



항고혈압 약물 3종 복합제에 대한 선진 외국의 임상자료 심사사례 비교

왕소영¹ · 손수정² · 엄정윤² · 임화경² · 임숙² · 강승호³ · 이선희^{2*}

¹식품의약품안전처 의약품안전국, ²식품의약품안전평가원 의약품심사부, ³연세대학교 응용통계학과

(2013년 7월 31일 접수 · 2013년 9월 2일 수정 · 2013년 9월 6일 승인)

Comparison of Clinical Development and Evaluation of Triple Antihypertensive Therapy in Advanced Foreign Countries

So Young Wang¹, Soo Jung Shon², Jung Yoon Um², Hwa Kyung Lim², Sook Lim²,
Seung Ho Kang³, and Sun Hee Lee^{2*}

¹Pharmaceutical Safety Bureau, Ministry of Food and Drug Safety, 187 Osongsaengmyeong2-ro, Osong-eup, Cheongwon-gun, Chungcheongbuk-do 363-700, Korea

²Drug Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, 187 Osongsaengmyeong2-ro, Osong-eup, Cheongwon-gun, Chungcheongbuk-do 363-700, Korea

³Department of Applied Statistics, Yonsei University, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

(Received July 31, 2013 · Revised September 2, 2013 · Accepted September 6, 2013)

Background: Fixed drug combinations are formulations containing two or more active ingredients in a single dosage form. Such combination therapies are commonly applied to improve efficacy, reduce adverse events and replace co-administration, etc. National and international guidelines for hypertension treatment recommend addition of other classes of antihypertensive drugs rather than incremental dose of mono-therapy, when blood pressure is not adequately controlled. Thus, many dual combinations of antihypertensive drugs have been approved and pharmaceutical companies are recently interested in developing antihypertensive triple combinations. Clinical trial designs for the fixed combinations are various depending on the target patients, dosage and clinical endpoints. Thereby, further discussions for the clinical trials of antihypertensive triple therapies are required regarding the indication claimed. **Conclusion:** This article provides a review for the assessment of the label and medical reports of the clinical trials on antihypertensive triple therapies in advanced foreign countries.

□ Key words - Antihypertensive drug, Triple combination therapies, Initial therapy, Add-on/switch therapy, Substitutional/replacement therapy

고혈압은 심혈관질환(예: 뇌졸중, 심근경색 등)의 주요 위험인자로, 높아진 혈압 강하시 심혈관질환의 이환율 및 사망률을 감소시키는 사실이 많은 임상연구를 통해 입증되었다.¹⁻³⁾ 이에 국내, 미국, 유럽 등지에서는 고혈압 진료지침에 목표 혈압(일반적으로 수축기혈압/이완기혈압 140/90 mmHg 미만, 당뇨 등 심혈관질환 고위험 환자인 경우 130/80 mmHg 미만)을 정해놓고, 혈압 조절을 위한 여러 치료전략들을 제시하고 있다.¹⁻³⁾

현재 약리기전이 상이한 많은 종류의 항고혈압 약물이 국내외에서 시판되고 있으며(Table 1), 1종의 항고혈압 약물로 혈압이 적절히 조절되지 않아 2종 이상의 약물을 투여하는 경우도 상당히 많다.⁴⁾ 또한 국내외 고혈압 치료지침에 따르면 혈압이 다소 높거나(예: 160/100 mmHg 이상) 심혈관 질환에 대한 위험이 높은 경우 초기치료로 서로 다른 약리기전을 가진 항고혈압 약물 2종을 병용 투여할 것을 권고하고 있다(Fig. 1).¹⁻³⁾ 이러한 병용투여는 혈압저하효과를 증가시킬 뿐만 아니라, 개별 주성분의 용량 의존적 부작용 발생 우려를 낮출 수 있어 매우 유효하다. 특히 ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) 임상 연구를 통해 아미로디핀과 페린도프릴 병용투여의 우수성이 알려지면서,⁵⁾ 아미로디핀과 같은 칼슘채널 차단제(Calcium Channel Blocker, CCB)와 페린도프릴과 유

Correspondence to : Sun Hee Lee

Drug Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation 187 Osongsaengmyeong2-ro, Osong-eup, Cheongwon-gun, Chungcheongbuk-do, 363-700, Korea
Tel: +82-43-719-2901, Fax: +82-43-719-2900
E-mail: sunheekfda@korea.kr

사 약리기전을 갖는 안지오텐신수용체차단제(Angiotensin II Receptor Blocker, ARB)의 병용투여가 권장되는 추세이다.

복합제란 하나의 제제 안에 2종 이상의 주성분을 함유하는 의약품으로, 2종 이상 약물의 병용투여 대신 복합제로 투여할 경우, 복용하는 알약 수 감소 등 약물복용법 간편화를 통해 복용준수를 증가시키고 궁극적으로 치료효과를 높일 수 있게 된다.⁶⁾ 실제 병용투여가 증가함에 따라 복합제 개발도 활발히 진행되고 있다. 다만, 복합제 투여로 인해 1종의 약물로 혈압이 조절될 수 있음에도 2종의 약물을 투여받거나 병용투여에 비해 용량 조절이 쉽지 않아 고용량을 투여받게 될 경우, 과도한 혈압 강하로 인해 저혈압, 실신 등의 부작용이 발현될 소지가 있어, 복합제 개발 시 병용요법에 대한 치료효과 대비 안전성을 충분히 고려하여 투여용량 범위를 결정하여야 한다.^{7,11)}

현재 가장 많이 시판되는 2종 복합제는 칼슘채널차단제(CCB)/안지오텐신수용체차단제(ARB) 또는 안지오텐신수용체차단제(ARB)/히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide, HCTZ) 계열의 약물을 배합한 것이다. 또한 최근 칼슘채널차단제(CCB)/안지오텐신수용체차단제(ARB)/히드로클로로티아지드(HCTZ) 계열 약물의 3종 복합제 개발에 대한 많은 연구가 진행중이며, 일부 품목은 국내외에서 허가된 사례도 있다. 다만, 복합제는 투여목적에 따라 각 나라별 임상자료요건이 상이하여 임상시험 수행전 규제당국의 심사방안을 사전에 파악하여 임상시험 디자인에 반영하는 것이 무엇보다 중요하다.

이에, 본 논문에서는 항고혈압 약물의 신규 복합제에 대한 각 나라별 임상시험 가이드라인을 통해 임상자료의 주요 심사요건을 살펴보고, 최근 허가된 칼슘채널차단제(CCB)/안지오텐신수용체차단제(ARB)/히드로클로로티아지드(HCTZ) 계열 약물의 3종 복합제에 대한 실제 심사사례를 비교·검토하고자 한다.

연구방법

본 연구에서는 국내외에서 발간된 항고혈압 약물의 임상시험 가이드라인 및 치료지침 등을 토대로,⁷⁻¹²⁾ 복합제 관련 임상자료요건 및 최근 허가된 칼슘채널차단제(CCB)/안지오텐신수용체차단제(ARB)/히드로클로로티아지드(HCTZ) 3종 복합제의 허가당시 제출된 주요 임상자료와 허가사항에 대해 조사연구를 실시하였다. 외국 자료는 규제당국(미국 FDA, 유럽 EMA 등)의 홈페이지, 외국 의약품집 등을 활용하여 허가사항 및 심사보고서를 조사하였으며,^{13,14,16,17)} 관련 임상시험정보는 www.clinicaltrials.gov 및 문헌을 통해 검색하였다. 국내 자료는 식품의약품안전처 홈페이지 자료실에 게시된 항고혈압 약물 관련 매뉴얼/지침 및 의약품등 심사결과정보공개내용 등을 참고하였다.^{10-12,22)} 이를 바탕으로 각 나라별 임상자료 심사내용, 허가사항 등을 정리·비교하였다.

연구결과

항고혈압 약물 복합제 관련 선진 외국의 임상시험 가이드라인

이미 단일 성분으로 시판되고 있는 항고혈압 약물에 대해 신규 복합제 개발 시, 복합제 투여목적에 따라 임상시험 대상자, 디자인, 주요 평가항목, 고려사항 등이 달라질 수 있어, 국내 및 선진 외국의 규제당국에서는 주요 심사방안, 제안사항 등을 기술한 임상시험 가이드라인을 마련·운영 중이다.⁷⁻¹²⁾

우선, 항고혈압 약물 복합제의 투여목적은 크게 3가지로 나누어 볼 수 있다.⁸⁾

1) 추가/전환요법(Add-on/Switch therapy) 또는 이차요법(Second-line therapy)

현재 투여받고 있는 항고혈압 약물로 혈압이 적절히 조절되지 않거나, 용량-제한적 부작용 발현 우려가 있어 해당 약물의 용량을 증량하지 않고 약리기전이 다른 약물을 추가 투여하여 혈압저하효과를 증가시키는 경우를 말한다.

2) 초기요법(Initial therapy) 또는 일차요법(First-line therapy)

복합제를 구성하는 개별 성분의 항고혈압 약물을 투여받은 경험이 없는 환자에 고혈압 치료 초기부터 항고혈압 약물 복합제를 투여하는 경우를 말한다. 예를 들어, 중증 고혈압 환자와 같이 기저(baseline) 혈압 수치가 높아 신속하게 혈압을 낮추기 위해 치료 초기부터 복합제를 바로 투여하는 경우가 해당된다.

3) 대체요법(Replacement therapy or Substitution therapy)

2종 이상의 항고혈압 약물 병용투여로 혈압이 적절히 조절되고 있는 고혈압 환자에 대해 복용하는 약물 개수를 줄이고자 동일 용량의 항고혈압 약물을 함유하는 복합제로 대체 투여하는 경우를 말한다.

앞서 설명한 복합제 투여목적 중 추가/전환요법, 초기요법은 기존 항고혈압 약물로 혈압이 적절히 조절되지 않아 신규 복합제를 투여하는 경우이고, 대체요법은 이미 2개 이상의 항고혈압 약물로 혈압이 적절히 조절되어 신규 복합제를(대체)투여하는 경우이다.

미국의 경우 항고혈압 약물(복합제 포함)에 대한 임상시험 가이드라인으로 국제통용 기준인 ICH guideline (E12A)을 적용하고 있다.⁹⁾ 동 가이드라인에는 복합제에 대한 임상시험 수행시 적용 가능한 임상시험 디자인에 대해 간략히 설명되어 있으나, 복합제의 투여목적별 임상시험요건에 대해서는 구체적으로 기술되어 있지 않아, 본 논문에서는 이에 대한 설명을 생략하였다.

유럽의 경우 복합제에 대한 일반적인 가이드라인 뿐만 아니라, 항고혈압 약물의 임상시험 가이드라인에 복합제 투여목적별 임상시험요건이 상세히 기술되어 있다.^{7,8)}

1) 이차 또는 삼차요법 (Second- or Third-line therapy)

시판중인 1종 이상의 항고혈압 약물로 혈압저하효과가 충

Table 1. Commonly used drugs approved for treatment of hypertension.¹⁰⁾

Pharmacologic Class	Approved Drugs
aldosterone antagonists	eplerenone, spironolactone
alpha adrenergic blockers	doxazosin, prazosin, terazosin
angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE)	benezapril, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril
angiotensin II receptor blockers (ARB)	candesartan, eprosartan, irbesatan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
arteriolar vasodilators	hydralazine, minoxidil
autonomic ganglionic vasodilators	mecamylamine
beta adrenergic blockers	acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, propranolol
catecholamine-depleting sympatholytics	deserpidine, reserpine
central alpha-2 adrenergic agonists	clonidine, methyldopa
calcium channel blockers	diltiazem, verapamil
dihydropyridine calcium channel blockers	amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine
loop diuretics	furosemide, torsemide
potassium-sparing diuretics	amiloride, triamterene
renin inhibitors	aliskiren
thiazide diuretics	chlorothiazide, hydrochlorothiazide
thiazide-like diuretics	chlorthalidone, indapamide

분하지 않아 다른 약리기전을 가진 약물을 추가 투여하는 경우로, 최근 고혈압 치료지침에 따르면 혈압저하효과를 증가시키기 위해 용량을 증량하기 보다는 이러한 추가요법이 더 권장되는 추세이다.¹⁻³⁾ 일반적으로 이러한 목적의 임상시험은 시판중인 1종 이상의 항고혈압 약물을 일정기간 투여한 후 목표 혈압에 도달하지 못한 무반응자(non-responder)를 대상으로 기존 치료제에 비해 신규 복합제(또는 병용투여)가 통계적·임상적으로 유의하게 더 우위한 혈압저하효과를 가지며, 추가적인 안전성 우려가 없음을 입증하는 경우가 많다.

2) 일차요법(First-line therapy)

중증 고혈압 환자나 심혈관 질환에 대한 고위험 환자로, 복합제를 구성하는 개별 항고혈압 약물에 대한 치료경험은 없으나, 1종의 약물 투여로 혈압이 적절히 조절될 가능성이 낮아, 치료 초기단계부터 복합제를 투여하는 것이 권장되는 추세이다.¹⁻³⁾ 만약 복합제를 구성하는 개별 항고혈압 약물 모두가 잘 알려진 약물로, 이차요법 등 두 약물의 병용투여에 대한 안전성·유효성 및 임상적 유용성이 충분히 입증된 경우, 이를 일차요법의 복합제로 개발시 상기 조건을 만족하는 고혈압 환자를 대상으로 신규 복합제(또는 병용투여)가 동일 용량의 개별 항고혈압 약물(단일제)에 비해 혈압저하효과가 더 우위하며, 안전성을 입증하는 3상 임상자료가 요구된다. 만약 복합제를 구성하는 개별 약물 중 어느 하나의 약물이 잘 알려지지 않은 성분이거나, 병용투여에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다면, 복합제의 용량-반응에 대한 탐색적 연구가 요구될 수 있으며, 이를 위해 개별 성분의 여러 용량과 이러한 용량들의 조합으로 구성된 신규 복

합제 모두를 비교할 수 있는 요인설계(factorial design)가 권장될 수 있다.⁹⁾ 또한, 드문 경우이기는 하나, 경증 및 중증의 고혈압 환자를 대상으로 복합제를 구성하는 개별 약물의 가장 낮은 치료용량보다 더 낮은 용량(subtherapeutic doses)의 조합으로 신규 복합제를 개발하는 경우, 신규 복합제가 위약에 비해 통계적·임상적으로 유의한 혈압저하효과가 있으며 개별 약물의 가장 낮은 치료용량과 비교했을 때 동등 이상의 혈압저하효과가 있거나 부작용 발현이 더 적음을 입증하는 임상시험자료가 요구된다.

3) 대체요법(Substitution therapy)

복합제를 구성하는 개별 항고혈압 약물은 이미 잘 알려진 약물로, 2종 이상의 항고혈압 약물 병용투여에 대한 일차 또는 이차요법이 입증되었거나, 약리기전 등을 감안할 때 두 약물 병용투여의 타당성이 인정되며 장기간(예: 5년 이상) 사용경험이 축적된 경우 등 병용요법에 대한 안전성·유효성이 확립되어 허가사항에 반영된 경우 대체요법으로 복합제를 개발하는 것이 가능하다. 이러한 경우에 요구되는 임상시험자료는 2종 이상의 항고혈압 약물 병용투여시 개별 약물의 약동학에 유의한 영향이 없음을 입증하는 약물상호작용 시험자료와 병용요법과 복합제 간의 생물학적동등성을 입증하는 임상시험자료이다.

본 논문에서 주로 논의하고자 하는 3종의 항고혈압 약물 복합제에 앞서 살펴본 복합제 투여목적별 임상시험요건을 적용할 경우 현실적으로 많은 문제점이 발생하게 된다. 예를 들어, 일차요법으로 요인설계 디자인의 임상시험 수행시, 너무 많은 투여군(예: 개별 성분이 각각 2개의 용량으로 허가

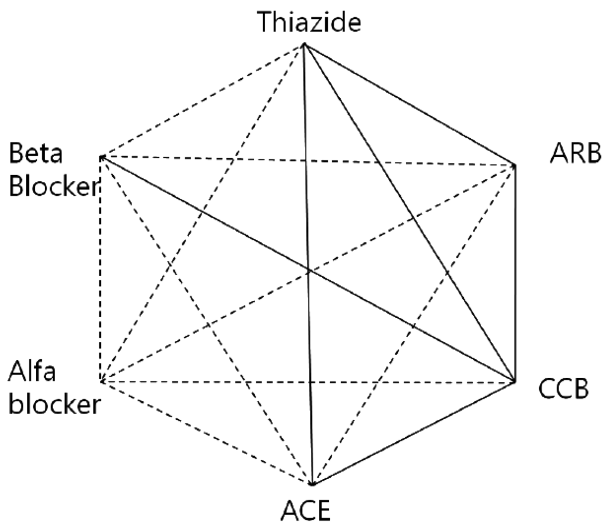


Fig. 1. Possible combinations of antihypertensive drugs. Preferred combinations are represented as thick lines (ESC 2007).²⁾

된 경우 최대 27개 투여군 필요)이 요구되어 수천명의 시험 대상자를 참여시켜야 하는 상황이 발생할 수 있다. 또한, 추가요법으로 개발시 2종의 항고혈압 약물에 대한 혈압조절율(목표 혈압에 도달하는 비율)이 90%라 가정하면, 2종의 항고혈압 약물 복합제로 혈압이 적절한 조절되지 않는 시험대상자를 무작위배정하기 위해 목표 시험대상자 수의 10배에 해당하는 시험대상자를 모집해야만 한다. 따라서 이러한 문제점들을 해결하기 위해서는 위에서 언급한 임상시험방법 이외의 다른 디자인이 고려되어야 하며, 좀 더 구체적인 내용을 알아보기 위해 실제 선진 외국의 허가 신청시 제출된 임상시험자료와 허가사항(효능·효과, 용법·용량)을 비교·검토해볼 필요가 있다.

항고혈압 약물 3종 복합제에 대한 임상자료 심사사례

1) 발사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드(VAL/AML/HCTZ) 복합제

발사르탄(Valsartan, VAL), 암로디핀(Amlodipine, AML), 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide, HCTZ) 각각은 서로 다른 약리기전을 가진 항고혈압 약물로(Table 1), 단일제 뿐만 아니라 2종의 약물을 배합한 발사르탄/암로디핀, 발사르탄/히드로클로로티아지드 복합제도 국내외에서 시판되고 있다. 또한 이들 3종의 약물을 모두 배합한 복합제가 총 5개의 용량(VAL/AML/HCTZ 160/5/12.5 mg, 160/5/25 mg, 160/10/12.5 mg, 160/10/25 mg, 320/10/25 mg)으로 미국 및 유럽에서 시판허가 되었는데, 특이한 사항은 미국 FDA와 유럽 EMA에 허가신청 시 제출된 주요 임상시험자료가 거의 유사함에도 불구하고 각 나라별로 허가사항이 상이하다는 점이다. 우선, 주요 임상시험자료의 디자인과 결과에 대해 살펴보

도록 하자. 제출된 주요 임상자료 중 복합제 투여목적(일차/이차/대체요법)에 해당하는 허가사항과 직접적으로 연관된 임상자료로 1상 3편, 3상 1편이 제출되었다.

- VAL/AML/HCTZ 복합제 160/5/12.5 mg와 VAL 160 mg+AML 5 mg+HCTZ 12.5 mg의 병용투여간의 상대적 생체이용률(생물학적동등성)을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차시험(1상, VEA489A2305)^{13,14)}

- VAL/AML/HCTZ 복합제 160/10/25 mg와 VAL 160 mg+AML 10 mg+HCTZ 25 mg의 병용투여간의 상대적 생체이용률(생물학적동등성)을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차시험(1상, VEA489A2306)^{13,14)}

- 고혈압 환자를 대상으로 발사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드의 저용량(160/5/12.5 mg) 및 고용량(320/10/25 mg)에 대한 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복투여, 평행군시험(1상, VEA489A2104)^{13,14)}

- 중등증 및 중증 고혈압 환자 2,271명을 대상으로 VAL, AML, HCTZ의 2종 병용투여 대비 3종 병용투여의 안전성·유효성을 평가하기 위한 8주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험(3상, VEA489A2302)^{13-15,21)}

1상 임상시험 결과, VAL/AML/HCTZ 복합제 160/5/12.5 mg 및 160/10/25 mg와 개별 항고혈압 약물 병용투여 간의 상대적 생체이용률을 평가한 결과, 발사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드 모두 약동학 평가변수 AUC_{0-last}, AUC_{0-∞}, C_{max}에 대한 평균비(복합제/병용투여)의 90% 신뢰구간이 생물학적동등성 인정범위(80~125%)에 포함되었으며, 생물학적동등성시험을 실시하지 않은 3개의 용량에 대해서는 biowaiver가 적용되었다. 또한 약물상호작용을 평가한 결과, 임상적으로 유의한 영향이 관찰되지 않았다.^{13,14)}

3상 임상시험의 일차목적은 발사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드의 3종 병용투여(VAL+AML+HCTZ)가 2종 병용투여(VAL+AML, AML+HCTZ, VAL+HCTZ)에 비해 혈압저하효과가 더 우위함을 입증하기 위한 것으로, 중등증 및

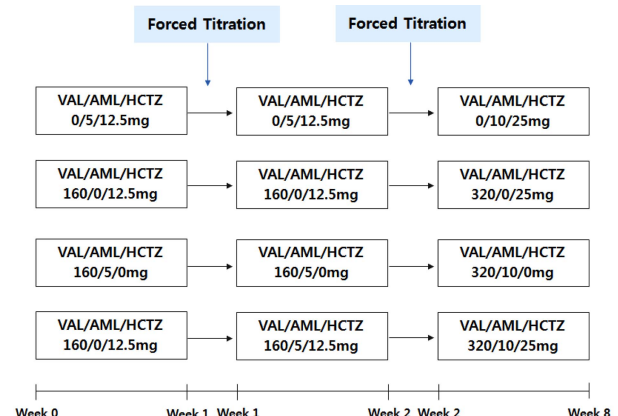


Fig. 2. Design of the VAL/AML/HCTZ study (VEA489A2302).²¹⁾ VAL-valsartan; AML-amlodipine; HCTZ-hydrochlorothiazide

중증 고혈압 환자를 4개의 투여군(대조군 : 2종 병용투여군 (VAL+AML, AML+HCTZ, VAL+HCTZ), 시험군 : 3종 병용 투여군(VAL+AML+HCTZ))으로 무작위배정하여 2주간 저용량을 투여한 후 고용량으로 강제적정하여 6주간 투여하도록 설계되었다(Fig. 2). 투여용량은 개별 단일 성분이 2개 이상의 용량으로 투여가 가능함에도 불구하고 최고 용량인 발사르탄 320 mg, 아로디핀 10 mg, 히드로클로로티아지드 25 mg 을 투여하였다. 일차 유효성 평가변수는 8주 투여 후 기저치 대비 좌위이완기혈압(seated diastolic blood pressure, SeDBP) 및 좌위수축기혈압(seated systolic blood pressure, SeSBP)의 변화량으로, 2종 병용투여에 비해 3종 병용투여시 수축기 혈압 및 이완기 혈압 모두 통계적·임상적으로 더 많이 감소하였다(Table 2).^{13,14,21)}

미국(FDA)에서는 앞서 설명한 1상 및 3상 임상시험 결과 등을 근거로 Exforge HCT[®]이라는 상품명으로 허가되었다. 효능·효과는 혈압감소를 통한 고혈압의 치료로, 3상 임상시험을 2종의 항고혈압 약물 병용투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자가 아닌 중등증 및 중증 고혈압 환자를 대상으로 초기투여로 2종 또는 3종 약물을 병용투여한 후 혈압 저하효과를 비교하는 임상시험 디자인으로 수행하였음에도 불구하고 추가요법 또는 전환요법(2종 복합제로 혈압이 적절히 조절되지 않아 다른 기전의 약물을 추가하거나, 부작용 발현 우려가 있어 더 낮은 용량으로 배합된 3종 복합제로 전환하여 투여하는 경우)으로 허가되었으며, 초기요법으로는 허가되지 않았다. 또한 대체요법에 대해서도 인정되었다. 용법·용량은 1일 1회 투여로, 2주 간격으로 최대 VAL/AML/HCTZ 320/10/25 mg까지 증량할 수 있으며, 용량 증량 방법에 대해서는 특별히 언급되어 있지 않다.¹³⁾

유럽(EMA)에서는 앞서 설명한 임상시험 결과 등을 근거

로 Exforge HCT film-coated tablet이라는 상품명으로, 발사르탄, 아로디핀, 히드로클로로티아지드의 병용투여로 혈압이 적절히 조절되는 고혈압 환자에 대한 병용투여의 대체요법으로만 허가되었다. 또한 3종 복합제를 투여하기 전에 개별 항고혈압 약물로 적절히 증량할 수 있도록 개별 약물에 대한 단일제의 3종병용투여 또는 2종 복합제와 단일제의 병용투여로 혈압이 안정적으로 조절되는 개별 약물의 적정용량을 찾은 후 동일 용량의 복합제로 전환할 것을 권고하였다.¹⁴⁾

2) 올메사탄/아로디핀/히드로클로로티아지드(OM/AML/HCTZ) 복합제

올메사탄(Olmesartan, OM), 아로디핀(Amlodipine, AML), 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide, HCTZ) 각각은 앞서 설명한 발사르탄/아로디핀/히드로클로로티아지드 복합제와 동일 약리기전을 가진 항고혈압 약물들을 배합한 복합제로(Table 1), 단일제 뿐만 아니라 2종의 약물을 배합한 올메사탄메독소밀/아로디핀, 올메사탄메독소밀/히드로클로로티아지드 복합제도 국내외에서 시판되고 있다. 또한 이들 3종의 약물을 모두 배합한 복합제가 총 5개의 용량(OM/AML/HCTZ 20/5/12.5 mg, 40/5/12.5 mg, 40/10/12.5 mg, 40/5/25 mg, 40/10/25 mg)으로 미국, 영국 등에서 시판허가 되었는데, 특이한 사항은 미국과 영국의 허가신청시 제출된 임상시험자료는 다르나, 허가사항이 유사하다는 점이다. 다시 말해 유사 허가사항에 대해 각 나라별 임상자료요건이 상이하다는 것이다.

미국의 허가신청시 제출된 임상시험자료 중 허가사항과 직접적으로 연관된 자료로 1상 5편, 3상 1편이 제출되었다.

- 생물학적동등성시험(1편) : OM/AML/HCTZ 복합제 투여군과 OM/HCTZ 복합제 + AML 단일제의 병용투여군 간의 생물학적동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여,

Table 2. Reductions in SeSBP and SeDBP depending on the treatment and proportions of patients with controlled BP (<140/90 mmHg) in the VAL/AML/HCTZ study and the OM/AML/HCTZ study.²¹⁾

		LSM change in SeSBP/SeDBP (mmHg)	LSM difference versus three-drug combination in SeSBP/SeDBP (mmHg)	Controlled patients (%)
VAL/AML/HCTZ study				
VAL/AML/HCTZ	320/10/25 mg	-39.7/-24.7	-	70.8
VAL/AML	320/10 mg	-33.5/-21.5	-6.2*/-3.3*	54.1*
VAL/HCTZ	320/25 mg	-32.0/-19.7	-7.6*/-5.1*	48.3*
VAL/AML/HCTZ	10/25 mg	-31.5/-19.5	-8.2*/-5.3*	44.8*
OM/AML/HCTZ study				
OM/AML/HCTZ	40/10/25 mg	-37.1/-21.8	-	69.9
OM/AML	40/10 mg	-30.0/-18.0	-7.1*/-3.8*	52.9**
OM/HCTZ	40/25 mg	-29.7/-16.9	-7.4*/4.9*	53.4**
AML/HCTZ	10/25 mg	-27.5/-15.1	-9.6*/-6.7*	41.1**

P values are versus relevant three-drug combination.

*P<0.0001; **P<0.001; VAL-valsartan; OM-olmesartan; AML-amlodipine; HCTZ-hydrochlorothiazide; LSM-least squares mean; BP-blood pressure; SeDBP-seated diastolic blood pressure; SeSBP-seated systolic blood pressure

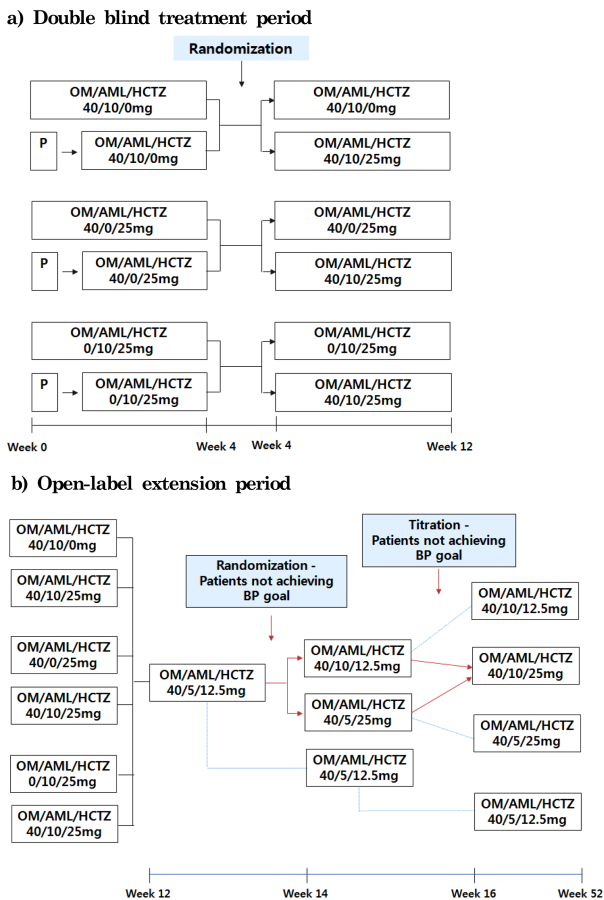


Fig. 3. Design of OM/AML/HCTZ study (CS8635-A-U301 (TRINITY study)- (a) randomized, double-blind treatment period and (b) open-label extension period).^{20,21)} OM-olmesartan; AML-amlodipine; HCTZ-hydrochlorothiazide; P-placebo

교차시험자료(1상, CS8635-A-E105)¹⁶⁾

*투여용량 : OM 20 mg, AML 5 mg, HCTZ 12.5 mg 및 OM 40 mg, AML 10 mg, HCTZ 25 mg

- 약물상호작용시험자료(4편) : OM/HCTZ/AML 3종 병용요법과 OM/HCTZ 복합제 및 AML 단일제 각각의 투여군의 생체이용률 비교시험(1상, CS8635-A-U101, 102, 103, 104)¹⁶⁾

- 중등증 및 중증 고혈압 환자 2,492명을 대상으로 OM+AML+HCTZ 3종 병용요법이 OM+AML, OM+HCTZ, AML+HCTZ 2종 복합 또는 병용요법보다 혈압저하효과가 우수함과 안전성을 입증하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 12주 투여 평행군 시험(TRINITY study) (3상, CS8635-A-U301, Fig. 3(a) 참조)^{16,18,20,21,24)}

1상 임상시험 결과, 3종 약물 투여에 따른 유의한 약물상호작용이 관찰되지 않았으며, OM/AML/HCTZ 40/10/25 mg 및 20/5/12.5 mg에 대한 3종 병용투여와 복합제 투여간의 생물학적동등성도 입증되었다.¹⁶⁾

3상 임상시험은 중등증 및 중증 고혈압 환자 2,492명을 대

상으로 실시되었으며, Exforge HCT[®]의 임상자료와 비교해볼 때, 일부 항고혈압 약물(발사르탄 320 mg → 올메사탄메독소밀 40 mg), 무작위배정 및 용량 증량 방법, 피험자 선정기준(혈압 범위), 투여기간(8주 → 12주)만이 다를 뿐 매우 유사하게 디자인되었으며(Fig. 3a),^{16,21)} 2종 약물 병용투여에 비해 3종 약물 병용투여시 수축기 혈압 및 이완기 혈압 모두 통계적·임상적으로 더 많이 감소함이 입증되었다(Table 2).^{16,18,20,21)}

미국(FDA)의 경우 앞서 설명한 1상 및 3상 임상시험 결과 등을 근거로 Tribenzor[®]이라는 상품명으로 허가되었으며, Exforge HCT[®]과 거의 동일하게 추가요법 또는 전환요법, 대체요법으로 허가되었으며, 초기요법으로는 허가되지 않았다.¹⁶⁾

유럽 EMA에서는 아직 허가되지 않았으나 영국 등 일부 국가에서 Sevikar HCT film-coated tablets이라는 상품명으로 허가되었다. 비록 이에 대한 심사보고서가 공개되지 않아 제출된 임상시험자료 목록을 정확히 확인할 수 없었으나, 영국 허가사항 및 문헌 등을 고려해볼 때 미국 허가신청 시 제출된 3상 임상자료 이외에 2편의 추가 임상자료와 TRINITY-연장시험 결과가 제출된 것으로 추정된다.

- 중등증 및 중증 고혈압 환자 2,690명을 대상으로 품목허가를 신청한 OM/AML/HCTZ 3종 복합제의 총 5개의 용량군에 대해 OM/AML/HCTZ 3종 복합요법이 개별 용량조합에 상응하는 OM/AML 2종 복합요법 보다 혈압저하효과가 우수함과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군 시험(3상, CS8635-A-E302, Fig 4. 참조)^{17,19,24)}

- OM/AML 40/10 mg 8주 병용투여로 목표 혈압에 도달하지 못한 808명의 중등증 및 중증 고혈압 환자에 HCTZ 12.5 mg 및 25 mg 추가투여시 안전성·유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 추가시험(3상 CS8635-A-E303)^{17,24)}

- Trinity study의 이중맹검 치료기(12주)를 완료한 환자 2,112명을 대상으로 OM/AML/HCTZ 40/5/12.5 mg를 2주간 투여한 후 목표 혈압에 도달하지 못한 환자에 최대 40/10/25 mg 까지 선택적으로 증량했을 때의 안전성·유효성을 평가하기 위한 공개연장시험(3상, CS8635-A-U301, Fig. 3(b) 참조)^{17,20,24)}

추가 제출자료의 주요 내용은 총 5개의 용량군에 대해 OM/AML/HCTZ 3종 병용요법이 개별 용량조합에 상응하는 OM/AML 2종 병용요법 보다 혈압저하효과가 우수하였으며(Table 3),¹⁹⁾ OM+AML 2종 병용요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에 OM+AML+HCTZ 3종 병용투여 시 추가적인 혈압저하효과가 관찰되었고,^{17,24)} 3종 복합요법의 저용량으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자만 선택적으로 고용량으로 증량 시에도 추가적인 혈압저하효과가 관찰되었다는 점이다.^{17,20,24)} 이것은 앞서 설명한 복합제의 투여목적 중 추가요법(또는 2차요법)을 입증하기 위한 임상시험자료로 볼 수 있다. 다만, 비교대상 용량군이 너무 많고 용량증량단계가 다소 복잡하다보니, 일부 자료는 대조군 없이 단일군으로 투여하여 용량 증량 전후의 혈압차이를 평가하였으며, 일부 용량군에서는 2종 병용요법 대비 3종 병용요법의 혈압저

Table 3. Changes over baseline at 10 weeks after initiation of the treatment (a) SeDBP and (b) SeSBP (CS8635-A-E302 study).¹⁹⁾

		LSM change in SeSBP (mmHg)	LSM change in SeSBP (mmHg)
OM/AML	20/5 mg	-29.9	-20.5
OM/AML/HCTZ	20/5/12.5 mg	-33.2*	-22.5‡
OM/AML	40/5 mg	-30.4	-21.2
OM/AML/HCTZ	40/5/12.5 mg	-33.7*	-22.5
OM/AML/HCTZ	40/5/25 mg	-35.3**	-23.0‡
OM/AML	40/10 mg	-32.8	-22.1
OM/AML/HCTZ	40/10/12.5 mg	-35.5‡	-23.9‡
OM/AML/HCTZ	40/10/25 mg	-36.2*	-23.8‡

P<0.05; ‡P<0.01; *P<0.001; **P<0.0001 for comparison between triple and dual treatments; OM-olmesartan; AML-amlodipine; HCTZ-hydrochlorothiazide; LSM-least-squares mean; SeSBP - seated systolic blood pressure; SeDBP - seated diastolic blood pressure.

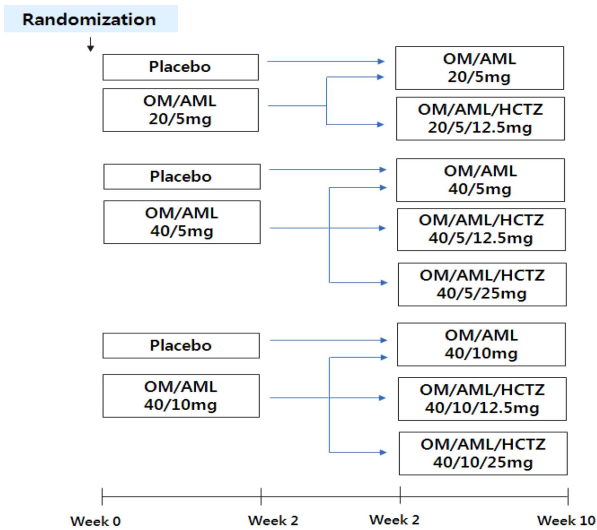


Fig. 4. Design of OM/AML/HCTZ study(CS8635-A-E302).¹⁹⁾ OM-olmesartan; AML-amlodipine; HCTZ-hydrochlorothiazide.

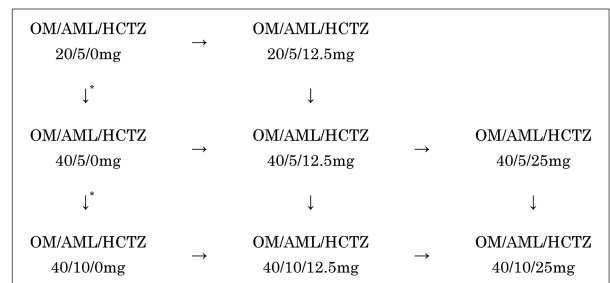
하효과가 통계적으로 유의하지 않았다.¹⁷⁾

영국의 허가사항을 보면, 유럽에서 대체요법으로만 허가된 VAL/AML/HCTZ 복합제(상품명:Exforge-HCT)와 달리, 추가요법(OM+AML 2종 병용투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에 OM+AML+HCTZ 3종 병용요법 투여)에 대해서도 허가되었으며, 복합제의 용량 증량 방법에 대해서도 허가사항에 상세히 반영되었다(Fig. 5).¹⁷⁾

고찰 및 결론

본 연구에서는 항고혈압 약물의 최근 개발동향인 칼슘채널 차단제(CCB)안지오텐신수용체차단제(ARB)히드로클로로티아지드(HCTZ) 계열 약물의 3종 복합제와 관련된 선진 외국의 임상시험 가이드라인과 심사사례에 대해 살펴보았다.

일반적으로 효능·효과, 용법·용량 등의 허가사항은 임상



↓ is delineated based on the UK labelling of Sevikar HCT
 ↓* is delineated based on the UK labelling of Sevikar

Fig. 5. Dose ascending scheme of OM/AML/HCTZ combination (UK label of Sevikar and Sevikar HCT).^{17,23)}

시험자료 등 객관적 자료를 근거로 정해져야 한다. 국내의 약품의 품목허가·신고·심사규정에 따르면 복합제의 효능·효과는 원칙적으로 개별 유효성분의 효능·효과를 망라해서 기재해서는 안되며, 2종의 유효성분 배합에 따른 상승 또는 상가작용은 객관성 있는 근거자료(예: 임상시험자료 등)를 토대로 기재하여야 한다. 또한 용법·용량은 해당 제품의 약리학·제제학적 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등 명확한 근거를 바탕으로 합리적·구체적으로 명시되어야 한다.

앞서 설명한 항고혈압 약물 복합제의 임상시험 가이드라인에 따르면 복합제 투여목적에 따라 투여대상 환자군이 달라지게 된다. 예를 들어 추가요법은 단일제로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에 투여하는 경우를 말하므로, 신규 2종 복합제를 추가요법으로 개발하고자 할 경우 일정기간 1종의 항고혈압 약물 투여시 목표 혈압에 도달하지 못한 환자를 대상으로 임상시험을 실시하게 된다. 이를 3종 복합제에 적용하면, 이미 허가된 2종 복합제로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자를 대상으로 임상시험을 수행하여야 한다. 실제 OM/AML/HCTZ의 영국 허가신청 자료로 제출된 임상자료에 따르면 OM/AML 40/10 mg 8주 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 808명을 무작위배정하기 위해 중등증 및

중증 고혈압 환자 2,204명을 모집하였으며, 복합제의 용량증량 단계별 혈압저하효과를 평가하기 위해 2,690명의 피험자를 무작위배정하였다. 그럼에도 불구하고 일부 용량군의 경우 복합제의 혈압저하효과가 우위함을 입증하지 못한 경우도 있었다. 앞서 설명한 임상시험 수행상의 어려움을 감안하여, 임상자료 CS8635-A-U301과 같이 복합제를 초기요법으로 투여하여 2종 복합제와 3종 복합제의 혈압저하효과를 직접 비교할 경우, 임상시험을 수행하기 쉽고 결과 해석이 용이하다는 장점은 있으나, 실제 추가요법으로 투여하는 것과 혈압저하효과 정도가 달라질 수 있는 단점이 있다. 초기요법으로 투여한 CS8635-A-U301과 추가요법으로 투여한 CS8635-A-E303의 임상결과를 간접적으로 비교해보면 OM/AML 40/10 mg 투여군 대비 OM/AML/HCTZ 40/10/25 mg의 혈압저하효과는 각각 -9.0/-6.7 mmHg, -3.6/-2.8 mmHg으로 초기요법으로 투여한 결과가 비교적 더 높았다. 다시 말해 초기요법과 이차요법의 투여대상 환자군의 특성이 달라 동일 용량을 투여하더라도 혈압저하효과 정도가 달라질 수 있어 초기요법 임상시험자료를 토대로 이차요법으로 인정하는 것은 타당하지 않을 수 있다. 또한 고용량에 대해서만 임상시험을 수행할 경우 저용량군의 혈압저하효과에 대한 임상정보가 없어 복합제 전체의 투여용량 범위, 용량증량방법 등을 정하는데 어려움이 생기게 된다.

국내의 경우 고혈압 치료제에 대한 임상시험 평가지침(2009) 및 순환계의약품 복합제 심사지침 중 고혈압복합제의 안전성·유효성 심사기준(2011) 등을 통해 신규 복합제 허가시 임상자료 심사기준을 제시한 바 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 대부분의 임상자료요건은 유럽 가이드라인과 매우 유사하나, 대체요법은 일차 또는 이차요법이 확립된 경우에 한하여 병용요법과 복합제 간의 생물학적동등성 입증시 인정되고 있다.¹¹⁾ 그러나, 최근 국내외 제약사들의 관심이 높아지고 있는 3종 복합제에 대해서는 아직까지 구체적인 심사지침이 마련되지 않은바, 본 논문에서 제시한 선진 외국의 심사기준, 심사사례 등을 참고하여 합리적이고 구체적인 심사기준이 마련될 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.*, Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.*, 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Bae JH, Kim CH, Lee BH, *et al.*, Korean Hypertension Treatment Guidelines. The Korean Society of Hypertension 2004; 5-15, 27-34.
4. Sung YN, Jang SM, Lim DH, *et al.*, Prescribing Patterns of Antihypertensive Drugs by Outpatients with Hypertension in 2007. *Kor J Clin Pharm* 2011; 19(2): 167-79.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, *et al.*, Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906.
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, *et al.*, Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
7. Guideline on clinical development of fixed combination medical products. EMA 2009 .
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. EMA 2011.
9. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs (E12A). ICH 2000.
10. Park HJ, Oh WY, Na HS, *et al.*, Guidance for the clinical trials evaluation for hypertension. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 2009; 17(2): 124-38.
11. Guideline on the cardiovascular drug combination. KFDA 2011.
12. Consideration for drugs combination development-focus on antihypertensive drugs. KFDA/NiFDS 2009.
13. US label information, medical review and clinical pharmacology review of Exforge HCT[®](amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) Tablet. US/FDA 2009.
14. Summary of Product Characteristics and assessment report of Exforge HCT film-coated tablets. EMA 2009.
15. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, *et al.*, Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54: 32-9.
16. US label information, medical review and clinical pharmacology review of Tribenzor[®](olmesartan medoxomil, amlodipine, hydrochlorothiazide) Tablet. US/FDA 2010.
17. Summary of Product Characteristics of Sevkar HCT film-coated tablets. UK 2013
18. Oparil S, Melino M, Lee J, *et al.*, Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week,

- parallel-group study. Clin Ther 2010; 32: 1252-69.
19. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, *et al.*, Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Investig 2012; 32(10): 649-64.
 20. Kereiakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL Jr, *et al.*, Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in participants with hypertension and diabetes, chronic kidney disease, or chronic cardiovascular disease: a subanalysis of the multicenter, randomized, double-blind, parallel-group TRINITY study. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 134.
 21. De la Sierra A, Barrios V. Blood pressure control with angiotensin receptor blocker-based three-drug combinations. key trials. Adv Ther 2012; 29(5): 401-15.
 22. Public disclosure about drug review information of SevikaHCT. KFDA 2012.
 23. Summary of Product Characteristics of Sevikar film-coated tablets. UK 2012.
 24. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov-Database for A registry and results of clinical studies. Internet site : www.clinicaltrials.gov