Journal of Korean Medicine Rehabilitation Vol. 30 No. 2, April 2020
pISSN 1229-1854 eISSN 2288-4114
https://doi.org/10.18325/jkmr.2020.30.2.153

JKMR
Original Article

소시호탕연조엑스의 단회 경구투여 후 안전성 평가에 대한 단일기관 연구

안성후* · 박경태* · 염승룡* · 권영달* · 조혜영†
원광대학교 한의과대학 광주한방병원 한방재활의학과*, 차의과학대학교 약학과†

Safety of Soshihotang Soft Extract after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study

Sung-Hu An, K.M.D.*, Kyungtae Park, 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*, College of Pharmacy, CHA University†

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

RECEIVED March 16, 2020
REVISED April 1, 2020
ACCEPTED April 11, 2020

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 © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to evaluate the safety of Soshihotang soft extract in healthy male volunteers.
Methods 12 healthy male volunteers were recruited and this study was carried out by a single center. Laboratory test results, vital signs of the volunteers were collected to evaluate safety. According to registration order, the 12 subjects were allocated by serial number. To evaluate safety, blood samples were taken and vital signs were checked 4 times-screening, pre administration, post administration and follow up-during the whole trial. The incidence of all adverse effects are shown in percentage. The mean and standard deviation were used to to describe and summarize continuous data. To evalate the effectiveness of the intervention, data of blood tests was analyzed by Wilcoxon signed rank test or paired T-test ($p<0.05$).
Results In the case of red blood cell, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyl transpeptidase values, the normality test result of the variable for the difference value before and after the dosing has a significance level <0.05. But most of values did not deviate from the normal range, and the deviation from the normal range could not be regarded as the significance associated with this clinical trial. And adverse event wasn't observed associated with the clinical trial drug.
Conclusions Soshihotang soft extract were considered to be safe for healthy male volunteers. **(J Korean Med Rehabil 2020;30(2):153-164)**

Key words Soshihotang soft extract, Herbal medicine, Drug compounding, Safety evaluation

서론»»»»

모든 의약품은 질병 치료의 유효성뿐 아니라 안전성도 중요하게 검토되어야 한다. 약물의 부작용이란 의약품 등을 정상적인 용량에 따라 사용할 경우 발생하는 모든 의도치 않은 효과를 말하며, 의도하지 않은 바람

직한 효과를 포함한다. 탕약 제제의 한약은 알려진 유효 성분뿐 아니라 명확히 밝혀지지 않은 다양한 성분을 포함하고 있다. 그로 인해 주된 치료목표뿐 아니라 목표로 하지 않은 증상까지 개선하는 약물이라는 점에서 한약은 인체에서 다양한 반응이 나타날 수 있다. 그러나 이는 탕약 제제의 약리학적, 독성학적 특성이 잘 밝혀져 있지 않기 때문에 한약을 복용한 환자에게 한의사가 예측하지 않은 신체 반응이 나타났을 때 이것이 질병 치료 과정에 필요한 명현 반응인지 약물유해반응(adverse drug reaction)인지 미리 판단하기 어려움을 의미하기도 한다[1].

한편 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원은 지난 2017년 10월 6일 '한약(생약)제제 국제공통기술문서 작성 가이드라인-품질분야'를 개정했다. 개정된 가이드라인은 의약품 국제공통기술문서(common technical document) 적용 대상 확대로 제출자료 요건이 강화됨에 따라 한약(생약)제제 품목허가에 필요한 자료를 상세하게 안내했다. 개정 가이드라인에는 잔류 · 오염물질(벤조피렌 등)에 대한 안전성 자료, 한약(생약)제제의 성분프로파일 설정, 유럽 등 해외규정의 개정 사항 반영, 그리고 생약 및 생약추출물의 품질관리 규격에 대한 사례 등이 포함되어 있다[2].

또한 2019년 '한의약 정책포럼: 첩약급여화 시범사업 대비, 한약 전주기 안전성 확보를 위한 정책포럼'에서 한약재 안전성에 대해 단계별로 나누어 설명하였다. 그 중 허가심사단계에 해당하는 문제로는 실험실, 급성 독성 이외 임상 독성자료의 부재, 전통적 사용례 이외의 실제 복용량 자료 부족으로 인한 안전사용 용량 정보 부재 등이 있었다. 또한 임상 독성, 임상 용량 파악 방법론 개발, 방법론에 기초한 연구 진행 등을 해결과제로 삼았다[3].

이와 같이 한약의 안전성 및 유효성에 대한 연구의 중요성이 강조되고 있는 상황이나 현재 우리나라에서는 한약(생약)제제 등의 품목허가 · 신고에 관한 규정 제24조 1항 4호에 따르면 동의보감, 방약합편 등 10종의 지정된 한약서에 수재된 처방에 해당하는 품목의 경우 안전성 및 유효성 심사 대상에서 제외하고 있다. 또한 해당하는 품목과 투여경로는 동일하나 제형을 달리한 품목의 경우에도 심사 대상에서 제외하고 있는 상황이다[4].

傷寒論에 언급된 小柴胡湯은 少陽病의 주된 처방으로 알려져 있으며, 대표적으로 반표반리증(半表半裏證)을 치료하는 和解 治法의 方劑이다. 小柴胡湯의 適應證은 매우 다양하고 그중에서는 表裏, 虛實, 寒熱 등 서로 다른 특성이 혼재되어 그 발병기전을 정확히 인식해 치료방향을 설정하기가 매우 어려웠다. 이러한 어려움에도 불구하고 傷寒論에서 小柴胡湯을 제시한 이래로 小柴胡湯證이라는 카테고리에 속하는 많은 病證들의 치료에 본 처방이 활용되었으며 후대에 많은 變方들이 이로부터 파생되었다[5].

소시호탕은 국민건강보험 한약제제에 속하며 환자의 편리한 복용, 한약제제의 보장성 확대 및 활성화를 위해 다양한 제형으로 한약제제들이 개발되었으며, 현재 소시호탕은 소시호탕혼합단미엑스산, 소시호탕연조엑스, 소시호탕정 3품목으로 한방건강보험용으로 처방되고 있다. 또한 2019년 12월 24일 공개된 건강보험심사평가원의 보건의료 빅데이터 개방시스템의 '급여한약제제 사용정보[6]' 공공데이터 자료에 따르면 2015년 약 82,000건, 2016년 약 87,000건, 2017년 약 96,000건, 2018년에는 약 105,000건으로 소시호탕의 처방건수는 매년 증가하는 추세이며 그 건수 또한 적지 않았다.

소시호탕의 처방건수는 매년 증가하였지만 소시호탕과 관련된 연구로는 『상한론(傷寒論)』변병진단체계(辨病診斷體系)에 근거하여 소시호탕(小柴胡湯) 투여 후 호전된 부종 증례 1례[7], cervical spondylotic myelopathy 환자에게 소시호탕(小柴胡湯) 투여 후 발생한 약물유해반응에 관한 임상 보고[1], 小柴胡湯의 複合的 效能에 대한 考察[5], 발효소시호탕의 마우스에 대한 단회투여 경구독성시험[8] 등 동물실험 및 증례보고에 그쳤으며 소시호탕연조엑스 복용 후 인체에 대한 안전성 보고는 드물다. 이에 저자는 소시호탕연조엑스의 안전성 연구 목적으로 임상시험 대상자의 검체를 수집한 단일기관 임상시험을 진행하여 그 과정에서 얻어진 평가 변수 분석을 통해 소시호탕연조엑스의 안전성을 확인하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»

본 연구는 2018년 9월 6일 Clinical Research Information Service에 등록하였다(등록번호: KCT0003164).

1. 윤리적 검토

본 시험은 2018년 7월 17일 원광대학교 원광한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다(IRB No: WKIRB 2018/12). 의약품 임상시험 관리기준(Korea Good Clinical Practice) 규정을 준수하며 생명윤리 및 안전에 관한 법률 등 관련 법규를 준수하고, 헬싱키 선언에 따라 진행하였으며 피험자의 권익과 안전을 보호하였다.

2. 연구 대상

모집공고문을 통해 지원자를 모집하였으며, 지원자는 시험 목적과 방법에 대해 제대로 이해한 후 참여에 동의하였다. 혈액의 제공 및 사용, 개인정보의 수집・이용 및 제공에 동의한 지원자 중 선정기준에 부합하는 건강한 성인 남성 지원자를 선정하는 것을 원칙으로 하였으며, 건강상태 및 연령 등을 고려하여 담당 의사가 시험에 적합하다고 판단한 자를 임상시험 대상자로 선정하였고, 총 15명이 본 시험에 등록되었다(대상자 외 대기자 3명 포함). 선정기준, 제외기준 원칙은 다음과 같다.

1) 선정기준

(1) 스크리닝 검사 당시 연령은 만 20세 이상 55세 이하로 건강한 성인 지원자
(2) 체중이 55 kg 이상이면서 이상체중(ideal body weight, iBW)의 ±20% 이내에 해당하는 자
IBW (kg) = {신장(cm) - 100} * 0.9
(3) 선천성 질환 또는 만성질환이 없는 자
(4) 내과적인 진찰결과 이상소견 또는 병적증상이 없는 자(필요한 경우 위 내시경 및 흉부 또는 위장 방사선 검사, 뇌파 검사 포함)
(5) 담당의사에 의해 의약품 특성에 따라 설정・실시한 혈액병리 및 화학 검사, 뇨 검사 등을 포함한 임상병리 검사 결과 상 임상시험 대상자로 적합하다고 판정된 자
(6) 본 임상시험에 대하여 자세한 설명을 듣고 이해한 후 자의로 참여를 결정해 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자
(7) 과거 고혈압 병력, 항고혈압제 투약 경력이 없고 본원에서 측정한 휴식(3분 이상) 후 앉은 자세에서 측정한 수축기혈압 <140 mmHg, 이완기혈압 <90 mmHg인 자

2) 제외기준

(1) 임상적으로 유의한 간, 신장, 신경계, 면역계, 호흡기계, 근골격계, 내분비계 등에 해당하는 질환 또는 종양・혈액질환, 심혈관계 질환, 정신질환(기분장애 등)이 있거나 과거력이 있는 자(간질환의 경우, B형 간염 항원이나 C형 간염 항체 양성을 나타낸 자도 포함). 특히, 포도당-갈락토오스 흡수장애, 갈락토오스 불내성 또는 Lapp 유당분해효소 결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자
(2) 시험약 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장관계 질환(궤양, 크론씨병, 급성 또는 만성 췌장염 등) 또는 위장관계 수술(단, 단순 탈장이나 맹장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
(3) 휴식(3분 이상) 후 좌위에서 측정한 활력징후에서 수축기혈압 ≥140 ㎜Hg 또는 이완기혈압 ≥90 ㎜Hg에 해당하는 수치를 보인 자
(4) 음주량이 알코올 30 g/day 이상인 자 또는 임상시험 중(투약 1일 전부터) 금주할 수 없는 자
(5) Xanthine (차, 커피 등)을 포함한 음료를 4 cups/일 이상 섭취하는 자
(6) 하루에 담배를 20개피 이상 피우거나 그 미만으로 피우나 투약 및 채혈기간 중 금연할 수 없는 자
(7) 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 또는 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 임상시험약 투약 전 30일 이내에 경험한 자
(8) 신체검진 및 문진 상 오남용 우려 약물(cocaine, opioids, amphetamine, barbiturates, benzodiazepines 등) 복용으로 의심되거나 약물남용 과거력이 있는 자
(9) 임상시험약 첫 투약 전 30일 이내에 한약 또는 14일 이내에 전문의약품 혹은 10일 이내에 일반의약품을 복용한 경험이 있는 자(단, 담당 시험자의 판단에 따라 다른 조건이 합당한 경우 임상시험 대상자로 선정할 수 있음)
(10) 타 생동성시험 또는 기타 임상시험을 임상시험약 첫 투약 전 90일 이내 참여한 경험이 있는 경우
(11) 원광대학교 원광한방병원・원광병원에서 제공되는 표준 식사를 할 수 없는 경우

(12) 임상실험실검사 결과 및 기타 사유로 인해 담당 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
(13) 심한 간기능 장애가 있는 경우(alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase [ALP]≥정상 상한치의 2.5배)
(14) 심한 신기능 장애가 있는 경우(SCr>2.0 mg/dL)
(15) 인터페론 제제(인터페론 알파, 인터페론 베타)를 복용 중인 자
(16) 임상시험용의약품의 구성 성분 및 유사 약물에 대한 과민반응을 가진 자
(17) 첫 투약일 전 1개월 이내에 수혈을 받았거나, 첫 투약일 전 2개월 이내 전혈 헌혈 또는 1개월 이내에 성분헌혈을 한 자

3. 연구 설계

1) 대상자 배정 및 시험례수

대조군을 두지 않고 맹검에 의해 영향을 받지 않는 안전성 검사를 위해 활력징후, 혈액검사 결과를 평가하기 때문에 맹검을 실시하지 않았으며, 지원자는 등록 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여하였다. 의약품 동등성 시험 기준으로 식품의약품 안전처 고시 제 2014-188호 제 13조 시험례수의 최소조건인 임상시험 대상자 수는 최소 12명 이상을 확보하였으며, 스크리닝을 통과한 후 임상시험 대상자번호를 부여하였고, 대기자 3명과 임상시험 대상자 12명을 선정하였다. 대상자는 입원 익일 오전 8시경 소시호탕연조엑스를 복용한 후 정해진 시간에 채혈을 진행하였고, 총 4회, 스크리닝 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 안전성 평가를 위한 건강검진을 시행하였다(Table I).

2) 임상시험 의약품 및 투약

시험약으로 소시호탕연조엑스(단미엑스혼합제, 정우신약㈜, 서울, 한국)를 투여하였다. 투약량은 '효능효과, 용법용량'에 나온 1회 투약량에 근거하여 1일 최대 용량인 단미엑스혼합제 27 g으로 정하였다. 임상시험 대상자 12명에게 1일 최대 용량으로 단회 경구투약하였으며, 시험자의 감독 하에 이루어지도록 하였다. 시험 당일 오전 8시경에 임상시험 대상자 12명은 공복상태로 임상시험약 1회 투약량으로 경구 투약하였으며 대상자 간의 투약시간 차이는 채혈시간의 영향으로 인해 2분 간격으로 하였다. 연구자는 대상자들에게 복용방법에 대해서 교육하였으며, 연구자가 복용과정 및 결과를 확인하였다.

3) 채혈

약 3 mL 정도의 용량을 채혈하여 안전성 평가 결과 변수 분석을 위해 총 4회에 걸쳐(스크리닝, 투약 전과 후 각 1회, 건강검진) 채혈이 이루어졌다. 채혈 후 혈액은 SST-tube에 넣고, 4℃ 냉장 원심분리기에서 3,000 rpm으로 10분 간 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험약의 안전성에 대해 평가하기 위해 스크리닝 검사 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 건강검진 총 네 번에 걸쳐 고막체온, 맥박, 좌위혈압 등의 활력징후를 측정하였다. 이때 측정시점, 체위 및 개체 내 차이로 인해 발생할 수 있는 활력징후 측정 변이를 줄이기 위해 한 자세에서 3분 간 휴식 후 측정하였다. 신장기능 및 간기능 검사, 기타 혈액검사를 진행하기 위해 스크리닝 시, 투약 전과 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 건강검진 총 4회에 걸쳐 진단검사의학과 검사(hemoglobin, hematocrit, red blood cell [RBC], white blood cell [WBC], neutrophils, granulocytes, lymphocytes, total protein, albumin, platelet, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, AST, ALT, ALP, γ-glutamyl transpeptidase [γ-GTP])를 실시하였다. 임상시험 중 발생한 이상반응은 모두 기록하였다. 이상반응은 가급적 의학용어로 기록하였으며 불가능한 경우 시험책임자 또는 담당자가 관찰 및 보고한 증상 및 징후에 대한 용어로 기록하였다. 증례 기록서에 이상반응의 징후 및 증상, 지속시간(시작/종료), 중증도(경증, 중증), 시험약과의 인과관계, 결과, 이상반응에 대한 조치 및 중대한 이상반응의 여부(예/아니오) 등에 대해 기록하였다.

4. 통계 분석

실험자료의 통계분석은 Windows SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 각 자료의 특성에 따라 구분하여 적절한 통계적 기법을 사용하여

Table I. Progress of Study

Item	Screening period	Medication & blood sample collection				Check-up
Visit number No.	Visit 1	Visit 2				Visit 3
Visit day		0 day	1 day	2 day	3 day	10 day
Window period	-30 days ~ -1 day	-				±3 days
Demographic data and history taking	●					
Acquisition of consent	●					
Electrocardiogram	●					
Laboratory test*	●		●		●	●
Randomization	●					
Admission†		●				
Administration of medicine‡			●			
Blood collection§			●	●	●	
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.
§Pharmacokinetic blood collection for 15 times; 0, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 (h)
‖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 screening, the day before medication (0 day), the time of before medication (0 hr), after medication (24 hr, 48 hr) and check-up period.

분석하였다.

1) 인구학적 자료

대상자의 연령, 몸무게, 키는 평균 및 표준편차로 요약하였고 흡연 및 음주 섭취 여부는 빈도와 백분율로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

이완기 혈압, 수축기 혈압, 고막체온, 맥박은 평균과 표준편차로 요약하였다. 결과값도 평균과 표준편차로 요약하였고, 자료의 투약 전과 후의 비교는 대응표본 T검정 또는 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 유의수준은 $p<0.05$로 하였다.

(2) 진단검사

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

(3) 이상반응

임상시험 중 발생한 모든 이상반응에 대해 기록하려 했으며 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율 및 중도탈락의 원인이 된 이상반응의 발현율을 각각 요약하였다. 이상반응의 발현율은 임상시험과 관련있는

이상반응의 발현율과 모든 이상반응의 발현율을 제시하고 이를 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 15명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 12명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 35.75±21.32세, 체중은 73.59±8.57 kg, 신장은 177.18±5.80 cm이었다. 대상자들의 현재 및 과거 병력을 문진한 결과 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 질환을 앓거나 과거력이 있는 경우는 없었다(Table II).

Table II. Demographic Characteristics of Subjects

Variables	Values
Age (year)	35.75±21.32
Height (cm)	177.18±5.80
Weight (kg)	73.59±8.57
Tobacco	4/12 (33.3)
Drink	9/12 (75.0)

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

2. 안전성 평가 결과 변수에 대한 분석

1) 진단검사 및 활력징후

활력징후(맥박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 고막체온)와 혈액검사(RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet) 및 RFT (BUN, creatinine), LFT (AST, ALT, ALP, γ-GTP, total protein, albumin) 자료를 분석하고, 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였으며, 투약 전과 후의 비교는 대응표본 T검정 또는 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 유의수준은 $p<0.05$로 하였다(Table III).

Hemoglobin, monocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, ALP, ALT, γ-GTP의 경우 투약 전과 후의 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 정규성이 만족되지 않아서 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 이외 변수들에 대해서는 대응표본 T검정을 시행하였다(Table IV).

RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, ALP, AST, ALT, γ-GTP 수치의 경우 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이는 있었으나 대부분 정상범위를 벗어나지 않았고, 정상범위를 소차 벗어난 경우도 본 임상시험과 관련된 유의성으로 볼 수 없었다.

RBC는 투약 후 한 임상대상자에서 4.10×10^6/u의 수

Table III. Comparison of Pre and Post-administration

No.	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		PR (BPM)		BT (℃)		WBC (10^3/ul)		RBC (10^6/u)		Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	120.00	125.00	88.00	90.00	70.00	77.00	36.50	36.40	8.10	7.20	5.61	5.26	13.00	16.50	54.20	50.50
2	125.00	123.00	80.00	88.00	75.00	82.00	36.60	36.40	6.30	4.50	4.45	4.32	14.30	13.90	43.30	41.90
3	117.00	116.00	79.00	78.00	80.00	72.00	36.60	36.70	5.80	6.50	4.93	4.82	15.50	15.30	46.90	45.70
4	115.00	121.00	68.00	80.00	72.00	70.00	36.40	36.60	7.90	7.70	5.42	5.24	18.20	17.30	52.50	51.00
5	121.00	117.00	90.00	71.00	65.00	85.00	36.70	36.50	7.50	7.30	5.09	4.72	16.50	15.30	50.40	46.80
6	123.00	115.00	80.00	67.00	80.00	79.00	36.50	36.40	8.30	8.00	4.78	4.10	15.00	13.30	45.20	39.10
7	125.00	120.00	88.00	82.00	88.00	88.00	36.60	36.60	10.10	6.90	5.33	4.79	16.90	15.10	51.80	46.50
8	118.00	121.00	79.00	85.00	66.00	75.00	36.40	36.70	8.00	6.00	4.93	4.39	16.30	14.50	49.60	44.40
9	119.00	125.00	82.00	80.00	68.00	88.00	36.70	36.60	7.30	7.30	4.84	4.66	15.60	15.10	48.00	46.20
10	121.00	122.00	77.00	84.00	77.00	67.00	36.50	36.40	5.30	4.60	4.89	4.54	15.90	14.90	46.50	43.10
11	111.00	119.00	79.00	75.00	69.00	69.00	36.80	36.50	7.30	7.20	4.69	4.42	15.70	14.70	46.50	43.70
12	125.00	125.00	88.00	89.00	72.00	74.00	36.60	36.60	7.40	7.90	5.72	5.28	17.10	15.80	50.80	47.20

Table III. Continued

No.	PLT (10^3/ul)		Lymphocytes (10^3/ul)		Monocytes (10^3/ul)		Neutrophils (10^3/ul)		Eosinophils (10^3/ul)		Basophils (10^3/ul)		Protein (g/dL)		Albumin (g/dL)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	263.00	233.00	2.50	2.10	0.60	0.50	4.20	4.00	0.60	0.50	0.10	0.10	7.90	7.40	4.80	4.80
2	309.00	270.00	1.80	1.60	0.60	0.50	3.10	1.90	0.70	0.50	0.10	0.10	7.40	7.40	4.50	4.40
3	244.00	234.00	2.00	2.10	0.40	0.60	3.00	3.50	0.30	0.30	0.10	0.10	7.50	7.60	4.50	4.70
4	133.00	185.00	2.30	2.30	0.30	0.40	4.90	4.60	0.30	0.30	0.00	0.10	8.10	7.40	4.90	4.60
5	275.00	254.00	1.60	1.40	0.40	0.40	4.50	4.40	1.00	1.00	0.00	0.10	7.80	7.40	4.70	4.50
6	269.00	247.00	2.40	2.20	0.60	0.60	4.80	4.80	0.40	0.40	0.10	0.10	8.10	7.40	4.90	4.60
7	272.00	254.00	2.40	1.90	0.50	0.40	6.60	4.00	0.50	0.50	0.10	0.10	7.80	6.80	4.80	4.20
8	204.00	180.00	1.70	1.70	0.60	0.50	5.20	3.40	0.40	0.50	0.10	0.10	8.00	7.30	5.10	4.70
9	300.00	330.00	1.60	1.60	0.60	0.70	4.60	4.50	0.40	0.40	0.10	0.10	6.50	6.70	4.20	4.30
10	245.00	204.00	1.60	1.40	0.50	0.40	2.90	2.60	0.20	0.10	0.10	0.10	7.50	6.90	4.60	4.50
11	235.00	235.00	2.40	2.80	0.80	0.70	3.40	3.10	0.50	0.50	0.10	0.10	8.10	7.70	4.30	4.30
12	287.00	278.00	1.80	1.30	0.70	0.80	5.60	4.60	0.30	0.20	0.10	0.10	8.10	7.60	4.60	4.50

No.	ALP (IU/L)		AST (IU/L)		ALT (IU/L)		γ-GTP (IU/L)		BUN (mg/dL)		Creatinine (mg/dL)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	189.00	172.00	17.00	15.00	14.00	13.00	59.00	48.00	14.33	12.63	1.14	1.11
2	155.00	153.00	30.00	22.00	19.00	17.00	26.00	26.00	10.43	8.77	0.96	0.92
3	251.00	241.00	19.00	19.00	19.00	17.00	39.00	37.00	19.04	21.09	1.20	1.15
4	174.00	154.00	31.00	17.00	25.00	21.00	20.00	19.00	12.62	12.29	0.97	1.02
5	256.00	248.00	22.00	18.00	27.00	22.00	57.00	54.00	13.82	13.27	1.01	1.10
6	178.00	153.00	17.00	15.00	10.00	11.00	17.00	16.00	13.13	10.68	0.89	0.81
7	496.00	478.00	30.00	20.00	36.00	22.00	30.00	28.00	19.67	17.14	1.18	1.00
8	241.00	209.00	29.00	20.00	51.00	33.00	77.00	61.00	12.69	11.25	0.88	0.85
9	195.00	236.00	14.00	15.00	9.00	8.00	21.00	20.00	13.96	12.04	0.93	0.92
10	270.00	258.00	21.00	17.00	25.00	19.00	26.00	22.00	11.69	10.85	0.89	0.86
11	203.00	195.00	29.00	36.00	36.00	55.00	29.00	27.00	11.54	12.86	0.94	0.97
12	222.00	215.00	24.00	22.00	41.00	37.00	51.00	43.00	12.13	12.81	0.97	1.06

SBP: systolic blood pressure, Pre.: pre-administration, Post.: post-administration, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, PLT: platelets, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

치를 보여 정상범위(4.20~6.30×10^6/u)에서 소차 감소함을 보였으나 혈액량의 감소를 의미할 정도는 아니었다.

Hemoglobin은 투약 전 18.20 g/dL, 17.10 g/dL으로 정상범위(13.0~17.0 g/dL)보다 소차 높은 경우가 있으나 오히려 투약 후 각각 17.30 g/dL, 15.80 g/dL로 상한치에 가깝게 감소하였다.

Hematocrit은 투약 전 54.20%, 52.50%로 정상범위(39~52%)에 비해 소차 벗어났으나 오히려 투약 후 각각 50.50%, 51.00%로 정상범위로 감소하였다.

Neutrophils은 한 임상시험자에서 투약 전 3.10×10^3/ul에서 투약 후 1.90×10^3/ul으로 정상범위(2.0~8.0×10^3/ul)보다 소차 감소하였으나 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

Protein은 투약 전 6.50 g/dL으로 정삼범위(6.7~8.3 g/dL)보다 소차 낮았으나 투약 후 오히려 6.70 g/dL으로 정상범위로 증가하였다.

Albumin은 투약 전후 모두 정상범위(3.8~5.3 g/dL) 내에서 측정되었다.

Table IV. Comparison of Safety Evaluation Variables in Pre and Post-administration

Variables	Mean difference (Mean±SD)*	p-value†
SBP (mmHg)	0.75±4.99	0.613
DBP (mmHg)	-0.75±8.94	0.777
PR (BPM)	3.67±9.49	0.208
BT (℃)	-0.04±0.17	0.422
WBC (10^3/ul)	-0.68±1.13	0.061
RBC (10^6/u)	-0.35±0.18	0.000
Hemoglobin (g/dL)	-0.69±1.42	0.034
Hematocrit (%)	-3.3±1.64	0.000
PLT (10^3/ul)	-11±27.40	0.192
Lymphocytes (10^3/UL)	-0.14±0.26	0.087
Monocytes (10^3/UL)	-0.008±0.108	0.782
Neutrophils (10^3/UL)	-0.61±0.88	0.020
Eosinophils (10^3/UL)	-0.03±0.08	0.157
Basophils (10^3/UL)	0.02±0.04	0.157
Protein (g/dL)	-0.43±0.36	0.002
Albumin (g/dL)	-0.15±0.22	0.040
ALP (IU/L)	-9.83±18.11	0.034
AST (IU/L)	-3.92±5.65	0.035
ALT (IU/L)	-3.08±8.90	0.049
γ-GTP (IU/L)	-4.25±4.90	0.003
BUN (mg/dL)	-0.78±1.48	0.094
Creatinine (mg/dL)	-0.02±0.08	0.481

*The difference between pre and post-administration variables was summarized as mean±standard deviation. 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, PLT: platelets, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

ALP는 한 대상자에서 투약 전 496 IU/L, 투약 후 478 IU/L의 수치를 보였으나 이는 간 또는 골질환을 의미하는 것으로 보기는 어려웠다.

AST의 경우 투약 전후 모두 정상범위(8~38 IU/L) 내의 수치를 보였다.

ALT는 한 임상대상자에서 투약 전 51.00 IU/L으로 정상범위(4~44 IU/L)보다 높았으나 투약 후 33.00 IU/L으로 오히려 정상범위로의 감소를 보였고, 다른 한 대상자에서 투약 후 55.00 IU/L으로 정상범위보다 상승을 보였으나 이는 임상적으로 간질환 등을 의미하지는 않았다.

γ-GTP의 경우 투약 전 59.00 IU/L, 57.00 IU/L, 77.00 IU/L, 51.00 IU/L으로 정상범위(9~40 IU/L)보다 높았으나 이는 상한치의 2.5배 이내에 해당하였고 투약 후 각각 48.00 IU/L, 54.00 IU/L, 61.00 IU/L, 43.00 IU/L로 수치상의 감소를 보였다.

또한 퇴원 일주일 경과 후 안전성 평가를 위해 시행한 건강검진 결과 임상시험자 모두 정상범위 내로 측정되었다.

Table V. Incidence of Adverse Events

Variables	Frequency (percentage)
Incidence of AE	0/12 (0)
Incidence of AE caused dropout	0/12 (0)
Incidence of SAE	0/12 (0)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.

2) 이상반응

임상시험 대상자 모두에서 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 이상반응, 중대한 이상반응, 중도탈락의 원인이 된 이상반응은 발견되지 않았다(Table V).

고찰

현재 보건복지부의 제3차 한의약 육성 발전 종합 계획(2016-2020년)은 한의약의 과학화 · 표준화를 위해 R&D 등을 통해 한의학계의 진료행위와 기기, 약제 등에 대해 근거(evidence)를 키우고 정리하는 과정을 발전시키려고 하고 있다. 또한 이를 위해 한의약 정책의 정부 견인 필요성을 역설하고 정부가 추진하는 보장성 강화에 한의약이 포함되기 위해서는 안전성 · 유효성에 대한 과학적인 근거가 가장 먼저 확보되어야 할 것이다.

현재 소위 양약이라고 불리는 의약품의 경우 신약의 임상시험 과정에서 부작용의 발현에 대해 시판 후까지도 엄밀한 평가를 하고 있다[9]. 하지만 임상시험이 면제

된 과거부터 계속 사용되어 온 한약에 대해서는 부작용의 관찰 및 보고 체계가 제대로 구축되어 있지 않다.

이에 본 연구는 소시호탕연조엑스의 안전성에 대한 연구 목적으로 단일기관에서 임상시험을 진행하였다.

본 연구에서는 임상시험 대상자의 인구학적 특성을 정리하였고, 안전성 평가 결과 변수로 진단검사의학과 검사결과, 활력징후 및 이상반응 발현율에 대하여 자료를 분석하였다. 총 15명의 지원자 중 선정 기준을 만족하는 12명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 35.75±21.32세, 체중은 73.59±8.57 kg, 신장은 177.18±5.80 cm이었다. 대상자들의 과거력 및 현재 병력을 문진한 결과, 본 임상시험에 영향을 미칠 수 있는 질환을 앓거나 과거력이 있는 대상자는 없었다.

안전성 평가 변수에 대한 분석 결과 RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, protein, albumin, ALP, AST, ALT, γ-GTP 수치의 경우 투약 전과 후의 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이는 있었으나, 정상범위를 크게 벗어나지 않은 경우가 대부분이고, 정상범위를 소차 벗어난 경우도 본 임상시험과 관련된 유의성으로 판단할 수 없었다.

RBC의 경우 급성 또는 만성 출혈에 의해 감소하는데 급성 출혈은 혈액량을 급격히 감소시키며 만성 출혈은 여러 다양한 원인으로 발생해서 빈혈을 야기한다. 지속적인 소량의 출혈, 적혈구의 물리적인 파괴, 적혈구 형성을 감소시키는 생리적 요인 등이 만성빈혈의 원인이 된다. 적혈구 수의 증가는 탈수, 선천성 심장병, 폐질환 및 조직저산소증을 유발하는 상황 등에서 보일 수 있다[10]. 본 임상시험에서 RBC의 경우 한 임상대상자에서 4.10×10^6/u의 수치를 보여 정상범위보다 소차 낮았으나 이는 급성 또는 만성 출혈 등을 의미할 정도로 보이지는 않았다.

Hemoglobin의 경우 탈수증, 골수에서의 적혈구 과다생산, 심각한 폐질환 등에서 증가하고 철분 또는 비타민B12와 엽산 결핍, 효소 결핍같은 다른 유전성 질환, 간경변증, 과다 출혈, 과도한 적혈구 파괴, 신장질환 등 기타 만성질환에서 감소한다[10]. 본 임상시험에서 hemoglobin의 경우 투약 전 정상범위보다 높은 경우가 있었으나 탈수증이나 심각한 폐질환 등을 의미한다고 보기 어려웠고 투약 후 정상범위로 감소하였다.

Hematocrit이 감소하면 철 결핍이나 다른 결핍증에 의해 초래될 수 있는 빈혈을 의미한다. Hematocrit을 증가시키는 가장 흔한 원인은 탈수증이고 적절한 수액 섭취로 정상치로 회복이 가능하다. 이외에 골수 문제 때문일 수도 있고, 더 흔하게는 불충분한 폐기능에 대한 보상 때문에 증가할 수 있다[10]. Hematocrit 또한 본 시험에서는 빈혈이나 탈수증 등을 의미할 정도로의 감소나 증가를 보이지 않았다.

본 시험에서 투약 전과 후의 결과 차이값 평균 및 표준편차는 RBC -0.35±0.18 (p=0.000), hemoglobin -0.69±1.42 (p=0.034), hematocrit -3.3±1.64 (p=0.000)로 투약 전과 후 차이값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 위에서 저술한 바와 같이 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

정상인의 호중구는 순환 백혈구의 반 이상을 차지하고, 이들은 화농 세균감염에 대해 체내의 주된 방어 작용을 한다. 호중구가 1.5×10^9/L 미만으로 감소할 경우 호중구감소증이라고 한다. 호중구 수치가 $0.5\sim1.0\times10^9$/L인 경우에는 발열을 동반한 감염 위험성을 의미하는데 0.5×10^9/L 미만의 경우 심각한 감염성 합병증이 발생할 가능성이 높고, 이런 위험에 반복 노출되면 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 반면 호중구증가증은 골수에서 생성이 증가하거나 성숙과정에서 말초혈액으로 조기에 방출이 증가하는 경우 또는 말초혈액의 장애가 있는 경우에 발생한다. 호중구 증가의 흔한 원인 중 가장 주된 것은 감염이다. 급성 감염에 의한 경우 골수에서 생성이 증가할 뿐아니라 말초혈액으로 방출이 증가하기 때문에 발생한다. 또 한 가지 원인은 스테로이드를 포함한 약물 사용이고, 과도한 운동 또는 스트레스를 경험한 경우에도 마찬가지로 호중구증가증이 발생할 수 있고, 흡연도 정상 범위를 벗어나는 호중구 증가를 유도할 수 있다. 일반적으로 호중구 증가는 감염 또는 염증반응 후 수치가 $10\sim25\times10^9$/L까지 증가할 수 있다[11]. 본 시험결과 호중구감소증을 의미할 정도로 감소를 보이지 않았고 발열 등 기타 전신증상도 보이지 않아 감염의 위험성으로 보기 어려웠다. 본 시험에서 투약 전과 후 neutrophils 차이 값의 평균 및 표준편차는 -0.61±0.88 (p=0.020)으로 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

Protein의 결과는 신장과 간 기능과 같은 주요 기관과

관련된 상태 또는 영양과 관련된 일반적인 건강 상태에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 낮은 수치의 검사 결과는 간질환, 신질환, 단백이 적절히 소화 또는 흡수되지 않는 질환들이 있음을 의미할 수 있다. 또한 낮은 수치는 심한 영양결핍과 셀리악병 또는 염증성 장질환과 같은 영양 결핍의 원인이 되는 상황에서도 보일 수 있다. 높은 수치의 결과는 만성 염증이나 바이러스성 간염 또는 human immunodeficiency virus와 같은 감염에서 보일 수 있다[12]. 본 임상대상자에서 보였던 수치는 간질환 및 영양결핍 등의 상황을 나타내는 것으로 보기는 어려웠다. 본 임상시험 결과 protein의 투약 전후 차이 값 평균 및 표준편차는 -0.43±0.36 (p=0.002)으로 투약 전후 차이 값에 대해 변수의 정규성 검정 결과가 유의수준 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 있었으나 투약 전과 후 변화 차이가 경미하여 임상시험약과의 연관성으로 보기 어려웠다.

간기능검사라 불리는 생화학 검사는 보통 AST, ALT, ALP, 총단백 및 알부민을 포함하며, 간 손상을 반영하는 아미노전이효소, 알칼리성 포스파제 등의 간내 효소 및 간의 합성능을 반영하는 알부민 등으로 나누어 볼 수 있다. AST와 ALT는 전신 세포에 분포하며, ALT가 주로 간세포의 세포질에 존재하는데 비해 AST는 미토콘드리아와 심장, 간, 횡문근, 신장, 적혈구의 세포질에 분포한다. AST와 ALT는 각각 간 내에 혈청의 7,000배 및 3,000배 많이 존재하며 간 손상 시 혈청 내로 배출되며, ALT가 AST에 비해 간 손상에 더 특이적이다. 아미노전이효소는 체질량 지수와 비례하여 증가하고 남성이 여성보다 높다. 아미노전이효소의 상승 정도로 기저 질환을 추정할 수 있는데 20배 이상 현저히 상승한 경우 급성 바이러스 간염, 독성 간손상 등을 감별해야 한다. 또한 간질환 이외에 근육손상, 용혈성 질환, 심근 경색 등에서도 AST가 단독으로 상승하거나 ALT보다 현저히 상승할 수 있다[13].

ALP는 세포막을 통한 대사물(metabolite)의 운송에 관여하는 효소로서 담관 상피세포(bile duct epithelium)의 표면에 존재할 뿐만 아니라, 뼈, 태반, 신장, 장, 백혈구 등에도 분포하기 때문에 ALP 상승이 항상 간질환을 암시하는 것은 아니다. 즉, 가장 흔한 병적 ALP의 상승 원인은 간 또는 골질환이지만 임신 3기 혹은 청소년기에도 생리적으로 정상의 3배까지 상승할 수 있으므로 해석에 주의를 요한다. 담즙 정체 시 담관 세포에서 ALP의 합성과 분비가 증가하고 담즙산의 축적 역시 ALP의 분비를 촉진한다. ALP는 비교적 반감기가 약 1주로 담도 폐쇄의 후반기에 상승하고, 폐쇄가 해결되고 난 후 서서히 감소한다. 생화학 검사에서 ALP가 상승했을 때 어느 장기에서 분비된 것인지를 파악하는 것이 필요하며, 간단하게는 혈청 GGT 농도를 검사하는 것이고 다른 하나는 ALP isoenzyme을 검사하는 방법으로 확인할 수 있다. 흔한 담즙 정체성 간질환은 담도 폐쇄, 원발성 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis), 원발성 경화성 담관염(primary scleosing cholangitis), 특발성 성인성 담관감소증(adult bile ductopenia), 스테로이드 등 약제에 의한 담즙 정체 등이 있다. 침윤성 간질환으로는 유육종증(sarcoidosis), 이외 다른 종류의 육아종증, 악성 종양의 간침윤 등이 있다[14]. γ-GTP는 간 외에도 신장, 비장, 심장 등의 여러 기관에 분포하지만 혈청 γ-GTP의 대부분은 간과 담관 상피세포에서 유래한다. γ-GTP는 미세소체(microsome) 효소로서 알코올이나 항경련제(anticonvulsalnt), warfarin 등의 약물에 의해 유도된다. γ-GTP는 담즙정체 시 주로 증가하고 알카리성 포스파제 증가가 간질환으로 인한 것인지 감별하는데 유용한 정보를 준다[13]. 본 임상시험에서 시행한 간기능 검사의 결과로 대상자에서 심각한 간질환을 의심할 상황은 없었으며 정상범위보다 소차 높았던 경우도 오히려 투약 후 수치 감소를 보여 간기능검사 항목에 대해서 안전성이 확인되었다. 본 임상검사에서는 투약 전과 후 결과값의 평균 및 표준편차는 ALP -9.83±18.11 (p=0.034), AST -3.92±5.65 (p=0.035), ALT -3.08±8.90 (p=0.049), γ-GTP -4.25±4.90 (p=0.003)으로 투약 전후 비교시 차이가 있었으나 임상적으로 저명한 특이소견은 관찰되지 않았다.

Albumin은 간세포에서 합성된다. 간기능 부전 등의 문제가 있는 환자에서는 알부민 합성이 감소하고 저알부민혈증이 초래된다. 그러나 영양결핍상황이나 장 또는 신장으로 알부민이 소실되는 경우에 저알부민혈증이 초래되므로 간질환에 특이하지는 않다. 알부민의 반감기는 약 20일로 급성 간질환에서 간기능 이상의 지표로 사용하기에 적절하지 않지만 만성간질환에서 예후인자로써 유용하다[13]. 본 시험에서 측정된 albumin은 투약 전후 모두 정상범위 내에서 측정되었으며 투약 전과 후

결과값의 평균 및 표준편차는 -0.15±0.22 (p=0.040)로 투약 전후 비교시 차이가 있었으나 임상적으로 저명한 특이소견은 보이지 않았다.

임상시험 대상자 모두 퇴원 일주일 후 시행한 건강검진에서 정상범위의 결과 수치로 측정되었으며 중도탈락의 원인이 된 이상반응, 임상적으로 의미있는 이상반응, 중대한 이상반응의 소견은 관찰되지 않았다.

결국 양한방 병용요법이 상시로 발생하는 국내 현실을 감안하여 양한방 약물의 병용투여가 치료의 중심이 되는 표준진료지침의 수립을 위해서 반드시 확립되어야 하는 영역이 바로 한약에 의해 유발될 수 있는 약물이상반응, 즉 한약 부작용에 대한 구체적 근거 설정이라고 할 수 있다. 그동안 한약은 부작용이 거의 없고 오랫동안 사용되어온 경험을 바탕으로 처방된다는 것을 강조해왔다. 하지만 일반의약품으로 빈용되는 양약에서도 수십 년간 알려지지 않았던 부작용이 나중에 치명적인 것으로 밝혀지면짐에 따라 전문의약품으로 변경되거나 아예 의약품 시장에서 퇴출되는 것을 볼 때에도 더 객관적인 근거가 요구되는 상황이다[9].

본 임상시험에서는 1일 최대 용량을 단회에 투여한 급성반응 연구로서 임상에서 다용되는 건강보험제제의 안전성을 평가하였다. 이와 같은 연구가 바탕이 되어 앞으로 한약의 부작용을 명확히 평가할 수 있다면 그동안 한의학계에서 주장되어오던 한약이 부작용으로부터 상대적으로 안전하다는 논리가 입증될 수 있는 것이다. 따라서 앞으로 더 나아가 여러 제형의 약효 동등성 및 안전성에 대해 더욱 진보된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론»»»»

안전성 평가를 위해 진행한 신체검진, 실험실적 검사 결과 및 임상시험 중 발생한 이상반응 등을 확인한 결과, 임상시험약과의 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응은 관찰되지 않았으며, 실험실적 검사 결과를 종합해보면 투약 전후로의 유의미한 차이가 없었기에 소시호탕연조엑스 투여 시의 안전성은 양호하다고 판단하였다.

References»»»»

1. Park JK. Adverse drug reactions of patient with cervical spondylotic myelopathy treated by Soshiho-tang. The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe. 2017;9(1):47-58.
2. Ministry of Food and Drug Safety. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal product. [Internet] 2017 [cited 2020 Mar 2]. Available from: URL:https://www.mfds.go.kr/brd/m_210/view.do?seq=14468.
3. The National Assembly of The Republic of Korea. Traditional Korean Medicine Policy Forum. [Internet] 2019 [cited 2019 Dec 19]. Available from: URL:http://dl.nanet.go.kr/SearchDetailView.do?cn=PAMP1000063708_1&resultPage=.
4. Ministry of Food and Drug Safety. Regulations on The Approval and Notification of Ingredients such as Herbal Medicines. [Internet] 2019 [cited 2019 Dec 30]. Available from: URL:https://www.mfds.go.kr/brd/m_211/view.do?seq=14414.
5. Baik YS. A study on the complex efficacy of Sosihotang. Journal of Korean Medical Classics. 2014;27(2):137-52.
6. Health Insurance Review and Evaluation Center. Information on the use of insurance herbal medicine. [Internet] 2018 [cited 2019 Dec 24]. Available from: URL:https://www.data.go.kr/dataset/15034220/fileData.do.
7. Park SY, Lee SJ. A case report of pitting edema treated by Soshiho-tang based on shanghanlun provisions. The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe. 2017;9(1):37-45.
8. Seo SH, Hwang YH, Lee JH, Oh SY, Kim TS, Ma JY. Single dose oral toxicity study of fermented Soshiho-tang extract in mice. Korean Journal Oriental Physiology & Pathology. 2012;26(1):47-52.
9. Choi HJ. The internal current status and prospect of reports of adverse drug reactions of herbal medicine: the necessity of report of adverse drug reactions of herbal medicine and henceforth task. Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Managemnet. 2018;10(1):1-8.
10. The Korean Society for Laboratory Medicine. An interpretation of CBC test. [Internet] 2012 [cited 2020 Jan 10]. Available from: URL:https://labtestsonline.kr/tests/cbc.
11. Park SK. An interpretation on abnormal finding of CBC. Department of Interanal Medicine. 2010;78(5):531-9.
12. The Korean Society for Laboratory Medicine. Total protein and Albumin・Globulin ratio(A/G ratio). [Internet] 2009 [cited 2017 Dec 8]. Available from: URL:https://la

btestsonline.kr/tests/totalprotein.
13. Kim KA. Understanding and application of liver function tests. Department of Internal Medicine. 2009;76(2):163-8.
14. Kim SE. Optimal evaluation of the results of liver function tests. The Korean Association of Internal Medicine. 2019;94(1):89-95.