

## 한약제제 무작위 대조군 연구에서 대조군 설계의 문제점과 대안

윤영희·최인화

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

### Problems and Countermeasures of Control Group Design in Randomized Controlled Trials of Herbal Medicine

*Young-Hee Yun · In-Hwa Choi*

**Objectives :** To discuss the types of control groups in randomized controlled trials (RCTs) of herbal medicine, and to provide suggestions for improving the design of control group in future clinical trials.

**Methods :** We reviewed the 8 articles about clinical trial design of Chinese herbal preparation which were published from 2005 through 2008. We selected those articles from CNKI(中國知識基礎設施工程(<http://www.cnki.net>)).

**Results :** It is necessary to have control group in randomized controlled trials(RCTs) of Korean herbal preparation. But there are problems in the selection of appropriate control group drug. This paper lists several problems about the choice of control drug and puts forward some proposals and countermeasures. There are problems such as ethics and manufacturing matching placebo and positive control herbal drug.

**Conclusion :** To improve the quality of control group design, we introduce standard drug plus placebo drug method and add-on research for placebo control group design, double dummy technique, using negative control drug or composite control drug for active control group design.

---

**Key words :** randomized controlled trial(RCT), herbal medicine, placebo, control drug.

#### 1. 서 론

임상시험(Clinical Trial)이란 임상시험에 사용되는 의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로 해당 약물의 약동, 약력, 약리, 임상적 효과를 확인하고 이상반응 등을 평가하기 위하여 사람을 대

---

교신저자: 최인화 서울시 강동구 상일동 경희대학교  
동서신의학병원 한방병원 알레르기 피부미용 클리닉  
(Tel. 02-440-6235, Fax. 02-440-7143,  
E-mail: inhwajun@hanmail.net)

• 접수 2008/07/10 • 수정 2008/07/27 • 채택 2008/08/06

상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다<sup>1)</sup>. 서양의학과 달리 한의학은 경험 축적과 문헌에 근거한 이론을 근간으로 한 의학 체계를 가지고 있어 최근 객관적이고 표준화된 치료효과를 검증하기 위하여 근거중심의학에 바탕을 둔 임상시험이 강조되어지고 있다<sup>2)</sup>. 1991년부터 시작된 근거중심의학은 현재 임상의학에서 가장 중요한 이슈로 떠오르고 있다. 하지만 한의학은 같은 질환에 다른 치료법을 쓰거나 동일 질환에 다른 치료법을 활용하는 등 개별성을 특징으로 하고 있어 근거 중심 의학에서 말하는 ‘근거’를 구축할 수 있는 질 높은 연구의 방법론을 모색하는데 많은 어려움이 있다. 이를 극복하기 위하여 현재 한의학의 표준화와 근거중심 한의학의 토대를 마련하기 위한 활발한 노력이 진행되고 있으며, 한의학의 치료효과를 객관적으로 증명하기 위한 다양한 임상연구들이 점차 증가하고 있다.

다양한 임상연구 중 임상적 의사결정에 참고하기 위한 근거력의 순위는 체계화 분석 및 메타 분석이 가장 높고, 무작위배정 대조군 임상시험(Randomized Controlled Trial)이 그 다음 순위를 차지한다<sup>3)</sup>. 무작위배정 대조군 임상시험은 의약품 및 의료기술에 대한 효능을 검증하는 ‘Gold standard’로 여겨지고 있다<sup>4)</sup>.

국내 한의계에서 임상시험이 활발하게 이루어지기 시작한 것은 최근 몇 년간의 일이며 서양의학 연구의 방법론을 수정하여 활용하는 현재의 연구 방식에는 여러 가지 면에서 한계점과 문제점을 가질 수밖에 없다. 국외의 경우 근거 중심의 한방적인 치료에 대한 무작위배정 대조군 임상시험이 활발히 전개되고 있으며 최근 우리나라에서도 침 치료에 대한 임상시험이 활발해지고 있다<sup>2)</sup>. 반면에 한약제제 임상시험의 경우는 위약 제조의 어려움, 대조군 설계에서의 방법론적인 문제와 윤리적인 문제점 등으로 인하여 임상시험 수행에 많은 어려움을 겪고 있는 실정이다. 2008년 4월 개정 고시

된 약사법의 임상시험 실시기준 역시 현재 한의학계의 실정에 부합하지 않아 임상시험에 사용할 수 있는 한약제제 혹은 위약제제의 제작 및 선택에 많은 제한이 있다.

무작위 대조군 연구에서 적절한 대조군의 설계는 연구의 질을 결정하는 중요한 요소 중의 하나이다. 하지만 한약제제 임상시험 중 무작위 대조군 연구에서 대조군 설계의 문제점 혹은 개선방안에 관한 국내 연구는 현재 전무한 실정이다.

이에 본 연구에서는 한국과 실정이 유사하며 중약제제 임상시험의 방법론에 관하여 비교적 많은 연구가 진행되고 있는 중국에서 발표된 논문들을 중심으로 한약제제 임상시험 중 무작위배정 대조군 임상시험에 현존하는 문제점을 고찰하고 한의학 임상시험에서의 대조군 설계에 대한 대안을 모색해보고자 한다.

## II. 본 론

### 1. 연구대상 논문의 검색 및 선정

본 연구를 위해 수집한 자료대상은 중국 인터넷 논문 검색사이트인 中國知識基礎設施工程(<http://www.cnki.net>)에 2005년부터 2008년까지 발표된 중의학 임상연구 대조군 설계에 관련 논문들 중에서, 검색분야를 ‘中醫學’, ‘中藥學’, ‘中西醫結合’으로 한정하였다. 검색조건은 篇名에 安慰劑, 對照藥, 對照組를 포함하나 임상연구가 아닌 임상연구 설계에 관한 방법론적인 고찰을 한 논문들로 한정하였다. 결과 총 35건의 논문 중에서 제목에 安慰劑, 對照藥, 對照組를 포함한 중의학 임상연구에 관한 방법론적 고찰을 한 8편의 논문들이 선정되었다.

### 2. 결과

중약제제 임상시험의 현황에 대하여 고찰한 연

구 2편을 먼저 소개하고, 중약제제 임상시험의 문제점과 해결방안에 대하여 제시한 연구 6편에서 언급된 한약(중약)제제 임상시험에 대한 대안을 제시하고자 한다.

1) 중약제제 임상시험의 대조군 설계의 현황에 관한 연구

卞 등<sup>5)</sup>은 2005년 7월 이전까지 게재된 11편의 중약 관련 체계적 논문고찰에 포함된 중약 무작위배정 대조군 연구 167건 중 66편의 제 2형 당뇨병 임상시험들의 대조군 설계 방법에 대하여 고찰하였다. 그 결과 61편(92.4%)에서는 두 군, 4편(6.0%)에서는 세 군, 1편(1.5%)에서는 네 군의 실험군이 사용되었다. 66편의 연구에서 사용된 대조군 설계유형은 총 9가지였다. 그 중 가장 흔한 설계방법은 중약 加 표준 치료군과 표준 치료군을 비교한 방법(CHM + conventional drug vs conventional drug)으로 총 27건에서 사용하였다.

총 60편(90.9%)에서 대조군으로 양약 표준 치료를 사용한 반면 6편(9.9%)에서만 중약을 단독적으로 위약군 또는 무처치군과 비교하였다. 위약을 사용한 10개의 무작위배정 대조군 연구 중 3건(30%)은 비약용식물의 엽(leaf)을 사용하였고, 4건(40%)은 전분을 사용하였으며, 1건(10%)은 vitamin B2

를 첨가한 증류수를 사용하였다. 표준 치료를 사용한 연구들은 다양한 용량의 당뇨 치료제를 대조군으로 하였다. 무처치 대조군의 경우는 환자들은 식이요법과 생활 습관 수정에 관한 상담을 받았으며 약물치료는 없었다(Table1).

關 등<sup>6)</sup>은 1999년부터 2005년까지 발표된 77건의 위약 대조군 임상시험을 분석하였다. 그 중 37건(48.05%)의 시험은 이중 맹검법, 위약제조법에 대한 설명이 전혀 없었으며, 38건(49.35%)의 시험은 간략하게 설명하였으나 이 자료만으로는 이중 맹검이 실제로 이루어졌는지, 조건에 합당한 위약이 사용되었는지 여부는 확인할 수 없었고, 단 2건(2.59%)에서만 적절한 위약을 사용하였다고 하였다. 그 중 王雪峰 등<sup>7)</sup>이 사용한 小兒清肺飲의 위약은 색깔은 일치하나 맛은 일치하지 않았으며 溫澤淮 등<sup>8)</sup>이 사용한 生脈膠囊(캡슐제)의 위약은 비교적 제형, 맛, 복용량에서 일치하였다고 하였다.

2) 한약(중약)제제 임상시험의 문제점과 해결 방안

① 위약 대조군

㉞ 정의

위약(placebo)의 어원은 '만족시키는', '즐겁

Table 1. Types of Control Groups in RCTs of CHM for Type 2 Diabetes Mellitus<sup>5)</sup>

Study design	Quantity of RCTs (%)
CHM + conventional drug vs conventional drug	27 (40.9 %)
CHM vs conventional drug	24 (36.4 %)
CHM vs placebo	5 (7.6 %)
CHM + conventional drug vs placebo + conventional drug	3 (4.5 %)
CHM vs conventional drug vs other CHM	3 (4.5 %)
CHM vs no treatment	1 (1.5 %)
CHM + placebo vs conventional drug + placebo	1 (1.5 %)
CHM vs CHM + conventional drug vs conventional drug vs placebo	1 (1.5 %)
CHM vs conventional drug vs CHM + conventional drug	1 (1.5 %)
Total	66 (100%)

게 하는' 이라는 라틴어로 이에 는 두 가지 함의가 있다. 한 가지는 치료 작용이 없는 물질을 의미하며, 다른 한 가지는 위약의 외관과 실험약의 외관이 같다는 것을 의미한다<sup>9)</sup>. 위약의 제형, 크기, 색깔, 질량, 氣味, 맛 등의 외관은 실험약과 최대한 일치하여야 하며, 동시에 실험약물의 유효성분을 포함하지 않아야 한다.

위약효과는 수세기동안 임상연구에서 중요한 논쟁 주제가 되어왔다. 임상연구에서 위약 대조군을 설치하는 목적은 연구자, 피험자, 치료효과나 안정성을 평가하는 작업에 참여하는 사람들이 실험 중심적으로 생각할 수 있는 선입견과 위약 효과를 통제할 수 있는 데 있다. 또 위약 대조군을 설치하게 되면 질병의 자연스러운 악화나 호전에 대한 영향을 제거할 수 있으며 실험약물로 인한 진정한 부작용을 분리해 낼 수 있기 때문에 시험 조건하에서 시험약물과 위약 사이의 차이를 직접적으로 알 수 있게 된다<sup>10)</sup>.

#### ㉔ 문제점

적절한 위약 대조군 설계는 한약(중약)제제 임상시험 수행에 있어서 매우 중요하다. 그러나 현재 시행되고 있는 한약(중약)제제 위약 대조군 임상시험에는 여러 가지 문제점이 있으며 이로 인하여 한약(중약)제제 임상시험의 방법론의 질적 개선이 어려운 실정이다.

#### 적절한 위약 제작의 어려움

화학약은 제형 및 사용용량 등의 특징에 의하여 쉽게 규격에 맞는 위약을 만들 수 있으며, 맹검도 쉽게 실시할 수 있지만 한약은 제형 및 사용용량 등 부분에서의 문제로 인하여 규격요구에 부합되는 위약을 만드는 데 어려움이 있다<sup>10)</sup>.

#### 윤리적인 문제

위약은 의학적인 윤리에서 허용하는 범위 내에서만 사용이 가능하다. 헬싱키 선언에 의하여 이미 유효한 치료법이 알려진 경우를 대상으로 한 임상

시험에서 위약 사용을 하는 것은 윤리에 위배된다. 따라서 시험설계를 할 때 반드시 그 사용하는 전제가 윤리적 요구에 부합되는지 여부를 파악하여야 하며, 피험자의 건강을 해치거나 병세를 악화시키지 않아야 한다. 위급하고, 중증 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 단순히 위약만을 사용하는 것은 적합하지 않다<sup>10)</sup>. 치료의 지연으로 인하여 부작용이 발생하지 않는 안정되고 만성인 질환의 정도의 증상에 한해서 위약 대조군 시험을 수행하는 것이 적절하다. 위약 대조군 사용이 가능한 범위는 (1) 경도의 정신우울증 (2) 진단이 명확하고 약물치료가 필요하지 않은 환자의 경우 (3) 약물치료 중간 휴식기의 만성동통 환자의 경우 (4) 아직 유효한 치료약물이 없는 경우 등으로 제한된다<sup>11)</sup>.

#### ㉕ 해결방안

위약은 일종의 모의 약물로, 제형, 크기, 색상, 무게 등의 외관이 모두 실험약물과 최대한 일치해야 하고 실험약물의 유효성분이 들어 있어서는 안 된다. 따라서 다른 한약재로 탕전을 하거나, vitamin B12를 사용하는 경우는 위약 대조군이 될 수 없다<sup>5)</sup>. 卞 등<sup>3)</sup>이 보고한 연구에서 위약을 사용한 10개의 무작위배정 대조군 연구를 조사한 결과 그 중 3건(30%)은 비약용식물의 엽(leaf)을, 4건(40%)은 전분을, 1건(10%)은 vitamin B2를 첨가한 증류수를 사용하였다고 한다. 이 중 어느 연구도 위약을 선정한 근거나 사용한 위약에 유효성분이 없는지 여부를 정확히 설명하지 않았다고 한다. 상기 열거한 문제들로 인하여 한약(중약)제제 임상시험에서 단독으로 사용할 수 있는 적절한 위약을 찾는 것은 쉽지 않다. 이에 다음과 같은 방법들을 활용 할 수 있다.

#### 표준 치료제 합(습) 위약시험

Bi 등<sup>11)</sup>은 위약 대조군시험 중 윤리적인 문제를 해결하기 위하여 모든 피험자에게 표준 치료제(standard drug)를 함께 투여하는 방법 즉, 표준 치료제 합(습) 위약시험을 제안하였다. 예를 들어,

당뇨병성 망막병증의 임상시험에서 glibenclamide와 같은 표준 치료제를 함께 사용하는 것이다. 즉 실험군에는 glibenclamide와 실험약을 복용하고 대조군은 glibenclamide와 위약을 복용하여 실험약의 당뇨병성망막병증에서의 효과를 관찰하는 것이다.

한약제제 임상시험 중 표준 치료제 합(습) 위약 시험 설계를 사용한다면, 표준 치료제로 한약제제를 사용하는 것이 이상적이라 할 수 있다. 하지만 현재 질병의 표준 치료제로서 한약제제는 연구화, 정형화, 표준화 된 바가 없어 불가피하게 서양의학의 표준 치료제를 사용하여야 하는 제한점이 있다.

#### Add-on 연구

이미 표준 치료가 사망률, 재발률 등을 감소시킬 수 있음이 증명된 경우 표준 치료제를 중단하는 것은 윤리에 어긋난다. Bi 등<sup>11)</sup>은 이와 같은 경우 실험군과 대조군 모두 표준 치료(standard therapy)를 받으면서 동시에 실험군은 실험약을, 대조군은 위약을 복용하는 방법을 제안하였다. 예를 들어 악성종양 치료 중일 경우 두 군 모두 방사선 치료나 화학 요법을 받으며 실험군은 실험약을 대조군은 위약을 복용할 수 있는데 이를 Add-on연구라고 한다.

#### ② 양성 대조군

##### ㉗ 정의

임상시험에서 이미 알려져 있는 유효약물을 시험약의 대조약물로 할 경우 이를 양성약물대조시험이라고 한다. 양성대조약물은 반드시 공인되고 안전하며 효과적인 법정약물이어야 한다. 한약대조약물을 선택할 경우에는 반드시 실험약과 대조약이 기능과 주된 치료면에서의 비교가 가능한지가 고려되어야 한다<sup>10)</sup>. 또한 양성 대조군은 실험약과 효능주치, 제형포장, 용법용량 등의 방면에 완전하게 일치하거나 혹은 기본적으로 일치하는 약물이어야 한다<sup>12)</sup>. 따라서 연구자들은 양성 대조약을 선택할 때 (1) 양성 대조약의 효능을 증명하는 충분한 근거

가 있는가. (2) 연구하고자 하는 증상 또는 질병이 양성 대조군 사용에 합당한가. (3) 사용되는 용량과 처방구성이 적절한가. (4) 환자들의 치료에 대한 순응도가 높은가 여부를 고려하여야 한다<sup>13)</sup>.

##### ㉘ 문제점

##### 공인된 한약제제의 부족

양성 대조약은 반드시 안전성과 유효성이 공인된 약물이어야 한다. 그러나 실제로 상용하는 한약 처방 중에서 2008년 4월 18일 개정된 약사법의 의약품 제조 및 품질관리기준에 부합하며 유효성 및 안정성이 입증된 제제약은 극히 일부에 지나지 않는다. 현재 GMP시설을 갖춘 한약제제 제조회사는 두 곳이다. 그 중 한국 신약에서는 복합제 56종, 단미제 67종을 제조하고 있으며 제일약품에서는 현재 TSUMURA 제약의 제제 128종 중 16종을 국내에서 판매하고 있고 내년부터 11종을 더 도입할 예정이라고 한다. 제약회사는 이익 창출을 목적으로 운영되기 때문에 서양의학에 비하여 수요가 적은 한약제제 시장에 관심을 두고 투자를 확대하는 제약회사는 적은 실정이다. 현재 한약제제 임상시험 도중 연구자들은 개정된 약사법의 규정에 부합하는 시설 및 조건 하에서 양성대조약 혹은 위약을 제조하기 어려우며, 제약회사에서 판매되는 제제약 역시 선택의 폭이 넓지 않아 연구 설계 단계에서부터 많은 어려움을 겪고 있다.

##### 적절한 양성 대조군 선정의 어려움

연구자들이 양성 대조군 임상시험을 설계할 때 실험약과 효능주치, 포장제형 등 각 방면에서 완전하거나 혹은 기본적으로 일치하는 양성 대조약을 찾는 데에는 많은 어려움이 있다. 결국 차선택으로 비교적 유사한 약물을 선정하게 된다. 예를 들어 氣血兩虛證을 치료하는 약물에 대한 임상시험을 시행할 때, 적합한 양성 대조약을 찾는데 실패하여, 氣虛證을 치료하는데 편중되거나 血虛證을 치료하는데 편중된 약성을 가진 약물을 선택하게 되는 것이다. 그런데 이로 인해 한의학(중의학)의 “辨

證論治”의 기본원칙에 어긋나게 되며, 證자체가 다르게 되는 결과를 낳게 된다. 이에 이런 시험 설계로는 약물의 효능을 적절히 평가할 수가 없다. 일부 연구는 서양약물을 양성 대조군으로 설정하기도 한다. 한의학과 서양의학은 근본적인 이론체계가 다르기 때문에 서양의학의 특정 질병을 한의학의 특정 ‘證’으로 설정하는 것은 건강부회와도 같다. 따라서 “특정 질병의 특정 변증유형군”에 대한 한약(중약)제제와 서양의학 치료제의 대조군 시험의 의의의 평가는 심사숙고할 필요가 있다<sup>14)</sup>.

#### ㊦ 해결방안

##### 쌍방 모의기술(double dummy)

한약(중약)제제의 특성상 실험약과 효능주치, 포장제형 등 각 방면에서 완전하거나 혹은 기본적으로 일치하면서 유효성이 입증된 양성 대조군을 찾는 것이 어려운 상황에서 卞 등<sup>5)</sup>은 쌍방 모의기술(double dummy)의 활용할 것을 제안하였다. 쌍방 모의기술이란, 약의 효과를 알기위한 이중맹검 시험을 보완하는 방법으로 약의 제형, 투여법, 투여횟수, 투여 일정이 다를 경우에 사용한다.

예를 들어, 피험자를 실험군과 대조군으로 나누고 실험군은 실험탕약과 플라시보 캡슐을 복용하고, 대조군은 무작용의 탕약과 동시에 플라시보 캡슐을 복용하는 것이다. 이 경우 두 군의 참여자들은 모두 두 가지 치료제 중 어느 것이 실험약이고 플라시보인지 알 수 없게 되기 때문에 맹검이 가능하다.

##### 음성대조군의 활용

질병의 상태나 윤리적 기준이 허용하는 한도 내에서 양성 대조군을 선택하는 한편 통계학적으로 의미가 있는 범위내의 작은 샘플 수의 음성대조군을 더하여 시험을 한다. 음성대조군이란 양성 대조군과 달리 기대하는 결과를 확실히 얻을 수 없는 그룹을 말한다. 따라서 음성대조군을 선택할 때는 다년간 경험에 의해 효과가 명확히 입증되었던 경우나 전통 중약 복방이나 경험방에서 채용해서는

안 되며 역사적으로 사용된 적이 없이 현대 기술로 제작된 한약(중약) 약물을 선정하여 사용하여야 한다<sup>14)</sup>.

##### 복합대조군(Composite Control)

Xiang N 등<sup>15)</sup>은 양성 대조약으로 이상적인 단일 제제를 찾는 것이 매우 어렵기 때문에 효능과 안전성이 입증된 두 가지 약물을 배합하여 대조군으로 삼는 방법을 제안하였다. 실제로 한의학 변증 유형은 단순하지 않기 때문에 치료 상 자주 공법과 사법이 함께 사용된다. 예를 들면, 氣滯血瘀痰凝을 치료하기 위해서는 行氣活血하는 한약과 化痰消瘀하는 한약을 합방하기도 한다. Xiang N 등은 두 종류 이상의 제제약을 함께 사용하는 복합대조군(Composite Control)은 이 문제에 새로운 해결점을 가져다 줄 수 있다고 하였다. 물론 이중 맹검을 유지하기 위하여 복합대조군은 실험약과의 제형, 포장, 용량 등을 최대한 일치시켜야 하며, 피험자의 복약상의 불편함을 증가시키거나 윤리적인 문제를 발생시켜서는 안 된다. 또한 시험 결과를 평가할 때 에는 반드시 복합체로서 평가하여야 하며 복합대조군을 구성하는 단일 제제를 각각 단독으로 평가하는 오류를 범해서는 안 된다.

### Ⅲ. 고 찰

1991년부터 시작된 근거중심의학은 한의학계에도 큰 영향을 미쳤다. 한의학은 오랜 동안 경험 축적과 문헌적 이론에 바탕을 둔 치료체계로서 효과를 증명하기 위한 근거축적의 노력은 상대적으로 부족하였다. 치료의학으로서 한의학이 자리 잡기 위해서는 한의학의 치료효과를 객관적으로 증명하기 위한 다양한 종류의 임상연구들이 필요하다. 현재 많은 연구자들이 한약제제를 사용하여 ‘Gold standard’ 로 여겨지는 무작위배정 대조군 임상시험을 진행하고 있지만 한의학의 체계와 맞

지 않는 서양 의학적 연구방법론, 위약 혹은 양성 대조약 제작의 기술상의 어려움, 윤리적인 문제 등으로 인하여 많은 어려움을 겪고 있다. 앞으로 한의학이 근거중심한의학으로 나아가기 위해서는 한약 제제 임상 연구 방법론의 질적 개선이 필요하나 국내에서는 한약제제 연구 방법론에 관한 문헌이 전무하였다. 중국은 1987년 《중약신약임상연구지도 원칙(시행)》을 고시하였는데 이는 중약신약 임상 시험의 과학화, 표준화, 규범화 수준을 제고하는 동시에 중약신약심사평가의 과학성을 향상시키는데 매우 큰 역할을 하였다. 이와 함께 약품의 감독 관리를 강화하기 위하여 2001년 2월 《중화인민공화국약품관리법》 수정판을 통과하여 실시하고 있다. 국가약품감독관리국에서도 1999년 5월에 재수정을 거친 《신약심사허가방법》을 발표하면서 중약신약임상시험에 대하여 새롭게 규정하였다. 이러한 법규나 제도 등은 중약의 신약임상시험에 대한 새로운 요구를 제기하여 임상시험의 수준을 끊임 없이 향상시키도록 하고 있다<sup>10)</sup>.

이에 저자들은 중국 인터넷 논문 검색사이트인 中國知識基礎設施工程(<http://www.cnki.net>)에 2005년부터 2008년까지 발표된 중의학 임상연구 대조군 설계에 관한 논문들 중에서 임상연구 설계에 관한 방법론적인 고찰을 한 8편의 논문들을 분석하였다.

현재 위약대조군 임상 연구를 수행 할 때에 한약은 제형 및 사용용량 등의 문제로 인하여 규격 요구에 부합되는 위약을 만드는데 어려움이 있으며 동시에 윤리적인 문제도 존재한다. 양성대조군 임상 연구에서도 공인된 한약제제의 부족과 적절한 양성 대조군 선정의 어려움 등의 문제점이 존재한다.

이에, Bi 등<sup>11)</sup> 은 위약 대조군 연구 시 발생 하는 윤리적인 문제를 해결하기 위하여 모든 피험자에게 표준 치료제(standard drug)를 함께 투여하는 방법 즉, 표준 치료제 합(합) 위약시험을 제안하였

다. 동시에 유효한 표준 치료가 존재하는 경우 실험군과 대조군 모두 표준 치료를 받으면서 동시에 실험군은 실험약을, 대조군은 위약을 복용하는 Add-on연구 방식을 제안 하였다. 표준 치료제를 병행하는 방법은 윤리적인 문제를 해결할 수 있다는 장점 때문에 한약제제 임상연구에서 비교적 빈도 있게 활용되고 있다. 하지만 대부분의 연구에서 서양의학 치료제를 표준 치료제로 사용하고 있다. 이상적인 한약제제 임상시험을 수행하고자 한다면 표준 치료제로 한약제제를 사용해야 하지만 표준 진료지침이 마련되어 있지 않은 현 상황에서 질병의 표준 치료제로서 한약제제의 활용에는 한계가 많아 불가피하게 서양의학의 표준 치료제를 사용하고 있다. 최근 들어 한의학연구원과 표준과학연구원을 중심으로 한의학적 진단과 치료에 대해 과학적으로 검증하려는 움직임이 활발하게 진행되고 있고 WHO에서는 3,543개의 용어에 대한 표준을 정했으며 침구 경혈부위 361개 중 92개의 위치가 각 나라마다 달라 최근 이를 표준화하였다. 향후 근거중심한의학의 구축을 위하여 이루어진 한약제제의 치료효과에 대한 연구 결과들이 집적 된다면 표준 치료제 합(합) 위약시험방식 혹은 Add-on연구 방식을 활용할 때에 좀 더 합리적인 연구방식을 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

양성대조군 연구 역시 한약(중약) 제제 특성상 이상적인 양성대조군을 찾는 것이 힘들기 때문에 방법론적인 대안이 필요하다. 이에 卞 등<sup>9)</sup>은 약의 효과를 알기위한 이중맹검 시험을 보완하는 방법인 쌍방 모의기술(double dummy) 제안하였다. Xiang N 등<sup>14)</sup>은 통계학적으로 의미가 있는 범위 내의 작은 샘플 수의 음성대조군을 더하여 시험하여 방법론상의 결함을 보완할 것을 제안하였으며, Xiang N 등<sup>15)</sup>은 실험약과 효능 주치가 완벽하게 일치하는 양성대조군을 찾을 수 없는 경우 효능과 안전성이 입증된 두 가지 약물을 배합하여 대조군으로 삼는 복합대조군을 제안하였다. 그러나 이들

은 모두 근본적인 해결안은 아니며 현 상황 하에서 방법론적 질을 다소 향상 시킬 수 있는 개선안이 될 뿐이다.

이 중 쌍방 모의 기술(double dummy)은 현재 색깔, 향, 맛의 차이로 인하여 이중맹검이 어려운 한약제제 임상시험에서 가장 활용도가 높을 것으로 생각된다. 예를 들어, 색깔이 다른 두 한약제제의 비교 임상시험을 시행할 때 한약제제이외에 전분으로 제조된 캡슐제제를 실험군과 대조군에 투약함으로써 맹검을 보완할 수 있을 것이다.

향후 한약제제 임상시험의 실정에 좀 더 부합하는 약사법의 개선, 연구자들이 합리적이고 과학적으로 연구할 수 있는 환경의 개선, 연구의 질적 향상을 위한 연구자들의 지속적인 모색이 동반되어야 만이 전체 한의학계가 근거중심 한의학으로 한 발자국 더 다가갈 수 있을 것으로 생각된다.

#### IV. 참고문헌

1. 식품의약품안전청. 의약품임상시험관리기준 제1장 제2조 제1항. 2000, 서울
2. 한성수, 구창모, 홍권의, 박양춘, 최선미. 근거중심의학에 바탕을 둔 임상시험에서 침치료 문제점과 개선 방안에 대하여. 대한침구학회지 2006;23(6):1-8
3. 트리샤 그린할프 저. 신승수 역. 의학논문 제대로 읽기. 서울:몸과 마음. 2003:96
4. A K Akeberg. Understanding randomized controlled trials. Archives of Disease in Childhood. 2005;90:840-4.
5. 卞兆祥, David MOHER, Simon DA GENAIS, 李幼平, 劉 良, 吳泰相, 繆江霞. Improving the quality of randomized controlled trials in chinese herbal medicine. Journal of Chinese Integrative Medicine. 2006;4(2):130-6.
6. 關德祺, 梁秉中, 鄭景輝, 丁安偉. 中藥臨床試驗研究使用的安慰劑的系統評價. Journal Of Nanjing TCM University. 2006;22(3):183-5.
7. 王雪峰, 董丹, 劉芳, 李傑, 魯瑛. 中藥臨床試驗研究安慰劑制作初探. 遼寧中醫雜誌. 2003;30(12):966-7.
8. 溫澤淮, 王奇, 梁偉雄. 生脈膠囊治療慢性心衰雙盲隨機對照試驗中盲法的實施. 廣州中醫藥大學學報. 2004;21(4):315-8.
9. 奚悅文, 範維瑰. 臨床試驗設計中對照組的選擇. 中國新藥雜誌. 2000;9(8):532-7.
10. 신현규. 천연물신약, 한약제제 임상시험가이드 라인 마련. 식품의약품안전청 2005.
11. Bi JF, Duan JG, Liu ZM. Problem and countermeasure of control group design in clinical research of Chinese materia medica. Chin J New Drugs Clin Rem. 2008;27(2):153-5.
12. 張瑞明, 李延謙. 中藥新藥期臨床研究有關問題的探討. 中藥新藥與臨床藥理. 2004;15:66-7.
13. K. F. Schulz, I. Chalmers, R. J. Hayes and D. G. Altman. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA, 1995;273(5):408-12.
14. Xiang N, Denga L, Deng LQ, Zhai HQ, Li XD. Problems and countermeasures of choice of control drug in clinical trials of the traditional Chinese new drug. Chin J Clin Pharmacol Ther. 2005;10(5):598-600.
15. Xiang N, Denga L, Li XD, Zhou YN. A new idea of the positive control medicine in the clinical trial of traditional Chinese medicine. Chin J Clin Pharmacol Ther. 2007;12(12):1395-7.