

Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of a Pelubi Sustained Release Tab Versus a Pelubi Tab in Patients with Chronic Back Pain: A Randomized, Double-Blind, Multi-Institution Phase III Study

Ki Taek Kim, M.D., Tae Kyun Kim, M.D., Ji Woong Choi, M.D., Jae Sung Ahn, M.D.,
Young Do Koh, M.D., Young Woo Kim, M.D., Jung Hee Lee, M.D.

J Korean Soc Spine Surg 2016 Jun;23(2):84-92.

Originally published online June 30, 2016;

<http://dx.doi.org/10.4184/jkss.2016.23.2.84>

Korean Society of Spine Surgery

Department of Orthopedic Surgery, Gangnam Severance Spine Hospital, Yonsei University College of Medicine,
211 Eunju-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06273, Korea Tel: 82-2-2019-3413 Fax: 82-2-573-5393

©Copyright 2016 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOLx.php?id=10.4184/jkss.2016.23.2.84>

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.

Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of a Pelubi Sustained Release Tab Versus a Pelubi Tab in Patients with Chronic Back Pain: A Randomized, Double-Blind, Multi-Institution Phase III Study

Ki Taek Kim, M.D., Tae Kyun Kim, M.D.^{*}, Ji Woong Choi, M.D.^{*}, Jae Sung Ahn, M.D.[†],
Young Do Koh, M.D.[‡], Young Woo Kim, M.D.[§], Jung Hee Lee, M.D.^{||}

Department of Orthopedic Surgery, Kyung Hee University, Kangdong Hospital, Seoul, Korea

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea^{}*

Department of Orthopedic Surgery, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea[†]

Department of Orthopedic Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea[‡]

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Hallim University, Dong Tan Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea[§]

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul Medical Center, Seoul, Korea^{||}

Study Design: A randomized, double-blind, multi-institution, phase III study.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of the Pelubi Sustained Release (SR) Tab in patients with chronic back pain, in comparison with the Pelubi Tab, whose efficacy has already been approved, a phase 3 clinical trial was conducted.

Summary of Literature Review: The Pelubi Tab Has shown clinical efficacy in patients with back pain.

Materials and Methods: From April 11, 2014 to July 24, 2014, 166 chronic back pain patients were recruited as subjects through a multi-institution, double-blind, random sample. We compared the experimental and control groups' clinical efficacy, which was estimated by the 100-mm Pain Visual Analog Scale (VAS) after 28 days of medication. We also compared the treatment efficacy of both drugs by using a variation of the Oswestry Disability Index (ODI) and Physician Global Assessment (PGA), with the total usage of relief medicine. The side effects and clinical pathology were also noted.

Results: Neither group showed a significant difference in 100-mm Pain VAS or ODI variation ($p=0.1702$, $p=0.9041$). There was no statistically significant difference between the experimental group and the control group in PGA or total usage of relief medicine. The ODI and PGA variation were not worse in the experimental group than the control group. The two groups showed no significant differences in side effects ($p=0.9708$).

Conclusions: This study found that the Pelubi SR Tab applied to back pain patients was not inferior to the Pelubi Tab and did not show any significant difference in terms of safety. The Pelubi SR Tab can be used with the same expectation of safety as the Pelubi Tab.

Key words: Pelubi SR Tab, Random sampling, Double blind

서론

다수의 비스테로이드성 소염진통제가 개발되어 시장에 판매되고 있지만 소화기계의 부작용이 많은 결점을 갖고 있다. 이 중 펠루비프로펜은 cycloalkyidenemethyl phenylacetic acid로부터 형성된 NSAID의 한 종류로 항염증, 진통, 해열 작용은 강하고, 소화관 장애 작용은 약한 경구용 NSAID제제이다.

펠루비프로펜은 전임상시험(주 성분 및 대사물에 대한 단회, 반복, 생식, 발생, 유전, 면역 독성, 발암성, 태생기 동맥관 수축 작용, 효력 및 일반약리, ADME 등)을 통해 안전성과 약리효과

Received: June 24, 2015

Revised: August 11, 2015

Accepted: April 26, 2016

Published Online: June 30, 2016

Corresponding author: Tae Kyun Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Wonkwang University, 344-2, Shinyong-dong, Iksan, Jeon buk, Korea

TEL: +82-63-859-1360, **FAX:** +82-63-852-9329

E-mail: osktg@wonkwang.ac.kr

*이 논문은 2015학년도 원광대학교 교비 지원에 의해서 연구 되었음.

를 확인하였는데, 전임상시험결과 펠루비프로펜의 장점으로 주목된 것은 첫째, 항염증 작용 및 진통 작용에 대한 시험결과에서 인도메타신, 케토프로펜, 나프록센과 비교하여 모두 펠루비프로펜이 더 강한 소염 진통 효과를 나타내었고 그 중에서 아주반트 관절염 시험에서 특히 강한 항염증 작용을 나타내어 만성 염증에 대하여 강력한 소염 진통 작용을 나타내어 만성 염증에 대하여 강력한 소염작용이 시사되었다는 것과, 둘째 펠루비프로펜은 위장관으로 신속하게 흡수되므로 강력한 소염 진통 작용을 갖는 활성 대사물(trans-OH체 불포화 OH체)로의 변환율과 변환 속도가 양호한 prodrug타입의 약제라는 점과 셋째로, 항염증 작용, 진통 작용 및 해열 작용의 각각에 관하여 위 점막 장애 작용에 대한 안전 계수(50% 위 점막 장애 약 용량/50% 억제 약용량 또는 50% 유효 약용량)를 구한 결과, 어느 항목에 있어서도 안전 계수가 컸으므로 특히, 인도메타신, 케토프로펜, 나프록센과 비교하여, 염증 모델(아주반트 관절염, 카라게닌 부종 등)에 대한 안전 계수가 크게 나타나, 안전성이 높은 약물로 시사된 것 등이었다. 펠루비프로펜은 임상시험을 토대로 골관절염, 요통, 류마티스성 관절염의 통증조절을 위한 다양한 임상적 적응증을 확보하여 현재 시판중에 있다.

만성적으로 진통제를 복용해야 하는 환자의 편의성을 증진시키기 위해 1일 3회 복용하는 속방형 제제인 펠루비정(펠루비프로펜 30 mg)을 서방화하여 12시간 지속적으로 유효약물 농도를 유지할 수 있도록 하루 2회 복용하는 펠루비서방정(펠루비프로펜 45 mg)이 개발되었고, 이는 기존 속방형 제제와 비교하여 이상반응을 증가시키지 않으면서 작용시간을 연장하여 환자의 복용 순응도를 높일 수 있을 것으로 기대한다.

본 저자들은 이러한 장점을 가지는 펠루비서방정의 요통환자에서의 통증 완화에 대한 임상적 유효성에 대하여 연구하기 위해 임상 3상을 통해 효과가 입증되었던 기존 펠루비정과 비교 연구를 시행하였다.¹⁾

대상 및 방법

1. 임상시험의 목적

본 연구의 1차적 목적은 베이스라인 대비 28일째 100 mm Pain VAS (Visual Analogue Scale)의 변화로 평가되는 통증 완화 효과에 대한 시험약과 대조약의 치료적 유효성 비교하는 것이며, 2차적 목적으로 Oswestry Disability Index (ODI) 및 Physician's Global Assessment (PGA)의 변화, 구제약의 사용횟수 및 총 사용량으로 평가되는 시험약과 대조약의 치료적 유효성 비교와 이상반응, 임상병리 검사 등에 대한 안전성 비교하는 것이다. 이로서 펠루비서방정의 요통환자에서의 통증 완화에 대한 임상적 유효성에 대하여 개연성 있는 결과치를 보고하고자

하였으며, 이에 실험모형을 설정하였다.

2. 연구대상 및 기간

2014년 4월11일 부터 2014년 7월 24일까지 105일 동안의 임상 시험기간으로 요통환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 제 3상 임상시험으로 디자인하였으며 강동경희대병원, 경희대병원, 동탄성심병원, 충남대병원, 이대목동병원, 원광대병원의 6개 연구기관에서 진행되었다. 임상시험 개시 전, 임상시험계획서와 피험자 동의 설명문 및 동의서를 포함한 임상시험과 관련된 모든 사항에 대하여 임상시험심사위원회로부터 승인을 받았다. 또한 임상시험의 수행, 기록 유지, 자료수집 및 허가기관 승인신청 등 임상시험실시의 전반에 걸쳐 임상시험관리기준 및 ICH 기준에 따라 수행되었으며, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언의 원칙을 준수하였다. 이전 연구를 참고하여 목표 피험자수를 산출하였으며, 그 결과 156명(양 군당 78명)이상을 모집하였다. 실제 실험에 참여한 피험자 수는 총 166명이었으며, 6명(선정/제외기준 위반 5명, 스크리닝 14일 초과 1명)이 스크리닝 탈락되어 160명이 무작위배정을 받았다. 이 중 무작위배정은 되었으나 시험약 투여가 이루어지지 않은 1명(중도탈락 1명)을 제외하고, 시험약 혹은 대조약을 1회 이상 투여받은 159명을 Safety 분석 대상 자료로 사용하였으며, Safety 분석 대상자 가운데 1차 유효성 평가 지표인 100 mm Pain VAS가 시험약 투여 후 1회 정도 측정되지 않아 유효성 평가가 미시시된 3명을 제외한 156명(시험군 76명, 대조군 80명)을 Intent-To-Treat (ITT) 분석 대상 자료로 사용하였다. 이 중 선정/제외기준 위반 5명, 이상반응/중대한 이상반응 6명, 임상시험용의약품 투여에 문제가 있는 경우 2명, 병용금지 약물 투여 3명, 시험개시, 종료시점의 주요 검사가 누락된 경우 1명, 으로 총 17명이 Per Protocol (PP) 분석에서 제외되어 임상시험계획서에 따라 시험을 완료한 PP 분석 대상자는 139명(시험군 68명, 대조군 71명)이었다.

각각의 실험 대상은 다음의 선정 제외기준을 적용하여 모집하였다(Table. 1). 각 군에서 피험자의 성별, 연령, 요통의 유병기간, Quebec Task Force Classification Class, 기타 병력조사, 신체검진, 선행약물 투여력, 진통제 투여여부, 병용약물 등 인구학적 기초자료 및 기본 병력 등의 자료 분석 결과, 시험군과 대조군간 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

3. 시험약물과 구제약물의 용법 및 용량

시험약으로는 '펠루비서방정 1정(펠루비프로펜으로서 45 mg)', 1회 1정, 1일 2회 식후 경구 투여를 시행 하였고, 대조약으로 '펠루비정 1정(펠루비프로펜으로서 30 mg)', 1회 1정, 1일 3회 경구 투여 하였다. 구제약으로는 아세트아미노펜을 선정하였으

Table 1. Inclusion and exclusion criteria**선정기준**

- 1) 만 18세 이상의 남·녀
- 2) 임상시험시작(스크리닝) 시점을 기준으로 12주 이상 되고 진통제 투여가 요구되는 요통환자
- 3) Quebec Task Force Classification 상 Class 1,2에 해당되는 요통환자
- 4) 방문2 당시 통증검사(Pain VAS) 결과가 40 mm 이상인 환자
- 5) 본 임상시험에 참가할 것을 자발적 또는 법적인 보호자가 서면 동의한 환자

제외기준

- 1) 심각한 위장질환, 간질환, 신질환, 심장질환, 고혈압을 앓고 있는 환자
- 2) 이차성 원인이 명백한 환자(전이성 암, 골질, 감염성 질환)
- 3) 임상시험 참여(스크리닝 시점) 전 24주 이내 허리 수술을 받은 환자
- 4) 임상시험 참여(스크리닝 시점) 4주 이내 통증 감각에 영향을 미칠 수 있는 항정신성 의약품, 마약성 진통제를 투약한 경험이 있는 환자
- 5) 임상시험 참여(스크리닝 시점) 4주 이내 스테로이드를 경구 투여 하였거나 주사를 맞은 경우
- 6) 임상시험 참여(스크리닝 시점) 2주 이내에 MAO억제제를 투여한 경험이 있는 환자
- 7) 심한 호흡억제상태 환자
- 8) 두부손상, 뇌의병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자
- 9) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발) 또는 병력이 있는 환자
- 10) 약물로 조절되지 않는 간질 환자
- 11) 시험약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 12) 비스테로이드성 소염진통제의 처방이 금기가 되는 병발질환 혹은 병용약물 복용자
- 13) 만성적으로 위장관계 약물(예를 들면 H2-blockers, misoprostol, 또는 proton pump inhibitors)을 투여중인 환자로 시험기간 중 투여를 중단할 수 없는 자
- 14) 스크리닝 검사에서 임상적으로 유의한 비정상적인 수치를 보인 자(ALT, AST, BUN, Serum Creatinine의 수치가 정상 상한치의 2배 초과)
- 15) 임신 혹은 수유 중인 여성. 고효능의 피임방법을 사용하지 않는 가임 여성, 매우 효과적인 피임방법은 임플란트, 주사제, 복합 경구용 피임약, 몇몇의 자궁내 장치(IUDs), 성적 금욕 또는 정관 절제술을 받은 파트너 등의 단독 또는 병용으로 지속적으로 올바르게 사용할 경우 낮은 실패율(예, 남성의 콘돔 사용 또는 피임용 격막)은 살정제(예, 거품형 겔)와 함께 사용할 경우 허용가능
- 16) 약물이나 알코올에 의존성이 있는 대상자
- 17) 중증의 혈액이상 환자
- 18) 관상동맥우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료가 요구되는 환자
- 19) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 드물게 일어나는 유전적인 갈락토오스 불내성, 락타아제 결핍증(Lapp deficiency) 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애 환자
- 20) 기타 연구자가 부적합하다고 판단한 환자

며 이로는 ‘타이레놀 1정(아세트아미노펜으로서 650 mg)’을 필요에 따라 복용(3일 연속으로1일 최대 1,950 mg 이하)하게 하였다. 각 연구는 다음의 연구 일정에 따라서 이루어 졌다(Table. 2).

4. 평가

유효성에 대한 평가는 1차적, 2차적 평가로 나누어 시행되었다. 1차 유효성 평가변수 100 mm Pain VAS를 사용하여 실시하였고, 2차 유효성 평가 변수는 ODI, PGA(5점 척도), 구제약의 사용횟수 및 총사용량을 조사하여 결과를 얻었다. 안전성 평가에 대한 평가는 이상반응, 임상병리 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 뇨검사), 활력징후, 신체검진등을 통하여 결과를 얻었다.

5. 통계분석방법

본 임상시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 safety분석법, ITT분석법과 PP분석법의 세가지 형태로 분석하였다. Safety 분석법은 최소한 한 번이라도 임상시험용의약품을 투여 받았던 피험자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함하였다. ITT 분석법은 최소한 한 번이라도 임상시험용의약품을 투여하였던 피험자 중 임상시험용의약품 투여 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 피험자를 모두 분석에 포함하였다. 이때, 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 피험자가 탈락했을 시 가장 최근에 얻은 자료를 마치 해당 시점에서 얻어진 것처럼 자료분석을 실시하였다. PP분석법은 ITT분석에 포함되는 피험자 중 임상시험계획서에 따라 완료한 피험자로

Table 2. Schedule table for clinical practice

Period	Screening & Wash out ²	Treatment		
Visit	1	2	3	4 or 중도탈락
Day	D 1 ~ -14	D 1	D 14 ± 3	D 28 ± 3
서면동의서	0			
인구학적 조사	0			
병력 및 약물치료력 조사	0			
활력 징후 및 신체 검진 ¹	0	0	0	0
임신반응 검사	0 ³			0
임상병리 검사	0 ⁴			0
심전도검사	0 ⁵			0
선정기준/제외기준 평가	0	0		
진통제 투약중지 ²	0			
진통제 중지확인 ²		0		
무작위배정		0		
100 mm Pain VAS	0	0	0	0
Oswestry Disability Index(ODI)	0	0	0	0
Physician's Global Assessment				0
병용약물변화 확인		0	0	0
구제약 처방	0	0	0	
구제약의 사용 확인		0	0	0
임상시험용의약품 배포		0	0	
순응도 확인			0	0
이상반응 확인			0	0

1: 신장은 Visit1에서만 측정하였다.

2: 진통제를 투여하고 있던 대상자의 경우, Washout Period는 투여 받고 있던 약물에 따라 3~14일 간으로 하였다. 스크리닝 기간은 체외배출기간을 포함하여 최대 2주를 초과할 수 없었다.

3: 가임기 여성의 경우에 한하여 소변으로 HCG 검사를 실시하였다.

4: 스크리닝을 기준으로 1주 이내 검사결과가 있을 시 대체 가능하도록 하였다.

- 혈액학적 검사: WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, WBC Diffcount

- 혈액화학적 검사: Na, K, Ca, Cl, BUN, Creatinine, Uric acid, Total bilirubin, Albumin, Total protein, Creatine Kinase, ALT, AST, r-GT, Alkaline Phosphatase, glucose, Total cholesterol, Triglyceride

- 혈액응고검사: PT, PTT

- 소변검사: Protein, Glucose, Color, Urobilinogen, WBC, RBC

- 임신반응검사: Urine hCG(가임기 여성만 실시)

5: 스크리닝을 기준으로 4주 이내 검사결과가 있을 시 대체 가능하도록 하였다.

부터 얻어진 자료를 분석에 포함시켰다. 유효성에 대한 자료는 원칙적으로 PP분석법을 주 분석법으로 하고, ITT분석을 추가적으로 수행하였으며, 안전성에 대한 자료는 원칙적으로 Safety분석을 주 분석법으로 하였다.

(1) 유효성 분석

가) 1차 유효성 평가변수: 100 mm Pain Visual Analogue Scale (VAS)의 변화

시험군과 대조군의 베이스라인 대비 28일째(Visit 4) 100 mm Pain VAS 변화량 차이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간의 하한 치(lower limit)를 계산하였다. 만약 신뢰구간 하한 치가 -10 mm 이상이면, 시험군은 대조군과 비교해 열등하지 않다고 판단하였다. 100 mm Pain VAS에 대해 각 방문별 평균, 표준편차, 중앙값, 최대값, 최소값을 제시하였고 군간 차이가 있는지를 independent t-test를 이용하여 분석하였다. 또한, 시험약 투여 전 베이스라인 대비 28일째(Visit 4)의 군내 변화량에 차이가 있는지

paired t-test를 이용하여 분석하였고, 변화량의 군간 차이가 있는지 independent t-test를 이용하여 분석하였다.

나) 2차 유효성 평가변수

(가) Oswestry Disability Index (ODI)의 변화

시험 약 투여 전(Baseline)과 투여 후 28 일째(Visit 4)의 ODI 총점 변화량에 대해 유의수준

5% 하에서 paired t-test를 이용해서 검정하였고, 방문 시점 별 및 시험약 투여 전(Baseline)과 투여 후의 차이 값이 군간 차이가 있는지에 대해 independent t-test를 이용하여 검정하였다.

(나) Physician's Global Assessment (PGA)의 변화

연구자에 의해 종합적으로 평가된 전반적 평가 점수가 5, 4이면 '반응', 점수가 3, 2, 1이면 '미 반응'으로 분류하여 각 군의 치료 반응율을 제시하였다. 치료 반응율에 대해 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하여 군간 치료반응율을 비교하

Table 3. 100 mm Pain VAS

	Pelubiprofen (SR) (N=68)	Pelubiprofen (N=71)	p-value (t-test)
Visit 2	64.10 ± 10.16	65.15 ± 9.96	0.5385
Visit 3	44.18 ± 17.71	42.65 ± 20.32	0.6377
Visit 4	26.66 ± 17.17	32.17 ± 19.21	0.0774
Difference (Visit 4-Visit 2)	-37.44 ± 18.65	-32.99 ± 19.41	0.1702
p-value (paired t-test)	<0.0001	<0.0001	

Table 4. ODI score

Difference (Visit 4-visit 2)	Pelubiprofen (SR) (N=68)	Pelubiprofen (N=71)	p-value
Pain intensity	-1.32 ± 0.84	-1.45 ± 1.07	0.4343
Personal care	-0.69 ± 0.80	-0.68 ± 0.73	0.9074
Lifting	-0.79 ± 0.03	-0.89 ± 0.96	0.5826
Walking	-0.54 ± 0.85	-0.31 ± 0.75	0.0873
Sitting	-0.63 ± 0.81	-0.85 ± 0.82	0.1265
Standing	-0.65 ± 0.69	-0.62 ± 0.64	0.8084
Sleeping	-0.71 ± 0.85	-0.65 ± 0.86	0.6902
Sex life	-0.79 ± 0.89	-0.52 ± 0.74	0.1183
Social life	-0.91 ± 0.93	-0.86 ± 0.96	0.7430
Traveling	-0.66 ± 0.77	-0.61 ± 0.75	0.6621

였다.

(다) 구제약의 사용횟수 및 총 사용량

구제약을 투여한 대상자에 대하여 시험군과 대조군의 구제약 사용횟수 및 총 사용량에 대해 independent t-test를 이용하여 군 간 차이가 있는지 검정하였다.

(2) 안전성 분석

안전성 분석으로 시험기간 동안 보고된 모든 이상반응을 도표화한 후 이상반응의 발현율을 구하고, 시험군과 대조군 간 이상반응이 발생한 피험자의 비율을 계산하여 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하여 비교하였다.

각 임상병리 결과치를 치료 전(screening 시)과 비교하여 어떤 변화가 있는지 관찰된 결과치를 제시하였다. 또한, 치료 전(screening 시) 대비 종료방문 시 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하였다.

각 활력징후 검사결과를 치료 전(screening 시)과 비교하여 종료방문 시 어떤 변화가 있는지 관찰된 결과치를 제시하였고, 치료 전(screening 시) 대비 종료방문 시 증가한 신체검진 결과의 정상/비정상 변화율을 빈도 및 백분율로 요약하여 제시하였다.

결과

1. 유효성결과

주 분석인 PP 분석군의 100 mm Pain VAS에 대한 비열등성 검정 결과, 대조군 대비 시험군의 100 mm Pain VAS 변화량의 차이는 97.5% 단측 신뢰구간의 하한이 -1.93으로 비열등성 한

계인 -10보다 크므로 비열등함을 만족하였다. 임상약 투여 전 대비 투여 후 28일째의 100 mm Pain VAS 변화량을 분석한 결과, 시험군은 투여 전 평균 64.10 ± 10.16 mm에서 투여 후 28일째 평균 26.66 ± 17.17 mm로 변화되어 평균 37.44 ± 18.65 mm 감소하였으며, 대조군은 투여 전 평균 65.15 ± 9.96 mm에서 투여 후 28일째 평균 32.17 ± 19.21 mm로 변화되어 평균 32.99 ± 19.41 mm 감소하였다. 두 군 모두 투여 전 대비 투여 후 28일째의 100 mm Pain VAS 변화량은 통계적으로 유의하였다(Table 4). PP 분석군에서 2차 유효성 평가변수인 ODI 총점 및 각 항목인 통증 정도, 개인 위생, 물건 들기, 걷기, 앉기, 서있기, 잠자기, 성생활, 사회 생활, 여행의 변화량은 시험군과 대조군 모두 통계적으로 유의하였다(Table 5). PGA의 변화로 평가한 치료 반응율을 분석한 결과, 시험군은 86.76%(59/68명), 대조군은 85.92%(61/71명)로 조사되었다(Table 6). 또한, 임상시험기간 동안 구제약을 복용한 시험대상자는 총 38명으로 시험군은 25.00%(17/68명), 대조군은 29.58%(21/71명)로 조사되었다. 구제약의 사용횟수는 시험군은 평균 3.35 ± 2.96 회, 대조군은 평균 5.43 ± 5.55 회였으며, 구제약의 총 사용량은 시험군은 평균 3.35 ± 2.96 정, 대조군은 5.52 ± 5.60 정이었다(Table 6).

2. 안전성결과

시험군과 대조군에서 임상약과의 인과관계와 상관없이 발현된 것으로 조사된 모든 이상반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 17.72%(14/79명, 17건), 대조군은 17.50%(14/80명, 20건)로 조사되었다. 군간 이상반응 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.9708$). 또한, 임상약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결

Table 5. Physician's global assessment

	Pelubipofen (SR) N (%)	Pelubipofen N (%)	Total N (%)	p-value
Response	59 (86.76)	61 (85.92)	120(86.33)	0.8842
No response	9(13.24)	10 (14.08)	19(13.67)	
Total	68(48.92)	71(51.08)	139(100.00)	

Table 6. Total Usage of relief medicine

		Pelubipofen (SR) N(%)	Pelubipofen N(%)	Total N(%)	p-value
Taking medicine	Yes	17(25.00)	21(29.58)	38(27.34)	0.5450
	no	51(75.00)	50(70.42)	101(72.66)	
Number		3.35 ± 2.96	5.43 ± 5.55	4.50 ± 4.64	0.1504
Dose		3.36 ± 2.96	5.52 ± 5.60	4.55 ± 4.68	0.1355

과, 시험군은 12.66%(10/79명, 12건), 대조군은 13.75%(11/80명, 13건)로 조사되었다. 군간 이상약물반응 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.8389$). 시험군과 대조군에서 발현된 것으로 조사된 중대한 이상반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 1.27%(1/79명, 1건), 대조군에서는 보고되지 않았다. 군간 중대한 이상반응 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.4969$). 임상약과의 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상약물반응은 보고되지 않았다. 시험기간 중 발현한 이상반응에 대해 임상약의 투여와 관련하여 인과관계를 평가한 결과, 시험군은 'Possible related(관련 있을 가능성 있음)' 70.59%(12/17건), 'Definitely not related(명확히 관련이 없음)' 17.65%(3/17건), 'Probably not related(관련이 없다고 생각됨)' 11.76%(2/17건)였으며, 대조군은 'Possible related(관련 있을 가능성 있음)' 55.00%(11/20건), 'Definitely not related(명확히 관련이 없음)' 25.00%(5/20건), 'Probably related(관련 있다고 생각됨)', 'Probably not related(관련이 없다고 생각됨)' 각 10.00%(2/20건)였다. 임상병리검사 결과치 변화량을 분석한 결과, 시험군에서 RBC($p=0.0008$), Hemoglobin($p=0.0319$), Hematocrit($p=0.0049$), Uric Acid($p=0.0008$), Albumin($p=0.0315$), Total protein($p=0.0472$), Alkaline phosphatase($p=0.0215$) 항목과 대조군에서 Hematocrit($p=0.0411$), Na($p=0.0032$), Ca($p=0.0105$), BUN($p=0.0033$), Uric Acid($p=0.0256$), Albumin($p=0.0088$), Alkaline phosphatase($p=0.0106$) 항목이 투여 전 대비 마지막 방문 시의 변화량이 통계적으로 유의하였으나, 이는 정상범위 이내의 변화로 임상적인 유의성은 없었다. 대상자 모두 임상약 투여 전·후 신체검진 결과 '정상'이었으며, 심전도 검사 결과 '정상/임상적 유의하지 않은 비정상'이었다. 또한, 활력징후(수축기압/이완기압, 맥박), 체중을 측정한 결과 각 변화량은 통계적으로 유의하지 않았다(수축기압: $p=0.2251$, 확장기압: $p=0.3373$, 맥박: $p=0.8797$, 체중: $p=0.2363$).

고찰

요통은 신체적 장애 및 노동상실과 연관되며 국가적으로 많은 경제적 손실을 야기하는 질환이다.²⁾ 이러한 요통의 조절 방법에는 수술적 치료를 포함하는 다양한 인터벤션 및 비약물적인 치료방법인 운동, 행동치료, 대체의학 등이 포함될 수 있다.³⁾ 요통의 조절에 대하여 많은 초기 치료지침이 발표되었음에도 불구하고, 여전히 많은 부분에서 진통제의 사용이 중심적인 보존적 치료로 사용되고 있으며, 그 효능을 높이고 독성을 줄이는 방법을 개발하고 있다.^{4,5)}

진통제는 요통의 근본적 병인을 바꿀 수는 없으나 좀 더 활동

적인 생활을 할 수 있도록 환자의 능력을 증진시켜주고 때로는 수면을 편하게 취할 수 있게 하는 역할을 한다.⁶⁾ 요통에 대해 가장 흔하게 처방되는 약제로는 NSAIDs, 골격근 이완제, 마약성 진통제이며 벤조다이아제핀계, 전신적 부신피질호르몬, 항우울제, 항전간제 등도 또한 사용되고 있고 처방전 없이 살 수 있는 약제 중에는 아세트아미노펜, 아스피린, 몇 가지 NSAIDs가 포함된다.⁷⁻¹¹⁾

펠루비프로펜은 cycloalkyldenemethylphenylacetic acid로부터 형성된 NSAID의 한 종류로 약리적으로 항염, 진통, 해열의 효과를 가지며 COX-2 activity에 작용하며, 그 비율은 COX-1과 COX-2에 3:7 정도로 작용하는 것으로 보고되고 있다.¹²⁾ Chung JW등¹³⁾은 메타 분석을 통해 여러 진통제 중 COX-2 NSAIDs가 만성 요통환자에서 일차적 약물로 사용될 수 있다고 하였으며 Kuritzky L 등⁶⁾은 COX-2 NSAIDs는 위장관계 부작용을 줄일 수 있으나 심혈관계 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 사용에 주의를 기울여야 한다고 하였다.

대부분의 NSAIDs는 4시간내지 6시간마다 경구투약하며, 만성 통증의 경우 작용시간이 긴 약물로 하루 1-2회 투약하는 것이 바람직하다. 그러나 반감기가 긴 약제의 경우 진통작용시간이 길지만 위장관계 부작용이 많아 일차 선택 약으로 부적절할 수 있다.¹⁴⁾

요통 환자는 고령환자가 많고 여러가지의 약물로 조절이 필요한 다른 동반 질환을 갖는 경우가 흔하기 때문에 이러한 군에서는 약물 복용 빈도를 줄이는 것이 치료 순응도를 높일 수 있는 것으로 알려져 있다. 이에 기존 펠루비정(펠루비프로펜으로서 30 mg) 1일 3회 regimen을 펠루비서방정(펠루비프로펜으로서 45 mg) 1일 2회 regimen으로 변경하여 높은 순응도를 얻을 수 있게 하였으며, 1상 임상시험결과에서 유사한 생체이용률을 보였다. 펠루비서방정은 서방화 기술을 통해 기존의 체액에 의해 약의 표면으로부터 봉해가 진행되며 펠루비프로펜이 방출되었던 점을 체액에 용해되어 생성된 미세기공으로 서서히 방출되게 변경하였다. 또한 펠루비프로펜은 Ph 1.2에서 거의 용해되지 않아 위에서 낮은 용해도를 가지며 서방기술을 통해 2시간 동안(위 체류기간) 거의 용출되지 않아 위 흡수를 최소화하여 위 점막 자극을 줄일 수 있도록 하였다. 저자들은 이러한 장점을 가지는 펠루비서방정을 임상에서 입증된 펠루비정과 비교하여 무작위 배정, 다기관, 이중눈가림 3상 연구를 시행함으로써 펠루비서방정의 임상적 효과와 우수성을 알 수 있었다.

본 임상시험에서 시험군은 대조군과 비교하여 VAS 변화량에서 비열등성이 검증되었다. ODI 점수의 변화에서 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 실험 종료 시점에서 시험군과 대조군의 전반적 평가 및 치료 반응율의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 구제약의 사용 횟수와 사용량에서도 양 군

간의 차이는 없었다. 결과적으로 펠루비정 과 비교하였을 때 펠루비서방정의 임상적 비 열등성이 검증되었다.

또한 안정성의 평가를 위해 이상반응, 임상 병리검사, 활력징후, 신체검진에 대하여 조사된 결과 기존 펠루비정과 비교하였을 때 펠루비서방정이 충분히 안정성을 갖는 것이 검증되었다. 본 임상시험기간 동안 발현한 이상반응 중 중대한 이상반응은 실험군에서 1건(5.88%, 1/17건)이며, 03-S019 피험자에게 발생한 건으로 병원에 내원하던 중 넘어져 발생한 사고에 의한 것으로 치료 후 이상반응이 종료되었음을 추적 보고를 통해 확인하였고 임상약과의 인과관계는 없는 것으로 평가되었다..

결국 본 임상시험결과 요통환자에게 사용되는 펠루비서방정은 대조약인 펠루비정과 비교하여 유효성면에서 열등하지 않으며, 안전성 면에서도 유의한 차이를 보이지 않는 결과를 보였다.

결론

본 임상시험결과 요통환자에게 사용되는 펠루비서방정은 대조약인 펠루비정과 비교하여 유효성면에서 열등하지 않으며, 안전성 면에서도 유의한 차이를 보이지 않으므로 유효하고, 반감기를 늘려 하루 2회(1회 45 mg) 복용할 수 있도록 하여 만성 통증 환자에서 순응도를 높일 수 있게 하였으며 서방화 기술을 통해 위장관 부작용 또한 최소화하여 안전하게 사용할 수 있는 약제라고 사료된다.

REFERENCES

1. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, et al. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubiprofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients - Multi Institution, Double Blind, Random Sample. J Korean Soc Spine Surg. 2012;19:38-46.
2. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. Lancet. 1999;354:581-5.
3. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. Spine (Phila Pa 1976). 1995;20:11-9.
4. Burton AK, Waddell G. Clinical guidelines in the management of low back pain. Baillieres Clin Rheumatol. 1998;12:17-35.
5. Desmeules J, Rollanson V, Piguat V, et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combination. Eur J Anaesthesiol Suppl. 2003;28:7-11.
6. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. J Pain Res. 2012;5:579-90.
7. Cherkin DC, Wheeler KJ, Barlow W, et al. Medication use for low backpain in primary care. Spine (Phila Pa 1976). 1998;23:607-14.
8. Bernstein E, Carey TS, Garrett JM, et al. The use of muscle relaxant medications in acute low back pain. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29:1346-51.
9. Luo X, Pietrobon R, Curtis LH, et al. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29:E531-7.
10. Luo X, Pietrobon R, Hey L. Patterns and trends in opioid use among individuals with back pain in the United States. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29:884-90.
11. Di Iorio D, Henley E, Doughty A. A survey of primary care physician practice patterns and adherence to acute low back problem guidelines. Arch Fam Med. 2000;9:1015-21.
12. Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. Oncogene. 2004;23:9247-58.
13. Chung JW, Zeng Y. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. Pain physician. 2013;16:E685-704.
14. Lee YW. Analgesics for Lower Back Pain. J Korean Med Assoc. 2006;49:665-73.

만성 요통환자에서 펠루비서방정 투여군과 펠루비정 투여군간 유효성 및 안전성 비교평가 - 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험

김기택^{*}·김태균^{*}·최지웅^{*}·안재성[†]·고영도[‡]·김영우[§]·이정희^{||}

경희대학교 강동병원 정형외과학교실, 원광대학교 익산병원 정형외과학교실^{*}, 충남대학교 의과대학 정형외과학교실[†], 이화대학교 의과대학 정형외과학교실[‡], 한림대학교 동탄성심병원 정형외과학교실[§], 경희대학교 의과대학 정형외과학교실^{||}

연구계획: 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험

목적: 펠루비서방정의 만성 요통환자에서 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 임상 3상 시험을 통해 효과가 입증되었던 펠루비정과의 비교 연구를 시행하였다.

선행문헌의 요약: 요통환자에게 사용되는 펠루비정은 임상적 유효성이 입증되었다.

대상 및 방법: 2014년 4월 11일부터 2014년 7월 24일 까지 105일 동안 비교연구에서 통계학적 유효성을 갖는 실험군 산출을 하였고, 이를 기준으로 선별된 만성 요통환자 166명을 대상으로 하였다. 연구는 다기관, 이중눈가림, 무작위배정을 통하여 시행하였다. 약물 투여전 대비 28일째 100 mm Pain Visual Analog Scale(VAS)의 변화로 평가되는 통증 완화 효과에 대한 시험약과 대조약의 치료적 유효성을 비교 하였다. 또한 Oswestry Disability Index (ODI) 및 Physician's Global Assessment (PGA)의 변화, 구제약의 사용횟수 및 총 사용량으로 평가되는 시험약과 대조약의 치료적 유효성 비교와 이상반응, 임상병리결과에 대하여 검사하였다.

결과: 시험약 투여 후 100 mm pain VAS 및 ODI의 변화량의 차이를 군간 비교한 결과 각각 두 군의 차이는 없었다($p=0.1702$, $p=0.9041$). 또한 PGA, 구제약의 사용횟수 및 사용량에서 시험군과 대조군 간의 통계적 유의성이 없었다. ODI 및 PGA의 변화에서도 시험군은 대조군에 비하여 열등성을 보이지 않았다. 시험군과 대조군의 이상반응 발현율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.9708$).

결론: 본 임상시험결과 요통환자에게 사용되는 펠루비서방정은 대조약인 펠루비정과 비교하여 유효성 면에서 열등하지 않으며, 안전성 면에서도 유의한 차이를 보이지 않으므로 유효하고, 안전하게 사용할 수 있는 약제라고 사료된다.

색인 단어: 펠루비서방정, 무작위배정, 이중눈가림

약칭 제목: 펠루비서방정의 유효성 및 안전성

접수일: 2015년 6월 24일 **수정일:** 2015년 8월 11일 **게재확정일:** 2016년 4월 26일

교신저자: 김태균

전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학 정형외과학교실

TEL: 063-859-1360

FAX: 063-852-9329

E-mail: osktg@wonkwang.ac.kr