

위염치료제의 임상시험평가지침 연구

송윤경 · 진선경* · 한의식 · 안미령* · 정주연 · 이이다 · 조일영 · 김동섭 ·
지은희** · 박효영** · 오정미** · 신원* · 이선희* · 김인규#

식품의약품안전평가원 의료제품연구부, *식품의약품안전청 의약품심사부, **서울대학교 약학대학
(Received June 8, 2011; Revised June 30, 2011; Accepted July 6, 2011)

Guideline for the Clinical Trials Evaluation for Gastritis

Yun Kyoung Song, Sun Kyung Jin*, Eui Sik Han, Mee Ryung Ahn*, Ju Yeon Jung, Rheeda Lee,
Il Yong Cho, Dong Sub Kim, Eun Hee Ji**, Hyo Young Park**, Jung Mi Oh**,
Won Shin*, Sun Hee Lee* and In Kyu Kim#

*Pharmaceuticals and Medical Devices Research Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,
Korea Food and Drug Administration, Chungcheongbuk-do 363-951, Korea*

**Drug Evaluation Department, Korea Food and Drug Administration, Chungcheongbuk-do 363-951, Korea*

***College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea*

Abstract — Gastritis is the most common disease among Korean. The demand for the development of gastritis drugs has been increasing. Currently, however, there is no guideline available for the clinical evaluation of gastritis drugs worldwide. As a consequence, domestic and international pharmaceutical companies make errors in the drug development processes, and it becomes difficult for them to establish the scientific validity and objectivity of newly developed drugs. The objective of this study was to develop the Guideline for Clinical Trials Evaluation of Gastritis which can be used in improving the quality and consistency of clinical trials. First, we collected and reviewed the clinical trials on gastritis drugs that were available from Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and Korea Food and Drug Administration (KFDA), and investigated the recent research trends on clinical trials of gastritis drugs. Reviewers from KFDA and National Institute of Food and Drug Safety Evaluation and scientific experts from the pharmaceutical industries developed the guidelines through regularly scheduled meetings. Opinions and consultation from academic fields and industry experts were also obtained. This project will provide the clinical trial practitioners, investigator and reviewers the scientific and rational guidelines for performance and evaluation of clinical trials for gastritis drugs. Furthermore, we hope this guideline contributes to establishing the national competitiveness, improving the quality of clinical trial, and encouraging researches on drug development for gastritis.

Keywords □ gastritis, clinical trial, guideline

국내의 의약산업의 규모가 점차 커지고 있는 가운데 최근 다
국가 임상시험 및 국내 임상시험 실시가 급증하고 있다. 신약 개
발은 국가경쟁력 확보에 있어 중요한 분야가 되었고, 이에 따라
국가적으로도 신약 개발에 지원을 적극 확대하고 있으나 국내 제
약업체의 경우 신약 개발 경험이 적어 개발 과정에서 시행착오
를 겪거나, 개발된 신약의 경우에도 국제적 수준을 확보하기
는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 국내 임상시험의 질적 향상과
임상시험 평가자의 일관성 제고를 위하여 국제적 수준의 효능군

별 임상시험 평가지침 마련이 시급하다.

특히 우리나라 성인들이 가장 많이 갖고 있는 질환인 위염은
우리나라 특유의 맵고 짠 식단과 함께 서구화된 음식 소비의 증
가, 과식이나 폭식 등 불규칙한 식생활 습관, 술, 담배, 커피 등
의 섭취와 과도한 스트레스 등에 의해 발병률이 크게 증가하는
질환이다.^{1,2)} 이에 우리나라에서 위염치료제에 대한 신약 개발의
수요가 증가하고 있음에도 불구하고, 선진외국 및 국내에는 위
염치료제에 대한 임상시험 평가가이드라인이 전무한 실정이다.
따라서 제약업체에서는 신약 개발 과정에서 시행착오를 겪어 개
발비용이 증대되고 있으며, 동 치료제에 대한 임상시험을 수행
하는 연구자들은 과학적이고 체계적인 임상시험을 계획하고 수
행하는데 어려움을 겪고 있다. 또한 동 치료제에 대한 안전성 ·

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-719-4603 (팩스) 043-719-4602
(E-mail) ikkim@korea.kr

유효성을 평가하는 식품의약품안전청(식약청) 심사자들은 국내 외에 관련된 임상시험 평가지침이 없어서 일관되고 표준화된 심사를 하기에 어려운 실정인 바, 과학적이고 국제조화를 이룬 위염치료제에 대한 임상시험 평가지침 개발에 대한 요구는 날로 증대하고 있다.

위염이란 조직학으로 위점막에 염증 세포의 침윤이 있는 상태를 지칭한다. 흔히 내시경검사로는 기질적 병변을 보이지 않으나 속쓰림이나 소화불량, 오심, 구토 등의 위장관 증상을 나타내는 비궤양성 소화불량도 통칭적으로 만성위염이라 설명되기도 하지만 이는 위염과는 구별되어야 한다. 위염의 원인은 확실하지 않으나 다양하게 거론되고 있으며 최근 *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) 감염이 가장 중요한 원인으로 대두되고 있다. 일반적으로 유행기간에 따라 급성위염 및 만성위염으로 구분하기도 한다. 만성위염 중 *H. pylori*로 인한 만성 B형 위염은 주로 위전정부로부터 시작하여 장시간에 걸쳐 위전체로 확대되며 위암의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다.^{1,2)}

위염의 원인이 확실하지 않고 또한 가장 중요하게 생각되는 *H. pylori*와 연관된 위염에 있어서도 이를 박멸해야 하는 지에 대한 논란이 있기 때문에 현재 위염에 대한 정립된 치료법은 없는 상태이다. 하지만 경험적으로 위염의 치료는 대부분 점막손상을 일으키는 공격인자를 억제하거나 점막을 방어하는 방어인자를 증강시킴으로써 이루어진다. 대표적인 공격인자는 외부인자로 비스테로이드성소염제, 알코올, *H. pylori*가 있고, 내부인자로 위산, 펩신, 담즙 등이 있으며, 방어인자로는 점액, 점막 등이 있다. 위염의 치료에 이용될 수 있는 약물은 다양하며, 현재까지 허가된 약물로는 작용기전에 따라 제산제, H₂ 수용체 차단제, 프로스타글란딘, 프로톤펌프억제제, *H. pylori*의 박멸을 위한 복합제 등

이 있다.¹⁾

동 연구는 이와 같은 위염치료제에 대해 과학적이며 국내 실정에 맞는 임상시험 평가지침을 마련하여 시험방법 및 평가방법 등 과학적 임상시험 수행 및 평가기준에 대한 지침서로 활용함으로써 위염치료제의 안전성·유효성을 높이고 나아가 새로운 위염치료제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

연구방법

기술정보 수집 및 분석

미국, 유럽, 일본 등 선진외국의 보건당국 및 국내외 관련 학회의 위염치료제에 대한 임상시험 평가가이드라인 등의 기술정보를 수집하였으나 위염치료제에 대한 관련 자료가 없었다.

식약청에 의약품임상시험계획승인신청(IND)시 제출된 위염치료제에 대한 임상시험계획서 및 국내 허가된 위염치료제의 의약품허가신청(NDA)시 제출된 임상시험결과보고서를 검토하여 시험설계, 피험자 선정·제외기준, 시험기간, 대조군, 유효성 평가변수 및 안전성 평가변수 등을 분석하였으며, 그 분석 결과는 해당 의약품에 대한 제약사의 비공개 자료로 생략하였다. 미국 FDA 및 유럽 EMA에는 허가된 위염치료제가 없었으며, 일본 PMDA의 허가된 위염치료제에 대하여 제품허가사항(label) 중 '임상시험(Clinical Studies)'을 검토하여 분석한 결과는 Table I과 같다.³⁾

위염치료제에 대한 임상시험 관련 문헌 및 최근 연구동향을 분석하기 위하여 국내 학회지(대한소 소화기학회지, 대한소 소화기내시경학회지 등)에서 위염치료제 관련 문헌을 검색하였고, Pubmed 등에서 2000년 이후 수행된 국내외 위염치료제 임상시험 관련

Table I - Analysis of clinical study results in PMDA approved gastritis drug label

| 제품명 | 주성분 | 효능·효과 | 임상시험항 기재내용 | | | | | | | | | |
|------------------------|----------------|---|---|----|-------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 가스터정 | 파모티딘 | 하기 질환의 위점막병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선: 급성위염, 만성위염의 급성악화기 | 급·만성위염의 위점막병변 등에 대해 이중맹검시험을 포함한 임상시험이 실시되었고 유효성이 인정되었다. 20 mg×1/일 투여방법과 10 mg×2/일 투여방법과의 이중맹검시험에서 자타각증상 개선도, 내시경조건 개선도, 전반개선도에서 양자간 유의성이 인정되지 않음 | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>용법</th> <th>전반개선도</th> <th>자타각증상 개선도</th> <th>내시경조건 개선도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg×2/일</td> <td>84.1%(333/396)</td> <td>84.4%(335/397)</td> <td>81.8%(320/391)</td> </tr> <tr> <td>20 mg×1/일</td> <td>81.0%(141/174)</td> <td>84.0%(142/169)</td> <td>80.3%(139/173)</td> </tr> </tbody> </table> | 용법 | 전반개선도 | 자타각증상 개선도 | 내시경조건 개선도 | 10 mg×2/일 | 84.1%(333/396) | 84.4%(335/397) | 81.8%(320/391) | 20 mg×1/일 |
| 용법 | 전반개선도 | 자타각증상 개선도 | 내시경조건 개선도 | | | | | | | | | |
| 10 mg×2/일 | 84.1%(333/396) | 84.4%(335/397) | 81.8%(320/391) | | | | | | | | | |
| 20 mg×1/일 | 81.0%(141/174) | 84.0%(142/169) | 80.3%(139/173) | | | | | | | | | |
| 무코스타정 | 레바미피드 | 다음 질환의 위점막 병변(미란, 발적, 부종)의 개선: 급성위염, 만성위염의 급성 악화기 | 일본에서 실시된 본제의 단독투여 이중맹검비교시험 및 일반임상시험 결과는 다음과 같다 - 급성 위염, 만성 위염의 급성 악화기를 대상으로 한 시험으로의 전반 개선율은 80%(370/461), 최종 내시경 판정에 있어서의 중등도 이상의 개선율은 76%(351/461)였다. 또, 이중맹검, 비교시험에 있고, 본제의 유용성이 인정되고 있다. | | | | | | | | | |
| TROXSIN TABLETS 100 mg | 트로키시피드 | 급성위염, 만성위염의 급성 악화기 | 이중맹검비교 시험을 포함한 임상시험에서, 급성 위염 또는 만성 위염의 급성위점막병변에 대해 82.9%(257/310)의 전반 개선율이 인정되었다. | | | | | | | | | |
| Acinon Tablets 75 mg | 니자티딘 | 급성위염, 만성위염의 급성 악화기 | 일반 임상시험 및 이중맹검비교 시험에 있고, 2주치의 자타 깨달아 증상 개선율(중등도 개선 이상)은 87.1%(182/209)이며, 내시경 판정에 의한 개선율(중등도 개선 이상)은 80.1%(153/191)였다. 내시경 판정 및 자타 깨달아 증상을 종합적으로 감안한 전반 개선율(개선 이상)은 83.8%(160/191)였다. | | | | | | | | | |

Table II – Analysis of recent articles on clinical trials of gastritis

| 제목 | 대조군 | 피험자 선정기준 | 피험자 제외기준 | 시험 설계 | 시험 기간 | 1차유효성 평가변수 | 2차유효성 평가변수 | 안전성 평가변수 |
|--------------------------------|--------|--|--|----------------------------------|-------|---|---|--|
| 위염에 대한 레바프라잔 제3상 임상시험, | 라니티딘 | -위내시경검사에서 미란(1개 이상)이 진단된 만19세 이상 75세 이하의 위염 환자. -여성 환자의 경우 시험기간 중에 공인된 방법으로 피임할 수 있는 환자 | -단순한 천공수술을 제외한 위산분비억제술 또는 위, 식도 수술을 받은 적이 있는 환자. -간, 신장, 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 중추신경계에 임상적으로 유의한 장애를 보이는 환자 -실험실적 검사에서 비정상적인 수치를 보인자 -심전도 이상자. -시험기간 중에 부신피질호르몬제, 비스테로이드성항염증제, 아스피린 등 궤양을 유발시킬 수 있는 약제를 지속적으로 복용할 환자와 다른 약물을 복용해야하는 환자 -H2수용체길항제, 프로스타글란딘제, 점막보호제 등을 시험약 투여개시 전 2주 이내에 상용량으로 5일 연속 복용 또는 3일 이내에 복용한 적이 있거나 PPI제제를 시험 전 2주 이내에 상용량으로 복용한 환자 -내시경검사에서 활동성위궤양 또는 십이지장궤양으로 진단된 환자 -시험 참여 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 환자 -여성 환자의 경우 임부나 수유부 | 무작위 배정, 대조약 대조, 이중 맹검, 다기관 임상 시험 | 2주 | 미란의 위내시경 검사상 유효율 -유효증례: 미란점수가 시험약 투여전과 비교하여 50% 이상 낮아진 경우 -미란점수: 위내시경 검사로 발견된 미란의 개수가 0개 일 때 1점, 1~2개일 때 2점, 3~5개일 때 3점, 6개 이상일 때 4점. | -자각증상 점수유효율 · 유효증례: 시험약 투여 전과 시험약 투여 후의 소화기 자각증상의 개선도를 평가하여 50% 이상 개선된 경우 - <i>H. pylori</i> 감염유무에 따른 위내시경검사상 유효율 | 혈액학검사 -혈액화학 검사 -노검사 -활력증후 -심전도 -이상반응 모니터링 |
| 미란성 위염에 대한 Stollen 캡셀의 3상 임상시험 | 세트라세이트 | -위내시경 검사를 시행하여 미란성 위염으로 진단되었으며, 소화불량증 증상과 타각증상을 가지고 있어 내과적 치료가 필요한 환자 | -이전에 소화성궤양과 역류성식도염 치료를 받았던 환자 -소화기계 악성종양 환자 -금기약물(H2-수용체 길항제, 무스카린 수용체 길항제, 비스테로이드성 소염제 및 방어인자증강제 등)을 2주 내 투여받은 환자 -혈전환자(여혈전, 심근경색, 혈전성정맥염 등) -소비용 응고 장애 환자 -약물 알레르기 증상(발진, 발열, 가려움 등)의 병력이 있는 환자 -간장, 신장, 심장, 폐, 혈액 등에 중대한 장애를 동반하고 있는 환자 | 무작위 배정, 대조약 대조, 이중맹검, 다기관임상 시험 | 2주 | -내시경적 완치율과 유효율 · 완치율: 기준에 따라 정해진 내시경적 미란 점수가 2, 3 및 4에서 1로 될 때 · 유효율: 완치율과 내시경적 미란의 점수가 2점 이상 감소된 때 · 미란점수: score 1, no erosions; score 2 (mild), erosion number 1 - 2; score 3 (moderate), erosion number 3 - 5; score 4 (severe), erosion number 6 < -자각증상의 개선율 · 자각증상 점수: score 1, no symptom; score 2 (weak), If remembered symptom, patient feel; score 3 (moderate), Patient has symptom, but don't affect life; score 4 (strong), Patient feels symptom, so affect life | -혈액학검사 혈액생화학 검사 -요검사 -기타의 부작용 | |

문헌을 검색하였다. Table II에 그 분석 결과가 제시되어 있다.^{4,7)}

실무작업반 구성 및 정기적 회의 개최

국내 실정에 맞는 위염치료제에 대한 임상시험 평가지침(안)

을 마련하기 위하여, 2009년 4월부터 9월까지 관련 제약업체와 식약청 및 식품의약품안전평가원 담당자로 실무작업반을 구성하여, 월 1회 정기적으로 회의를 개최하였다. 임상약학 전문가의 자문을 통해 마련된 위염치료제에 대한 임상시험 평가지

Table II – Continued

| 제목 | 대조군 | 피험자 선정기준 | 피험자 제외기준 | 시험 설계 | 시험 기간 | 1차유효성 평가변수 | 2차유효성 평가변수 | 안전성 평가변수 |
|--|---------|--|---|------------------------------------|-------|--|---|----------|
| 위염 환자에 서 글립타이 드정 (Sulglycotide 200 mg)의 치료효과를 평가하기 위한 단일맹검, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 임상 시험 | 레바미피 드 | 내시경 검사를 실시하여 점막결 손을 보이는 미란(용기, 편평)의 위점막 병변이 확인된 급성 또는 만성 위염 환자로서, 자타각 증상을 가지고 있어 내과 치료를 필요로 하는 만 18세 이상 75세 이하의 환자 | -소화성 궤양(반흔 제외) 또는 역류성 식도염을 동반하는 경우 -소화기계 악성종양 환자 -위 절제술을 받은 병력이 있는 경우 -시험약 또는 비교약에 대한 알러지 증상(발진, 발열, 가려움) 기왕력자인 경우 -비정상적인 간기능 및 신기능을 가진 환자 -임산부 및 수유부 -중대한 내과 또는 외과 장애가 있는 경우, 본 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우 -약물 복용 또는 해당 검사(내시경 검사)에 대한 순응도가 떨어질 것으로 예측되는 경우 등 | 무작위 배정, 대조약 대조, 단일맹검, 다기관 4상 임상 시험 | 3주 | -내시경 완치율: 미란 점수가 4, 3, 2에서 1로 감소한 경우의 증례 수 비율을 말한다. -내시경 유효율: 점수가 4, 3, 2에서 1로 감소한 경우와 4에서 2로 감소한 경우의 증례 수 비율 · 미란 점수: 미란의 수가 0개일 때 1, 1~2개일 때 2점, 3~5개일 때 3점, 6개 이상일 때 4점 -자각 증상 개선율: 시험약 투여 전 점수의 총합에 비해 투약 3주 후 점수 총합의 감소율이 50% 이상인 증례의 경우 · 자각 증상: 상복부의 통증, 상복부의 쓰림, 조기 포만감, 식후 포만감, 위내 저류감, 상복부 팽만감 혹은 팽창감, 구역/메스꺼움, 트림, 구토, 가슴 쓰림, 위산역류/생목오름/신물 등 총 11개 항목 · 자각 증상 빈도 분류: 0점: 증상이 전혀 없음, 1점: 한달 중 1일~4일, 2점: 5일~8일, 3점: 9일~12일, 4점: 거의 매일 · 자각 증상 정도 분류: 0점: 전혀 없었다, 1점: 약하였다, 2점: 조금 심하였다, 3점: 심하였다 | 이상반응 | |
| DA-9601 for erosive gastritis: results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial | 세트락세 이트 | 위내시경 검사를 시행하여 미란성 위염으로 진단되었으며, 소화불량 증 증상과 타각 증상을 가지고 있어 내과적 치료가 필요한 환자 | -이전에 소화성궤양과 역류성식도염 치료를 받았던 환자 -소화기계 악성종양 환자 -금기약물(H2-수용체 길항제, 무스카린 수용체 길항제, 비스테로이드성 소염제 및 방어인자증강제 등)을 2주 내 투여받은 환자 -혈전환자(뇌혈전, 심근경색, 혈전성정맥염 등) -소비용 응고 장애 환자 -약물 알레르기 증상(발진, 발열, 가려움 등)의 병력이 있는 환자 -간장, 신장, 심장, 폐, 혈액 등에 중대한 장애를 동반하고 있는 환자 | 무작위 배정, 대조약 대조, 이중맹검, 다기관 임상 시험 | 2주 | -내시경적 완치율과 유효율 ·완치율: 기준에 따라 정해진 내시경적 미란 점수가 2, 3 및 4에서 1로 될 때 ·유효율: 완치율과 내시경적 미란의 점수가 2점 이상 감소된 때 · 미란점수: score 1, no erosions; score 2 (mild), erosion number 1 - 2; score 3 (moderate), erosion number 3 - 5; score 4 (severe), erosion number 6< -자각증상의 개선율 ·자각증상 점수: score 1, no symptom; score 2 (weak), If remembered symptom, patient feel; score 3 (moderate), Patient has symptom, but don't affect life; score 4 (strong), Patient feels symptom, so affect life | -혈액학검사 -혈액생화학 검사 -요검사 -기타의 부작용 | |

침(안) 초안에 대하여, 실무작업반 각 조별로 수집된 기술정보를 분석하여 동 초안을 사전 검토하였고, 정기 회의에서 임상 시험 설계 및 유효성 · 안전성 평가변수 등 그 내용의 적절성을 논의하고 의견을 수렴하여 임상시험 평가지침(안)을 마련하였다.

의견수렴

기술정보 수집 · 분석 및 실무작업반 회의를 통해 만들어진 위염치료제에 대한 임상시험 평가지침(안)에 대하여 관련 학계(대한내과학회, 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회) 및 업계(한국제약협회, 한국다국적의약품협회, 한국신약개발연구조합, 임

상시험연구회)의 의견을 수렴하였다.

연구결과

임상시험 설계

임상약리시험

임상약리시험은 새로 개발된 의약품 후보물질을 사람에게 처음 투여하는 시험이다. 임상약리시험이 전형적인 제1상 임상시험으로 간주되지만, 다른 개발 단계에서도 추가적으로 실시될 수 있다. 이 단계의 임상시험은 비임상시험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리작용 데이터를 토대로 비교적 한정된 인원의 건강한 피험자나 특정 환자군에게 의약품 후보물질을 투여하고, 그 약물의 체내동태, 인체에서의 약리작용과 이상반응 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭 등을 검토함으로써 효율적인 제2상 임상시험 진입을 목적으로 한다. 이 단계의 임상시험은 단일군, 공개임상시험이거나 또는 관찰의 타당성을 위해 무작위 배정과 눈가림법 등을 사용할 수 있다. 단일용량 증량시험과 반복투여 시험 등으로 시험을 진행하며, 가능한 한 위약 투여군을 각 용량군에 포함시키도록 한다.

피험자 - 시험약과 임상시험 제반 사항에 대해 설명을 들은 후 자발적으로 서면 동의한, 원칙적으로 건강한 성인을 대상으로 하며 경우에 따라 시험약의 투여가 유익할 것으로 예상되는 합병증이 없는 위염 환자를 대상으로 할 수도 있다.

임상시험의 피험자 예수는 의약품의 특성과 임상시험 방법, 목적 등에 따라 타당하게 결정되어야 하며, 안전성과 안전용량의 범위 및 이상반응을 검사하기에 충분해야 한다.

피험자의 선정 시 다음과 같은 사항이 고려되어야 한다.

1) 피험자의 기왕력: 위염 및 기타 소화기계 질환의 유무, 임상시험용의약품에 대한 과민반응 유무

2) 시험 전 검사항목

① 신체 검사

② 임상 실험실적 검사: 혈액학적, 혈액화학적 검사 및 소변 검사 등

③ 심전도

④ 간 및 신기능 검사

⑤ 기타

3) 여성 피험자의 경우 임신 가능성, 수유 및 피임 여부

4) 음주, 흡연, 카페인 및 다른 약물의 복용(임상시험용의약품 포함) 유무

약동학 시험 - 약동학 시험은 약물의 배설과 모약물 혹은 대사체의 예상 가능한 축적과 약물의 대사, 잠재적인 약물상호작용, 식이 효과(food effect) 등을 평가하는 시험으로 약물의 흡수·분포·대사·배설에 관한 성질(최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도에 이르는 시간(T_{max}), 혈중농도곡선하면적(AUC), 소실속

도상수(k_{el}), 반감기($T_{1/2}$), 생체이용률 등)를 검토하고 투여량 및 투여방법 결정에 참고한다.

반복투여시에는 초회 투여시 약물동태 특성을 파악하고 이후 적당한 간격으로 약물의 혈중 농도를 측정하며, 항정상상태(steady state)에서 약물동태를 재검토하여 체내축적성에 대한 특성을 파악하는 것이 바람직하다.

경구투여 약물, 특히 서방성 제제의 경우 생체이용률이 있어 음식에 대한 영향 연구가 고려되어야 한다.

약물의 특성에 따라 신장 또는 간장애가 있는 환자나 노인, 소아 등의 하위집단(subgroup)과 민족적 하위집단(subgroup)의 약동학적 정보 습득에 대한 고려가 필요하다.

약력학 시험 - 기대되는 임상 효과와 관련된 약리학적 특성(생체표지자)에 관한 시험(예, 위내 pH, 위산 저해의 속도 및 크기, H^+/K^+ -ATPase 저해 등), 주된 임상 효과를 검토하는 단기시험, 기대되는 임상효과와 관련되지 않은 그 외 특성에 관한 약력학적 시험 및 혈중약물농도 또는 투여용량과 반응에 대한 관련성 연구(concentration/dose-response relationship) 등을 시행할 수 있다.

치료적 탐색 임상시험

치료적 탐색 임상시험은 신약의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 제한된 임상시험으로, 약리효과를 확인하고 적정용량 및 용법을 결정하기 위한 시험이다. 일반적인 시험 디자인은 평행군, 무작위배정, 이중눈가림, 용량-반응 시험이며, 시험목적에 따라 타당한 디자인으로 임상시험을 수행한다. 위약 또는 활성대조약 등 적절한 대조군을 선정하되, 원칙적으로 가능하면 위약대조 임상시험을 실시한다. 최적 투여용량뿐만 아니라 임상적으로 유용한 투여용량 범위를 평가하기 위해 최소 3개 이상의 용량을 평가할 것을 권장한다. 투약기간은 대체로 2~4주 정도로 설정하나, 약물에 따라 치료효과가 나타날 수 있는 기간으로 조정할 수도 있다.

전기 치료적 탐색 임상시험에서는 약물이 위염에 미치는 영향을 파악하는 등 군당 수십명의 환자를 대상으로 하여 필요에 따라 용량을 점차 증가해 가면서 위염 치료제로서의 유효성, 안전성 및 용법·용량을 추정한다. 전기 치료적 탐색 임상시험으로부터 추정된 시험약의 초회투여량, 용법·용량 설정을 목적으로 용량-반응관계 검토를 위한 후기 치료적 탐색 임상시험을 수행할 수 있다.

치료적 확증 임상시험

치료적 확증 임상시험은 시험약의 위염에 대한 치료 효과를 확인하고 이상반응의 빈도, 내용 및 정도를 관찰하여 시험약의 안전성 및 유효성을 더욱 엄밀히 평가하는 것을 주목적으로 한다. 시험기간은 위염 치료제의 약물 종류, 시험 목적에 따라 결정하여야 하며 위염에 대한 충분한 치료 효과가 보이는 기간으로 정해야 한다. 통상적으로 2~4주 동안 투여하며, 대상 약물에

따라서 조정할 수 있다. 시험약의 유효성을 통계적으로 입증할 수 있도록 일정한 수 이상의 피험자를 대상으로 실시한다. 위약 또는 활성대조약 등 적절한 대조군을 선정하되, 원칙적으로 가능하면 위약대조 임상시험을 실시한다.

피험자 선정 선정기준

피험자 선정기준은 객관적이어야 하며, 각 시험단계, 해당 시험의 목적 및 평가하고자 하는 적응증에 합당해야 한다. 피험자는 위염으로 진단받은 환자를 대상으로 하며, 다른 약물 요법에 실패하여 새로운 치료제가 필요한 환자의 경우는 과거에 사용하던 다른 위염 치료제를 중단하고 충분한 휴약기(wash-out period)를 거친 후에 임상시험에 참여하도록 해야 한다.

위염 치료제의 유효성·안전성을 평가하기 위한 임상시험의 선정기준 중 위염 환자의 정의에 대한 권장 사항은 다음과 같으며, 이는 각 임상시험의 목적 및 설계의 특성에 적합하게 조정하여 적용할 수 있다.

- 임상시험용 의약품 투여 개시 전 약 7일 이내에 실시된 위내시경 검사에서 급성 또는 만성 위염으로 진단받고, 적어도 미란이 1개 이상 확인된 환자

또한 임상시험용 의약품을 투여하기 전 위염으로 인한 자각증상의 종류, 빈도 및 정도를 미리 파악하는 것이 권장된다.

제외기준

제외기준은 일반적으로 (1) 연구대상질환이 없는 환자, (2) 임상시험용 의약품의 투여가 의학적으로 부적절한 환자, (3) 약물 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 위염 관련 질환이나 다른 병발 질환을 가진 환자 등이다. 연구약물에 따라서 다음에 해당하는 환자들은 위염치료제의 효능과 안전성을 평가하기 위한 임상시험의 대상에 제외될 수 있다.

아래와 같은 사항을 제외기준에 포함시키는 것을 권장한다.

- 1) 위내시경 검사가 불가능한 자
- 2) 소화성 궤양(반흔을 가진 환자는 제외) 및 역류성 식도염 환자
- 3) 과거 위산분비 억제 수술 또는 위, 식도 수술을 받은 환자
- 4) 소화기계 악성종양의 병력이 있는 환자
- 5) 시험약 투여 개시 전 2주 이내에 H₂ 수용체 차단제, 항콜린제(무스카린 수용체 길항제), 가스트린 수용체 길항제, 프로스타글란딘 제제, 프로톤 펌프 억제제, 위점막 보호제, 기타 위염 치료 목적의 약물을 상용량으로 복용한 환자
- 6) 시험기간 중 부신피질호르몬제, 비스테로이드성소염제, 아스피린 등 위염을 유발할 수 있는 약제를 지속적으로 복용해야 하는 환자
- 7) 혈전환자(뇌혈전, 심근경색, 혈전성 정맥염 등) 및 와파린 등의 항혈전 체제를 복용중인 환자

8) 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군 환자

유효성 평가

1차 유효성 평가변수

약물종류 및 시험목적에 따라 타당한 1차 유효성 평가변수를 선정한다. 위염 치료제의 1차 유효성 평가변수의 예시는 다음과 같다.

- 위내시경 검사상 유효율: 시험약 투여 전과 투여 후에 위내시경 검사를 실시하여 미란점수를 구한 후, 시험약 투여 전과 비교하여 미란점수가 50% 이상 개선된 피험자를 유효증례로 하여, 아래 식과 같이 유효율을 구한다. 즉, 유효율은 완치율과 50% 이상 개선율의 합이다.

$$\text{유효율(\%)} = \text{유효증례수} / \text{대상증례수} * 100$$

미란의 개수에 따른 미란점수는 Table III와 같이 설정할 수 있다.

미란점수 및 유효율, 유효증례는 목적에 맞게 다시 정의할 수 있다.

2차 유효성 평가변수

약물종류 및 시험목적에 따라 타당한 2차 유효성 평가변수를 선정한다. 위염 치료제의 2차 유효성 평가변수의 예시는 다음과 같다.

- 위내시경 검사상 완치율: 위내시경 검사상 정상(미란이 0개)인 증례를 완치례로 판정하고 아래와 같이 완치율을 구한다.

$$\text{완치율(\%)} = \text{완치례 수} / \text{대상증례수} * 100$$

- 자각증상의 개선도 : 자각증상의 종류에 대해서는 미리 규정하는 것을 권장하며, 심외부통(상복부통), 구역/구토, 복부팽만감, 식욕부진, 속쓰림, 트림 등으로 정할 수 있다. 개선도는 시험약 투여 전과 시험약 투여 후의 자각증상 개선점수의 차로 정의하고, 자각증상 개선점수는 미리 규정한다.

- 위내시경 검사상 부종, 발적, 출혈 등의 유효율

안전성 평가

의약품의 안전성 평가를 위하여, 이상반응을 검토할 수 있는 임상적 및 실험실적 평가 기준 혹은 절차가 자세히 규정되어 있어야 하며, 이상반응 모니터링 절차, 이상반응의 중증도 판정기

Table III – Examples of erosion scores

| 미란의 개수 | 미란점수 | 중증도 |
|--------|------|-----|
| 0개 | 1점 | 정상 |
| 1~2개 | 2점 | 경도 |
| 3~5개 | 3점 | 중등도 |
| 6개 이상 | 4점 | 중증 |

준 및 시험약과의 관련성 판정기준이 미리 정의되어 있어야 한다.

안전성 평가에서는 이상반응이 시험약에 의한 것인지, 또는 내재 질병에 의한 것인지 판단하기 어려운 부분이 있으므로 임상징후 및 증상과 혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨검사, 활력징후 또는 기타 검사 결과를 포함하여, 치료 전후를 비교 평가한다. 의약품의 안전성 프로파일을 충분히 파악하기 위해서는 다양한 분석이 필요할 수 있다. 일반적인 분석을 통해 투여량, 치료 기간, 연령(소아, 성인, 노인), 성별 연관성 등을 결정할 수 있어야 한다.

시험약의 작용기전과 약력학적 특성에 따라 동일계열 약물에서 특징적으로 나타날 수 있는 잠재적인 이상반응이 평가되어야 한다. 위염 치료제의 개발 시 비임상시험 등에서 그 가능성이 제기된 이상반응과 관련 약제에 대한 이상반응을 참고로 한다.

고찰 및 결론

식약청 및 식품의약품안전평가원(구 국립독성과학원)에서는 2004년도 호르몬제(폐경기치료제, 피임제)에 대한 임상시험 평가지침 연구를 시작으로 하여, 매년 효능군별 임상시험 평가지침을 개발하기 위한 연구사업을 수행해 왔으며, 그 결과 현재 피임제에 대한 임상시험 평가지침 등 약 15종의 효능군별 임상시험 평가지침이 발간되어 민원인 및 심사자들이 활용하고 있다.

신약이 품목허가를 받기 위해서는 후보물질에 대한 비임상 시험부터 시작하여 임상약리시험, 치료적 탐색 임상시험, 치료적 확증 임상시험의 임상시험 단계를 거쳐 그 안전성·유효성을 입증하여야 한다. 의약품이 품목 허가를 얻기 위해 수행된 임상시험 결과의 타당성을 입증하기 위해서는 연구 설계에서부터 타당한 피험자수의 설정, 객관적인 안전성·유효성 평가기준의 적용, 타당한 통계분석방법의 적용 등을 고려하여야 한다.

국내에서 그 개발에 대한 수요가 증가하고 있으나, 국내외 임상시험 평가지침이 전무한 위염치료제에 대하여, 동 연구 수행을 통해 기허가된 의약품의 허가당시 제출자료 및 문헌 등의 기술정보를 수집·분석하고 전문가 의견을 수렴하여 국내외에서 최초로 과학적이고 표준화된 '위염치료제에 대한 임상시험 평가지침'을 마련하였다. 또한 동 연구를 수행하면서 관련 업계로 구성된 실무작업반 운영을 통해 위염치료제 개발에 대한 제약업체 및 임상시험자의 고충과 식약청 심사자의 입장을 상호 이해하는 시간을 가짐으로써 서로간 업무 이해의 폭을 넓힐 수 있는 기회가 되었다.

본 연구를 통해 개발된 위염치료제에 대한 임상시험 평가지침을 동 약물 개발시 활용함으로써, 제약업체 및 연구자는 위염치료제 개발에 대한 이해 증진을 통해 개발비용을 감소하고 과학적이며 체계적으로 임상시험을 계획하고 수행할 수 있으며 궁극적으로 국내 임상시험의 수준을 향상시키는데 기여할 수 있다. 또한 식약청 심사자는 동 약물에 대한 안전성·유효성 평가지침서로 활용함으로써 심사업무의 효율성을 향상시키고, 임상

시험계획서 및 결과보고서 평가 수준의 전문성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

그러나 동 임상시험 평가지침(안)은 현재까지의 경험과 과학적 사실을 근거로 제산제, H2 수용체 차단제, 프로스타글란딘, 프로톤펌프억제제와 같은 위염치료제에 대한 임상시험의 일반적인 방법론에 대한 권고 사항을 기술하고 있으며, 새로운 과학적 근거가 있을 경우 다른 시험설계 및 평가변수 등이 사용될 수 있다. 또한 동 평가지침(안)에서는 위염의 주요 발병 인자 중 하나인 *H. pylori* 박멸을 위한 복합제제의 유효성·안전성 평가방법은 포함하고 있지 않으므로 이는 과학적 사실에 근거한 다른 적절한 방법으로 평가되어야 한다.⁸⁾

감사의 말씀

본 연구는 2009년도 식품의약품안전평가원 자체연구개발사업의 연구비 지원(09101의약안227)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한 연구에 참여해 주신 "위장관질환 치료제 임상시험 평가지침 마련을 위한 실무작업반"의 노고에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) 이용찬 : Pathophysiology로 이해하는 내과학 - 6. 소화기질환, 정담, 서울 p. 71 (2008).
- 2) 지삼룡 : Gastritis. 대한소화기대시경학회지 **29**, 22 (2004).
- 3) 高久史, 杉町圭藏, 北村, 内山充, 乾賢一 : 2009 Drugs in Japan (Ethical Drugs), Jiho, Inc., Tokyo, p. 1710, p. 1759, p. 2015, p. 2772 (2009).
- 4) 최명규, 박수현, 김성국, 장린, 최석렬, 송근암, 함기백, 이용찬, 김현수, 김태년, 최석채 : 위염에 대한 레바프라잔 정제의 제3상 임상시험. 대한소화기내시경학회지 **33**, 212 (2006).
- 5) 설상영, 김명환, 유종선, 최명규 : 미란성 위염에 대한 Stollen 캡슐의 3상 임상시험. 대한소화기내시경학회지 **28**, 230 (2004).
- 6) 정정조, 최명규, 최황, 박재명, 오정환, 전은정, 이보인, 이인석, 김상우, 최상욱, 최규용, 정인식 : 위염 환자에서 글립타이드정(Sulglycotide 200mg)의 치료효과를 평가하기 위한 단일맹검, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 임상시험. 대한소화기내시경학회지 **35**, 125 (2007).
- 7) Seol, S. Y., Kim, M. H., Ryu, J. S., Choi, M. G., Shin, D. W. and Ahn, B. O. : DA-9601 for erosive gastritis: results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *World J. Gastroenterol.* **10**, 2379 (2004).
- 8) Schenk, B. E., Kuipers, E. J., Nelis, G. F., Bloemena, E., Thijs, J. C., Luckers, A. E. G., Klinkenberg-Knol E. C., Festen, H. P. M., Viergever, P. P., Lindeman, J. and Meuwissen, S. G. M. : Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut.* **46**, 615 (2000).