

A Randomized, Multi Center, Double Blind and Active-Controlled Clinical Study to Evaluate and Compare the Efficacy and the Safety in Preventing Adhesion Formation Between BNCH-202 And Guardix-SOL after Operation for Disc Herniation or Spinal Stenosis

Jae Taek Hong, M.D.¹⁾, Se Hoon Kim, M.D.²⁾, Woo Kyung Kim, M.D.³⁾, Keun Su Kim, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, The Catholic University, St. Vincent's Hospital, South Korea

²⁾Department of Neurosurgery, Korea University, Ansan Hospital, South Korea

³⁾Department of Neurosurgery, Gachon University, Gil Hospital, South Korea

⁴⁾Department of Neurosurgery, Yonsei University, Gangnam Severance Hospital, South Korea

Objective: Peridural fibrosis may cause failed back syndrome and the presence of fibrosis renders reoperations risky. Therefore, preventing the adhesion of scar tissue to the dura and nerve root is one of the issues in spinal surgery.

Thus, the purpose of this study is to evaluate and compare the efficacy and the safety between two anti-adhesive agents, BNCH-202 (Korea BNC Inc, Daegu, Korea) and Guardix-SOL (Hanmi, Seoul, Korea).

Methods: Sixty eight patients were enrolled in this study. To evaluate and compare the efficacy in preventing epidural adhesion formation and the safety in human laminotomy models, the two barriers tested were either BNCH-202 or Guardix-SOL (gel/film combination). Clinical evaluation was performed at 0, 6 and 12 weeks to assess pain and functional outcome. The patients were also assessed radiographically with postoperative magnetic resonance imaging (MRI) to evaluate the presence of perinuerual scar and adhesion

Results: There was no statistically significant difference between two biologic barriers in terms of the safety issue, clinical and radiological efficacy. There were no significant differences between the BNCH-202 group and the control group on the preoperative ODI and VAS scores. In general, the ODI and VAS scores decreased in both groups at all the time points. At the 6 week and 12 week time point, the VAS scores for back pain/ leg pain and the ODI scores in both groups were lower than the preoperative score in each group ($P<0.01$). And at the 12-week time point, the peridural scar scores were assessed in both groups. The mean value of the peridural scar score in BNCH-202 group was not inferior to the mean value of that in Guardix-SOL group.

Conclusion: The results demonstrated that BNCH-202 gel is as effective as Guardix-SOL in reducing posterior dural adhesions in the spine with no apparent safety issues. It can improve patients' postoperative clinical outcome.

Key Words: Adhesion, Laminectomy, Spine, Biologic barrier

서론

척추수술 후 환자에게서 요통과 하지통과 같은 증상이 나타날 수 있는데, 이러한 증상을 일으키는 직접적인 원인은 경막외 유착 및 섬유화나 부분적인 지주막염, 재발되거나 잔존한 추간판 탈출, 다른 부위에 발생한 추간판

Corresponding author: Keun Su Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University, 211 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

TEL: 82-2-2019-3399, **FAX:** 82-2-3461-9229

E-mail: spinekks@yuhs.ac

Co-corresponding author: Woo Kyung Kim, M.D.

Department of Neurosurgery, Gil Hospital, Gachon University, South Korea

E-mail: wkkim@gilhospital.com

탈출, 추관절 증후군, 척추관 협착증 혹은 척추의 불안정, 환자의 심리학적 상태나 배상심리, 사회경제학적 측면 등을 들 수 있다.^{1,2)} 요추의 외과 수술 후의 정상적인 치유 과정은 섬유모세포의 이동으로 인해 경막외 섬유조직이 지방으로 대체되는 것이다.³⁾ 하지만 경막외로 지방이 이동하지 못하게 되면 섬유조직이 경막외에 자리잡게 되며 경막과 신경근과 결합하여 척추를 감싸게 되어, 이러한 섬유조직이 신경구조를 잡아당기고 압박하게 된다.^{4,5)} 경막외 유착 및 섬유화는 수술과 관련된 만성염증이 섬유소 용해작용을 방해함에 따라 섬유소가 주위 신경근에 침착되어 신경근에 혈류공급을 방해하여 신경의 손상을 더욱 증가시키며, 또 신경근을 주위조직에 포착시키므로 척추나 사지의 운동시에 신경근 자체의 가동성을 방해하여 통증을 더욱 유발하며 이에 따른 신경변성에 의해 신경통, 감각 이상과 저림 등의 증상으로 나타나는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾

Igarshi 등은 척추수술 후 통증이 악화된 환자의 요추 신경근 압박을 자기공명영상 촬영으로 확인한 후 재수술을 통하여 경막외 급성 염증성 육아종을 제거하여 증상을 완화하였다고 보고한 바 있다.⁹⁾ 이렇게 외과 수술 후 조직의 섬유화로 인한 재수술은 환자의 고통을 가중시키고 시간과 비용적인 측면에서 효율적이지 못하므로 이를 미연에 방지해야 할 필요성이 있다. 경막외강의 유착 및 섬유화를 미리 방지하기 위하여 수술 중 노출된 환자의 경막외강에 유착 차단장벽(adhesion barrier), 유착방지에 효과가 있을 것으로 생각되는 약물 혹은 방사선을 적용해보는 시도들이 있으며, 현재 외과 수술 후 유착을 감소시키거나 방지하기 위해 고분자 합성, 천연물질 등을 이용한 제품들이 많이 개발되고 있는 추세이다.¹⁰⁾

최근 임상시험이 진행되었던 adhesion barrier 제품인 DuraGen Plus의 임상시험자료에서 보면, spinal surgery 후의 유착방지에 대한 효과를 방사선적 평가, 통증, 기능성 수행 능력으로 평가하였으며, 피험자 대상군을 요추 후궁 절제술을 시행할 환자로 선정하여 진행하기도 하였다.^{11,12)}

위 제품과 유사하게, 본 임상시험의 시험기기인 BNCH-202는 히알루론산을 주성분으로 하며 경막외 신경근을 cover하고 막을 형성함으로써 조직이 섬유화 되는 것을 방지하는 역할을 할 것으로 기대되는 제품으로, 주 사용목적이 척추 질환의 '치료'가 목적이 아닌, 척추 질환을 원인으로 실시되는 척추수술 과정에서 발생할 수 있는 경막외(epidural) 유착을 예방 또는 최소화 하는데

있다. 일반적으로 경막외 유착 발생이 예상되는 척추 수술은 후궁절제술과 추간판 제거술이며, 이와 같은 수술을 요하는 대표적인 척추 질환은 추간판 탈출증과 요추관 협착증이라고 할 수 있다. 따라서 본 임상시험의 대상 질환을 요추부(L4-L5, L5-S1)의 추간판탈출증 또는 요추관 협착증으로 선정하였으며, 이러한 질환의 치료를 위해 추간판 절제술 및 척추 후궁 절제술을 요하는 환자를 대상으로 임상시험을 시행하였다.

본 임상시험의 목적은 대조기기와의 비열등성 검증을 통해 척추수술 후 경막외 공간에 형성되는 유착의 방지 효과와 안전성에 대해 확인하는데 있었다.

대상 및 방법

본 임상시험은 무작위 배정, 피험자와 평가자 눈가림, 비교임상으로 설계되었다. 자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 피험자 중에서 피험자 선정/제외 기준을 만족시키는 피험자가 최종적으로 본 임상시험에 등록되면, 요추부의 추간판 절제술(Lumbar discectomy) 또는 척추관 협착증(Spinal stenosis) 제거술 시, 수술 부위 봉합 전 단계에 임상시험용의료기기를 적용 받았다. 피험자마다 적용될 의료기기의 종류는 수술 전에 시험자가 무작위 배정 봉투를 개봉함으로써 알게 되며, 시험자는 수술부위 전체에 임상시험용의료기기를 도포하였다. 본 임상시험의 편향(bias)을 감소하기 위해 각 임상시험실시기관의 시험자들은 가능한 동일한 방법으로 수술을 하여 수술자와 수술방법에 따른 영향을 최소화 하도록 하며, 무작위 배정을 통해 시험기기와 대조기기를 적용하도록 하였다. 또한 무작위배정 봉투 개봉을 통해 시험자는 피험자에게 어떤 의료기기가 적용될지 알게 되지만, 피험자는 임상시험 종료 시까지 눈가림되었다. 피험자는 Baseline(임상시험용의료기기 적용)으로부터 3주 후 기관을 방문하여 안전성을 확인 받고, 6주 후에는 전화방문을 통해 안전성과 2차 유효성 평가를 받으며, 12주 후에 마지막 기관 방문으로 임상시험이 종료되었다. 이차 유효성 평가는 임상시험용의료기기 적용 전 및 적용 후 6, 12주 째 피험자에 의한 허리 및 다리 통증에 대한 VAS 평가와 일상생활의 제한성에 대한 Oswestry Disability Index (ODI) 평가를 통해 이루어지고, 일차 유효성 평가를 위해 임상시험용의료기기 적용 후 12주 째 의료기기 적용부위의 MRI 촬영이 실시되었다. 촬영된 피험자의 MRI 는 독립적인 자료 관리자에 의해 배정군에 관계없이 숫자를 이용하여 피험자

마다 무작위로 새로운 배경번호가 부여된 후, 피험자의 정보 등에 대한 정보가 완전히 배제된 채 독립적 평가자에게 보내졌다. 독립적 평가자는 본 임상시험에서 제시한 MRI Scar score 평가 기준을 각 사진마다 동일하게 적용하여 평가하였다(Table 1, Fig. 1,2).¹³⁾

본 임상시험의 주 목적은 척추 수술 후 유착방지에 대한 시험기기인 BNCH-202의 효과가 대조기기인 가딕스(Guadix-SOL)의 효과보다 비열등함을 보이는 것이었다. 이 임상시험의 일차평가변수는 BNCH-202 또는 가딕스(Guadix-SOL) 적용 후 12주째 독립적 평가자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 MRI scar score 평균값이었으며, 피험자수 산출 근거 및 공식에 의해 산출된 중도탈락을 고려하지 않은 피험자 수는 총 58명(군 당 29명)이며 20%의 중도탈락을 고려하는 경우 최종적으로 총 74명(군 당 37명)의 표본이 필요하였다.

1. 피험자 수 산출공식

본 비열등성 가설검정의 귀무가설 및 대립가설은 다음과 같았다.

$$H_0: \mu_T - \mu_C \leq -\delta \text{ vs. } H_1: \mu_T - \mu_C > -\delta$$

두 의료기기 적용 후 12주째에 독립적 평가자에 의해

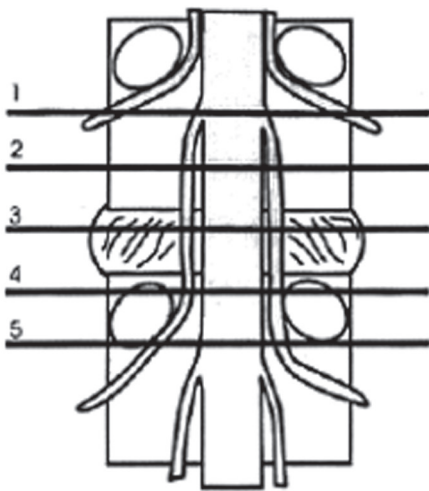
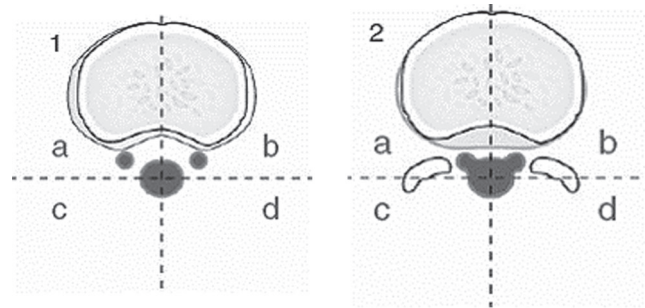


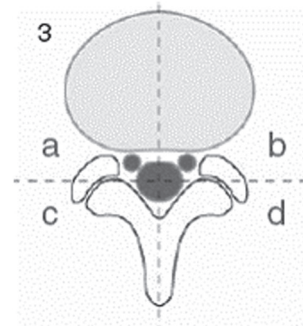
Fig. 1. MRI slices for evaluation. MR Image의 단면 두께(slice thickness)는 세 개의 caudal면의 추간판(disc)을 중심으로 시상면(sagittal)에 대해 3-4mm로 한다. axial 배열로 추간판 중앙에 근접한 5개의 축으로 연속된 축상면에 대한 경막상 fibrosis의 위치를 기록하고, 이 5개의 단면 각각을 thecal sac을 중심으로 수직으로 4분면 한다.

Table 1. Peridural Scar score

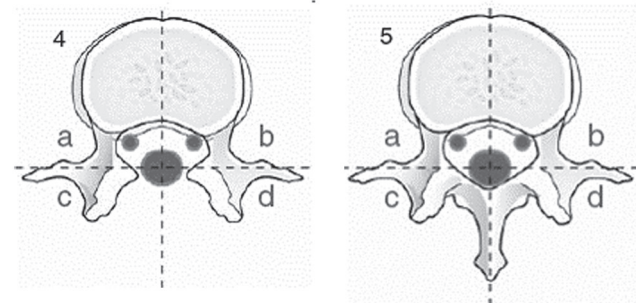
점수	상세 내용
0	No / trace scar
1	> 0% and ≤ 25% of quadrant filled with scar
2	> 25% and ≤ 50% of quadrant filled with scar
3	> 50% and ≤ 75% of quadrant filled with scar
4	> 75% of quadrant filled with scar



(1), (2) Two slices above the disc



(3) One in the disc level



(4), (5) Two below the disc

Fig. 2. MRI slices show five different axial images and four quadrants to evaluate the epidural scar formation

평가된 MRI 측정을 통한 scar score 차이의 평균(대조기기의 평균 - 시험기기의 평균: $\mu_C - \mu_T$)의 단측 97.5% 신뢰구간을 계산한 후 그 하한치가 -0.57 보다 큼, 즉 비열등함을 보이고자 하였다.

여기서 μ_t 는 시험군에서의 평균, μ_c 는 대조군에서의 평균이고, δ 는 비열등성 한계이다.

$$n = \frac{2\sigma_p^2(Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(|\mu_C - \mu_T| - \delta)^2} = \frac{2 \times 0.6 \times (1.96 + 0.842)^2}{(0 - 0.57)^2} = 28.998 \approx 29$$

여기서 σ_p^2 은 동일한 표본수에서 계산된 이전 국내 임상시험의 결과에서 얻은 두 분산 값의 합동분산이다.

일차 유효성 평가 변수 분석을 위해 필요한 유효성 평가 레수는 군당 29명(총 58명)이며, 탈락율 20%를 적용하면 군당 37명(총 74명)의 피험자 수가 산출되었다.

2. 환자 선정기준

- 1) 만 20세 이상인 자
- 2) 제45요추간 혹은 제5요추추간에서 신경뿌리 압박에 대한 방사선학적 (MRI 또는 CT) 증거를 통하여 요추간판 탈출증 또는 요추관 협착증 진단을 받은 자
- 3) 위의 2번에 해당되는 증상의 치료를 위해 부분후궁절제술 (PHL; Partial Hemilaminectomy)과 수핵 제거술(Discectomy)을 처음으로 시행할 예정인 자
- 4) 비수술적 처치에서 위 2번의 증상과 연관된 통증이 없어지지 않는 자
- 5) 임상시험 기간 동안 효과적인 피임 방법 (콘돔, 적어도 3개월 이상 계속된 경구 피임법, 주사용 또는 삽입용 피임제를 사용하는 경우, 자궁내 피임장치를 설치한 경우 등)을 사용하거나 임신 가능성이 없는 자
- 6) 본 임상시험을 이해하고 따를 수 있으며 임상시험 전기간에 참여할 수 있는 자
- 7) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 피험자동의서에 서면 동의한 자

3. 제외 기준

- 1) 퇴행성 척수질환 또는 척추 측만증을 동반한 환자
- 2) Hyaluronic acid에 민감한 자
- 3) 림프액 또는 혈액 응고질환이 있는 환자이거나 혈액 응고제를 투여하고 있는 자
- 4) 시험자 판단에 따라, 수술 또는 수술 후 경과에 영향을

을 미칠 수 있는 조절되지 않는 당뇨병이 있는 자

- 5) Baseline으로부터 4주 이내에 경막상에 스테로이드 처치를 받았거나 10일 이내에 경구 스테로이드를 투여한 자
- 6) 교원혈관병(collagen-vascular) 또는 자가면역질환(류마티스관절염, 전신홍반루푸스)이 있거나 5년 이내에 악성종양 치료를 받은 자
- 7) Baseline으로부터 24시간 내에 척수조영상(myelogram) 또는 요추천자술(lumbar puncture)을 받은 자
- 8) 면역력이 저하되어 있거나 스크리닝 시점에서 시행된 실험실 검사 항목인 혈액학적, 혈액화학적, 소변 검사에서 임상적으로 유의한 비정상치가 발견된 자
- 9) 심혈관계, 소화기계, 호흡기계, 내분비계, 중추 신경계에 임상적으로 중대한 장애를 보이거나 본 임상시험에 유의한 영향을 주는 정신질환과 같은 의학적 질병이 있었거나 현재 가지고 있는 자
- 10) 스크리닝 일로부터 30일 이내에 타 임상시험에 참여한 자
- 11) 임부 또는 수유부
- 12) 시험자가 판단하기에 피험자가 임상시험에 적합하지 않거나 연구참여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있는 자

4. 유효성 평가변수

1) 일차 유효성 평가변수

임상시험용 의료기기 적용 후 12주째 독립적 평가자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 MRI Scar score 평균값: 추간판을 중심으로 근접하게 촬영된 5개의 slide 각각에 대해 thecal sac을 중심으로 4분면한 후, 평가된 총 20개의 scar score 중 가장 큰 점수를 선택하여 시험군과 대조군의 Scar score 평균을 비교/평가 하였다.

2) 이차 유효성 평가변수

- ① 의료기기 적용 전 및 적용 후 6, 12주째 피험자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 허리통증에 대한 100-mm Visual Analogue Scale(VAS)의 평균값
- ② 의료기기 적용 전 및 적용 후 6, 12주째 피험자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 다리통증에 대한 100-mm Visual Analogue Scale(VAS)의 평균값
- ③ 의료기기 적용 전 및 적용 후 6, 12주째 피험자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 일상생활의 제한성에

대한 Oswestry Disability Index(ODI)의 평균값

3) 안전성 평가변수

① 이상반응: 본 임상시험 중 발생한 모든 이상반응이 안전성 평가에 포함되었으며, 의료기기 최종 적용 시점으로부터 12주까지 발생한 모든 이상반응을 기록 및 평가하였다. 발현된 모든 이상반응은 각 피험자 별로 자세한 설명과 함께 나열하였으며, 임상시험용 의료기기와의 인과관계 및 중증도를 함께 기록하여 연구자의 평가에 사용되었다.

② 실험실 검사: 실험실 검사(Laboratory test)는 임상시험 계획에 따라 혈액학적 검사, 혈청생화학적 검사, 혈액응고 검사, 뇨검사를 하였고, 임상적 이상치에 대해서는 임상시험용 의료기기와의 인과관계 등을 기록하고, 추적조사를 실시하였다.

(1) 혈액학적 검사: WBC, RBC, Hb, Hct, PLT

(2) 혈청생화학적 검사

- Liver function: ALP, AST, ALT, LDH, total bilirubin, γ -GT

- Metabolic function: total cholesterol, glucose, total protein, albumin, Triglyceride, serum creatinine

- Electrolytes: Na, K, Cl, Ca,

(3) 혈액응고 검사: aPTT, PT

(4) 뇨검사: protein, glucose, blood

5. 치료 방법

1) 수술하기 전 무작위배정 봉투 개봉을 통하여 시험자는 피험자가 시험기기와 대조기기 중 어떤 의료기기가 적용되는지 확인하였다.

2) 일반적인 정중앙 접근 방법으로 수술하였다.

3) 부분후궁절제술과 수핵 제거술을 시행하였다.

4) 모든 세척액을 흡인기로 빨아들여 제거하고, 수술 부위를 지혈한 후 지혈을 위해 채워 넣었던 모든 팩과 스펀지 등의 지혈제를 제거하였다. 배액관삽입은 하지 않았다.

5) 수술 부위의 지혈이 이루어진 것을 확인하였다.

6) 임상시험용의료기기를 주입하기 전에 유창방지제를 도포할 유착 발생 가능 부위의 위치와 넓이를 확인하고, 의료기기에 카테타를 끼웠다.

7) 신경근외측 표면과 등쪽, 경막의 외측 표면에 시험기기 또는 대조기기를 도포하였다. 의료기기 도포

두께는 후궁 절제한 범위에서 신경근과 경막의 등쪽부터 후궁 등쪽 표면까지 채우도록 하였다. 환자의 상태, 수술 부위 및 범위에 따라 시술자의 판단 하에 적당한 양을 도포하며 최대 5ml까지 적용하였다.

8) 수술부위를 봉합하였다.

6. MRI 촬영

의료기기 적용 12주 후에 피험자는 내원하여 수술부위에 대한 MRI촬영을 받게 하였다. 촬영된 MRI는 피험자 별로 분류되어, 독립적 평가자가 평가할 때에는 기관의 모든 사진의 피험자 정보를 Blinding 하여 눈가림이 유지되도록 하였다.

모든 기관에서 다음의 사항에 대해서 통일하여 촬영하였다.

1) Axial slice thickness: 추간판을 중심으로 3~4mm 간격으로 총 5장 촬영 (Figure 1)

2) T1-weighted로 Gadolinium 투여 전 non enhanced, 투여 후 enhanced 영상을 모두 촬영.

본 임상시험은 다기관 임상시험으로 각 기관에서 사용하는 기기가 다르지만, Sequence는 통일하여 동일하게 촬영하고, 각 기기의 parameter는 최대한 비슷한 영상을 구현할 수 있도록 조정하였다. MRI 상 경막상 유착의 평가는 독립적 평가자에 의해 이루어지며 한 피험자당 5개의 MR Image를 4분면한 20개의 단면에 대해 scar 정도를 점수화하였다(Figure2).

경막의 scar 정도에 따른 점수는 0~4점으로 평가되며 점수에 따른 세부내용은 다음의 표와 같았다.

7. 유효성 평가 통계 분석

본 임상시험의 일차 유효성 평가의 경우, 비열등성 검정은 97.5% 단측 신뢰구간을 이용하였으며 그 외의 차이 비교는 유의수준 5%에서 양측검정을 실시하였다. 일차 유효성 평가의 비열등성 검정은 임상시험용의료기기 적용 후 12 주째 독립적 평가자에 의해 평가된 시험군과 대조군의 MRI Scar score의 평균값의 구간 차이에 대한 단측 97.5% 신뢰구간을 구하고 이 구간의 하한치가 미리 정한 비열등성 한계인 -0.57보다 크음을 보이는 것으로 평가하였다. 시험군과 대조군의 차이에 대해 기관간 유효성에 차이가 있는지에 대한 ANOVA 로 검정하였다. 이차 유효성 평가는 각 시점별, 군별 평균과 표준편차를 기술하였다. 또한 군내 시점 비교나 시점 별 군간 비교는 반복측정 자료임을 고려하여 반복측정 혼합모형(Mixed Model

Table 2. 의료기기 적용 후 12주째 독립적 평가자에 의해 평가된 MRI Scar score 평균값

분석군	MRI scar score				군간 MRI scar 평균 차이	평균 차이의 97.5% 단측 신뢰구간 하한	비열등성 한계치
	BNCH-202		Guardix-SOL				
	n	평균	n	평균			
(N=68)	34	2.94	34	2.88	-0.05	-0.43	-0.57

for Repeated Measures: MMRM)을 이용하여 분석하였다. MMRM에서 공분산 구조는 반복시점이 많지 않으므로 비구조화(unstructured) 공분산 구조를 고려하였다. 인구통계학적 변수와 임상병력 변수들이 두 군에 유의한 차이를 보이는 경우 그런 변수들을 보정하여 군간 비교성을 확보하기 위하여 MMRM에 공변량으로 포함시켜 분석하였다.

8. 독립적 평가자에 의한 MRI 유효성 평가 및 결측치의 처리

독립적 평가는 본 임상시험의 시술자가 아닌 자로 본 임상시험의 유효성을 평가할 수 있는 전문가 3명에 의해 이루어졌으며, 3명이 평가한 값의 평균값을 분석에 사용하였다. 독립적 평가는 배정군, 피험자의 정보, 조사기관 등에 대한 정보가 눈가림 상태로 유지되어 진행되었다.

일차 유효성 평가변수인 MRI Scar score는 임상시험용 의료기기 적용 후 12주째에 한번만 측정되기 때문에 우도 방법인 반복측정 혼합모형(mixed model for repeated measures: MMRM)과 대체방법의 하나인 Last Observation Carried Forward(LOCF)를 사용할 수 없었다. 따라서, 결측이 발생한 피험자는 분석대상에서 제외시켰다.

이차 유효성 평가변수는 임상시험용 의료기기 적용 후 6 주와 12 주에 측정되므로 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 피험자가 탈락하면 대체방법이 아닌 우도근거 방법인 반복측정 혼합모형을 통하여 결측으로 발생하는 편향(bias)을 줄이고 검정력을 높일 수 있도록 하였다.

9. 안전성 평가

이상반응 분석에서는 임상시험용 의료기기 적용 후 발생한 이상반응(TEAE)을 대상으로 분석하며, 각각의 이상반응에 대해 한 번 이상의 이상반응을 경험한 증례수/건수/비율/비율의 95% 양측 신뢰구간을 시험군, 대조군으로 나누어 기술 및 분석하였다. 이상반응이 있었던 피험자 비율에 대하여 군간 비교를 위해 Chi-square test또

는 Fisher's exact test를 실시하고 1인당 경험 건수(빈도)에 대하여 Independent T-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 군간 차이를 비교 검정하였다. 이상반응의 중대성(seriousness), 중증도(severity), 임상시험용 의료기기와의 연관성, 처치 여부 및 그 결과에 대해서 정리하고 발생건수와 비율을 제시하였다. 실험실 검사, 활력징후에서 대하여는 기술통계량을 제시하고, 임상시험용 의료기기 적용 전과 적용 후 차이에 대한 군내 비교는 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하고, 군간 차이에 대한 비교는 Independent T-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 분석하였다. 신체 검사는 임상시험용 의료기기 적용 전과 후 시점에서 측정한 신체검진 결과의 정상(Normal)/비정상(Abnormal NCS, Abnormal CS) 변화율을 빈도 및 비율로 요약하여 제시하고 치료군 내 변화가 있는지를 Bowker's test를 이용하여 분석하였다.

결과

1.1.1 일차 유효성 평가 결과

일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의료기기 적용 후 12주째 MRI Scar score 평균값으로 BNCH-202 를 적용한 시험군과 Guardix-SOL을 적용한 대조군을 대상으로 분석하였다. 인구통계학적 정보 및 임상병력 변수에서 군간 차이는 없었으며, 시험기관별 군간 MRI Scar score의 평균차이가 유의하여 시험기관을 보정한 분석을 진행하였다.

시험기관에 대한 보정 전 결과를 살펴보면, 의료기기 적용 후 12주째 독립적 평가자에 의해 평가된 MRI Scar score의 평균값은 BNCH-202 를 적용한 시험군 34명에서 2.94점이었고, Guardix-SOL을 적용한 대조군 34명에서 2.88점이었다. 대조군과 시험군의 MRI Scar score 평균값의 차이(대조군 - 시험군)는 -0.05점이며 이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간의 하한치는 -0.43로 본 임상시험의 비열등성 마진인 -0.57보다 큰 값을 보여 시험군이 대조

Table 3. 허리 통증에 대한 VAS 평균값 군간 비교

100-mmVAS (허리통증)		BNCH-202 (n_a*=34)	Guardix-SOL (n_c*=34)	P-value ¹⁾
Visit2 (0week, day 1)	N	34	34	<0.001 ²⁾
	Mean	49.12	43.59	<0.001 ³⁾
	SD	22.35	27.21	0.237 ⁴⁾
	Median	54	40.5	0.878 ⁵⁾
	Min	11	0	
	Max	80	97	
Visit3 (6week)	N	34	33	
	Mean	28.15	26.42	
	SD	21.38	20.25	
	Median	24	19	
	Min	0	3	
	Max	74	75	
Visit4 (12week)	N	34	34	
	Mean	20.03	16.44	
	SD	20.16	17.86	
	Median	10	10	
	Min	0	0	
	Max	79	69	

¹⁾ Mixed model for repeated measures (MMRM)²⁾ MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 유의한 결과를 나타냄.³⁾ 방문시점에 따른 허리통증에 대한 평균 VAS가 통계적으로 유의한 감소를 보임.⁴⁾ VAS의 평균에 대한 군간 차이는 없음.⁵⁾ 방문시점을 고려한 VAS이 평균 변화량에 대한 교호작용은 나타나지 않았음.

군에 비해 비열등함이 입증되었다(Table 2).

시험기관별 군간 MRI Scar score의 평균차이에 대한 분석을 실시하였고 시험기관별 군간 MRI Scar score 평균값의 차이는 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

1.1.2 이차 유효성 평가 결과

임상시험용 의료기기 적용 후 6주째와 12주째 피험자에게 허리통증/다리통증에 대한 VAS와 ODI를 조사하여 아래의 이차 유효성 변수를 평가하였다.

1.1.2.1 허리통증에 대한 100-mm Visual Analogue Scale(VAS)의 평균값

FAS군에서 허리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202 를 적용한 시험군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서는 49.12±22.35점이었으며, 의료기기 적

용 후 6주째에 28.15±21.38점, 12주째에 20.03±20.16점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서 43.59±27.21점, 적용 후 6주째에 26.42±20.25점, 12주째에 16.44±17.86점이었다 (Table 3). 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.237).

1.1.2.2 다리통증에 대한 100-mm Visual Analogue Scale(VAS)의 평균값

FAS군에서 다리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202 를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 69.44±18.82점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 26.35±22.84점, 12주째에 18.41±22.26점이었다.

Table 4. 다리 통증에 대한 VAS 평균값 군간 비교

100-mmVAS (다리통증)		BNCH-202	Guardix-SOL	P-value ¹⁾
Visit2 (0week, day 1)	N	34	34	<0.001 ²⁾
	Mean	69.44	66.35	<0.001 ³⁾
	SD	18.82	21.81	0.251 ⁴⁾
	Median	75.5	72.5	0.961 ⁵⁾
	Min	11	18	
	Max	94	98	
Visit3 (6week)	N	34	33	
	Mean	26.35	23.58	
	SD	22.84	18.76	
	Median	22	21	
	Min	0	0	
	Max	77	85	
Visit4 (12week)	N	34	34	
	Mean	18.41	16.74	
	SD	22.26	19.93	
	Median	7	8	
	Min	0	0	
	Max	90	66	

¹⁾ Mixed model for repeated measures (MMRM)²⁾ MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 유의한 결과를 나타냄.³⁾ 방문시점에 따른 다리통증에 대한 평균 VAS가 통계적으로 유의한 감소를 보임.⁴⁾ VAS의 평균에 대한 군간 차이는 없음.⁵⁾ 방문시점을 고려한 VAS이 평균 변화량에 대한 교호작용은 나타나지 않았음.

Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 66.35 ± 21.81 점, 의료기기 적용 후 6주째에 23.58 ± 18.76 점, 12주째에 16.74 ± 19.93 점이었다 (Table 4). 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 다리통증에 대한 VAS의 변화값에 대해 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.251$).

1.1.2.3 일상생활의 제한성에 대한 Oswestry Disability Index(ODI)의 평균값

일상생활의 제한성에 대한 ODI의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 45.84 ± 15.24 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 30.15 ± 14.99 점, 12주째에 22.89 ± 14.08 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 51.00 ± 18.80 점, 의료기기 적용 후 6주째에 30.58 ± 14.00 점, 12주째에 21.13 ± 12.95 점이었다 (Table 5). 의료기기 적용 전

대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.548$).

1.1.3 유효성에 대한 최종 결론

분석 결과 일차 유효성 평가 변수인 독립적 평가자에 의해 평가된 임상시험용 의료기기 적용 후 12주째 MRI Scar score 평균값은 시험군 34명에서 2.91이고 대조군 34명에서 2.88이었다. 군간 MRI Scar score의 평균값의 차이(대조군-시험군)는 -0.03 이고 이에 대한 단측 97.5% 신뢰구간 하한치는 -0.40 로 기준치인 -0.57 보다 크므로 시험기관 보정 전 결과에서와 같이 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 입증하였다.

이차 유효성 평가인 허리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서는 49.12 ± 22.35 점이었으며, 의

Table 5. 일상생활의 제한성에 대한 ODI 평균값 비교

ODI		BNCH-202	Guardix-SOL	P-value ¹⁾
Visit2 (0week, day 1)	N	34	34	<0.001 ²⁾
	Mean	45.84	51	<0.001 ³⁾
	SD	15.24	18.8	0.548 ⁴⁾
	Median	44.4	51.05	0.397 ⁵⁾
	Min	6.6	4.4	
	Max	73.3	91.1	
Visit3 (6week)	N	34	33	
	Mean	30.15	30.58	
	SD	14.99	14	
	Median	28.8	28.8	
	Min	8.8	11.1	
	Max	82.2	64.4	
Visit4 (12week)	N	34	34	
	Mean	22.89	21.13	
	SD	14.08	12.95	
	Median	22.2	21.1	
	Min	4.4	0	
	Max	82.2	51.1	

¹⁾Mixed model for repeated measures (MMRM)²⁾MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 유의한 결과를 나타냄.³⁾방문시점에 따른 평균 ODI가 통계적으로 유의한 감소를 보임.⁴⁾ODI의 평균변화에 대한 군간 차이는 없음.⁵⁾방문시점을 고려한 ODI에 대하여 방문시점을 고려한 군간 차이는 나타나지 않았음(교호작용).

료기기 적용 후 6주째에 28.15 ± 21.38 점, 12주째에 20.03 ± 20.16 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서 43.59 ± 27.21 점, 적용 후 6주째에 26.42 ± 20.25 점, 12주째에 16.44 ± 17.86 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.237$).

다리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 69.44 ± 18.82 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 26.35 ± 22.84 점, 12주째에 18.41 ± 22.26 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 66.35 ± 21.81 점, 의료기기 적용 후 6주째에 23.58 ± 18.76 점, 12주째에 16.74 ± 19.93 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 다리통증에 대한 VAS의 변화값에

대해 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.251$).

일상생활의 제한성에 대한 ODI의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 45.84 ± 15.24 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 30.15 ± 14.99 점, 12주째에 22.89 ± 14.08 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 51.00 ± 18.80 점, 의료기기 적용 후 6주째에 30.58 ± 14.00 점, 12주째에 21.13 ± 12.95 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.548$).

결론적으로 본 임상시험의 1차 유효성 평가변수인 임상시험용 의료기기 적용 후 12주째 독립적 평가자에 의해 평가된 MRI Scar score의 평균값 평가 결과, 단

Table 6. 이상 반응 현황

이상반응	BNCH-202 (n_a*=35)	Guardix-SOL (n_c*=36)	Total (N=71)	P-value
	n(%)	n(%)	n(%)	
이상반응(AE)	33 (94.29)	31(86.11)	64 (90.14)	0.429
95%CI	[0.81, 0.99]	[0.71, 0.95]	[0.81, 0.96]	
이상의료기기반응(ADE)	1 (2.85)	1 (2.78)	2 (2.81)	0.810
95%CI	[0.68, 4.01]	[0.68, 3.93]	[0.22, 5.01]	
중대한 이상반응(SAE)	1 (2.85)	3 (8.33)	4 (5.63)	0.936
95%CI	[0.98, 4.21]	[6.22, 11.31]	[3.79, 8.99]	
중대한 이상의료기기반응(SADE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
95%CI	-	-	-	
이상반응으로 인한 중도탈락	1 (2.85)	0 (0.0)	1 (1.41)	NA
95%CI	[0.98, 4.21]	-	[0.08, 3.21]	

* n_a: BNCH-202 (active group), n_c: Guardix-SOL (control group)

중복합계

Chi-square test or Fisher's exact test

측 97.5%의 신뢰하한이 비열등성 마진인 -0.57보다 큰 -0.43로 나타남으로써 추간판 절제술 후 12주째 유착방지를 위해 사용되는 시험용 의료기기(BNCH-202)는 대조용 의료기기(Guardix-SOL)와 비교하여 비열등함을 확인할 수 있었다. 또한, PP군에서도 동일한 결과를 얻을 수 있었다. 또한, 이차 유효성 평가결과, 허리통증과 다리 통증에 대한 100-mm VAS 평균값과 일상생활의 제한성에 대한 ODI의 평균값에서도 시험군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

2. 안전성 평가

2.1 분석에 포함된 대상군 (Data Sets Analyzed)

의료기기를 적용 받았던 피험자 71명을 대상으로 분석을 실시하였다. 이상반응은 1)임상시험용 의료기기를 적용하기 전의 기저증상 및 증후와 2)임상시험용 의료기기를 적용한 이후 발생한 이상반응 또는 임상시험용 의료기기 적용 전 발생한 기저증상 및 증후가 임상시험용 의료기기 적용 후에 그 증증도가 악화된 이상반응(TEAE)으로 분류하며, 이상반응 분석은 TEAE를 대상으로 분석하였다.

2.2 이상반응

2.2.1 이상반응에 대한 요약

Safety군 71명 중 임상시험용 의료기기 적용 이후에 한 번 이상의 이상반응을 경험한 피험자는 64명(90.14%)으로 이상반응을 치료군에 따라 구분해보면, BNCH-202를 적용 받은 시험군에서 발생한 이상반응은 33명(94.29%), Guardix-SOL을 적용 받은 대조군에서 31명(86.11%)으로 군간 유의한 차이가 없었다($p=0.429$). 본 임상시험에서 임상시험용 의료기기와 관련성이 있다고 판단된 이상의료기기반응(ADE)은 2명(2.81%)에서 시험군 및 대조군에서 각각 1건씩 발생하였다. 중대한 이상반응은 4명(5.63%)에서 시험군에서 1명(2.85%), 대조군에서 3명(8.33%), 이 중 중대한 이상의료기기반응은 없었으며, 이상반응으로 인하여 중도탈락 된 피험자는 1명(2.85%)으로 시험군에서 발생하였으며, 이상반응 현황의 자세한 사항은 아래 표에 제시하였다 (Table 6).

2.2.2 발현된 이상반응의 상세 분류

이상반응을 적용된 의료기기에 따라 구분하여, 이상반응이 발생한 피험자 수, 발생 건수, 결과, 증증도, 적용된 의료기기와의 인과관계, 적용된 의료기기와 관련하여 취한 조치, 처치, 피험자 탈락 여부, 중대한 이상반응 여부

로 나누어 평가하였다. Safety군 71명 중 이상반응이 발생한 피험자는 64명(90.14%)으로 발생건수는 175건, 1인당 평균 발생건수는 1.34건이었다. 이상반응을 치료군 별로 나누어 살펴보면 BNCH-202를 적용 받은 시험군에서 33명(94.29%)에서 75건, 1인당 평균 발생건수는 1.34건, Guardix-SOL을 적용 받은 대조군에서 31명(86.11%)에서 100건, 1인당 평균 발생건수는 1.35건이었다.

이상반응의 결과는 정상으로 회복된 경우가 157건(89.71%), 회복 중인 경우가 15건(8.57%), 회복되지 않은 경우가 3건(1.71%)이었다. 회복 중인 환자의 주요 이상반응을 살펴보면 요통, 등의 통증, 다리통증 및 실험실검사의 결과값 상승 등으로 나타났으며, 적용된 의료기기와 관련성이 없는 증상이었고, 약물적용이나 치료적 절차를 진행하였으며 시험자에 의해 충분히 회복될 것임을 예측할 수 있는 증상이었다. 회복되지 않은 경우는 변비, 불편, 몸살, 혈압상승, 발의 감각이상 등으로 피험자 대부분은 마지막 방문 시 기저증상과 비교 시 큰 의미가 없거나, 임상시험용 의료기기와 관련성이 없는 것으로 판단되어 더 이상 추적검사를 실시하지 않아 분류된 경우이고, 적용된 의료기기와 관련성이 없는 증상으로 판단되어 추적조사가 불필요한 경우가 해당되었다.

이상반응의 중증도는 경도가 127건(72.57%), 중등증이 46건(26.29%), 중증이 2건(1.14%)이었다. 적용된 의료기기와 관련하여 취한 조치에서는 발생한 이상반응은 해당 사항 없음이 174건(99.43%), 해당사항 있음이 1건(0.57%)이었다. 이상반응에 대한 다른 취해진 조치로는 약물적용이 133건(76.00%)으로 가장 많았으며, 수술 부위 드레싱/약물의 변경 또는 중단/ 혈액검사 등과 같은 기타 17건(9.71%)이었다. 적용된 의료기기와 인과관계를 살펴보면 모든 이상반응이 관련성이 없음으로 분류되었다. 이상반응으로 인해 중도탈락한 피험자는 시험군에서만 1명(R03-06)이었으며 수술 후 다리 통증으로 인한 재수술로 인한 것이었다. 이상반응 중 중대성 여부를 조사한 결과, 중대한 경우는 4건(2.29%)으로 나타났으며, 중대한 이상반응이 발생한 피험자는 4명(5.63%)이었다.

Discussion

수술 후 유착이란, 외과적 수술 후 수술 부위에서의 염증 반응에 의해 신체 내 인접 조직/장기들이 비정상적으로 연결되는 현상을 의미한다. 유착의 원인으로 수술부위에 발생하는 염증 반응에 의해 수술 부위 주변에서 피

브린 (fibrin)수치가 증가하는데, 이 때 섬유소 분해 작용 (fibrinolysis)이 어떠한 원인에 의해 반응이 억제되게 되면 유착이 발생한다^{13,14}. 이러한 유착이 심해지면 해당 생체 기관들이 정상적인 활동이 제한 받게 되어 2차적인 질병을 유발할 수 있다. 이와 같은 수술 후 유착현상을 방지하기 위하여 다양한 유착방지제들이 사용되고 있다¹⁵⁻¹⁷. 초기에는 Gortex나 Silicon등의 소재로 만들어진 유착방지제들이 사용되었으나, 이들 제품들의 경우 수술 후 신체 내에 반영구적으로 남는 단점이 있어 이러한 단점을 해결하기 위해 최근에는 일정 기간 경과 후 자연적으로 소멸되는 흡수성 고분자 물질을 소재로 하는 유착방지제들이 많이 사용되고 있다.¹⁸⁻²⁰ 주로 사용되는 소재로는 Carboxymethyl cellulose (CMC), Hyaluronic acid(HA), dextran, carboxymethyl chitosan, chondroitin sulfate 등이 있다.

그 중 히알루론산 수용액은 이미 그 유착방지 효과가 널리 알려져 있고, 흡수성 막 유착방지제의 성분으로 이용되고 있다¹⁵. 그러나, 용액성 유착방지제의 단점으로는 인체내 빠른 흡수 및 분해로 알려져 있다. 이러한 점을 보완하여 생체내 흡수를 지연시키기 위한 방법으로 화학적으로 가교처리한 히알루론산 젤이 개발되어 사용되고 있다. 하지만 히알루론산 젤만을 사용하면 사용의 불편함과 인체내에 적용시키기에 부적당하다. 따라서 위의 히알루론산 용액과 젤의 유착방지 장점에 서로의 단점을 보완하여 용액과 젤의 혼합액 형태인 본 심부체강 창상피복제(BNCH-202)를 개발하게 되었다.

본 임상시험에서는 시험기기인 BNCH-202 창상피복제로 본 임상시험을 통해 요추부 추간판 탈출증 및 요추관 협착증으로 인한 수술 후 12주째 유착방지 효과 및 안전성에 대하여 대조기기인 가딕스(Guardix-SOL)와 비교하여 비열등함을 증명하고, 체내에서의 안전성을 보이고자 하였다.

본 임상시험은 총 4개의 기관에서 2011년 11월 30일(최초 피험자 첫 등록일)부터 2012년 06월 19일(마지막 피험자 방문일)까지 시행되었으며, 전체 85명이 본 임상시험에 서면 동의하여 피험자 선별검사(스크리닝 검사)를 받았다. 이 중 11명의 피험자가 본 임상시험에 적합하지 않은 것으로 판별되어, 74명이 무작위배정 받았다. 무작위배정을 받은 피험자 중 의료기기 비적용, 선정/제외기준 위반, 유효성 평가결과 누락에 해당하는 6명을 제외한 68명이 주 분석군으로 선정되었다.

독립적 평가자에 의해 평가된 임상시험용 의료기기 적

용 후 12주째 MRI Scar score 평균값 평가에서 BNCH-202를 적용한 시험군 34명에서 2.94점이었고, Guardix-SOL을 적용한 대조군 34명에서 2.88점이었다. 대조군과 시험군의 MRI Scar score 평균값의 차이(대조군 - 시험군)는 -0.05점이며 이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간의 하한치는 -0.43로 본 임상시험의 비열등성 마진인 -0.57보다 큰 값을 보여 시험군이 대조군에 비해 비열등함이 입증되었다.

시험기관별 군간 MRI Scar score의 평균차이가 통계적으로 유의하여 시험기관을 보정한 분석을 진행하였다. FAS의 경우, MRI Scar score 평균값은 시험군 34명에서 2.91이고 대조군 34명에서 2.88이었다. 군간 MRI Scar score의 평균값의 차이(대조군-시험군)는 -0.03이고 이에 대한 단측 97.5% 신뢰구간 하한치는 -0.40로 기준치인 -0.57보다 크므로 시험기관 보정 전 결과에서와 같이 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 입증하였다.

임상시험용 의료기기 적용 후 6주째와 12주째 허리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서는 49.12 ± 22.35 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 28.15 ± 21.38 점, 12주째에 20.03 ± 20.16 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군의 경우 의료기기 적용 전 Baseline에서 43.59 ± 27.21 점, 적용 후 6주째에 26.42 ± 20.25 점, 12주째에 16.44 ± 17.86 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.237$).

다리통증에 대한 100-mm VAS의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 69.44 ± 18.82 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째에 26.35 ± 22.84 점, 12주째에 18.41 ± 22.26 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 66.35 ± 21.81 점, 의료기기 적용 후 6주째에 23.58 ± 18.76 점, 12주째에 16.74 ± 19.93 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 다리통증에 대한 VAS의 변화값에 대해 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.251$).

일상생활의 제한성에 대한 ODI의 평균값은 BNCH-202를 적용한 시험군은 의료기기 적용 전 Baseline에서 45.84 ± 15.24 점이었으며, 의료기기 적용 후 6주째

에 30.15 ± 14.99 점, 12주째에 22.89 ± 14.08 점이었다. Guardix-SOL을 적용한 대조군은 Baseline에서 51.00 ± 18.80 점, 의료기기 적용 후 6주째에 30.58 ± 14.00 점, 12주째에 21.13 ± 12.95 점이었다. 의료기기 적용 전 대비 적용 후 6주째와 12주째의 변화값에 대해 시험군과 대조군 간에 MMRM에서의 모형의 적합성검정에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 평균값에 대한 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.548$).

임상시험용 의료기기 적용 이후에 한 번 이상의 이상반응을 경험한 피험자는 64명(90.14%)으로 이상반응을 치료군에 따라 구분해보면, BNCH-202를 적용 받은 시험군에서 발생한 이상반응은 33명(94.29%), Guardix-SOL을 적용 받은 대조군에서 31명(86.11%)으로 군간 유의한 차이가 없었다($p=0.429$). 본 임상시험에서 임상시험용 의료기기와 관련성이 있다고 판단된 이상의료기기반응(ADE)은 2명(2.81%)에서 시험군 및 대조군에서 각각 1건씩 발생하였다. 중대한 이상반응은 4명(5.63%)에서 시험군에서 1명(2.85%), 대조군에서 3명(8.33%), 이 중 중대한 이상의료기기반응은 없었으며, 이상반응으로 인하여 중도탈락된 피험자는 1명(2.85%)으로 시험군에서 발생하였다.

이상반응 이외의 모든 안전성 관련 자료를 분석한 결과 활력징후, 실험실 검사치 등의 안전성 평가 항목에서 일부 군내 유의한 차이가 있는 항목이 있었으나 군간 유의한 차이는 없었으며, 시험용 의료기기인 BNCH-202는 대조용 의료기기인 Guardix-SOL과 비교하였을 때 안전한 의료기기인 것으로 판단된다.

Conclusion

결론적으로 BNCH-202의 요추부 추간판 탈출증 및 요추관 협착증으로 인한 수술 후 유착방지에 대한 유효성 및 안전성이 Guardix-SOL에 비해 비열등함을 확인할 수 있었으며, 그 효과와 안전성을 고려할 때 BNCH-202는 추간판 절제술 후 유착방지제로서 유용한 의료기기라고 사료된다.

Reference

1. Aghion D, Chopra P, Oyelese AA. Failed back syndrome. Med Health RI 2012;95:391-3.
2. Almeida DB, Prandini MN, Awamura Y, et al. Outcome fol-

- lowing lumbar disc surgery: the role of fibrosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:1167-76.
3. Bokov A, Isrelov A, Skorodumov A, Aleynik A, Simonov A, Mlyavkyh S. An analysis of reasons for failed back surgery syndrome and partial results after different types of surgical lumbar nerve root decompression. *Pain Physician* 2011;14:545-57.
 4. Kessel G, Bocher-Schwarz HG, Schwarz M. Use of ADCON-L to prevent peridural fibrosis following re-operation for recurrent lumbar radiculopathy: clinical results. *Minimally invasive neurosurgery*: MIN 2002;45:129-31.
 5. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery* 1996;38:855-61; discussion 61-3.
 6. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 1981:191-9.
 7. Cherubino P, Prestamburgo D, Cattaneo S, Andrini L. The failed back syndrome. *Chir Organi Mov* 1994;79:111-8.
 8. Coskun E, Suzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2000;9:218-23.
 9. Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H. Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis. *British journal of anaesthesia* 2004;93:181-7.
 10. Lee JG, Lee SC, Kim YC, et al. Effects of low and high molecular weight hyaluronic acids on peridural fibrosis and inflammation in lumbar laminectomized rats. *The Korean journal of pain* 2011;24:191-8.
 11. Haq I, Cruz-Almeida Y, Siqueira EB, Norenberg M, Green BA, Levi AD. Postoperative fibrosis after surgical treatment of the porcine spinal cord: a comparison of dural substitutes. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. *Journal of neurosurgery. Spine* 2005;2:50-4.
 12. Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD. Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2005. *Journal of neurosurgery. Spine* 2006;4:51-9.
 13. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, et al. Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2008;17:1714-20.
 14. North RB, Campbell JN, James CS, et al. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28:685-90; discussion 90-1.
 15. Akeson WH, Massie JB, Huang B, et al. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* 2005;5:180-90.
 16. Mastronardi L, Pappagallo M, Tatta C, Roperto R, El Sawaf A, Ferrante L. Prevention of postoperative pain and of epidural fibrosis after lumbar microdiscectomy: pilot study in a series of forty cases treated with epidural vaseline-sterile-oil-morphine compound. *Spine* 2008;33:1562-6.
 17. Mastronardi L, Pappagallo M, Tatta C. The Oxiplex/SP gel-morphine compound after lumbar microdiscectomy in the management of postoperative pain. Report of 20 cases. *Surgical neurology* 2005;64:75-8; discussion 8-9.
 18. Ozdemir O, Calisaneller T, Sonmez E, Kiyici H, Caner H, Altinors N. Topical use of colchicine to prevent spinal epidural fibrosis in rats. *Neurological research* 2010;32:1117-20.
 19. Keskin F, Esen H. Comparison of the effects of an adhesion barrier and chitin on experimental epidural fibrosis. *Turkish neurosurgery* 2010;20:457-63.
 20. Temel SG, Ozturk C, Temiz A, Ersozlu S, Aydinli U. A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy: oxidized regenerated cellulose (interceed), an absorbable barrier. *Journal of spinal disorders & techniques* 2006;19:270-5.

요추부 추간판 탈출증 및 요추관 협착증으로 인한 수술 후 BNCH-202 및 가딕스(Guardix-SOL)의 유착 방지 효과와 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 피험자와 평가자 눈가림, 무작위 배정, 비교 임상시험

홍재택¹⁾, 김세훈²⁾, 김우경³⁾, 김근수⁴⁾

¹⁾가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 신경외과학교실,

²⁾고려대학교 의과대학 안산병원 신경외과학교실,

³⁾가천대학교 의과대학 인천길병원 신경외과학교실,

⁴⁾연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경외과학교실

척추수술 과정에서 발생할 수 있는 경막외(epidural) 유착을 예방 또는 최소화 하는데 있다. 본 임상시험의 목적은 시험기기인 BNCH-202의 효과를 대조기기인 가딕스 (Guardix-SOL)와 비교한 비열등성 검증을 통해 척추수술 후 경막외 공간에 형성되는 유착의 방지 효과와 안전성에 대해 확인하는데 있었으며, 요추부(L4-L5, L5-S1)의 추간판탈출증 또는 요추관 협착증으로 선정하여, 이 질환의 치료를 위해 추간판 절제술 및 척추 후궁 절제술을 요하는 환자를 대상으로 시행하였다. 본 임상시험은 무작위 배정, 피험자와 평가자 눈가림, 비교임상으로 임상시험을 설계하였으며, 유효성 평가는 임상시험용의료기기 적용 전 및 적용 후 6, 12주 때 피험자에 의한 허리 및 다리 통증에 대한 VAS 평가와 일상 생활의 제한성에 대한 Oswestry Disability Index (ODI) 평가를 통해 이루어지고, 일차 유효성 평가를 위해 임상시험용의료기기 적용 후 12주 때 의료기기 적용부위의 MRI 촬영이 실시되었다. 두 군의 비교 결과는 임상적, 방사선학적 효과에서 통계적인 차이가 없었으며, 안정성 측면에서도 두 군의 차이는 없는 것으로 확인되었다. 결론적으로 BNCH-202 의 요추부 추간판 탈출증 및 요추관 협착증으로 인한 수술 후 유착방지에 대한 유효성 및 안전성이 Guardix-SOL에 비해 비열등함을 확인할 수 있었으며, 그 효과와 안전성을 고려할 때 BNCH-202 는 추간판 절제술 후 유착방지제로서 유용한 의료기기라고 사료된다.

색인 단어: 척추수술, 유착방지, 후궁절제술