

소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침

2010. 3.



의 약 품 안 전 국
식품의약품안전평가원 의료제품연구부

임상시험은 여러 상황에서 다른 자료가 얻어지는 복잡한 시험이므로, 각 시험을 위한 구체적인 사항을 본 지침에서 모두 규정할 수는 없습니다. 본 지침은 임상시험수행의 일반적인 원칙을 제시한 것입니다.

이 원칙은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 언제든지 개정될 수 있으며 이러한 사항이 있을 경우 식품의약품안전청에 의견을 제시하여 주시기 바랍니다.

또한, 이 지침은 법적인 책임을 가지지 않으며 단지 임상시험에 대한 식품의약품안전청의 최근 입장을 기술하고 있는 것으로서 특별하게 규정하거나 법적으로 요구하고 있는 사항은 아니며 단지 권고사항입니다. 이 지침에서 사용하는 용어는 제안한다거나 권고한다는 것을 의미하며 반드시 요구하는 것은 아닙니다.

※ 본 지침에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전청 의약품안전국 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 02-380-1709, 10

팩스 02-382-0187

목 차

1. 서 론	4
2. 비임상시험 설계	5
3. 임상시험 설계	6
3.1. 임상약리시험	6
3.1.1 피험자	6
3.1.2 약동학 시험(Pharmacokinetics)	7
3.1.3 약력학 시험(Pharmacodynamics)	7
3.2. 치료적 탐색 임상시험	8
3.3. 치료적 확증 임상시험	8
4. 피험자 선정	9
4.1. 선정기준	9
4.2. 제외기준	9
5. 유효성 평가	10
5.1. 1차 유효성 평가변수	10
5.2. 2차 유효성 평가변수	10
6. 안전성 평가	11
7. 참고문헌	11
<부록 1>	14

I. 서 론

이 평가지침은 소화성궤양 치료제를 개발함에 있어 임상시험 대상, 시험계획 및 평가방법 등 임상시험의 수행기준을 마련하여 지침서로 활용함으로써 소화성궤양 치료제의 안전성·유효성을 높이고 나아가 새로운 소화성궤양 치료제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

새로이 개발되는 약물에 대한 임상시험은 외국에서 이미 시판이 허가되어 신뢰할 만한 외국의 임상시험 결과가 있을 때 이 성적을 참고로 진행할 수 있다. 앞으로 개발될 모든 소화성궤양 치료제에 대한 통일된 지침을 작성하기는 어려우므로, 이 지침을 기준으로 하여 향후 수행될 개별 시험약에 대한 구체적인 임상시험계획은 참여연구자와 의뢰자가 실제 상황을 반영하여 작성하도록 한다.

소화성궤양(peptic ulcer)이란 소화관 점막의 일부에 손상으로 인하여 궤양이 발생하는 질환으로 위궤양, 십이지장궤양을 통칭하는 말이다.(이 지침 내에서의 소화성궤양은 이 범주로 한정한다). 미란(erosion)이란 점막근육판을 넘지 않는 결손 상태를 의미하며, 궤양이란 점막근육판을 넘어 조직이 결손된 상태로서 점막의 손상이 5 mm 이상의 크기로 존재하고 깊이가 점막하부 이상인 것을 말한다.

소화성궤양은 소화관의 공격인자(위산)와 방어인자(위점막) 사이의 균형이 깨질 때 발생하는 것으로 여겨지며, 주요 원인은 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과 비스테로이드성 소염제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)인 것으로 널리 알려져 있다. 위산은 위점막의 손상을 유발하기는 하지만 궤양을 형성하는데 중요한 요소는 아니다. 그 외에도 즐링거-엘리슨 증후군 (Zollinger-Ellison syndrome), 방사선, 항암치료, 스트레스, 유전인자 등도 관련된 요소이다.

소화성 궤양은 평생유병률(lifetime prevalence)이 세계적으로 10%의 인구에서 발생하는 보편적인 질환이다. 십이지장 궤양은 위궤양보다 좀 더 젊은 시기에 호발하여 30~50세에 높은 발병률을 보이며, 위궤양은 40-60세에 높은 발병률을 보인다. 소화성궤양은 상복부통증(명치끝의 타는 듯한 통증), 속쓰림, 소화불량 뿐만 아니라 상부위장관 출혈, 천공, 위배출구 협착 등 심각한 합병증을 야기하며, 특히 상부위장관 출혈로 인한 사망률을 5~10%에 이른다. 따라서 이의 치료를 위한 많은 치료제 및 치료법이 개발되고 있다.

소화성궤양의 치료는 1970년대에 위산을 억제하기 위해 제산제 및 H₂ 수용체 차단제 (histamine 2 Receptor Antagonist, H₂RA)가 사용되었으며, 1980년대 후반에는 프로톤 펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI)가 개발되었다. 또한, 치료 후의 잦은 재발이 소화성 궤양의 특징이었으나 *H. pylori* 발견 이후 *H. pylori*가 소화성 궤양의 치료 실패나 재발과 밀접한 관계가 있다고 인정되면서 제균요법도 항궤양 약물치료의 하나로 중요시되고 있다.

치료목표는 궤양의 치유, 증상의 개선, 재발의 방지, 출혈, 천공 등 합병증의 예방이며, 이에 따라 적절한 평가지표를 선정해 임상시험 실시가 필요하다. 새로운 약물뿐 아니라 기존 치료제의 임상적 사용지침이 마련되어 효과적으로 사용되는데 이 임상시험 평가지침이 활용될 수 있을 것이다. 다만 대상 약물의 작용 기전과 특성에 맞게 타당한 방법론을 적용할 수 있다(예: *H. pylori* 제균제, 제산제, 피복제 등).

2. 비임상시험 설계

사람을 대상으로 하는 임상시험을 수행함에 있어서 독성시험, 효력시험, 일반약리시험, 안전성약리시험, 흡수·분포·대사·배설시험 등 임상시험용 의약품에 대한 기초적 자료 및 동물실험에 관한 자료를 충분히 검토하여 인체에 대한 유효성, 안전성을 가능한 한 예측해야 한다. 이 중 효력시험자료에서는 정상동물 및 실험적 소화성 궤양 동물에서 치료후의 조직검사를 통해 소화성 궤양제로서의 작용기전 및 특징을 명확히 한다. 그 예로써 다음의 동물모델을 참고할 수 있다.

1) 위산분비 억제(*in vivo*)

- Pylorus-Ligated Rat Model
- Acute Gastric Fistula Rat Model
- Heidenhain Pouch Dogs Model

2) 랫드에서 항궤양 효과

- Water Immersion Stress Ulcer Model
- Pylorus Ligation Ulcers
- 인도메타신에 의해 유도된 궤양에 대한 효과
- 메피리졸에 의해 유도된 십이지장 궤양에 대한 효과
- 아세트산에 의해 유도된 궤양에 대한 효과

3) 개 모델에서 항궤양 효과

4) H⁺/ K⁺ ATPase 억제(*in vitro*)

- Hog Gastric Vesicles에서 PPI의 억제 효과

- Dog Gastric Vesicles에서 PPI의 억제 효과

- Dog Gastric Vesicles에서 PPI 대사체의 억제 효과

3. 임상시험 설계

3.1. 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.

3.1.1. 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 소화성 궤양환자를 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 : 소화성궤양 및 기타 소화기계 질환의 유무, 임상시험용의약품

- 에 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 필요한 경우 내시경검사 등
 - ⑥ 기타
- 3) 여성 피험자의 경우 임신 가능성, 수유 및 피임 여부
- 4) 음주, 흡연, 카페인 및 다른 약물의 복용(임상시험용의약품 포함) 유무
- 5) 기타: 필요한 경우 체질량지수(body mass index, BMI) 및 *H. pylori* 유무 등 선정

3.1.2. 약동학 시험(Pharmacokinetics)

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

반복투여 시에는 초회 투여 시 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 생체이용률에 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.

3.1.3. 약력학 시험(Pharmacodynamics)

기대되는 임상 효과와 관련된 약리학적 특성(생체표지자)에 관한 시험(예, 위내 pH, 위

산 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 혈중약물 농도 또는 투여용량과 반응에 대한 관련성 연구(concentration/dose-response relationship) 등을 시행할 수 있다.

3.2. 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. 통상적으로 십이지장궤양은 2~4주, 위궤양은 4~8주 동안 투여하며, 대상 약물에 따라서 차이가 있을 수 있다.

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

3.3. 치료적 확증 임상시험

치료적 확증 임상시험은 시험약의 소화성궤양에 대한 치료효과를 확인하고 이상반응의 빈도, 내용 및 정도를 관찰하여 안전성·유효성을 더욱 엄밀히 평가하는 것을 주목적으로 한다. 시험기간은 소화성궤양 치료제의 약물 종류, 시험목적에 따라 결정하여야 하며 소화성궤양에 대한 충분한 치료 효과가 보이는 기간으로 정해야 한다. 통상적으로 십이지장궤양은 2~4주, 위궤양은 4~8주 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 선정하여 이중눈가림법에 의해 군간 비교시험으로 실시한다.

4. 피험자 선정

4.1. 선정기준

피험자 선정기준은 객관적이어야 하며, 각 시험단계, 해당시험의 목적 및 평가하고자 하는 적응증에 합당해야 한다. 피험자는 위궤양 또는 십이지장궤양으로 진단받은 환자를 대상으로 하며, 다른 약물요법에 실패하여 새로운 치료제가 필요한 환자의 경우는 과거에 사용하던 다른 소화성궤양 치료제를 중단하고 충분한 휴약기를 거친 후에 임상 시험에 참여하도록 하여야 한다.

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

- 1) 위궤양: 내시경상으로 활동기 위궤양이 진단된 환자
 - 궤양의 개수 및 크기를 명확히 설정한다(예: 1개 이상, 5 ~ 25 mm)
 - 내시경 시기를 명시한다(예: 최초 방문시, 시험약 투여 시작 1주일 이내 등)
- 2) 십이지장궤양: 내시경상으로 활동기 십이지장궤양이 진단된 환자
 - 궤양의 개수 및 크기를 명확히 설정한다(예: 1개 이상, 5 ~ 25 mm)
 - 내시경 시기를 명시한다(예: 최초 방문시, 시험약 투여 시작 1주일 이내 등)

4.2. 제외기준

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

아래와 같은 사항을 제외기준에 포함시키는 것을 권장한다.

- 1) 소화기계 악성종양의 병력이 있는 환자
- 2) 상부위장관출혈, 유문부 협착증, 소화성궤양 천공 등 위궤양 합병증이 있는 환자
- 3) 내시경 검사가 불가능한 환자
- 4) 과거 위산분비 억제 수술 또는 위, 식도 수술을 받은 환자

- 5) 시험약 투여 개시 전 2주 이내에 H₂ 길항제, 항콜린제(무스카린 수용체 길항제), 가스트린 수용체 길항제, 프로스타글란딘 제제, 양성제 펌프 억제제, 위점막 보호제, 기타 소화성궤양 치료 목적의 약물을 상용량으로 복용한 환자
- 6) 스테로이드, 비스테로이드성 소염제, 아스피린 등 궤양을 유발시킬 수 있는 약제를 지속적으로 매일 복용해야 하는 환자
- 7) 혈전환자(뇌혈전, 심근경색, 혈전성 정맥염 등) 및 와파린 등의 항혈전 제제를 복용중인 환자
- 8) 즐링거-엘리슨 증후군 환자

5. 유효성 평가

5.1. 1차 유효성 평가변수

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

내시경상 궤양의 치료율: '궤양의 치료율'에 대한 정의의 예로는 다음과 같다

- 1) 상피가 완전히 재생된 상태의 피험자수 분율
- 2) 소화성궤양의 Sakita-Miwa 분류법(ulcer stage classification, 부록 참조)에 따라 판정시 반흔기 궤양을 가진 피험자수 분율

5.2. 2차 유효성 평가변수

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

- 1) 내시경상 궤양이 치료된 상태 궤양의 크기 또는 개수의 변화
- 2) 위장관 증상(복통, 구역, 구토, 가슴쓰림 등)의 개선 정도
 - 증상의 종류에 대해서는 미리 규정하는 것을 권장한다. 개선 정도는 시험약 투여 전과 시험약 투여 후의 증상 개선점수의 차로 정의하고, 증상 개선점수는 미리 규정한다.

6. 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 판정기준 및 시험약과의 관련성 판정기준이 미리 정의되어 있어야 한다.

안전성 평가에서는 이상반응이 시험약에 의한 것인지, 또는 내재 질병에 의한 것인지 판단하기 어려운 부분이 있으므로 임상 징후 및 증상과 혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨 검사, 활력징후 또는 기타 검사 결과를 포함하여, 치료 전후를 비교 평가한다. 의약품의 안전성 프로파일을 충분히 파악하기 위해서는 혈중 가스트린 농도 분석 등 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. 소화성궤양 치료제의 개발 시 비임상시험 등에서 그 가능성이 제기된 이상반응과 관련 약제에 대한 이상반응을 참고로 한다.

7. 참고문헌

1. 의약품등의 품목허가·신고 심사 규정(식약청고시)
2. 의약품 임상시험 관리 기준(식약청고시)
3. 식품의약품안전청, 의약품에 관한 국내 임상시험계획서의 약효군별 지침서 개발에 관한 연구: 소화성 궤양 치료제를 대상으로(순천향대학교의과대학, 심찬섭), 2000
4. 박재홍. 소화성궤양의 내과적 치료: H₂RA, PPI를 중심으로. 대한소아소화기영양학회지. 2007;10:143-152
5. 최진욱 등. 과거 10년 동안 소화성 궤양 출혈의 예후는 개선되었는가?. 대한소화기내시경학회지 2005;30:235-242
6. 정인식 등, 십이지장궤양 환자에 대한 레바프라잔(200 mg)과 오메프라졸(20 mg)의 유효성과 안전성을 비교, 평가, 대한소화기내시경학회지 2005;31:17-24
7. Bader JP. *et al.*, Clinical Efficacy of Pantopazole compared with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8:47-52
8. Dekkers CPM. *et al.*, Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in

- the treatment of active duodenal ulcer: a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:179-186
9. Eugene B. *et al.*, Harrison's Principles of internal medicine. McGraw-Hill. 2001;15th ed.:1631-1678
 10. Goldstein JL. *et al.*, Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy - a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1101-1111
 11. Goldstein JL. *et al.*, Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2650-2657
 12. Hasan A. *et al.*, Relative bioavailability and pharmacokinetic study of omeprazole 20 mg enteric-coated tablet in healthy Bangladeshi volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47:215-221
 13. Hawkey CJ and Langman MJ. *et al.*, Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*, 2003;52:600-608
 14. Higuchi, K. *et al.*, Lafutidine can improve the quality of gastric ulcer healing in humans: a randomized, controlled, multicenter trial. *Inflammopharmacology.* 2006;14:226-230
 15. Hogan D. *et al.*, Oral pantoprazole in the form of granules or tablets are pharmacodynamically equivalent in suppressing acid output in patients with gastro-oesophageal reflux disease and a history of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:249-256
 16. Joel GH. *et al.*, Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill. 2001;10th ed.:1005-1036
 17. Joseph TD. *et al.*, Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. McGraw-Hill. 2002;5th ed.:603-623
 18. Lugo RA. *et al.*, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ranitidine in critically ill children. *Crit Care Med.* 2001;29:759-764
 19. Olsen KM. *et al.*, Comparison of the enteral and intravenous lansoprazole pharmacodynamic responses in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther.*

2008;28:326-333

20. Periclou AP. *et al.*, A comparative pharmacodynamic study of IY-81149 versus omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:304-311
21. Robinson M. *et al.*, Clinical pharmacology of proton pump inhibitors; what the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63:2739-2754
22. Terano A. *et al.*, Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42:690-693
23. Tran A. *et al.*, Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:359-367
24. Tulassay Z. *et al.*, Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:526-536
25. Xiao-Yan Liang. *et al.*, Comparison of esomeprazole enteric-coated capsule vs esomeprazole magnesium in the treatment of active duodenal ulcer: A randomized, double-blind, controlled study. *World J Gastroenterol.* 2008;28:1941-1945
26. Yu K. *et al.*, Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel proton pump inhibitor, YH1885, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:73-82

<부록 1> Sakita-Miwa 분류법 (Ulcer stage classification)

1) 활동기 궤양

- ① 활동기(A1): 백태는 두텁고 일부 주변에 비어져 나온다. 작은 출혈이나 응혈이 종종 있다. 주위의 발적, 부종, 미란 등 염증상이 심하고 변연의 융기도 높고 크다.
- ② 활동기(A2): 백태의 비어져 나온 것이 소실되고 그 변연이 선명하게 된다. 주위의 염증도 꽤 가벼워지고 융기도 약간 적어진다. 점막 주름의 집중이 생기게 된다. 재생상피상은 있어도 매우 적게 있다.

2) 치유기 궤양

- ① 치유기(H1): 궤양은 알아지고 백태는 깨끗하여 그 변연은 평활하게 된다. 재생상피는 명료하게 되고 주제는 거의 소실되어 점막 주름이 백태의 변연까지도 달하여 집중되고 있다.
- ② 치유기(H2): 궤양의 축소가 현저하게 된다. 백태는 얇아진다. 재생상피의 폭은 넓어진다.

3) 반흔기 궤양

- ① 반흔기(S1): 점막 손실은 소실되어 있으나 재생상피의 발적은 남아 있다. 그 중심에 작은 퇴색반이 보이는 경우도 많다. 점막 주름은 완만하게 중심까지 뻗어 있다.
- ② 반흔기(S2): 발적도 소실되고 재생상피는 두텁고 주변 점막과 매우 같은 색조로 되어있다. 주름의 집중도 없어져서 점막의 집중상만이 보이는 경우도 있다.

의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
1	의약품 잔류용매기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	의약품안전국
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	의약품본부 (의약품규격팀)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인	2004	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
5	경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
6	의약품의 정상표기에 대한 가 이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 7)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
8	호르몬대체요법에 대한 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 8)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답	2006	- (의약품평가지침 9)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
10	체중조절약의 임상평가지침	2006	- (의약품평가지침 10)	의약품본부 (기관계용의약품팀)
11	항암제 임상시험평가지침	2006	- (의약품평가지침 11)	의약품본부 (항생항암의약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험평가지침	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험평가지침	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	의약품본부 (마약신경계의약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001423-01	의약품본부

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
			(의약품평가지침 17)	(마약신경계 의약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	의약품본부 (마약신경계 의약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성가이드라인-III. 품질	2007	11-1470000-001430-01 (의약품평가지침 19)	의약품본부 생물의약품본부 (마약신경계 의약품팀)
20	소아를 대상으로 하는 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 20)	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침	2007	- (의약품평가지침 21)	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인	2007	- (의약품평가지침 22)	의약품본부 (기관계용 의약품팀)
23	소아용 의약품의 비임상 안전성 평가지침	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	의약품본부 국립독성과학원 (마약신경계 의약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	의약품본부 (의약품규격팀)
26	항생제에 대한 임상시험 평가지침	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	의약품본부 (항생항암 의약품팀)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	의약품본부 (항생항암 의약품팀)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험 평가지침	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	의약품안전국 (기관계용 의약품과)
30	신장장애 환자를 대상으로 하는 임상시험 평가지침	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	의약품안전국 (기관계용 의약품과)
31	의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서-III. 품질	2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 31)	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)
32	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 32)	의약품안전국 (마약신경계 의약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	발행부서
	해설서			
33	의약품등의 의존성 평가지침	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 33)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
34	가교자료평가가이드라인	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 34)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
35	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 35)	의약품안전국 (기관계용의약품과)
36	우수의약품 개발 가이드라인	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 36)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
37	의약품 품질 위해관리 가이드라인	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 37)	의약품안전국 (마약신경계의약품과)
38	항암제의 임상시험계획승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 38)	의약품안전국 (항생항암의약품과)
39	의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서	2008	11-1470000-001797-01 (의약품평가지침 39)	의약품안전국 (항생항암의약품과)
40	의약품동등성심사 해설서	2008	- (의약품평가지침 40)	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
41	생물학적동등성시험기준 해설서	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 41)	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)
42	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 42)	의약품안전국 (의약품기준과)
43	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 43)	의약품안전국 (소화계약품과)
44	고혈압치료제에 대한 임상시험 평가지침	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 44)	의약품안전국 (순환계약품과)
45	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침	2010	- (의약품평가지침 45)	의약품안전국 (소화계약품과)

※ 위 간행물들은 국가기록원, 국립중앙도서관, 식약청 정보자료실에 배포 및 보관되어 있으며, 식약청 홈페이지(<http://www.kfda.go.kr>) 식약청 자료실에서 직접 다운 받아 보실 수 있습니다.

소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침

발행일	2010 월 3 월
발행인	윤여표
발행기관	식품의약품안전청
발행부서	소화계약품과, 식품의약품안전평가원 신약연구팀
발행위원	이선희, 김동섭 신 원, 김인규, 장정윤, 안미령, 한의식, 진선경, 정명아, 정신애, 이희진, 정주연, 송윤경, 이이다, 조일영
연락처	식품의약품안전청 의약품심사부 소화계약품과 Tel : 02-380-1709~10, Fax : 02-383-8063
