



## 변비치료의 Revolution, GC-C 수용체 효능제 트루랜스

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

시너지 파마슈티컬스(Synergy Pharmaceuticals)의 트루랜스(Trulance<sup>®</sup>, 성분명: 플레카나타이드, plecanatide)는 guanylate cyclase-C (GC-G) receptor 효능제로 2017년 1월 미 FDA에서 '성인 만성 특발성 변비(chronic idiopathic constipation, CIC) 치료'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.



이 약제는 인간의 uroguanylin과 구조적으로 유사하고 또한 유사한 작용을 하는데, GC-C receptor와 결합하여 국소적으로 장관 상피 내강 표면에 작용함으로써 장관 내 체액 이동을 증가시키고 변의 통과를 가속시켜 변비를 개선시킨다.

만성 특발성 변비(CIC)는 골반강 출구의 기능적 폐쇄에 의한 출구 폐쇄형 변비와 대장 운동의 기능 이상에 의한 서행성 변비 등 두 가지 경우, 또는 두 경우가 혼합되어 나타나기도 한다. 현재 변비의 치료약제로 부피 형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제 및 선택적 5-HT4 수용체 효능제 등이 있다.

이 중 장운동을 촉진하는 선택적 5-HT4 수용체 효능제인 prucalopride (제품명: 레졸로, Resolor<sup>®</sup>)가 만성 변비에 사용되고 있다. 유사 기전의 5-HT4 수용체 효능제인 cisapride와 tegaserod가 있었지만 현재 심혈관 계 부작용 등으로 인해 사용이 중지된 상태이다.

트루랜스는 자연적으로 발생하는 위장 내 내인성 펩타이드인 uroguanylin의 기능을 대신하여 장액의 분비를 촉진하고 장의 규칙적인 운동을 유지하는 작용을 한다.

이 약제의 허가 임상 결과, 위약군에 비해 배변 횟수, 대변 상태, 배변 부담이 개선된 것으로 확인되었으며, 나타난 가장 흔한 부작용은 설사였다고 보고되었다. 이 약제는 인체에서 분비되는 uroguanylin과 유사한 성분이라는 점에서 5-HT4 수용체 효능제보다 부작용 면에서 자유롭다.

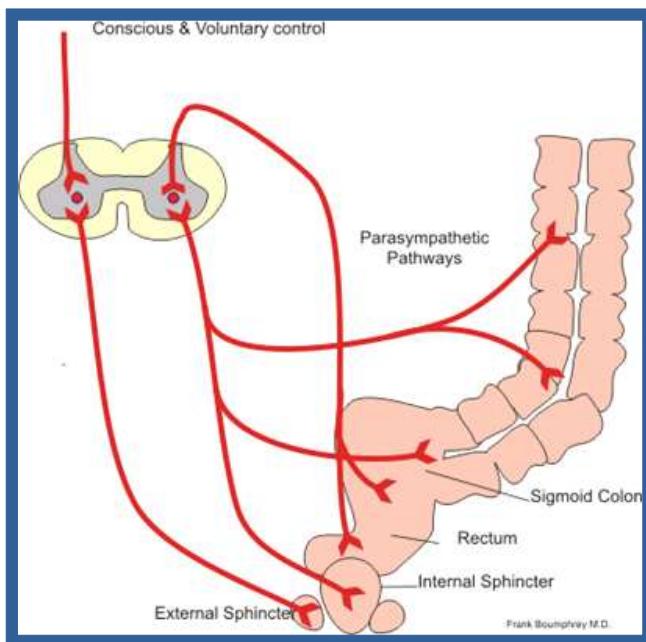
따라서 다른 변비치료제와는 달리 CIC에 한층 더 경쟁력이 있을 것으로 예상할 수 있다.

## 배변(Defecation)은 어떻게 이루어지는가?

배변은 골반저근육의 수축과 이완, 직장내벽의 감각수용체, 직장항문반사 등의 여러 요소가 복합적으로 관여하여 이루어진다. 정상 배변의 과정은 에스상결장(sigmoid colon)으로부터 직장으로 분변이 내려와 팽창되는 것으로부터 시작된다.

직장의 팽창은 골반저(pelvic floor) 근육에 위치한 확장수용체에 의해 인지되어 배변 욕구가 만들어 진다. 이어 내항문 팔약근(internal anal sphincter muscle)을 이완시켜 상부 항문관을 열어 직장 내용물을 아주 예민한 항문점막에 노출시켜 가스와 분변을 구별하도록 한다. 가스로 식별된 경우에는 외항문 팔약근(external anal sphincter muscle)의 긴장을 이완시켜 가스를 배출시킨다. 아울러 배변이 지연되면 직장 순응도 기전에 의해 외항문 팔약근의 수축은 내항문 팔약근이 재수축할 시간을 제공한다.

만약 배변 욕구가 생기게 되면 항문직장각(anorectal angle)이 열리게 된다. 이어 직장 내압과 복강 내압의 증가는 외항문 팔약근, 내항문 팔약근, 치골 직장근의 반사 이완을 초래하며 배변이 일어난다. 배변을 시작하기 위해 어느 정도의 힘주기(straining)가 필요한데, 이때 외항문 팔약근, 내항문 팔약근, 치골직장근의 추가 이완과 항문직장각의 둔각화가 추가로 일어난다. 결과적으로 골반저가 하강하고 깔때기 모양으로 되어 증가된 복압의 직접 전달을 통해 직장 내용물을 배출한다.



Defecation Reflex (출처: [www.boundless.com](http://www.boundless.com))

## 변비(Constipation)는 무엇인가?

2006년 modified Rome criteria III에 따르면, 변비는 과도한 힘주기, 딱딱한 변, 불완전 배출감, 직장항문 폐쇄감, 적은 배변 횟수, 원활한 배변을 위한 부가적인 처치 등 여섯 가지 중 두 가지 이상의 증상들이 6개월 전에 시작되고 지난 3개월 동안 지속된 경우로 정의한다.

변비의 주 증상은 배변 시 과도한 힘이 들어가거나 변이 과도하게 단단한 경우, 배변 후에도 변이 남아 있는 것 같은 느낌, 복부팽만감, 복통 등이다. 하복부의 불쾌감과 항문출혈이 반복되면 이차적으로 치질, 치열 등이 발생하여 배변 시 항문의 통증이나 출혈이 나타나기도 한다. 만성 변비는 식욕부진과 소화불량이 생기고, 이는 또한 변비를 악화시키는 악순환으로 이어지며, 우울증의 원인이 되기도 한다.

## 변비는 어떤 경우에 주로 나타나는가?

변비는 대변을 충분히 만들지 못할 만큼 음식 섭취가 적어 나타나는 경우, 과민성 장증후군(irritable bowel syndrome)에 의해 나타나는 경우, 대장 운동이 감소되어 대장 통과시간이 길어져 나타나는 경우(slow transit), 배변 시 외항문 괈약근과 치골 직장근이 이완되지 않고 역행적으로 수축되어 출구가 폐쇄되어 나타나는 경우(outlet obstruction), 서행성과 출구 폐쇄형이 함께 나타나는 경우, 대장암이나 협착 같은 기질적 이상에 의해 나타나는 경우, 당뇨병, 갑상선 저하증과 같은 내분비 질환이나 결체조직 질환으로 나타나는 경우, 그 외 직장 감각능의 저하로 인해 발생하는 직장 감각저하(rectal hyposensitivity)에 의한 경우 등이다.

## 대변에는 어떤 종류가 있는가?

변비는 대장이나 직장 항문 자체의 운동장애로 인한 원발성 변비와 다른 기저질환이나 여러 가지 약제들로 인한 이차성 변비로 구분할 수 있다. 원발성 변비는 대장이나 직장항문의 운동기능 장애를 의미한다.

### ▲ 원발성 변비(Idiopathic constipation)

원발성 변비는 대부분 명확한 원인 없이 대장이나 직장 항문의 운동기능 장애로 인한 경우가 많다. 변비는 증상과 대장통과 검사 또는 직장 항문 기능을 중심으로 몇 가지로 나누어 볼 수 있다.

#### 1. 대장 무력형 변비(Colonic inertia)

장신경총(enteric nerve plexus)의 이상으로 전체 대장의 운동기능이 저하되어 변을 대장에서 밀어 보내지 못하여 생기는 변비이다.

#### 2. 경련성 변비(Spastic constipation)

에스상 결장과 하행 결장에서 비진행성(nonpropulsive) 대장운동의 항진으로 발생한다. 이렇게 항진된 대장 운동은 대장통과 지연을 초래하고 근위부 대장쪽으로 변의 이동을 초래할 수도 있다. 임상적으로 경련성 복통 및 소량의 딱딱한 변과 관련되어 있다.

#### 3. 배출 장애형 변비(Outlet obstruction)

배변 시 과도한 힘주기, 잔변감 혹은 항문 주위를 손가락으로 눌러야 변을 보는 경우이다. 이는 근위부 대장의 운동기능은 정상이지만 배변의 마지막 단계에서 이상이 발생한 경우이다. 다시 배출 장애형 변비는 골반저 근실조(pelvic floor dyssynergia)와 내항문 팔약근 기능 장애(internal anal sphincter dysfunction)로 나누어 볼 수 있다.

### ▲이차성 변비(Secondary constipation)

이차성 변비는 여러 가지 전신질환과 중추 및 말초신경질환에서 속발할 수 있다. 원위부 대장은 천골신경(sacral nerve)으로부터 부교감신경의 지배를 받으므로 이 부위 신경손상은 대장운동 감소, 대장 확장, 직장의 긴장도와 감각기능 감소, 원위부 대장의 변 잔류와 배변장애를 동반하는 운동 저하성 변비를 초래할 수 있다.

## 만성 특발성 변비(Chronic idiopathic constipation, CIC)는 어떤 질환인가?

만성 특발성 변비(CIC)는 기질적인 원인(질병, 약물 복용 등)을 제외하고, 골반강 출구의 기능적 폐쇄에 의한 출구 폐쇄형 변비와 대장 운동의 기능이상에 의한 서행성 변비의 두 가지 형태로 크게 나눌 수 있고 혼합되

어 나타나는 경우도 있다.

출구 폐쇄형 변비는 직장 항문부와 골반저의 이상에서 기인하는데, 세부적으로 기능적 이상에 의한 경우와 구조적 이상 혹은 변이에 의한 경우로 다시 나눌 수 있다. 전자의 경우는 골반저 부조증(pelvic floor dyssynergia, PFD), 불충분 배출력(inadequate defecatory propulsion, IDP) 등이 있다. 후자의 경우는 직장류(직장질벽이완증, excavatio rectovaginalis)와 직장증첩이 대표적이며 소장류, 에스결장류 등이 있다.

서행성 변비는 정확한 원인은 불분명하지만 대장에 있는 신경 세포의 수가 감소되어 있거나, 장관의 운동을 담당하는 Cajal 간질 세포(interstitial cell of Cajal)의 수가 감소되어 변비를 일으킨다고 알려져 있다. 특히 하제의 오남용에 의해서도 나타날 수 있다.

## 변비의 약물치료는 어떻게 하는가?

변비의 약물치료는 생활 습관 및 식생활 개선에도 증상 호전이 없으면 완하제를 투여한다. 현재 경구 완하제는 부피형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제 및 선택적 5-HT4 수용체 작용제 등이 있다. 완하제를 어떠한 순서와 조합으로 사용해야 하는지 아직 정해진 지침은 없지만 치료를 요하는 기간, 투여 간격과 약제 형태, 약제의 효과 및 부작용은 물론, 비용적인 면을 고려하여 선택해야 한다.

1차 약제로는 일반적으로 부피형성 완하제 혹은 삼투성 완하제를 사용한다. 변비 환자에서 분변 매복을 동반한 경우에는 완하제 복용 후 반응이 떨어지거나 오히려 복부 불편감을 초래할 수 있으므로 직장수지 검사를 통해 분변 매복이 있는지 확인하고 수지관장이나 좌약 혹은 관장약을 이용하여 먼저 제거해야 한다. 부피형성 완하제는 값이 싸고 안전하기 때문에 1차 치료제로 선호된다.

심한 서행성 변비, 배변 장애형 변비, 분변 매복, 약물성 변비에서는 효과가 없고 증상이 더 악화될 수 있으므로 삼투성 완하제를 먼저 사용하는 것이 좋다. 또한 장내 변 경체가 심한 환자에서는 부피형성 완하제만 단독 투여할 경우 복통이 발생하기 때문에 이를 예방하기 위해 삼투성 완하제를 미리 처방하는 것이 바람직하다.

완하제 복합 처방 및 장운동촉진제를 사용한 후에도 반응이 없다면 난치성 변비로 진단하고 생리학적 원인에 대한 평가를 위해 대장 통과 시간 측정, 항문 직장 내압 검사, 풍선 배출 검사 및 배변조영술 등 기능 검사가 필요하다.

## 변비에 어떤 약제를 사용하는가?

### ▲부피형성 하제(Bulk-forming laxatives)

부피형성 하제에는 차전자(psyllium), methylcellulose 유도체 및 polycarbophil 등이 있다. 이 약제들은 소장에서 흡수되지 않고 대장세균에 의해서도 분해되지 않아 수분을 함유할 수 있으며, 장관 내 대변 부피 증가로 인해 대변 양이 증가하고 대변이 부드러워져서 배출이 쉽게 된다. 하지만 하제의 일부는 장내세균에 의해 대사되어 이산화탄소나 수소와 같은 가스를 형성하게 되어 복부 팽만감이나 다량의 방귀를 유발할 수 있다.

### ▲삼투성 하제(Osmotic laxatives)

삼투성 하제는 삼투성의 활성 이온이나 분자로서 장관에 흡수되지 않고 수분을 장관 내 저류시켜 배변을 용이하게 도와주며 염류성 하제와 고삼투성 하제로 나눌 수 있다.

#### 1. 염류성 하제(Salts laxatives 또는 Saline laxatives)

염류성 하제에는 magnesium hydroxide, sodium phosphate 등이 있다. 이 약제들은 장관 내 수분의 함량을 증가시키는 비흡수성인 양이온과 음이온을 포함하고 있다. 마그네슘 제제는 장관에서 거의 흡수되지 않아 수분의 저류효과로 장관내압을 증가시키며, 장관운동을 증가시키는 cholecystokinin 분비를 자극하기도 한다. 하지만 과량 복용 시 고마그네슘혈증을 일으킬 수 있어 반드시 신기능 부전 환자와 소아에서는 주의하여 투여해야 한다. 염류 설사제는 관장이나 죠약으로도 사용할 수 있다.

#### 2. 고삼투성 하제(Hyperosmotic laxatives)

고삼투성 하제에는 비흡수 다당류 하제로 lactulose ( $\beta$ -galactosido-fructose, galactose와 fructose의 합성 이당체), lactitol ( $\beta$ -galactosido-sorbitol, galactose와 sorbitol의 합성 이당체) 등이 있고 macrogol (polyethylene glycol, PEG), 글리세린 등이 있다. 이 약제들은 식이섬유나 부피형성 하제에 반응이 없거나 이를 복용하기 힘든 환자에게 투여할 수 있다.

비흡수 다당류 하제는 소장에서 흡수되지 않고 대장 내 세균에 의해 저분자산(acid)로 대사되어 삼투효과를 나타내며 혈중으로 흡수되지도 않아 당뇨병 환자에서도 혈당을 높이지 않으므로 당뇨병 환자의 변비 치료에도 사용될 수 있다. 하지만 대장에서 가스를 형성하기 때문에 복부 팽만, 방귀를 일으킬 수도 있다.

PEG는 장에서 흡수되지 않고 대장 내에서 높은 삼투압을 유지하여 수분의 흡수가 일어나지 않아 액체 상태로 배변이 된다. 하지만 신장 및 심장의 기능이 저하된 환자의 경우 과량 복용 시 전해질 및 수분 저류 현상을 유발할 수 있어 사용에 유의하여야 한다.

글리세린은 직장 내로 삽입하면 직장자극을 유발하여 변을 보게 한다.

### 3. 자극성 하제(Stimulant laxatives)

자극성 하제에는 polyphenol의 bisacodyl, 안트라퀴논(anthraquinone) 생약성분 센나(senna) 복합제 등이 있다. 이 약제들은 대장 내에서 수분 및 전해질의 흡수를 억제하고 대장의 근육신경총을 자극하여 장운동을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 일반적인 하제에 반응이 없는 변비 환자에 단기간 동안 자극성 하제를 투여해 볼 수 있다.

일부 환자에서 전해질 불균형, 복통, 오심, 팽창감 등의 부작용이 발생할 수 있으며 오남용 시에는 대장 흑색증, 대사성 알칼리증, 전해질 이상, 요산혈증 및 고알도스테론증의 합병증이 생길 수 있다. 안트라퀴논 제제를 장기 복용 시 대장 점막에 흑갈색의 색소 침착이 되는 대장 흑색증이 생길 수 있다.

### 4. 대변 연화제(Stool softners 또는 Surfactants)

대변 연화제에는 docusate 등이 있다. Docusate는 대변의 표면 장력을 낮추어 대변의 수분흡수를 증가시킨다. 부작용은 거의 없으나 다른 하제에 비해 효과가 다소 떨어진다.

### 5. 장관운동 촉진제

5-HT는 중추신경계에 작용하는 신경전달물질로 장의 장크롬친화성 세포에서 합성, 저장, 분비가 이루어진다. 5-HT는 위장관의 운동능, 감각능, 분비 등을 조절한다. 여러 수용체가 알려져 있으며 이 중 특히 5-HT3, 5-HT4 수용체가 장의 운동 및 감각 조절에 중요한 역할을 하고 있다. 특히 장신경에서의 5-HT4 수용체 활성은 수축력을 증가시키고 연동반사를 자극한다고 알려져 있다. 5-HT4 수용체 작용제는 콜린성신경세포 말단에 존재하는 5-HT4 수용체를 자극하여 아세틸콜린 분비를 증가시킴으로써 평활근을 수축시킨다. 따라서 위장관운동 촉진을 위한 약제 개발에 있어 5-HT4 수용체가 주요 관심 수용체이다.

#### ■ Prucalopride (제품명: 레졸로, Resolor<sup>®</sup>)

Prucalopride는 선택성 5-HT4 수용체 효능제로 유럽 EMA와 2013년 국내에서 '완하제 투여로 증상 완화에 실패한 성인의 만성변비 증상의 치료'에 승인된 바 있다. 이 약제는 강력한 선택적 5-HT4 수용체 효능제로 장 운동을 증가시키는 작용을 하며 전통적 완하제에 반응이 없는 경우에는 사용 중이던 완하제를 중단하고 이 약제를 사용한다. 사용 4주간 투여 후에도 효과가 없는 경우 지속적인 사용은 권고되지 않는다. 대부분 복용 7일 이내에 효과가 나타나므로, 이 기간 내에 효과가 없으면 다른 완하제를 추가로 함께 사용해 볼 수 있다.

다수의 연구 결과들을 보면 이 약제 투여군에서 완전 자발적 장 운동의 빈도 증가, 완전 배변감, 질병의 심각성 및 삶의 질이 호전되었으며 가장 흔하게 보고된 부작용은 두통과 복통이었다. 또한 심혈관계 부작용은 보

고되지 않았으며 65세 이상 고령 환자의 변비치료에도 안전한 약제라고 보고되었다.

## 5. 기타

Lubiprostone (Amitiza<sup>®</sup>)은 선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제로 2006년 미 FDA에서 'chronic idiopathic constipation (CIC) 치료'에 승인되었고, 아직 국내에는 소개되지 않았다.

## Uroguanylin은 어떤 물질인가?

Guanylin과 uroguanylin은 각각 소장과 소변에서 검출되는 열(heat)에 안정한 펩타이드로 장관이나 신장에서 전해질과 수분의 수송을 조절하는 기능을 가지고 있다고 알려져 왔다. 그 외에도 췌장과 타액선 같은 장기에서도 생성됨이 확인되었다. 이 중 uroguanylin은 음식 섭취 후 정상적으로 분비되는 체내 위장관 펩타이드로 장관 기능, 체액 균형 및 대변 굳기(stool consistency)를 조절하는 작용을 한다.

이 펩타이드들은 guanylate cyclase-C (GC-C) receptor에 결합한 후 cGMP (cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate)와 같은 매개체를 통해 상피의 수분과 이온의 수송을 조절한다. 이는 낭성 섬유증 막투과성 전도조절자(cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)를 경유하여 상피세포를 통해 염소이온 (Cl<sup>-</sup>), 나트륨이온(Na<sup>+</sup>), 그리고 중탄산염이온(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)의 분비를 증가시키고 체액의 이동을 유도한다.

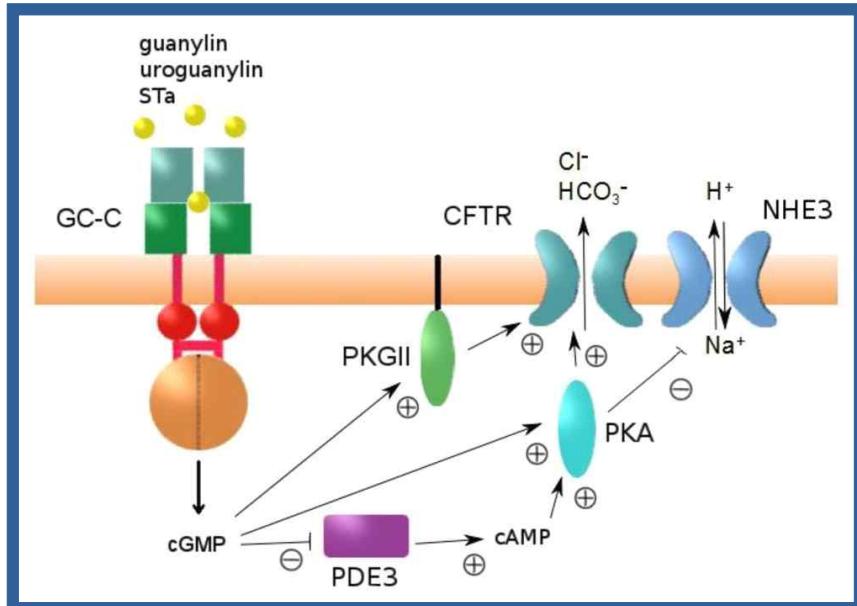
## Guanylate cyclase-C (GC-C) receptor는 어떤 역할을 하는가?

Uroguanylin은 위장관에 널리 존재하는 GC-C receptor를 활성화시킨다. 활성화된 GC-C receptor에 의해 증가된 세포내 cGMP는 cGMP-와 cAMP-dependent protein kinases (PKA)를 활성화시킨다. 이는 CFTR을 활성화하여 장관 내강 내로 Cl<sup>-</sup>와 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>를 분비시킨다. 또한 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE)를 억제하여 Na<sup>+</sup>의 흡수를 감소시킨다.

이러한 작용의 결과, 배변 기능을 증가시키기 위해 장관 내강 내로 체액 이동을 촉진시킨다. 아울러 GC-C-receptor 활성은 장관의 증가된 염증과 통증 감각도 감소시킨다. Uroguanylin과 GC-C receptors와의 결합은 pH에 의존하는데, 약산성 환경에서 좀 더 강하게 결합하므로 이들의 활동력은 일차적으로 근위 소장 (proximal small intestine)에서 이루어진다. GC-C receptor의 활성은 소장 내의 체액과 전해질의 항상성 (homeostasis), 장관 운동을 조절한다.

따라서 GC-C 수용체의 유전자 변이(genetic alteration)는 변비 또는 설사를 일으키며, 장관 내 체액의 불균형은 만성 특발성 변비(CIC)와 만성 과민성 장증후군(IBS)을 일으키는 원인이 된다. 또한 GC-C를 억제하면 장벽의 상태가 손상되는 것을 발견하였다. 장벽이 손상되면 염증이 생기게 되고 암 유발물질이 인체 내로 침

투해서 장밖에 있는 DNA를 손상시켜 간, 폐, 림프절을 포함한 여러 부위에 암이 생기게 된다. 즉 장내의 GC-C를 자극하면 장벽을 강화시켜 이런 병리적인 변화를 막을 수 있다.



Guanylate cyclase-C (출처: [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com))

## 트루랜스는 언제 어떻게 승인되었는가?

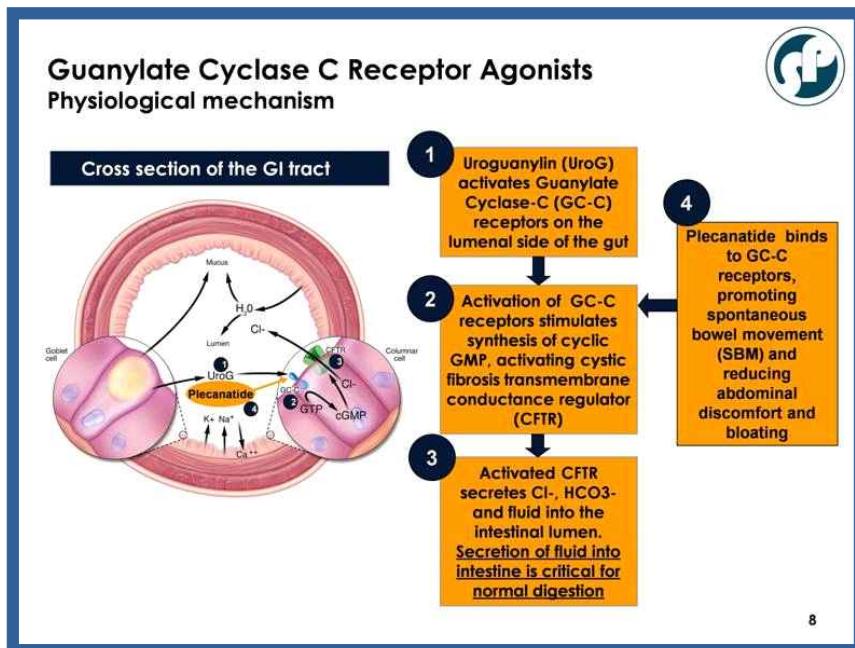
시너지 파마슈티컬스(Synergy Pharmaceuticals)의 트루랜스(Trulance®, 성분명: 플레카나타이드, plecanatide)는 guanylate cyclase-C (GC-C) 수용체 효능제로 2017년 1월 미 FDA에서 '성인 만성 특발성 변비(chronic idiopathic constipation, CIC) 치료'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 3 mg을 식사유무나 시간에 관계없이 하루 1회 경구 복용하고 알약을 삼킬 수 없는 경우 분쇄해 복용할 수 있다.

이 약제는 체액 분비를 촉진하는 자연적으로 발생하는 위장 내 내인성 펩타이드인 uroguanylin의 기능을 대신하여 장액의 분비를 촉진하고 장의 규칙적인 운동을 유지하는 기전으로 작용하는 최초의 약제이다.

## 트루랜스는 어떤 약리 기전을 가지는가?

Plecanatide는 구조적으로 인간 uroguanylin과 유사하고 작용도 유사하며, plecanatide와 그 대사체는 GC-C receptor에 결합하여 국소적으로 장관 상피의 내강 표면에 작용한다. GC-C 활성은 세포 내와 세포 외에 있는 cGMP의 농도를 모두 증가시킨다. 세포 내의 cGMP 상승은 장관 내강으로 Cl<sup>-</sup>와 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>의 분비를 자극시킨다. 이는 주로 CFTR 이온채널의 활성을 통해 이루어지는데. 이는 장관 내 체액 이동을 증가시키고 통과를 가속시킨다.

이 약제는 연속적인 장관 운동(spontaneous bowel movement)을 촉진하고 복부 불편감(abdominal discomfort)과 복부 팽만(bloating)을 줄이는 작용을 한다.



Uroguanylin and Plecanatide (출처: [www.synergypharma.com](http://www.synergypharma.com))

## 트루랜스는 어떤 임상이 진행되었는가?

트루랜스의 효능 및 안전성에 대한 허가 임상은 만성 특발성 변비(CIC) 성인 환자들을 대상으로 Study 1 (90명), Study 2 (870명)의 임상 3상 시험 결과를 기반으로 이루어졌다. 두 임상시험은 12주간 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구로 시행되었으며 ITT (intention-to-treat)로 분석되었다.

임상결과, 트루랜스 투여군은 미 FDA가 CIC와 관련해 1차 목표점으로 정의한 반응자 비율에 있어 위약군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다. 임상시험의 반응자는 1주당 완전 자발성 배변활동이 최소 3회 이상, 마지막 4주 중 3주를 포함한 12주 중 최소 9주 동안 완전 자발성 배변활동이 주 1회 이상 증가한 환자를 의미한다.

따라서 이 약제 투여군에서 배변 횟수, 대변 상태, 배변 부담이 개선된 것으로 확인되었으며 가장 흔하게 나타난 부작용은 설사였다.

\*Intention to treat (ITT, 배정된대로 분석)

임상시험에서 통계분석을 위하여 정의되는 분석 대상군(analysis set)은 무작위 배정을 받은 모든 임상시험 대상자가 모든 선정기준을 만족하고 중도탈락 없이 계획된 임상시험 과정을 완벽하게 실시하고 이로부터 자료를 완벽하게 기록하여 통계분석에 포함하는 것이 가장 이상적인 상황이다.

Table 2: Efficacy Responder Rates in the Two Placebo Controlled Studies of CIC: at least 9 of 12 weeks and at least 3 of the last 4 weeks (ITT Population)

Study 1			
	TRULANCE 3 mg N = 453	Placebo N = 452	Treatment Difference <sup>#</sup> [95% CI*]
Responder <sup>^</sup>	21%	10%	11% [6.1%, 15.4%]
Study 2			
	TRULANCE 3 mg N = 430	Placebo N = 440	Treatment Difference <sup>#</sup> [95% CI*]
Responder <sup>^</sup>	21%	13%	8% [2.6%, 12.4%]

\* CI = confidence interval

<sup>^</sup> primary endpoint defined as a patient who had a least 3 CSBMs in a given week and an increase of at least 1 CSBM from baseline in the same week for at least 9 weeks out of the 12 week treatment period and at least 3 of the last 4 weeks of the study

<sup>#</sup> p-value <0.005

ITT는 무작위 배정된 모든 대상자를 처음 무작위 배정된 치료군에 속한 것으로 간주하며 계획서 순응 여부에 관계없이 임상시험 종료까지 추적 관찰하여 평가하는 분석법이다. 무작위 배정 임상시험에서 ITT는 치료군과 대조군 간에 예후인자(prognostic factor)의 균형을 유지시킬 수 있고 이를 통하여 선택 편향(selection bias)과 교란 요인의 영향을 최소화시킬 수 있다.

하지만 실제로 무작위 배정 임상시험에서 계획서 위반이나 중도 탈락으로 불균형이 발생하여 임상 시험대상자의 분석 대상군 포함 여부를 명확히 정의하는 것은 분석결과에 영향을 미칠 수 있다는 점에서 매우 중요하다고 할 수 있다.

## 결론

변비 치료는 이차성 원인이나 기질적 질환을 배제한 후 증상 완화를 위한 첫 단계로 생활 습관 및 식생활 개선이 시도된다. 증상 호전이 없으면 완하제를 투여한다. 완하제를 어떠한 순서와 조합으로 사용해야 하는지 아직 정해진 지침은 없지만 치료를 요하는 기간, 투여 간격과 약제 형태, 약제의 효과 및 부작용은 물론, 비용적인 면을 고려하여 선택해야 한다.

만성 특발성 변비(CIC)는 기질적인 원인(질병, 약물 복용 등)을 제외하고, 골반강 출구의 기능적 폐쇄에 의한 출구 폐쇄형 변비와 대장 운동의 기능이상에 의한 서행성 변비의 두 가지 형태로 크게 나눌 수 있고 혼합되어 나타나는 경우도 있다.

Prucalopride는 선택적 5-HT4 수용체 효능제로 장 운동을 증가시키는 작용을 하며, 전통적 완하제에 반응이 없는 경우에는 사용 중이던 완하제를 중단하고 이 약제를 사용한다. 과거 5-HT4 수용체 효능제 중 cisapride

는 칼륨 통로에 직접 작용하여 QT 간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려로 현재 사용이 불가능하고, tegaserod 또한 cisapride를 대체할 약제로 기대하였지만 역시 심질환의 위험성으로 현재 사용되지 않고 있다. 이에 prucalopride는 두통, 구역 등의 경미한 부작용이 있을 뿐 부정맥과 같은 중대한 심장 부작용은 아직 보고되어 있지 않다.

현재 새로운 기전의 장관운동조절제로 미 FDA에서 CIC에 승인된 약제는 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제로서 2006년에 처음 승인된 lubiprostone (Amitiza<sup>®</sup>)에 이어 트루랜스(Trulance<sup>®</sup>, 성분명: 플레카나 타이드, plecanatide)가 두 번째이다.

트루랜스는 guanylate cyclase-C (GC-C) 수용체 효능제로 장관운동을 촉진하며 체액 균형 및 대변 굳기 (stool consistency)를 조절하는 작용을 한다. 특히 체내에 정상적으로 존재하는 uroguanylin과 유사한 구조를 갖고 유사한 작용을 하므로 5-HT 수용체 효능제에서 나타날 수 있는 심혈관계 부작용은 없을 것으로 예상한다.

아울러 트루랜스는 변비를 동반한 과민성 대장 증후군과 관련한 임상 3상 시험이 완료된 상황으로 국내에 소개된다면 CIC 환자에게는 커다란 도움이 될 것으로 예상한다.

## 참고자료

식약처 허가사항

미FDA 허가사항

대한내과학회지: 제 88 권 제 1 호 2015

대한내과학회지: 제 83 권 제 5 호 2012

기타 인터넷 자료