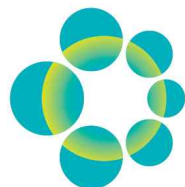


가이드라인 등록번호

B1-2015-2-002

고혈압 치료제에 대한 임상시험평가 가이드라인

2015. 3.



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

본 가이드라인은 고혈압 치료제 개발을 위한 임상시험시 일반적인 고려사항을 제시한 것입니다.

본 가이드라인은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한, 본 가이드라인은 식품의약품안전평가원에서 수행한 연구사업 결과와 국내외 진료지침, 의약 선진국의 가이드라인, 관련 업계의 의견 등을 반영하여 작성된 것으로 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 해석할 수 있음을 알려드립니다.

※ 본 가이드라인에 대한 의견이 있을 경우 식품의약품안전평가원 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3001~17

팩스 043-719-3000

제·개정이력

지침제목	제·개정 번호	승인일자	주요 내용
고혈압 치료제에 대한 임상시험평가지침	B1-2009-2-007	2009.12	제정
고혈압 치료제에 대한 임상시험평가 가이드라인	B1-2015-2-002	2015. 3	· 일차 유효성 평가항목 변경(4.1항) · 전자혈압계 사용가능(4.1.1항) · 한글/영문 병용표기 등 알기쉬운 용어로 재정비

목 차

* 약 어	1
1. 서 론	2
2. 일반적 사항	2
2.1 고혈압의 정의 및 분류	2
2.2 고혈압의 위험성 및 중요성	4
3. 유효성 평가기준	4
3.1. 혈 압	4
3.2. 이환율 및 사망률	5
3.3. 표적장기 손상	5
4. 유효성 평가방법	5
4.1. 혈 압	5
4.1.1. 혈압계	6
4.1.2. 비침습적 활동 혈압 측정	7
4.2. 표적장기 손상	7
4.3. 이환률 및 사망률	8
5. 시험대상자 선정	9
5.1 연구 모집단	9
5.2. 시험대상자	9
5.3. 주요 선정기준	10
5.4. 주요 제외기준	10
6. 임상시험 설계	11

6.1. 약동학	11
6.2. 약력학	12
6.3. 상호작용	13
6.4. 치료적 연구	13
6.4.1. 치료적 탐색 시험	14
6.4.2. 치료적 확증 시험	15
6.5. 사망률 및 심혈관계 이환률에 대한 장기효과	16
7. 안전성 평가	17
7.1. 저혈압	17
7.2. 반동성 고혈압	17
7.3. 심장 리듬(율동)의 변화	17
7.4. 허혈유발	18
7.5. 표적장기 손상	18
7.6. 동반질환 및 위험인자	18
8. 고혈압 치료에서의 병용요법 및 복합제 투여	18
8.1. 일반적 사항	18
8.2. 복합제에 대한 임상연구	19
8.2.1. 요인 연구	20
8.2.2. 이차(또는 추가) 요법 연구	21
8.2.3. 일차(또는 초기) 요법 연구	22
9. 참고자료	23

약 어

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ALT	Aspartate Aminotransferase
AST	Alanine Aminotransferase
BP	Blood Pressure
CABG	Coronary Artery Bypass Surgery
CCr	Creatinine Clearance Rate
DBP	Diastolic Blood Pressure
ESH and ESC	European Society of Hypertension and European Society of Cardiology
IDMC	Independent Data Monitoring Committees
ISH	isolated systolic hypertension
JNC	Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure
MSDBP	Mean Sitting Diastolic Blood Pressure
MSSBP	Mean Sitting Systolic Blood Pressure
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
SBP	Systolic Blood Pressure
SVR	Systemic Vascular Resistance
TP ratio	Trough : Peak ratio

고혈압 치료제에 대한 임상시험평가 가이드라인

1. 서론

본 가이드라인은 우리나라, 미국, 유럽의 치료지침 및 가이드라인을 근간으로 혈압이 높거나(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, 고혈압 치료제에 대한 임상자료 평가시 적정을 기하기 위한 것이다.

2. 일반적 사항

2.1 고혈압의 정의 및 분류

현재 국내에서 통용되는 고혈압의 진단 및 치료지침에는 대한고혈압학회 진료지침, 제7차 미국 고혈압 위원회 보고서(JNC-7)와 유럽 고혈압학회 및 심장학회(ESH and ESC) 고혈압 치료지침 등이 있다. 대한고혈압학회 및 JNC-7 보고서에는 수축기 혈압(최고혈압, SBP) 및 이완기 혈압(최저 또는 확장기 혈압, DBP)에 따라 고혈압 단계를 표 1과 같이 정의하였으며, 특히 약물치료를 필요로 하지 않으나 생활요법 개선의 중요성을 강조하는 고혈압 전단계(pre-hypertension)를 추가하였다.

표 1. 대한고혈압학회 및 JNC-7 보고서에 의한 고혈압 단계

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. 2013 ESH/ESC 고혈압치료지침에 의한 고혈압 단계

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

하지만 위에서 언급한 고혈압 분류 기준은 여러 임상시험 자료를 토대로 마련되었으며, 현재 널리 사용되기는 하나, 고혈압 환자의 다양한 병리학적 특성을 모두 반영하는 것은 아니다. 노인 환자의 경우는 죽상동맥경화증의 진행, 대동맥의 탄성 감소 등으로 수축기 단독 고혈압(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 : 당뇨병, 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.

2.2 고혈압의 위험성 및 중요성

고혈압은 단순히 혈압이 높은 것이 문제가 아니라, 혈관 내 증가된 압력이 혈관 내피세포의 기능에 문제를 일으켜 동맥경화를 촉진하는 등 혈관에 나쁜 영향을 미치게 되고, 결과적으로 여러 장기나 혈관 구조물의 구조적인 변화를 초래하여 관상동맥질환이나, 뇌졸중, 만성심부전, 만성신부전 등의 뇌혈관·심혈관 질환을 유발하고 사망률과 이환율¹⁾에 영향을 미치게 된다. 따라서 고혈압의 치료 목적은 단순히 혈압을 떨어뜨리는 것이 아니라, 고혈압으로 인해 발생하는 심혈관계 질환의 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)을 감소시키는 것이며, 실제로 고혈압 치료제가 이러한 측면에서 긍정적인 효과가 있음이 여러 임상시험을 통해 입증되었다. 현재 고혈압 치료제에 대한 임상시험 수행시 혈압 강하 효과 및 안전성을 평가할 뿐만 아니라, 다양한 환자군에서 개별 환자의 위험인자, 표적장기 손상, 동반 질환 및 사망률, 이환률 등에 미치는 영향도 고려되고 있다.

또한 작용기전이 다른 고혈압 치료제를 병용 투여하는 경우, 혈압 강하 효과가 더 증가되어 소량으로도 혈압을 잘 조절할 수 있고 부작용도 줄일 수 있어, 초기 혈압이 매우 높거나, 고혈압 합병증, 동반 질환(예 : 당뇨병, 신부전 등) 등으로 인해 보다 더 철저한 혈압 조절이 요구되는 경우 2가지 이상의 고혈압 치료제에 대한 병용투여를 고려하게 된다. 그러나 처음부터 고혈압 치료제를 병용투여하게 되면 한 가지 약물로 혈압이 조절되는 경우에도 병용투여하게 되며, 과도한 혈압 강하 등으로 인하여 저혈압 등의 부작용이 발생할 수 있다. 따라서 고혈압 치료제의 병용요법(또는 복합제)은 혈압 조절에 대한 유익성이 위해성을 초과할 때 사용되어야 하며, 혈압 조절에 따른 이점으로 장기간 사용될 수 있는 점을 고려해 볼 때, 해당 약물의 장기간 투여시 안전성·유효성 입증이 요구될 수 있다.

3. 유효성 평가기준

3.1. 혈 압

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

1) 일정기간 내에 특정 지역사회에서 건강인에 대한 환자의 비율. 보통 인구 1,000명, 1만명 또는 10만명당으로 표시함

주요 대리변수로, 혈압 강하 효과가 유사하더라도 고혈압 관련 질환의 이환률 및 사망률에 미치는 영향이 상이할 수 있다는 점을 주지해야 한다.

3.2. 이환율 및 사망률

고혈압 치료제의 궁극적인 목표는 고혈압과 관련된 질환의 발생 및 사망을 예방하는 것이다. 약물의 유효성 측면에서 혈압 강하 효과가 입증된 경우라도 고혈압 관련 질환에 대한 위험성이 높은 환자를 대상으로 심혈관 질환의 이환률 및 사망률에 긍정적인 효과가 있는지를 평가하기 위한 대규모 장기간의 임상시험 수행이 고려될 수 있다.

3.3. 표적장기 손상

고혈압으로 인한 이환율과 사망률을 감소시키기 위해서는 표적장기에서 서서히 발생하는 손상들을 미리 발견하고 이를 적절히 치료하는 것이 중요하다. 심장, 뇌, 신장, 말초혈관 및 망막의 표적장기 손상(특히, 좌심실 비대 및 단백뇨·미세알부민뇨 등)은 고혈압과 관련된 이환율 및 사망률과 관련되어 있을 가능성이 크다. 따라서, 표적장기 손상 여부 및 진행에 대한 임상시험 결과는 고혈압 치료제의 상대적 유효성에 대한 적절한 정보를 제공할 수 있다. 다만, 표적장기 손상에 대한 예후 평가는 이차적인 평가항목으로 특정한 목적이 있을 때 많이 고려되며, 이를 통해 이환율 및 사망률에 미치는 영향을 예측하는 것은 적절하지 않다.

4. 유효성 평가 방법

4.1. 혈압

일반적으로 혈압 강하 효과 평가시 치료 전·후 좌위 수축기 혈압의 변화량을 우선적으로 일차 평가 항목으로 평가하고, 치료 전·후 좌위 이완기 혈압의 변화량을 이차 평가 항목으로 평가한다. 다만, 치료 전·후 좌위 이완기 혈압을 일차평가 항목으로 설정할 경우에는 이에 대한 타당성이 입증되어야 한다. 이 외에 이차 평가항목으로 대한 고혈압학회, 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 혈압 반응율(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 혈압은 하루를 주기로 빈번하게 변동하기 때문에 약물의 최고 및 최저 혈압 감소 효과에 대한 평가가 고려되어야 한다. 이에 대한 주요 평가항목은 최저효과/최대효과 비 (Trough : Peak ratio, TP ratio)이다. 이 비율은 약물 복용 후 24시간 동안의 활동혈압측정 (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring)등으로 여러 번 측정하여 최대 효과(정상 상태에서 혈압강하 최대치(peak))와 최저효과(다음번 약물 투약 바로 전에 측정한 혈압 (trough))를 통하여 산출한다.

모든 측정은 표준화된 조건 하에서 수행되어야 한다. 다만, TP ratio 평가시 측정 방법 등의 문제점을 고려하여야 하나, 일반적으로 50 % 이상의 TP ratio가 권장된다.

혈압 측정 방법으로는 다음의 방법들이 권장된다.

4.1.1. 혈압계 (Sphygmomanometry)

혈압계는 교정된(calibrated) 수은혈압계 또는 전자혈압계를 사용할 수 있다. 다만, 아네로이드 혈압계는 온도에 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 내리면서 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 mmHg 이상 차이를 보인 환자의 경우 연구에서 제외시킨다. 혈압 측정을 위해 가능한 양쪽 팔의 혈압을 측정한 후 높은 혈압을 나타내는 팔을 선정

하고, 이후 동일한 팔에서 혈압을 측정해야 한다. 혈압은 반듯이 눕거나 앉은 자세(또는 모두)에서 측정되어야 한다. 서있는 자세에서의 혈압 측정은 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 뒷받침 해줄 수 있는 정보를 제공할 수 있다.

4.1.2. 비침습성 활동혈압 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 개발시 활동 혈압 측정이 요구될 수 있다. 사용되는 의료기기들은 국제적으로 인정된 밸리데이션 절차(AAMI : 미국의료기기협회, 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). 연구 방법에 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 분석 시 낮 시간 및 밤 시간의 혈압 측정값에 대한 평균값(\pm 표준편차), 기간 등을 구분 하여 평가하고, 특정 사항에 대해서는 시간별 혈압평균을 분석한다.

4.2. 표적장기 손상

심장초음파 검사는 심장의 구조적, 기능적, 혈액학적 이상을 진단할 수 있는 검사이다. 심전도 및 흉부 X-선 검사와 비교하여 심장초음파 검사는 좌심실비대의 지표가 되는

좌심실벽 두께와 좌심실 질량 등을 측정하여 좌심실비대를 정확하게 평가할 수 있다. 혈관 도플러 초음파 검사시 좌심실 이완 기능 및 말초동맥저항을 측정할 수 있다. 신장기능의 변화는 혈청 크레아티닌 농도, 사구체 여과율, 24시간 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 대안으로 PAH(Para-aminohippuric acid) 청소율, 이눌린 청소율, 혈청 크레아티닌 청소율 등을 사용할 수 있다. 검안경검사(Fundoscopy)는 망막동맥, 망막, 유두(papilla) 등의 상태를 평가할 수 있다. 혈관초음파 및 혈관조영술은 동맥경화성 죽종반(arteriosclerotic plaques), 혈관성 종괴(vascular mass)의 증가 또는 혈관 중내막 두께(intimal-medial thickness) 증가를 평가할 수 있다. 또한 동맥경직도(arterial stiffness), 중심혈압(central BP measurement)은 혈관의 표적장기 손상의 지표로 이용되며, 뇌 자기공명영상(MRI) 또는 컴퓨터 단층 촬영(CT) 검사는 무증상 뇌경색, 열공성 뇌경색, 미세 출혈, 백질 병변을 평가할 수 있다.

4.3. 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 : 관상동맥우회술(CABG)과 경피 경혈관 관상동맥 확장술(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.

5. 시험대상자 선정

5.1. 연구 모집단

일반적으로 연구 모집단은 고혈압 치료제가 목표로 하는 고혈압의 종류(원인 및 유형)에 따라 달라질 수 있다. 새로운 고혈압 치료제의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험은 일반적으로 수축기·이완기 혈압이 경도에서 중등도로 상승된 일차성(또는 본태성) 고혈압 환자를 대상으로 수행되며, 중증 고혈압 환자의 경우 고혈압 치료제의 병용요법에 대한 평가가 고려될 수 있다. 임상적 결과(clinical outcome) 평가를 위한 임상시험의 경우 동반질환(당뇨병, 신장질환, 관상동맥질환 등)이 있는 환자들이 포함될 수 있다. 혈압의 경우 성별, 연령에 의한 영향이 있기 때문에, 인구통계학적 비율에 따라 성별, 연령별 환자들이 균등하게 포함되어야 하며, 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취, 체중 및 운동량 등 혈압 측정 결과에 영향을 미칠 수 있는 생활습관이 연구 기간 내에 일정하게 유지되어야 한다. 노인 환자에서는 약동학 평가자료, 용량-반응 자료 및 안전성 자료 등의 추가 자료가 요구될 수 있다. 이차성 고혈압(갈색세포종, 부신선종, 신동맥협착증 등), 수축기 단독 고혈압, 임신성 고혈압, 소아 고혈압 환자군 등의 특수 환자군에 대한 해당 적응증을 입증하기 위해서는 별도의 임상시험이 요구된다.

5.2. 시험대상자

일반적으로 경증 및 중등증 본태성 고혈압 환자를 대상으로 하며, 임상시험의 목적에 따라 중증 본태성 고혈압 환자가 포함될 수 있다. 임상시험의 목적 및 설계에 맞게 시험대상자 선정·제외 기준을 명확히 설정하여야 하며, 성별·연령 등에 대한 하위군 분석도 고려하여야 한다. 조기 투약 중단·탈락 기준과 해당 환자의 처리방법을 미리 정해놓아야 하고, 치료에 임상적으로 반응을 보이지 않거나 중증의 이상반응이 발생한 환자의 경우 시험자가 판단하여 치료의 지속여부를 결정하고, 이러한 이유로 제외된 연구결과에 대해서는 충분한 고찰이 이루어져야 한다.

5.3 주요 선정기준

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

- 1) 만 19세 이상의 성인
- 2) 무작위배정 전 좌위 수축기 및 이완기 혈압이 다음과 같은 경우
 - $140 \text{ mmHg} \leq \text{평균 좌위 수축기 혈압(MSSBP)} < 180 \text{ mmHg}$
 - $\text{평균 좌위 이완기 혈압(MSDBP)} < 110 \text{ mmHg}$

5.4 주요 제외기준

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

- 1) 스크리닝 시점 및 무작위배정 시점에서 측정된 수치가 $\text{MSSBP} \geq 180 \text{ mmHg}$ 또는 $\text{MSDBP} \geq 110 \text{ mmHg}$ 의 기준에 해당하는 경우
- 2) 스크리닝시 선택된 팔의 혈압차이가 $\text{SSBP} \geq 20 \text{ mmHg}$ 그리고 $\text{SDBP} \geq 10 \text{ mmHg}$ 인 환자
- 3) 이차성 고혈압의 과거력 및 이차성 고혈압이 의심되는 모든 병력 : 대동맥축착증, 고알도스테론혈증, 신동맥협착, 쿠싱병, 크롬친화세포종, 다낭성 신질환 등
- 4) 증상을 동반한 기립성 저혈압 환자
- 5) 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 \geq 2 mg/dL 또는 정상상한치의 1.5배 이상, ALT/AST가 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 임신가능성이 있지만 인정받는 피임법을 사용하지 않는 여성 (필요시 설정)
- 16) 만성 항염증 치료를 요하는 모든 만성 염증성 상태인 환자
- 17) 본 임상시험 스크리닝 이전 3개월 이내에 다른 임상시험약을 투여받은 환자
- 18) 기타 시험책임자 또는 시험담당자가 부적절하다고 판단한 환자

6. 임상시험 설계

6.1. 약동학 (Pharmakinetics)

약동학 연구는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」, 「의약품 임상시험계획승인에 관한 규정」, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 등에서 정한 요건에 적합하여야 한다. 특별히 주의해야 할 것은 약동학적 상호작용(6.3. 상호작용 항 참조) 및 특수 환자군 (노인, 신부전·간부전 환자군)에서의 약동학적 특성을 평가하는 것이다. 이러한 환자군을 대상으로 하여 연구는 별도로 수행되어야 한다.

약물의 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 곡선하 면적. 혈중 농도 상승구간은 linear trapezoidal 합산, 혈중 농도 감소구간은 log-linear trapezoidal 합산에 의하여 계산한다. LLOQ 미만의 농도 값은 제외하고 계산한다.
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 경구청소율로 다음과 같이 계산된다. $CL/F = Dose/AUC_{inf}$, $CL_{ss}/F = Dose/AUC_{\tau,ss}$
CL_R	신청소율 $CL_R = A_e / AUC_{inf}$ (A_e : 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($t_{1/2}$)

6.2. 약력학 (Pharmacodynamics)

약력학 연구는 내약성, 작용기간, 유용한 혈액학적 평가항목(1회 박출량, 폐동맥쇄기압(PCWP), 전신혈관저항(SVR), 심박동수, 신경호르몬 평가항목(RAAS), 교감신경계 및 신장기능) 등을 포함하며, 약물의 작용기전에 따라 심장수축력·이완, 자극형성 및 전도, 심근의 산소 소모량, 관상동맥 및 국소 혈류량 등의 평가항목을 포함할 수 있다. 일반적으로 약력학 연구는 위약-대조 방식으로 수행된다.

6.3. 상호작용 (Interactions)

일반적으로 약물상호작용은 치료적 확증 임상시험 등을 통해 병용요법에 대한 영향을 분석하거나, 임상약리시험 등을 통해 약물의 모체 및 활성대사체의 체내 동태에 미치는 영향을 평가한다. 대상 약물은 해당 고혈압 약제와 같이 병용하여 사용될 가능성이 높은 약물이며, 이러한 약물에는 다른 계열의 고혈압 치료제가 포함된다. 이외에도 노인 환자에서 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 활성대사체의 체내 약물동태 변화가 같이 조사되어야 한다. 임상시험 설계에 대한 세부사항은 약물상호작용에 대한 별도의 평가지침을 참조한다.

6.4. 치료적 연구 (Therapeutic Studies)

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

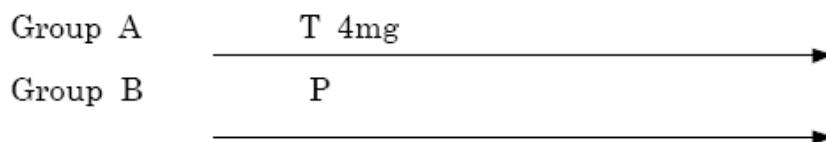
6.4.1. 치료적 탐색 시험 (Therapeutic Exploratory Studies)

치료적 탐색 시험은 용량-반응 연구로, 무작위배정, 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 혈압 강하 효과 차이가 작을 수 있기 때문에 이중 눈가림, 위약대조 연구가 권장된다.

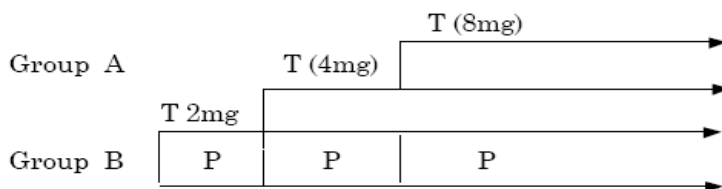
주된 용량-반응 시험은 2 ~ 4주 정도의 휴약기(wash-out period) 및 혈압 안정기(run-in period)를 거친 후 고정 용량군 그룹으로 무작위 배정하는 평행군 시험이 일반적이다. 각 용량별로 치료효과를 증명해야 하며, 이를 위해 최소 8 ~ 12주 동안 투약을 지속하도록 한다. 적정시험(titration study)을 계획한 경우 임상시험계획서에 명시된 용량결정 규칙에 따라 용량을 늘리되 각 용량은 최소 4주 이상 충분한 기간동안 투여되어야 한다. 노인 환자, 고위험군 환자 및 특수 환자군의 경우 별도의 투여 계획이 고려될 수 있다.

용량-반응 시험은 다음과 같은 단기 위약대조, 이중 눈가림 디자인이 일반적이다.

a) 단일 고정 용량 vs. 위약 (T : 시험약, P : 위약)



b) (반응에 기초한)선택 적정 vs. 위약 (T : 시험약, P : 위약)



() : If needed to reach goal

c) 강제 적정 vs. 위약 (T : 시험약, P : 위약)

Group A	T 2mg	T 4mg	T 8mg	→
Group B	P	P	P	→

d) 고정 용량, 용량-반응 연구(임의로 배정된 고정 유지 복용량에 도달하기 위하여 강제 적정 사용) vs. 위약 (T : 시험약, P : 위약)

Group A	T 2mg			→
Group B	T 4mg			→
Group C	T 8mg			→
Group D	P			→
or				
Group A	T 2mg	T 2mg	T 2mg	→
Group B	T 2mg	T 4mg	T 4mg	→
Group C	T 2mg	T 4mg	T 8mg	→
Group D	P	P	P	→

e) 활성 대조약으로 수행되는 위의 디자인 중 하나

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

6.4.2. 치료적 확증 시험 (Therapeutic Confirmatory Studies)

고혈압 치료제에 대한 대부분의 연구들은 대조약(reference therapy)을 이용한 통제된 임상시험으로, 대규모 환자들을 대상으로 실시하는 위약대조 임상시험은 일반적으로 권장되지 않으며, 이미 치료효과가 널리 인정된, 시판중인 치료제를 이용한 비교 연구가 권장된다. 위약 대조 임상시험을 실시하고자 하는 경우에는 이에 대한 타당성이 입증되어야 한다. 대조군의 선택은 연구 목적에 따라 달라질 수 있다. 적절한 대조군은 약리학적 분류 및 혈압 강하 효과를 기초로 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.

투여 계획(dosing schedule)은 대상 환자군에 대한 용량결정시험(또는 치료적 탐색 시험)을 기초로 정해져야 한다. 투여기간은 시험 목적에 따라 달라지나, 유효성 평가를 위한 투약 기간은 적어도 12주 이상, 안전성 평가를 위한 투약기간은 24주 이상 요구되며, 안전성 평가를 위한 공개 연장 시험도 가능하다.

투여 용량은 임상시험계획서에 명시된 용량 결정 규칙에 따라 늘리되, 각 투여용량별 치료기간은 각각의 치료효과를 측정하기에 충분해야 한다.

치료적 확증 시험의 임상시험 디자인은 치료적 탐색 시험에 사용되는 디자인을 적용할 수 있다(예 : 활성 대조약으로 수행되는 위의 디자인 중 하나). 또한 시험대상자의 선정·제외 기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가 방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다.

고혈압 치료제의 병용요법이나 복합제에 대해 임상시험을 수행하고자 하는 경우 동 가이드라인의 ‘8. 고혈압 치료에서의 병용요법 및 복합제 투여’ 및 ‘복합제 임상시험 가이드라인(식품의약품안전처, 2014)’를 참고한다.

6.5. 사망률 및 심혈관 질환의 이환률에 대한 장기 효과

(Long-term effects on mortality and cardiovascular morbidity)

사망률 및 심혈관 질환 이환율에 대한 위험성은 혈압 정도 및 다른 위험 요인들에 의해 결정된다. 약물역학연구에 따르면 고혈압 치료제의 동일한 혈압강하 효과에도 불구하고, 심혈관 이환율 및 사망률에 대한 효과가 같지 않을 수 있고, 심지어 반대효과에 대해서도 보고된 바 있다. 그러므로 성별과 모든 연령대의 충분한 수의 환자 집단에 대해 최소 1년 이상 가급적이면 더 오랫동안 약물에 지속적으로 노출되어야 한다. 임상프로그램을 통해 얻어진 사망률과 심혈관 이환률에 대한 모든 자료는 철저히 분석되어야 하고, 비임상 자료, 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.

7. 안전성 평가

안전성 평가는 이상반응 발현 여부 및 치료 전·후의 임상 검사치 변화를 기초로 한다. 또한 발현된 이상반응 등에 대해 시험약에 의한 것인지 또는 기저 질환에 의한 것인지 판정하는데 주의를 기울여야 한다. 따라서 안전성 평가는 임상적 증상 및 증후와 일반혈액 검사, 생화학검사, 혈액응고검사, 소변검사 등에 대한 치료 전·후의 결과를 비교하여야 하고, 임상시험 동안 발생하는 모든 이상반응에 대해 정도, 약물관련성, 치료유무, 중도 탈락 여부, 치료 중 사망 여부 등을 개개로 분석하여 모두 기록되어야 하며, 연구 대상 약물에 대한 잠재적 이상반응 및 오남용 등을 분석·평가하여 결과에 반영하여야 한다. 노인 환자 또는 심혈관 질환이 있는 고위험군 환자들의 경우 주의를 기울여 임상시험을 수행하여야 한다.

안전성 측면에서 특히 고려해야 할 점은 다음과 같다.

7.1. 저혈압

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

7.2. 반동성 고혈압 (Rebound Hypertension)

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

7.3. 심장 리듬(율동)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 홀터 모니터링(Holter Monitoring)이 연구 기간 동안에 수행되는 것이 권장된다.

7.4. 허혈유발(Pro-ischemic effects)

허혈유발이란 표적장기의 혈액 관류(blood perfusion)가 많이 약해져 있는 환자에서 특정 약물의 투여 또는 약물의 갑작스런 효과 발현으로 인해 혈액학적인 악화로 인한 허혈성 증상이 나타나는 경우를 말한다. 고혈압 치료제의 안전성 평가시 이에 대한 특별한 관찰이 요구된다.

7.5. 표적장기 손상

혈청화학검사, 혈액검사, 요검사 등 일반적인 이화학적 검사 결과와 관련한 자료가 제출되어야 한다. 신장, 심장 및 뇌에서의 국소 혈류량 변화, 신장 기능, 전해질의 항상성 및 좌심실 비대증 등에 대해 특별히 연구되어야 한다. 눈에 대한 동반질환으로 고혈압성 망막증(높은 압력에 망막의 모세혈관이 출혈되면서 망막의 기능을 상실함) 발현이 우려되는 경우, 연구기간 내 안저 검사(Scheie분류, Keith-Wagner 분류)를 시행해야 한다. 특히 중·노년층 환자군에서 인지기능 및 중추신경계 증상(어지러움, 시야 흐림, 실신 및 일과성 뇌허혈 발작 등)에 대한 주의가 필요하다.

7.6. 동반질환 및 위험인자

동반질환으로는 당뇨병, 신장질환, 허혈성 심질환, 심부전, 뇌혈관질환 및 말초동맥 폐쇄성 질환을 포함하며, 이러한 동반질환이 있는 고혈압 환자들을 대상으로 한 연구가 요구될 수 있다. 또한, 여러 위험인자를 동반할 수 있기 때문에 특히, 혈당 및 지질대사에 미치는 영향이 평가되어야 하며, 피부나 기타 장기의 과민반응과 같은 면역학적인 반응에 대해서도 특별한 주의가 필요하다.

8. 고혈압 치료에서의 병용요법 및 복합제 투여

8.1 일반적 사항

고혈압 치료제의 병용요법이나 복합제에 대해 임상시험을 수행하고자 하는 경우 ‘복합제 임상시험 가이드라인(식품의약품안전처, 2014)’를 참고한다. 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, 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 있으며, 경제적으로도 유익한 이점도 있다. 그러나 처음부터 고혈압 치료제를 병용투여하게 되면 한 가지 약물로 혈압이 조절되는 경우에도 병용투여하게 되며, 과도한 혈압 강하 등으로 인하여 저혈압, 실신 등의 부작용이 발생될 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 치료적 확증 임상시험을 통해 입증된 경우
- 병용요법에 대해 수행된 치료적 확증 임상시험에서 적합하다고 평가된 개별 성분들의 용량 배합비율(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.

8.2. 복합제에 대한 임상연구

고혈압 치료제 중 복합제의 안전성·유효성 입증을 위한 임상시험 디자인은 복합제의 투여목적 및 대상 환자군의 혈압 분포 등에 따라 달라질 수 있으므로, 복합제를 사용

하고자 하는 목적(적응증)에 부합되게 설계되어야 하고, 치료목적(예 : 일차치료제 또는 개발 성분)에 대해 혈압 반응이 충분하지 않은 경우의 추가요법)을 명확하게 명시하여야 한다.

특히 용량 탐색 연구는 고정용량 복합제의 개개 성분에 대한 적절한 용량을 결정하기 위해 수행될 수 있다. 우선적으로 요인 연구(factorial study)가 고려되는데, 이는 다양한 용량 조합에 대하여 개개의 단일성분 및 위약과의 동시 비교가 가능하기 때문이다. 용량 탐색시험 결과는 치료적 확증 임상시험의 용량 설정 근거로 활용된다.

단일제로 혈압 반응이 충분하지 않은 환자군을 대상으로 복합제를 개발하는 경우 복합제 투여시 단일제에 비해 혈압 강하 효과가 우위함(또는 단일제 용량 증가 시보다 혈압 강하 효과가 비열등함)을 입증하기 위한 추가 요법(add-on therapy) 시험이 고려될 수 있다.

약물 치료 전 혈압이 매우 높거나, 고혈압 합병증, 동반 질환(예 : 당뇨병, 신부전 등)으로 인하여 보다 더 철저한 혈압 조절이 요구되는 환자군을 대상으로 복합제를 개발하는 경우 일차 치료제로 복합제 투여시 안전하며, 임상적으로 유용함을 입증하기 위한 임상시험이 고려될 수 있다.

이 외에도 두 약물 병용에 따른 약물상호작용 시험이 요구되며, 병용요법이 확립된 용량에 대해 개별 병용요법과 복합제 간의 생체이용률 비교시험자료 등이 요구될 수 있다.

8.2.1 요인 연구 (Factorial Study)

고혈압 치료제에 대한 고정 용량 복합제가 단일제에 비하여 더 우위한 혈압 강하 효과가 있음을 입증하기 위하여 위약 및 시험약 T와 다른 시험약 D의 한 가지 이상의 복용량에 대한 단독 또는 병용투여의 복합적 시험 디자인이 고려될 수 있다. 시험대상자의 선정 · 제외기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가 방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다. 고정 용량 복합제의 적절한 용량을 평가하기 위해 시험약 T와 D의 기허가 용법 · 용량을 고려하여 용량범위를 아래와 같이 설정한 용량-반응 요인 연구를 수행한다.

Placebo	T ₁	T ₂	T ₃
D ₁	T ₁ D ₁	T ₂ D ₁	T ₃ D ₁
D ₂	T ₁ D ₂	T ₂ D ₂	T ₃ D ₂
D ₃	T ₁ D ₃	T ₂ D ₃	T ₃ D ₃

이 디자인은 개개의 성분에 대하여 위약, 단일제 투여 및 병용 투여시 비교가 모두 가능하며, 용량-반응 관련성(예 : response surface area 평가)평가가 가능하다.

8.2.2. 이차(또는 추가) 요법 연구

기존의 고혈압 치료제를 적절히 사용하고 있음에도 불구하고 혈압조절이 충분치 않은 환자들을 대상으로 또 다른 고혈압 치료제 병용 투여시 임상적으로 유의한 추가적인 혈압 감소 효과가 있음을 입증하기 위한 시험디자인이 고려될 수 있다.

기	스크리닝 및 제외배출기	단일제 투여기 (T 또는 D 도입기)	복합제 투여기	
기간	(필요시) 1주에서 4주	4주	8주	
디자인	공개	공개	무작위배정, 이중맹검	
목적 : T add-on therapy		D3	시험군	D3 + T2 (→ D3 + T3)
			대조군	D3
목적 : D add-on therapy		T3	시험군	T3 + D2 (→ T3 + D3)
			대조군	T3

이차(또는 추가) 요법 연구는 단일제 투여시 혈압 강하 효과가 충분하지 않은 환자를 대상으로 고정용량 복합제(또는 병용) 투여시 단일제 투여시에 비해 혈압 강하 효과가 통계적·임상적으로 유의함이 입증되어야 하며, 안전성 관련 사항에 대해서도 복합제로 인한 추가적인 영향이 크지 않음이 입증되어야 한다. 투여 용량은 시험약 T와 D의 기허가 용법·용량 및 요인-연구의 시험결과를 고려하여 결정하고, 임상시험계획서에 사전에 명시한 투여계획(dosing schedule)에 따라 용량을 늘린다. 각 투여용량별 치료기간은 각각의 치료 효과를 측정하기에 충분해야 한다. 시험대상자의 선정·제외기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가 방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다.

안전성 측면에서 복합제의 유용성을 입증하고자 하는 경우, 임상시험의 목적에 맞게 사전에 정의된 안전성 평가항목에 대해 임상적·통계적으로 유의하게 효과가 우위함을

입증하는 것이 필수적이다.

8.2.3. 일차(또는 초기) 요법 연구

일부 특정 환자(예 : 약물 치료 전의 혈압이 매우 높거나, 고혈압 합병증, 동반 질환으로 인하여 보다 더 철저한 혈압 조절이 요구되는 환자 등)의 경우 복합제 투여가 우선적으로 고려되며, 임상시험 디자인은 동 가이드라인 6.4.1.의 치료적 탐색 시험에 사용되는 디자인을 적용할 수 있다(예 : 활성 대조약으로 수행되는 위의 디자인 중 하나). 이러한 경우 복합제와 단일제 투여를 비교하는 평행군 시험을 통해 각 약물의 단일제 투여시에 비해 병용투여시 혈압 강하 효과가 통계적·임상적으로 유의함이 입증되어야 하며, 안전성 관련 사항에 대해서도 복합제로 인한 추가적인 영향이 크지 않음이 입증되어야 한다. 투여 용량은 임상시험계획서에 사전에 명시한 투여계획(dosing schedule)에 따라 늘리며, 각 투여 용량별 치료기간은 각각의 치료효과를 측정하기에 충분해야 한다. 또한 시험대상자의 선정·제외기준, 유효성 평가 기준, 유효성 평가방법, 안전성 평가 기준 등은 동 가이드라인에 명시된 일반적인 기준을 따른다.

9. 참고자료

- 1) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension (EMA guideline, 2010)
- 2) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension(draft) (EMA guideline, 2013)
- 3) Principle for clinical evaluation of new antihypertensive drugs (ICH guideline, 2000)
- 4) 대한고혈압학회 고혈압 진료지침 (대한고혈압학회, 2013)
- 5) 혈압 모니터 지침 (대한고혈압학회, 2007)
- 6) The Seventh Report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (NIH publication, 2003)
- 7) 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) (JAMA 2014, 311(5) : 507-520)
- 8) European Society of Hypertension-European Society of cardiology guideline for the management of arterial hypertension (Journal of hypertension 2013, 31 : 1281-1357)
- 9) Hypertension Indication : drug labeling for cardiovascular outcome claims (FDA guideline(draft), 2008)
- 10) Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA guideline, 2009)
- 11) Guideline on the evaluation of medical products for cardiovascular disease prevention (EMA guideline, 2007)
- 12) 고혈압 관리에 대한 전문가의 견해 (엠엠케이커뮤니케이션즈, 2006)
- 13) 복합제 임상시험 가이드라인 (식품의약품안전처, 2014)

고혈압치료제에 대한 임상시험평가 가이드라인

발 행 일 2015년 3월

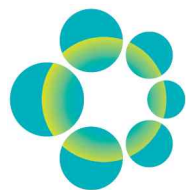
발 행 인 의약품심사부장 이선희

발 행 위 원 이선희, 최기환, 박재현, 강주혜, 왕소영, 주정훈, 임숙,
백주현, 서현옥, 이희진, 조일영, 민정원

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환계약품과

청결·**한국**·세상

행복한
대한민국을 여는
정부 3.0



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원