

대한소화기내시경학회지 2006;33:212-219

위염에 대한 레바프라잔 정제의 제3상 임상시험

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

최명규 · 박수현 · 김성국* · 장 린† · 최석렬‡ · 송근암〓 · 함기백§ · 이용찬¶ · 김현수**
 김태년†† · 최석채‡‡ · 설상영〓〓 · 유종산§§ · 김동준¶¶ · 이 진¶¶ · 최호순***
 정주연††† · 송근석††† · 문병석††† · 주상언†††

Phase III Clinical Trial of Revaprazan (Revanex®) for Gastritis

Myung-Gyu Choi, M.D., Soo-Heon Park, M.D., Sung-Kook Kim, M.D.*, Rin Chang, 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.***, Ju-Yeon Jeong, MSc†††, Geun-Seog Song, MSc†††, Byoung-Seok Moon, Ph.D.††† and Sang-Aun Joo, M.D.†††

Department of Gastroenterology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, *Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, † Kyunghee University College of Medicine, Seoul, ‡ 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: 레바프라잔은 산분비억제작용과 위점막 보호 작용을 동시에 가지는 세계 최초의 위산펌프 길항제이다. 위염 환자에 대한 레바프라잔의 유효성과 안전성을 평가하고자 라니티딘을 대조군으로 하여 이중맹검, 평행, 다기관 3상 임상시험을 실시하였다. 대상 및 방법: 국내 16개 병원에서 위내시경검사서 미란이 확인되는 위염 환자 512명을 대상으로 하여 레바프라잔 200 mg 1일 1회군 또는 라니티딘 150 mg 1일 2회군으로 무작위로 배정하였으며, 2주 동안 경구 투약하였다. 1차 유효성 평가기준은 미란의 위내시경검사에서의 유효율로 정했고, 2차 유효성 평가기준은 자각증상 유효율 및 *H. pylori* 감염 유무에 따른 위내시경검사에서의 유효율 및 자각증상 유효율로 정했다. **결과:** 위내시경검사에서의 유효율은 intention-to-treat (ITT) 분석결과 레바프라잔 군과 라니티딘 군에서 각각 79.9% (187/234)와 60.5% (138/228)로 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며($p < 0.0001$), 95% 신뢰구간은 각각 74.8~85.1%와 54.2~66.9%를 보였다. Per-protocol (PP) 분석결과에서는 레바프라잔 군과 라니티딘 군의 유효율은 각각 79.4% (166/209)와 60.2% (124/206)로 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며($p < 0.0001$), 95% 신뢰구간은 각각 74.0~84.9%와 53.5~66.9%를 보였다. 투약 2주 후 자각증상 유효율은 ITT분석 및 PP분석 모두에서 두 군 간 통계적으로 차이가 없었다. *H. pylori* 감염 유무에 따른 위내시경검사에서의 유효율은 ITT분석 및 PP분석 모두에서 레바프라잔 군이 라니티딘 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며, *H. pylori* 감염 유무에 따른 자각증상 유효율은 두 군 간 통계적인 차이가 없었다. 각 시험군에서 관찰된 이상반응은 모두 경미하였으며 레바프라잔 군과 라니티딘 군에서 유사한 빈도로 관찰되었다. **결론:** 위염에 대한 레바프라잔 200 mg (1일 1회)의 3상 임상시험 결과, 위내시경검사에서의 유효율이 대조약인 라니티딘 150 mg (1일 2회)보다 통계적으로 유의하게 높아 미란성 위염에 탁월한 효과를 보였으며, 안전성 측면에서도 두 약물의 이상반응 발현율과 빈도는 차이가 없었다.

색인단어: 레바프라잔, 라니티딘, 위염, 3상시험

접수 : 2006년 6월 30일, 승인 : 2006년 9월 14일

연락처 : 최명규, 서울시 서초구 반포동 505, 우편번호: 137-040, 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 소화기내과

Tel: 02-590-2471, Fax: 02-590-2387, E-main: choim@catholic.ac.kr

서 론

위염은 대부분의 일반인에서 빈번하게 발생하는 소화기계 질환으로, 위산과 *H. pylori* 감염, 짜고 매운 음식을 선호하는 식습관, 사회 경제적인 스트레스, 소염진통제의 오남용 등의 요인이 복합적으로 관여하여 발생한다. 위점막의 만성적인 염증은 위상피세포와 Lymphoid의 변화를 초래하여, 소화성궤양을 유발하며 나아가 위암을 초래하기도 한다. 위염의 진단은 내시경 소견을 통해 이루어지고 있는데 미란, 발적, 부종, 출혈, 삼출물, 점막주름의 비후 및 위축, 결절상 등의 소견이 특징적이며, 이 중에서도 급성위염, 만성위염의 급성 악화기에는 뚜렷한 점막결손을 보이는 미란이 관찰된다.¹ 현재, 위염의 치료는 공격인자 억제제, 방어인자 증강제, 제산제 등이 복합 처방되고 있으나, 아직 확실한 치료방법이 없고 치료되더라도 재발되는 경우가 많다.

레바프라잔은 위산분비의 최종단계인 위산펌프(H^+ / K^+ -ATPase)를 차단하여 위산분비를 억제할 뿐만 아니라, 위점막보호제에 견줄 만한 세포 보호기능을 가진 것으로 밝혀져 기존의 위산펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 뚜렷한 차이를 보이는 신약으로서, (주)유한양행에 의해 세계 최초로 개발되었다.^{2,7} PPI는 위산펌프를 비가역적으로 억제하여 위산 분비를 줄이지만, 레바프라잔은 위산펌프의 K^+ 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 H^+ 의 교환과정을 방해하는 가역적인 기전을 통해 위산 분비를 줄이는 것으로 알려져 있다.³ 이러한 약리학적 차이로 인해 위산펌프 길항제(acid pump antagonist, APA)로 불리는 레바프라잔은 국내 정상인을 대상으로 실시한 임상시험에서 신속하고 강력한 위산분비 억제 작용을 나타냈다.^{4,5} 최근 레바프라잔은 위산분비 억제 효과 이외에 위점막 내 프로스타글란딘 생성에 관여하는 사이클로옥시게나제(COX-2)를 비롯하여 VEGF, IL-8과 같은 세포보호성 단백질을 전사 단계에서 증가시키며, 위점막보호제인 레바미피드와 비교하여 동등 이상의 염증조절기능과 위점막세포 보호기능이 있는 것으로 밝혀졌다.⁸

위염 환자를 대상으로 실시한 제2상 임상시험 결과, 위내시경검사상 유효율은 레바프라잔 100 mg 투여군이 55.6%, 레바프라잔 200 mg 투여군이 82.1%였다. 이 시험에서 안전성 및 유효성 결과를 종합적으로 고려하여 레바프라잔의 위염에 대한 적정 치료용량을 200 mg으로 정하였다. 본 연구에서는 위염 환자에서 레바프라

잔의 치료적 용량을 확증하기 위하여 레바프라잔 200 mg을 1일 1회, 대조약인 라니티딘 150 mg을 1일 2회로 2주간 경구 반복투여하여 유효성 및 안전성을 비교 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2005년 2월 11일부터 2005년 10월 13일까지 국내 16개 대학병원에서 위내시경 검사에서 미란(1개 이상)이 진단된 만 19세 이상 75세 이하의 위염 환자 중 시험약과 임상시험 제반 사항에 대해 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다. 여성 환자의 경우 임부나 수유부는 제외하였고 시험기간 중에 공인된 방법으로 피임할 수 있는 환자만을 선정하였다. 단순한 천공수술을 제외한 위산분비 억제수술 또는 위, 식도 수술을 받은 적이 있는 환자와 간, 신장, 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 중추신경계에 임상적으로 유의한 장애를 보이는 환자는 제외하였다. 실험실적 검사에서 비정상적인 수치를 보인 자(총 bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, BUN, creatinine 치가 정상 상한 참고치의 1.26배 이상), 심전도 이상자도 시험에서 제외하였다. 시험기간 중에 부신피질호르몬제, 비스테로이드성 항염증제, 아스피린 등 궤양을 유발시킬 수 있는 약제를 지속적으로 복용할 환자와 다른 약물을 복용해야 하는 환자도 제외하였다. 또한, H_2 수용체 길항제, 프로스타글란딘제제, 점막보호제 등을 시험약 투여 개시 전 2주 이내에 상용량으로 5일 연속 복용 또는 3일 이내에 복용한 적이 있거나 PPI 제제를 시험 전 2주 이내에 상용량으로 복용한 환자는 제외하였다. 이외에 내시경 검사에서 활동성 위궤양 또는 십이지장궤양으로 진단된 환자와 시험 참여 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 환자도 제외하였다.

2. 방법

위내시경 검사에서 1개 이상의 미란이 진단되면 각종 임상검사를 실시한 후 적합한 환자만을 선정하여 블록무작위배정법에 따라 레바프라잔 200 mg 군과 라니티딘 150 mg 군 중 임의의 한 군에 배정하였다. 시험약 투여 후 14±3일째에 위내시경 검사를 포함한 각종 임상검사를 실시한 후 시험을 종료하였다. 본 시험은 무작위배정, 대조약 대조, 이중맹검 및 다기관 시험으로 진행하였다. 시험약은 두 군 모두 1일 2회, 아침 식전 및 취침 전에 복용하도록 처방하였고, 레바프라잔

Table 1. The Criteria of Improvement in Subject Symptoms

Excellent	≥75%	The total score of symptoms is decreased greater than 75% from 2 nd visit
Good	50~74%	The total score of symptoms is decreased greater than 50% but less than 75% from 2 nd visit
Moderate	25~49%	The total score of symptoms is decreased greater than 25% but less than 50% from 2 nd visit
Unchanged	0~24%	The total score of symptoms is decreased greater than 0% but less than 24% from 2 nd visit
Aggravate	<0%	The total score of symptoms is decreased less than 0% from 2 nd visit (aggravated)

군의 경우, 아침에 진약, 취침 전에 위약, 라니티딘 군은 아침에 진약, 취침전에 진약을 복용하는 조합으로 환자나 연구자가 식별할 수 없도록 모양과 크기가 같은 2알을 동시에 복용하는 이중위약 방법을 따랐다. 시험기간 중 다른 약물의 복용은 원칙적으로 금지하였고, 부득이 다른 약물을 복용해야 할 경우 시험책임자의 지시하에 복용하며, 증례기록서에 그 내용을 기재하도록 하였다. 시험약 투여 2주 후에 순응도 평가를 실시하여 백분율 순응도가 80% 이하일 경우, 순응도 미달로 간주하여 시험결과 분석과정에서 intention-to-treat (ITT) 분석에 포함시켰다. 피험자의 *H. pylori* 감염 유무는 CLO 검사, ¹³C 요소호기검사 중 한 가지로 확인하였다. 1차 유효성 평가기준은 미란의 위내시경검사상 유효율로 하였고, 미란 점수가 시험약 투여 전과 비교하여 50% 이상 낮아진 경우를 유효증례로 판정하였다. 미란점수는 위내시경검사로 발견된 미란의 개수가 0개 일 때 1점, 1~2개일 때 2점, 3~5개일 때 3점, 6개 이상일 때 4점으로 부여하였다. 2차 유효성 평가기준은 자각증상 점수 유효율과 *H. pylori* 감염 유무에 따른 위내시경검사상 유효율 및 자각증상 점수 유효율로 하였다. 시험약 투여 전과 시험약 투여 2주 후의 소화기 자각증상의 개선도를 평가하여 50% 이상 개선된 경우를 유효증례로 판정하고 자각증상 점수 유효율을 계산하였다(Table 1). 안전성 평가를 위해 혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨검사, 활력증후 체크, 심전도 검사 및 이상반응 모니터링을 실시하였다.

3. 통계

통계분석은 무작위 배정된 피험자를 대상으로 하는 ITT분석을 기본으로 하고, 시험계획서에 따라 완료된 피험자를 대상으로 하는 per-protocol analysis (PP)도 실시하여 두 방법의 결과를 비교하였다. 두 군의 인구학적 자료와 건강상태에 대한 통계학적 차이 유무를 알아보기 위하여 t-test와 chi-square test로 검정하였다. 유효성 평가자료에 대한 두 군 간 통계학적 차이 유무를 알아보기 위하여 chi-square test로 검정하였고, 신뢰구

간 하한치(low confidence bound, LB)를 구하여 하한치가 비열등한계(d=0.1)보다 크다는 것을 보여 레바프라잔 200 mg의 위내시경상 유효율이 라니티딘 150 mg에 비해 비열등함을 검정하였다. 안전성 평가자료는 두 군 간 임상적 이상반응 발현율의 통계학적 차이 유무를 알아보기 위해 Fisher의 exact test 또는 chi-square test로 검정하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

총 512명의 피험자가 등록되어 무작위배정표에 따라 레바프라잔 군과 라니티딘 군에 각각 254명과 258명이 배정되었다. 시험약 또는 대조약을 단 1회라도 복용한 피험자 수는 레바프라잔 군이 251명, 라니티딘 군이 248명으로 총 499명이었다. 이 중 레바프라잔 군과 라니티딘 군에서 각각 17명과 22명의 피험자가 탈락되었다. 탈락 사유는 이상반응(레바프라잔 군 3명, 라니티딘 군 5명), 동의철회(레바프라잔 군 11명, 라니티딘군 9명), 시험계획서 위반(레바프라잔 군 3명, 라니티딘 군 3명), 추적관찰 실패(라니티딘 군 5명) 등이었다. 유효성 평가는 레바프라잔 군 234명, 라니티딘 군 228명으로 총 462명을 대상으로 실시하였다. ITT 분석 대상 피험자 중 시험계획서를 위반한 피험자 수는 레바프라잔 군이 25명, 라니티딘 군이 22명이었다. PP 분석은 레바프라잔 군 209명, 라니티딘 군 206명으로 총 415명을 대상으로 실시하였다. 두 군 간의 성별, 연령, 신장, 체중, 흡연, 음주, 카페인 복용 여부 등을 포함한 인구학적 자료 및 신체검사 항목들의 차이는 ITT 분석 및 PP 분석 모두에서 없는 것으로 나타났다. 또한, 미란의 수, *H. pylori* 감염률 등에서도 두 군 간 통계학적 차이를 보이지 않았다(Table 2).

2. 내시경적 유효성 평가

ITT 분석에 포함된 462명의 피험자에서 내시경검사상 유효율은 레바프라잔 군이 79.9% (187/234), 라니티딘 군

Table 2. Demographic Characteristics of Subjects, by Treatment Group

Characteristics	Revaprazan 200 mg	Ranitidine 150 mg	p-value
No. of subjects	234	228	
Male/Female	108/126	106/122	0.9420*
Age (years)			
Mean±SD	45.9±11.4	44.6±10.8	0.2309 [†]
Height (cm)			
Mean±SD	163.9±8.1	163.7±8.2	0.8395 [†]
Weight (kg)			
Mean±SD	62.6±9.9	62.9±10.3	0.7295 [†]
Smoker			
No (%)	178 (76.1)	179 (78.5)	0.5315*
Yes (%)	56 (23.9)	49 (21.5)	
Alcohol			
No (%)	110 (47.0)	117 (51.3)	0.3545*
Yes (%)	124 (53.0)	111 (48.7)	
Caffeine			
No (%)	55 (23.5)	56 (24.6)	0.7903*
Yes (%)	179 (76.5)	172 (75.4)	
No. erosion			
Mean±SD	4.5±3.2	4.3±2.7	0.4464 [†]
Score of erosion			
Mean±SD	3.0±0.9	3.0±0.8	0.9959 [†]
Redness: n (%)			
None	49 (20.9)	55 (24.1)	0.4810*
Mild	137 (58.6)	117 (51.3)	
Moderate	33 (14.1)	39 (17.1)	
Severe	15 (6.4)	17 (7.5)	
Edema: n (%)			
Negative	111 (47.4)	96 (42.1)	0.2494*
Positive	123 (52.6)	132 (57.9)	
Positive for <i>H. pylori</i>	102 (43.8)	96 (42.5)	0.7788*

*Chi-square test.

[†] T-test.

* Wilcoxon Rank-Sum test.

이 60.5% (138/228)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 높게 나타났고($p < 0.0001$), 95% 신뢰구간은 각각 74.8~85.1%, 54.2~66.9%였다(Fig. 1, Table 3). *H. pylori* 감염자들의 내시경검사상 유효율은 레바프라잔 군이 88.2% (90/102), 라니티딘 군이 63.5% (61/96)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.0001$). *H. pylori* 비감염자들의 내시경검사상 유효율도 레바프라잔 군이 73.3% (96/131), 라니티딘 군이 57.7% (75/130)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.0081$) (Table 4).

PP 분석에 포함된 415명의 피험자에서 내시경검사상 유효율은 레바프라잔 군이 79.4% (166/209), 라니티딘 군

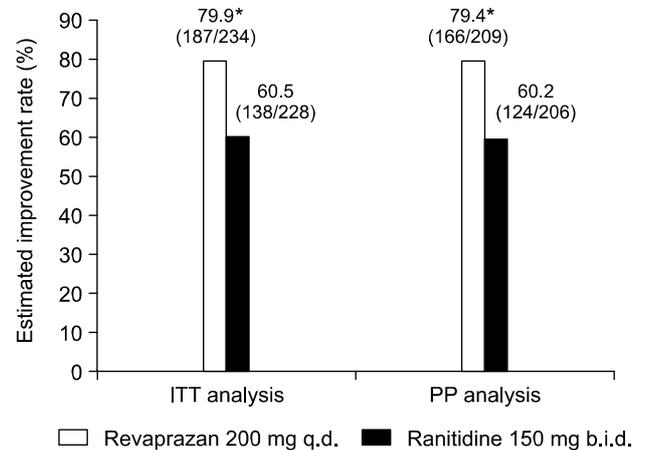


Figure 1. Estimated improvement rates for subjects with re-vaprazan 200 mg q.d. and ranitidine 150 mg b.i.d. at 2 weeks. PP, per-protocol; ITT, intention-to-treat.

* $p < 0.0001$, compared to ranitidine 150 mg b.i.d.

Table 3. Estimated Improvement Rate after 2 Weeks Treatment with Revaprazan 200 mg q.d. and Ranitidine 150 mg b.i.d.

	Revaprazan 200 mg q.d.		Ranitidine 150 mg q.d.		Δ (Rev-Ran)	p-value*
	n	%	n	%		
ITT (n)	234		228			
Estimated improvement rate (%)	187	79.9	138	60.5	19.4	<0.0001
95% CI	[74.8, 85.1]		[54.2, 66.9]		[11.2, 27.6]	
95% LCB					[12.5 ≤]	
PP (n)	209		206			
Estimated improvement rate(%)	166	79.4	124	60.2	19.2	<0.0001
95% CI	[74.0, 84.9]		[53.5, 66.9]		[10.6, 27.9]	
95% LCB					[12.0 ≤]	

ITT, intention-to-treat; CI, confidence interval; LCB, lower confidence bound.

*Chi-square test.

Table 4. Estimated Improvement Rates according to Type of Treatment and *H. pylori* Status

<i>H. pylori</i> status	Estimated improvement rate (%) at 2 weeks				p-value*
	Revaprazan 200 mg		Ranitidine 150 mg		
	n	%	n	%	
ITT					
<i>H. pylori</i> +ve	90/102	88.2	61/96	63.5	<0.0001
<i>H. pylori</i> -ve	96/131	73.3	75/130	57.7	0.0081
PP					
<i>H. pylori</i> +ve	83/95	87.4	54/86	62.8	<0.0001
<i>H. pylori</i> -ve	83/114	72.8	70/120	58.3	0.0200

ITT, intention-to-treat.

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

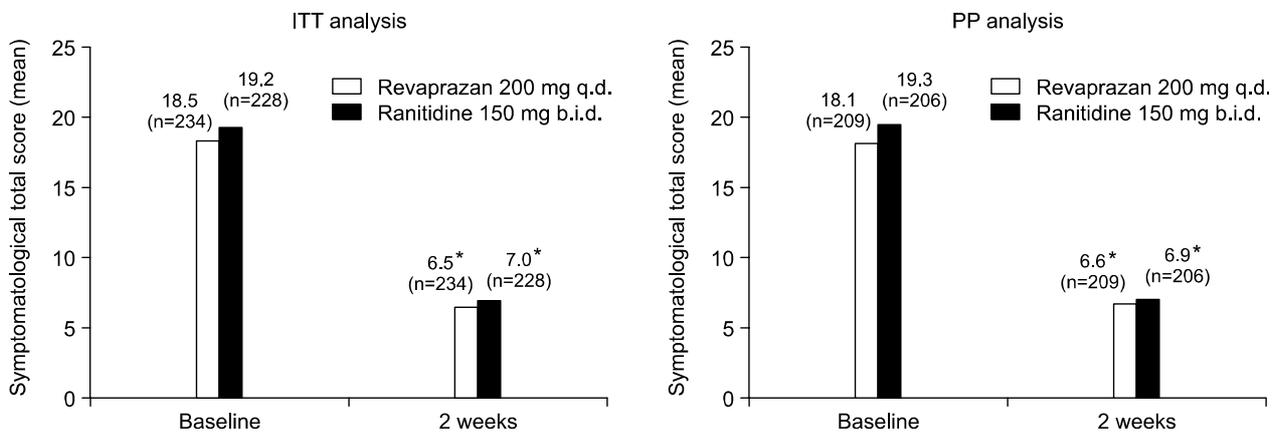


Figure 2. The total score of subject symptoms before and after treatment with revaprazan 200 mg q.d. and ranitidine 150 mg b.i.d. at 2 weeks. PP, per-protocol; ITT, intention-to-treat.

* $p < 0.05$, compared to baseline in each group.

이 60.2% (124/206)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 높게 나타났고($p < 0.0001$), 95% 신뢰구간은 각각 74.0~84.9%, 53.5~66.9% 였다(Fig. 1, Table 3). *H. pylori* 감염자들의 내시경상 유효율은 레바프라잔 군이 87.4% (83/95), 라니티딘군이 62.8% (54/86)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.0001$). *H. pylori* 비감염자들의 내시경상 유효율은 레바프라잔 군에서 72.8% (83/114), 라니티딘 군에서 58.3% (70/120)로, 레바프라잔 군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.0200$) (Table 4).

3. 자각증상 점수 유효율

ITT 분석 및 PP 분석 모두에서 시험약 투여 전 자각증상의 평균 점수는 두 군 간에 차이가 없었고($p = 0.6500$), 투약 전후의 점수 변화량 역시 두 군 간에 통계적으로

유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.8151$)(Fig. 2). 2주간 시험약을 투여한 후 군별로 자각증상 점수 유효율(50% 이상 개선율)을 비교해본 결과, ITT 분석에서 레바프라잔 군이 66.7% (156/234), 라니티딘 군이 65.8% (150/228)로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.8420$) (Fig. 3). *H. pylori* 감염자들의 자각증상 점수 유효율은 레바프라잔 군에서 70.6% (72/102), 라니티딘 군에서 70.8% (68/96)로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.9698$). *H. pylori* 비감염자들의 자각증상 점수 유효율도 레바프라잔 군에서 63.4% (83/131), 라니티딘 군에서 62.3% (81/130)으로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.8605$). PP 분석에 의한 자각증상 점수 유효율(50% 이상 개선율)은 레바프라잔 군이 64.1% (134/209), 라니티딘 군이 67.5% (139/206)로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.4706$)

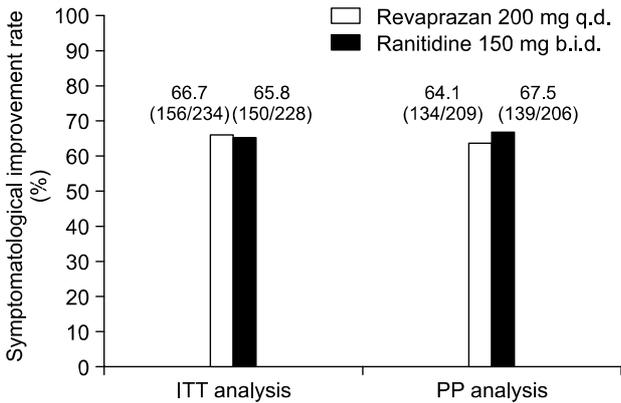


Figure 3. Symptomatological improvement rates for subjects with revaprazan 200 mg q.d. and ranitidine 150 mg b.i.d. at 2 weeks. ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

(Fig. 3). *H. pylori* 감염자들의 자각증상 점수 유효율은 레바프라잔 군에서 68.4% (65/95), 라니티딘 군에서 73.3% (63/86)로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.4753$). *H. pylori* 비감염자들의 자각증상 점수 유효율도 레바프라잔 군에서 60.5% (69/114), 라니티딘 군에서 63.3% (76/120)으로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.6584$).

4. 이상반응

안전성 평가가 가능한 피험자 499명에서 총 129건의 이상반응이 발생하였다. 이상반응 발생 건수는 레바프라잔 군 251명 중 49명에서 76건, 라니티딘 군 248명 중 42명에서 53건이었다. 레바프라잔 군과 라니티딘 군의 이상반응 발생률은 각각 19.5%와 16.9%로 나타났으며, 두 군 간에 통계적 유의성은 없었다($p=0.4544$). 이 중 시험약과 관련성이 있는 이상반응은 레바프라잔 군에서 3건(식후포만감, 졸음, 두통), 라니티딘 군에서 1건(두통)이 발생하였다(Table 5). 이들은 약물투약에 따른 일시적 현상으로 아무런 처치 없이 시험 중에 모두 소실되었다. 중대한 이상반응은 레바프라잔 군과 라니티딘 군에서 각각 3건, 1건씩 발생하였고, 4건 모두 시험약과 관련성이 없는 것으로 판명되었다. 활력징후, 이학적 검사, 심전도상에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액화학검사 결과 레바프라잔 군에서는 GPT 치가, 라니티딘 군에서는 총 bilirubin 치가 일부 상승하는 경향을 보였으나 임상적으로 유의할 만한 수준은 아니었다. 레바프라잔 군에서 GGT 치 상승(2.0%)이 일부 관찰되었다. 뇨검사 결과 라니티딘 150 mg 군의 한 피험자에서 신장병에 의한 검사치 이상소견을 보인

Table 5. Adverse Events to be Related to the Medication

	Revaprazan 200 mg (n=251)	Ranitidine 150 mg (n=248)	Total (n=499)
Gastrointestinal			
Postprandial fullness	1 (0.4%)	-	1 (0.2%)
Psychiatric			
Drowsiness	1 (0.4%)	-	1 (0.2%)
Body as a whole-general			
Headache	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

것을 제외하면 두 군 모두에서 임상적으로 의미없는 정도의 변화만 관찰되었다.

고찰

레바프라잔(레바넥스[®])은 최근 식품의약품안전청으로부터 십이지장궤양 및 위염 치료제로 허가받은 신약으로, (주)유한양행에서 세계 최초로 개발하였다. 레바프라잔은 기존의 비가역적 프로톤 펌프($H^+/K^+-ATPase$) 억제제와는 달리 가역적 기전에 의해 위산분비를 줄이는 위산펌프 길항제(acid pump antagonist, APA)이다.² 전임상 및 임상시험에서 뛰어난 위산분비 억제 효과를 나타냈으며, 특히 24시간 위내 pH 변화를 관찰한 임상시험 결과, 투약 1일째 1~2시간 후에 위내 pH를 5 이상 증가시켜 기존의 비가역적 억제제에 비해 약효발현이 상당히 빠른 것으로 확인되었다.²⁻⁶

최근 레바프라잔은 위산분비 억제 효과 이외에 위점막 내 프로스타글란딘 생성에 관여하는 사이클로옥시게나제(COX-2)를 비롯하여 VEGF, IL-8과 같은 세포보호성 단백질을 전사 단계에서 증가시키며, 위점막보호제인 레마피피드와 비교하여 동등 이상의 염증조절기능과 위점막세포 보호기능이 있는 것으로 밝혀졌다.⁸

Seol 등⁹의 보고에 따르면 최근 국내에서 개발되어 시판되고 있는 스티렌의 경우, 위염의 내시경상 유효율이 ITT 분석 및 PP 분석에서 각각 63.4%와 55.6%였다. 위점막세포 보호 효과만을 가지는 스티렌과 비교해 볼 때, 위산분비 억제효과와 위점막세포 보호 효과를 동시에 나타내는 레바프라잔은 위산관련질환 치료제로 탁월한 효과를 보일 것으로 추측된다.

위염 환자를 대상으로 실시한 2상 임상시험에서 레바프라잔 200 mg의 안전성 및 유효성이 현재 시판 중인 위염 치료제인 라니티딘보다 우수한 것으로 평가되

어, 보다 많은 환자를 대상으로 치료적 용량을 확증하기 위하여 본 시험을 수행하게 되었다. 본 시험은 위염 환자에서 레바프라잔의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 위염 치료제로 널리 사용되고 있는 라니티딘(유한염산라니티딘정[®]) 150 mg (1일 2회 용법)을 대조약으로 삼아 시험을 수행하였다. 총 581명의 피험자를 모집하였으며, 69명은 스크리닝 기간 중 부적격자로 판정되어 제외하였고, 52명은 중도 탈락하여 총 460명의 피험자가 임상시험을 완료하였다. 계획서에 따라 시험을 완료한 415명을 대상으로 유효성 평가를 위한 PP분석을 실시하였으며, 이와 별도로 유효성과 안전성을 평가할 수 있는 모든 피험자를 대상으로 ITT 분석을 실시하였다. 유효성 평가 결과, 1차 평가변수인 내시경상 유효율은 레바프라잔 군과 라니티딘 군이 ITT 분석에서 각각 79.9%, 60.5%, PP분석에서 79.4%, 60.2%로, 레바프라잔 군이 통계적으로 유의하게 높았다. *H. pylori* 감염 유무에 따른 내시경검사상 유효율을 비교한 결과, ITT 분석 및 PP 분석 모두에서 레바프라잔 군이 라니티딘 군에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 특히, *H. pylori* 감염자에서 레바프라잔 200 mg의 내시경검사상 유효율은 ITT 분석 및 PP 분석에서 88.2%와 87.4%로, 전체 평균 유효율 79.9%와 79.4%보다 월등히 높았다. 또한, 레바프라잔 군 내에서 *H. pylori* 감염자와 비감염자의 내시경검사상 유효율을 비교한 결과, *H. pylori* 감염자에서의 유효율이 비감염자에 비해 통계적으로 유의하게 높았던 반면, 라니티딘 군 내에서는 *H. pylori* 감염자와 비감염자의 내시경검사상 유효율은 통계적으로 차이가 없었다.

Yeo 등⁷은 레바프라잔과 항염증 제제로 알려진 레바미피드와의 비교연구에서 *in vitro* 배양된 위점막 세포에 배양된 *H. pylori*를 감염시킨 후 시간 경과에 따른 생존세포수의 변화, ERK1/2의 활성화 및 Redox-sensitive transcription factor인 NF- κ B의 DNA 결합 변화를 각각 MTT assay, Western blot 및 EMSA로 측정하였다. 그 결과, 레바프라잔이 *H. pylori* 감염 시의 염증 조절 기능 및 위점막세포 보호기능이 있음이 밝혀졌다. 본 임상시험 결과, 레바프라잔 군에서 *H. pylori* 감염자의 위내시경상 유효율이 높았던 것은 Yeo 등이 보고한 *H. pylori* 감염에 대한 레바프라잔의 항염증 작용과 위점막세포 보호작용에 기인한 것으로 추정된다.

위염 치료에 있어 환자의 자각증상은 치료 효과를 입증하는 데 신뢰성 있는 지표가 아닌 것으로 알려져 있지만, 현재의 임상시험은 자각증상의 개선도를 평가 변수로 정하여 수행되고 있는 실정이다.¹⁰⁻¹² 본 임상시

험에서 자각증상의 개선도를 군 간 비교한 결과, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 시험 전부터 모든 피험자가 자각증상을 호소하지는 않았지만, 투약 전후의 자각증상 점수 변화량을 비교해 본 결과, 두 군 모두에서 투약 전에 비해 자각증상이 감소하는 것으로 나타났고 두 군 간에 통계적 차이는 없었다. 본 시험에 참여한 위염 환자들의 발병 원인은 알코올, NSAIDs 약물복용, 스트레스, *H. pylori* 등으로 다양하였다. 각 원인 인자별 위내시경상 유효율을 구하여 군 간 비교해 본 결과, 모든 항목에서 레바프라잔 군의 유효율이 높게 나타났다. 이로써 레바프라잔은 원인 인자에 상관없이 미관성 위염에 효과가 있음을 알 수 있었다.

두 군에서 발생한 임상적 이상반응 건수를 비교해보면 레바프라잔 군에서는 49명(19.5%)에서 76건, 라니티딘 군에서는 42명(16.9%)에서 53건이 발생하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.4544$). 레바프라잔 군과 라니티딘 군에 배정된 모든 피험자에서 시험약 투여 전후 활력징후, 신체 검사, 심전도 검사에서 시험약 투여와 관련된 이상 소견을 보인 피험자는 없었다. 혈액학 검사에서도 몇몇 피험자의 측정치가 정상참고치를 벗어났으나, 일시적 현상이었고 시험약 투여와 관련된 임상적 이상 소견을 보인 피험자는 없었다. 요검사 결과, 라니티딘 군의 한 피험자에서 신장병에 의한 검사치 이상소견을 보인 것을 제외하면 두 군 모두에서 경도의 변화만 관찰되었을 뿐, 임상적으로 의미 있는 소견은 나타나지 않았다. 레바프라잔 군에서는 간효소치의 상승이 일부 관찰되었으나, 대부분 변동정도가 미약하고 일시적이었다. 또한, 이러한 검사치는 약물투약 중단 후에는 아무런 처치 없이 정상범위 이내로 돌아와 임상적으로 의미 없는 변동인 것으로 판정되었다. 레바프라잔 군에서 GGT 치가 상승한 경우는 약물이 간세포에 직접적인 손상을 입혀 발생하는 것이 아니라 음주에 의한 영향과 약물투여에 따른 간효소의 적응기전(adaptive induction of hepatic enzyme)에 따른 일시적인 현상인 것으로 추정되었다.^{13,14} 그리고, 약물투여 중단 후에는 상승된 간효소치가 감소 또는 정상화되어 약물투여에 따른 일시적인 현상 또는 자연히 회복되는 가역적인 반응으로 판정되었다. 실제로 만성독성시험에서 임상용량보다 훨씬 높은 용량을 비글개나 쥐에 장기간 투여한 후에 실시한 병리조직검사에서 레바프라잔에 의한 직접적인 간손상은 확인되지 않았다.¹⁵

새로운 위산펌프 길항제(acid pump antagonist)인 레바프라잔을 1일 1회 용법으로 위염 환자에 2주간 투약

한 결과, 내시경상 유효율은 레바프라잔 200 mg 1일 1회 용법이 라니티딘 상용량인 150 mg 1일 2회 용법 보다 통계적으로 유의하게 높아 미란성 위염에 탁월한 효과를 보였으며, 안전성 측면에서는 라니티딘 150 mg 1일 2회 용법과 비교하여 우려할 만한 이상반응이 관찰되지 않아 안전한 것으로 평가되었다.

ABSTRACT

Background/Aims: We performed a randomized, double-blind, phase III, multicenter trial to assess the comparative efficacy and safety of revaprazan, which is a novel acid pump antagonist in comparison with ranitidine for treating patients suffering with acute gastritis and acute aggravation of chronic gastritis. **Methods:** Five hundred and twelve subjects were randomized to 2 weeks of treatment with either revaprazan 200 mg q.d. or ranitidine 150 mg b.i.d. The primary efficacy parameter was the estimated improvement rate according to endoscopy, and the secondary efficacy parameter was the improvement rate for the subjects' symptoms. **Results:** The estimated improvement rates at 2 weeks (intention-to-treat analysis) were 79.9% with revaprazan and 60.5% with ranitidine; a significant difference was found between the two groups ($p < 0.0001$). On the per-protocol analysis, the estimated improvement rates for revaprazan and ranitidine were 79.4% and 60.2%, respectively. There was a significant difference in the estimated improvement rates between the two groups ($p < 0.0001$). On both analyses, there were no significant differences between the two groups for the improvement rates of the subjects' symptoms. Both drugs were well tolerated. **Conclusions:** The efficacy of revaprazan was higher than that of ranitidine for the estimated improvement rate according to endoscopy and also for the symptomatological improvement rate, and revaprazan was well tolerated by the subjects suffering with gastritis. (Korean J Gastrointest Endosc 2006;33:212-219)

Key Words: Revaprazan, Ranitidine, Gastritis, Clinical Trial

참 고 문 헌

- Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal

volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-423.

- Park S, Lee B, Kim J, Lee J, Kang H. Discovery of a novel acid pump antagonist, YH1885. *Gut* 2003;52(suppl IV):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 IV):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 IV):61S.
- Yu KS, Bae KS, Shon JH, et al. Pharmacokinetics 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 Research* 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 Biobem Nutr* 2006;38:1-8.
- Seol SY, Kim MH, Ryu JS, Choi MG, Shin DW, Ahn BO. DA-9601 for erosive gastritis: results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *World J Gastroenterol* 2004;10:2379-2382.
- Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, et al. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:225-235.
- Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, Zinsmeister AR, Wiltgen C, Melton LJ. Multisystem complaints in patients with the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:71-77.
- Gallagher CG, Lennon JR, Crowe JP. Chronic erosive gastritis: a clinical study. *Am J Gastroenterol* 1987;82:302-306.
- Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:335-340.
- Daeppen JB, Schoenfeld-Smith K, Smith TL, Schuckit MA. Characteristics of alcohol dependent subjects with very elevated levels of gamma-glutamyltransferase (GGT). *J Stud Alcohol* 1999;60:589-594.
- Park S, Ahn K, Kim J, et al. YH1885 as a novel acid pump antagonist (APA)-toxicity studies. *Gut* 2003;52(suppl VI):62S.