

한약의 안전성 등급화를 위한 evidence-based approach : Human equivalent dose-based the margin of safety

박영철¹⁾ · 이선동^{2)*}

¹⁾대구가톨릭대학교 GLP센터

²⁾상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Evidence-based approach for herbal medicine-safety classification : Human equivalent dose-based the margin of safety

Yeong-Chul Park¹⁾ & Sundong Lee^{2)*}

¹⁾GLP Center, Catholic University of Daegu

²⁾Dept. of Preventive Korean medicine, School of Korean Medicine, Sangji University

Abstract

This study was aimed to develop a new formula for herbal medicine-safety classification in terms of evidence-based medicine. Recently, human equivalent dose(HED)-based therapeutic index was developed for herbal medicine-safety classification by transforming LD₅₀ to HED. However, the use of the ED₅₀ and LD₅₀ to derive the therapeutic index may be misleading as to safety, depending on the slope of the dose-response curves for therapeutic and lethal effects. To overcome this deficiency, HED-based MOS(Margin of Safety) was developed and suggested in this study. The HED-based MOS developed by using LD₁, changing to ALD(approximate lethal dose), and ED₉₉. The HED-based MOS seems to be more useful and safer than HED-based therapeutic index since its values for several herbal medicines are basically two times less than the values from HED-based therapeutic index. Thus, HED-based MOS can be a good example of Evidence-based approach for herbal medicine-safety classification.

Key words : Herbal medicine, Safety classification, HED-based MOS, Evidence-based medicine

· 접수: 2013년 10월 25일 · 수정접수: 2013년 12월 17일 · 채택: 2013년 12월 18일

* 교신저자: 이선동, 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화: 82-33-730-0665, 팩스 : +82-33-738-7825, 전자우편 : sdlee@sangji.ac.kr

I. 서론

한약의 독성은 한왕조(B.C. 202~A.D. 220) 때 한약재 365종의 독성 강도에 따라 상품, 중품 그리고 독성이 강한 하품으로 분류한 『신농본초경』에서 처음으로 언급되었다. 이후 16세기 명나라 이시진의 『본초강목』은 독성을 유발하는 약초를 따로 분류하여 한약의 독성에 대한 체계적인 접근으로 평가받고 있다.¹⁾ 특히 독성을 유발하는 약초와 독성을 감소시키는 방법도 제안되었는데 한약재에 대한 독성 및 안전성에 대해서 오래 전에 제시되었다는 것을 알 수 있다. 이와 같이 한약재의 독성 및 안전성에 따라 한약재를 분류하는 것을 한약재의 등급화(herbal medicine classification for safety)이라고 한다. 한약의 안전성과 독성에 대해서는 오래 전부터 제시되었지만 최근에 한약의 등급화에 대한 관심이 국제적으로 높아지고 있다. 이와 같이 한약과 더불어 식물-유래 제품에 대한 안전성이 대해 국제적으로 이슈가 되고 있는 것은 서구에서 식이보충제 및 임상에서 보완대체의약으로의 사용 증가에 따른 부작용에 기인한다. 이러한 국제적으로 안전성에 대한 이슈는 우리나라를 비롯한 일본과 중국에도 영향을 주어 한약의 등급화에 관심이 갖게 되는 원인이 되었다. 한약재의 등급화를 위해 무엇보다도 중요한 것은 평가기준(evaluation criteria)을 설정하는 것이다. 평가기준으로는 위험-편익분석(risk-benefit analysis), 독성영향의 중증도(severity of toxic effect), 임상자료, 비임상자료 등이 이용될 수 있다.²⁾ 이와 같이 한약재의 등급화를 위해 다양한 과학적 자료를 이용한 독성 평가를 근거-중심 독성평가(evidence-based toxicity evaluation)이라고 한다. 그러나 현실적으로 한약등급화를 위한 증거-기반 독성평가 접근을 위해서 요구되는 동물을 이용한 독성 및 효능자료가 부족할 뿐 아니라 동물자료에만 기초

한 독성평가는 임상적 응용에도 제한이 있다.

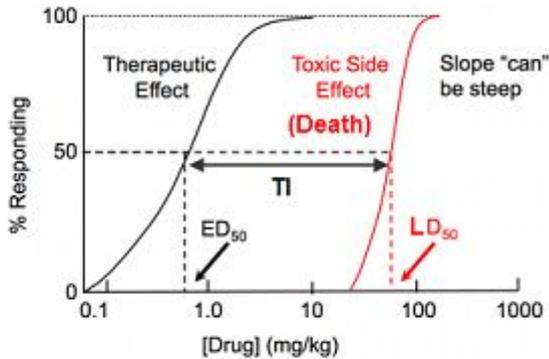
최근에 한약재 또는 식물추출물에 대한 동물 자료의 부족과 임상자료의 반영을 통해 한약등급화를 위한 기법인 HED-based 치료지수(human equivalence dose-based therapeutic index, 인체등가용량-기초 치료지수)가 개발되었다.³⁾ 일반적으로 치료지수(therapeutic index)는 동물실험을 통해 얻은 LD₅₀(50% lethal dose)와 ED₅₀(50% effective dose)의 比(ratio)로 계산된다. HED-based 치료지수는 동물자료가 부족한 ED₅₀을 임상용량을 대체하며 임상자료의 응용에 따라 동물의 LD₅₀을 사람의 LD₅₀로 전환하는 인체등가용량(HED)으로 이용하여 산출된다. HED-based 치료지수는 임상자료를 응용하였다는 측면에서 동물에서 얻은 치료지수보다 응용성이 높다고 할 수 있다. 그러나 동물에서 얻은 LD₅₀ 또는 ED₅₀은 용량-반응곡선의 전체의 특성을 반영하지 못하기 때문에 임상에서 응용에 심각한 문제를 제기할 수 있다. 예를 들어 용량-반응곡선에서 LD₅₀와 ED₅₀의 위의 용량에서 두 곡선이 중첩되거나 아주 가까이 존재하면 산출된 치료지수가 용량-반응곡선을 왜곡할 수 있다. 따라서 이러한 개선점을 보완하여 보다 안전성이 높은 기법 개발을 통해 한약등급화의 신뢰성을 확보할 필요성이 있다.

따라서 본 연구에서는 LD₅₀ 또는 ED₅₀을 이용한 HED-based 치료지수의 단점을 보완하기 위해 HED-based MOS(margin of safety)를 개발하여 근거-중심 독성평가를 통한 한약등급화 방안을 제시하였다.

II. 본론

1. 치료지수와 한약등급화 응용의 문제점

치료지수는 사람을 대상으로는 독성과 효능의



$$\text{Therapeutic index(TI)} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Fig. 1 Therapeutic index - the ratio of LD₅₀ and ED₅₀

In animal studies, the therapeutic index is the lethal dose of a drug for 50% of the population (LD₅₀) divided by the minimum effective dose for 50% of the population (ED₅₀).

비이지만 동물을 대상으로는 사망과 효능의 비이다. 특히 동물연구에서 치료지수란 Fig. 1에서처럼 동물에게 약물을 투여했을 때 그 50%가 사망할 것으로 추정되는 용량인 LD₅₀(50% lethal dose)에 대한 50%의 동물에 유효 용량인 ED₅₀(50% effective dose)의 비(ratio)이다. 치료지수는 크면 클수록 약물의 투여가 안전하다는 것이며 반면에 치료지수가 작다는 것은 독성을 유발할 수 있는 용량에서 치료효과가 있다는 것을 의미한다. 또한 치료지수는 Fig. 1에서처럼 사망 및 효능의 두 반응곡선의 간격으로 표현되기도 하는데 LD₅₀와 ED₅₀의 두 용량이 2배 이하 차이일 때 좁은 치료지수(narrow therapeutic index)이라 한다. 이럴 경우 아주 작은 용량이 추가되더라도 사망이나 치명적인 결과를 유도하거나 유도할 수 있는 용량에 접근한다는 것을 의미한다. 따라서 치료지수는 약물의 안전성을 판단하는 지표이다.

이와 같이 치료지수는 약물의 안전성을 이해하는데 중요한 자료이며 또한 여러 약물의 상대적 비교를 통한 한약 등급화의 주요 자료가 될 수 있다. 예를 들어 치료지수의 정도에 따라 한약등급화에 적용하는 기초자료로 치료지수를 응용할 수 있다. 그러나 대부분의 한약제에 대한 치

료지수는 거의 없다. 이러한 이유는 LD₅₀에 대한 자료 다소 있지만 동물을 이용한 유효용량인 ED₅₀는 거의 없거나 추출 등의 약물의 형태에 따라 차이가 있어 상호 비교를 위한 치료지수를 정확하게 산출하기 어렵다. 또한 동물자료이든 인체자료이든 이들을 동시에 활용하려는 시도도 전혀 없기 때문에 한약에 대한 안전성은 evidence-based approach에 제한이 있을 수밖에 없다.

2. LD₅₀와 ED₅₀을 인체용량으로 전환

이와 같이 치료지수는 한약의 안전성 정도를 비교하기 위해 중요한 자료가 되고 등급화를 위한 독성자료의 핵심이 될 수 있다. 특히 치료지수 산출을 위해 현재까지 주어진 동물자료와 인체자료를 혼합적으로 이용하여 새롭게 응용할 필요성이 있다. 이는 궁극적으로 한약등급화를 위한 근거-중심 접근의 중요한 사례가 될 수 있다. 예를 들어 한약에 대해서 부족한 자료인 동물의 ED₅₀을 인체에서 얻은 지표로 대체하여 치료지수를 얻는다면 보다 더 신뢰성이 있는 한약의 안전성 및 등급화를 확보할 수 있다는 것으로 유추할 수 있다. 이러한 측면을 고려하여 2013년 Kim 등³⁾은 한약에 대한 ED₅₀을 실제적으로

Table 1. Conversion of animal doses to HED based on BSA

Species	Weight (kg)	BSA (m ²)	Km factor
Human			
Adult	60	1.6	37
Child	20	0.8	25
Baboon	12	0.6	20
Dog	10	0.5	20
Monkey	3	0.24	12
Rabbit	1.8	0.15	12
Guinea pig	0.4	0.05	8
Rat	0.15	0.025	6
Hamster	0.08	0.02	5
Mouse	0.02	0.007	3

Values based on data from FDA Draft Guideline.⁵⁾ To convert dose in mg/kg to dose in mg/m², multiply by km value

임상에서 응용되고 있는 인체투여용량을 이용하여 한약의 치료지수 산출 방법을 최초로 제시하였다. 그러나 임상용량이 응용되려면 정확한 치료지수를 위해 동물에서 얻은 LD₅₀도 인체용량으로 전환되어야 한다. 즉, 실제 임상용량을 ED₅₀, 동물에서 얻은 LD₅₀을 사람의 LD₅₀로 전환한 치료지수는 LD₅₀의 인체동등용량과 임상용량의 비(ratio)로 산출될 수 있다. 이를 위해 Kim 등³⁾은 2008년 Reagan-Shaw 등⁴⁾이 Table 1에서처럼 개발한 체표면적(body surface area, BSA)을 기초로 하여 인체동등용량(human equivalence dose, HED)을 구하는 theoretical HED를 응용하였다. Theoretical HED(mg/kg)는 animal dose(mg/kg) × (animal km/human km)로 계산되는데 여

기서 Km은 체중(kg)을 체표면적으로 나눈 것이다. 결과적으로 Km은 mg/kg 용량을 mg/m² 용량으로 전환하는데 이용되는 인자이다. Table 1은 체중을 체표면적으로 나누어 사람을 비롯한 다양한 동물들의 Km factor를 산출한 것이다. 예를 들어 성인 60kg의 Km은 37, 마우스 0.02kg의 km은 3이다.

Kim 등³⁾은 Reagan-Shaw 등⁴⁾의 공식을 이용하여 마우스에서 얻은 각종 한약재의 LD₅₀이 HED로 Table 2와 같이 전환되었다. 예를 들어 세신 열수추출물의 마우스에 대한 LD₅₀가 12.3 g/kg일 때 HED는 12.3 g/kg × (3/37) = 1.0054 g/kg인데 성인 60kg의 HED는 60.3 g/60 kg이 된다.

Table 2. Conversion of animal LD₅₀ to the theoretical human equivalent dose.

한약재	추출 형태	투여 방법	마우스의 LD ₅₀ (g/kg)	HED (g/60 kg)
세신(<i>Asarum sieboldii</i>)	열수	경구	12.4	60.3
마두령(<i>Aristolochia debilis</i>)	열수	경구	146.5	712.6
관동(<i>Tussilago farfara, coltsfoot</i>)	열수	경구	124.0	603.2
마황(<i>Ephedra sinica</i>)	열수	경구	78.0	379.5
초오(<i>Aconitum kusnezoffii</i>)	열수	경구	5.8	28.1
부자(<i>Aconitum carmichaeli-processed Fuzi</i>)	열수	경구	17.4	84.6

Table 3. Therapeutic index based on theoretical HED and clinical dosage for various herbal drugs.

한약재	theoretical HED (g/60 kg)	임상투여용량(g)	치료지수=HED/임상투여용량
세신	60.3	1-3	20.1
마두령	712.6	3-9	79.2
관동	603.2	5-10	60.3
마황	379.5	3-9	42.2
초오	28.1	3-5	5.6
부자	84.6	3-15	5.6

인체의 자료를 이용한 치료지수를 얻기 위해 LD₅₀의 HED를 ED₅₀으로 대신한 임상투여용량으로 나누어 치료지수를 얻을 수 있으며 이를 HED-based 치료지수라고 할 수 있다. 따라서 한약재의 임상투여용량에 대한 확인이 필요하다. Kim 등³⁾의 자료에 따르면 성인에게 건조된 한약재의 임상투여용량은 세신(*Asarum sieboldii*)은 1-3g, 마두령(*Aristolochia debilis*)은 3-9g, 관동(*Tussilago farfara*)은 5-10g, 마황은 2-10g, 초오 3-5g, 그리고 부자인 경우에는 3-15g이다. 따라서 HED와 가장 높은 임상투여용량의 比(ratio)는 Table 3에서처럼 세신 약 20.1(60.2/3), 마두령 79.2, 관동 60.3, 마황 42.2, 초오 5.6 그리고 부자 5.6으로 추정되며 사람의 자료로부터 산출된 치료지수가 된다. 동물에서 얻는 LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 치료지수와 마찬가지로 HED-based 치료지수도 크기가 크면 클수록 투약의 안전성이 높다는 것을 의미하기 때문에 초오와 부자가 안전성 가장 낮다고 할 수 있다. 반면에 마두령 및 관동은 이들 한약재와 비교하여 투여에 의한 안전성이 상대적으로 높다고 할 수 있다.

3. LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 HED-based 치료지수의 문제점

그러나 동물로부터 얻은 LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 치료지수는 전체적인 효능과 독성의 특성을

왜곡할 수 있기 때문에 HED-based 치료지수도 이에 영향을 받거나 잘못 이해될 수도 있다. 일반적으로 효능 및 독성에 대한 용량-반응곡선은 Fig. 1에서처럼 동물에서 얻은 LD₅₀와 ED₅₀의 산출을 위한 두 용량-반응곡선은 상호 겹치거나 좁혀지지 않고 일정한 범위의 용량 간격이 있는 특성을 가지고 있다. 이러한 특성을 가진 두 곡선에서 얻는 LD₅₀와 ED₅₀는 비교적 전체 용량의 독성 및 효능 특성을 반영하여 응용된다고 할 수 있다. 그러나 Fig. 2에서처럼 효능용량(effective dose)의 용량-반응곡선은 완만하고 치사용량(lethal dose)의 용량-반응곡선은 기울기가 급격하게 이루어지는 효능과 치사의 용량-반응곡선이 존재하기도 한다. 예를 들어 Fig 2의 화살표처럼 두 곡선이 교차되면서 독성에 의한 치사반응율이 효능반응율과 같거나 오히려 높게 나타나기 때문에 LD₅₀와 ED₅₀이 산출되더라도 용량-반응의 전체적인 특성을 정확하게 반응을 반영하지 못하는 결과를 가져온다.⁶⁾ 즉, ED₅₀에서 약간의 용량이 증가되더라도 독성이나 사망을 초래할 수 있다는 점을 간과할 수 있는 치사 및 효능의 용량-반응곡선이라고 할 수 있다. 임상에서도 예를 들 수 있는 데 강한 독성을 나타내는 대부분의 한약재는 작은 용량 변화에도 환자에서 민감하게 부작용 반응이 나타나는 것이 한의사들의 임상적 경험이다. 이는 부작용을 나타내는 한약재가 독성을 나타내는 용량-반응곡선의 기울기가 급격하다는 것을 의미한다.

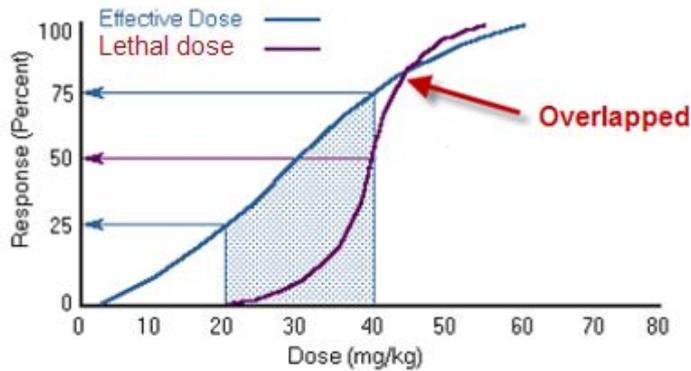


Fig. 2 Overlapped dose between effective dose-response curve and toxic dose-response curve
The use of the ED₅₀ and LD₅₀ doses to derive the TI may be misleading as to safety, depending on the overlapped slope(indicated as arrow) of the dose-response curves for therapeutic and lethal effects. To overcome this deficiency, toxicologists often use another term to denote the safety of a drug - the Margin of Safety (MOS).

4. LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 HED-based 치료지수의 개선 방안

이와 같이 동물로부터 얻은 LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 치료지수는 전체적인 효능과 독성의 특성을 왜곡하여 한약재의 등급화에도 영향을 줄 뿐 아니라 임상사용에서 작은 용량의 변화에도 민감한 반응을 유도할 수 있다. 따라서 일반 한약재보다 독성이 강한 한약재에 대한 좀더 정확한 치료지수를 얻기 위해서는 Kim 등³⁾의 HED-

based 치료지수 방법을 보완할 필요성이 있다. Kim 등³⁾이 제시한 HED-based 치료지수 설정에 있어서 가장 큰 단점은 동물에서 얻은 자료인 치사의 용량-반응곡선과 효능 용량-반응곡선의 중복이라고 할 수 있다. 특히 이러한 중복은 두 곡선의 높은 용량에서 이루어지기 때문에 이를 피할 수 있는 동물에서의 독성지표 응용이 필요하다. Fig 3은 효능과 치사의 용량반응곡선에서 99% 효능을 나타내는 ED₉₉(99% effective dose)의 용량과 1%의 치사를 나타내는 LD₁(1% lethal

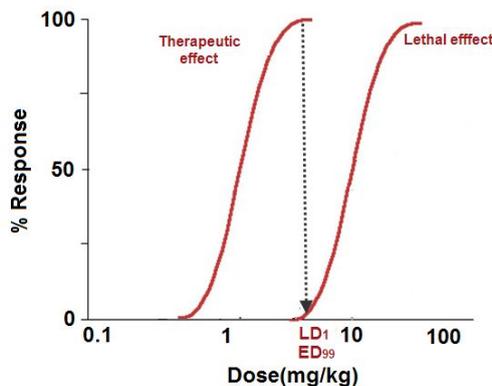


Fig. 3 Margin of safety: the ratio of LD₁/ED₉₉

dose)을 나타낸 것이다. LD₁와 ED₉₉의 비는 약물 투여의 안전성을 나타내는데 중요한 지표로 이용된다. 예를 들어 LD₁/ED₉₉ < 1일 경우에는 ED₉₉의 용량은 치사나 독성이 없는 용량범위이며 반면에 LD₁/ED₉₉ > 1 경우에는 ED₉₉가 치사나 독성을 유발할 수 있는 용량을 포함하고 있다고 할 수 있다. 이와 같이 LD₁와 ED₉₉의 비는 치사나 독성이 없이 투여할 수 있는 최대용량을 산출할 수 있는 지표이기 때문에 이를 Margin of Safety(MOS, 안전역 또는 안전한계역)이라고 한다.

5. LD₁와 ED₉₉를 이용한 HED-based MOS

개별 한약재에 대한 HED-based MOS(human equivalency-based margin of safety: 인체등가 용량-기초 안전역)를 통해 등급화를 위한 전반적인 과정은 Fig. 4와 같이 요약과 설명할 수 있다.

1) 한약재의 LD₅₀ 확인

한약에 대한 LD₅₀을 확인하고 동물종, 투여경로, 추출물의 특성에 대한 정보를 확보한다.

2) ALD-전환인자 결정 및 추정ALD 산출

전환인자는 동물의 LD₅₀을 ALD로 전환할 때 나누어 주는 수치이다. 평균적으로 마우스 및 랫드인 경우에 경구투여일 경우에는 2, 정맥투여일 경우에는 1.5를 적용하여 LD₅₀을 나누어 주면 ALD 수치가 된다. 경구투여와 정맥투여 등 투여부위에 따른 전환인자가 차이는 용량-반응곡선(dose-response curve)에서의 차이에 기인한다. 한약이 경구로 투여될 경우에 정맥으로 투여될 경우보다 흡수와 반응이 느리고 용량-반응곡선에서 보다 완만한 경사가 나타난다. 이러한 이유로 소화관을 거치는 경구투여에 대한 ALD-전환인자는 2, 이외에 다른 모든 투여경로

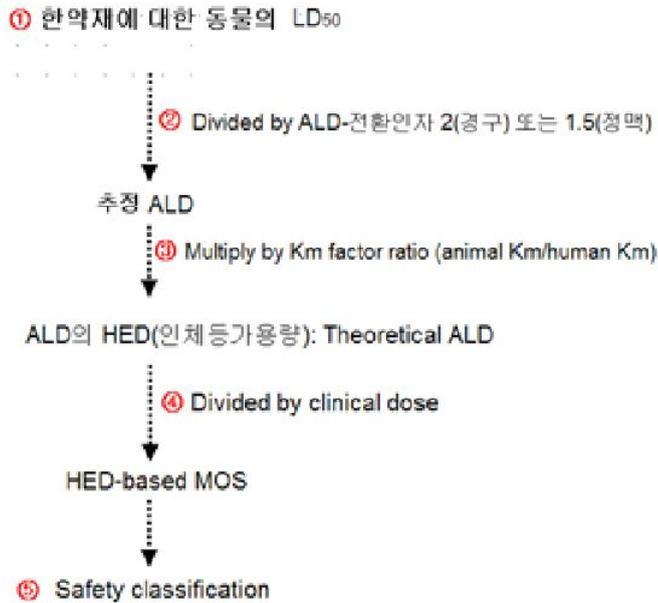


Fig. 4 Flowchart for calculation of HED-based MOS

의 LD₅₀에 대해서는 1.5의 ALD-전환인자를 적용하는 것이 바람직하다. 이와 같이 투여경로에 따른 동물을 이용하여 동물의 ALD 즉 1마리의 죽음을 초래할 수 있는 개략치사량을 추정할 수 있다.

3) ALD의 인체등가용량으로 전환

HED-based MOS는 기본적으로 동물에서 얻은 독성지표를 인체에 적용하여 산출된다. 따라서 동물의 ALD를 사람에 대한 ALD로 전환이 필요하다. 그러나 이러한 전환에 있어서 체중보다 체표면적을 기초하여 전환되기 때문에 동물의 체중을 기초로 얻은 ALD를 체표면적을 기초로 한 ALD로 전환되어야 한다. 이러한 전환된 용량을 인체등가용량(human equivalence dose, HED)이라고 하며 이를 얻기 위해 동물과 사람에 대한 적용되는 수치를 Km factor라고 한다. Km factor는 Table 1과 같이 성인 60kg의 Km은 37, 마우스 0.02kg의 km은 3, 그리고 랫드에 대한 Km은 6이다. 이러한 Km을 이용하여 얻은 인체에 대한 ALD를 theoretical ALD(이론적 ALD)이라고 한다.

4) HED-based MOS 산출

MOS의 산출은 동물의 독성지표인 LD₁과 ED₉₉의 비를 theoretical ALD와 임상최대용량의 비로 대체되어 이루어진다. 즉, LD₁은 theoretical ALD, ED₉₉는 임상최대용량으로 대체된다. 따라서 HED-based MOS 산출은 앞서 언급된 ①, ②, ③을 응용하여 다음과 같은 공식을 통해 이루어진다.

$$\text{HED-based MOS} = \frac{(\text{LD}_{50}) \div (\text{ALD-전환인자}) \times (\text{animal Km/human Km})}{\text{임상최대투여용량}}$$

5) Safety classification

HED-based MOS에 따른 한약등급화의 분류는 <표 6>과 같이 이루어진다. MOS가 1이하 한약재의 환자투여는 한의사들이 특히 주의하여야 하는 한약재이다. 즉 HED-based MOS의 산출된 값에서 1은 ALD와 임상투여 최고용량이 같다는 것을 의미하며 1이하는 효능보다 부작용이나 독성 또는 사망을 초래할 수 있는 지표로 이해할 수 있다. 반면에 1보다 크면 클수록 투여용량은 안전성을 가지면서 효능을 나타내는 용량의 한약재로 분류할 수 있다.

(1) HED-based MOS와 ALD

보다 안전한 한약의 등급화를 위해서는 이와 같이 Kim 등³⁾의 HED-based 치료지수보다 HED-based MOS를 통하는 방법을 제시할 수 있다. MOS의 산출은 LD₁과 ED₉₉의 비로 이루어지기 때문에 HED-based MOS의 산출은 동물에서 얻는 LD₁과 ED₉₉를 대체하는 임상용량이 필요하다. Kim 등³⁾의 HED-based 치료지수에서처럼 ED₉₉의 HED는 임상에서 최대투여용량으로 대체할 수 있으나 개체군의 1% 사망을 초래하는 LD₁ 경우에는 대부분 독성시험에서 수행되지 않아 한약재에 대한 LD₁도 거의 없는 실정이다. 오늘날 독성시험의 흐름은 동물의 희생을 최소화하는 경향으로 동물의 희생이 많이 소요되는 LD₅₀이나 LD₁의 독성지표를 요구하지 않는다. LD₁보다 동물의 희생이 덜 소요되는 개체군의 1마리 사망을 유도할 수 있는 최소용량인 개략치사량(approximate lethal dose, ALD)을 요구하고 있다. 이러한 변화와 더불어 과거에 이루어진 물질의 LD₅₀을 오늘날 활용하기 위해 ALD로 전환하는 공식이 개발되었다. 특히 ALD는 1마리 개체의 사망을 유도하는 최소용량으로 LD₁의 1% 사망을 초래하는 최소용량보다 유사하거나 이론적으로 크지 않기 때문에 HED-based MOS 산출을 위해 LD₁보다 ALD가 안전성이 높다고 할

수 있다. 이러한 측면에서 ALD를 LD₁을 대신하여 HED-based MOS 산출에 응용될 수 있다.

(2) LD₅₀을 ALD로 전환과 HED산출

경구투여에서 LD₅₀는 ALD보다 마우스에서 1.46-2.5배, 그리고 랫드에서 1.59-2.1배 정도 높은 것으로 나타났으며 이를 평균인자(mean factor)라고 한다. 특히 평균인자는 다양한 물질에 대한 수많은 LD₅₀의 약 93%가 2보다 크지 않는 것으로 확인되었다. 평균인자가 작다는 것은 독성의 용량-반응 곡선 경사가 급하다는 것을 의미한다. 따라서 단일물질이 아닌 여러 물질이 혼합된 한약추출물은 완만한 경사를 가진 용량-반응곡선의 특성이 있기 때문에 LD₅₀을 ALD로 전환하는 평균인자를 2로 하는 것이 적절할 것으로 추정된다. 이를 바탕으로 HED-based MOS를 위해 ALD는 Reagan-Shaw 등의 공식을 이용하여 Table 4에서처럼 theoretical HED로 전환되었다. 예를 들어 세신열수추출물의 마우스에 대한 추정 ALD가 6.2 g/kg일 때 HED는 $6.2 \text{ g/kg} \times (3/37) = 0.503 \text{ g/kg}$ 인데 성인 60kg의 HED는 30.2 g/60 kg 이 된다.

(3) HED-based MOS 산출

Kim 등³⁾의 LD₅₀와 ED₅₀을 이용한 HED-based 치료지수에서처럼 HED-based MOS는 ALD로

부터 전환된 HED와 임상투여 최고용량의 비로 산출된다. Table 3의 Kim 등³⁾이 산출한 HED-based 치료지수와 같이 유사한 방법으로 한약제의 HED-based MOS의 ALD/임상최고투여용량은 Table 5과 같이 산출된다. 즉 성인에게 건조된 한약제의 임상투여 최고용량은 세신 3g, 마두령 9g, 관동 10g, 마황 10g, 초오 5g, 그리고 부자인 경우에는 15g이다. 따라서 ALD의 HED와 가장 높은 임상투여용량의 비인 HED-based MOS는 세신 10.1, 마두령 39.6, 관동 30.2, 마황 21.1, 초오와 부자가 약 2.8로 추정되었다.

(4) HED-based MOS에 따른

한약등급화의 분류

이와 같이 동물에서 얻은 LD₁과 ED₉₉의 비인 MOS 수치는 임상응용이 가능하다. MOS가 1이하인 한약제의 환자 투여는 특히 주의하여야 한다. 즉 HED-based MOS의 산출된 값에서 1은 ALD와 임상투여 최고용량이 같다는 것을 의미하며 1이하는 효능보다 부작용이나 독성 또는 사망을 초해할 수 있는 지표로 이해할 수 있다. 반면에 1보다 크면 클수록 투여용량은 안전성을 가지면서 효능을 나타내는 용량의 한약제로 분류할 수 있다. 이러한 MOS의 특성을 반영하여 HED-based 치료지수를 나타낸 Table 5의 한약제를 Table 6과 같이 제시할 수 있다.

Table 4. Conversion of the estimated ALD to HED

한약제	추정 ALD (g/kg)	theoretical HED (g/60 kg)
세신	6.2	30.2
마두령	73.1	356.3
관동	83	301.5
마황	39	189.8
초오	2.9	14.1
부자	8.7	42.3

Table 5. HED-based MOS for various herbal drugs.

한약재	Theoretical HED of ALD (g/60 kg)	임상투여 최고 용량(g)	HED-based MOS
세신	30.2	3	10.1
마두령	356.3	9	39.6
관동	301.5	10	30.2
마황	189.8	9	21.1
초오	14.1	5	2.8
부자	42.3	15	2.8

Table 6. Classification of Herbal-medicine based on HED-based MOS

등급	HED-based MOS	임상응용 특성	Table 5에 있는 한약재
Class 1	< 1	효능 용량과 치사 용량이 겹치기 때문에 사용금지의 한약재	
Class 2	1-10	효능용량이 독성용량과 근접하여 극도의 주의가 필요하며 소량 사용으로 제한되는 한약재	초오, 부자
Class 3	10-50	약물민감성을 가진 환자 및 노약자에게 독성을 유발할 가능성이 있는 한약재	세신, 마두령, 마황, 관동
Class 4	50-100	환자에 따라 임상용량의 3배 이하로 증가가 가능한 한약재	
class 5	100-500	환자에 따라 임상용량의 5배 이하로 증가가 가능한 한약재	
Class 6	500 >	식품과 같이 사용 가능	

III. 요약 및 결론

해외에서 한약 및 식물추출물의 안전성을 위한 등급화는 독성 및 부작용에 대한 정도를 객관화한 Handbook of Medicinal Herbs(HMH)⁷⁾의 독성등급과 Botanical Safety Handbook⁸⁾에 수록된 독성등급이 있다. 그러나 이들에 의한 등급화는 근거-중심 접근 방법으로 이해하기는 부족한 점이 많다. 현재까지 독성학적 접근과 더불어 본 연구 주제와 연관하여 가장 잘 반영되었고 오늘날 가장 잘 분류되었다고 평가되고 있

는 등급화는 중국의 한약인 중약(中藥, Chinese herbal medicine, Traditional Chinese Medicine, TCM)에서 찾을 수 있다.⁹⁾ 특히 중약의 현대적 분류는 Table 7과 같이 중독증상, 장기손상, 과다용량투여에 의한 사망유무, LD₅₀, 유효량과 중독량 차이, 성인 일회복용중독량, 중독잠복기 등의 다양한 지표를 기초로 하여 독성정도에 따라 대독, 중독, 소독으로 등급화로 이루어졌다.

한약등급화를 위해 본 연구에서 제시한 HED-based MOS는 동물에서 얻은 자료와 임상자료를 혼합하여 얻은 등급화방법이다. 즉 HED-based MOS는 동물에서 얻은 LD₅₀을 ALD로 전환하여 임상투여최고용량으로 나누어 산출된

Table 7. Modernized classification of TCM based on LD₅₀ and other end-points

항목	대독	중독	소독
중독증상	매우심함	심함	보통
장기손상	중요장기	중요장기	장기손상까지는 아님
과다용량투여반응	사망	사망	사망까지는 이르지 않음
LD ₅₀ (g/kg)	<5	5~15	16~50
유효량과중독량차이	매우접근	접근	멀다
성인일회 복용중독량	<3g	3~12g	12~20g
중독잠복기	<10 min	10~30 min	>30 min 또는 축적

것이다. 이를 토대로 HED-based MOS 수치는 1 이하를 비롯하여 500 이상의 여러 범위로 구분되어 한약등급화의 기준이 된다. 중국의 중약 등급화와 비교하여 HED-based MOS는 여러 지표를 수치적으로 통합하여 이루어졌다는 측면에서 중국의 중약등급화와 차이가 있다고 할 수 있다. 예를 들어 중약의 등급화를 위해 사용된 지표인 과다용량투여반응, LD₅₀, 유효량과 중독량차이 등은 HED-based MOS에서 응용된 ALD, 임상최대용량 또는 LD₅₀, 치료지수 등으로 이해할 수 있다. 이러한 측면에서 중국의 중약 등급화는 자료의 통합성의 부족뿐 아니라 구체적으로 수치화의 부족으로 근거-중심 접근에 문제가 있다고 할 수 있다.

이와 같이 중국의 중약등급화는 임상적 경험과 동물에 대한 독성시험의 근거를 제시하지만 이를 융합하여 하나로 제시하기에는 한계가 있다. 반면에 HED-based MOS는 동물의 사망을 초래하는 최소용량과 최대 유효성을 나타내는 용량의 비에 임상자료와 동물자료가 반영되어 수치화되어 모든 한약의 등급화를 구체화할 수 있는 근거-중심접근법이라고 할 수 있다. 특히 한약등급화를 위해 가장 최근에 개발된 Kim 등³⁾이 제시한 HED-based 치료지수와 비교하여 독성 및 유효성에 대한 용량-반응곡선의 왜곡에 의한 위험성을 제거하는 MOS 사용과 LD₅₀보다 더

민감한 ALD의 독성지표를 사용하였기 때문에 HED-based MOS가 한약등급화를 위해 HED-based 치료지수보다 더 유용한 기준이 된다고 할 수 있다. 그러나 오늘날 한약의 복용이 양약과 같이 이루어지기 때문에 한약과 양약의 동시 복용에 의한 약물상호작용에 의한 독성 및 부작용이 반영되지 못한 단점이 있다고 할 수 있으며 이를 보완할 필요성이 있다.

본 연구는 2013년도 상지대학교 교내 연구비에 의해 일부 지원되었음을 알립니다.

참고문헌

1. 이선동, 박영철. 한약독성학I. 한국학술정보(주). 2012. ISBN:978-89-268-3190-8.
2. Bensoussan A, Myers SP, Drew, AK, Whyte IM, Dawson AH. Development of a Chinese herbal medicine toxicology database. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology. 2002;40: 159 - 167.
3. Kim, Ellie JY, Chen Y, Huang JQ, Li KM, Razmovski-Naumovski V, Poon J, Chan K, Roufogalis BD, McLachlan AJ, Moe SL, Yang D, Yao M, Liu Z, Li GQ. Evidence-

- based toxicity evaluation and scheduling of Chinese herbal medicines. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;146:40 - 61.
4. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22:659 - 661.
 5. U.S. Food and Drug Administration(Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research). Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2002.
 6. Peter J. Vit. Approximate lethal dose versus median lethal dose in acute toxicity testing of pharmaceuticals. A retrospective study. *Arch Toxicol*. 1989;63(4):343-4.
 7. Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. 2002. ISBN-13:978-08-493-1284-7.
 8. McGuffin M, Upton R, Hobbs C. *Botanical Safety Handbook: Guidelines for the Safe Use and Labeling for Herbs in Commerce*. CRC Press. 1997. ISBN-13: 978-08-493-1675-.
 9. 중화인민공화국. 의료용 독성약품관리법. 1988.