정형외과 수술 후 5일간 투여 된 로페콕시브 50mg의 진통효과

-치료약 대조, 무작위배정, 다기관, 공개 임상시험-

성균관의대 삼성서울병원 정형외과¹, 가톨릭대학교 강남성모병원 정형외과², 서울대학교 의과대학 정형외과³,
경희대학교 의과대학 정형외과⁴, 울산 의과대학 서울중앙병원 정형외과⁵,
연세대학교 의과대학 세브란스병원 정형외과⁶, 고려대학교 구로병원 정형외과⁷

박윤수¹, 김정만², 김희중³, 배대경⁴, 서재곤¹, 선두훈², 정상철³, 이명철³, 이수호⁵,
조우신⁵, 조윤제⁴, 한창동⁶, 이우석⁶, 김강일⁴, 안진환¹, 이석현⁷

= Abstract =

The Effect of Rofecoxib in the Treatment of Postorthopedic Surgical Pain over 5-day Period

-Active-Comparative, Randomized, Open, Multicenter Study-

Youn-Soo Park, M.D.¹, Jung-Man Kim, M.D.², Hee-Joong Kim, M.D.³, Dae-Kyung Bae, M.D.⁴,
Jai-Gon Seo, M.D.¹, Doo-Hoon Sun, M.D.², Sang-Cheol Seong, M.D.³, Myung-Chul Lee, M.D.³,
Soo-Ho Lee, M.D.⁵, Woo-Shin Cho, M.D.⁵, Yoon-Je Cho, M.D.⁴, Chang-Dong Han, M.D.⁶,
Woo-Suk Lee, M.D.⁶, Kang-Il Kim, M.D.⁴, Jin-Hwan Ahn, M.D.¹, Seok-Hyun Lee, M.D.⁷

Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine¹,

Department of Orthopedic Surgery, Catholic University of Korea²,

Department of Orthopedic Surgery, Seoul National University College of Medicine³,

Department of Orthopedic Surgery, Kyung Hee University Hospital⁴,

Department of Orthopedic Surgery, Ulsan University Asan Medical Center⁵,

Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine⁶,

Department of Orthopedic Surgery, Korea University Guro Hospital⁷

Background : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) inhibit both cyclooxygenase-1(COX1) and cyclooxygenase-2(COX-2). There have been several trials showing that a specific inhibitor of COX-2 provide efficacy in surgical pain comparable with NSAIDs. In this study, the efficacy and safety of the rofecoxib which specifically inhibits COX-2 were compared with aceclofenac, an NSAID, in patients with pain after orthopedic surgery.

Method : A randomized, open, active comparator-controlled trial of 229 adults with orthopedic surgical pain was conducted. Patients were randomized to one of two treatment groups ; 50mg of rofecoxib once daily or 100mg of aceclofenac twice daily. Clinical efficacy and safety were evaluated over 5-day treatment period.

Result : Rofecoxib at dosage of 50mg demonstrated efficacy that was clinically comparable to that of aceclofenac as assessed by primary endpoint(TOPAR8) according to predefined comparability criteria. Results from secondary endpoints(SPID8, patient global assessment of response to therapy) were consistent with those of the primary endpoint. All treatments were generally well tolerated.

Conclusion : Rofecoxib was well tolerated and provided efficacy that was clinically comparable, according to predefined equivalence margin, to that of 100mg of aceclofenac twice daily in this 5-day study.

KEY WORDS : Rofecoxib · Aceclofenac · TOPAR8 · SPID8 · Global evaluation.

교신저자 : 박윤수

소 속 : 성균관의대 삼성서울병원 정형외과

주 소 : 서울특별시 강남구 일원동 50 ☎ 135-230

전 화 : (02) 3410-3504 FAX : (02) 3410-0061 E-mail : yspark@smc.samsung.co.kr

서 론

비스테로이드계 항염증제(NSAIDs)는 통증 및 염증 치료에 임상적으로 가장 일반적으로 사용되고 있다¹⁾. 그러나 이 약물들은 천공, 궤양, 출혈을 포함한 위장관 부작용으로 인하여 그 사용이 제한된다¹⁻⁴⁾. 이에 항염 작용과 진통효과가 우수하며, 안전성과 내약성이 뛰어난 약물의 개발이 계속적으로 요구되고 있다. Cyclooxygenase(COX)는 prostaglandin(PG)의 생성시 촉매로 작용하며⁵⁾, NSAIDs는 COX에 의한 PG 합성을 억제한다^{6,7)}. 대부분의 NSAIDs는 비선택적으로 COX-1과 COX-2를 모두 억제한다⁸⁻¹²⁾. NSAIDs 효과 중 진통 및 항염 작용을 나타내는 것은 주로 COX-2 억제에 기인하는 반면^{8,13,14)} 위장관 부작용은 주로 COX-1작용의 억제에 기인하므로 COX-2만을 선택적으로 억제하는 약물의 개발이 활발히 진행되어왔다.

로페콕시브는 새로운 계열인 Coxib계열의 NSAID로 특이적 COX-2 억제제이다^{15,16)}. 이는 in vitro assay와 사람을 대상으로 한 ex vivo biochemical assay를 통해서도 증명되었다.

로페콕시브 경구 투여시 생체이용률은 93%이고 2-3시간 이내에 최고혈중농도에 도달한다. 반감기는 17시간으로 하루 한번 복용으로 효과를 유지할 수 있다. 주로 간에서 대사되며, 약 87%가 단백질과 결합한다. 평균 연령이 72세인 건강한 성인에서 약간의 약물농도 변화가 있었으나 나이에 따라 용량을 조절할 필요는 없다^{17,18)}.

로페콕시브는 3가지 유효한 통증모델(치과수술 후, 원발성 월경곤란증, 고관절 또는 슬관절 전치환술 후)에 관하여 각각 연구되었다. 효과는 대조약으로 사용한 이브프로펜 400mg이나 나프록센 550mg 등과 동등하였고 위약보다 우월하였으며 안전성은 대체적으로 우수하였다^{17,18)}.

대조약으로는 아세클로페낙을 선정하였다. 아세클로페낙은 국내 병원시장에서 NSAIDs 중 약 14%의 시장점유율을 차지하는 선점약제(leading product)로서, 골관절염 환자와 류마티스관절염 환자를 대상으

로 한 임상시험에서 각각 우수한 효과와 내약성을 보였다. 각각의 임상시험에 사용된 대조약은 디클로페낙 50mg(1일 3회 투여), 피록시캄 20mg(1일 1회 투여), 나프록센 500mg(1일 2회)이었다^{19,22)}.

본 임상시험은 위 결과에 근거하여 한국인을 대상으로 로페콕시브의 유효성과 안전성을 입증하여 국내허가를 득하기 위하여 수행되었다.

연구 대상 및 방법

1. 연구개요

본 시험은 정형외과 수술 후 통증을 치료하기 위해 투여된 로페콕시브 50mg의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 5일간, 치료약 대조, 무작위배정, 다기관, 공개 임상시험으로 진행되었다. 시험약과 대조약의 용법·용량은 제품설명서를 참고하였다. 대조약으로는 아세클로페낙 100mg이 사용되었다. 아세클로페낙 100mg은 이미 통증치료제로서 인정받고 있으므로, 치료적 측면에서의 동등성을 입증하기 위하여 고안되었다. 동등성 경계역은 두 투여군간의 유효성 차이 13%로 설정하였다.

본 임상시험은 크게 수술전(prestudy), 수술 후 약물복용전(predose), 약물복용 후 5일간(postdose)으로 구성되어 있다. 본 임상시험은 이 시험에 참여한 모든 기관의 임상시험심사위원회로부터 허가를 받았으며 헬싱키선언의 원칙에 따라 실시되었다. 피험자로부터 서면 동의를 받은 후 피험자 선정기준에 적합여부를 판정하였다. 본 임상시험에 참여한 환자는 수술 종류 및 통증강도에 따라 로페콕시브 50mg 1일 1회 복용군 또는 아세클로페낙 100mg 1일 2회 복용군으로 무작위 배정되었다. Day1의 첫 연구약 복용 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12시간마다 환자의 통증강도 및 통증완화정도를 확인하였고, 연구약 복용 8, 12시간 후에는 환자가 Global Evaluation을 하였다. 환자가 구조약물을 투여 받기 원할 경우 언제라도 다른 진통제를 복용할 수 있게 하였으며, 구조약물 투여 직전에 통증강도, 통증완화정도, Global Evalua-

tion을 확인하도록 하였다.

2. 연구대상

1999년 11월에서 2000년 1월까지 고관절 전치환술환자 90명(39.3%), 슬관절 전치환술환자 111명(48.5%), 관혈정복 및 내고정 수술환자 28명(12.2%)을 대상으로 연구를 시행하였다. 연구 대상은 전체 229명으로 남성이 79명(34.5%), 여성이 150명(65.5%)였으며, 평균연령은 59.1세(표준편차 12.7)로 연령범위는 23세에서 80세까지 분포되었다. 통증강도별 분포는 중등도 170명(74.2%), 중증 59명(25.8%)이었고, 수술 후 연구약 복용까지의 평균시간은 48.9시간(표준편차 16.0)이며 14.7시간에서 72.0시간에 걸쳐 분포되었다.

3. 연구방법

1) 평가항목

연구약 복용 후 각 지정된 시점마다 통증강도, 통증완화정도, Global Evaluation을 측정하였다. 통증강도는 없다(None=0), 경증(Slight=1), 중등도(Moderate=2), 중증(Severe=3)으로, 통증완화정도는 전혀 완화되지 않았다(None=0), 거의 완화되지 않았다(A little=1), 약간 완화되었다(Some=2), 많이 완화되었다(A lot=3), 통증이 완전히 없어졌다(Complete=4)로, Global Evaluation은 효과 없음(Poor=0), 약간 효과 있음(Fair=1), 효과 좋음(Good=2), 효과 매우 좋음(Very Good=3), 대단히 만족스러움(Excellent=4)으로 구분하여 판정하였다. 각각의 측정시점은 통증강도의 경우 Day 1의 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12시간, Day 2-5 동안은 아침약물 복용 전, 아침약물 복용 4시간 후, 취침전, 통증완화정도는 Day 1의 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12시간, Global Evaluation은 Day 1의 8, 12시간, Day 2-5 동안은 취침전이였다. 이와 같이 측정된 통증강도와 통증완화정도에 측정시점별로 측정된 지속시간을 가중치로 부여함으로써

TOPAR8(Total of Pain Relief Score to 8 hours) 및 SPID8(Sum of Pain Intensity Difference Score to 8 hours)의 복합변수를 생산하였다. 즉, TOPAR8은 8시간 동안 지정된 시각에 측정된 통증완화점수에 시간으로 환산된 지속시간과 곱한 후 모두 더한 값이다. 또한 SPID8은 8시간동안 지정된 시각에 측정된 통증강도를 기저통증값에서 뺀 값을 시간으로 환산된 지속시간과 곱한 후 모두 합한 값이다.

구조약물을 투여 받는 경우에는 구조약물 투여 직전 다음번 예정되어 있던 평가를 수행하였다. Day 1에 연구약 복용 후 1시간 이내에 구조약물을 투여 받은 환자(1명)는 더 이상 임상시험을 진행하지 않았다.

2) 안전성 평가

안전성 평가는 이학적검사, 활력징후, 임상적 또는 검사실검사 이상반응 등을 토대로 이루어졌다.

3) 통계학적 분석

연구약을 한번이라도 복용한 환자는 모두 안전성 분석에 포함시켰다. 유효성 분석에는 기저치 통증이 중등도 또는 중증으로 연구약 복용 후 60분 동안 “구조약물”을 투여 받지 않고 30분, 1시간 후에 통증완화정도를 평가한 환자만을 포함시켰다(연구약을 배정받았으나 연구약을 복용하지 않은 1명의 환자와 연구약 복용 1시간 이내에 구조약물을 투여 받은 1명의 환자는 제외).

1차 유효성변수인 TOPAR8²³⁾의 분석은 분산모델의 모수적 분석법에 의하여 수행하였다. 2차 유효성변수는 상황에 따라 분산모델, COX의 비례위험 회귀모델, 또는 로지스틱 회귀모델 등의 모수적 분석법을 이용하여 분석하였다. 본 연구는 TOPAR8을 이용하여 측정한 로페콕시브 50mg과 아세클로페낙 100mg의 통증완화효과의 동등성을 80% 이상의 검정력을 갖고 포착하도록 고안되었고, 동등성 경계역을 TOPAR8 총점 32점의 13%(-4.16, +4.16)로 설정하였다.

로페콕시브군 110명, 아세클로페낙군 117명으로

Table 1. Baseline patient demographic characteristics

	Rofecoxib 50mg (N=112)	Aceclofenac 100mg/100mg (N=117)	Sum (N=229)
Gender			
Male	41 (36.6%)	38 (32.5%)	79 (34.5%)
Female	71 (63.4%)	79 (67.5%)	150 (65.5%)
Age			
20-29	2 (1.8%)	6 (5.1%)	8 (3.5%)
30-39	10 (8.9%)	6 (5.1%)	16 (7.0%)
40-49	11 (9.8%)	14 (12.0%)	25 (10.9%)
50-59	17 (15.2%)	19 (16.2%)	36 (15.7%)
60-69	49 (43.8%)	54 (46.2%)	103 (45.0%)
70-79	23 (20.5%)	18 (15.4%)	41 (17.9%)
Mean	60.0	58.2	59.1
Standard Deviation	12.3	13.1	12.7
Median	63	62	63
Range	27-80	23-79	23-80
Type of Surgery			
THRA	43 (38.4%)	47 (40.2%)	90 (39.3%)
TKRA	59 (52.7%)	52 (44.4%)	111 (48.5%)
ORIF	10 (8.9%)	18 (15.4%)	28 (12.2%)
Baseline Pain Intensity			
Moderate	83 (74.1%)	87 (74.4%)	170 (74.2%)
Severe	29 (25.9%)	30 (25.6%)	59 (25.8%)
Number of Hours From End of Surgery to Dosing			
	(N=111)	(N=117)	(N=228)
Mean(Hour)	49.2	48.6	48.9
Standard Deviation	15.5	16.5	16.0
Median	46.4	45.7	46.0
Range	14.7-71.9	15.7-72.0	14.7-72.0
Unknown [†]	1	0	1

[†]The patient who did not take study medication after allocation.
p=NS

총 227명의 환자를 Modified Intention-to-Treat 평가례로 얻었고 통계적 검정력은 95% 이상이었다.

결 과

1. 유효성 평가

총 229명의 환자가 무작위 배정되었는데 한 명의

환자는 로페콕시브 50mg군에 배정되었으나 Day 1 부터 연구약을 복용하지 않아 수술 후 연구약 복용까지의 시간 결과에서 누락되었다(배정번호 R2038). 연구약 복용 전 기본특성은 두 투여군간에 통계적으로 유의한 차이 없이 균등한 분포를 보였다(Table 1).

Day1의 연구약에 대한 전반적인 진통효과를 TOPAR8, SPID8, 연구약 복용 8시간과 12시간 후에 측정된 환자의 Global Evaluation 등을 통하여

Table 2. Mean pain relief (PR) score by hours postdose (modified intention-to-treat approach)

Treatment		Hour										
		0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12
R	LSMeans	1.1	1.6	1.9	2.2	2.4	2.6	2.7	2.8	2.8	2.8	2.7
	95% CI	1.0-1.3	1.4-1.7	1.8-2.1	2.1-2.4	2.3-2.6	2.4-2.7	2.6-2.9	2.6-3.0	2.6-2.9	2.6-3.0	2.5-2.8
A	LSMeans	0.9	1.3	1.5	1.6	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.2	2.2
	95% CI	0.8-1.1	1.1-1.5	1.4-1.7	1.4-1.8	1.6-1.9	1.7-2.1	1.8-2.2	2.0-2.3	2.0-2.4	2.0-2.4	2.1-2.4

R : Rofecoxib 50mg

A : Aceclofenac 100mg/100mg

Table 3. Analysis of total pain relief score over 8 hours (TOPAR8) (modified intention-to-treat approach)

Treatment	N	Mean	SD	LSMean	95% CI for LSMean
Rofecoxib 50mg	110	19.4	6.2	19.4	18.2-20.5
Aceclofenac 100mg/100mg	117	14.7	6.5	14.7	13.6-15.8
Comparison		Difference in LSMeans		95% CI for LSMean	p value
Rofecoxib 50mg vs. Aceclofenac 100mg/100mg		4.7		3.1-6.3	0.0001

Fig. 1. Mean pain relief (PR) score by hour postdose (Intention-to-Treat approach).

평가하였다.

연구약 복용 후 8시간동안 측정된 통증완화점수는 연구약 복용 1시간 30분부터 두 투여군간에 유의한 차이를 보였고, 연구약 복용 30분 후부터 6시간 후까

Fig. 2. Least-square mean total pain relief score over 8 hours (TOPAR8) with 95% confidence interval by treatment group (modified intention-to-treat approach).

지 꾸준히 상승하다가 그후부터 일정하게 유지되었다 (Table 2, Fig. 1). 일차적 결과변수인 TOPAR8은 X축인 시간과 Y축인 진통효과 사이의 면적 추정치로 로페콕시브군의 TOPAR8은 19.4[18.2-20.5], 아세

Table 4. Analysis of patient's global evaluation at 8 hours (modified intention-to-treat approach)

Treatment	N	Mean	SD	LSMean	95% CI for LSMean
Rofecoxib 50mg	103	2.2	1.1	2.2	2.0-2.3
Aceclofenac 100mg/100mg	94	1.5	0.9	1.5	1.3-1.7
Comparison		Difference in LSMean		95% CI for LSMean	p value
Rofecoxib 50mg vs. Aceclofenac 100mg/100mg		0.6		0.3-0.9	0.0001

클로페낙군에서의 TOPAR8은 14.7[13.6-15.8]이었다. 두 군간의 차이는 4.7[3.1-6.3]로 p-value 0.0001로서 매우 유의하였다(Table 3, Fig. 2).

본 임상시험의 계획서에 의거하여 판단할 때 두 투여군간 차이 4.7[3.1-6.3]는 비록 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 95% 신뢰구간이 당초 설정된 동등성 경계역의 상한치와 본 연구결과의 하한치가 서로 겹쳐서 위치하므로 두 투여군의 유효성은 임상적으로 동등할 가능성을 배제하지 않았다.

모델에서 고려된 효과 term 중 연구약, 연구기관, 기저통증강도, 연구약과 연구기관간의 상호작용의 효과는 유의하였다.

연구약 복용 8시간 후 환자 스스로 평가한 Global Evaluation은 로페콕시브군에서 2.2[2.0-2.3], 아세클로페낙군에서 1.5[1.3-1.7]의 결과를 보였으며 두 군간의 차이는 0.6[0.3-0.9]으로서 그 차이가 통계적으로 매우 유의하였다($p=0.0001$)(Table 4, Fig. 3).

2. 안전성 평가

연구기간 중 한 가지 이상의 이상반응을 보인 환자수는 로페콕시브군과 아세클로페낙군에서 각각 32명(29.1%), 33명(28.0%)으로서 균등한 분포를 보였다. 이 중에서도 연구약과 관련이 있는 이상반응은 로페콕시브군과 아세클로페낙군에서 각각 9명(8.2%)과 13명(11.0%)의 분포를 보였으며, 이상반응으로 인하여 연구약 복용을 중단한 환자수는 각각 4명(3.6

Fig. 3. Least-square mean global evaluation score at 8 hours postdose with 95% confidence interval by treatment group (modified intention-to-treat approach).

%), 1명(0.8%)이었다. 이상반응을 계통별로 분류하면 위장관계이상인 로페콕시브군과 아세클로페낙군에서 각각 6명(5.5%), 14명(11.9%), 피부 및 부속기계이상인 4명(3.6%), 3명(2.5%)의 빈도를 보였다. 개별질환별로는 소화불량증이 5명(4.5%)과 8명(6.8%)으로서 가장 많은 빈도를 보였다. 연구약과 관련된 것으로 판단된 이상반응에는 신체계통별, 질환별로 두 투여군간에 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

본 연구는 로페콕시브 50mg 1일 1회 투여군이 아세클로페낙 100mg 1일 2회 투여군에 비하여 그 진통효과가 동등할 것이라는 것을 검증하는 치료약 대조 동등성 검증시험이다. 치료약 대조 임상시험은 그 검증방법에 따라 크게 효능 등이 대조약에 비해 우월한

Table 5. Number(%) of patients with clinical adverse experiences by body system drug related

	Rofecoxib 50m (N=110)		Aceclofenac 100mg/100mg (N=118)	
	N	%	N	%
Drug related adverse experience*	9	8.2	13	11.0
Body as a whole/site unspecified	3	2.7	1	0.9
Skin and skin appendages	4	3.6	3	2.5
Central nerve system disorder	1	0.9	0	0.0
Auto nerve system disorder	1	0.9	2	1.7
Psychiatric disorder	2	1.8	0	0.0
Digestive system disorder†	6	5.5	14	11.9
Respiratory System	0	0.0	1	0.9

*p=0.140

†Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely drug related

것을 검정하는 우월성 검정시험과 동등성 검정 시험, 그리고 대조약에 비해 치료약의 효능 등이 열등하지 않다는 것을 검정하는 비 열등성 검정시험 등이 있다.

두 치료약물이 치료적 측면에서 완전히 동일하다는 것을 증명하는 것은 불가능하다. 따라서 동등성은 치료효과의 연구시작 전 정해 둔 차이(predetermined difference)인 델타에 근거하여 정한다. 즉, 약물 효과의 차이가 미리 정한 허용 가능한 차이보다 크지 않다는 것을 높은 수준의 신뢰도로 확신할 수 있을 때 두 치료약물은 동등하다고 결론지을 수 있다. 일반적으로 약물의 생물학적 동등성 임상시험에서는 90% 신뢰구간이 활용되는 반면, 치료적 측면에서의 동등성 검정 시 신뢰구간은 95%를 삼는다^{24, 25)}. 예를 들면, 새로운 약물과 대조약물의 치료효과의 차이에 대한 95% 신뢰구간이 미리 설정한 값인 델타 이내에 위치할 때 두 약물은 치료적으로 동등하다고 결론짓는다.

델타, 즉 동등성 경계역(equivalence margin)을 설정하는 방법에는 여러 가지가 있다. 첫째는 대조약의 위약대조 임상시험에서 발견된 치료효과의 차이의 50%를 상회하지 않는 수준에서 두 치료약물간의 델타를 설정하는 방법이다. 대개 델타값은 매우 작으므

로 동등성 검정을 위한 임상시험의 연구 대상수는 우월성 검정에서 필요한 연구 대상수보다 큰 것이 일반적이다. 두번째 방법은 두 약물군간의 치료효과의 차이를 백분율로서 설정하는 방법이다. 이 때 10%~15%를 델타값으로 설정하는 것이 보통이다^{26~28)}. 본 연구에서는 일반적으로 수용되는 델타 값 10~15%의 중간정도가 되는 13%를 동등성 경계역으로 설정하였다.

전술한 바와 같이 동등성 경계역 이내에 관찰된 두 치료약물의 효과의 차이가 분포할 때 두 치료약물의 효과는 동등하다고 결론지을 수 있다. 본 연구에서는 미리 설정된 동등성 경계역[-4.16~+4.16]의 상한치^{4, 16)}와 본 연구에서 관찰된 TOPAR8의 두 치료약물군간의 차이에 대한 95% 신뢰구간[3.1~6.3]의 하한치 3.1이 서로 겹쳐서 위치하였으므로 비록 로페콕시브 50mg 1일 1회 투여군이 아세콜로페낙 100mg 1일 2회 투여군에 비하여 그 진통효과가 통계학적으로 우월하였으나 두 치료약물군이 유효성 측면에서 동등할 가능성을 배제하지 않았다.

본 연구에서 사용된 자료에 대한 접근법은 Modified-Intention-to-Treat Approach였다. 일반적으로

로 임상시험에서 그 결과를 일반화하기에 적절한 접근법으로서 Intention-to-Treat Approach를 사용한다²⁹⁻³¹⁾. 즉 무작위 할당 되었으며, 최소한 하나 이상의 결과변수를 가지고 있는 피험자를 모두 분석대상으로 삼는데, 이 때 결측치가 발생한 경우 측정된 마지막 결과값을 마치 최종 결과값인 것처럼 준용하는 방법이다(Last observation carried forward). 본 연구에서는 연구시작 후 첫번째 결과값을 연구약 투여 30분 후, 두번째 결과값은 1시간 후 측정하였다. 만약 연구약 투여 30분 후 결과값이 없는 상태에서 중도탈락 하거나 구조약물을 투여 받은 경우, 이 결과값을 일차 결과변수 측정을 위하여 필요한 시점인 8시간 시점 결과로 준용하지 않았는데 이는 30분 후 측정값을 8시간 후 측정값으로 준용하기에는 약물학적인 측면에서 설명력이 떨어지기 때문이었다. 따라서 적어도 약물복용 30분 후와 1시간 후 결과값을 가지고 있으면서 1시간 시점까지 구조약물을 투여 받지 않은 환자들을 본 연구의 분석대상자로 삼았다(Modified-Intention-to-Treat approach).

일차적 결과변수인 TOPAR8의 주요 구성요소는 8시간 동안의 통증완화정도이다. 본 연구를 시행하기 전 우리나라에서 빈번히 사용되는 10cm VAS scale과 통증완화 정도 간의 일치성을 보기 위한 validation test를 정형외과에 입원한 통증호소환자 25명을 대상으로 수행한 바 있다. 그 결과 gamma 0.951, Kendall's Tau-b 0.745로 매우 좋은 일치도를 보였다.

본 연구는 정형외과 분야에서 비교적 대수술인 인공관절재건술 또는 관절정복 및 내고정술 후에 시행하였고, 수술 후 대부분 통증을 심하게 호소하는 환자들이었으므로 윤리적으로 위약을 대조군으로 사용하기는 어려웠다. 연구결과 진통효과에 있어서 아세클로페낙군에 비하여 같거나 그 이상의 효과를 보여 선택적 COX-2 억제제인 로페콕시브는 골관절염 뿐 아니라 수술 후 진통효과에 있어서도, 기존의 비선택적 COX 억제제 중 하나인 아세클로페낙에 필적할 만한 효과를 보였다고 할 수 있다.

이상반응 면에 있어서는 두 군간에 큰 차이가 없었으나, 연구약과 관련이 있다고 판단되는 점에 있어서는 로페콕시브군이 9명(8.2%)으로 아세클로페낙군 13명(11%) 보다 약간 적었다. 이상반응 중 위장관계 이상은 로페콕시브군이 6명(5.5%)으로 아세클로페낙군 14명(11.9%) 보다 현저히 적어서, 선택적 COX-2 억제제의 장점인 위장관 부작용을 줄었다고 볼 수도 있으나, 위장관계의 부작용을 객관적으로 분석하기 위하여는 위내시경소견, 대변 잠혈검사 등의 자세한 검사가 포함되어야 할 것으로 생각되며 본 연구의 목적은 아니었으므로 결과에 언급하지는 않았다. 이러한 위장관계 안전성에 대한 비교를 목적으로 하지 않은 이유는 첫째로, 대수술 이후의 환자로 거동제한, 식이제한 등의 원인으로 위장관계의 기능이 이미 감소된 상태이므로 위장관계 부작용을 정확히 평가하기 어려운 상황이고, 둘째로는 투약기간이 5일로 비교적 단기간 사용하였으므로 위장관계의 심각한 부작용인 위궤양, 위출혈 등을 일으키기에는 너무 짧은 기간이었기 때문이다.

그러나 이미 기존연구에서 선택적 COX-2 억제제의 위장관 부작용 감소효과는^{32, 34)} 다방면으로 대조군 설정실험을 통하여 증명되어, 향후 임상에서 기존 소염진통제의 장기사용상 가장 큰 문제점을 해결할 수 있다는 가능성을 보여주고 있으나, 실제 임상의들이 환자들을 대상으로 대단위로 장기간 투여시 그 결과가 입증되어야 확실히 받아들여질 수 있을 것이다.

결론적으로 요약하여 보면 선택적 COX-2 억제제인 로페콕시브 50mg 1일 1회 투여군을 비선택적 COX억제제인 아세클로페낙 100mg 1일 2회 투여군과 비교연구 하여본 결과, 정형외과 수술 후 진통효과 면에서 로페콕시브군이 객관적·주관적 판단지수로 검증하여 볼 때 통계적으로 더 우수한 효과를 보였으나, 비슷할 가능성도 배제할 수는 없었다.

또한 안전성 측면에서도 로페콕시브 투여군은 아세클로페낙 투여군에 비하여 안전하였다.

참 고 문 헌

1. Fields HL, Martin JB. *Pain : Pathophysiology and Management in Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, NY. 53-57, 1998
2. Fries JF. NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal*. *J Rheumatol* 1991;18 Suppl 28:6-10.
3. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
4. Richardson C, Emery P. The clinical implications of inhibition of the inducible form of cyclo-oxygenase. *Drug Saf* 1996;15:249-60.
5. Hal T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89: 7384-8.
6. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44:1-10.
7. De Brum-Fernandes AJ. New perspectives for nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *J Rheumatol* 1997;24:246-8.
8. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*. 1993;268:6610-6614.
9. O'Neill GP, Mancini JA, Kargman S, et al. Overexpression of human prostaglandin G/H synthase-1 and 2 by recombinant vaccinia virus: inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biosynthesis of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Mol Pharmacol*. 1994;45:245-254.
10. Laneuville O, Breuer DK, Dewitt DL, Hla T, Funk CD, Smith WL. Differential inhibition of human prostaglandin endo-peroxide H synthases-1 and 2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271:927-934.
11. Kargman S, Wong E, Greig GM, et al. Mechanism of selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase-1 and 2 in intact cells. *Biochem Pharmacol*. 1996;52:1113-1125.
12. Berg J, Christoph T, Widerna M, Bodenteich A. Isoenzyme specific cyclooxygenase inhibitors: a whole cell assay system using the human erythroleukemic cell line HEL and the human monocytic cell line mono mac 6. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1997;37:179-186.
13. Masterrer JL, Zweitel BS, Manning PT, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in vivo is anti-inflammatory and non-ulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:3228-3232.
14. Chan CC, Boyce S, Brideau C, et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273:1531-7
15. Chan CC, Boyce S, Brideau C, et al. Rofecoxib [VIOXX, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone] a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290(2):551-560.
16. Prasit P, Wang Z, Brideau C, et al. The discov-

- ery of rofecoxib, [MK966, VIOXX, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1999;9:1773-8.
17. Physicians' Desk Reference. 54th ed. Medical Economics Company, NJ. 1912-5, 2000
18. Scheiman JM. Rofecoxib for the treatment of pain. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 1999;2:259-262.
19. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, Parnham MJ, Ferrer F. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1995;13(6):305-315
20. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14(6):656-662
21. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):32-8
22. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(2):154-9
23. Moore A, Moore O, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics: use of pain intensity and visual analogue scales. *Pain* 1997;69:311-5
24. CPMP, 1991
25. Statistical Principles for Clinical trials: ICH Harmonized Tripartite Guideline 1998
26. Garbe E, Rohmel J, Gundert-Remy U. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur J Clin Pharmacology* 1993; 45:1-7.
27. Makuch R, Simon R. Sample size requirements for evaluating a conservative therapy. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:1037-1040.
28. Blackwelder WC. Proving the null hypothesis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1982;3:345-353.
29. Pocock SJ. *Clinical trials, a practical approach.* John Wiley & Sons, 1993
30. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. *Fundamentals of clinical trials.* PSG publishing company Inc., 1985
31. Piantadoshi. *Clinical trials, a practical perspective.* Wiley-Interscience publication, 1997
32. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs, *JAMA* 1999;282:1929-1933.
33. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;13:761-7.
34. Hunt RH, Bowen B, Mortensen ER, et al. A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects, *Am J Med.* 2000; 109(3):201-6