

팔물탕연조엑스의 단회 경구 투여 안전성 평가에 관한 연구

정영진* · 김수학* · 임지성† · 권영달*

원광대학교 광주한방병원 한방재활의학과*, 원광대학교 전주한방병원 한방재활의학과†

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

Yeong-jin Jeong, K.M.D.*, Su-Hak Kim, K.M.D.*, Ji-Sung Lim, 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 Hospital of Oriental Medicine, Wonkwang University†

본 연구는 2022 원광대학교 교비지원에 의하여 연구되었음.

RECEIVED December 5, 2022

REVISED December 15, 2022

ACCEPTED December 19, 2022

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 © 2023 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to evaluate the safety of palmul-tang soft extract in healthy male volunteers.

Methods Twelve healthy male volunteers were recruited. And this study was conducted in a single center. As a result of the laboratory test, the safety was evaluated by collecting vital signs of volunteers. Twelve subjects were assigned by serial number according to the registration order. For safety evaluation, blood samples were collected and vital signs were checked four times throughout the test period, including screening, pre-administration, post-administration (after 48 hours) and post-administration (after 7 days). The difference in variables was summarized as the mean±standard deviation. The normality was performed using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test. If normality is satisfied, a paired t-test is applied. Otherwise, the Wilcoxon sign rank test, which is a nonparametric method, is applied. The significance was $p<0.05$. The incidence of all side effects is expressed as a percentage.

Results In the case of red blood cell, hemoglobin, and hematocrit values, the result of normality test of variables for the difference value before and after administration is significant level $p<0.05$. However, all laboratory test values before and after administration did not deviate from the normal range. Also the deviations in the normal range could not be seen as significance related to this clinical trial. And no side effects related to clinical trial drugs were observed.

Conclusions The soft extract of palmul-tang was considered safe for healthy male volunteers. (J Korean Med Rehabil 2023; 33(1):77-85)

Key words Herb-drug interactions, Herbal medicine, Drug compounding, Patient safety

서론»»»»

세계적으로 고령화가 진행되고, 그로 인한 만성 노인성 질환의 증가로 세계 각국의 전통의학에 대한 관심이 높아지고 있다. 그에 따라 전통의학의 보완적 대체의학

으로서의 활용이 높아지면서 한약과 같은 식물 유래 제품의 안전성이 국제적인 이슈가 되고 있다¹⁾. 이런 상황에서 오랜 기간 선조들이 갈고 닦은 한의학은 다른 나라에 비해 비교우위가 있기 때문에 적극적으로 활용할 필요가 있다. 이를 위해서는 한약의 안전성과 효능을 확보하는 것이 매우 중요하다²⁾.

천연물이라는 특성에도 불구하고 한약재의 안전성에 대한 의문은 끊임없이 제기되고 있다. 또한 서양의학계를 비롯한 다른 분야에서는 간독성과 한약의 독성 문제가 계속 제기되고 있다³⁾.

팔물탕(八物湯, palmul-tang)은 補氣하는 사군자탕과 補血, 活血, 行血하는 사물탕을 Wang⁴⁾이 처음으로 합방하여 사용한 처방으로 인삼, 백출, 복령, 감초, 숙지황, 작약, 천궁, 당귀 총 8가지 한약재로 구성되어 있으며, 氣血兩虛를 조화하는 효능을 가지고 있다.

팔물탕은 국내에서 피로, 무력감, 식욕부진, 병 후 회복, 월경 과소, 희발 월경, 과다 월경, 빈발 월경, 월경통 등의 병증을 적응증으로 하여 2018년 9월 18일부터 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety)⁵⁾에서 일반의약품으로 승인받아 시판되고 있다(품목기준 코드: 201803754).

또한 국가통계포털(Korean Statistical Information Service)⁶⁾의 ‘한약제제 전체 청구현황’ 자료에 따르면, 팔물탕은 2015년 약 84,000건, 2016년 95,000건, 2017년 110,000건, 2018년 116,000건, 2019년 133,000건, 2020년 141,000건, 2021년 159,000건으로 꾸준한 증가 추세를 보인다.

현재까지 보고된 팔물탕과 관련된 연구로는 쥐를 대상으로 한 팔물탕의 독성에 대한 연구^{7,8)}와 문헌적 고찰 연구^{9,10)}, 팔물탕의 염증 조절 효과 및 면역기능에 미치는 영향에 대한 연구¹¹⁻¹⁸⁾를 비롯한 다양한 효과 및 약리효능이 보고되었으나^{19,20)} 인체에 대한 안전성을 확인할 수 있는 연구는 없었다.

따라서 본 저자는 팔물탕연조엑스의 안전성에 관한 연구로서 임상시험 대상자의 검체를 수집하여 단일 기관 임상시험을 실시하고, 안전성 평가 변수 분석을 통해 팔물탕연조엑스의 안전성을 확인하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법»»»

본 연구는 2019년 8월 7일 Clinical Research Information Service에 등록되었다(등록번호: KCT0004055).

1. 윤리적 검토

본 시험은 2019년 5월 29일 원광대학교한방병원 임상시험 심사위원회(institutional review board, IRB) 승인을 받았다. 의약품 임상시험 관리기준(Korean Good Clinical Practice)의 규정에 따라 생명윤리 및 안전에 관한 법규를 준수하였으며 헬싱키 선언에 따라 임상시험 대상자의 안전과 권익을 보호하였다(IRB No: WKIRB 2019/09).

2. 연구 대상

시험 대상자들은 모집 공고를 통해 건강한 성인 남성 지원자들을 모집했다. 시험 목적과 방법에 대한 충분한 설명을 들은 후 임상시험 참여, 인체유래물질 수집 및 사용, 개인정보의 이용 및 제공 등에 동의한 사람을 최종 임상시험 대상자(임상시험 예비대상 3명 포함)로 선정했다. 선정 및 제외기준은 다음 각 호의 모두에 해당한다.

1) 선정기준

- (1) 스크리닝 검사 시각을 기준으로 만 20세 이상에서 55세 이하인 남성 지원자
- (2) 체중이 55 kg 이상이고 체질량지수(body mass index, 체중[kg]/키[m]²)가 18.0 kg/m² 이상, 27 kg/m² 미만인 자
- (3) 선천성 또는 만성질환이 없으며 심전도 검사 및 제반 내과적 진찰상 병적 증상 또는 병적 소견이 없는 자
- (4) 담당의사가 설정 및 실시한 일반혈액검사에서 hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet, prothrombin time, 혈액학적 검사, 뇨 검사 등 기본임상병리 검사를 시행한 후 임상시험 대상자에 적합하다고 판정된 자
- (5) 본 임상시험에 대한 충분한 설명을 듣고 이해하여 능동적으로 참여 결정을 하며, 주의사항을 준수하는 것에 서면 동의한 자
- (6) 과거 고혈압 병력 및 혈압강하제 투약력이 없으며 본원에서 좌위 측정된 활력징후(3분 이상 휴식 후)에서 수축기혈압이 140 mmHg 미만이고

확장기혈압이 90 mmHg 미만인 자

2) 제외기준

- (1) 임상적으로 유의한 간질환, 신장질환, 면역질환, 호흡기질환, 신경질환, 근골격계질환, 내분비계 질환 등의 병력 또는 혈액·종양질환, 심혈관계 질환, 정신질환이 있거나 과거력이 있는 자(간질환 해당자란 B형 간염 항원 보유자와 C형 간염 항체에 양성인 자를 포함한다.)
- (2) 시험약의 흡수에 영향을 줄 것으로 판단되는 위장관계 질환(Crohn's disease, 소화기궤양, 급만성 췌장염 등), 위장관계 수술(단순 맹장수술이나 탈장수술은 제외한다) 과거력이 있는 자 혹은 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 문제가 있는 자
- (3) 3분 이상의 충분한 안정 및 휴식을 취한 후, 좌위로 측정한 활력징후에서 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 확장기혈압이 90 mmHg 이상인 자
- (4) 음주력 조사상 일일 섭취 알코올이 30 g 이상인 자 또는 임상시험 기간 내(투약일 하루 전부터 임상시험 종료일까지) 금주를 유지할 수 없는 자
- (5) 흡연력 조사상 하루 담배를 1갑 이상 피우는 자 혹은 투약 및 채혈기간에 금연을 유지할 수 없는 자
- (6) 시험약 투약 전 30일 이내에 약물대사능에 영향을 줄 것으로 판단되는 약물(barbital 등)의 복용 혹은 과도한 음주를 한 자
- (7) 약물 남용의 과거력이 있는 자 또는 문진 및 신체검진 중 오남용 우려 약물(barbiturates, amphetamine, benzodiazepines, cocaine, opioids 등) 복용이 의심되는 자
- (8) 임상시험약 첫 투약 전 180일 내에 본 시험 외의 임상시험에 참여하였던 자
- (9) 원광대학교 광주한방병원에서 제공되는 일반식을 섭취할 수 없는 자
- (10) 혈액검사 결과 및 기타 사유로 담당의가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
- (11) 첫 투약일 이전 2개월 이내에 전혈헌혈을 한 자 또는 투약일 이전 1개월 이내 성분헌혈을 하였거나 수혈을 받은 자

위의 기준을 충족한 15명이 본 임상시험에 등록되었다(대상자 12명, 대기자 3명으로 총 15명).

3) 등록되지 않은 지원자 및 그 사유

총 19명의 지원자가 본 임상시험 참여에 동의하였다. 스크리닝 검사 결과, 지원자 중 4명은 대상자 선정기준에 부적합하여 제외되었고, 최종적으로 15명이 본 임상시험에 등록되었다(대기자 3명 포함).

스크리닝 탈락자 4명의 탈락 사유는 비정상인 혈액 검사 수치로 제외기준에 해당하였다.

3. 연구 설계

1) 대상자의 배정

본 임상시험은 대조군 없이 안전성 검사를 위하여 활력징후 및 진단검사의학적 검사 결과를 평가, 분석하므로 맹검을 실시하지 않았고, 지원자는 등록순서에 따라 스크리닝 번호를 부여받았다.

식약처 고시 제2014-188호 제13조(의약품동등성시험 기준 시험례수)에 근거하여 시험 대상자 수는 12명 이상을 확보하였다. 스크리닝을 통과한 자에게 대상자 번호를 부여하여 임상시험 대상자 총 12명, 대기자 3명을 선정하였다.

대상자는 입원 2일째 되는 날 오전 8시경 팔물탕연조엑스를 복용한 후 정해진 시간에 따라 채혈하였다. 스크리닝, 투약 전, 투약 후(48 hours), 퇴원 일주일 후 총 4차례에 걸쳐 활력징후, 혈액검사, 신체검진 등을 시행하였다(Table I, Fig. 1).

2) 임상시험 약품 및 투약

시험약으로 팔물탕연조엑스(단미엑스혼합제, 경방신약, 인천, 대한민국)를 투여하였다.

「건강보험 요양급여비용 및 급여기준」에 따르면 팔물탕(원전: 방약합편)의 복용기준은 2첩/1일 기준으로 원료생약은 72.00 g이며, 건조엑스 함량은 8.688 g이다. 경방팔물탕연조엑스제의 1일 복용(30 g)의 원료생약의 총 함량은 36.00 g이며, 원료생약의 엑스함량은 12.465 g, 원료생약을 환산한 건조물로서는 8.155 g이다. 이는 한약서 기준 원료생약 함량 72 g의 약 50%에 해당하므로

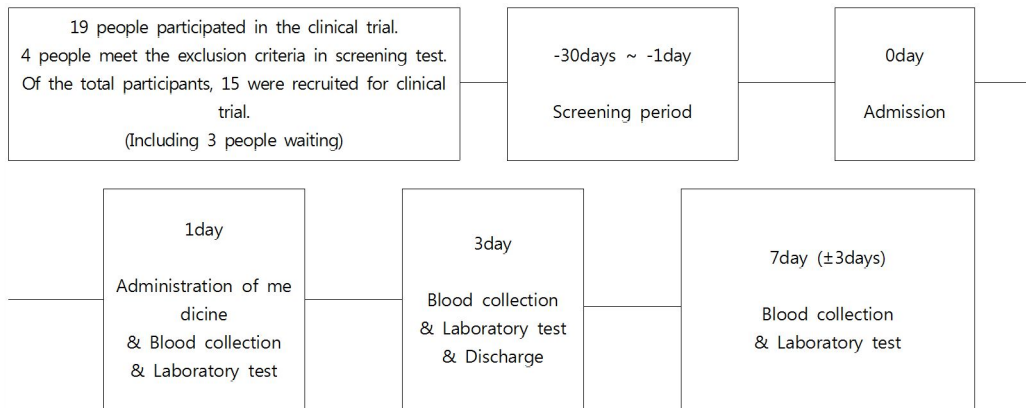


Fig. 1. Progress of study.

Table I. Progress of Study

Variable	Screening period		Administration and blood sample collection				Check up
Visit number	Visit 1	Visit 2					Visit 3
Visit day		0 day	1 day	2 days	3 days		7 days
Window period	-30 days to -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		√	√	√	√		√

*Immunology and myocardial infarction tests are performed only during the screening period.

†Admission by 22:00 the day before the medication (0 day), discharge after the schedule is over.

‡Subjects should be administrated the medicine at 1 day 8 a.m. while fasting for more than 10 hours, and the administration time is set to 1 day 0 hour.

경방팔물탕연조엑스제 1일 최대복용량인 30 g을 단회 경구 투약한다.

임상시험 중 투약은 시험 책임자의 감독하에 투여하였다. 모든 임상시험 대상자에게 시험 당일 오전 8시 공복 상태에서 임상시험약 1회분의 투여량과 240 mL의 물을 경구 투여하였다. 채혈시간으로 인해 발생하는 임상시험 대상자 간 투여시간 차이는 2분 간격으로 설정하였다. 팔물탕연조엑스는 조제물의 특성을 고려해 일

회용 멸균 설압자를 이용해 대상자가 포장용기에 묻거나 남은 약을 모두 복용할 수 있도록 교육하고 복용과정을 확인하였다.

3) 채혈

채혈은 약 3 mL의 용량을 채혈하였고, 총 4회(스크리닝, 투여 전후, 퇴원 후 1주일)에 걸쳐 채혈하였다. 채취한 혈액은 serum separate_tube에 넣어 4°C 냉장 원심

분리기에 3,000 rpm으로 설정하고 10분간의 원심분리 후 분석하였다.

4) 안전성 평가

시험 약물의 안전성을 평가하기 위해 스크리닝, 투약 전, 투약 후(48 hours), 퇴원 일주일 후 총 4회에 걸쳐 고막 체온, 맥박, 좌식 혈압 등 활력징후를 측정하였다.

이때 측정시간, 자세 및 기타 신체적 차이로 발생할 수 있는 변동을 줄이기 위해 한 자세에서 3분간 휴식 후 측정을 실시하였다.

스크리닝 시, 투약 전, 투약 후(48 hours), 퇴원 일주일 경과 시점에 총 4회의 진단검사의학과 검사(혈구검사[red blood cell, RBC; WBC; hemoglobin; hematocrit; lymphocytes; granulocytes; neutrophils; platelet], total protein, albumin, 신기능검사[blood urea nitrogen, BUN; creatinine], 간기능검사[aspartate aminotransferase, AST; alkaline phosphatase, ALP; alanine aminotransferase, ALT; γ -glutamyl transpeptidase, γ -GTP])를 실시하였다.

임상시험 중 발생한 모든 이상반응은 가급적 의학용어로 기록하였다. 불가할 경우 임상시험 대상자가 징후 및 증상에 대해 서술한 대로 기록하였다. 증례 기록지에는 이상반응의 징후 및 증상, 이상반응의 중증도, 이상반응의 지속시간(증상의 시작 및 종료 시각), 이상반응과 시험약의 인과관계, 약물이상반응과 관련된 조치, 결과, 중대성 평가 등을 기록하였다.

4. 통계 분석

임상시험 결과자료 분석을 위해 Windows IBM SPSS ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 각 자료의 특성을 고려하여 적합한 통계적 기법을 적용하여 분석하였다(paired t-test, Wilcoxon signed rank test).

1) 인구학적 자료

시험 대상자의 연령과 체중, 키에 대한 데이터는 평균 및 표준편차로 요약하였다.

2) 안전성 평가 변수

(1) 활력징후

좌위 혈압, 고막체온, 맥박에 대한 데이터는 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였다. 결과값은 평균 및 표준편차로 요약하였고, 시험약 투약 전후의 비교는 paired t-test와 Wilcoxon signed rank test를 적용하였다(유의수준은 $p < 0.05$).

(2) 진단검사

혈액학적 검사 및 간기능, 신기능의 변화를 관찰하기 위하여 진단검사의학과 검사(혈구검사[RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, granulocytes, neutrophils, platelet], total protein, albumin, 신기능검사[BUN, creatinine], 간기능검사[AST, ALP, ALT, γ -GTP])를 실시하였고, 그 결과를 평균과 표준편차로 요약하였으며, paired t-test와 Wilcoxon signed rank test를 적용하여 투약 전후의 변화를 비교하였다(유의수준은 $p < 0.05$).

(3) 이상반응

임상시험 중 발생하는 모든 이상반응을 기록하였고, 이상반응 또는 중대한 이상반응의 발현율과 중도탈락을 유발할 수 있는 이상반응의 발현율을 각기 요약하였다. 임상시험과 관련된 이상반응 발현율과 모든 이상반응 발현율을 정리하여 이상반응 발현율을 작성하였으며, 이를 비율과 백분율로 요약하였다.

결과»»»»

1. 인구학적 자료

전체 19명의 임상시험 지원자 중에 선정 기준을 만족한 대상자 12명이 임상시험에 배정되었고, 해당 대상자들의 연령은 39.08 ± 8.82 세, 체중은 72.14 ± 2.83 kg, 신장은 173.56 ± 3.69 cm였다(Table II). 대상자의 현병력 및 과거 병력 문진상, 임상시험에 영향을 미칠 것으로 판단되는 질환의 현병력 및 과거력이 있는 경우는 없었다.

2. 안전성 평가 결과 및 변수 분석

1) 진단검사 결과 및 활력징후

본 임상시험에서 활력징후(좌위 혈압, 고막체온, 맥박)와 진단검사의학과 검사(혈구검사[RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, granulocytes, neutrophils, platelet], total protein, albumin, 신기능검사[BUN, creatinine], 간기능검사[AST, ALP, ALT, γ -GTP])의 자료를 분석하여 시험약 복용 전과 후 차이값의 평균 및 표준편차로 요약하고, paired t-test와 Wilcoxon signed rank test를 적용하여 투약 전과 후의 비교를 시행하였다(유의수준은 $p<0.05$) (Table III).

RBC, hemoglobin, hematocrit, ALP, AST의 경우 투약 전후의 차이에 대한 정규성 검정 결과 유의수준이 정규성을 만족하지 않아($p<0.05$), 비모수 검정인 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고, 위의 변수들을 제외한 다른 변수들에 대해서는 대응표본 T검정(paired t-test)을 시행하였다(Table III).

2) 이상반응

전체 임상시험 대상자에서 임상시험 진행 중 중대한 이상반응 및 중도탈락의 원인이 될 수 있는 이상반응은 관찰되지 않았다(Table IV).

고찰»»»»

건강에 대한 환자들의 인식이 바뀌고 있다. 질병이 발생하기 전부터 질병의 예방을 추구하며, 건강증진을 적극적으로 요구하는 등 의료계에서 일어나는 일부 변화를 살펴보면 한방치료에 대한 사회적 요구가 증가하고 있음을 알 수 있다²¹⁾.

Table II. Demographic Characteristics of Subjects

Characteristic	Mean $\pm$ SD (n=12)
Age (yr)	39.08 $\pm$ 8.82
Height (cm)	173.56 $\pm$ 3.69
Weight (kg)	72.14 $\pm$ 2.83

SD: standard deviation.

이에 발맞춰 2012년 보건복지부가 한약재 현대화 사업을 발주했고, 한의약진흥원이 이를 추진했다. 그 결과 환자들은 분말제와 달리 복용에 따른 불편함이 없고 휴대 및 복용 편의성이 향상된 연조엑스 등 다양한 제

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

Variable	Mean difference (mean $\pm$ SD)	p-value
SBP (mmHg)	-0.83 $\pm$ 2.73	0.312
DBP (mmHg)	-0.25 $\pm$ 2.90	0.770
PR (BPM)	0.67 $\pm$ 3.00	0.457
BT ($^{\circ}$ C)	0.02 $\pm$ 0.07	0.438
WBC ($10^3/\mu$ L)	-0.28 $\pm$ 1.10	0.405
RBC ($10^6/\mu$ L)	-0.35 $\pm$ 0.28	0.005*
Hemoglobin (g/dL)	-0.78 $\pm$ 0.65	0.008*
Hematocrit (%)	-3.16 $\pm$ 2.52	0.005*
PLT ($10^3/\mu$ L)	-5.33 $\pm$ 25.478	0.484
Lymphocytes ($10^3/\mu$ L)	0.03 $\pm$ 6.24	0.690
Monocytes ($10^3/\mu$ L)	-0.23 $\pm$ 0.75	0.306
Neutrophils ($10^3/\mu$ L)	1.34 $\pm$ 7.19	0.531
Eosinophils ($10^3/\mu$ L)	-0.06 $\pm$ 1.33	0.882
Basophils ($10^3/\mu$ L)	-0.27 $\pm$ 0.37	0.031
Protein (g/dL)	-0.20 $\pm$ 0.44	0.132
Albumin (g/dL)	-0.03 $\pm$ 0.24	0.643
ALP (IU/L)	9.5 $\pm$ 12.57	0.050*
AST (IU/L)	-1.17 $\pm$ 1.8	0.056*
ALT (IU/L)	0.83 $\pm$ 2.21	0.218
γ -GTP (IU/L)	-0.50 $\pm$ 1.31	0.214
BUN (mg/dL)	-0.69 $\pm$ 2.57	0.373
Creatinine (mg/dL)	-0.01 $\pm$ 0.07	0.499

SD: standard deviation, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BPM: beats per minute, BT: body temperature, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, PLT: platelet, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen.

*Statistically significant ($p<0.05$).

Table IV. Incidence of Adverse Events

Variable	Frequency (percentage)
Incidence of AE	0/12 (0)
Incidence of AE caused drop-out	0/12 (0)
Incidence of SAE	0/12 (0)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event.

제로서 한약을 처방받을 수 있게 되었다.

팔물탕의 독성연구는 동물 실험 수준에서 Ma 등⁸⁾의 연구를 통해 등에서 진행되었고 실험동물에 대하여 독성증상이 관찰되지 않는 것으로 보고되었다. 인체에 대한 안전성을 제기하는 연구로는 Park 등¹⁹⁾의 보고가 있었으나 팔물탕의 원방에서 천문동, 하수오, 천마, 방풍, 황금, 황련, 황백, 홍화 등의 약제가 가미되어 팔물탕 원방에 대한 안전성 연구로 보기는 힘들었다.

따라서 본 연구는 팔물탕연조엑스의 안전성에 대한 연구를 목적으로 단일 기관 임상시험으로 수행되었다. 본 연구에서는 임상시험 대상자의 인구통계학적 특성을 정리하고, 안전성 평가를 위한 결과변수로 활력징후, 진단검사의학적 검사 결과, 이상반응 발현에 대한 자료를 분석하였다.

안전성 평가변수를 분석한 결과, 투여 전후의 차이값에 대한 정규성 검정 결과 유의수준은 RBC, hemoglobin, hematocrit 수치의 경우 0.05 미만이었으나 투약 전과 후에서 모든 참여자는 정상 범위를 벗어나지 않은 수치였다.

RBC의 생성은 인체의 다양한 상황에 대응하여 RBC 생성을 정상 범위에서 유지하기 위한 기전이 있다. 순환혈액 중 hemoglobin 농도가 낮아지면 신장 내 조직산소압이 낮아지고 신장 내 erythropoietin의 합성 및 분비가 증가해 RBC 조혈모세포가 전적혈모구로 분화돼 RBC 조혈이 촉진된다. 이 반응의 결과로 RBC가 증가하고 조직산소분압이 증가한다. RBC 생성에 영향을 미치는 주요 요인은 조직산소분압과 erythropoietin의 혈중 농도이며 연령, 성별, 임신, 거주지의 해발고도, 흡연 등도 영향을 받는다²²⁾.

본 임상시험에서 RBC는 평균적으로 투약 후 $4.56 \times 10^6/\mu\text{L}$ 의 수치로 투약 전 $4.90 \times 10^6/\mu\text{L}$ 에 비하여 하강하였으나 투약 전후의 모든 수치가 정상참고치($4.20 \sim 5.70 \times 10^6/\mu\text{L}$) 내에 해당하였고, 특정 임상 증상을 보이지 않았으며, 본 임상시험과의 연관성을 찾기 어려웠다.

Hemoglobin 증가는 탈수증, 심각한 폐질환, 골수 내 과도한 RBC 생성 등의 상황에서 나타나며, 철분이나 비타민 B12, 엽산 결핍증, 효소 결핍증, 간경변, 신질환, 과다 출혈, 과도한 RBC 파괴 등의 질환에서 감소한다²³⁾.

본 임상시험에서 hemoglobin은 평균적으로 투약 후 14.30 g/dL의 수치로 투약 전 15.08 g/dL에 비하여 하강하였으나 투약 전후의 모든 수치가 정상참고치(13.0~

17.1 g/dL) 내에 해당하였고, 특정 임상 증상을 보이지 않았으며, 본 임상시험과의 연관성을 찾기 어려웠다.

Hematocrit의 감소는 철분 결핍이나 다른 결핍으로 인해 발생할 수 있는 빈혈을 의미한다. Hematocrit의 증가는 가장 흔하게 탈수에 의해 발생하며 적절한 수액 치료로 정상으로 회복될 수 있다. 이 외에는 골수 문제로 인해 증가하거나 더 일반적으로 불충분한 폐 기능에 대한 보상으로 인해 증가할 수 있다²³⁾.

본 임상시험에서 hematocrit은 평균적으로 투약 후 42.94%의 수치로 투약 전 46.10%에 비하여 하강하였으나 투약 전후의 모든 수치가 정상참고치(39~52%) 내에 해당하였고, 특정 임상 증상을 보이지 않았으며, 본 임상시험과의 연관성을 찾기 어려웠다.

본 시험에서 안정성 평가 변수 투약 전후의 차이 값에 대한 평균 및 표준편차로 RBC는 $-0.35 \pm 0.28 \times 10^6/\mu\text{L}$ ($p=0.005$), hemoglobin은 -0.78 ± 0.65 g/dL ($p=0.008$), hematocrit은 $-3.16 \pm 2.52\%$ ($p=0.005$)로 투약 전후의 차이 값에 대한 정규성 검정 결과 유의수준이 0.05 미만으로 투약 전후 차이에 통계적으로 유의미한 차이가 있었으나, 상기 저술한 바와 같이 임상적인 증상을 보이지 않았으며 투약 전과 후 모든 시험자는 정상참고치 내의 수치를 보였다.

또한 간기능검사(AST, ALP, ALT, γ -GTP), 신기능검사(BUN, creatinine)의 모든 수치는 통계적으로 유의미한 차이값을 나타내지 않았으며, 투약 전후의 모든 수치가 정상참고치 내에 해당하는 것을 확인하였다.

모든 임상시험 대상자는 안전성 평가를 위해, 퇴원 일주일 이후 실시한 검사에서 정상범위 내의 수치를 확인하였으며, 중도탈락의 원인이 되는 이상반응이나 임상적으로 의미있는 이상반응 또는 중대한 이상반응의 소견은 관찰되지 않았다.

이 임상시험은 팔물탕연조엑스의 하루 최대 용량을 1회에 투여하는 급성반응 연구로 실험약의 단회 복용 안전성을 평가하였다.

본 실험에서는 사례수가 적고 단회 복용만을 평가하였기 때문에 시험약의 장기투여 및 연간투여 등의 전반적인 안전성을 확인하기에는 제한이 있으나 안전성 연구의 기초적 기반을 마련하였다. 이를 바탕으로 보다 포괄적인 연구가 필요할 것이다.

이 같은 연구를 바탕으로 한약의 안전성을 명확하게

평가할 수 있다면 오랫동안 한의학계가 주장해온 한약의 안전성에 대한 논리를 마련할 수 있을 것이다. 따라서 향후 다양한 제제의 안전성 및 약효의 동등성에 대한 보다 발전된 연구가 필요할 것이다.

결론»»»»

본 연구에서는 팔물탕연조엑스 단회 복용의 안전성을 평가하고자 시험약을 투약한 후 활력징후 확인, 진단검사의학 검사, 이상반응의 관찰 등을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임상시험 중 모든 피험자에서 이상반응, 중대한 이상반응, 중도탈락의 원인이 되는 이상반응은 관찰되지 않았다.
2. 활력징후 확인 결과 투여 전후 유의미한 변화가 관찰되지 않았다.
3. 혈액검사 결과 RBC, hemoglobin, hematocrit을 제외한 다른 항목에서는 유의미한 수치 변화가 관찰되지 않았고, RBC, hemoglobin, hematocrit 수치 또한 투약 전과 투약 후 모든 피험자는 정상범위 내에서의 수치를 보였다.

이상의 결과로 보아 팔물탕연조엑스 단회 복용 시의 안전성은 양호하다고 판단하였다.

References»»»»

1. Park YC, Lee SD. Evidence-based approach for herbal medicine-safety classification: human equivalent dose-based the margin of safety. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2013;17(3):19-30.
2. 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.
3. An SH, Jeong YJ, Kim JG, Shin HR, Kwon YD. Safety of bojungikgi-tang soft extract after single oral administration in healthy male volunteers, single center study. *J Korean Med Rehabil*. 2021;31(4):157-66.
4. Wang YZ. *Lyuggwajunseung*. Seoul:Lyulimsa. 1975:66-7.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Details on medication [Internet] 2018 [updated 2018 Sep 18; cited 2022 Oct 18]. Available from: URL: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201803754>.
6. Korean Statistical Information Service. Information on the use of insurance herbal medicine [Internet] 2020 [updated 2022 Jul 18; cited 2022 Oct 18]. Available from: URL: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=354&tblId=DT_354004N_027&vw_cd=MT_ZTITLE&list_id=F_23_001&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=MT_ZTITLE.
7. Jung KY, Jang DR, Ha JH, Ma JY. A study on the acute toxicity of palmultang and fermented palmultang extract in ICR mice. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2013;17(1):117-24.
8. Ma JY, Yu YB, Ha HK, Huang DS, Shin HK. Subacute toxicity study on palmultang (bawu-tang) in SD rats. *The Korea Journal of Herbology*. 2007;22(4):59-64.
9. Ma CJ, Lee NH, Yu YB, Ma JY, Ha HK, Shin HK. Analysis of studies on palmul-tang for establishment of evidence based medicine. *The Journal of Herbal Formula Science*. 2007;15(2):35-45.
10. Lee KG, Huang DS, Yu YB, Ma JY, Ha HK, Shin HK. A study on compositions, dosages and usages of sangunjatang, samultang, palmultang, sipjeondaebotang in literature. *Journal of Korean Medical Classics*. 2006;19(4):219-25.
11. Ha JY, Nam WY. Articles: experimental studies on anti-tumor and immunomodulatory effects of palmultang. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 1995;9(2):295-315.
12. Park HJ, Ko WS. The experimental effects of palmultang on anti-cancer and immunologic function. *Journal of Korean Medicine*. 1998;19(1):327-38.
13. Son JH, Jeong JH, Yoo DY. Effects of pal-mul-tang on cytokines production from immune cells during the late stage of pregnancy in BALB/c mice. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2000;13(1):342-75.
14. Eun JS, Jeon H, Kim DK. Effect of palmultang on the phagocytosis of murine peritoneal macrophage. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 1999;30(4):363-7.
15. Kwon DB, Lim HH. Effects of palmul-tang (bawu-tang) and kamipalmul-tang (jiaweibawu-tang) on the recovery of fatigue in rats. *J Korean Med Rehabil*. 2002;12(1):89-100.
16. Heo MK, Hong HW, Kam CW, Park DI. Experimental study on the anti-allergic effects of palmul-tang. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2003;

- 17(4):1075-81.
17. Oh YC, Jeong YH, Cho WK, Gu MJ, Ma JY. Inhibitory effects of palmultang on inflammatory mediator production related to suppression of NF- κ B and MAPK pathways and induction of HO-1 expression in macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(5): 8443-57.
 18. Joo JM, Kim DC, Baek SH, Kim EH. The effect of palmultang (八物湯) on the ovarian functions and differential gene expression of caspase-3, MAPK and MPG in female mice. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2007;20(3):91-110.
 19. Park CH, Bae IT, Jeong HW. Effects of palmul-tang on the change of cerebral hemodynamics in rats. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2004; 18(4):1014-20.
 20. Park JK, Kwon SY, Jang EG, Woo HJ, Lee JJ, Kim YC. A case of gamipalmul-tang induced hepatitis. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2012;33(104):163-8.
 21. Lee SJ. The roll of complementary and alternative medicine in integrative medicine. *Hanyang Medical Reviews*. 2010;30(2):75-83.
 22. Park SK. An interpretation on abnormal finding of CBC. *The Korean Journal of Medicine*. 2010;78(5):531-9.
 23. The Korean Society for Laboratory Medicine. An interpretation of CBC test [Internet] 2012 [updated 2020 Jan 10; cited 2020 Jan 10]. Available from: URL: <https://labtestsonline.kr/tests/cbc>.