

## 골관절염환자의 패취제 이용에 따른 1차 유효성평가의 반복 측정 요인분석 - 무작위대조, 이중맹검, 제3상 비열등성 임상시험 -

박전우, 김혜경, 황일영<sup>+</sup>, 강은구, 이인희(대구가톨릭의대)

지도교수 : 신임희    공동지도교수 : 최정윤, 김상경

### 1. 서론

골관절염, 류마티스성 관절염, 급성 통풍질환, 급성 근 골격통, 강직성 척추염 등에 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 소염진통제는, 다수의 환자에서 위장장애 등을 유발하고, 그 반감기가 짧아서 하루 3-4회 투여해야 한다는 단점을 가지고 있기에, 경구투여 이외의 방법을 이용한 경피 흡수제제로 비스테로이드성 소염진통제 투여가 널리 이용되고 있다.

국내외에서, 경피흡수제제로 개발되어, 경피흡수율을 높이고, 통증부위에서의 지속적인 약물농도를 유지하도록 이용되는 많은 종류의 패취제가 있어 왔으며, 그에 따른 임상시험도 많이 시도되어 왔다. 본 연구에서는 국내에서 이용된 기존의 S4사의 T 패취와 동일한 주성분을 사용하되, 새로운 흡수제와 용해제 등을 사용하여 임상효과의 향진을 시도한 J사의 새로운 패취제인 M에 대한 골관절염 증상호전에 대한 유효성 및 안정성평가를 위해 대구 가톨릭 대학 병원 류마티스 내과에서 제 3상 비열등성 임상시험<sup>5)</sup>자료로 바탕으로 반복 측정 요인 분석(repeated measurement analysis) 방법으로, 1차 유효성 평가 변수에 대한 효과 판정을 하는 데 그 목적이 있다.

### 2. 본론

#### 2-1. 연구대상 및 1차 유효성 평가 변수설정

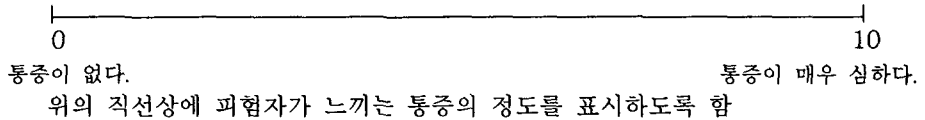
류마티스 내과 전문의에 의하여 병력, 이학적 소견, 방사선학적 소견을 바탕으로 골관절염으로 진단받은 환자 167명을 대상으로 하여 시험패취제(M)과 대조패취제(T)패취제를 미리 정해진 임상시험계획서에 따라 4주간 투약한 후 임상효과를 위한 1차 유효성 평가를 하였다. 임상 효과를 판단하기 위한 1차 유효성 평가는 보행시 통증

---

+ : 구연 발표자

- 4) 대조군 및 시험군의 패취제는 이미 국내에서, 식약청에 시판허가를 받아 처방판매되고 있으므로, data 보완 및 결과보안으로 인하여, 구체적 명칭의 사용을 불가피하게 언급하지 않는다
- 5) 2004년 2월 1일부터 시작되어 2004년 5월 10일에 임상시험을 종료하고, 2005년 6월 식약청 허가를 받아, 현재 국내 시판중이다.

정도를 visual analogue scale (VAS)를 통하여 측정하여 점수화하였으며, 치료전 및 치료후 매 2주 방문시마다 VAS(Visual Analogue Scale)법에 따라 환자 자신이 느끼는 통증정도를 검사하고 해당 점수를 기록하였다. VAS는 아래의 표처럼 10cm 길이의 자에 환자들이 스스로 자신의 통증정도를 표시하도록 하였다.



## 2-2. 1차 유효성 평가를 위한 통계분석 방법

1차 유효성 평가를 위한 통계분석방법은 intent-to-treat analysis(처리의향분석)와 per-protocol analysis를 토대로 하고, 시험약제의 효과는 intent-to-treat analysis 결과에 근거하여 판단하였으며, 비 열등성 임상시험으로써, 두군간 시험군과 대조군의 통증정도의 차이가 20mm 이상이 나지 않으면 두군간의 효과가 동일한 것으로 판정하였다. 모든 통계분석의 통계적 유의성검정은 유의수준 0.05를 기준으로 하며, 분석에 이용된 통계 패키지는 SPSS Win.Ver. 12.0을 이용하여 분석하였다. 임상시험 1차 유효성 평가를 위한 통계분석방법을 위하여 먼저 대상자의 치료전 특성에 대한 그룹간의 비교를 양적자료에 대해서는 독립 t-test, 질적자료에 대해서는 Chi-square test를 실시하여, 두 군간의 동질성 검정을 실시하였다. 반복 측정 이요인 분석(Repeated measure two factor analysis)을 실시하였고, 그룹과 시점간의 interaction을 확인하였고, 각 시점간에서 두군간의 비교는 독립 t-test를 실시함과 더불어, 1차 유효성 평가변수가 20mm미만의 차이가 있음을 확인하기 위하여, mean difference에 대한 95% confidence interval을 구하였다.

### 2-2. 1.대상환자의 치료전 특성

선정 기준과 제외기준을 모두 만족하여 피험자로 선정된 뒤 임상시험을 완료한 환자는 M군이 82명, T군이 85명이었다. M군의 평균 연령은 60.3(S.D =9.26)세, 여자 환자의 비율은 86.6%, 평균 체중 및 신장은 각각 59.9(S.D =6.98) Kg, 158.0 (S.D =5.21)cm 이었고, 평균 유병기간은 47.3(S.D =64.06)개월이었다. T군의 평균 연령은 60.5(S.D =9.01)세, 여자 환자의 비율은 87.1%, 평균 체중 및 신장은 60.0(S.D =8.21) Kg, 157.4 (S.D =6.24) cm이었으며, 평균 유병기간은 54.1(S.D =71.12)개월이었다. 두 군 간에 연령, 성비, 체중, 신장, 이병기간 및 동반질환의 유무와 병용약물 복용의 유무에 있어서 통계적인 유의한 차이가 없었다. (표.1)

표 1 : 대상환자의 치료전 특성

variable		M(n=82)	T(m=85)	t-value or $\chi^2$ -value	p-value
성별, n(%)	남	11(13.4%)	11(12.9%)	0.008+	0.928
	여	71(86.6%)	74(87.1%)		
나이, 세, mean(S.D)		60.317(9.264)	60.506(9.013)	0.133	0.894
체중, Kg, mean(S.D)		59.871(6.980)	60.039(8.215)	0.142	0.887
신장, cm, mean(S.D)		157.971(5.213)	157.447(6.240)	-0.587	0.558
이병기간, 개월,mean(S.D)		47.342(64.060)	54.072(71.124)	0.632	0.528
동반질환, n(%)	유	58(70.7%)	51(60.0%)	2.120+	0.145
	무	24(29.3%)	34(40.0%)		
병용약복용, n(%)	유	59(72.0%)	54(63.5%)	1.353+	0.245
	무	23(28.0%)	31(36.5%)		
total		N= n+m=167			

+ : Chi- square test

### 2.2.1 1차 유효성 평가

보행시 환자가 느끼는 통증의 정도의 평균차이검정을 위하여, 반복 측정 요인 분석을 통한(반복요인이 하나이고, 모집단이 둘인 경우), 그룹간의차이, 시점간의 차이, 그룹과 시점간의 interaction을 확인한 결과, 표와 같이 나타났으며, 이에 따라 그룹간의 각 시점에 따른 비교를 위한 독립 t-test는 표 3과 같이 나타났다. 반복측정 요인 분석을 위하여 구형성 검정을 한 결과, 구형성을 만족하였으며(GreenHouse-Geisser Epsilon=0.949, Huynh-Geldt=0.966), 반복측정 요인분석의 결과 표2와 같이 나타났다. 유의수준 0.05하에서, 두그룹간의 차이는 통계적으로 유의하였으며(p=0.000), 시점간의 차이도 통계적으로 유의하였고(p=0.000), 두그룹과 시점간의 interaction 또한 통계적으로 유의하게 나타났다(p=0.000)(표2)(그림2).

표2. 보행시 환자가 느끼는 통증의 정도

variable	Group(M군, T군)	시점(1, 2, 3)	Group × 시점
	F-value(p-value)	F-value(p-value)	F-value(p-value)
보행시 VAS	16.364(0.000)*	873.663(0.000)*	98.865(0.000)*

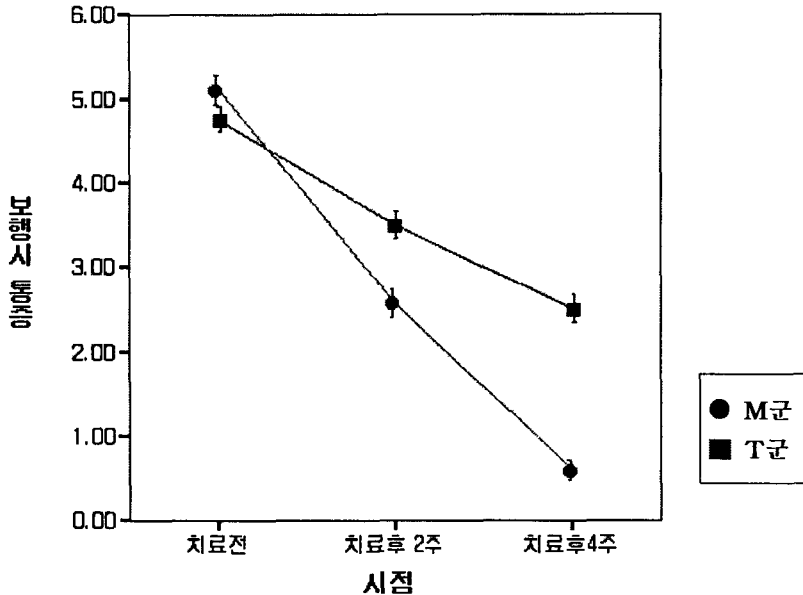


그림2: M군과 T군간의 치료후 보행시 통증점수 변화

각 방문시점에서 M과 T군 간의 보행시 통증 비교는 치료전 시행한 보행시 통증점수는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 ( $p < 0.05$ ), 치료후 2주 방문과 치료 4주 방문시에 시행한 보행시 통증 점수는 T군에 비하여 M군에서 통계적으로 유의하게 낮게 측정되어 시험군의 통증감소 효과가 오히려 더 우수함을 알 수 있었다( $p < 0.05$ ). 그러나, 임상적으로 유의한 통증의 감소인 20mm 이상의 차이를 확인 해 보기 위하여, 두 그룹간의 mean difference 및 95% confidence interval을 구해본 결과 20mm이상의 차이는 보이지 않았다(표3) (그림 2).

표 3 : 각 방문시점에서 M군과 T군간의 보행시 통증 비교

variable		M	T	t-value (p-value)	mean difference (95% C.I.)
		Mean(S.D)	Mean(S.D)		
보행시통 증	치료전	5.110(1.618)	4.747(1.388)	-1.557(0.121)	-0.3627(-0.823, 0.097)
	치료후 2주	2.573(1.556)	3.494(1.411)	4.010(0.000)*	0.9209( 0.467, 1.374)
VAS,	치료후 4주	0.598(1.029)	2.506(1.586)	9.258(0.000)*	1.9083( 1.501, 2.316)

\* : statistically significant at the 0.05significance level

### 3. 결과 및 임상적 해석

M는 T와 동일한 주성분을 사용하되 새로운 흡수제와 용해제 등을 사용하여 임상효과의 향진을 시도한 새로운 패취로, 본 연구에서는 M와 T를 사용하여 골관절염 환자에서 임상효과를 평가하기 위한 3상 비교 임상시험을 시행한 결과, 1차 유효성 평가변수인 '보행시 VAS'는 기존의 T에 비해 결코 통증감소효과가 떨어지지 않는 것으로 판단되어, 임상적으로도 골관절염 환자에서 효과적으로 증상조절을 할 수 있는 약제인 것으로 판단이 된다.

### 참고문헌

1. 이우주, 홍기환, 홍사석. 진통해열제, 항염증 약물. 이우주의 약리학 강의 1993; 333-349
2. 박용규, 송혜향 . 반복측정과 교차계획자료의 분석법. 자유아카데미 . 1998
3. 성내경. 반복측정 실험과 분석. 자유아카데미. 1997
4. 안재억, 유근영, 이중환. 의학 보건학 통계분석 . SPSS 아카데미. 2000
5. 박미라, 이재원. 임상시험 연구를 위한 통계적 방법. 자우아카데미. 1996
6. R. A. van Haselen and P.A.G Fisher *et al.* A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2000 ; 39 ; 714-419
7. Lawrence Adler, Chris McDonald, Catherine O'Brien, Margaret Wilson *et al.* A comparison of Once-Daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology* 2002 ; 29(10) ; 2196-2199
8. Gernot Kolarz, Rainer Kotz, Ingrid Hochmayer *et al.* randomized Long-term benefits and repeated treatment of intra-articular sodium hyaluronate(Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2003 ; 32(5) ; 310-319