

Original Article / 원저

건선 치료용 한약제제에 대한 임상시험 가이드라인 설명 및 제언

김봉현¹⁾ · 김관일^{2,3)} · 강세현¹⁾ · 박중근¹⁾ · 강동원¹⁾ · 남혜정¹⁾ · 김윤범¹⁾ · 이준희^{3,4)*} · 김규석^{1,3)*}

¹⁾경희대학교 한의과대학 안이비인후과, ²⁾경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

³⁾경희대학교한방병원 한의약임상시험센터, ⁴⁾경희대학교 한의과대학 사상체질과

Explanation and Elaboration of the Clinical Trial Guidelines for Psoriasis Using Herbal Medicine

*Bong-Hyun Kim¹⁾ · Kwan-Il Kim^{2,3)} · Se-Hyun Kang¹⁾ · Jung-Gun Park¹⁾ · Dong-Won Kang¹⁾ ·
Hae-Jeong Nam¹⁾ · Yoon-Bum Kim¹⁾ · Jun-Hee Lee^{3,4)*} · Kyu-Seok Kim^{1,3)*}*

¹⁾Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

²⁾Division of Allergy, Immune & Respiratory System, Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

³⁾Korean Medicine Clinical Trial Center, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

⁴⁾Department of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : We report on the contents and reviews of the guidelines for clinical trials of herbal medicine for psoriasis.

Methods : After reviewing the existing reports, the guidelines were drafted by the writing committee on guidelines for Korean medicine clinical trial center in Kyung Hee university Korean medicine hospital. Since then, the guidelines have been consulted by the experts in diseases, clinical trials and pharmaceuticals. In addition, the guidelines have been certified by the Korean medicine clinical trial center association and Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology Society.

Results : The guidelines for clinical trials are divided into 8 categories: (1) general contents, (2) evaluation standards of effectiveness, (3) outcome valuables, (4) selection of study participants, (5) designs of clinical trials, (6) safety evaluations, (7) combination therapies in psoriasis treatment and (8) Korean medical considerations.

Conclusions : There are 3 major contents for discussion: (1) obscurity of Korean medical considerations to

© 2018 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

differentiate from existing guidelines, (2) the absence of Korean version of PASI and DLQI, which are validity parameters and (3) realistic institutional problem using the herbal medicine.

Key words : Psoriasis; clinical trial guidelines; Herbal medicine

I. Introduction

건선은 은백색의 비늘을 동반한 홍반, 구진과 판이 특징인 피부질환으로 이 질환에는 면역 및 유전요인이 다양하게 영향을 미치고 있다¹⁾. 유럽 및 북유럽에서 건선의 유병률은 2% 정도로 알려져 있으며²⁾, 국내의 보건 의료 빅데이터 개방 시스템에 따르면 2016년 건선 환자는 16만 명 정도로 상당히 빈번한 실정이다. 기존의 치료법은 스테로이드, 비타민 D 유도체, 광선 요법 등을 사용하며, 최근에는 생물학적 제제 (biologic)인 TNF- α inhibitor인 etanercept, adalimumab, infliximab이나 T cell 조절제인 alefacept 등이 개발되고 있다³⁾. 기존 치료법의 효과에 대한 불만족, 치료비용 등의 문제로 한의학 치료를 찾는 사람들은 점차적으로 증가하는 추세이다. 그러나 현재 한국 한의학계에서 건선 치료에 대한 연구는 증례보고 위주로 이루어지고 있으며 실상 임상연구는 부족한 상황이다.

임상시험 가이드라인은 임상시험을 설계함에 있어서 진단기준, 선정기준, 제외기준, 유효성 평가지표 선정 등에서 필요한 근거를 제시하여 임상시험의 설계 시간 단축 및 연구의 방향 설정에 도움이 된다. 더불어 미연에 발생할 수 있는 문제점을 예방할 수 있어 임상연구의 질 향상을 도울 수 있다. 이에 식약처에서는 비만, 당뇨병, 이토피 등의 임상시험 가이드라

인을 제정한 바가 있다. 건선 질환을 대상으로 한 한약제제 임상시험 가이드라인 관련 연구로는 2016년 강 등⁴⁾이 국내외 건선 임상시험 가이드라인 및 기존 건선 치료 한약제제 임상연구 고찰을 통하여 건선 한약제제 가이드라인 수립에 필요한 준비연구가 있었지만 아직까지 건선 치료용 한약제제에 대한 임상시험 가이드라인은 없다.

따라서 본 연구는 1) 건선을 대상으로 한 한약제제 임상시험 가이드라인 개발과정 및 구성을 설명하고, 2) 가이드라인 내용을 소개하고자 해당 가이드라인을 덧붙여 참고하도록 하였으며(Appendix 1, 3) 개발 당시 중점적으로 고려되었던 점들을 제시하여 향후 수립될 건선 한약제제 임상시험 가이드라인에 접근성 및 활용성을 높이고자 계획되었다.

II. Methods

1. 가이드라인의 수립 배경

본 가이드라인을 통하여 건선 질환에 유효하면서 안전성을 확보한 한약제제를 개발하고자 할 때 필요한 고려사항을 연구자 및 제약 업계에 제공하고자 한다. 또한 가이드라인을 이용한 결과를 실제 임상유효성 평가에 응용하고자 한다. 특히 한약제제의 경우 변증 등의 한의학의 특수성을 살릴 수 있는 가이드라인을 수립하고자 하였다.

2. 가이드라인 개발 과정

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 재정지원을 받아 진행되었다(과제고유번호: HI13C0700). 우선 자료조사로 국내외 건선 임상시험 가이드라인, 임상진료지침 및 국내외

Corresponding author : Kyuseok Kim, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea.
(Tel : 82-2-958-9499, E-mail: kmxkskim@khu.ac.kr)
Jun-Hee Lee, Department of Sasang Constitutional Medicine, Kyung Hee University, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea.
(Tel : 82-2-958-9280, E-mail : ssljh@daum.net)

• Received 2018/4/6 • Revised 2018/4/24 • Accepted 2018/5/1

에서 진행된 건선 관련 임상연구에 대하여 조사하였다⁴⁾. 이 결과를 바탕으로 초안이 완성되었으며, 이후 전문가 검토를 통하여 대한한방안이비인후과부과학회 학회장 인준을 받았고(2016년 4월 25일), 한의약임상 시험센터협의회에서 가이드라인에 대한 인준을 받았다(2017년 1월 10일).

3. 가이드라인 집필위원회 및 검토위원회 구성

가이드라인 집필에는 경희대학교한방병원 한의약 임상시험센터 가이드라인 집필위원회가 초안을 작성하였다. 초본을 토대로 10명의 자문위원이 검토를 거쳐서 최종본이 완성되었다. 자문위원은 총 10명으로 구체적으로 다음과 같다.

위원장 1명(한국한의학연구원 이준환), 분과위원 3명(경희대학교 이준희, 원광대학교 권영달, 대전대학교 정인철), 임상시험방법론 전문가 2명(한국한의학연구원 이명수, 메디팁(CRO) 유정희), 제약관련 전문가 3명(대전대학교 박양춘, 원광대학교 김윤경, 한풍제약 김혜수), 질환전문가 1인(부산한의학전문대학원 서형식).

4. 가이드라인의 구성

가이드라인은 크게 건선의 증상, 진단, 역학, 치료 부분을 개괄적으로 설명한 일반적 사항, 유효성 평가 기준, 유효성 평가 방법, 시험 대상자 선정, 임상시험 설계, 안전성 평가, 건선 치료에서의 병용요법, 한의학적 고려사항으로 구분될 수 있다. 개략적인 설명은 다음의 Results를 통하여 제시한다.

III. Results

1. 일반적 사항

건선은 은백색의 비늘로 둘러싸인 홍반, 구진과 판을 특징으로 하는 면역학적 다유전자성 만성질환이다. 증상으로 비늘로 덮인 듯한 구진, 홍반을 동반한 판이 특징이며, 때로 소양감을 동반하기도 한다. 조직학적

으로 건성형 표피 과증식 및 과립층의 약화, 부전각화증, 해면양 농포, 표피 및 진피 안으로의 호중구, 림프구 침입, 진피 유두상 혈관구조를 보인다.

진단은 발병부위(두피, 체간, 엉덩이, 사지, 신전부) 및 조갑 건선 유무, 주요형태(밝은 붉은색 판 위에 은백색 인설이 덮고 있는 형태)를 가지고 있을 때 임상적 증상을 통하여 진단한다. Auspitz's sign이 유용한 진단법이며, 주요감별질환으로는 화폐상 습진, 백선, 피부 낭창, 균상 식육종, 습진, 백선, 편평 태선, 전신성 홍반성 루푸스 등이 있다.

표준 치료로는 건선의 중등도에 따라 초기에는 국소치료제, 중등도에는 국소치료제와 광선치료, 중증의 경우에는 전신치료제를 사용할 수 있다.

2. 유효성 평가기준 / 평가방법

1) PASI(Psoriasis Area and Severity Index)

건선의 유효성 평가방법으로 가장 많이 사용된다. 피부를 머리, 체간, 상지, 하지 4개의 부위로 나누고 각각 부위의 증상(홍반, 유병기간, 인설 정도)과 증상 범위를 평가하여 이들을 통하여 값을 평가한다. 1차 유효성 평가 변수로 PASI를 사용할 것을 권장하며, 치료의 성공을 PASI 감소율이 75% 이상으로, 치료실패를 PASI 감소율이 50% 이하로 설정하였다.

2) DLQI(Dermatology Life Quality Index)

증상의 감정상태, 일상생활, 여가생활, 직장과 학교, 대인관계와 치료 6가지 항목을 평가하는 10가지 문항으로 구성되어 있으며, 삶의 질을 평가하고자 2차 유효성 평가 변수로 사용하기를 권장한다.

3) 기타

PASI의 경우 손발바닥, 접힌 부위 피부 및 두피, 조갑 부위는 적용하기 힘들다는 단점이 있고, 증상이 10% 이하인 경우 민감도가 떨어진다는 한계가 있다. 이에 PASI를 보조해 줄 수 있는 2차 유효성 평가 변

수로 PGA(Physician's Global Assessment) 혹은 BSA(Body Surface Area)를 병용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

PGA는 건선의 심각도를 평가하는 6점 단위 평가 도구로 모든 건선 병변을 대상으로 판의 홍반, 인설, 두께의 정도를 평가하는 지표이다. 이 도구는 체표면적을 정량화하지는 않으며, 개별적인 병변을 평가하지는 않는다. BSA는 건선 병변의 범위를 평가하는 방법으로 화상의 표면적을 평가하기 위해 개발된 9의 법칙을 사용하는 평가 방법이다. 머리와 목에 대해 9%, 각 팔에 대해 9%, 앞, 뒤의 다리에 대해 9%, 체간을 4등분 하여 각각에 대해 9%로 정의하며 회음부를 1%를 가해 합계 100%로 한다. 또 다른 측정 방법으로 손바닥이 BSA의 약 1%에 해당한다고 가정하여 환자의 손바닥 영역 수로 BSA의 정도를 평가할 수 있다⁹⁾.

3. 시험 대상자 선정

1) 건선의 중증도 설정

- Mild : BSA <10% or PASI <10, PGA(mild to moderate), 국소 요법만으로 잘 조절됨.
- Moderate : BSA >10% or PASI ≥10, PGA (Moderate), 국소 요법만으로 어느 정도 조절됨.
- Moderate to severe : BSA >10% or PASI score 10-20, 치료가 잘 안 되는 부위(손바닥, 발바닥 등)에 상당히 두꺼운 병변이 있으면서 BSA <10%인 경우, PGA(Moderate to severe), 국소 요법으로 조절되지 않음.
- Severe : BSA >20% or PASI >20, 상당히 두꺼운 병변부와 더불어 매우 중요한 국소 증상이 동반되면서 BSA >10%인 경우, PGA(Severe), 전신적인 치료법이 필요한 상태.

2) 고려해야 할 합병증 혹은 동반질환

우울증, 심혈관계 질환(중증의 경우), 관절질환, 비만, 대사증후군, 흡연, 음주력, 정신과적 질환, 악성종

양, 크론병

4. 임상시험 설계

임상시험 참여 이전에 국소 외용제나 경구용 제제, 광선치료, 생물학적 제제를 사용하고 있었던 경우 치료를 중단하고 적절한 휴약기(wash-out period) 및 안정기(run-in period)를 거쳐야 한다. 그 기간은 약물의 반감기를 고려할 경우 통상 2~4주 정도로 설정할 수 있다. 중증 건선 환자의 경우 양약의 지속적 투여가 필요한 경우가 있을 수 있다.

치료적 탐색시험(therapeutic exploratory studies)을 시행할 경우 임상적으로 유용한 투여용량 범위를 평가하기 위하여 최소 3가지 이상의 투여용량에서 실시되어야 한다. 이중 눈가림, 위약대조 시험이 권장되며, 고정 용량군 - 평행군 시험이 일반적이다. 각 용량별로 치료효과를 증명해야 하며 이를 위해 최소 8~12주 동안 투약을 지속하도록 한다. 다만, 생약(한약)제제의 경우 적정용량 설정을 위한 약동학·약력학의 평가가 어려운 부분이 존재하여 11종 기성 한약서에 의한 경험적 용량 혹은 기존 허가약품의 경우 허가용량을 적정용량으로 사용할 수 있다.

치료적 확증시험(therapeutic confirmatory studies)을 시행할 경우 이미 치료효과가 널리 인정된, 시판중인 치료제를 이용한 비교연구 임상시험이나 유효성분이 제외된 위약을 이용한 위약대조임상시험이 일반적으로 권장된다. 투약기간은 8~12주 사이를 기간으로 잡고, 2~4주 정도의 단위로 중간평가를 시행한다. 느리게 작용하는 한약(생약)제제의 경우 16~24주까지 연장할 수 있다.

5. 안전성 평가

이상반응 및 안전성 평가, 뇨검사, 대변검사, 심전도검사, 간기능검사, 신장기능검사 및 피부암 부작용 여부, 면역결핍에 관련된 항체검사 등에 대해 치료 전후의 결과를 비교해야 한다. 임상시험 동안 발생하는

모든 이상반응에 대해 정도, 약물관련성, 치료유무, 중도탈락 여부 등을 개개로 분석하여 모두 기록되어야 하며, 연구대상 약물에 대한 잠재적 이상반응 및 오남용 등을 분석, 평가하여 결과에 반영해야 한다.

6. 건선 치료에서의 병용요법

임상시험 기간 동안에는 원칙적으로 스테로이드제, 항생제, 전신 광화학요법 및 다른 면역억제제의 투여는 금한다. 단 연구목적에 따라 변동될 수 있다. 병용 시 고려해야 할 사항은 Metatrexate(MTX)의 경우 간독성, 빈혈, 백혈구, 적혈구, 혈소판감소, 오심, 구토, 탈모, 신장과 폐 기능 장애의 부작용이 보고되어 있다. Cyclosporin의 경우 신독성, 고혈압을 주의해야 하며, Retinoid의 경우 간, 신장질환, 고지혈증, 심한 음주자에게 본 약물의 병용을 금해야 한다. TNF- α 억제제 병용 시 결핵감염유무, 악성림프종, 루프스모양증후군, B형 간염바이러스 검사 등이 필요하다.

7. 한의학적 고려사항

2002년에 발간된 中藥新藥治療白疔的臨床研究指導原則에 따르면 白疔의 한의학적 주요변증 분류기준은 다음과 같다.

1) 風熱證

- 主症 : 새로운 피진이 끊이지 않고 나타나며, 구진 형과 반구진형 위주이다. 피진이 있는 피부 아래 색이 선홍색이다. 제거 시 인설과 점상출혈이 보이는 Auspitz 징후가 있다.
- 次症 : 처음 발생하거나 재발할 수 있으며, 가려움은 일정하지 않고 心煩口渴, 口乾, 便秘, 尿黃, 舌質紅, 苔黃, 脈數.

2) 血虛證

- 主症 : 피진이 판상이 주가 되며 피진 부위의 피부색이 비교적 옅고 인설이 많으나 비교적 얇다.

- 次症 : 병정이 길고 오래되며 가려움이 있을 수 있고 피로하고 舌質淡紅, 苔薄白, 脈細.

3) 血瘀證

- 主症 : 피부병변이 두텁게 침윤을 보이며 피진 부위의 피부색이 암홍하고 인설이 견고하다.
 - 次症 : 병정이 비교적 길고 피부 병변 부위가 국소적으로 가벼운 편이며 오래도록 없어지지 않고 일정하지 않은 소양감이 있을 수 있다. 전신증상이 불명확하고 舌質暗紅, 혹 어혈로 인한 점이나 반점이 보일 수 있으며, 脈澀, 혹 細澀.
- 위의 언급한 主症을 가지고 있으며 次症이 2개 이상 있으면 해당 변증으로 진단할 수 있다. 연구의 성격에 따라 수정된 변증 기준을 사용할 수 있다. 이때 변증은 임상경험 5년 이상의 전문의 2인이 위의 변증 기준을 근거로 한 지침을 마련하고 합의에 의해 변증하는 것을 권장한다.

4) 기타 고려사항

치료적 탐색임상시험의 진입 전까지는 제법 또한 규격에 포함되는 사항이므로 적합한 제법이 확립되어야 하며, 한약(생약)제제의 규격, 기준 및 시험방법이 확립되어야 한다. 한약제제 구성성분(예: 타르색소류 등)이 건선을 유발할 수 있는지에 대한 충분한 정보 및 검토가 있어야 한다.

외용제의 경우 도포부위 및 피부상태에 따라 약물의 흡수가 달라질 수 있으므로 이를 고려하여 설계하고, pH 조절제 등의 적절한 부형제를 사용하여 흡수율을 조절할 수 있다.

IV. Discussion

기존 한의학 연구는 임상시험 설계에서 무작위화(randomization), 할당(allocation) 은폐(concealment) 및 맹검(blinding)에서 적절하지 못한 방법을 사용하

여 질이 낮은 경우가 많았다⁶⁾. 이에 임상시험에 대한 질을 높이고자 한약제제에 해당하는 임상시험 보고지침(CONSOLIDATED Standards of Reporting Trials, CONSORT) 확장판이 만들어졌고 2017년에는 개정판이 보고되었다⁷⁾. 하지만 이러한 지침은 보고지침이기 때문에 중재, 무작위, 눈가림 등의 내용이 위주이다. 개별 질환에 대하여 진단기준, 선정/배제기준, 유효성 평가를 위한 방법, 한의학의 변증도구 사용방법에 대한 내용을 얻기에는 부족함이 있었다.

최근 한의학회에서 연구되고 있는 임상진료지침(Clinical Practice Guideline, CPG)도 임상시험 가이드라인과는 목적 및 제시내용이 다르다. CPG를 이용하는 주체와 보건상의 목표에 따라 CPG가 수립되다 보니⁸⁾ CPG에는 개별적인 질환에 대한 전반적인 역학, 진단, 평가 및 예후 등의 사항은 자세히 기술되어 있으나 임상시험 설계와 관련된 환자모집, 유효성, 안전성 평가 도구 등의 내용은 부족하였다.

본 연구는 이러한 단점을 보완하여 건선 개별질환의 특수성을 살리면서, 한의약산업에서 한약제제를 개발하는데 필요한 가이드라인을 제시하고자 만들어졌다. 또한 한의학의 특수성을 담아 기존의 의약품 임상시험 가이드라인과는 차별화를 두고자 하였다.

자문위원들이 가이드라인 검토 시에 제기한 문제는 크게 세 가지로 (1) 기존의 임상시험 가이드라인과 차별화된 한의학적인 고려가 명확한지, (2) 유효성 평가 변수로 살펴보았던 PASI 및 DLQI가 영문판 밖에 없어서 이를 임상시험에서 실제로 사용될 수 있는지, (3) 건선을 한의사가 임상적으로 진단할 수 있는지에 대한 의문을 제기하였다.

자문위원들의 의견 중 첫 번째를 살펴보면 한약제제 대상 임상시험 가이드라인을 수립하는 이유는 기존 의약품 임상시험 가이드라인에서 포괄하지 못하는 한의학의 특수성을 담기 위함이며, 이러한 특수성은 한의학적인 고려 부분에서 변증분류가 대표적으로 해당이 된다. 하지만, 가이드라인의 한의학 변증분류 기준을 보면 피부증상 및 임상증상, 맥진, 설진으로 구

성되어 있어, 모두 주관적인 지표로 편견이 개입될 가능성이 크다. 더구나 이러한 변증분류는 중국의 변증분류를 적용했다⁹⁾는 한계가 있다. 본 변증 분류가 한국 한의학에 적합한지에 대한 여부는 한국 한의학에서 이 분야의 전문가집단이라고 볼 수 있는 한방안이 비인후피부과학회의 공식적인 고려와 지침이 필요하다. 추가적인 지적 내용으로 현재 배우고 있는 한방피부과학의 교과서 내용과도 본 가이드라인의 변증분류 기준이 일치하지 않는 것¹⁰⁾을 고려하였을 때, 변증분류 기준은 한약 제제 임상시험 가이드라인에서 좀 더 정교하게 다듬어야 한다는 의견이 있었다.

또한 변증 분류 기준은 主症과 次症으로 구분되어 있으며 主症을 가지고 있으며 次症을 2개 이상 가지고 있는 경우가 기준점으로 제시되었는데, 2개 이상의 증상이라는 말이 心煩口渴, 口乾, 便秘, 疲勞 등의 증상에서 어디까지를 2개로 인정하는가에 관해서 표현이 모호하고, 맥진, 설진을 객관적으로 평가할 수 있는 방법이 있는가에 대한 한계점이 지적되었다. 그리고 유효성을 평가하는 기준으로 양방에서 사용하는 PASI의 75% 이상의 감소를 가진 경우로 판단한다고 하는데 한의학은 양방과는 다른 치료법 및 기준을 가지는 만큼 유효성을 평가함에 있어서 추가적으로 사용할 수 있는 기준을 마련하여 한의학 접근의 특수성을 수립하는 것이 필요하다는 지적도 있었다. 이 부분에 대한 해결 방법으로 임상경력 5년 이상에 해당하는 전문의 2인 이상이 진단 및 평가의 세부지침을 마련하도록 하여 본 문제에 대한 전문성을 높이는 방법이 제기되었다. 다만 향후 장기적으로는 명확한 변증기준이 마련되어 한의학 치료의 특수성을 명확히 하는 것이 필요할 것이라 생각된다.

두 번째로 제기된 문제는 유효성 평가변수가 영문으로 되어 있어 평가지표로서 제대로 사용되기 어렵다는 점이다. Appendix에 제시된 가이드라인에서 주요 평가지표에 해당하는 PASI와 DLQI 모두 국문판이 존재하지 않는다. PASI의 경우 평가자가 시행하며, 증상의 심각성을 사진을 통하여 구분하며 현재

PASI 값으로 보험급여여부가 결정되는 만큼 중요평가도구로 인정받으므로 언어적 문제는 PASI의 경우 일반적으로 큰 영향을 끼치지 않는다고 볼 수 있다¹¹⁾. 하지만 DLQI의 경우 환자가 작성하는 설문지로 해석의 정도에 따라 기존에 만들어졌던 부분과는 다른 결과가 나올 가능성이 높다. 설문문항도구가 실제 임상에서 사용되기 위해서는 타당도(validity)뿐 아니라 신뢰도(reliability)를 가지고 있어야 한다. 또한 이 문항이 번역된 경우 번역이 제대로 되었는지 번역본에 대한 타당도 및 신뢰도 평가가 필요하다¹²⁾. 향후 다른 임상시험 가이드라인을 작성할 경우 이러한 부분에 대한 고려가 필요하며, 필요하다면 선행연구로 주요 설문들의 타당도 및 신뢰도를 평가하는 연구를 진행하는 것도 필요할 것으로 보인다.

마지막 자문위원들의 지적사항으로 한의사의 진단 가능여부를 언급한 사항이 있었다. 필자의 의견으로 건선은 임상 증상으로 진단하기 때문에 한의사가 진단하는데 큰 문제는 없다. 하지만 이 부분은 보다 넓은 문제를 포괄하고 있다. 진단 자체는 임상적 증상으로 판단하지만, 다른 유사질환과 감별하기 위해서는 혈액검사, 조직검사 등이 필요할 수 있다. 임상시험 가이드라인에서 언급된 바에 의하면 주요 제외기준으로 혈청학적 이상이 있는 환자, 건선관절염환자들을 제외하는데, 이를 통하여 임상시험이 이루어지고 그 결과 한약제제가 출시된다 하더라도 한의사는 이 제외기준을 확인할 수 있는 장치가 없다.

진단 단계뿐만 아니라 한약 투여 시에 유효성은 적절한 바이오마커(biomarker)가 없는 관계로 증상을 통하여 평가하지만¹³⁾ 안전성 평가 경우 혈액검사, 소변검사에서 확인하며, 다양한 병용투여약물에 대한 금기들이 설정되어 있다. 하지만 한의사는 이러한 안전성 여부를 평가할 수 있는 제도적 기반이 없으며, 의약품 안전사용서비스(Drug Utilization Review)에 접근이 배제되어 있어 병용약물을 확인할 수 없다. 이러한 상황에서 비록 임상시험을 통과할지라도 이 약을 실제 한의사가 사용하기에는 매우 요원한 실정이

다. 임상시험 가이드라인의 수립배경 자체가 한약제제의 개발을 통한 사용증진을 목적으로 한다면 향후 사용증진을 위한 제도의 정비 및 개선이 필요하다고 사료된다.

V. Conclusion

건선치료용 한약제제에 대한 임상시험 가이드라인에 대한 개발과정 및 소개 더불어 가이드라인 수립 시에 심의내역에 대하여 살펴 본 바 다음과 같은 내용을 얻을 수 있었다.

가이드라인의 주요 구성으로는 (1) 건선의 증상, 진단, 역학, 치료 부분을 개괄적으로 설명한 일반적 사항, (2) 유효성 평가 기준, (3) 유효성 평가 방법, (4) 시험 대상자 선정, (5) 임상시험 설계, (6) 안전성 평가, (7) 건선 치료에서의 병용요법, (8) 한의학적 고려사항으로 구성되었다.

한의학적인 고려사항으로는 변증기준으로 風熱證, 血虛證, 血瘀證으로 구분되며 시험대상자가 이 중의 한 기준에 해당하는 主症을 가지고 있으며 次症이 2개 이상 있으면 해당 변증으로 진단할 수 있다.

가이드라인 검토 시에 제기되었던 내용은 크게 세 가지로 (1) 기존 임상시험 가이드라인과 차별화된 한의학적 고려가 명확하지 않음, (2) 유효성 평가변수인 PASI 및 DLQI의 한글판 부재, (3) 유사질환과 감별하기 위해서는 혈액검사, 조직검사 등이 필요할 수 있는데 이에 대한 제도적 문제가 있었다.

한약제제 임상시험 가이드라인을 수립하면서 대략적인 내용과 검토 시에 제기된 내용을 제시하여 본 가이드라인의 활용성을 높이고, 더불어 추후 해당 가이드라인에 대한 업데이트 및 다른 질환의 임상시험 가이드라인 수립 시에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgement

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: HI13C0700).

References

1. Kang H, Kang HY, Koo DW, Kwon O, Kim GM, Kim KJ, et al. Textbook of Dermatology. 6th ed. Seoul:Medbook, 2014:299.
2. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
3. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.
4. Kang SH, Moon YK, Jeong WY, Nam HJ, Kim YB, Lee JH, et al. Comparison between domestic and foreign clinical guidelines and previous researches on Korean medicine for psoriasis to develop the clinical trial guideline of psoriasis using Korean medicine. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2016;29(2):12-32.
5. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. Adv Clin Exp Med. 2017;26(5):853.
6. He J, Du L, Liu G, Fu J, He X, Yu J, et al. Quality assessment of reporting of randomization, allocation, concealment and blinding in traditional Chinese medicine RCTs: a review of 3159 RCTs identified from 260 systematic reviews. Trials. 2011;12:122.
7. Cheng CW, Wu TX, Shang HC, Li YP, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT Extension for Chinese Herbal Medicine Formulas 2017: Recommendations, Explanation and Elaboration. Ann Intern Med. 2017;167(2):112.
8. Korea Institute of Oriental Medicine. Preferred Reporting Items for Development of Clinical Practice Guideline in Korean Medicine. Seoul:Elsevier Korea L.L.C. 2015:12-4,106-7.
9. Jeong SY. The Clinical trial Guideline of the new medicine and Traditional chinese medicine. Chinese Medicine and science press. 2002;1:299-302.
10. Seo HS, Yoon HJ, Ko WS, Kim KJ, Kim NK, Kim YB, et al. Text of Traditional Korean Dermatology & Surgery. 1st ed. Busan:SunWo. 2007:381-6.
11. Ministry of Health and Welfare. Minor revisions to the application criteria and methods of medical care benefits (2018-28) [Appendix 2]. Notice of Ministry of Health and Welfare. 2018:1-26. Available from: URL:<http://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb0406vw.jsp>
12. Sung YH, Kim HJ, Koh SB, Kim JS, Kim SJ, Cheon SM, et al. Validation of the Korean Version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep. J Korean Med Sci. 2018;33(2):1-9.
13. Youn SW. The Assessment of Psoriasis Severity: PASI, BSA, DLQI. J Korean Soc for Psoriasis. 2013;10(1):11-4.

Appendix 1: 건선치료용 한약제제에 대한 임상시험 가이드라인 Ver 1.05

건선치료용 한약제제에 대한 임상시험 가이드라인

1. 서론

본 가이드라인은 우리나라, 중국, 미국, 유럽의 치료 지침 및 가이드라인을 근간으로 만성적인 은백색의 비늘을 동반한 홍반구진과 판을 특징으로 하고 전체 건선 중 80~90% 이상에 해당되는 만성 판상 건선 (심상성 건선) 환자의 한약제제 치료에 대한 임상자료 평가 시 적정을 기하기 위한 것이다.

2. 일반적 사항

2.1. 건선의 정의 및 분류

건선은 은백색의 비늘로 둘러싸인 홍반구진과 판을 특징으로 하는 면역학적 다유전자성 만성질환이다. 일종의 유전적, 전신적, 염증성, 만성 질환으로 환경적인 요인에 영향을 받을 수 있는 질환을 말한다. 이 질환은 비늘로 덮인 듯 하며 구진, 홍반을 동반한 판이 특징이며, 때로 소양감을 호소하기도 한다. 임상형에 따라 다음과 같이 분류할 수 있다.

- 1) 물방울건선 (Gutte psoriasis)
- 2) 고름물집건선 (pustular psoriasis)
- 3) 건선성조갑이영양증 (Nail disease)
- 4) 홍색피부건선 (Erythrodermic psoriasis)
- 5) 역형건선 (Inverse psoriasis)/ 스침부건선 (Intertriginous psoriasis)
- 6) 건선관절염 (Psoriatic arthritis)
- 7) 판모양건선 (plaque psoriasis)

또한 병정의 양상에 따라 다음과 같이 분류할 수 있다.

- ① 진행기: 병정이 급하고 새로 구진, 발진이 많이 올라오는 상태. Koebner 현상 동반
- ② 정지기: 병정이 안정이 되며 점차적으로 발전되는 양상이 정지. 염증이 감소하고 새로운 피부 구진이 나타나지 않는 시기
- ③ 회복기: 피부손상 및 변화가 약해지고 염증이 기본적으로 소실. 피부 및 안색이 점차적으로 답답해지고 인설이 분명하게 감소. 담갈색의 색소침착반 또는 담백색 색소탈색반

임상형에 따른 분류 중 판모양 건선이 가장 일반적인 형태의 건선으로 전체 건선환자의 80~90% 이상이 여기에 해당된다. 병변의 경계가 분명하며 명확하게 드러나 있고, 1cm부터 수cm에 이르는 다양한 크기의 홍반성 판을 특징으로 한다. 조직학적으로 건선형 표피 과증식 및 과립층 약화, 부전각화증, 해면양 농포, 표피 및 진피 안으로 호중구, 림프구 침입, 증식된 진피 유두상 혈관 구조를 보인다. 판의 모양은 원형부터 타원형까지 다양하고 대부분 두피, 체간, 엉덩이, 사지 및 신전부인 팔꿈치와 무릎과 같은 부위에서 잘 나타난다. 병변이 관절 위나 손발바닥에 발생 시 판의 통증성 균열이 발생할 수 있다. 건선성

관은 전형적으로 건조하고 얇으며 은백색 또는 반짝이는 인설이 있다. 병변 부위의 해부학적 차이에 따라 피부 병변 양상이 다르며 전신적으로 대칭적인 분포를 보인다.

2.2. 건선의 병태생리

아직 확실히 알려지지 않았으나 현재 유전적 요인 하에 개인의 생활과 환경적 요인이 유발인자로 작용하며 면역학적 요인에 의하여 각질형성 세포의 증식이 일어나는 것으로 알려져 있다. 건선의 병태생리는 복합적인 피부 면역 반응이 관여되어 발생한 결과로 주요 염증 요소들, 비정상적인 각질형성세포의 증식 및 분화와 연관되어 있다. 표피의 과각화와 더불어 상부 진피 혈관의 이상 변화로 유도된 신생혈관 형성, 림프구 침투, 조직병리학적 변화가 나타나며 여기에 호중구의 현저한 유입이 이어지면서 표피의 무균성 농양 형태를 만들어낸다.

2.3. 건선의 진단기준 및 임상적 의미

2.3.1. 건선의 진단기준

진단은 병변의 전형적인 형태, 임상적 표현형을 통해 진단하며 주요 발생하는 위치(두피, 체간, 엉덩이, 사지, 신전부) 및 조갑성 건선 유무, 주요 형태(밝은 붉은 색 판 위에 은백색 인설이 덮고 있는 형태)가 주 진단 기준이다. Auspitz's sign이 유용한 진단법이다. Koebner 현상과 특정계절 생성 여부를 고려해야 하며 감별해야 할 질환으로는 화폐상습진, 백선, 피부 낭창, 균상식육종, 습진, 백선, 편평태선, 전신성홍반성루푸스 등이 있다.

2.3.2. 질환의 국내외 유병율

전 세계적으로 건선의 유병율은 0.1~3% 이며, 인종과 기후, 지리적 위치 등에 따라 많은 차이를 보인다. 일반적으로 백인에게 유병률이 높으며 지리적으로 위도가 높을수록 높아진다. 국민건강보험공단은 2009년부터 2013년까지 건강보험 진료비 지급자료를 분석한 결과 '건선(L40)' 질환의 건강보험 진료인원은 2009년 155,995명에서 2013년 163,707명으로 최근 5년간 연평균 1.2% 증가했다고 밝혔다. 남녀간 유병률의 차이는 없다.

2.3.3. 건선 치료제의 시장 현황

국민건강보험공단은 2009년부터 2013년까지 건강보험 진료비 지급자료를 분석한 결과 건선 진료에 지출된 건강보험 진료비도 2009년 279억 9천여 만원에서 2013년 344억 6천여 만원으로 23.1% 증가했다고 발표했다. 이는 연평균 5.4%가 증가한 추세다.

대한건선협회는 환자들을 대상으로 한 설문조사를 통해 전체 환자의 67%가 현재의 치료가 불만족스럽다고 응답한 반면 만족스럽다는 응답은 8%뿐이었다고 발표한 바 있다. 이들 중 58%가 불만족의 이유로 효과부족을, 23%가 비용문제를 들었다.

미국 내 피부질환 치료를 위한 생약개발연구 및 제조현황에 관한 2011년도 연구보고서에 따르면, 약 300여개의 피부질환 관련 치료제 개발 현황 중 건선 치료제 개발은 41건으로 피부암 치료제 개발 74건, 피부감염증 치료제 개발 60건의 뒤를 잇고 있다. 건선 치료제 시장은 향후 10년간 강력한 성장이 예상된다. 컨설팅업체인 디시즌 리소스의 보고서를 보면 미국, 유럽 5대국, 일본 등 글로벌 7대 제약시장에서 건선 치료제 매출은 2013년 66억 달러에서 2023년 107억 달러 규모로 성장할 전망이다.

2.4. 질환의 표준 치료

현재까지 알려진 건선 치료제로는 국소치료제(각질용해제, 국소스테로이드, 보습제, 비타민A유도체(레티노이드), 비타민D3유도체 (Deltanoid), Anthralin, Calcineurin 억제제)와 전신치료제(경구용 레티노이드 (Acitretin), Cyclosporine, 스테로이드, Fumaric acid esters (FAE), Methotrexate), 광선치료(Broadband UVB, Narrowband UVB, PUVA), 생물학제제(T세포조절제(Alefacept), TNF- α 억제제 (Etanercept, Infliximab, Adalimumab)), 항IL-12/IL-23p40단클론항체 (Ustekinumab)) 등이 있다.

건선의 중증도에 따라 경증에는 주로 국소치료제를 사용하고 보조적으로 광선 치료를 응용하며, 중등증에는 국소치료제, 광선치료 주로 활용하며 때로는 전신치료제를 사용하기도 한다. 중증의 경우에는 국소치료제, 광선치료, 전신치료제, 생물학제제를 모두 고려할 수 있다.

3. 유효성 평가 기준

3.1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

건선의 유효성 평가 방법으로 가장 널리 사용되는 것으로, AAD (American academy of dermatology; USA), EADV (European academy of dermatology and venereology; Europe), NICE (National Institute for Health and Care Excellence; UK), NCGC (National Clinical Guideline Centre;UK) 등의 건선 임상진료 가이드라인에서 1차 유효성 평가 변수로 언급하고 있으며 말레이시아 건선 임상진료지침 및 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)에서 또한 PASI를 1차 유효성 평가 변수로 권고하므로 건선치료용 한약제제의 1차 유효성 평가 변수로 PASI를 사용할 것을 권장한다. 치료의 성공을 PASI reduction rate 75로 선정하고 치료 실패를 PASI reduction rate 50이 달성되지 않았을 때로 설정한다.

3.2. DLQI (Dermatology Life Quality Index)

건선 치료용 한약제제 임상 연구 시 2차 유효성 평가 변수로 피부환자의 삶의 질을 평가하는 DLQI를 사용하기를 권장한다. Finlay와 Khan이 개발한 DLQI는 피부병 환자들의 질환 특이 삶의 질 평가도구(disease specific quality of life measure)로서 임상적 유용성을 평가한다. DLQI는 임상 현장에서 가장 흔히 사용되는 삶의 질 평가도구로 치료에 따른 삶의 질을 변화를 측정하기에 민감도, 타당도가 높은 측정 도구이며 특별한 훈련 없이도 1차 진료 현장에서 사용하기 적당하다. EMEA (European Medicines Evaluation Agency)에서 또한 DLQI를 2차성 유효성 평가 변수로 권고하므로 건선 치료용 한약제제의 2차 유효성 평가 변수로 DLQI를 사용할 것을 권장한다.

3.3. 기타 중등도 평가 기준

1차 유효성 평가 변수인 PASI 외 기타 중등도 평가 변수로 타당도, 신뢰도 연구가 이루어진 것은PGA (Physician's Global Assessment), PSI (Psoriasis symptom inventory), BSA(Body Surface Area) 등이 있다. PASI는 손발바닥, 접힌부위 피부 및 두피, 조갑부위는 적용하기 힘들다는 단점이 있고 BSA 구역이 10%보다 미만인 환자에게는 민감도가 낮아진다는 한계가 있다. 그렇기에 EMEA의 권고사항이나 말레이시아 임상진료지침의 권고 사항에 따라 PASI 한 개만으로 건선의 심각도를 평가하는 것은 충분하지 않고 1차 유효성 평가 변수인 PASI를 보완하는 2차 유효성 평가 변수로 PASI와 PGA 또는 PASI와 BSA를 같이 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

3.4. 기타 삶의 질 평가 기준

건선 치료용 한약제제 임상 시험 시 삶의 질을 평가하는 도구로서 타당도 연구가 이루어진 도구는 generic SF-36® Health Survey, PDI (Psoriasis Disability Index), EQ-5D (EuroQoL score), PSA (Psoriasis Symptom Assessment score), SKINDEX 등이 있으며 이러한 삶의 질 평가 도구들은 2차 유효성 평가 변수인 DLQI를 대체하거나 함께 측정할 수 있다. 임상 시험 목적에 맞게 특이적인 삶의 질 평가 지표를 선택하여 사용할 것을 권고한다.

4. 유효성 평가 방법

4.1. PASI

피부 영역이 머리, 체간, 상지, 하지 4부위로 나누어져 있고, 피부 홍반, 유병 기간, 인설, 체표면 병변 부위 백분율 (%) 등의 하위항목으로 구성되어 있다. 홍반, 유병 기간, 인설 정도를 각각 0-4점 (0-absent, 1mild, 2-moderate, 3-intense, 4-severe)으로 나누어 표기하고 체표면 백분율은 1-100%로 구분하여 1-6점(피부 영역이 10% 미만 시 1점; 10-29% 2점; 30-49% 3점; 50-69% 4점; 70-89% 5점; 90-100% 6점)으로 구분하여 표시한다. 단, 전체 피부를 두부는 10%, 체간은 30%, 상지는 20%, 하지는 40%로 배분한다. (별첨1)

4.2. DLQI

DLQI는 증상과 감정상태, 일상생활, 여가생활, 직장/학교, 대인관계와 치료 등 6개 항목을 평가하는 10점 문항으로 구성되어 있다. 각 10문항에서 가장 높은 점수는 3점, 가장 낮은 점수는 0점으로 하여 최고 점수는 30점이고 높은 점수일수록 건선 환자의 삶의 질에 더 큰 악영향을 주는 것으로 해석한다. (별첨 2)

5. 시험 대상자 선정

5.1 일반적 고려사항

건선 환자 모집 시 건선의 중증도를 고려할 필요가 있다. EMEA의 기준에 따르면 건선의 중증도는 다음과 같이 구별할 수 있다.

- Mild: BSA < 10% or PASI < 10, PGA(mild to moderate) 국소 요법만으로 잘 조절 됨.
- Moderate: BSA > 10% or PASI ≥ 10, PGA(Moderate). 국소 요법만으로 어느 정도 조절됨.
- Moderate to severe: 국소 요법으로 조절되지 않음. BSA > 10% or PASI score 10-20. 치료가 잘 안되는 부위(손바닥, 발바닥 등)에 상당히 두꺼운 병변이 있으면서 BSA < 10%인 경우. PGA(Moderate to severe)
- Severe: 전신적인 치료법이 필요한 상태. BSA > 20% or PASI > 20. 상당히 두꺼운 병변부와 더불어 매우 중요한 국소 증상이 동반되면서 BSA > 10%인 경우. PGA(Severe)

건선 환자 모집 시 합병증, 악화 인자와 관련된 동반질환을 고려할 필요가 있는데 관련 동반질환은 다음과 같다.

- 1) Screening for depression
- 2) Assessment of cardio-vascular risk (in patients with severe disease)
- 3) Assessment of articular symptoms
- 4) Obesity
- 5) Metabolic syndrome

- 6) Smoking
- 7) Alcohol consumption
- 8) Impact on psychological well-being
- 9) Malignancy
- 10) Crohn's disease

5.2. 주요 선정 기준

경증 및 중등증 만성 판상 건선 (심상성 건선) 환자를 대상으로 한약제제의 치료 효과를 평가하는 임상시험의 주요 선정 기준은 다음과 같다.

- 1) 만 19세 이상 성인 (부모 동의가 필요없는 나이를 고려한 것으로 필요 시 연령 범위 변경 가능)
- 2) 경증, 중등증 만성 판상 건선 (심상성 건선)으로 최소 6개월 이상 앓은 자

5.3. 주요 제외 기준

경증 및 중등증 만성 판상 건선 (심상성 건선) 환자를 대상으로 한약제제의 치료 효과를 평가하는 임상시험의 주요 제외 기준은 다음과 같다.

- 1) 물방울건선(Gutte psoriasis), 고름물집건선(pustular psoriasis), 건선성 조갑이영양증(Nail disease), 홍색피부건선(Erythrodermic psoriasis), 역형건선(Inverse psoriasis)/ 스킴부건선(Intertriginous psoriasis), 건선관절염(Psoriatic arthritis), 약물 유인성 건선 환자
 - 2) 임상적으로 유의한 신장 또는 간 질환이 있거나, 혈액학적 검사 소견이 있는 경우 (CCr < 30 mL/min, Serum creatinine \geq 2 mg/dL 또는 정상상한치의 1.5배 이상, ALT/AST가 정상 상한치 3배 이상)
 - 3) 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 줄 수 있는 위장관 질환 및 수술 환자, 현재의 활동성 위염, 위장관/직장 출혈, 최근 12개월 이내의 활동성 염증성 대장 증후군 등 약물 또는 알코올 남용 병력이 있거나 의심되는 환자
 - 4) 임신하였거나 수유 중이거나 혈청이나 소변 검체의 임신검사를 통해 임신이 확인된 여성 환자 또는 시험기간 동안 임신을 계획하고 있거나 임신가능성이 있지만 인정받는 피임법을 사용하지 않는 여성 (필요시 설정)
 - 5) 만성 항염증 치료를 요하는 모든 만성 염증성 상태인 환자
 - 6) 본 임상시험 스크리닝 이전 3개월 이내에 다른 임상시험약을 투여받은 환자
 - 7) 기타 시험책임자 또는 시험담당자가 부적절하다고 판단한 환자
- 단, 스크리닝 당시 다른 건선 치료약을 사용 중인 경우 4주간의 wash-out 기간을 가진 후 등록 가능하다.

6. 임상시험 설계

6.1. 치료적 연구

건선의 한약제제 치료 효과 평가를 위한 연구는 다른 피부 질환에 사용되는 의약품에서 다루지는 것과 근본적으로 다르지 않다. 임상시험 참여 이전에 국소 외용제나 경구용 제제, 광선치료, 생물학적제제를 사용하고 있었던 경우 치료를 중단하고 적절한 휴약기(wash-out period) 및 안정기(run-in period)를 가져야 한다. 동 기간은 약물의 반감기를 고려할 때, 통상 2 ~ 4주 정도로 설정할 수 있다. 중증의 건선 환자의 경우

양약의 지속적 투여가 필요한 경우가 있으며, 무작위배정 이전에 건선 피부 상태가 안정한지(stable) 평가하기 위해 일정 기간 안정기(run-in period)가 필요할 수 있다.

6.1.1. 치료적 탐색 시험 (Therapeutic Exploratory Studies)

치료적 탐색 시험은 용량-반응 연구로, 무작위배정, 위약대조, 이중 눈가림 시험으로, 최적의 투여용량 뿐 만 아니라 임상적으로 유용한 투여용량 범위를 평가하기 위해 최소 3가지 이상의 투여용량에서 실시되어야 한다. 건선치료용 한약제제의 유효성 평가 시 PASI 측정 시 계통 오차(bias), 발생 가능성 등을 고려하여야 하며, 시험약과 위약의 건선 피부 증상에 대한 효과 차이가 작을 수 있기 때문에 이중 눈가림, 위약대조 연구가 권장된다.

주된 용량-반응 시험은 2 ~ 4주 정도의 휴약기(wash-out period) 및 피부병변 안정기 (run-in period)를 거친 후 고정 용량군 그룹으로 무작위 배정하는 평행군 시험이 일반적이다. 각 용량별로 치료효과를 증명해야 하며, 이를 위해 최소 8 ~ 12주 동안 투약을 지속하도록 한다.

임상 전의 연구자료에 근거하여 우선 시작용량과 최대용량을 설계한다. 그 범위 내에서 증가비례에 따라 여러 개의 용량을 미리 설계한다. 주의할 점은 1) 용량은 증가방식을 사용하며, 대소조제량의 분조 시험을 동시에 진행하는 것은 비교적 큰 용량의 약물의 안전성을 확보할 수 없어서 적합하지 않다. 2) 모든 피험자는 오직 한 가지 용량만 사용해야 한다.

다만, 생약(한약)제제의 임상시험에서는 임상약리시험(제1상) 및 치료적 탐색 임상시험(제 2상)을 통한 적정용량 설정을 위한 약동학·약력학의 평가가 어려운 부분이 존재하여 임상시험용 의약품의 적정용량을 설정하는 것이 어렵다. 그래서 11종 기성 한약서에 의한 경험적 용량 혹은 기존 허가약품의 경우 허가용량을 적정용량으로 사용할 수 있다. 하지만, 이 용량이 임상시험에서 유효성을 가지는 용량인지 분명히 할 수 없기 때문에 예비시험으로 안전성, 적정용량 확인을 위한 추가적인 탐색적 임상시험을 시행할 수 있다.

적정시험(titration study)을 계획한 경우 임상시험계획서에 명시된 용량결정 규칙에 따라 용량을 늘리되 각 용량은 최소 4주 이상 충분한 기간 동안 투여되어야 한다. 노인 환자, 고위험군 환자 및 특수 환자군의 경우 별도의 투여 계획이 고려될 수 있다.

시험대상자의 선정·제외기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다.

6.1.2. 치료적 확증 시험(Therapeutic Confirmatory Studies)

건선치료용 한약제제에 대한 대부분의 연구들은 이미 치료효과가 널리 인정된, 시판중인 치료제를 이용한 비교연구 임상시험이나 유효 성분이 제외된 위약 즉 음성대조군을 이용한 위약대조 임상시험이 일반적으로 권장된다. 다만, 위약 대조 임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 이에 대한 타당성이 입증되어야 한다.

투여 계획(dosing schedule)은 대상 환자군에 대한 용량결정시험(또는 치료적 탐색 시험)을 기초로 정하거나 11종 한약 의서에 나오는 한약제제의 경우 해당 문헌의 용량을 기준으로 정해져야 한다. 투여 기간은 시험 목적에 따라 달라지나, 유효성 평가를 위한 투약 기간은 8-12주 사이를 치료기간으로 삼고 2-4주 정도의 단위로 중간 평가를 시행한다. 한약제제가 느리게 작용하는 약물 일 시 16-24주까지 치료 기간을 연장할 수 있다.

안전성 평가를 위한 투약기간은 12주 이상 요구되며, 안전성 평가를 위한 공개 연장 시험도 가능하다. 투여 용량은 임상시험계획서에 명시된 용량 결정 규칙에 따라 늘리되, 각 투여 용량별 치료기간은 각

각의 치료효과를 측정하기에 충분해야 한다.

치료적 확증 시험의 임상시험 디자인은 치료적 탐색 시험에 사용되는 디자인을 적용할 수 있다. 또한 시험대상자의 선정·제외기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가 방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다.

6.1.3. 대조군 설정

6.1.3.1. 양성대조군

대조군의 선택은 연구 목적에 따라 달라질 수 있다. 적절한 대조군은 약리학적 분류 및 건선 환자의 증증도를 기준으로 선택되어야 한다. 대조약과 시험약의 약리기전이 유사하다면, 두 제제간의 효과에 대한 상대적 비교를 기초로 투여량을 결정해야 한다. 임상적으로 유용한 차이 또는 비열등성 허용 한계(margin) 설정 시 약물의 효과 정도, 표준편차 등을 고려하여 결정한다.

6.1.3.2. 위약대조군

위약은 제형, 크기, 색상, 무게 등은 모두 시험약물과 최대한 일치해야 하지만 시험약물의 유효성분이 들어있어서는 안 된다.

7. 안전성 평가

안전성 평가는 이상반응 발현 여부 및 치료 전후의 임상 검사치 변화를 기초로 한다. 또한 발현된 이상반응 등에 대해 시험약에 의한 것인지 또는 기저 질환에 의한 것인지 판정하는데 주의를 기울여야 한다. 안전성 평가는 이상반응 및 안전성 평가 인터뷰, 혈액검사, 뇨검사, 대변검사, 심전도검사, 간기능검사, 신장기능검사 및 피부압 부작용 여부, 면역 결핍에 관련된 항체 검사 등에 대해 치료 전후의 결과를 비교하여야 한다. 임상시험 동안 발생하는 모든 이상반응에 대해 정도, 약물관련성, 치료유무, 중도탈락 여부 등을 개개로 분석하여 모두 기록되어야 하며, 연구 대상 약물에 대한 잠재적 이상반응 및 오남용 등을 분석·평가하여 결과에 반영하여야 한다.

8. 건선 치료에서의 병용요법

8.1. 일반적 고려 사항

임상시험 기간 동안에는 원칙적으로 스테로이드제, 항생제, 전신 광화학요법 및 다른 면역억제제의 투여는 금한다. 연구 목적에 따라 국소적용의 코르티코스테로이드(corticosteroid), 보습제는 사용을 허용할 수 있으며, 사용횟수 및 사용량은 평가지표로 이용되기도 한다. 이는 유효성 평가변수의 효과에 영향을 주는지 여부를 적절한 통계방법(예; 공변량 분석법 등)을 사용하여 필요 시 보정할 수 있는 방법을 고려하여야 한다. 또한 추출된 단일 성분이나 주요 유효성분이 확실한 경우에는 병용가능성이 높은 약물들에 대해서 약동학적 상호작용 연구가 필요할 수 있다.

임상시험용의 의약품 및 이에 포함된 유효지표성분에 대한 생약(한약)-약물 상호작용의 보고가 있는 경우 선정제외기준 및 병용금지약물로의 검토를 수행해야 한다. 피험자 등록 시에는 평소 복용하던 약물은 상세하게 기술해야 하고 임상시험용 의약품과 관련된 약물은 체외로 소실되는 충분한 기간(wash-out period)을 갖도록 고려한다. 한의학적인 원리가 적용된 경우에는 약물간의 십팔반(十八反) 십구외(十九畏) 상생상극(相生相克)에 따른 상호작용을 고려한다.

다만, 연고 및 양약 내복약을 장기간 사용 시 한방치료의 반응이 저하될 수 있으니 주의한다.

8.2. 건선 치료용 양약 병용 요법에 따른 고려 사항

건선 치료제 중 다음의 양약을 병용 투여 시 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

MTX는 간독성, 빈혈, 백혈구, 적혈구, 혈소판 감소, 오심, 구토, 탈모, 콩팥과 폐기능 장애 등 부작용이 있으므로 이를 주의해야 한다. 사이클로스포린은 신독성, 고혈압 등을 주의해야 하며, 레티노이드제제 병용 투여 시 간, 신장질환, 고지혈증, 심한 음주자 등은 금기해야 한다. 또한, TNF-알파 억제제 병용 요법 시 결핵 감염 유무, 악성림프종, 루프스모양증후군, B형 간염바이러스 검사 등이 필요하다.

9. 한의학적 고려 사항

9.1. 한의학적 변증 분류 기준

건선은 한의학적 변증 분류 기준이 문헌마다 조금씩 차이가 있으나, 중약신약임상연구지도원칙 (2002) 중 중약신약치료백비적임상연구지도원칙에 따르면 한의학적 주요 변증 분류 기준은 다음과 같다.

9.1.1. 풍열증

주증: 새로운 피진이 끊이지 않고 나타나며, 구진형과 반구진형 위주이다. 피진이 있는 피부 아래 색이 선홍색을 띠며 제거 시 인설과 점상출혈이 보이는 Auspitz 징후가 있다.

차증: 처음에 발생하거나 재발할 수 있으며 가려움은 일정치 않고 심변구갈, 구건, 변비, 뇨황, 설질홍태황 맥삭

9.1.2. 혈허증

주증: 피진이 판상이 주가 되며 피진 부위의 피부색이 비교적 옅고 인설이 많으나 비교적 없다.

차증: 병정이 길고 오래되며 가려움이 있을 수 있고 피로하고 설질담홍 태박맥 맥세

9.1.3. 혈어증

주증: 피부 병변이 두텁게 침윤을 보이며 피진 부위의 피부색이 암홍하고 인설이 견고하다.

차증: 병정이 비교적 길고 피부 병변 부위가 국소적으로 가렵지만 오래도록 없어지지 않고 일정하지 않은 소양감이 있을 수 있으며 전신증상이 불명확하고 설질암홍 혹 어혈로 인한 점이나 반점이 보일 수 있으며, 맥삭 혹 세삭

위에 언급한 주증과 차증이 2개 이상 있으면 해당 변증으로 진단할 수 있다.

다만, 위에 제시된 3가지 변증 이외에도 연구의 성격에 따라 수정된 변증 기준을 사용할 수 있다. 또한, 변증은 임상 경험 5년 이상의 전문의 2인이 위의 변증 기준을 근거로 한 지침을 마련하고 합의에 의해 변증하는 것을 권장한다.

9.2. 임상시험용 한약제제 의약품의 고려 사항

생약을 주성분으로 하는 시험약을 제조하기 전에는 원생약의 산지를 파악하고, 최소 2인의 감별위원으로부터 감별을 받은 후에 제조하여야 한다. 그 제법에 대해서는 상세히 기재하고, 치료적 탐색임상시험의 진입 전까지는 제법의 표준화 및 기준 및 시험방법이 확립되어야 한다. 생약(한약)제제에서는 제법 또한 규격에 포함되는 사항이므로, 되도록이면 임상시험계획승인신청서의 구비 자료 및 임상시험 진행 과정에서도 크게 규격이 변경되지 않도록 물질의 규격과 기준 및 시험방법이 확립된 후에 진행할 것을 권고한다.

건선의 임상시험용 의약품은 구성성분(예; 타르색소류 등)이 건선을 유발할 수 있는지에 대한 충분한 정보 및 검토를 통해 선택되어야 한다.

건선의 임상시험용 의약품은 병변 부위에 직접 적용하는 외용제로도 고려될 수 있다. 외용제는 경구제와 다

르게 도포부위 및 그 피부장벽(barrier)의 기능 상태에 따라 약물의 흡수가 달라질 수 있으므로 이를 고려하여 설계하고, 필요에 따라 pH 조절제 등 적절한 부형제를 사용하여 흡수율을 조절할 수 있다.

10. 참고자료

- 피부과학. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회 편저. 여문각. 개정6판. 2014.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2011.
- Simpson MJ, Chow C, Morgenstern H, Luger TA, Ellis CN. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment, Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jul;29(7):1415-20
- Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):707-13.
- Revicki DA, Jin Y, Wilson HD, Chau D, Viswanathan HN. Reliability and validity of the psoriasis symptom inventory in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):8-14.
- Secukinumab in Plaque Psoriasis-Results of Two Phase 3 Trials. *NEJM.* 2014. 371:4
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 中国医药科技出版社. 2002;1:299-302.
- 한국한의약연구원. 천연물신약·한약제제 임상시험가이드라인 연구. 식품의약품안전청. 2005:1-174.
- 윤여표, 이정석, 장승엽, 강신정, 이종필, 강인호, 김세은, 백주현, 오세욱, 이호연, 이병희, 성운선, 이은별, 기현아. 생약(한약)제제의 임상시험 가이드라인 - 아토피 피부염. 식품의약품안전청. 2009:1-17.
- 장승엽, 조정희, 오미현, 김고은, 백주현, 이종필, 조창희, 도원임, 안재형. 생약(한약)제제 임상시험의 일반적 고려사항. 식품의약품안전청 생약평가부. 2007:1-17.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826-50.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Höningmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):1-70.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with

- EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):1-207.
- The National Clinical Guideline Centre. *Psoriasis: Assessment and management of psoriasis*. The National Clinical Guideline Centre, 2012:1-760.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Psoriasis: assessment and management*. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012:1-66.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(2):S1-95.
- Roshidah Baba, Agnes Heng Yoke Hui, Md Noh Idris, Asmah Johar, Najeeb Ahmad Mohd Safdar, Azmilah Rosman, Ng Cheong Hiap, Henry Foong Boon Bee, Rohna Ridzwan, Jegathesan Karupiah, Rugayah Bakri. *Management of psoriasis vulgaris*. Malaysia Health Technology Assessment Section, 2013:1-66.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults*. SIGN, 2010;121:1-65.
- European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, 2004:1-18.
- Kim Alexander Papp, Wayne Gulliver, Charles W. Lynde, Yves Poulin, Stewart P. Adams, Lorne Albrecht, Benjamin Barankin, Kirk Barber, Marc Bourcier, Wayne Carey, Lyn C. Guenther, Vincent C. Ho, Neil H. Shear, John Toole, Ronald Vender, Norman Wasel. *Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis*. Canadian Dermatology Association, 2009;1:1-100.

(별첨1) Psoriasis Area And Severity Index (PASI)

Symptom Score

| | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|----------|--------|-------------|
| Score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Erythema Induration Scaling | None | Mild | Moderate | Severe | Very severe |

Area Score

| | | | | | | | |
|-------|-----|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Area | <1% | 1%-less than 10% | 10%-less than 30% | 30%-less than 50% | 50%-less than 70% | 70%-less than 90% | 90%-100% |

Area Score

| | | | | |
|-----------------|---------|----------|-----------------|-----------------|
| Symptom Score | Head(H) | Trunk(T) | Upper Limbs(UL) | Lower Limbs(LL) |
| Erythema(E) | | | | |
| Induration(I) | | | | |
| Scaling(S) | | | | |
| Sum=E+I+S | | | | |
| Area Score | | | | |
| Sum X Area = | | | | |
| Constant factor | 0,1 | 0,3 | 0,2 | 0,4 |

PASI Score

(별첨 2) Dermatology Life Quality Index (DLQI)

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick one box for each question.

| | | | |
|----|--|--|--------------|
| 1 | Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been? | Very much A Lot A little Not at all | |
| 2 | Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin? | Very much A Lot A little Not at all | |
| 3 | Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 4 | Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 5 | Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 6 | Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 7 | Over the last week, has your skin prevented you from working or studying? | Yes no | Not relevant |
| | If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying? | A Lot A little Not at all | |
| 8 | Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 9 | Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |
| 10 | Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time? | Very much A Lot A little Not at all | Not relevant |

Scoring : The scoring of each question is as follows:

- Very much : Scored 3
- A lot: scored 2
- A little: scored 1
- Not at all: scored 0
- Not relevant: scored 0
- Question unanswered: scored 0
- Question 7: "prevented work or studying"; scored 3

DLQI Scores Interpretation

| | |
|-------|--|
| 0-1 | No effect at all on patient's life |
| 2-5 | Small effect on patient's life |
| 6-10 | Moderate effect on patient's life |
| 11-20 | Very large effect on patient's life |
| 21-30 | Extremely large effect on patient's life |