

**소화성궤양 치료제
임상시험 가이드라인
[민원인 안내서]**

2015. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 소화계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

소화성궤양치료제 임상시험 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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 : _____)		
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.			
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오	
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오	
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.		
상기 사항에 대하여 확인하였음.			
2017 년 5 월 25 일			
담당자 확 인(부서장)		김 송 이 최 돈 응	

이 안내서는 소화성궤양 치료제 개발을 위한 임상시험 시 고려사항에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 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 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3102~3115

팩스번호: 043-719-3100

목 차

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

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2012-2-004	2010.03	제정
2	B1-2015-2-051	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0159-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)

I. 서론

이 가이드라인은 소화성궤양 치료제를 개발함에 있어 임상시험 대상, 시험계획 및 평가방법 등 임상시험의 수행기준을 마련하여 가이드라인으로 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 가이드라인을 작성하기는 어려우므로, 이 가이드라인을 기준으로 하여 향후 수행될 개별 시험약에 대한 구체적인 임상시험계획은 참여 연구자와 의뢰자가 실제 상황을 반영하여 작성하도록 한다.

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

소화성궤양은 소화관의 공격인자(위산)와 방어인자(점막) 사이의 균형이 깨질 때 발생하는 것으로 여겨지며, 주요 원인은 *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) 감염과 비스테로이드 이성 소염제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)인 것으로 널리 알려져 있다. 위산은 위점막의 손상을 유발하기는 하지만 궤양을 형성하는데 중요한 요소는 아니다. 그 외에도 Zollinger-Ellison 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. 소화성 궤양은 상복부통증(명치끝의 타는 듯한 통증), 속쓰림, 소화불량 뿐만 아니라 상부위장관 출혈, 천공, 위배출구 협착 등 심각한 합병증을 야기하며, 특히 상부위장관 출혈로 인한 사망률은 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 예방이다. 이에 따라 적절한 평가지표를 선정한 임상시험 실시가 필요하며, 임상시험 수행 시 이 임상시험 가이드라인이 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 임상시험용의약품에 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) Rat에서 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⁺ATPase억제(*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 대상자나 특정 환자군에게 의약품 후보물질을 투여하고, 그 약물의 체내동태, 인체에서의 약리작용과 이상 반응 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. 임상시험대상자

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 대상자 예수는 의약품의 특성과 임상시험 방법, 목적 등에 따라 타당하게 결정되어야 하며, 안전성과 안전용량의 범위 및 이상반응을 검사하기에 충분해야 한다. 대상자의 선정 시 다음과 같은 사항이 고려되어야 한다.

- 1) 대상자의 기왕력 : 소화성궤양 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 필요한 경우 내시경검사 등
 - ⑥ 기타
- 3) 여성 대상자의 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, 위산 저해의 속도 및 크기, H^+/K^+ -ATPase저해 등), 주된 임상 효과를 검토하는 단기시험, 기대되는 임상효과와 관련되지 않은 그 외 특성에 관한 약력학적 시험 및 혈중약

물농도 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 대상자를 대상으로 실시한다. 위약 또는 활성대조약 등 적절한 대조군을 선정하여 이중눈가림법에 의해 군간 비교시험으로 실시한다.

4. 대상자 선정

4.1. 선정기준

대상자 선정기준은 객관적이어야 하며, 각 시험단계, 해당시험의 목적 및 평가하고자 하는 적응증에 합당해야 한다. 대상자는 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 소화성궤양환자의 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 H₂길항제, 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 대상자수 분율
- 2) 소화성궤양의 Sakita-Miwa 분류법(ulcer stage classification, 부록 참조)에 따라 판정시 반흔기 궤양을 가진 대상자수 분율

5.2. 2차 유효성 평가 변수

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.

<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 변연까지 도달하여 집중되고 있다.
- ② 치유기(H2): 궤양의 축소가 현저하게 된다. 백태는 없어진다. 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 되어 있다. 주름의 집중도 없어져서 점막의 집중상만이 보이는 경우도 있다.

“소화성궤양 치료제 임상시험 가이드라인”

발 행 일 2015년 12월

발 행 인 손 여 원

편 집 위 원 장 이 선 희

편 집 위 원 (의약품심사부 소화계약품과)

김정미, 송영미, 오우용, 승호선, 안충열, 임종미, 정재원, 김송이

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과
