

오적산 혼합단미엑스산제와 혼합단미연조엑스제의 안전성 평가를 위한 단일 기관, 무작위 배정, 교차 연구

신희라 · 박경태 · 염승룡 · 권영달
원광대학교 광주한방병원 한방재활의학과

Safety of *Ojeok-san* Extract Powder and Soft Extract in Healthy Male Volunteers, Single Center, Randomized Controlled, Cross-over Study

Hee-Ra Shin, K.M.D., Kyungtae Park, K.M.D., Seung-Ryong Yeom, K.M.D., Young-Dal Kwon, K.M.D.
Department of Korean Rehabilitation Medicine, Gwangju Medical Center, Wonkwang University

RECEIVED December 19, 2018
REVISED December 29, 2018
ACCEPTED January 2, 2019

CORRESPONDING TO
Young-Dal Kwon, Department of
Korean Rehabilitation Medicine,
Gwangju Medical Center, Wonkwang
University, 1140-23 Hoejae-ro,
Nam-gu, Gwangju 61729, Korea

TEL (062) 670-6452
FAX (062) 673-6452
E-mail kwonyd@wonkwang.ac.kr

Copyright © 2019 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The purpose of this study is to evaluate the safety of *Ojeok-san* extract powder and soft extract in healthy male volunteers.

Methods Randomized controlled, cross over study was carried out in healthy male volunteers. Total 27 of 31 subjects meeting the inclusion criteria were enrolled and three subjects for waiting were included. To each group 12 subjects were randomly allocated by random number table. Group A took the extract powder in the first period and then took the soft extract in the second period. Group B took the medicine in the opposite order. Trial was conducted through two times of hospitalizations and all subjects had a seven-days of wash out period. Vital sign and laboratory test were checked before and after the medication. The mean difference of safety evaluation variables were analyzed by paired *t*-test ($p < 0.001$) or wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$). The mean difference between two groups were analyzed by independent *t*-test ($p < 0.05$) or Mann whitney test ($p < 0.05$).

Results As a result of all data related to vital sign and laboratory test in both group, There were no significant differences associated with the clinical trial drug between before and after the medication. And there was no adverse event associated with the clinical trial drug.

Conclusions Both *Ojeok-san* extract powder and soft extract were found to be safe for healthy male volunteers. (*J Korean Med Rehabil* 2019;29(1):63-73)

Key words *Ojeok-san*, Herbal medicine, Drug formulation, Safety, Cross over studies

서론»»»»

세계적으로 고령화와 만성 노인성 질환의 증가로 인하여 대체 의학 시장이 나날이 커가고 있으며, 우리나라는 한의학이라는 고유의 인프라를 갖고 있음에도 불구하고 중국·일본·미국 등에 비하여 현저히 낮은 주도권을 갖고 있다¹⁾. 이러한 현 상황을 극복하기 위해서 국가 전략 사업으로서의 한의약 관리체계 구축의 필요성이 대두되

고 있으며, 그중 한약제제 관련 산업은 정부 주도의 산업 개발이 요구되는 중요한 분야이다. 한약제제시장의 활성화를 위해서는 다양한 학술 연구들과 이를 기반으로 한 산업화, 그리고 재투자의 선순환구조가 형성되어야 하며, 이를 위해 한약제제의 안전성 및 유효성을 확보하는 일은 매우 중요한 일이라고 할 수 있다. 오적산(*Ojeok-san*)은 1107년 전후 陳師文 등이 수정 발간한 太平惠民和劑局方 傷寒門에 처음으로 수록되었으며²⁾ 蒼朮 2전(錢), 麻黃, 陳

皮 각 1전(錢), 厚朴, 桔梗, 枳殼, 當歸, 乾薑, 白芍藥, 白茯苓 각 1전(錢), 川芎, 白芷, 半夏, 桂皮 각 7분(分), 甘草 6분(分), 生薑 3편(片), 蔥白 3본(本)으로 구성되어 흔히 感傷風寒 頭身痛 四肢逆冷 胸腹作統 嘔瀉 或 傷冷生食 등을 치료하기 위해 적용되는 처방이다^{3,4)}. 특히 오적산은 국민 건강보험 한약제제 급여 목록 56종 중 가장 활용 빈도가 높은 처방으로 건강보험심사평가원 급여의약품청구현황에 따르면 2011년부터 2017년까지 청구 건수와 청구 금액 모두 1순위를 차지하고 있다⁵⁾. 이에 발맞추어 오적산에 대한 과학적인 연구는 1984년 이후 최근까지 계속해서 꾸준히 증가하고 있는 추세이며, 대부분 실험 연구가 주를 이루었고 2000년대 들어서는 증례 보고를 중심으로 한 임상 연구가 활발해지고 있다. 하지만 대부분이 세포주를 이용한 in vitro 실험 또는 동물실험에 그치고 있고, 그 외 문헌고찰 및 증례 보고 연구가 수행되어 왔으나, 임상에서의 안전성 확립을 위한 임상역학 연구는 아직 부족한 실정이다⁶⁾. 이에 본고에서는 오적산 단미혼합엑스제와 단미혼합연조엑스제의 약효 동등성 및 약동학적 특성 비교를 목적으로 임상시험 대상자의 검체를 수집하는 단일 기관, 무작위 배정, 교차 연구 임상시험을 진행하는 과정에서 도출된 안전성 평가 변수 분석을 통해 두 한약제제의 인체 내 안전성을 확인하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

1. 윤리적 검토

본 임상시험은 2015년 9월 16일 원광대학교 광주한방병원 임상시험 심사위원회로부터 심사승인을 받았으며, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언과 의약품 임상시험 관리기준(Korean Good Clinical Practice) 규정에 따라 수행되었다(Institutional Review Board No: WKIRB 2015/11).

2. 연구 대상

지원자 모집 광고문을 통하여 지원자를 모집하고 시험 목적 및 방법에 대해 충분히 설명한 후 시험 참여에 동의하고 개인정보의 수집 · 이용 및 제공, 인체 유래물(혈액)의

사용 및 제공에 동의한 지원자 중 다음과 같은 선정 기준을 만족하고 제외 기준에 해당되지 않는 자를 최종 임상시험 대상자(예비 임상시험 대상자 포함)로 선정하였다.

1) 선정 기준

- (1) 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상 55세 이하인 건강한 성인 남성 지원자
- (2) 체중이 55 kg 이상이면서 이상체중(ideal body weight, IBW)의 $\pm 20\%$ 범위 이내에 해당되는 자
 $IBW (kg) = \{신장(cm) - 100\} \times 0.9$
- (3) 선천성 또는 만성질환이 없고 심전도를 포함한 내과적인 진찰 결과(필요한 경우 뇌파, 흉부 및 위내시경 또는 위장 방사선 검사) 병적 증상 또는 소견이 없는 자
- (4) 담당 의사가 의약품의 특성에 따라 설정 · 실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 임상시험 대상자로 적합하다고 판정된 자
- (5) 본 임상시험에 대한 자세한 설명을 듣고 충분히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

2) 제외 기준

- (1) 임상적으로 유의한 간, 신장, 신경계, 면역계, 호흡기계, 근골격계, 내분비계 등에 해당되는 질환 또는 혈액 · 종양 질환, 심혈관계 질환, 정신 질환(기분장애, 강박장애 등)이 있거나 과거력이 있는 자(간질환 항목의 경우, B형 간염 항원이 있거나, C형 간염 항체 양성을 나타낸 자도 포함). 특히 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Laplactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- (2) 시험약의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(크론씨병, 궤양, 급성 또는 만성 체장염 등)이나 위장관계 수술(단, 단순 맹장수술이나 탈장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- (3) 3분 이상 휴식 후 좌위에서 측정한 활력징후에서, 수축기혈압 ≤ 90 mmHg 또는 ≥ 160 mmHg 또는 확장기혈압 ≤ 60 mmHg 또는 ≥ 100 mmHg에 해당되는 수치를 보인 자

- (4) 평소 음주량이 알코올 30 g/day 이상(10% 와인 125 mL=12.5 g, 3% 맥주 250 mL=7.5 g, 6% 맥주 250 mL=15 g, 20% 소주 50 mL=10 g, 6% 막걸리 300 mL=18 g 등)인 자이거나 임상시험 기간 중(투약 24시간 전부터 임상시험 기간) 금주할 수 없는 자
- (5) Xanthine (커피, 차, 콜라)을 함유한 음료를 4 cups/일 이상 섭취하는 자
- (6) 하루에 담배를 20개피 이상 피우는 자 또는 그 미만으로 피우지만 투약 및 채혈 기간 중 금연할 수 없는 자
- (7) 임상시험약 첫 투약 전 30일 이내에 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제 약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자
- (8) 약물남용 과거력이 있거나 문진 및 신체검진상 오남용 우려 약물(amphetamine, barbiturates, cocaine, opioids, benzodiazepines 등) 복용이 의심되는 자
- (9) 임상시험약 첫 투약 전 30일 이내에 한약 또는 14일 이내에 전문의약품 또는 10일 이내에 일반의약품을 복용한 자(단, 시험자의 판단에 따라 다른 조건이 합당한 경우에는 임상시험 대상자로 선정할 수 있음)
- (10) 임상시험약 첫 투약 전 90일 이내에 타 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 경험이 있는 자
- (11) 원광대학교 광주한방병원에서 제공하는 표준식사를 할 수 없는 자
- (12) 임상실험실검사 결과를 비롯한 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

총 31명의 지원자가 본 임상시험 참여에 동의하여 스크리닝 검사를 실시한 결과, 그중 4명은 개인 사정 및 대상자 선정에 부적합하여 제외되었고 최종적으로 27명이 본 시험에 등록되었다. 이 중에는 임상시험 탈락자 발생 시 투입될 수 있는 임상시험 대기자 3명이 포함되었다. 선정 부적합하여 제외된 4명은 각각 high blood pressure (158/123 mmHg), hepatitis B virus surface antigen positive, 개인 사정으로 인한 동의 철회로 인하여 탈락되었다.

3. 연구 설계

1) 무작위 배정

본 연구는 무작위 배정, 공개, 단회 투여, 2원교차 시험

으로 설계되었다. 임상시험 대상자에게는 등록 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하였으며 무작위 배정은 대상자들의 첫 입원 이전에 미리 작성된 무작위 배정표를 이용하여 이루어졌다. 의약품 동등성 시험 기준 식품의약품 안전처 고시 제2014-188호 제13조 시험에 수의 최소 조건에 근거하여 임상시험 대상자 수는 각 군당(대조약과 비교약) 최소 12명 이상을 확보하도록 하였으며, 오적산 엑스산제, 연조엑스제 순서로 투여하는 군(Group A)에 12명, 오적산 연조엑스제, 엑스산제 순서로 투여하는 군(Group B)에 12명을 배정하였다. 대기자는 3명으로 하였다. 대상자는 1차 입원 시 각 군별로 오적산 혼합단미엑스산제, 오적산 혼합단미연조엑스제를 복용하였고, 이후 정해진 시간에 따라 채혈을 진행, 퇴원 후 7일간의 washout period가 주어졌다. 이후 2차 입원하여 복용 약제를 바꾸어 같은 방법의 투약 및 채혈이 진행되었다(Fig. 1).

2) 임상시험 의약품 및 투약

시험약으로 오적산 혼합 단미엑스산제(한풍제약(주) [Hanpoong Pharm & Foods], Seoul, Korea)와 오적산 혼합 단미연조엑스제(한풍제약(주) [Hanpoong Pharm & Foods], Seoul, Korea)를 투여하였다. 투약량은 “효능 효과, 용법 용량”에서 제시된 1회 투약량에 따라 단미엑스산제 4.35 g, 단미연조엑스 19.83 g으로 정하였다. 한 가지 제제에 대하여 무작위 배정된 임상시험 대상자 12명에게 1회 투약량을 단회 경구투약하였다. 임상시험약의 투약은 반드시 시험책임자의 감독하에 이루어지도록 하였다. 임상시험 대상자 전원은 시험 당일 오전 8시경에 공복 상태에서 임상시험약 1회 투약량을 물 240 mL와 함께 경구 투약하였으며, 임상시험 대상자 간 투약 시간의 차이는 채혈 시간을 고려하여 2분 간격으로 하였다. 두 가지 제제에 대하여 동일한 방법으로 투약을 시행하였고, 오적산 혼합단미연조엑스제는 제제의 특성상 정확한 용량 복용을 위해 일회용 멸균 설압자를 이용하여 포장지 내부에 묻거나 남아있는 약까지 복용할 수 있도록 대상자들을 교육하고 복용 과정 및 결과를 확인하였다.

3) 채혈

안전성 평가 변수 분석을 위해 총 7회(스크리닝, 1차 입원 투약 전 1회, 투약 후 1회, 1차 건강검진, 2차 입원 투약 전 1회, 투약 후 1회, 2차 건강검진)에 걸쳐 채혈이

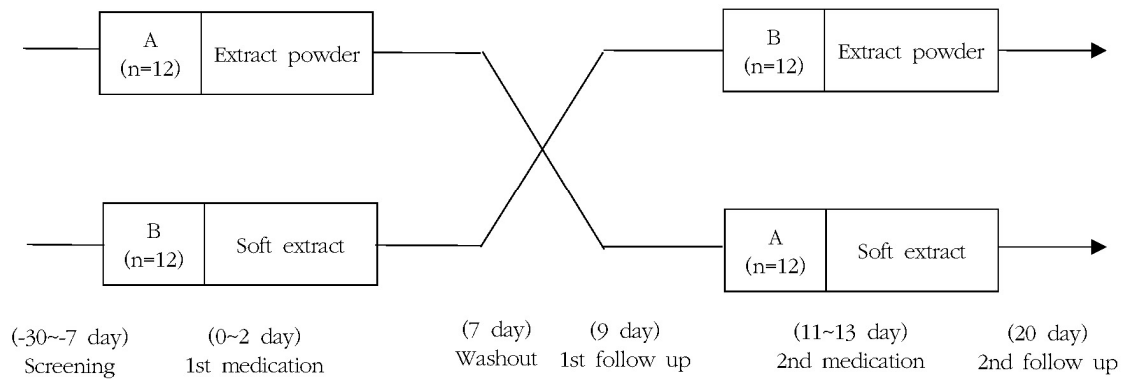


Fig. 1. Progress of study. This figure shows the progress of the clinical trial.

이루어졌으며, 매 채혈 시마다 약 3 mL 정도의 혈액을 채취하였다. 채혈된 혈액은 serum separate tube에 넣고, 냉장(4°C) 원심분리기에서 3,000 rpm으로 10분간 원심분리한 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험약물의 안전성을 평가하기 위하여 스크리닝 시, 1차 투약 전(-1 h), 1차 투약 후 24시간경(퇴원 시), 2차 투약 전(-1 h), 2차 투약 후 24시간 경(퇴원 시) 총 다섯 번에 걸쳐 좌위 혈압, 맥박, 고막체온 등의 활력징후를 측정하였다. 이때 개체 간, 개체 내, 측정시점 간, 체위 간 차이에 의하여 필연적으로 발생하는 활력징후 측정의 변이를 줄이기 위하여 동일한 자세에서 3분간 안정을 취한 후 측정하도록 하였다. 간기능 및 신장기능 검사를 위해 스크리닝 시, 1차 투약 전(-1 h), 1차 투약 후 24시간경(퇴원 시), 1차 건강검진 시, 2차 투약 전(-1 h), 2차 투약 후 24시간경(퇴원 시), 2차 건강검진 시 총 7번에 걸쳐 진단검사의학과 검사(aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], γ -glutamyl transpeptidase [γ -GTP], total bilirubin, direct bilirubin, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, troponin I)를 실시하였다. 임상시험 중 발생하는 모든 이상반응을 기록하였다. 이상반응은 가급적 의학진단 용어로 기록하였으며, 이것이 불가능할 경우 시험책임자 또는 담당자가 관찰하거나, 임상시험 대상자가 보고한 증상 및 징후에 대한 용어를 기록하였다. 증례 기록서에는 이상반응의 증상 및 징후, 지속 시간(시작/종료 날짜), 중증도(경증, 중등증, 중증), 시험약과의 인과관계, 결과, 이상반응과 관련하여 취해진 조치, 중대한 이상반응의 여부(예/아니오) 등에 관하여 기록하였다.

4. 통계 분석

자료의 처리는 Windows SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 각 자료의 특성에 따른 적절한 통계적 기법을 사용하여 분석하였다.

1) 인구학적 자료

연속형 자료의 경우 평균과 표준편차로 요약하고, independent *t*-test 방법을 사용하여 군 간의 차이를 비교하였다. 범주형 자료의 경우 비율과 백분율로 요약하고, Fisher's exact test를 사용하여 군 간의 차이를 비교하였으며 이때 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

수축기 혈압, 이완기 혈압, 고막체온, 맥박에 관한 자료를 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였다. 섭취군 내 비교의 경우, 1차 투약 전(-1 h)과 1차 투약 후(24 h), 2차 투약 전(-1 h)과 2차 투약 후(24 h) 시점에서 측정된 결과값의 평균 변화에 대하여 paired *t*-test를 이용하여 분석하였고 자료의 정규성 가정을 만족하지 못한 경우 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. 섭취군 간 비교의 경우, 평균 변화량에 대하여 independent *t*-test를 수행하였고, 자료의 정규성 가정을 만족하지 못한 경우 Mann-Whitney test를 이용하여 비교 분석하였다.

(2) 진단검사

간기능, 신장기능, 심근효소수치의 이상 변화를 살피기 위해 AST, ALT, γ -GTP, total bilirubin, direct bilirubin, BUN, creatinine, troponin I에 대한 측정값을 분석하였

다. 측정값은 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였다. 섭취군 내 비교의 경우, 1차 투약 전(-1 h)과 1차 투약 후(24 h), 2차 투약 전(-1 h)과 2차 투약 후(24 h) 시점에서 측정된 결과 값의 평균 변화에 대하여 paired *t*-test를 이용하여 분석하였고 자료의 정규성 가정을 만족하지 못한 경우 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. 섭취군 간 비교의 경우, 평균 변화량에 대하여 independent *t*-test를 수행하였고, 자료의 정규성 가정을 만족하지 못한 경우 Mann-Whitney test를 이용하여 비교 분석하였다.

(3) 이상반응

시험 기간 중 발생한 모든 이상반응에 대하여 기록하였으며 이상반응의 발현율, 중도탈락의 원인이 된 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율을 처리군별로 요약하였다. 이상반응의 발현율은 모든 이상반응에 대한 발현율 및 임상시험과 관련이 있는 이상반응의 발현율을 제시하고, 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 31명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 24명의 대

상자가 각 군에 무작위 배정되었고, 대상자들의 연령은 28.67±6.32세, 체중은 69.93±7.91 kg, 신장은 173.13±7.58 cm였다. 각 군 간의 인구학적 특성은 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 대상자들의 과거와 현재 병력을 문진한 결과, 임상적으로 의미 있는 질환을 앓았거나 앓고 있는 경우는 없었다(Table 1).

2. 안전성 평가 변수에 대한 분석

1) 활력징후 및 진단검사

1차 시기 Group A 안전성 평가 변수의 투약 전(-1 h)과 투약 후(24 h) 측정값의 차이에 대한 결과는 다음과 같다. ALT, creatinine, troponin I은 변수에 대한 검정 결과 정규성 가정을 만족하지 못하여 Wilcoxon signed rank test를 수행하였고, 나머지 변수에 대해서는 paired *t*-test를 수행하였다. Creatinine을 제외한 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다. Creatinine의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 -0.15±0.15, p=0.002로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 2차 시기 Group A 안전성 평가 변수의 투약 전(-1 h)과 투약 후(24 h) 측정값의 차이에 대한 결과는 다음과 같다. Systolic blood pressure (SBP), pulse, AST, γ -GTP, troponin I은 변수에 대한 검정 결과 정규성 가정을 만족하지 못하여

Table I. Demographic Characteristics of Subjects

Categories	Group		Total (n=24)	p-value
	A (P→S) (n=12)	B (S→P) (n=12)		
Age (years)	28.67±7.51	28.67±5.21	28.67±6.32	1.000 [†]
Height (cm)	172.00±9.00	174.25±6.03	173.13±7.58	0.749 [†]
Weight (kg)	70.47±8.72	69.40±7.36	69.93±7.91	0.479 [†]
Smoking				1.000 [*]
Yes	3	3	6	
No	9	9	18	
Alcohol				0.590 [*]
Yes	9	11	20	
No	3	1	4	
Caffeine				1.000 [*]
Yes	7	8	15	
No	5	4	9	

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

P: extract powder, S: soft extract.

*Fisher's exact test, p<0.05. [†]Independent *t*-test, p<0.05.

Wilcoxon signed rank test를 수행하였고, 나머지 변수에 대해서는 paired t-test를 수행하였다. γ -GTP를 제외한 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다. γ -GTP의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.83 ± 1.27 , $p=0.034$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table II). Group A에서 각 시점별로 측정된 진단검사의학과 검사 결과 중 정상범위를 벗어난 측정값은 없었다.

1차 시기 Group B 안전성 평가 변수의 투약 전(-1 h)과 투약 후(24 h) 측정값의 차이에 대한 결과는 다음과 같다. SBP, pulse, γ -GTP, troponin I은 변수에 대한 검정 결과 정규성 가정을 만족하지 못하여 Wilcoxon signed rank

test를 수행하였고, 나머지 변수에 대해서는 paired t-test를 수행하였다. 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다. 2차 시기 Group B 안전성 평가 변수의 투약 전(-1 h)과 투약 후(24 h) 측정값의 차이에 대한 결과는 다음과 같다. Diastolic blood pressure (DBP), pulse, γ -GTP, T-bilirubin, D-bilirubin troponin I은 변수에 대한 검정 결과 정규성 가정을 만족하지 못하여 Wilcoxon signed rank test를 수행하였고, 나머지 변수에 대해서는 paired t-test를 수행하였다. γ -GTP, T-bilirubin, D-bilirubin을 제외한 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다. γ -GTP의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 1.16 ± 2.56 , $p=0.048$,

Table II. Comparison of Safety Evaluation Variables in Group A

Period	Safety measurements	Pre (-1 h) [*]	Post (24 h) [*]	Pre-post	p-value [†]
1st	BT (°C)	36.14±0.09	36.21±0.11	-0.08±0.09	0.012
	SBP (mmHg)	120.00±9.54	117.50±7.54	2.50±12.88	0.515
	DBP (mmHg)	75.83±7.93	74.17±6.69	1.67±11.93	0.638
	Pulse (per min)	77.17±8.07	76.50±6.39	0.67±5.93	0.704
	AST (12~33 U/L)	21.83±5.81	19.75±4.60	2.08±4.98	0.175
	ALT (5~35 U/L)	23.17±10.51	20.08±9.84	3.08±7.59	0.116 [‡]
	γ -GTP (11~73 U/L)	26.09±15.28	24.93±14.38	1.17±2.86	0.185
	T-bilirubin (0.22~1.2 mg/dL)	0.675±0.184	0.665±0.182	0.010±0.200	0.867
	D-bilirubin (0.05~0.3 mg/dL)	0.062±0.020	0.054±0.015	0.008±0.010	0.082
	BUN (8~20 mg/dL)	13.08±2.94	14.90±3.80	-1.82±1.56	0.002
	Creatinine (0.6~1.2 mg/dL)	0.96±0.15	1.04±0.10	-0.15±0.15	0.002 [‡]
	Troponin I (0~0.78 ng/mL)	0.006±0.000	0.007±0.002	-0.001±0.002	0.180 [‡]
2nd	BT (°C)	36.30±0.14	36.35±0.12	-0.05±0.17	0.339
	SBP (mmHg)	115.83±10.84	113.33±7.79	2.50±11.38	0.527 [‡]
	DBP (mmHg)	74.17±7.93	72.50±6.21	1.67±9.37	0.551
	Pulse (per min)	72.50±6.22	72.50±4.83	0.00±2.26	1.000 [‡]
	AST (12~33 U/L)	19.67±3.50	18.50±4.21	1.17±2.66	0.125 [‡]
	ALT (5~35 U/L)	21.42±12.35	21.50±12.18	-0.08±2.35	0.905
	γ -GTP (11~73 U/L)	23.59±16.23	22.76±15.68	0.83±1.27	0.034 [‡]
	T-bilirubin (0.22~1.2 mg/dL)	0.91±0.36	0.60±0.20	0.31±0.25	0.001
	D-bilirubin (0.05~0.3 mg/dL)	0.073±0.025	0.054±0.017	0.018±0.017	0.003
	BUN (8~20 mg/dL)	11.90±2.81	12.49±2.47	-0.59±1.92	0.311
	Creatinine (0.6~1.2 mg/dL)	1.026±0.115	1.101±0.102	-0.075±0.055	0.001
	Troponin I (0~0.78 ng/mL)	0.006±0.001	0.009±0.006	-0.003±0.006	0.109 [‡]

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

h: hour(s), BT: body temperature, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

^{*}Before and after the medication, [†]Paired t-test, $p<0.001$. [‡]Wilcoxon signed rank test, $p<0.05$.

T-bilirubin의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.03 ± 0.33 , $p=0.005$, D-bilirubin의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.026 ± 0.038 , $p=0.022$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table III). Group B에서 각 시점별로 측정된 진단검사의학과 검사 결과 중 정상범위를 벗어난 측정값은 없었다.

1차 시기 안전성 평가 변수의 치료 전후 평균값의 차이에 대해 군 간의 차이가 있는지 알아보기 위해 independent *t*-test와 Mann Whitney test를 수행하였다. 1차 시기 측정 지표 중 SBP, pulse, ALT, γ -GTP, creatinine, troponin I에 관한 자료는 정규성이 검증되지 않아 Mann whitney test를 수행하였고, 나머지 평가 지표에 대해서는 independent

t-test를 수행하였다. 그 결과 BUN을 제외한 모든 평가 변수에서 유의한 차이가 발견되지 않았다. BUN의 경우 Group B에 비해 Group A에서 투약 후 유의하게 증가하였으나, 증가 수치는 경미하였고, 치료 전후로 정상범위를 벗어나지 않아 약제와의 연관성을 찾기 어려웠다. 2차 시기 안전성 평가 변수의 치료 전후 평균값의 차이에 대해 군 간의 차이가 있는지 알아보기 위해 independent *t*-test와 Mann Whitney test를 수행하였다. 1차 시기 측정 지표 중 SBP, DBP, pulse, AST, γ -GTP, T-bilirubin, D-bilirubin, troponin I에 관한 자료는 정규성이 검증되지 않아 Mann whitney test를 수행하였고, 나머지 평가 지표에 대해서는 independent *t*-test를 수행하였다. 그 결과 모든 평가 변수

Table III. Comparison of Safety Evaluation Variables in Group B

Period	Safety measurements	Pre (-1 h) [*]	Post (24 h) [*]	Pre-post	p-value [†]	
1st	BT (°C)	36.33±0.15	36.45±0.13	-0.13±0.15	0.014	
	SBP (mmHg)	120.00±9.53	121.67±10.30	-1.68±9.37	0.527 [‡]	
	DBP (mmHg)	70.00±7.39	73.33±6.51	-3.33±9.85	0.266	
	Pulse (per min)	68.33±6.60	68.33±6.60	0.00±0.00	1.000 [‡]	
	AST (12~33 U/L)	30.58±10.72	24.92±9.61	5.67±15.33	0.227	
	ALT (5~35 U/L)	25.42±10.28	23.00±10.23	2.42±3.99	0.060	
	γ -GTP (11~73 U/L)	27.18±24.37	26.68±22.18	0.50±3.06	0.905 [‡]	
	T-bilirubin (0.22~1.2 mg/dL)	0.856±0.417	0.766±0.402	0.089±0.150	0.064	
	D-bilirubin (0.05~0.3 mg/dL)	0.075±0.037	0.072±0.034	0.005±0.022	0.438	
	BUN (8-20 mg/dL)	13.45±2.25	13.60±1.55	-0.14±1.47	0.741	
	Creatinine (0.6~1.2 mg/dL)	0.972±0.156	1.117±0.101	-0.145±0.108	0.001	
	Troponin I (0~0.78 ng/mL)	0.008±0.005	0.007±0.001	0.001±0.005	1.000 [‡]	
	2nd	BT (°C)	36.28±0.18	36.25±0.23	0.02±0.30	0.850
		SBP (mmHg)	117.50±7.54	116.67±8.88	0.83±9.00	0.754
DBP (mmHg)		73.33±4.92	75.00±5.22	-1.67±8.35	0.480 [‡]	
Pulse (per min)		72.17±4.47	72.17±4.47	0.00±0.00	1.000 [‡]	
AST (12~33 U/L)		30.00±9.84	25.00±5.74	5.00±11.59	0.163	
ALT (5~35 U/L)		26.00±8.59	24.58±8.85	1.42±3.29	0.164	
γ -GTP (11~73 U/L)		24.42±19.98	23.26±17.97	1.16±2.56	0.048 [‡]	
T-bilirubin (0.22~1.2 mg/dL)		1.01±0.51	0.75±0.35	0.03±0.33	0.005 [‡]	
D-bilirubin (0.05~0.3 mg/dL)		0.093±0.044	0.067±0.038	0.026±0.038	0.022 [‡]	
BUN (8~20 mg/dL)		13.25±2.27	13.48±2.31	-0.24±1.77	0.649	
Creatinine (0.6~1.2 mg/dL)		0.979±0.093	1.115±0.118	-0.136±0.112	0.001	
Troponin I (0~0.78 ng/mL)		0.009±0.007	0.007±0.003	0.002±0.008	0.285 [‡]	

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

h: hour(s), BT: body temperature, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

^{*}Before and after the medication. [†]Paired *t*-test, $p<0.001$. [‡]Wilcoxon signed rank test, $p<0.05$.

에서 유의한 차이가 발견되지 않았다(Table IV).

2) 이상반응

모든 임상시험 대상자에서 임상적으로 유의한 이상반응, 중도탈락의 원인이 된 이상반응, 중대한 이상반응의 소견은 관찰되지 않았다(Table V).

바뀌고 있는 추세이다. 질병이 발생하기 전에 질병의 예방을 추구하고 더 나아가 건강증진, Well-Being을 적극적으로 요구하는 등 의료계에 일어나고 있는 몇몇 변화들로

고찰»»»»»

전 세계적으로 고령인구의 증가와 더불어 만성 노인성 질환이 증가하고 있으며, 건강에 대한 환자들의 인식도

Table V. Incidence of Adverse Events

	Group A	Group B	Total
Incidence of AE	0/12 (0)	0/12 (0)	0/24 (0)
Incidence of AE caused dropout	0/12 (0)	0/12 (0)	0/24 (0)
Incidence of SAE	0/12 (0)	0/12 (0)	0/24 (0)

Values are presented as n/n (%).

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.

Table IV. Comparison of Safety Evaluation Variables between Group A and B about Pre-post Test Changes

Period	Safety measurements	Group A	Group B	p-value*
1st	BT (°C)	-0.075±0.087	-0.125±0.148	0.325
	SBP (mmHg)	2.50±12.88	-1.67±9.37	0.375 [†]
	DBP (mmHg)	1.67±11.93	-3.33±9.85	0.275
	Pulse (per min)	0.67±5.93	0.00±0.00	0.701 [†]
	AST (U/L)	2.08±4.98	5.68±15.34	0.450
	ALT (U/L)	3.08±7.59	2.42±3.99	0.790 [†]
	γ-GTP (U/L)	1.17±2.86	0.50±3.06	0.587 [†]
	T-bilirubin (mg/dL)	0.01±0.20	0.09±0.15	0.288
	D-bilirubin (mg/dL)	0.008±0.010	0.005±0.022	0.737
	BUN (mg/dL)	-1.823±1.562	-0.144±1.474	0.013
	Creatinine (mg/dL)	-0.148±0.147	-0.145±0.108	0.963 [†]
	Troponin I (ng/mL)	-0.001±0.002	0.001±0.005	0.321 [†]
2nd	BT (°C)	-0.05±0.17	0.02±0.30	0.501
	SBP (mmHg)	2.50±11.38	0.83±9.00	0.695 [†]
	DBP (mmHg)	1.67±9.37	-1.67±8.35	0.368 [†]
	Pulse (per min)	0.00±2.26	0.00±0.00	1.000 [†]
	AST (U/L)	1.17±2.66	5.00±11.59	0.276 [†]
	ALT (U/L)	-0.08±2.35	1.42±3.29	0.212
	γ-GTP (U/L)	0.83±1.27	1.16±2.56	0.697 [†]
	T-bilirubin (mg/dL)	0.314±0.245	0.026±0.328	0.952 [†]
	D-bilirubin (mg/dL)	0.018±0.017	0.026±0.038	0.537 [†]
	BUN (mg/dL)	-0.589±1.922	-0.238±1.765	0.646
	Creatinine (mg/dL)	-0.075±0.055	-0.136±0.112	0.105
	Troponin I (ng/mL)	-0.003±0.006	0.002±0.008	0.111 [†]

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

BT: body temperature, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

*Independent t-test, p<0.05. [†]Mann-Whitney test, p<0.05.

한의학, 보완 대체 의학, 통합 의학적 치료의 사회적 요구가 늘어나고 있다⁷⁾. 한편, 1996년 벨기에에서 *Aristolochia fangchi*를 함유한 약초제제를 복용하여 발생한 신부전 사태와 2004년 미국 보완 대체 의학 시장에서 발생한 마황(Ephedra) 사태 등의 일련의 사례들은 보완 대체 의학 산업에 큰 영향을 미쳤고, 약초 식이보충제와 기타 다수의 보완 대체 의학 관련 제품에 대한 소비자들의 구매 감소를 불러일으키기도 했다. 이는 “천연은 안전을 의미한다.”라는 인식을 불식시켰으며, 약초 제품의 낮은 품질, 화학 물질이나 불법적인 물질 및 중금속 포함 여부, 안전성 확립 여부에 따라 전체 보완 대체 의학의 미래가 달려있다는 것을 의미한다. 한국 역시 의료계 내에서 한약의 안전성 및 유효성 문제로 갈등이 빚어지고 있으며, 이 문제는 향후에도 보완 대체 의학에 대한 근본적인 문제로 대두될 것이다⁸⁾.

한의건강보험이 도입된 지난 1987년 이후 30여 년 동안 엑스산제(가루 형태)만이 보험급여 한약제제로 등재되어 있었다. 이에 환자의 성향, 연령, 질병 등의 여러 요인을 고려하여 다양한 제형이 공급되어야 한다는 논의가 꾸준히 있었고⁹⁾, 지난 2012년 보건복지부가 한약제제 현대화사업을 발주하였으며, 한약진흥재단이 이를 추진하였다. 그 결과 환자들은 가루약 복용의 불편함에서 벗어나 휴대와 복용의 편의성이 크게 향상된 연조엑스 제제 등의 다양한 한약제제를 처방 받을 수 있게 되었다.

오적산과 관련된 선행 연구들로는 오적산의 효능을 검증하기 위한 실험으로 세포주를 이용한 in vitro 실험, mouse 및 rat를 이용한 in vivo 실험, 그 외 문헌고찰 및 임상증례 논문이 수행되어 왔으며, 그중 rat를 이용한 in vivo 실험을 수행한 논문이 12편으로 가장 많은 수를 차지했다. 오적산의 안전성에 관한 연구로는 간기능, 신기능, 혈중, 뇌중, 간, 신, 골 중의 금속농도에 미치는 영향에 대한 연구 및 독성학적 연구 등이 이루어졌으나 대부분 mouse 또는 rat를 이용하여 진행된 동물실험이었다¹⁰⁻¹⁶⁾. 연구 결과를 요약해 보면, 오적산은 동물실험에서 혈중 간기능과 조직에 악영향을 미치지 않는 것으로 판단되었고¹⁰⁾, 신장기능에 미치는 영향에 대해 조직학적 검사를 시행한 결과에서도 독성유발을 의심할 수 없었다¹¹⁾. 암수 실험동물에서 오적산을 10일간 인간 기준 투여량의 8배까지 투여하였을 때 간장에서 검출된 금속농도에서는 대조군을 제외한 실험군 간에 유의한 차이가 없어 안전하다고 볼 수 있었으며

인체에 대한 유해성을 의심할 만한 내용은 없었다¹²⁾. 발효 오적산의 급성 독성 실험에서 0, 1,250, 2,500, 5,000 mg/kg 용량의 발효 오적산 추출물을 경구로 단회 투여 후 14일 동안 실험동물을 관찰한 결과 사망 예는 관찰되지 않았으며, 한계용량(5,000 mg/kg/day)까지 사망례를 관찰할 수 없어 lethal dose for 50 percent kill 값은 산출되지 않았다¹⁵⁾. 이상의 연구를 종합해 볼 때, 오적산이 간기능, 신장기능, 혈중, 뇌중, 간, 신, 골중의 금속농도에 미치는 영향은 거의 없어 안전하다고 할 수 있으나, 오적산의 안전성에 관한 임상역학 연구는 부족한 실정이었다고, 기존의 오적산 엑스산제와 연조엑스제 사이의 약효 동등성 시험이나 안전성 평가 연구 또한 진행된 바 없었다.

본 연구는 두 제제의 인체 내 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 교차설계 시험으로 진행되었다. 교차 설계는 단기간 치료 요법에 대한 반응을 관찰하는 연구에 적합하며, 각 피험자가 동시에 대조군으로 활용되기 때문에 병행설계에 필요한 피험자보다 적은 수로도 통계적으로나 임상적으로 타당한 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다^{17,18)}. 약물의 체내잔류로 인한 상호작용 효과의 발생 가능성이 있지만, 이를 최소화하기 위해 두 치료 사이에 일정한 휴약기간(washout period)을 두었다. 본 연구에서는 임상시험 대상자의 인구학적 특성을 조사하였고, 안전성 평가 변수로서 활력징후, 진단검사의학과 검사 결과 및 이상반응 발현율에 대한 자료를 분석하였다. 각 군 간의 연령, 신장, 체중, 흡연, 음주, 카페인 섭취율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 1차 시기 Group A의 안전성 평가변수 중 creatinine의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 -0.148 ± 0.147 , $p=0.002$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 상승 수치가 경미하여 임상시험 약제와의 연관성을 찾기 어려웠으며 각 시점별 모든 측정값은 정상범위 내로 측정되었다(0.6~1.2 mg/dL). 2차 시기 Group A γ -GTP의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.83 ± 1.27 , $p=0.034$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 각 시점별 모든 측정값은 정상범위 내로 측정되었고(11~73 U/L), 오히려 투약 후에 수치가 감소하는 경향이 있었으며, 약제와의 연관성을 찾기 어려웠다. 1차 시기 Group B의 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다. 2차 시기 Group B에서는 γ -GTP, T-bilirubin, D-bilirubin을 제외한 모든 평가 변수에서 투약 전후로 유의한 차이를 보이는 측정값은 없었다.

γ -GTP의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 1.16 ± 2.56 , $p=0.048$, T-bilirubin의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.026 ± 0.328 , $p=0.005$, D-bilirubin의 경우 투약 전후 차이 값의 평균과 표준편차는 0.026 ± 0.038 , $p=0.022$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 하지만 각 시점별 모든 측정값은 정상범위 내로 측정되었고(γ -GTP 11~73 U/L, T-bilirubin 0.22~1.2 mg/dL, D-bilirubin 0.05~0.3 mg/dL) 오히려 투약 후에 수치가 감소하는 경향이 있었으며, 역시 약제와의 연관성을 찾기 어려웠다. 1차 시기 안전성 평가 변수의 치료 전후 평균값 차이에 대한 각 군 간 비교 결과 BUN을 제외한 모든 평가 변수에서 유의한 차이가 발견되지 않았다. BUN의 경우 Group B에 비해 Group A에서 투약 전후 차이의 평균값이 유의하게 컸지만, 증가 수치는 임상적으로 의미를 찾기에 경미하였고, 치료 전후로 정상참고 범위를 벗어나지 않아 약제와의 연관성을 찾기 어려웠다. 2차 시기 안전성 평가 변수의 치료 전후 평균값 차이에 대한 각 군 간 비교 결과 모든 평가 변수에서 유의한 차이가 발견되지 않았다. 모든 임상시험 대상자에서 임상적으로 유의한 이상반응, 중도탈락의 원인이 된 이상반응, 중대한 이상반응의 소견은 관찰되지 않았다.

결론»»»»

이상 안전성 평가를 위한 신체검진, 이상반응 확인 및 실험실적 검사 결과 등을 종합해 볼 때, 이상반응 발현 빈도 등에서 각 군 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없었고, 임상시험 의약품과의 인과관계가 있는 이상반응은 없었으며, 실험실적 검사 결과상 각 군 내, 군 간 투약 전후로의 유의미한 차이가 없었기에 오적산 단미혼합엑스산제와 단미혼합연조엑스제 투여 시의 안전성은 제형에 따라 유의한 차이 없이 양호하다고 판단하였다.

References»»»»

1. Ryu GC, Lee HW, Oh SJ, Park CJ. International competitiveness and tasks of Korean traditional medicine from the perspective of international comparison of curricula and research, Journal of Korean Institute for

- Health and Social Affairs. 2005;25(2):107-46.
2. Lee SI, Cheon Jin Chubang Haesul, 1st ed, Seoul: Seongbosa, 1987:118.
3. Yoon YK, Dongui Bangje and Chubang Haesul, 1st ed, Seoul:Uiseongdang Publishing Company, 2007:91-2.
4. Bae BC, PhoJun Imsang Bangjehak, 2nd ed, Seoul: Seongbosa, 1995:206.
5. Statistics Korea, Health Insurance Review and Evaluation Center, Medical care drug claim status [Internet] 2018 [cited 2018 Nov 1]. Available from: URL: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=354&tblId=DT_354004N_027&vw_cd=MT_OTITLE&list_id=&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=K2.
6. Lee NH, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Choi JY, Lee JK, Shin HK. Analysis of studies on Ojeok-san for establishment of evidence based medicine. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription, 2008;16(2):1-9.
7. Lee SJ. The roll of complementary and alternative medicine in integrative medicine. Hanyang Medical Reviews, 2010;30(2):75-83.
8. Shin HK. A study on the current status and prospect of CAM world market. [Internet] 2017 [cited 2018 Nov 1]. A available from: URL: <http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/report/reportSearchResultDetail.do?cn=TRKO200700008762>.
9. Kim NJ. Development of an insurance extension model for activating medical insurance for Korean Medicine. [Internet] 1996 [cited 2018 Nov 1]. Available from: URL: <http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/report/reportSearchResultDetail.do?cn=TRKO200200052398>.
10. Han YJ, Lee SD, Choi JH, Park JG, Park HM, Jang IS. Effects of high frequency herbal medication administrations on the liver functions in rats. The Journal of Korean Medicine, 2006;27(1):78-90.
11. Shin GW, Lee SD, Park HM, Jeon SJ, Byun JS. Effects of high frequency herbal medication administrations on the renal functions in rats. Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society, 2005;9(1):119-33.
12. Park CS, Lee SD, Park HM, Park YC. Comparison of liver, kidney, bone metal concentration in OhJeokSan-treated rats. Journal of Society of Preventive Korean Medicine, 2002;6(2):66-85.
13. Min DK, Han SN, Ko SG. Effect of Ohjeoksan-decoction on brain metal level in rats. Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology, 2002;16(5):967-75.
14. Lee JY, Lee SD. Comparison of blood metal concentration in Ohjeok-san(Wuji-san) treated rats. Journal of Korean Oriental Medicine, 2002;23(1):67-82.
15. Um YR, Lee JH, Moon HJ, Park HY, Ma JY. Acute toxicity study on Ojeok-san(Wuji-san) in mice. The Journal Of Oriental Gynecology, 2009;22(3):135-42.
16. Park HM, Shin HT, Lee SD. Ojeoksan's toxicological effects on pregnant rats. The Journal of Oriental Medical

- Preventive. 2008;12(1):89-102.
17. Ha RY, Cho HS. Pros and cons of various research designs in clinical psychiatry. Korean Journal of Biological Psychiatry. 2012;19(4):159-63.
18. Park BJ. Basic textbook for clinical trial participants. Cheongju:Food and Drug Administration, 2006: 69-71.