대한척추외과학회지 제12 권 제 3 호
Journal of Korean Spine Surg.
Vol. 12, No. 3, pp 214~223, 2005

요통에 대한 Neurotropin® 투여의 진통효과 및 안전성 평가를 위한 다기관, 이중맹검, Aceclofenac 비교 임상시험

이환모 · 문성환 · 박시영 · 김학선 · 박희완 · 주종환

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

A Multi-center, Double-blind, Randomized and Comparative Clinical Study for the Safety and Analgesic Effect after four-week-treatment with Neurotropin® in Patients with Low Back Pain: Compared to Aceclofenac

Hwan-Mo Lee, M.D., Seong-Hwan Moon, M.D., Si-Young Park, M.D., Hak-Sun Kim, M.D., Hee-Wan Park, M.D., Jong-Hwan Joo, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

– Abstract –

Study Design: A Multicenter double-blind randomized clinical study comparing Neurotropin and Aceclofenac.

Objective: To evaluate the analgesic effect, efficacy and safety of Neurotropin in patients with low back pain.

Summary of Literature Review: Non steroidal anti inflammatory analgesics are used as the main medical treatment in patients with low back pain. However, complications, such as gastrointestinal or cardiovascular problems, have been well documented. Neurotropin acts to recover the analgesic state arising from a decrease in pain threshold and has a completely different mechanism to that of existing anti-inflammatory and narcotic analgesics, with its action of restoring the immune system having been confirmed.

Materials & Method: 376 patients with back pain were randomly divided into two groups; one group was administered Neurotropin and the other Aceclofenac. The overall improvement after 4 weeks was used as the first efficacy variable, and with the second efficacy variable the improvements in spontaneous pain, tenderness, motion pain, radiating pain, severity, pain intensity, and the overall severity and Oswestry Disability Indices were used as the evaluation criteria. To evaluate safety, the abnormal clinical response and alternations on physical examination and the clinical laboratory values were used.

Results: A total of 358 patients received the experimental and comparison drugs, of which 351 were evaluated for safety. The overall improvement after 4 weeks, severity of symptoms, overall severity, and the pain intensity and Oswestry Disability Indices were decreased in both groups, but the differences between the two groups were not statistically significant. The overall decrease in the severity was greater in the Aceclofenac group, but both groups had statistically meaningful decreases after the administration of the drugs. i.e. Adverse drug reactions were less in the Neurotropin group, but these showed no significant statistical difference.

Conclusions: Neurotropin and Aceclofenac are equally effective in patients with low back pain, but in terms of safety from a clinical view point Neurotropin is more reliable.

Key Words: Low back pain, Neurotropin, Efficacy, Safety

Address reprint requests to
Hwan-Mo Lee, M.D.
Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine
#134 Shinchon-Dong, Soedaemun-ku, Seoul, 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-2191, Fax: 82-2-363-1139, E-mail: hwanlee@yumc.younsei.ac.kr
* 연구비 지원 기관: 보령제약(주).

서 론

요통은 매우 흔한 질환으로 평생 유병률이 거의90%에 이른다[1]. 대부분의 경우 요통은 별다른 치료 없이 호전되지만 5~10%가량의 환자에서는 3개월 이상 지속되는 만성 요통이 발생하는 것으로 보고되고 있으며 만성 요통은 심각한 보건문제를 야기하고 생산활동을 제한하는 주요 원인이 되고 있다[2,3]. 수술적 치료를 요하지 않는 만성 요통에 대한 약물치료에 있어 널리 인정되는 치료지침이 없는 가운데, 대부분의 환자들은 비스테로이드성 소염진통제 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs)로 치료받고 있으며[4,5], 새로운 NSAIDs투여가 요통에 미치는 영향에 관한 연구가 보고되고 있다[6,7]. 그러나, 일반적인 NASIDs는 위점막의 재생에 관여하는 COX-1 (Cyclooxygenase-1)의 작용을 억제함으로써 위염 등의 부작용으로 말미암아 투약 시 제한점이 많은 것이 사실이다. 이에 따라 근래 투여경로와 제형의 변경을 포함하여 보다 안전성이 높은 약제의 연구개발이 진행되고 있다. Neurotropin® 정은 각종 유통(有痛)성 질환과 알레르기 질환에 적응이 있는 경구용 진통제로써, 외국에서 40여 년 간 널리 사용되고 있던 Neurotropin® 특호3 cc(주사제)의 투여경로를 변경하여 1987년에 일본 장기제약(주)에서 개발한 동통성질환 치료제이다. 본제는 Vaccinia virus를 접종한 집토끼의 염증피부조직에서 추출 분리한 비단백성의 활성물질을 함유하는 제제로 만성 스트레스부하동물에 있어서 통각 역치의 저하에 기인한 통증 과민 상태를 정상으로 되돌리는 작용을 갖고 있으며, 급성보다는 만성 동통성 질환에 대한 진통효과가 있다. 본 제제는 노르아드레날린계(noradrenergic) 및 세로토닌계(serotonergic) 통증억제경로를 촉진시켜 진통효과를 보이고[8], prostaglandin 의 생합성 억제 작용은 억제하지 않는 등 기존의 소염성 진통제나 마약성 진통제와는 전혀 다른 작용을 발휘하며, 더욱이 면역계의 손상을 회복시키는 것이 확인되고 있다. Neurotropin®은 요통증, 경견완증후군, 견관절주위염, 변형성 관절증 및 대상포진후 신경통에 대한 치료효과를 갖는 특이한 약제[9]로서 만성통증을 호소하는 환자들에 대한 장기간 사용이 가능한 약물로 기대되어, 만성 요통 환자를 대상으로 하여 다기관, 이중맹검, 무작위배정, Aceclofenac 비교, 4주 투약의 제 3상 시험을 통해서 만성 요통 환자에 대한 약물의 진통효과에 대한 유효성 및 안정성을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상환자

정형외과에서 요통(요통 증상을 주로 하는 광의의 요통 환자로 진단명은 퇴행성 척추증, 요추부척주관협착증, 추간판 탈출증, 척추분리증 등) 진단을 받은 18세 이상의 남녀를 대상으로 하였다. 이중 증상이 3개월 이상 지속되고, 환자가 스스로 평가한 Pain intensity와 Overall severity가 Visual analog Scale 상 모두 30 mm 이상인 환자를 대상으로 하였다. 단, 외상, 감염, 심인성 또는 골반내 장기 이상 등에 기인한 2차성 요통 환자, 요통 이외에 다른 부위의 통증이 더 심한 환자, 임상시험용 의약품 투여 전 3주 이내에 진통 목적으로 항우울제, 항경련제, cyclobenzaprine을 복용한 환자, 스테로이드제, 진통제, 최면진정제, 국소요법제, 마취제, 근이완제를 임상시험용 의약품 투여 전 2주 이내에 사용한 환자, 방사선 검사상 수막이나 척수에 종양, 감염 또는 골절이 있는 환자, 골밀도 검사상 T-score가 -3.0 이하로 나타난 환자, 소화성궤양 환자 또는 소화성 궤양의 과거 병력이 있는 환자, 시험약물 계통에 알러지력이 있는 환자는 제외하였다.

2. 시험방법

본 임상시험은 이중맹검, 무작위배정, 대조약 비교 임상시험으로 설계된 제 3상 임상시험으로 경희의료원, 신촌세브란스병원, 영동세브란스병원, 한양대병원에서 진행하였다. 요통으로 진단된 피험자가 자발적으로 임상시험에 참여할 것을 동의하면, 이전 약물 치료력에 따라 필요 시 wash-out period을 시행 후, 선정기준 및 제외기준을 확인하는 적합성 평가를 거쳐, Neurotropin® 투여군 및 Aceclofenac 투여군 중 한 군으로 1:1 무작위 배정하였다. 무작위 배정된 피험자는 4주간 시험약 또는 대조약을 복용하였으며, 2주 간격으로 병원을 방문하여 유효성 및 안전성 평가항목에 대한 측정을 실시하도록 하였다.

Neurotropin® 투여군은 Neurotropin® 정 2정과 Aceclofenac 위약 1정을, Aceclofenac 투여군은 아클론정™ 1정과 Neurotropin® 위약 2정을 1일 2회 식후 경구투여 하였다.

유효성을 평가하기 위해 1차 유효성 평가변수는 4주째 전반개선도를, 2차 평가변수는 자발통, 압통, 운동통, 방사통의 증상별 개선도와 종합중증도, Pain Intensity, Overall Severity 그리고 Oswestry 장해지표를 평가 기준으로 사용하였다. 안전성을 평가하기 위해서는 시험 중 임상적 이상 반응의 유무, 신체검사이상 그리고 임상검

사치의 변동을 분석하였다.

3. 평가방법 및 통계분석

유효성에 대한 자료는 PP (Per-protocol) 분석을 주로 하고, ITT (Intention-to-treat) 분석을 보조적으로 사용하였다. ITT 분석에서는 중도탈락된 피험자에 대한 유효성 평가를 위하여 LOCF 법(Last Observation Carried Forward Method)을 적용하였다.

1차 유효성 평가지표는 시험시작 후 4주째에 연구자에 의해 평가된 전반 개선도(CGI: Clinical Gloval Improvement)를 평가하여 '중등도 개선' 이상을 반응(response)이 있는 것으로 간주하고 두 군 간에 반응율을 비교하였다. 그 차이에 대해 95% 신뢰수준에서 산출된 단측 신뢰구간(90% 양측 신뢰구간)의 하한값이 동등성 인정한계인 -20%보다 작지 않음을 확인하여 Neurotropin®이 Aceclofenac에 비하여 비열등함을 검정하였다. 전반 개선도는 약물 투여 후 15일과 29일에 증상별 개선도, 종합중증도 및 투여 전 대비 Pain Intensity 의 개선도, Overall Severity의 개선도를 참고하여 5단계로 평가하도록 하였다. 전반 개선도나 증상별 개선도와 같은 순서형 자료에 대해서는 Man-Whitney U test 방법으로 Neurotropin® 이 Aceclofenac과 차이가 있는지 확인하는 비모수적인 분석법을 실시하였으며, t-test도 함께 실시하였다.

Fig 1. Disposition of Patients

2차 유효성 평가로 증상별(자발통, 압통, 운동통, 방사통) 개선도, 종합중증도는 시점별 군 간 차이가 있는 지에 대하여 χ^2-test 또는 Fisher's exact test 를 이용하여 검정하였다. Pain Intensity, Overall Severity, Oswestry 장해지표 와 같은 연속 변수에 대해서는 투여 전 대비 투여 후 변화량을 산출하여 두 군 간에 차이가 있는 지에 대해 t-test를 사용하여 분석하였다.

안전성 분석에서는 이상반응 발생여부 및 임상검사치의 이상변동여부에 관하여 두 군 간에 차이가 있는 지 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 를 사용하여 분석하였다. 또한, 최종 평가에 영향을 미칠 수 있는 중요변수를 통제하기 위하여 로지스틱 회귀분석 (logistic regression analysis)을 실시하였다.

결 과

1. 대상환자

본 임상시험에 등록되어 약물을 투여 받고 1회 이상 안전성 평가가 이루어진 351명을 안전성 분석 대상으로 하였고, 이 중 1차 유효성 평가 변수인 전반개선도가 평가되지 않은 9명을 제외하여 342명을 ITT 분석 대상으로 하였다. 이중 289명을 대상으로 PP 분석을 시행하였다. 본 임상시험에 참가하기로 동의한 피험자는 총 457명이었으며, 그 중 연구대상에서 전술한 바와 같이 2차성 요통 환자나 진통목적으로 검사 전 다른 약물을 투약한 환자 등 81명이 스크리닝에서 탈락되었고 무작위 배정된 피험자 중 시험약 / 대조약이 투여되지 않아 중도탈락 되거나 투여 후 한차례도 안정성이 평가되지 않은 25명을 제외한 351명을 Safety 분석 대상 자료로 사용하였다.

Safety 분석 대상자 351명 중 1차 유효성 평가변수인 전반개선도가 1회 이상 미평가된 9명을 제외하여 342명을 ITT 분석 대상 자료로 사용하였으며, 순등도 미달 등의 이유로 26명을 다시 제외하여 최종적으로 임상시험 계획서에 맞게 시험을 완료한 289명을 PP 분석 대상 자료로 사용하였다(Fig. 1).

안전성 분석 대상자 351명중 Neurotropin® 투여군은 176명(50.14%), Aceclofenac 투여군은 175명(49.86%)였으며, 피험자들의 성별(p=0.7781), 연령(p=0.5356), 유병기간 (p=0.1767), 요통 병력 (p=0.6305), 기타 병력 (p=0.3610), 선행 치료력(p=0.2219), 병용요법(p=0.6229), 신체검진, Pain Intensity (p=0.6080), Overall Severity (p=0.5567), Oswestry 장해지표(p=0.3466)의 시험군과 대조군의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 1).

2. 1차 유효성 평가변수 - 전반개선도

임상시험계획에 따라 종료된 289**명을 대상으로 시험약 / 대조약 투여 후** 4**주째의 전반개선도를 평가하여 '중등도 개선' 이상인 경우 반응이 있는 것으로 간주하여 반응률을 산출한 결과** Neurotropin® **투여군의 반응율은** 61.22%(90/147**명**), Aceclofenac **투여군의** 66.20%(94/142**명**) **이었다**(p=0.3796). **이 때, 두 군 간 반응율의 차이는** -4.97% **이고, 이에 대한** 95% **단측 신뢰구간의 하한치는** -14.26% **로 비열등성 한계치인** -20%**를 상회하므로** Neurotropin® **투여군이** Aceclofenac **투여군과 비교하여 비열등하였다** (Table 2).

최종 방문 시 5**단계로 평가된 전반개선도를 살펴보면,** Neurotropin® **투여군은** 119**명**(80.95%), Aceclofenac **투여군은** 128**명**(90.14%)**이 '경도 개선' 이상으로 평가되었으며, 전반개선도에 따른 두 군 간의 차이는 없었다** (p=0.1392).

ITT **분석 대상자들의** Neurotropin® / Aceclofenac **투여 후** 4**주째의 전반개선도에 따른 반응률을 산출한 결과,** Neurotropin(**투여군의 반응율은** 58.96%(102/173**명**), Ace-

Table 1. Demographic/Baseline Data

		Neurotropin n (%)	Aceclofenac n (%)	Sum n (%)	p-value
Sex	Male	40 (22.73)	42 (24.00)	82 (23.36)	0.7781
	Female	136 (77.27)	133 (76.00)	269 (76.64)	
Age (yrs)	20 ~ 39	25 (14.20)	30 (17.14)	55 (15.67)	0.8291
	40 ~ 49	36 (20.45)	41 (23.43)	77 (21.94)	
	50 ~ 59	70 (39.77)	65 (37.14)	135 (38.46)	
	60 ~ 69	37 (21.02)	32 (18.29)	69 (19.66)	
	70 ~ 89	8 (4.55)	7 (4.00)	15 (4.27)	
	Average	52.32±11.73	51.56±11.18	51.94±11.45	0.5356
Diagnosis	Low Back Pain	123 (69.89)	114 (65.14)	237 (67.52)	0.6305
	Combined Symptom	7 (03.98)	8 (04.57)	15 (04.27)	
	Other	25 (14.20)	23 (13.14)	48 (13.68)	
Prevalence period (mons)	Average	90.60±104.98	77.13±75.17	83.79±91.24	0.1767
Other History	Yes	86 (48.86)	77 (44.00)	163 (46.44)	0.3610
	No	90 (51.14)	98 (56.00)	188 (53.56)	
	Musculoskeletal/Collagen Related	26 (30.23)	32 (41.56)	58 (35.58)	
	Gasfrointestonal	16 (18.60)	11 (14.29)	27 (16.56)	
	Endocrine	18 (20.93)	10 (12.99)	28 (17.18)	
	Cardiovascular	38 (44.19)	28 (36.36)	66 (40.49)	
	Other	42 (48.84)	30 (38.96)	72 (44.17)	
Treatment History	Yes	28 (15.91)	20 (11.43)	48 (13.68)	0.2219
	No	148 (84.09)	155 (88.57)	303 (86.32)	

±: Mean±SD

Table 2. Efficacy Evaluation (CGI Response Rate)-PP

	Neurotropin n (%)	Aceclofenac n (%)	Sum n (%)	p-value
Response	90 (61.22)	94 (66.20)	184 (63.67)	0.3796
95% CI	(53.35, 69.10)	(58.42, 73.98)	(58.12, 69.21)	
Non-response	57 (38.78)	48 (33.80)	105 (36.33)	
Sum	147 (50.87)	142 (49.13)	289 (100.00)	
Neurotropin - Aceclofenac	One tailed 95% CI lower limit		Non-inferiority limit	
(-4.97)	(-14.26)		-20	

clofenac 투여군은 65.68%(111/169명)이었다(p=0.1998). 이 때, 두 군 간 반응율의 차이는 -6.72%이고, 이에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한치는 -15.32%로 비열등성 한계치인 -20%를 상회하므로, ITT 분석에서도 Neurotropin® 투여군이 Aceclofenac 투여군과 비교하여 비열등하였다(Table 3).

3. 2차 유효성 평가변수

1) 증상별 중증도

PP 분석 대상자들의 증상별 조사항목인 자발통, 압통, 운동통, 방사통의 4개의 증상에 대하여 방문 시점별로 증상의 중증도에 따라 분석하였으며, 투여 전 및 시험 종료 후 모든 항목에서 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 2).

2) 증상별 개선도

PP 분석 대상자들의 자발통, 압통, 운동통, 방사통의 최종 증상별 개선도를 분석한 결과, Neurotropin® 투여군, Aceclofenac 투여군 모두 50% 이상 '경도 개선' 이상을 나타내었으며, 운동통의 개선도('경도 개선' 이상 63.67%)가 가장 높았고, 압통의 개선도('경도 개선' 이상 50.17%)가 가장 낮았다. 자발통, 압통, 운동통, 방사통의

Table 3. Efficacy Evaluation (CGI Response Rate)-PP

	Neurotropin n (%)	Aceclofenac n (%)	Sum n (%)	p-value
Response	102 (58.96)	111 (65.68)	213 (62.28)	0.1998
95% CI	(51.63, 66.29)	(58.52, 72.84)	(57.14, 67.42)	
Non-response	71 (41.04)	58 (34.32)	129 (37.72)	
Sum	173 (50.58)	169 (49.42)	342 (100.00)	
Neurotropin - Aceclofenac	One tailed 95% CI lower limit		Non-inferiority limit	
(-6.72)	(-15.32)		-20	

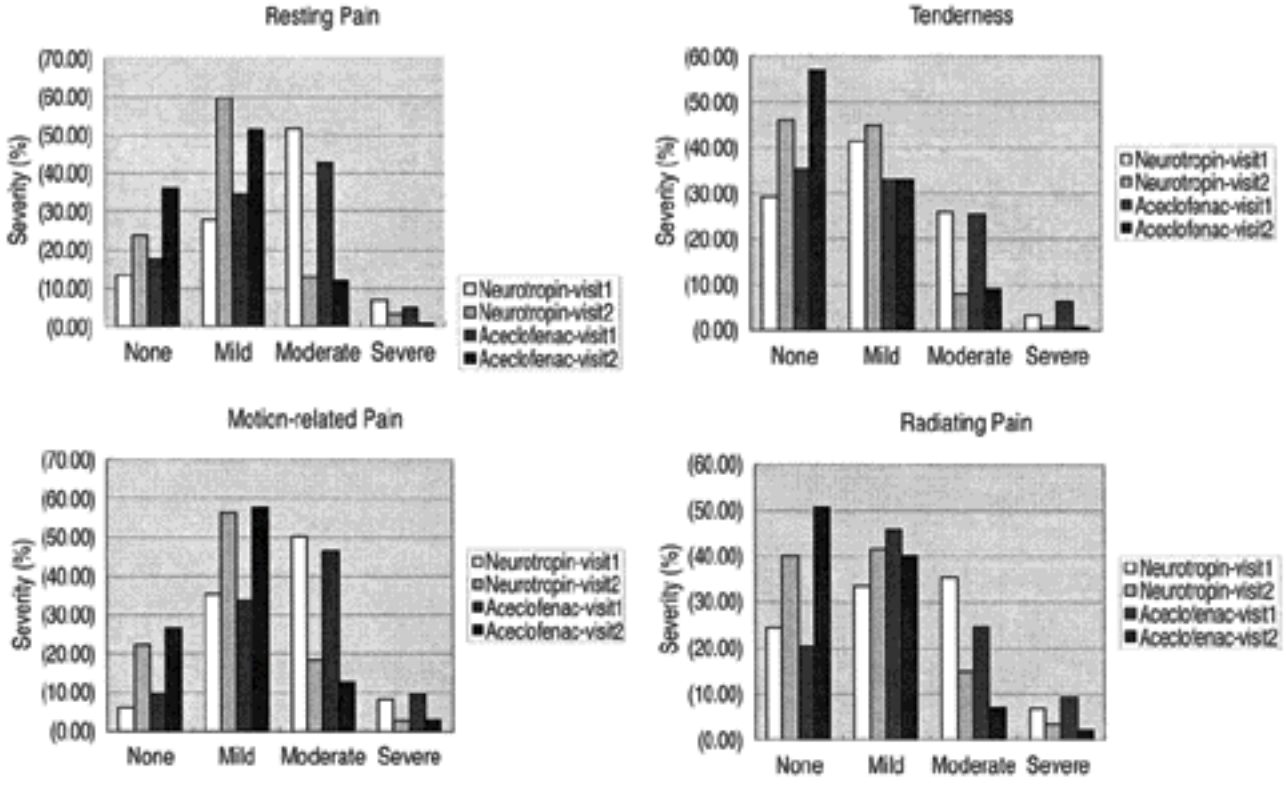

Fig 2. Efficacy Evaluation (Symptom Severity Grade)

두 군 간의 개선도 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.4035, 0.7836, 0.1963, 0.4363).

3) Pain Intensity

Pain Intensity 에 대해 100 mm VAS로 측정하여 시험약 투여 전 · 후 VAS 점수 변화량을 산출한 결과, 투여 후 2주째에 Neurotropin® 투여군 -10.93±14.79 mm, Aceclofenac 투여군 -14.74±15.92 mm, 투여 후 4주째에 Neurotropin® 투여군 -20.97±19.85 mm, Aceclofenac 투여군 -24.58±18.77 mm이었다.

Pain Intensity 를 통한 유효성 검정에서도 Neurotropin® 투여군이 Aceclofenac 투여군과 비교하여 비열등하였으며, 두 군 모두 투여 전과 비교하여 Pain Intensity 가 통계학적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였고, 두 군 간 변화량의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.9087, p=0.1127) (Table 4).

4) Overall Severity

Overall Severity 는 투여 후 2주째에 Neurotropin® 투여군 -9.68±12.24 mm, Aceclofenac 투여군 -14.88±16.64 mm, 투여 후 4주째에 Neurotropin® 투여군 -19.56±17.72 mm, Aceclofenac 투여군 -24.95±18.21 mm로 Aceclofenac 투여군이 더 많이 감소하였으나, 두 군 모두 투여 전과 비교하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.0001) (Table 5).

5) Oswestry Disability Index

시험약 투여 전 · 후 ODI 설문지를 사용하여 피험자들의 기능적 상태를 수치로 산출하여 점수 변화량을 분석한 결과, 투여 후 2째주에서 변화량은 Neurotropin® 투

Table 4. Efficacy Evaluation (Pain Intensity evaluated by VAS)-PP

Pain Intensity		Neurotropin	Aceclofenac	Sum	p-value
Visit 1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	59.14±17.03	57.66±16.37	58.41±16.70	0.4541
V2-V1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	-10.93±14.79	-14.74±15.92	-12.80±15.45	0.9087
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V3-V1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	-20.97±19.85	-24.58±18.77	-22.74±19.38	0.1127
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Table 5. Efficacy Evaluation (Overall Severity & Oswestry Scale)-PP

Overall Severity		Neurotropin	Aceclofenac	Sum	p-value
Visit 1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	57.59±15.09	58.28±15.99	57.93±15.52	0.7062
V2-V1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	-9.68±12.24	-14.88±16.64	-12.24±14.78	0.8693
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V3-V1	n	147	142	289	
	mean±std (mm)	-19.56±17.72	-24.95±18.21	-22.21±18.13	0.0112
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Oswestry Scale		Neurotropin	Aceclofenac	Sum	p-value
Visit 1	n	147	142	289	
	mean±std (%)	30.54±13.17	31.63±13.28	31.08±13.21	0.4811
V2-V1	n	147	142	289	
	mean±std (%)	-4.97±9.04	-7.98±8.81	-6.45±9.04	0.5317
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V3-V1	n	147	142	289	
	mean±std (%)	-6.73±11.82	-12.38±10.15	-9.51±11.37	<0.0001
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

여군 -4.97±9.04%, Aceclofenac 투여군 -7.98±8.81%로 통계학적으로 유의하게 감소하였으나(p<0.0001), 두 군 간 변화량의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.5317).

투여 후 4째 주에서는 Neurotropin® 투여군 -6.73±11.82%, Aceclofenac 투여군 -12.38±10.15%로 기저치 대비 두 군 모두 통계학적으로 유의하게 감소하였으며(p<0.0001), 두 군 간 평균 수치로 변화량의 차이도 통계학적으로 유의하였다(p<0.0001)(Table 5).

4. 안전성 평가

임상시험 기간 동안 이상반응이 나타난 피험자는 전체 351명 중 88명(25.07%)에서 144건이 발현되었다. 이상반응은 Neurotropin® 투여군 39명(22.16%)에서 65건, Aceclofenac 투여군 49명(28.00%)에서 79건이 발현되었으며(p=0.2068), 이상약물반응은 Neurotropin® 투여군 20명(11.36%)에서 18건, Aceclofenac 투여군 32명(18.29%)에서 27건이 발현되었다(p=0.0680). 이상반응, 이상약물반응 모두 통계학적 유의성은 없었으나, Neurotropin® 투여군이 Aceclofenac 투여군에 비하여 발현율이 낮은 경향을 보였다(Table 6).

투약 전·후 신체검진을 통한 이상반응 조사 결과, 대부분의 피험자에서 정상/비정상 여부의 변화가 없었다. 약물 투여 전 정상이었으나 투여 후 비정상으로 평가된 경우는 총 9명으로, Neurotropin® 투여군 6명, Aceclofenac 투여군 3명이었다. '근골격계'와 '사지' 검진에서 비정상 소견이 각 3명씩으로 가장 많았는데, 이는 요통과 관련된 증상이었으며, 스크리닝과 비교하여 비정상 소견은 이상반응으로 기재되었다.

시험약 투약 전·후 신체검진 및 실험실검사 측정 결과 실험실 검사의 혈액학적 검사 중 RBC (p=0.0085), Hemoglobin (p=0.0025), Hematocrit (p=0.0190), Monocytes (p=0.0030) 항목의 변화량이 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이는 정상범위 이내의 변화로 임상적인 유의성은 없었으나, Neurotropin® 투여군에 비해 Aceclofenac 투여군에서 약물투여 후 감소하는 경향을 보였다. 혈액화학적 검사 결과 SGPT (p=0.0007), LDH (p=0.0328), BUN (p<0.0001), K (p=0.0260) 항목에서 투여 전후의 변화량이 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었으며, Neurotropin® 투여군에 비해 Aceclofenac 투여군에서 약물투여 후 증가하는 경향을 보였다.

실험실 검사의 정상, 비정상 변화 내역을 분석한 결과 투약 전·후 신체검진 혈액생화학 검사 중 SGPT 항목에서 스크리닝 시 정상에서 종료 시 비정상으로 변화된 피험자가 Neurotropin® 투여군 5명(2.91%), Aceclofenac 투여군 18명(11.18%)으로, 두 군 간 SGPT 수치 정상여부 변화의 차이는 통계학적으로 유의하였다(p=0.0093).

이상반응 발현율에 영향을 미칠 수 있는 주요 제반 변수를 통제하여 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 선행 기타 약물 유무 (p=0.0497), 병용 기타 약물 유무 (p=0.0006) 2가지 변수가 통계학적 유의성을 보였다. 그러나, 로지스틱 회귀분석에서 통계학적으로 유의하게 나온 두 가지 요인에 따른 Neurotropin® 투여군과 Aceclofenac 투여군의 이상반응 발현율을 분석한 결과, 선행 기타 약물을 복용하지 않은 피험자와 기타 약물을 투여한 피험자에서 두 군 간의 이상반응 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.1512, 0.9085).

고 찰

만성 요통의 약물요법에서 비스테로이드 소염진통제가 일차약제로 널리 처방되고 있으나 위염이나 상부소화기계 출혈 등의 부작용으로 일부 환자에서는 사용이 제한되고 있다. 대부분의 요통환자들이 오랜 기간의 약물요법을 필요로 한다는 점에서 비스테로이드 소염진통제를 대신할 수 있는 약물의 필요성이 제기되어 왔다. Neurotropin®은 신경인성 통증을 포함한 만성통증의 치료에 사용되고 있는 약제로 그 약효는 동물모델과 맹검 임상시험에서 이미 증명된 바 있으며[10] 비스테로이드 소염진통제와는 전혀 다른 기전으로 진통작용을 보이므

Table 6. Safety Evaluation

		Neurotropin n (%)	Aceclofenac n (%)	Sum n (%)	p-value
Abnormal	Manifestation rate	39 (22.16)	49 (28.00)	88 (25.07)	0.2068
Response	Number of Manifestation	65	79	144	
Abnormal	Manifestation rate	20 (11.36)	32 (18.29)	52 (14.81)	0.0680
Pharmacologic	Number of Manifestation	31	43	74	
Response	Number of Respontants	176 (50.14)	175 (49.86)	351 (100.00)	

로 비스테로이드 소염진통제의 부작용을 피하면서도 효과적인 약물요법을 가능하게 해 줄 것으로 기대하였다. 임상시험의 결과 Neurotropin®은 비스테로이드 소염진통제에 뒤지지 않는 진통효과를 보이면서도 통계학적인 의의는 없으나 더 적은 이상반응 및 이상약물반응을 보였다.

1차 유효성 평가변수로서, 시험약 복용 후 4주째의 전반개선도를 측정하여 '중등도' 이상 개선된 반응율에 대한 비열등성을 검정한 결과, 시험군이 대조군과 비교하여 열등하지 않은 것으로 분석되었다.

뿐만 아니라 통증 개선의 지표로 가장 흔히 쓰이는 Pain Intensity 를 통한 유효성 검정에서도 Neurotropin® 투여군이 Aceclofenac 투여군과 비교하여 비열등한 것으로 분석되었다.

2차 유효성 평가변수인 증상별(자발통, 압통, 운동통, 방사통) 중증도, 증상별 개선도, 종합중증도 평가 결과, 시험군과 대조군 간 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다. 또한, VAS scale로 측정한 Pain Intensity, Overall Severity, Oswestry 장해지표의 평가결과, 두 군 모두 시험약 투여 전과 비교하여 측정치가 통계학적으로 유의하게 감소하였다.

ITT 분석법을 사용하여 1차 유효성 평가변수인 4주째의 전반개선도 반응율에 대한 비열등성을 검정한 결과에서도 시험군이 대조군과 비교하여 비열등한 것으로 분석되었다. 또한, 반응률에 영향을 미칠 수 있는 주요 제반변수를 통제하여 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 반응률에 영향을 미치는 요인은 없는 것으로 나타났다.

시험군과 대조군의 이상반응 발현율 분석 결과, 시험군은 22.16%(39/176명), 대조군은 28.00%(49/175명)의 이상반응 발현율을 나타내었고, 통계학적 유의성은 없으나 시험군이 대조군에 비해 낮은 발현율을 보였다(p=0.2068). 약물 투여와의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율은 시험군 11.36%(20/176명), 대조군 18.29%(32/175명)로 통계학적 유의성은 없으나 이상반응 발현율과 같이 시험군이 대조군에 비하여 낮은 발현율을 나타내었다(p=0.0680).

시험군에서 발현된 이상반응은 총 65건으로 주요 이상반응은 구역 6건, 복통 5건, 소화불량증, 관절증, SGPT 상승 각 4건, 피로, 관절통, 상기도감염, 발진 각 3건, 고창, 구토, 안면부종, 요통, SGOT 상승, 현기증 각 2건 등이었으며, 이 중 이상약물반응은 구역 6건, 복통 4건, 소화불량증 3건, 고창, 구토, SGPT 상승, 발진 각 2건, 위장관질환, 안면부종, 흉통, 동통, 무력, 관절통, SGOT 상승, Creatinine 증가, LDH 증가, 발한증가 각 1건씩으로 총 31건이었다.

대조군에서 발현된 이상반응은 총 79건으로 주요 이상반응을 살펴보면, 복통, 관절증 각 6건, 부종, SGPT 상승, SGOT 상승 각 5건, 소화불량증, 변비, 위염, 안면부종 각 4건, 요통, 관절통, BUN 증가 각 3건 등이었으며, 이 중 이상약물반응은 복통 6건, 부종, SGPT 상승, SGOP 상승 각 5건, 소화불량증 4건, BUN 증가 3건, 구역, 위염, 안면부종, 체중증가 각 2건, 변비, 설사, 알레르기반응, 빌리루빈혈증, 두통, Creatinine 상승, 감각감퇴증 각 1건으로 총 43건이었다. 보고된 이상약물반응들은 기 보고된 문헌과 비교하여 볼 때 투여 시 예측되는 이상반응들로써, 특이사항은 발견되지 않았으며 본 임상시험기간 동안 중대한 이상반응은 발현되지 않았다.

또한, 시험약 투약 전 · 후 신체검진 및 실험실검사 측정 결과, 실험실 검사의 혈액학적 검사 중 RBC (p=0.0085), Hemoglobin (p=0.0025), Hematocrit (p=0.0190), Monocytes (p=0.0030) 항목의 변화량이 시험군과 대조군에서 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었으며, 이는 정상범위 이내의 변화로 임상적인 유의성은 없었으나 시험군에 비해 대조군에서 약물투여 후 감소하는 경향을 보였다. 혈액화학적 검사 결과 SGPT (p=0.0007), LDH (p=0.0328), BUN (p<0.0001), K (p=0.0260) 항목에서 시험군과 대조군의 변화량이 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었으며, 시험군에 비해 대조군에서 약물투여 후 증가하는 경향을 보이고, 혈액생화학 검사 중 SGPT 항목에서 스크리닝 시 정상에서 종료 시 비정상으로 변화된 피험자가 시험군 5명(2.91%), 대조군 18명(11.18%)으로, 두 군 간 SGPT 수치 정상여부 변화의 차이는 통계학적으로 유의하여 비스테로이드성 소염진통제의 간독성 및 신독성에 관한 문제점을 다시 평가하게 하였다.

이상반응 발현율에 영향을 미칠 수 있는 주요 제반 변수를 통제하여 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 선행기타 약물 유무 (p=0.0497), 병용 기타 약물 유무 (p=0.0006) 2가지 변수가 통계학적 유의성을 보였다.

만성요통 환자의 경우 일반적으로 진통제를 장기간 복용한다는 것을 고려할 때 4주간의 복용 결과에 대한 위와 같은 안전성 자료는 장기 복용의 측면에서 볼 때 Neurotropin®이 Aceclofenac에 비해 비교적 안전하다고 생각할 수 있다.

결 론

본 임상시험결과 Neurotropin®은 요통 환자의 통증감소에 있어 Aceclofenac과 같이 효과적이며, 안전성 면에서는 Neurotropin®이 Aceclofenac에 비해 임상적 견지에서 볼 때 안전성과 내약성이 우수한 경향을 나타내어, 유효하고 안전한 약제라고 사료된다.

감사의 말

본 임상시험 및 논문작성에 도움을 주신 경희의대 정형외과 교실의 유명철 선생님과 한양의대 정형외과 교실의 최일용 선생님 및 강창남 선생님께 감사의 말씀을 드립니다.

참고문헌

1) **Wipf JE, Deyo RA.**: *Low back pain. Med Clin North Am 1995;79:231-246.*
2) **Borenstein DG**: *Chronic low back pain. Rheuma Dis Clin North Am 1996;22:439-456.*
3) **Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, et al**: *Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2(COX-2) inhibitor rofecoxib compared with non-selective COX-a and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. Arch Intern Med 2000;160:2998-3003.*
4) **Hickey RF**: *Chronic low back pain: a comparison of diflunisal with paracetamol. New Zeal Med J 1982;95: 312-314.*
5) **Portenoy RK**: *Current pharmacotherapy of chronic pain. J Pain Symptom Manage 2000;19:S16-S20.*
6) **Katz N, Ju WD, Krupa DA, et al**: *Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomized, placebo-controlled, paral - lel-group, double-blind trials. Spine 2003;28:851-858.*
7) **Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S**: *A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. Rheumatology 2003;42:141-148.*
8) **Miura T, Okazaki R, Yoshida H, Namba H, Okai H, Kawamura M**: *Mechanisms of analgesic action of Neu - rotropin® on chronic pain in adjuvant-induced arthritic rat: roles of descending noradrenergic and serotonergic systems. J Pharmacol Sci. 2005;97:429-436.*
9) **Sobue I, Tashiro K, Hanakago R, et al**: *Clinical evalua - tion of Neurotropin® injection on dysesthesia of SMON (subacute myelo-optico-neuropathy)-a multi-institutional double-blind comparative study-. J Clin Ther Med.1992;8:833-851.*
10) **Ning G, Zou DJ, Liu W, et al**: *Multicenter, randomized, positive-controlled clinical study for the effects of Neu - rotropin® on diabetic neuropathy. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2004;84:1785-1787.*

국 문 초 록

연구계획: Neurotropin®과 Aceclofenac의 다기관, 이중맹검에 의한 비교 임상시험
연구목적: 요통 환자에 대한 Neurotropin®의 진통효과, 유효성 및 안정성을 평가하고자 함.
대상 및 방법: 요통을 가진 376명의 피험자를 Neurotropin® 투여군 및 Aceclofenac 투여군 중 한 군으로 1:1 무작위 배정하였다. 1차 유효성 평가변수는 4주째 전반개선도를, 2차 평가변수는 자발통, 압통, 운동통, 방사통의 증상별 개선도와 종합중증도, Pain Intensity, Overall Severity 그리고 Oswestry 장해지표를 평가 기준으로 사용하였다. 안전성을 평가하기 위해서는 시험 중 임상적 이상 반응, 신체검사이상 그리고 임상검사치의 변동을 기준으로 하였다.
결과: 총 358명이 시험약, 대조약을 투여 받았으며, 그 중 351명을 대상으로 안정성을 평가하였다. 투여 후 4주째 전반개선도, 증상별 중증도, 종합중증도, Pain Intensity, 및 Oswestry 장해지표는 두 군에서 모두 감소하였으며 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. Overall Severity는 Aceclofenac 투여군에서 더 많이 감소하였으나, 두 군 모두 투여 전과 비교하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 이상반응 및 이상약물반응 발현율은 통계학적 유의성은 없으나 Neurotropin® 투여군에서 더 낮았다.
결론: 요통 환자에게 Neurotropin®은 Aceclofenac과 같이 효과적이며, 안전성면에서는 Neurotropin®이 Aceclofenac에 비해 임상적 견지에서 볼 때 우수한 경향을 보이는 것을 알 수 있었다.

색인단어: 요통, Neurotropin®, 유효성, 안정성

※ **통신저자 :** 이 환 모
서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 정형외과학교실
Tel: 82-2-2228-2191 Fax: 82-2-363-1139 E-mail: hwanlee@yumc.younsei.ac.kr