 2007. 12(15-16):664-73.
5. Shoshana Zevin and Neal L. Benowitz. Drug interactions with Tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet.* 1999. 36(6):425-438.
6. C Colalto. Herbal interactions on absorption of drugs : Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacological Research.* 2010. 62(3):207-227.
7. Bressler R. Herb-drug interactions: Interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics.* 2005. 60(4):30-3.
8. Cecilie JOHANNESSEN LANDMARK and Philip N. PATSALOS. Interactions between antiepileptic drugs and herbal medicines. *BLACPMA.* 2008. 7(2):108-118
9. Angelo A. Izzo. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005. 19(1):1-16
10. Grusupudi A, Baskaran V. Wheat germ oil: a potential facilitator to improve lutein bioavailability in mice. *Nutrition.* 2013. 29:790-5
11. Xie Y, Luo H, Duan J, Hong C, Ma P, Li G, Zhang T, Wu T, Ji G. Phytic acid enhances the oral absorption of isorhamnetin, quercetin, and kaempferol in total flavones of *Hippophae rhamnoides L.* *Fitoterapia.* 2014
12. Yin S, Cheng Y, Li T, Dong M, Zhao H, Liu G. Effects of notoginsenoside R1 on CYP1A2, CYP2C11, CYP2D1, and CYP3A1/2 activities in rats by cocktail probe drugs. *Pharmaceutical biology.* 2015. 2:1-6
13. Jiang R, Dong J, Li X, Du F, Jia W, Xu F, Wang F, Yang J, Niu W, Li C. Molecular mechanisms governing different pharmacokinetics of ginsenosides and potential for ginsenoside-perpetrated herb-drug interactions on OATP1B3. *British journal of pharmacology.* 2015. 172(4):1059-73
14. Yang YF, Li Z, Xin WF, Wang YY, Zhang WS. Pharmacokinetics and brain distribution differences of baicalin in rat underlying the effect of Panax notoginsenosides after intravenous administration. *Chinese journal of natural medicines.* 2014. 12(8):632-40
15. Wang S, Zang W, Zhao X, Feng W, Zhao M, He X, Liu Q, Zheng X. Effects of Borneol on

- Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Notoginsenoside R1 and Ginsenosides Rg1 and Re in *Panax notoginseng* in Rabbits. *Journal of analysis method in chemistry*. 2013.
16. Lau KM, Lai KK, Liu CL, Tam JC, To MH, Kwok HF, Lau CP, Ko CH, Leung PC, Fung KP, Poon SK, Lau CB. Synergistic interaction between *Astragali Radix* and *Rehmanniae Radix* in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing. *Journal of ethnopharmacology*. 2012. 141(1):250-6
  17. Huo HL, Li HC, Wei P, Song S, Luo JB. Changes in plasma pharmacokinetics and urinary excretion characteristics before and after combined administration of *Ephedrae Herba-Gypsum Fibrosum*. *China journal of chinese materia medica*. 2015. 40(5):963-70
  18. Pei K, Cai H, Liu X, Tu S, Cao G, Li H, Zhao Y, Song X, Lou Y, Qiao F, Cai B. Evaluation of the influence of sulfur fumigation on the pharmacokinetics of four active ingredients in *Si Wu Tang*. *Journal of separation science*. 2015. 36(2):675-9
  19. Shiuan-Pey Lin, Ping-Ping Wu, Yu-Chi Hou, Shang-Yuan Tsai, Meng-Ju Wang, Shih-Hua Fang, and Pei-Dawn Lee Chao. Different Influences on Tacrolimus Pharmacokinetics by Coadministrations of *Zhi Ke* and *Zhi Shi* in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011.
  20. Zhu M, Wong PY, Li RC. Effects of *taraxacum mongolicum* on the bioavailability and disposition of ciprofloxacin in rats. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1999. 88(6):632-4
  21. Dufay S, Worsley A, Monteillier A, Avanzi C, Sy J, Ng TF, Garcia JM, Lam MF, Vanhoutte P, Wong IC. Herbal tea extracts inhibit Cytochrome P450 3A4 in vitro. *the journal of pharmacy and pharmacology*. 2014. 66(10):1478-90
  22. Hu L, Xu W, Zhang X, Su J, Liu X, Li H, Zhang W. In-vitro and in-vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with nuciferine. *the journal of pharmacy and pharmacology*. 2014. 62(5):658-62
  23. Chi YC, Lin SP, Hou YC. A new herb-drug interaction of *Polygonum cuspidatum*, a resveratrol-rich nutraceutical, with carbamazepine in rats. *toxicology and applied pharmacology*. 2012. 263(3):315-22
  24. Smita Pattanaik, Debasish Hota, Sudesh Prabhakar, Parampreet Kharbanda and Promila Pandhi. Effect of Piperine on the Steady-state Pharmacokinetics of Phenytoin in Patients with Epilepsy. *PHYTOTHERAPY RESEARCH*. 2006. 20:683-686
  25. Yanhong Li, Changhui Liu, Yinqing Zhang, Suiqing Mi, Ningsheng Wang. Pharmacokinetics of ferulic acid and potential interactions with *Honghua* and clopidogrel in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011. 137:562-7
  26. Kim SB, Yoon IS, Kim KS, Cho SJ, Kim YS, Cho HJ, Chung SJ, Chong S, Kim DD. In vitro and in vivo evaluation of the effect of puerarin on hepatic cytochrome p450-mediated drug

- metabolism. *Planta medica*. 2014. 80(7):561-7
27. Hsiu-Mei Chianga, Shih-Hua Fang, Kuo-Ching Wen, Su-Lan Hsiu, Shang-Yuan Tsai, Yu-Chi Hou, Ying-Chang Chi, Pei-Dawn Lee Chao. Life-threatening interaction between the root extract of *Pueraria lobata* and methotrexate in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005. 209:263-8
  28. Jiao Zheng, Bin Chen, Bing Jiang, Ling Zeng, Zhi-Rong Tang, Lan Fan, and Hong-Hao Zhou. The Effects of Puerarin on CYP2D6 and CYP1A2 Activities In Vivo. *Archives of pharmacal research*. 2010. 33(2):243-6
  29. hi L, Dang XL, Liu XY, Wei HM, Yang MM, Zhang Y. Effect of *Sophora flavescens* on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. *Archives of pharmacal research*. 2014. 37(12):1617-23
  30. Yang JM, Ip SP, Xian Y, Zhao M, Lin ZX, Yeung JH, Chan RC, Lee SS, Che CT. Impact of the herbal medicine *Sophora flavescens* on the oral pharmacokinetics of indinavir in rats: the involvement of CYP3A and P-glycoprotein. *PloS one*. 2012. 7(2)
  31. Yune-Fang UENG, Ching-Chin TSAI, Wei-Sheng LO and Chul-Ho YUN. Induction of Hepatic Cytochrome P450s by the Herbal Medicine *Sophora flavescens* Extract in Rats: Impact on the Elimination of Theophylline. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2010. 25(6):560-7
  32. Pao LH, Hu OY, Fan HY, Lin CC, Liu LC, Huang PW. Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo. *the american journal of chinese medicines*. 2012. 78(2):135-40
  33. Tung-Hu Tsaia,b, Jhy-Wen Wub,c. Regulation of hepatobiliary excretion of sinomenine by P-glycoprotein in Sprague-Dawley rats. *LIFE SCIENCE*. 2003. 72(21):2413-26
  34. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *xenobiotica*. 2002. 32(6):451-78
  35. Hiwale AR<sup>1</sup>, Dhuley JN, Naik SR. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of betalactam antibiotics in rats. *indian journal of experimental biology*. 2006. 40(3):277-81
  36. Rezaee MM, Kazemi S, Kazemi MT, Gharooee S, Yazdani E, Gharooee H, Shiran MR, Moghadamnia AA. The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *journal of faculty of pharmacy ,Tehran University of Medical science*. 2002. 22(1):8
  37. U JW, Lin LC, Hung SC, Chi CW, Tsai TH. Analysis of silibinin in rat plasma and bile for hepatobiliary excretion and oral bioavailability application. *J Pharm Biomed Anal*. 2007. 45:635-41
  38. EMA, assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/07/WC500108750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf))
  39. Pharmacokinetic interaction of some antitubercular drugs with caraway: implications in the

enhancement of drug bioavailability

40. Effects of brucine combined with glycyrrhetic acid or liquiritin on rat hepatic cytochrome P450 activities in vivo.
41. Antioxidant Activities of Celery and Parsley Juices in Rats
42. Modulation of CYP2D6 and CYP3A4 metabolic activities by *Ferula asafetida* resin
43. Effect of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and kava kava (*Piper methysticum*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans.
44. Dresser GK1, Wacher V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorb  
yl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep;72(3):247-55.
45. EMA, Assessment report on *Thymus vulgaris* L, *Thymus zygis* Loefl. ex. L., aetheroleum ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2010/12/WC500100054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/12/WC500100054.pdf))

## 제4장 총괄연구개발과제의 연구성과

### 1. 총괄활용성과

총괄과제명	한약(생약)제제 약물동태 및 약물상호작용 도입을 위한 연구
총괄과제책임자	권광일/충남대학교 산학협력단/약물동태학

#### 가. 정책활용

<p><b>1. 한약(생약)제제의 약물동태 현황</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 본 연구팀이 구축한 한약(생약)제제의 약물동태 및 임상약리 데이터베이스를 공개함으로써 한약(생약) 개발 시 약물동태 연구의 참고자료로 사용할 수 있음.</li> <li>• 한약(생약)제제의 약물동태자료 도입의 기초 자료로 활용 가능</li> </ul> <p><b>2. 한약(생약)제제 허가 시 약물동태 자료 도입을 위한 환경분석 및 도입방안</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 한약(생약)제제 허가 관련 규정의 비교 분석 정보를 토대로 국제적 조화 여부 판별 가능</li> <li>• 사례 연구를 통하여 약물동태 연구의 필요성을 부각 할 수 있으며, 추후 한약(생약)의 약물동태 자료 도입을 위해 본 연구 팀이 제안한 표준 절차 및 로드맵을 활용 할 수 있음</li> </ul> <p><b>3. 약물상호작용에 의한 안전성 문제 발생 가능성 평가 및 사전 검토 방안 제시</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 한약(생약)의 약물상호작용 가이드라인(안)을 제시함으로써, 한약(생약)개발시 혹은 기허가 한약(생약) 재평가시에 약물상호작용을 평가하여 사전에 한약(생약)-의약품의 병용에 의한 약물상호작용을 예방할 수 있음.</li> <li>• 한약(생약)과 의약품의 약물상호작용 예상 리스트를 제공함으로써 아래와 같은 활용이 가능함             <ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 리스트에 해당되어 있는 기허가 한약(생약)의 경우 추후 실험을 통해 labeling 사항에 추가 기재 가능함</li> <li>▷ 리스트를 자료집 형태로 제작하여 국민에 홍보함으로써 약물상호작용 발생을 예방할 수 있음.</li> <li>▷ 약사에게 DUR 정보를 제공함으로써 약물상호작용 발생을 예방할 수 있음.</li> </ul> </li> </ul>
--

나. 언론홍보 및 대국민교육

- 본 연구 결과를 이용하여 다음과 같은 대국민 교육 효과를 기대할 수 있음
1. 약물상호작용 자료집 발간으로 인한 국민 보건 향상
- 본 연구에서 조사한 한약(생약)과 의약품의 약물상호작용 예상 리스트를 국민에게 자료집 형태, 혹은 홍보물 형태 (예시, 「약물상호작용 가능 한약(생약) 및 건강기능식품 자료집 (2015)」)로 발간하여 국민에게 배포할 수 있음. 이와 같은 홍보물을 국민에게 배포할 경우, 의약품-한약(생약), 한약(생약)-한약(생약)의 복용으로 인한 부작용을 사전에 예방함으로써 국민 보건 향상에 도움을 줄 수 있음.

다. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	게재연월	권(호)	페이지	국내/국외*	SCI여부**
1								
2								

\* 국내발간학술지인 경우 '국내', 국외발간학술지인 경우 '국외'로 표기

\*\* SCI, SCIE, 비SCI로 구분하여 표기

라. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	국내/ 국제

마. 지식재산권

번호	출원/ 등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호 (출원(등록) 연월일)	IPC분류

## 2. 총괄활용계획

### (1) 한약(생약)의 약물동태 현황 데이터베이스의 활용

- 약 1,400여개의 한약(생약)을 대상으로 약물동태 연구 현황을 조사 분석한 데이터베이스를 한약(생약) 개발 중인 제약회사 및 전문가에게 공개하고, 추후 한약(생약) 관련 약물동태 연구의 참고자료로 활용할 수 있으며 이에 따른 연구의 활성화, 한약(생약)제제 개발의 활성화 등이 예상된다.

### (2) 약물상호작용 자료집의 활용

- 약물상호작용 발생 가능한 한약(생약) - 의약품의 리스트를 자료집 형태로 제공함으로써 대국민 홍보자료로 활용하여 사전에 약물상호작용으로 인한 부작용을 예방하고, 이에 따라 국민의 보건 향상에 기여할 수 있음.
- 또한, 기존에 개발된 한약(생약)제제 혹은 개발중인 한약(생약)제제가 본 연구팀에서 제공하는 자료집에 수록되어 있는 경우 약물상호작용 여부 평가를 요청하기 위한 기초자료로서 활용할 수 있음.



## 제5장 총괄주요연구 변경사항

- 해당사항없음

## 제6장 총괄참고문헌

1. 식품의약품안전청, 『한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정』 해설서 (2012)
2. Manuchair Ebadi, Desk Reference of Clinical Pharmacology, 2<sup>nd</sup> edition, CRC press, Chapter 4 'herb-drug interactions' (2007)
3. 송보완, 한약과 양약의 상호작용 - 감초-, 약학정보원 학술정보 팜리뷰 (2013)
4. Zeng M, Pan L, Qi S et al., Systematic review of recent advances in pharmacokinetics of four classical Chinese medicines used for the treatment of cerebrovascular disease, *Fitoterapia* 88:50-75 (2013)
5. Chao Huang, Chunli Zheng, Yan Li, Yonghua Wang, Aiping Lu and Ling Yang, Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines, *Briefings in Bioinformatics* 15(5):710-33 (2014)
6. Ke Lan, Guoxiang Xie, and Wei Jia., Towards polypharmacokinetics: pharmacokinetics of multicomponent drugs and herbal medicines using a metabolomics approach, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi: 10.1155/2013/819147 (2013)
7. Hao H, Zheng X, Wang G., Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics. *Trends Pharmacol Sci.* ;35(4):168-77 (2014)
8. FDA, Guidance for industry Botanical Drug Products (2004)
9. Tai-Ping Fan, Greer Deal, Hoi-Lun Koo, et al., Future development of global regulations of Chinese herbal products. *Journal of Ethnopharmacology* 140:568-586, 2012
10. Hikoichiro Maegawa, Takatochi Nakamura, Kazuyuki Saito., Regulation of traditional herbal medicinal products in Japan. *Journal of Ethnopharmacology* 158(B):511-515 (2014)

11. Shi S, Klotz U., Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet* 51(2):77-104 (2012)
12. Xu H, Zhang Y, Lei Y, et al., A systems biology-based approach to uncovering the molecular mechanisms underlying the effects of dragon's blood tablet in colitis, involving the integration of chemical analysis, ADME prediction, and network pharmacology. *PloS One* 9(7):e101432 (2014)
13. Elena Chan, Marisela Tan, Gianni Xin et al., Interactions between traditional chinese medicines and Western therapeutics, *Current Opinion in Drug Discovery & development* 13(1):50-65 (2010)

## 제7장 총괄첨부서류

[첨부서류 1] 한약(생약)의 비임상 약물동태 및 임상약리시험 데이터베이스 인쇄본  
(554 page)

[첨부서류 1]

## 한약(생약)의 비임상 약물동태 및 임상약리시험 데이터베이스 인쇄본 (554 page)

본 자료는 FDA의 monograph내 수재 한약(생약) 80여종, EMA의 community list내 수재 한약(생약) 179종, 대한민국약전 및 대한민국약전외한약(생약)규격집내 수재 한약(생약), 추출물 및 그 제제 1,302종에 대하여 비임상 약물동태 및 임상약리시험 관련 문헌 정보를 정리한 데이터 베이스임.

본 자료는 현재까지의 축적된 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 논리에 대한 과학적 타당성이 확인될 경우 언제든지 수정될 수 있음. 또한, 본 자료는 문헌 정보를 정리한 것으로 단지 참고 사항으로 사용할 수 있으며, 법적인 구속력을 갖는 것은 아님.