고혈압치료제의 임상시험평가지침 연구

식품의약품안전평가원 임상연구과¹, 식품의약품안전청 종양약품과², 식품의약품안전청 순환계약품과³

박현주¹, 오우용², 나한성¹, 한순영¹, 최기환³, 고용석³, 왕소영³, 정면우¹

Guidance for the Clinical Trials Evaluation for Hypertension

Hyun Joo Park¹, Woo Yong Oh², Han Sung Na¹, Soon Young Han¹, Ki Hwan Choi³,
Yong Suk Ko³, So Young Wang³, Myeon Woo Chung¹

¹Clinical Research Division, Toxicological Evaluation and Research Department, National Institute Food and Drug Safety Evaluation, Seoul, South Korea, ²Oncology and Antibiotics Division, Korea Food and Drug Administration, Seoul, South Korea, ³Cardiovascular and Neuropharmacology Drug Division, Korea Food and Drug Administration, Seoul, South Korea

서 론

현대 사회는 경제수준의 향상, 식습관 변화 등으로 인해 심혈관계 질환에 대한 위험이 급속히 증가하고 있으며, 더불어 이에 관련한 신약 개발 또한 활발히 진행되고 있다. 뿐만 아니라 기존의 치료제에 대한 복합제를 개발하는 등 개량신약에 대한 제약사들의 관심이 지속적으로 증가하고 있는 실정이다. 이러한 시대적 흐름을 고려하여 식품의약품안전평가원의 연구사업 결과와 국내외 치료지침, 외국 가이드라인 등을 참고하고, 대한고혈압학회 및 업계의 임상시험 경험이 풍부한 전문가들과 충분한 논의를 거쳐 동 지침을 마련하게 되었다.

본 지침은 우리나라, 미국 및 유럽의 치료지침 및 가이드라인을 근간으로 혈압이 높은 경우(예 : 140 / 90 mmHg 이상, 대한고혈압학회 진료지침 및 JNC 7 참조), 심혈관계 위험인자 또는 표적장기 손상 등을 가지고 있는 고혈압 환자의 혈압을

낮추기 위한 목적으로 의약품을 개발함에 있어 필요한 권고사항을 관련 업계에 제공하고, 고혈압치료제 개발 시 일반적 고려사항 및 피험자 선정, 임상시험 설계, 안전성·유효성 평가기준과 평가방법 등 임상시험계획, 수행 및 평가에 필요한 내용을 구체적으로 제시하여, 고혈압 치료제에 대한 임상자료 평가시 적정을 기하기 위한 것이다.

고혈압치료제 임상시험평가지침

일반적 고려사항

현재 고혈압의 진단 및 치료의 지침으로 알려진 것에는 대한고혈압학회 진료지침, 제7차 미국 고혈압 합동위원회 보고서(JNC-7)와 유럽 고혈압학회 및 유럽심장학회(ESH and ESC) 합동 고혈압 치료지침 등이 있다. 대한고혈압학회 및 JNC-7 보고서에는 수축기 혈압(SBP) 및 이완기 혈압(DBP)에 따라 고혈압 단계를 표 1과 같이 정

교신저자 : 정면우

서울시 은평구 통일로 194번지 (122-704), 식품의약품안전평가원 임상연구과

전화번호 : 02-380-1808, 팩스 : 02-388-6458, E-mail : mwchung@kfda.go.kr

접수일자: 09. 10. 14 게재일자: 09. 12. 17

표 1. 대한고혈압학회 및 JNC 7 보고서에 의한 고혈압 단계⁽⁴⁾

혈압단계	수축기 혈압		이완기 혈압
정상 (normal)	< 120	그리고	< 80
고혈압 전단계 (pre-hypertension)	120 - 139	또는	80 - 89
제1기 고혈압 (stage 1 hypertension)	140 - 159	또는	90 - 99
제2기 고혈압 (stage 2 hypertension)	≥ 160	또는	≥ 100

표 2. 2007 ESH/ESC에 보고된 심혈관 위험도에 따른 고혈압 단계⁽⁵⁾

혈압단계	수축기 혈압		이완기 혈압
적정 (optimal)	< 120	그리고	< 80
정상 (normal)	< 130	그리고	< 85
높은 정상 (high normal)	130 - 139	또는	88 - 89
제1기 고혈압 (stage 1 hypertension)	140 - 159	또는	90 - 99
제2기 고혈압 (stage 2 hypertension)	160 - 179	또는	100 - 109
제3기 고혈압 (stage 3 hypertension)	≥ 180	또는	≥ 110

의하였으며, 특히 약물치료를 필요로 하지 않으나 생활요법 개선의 중요성을 강조하는 고혈압 전단계(pre-hypertension)를 추가하였다.

하지만 위에서 언급한 고혈압 분류 기준은 여러 임상시험 자료를 토대로 결정되었으며 널리 사용되기는 하나, 고혈압 환자의 다양한 병리학적 특성을 모두 반영하는 것은 아니다. 노인 환자의 경우는 죽상동맥경화증의 진행, 대동맥의 탄성 감소 등으로 고립성 수축기 고혈압[isolated systolic hypertension (ISH)] : 수축기 혈압은 140 mmHg 이상이나, 이완기 혈압이 90 mmHg 미만인 경우)이 특징적으로 나타나며, 이러한 증상은 뇌졸중, 관상동맥 질환, 심부전 등의 심혈관 질환으로 인한 사망률과 유병률을 증가시킨다고 보고되어 수축기 고혈압의 치료 및 관리에 대한 중요성이 강조되고 있다. 또한 환자에 따라 동반질환(예 : 당

뇨병, 신장 기능 장애, 심혈관 질환, 대사성 질환 등), 연령, 혈압의 일중 변동(diurnal variation) 등을 고려한 개별화된 진단 및 치료방침이 요구될 수 있다.

고혈압은 원인에 따라 다음과 같이 분류되기도 한다.

- 본태성 또는 일차성 고혈압(essential or primary hypertension) : 다른 질병없이 혈압만 상승하는 경우로, 전체 고혈압의 90 %이상을 차지하며 명백한 원인을 알 수 없다.

- 이차성 고혈압(secondary hypertension) : 신장병, 심장병, 내분비 호르몬 및 신경계 이상, 임신중독 등에 의해 유발되나 원인이 되는 질환을 치료하면 정상혈압으로 돌아올 수 있다.

유효성 평가 기준

1. 혈압

고혈압 치료제의 일차적인 목표는 높은 혈압을 낮추는 것이다. 일반적으로 혈압 강하 효과는 치료 전·후 이완기 및 수축기 혈압의 변화량(감소량)으로 평가하며, 추가적으로 혈압 반응율, 혈압 정상화 비율 등에 대해 평가한다. 혈압 강하 효과는 유효성 평가를 위한 주요 대리변수로, 혈압 강하 효과가 유사하더라도 고혈압 관련 질환의 이환율 및 사망률에 미치는 영향이 상이할 수 있다는 점을 주지해야 한다.

2. 이환율 및 사망률

항고혈압 효과가 증명되었을지라도, 이환율, 사망률에 대한 약물의 긍정적인 효과는 혈압과 관련된 질환(뇌졸중 및/또는 심질환)에 대한 위험성이 높은 환자를 대상으로 실시한 대규모, 장기간 임상시험을 통해 적합하게 평가될 수 있다. 그러한 결과가 얻어질 때 까지는 의약품특징요약에 고혈압과 관련한 심혈관 질환의 이환율 및 사망률에 대한 약물의 유효성이 알려져 있지 않음을 명시해야 한다.

3. 표적장기 손상

심장, 뇌, 눈, 신장 및 혈관에 관한 표적장기 손상(특히, 좌심실 비대 및 단백뇨/미세알부민뇨 등)의 예후가 고혈압과 관련한 질환의 이환율 및 사망률과 연관되어있을 가능성이 크다. 고혈압 치료제 요법으로 표적장기 손상의 여부 및 진행을 연구하는 것이 항고혈압제의 신약개발에 있어 상대적 유효성에 대한 관련 정보를 제공할 수 있으나, 일차 유효성 평가결과가 유용한 경우에 한하여 이환율 및 사망률 등을 고려한 표적 장기 손상에 대

한 예후 평가가 이차 유효성 평가항목으로 간주될 수 있다.

유효성 평가 방법

1. 혈압

일반적으로 혈압 강하 효과 평가시 치료 전·후 좌위 이완기 혈압의 변화량을 일차 평가 항목으로 사용하나, 특수한 환자군(예 : 제2기 고혈압)에 대해서는 치료 전·후 수축기 혈압 변화량을 일차평가 항목으로 사용할 수 있다. 이차 평가항목으로 치료 전·후 수축기 혈압 변화량(경우에 따라 이완기 혈압 변화량), 대한고혈압학회, JNC 및 ESH·ESC 등에서 정한 표준기준에 따라 반응 정도를 평가할 수 있다. 고혈압 치료 반응 정도는 혈압의 정상화 비율(치료 완료 후 수축기 혈압 < 140 mmHg 및 이완기 혈압 < 90 mmHg인 환자 비율) 및 혈압반응율(치료 완료 후 기저치 대비 수축기 혈압 20 mmHg 이상 감소 및 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소된 환자의 비율)을 말한다. 혈압에 대한 유효성 평가결과는 통계적 유의성과 임상적 유용성 모두를 고려하여 고찰되어야 한다.

또한 혈압의 일중 변동성(혈압이 하루를 주기로 빈번하게 변동함)으로 인하여 약물의 최고 및 최저 혈압 감소 효과에 대한 평가가 고려되어야 한다. 이에 대한 주요 평가항목으로는 최저효과/최대효과 비(Trough : Peak ratio, TP ratio)로, 약물 복용 후 혈압의 일중 변화를 ABPM(ambulatory blood pressure monitoring) 등으로 여러 번 측정한 결과, 최대효과[정상상태에서 혈압강하 최대치(peak)]와 최저효과[다음번 약물 투약 바로 전에 측정한 혈압(trough)]를 통하여 산출한다⁽⁷⁾.

모든 측정은 표준화된 조건 하에서 수행되어야

PA Meredith, Journal of Human Hypertension (1997) 11, 39 - 43

한다. 다만, TP ratio 평가시 측정 방법 등의 문제 점을 고려하여야 하나, 일반적으로 50 % 이상의 TP ratio가 권장된다.

다음과 같은 혈압 측정방법이 권장된다.

1.1. 혈압측정(간접측정 : Sphygmomano-metry)

혈압계는 교정된(calibrated) 수은혈압계가 표준이며, 수은혈압계에 비해 눈금이 잘 조정된 다른 기기가 사용될 수도 있으나, 아네로이드 혈압계는 온도의 영향을 받기 때문에 권장되지 않는다. 혈압계는 적절하게 밸리데이션된 제품을 사용해야 한다. 정확한 측정을 위하여 적절한 크기의 가압대가 사용되며, 수축기 혈압 및 이완기 혈압 둘 다 기록되어야 한다. 수축기 혈압을 측정할 때에는 환자의 평상시 수축기 혈압보다 적어도 20 - 30 mmHg 이상 높게 빠르게 상승(inflation)하고, 하강(deflation)시에는 초당 2 mmHg의 속도로 내려면서 청진기의 가로막(diaphragm) 쪽으로 주의 깊게 청진하되, 수축기 혈압은 매 심박동마다 처음으로 Korotkoff sound가 들리는 지점(1단계)의

혈압을 기록하고, 이완기 혈압은 Korotkoff sound가 사라지기 시작하는 바로 전단계의 5단계 지점의 눈금을 읽어 기록한다. 최소 2분 이상 간격을 두고 2번 이상 잰 수치의 평균값을 혈압측정 결과로 하되, 만약 처음 두 번 잰 이완기 혈압의 수치가 5 mmHg 이상 차이난다면, 추가로 측정하여야 한다. 보통, 양쪽 팔에서 최소 2분 간격을 두고, 3번 연속해서 잰 수치가 수축기 혈압에서 20 mmHg, 그리고 이완기 혈압에서 10 mmHg이상 차이를 보인 환자의 경우 연구에서 제외시킨다. 혈압 측정을 위해 가능한 양쪽 팔의 혈압을 측정한 후 높은 혈압을 나타내는 팔을 선정하고, 이후 동일한 팔에서 혈압을 측정해야 한다. 혈압은 반듯이 눕거나 앉은 자세(또는 모두)에서 측정되어야 한다. 서있는 자세에서의 혈압측정은 자세 변화 및 저혈압의 위험성을 판단하는데 유용한 자료이다. 혈압을 측정하는 동안 자세를 변경하지 않아야 하며, 반듯이 눕거나 앉은 자세는 최소 5분 이상 유지되어야 하고, 서있는 자세는 측정 전 최소한 1분 이상 유지되어야 한다. 혈압은 표준화된 조건 하에(가능한 매일 동일 시간, 동일 팔, 동일

직원, 동일 기구) 측정되어야 하며, 활동 중의 혈압 측정은 유효성을 뒷받침해줄 수 정보를 제공할 수 있다.

1.2. 동맥 내 혈압측정 (Intra-arterial measurements)

동맥 내 혈압측정은 주로, 2상 임상시험에서 약물 용량과 효과의 정도 및 지속시간의 관계와 24 시간동안 지속적인 측정을 통해 활동 중의 혈압의 변화를 조사하기 위해 이용한다. 그러나 방법 및 결과해석이 복잡하고, 고혈압의 예후를 확인하기 어려워 임상 시험 계획시 유용한 방법이 아니다.

1.3. 비침습성 활동 혈압 측정(Non-invasive ambulatory blood pressure monitoring)

비침습적 활동혈압 측정(ABPM)은 일상의 활동에서의 혈압변화에 대한 자세한 정보를 제공하고, 진료실 측정법(office BP)보다 개인 오차를 줄일 수 있기 때문에 고혈압 치료제의 신약 평가시 활동 혈압 측정이 요구될 수 있다. 사용되는 의료기기들은 국제적으로 인정된 밸리데이션 절차(AAMA : 미국의료기기진흥협회, BHS : 영국고혈압학회)를 만족시켜야 하며, 오류 발생을 낮추기 위해 청진법 및 진동측정법을 혼용하는 방법이 권장된다. 실제 환자의 자료는 동일기록기를 사용하여 비교대상기간(근로일)에 반복측정이 수행되어야 하며, 일반적으로 낮 시간(6 시~22 시) 중에는 15~30 분 간격이, 밤 시간 (22 시~6 시) 중에는 30 분 간격이 권장되며, 임상시험의 목적에 맞게 혈압 측정 횟수를 결정한다(예 : 낮 시간의 32 회, 밤 시간의 16 회를 포함하여 24 시간 동안의 최소한 48 회 혈압 측정). 연구방법에 따라 실제 수면시간이나 야간작업 유무, 교대 근무 유무 등도 같이 기록되어야 하며, 비교적 짧은 특정 기간

동안 활동혈압을 평가하고자 하는 경우 연구계획서에 사전에 명시하거나 추가 분석을 실시할 수 있다(이러한 경우 낮 시간 동안 최소 2 회/1 시간, 밤 시간 동안 1 회/1 시간의 혈압 측정 결과를 이용하여 분석하는 것이 권장된다.) 결과 분석시 낮 시간 및 밤 시간의 혈압 측정값에 대한 평균값($\pm$ 표준편차), 기간 등을 구분하여 평가하고, 특정 사항에 대해서는 시간별 혈압평균을 분석한다.

1.4. 자동 자가(가정용) 혈압 측정[Automatic self(home) measurement]

자동 의료기기를 이용한 자가(가정용) 혈압 측정은 평소 환자의 혈압의 수준 및 고혈압 치료의 효과를 평가하고자 할 때, 고혈압 치료를 중단한 경우에도 이를 권고하고 있다. 사용되는 혈압계의 validation이 필요하다.

2. 표적장기 손상

심장초음파 검사는 심질환의 구조적, 기능적, 혈역학적 이상을 진단할 수 있는 검사이다. 심전도 검사 및 흉부 X-선 검사와 비교하여 심장초음파 검사는 좌심실비대의 지표가 되는 좌심실벽 두께와 좌심실량 등을 측정하여 더 높은 민감도로 정확한 진단을 할 수 있다. 좌심실 이완 기능 및 동맥 순응도는 혈관 도플러 초음파 검사를 이용하여 측정할 수 있다. 신장 기능의 변화는 혈청 크레아티닌 농도, 24 시간 크레아티닌 청소율 및 뇨단백 배설량에 의해 평가된다. 신장 혈류량 및/또는 사구체 여과율을 평가하는 가장 객관적인 방법은 방사선 동위원소를 사용하는 것이나 방사능의 노출 등의 이유로 제한되며, 그 대안으로는 PAH 및 이눌린 제거율이 있다. 옵티쿠스(Opticus) 안저 검사는 망막동맥, 망막, 유두돌기 등의 상태를 검사하는 것이다. 혈관초음파와 혈관조영촬영술은 동맥

경화성 죽종반(arteriosclerotic plaques), 혈류량 또는 목동맥 내막-중간막 두께(Intimal-medial thickness)가 증가됨의 증거를 제공한다.

3. 이환율 및 사망률 (Morbidity and mortality)

고혈압 치료제가 심혈관 질환의 이환율 및 사망률에 긍정적인 효과가 있는지를 평가하기 위해서는 혈압 관련 질환에 대한 위험성이 높은 환자를 대상으로 한 대규모, 장기간의 임상시험이 고려되어야 한다. 사망률에 대한 연구를 계획할 때, 모든 원인에 의한 사망 그리고/또는 심혈관성 사망 모두 독립적 데이터 모니터링 위원회(IDMC)에서 판정하도록 한다. 만약 심혈관성 사망이 일차 평가항목으로 선택되었다면 비심혈관성 사망에 미치는 영향 또한 고려되어야 한다. 심혈관성 질환 평가시 고혈압에 의한 합병증(예 : 심부전, 뇌혈관 질환, 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 신질환 등) 및 치료적 처치(예 : CABG와 PTCA 시행횟수, 다른 혈관중재술 등)를 고려해야 한다.

특수한 고혈압 환자(악성 고혈압증, 고혈압성 긴급증, 신장애를 동반하는 고혈압증, 이차성 고혈압, 당뇨병 등)를 대상으로 고혈압 치료제 평가시 각각의 병리 상태에 따라 적절한 평가방법이 이용되어야 하며, 75세 이상의 고령자에 대해서도 특별한 주의가 필요하다. 특정 약물들에 대한 안전성·유효성을 입증하기 위한 위약대조 임상시험은 고위험군 환자를 대상으로 하는 장기적인, 대규모 임상시험에는 적합하지 않다.

피험자 선정

1. 연구 모집단

일반적으로 고혈압의 종류(원인 및 유형)에 따

라 고혈압 치료제의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험에 참여시킬 수 있는 피험자의 선정 기준이 달라질 수 있다. 동 평가지침에서는 주로 수축기/이완기 혈압 조절이 필요한 환자들을 대상으로 하는 임상시험을 기준으로 선정/제외 기준을 제시해야하며, 임상적 결과(clinical outcome)를 평가하기 위해서는 동반질환(당뇨병, 관상동맥 심장 질환 등)이 있는 환자들도 포함한다. 또한, 주의할 것은 성별, 나이에 의한 영향이 있기 때문에, 인구통계학적 비율에 따라서, 각 성별, 나이대별 환자들이 포함되어야 하며, 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취의 유무 및 체중, 운동량 등 검사치 판정에 영향을 미치는 생활요법이 연구 기간내에 일정하게 유지되어야 한다. 약물동태학 연구, 용량-반응 곡선 및 안전성 데이터를 반드시 포함하고, 중노년 피험자군을 포함하되, 노인 환자에서는 약동학 평가자료, 용량-반응 자료 및 안전성 자료 등의 추가 자료가 요구될 수 있다. 이차성 고혈압(갈색 세포종, 부신선종, 신동맥협착증), 고립성 수축기 고혈압, 임신성 고혈압 및 소아 고혈압 환자군의 경우 일반적으로 별도의 임상시험을 수행하여야 한다.

일반적으로 고혈압 치료제에 대한 선정, 제외기준에 대한 권장사항은 다음과 같으며, 이는 임상시험의 목적, 설계에 맞도록 재조정하여 적용할 수 있다.

2. 선정기준

- 1) 만 19세 이상의 성인
- 2) 무작위배정 전 좌위 이완기 및 수축기 혈압이 다음과 같은 경우
 - $90 \text{ mmHg} \leq \text{평균 좌위 이완기 혈압 (MSDBP)} < 110 \text{ mmHg}$

- 평균 좌위 수축기 혈압(MSSBP) < 180 mmHg

3. 제외기준

경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자를 대상으로 혈압 강하 효과를 평가하는 임상시험의 주요 제외기준은 다음과 같다.

- 1) 스크리닝 시점에서 측정된 수치가 MSDBP ≥ 110 mmHg 또는 MSSBP ≥ 180 mmHg의 기준에 해당하는 경우
- 2) 스크리닝시 선택된 팔의 혈압차이가 MSSBP ≥ 20 mmHg 또는 MSDBP ≥ 10 mmHg인 환자
- 3) 이차성 고혈압의 과거력 및 이차성 고혈압이 의심되는 모든 병력 : 대동맥축착증, 고알도스테론 혈증, 신동맥협착, 쿠싱병, 크롬친화세포종, 다낭성 신질환 등
- 4) 증상을 동반한 기립성 저혈압 환자
- 5) 현재 조절되지 않는 당뇨병 환자 (연구기간 동안 당뇨약 조절이 필요 없는 환자 제외)
- 6) 중증의 심장질환자[심부전(NYHA class3 과 4)], 최근 6개월 이내 허혈성 심장질환(협심증, 심근경색), 말초혈관질환, 경피 경혈관 관상동맥 확장술 또는 관상동맥 우회술 치료 등을 받은 자)
- 7) 임상적으로 의미 있는 심실 빈맥, 심방 세동, 심방 조동 또는 시험자가 임상적으로 의미 있다고 판단한 기타 부정맥 환자
- 8) 비후성 폐쇄성 심근병증, 중증 폐쇄성 관상동맥 질환, 대동맥 협착, 혈액학적으로 의미 있는 대동맥 판막 또는 승모판 상의 협착이 있는 환자
- 9) 중증의 뇌혈관장애 환자(최근 6개월 이내 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈 등)
- 10) 알려진 중등도 또는 악성 망막증 (최근 6개월 이내 망막 출혈, 시력 장애, 망막 미세동맥류)

11) 소모성 질환, 자가 면역 질환, 결합조직 질환 환자

12) 임상적으로 유의한 신장 또는 간 질환이 있거나, 혈액학적 검사 소견이 있는 경우 (CCr < 30 mL/min, Serum creatinine ≥ 2 mg/dL 또는 정상상한치의 1.5배 이상, ALT/AST 정상 상한치 3배 이상)

13) 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

14) 약물 또는 알코올 남용 병력이 있거나 의심되는 환자

15) 임신하였거나 수유 중이거나 혈청이나 소변 검체의 임신검사를 통해 임신이 확인된 여성 환자 또는 시험기간 동안 임신을 계획하고 있거나 임신 가능성이 있지만 인정받는 피임법을 사용하지 않는 여성(필요시 설정)

16) 만성 항염증 치료를 요하는 모든 만성 염증성상태인 환자

17) 본 임상시험 스크리닝 이전 3개월 이내에 다른 임상시험약을 투여받은 환자

18) 기타 시험책임자 또는 시험담당자가 부적당하다고 판단한 환자

임상시험 설계

의약품을 사람에게 첫 투약하는 임상시험을 포함하여 고혈압 치료제에 대한 임상시험들은 다른 심혈관계 질환에 사용되는 의약품에서 다루지는 것과 근본적으로 다르지 않다. 초기 스크리닝 이후 무작위 배정 이전에 2~4주 정도의 혈압의 안정(run-in)기간이 필수적이다. 목표집단 및 분석방법의 정확성 같은 요소들을 고려하여 피험자 선정

및 임상시험 방법에 대한 신뢰성이 확보되어야 한다. 임상시험 참여 이전에 항고혈압제를 복용하고 있었던 경우, 치료를 중단하고 적절한 휴약기를 가져야 한다.

1. 약력학(Pharmacodynamics)

약력학 연구들은 내약성, 작용기간, 유용한 혈액학적 평가항목, 심박동수, 신경호르몬 평가항목 및 신장기능 등을 포함해야하며, 심장수축력/이완, 자극형성 및 전도, 심근의 산소소모량, 관상동맥 및 국소 혈류량 등 심질환의 증상과 약물의 작용기전에 따라 평가항목이 달라질 수 있다. 일반적으로 이러한 연구는 보통 위약-대조 방식의 연구이어야 한다.

2. 약동학(Pharmakinetics)

약동학 임상자료는 의약품임상시험승인지침, 의약품임상시험관리기준, 의약품 등의 안전성·유효성심사기준 등에서 정한 요건에 적합하여야 한다. 특별히 주의해야할 것은 약동학적 상호작용이기 때문에, 중노년층 환자군 또는 신부전/간부전 환자군들을 대상으로 하여 연구가 따로 수행되어야 한다.

약동학적 특성 분석시 다음과 같은 약동학적 지표들을 계산한다.

$C_{max}(C_{max,ss})$	단회투여(마지막 반복투여) 후 최고혈중농도
AUC_{inf}	단회투여 후 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적
AUC_{last}	측정이 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중 농도-시간 곡

선하 면적. 혈중 농도 상승구간은 linear trapezoidal 합산, 혈중 농도 감소구간은 log-linear trapezoidal 합산에 의하여 계산한다. LLOQ 미만의 농도값은 제외하고 계산.

AUC_{τ}	투여간격 사이(τ)의 혈중 농도-시간 곡선하 면적. AUC_{last} 와 동일한 방법으로 계산한다.
$T_{max}(T_{max,ss})$	단회투여(마지막 반복투여) 후 최고혈중농도 도달시간
Fe	요중배설분획
$CL/F, CL_{ss}/F$	초회투여시와 반복투여시의 경구청소율.

다음과 같이 계산된다.

$$CL/F = Dose/AUC_{inf}, CL_{ss}/F = Dose/AUC_{\tau,ss}$$

CLR	신청소율. $CLR = Ae / AUC_{inf}$ (Ae: total amount excreted in the urine)
PTF	반복투여 후 peak-trough fluctuation.

다음과 같이 계산된다.

$$PTF = [(C_{max,ss} - C_{min,ss})/C_{av,ss}] \times 100$$

R	반복투여시 축적률
$t_{1/2}$	혈중 농도-시간 곡선의 terminal phase에 해당하는 부분의 log-linear plot에서 직선회귀분석으로부터 얻은 소실속도상수 (λ_z)와 $\ln(2)/\lambda_z$ 의 계산으로부터 얻은 반감기($t_{1/2}$)

3. 상호작용 (Interactions)

약물상호작용은 일반적으로 치료적 확증 임상 시험 등을 통해 병용요법에 대한 영향을 분석하거나, 임상약리시험 등을 통해 약물의 모체 및 활성 대사체의 체내 동태에 미치는 영향을 평가한다. 대상 약물은 해당 고혈압 약제와 같이 병용하여 사용될 가능성이 많은 약물이며, 이러한 약물에는 다른 계열의 고혈압 치료제가 포함된다. 이외에도 고령자 층에서 많이 사용되는 약물(예 : 고지혈증 치료제), 당뇨병 치료제 등이 포함될 수 있으며 치료역이 좁아 주의를 요하는 항응고제들도 고려될 수 있다. 특히 노인 환자군의 경우 여러 고혈압 치료제 병용시 유효성이 증가할 수 있으나, 약동학 및/또는 약력학적 상호작용으로 인한 이상반응이 증가할 수 있으므로 주의를 기울여 수행해야 한다.

약물상호작용 평가시 해당 약물의 흡수, 분포, 조직 및 또는 혈장 단백 결합, 대사, 배설에 대한 자료가 개발단계에서 미리 조사되어야 하며, 이를 기초로 하여 약물상호작용 임상시험이 설계되어야 한다(최근에는 수송체와 관련된 상호작용 연구 또한 증가되고 있다). 약물의 간 대사와 관련하여 cytochrome P450 효소계의 억제 또는 유도가 미치는 영향이 고려되어야 하며, 특히 전구체(pro-drug)로 투여되는 약물인 경우 모체와 활성 대사체의 체내 약물동태 변화가 같이 조사되어야 한다. 임상시험 설계에 대한 세부사항은 약물상호작용에 대한 별도의 평가지침을 참조한다.

4. 치료학적 연구 (Therapeutic Studies)

고혈압 치료제 평가를 위한 치료학적 연구는 다른 심혈관계 질환에 사용되는 의약품에서 다루지는 것과 근본적으로 다르지 않다. 임상시험 참여 이전에 항고혈압제를 복용하고 있었던 경우 치

료를 중단하고 적절한 휴약기(wash-out period) 및 안정기(run-in period)를 가져야 한다. 동 기간은 약물의 반감기와 혈압이 치료 전 수치로 돌아오는데 걸리는 시간을 고려할 때 설정하되, 통상 2~4주 정도로 설정할 수 있다. 중증 고혈압 환자의 경우 기저 고혈압 치료제를 지속적으로 투여할 수 있으며, 무작위배정 이전에 혈압 상태가 안정한지(stable) 평가하기 위해 일정 기간 안정기(run-in period)가 필요할 수 있다.

비교군의 선택은 연구목적 및 신청 적응증에 따라 달라진다. 적절한 대조군은 약리학적 분류 및 고혈압의 종류 및 신청 적응증 등을 기초로 선택되어야 한다. 대조약과 시험약의 약리기전이 유사하다면, 두 제제간의 효과정도에 대한 상대적 비교를 기초로 투여량을 결정해야 한다. 임상적으로 유용한 차이 또는 비열등성 한계(margin)설정 시 일반적 고려사항을 고려하여 결정한다.

치료적 탐색 시험은 용량-반응 연구로, 무작위 배정, 위약대조, 이중 눈가림 시험으로, 최적의 투여용량 뿐만 아니라 임상적으로 유용한 투여용량 범위를 평가하기 위해 최소 3가지 이상의 투여용량에서 실시되어야 한다. 혈압 강하 효과 평가시 혈압 측정(활동 혈압 측정은 제외) 계통 오차(bias), 임의의 혈압 변화 발생 가능성 등을 고려하여야 하며, 시험약과 위약의 이완기 혈압 강하 효과 차이가 4~5 mmHg 정도로 작을 수 있기 때문에 이중 눈가림, 위약대조 방식의 연구가 권장된다.

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

을 계획한 경우 임상시험계획서에 명시된 용량결정 규칙에 따라 증량하되 각 용량은 최소 4주 이상 충분한 기간동안 투여되어야 한다. 노인 환자, 고위험군 환자 및 특수 환자군의 경우 별도의 투여 계획이 고려될 수 있다.

안전성 평가

임상시험 동안 발생하는 모든 이상반응은 약물의 부가적인 작용 및 반응, 중도 탈락자, 치료 중 사망한 환자들 등을 개개로 분석하여 모두 기록되어야 한다. 연구 대상 약물에 대한 잠재적 이상반응/부작용 및 오남용 등을 분석 평가하여 임상적 연구결과들에 반영되어야 한다. 중노년층 또는 심혈관 질환이 있는 고위험군 환자들의 경우 주의를 기울여 수행하여야 한다. 특히 주의할 점은 다음과 같다.

1. 저혈압

최초 용량 복용 또는 증량할 때에 약물 유발성 기립성 저혈압 등의 증상 및 증후가 발생할 수 있으므로, 이에 대해 주의깊게 관찰해야한다.

2. 반동성 고혈압

약물 복용을 중단하는 경우 약효가 떨어지면서 오히려 원래 혈압보다도 혈압이 높아지는 반동성 고혈압의 증상 및 증후가 발생할 가능성이 있으므로, 이에 대해 특별히 관찰하여야 한다.

3. 심장 리듬(울동)의 변화

고혈압은 심방세동 등의 부정맥 및 자극전도의 변화를 일으킬 수가 있다. 약물의 약력학적 특성에 따라 심박동수, 심전도 및 일상생활에서의 24

시간 동안 심전도를 검사하는 홀터감시법이 연구 기간 동안에 수행되어야 한다.

4. 허혈유발(Pro-ischemic effects)

심장 자체에 혈액을 공급해주는 관상동맥의 혈관확장으로 인한 coronary steal effects은 잠재적인 저혈압 및 협심증, 심근경색 등을 유발할 수가 있으며, 이에 대해 특별히 관찰하여야 한다.

5. 표적장기 손상

혈청화학검사, 혈액학, 요검사 등 일반적인 이학적 검사 결과와 관련한 자료가 제출되어야 한다. 신장, 심장 및 뇌에서의 국소 혈류량 변화의 효과들을 포함한 신장 기능, 전해질의 항상성 및 좌심실 비대증에 대해 특별히 연구되어야 한다. 눈의 동반질환으로 고혈압성 망막증(높은 압력에 망막의 모세혈관이 출혈되면서 망막의 기능을 상실)이 발생할 수 있다면, 연구기간 내 안저 검사(Scheie 분류, Keith-Wagner 분류)를 시행해야 한다. 특히 중노년층 환자군에서의 인지기능 및 중추신경계 증상 (어지러움, 시야 흐림, 실신 및 일과성 뇌허혈 발작 등)에 대한 주의가 필요하다.

안전성 평가는 이상반응 관찰과 치료 전, 후의 임상 검사치 변화를 기초로 한다. 안전성 평가에서의 문제는 그 이상반응이 시험약에 의한 것인지 또는 기저 질환에 의한 것인지를 판정하여야 한다는 것이다. 따라서 평가는 임상적 증상 및 증후와 일반혈액검사, 생화학검사, 혈액응고검사, 소변검사 등에 대한 치료 전의 결과와 치료 후의 결과를 비교하여야 한다. 특히 ALT, AST 등 간 생화학적 지표들과 CPK 등 근육 징후를 고려한 혈액 검사, 크레아티닌 등 신장관련 혈액 검사들이 포함되어야 한다.

(1) 활력 증후 및 신체검진

- ① 활력증후 : 혈압, 맥박, 호흡수, 체온
- ② 신체검사 : 두경부, 심장/폐, 복부/간, 피부 및 사지 등에서의 관찰
- ③ 체중/신장 : 체중, 신장을 측정하여 체질량 지수 (BMI) 계산

(2) 일반항목 (필요항목을 선택)

㉠ 혈액생화학

AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, TB, DB, TP, albumin (또는 albumin/ globulin 비율), BUN, 크레아티닌, 요산, CPK, FBS, Na, K, Cl, Ca, P, Fe, Mg, 아밀라제

㉡ 혈액일반

적혈구수, 백혈구수, 혈소판, Hb, Ht, 백혈구분획, 피브리노겐, 프로트롬빈시간

㉢ 혈청학적 검사

Coombs test, 항핵항체, CRP, RA, ESR, HbsAg

㉣ 뇨검사

당, 단백, 유로빌리노겐, 빌리루빈, 케톤체, pH, 비중, 침사

㉤ 내분비검사

T3, T4, TSH, 혈중 코티졸, 24시간 뇨코티졸 배설, 테스토스테론

㉥ 심전도

(3) 기타검사 (필요시)

안저검사, 복부초음파, 임신검사 (임신 가능성이 있는 여성일 경우 실시)

(4) 관찰간격

초기에는 1~2 주, 4 주로 검사하는 것이 좋다. 그러나 약물의 특성에 따라 관찰간격은 달라질 수 있다.

6. 동반질환 및 위험인자

동반질환으로는 당뇨병, 신장질환, 허혈성 심장질환, 심부전, 뇌혈관 질환 및 말초동맥폐쇄성질환을 포함하며, 이러한 동반질환을 수반하는 고혈압 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다. 또한, 혈당 및 지질대사에 미치는 효과 및 피부 및 다른 장기(특히, 간, 신장, 폐 등)의 과민반응, 혈액속의 혈구의 변화, 간염 등 면역학적 이상반응에 대한 특별한 관찰이 필요하다.

7. 사망률 및 심혈관계 이환률에 대한 장기 효과 (Long-term effects on mortality and cardiovascular morbidity)

심혈관 이환률 및 사망률의 위험성은 고혈압의 정도와 다른 위험 요인들에 의해 결정된다. 약물 역학연구에 따르면, 동일한 혈압강하 효과에도 불구하고, 심혈관 이환률 및 사망률에 대한 항고혈압 약물의 효과가 같지 않을 수 있고, 심지어 반대효과에 대해서도 보고된 바 있다. 그러므로, 성별과 모든 연령대의 충분한 수의 환자 집단에 대해 최소 1 년 이상 가급적이면 더 오랫동안 약물에 지속적으로 노출되어야 한다. 임상프로그램을 통해 얻어진 사망률과 심혈관 이환률에 대한 모든 자료는 철저히 분석되어야 하고, 비임상자료, 동일한 영역 또는 다른 영역에 속하는 고혈압 치료제로부터 얻어진 결과들도 고려해야 한다. 새로운 고혈압 치료제는 이환율 및 사망률에 불리한 영향이 없음이 입증되어야 한다. 그렇지 않은 경우, 이러한 평가항목에 대해 약물 효과를 입증하기 위한 추가 연구가 요구될 수 있다.

고정용량 복합제

1. 일반적 사항

고혈압 치료제의 복합제(또는 병용투여)는 통상 각각의 단독요법과 비교하여 유효성 및/또는 안전성을 증진시킬 목적으로 투여된다. 작용기전이 다른 고혈압 치료제 병용투여시 각각 단독으로 투여할 때 보다 혈압 강하 효과가 더 증가되어 신속하게 혈압을 조절할 수 있으며, 용량 증량에 비하여 부작용도 줄일 수 있어 약물 치료 전의 혈압이 매우 높거나, 고혈압 합병증, 동반 질환(예 : 당뇨병, 신부전 등)으로 인하여 보다 더 철저한 혈압 조절이 요구되는 경우 2가지 이상의 고혈압 치료제의 병용투여를 고려하게 된다. 또한 이에 대한 복합제 개발시 환자의 복약 순응도를 개선시킬 수 있

으며, 경제적으로도 유익한 이점도 있다. 그러나 처음부터 고혈압 치료제를 병용투여하게 되면 한 가지 약물로 혈압이 조절되는 경우에도 병용투여하게 되며, 과도한 혈압 저하 등으로 인하여 저혈압, 실신 등의 부작용이 발현될 소지가 있어, 고혈압 복합제 개발시 병용요법에 대한 치료 효과 대비 안전성을 충분히 고려하여 투여 용량 범위를 결정하여야 한다.

일반적으로 다음과 같은 경우 고혈압 치료에 있어 개별 단일성분들에 대한 고정 용량(fixed dose) 병용요법을 고려할 수 있다. :

상호보완적인 작용기전으로 혈압 강하 효과가 증가되거나, 이상약물반응이 감소되어 각 성분들의 병용요법이 의미있는 경우

각각의 개별 성분에 대해 유효성과 안전성이

표 3. 심혈관 위험도에 따른 고혈압 분류(2007 ESH/ESC)

심혈관 위험도	Normal 120~129 /80~84	High Normal 130~139 /85~89	Grade 1 HT 140~159 /90~99	Grade 2 HT 160~179 /100~109	Grade 3 HT ≥180/110
위험인자 없음	BP 조절 불필요	BP 조절 불필요	저위험군 수개월 생활요법 실패시 약물치료	중등도 위험군 수주간 생활요법 실패시 약물치료	고위험군 생활요법 + 약물치료
1-2개 위험인자	저위험군 생활요법	저위험군 생활요법	중등도 위험군 수주간 생활요법 실패시 약물치료	중등도 위험군 수주간 생활요법 실패시 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료
3개 이상 위험인자 MS, OD, DM	중등도 위험군 생활요법	고위험군 생활요법과 약물치료 고려 DM 생활요법 + 약물치료	고위험군 생활요법 + 약물치료	고위험군 생활요법 + 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료
심혈관 신장질환	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료	매우 고위험군 생활요법+ 즉각적인 약물치료

BP : 혈압, MS : 대사증후군, OD : 표적장기손상, DM : 당뇨병

치료적 확증 임상시험을 통해 입증된 경우

병용요법에 대해 수행된 치료적 확증 임상시험에서 적합하다고 평가된 개별 성분들의 용량 배합 비율(dosage ratio)에 상응하는 복합제를 개발하여, 병용요법으로 혈압이 잘 조절되는 환자에 대해 복합제로 대체투여 하고자 하는 경우

개별 성분의 병용요법이 유효하고 안전하며, 임상적으로 유용하다고 입증된 경우

또한 복합제에 대해 시판허가를 받기 위해서는 신청된 용법·용량 범위 내에서 개개의 단일성분이 개별적으로 복합제의 치료 효과에 긍정적으로 기여함이 입증되어야 한다.

고찰 및 결론

임상시험의 결과는 해당 시험약의 유효성 및 안전성 자료에 근거하여 유용성을 유익성-위험성 차원에서 최종적으로 평가하여야 한다. 다만, 주의

할 것은 결과를 단순하게 반복하여 서술해서는 안 된다는 것이다. 또한 기존의 연구 결과등과 비교하여 새롭게 발견되었거나 예측할 수 없었던 사실의 발견 및 그 중요성에 대한 설명을 첨가하여야 하며 특히 이러한 내용들이 기존의 자료에 비추어 임상적으로 어떠한 의미를 갖는지를 분명히 밝히는 것도 중요하다.

신약이 품목허가를 받기 위하여서는 후보물질의 안정성, 약리, 독성자료를 확보하고 비임상시험부터 시작하여 임상약리시험, 치료적 탐색 시험, 치료적 확증시험의 임상시험 단계를 거쳐야 한다. 신약 개발의 성패 여부는 임상시험에 많이 의존하는 만큼 임상시험의 계획, 수행 및 결과분석이 매우 중요함은 주지의 사실이다. 허가용 임상시험의 결과를 목적인 의도대로 활용하기 위해서는 연구 설계에서부터 적절한 연구대상수의 결정, 객관적인 결과 판정기준의 적용, 적절한 통계분석방법의 적용 등 고려하여야 할 사항을 충분하게 검토한

표 4. 뇌심혈관의 위험인자 (2007 ESH/ESC)

Risk factors
수축기 또는 이완기 혈압의 수치
맥압 (노년층)
연령 (남자>55세, 여자>65세)
흡연
고지혈증 TC(총 콜레스테롤) > 5.0 mmol/l (190 mg/dl) LDL-C > 3.0 mmol/l (115 mg/dl) HDL-C 남자 < 40 mg/dl , 여자 < 46 mg/dl TG > 1.7 mmol/l (150 mg/dl)
공복시 혈당 5.6~6.9 mmol/l (102~125 mg/dl)
경구 당부하검사 (OGTT oral glucose tolerance test) 이상소견 있는 경우
복부비만 (남자 > 102 cm, 여자 > 88 cm)
심혈관계 질환의 가족력 (남자 < 55세, 여자 < 65세)

표 5. 고혈압 치료제의 분류 (KFDA 2008)

작용 기전	성분
알도스테론 길항제(aldosterone antagonists)	spironolactone
알파 차단제(alpha adrenergic blockers)	doxazosin, phentolamine, terazosin
안지오텐신 변환 효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitors)	benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril
안지오텐신 II 차단제 (angiotensin II receptor blockers)	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
동맥혈관확장제(arteriolar vasodilators)	hydralazine, minoxidil
베타차단제(β -adrenergic blockers)	acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, carteolol, esmolol, labetolol, metoprolol, nadolol, penbuterol, propranolol, timolol
중추 알파-2 교감신경항진제 (central α -2 adrenergic agonists)	methyldopa, clonidine
칼슘 채널 차단제(Ca^{2+} channel blockers)	diltiazem, verapamil
디하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제 (dihydropyridine Ca^{2+} channel blockers)	amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine
환상 이뇨제(loop diuretics)	bumetanide, furosemide, torsemide
칼륨 보존 이뇨제(potassium-sparing diuretics)	amiloride, triamterene
레닌 억제제(renin inhibitors)	aliskiren
치아짚 이뇨제(thiazide diuretics)	hydrochlorothiazide
치아짚 계열 이뇨제(thiazide-like diuretics)	chlorthalidone, indapamide, metolazone

후 의약품허가 당국과 협의하는 것이 좋다.

본 지침은 일반적인 고혈압치료제 뿐만 아니라 고정용량 복합제 사용시 안전성, 유효성을 보장하는 임상시험 수행과 임상시험 평가시 지침으로 활용이 가능하며, 의약품 개발비용 및 시간을 절감할 수 있을 것이다. 또한 의약품 개발자와 평가자 사이의 견해를 일치시켜 신약개발의 촉진에 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. *Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs*. FDA 2000. Available from : [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073147.pdf)
2. *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension*. EMEA 2004. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/023895en.pdf>
3. *Concept Paper on the Need for Regulatory Guidance in the Evaluation of Medicinal Products for a First-Line Indication of Fixed Combination Medicinal Products in Therapeutic Doses in the Treatment of Hypertension*. EMEA 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/42609306en.pdf>
4. Chobanian AV, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention,

- Detection, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.*
5. Guideline Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of cardiology guideline for the management of arterial hypertension (*Journal of hypertension* 2007, 25 : 1751-1762)
 6. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
 7. PA Meredith. Importance of trough : peak ratios in treatment of blood pressure in postmyocardial infarction and heart failure settings. *J Human Hypertens* 1997;11:39 -43
 8. 우리나라의 고혈압 진료지침 (대한고혈압학회, 2004년)
 9. 혈압 모니터 지침 (대한고혈압학회, 2007년)
 10. Guideline on the evaluation of medical products for cardiovascular disease prevention (EMA guideline, 2007)
 11. 고혈압치료제의 임상시험평가지침 (식품의약품안전청, 2009)