

## 중약주사제의 약물유해반응: 아나필락시스 반응을 중심으로

정창운 · 전선우 · 조희근  
청연중앙연구소

### Adverse Drug Reaction of Chinese Herbal Injection: Focusing on the Anaphylaxis Reaction

Chang-woon Jeung, K.M.D., Sun-woo Jeon, K.M.D., Hee-Geun Jo, K.M.D., Ph.D.  
Chung-Yeon Central Institute

본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었음.

RECEIVED September 8, 2020  
REVISED September 25 2020  
ACCEPTED September 30, 2020

CORRESPONDING TO  
Hee-Geun Jo, Chung-Yeon  
Central Institute, 64,  
Sangmujungang-ro, Seo-gu,  
Gwangju 61949, Korea

TEL (062) 371-1075  
FAX (062) 371-1074  
E-mail jho3366@hanmail.net

Copyright © 2020 The Society of  
Korean Medicine Rehabilitation

**Objectives** Studies on Chinese herbal injections are increasing. But, its safety are still not well reported. We have reviewed the literature related to the safety of Chinese herbal injection, especially those related to anaphylaxis.

**Methods** The PubMed database was used to select the literatures related to anaphylaxis in China and to study the quality control and safety of Chinese herbal injection.

**Results** Chinese herbal injection is a major traditional medical treatment in China, but it is the cause of adverse drug reactions including anaphylaxis. In order to solve this problem, various proposals have been made to identify the pharmacological and chemical causes of major side effects and to use them safely clinically. In addition, various researches have been conducted from preclinical to postmarketing surveillance to secure the safety of Chinese herbal injection. Based on this, it was found that various efforts are needed to secure the safety of bee sting needles.

**Conclusion** In order to secure the safety of chinese herbal injections, it is necessary to identify the main mechanism of action and the pharmacological components contributing to it, and to develop a standardized formulation based on this. In addition, institutional pharmacovigilance is required. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(4):133-142**)

**Key words** Anaphylaxis, Injection, Pharmacovigilance, Safety

### 서론»»»»

아나필락시스(anaphylaxis)는 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증의 전신 알레르기, 과민 반응으로 비만세포 및 호염구에서 유래한 다양한 매개체들이 순환계로 갑작스럽게 방출되어 다양한 임상적 증상을 야기할 수 있으며, 생명을 위협할 수 있다<sup>1-3)</sup>. 국내에서는 일부 한약 약침이 아나필락시스 반응을 억제할 수 있다고 보고되기도 하였으나 관련 연구는 많지 않은 실정이다<sup>4,5)</sup>.

약침을 포함한 한약은 의약품으로 예방과 치료를 위

한 순기능 외에 원하지 않는 기능에 의한 반응도 다양하게 나타날 수 있다. 이에 대해 적절하게 정의된 학문적 용어인 약물 유해반응(adverse drug reactions)은 '의약품의 사용에 의한 결과로 나타나는 명백하게 위험하거나 불편한 반응. 향후 투여에서 위험할 수 있으며, 예방, 정확한 치료, 약물 용량의 조절, 혹은 투약 중지가 필요'한 의학적 상태를 말한다<sup>6)</sup>. 약물유해반응을 파악하고 이를 개선하기 위한 정책의 하나로 약물감시(pharmacovigilance)가 있으며, 이의 일환으로 중국, 일본 등에서는 한약을 포함한 다양한 의약품의 부작용 보고가 운영되고 있다<sup>7)</sup>.

한약의 사용이 증가함에 따라 그 안전성(safety)에 대한 관심 역시 증가하고 있으며, 현재도 한약의 안전성을 개선하기 위한 다양한 노력들이 진행되고 있다. 그 한가지 사례로 봉약침의 안전성에 대한 검토를 통해 봉약침의 안전성과 효능에 대한 교육자료를 환자에게 제공할 것과 임상의들에게 봉약침과 관련된 다양한 약물 유해반응을 교육하고 이를 최소화하기 위한 임상적 지침과 유해반응의 모니터링을 위한 기준을 개발할 것 등 몇 가지 임상적 안전을 위한 제언이 학계에 보고된 바 있다<sup>8)</sup>. 그러나 한약의 약물감시제도는 체계적으로 도입되어 있지 않은 실정으로 한약에 의한 유해반응 빈도와 위험성의 정도, 발생기전과 위험인자, 임상적인 예방 및 대처방안 등에 대한 연구는 상대적으로 부족하다.

중국에서는 여러 한계에도 불구하고 한약의 안전성을 확보하기 위해 Good Agricultural Practice (GAP), Good Laboratory Practice (GLP), Good Manufacturing Practice (GMP) 등 다양한 제도들을 적용하고 있다. 특히 중국식약처(China Food & Drug Administration [CFDA])는 2000년 이후 한국의 한약 약침과 투여경로 및 제형이 유사한 중약주사제(Traditional Chinese Medicine [TCM] injection)의 품질개선과 안전성 향상을 위해 중약주사제의 품질관리기준을 확보하기 위한 핑거프린트(fingerprint) 관련 연구 등 여러 노력을 경주하고 있다. 실제로 2007년에 중약주사제의 하나인 어성초주사제가 중국식약처의 약물감시를 통해 중증의 약물유해반응이 있음이 확인되어 사용이 금지되었고, 이후 소수의 허가된 생산자에 의해서만 판매재개된 바 있다<sup>9,10)</sup>.

현재 국내에서는 중약주사제와 관련한 문헌들이 소수 발표되어 있지만 중약주사제의 안전성에 대한 연구는 많지 않아 중국에서의 한약 안전성 확보를 위한 정책들을 확인하기 어렵다<sup>11)</sup>. 이에 본 연구에서는 중약주사제의 안전성과 관련한 문헌들을 검토하여 중대 유해반응인 아나필락시스를 중심으로, 중약주사제의 제반 현황과 중국의 중약주사제 안전성 관리 정책에서의 시사점을 검토하였다. 저자들은 이를 통해 한국에서의 한약의 안전성 확보를 위한 기초자료를 제공하는데 기여하고자 한다.

## 방법»»»»

PubMed 데이터베이스를 활용하여(“china” and “anaphylaxis”) or (“chinese herbal injection” or “herbal injection” or “Chinese Medicine Injection” or “Traditional Chinese medicine injection”) and (“Risk” or “profile” or “post-marketing” or “Adverse” or “Anaphylaxis” or “Review” or “Quality” or “Safety”) 검색어를 통해 중국에서의 아나필락시스 관련 문헌들과 중약주사제의 품질관리 및 안전성 관련 연구를 선별하여 관련성이 깊은 문헌들의 주요 내용을 분석하였다.

## 결과»»»»

선별과정에서 608건의 문헌이 검토대상이 되었으며, 연구의 제목과 초록을 바탕으로 중약주사제의 안전성 중 특히 아나필락시스와의 관련성이 있는 문헌들을 선별하였다. 통상적인 중약주사제의 효과와 안전성을 다룬 메타분석 및 중문(中文) 문헌은 연구 대상에서 제외하였고, 최종적으로 38개의 문헌이 분석 대상이 되었다.

각 문헌에 대한 검토를 통해 2009년 2건의 연구가 발표된 이래 연도별로 2-9건 내외의 연구가 지속적으로 발표되고 있었다(Fig. 1).

특히 관련 문헌으로는 최초로 보고된 2009년 연구에서는 중약주사제 관리에서 특히 문제가 된 어성초주사제(*Houttuynia cordata injection*)의 아나필락시스에 의한 사망사례가 포함되어 있었으며, 이를 통해 어성초주사제의 부작용이 매우 중대하고, 중국에서 한약에 대해서도 시판금지과 같은 강력한 안전성 관련 정책을 시행하고 있음을 알 수 있는 한편으로, 중약주사제의 안전성 문제가 국제적으로도 널리 보고되기 시작하였음을 알 수 있었다<sup>9,12)</sup>.

이들 연구들의 특성은 크게 기초과학적인 분석화학 및 약리적 검토를 통한 중약주사제의 품질관리 및 아나필락시스 관련 성분의 규명, 임상의학적인 약물감시에 따른 부작용 현황 검토로 나눌 수 있었으며, 여러 연구들에서 중약주사제의 안전성을 확보하기 위한 다양한 방안이 제시되었다. 이를 바탕으로 중약주사제의 안전성과 품질관리의 전반적인 내용을 검토하였다. 연구의 전반적인 특성은 Table I에 정리하였다<sup>12-49)</sup>.

**Table I.** Summary of Studies

Citations	Study classification	Topics
Li Z (2010) <sup>13)</sup>	Basic medicine	Establish anaphylaxis animal model induced by Shuang-Huang-Lian injection
Ren Y (2011) <sup>14)</sup>	Basic medicine	Establish strategy for quality control of Chinese medicine injection
Wang Z (2012) <sup>15)</sup>	Basic medicine	Review the risk of anaphylaxis caused by Qingkailing injection
Xiang Z (2013) <sup>16)</sup>	Basic medicine	System biological analysis of anaphylaxis mechanism due to Xuesaitong injection
Yu L (2013) <sup>17)</sup>	Basic medicine	A study on the approach for the rapid detection of hypersensitivity to Chinese herbal injection
Yang W (2014) <sup>18)</sup>	Basic medicine	Production process and toxicity studies were conducted to prevent the risk of anaphylaxis caused by Xuesaitong injection
Zhang L (2014) <sup>19)</sup>	Basic medicine	Quality management study of Shuang-Huang-Lian injection system
Xie YY (2014) <sup>20)</sup>	Basic medicine	Qualitative and quantitative research for quality control of Danhong injection
Xu Y (2015) <sup>21)</sup>	Basic medicine	Examination of the suitability of an anaphylaxis animal model by injection
Xu Y (2015) <sup>22)</sup>	Basic medicine	System biological analysis of anaphylactic mechanism due to Xuesaitong injection
Wang F (2015) <sup>23)</sup>	Basic medicine	Review of anaphylaxis risk for three phenolic acids by Honeysuckle
Hu X (2015) <sup>24)</sup>	Basic medicine	Review of anaphylaxis risk of andrographis paniculate
Han S (2016) <sup>25)</sup>	Basic medicine	Analytical chemical studies to detect anaphylaxis-causing components on the MaiLouNing injection
Li JP (2017) <sup>26)</sup>	Basic medicine	Chemical analysis to evaluate the safety of Danhong Injection
Zuo L (2017) <sup>27)</sup>	Basic medicine	Chemical composition analysis of Xuebijing injection
Wu BL (2018) <sup>28)</sup>	Basic medicine	Review the risk of anaphylaxis caused by Qingkailing injection
Lin Y (2018) <sup>29)</sup>	Basic medicine	Examination of the components causing anaphylaxis to ensure the safety of Kudiezi injection
Gao X (2018) <sup>30)</sup>	Basic medicine	Examining the mechanism of anaphylaxis caused by Qingkailing injection
Han S (2018) <sup>31)</sup>	Basic medicine	Investigate the components of anaphylaxis caused by Haqing injection
Yang QW (2019) <sup>12)</sup>	Basic medicine	Examine the importance of the andrographide sulphonate E of andrographis as a component of Xiayanping injection injection
Wang H (2020) <sup>32)</sup>	Basic medicine	Quality consistency evaluation to ensure the safety of the Koudizi injection
Ji K (2009) <sup>33)</sup>	Clinical / Epidemiology	Reports on anaphylaxis of Chinese medicine injection used for the treatment of common cold
Ji KM (2009) <sup>34)</sup>	Clinical / Epidemiology	Report of death of anaphylaxis due to Houttuynia Cordata injection
Li T (2010) <sup>35)</sup>	Clinical / Epidemiology	Suggestion of various strategies to reduce adverse drug reactions caused by Chinese herbal injection
Sun Z (2013) <sup>36)</sup>	Clinical / Epidemiology	Literature review of irritable shock by Honghua injection
Zhang X (2014) <sup>37)</sup>	Clinical / Epidemiology	Analysis of 47 adverse Chinese herbal reactions due to Chinese medicine injection
Li H (2015) <sup>38)</sup>	Clinical / Epidemiology	Review of cases of anaphylaxis suspected of interaction between benzylpenicillin and Qingkailing injection system based on monitoring data on drug adverse reactions in Guangdong Province, China
Guo YJ (2015) <sup>39)</sup>	Clinical / Epidemiology	Anaphylaxis caused by 17 Chinese herbal injection used to treat cardiovascular disease
Jiang N (2016) <sup>40)</sup>	Clinical / Epidemiology	Analysis of the characteristics of anaphylaxis patients who visited an allergy center in China
Wang T (2017) <sup>41)</sup>	Clinical / Epidemiology	Review the frequency of epinephrine use based on the Chinese drug monitoring database
Xing Y (2018) <sup>42)</sup>	Clinical / Epidemiology	Report on the status of anaphylaxis caused by drugs in children in China
Zhao Y (2018) <sup>43)</sup>	Clinical / Epidemiology	Report on the status of anaphylaxis caused by drugs for 10 years through the Chinese drug monitoring database
Chen S (2018) <sup>44)</sup>	Clinical / Epidemiology	Discuss ways to secure the safety of Chinese herbal injection based on adverse reaction cases caused by Xiayanping injection

Table I. Continued

Citations	Study classification	Topics
Li X (2018) <sup>45)</sup>	Clinical / Epidemiology	Case study of anaphylaxis by Chinese medicine based on the drug monitoring database in Beijing, China
Li H (2019) <sup>46)</sup>	Clinical / Epidemiology	Building a safety profile of Chinese herbal injection based on Guangdong Province's drug reaction database
Wang C (2019) <sup>47)</sup>	Clinical / Epidemiology	Review of risk factors for anaphylaxis caused by Xuebijing injection
Zheng R (2020) <sup>48)</sup>	Clinical / Epidemiology	Comprehensive review of adverse reactions caused by Xiyanping injection
Li H (2018) <sup>49)</sup>	Review	Discuss the current situation, problems and improvement plans of Chinese herbal injection.

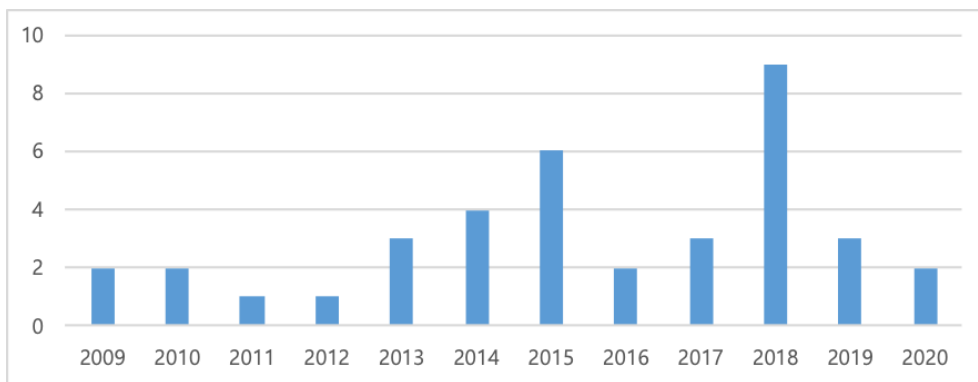


Fig. 1. Annual publication trend of literature related to anaphylaxis of Chinese herbal injection in PubMed database.

### 1. 중약주사제의 개관

중약주사제는 중국의 급성 및 중증질환을 치료하는데 널리 사용되는 제제로 일반적으로 농축 액체제제로 생산되어 의료현장에서 적절한 주입용액과 혼합되어 인체에 적용하는 의약품이다<sup>22)</sup>. 중약주사제는 1940년대 새로운 한약 투여방법으로 개발되었으며, 최초의 중약주사제는 1941년 해열작용을 위해 야전병원에서 개발된 시호주사제(*Chaihu injection*)이다. 이후 중약주사제의 종류는 크게 늘어 1980년대에는 1,400종에 이르게 되었다. 이후 안전성과 의약품 품질관리 문제로 점차 시장에서 그 종류가 감소하였으나 현재도 가장 흔한 한약 투여방법이다. 투여경로는 근육과 정맥 등 통상적인 주사제형과 동일하며, 주요 효과로는 해열, 활혈, 항암, 진통 등의 작용이 있다. 2017년 12월 31일 중국식약처에 등록된 중약주사제는 134종으로 976개 품목이 생산, 판매되고 있으며 50종 이상의 품목이 중국 내 건강보험 급여 대상이다. 연간 시장 규모는 한화로 약 5조억 원대

로 추산되며, 중국 병원에서의 한약 처방액 1/3을 차지하는 것으로 평가되고 있다<sup>42,45)</sup>. 그러나 중국 내에서 중약주사제의 위험성에 대한 인식이 점차 늘어남에 따라 새로운 중약주사제의 개발이 지체되고 있는 실정이다<sup>13)</sup>.

### 2. 중약주사제에 의한 아나필락시스

아나필락시스는 Portier와 Richet이 면역과 관련한 동물 실험에서 치명적이지 않은 독소에 대한 치명적인 반응을 관찰하고 명명한 현상으로 대체로 비만 세포 및 호염구가 생산한 여러 매개체가 전신 순환계로 갑자기 방출되어 생명을 위협하는 과민 증후군을 의미한다. 이에 대해 보편적인 임상정의는 없으나 피부, 호흡기, 위장관 및 심혈관계를 비롯한 다양한 계통에서 증상이 나타나며 임상적 중증도나 호흡곤란 및 저혈압, 의식수준 등을 평가하여 진단하고 있다. 일반적으로 두드러기 및 혈관부종이 아나필락시스의 주요한 증상이며, 대부분 원인에 노출된 후 5-30분의 빠른 시간 내에 발생하지만

반드시 그렇지는 않다<sup>2)</sup>.

본 연구를 통해 중국 내 많은 연구에서 한약의 약물 유해반응, 특히 아나필락시스는 주로 중약주사제에 의해 발생하는 것으로 확인할 수 있었다. 베이징시의 약물 감시 데이터베이스에 대한 연구에서 2004년부터 2014년까지 한약에 의한 과민반응은 전체 약물의 18.2%를 차지하였으나 이 중 중약주사제가 차지하는 비율은 84.4%였음이 보고되었다. 약물에 의한 아나필락시스에서 중약주사제에 의한 경우는 11.9%로 항생제(39.3%)나 조영제(11.9%), 항암제(10.3%)에 의한 사례와 함께 주요한 원인이 되었다<sup>39,41)</sup>. 다른 연구에서는 약물에 의한 아나필락시스의 36%가 한약에 의한 것이라고 보고되었다<sup>36)</sup>. 광둥성에서의 약물유해반응 보고에 따르면 중약주사제에 의한 약물유해반응 발생빈도는 다른 주사제에 비해 두드러지지는 않으나 한약의 부작용 중 다수를 점유하고 있다는 것이 확인되었다. 중약주사제의 부작용은 다양하나 이 중 아나필락시스는 사망 위험이 특히 높은 것으로 보고되었다<sup>42)</sup>. 각 품목으로는 특히 자오가 주사제(*Ciwujia injection*), 청개령주사제(*Qingkailing injection*, 淸開靈), 어성초주사제, 서혈녕주사제(*Shuxuening injection*, 舒血宁), 쌍황련(*Shuanghuanglian injection*, 雙黃蓮)의 위험성이 높은 것으로 보고되었다<sup>33,35,36)</sup>. 또한 중국 국립약물유해반응센터(National Center for Adverse Drug Reaction)는 심각한 부작용을 일으킨 10가지 중약주사제를 확인하였는데 이 중 7가지 유형이 아나필락시스성 쇼크의 대부분을 유발했다. 이들은 삼맥주사제(*Shenmai injection*, 參脈), 혈색전(*Xuesaitong injection*, 血塞通), 단삼 주사제(*Salvia miltiorrhiza injection*), 복방 단삼주사제(*Compound Danshen injection*, 複方丹參注射液), 생맥주사제(*Shengmai injection*, 生脈), 주사용 혈색전(注射用血栓通), 맥락녕(*Maiuoning*, 脈絡寧) 등이었다. 이들은 대체로 유사한 약리적 작용과 임상적 적응증을 나타낸다. 그러나 이들의 화학적 조성은 상이하므로 약물학적 특성에서 차이가 존재하기에 중약주사제 종류에 따라 유해반응이 나타날 위험도 서로 다를 수 있다.<sup>32)</sup>

중약주사제는 한약의 특성상 그 조성 성분이 매우 복잡하며, 여러 거대분자를 함유하고 있는 것이 부작용을 유발하는 요인이 될 수 있다. 또 각 제제에 따라 대부분 그 성분들이 철저히 분석되지 못한 경우도 있으며, 어떤 성분들에 의해 이러한 과민반응이 일어나는지 규명

하는 것 역시도 매우 까다롭다. 그리고 중약주사제는 제형적으로 불안정하므로 운송, 보관 과정에서 변질되어 약물유해반응을 유발할 수도 있다. 또한 제제를 생산하는 과정에서 안료, 탄닌, 전분 및 단백질과 같은 다양한 첨가제(*adjuvants*)가 함유될 수 있고, 이로 인하여 면역계를 자극하고 아나필락시스 반응을 유발하는 항체 감작 T림프구를 생성할 수도 있다. 이 외에도 중약주사제의 아나필락시스 위험은 다른 약물과의 병용에 의해서도 증가할 수 있다. 한 예로, 벤질페니실린(*benzylpenicillin*)과 청개령주사제의 병용투여는 아나필락시스의 위험을 증가시켰으며<sup>34)</sup>, 리바비린(*ribavirin*)과 소암평 주사제의 병용투여도 알레르기 반응 위험을 증가시켰다고 보고된 바 있다<sup>44)</sup>. 이러한 사례들은 일반적으로 중약주사제와 다른 약물의 병용투여에서 충분한 주의가 필요함을 시사한다<sup>22)</sup>. 또한 모든 연령대의 환자들에서 중약주사제에 의한 아나필락시스가 발생할 수 있음이 여러 역학 연구들을 통하여 보고되었다. 한 연구에서 350건의 아나필락시스 중 4명은 근육주사, 346명은 정맥주사에 의한 것으로 보고되었는데 이를 통해 정맥(IV) 투여보다 근육내(IM) 투여의 위험이 크게 낮은 것을 알 수 있다<sup>32,35)</sup>. 이에 중약주사제에 의한 약물유해반응 원인으로 중약주사제가 가진 다성분의 특성, 약물상호작용의 존재, 환자의 과민반응에 대한 취약성, 품질관리의 미비로 인한 불순물의 유입, 투여경로가 관여함을 알 수 있었다<sup>32,36,37,39)</sup>.

### 3. 중약주사제의 안전성 확보방안

앞에서 살펴본 중약주사제에 의한 약물유해반응의 원인에 따라 다양한 안전성 확보방안이 연구되었다. 기초수준에서는 중약주사제가 가진 다성분의 특성, 품질 관리 미비로 인한 불순물의 유입, 투여경로 등을 파악하고, 아나필락시스 등의 유해반응과의 관련성을 규명하며, 이를 바탕으로 중약주사제의 안전성을 개선하기 위한 연구들이 다수였으며, 임상수준에서는 약물유해반응과 관련된 요인과 중약주사제들의 위험성을 평가하는 것 등이 주요 연구주제였다.

주요 기초연구 유형으로는 혈필정(*Xuebijing injection*, 血必淨)주사제에 대해 크로마토그래피-질량분석법(UHPLC-Q-Orbitrap MS)을 통해 중약주사제에 포함된 성분을 규명

하고, 이들의 품질관리를 위한 데이터를 확인하는 것과 같이 다양한 분석화학기법을 통해 중약주사제의 화학적 실체를 규명하는 것이 있었다<sup>24)</sup>. 이러한 기법들은 중약주사제의 품질 관리를 위한 지표를 설정하고 품질 일관성을 유지하기 위한 방법론 개발에도 사용되었다<sup>16,17,28,30)</sup>. 또한 이를 바탕으로 중약주사제 내 주요 성분들에서 어떠한 것이 아나필락시스의 주요 원인인지를 규명하는 전통적인 실험적 연구들이 있었으며<sup>20)</sup> 이러한 연구를 위해 중약주사제에 의한 과민반응을 확보하기 위한 실험모델을 구축하는 작업도 진행되었다<sup>18)</sup>. 중약주사제의 특성 중 하나는 다성분이므로 이를 평가하기 위해서는 다양한 방법론을 조합해서 더 많은 정보에 입각하여 특성을 파악할 필요가 있기에 다양한 방법론이 적용되고 있었다<sup>22)</sup>.

한편으로는 전통적인 약리연구 및 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabolomics)과 같은 시스템생물학적 연구방법론을 동원하여 아나필락시스 반응의 원인을 규명하는 기전연구들도 있었다<sup>26,27,29)</sup>. 한 연구의 사례에서 보면 혈전통주사제에 의한 아나필락시스 반응은 보체경로(complement pathway), 직접자극경로(direct stimulation pathway)와 칼리크레인-키닌경로(Kallikrein-kinin pathway)와 밀접한 관련이 있었고 특히 10 kDa 이상의 고분자들이 주요한 아나필락시스 유발 성분임이 드러났다<sup>19)</sup>. 이 연구에서 나타난 진세노사이드 Rg1과 같은 주요한 약리성분이 아나필락시스의 원인이기도하다는 점은 한약의 안전성과 효과의 양면을 보여준다<sup>19)</sup>. 다른 연구들에서도 중약주사제의 성분 내 아나필락시스 유발 성분들은 주로 고분자량 성분들이었음이 드러났다<sup>13)</sup>.

이러한 연구들은 중약주사제 내의 아나필락시스 원인 성분을 규명하고 있으며, 이를 바탕으로 중약주사제에 의한 과민반응의 작용기전을 이해하거나 불필요한 성분을 제거하거나 중약주사제의 품질 일관성을 확보하는 등 임상 전 단계에서 중약주사제의 안전성을 높이는 데 도움이 될 정보들을 제시한다<sup>22)</sup>.

임상적인 연구들로는 약물감시 데이터베이스를 바탕으로 중약주사제의 안전성에 관여하는 여러 요인들을 확인하고자 하는 연구들이 있었다<sup>15,28,42-46)</sup>. 이러한 연구들은 기존의 관련 데이터들을 바탕으로 예비 안전 모니터링 및 위험 최소화 조치 계획(RiskMAP)을 통해 중약

주사제의 임상적 안전성을 높이기 위한 모델을 제시하는 등, 중약주사제의 약물유해반응 관련 요인을 평가하고 임상적인 안전성을 확보하기 위한 현황평가와 이에 따른 개선사항을 논의하였다. 이를 바탕으로 중약주사제와 다른 약물의 상호작용을 고려해야 하고, 중약주사제의 약물유해반응은 연령 증가에 따라 증가하지만 모든 연령에서도 나타날 수 있음을 주의해야 한다는 것을 알 수 있었다. 알레르기 병력이 있는 환자들은 쉽게 알레르기 반응이 일어날 수 있으므로 임상에서 주의해야 하고, 특히 심혈관 및 뇌혈관 질환 환자들은 약물유해반응에 대한 위험이 높기에 의사의 정확한 진단을 통해서만 치료받을 수 있도록 해야 한다. 아나필락시스의 발생은 예측하기 어려우므로 치료 시와 치료 후 30분-2 시간동안 주의깊은 환자 모니터링이 필요하다고 제안되었다<sup>35)</sup>.

종합적으로 중약주사제의 안전성을 확보하기 위하여 기초에서 임상에 이르는 연구들은 중약주사제의 주요 성분과 이들의 과민반응 유발에 대한 작용 기전을 규명하고 제형화 단계에서 적절한 정제과정과 성분분리가 이뤄져야 하며, 부형제의 첨가에도 주의가 필요함을 보여준다. 그리고 생산, 운송, 보관, 투여에 이르는 다양한 단계에서 안전성을 확보할 수 있도록 주의가 필요하다는 것도 말해준다. 이는 제약회사 단계에서 적절한 사용 지침을 표기하고 이를 의료인이 준수할 수 있도록 하며, 실제 임상현장에서는 품질이상을 확인하기 위해 최종적인 제제의 성상 확인 등이 필요하다는 행동지침으로 이어진다. 또 약물에 따라 유해반응의 빈도가 다르며, 약물유해반응에 관련한 몇몇 인자들이 확인되었으므로 치료 전 환자에 대한 철저한 병력청취와 임상적 평가를 기반으로 주의깊은 치료 적용이 적절히 이뤄져야 한다. 그리고 임상에게 정확한 정보를 전달하고, 환자들의 안전한 의약품 이용을 위해서 약물 적응증은 이중맹검 무작위 대조 임상시험을 통해 확인되어야 하며, 높은 위험을 감안하면 한약을 전통적이지 않은 주사제형으로 투여하는 것은 중증질환에서의 치료에 제한할 필요가 있다. 임상 의도 약물의 적응증, 사용법, 투여 용량, 투여 경로에 대해 충분한 경험과 지식을 바탕으로 안전하게 약물을 사용할 수 있어야 한다<sup>20,31,35)</sup>.

특히, 이러한 모든 사전적 준비에도 불구하고 불가피하게 발생할 수 있는 아나필락시스 발생은 초기단계에서

즉각적인 에피네프린(epinephrine) 투여가 중요하다<sup>50)</sup>. 이에 아나필락시스 치료에서 에피네프린의 중요성을 인식할 수 있도록 의사, 환자 및 그 가족에게 훈련 및 교육을 제공해야 한다. 급성알레르기 반응의 가장 중증 증상인 아나필락시스는 의학적 응급상황으로 드물지만 사망을 유발할 수 있다. 이에 대해 1차 치료는 앞쪽 허벅지 근육 내 에피네프린 주사이다. 이 외에 코르티코스테로이드(corticosteroids)는 2차 보조요법으로서만 권장되며, 천명 및 호흡곤란증상이 있는 경우 베타2 효능제 흡입치료가 필요하며 피부증상 완화에서는 전신성 H1, H2항히스타민제 병용투여가 효과적인 것으로 알려졌다<sup>51)</sup>.

#### 4. 한약의 안전성 확보에 대한 시사점

중약주사제의 하나인 맥락녕주사제는 1950년대부터 사용되었는데 위험한 아나필락시스 반응을 유발할 수 있음이 알려졌다.<sup>25)</sup> 이는 단순히 장기간 안전하게 사용하였다고 믿어진 약제라 할지라도 실제로는 다양한 유해반응을 야기할 수 있음을 시사한다.

앞에서 중약주사제에 대한 기초에서 이르는 다양한 연구들을 통해 알 수 있었던 것처럼 한약의 안전성을 향상시키기 위해서는 임상적인 접근 외에도 기초의학 및 제약분야, 행정 분야에서의 노력이 필요하다. GMP 시설에서의 생산으로 이어지는 실무단계에 앞서서 기초적인 한약의 약물적, 화학적 특성을 이해하고 이들을 균질하게 생산할 수 있는 방안, 전임상단계에서 안전성을 확보하기 위한 성분 조절과 안정적인 제형 개발 역시 중요시되어야 한다. 또한, 이렇게 개발된 제제의 효과와 안전성은 적절한 설계의 무작위 대조 이중맹검시험을 통해 확인되어야 하며, 약물의 특성에 대해서 임상가가 명확히 이해할 수 있도록 개발단계에서 얻어진 정보들이 적절히 전달되어야 한다.

또한, 시판 후 평가와 같이 여러 약물감시를 통해 한약의 약물유해반응과 관련한 위험인자를 수집하고, 한약의 안전성을 정량적으로 평가할 필요가 있다. 이 과정을 통해 임상 의들에게 안전성 측면에서 중요한 약물유해반응과 금기사항 등 정확한 정보가 전달될 수 있을 것이다. 또한 임상 의들이 적절히 약물 유해반응에 대해 보고할 수 있도록 제도적, 행정적 조치가 있어야 할 것이다.

## 결론»»»»

일반적인 경구투여와 달리 근육 및 혈관에 약물투여하는 중약주사제는 중국의 임상 의료 현장에서 널리 사용되고 있으나 이에 대한 안전성 문제가 부각되며 다양한 연구들을 통해 이를 극복하기 위한 노력이 진행되고 있음을 본 연구를 통해 알 수 있었다. 일반적으로 경구투여 한약제의 경우 안전한 것으로 생각되고 있으나 관련 규제의 필요성도 지속적으로 제기되고 있다. 국내 학계 및 규제당국에서도 한약의 안전성관련 정책수립에 있어 한약 성분들의 표준화, 균질한 생산을 위한 노력, 임상적 근거축적, 제도적 약물 감시 등 중국에서의 다양한 접근을 참고할 필요가 있을 것이다<sup>52,53)</sup>.

## References»»»»

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lieberman P, Lockey RF, Muraro A, Roberts G, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Shek LP, Wallace DV, Worm M. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7:9.
2. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):341-8.
3. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335-48.
4. Moon JY, Lim JK. Inhibitory effects of bupleuri radix aqua-acupuncture solution on carrageenin induced edema and allergic responses. *J Acupunct Res.* 1999;16(3):245-53.
5. Jang SC, Song CH. Study on anti-allergic effects of Arctii fructus herbal acupuncture. *Korean J Acupunct.* 2008;25(1):197-211.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
7. Woo YJ, Chung SY, Park BJ. Current status of spontaneous adverse reactions reporting system on herbal medicine in China, Japan, Korea and WHO. *J Int Korean Med.* 2014;35(2):111-8.
8. Park JH, Yim BK, Lee JH, Lee S, Kim TH. Risk associated with bee venom therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126971.
9. Wang H, Ye X, Gao Q, Wu C, Qian Y, Luo B, Sun

- Y, He J. Pharmacovigilance in traditional Chinese medicine safety surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(5):357-61.
10. Zhou X, Li CG, Chang D, Bensoussan A. Current status and major challenges to the safety and efficacy presented by Chinese herbal medicine. *Medicines (Basel).* 2019;6(1):pii: E14.
  11. Choi SI, Ahn EJ, Lee MY. Research trend for the formulation of traditional Chinese medicine. *Korean Herb Med Inf.* 2016;4(3):11-9.
  12. Yang QW, Li Q, Zhang J, Xu Q, Yang X, Li ZY, Xu H. Crystal structure and anti-inflammatory and anaphylactic effects of andrographide sulphonate E in Xiyanping, a traditional Chinese medicine injection. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71(2):251-9.
  13. Li Z, Gao Y, Wang H, Liu Z. A rat model of Shuang Huang Lian injection-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010;28(2-3):185-91.
  14. Ren Y, Zhang P, Yan D, Wang J, Du X, Xiao X. A strategy for the detection of quality fluctuation of a Chinese herbal injection based on chemical fingerprinting combined with biological fingerprinting. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;56(2):436-42.
  15. Wang Z, Wang D, Sui Y, Cui H, Yu Y. Experimental study on anaphylaxis of qingkailing injection and its components on Beagle dogs. *J Tradit Chin Med.* 2012;32(4):641-5.
  16. Xiang Z, Qiao T, Xiao H, Kang TG, Dou D, Li H, Kuang H. The anaphylactoid constituents in Xue-Sai-Tong injection. *Planta Med.* 2013;79(12):1043-50.
  17. Yu L, Peng G, Li C, Jiang B, Xu H, Ding N, Zheng Y, Leng JQ. A rapid and low-cost approach to evaluate the allergenicity of herbal injection using HPLC analysis. *Fitoterapia.* 2013;88:12-8.
  18. Yang W, Zhang W, Xie Y, Han B. Establishment of safety evidence for Xingxue Shuxuening injection. *J Tradit Chin Med.* 2014;34(5):604-8.
  19. Zhang L, Ma L, Feng W, Zhang C, Sheng F, Zhang Y, Xu C, Dong G, Dong X, Xiao X, Yan D. Quality fluctuation detection of an herbal injection based on biological fingerprint combined with chemical fingerprint. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(20):5009-18.
  20. Xie YY, Xiao X, Luo JM, Fu C, Wang QW, Wang YM, Liang QL, Luo GA. Integrating qualitative and quantitative characterization of traditional Chinese medicine injection by high-performance liquid chromatography with diode array detection and tandem mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2014;37(12):1438-47.
  21. Xu Y, Kang T, Dou D, Kuang H. The evaluation and optimization of animal model for anaphylactoid reaction induced by injections. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(4):330-8.
  22. Xu Y, Dou D, Ran X, Liu C, Chen J. Integrative analysis of proteomics and metabolomics of anaphylactoid reaction induced by Xuesaitong injection. *J Chromatogr A.* 2015;1416:103-11.
  23. Wang F, Li C, Zheng Y, Li Y, Peng G. Study on the anaphylactoid of three phenolic acids in Honeysuckle. *J Ethnopharmacol.* 2015;170:1-7.
  24. Hu X, Wen Y, Liu S, Luo J, Tan X, Li Z. Evaluation of the anaphylactoid potential of andrographis paniculata extracts using the popliteal lymph node assay and P815 cell degranulation in vitro. *J Transl Med.* 2015;13:121.
  25. Han S, Lv Y, Xue W, Cao J, Cui R, Zhang T. Screening anaphylactic components of MaiLuoNing injection by using rat basophilic leukemia-2H3 cell membrane chromatography coupled with HPLC-ESI-TOF-MS. *J Sep Sci.* 2016;39(3):466-72.
  26. Li JP, Liu Y, Guo JM, Shang EX, Zhu ZH, Zhu KY, Tang YP, Zhao BC, Tang ZS, Duan JA. A comprehensive strategy to evaluate compatible stability of Chinese medicine injection and infusion solutions based on chemical analysis and bioactivity assay. *Front Pharmacol.* 2017;8:833.
  27. Zuo L, Sun Z, Hu Y, Sun Y, Xue W, Zhou L, Zhang J, Bao X, Zhu Z, Suo G, Zhang X. Rapid determination of 30 bioactive constituents in XueBiJing injection using ultra high performance liquid chromatography-high resolution hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometry coupled with principal component analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;137:220-8.
  28. Wu BL, He WX, Ke M, Shang-Guan XF, He GF, Huang R. A retrospective analysis on 1330 adverse event reports of Qingkailing in China: further perception of its risks and rational use. *Curr Med Sci.* 2018;38(6):1103-8.
  29. Lin Y, Lv Y, Fu J, Jia Q, Han S. A high expression Mas-related G protein coupled receptor X2 cell membrane chromatography coupled with liquid chromatography and mass spectrometry method for screening potential anaphylactoid components in kudiezi injection. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;159:483-9.
  30. Gao X, Qin L, Zhang Z, Zhao H, Zhou W, Xie Z, Yu H, Huang Z. Deciphering biochemical basis of Qingkailing injection-induced anaphylaxis in a rat model by time-dependent metabolomic profiling based on metabolite polarity-oriented analysis. *J Ethnopharmacol.* 2018;225:287-96.
  31. Han S, Lv Y, Kong L, Sun Y, Fu J, Li L, He L. Simultaneous identification of the anaphylactoid components from traditional Chinese medicine injections using rat basophilic leukemia 2H3 and laboratory of aller-



- gic disease 2 dual-mixed/cell membrane chromatography model. *Electrophoresis*. 2018;39(9-10):1181-9.
32. Wang H, Chen M, Li J, Chen N, Chang Y, Dou Z. Quality consistency evaluation of Kudiezi Injection based on multivariate statistical analysis of the multidimensional chromatographic fingerprint. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;177:112868.
  33. Ji K, Chen J, Li M, Liu Z, Xia L, Wang C, Zhan Z, Wu X. Comments on serious anaphylaxis caused by nine Chinese herbal injections used to treat common colds and upper respiratory tract infections. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;55(2):134-8.
  34. Ji KM, Li M, Chen JJ, Zhan ZK, Liu ZG. Anaphylactic shock and lethal anaphylaxis caused by Houttuynia Cordata injection, a herbal treatment in China. *Allergy*. 2009;64(5):816-7.
  35. Li T. Avoiding adverse drug reactions to Chinese medicine injections. *J Evid Based Med*. 2010;3(1):44-9.
  36. Sun Z, Lian F, Zhang J, Sun J, Guo Y, Zhang Y. A literature analysis on 14 cases of allergic shock caused by safflower injection. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;10(6):563-7.
  37. Zhang X, Sang D, Zhang Z, Kong S. Analysis and study on 47 cases of adverse reactions of Chinese medicine injection. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2014;11(2):363-4.
  38. Li H, Deng J, Yue Z, Zhang Y, Sun H. Detecting drug-herbal interaction using a spontaneous reporting system database: an example with benzylpenicillin and qingkailing injection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1139-45.
  39. Guo YJ, Wang DW, Meng L, Wang YQ. Analysis of anaphylactic shock caused by 17 types of traditional Chinese medicine injections used to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:420607.
  40. Jiang N, Yin J, Wen L, Li H. Characteristics of anaphylaxis in 907 Chinese patients referred to a tertiary allergy center: a retrospective study of 1,952 episodes. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):353-61.
  41. Wang T, Ma X, Xing Y, Sun S, Zhang H, Stürmer T, Wang B, Li X, Tang H, Jiao L, Zhai S. Use of epinephrine in patients with drug-induced anaphylaxis: an analysis of the Beijing pharmacovigilance database. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(1):51-60.
  42. Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants RA, Tang H, Zheng H, Zhai S, Wang T. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):145-54.
  43. Zhao Y, Sun S, Li X, Ma X, Tang H, Sun L, Zhai S, Wang T. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1349-58.
  44. Chen S, Kwong JSW, Zheng R, Wang Y, Shang H. Normative application of Xiyanping injection: a systematic review of adverse case reports. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:4013912.
  45. Li X, Thai S, Lu W, Sun S, Tang H, Zhai S, Wang T. Traditional Chinese medicine and drug-induced anaphylaxis: data from the Beijing pharmacovigilance database. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):921-7.
  46. Li H, Deng J, Deng L, Ren X, Xia J. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(7):1002-13.
  47. Wang C, Shi QP, Ding F, Jiang XD, Tang W, Yu ML, Cheng JQ. Reevaluation of the post-marketing safety of Xuebijing injection based on real-world and evidence-based evaluations. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1523-31.
  48. Zheng R, Tao L, Kwong JSW, Zhong C, Li C, Chen S. Risk factors associated with the severity of adverse drug reactions by Xiyanping injection: a propensity score-matched analysis. *J Ethnopharmacol*. 2020;250:112424.
  49. Li H, Wang S, Yue Z, Ren X, Xia J. Traditional Chinese herbal injection: Current status and future perspectives. *Fitoterapia*. 2018;129:249-56.
  50. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis—a statement of the world allergy organization. *World Allergy Organ J*. 2008;1(7 Suppl):S18-26.
  51. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*.

2014;23(3):96-112.

52. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, Han CW, Kim SM, Kim YC, Kim KS, Choi CW, Shin SM, Kim KT, Choi HS, Lee JH, Kim JY, Kang JY, Lee DS, Ahn YC, Son CG. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea.

Arch Toxicol. 2017;91(12):4009-15.

53. Jang S, Kim KH, Sun SH, Go HY, Lee EK, Jang BH, Shin YC, Ko SG. Characteristics of herbal medicine users and adverse events experienced in South Korea: A Survey Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2017;2017:4089019.