

위궤양에 대한 레바프라잔 정제의 제3상 임상시험

*경희대학교 의과대학, †가톨릭대학교 의과대학, ‡경북대학교 의과대학, §동아대학교 의과대학, ||부산대학교 의과대학, ¶아주대학교 의과대학, **연세대학교 의과대학, ††연세대학교 원주의과대학, ‡‡영남대학교 의과대학, §§원광대학교 의과대학, |||인제대학교 의과대학, ¶¶전남대학교 의과대학, ***한림대학교 의과대학, †††한양대학교 의과대학 소화기내과학교실, †††(주)유한양행

장 린* · 정인식† · 박수현† · 김성국‡ · 최석렬§ · 송근암|| · 함기백¶ · 이용찬** · 김현수††
김태년‡‡ · 최석채§§ · 설상영||| · 유종선¶¶ · 김동준*** · 이진*** · 최호순†††
이정은‡‡‡ · 송근석‡‡‡ · 문병석‡‡‡ · 주상언‡‡‡

Phase III Clinical Trial of Revaprazan (Revanex®) for Gastric Ulcer

Rin Chang, M.D.*, In Sik Chung, M.D.†, Soo-Heon Park, M.D.†, Sung-Kook Kim, M.D.‡, Seok-Reyol Choi, M.D.§, Geun-Am Song, M.D.||, Ki-Baik Hahm, M.D.¶, Yong-Chan Lee, M.D.**, Hyun-Soo Kim, M.D.††, Tae-Nyeun Kim, M.D.‡‡, Suck-Chei Choi, M.D.§§, Sang-Yong Seol, M.D.|||, Jong-Sun Rew, M.D.¶¶, Dong-Joon Kim, M.D.***, Jin Lee, M.D.***, Ho-Soon Choi, M.D.†††, Jung-Eun Lee‡‡‡, Geun-Seog Song, MSc‡‡‡, Byoung-Seok Moon, Ph.D.‡‡‡ and Sang-Aun Joo, M.D.‡‡‡

Department of Gastroenterology, *Kyunghee University College of Medicine, Seoul, †The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, ‡Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, §Dong-A University College of Medicine, Busan, ||Pusan National University College of Medicine, Busan, ¶Ajou University College of Medicine, Suwon, **Yonsei University College of Medicine, Seoul, ††Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, ‡‡YeungNam University College of Medicine, Daegu, §§Wonkwang University College of Medicine, Iksan, |||Inje University College of Medicine, Busan, ¶¶Chonnam National University College of Medicine, Gwangju, ***Hallym University College of Medicine, Chuncheon, †††Hanyang University College of Medicine, Seoul, ‡‡‡Yuhan Corporation, Seoul, Korea

목적: 위궤양 환자에 대한 레바프라잔의 유효성과 안전성을 평가하고자 오메프라졸을 대조군으로 하여 이중맹검, 평행, 대기관 3상 임상시험을 실시하였다. **대상 및 방법:** 국내 16개 대학병원에서 위궤양 환자 292명을 레바프라잔 200 mg 군 또는 오메프라졸 20 mg 군으로 무작위 배정하여, 4주 또는 8주 동안 경구 투약하였다. 투약 8주 후 내시경상 위궤양의 누적 치유율을 1차 유효성 평가변수로 정하고, 주간 및 야간 복통의 개선도를 2차 유효성 평가변수로 정하였다. **결과:** 투약 8주 후 내시경상 누적 치유율은 intention-to-treat (ITT) 분석결과 레바프라잔 군과 오메프라졸 군에서 각각 93.0% (133/143)와 89.6% (129/144)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.3038$). Per-protocol (PP) 분석 결과 역시 레바프라잔 군과 오메프라졸 군의 내시경상 누적 치유율은 각각 99.1% (108/109)와 100% (106/106)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.3229$). 투약 8주 후 주간 및 야간 복통 개선의 유효율은 ITT분석 및 PP분석 모두에서 두 군 간 통계적으로 차이가 없었다. 이상반응은 레바프라잔 군과 오메프라졸 군에서 유사한 빈도로 관찰되었다. **결론:** 레바프라잔 200 mg은 투약 8주 후 내시경상 누적 치유율과 주간 및 야간 복통 개선의 유효율 등에서 대조약인 오메프라졸 20 mg과 차이가 없었으며, 안전성 측면에서도 두 약물의 이상반응 발현율과 빈도는 차이가 없었다.

색인단어: 레바프라잔, 오메프라졸, 위궤양, 3상시험

접수 : 2006년 12월 21일, 승인 : 2007년 6월 4일

연락처 : 장 린, 서울시 동대문구 회기동 1, 우편번호: 130-702, 경희대학교 의과대학 소화기내과학교실

Tel: 02-958-8143, Fax: 02-968-1848, E-mail: kmcim@chollian.net

서 론

위산관련 질환 중 십이지장궤양, 역류성식도염은 주로 위산 과다에 의해 발생하며,^{1,2} 치유율은 위산분비 억제력에 비례하여 증가하는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 반면, 위궤양은 발병에 대한 원인이 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않으며,^{1,4} 치유율은 위산분비 억제력보다는 투약기간에 따라 좌우되는 것으로 알려져 있다.^{1,2} H₂ 수용체 길항제나 위산펌프 억제제(proton pump inhibitors, PPI제제) 등은 위궤양에서 높은 치유율을 보이고 있으며,^{1,6} 특히 PPI제제의 경우 8주 치유율이 대략 90% 정도인 것으로 보고되고 있다.^{3,7,8} 또한, 위궤양 환자를 대상으로 실시한 많은 임상연구에서도 위산분비 억제제(H₂ 수용체 길항제, PPI제제)의 치유율이 높게 나타났으므로, 위궤양 발병에 있어 위산은 중요한 역할을 하는 것으로 추정할 수 있다.^{3,4,7,8}

유한양행은 위산분비의 최종단계인 위산펌프를 효율적으로 제어하여 산분비를 조절하는 위산펌프 길항제(acid pump antagonist, APA) 레바프라잔(레바넥스®)의 개발에 성공하였다.⁹⁻¹⁵ 기존의 PPI제제는 위산펌프를 비가역적으로 억제하여 산분비를 줄이지만, 레바프라잔은 위산펌프의 K⁺-이온 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 H⁺-이온과의 맞교환과정을 가역적으로 제어함으로써 위산분비 생체주기 리듬에 맞춰 산분비를 줄이는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 이러한 PPI제제와의 약리학적 차이로 인해 레바프라잔은 생리적인 위산분비 조절이 가능할 뿐만 아니라, 위산분비 상태와 무관하게 작용할 수 있으므로 보다 신속하게 약효를 발현할 수 있는 장점을 지닌다.^{14,15}

국내 건강한 지원자를 대상으로 실시한 위산분비 모니터링 임상시험에서 레바프라잔은 강력한 위산분비 억제 작용을 나타냈으며,^{11,12} 최근 연구에서 위산분비 억제 효과 이외에도 위점막보호제인 레바미피드와 비교하여 동등 이상의 염증조절기능과 위점막세포 보호 기능이 있는 것으로 밝혀졌다.¹⁵

이러한 결과를 근거로 국내 십이지장궤양 및 위염 환자를 대상으로 각각 제3상 임상시험을 실시하여, 레바프라잔 200 mg은 대조약인 오메프라졸 20 mg과 라니티딘 150 mg b.i.d.에 비해 동등 이상의 치유율을 나타냄으로써 이들 적응증에 대한 유효성 및 안전성을 이미 입증한 바 있다.^{16,17} 또한, 국내 위궤양 환자를 대상으로 레바프라잔 200, 300 mg을 4주 또는 8주간 투약하여 치료적 용량을 탐색하는 제2상 임상시험을 실

시한 결과, 8주 누적 치유율은 각각 100, 92%로 나타나 안전성 및 유효성을 종합적으로 고려할 때, 레바프라잔의 위궤양에 대한 치료용량은 200 mg이 적정할 것으로 판단되었다. 본 시험에서는 레바프라잔 200 mg의 유효성 및 안전성을 오메프라졸 20 mg과 비교평가하여 위궤양에 대한 치료적 용량을 확증하고자 무작위, 이중맹검, 다기관 임상시험을 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 2월부터 2006년 1월까지 내시경 검사에서 위궤양이 진단된 만 19세 이상 75세 이하의 위궤양 환자 중 시험약과 임상시험 제반 사항에 대해 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다. 임부나 수유부는 제외하였고, 여성인 경우 시험기간 중에 공인된 방법으로 피임할 수 있는 환자만을 선정하였다. 단순한 천공수술을 제외한 위산분비 억제수술 또는 위, 식도 수술을 받은 적이 있는 환자, 출혈성 위궤양 환자, 간, 신장, 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 중추신경계에 임상적으로 유의한 장애를 보이는 환자, 실험실적 검사상 비정상적인 수치를 보인 자(총 bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, BUN, creatinine 치가 정상 상한 참고치의 1.26배 이상)와 임상적으로 유의한 심전도 이상자는 제외하였다. 시험기간 중에 부신피질호르몬제, 비스테로이드성 항염증제, 아스피린 등 궤양을 유발시킬 수 있는 약제를 지속적으로 복용할 계획인 자, H₂ 수용체 길항제, 프로스타글란딘제제, 점막보호제 등을 시험약 투여 개시 전 2주 이내에 상용량으로 5일 연속 복용 또는 3일 이내에 복용한 적이 있거나 PPI제제를 2주 이내에 상용량으로 복용한 환자는 제외하였다. 이외에 임상적으로 Zollinger-Elison 증후군이 의심되는 환자와 시험 참여 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 환자도 제외하였다.

2. 방법

내시경 검사에서 가장 큰 직경이 5 mm 이상, 25 mm 이하인 1개 이상의 위궤양이 진단되면 각종 임상검사를 실시한 후 기준에 적합한 환자만을 선정하여, 블록 무작위배정법에 따라 레바프라잔 200 mg 군과 오메프라졸 20 mg 군 중 임의의 한 군에 배정하였다. 투약 2주 후에 임상검사를 실시하고, 투약 4주 후에 내시경 검사와 임상검사를 실시하여 궤양이 완치된 피험자에 한해 시험을 종료하였다. 궤양이 완치되지 않은 피험자

Table 1. The Criteria of Improvement in Pain of Gastric Ulcer

Excellent	≥75%	Improvement of the score of day- and night-time pain by 75% or more compared to that before treatment
Good	50~74%	Improvement of the score of day- and night-time pain by 50~74% compared to that before treatment
Moderate	25~49%	Improvement of the score of day- and night-time pain by 25~49% compared to that before treatment.
Unchanged	0~24%	Improvement of the score of day- and night-time pain by 0~24% compared to that before treatment.
Aggravate	<0%	Aggravation of pain compared to that before treatment.

에게는 지난 4주간 복용한 약과 동일한 군의 약을 4주간 추가로 제공하고, 투약 8주 후에 내시경 검사와 임상검사를 실시한 후 시험을 종료하였다.

시험약은 1일 1회, 아침 식전에 복용하도록 처방하였고, 피험자나 연구자가 외형만으로 시험약과 위약을 식별할 수 없도록 모양과 크기가 같은 2알(시험약+위약)을 동시에 복용하는 이중위약 방법에 따랐다. 시험기간 중 다른 약물의 복용은 원칙적으로 금지하였으나, 상복부 통증이 심할 경우에는 제산제(유한알마겔 F 현탁액 1.5 g) 복용을 허용하였으며, 이 경우 복용일과 복용량을 피험자 일일기록지에 기재하도록 하였다. 순응도 평가는 투약 4주와 8주 후에 실시하였는데, 백분율 순응도가 80% 이하일 경우 순응도 미준수로 간주하여 per-protocol (PP) 분석에서 제외시켰다. 조직검사, CLO 검사, ¹³C 요소호기검사 등으로 피험자의 *H. pylori* 감염 유무를 확인하였다. 1차 유효성 평가변수는 투약 4주와 8주 후 위궤양의 내시경상 누적 치유율로서, 가장 큰 직경이 5 mm 이상, 25 mm 이하인 모든 궤양을 평가대상으로 하여 백태가 덮인 궤양이 없어진 상태를 치유된 것으로 판정하도록 정하였다. 2차 유효성 평가변수는 주간 및 야간 복통의 개선도로 정하였는데, 주·야간 통증 정도를 5단계(0=증상이 없음, 1=거의 영향을 받지 않는 정도의 증상을 느낌, 2=통증을 느끼지만 정상적인 일상생활에 지장이 없음, 3=통증을 느끼고, 때때로 정상적인 일상생활에 방해받음, 4=통증을 느끼고 매일 정상적인 일상생활에 방해받음)로 나누어 기록하였다. 투약 2, 4, 8주째에 주·야간 복통 점수가 시험약 투약 전에 비해 50% 이상 개선된 경우를 유효로 판정하고 유효율을 구하였다(Table 1). 안전성 평가를 위해 혈액화학검사, 혈액화학검사, 요검사, 활력징후 체크, 심전도 검사 및 이상반응 모니터링을 실시하였다.

3. 통계

통계분석은 ITT분석을 기본으로 하고, 참고적으로 PP분석도 실시하여 두 결과를 비교하였다. 두 군의 인구학적 자료와 건강상태에 대한 통계학적 차이를 검정

Table 2. Demographic Characteristics of Subjects

Characteristics	Revaprazan 200 mg	Omeprazole 20 mg	p value
No. patients	143	144	
Male/Female	98/45	93/51	0.4784*
Age (years)			
Mean±SD	47.9±10.6	48.6±12.5	0.6050 [†]
Height (cm)			
Mean±SD	165.9±7.6	166.1±8.0	0.8853 [†]
Weight (kg)			
Mean±SD	64.2±11.0	63.7±10.7	0.6765 [†]
Smoker			
No (%)	84 (58.7)	81 (56.3)	0.6695*
Yes (%)	59 (41.3)	63 (43.7)	
Alcohol			
No (%)	52 (36.4)	56 (38.9)	0.6588*
Yes (%)	91 (63.6)	88 (61.1)	
Caffeine			
No (%)	29 (20.3)	37 (25.7)	0.2757*
Yes (%)	114 (79.7)	107 (74.3)	
The largest ulcer size (mm)			
≥5~10	112 (78.3)	108 (75.0)	0.5060*
>10	31 (21.7)	36 (25.0)	
Mean±SD	9.3±5.1	9.1±4.6	0.7783 [†]
No. ulcer			
1	116 (81.1)	100 (69.4)	0.0333*
2	20 (14.0)	26 (18.1)	
≥3	7 (4.9)	18 (12.5)	
Mean±SD	1.3±0.8	1.6±1.3	0.0147 [†]
Positive for <i>H. pylori</i>	101 (70.6)	96 (66.7)	0.4694*
Day-time pain positive	91 (63.6)	110 (76.4)	0.0184*
Night-time pain positive	68 (47.6)	80 (55.6)	0.1749*

*Chi-square test.

[†] T-test.

* Wilcoxon rank-sum test.

SD, standard deviation.

하기 위하여 t-test와 chi-square test를 이용하였다. 유효성 평가자료는 chi-square test로 검정하였고, 신뢰구간 하한치(low confidence bound, LCB)를 구하여 하한치가

비열등한계(d=0.1)보다 크다는 것을 보여 레바프라잔 200 mg의 치유율이 오메프라졸 20 mg에 비해 비열등함을 입증하였다. 안전성 평가자료는 두 군 간 이상반응 발현율의 통계학적 차이 유무를 알아보기 위해 Fisher의 exact test 또는 chi-square test로 검정하였다.

결 과

1. 대상 피험자의 특성

전체 등록 피험자 292명 중 147명은 레바프라잔 군에, 145명은 오메프라졸 군에 무작위로 배정되었다. 이중 레바프라잔 군과 오메프라졸 군에서 각각 13명과 14명이 중도 탈락하였다. 탈락사유는 동의철회, 이상반응, 추적관찰 실패, 시험계획서 위반, 다른 의학적 처치 또는 검사 등이었다. 총 292명 중 ITT분석 대상 피험자는 287명(레바프라잔 군 143명, 오메프라졸 군 144명)이었고, PP분석 대상 피험자는 215명(레바프라잔 군 109명, 오메프라졸 군 106명)이었다. 인구학적 정보 및 신체검사 항목들에 대한 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 궤양의 개수와 주간 복통이 있는 피험자의 수는 오메프라졸 군이 레바프라잔 군에 비해 많았고, 궤양의 크기, *H. pylori* 감염여부, 야간 복통이 있는 피험자의 수는 두 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

2. 내시경적 유효성 평가

ITT분석 대상 피험자에서 투약 4주와 8주 후 내시경상 누적 치유율을 분석한 결과, 레바프라잔 군은 총

143명 중 133명이 치유되었고(93.0%), 오메프라졸 군은 총 144명 중 129명이 치유되어(89.6%), 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.3038$)(Fig. 1, Table 3). 4주째의 내시경상 치유율 역시 레바프라잔 군과 오메프라졸 군에서 각각 82.5% (118/143), 79.9% (115/144)로 두 군 간에 차이가 없었다($p=0.5648$). *H. pylori* 양성 피험자 중 레바프라잔 군과 오메프라졸 군의 내시경상 누적 치유율을 비교한 결과, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고($p=0.4005$), *H. pylori* 음성 피험자 역시 두 군 간에 통계적으로 유의한 치유율의 차이를 보이지 않았다($p=0.4980$)(Table 4).

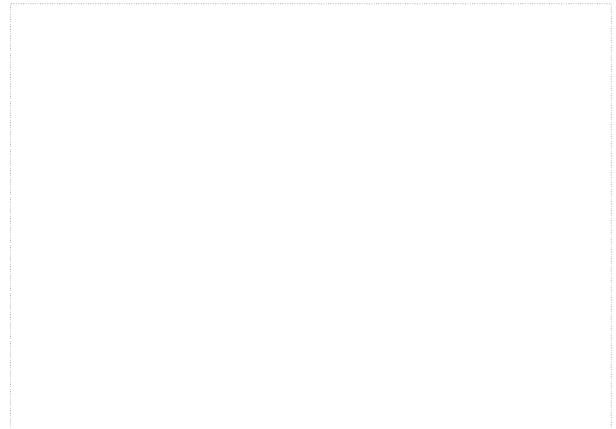


Figure 1. Cumulative healing rate for patients treated with revaprazan 200 mg and omeprazole 20 mg at 8 weeks. n.s., statistically not significant; PP, per-protocol; ITT, intention-to-treat.

Table 3. Cumulative Healing Rate for Patients Treated with Revaprazan 200 mg and Omeprazole 20 mg at 4 and 8 Weeks

	Revaprazan 200 mg		Omeprazole 20 mg		Δ (Rev-Omp)	p value*
	n	%	n	%		
ITT (n)	143		144			
4 weeks	118	82.5	115	79.9		0.5648
8 weeks	133	93.0	129	89.6	3.4	0.3038
95% CI for 8 weeks	[88.8, 97.2]		[84.6, 94.6]		[-3.1, 9.9]	
95% LCB for Δ					[-2.1≤]	
PP (n)	109		106			
4 weeks	98	89.9	94	88.7		0.7707
8 weeks	108	99.1	106	100	-0.9	0.3229
95% CI for 8 weeks	[97.3, 100]		-		[-2.4, 0.6]	
95% LCB for Δ					[-2.2≤]	

*Chi-square test.

CI, confidence interval; LCB, lower confidence bound.

Table 4. Cumulative Healing Rate according to *H. pylori* Status

<i>H. pylori</i> status	Revaprazan 200 g (%)		Omeprazole 20 mg (%)		<i>p</i> value*
	4 weeks	8 weeks	4 weeks	8 weeks	
ITT					
<i>H. pylori</i> +ve	81/101 (80.2)	93/101 (92.1)	75/96 (78.1)	85/96 (88.5)	0.4005
<i>H. pylori</i> -ve	37/42 (88.1)	40/42 (95.2)	40/48 (83.3)	44/48 (91.7)	0.4980
PP					
<i>H. pylori</i> +ve	68/77 (88.3)	76/77 (98.7)	57/65 (87.7)	65/65 (100)	0.3565
<i>H. pylori</i> -ve	30/31 (93.8)	32/32 (100)	37/41 (90.2)	41/41 (100)	-

*Chi-square test for comparison of efficacy after 8 weeks treatment between the two groups in *H. pylori* status.

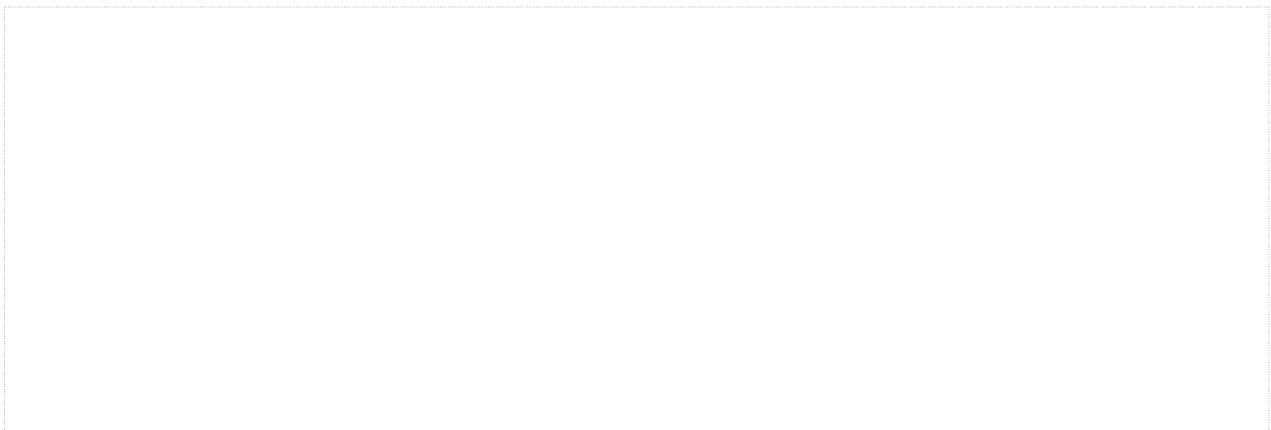


Figure 2. Percentage of patients experiencing day-time pain or night-time pain, as reported by patient diary cards during the treatment of revaprazan 200 mg or omeprazole 20 mg (ITT).

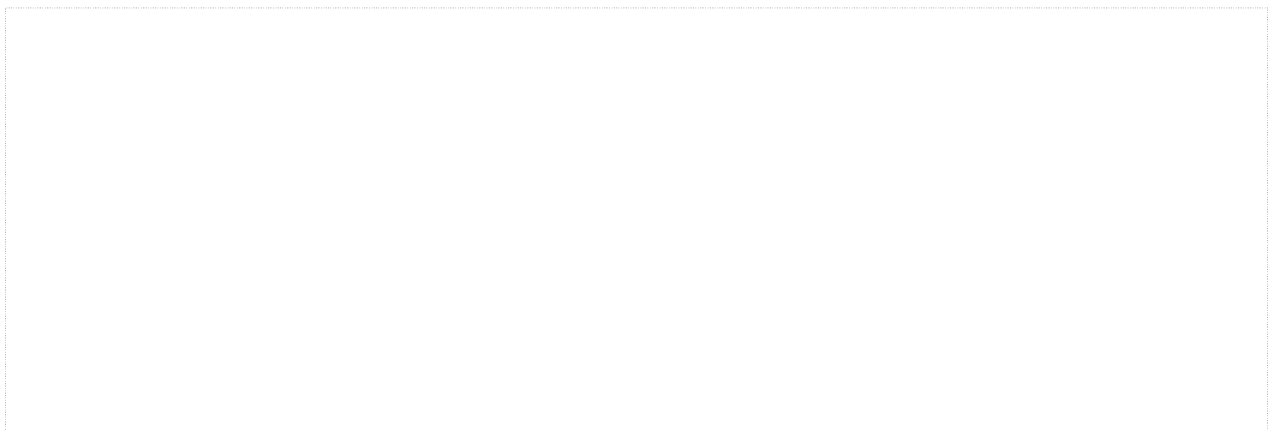


Figure 3. Percentage of patients experiencing day-time pain or night-time pain, as reported by patient diary cards during the treatment of revaprazan 200 mg or omeprazole 20 mg (PP).

PP분석 대상 피험자에서 투약 4주와 8주 후 내시경 상 누적 치유율을 분석한 결과, 레바프라잔 군은 총 109명 중 108명이 치유되었고(99.1%), 오메프라졸 군은

총 106명 중 106명이 치유되어(100%), 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.3229$)(Fig. 1, Table 3). 4주째의 내시경상 치유율 역시 레바프라잔 군과 오메

프라졸 군에서 각각 89.9% (98/109), 88.7% (94/106)로 두 군 간에 차이가 없었다($p=0.7707$). *H. pylori* 양성 피험자 중 레바프라잔 군과 오메프라졸 군의 내시경상 누적 치유율을 비교한 결과, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고($p=0.3565$), *H. pylori* 음성 피험자 역시 두 군 간에 통계적으로 유의한 치유율의 차이를 보이지 않았다(Table 4).

3. 복통 개선의 유효율

ITT분석결과 레바프라잔 군의 주간 복통 개선의 유효율(50% 이상 개선)은 투약 4, 8주 시점에 각각 85.7, 84.6%, 야간 복통 개선의 유효율은 77.9, 77.9%였고, 오메프라졸 군의 주간 복통 개선의 유효율은 각각 80.9, 80.9%, 야간 복통 개선의 유효율은 80.0, 80.0%로 나타나(Fig. 2), 두 군 간의 주·야간 복통 개선의 유효율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). PP 분석결과 역시 두 군 간의 주·야간 복통 개선의 유효율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$)(Fig. 3).

4. 이상반응

안전성 평가 대상 피험자인 288명에서 실험실적 검사 결과를 제외한 이상반응은 총 39건 관찰되었다(Table 5). 레바프라잔 군 144명 중 18명(12.5%)에서 24건, 오메프라졸 군 144명 중 12명(8.3%)에서 14건의 이상반응이 발생하였으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.2471$). 이 중 투약과 관련성이 있는 이상반응은 레바프라잔 군에서 4건(변비, 구역, 두통, 현기증), 오메프라졸 군에서 1건(변비)이 발생하였다. 중대한 이상반응은 레바프라잔 군에서 3건, 오메프라졸 군에서 4건이 발생하였으나, 모두 투약과 관련성이 없는 것으로 판명되었다. 활력징후, 신체 검사, 심전도에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액학 검사와 요검사에서 몇몇 피험자의 측정치가 정상범위를 벗어나는 경우가 있었으나, 그 결과는 모두 일시적이고 경미한 변동이었으며 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액화학검사 결과 레바프라잔 군에서 ALT 치가 상승한 경우가 1건(0.7%), GGT 치가 상승한 경우가 2건(1.4%) 있었으나, 투약 종료 후에는 아무런 처치 없이 정상화되었다(Table 5). 오메프라졸 군에서는 총 bilirubin 치가 상승한 경우가 1건(0.7%) 있었으나, 임상적으로 유의할 만한 수준은 아니었다. 약물에 의한 간손상을 의심할 수 있는 지표인 총 bilirubin의 상승을 동반한 aminotransferases (AST, ALT)의 상승

Table 5. Adverse Events

	Revaprazan 200 mg (n=144)	Omeprazole 20 mg (n=144)	Total (n=288)
Gastrointestinal			
Acute abdominal pain	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Bloating	2 (1.4%)	-	2 (0.7%)
Constipation	2 (1.4%)	2 (1.4%)	4 (1.4%)
Diarrhea	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
Epigastric discomfort	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Loose stool	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Nausea	3 (2.1%)	-	3 (1.0%)
Tubular adenoma (colon)	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Body as a whole-general			
Chest tightness	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Halitosis	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Headache	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Central and peripheral nervous			
Dizziness (vertigo)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	4 (1.4%)
Resistance mechanism			
Upper resp. tract infection	2 (1.4%)	2 (1.4%)	4 (1.4%)
Skin and appendages			
Urticaria	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Serious adverse events			
Adenocarcinoma	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Admission due to biopsy the prostate	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Aggravation of gastric ulcer	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
Malt lymphoma	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Pregnancy	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
R/O colon diverticulitis	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Blood chemistry test			
ALT elevation	1 (0.7%)	-	1 (0.3%)
T. bilirubin	-	1 (0.7%)	1 (0.3%)
γ-GT elevation	2 (1.3%)	-	2 (0.7%)

은 두 군 모두에서 관찰되지 않았다.¹⁸

고 찰

레바프라잔(레바넥스[®])은 최근 식품의약품안전청으로부터 십이지장궤양, 위염 및 위궤양 치료제로 허가받은 신약으로, (주)유한양행이 APA 계열에서 세계 최초로 개발에 성공하였다. APA로는 SCH28080, MeDAZIP⁺, MDPQ, BY841 등이 세계 우수 제약기업에 의해 개발

되고 있으나, 아직까지 대부분이 임상 1상 및 2상 단계에 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴

레바프라잔의 위궤양에 대한 치료적 용량 탐색시험 결과를 바탕으로, 본 시험에서는 치료적 용량을 확증하기 위하여 국내 16개 대학병원에서 위궤양 환자에게 레바프라잔 200 mg과 오메프라졸 20 mg을 4주 또는 8주간 투여하여 유효성 및 안전성을 비교평가하였다. 스크리닝 검사를 실시한 총 347명 중 55명이 부적격자로 판정되어 스크리닝 단계에서 제외되었으며, 27명이 중도 탈락하여 265명의 피험자가 시험을 완료하였다. 계획을 준수하여 시험을 완료한 215명을 대상으로 PP 분석을 실시하였고, 유효성 평가가 가능한 피험자 287명을 대상으로 ITT 분석을 실시하였다.

1차 유효성 평가변수인 투약 4주 및 8주 후 내시경상 누적 치유율을 평가한 결과, 투약 4주 후 내시경상 치유율은 레바프라잔 군과 오메프라졸 군이 ITT 분석에서 각각 82.5, 79.9%, PP 분석에서 각각 89.9, 88.7%로 나타났고, 8주 후 내시경상 누적 치유율은 레바프라잔 군과 오메프라졸 군이 ITT 분석에서 각각 93.0, 89.6%, PP 분석에서 각각 99.1, 100%로 나타나, 내시경상 치유율에 관하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이상의 결과는 위궤양 환자를 대상으로 실시한 다른 위산분비억제제의 임상연구 결과와 일치하는 것으로서 산분비 억제제가 위궤양 치료에 효과적이라는 사실을 다시 한번 입증하는 것이며,¹ 레바프라잔 200 mg이 십이지장궤양 치료에 이어, 위궤양 치료에 있어서도 오메프라졸 20 mg과 동등한 약효를 나타냄을 확인한 것이다.

한편 Howden 등¹은 십이지장궤양과는 달리 위궤양의 치유율은 약물의 위산분비 억제력보다는 위산분비 억제 약물의 투여기간에 따라 좌우되는 것으로 보고하였다. 또한 현재까지 PPI제제의 8주 위궤양 치유율은 대략 90% 정도인 것으로 알려져 있으나, 4주 치유율이 대략 47.8~80%로 보고되고 있어 이러한 사실을 뒷받침하고 있다.^{3,7,8} 본 시험결과에서도 4주 및 8주 후의 치유율이 이와 비슷한 양상을 보여 4주 투약으로 완치되지 않은 환자는 8주까지 투약기간을 연장하는 것이 필요하다는 것을 확인할 수 있었다.

위산관련 질환에서 통증은 환자에게 가장 중요한 문제이나, 위궤양의 치료효과와 통증이 반드시 상관관계에 있지는 않는 것으로 보고되고 있다.¹³ 본 시험에서는 시험약 투여 전과 투여 종료 시점에서의 통증 점수를 5단계로 분류하여 통증의 개선도를 평가하였는데, 두 군 간에 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다. 그

리나, 두 군 모두에서 시험약 투여 전에 비해 유의하게 통증 점수가 감소하여 레바프라잔 200 mg과 오메프라졸 20 mg 모두 통증 개선에 효과가 있는 것으로 평가되었다.

안전성 평가 대상 피험자인 288명에서 총 39건의 이상반응이 발생하였다(Table 5). 레바프라잔 군 144명 중 18명(12.5%)에서 24건, 오메프라졸 군 144명 중 12명(8.3%)에서 14건의 이상반응이 발생하였으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.2471$).

투약 전후 활력징후와 심전도상 결과를 비교해 본 결과, 투약과 관련된 이상소견을 보인 피험자는 없었고, 혈액학 및 요검사에서 몇몇 피험자의 측정치가 정상범위를 벗어나는 경우가 있었으나, 모두 경미하고 일시적인 변동이었으며 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액화학검사 결과, 측정치가 정상범위를 벗어나는 경우가 있었으나, 대부분 임상적으로 유의하지 않은 경미한 변동이었다. 약물에 의한 간손상을 의심할 수 있는 지표인 총 bilirubin의 상승을 동반한 aminotransferases (AST, ALT)의 상승은 두 군 모두에서 관찰되지 않았으며,¹⁸ 앞서 실시한 십이지장궤양 및 위염 3상 시험에서도 레바프라잔 투약 후 간효소치와 총 bilirubin이 동반 상승한 예는 발견되지 않았다. 레바프라잔 군에서 γ -GT치가 상승한 경우가 2건(1.4%) 있었으나, 투약 중단 후에는 모두 정상으로 회복되어 약물 투여에 따른 일시적이고 가역적인 현상으로 판정되었다. 동물시험에서는 임상용량보다 훨씬 고용량에서 장기간 투여 후에 실시한 임상병리검사 결과, enzyme induction에 의한 간효소 수치 상승이 일부 관찰되었으나, 병리조직검사에서 간세포의 직접적인 손상은 관찰되지 않았다.¹⁹

이상의 결과를 종합해 볼 때, 새로운 위산펌프 길항제인 레바프라잔을 1일 1회 용법으로 위궤양 환자에게 4~8주간 투약한 결과 유효성 측면에서는 레바프라잔 200 mg이 오메프라졸 20 mg에 비해 비열등한 치유율을 보이는 것으로 평가되었고, 안전성 측면에서는 오메프라졸 20 mg과 비교하여 우려할 만한 이상반응이 관찰되지 않아 안전한 것으로 평가되었다.

ABSTRACT

Background/Aims: This randomized, double-blind, phase III, multicenter trial was carried out to compare the efficacy and safety of revaprazan, a novel acid pump antagonist, with that of omeprazole in patients with more

than one of gastric ulcers. **Methods:** Two hundred and ninety two subjects were randomized to 4~8 weeks of treatment with either revaprazan 200 mg or omeprazole 20 mg. The primary efficacy parameter was the cumulative healing rate determined by endoscopy after 4 and 8 weeks of treatment, and the secondary efficacy parameter was an improvement rate of pain. **Results:** The intention-to-treat analysis revealed revaprazan and omeprazole to have similar cumulative healing rates (93.0% and 89.6%, respectively; $p=0.3038$). The per-protocol analysis revealed revaprazan and omeprazole to also have similar cumulative healing rates (99.1% and 100%, respectively; $p=0.3229$). In both analyses, there were no significant differences in an improvement rate of pain between the two groups. Both drugs were well tolerated. **Conclusions:** Revaprazan has similar efficacy to omeprazole in the treatment of patients with gastric ulcer with a once a day application of revaprazan 200 mg or omeprazole 20 mg over a 4 to 8-week period. In terms of safety, revaprazan was well tolerated. (**Korean J Gastrointest Endosc 2007;34:312-319**)

Key Words: Revaprazan, Omeprazole, Gastric ulcer, Clinical trial phase III

참 고 문 헌

- Howden CW, Jones DB, Peace KE, Burget DW, Hunt RH. The treatment of gastric ulcer with antisecretory drugs. Relationship of pharmacological effect to healing rates. *Dig Dis Sci* 1988;33:619-624.
- Hunt RH, Howden CW, Jones DB, Burget DW, Kerr GD. The correlation between acid suppression and peptic ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(suppl 125):22S-29S.
- Hotz J, Plein K, Schonekas H, Rose K. Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:111-115.
- Hirschowitz BI, DeLuca V, Graham D, Lorber S, Bright-Asare P, Katon R. Treatment of benign chronic gastric ulcer with ranitidine. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:371-376.
- McTavish D, Buckley MMT, Heel RC. Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1991;42:138-170.
- Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997;54:473-500.
- Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer—a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:789-795.
- Tunis SR, Sheinhait IA, Schmid CH, Bishop DJ, Ross SD. Lansoprazole compared with histamine2-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997;19:743-757.
- Park S, Lee B, Kim J, Lee J, Kang H. Discovery of a novel acid pump antagonist, YH1885. *Gut* 2003;52(suppl VI):62S.
- Park S, Lee S, Song K, Lee B, Kang H, Kang J. The pharmacological properties of a novel acid pump antagonist, YH1885. *Gut* 2003;52(suppl VI):62S.
- Park S, Song K, Moon B, et al. The effect of 7 days of dosing with YH1885 on 24-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration in healthy male subjects. *Gut* 2002;51(suppl III):167S.
- Park S, Song K, Moon B, et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of a novel acid pump antagonist, YH1885, in *Helicobacter pylori* positive male subjects. *Gut* 2003;52(suppl VI):61S.
- Yu KS, Bae KS, Shon JH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel proton pump inhibitor, YH1885, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:73-82.
- Yeo MR, Kwak MS, Chung IS, et al. Pharmacologic actions of proton pump inhibitors and acid pump antagonists; implication in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Reserch* 2005;5:113-123.
- Yeo MR, Kim DK, Chung IS, Moon BS, Song KS, Hahn KB. The novel acid pump antagonists for anti-secretory actions with their peculiar applications beyond acid suppression. *J Clin Biochem Nutr* 2006;38:1-8.
- Chung IS, Choi MG, Park SH, et al. Revaprazan (Revanex[®]), novel acid pump antagonist, for duodenal ulcer, results of a double-blind, randomized, parallel, multi-center phase III clinical trial. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;31:17-24.
- Choi MG, Park SH, Kim SK, et al. Phase III clinical trial of revaprazan (Revanex[®]) for gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:212-219.
- Kaplowitz N. Rules and laws of drug hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:231-233.
- Park S, Ahn K, Kim J, et al. YH1885 as a novel acid pump antagonist (APA)-toxicity studies. *Gut* 2003;52(suppl VI):62S.