대한영상의학회지 2007;57:501 - 506

뇌동맥 조영술을 위한 이오파미돌 250 조영제의 유효성과 안전성: 이오파미돌 300과 비교한 다기관, 무작위배정, 이중맹검 연구[1]

서효빈 · 한문희 · 권배주 · 임소향[2] · 정철규[3] · 김성현[4] · 김재형[4]

목적: 비이온성 수용성 요오드 조영제인 이오파미돌(iopamidol) 250 mgI/mL과 이오파미돌 300 mgI/mL을 이용하여 얻어진 뇌동맥혈관조영술에서 영상의 질과 조영제의 안전성을 비교하여 저농도 이오파미돌의 비열등성을 입증하고자 하였다.

대상과 방법: 의학연구윤리심의위원회의의 승인을 받았으며, 환자들에게 임상시험에 참가한다는 동의를 얻었다. 진단을 목적으로 뇌동맥혈관조영술을 필요로 하는 총 90명의 환자를 무작위 배분하여 2005년 12월부터 2006년 3월까지 이중맹검법으로 시험약과 대조약을 이용해 뇌동맥혈관조영술을 시행하였다. 2명의 영상의학과 전문의가 이중맹검법으로 독립적으로 영상의 질을 평가하였고, 조영술 후 28시간까지 대상 환자들을 관찰하여 내약성, 이상반응, 임상병리검사, 활력징후결과를 비교하였다.

결과: 영상의 질은 시험군과 대조군에서 두 영상의학과 전문의 모두 ' 우수 '로 조사되었으며, 평가의 유효율은 두 시험군 모두에서 100%였다. 부작용 발현율은 두 군에서 각각 4.44%(2/45, 2/45)였다. 내약성, 이상반응의 발현율과 그 정도에서 두 군간의 유의한 차이는 없었으며, 기타 투약 후 활력 징후나 신체진찰 결과 특이 변화는 없었다. 모든 결과에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 뇌동맥혈관조영술에 의한 진단이 필요한 뇌혈관 질환자를 대상으로 저농도 이오파미돌을 이용한 검사는 영상의 질이나 약제의 안전성이 300 mgI/mL의 이오파미돌과 다르지 않음을 확인하였다.

1969년에 Almen이 메트리자마이드라는 최초의 저삼투성 조영제를 개발한 이래로, 새로운 이온성과 비이온성 저삼투성 제제가 계속 개발되었다. 저삼투성 제제들은 고삼투성 제제와 비교해서 안전성과 혈관조영술의 유효성 면에서 더욱 우수하며, 저삼투성 제제들의 이러한 장점이 혈관조영술의 발전에 큰 기여를 하게 되었다(1).

X-선 조영제 연구의 목적은 생체에 더욱 안전한 제제를 개발하는 것이다(2). X-선 조영제 부작용의 상당 부분은 사용된 용액의 삼투압특성에 기인한다. 더구나 뇌동맥혈관조영술과 같은 상대적으로 위험한 검사에서, 조영제 자체에 의해 나타날 수 있는 위험요소를 가능한 줄이는 것이 중요하고(2), 이를 위해서는 조영제의 국소 내약성이 우수해야 하고 혈액뇌관문(blood-brain barrier)을 붕괴시키거나 통과해서는 안 된다. 또한, 신장간장 독성 또는 심혈관계 부작용이 거의 없어야 하며 진단에 효과적이어야 한다. 이상적으로 뇌동맥혈관조영술을 위해서는 친수성이어야 하며 혈장과 등장액이어야 한다. 현재까지 소개된 조영제 중, 비이온성 조영제는 뇌혈관 내약성 면에서 이온성 제제보다 많은 장점을 가지고 있다. 또한, 부작용도 적고 화학 독성도 낮으며 혈액뇌관문에 대한 작용도 낮다(3).

본 연구에 사용된 이오파미돌은 요오드 세 개를 함유한 수용성의 비이온성 모노머 조영제이다(3). 이오파미돌(iopamidol)은 용액상태에서 안정하며 뇌동맥 조영에 사용하던 기존 농도(300 mgI/mL)에서 삼투압은 616 mosmol/kg이고 점도는 4.7 cP이다. 이오파미돌 제제는 미국 식품의약품안전청에서 1985년에 허가되어 뇌혈관 조영에 널리 사용되고 있다(1).

이 연구의 시험약인 이오파미돌 250 mgI/mL 조영제(파미레이 250, 동국제약, 한국)는 혈관조영(말초정맥 조영)시에서 사용이 허가된 조영제로 삼투압은 515 mosm/kg이고 점도는 3.3 cp이다. 저농도의 이오파미돌 제제인 파미레이 250 주사액을 뇌동맥혈관조영술에 의한 진단이 필요한 뇌혈관 질환자(뇌동맥의 협착 및 폐색; 뇌동맥의 동맥류 및 이에 준하는 질

[1]서울대학교 의과대학 영상의학과
[2]동국대학교병원 신경외과
[3]한양대학교병원 영상의학과
[4]분당서울대학병원 영상의학과
이 논문은 2007년 5월 29일 접수하여 2007년 8월 13일에 채택되었음.

환; 뇌혈관의 동정맥루 및 동정맥기형; 안면, 두경부의 혈관성 질환; 양성종양 환자)를 대상으로 사용하고자, 국내에서 이미 신경방사선학 조영(뇌실 및 뇌저조영, 척수신경 조영), 혈관 조영(동맥 조영, 정맥 조영), 요로 조영, 컴퓨터 단층 촬영 시 조영 증강에 사용이 허가된 이오파미돌 300 mgI/mL(파미레이 300, 동국제약, 서울, 한국)과 비교하여 유효성, 내약성 및 안전성을 확인하고자 본 연구(임상시험)가 계획되었다.

대상과 방법

연구의 계획과 대상 환자, 결과의 분석 등, 모든 방법은 연구 시작 전에 식품의약품안전청의 사전 심의를 통하여 임상시험 허가를 받은 후, 두 의료기관의 의학연구윤리심의위원회의의 승인을 받은 후에 연구가 이루어졌다.

대상환자

뇌동맥의 협착 및 폐색, 뇌동맥의 동맥류 및 이에 준하는 질환, 뇌혈관의 동정맥루 및 동정맥기형, 안면 혹은 두경부의 혈관성 질환, 양성 종양 등의 질환이 있어서 진단을 목적으로 뇌동맥혈관조영술을 필요로 하는 환자들을 대상으로 하였다. 이들 중 18세 이상, 80세 이하인 경우와 임상 시험에 참가할 것을 동의한 환자를 포함하였으며, 다음의 조건이 있는 경우는 제외되었다; 일반적인 조영제 금기환자; 의식이 명료하지 않은 환자; 응급 환자; 기저 질환에 의해 심한 통증을 호소하는 환자; 최근 허혈성 뇌혈관 증상이 있는 경우; 다른 임상시험에 참여하고 있거나 스크리닝일을 기준으로 1개월 이내에 참여한 적이 있는 환자; 그 외 기타 연구자가 부적합하다고 판단한 환자들을 제외하였고 총 90명의 환자가 포함되었다.

본 임상 시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 safety군, ITT (Intent - To - Treat)군, PP (Per Protocol)군의 세 가지 형태로 분석되었다. Safety군은 본 임상 시험에 참여하여 최소한 1회 이상 시험약 혹은 대조약을 사용한 피험자를 대상으로 하였다. ITT군은 시험약제 사용 후, 최소한 1회 이상 주 평가변수에 대한 측정이 이루어진 피험자를 대상으로 하였다. PP군은 ITT군에 포함되는 피험자 중 임상 시험 계획서에 따라 본 임상시험을 완료한 피험자를 대상으로 하였다. 유효성 평가에 대한 자료는 ITT군을 주 분석으로 하였고, PP군을 추가로 평가하였다. 안전성 평가에 대한 자료는 safety군에 대해 실시하였다.

Safety군 90명 중 시험군에서 남자는 16명(35.56%), 여자는 29명(64.44%) 이었으며, 대조군은 남자 19명(42.22%), 여자 26명(57.78%)으로 군간 남녀 비율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p = 0.5156). 그 외 평균 연령, 연령대, 신장, 체중 등 인구학적 자료와 조영제 투여량 및 투여 속도의 항목들도 두 군간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(Tables 1, 2).

Table 1. Patient Characteristics

	Pamiray 250	Pamiray 300	p value
Patients	45	45	
Age	52.78 ±14.27	50.60± 12.51	> 0.05
Sex (M/F)	16/29	19/26	
Body weight (kg)	61.38±10.29	62.82±7.89	
Height (cm)	159.31±8.30	160.49±7.89	

Table 2. Injection Volume and Rate of Contrast Media

		Pamiray 250	Pamiray 300	p value
Injection volume (mL)	Mean±SD	64.13±27.72	68.78±24.99	> 0.05
	Range	7~128	14~135	
Injection rate (mL/sec)	Mean±SD	4.24±0.57	4.31±0.73	
	Range	3~6	4~8	

연구 설계

본 연구(비교 제 3상 임상시험)는 두 기관에서 동의를 받은 대상환자들을 무작위 배정하여, 이오파미돌 250 mgI/mL(시험약, 파미레이 250)과 이오파미돌 300 mgI/mL(대조약, 파미레이 300)을 투여하는 병행설계연구로 설계되었다. 이미 뇌혈관 조영술에서의 사용에 허가된 대조약과 비교한 비열등성 검사로 설계하였으며, 이중 맹검의 방법을 적용하였고, 기간은 피험자 별 총 3일로 스크리닝 2일 이내 및 조영제 투여 후 1일까지 이상반응을 관찰하였다.

시험약물의 투여가 이루어지기 전 48시간 이내에 자의에 의해 본인 또는 법적 대리인이 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 순서대로 스크리닝 번호를 부여하고, 미리 생성된 무작위 배정표대로 각 시험약 혹은 대조약을 배정 받았다. 뇌혈관조영술 최대 48시간 전에 채혈을 하여 임상병리검사를 시행하며, 모든 환자의 인구학적 조사, 병력 및 약물 투여력 조사, 활력징후 검사(체온, 맥박, 호흡수, 혈압), 이학적 검사, 임신반응검사(가임기 여성인 경우), 심전도 검사를 스크리닝 시에 시행하였다.

스크리닝 시와 조영제 투여 직전을 기준점(baseline)으로 하고 조영 5분 후, 30분 후, 24시간 후에 활력징후를 측정하고 모든 환자는 ECG 관찰을 통해 감시하였다. 이학적 검사는 24시간 시점에서 시행하였으며, 이상 반응 확인 및 내약성 평가를 시행하였다.

두 조영제의 투여 부위, 투여 용량과 속도는 연구자들이 환자의 질환과 혈관의 크기에 따라 임의로 결정하였으며, 일반적인 용량은, 경동맥 조영 5 cc/sec, 전체 7 cc; 척추동맥 조영 4 cc/sec, 전체 6 cc; 안면동맥 조영 3 cc/sec, 전체 6 cc로 하였다.

뇌혈관조영술은 일반적인 방법으로, 디지털감산 혈관조영술(DSA, digital subtraction angiography)을 시행하였으며 두 기관 모두 Philips Integris - Allura Biplane system (Philips Medical Systems, Andover, MA)을 이용하여 시행되었다.

조영 효과, 내약성과 안전성 평가

조영 효과에 대해서는 시험약과 대조약을 투여하며 얻은 뇌혈관 조영 영상에 대하여 그 결과를 평가하였다. 지정된 각 기관에서 각각 2명의 방사선과 전문의(한, 권, 김, 김)가 판단하

며 영상의 질은 다음의 3단계로 나누었다. 선명도(definition) 및 대조도(contrast)가 우수하여 혈관의 해부학적 형태를 분명히 판독할 수 있는 경우를 ' 우수 '로 판단하였고, 선명도 및 대조도가 우수하지 않지만 혈관의 해부학적 형태를 판독할 수 있는 경우는 ' 나쁨 '으로 판단하였다. 마지막으로 진단이 불완전하거나 진단할 수 없고 혈관 세부형태 구분이 잘 되지 않는 경우를 ' 판독불가 '의 상태로 판단하였다.

내약성의 평가는 조영제 투여 부위 근처의 열감, 냉감 및 통증의 주관적인 증상을 ' 없음 ', ' 경미 ', ' 보통 ', ' 심함 '의 기준에 따라 평가하였다. 안전성에 대해서는 이상반응을 관찰하였고, 이는 발열과 자각적 혹은 타각적 증상에 대한 점검을 담당의사의 진료를 통해 조사하고 WHO 이상반응 평가 기준이나 Spilker분류법에 따라 그 경중을 나누어 평가하였다. 임상약과의 연관성 여부는 담당 의사가 판단하였으며 임상병리검사(혈액학적/ 혈액화학적/ 지질/ 소변 검사)와 활력징후를 조사하였다. 만약 시험 중 ' 중대한 이상약물반응(serious adverse drug reaction) ' 발생시에는 의학연구윤리심사위원회에 보고하여 시험의 지속 또는 중단 여부를 결정하도록 하였다. 중대한 이상약물반응이란 시험약제와의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로서 피험자가 시험기간 중 사망하였거나, 생명을 위협하는 경우(환자가 그 사건의 발생시점에서 죽음의 위협에 놓인 경우), 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능저하를 가져온 경우, 입원을 요하거나 이미 입원한 환자의 입원 기일을 늘려야 하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 가져오는 경우 혹은 기타 의학적으로 중요한 상황 등을 포함하는 것으로 정의하였다.

통계 분석

인구통계학적, 건강상태에 관하여 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하고자 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소값 및 최대값 등을 구하였고, t-test를 이용하여 군간 비교를 하였다. 범주형 자료는 군간 비교를 위해 군간 빈도수, 발현율, 발생한 환자의 비율을 구하고 카이제곱검정(Chi-square test)과 피셔의 직접확률검정법(Fisher's Exact test)을 이용하여 분석하였다.

투여 종료 시점의 시험군과 대조군의 방사선 영상 효과 유효율(%) 차이의 95% 단측 신뢰 구간의 하한치(lower limit)를 산출하였다. 만일, 단측 신뢰구간의 하한치가 10% 이상일 경우 시험군이 대조군에 비해 열등하지 않다고 판정하였다.

상기 통계는 모두 SAS(version 9.1, SAS Institute, Cary, NC)를 이용하였다.

결 과

영상 분석

본 임상시험에 등록된 91명의 피험자 중 검사 시일 연기의 기타 사유로 1명이 스크리닝 탈락하였다. 총 90명의 ITT 분석 대상자 가운데 임상 시험 계획서에 맞게 시험을 완료한 82명을 PP분석 대상 자료로 사용하였다.

ITT 분석 대상자의 시험약 투여 후 방사선 조영 효과를 분석하였다. 그 결과 시험군에서의 시험약 투여 후 연구자 1의 평가 결과 ' 우수 '는 45명(100.0%, 45/45), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었고, 연구자 2의 평가 결과 ' 우수 '는 45명(100.0%, 45/45), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었다. 대조군에서 연구자 1은 평가 결과 ' 우수 '는 45명(100.0%, 45/45), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었고, 연구자 2의 평가 결과 ' 우수 '는 45명(100.0%, 45/45), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명으로 조사되었다.

PP분석 대상자 82명에 대해 방사선 조영 효과를 평가하였다. 그 결과 시험군에서의 시험약 투여 후 연구자 1의 평가 결과 ' 우수 '는 42명(100.0%, 42/42), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었고, 연구자 2의 평가 결과 ' 우수 '는 42명(100.0%, 42/42), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었다. 대조군에서 연구자 1은 평가 결과 ' 우수 '는 40명(100.0%, 40/40), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명이었고, 연구자 2의 평가 결과 ' 우수 '는 40명(100.0%, 40/40), ' 나쁨 '은 0명, ' 판독불가 '는 0명으로 조사되었다.

본 임상 시험 결과 연구자 1, 2 모두 ' 우수 '로 평가되는 유효율은 시험군에서 100%, 대조군에서 100%로 조사되었으며, 시험군과 대조군간의 유효율의 차이는 0.00%이었고, 95% 단

Table 3. Tolerance

		Pamiray 250 (%)	Pamiray 300 (%)	Total	*p* value
Heat	None	43 (95.56)	44 (97.78)	87 (96.67)	> 0.05
	Mild	1 (2.22)	0 (0)	1 (1.11)	
	Moderate	1 (2.22)	0 (0)	1 (1.11)	
	Severe	0 (0)	1 (2.22)	1 (1.11)	
Cold	None	45 (100)	44 (97.78)	89 (98.89)	
	Mild	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Severe	0 (0)	1 (2.22)	1 (1.11)	
Pain	None	45 (100)	45 (100)	90 (100)	
	Mild	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

측 신뢰구간의 하한치 0.00%이었다. 이는 비열등성 한계인 -10%를 상회하므로 시험군은 대조군에 열등하지 않은 것으로 분석되었다.

내약성 및 안전성 평가

시험군, 대조군에서 조영제 투여 후(treatment 0 hr) 내약성 평가 결과, '열감'은 시험군에서 '없음'이 43명(95.56%, 43/45), '경미'와 '보통'이 각각 1명(2.22%, 1/45)이었고, 대조군은 '없음'이 44명(97.78%, 44/45), '심함'이 1명(2.22%, 1/45)이었다. '냉감'은 시험군, 대조군 모두 증상이 나타나지 않아, '없음'이 각각 45명(100.00%, 45/45)이었으며, 통증은 시험군에서 '없음'이 45명(100.00%, 45/45), 대조군에서 '없음'이 44명(97.78%, 44/45), '심함'이 1명(2.22%, 1/45)이었다. 시험군과 대조군의 내약성은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(열감, 통증 p=1.0000) (Table 3). 시험군, 대조군에서 조영제 투여 후(follow-up 24±6hr) 내약성 평가 결과, 열감, 냉감, 통증 모두 시험군과 대조군에서 증상이 나타나지 않았다.

이상 반응 발현에서는 시험약과의 인과 관계없이 발현한 경우는, 시험군에서 2명(4.44%, 2/45)에서 3건의 이상반응이 발현되었고, 대조군에서는 1명(2.22%, 1/45)에서 1건의 이상반응 발현율을 나타내었다. 시험군과 대조군의 이상반응 발현율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=1.0000). 또한, 시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물 반응 발현을 조사한 결과, 시험군은 2명(4.44%, 2/45)에서 3건, 대조군에서는 한 건도 발생하지 않았으며, 시험군과 대조군의 이상약물반응 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.4944). 시험군에서 발생한 이상반응은 '중추 및 말초 신경계 이상' 1명 1건, '피부 및 부속기관 이상' 1명 2건 등이었다. 대조군에서 발현한 이상 반응은 1명에서 총 1건으로 '시각 이상'이었다(Table 4). 발현된 이상 반응 4건 모두 '경도'이었으며, 시험기간 동안 모두 회복되었다. 발현된 이상반응으로 인하여 시험약 투여를 중단한 경우는 없었으며, 시험군중 2건에서 일시 중단 후 재투여되었다. 이상 반응에 대한 교정 치료 시행여부를 분석한 결과, 시험군에서 3건의 이상반응이 약물을 이용한 교정 치료가 시행되었다.

매 검사 시점에서 피험자의 활력징후, 신체 진찰을 조사한 결과, 시험 진행 시 특이한 변화를 보이지는 않았다. 스크리닝과 추적검사 시 시행한 임상병리검사에 정상 수준을 벗어난 피험자의 수는 시험군에서 10명, 대조군에서 6명이었으며, 시험 진행 중 임상적인 문제를 가져오는 변화를 보이지는 않았다.

본 임상 시험 기간에 중대한 이상반응은 발생하지 않았다.

Table 4. Adverse Effect

	Pamiray 250 No.(%)	Pamiray 300 No.(%)
Vision impairment	0(0)	1(2.22)*
Headache	2(4.44)	0(0)
Urticaria	2(4.44)	0(0)
Angioedema	2(4.44)	0(0)

* There was no evidence of definite correlation with contrast media injection in this case.

고 찰

본 임상 시험 결과, 조영 효과 평가 시 조영제인 이오파미돌 250 주사액(시험약)과 이오파미돌 300 주사액(대조약)을 투약한 두 군 모두 두 연구자로부터 100% '우수' 평가를 받았으며, 두 연구자에게 모두 '우수'로 평가되는 유효율은 두 군 모두 100%였고, 차이는 0%였다. 이러한 결과를 통해 시험군은 대조군에 열등하지 않은 것으로 확인되었다.

기존의 보고들에서 이오파미돌 300의 부작용은 2.5%-23.3%로 보고 되었다(3-5). 본 연구에서 두 군 모두에서 발생한 심각한 이상반응이나 부작용은 없었으며, 조영제 투여 후, 두군 모두에서 4.44%의 부작용 발현율(4/90)을 보였고, 두 군

Table 5. Contrast Media

	Ingredient	Iodine content (mgI/mL)	Viscosity (cP at 37 ℃)	Osmolality (mosm/kgH_2O)	Ionic(I) Nonionic (N)	Structural character
Telebrix	Megulumine Ioxitalamate	300	5.2	1500	I	Monomer
Hexabrix	Ixaglate	320	7.5	600	I	Dimer
Ultravist	Iopromide	300	4.6	630	N	Monomer
		370	9.5	780	N	
Xenetix	Iobitritol	300	6	695	N	Monomer
Visipaque	Iodixanol	270	5.8	290	N	Dimer
		320	11.1	290	N	
Isovist	Iotrolan	300	9	300	N	Dimer
Iomeron	Iomeprol	300	4.5	620	N	Monomer
		350	7.5	730	N	
Iopamiro	Iopamidol	300	4.7	616	N	Monomer
		370	9.4	796	N	
Omnipaque	Iohexol	300	6.1	690	N	Monomer
		350	10.6	875	N	

각각의 발현율 역시 4.44%(2/45)였다. 두 군간에 내약성, 이상반응의 발현율과 정도에서 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이러한 연구 결과는 식품의약품안천청의 연구과정의 검증과 실사의 과정을 거쳐 승인되었고, 이오파미돌 250 주사액의 뇌혈관조영술에서의 사용이 허가되었다.

본 연구에 사용된 파미레이 250 주사액은 이오파미돌이라는 비이온성 모노머 요오드계 화합물을 성분으로 가지며 기존의 파미레이 300에 비해 그 농도가 낮으므로, 삼투압과 점도가 상대적으로 낮다. 기존의 연구들에 의해, 각각의 요오드계 조영제들의 물리화학적 특성(Table 5) (6)이 보고되었으며, 이러한 조영제의 화학독성작용(chemotoxic effect)은 조영제의 물리화학적 특징들(삼투압, 점도, 친수성, 칼슘 결합능, 나트륨성분)과 연관되어 있다는 것이 알려졌다(7). 저삼투압성 조영제는 부작용의 빈도가 감소한다는 결과가 알려져 있으나(8), 대체로 저삼투성 조영제의 점도가 높아 문제가 될 수도 있다. 점도는 일정한 크기의 카테터를 통한 최대 주입속도와 연관되어 특히 직경이 작은 미세카테터를 통한 조영제 주입이 필요한 경우 혈관 조영술에서 낮은 점도의 조영제가 더 유리한 특성이 있다. 그러므로 삼투압이 더 낮은 시험약의 부작용 발현율이 대조군보다 더 낮을 것으로 예상되며, 대조약에 비해 점도가 낮으므로 주입이 용이할 것이 예상된다. 비록, 본 연구에서는 조영제 안전성이나 내약성에서 두 조영제 간의 차이가 없다는 결과를 얻었지만, 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구를 통해 이러한 가설을 증명할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 비록 작은 수의 환자를 대상으로 수행되었지만, 이미 시험약의 구성성분이 같은 조영제인 이오파미돌 300주사액에 대한 안전성과 조영효과가 입증된 상태이고(1), 새로운 조영제는 생체 내에서 X-선을 이용한 검사에서 조영 효과를 나타내는 주성분인 요오드 용량에서만 기존의 조영제와 차이를 보이므로, 시험 대상수가 작은 것은 이 연구의 제한점이 되지 않을 것으로 생각된다. 또한 이 연구의 결과를 앞으로 뇌동맥혈관조영술을 시행하는 환자들에 적용하는 데 문제가 없을 것으로 생각된다.

따라서, 뇌동맥혈관조영술에 의한 진단이 필요한 뇌혈관 질환자를 대상으로 뇌동맥 혈관 조영술에 의해 얻어진 영상의 질에서 이오파미돌 250 주사액이 이오파미돌 300 주사액과 유사한 효과를 나타내는 약제임이 입증되었다고 평가된다.

참 고 문 헌

1. Weiss JP, McLean GK, Modic MT, Rees CR, Higashida RT. Double-blind study of a new nonionic contrast agent for digital subtraction arteriography. *Invest Radiol* 1994;29 Suppl 1:84-92
2. Palmers Y, De Greef D, Grynne BH, Smits J, Put E. A double-blind study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 320 mgI/ml and ioxaglate 320 mgI/ml in cerebral arteriography. *Eur J Radiol* 1993;17:203-209
3. Ringel K, Kuehn J. A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of ioversol 320 and iopamidol-300 in cerebral angiography. *Invest Radiol* 1989;24 Suppl 1:S48-S51
4. Halpin SF, Featherstone T, Byrne JV, Britton JA. Ioversol in leg venography. *Clin Radiol* 1990;42:448-448
5. Floriani I, Ciceri M, Torri V, Tinazzi A, Jahn H, Noseda A. Clinical profile of ioversol. A metaanalysis of 57 randomized, double-blind clinical trials. *Invest Radiol* 1996 Aug;31:479-491
6. DC Seo. *Handbook of Neurointerventional Angiography*, Seoul, Korea Medial Book, 2001:284 appendix 6.(서대철 신경중재혈관조영 서울:고려의학, 2001:284 부록 6)
7. Thomsen HS, Bush WH Jr. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998 Oct;19:313-324
8. Pollack HM. *History of iodinated contrast media. In* Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF. *Trends in contrast media*. Berlin: Springer, 1999:1-19

J Korean Radiol Soc 2007;57:501 - 506

Phase III Clinical Trial Comparing Iopamidol 250 mgI/mL and Iopamidol 300mgI/mL in Cerebral Angiography:

Multicenteric, Randomized and Double Blind Study[1]

Hyobin Seo, M.D., Moon Hee Han, M.D., Bae Ju Kwon, M.D., So-Hyang Im, M.D.[2], Cheolkyu Jung, M.D.[3], Seong Hyun Kim, M.D., Jae Hyoung Kim, M.D.

[1]Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Korea
[2]Department of Neurosurgery, Dongguk University Hospital, Korea
[3]Department of Radiology, Hanyang University College of Medicine, Korea
[4]Department of Radiology, Seoul National University, Bundang Hospital, Korea

Purpose: To evaluate and compare the safety, tolerance and the image quality of cerebral angiography images with the use of the nonionic monomeric contrast agent, iopamidol at 250 mgI/mL or 300 mgI/mL.

Materials and Methods: This study was approved by the institutional review board and was performed from December 2005 to March 2006. A total of 90 patients undergoing an elective cerebral angiography were studied during a phase III clinical trial to compare the safety and diagnostic efficacy of iopamidol at 250 mgI/ml and 300 mgI/ml. The overall quality of cerebral angiography images was independently graded into three categories: good, bad and nondiagnostic by two radiologists.

Results: The image quality of the cerebral angiography was good in 100% of the patients in both groups. A total of 4.44% of the patients experienced adverse events (4.44% in the iopamidol 250 group and 4.44% in the iopamidol 300 group). No statistically significant differences were observed between the two studied groups for either the proportion of patients with one or more adverse events or the intensity of the adverse events.

Conclusion: The safety and efficacy (quality of the radiographic diagnostic visualization) of Iopamidol at 250 and 300 mg I/ml did not reveal any significant differences and thus are comparable.

Index words : Contrast media
Cerebral angiography
Iopamidol
Clinical trials
Phase III
Safety clinical trials, phase III
Safety

Address reprint requests to : Hyobin Seo, M.D., Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine
28, Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul, 110-744, Korea
Tel. 82-2-2072-2518 Fax. 82-2-743-6385 E-mail: f1loverster@gmail.com