

작약엑스정 1회 경구 투여의 안전성 평가에 관한 연구

김수학* · 박정수* · 정태성[†] · 오승현[†] · 권영달*
원광대학교 광주한방병원 한방재활의학과*, 침구의학과[†]

A Single Center Study on the Evaluation of Safety after Single Oral Administration of Peony Root Extract Tablets

Su-Hak Kim, K.M.D.*, Jeong-Su Park, K.M.D.*, Tae-Seong Jeong, K.M.D.[†], Seung-Hyun Oh, K.M.D.[†], Young-Dal Kwon, K.M.D.*

Departments of Korean Medicine Rehabilitation*, Acupuncture & Moxibustion Medicine[†], Gwangju Medical Center, College of Korean Medicine, Wonkwang University

This paper was supported by Wonkwang University in 2023.

RECEIVED June 18, 2024
REVISED June 28, 2024
ACCEPTED July 8, 2024

CORRESPONDING TO
Young-Dal Kwon, Department of Korean Medicine Rehabilitation, 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 exeterin@naver.com

Copyright © 2024 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to evaluate the safety of peony root extract tablet in healthy male volunteers.

Methods 12 healthy male volunteers were recruited, and this study was conducted by a single center. The safety was evaluated by collecting laboratory test and vital signs of volunteers. As the registration process, 12 subjects were assigned by serial number. To evaluate safety, vital signs were checked and blood samples were collected 4 times during the screening period, pre & post-administration (after 8 hours) and post-administration (after 7 days). The difference in variables was summarized by the mean± standard deviation. The normality test was carried out using the Shapiro-Wilk test and Kolmogorov-Smirnov test. When normality is fulfilled, a paired t-test is applied and the significance level was p<0.05. And the incidence of all adverse effects and serious adverse effects are shown in percentage.

Results In the case of vital sign, body temperature (BT) (°C) was 0.06±0.05 °C (p=0.008), and there was a statistically significant difference in before and after administration. However, clinical symptoms were not occurred and BT (°C) of all subjects before and after administration showed values within the normal reference value. There was no significant difference from the control group in all other vital signs and laboratory test data. And no side-effects associated to clinical trial drugs were followed.

Conclusions The peony root extract tablet was considered to be safe for healthy male volunteers. (J Korean Med Rehabil 2024;34(3):89-96)

Key words Herbal medicine, Peony root extract, Patient safety, Drug evaluation

서론»»»»

대한민국은 2017년 고령사회에 진입했고 2026년도에 초고령사회 진입이 예상된다. 빠른 속도로 인구 고령화에 따라 노인 인구수가 증가하고 있고, 이에 서양의학

과 함께 보완·대체의학의 활용 또한 높아지며 한약 제제 등 천연물 기원 약물의 수요가 높아지고 있다¹⁾. 한의약은 선조 때부터 오랜 기간 동아시아의 보건과 건강을 담당했으며 주류의학으로 활용되어왔으며, 그중 한약은 여러 약재로 구성되어 유효성분 이외에도 다양한 성분을 포함한다. 의약품은 질병 치료에 있어 유효성이 있

어야 함과 동시에 인체에 대한 안전성이 보장되어야 한다. 한의사가 처방, 조제한 한약은 안전하다는 연구가 보고되고 있으나^{2,3)} 여전히 복합제제의 독성학적, 약리학적 특성들이 명확히 밝혀져 있지 않아 부작용에 대한 우려가 존재하기 때문에 안전성에 관한 적극적인 연구가 필요하다. 이러한 복합제제의 안전성을 평가함과 동시에 복합제제에 포함된 단일 약제의 안전성을 확보하는 것 또한 함께 연구되어야 하는 과제이다.

작약은 본초학적으로 性味는 涼 苦酸 無毒하며, 肝·脾를 歸經으로 하며, 養血柔肝, 緩中止痛, 斂陰收汗의 효능을 가지고 있으며, 약리학적으로 진경, 진통, 진정, 근육 이완, 소화기궤양 억제, 간 손상 억제, 대장운동 촉진 등의 작용을 한다⁴⁾. 작약엑스정은 국내에서 2017년 7월 10일부터 식품의약품안전처에 일반의약품으로 승인받아 시판되고 있으며⁵⁾, 또한 국가통계포털의 ‘한약제제 전체 청구현황’에 따르면 작약은 2017년 2,511,000건, 2018년 2,763,000건, 2019년 3,158,000건, 2020년 3,143,000건, 2021년 3,389,000건, 2022년 3,699,000건으로 꾸준히 증가하고 있다⁶⁾.

작약과 관련된 과학적인 연구들은 류마티스 관절염 백서 모델에 대한 작약감초부자탕의 효과, 당귀작약산의 창상 회복에 대한 효과, 사역산의 불면 치료 효과, 지질 다당류로 유발된 염증성 뇌손상 동물모델의 황금작약탕 억제 효과 등 작약을 포함한 복합제제의 다양한 효과 및 약리 효능이 다양하게 보고 되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 하지만 작약 단일 제제의 인체 안전성에 대한 연구로는 작약추출물의 피부 흡수의 안전성에 관한 연구가 보고되었으나¹¹⁾ 복용 후 인체에 대한 안전성을 확인할 수 있는 국내 연구는 없었다.

이에 본 저자는 작약엑스정의 약동학을 통한 흡수성분 탐색을 목적으로 하는 임상시험을 진행하는 과정에서 도출된 안전성 평가 변수 분석을 통하여 작약엑스정의 안전성을 확인하여 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

본 연구는 Clinical Research Information Service에 2019년 6월 12일 등록되었다(등록번호: KCT0004056).

1. 윤리적 검토

본 임상시험은 원광대학교병원 임상시험 심사위원회 (institutional review board, IRB)에서 2019년 5월 29일 승인을 받았다. 의약품 임상시험 관리기준의 규정에 맞게 생명윤리 및 안전에 관한 법규를 준수하였고, 헬싱키 선언에 따라 시험대상자의 안전과 권익을 보호하도록 노력하였다(IRB No: WKIRB 2018/08).

2. 연구대상

지원자 모집 공고를 통하여 임상시험 대상자를 모집하였으며 시험목적 및 방법에 대하여 충분히 이해한 후 임상시험 참여, 개인정보의 이용 및 제공, 인체 유래 물질 수집과 사용 등에 동의한 지원자 중 선정기준에 해당한 건강한 성인 남성을 우선 선정하는 것을 원칙으로 하며, 시험목적에 따라 건강상태, 연령 등을 고려하여 동 시험에 적합한 것으로 담당 의사가 확인한 자이며, 제외기준에 해당하지 않는 지원자를 최종 임상시험 대상으로 선정하였고 예비 임상시험 대상자 3인이 포함되었다. 선정 및 제외기준을 정함에 있어 다음 각호에서 설명한다.

1) 선정기준

(1) 스크리닝 검사 기준 연령 만 20세 이상 55세 이하인 건강한 성인 지원자

(2) 체중이 55 kg 이상이면서 신체 질량지수(body mass index)가 18.0 kg/m² 이상, 27 kg/m² 미만인 자

(3) 만성, 선천성질환이 없고 심전도검사를 포함하여 내과적인 진찰결과(필요 시 뇌파, 위내시경, 흉부 및 위장 방사선 검사)에서 병적 소견 혹은 증상이 없는 자

(4) 담당 의사가 의약품의 특성을 고려하여 설정, 실시한 일반혈액검사 중 hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet, prothrombin time, 혈액화학검사, 뇨검사 등의 임상병리 검사결과가 정상범위 이내로 임상시험 대상으로 적합하다고 판정된 자

(5) 본 임상시험에 대하여 자세히 설명받고 충분히 이해하여 스스로 참여를 결정, 주의사항을 지키기로 서면 동의한 자

2) 제외기준

(1) 임상적으로 유의한 신장, 간, 면역계, 신경계, 근골격계, 내분비계, 호흡기계 등의 질환 또는 정신질환(강박장애, 기분장애 등), 혈액종양질환, 심혈관계 질환이 있거나 과거력이 있는 자(이중 간 질환은 C형 간염 항체, B형 간염 항원 양성인 자를 포함)

특히, 갈락토스 불내성, 포도당-갈락토스 흡수 장애 혹은 lapp 유당분해효소 결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자

(2) 시험약 흡수에 영향을 끼칠 수 있는 위장관계 질환(급성 또는 만성 췌장염, 궤양, 크론씨병 등)이나 위장관계 수술(단순 탈장 수술이나 맹장 수술은 제외)의 과거력이 있는 자

(3) 3분 이상의 휴식 이후 앉은 자세에서 측정된 활력 징후가 수축기 혈압 ≥ 140 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 90 mmHg에 해당하는 자

(4) 알코올 30 g/day 이상에 해당하는 평소 음주량을 가진 자 이거나 투약 24시간 전을 포함한 임상시험 기간 중 금주할 수 없는 자

(5) Xanthine (커피, 차, 콜라 등)을 함유한 음료를 하루 권장량 400 mg 이상 섭취하는 자

(6) 하루에 담배를 20개비 이상 흡연하는 자 또는 그 미만으로 흡연하나 채혈 및 투약 기간 중 금연할 수 없는 자

(7) 임상시험약 최초 투약 전 30일 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 억제 및 유도 약물을 복용이나 과도한 음주를 한 자

(8) 약물 남용에 관한 과거력을 가지고 있거나 문진 및 신체검사서 오남용 우려 약물(opioid, benzodiazepine, amphetamine, barbiturates, cocaine 등)의 복용이 의심되는 자

(9) 임상시험약 최초 투약 전 10일 이내 일반의약품 또는 30일 이내 한약, 14일 이내 전문의약품을 처방받아 복용한 자(단, 시험자의 판단으로 이외 조건이 합당한 경우 임상시험 대상자로 선정 가능함)

(10) 임상시험약 최초 투약 전 6개월 이내에 타 생동성 시험 또는 기타 임상시험에 지원자로 참여한 경험이 있는 자

(11) 임상실험실검사 결과를 비롯한 기타 사유 등으로

로 인해 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자

(12) 원광대학교 광주한방병원·원광병원에서 제공하는 표준 식사를 섭취할 수 없는 자

(13) 신기능 장애가 있는 자(creatinine 정상범위를 벗어난 자)

(14) 간기능 장애가 있는 자(alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase 정상범위를 벗어난 자)

(15) 최초 투약일 전 1개월 이내에 성분헌혈 또는 2개월 이내 전혈 헌혈을 하였거나, 최초 투약일 전 1개월 이내 수혈을 받은 자

(16) 임상시험용 의약품의 구성 성분과 유사 약물들에 대한 과민반응을 가진 자

3) 등록되지 않은 지원자 및 해당 사유

21명의 지원자가 본 임상시험 참여하여 실시된 스크리닝 검사결과, 6명은 대상자 선정에 부적합하여 제외되었고 그중 4명의 스크리닝 탈락자 탈락 사유는 비정상적인 혈액검사결과 수치로 선정기준에 부적합하였으며, 나머지 2명은 동의철회로 탈락하였다.

3. 연구 설계

1) 대상자 배정

본 임상시험은 대조군 배정 없이 안전성 검사를 시행하기 위해 진단검사의학적 검사결과 및 활력 징후를 분석, 평가하기 때문에 맹검을 실시하지 않았으며 지원자 등록 순서에 맞게 스크리닝 번호를 부여하였다.

식품의약품안전처 고시 제2014-188호 제13조 시험레수의 최소조건에 근거하여 의약품 동등성 시험 기준 대상자 수는 12명 이상을 확보하였다. 스크리닝을 통과한 자에게 대상자 번호가 부여되었고 임상시험 대상자 12명, 대기자 3명을 선정하였다.

대상자는 입원 익일 오전 8시경 작약엑스정을 복용하여 정해진 시간에 채혈을 진행했고, 스크리닝, 투약 전, 투약 후(8 hours), 퇴원 일주일 후 건강검진 방문 시 신체검진, 혈액검사, 활력 징후 등을 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.	Visit 1	Visit 2		Visit 3
Visit day		0 day	1 day	7 day
Window period	-30 day~-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 chemistry test, serologic test will be performed at screening, before medication (0 hr), after medication (8 hrs), and check-up period. †Admission until 22:00 the day before administration of medicine (0 day), and be discharged after the end of the schedule. ‡Subjects should be administrated the medicine at 1 day 8 a.m, while fasting for more than 10 hours, and the time of administration should be set to 1 day 0 hr.

2) 임상시험 약품과 투약

시험약으로 작약엑스정(경방신약)을 투여하였다. 투약량은 “용법용량, 효능효과”의 1회 투약량(0.65 g/1정)에 따라 작약엑스정의 1일 최대복용량인 1.95 g로 정하였다.

임상시험 중 투약의 경우 시험 책임자의 감독하에 임상시험 대상자 전원에게 시험 당일 오전 8시 최소 10시간 이상의 공복 상태에서 임상시험약 1회 투약량과 물 240 mL를 함께 경구 투약하였다. 임상시험대상자 간 채혈시간을 고려하여 투약시간의 차이를 2분 간격으로 설정하였다. 일회용 멸균 설압자를 이용하여 대상자의 구강 및 설하에 남아있는 약이 없는지 확인하여 복용 과정을 관찰 후에 결과를 확인하였다.

3) 채혈

1회 약 3 mL의 용량을 채혈하였고, 대상자들은 총 4회(스크리닝, 투여 전후 각 1회, 퇴원 후 1주일)에 걸쳐 채혈이 이루어졌다. 채혈한 혈액은 serum separate tube에 넣어 4 °C 냉장 원심분리기에 3,000 rpm으로 설정, 10분간 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험 약물에 대한 안전성 평가를 목적으로 스크리닝, 투약 전, 투약 8시간 후, 퇴원 일주일 경과 시점 총 4회에 걸쳐 좌위 혈압, 맥박, 고막체온 등 활력 징후를 측정하였다.

이때 측정 시점 간, 개체 간, 개체 내, 측정 자세 간의 차이 등에 의해 필연적으로 발생하는 활력 징후 측정 변이를 최소화하기 위하여 3분간 일정한 자세에서 안정을 취한 후 측정하였다.

스크리닝, 투약 전, 투약 후(8 hours), 퇴원 후 일주일 건강검진 시 총 4회에 걸친 진단검사의학과 검사로 혈구검사(WBC, red blood cell [RBC], hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet), 간기능검사(AST, ALT, alkaline phosphatase [ALP], r-glutamyl transpeptidase [r-GTP], total protein, albumin) 및 신기능검사(blood urea nitrogen [BUN], creatinine)를 실시하였다.

임상시험 중 발생하는 모든 이상 반응은 가급적 의학 진단 용어로 기록하였고, 이것이 불가능한 경우 담당자 또는 시험책임자가 직접 관찰하거나, 임상시험 대상자

가 직접 보고한 증상 및 징후에 대하여 용어로 기록하였다. 증례 기록서에 이상 반응의 증상 및 징후, 중등도(경증, 중등증, 중증), 지속시간(증상의 시작과 종료 시각), 이상 반응과 시험약과의 인과관계, 결과, 중대한 이상 반응의 여부, 이상 반응과 관련하여 취해진 조치를 기록하였다.

4. 통계 분석

시험 결과의 자료 통계 분석을 위해 SPSS 20.0 for Windows (IBM Corp.)을 이용하였고, 각 자료의 특성에 맞게 구분하여 적합한 통계적 기법을 적용하여 분석하였다.

1) 인구학적 자료

대상자의 연령과 키, 체중에 대한 데이터를 평균 및 표준편차로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 진단검사

혈액검사와 간기능 및 신장 기능의 이상 변화를 관찰하기 위하여 진단검사의학적 검사로 혈구검사(WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet), 간기능검사(AST, ALT, ALP, r-GTP, total protein, albumin) 및 신기능검사(BUN, creatinine)를 실시하였고, 그 자료를 분석하여 결과값을 평균과 표준편차로 요약하였다. 자료의 투약 전후의 차이 값의 변수의 정규성 검정 결과에 대한 유의수준이 0.05 미만으로 정규성을 만족하지 않은 변수들에 대하여 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 이 외의 변수들에 대해서는 대응표본 T 검정을 시행하였다(유의수준은 $p < 0.05$).

(2) 활력 징후

맥박수, 고막 체온, 수축기 혈압, 이완기 혈압에 대한 자료를 분석하였고, 결과값은 평균과 표준편차로 요약하였다. 자료의 투약 전후의 차이 값의 변수의 정규성 검정 결과에 대한 유의수준이 0.05 미만으로 정규성을 만족하지 않은 변수들에 대하여 비모수 검정방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 이 외의 변수

들에 대해서는 대응표본 T 검정을 시행하였다(유의수준은 $p < 0.05$).

(3) 이상반응

임상시험 중 발생하고 관찰된 모든 이상반응에 대하여 기록했으며 이상반응, 중대한 이상반응, 중도 탈락의 원인이 된 이상반응에 대한 발현율을 각각 요약하였다. 이상반응 발현율은 모든 이상반응에 대하여 발현율과 임상시험과 관련이 있는 이상반응의 발현율을 비교, 작성하고 이를 비율 및 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 21명의 지원자 중 대상자 선정에 부적합한 6명을 제외하고 선정기준에 적합한 3명의 대기자와 12명의 대상자가 임상시험에 배정되었고, 해당 대상자들의 연령은 38.83 ± 10.12 세, 신장은 174.90 ± 3.13 cm, 체중은 72.19 ± 2.82 kg이었다. 대상자의 현병력 및 과거 병력의 문진 결과, 임상시험에 유의미한 영향을 미칠 것으로 판단되는 질환에 대한 현병력 및 과거력을 보유했던 경우는 없었다(Table II).

2. 안전성 평가 결과 및 변수 분석

1) 진단검사의학적 검사 결과 및 활력 징후

활력 징후(수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박수, 고막체온)와 진단검사의학적 검사로 혈구검사(WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet), 간기능검사(AST, ALT, ALP, r-GTP,

Table II. Demographic Characteristics of Subjects

Characteristic	Mean±SD (n=12)
Age (yr)	38.83±10.12
Height (cm)	174.90±3.13
Weight (kg)	72.19±2.82

SD: standard deviation.

total protein, albumin) 및 신기능검사(BUN, creatinine)의 자료를 투약 전과 후 차이값을 평균 및 표준편차로

Table III. Comparison of Safety Evaluation Variables in Pre and Post-Administration

	Mean difference (mean±SD)*	p-value†
SBP (mmHg)	0.25±4.58	0.853
DBP (mmHg)	0.25±4.12	0.693†
BT (°C)	0.06±0.05	0.008†
PR (bpm)	0.58±2.68	0.466
WBC (10 ³ /ul)	-0.12±1.19	0.741
RBC (10 ⁶ /u)	0.02±0.30	0.805
Hb (g/dL)	-0.07±0.91	0.805
Hct (%)	0.30±2.74	0.712
PLT (10 ³ /ul)	12.17±35.03	0.146†
Lymphocytes (10 ³ /UL)	0.72±7.44	0.745
Monocytes (10 ³ /UL)	-1.23±5.80	0.784†
Neutrophils (10 ³ /UL)	-4.63±10.01	0.137
Eosinophils (10 ³ /UL)	0.09±1.50	0.624†
Basophils (10 ³ /UL)	0.05±0.83	0.839
Protein (g/dL)	0.15±0.25	0.059
Albumin (g/dL)	0.05±0.14	0.256
AST (IU/L)	2.00±4.05	0.115
ALT (IU/L)	-1.08±2.19	0.085†
ALP (IU/L)	6.58±42.71	0.604
γ-GTP (IU/L)	-0.50±1.31	0.214
BUN (mg/dL)	-0.42±2.19	0.516
Creatinine (mg/dL)	-0.002±0.037	0.820

SD: standard deviation, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BT: body temperature, PR: pulse rate, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, PLT: platelets, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen. *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. †Wilcoxon signed rank test, p<0.05.

Table IV. Incidence of Adverse Events

Variable	Frequency (%)
Incidence of adverse event	0/12 (0)
Incidence of adverse event caused drop out	0/12 (0)
Incidence of serious adverse event	0/12 (0)

요약하였고, 그 중 diastolic blood pressure, body temperature (BT), platelets, monocytes, eosinophils, ALT 변수의 경우 정규성 검정 결과 유의수준이 정규성을 만족하지 않았다(Table III).

2) 이상반응

전체 임상시험 대상자에서 모두 임상적으로 유의한 중대한 이상반응 또는 중도탈락의 원인이 되는 이상반응은 관찰되지 않았다(Table IV).

고찰»»»»

한의학은 우리나라의 전통 학문으로써 수천 년 동안 질병 예방과 치료의 큰 역할을 담당해왔다. 기존의 한의약학은 성미(性味)를 바탕으로 한약재의 효능과 부작용을 연구해왔으나, 그것을 체계적으로 분석하고 연구해야 한다는 요구는 꾸준히 증가하고 있다¹²⁾.

우리나라는 한의 건강보험이 도입된 1987년 엑스산제가 보험급여로 등재되었고 이후 2016년부터 정제와 연조엑스제의 제형 또한 건강보험이 적용되었다. 현재 우리나라는 식품의약품안전처 고시 한약(생약)제제 등의 품목허가신고에 관한 규정 제24조 1항 4호에 따라 동의보감, 방약합편, 향약집성방, 경악전서 등 10종의 지정된 한약조제지침서에 포함된 품목에 대하여 안전성 및 유효성 심사 대상에서 제외되고 있다. 한약의 과학화와 표준화의 필요성에 대한 요구는 꾸준히 증가하고 있으며 현재 보건복지부는 23년부터 시행된 제4차 한의약육성 발전 종합 계획에서 한의약 과학화를 위한 연구개발 지원 강화를 목표로 하고 있다. 이에 발맞춰 한의계 또한 국가의 정책에 맞춰 한의약의 안전성, 유효성에 대하여 꾸준한 검증을 목표로 한약과 한의학에 대한 국민의 신뢰를 높이고, 한약과 관련된 국가 보건 정책의 기반을 쌓기 위한 한약의 안전성에 대한 기초 연구는 꾸준히 수행되어야 할 과제이다.

작약엑스정은 현재 국내 시판 중인 제품으로 기본적으로 안전성이 검증된 제품이지만, 국내에서 작약추출물의 인체 독성 및 안전성과 관련된 임상시험 연구는 보고되지 않았고, 동물 실험 수준에서 Bak 등¹³⁾의 연구

와 Huang 등¹⁴⁾의 연구에서 실험동물에 대하여 독성을 보이지 않음을 확인하는 것에 그쳤다.

이에 본 연구에서 임상시험 연구의 필요성에 맞게 작약엑스정의 인체 안전성을 평가하였고, 더 나아가 본 연구의 결과를 바탕으로 작약 제제의 안전사용 용량과 임상 독성을 평가하는 추가적인 연구 설계의 기준으로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구는 단일기관 임상시험으로 진행되었고, 시험 대상자들의 인구학적 특성을 정리하였고, 안전성 평가를 위한 결과변수로서 활력 징후, 진단검사 결과, 이상반응 발현율에 대한 자료를 분석하였다.

안전성 평가 변수의 분석 결과, 투여 전후 차이값에 관한 정규성 검정결과에서 유의수준은 BT (°C) 수치의 경우 0.05 미만으로 확인되었으나 투약 전후에서 정상 범위를 벗어나지 않는 수치였다.

체온의 경우, 건강한 성인은 37.2 °C에서 37.7 °C 이상을 발열로, 35 °C 이하를 저체온으로 판단한다¹⁵⁾. 체온의 변화를 정확히 측정하면 감염이나 병세 등을 판단할 수 있다¹⁶⁾. 고막체온의 경우 투약 전후 비교에서 차이 값은 0.06±0.05, 유의수준 p<0.05로 투약 전후의 차이가 없다고 볼 수는 없으나, 모든 대상자의 고막체온은 정상범위를 벗어나지 않았다. 이외 모든 평가 변수들의 비교에서는 유의수준 p>0.05로 투약 전후로 차이가 있다고 할 수 없었다.

본 시험에서 안전성 평가 변수 투약 전후 차이 값에 대한 평균과 표준편차로 BT (°C)는 0.06±0.05 °C (p=0.008)로 투약 전후에 차이값에 관한 정규성 검정결과에서 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전과 후에 통계적으로 유의미한 차이가 있었지만, 임상적인 증상을 나타내지 않았으며 투약 전후 모든 시험자는 정상 참고치 내의 결과를 보였다.

또한, 진단검사의학적 검사로 혈구검사(WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, neutrophils, granulocytes, lymphocytes, platelet), 간기능검사(AST, ALT, ALP, r-GTP, total protein, albumin) 및 신기능검사(creatinine, BUN)의 모든 수치들은 통계적으로 유의미한 차이값을 나타내지 않았고 투약 전후의 수치가 정상 참고치 내에 해당하는 것으로 확인되었다.

모든 임상시험 대상자들은 안전성 평가를 목적으로 퇴원 후 일주일에 실시한 검사에서 정상범위 내의 결과

수치로 측정되었고 중도 탈락의 원인이 되는 이상반응 혹은 임상적으로 의미 있는 이상반응 및 중대한 이상반응에 대한 소견은 관찰되지 않았다.

본 임상시험은 작약엑스정의 1회 경구 투여의 안전성을 평가하고 있다. 본 시험의 경우 대상자 수가 적고 1회 복용만을 평가하였다는 제한점들이 존재하지만, 추후 시험약에 대한 장기 투여, 작약을 포함한 복합제에 대한 안전성 확보 등의 추가적인 연구의 기반을 마련하였다. 이를 바탕으로 더 발전된 연구를 통해 한약의 안전성을 보다 명확하고 객관적으로 평가하는 것은 한의학 학문 발전에 큰 기여가 될 것이다.

결론»»»»

본 연구는 작약엑스정 1회 경구 투여 후 안전성을 평가할 목적으로 시험약 투약 이후 활력 징후 확인, 진단검사의학과 검사, 이상 반응 관찰 등을 시행하였다.

그 결과, 임상시험 중 모든 시험대상자에서 임상시험 중 이상반응, 중대한 이상반응 혹은 중도탈락의 원인이 될 수 있는 이상반응은 관찰되지 않았으며, 활력 징후에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았고, 진단검사의학과 검사 결과에서 투약 전후로 정상범위 내의 수치를 보였기 때문에 작약엑스정의 1회 경구 투여 시의 안전성은 양호하다고 판단하였다.

References»»»»

1. Leem J, Kim KI, Seo JH, Cheong MJ, Youn I. Perception, attitude, and demand for Korean medicine and Western medicine collaborative treatment of medical occupational groups in Korea: a scoping review. *Integrative Medicine Research*. 2021;10(1):100430.
2. Choi SJ, Kim DI, Yoon SH, Lim CY, Lee JM, Choe CM. Effectiveness and safety of Korean medicine for treating women with unexplained infertility: a multi-center observational study. *Integrative Medicine Research*. 2021;10(4):100751.
3. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, Han CW, Kim SM, Kim YC, Kim KS, Choi CW, Shin

- SM, Kim KT, Choi HS, Lee JH, Kim JY, Kang JY, Lee DS, Ahn YC, Son CG. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Archives of Toxicology*. 2017;91(12):4009-15.
4. Ju YS. *Ungok herbology*. Jeonju:Woosuk Press. 2013: 1312-4.
 5. Ministry of Food and Drug Safety. Details on medication (updated 2017 Jul 10) [Internet]. Ministry of Food and Drug Safety; 2017 [cited 2024 Apr 4]. Available from: URL: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=201705472aupdateTs2024-03-04%2015:17:11.0b>.
 6. Korean Statistical Information Service. Information on the use of insurance herbal medicine [Internet] 2020 [updated 2022 Jul 18; cited 2024 Apr 04]. Available from: URL: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=354&tblId=DT_354004N_027&conn_path=12
 7. Kim CY, Lee SH, Hwang MS. Effects of Jakyakkamchobujatang on rheumatoid arthritis in rat model: systemic review and meta-analysis. *J Korean Med Rehabil*. 2023; 33(3):79-96.
 8. Lee YJ, Woo CH, Kim YJ, Kim HJ, An HD. The effect of Dangguijakyak-san on wound healing. *J Korean Med Rehabil*. 2023;33(3):47-65.
 9. Huh TY, Ha DJ, Kim KM. The effect of Sayeok-san for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2021;42(4): 547-62.
 10. Kim JG, Im JS, An SH, Song YS. Anti-neuro-inflammatory effects of Hwanggeumjakyak-tang on lipopolysaccharide-induced brain injury model in vivo and in vitro. *J Korean Med Rehabil*. 2021;31(4):1-11.
 11. Jeon S, Lee EY, Nam SJ, Lim KM. Safety assessment of *Paeonia lactiflora* root extract for a cosmetic ingredient employing the threshold of toxicological concern (TTC) approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2024;149:105620.
 12. Kim JE, Park JS, Kim DY, Yu YJ, Kim JE, Lim SC. A study on safety and drug interactions of herbal drugs that compose 100 herbals medication prescriptions. *Yakhak Hoeji*. 2021;65(2):72-86.
 13. Bak SM, Back SM, Kim DY, Jeung NY, Kim NY, Yang JY, Han KH, Kim YB, Min BS, Lee BS, Park SH. Genotoxicity assessment of root extracts of *Paeonia lactiflora* Pall. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2023;886:503579.
 14. Huang SJ, Wang R, Shi YH, Yang L, Wang ZY, Wang ZT. Primary safety evaluation of sulfated *paeoniae radix alba*. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2012;47(4):486-91.
 15. Yazaki Y. *Asakura internal medicine*. 11th ed. Seoul: Woori Medical Books. 2020.
 16. Park CW, Park SN. Development of standard and improvement of reliability in body temperature measurement. *Journal of the Korean Society for Precision Engineering*. 2007;24(9):32-6.