

III-E-1					
제목	국문	양측 눈가림, 무작위배정, 다기관공동 제 3 상 임상시험 결과 : 퇴행성 관절염에 대한 조인스(SKI 306X)정과 Diclofenac 과의 비열등성 임상시험			
	영문	A randomized, double-dummy, multicenter non-inferiority clinical trials to evaluate the efficacy and the safety of Joins(SKI 306X) compared to diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee			
저자 및 소속	국문	정귀옥 <sup>1</sup> , 정영복 <sup>2</sup> , 성상철 <sup>3</sup> , 안진환 <sup>4</sup> , 노권재 <sup>5</sup> , 김정만 <sup>6</sup> , 박병주 <sup>1,7</sup> , 서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터 <sup>1</sup> , 중앙대학교 용산병원 정형외과학교실 <sup>2</sup> , 서울대학교병원 정형외과학교실 <sup>3</sup> , 삼성서울병원 정형외과학교실 <sup>4</sup> , 이화여자대학교 동대문병원 정형외과학교실 <sup>5</sup> , 가톨릭대학교 강남성모병원 정형외과학교실 <sup>6</sup> , 서울대학교 의과대학 예방의학교실 <sup>7</sup>			
	영문	Kui-Oak Jung <sup>1</sup> , Young-Bok Jung <sup>2</sup> , Sang-Cheol Seong <sup>3</sup> , Jin-Hwan Ahn <sup>4</sup> , Kwon-Jae Roh <sup>5</sup> , Jung-Man Kim <sup>6</sup> , Byung-Joo Park <sup>1,7</sup> <i>Clinical Trial Center, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital<sup>1</sup>, Department of Orthopaedic Surgery, Chung-Ang University<sup>2</sup>, Seoul National University Hospital<sup>3</sup>, Samsung Medical Center<sup>4</sup>, Ewha Womans University Hospital<sup>5</sup>, The Catholic University Hospital<sup>6</sup>, Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>7</sup></i>			
분야	역학 [연구방법론]	발표자	정귀옥 [일반회원]	발표형식	구연
진행상황	연구완료				
<p>1. 목적</p> <p>퇴행성 관절염의 치료약물로 흔하게 사용되는 비스테로이드성 진통소염제는 소화장애, 위장관 장애 및 신기능의 감소 등과 같은 전신적인 부작용을 유발하는데 환자의 연령이 증가할수록 부작용 발생의 빈도가 높아지므로 노년층 환자의 치료시 장기간에 걸친 전신 투여는 많은 문제점을 내포하고 있다. 이에 SK 제약(주)과 SK 케미칼(주) 연구소에서는 위령선, 팔루근 및 하고초 등 생약 3 종의 다양한 중량비를 및 여러 가지 분획물에 대한 생리활성 검색을 수행함으로써 우수한 활성을 가지는 SKI 306X 를 개발하여, 제 2 상 임상시험까지 거치면서 SKI 306X 200 mg t.i.d 용법, 용량이 유효성 및 안전성 측면에서 가장 적절하다는 결론을 얻었다. 그러므로 제 3 상 임상시험에서는 보다 많은 수의 퇴행성 관절염 환자를 대상으로, 조인스(SKI 306X) 200 mg 정을 1 일 3 회 28 일 동안 투여하여 Diclofenac 100 mg 서방정과 비열등성 임상시험을 실시함으로써, 조인스(SKI 306X)정이 유효성과 안전성 측면에서 대조약인 diclofenac 보다 나쁘지 않음을 평가하고자 하였다.</p> <p>2. 방법</p> <p>본 연구는 다기관, 양측 눈가림, 무작위배정, 제 3 상 임상시험으로 5 개 대학병원에서 수행되었으며, 임상시험 계획서의 윤리적, 과학적 타당성에 대하여 각 병원의 IRB 와 KFDA 의 승인을 받았다. 또한 모든 임상시험 과정은 헬싱키 선언을 준수하였으며, 임상시험관리기준(KGCP) 및 승인된 임상시험 계획서에 따라 수행되었다.</p> <p>1) 연구대상 및 디자인 :</p> <p>계획된 연구대상수는 각 군당 124 명으로 총 248 명으로 시험기관을 층화변수로 사용하여, 4 와 6 의 블록을 혼합한 층화 블록 무작위 배정법을 사용하였으며, 무작위 배정표를 작성하기 위하여 SAS 프로그램으로 uniform 분포함수를 따르는 난수를 발생시켰다. 약물 투약 계획은 시험군은 조인스(SKI 306X) 200mg 과 Diclofenac 의 위약을 1 일 3 회 복용하였으며, 대조군은 Diclofenac 100mg 서방정과 조인스(SKI 306X)정의 위약을 1 일</p>					

1 회 복용하고 점심 및 저녁 식후에는 Diclofenac 의 위약과 조인스정의 위약을 복용하였다. 이 때 두 약물의 제형이 동일하지 않기 때문에 눈가림의 유지를 위하여 이중위약(Double dummy)법을 사용하였다.

약물투여 2 주후에 약물복용 순응도 및 100 mm VAS 와 Lequesne index 등을 측정하였고, 시험약물 투여에 따른 이상반응 발생유무를 확인하였다. 약물투여 4 주후에 최종 평가를 실시하였으며, 약물복용 순응도 및 100 mm VAS 등의 유효성 평가변수를 측정하였고, 이상반응의 발생 유무를 확인하였다.

#### 2) 통계적 분석방법 :

최종 유효성 평가변수인 100mm VAS 를 이용하여, 피험자들에게 시험약물을 투여하기 전에 측정한 baseline VAS 값 (visit 2)과 약물투여 4 주 후(visit 4)에 평가된 최종 VAS 값의 차를 이용하여 각 투여 구간 통증완화 정도를 산출하고, 이것의 두 구간 차이와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하여 산출된 신뢰구간의 하한치가 -5.0mm 를 포함하는 지의 여부로 통증완화 정도에 대한 시험약물과 대조약물의 비열등성을 평가하였으며, 보조적으로 각 약물의 통증완화 정도를 paired t-test 로 평가하였고, 여러가지 공변량을 보정한 상태에서 약물투여 4 주후의 100mm VAS 점수가 두 구간에 유의한 차이가 있는지를 공분산분석 (Analysis of Covariance)으로 평가하였다.

시험약물을 한번이라도 투여 받은 모든 피험자에 대하여 시험약물의 안전성을 평가하였으며, 임상시험 기간동안 발생한 이상반응 발현을 및 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하고, 발생한 이상반응의 시험약물과의 관련성 및 심각성 (Seriousness)을 평가하였다.

### 3. 결과

#### 1) 유효성 결과 :

퇴행성 관절염 환자를 대상으로 Joins 정과 Diclofenac 의 약물 투여 전·후 통증완화 효과의 비열등성 평가를 목적으로 실시한 본 임상시험에 무작위배정 받은 피험자는 Joins 투여군 125 명, Diclofenac 투여군 124 명으로 총 249 명이였다. 이들을 대상으로 계획된 분석법인 ITT 분석법으로 통증완화효과를 평가해 보았을 때, 시험약물을 투여하기 전에 측정한 baseline VAS 값 (visit 2)과 약물투여 4 주 후(visit 4)에 평가된 최종 VAS 값의 차이로 측정한 통증완화정도는 Joins 투여군에서 -14.18mm(표준편차 17.53), diclofenac 투여군에서 -15.49mm(표준편차 15.37)이었다. 이러한 통증완화 정도에 대한 두 약물투여군간 차이는 -1.31mm 로 diclofenac 투여군에서의 통증완화정도가 약간 좋은 것으로 평가되었고, 최종적인 비열등성 평가 지표인 두 약물의 통증완화정도 차이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였을 때 [-4.75, 2.13]로 신뢰구간의 하한치가 연구계획단계에서 고려한 -8(-5)보다 큰 값이었으므로 시험약물인 Joins 정과 Diclofenac 과의 비열등성을 확인할 수 있었다.

#### 2) 안전성 결과 :

Joins 투여군 125 명, Diclofenac 투여군 124 명으로 총 249 명을 대상으로 안전성 평가를 실시한 결과, 임상시험 기간동안 한 가지 이상의 임상적 이상반응이 발견된 환자는 모두 80 명(32.1%)으로 Joins 투여군에서 37 명(29.6%), Diclofenac 투여군에서 43 명(34.7%)이었으며, 두 구간 임상적 이상반응이 발생한 피험자의 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p=0.39$ ).

또한 이상반응 발생률을 발생건수로 산출한 결과 즉, 한 피험자에게서 2 종류 이상의 이상반응이 나타났을 경우 이를 2 건으로 처리한 결과는 Joins 투여군 44 건(0.35 건/명), Diclofenac 투여군 61 건(0.49 건/명)으로 Diclofenac 투여군에서의 이상반응 발생건수가 더 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $P=0.13$ ). 그러나 시험약물과의 관련성이 있는 것으로 평가된 경우는 모두 70 건으로 이들 중 Joins 투여군에서 24 건, Diclofenac 투여군에서 46 건이었으며, 통계적으로 유의하게 Diclofenac 투여군에서의 발생건수가 많았다.

#### 4. 고찰

본 임상시험의 목적은 퇴행성 관절염 환자를 대상으로 Diclofenac 의 100mm VAS 값으로 측정된 무릎관절 부위의 통증완화효과에 비해 Joins (SKI 306X)정의 효과가 나쁘지 않음을 보이기 위한 비열등성 임상시험으로 시험기관을 층화 변수로 한 층화 블록무작위배정을 통하여 배정 받아 Joins (SKI 306X) 투여군에 125 명, Diclofenac 투여군에 124 명으로 총 249 명의 피험자가 등록되었다.

이들 대상자에 대한 임상시험 결과, 두 약물간 통증완화정도는  $-1.31\text{mm}$ 의 차이를 보였고, 이에 대한 95% 신뢰구간이  $[-4.75, 2.13]$ 로 신뢰구간의 하한치가 연구계획단계에서 고려한  $-8(-5)$ 보다 큰 값이므로 시험 약물인 Joins (SKI 306X) 정의 Diclofenac 에 대한 비열등성을 확인할 수 있었다. 또한 안전성 평가에서도 이상반응 발생을 및 실험실적 검사결과로 평가한 결과 조인스정이 Diclofenac 보다 안전한 약물임을 확인할 수 있었다. 하지만, 이러한 결과를 일반화 시키기 위해서는 장기투여에 의한 유효성과 안전성을 평가해 볼 필요성이 있다고 사료된다. 즉, 본 임상시험이 4 주간의 약물 투여 결과를 평가한 것이므로 단기투여에 의한 효과평가라고 할 수 있겠다. 그러나 Joins (SKI 306X) 정의 생약 제제로 효과가 더디게 나타날 수도 있으므로 장기간 투여 했을 때의 효과 지속기간 및 통증완화 정도를 평가하여 단기투여에 의한 효과와의 차이를 평가할 수 있을 것이다. 또한 본 임상시험의 결과, Joins (SKI 306X) 정의 Diclofenac 보다 안전성 측면에서는 더 나은 결과를 보였는데, 이러한 결과가 장기간 투여에서도 동일하게 확인되는지를 평가해 볼 필요성이 있다. 만약 장기투여에서도 동일한 경향의 결과가 관찰된다면 퇴행성 관절염 치료에 가장 빈번히 사용되고 있는 NSAIDs 의 장기투여로 인한 문제점인 소화기계 이상의 발현을 감소시킬 수 있음을 감안할 때, Joins (SKI 306X) 정의 퇴행성 관절염에 대한 보다 안정적인 새로운 치료제로서의 가능성이 있음을 시사한다고 하겠다.