

궁하탕정의 단회 경구투여 후 안전성 평가를 위한 단일기관 연구

안성후* · 신희라* · 박경태* · 이윤승[†] · 김종규[†] · 염승룡* · 권영달* · 조혜영[‡]

원광대학교 한의과대학 광주한방병원 한방재활의학과*, 원광대학교 한의과대학 전주한방병원 한방재활의학과[†],
차의과학대학교 약학과[‡]

Safety of Gunghatang Tablet after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study

Sung-Hu An, K.M.D.*, Hee-Ra Shin, K.M.D.*, Kyungtae Park, K.M.D.*, Yoon-Seung Lee, K.M.D.[†],
Jonggyu Kim, K.M.D.[†], Seung-Ryong Yeom, K.M.D.*, Young-Dal Kwon, K.M.D.*,
Hea-Young Cho, Ph.D.[‡]

Department of Korean Rehabilitation Medicine, Gwangju Medical Center, College of Korean Medicine, Wonkwang University*, Department of Korean Rehabilitation Medicine, Jeonju Medical Center, Wonkwang University[†], College of Pharmacy, CHA University[‡]

본 연구는 보건복지부와 전라남도의 지원을 받아 한국한약진흥원에서 수행한 '한약제제 약효표준화'사업의 결과임.

RECEIVED September 15, 2019

REVISED September 30, 2019

ACCEPTED October 1, 2019

CORRESPONDING TO

Young Dal Kwon, Department of Korean Rehabilitation Medicine, Gwangju Medical Center, College of Korean Medicine, 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 Gunghatang tablet in healthy male volunteers.

Methods Single center pharmacokinetics study was carried out in healthy male volunteers. Through the laboratory test, vital sign and adverse event data, safety evaluation was conducted. Total 15 of 16 subjects who met the inclusion criteria were enrolled and three subjects were allocated to waiting group. 12 subjects were allocated by serial number according to registration order. Subjects took the maximum daily dose of the tablet on the second day of hospitalization. For the evaluation of safety, blood samples were collected and vital sign were checked 4 times (screening, before administration, after administration and follow up period) during the trial. All adverse events were recorded and summarized as frequency and percentage. All continuous data were summarized as mean and standard deviation. For comparison of variables between before administration and after administration, data were analyzed by paired T-test or Wilcoxon signed rank 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 pre and post administration. And there was no adverse event associated with the clinical trial drug.

Conclusions Gunghatang tablet were found to be safe for healthy male volunteers. (J Korean Med Rehabil 2019;29(4):101-108)

Key words *Gunghatang*, Herbal medicine, Drug compounding, Safety evaluation

서론»»»»

노년 인구의 증가로 인구구조가 변화하고 있고, 과학

기술의 발전으로 삶의 질이 향상되면서 보건의료 분야의 수요와 요구수준이 증가하고 있다. 특히 과거 질병 자체에 초점을 맞추어 치료하려는 목적이 아닌, 질병이

발생하기 전에 질병의 예방을 추구하는 예방의학, 개별 맞춤의학에 대한 관심도 증가하는 추세이다¹⁾. 이에 맞추어 전통의학과 보완대체의학의 세계시장 규모도 지속적으로 증가하고 있으나²⁾, 현재 우리는 한의학이라는 고유의 기반을 가지고 있음에도 미국 · 일본 · 중국 등을 이끌어가지 못하는 것이 현실이다³⁾. 이러한 상황을 극복하기 위해 체계적인 한의약 관리체계 구축의 필요성이 요구되고 있으며, 그중에서도 한약제제 관련 산업은 품질 표준기준과 안전성, 유효성 등에 대한 과학적인 근거를 제시해야 할 필요성이 있는 중요한 분야이다.

한편 세계적인 과학학술지 네이처가 편집자 논평을 통해 중국의 한의학 규제 완화 정책에 우려를 표했다. 중국 식품의약품관리총국(China Food and Drug Administration)은 “2018년부터 한의학(중의학) 처방을 근거로 한 중국 전통의약품(Traditional Chinese Medicines)을 허가하는 과정에서 임상시험을 통한 효과와 안전성 검증 없이 의약품으로 승인할 계획”이며, 전통적으로 내려오는 제조 방식에 따라 중의약을 제조한 경우 임상시험을 면제, 비용과 시간을 절감할 수 있도록 하겠다고 밝혔으나 네이처는 “새로운 법률은 중국의 퇴보”라면서 “엄격한 임상시험만이 우려를 해소할 수 있다”고 지적했다. 이에 네이처 편집진은 1990년대 유럽에서 중국 약초(광방기)를 복용한 수십 명의 여성이 신장에 심각한 손상을 입어 투석과 이식에 의존하거나 사망한 사고와 함께 지난 10월 대만 연구진이 발표한 아리스톨로크산(aristolochic acid)을 함유한 한약이 간암과 관련성이 있다는 연구결과를 예로 들며 “안전성 검증은 반드시 필요하다”고 강조했다⁴⁾.

현재 우리나라에서는 한약(생약)제제 등의 품목허가 신고에 관한 규정 제24조 1항 4호에 따르면 동의보감, 방약합편 등 10종의 지정된 한의학 고서를 근거로 제시하면 안전성 및 유효성 심사 대상에서 제외되고 있다. 하지만 과학중심의학연구원은 약의 효능을 주장하기 위해서는 임상시험으로 엄격한 증명을 거쳐 승인을 받아야 하나 한의사들은 효과를 입증하지 않고도 한약의 효과를 주장할 수 있다는 문제점을 지적하며, 독일에서 한약을 복용하는 사람들에게서 1%의 간 효소치 상승이 관찰된 것, 인삼의 경우 혈액응고를 막는 와파린약제의 효과를 억제시켜 출혈 관련 부작용을 유발할 수 있는 것으로 보고된 것 등의 예를 들면서 한약은 다양한 부작용

의 위험성이 있다고 경고하고 있다⁵⁾. 한 의료계 관계자는 옛날부터 사용하였으므로 안정성과 효과성에 문제가 없다는 잘못된 인식이 문제라고 지적하였으며 임상 시험을 통해 한약의 어떤 성분이 효과가 있는지, 어떤 영향을 미치는지를 파악해야 국민이 안전하게 한약을 복용할 수 있을 뿐만 아니라 한의계가 국제사회에서 인정하는 임상시험을 통해 안전성 및 유효성 문제에 대한 근거를 확보해야 한약의 수출이나 세계화의 발판도 마련할 수 있다고 밝혔다.

위와 같이 최근 국내외적으로 한약의 안전성 검증에 관한 중요성이 강조되고 있으며 이에 따라 안전성의 과학적 근거를 위한 연구가 필수적으로 요구되는 상황이다.

궁하탕은 南宋의 의학자인 양사영(楊士瀛)의 仁濟直指方論에 처음 기재된 처방으로 예로부터 축수이음의 통용방으로 사용되었다⁶⁾. 川芎, 半夏, 赤茯苓 각 3.75 g, 陳皮, 青皮, 枳殼 각 1.87 g, 白朮, 甘草 각 0.93 g, 生薑 5쪽으로 구성되어 있으며, 전체적으로辛苦하고 溫無毒한 약성으로 脾肝肺經으로 歸經하여 化痰燥濕, 補脾行氣하는 효능이 있어 痰飲으로 인한 제반 병증에 두루 쓰이는 처방이다⁷⁾.

궁하탕은 국민건강보험 한약제제로 등록된 처방들 중 하나로 환자의 편리한 복용, 한약제제의 활성화 및 보장성 확대를 위해 다양한 제형의 한약제제들이 개발되었으며, 현재 궁하탕정, 궁하탕연조엑스, 궁하탕 혼합단미엑스산제 등으로 개발되어 한방건강보험용으로 처방되고 있다. 또한 국민건강보험 한약제제 중에서도 활용 빈도가 높은 처방으로, 2018년 12월 21일 건강보험심사평가원의 보건의료 빅데이터 개방시스템에 공개된 ‘급여한약제제 사용 정보’ 공공데이터 자료에 따르면, 2017년에는 궁하탕의 처방 건수가 약 483만 건으로 가장 많이 청구되었다⁸⁾.

궁하탕과 관련된 연구로는 중풍 직후 병발한 담음흉통 환자에 대한 궁하탕 치험례⁹⁾, 궁하탕이 재관류장치하의 흰쥐 적출 심장에 미치는 영향에 관한 연구¹⁰⁾ 등이 있었지만 증례보고와 동물실험에 그쳤으며 궁하탕을 복용한 인체를 대상으로 임상에서의 안전성을 입증하려는 연구는 없었다. 이에 본 저자는 궁하탕정의 단일기관 임상시험을 진행하여 임상시험 대상자의 검체를 수집한 결과 그 과정에서 얻어진 안전성 평가 변수 분석을 통해 궁하탕정의 안전성을 확인하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

본 연구는 2018년 10월 25일 Clinical Research Information Service에 등록되었다(등록번호: KCT0003290).

1. 윤리적 검토

본 임상시험은 2018년 7월 17일 원광대학교 광주한방병원 임상시험 심사위원회로부터 심사승인을 받았으며, 의약품 임상시험 관리기준(Korean good clinical practice) 규정과 헬싱키 선언에 따라 수행하여 피험자의 권익과 안전을 보호하였다.(IRB No: WKIRB 2018/11).

2. 연구 대상

지원자는 모집공고문을 통하여 모집하였으며 시험 방법과 목적에 대하여 충분히 이해한 후 참여에 동의하고 개인정보의 이용·수집 및 제공, 인체 유래물(혈액)의 제공 및 사용에 동의한 지원자 중 다음 각 호 모두에 해당하는 건강한 성인 남성 지원자를 선정하는 것을 원칙으로 하나, 시험목적에 따라 건강상태 및 연령 등을 고려하여 담당 의사가 시험에 적합하다고 확인한 자를 임상시험 대상자로 선정하였다.

1) 선정기준

- (1) 스크리닝 검사 당시 만 20세 이상 55세 이하의 연령에 해당하는 건강한 성인 지원자
- (2) 체중이 55 kg 이상이면서 이상체중(ideal body weight, IBW)의 $\pm 20\%$ 범위 이내에 해당하는 자

$$IBW (kg) = [신장(cm) - 100] \times 0.9$$
- (3) 만성 또는 선천성 질환이 없고 심전도를 포함한 내과적 진찰결과(필요시 흉부 및 위 내시경, 뇌파 또는 위장 방사선 검사) 병적 소견 또는 증상이 없는 자
- (4) 담당자가 의약품의 특성에 따라 설정·실시한 혈액화학 검사, 뇨 검사, 혈액병리 검사 등 임상병리 검사 결과 대상자로 적합하다고 판정된 자
- (5) 본 임상시험에 대해 충분한 설명을 듣고 이해한 후, 자의로 참여에 동의하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
- (6) 과거 고혈압 병력, 항고혈압제 투약 경력이 없으며

본원에서 측정된 3분 이상의 휴식시간을 가진 후 앉은 자세에서 측정된 활력징후에서 수축기혈압 <140 mmHg, 확장기혈압 <90 mmHg인 자

2) 제외기준

- (1) 임상적으로 유의한 신경계, 면역계, 간, 신장, 호흡기계, 근골격계, 내분비계 등에 해당하는 질환 또는 중앙·혈액질환, 정신질환(기분장애, 강박장애 등), 심혈관계 질환을 앓고 있는 자 또는 과거력이 있는 자(간질환의 경우, C형 간염 항체 양성을 나타내거나 B형 간염 항원이 있는 자도 포함). 특히, 갈락토오스 불내성, 포도당-갈락토오스 흡수장애, 또는 Lapp 유당분해효소 결핍증 등의 유전적 문제가 있는 환자
- (2) 임상시험약의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(궤양, 급성 또는 만성 췌장염, 크론씨병 등)이나 위장관계 수술(단, 단순 탈장수술이나 맹장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- (3) 3분 이상의 휴식시간을 가진 후 앉은 자세에서 측정된 활력징후에서 수축기혈압 ≥ 140 mmHg 또는 확장기혈압 ≤ 90 mmHg에 해당하는 수치를 보인 자
- (4) 평소 음주량이 알코올 30 g/day 이상인 자이거나 임상시험기간 중(투약 24시간 전부터) 금주할 수 없는 자
- (5) Xanthine (커피, 콜라, 차)을 함유한 음료를 4 컵/일 이상 섭취하는 자
- (6) 하루 담배를 20개피 이상 피우거나 20개피 미만으로 피우지만 체혈 및 투약기간 중 금연할 수 없는 자
- (7) 시험약 첫 투약 전 30일 이내에 과도한 음주를 했거나 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용한 자
- (8) 문진 및 신체검진 상 오남용 우려 약물(amphetamine, barbiturates, cocaine, opioids, benzodiazepines 등) 복용이 의심되거나 약물남용 과거력이 있는 자
- (9) 임상시험약 첫 투약 전 30일 이내에 한약 또는 10일 이내 일반의약품 또는 14일 이내 전문의약품을 복용한 자(단, 담당의사의 결정에 따라 다른 조건이 합당한 경우에는 임상시험 대상자로 선정할 수 있음)
- (10) 타 생동성시험이나 기타 임상시험에 임상시험약 첫 투약 전 90일 이내에 참여한 경험이 있는 자
- (11) 원광대학교 광주한방병원·원광병원에서 제공하

- 는 표준 식사를 거부한 자
- (12) 임상실험실 검사 결과를 포함한 기타 사유로 담당 의사가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
- (13) 심한 신기능 장애가 있는 자(SCr>2.0 mg/dL)
- (14) 심한 간기능 장애가 있는 자(alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], alkaline phosphatase [ALP]≥정상 상한치의 2.5배)
- (15) 임상시험용 의약품의 구성 성분 및 유사 약물에 대한 과민반응을 가진 자
- (16) 첫 투약일 전 2개월 이내에 전혈 헌혈 또는 1개월 이내에 성분헌혈을 하였거나, 첫 투약일 전 1개월 이내에 수혈을 받은 자
- (17) 염증성 열이 있는 자, 몸에 열이 있는 자, 몸이 허약하여 마른 기침을 하는 자

총 16명의 지원자가 본 임상시험 참여에 동의한 후 스크리닝 검사 중 1명은 대상자 선정에 부적합하여 제외하였고 최종적으로 15명이 본 시험에 등록되었다(대

기자 3명 포함). 스크리닝 탈락자 1명은 만 19세로 선정 기준 1번에 충족하지 못하였다.

3. 연구 설계

1) 시험례수 및 대상자 배정

본 시험은 대조군을 두지 않고 안정성 검사를 위한 활력징후, 혈액검사 결과를 평가하므로 맹검을 실시하지 않으며 지원자 등록 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하였다. 의약품 동등성 시험 기준 식품의약품 안전처 고시 제 2014-188호 제 13조 시험례수의 최소 조건에 근거하여 임상시험 대상자 수는 최소 12명 이상을 확보하도록 하였으며, 스크리닝을 통과한 경우 임상시험 대상자번호를 부여하였고, 임상시험 대상자 12명과 대기자 3명을 선정하였다. 대상자는 입원 익일 오전 8시경 공하당정을 복용한 이후 정해진 시간에 따라 채혈을 진행하였고, 스크리닝 시 투약 전, 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 후 건강검진 시에 안전성평가를 위한 건강검진을 시행하였다(Table I).

Table I. Progress of Study

Item	Screening period	Medication & blood sample collection				Check-up
	Visit 1	Visit 2				Visit 3
Visit number No.		0 day	1day	2day	3day	7 day
Visit day						
Window period	-30 ~ -1 day	-				±3 days
Demographic data and history taking	●					
Acquisition of consent	●					
ECG	●					
Laboratory test*	●	●			●	●
Randomization	●					
Admission†		●				
Administration of medicine‡			●			
Vital sign§	●	●			●	●
Physical examination	●	●			●	●
Discharge†					●	
Monitoring for adverse events**	●	●	●	●	●	●

*Blood pathology test, blood chemistry test, urinary test, serologic test will be performed at screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr), and check-up period.

†Admission until 22:00 on the day before medication (0 day), and discharge after the end of the schedule.

‡Subjects should be administrated the medicine at day 1 AM 8 on a fasting condition of 10 hours or more, and the time of administration should be set to 1 day 0 hr.

§Blood pressure, pulse, body temperature were measured at the time of screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr) and check-up period.

||Physical examination was performed at the time of screening, before medication (0 hr), after medication (48 hr) and check-up period.

**Monitoring for adverse events was performed at the time of before medication (0 hr), after medication (48 hr) and check-up period. ECG: electrocardiogram.

2) 임상시험 의약품 및 투약

시험약으로 궁하탕정 단미엑스혼합제(경방신약(주), 인천, 한국)을 투여하였다. 투약량은 “용법용량, 효능효과”에 나온 1회 투약량에 따라 1일 최대용량인 단미엑스혼합제 4.2 g으로 정하였다. 배정된 임상시험 대상자 12명에게 1일 최대 용량을 단회 경구 투약하였으며, 시험책임자의 감독 하에 이루어지도록 하였다. 시험 당일 오전 8시경에 임상시험 대상자 전원은 공복상태에서 물 240 mL (표시)와 함께 임상시험약 1회 투약량을 경구 투약하였으며, 대상자간 투약시간의 차이는 체혈시간으로 인해 2분 간격으로 하였다. 대상자들은 복용방법에 대해서 연구자에게 교육을 받았으며, 연구자는 복용과정 및 결과를 확인하였다.

3) 채혈

약 3 mL 정도의 용량으로 채혈하였으며, 안전성 평가 변수 분석을 위해 총 4회(스크리닝, 투약 전후 각 1회, 건강검진)에 걸쳐 채혈이 이루어졌다. 채혈된 혈액은 SST-tube에 넣고, 냉장(4°C) 원심분리기에서 3,000 rpm으로 10분 동안의 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험약의 안전성을 평가하기 위하여 스크리닝 검사 시, 투약 전, 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 후 건강검진 시, 총 네 번에 걸쳐 맥박, 고막체온, 좌위 혈압 등의 활력 징후를 측정하였다. 이때 측정시점 간, 체위 간, 개체 간, 개체 내 차이에 의하여 발생할 수 밖에 없는 활력징후 측정의 변이를 줄이기 위하여 한 자세에서 3분간의 휴식시간을 가진 후 측정토록 하였다. 간기능 및 신장기능 검사, 기타 혈액검사를 위해 스크리닝 시 투약 전, 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 후 건강검진 시, 총 4번에 걸쳐 진단검사의학과 검사(hemoglobin [Hgb], hematocrit [Hct], red blood cell [RBC], white blood cell [WBC], neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, total protein, albumin, AST, ALT, ALP, γ -glutamyl transpeptidase [γ -GTP])를 실시하였다. 임상 시험 중 발생한 모든 이상반응에 대하여 기록하였다. 이상반응은 가급적 의학진단 용어로 기록하였으며, 불가능할 경우 담당자 또는 시험책임자가 관찰하거나, 임상

시험 대상자가 보고한 징후 및 증상에 대한 용어로 기록하였다. 증례 기록서에는 이상반응의 징후 및 증상, 중증도(경증, 중등증, 중증), 지속시간(시작/종료 날짜), 시험약과의 인과관계, 결과, 이상반응에 대하여 취해진 조치, 중대한 이상반응의 여부(예/아니오) 등에 대하여 기록하였다.

4. 통계 분석

자료의 통계분석은 Windows SPSS version 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 각 자료의 특성에 따라 적절한 통계적 기법을 이용하여 분석하였다.

1) 인구학적 자료

대상자의 연령, 키 몸무게의 자료들은 평균과 표준편차로 요약하였고, 음주, 흡연, 카페인 섭취 여부는 빈도와 백분율로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

이완기 혈압, 수축기 혈압, 맥박, 고막체온에 관한 자료는 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였다. 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였으며, 자료의 투약 전과 후의 비교는 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test 또는 대응표본 T검정을 시행하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

(2) 진단검사

혈액검사 및 간 기능, 신장 기능의 이상변화를 살피기 위해 hemoglobin, hematocrit, RBC, WBC, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet, renal function test (BUN, creatinine), liver function test (total protein, albumin, AST, ALT, ALP, γ -GTP)에 대한 자료를 분석하였고, 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였으며, 자료의 투약 전과 후의 비교는 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test 또는 대응표본 T검정을 시행하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

(3) 이상반응

임상시험 중 발생한 이상반응에 대하여 모두 기록하였으며 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율, 중도탈락의 원인이 된 이상반응의 발현율을 처리군별로

요약하였다. 이상반응의 발현율은 임상시험과 관련이 있는 이상반응의 발현율 및 모든 이상반응에 대한 발현율을 제시하고, 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 16명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 15명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 29.33±9.34세, 체중은 73.61±6.81 kg, 신장은 174.29±4.77 cm이었다. 대상자들의 현재와 과거 병력을 문진한 결과, 임상시험에 영향을 줄 수 있는 질환을 앓고 있거나 과거력이 있는 경우는 없었다(Table II).

2. 안전성 평가 변수에 대한 분석

1) 활력징후 및 진단검사

안전성 평가 변수의 투약 전(-1 h), 투약 후(48 h) 측정값의 차이는 다음과 같다. Body temperature (BT), eosinophils, basophils, albumin, AST, γ -GTP의 경우 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과, 유의수준 <0.05로 정규성이 만족되지 않아 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 나머지 변수들에 대한 검정은 대응표본 T검정을 시행하였다(p<0.05). BT, RBC, Hgb, Hct, lymphocytes, protein, ALP, BUN 수치의 경우 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나, 정상범위를 벗어나지 않은 경우가 대부분이었고, 정상범위를 약간 벗어난 경우에도 본 임상시험과 관련된 유의성은 관찰되지 않았다. BT, RBC, Hgb, Hct, lymphocytes, protein, ALP, BUN을 제외한 모든 평가 변수에서 투약 전과 투약 후 측정값에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table III).

2) 이상반응

모든 임상시험 대상자에서 임상시험에 영향을 줄 수 있는 유의한 이상반응, 중대한 이상반응의 소견, 중도탈락의 원인이 된 이상반응은 관찰되지 않았다(Table IV).

Table II. Demographic Characteristics of Subjects (n=12)

Subjects	Values
Age	29.33±9.34
Height	174.29±4.77
Weight	73.61±6.81
Tobacco	2 (16.7)
Drink	7 (58.3)
Caffeine	6 (50)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Table III. Comparison of safety evaluation variables in Pre and Post-administration

	Mean difference (Mean±SD)*	p-value [†]
SBP (mmHg)	3.00±10.03	0.323
DBP (mmHg)	3.42±13.00	0.382
PR (BPM)	-1.67±10.31	0.587
BT (°C)	0.10±0.17	0.048
WBC (10 ³ /ul)	0.39±0.65	0.060
RBC (10 ⁶ /u)	-0.28±0.15	0.000
Hgb (g/dL)	-0.65±0.53	0.001
Hct (%)	-2.84±1.48	0.000
PLT (10 ³ /ul)	-2.67±14.10	0.526
Lymphocytes (10 ³ /UL)	-0.17±0.20	0.010
Monocytes (10 ³ /UL)	0.02±0.14	0.689
Neutrophils (10 ³ /UL)	-0.16±0.40	0.201
Eosinophils (10 ³ /UL)	-0.02±0.08	0.275
Basophils (10 ³ /UL)	-0.02±0.04	0.157
Protein (g/dL)	-0.30±0.38	0.016
Albumin (g/dL)	-0.10±0.18	0.074
ALP (IU/L)	-16.91±16.96	0.005
AST (IU/L)	-4.50±13.53	0.285
ALT (IU/L)	1.00±3.46	0.339
γ -GTP (IU/L)	-4.83±11.27	0.081
BUN (mg/dL)	-3.74±2.35	0.000
Creatinine (mg/dL)	-0.05±0.09	0.060

*The difference between pre and post-administration variables was summarized as mean±SD. The normality test was performed using the kolmogorov-smirnov test and shapiro-wilk test.

[†]When the normality is satisfied, the paired T test is applied. Otherwise, the non - parametric method, Wilcoxon signed rank test is applied. The significance level was p <0.05 (In the case of using the Wilcoxon signed rank test, italicized). SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hgb: hemoglobin, Hct: hematocrit, PLT: platelets, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

Table IV. Incidence of Adverse Events

	Frequency (Percentage)
Incidence of AE	0/24 (0)
Incidence of AE caused dropout	0/24 (0)
Incidence of SAE	0/24 (0)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.

고찰

우리나라는 한의건강보험이 도입된 1987년 이후 엑스산제만이 보험급여 한약제제로 등재되어 왔으나, 2016년부터 정제와 연조엑스제 형태의 제형에도 건강보험이 적용되었다. 이로 인해 다양한 제형의 한약제제 개발이 추진됨과 함께 한약시장이 활성화되고 있으며, 향후 한약제제의 시장규모 확대를 위해 한방의료의 접근성을 강화할 필요가 있다¹¹⁾. 한약은 한의약 연구개발, 실험연구, 임상연구에서 가장 안전성이 일관되게 유지되어야 할 기초 단위이며 이에 대한 안전성 없이는 연구결과의 정확도 및 기대효과를 바랄 수 없다¹²⁾. 향후 한약 공공 인프라 구축으로 한약에 대한 국민의 신뢰를 높이고, 한약을 산업화하는 국내 정책 및 계획에 도움이 되도록 하기 위해 한약의 안전성에 관한 연구는 더욱 필요하다.

궁하탕과 관련된 선행연구들로는 중풍 직후 병발한 담음흡통 환자에 대한 궁하탕 치험례⁹⁾, 궁하탕이 재관류장치 하의 흰쥐 적출 심장에 미치는 영향에 관한 연구¹⁰⁾ 등이 있었지만 증례보고와 동물실험에 그쳤으며 궁하탕을 복용한 인체를 대상으로 임상에서의 안전성을 입증하려는 연구는 없었다. 이에 본 연구는 궁하탕정의 안전성 평가를 위해 임상시험 대상자의 검체를 수집하는 단일기관 임상시험으로 진행되었다.

본 연구에서는 임상시험 대상자의 인구학적 특성을 조사하였고, 안정성 평가 변수로서 활력징후, 진단검사의학과 검사 결과 및 이상반응 발현율에 대한 자료를 분석하였다. 총 16명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 15명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 29.33±9.34세, 체중은 73.61±6.81 kg, 신장은 174.29±4.77 cm이었다. 대상자들의 과거 및 현재 병력을 문진한 결과, 임상시험에 영향을 줄 수 있는 질환을 앓고 있거나 과거력이 있는 경우는 없었다.

안전성 평가 변수에 대한 분석 결과 BT, RBC, Hgb,

Hct, lymphocytes, protein, ALP, BUN 수치를 제외한 평가 변수에서 투약 전과 투약 후로 유의한 차이를 보이지 않았다.

체온의 변화를 정확히 측정하면 감염이나 병세의 진전 등을 정확히 판단할 수 있다¹³⁾. BT의 경우 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 0.1±0.17, p=0.048로 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나 본 임상시험과 관련된 유의성은 관찰되지 않았다.

혈액검사를 통한 정보들은 진찰과정 중 얻을 수 있는 의학적정보와 함께 혈액 관련 증상을 일으킨 원인질환의 병태생리를 파악하고 정확한 진단을 할 수 있게 도움을 준다¹⁴⁾. RBC의 경우 탈수, 폐질환, 신질환 등에서 증가하며, 외상, 출혈감염, 대사장애 등에서 감소한다. Hgb의 경우 탈수, 폐질환 등에서 증가하며, 빈혈, 출혈, 신장질환, 기타 만성질환 등에서 감소한다. Hct가 감소하면 철 결핍이나 다른 결핍증에 의해 초래될 수 있는 빈혈을 의미하고, 증가시키는 가장 흔한 원인은 탈수증이고 불충분한 폐기능에 대한 보상때문일 수도 있다. 본 시험에서 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 RBC는 -0.28±0.15, p=0.000, Hgb은 -0.65±0.53, p=0.001, Hct는 -2.84±1.48, p=0.000으로 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나 임상적으로 의미를 찾기에 경미하였다.

Lymphocytes는 면역반응 관련 백혈구로써 급성감염 등의 상태에서 증가하며, 백혈병, 패혈증, 면역결핍질환 등의 경우 감소한다. 본 임상검사에서 lymphocytes의 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 -0.175±0.20, p=0.010로 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나 본 임상시험과 관련된 유의성은 관찰되지 않았다.

Protein은 전체적인 영양상태를 평가하고, 병적 증가나 감소를 평가하는 검사로써, 증가 시 탈수나 고감마글로블린혈증을 나타내고, 감소 시 영양불량, 합성장애(심한 간질환), 신증후군, 발열, 염증 등을 나타낸다. 본 임상검사 결과 protein의 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 -0.30±0.38, p=0.016으로 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나 투약 전후 변화 차이가 경미하여 임상시험약과의 연관성을 찾기 어려웠다.

ALP는 간, 뼈, 백혈구 등에 분포하며, 혈청 내 대부분의 ALP는 간과 뼈에서 유래한다. ALP는 기름진 식사로 인해 증가할 수 있으므로 공복 시에 측정해야 하며, 담즙 정체 시에도 증가한다. 2~3배 정도의 수치 상승은 비특이적이므로 간경변이나 간염 등 모든 간질환에서 나타날 수 있다. 이보다 높게 상승한 경우 간의 담관 폐색이나 간내 담즙 정체를 감별해야 한다. ALP가 증가한 경우 우선 간 혹은 간 외에서 기인한 것인지 감별해야하나¹⁵⁾, 본 임상검사에서는 ALP의 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 -16.91 ± 16.96 , $p=0.005$ 로 투약 전후 비교에서 차이가 없다고 할 수는 없었으나 저명한 특이소견은 관찰되지 않았다.

높은 BUN 농도는 신장 기능이 불량함을 시사하고 이는 급성 혹은 만성 신장질환을 나타낸다. 이외에도 쇼크, 스트레스, 위장관 출혈, 탈수 등의 경우 BUN 농도에 영향을 줄 수 있다. 낮은 BUN 농도는 심한 간질환이나 영양실조에 나타날 수 있다. BUN의 투약 전과 투약 후 차이 값의 평균 및 표준편차는 -3.74 ± 2.35 , $p=0.000$ 으로 투약 전후 비교에서 유의수준 <0.05 로 투약 전과 후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나, 정상범위를 벗어나지 않은 경우가 대부분이었고 본 임상시험과 관련된 유의성은 관찰되지 않았다.

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

그러나 본 실험에서는 궁하탕정 단일제형의 안전성 평가를 위해 설계되었기 때문에 앞으로 여러 제형에 대한 약효 동등성 및 안전성에 대한 더욱 진보된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»»

이상 안전성 평가를 위한 신체검진, 실험실적 검사 결과 및 이상반응 등을 확인해본 결과, 이상반응 및 임상시험약과의 인과관계가 있는 이상반응은 관찰되지 않았으며, 실험실적 검사 결과상 투약 전후로의 유의미한 차이가 없었기에 궁하탕정 투여 시의 안전성은 양호하다고 판단하였다.

References»»»»»

1. Lee SJ. The roll of complementary and alternative medicine in integrative medicine. *Hanyang Medical Reviews*. 2010;30(2):75-83.
2. Song SH, Choi JA. A study on the trend of world traditional medicine and key area of traditional Korean medicine (TKM) R&D. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2010;16(1):101-9.
3. 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.
4. Traditional Chinese medicine needs proper scrutiny. *Nature*. 2017;551(7682):541.
5. Institute for Science-Based Medicine. Chinese Herbal Medicine. [Internet] 2012 [cited 2012 Sep 18]. Available from: URL: <http://www.i-sbm.org/?1A1g9E>.
6. Yang SY. Injaejikjibang, Junggukuihakdaegye 12. Seoul: JEONGDAM publishers Co. 1991:149.
7. Heo J. Donguibogam. Seoul:BUBIN publishers Co. 1999:720-4.
8. Health Insurance Review and Evaluation Center. Information on the use of insurance herbal medicine. [Internet] 2018. [cited 2018 Dec 21]. Available from: URL: <https://www.data.go.kr/dataset/15034220/fileData.do>.
9. Ryu HC, Lee YS, Choi CW, Kim HC, Kim JS, Seo CH. A case report on the patient suffered from hypochondriac pain due to phlegm retention after CVA treated with Gungha-tang-gamibang. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*. 2004;12(2):203-11.
10. Kang BJ. The effect of koonghatang on isolated perfused rat heart. *The Journal of Kyung Hee University Medical Center*. 1997;42(1):59-71.
11. Choi SI, Ahn EJ, Lee MY. Research trend for the formulation of traditional chinese medicine. *Korean Herbal Medicine Informatics*. 2016;4(3):11-9.
12. Shin HK. Study on the direction of policies to manage and develop herbs and their products. *Journal of Korean Oriental Medicine*. 2000;20(2):14-24.
13. Park CW, Park SN. Developmed of Standard and Improvement of Reliability in body Temperature Measurement. *Journal of the Korean Society for Precision Engineering*. 2007;24(9):32-6.
14. Park SK. An interpretation on abnormal finding of CBC. *Department of Interanal Medicine*. 2010;78(5):531-9
15. Kim KA. Understanding and application of liver function tests. *Department of Internal Medicine*. 2009;76(2):163-8