

ORIGINAL ARTICLE

# 변비 개선에 미치는 굿모닝에스과립®의 유효성 및 안전성: 단일기관, 무작위배정, 양측눈가림, 활성대조, 탐색적 임상시험

주문진, 김나영, 신철민, 박영수, 윤혁, 최용훈, 이동호

분당서울대학교병원 소화기내과

## A Randomized, Double-blind, Active-controlled Exploratory Clinical Trial for the Evaluation of the Efficacy and Safety of Goodmorning S Granule® on Constipation

Munjin Ju, Nayoung Kim, Cheol Min Shin, Young Soo Park, Hyuk Yoon, Yonghun Choi and Dong Ho Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

**Background/Aims:** Constipation is a common gastrointestinal disease that reduces the quality of life and incurs considerable medical expenses. Bisacodyl and sodium docusate are generally used to treat constipation. This study assessed the effectiveness and safety of Goodmorning S Granule® (Hanpoong Pharm. Co., Ltd., Wanju, Korea) in functional constipation by a comparison with bisacodyl.

**Methods:** A 2-week randomized, double-blind, active-controlled exploratory clinical trial was conducted to compare the treatment (Goodmorning S Granule®) with the control (bisacodyl). The efficacy was measured by the changes in transition, Bristol stool type, stomachache, clinical manifestation, defecation time after drug consumption, 36-item short-form survey (SF-36), and the results of improvement evaluation. The safety was evaluated by the incidence of adverse drug events and vital signs. Additional analyses were conducted by dividing the severity according to the proportion of Bristol Stool Scale types 1 and 2.

**Results:** Subjects were randomized to the treatment (n=24) or control (n=26) groups. No significant differences were observed in demographics. After 2 weeks from the baseline, the changes in the complete spontaneous bowel movement (CSBM) were higher in the treatment ( $4.00 \pm 2.62$ ) group than in the control group ( $1.40 \pm 2.34$ ) ( $p < 0.05$ ). The treatment group exhibited significant improvement in the score on the SF-36 questionnaire. The clinical side effects, such as stomachache and borborygmus, were reduced in the moderate constipation patients in the treatment group, according to additional analyses.

**Conclusions:** Goodmorning S Granule®, a herbal medicine, was more effective in improving quality of life and CSBM per week and safer in the moderate constipation groups because of the reduced clinical side effects. (Korean J Gastroenterol 2022;80:17-27)

**Key Words:** Constipation; Laxatives; Herbal medicine; Treatment outcome; Safety

Received February 8, 2022. Revised April 6, 2022. Accepted April 21, 2022.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이동호, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhljohn@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6376-410X>

Financial support: This research was financially supported by the Ministry of Small and Medium-sized Enterprises (SMEs) and Startups (MSS), Korea, under the "Regional Enterprise linked with National-Innovation-Cluster Development Program (R&D, P0009978)" supervised by the Korea Institute for Advancement of Technology (KIAT). This study was supported by Hanpoong Pharm. Co., Ltd.

Conflict of interest: None.

## 서론

변비는 가장 흔한 위장관 질환 중 하나이다. 만성 변비는 환자의 삶의 질을 악화시키고 상당한 의료비 부담을 초래한다. 변비에 대한 단일한 정의는 없으며 의사가 이해하는 변비와 환자가 호소하는 변비의 의미가 다른 경우가 많다. 환자는 단순히 배변의 횟수가 줄어드는 것 외에도 다양한 배변 관련 불편감을 호소한다. 즉, 변비는 배변 빈도의 감소, 배변할 때 과도한 힘을 주거나 항문이 막히는 느낌, 배변을 위해 항문을 손가락으로 눌러야 하는 조작이 필요한 경우 등의 다양한 증상이 포함되는 장 장애로 정의될 수 있겠다.<sup>1</sup> 변비는 그 자체가 질환이나 여러 가지 다른 질환 및 약제 등에 의해 이차적으로 발생할 수 있다. 로마 기준 IV에서는 변비와 관련된 기능성 질환을 기능성 변비(functional constipation), 아편유사체에 의한 변비(opioid induced constipation), 기능성 배변장애(functional defecation disorder), 변비형 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome [IBS] with predominant constipation)으로 분류한다.<sup>2</sup> 변비 및 이와 관련된 증상은 종종 간헐적이고 경미하지만 어떠한 경우에는 만성적이며 치료하기 어렵고 환자를 쇠약하게 만들 수 있다.<sup>3</sup>

생약(herbal medicine)은 식물을 그 자체로 또는 일차 가공하여 의약품으로 사용하는 것이다. World Health Organization의 보고에 따르면 전 세계의 70-95%의 인구가 건강 관리를 위해 생약을 사용하는 것으로 알려져 있다.<sup>4,7</sup> 생약은 다양한 생리활성 물질을 가지고 있으며 이들을 다수의 질병 타겟에 작용하여 시너지 효과를 나타낸다. 최적의 효과를 나타내는 생약 조합은 처방으로 전해지고 있다. 기원전 1550년경에 작성된 이집트의 의서인 에버스 파피루스(papyrus ebers)에서부터 식물 혼합물의 처방들이 기록되어 있다. 동북아시아(한국, 중국, 일본)에서는 13만 개가 넘는 처방이 전해져 오고 있다. 이처럼 오랜 시간 축적된 시행착오와 전통지식은 생약의 안전성과 유효성을 보증해준다.<sup>6,8-13</sup>

굿모닝에스과립® (Hanpoong Pharm. Co., Ltd., Wanju, Korea)은 변비에 효과적이라고 알려진 계지가작약대황탕 처방을 바탕으로 개발된 생약제제로 감초(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), 대황(*Rhei Radix et Rhizoma*), 생강(Zingiberis Rhizoma), 센나열매(Sennae Fructus), 육계(Cinnamomi Cortex), 작약(Paeoniae Radix), 지실(Ponciri Fructus Immaturus), 차전자피(psyllium husk)를 주성분으로 한다.<sup>14</sup> 대황과 센나열매의 기능 성분인 sennoside A와 B는 장 운동을 자극하고 장의 수분 및 전해질 분비를 촉진하여 변비 증상을 개선하는 효과가 있다.<sup>14-16</sup> 차전자피는 수용성 섬유질로 장내에서 발효되면서 세균을 증식시켜 대변의 양을 늘리고 부드럽게 하여 변비를 개선한다.<sup>17,18</sup> 작약의 작약총배당체는 서행형 변비 동

물모델에서 신경전달물질인 nitric oxide, vasoactive intestinal peptide를 억제시키고 위장관운동에 관여하는 카탈간질세포(interstitial cell of Cajal)의 기능을 증진시켜 변비 증상을 개선시키는 것으로 보고되었다.<sup>19</sup> 지실의 추출물은 동물모델과 임상시험에서 위장관운동을 촉진하는 것으로 보고되었다.<sup>20-22</sup>

자극성 완화제인 비사코딜제제는 기능성 변비에 효과가 좋으나 복통, 설사 등의 부작용이 있다.<sup>23,24</sup> 최근 대한민국 식품의약품안전처에서는 비사코딜제제의 허가 사항을 변경하였다. 영국 의약품건강관리제품규제청(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)에서 발표한 ‘일반의약품 자극성 완화제’에 대한 안전성 정보 검토 결과에 따른 것이다.<sup>25</sup> 비사코딜제제의 장기간 사용 시 약물 내성이 증가하고 변비가 악화될 수 있기 때문에 1주일 이상의 사용이 금지되었다. 비록 이번 변경 사항은 단일제의 좌제 및 액제에 국한되어 정제의 경우 적용되지 않았으나 비사코딜제제의 연속적인 투약에 대해서 계속 논란이 있을 것으로 보인다.

생약제제가 합성의약품과 비교해 유해 효과가 적다는 점에 착안하여 생약제제인 굿모닝에스과립®이 안전성을 가진 대체 약이 될 수 있음을 확인해보고자 하였다. 이에 본 임상시험에서는 경증 또는 중등도의 변비 증상을 가진 성인을 대상으로 굿모닝에스과립®을 복용시켰을 때 활성 대조인 비사코딜제제와 비교하여 유효성 및 안전성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 임상시험의 설계 및 대상

임상시험 대상자는 만 19세 이상, 만 75세 이하의 남녀로서 로마 기준 IV에<sup>23,26,27</sup> 따른 기능성 변비 증상을 가지고 있으며 변비약을 복용하고 복통의 경험이 있는 사람들로 선정하였다. 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았으며(IRB No. B-1911-574-003), 시험이 시작되기 전에 모든 환자에게 서면으로 동의를 받았다.

1차 방문(visit 1) 기준 6개월 이내에 중증의 악성종양, 신경제 질환, 신장 질환, 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈 등), 심장 질환(협심증, 심근경색, 심부전, 치료를 필요로 하는 부정맥) 등의 병력이 있거나 급성 복부 질환(충수염, 장출혈, 궤양성 결장염 등), 장폐색, 장협착 또는 심각한 위장관 증상이 있는 사람은 배제되었다. 충수돌기절제술, 탈장수술, 담낭절제술, 제왕절개를 제외한 복부 수술의 병력이 있는 사람도 배제되었으며 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제, 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 160 mmHg

이상 또는 이완기 혈압 100 mmHg 이상), 조절되지 않는 갑상선 질환, 기저 질환에 의한 변비(파킨슨병, 다발성 경화증, 당뇨병 등)인 사람, 임신 중이거나 수유 중인 또는 3개월 이내에 임신을 계획하고 있는 사람, 본 임상시험 의약품의 성분에 알레르기가 있는 사람도 제외 기준에 해당하였다. 그 외 1차 방문(visit 1) 기준 1개월 이내에 다른 중재적 임상시험(인체 적용시험 포함)에 참여하였거나, 본 임상시험 시작 이후 다른 중재적 임상시험(인체 적용시험 포함)에 참여할 계획이 있는 사람,식이섭취, 부피형성 완하제, 대변연화제 등의 변비 치료 약물을 섭취하였을 때 효과가 없었던 사람도 제외 기준에 해당하였으며, 시험자가 본 임상시험에 부적절하다고 판단하는 자도 제외하였다.

## 2. 방법

본 임상시험은 굿모닝에스과립®의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 탐색적 임상시험(exploratory trials)으로 시험군과 활성대조군의 배정 비율을 시험군:활성대조군=1:1로 하여 각 군 당 25명씩 총 50명으로 정하였다. 피험자는 SAS® (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하여 무작위 배정되었다. 시험 의뢰기관(한풍제약)에서 무작위 배정표에 따라 임상시험용 의약품 라벨을 부착하여 공급하였다. 이중눈가림은 시험 대상자들이 시험을 완료하기 전까지 유지되었다. 굿모닝에스과립® 투여군은 2주간 1일 1회 1포의 굿모닝에스과립®과 2정의 대조약을 복용하고, 활성대조군은 2주간 1일 1회 2정의 비사코딜제와 1포의 대조약을 복용한다.

약물 투여 최대 2주전 1차 방문(visit 1)에서 서면동의서, 인구학적 조사, 이학적 검사, 활력징후(혈압, 맥박), 신체계측(신장, 체중), 임신반응검사, 생활습관 조사, 변비 증상 조사(로마 기준 IV)를 실시하였고 생활습관 지도와 배변일지를 배부하였다. 2차 방문(visit 2)에서 임상시험용 의약품을 처방하였고 배변일지를 회수한 뒤 새로운 배변일지를 배부하며 생활습관 지도가 이루어졌다. 3차 방문(visit 3)은 2차 방문일 이후 14일 이내에 이루어졌고 임상시험용 의약품 및 복용일지를 회수하여 복용 순응도를 확인하였다. 이학적 검사, 활력징후, 신체계측, 생활습관 조사를 실시하고 배변일지를 회수하였다. 매 방문 때마다 병력 및 약물 투여력을 조사하였다.

유효성을 평가하기 위해 약물 투여 전(visit 2)과 약물 투여 후(visit 3) 시점에서 배변일지, 임상적 증상, 삶의 질, 개선폭 평가, 개선율, 탈락률의 개선 정도를 비교하여 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 있는지 분석하였다. 배변일지는 배변 횟수 및 형태, 복통 횟수, 강도 및 지속시간, 첫 투약 후 첫 배변까지의 시간을 기록하게 하였다. 임상적 증상은 설문을 실시하여 복부팽만, 복통, 복부 경련, 복명, 잔변감, 통변감, 방귀 횟수를 조사하였다. 삶의 질의 측정에는 36-item short-form

**Table 1.** Bristol Stool Scale (Bristol Stool Chart)

Classification	Description
Type 1	Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2	Sausage-shaped but lumpy
Type 3	Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4	Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5	Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6	Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7	Watery, no solid pieces. Entirely liquid

survey (SF-36) 설문을 이용하여 측정하였다. 또한 초기 배변 형태가 Bristol Stool Scale의 type 1과 2에 해당하는 비율이 80% 이상인 사람을 중증도 변비 환자로 구분하여 추가 분석을 실시하였다(Table 1).

약제들의 안전성 평가를 위해 임상시험용 의약품 투여 후 발생하는 모든 이상반응을 기록하였고 활력징후(혈압, 맥박), 신체계측(체중)에서의 임상적인 유의성이 있는 경우에는 Case Report Form의 인체적용시험 대상자 개인별 이상 반응 기록표에 기재하였다. 이상 반응 기록표에 기재된 이상 반응의 종류와 발생률, 임상시험용 의약품과의 관련성, 활력징후, 체중 결과에서의 이상 소견을 통계 분석으로 평가하였다.

## 3. 통계 분석

통계 분석에 SAS® (Version 9.4, SAS Institute)를 이용하였다. 유효성에 대한 자료는 per protocol set (PP set) 분석을 주 분석으로 하였고, full analysis set (FA set) 분석을 추가적으로 실시하였다. 인구학적 자료는 PP set 분석을 주 분석으로 하였고, 안전성에 대한 자료는 safety set 분석을 주 분석으로 실시하였다. 연속형 변수는 two sample *t*-test와 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 분석하였다. 범주형 자료는 Chi-square test와 Fisher's exact test로 분석하였다. *p*-value가 <0.05이면 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

# 결 과

## 1. 시험 대상자의 특성

총 51명의 임상시험 대상자에 대해서 스크리닝 평가를 실시한 결과, 1명이 탈락하였다. 총 50명의 임상시험 대상자는 시험군에 24명, 대조군에 26명이 각각 무작위 배정되었다. 임상시험 진행 과정에서 중도 탈락한 대상자는 없어 총 50명이 임상시험을 완료하였다. Safety set과 FA set은 주요 선정기준과 제외기준을 위반하거나 중도 탈락한 대상자가 없어 총 50명이 포함되었다. PP set은 임상시험용 의약품을 미반납한

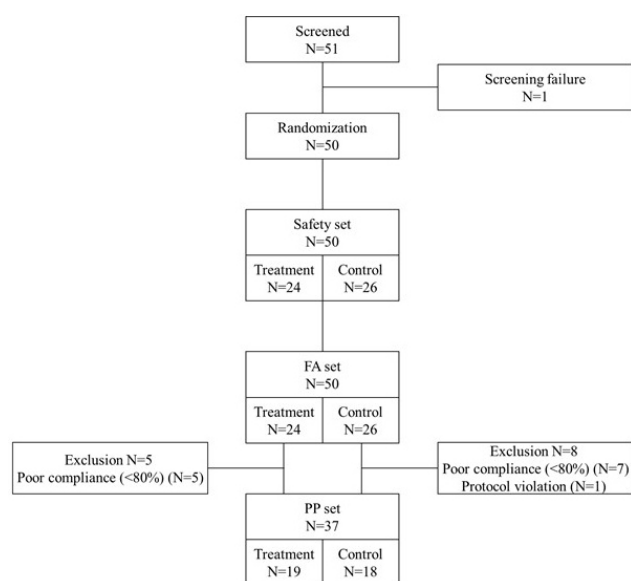


Fig. 1. Flow chart of the study.

시험 대상이자 1명(대조군 1명), 평균 순응도가 80% 미만인 12명(시험군 5명, 활성대조군 7명)을 제외한 총 37명(시험군 19명, 활성대조군 18명)이 포함되었다(Fig. 1). PP set에 포함된 각 군의 인구학적 정보 및 복용 전 특성에서 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 2).

## 2. 유효성 평가

본 임상시험은 2차 방문(visit 2)과 3차 방문(visit 3)에서 측정한 배변 횟수 및 형태, 복통 횟수, 강도 및 지속 시간, 임상적 증상 조사, 첫 투약 후 첫 배변까지의 시간, SF-36, 개선도 평가, 개선율 및 탈락률에서 시험군과 활성대조군의 개선 정도를 PP set과 FA set으로 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 유효성을 평가하였다. 투약 후 시험군과 활성대조군의 유효성 평가 변수 대부분이 유사한 결과를 보였지만, 1주간 자발적인 완전 배변 횟수와 SF-36 설문지의 기능 수준 점수, 사회적 기능 점수, 감정적 역할 점수에서 시험군이

Table 2. Characteristics of the Subjects (Per Protocol Set)

Characteristic	Treatment (n=19)	Control (n=18)	Total (n=37)	p-value
Gender				1.0000 <sup>a</sup>
Male	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
Female	16 (84.2)	16 (88.9)	32 (86.5)	
Age (years)	37.68±11.83	37.68±12.85	37.68±12.17	0.8525 <sup>b</sup>
Exercise				0.3522 <sup>a</sup>
Never	4 (21.1)	7 (38.9)	11 (29.7)	
1-2 times per week	8 (42.1)	4 (22.2)	12 (32.4)	
3-4 times per week	4 (21.1)	6 (33.3)	10 (27.0)	
5-6 times per week	3 (15.8)	1 (5.6)	4 (10.8)	
Everyday	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Alcohol intake				1.0000 <sup>a</sup>
Never	9 (47.4)	9 (50.0)	18 (48.7)	
Past	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<1 bottle per week	7 (36.8)	7 (38.9)	14 (37.8)	
1-3 bottles per week	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
>4 bottles per week	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Smoking status				1.0000 <sup>a</sup>
Non-smoker	18 (94.7)	18 (100.0)	36 (97.3)	
Ex-smoker	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	
Smoker	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Perceived stress scale				0.5664 <sup>a</sup>
Never	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (8.1)	
Sometimes	15 (79.0)	12 (66.7)	27 (73.0)	
Fairly often	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
Very often	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (5.4)	

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

<sup>a</sup>p-value for Fisher's exact test; <sup>b</sup>p-value for two sample t-test.

활성대조군에 비해 유의하게 개선된 것으로 나타났다(Tables 3-5, Fig. 2).

PP set의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수는 시험군에서는 복용 전  $2.11 \pm 1.70$ 회에서 복용 2주 후  $5.24 \pm 3.69$ 회( $p < 0.0001$ ) 증가한  $7.34 \pm 4.16$ 회였다. 활성대조군은 복용 전  $2.11 \pm 1.49$ 회에서 복용 2주 후  $1.64 \pm 3.22$ 회( $p = 0.0455$ ) 증가한  $3.75 \pm 3.59$ 회였다. 각 군을 비교한 결과 시험군에서의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수가 활성대조군보다 유의하게 증가한 것으로( $p = 0.0012$ ,  $0.0106$ ) 나타났다(Fig. 2). FA set에서 분석한 결과에서도 PP set과 유사한 결과를 보였다. 복용 2주 후의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수는 시험군에서  $5.21 \pm 3.56$ 회( $p < 0.0001$ )

증가하였고 활성대조군에서는  $1.83 \pm 2.85$ 회( $p = 0.0031$ ) 증가하여 복용군 간 유의미한 차이( $p = 0.0003$ ,  $0.0031$ )를 보였다. 배변 횟수 변화량과 배변 형태 변화량은 두 군 모두 증가하였지만 복용군 간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

기능 수준 점수의 변화량은 복용 2주 후 시험군에서는  $6.39 \pm 10.40$ 점이었고( $p = 0.0153$ ), 활성대조군은  $-1.69 \pm 9.83$ 점( $p = 0.4765$ )으로 복용군 간 통계적으로 유의한 차이( $p = 0.0206$ )가 나타났다. 사회적 기능 점수의 변화량은 복용 2주 후 시험군에서는  $7.89 \pm 15.71$ 점( $p = 0.0419$ )이었으며, 활성대조군은  $-6.94 \pm 11.52$ 점( $p = 0.0204$ )으로 복용군 간 통계적으로 유의한 차이( $p = 0.0039$ ,  $0.0391$ )가 나타났다. 감정적 역할 점수의 변화

**Table 3.** Changes in the Number, Level, and Duration of Stomachache

		Treatment (n=19)		Control (n=18)		p-value	p-value <sup>d</sup>
		Mean±SD	p-value <sup>a</sup>	Mean±SD	p-value <sup>a</sup>		
The numbers of stomachache	Baseline	3.68±2.14		3.44±1.58		0.7015 <sup>b</sup>	
	2 weeks	8.45±4.52	0.0004 <sup>e</sup>	7.67±3.90	0.0009 <sup>e</sup>	0.6701 <sup>c</sup>	0.5063
The level of stomachache	Baseline	3.44±1.92		3.30±1.74		0.8266 <sup>b</sup>	
	2 weeks	4.47±1.88	0.0143 <sup>e</sup>	4.10±1.56	0.1623	0.7188 <sup>b</sup>	0.4561
The duration of stomachache	Baseline	27.79±20.57		35.11±48.35		0.5633 <sup>c</sup>	
	2 weeks	69.26±59.75	0.0068 <sup>e</sup>	76.64±55.72	0.0139 <sup>e</sup>	0.6928 <sup>c</sup>	0.8387

SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Compared within groups; p-value for paired t-test; <sup>b</sup>Compared between groups; p-value for two sample t-test; <sup>c</sup>Compared between groups; p-value for Wilcoxon rank sum t-test; <sup>d</sup>Compared between groups; p-value for GLM adjusted baseline, gender, age, exercise, smoke, alcohol consumption and stress; <sup>e</sup>p<0.05

**Table 4.** Changes in the Clinical Manifestation

		Treatment (n=19)		Control (n=18)		p-value	p-value <sup>d</sup>
		Mean±SD	p-value <sup>a</sup>	Mean±SD	p-value <sup>a</sup>		
Abdominal distention	Baseline	2.74±0.93		2.94±0.73		0.4698 <sup>c</sup>	
	2 weeks	1.68±0.95	0.0005 <sup>e</sup>	2.17±0.86	0.0063 <sup>e</sup>	0.4396 <sup>c</sup>	0.5678
Stomachache	Baseline	2.05±1.03		2.39±0.61		0.4294 <sup>c</sup>	
	2 weeks	2.37±1.01	0.4108	2.78±0.73	0.1300	0.8727 <sup>b</sup>	0.1366
Stomach cramps	Baseline	1.37±0.96		1.61±0.78		0.3398 <sup>c</sup>	
	2 weeks	1.37±0.96	1.0000	1.61±1.04	1.0000	0.7330 <sup>c</sup>	0.9977
Borborygmus	Baseline	1.63±1.21		1.83±0.99		0.6148 <sup>c</sup>	
	2 weeks	1.42±1.22	0.4647	2.06±0.94	0.4093	0.3677 <sup>c</sup>	0.3035
Incomplete evacuation	Baseline	2.84±0.69		3.11±0.76		0.3004 <sup>c</sup>	
	2 weeks	1.42±0.96	<0.0001 <sup>e</sup>	1.56±1.10	0.0001 <sup>e</sup>	0.6320 <sup>c</sup>	0.3662
Complete evacuation	Baseline	2.00±0.88		1.78±0.88		0.4218 <sup>c</sup>	
	2 weeks	2.11±1.20	0.7339	1.94±0.94	0.6260	0.8929 <sup>b</sup>	0.9198
The number of flatulence	Baseline	8.32±5.34		6.89±4.99		0.3443 <sup>c</sup>	
	2 weeks	7.95±7.31	0.8094	7.72±6.73	0.3929	0.5093 <sup>b</sup>	0.8067

SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Compared within groups; p-value for paired t-test; <sup>b</sup>Compared between groups; p-value for two sample t-test; <sup>c</sup>Compared between groups; p-value for Wilcoxon rank sum t-test; <sup>d</sup>Compared between groups; p-value for GLM adjusted baseline, gender, age, exercise, smoke, alcohol consumption and stress; <sup>e</sup>p<0.05.

량은 복용 2주 후 시험군에서는  $10.96 \pm 17.14$ 점( $p=0.0121$ )이었  
고, 활성대조군은  $-2.78 \pm 14.85$ 점( $p=0.4384$ )으로 복용군 간

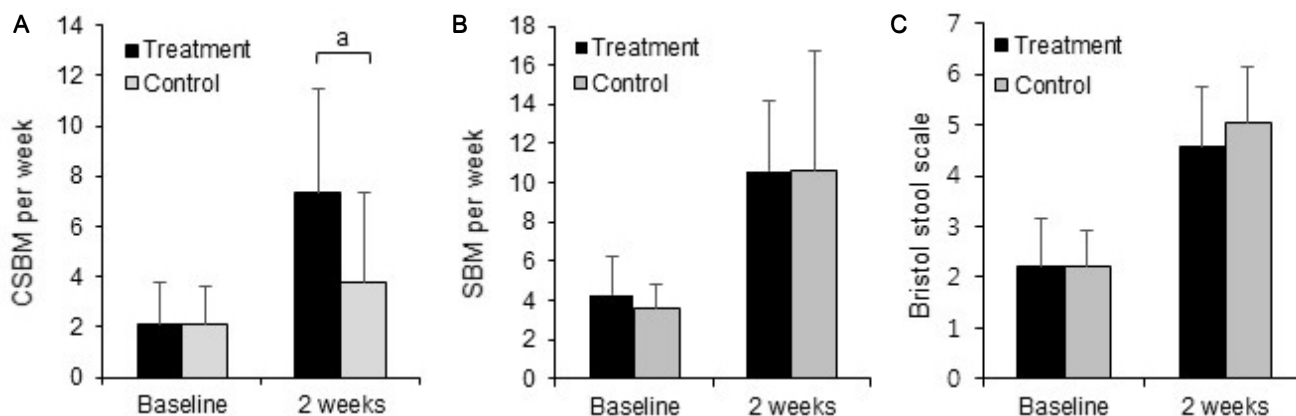
통계적으로 유의한 차이( $p=0.0089$ )가 나타났다(Table 5). FA  
set 분석 결과에서는 사회적 기능을 제외하고는 유사한 경향

**Table 5.** Results of the SF-36 Survey Conducted on the Subjects

		Treatment (n=19)		Control (n=18)		p-value	p-value <sup>d</sup>
		Mean±SD	p-value <sup>a</sup>	Mean±SD	p-value <sup>a</sup>		
Functioning level	Baseline	82.71±16.46		88.39±15.87		0.2281 <sup>c</sup>	
	2 weeks	89.10±9.08	0.0153 <sup>e</sup>	86.71±15.63	0.4765	0.0206 <sup>b,e</sup>	0.2955
Physical functioning	Baseline	83.16±17.18		86.67±15.34		0.5575 <sup>c</sup>	
	2 weeks	89.47±8.15	0.0551	88.61±11.61	0.4837	0.3202 <sup>c</sup>	0.7016
Social functioning	Baseline	80.26±22.32		88.89±19.60		0.2382 <sup>c</sup>	
	2 weeks	88.16±13.48	0.0419 <sup>e</sup>	87.94±22.37	0.0204 <sup>e</sup>	0.0039 <sup>c,e</sup>	0.0391
Role-physical	Baseline	86.84±19.08		89.93±18.46		0.6441 <sup>c</sup>	
	2 weeks	89.14±13.48	0.5829	87.15±19.82	0.5115	0.8716 <sup>c</sup>	0.9358
Role-emotional	Baseline	78.07±24.25		88.89±19.60		0.0667 <sup>c</sup>	
	2 weeks	89.04±13.25	0.0121 <sup>e</sup>	86.11±24.42	0.4384	0.0089 <sup>c,e</sup>	0.3523
Well-being level	Baseline	62.59±18.30		66.55±15.39		0.8074 <sup>c</sup>	
	2 weeks	65.79±16.38	0.2251	65.70±16.63	0.6874	0.3152 <sup>c</sup>	0.3232
Mental health	Baseline	68.95±20.52		72.22±16.91		0.8784 <sup>c</sup>	
	2 weeks	71.84±16.52	0.3914	71.94±18.48	0.8889	0.4147 <sup>b</sup>	0.8129
Vitality	Baseline	50.66±21.64		53.13±17.84		0.7083 <sup>b</sup>	
	2 weeks	56.25±20.09	0.1479	53.13±18.47	1.0000	0.2381 <sup>b</sup>	0.3836
Bodily pain	Baseline	68.95±19.69		76.67±19.70		0.2371 <sup>c</sup>	
	2 weeks	68.95±18.23	1.0000	73.33±22.23	0.4299	0.3677 <sup>c</sup>	0.3899
Overall health evaluation	Baseline	55.70±18.33		54.40±12.25		0.3665 <sup>c</sup>	
	2 weeks	57.46±16.29	0.5652	55.56±11.79	0.5836	0.7492 <sup>c</sup>	0.9019
General health	Baseline	57.37±20.91		55.83±13.53		0.3584 <sup>c</sup>	
	2 weeks	59.21±18.12	0.5854	56.94±13.73	0.6136	0.9878 <sup>c</sup>	0.8935
Health transition	Baseline	47.37±14.18		47.22±14.57		0.9853 <sup>c</sup>	
	2 weeks	48.68±13.11	0.7162	48.61±13.48	0.6676	1.0000 <sup>c</sup>	0.9667

SF-36, 36-item short-form survey; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Compared within groups; p-value for paired t-test; <sup>b</sup>Compared between groups; p-value for two sample t-test; <sup>c</sup>Compared between groups; p-value for Wilcoxon rank sum t-test; <sup>d</sup>Compared between groups; p-value for GLM adjusted baseline, gender, age, exercise, smoke, alcohol consumption, stress; <sup>e</sup> $p < 0.05$ .

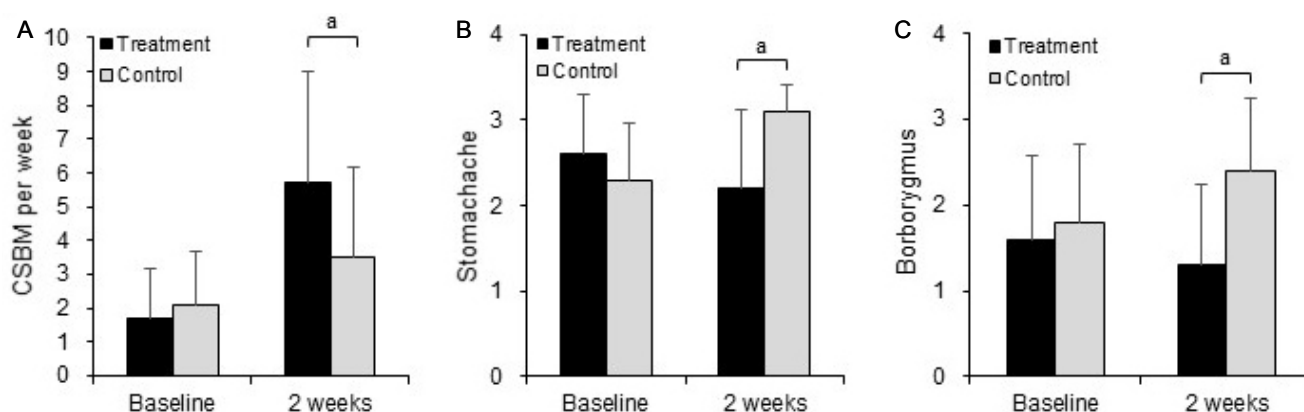


**Fig. 2.** Comparison of stool frequency and appearance between visits and groups. (A) Complete spontaneous bowel movement (CSBM) per week, (B) Spontaneous bowel movement (SBM) for a week, (C) Bristol stool scale. <sup>a</sup> $p < 0.05$ .

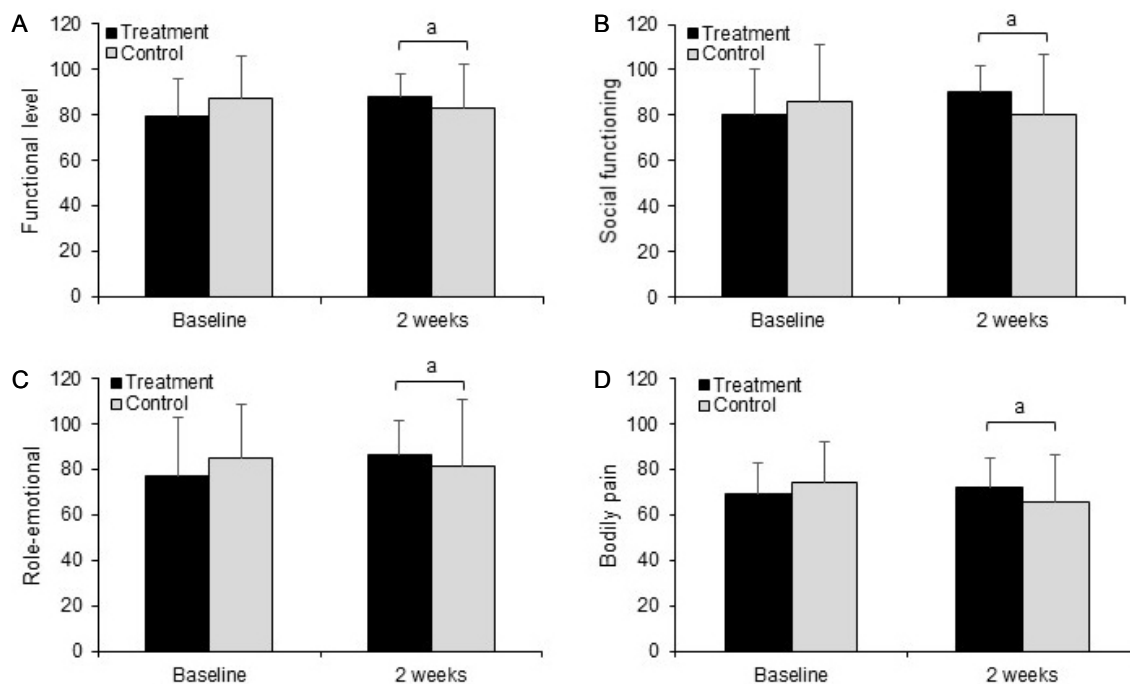
을 보였다. 기능 수준 점수의 변화량은 시험군에서  $4.46 \pm 10.35$  ( $p=0.0456$ )였고 활성대조군은  $-1.37 \pm 9.25$  ( $p=0.4559$ )로 통계적으로 유의한 차이( $p=0.0404$ )를 보였다. 감정적 역할 점수의 변화량은 시험군에서  $7.64 \pm 17.19$ 점( $p=0.0400$ )이었고, 활성대조군은  $-3.21 \pm 13.56$ 점( $p=0.2393$ )으로 복용군 간 통계적으로 유의한 차이( $p=0.0157$ )가 나타났다.

Bristol Stool Scale에 따라 초기 배변 형태가 type 1과 2에 해당하는 비율로 변비의 중증도를 구분하고 비율에 따른 유효성 평가 변수의 변화를 추가로 확인하였다. Type 1과 2가 80% 이상에 해당하는 중등도 대상자(시험군 10명, 활성대조군 10명)에게서도 1주간 자발적인 완전 배변 횟수와 기능 수

준 점수, 사회적 기능 점수, 감정적 역할 점수뿐만 아니라 임상적 증상 중 복통과 복명 그리고 SF-36 설문지의 통증 점수에 있어 시험군이 활성대조군보다 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 시험군의 중등도 환자의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수는 복용 전  $1.70 \pm 1.49$ 회였고 복용 2주 후  $4.00 \pm 2.62$ 회( $p=0.0009$ ) 증가한  $5.70 \pm 3.32$ 회로 관찰되었다. 활성대조군의 중등도 대상자는 복용 전  $2.10 \pm 1.60$ 회에서 복용 2주 후  $1.40 \pm 2.34$ 회( $p=0.0914$ ) 증가한  $3.50 \pm 2.68$ 회였다. 중등도 대상자를 대상으로 한 추가 분석에서도 시험군에서 유의하게( $p=0.0312$ ) 1주간 자발적인 완전 배변 횟수가 개선되는 것으로 확인되었다. 복용 2주 후 복통의 변화량은 시험군에서



**Fig. 3.** Results of additional analysis for the severe group, Bristol stool types 1 and 2 above 80% at the baseline. (A) Complete spontaneous bowel movement (CSBM) per week, (B) stomachache, (C) borborygmus. <sup>a</sup> $p < 0.05$ .



**Fig. 4.** SF-36 survey scores of additional analysis for the severe group, Bristol stool type 1 and 2 above 80% at the baseline. (A) Functioning level, (B) social functioning, (C) role-emotional, (D) bodily pain. SF-36, 36-item short-form survey. <sup>a</sup> $p < 0.05$ .

-0.40±1.35점이었고 활성대조군은 0.80±0.79점으로 시험군에서는 감소한 반면 활성대조군에서는 증가하였으며 두 복용군 간 통계적으로 유의한 차이( $p=0.0396$ )가 나타났다. 복명의 변화량은 시험군에서는 -0.30±0.67점이었고 활성대조군은 0.60±0.97점이며 복용군 간 통계적으로 유의한 차이( $p=0.0368$ )를 나타냈다(Fig. 3). SF-36 설문지의 통증 점수의 변화량은 시험군은 3.00±4.83이며 활성대조군은 -8.00±13.17로 복용 2주 후 각 군 간 유의한 차이( $p=0.0212$ , Wilcoxon rank sum test)가 나타났다(Fig. 4).

### 3. 안전성 평가

안전성 평가는 임상시험에 무작위 배정되어 임상시험용 의약품을 한 번이라도 복용한 임상시험 대상자를 분석 대상자(safety set)로 하였으며, 총 50명(시험군 24명, 활성대조군 26명)의 임상시험 대상자가 safety set에 포함되었다. 시험군에서 2명(8.33%), 활성대조군에서 1명(3.85%)의 이상 반응이 있었으나 복용군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다( $p=0.6020$ ). 이들 중 중대한 이상 반응은 발생하지 않았으며, 이상 반응으로 인한 중도 탈락자 또한 없었다. 임상시험 기간 동안에 발생한 이상 반응의 증상 정도 조사에서 시험군은 경도(mild) 2건이었으며, 활성대조군은 경도(mild) 1건이었다(Table 6). 신체기관별로 분류한 이상 반응에서 시험군의 주된 이상 반응은 감염(4.17%)과 의료가기 관련 장애(4.17%)

였고, 활성대조군의 이상 반응은 위장관 관련 장애(3.85%)였다. 임상시험 의약품과의 관련성에서 시험군은 '명확히 관련이 없음'이 2건이었고 대조군은 '관련 있을 가능성 있음'이 1건으로 복용군 간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다( $p=0.3333$ ). 임상시험 의약품과의 관련성을 배제할 수 없는 이상 반응은 시험군에서 0건, 활성대조군에서 1건이 발생하였으며 위장관 장애였다. 활성대조군의 위장관 장애 1건은 완전 치유되었음을 확인하였다. 안전성 평가를 위한 활력징후(혈압, 맥박) 측정과 신체 체중(체중)은 1차 방문(visit 1)과 3차 방문(visit 3)에서 실시하였고 모든 항목에서 복용군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 7).

## 고 찰

본 연구는 대항, 센나열매, 차전자피 등을 주성분으로 하는 굿모닝에스과립®을 로마 기준 IV<sup>23,26,27</sup>에 따른 기능성 변비 증상을 가진 성인을 대상으로 복용시켰을 때 활성대조(비사코딜제제)와 비교하여 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다. 생약제제인 굿모닝에스과립®은 합성의약품인 비사코딜제제와 유사한 수준의 변비 증상 개선 효과를 보였고, 특히 1주간 자발적인 완전 배변 횟수에서 굿모닝에스과립®이 비사코딜제제보다 유의적으로 우수함이 확인되었다. SF-36에서는 중증도의 변비 환자에서 복용과 복명이 유의하게 감소하여 굿모닝에스과립®이 안전성면에서도 우수한 것으로 확인되었다.

변비의 개선을 위해 식습관 개선과 생활 습관 변화가 우선적으로 시도된다. 그럼에도 불구하고 변비가 개선되지 않을 때 약물 치료가 고려된다. 변비의 약물 치료에는 부피형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제 등과 같이 다양한 작용 기전의 약물이 사용되고 상대적으로 안전한 부피형성 완하제가 1차 치료제로 선호된다. 부피형성 완하제를 사용하였지만

**Table 6.** Severity of Adverse Effects

Severity	Treatment (n=24)	Control (n=26)
Mild	2 (8.3)	1 (3.9)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Values are presented as number (%).

**Table 7.** Vital Signs of the Subjects

		Treatment (n=24)		Control (n=26)		p-value
		Mean±SD	p-value <sup>a</sup>	Mean±SD	p-value <sup>a</sup>	
SBP (mmHg)	Baseline	117.08±10.87		120.42±10.03		0.2641 <sup>b</sup>
	Last visit	119.75±11.54	0.2614	119.15±8.80	0.4087	0.3444 <sup>c</sup>
DBP (mmHg)	Baseline	70.33±11.65		72.46±7.49		0.4509 <sup>b</sup>
	Last visit	72.04±9.73	0.3289	71.81±7.50	0.5821	0.0847 <sup>c</sup>
Pulse (beats/min)	Baseline	75.71±7.12		76.69±9.25		0.3808 <sup>c</sup>
	Last visit	77.49±8.11	0.1823	75.85±6.92	0.6169	0.2444 <sup>b</sup>
Weight (kg)	Baseline	57.50±10.41		61.36±9.99		0.1870 <sup>b</sup>
	Last visit	57.49±10.41	0.3277	61.28±9.96	0.1667	0.5875 <sup>c</sup>

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Compared within groups; p-value for paired t-test; <sup>b</sup>Compared between groups; p-value for two sample t-test; <sup>c</sup>Compared between groups; p-value for Wilcoxon rank sum t-test.



차도가 없는 경우 삼투성 완하제가 고려될 수 있다. 자극성 완하제는 장 점막의 전해질 수송체를 조절하고 장 운동을 자극하여 배변을 용이하게 해준다. 국내의 자극성 완하제 대부분은 부피형성 완하제, 염류성 완하제 등과의 복합제제로 시판되고 있다.<sup>28-31</sup> 자극성 완하제인 센나와 부피형성 완하제인 차전자피의 조합은 각각의 완하제를 단독으로 사용하였을 때보다 더 나은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>32,33</sup> 비사코딜제제의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수의 증가 폭이 다른 완하제에 비해서 우수한 것으로 여겨진다.<sup>23</sup> 이번 연구에서 생약제제인 굿모닝에스과립®은 1주간 자발적인 완전 배변 횟수에 있어 합성의약품인 비사코딜제제에 비해 유의하게 개선된 효과를 나타냈다. 굿모닝에스과립®의 주성분인 센나, 차전자피, 작약 등의 다양한 작용 기전의 조합으로 변비 환자의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수에서 비사코딜제제보다 우월한 효과를 가지는 것으로 생각된다.

비사코딜제제의 가장 흔한 부작용은 복통과 설사로 알려져 있다.<sup>23,24</sup> 본 임상 연구 결과 중 Bristol Stool Scale의 type 1과 2가 80% 이상인 중등도 변비 환자군에서는 생약으로 구성된 굿모닝에스과립®을 복용하였을 때 복통과 복명이 합성의약품과 비교하여 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다. 비사코딜제제를 사용하며 부작용을 겪는 환자에 있어 굿모닝에스과립®이 효과적인 대체제가 될 수 있을 것으로 기대된다.

변비 환자의 삶의 질 측정에 Short Form-36 (SF-36), Utilities Index mark 3 (HUI3), EuroQol 5D (EQ-5D) 등과 변비에 특화된 설문지인 Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire (PAC-QOL)가 사용된다.<sup>34-36</sup> 이번 연구에서는 변비 환자의 삶의 질 평가에 SF-36 설문지를 이용하였다. SF-36은 크게 기능 수준(functioning), 안녕 수준(well-being), 전반적인 건강 평가(overall health evaluation)로 구성되어 있으며 신체적 기능(physical functioning), 사회적 기능(social functioning), 신체적 역할(role-physical), 감정적 역할(role-emotional), 정신 건강(mental health), 활력(vitality), 통증(bodily pain), 일반 건강(general health), 건강 상태 변화(health change)의 총 9개의 세부 영역에서 36개의 문항으로 구성되어 있다. 각 영역을 점수화 한 뒤 합산하여 100점까지의 점수로 변환하는데, 점수가 높을수록 삶의 질 수준이 높은 것으로 평가한다.<sup>27,37,38</sup> 국내 여자 대학생을 대상으로 진행한 연구에서 변비군은 정상군과 비교하였을 때 SF-36 평균 점수 뿐만 아니라 신체적 역할, 감정적 역할에서 유의하게 낮은 점수를 보였다.<sup>27</sup> 국내 60대 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서도 변비군은 정상군과 비교하여 7개의 세부 영역에서 통계적으로 유의하게 낮은 점수를 보였다.<sup>37</sup> 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 브라질, 미국, 한국 등에서 진행된 연구에서 지역적 위치에 관계없이 변비군에서 통증, 일반 건

강, 활력, 사회적 기능, 정신 건강의 점수가 유의하게 낮았다.<sup>34</sup> 이처럼 변비 증상이 있을 때는 삶의 질이 떨어지는 결과를 보이지만 치료 후에 증상이 개선되었을 때는 삶의 질이 개선되는 경향을 보였다.<sup>39</sup> 시험군과 활성대조군의 SF-36 점수를 비교하였을 때 기능 수준, 사회적 기능에서 굿모닝에스과립®이 비사코딜제제보다 유의하게 개선되었다. 신체적 역할, 안녕 수준, 정신 건강, 활력 통증 항목에서 굿모닝에스과립®은 SF-36 점수를 개선시키는 경향을 보인 반면 대조군에서는 점수가 낮아지는 경향을 보였다. 본 임상시험을 통해 굿모닝에스과립®이 변비 환자의 삶의 질을 향상시키는 것을 확인하였다. 변비 환자의 삶의 질은 질병의 심각도와 연관이 있으며, 특히 배변 횟수와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>37,40</sup> 굿모닝에스과립®이 대조군에 비해서 1주간 자발적인 완전 배변횟수에서 우수한 효과를 보인 것이 삶의 질 개선에도 영향을 준 것으로 생각된다.

시험군에서 2건의 이상 반응이 발생하였고 감염과 의리기 관련 장애가 1건씩 발생하였다. 이들은 의약품과 관련이 없는 것으로 확인되었다. 활성대조군에서는 1건의 이상 반응이 발생하였고 위장관 관련 장애였다. 활성대조군의 위장관 장애는 임상시험용 의약품과 관련이 있을 가능성이 있다고 판단하였고 완전 치유가 되었다. 시험군과 활성대조군 모두 혈압, 맥박, 체중에서 통계적으로 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이것으로 굿모닝에스과립®은 변비 환자에게 안전하게 사용 가능할 것으로 판단된다.

이번 연구는 제한점을 가지고 있다. 먼저 굿모닝에스과립®의 기능성 변비에서의 유효성과 안전성의 입증에 국한되어 있다는 점이다. 로마 기준 IV에 따르면 변비와 관련된 기능성 질환은 기능성 변비(functional constipation), 아편유사체에 의한 변비(opioid induced constipation), 기능성 배변장애(functional defecation disorder), 변비형 과민성 장 증후군(IRS with predominant constipation)의 4종류로 분류가 된다.<sup>2</sup> 만성 변비 환자 중 약 3분의 2는 기능성 변비 환자이고 나머지는 주로 아편유사체에 의한 변비와 변비형 과민성 장 증후군으로 나뉘다고 보고되었다.<sup>41</sup> 아편유사체에 의한 변비는 기능성 변비와 기전과 치료법에서 차이가 있어 전통적으로 사용되던 완하제들이 효과적이지 않다고 밝혀져 있다.<sup>42</sup> 변비형 과민성 장 증후군 환자에게 차전자피와 같은 수용성 섬유질은 복통과 복부팽만감을 증가시키고 자극성 완하제는 복통과 설사로 인해 사용이 제한된다.<sup>43,44</sup> 굿모닝에스과립®의 기능성 변비에 대한 유효성과 안전성은 이번 연구로 증명되었지만 다른 유형의 변비 증상에 대해 추가적으로 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이전 Kamm 등<sup>45</sup>의 비사코딜제제 효과에 대한 randomized controlled trial을 다룬 2011년 연구에 비해서 비사코딜군의 1주간 자발적인 완전 배변 횟수가 상대적

으로 크게 늘어나지 않은 것으로 보인다. 본 연구에서는 변비 약의 복용력이 있는 사람들을 대상으로 하였다. 점에서 Kamm 등<sup>45</sup>의 연구와 달리 시험 대상자들의 중증도에 차이가 있어 비사코딜제제의 개선 정도가 낮았을 수 있겠다. 하지만 상대적으로 시험 대상자의 표본이 작았으며 평균 연령이 38 세로 이전 연구의 55세와 큰 차이를 보이고 있다. 이에 이번 연구에서 일반적인 기능성 변비 환자의 인구를 대표하지 못하였을 가능성이 있겠다. 보다 대규모의 후속 연구가 필요하다.

결론적으로 이번 임상시험에서 기능성 변비 환자에 있어서 굿모닝에스과립®과 비사코딜제제가 유사한 유효성과 안전성을 보여주었다. 굿모닝에스과립®이 1주간 자발적인 완전 배변 횟수와 SF-36 설문지의 세부 영역인 사회적 기능, 감정적 역할에서 유의미한 개선을 보였으며 중등도 변비 환자에서 복통과 복명을 감소시키는 것으로 관찰되어 안전성면에서도 우수한 결과를 보였다. 이에 굿모닝에스과립®이 기능성 변비 증상의 치료제로서 가능성을 보여주었다고 할 수 있겠으며 보다 장기간, 대규모의 추가 연구가 필요하겠다.

## 요 약

**목적:** 변비는 흔한 위장관 질환 중 하나로 약간의 불편을 느끼는 정도에서 일상 생활이나 업무에 지장을 줄 정도의 심한 고통까지 다양한 소견을 보인다. 이에 일부에서는 변비로 인하여 일상적인 업무 수행의 불편함, 정신적인 고통 및 인간관계의 어려움을 느낄 정도로 삶의 질을 악화된다. 국내에서 주로 사용되는 변비 치료제는 비사코딜, 도큐세이트나트륨 등으로 비사코딜제제가 그 예 중의 하나이다. 이번 임상시험은 차전자피와 센나, 대황을 주성분으로 하는 생약제제인 굿모닝에스과립® (Hanpoong Pharm. Co., Ltd., Wanju, Korea)을 비사코딜제제와 비교하여 유효성과 안전성을 시험하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 본 연구는 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 탐색적 임상시험으로 디자인되었다. 총 51명 임상시험 대상자 중 스크리닝 평가에서 탈락한 1명을 제외한 50명을 시험군 24명, 대조군 26명으로 무작위 배정하였으며 굿모닝에스과립® 또는 비사코딜제제를 1일 1회 2주간 복용하였다. 유효성 평가를 위해 배변 횟수 및 형태, 복통 횟수, 강도 및 지속 시간, 임상적 증상 조사, 첫 투약 후 첫 배변까지의 시간, SF-36, 개선도 평가, 개선을 및 탈락률을 비교하고 분석하였다. 안전성 평가를 위해 이상 반응, 활력징후(혈압, 맥박), 체중 변화 등을 관찰하였다. 초기 배변 형태가 type 1과 2에 80% 이상 해당하는 대상자를 추가로 분석하였다.

**결과:** 시험군과 활성대조군 간의 인구학적인 차이는 관찰되지 않았다. 유효성 평가 변수는 두 군이 유사한 경향을 보이고 1주간 자발적인 완전 배변 횟수, SF-36 설문지의 기능 수준, 사

회적 기능, 감정적 역할에서는 시험군이 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 안전성 평가에서는 임상적으로 유의미한 이상 반응을 보이지 않았으며 혈압, 맥박, 체중에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 중등도 변비 환자에 대해서는 복통과 복명을 감소시키는 것으로 확인되었다.

**결론:** 생약제제인 굿모닝에스과립®은 비사코딜제제와 비교하여 유사한 수준의 유효성을 보였으며, 특히 기능성 변비 환자의 1주간 자발적 완전 배변 횟수와 삶의 질 개선에서는 효과가 더 우수한 것으로 확인되었다. 중등도 변비 환자에게는 복통과 복명을 감소시키는 것으로 관찰되어 안전성면에서도 우수한 결과를 보였다.

**색인단어:** 변비; 완하제; 생약제제; 치료 효과; 안전성

## REFERENCES

1. Bharucha AE, Wald A. Chronic constipation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2340-2357.
2. Sood R, Ford AC. Diagnosis: Rome IV criteria for FGIDs - an improvement or more of the same? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:501-502.
3. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2016;315:185-191.
4. Holtmann G, Talley NJ. Herbal medicines for the treatment of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:422-432.
5. Fong HH. Integration of herbal medicine into modern medical practices: issues and prospects. *Integr Cancer Ther* 2002;1:287-293.
6. Carmona F, Soares Pereira AM. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Rev Bras Farmacogn* 2013;23:379-385.
7. An SM, Kim HG, Choi EJ, et al. Screening for anti-inflammatory activities in extracts from Korean herb medicines. *J Soc Cosmet Sci Korea* 2014;40:95-108.
8. Gertsch J. Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. *Planta Med* 2011;77:1086-1098.
9. Rotblatt MD. Herbal medicine: a practical guide to safety and quality assurance. *West J Med* 1999;171:172-175.
10. Zhou X, Li CG, Chang D, Bensoussan A. Current status and major challenges to the safety and efficacy presented by Chinese herbal medicine. *Medicines (Basel)* 2019;6:14.
11. Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001;8:401-409.
12. Kim JH, Lee DJ, Yun SJ, Ahn SW, Kim YK. Building the database with herbal formulas based on the Korean medical classics. *Herb Formula Sci* 2015;23:209-224.
13. Kono T, Shimada M, Yamamoto M, et al. Complementary and synergistic therapeutic effects of compounds found in Kampo medicine: analysis of daikenchuto. *Front Pharmacol* 2015;6:159.
14. Iizuka N, Hamamoto Y. Constipation and herbal medicine. *Front*

- Pharmacol 2015;6:73.
15. Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, et al. Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract. *J Ethnopharmacol* 2014;152:190-200.
  16. Ogawa K, Tashima A, Okazaki K, Morinaga O. Evaluation of the amounts of sennosides A and B in rhubarb-containing Kampo medicines to create a ranking of Kampo medicines for appropriate selection of laxatives. *J Anus Rectum Colon* 2021;5:229-236.
  17. Bae SH. Medications for child with chronic constipation. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;12:S111-S117.
  18. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* 2013;5:1417-1435.
  19. Zhu F, Xu S, Zhang Y, Chen F, Ji J, Xie G. Total glucosides of paeony promote intestinal motility in slow transit constipation rats through amelioration of interstitial cells of cajal. *PLoS One* 2016;11:e0160398.
  20. Lim JH, Kim HS, Choi EJ, Shim CK, Park HJ. Effects of poncirus fructus on gastrointestinal motility in guinea pig: in vitro and in vivo study. *Kor J Neurogastroenterol Motil* 2008;14:7-17.
  21. Kim JH, Lee SK, Joo MC. Effects and safety of aqueous extract of poncirus fructus in spinal cord injury with neurogenic bowel. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:7154616.
  22. Moon HJ, Lee SK, Noh SE, Joo MC. Effect of an aqueous extract of poncirus trifoliata (L.) Raf. in stroke patient with constipation. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation* 2016;26:97-103.
  23. Kim SJ, Park KS. Pharmacotherapy in patients with chronic constipation. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:64-71.
  24. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: a review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14123.
  25. Stimulant laxatives (bisacodyl, senna and sennosides, sodium picosulfate) available over-the-counter: new measures to support safe use. [Internet]. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2020 Aug 18 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/stimulant-laxatives-bisacodyl-senna-and-sennosides-sodium-picosulfate-available-over-the-counter-new-measures-to-support-safe-use>
  26. Shin JE. Understanding the Rome IV: functional constipation and anorectal disorders. *Korean J Med* 2017;92:372-381.
  27. You JS, Park JY, Chang KJ. Correlation among dietary habits score, life stress score and health-related quality of life (HRQL) score for female college students with functional constipation. *Korean J Nutr* 2010;43:620-627.
  28. Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:749-763.
  29. Siegel JD, Di Palma JA. Medical treatment of constipation. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:76-80.
  30. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical practice guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:332-363.
  31. Lee B, Lee TH, Kim SE, et al. Conventional laxatives. *Korean J Med* 2015;88:1-8.
  32. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993;307:769-771.
  33. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-971.
  34. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227-236.
  35. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938-949.
  36. Ruiz-López MC, Coss-Adame E. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:13-20.
  37. Kwon HK, Do HJ, Kim HJ, et al. The impact of functional constipation on the quality of life in the elderly over 60 years. *Korean J Fam Med* 2010;31:35-43.
  38. Cho HS, Park JM, Lim CH, et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011;5:29-36.
  39. Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA. Psychological state and quality of life in patients having behavioral treatment (biofeedback) for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3154-3159.
  40. Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1083-1089.
  41. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simréén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:39-46.
  42. Yoon JH, Kim EH, Lee JY, Yoon SW. A literature review of management for opioid-induced constipation in cancer patients. *J of Kor Traditional Oncology* 2020;25:37-49.
  43. Basnayake C. Treatment of irritable bowel syndrome. *Aust Prescr* 2018;41:145-149.
  44. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology* 2020;158:1232-1249.e3.
  45. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-583.