

Original Article

WHO Vigibase에 수록된 식물성 독성주의한약재 관련 이상사례 보고 현황

김미경

동국대학교 일산한방병원 한방내과

Status of reports of adverse events related to botanical herbal medicines with toxic precautions officially managed by Korean government: A descriptive analysis from WHO Vigibase

Mikyung Kim

Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Medicine Hospital

Objectives: This study was aimed to review the global status of adverse event (AE) reports and the characteristics of the reported AEs of plants managed as herbal medicines (HMs) with toxic precautions in Korea.

Methods: This is a cross-sectional quantitative study that analyzed information available through Vigibase, a website that provides summarized statistical information from the WHO's global AE database to the public. Vigibase was searched in 8 Jan, 2024. Information on the total number of reports, number of reports by year and continent, and the age and gender of patients were obtained, and the types of frequently reported AEs were also reviewed.

Results: Data on the status of report submissions were obtained for a total of 9 HMs including *Aconitum ciliare*, *Aconitum carmichaeli*, *Arisaema japonicum*, *Pinellia ternata*, *Euphorbiae Lathyridis*, *Croton tiglium*, *Strychni Ignatii*, *Strychnos nux-vomica*, and *Linum usitatissimum*. The number of reports per HM was from 1 to 137. The most commonly reported type of AEs were gastrointestinal disorders in most of the HMs, followed by neurological disorders. Serious adverse events were reported only in *Strychni Ignatii*, *Strychnos nux-vomica*, and *Linum usitatissimum*, including one case of death.

Conclusions: This study shows the status of reported AEs of botanicals considered as HMs with toxic precautions in Korea based on real world data. However, when interpreting the findings of this study, readers should consider the significant limitations of this study mainly because of the characteristics of the data source.

Key Words : *adverse drug reaction, adverse effect, side effect, spontaneous reporting, pharmacovigilance, Vigibase*

서론

한약의 안전한 사용을 위해 대한민국 정부는

2006년 「한약재 수급 및 유통관리 규정」을 제정하여 한약제조업소에서만 제조 가능한 품목을 지정하고 그중 중독우려품목으로 7종의 약재(감수, 부자, 주사,

· Received : 23 January 2024 · Revised : 12 February 2024 · Accepted : 16 February 2024
· Correspondence to : Mikyung Kim
Dongguk University Ilsan Oriental Medicine Hospital,
27, Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 10326
Tel : +82-31-961-9045, E-mail : 01mkkim@gmail.com

천남성, 천오, 초오, 파두)를 선정하였다. 2008년에는 중독우려품목을 20종(반묘, 반하, 섬수, 경분, 밀타승, 백부자, 연단, 옹황, 호미카, 낭독, 수은, 보두, 속수자 추가)으로 확대하면서 약재 용기나 포장에 "중독우려한약"라는 문자를 눈에 띄게 명시하도록 강제함으로써 중독 우려 한약재가 구분별하게 유통되는 것을 막고 한약재 취급 종사자들이 이들 약재를 특히 주의깊게 인식한 상태에서 사용하게 하였다. 해당 규정¹⁾은 2012년 일부 개정되면서 중독우려한약을 독성주의한약재라는 용어로 변경하고, 해당 품목에 아마인을 추가하여 현재 총 21종의 약재를 관리하고 있다.

독성주의한약재 21종은 한의학에서 오랫동안 사용해 온 약재들이며, 이들 중 일부 식물성 약재, 특히 반하, 부자, 천남성, 파두 등은 지금도 한의의료기관에서 상용하고 있다. 이들 약재의 성미와 적응증, 가공 및 투여 방법과 독성에 대해서는 한의과대학 교육과정에서 잘 교육되고 있으며, 현대과학적으로 분석한 약리 및 독성 자료, 국내 언론에 보도된 일부 이상사례에 대해서도 널리 알려져 있다²⁻⁴⁾. 그러나 전통의학 및 천연물을 활용한 보완대체요법이 전세계적으로 보편화되면서 이들 약재는 우리나라 뿐 아니라 전세계 곳곳에서 사용되고 있는데, 국내외 임상현장에서 발생하는 이상사례 현황에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

국제보건기구(World Health Organization, WHO)는 전세계의 약물 안전성 정보를 효과적이고 신속하게 수집하기 위해 1968년부터 국제약물모니터링프로그램(Programme for International Drug Monitoring, PIDM)을 시작하였다⁵⁾. WHO는 PIDM에 참여하는 회원국에서 제출한 약물 이상사례 보고서(individual case safety reports, ICSRs)를 단일한 데이터베이스인 VigiBase에 수집하고 있으며, 이 데이터베이스의 관리는 WHO 국제약물모니터링 협력센터인 스웨덴의 읍살라 모니터링 센터(Uppsala Monitoring Centre, UMC)에서 담당하고 있다⁵⁾. 2023년 7월 현재 현재

VigiBase에는 PIDM의 156개 정회원국과 22개 준회원국에서 제출한 3500만 건 이상의 ICSR이 수록되어 있으며, 대한민국도 1992년부터 PIDM에 참여하여 VigiBase에 ICSR을 제출하고 있다⁵⁾.

VigiAccess는 VigiBase에 누적된 ICSR의 요약 통계 자료를 일반 대중에게 제공하고자 하는 목적으로 2015년 출시된 웹사이트이다⁶⁾. 별도의 회원가입 절차 없이 누구나 무료로 접근 가능하며, VigiBase에 제출된 각 약물별 ICSR의 누적 보고 건수, 연도별 보고 건수, 대륙별 보고 건수, 환자의 성별 및 연령대 분포와 보고된 이상사례 유형별 빈도 자료를 확인할 수 있다. VigiAccess는 약물 별 ICSR의 단순 빈도 자료를 제공할 뿐이므로 이를 통해 개별 ICSR의 상세한 정보를 확인하거나 해당 약물의 안전성에 대한 확정적 결론을 도출하기에는 제한적이지만, 그 자료원인 VigiBase가 전세계에서 수집한 실제임상자료(real world data)에 기반하였다는 강점을 갖는다. 이러한 연유로 약물 이상사례의 국제적 보고 추세 및 트렌드를 파악하기 위한 목적으로 VigiAccess를 활용한 연구들이 발표되고 있다⁷⁻¹¹⁾.

이 연구는 VigiAccess를 검색하여 독성주의한약재 중 식물성 약재의 전세계적 이상사례 보고 현황과 보고된 이상사례의 특성을 파악하고자 하였다.

방법

독성주의한약재 중 식물성 약재에 해당하는 13개 한약재(초오, 천오, 부자, 반하, 백부자, 천남성, 낭독, 감수, 속수자, 파두, 보두, 마전자, 아마인)를 검색대상으로 하였다. 한의과대학 본초학 교과서³⁾와 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원에서 제공하는 국가생약정보(<https://nifds.go.kr/nhmi/main.do>)를 참고하여 이들의 라틴명과 학명을 VigiAccess에서 검색하였다(Table 1). VigiAccess 데이터베이스에서 미나리아재비과(Ranunculaceae) 초오속 초오는 *Aconitum ciliare*로 통합 검색 가능하였다. 초오속

Table 1. Herbal Medicines Searched for in This Study

한글명	초오	친오	부자	백부자	천남성	반하	낭독	감수	속수자	파두	보두	마전자	어마인
漢子名	草烏	川烏	附子	白附子	天南星	半夏	狼毒	甘遂	續隨子	巴豆	寶豆	馬錢子	亞麻仁
Latin name	Aconiti Ciliare Tuber	Aconiti Radix	Aconiti lateralis Preparata Radix	Typhonii Rhizoma	Arisanatis Rhizoma	Pinelliae Rhizoma	Euphorbiae Fischerianae Radix	Euphorbiae Kansui Radix	Euphorbiae Lathyridis Semen	Crotonis Semen	Strychni Ignatii Semen	Strychni semen	Lini Semen
Scientific name	<i>Aconitum kusnezoffii</i> REICHB., <i>Aconitum ciliare</i> DC	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debx	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debx	<i>Aconiti Koreani</i> Tuber <i>Arisaema erubescens</i> Schott, <i>Arisaema heterophyllum</i> Blume, <i>Arisaema japonicum</i> Bl.	<i>Arisaema amurense</i> Maximowicz, <i>Arisaema erubescens</i> Schott, <i>Arisaema heterophyllum</i> Blume, <i>Arisaema japonicum</i> Bl.	<i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach	<i>Euphorbia fischeriana</i> Steudel, <i>Stellera chamaejasme</i> L., <i>Euphorbia ebiacteolata</i> Hayata	<i>Euphorbia kansui</i> Liou ex Wang	<i>Euphorbia lathyris</i> Linné	<i>Croton tiglium</i> Linné	<i>Strychnos ignatii</i> Bergius	<i>Strychnos nux-vomica</i> Linné	<i>Linum usitatissimum</i> Linné

오두의 모근인 천오와 자근인 부자는 데이터베이스에서 일괄 오두(*Aconitum carmichaeli*)로 처리되어 이 둘을 구분할 수 없으므로, 오두로 통합된 결과를 검토하였다. 백부자는 미나리아재비과 초오속 관백부(關白附)와 천남성과 티포니움속 우백부(禹白附)가 서로 다른 두 품종이 사용되고 있는 것을 고려하여³⁾, 두 품종에 해당하는 용어를 모두 검색하였으나, 관백부와 우백부 어느 쪽 용어로도 검색되는 보고서를 확인할 수 없었다. 그밖에 천남성과 약재로 천남성속 천남성과 반하속 반하에 해당하는 용어로 검색하였고, 이들은 각각 *Pinellia ternata*와 *Arisaema japonicum*으로 검색된 결과를 참고하였다. 대극과 대극속 약재인 낭독, 감수, 속수자, 그리고 크로톤속 파두에 해당하는 용어를 검색하였으나, 낭독과 감수 관련 정보는 확인되지 않았다. 속수자는 *Euphorbia lathyridisi*, 파두는 *Croton tiglium*으로 검색된 결과를 검토하였다. 마전과 스트리크노스속 약재인 보두와 호미카는 각각 *Strychni Ignatii*, *Strychnos nux-vomica*, 아마과 아마속 아마의 씨앗인 아마인은 *Linum usitatissimum*으로 검색된 정보를 검토하였다. 최종적으로 검색일(2024년 1월 8일) 기준 VigiAccess에서 검색 가능한 9종의 약재(초오, 천오, 천남성, 반하, 속수자, 파두, 보두, 마전자, 아마인)와 관련된 보고 현황을 검토하여 요약하였다.

각 약재별 보고 현황 파악을 위해 총 보고서 수, 연도별 및 대륙별 보고서 수를, 환자의 특성 파악을 위해 환자의 성별과 연령대 분포를 검토하였다. 발생한 이상사례는 VigiAccess의 이상사례 분류 체계인 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)에 따라 제시하였다. 각 약재별 총 보고서 수 대비 MedDRA에 따른 이상사례의 대분류(system organ class, SOC)의 분포를 확인하고, 보고서에 언급된 개별 이상사례 용어(preferred term, PT)도 빈도 순서로 제시하였다. 보고서에서 언급된 모든 PT를 검토하여 이중 사망, 혹은 즉각적 응급조치를 취하지 않으면 사망을 초래하거나 생명

을 위협하는 사례에 해당하는 경우가 있는지 확인하고, 이들을 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)로 표기하였다. PT 중에 직접적인 간 손상, 신장 손상에 해당하는 질병명이 있으면 이 또한 따로 표시하였다.

결 과

1. 보고 현황

1) 연간 보고 건수

각 약재별 연간 보고 건수를 각각 Fig. 1(A)에 제시하였다. 미나리아재비과 초오속 약재 중 초오 관련 보고서는 2건이었는데, 이들은 각각 2016년과 2017년 1건씩 보고되었다. 오두 관련 보고서는 총 13건이었고, 2011년 1건이 보고되었고, 2014년부터 2019년까지 매년 1-3건이 보고된 이후 2023년 현재까지 4년간 관련 보고건이 없었다. 천남성과 약재 중 천남성속 천남성 관련 보고서는 3건은, 각각 2015년 1건, 2018년 2건 제출된 것이었다. 반하 관련 보고서 17건은, 2010년, 2015년 산발적으로 보고된 이래, 2018년부터 4년간 총 13건이 보고서가 확인되었다. 대극과 약재 중에는 속수자, 파두 관련 보고서 각 1건씩만 확인되었고, 이들의 보고 연도는 각각 2011년, 2014년이었다. 마전과 약재 중 보두 관련 보고서는 26건이었는데, 2008년부터 2010년까지 매년 1건의 보고서가 제출된 이래, 2014년부터 2023년 현재까지 꾸준히 이상사례가 보고되었다. 마전과 마전자 관련 보고서 39건은, 1992년과 1993년, 2004년과 2005년 각 1건의 보고서가 제출된 이래, 2011년부터 2023년 현재까지 꾸준히 이상사례가 보고되었다. 아마과 아마속 아마의 종자인 아마인 관련 보고서는 137건이었다. 1999년부터 산발적으로 보고되기 시작하여 2008년부터는 매년 보고가 끊이지 않았고, 2014년과 2016년에는 20건 이상의 보고서가 제출되기도 하였다.

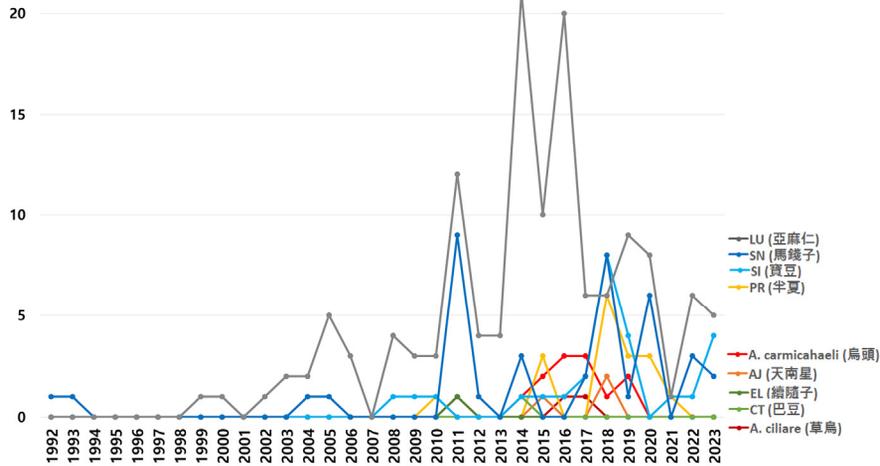


Fig. 1(A). Number of annual reports for each herbal medicine

X-axis: reported year, Y-axis: number of annual reports

A. ciliare: *Aconitum ciliare*, A. carmichaeli: *Aconitum carmichaeli*, AJ: *Arisaema japonicum*, PT: *Pinellia ternata*, EL: *Euphorbiae Lathyridis*, CT: *Croton tiglium*, SI: *Strychni Ignatii*, SN: *Strychnos nux-vomica*, and LU: *Linum usitatissimum*

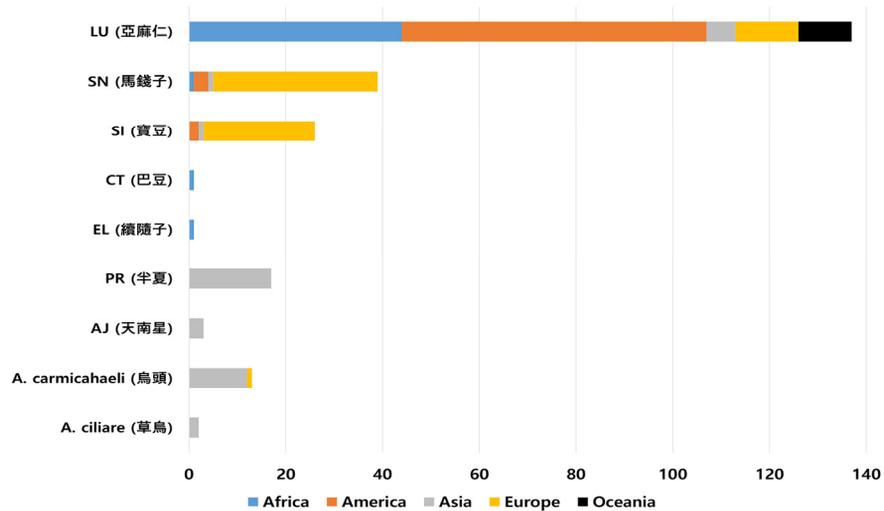


Fig. 1(B). Distribution of individual case safety reports by continent

X-axis: number of cumulative reports for each herbal medicine

A. ciliare: *Aconitum ciliare* (n=2), A. carmichaeli: *Aconitum carmichaeli* (n=13), AJ: *Arisaema japonicum* (n=3), PT: *Pinellia ternate* (n=17), EL: *Euphorbiae Lathyridis* (n=1), CT: *Croton tiglium* (n=1), SI: *Strychni Ignatii* (n=26), SN: *Strychnos nux-vomica* (n=39), and LU: *Linum usitatissimum* (n=137)

2) 대륙별 보고 건수

각 약재별 이상사례 보고 대륙 분포를 Fig. 1(B)에 제시하였다. 미나리아재비과 약재와 천남성과 약

재 대부분이 아시아에서 보고되었다. 유럽에서 보고된 오두 관련 보고서 1건을 제외한 모든 보고서(초오 2건, 오두 12건, 천남성 3건, 반하 17건)가 아시

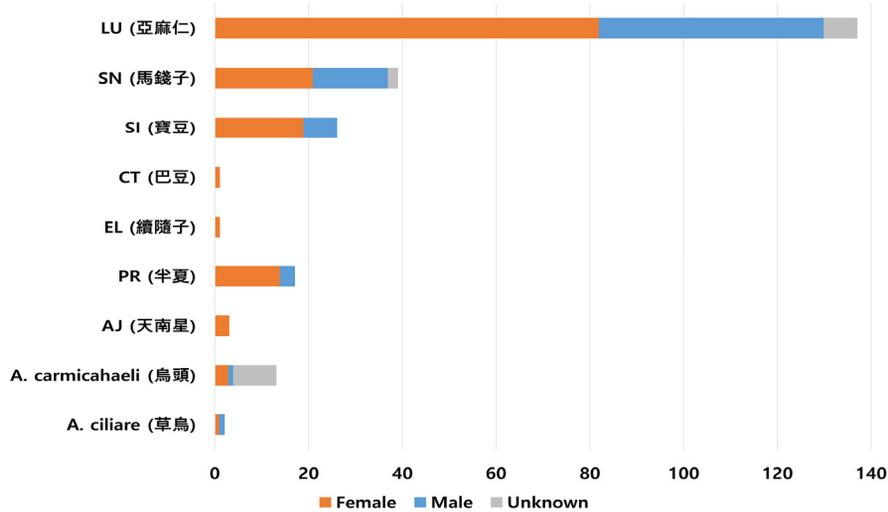


Fig. 2(A). Gender distribution of patients

X-axis: total number of cumulative reports for each herbal medicine

A. ciliare: *Aconitum ciliare* (n=2), A. carmichaeli: *Aconitum carmichaeli* (n=13), AJ: *Arisaema japonicum* (n=3), PT: *Pinellia ternate* (n=17), EL: *Euphorbiae Lathyridis* (n=1), CT: *Croton tiglium* (n=1), SI: *Strychni Icnatii* (n=26), SN: *Strychnos nux-vomica* (n=39), and LU: *Linum usitatissimum* (n=137)

아에서 보고된 것이었다. 대극과 약재인 속수자와 파두 관련 보고서 1건은 모두 아프리카에서 제출되었다. 마전과 약재 관련 보고서는 대부분 유럽에서 보고된 것이었다. 모두 관련 보고서 26건 중 23건이 유럽에서 보고되었고, 나머지 보고서는 아메리카와 아시아에서 제출하였다. 마전자 관련 보고서 39건 중 34건이 유럽에서 보고되었고, 아메리카에서 3건, 아프리카와 아시아에서 각 1건씩 보고하였다. 아마과 아마인 관련 보고서 137건 중에는 아메리카 보고서가 63건으로 가장 많았고, 아프리카 보고서가 44건으로 그 뒤를 이었다. 유럽과 오세아니아, 아시아에서는 각각 13, 11, 6건씩 보고되었다.

2. 환자의 일반적 특성

1) 환자의 성별 분포

이상사례 보고서에 기재된 환자의 성별을 Fig. 2(A)에 제시하였다. 전반적으로 여자 환자의 비중이 많은 편이었다. 미나리아재비과 초오속 약재 중 초오

의 경우, 2건의 보고서에서 각각 남녀 1건씩의 사례가 보고되었으나, 모두 관련 보고서 13건 중 환자의 성별을 확인 가능한 보고서는 4건 중에는 3건이 여자였으며, 천남성과 천남성 관련 보고서 3건은 모두 여성에서 발생한 것이었고, 반하 관련 보고서 17건 중에는 14건이 여자 환자에서 발생한 이상사례였다. 대극과 속수자와 파두 관련 보고서 각 1건에 등장한 환자도 모두 여자였다. 마전과 약재 중 모두 관련 보고서 26건 중 19건이 여자에서 발생하였다. 마전자 관련 보고서 중 성별 식별이 가능한 37건 중에 21건이 여자, 16건이 남자에서 발생하였다. 아마인 관련 보고서 중 성별 식별이 가능한 130건 중에 82건이 여자, 48건이 남자에서 발생하였다.

2) 환자의 연령대 분포

이상사례 보고서에 기재된 환자의 성별 및 연령대를 Fig. 2에 요약하였다. 연령대 식별이 불가능한 사례를 제외하면 대부분의 보고서가 18세 이상 성인층

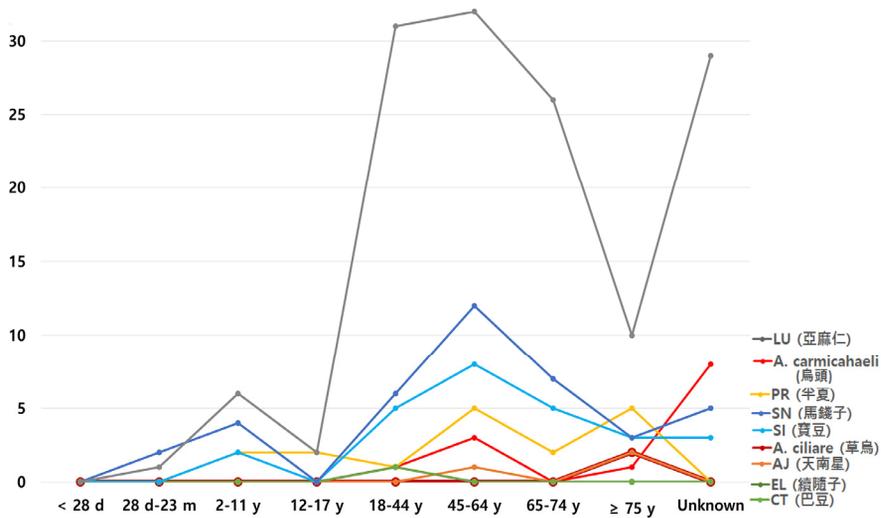


Fig. 2(B). Age distribution of patients

X-axis: age range, Y-axis: number of reports for each herbal medicine

A. ciliare (n=2): *Aconitum ciliare*, A. carmichaeli (n=13): *Aconitum carmichaeli*, AJ (n=3): *Arisaema japonicum*, PT (n=17): *Pinellia ternata*, EL (n=1): *Euphorbiae Lathyridis*, CT (n=1): *Croton tiglium*, SI (n=26): *Strychni Ignatii*, SN (n=39): *Strychnos nux-vomica*, and LU (n=137): *Linum usitatissimum*

d: day, m: month, y: year

에 집중되어 있었고, 특히 45-64세 중장년층에서 보고된 사례가 대체로 많았다. 미나리아재비과 초오속 약재인 오두 관련 보고서 13건 중 연령대 확인이 가능한 보고서는 5건이었는데, 이중 3건이 45-64세의 중장년층에서, 18-44세와 75세 이상이 각 1건씩 발생하였다. 천남성과 반하 관련 보고서 17건에서 확인된 환자의 연령대는 2-11세부터 75세 이상까지 유아 이상 전연령층에 분포하였는데, 여기서도 45-64세의 중장년층이 5명으로 가장 많았다. 그러나 초오 관련 보고서 2건에 기재된 환자는 모두 75세 이상 고령이었으며, 천남성 관련 보고서 3건 중에도 2건이 75세 이상에서 발생한 것이었고, 나머지 1건은 45-64세 환자에서 발생한 것이었다. 마전과 약재 중 보두 관련 보고서 26건 중 연령대 확인이 가능한 보고서는 23건이었는데, 이중 2-11세 유아에서 발생한 2건을 제외한 21건이 18세 이상 성인에서 발생하였다. 그중에도 45-64세 사이 중장년층 환자가 8건으

로 가장 많았다. 마전자 관련 보고서 중 연령대 식별이 가능한 32건의 보고서에 의하면 환자의 연령대는 생후 4주-11개월 사이 영아부터 75세 이상까지 다양하게 분포하였는데, 이중 45-64세 사이 청장년층이 12건으로 가장 많았다. 아마인 관련 보고서 중 연령대 식별이 가능한 108건의 환자 연령대는 생후 4주 이후부터 75세 이상까지 분포하였으며 45-64세가 32명, 18-44세가 31명으로 가장 많았다.

3. 이상사례의 특성

VigiAccess에 보고된 각 약재별 이상사례의 기관계 대분류(SOC)를 Fig. 3에 도식화하고, ICSR에서 언급된 모든 이상사례 용어를 Appendix I에 제시하였다.

미나리아재비과 초오속 약재 중 초오 관련 보고서 2건에는 총 4개의 SOC에 속하는 6개의 이상사례 용어가 등장하였다. 보고서 2건 모두가 신경계통의

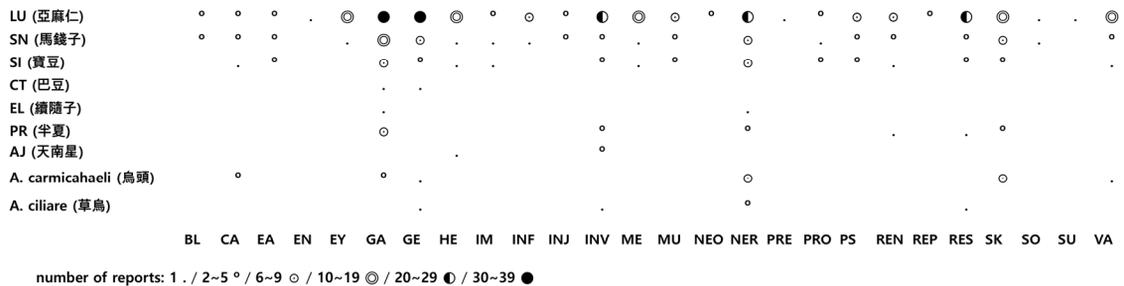


Fig. 3. Number of Reports by System of Organ Class (SOC)

A. ciliare (n=2): *Aconitum ciliare*, A. carmichaehali (n=13): *Aconitum carmichaehali*, AJ (n=3): *Arisaema japonicum*, PT (n=17): *Pinellia ternata*, EL (n=1): *Euphorbiae Lathyridis*, CT (n=1): *Croton tiglium*, SI (n=26): *Strychni Ignatii*, SN (n=39): *Strychnos nux-vomica*, and LU (n=137): *Linum usitatissimum*

BL: Blood and lymphatic system disorders; CA: Cardiac disorders; EA: Ear and labyrinth disorders; EN: Endocrine disorders; EY: Eye disorders; GA: Gastrointestinal disorders; GE: General disorders and administration site conditions; HE: Hepatobiliary disorders; IM: Immune system disorders; INF: Infections and infestations; INJ: Injury, poisoning and procedural complications; INV: Investigations; ME: Metabolism and nutrition disorders; MU: Musculoskeletal and connective tissue disorders; NEO: Neoplasms benign, malignant and unspecified; NER: Nervous system disorders; PRE: Pregnancy, puerperium and perinatal conditions; PRO: Product issues; PS: Psychiatric disorders; REN: Renal and urinary disorders; REP: Reproductive system and breast disorders; RES: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders; SK: Skin and subcutaneous tissue disorders; SO: Social circumstances; SU: Surgical and medical procedures; VA: Vascular disorders

이상사례인 어지럼증을 보고하였다. 나머지 5개의 이상사례는 1회씩만 등장하였다. 언급된 이상사례 중 사망 및 사망에 준하는 정도의 SAE 및 신장 손상 관련 용어는 없었고, 간 손상 관련 용어로는 ALT와 AST 상승이 각 1건 있었다.

오두 관련 보고서 13건에는 총 6개의 SOC에 속하는 12개의 이상사례 용어가 등장하였다. 가장 많이 언급된 SOC는 신경계통 이상사례였고(6건, 46%), 심장계통과 위장관계통 장애 관련 보고서가 각 3건(23%)씩으로 그 뒤를 이었다. 이상사례 용어 중에는 신경계통의 작열감, 심장계통의 두근거림, 위장관계통의 소화불량이 각 2건의 보고서에서 언급되었고, 나머지 9개의 이상사례는 각 1회 등장하였다. SAE나 간 손상, 신장 손상과 직접적으로 관련된 이상사례는 없었다.

천남성과 천남성 관련 보고서 3건 모두가 검사 관련 SOC에 해당하는 용어를 제출하였으며, 이때 등장한 용어로는 ALT와 AST의 상승 각 3건, 혈중 빌리루빈 상승이 1건이었다. 보고서 1건은 간담도계 장애에 해당하는 간독성 사례를 보고하였다.

반하 관련 보고서 17건에서 가장 많이 등장한 SOC는 위장관계통(8건, 38%)이었다. 위장관계통을 포함한 6개의 SOC에서 총 13개의 이상사례 용어가 언급되었는데, 가장 많이 등장한 용어는 AST 상승과 ALT 상승 각 5건이었다. 그밖에 간 손상 및 신장 손상과 직접적으로 관련된 이상사례는 없었으며, SAE도 없었다.

대극과 속수자 관련 보고서 1건은 각각 위장관계통과 신경계통에 속하는 설사와 실신을 보고하였다. 파두 관련 보고서도 1건이었는데, 위장관계통 이상사례인 복통, 설사, 혈변과 함께 발열이 발생하였다고 하였다. 간 손상, 신장 손상 및 SAE에 해당하는 이상사례는 보고되지 않았다.

마전과 보두 관련 보고서 26건에는 16개의 SOC에 속하는 58개의 이상사례 용어가 등장하였다. 이중 위장관계통 장애를 보고한 보고서 수가 9건(35%)으로 가장 많았고, 신경계통 장애가 6건(23%)으로 그 뒤를 이었다. 이상사례 중 오심, 두통, 오한이 각 2건의 보고서에서 등장하였고, 나머지 55개의 용어는 1건의 보고서에서만 등장하였다. SAE에 준

하는 상황으로 전신간대강직발작과 간부전이 각 1회 등장하였고, 간 손상 관련 용어로 간부전과 간염이 한 건의 보고서에서 확인되었다. 신장 손상과 직접적으로 관련된 이상사례는 확인되지 않았다.

마전과 마전자 관련 보고서 39건에는 20개의 SOC에 속하는 76개의 이상사례가 보고되었다. 이중 위장관계통 장애를 보고한 보고서 수가 13건(33%)으로 가장 많았다. 일반적인 증상과 징후가 집합된 SOC(general disorders and administration site conditions) 외에 그 다음으로 이상사례가 많았던 신체계통은 신경계통과 피부계통으로 각각 7건(18%)의 보고서가 있었다. 이상사례 중 가장 많이 언급된 증상은 위장관계통에 속하는 설사와 구토(3회)였다. 기타 다양한 이상사례 중 SAE로 사망과 발작 1건이 있었다. 간 손상에 해당하는 이상사례로 한 건의 보고서에서 간 손상, 간세포용해, 담즙정체를 언급하였고, 신장 손상과 직접적으로 관련된 이상사례는 확인되지 않았다.

아마과 아마인 관련 보고서 138건에는 26개의 SOC에 속하는 220개의 이상사례 용어가 등장하였다. 가장 많은 보고서에 등장한 SOC는 위장관계가 38건(28%)으로 가장 많았고, 특정 신체계통을 규정할 수 없는 일반적 SOC(general disorders and administration site conditions) 외에 그 다음으로 많은 SOC는 신경계통의 장애였다(29건, 21%). 이상사례 중 가장 많이 언급된 용어는 구토, 피로, 호흡곤란이 7건으로 가장 많았다. SAE에 해당하는 이상사례로 전격성간염, 성인호흡곤란증후군, 전신간대강직 발작, 발작, 뇌출혈, 조기분만이 각 1회 등장하였다. 간담도 계통의 장애를 보고한 12건의 보고서에는 간염이 2회 언급되었고, 그밖에 담즙정체성간염, 전격성간염, 독성간염, 간부전, 간세포손상, 간기능이상, 간통증, 담즙정체성황달 버드키아리증후군 및 간문맥혈전증이 1회씩 언급되었다. 신장 계통과 직접 관련된 이상사례도 급성신손상, 결정성신병증, 신장애, 신통증의 4개 용어가 각 1회씩 언급되었다.

고 찰

이 연구는 WHO의 글로벌 약물이상사례 데이터베이스 기반의 웹사이트인 VigiAccess 검색을 통해 국내에서 독성주의한약재로 관리되고 있는 식물성 약재의 전세계적 이상사례 보고 현황 및 보고된 사례의 특성을 확인하고자 한 단면연구이다.

1. 천남성과 약재

이 연구의 검토 대상 중 오늘날 국내 한의계에서 가장 보편적으로 사용되는 약재는 천남성과에 속한 반하와 천남성이다. 한의학을 포함한 전통 동아시아 의학에서 널리 사용된 약재인만큼 모든 보고서가 아시아에서 제출되었다. 이들은 본초학적으로 신온(辛溫)한 성미(性味)가 있어 거담(祛痰)하는데 널리 사용하지만 생용(生用)하면 독성이 있으므로 반드시 가공하여 독성을 줄인 상태로 신중히 사용해야 한다⁵⁾. 이들 약재에 의한 독성 반응은 주로 약재와 직접 접촉한 점막 부위의 강한 자극에 의해 발생하며 신경계통의 장애를 일으키기도 한다^{2,12,13)}. 이러한 손상을 일으키는 주요 원인은 3,4-dihydroxybenzaldehyde, homogentisic acid와 같은 자극 유발 물질에 의한 화학적 손상 외에도 주로 옥살산칼슘(calcium oxalate)에 의해 생성된 바늘모양 결정의 통증성 자극에 의한 것으로 추정하는데, 실제로 생강이나 백반 등을 활용한 전통적 방식의 포제 과정을 통해 천남성과 약재의 독성 물질이 감소한다는 사실이 확인되기도 하였다¹³⁾. VigiAccess에서 확인 가능한 반하 관련 보고서 17건에서 가장 많은 비율을 차지한 SOC는 설사, 소화불량 등을 포함한 위장관장애(8건, 38%)였고, 현훈으로 대표되는 신경계장애(3건), 소양증, 발진, 두드러기와 같은 피부계통의 장애(3건)도 보고되었다. 천남성의 경우, 점막자극독성 관련 사례는 없었고, 3건의 보고서 모두가 AST, ALT 상승과 같은 간기능검사의 이상을 보고하였다. 반하 관련 보고서에서도 5건의 AST, ALT 상승 사례가 확

한 효능이 있어 마전자 대용으로 사용된 약이다⁸⁾. 두 약재 모두 strychnine, brucine을 포함한 알칼로이드 성분을 함유하고 있는데, 이들은 항염증, 항암 효과를 발휘하지만, 중추신경을 흥분시켜 발작, 근육의 강직성 경련을 일으키고 심하면 호흡근육마비에 의한 질식으로 사망을 초래할 수 있다^{2,3,17)}. VigiAccess에 보고된 이상사례를 살펴보면, 신체계통을 특정 가능한 SOC 중에는 두 약재 모두 위장관과 신경 계통의 장애가 가장 많았다. SAE 중에는 기존에 알려진 중추신경 흥분 작용과 직접 연계 가능한 전신강직간 대발작(보두)이나 발작(마전자)과 같은 신경계 장애가 포함되어 있었고, 마전자 ICSR 중에는 이번 연구에서 유일하게 사망 사례를 포함한 보고서도 있었다.

5. 아마과 약재

보고 건수가 가장 많은 약재는 아마인(137건)이었다. 아마인은 아마과 아마속 아마의 성숙한 종자로¹⁸⁾, 기원전 5000년 전부터 재배되어 1950년대까지 옷감과 종이의 원료로 널리 사용되었고¹⁹⁾, 한의학에서는 피부질환, 변비 등에 사용하였다¹⁸⁾. 현대 서구권에서는 식물성 에스트로젠인 리그난 성분을 함유한 아마인의 항산화, 항종양 효과 및 각종 대사질환과 면역계 질환에 대한 효과에 기반하여 아마인을 건강기능식품 원료로 널리 사용하고 있다¹⁹⁾. 실제로 우리 연구에서 검색한 약재 중 누적 보고 건수도 가장 많았지만, 아메리카와 아프리카 대륙을 필두로 5개 대륙 모두에서 보고서가 제출된 유일한 약재였다. 또한 21세기 들어서는 2023년 현재까지 한 해도 거르지 않고 꾸준히 이상사례 보고가 이어지고 있어, 전세계적으로 활용도도 높고 이상사례에 대한 경각심도 높은 약물이라 할 수 있다¹⁹⁾. 총 보고건수가 많은 만큼 보고된 SOC도 다양했는데, VigiAccess의 이상사례 분류 체계인 MedDRA의 27개 SOC 중 선천성 가족성 및 유전성 장애 SOC를 제외한 모든 유형의 SOC에서 다양한 이상사례가 보고되었다. 그 중에도 이상사례가 가장 집중된 SOC는 다른 약재들과 마찬가지로

로 위장관 계통으로, 설사, 구토, 복통, 변비, 소화불량과 같은 이상사례를 언급한 보고서가 각각 5건 이상이었다. 또한 신체 계통을 특정할 수 있는 SOC 중에는 위장관 계통 다음으로 신경 계통 장애가 많았다. 두통, 현훈, 편두통, 졸림, 떨림과 같은 신경계통의 이상사례가 3회 이상 언급되었는데, 아마인이 함유한 시안화 화합물에 장기간 노출될 경우 두통을 비롯하여 신경계통의 장애가 발생할 수 있다¹⁹⁾.

6. 이상사례가 발생한 신체계통별 특성

앞서 살펴본대로 이 연구에서 검토한 9종의 약재 중 초오, 천오, 천남성을 제외한 모든 약재에서 가장 많은 이상사례가 보고된 SOC는 위장관 계통이었다. 이전 연구에서 일반적인 한약 이상사례 대다수가 위장관 계통에서 발생한다고 보고한 것과 일치하였으며²⁰⁾, 식물성 독성주의한약재도 일반적인 한약과 유사하게 위장관계 이상사례를 가장 흔히 유발하는 것으로 보인다. 다만, 초오, 천오, 천남성에서 위장관계 이상사례 보고가 없거나 적었던 점은 이들 약재의 특성일 수도 있으나, 해당 약재의 ICSR 누적 보고건수가 각각 2건, 13건, 3건으로 소수였던 점을 고려하면 표본오차의 가능성이 있으므로 확정적 결론을 내리기는 어렵다. 위장관 계통 다음으로 이상사례 보고가 집중되었던 SOC는 신경 계통이었다. 현훈, 두통이 대다수 약재에서 보고되었고, 기타 실신이나 이상감각, 마비와 같은 증상도 소수이지만 다수의 약재에서 산발적으로 보고되었다.

한약의 잠재적 독성에 대해서는 특히 간손상 발생 위험에 관심이 집중되어 있다^{15,21)}. 위장관을 통해 인체내로 들어온 외부 물질은 간문맥을 거쳐 반드시 간을 통과하며, 간은 섭취된 독성 물질 대부분을 대사하는 장소이므로 모든 약은 잠재적으로 간손상을 일으킬 가능성이 있다¹²⁾. 이 연구에서 검토한 독성주의한약재 관련 보고서에서도 AST, ALT 상승과 같은 간기능 검사의 이상 소견은 드물지 않게 발견되었다(초오 1건, 천남성 3건, 반하 5건, 마전자 1건,

아마인 1건). 특히 초오, 천남성, 반하의 경우, AST 및 ALT 상승이 가장 많이 보고된 이상사례였다. 그러나 AST와 ALT의 상승이 반드시 간손상을 의미하는 것은 아니며, 초오 및 반하 관련 보고서에서 간담도계의 손상을 직접적으로 시사하는 용어가 등장한 것은 천남성에서만 간독성이라는 이상사례가 언급된 보고서 1건이 전부였다. 이들 약제의 간독성을 평가한 실험 연구에 의하면 초오, 천오, 부자, 천남성, 반하를 한의 임상에서 통상 용량으로 사용할 경우, 혈액 생화학 검사나 간 조직검사 상 의미있는 간독성을 시사하는 변화가 확인된 바 없었다¹⁴). 이러한 상황을 고려할 때, VigiAccess에 보고된 간기능 검사 이상 소견 사례 뿐 아니라 천남성의 간독성 사례 역시, 약물 자체의 내재적 간독성 보다는 개인특이적 반응이나 다른 원인과 관련있을 가능성을 고려해야 할 것이다. 대극과 약제인 속수자와 파두에서는 간기능 검사의 이상 소견이나 간담도계 장애 관련 이상사례가 전혀 보고되지 않았으나, 제출된 보고서가 각 1건뿐이므로, 이들 약제가 간손상 위험과 완전히 무관하다는 결론을 내릴 수는 없다. 상대적으로 다수의 보고서가 제출된 마전과 약제에서는 총 보고서 수에 비해 간손상 관련 이상사례 언급이 상대적으로 적었다. 다만, 미나리아재비과나 천남성과 약제에서 간기능 검사의 이상 소견이 다수이고, 명확한 간손상을 시사하는 용어가 드물었던 것과는 달리, 대극과 약제에서는 단 한 건씩의 보고서에 불과했지만, 간부전과 간염(보두), 담즙정체, 간세포용해, 간손상(마전자)과 같은 확실한 간담도계 장애가 보고되었다. 아마인은 다른 약제들에 비해 총 보고건 수가 압도적으로 많았던 만큼 간담도 계통의 장애와 관련된 이상사례를 언급한 보고서도 12건으로 많았다. 12건의 보고서에서 등장한 명확한 간담도 계통의 장애는 간염, 독성 간염, 담즙정체성간염, 담즙정체성황달, 전격성간염, 간부전, 간문맥혈전증, 버드키아리증후군, 간기능이상, 간세포손상, 간통증으로 다양한 유형의 간담도 질환이 산발적으로 보고되었다.

신장 역시 인체 혈류의 25%가 분포하며 혈중에 포함된 물질을 농축시키는 장소이므로 독성 물질에 대한 감수성이 커서¹²⁾ 약인성 손상에 취약한 장기이다. VigiAccess에서 신장 손상을 명확하게 시사하는 이상사례는 오직 아마인에서만 보고되었고, 이때 언급된 이상사례는 급성 신손상, 결정성(crystal) 신병증, 신장애, 신통증이었다. 아마인은 소량의 카드뮴을 함유하고 있어 장기간 다량 노출시 신장에 축적된 카드뮴에 의한 신장의 기능장애 및 기질적 손상 가능성이 있다고 알려져 있다¹⁹⁾.

7. 보고서에서 언급된 SAE

VigiAccess에서 등장한 모든 이상사례 중 SAE에 해당하는 용어를 검토한 결과, 대부분의 약제에서 SAE를 발견할 수 없었다. 마자인과 보두와 마전자, 그리고 아마과 아마인, 이 3종의 약제에서만 SAE에 해당하는 8개의 용어가 등장했는데, 그중에는 마전자 복용 후 사망 사례 1건이 포함되어 있었고, 신경계 응급상황인 전신간대강직발작이 보두와 아마인에서 각 1회, 발작이 마전자와 아마인에서 각 1회씩 언급되었다. 그밖에 보두에서 간부전을 동반한 간염 1건이 보고되었고, 나머지 SAE는 모두 아마인에 집중되어 있었는데, 아마인 관련 SAE 중에는 앞서 언급한 발작과 같은 신경계 장애 외에도, 전격성간염, 성인호흡곤란증후군, 뇌출혈, 조기분만과 같이 즉각적 응급조치를 취하지 않으면 생명을 위협할 수 있는 위중한 상황이 포함되어 있었다.

8. 이 연구의 제한점

이 연구를 통해 전세계에서 제출되어 VigiAccess에 수록된 독성주의약제 관련 이상사례 보고 현황을 확인할 수 있었다. 다만, 이 연구 결과의 의미는 VigiAccess가 갖는 다음과 같은 특성을 반드시 고려하여 제한적으로 해석해야 한다.

첫째, VigiAccess에서 제공한 정보가 해당 약물과 특정 이상사례의 인과관계를 보장하거나, 해당 약물

의 확정된 안전성 혹은 독성을 설명하지 못한다. VigiAccess는 글로벌 레벨에서 특정 약물 사용 후 보고된 ICSR의 제출 현황 및 잠재적 이상사례의 유형에 대해 큰 틀에서 대략적인 정보를 얻고자 하는 사람들에게는 충분히 유용한 시작점이 될 수 있지만⁶⁾, 이곳에 공개된 정보는 단순히 해당 약물 사용 후 특정 이상사례가 발생했고, 이것을 PIDM 활동에서 감지하여 VigiBase에 해당 정보가 수록되었음을 의미할 뿐이다. PIDM의 수집 대상은 이상사례를 일으킨 것으로 확정된 약물 뿐만 아니라, 이상사례와의 인과성을 배제할 수 없는 모든 약물이다²²⁾. 비록 개별 사례 레벨에서는 인과관계가 불분명했다라도, 이상사례와 약물 조합에 대한 정보가 VigiBase에 쌓이면 전산화된 데이터 마이닝에 기반한 불균형 분석(disproportionality analysis)에 따라 약물의 잠재적 위험성에 대한 실마리 정보 감지(signal detection)가 가능하다^{23,24)}.

둘째, VigiAccess는 개별 보고서의 상세 정보는 공개하지 않고, VigiBase 데이터에 기반하여 일차 분류하고 산출한 기초 통계량 중 일부 제한된 자료만을 공개한다⁶⁾. 따라서 개별 보고서 레벨에서 해당 약재가 사용된 구체적인 정황이나 사용된 상품명, 유통경로나 출시한 제약회사, 처방한 의료기관, 혹은 보고서를 제출한 국가에 대한 정보는 확인할 수 없다. 각 약재 별 사용건 수 대비 이상사례 발생률이나 개별 연도 별 보고 빈도의 변화, 환자의 개별 특성에 따른 이상사례 발생의 차이, 투여 용량이나 치료 기간이 미치는 영향, 이상사례의 증증도에 대해서도 판단할 수 없다. UMC는 이렇게 도출한 정보에 기반하여 의미있는 정보를 선별하여 재검토 후 국제 규제 기관 등과 협업하여 표적 약물에 대한 추가 조사를 실시하는 등 안전한 약물 사용을 위해 신속하고 효율적인 조치를 취하고 있다.

셋째, 우리 연구의 분석 대상인 한약재는, 통상의약품(conventional medicine)의 약물감시 대상에서 벗어나 있어, 국가마다 UMC에 보고하는 기준에 편

차가 크다. 전통의약품과 건강보조식품에 대한 이상 사례를 모두 VigiBase로 제출하는 국가도 있지만, 해당 영역은 약물감시 영역으로 간주하지 않는 국가도 있다²⁵⁾. 우리나라 역시 한약은 상당기간 동안 약물감시 대상에서 제외되어, 2020년에 이르러서야 한약(생약)제제관련 이상사례를 수집 분석하는 지역의약품안전센터가 첫 지정되었으며, 그 관리 대상이 제약회사에서 제조한 제제에 국한되어 실제로 국내에서 유통되는 모든 한약을 충분히 포괄하지 못하고 있는 것이 현실이다^{20,25)}. 특히 이번 연구의 분석 대상인 독성주의한약재 중 현재 국내에서 출시되는 한약제제 원료로 포함 가능한 약재는 반하 뿐이다. 따라서 실제로 독성주의한약재 투여 후 이상사례가 발생하더라도, 공식적인 한약제제의 형태 외에 다른 경로로 유통 판매 처방된 약재를 사용한 경우가 대다수일 수 밖에 없고, 그러한 이유로 애초에 국내 약물감시 데이터베이스의 수집 대상이 되지 않고, 당연히 VigiBase에도 제출되지 않았을 개연성이 높다. 그러므로, 약물감시 대상의 범주가 우리나라와 같이 제한적인 국가의 상황은 VigiBase에 잘 반영되지 않을 수 있다.

또한 UMC에 한약재 관련 보고서가 제출되었다 하더라도 VigiBase에서 해당 정보가 상당부분 누락될 수 있다. PIDM의 주요 대상이 통상의약품이며 따라서 VigiBase에서 채택한 약물 코딩 및 분류 체계인 Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)나 의약품 명칭 및 제품에 대한 용어 사전인 WHODrug이 한약 및 전통의약품의 적절한 분류나 상세한 정보를 충분히 포괄하지 못하고 있다²⁵⁾. 따라서 많은 한약이 구분없이 ATC의 기타 영역 대부분에 속한 하나의 코드(V90. unspecified herbal and traditional medicine), 즉 상세불명의 한약 및 전통의약품으로 코딩되어, 데이터베이스에서 개별 한약재 정보를 식별할 수 없게 되어 버리는 경우가 있다^{25,26)}.

마지막으로, VigiBase의 자료원인 PIDM이 수집

한 사례의 대다수가, 각 국가에서 환자 본인이나 보호자, 의료인 등이 직접 경험하거나 관찰한 이상사례를 자발적으로 보고한 경우에 의존하다보니, 이들이 적극적으로 보고하지 않은 사례는 누락될 수 밖에 없다는 점을 고려해야 한다. 이러한 특성 때문에 과소보고(under-reporting)는 자발적 부작용 보고체계의 태생적 한계이다^{27,28)}. 특히 이번 연구 대상인 한약재는 병원에서 의사의 처방을 통해 복용하는 통상 의약품과 다른 경로로 유통되는 경우가 더 많고, 일부 환자들은 한약재와 관련된 이상사례를 간과하거나 의료인에게 충분한 정보를 제공하지 않는 경향이 있다^{27,28)}. 약물 이상사례의 경우 실제 발생 건의 통상 10% 미만이 보고된다고 보는데, 미국의 경우 건강보조식품 관련 이상사례의 보고율은 1%에도 미치지 못한다고 추정된 연구도 있었다^{25,26,29)}.

결론

이 연구는 국내에서 독성주의한약재로 관리되고 있는 식물성 약재의 전 세계적 이상사례 보고 현황을 파악하기 위한 목적으로 WHO의 글로벌 데이터베이스에 보고된 잠재적 약물 이상사례 데이터의 요약된 통계 정보가 공개된 VigiAccess를 검색하여 요약한 것이다. 그 결과, 백부자, 낭독, 감수를 제외한 9종의 약재에 대한 이상사례 보고 현황에 대해 파악할 수 있었다.

VigiAccess는 WHO의 PIDM 활동을 통해 수집한 보고서에 기반한 요약 통계량만을 제공하는 웹사이트이다. 따라서 이 연구 결과가 독성주의한약재에 관련하여 전세계에서 발생한 모든 이상사례를 빠짐없이 반영하지는 못하고, 약물과 이상사례 간의 확정적 인과관계를 보여주는 것도 아니다. 특히 한약 안전성 관리 측면에서 국내 약물감시 제도의 한계를 고려하면, 정작 우리나라에서 독성주의한약재와 관련하여 발생한 이상사례는 상당수 누락되었을 가능성을 배제할 수 없다. 독성주의한약재를 취급할 때

기존에 알려진 독성 관련 정보 외에, VigiAccess와 같이 국제적 보편성을 지니면서도 대중에게 공개된 자료원을 확인하는 것이 안전한 한약 사용에 도움이 될 것이다. 다만, 이러한 국제적 보편성을 대표하는 데이터베이스에 정작 국내 한약 이상사례가 충분히 반영하기 힘든 현 상황을 개선하기 위해서는 국내 약물감시 제도의 정비와 동시에 한약 관련 이상사례 보고를 활성화하는 전략이 모두 필요하다.

참고문헌

1. Ministry of Food and Drug Safety. [administrative regulations] Herbal medicine safety and quality control regulations. 2016 [cited 2024 7 Feb]; Available from: <https://www.law.go.kr/admRulLsInfoP.do?admRulSeq=2100000043697>
2. Faculty of Internal Medicine of Liver System of Korean Medicine. (2016). Textbook of Internal Medicine of Liver System in Korean Medicine. Seoul: Book Publisher Nadoh. 871-889.
3. Federation of Herbal Formula Professors of Colleges of Korean Medicine. (2019). Textbook of Herbal Formula. Seoul: Yeonglimsa.
4. Kwon, D. (2008). [Research project report] Studies on control and management of medicinal herbs for poisonous concern. Korea Food and Drug Administration.
5. World Health Organization. (2023). Programmed for International Drug Monitoring. [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>
6. World Health Organization. (2024). [cited

- 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.vigiaccess.org/>
7. Yamoah P, Mensah KB, Attakorah J, Padayachee N, Oosthuizen F, Bangalee V. Adverse events following immunization associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines: A descriptive analysis from Vigibase. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2022;18(6):2109365.
 8. Pandey, D., Mehta, G., Sachdeva, M., Tripathi, R. (2022). Adverse Event Following Immunization (AEFI) in Children: An Analysis of Reporting in Vigibase. *Drug Research (Stuttgart)*, 72(8), 435-440. <https://doi: 10.1055/a-1852-5335>. Epub 2022 Jun 20
 9. Li, M., You, R., Su, Y., Zhou, H., Gong, S. (2023). Characteristic analysis of adverse reactions of five anti-TNF α agents: a descriptive analysis from WHO-Vigibase. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1169327. <https://doi: 10.3389/fphar.2023.1169327>. eCollection 2023
 10. He, M., Zhou, J., Yang, T., Li, X., Wang, R. (2023). Real-world study of antifibrotic drugs-related adverse events based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and Vigibase databases. *Authorea*, <https://doi/full/10.22541/au.168672965.58074889/v1>
 11. Sun, W., Zhang, W., Cai, Y., Huang, R., Gong, S. (2023). Characteristic Analysis of Adverse Reactions of Five PD-1/PD-L1 Anti-cancer Monoclonal Antibodies Based on WHO-Vigibase. *HERALD OF MEDICINE*, 42(6), 851-858. <https://doi:10.3870/j.issn.1004-0781.2023.06.012>
 12. Ko, Y., Yun, S., Kim, M., Song, Y., Shin, B. (2005). Literatural Study on Toxicity of Herbs used in <Bangyakhappyeon>. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*, 19(05), 1120-1128.
 13. Kim, J., Lee, G., Choi, G., Kim, Y., Lee, S., Kim H. (2021). Review on the mechanism for the reduction of raphide-induced toxicity via processing of Pinelliae Tuber and Arisaematis Rhizoma. *The Korea Journal of Herbology*, 36(5), 15-27. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2021.36.5.15>.
 14. Kim, J., Lee, J., Song, G., Park, S., Kim, Y., Ha, H. (2022). [Research project report] Studies on liver toxicities induced by traditional herbal administrations. *Korea Food and Drug Administration*.
 15. Jang, I., Yang, C., Lee, S., Han, C. (2007). A Review of Herbal Medicinal Products Associated with Toxic Events in Korea. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*, 1, 67-74.
 16. Zhang, A., Li, Z., Qi, G., Xu, Z., Liu, X., Ma, J., et al. (2022). Study of Pinelliae Rhizoma hepatotoxicity based on complex network algorithm improvement. *bioRxiv*, 2022.11. 29, 518337. <https://doi.org/10.1101/2022.11.29.518337>.
 17. Song, X., Yang, D., Wang, Y., Liu, W., Wang, Y., Zhu, J. (2019). Pharmacokinetic, acute toxicity, and pharmacodynamic studies of Semen Strychni total alkaloid microcapsules. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(9), 1985-1992. <https://doi:10.4314/tjpr.v18i9.29>.

18. Korea Institute of Oriental Medicine. OASIS Encyclopedia of Medicinal Products. [cited 2024 21 Jan]; Available from: https://oasis.kiom.re.kr/oasis/herb/monoSearch.jsp?srch_menu_nix=87Z2RM16.
19. Carraro, J. C. C., Dantas, M. I. de S., Espeschit, A. C. R., Martino, H. S. D. M., Ribeiro, S. M. R. (2012). Flaxseed and human health: reviewing benefits and adverse effects. *Food Reviews International*, 28(2), 203-230. <https://doi.org/10.1080/87559129.2011.595025>.
20. Kim, M., Han, C. (2017). Adverse drug reactions in Korean herbal medicine: A prospective cohort study. *European Journal of Integrative Medicine*, 9, 103-9. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2016.11.016>.
21. Park, Y., Park, H. M., Lee, S. (2011). Inducible Mechanisms for Hepatotoxicity caused by Traditional Korean Medicines in a View of Toxicology. *Journal of Korean Medicine*, 32(4), 48-67.
22. Edwards, I.R., Aronson, J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255-1259. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9).
23. World Health Organization. How UMC detects signals. (2022) [cited 2024 21 Jan]; Available from: <https://who-umc.org/signal-work/signal-detection/>.
24. van Puijenbroek, E.P., Bate, A., Leufkens, H.G., Lindquist, M., Orre, R., Egberts, A.C. (2002). A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 11(1), 3-10. <https://doi:10.1002/pds.668>.
25. Kim, M., Woo, Y., Han, C-h. (2021). Current status of the spontaneous reporting and classification/coding system for herbal and traditional medicine in pharmacovigilance. *Integrative Medicine Research*, 10(1), 100467. <https://10.1016/j.imr.2020.100467>.
26. Kim, M. (2020). Effect of A Pharmacovigilance Practice Training Course for Future Doctors of Korean Medicine on Knowledge, Attitudes and Self Efficacy. *Journal of Korean Medicine*, 41(1):21-44. <https://doi.org/10.13048/jkm.20003>.
27. Jordan, S.A., Cunningham, D.G., Marles, R.J. (2010). Assessment of herbal medicinal products: challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243(2), 198-216. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.005>.
28. van Hunsel, F., van de Koppel, S., Skalli, S., Kuemmerle, A., Teng, L., Wang, J.B., et al. (2019). Analysis of Hepatobiliary Disorder Reports Associated With the Use of Herbal Medicines in the Global Suspected ADR Database Vigibase. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1326. <https://doi:10.3389/fphar.2019.01326>.
29. Hsieh, S.C., Lai, J.N., Chen, P.C., Chen, H.J., Wang, J.D. (2006). Development of active safety surveillance system for traditional Chinese medicine: an empirical study in treating climacteric women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(12), 889-899. <https://doi:10.1002/pds.1340>.

ORCID

김미경 <https://orcid.org/0000-0002-9912-6249>