ORIGINAL ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2024;35(3):217-229
https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.3.217

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

# 항우울제와 한약제제의 병용투여지침 개발-에스시탈로프람과 보험 4종 한약제제를 중심으로

이도은, 고경진, 김영우*, 김춘옥†, 강형원

원광대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 동국대학교 한의과대학 방제학교실*, 연세대학교 세브란스병원 임상약리학교실†

# A Study on the Development of Guideline for Co-Administration of Four Types of Herbal Medicine and Escitalopram

**Do-Eun Lee, Kyeong Jin Ko, Young-Woo Kim*, Choon Ok Kim†, Hyung Won Kang**

Department of Korean Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University, *Department of Herbal Formula, College of Korean Medicine, Dongguk University, †Department of Clinical Phamacology, Severance Hospital, Yonsei University Health System

**Received:** September 21, 2024
**Revised:** September 23, 2024
**Accepted:** September 25, 2024

**Correspondence to**
Hyung Won Kang
Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksandae-ro, Iksan, Korea.
Tel: +82-63-850-6831
Fax: +82-63-850-7324
E-mail: dskhw@wku.ac.kr

**Acknowledgement**
This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: RS-2020-KH093754).

**Objectives:** To develop guidelines for concomitant use of four herbal medicines (Gamisoyosan, Banhasasim-tang, Ojeoksan, and Bojungikgitang) with escitalopram.
**Methods:** A guideline development team was assembled and relevant prior research was systematically reviewed to gather evidence. The potential for drug interactions was evaluated by analyzing changes in pharmacokinetic parameters. Safety was assessed through the analysis of adverse drug reactions associated with combined use. Recommendations and concomitant administration guidelines were formulated through a consensus process.
**Results:** No significant drug interactions were identified between the four herbal medicines and escitalopram, indicating no need for dosage adjustment of escitalopram. However, it is recommended to monitor potential adverse reactions during concurrent use.
**Conclusions:** This study provides recommendations for combined use of four herbal medicines covered by domestic insurance combined with escitalopram. Further research on interactions between antidepressants and herbal medicine is necessary to refine and enhance concomitant administration guidelines.

**Key Words:** Concomitant administration, Pharmacokinetics, Herb-drug interaction, Antidepressant adverse drug reaction.

Copyright © 2024 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. All rights reserved.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. 서론

정신건강 문제는 현대 사회에서 증가하고 있는 주요 건강 문제 중 하나로, 특히 우울증은 개인의 삶의 질에 중대한 영향을 미치며 전 세계적으로 많은 사람에게 영향을 미치고 있다[1,2]. 우울증은 슬픔과 공허하거나 과민한 기분이 있으며, 신체적・인지적 변화가 동반되어 개인의 기능 수행 능력에 영향을 주는 것이 특징으로, 하루 대부분의 시간에서 우울한 기분, 일상 활동에 대한 흥미 저하, 즐거움의 저하 등을 보인다[3,4]. 한국인의 경우 우울한 기분뿐만 아니라 두통, 가슴 답답함, 복부 불편감, 식은땀, 오한, 상열감, 입 마름 등 신체 증상을 호소하는 빈도가 높은 것으로 보고되어[5] 한의의료기관을 방문하는 경우도 적지 않다[6].

한의학에서는 우울증을 울증(鬱證), 기울(氣鬱), 전증(癲證), 탈영실정(脫營失情), 허로(虛勞), 불면(不眠), 불사식(不思食) 등의 증후로 한약치료, 침치료 등의 치료를 실시하고 있다[7]. 우울증 한의 임상진료지침에 따르면 성인 주요우울장애 환자의 우울증 증상 개선을 위해 한약과 항우울제 복합치료를 고려할 것을 권고하고 있으며 항우울제 부작용을 호소하거나 한약 복용을 선호하는 중등도 이상 우울증 환자에 고려될 수 있다고 하였다[8]. 이처럼 국내 환경에서는 우울증 환자들이 한약제제와 항우울제를 병용할 가능성이 크나 약물상호작용 및 안전성에 대한 구체적인 지침은 부족한 실정이다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)는 우울증 치료에 가장 흔히 사용되는 약물 중 하나로 SSRI에는 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 파록세틴, 시탈로프람 등이 있다[9]. 이 중 에스시탈로프람은 우울증에서 다빈도 처방 중 하나로, 주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애를 적응증으로 하는 약물이다[10]. 국내 2009년~2016년 건강보험 청구자료를 분석한 연구 결과에서 SSRI 약물을 처방받은 환자 29,347,548명 중 13,057,458명이 에스시탈로프람을 처방받아 약 45.5%의 점유율을 보인바 있다[11].

에스시탈로프람은 주로 CYP2C19에 의해 대사되며 CYP3A4 및 CYP2D6 또한 미약하게 대사에 관여할 수 있다[12]. 주요 대사체인 S-desmethyl-citalopram (S-DCT)의 일부분은 CYP2D6에 의해 다시 대사되는 것으로 추정된다[13]. 이에 CYP2C19 저해제 병용 시 에스시탈로프람의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있어 주의해야 한다[14]. 또한, 에스시탈로프람은 CYP2D6의 저해제이므로 CYP2D6 효소에 의해 주로 대사되는 약물을 병용투여하는 경우 주의해야 한다[15]. 병용하는 약물에 따라 위장관 장애, 불안, 불면, 식욕변화 등의 이상반응 등이 발생할 수 있으므로[10] 병용정도가 높은 한약제제와의 안전성 확보를 위한 정보제공이 필요하다.

병용투여지침 대상의 한약제제의 경우, 현 연구진에서 논의 후 선정하였으며 건강보험적용 다빈도 한약제제 중 신경정신질환 치료 적응증이 없는 한약제제 및 처방빈도가 적은 한약제제를 제외하고 이상반응 가능성 및 임상적 활용 등을 고려하여 가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕을 병용투여지침 한약제제로 선정하였다.

따라서 본 연구에서는 정 등[16]의 연구를 기반으로 국내 우울증 치료환경을 고려하여 약물 상호작용 발생 가능성이 있는 보험 한약제제 4종 가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕과 합성의약품인 에스시탈로프람에 대한 병용투여지침을 개발하여 다음과 같이 제시하고자 한다.

## II. 본론

본 연구는 4종 한약제제(가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕)와 에스시탈로프람 각각의 병용투여지침을 개발하는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 본 병용투여지침 개발그룹은 다음과 같은 과정을 거쳐 병용투여지침을 개발하였다(Table 1). 근거 수집 및 평가, 권고안 작성 등의 모든 과정은 한국한의약진흥원의 한약제제-합성의약품 병용투여지침 작성 가이던스[17]를 기준으로 수행되었다.

**Table 1.** Guidelines Development Process

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Composition of the development group | → | Collection, analysis, and evaluation of relevant evidence | → | Drafting recommendations | → | Expert consensus of the development committee |

## 1. 개발 과정

### 1) 개발 그룹 구성

다학제성, 대표성, 지속성, 전문성을 고려하여 개발 그룹을 구성하였으며 근거수집 및 지침 집필, 권고안 작성을 위한 병용투여지침 집필진과 권고안을 합의하기 위한 병용투여지침 개발협의체를 별도로 하였다. 연구에 참여한 모든 연구자는 최종적으로 이 연구에 참여하는 동안 이 연구와 관련되어 이해 상충 관계(COI: Conflict of Interest)가 발생하지 않았다.

### 2) 관련근거 수집

집필진은 지침개발에 필요한 선행연구 수집을 위해 국외 데이터베이스로 PubMED, Ovid-EMBASE, Cochrane Library, AMED, CNKI, 국내 데이터베이스로 OASIS, ScienceON, 동의신경정신과학회지를 통해 '가미소요산(gamisoyosan, jiaweixiaosan, kamishoyo, kamisyoyo)', '반하사심탕(banhasasim, banxiaxiexintang, hangeshashinto)', '오적산(ojeoksan, goshakusan, wujisan)', '보중익기탕(bojungikgitang, bojungikkitang, buzhongtiqitang, hochuekkito)', '에스시탈로프람(escitalopram)', '우울(depress*)' 등을 검색어로 조합하여 최종 검색일 2022년 3월 15일로 근거 수집을 실시하였다. 결과적으로 국내 보험 한약제제와 에스시탈로프람의 약동학적 상호작용 및 안전성 연구가 없어 병용투여지침의 근거가 되는 약물상호작용 임상・비임상 연구를 수행하여 필요한 근거를 직접 생산하였다.

### 3) 근거 분석 및 평가

집필진은 수집된 근거를 종합적으로 분석하여 약동학적 지표변화에 따른 약물상호작용 가능성 평가, 병용 시 약물이상반응 분석을 통한 안전성 평가 등을 수행하였다.

### 4) 권고안 작성

집필진은 평가된 근거를 바탕으로 약물상호작용 가능성 및 약물이상반응 평가 등을 종합한 결과를 지침 사용자들이 파악하기 용이하도록 구체적으로 문장화하여 권고안을 작성하였다.

### 5) 공식적 합의

병용투여지침 개발협의체에서는 근거 분석 및 평가 결과와 이에 기반한 권고안을 델파이 방법을 적용하여 공식적 합의를 도출하였다.

### 6) 병용투여지침 작성

병용투여지침 개발협의체의 공식적 합의 결과에 따라 근거 자료 및 분석 결과, 도출된 권고안 등을 포함한 병용투여지침을 지침 사용자 및 일반인이 이해할 수 있도록 작성하였다.

## 2. 병용투여지침 범위

병용투여지침의 범위는 다음과 같이 대상인구집단, 의료환경, 증재 및 결과로 구분하여 제시하였다(Table 2). 에스시탈로프람에 의해 가미소요산이 받는 약물상호작용은 가미소요산의 약동・약력학 연구가 선행되어 있지 않아 지침 대상 범위로 삼지 않는다. 가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용 시 약동학적 상호작용과 안전성만을 대상으로 하며, 병용에 따른 이익은 지침 대상 범위로 삼지 않는다. 또한 가미소요산의 개별 약리 성분에 의한 약물상호작용 경로 및 기전 정보는 지침의 범위로 삼지 않는다.

가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕의 In vitro CYP450 효소에 대한 유도 작용에 관한 선행 연구가 부족하여 약물상호작용 해석에 한계가 존재하며 향후 가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕과 에스시탈로프람의 영향에 대해 기전・경로를 명확히 하고 약동・약력학적 영향을 밝혀 병용투여 시 약물상호작용에 의한 이익과 위험을 추산할 필요가 있다.

## 3. 근거 평가

병용투여지침 제작에 사용된 핵심 근거는 정 등[16]의 연구로 해당 연구를 기반으로 병용투여지침이 작성되었다(Table 3). 해당 연구는 다음의 고려 항목을 기준으로 평가하였을 때 적절한 것으로 판단하였다.

**Table 2.** Scope of Co-Administration Guidelines

| Division | Scope of co-administration guidelines |
|---|---|
| Target population | - Patients with depression taking Gamisoyosan and escitalopram together<br>- Patients with depression taking Banhasasimtang and escitalopram together<br>- Patients with depression taking Ojeoksan and escitalopram together<br>- Patients with depression taking Bojungikgitang and escitalopram together |
| Medical environment | - Professional health care personnel from Korean medicine hospitals, Korean medicine clinics, hospitals/clinics, pharmacies, and herbal pharmacies who will provide medication guidance on the combination of Gamisoyosan, Banhasasimtang, Ojeoksan, Bojungikgitang, and escitalopram to patients with mental illnesses such as depression |
| Intervention | - Herbal medicine: Gamisoyosan, Banhasasimtang, Ojeoksan, Bojungikgitang<br>- Synthetic drug: Escitalopram |
| Result | - Observe the pharmacokinetic changes of escitalopram due to Gamisoyosan, Banhasasimtang, Ojeoksan, and Bojungikgitang, and evaluate whether there is a need to adjust the dosage and administration due to changes in the blood concentration and exposure of escitalopram<br>- Evaluate whether previously reported adverse reactions of each drug occur when using Gamisoyosan, Banhasasimtang, Ojeoksan, Bojungikgitang and escitalopram in combination, or whether there are any adverse reactions that occur during combined use |

**Table 3.** List of Core Evidence Used to Develop Combination Administration Guidelines

| No | Type classification | Year | Study name | Study purpose |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Prospective clinical study | 2022 | Assessment of Pharmacokinetic Effects of Herbal Medicines on Escitalopram | Independently designed clinical study to evaluate the pharmacokinetic interaction and safety of escitalopram, Gamisoyosan, Banhasasimtang, Ohjeoksan, and Bojungikgitang |

### 1) 결과를 신뢰할 수 있는 숫자의 충분한 대상자를 포함했는가?

- 각 군당 9명씩 등록되었으며 적절한 것으로 판단된다.

- 본 연구의 목적은 건강 성인에서 에스시탈로프람과 한약제제 병용투여 시 각 한약제제가 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 미치는 영향 및 안전성을 탐색적으로 평가하는 것이었다. 이와 같은 탐색적 1상 연구는 FDA 및 식약처 가이던스에서 명시된 바와 같이 연구 목적을 충족하는 한도 내에서 최소 대상자 수로 진행하는 것이 일반적이다[18,19]. 탐색적 약동학 평가연구는 용량군 당 비교적 적은 수의 대상자로 진행되며, 일반적으로 6~12명 정도의 적은 수로 연구를 수행하고 있어 본 연구에서도 각 군당 9명씩 등록하였고 이는 적절한 것으로 판단된다.

### 2) 약물 상호작용(Drug-drug interaction, DDI)을 평가할 수 있도록 약물이 적절한 용량으로 투여되었는가?

- 각 연구용의약품의 투여 용량은 다음과 같으며 적절한 것으로 판단된다.

(1) 에스시탈로프람 10 mg/회(한국룬드백).

(2) 가미소요산연조엑스 1포(12 g), 1일 3회(한풍제약).

(3) 반하사심탕연조엑스 1포(12.3 g), 1일 3회(한풍제약).

(4) 오적산연조엑스 1포(14 g), 1일 3회(한풍제약).

(5) 보중익기탕연조엑스 1포(12 g), 1일 3회(한풍제약).

투여 용량은 연구용의약품의 기허가된 용량을 고려하였다. 에스시탈로프람은 상용량 10 mg 복용이 권고되고 있고, 가미소요산연조엑스, 반하사심탕연조엑스, 오적산연조엑스, 보중익기탕연조엑스의 경우 성인에서 1회 1포, 1일 3회 복용을 권고하고 있다. 따라서 기허가된 용량으로 연구용의약품의 약동학적 특성을 충분히 비교 평가할 수 있으면서 건강한 대상자의 안전성 측면에서도 양호한 용량으로 연구가 진행되었다.

### 3) 약물 특성에 따라 단일/다회 투여가 적절하게 결정되었는가?

- 투여 기간은 적절한 것으로 판단된다.

연구용의약품의 투여 기간은 약동학적 상호작용 연구의 가이던스[18,19]에 따라 설정되었다. 약동학적 상호작용 연구는 항정 상태에서의 평가를 위해 반복 투여하는 것을 권고하

고 있으며, 기질이 시간 의존적 약동학을 나타내지 않는 경우 기질의 단회 투여도 허용하고 있어 본 연구에서도 이에 따라 투여 기간 및 휴약기를 설정하였다.

에스시탈로프람 10~30 mg은 약동학적 선형성을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서, 에스시탈로프람 단독 투여군의 경우, 1회 투여 후 얻어진 자료를 항정 상태 조건으로 외삽하는 것은 타당한 연구 방법이다. 에스시탈로프람과 한약제제 병용투여군의 경우 한약제제에 대한 약동학적 특성이 알려진 바가 없어 반복 투여 기간의 설정에 제한점이 있다. 하지만, 약동학적 상호작용 연구의 주요 기전이 CYP450 효소에 의해 발생한다는 점을 고려하였을 때 CYP450 효소가 유도되는데 걸리는 최소 시간인 7일간 한약제제를 반복 투여하는 것으로 설정한 점은 타당한 것으로 판단되며, 이는 에스시탈로프람의 반감기 27~32 h의 5배에 해당하는 시간으로 에스시탈로프람이 항정상태에 도달하기에도 충분한 시간이다.

휴약기는 각 약물이 체내에서 충분히 소실될 수 있게 약 2주 이상의 시간으로 수행되었다.

### 4) DDI 평가 지표가 잘 드러날 수 있는 투여경로가 선택되었는가?

- 모든 연구용의약품은 경구 투여로 수행되었으며 이는 적절한 것으로 판단된다.

본 연구용의약품은 모두 경구 투여로 사용되고 있는 약물이기 때문에 경구 투여로 진행되었다.

### 5) 연구디자인이 적절한 평행/교차 연구로 설계되었는가?

- 무작위배정, 공개, 단일 순서 교차 설계 디자인으로 진행되었으며 이는 적절한 것으로 판단된다.

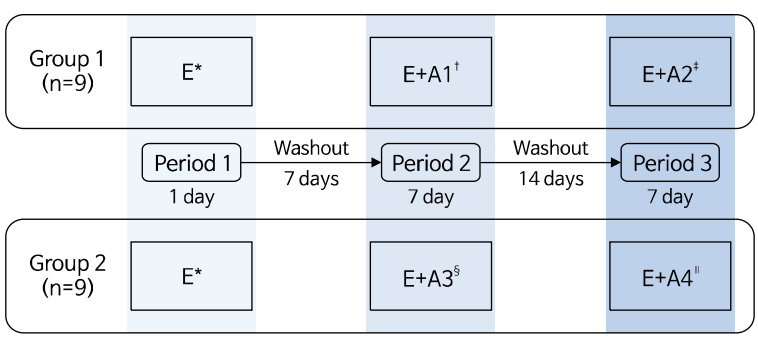
본 연구는 각 한약제제가 에스시탈로프람에 미치는 영향을 살펴보기 위해 무작위배정, 공개, 단일 순서 교차 설계 연구로 진행되었다. 약물 상호작용 연구의 가이던스에는 개체 간 변동성을 줄이기 위해 병렬보다 교차 설계연구를 권장하고 있으며, 본 연구에서도 단일 순서 교차 설계로 수행되었다(Fig. 1): E 단독 투여 다음에 E+A (고정 순서).

교차 설계 시 충분한 휴약기를 두도록 하고 있으며, 본 연구에서는 각 약물이 체내에서 충분히 소실될 수 있게 약 2주 이상의 시간을 휴약기로 설정하였다. 따라서, 본 연구 디자인은 대상자 자신이 대조군이 되어 개체 간 변동을 줄일 수 있어 적은 수의 대상자로 약동학적 특성을 판단하는데 적절하고, 무작위배정을 통해 편향을 줄일 수 있으며, 각 약물이 체내에서 충분히 소실될 수 있게 휴약기를 설정하였으므로 적절한 연구 디자인이라 판단하였다.

### 6) 약물 특성을 반영하여 약물 투여 간격과 시기가 적절하게 결정되었는가?

- 투여 간격과 시기는 적절한 것으로 판단된다.

1) 에스시탈로프람 10 mg/회, 공복 시 1회(오전 동일한 시간).




*E, 10 mg tablet of escitalopram orally once in fasting;
†E+A1, 10 mg tablet of escitalopram orally once daily with Gamisoyosan, one packet thrice a day for 7 d;
‡E+A2, 10 mg tablet of escitalopram orally once daily with Banhasasimtang, one packet thrice a day for 7 d;
§E+A3, 10 mg tablet of escitalopram orally once daily with Ojeoksan, one packet thrice a day for 7 d;
‖E+A4, 10 mg tablet of escitalopram orally once daily with Bojungikgitang, one packet thrice a day for 7 d

Fig. 1. Core evidence study design.

2) 가미소요산연조엑스 1포(12 g)씩, 1일 3회(오전 투여 후 6~8시간 간격).

3) 반하사심탕연조엑스 1포(12.3 g)씩, 1일 3회(오전 투여 후 6~8시간 간격).

4) 오적산연조엑스 1포(14 g)씩, 1일 3회(오전 투여 후 6~8시간 간격).

5) 보중익기탕연조엑스 1포(12 g)씩, 1일 3회(오전 투여 후 6~8시간 간격).

에스시탈로프람은 하루에 1번 복용하는 것으로 시판되고 있고, 각 한약제제는 1회 1포씩, 1일 3회 복용하는 것으로 권고되고 있다. 이에 따라 본 연구에서도 에스시탈로프람은 오전 일정한 시각에 1회 복용하는 것으로 수행되었고, 각 한약제제는 1일 3회 복용하는 용법에 따라 6~8시간 간격으로 대상자에게 투여되었다.

에스시탈로프람과 한약제제를 병용투여할 경우, 오전 투약 시 대상자는 약 10시간 이상 공복을 유지한 상태에서 두 가지 약물을 동시에 복용했으며 이후 6~8시간 간격으로 배정된 한약제제를 각 1포씩 복용하였다. 한약제제 복용 시 점심과 저녁 식사와의 간격은 위 배출 시간을 고려하여 식전 또는 식후 최소 2시간 이상을 유지할 수 있도록 하였다. 이와 같은 투여 방법을 준수하기 위해 대상자의 약물 복용은 모두 입원 상태에서 진행되었으며, 각 약물의 투여는 지정된 연구 담당자가 수행하였다.

연구용의약품이 충분히 체내에 흡수될 수 있으면서 적절한 약동학적 평가를 수행할 수 있도록 일정한 간격으로 투여되었을 뿐만 아니라 복약 순응도 및 투여 시각을 정확하게 진행되기 위해 투약 기간이 모두 입원으로 진행되었다는 점에서 적절한 것으로 판단하였다.

### 7) DDI에 영향을 주는 교란요인이 통제되었는가?

- 적절히 통제된 것으로 판단된다.

본 연구에서는 연령, 성별, 체중, 질병 상태를 통제하기 위해 만 19세 이상, 55세 이하인 건강한 남성을 대상으로 하였으며 체질량지수 18.5~27.0 $kg/m^2$로 제한하였다.

이와 더불어 병용 약물에 대한 요인을 통제하기 위해 다음과 같은 제외기준을 적용하였다: 연구용의약품 첫 투여일 전 14일 이내에 전문의약품이나 한약제제를 투여하였거나 7일 이내에 건강식품, 비타민 제제를 포함한 일반의약품을 투여한 경우, 연구용의약품 첫 투여일 전 30일 이내에 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물을 복용한 경우. 또한, 연구 수행 중 약동학적 특성 평가에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 사전에 방지하기 위해 연구용의약품 투여 동안 모두 입원 상태로 연구를 수행했으며, 입원 기간 연구자들은 모든 대상자에게 격렬한 운동을 제한하였고, 제공되는 식사/간식 외의 음식, 흡연, 음주 및 음료 등을 제한하였다.

### 8) 약동학 평가 지표의 결과 산출을 위해 적절한 채혈 샘플링이 이루어졌는가?

- 약동학 평가를 위한 채혈은 다음과 같이 수행되었으며 적절한 것으로 판단된다.

(1) 에스시탈로프람 단독 투여

투여 전(0 h)과 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96 h.

(2) 에스시탈로프람과 한약제제 병용투여

1일: 투여 전(0 h)과 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 h.

5~6일: 투여 전(pre-dose).

7일: 투여 전(0 h)과 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96 h.

기존의 연구 자료 및 문헌[20]을 근거로 할 때 에스시탈로프람의 반감기는 27~32 h, 최대농도 도달시간은 약 5 h으로 나타났다. 이를 바탕으로 에스시탈로프람에 대한 약동학 평가를 위한 채혈 시점을 상기와 같이 설정하였다. 약동학적 상호작용 연구에 대한 가이던스에 따라 반복 투여 시 최대 혈중 농도(Maximum serum Concentration, $C_{max}$)와 농도-시간 곡선 아래 면적(Area Under the Concentration-time curve, $AUC_{tau}$)을 구하기에 적절한 것으로 판단된다.

### 9) 안전성과 유효성 평가를 반영하는 약력학 평가 지표가 선정되었는가?

- 안전성 평가 지표는 '자・타각 증상 등 이상반응', '신체검사', '활력징후(혈압, 맥박수, 체온)', '임상실험실 검사(혈액학 검사, 일반화학검사, 요검사)', '12-lead 심전도'로 설정하였으며 적절한 것으로 판단된다.

건강 성인을 대상으로 연구가 진행되었으므로 우울 증상 조절에 대한 약력학 평가 지표는 고려되지 않았다.

## 4. 약물상호작용 정도 평가

### 1) 가미소요산과 에스시탈로프람 병용 임상 연구에서의 약동학적 변화의 평가

2022년도 건강한 성인 9명을 대상으로 가미소요산과 에스시탈로프람 병용 시 약동학적 변화 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$를 사용하여 평가한 결과, $C_{max,ss}$는 14.5% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 7.5% 증가하였다[16]. 따라서, 전체 대상자에서 약물상호작용 정도를 평가하는 AUC의 변화 기준에서 25% 미만에 해당하므로 DDI 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당한다.

9명 모두 CYP3A4와 CYP2D6는 신속 대사형(EM, Extensive Metabolizer)에 해당하였고, CYP2C19는 신속 대사형(EM) 4명, 중간 대사형(IM, Intermediate Metabolizer) 4명, 느린 대사형(PM, Poor Metabolizer) 1명으로 분류되었다. CYP2C19 신속 대사형(EM) 4명은 $C_{max,ss}$가 5.7% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$가 2.5% 증가하였다. CYP2C19 중간 대사형(IM) 4명은 $C_{max,ss}$가 20.1% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$가 9.8% 증가하였다. CYP2C19 느린 대사형(PM) 1명은 $C_{max,ss}$가 30.3% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$가 19.6% 증가한 것으로 나타났다(Table 4)[16].

본 연구는 가미소요산이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 미치는 영향을 살펴보는 것으로 에스시탈로프람 단독 또는 한약제제와의 병용투여 시를 비교하는 것이 본 연구의 타당한 분석 방법이다. 전체 대상자를 평균적으로 고려했을 때 항정상태에서의 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$는 병용투여 시 모두 1.25배 미만으로 관찰되었다. 이에 따라 가미소요산이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 영향을 주지 않는 것으로 판단하였다. 다만, 에스시탈로프람의 주요 대사경로인 CYP2C19 polymorphism에 따라 이의 결과가 다르게 나타나는지 탐색적으로 살펴보기 위해 CYP2C19 polymorphism에 따른 하위 분석을 시행하였으며 CYP2C19 polymorphism에 따른 결과는 탐색적 목적으로 살펴본 것이므로 관찰된 현상만을 기술하여 추가 정보를 제공하는 것으로 작성하였다. 이에 약물상호작용 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당하는 것으로 종합 결론하였다.

### 2) 반하사심탕과 에스시탈로프람 병용 임상 연구에서의 약동학적 변화의 평가

2022년도 건강한 성인 7명을 대상으로 반하사심탕과 에스시탈로프람 병용 시 약동학적 변화 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$를 사용하여 평가한 결과, $C_{max,ss}$와 $AUC_{tau,ss}$는 각각 4.7% 증가하였다[16]. 따라서, 전체 대상자에서 약물상호작용 정도를 평가하는 AUC의 변화 기준에서 25% 미만에 해당하므로 DDI 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당한다. 9명 모두 CYP3A4와 CYP2D6는 신속 대사형(EM, Extensive Metabolizer)에 해당하였고, CYP2C19는 신속 대사형(EM) 4명, 중간 대사형(IM, Intermediate Metabolizer) 2명, 느린 대사형(PM, Poor Metabolizer) 1명으로 분류되었다. CYP2C19 신속 대사형(EM) 4명의 $C_{max,ss}$와 $AUC_{tau,ss}$는 유사하게 나타

**Table 4.** Pharmacokinetic Changes Following the Combined Administration of Escitalopram and Gamisoyosan

| Category | Result |
|---|---|
| Changes in healthy adults following the combined administration of escitalopram and Gamisoyosan (n=9) | 1) $C_{max,ss}$*: 14.5% increase<br>• GMR† (90% CI‡): 1.1454 (0.9201, 1.4258)<br>2) $AUC_{tau,ss}$§: 7.5% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0749 (0.8084, 1.4291) |
| Changes in CYP2C19 extensive metabolizer (EM) Following the combined administration of Escitalopram and Gamisoyosan (n=4) | 1) $C_{max,ss}$: 5.7% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0574 (0.7600, 1.4712)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 2.5% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0248 (0.6766, 1.5522) |
| Changes in CYP2C19 intermediate metabolizer (IM) Following the combined administration of Escitalopram and Gamisoyosan (n=4) | 1) $C_{max,ss}$: 20.1% increase<br>• GMR (90% CI): 1.2013 (0.9634, 1.4980)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 9.8% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0976 (0.8441, 1.4273) |
| Changes in CYP2C19 poor metabolizer (PM) Following the combined administration of Escitalopram and Gamisoyosan (n=1) | 1) $C_{max,ss}$: 30.3% increase<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 19.6% increase |

*$C_{max,ss}$: maximum plasma concentration at steady state, †GMR: geometric mean ratio, ‡CI: confidence interval, §$AUC_{tau,ss}$: area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state.

났다. CYP2C19 중간 대사형(IM) 4명은 $C_{max,ss}$가 4.1% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$가 10.1% 증가하였다. CYP2C19 느린 대사자(PM) 1명은 $C_{max,ss}$가 28.9% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$가 30.9% 증가하였다(Table 5)[16].

본 연구는 반하사심탕이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 미치는 영향을 살펴보는 것으로 에스시탈로프람 단독 또는 한약제제와의 병용투여 시를 비교하는 것이 본 연구의 타당한 분석 방법이다. 전체 대상자를 평균적으로 고려했을 때 항정상태에서의 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$는 병용투여 시 모두 1.25배 미만으로 관찰되었다. 이에 따라 반하사심탕이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 영향을 주지 않는 것으로 판단하였다. 다만, 에스시탈로프람의 주요 대사경로인 CYP2C19 polymorphism에 따라 이의 결과가 다르게 나타나는지 탐색적으로 살펴보기 위해 CYP2C19 polymorphism에 따른 하위 분석을 시행하였으며 CYP2C19 polymorphism에 따른 결과는 탐색적 목적으로 살펴본 것이므로 관찰된 현상만을 기술하여 추가 정보를 제공하는 것으로 작성하였다. 이에 약물상호작용 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당하는 것으로 종합 결론하였다.

### 3) 오적산과 에스시탈로프람 병용 임상 연구에서의 약동학적 변화의 평가

2022년도 건강한 성인 9명을 대상으로 오적산과 에스시탈로프람 병용 시 약동학적 변화 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$를 사용하여 평가한 결과, $C_{max,ss}$는 12.0% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 12.7% 증가하였다[16]. 따라서, 전체 대상자에서 약물상호작용 정도를 평가하는 AUC의 변화 기준에서 25% 미만에 해당하므로 DDI 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당한다. 9명 모두 CYP3A4와 CYP2D6는 신속 대사형(EM, Extensive Metabolizer)에 해당하였고, CYP2C19는 신속 대사형(EM) 5명, 중간 대사형(IM, Intermediate Metabolizer) 4명으로 분류되었다. CYP2C19 신속 대사형(EM) 5명은 $C_{max,ss}$는 4.8% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 5.8% 증가하였다. CYP2C19 중간 대사형(IM) 4명은 $C_{max,ss}$와 $AUC_{tau,ss}$가 각각 21.9% 증가하였다(Table 6)[16].

본 연구는 오적산이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 미치는 영향을 살펴보는 것으로 에스시탈로프람 단독 또는 한약제제와의 병용투여 시를 비교하는 것이 본 연구의 타당한 분석 방법이다. 전체 대상자를 평균적으로 고려했을 때 항정상태에서의 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$는 병용투여 시 모두 1.25배 미만으로 관찰되었다. 이에 따라 오적산이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 영향을 주지 않는 것으로 판단하였다. 다만, 에스시탈로프람의 주요 대사경로인 CYP2C19 polymorphism에 따라 이의 결과가 다르게 나타나는지 탐색적으로 살펴보기 위해 CYP2C19 polymorphism에 따른 하위 분석을 시행하였으며 CYP2C19 polymorphism에 따른 결과는 탐색적 목적으로 살펴본 것이므로 관찰된 현상만을 기술하여 추가 정보를 제공하는 것으로 작성하였다. 이에 약물상호작용 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당하는 것으로 종합 결론하였다.

**Table 5.** Pharmacokinetic Changes Following the Combined Administration of Escitalopram and Banhasasimtang

| Category | Result |
|---|---|
| Changes in healthy adults following the combined administration of escitalopram and Banhasasimtang (n=7) | 1) $C_{max,ss}$: 4.7% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0470 (0.7779, 1.4092)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 4.7% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0465 (0.7035, 1.5568) |
| Changes in CYP2C19 extensive metabolizer (EM) Following the combined administration of Escitalopram and Banhasasimtang (n=4) | 1) $C_{max,ss}$: similar<br>• GMR (90% CI): 0.9966 (0.6958, 1.4276)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: similar<br>• GMR (90% CI): 0.9648 (0.6256, 1.4880) |
| Changes in CYP2C19 intermediate metabolizer (IM) Following the combined administration of Escitalopram and Banhasasimtang (n=2) | 1) $C_{max,ss}$: 4.1% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0413 (0.6321, 1.7153)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 10.1% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1007 (0.6499, 1.8641) |
| Changes in CYP2C19 poor metabolizer (PM) Following the combined administration of Escitalopram and Banhasasimtang (n=1) | 1) $C_{max,ss}$: 28.9% increase<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 30.9% increase |

**Table 6.** Pharmacokinetic Changes Following the Combined Administration of Escitalopram and Ojeoksan

| Category | Result |
|---|---|
| Changes in healthy adults following the combined administration of escitalopram and Ojeoksan (n=9) | 1) $C_{max,ss}$: 12.0% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1204 (0.8744, 1.4357)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 12.7% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1267 (0.8466, 1.4996) |
| Changes in CYP2C19 extensive metabolizer (EM) Following the combined administration of Escitalopram and Ojeoksan (n=5) | 1) $C_{max,ss}$: 4.8% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0476 (0.7043, 1.5583)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 5.8% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0579 (0.6698, 1.6708) |
| Changes in CYP2C19 intermediate metabolizer (IM) Following the combined administration of Escitalopram and Ojeoksan (n=4) | 1) $C_{max,ss}$: 21.9% increase<br>• GMR (90% CI): 1.2185 (0.8163, 1.8190)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 21.9% increase<br>• GMR (90% CI): 1.2192 (0.7626, 1.9490) |

**Table 7.** Pharmacokinetic Changes Following the Combined Administration of Escitalopram and Bojungikgitang

| Category | Result |
|---|---|
| Changes in healthy adults following the combined administration of escitalopram and Bojungikgitang (n=9) | 1) $C_{max,ss}$: 12.6% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1264 (0.8594, 1.4762)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 14.0% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1400 (0.8515, 1.5261) |
| Changes in CYP2C19 extensive metabolizer (EM) Following the combined administration of Escitalopram and Bojungikgitang (n=5) | 1) $C_{max,ss}$: 7.2% increase<br>• GMR (90% CI): 1.0719 (0.6959, 1.6513)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 11.2% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1118 (0.6971, 1.7731) |
| Changes in CYP2C19 intermediate metabolizer (IM) Following the combined administration of Escitalopram and Bojungikgitang (n=4) | 1) $C_{max,ss}$: 19.8% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1983 (0.7699, 1.8651)<br>2) $AUC_{tau,ss}$: 17.6% increase<br>• GMR (90% CI): 1.1762 (0.7260, 1.9055) |

### 4) 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용 임상연구에서의 약동학적 변화의 평가

2022년도 건강한 성인 9명을 대상으로 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용 시 약동학적 변화 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$를 사용하여 평가한 결과, $C_{max,ss}$는 12.6% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 14.0% 증가하였다[16]. 따라서, 전체 대상자에서 약물상호작용 정도를 평가하는 AUC의 변화 기준에서 25% 미만에 해당하므로 DDI 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당한다. 9명 모두 CYP3A4와 CYP2D6는 신속 대사형(EM, Extensive Metabolizer)에 해당하였고, CYP2C19는 신속 대사형(EM) 5명, 중간 대사형(IM, Intermediate Metabolizer) 4명으로 분류되었다. CYP2C19 신속 대사형(EM) 5명은 $C_{max,ss}$는 7.2% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 11.2% 증가하였다. CYP2C19 중간 대사형(IM) 4명은 $C_{max,ss}$는 19.8% 증가하였으며, $AUC_{tau,ss}$는 17.6% 증가하였다(Table 7)[16].

본 연구는 보중익기탕이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 미치는 영향을 살펴보는 것으로 에스시탈로프람 단독 또는 한약제제와의 병용투여 시를 비교하는 것이 본 연구의 타당한 분석 방법이다. 전체 대상자를 평균적으로 고려했을 때 항정상태에서의 $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,ss}$는 병용투여 시 모두 1.25배 미만으로 관찰되었다. 이에 따라 보중익기탕이 에스시탈로프람의 약동학적 특성에 영향을 주지 않는 것으로 판단하였다. 다만, 에스시탈로프람의 주요 대사경로인 CYP2C19 polymorphism에 따라 이의 결과가 다르게 나타나는지 탐색적으로 살펴보기 위해 CYP2C19 polymorphism에 따른 하위 분석을 시행하였으며 CYP2C19 polymorphism에 따른 결과는 탐색적 목적으로 살펴본 것이므로 관찰된 현상만을 기술하여 추가 정보를 제공하는 것으로 작성하였다. 이에 약물상호작용 정도는 [유의한 DDI 없음]에 해당하는 것으로 종합 결론하였다.

## 5. 약물이상반응 평가

### 1) 가미소요산-에스시탈로프람 병용 시 보고된 약물이상반응

이상반응의 종류는 ALT 증가 1건으로[16] 이후 특별한 처치 없이 증상 호전되었음을 확인하였으며 해당 약물이상반응의 증증도는 LDS 스케일 평가상 1점으로 '경증(mild)' 범주에 해당하였다. Korean Algorithm for ADR Causality Assessment (Version 2.0)를 활용한 약물이상반응 인과관계 평가에서 총 4점으로 이상반응 발생시 인과관계의 정도는 '가능함(possible)'에 해당하였다.

기존 연구에서는[16] 간 기능 이상과 함께 경증의 설사가 동반되었기 때문에 중등증으로 평가하였으나 간 기능 이상은 병용투여 직후 평가한 검사에서 관찰되었고 설사는 약물의 2주 휴약기 후 발생한 점을 고려했을 때 연구용의약품이 아닌 생활의 변화 등 다른 원인으로 발생했을 가능성이 크다. 즉, '설사'는 연구용의약품과 관련성이 없는 것으로 판단되며, 간 기능 이상의 중증도도 중등증이 아닌 경증으로 하향 조절하는 것이 적절한 것으로 사료된다.

또한 가미소요산과 에스시탈로프람 병용투여 후 시행한 검사 결과에서 AST는 증가하는 경향을 보였으나 정상 범위 이내에 포함되었고, ALT도 정상 범위 상한치에 비해 1.1배 미만(3 IU/mL)으로 증가하였다(49 IU/L). 이와 함께, 피로감, 식욕감퇴, 구역 등 간질환 시 발생하는 다른 동반 증상이 없었다. 따라서, 연구자가 보고한 간염은 'ALT 증가'로 이상반응명을 수정하고, 중증도도 경증으로 조정하는 것이 적절하다.

해당 연구는 9명의 적은 대상자 수로 안전성을 평가했기 때문에 일반화시키기는 어려우나, 병용투여 시 관찰된 'ALT 증가'는 에스시탈로프람 단독[20] 및 가미소요산 단독[21] 또는 에스시탈로프람 및 가미소요산 병용투여로 인해 발생했을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 에스시탈로프람, 가미소요산 투여 시 드물게 경도의 간 수치 증가 소견이 발생할 가능성을 고려할 필요가 있다.

종합적으로 안전성 평가 결과, 에스시탈로프람 단독 투여군과 가미소요산의 병용투여 시 발생한 이상반응 대상자 수는 유의한 차이가 없었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 발생한 약물 이상반응은 경증으로 합병증 및 후유증 없이 회복되거나 해결되었기에 가미소요산과 에스시탈로프람 병용투여 시의 안전성은 비교적 양호한 것으로 사료된다.

### 2) 반하사심탕-에스시탈로프람 병용 시 보고된 약물이상반응

이상반응의 종류는 설사 1건[16]으로 이후 회복되었으며 해당 약물이상반응의 증증도는 LDS 스케일 평가상 1점으로 '경증(mild)' 범주에 해당하였다. Korean Algorithm for ADR Causality Assessment (Version 2.0)를 활용한 약물이상반응 인과관계 평가에서 총 2점으로 이상반응 발생시 인과관계의 정도는 '가능함(possible)'에 해당하였다.

이상반응 발생과 관련된 경로(기전)의 추정으로 에스시탈로프람 허가사항에 흔한 이상반응(≥1/100에서 1/10)으로 설사에 관한 내용이 기술된바 있고[20] 반하사심탕에 대한 무작위배정 임상 연구에서 가벼운 이상반응으로 1건의 설사를 보고한바 있어[22] 두 약물의 단독 또는 병용 투여로 인해 발생했을 가능성이 있다. 안전성 평가 결과, 에스시탈로프람 단독 투여군과 반하사심탕의 병용투여 시 발생한 이상반응 대상자 수는 유의한 차이가 없었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 발생한 약물 이상반응은 경증으로 합병증 및 후유증 없이 회복되었기에 반하사심탕과 에스시탈로프람 병용투여 시의 안전성은 비교적 양호한 것으로 사료된다.

### 3) 오적산-에스시탈로프람 병용 시 보고된 약물이상반응

이상반응의 종류는 피부이상반응 2건, 결막염 1건, 두통 1건, 구역감 3건, 어지러움 1건으로[16] 모든 이상반응은 이후 회복되었으며 해당 약물이상반응의 증증도는 LDS 스케일 평가상 4점으로 '경증(mild)' 범주에 해당하였다. Korean Algorithm for ADR Causality Assessment (Version 2.0)를 활용한 약물이상반응 인과관계 평가에서 총 9점으로 이상반응 발생시 인과관계의 정도는 '상당히 확실함(probable)'에 해당하였다.

(1) 각 이상반응에 대한 평가

① 피부이상반응(2건)/② 결막염(1건)

- 피부이상반응 및 결막염은 동일한 대상자에게 발생하여 함께 평가하였다. 해당 대상자는 보중익기탕 반복 병용투여 시에는 해당 증상이 없었으나 오적산과의 반복 병용투여 시 상기 이상반응이 완화 및 재발을 반복하였다. 이를 고려했을 때 본 대상자에서 발생한 피부이상반응 및 결막염

은 오적산 단독[23] 또는 병용으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

- 피부이상반응이 발생한 다른 1명의 대상자는 에스시탈로프람과 보중익기탕 반복 병용 투여 시에도 동일 이상반응이 발생하였다. 이를 고려했을 때 본 대상자에서 발생한 피부이상반응은 한약제제 보다는 에스시탈로프람에 의해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

③ 두통(1건)

- 에스시탈로프람 복용 시 매우 흔히 발생하는 이상반응으로[20] 오적산과의 병용 투여보다는 에스시탈로프람 단독으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

④ 구역감(3건)

- 에스시탈로프람[20]과 오적산의 허가사항[23]에서도 기술된 것으로 미루어 두 약물의 단독 또는 병용 투여로 인해 발생했을 가능성이 크다.

⑤ 어지러움(1건)

- 에스시탈로프람 복용 시 흔히 발생하는 이상반응으로[20] 오적산과의 병용 투여 보다는 에스시탈로프람 단독으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

종합적으로 안전성 평가 결과, 에스시탈로프람 단독 투여군과 오적산의 병용 투여 시 발생한 이상반응 대상자 수는 유의한 차이가 없었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 발생한 약물 이상반응은 경증~중등증으로 합병증 및 후유증 없이 회복되었기에 오적산과 에스시탈로프람 병용 투여 시의 안전성은 비교적 양호한 것으로 사료된다. 그러나 에스시탈로프람 또는 오적산 단독 및 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(발진 등의 피부이상반응, 결막염, 두통, 구역감, 어지러움 등)을 모니터링하며 사용한다.

### 4) 보중익기탕-에스시탈로프람 병용 시 보고된 약물이상반응

이상반응의 종류는 피부이상반응 2건, 두통 1건, 구역감 1건, AST/ALT 증가[16]로 모든 이상반응은 이후 회복되었으며 해당 약물이상반응의 증증도는 LDS 스케일 평가상 4점으로 '경증(mild)' 범주에 해당하였다. Korean Algorithm for ADR Causality Assessment (Version 2.0)를 활용한 약물이상반응 인과관계 평가에서 총 9점으로 이상반응 발생 시 인과관계의 정도는 '상당히 확실함(probable)'에 해당하였다.

(1) 각 이상반응에 대한 평가

① 피부이상반응(2건)

- 해당 대상자는 에스시탈로프람과 오적산 반복 병용 투여 시에도 동일 이상반응이 발생함. 이를 고려했을 때 본 대상자에서 발생한 피부이상반응은 한약제제 보다는 에스시탈로프람에 의해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

- 피부이상반응이 발생한 다른 1명의 대상자는 오적산과 반복 병용 투여 시 해당 증상이 없었으나 보중익기탕과의 병용 투여 시 상기 이상반응이 발생하였다. 이를 고려했을 때 본 대상자에서 발생한 피부이상반응은 보중익기탕 단독[24] 또는 병용으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

② 두통(1건)

- 에스시탈로프람 복용 시 매우 흔히 발생하는 이상반응으로[20] 보중익기탕과의 병용 투여보다는 에스시탈로프람 단독으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

③ 구역감(1건)

- 에스시탈로프람[20]과 보중익기탕의 허가사항[24]에서도 기술된 것으로 미루어 두 약물의 단독 또는 병용 투여로 인해 발생했을 가능성이 크다.

④ AST/ALT 증가(1건)

- 해당 대상자 7일간 에스시탈로프람과 보중익기탕을 병용 투여하고 다음날 퇴원할 때 시행한 검사에서는 AST/ALT가 선별검사 때와 유사한 수준으로 정상이었다. 그러나 마지막 투약 후 11일이 지난 추적 방문 때 시행한 검사 결과에서 AST, ALT 수치가 각각 정상 상한치의 1.4배, 1.8배 증가하였다. 연구용의약품 및 피부이상반응 치료제(국소 도포제) 외 다른 약물을 병용 투여한 적은 없었으며, 간 기능 이상을 유발할 다른 원인이 명확하지 않아 본 이상반응은 약물과의 연관성을 배제할 수 없다. 에스시탈로프람과 오적산 병용 투여 시에는 이와 같은 소견이 관찰되지 않았으나 보중익기탕과 병용 투여 시 발생한 점을 미루어 판단했을 때 본 이상반응은 보중익기탕 단독 또는 병용으로 인해 발생했을 가능성이 큰 것으로 판단된다.

종합적으로 안전성 평가 결과, 에스시탈로프람 단독 투여군과 보중익기탕의 병용 투여 시 발생한 이상반응 대상자 수는 유의한 차이가 없었으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 발생한 약물 이상반응은 경증~중등증으로 합병증 및 후유증 없이 회복되었기에 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용 투여 시의 안전성은 비교적 양호한 것으로 사료된

다. 그러나 에스시탈로프람 또는 보중익기탕 단독 및 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(발진 등의 피부이상반응, 두통, 구역감, AST/ALT 증가 등)을 모니터링하며 사용한다.

## III. 결론

국내 보험 4종 한약제제 가미소요산, 반하사심탕, 오적산, 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용투여지침 권고안은 다음과 같다.

### 1. 가미소요산

- 가미소요산은 에스시탈로프람과 병용 시 유의한 약물상호작용은 없으므로 에스시탈로프람의 용법과 용량 조절은 필요하지 않다.

- 가미소요산과 에스시탈로프람과 병용 시 비교적 양호한 안전성을 보였으나 가미소요산 또는 에스시탈로프람 단독 및 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(경도의 ALT 상승 등)을 모니터링하며 사용한다.

### 2. 반하사심탕

- 반하사심탕은 에스시탈로프람과 병용 시 유의한 약물상호작용은 없으므로 에스시탈로프람의 용법과 용량 조절은 필요하지 않다.

- 반하사심탕과 에스시탈로프람 병용 시 비교적 양호한 안전성을 보였으나 반하사심탕과 에스시탈로프람 단독 또는 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(설사 등)을 모니터링하며 사용한다.

### 3. 오적산

- 오적산은 에스시탈로프람과 병용 시 유의한 약물상호작용은 없으므로 에스시탈로프람의 용법과 용량 조절은 필요하지 않다.

- 오적산과 에스시탈로프람과 병용 시 비교적 양호한 안전성을 보였으나 오적산 또는 에스시탈로프람 단독 및 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(발진 등의 피부이상반응, 결막염, 두통, 구역감, 어지러움 등)을 모니터링하며 사용한다.

### 4. 보중익기탕

- 보중익기탕은 에스시탈로프람과 병용 시 유의한 약물상호작용은 없으므로 에스시탈로프람의 용법과 용량 조절은 필요하지 않다.

- 보중익기탕과 에스시탈로프람 병용 시 비교적 양호한 안전성을 보였으나 보중익기탕 또는 에스시탈로프람 단독 및 병용 시 발생할 수 있는 각 약물의 이상반응(발진 등의 피부이상반응, 두통, 구역감, AST/ALT 증가 등)을 모니터링하며 사용한다.

상기 권고안은 국내외 데이터베이스에서 한약제제 및 합성의약품 목록을 기준으로 약물 상호작용 관련 근거를 수집하고 건강인을 대상으로 한 약동학 임상시험을 토대로 집필하였으며 평가 기준에 따라 개발위원회의 합의를 통해 권고안을 최종 산출하였다.

본 연구에서는 국내 보험 4종 한약제제와 에스시탈로프람 병용투여지침을 제시하였다. 이는 항우울제와 한약제제를 병용하는 국내 우울증 환자에게 정확한 정보를 제공해주고 의료인의 의사결정을 지원할 수 있으며 환자의 건강을 증진하는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

현재까지 항우울제와 보험 한약제제 간 약물상호작용에 관한 연구가 부족하여 본 지침에는 약력학적 연구를 수록하지 못하였다는 제한점이 존재한다. 추후 추가적으로 근거가 되는 약물상호작용 임상・비임상 연구를 수행하여 보완할 필요가 있다. 또한 보험 한약제제 외에도 다용되는 비보험 한약제제 및 탕전방식의 한약과의 약물상호작용 연구개발이 진행되어 실제 임상 현장에 도움이 되는 지침이 지속해서 개발되기를 기대한다.

## REFERENCES

1. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023.
2. Mathers CD, Loncar D, Samet J. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):e442. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442
3. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. Psychiatr Clin North Am. 2004;27(1):19-36, vii-viii. doi:10.1016/S0193-953X(03)00106-0
4. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major de-

pressive disorder. Curr Opin Psychiatry. 2018;31:26-31. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378
5. Choi MK, Kim KI. Symptoms of depression in Koreans and Japanese: A cross-cultural study. Mental Health Research. 1996;15:104-14.
6. The Society of Korean Medicine Neuropsychiatry. Clinical practive guideline of Korean Medicine, Depression. Seoul: National Institute for Korean Medicine Development; 2024. 35 p. Report No.: 11-B554036-000055-01.
7. The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Korean Medical Schools in Nation. The Neuropsychiatry of Oriental medicine. Third edition. Seoul: Jipmoon-Dang. 2016;249-476.
8. The Society of Korean Medicine Neuropsychiatry. Clinical Practive Guideline of Korean Medicine, Depression. Seoul: National Institute for Korean Medicine Development; 2024. 162-74 p. Report No.: 11-B554036-000055-01.
9. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. Neurol Int. 2021;13(3):387-401. https://doi.org/10.3390/neurolint13030038
10. Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. Drug Safety [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://nedrug.mfds.go.kr/index
11. Kim ST. HIRA big data Brief Volume 2, Issue 1. Gangwon: Health Insurance Review & Assessment Service. 2018: 41-8.
12. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. Drug Metab Dispos. 2001;29(8):1102-9.
13. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Brosen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:626-33. https://doi.org/10.1038/clpt.2009.154
14. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, et al. Impact of CYP2C19 phenotypes on escitalopram metabolism and an evaluation of pupillometry as a serotonergic biomarker. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(9):887-94. https://doi.org/10.1007/s00228-009-0657-0
15. Pharmacy Information Center [Internet]. c2000. Lexapro Tab. 5 mg drug information [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11AOOOOO5475
16. Jung YS, Jin BH, Choi JE, Park MS, Kim YW, Kang HW, Cho S, Kim CO. Assessment of Pharmacokinetic Effects of Herbal Medicines on Escitalopram. Ther Clin Risk Manag. 2024;20:151-60. https://doi.org/10.2147/TCRM.S448090
17. Cho SY, Kim YS, Jang BY, Kim EJ, Han SH, Chae JW, Park MS, Shin SW, Park SH. The Development Guidance of Co-administration Guideline for Herbal Medicine and Chemical Drug. Seoul: National Institute for Korean Medicine Development; 2022. Report No.: 11-B554036-000055-01.
18. Food and Drug Administration clinical pharmacology. Clinical drug interaction studies-cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry. USA:FDA. 2020:1-27.
19. Son YW. Drug interaction research and labeling guidelines. Seoul: Ministry of Food and Drug Safety. 2015:1-37.
20. FDA [Internet]. –Approval review of Lexapro: Medical review [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-323.pdf_Lexapro_Medr_P1.pdf
21. Pharmacy Information Center [Internet]. c2000. Hanpoong Gamisoyosan Soft Extract drug information [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2018101200005
22. Kim YH, Kim JY, Kwon OJ, Jung SY, Joung JY, Yang CS, Lee JH, Cho JH, Son CG. Efficacy of a Traditional Herbal Formula, Banha-Sasim-Tang in Functional Dyspepsia Classified as Excess Pattern. Front Pharmacol. 2021;12:698887. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698887
23. Pharmacy Information Center [Internet]. c2000. Hanpoong Ojeoksan Soft Ext. drug information [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2015080300008
24. Pharmacy Information Center [Internet]. c2000. Hanpoong Bojungikgitang Soft Ext. drug information [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2018101200007