

크론병 치료제 임상시험 가이드라인 [민원인 안내서]

2024. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

크론병 치료제 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.		
2024 년 12 월 20 일		
담당자 확 인(부서장)		홍 정 희

이 안내서는 크론병 치료제의 임상시험에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 12월 20일 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 의약품 심사부 약효동등성과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3155~80

팩스번호: 043-719-3150

목 차

목 차	
1. 목 적	1
2. 정 의(배경)	1
3. 임상시험대상자 선정	2
3.1. 크론병	2
3.2. 크론병 관해	4
3.3. 인구학적 특징	4
4. 유효성 평가	4
4.1. 치료 목적	4
4.2. 일차 평가변수	5
4.3. 이차 평가변수	6
5. 임상시험 설계	8
5.1. 임상약리시험	8
5.2. 치료적 탐색 임상시험	8
5.3. 치료적 확증 임상시험	9
6. 안전성 평가	13
6.1. 특정 이상반응	13
6.2. 장기적 영향	14
7. 임상시험 설계 시 기타 고려사항	14
7.1. 기타 하위집단에 대한 임상시험	14
7.2. 고령자 임상시험	15

8. 통계 처리	15
9. 용어 정의 및 약어	17
10. 부록	18
11. 참고자료	20

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1405-01	2024.12.	제정

크론병 치료제 임상시험 가이드라인

1. 목 적

이 가이드라인은 크론병을 치료하기 위한 의약품을 개발함에 있어 임상시험 대상, 시험설계 및 평가방법 등 임상시험 수행 시 고려사항을 제공하여 임상시험의 수행기준을 마련하여 가이드라인으로 활용함으로써, 크론병 치료제의 안전성·유효성을 높이고 나아가 새로운 크론병 치료제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

2. 정 의(배경)

크론병은 위장관의 만성 난치성 염증성 장 질환으로 원인은 명확하지 않으나, 구강에서 항문까지 위장관의 어느 한 영역 또는 여러 영역에 영향을 줄 수 있는 전층 염증(transmural inflammation)의 특징을 갖고 있다¹⁾.

크론병은 전 연령대에서 발생하나, 젊은층에서 발병률이 높고 성별 간 뚜렷한 차이는 없다. 우리나라의 염증성 장질환 환자는 최근 5년간 30%이상 증가하였고, 2020년 기준 진료받은 크론병 환자는 25,532명으로 10만명 당 49.31명으로 추산된다²⁾. 최근 역학 연구에서 중증 크론병 환자의 사망 위험이 증가한 것으로 나타났고, 대부분의 환자들이 이 질병으로 인해 일상 생활에 지장을 받고 있는 것으로 나타났다. 특히, 크론병은 국가관리대상 희귀질환으로 분류되어 있다.

크론병은 특정 표지자(markers)나 병인 기전이 명확하지 않으므로, 다른 질병의 양상을 제외하고, 임상 및 병리학적 증상을 복합적으로 근거하여 질병을 진단한다. 크론병은 질병 상부 위장관이나 항문 주위에 발생한 질병 형태(표현형)에 따라 염증성, 협착성, 누공성 중 1개로 주로 분류된다(Montreal classification 2005). 질병이 진행되는 동안 질병 형태(표현형)는 일반적으로 주로 염증형에서

협착형 및/또는 누공형(침윤성) 질환으로 변하는 경우가 많다.

크론병의 증상은 해부학적 위치와 질병의 중증도에 따라 어느 정도 구분할 수 있지만, 환자의 증상과 내시경 및 방사선 결과 간 상관관계가 명확하지 않을 수도 있다. 주요 징후와 증상은 설사, 복통, 체중 감소다. 병리학적 부위와 중증도에 따라 신체적 증상이 다르게 나타난다. 복부 압통 또는 복부 종괴가 있으면 장막 염증 또는 복강 내 농양을 의심해야 하며, 항문 주위 병변 동반은 흔하다(환자의 최대 20%). 장외 증상으로는 안구 염증, 관절질환, 피부 병변 및 다양한 간 질환이 있을 수 있다. 크론병은 전층적(transmural) 특성이 있어서 염증 병변이 협착, 누공 및 침윤을 유발할 수 있고, 각각 폐쇄나 농양으로 이어질 수 있다.

관해는 치료나 수술을 통해 달성할 수 있다. 임상 지침에서는 코르티코스테로이드, 면역조절제 및 생물학적 제제(항-종양 괴사 인자 제제(TNF- α inhibitor), 항인터루킨제 제제(Interleukin 12/23 inhibitor) 및 항-인테그린 제제 접착 분자 억제제(Integrin inhibitor 또는 소분자 제제(adhesion molecule inhibitors)를 치료제로 권고한다³). 치료제로 효과가 없거나 특정 합병증이 있는 경우 수술이 필요할 수도 있다. 회장에 질병이 발생한 환자의 70% 이상이 크론병이 진행되는 동안 최소 한 번 이상 수술이 필요하다.

3. 임상시험대상자 선정

3.1. 크론병(Crohn's Disease, CD)

대다수의 환자들은 크론병 유병 기간을 가지고 있으며, 임상 징후와 증상, 점막 염증 소견으로 진단한다. 시험대상자는 최근(3개월 이내) 실시한 대장내시경(회장 질병 포함) 또는 소장 영상 촬영(소장 질병의 경우에만) 결과 활동성 점막 염증을 진단받아야 하며, 가능한 영상검사의 판독은 중앙실험실 기관을 이용한다.

크론병으로 판단될 때에는 크론병 활동성 자체뿐 아니라, 증상의 원인이 될 수 있는 장관감염, 농양, 섬유화 협착, 세균 과다 증식, 담즙염 흡수 장애, 장관

운동 이상, 담석증 등의 가능성을 배제해야 한다.

- 중등증에서 중증 활성 크론병을 치료하기 위한 의약품 임상 시험의 경우:
 - 임상시험 대상자는 크론병 활동 지수(Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 점수 최소 220점 이상이고 크론병의 단순 내시경 점수(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD)가 최소 6점 이상(또는 회장 질환으로만 최소 4점 이상)이어야 한다.

염증 표지자(C-반응성 단백질(CRP), 분변 칼프로텍틴)사용은 권장되지만 단독으로 염증의 증거가 될 수 없다. 이전에 투여한 치료제에 대해 반응에 따라 활동성 크론병을 가진 대상자는 아래와 같이 특수 부분집단으로 분류한다.

3.1.1. 불응성 질환(Refractory CD)

특정 의약품으로 적절한 기간 및 용량으로 투여했음에도 계속해서 활동성 질환을 보이는 대상자는 불응성으로 규정한다. 정확한 투여량과 투여 기간은 사전에 결정하고 적합성을 확인해야 한다. 생물학적 제제의 경우 주요 효과에 도달하지 못한 경우, 대개 1차 비반응성, 처음에는 의약품에 반응했으나 이후 반응이 소실된 환자의 경우 해당 의약품에 2차 비반응성인 것으로 분류할 수 있다. 여러 치료 방법에 대해 지속적으로 반응이 없는 경우를 불응성으로 규정한다.

3.1.2. 불내성 크론병(Intolerance to treatment)

특정 의약품으로 치료를 지속하기 어려운 중대한 부작용이 발생한 환자는 해당 의약품에 불내성으로 규정한다. 치료를 중단하게 만드는 부작용의 유형에 관하여 사전에 결정하고 적합성을 확인해야 한다.

3.1.3. 치료 의존성(Dependence on treatment)

치료에 반응을 보이지만 치료를 중단하면 재발하는 환자는 해당 치료에 의

존성이 있는 것으로 분류한다. 중증도 및 재발 발생 시기에 관한 정확한 기준은 관련 문헌에 따라 사전에 규정하고 적합성을 확인해야 한다.

3.2. 크론병 관해(CD in remission)

관해 상태란 증상과 징후가 없거나 아주 경미한 상태로, 점막 치유(Mucosal healing)가 된 환자(내시경으로 판단한 결과 육안으로 확인할 수 있는 활동성 염증의 징후가 없는 경우로 정의함)를 바탕으로 분류한다. 정확한 정의는 점막 염증 및 증상의 상태를 검증하기 위해 사용한 평가 도구에 따라 달라질 수 있다.

3.3. 인구학적 특징

연령/성별/체중/신장/신체비만지수/사춘기 단계/흡연 상태 등의 기저상태 특성 외에도 질환의 지속 기간, 범위 및 중증도를 기록해야 한다. 병용요법과 이전 치료에 대한 내용도 주의하여 작성해야 한다.

4. 유효성 평가

4.1. 치료 목적

크론병(CD) 치료의 목표는 증상 및 내시경적 관해를 달성하고 유지하는 것이다. 관해 유도에 효과적인 의약품이 관해 유지에도 효과가 있을 것이라고 가정하기 어렵다. 따라서 적절한 치료적 확증 임상시험을 통해 각 적응증을 평가해야 한다. 의약품 허가 신청 전에 두 적응증 모두를 시험해야 하는 것은 아니지만 새로운 의약품의 경우 일반적으로 관해 유지를 시험하기 전에 관해 유도를 시험하게 될 것이다.

증상적으로 나타나는 효과가 질병 진행에 긍정적인 영향을 미치는 것과 더불어 염증 개선 여부도 검토되어야 한다.

증상 관해에 대한 평가는 크론병 활동 지수(CDAI) 또는 환자 보고 평가(PRO)

에 기반한 평가 도구를 활용한다. 환자 자가 보고 평가 도구에는 무른 변의 빈도, 복통 등의 증상이 포함되어야 하며, 밸리데이션되어야 한다. 염증에 대한 평가는 내시경 소견을 기반으로 평가하며, 점막 염증의 등급은 CDEIS(크론병 내시경 중증도 지수) 또는 SES-CD(크론병의 단순 내시경 점수)와 같이 검증된 척도로 평가해야 한다.

4.2. 일차 평가변수

크론병 임상시험에서 일차 평가변수는 증상 관해와 내시경 관해의 공동 1차 평가변수를 권고한다⁴⁾.

- 1) 증상 관해 환자의 비율
- 2) 내시경 관해 환자의 비율

증상 관해는 평가에 사용되는 도구에 따라 정의되고 타당성을 입증해야 한다. 증상 관해의 정의는 PRO2(R. Khanna et al., 2015)로 증상을 평가한다면 8점 미만의 점수를 사용하거나, CDAI 점수로 평가할 경우 150 미만을 관해로 정의할 수 있다. CDAI 점수로 평가 시 배변 빈도와 복통 점수를 산출하기 위해, 참여 방문 전 일상 점수를 수집하는 7일이라는 기간을 정의할 것을 권고하고, 장정결 날과 내시경 날을 제외하고 7일 이내 일상점수와 7을 곱하여 점수의 평균을 산출해야 한다. 최소 3일 연속 또는 4일 비연속 일지 작성을 완료해야 한다.

내시경 관해의 정의는 크론병 내시경 중증도 점수(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS)로 점막 치유를 평가한다면 0~2점을 점막 염증의 관해로 정의할 수 있고, SES-CD 점수의 경우 0~2점으로 정의하거나, 대안적으로 개별 하위 항목 점수가 1을 초과하지 않으면 0~4점도 허용가능하다.

내시경은 중앙 실험실에서 판독할 것을 권고하며, 내시경 의사가 내시경을 진행하고, 눈가림한 중앙 판독 담당자가 고화질 영상으로 기록한 진행 결과를 검토하여 내시경 결과에 대해 문서를 작성해야 한다. 임상시험계획서에 내시경 의사와 중앙 판독 담당자의 결과 간 편차를 유효성 분석에서 어떻게 처리할지 명확하게 명시해야 한다(예. 제 3의 독립적 평가자 중재).

척도에 기술된 각 항목의 정의에 대해 훈련과 교육을 제공하여 임상시험실시

기관 간, 시험자 간 내시경 판독을 표준화하고 비뚤림을 최소화하여야 하며, 시험 절차, 영상 기록/장비, 의약품 개발 초기 내시경 평가를 표준화하는 문서를 작성해야 한다.

2개의 공동 1차 평가변수를 측정하는 시점은 치료 목표와 시험약의 약력학 특성에 따라 달라진다. 점막 치유와 증상 완화에 대한 판단을 서로 다른 시점에 하는 것이 허용될 수 있다.

재(再)무작위배정 시험 설계를 선택한 경우, 약효 발현의 예상 속도에 따라 점막 상태의 개선(반응)을 유도 단계에 대한 1차 평가의 일부로 활용하는 것도 허용될 수 있다.

내시경 상 관해 미만의 “개선 정도”를 1차 평가의 일부로 활용하는 경우에는 그 임상적 의미에 대한 타당성을 입증해야 한다. 또한 이러한 경우 무작위 회수 단계(randomised withdrawal phase)가 종료된 후 1차 평가에 점막 치유를 포함하는 것이 매우 중요하다.

4.3. 이차 평가변수

증상 반응 및 내시경 관찰에 대한 개별 요소는 이차 평가변수로 사용될 수 있고, 평가변수는 타당성을 입증해야 한다. 또한, 증상 관해와 내시경 관해(점막 치유)를 모두 달성하는 것(각 환자마다)은 중요한 2차 평가변수로 고려한다.

- 점막치유(Mucosal healing, MH) 및 증상 관해를 모두 달성한 환자
- 반응이 있는 환자: 이 반응은 증상과 내시경 평가에 사용한 도구에 따라 정의되어야 한다.
 - 크론병 활동도 지수(CDAI) 점수에서 임상반응 : CDAI 점수에서 기준선 대비 최소 100점 이상의 감소로 정의
 - 내시경 상 반응: SES-CD에서 기준치 대비 50% 감소로 정의
- 증상 점수와 점막 치유(MH) 점수에 대한 수치적, 개별 평가
- 조직학적 정상화를 달성한 환자 수 등 점막 염증에 대한 조직학적 평가
- 복합 증상, 생체표지자(=분변 칼프로텍틴의 정상화) 및 조직학적 정상화와 더불어 내시경 판독 결과 점막 치유(MH)가 된 환자

- 배변 빈도의 변화
- 염증에 대한 실험실 검사(예: 분변 칼프로텍틴)
- 관해까지 걸리는 시간(증상 점수와 생체표지자만)
- 반응 시간(증상 점수와 생체표지자만)
- 검증된 삶의 질(Quality of Life, QoL) 측정, 예. 염증성 장 질병 설문조사 (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)
- 수술적 중재 필요성
- 스테로이드 병용 투여와 관련된 평가변수
 - 1차 평가변수 평가 시점에 스테로이드를 점진적으로 중단하지 않은 연구에서(단기 유도 연구)
 - o 스테로이드 병용 치료 없이 증상 관해와 내시경적 관해 중 1개 또는 모두를 달성한 환자 비율
 - o 특정 용량의 스테로이드 병용 치료(예: 프레드니솔론 5mg, 10mg 또는 20mg 또는 이에 상응하는 용량)에서 증상 관해와 내시경적 관해 중 1개 또는 모두를 달성한 환자 비율
 - 대조군 시험 종료 시(예. 52주) 임상적 관해가 나타나고 평가 전 사전에 명시된 기간 동안(예. 최소 8~12주) 코르티코스테로이드를 점진적으로 중단한 연구의 경우(코르티코스테로이드 투여 없이 관해)
 - o 임상시험대상자 등록시 코르티코스테로이드를 사용하였으나 코르티코스테로이드 투여 없이 관해에 도달한 시험 대상자의 비율
- 관해 유지: 유효성의 지속성을 증명하기 위해 다음 사항을 권고한다.
 - 유도 단계 종료 후 임상 반응에 도달한 시험대상자를 유지 단계에서 재(再) 무작위화하는 임상시험 설계의 경우, 치료의 지속적인 관해 상태를 유지할 수 있는 능력을 뒷받침하기 위해 관해 상태 유지 단계에 진입한 하위 집단 내에서 관해를 평가할 것을 권고한다.
 - 재 무작위배정 없이 계속 피험자가 투여를 받는 시험 설계의 경우(투여 유지 방식), 임상시험의뢰자는 임상적 유익성이 확보되었고 지속 가능한지 입증하기 위해 초기(예. 8주)와 후기(예. 52주)에 임상적 관해에 도달한 피험자의 비율을 검증해야 한다. SES-CD에 대해서도 유사한 분석을 수행해야 한다.

- 임상 관해와 내시경 관해의 복합적 평가변수 : 2차 평가지표는 임상 관해와 내시경 관해를 모두 달성한 피험자의 비율을 평가해야 한다. 이 평가변수는 대조군 임상시험이 종료 시(예: 52주) 평가해야 한다.
- 다음의 탐색적 평가변수를 권고한다.
 - 조직학적 반응/완화: 현재 크론병의 내시경 상 관해가 나타난 시험 대상자에서 점막 염증의 조직학적 회복의 정의나 점수 체계에 대한 과학적으로 합의된 정의는 없다. 임상시험의뢰자는 제안하는 평가변수의 정의, 등급 척도 및 산출 기술에 대해 타당성을 입증해야 한다.
 - 비침습적 측정방식 기반 중간 임상 평가 : 임상시험의뢰자는 임상시험 중 마지막 방문(예: 52주)까지 관해 유지여부를 확인할 수 있도록, 임상시험 기간 동안 미리 지정된 시점에 임상 관해에 대한 통합 중간 평가를 실시해야 한다(내시경 평가 없이).
 - 기저치 대비 SES-CD 점수의 변화: 기저치에서 마지막 방문까지(예. 52주) SES-CD 점수에서 절대적 수치 변경을 평가할 것을 권고한다.
 - 추가 평가지표: 목적에 부합하는 환자보고 평가(PRO) 도구를 사용하여 중요하지만 CDAI에서 포착되지 않은 시험 대상자에게서 확인된 크론병의 추가 증상에 임상시험용 의약품이 미치는 영향을 탐색할 수 있다.

5. 임상시험 설계

5.1. 임상약리시험

크론병 전신 치료용으로 개발된 의약품을 대상으로 한 약물동태학 및 약력학 시험은 일반적으로 약동/약력학 시험과 다르지 않다.

의약품의 약동학적 특성은 상호작용, 특정 환자군(고령 및 소아, 신장 및 간장애 환자), 제형 및 주성분의 특성을 고려하여 관련 지침에 따라 수행되어야 한다. 상호작용 측면에서 임상에서 함께 투여될 가능성이 있는 병용 약물(예: 글루코코르티코이드, 면역조절제)의 유효성과 안전성에 미칠 수 있는 영향에 대해서 평가해야 한다

5.2. 치료적 탐색 임상시험

치료적 탐색 임상시험의 목적은 약물 사용에 따른 목표 적응증을 탐색하고 추가적 확증 임상시험을 위한 투여량을 추정하며 치료적 확증 임상시험의 시험 설계, 평가변수 및 방법에 대한 기초를 제공하는 것이다. 크론병에서 치료적 탐색 임상시험의 설계는 일반적으로 위약 대조, 무작위 배정, 이중 눈가림 및 평행 설계가 권장하지만 적절한 다른 임상설계를 채택할 수도 있다.

용량 탐색 임상시험의 기간은 치료 목적 및 약력학적 특성/안전성 프로파일/의약품 작용기전과 선택된 평가변수에 따라 다르지만 일반적으로 4-8주보다 짧아서는 안된다.

5.3. 치료적 확증 임상시험

5.3.1. 임상시험 대상자

활동성 크론병 치료 임상시험에 참여하는 환자들은 활동성 질병의 증거가 확보되어야 한다. 임상시험에 포함될 수 있는 최소한의 증상 및 점막 염증 수준을 정의해야 한다. 점막 염증의 정도와 범위를 최근 위장관 내시경 및 조직 검사(3개월 이내)를 통해 확인해야 하고 의약품 효과 평가에 사용하기 위해서는 타당성이 입증되어야 한다. (3.1 참조)

현재 확립되거나 널리 인정받는 완전히 검증된 환자 보고 평가(PRO)가 없기 때문에, 징후와 증상에 기반한 선정 기준은 CDAI 점수(예: 최소 220점) 또는 CDAI의 증상 하위 점수에 기반한 밸리데이션된 PRO를 사용할 수 있으며, 연구에 포함된 환자에게 반드시 일정 최소 수준의 점막 염증이 반드시 있어야 한다(예. CDEIS 사용 시 점수 > 8 또는 SES-CD 사용 시 점수 > 6)

회장 질병만 있는 환자의 경우, 회장에 대한 하위 점수를 사용할 수도 있다. 임상시험대상자 선정시 제안하는 적응증이 반영되어 있어야 한다.

임상시험에 포함된 환자에 대하여 특히 질병 표현형(염증성/협착성/누공성)/

기간/ 질병 활동도/ 합병증/ 위치 확인/ 과거 치료/ 흡연 여부 측면에서 특성을 분석해야 한다.

임상시험 참여 시점에 임상시험대상자는 크론병 진단 후 증상이 발생한 후 최소 3개월 이상은 경과되어야 한다. 이 기간 보다 더 짧은 기간인 경우, 시험 참여에 대한 타당성을 입증해야 하고 감염성 설사와 담즙산염 설사가 있는 환자와 과민성 대장 증후군이 있는 환자를 포함시키지 않도록 반드시 각별한 주의를 기울여야 한다.

5.3.2. 임상시험의 요소

5.3.2.1. “크론병 치료”의 일반적인 치료 목적에 대한 연구

크론병에서 제3상 시험은 무작위 배정, 평행 활성 대조군 및/또는 위약 치료군, 이중눈가림으로 설계해야 한다.

모든 연구의 경우 구제 약물 사용 기준은 사전에 정의되어야 하고 가급적 구제 약물은 표준화되어야 한다. 관련 하위군 분석 평가는 전향적으로 계획되어야 한다. 과거 치료 및/또는 배경 요법에 따라 환자를 분류해야 한다.

일반적인 크론병의 치료목적의 임상시험에서는 단기 유효성과 장기 유효성을 모두 증명해야 하므로 1차 평가변수의 평가 시점은 두가지 시점을 포함하도록 하고 이러한 경우 다중성 보정은 불필요하다. 관해 유도 또는 관해 유지를 증명하는 연구의 경우 다중성 문제가 나타날 수 있고 이를 해결해야 한다. 임상시험 설계에 따라서 통계적으로 유의한 효과는 초기(6~12주)와 후기(6~12개월) 시점 모두에서 입증되어야 한다. 다만, 점막 치유는 대개 증상 개선과 관해보다 더 오래 걸리기 때문에 내시경 평가변수의 평가 시점은 임상시험 설계에 따라 달라질 수 있다. 단기 유효성("관해 유도")을 입증하기 위해 임상시험 기간은 일반적으로 6~12주이지만, 시험약의 작용 기전, 효과 크기 및 시간 경과에 따라 달라질 수 있으므로, 임상시험 기간은 타당한 근거를 통해 변경할 수 있다. 모든 경우에 설계는 주요결과에 대한 효과 발현 시점과 최대 효과를 평가할 수 있도록 설계에 반영되어야 한다.

장기 연구("관해 유지")에서는 유효성 유지도 증명해야 한다. 이때 장기 연구는 단기 연구의 눈가림과 무작위배정을 유지하여 연장 연구(연속 치료 설계, 투여 유지 방식)를 실시하거나, 반응 환자만을 위약군 또는 시험군으로 재 무작위 배정 설계(무작위 회수 연구)도 가능하다. 이 두 경우 모두 총 기간(단기 연구 기간 포함)은 최소 12개월이 되어야 한다.

연속 치료 설계의 경우, 총 12개월 동안 위약을 투여받게 되면 윤리적으로 문제가 될 수 있기 때문에 위약 대조군을 최대 6개월만 하도록 제한(타당한 중단 절차)하거나, 장기 유효성 증명을 위해 활성 대조군을 포함할 수 있다.

재 무작위 배정 설계에서 장기 위약-대조군과의 비교자료가 있으면, 활성 대조군과 시험군 간의 비교는 단순히 기술적으로만 이루어질 수 있다. 그러한 데이터가 없는 경우 활성 대조군 대비 확증적으로 우월성을 보여주거나 비열등성을 입증하여야 한다.

초기 치료에 반응한 환자를 위약군으로 재 무작위 배정하는 것은 윤리적 우려를 덜 야기할 수 있다. 그러나, 비반응 환자는 무작위 재배정에서 제외되기 때문에 최종(52주) 평가시점에서 검정력을 확보하기 위해 대개는 더 많은 환자를 모집해야 한다.

5.3.2.2. "관해 유도" 또는 "관해 유지" 목적에 대한 연구

시험약의 작용 기전과 예상되는 안전성 및 유효성 프로파일에 적합하다면, “관해 유도” 또는 “관해 유지” 둘 중 한 가지 적응증을 선택하여 진행할 수 있다. 관해 유도 목적의 경우, 단기 유효성 입증(“관해 유도”)을 입증하기 위한 연구와 유사하다.

“관해 유지” 목적의 경우 연구 시작 때 완전히 관해 상태인 환자가 총 52주 연구 기간 동안 그 상태를 유지하는 것을 증명해야 한다. 관해 상태 뿐만 아니라 치료에 반응하는 환자도 무작위배정 위약-대조군 회수 연구에 포함하는 경우, “관해 유지” 주장을 뒷받침하기 위해, 연구 시작시 관해 상태인 환자들에서 유효성이 있음을 보여줄 수 있도록 통계 분석의 검정력이 있어야 한다.

5.3.3. 대조약 선정

대조약은 신청한 적응증(일차, 이차 또는 추가병용)과 관해 유도 및 재발 방지(관해 유지), 그리고 질환의 범위와 중증도를 고려하여 선택해야 한다.

활동성 크론병 치료제의 1차 요법의 근거를 마련하기 위해 현재 일반적으로 인정되는 표준 1차 요법 치료제와 직접 비교해야 한다. 시험의 목표가 기존 치료보다 우월성을 입증하는 것이 아니라면, 이상적으로는 위약군을 추가하여 분석 민감도를 입증하는 것이 중요하다. (윤리적으로 타당한 경우 ICH E10 참고)

2차 적응증의 경우(1차 치료 실패 또는 불내성 발생 이후), 위약을 대조약으로 사용할 수 있지만(단일요법 또는 기존에 확립된 치료의 추가요법) 정확한 목표 대상환자군에 따라 활성 대조군이 필요할 수도 있다. 추가요법의 경우, 확립된 치료법이 두 시험군에 계속 배경 요법이 되어야 한다(확립된 치료법에 불내성이 없고, 일부 잔여 효과가 합리적으로 가능한 경우). 1차 치료의 실패에 대해서 명확한 정의가 있어야 한다.

장기 무작위 회수 연구에서 유효성 유지를 입증하기 위해 앞서 위약을 관련 대조약으로(윤리적으로 타당성이 입증된 경우) 사용할 수 있다. 이와 같은 상황에서, 시험약에 반응이 더 좋은 시험 대상자를 선정하였다면 활성 대조군이 덜 유용할 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 장기 치료를 연구하는 임상시험에 활성 대조군을 포함시키는 것은 재 무작위배정 없이 임상시험 수행하는 설계(연속 치료 설계)에서는 가능할 것으로 보인다.

5.3.4. 이전 치료 및 병용 약물

크론병을 가진 대상자는 일반적으로 유지 치료를 받으며, 활성 상태의 경우는 임상시험기간 중 배경 요법(background therapy)을 유지할 수 있다. 이러한 배경 요법의 변화는 치료 효과 추정을 복잡하게 만들 수 있는 병발성 사례(intercurrent event)일 수 있다. 임상시험 참여 전 병용 약물의 기간과 투여량을 명시해야 한다.

아지티오프린/6-메르캅토피리딘을 사용한 경우, 최소 3개월 동안 안정적으로 약

물을 투여한다. 병용 투여가 허용되지 않는 경우 적합한 휴약기간(wash-out)을 명시해야 한다. 새로운 면역조절제의 경우 약물이 장기간 작용할 수 있으므로 약력학적 효과를 고려하여 적절한 휴약기간을 보장해야 한다.

불응성 집단의 경우, 무작위 배정 전에 대상자가 최적의 치료를 받도록 해야 한다. 이전(기저시점)약물의 최소 지속 기간과 투여량을 명시해야 한다.

중등증 및 중증 환자의 이차요법으로 사용되는 경우, 이는 일반적으로 코르티코스테로이드를 임상시험 이전부터 사용한다는 것을 의미한다. 크론병 진단을 받은 대부분의 대상자가 질환을 치료하는 과정에서 일정 기간 이러한 약물을 사용한 경험이 있을 것이므로 과거에 코르티코스테로이드나 면역조절제를 사용한 이력은 중요하지 않다.

임상시험 중 스테로이드를 병용 투여하며 초기 치료 단계에 진입한 환자들은 단기 연구에서 고정된 용량을 유지(해당 용량이 환자에게 안전성 우려(safety risk)가 없다는 전제하에)하거나 정해진 일정에 따라 스테로이드 투여를 점진적으로 중단해야 한다.

초기 치료 단계 전 또는 해당 단계에서 코르티코스테로이드 투여를 점진적으로 중단하지 않은 환자는 유지 단계에 진입한 후 12주 내에 스테로이드의 점진적 중단을 해야 한다(즉, 유지 단계 첫 12주 동안). 스테로이드의 점진적 중단 일정은 표준화해야 한다. 통상적으로 프레드니솔론의 경우 주당 2.5~5 mg으로 투여량을 줄일 수 있다. 이러한 복용이력(Previous use)을 불응성 질환과 혼동하지 않아야 한다. 이전 치료제에 대한 의존성 및 불응성은 사전에 명시하고 정의해야 한다. 항생제는 일반적으로 제외한다.

6. 안전성 평가

6.1. 특정 이상반응

시험약의 약력학 특성으로 예측되는 이상반응을 포함하여 잠재적인 모든 이상반응을 수집하고 사전 계획된 방법을 사용하여 분석해야 한다. 면역 조절 작용이 있는 의약품의 경우 종양, 심각한 감염 및 자가 면역 질환의 촉진/유발 가능

성에 특히 주의가 필요하다. 위해성 관리 계획의 일환으로 허가 후 이러한 영향에 대한 추가적이고 완전한 평가가 요구된다. 또한, 크론병은 임신 가능성이 있는 젊은 여성에게 영향을 미치므로 해당 집단에 대한 각별한 주의가 필요하다.

6.2. 장기적 영향

크론병에 의약품 장기 투여의 가능성을 고려할 때, 충분한 기간에 확보한 대규모의 대표 환자군에 대한 데이터가 제공되어야 한다. 추가 병용 임상시험 설계에서 면역조절제를 병용 시 기회 감염 및 악성 종양을 포함한 심각한 부작용의 위험이 증가하고 면역원성을 감지하는 능력이 감소할 수 있다.

새로운 면역학적 치료제를 사용한 임상시험에서 사용되는 모든 약물을 기록하는 것이 중요하다. 또한, 특정 약물의 치료를 중단하고 오랜 시간이 지난 뒤 재투여 결과에 관한 정보를 확보하는 것도 중요하다. 이러한 조치는 시판 후 활동의 일부로 고려해야 한다.

7. 임상시험 설계 시 기타 고려사항

7.1. 기타 하위집단에 대한 임상시험

장외 증상, 누공, 항문 주위 크론병 환자집단에 대해서는 적절한 평가방법 및 시험방법을 고려하여 임상시험이 수행되어야 한다.

7.1.1. 장외 증상 발현 환자

크론병 환자 하위군에서 장외 증상이 발생할 수 있으며, 활동성 크론병과 관련된 “반응성” 증상과 염증과 별개로 발생하는 증상(예. 강직성 척추염, 괴저화 농피부증, 원발성 경화성 담관염)으로 분류할 수 있다. 하위군에 대한 별도의 연구는 필요하지 않으나 치료에 대한 반응은 시험에서 모니터링해야하고 별도로 분석해야 한다. 원발성 경화성 담관염은 전암 상태로 새로운 면역조절제에 대한

임상시험에 해당 환자군을 포함할 때에는 각별한 주의를 기울여야 한다.

7.1.2. 누공, 항문 주위 크론병

누공성 크론병 관리의 치료 목표는 지속되는 누공으로 인한 감염 위험성을 낮추기 위해 누공을 폐쇄하고 그 상태를 유지하여, 수술적 처치의 필요성을 없애는 것이다. 증상의 중증도와 직장 내시경 결과, 개수와 위치, 누공의 복잡도를 고려하여 임상을 수행해야 한다.

이 시험에 참여하는 환자는 적절하게 배액술(surgical drainage)을 받아야 한다. 1차 평가변수는 누공의 폐쇄 및 새로운 누공 생성 또는 농양 없이 폐쇄된 누공 상태를 유지하는 것이다. 현재 자기공명영상(MRI)은 기저 염증 및 합병증을 평가하고, 누공의 내외부 치료 여부를 입증하는데 권장되는 기술이다.

MRI에 기반한 폐쇄의 정의를 타당한 근거에 따라 명시하고, MRI 영상 판독은 눈가림으로 해야 하며 중앙 실험실 판독을 권고한다. 배액의 임상 평가와 더불어 항문 주위 질병 활동 지수(PDAI)의 변화와 수술적 중재 감소는 중요한 2차 평가변수이다.

1차 요법의 경우, 표준 치료(즉, 항생제(메트로니다졸/시프로플록사신)³⁾와 비교가 필요하고, 불응성 환자군의 경우, 면역조절제 및/또는 항-TNF 치료제와 비교를 권고한다.

추가 적응증의 경우, 위약은 허용 가능한 비교군이다. 1차 평가변수(위에 정의한대로 누공 회복) 달성 상태가 적어도 12개월 동안(전체) 진행한 연구에서 기록되어야 한다.

초기 임상 반응(즉, 배액 중지, 외부 누공 회복)은 초기 시점에 기록해 두어야 한다(예. 기전 및 의약품 작용 발현에 따라 12~24주)

7.2. 고령자 임상시험

임상시험에 적절한 수의 고령자 대상자를 임상시험에 포함하도록 해야 한다. 왜냐하면 고령 환자에서 임상 효과가 사구체 여과율 감소, 이상 반응 취약성

증가(예. 섬망, 골절), 다약제의 경우 의약품 간 상호작용과 같은 요인에 영향을 받을 수 있기 때문이다.

8. 통계 처리

본 가이드라인에서는 일반적인 통계 분석에 대해서는 다루고 있지 않으며, 시험 목적에 따른 구체적인 통계처리 방안은 시험시작 전부터 임상시험계획서에 명시하여야 한다.

9. 용어 정의 및 약어

CD : Crohn's Disease, 크론병

CDAI : Crohn's Disease Activity Index, 크론병 활동도 점수

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, 크론병 내시경 중증도 점수

IBDQ : inflammatory bowel disease questionnaire, 염증성 장질환 설문지

MH : Mucosal healing, 점막 치유

PDAI : perianal disease activity index, 항문 주위 질병 활동 지수

PRO : patient reported outcomes, 환자 자가 보고 평가

QoL : Quality of Life, 삶의 질

SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, 크론병 단순 내시경 점수

10. 부록

크론병의 질병 활동을 추정하는 8가지 임상 및 실험실 변수로 구성된 가중 지수인 크론병 활동 지수(CDAI)(표 1 참조)는 크론병 치료제 허가 목적의 임상시험에서 가장 널리 사용되는 도구이다. 표 2에서는 크론병의 내시경 특성을 평가하는 데 사용할 수 있는 점수 알고리즘인 단순 크론병 내시경 점수(SES-CD)의 요건을 요약하였다.

표 1. 크론병 활동 지수(CDAI)*5)

항목	배수
액상 또는 무른 변 횟수(7일 중 해당 일수)	x2
복통, 7일 동안 매일 기록한 점수의 총합(0=없음, 1=경증, 2=중등증, 3=중증)의 합	x5
전반적인 삶의 질, 7일 동안 매일 기록한 점수의 총합(0=전반적으로 좋음, 1=조금 불편함, 2=나쁨, 3=매우 나쁨, 4=심각함)	x7
다음 합병증 중 해당하는 사항 모두(관절염 또는 관절통, 홍채염 또는 포도막염, 결절성 홍반 또는 괴저고름 피부증 또는 아프타 구내염, 항문 치열 또는 항문 누공 또는 항문 농양, 기타 누공, 37.8°C 이상 열[100°F])	x20
지사제 디페녹실레이트, 로페라미드 복용(0=미복용, 1=복용)	x30
복부 종괴(0=없음, 1=불확실, 5=확실)	x10
적혈구용적률(남성, 47-HCT [%], 여성, 42-HCT [%])	x6
체중 (1-체중/표준체중) x 100 (징후에 따라 더하거나 뺌)	x1
*최종 CDAI 점수는 각 변수의 총합에 배수를 곱하여 산출한다. CDAI 150 미만은 관해(remission), 150이상 220미만은 경증 활동도(mild activity), 220이상 450미만은 중등증 활동도(moderate activity), 450이상은 중증 활동도(severe activity) ³⁾	

표 2. 크론병 단순 내시경 점수(SES-CD)⁶⁾

항목	SES-CD 점수			
	0	1	2	3
궤양 크기	없음.	아프타 궤양(직경 0.1~0.5cm)	큰 궤양(직경 0.5-2cm)	매우 큰 궤양(직경 2cm 이상)
궤양 표면	없음.	<10%	10-30%	>30%
영향을 받는 표면	영향을 받지 않은 부위	<50%	50-75%	>75%
협착 여부	없음.	단일, 통과 가능	복수, 통과 가능	통과 불가능

11. 참고자료

- 1) European Medicines Agency, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease, 28 June 2018. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2
- 2) 국민건강보험공단, 국민건강을 위한 건강문화정보지 건강보험 2022.3. vol 281
- 3) 크론병 치료 가이드라인 개정판, Korean J Gastroenterol Vol. 69 No. 1, January 2017, 29-54
- 4) Food and Drug Administration, Crohn's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, draft guidance, April 2022
- 5) Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. "Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease 401 Study". Gastroenterology 1976. 70 (3): 439- 444.
- 6) M Daperno, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary J-Y, Colombel J-F, and Rutgeerts P, 2004, Development and Validation of a New, Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease: the SES-CD, Gastrointest Endosc, 60(4):505 - 512.

“크론병 치료제 임상시험 가이드라인”

발행일 2024년 12월

발행인 강석연

편집위원장 김영립

편집위원 (의약품심사부 약효동등성과)

홍정희, 이경신, 변정아, 안충열, 최미섭, 이은선, 신보람,

발행처 김현아, 김숙진, 윤은주, 정세희, 김나리, 나금경, 백지영,

이하나, 한희선, 윤한나, 이주현, 강진아, 전민혜, 박인혜,

김지선, 이한나, 김산하, 한초연, 최유정, 류혜연

식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과