

의약품-건강기능식품 상호작용에 관한 연구 동향

Research Trend for Drug-Functional Ingredients Interaction

김지연¹, 강태진², 광미경³, 광혜선⁴, 김동학⁵, 배수경³, 신찬영⁶, 이충재⁷, 류종훈^{8*}

Ji Yeon Kim¹, Tae Jin Kang², Mi-Kyoung Kwak³, Hye Sun Gwak⁴, Donghak Kim⁵, Soo Kyung Bae³, Chan Young Shin⁶, Choong Jae Lee⁷, Jong Hoon Ryu^{8*}

¹서울과학기술대학교 식품공학과, ²삼육대학교 약학과, ³카톨릭대학교 약학과, ⁴이화여자대학교 약학과, ⁵건국대학교 생명과학특성학부, ⁶건국대학교 의학전문대학원, ⁷충남대학교 의과대학, ⁸경희대학교 한약학과

¹Department of Food Science and Technology, Seoul National University of Science and Technology

²Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Sahmyook University

³College of Pharmacy, The Catholic University, ⁴College of Pharmacy, Ewha Womans University

⁵College of Bioscience and Biotechnology, Konkuk University, ⁶School of Medicine, Konkuk University

⁷Department of Pharmacology, School of Medicine, Chungnam National University

⁸College of Pharmacy, Kyunghee University

서론

질병관리본부의 '2013 국민건강영양조사'에서 나타난 섭취현황을 살펴보면, 식이보충제(비타민제, 무기질제, 홍삼 등 건강기능식품을 포함해 영양을 보충하기 위해 복용하는 제품으로, 한약은 조사에 포함되지 않았음) 복용률은 2005년 25.8%에서 2008년 34.1%, 2011년 39.8% 등으로 매년 꾸준히 증가하는 추세로 8년 사이 약 1.7배 가량 늘어난 것으로 보고되었다. 기능성별로는 면역기능 개선 관련 제품의 점유율이 25%로 가장 높았고, 혈행개선(22%), 항산화(21%), 영양소 보충(7%), 장 건강(5%) 제품 순이었다. 또한 2014

년도 한국건강기능식품협회에서 서울 및 5대 광역시 거주 만 20세 이상 69세 이하 성인 남녀 1511명을 대상으로 한 건강기능식품 소비자 실태조사에 의하면, 대도시 거주 성인 중 79.4%가 건강기능식품을 섭취한 경험이 있다고 응답하였으며, 동 조사에 의하면 건강기능식품 섭취 비율은 나이에 따라 증가하여 40대 이상의 성인에서는 85% 이상의 응답자가 섭취경험이 있음을 보고하고 있다. 이처럼 건강기능식품 섭취현황을 보면 건강기능식품은 의사의 처방 없이 쉽게 구입할 수 있는 식품으로서 개인의 주관적인 판단에 의해 섭취하는 사례가 증가하고 있다. 2011년 건강식품 관련 위해정보 총 772건 중 연령미상·해

*Corresponding author: Jong Hoon Ryu
College of Pharmacy, Kyunghee University
26, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Korea
Tel: +82-2-961-9230
Fax: +82-2-966-3885
Email: jhryu63@khu.ac.kr

표 1. 성별 및 연령별 건강식품 부작용 추정사례 신고 현황(2015년 기준)

신고년도	계	성별			연령별							
		남자	여자	모름	10세 미만	10대	20대	30대	40대	50대	60대 이상	모름
계	2,580	555	2,009	16	52	41	204	344	445	784	602	108
~'09	335	58	277	-	10	10	84	74	43	61	43	10
'10	95	19	76	-	4	2	26	25	19	8	11	-
'11	108	28	80	-	2	3	22	24	24	23	9	1
'12	58	19	39	-	-	1	6	10	12	18	11	-
'13	136	43	92	1	6	5	9	27	23	30	27	9
'14	1,733	359	1,361	13	28	20	55	180	307	621	465	57
'15	115	29	84	2	2	-	2	4	17	23	36	31
2월	36	6	30	-	-	-	1	1	4	6	11	13

당 없음(355건)을 제외한 417건을 연령별로 분석한 결과 전체의 약 90%(368건)가 30대 이상의 성인에게 발생한 것으로 나타났으며 이중 부작용으로 치명적일 수 있는 60대 이상의 노인도 80건(19.1%)이나 발생한 것으로 나타났다(ref). 일부 건강기능식품의 경우 기능성으로 인하여 노인, 어린이 등과 같은 취약집단에서 무분별하게 섭취될 잠재적 우려를 가지고 있다(표 1).

녹색소비자연대가 조사한 '건강기능식품 섭취 현황과 관리에 관한 소비자 인식조사' 결과에 따르면, 2281명의 소비자 중 55%가 건강기능식품

을 섭취하고 있고 11%가 부작용을 경험하였다. 특히 건강기능식품을 섭취하다가 부작용으로 섭취를 중단한 소비자는 29.8%(321명)이었으며, 그 이유는 '소화가 잘 안된다' 4.9%(53명) 및 '효과가 없다' 4.7%(51명)으로 나타남. 또 건강기능식품 복용 중 '두드러기나 복통, 설사 등 특정 증상을 호소'하는 경우가 11.0%(119명)이며, 섭취가 끝난 후 더 이상 구입하지 않은 경우는 21.5%(69명)로 나타났다(그림 1). 식품의약품안전처에서 발간한 '2014 식품의약품 통계연보'에 따르면 건강 기능식품 부작용 보고 건수가 꾸준히 증가하

표 2. 건강기능식품 부작용 보고(식품의약품안전처 영양안전정책과)

Unit : case

연도 Year	총계 Total	소비자 자발보고	협회 자발보고	전문가 자발보고
		Spontaneous reports by consumer	Spontaneous reports by Health Supplement Association	Spontaneous reports by Health Professionals
2006	19	14	-	2
2007	96	92	-	4
2008	107	107	-	-
2009	119	116	-	-
2010	95	95	-	-
2011	108	108	-	-
2012	58	58	-	-
2013	136	105	29	2

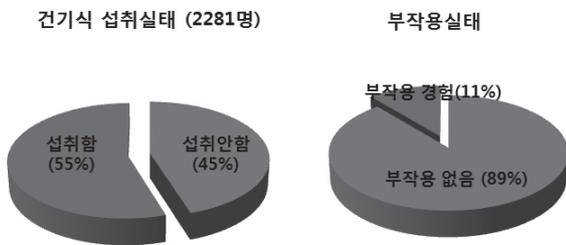


그림 1. 건강기능식품 섭취에 따른 부작용

고 있음이 확인되며, 이는 소비자의 건강기능식품에 대한 안전성에 부정적인 인식이 증가하고 있음을 관찰할 수 있다(표 2, 식품의약품안전처). 따라서 체계적인 부작용 모니터링 실시와 섭취 방법 주의사항, 부작용 발생 시 행동요령 등의 표시 강화를 할 필요가 있다고 사료된다.

약물다중요법 시 약물로 인한 부작용 발생은 50% 이상 증가하는 것으로 알려져 있으며, 특히 노화에 따른 신체적 및 생리적 변화는 이러한 다중약물요법에 대해 취약하게 만드는 요소이다 (1). 다중약물요법 적용 시 중요한 한 가지 인자는 건강기능식품 및 천연의약품(herbal medicine)이 될 수 있다. 약물다중요법은 노인들이 약물-건강기능식품 상호작용 위험성을 증가시킬 우려가 높다. 2002년 미국의 한 연구에 의하면 노인의 75%가 어떤 형태이든 보충제를 복용하고 있으며, 그 중 80%는 여성으로 나타났다. 이들에서 보충제로 인한 부작용에 대한 보고가 23%로 집계되었는데 이 중 74%는 처방약을 복용하는 사람들 이었다(2). 또한 다수의 식품 유래 성분들이 CYP 효소계를 억제 혹은 유도하는 것으로 알려져 있는데, CYP 효소군들의 발현과 기능이 감소되어 있는 노인층에서 이들 성분에 대한 취약성은 증가할 수 있다. 약물다중요법 중의 노인 환자에서 전문적인 지식 없이 섭취되는 건강기능식품은 자칫 약물-건강기능식품 상호작용 뿐 아니라 약물 간 상호작용을 일으키고 유해 작용을 유발할 가능성이 있다. 따라서 건강한 성인과는 별

도로 약물다중요법 노인에서의 사용과 섭취량은 보다 정확한 증거 하에 관리되어야 할 것이다. 현재 처방약을 복용하는 환자군에서 건강기능식품의 섭취 유무는 파악되고 있으나, 약물사용에 고려되지 않고 있는 실정이다. 일반인 뿐만이 아니라 노인을 포함한 위해반응 발생 취약대상군을 대상으로 건강기능식품에 대한 바른 정보를 제공하고 복용 중인 약물과의 상호작용에 의한 잠재적인 위험성을 정확히 제시하고 관리할 필요성이 있다.

국외 의약품-건강기능식품 상호작용 보고 현황

2007년도에 미국 성인(약 83백만 명)의 38%는 자신의 건강을 위해 천연물(한방) 의학과 같은 대체 의학(CAM; Complementary and alternative medicine)을 이용하고 있으며, 그 비용은 340억 달러에 달한다고 보고되어 있다(National Center for Complementary and Alternative Medicine). NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine)의 자금지원금은 1998년도 설립되었을 때 19.5백만 달러였던 것과 비교할 때 2013년도에는 보다 훨씬 많은 124.125백만 달러에 도달한다(3). 아시아에서는 오래된 전통적 경험에 근거하여 이러한 비율이 훨씬 높으며 일본에서는 CAM을 사용하는 일반인들 비율이 전체 인구의 76%가 된다고 보고하고 있다(4). 중국에서는 2009-2010년도에 암환자의 93.4%가 CAM을 사용하였다고 보고하고 있으며(5) 한국에서는 인구의 29-83%가 CAM을 사용한다고 보고되어 있다(6). 이러한 다빈도 천연물 의약품 혹은 기능성 식품의 사용에 의해 부작용 발현도 증가하는 추세에 있어 세심한 안전관리가 필요한 실정이다. 건강기능식품 혹은 천연물 의약품 등과 현재 임상에서 사용되고 있는 의약품과의 상호작용 가능성에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으며 이러한 연구는 대부분 St. John's wort와 같은 외국에서 많이 사용되고 있는 소재 등을 통해 이루어져 왔

표 4. 천연물 및 식이보충제 와 약물간의 중요한 상호작용 (Tsai, Lin et al., 2012)

천연물 및 식이보충제	약물	잠재적 결과 / 작용
하이드록시트리토판	플루옥세틴, 플루보자민, 파로세틴, 서트랄린, 벤라팍신	세라토닌 증후군 위험 ↑
아카시아	아목시실린	아목시실린 흡수 ↓
알팔파	와파린	와파린 효과 ↓
알로에 베라	디곡신	디곡신 독성 ↑
관동 인삼	와파린	와파린 효과 ↓
아르기닌	에날라프릴, 니트로글리세린 스피로락톤	저혈압 효과 ↑ 고칼륨혈증 위험 ↑
광굴	페넬진	고혈압성 위기 위험 ↑
Cowhage	메틸도파	저혈압 효과 ↑
단삼	아스피린, 티클로딘정, 와파린 디곡신	출혈 위험 ↑ 디곡신 독성 ↑
디기탈리스	이노제(Bendroflumethiazide), 클로로티아지드, 클로르탈리 돈, 히드로클로로티아지드, hydroflumethiazide, 인다파미드, methyclothiazide, 메톨라존, polythiazide, 트리클로르메티아지 드, 디곡신	디곡신 독성 ↑ 디곡신 독성 ↑
당귀	아스피린, 헤파린, 티클로피딘, 와파린	출혈 위험 ↑
금달맞이꽃	와파린	출혈 위험 ↑
마늘	리토나비어, 사퀸나비르, 와파린	리토나비어 효과 ↓ 사퀸나비르 효과 ↓ 출혈 위험 ↑
은행나무	아스피린, 실로스타졸, 클로피도그렐, 디피리다몰, 헤파린, 이부프로펜, 나프록센, 티클로피딘, 와파린, 리스페리돈, 트라조돈	출혈 위험 ↑ 리스페리돈 약영향 위험 ↑ 과도한 진정 및 잠재적 혼수
글루코사민	와파린	출혈 위험 ↑
녹차	에페드린	촉진성 약영향 위험 ↑
파라나	에페드린	촉진성 약영향 위험 ↑
산사나무	디곡신	디곡신 위험 ↑
사리풀	클로르페니라민, 클레마스틴, 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 독실라민, 프로메타진	항콜린제 부작용 위험 ↑
카와	자낙스, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 디아제팜, 에스 타졸람, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 모르핀, 옥사제팜, henobarbital, quazepam, 테마제팜, 할시온, Droperidol	중추 신경계 우울증 ↑ 중추 신경계 우울증 ↑
감초	와파린	출혈 위험 ↑
1-트리토판	시탈로프람, 둘록세틴, 플록세틴, 듀미록스, 이소카복사지 드, 파록세틴, 페넬진, 유멕스, 졸로프트, 시부트라민, 트라 닐시프로민, 벤라팍신, 졸피렘	세라토닌 증후군 위험 ↑ 졸피렘 부작용 유발 ↑
멜라토닌	졸피렘	진통제 효과 ↑
N-아세틸시스테인	니트로글리세린	약간의 저혈압, 지나친 두통



천연물 및 식이보충제	약물	잠재적 결과 / 작용
나이아신	아토르바스타틴, 세리바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴, 심바스트	근병증 또는 횡문근융해 위험 ↑
파라아미노산향산	담손, 설파메톡사졸	항균작용 효과 ↓
아스클레피아스	디곡신	디곡신 위험 ↑
포타슘	아밀로라이드, 베나제프릴, 캅토프릴, 날라프릴, 포시노프릴, 인도메타신, 라이시노플릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피로놀락톤, 트란돌라프릴, 트리암테렌	고칼륨혈증 위험 ↑
홍국	시클로스포린	크레아틴포스포키나제 ↑
S-아데노실메티오닌	클로미프라민	세라토닌 중후군 위험 ↑
양골담초	할로페리돌, 페넬진	독성 가능성 ↑ 고혈압성 위기 위험 ↑
바레리안	자낙스, 페노바비탈	중추 신경계 우울증 ↑
비타민 A	아시트레틴, 벡사로텐, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 트레티노인	비타민 A 독성 위험 ↑
비타민 B6	알트레타민	알트레타민 반응 ↓
비타민 V	디쿠마롤	출혈 위험 ↑
비타민 K	와파린	와파린 효과 ↓
버드나무	디클로페낙, 이부프로펜, 티클로피딘나프록센, 와파린	출혈 위험 ↑

* Microdedexor NMCD의 중요도 또는 금지성 기초 데이터는 약초 및 식이보충제-약 상호작용 비율표에 적용됨. 잠재적 결과/ 반응은 감소; ↓, 증가; ↑, 금지 또는 중요성을 가진 위의 기초 데이터를 따라 문서화됨.

다. 대부분의 연구는 실험적 연구 보다는 증례보고에 초점이 맞추어져 왔으며 기전 규명과 원인과 결과 관계의 증명 어려움 등으로 인해 증가하고 있는 우려에도 불구하고 체계적인 연구가 이루어지고 있지 못한 실정이다. 그럼에도 불구하고 최근까지의 연구 결과를 종합하면 다양한 의약품들이 천연물 소재와 상호작용을 일으킬 수 있음이 확인되고 있다. 이러한 의약품 군에는 신경계에 작용하는 의약품, 심혈관계에 작용하는 의약품, 항생제, 대사질환 치료제 및 항암제 등이 가장 다수를 차지하고 있으며, 질환별 상호작용 연구의 우선순위가 필요함을 제시하고 있다(7). 개별 의약품 군에는 순환기의 warfarin등과 같은 의약품에 대한 연구가 가장 활발하며 기타 insulin, digoxin, theophyllin, phenytoin등의 약물들에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 대개 개별 약물들에 대한 상호작용 연구는 부작용의 심각

도에 따라 결정되기 때문에 중등도 및 경등도의 상호작용을 지니는 약물들에 대한 추가 연구와 개별 의약품의 특성에 따른 건강기능식품-의약품 상호작용 연구도 필요할 것으로 사료된다(7).

의약품 상호작용을 흔히 일으키는 천연물 군으로는 St.John's wort, Ginko, KAVA, 디기털리스, 쏘팔메토, 감초, 인삼, 마늘 등이 있으며 기타 무기질 혹은 멜라토닌, Coenzyme Q10, DHEA, Fish oil 등과 같은 기능성 식품 소재 등이 있다(7). 현재까지의 연구 결과를 토대로 천연물 혹은 건강기능성 식품과 의약품 간에 나타난 중요한 상호작용을 정리하면 표 4와 같다. 이들 천연물들 중 가장 많은 연구가 보고된 St. John's wort와의 상호작용 연구는 별도의 표로 다시 정리하였다(표 5).

현재까지의 연구 결과에 근거하여 다양한 질환에 사용되는 의약품과 기능성 식품 원료들의 사용금지를 권고할 수 있다. 하지만 현재 이러

표 5. St John's wort와 강한 상호작용을 나타내는 의약품 및 상호작용의 의해 나타나는 결과(Tsai, Lin et al., 2012)

HDS	약물들	잠재적 결과 / 작용
St John's wort	Amiodarone	↓ Effect of amiodarone
	Benzodiazepine : alprazolam, clonazepam, diazepam, midazolam, triazolam	↓ Benzodiazepine effectiveness
	Bupropion, buspirone, eletriptan, meperidine, trazodone MAOI: isocarboxazid, phenelzine, tranylecypromine	↑ Risk of serotonin syndrome
	SSRI: citalopram, duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlafaxine	
	TCA: amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine	
	Busulfan	↓ Effect of busulfan
	Calcium channel blockers: diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nitrendipine, verapamil	↓ Effect of calcium channel blockers
	Carbamazepine	↓ Effect of carbamazepine
	Cyclophosphamide	↓ Effect of cyclophosphamide
	Cyclosporin	↓ Effect of cyclosporin
	Dapsone	↓ Effect of Dapsone
	Dexamethasone	↓ Effect of dexamethasone
	Digoxin	↓ Effect of digoxin
	Docetaxel	↓ Effect of docetaxel
	Dolasetron	↓ Effect of dolasetron
	Doxorubicin	↓ Effect of doxorubicin
	Erlotinib	↓ Effect of erlotinib
	Erythromycin	↓ Effect of erythromycin
	Estrogens / progestogens: estradiol, gestodene, levonorgestrel, norethindrone	↓ Effect of contraceptive
	Etoposide	↓ Effect of etoposide
	Exemestane	↓ Effect of exemestane
	Fentanyl, Morphine, Oxycodone	↑ Sedation
	Fexofenadine	↓ Effect of fexofenadine
	Finasteride	↓ Effect of finasteride
	Flutamide	↓ Effect of flutamide
	Gliclazide	↓ Effect of gliclazide
	Haloperidol	↓ Effect of haloperidol
	Ifosfamide	↓ Effect of ifosfamide
	Imatinib	↓ Effect of imatinib
	Irinotecan	↓ Effect of irinotecan
	Ivabradine	↓ Effect of ivabradine



HDS	약물들	잠재적 결과 / 작용
	Ixabepilone	↓ Effect of ixabepilone
	Lapatinib	↓ Effect of lapatinib
	Lidocaine	↑ Risk of cardiovascular collapse
	Loperamide	↓ Effect of loperamide
	Maraviroc	↓ Effect of maraviroc
	Mephenytoin	↓ Effect of mephenytoin
	Methadone	↓ Effect of methadone
	NNRTI: delavirdine, efavirenz, nevirapine	↓ NNRTI concentrations
	Omeprazole	↓ Effect of omeprazole
	Ondansetron	↓ Effect of ondansetron
	Paclitaxel	↓ Effect of paclitaxel
	Phenprocoumon	↓ Effect of phenprocoumon
	Phenytoin	↓ Effect of phenytoin
	Piroxicam, rasagiline, risperidone, tetracycline, tolbutamide, tretinoin	↑ Photosensitivity reactions
	Propofol, sevoflurane	↑ Risk of cardiovascular collapse
	Protease inhibitors: amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	↓ Effect of protease inhibitor
	Quetiapine	↓ Effect of Quetiapine
	Quinidine	↓ Effect of Quinidine
	Sildenafil	↓ Effect of Sildenafil
	Sirolimus	↓ Effect of Sirolimus
	Sunitinib	↓ Effect of sunitinib
	Tacrolimus	↓ Effect of tacrolimus
	Tamoxifen	↓ Effect of tamoxifen
	Temsirolimus	↓ Effect of sirolimus, the active metabolite of temsirolimus
	Teniposide	↓ Effect of teniposide
	Tramadol	↓ Effect of tramadol
	Vinblastin	↓ Effect of vinblastin
	Vincristine	↓ Effect of vincristine
	Voriconazole	↓ Effect of voriconazole
	Warfarin	↓ Effect of warfarin

*Any HDS-drug interactions with severity rated as contraindicated or major in either database of MicroMedex or NMCD were included in this table. Potential consequences or reactions were documented according to either aforementioned database with severity rating as major or contraindicated. ↑, increasing; ↓, decreasing.

MAOI, monoamine oxidase inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

표 6. 주요 검색어

검색기준	검색어
Any of the right words should be included in all fields	각각의 건강기능식품의 원료명, 원재료명, 학명, 지표성분명
Any of the right words should also be included in Abstract and/or Title	“combined”, “synergism”, “synergistic”, “combination”, “synergy”, “coaction”, “drug combination”, “coincidence”, “drug interaction”, “multi-drug”, “additive”, “concurrence”, “cooperation”, “harmony”, “combinatorial”, “polyherbacy”, “polypharmacy”, “co-administration”, “interaction”

한 우려를 뒷받침할 만한 과학적인 근거는 여전히 부족한 상태이며 따라서 과학적 위해 관리를 위한 상호작용 파악 및 평가 방법, 보고체계 확보, 소비자 위해소통 등과 같은 다양한 차원에서의 의약품-기능성 식품 상호작용 연구가 필요한 상황이다.

다빈도 사용 기능성 원료 중심 의약품-건강기능식품 약물 상호작용 문헌 검색

2013년도 품목제조신고 실적을 중심으로 고시형 원료와 개별인정형 원료 상위 10개 원료를 선정하였다. 고시형 원료로는 비타민 및 무기질을 제외하고 홍삼, 인삼, 프로바이오틱스, 가르시니아 캄보지아 껍질추출물, 오메가-3, 밀크씨슬, 감마리놀렌산이 해당되었으며 개별인정형 원료로는 수오등복합추출물, 헛개나무과병추출물분말, 당귀혼합추출물, 마테열수추출물, 돌외잎추출분말, 히알우론산나트륨, 초록입홍합추출오일, 대두배아열수추출물 등 복합물, 사탕수수 왁스알코올, 알로에추출물이 선정되었다. 이들 원료들의 생산실적은 전체 건강기능식품 생산실적의 73%에 해당하는 실적이다. 또한 이들 원료 이외에 단일성분 건강기능식품으로 많이 섭취하고 있으나 의약품과의 병용섭취 우려가 높은 coenzyme Q10, 루테인을 추가로 선정하여 검토 원료에 포함하였다. 관적이고 포괄적인 건강기능식품 임상 문헌 조사를 위하여 Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 및 한의학융합연

구정보센터(<http://www.kmcric.com>), Lexicomp DB (Natural Products Database 포함)를 연구에 활용하기로 하였다. Pubmed의 Mesh terms을 이용하여 해당 건강기능식품을 검색하고 표 6과 같은 상호 작용과 관련된 검색어(keyword)를 설정하여 이를 조합하여 검색을 시행하였다.

임상자료(clinical data)를 검색하기 위하여 human으로 제한을 주어 1차 자료 추출하였으며 동물 및 in vitro 연구 검색에는 임상자료를 제외하여 검색하였다. 추출된 1차 논문에 대하여 제목 및 초록을 확인하고 분석 포함기준, 제외기준을 적용하여 본 연구의 목적에 적합한 논문을 최종 선택하였다. 임상 문헌 조사 결과 2015년 8월을 기준으로 원료명, 개별원재료명, 지표성분명 등 주요 성분검색어를 포함하여 검색시 임상자료가 전무하였던 3개 품목을 제외하고 총 16개 원료명에 대하여 346건의 상호작용, 88건의 부작용이 검색되었다. 상호작용이 가장 많이 보고된 건강기능식품은 omega-3로 109건이 검색되었으며 이후 코엔자임Q10, 인삼류(American ginseng, Korean red ginseng 포함)순이었다. 상호작용을 기전별로 분류시 효과 상승, 부작용 증가 등 pharmacodynamic 측면의 상호작용이 총 295 건, 약물농도 및 AUC의 변화 등 pharmacokinetic의 상호작용은 총 50건이었다. 부작용의 경우 주로 case report 혹은 case series로 보고되었으며 인삼류, 가르시니아캄보지아껍질 추출물, 대두배아 순으로 다빈도로 보고되었다. 본 연구결과 검색된 논문들에 대하여 연구 종류 및 질에 대한 평가가 필요할 것으로 사

료된다. 동물 및 *in vitro* 연구는 임상연구에 비해 상대적으로 적은 숫자의 연구결과들이 검색되었다. 성분명을 중심으로 정리하면 ginsenoside 3건, EPA 및 DHA 각각 4건, silymarin 6건, quercetin 6건, paeoniflorin 2건, coenzyme Q10 7건의 문헌이 검토에 포함되었으며, 원료명을 중심으로 정리하면 인삼 및 홍삼 2건, Aloe 1건, 밀크씨슬 1건, 사탕수수 1건, 헛개나무 1건이 검색되었다. 밀크씨슬 등의 경우 일부 의약품의 약동학적 파라미터에 유의한 영향을 줄 수 있음이 확인되었으나, 유의한 영향이 매우 낮음을 확인할 수 있었다(8). 이는 이들 천연물 성분이 의약품과 상호작용의 가능성이 매우 낮다는 것을 의미하는 것은 아니며 인체에서의 증례보고가 있고 CYP 계열 효소들을 중심으로 상호작용의 가능성이 있음에도 불구하고 검색된 문헌의 개수가 매우 적은 것으로 미루어볼 때 체계적인 작용기전에 관한 연구가 미비한 것으로 판단된다. 이처럼 다빈도 상호작용 보고 건강기능식품, 다빈도 부작용 건강식품, 상호작용의 주요 연구동향 등을 분석하였으나, 추출된 보고나 문헌들의 질평가가 필요하며 이를 통하여 임상적으로 의미있는 부작용의 실마리정보(시그널) 분석이 요구된다. 특히, 보고된 문헌들이 주로 국외자료로 백수오와 같이 국내에서는 다빈도로 사용되나 외국에서 사용되지 않는 건강기능식품의 임상연구 결과가 매우 부족하여 자료 분석에 제한점이 있었다.

다중약물요법 환자에서 약물 간 상호작용, 건강기능식품-의약품 및 건강기능식품 간 상호작용 사례

만성질환 및 인구 고령화에 따라 장기간 여러 종류의 약물을 병용하여 복용하는 인구가 증가하고 있어 의약품-건강기능식품의 상호작용이 안전관리의 중요 이슈로 등장하고 있다. 따라서 이에 대한 국내의 현황을 파악하고 건강기능식품-의약품 뿐 아니라 건강기능식품으로 인한 의약품간 상호작용 위험성을 평가하고 가

이드라인을 마련할 필요가 있다. 다중약물요법(polypharmacy)은 동시에 여러 종류의 약물을 복용하는 경우를 의미하며 고혈압-고지혈-당뇨가 동반되는 대사증후군 등 만성질환 환자, 암환자 및 노인 환자들에서 흔히 문제시 된다. 아일랜드의 최근 조사에 의하면 고혈압, 고지혈증, 관절염, 만성통증 등의 순으로 다중약물요법이 진행되며, 이에 대해 항혈소판약, 고지혈증치료제, 레닌-안지오텐신 작용 약물, 위산억제제 등이 흔히 병용되는 약물로 나타났다(tilda.tcd.ie/assets/pdf/Poly_pharmacy). 특히 노인에서 다중약물요법의 빈도는 매우 높아 12개국을 조사한 연구는 미국의 80%를 비롯하여 대부분 40% 이상의 노인이 다중약물요법을 받는 것으로 보고하고 있다(1). 이러한 약물의 병용은 그 자체로도 부작용 가능성을 증가시킬 수 있는데, 미국에서의 연구는 5가지 이상의 처방 및 비처방약물을 복용하는 환자에서 약물의 부작용 발생은 50% 이상 증가하며, 7가지 이상을 병용할 경우 부작용은 70% 이상 증가하는 것으로 보고하고 있다(1). 더욱 주의할 점은 이들 다중약물요법 환자군에서 건강기능식품의 섭취가 증가하는 현상이다. 2002년 미국의 한 연구에 의하면 노인의 75%가 어떤 형태이든 식이보충제를 복용하고 있었으며, 보충제 부작용을 보고한 경우의 74%는 기존에 처방약을 복용하던 사람들로 나타났다(2). 2009년에서 2010년을 대상으로 하는 호주의 “National Census of Medicines Use”에서도 노인의 46%가 건강기능식품을 복용하며, 그 중 대부분인 87%는 동시에 고혈압약, 항혈액응고제 등 처방약을 복용하는 환자인 것으로 나타났다(9). 현재 연구는 다수의 식품 유래 성분들이 CYP 효소계를 억제하는 것으로 알려지는데, 예로서 마늘, curcumin, gingerol, sesamin, 차의 성분들 및 크랜베리 성분들이 CYP 효소 억제효과를 가짐이 보고되었다(표 7; from Heuberger et al, 2012).

대사증후군 환자에게 흔히 병용될 수 있는 고혈압치료제 carvedilol, amlodipine, nifedipine 등과

표 7. 건강기능식품 및 화학성분들의 CYP 효소군에 미치는 영향

건강기능식품 및 성분	CYP 효소에 대한 영향
마늘	일반 용량에서 CYP3A4 억제
은행	CYP3A4 억제
에케나시아	위장관 CYP3A4 억제
인삼	CYP3A4에 대한 약한 억제, CYP2D6 억제
자몽	CYP3A4 억제
크랜베리	CYP3A4 억제
Naringin	CYP3A4 억제
EGCG, ECG(녹차)	CYP3A4/CYP1A2 억제
Resveratrol	CYP3A4 억제
Anthocyanins	CYP3A4 억제
Liquorice	CYP2B6 억제, CYP2C19 억제
St John's Worth	CYP3A4 증가

고지혈증치료제 lovastatin, atorvastatin, simvastatin은 CYP3A4로 대사되는 약물들이다. 다중약물요법 환자들에게 그 처방 비율이 가장 높은 것으로 조사되는 항혈전약물인 clopidogrel은 고혈압 및 대사증후군 환자에게 병용 투여될 가능성이 높은 약물이다. Clopidogrel은 prodrug으로서 CYP3A4에 의해 활성화된다. 보고에 의하면 atorvastatin과 clopidogrel을 병용 투여한 환자에서 clopidogrel의 항혈소판억제 효능이 감소하고 혈전생성의 위험성이 증가할 수 있음이 제기되었다(Pharmacy Times October 2003, page 1). 이는 이들 두 약물이 CYP3A4의 기질로서 atorvastatin에 의해 clopidogrel의 활성화가 억제되고 그로 인해 항혈소판 효능이 감소한 것으로 파악된다. 만약 위와 같은 atorvastatin-clopidogrel 병용 환자에서 CYP3A4 억제의 건강기능식품이 병용된다면 clopidogrel의 효능이 더욱 저하되고 환자의 혈전 생성 위험성이 증가할 가능성이 예측된다. 또한 항혈소판약물인 ticagrelor는 CYP3A4로 대사되는 약물로서 atorvastatin 등 statin과 병용 시 CYP3A4 상경에 의한 항혈소판약물의 대사가 지

연되고 출혈과 같은 부작용이 생길 수 있다. 따라서 CYP3A4 억제 효능의 건강기능식품과의 병용이 ticagrelor의 부작용을 증가시킬 수 있다. 암환자에게 항암제는 흔히 병용되는데 다수의 항암제들이 CYP3A4의 기질이다. 예로서 tamoxifen, paclitaxel, docetaxel, vinblastine, doxorubicin, etoposide, irinotecan 등을 대표적으로 들 수 있다. 이들 항암제와 CYP3A4 영향의 건강기능식품을 병용함으로써 이들 다수의 약물 대사가 저해되고 세포독성 등 항암제의 치명적인 부작용이 증가할 수 있으며, 다수의 항암제를 투여 받는 경우 그 파급효과는 더욱 클 것으로 예측된다. 뿐만 아니라, 이들 다중약물요법 환자들에서 변화한 생리적 요건들은 이러한 상호작용으로 인한 유해성에 대해 더욱 취약하게 만들 것으로 예상된다. 특히 약물의 병용으로 인한 이차적 질환 발생 가능성이 높아지는 만큼, 이들 다중약물요법 환자들에 대한 건강기능식품 섭취 가이드라인을 제시하고 DB화 하는 작업을 시급하다. 이들 환자군에서 건강기능식품 섭취 및 그 용량이 제한되는 가이드라인을 확립하기 위해서는 병용되는 건강기능식품 간, 건강기능식품과 약물, 더 나아가 섭취한 건강기능식품으로 인한 약물 간 상호작용 위험성 증가에 대한 사례조사 평가방안 마련과 근거기반 정보 확보 방안이 필요할 것이다.

국내의 의약품-건강기능식품 관련 약물상호작용 평가 가이드라인 및 규제 동향

국내의 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)에 따르면 생약제제의 경우 특성상 대상 질환 중 조건에 부합되는 다수 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 확인하도록 규정하여 예상 적응증에 대한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항 등을 결정하는 1종의 임상시험 실시함을 원칙으로 하고 있다. 다만, 안전성 또는 적정 용법 및 용량 확인이 미흡한 경우 등 필요시에는 탐색적 임상시험의 중



류를 추가하도록 규정하고 있다. 현재 국내 「한약(생약)제제등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2014-100호)에 따르면 약리작용에 관한 자료의 일환으로 약물대사 효소의 유도과 저해를 포함하는 흡수(흡수정도, 흡수속도, 약동학 파라미터), 분포(조직분포 시험, 단백결합, 혈액세포중 분포, 태반통과시험), 대사(대사체 화학구조와 양, 대사경로, P450 대사, 효소유도와 저해), 배설(배설경로와 양, 유즙으로의 배설)의 자료를 구비하도록 요구하고 있다. 다만 생약제제는 대부분 물로 추출된 분획을 사용하는 특성상 여러 가지 복합적인 성분을 동시에 함유하게 되어 개별 물질의 단독 투여에 따른 약동학적 특성의 구별은 불가능하며 이들 간의 상호작용에 관한 정보를 얻는 것도 현실적으로 불가능하다. 따라서 생약제제의 약물동태시험은 유효성분이 밝혀져 있으며 정량이 가능한 경우, 유효성분은 밝혀져 있으나 정량이 불가능한 경우, 유효성분이 밝혀져 있지 않으나 지표물질의 정량이 명확한 경우, 유효성분이 밝혀져 있지 않고 지표물질의 정량이 불명확한 경우에 따라 분리 적용하자는 의견이 학계에서 제시된 바 있다. 이러한 분류체계는 많은 생약제제의 경우, 1) 생약제제의 약효는 다성분의 다중 표적에 의한 것이기에 유효성분 개개의 약동학적 평가의 의미가 약하며 2) 이화학적 품질의 지표인 지표물질을 생체 지표화하였다는 점에서 그 의미에 대해 강한 비판을 받고 있다. 하지만, 국내의 경우 생약제제와 관련된 정보는 대부분 효능, 주치병증, 용법 및 용량, 화학성분 및 분리 동정에 대한 정보이며 안전성과 관련된 약물상호작용에 대한 정보와 제출자료들은 매우 제한적이다. 이에 반하여, 생약제제가 아닌 건강기능식품의 경우 동물시험, 인체적용시험 등 과학적 근거를 평가하여 기능성원료를 인정하고 있기는 하지만 현재까지 약물상호작용과 관련된 안전성 규정은 없는 상태이다.

미국의 경우 1950년경부터 생약제제가 인기를

다시 얻게 되는데 이는 임신 중 탈리도마이드 복용시에 생긴 부작용 등과 같은 약물에 의한 비극적 부작용 사례가 알려진 것과 일치한다. 2012년 현재 미국내에서의 생약제제의 판매는 \$5.6 billion에 달하는데, National Health Interview Survey의 가장 최근의 보고에 의하면 전체 미국인구의 약 20% 정도가 생약제제를 복용하고 있는 것으로 인정하고 있다(10). 그러나 실제 만성 위장 질환, 불면증, 간질환, 만성 통증, 우울증, 천식, 메노포즈 등의 경우에 많은 환자들이 생약제제를 복용하고 있는 것을 고려하면 훨씬 더 많은 복용이 이루어지고 있을 것으로 짐작된다. 2004년 6월 미국 FDA는 Guidance for Industry Botanical Drug Products를 발표하여 어떠한 상황에서 생약제제가 over-the-counter (OTC) 약물로 판매되고 또 어떠한 상황에서 신약으로서 신청되어지고 취급되어야 하는지를 명시하였다. 이 가이드선 문서에서는 생약제제를 신약으로 신청할 경우 IND 제출에 필요한 항목들에 대해서 구체적으로 설명하고 있으며 제조과정 및 효능 독성 시험, 임상시험 시에 필요한 규정들도 포함하고 있다(안전성의 우려가 어느 정도인가에 따라 필요한 정보의 종류를 달리함). 따라서, 일반적으로 국제적 수준에 맞는 천연물신약의 개발을 위해 국내에서 천연물신약의 대사 및 약물상호작용 연구에 필요한 기반 기술이 확보되어야 한다. 현재 미국은 Botanical Drug의 경우, 약동학 자료를 획득할 수 있는 임상 1상 시험을 면제할 수 있게 하고 있으나, 실제로 허가받는 Botanical Drug의 수가 극히 제한된 상황이다. 반면 미국 FDA는 기능성 식품(Dietary Supplements)에 대한 안전성을 “Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA)”을 규정함으로써 약물상호작용을 비롯한 규정을 FDA의 일반 식품 규정과 함께 DSHEA 규정을 가이드라인으로 제시하고 있다. 미국에서는 회사가 제품 및 FDA의 허가를 필요로 하지 않는 식품 보조제에 관해서도 그 안전에 대하여 책임을 지게 된다. 미국 내에

서 생약제제는 일반적으로 식품 보조제로서 특별한 규제 없이 상품으로 판매가 될 수 있지만 회사는 label에서 주장한 바가 일치함을 보여주어야 할 의무가 있다(US Food and Drug Administration, "Qualified health claims," <http://www.fda.gov/food/labeling/nutrition/labelclaims/qualifiedhealthclaims/>). 특히 보충제가 이미 기존에 쓰이고 있는 약물과 상호작용의 가능성이 있는지의 여부에 대하여 FDA는 생약-약물 상호작용의 가능성을 병용하는 약물의 레이블에 포함하도록 요구하고 있으나 보충제의 레이블에 표시할 것을 요구하지 않는다.

캐나다의 경우 생약제제(Herbal Product)를 미국과 달리 Herbal medicine을 약물로서 취급하고 있다(Food and Drugs Act and Regulations에 요구사항을 준수하여야 함). 2004년 1월로 유효하게 된 Natural Health Products Regulations에 의하면 Natural Health Products (NHPs)는 비타민, 미네랄 보조제, 생약 보조제, 전통적 및 homeopathic 약물, 프로바이오틱스 및 효소제를 포함하는 것으로 정의한다. 캐나다에서 합법적으로 판매되기 위해서는 모든 NHPs가 제품허가를 가지고 있어야 하며 캐나다에서 제조, 포장, 레이블 및 수입을 담당하는 곳에서도 site 허가를 가지고 있어야 함을 규정하고 있다. NHPs의 허가과정에서 약물상호작용에 대한 요구사항이 포함되어 있다. Safety Evidence 자료로서 High Risk Category와 Medium Risk Category에 속하는 경우는 약물상호작용(interactions/risk)에 대한 자료를 제출하도록 규정하고 있다.

결론

현재 건강기능식품 이상사례 신고 자료의 경우, 병용섭취를 위한 정보를 수집할 때 보유질병의 유무를 통해 함께 섭취하고 있는 의약품 정보를 수집하게 되는데 구체적으로 어떤 형태로 얼마동안의 기간에 섭취하였는지 등의 자세

한 정보는 수집하고 있지 않다. 하나의 건강기능식품에도 다양한 원료가 포함되어 있어 인과관계 확인에 어려운 점이 있는데 병용섭취로 인한 이상사례 파악을 위해서는 더욱 구체적인 정보가 요구된다. 소비자들의 신고정보에 제한점이 있어 병용섭취 여부에 대한 정보를 올바르게 수집할 수 없을뿐더러 대부분 소비자들의 자발적 신고이므로 신고정보의 객관성 확보에 어려운 점이 있다고 할 수 있다. 약물 상호작용 관련 연구를 수행하기 위해서 현재 국내에서 병용섭취하고 있는 이상사례에 대한 더 자세한 정보 수집이 요구된다. 전문가를 통한 신고활성화를 통해 객관적이고 구체적인 정보 수집을 위해 전문가들의 신고활성화를 위한 방안 마련이 필요하다. 건강기능식품과 그 밖의 의약품 또는 식품의 병용섭취 여부에 대한 정보 수집을 위해서는 현재 운영되고 있는 건강기능식품 이상사례 신고시스템의 보완이 필요하다. 소비자, 영업자 및 전문가 보고양식을 보완하여 함께 섭취한 건강기능식품 또는 의약품의 정보를 자세히 수집할 수 있도록 수정하여 의약품명(제품명), 섭취기간, 섭취형태 등의 자세한 정보수집이 요구된다. 미국 FDA 약물상호작용 연구 가이드라인에 따르면 약물병용, 건강기능식품 그리고 자몽주스와 같은 일부 식품들은 특정 약물과 반응하여 약물대사와 약물수송을 변화시키므로, 약물상호작용 연구를 위해 복용량과 투여시간에 대한 세부사항에 대해 반드시 기재하도록 되어있다. 또한 특정 약물이나 식사시간과 관련이 있는 경우에도 기재하도록 권고하고 있다. 약물 상호작용 연구를 위해 함께 섭취하고 있는 건강기능식품 또는 의약품의 섭취정보를 자세히 기록하고 수집할 수 있도록 개선이 필요할 것으로 사료된다. 병용섭취에 대한 정보를 수집할 수 있도록 국내 건강기능식품 이상사례 관리 DB 보완 구축이 완료되면, 병용섭취와 관련된 정보 수집이 더 늘어날 것으로 예상된다. 또한, 전문가의 신고활성화를 위한 방안 중 하나로 의약품안전관리원에서 운



영하고 있는 의약품 부작용 보고시스템과의 연계를 추진할 수 있다. 현재 의약품안전관리원에서 운영되고 있는 의약품 부작용 보고시스템은 27개 지역 의약품안전센터 및 대한약사회를 통하여 활발하게 의약품 부작용 정보가 수집되고 있다. 의료전문가를 통한 건강기능식품 또는 그 밖의 의약품의 섭취에 관한 이상사례 정보가 확보된다면 신고정보의 전문성 및 객관성이 확보될 것으로 사료된다. 해외 약물 상호작용 관련 안전성 DB 검토를 통하여 조사한 약물 상호작용 정보를 소비자 및 전문가들이 관련 안전성 정보를 확인할 수 있도록 기존에 알려진 정보를 제공해 줄 필요가 있다.

건강기능식품과 의약품 등의 병용섭취에 따라 나타날 수 있는 이상사례에 대해서는 국내 연구가 아직 많이 부족한 실정이므로 추후 지속적인 연구가 필요하다. 우선 건강기능식품 단순제품을 중심으로 시작하며 향후 복합제품, 천연물 의약품, 한방제제, 보조식품군으로 확대할 수 있을 것이다. 특히 병용섭취로 인한 상호작용에 관한 우려는 노인 등의 취약집단에서 클 것으로 판단되며, 장기간 약물을 복용하는 심혈관계 의약품, 중추신경 작용 약물, 대사 내분비 작용 약물, CYP 변동 약물, 신장기능 및 간기능 이상 유발 가능 약물 등을 우선순위로 선정할 수 있을 것이다. 이에 따라 우선순위 질환 또한 간질환, 신장질환, 심혈관 질환, 중추신경 질환, 대사이상 질환, 만성 염증성 질환 등이 될 수 있을 것이다. 상호작용 평가하는 방법으로는 기존의 *in vitro*, 동물시험 등을 포함하며, *in silico* 기법을 이용한 예측 원천기술의 확보가 시급히 필요할 것이다. 또한 유전, 식이, 환경적 영향에 의한 개인별 혹은 그룹별 차이를 대변할 수 있는 미래 지향적 상호작용 평가 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Heuberger R. Polypharmacy and food-drug interactions among old persons: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012; 31: 325-403
2. Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV, Lin CT. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1966-1974
3. Liu MZ, Zhang YL, Zeng MZ, He FZ, Luo ZY, Luo JQ, Wen JG, Chen XP, Zhou HH, Zhang W. Pharmacogenomics and herb-drug interactions: merge of future and tradition. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015: 321091
4. Hori S, Mihaylov I, Vasconcelos JC, McCoubrie M. Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. *BMC Complementary Altern Med* 2008; 8: 14
5. Teng L, Jin K, He K, Bian C, Chen W, Fu K, Zhu T, Jin Z. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients at Zhejiang University Teaching Hospital Zhujia Hospital, China. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2010; 7: 322-330
6. Seo HJ, Baek SM, Kim SG, Kim TH, Choi SM. Prevalence of complementary and alternative medicine use in a community-based population in South Korea: a systematic review. *Complement Ther Med* 2013; 21: 260-271
7. Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*. 2012; 66: 1056-78
8. Wu JW, Lin LC, Tsai TH. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol* 2009; 121: 185-193
9. Morgan TK, Williamson M, Pirotta M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicine use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012; 16: 50-53
10. Bent S. Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 854-859

Acknowledgements

본 연구는 2015년도 식품의약품안전처의 연구개발비(15182의약평487)로 수행되었으며 이에 감사드립니다. 본 과제의 진행에 많은 도움을 주신 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 약리연구과에 깊은 감사드립니다.