

보중익기탕연조엑스의 1회 경구투여 후 안전성 평가에 관한 단일기관 연구

안성후* · 정영진* · 김종규[†] · 신혜령[‡] · 권영달*

원광대학교 광주한방병원 한방재활의학과*, 원광대학교 전주한방병원 한방재활의학과[†], 원광대학교 광주한방병원 한방내과[‡]

Safety of *Bojungikgi-tang* Soft Extract after Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers, Single Center Study

Sung-Hu An, K.M.D.*, Yeong-jin Jeong, K.M.D.*, Jong-gyu Kim, K.M.D.[†], Hyeryung Shin, K.M.D.[‡], Young-Dal Kwon, K.M.D.*

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

본 연구는 2021 원광대학교 교비 지원에 의하여 연구되었음.

RECEIVED September 13, 2021
REVISED September 24, 2021
ACCEPTED October 13, 2021

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 kwonyd@wonkwang.ac.kr

Copyright © 2021 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to evaluate the safety of *Bojungikgi-tang* 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 difference between pre (before medication [0 hr]) and post-administration (after medication [48 hr]) 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 $p < 0.05$. The incidence of all adverse effects are shown in percentage.

Results In the case of red blood cell, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, neutrophils, protein, 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 *Bojungikgi-tang* soft extract were considered to be safe for healthy male volunteers. (J Korean Med Rehabil 2021;31(4):157-166)

Key words *Bojungikgi-tang* soft extract, Herbal medicine, Drug compounding, Safety evaluation

서론»»»»

세계적으로 고령화에 따른 만성 노인성 질환의 증가로 인하여 대체의학에 대한 관심이 커지는 상황에 있어 현재의 의료분야를 생각한다면 조상들이 오랫동안 같고 닦아 물려준 우리나라 전통의학인 한의학이 다른 나라에 비해 비교우위가 있을 수 있다고 생각되므로 이를 적극적으로 활용하는 자세가 필요하다¹⁾. 이를 위해 한약의 안전성과 유효성을 확보하는 일은 매우 중요한 일이다.

보중익기탕(補中益氣湯, *Bojungikgi-tang*, BIT)은 李東垣의 『內外傷辯惑論』에 최초로 제시된 처방으로, 黃芪, 人蔘, 白朮, 當歸, 陳皮, 升麻, 柴胡, 甘草, 乾薑, 大棗 총 10종의 한약재로 구성되어 있으며, 勞役太甚 或飲食失節 身熱而煩 自汗倦怠 증상을 치료하는데 사용되는 한약이다. 보중익기탕은 국내에서 허약, 피로, 권태, 병후 쇠약, 식욕부진, 도한 등 원기가 없고 위장의 움직임이 쇠하여 피로하기 쉬운 병증을 적응증으로 하여 식품의약품안전처에서 일반의약품으로 승인받아 시판되고 있다²⁾.

또한 국가통계포털(Korean Statistical Information Service)의 ‘한약제제 전체 청구현황(건강보험)’ 자료에 따르면³⁾, 보중익기탕은 2015년 약 658,000건, 2016년 약 652,000건, 2017년 약 600,000건, 2018년에는 약 689,000건, 2019년 약 739,000건으로 매년 600,000건 이상의 처방 건수를 보인다.

보중익기탕의 처방 건수는 매년 600,000건 이상에 달하였지만 보중익기탕연조엑스와 관련된 연구로는 보중익기탕연조엑스 제제에 관한 환자 만족도 측정을 위한 예비연구⁴⁾, 보중익기탕(補中益氣湯)이 streptozotocin로 유발된 당뇨병성 위부전마비 백서에 미치는 영향⁵⁾ 등 이루어진 연구들이 적었고, 보중익기탕과 관련된 연구로는 만성피로증후군에 관한 보중익기탕과 그 변방의 효과: 체계적인 문헌고찰⁶⁾, 이중탕, 육군자탕, 보중익기탕의 이상지질혈증 및 고혈압과 관련된 일과성 수용체 전압 바나노이드 4 이온통로 조절에 관한 연구⁷⁾, 알레르기 비염치료에 대한 보중익기탕춘방의 작용 해석⁸⁾, 보중익기탕 투여 후 화학항암제로 인한 전신쇠약감 및 탈모호전 증례보고⁹⁾ 등 다양한 효과 및 약리 효능이 보고되었으나 보중익기탕 복용 후 인체에 대한 안전성 보고는 드물다.

이에 본 저자는 보중익기탕연조엑스의 안전성에 관한 연구로 임상시험 대상자의 검체를 수집 후 단일기관 임상시험을 시행하여 그 과정을 통해 얻은 평가 변수 분석을 통해 보중익기탕연조엑스의 안전성을 확인하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»»

본 연구는 2017년 6월 19일 Clinical Research Information Service에 등록되었다(등록번호: KCT0002449).

1. 윤리적 검토

본 시험은 2017년 6월 19일 원광대학교 원광한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고, 의약품임상시험관리기준(KGCP) 규정을 따르며 생명윤리 및 안전에 관한 법률 등 관련 법규를 준수하였고 헬싱키 선언에 따라 진행하여 피험자의 권익과 안전을 보호하였다(Institutional Review Board No: WKIRB 2017/09).

2. 연구 대상

임상시험 대상자는 지원자 모집공고문을 통해서 건강한 성인 남성 지원자를 모집하였다. 시험목적과 방법에 관한 충분한 설명을 들은 후 참여 및 개인정보의 수집, 이용 및 제공, 인체유래물의 사용 및 제공에 동의한 임상시험 지원자 중 선정기준을 만족하고 제외기준에 해당하지 않는 경우 최종 임상시험 대상자(예비임상시험 대상자 3인 포함)로 선정하였다. 선정제외 기준 원칙은 다음 각 호 모두에 해당한다.

1) 선정기준

- (1) 스크리닝 검사 당시 연령이 만 20세 이상 55세 이하에 해당하는 건강한 성인 남성 지원자
- (2) 체중이 55 kg 이상이며 이상체중(ideal body weight, IBW)의 20% 범위 이내에 해당하는 자
 $IBW (kg) = [신장(cm) - 100] \times 0.9$
- (3) 선천성 질환이나 만성질환의 병력이 없고 심전도를 포함하여 내과의 진찰 결과에서 병적 증상 또

는 소견이 없는 자(필요에 따라 뇌파검사 및 위장 내시경 또는 방사선검사)

- (4) 담당 의사가 의약품의 특성을 고려하여 설정 및 실시한 혈액화학검사, 혈액병리검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과를 반영하여 임상시험 대상자로 적합하다고 판정된 자
- (5) 본 임상시험에 대해 자세한 설명을 듣고 이해한 후 스스로 참여를 결정하고 주의사항을 따르기로서면 동의한 자

2) 제외기준

- (1) 임상적으로 유의한 간, 신장, 면역계, 신경계, 근골격계, 호흡기계, 내분비계 등에 해당하는 질환 또는 혈액·종양질환, 정신질환(기분장애, 강박장애 등), 심혈관계 질환이 있거나 과거력이 있는 자(간 질환에 해당하는 경우 B형 간염 보균자이거나, C형 간염 항체 양성을 보인자도 포함). 특히, 다음과 같은 유전적인 문제가 있는 환자: Lapp 유당분해효소 결핍증(laplactase deficiency), 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption), 갈락토오스 불내성(galactose intolerance)
- (2) 시험약 흡수에 영향을 주는 위장관계 질환(급성 또는 만성 췌장염, 크론씨병, 궤양 등)이나 위장관계 수술(단, 단순 탈장 또는 맹장 수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- (3) 3분 이상의 휴식 후 앉은 자세로 측정된 활력징후에서 수축기혈압 ≤ 90 mmHg 또는 ≥ 160 mmHg에 해당하거나 확장기혈압 ≤ 60 mmHg 또는 ≥ 100 mmHg에 해당하는 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 자 또는 임상시험기간 중(투약 24시간 전부터 임상시험기간까지 해당하는 기간) 금주할 수 없는 자
- (5) Xanthine을 함유한 음료(커피, 차, 콜라 등)를 4 cups/일 이상 섭취하는 자
- (6) 하루에 담배를 20개피 이상 피우는 자이거나 그 미만으로 피우지만 투약 및 채혈기간에 금연할 수 없는 자

- (7) 첫 임상시험약 투약 전 30일 이내 약물 대사 효소 유도 및 억제 효과가 있는 약물(바르비탈류 등)의 복용이나 과도한 음주를 경험한 자
- (8) 약물 남용 과거력이 있는 자 또는 문진 및 신체검진 시 오남용 우려 약물(amphetamine, barbiturates, cocaine, opioids, benzodiazepines 등) 복용이 의심되는 자
- (9) 첫 임상시험약 투약 전 30일 이내에 한약 또는 14일 이내 전문의약품 또는 10일 이내 일반의약품을 복용한 자(단, 담당 의사의 판단에 따라 다른 조건이 임상시험에 합당한 경우 대상자로 선정할 수 있음)
- (10) 첫 임상시험약 투약 전 90일 이내에 다른 생동성 시험 또는 기타 임상시험에 참여 경험이 있는 자
- (11) 원광대 광주한방병원에서 제공하는 표준 식사를 할 수 없는 자
- (12) 임상실험실 검사 결과를 비롯한 기타 사유로 인해 담당 의사가 임상시험 참여가 부적합하다고 판단한 자

총 15명이 본 시험에 등록되었다(대상자 외 대기자 3명 포함).

3. 연구 설계

1) 대상자 배정 및 시험례 수

본 시험은 대조군을 두지 않고 맹검의 영향을 받지 않는 안전성 검사를 시행하기 위해 활력징후, 혈액검사 결과를 평가함으로 맹검을 실시하지 않았으며 지원자는 등록 순서에 따라서 스크리닝 번호를 부여하였다. 생물학적 동등성 시험의 최소 임상시험 대상자 수는 최소 12명 이상으로 하여 의약품 동등성 시험 기준에 해당하는 식품의약품안전처 고시 제2014-188호 제13조 시험례수의 최소조건에 만족하도록 하였다. 본 연구는 연구자 임상으로서 통계학적 유의성을 찾는 것이 아니라 경시적으로 한약 성분의 거동을 조사하는 것으로 12명으로 선정하여 보편적인 통계(평균±표준편차) 자료를 확보하고자 하였다. 스크리닝 검사를 통해 임상시험 대상자 번호를 설정하였고, 대기자 3명 및 임상시험 대상자 12명을 선정하였다. 대상자는 입원 익일 오전 8시경 보중익기탕연조엑스를 복용 후 정해진 시간 채혈을

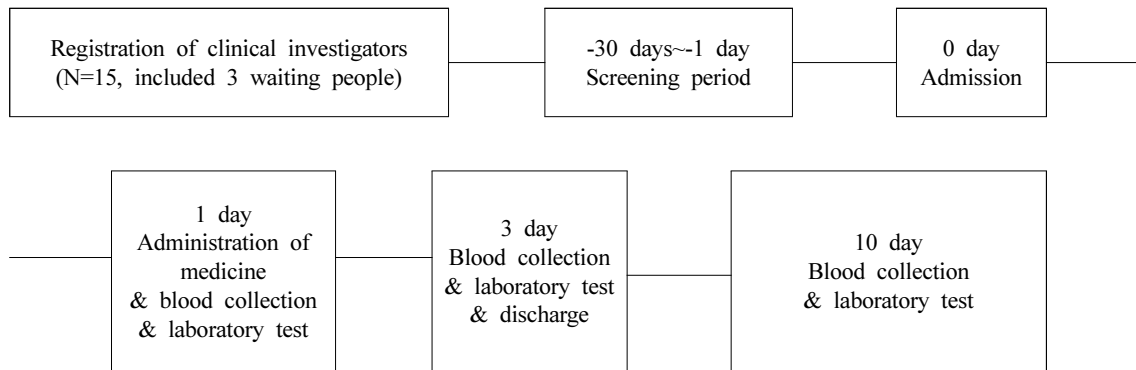


Fig. 1. Progress of study.

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	0 day	1 day	2 day	3 day	10 day
Visit day	-30 days ~ -1 day	-				±3 days
Window period	-30 days ~ -1 day	-				±3 days
Demographic data and history taking	●					
Acquisition of consent	●					
Electrocardiogram	●					
Laboratory test*	●		●		●	●
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.

진행하였고, 스크리닝 시, 투약 전 및 투약 48시간 후, 퇴원 일주일 경과 후 총 4회에 걸쳐 안전성 평가를 위해 예정된 검사를 시행하였다(Table I, Fig. 1).

2) 임상시험 의약품 및 투약

시험약으로 보중익기탕연조엑스(단미엑스혼합제; 함

소아제약^(주), 서울, 한국)를 투여하였다. 「한의 건강보험 요양급여비용 및 급여기준」의 발표에 따르면 보중익기탕(원전: 방약합편)의 복용기준은 1일 2첩 기준으로 원료 생약은 45.8 g이며 건조엑스 함량은 7.708 g이다. 함소아보중익기탕연조엑스제의 1일 복용(60 g)의 원료 생약의 총 함량은 22.90 g이며, 원료 생약의 엑스함량은

9.180 g, 원료 생약을 환산한 건조물로서는 4.05 g이다. 이는 한약서 기준 건조엑스 함량인 7.708 g의 약 52.5%에 해당하므로 함소아 보중익기탕연조엑스제 1일 최대 복용량인 60 g을 단회 경구 투약하였다. 임상시험 대상자 12명에게 1일 최대 복용량을 단회 경구투약하였다. 임상시험 중 투약의 경우 반드시 시험책임자의 감독 하에 이루어지도록 하였다. 임상시험 대상자 모두는 시험 당일 오전 8시경에 공복 상태로 임상시험약 1회 투약량과 물 240 mL를 함께 경구 투약하였으며, 채혈시간으로 인해 임상시험 대상자 간 투약 시간의 차이는 2분 간격으로 하였다. 보중익기탕연조엑스는 제제의 특성을 고려하여 정확한 용량을 복용하기 위해 일회용 멸균 설갑자를 사용하여 포장지에 묻거나 남아있는 약까지 복용할 수 있게 대상자들을 교육하고 복용 과정 및 결과를 확인하였다.

3) 채혈

약 3 mL에 해당하는 용량을 채혈하고, 안전성 평가 결과 변수 분석을 시행하기 위해 총 4회(스크리닝, 투약 전후 각 1회, 퇴원 일주일 후 검사) 채혈이 이루어졌다. 채혈한 혈액은 SST-tube에 넣어 4°C 냉장 원심분리기로 3,000 rpm으로 설정하여 10분 동안 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

임상시험약의 안전성에 대한 평가를 위해 스크리닝 검사 시, 투약 전 및 투약 48시간 후, 퇴원 후 일주일 경과 총 4회에 걸쳐 예정된 검사를 시행하여 고막체온, 맥박, 앉은 자세 혈압 등의 활력징후를 측정하였다. 이때 측정시점이나 자세 및 개체 내 차이로 인해 발생 가능성이 있는 활력징후 측정의 변이를 줄이기 위해 한 자세에서 3분간의 휴식시간 후 측정토록 하였다. 신장 기능 및 간기능 검사 및 기타 혈액검사의 진행을 위해 스크리닝 시, 투약 전 및 투약 48시간 후, 퇴원 후 일주일 경과 시점에 총 4회의 예정된 검사를 통해 진단검사의 학과 검사(red blood cell [RBC], white blood cell [WBC], hemoglobin, hematocrit, platelet, lymphocytes, granulocytes, neutrophils, total protein, albumin, blood urea nitrogen [BUN], creatinine, aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkaline phosphatase [ALP],

γ -glutamyl transpeptidase [γ -GTP])를 실시하였다. 임상시험 중 발생한 이상반응을 모두 기록하였다. 이상반응은 가급적 의학용어로 이용하여 기록하였으며, 불가한 경우 시험책임자 및 담당자가 관찰 및 보고한 증상 또는 징후에 대한 용어로 기록하였다. 증례 기록서에 이상반응의 증상, 지속시간, 중증도(경증, 중증 등), 결과, 시험약과의 인과관계, 이상반응에 대한 처치 및 중대한 이상반응의 여부 등에 대해 기록하였다.

4. 통계 분석

임상시험자료의 통계 분석을 위해 Windows SPSS version 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 각 자료의 특성에 따른 구분을 통해 적절한 통계적 기법을 사용하여 분석하였다.

1) 인구학적 자료

임상시험 대상자의 연령, 몸무게, 키의 자료들은 평균 및 표준편차로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

이완 및 수축기 혈압, 고막체온, 맥박에 관한 자료에 대해서는 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였다. 결과값에 대해서는 평균 및 표준편차로 요약하였고, 임상시험약의 투약 전후의 비교는 대응표본 t검정이나 비모수 검정방법 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

(2) 진단검사

혈액검사 및 간과 신장 기능의 이상 변화를 관찰하기 위해 RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, granulocytes, lymphocytes, neutrophils, platelet, liver function test (LFT; AST, ALT, ALP, γ -GTP, total protein, albumin), renal function test (RFT; BUN, creatinine)에 대한 자료를 분석하고, 결과에 대하여 평균과 표준편차로 요약하였으며, 대응표본 t검정이나 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test를 시행하여 투약 전후를 비교하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

(3) 이상반응

임상시험 중에 발생한 모든 이상반응에 대해 기록하

였으며 이상반응 또는 중대한 이상반응의 발현을 및 중도 탈락의 원인이 될 수 있는 이상반응의 발현율을 각각 요약하였다. 이상반응의 발현율은 임상시험과 관련이 있는 이상반응의 발현율과 모든 이상반응에 대하여 발현율을 작성하고 이를 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

총 21명의 임상시험 지원자 중 선정 기준을 만족한 12명의 대상자가 배정되었고, 대상자들의 연령은 26.33±3.60세, 체중은 76.81±10.52 kg, 신장은 178.75±6.94 cm이었다 (Table II). 대상자에게 현재 및 과거 병력을 문진한 결과 본 임상시험에 영향을 미칠만한 질환을 앓거나 과거력이 있는 경우는 없었다.

2. 안전성 평가 결과 변수에 대한 분석

1) 진단검사 및 활력징후

본 시험에서 활력징후(수축 및 이완기혈압, 고막체온, 맥박수)와 혈액검사(RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, granulocytes, lymphocytes, neutrophils, platelet) 및 LFT (AST, ALT, ALP, γ -GTP, total protein, albumin), RFT (BUN, creatinine, estimated glomerular filtration rate)에 대한 자료를 분석하고, 결과는 평균 및 표준편차로 요약하였으며, 대응표본 t검정이나 비모수 검정방법 Wilcoxon signed rank test를 통해 투약 전과 후의 비교를 시행하였다.유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다(Table III).

Monocytes, eosinophils, basophils, ALP의 경우 투약 전후의 차이 값에 관한 변수의 정규성 검정 결과의 유의수준이 0.05 미만으로 정규성을 만족하지 않아서 비모수 검정방법 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 이를 제외한 변수들에 대해서는 대응표본 t검정을 시행하였다(Table III).

RBC, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, neutrophils, protein, γ -GTP의 결과값의 경우 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과의 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나, 대

Table II. Demographic Characteristics of Subjects

Variables	Mean±standard deviation (n=12)
Age (year)	26.33±3.60
Height (cm)	178.75±6.94
Weight (kg)	76.81±10.52

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

Variables	Mean difference (Mean±SD)*	p-value [†]
SBP (mmHg)	-0.67±4.79	0.639
DBP (mmHg)	4.17±8.39	0.113
PR (BPM)	1.42±3.96	0.242
BT (°C)	-0.01±0.15	0.851
WBC (10 ³ /ul)	0.12±0.79	0.619
RBC (10 ⁶ /u)	-0.35±0.17	0.000
Hemoglobin (g/dL)	-0.86±0.57	0.000
Hematocrit (%)	-3.11±1.83	0.000
PLT (10 ³ /ul)	-5.33±14.94	0.242
Lymphocytes (10 ³ /UL)	-0.43±0.57	0.023
Monocytes (10 ³ /UL)	-0.01±0.09	0.739
Neutrophils (10 ³ /UL)	0.53±0.66	0.017
Eosinophils (10 ³ /UL)	-0.01±0.07	0.655
Basophils (10 ³ /UL)	-0.01±0.05	0.564
Protein (g/dL)	-0.27±0.34	0.019
Albumin (g/dL)	-0.09±0.20	0.144
ALP (IU/L)	11.33±27.38	0.209
AST (IU/L)	-2.75±4.86	0.076
ALT (IU/L)	0.08±2.68	0.916
γ -GTP (IU/L)	-1.75±2.70	0.046
BUN (mg/dL)	-1.58±2.82	0.078
Creatinine (mg/dL)	-0.01±0.09	0.680
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	8.91±0.83	0.332

SD: standard deviation, 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, eGFR: estimated glomerular filtration rate. *The difference between pre (before medication [0 hr]) and post-administration (after medication [48 hr]) 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).

Table IV. 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.

부분 정상범위에 해당하였고 정상범위를 벗어난 경우도 본 임상시험과 관련된 유의성을 찾아볼 수 없었다 (not related).

RBC는 투약 후 한 임상대상자의 경우 4.17 ($10^6/u$)의 수치를 보여 정상범위(4.20~6.30 [$10^6/u$])에 비하여 감소함을 보였으나 임상적인 의미를 보이기는 어려웠다. Hemoglobin은 투약 전과 후 모두 정상범위(13.0~17.0 [g/dL])에서의 수치를 보였다. Hematocrit은 투약 전과 후 모두 정상범위(39~52%)에 해당하였다. Lymphocytes는 투약 전 한 임상대상자의 경우 4.40 ($10^3/ul$)의 수치를 보여 정상범위(0.815~4.225 [$10^3/ul$])에 비하여 높았으나 투약 후 오히려 3.10 ($10^3/ul$)으로 정상범위 내로 감소함을 보였다. Neutrophils은 투약 전과 후 모두 정상범위(2.0~8.0 [$10^3/ul$])의 수치를 보였다. Protein은 투약 전과 후 모두 정상범위(6.7~8.3 g/dL)의 수치를 보였다. γ -GTP의 경우 투약 전 48.00 IU/L로 정상범위(9~40 IU/L)보다 높은 수치를 보였으나 투약 후 41.00 IU/L로 정상범위에 가까운 수치상의 감소를 보였다. 또한 안전성 평가를 위해 퇴원 일주일 경과 후에 시행한 검사 결과에서 임상시험자 전원 정상범위 내로 측정되었다.

2) 이상반응

임상시험 대상자 모두에서 임상시험 중 시험에 영향을 줄 수 있는 이상반응, 중대한 이상반응 및 중도탈락의 원인이 될 수 있는 이상반응은 관찰되지 않았다(Table IV).

고찰»»»»»

건강에 대한 환자들의 인식이 바뀌어 가고 있다. 질병이 발생하기 전 먼저 질병의 예방을 추구하고 더 나아가 well-being, 건강증진에 대해 적극적으로 요구하는 등 의료계에 일어나는 몇몇 변화들을 보았을 때 한의학

치료의 사회적 요구가 늘어나고 있음을 알 수 있다¹⁰⁾. 이에 발맞춰 지난 2012년 보건복지부가 한약제제 현대화사업을 발주하였으며 한약진흥재단이 이를 추진하였다. 그 결과 환자들은 가루약 복용으로 인한 불편함에서 벗어나고 휴대 및 복용의 편의성이 향상된 연조엑스 제제 등 다양한 한약제제를 처방받아 복용할 수 있게 되었다.

보중익기탕의 단회 투여에 대한 독성 연구는 동물 실험 수준에서 보중익기탕 및 발효보중익기탕의 단회투여 독성에 대한 연구¹¹⁾, 補中益氣湯의 마우스 경구 단회투여 독성시험¹²⁾ 등에서 진행되었고, 실험동물에 대하여 급성 독성이 없는 것으로 보고되었다. 하지만 보중익기탕연조엑스 관련하여 인체에 대한 안전성 연구는 부족하였다.

이에 본 연구는 보중익기탕연조엑스의 안전성에 대한 연구 목적으로 단일기관 임상시험으로 진행되었다. 본 연구에서는 임상시험의 대상자 인구학적 특성을 정리하고, 안전성 평가에 대한 결과 변수로 활력징후, 진담검사의학적검사 결과 및 이상반응의 발현에 대한 자료를 분석하였다.

안전성 평가 변수에 대해 분석한 결과 RBC, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, neutrophils, protein, γ -GTP 수치의 경우 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 없다고 할 수는 없으나 정상범위에 해당하는 경우가 대부분이고, 정상범위를 벗어난 경우에도 본 임상시험으로 인한 인과관계로 판단하기 어려웠다.

RBC의 경우 급성 또는 만성 출혈이 있을 경우 감소한다. 급성 출혈의 경우 혈액량을 급격히 감소시키며 만성 출혈의 경우 여러 다양한 원인 때문에 발생해서 빈혈을 야기한다. 지속적인 소량의 출혈, 적혈구 형성을 감소시키는 생리적 요인, 적혈구의 물리적인 파괴 등이 만성빈혈의 원인이 된다¹³⁾. 적혈구증가증의 경우 우선 혈장량 감소로 인한 상대적인 적혈구 증가와 구분하여야 한다. 비정상적인 적혈구의 증가는 남자의 경우 혈색소 17 gm/dL 및 적혈구용적률 50% 이상, 여자의 경우 혈색소 15 gm/dL 및 적혈구용적률 45% 이상인 경우에 해당한다. 다양한 원인으로 인해 적혈구증가증이 유발되기 때문에 감별진단이 중요하다. 대부분 증상이 없으나 적혈구 양의 증가로 혈액점도가 증가한 경우 혈

전성 합병증이 발생해 사지 말단의 허혈부터 버드키아리(Budd-Chiari) 증후군 등에 이르기까지 다양하다. 복부 혈전증이 흔하며 신경학적 증상으로 어지러움, 두통, 시각장애, 귀울림(tinnitus) 등이 있을 수 있다. 고혈압 또한 종종 동반된다. 진찰소견에서는 보통 안면이 충혈되어 붉게 보이고 비장종대 등을 보인다¹⁴⁾. 본 임상시험 결과 RBC의 경우 한 임상 대상자에서 투약 후 4.17 (10⁶/u)의 수치로 정상범위보다 낮았으나 특정 임상 증상을 보이거나 본 시험약 복용과의 연관성을 찾기 어려웠다.

Hemoglobin이 증가하는 경우는 탈수증, 심각한 폐질환, 골수에서의 적혈구 과다 생산 등에서 나타나고, 철분 또는 비타민 B12와 엽산 결핍, 효소 결핍 같은 유전성 질환, 간경변증, 신장질환, 과다출혈, 과도한 적혈구 파괴 등 기타 만성질환의 경우 감소한다¹³⁾. 본 임상시험에서 hemoglobin의 경우 투약 전과 후 모두 정상범위 수치를 보였다.

Hematocrit이 감소는 철 결핍 또는 다른 결핍증에 의해 유발될 수 있는 빈혈을 의미하며, hematocrit의 증가는 가장 흔히 탈수증 때문에 일어나며 적절한 수액 처치로 정상치로 회복 가능하다. 이외에 골수 문제나 더 흔하게 불충분한 폐 기능의 보상 때문에 증가할 수 있다¹³⁾. hematocrit 또한 본 시험에서는 투약 전과 후 모두 정상범위의 수치를 보였다.

Lymphocytes의 경우 바이러스 감염, 백혈병, 골수암, 방사선 치료 시에 증가하며, 루푸스나 human immunodeficiency virus (HIV) 감염과 같은 면역체계에 영향을 끼치는 질환에서 림프구 수가 감소한다¹³⁾. 본 시험에서 투약 전 4.40 (10³/ul)의 수치를 보여 정상범위를 벗어났으나 임상적으로 감염 등을 의미할 정도는 아니었고, 투약 후 오히려 3.10 (10³/ul) 정상범위로 감소하였다.

본 시험에서 투약 전후의 결과 차이 값의 평균 및 표준편차는 RBC는 -0.35±0.17, p=0.000, hemoglobin은 -0.86±0.57, p=0.000, hematocrit는 -3.11±1.83, p=0.000, lymphocytes는 -0.43±0.57, p=0.023으로 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과의 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 통계적으로 유의한 차이가 있었지만 위에서 저술한 바와 같이 임상적으로 부합할 만한 증상을 보이거나 그 의미를 찾기는 어려웠다.

정상인의 호중구 중 순환 백혈구가 반 이상을 차지하

고 화농 세균감염에 대해 체 내에서 주된 방어 작용을 한다. 호중구가 1.5×10⁹/L 미만으로 감소하는 경우 호중구감소증이라고 한다. 호중구의 수치가 0.5~1.0×10⁹/L에 해당하는 경우 발열을 동반한 감염 위험성을 의미한다. 0.5×10⁹/L 미만의 경우에는 심각한 감염성 합병증이 발생할 가능성이 높아지고, 이런 위험에 반복 노출될 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 반면 호중구의 증가는 골수에서 생성이 증가하거나 성숙 과정에서 조기에 말초혈액으로 방출이 증가하는 경우 또는 말초혈액 장애가 있는 경우에 발생한다. 호중구 증가의 가장 흔한 원인은 감염이다. 급성 감염의 경우 골수에서 생성이 증가하고 말초혈액으로 방출이 증가하기 때문에 발생한다. 또 다른 원인은 스테로이드 등의 약물 사용이나 무리한 운동 또는 과도한 스트레스를 경험한 경우에 마찬가지로 호중구증가증이 발생할 수 있다. 흡연도 마찬가지로 정상범위를 벗어나는 호중구 증가를 유발할 수 있다. 호중구의 증가는 감염 또는 염증에 대한 반응으로 10~25×10⁹/L까지 수치가 증가할 수 있다¹⁴⁾. 본 임상시험에서 neutrophils의 투약 전후 차이 값의 평균 및 표준편차는 0.53±0.66, p=0.017로 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과의 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 없다고 할 수는 없었으나 투약 전과 후 수치는 모두 정상범위에 해당하였고 임상적으로 의미를 찾기는 어려웠다.

Protein의 수치는 신장과 간 기능같은 주요 기관과 관련된 상태 및 영양과 관련된 일반적인 건강에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 검사 결과 낮은 수치는 간 및 신질환 또는 단백질이 적절히 흡수 및 소화되지 않는 질환들이 있음을 의미할 수 있다. 또 낮은 수치의 경우 심한 영양결핍과 셀리악병이나 염증성 장질환과 같이 영양결핍의 원인이 되는 상황에서도 나타날 수 있다. 그검사 결과 높은 수치는 만성 염증 또는 바이러스성 간염 또는 HIV와 같은 감염에서 보일 수 있다¹⁵⁾. 본 임상시험에서 protein의 투약 전후 차이 값 평균 및 표준편차는 -0.27±0.34, p=0.019로 투약 전후 차이 값에 대한 변수의 정규성 검정 결과의 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후의 차이가 없다고 할 수는 없으나 투약 전과 후 모두 정상범위였으며 그 변화 차이 또한 경미하여 임상시험약과의 연관성으로 보기 어려웠다.

간기능검사 중 γ-GTP는 간 외에도 심장, 신장, 비장

등의 여러 기관에 분포하나 혈청 γ -GTP 대부분의 경우 간과 담관 상피세포에서 유래한다. γ -GTP는 미소소체 (microsome) 효소로 알코올 및 항경련제, warfarin 등의 약물로 유도된다. γ -GTP의 증가는 주로 담즙정체 시 일어나고 알칼리성 포스파제 증가가 간질환에 의한 것인지 감별하는데 유용한 정보를 준다⁶⁾. 본 임상시험에서 시행한 간기능 검사의 결과가 대상자에서 간질환을 의심할 만한 상황은 없었고, 정상범위를 벗어난 경우도 오히려 투약 후 투약 전보다 수치 감소를 보여 간기능 검사 결과와 안전성이 확인되었다. 본 임상시험에서는 투약 전 후 결과값의 평균 및 표준편차는 γ -GTP에서 -1.75 ± 2.70 , $p=0.046$ 으로 투약 전후 비교 시 차이가 없다고 할 수는 없으나 임상적으로 저명한 특이소견은 관찰되지 않았다.

임상시험 대상자 모두에서 안전성 평가를 위해 실시한 퇴원 일주일 경과 후 검사에서 정상범위의 결과 수치로 측정되었으며 중도탈락의 원인이 된 이상반응이나 임상적으로 의미있는 이상반응 및 중대한 이상반응의 소견은 관찰할 수 없었다.

그동안 한약은 오랫동안 사용되어온 경험을 바탕으로 부작용이 거의 없는 것을 강조해왔다. 하지만 흔한 일반의약품 중에서도 오랜 시간 알려지지 않았던 부작용 등이 나중에 치명적인 것으로 밝혀져 전문의약품으로 변경되거나 아예 의약품 시장에서 퇴출당하는 것을 볼 때 한약에 있어서도 객관적인 근거가 요구되는 상황이다⁷⁾.

본 임상시험에서는 함소아보중익기탕연조엑스의 1일 최대용량을 1회에 투여한 급성반응 연구로서 실험약의 단회 복용 안전성을 평가하고 있다. 본 실험의 경우 증례 수가 적고 단회 복용만을 평가하여 장기 투여, 년차별 투여 시 등의 전반적인 안전성을 확인하기에는 제한적이나 안전성 연구에 대한 기초적인 근거를 마련하였으며, 이를 바탕으로 보다 포괄적인 연구가 필요할 것이다. 이와 같은 연구가 바탕이 되어 나아가 한약의 안전성을 명확히 평가할 수 있다면 오랫동안 한의학계에서 주장해오던 한약이 부작용으로부터 안전하다는 논리를 입증할 수 있을 것이다. 따라서 앞으로는 여러 제형의 안전성 및 약효 동등성에 대해 더욱 진보된 연구가 필요할 것이다.

결론»»»»

본 연구에서는 함소아보중익기탕연조엑스의 단회 복용의 안전성을 평가하고자 시험약을 투약한 후 신체검진, 이상반응 확인 및 실험실적 검사 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임상시험 중 시험대상자 모두에서 이상반응, 중대한 이상반응 및 중도탈락의 원인이 될 수 있는 이상반응은 관찰되지 않았다.
2. 활력징후 확인 결과 투약 전과 후의 유의한 수치 변화가 관찰되지 않았다.
3. 혈액검사 결과 투약 전과 후의 수치 변화와 본 임상시험과 관련된 유의성은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아 함소아보중익기탕연조엑스 단회 복용 시의 안전성은 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. Son MJ. A study on the mechanism of inhibition of allergic inflammatory reaction of Bojungikgi-tang [dissertation]. Seoul:Kyung Hee University; 2020.
3. Korean Statistical Information Service. Information on the use of insurance herbal medicine [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 14]. Available from: URL: <https://www.data.go.kr/dataset/15034220/fileData.do>.
4. Yang MS, Kim KO, Yang SJ. A pilot study to measure patient satisfaction with the Bojungikgi-tang soft extract. *Official Journal of the Korean Medicine Society for the Herbal Formula Study*. 2016;24(4):301-9.
5. Kang YM, Kim HJ, Park YB, Jeong CM, Ham SH, Yang WM, An HJ. The effects of Bojungikgi-tang on streptozotocin-induced diabetic gastroparesis rat model. *The Korea Journal of Herbology*. 2019;34(6):45-55.
6. Nam DH. The effectiveness of Bojungikgi-tang and its modifications on chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean Medicine*. 2020;41(1):93-106.
7. Kim BJ. Effects of Leejung-tang, Rikkunshito, and Bojungikgi-tang on transient receptor potential vanilloid

- 4 channels. *Journal of Korean Medicine for Obesity Research*. 2018;18(2):57-63.
8. Kim MS, Hwang YS, Chae H, Kwon K. Interpretation on effects of Bojungkitangchunbang on allergic rhinitis treatment. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2018;32(5):305-14.
 9. Lee SH. A case report of chemotherapy-induced alopecia treated with Bojungikki-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2017;38(2):235-9.
 10. Lee SJ. The roll of complementary and alternative medicine in integrative medicine. *Hanyang Medical Reviews*. 2010;30(2):75-83.
 11. Lee JH, Hwang YH, Kwak DH, Kim TS, Ma JY. Single oral dose toxicity test of Bojungikgi-tang (Buzhongyiqi-tang) and fermented Bojungikgi-tang (Buzhongyiqi-tang) extracts in mice. *Korea Institute of Oriental Medicine*. 2011;32(4):599-609.
 12. Kim JD. Single oral dose toxicity test of Bojungikkitang (Buzhongyiqi-tang) Aqueous extract in ICR mice. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2011;15(2):21-38.
 13. 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>.
 14. Park SK. An interpretation on abnormal finding of CBC. *Department of Internal Medicine*. 2010;78(5):531-9.
 15. The Korean Society for Laboratory Medicine. Total protein and albumin · globulin ratio (A/G ratio) [Internet] 2009 [cited 2017 Dec 08]. Available from: URL: <https://labtestsonline.kr/tests/totalprotein>.
 16. Kim KA. Understanding and application of liver function tests. *Department of Internal Medicine*. 2009;76(2):163-8.
 17. 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.