

**위식도역류질환 치료제 임상시험
가이드라인
[민원인 안내서]**

2023. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

위식도역류질환 치료제 임상시험 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞ 지침) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞ 안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023 년 10 월 27 일 담당자 확 인(부서장) 정 세 희 김 소 희		

이 안내서는 위식도역류질환 치료제의 임상시험 시 고려사항에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2015년 12월 22일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 "행정규칙"이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3155~3156

팩스번호: 043-719-3150

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2014-2-003	2014.08	제정
2	B1-2015-2-062	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0162-01		「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)
4	안내서-0162-02	2023.10.	최근 심사사례를 반영하여 복합제 개발시 고려사항 등 상세하게 안내, 양식표준화, 연락처 현행화

목 차

1. 서 론	1
1.1. 정의	1
1.2. 위식도역류질환의 치료	2
2. 위식도역류질환의 분류	2
2.1. 내시경 검사에 의한 세분화	2
2.1.1. 미란성 위식도역류질환	2
2.1.2. 비미란성 위식도역류질환	3
2.2. PPI 부분 반응자 / 비 반응자	3
2.2.1. PPI 부분 반응자	4
2.2.2. PPI 비 반응자	4
3. 비임상시험 설계	4
4. 임상시험 설계	5
4.1. 임상시험대상자 선정	5
4.1.1. 선정기준	5
4.1.1.1. 내시경 소견	5
4.1.1.2. 증상	5
4.1.2. 제외기준	5
4.1.2.1. 경고증상 (Alarm symptoms)	5
4.1.2.2. 호산구 식도염 (Eosinophilic esophagitis)	6
4.2. 진단방법 및 유효성 평가	6
4.2.1. 약력학적 평가	6

4.2.1.1. pH 모니터링	6
4.2.1.2. 임피던스 모니터링	7
4.2.1.3. 식도내압 모니터링	7
4.2.1.4. 담즙 역류 모니터링	8
4.2.2. 내시경 검사	8
4.2.3. 증상의 정량화	8
4.2.4. 삶의 질	10
4.2.5. 기타	10
4.3. 약동학적 시험	10
4.4. 약력학적 시험	10
4.5. 치료적 확증시험	10
4.5.1. 임상시험 기간, 평가변수와 일반적 설계 시 고려사항	10
4.5.1.1. 미란성 위식도역류질환	11
4.5.1.2. 비미란성 위식도역류질환	11
4.5.2. 대조군의 선택	12
4.5.2.1. 미란성 위식도역류질환 연구	12
4.5.2.2. 비미란성 위식도역류질환 연구	12
5. 안전성 평가	13

위식도역류질환 치료제 임상시험 가이드라인

1. 서 론

이 가이드라인은 위식도역류질환(Gastro-esophageal reflux disease, GERD)치료제를 개발함에 있어 임상시험 대상자, 시험계획 및 평가방법 등 임상시험의 수행기준을 마련하여 지침서로 활용함으로써 위식도역류질환 치료제의 안전성·유효성을 높이고 나아가 새로운 치료제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다

1.1. 정의

위식도역류질환은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환이다. 이때, 불편한 증상은 환자의 관점에서 역류와 관련된 증상이 불편하게 느껴져 삶의 질을 떨어뜨릴 때로 간주한다.

위식도역류질환의 전형적 증상은 가슴쓰림(heartburn)과 산 역류(acid regurgitation)이며 그 외 동반되는 식도 외 증상으로는 상복부통증(epigastric pain), 수면장애(sleep disturbance), 소화불량(dyspepsia), 연하곤란(dysphagia), 연하통(odynophagia), 구역(nausea), 구토(vomiting) 등이다.

위식도역류질환의 주요 합병증은 협착증의 발생(stricture), 바렛식도{장상피화생 및 이형성증(intestinal metaplasia and dysplasia)}, 식도 선암(esophageal adenocarcinoma) 등이다. 드문 경우로 식도에 임상적으로 유의한 출혈 혹은 천공(perforation)이 발생할 수 있다. 그러나 중대한 질병으로 발전할 수 있음에도 불구하고, 일반적으로 위식도역류질환은 사망률의 증가와는 관련이 없는 질환이다.

1.2. 위식도역류질환의 치료

위식도역류질환은 증상이 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환이고 증상을 완화시키기 위해서는 생활습관조절과 약물요법이 병행되어야 한다. 그 치료목적은 증상완화에 따른 삶의 질 향상이며 미란성 위식도역류질환의 경우에는 질환과 동반되어 나타나는 미란이나 궤양을 치료하여 협착, 출혈, 바렛식도를 억제하는 것이다.

위식도역류질환의 치료제로는 산 분비를 억제할 수 있는 약물이나 위식도 운동에 영향을 주는 약물 등이 있을 수 있다. 산 분비 억제 약물로는 민감도가 높고 간편하며 비용이 절감되는 점 등을 이유로 양성자 펌프 억제제 (PPI, proton pump inhibitor)가 주로 사용된다. 그리고 위식도 운동성에 영향을 주는 약물은 하부식도 괄약근(LES, lower esophageal sphincter)의 압력, 일과성 하부식도 괄약근 이완(TLESR, transient lower esophageal sphincter relaxations)의 빈도, 강도, 작용 기간과 동시에 위 내용물 배출 등을 고려하여 개인에 따라 처방된다.

2. 위식도역류질환의 분류

다음은 세분화된 위식도역류질환의 몇 가지 "질병 분류" 사례이다. 그러나 이 하위그룹들이 모두 기본 적응증 표기 문구에 적합한 것은 아니다.

2.1. 내시경 검사에 의한 세분화

2.1.1. 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환은 점막 결손(mucosal break)의 존재가 질환의 주요 특징으로 여겨진다. 현재 가장 잘 검증된 방법인 내시경을 이용한 LA 분류법에 따라 진단 할 수 있으며, LA 분류법은 표 1과 같다. 다른 분류법은 권장되지 않지만 상황에 따라

사용할 수도 있다.

표 1. 미란성 위식도역류질환의 LA 분류법

등급 A	길이가 5mm 미만인 식도의 점막 결손이 한 개 또는 그 이상 있을 때
등급 B	길이가 5mm 이상인 식도의 점막 결손이 한 개 또는 그 이상 있을 때
등급 C	식도의 점막 결손이 합쳐져 있으나 식도 둘레의 75%를 초과하지 않은 경우
등급 D	식도의 점막 결손이 합쳐져 식도 둘레의 75%를 초과한 경우

2.1.2. 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환은 내시경검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우로 정의된다. 비미란성 위식도역류질환은 기본적으로 증상이 뚜렷하지 않고 심하지 않지만 식도열공탈장 환자에게서 낮은 빈도로 나타나며 낮은 산노출을 보이고 기능적 소화불량, 과민성 장 증후군, 심리적 장애와 같은 “기능성 동반질환” 환자에서 고빈도로 나타난다.

비미란성 위식도역류질환자를 대상으로 연구할 때에는 임상시험대상자 선정 시 내시경검사 결과(점막결손 제외)가 필요하다.

2.2. PPI 부분 반응자 / 비 반응자

임상연구를 위한 전형적인 증상을 가진 임상시험대상자 선정 시 PPI 표준용량 또는 2배 용량에 불응 또는 부분 반응하는 임상시험대상자를 포함할 수 있다.

불충분한 반응(부분 반응/비 반응)은 항상 치료전기간(run-in phase) 동안 문서화되어야 한다(비미란성 위식도역류질환, 4주간; 미란성 위식도역류질환, 8주간). 이 기간 중의 PPI의 낮은 복약순응도가 PPI 치료실패의 주요한 요인이므로 PPI 치료시의

복약순응도에 주안점을 두고 주의 깊게 문서화하여야 한다. 최종평가에는 불충분한 반응 이력, 치료전기간(run-in phase) 동안 보인 반응과 무작위배정 이후 치료기간의 반응과의 상관성 평가가 포함되어야 한다.

2.2.1. PPI 부분 반응자

부분 반응자(Partial responders)는 일반적 임상시험대상자 선정기준과 유사하게 최초 진단 시기에 병력으로 가슴쓰림과 산 역류가 확인되어야 한다. 또한 부분 반응은 적절한 PPI 치료과정으로 전형적인 증상이 감소했음을 보여주는 병력에 근거한다. 그러나 PPI의 “부분 반응”은 위식도역류질환의 전형적 두 증상에 다르게 영향을 미칠 수 있다. 또한 산 역류는 비록 산과 관련되지 않더라도 증상이 남아있을 수 있다. 이는 선정기준에 해당하는 임상시험대상자에게서 고질적인 가슴쓰림이나 산 역류(또는 둘 다)의 주요 증상이 남아있음을 의미한다.

2.2.2. PPI 비 반응자

PPI 비 반응자에 대한 정의는 PPI 치료 전후 증상의 표준화된 비교를 필요로 하므로 어려울 수 있다. “1차 치료” 비 반응자 집단(치료도중이나 치료가 끝난 후 선정기준에 표준화된 증상을 나타냄)은 추가적인 PPI 치료 임상시험이 수행되지 않으면 확실하게 구분하기 어렵기 때문이다. 만약 정확하게 정의되고, 확실히 구분될 수 있다면 이를 대상으로 한 임상시험이 가능할 수 있다.

3. 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 예측하여야 한다. 이 중 효력시험자료에서는 각 약물의 기전에 따라 유효성 평가 지표로 사용될 수 있는 생체지표(biomarker) 및 동물 모델을 평가할 수 있다.

4. 임상시험 설계

4.1. 임상시험대상자 선정

4.1.1. 선정기준

4.1.1.1. 내시경 소견

임상시험대상자는 내시경검사를 통해 점막결손이 있는 경우는 “미란성 위식도역류질환”으로 진단하고, 내시경 검사에서 식도점막의 손상은 없으면서 불편한 역류증상이 있는 경우 “비미란성 위식도역류질환”으로 진단한다. 적응증에 중증도의 제한을 주지 않는다면, 제3상 임상시험에서 모든 중증도의 임상시험대상자가 고려되어야 한다.

내시경 소견은 비미란성 위식도역류질환 임상시험대상자의 경우에도 문서화되어야 한다.

4.1.1.2. 증상

위식도역류질환의 전형적인 증상은 가슴쓰림과 산 역류이며 선정기준으로 두 가지 전형적인 증상의 중증도와 빈도를 제시해야 한다.

임상시험대상자는 두 가지 전형적인 증상이 존재해야 하며, 최소한 하나의 전형적인 증상의 전반적인 중증도와 빈도가 미리 정한 기준값을 넘어야 하고, 이는 검증된 평가방법을 사용하여 측정되어야 한다.

4.1.2. 제외기준

4.1.2.1. 경고증상 (Alarm symptoms)

위장관의 악성 질환을 추정할 만한 증상인 “경고증상”은 연하통, 중증 연하곤란, 출혈, 체중 감소, 빈혈, 혈변과 같은 증상이 있으며, 이를 가진 임상시험대상자는 위식도역류질환 임상시험에서 제외되어야 한다. 제외기준은 오직 증상에 기반하여야 한다. 전형적인 위식도역류질환 증상에 추가적으로 경고증상을 나타내는 임상시험대상자는 내시경 검사 결과(종양 여부)를 기반으로 포함시킬 수도 있다.

4.1.2.2. 호산구 식도염 (Eosinophilic esophagitis)

호산구 식도염은 가슴쓰림 등 위식도역류질환과 비슷한 증상을 나타낼 수 있으며 전형적으로 연하곤란 및 음식 막힘과 같은 증상과 관련이 있다. 위식도역류질환의 전형적인 증상과 동시에 연하곤란 및 음식 막힘이 함께 나타나는 임상시험대상자는 제외되어야 하나, 식도생검을 통해 포함될 수 있다.

4.2. 진단방법 및 유효성 평가

4.2.1. 약력학적 평가

4.2.1.1. pH 모니터링

pH 모니터링(무선 pH 모니터링 포함)은 일반적으로 24시간(또는 48시간) 동안 pH를 기록하고 역치값인 pH 4 이하로 떨어지는 최대 시간으로 평가된다. 측정할 역치값(예를 들어, pH 4 이하로 떨어지는 시간의 비율)과 관찰시간은 사전에 정의하여야 한다.

이 방법은 단지 산 역류를 평가하는 경우에만 적합하다.

이 방법은 약력학 및 용량 반응을 설명할 때 유용하며, 산 분비 억제 물질 혹은 하부식도 괄약근/식도압력에 영향을 주는 물질에 대한 제1상 및 제2상 단계의 임상시험에서 약력학적 평가변수로 권장된다. 산 분비 억제 치료를 기반으로 추가적인 약물 치료가 시행되는 상황에서는 이 방법은 적합하지 않을 수 있어 권장되지 않는다.

4.2.1.2. 임피던스 모니터링

pH 모니터링은 산 역류만을 측정할 수 있는 반면, pH-임피던스 모니터링은 모든 형태의 위식도역류질환(산성, 약산성, 약알칼리성)을 측정하는 것이 가능하다.

임피던스 모니터링 또는 pH-임피던스 모니터링은 산 분비 억제 요법에 대해 부분적으로 반응하거나 불응하는 환자에서 고려되는 방법이다. 이 측정법은 식도/식도 괄약근의 연동운동 및/또는 압력에 영향을 미치는 약물의 경우 제1상 및 제2상 단계의 임상시험에서(식도내압 모니터링과 더불어) 약력학적 특성 및 용량 반응을 확인하기 위한 방법으로서 권장된다.

이 방법은 제3상 임상시험에서 치료반응의 평가 또는 시험대상자 선정을 위한 평가방법으로는 권장되지 않는다.

4.2.1.3. 식도 내압 모니터링

식도 내압(식도괄약근 압력 포함)을 측정하는 방법은 식도폐쇄 증상 (연하곤란), 또는 비심장성 가슴통증과 같은 비전형적 증상을 보이는 임상시험대상자, 또는 항역류 수술 전 정밀검사에서 임상시험대상자를 평가할 때 사용되고 있다.

식도 내압 측정 평가 방법은 현재로서는 충분히 표준화 되어 있지 않으며, 개별 사례에 따라 판단되어야 한다.

임피던스 모니터링이나 pH-임피던스 모니터링을 함께 측정하는 것이 가능하다.

식도 내압 측정은 특히 식도의 연동운동을 변화시키는 약물의 경우에 유용하고 필요하다. 그러나 다른 작용 기전(예, 산 분비 억제, 점막 민감도 영향)으로 증상을 감소시키는 물질에 의해 식도 내압 측정에 이상이 있을 수 있으므로, 식도 내압 측정은 다른 기전을 갖는 약물의 약력학적 특성에 대한 설명을 위해 추가될 수 있다.

4.2.1.4. 담즙 역류 모니터링

담즙 역류 확인방법은 적절한 PPI 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 임상시험대상자의 평가에서 특히 유용하며, pH-임피던스 측정에서 비산(non-acidic) 역류로 진단된 임상시험대상자에 대해 추가적인 정보를 제공해줄 수 있다. 담즙 역류 모니터링은 새로운 약물의 면밀한 약력학적 특성을 서술하는 방법으로 유용하나, 현재로서는 담즙산의 식도점막 노출을 확인하기 위한 검증된 방법은 없다.

4.2.2. 내시경 검사

미란성 위식도역류질환에 대한 임상시험에서 임상시험대상자의 선정기준 또는 제외기준, 그리고 유효성 평가기준으로 “LA 분류법” 사용이 권장된다.

비미란성 위식도역류질환에 알맞은 민감하고 간단한 진단방법은 추가적인 개발이 더 필요하다.

4.2.3. 증상의 정량화

위식도역류질환 증상의 평가 및 정량화는 임상시험대상자 선정과 유효성 평가를 위한 주요 평가방법이다. 그러므로 증상에 근거하여 임상시험대상자를 선정하거나 평가할 때마다 철저하고 충분히 검증된 증상평가 방법을 사용해야 한다.

의사 및 연구자에 의한 증상평가는 신뢰성이 떨어지기 때문에 항상 임상시험대상자 스스로 증상을 평가해야 하며, 연구자에 의한 증상평가는 2차 평가변수로 유용하다.

약물후보물질의 개발초기단계에서 증상반응과 약력학적 반응(4.2.1.1~4.2.1.4에서 요구되는 경우)의 상관관계(예를 들어, 산 분비 억제, 운동성 또는 민감도의 변화)를 규명하여야 한다.

제2b상 및 제3상의 후기 약물개발 단계의 임상시험에서, 신청하고자 하는 적응증이 내시경 소견상 식도점막 염증 치유와 관련되지 않은 경우에는 증상에 근거한 평가가

1차 유효성 평가변수가 된다.

위식도역류질환 평가를 위해 증상에 기반하여 검증이 일부 또는 완료된 평가방법이 상당수 있다. 위식도역류질환에 특이적인 증상평가에 중점을 둔 검증된 평가방법을 권장한다. 삶의 질에 관한 평가는 증상평가와는 분리하여야 한다. 증상평가는 증상의 중증도와 빈도를 포함해야 한다. 다국가 임상시험에서는 서로 다른 언어로 표현하여 검증된 증상설문지가 매우 중요하다. 증상설문지의 검증작업은 후보약물 개발 중에 수행될 수 있다. 또한 초기 검증연구 시 하위환자군(예로 PPI 비반응자)이 불충분하다는 문제가 있을 수 있다. 그러나 치료적 확증 임상시험이 이러한 방법의 검증에 이용되어서는 안 된다.

증상설문지의 각 증상의 중증도는 시각적 통증 강도 비율 등급(VAS, visual analogue scales) 또는 여러 포인트의 리커트(Likert) 척도를 사용해야 한다. 그러나 리커트 척도에서 평가 포인트 수는 사용방법마다 다양할 수 있으나 최소한 5개 포인트는 포함되어야 한다. 위식도역류질환의 전형적 증상인 가슴쓰림과 산 역류는 이 기준에 포함되어야 한다.

증상의 소실 정도를 측정하는 방법으로, 이분법적 답변방식(예를 들어 "충분한 완화" 또는 "적당한 완화"와 같은)의 경우 위식도역류질환에 검증되지 않았거나 사용되지 않기 때문에 증상척도방식을 우선으로 한다.

1차 유효성 평가는 위식도역류질환의 두 가지 전형적 증상인 가슴쓰림 및/또는 산 역류의 중증도 및 빈도 평가에 근거한 반응자 평가에서 입증되어야 한다. 계획서에서는 치료 반응자를, 예를 들어 임상적으로 관련 있다고 간주되는 개선의 양으로, 명확하게 정의해야 한다. 또한 증상의 완전한 소실도 1차 평가변수로 고려할 수 있다.

가슴쓰림 또는 산 역류와 같은 위식도역류질환의 전형적 증상을 1차 평가변수로 사용하지 않을 경우, 이것을 2차 평가변수에 포함시켜야 한다.

종합적인 증상척도를 사용할 경우 이러한 척도에서 최소한의 임상적 변화에 대한

검증이 필요하고, 반응자 비율에서 최소한의 임상적 관련이 있는 변화는 사전에 정의되어야 한다.

4.2.4. 삶의 질

위식도역류질환에서는 삶의 질이 중요한 2차 평가변수로 고려될 수 있다. 건강 관련 삶의 질에 대한 설문지는 검증된 것만 사용되어야 한다. 주요 2차 평가변수로 사용되기 위해서는, 질환 특이적인 설문지를 더 우선한다.

4.2.5. 기타

위식도역류질환에서는 삶의 질 이외에 수면, 불안, 우울 등 정신과적 증상, 비전형적인 증상 등을 2차 평가변수로 고려해 볼 수 있다.

장용성PPI와 제산제 복합제 개발을 위해 임상약리시험 등을 실시하는 경우, 약동학적, 약력학적 및 안전성 측면에서 복합제 개발 목적(예, 빠른 효과 발현 등)이 확인되어야 한다.

4.3. 약동학적 시험

위식도역류질환 제품 개발 시에도 사람 대상 약동학적 연구의 일반적인 권고사항이 적용된다. 다만, 임상시험대상자가 병용약물을 복용할 가능성이 높고 유병률 또한 높으므로 잠재적인 약물상호작용에 대하여 주의 깊게 평가되어야 한다.

4.4. 약력학적 시험

앞서 언급한 바와 같이, 임상 초기단계에서는 주로 위약을 대조로 하여 다양한 진단 및 유효성 평가방법을 사용하여 약물의 약력학적 특성을 조사해야 한다. 산 분비 억제 약물의 경우 활성대조군을 추가적으로 포함시킬 수 있다. 증상반응과 약력학적 매개변수의 상관관계 또한 개발초기 단계에서 조사되어야 한다.

4.5. 치료적 확증 시험

4.5.1. 임상시험 기간, 평가변수와 일반적 설계 시 고려사항

유효성을 입증하기 위해서는 대규모 무작위 이중맹검 임상시험이 필요하다.

사전에 산 분비 억제 약물로 치료받은 임상시험대상자를 포함하는 임상시험은 일반적으로 시험이 시작되기 전에, 충분한 휴약기(wash-out)를 임상시험계획서에 명시해야 한다(예를 들어 H₂-antagonist의 경우 1주간, PPI의 경우 4주간). 그러나 이전의 위식도역류질환 치료가 충분하지 않아 추가로 시험약물을 병용투여(add on)하는 경우에는 해당되지 않는다. 이 경우에는 활성 약물을 사용한 치료전기간(run-in period)이 필요하다.

치료 종료 후 적절한 추적기간을 두어 반동효과(rebound effect)에 대한 가능성을 평가하여야 한다.

4.5.1.1. 미란성 위식도역류질환

이 시험에서 치료기간은 일반적으로 4~8주를 실시해 왔다. 미란성 위식도역류질환의 치료를 입증하기 위해서 최소 8주의 시험기간이 요구된다.

1차 평가변수는 임상시험 종료시점에 점막결손의 완전치유 여부를 평가하는 것이다.

다른 평가변수(예, 완전관해)는 타당성이 인정되는 경우 허용될 수 있다. 완전관해는 검증된 증상설문조사와 점막치유로 평가된다.

4.5.1.2. 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환의 치료기간은 일반적으로 2~4주 실시해왔다. 1차 치료주기(및 추가 치료주기)는 약력학적 특성과 제2상 임상시험의 성공률을 기반으로

해야 하며, 이는 추가적인 치료기간에 대한 탐색이 필요할 수 있다.

치료종료 후 적절한 추적기간을 두어 반동효과에 대한 가능성을 평가하여야 한다.

주요 유효성 평가는 위식도역류질환의 두 가지 전형적 증상인 가슴쓰림과 산 역류에 대한 평가를 기반으로 반응자 평가를 수행해야 한다. 정기적인 증상평가(예; 매주)로 시간에 따른 반응(time course of response)을 충분히 고려하여야 한다. 반응자는 두 가지 기준, 즉 증상 개선수준과 시간에 따른 반응으로 평가해야 한다(예; 모든 주에서 75%).

4.5.2. 대조군의 선택

4.5.2.1. 미란성 위식도역류질환

미란성 위식도역류질환에서 성공률이 높고(환자의 85~90%가 8주 후 점막결손이 치료될 것으로 예상) 허용할 수 있는 내약성을 가진 특정 약물을 위식도역류질환의 치료에 사용할 수 있다. 따라서 전형적 위식도역류질환 임상시험대상자를 대상으로 한 연구에서 위약 사용은 윤리적으로 타당하지 않아, 적절한 PPI를 대조군으로 사용해야 한다.

유사한 효과를 가진 PPI와 비교하는 약물후보물질의 경우 비열등성 마진은 PPI 대비 위약뿐만 아니라 미란성 위식도역류질환의 치료에 사용하는 다른 약물(예: H₂-antagonist)과의 우월성 크기를 함께 고려해서 정해야 한다.

4.5.2.2. 비미란성 위식도역류질환

비미란성 위식도역류질환 시험은 위약을 대조로 수행해야한다. 이러한 시험에는 임상시험대상자 선정시 미란성 병변을 가진 경우는 제외되어야 한다.

PPI로 불충분한 임상시험대상자를 대상으로 PPI치료에 약물을 추가하는 경우, 일반적으로 위약과 비교하는 것이 필수적이다.

5. 안전성 평가

위식도역류질환은 생명을 위협하지 않는 질환으로써 충분히 안전하고 효과적인 약물이 이미 사용되고 있어, 약물후보물질에 대한 안전성이 가장 중요하게 고려되어야 한다. 위식도역류질환은 만성질환으로 여겨지므로 이를 대상으로 하는 약물의 적절한 장기 안전성 평가가 필요하다.

“위식도역류질환 치료제 임상시험 가이드라인”

발행일 2023년 10월 27일

발행인 박 윤 주

편집위원장 김 영 림

편집위원 (의약품심사부 약효동등성과)

김소희, 이경신, 변정아, 안충열, 최미섭, 이은선, 김성민,

발행처 현양진, 하성진, 신보람, 김숙진, 윤은주, 정세희, 나금경,

백지영, 이하나, 한희선, 윤한나, 이주현, 강진아, 전민혜,

박인혜, 김지선, 이한나, 김산하, 정세영, 유정은

식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과
