

## 고려인삼의 Cytochrome P450 및 P-Glycoprotein 매개 약물 상호작용에 미치는 영향

남기열<sup>1</sup> · 양병욱<sup>2</sup> · 신왕수<sup>3</sup> · 박종대<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>충남농업마이스터대학, <sup>2</sup>세명대학교 링크플러스 육성사업단,

<sup>3</sup>고려인삼연구(주) 중앙연구소

## A Systematic Review on Potential Drug Interactions of Korean Ginseng Based upon Cytochrome P450 and P-Glycoprotein

Ki Yeul Nam<sup>1</sup>, Byung Wook Yang<sup>2</sup>, Wang Soo Shin<sup>3</sup>, and Jong Dae Park<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of medicinal crop/ginseng, Chungnam Agriculture Meister College, Daejeon 34134, Korea

<sup>2</sup>Leaders in Industry-university Cooperation+ (LINC+), Semyung University, Jecheon 27136, Korea

<sup>3</sup>Central Research Institute, Korean Ginseng Research Co., Ltd., Yangpyeong 12513, Korea

**Abstract** – A drug interaction is a situation in which a substance affects the activity of a drug, synergistically or antagonistically, when both are administered together. It has been shown that orally taken ginsenosides are deglycosylated by intestinal bacteria to give ginsenosides metabolites, which has been considered to be genuine pharmacological constituents and to exhibit drug interactions. Animal experimental results demonstrated that ginsenoside metabolites play an important role in the inhibitory or inductive action of both CYPs (cytochrome p450) and P-gp (p-glycoprotein), thereby can be applied as metabolic modulator to drug interactions. Very few are known on the possibility of drug interaction if taken the recommended dose of ginseng, but it has been found to act as CYPs inductor and P-gp inhibitor in any clinical trial, suggesting the risk that side effects will occur. It has been recently reported that interactions might also exist between ginseng and drugs such as warfarin, phenelzine, imatinib and raltegravir. Moreover, medicinal plants are increasingly being taken in a manner more often associated with prescription medicines. Therefore, considering the extensive applications of ginseng for safety, the aim of this review is to present a comprehensive overview of ginseng and drug interactions based upon pharmacodynamic and pharmacokinetic evidences.

**Keywords** – *Panax ginseng*, Ginsenosides, Drug interaction, Cytochrome P450, P-Glycoprotein, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

인삼을 비롯한 많은 약초제품은 수천 년 동안 아시아를 비롯한 각국에서 전통 약제로서 사용되어 왔다. 최근에는 유럽과 북미에서 보완대체의료(Complimentary Alternative Medicine: CAM)의 실시 추세에 핵심 부분으로 약초요법제의 인기가 증가되고 있다. 약초요법제(herbal medicine)의 사용은 일반 성인의 경우 미국에서 약 20%이고, 처방약 복용자의 20~30%가 약초요법제를 병용하고 있는 것으로 보고되었다.<sup>1)</sup> 특히 인삼은 최근 20년간 미국이나 유럽각국에서 식이보충제로 사용되어 왔고 미국 시장에서도 가장 인기 있는 약초 중의 하나로 판매되고 있다.<sup>2,3)</sup> 우리나라 성인 대상

건강식품 사용 현황조사(30~69세, 3,000명)에서도 62.4%가 건강식품을 섭취하고 있었고, 그 중 인삼제품 섭취가 1위로 23.1%를 보였다.<sup>4)</sup> 또한 인삼은 암환자들이 흔히 사용하는 20개 보완대체의약(CAM) 중의 하나이다.<sup>5)</sup> 지난 10년간 인삼을 비롯한 은행잎 추출물, 에키네시아, 성요한풀, 마늘 등의 약초식이보충제와 처방약 사이의 다양한 약물동학적 상호작용이 보고되었다.<sup>6-9)</sup> 약물 상호작용은 약물이 다른 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 미쳐 약물의 혈중농도와 임상적 반응을 변화시키는 약동학적 상호작용(pharmacokinetic interactions)과 약리활성을 변화시키는 약력학적 상호작용(pharmacodynamic interactions)으로 구분된다.<sup>10,11)</sup> 약동학적 상호작용에 의한 이상 반응은 일반적으로 cytochrome P450(CYP) 또는 약물수송체 단백질(P-glycoprotein: P-gp)를

\*교신저자(E-mail): jdpark@ginsengresearch.com  
(Tel): +82-31-589-0602

유도하거나 억제할 수 있는 병용약물에 의해 일어난다.<sup>12)</sup> 약물과 환경오염물질, 발암물질 등과 같은 다양한 이물질(xenobiotics)은 주로 CYP효소(I상 대사)와 UDP-glucuronosyl transferases와 N-acetyl transferases와 같은 접합효소(II상 대사)에 의해 제거된다.<sup>13-15)</sup> 약물 대사에 관여하는 주요한 CYP 효소는 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C19, 그리고 CYP3A4 등이고, 이들이 외생적, 내생적 물질 대사의 90% 이상을 차지한다.<sup>16)</sup> 이 중에서 CYP3A4는 가장 중요한 CYP isozymes(CYPs)으로서 대부분의 대사에 관여하며 모든 처방약의 50% 이상이 CYP3A4에 의해 대사된다.<sup>14,17)</sup> 따라서 약물대사에 관여하는 CYP 효소 활성은 약효에 영향을 줄 수 있고, CYP 효소활성에 영향을 주는 약초나 식품들은 그 약물과 상호작용을 나타낼 수 있다. 또한 많은 생약제품이 CYP 뿐만 아니라 막 수송단백질인 P-glycoprotein(P-gp)의 조절작용에 따라 2차적으로 처방약과 상호작용을 하는 것으로 여겨졌다.<sup>18)</sup> 전술한 바와 같이 인삼은 CAM의 중요한 약초로서 세계적으로 소비되고 있고, 특히 인삼과 홍삼제품은 우리나라 건강기능성 식품 중 가장 많이 소비되는 품목으로서 관행적 처방약과 병용될 기회도 많다. 인삼복용의 안전성확보와 활용성 제고를 위해서는 인삼의 약물 상호작용에 대한 정보가 매우 중요하다. 따라서 본 논문에서는 인삼의 약물대사에 중요한 역할을 하는 CYP와 P-gp에 미치는 영향과 약물과의 상호작용 가능성에 대해 그 동안 수행된 실험적 연구와 임상사례 보고, 그리고 임상시험을 통해 얻은 결과들을 종합 정리하였다.

### 약물대사 효소(CYPs) 및 약물수송체(P-gp)에 미치는 실험적 연구

CYP 효소에 미치는 실험적 연구(in vitro, in vivo) – 인체 및 랫드 간 마이크로솜(microsomes)과 인체 재조합 CYPs를 이용한 in vitro 실험계에서 인삼의 CYPs에 많은 연구가 수행되었다. in vivo 연구는 주로 랫드 실험을 통해 인삼 추출물의 경구투여에 의한 CYPs의 유도 또는 억제 효과가 검증되었다. 인삼의 효과 검정은 주로 인삼의 주요 약효성분인 진세노사이드와 그 대사체 성분을 중심으로 이루어졌으며, 주요 연구 결과는 Table I에 요약하였다. 인삼(*Panax ginseng*)과 미국삼(*Panax quinquefolius*)의 추출물(10, 100, 1000 µg/ml)은 농도 의존적으로 인체 재조합 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 효소 활성을 억제하였다. 특히 미국삼 추출물은 인삼추출물에 비해 CYP1A2 효소 활성을 45배나 강하게 억제하였고, 인체 마이크로솜을 이용한 실험계에서도 동일 처리농도(60 µg/ml)에서 CYP1A2에 대해 미국삼 추출물만이 억제 활성을 보여, 인삼의 중 특이적인 CYP1 효소의 억제활성이 시사되었다.<sup>19)</sup> 그러나 랫드 1차배양 간세

포 실험계에서 인삼과 미국삼 추출물은 CYP2B1 또는 CYP3A23 유전자 발현에는 영향을 미치지 않았다.<sup>20)</sup> 인삼 추출물(BST204)은 CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6 효소 활성을 억제하였으나, in vivo에서는 활성의 억제 또는 유도효과는 보이지 않았다.<sup>21)</sup> 랫드 1차 간세포 배양시험에서 홍삼추출물(100, 500 µg/mL)은 콜레스테롤 대사에 관여하는 CYP7A1, CYP8B1, MRP2의 mRNA 발현을 촉진하고, G-Ro, -Rg3 -Rg1, -Re, -Rg2 도 역시 CYP7A1의 상향조절에 기인한 콜레스테롤 대사를 촉진하는 효과를 보였다.<sup>22,23)</sup> 그러나, 고콜레스테롤 혈증 랫드를 이용한 in vivo 실험에서 콜레스테롤 대사에 관여하는 CYP8B1, CYP27A1의 mRNA 발현에 홍삼추출물은 거의 영향을 미치지 않았다.<sup>22)</sup> 한편 ginsenosides의 in vitro 효과 조사에서 인삼추출물(extract)의 CYP1 효소 억제활성을 보인 농도(100 µg/ml)에 존재하는 각각의 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1) 함유농도와 이들 진세노사이드 혼합물은 억제활성을 보이지 않았다.<sup>19)</sup> 재조합된 인체 CYPs의 활성에 미치는 7종의 진세노사이드효과를 조사한 결과 G-Rd는 CYP3A4와 CYP2D6에 대한 약한 억제효과를, CYP2C19와 CYP2C9에 대해서는 더욱 약한 억제활성을 보였다. 그러나 CYP3A4에 대한 IC<sub>50</sub>농도는 양성대조물질로 사용한 강력한 저해제(ketoconazole)보다 1,000배 이상의 높은 농도를 보였다. 또한 CYP2C9 효소활성은 G-Rc와 G-Rf의 처리농도(200 µM)에서 각각 70%, 54%의 활성증가가 관찰되었다.<sup>24)</sup> CYP2C9와 CYP3A4 효소 활성에 대한 Tolbutamide 4-methylhydroxylation과 testosterone 6 beta-hydroxylation을 지표반응으로 평가한 in vitro에서 CYP2C9와 CYP3A4효소에 G-Rd는 G-Rb1, Rb2, Rc보다 강한 억제 활성을 보였다.<sup>25)</sup> CYP3A 효소는 임상적으로 사용되는 약물의 40~50%를 대사하는 주요한 약물대사 효소로서 약물개발이나 약초-약물상호작용의 가능성을 예측하는데 사용되는 효소이다.<sup>26,27)</sup> 인체 간 마이크로솜과 cDNA 발현 CYP3A4를 사용한 실험에서도 G-Rb1은 뚜렷한 영향을 미치지 않았으나 G-Rb1의 가수분해 산물인 G-Rh1과 G-F1은 CYP3A4 효소에 대한 경쟁적 억제 효과를 보였다. 특히 진세노사이드 aglycone인 20(S)-protopanaxadiol(aPPD)과 20(S)-protopanaxatriol(aPPT)은 CYP3A4 활성에 강력한 경쟁적 억제 활성을 보였다.<sup>28,29)</sup> 그런데 CYP4A4에 대한 IC<sub>50</sub>(µM) 수치를 보면 양성대조 약물(ketoconazole: 0.06±0.01)에 비해 aPPD, aPPT는 각각 14.1±2.3, 7.1±0.9로서 극히 높았다.<sup>29)</sup> 랫드 간 마이크로솜에서 Rb1, Rb2, Rc, Compound-K(C-K), Re, Rg1은 CYP3A 효소 활성에 저해 효과를 보이지 않았으나 G-Rg2는 약한 저해 효과를, 20(S)-protopanaxatriol(aPPT)은 CYP3A 활성에 대한 강력한 경쟁적 억제활성을 보였다.<sup>30)</sup> 또한 인체 재조합 CYPs에서 주요 장내 세균의 대사체인 C-K는 CYP3A4와 CYP2C9 효소 활성을 억제하였으며 인체마이크로솜에서

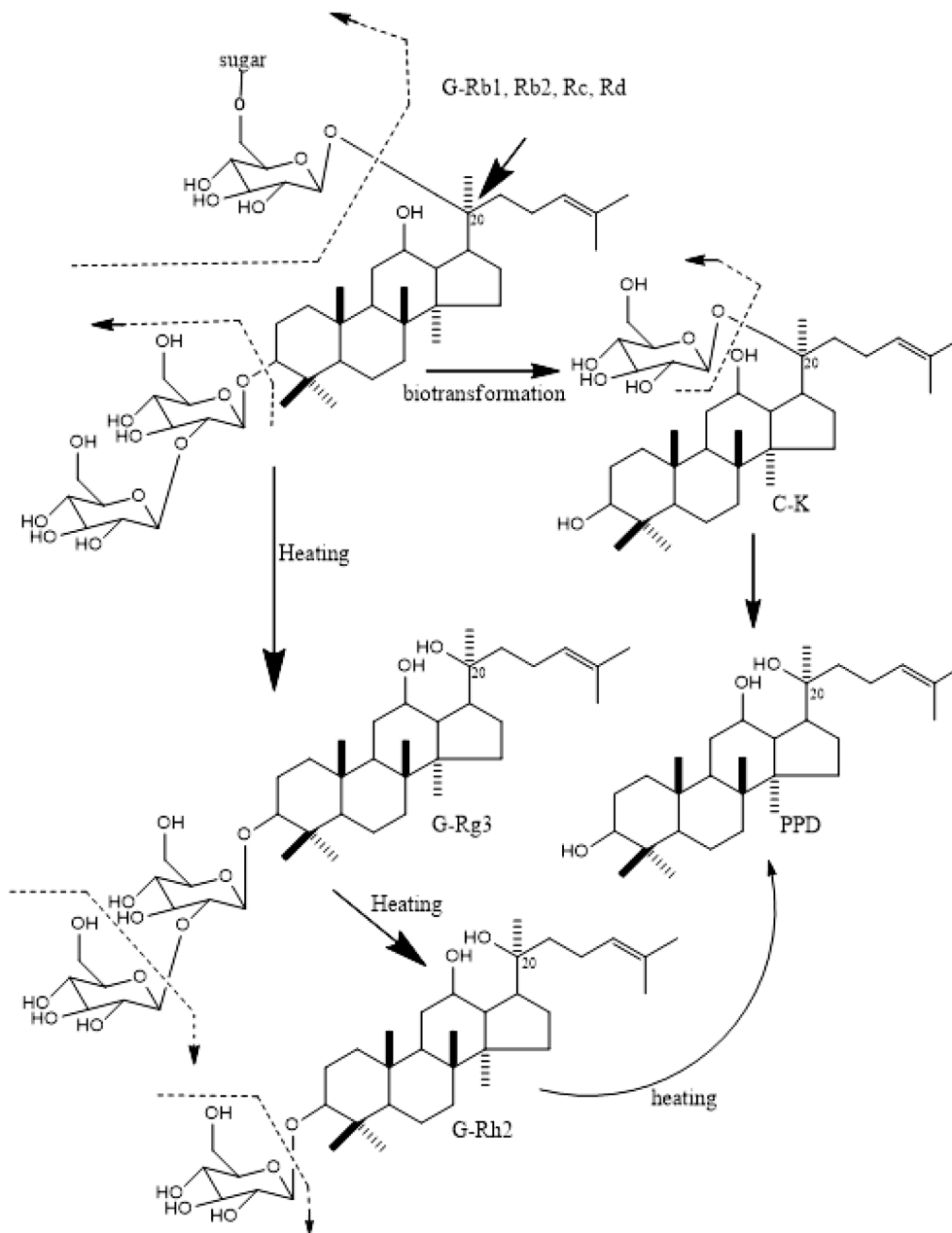
**Table I.** The modulation of CYPs (Cytochrome P450) by ginseng

Compound type	System	Effects	Ref.
PG (Extract)	in vitro rat liver microsomes	- CYP1A1(↓), CYP1B1(↓), CYP2E(↓)	Kim, H. J. et al. (1997) <sup>115)</sup>
PG & PQ (Extract)	in vivo (rats) PG: 30 or 100 mg/kg/day for 1 or 4 days PQ: 100 or 400 mg/kg/day for 21 consecutive days	- CYPs mRNA expression CYP1A2(↔), CYP2B1(↔) CYP3A23(↔)	Yu, C. T. et al. (2005) <sup>20)</sup>
PG & PQ (Extract and ginsenosides)	in vitro human liver microsomes human recombinant CYPs	- Ginseng Ext.: CYP1A1(↓), CYP1A2(↓), CYP1B1(↓) - Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rf: CYP1A1(↓), CYP1A2(↓), CYP1B1(↓)	Chang, T. K. et al. (2002) <sup>19)</sup>
Ginsenosides	in vitro human recombinant CYPs	- G-Rd: CYP1A2(↓), CYP2C9(↓), CYP2C19(↓), CYP2D6(↓), CYP3A4(↓) - G-Rc: CYP2C9(↑), Rf: CYP3A4(↑) G-Rb1, -Rb2, -Rg1: CYPs(↔)	Henderson, G. L. et al. (1999) <sup>24)</sup>
Ginseng extract	in vitro human liver cytochrome P450 enzymes (CYPs)	- CYP2C8(↓), CYP2D6(↓), CYP2C9(↓), CYP2B6(↓), CYP1A2(↔) CYP2B6(↔), CYP3A4/5(↔)	Zheng, Y. F. et al. (2014) <sup>21)</sup>
PG red ginseng Extract(RGE) and ginsenosides	in vitro rat primary hepatocytes	- Red ginseng Ext.: CYP8B1 mRNA (↑) - G-Ro, -Rg3, -Re, -Rg2: CYP8B1 mRNA (↑)	Kawase, A. et al. (2013) <sup>23)</sup>
PG red ginseng Extract(RGE) and ginsenosides	in vivo hypercholesterolemic rats, RGE 500mg/kg/day for 7 days(PO) in vitro rat primary hepatocytes	- RGE: CYP8B1(↔), CYP27A1(↔) (in vivo): - RGE: CYP8B1(↑)(in vitro) - G-Re: CYP8B1 mRNA(↑)(in vitro)	Kawase, A. et al. (2014) <sup>22)</sup>
Compound-K	in vitro human liver cytochrome human recombinant CYPs	- CYP2C9(↓), CYP3A4(↓)	Xiao, J. et al. (2016) <sup>31)</sup>
Ginsenosides and saponin	in vitro human recombinant CYPs (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4)	- Rb1, Rb3, Rd, Re, Rg2, Rg1: 5종의 CYPs (:↓ weakly) - Comp-K: CYP1A2 (↓ :IC <sub>50</sub> :<50mM), CYP2C9, CYP3A4(↓) G-Rg3: CYP2D6(↓ :potently)	Hao, M. et al. (2008) <sup>34)</sup>
Ginsenosides	in vitro human liver microsomes	- G-Rd: CYP2C9(↓ :IC <sub>50</sub> ,105uM), CYP3A4(↓ : IC <sub>50</sub> 62uM), (Rb1, Rb2, Rc: CYP2C9, CYP3A4(↓ : weakly)	He, N. et al. (2004) <sup>25)</sup>
G-Rg2, PPT	in vitro rat liver microsomes	- CYP3A(↓)	Liu, Y. et al. (2004) <sup>30)</sup>
G-Rh1 G-F1	in vitro human liver microsomes human CYPs	- G-Rb1: CYPs(↔) - G-Rh1, G-F1: CYP3A4(↓) - G-Rh1: CYP2E1(↑ : weakly)	Liu, Y. et al. (2006a) <sup>28)</sup>
Compound-K, PPD, PPT	in vitro human liver microsomes, cDNA-expressed CYP3A4	- Comp-K, Ppd, Ppt: CYP2C9(↓) - Ppd, Ppt: CYP3A4(↓ : potently)	Liu, Y. et al. (2006b) <sup>29)</sup>

PG: *Panax ginseng*; PQ: *Panax quinquefolius*, ↑: Stimulatory effect, ↓: Inhibitory effect, ↔: no effect

CYP2C9와 CYP3A4의 효소 활성의 IC<sub>50</sub>은 각각 16.00 μM, 9.83 μM으로서 강한 억제활성을 보였다. 그러나 CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C19에는 거의 영향을 미치지 않았다.<sup>31)</sup> 인체 대장 마이크로솜(HIM)과 인체 간 마

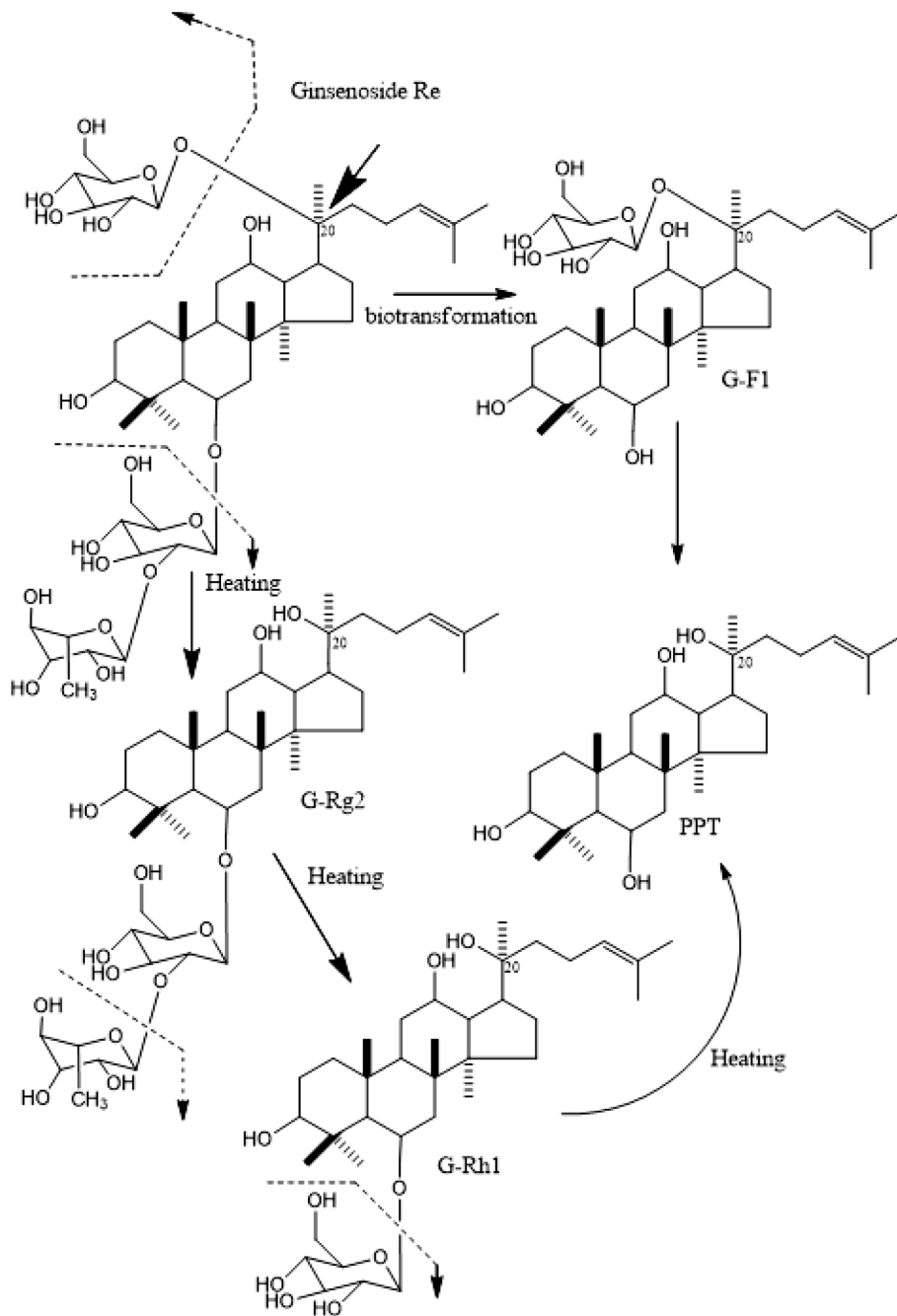
이크로솜(HLM)에서 aPPD 대사에 관여하는 인체 p450 효소의 활성 조사에서 조합된 인체 P450 효소 가운데 CYP3A4가 aPPD의 생물학적 변화체인 aPPD의 산화체 형성에 가장 높은 활성을 보임으로서 aPPD는 CYP3A4의 기질로 작용



**Fig. 1.** Chemical structures of protopanaxadiol ginsenosides produced from a protopanaxadiol saponin during the chemical and biological processes. \*aPPD: 20(S)-PPD(protopanaxadiol)

함을 확인하였다. 이로서 aPPD는 다른 치료제와 병용시 약물 상호작용의 유발 가능성이 시사되었다.<sup>32)</sup> 또한 aPPD와 aPPT는 *in vitro* 시험을 통해 인체 간이나 장관에서 CYP3A4에 의해 매개되는 활성형 vit D3의 분해작용(불활성화)을 억제하는 효과가 제시되었다.<sup>33)</sup> 5종의 주요 cDNA-expressed CYPs(인체 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)에 대한 진세노사이드(Rb1, Rb3, Rd, Re, Rg2, Rg1)와 프로사포게닌(Rg3, Rh2, C-K), 그리고 사포게닌(PPD, PPT, 20(R)-PPD, 20(R)-25-OH-PPD, 20(R)-25-PPT,

25-OCH<sub>3</sub>-PPD) 총 15종의 억제효과를 검정하였다. 이들 진세노사이드들은 같은 핵 구조를 공유하고 있지만, 담마란 구조에 연결된 글리코실기의 종류와 수, 위치에 따라 CYPs 효소에 미치는 효과의 차별성을 보였다. 특히 CYP3A4에 대한 진세노사이드와 sapogenin의 억제활성은 글리코실기의 수가 증가할수록 감소되었다. 더욱이 탈글리코실화된 진세노사이드 대사체의 활성이 더욱 강함을 발견하였다. 이로서 CYPs 효소 활성과 진세노사이드 구조 간에는 구조-활성 관계(SAR)가 존재하는 것으로 보였다.<sup>34,35)</sup> 랫드 1차배양 간세



**Fig. 2.** Chemical structures of protopanaxatriol ginsenosides produced from a protopanaxatriol saponin during the chemical and biological processes. \*aPPT: 20(S)-PPT(protopanaxatriol)

포 실험계에서 인삼과 미국삼 추출물이 CYP2B1 또는 CYP3A23 효소의 mRNA 발현에 영향을 미치지 않음을 관찰하고 in vivo 실험에서 그 효과를 검증하였다.<sup>20)</sup> 실험쥐(SD rats)에 인삼추출물과 미국삼 추출물을 복강 또는 경구투여하는 간의 CYP2B1, CYP3A23, 또는 CYP1A2 mRNA 발현, 또는 간 마이크로솜 CYP2B 매개 7-benzyloxy resorufin O-dealkylation(BROD) 또는 CYP1A 매개 7-ethoxyresorufin

O-dealkylation(EROD) 활성화에는 영향을 미치지 않았다.<sup>20)</sup>

UDP-glucuronosyltransferases(UGTs) 효소 활성에 미치는 연구 - 진세노사이드는 in vitro 탐침반응실험에서 중요한 2상 약물 대사 효소인 UGTs에 대해 억제작용을 보였으며, 또한 in vivo 실험에서 G-Rg3는 UGT1A7, UGT2B7, UGT2B15에 대해서는 경쟁적 저해작용, UGT1A8에 대해서는 비경쟁적 저해효과를 보였다.<sup>36)</sup> 또한 aPPT는 UGT1A1

에 대해서는 강한 비경쟁적 저해 및 UGT2B7에 대한 경쟁적 저해를 나타냈다.<sup>37)</sup> 최근 인삼추출물(BST204)의 *in vitro* 조사에서 UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 효소 활성의 억제효과가 관찰되었으나, *in vivo*에서는 영향을 미치지 않았다.<sup>21)</sup> 진세노사이드의 UGTs에 대한 실험적 연구는 CYPs 효과 연구에 비해 매우 적은 편이다.

**약물 수송체(P-glycoprotein)에 미치는 실험적연구** - P-gp는 ATP-의존적 약물의 배출을 담당하는 수송체(efflux transporter) 단백질로서 위장관이나 다체내성 종양세포에서 많이 발현된다. *in vitro* 연구는 Caco-2 세포 또는 다체내성 유전자(MDR1)를 과대 발현하는 세포주(L-MDR1) 등을 이용한 약물의 흡수, 배출, 수송, 그리고 P-gp 발현에 미치는 인삼 성분의 효과가 검증되었다. *in vivo* 실험에서는 P-gp의 기질물질(예: digoxin) 또는 탐침약물(예: fexofenadine)의 동력학적 지표의 변화에 기초한 진세노사이드와 그 대사체 성분의 투여효과가 평가되었다. 지금까지 인삼의 P-gp에 대한 *in vitro*와 *in vivo* 연구결과를 Table II에 요약하였다. 진세노사이드가 P-gp 기질 물질로 작용하는 지를 Caco-2, L-MDR1세포를 이용하여 진세노사이드 수송 및 흡수 실험을 실시하였다. G-Rb2, -Rc, -Rg2, -Rg3, -Rd, -Rb1은 P-gp 기질물질로 작용함이 확인되었으며, 이들 진세노사이드의 흡수는 verapamil(P-gp 저해제)에 의해 유의하게 증가되었다.<sup>38)</sup> 그러나 다체 내성 마우스 림프종세포(mouse lymphoma cells)에서 G-Rg1, Re, Rc 및 Rd는 약물 배출 펌프(P-gp)에 대해 저해 효과를 나타내고 저 농도에서 약물 축적 및 종양 항원의 발현을 증가시켰다.<sup>39)</sup> G-Rg3은 약물 내성을 가진 사람 섬유아종 세포주(KBV20C cells)<sup>40)</sup>와 ADR내성 백혈병 세포<sup>41)</sup>에서 형광탐침 물질로 사용된 rhodamine 123의 세포 내 축적을 용량 의존적으로 촉진시켰으나 양친 KB 세포(parental KB cells)에는 영향을 미치지 않았다. 또한 G-Rg3은 3H-vinblastine 배출을 억제하고 KBV20C 세포에서 doxorubicin, COL, VCR 및 VP-16에 대한 다체 내성(MDR)을 역전시켰다.<sup>40)</sup> 인체유방암세포(MCF-7)를 이식한 누드마우스와 랫드 실험에서도 G-Rg3는 paclitaxel의 항종양 효과 증강과 생체이용률을 증가시켰다.<sup>42)</sup> 이러한 Rg3에 의한 약물 배출의 억제는 Rg3가 항암제와 경쟁적으로 P-gp에 결합하여 약물(항암제) 배출을 차단하거나,<sup>40)</sup> 약물내성 세포(KBV20C)의 막 유동성을 감소시킴으로서 P-gp 매개 약물의 배출을 억제하는 것으로 여겨졌다.<sup>41)</sup> Caco-2세포 실험에서 20(S)-G-Rh2는 rhodamine 123의 세포내 보유 증가 및 p-gp 기질물질인 digoxin, fexofenadine, etoposide 배출 비율(efflux ratio)의 감소로 P-gp 억제 효과를 보였다. 또한 20(S)-Rh2는 P-gp 기질물질과 다르게 P-gp ATPase 효소 활성을 억제하고 P-gp의 구조적 변화 지표인 UIC2 binding을 저해하였다. 랫드시험에서도 20(S)-Rh2(25 mg/kg, po)는 digoxin, fexofenadine, etoposide의 약동학 지표인  $C_{max}$ 와 AUC를 증

가시켰다. 그러나 20(S)-Rh2의 장기투여(25 mg/kg, 10 days) 경우 장관의 P-gp발현에는 영향을 미치지 않았기 때문에 20(S)-Rh2는 비경쟁적 P-gp 저해제로 여겨졌다.<sup>43)</sup> 또한 G-Rh2의 20(S형)과 20(R)형의 P-gp 억제효과에 대한 랫드 경구투여시험과 ADR 내성 유방암세포주(MCF-7/Adr cells)와 Caco-cell를 이용한 *in vitro* 실험 결과 20(S) 형의 G-Rh2가 보다 강한 억제효과를 보였다.<sup>44)</sup> P-gp의 과발현은 암세포의 다체 내성과 관련이 있다. P-gp 과발현 KB-C2 세포 실험에서 진세노사이드의 가수분해 대사체가 P-gp 기질물질인 daunorubicin의 세포내 축적을 증가시켜, P-gp 억제효과를 보였으며, 그 중에서도 PT계 진세노사이드 대사체(M4)가 PD계 대사체(M1, M12)보다 강한 P-gp 배출기능의 억제 효과를 보였다. 그 효과기전은 부분적으로 P-gp의 ATPase 활성 억제에 기인되는 것으로 여겨졌다.<sup>45)</sup> Caco-2 cells를 이용한 digoxin의 흡수모델 실험에서 prototype ginsenosides가 아닌 그 대사체(C-K, aPPD, aPPT)들이 digoxin의 배출비율(efflux ratio) 감소와, 장 관류실험(*in situ*)에서도 rhodamine 123의 흡수율과 투과성을 증가시키는 효과를 보였다. 이러한 진세노사이드 대사체들의 P-gp 저해 효과 결과로부터 경구투여되는 진세노사이드는 P-gp 기질약물과 병용시 약물 상호 작용 가능성을 시사되었다.<sup>46)</sup> 한편 또 다른 연구에서는 G-Rh2와 C-K가 P-gp의 기질 물질로 작용함을 보고하였다. Yang Z. 등은 경구투여 시 생체 이용률이 G-Rh2와 C-K가 각각 4.0-6.4%,<sup>47)</sup> 5.0% 이하<sup>48)</sup>로 낮은 것은 G-Rh2와 C-K가 P-gp의 기질물질로 작용하여 P-gp의 배출작용에 의해 방해를 받기 때문이라고 보고하였다.<sup>49,50)</sup> 아울러 그 실험적 증거로 Caco-2 세포와 MDR1세포주를 이용한 *in vitro*에서 P-gp저해제(verapamil, cyclosporine A)처리에 의해 G-Rh2와 C-K의 배출이 억제됨을 관찰하고, MDR1a/b(-/-) FVB mice를 이용한 *in vivo*에서도 P-gp저해제 투여로 plasma  $C_{max}$ 와  $AUC_{(0-24h)}$ 이 증가됨을 제시하였다. 또한 SD rat 이용 인삼(Panax ginseng 현탁액: 150 mg/kg/day, 14 연속 경구투여)과 fexofenadine(P-gp 기질약물: 10 mg/kg, iv; 또는 100 mg/kg, po; 1회 투여)의 동시 투여에 의한 약동학적 상호작용을 조사하였다. 인삼 투여는 fexofenadine의 혈중  $C_{max}$ , AUC감소를 초래하여 기질 약물의 생체이용률의 감소 효과가 관찰되었다.<sup>51)</sup> 이로서 인삼의 장기 투여는 P-gp의 발현을 유도하고, P-gp 기질 약물의 활성에 부정적 영향을 미칠 수 있음이 시사되었다. P-gp 과대 발현과 다체내성 단백질(MRP)은 암세포의 다체내성에 관여한다. Choi C. H. 등은 인삼 사포닌이 MRP 혹은 P-gp에 의해 매개되는 다체내성(MDR)을 인삼 사포닌과 그 대사체들이 역전시킬 수 있는지를 P-gp와 MRP 과대 발현하는 daunorubicin과 doxorubicin 내성 급성 골수성 백혈병 세포주(AML-2/D100과 AML-2/DX100)에서 검증하였다. 그 결과 aPPT는 이들 세포주에 대한 세포독성을 보였고, AML-2/D100 세포주에 대해서는

**Table II.** *In vitro* and *in vivo* modulation of P-gp (P-glycoprotein) by ginseng

Compound type	System	Effects	Ref.
20(S)-G-Rh2	O in vitro • Caco-2 cell • ATP assay • UIC2 binding assay	- P-gp(↓) - P-gp(↓)	Zhang, J. et al. (2010) <sup>43)</sup>
	O In vivo(Rats) • Probe drug: Digoxin, Fexofenadine, Etoposide	[C <sub>max</sub> & AUC(↑)]	
	O in vitro • Caco-2 cell, MDR1-MDCK cell • Probe drug: Ritonavir(RTV)	- P-gp(↓) [RTV: cellular accumulation(↑)]	Shi, J. et al. (2013) <sup>66)</sup>
	O In vivo(rats) • Probe drug: Ritonavir(RTV)	- P-gp(↓) [RTV: C <sub>max</sub> & AUC(↑)]	
20(S)-G-F1	O in Vitro • Caco-2 cell, MDR1-MDCK cell • digoxin transport assay	- P-gp(↓)	Li, X. et al. (2014) <sup>46)</sup>
PT(M4), PD(M1, M12)	O in Vitro • KB cell • Probe drug: Daunobicin	- P-gp(↓)	Kitagawa, S. et al. (2007) <sup>45)</sup>
20(S)-G-Rg3	O in Vitro • Caco-2 cell • Probe drug: Paclitaxal • transport assay	- P-gp(↓) [Permeability(↑)]	Yang, L. Q. et al. (2012) <sup>42)</sup>
	O in vivo (rat and nude mice) • Probe drug: Paclitaxal	[Paclitaxal bioavailability(↑)]	
Kaemperol (from ginseng)	O in Vitro • Caco-2 cell, MDR1-MDCK cell • Probe drug: Ritonavir	- P-gp(↓)	Patel, J. et al. (2004) <sup>67)</sup>
Compound-K(C-K)	O in Vitro • Caco-2 cell, MDR1-MDCK cell O In vivo(mice) • Mdr1a/b(-/-)FVB mice	- Substrate of P-gp [C-K: C <sub>max</sub> & AUC(↓)]	Yang, Z. et al. (2012) <sup>50)</sup>
Panax ginseng (suspension)	O In vivo(Rats) • Probe drug: Fexofenadine	- P-gp(↑) [C <sub>max</sub> & AUC(↓)]	Zhang, R. et al. (2009) <sup>51)</sup>
Compound-K, PPD, PPT	O in Vitro • Caco-2 cell • Probe drug: Rhodamine 123, Digoxin O in Situ • Intestinal perfusion assay	- P-gp(↓) [Rhoamine retention(↑) [Digoxin efflux(↓) P-gp(↓)] [Rhodamine123: absorption & permeability(↑)]	Li, N. et al. (2014) <sup>46)</sup>
G-Rb1, -Rb2, -Rc, -Rg2, -Rd, -Rg3	O in Vitro • Caco-2 cell, L-MDR1 cell	- Substrate of P-gp [Efflux ratio(↑)]	Liang, Y. et al. (2014) <sup>38)</sup>
20(S)-G-Rh2	O in vitro • MCF-7/Adr cell • Probe drug: Adriamycin	- P-gp(↓) [Adriamycin accumulation (↑)]	Zhang, J. et al. (2012) <sup>54)</sup>
PPD, Rh2, and PPT	O in vitro • MCF-7/Mx cell • Probe drug: mitoxantrone (MX)	- P-gp(↓) [MX efflux(↓)]	Jin, J. et al. (2006) <sup>53)</sup>

Table III. Clinical trials and case reports of ginseng-drug interactions

Ginseng Types	Subjects & Study design	Dosage	Interacting drugs and other drugs	Interactions	Reference
PG	Healthy young volunteers(n=12) O Non-controlled study	500 mg, three times daily, standardized to 5% ginsenosides for 28 days	Probe-drug cocktails: midazolam(CYP3A4), caffeine(CYP1A2), chlorzoxazone(CYP2E1), debrisoquin(CYP2D6)	- No significant effect on CYP activity (No effect on probe drugs pharmacokinetics)	Gurley, B. J. et al. (2002) <sup>55)</sup>
PG	Healthy elderly volunteers(n=12) (mean=67 years) O Non-controlled study	500 mg, three times daily, standardized to 5% ginsenosides for 28 days	Probe drug cocktails: midazolam, caffeine, chlorzoxazone, debrisoquin (administration: Pre- and Post supplementation of ginseng)	- CYP2D6 activity (↓) (magnitude of the effect(~7%) did not appear clinically relevant)	Gurley, B. J. et al. (2005) <sup>56)</sup>
PG (extract)	Healthy volunteers (n=12) O Non-controlled open study	500 mg orally, twice daily, for 28 days	Midazolam (CYP3A probe substrate): 8 mg Fexofenadine (P-gp probe substrate): 120 mg single oral doses	- CYP3A activity(↑) Midazolam: AUC(↓), T(1/2), (↓), C(max)(↓) - P-gp(↔) Fexofenadine: no significant changes in pharmacokinetics	Malati, C. Y. et al. (2012) <sup>58)</sup>
Ginseng*	64-year-old women O Case report	Unknown	Phenelzine (45-60 mg/day)	- Insomnia, headache, tremulousness, irritability	Shader, R. I. et al. (1988) <sup>71)</sup>
Ginseng*	42-year-old women O Case report	Unknown	Phenelzine(45 mg/day) triazolam(0.5 mg/day) lorazepam(1 mg/day)	- Manic symptoms	Jones, B. D. et al. (1987) <sup>73)</sup>
PG	chronic myelogenous leukemia Patient O Case Report	daily ingestion of ginseng energy drinks for 3 months:	imatinib (400 mg daily for 7 years)	- Induction of patient's hepatotoxicity	Bilgi, N. et al. (2010) <sup>77)</sup>
PQ	healthy volunteers(n=20) O Double-blind, placebo controlled study	2 g/day for 28 days	Warfarin (5 mg/day/day for 3 days)	- Reduces the anticoagulant effect of warfarin Peak INR(↓) INR AUC (↓)	Yuan, C. S. et al. (2004) <sup>89)</sup>
PG red ginseng extract	patients newly diagnosed with ischemic stroke (n=25) O Randomized control study	1.5 g/day for 14 days	Warfarin (2 mg/day for the first 7 days and 5 mg/day for the next 7 days)	- No significant difference in peak values and INR and prothrombin time	Lee, S. H. et al. (2008) <sup>91)</sup>
P.G red ginseng extract	O Cardiac valve replacement patients (n=25) O Double-blind, crossover study	1 g/day for 41 days	Warfarin (mean warfarin dose per week: 40.60±14.53 mg duration of therapy: 17.10±9.57 years)	- No significant differences in mean INR changes.	Lee, Y. H. et al. (2010) <sup>90)</sup>

PG: *Panax ginseng*; PQ: *Panax quinquefolius* \*ginseng species: Unknown



**Table III.** Continued

Ginseng Types	Subjects/study design	Dosage	Interacting drugs and other drugs	Interactions	Reference
PG	healthy volunteers(n=12) (20-40 years) O open-label, three-way crossover randomized study	3 g/day for 7 days	Warfarin (25 mg: single dose)	- No significant differences in the pharmacokinetic/ pharmacodynamics of S-warfarin or R-warfarin.	Jiang, X. et al. (2004) <sup>87)</sup>
PG	47-year-old man with a St.Jude-type mechanical heart valve O Case report	Ginseng capsules (Ginsana) 3 times daily	Warfarin (5 mg/day) (Other drugs: Diltiazem, NTG, salsalate)	- INR (↓)	Janetzky and Morreale (1997) <sup>86)</sup>
PQ	Healthy volunteers (n=10) O Non-controlled study	Ginseng Extract: 400 mg/day for 14 days	Zidovudine (300 mg/day: twice)	- No significant differences in the pharmacokinetic profile	Lee, L. S. et al. (2008) <sup>68)</sup>
PG	HIV+, long-term hepatitis C patient O case report	Ginseng tablet for 39 days	Raltegravir (lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily, aspirin 100 mg daily, and esomeprazole 40 mg daily)	- Acute elevation of liver enzymes, marked jaundice, and significant weight loss - plasma concentrations of raltegravir(↑)	Mateo-Carrasco, H. et al. (2012) <sup>70)</sup>
PQ	Healthy volunteers (n=14)(age: 26-53 years) O Non-controlled study	Ginseng Capsule (1g q8h for 14 days)	HIV protease inhibitor indinavir(IDV) 800 mg q8 h for 3 days and then IDV 1g q8h for 14 days	- No significant differences in the IDV pharmacokinetics.	Andrade, A. S. et al. (2008) <sup>69)</sup>
PG red ginseng	Healthy volunteers (n=14), (age: 20-55 years) O open-label, crossover study	Red ginseng extract(10mL) for 14 days	CYP probe drug cocktail (caffeine + losartan + omeprazole +dextromethorphan + midazolam+fexofenadine) administered before and after ginseng supplementation	- RG has no relevant potential to cause CYP enzyme- or P-gp-related interactions	Kim, D. S. et al. (2016) <sup>59)</sup>
PG fermented red ginseng	Healthy male subjects (n=15), (age: 20-55 years) O open-label, crossover study	Fermented Red Ginseng Liquid(70 ml)/day for 14 days	CYP probe drug cocktail(caffeine + losartan + omeprazole +dextromethorphan + midazolam+fexofenadine) administered before and after ginseng supplementation	- No significant drug interactions between fermented red ginseng and the CYP probe substrates - P-gp activity(↓) (fexofenadine: AUC(↑))	Kim, M. G. et al. (2016) <sup>60)</sup>

농도의존적 다제내성을 역전시키는 효과를 보였다. 더욱이 aPPT(100 µg/mL)는 daunorubicin 세포내 축적량을 증가시켰으며 그 효과는 P-gp 저해제인 verapamil(5 µg/mL)보다 강했다. 그러나 다른 진세노사이드들은 효과가 없었다.<sup>52)</sup> 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein: BCRP)의 과발현 인체유방암세포주(MCF-7/MX cells)를 이용하여 진세노사이드가 BCRB 저해제로 작용하는 조사하였다. 진세노사이드 가운데 그 대사체(G-Rh2, aPPD, aPPT)는 항암제 mitoxantrone(MX)의 다제내성 암세포에 대한 독성을 증가시켰으며, aPPD가 가장 강한 독성을 보였다. 또한 Rh2, aPPD, aPPT는 MCF-7/MX cells에서 MX 유출을 억제하고, MX 흡수를 증가시켰다. 이로서 aPPD, aPPT, Rh2는 BCRP의 저해제로 작용함이 시사되었다.<sup>53)</sup> 또한 G-Rh2는 MCF-7/Adr cells에서 P-gp를 억제함으로써 adriamycin의 내성을 경감시키는 효과를 보였다.<sup>54)</sup>

**CYPs와 P-gp에 미치는 인삼의 임상시험** - 지금까지 인삼의 CYPs와 P-gp에 미치는 5개의 임상시험이 보고되었으며, Table III에 요약하였다. Gurley B. J. 등은 젊은 건강한 피험자를 대상(n=12)으로 5% 진세노사이드로 표준화된 인삼제품(500 mg, 1일 2회, 28일)의 투여 전후에 CYPs 탐침 약물(Probe-drug)로 midazolam, caffeine, chlorzoxazone, debrisoquin INN, debrisoquine의 혼합물을 투여하고, 각 혈액 샘플 중 1-hydroxymidazolam/ midazolam, paraxanthine/ caffeine, 6-hydroxychlorzoxazone/chlorzoxazone, 그리고 debrisoquin urinary recovery ratios를 평가지표로 각각 CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 효소 활성화에 미치는 영향을 검정하였다. 그러나 인삼은 CYPs 활성화에 유의한 영향을 미치지 않았다.<sup>55)</sup> 또한 동 연구자들은 약물상호작용이 연령과 관련성이 있는지 등을 고려하여 노인을 피험자를 대상(평균 67세, n=24)으로 상기와 같은 시험방법으로 특정시점에서 채취한 검체의 CYPs phenotypic ratios를 평가지표로 하여 CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 효소 활성화에 미치는 효과를 조사하였다. 그 결과 인삼투여는 CYP2D6에 대한 유의한 억제효과를 보였으나 억제 정도는 약 7%로 약해서 임상적 유의성은 없는 것으로 평가되었다.<sup>56)</sup> 또한 Anderson 등은 건강한 자원자를 대상으로 6-β-OH-Cortisol/Cortisol Ratio를 이용하여 CYP3A 활성을 평가한 임상시험에서 4% ginsenoside로 표준화된 인삼 제품(500 mg, twice daily, 14 days)이 CYP3A에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.<sup>57)</sup> 그러나 또 다른 인삼의 CYP3A와 P-gp기능에 미치는 임상시험에서는 인삼의 CYP3A 효소에 대한 유도효과가 관찰되었다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 midazolam 투약 후 24시간동안 채혈을 통해 혈중 midazolam의 AUC를 산출하여 CYP3A4 activity를 평가한 임상시험에서 5% ginsenosides로 표준화된 인삼 제품(500 mg, twice daily, 28 days) 복용 시 CYP3A4 지표약물인

midazolam의 AUC가 34% 감소하여 CYP3A4의 유도효과가 있음을 보고하였다.<sup>58)</sup> 이에 동 연구자들은 좁은 치료영역을 가진 CYP3A4/5 효소의 기질약물과 인삼을 병용하는 환자는 그 약물의 치료반응을 자세히 모니터링 해야할 것을 제안하였다. 그러나 CYPs와는 대조적으로 fexofenadine을 기질물질로 사용한 P-gp기능에는 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한 최근 Kim D. S. 등<sup>59)</sup>과 Kim M. G 등<sup>60)</sup>은 홍삼과 발효홍삼이 주요 약물대사효소인 CYPs 및 약물수송 단백질인 P-gp에 미치는 영향을 지표약물을 이용하여 평가하였다. 무작위배정, 공개, 교차시험으로 홍삼군과 발효홍삼군에 각 15명씩 배정된 시험대상자에게 2주간 홍삼과 발효홍삼을 복용하기 전과 후 cocktail 기법을 이용하여 지표약물로 caffeine, losartan, dextromethorphan, omeprazole, midazolam, fexofenadine을 투여하고 약동학 체혈과 체뇨를 실시하였다. 혈중 약물농도를 측정하여 약동학 파라미터를 산출하고, 홍삼과 발효홍삼 섭취 전에 비해 섭취 후 기하평균비의 90% 신뢰구간을 구하여 그 효과를 검정하였다. 실험결과 홍삼과 발효홍삼은 CYP2C19과 CYP2D6에 영향을 주지 않으며, CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4를 억제하지만 효과의 크기가 작아 임상적인 의미는 없는 것으로 평가되었다. 또한 홍삼은 P-gp에 영향을 주지 않았으나 발효홍삼의 경우 발효홍삼의 경우 섭취 전에 비해 섭취 후 fexofenadine의 AUC가 32% 상승하여 임상적으로 유의하게 P-gp을 억제하는 것이 확인되었다. 따라서 발효홍삼을 P-gp 기질약물과 병용 시 약물의 전신노출을 증가시킬 가능성이 있으므로 주의가 요구될 것으로 보인다.

## 인삼의 약물상호작용에 대한 임상 및 사례 보고

**항바이러스 약물과 상호 작용** - 항바이러스 요법제를 복용하는 HIV 환자에게 대한 보완대체요법제로 고려인삼의 유용성을 뒷받침하는 증거들이 보고되고 있다.<sup>61)</sup> 대부분의 HIV 단백질 분해효소 저해제들은 P-gp와 CYP3A4의 저해제와 기질로서 작용한다.<sup>62-65)</sup> 랫드실험에서 G-Rh2의 정맥 투여시 ritonavir의 혈중농도의 유의한 증가가 보고되었다.<sup>66)</sup> 또한 multidrug-resistant 1(MDR1) transfected MDCK cells 과 Caco-2 cells을 이용한 in vitro 실험계에서 여러 가지 생약성분을 비롯한 인삼유래 kaempferol 성분이 HIV 단백질분해 억제제(ritonavir)의 P-gp 매개-배출을 억제하고 CYP3A4 활성을 억제하는 효과가 관찰되었다. 이로서 P-gp 또는 CYP3A4에 대한 기질인 HIV 프로테아제 저해제와 함께 약초 성분의 사용에 대한 주의가 요망되었다.<sup>67)</sup> 그러나 실제 임상에서 현행 HIV 치료요법제와 인삼과의 약물상호작용에 대해서는 잘 알려지지 않고 있다. Lee와 공동연구자들(2008)은 HIV 환자들이 약초제품을 흔히 섭취하고 있어 항

바이러스제와 약물 상호 작용을 나타 낼 가능성이 있는지를 평가하였다. 성인 피험자(n=10)를 대상으로 미국삼 추출물(400 mg/day)을 2주간 투여하고 투여 전후 에이즈 치료제(zidovudine: 300 mg)를 경구투여하고 2상 약물 대사 효소에 미치는 영향을 조사하였다. 미국삼 추출물은 zidovudine의 혈중 농도(AUC)와 청소율(total clearance ratio) 등에 유의한 영향을 미치지 않았다.<sup>68)</sup> 또한 민감한 CYP3A4 기질 물질로 알려진 indinavir(HIV 단백질 분해효소 억제제)의 대사에 미치는 미국삼의 효과를 건강한 성인 피험자(n=14)를 대상으로 조사하였다. 미국삼(3 g/일)과 indinavir 800 mg(3 회/일)을 2주간에 걸쳐 투여하였다. 미국삼 추출물 투여는 CYP3A4 기질 물질인 indinavir의 약물 동학적 변화는 보이지 않아 CYP3A4 효소 활성화에는 영향을 미치지 않았다.<sup>69)</sup> 그러나 HIV 감염자로서 C형 간염 병력을 가진 랄테그라빌(Raltegravir: HIV-1 감염치료제)복용 환자의 경우 인삼 섭취에 의한 약물 상호 작용에 대한 사례가 보고되었다. 사례자의 경우 인삼섭취(39일, 인삼 타블렛 제품) 후 급성 간 효소의 증가, 황달, 현저한 체중감소 등이 있었으나 입원하여 인삼 중단 후 개선되었다. 인삼섭취는 약물 상호 작용을 통해 랄테그라빌의 혈중농도를 증가시키는 것으로 제시되었다. 그러나 섭취된 인삼제품의 특성이나 복용량 등 오남용 여부에 대해서는 언급되지 않았다.<sup>70)</sup>

**페닐진(Phenelzine)과 약물 상호작용** - 인삼과 항우울 약물(MAO 저해제)인 페닐진을 함께 복용을 피해야 한다는 2개의 사례보고 있다. 64세(여성)의 페닐진 복용(45-60 mg/day) 중인 우울증 환자는 인삼(인삼차)섭취(복용기간 명시 없음)로 두통, 불면증, 그리고 떨림 증상을 경험하였다. 그런데 페닐진 복용 전에는 인삼을 섭취해도 그런 증상은 경험하지 못했다.<sup>71,72)</sup> 또 한 사례에서는 하루 45 mg 페닐진과 0.5 mg triazolam(취침시), 그리고 하루 4회씩 lorazepam 1 mg을 복용 중인 42세의 우울증 여성 환자의 경우 인삼과 벌 화분(bee pollen) 섭취 시부터 조증 증상(manic symptoms)을 보였다. 또한 이들 결과의 기능성 있는 기전은 인삼에 의한 cAMP 증가에 의한 것으로 추정되었다.<sup>73)</sup> 또한 이들 두 사례보고에서 사용된 인삼의 종(species)은 명시되지 않았다.

**항암제와 약물상호 작용** - 세계적으로 모든 암환자의 2/3 이상이 CAM을 사용하는 것으로 보고되었다.<sup>74)</sup> 더욱이 서구에서도 많게는 암환자의 91% 까지 보조요법제로 여러 형태의 약초요법제를 섭취하는 것으로 조사되었다.<sup>75)</sup> 또한 13개국 26개 조사보고서에 의하면 암환자의 CAM 보급률은 7~64%를 보였다.<sup>76)</sup> 따라서 암환자의 경우 약초요법제와 항암제의 병용이 거의 일반화 되어 있으므로 약물 상호작용 가능성도 크다고 본다. 항암제로 사용되는 이미티닙(imatinib)과 인삼과의 약물상호작용이 보고되었다.<sup>77)</sup> 7년간 이미티닙(400 mg/day)을 복용한 만성 골수성 백혈병(CML) 환자(26세 남성)에서 인삼(ginseng energy drink)섭취 후 간 독성 증

가가 관찰되어 이미티닙 복용 중 인삼제품을 피하는 것으로 추천되었다. 이러한 간 독성 유도는 인삼이 이미티닙의 CYP3A4 효소 활성화의 억제를 통한 약물상호 작용에 기인되는 것으로 여겨졌다.<sup>77)</sup> 또한, 인삼과 프로카바진(procarbazine)과의 중간 정도의 상호 작용이 발견되어 불면증, 떨림, 두통, 동요 및 우울증을 악화시켰다. 이는 인삼이 GABA의 대사를 증가시키고 코르티코이드 생성에 영향을 줄 수 있기 때문이다.<sup>78)</sup> 한편 인삼은 에스트로겐 효과<sup>79,80)</sup>를 나타내므로 갱년기 장애 증상의 개선 등 유용한 효과도 있지만 에스트로겐의 암 발생 위험성을 증가<sup>81)</sup> 등으로 호르몬에 민감한 암환자들은 인삼을 피하여야 한다는 우려가 있다.<sup>82)</sup> 그러나 이와는 상반되게 에스트로겐의 경쟁적 저해제인 tamoxifen 투여 후 인삼을 포함한 한약제품을 섭취한 유방암환자의 그 후 2차적 내분비암 발생 위험비가 비투여군에 비해 감소되었다는 코호트연구결과가 보고되었다.<sup>83)</sup> 더욱이 유방암 환자(n=1,455)를 대상으로한 코호트 연구에서 인삼섭취군(n=398)은 비섭취군(n=1,057)에 비해 생활의 질(QOL) 개선과 상대적 사망률 위험비가 감소되었다.<sup>84)</sup>

**와파린(Warfarin)과 약물상호 작용** - 와파린은 혈액응고 인자를 활성화하여 출혈 시에 재빨리 혈액을 응고시키는데 관여하는 비타민 K의 길항제로서 경구용 항응고 약물로 널리 사용되고 있다. 그러나 와파린은 치료용량의 영역이 좁은 약물(narrow therapeutic index drug)로서 약물이나 식품과 상호작용의 소인과 출혈의 발생 경향을 나타낼 수 있다. 때문에 와파린 섭취 환자는 지속적 모니터링과 교육이 요망되고 있다.<sup>85)</sup> 사례보고로 인삼과 항혈전제로 사용되고 있는 와파린과 약물상호작용 가능성이 보고되었다. 와파린(5년간 5 mg/day)을 복용중인 기계식 심장판막을 가진 환자(47세)의 경우 원기회복을 위해 2주간 인삼제품(추출물: Ginsna capsule: 1일 3회)을 복용 후 international normalized ratio(INR) 수치가 3.1에서 1.5로 감소(목표 INR: 2.5~3.5)되었고, 인삼 섭취 중단 후 3.3으로 회복되었다고 보고되었다.<sup>86)</sup> 그런데 이 환자의 경우 동시에 다른 약물(혈관확장제 diltiazem hydrochloride, nitroglycerin, 항염증제 salsalate)를 섭취하였기 때문에 확실한 인과 관계는 확실치 않았다. INR 수치가 낮으면 혈액응고가 잘 일어나고, 높으면 출혈의 위험이 있기 때문에 적정수치로 조정이 필요하다. 인삼과 와파린과의 약물상호작용 가능성이 보고됨에 따라 Jiang과 공동연구자들은 12명의 남성 피험자를 대상으로 임상적 평가를 하였다. 고려인삼(3 g/day)을 1주간 투여하고 투여 전후에 항혈전약물인 와파린(25 mg)을 1회 투여하고 혈액 중 CYP2C9 효소에 의해 대사되는 S-warfarin(S-7-hydroxy-warfarin)과 또한 CYP3A4와 CYP2C9 효소 대사체인 R-warfarin의 변화를 분석하여 인삼병용에 의한 와파린 대사에 미치는 영향을 검정하였다. 그 결과 인삼투여는 건강한 피험자의 와파린 대사체들의 배설이나 분포 등의 약물동학

적 지표 또는 혈액응고(INR)과 혈소판응집능의 변화에 영향을 미치지 않았다.<sup>87)</sup> 또한 동 연구자들은 인삼과 와파린과의 약물상호작용에 대한 더 많은 정보를 얻기 위해 건강한 피험자(n=24)를 대상으로 상기와 같은 방법으로 조사하였다. 인삼과 와파린(25 mg)을 1회 투여한 결과, CYP에 의해 대사되는 S-warfarin의 대조군 대비 청소율(apparent clearance: CL/F)은 1.14±0.04로 와파린의 인삼투여 후에 단지 약간의 증가를 보였다. 그러나 다른 와파린의 약물동학적/약물역학적 지표들은 유의한 변화가 없었다. 이는 건강한 피험자를 대상으로 한 결과이므로 항응고제를 복용하는 환자를 대상으로 효과 검정이 요망되었다.<sup>88)</sup> 한편, Yuan C. S. 등은 미국삼이 와파린의 효과에 미치는 영향을 조사하였다. 건강한 피험자(n=20)를 대상으로 1주 동안에 3일 연속 와파린(5 mg/day)를 투여하고, 2주째에 미국삼 투여군과 위약군으로 무작위로 구분하여 미국삼(2 g/day, 진세노사이드 5.19% 함유)과 위약(2 g/day)을 각각 3주 연속 투여하였다. 또한 4주째에는 모든 환자들은 와파린 5 mg/day를 3일 연속 투여하고, 미국삼투여군과 위약군의 혈중 와파린 농도와 AUC, INR 등을 비교하였다. 와파린의 최고 INR 수치가 미국삼투여 2주 후에 위약군에 비해 유의하게 저하되었다. INR의 AUC와 와파린 혈중 최고 농도와 AUC도 역시 위약군 대비 유의하게 저하되었다. 이러한 결과로부터 저자들은 미국삼이 와파린의 항응고효과를 감소시키므로 와파린 처방을 할 경우는 인삼복용여부를 환자에게 문의해 볼 것을 강조하고 있다.<sup>89)</sup> 물론 이 연구의 피험자들은 환자라기보다는 대부분이 젊은 건강한이라는 제한점이 있다. 또한 Lee Y. H. 등은 심장판막치환술을 시행한 와파린을 복용하고 있는 환자(n=24)를 대상으로 이중맹검 교차 시험법으로 고려홍삼(물 추출물)과 와파린과의 약물상호작용이 있는지를 조사하였다. 와파린과 고려홍삼(1 g/day) 및 위약을 각각 병용투여하고 투여 후 3주와 6주째 혈중 와파린 농도와 INR 변화를 조사하였다. 위약군과 홍삼투여군 간에 INR의 유의한 차이는 보이지 않았다.<sup>90)</sup> 또한, 새로 진단된 허혈성 뇌졸중 환자(n=25)를 대상으로 무작위 개방 대조시험법으로 인삼과 와파린의 약물상호작용 가능성을 평가하였다. 고려인삼과 와파린 동시 투여군(n=12)과 와파린 단독투여군(n=13)으로 구분하여 2주 동안 투여하고 prothrombin time(PT)과 INR 지수 변화를 조사하였다. 투여 후 2주 및 3주째 조사 결과, 두 군간 유의한 변화의 차이를 보이지 않아 인삼은 와파린의 약효에 영향을 미치지 않았다.<sup>91)</sup> 상기 임상시험에서와 같이 인삼과 달리 미국삼에서 와파린의 약효에 유의한 감소 효과를 보여주었다. 이는 식물 종 차이에 의한 진세노사이드 총함량과 PPD/PPT 비율을 비롯한 진세노사이드 조성성분의 차이<sup>92)</sup>에 기인하는 것으로 보인다. 더욱이 인삼과 미국삼 추출물의 CYPs 효소에 미치는 in vitro 시험결과에서도 미국삼 추출물이 인삼추출물 보다 더욱 강한 억제활

성을 보였다.<sup>19)</sup> 또한 랫드를 이용한 동물실험에서도 인삼투여는 와파린의 약동학/약력학적 지표의 유의한 변화를 보이지 않았다.<sup>93)</sup> 인삼의 경우 현재까지의 임상시험결과로 보아 와파린과 약물상호작용 가능성에 대한 임상적 증거는 부족하다고 본다. 그러나 임상시험의 피험자 수가 적고, 건강한 사람을 대상으로 단기간 와파린 섭취를 하였기 때문에 와파린 복용 환자의 경우에는 다를 수도 있다고 본다. 더욱이 전술한 인삼의 사례보고와 특히 와파린의 치료영역이 매우 좁은 점을 고려할 때 와파린 복용 환자는 적절한 교육과 철저한 모니터링 하에 인삼섭취가 권장된다.<sup>90,94)</sup>

**기타 약물상호작용** - 약력학적 약물상호작용은 상반된 약리활성을 가진 약제의 병용으로 약효 감소나 또는 유사한 약리활성을 가진 약제의 동시투여로 약효나 독성이 악화되는 경우이다. 이에 대한 가능성 있는 이상반응 예로서 혈소판 응집억제 작용을 가진 인삼<sup>95-99)</sup>과 aspirin을 동시 투여 시 출혈의 위험성의 증가<sup>100,101)</sup>가 보고되었다. 아울러 출혈 유발 가능성 때문에 수술 환자는 적어도 수술 7 일 전에 인삼 사용을 중단할 것을 권장하고 있다.<sup>102)</sup>

또한 인삼은 혈관확장제 nifedipine의 약효 증강, 또는 이뇨제 furosemide의 약효 감소 등의 예가 제시되고 있다.<sup>100)</sup> 오피오이드에 대한 인삼의 영향에 관한 여러 결과가 있다. 동물시험에서 인삼은 모르핀과 U-50, 488H와 같은 아편 유사 제제(opioids)의 진통 효과를 감소시키는 것으로 보고되었다.<sup>103)</sup> 한편 인삼(*Panax ginseng*)은 진통효과를 보이고, pentazocine과 aspirin의 진통 효과를 강화 시켰다.<sup>104)</sup> 또한 마우스 실험에서 인삼은 아편 유사 물질과 정신 자극제에 대한 내성 형성을 억제하는 것으로 나타났다.<sup>105)</sup> 동물실험 결과에서도 모르핀에 의한 진통은 인삼(*Panax ginseng*)의 총 사포닌에 의해 길항 작용을 보였고, 진통제 내성 및 모르핀에 대한 신체적 의존성의 형성도 억제되었다.<sup>106)</sup> 인삼과 오피오이드와 약물상호작용의 기전은 중추신경계에서 비마약성 진통 현상에 관여하는 것으로 가정되었지만<sup>106)</sup> 정확한 기전은 알려지지 않았다. 따라서 인삼을 섭취하는 환자에서 마약성 진통제(opioids)의 진통효과가 감소될 가능성이 존재한다는 것은 주목할 만하다.<sup>107)</sup> 또한, 미국삼<sup>108-110)</sup>과 인삼<sup>111-113)</sup>의 당뇨병에 대한 임상연구결과들이 보고되었다. 일반적으로 인삼의 혈당강하 효과는 현저하지는 않으나,<sup>110)</sup> 당뇨병 환자에서 인삼과 경구 혈당강하제, 인슐린과 병용 약물 치료는 상가작용(additive effects)을 일으켜 저혈당의 위험을 증가시킬 수도 있어 주의가 요망되었다.<sup>114)</sup>

## 결 론

지난 20여 년간 인삼 추출물을 비롯한 주요 함유성분인 진세노사이드와 그 대사체 등이 대표적 약물 대사 효소인 시토크롬 P450(CYPs) 효소와 주요 약물 수송체인 P-

glycoprotein(P-gp) 기능에 미치는 다양한 실험적 연구가 수행되었다. 인삼추출물은 CYPs에 대해 대부분 억제적 효과를 보였으나, CYPs 아형(isoform)에 따라 다소 차이를 보였다. 그러나 *in vivo*에서는 CYPs 활성화에 유의한 효과는 관찰되지 않았다. 또한 proto-type 진세노사이드들은 그 종류별 또는 *in vitro* 실험계에 따라 약한 억제 또는 유도 효과를 보였다. 특히 진세노사이드의 가수 분해산물인 prosapogenin (G-Rg3, -Rh2 등)과 대사체 성분(C-K, aPPD, aPPT 등)이 주요 약물 대사인 CYP3A4를 비롯한 CYPs에 보다 강한 억제 활성을 보였다. P-gp 배출기능에 대한 진세노사이드와 그 대사체들의 *in vitro* 결과들은 일치하지 않았으며, 서로 상반된 결과도 보였다. 진세노사이드 대사체에 의한 P-gp 유도 또는 억제는 P-gp 기질물질의 흡수와 생체이용률의 변화를 초래하여 약물 상호작용 가능성을 보였다. 그러나 진세노사이드 대사체들은 P-gp 저해작용을 통해 항암제의 다제 내성을 역전시킬 수 있는 긍정적 효과도 있음이 제시되었다. 임상시험결과 들은 연구자에 따라 서로 일치하지 않았다. 서양인을 대상으로 한 4개의 CYPs에 대한 인삼제품의 임상시험 중 1개 에서 CYP3A4 효소 유도효과를 보여 인삼제품의 약물 상호작용 가능성을 보였다. 한국인을 대상으로 한 홍삼과 발효홍삼제품에 대한 CYPs와 P-gp에 미치는 임상시험 결과 둘 다 CYPs에는 영향을 미치지 않았다. 그러나 P-gp 기능은 홍삼이 아닌 발효홍삼 투여 후에 저해 효과를 보여 P-gp 기질물질과 과량 복용 시 주의가 요망되었다. 아울러, 인삼과 와파린(warfarin)을 비롯한 항우울제인 페닐진(phenelzine), 항암제인 이마티닙(imatinib), 그리고 HIV-1 감염치료제인 랄테그라비르(raltegravir)의 약물 상호작용에 대한 사례들이 보고되어 주의가 요망되었다. 그런데 와파린의 경우 미국삼과는 다르게 고려인삼의 임상시험에서는 와파린의 약효 저하에 대한 증거는 발견되지 않아 종(species) 특이성을 보였다. 또한 약력학적 약물 상호 작용과 관련하여 인삼과 당뇨병치료 혈당강하제와 병용 시 상가작용으로 저혈당 우려와 또는 혈액항응고제와 병용 시 출혈 우려, 그리고, 인삼에 의한 아편 유사 제제(opioids)와의 길항작용으로 진통효과의 감소 등과 같은 약물 상호 작용 가능성이 제시되고 있다. 인삼은 경구로 섭취되므로 대부분의 진세노사이드들은 장내세균에 의해 대사되어 구조적으로 탈글리코실화가 일어난다. 진세노사이드의 경구투여 후 혈장 중 진세노사이드 장내 세균 대사체(compound k, C-K)들이 검출된다. 따라서 이러한 진세노사이드 대사체들이 체순환계로 들어 갈수 있는 진정한 약리활성 성분으로 간주되며, 이들 대사체들이 약물 상호작용을 나타내는 것으로 이해되고 있다. 그동안 많은 실험적 연구들은 특히 인삼의 대사체 성분이 CYPs와 P-gp의 억제 또는 유도 작용을 통해 약물 상호작용 가능성을 제시해 주었다. 임상 실험결과에서는 연구자에 따라 시험평가 방법 등의 차이로 일치된 결과를 보

이지는 않았다. 일반적으로 인삼의 일반적 추천 복용량에서는 약물 상호작용 가능성이 적은 것으로 여겨지고 있지만, 일부 임상시험에서 CYPs 유도와 P-gp억제에 의한 약물 상호작용 가능성이 발견됨으로 이들 기질 약물과 병용 시 주의가 요망되었다. 더욱이 최근 약초와 처방약을 함께 복용하는 인구가 증가함에 따라 약물상호 작용에 노출될 기회도 많아지고 있다. 이에 인삼의 안전성과 활용성 확대를 위해서는 처방약과 인삼을 함께 복용해도 좋은지 등에 약물 동학적 및 약물력학적 연구접근을 통한 과학적 증거에 기초한 약물상호작용 가능성 평가를 위한 보다 많은 연구가 필요하다.

## 사 사

“본 논문은 2018년도 농림축산식품부의 재원으로 농림수산식품기술기획평가원의 수출전략기술개발사업의 지원을 받아 연구되었음(316014-3 고려인삼의 수출국 대상 승영작용 및 안전성 임상 등에 관한 연구)”.

## 인용문헌

1. de Lima Toccafondo Vieira, M. and Huang, S. M. (2012) Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta Med.* **78**: 1400-1415.
2. Qi, L. W., Wang, C. Z., Du, G. J., Zhang, Z. Y., Calway, T. and Yuan, C. S. (2011) Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. *Curr. Drug Metab.* **12**: 818-822.
3. Wanwimolruk, S., Phopin, K. and Prachayasittikul, V. (2014) Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI J.* **13**: 869-896.
4. Ock, S. M., Hwang, S. S., Lee, J. S., Song, C. H. and Ock, C. M. (2010) Dietary supplement use by South Korean adults: Data from the national complementary and alternative medicine use survey (NCAMUS) in 2006. *Nutr. Res. Pract.* **4**: 69-74.
5. Werneke, U., Earl, J., Seydel, C., Horn, O., Crichton, P. and Fannon, D. (2004) Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br. J. Cancer* **90**: 408-413.
6. Robertson, S. M., Davey, R. T., Voell, J., Formentini, E., Alfaro, R. M. and Penzak, S. R. (2008) Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**: 591-599.
7. Penzak, S. R., Robertson, S. M., Hunt, J. D., Chairez, C., Malati, C. Y., Alfaro, R. M., Stevenson, J. M. and Kovacs, J. A. (2010) Echinacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy* **30**: 797-805.

8. Izzo, A. A. and Ernst, E. (2009) Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* **69**: 1777-1798.
9. Borrelli, F. and Izzo, A. A. (2009) Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *Aaps J.* **11**: 710-727.
10. Beijnen, J. H. and Schellens, J. H. (2004) Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* **5**: 489-496.
11. Mallet, L., Spinewine, A. and Huang, A. (2007) The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* **370**: 185-191.
12. Yang L., Liu Y, Liu C. X. (2006) Metabolism and pharmacokinetics of ginsenosides. *Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics* **6**: 103-120.
13. Delaforge, M. (1998) Importance of metabolism in pharmacological studies: possible in vitro predictability. *Nuclear Medicine and Biology* **25**: 705-709.
14. Nebert, D. W. and Russell, D. W. (2002) Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* **360**: 1155-1162.
15. Kaminsky, L. S. and Zhang, Q. Y. (2003) The small intestine as a xenobiotic-metabolizing organ. *Drug Metabolism and Disposition: The biological fate of chemicals.* **31**: 1520-1525.
16. Lin, J. H. (2006) CYP induction-mediated drug interactions: in vitro assessment and clinical implications. *Pharmaceutical research* **23**: 1089-1116.
17. Guengerich, F. P. (1999) Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **39**: 1-17.
18. Cho, H. J. and Yoon, I. S. (2015) Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2015**: 736431.
19. Chang, T. K., Chen, J. and Benetton, S. A. (2002) In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metabolism and Disposition* **30**: 378-384.
20. Yu, C. T., Chen, J., Teng, X. W., Tong, V. and Chang, T. K. (2005) Lack of evidence for induction of CYP2B1, CYP3A23, and CYP1A2 gene expression by *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* extracts in adult rats and primary cultures of rat hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **33**: 19-22.
21. Zheng, Y. F., Bae, S. H., Choi, E. J., Park, J. B., Kim, S. O., Jang, M. J., Park, G. H., Shin, W. G., Oh, E. and Bae, S. K. (2014) Evaluation of the in vitro/in vivo drug interaction potential of BST204, a purified dry extract of ginseng, and its four bioactive ginsenosides through cytochrome P450 inhibition/induction and UDP-glucuronosyltransferase inhibition. *Food and Chemical Toxicology* **68**: 117-127.
22. Kawase, A., Yamada, A., Gamou, Y., Tahara, C., Takeshita, F., Murata, K., Matsuda, H., Samukawa, K. and Iwaki, M. (2014) Effects of ginsenosides on the expression of cytochrome P450s and transporters involved in cholesterol metabolism. *J. Nat. Med.* **68**: 395-401.
23. Kawase, A., Yamada, A., Gamou, Y., Tahara, C., Takeshita, F., Murata, K., Matsuda, H., Samukawa, K. and Iwaki, M. (2013) Increased effects of ginsenosides on the expression of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase but not the bile salt export pump are involved in cholesterol metabolism. *J. Nat. Med.* **67**: 545-553.
24. Henderson, G. L., Harkey, M. R., Gershwin, M. E., Hackman, R. M., Stern, J. S. and Stresser, D. M. (1999) Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci.* **65**: PL209-214.
25. He, N. and Edeki, T. (2004) The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am. J. Ther.* **11**: 206-212.
26. Lewis, D. F., Ioannides, C., Parke, D. V. and Schulte-Hermann, R. (2000) Quantitative structure-activity relationships in a series of endogenous and synthetic steroids exhibiting induction of CYP3A activity and hepatomegaly associated with increased DNA synthesis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **74**: 179-185.
27. Smith, D. A. and Jones, B. C. (1992) Speculations on the substrate structure-activity relationship (SSAR) of cytochrome P450 enzymes. *Biochemical Pharmacology* **44**: 2089-2098.
28. Liu, Y., Ma, H., Zhang, J. W., Deng, M. C. and Yang, L. (2006) Influence of ginsenoside Rh1 and F1 on human cytochrome p450 enzymes. *Planta Med.* **72**: 126-131.
29. Liu, Y., Zhang, J. W., Li, W., Ma, H., Sun, J., Deng, M. C. and Yang, L. (2006) Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicological Sciences* **91**: 356-364.
30. Liu, Y., Li, W., Li, P., Deng, M. C., Yang, S. L. and Yang, L. (2004) The inhibitory effect of intestinal bacterial metabolite of ginsenosides on CYP3A activity. *Biol. Pharm. Bull.* **27**: 1555-1560.
31. Xiao, J., Chen, D., Lin, X. X., Peng, S. F., Xiao, M. F., Huang, W. H., Wang, Y. C., Peng, J. B., Zhang, W. and Ouyang, D. S. (2016) Screening of drug metabolizing enzymes for the ginsenoside compound K in vitro: An efficient anticancer substance originating from *Panax ginseng*. *PLoS One* **11**: e0147183.
32. Chiu, N. T., Tomlinson Guns, E. S., Adomat, H., Jia, W. and Deb, S. (2014) Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the hepatic and intestinal biotransformation of 20(S)-protopanaxadiol. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **35**: 104-118.
33. Deb, S., Chin, M. Y., Adomat, H. and Guns, E. S. (2014) Ginsenoside-mediated blockade of 1  $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 inactivation in human liver and intestine in vitro. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* **141**: 94-103.

34. Hao, M., Zhao, Y., Chen, P., Huang, H., Liu, H., Jiang, H., Zhang, R. and Wang, H. (2008) Structure-activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes. *PLoS One* **3**: e2697.
35. Hao, M., Ba, Q., Yin, J., Li, J., Zhao, Y. and Wang, H. (2011) Deglycosylated ginsenosides are more potent inducers of CYP1A1, CYP1A2 and CYP3A4 expression in HepG2 cells than glycosylated ginsenosides. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **26**: 201-205.
36. Fang, Z. Z., Cao, Y. F., Hu, C. M., Hong, M., Sun, X. Y., Ge, G. B., Liu, Y., Zhang, Y. Y., Yang, L. and Sun, H. Z. (2013) Structure-inhibition relationship of ginsenosides towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **267**: 149-154.
37. He, Y. J., Fang, Z. Z., Ge, G. B., Jiang, P., Jin, H. Z., Zhang, W. D. and Yang, L. (2013) The inhibitory effect of 20(S)-protopanaxatriol (ppt) towards UGT1A1 and UGT2B7. *Phytother. Res.* **27**: 628-632.
38. Liang, Y., Zhou, Y., Zhang, J., Rao, T., Zhou, L., Xing, R., Wang, Q., Fu, H., Hao, K. and Xie, L. (2014) Pharmacokinetic compatibility of ginsenosides and Schisandra lignans in Shengmai-san: from the perspective of p-glycoprotein. *PLoS One* **9**: e98717.
39. Molnar, J., Szabo, D., Pusztai, R., Mucsi, I., Berek, L., Ocsosvzki, I., Kawata, E. and Shoyama, Y. (2000) Membrane associated antitumor effects of crocine-, ginsenoside- and cannabinoid derivatives. *Anticancer Res.* **20**: 861-867.
40. Kim, S. W., Kwon, H. Y., Chi, D. W., Shim, J. H., Park, J. D., Lee, Y. H., Pyo, S. and Rhee, D. K. (2003) Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg(3). *Biochemical Pharmacology* **65**: 75-82.
41. Kwon, H. Y., Kim, E. H., Kim, S. W., Kim, S. N., Park, J. D. and Rhee, D. K. (2008) Selective toxicity of ginsenoside Rg3 on multidrug resistant cells by membrane fluidity modulation. *Arch. Pharm. Res.* **31**: 171-177.
42. Yang, L. Q., Wang, B., Gan, H., Fu, S. T., Zhu, X. X., Wu, Z. N., Zhan, D. W., Gu, R. L., Dou, G. F. and Meng, Z. Y. (2012) Enhanced oral bioavailability and anti-tumour effect of paclitaxel by 20(s)-ginsenoside Rg3 in vivo. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **33**: 425-436.
43. Zhang, J., Zhou, F., Wu, X., Gu, Y., Ai, H., Zheng, Y., Li, Y., Zhang, X., Hao, G. and Sun, J. (2010) 20(S)-ginsenoside Rh2 noncompetitively inhibits P-glycoprotein in vitro and in vivo: a case for herb-drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition* **38**: 2179-2187.
44. Zhang, J., Zhou, F., Niu, F., Lu, M., Wu, X., Sun, J. and Wang, G. (2012) Stereoselective regulations of P-glycoprotein by ginsenoside Rh2 epimers and the potential mechanisms from the view of pharmacokinetics. *PLoS One* **7**: e35768.
45. Kitagawa, S., Takahashi, T., Nabekura, T., Tachikawa, E. and Hasegawa, H. (2007) Inhibitory effects of ginsenosides and their hydrolyzed metabolites on daunorubicin transport in KB-C2 cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 1979-1981.
46. Li, N., Wang, D., Ge, G., Wang, X., Liu, Y. and Yang, L. (2014) Ginsenoside metabolites inhibit P-glycoprotein in vitro and in situ using three absorption models. *Planta Med.* **80**: 290-296.
47. Gu, Y., Wang, G. J., Sun, J. G., Jia, Y. W., Wang, W., Xu, M. J., Lv, T., Zheng, Y. T. and Sai, Y. (2009) Pharmacokinetic characterization of ginsenoside Rh2, an anticancer nutrient from ginseng, in rats and dogs. *Food and Chemical Toxicology* **47**: 2257-2268.
48. Lee, P. S., Song, T. W., Sung, J. H., Moon, D. C., Song, S. and Chung, Y. B. (2006) Pharmacokinetic characteristics and hepatic distribution of IH-901, a novel intestinal metabolite of ginseng saponin, in rats. *Planta Med.* **72**: 204-210.
49. Yang, Z., Gao, S., Wang, J., Yin, T., Teng, Y., Wu, B., You, M., Jiang, Z. and Hu, M. (2011) Enhancement of oral bioavailability of 20(S)-ginsenoside Rh2 through improved understanding of its absorption and efflux mechanisms. *Drug Metabolism and Disposition* **39**: 1866-1872.
50. Yang, Z., Wang, J. R., Niu, T., Gao, S., Yin, T., You, M., Jiang, Z. H. and Hu, M. (2012) Inhibition of P-glycoprotein leads to improved oral bioavailability of compound K, an anticancer metabolite of red ginseng extract produced by gut microflora. *Drug Metabolism and Disposition* **40**: 1538-1544.
51. Zhang, R., Jie, J., Zhou, Y., Cao, Z. and Li, W. (2009) Long-term effects of *Panax ginseng* on disposition of fexofenadine in rats in vivo. *Am. J. Chin. Med.* **37**: 657-667.
52. Choi, C. H., Kang, G. and Min, Y. D. (2003) Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by protopanaxatriol ginsenosides from Korean red ginseng. *Planta Med.* **69**: 235-240.
53. Jin, J., Shahi, S., Kang, H. K., van Veen, H. W. and Fan, T. P. (2006) Metabolites of ginsenosides as novel BCRP inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **345**: 1308-1314.
54. Zhang, J., Zhou, F., Wu, X., Zhang, X., Chen, Y., Zha, B. S., Niu, F., Lu, M., Hao, G. and Sun, Y. (2012) Cellular pharmacokinetic mechanisms of adriamycin resistance and its modulation by 20(S)-ginsenoside Rh2 in MCF-7/Adr cells. *Br. J. Pharmacol.* **165**: 120-134.
55. Gurley, B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., Gentry, W. B., Cui, Y. and Ang, C. Y. (2002) Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **72**: 276-287.
56. Gurley, B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., Gentry, W. B., Cui, Y. and Ang, C. Y. (2005) Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic



- oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drugs Aging* **22**: 525-539.
57. Anderson, G. D., Rosito, G., Mohustsy, M. A. and Elmer, G. W. (2003) Drug interaction potential of soy extract and *Panax ginseng*. *J. Clin. Pharmacol.* **43**: 643-648.
  58. Malati, C. Y., Robertson, S. M., Hunt, J. D., Chairez, C., Alfaro, R. M., Kovacs, J. A. and Penzak, S. R. (2012) Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP) 3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.* **52**: 932-939.
  59. Kim, D. S., Kim, Y., Jeon, J. Y. and Kim, M. G. (2016) Effect of Red Ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activities in healthy volunteers. *J. Ginseng Res.* **40**: 375-381.
  60. Kim, M. G., Kim, Y., Jeon, J. Y. and Kim, D. S. (2016) Effect of fermented red ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activity in healthy subjects, as evaluated using the cocktail approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **82**: 1580-1590.
  61. Cho, Y. K., Jung, Y., Sung, H. and Joo, C. H. (2011) Frequent genetic defects in the HIV-1 5' LTR/gag gene in hemophiliacs treated with Korean Red Ginseng: Decreased detection of genetic defects by highly active antiretroviral therapy. *J. Ginseng Res.* **35**: 413-420.
  62. Lee, C. G., Gottesman, M. M., Cardarelli, C. O., Ramachandra, M., Jeang, K. T., Ambudkar, S. V., Pastan, I. and Dey, S. (1998) HIV-1 protease inhibitors are substrates for the MDR1 multidrug transporter. *Biochemistry* **37**: 3594-3601.
  63. Drewe, J., Gutmann, H., Fricker, G., Torok, M., Beglinger, C. and Huwyler, J. (1999) HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochemical Pharmacology* **57**: 1147-1152.
  64. Kumar, G. N., Rodrigues, A. D., Buko, A. M. and Denissen, J. F. (1996) Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **277**: 423-431.
  65. Eagling, V. A., Back, D. J. and Barry, M. G. (1997) Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **44**: 190-194.
  66. Shi, J., Cao, B., Zha, W. B., Wu, X. L., Liu, L. S., Xiao, W. J., Gu, R. R., Sun, R. B., Yu, X. Y. and Zheng, T. (2013) Pharmacokinetic interactions between 20(S)-ginsenoside Rh2 and the HIV protease inhibitor ritonavir in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica* **34**: 1349-1358.
  67. Patel, J., Buddha, B., Dey, S., Pal, D. and Mitra, A. K. (2004) In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am. J. Ther.* **11**: 262-277.
  68. Lee, L. S., Wise, S. D., Chan, C., Parsons, T. L., Flexner, C. and Lietman, P. S. (2008) Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by American ginseng, *Panax quinquefolius*. *J. Clin. Pharmacol.* **48**: 599-609.
  69. Andrade, A. S., Hendrix, C., Parsons, T. L., Caballero, B., Yuan, C. S., Flexner, C. W., Dobs, A. S. and Brown, T. T. (2008) Pharmacokinetic and metabolic effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. *BMC Complement Altern. Med.* **8**: 50.
  70. Mateo-Carrasco, H., Galvez-Contreras, M. C., Fernandez-Gines, F. D. and Nguyen, T. V. (2012) Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and *Panax ginseng*: a case report and brief review. *Drug Metabolism and Drug Interactions* **27**: 171-175.
  71. Shader, R. I. and Greenblatt, D. J. (1988) Bees, ginseng and MAOIs revisited. *J. Clin. Psychopharmacol.* **8**: 235.
  72. Shader, R. I. and Greenblatt, D. J. (1985) Phenelzine and the dream machine-ramblings and reflections. *J. Clin. Psychopharmacol.* **5**: 65.
  73. Jones, B. D. and Runikis, A. M. (1987) Interaction of ginseng with phenelzine. *J. Clin. Psychopharmacol.* **7**: 201-202.
  74. Harbord, R. M., Egger, M. and Sterne, J. A. (2006) A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat. Med.* **25**: 3443-3457.
  75. Molassiotis, A., Potrata, B. and Cheng, K. K. (2009) A systematic review of the effectiveness of Chinese herbal medication in symptom management and improvement of quality of life in adult cancer patients. *Complement Ther. Med.* **17**: 92-120.
  76. Ernst, E. (2010) *Panax ginseng*: an overview of the clinical evidence. *Journal of Ginseng Research* **34**: 259-263.
  77. Bilgi, N., Bell, K., Ananthakrishnan, A. N. and Atallah, E. (2010) Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann. Pharmacother.* **44**: 926-928.
  78. Collado-Borrell, R., Escudero-Vilaplana, V., Romero-Jimenez, R., Iglesias-Peinado, I., Herranz-Alonso, A. and Sanjurjo-Saez, M. (2016) Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **142**: 2319-2330.
  79. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S. and Lee, S. (2003) A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **84**: 463-468.
  80. Park, J., Song, H., Kim, S. K., Lee, M. S., Rhee, D. K. and Lee, Y. (2017) Effects of ginseng on two main sex steroid hormone receptors: estrogen and androgen receptors. *J. Ginseng Res.* **41**: 215-221.
  81. Mohamadi, A., Aghaei, M. and Panjehpour, M. (2018) Estrogen stimulates adenosine receptor expression subtypes in human breast cancer MCF-7 cell line. *Res. Pharm. Sci.* **13**: 57-64.
  82. King, M. L., Adler, S. R. and Murphy, L. L. (2006) Extraction-dependent effects of American ginseng (*Panax*



- quinquefolium*) on human breast cancer cell proliferation and estrogen receptor activation. *Integr. Cancer Ther.* **5**: 236-243.
83. Hsu, W. L., Tsai, Y. T., Wu, C. T. and Lai, J. N. (2015) The Prescription pattern of chinese herbal products containing ginseng among tamoxifen-treated female breast cancer survivors in Taiwan: A Population-based study. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2015**: 385204.
  84. Cui, Y., Shu, X. O., Gao, Y. T., Cai, H., Tao, M. H. and Zheng, W. (2006) Association of ginseng use with survival and quality of life among breast cancer patients. *American Journal of Epidemiology* **163**: 645-653.
  85. Perini, J. A., Struchiner, C. J., Silva-Assuncao, E., Santana, I. S., Rangel, F., Ojopi, E. B., Dias-Neto, E. and Suarez-Kurtz, G. (2008) Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for brazilian patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **84**: 722-728.
  86. Janetzky, K. and Morreale, A. P. (1997) Probable interaction between warfarin and ginseng. *American Journal of Health-System Pharmacy* **54**: 692-693.
  87. Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C., Day, R. O. and McLachlan, A. J. (2004) Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**: 592-599.
  88. Jiang, X., Blair, E. Y. and McLachlan, A. J. (2006) Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J. Clin. Pharmacol.* **46**: 1370-1378.
  89. Yuan, C. S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T., Nahlik, L., Maleckar, S., Kasza, K., Ang-Lee, M. and Moss, J. (2004) Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* **141**: 23-27.
  90. Lee, Y. H., Lee, B. K., Choi, Y. J., Yoon, I. K., Chang, B. C. and Gwak, H. S. (2010) Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *International Journal of Cardiology.* **145**: 275-276.
  91. Lee, S. H., Ahn, Y. M., Ahn, S. Y., Doo, H. K. and Lee, B. C. (2008) Interaction between warfarin and *Panax ginseng* in ischemic stroke patients. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* **14**: 715-721.
  92. Qi, L. W., Wang, C. Z. and Yuan, C. S. (2011) Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry* **72**: 689-699.
  93. Zhu, M., Chan, K. W., Ng, L.S., Chang, Q., Chang, S. and Li, R. C. (1999) Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**: 175-180.
  94. Ramanathan, M. R. and Penzak, S. R. (2017) Pharmacokinetic Drug Interactions with *Panax ginseng*. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* **42**: 545-557.
  95. Kimura, Y., Okuda, H. and Arichi, S. (1988) Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. *J. Pharm. Pharmacol.* **40**: 838-843.
  96. Kuo, S. C., Teng, C. M., Lee, J. C., Ko, F. N., Chen, S. C. and Wu, T. S. (1990) Antiplatelet components in *Panax ginseng*. *Planta Med.* **56**: 164-167.
  97. Park, H. J., Lee, J. H., Song, Y. B. and Park, K. H. (1996) Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from *Panax ginseng* on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. *Biol. Pharm. Bull.* **19**: 1434-1439.
  98. Yu, J. Y., Jin, Y. R., Lee, J. J., Chung, J. H., Noh, J. Y., You, S. H., Kim, K. N., Im, J. H., Lee, J. H. and Seo, J. M. (2006) Antiplatelet and antithrombotic activities of Korean Red Ginseng. *Arch. Pharm. Res.* **29**: 898-903.
  99. Jin, Y. R., Yu, J. Y., Lee, J. J., You, S. H., Chung, J. H., Noh, J. Y., Im, J. H., Han, X. H., Kim, T. J. and Shin, K. S. (2007) Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **100**: 170-175.
  100. Elmer, G. W., Lafferty, W. E., Tyree, P. T. and Lind, B. K. (2007) Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann. Pharmacother.* **41**: 1617-1624.
  101. Tachjian, A., Maria, V. and Jahangir, A. (2010) Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology* **55**: 515-525.
  102. Ang-Lee, M. K., Moss, J. and Yuan, C. S. (2001) Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* **286**: 208-216.
  103. Takahashi, M. and Tokuyama, S. (1998) Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* **20**: 77-84.
  104. Mitra, S. K., Chakraborti, A. and Bhattacharya, S. K. (1996) Neuropharmacological studies on *Panax ginseng*. *Indian J. Exp. Biol.* **34**: 41-47.
  105. Bhargava, H. N. and Ramarao, P. (1991) The effect of *Panax ginseng* on the development of tolerance to the pharmacological actions of morphine in the rat. *Gen. Pharmacol.* **22**: 521-525.
  106. Kim, H. C., Shin, E. J., Jang, C. G., Lee, M. K., Eun, J. S., Hong, J. T. and Oh, K. W. (2005) Pharmacological action of *Panax ginseng* on the behavioral toxicities induced by psychotropic agents. *Arch. Pharm. Res.* **28**: 995-1001.
  107. Abebe, W. (2002) Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* **27**: 391-401.
  108. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z. and Vidgen, E. (2000) American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **160**: 1009-1013.

109. Vuksan, V., Stavro, M. P., Sievenpiper, J. L., Beljan-Zdravkovic, U., Leiter, L. A., Josse, R. G and Xu, Z. (2000) Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**: 1221-1226.
110. Shishtar, E., Sievenpiper, J. L., Djedovic, V., Cozma, A. I., Ha, V., Jayalath, V. H., Jenkins, D. J., Meija, S. B., de Souza, R. J. and Jovanovski, E. (2014) The effect of ginseng (the genus panax) on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PLoS One* **9**: e107391.
111. Sotaniemi, E. A., Haapakoski, E. and Rautio, A. (1995) Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* **18**: 1373-1375.
112. Vuksan, V., Sung, M. K., Sievenpiper, J. L., Stavro, P. M., Jenkins, A. L., Di Buono, M., Lee, K. S., Leiter, L. A., Nam, K. Y. and Arnason, J. T. (2008) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **18**: 46-56.
113. De Souza, L. R., Jenkins, A. L., Jovanovski, E., Rahelic, D. and Vuksan, V. (2015) Ethanol extraction preparation of American ginseng (*Panax quinquefolius* L) and Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer): differential effects on postprandial insulinemia in healthy individuals. *J. Ethnopharmacol.* **159**: 55-61.
114. Kiefer, D. and Pantuso, T. (2003) Panax ginseng. *Am. Fam. Physician.* **68**: 1539-1542.
115. Kim, H. J., Chun, Y. J., Park, J. D., Kim, S. I., Roh, J. K. and Jeong, T. C. (1997) Protection of rat liver microsomes against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation by red ginseng saponin through cytochrome P450 inhibition. *Planta Med.* **63**: 415-418.
- (2018. 4. 24 접수; 2018. 5. 4 심사; 2018. 6. 5 게재확정)