

ORIGINAL ARTICLE

과민성 장 증후군 환자를 대상으로 Fenoverine과 Trimebutine에 대한 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중맹검, 평행, 다기관 제4상 임상시험

강성희, 진윤태, 구자설, 구양서¹, 김경오², 김유선³, 김승영, 문정섭³, 박종재, 백일현², 박성철⁴, 이성준⁴, 이종훈⁵, 정록선, 최석채⁶

고려대학교 의과대학, 가천대학교 의학전문대학원¹, 한림대학교 의과대학², 인제대학교 의과대학³, 강원대학교 의과대학⁴, 동아대학교 의과대학⁵, 원광대학교 의과대학⁶ 내과학교실

Efficacy of Fenoverine and Trimebutine in the Management of Irritable Bowel Syndrome: Multicenter Randomized Double-blind Non-inferiority Clinical Study

Seong Hee Kang, Yoon Tae Jeon, Ja Seol Koo, Yang Seo Koo¹, Kyoung Oh Kim², You Sun Kim³, Seung Yeong Kim, Jeong Seop Moon³, Jong Jae Park, Il Hyun Baek², Sung Chul Park⁴, Sung Joon Lee⁴, Jong Hun Lee⁵, Rok Seon Choung and Suck Chei Choi⁶

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Gachon University School of Medicine, Incheon¹, Hallym University College of Medicine, Chuncheon², Inje University College of Medicine, Busan³, Kangwon National University College of Medicine, Chuncheon⁴, Dong-A University College of Medicine, Busan⁵, Wonkwang University College of Medicine, Iksan⁶, Korea

Background/Aims: Antispasmodic agents have been used in the management of irritable bowel syndrome. However, systematic reviews have come to different conclusions about the efficacy in irritable bowel syndrome. Fenoverine acts as a synchronizer of smooth muscle in modulating the intracellular influx of calcium. We compared fenoverine with trimebutine for the treatment of patients with IBS.

Methods: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority clinical study was conducted to compared fenoverine with trimebutine. Subjects were randomized to receive either fenoverine (100 mg three times a day) or trimebutine (150 mg three times a day) for 8 weeks. A total of 197 patients were analyzed by the intention-to-treat approach. The primary endpoint was the proportion of patients who had 30% reduction in abdominal pain or discomfort measured by bowel symptom scale (BSS) score at week 8 compared to the baseline. The secondary endpoints were changes of abdominal bloating, diarrhea, constipation, overall and total scores of BSS, and overall satisfaction.

Results: At week 8, fenoverine was shown to be non-inferior to trimebutine (treatment difference, 1.76%; 90% CI, -10.30-13.82; $p=0.81$); 69.23% (54 of 78 patients) of patients taking fenoverine and 67.47% (56 of 83 patients) of patients taking trimebutine showed 30% reduction in abdominal pain or discomfort compared to the baseline. There results of the secondary endpoints were also comparable between the fenoverine group and the trimebutine group.

Conclusions: Fenoverine is non-inferior to trimebutine for treating IBS in terms of both efficacy and tolerability. (Korean J Gastroenterol 2013;62:278-287)

Key Words: Fenoverine; Trimebutine; Irritable bowel syndrome; Clinical study

Received August 21, 2013. Revised October 14, 2013. Accepted October 23, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 진윤태, 136-705, 서울시 성북구 인촌로 73, 고려대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Yoon Tae Jeon, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea.
Tel: +82-2-920-5120, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: ytjeon@korea.ac.kr

Financial support: This study was supported by the grants of Bukwang Pharm. Co., Ltd. Conflict of interest: None.

서론

과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome)이란 복통 혹은 복부 불편감이 있으면서 배변 후 증상이 완화되거나, 배변의 빈도 혹은 대변 형태의 변화를 특징적인 증상으로 하면서 만성적으로 반복되는 질환이다.^{1,2} 과민성 장 증후군의 유병률은 각각의 연구에서 사용한 정의와 연구에 따라 3%에서 27%까지 다양하게 보고되며,^{1,3-5} 국내 지역사회 주민을 대상으로 한 연구들에서도 5-10%의 높은 유병률을 보인다.⁶⁻⁸ 과민성 장 증후군은 생명을 위협하는 중한 질환은 아니지만, 만성적으로 증상이 반복되어 삶의 질을 크게 떨어뜨리는 것으로 알려져 있다.^{9,10} 한 연구⁹에서 삶의 질을 평가하였을 때, 과민성 장 질환의 삶의 질은 당뇨병 환자와 유사한 점수를 보였다.

과민성 장 증후군의 중요한 병태 생리 기전은 장관의 운동 이상, 내장 감각과민성, 중추신경계의 조절 이상, 장관 감염 및 염증, 정신사회적 요인 등이 제시되고 있으나, 아직까지 근본적인 원인은 밝혀져 있지 않다.^{1,3,11} 따라서, 과민성 장 증후군의 치료는 근본적인 치료보다는 주로 증상의 개선에 초점이 맞추어져 있다. 과민성 장 증후군의 대표적인 증상인 복부 통증 혹은 불편감에 대해 고식적인 치료제로 장관의 운동을 억제하는 진경제를 흔하게 사용하고 있다. 최근 발표된 Ruepert 등¹²의 과민성 장 증후군에 대한 체계적 문헌 고찰(systematic review)에서는, 진경제의 경우 위약에 비해 유의하게 복부 통증의 개선에 효과가 있다고 보고하였다. 따라서 진경제는 대표적인 과민성 장 증후군의 치료 약물 중 하나라고 할 수 있다.

진경제의 종류는 여러 가지가 있다. 이 중 fenoverine은 1980년대 후반 시행한 과민성 장 증후군 환자에 대한 여러 가지 임상 연구¹³⁻¹⁵에서 약한 복부 통증 및 불편감의 개선에 탁월한 효과가 있음을 보고하였다. 이를 바탕으로 과민성 장 증후군 환자에서 진경제의 하나로 널리 사용하고는 있으나, 최근 로마 기준 III가 발표된 이후 이에 맞는 과민성 장 증후군 환자를 대상으로 시행한 최근의 임상 연구는 없는 실정이다. 이에 이번 연구는 과민성 장 증후군 환자에서 fenoverine의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해, 과민성 장 증후군 치료제로 흔하게 사용하고 있는 진경제인 trimebutine 약제와 비교하는 제4상 임상연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 임상시험의 설계 및 대상

이번 임상시험은 8주, 층화 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험으로 가천의대 길병원, 강원대학교병원, 고려대학교 구로병원, 고려대학교 안산병원, 고려대학교

안암병원, 인제대학교 서울백병원, 한림대학교 성심병원, 동아대학교병원 및 원광대학교병원의 9개 임상시험기관에서 환자를 등록하였으며, 각 병원 임상시험 심사위원회(institutional review board)의 승인을 받았다.

대상 환자는 로마 기준 III에 의해 진단된 과민성 대장증후군 환자로 18-60세이고, 로마 기준 III에 의한 과민성 대장증후군의 정의를 충족하며, 가임기 여성의 경우 임상시험 7일 이내 검사한 소변 임신반응검사서 음성이고, 대장내시경 또는 바륨 조영술에서 특이소견을 보이지 않았으며 임상시험 심사위원회 승인 양식에 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다.

로마 기준 III 과민성 증후군의 진단 기준²은 지난 3개월간 적어도 한 달에 3일 이상 대변을 본 후 복부 통증 혹은 복부 불편감이 완화되는 경우, 복부 통증 혹은 복부 불편감과 함께 배변 횟수의 변화가 있는 경우, 또는 복부 통증 혹은 복부 불편감과 함께 대변의 형태 혹은 굳기의 변화가 있는 경우와 같은 세 가지 증상 중 최소 두 가지가 나타날 때로 정의하였다.

이번 임상 시험의 제외 기준은 18세 미만, 만성 B형, C형간염 또는 간경화증을 가지고 있는 만성 간질환 환자, 근육병증의 병력이 있는 환자, 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상인 신장 질환 환자, 간 기능 이상이 있는 환자, 복부 수술력이 있는 환자, 위당불내성, 당뇨 및 갑상선기능이상 등의 내분비질환이 있는 환자, 임신부, 임상 시험에 부적절하다고 생각되는 의학적 질병이 있는 환자(조절되지 않는 정신 질환, 심혈관계 질환, 폐질환, 신경학적 질환, 또는 약물의 흡수를 방해할 수 있는 위장관 질환 등), 비스테로이드성 소염제 혹은 위장관 운동 촉진제, 지사제, 스테로이드 및 면역 억제제를 지속적으로 복용하는 환자, 약물 혹은 알코올 남용 환자, 3개월 이내 다른 임상 시험에 참가한 환자 및 동의를 할 수 없는 경우로 하였다.

2. 방법

본 임상시험 참가에 대한 서면 동의를 한 피험자는 임상 시험 개시일로부터 30일 이내에 과거 병력, 수술력, 알러지 기왕력 등을 비롯한 병력을 조사하고, 신체 검사, 활력징후, 심전도 검사, 혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 소변 검사의 스크리닝을 실시하여 선정기준과 제외기준에 위배되는 사실이 없다고 판정된 후에 시험에 참여하였다. 피험자는 등록 순서에 따라 각 시험기관별로 시험군(fenoverine 투약군)과 대조군(trimebutine 투약군)으로 나이 및 성별에 따라 층화하여 1 : 1 비율로 무작위 배정을 받았다. 피험자들은 8주간의 투약 기간을 가졌으며, 시험군은 시험약(fenoverine) 및 대조약(trimebutine) 위약을 1일 3회 식전에 복용하였고, 대조군은 대조약(trimebutine) 및 시험약(fenoverine) 위약을 1일 3

회 식전에 복용하였다.

신체 검사, 활력징후, 소변임신반응검사를 선별검사일, 시험약물 투여 개시일, 투여 후 4주, 투여 종료일 및 투약 종료 후 4주에 시행하였으며, 혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사 및 소변검사는 선별검사일, 시험약물 투여 개시일, 투여 종료일에 시행하였다. 심전도 검사는 투여 개시일 및 투여 종료일에 시행하였다. 임상시험약물 복용의 순응도는 시험 약물 개시 2, 6주에는 전화 평가로 진행하였으며, 4, 8주에는 반납하는 시험 약물의 남아있는 개수로 평가하였다. 장 증후군 증상 척도(bowel symptoms score, BSS)는 복부 통증 혹은 불편감, 복부 팽만감, 변비, 설사 및 전반적인 과민성 증후군의 증상의을 양쪽 끝을 '없음'에서 '가장 심함'으로 표시한 10 cm 시각 척도(visual analogue scale, VAS)를 통해 측정하였고, 시험약물 투여 개시 전, 투여 후 4주 및 투여 종료일에 평가하였다. 또한, 임상시험약 투여 후 4주와 투여 종료일에 피험자로 하여금 이전과 비교한 과민성 증후군의 증상의 변화를 '호전', '같음', '악화'로, 그리고 호전되었을 경우 다시 '약간', '중등도', '상당히 호전'으로 구분하여 치료 만족도를 평가하게 하였다.

임상시험약의 효과를 평가하는 일차 유효성 평가변수는 BSS 중 복부 통증 또는 복부 불편감이 투약 후 30% 이상 개선된 피험자의 비율이었으며, 이차 유효성 평가변수로 복부 통증 또는 복부 불편감, 복부 팽만감, 설사 정도, 그리고 설문 1주 전 전반적인 장 증후군 증상의 척도로 overall BSS 및 복부 통증 또는 복부 불편감, 복부 팽만감, 설사 정도의 점수를 합친 total BSS 변화와 피험자의 치료 만족도를 통해 평가하였다.

본 약제들의 안전성 평가를 위한 기준으로는 임상적 이상반응과 실험실적 비정상치에서의 독성의 정도를 기준으로 적용하였으며, 이상반응의 여부는 임상시험 투여 기간 2주 후, 4주 후, 6주 후, 투여 종료일 및 종료 4주 후의 추적기간에 평가하였다. 또한, 이번 연구 기간 동안 비스테로이드성 소염제, 진통제, 스테로이드 약제 및 위장관 운동을 변화시킬 수 있다고 알려진 약제는 병용을 금하였다. 단, 아세트아미노펜과 아스피린은 구제약물로 인정하였다.

3. 피험자 수 산정

본 임상시험은 비열등성 시험으로서 Choi¹⁶가 발표한 논문에서 과민성 대장증후군 환자의 복부 통증은 trimebutine에서 60%, 위약에서 20%의 감소를 나타내었음을 바탕으로, 시험약이 대조약보다 유효성이 열등하지 않다는 것을 검정하기 위한 비열세 한계를 대조약과 위약군 간 차이의 1/2 이하로 설정하였다. 통계적 유의수준 5% (단측), 검정력 80%로 산정할 때 필요한 피험자수는 각 군당 74명이었으며, 여기에 각

군 당 탈락률 20%를 고려하였을 때 각 군 당 93명으로 총 186명이었다.

4. 통계적 분석 방법

본 임상시험의 피험자들로부터 얻어진 모든 자료는 치료의 도자(intention-to-treat, ITT) 분석을 원칙으로 하였으며, 일부 유효성 평가변수에 대해서는 복약순응자(per-protocol) 분석도 병행하여 실시하였다.

유효성 평가의 일차 유효성은 8주 시점에서의 복부 통증 또는 복부 불편감 점수가 기저값 대비 30% 이상 감소한 피험자의 비율로, 이 비율의 시험군과 대조군 간의 차이에 대해 90% 신뢰구간을 추정하였다. 이 추정된 신뢰구간의 하한치가 미리 설정해 놓은 비열등성 한계인 -20%보다 큰 경우, 시험약 fenoverine의 효과는 대조약 trimebutine maleate와 비교했을 때 비열등하다고 평가하였다.

이차 유효성은 BSS, overall BSS, total BSS에 대해, 각 방문별 수치의 기저값 대비 변화량을 대응표본 t-검정(정규성 불만족시 Wilcoxon 부호 순위검정)을 이용하여 검정하고, 치료군 간의 변화량의 차이는 두 표본 t-검정(정규성 불만족시 Wilcoxon 순위합검정)을 실시하였다. 또한 나이(18-30세/31-45세/46-60세), 성별(남/여)에 대해 층화인자를 보정하고, 기저값 수치를 공변량으로 하여 공변량 분석법을 실시하였다.

결 과

1. 인구학적 특징

2012년 1월부터 2013년 3월까지 총 197명의 피험자가 서면 동의 후 본 임상시험에 참여하였으며, 일차 방문 시 최종적으로 적합성을 평가하여 적합하다고 판단된 186명(fenoverine 90명, trimebutine 96명)의 피험자가 무작위 배정을 받고 임상시험을 진행하였다.

무작위 배정된 186명 중 2명의 피험자를 제외한 184명이 임상시험용 의약품을 처방받아 복용하였다. 총 186명의 피험자 중 157명의 피험자가 12주간의 계획된 시험을 완료하였으며, 29명의 피험자가 중도 탈락하였다(Fig. 1).

본 임상시험에 등록된 186명의 피험자 중, 최소 1회 이상의 추적 유효성 평가가 가능했던 167명(fenoverine군 81명, trimebutine군 86명)의 피험자가 ITT군에 포함되었다. 남자가 80명(47.90%), 여자가 87명(52.10%)으로 여자가 많았고, 평균 연령은 37.47 ± 12.35 였다. 임상시험에 참여한 과민성 장 증후군 환자 중 설사 및 변비가 혼합된 과민성 장 증후군이 53.89%로 가장 많았으며, 설사형 과민성 장 증후군은 37.72%, 변비형은 7.19%의 분포를 보였다. 시험군 및 대조군 사이의 인구학적 특징, 즉 연령, 성별, 체질량지수 등에서는 유의한

차이를 보이지 않았다(Table 1). 또한, 과민성 장 증후군의 아형에 따라서도 시험군 및 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

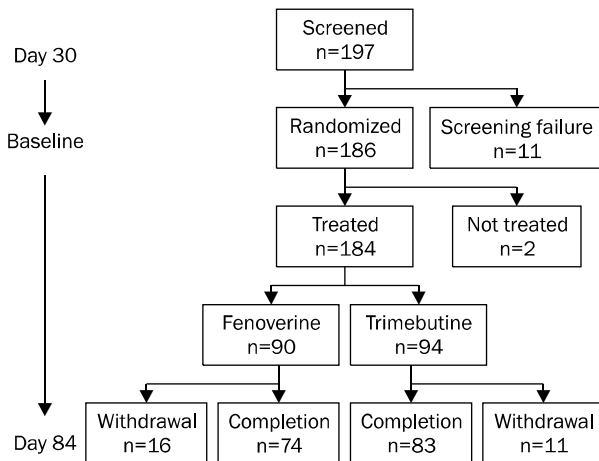


Fig. 1. Flow chart of patient disposition.

2. 유효성 평가

본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 시험 약물 투약 후 과민성 장 증후군 척도 중 10 cm 시각 척도로 측정된 복부 통증 혹은 불편감이 투약 전과 비교하여 30% 이상의 개선을 보이는 피험자의 비율이다. 치료의도자 분석에서 시험군은 69.23% (54/78)에서 투약 전에 비해 30% 이상의 개선 효과가 있었으며, 대조군은 67.47% (56/83)에서 30% 이상의 개선 효과를 나타내었다. 두 군 간의 평균 개선율의 차이 1.76% (69.23%-67.47%)에 대한 95% 양측 신뢰구간의 하한 -10.30%가 비열등성 한계인 -20%보다 크므로, 시험군은 대조군에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다(Table 2). 이는 복약순응자 대상 분석도 유사한 결과를 보였다.

시험군 즉, fenoverine 투여군과 대조군 즉, trimebutine 투여군에서 약물 투여 4주 및 8주 후의 BSS 변화에서는 변비 증상을 제외하고 모든 항목에서 투여 후 유의한 증상 감소를 보여주었다(Fig. 2). 시험 약물 투여 8주 후에 시험군과 대조군 사이의 BSS 항목의 변화의 차이를 보면 각각의 BSS 항목, 즉, 복부 통증/불편감, 복부 팽만감, 변비, 설사 및 전반적인 과민성 증후군의 증상 모두에서 두 군 간의 유의한 차이는

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics

Characteristic	Fenoverine group (n=81)	Trimebutine group (n=86)	Total (n=167)	p-value ^a
Age (yr)	37.38±12.32	37.56±12.45	37.47±12.35	0.893 ^b
Sex (female)	42 (51.85)	45 (52.33)	87 (52.10)	0.951 ^c
BMI (kg/m ²)	22.97±3.19	23.05±3.14	22.90±3.26	0.823 ^b
History of cholecystectomy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
History of appendectomy	2 (1.2)	0 (0)	2 (2.3)	
History of depression	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	
History of anxiety	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IBS subtype				
IBS-C	5 (6.17)	7 (8.14)	12 (7.19)	0.535 ^d
IBS-D	35 (43.21)	28 (32.56)	63 (37.72)	
IBS-M	40 (49.38)	50 (58.14)	90 (53.89)	
IBS-U	1 (1.23)	1 (1.16)	2 (1.20)	

Values are presented as mean±SD or n (%).

IBS, irritable bowel syndrome; IBS-C, IBS-constipation type; IBS-D, IBS-diarrhea type; IBS-M, IBS-mixed type; IBS-U, IBS-unspecified.

^aTwo sampled t-test or ^bWilcoxon rank-sum test for continuous variables, ^cchi-square test or ^dFisher's exact test for categorical variables; difference between treatment groups.

Table 2. Result on Improvement Rate at Week 8 between the Fenoverine Group and the Trimebutine Group

Analysis set	Improvement rate (IR)		Difference of IR	Non-inferiority (lower limit > -20%)	p-value ^a
	Fenoverine	Trimebutine			
Intention-to-treat	54/78 (69.23)	56/83 (67.47)	1.76 (-10.30-13.82)	Yes	0.810
Per-protocol	49/65 (75.38)	44/64 (68.75)	6.63 (-6.33-19.60)	Yes	0.401

Values are presented as n (%) or value (90% CI).

^aChi-square test.

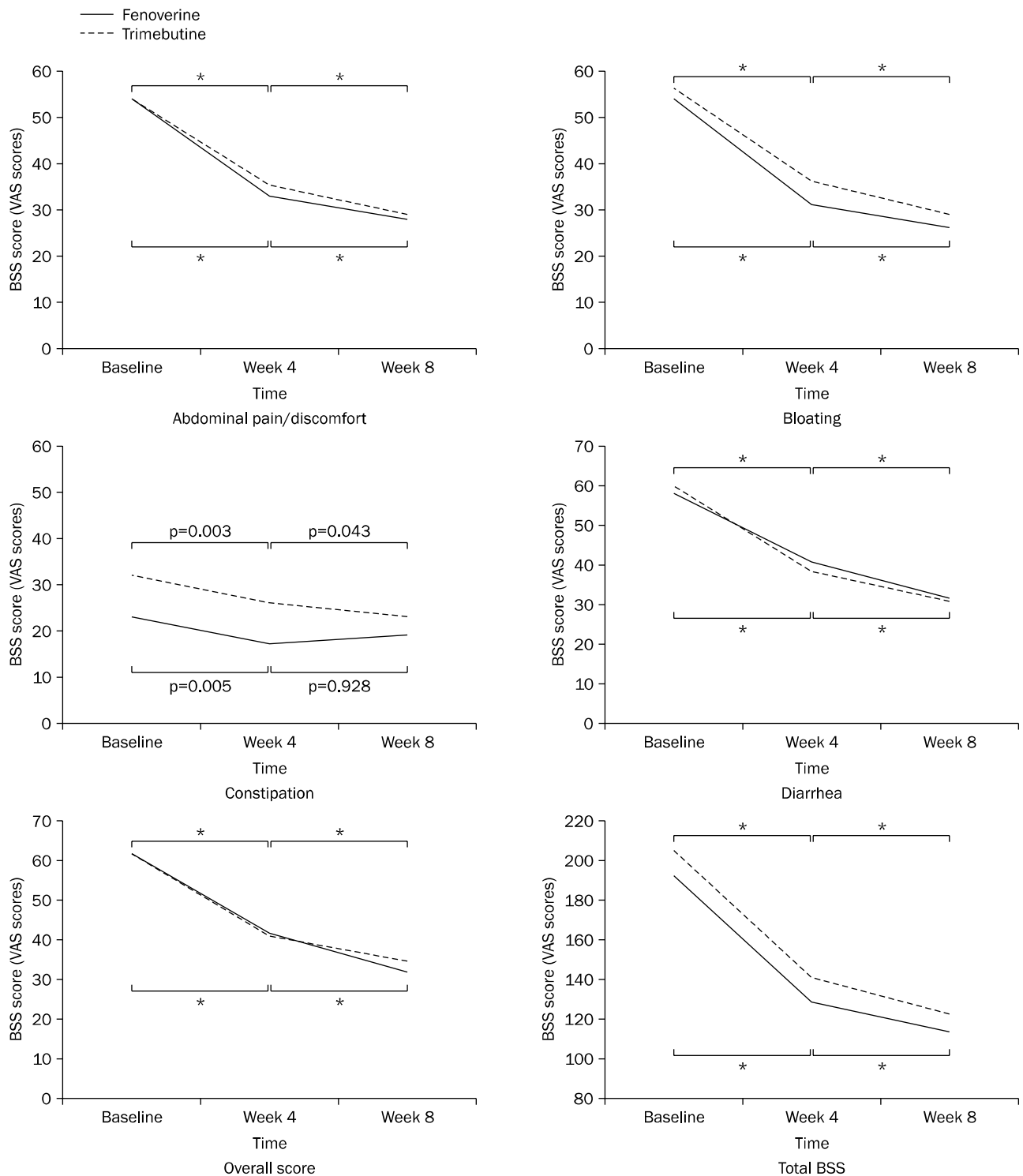


Fig. 2. Comparison of symptoms at baseline, week 4, and week 8 (intention-to-treat analysis) between the fenoverine group and the trimebutine group. Bowel symptom scale (BSS) scores (by visual analogue scale [VAS]) are mean values.

* $p < 0.0001$ for comparison among.

없었다(Table 3).

또한 과민성 장 증후군의 아형에 따른 약제효과 비교를 위해 일차방문 이후 8주 시점의 변화량에 대하여 나이, 성별,

기저값을 보정한 후 분석하였다. 분석 결과 대부분의 증상이 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, bloating에 대한 IBS-diarrhea type (IBS_D)군에 대한 별도 분석 결과 시험군

Table 3. Comparison of Symptoms Changes between the Fenoverine and Trimebutine Groups after Week 8 (ITT Analysis)

Time point	LSM change from baseline		LSM difference in change	p-value
	Fenoverine	Trimebutine		
Pain or discomfort	-26.86±2.31	-25.24±2.23	-1.63 (-7.99-4.74)	0.614
Bloating	-30.03±2.30	-26.57±2.22	-3.46 (-9.80-2.87)	0.282
Constipation	-7.89±2.34	-3.79±2.25	-4.10 (-10.59-2.38)	0.214
Diarrhea	-30.32±2.39	-28.72±2.31	-1.60 (-8.17-4.97)	0.631
Overall score	-32.97±2.23	-29.08±2.16	-3.89 (-10.04-2.26)	0.214
Total score	-92.31±6.59	-86.49±6.35	-5.82 (-24.02-12.37)	0.528

Values are presented as mean±SE or value (95% CI).

ITT, intention-to-treat; LSM, least square mean.

Table 4. The Effect of Fenoverine and Trimebutine according to IBS Subtype (at Week 8)

Time point	LSM change from baseline		LSM difference in change	p-value
	Fenoverine	Trimebutine		
Pain or discomfort	-26.86±2.31	-25.24±2.23	-1.63 (-7.99, 4.74)	0.614
IBS_D	-30.62±3.53	-23.36±4.26	-7.26 (-18.44, 3.92)	0.198
IBS_M	-22.61±3.39	-24.94±2.95	2.33 (-6.53, 11.20)	0.602
Bloating	-30.03±2.30	-26.57±2.22	-3.46 (-9.80, 2.87)	0.282
IBS_D	-32.88±3.32	-21.65±4.01	-11.23 (-21.75, -0.72)	0.037
IBS_M	-27.07±3.51	-27.30±3.05	0.23 (-8.95, 9.41)	0.961
Constipation	-7.89±2.34	-3.79±2.25	-4.10 (-10.59, 2.38)	0.214
IBS_D	-8.85±3.76	-5.34±4.55	3.51 (-8.62, 15.64)	0.564
IBS_M	-15.18±3.37	-7.60±2.93	-7.57 (-16.41, 1.27)	0.092
Diarrhea	-30.32±2.39	-28.72±2.31	-1.60 (-8.17, 4.97)	0.631
IBS_D	-30.70±3.38	-30.74±4.13	0.04 (-10.81, 10.89)	0.994
IBS_M	-33.06±3.73	-28.74±3.25	-4.32 (-14.06, 5.43)	0.381
Overall score	-32.97±2.23	-29.08±2.16	-3.89 (-10.04, 2.26)	0.214
IBS_D	-31.54±3.16	-28.05±3.85	-3.49 (-13.63, 6.65)	0.493
IBS_M	-32.99±3.50	-29.57±3.04	-3.42 (-12.59, 5.75)	0.461
Total score	-92.31±6.59	-86.49±6.35	-5.82 (-24.02, 12.37)	0.528
IBS_D	-84.25±8.95	-72.53±10.87	-11.72 (-40.34, 16.90)	0.415
IBS_M	-95.16±10.18	-90.06±8.83	-5.10 (-31.74, 21.53)	0.704

Values are presented as mean±SE or value (95% CI).

IBS, irritable bowel syndrome; LSM, least square mean; IBS-D, IBS-diarrhea type; IBS-M, IBS-mixed type.

이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 4). 그리고 투약 후 4주 또는 8주에 시험군과 대조군에서 치료만족도를 비교하였을 때, 8주 후의 과민성 장 증후군 증상이 시험군의 76.92%, 대조군의 72.29%에서 호전되었다고 보고하였으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 5).

3. 안전성 평가

본 임상시험에서는 무작위 배정된 186명 중 임상시험용 의 약품을 복용하지 않은 2명을 제외한 184명이 안전성 분석군에 포함되었다. 이 중 1명의 피험자는 시험군에 무작위 배정되었으나 약물불출오류로 인하여 임상시험 기간 동안 대조약(trimebutine)을 투약받은 것으로 확인되어 최종적으로 시험

군 89명, 대조군 95명이 안전성 분석에 포함되었다. 시험 약물을 한번이라도 투여받은 184명의 피험자 중 시험군 35명(39.33%), 대조군 29명(30.53%)의 총 64명(34.78%) 환자에서 이상 반응이 보고되었으며 각각의 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.21$). 대개의 경우 시험약물과의 관련성은 없거나 적었으며, 시험약물과의 관련성이 있는 이상반응은 시험군에서 4건으로 어지럼증 1건, 변비 1건, creatine phosphokinase (CPK) 수치 증가 1건 및 LDL 수치 증가 1건이 발생하였다. 대조군에서는 5건으로 복부 통증 2건, 혈청 내 콜레스테롤 수치 상승 1건, LDL 수치 증가 1건 및 CPK 수치 증가 1건이 발생하였으며 모두 후유증 없이 회복되었다.

중대한 이상반응은 시험군에서 1건(괴사 혈관염, necrotizing vasculitis)이 보고되었으며, 이는 시험약물과의 관련성이

Table 5. Treatment Satisfaction of Patients (ITT Analysis)

Time point	Item	Fenoverine group (n=81)	Trimebutine group (n=86)	p-value ^a
Week 4	Improvement	58 (71.60)	66 (76.74)	0.579
	Mild	34 (58.62)	42 (63.64)	
	Moderate	18 (31.03)	18 (27.27)	
	Significant	6 (10.34)	6 (9.09)	
	No difference	21 (25.93)	20 (23.26)	
Week 8	Aggravation	2 (2.47)	0 (0.00)	0.544
	Improvement	60 (76.92)	60 (72.29)	
	Mild	23 (38.33)	30 (50.00)	
	Moderate	22 (36.67)	19 (31.67)	
	Significant	15 (25.00)	11 (18.33)	
	No difference	16 (20.51)	18 (21.69)	
	Aggravation	2 (2.56)	5 (6.02)	

Values are presented as n (%).

ITT, intention-to-treat.

^aCochran Mantel-Haenszel chi-square test. Difference between treatment groups after adjusted for gender, age (18-30 years/31-45 years/46-60 years).

Table 6. Adverse Effects of Drugs

Preferred term	Subjects with adverse effects			p-value
	Fenoverine (n=89)	Trimebutine (n=95)	Total (n=184)	
Dizziness	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232
Headache	4 (4.49)	2 (2.11)	6 (3.26)	0.432
Abdominal pain	2 (2.25)	2 (2.11)	4 (2.17)	1.000
Constipation	2 (2.25)	2 (2.11)	4 (2.17)	1.000
Diarrhea	3 (3.37)	4 (4.21)	7 (3.80)	1.000
Dyspepsia	4 (4.49)	2 (2.11)	6 (3.26)	0.432
Nausea	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232
AST increased	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232
CPK increased	4 (4.49)	1 (1.05)	5 (2.72)	0.199
Triglycerides increased	1 (1.12)	2 (2.11)	3 (1.63)	1.000
Common cold	4 (4.49)	5 (5.26)	9 (4.89)	1.000
Nasal congestion	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232
Skin laceration	0 (0.00)	2 (2.11)	2 (1.09)	0.497
Dermatitis	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232
Itching	1 (1.12)	1 (1.05)	2 (1.09)	1.000
Wheals	2 (2.25)	0 (0.00)	2 (1.09)	0.232

Values are presented as n (%).

CPK, creatine phosphokinase.

없는 것으로 평가되었고 중대한 이상반응이 보고된 피험자는 후유증 없이 회복되었다(Table 6).

고찰

이번 연구는 과민성 장 증후군 환자에서 fenoverine 제제의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 연구로 과민성 장 증후군의 치료제로 사용하고 있는 기존의 약물과 비교하여 비열등성을 평가하기 위한 것이다. 이번 연구의 결과로 과민성 장 증후군 환자에서 복부 통증 및 불편감 30% 이상 개선에 대한 fe-

noverine 혹은 trimebutine 8주간 투약의 효능은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 복부 통증 및 불편감 이외의 다른 과민성 장 증후군 척도(복부 팽만감, 변비, 설사 및 전반적 장 증후군 평가)의 개선 및 8주간 치료에 따른 전반적 만족도 또한 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 안전성에 대해서는 두 군 간 이상반응의 발생률은 비슷하였고 통계적으로 유의한 차이는 없어 안전성 측면에서 두 약물은 비슷한 양상을 보인다고 할 수 있다. 하지만, 기존에 알려져 있는 이상 반응으로 fenoverine군에서 1명의 환자에서 CPK 상승이 발생하였다.

과민성 장 증후군의 정확한 병태 생리는 아직 밝혀져 있지 않으며, 여러 가지 원인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 이 여러 가지 원인 중에 가장 대표적인 원인은 내장 과민성과 위장관운동 장애로,^{1,11} 진경제가 과민성 장 증후군의 치료제 중 하나로 사용되는 이유이다. Poynard 등¹⁷이 과민성 장 증후군 환자에서 진경제의 효과에 관해 총 23개의 무작위 임상시험을 선별하여 시행한 메타 분석 연구에 의하면, 위약군은 약 38%에서 과민성 장 증후군 증상의 전반적인 개선을 보인 반면, 진경제로 치료한 군은 약 56%의 개선을 보여, 진경제를 투여한 경우가 위약 투여에 비해 과민성 장 증후군에 관한 치료 효과가 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하였다. 또한, 최근 진경 작용이 있는 여러 약제들에 대해 과민성 장 증후군 환자에서 임상시험이 시도되고 있는데, 이러한 임상시험에서 위약에 비해 과민성 장 증후군 환자의 증상 개선에 유의한 효과를 보여주었다.^{18,19}

Fenoverine은 항콜린성 작용이 없이 장관 내 평활근 세포막을 통한 칼슘 농도의 경사 조절을 통해 위장관 연축의 완화를 나타내는 진경제이다.^{14,20} 특히, 평활근 세포에서 세포의 칼슘이 세포 내로 유입되는 것을 차단하고 세포 내 저장소에

서 칼슘이 방출되는 것을 차단하여 장의 경련성 수축은 억제하나, 정상적인 평활근 수축에는 거의 영향을 끼치지 않는 것으로 알려져 있다.^{14,20} 이러한 기전은 과민성 장 증후군 환자의 복부 통증 및 불편감 개선에 효과적으로 작용할 것으로 생각할 수 있다. 이번 연구에서도 시험 약물(fenoverine)을 투여한 군에서 30% 이상의 복부 통증/불편감 개선이 전체 시험군 환자의 69.23% 환자에서 나타났으며, 대조 약물(trimebutine)군에서도 67.47%의 환자에서 30% 이상의 복부 통증/불편감 개선이 이루어져 비슷한 효과를 보여주었다. 과민성 장 증후군 환자를 대상으로 한 fenoverine의 효과에 관한 국내 연구는 주로 1990년대 초반에 이루어졌다. Kim과 Jung²¹이 시행한 과민성 대장 환자에서 fenoverine 임상연구의 보고에 의하면, fenoverine 4주 투여군에서는 72%의 환자에서 증상의 호전이 있었으나, 위약군에서는 34.7%에서만 증상의 호전이 관찰되어 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다. Lee 등²²이 과민성 장 증후군 환자 대상으로 시행한 4주간의 fenoverine과 다른 진경제인 meveberine의 임상효과에 관한 비교 연구에서도, 비록 적은 숫자의 환자를 대상으로 하였으나 두 군 모두 70% 이상의 환자에서 복부 통증이 개선되었다. 그러나 변비의 경우 다른 증상, 즉 복부 팽만감, 설사에 비해 상대적으로 효과가 낮았다. 이번 연구에서도 과민성 장 증후군의 척도 중 변비는 그 증상의 호전이 다른 증상들에 비해 낮아 비슷한 소견을 보였다. 이러한 양상은 약물의 기전인 장 운동을 진정시키는 것과 연관이 있을 것으로 보인다. 국외에서 시행한 과민성 장 증후군 환자에서 fenoverine의 효과에 관한 연구도 대부분 1980년대 후반에 이루어졌다.^{13,14} Camarri¹⁴가 40명의 경련성 장 질환(intestinal spasmodic syndrome) 환자를 대상으로 fenoverine과 trimebutine 두 약제의 효과에 대한 비교 연구를 시행하였는데, 두 약제 모두 효과적으로 복부 통증의 완화를 나타내었다. 또한, 이탈리아에서 Assisi 등¹³이 시행한 다기관 연구에서는 총 214명의 과민성 장 증후군 환자를 대상으로 30일간, 본 연구와 마찬가지로 fenoverine과 trimebutine 두 약물의 효과를 비교 분석하였다. 이 연구에서는 두 약제 모두 연구자 및 피험자의 치료 만족도가 유의하게 높았다고 보고하였으며, 특히 fenoverine 투여군이 trimebutine 투여군에 비해 복부 통증 및 식후 포만감의 감소에 의미 있게 더 우수한 효과를 나타내었다고 보고하였다. 이는 본 연구와는 약간의 차이가 있으나, 전반적으로 과민성 장 증후군 환자에서 임상적으로 의미있는 복부 통증의 감소를 유발하는 것은 비슷한 결과라고 할 수 있다. 이러한 차이는 과민성 장 증후군의 정의의 차이와 약제의 효과를 측정하는 결과의 차이에 의한 것이라고 생각할 수 있다.

약제의 안전성 측면에서, 이번 연구에서 fenoverine의 경우 39.33%, trimebutine의 경우 30.53%의 이상반응을 보였

으나 대부분의 경우 시험 약물과의 관련성이 없었으며, 모두 특별한 치료 없이 회복되었다. 이상반응의 발생률은 두 약제 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, 대부분의 경우 경미하여 안전성 측면에서 두 약물 모두 안전하다고 할 수 있겠다.

이번 연구의 제한점은 변비형 과민성 장 증후군 환자가 과민성 장 증후군의 다른 아형에 비해 적어 fenoverine의 효과를 모든 과민성 장 증후군 환자에게 적용하는 데는 제한이 있다는 것이다. 또한, 항경련 작용, 즉 장 운동을 억제하는 것이 주작용인 두 약제의 기전상 변비형 과민성 장 증후군 환자에 비해 다른 아형, 즉 설사형 혹은 혼합형 과민성 장 증후군 환자에서 더 나은 효과를 기대할 수 있다. 이번 연구의 결과에서도, 직접 비교하기는 힘들지만 장 증상 척도 중 변비 증상의 개선에는 비교적 효과적이지 않은 것으로 나타났는데, 오히려 진경제 사용이 변비증상을 악화시킬 수 있겠지만 과민성 장 증후군 환자에서 진경제의 사용은 주로 환자의 증상, 즉 복부 통증을 완화시키는 것을 목표로 하고 있기 때문에 변비형 과민성 장 증후군의 경우에도 진경제의 사용이 가능하다. 또한 다른 임상 연구에서 과민성 장 증후군 전체를 대상으로 한 연구도 있는데, fenoverin의 경우 주 작용기전이 정상인 장보다는 비정상적인 장에서 그 기능을 하기 때문에 변비형 과민성 장 증후군 환자에 대해서도 효과를 비교하였다.

다른 제한점은 이번 연구에 참여한 과민성 장 증후군 환자의 모집이 삼차 병원에서 이루어져 일반 인구를 대표하는 데는 한계가 있다는 점이다. 하지만, 최근 미국의 식약청(Food and Drug Administration)에서 발표된 가이드라인^{23,24}에 따르면, 과민성 장 증후군의 치료를 목적으로 약제에 관한 임상 시험의 유효 평가는 적어도 30% 이상의 복부 통증 개선이 이루어져야 한다고 정의하고 있다. 이번 연구 역시 주 유효 평가 변수를 30% 이상의 복부 통증 개선으로 정의하고 두 약제 간의 효율성을 비교했으므로, 이러한 기준에 합당한 결과를 도출하였다고 생각된다.

결론으로, 이번 임상시험은 과민성 장 증후군 환자의 치료에 있어 fenoverine과 trimebutine이 효과와 안전성 면에서 유의한 차이가 없음을 보여주고 있으며, 따라서 fenoverine이 trimebutine에 비해 과민성 장 증후군 환자의 복부 통증 및 불편감의 개선에 열등하지 않다고 할 수 있다.

요 약

목적: 진경제는 과민성 장 증후군의 치료제로 흔하게 사용하고 있다. 그러나, 과민성 장 증후군에 대한 이러한 진경제의 효과에 관해서는 여러 연구에서 다양한 결과를 보이고 있다. Fenoverine은 진경제의 하나로, 장관 내 평활근 세포막을 통

한 칼슘 농도의 경사 조절을 통해 위장관 경축의 완화를 나타내는 약물이다. 이에 이번 연구는 과민성 장 증후군 환자에서 fenoverine과 trimebutine 약제의 효과를 비교하는 임상연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 본 연구는 fenoverine과 trimebutine을 비교하기 위해 나이 및 성별에 따른 층화 무작위 배정, 이중 맹검, 약물 대조, 다기관, 제4상 임상시험으로 설계되었다. 피험자들은 8주간 임상 약물인 fenoverine (100 mg, 1일 3회) 혹은 trimebutine (150 mg, 1일 3회)을 투여받았다. 총 197명의 환자를 치료의도자(intention-to-treat, ITT) 통계 방법으로 분석하였다. 주 유효 변수는 투약 전에 장 증상 척도 중 하나인 복부 통증 혹은 불편감을 8주 후 다시 측정하여 30% 이상 개선된 피험자의 비율로 평가하였다. 이차 유효성 평가변수로 복부 통증 또는 복부 불편감, 복부 팽만감, 설사 정도, 그리고 설문 1주 전 전반적인 장 증후군 증상의 척도로 overall 장 증후군 증상 척도(bowel symptom scale, BSS) 및 복부 통증 또는 복부 불편감, 복부 팽만감, 설사 정도의 점수를 합친 total BSS 변화와 피험자의 치료 만족도를 통해 평가하였다.

결과: 8주 후 시험군(fenoverine)은 69.23% (54/78)에서 투약 전에 비해 30% 이상의 개선 효과를 보였으며, 대조군(trimebutine)은 67.47% (56/83)에서 30% 이상의 개선 효과를 나타내었다. 두 군 간의 평균 개선율의 차이인 1.76% (69.23%- 67.47%)에 대한 95% 양측 신뢰구간의 하한 -10.30%가 비열등성 한계인 20%보다 크므로, 시험군은 대조군에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다. 그 외 이차 유효성평가, 이상반응의 빈도와 중증도에 대해서도 두 군 간 차이는 없었다.

결론: 이번 연구는 과민성 장 증후군 환자의 치료에 있어서 fenoverine이 trimebutine에 비해 효과와 안전성 면에서 열등하지 않음을 보여주었다.

색인단어: 페노베린; 트리메뷰틴; 과민성 장 증후군; 임상시험

REFERENCES

1. Choung RS, Locke GR 3rd. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:1-10.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
3. Choung RS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Psychosocial distress and somatic symptoms in community subjects with irritable bowel syndrome: a psychological component is the rule. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1772-1779.
4. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990;99:409-415.
5. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-934.
6. Han SH, Lee OY, Bae SC, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in Korea: population-based survey using the Rome II criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1687-1692.
7. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
8. Park DW, Lee OY, Shim SG, et al. The differences in prevalence and sociodemographic characteristics of irritable bowel syndrome according to Rome II and Rome III. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:186-193.
9. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171-1185.
10. Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl):S98-S101.
11. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G775-G785.
12. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD003460.
13. Assisi RBP, Boggiano CA, Camarri E, Corsini G, Luminari M. An Italian prospective, double-blind, multicentre comparative assessment of fenoverine vs. trimebutine for the management of the irritable bowel syndrome. *Internat J Clin Pract* 1989;43:81-88.
14. Camarri E. Fenoverine: smooth muscle synchronizer for the management of gastro-intestinal conditions. II. A trimebutine-controlled, double-blind, crossover clinical evaluation. *Curr Med Res Opin* 1986;10:52-57.
15. Mironneau J, Arnaudeau S, Mironneau C. Fenoverine inhibition of calcium channel currents in single smooth muscle cells from rat portal vein and myometrium. *Br J Pharmacol* 1991;104:65-70.
16. Choi MG. Management of irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:125-130.
17. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-361.
18. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, et al; OBIS Study Investigators. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:432-442.
19. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain MC. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:615-624.
20. De Santis D, Marrazzo R, Losasso C, et al. Pharmacodynamic profile of fenoverine, a novel modulator of smooth muscle motility. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:37-42.

21. Kim YT, Jung HC. Double-blind prospective controlled study of fenoverine in irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol* 1992;24:263-267.
22. Lee ST, Kim DG, Ahn DS. Assessment of fenoverine vs. mebeverine for the management of irritable bowel syndrome. *Chonbuk Univ Med J* 1992;16:75-81.
23. Food and Drug Administration. Guidance for industry on irritable bowel syndrome-clinical evaluation of drugs for treatment; availability. *Fed Regist* 2012;77:32124-32125.
24. Corsetti M, Tack J. FDA and EMA end points: which outcome end points should we use in clinical trials in patients with irritable bowel syndrome? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:453-457.