

등록번호
안내서-



심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인(안) [민원인 안내서]

2024. 8.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침서 · 안내서 제·개정 점검표

명칭	심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인
----	---------------------

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세 부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024 년 8 월 일

담당자
확 인(부서장)

이 안내서는 심혈관계 안전성 평가를 위한 임상시험에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 8월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3004, 3018

팩스번호 : 043-719-3000

목 차

1. 서론	1
1.1 배경	1
1.2 목적	2
1.3 적용 범위	2
2. 임상시험	3
2.1 QT/QTc 간격에서 약물 영향에 대한 평가 방법의 개요	3
2.1.1 시험대상자의 등록	3
2.1.2 안전성 모니터링 및 중단 기준	4
2.2 QT/QTc 정밀 평가시험	4
2.2.1 QT/QTc 정밀 평가시험의 디자인	6
2.2.2 QT/QTc 정밀 평가시험에서 용량-효과와 시간 경과와의 관계	7
2.2.3 QT/QTc 정밀 평가시험에서 심전도 측정 시점	8
2.2.4 QT/QTc 정밀 평가시험의 분석	8
2.2.5 QT/QTc 간격에 대한 영향을 평가하기 위한 대체 방법	9
2.3 QT/QTc 정밀 평가시험 후의 임상시험의 평가	9
2.4 QT/QTc 정밀 평가시험이 건강한 자원자에 있어 실시 불가능한 경우의 임상 개발	11
2.5 심전도 자료의 수집, 평가 및 제출	11
2.5.1 표준 12-유도 심전도 자료의 수집 및 평가	11
2.5.2 활동 중 심전도 모니터링	13
2.5.3 간격 및 파형 자료의 제출	13
3. 임상시험에서 심전도 자료의 분석	13
3.1 QT 간격의 보정 방법	14

3.1.1 집단 자료에 근거하는 보정 방법	15
3.1.2 동일 시험대상자 내 자료에 근거하는 보정 방법	15
3.2 QT/QTc 간격 자료의 분석	16
3.2.1 중심 경향 분석	16
3.2.2 범주 분석	17
3.2.3 약물 노출량과 QT/QTc 간격 변화의 관계 분석	18
3.3 심전도 파형의 형태적 분석	18
4. 이상반응	18
4.1 임상시험에서의 이상반응	19
4.2 조기 중단 또는 용량 감소	20
4.3 약물유전학적(pharmacogenetic) 고찰	21
4.4 시판 후 이상반응 보고	21
5. 규제영향, 허가사항 및 위해성 관리 전략	22
5.1 QT/QTc 간격 연장 효과와 심사의 관련성	22
5.2 QT/QTc 간격을 연장하는 의약품의 허가사항	24
5.3 QT/QTc 간격을 연장하는 의약품에서 시판 후의 위해성 관리	24
부록. 질의응답	26

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-2-006	2015.06.	제정
2	B1-2015-2-078	2015.12.22.	법적 구속력 성격 명시, 양식 표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0193-01	-	「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16)
4	안내서-0193-02	2020.12.	질의응답 추가
5			질의응답 변경

약어 및 용어 정리

AUC	the area under the curve 혈중농도-시간 곡선하면적
Cmax	maximum serum concentration 최고혈중농도
ECG	Electrocardiodiagram 심전도
QT 간격	심전도 상의 QRS파에서 T파에 이르기까지의 간격으로 심실 탈분극 후 재분극까지 소요되는 시간
QTc 간격	corrected QT interval 측정된 QT 간격에 대하여 심박수의 영향을 보정한 값
QT/QTc 간격	QT 간격의 절대값 및 심박수의 영향을 보정한 QTc 값
QT/QTc 정밀 평가시험	thorough QT/QTc study 약물이 심장의 재분극에 미치는 영향을 정밀하게 평가하는 단독 시험
RR	심전도 상의 R파에서 R파 사이의 간격
TdP	토르사데 드 뿌앙(Torsades de pointes) 다양한 형태를 보이는 심실 빈맥성 부정맥

심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인(안)

- QT/QTc 간격 연장 및 부정맥 유발 가능성에 대한 임상시험 평가 가이드라인 -

1. 서론

1.1 배경

체표 심전도(ECG)에서 QT 간격 연장으로 확인할 수 있는 심장 재분극의 지연은 일부 부정맥 치료제가 아닌 약물의 바람직하지 않은 특성이다. QT 간격이란 심실의 탈분극 후 재분극까지의 시간을 의미하며, QRS파의 처음부터 T파의 마지막까지의 간격으로 측정한다. 심장 재분극이 지연되면 부정맥이 발생하기 쉬운 전기 생리학적인 환경을 유발한다. 토르사데 드 뿌앙(torsades de pointes, 이하 TdP)¹⁾이 대표적인 예이며, 다른 심실 빈맥성 부정맥도 발생할 수 있다.

비록 QT 간격 연장 정도가 부정맥 유발 위험을 평가할 수 있는 완전한 생체지표는 아니지만, 일반적으로 QT 간격을 연장시키는 약물에서는 QT 간격 연장과 TdP의 위험성 사이에 정성적인 관련성이 보고되었다. QT 간격은 심박수와 반비례의 관계가 있기 때문에, 측정된 QT 간격은 여러 가지 수식으로 심박수의 영향을 줄인 QTc 간격으로 보정된다. 그러나 부정맥의 발생과 더욱 밀접하게 관계있는 것이 QT 간격의 절대치의 연장인지, QTc 간격의 연장인지는 분명하지 않다. TdP를 유발한 약물 대부분은 QT 간격 절대치 및 QTc 간격(이하

1) TdP는 다양한 형태를 보이는 심실 빈맥성 부정맥으로, 심전도에서는 등전위의 기선을 중심으로 한 QRS파 벡터의 연속적인 비틀림으로 나타난다. TdP의 특징은 심실위 박동(supraventricular beat)의 QT 간격이 현저히 연장되어 부정맥에 이르는 것으로, TdP는 심실세동으로 이행해서 돌연사를 유발할 수 있다.

QT/QTc 간격) 모두를 분명히 연장시켰다. 약물의 사용과 연관되어 보고된 TdP로 인하여 몇몇 약물은 시장에서 퇴출되거나 또는 2차 선택 약물로 제한되었다. QT/QTc 간격 연장은 이러한 부정맥 유발 가능성을 증가시키는 심전도 소견으로서, 신약의 안전성에 대한 적절한 시판 전 조사로 QT/QTc 간격에 대한 영향을 엄밀하게 확인해야 한다.

1.2 목적

이 가이드라인은 약물에 의한 심장 재분극 지연의 잠재적 가능성을 평가하기 위한 임상시험의 디자인, 실시, 분석, 해석에 대한 권고안을 제공한다. 이러한 평가에는 심혈관계 부작용을 수집하는 것뿐만 아니라 새로운 약물이 QT/QTc 간격에 미치는 영향에 대한 평가를 포함한다. 평가를 위한 접근 방법은 약물의 사용 목적뿐만 아니라 약력학적, 약동학적 및 안전성 특성에 따라 달라질 수 있다.

심장 재분극에 미치는 약물의 영향 평가는 현재 활발하게 연구되고 있는 분야이다. 향후 추가 자료(임상 및 비임상시험 자료)가 축적되는 경우, 이 가이드라인은 재평가 및 개정될 수 있다.

1.3 적용 범위

이 가이드라인은 작용기전 상 QT/QTc 간격을 연장시키는 부정맥 치료제를 제외한 약물에 초점을 두고 있으며, 대체로 전신 흡수되는 신약에 대한 권고사항을 포함하고 있다. 체내 분포가 매우 제한적이거나, 국소적용 되거나, 흡수되지 않는 의약품은 이 가이드라인을 적용하지 않을 수 있다.

이 가이드라인은 일차적으로 신약 개발에 관한 것이지만, 이미 허가받은

약물이라고 하더라도 투여 방법 또는 투여용량의 변경으로 인하여 체내 노출[최고혈중농도(Cmax) 또는 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)]이 의미있게 증가하는 경우에도 이 가이드라인이 적용될 수 있다.

새로운 적응증을 추가하거나 대상 환자군이 추가되는 경우에도 추가적인 심전도 자료의 검토가 고려될 수 있다. 또한, 해당 약물 또는 해당 약물과 화학적, 약리학적 성질이 비슷한 약물군이 시판 후 조사에서 QT/QTc 연장, TdP 또는 심장 돌연사와 연관된 경우에는 QT 간격에 대한 약물의 영향 평가는 중요하게 고려될 수 있다.

2. 임상시험

2.1 QT/QTc 간격에서 약물 영향에 대한 평가 방법의 개요

약물은 임상시험 초기부터, 심장의 재분극에 미치는 영향을 평가하는 단독 시험(QT/QTc 정밀 평가시험; thorough QT/QTc study)을 포함한, 심전도를 이용한 임상평가를 거친다. 건강한 자원자 또는 환자를 대상으로 QT/QTc 정밀 평가시험을 실시하는 것이 불가능하거나, 약물의 연구 방법 또는 사용 방법(예를 들면, 지속적인 감독 하에 투여하는 경우), 비임상시험 자료 여부 등에 따라 이러한 시험의 필요성이 감소될 수 있다.

2.1.1 시험대상자의 등록

임상시험 대상자의 등록은 해당 약물이 심장 재분극에 미치는 효과에 대한 임상적 및 비임상적 정보에 따라 영향을 받을 수 있으나, QT/QTc 간격에 대한 해당 약물의 효과를 확인할 때까지는 다음과 같은 사람은 제외시키는 것이 권장된다.

- 시험 전, QT/QTc 간격의 현저한 연장이 있는 사람
(예를 들면, QTc 간격 > 450 ms가 반복측정에서 확인된 사람)
- 과거 병력 상 TdP의 추가 위험 요인이 있는 사람
(예를 들면, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 증후군의 가족력이 있는 사람)
- QT/QTc 간격을 연장시키는 약물을 병용하고 있는 사람

초기 임상시험에서 약물의 QT/QTc 간격에 대한 영향이 입증된 경우에는, 후기 임상시험에서 해당 약물이 허가된 후 투여될 가능성이 있는 광범위한 환자 집단으로 시험대상자 선정 기준을 확대하는 것도 가능하다.

2.1.2 안전성 모니터링 및 중단 기준

임상시험계획서에는 TdP가 의심되는 부작용이 환자에게 발생했을 경우에 준수해야 할 절차를 기술해 두어야 한다.

시험약을 이용한 치료 중에 QT/QTc 간격의 뚜렷한 연장이 보이는 경우, 특히 두 차례 이상의 심전도 상에서 이러한 연장이 확인되었을 경우에는, 해당 시험대상자의 임상시험 참여 중단을 검토해야 한다. 일반적으로 QT/QTc 간격이 500 ms 이상이거나 기저치보다 60 ms 이상 연장된 경우에 시험을 잠재적으로 중단해야 하지만, 개별 시험에 대한 정확한 판단 기준은 해당 적응증과 환자군 및 위해성의 허용한계에 따라 달라질 수 있다.

2.2 QT/QTc 정밀 평가시험

QT/QTc 정밀 평가시험은 시험약이 심장 재분극에 허용한계를 넘는 약리 작용을 가지는지 여부를 QT/QTc 간격 연장을 통하여 판단하기 위한 것이다. 허가 시 고려되는 허용한계치는 QTc에 미치는 평균 효과 약 5 ms, 95% 신뢰구간의

상한치 10 ms를 기준으로 한다. QT/QTc 정밀 평가시험은 일반적으로 건강한 자원자(부정맥의 위험성이 높은 집단은 제외)를 대상으로 실시되는데, 이 시험을 통하여 환자를 대상으로 하는 개발 후기의 임상시험에서 해당 약물의 QT/QTc 간격 연장에 대한 철저한 조사가 필요한지 여부를 결정하게 된다. 하지만, 이 시험 자체가 약물이 부정맥을 유발하는지 여부를 확인하기 위한 것은 아니다.

QT/QTc 정밀 평가시험의 정확한 실시 시기는 개발 중인 약물의 특성에 따라 다르지만, 일반적으로 임상 개발 초기에 실시하여 그 결과를 후기 임상시험 계획 및 수행 시 참고한다. QT/QTc 정밀 평가시험을 계획하고 수행함에 있어 내약성 평가 및 약동학 결과 등의 기초적인 임상 자료가 중요하기 때문에 통상 이 시험을 최초의 임상시험으로 실시하지는 않는다. 내약성에 문제가 있는 약물(화학요법제 등)에 대해서는 건강한 자원자를 대상으로 이 시험을 실시하는 것이 적절하지 않을 수 있다.

QT/QTc 정밀 평가시험의 결과에 따라 개발 후기단계에서 수집되어야 할 정보의 양이 달라진다.

- QT/QTc 정밀 평가시험 결과가 음성인 경우에는, 이후 개발 단계에서 해당 적응증에 대한 진료 지침 및 임상시험 지침에 따라 통상적인 ECG 자료를 수집하는 것으로 충분하다(2.3절 참조).
- QT/QTc 정밀 평가시험 결과가 양성인 경우에는, 대부분 개발 후기단계에서 심전도 안전성 평가를 강화할 것이 요구된다(2.3절 참조).

드물게, QT/QTc 정밀 평가시험 결과는 음성임에도 불구하고 비임상 자료가 강한 양성을 나타내는 경우가 있다(예를 들면, 저농도의 약물에서 hERG 양성, *in vivo* 동물실험 결과가 강한 양성). 이러한 차이를 설명할 수 있는 다른 적정자료가 없고, 해당 약물이 약리학적 우려가 있는 계열에 속한 경우에는 개발 후기단계에서 심전도 안전성 평가를 강화하는 것이 바람직하다(2.3절 참조).

2.2.1 QT/QTc 정밀 평가시험의 디자인

QT/QTc 정밀 평가시험은 적절하고 잘 통제된 상태에서 수행되어야 하며, 무작위배정, 적절한 눈가림 및 위약 대조군 설정 등을 통하여 잠재적인 비뚤림(bias)을 방지해야 한다. 이 시험은 후기 개발단계에서 심전도 자료의 수집 정도를 결정하는 데 중요한 역할을 하게 되므로, 임상적으로 의미가 있는 차이를 검출할 수 있도록 높은 신뢰성을 가지는 것이 중요하다. 분석 감도(assay sensitivity)를 확립하기 위한 양성 대조군(약리학적 또는 비약리학적)을 설정함으로써 QT/QTc 간격 연장 검출 능력에 대한 신뢰도를 높일 수 있다.

양성 대조 약물은 QT/QTc 간격의 평균치를 최소 5 ms 변화시키는 효과(즉, 허가 시 고려되는 허용한계치인 5 ms에 가까운 영향)를 나타내어야 한다. 양성 대조 약물의 작용을 확인함으로써 해당 임상시험을 통하여 시험약의 작용을 확인하는 것이 가능하다는 것이 입증된다. 양성 대조 약물을 이용하지 않는 경우에는 그 타당성에 대한 근거를 제시하고 분석 감도를 확립하는 다른 방법을 제시하여야 한다.

시험약이 QT/QTc 간격 연장과 관련된 화학적 또는 약리학적 계열에 속하는 경우에는 QT/QTc 간격 연장 작용의 크기, 특히 동등한 치료 용량에서의 효과를 비교할 수 있도록, 동일한 계열의 다른 약물을 양성 대조 약물로 선택하는 것을 고려한다.

약물의 QT/QTc 간격 연장 여부를 평가하는 시험에는 교차시험 또는 병행군 시험의 디자인을 이용할 수 있다.

교차시험은 최소 두 가지의 장점을 갖는다.

- 교차시험에서는 시험대상자 스스로가 대조군 역할을 하여, 개체 간 차이에 의한 변동성을 줄여 일반적으로 병행군 간 비교시험보다 적은 인원수의 시험대상자로 실시할 수 있다.

- 교차시험에서는 각 개인의 자료에 근거하여 심박수 보정이 쉬울 수 있다.

다음과 같은 상황에서는 평행군 시험이 바람직할 수 있다.

- 소실 반감기가 길어서 항정 상태 또는 완전 소실에 이르는 데 걸리는 시간이 긴 약물의 경우
- 비가역적인 수용체 결합이나 활성 대사체의 반감기가 길어 전회 투여 약물의 이월 효과가 뚜렷한 경우
- 반복투여시험을 실시하거나 여러 개의 투여군을 비교하는 경우

QT/QTc 간격의 측정에서 중요하게 고려할 사항은 내인성 변동으로, 이 변동성은 활동 수준, 자세의 변화, 일주기 형태(circadian patterns), 음식 섭취 등 많은 요인으로부터 기인한다. QT/QTc 정밀 평가시험을 수행할 때에는 내인성 변동에 주의를 기울여야 하며, 내인성 변동을 확인하기 위한 방법은 몇 가지가 있지만 기저치 및 시험 기간 동안 심전도 자료를 여러 번 수집하는 것이 그 중 하나이다.

2.2.2 QT/QTc 정밀 평가시험에서 용량-효과와 시간 경과와의 관계

적절한 의약품 개발 계획에서는 QT/QTc 간격 연장에 관한 용량-반응 및 약물 농도-반응 관계를 확인해야 하며, 특히 예상 치료 용량보다 높은 혈중농도에 대한 조사가 포함될 필요가 있다. 이 평가에는 심전도를 평가한 시점 전후에 있어서의 혈중 약물 농도 자료를 참고로 할 수 있다.

이상반응에 의한 약물 안전성 또는 내약성 문제가 없다면, 약물치료 시 예상되는 최대 노출량의 수 배 용량에서 시험을 실시할 수 있다. 대사 효소(예를 들면, CYP3A4, CYP2D6)나 수송체(예를 들면, P-당단백) 등에 의한 약물 간 또는 약물과 음식 간의 상호작용에 의해 약물의 혈중농도가 상승할 가능성이 있는 경우에는, 이러한 작용이 극대화된 조건에서 평가하는 것도 가능하다.

이 방법을 이용하기 위해서는 모체 및 체내 주요 대사체에 대한 약동학 및 약력학적 특성에 대한 이해가 필요하다. 일반적으로 투여기간과 용법용량은 약물 및 그 활성 대사체의 작용을 해당 농도에서 확인하기에 적절하게 설정되어야 한다.

2.2.3 QT/QTc 정밀 평가시험에서 심전도 측정 시점

QT/QTc 정밀 평가시험에서 심전도 측정 시점 및 시험 디자인(예를 들면, 단회 또는 반복 투여, 투여기간 등)은 해당 약물의 약동학적 정보에 근거하여 결정되어야 한다. 반감기가 짧고 활성 대사체가 없는 약물에서는 단회투여 시험으로 충분할 수 있다. QT/QTc 정밀 평가시험에서는 투여 간격 전체에 걸쳐서 약물이 QT/QTc 간격에 미치는 작용을 조사할 필요가 있다.

혈중농도가 최고점에 이르렀을 때 QT/QTc 간격에 미치는 효과 역시 최대가 된다고는 할 수 없지만, 최고혈중농도 부근에서 심전도를 특히 주의해서 기록해야 한다. 양성 대조를 두는 목적의 하나는 분석 감도를 확립하는 것이므로, 신약의 반복투여 시험에서 양성 대조 약물은 그 예상되는 효과가 나타날 때까지의 충분한 기간 동안 투여한다.

2.2.4 QT/QTc 정밀 평가시험의 분석

약물의 QT/QTc 간격의 평균치에 대한 작용이 너무 작은 경우에는 영향이 있는지 여부를 판단하기가 어렵다. 그러나 평균 QT/QTc 간격을 약 5 ms 내외로 연장시키는 약물은 TdP를 일으키지 않았다. 그러한 전제하에 양성 대조 약물(약리학적 또는 비약리학적)은 그 특징을 잘 파악하여 허가 시 고려되는 허용한계치인 5 ms(2.2절 참조)에 근접한 수준의 QT/QTc 간격의 변화를 일관되게 나타내는 것을 선택한다.

이러한 내용을 바탕으로 QT/QTc 정밀 평가시험 결과, 음성이라 함은 약물의 QTc 간격 연장 효과를 시간대별로 보정한 최대값(the largest time-matched mean

effect)²⁾의 95% 단측 신뢰구간 상한치가 10 ms를 넘지 않는 경우를 말한다. 이러한 정의는 시험약의 QT/QTc 간격에 대한 작용이 평균 5 ms를 넘지 않는다는 것을 합리적으로 보증한다. 시간대별로 보정한 차이의 최대값이 이 기준치를 넘는 경우, 시험 결과는 양성으로 간주된다. 시험 결과가 양성인 경우에는 개발 후기단계의 평가 방법에 영향을 주게 되지만, 이 시험 결과만으로 그 약물이 부정맥을 유발하는 것을 의미하지는 않는다.

다른 자료와 마찬가지로 이상치(outlier)의 유무에 대해서도 검토해야 한다(3.2.2절 참조).

2.2.5 QT/QTc 간격에 대한 영향을 평가하기 위한 대체 방법

QT/QTc 정밀 평가시험의 대체 방법이 활발하게 연구되고 있다. 초기 임상시험에서 수집된 자료를 바탕으로 약물 농도와 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하거나 보다 철저한 심전도 평가를 실시하는 것 등이 그 예이다.

2.3 QT/QTc 정밀 평가시험 후의 임상시험의 평가

QT/QTc 정밀 평가시험의 결과가 음성인 경우(2.2절 참조)에는 이후의 개발단계에서 치료기간 동안 해당 분야의 진료 지침 및 임상시험 지침에 따라 기저치 측정 및 주기적 심전도 검사를 실시하는 것으로 충분하다.

QT/QTc 정밀 평가시험의 결과가 양성인 경우에는 이후의 임상시험에서 추가적인 안전성 평가가 이루어져야 한다. 이 평가의 목적 중 하나는 치료 대상이 되는 환자군에서 약물이 QT/QTc 간격에 미치는 영향과 용량 및 농도와의 관계를 알아보는 것이다. 이러한 분석에는 최대 용량까지 노출된 환자 및 TdP의

2) 대조군과 시험군의 QT 간격 연장에 대한 영향을 비교 시, 최대한 같은 시간에서 측정한 값을 이용하여 계산된 평균치

부가적인 위험 인자를 가진 환자를 포함시키는 것이 중요하며, 일반적으로 QT/QTc 간격의 평균치 변화 및 이상치를 중점적으로 분석한다. QT/QTc 정밀 평가시험에서 확인된 영향의 크기에 따라서 TdP에 대한 부가적인 위험 인자를 가지는 환자에 대해 보다 집중적인 모니터링이 필요할 수 있다.

위 목적을 달성하는 적절한 심전도 평가 방법이 충분히 확립되어 있지는 않지만, 후기의 임상시험에서 다수의 환자에게서 추가적인 심전도 자료를 적절히 수집하는 것으로써 필요한 정보는 얻을 수 있을 것이다. 이 경우, QT/QTc 정밀 평가시험 및 대상 환자 집단의 약동학적 정보에 근거하여 약물의 영향이 최대가 된다고 예측되는 시점에서 심전도 자료를 수집하는 것이 중요할 수 있다.

추가적인 평가의 또 다른 목적은 QT/QTc 정밀 평가시험으로 양성을 나타낸 약물에 대해서 이후 시험에서 발생하는 이상반응에 관한 정보를 수집하는 것이다. 여기에는 현저한 QT/QTc 간격 연장(예를 들면, > 500 ms)을 나타낸 환자 또는 부정맥(예를 들면, TdP)이 의심되는 심각한 심혈관계 이상반응을 경험한 환자에 대한 정보 등이 포함되며, 이러한 환자에 대해서는 해당 이상반응(부정맥 등)에 관여할 가능성이 있는 위험 인자에 대해 자세하게 평가해야 한다(예를 들면, 긴 QT 증후군의 유전자 분석 등. 4.3절 참조).

QT/QTc 정밀 평가시험이 양성인 경우에는 다음과 같은 환자의 하위집단으로부터 얻을 수 있는 심전도 및 이상반응에 대한 분석이 매우 중요하다.

- 전해질 이상의 환자(저칼륨혈증 등)
- 울혈성 심부전 환자
- 약물 대사능력 또는 배설에 장애가 있는 환자(신기능 또는 간기능 저하, 약물 상호작용이 인정되는 경우 등)
- 여성 환자
- 16세 미만의 환자 및 65세 이상의 환자

비록 QT/QTc 정밀 평가시험의 결과가 음성이라고 하더라도 이후 시험에 참여한 환자 집단에서 현저한 QT/QTc 간격 연장이나 TdP와 같은 영향이 나타나는 경우에는 추가적인 연구가 필요할 수 있다.

2.4 QT/QTc 정밀 평가시험이 건강한 자원자에 있어 실시 불가능한 경우의 임상 개발

약물 중에는 안전성 또는 내약성에 우려가 있어 건강한 자원자에서 QT/QTc 정밀 평가시험을 실시할 수 없는 것이 있다(세포독성 항암제 등). 이러한 경우에는 QT/QTc 정밀 평가시험을 환자 집단에 대해 실시할 수 있다. 환자를 대상으로 QT/QTc 정밀 평가시험을 실시하는 것이 불가능한 경우에도, 안전성 관련 위험성을 확인하고 관리하는 것은 중요하므로 QT/QTc 간격의 영향을 확인하는 다른 방법을 개발하는 것이 필요하다. 개발 초기부터 넓은 용량 범위에서 다양한 시점의 심전도 자료를 수집하는 것이 그 방법 중 하나가 될 수 있다.

2.5 심전도 자료의 수집, 평가 및 제출

다음의 권장사항은 QT/QTc 정밀 평가시험 및 심장 재분극에 영향을 미치는 것으로 알려져 있고 QT/QTc 정밀 평가시험을 수행할 수 없는 경우 실시하는 임상시험에 관련된 것이다.

2.5.1 표준 12-유도 심전도 자료의 수집 및 평가

활동 중 심전도(ambulatory ECG) 측정법도 향후 이용될 수 있을 것으로 예상되지만(2.5.2절 참조), 임상에서 심전도 자료 수집은 통상적으로는 12-유도의 체표 심전도(12-lead surface ECG) 검사를 기본으로 한다.

심전도 자료의 질은 디지털 신호 처리가 가능한 최신 기기의 사용 여부에 따라 결정된다. 이러한 기기는 검사 전에 점검 및 교정되어야 하며, 기기의 교정 기록 및 성능 자료는 파일로 보존되어야 한다. 다기관 임상시험의 경우, 측정자의 기술 [피부의 전처리, 전극(lead)의 배치, 환자의 체위 등] 및 실제 자료 측정 방법의 일관성을 유지하기 위한 교육이 필요하다.

임상시험에서 이용되고 있는 심전도 간격의 측정 방법은 몇 가지가 있으므로, 시험의뢰자는 선택한 방법에 따른 QT/QTc 간격 측정의 정확성(accuracy) 및 정밀성(precision)을 기술해야 한다. 검사 방법은 그 시험에서 적절하다고 여겨지는 정밀성의 수준에 따라서 결정할 수 있다. 예를 들면, QT/QTc 정밀 평가시험의 경우에는 간격의 측정에 특히 주의를 기울여야 한다. 이 경우, 현재는 통상 컴퓨터에 의한 보조의 유무에 관계없이 소수의 숙련된 판독자가 중앙 심전도 검사실에서 측정하는 방법을 사용한다.

만약 완전 자동화 기술의 사용을 보증하는 충분하고 분명한 자료를 얻을 수 있으면, 심전도의 간격 측정에 관한 이 가이드라인의 권고사항은 개정될 수 있다. 심전도의 판독자는 기록 시각, 치료법(처치) 및 시험대상자의 식별 정보를 알지 못하여야 하며, 시험대상자 심전도 자료는 시험대상자별로 동일한 판독자가 처음부터 끝까지 판독해야 한다. 동일한 판독자 내 및 서로 다른 판독자 사이의 변동성은 눈가림 상태에서 자료의 일부(정상, 비정상의 양쪽 모두)를 재판독하여 평가한다.

초기의 임상시험에서 문제가 발견되지 않은 경우에는 기계를 이용한 심전도 판독이 신속한 안전성 평가에 도움이 된다. 시험의뢰자는 심전도 진단 기준 및 이상반응으로 규명하는 기준을 사전에 정해 두어야 한다.

QT 간격을 측정하는데 가장 적당한 유도 및 측정 방법은 확립되어 있지 않지만, 전흉부 유도(pre-cordial lead) 및 제 II 유도(lead II)가 자주 이용된다. 동일한 시험에서는 동일한 측정법을 이용해야 하며, T-U파군에서는 형태의 변화가 일어날 수

있으므로 T파 및 U파의 형태의 변화에 관해서도 정보를 기재해야 한다(3.3절 참조).

뚜렷한 U파는 QT/QTc 간격 측정에서는 제외되어야 한다.

2.5.2 활동 중 심전도 모니터링

활동 중 심전도 모니터링은 경험적으로 QT/QTc 간격의 주요한 평가 방법으로 사용하기에는 충분히 검증되었다고 생각되지 않지만, 체표 심전도에 가까운 다유도(multiple leads) 자료의 기록을 가능하게 하는 새로운 방법이 개발된다면 QT/QTc 간격 자료의 수집에 사용될 가능성이 있다. 활동 중 심전도 모니터링은 하루 중 드물게 일어나는 QT/QTc 간격의 극단적인 변화 및 무증상 부정맥의 검출을 가능하게 한다. 또한, 활동 중 심전도 모니터링으로부터 얻을 수 있는 QT/RR 자료는 개인별로 QT 보정값을 계산하는데 유용하다.

그러나 활동 중 심전도 모니터링에 의해 측정된 QT/QTc 간격은 표준적인 체표 심전도의 자료와 정량적으로 대응하지 않는 경우가 있으므로, 이 두 개의 방법으로부터 얻은 자료를 동일한 기준치를 이용하여 직접적으로 비교, 통합(pooling), 분석하는 것은 적절하지 않다.

2.5.3 간격 및 파형 자료의 제출

신청 자료에는 심전도 상의 간격 자료 및 종합 평가에 대한 정보가 포함되어야 한다.

3. 임상시험에서 심전도 자료의 분석

약물이 표준 심전도의 간격 및 파형에 미치는 영향에 대한 평가는 신약 허가 신청을 위한 안전성 자료의 기본적인 요소로 고려된다.

QT/QTc 정밀 평가시험의 결과에 관계없이, 시행된 모든 시험에서 이상반응으로 수집된 심전도의 변화는 통합하여 분석하여야 한다. QT/QTc 정밀 평가시험으로부터 얻은 심전도 간격 자료는 그것과 비슷한 수준의 정밀성을 가진 추가 시험에서 수집 및 분석된 자료에 한하여 통합할 수 있지만, 정밀성이 부족한 시험에서 수집된 심전도 자료와는 통합해서는 안된다.

임상시험 프로그램 내의 유사한 시험에서 심전도 자료의 수집 방법을 표준화함으로써 자료의 통합 분석이 가능하게 된다.

3.1 QT 간격의 보정 방법

QT 간격은 심박수와 반비례하므로, 기저치에 비해 연장되었는지 여부를 판단하기 위해서는 일반적으로 측정된 QT 간격을 심박수로 보정한다. 알려진 다양한 보정식 가운데, Bazett법이나 Fridericia법의 보정식이 가장 널리 이용되고 있다. 신약이 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위하여 건강한 자원자를 대상으로 하는 초기의 임상시험에서 비교적 작은 영향(예를 들면, 5 ms)을 확인하는 것이 목적인 경우에는, 이용할 수 있는 가장 정확한 보정법을 적용하는 것이 중요하다.

무엇이 최적의 보정법인가에 대해서는 의견이 나뉘고 있기 때문에, 모든 신약 허가 신청에 대하여 미보정 QT 간격 자료, RR 간격 자료, 심박수의 자료, Bazett 보정법 및 Fridericia 보정법을 이용해 보정한 QT 간격 자료를 제출하도록 하며, 이 외의 다른 식을 이용하여 QT 간격을 보정한 자료가 있으면 그것도 제출하여야 한다³⁾. 새로운 보정법(시험대상자별의 보정법 등)을 이용하는 경우에는, QT/QTc 간격에 대한 약물의 영향을 확인하는데 있어서 해당 보정법의 검증을 위하여 양성 대조군을 두는 것이 바람직하다.

3) Bazett 보정법은 이상적인 방법이 아니므로, Bazett 보정법을 이용한 기존 자료(historical data)와 비교가 필요한 경우 제출한다.

3.1.1 집단 자료에 근거하는 보정 방법

보정법의 예는 다음과 같다.

1) Fridericia 보정법 : $QT_c = QT/RR^{0.33}$

2) Bazett 보정법 : $QT_c = QT/RR^{0.5}$

Bazett 보정법은 진료 현장 및 의학 문헌에서 자주 이용된다. 그러나 Bazett 보정법은 일반적으로 빠른 심박수에서는 과다 보정, 분당 60회 이하의 심박수에서는 과소 보정이 이루어지기 때문에 이상적인 방법은 아니다. Fridericia 보정법은 변화된 심박수를 가진 시험대상자에 있어서 Bazett 보정법보다 정확하다.

3) 선형 회귀법에 근거하는 보정법

위약군 또는 기저치의 QT/RR 자료를 그래프화(plot) 하여 선형 회귀법을 적용하면 기울기(b)를 추정할 수 있다. 이 기울기는 자료를 매분 60회의 심박수 기준으로 정규화함으로써 시험군과 대조군 모두의 자료를 표준화 하는데 이용할 수 있고, 이때 사용되는 식은 $QT = a + b(1-RR)$ 이다. Framingham의 보정법 [$QT_c = QT + 0.154(1-RR)$]은 선형 회귀에 의한 보정법의 일례이다.

4) 대규모 데이터베이스로부터 집적된 자료에 근거하는 선형 또는 비선형의 회귀 모델을 이용하는 보정법

3.1.2 동일 시험대상자 내 자료에 근거하는 보정 방법

개별 시험대상자의 자료를 이용한 심박수 보정법이 개발되었는데, 이 방법은 개별 시험대상자의 다양한 심박수에서 얻어진 투약 전 QT 및 RR 간격의 자료를 대상으로 회귀 분석법을 적용하고, 이를 투약 중 QT 간격의 보정에 적용하는 것이다.

QT/QTc 정밀 평가시험 및 초기의 임상시험은 폭넓은 범위의 심박수에서 많은 QT 간격 측정치를 시험대상자별로 얻을 수 있기 때문에 이 방법을 적용하기에 가장 적합하다. 심박수가 변화해도 QT/QTc 간격은 즉각적으로 이에 맞추어 바뀌지 않는 QT/RR 이력 효과(hysteresis effect)가 있기 때문에, 심박수가 갑자기 바뀌는 시점에서 수집된 심전도 기록은 제외하도록 주의해야 한다.

3.2 QT/QTc 간격 자료의 분석

QT/QTc 간격이 기저치에 비하여 연장된 것은 주의해야 할 징후이지만, 그것이 평균치로의 회귀나 극단의 값이 선택되는 등의 약물 요법과는 무관한 요인에 의한 변화일 가능성이 있으므로 QT/QTc 간격의 기저치와의 차이에 대한 해석은 복잡하다. 평균치로의 회귀란 높은 기저치를 가지는 시험대상자에서 이후 수치가 저하되는 경향이나, 낮은 기저치를 가지는 시험대상자에서 수치가 증가하는 경향을 말한다. 회귀의 방향은 시험 개시 시점의 선별 기준에 따라서 다르다(예를 들어, QT/QTc 간격의 기저치가 높은 시험대상자가 시험으로부터 제외되면, 시험 기간 중에 기록되는 수치는 기저치에 비해 상승하는 경향을 보일 것이다). 또 다수의 관측치 중 최대값을 선택하는 방식에서는 기저치로부터 명백한 변화가 거의 항상 관찰될 것이며, 이 현상은 시험군 및 위약군 모두에서 나타날 수 있다. QT/QTc 간격 자료는 중심 경향(central tendency) 분석(평균치, 중앙치 등) 및 범주 분석(categorical analysis)의 양쪽 모두의 형태로 제시되어야 한다. 두 가지 분석 모두 임상적 위해성 평가를 위한 적절한 정보가 될 수 있다.

3.2.1 중심 경향 분석

시험약이 QT/QTc 간격에 미치는 영향은 전체 수집 기간에서 시험군과 위약군 간 시간대별로 보정한 최대값의 차이(the largest time-matched mean difference)를 이용하여 분석하는 것이 가장 일반적이다. 중심 경향의 추가적인 평가 방법으로서

각 시험대상자의 최고혈중농도 부근에서 생기는 변화를 분석할 수도 있는데, 이 분석법은 시험약의 흡수율 또는 대사율이 시험대상자 간 변동성이 큰 경우에 특히 중요하다.

3.2.2 범주 분석

QT/QTc 간격 자료의 범주 분석은 미리 설정한 상한치를 충족하거나 초과하는 시험대상자의 수 및 백분율을 이용하는 방법이다. 임상적으로 주목해야 할 QT/QTc 간격의 변화는 QT/QTc 간격의 절대치 또는 기저치로부터의 변화로 정의될 수 있다. 기저치의 QT/QTc 간격이 정상인 시험대상자군과 기저치의 QT/QTc 간격이 연장된 시험대상자군에 대한 분석은 별도로 실시되어야 한다. 다른 QT/QTc 간격의 분석과 마찬가지로, 기준을 넘은 소건의 비율을 시험군 및 대조군 간에 비교하는 것이 가능한 경우에 범주 분석은 매우 유용하다.

QT/QTc 간격 절대치의 상한치 및 기저치로부터의 변화에 대한 상한치의 기준에 대해 일치된 견해는 없다. 상한치를 낮추면 위양성률이 증가하고, 상한치를 높이면 부정맥이 우려되는 증상을 확인하기 어려워질 가능성이 증가한다. 임상시험에서 투약 기간 중의 500 ms를 넘는 QTc 간격 연장은 특별히 위험성을 고려할만한 기준치이다.

이 불확실성에 대한 합리적인 대처 방법은 다양한 상한치를 이용하여 복수의 분석을 실시하는 것이며, 다양한 상한치는 다음을 포함한다.

- QTc 간격 절대치의 연장:
 - QTc 간격 > 450
 - QTc 간격 > 480
 - QTc 간격 > 500

- QTc 간격의 기저치로부터의 변화:
 - 기저치로부터의 QTc 간격의 증가 > 30
 - 기저치로부터의 QTc 간격의 증가 > 60

3.2.3 약물 노출량과 QT/QTc 간격 변화의 관계 분석

약물 농도와 QT/QTc 간격의 변화 사이의 관계가 확립되면 심장 재분극을 평가하는 시험의 계획 및 해석에 도움이 되는 추가적인 정보를 얻을 수 있을 것이다. 이 분야는 현재 활발하게 연구되고 있으며, 약물 농도와 QT/QTc 간격의 변화 사이의 관계에서 얻은 추가적인 정보를 QT/QTc 정밀 평가시험의 결과 해석에 활용하는 시도가 이루어지고 있다.

3.3 심전도 파형의 형태적 분석

U파의 출현 등 심전도 상에서 볼 수 있는 파형 변화가 부정맥 발생을 예측할 수 있는지 여부는 확실하지 않지만, 파형 이상과 함께 기저치와는 다른 파형 이상이 나타나거나 악화된 시험대상자 수와 백분율을 각각의 시험군별로 기술하여야 한다. 이러한 자료는 통상 QT/QTc 정밀 평가시험에서 얻을 수 있다.

4. 이상반응

심전도 상의 간격 변화에 대한 자료 외에 이상반응의 자료를 통해서도 부정맥 유발 가능성에 대한 정보를 얻을 수 있으며 이는 다음의 정보를 포함한다.

- 임상시험 중의 조기 중지 및 용량 변경
- 가능한 경우, 시판 후의 이상반응 보고

4.1 임상시험에서의 이상반응

약물에 의해 유발되는 QT/QTc 간격 연장은 보통 증상을 나타내지 않지만, 시험약을 복용하고 있는 시험대상자에게 특정 부작용 발생률이 증가하는 것은 잠재적인 부정맥 유발성을 시사하고 있을 가능성이 있다. 특히 QT/QTc 간격에 영향을 미친다고 생각되는 경우에는 시험군 및 대조군에서 다음과 같은 임상적 이상반응의 발생률을 비교하여야 한다.

- TdP
- 돌연사
- 심실빈맥
- 심실세동 및 심실조동
- 실신
- 발작

TdP를 임상 자료에서 파악할 수 있는 경우는 매우 드물고, 그것은 중대한 부정맥 유발성의 영향을 가지고 있는 것이 알려져 있는 약물에 대해서도 마찬가지이다. 따라서, 심전도나 다른 임상 자료로부터 부정맥 유발 가능성이 의심되는 약물의 경우에는, 신청 자료에서 TdP의 증상이 관찰되지 않았다고 해서 그 잠재적인 위험이 없다는 충분한 근거가 되지는 않는다. TdP 외의 위 이상반응은 심장 재분극과의 인과관계에서 TdP 만큼 특이적이지 않지만, 임상시험에서는 보다 일반적으로 나타나는 것이어서 시험군 간 발생 빈도의 차이가 있는 경우에는 시험약이 부정맥을 유발할 수 있는 가능성을 나타내는 신호가 될 수 있다. 이상반응에 대하여 연령, 성별, 심장질환 이력, 전해질 이상, 병용약물을 고려한 하위 분석을 실시해야 한다. 사망률을 사인별로 비교하는 것은 매우 어렵지만, 총 사망 중 “돌연사”의 비율에 차이가 있는 경우에 그 차이를 잠재적인 부정맥 유발 가능성에 대한 하나의 지표로 하는 것이 제안되고 있다.

모든 중대한 이상반응 또는 시험 중단을 유발한 이상반응의 경우와 마찬가지로, 모든 중대한 심장 관련 이상반응에 대해서 환자의 상세한 정보가 보고되어야 한다. 약물 유발성 QT/QTc 간격 연장과 그 이상반응과의 인과관계를 평가할 때 시간에 따른 연관성 및 그 이상반응의 발생 시점에서 기록된 심전도 소견에 주의해야 한다. QT/QTc 간격은 큰 폭으로 변동하기 쉬우므로 이상반응이 일어나기 전이나 그 부근에서 치료 중에 기록된 심전도가 정상적이었다고 해도 그 약물이 QT/QTc 간격 연장에 관여했을 가능성을 부정할 수 없다. 적절한 이상반응 보고 이외에도, 현저한 QT/QTc 간격 연장을 나타냈거나, 또는 TdP가 나타났던 환자의 정보는 위해성 관리에 유용하다. 따라서 그러한 환자가 확인되는 경우에는, 다른 위험 인자에 대해서도 상세하게 검사해야 한다(유전적 소인 등. 4.3절 참조). 적절한 모니터링 상태에서 시험약을 재투여하여 용량 반응 관계 및 농도 반응 관계에 대한 유용한 정보를 얻을 수도 있다.

신약의 안전성 자료를 평가할 때에는 시험대상자의 선정 및 제외 기준이 QT/QTc 간격 연장 및 이와 관련된 이상반응의 위험에 관해 시험 대상 집단에 영향을 준 정도에 대해서도 고려해야 한다(심장질환 또는 신장/간장 장애를 가진 환자의 제외, 이뇨제의 병용 금지 등). 이상적으로는, 주요한 임상시험에는 그 약물의 사용이 예상되는 환자 집단에서 전형적으로 볼 수 있는 합병증을 가지는 환자 및 병용약물을 사용하고 있는 환자, 여성 및 고령자가 적절히 포함되어야 한다.

환자가 임상시험 기간 중에 부정맥이 의심되는 증상 또는 심전도 소견을 나타냈을 경우에는, 심장 전문의가 즉시 평가하여 환자를 치료하고 치료의 지속 및 재개에 대하여 논의하도록 한다.

4.2 조기 중단 또는 용량 감소

QT/QTc 간격 연장 때문에 임상시험을 중단한 시험대상자에 대해서는 특별한

주의를 기울일 필요가 있다. 조기에 시험을 중단한 시험대상자에 대해서, 그 이유(시험계획서에 정의된 상한치를 넘은 QT/QTc 간격의 값, 부정맥 증상을 수반하는 QT/QTc 간격 연장 등)와 치료 용량 및 투여기간, 가능하면 혈중농도, 인구통계학적 정보, 부정맥 위험 인자의 유무에 대한 정보를 제출해야 한다.

또한, QT/QTc 간격 연장 때문에 용량을 감량한 경우도 해당 내용을 기록한다.

4.3 약물유전학적(pharmacogenetic) 고찰

현재 긴 QT 증후군의 대부분이 심장 이온 채널의 단백질 생성을 담당하는 유전자의 돌연변이에 관련되어 있는 것이 알려져 있다. 하지만, 변이된 이온 채널 유전자를 보유하고 있는 사람 중에서도 심전도 스크리닝 검사에서 QT/QTc 간격 연장을 나타나지 않을 수 있다(incomplete penetrance).

유전자 다형성은 이온 채널에 영향을 주어 재분극에 영향을 주는 약물의 감수성을 높일 가능성이 있다. 약물 요법 중에 QT/QTc 간격의 현저한 연장 또는 TdP를 나타낸 시험대상자에 대해서는 유전자형의 확인을 고려해야 한다.

4.4 시판 후 이상반응 보고

QT/QTc 간격을 연장하는 약물이라 하더라도 TdP의 증례 보고는 매우 드물기 때문에, 시판 후에 다수의 환자가 투여를 받게 될 때까지 TdP는 흔히 보고되지 않는다. 시판 후 이상반응 자료로 QT/QTc 간격 연장 및 TdP의 유무에 대하여 조사하여야 하며 심정지, 심장 돌연사, 심실성 부정맥(심실빈맥, 심실세동 등) 등 QT/QTc 간격 연장과의 관련성이 있는 이상반응에 대해서도 조사하여야 한다.

TdP에 비하여 흔하게 보고되는 TdP 외의 이상반응이 위험도가 낮은 집단에서 보고된 경우(예를 들면, 젊은 남성에게 있어서의 돌연사 등)에는 특별히 주의를 기울여야 하는 반면, TdP의 전형적인 특성을 나타낸 증례는 약물 사용과 관련하고 있을 가능성이 높다.

5. 규제영향, 허가사항 및 위해성 관리 전략

5.1 QT/QTc 간격 연장 효과와 심사의 관련성

QT/QTc 간격이 매우 분명한 연장을 나타내는 경우에는, 부정맥이 실제로 기록되었는지 아닌지에 관계없이 약물의 불승인 또는 임상 개발 중단에 근거가 될 수 있다. 특히 그 약물이 이미 이용 가능한 치료법보다 우월한 명확한 이점이 없고, 기존의 치료법이 환자 대부분의 필요성을 충족시키고 있는 경우는 더욱 그러하다. QT/QTc 간격 연장의 가능성이 있는 약물에 관해서 임상평가를 적절하게 실시하지 않는 경우에도 품목허가가 지연 또는 거부될 수 있다.

부정맥 치료제가 아닌 경우 일반적으로 유익성·위해성 평가에 영향을 주는 요소에는 QT/QTc 간격 연장 효과의 정도, 그것이 대부분의 환자에서 발생하는지 또는 특정 환자에서 예외적으로 발생하는지 여부, 그 약물의 종합적인 유익성, 위해성 관리 수단의 유용성 및 가능성 여부 등이 있다. 만약 임상적 사용을 위한 권고사항이 수행되기 어렵다고 판단되는 경우에는 처방을 위한 정보로서 주의를 환기시키는 자료를 포함하는 것이 적절한 위해성 관리 전략으로 간주되지 않는다.

QT/QTc 간격 연장 유발 가능성이 있는 약물군과 유사한 특성이 있는 경우, 새로운 약물의 평가는 그 계열 다른 약물을 양성 대조군으로 하여 동시에 QT/QTc 간격 연장 작용의 크기와 발생률을 비교 수행하는 것이 새로운 약물의 평가에 유용하다.

평균 QT/QTc 간격에 대한 효과가 매우 작을 경우, 그 영향이 중요하지 않다고 판정하기는 어렵지만 부정맥의 위험은 QT/QTc 간격 연장의 크기에 따라 증가하는 것으로 생각된다. 평균 QT/QTc 간격 연장이 5 ms 전후 또는 그 미만인 약물은 TdP를 일으키지 않는다고 생각되지만, 이러한 약물이 TdP의 위험성이 없다는 것을 의미하는 것인지 단순히 증가된 위험성이 너무 작아서 감지하기 어려운 것을 의미하는지는 분명하지 않다.

약 5 ms 이상 20 ms 미만의 QT/QTc 평균 간격을 연장하는 약물에 대해서는 결론을 내리기 어렵지만, 이러한 약물 중 일부는 부정맥 유발의 위험성과 관련되어 있다. 평균 QT/QTc 간격을 20 ms를 초과하여 연장시키는 약물은 부정맥 유발 가능성이 상당히 증가하며, 의약품 개발 기간 중 임상적 부정맥 사례가 보고될 수 있다.

약물의 개발이나 승인의 결정은 QT/QTc 간격 연장 효과의 정도에 관계없이 치료되지 않은 질환 또는 장애의 이병률, 사망률 및 그 약물에 대해 검증된 임상 상의 유용성에 의해 달라지는 것으로, 특히 가능한 치료 양상과 비교하여 결정될 것이다.

심사 대상 의약품의 유용성이 이미 승인된 동일 질환 치료제에 대하여 내성을 갖는 환자 또는 내약성이 없거나 사용 금기인 환자군에서 입증된다면, 이 약물의 적용 대상을 그와 같은 환자로 한정하여 승인하는 것이 고려될 수 있다.

몇 가지 요인이 QT/QTc 간격 연장의 위험에 영향을 준다고 알려져 있다. 예를 들어, 아직 확실히 검증되지는 않았지만 일부 약물은 일정 용량까지는 용량 의존적으로 QT/QTc 간격이 연장되며, 그 이상의 용량에서는 용량 의존적인 QT/QTc 간격 연장이 나타나지 않는다는 보고가 있다. 또, 부정맥 유발 위험성이 다른 약리학적 작용(다른 채널에 대한 작용 등)에 영향을 받을 가능성도 제시되고 있다.

어느 경우이든, 약물에 대한 위해도 평가의 일부분으로 QT/QTc 간격에 대한

영향을 검증하여 “최악의 시나리오”를 확인하는 것이 중요하며, 그 예로 치료기간 동안 도달 가능한 최대작용시점과 최고혈중농도에서 대상 환자 집단의 QT/QTc 간격을 확인하는 것 등을 고려할 수 있다.

5.2 QT/QTc 간격을 연장하는 의약품의 허가사항

QT/QTc 간격을 연장하는 의약품의 허가사항 작성 시에는 다음과 같은 사항을 고려한다.

- 위해성에 대한 경고/주의 사항
- QT/QTc 간격에 대한 영향을 조사한 연구의 디자인과 결과에 대한 설명 (입증된 영향이 없는 경우에도 포함)
- 권장 투여용량
- 부정맥의 위험성을 증가시킨다고 알려진 상태에 대한 기술(울혈성 심부전, 긴 QT 증후군, 저칼륨혈증 등)
- QT/QTc 간격 연장을 유발한다고 알려진 약물의 병용투여나 위험성을 증가시키는 상호작용에 대한 주의사항
- 환자 모니터링(심전도 및 전해질) 방법, QT/QTc 간격의 연장이나 부정맥의 징후를 나타내는 환자의 관리에 대한 권고사항

5.3 QT/QTc 간격을 연장하는 의약품에서 시판 후의 위해성 관리

부정맥 치료제의 투여를 받고 있는 입원 환자에서는 약물 투여 후 용량 조절을 통해 TdP의 위험을 실질적으로 경감할 수 있는 것으로 나타나지만, 다른 치료 계열 약물에 대해서는 이용할 수 있는 참고 자료는 없다.

QT/QTc 간격을 연장시키는 효과에도 불구하고 허가된 약물에 대한 위해성 관리계획은 해당 약물로 인한 부정맥의 발생을 최소화하기 위하여 의료인 및 환자를 대상으로 교육을 실시하는 데에 집중해야 할 것이다.

부록. 질의응답

1. 심전도 측정 방법

Q 1.1 심전도를 누가 판독해야 하는가(판독자 수, 판독자 교육, 판독자의 눈가림 필요성 포함)?

A 1.1 동 가이드라인에서는 숙련된 판독자가 측정하여야 한다고 기술되어 있으나, 판독자에게 필요한 특정 교육을 제시하지는 않는다. 판독자가 측정한 결과는 심장 전문의가 중복 판독한 결과와 함께 확인하는 것이 권장된다. 동 가이드라인에서는 판독자 수를 제한하는데, 이는 판독 결과의 일관성을 높이기 위함이다. 또한 판독자가 많으면 변동성이 높아질 수 있기 때문에, 동일한 판독자 내 및 서로 다른 판독자 사이의 변동성을 평가하고, 소수의 숙련된 판독자(판독자가 한 명일 필요는 없음)가 전체 QT 정밀 평가시험을 분석하는 것이 권장된다. 판독자 교육도 일관성을 향상시키는 방법이 될 수 있다.

QT 정밀 평가시험을 수행하는 경우 잠재적 비뚤림을 줄이기 위하여, 중앙 심전도 검사실에서 시험대상자, 기록 시각 및 치료법에 대해 눈가림을 시행할 것을 권고한다. 12-유도 심전도 자료가 모두 필요한 T파 분석은 QT 분석을 한 이후에 실시될 수 있으며, 기저치 심전도와 비교가 필요할 수 있다. 하지만 치료법에 대해서는 눈가림을 실시할 수 있다.

Q 1.2 QT/QTc 정밀 평가시험 및 다른 임상시험에서 아래 판독 방법의 역할에 대하여 어떤 입장인가?

- 완전 수동 판독(fully manual)
- 완전 자동화 판독(fully automated)
- 수동 보정 판독(manual adjudication)(수동 재판독, 컴퓨터 활용, 반자동)

A 1.2 현재 심전도 간격 측정 방법으로 사용되는 기술은 완전 수동 판독, 완전 자동화 판독, 수동 보정 판독으로 크게 3가지로 분류할 수 있다. 이 3가지 분류는 유도 선택, T파 끝점을 결정하는 데 사용하는 방법, U파 포함 및 제외 기준 등에 따라 여러 가지 각기 다른 방법으로 나뉜다.

심전도 판독은 아래 명시된 파형의 발현에 대하여 실시된다.

- 기초 파형(raw waveforms) : 단일 유도에서 기록된 심전도 파형
- 대표 파형(representative waveforms)(심박 중앙값, 참고 심주기) : 컴퓨터 기반 평균화 과정(단일 유도에서 얻은 우세하고 일반적으로 기록된 모든 가공되지 않은 심전도 파형을 정렬하여 합친 자료 포함)을 통해 구성된 복합 파형
- 전체 파형(global waveforms) : 잡음이 낮고 긴 간격을 나타내는 개별 대표 파형들을 가중 평균화시키거나 다른 방법 등을 통해, 입체-벡터 복합체를 구성하기 위해 동시다발적으로 기록된 일부 또는 전체 유도에서 얻은 대표 파형을 겹쳐서 구성된 심장의 전기적 활동의 복합적 파형

완전 수동 판독

완전 수동 판독 기술을 활용하는 경우, 컴퓨터 알고리즘의 도움 없이 판독자가 스스로 심전도 파형을 확인하고 간격의 시작과 끝의 나타내는 기준점을 설정해야 한다. 기준점 설정을 완전 수동으로 하는 방법은 기초 파형, 대표 파형 및 전체 파형 모두에 적용 가능하다. 단일 유도에서 얻은 기초 심전도 파형에 대해 완전 수동으로 측정한다면, 간격의 길이를 최종 결정하기 위하여 가능하면 3 심주기 이상에 대한 평균이 산출되어야 한다. 이 방법은 판독자가 컴퓨터가 미리 지정한 기준점에 의해 영향을 받지 않는다는 장점이 있지만, 동일한 판독자 내 및 서로 다른 판독자 간 변동성(특히 수개월 등 장기간 판독이 시행되는 경우)이 단점이 될 수 있다. 완전 수동 판독 기술을 사용하는 실험실은 기준점을 결정하기 위하여 사전에 정의된 기준을 기반으로 표준작업지침을 준수해야 한다. 실험실의

모든 판독자는 이 기준이 일관되게 적용될 수 있도록 교육을 받아야 한다.

완전 자동화 판독

완전 자동화 판독 방법은 기준점 설정 및 심전도 간격 측정에 있어 컴퓨터 알고리즘에 전적으로 의존한다. 자동화된 심전도 간격 측정은 기초 파형, 대표 파형, 또는 전체 파형에 대해 실시할 수 있다. 대부분의 디지털 심전도 기기는 전체 파형을 측정하는 알고리즘이 마련되어 있다. 자동화된 방법이 일관성 및 재현성이 있다는 이점이 있지만, 잡음이 있거나 비정상 심전도 리듬, 낮은 진폭의 P파 또는 T파, 중복된 U파가 있을 시 잘못된 결과를 도출할 수 있다. 대표 파형과 전체 파형을 구성하거나 측정에 사용되는 기법은 다른 컴퓨터 알고리즘 및 기기의 제조업체 내 다른 소프트웨어 버전에 따라 다양하다. 그 결과, 기기나 알고리즘이 일정하지 않을 때, 완전 자동화 판독 시 알고리즘 또는 제조업체 간 변동성으로 인해 비교작업 시 혼동이 발생할 수 있다.

수동 보정 판독(수동 재판독/컴퓨터 활용/반자동)

수동 보정 판독 방식은 컴퓨터 알고리즘이 심전도 파형의 기준점을 초기에 설정하는 것을 담당하는 판독 방법을 가리킨다. 뒤이어 판독자가 알고리즘이 설정한 기준점을 검토하고, 컴퓨터로 측정된 값이 부정확하다고 간주되는 경우 값을 조정한다. 이 방식은 완전 수동 판독보다 일관성과 재현성이 훨씬 좋을 뿐만 아니라 알고리즘 판독에서 발생하는 오류를 바로 잡을 수 있는 기회가 있다는 이점이 있다. 수동 보정 판독 기술을 사용하는 실험실에서 기준점 보정이 필요한 경우를 결정하기 위하여 사전에 정의된 기준을 기반으로 표준작업지침을 준수해야만 한다. 실험실의 모든 판독자는 이 기준이 일관되게 적용될 수 있도록 교육을 받아야 한다. 일반적으로 간격을 측정하는 모든 파형에 대해 이 보정 절차를 시행해야 한다. 참고 범위를 벗어난 이상치에 제한을 두는 보정 방법과 같이 또 다른 접근 방식을 사용한다면, 이 방식은

“부록. 질의응답” 1.3에 기술된 바와 같이 타당성이 검증되어야 한다.

동 가이드라인은 QT/QTc 정밀 평가시험과 같이 심전도 안전성 평가를 주요 목적으로 하는 임상시험에 대해 현재 완전 수동 또는 수동 보정 판독을 권고한다. QT 정밀 평가시험이 양성인 경우, 현재 후기단계의 임상시험에서 적절한 규모의 환자에 대해 완전 수동 또는 수동 보정 판독 방법이 권고된다(2.3절 참조). QT/QTc 정밀 평가시험이 음성인 경우 후기단계의 임상시험에서 완전 자동 판독 방식으로 정기적 심전도 안전성 평가를 수행하는 것이 적절하다.

Q 1.3 동 가이드라인에는 다음과 같이 기술되어 있다: “만약 완전 자동화 기술의 사용을 보증하는 충분하고 분명한 자료를 얻을 수 있으면, 심전도의 간격 측정에 관한 이 가이드라인의 권고사항은 개정될 수 있다.” 의뢰자가 품목허가 신청 자료를 제출하기 위하여 자동화된 판독 방식의 타당성을 검증하고 적용하고자 한다면 어떻게 해야 하는가?

A 1.3 QT 간격과 T파 형태적 평가 모두에 대하여 자동화된 심전도 판독을 보다 정교하고 신뢰할 수 있는 방식으로 개발하기 위한 노력이 장려된다. 현재까지 완전 자동화된 판독 방식 사용의 타당성을 검증하는 환자를 대상으로 한 대규모 시험은 없다. 하지만 건강한 자원자를 대상으로 한 QT/QTc 정밀 평가시험에서 자동화된 방식이 QT 간격 측정에 사용되고, 수동 방법과 비교하여 그 타당성이 확인된 사례가 있다.

QT 간격 측정

현재까지 새로운 반자동 또는 자동 판독 방법의 타당성을 검증하기 위하여 명확하고 널리 받아들여진 기준은 없다. 하지만 각 방식은 허가 시 고려되는 허용한계치에 근접한 약물의 QT/QTc 간격 연장의 효과를

감지할 수 있는 능력에 대하여 독립적으로 타당성이 검증되어야 한다. 새로운 방법의 타당성을 뒷받침할 수 있는 자료가 제출되어야 하며, 이 방법을 적용한 임상시험 자료와 함께 시간 함수로 RR, 기저치 및 위약으로 보정한 QTc가 겹쳐진 그래프, 블란드 알트만 그래프 (Bland-Altman plots of agreement), 기술통계량 등이 포함될 수도 있다.

T파 파형 평가

자동화된 심전도 판독 기술의 파형 이상 평가에 대한 적합성은 현재까지 입증되지 않았다. 의뢰자가 파형의 변화에 대한 시각적 평가를 하지 않고 완전 자동화 판독 방식으로 개발하고자 한다면, 타당성 검증을 위한 임상시험에 자동화된 방법이 비정상 심전도(예; 비정상 T파 형태, U파 중복 등)를 정확하게 판독하고 해석할 수 있는지에 대하여 입증하는 사항이 포함되어야 한다. QT 간격 측정을 위한 방법들과 마찬가지로, 현재 새로운 방법의 타당성을 검증하기 위하여 명확하고 널리 인정되는 기준은 없다.

파형의 변화가 간격 측정에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 치료 이후 형태 변화가 나타났을 때 완전 수동 또는 수동 조정(“부록. 질의응답” 1.2에 기술한 바와 같이) 기술이 사용되어야 한다. 반면에 파형의 변화가 관찰되지 않는다면, 완전 자동화된 기술의 타당성이 검증된 경우 사용이 가능할 것이다.

Q 1.4 의뢰자가 QT 간격 측정 및/또는 분석하기 위해 어떻게 새로운 기술을 도입하거나 새로운 방식의 타당성을 입증할 수 있는가?

A 1.4 일단 특정 분야의 과학적 근거가 보다 명확해져야 허가를 위한 정책 결정이 가능해질 것이다. 일반적으로 새로운 기술의 요건 또는 타당성 검증과 관련된 사항을 다루는 것은 적절하지 않다.

동 가이드라인의 2.5.1절 및 2.5.2절에서는 기존의 카트 기록기와 판독자가 측정하는 방법 이외의 방식은 권장하지 않는 편이다. 동 가이드라인이 발표된 이후, 12-유도 지속 기록 기기는 양성 대조 약물이 있는 조건 하에서 그 성능으로 인해 공식적인 타당성 검증 절차 없이 QT 정밀 평가시험에서 카트 기록기를 많이 대체했다. 다른 혁신적인 기술의 영향도 양성 대조 약물이 포함된 시험에서 평가될 수 있다. 일부 기술은 양성 대조 약물이 없는 조건에서 다른 기술을 활용하여 평가될 수 있지만, 좀 더 복잡하고 이 질의응답에서 다루는 범위를 벗어난다.

후기단계의 임상시험에서 12-유도 지속 기록 기기와 다른 새로운 기술이 사용될 수 있다. 후기단계의 시험에는 양성 대조 약물이 사용되지 않지만, 새로운 기술은 QT 정밀 평가시험과 같은 다른 시험에서 타당성이 검증될 수 있다. QT 정밀 평가시험을 시행하지 않은 경우, 임상시험 의뢰자는 해당 기술의 타당성을 검증할 수 있는 다른 대안을 제공할 수 있다.

Q 1.5 동 가이드라인에는 모든 품목허가 신청에 대하여 Bazett 보정법 및 Fridericia 보정법을 이용해 보정한 QT 간격 자료를 제출하도록 명시하고 있는데, 여전히 제출이 필요한가? 동 가이드라인에 기술된 바와는 다르지만 권고하는 QT 보정법이 있는가?

A 1.5 심박수의 변화는 재분극(즉, QT 간격)에 대한 약물의 효과에 다양하게 영향을 미칠 수 있어 다른 특성을 지닌 보정법이 자주 사용된다. 아래 기술된 원칙은 모든 임상시험(QT 정밀 평가시험 또는 다른 시험)에 적용될 수 있다.

Bazett 보정법은 성인에서 동일한 개체 내 및 개체 간 심박수 차이를 교정하는데 있어서 열등한 방법이라는 것을 확실하게 보여주었다. 따라서

Bazett 보정법을 이용하여 보정한 QT 간격 자료는 모든 품목허가 신청에 대하여 제출해야 하는 대상이 아니지만, 기존에 Bazett 보정법을 이용하여 보정한 QT 자료와 비교가 필요한 타당한 사유가 있는 경우는 제외한다. 대부분의 경우 Fridericia 보정법으로 보정한 자료가 적절할 수 있으나, 다른 보정법이 더 적절할 수도 있다. 권장되는 대체 방법은 없으나(“부록. 질의응답” 1.4 참조), 다음을 고려해 볼 수 있다.

1. QT 간격을 보정하는 서로 다른 모델을 이용하여 동일한 자료를 분석하면 일치하지 않는 결과가 나올 수 있다. 따라서, 결과의 비뚤림을 감소시키려면 보정법, 보정법의 선정 기준 및 보정법의 구성요소에 대한 근거를 분석하기 전에 명시하는 것이 중요하다. 모델 선정은 객관적인 기준에 따라 설정해야 하고, 추정치의 불확실성을 고려해야 한다. 일차 방법이 사전에 명시된 보정법 선정 기준에 해당되지 않는 경우에만, 대체 보정법을 사용해야 한다.
2. 보정의 기반이 되는 기저치가 최소한 시험약에서 관찰된 심박수 범위에 포함되지 않거나 자료가 부족할 때에는 시험대상자의 특이한 심박수 QT 변화에 개별화된 보정법이 효과가 없을 수 있다.

2. 성별

Q 2.1 기저치 QTc는 남녀 간 차이가 있다고 알려져 있다. 이는 가이드라인 초기 버전에서도 기술된 바 있다. 하지만 동 가이드라인에서 이상치는 성별과 관계없이 > 450 , > 480 , > 500 ms로 분류할 것을 권고한다. 권장사항에 성별에 따른 차이를 고려하지 않은 이유가 무엇인가?

A 2.1 동 가이드라인에 기술된 450, 480, 500 ms는 임상시험 의뢰자가 이상치를 분류할 때 사용할 수 있도록 제안하는 값이다. 남성과 여성에 대하여 이전에 기술한 수치는 “정상범위의” QTc 수치로 언급되었으며, 이는 남성과 여성에서 다를 수 있다. 하지만 이 항목은 최종 가이드라인에 포함되지 않았고, 이러한 고려사항은 더 긴 간격 연장(예; 480, 500 ms)과 대부분 관련이 없을 것이다. QT/QTc 정밀 평가시험은 약물이 QTc 간격을 연장시키는 경향이 있는지 확인하기 위해 설계되므로, 건강한 남성 또는 여성 자원자를 대상으로 시험을 수행하는 것이 적절하다.

Q 2.2 QT 정밀 평가시험에 남녀 모두를 등록하고, 각 성별에 대하여 독립적인 결론을 내리기 위한 검정력이 있어야 하는가?

A 2.2 사춘기 이후 남성은 사춘기 이전 남성/여성에 비해 일반적으로 심박수로 보정된 QT 간격이 더 짧다. 여성은 일반적으로 남성보다 체구가 작으므로 일반적으로 고정용량 약물에 대한 노출이 더 높을 것이다. 약물이 QT 간격을 연장시키는 경우, 여성에서 노출도가 더 높기 때문에 QT 간격이 좀 더 연장될 것으로 예상된다. QT 간격을 연장시키는 약물에 대하여 약물 노출만으로 설명되지 않는 성별에 따른 차이가 있는지, 있다면 얼마나 자주 발생하는지에 대하여 밝혀진 바 없다.

QT 정밀 평가시험은 주로 임상약리학 시험의 일환으로 건강한 시험대상자를 대상으로 QT 간격에 미치는 약물의 효과를 확인하는 것을 통상적인 일차 목적으로 수행한다. 노출도로 설명되지 않는 요인(성별, 동반질환 및 연령 등)에 따라 구분된 하위집단에서 다양한 인구학적 특성 중 어느 하나가 약물의 QT 반응에 대한 큰 차이를 보여주기에는 어려울 것이다.

QT 정밀 평가시험에 남성과 여성을 모두 포함하는 것이 필수는 아니지만 권장된다. 성별 차이에 대한 근거나 약리학적인 이론이 있는 경우, 성별에 따른 농도-반응 관계의 분석은 QT/QTc 간격에 대한 약물의 효과를 연구하는 데 도움이 될 수 있다. 하지만 QT 정밀 평가시험의 일차 분석은 통합된 대상군(pooled population)에서 수행하고, 검정력이 있어야 한다. 일차 분석 결과가 음성이고 성별로 인한 차이를 보여주는 다른 근거가 없다면, 성별에 따른 하위군 분석이 시행되지 않는다.

3. 양성 대조군

Q 3.1 동 가이드라인에서는 분석 감도의 중요성을 강조하며, 양성 대조 약물의 사용을 권장한다. QT/QTc 정밀 평가시험의 음성 결과를 인정하려면 QT 간격 연장 효과가 알려진 양성 대조 약물을 설정하여 분석 감도가 확립되어야 한다. QT 정밀 평가시험에서 양성 대조군의 적절성을 평가하는 방법은 무엇인가?

A 3.1 시험에서 양성 대조 약물은 시험의 주요 평가변수를 감지할 수 있는 능력 (분석 감도)을 확인하는데 사용된다. 이때, 주요 평가변수는 약 5 ms의 QT 간격 연장을 말한다. 시험에서 대조 약물에 의한 그만큼의 QT 간격 연장을 검출할 수 있다면, 시험약이 QT 간격 연장에 대해 그 정도의 영향이 없다는 결과는 시험약이 사실상 허가 시 고려되는 크기 만큼으로 QT 간격을 연장시키지 않는다는 근거가 될 수 있다. 분석 감도를 확보하는 데에는 두 가지 조건이 요구된다.

1. 양성 대조 약물은 QTc 간격의 유의한 증가를 보여주어야 한다. 즉, 95% 단측 신뢰구간(CI)의 하한선이 0 ms를 넘어야 한다. 이는 해당 시험이 QTc 간격 연장을 검출할 수 있다는 것을 보여주며, 시험약의 음성 결과가 의미 있다고 최종 판단하는 데에 필수적인 근거이다.
2. 만약 연장 효과가 있는 경우, 해당 시험이 약 5 ms의 연장 효과(허가 시 고려되는 QTc 허용한계치)를 검출할 수 있어야 한다. 따라서 양성 대조 약물의 연장 효과의 크기가 특히 중요하다. 이를 위해, 최소 두 가지 접근 방법이 있다.
 - a. 5 ms 보다 큰 연장 효과를 나타내는 양성 대조 약물의 사용(즉, 95% 단측 신뢰구간의 하한선 > 5 ms). 이 접근 방법은 많은

의약품의 허가 시 유용성이 입증되었다. 하지만 양성 대조 약물의 영향이 너무 크다면 해당 시험의 5 ms의 QTc 간격 연장을 감지하는 능력에 의문이 제기될 수 있다. 이런 경우에는 허가 시 고려되는 허용한계치에 근접한 영향을 감지할 수 있는지 결정하기 위하여, 양성 대조 약물이 최대 영향을 받는 시점을 제외한 다른 시점에서 시험 될 수 있다.

- b. 5 ms에 근접한 연장 효과를 가지는 양성 대조 약물의 사용(위약 대비 최대 차이의 점추정치 5 ms 근접 및 95% 단측 신뢰구간 하한선 > 0 ms). 연장 효과가 작은 양성 대조 약물을 사용하면, 약물의 실제 영향에 대해 합리적으로 정확하게 추정을 하는 것이 매우 중요하다.

어떤 접근 방식이든 관계없이, 양성 대조 약물의 영향(최대 영향의 크기 및 시간 경과)이 일반적으로 알려진 영향과 상당히 유사해야 한다는 점이 중요하다. 자료에서 QTc 간격의 과소 추정을 보여주는 경우 분석 감도에 의문이 제기될 수 있으며, QT 정밀 평가시험 결과를 해석하는 데에 문제가 생길 수 있다.

Q 3.2 QT 정밀 평가시험에서 양성 대조군의 눈가림이 필요한가?

- A 3.2 심전도 판독을 “부록. 질의응답” 1.2에 기술한 대로 눈가림 방식으로 시행하고, 구체적으로 기술된 시험 절차를 동일하게 준수할 수 있도록 시험이 면밀히 설계되는 경우, 양성 대조 약물의 이중눈가림이 필수는 아니다. 즉, 임상시험계획서의 시험약과 위약 투여, 혈액 검체 채취 및 심전도 자료 수집에 관한 사항이 양성 대조 약물을 투여할 때도 동일하게 적용되는 것을 의미한다. 양성 대조 약물과 다른 약물의 치료 기간 등과

같이 임상시험의 다른 측면이 동일해야 한다는 것을 의미하지는 않는다. 양성 대조 약물의 눈가림으로 진행하는 경우 이중 위약 기술(double-dummy) 및 이중 캡슐 포장(overencapsulation) 등이 혼하게 사용된다.

4. 임상시험 디자인

Q 4.1 동 가이드라인에서 교차시험의 경우 전체 수집 기간에서(기저치를 보정한) 시험군과 위약군 간 시간대별로 보정한 최대값의 차이(the largest time-matched mean difference)를 이용하여 분석하는 것을 권장한다. 위약 대조, 평행 설계 시험에서 자료를 수집하는 경우 QT/QTc 간격에 대한 약물의 영향을 평가하기 위한 가장 적절한 방법은 무엇인가(즉, 각 시험대상자별로 위약군에 대한 상응하는 수치가 없을 때)?

A 4.1 시험의 설계와 관계없이 “(기저치를 보정한) 시험군과 위약군 간 시간대별로 보정한 최대값의 차이”는 다음과 같이 결정된다: 각 시간별로, 약물의 평균 QTc(즉, 대상 환자군에서의 평균)는 위약의 평균 QTc(즉, 대상 환자군에서의 평균)과 비교된다. “(기저치를 보정한) 시험군과 위약군 간 시간대별로 보정한 최대값의 차이(the largest time-matched mean difference between drug and placebo)”는 어느 시점이든 이러한 차이 중 가장 큰 차이이다.

동 가이드라인의 “기저치를 보정한”이라는 용어는 통계분석 시 기저치 자료가 고려되어야 한다는 것을 의미한다.

교차시험과 평행시험의 기저치 평가의 차이는 “부록. 질의응답” 4.2에서 다룬다.

Q 4.2 교차 또는 평행으로 설계된 QT 정밀 평가시험을 위해 기저치를 측정할 필요가 있는가? 필요하다면 기저치를 어떻게 수집해야 하는가?

A 4.2 기저치의 보정은 잔여 효과(carry-over effect) 확인, 개체 간 차이에서 발생하는 영향 감소, 음식 등으로 인해 발생하는 일중 변동성(diurnal

effect) 설명 등과 같은 여러 목적에 잠재적으로 유용하게 활용된다. 기저치를 보정하기 위하여 최적화된 하나의 방법은 없으나, 임상시험계획서에는 계획된 모든 기저치 산출이 미리 정의되어 있어야 한다. 기저치는 일반적으로 아래 명시된 두 종류가 혼하게 사용된다. 1) 시간대별로 보정한 기저치(time-matched baseline): 치료 시작 전일에 치료일과 정확하게 동일한 시점에 측정, 2) 투여 전 기저치(pre-dose baseline): 약물 투여 직전 측정. 투여 전 기저치는 개체 간 차이를 보정하는데 사용되지만, 일중 변동성을 보정하지는 않는다. 기저치의 설정은 시험이 평행 또는 교차시험인지에 따라 결정된다.

평행시험에서 시간대별로 보정한 기저치는 투여 전 기저치로 감지할 수 없는 시험대상자 간 일중 경향성(diurnal pattern)의 차이를 확인할 수 있다. 평행시험에서 시간대별로 보정한 기저치 측정일은 가능하다면 시험 시작 전날이 바람직하다.

반면, 교차시험에서는 시간대별로 보정한 기저치가 대개 필수적이지 않다. 왜냐하면 시간대별로 보정한 시험약과 위약 간 QT/QTc 효과 차이를 평가하는 설계에 시험대상자 및 시험 특이적인 일중 변동성의 보정이 반영되어 있기 때문이다. 따라서 교차시험에서는 일반적으로 투여 전 기저치 측정이 적절하다.

기저치 및 이후 심전도 측정 시 각 지정된 시점에서 몇 분 간격 내에서 반복해서 얻은 심전도 측정치(예; 심전도 약 3회 측정치의 평균)는 QT/QTc 간격의 변화를 추정하는 데에 정확성을 높일 것이다.

5. QTc 간격 자료에 관한 약물 농도-반응 모델링 사용

Q 5.1 동 가이드라인([3.2.3절](#) 참조)에 약물 농도와 QT/QTc 간격 변화 사이의 관계가 활발하게 연구되고 있다고 명시되어 있다. 이 연구를 통해 약물 개발 시 약물 농도-반응 모델링에 대한 합리적인 방법을 도출했는가? 약물 농도-반응 관계 평가가 QTc 자료 분석에 어떻게 도움을 주는가?

A 5.1 약물 농도-반응 관계 분석에는 모든 용량에 대하여 [관련된](#) 자료 전체가 약물의 QTc 간격에 미치는 효과를 확인하기 위해 사용된다. 이 약물 농도-반응 관계 분석은 약물의 위해성 분류를 결정하기 위한 주요 근거로 시간 경과에 따른 분석 또는 합교 검정(intersection-union test)의 대체 방법으로 사용할 수 있다. 어느 경우라도 그 결과는 QT 간격 연장에 대한 위해성을 평가하는 총체적인 근거의 중요한 부분 중 하나이다. QT 간격 연장의 위해성에 대한 전반적인 평가에는 비임상시험 자료, QT 간격 연장의 시간에 따른 경과, QT 간격 연장 효과의 크기, 이상치의 범주별 분석 및 환자에서 잠재적인 부정맥 유발성을 시사할 수 있는 특정 이상반응에 대한 평가 등을 포함한다.

약물 농도-반응 자료 분석에는 기술적인 약리학 모델(예; 선형 또는 Emax 모델) 또는 약동학 모델(용량-약물 농도-반응) 및 약리학 모델의 상관성을 설명하는 경험적 모델(empirical model) 등을 포함한 많은 다양한 유형의 모델이 있다. 동일한 자료를 서로 다른 추정치를 가지는 모델을 사용하여 약물 농도-반응 관계 분석 시 각기 다른 결과가 나타날 수 있다. 그러므로, 비뚤림을 방지하기 위해 분석하기 전에 모델링 방법 및 가정, 모델 선정 기준, 모델의 구성요소의 근거 및 시험들 간 자료 통합의 가능성 등을 사전에 정해두는 것이 중요하다.

모델의 특성(예; 구조적 모델, 객관적 기준, 적합도 등)은 약리학적 배경

지식을 기반으로 가능하다면, 전향적으로 상세하게 기술하는 것이 권장된다. QT 간격에 대한 효과가 혈장 농도와 직접적인 관련성이 있지 않은 경우도 가끔 있다. 예를 들어, 단백질 합성 또는 수송(trafficking)의 변화로 인해 QT 간격의 연장을 유발하는 약물이나 심근 조직에 축적되는 약물은 이력(hysteresis) 효과가 있을 수 있다. 모델의 가정 검증, 이력(시간별 자료 그래프 및 이력 고리 그래프) 및 적합도 평가가 기록되어야 한다.

2개 이상의 복수의 약물 또는 모체 및 대사체들이 QTc 간격에 영향을 주는 경우 약물 농도-반응 분석이 어려울 수 있다.

용량 및 노출 정의

- 치료 용량: 제3상 임상시험의 시험용량 또는 허가사항의 권장용량
- 임상 노출: 최대 치료용량에서 정상상태의 평균 최고혈중농도(C_{max,ss})
- 높은 임상 노출: C_{max,ss} 증가에 가장 큰 영향을 미치는 내적 또는 외적 요인(예; 장기 손상, 약물-약물 상호작용, 식이 영향 등)이 있는 상태에서 최대 치료용량 투여 시 도달하는 노출(C_{max,ss})
- 치료 용량 보다 높은 용량: 예상되는 높은 임상 노출 시나리오를 초과하는 노출(평균 C_{max})이 나타나는 용량

중요 고려사항

약물 농도-반응 관계 자료가 QT 정밀 평가시험이나 단일 시험에서 나올 필요는 없지만, 몇 가지 새롭고 중요한 고려사항이 있다.

1. 사람에게 대한 최초 임상시험(first-in-human, FIH), 반복 용량 증량 시험(multiple ascending dose, MAD) 또는 다른 시험들에서 자료를 얻을 수 있다. 이때 다른 시험들이란 안전성 문제없이 도달되는 약물 농도가 최대 치료 용량에서의 정상상태 노출 보다 충분히 높으며 약물-약물 및 약물-식이 상호작용, 장기 기능 이상 및/또는 유전적인 대사 이상과 같은 높은 임상 노출이 나타날 수 있는 시나리오 상황을

반영하는 시험들을 말한다. 높은 농도에서의 효과 특성을 분석할 수 있도록 시험의뢰자에게는 시험이 가능할 때마다 초기단계 임상시험들에서 광범위한 용량 범위를 탐색하는 것을 권장한다.

2. 다른 목적을 위해 수행된 임상시험에서 얻은 자료를 활용하여 약물 농도-반응 관계를 효율적으로 분석하고자 하는 경우 QT 정밀 평가시험 등 단독 시험에서 필요로 하는 수준의 품질관리가 요구된다. 이는 심전도 간격의 유효한 분석을 뒷받침하기에 충분한 정도의 확고하고 높은 품질의 심전도 기록 및 분석을 포함한다(동 가이드라인 및 “부록. 질의응답” 1번 참조).
3. 여러 임상시험의 심전도 간격 자료를 통합하고자 하는 경우, 이질성 (heterogeneity)을 확인하는 것이 중요하다. 통합 분석이 사전에 계획되지 않은 임상시험을 통합하는 경우에는 편향(bias)이 발생할 수 있으므로, 분석 계획시 이러한 가능성에 대하여 중요하게 고려하여야 한다.
4. 다음 중 하나에 해당되는 경우 별도의 양성 대조 약물이 필요하지 않을 수 있다.

가. 높은 임상 노출보다 충분히 높은 배수(일반적으로 2배)의 노출에서의 반응을 확인하는 자료가 있는 경우(가이드라인 2.2.2.절 참조) 또는

나. 높은 임상 노출에서 임상 심전도가 평가되었으나, 그보다 충분히 높은 배수의 노출에서는 평가되지 않은 경우(예: 안전성 또는 내약성, 흡수 포화 등의 사유), 비임상 통합 위해성 평가가 추가적인 근거자료로 활용될 수 있다. 더 높은 용량에 대해 평가되지 않은 사유가 타당하게 설명되어야 한다. 상세내용은 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 1.1을 참조한다. 요약하면, 비임상시험에는 (1) 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 2번의 권장사항(best practice considerations)에 따라 수행한 hERG 시험에서 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장)

비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 1.1-1.2번에서 정의된 바와 같이 위험성 낮음이 확인되어야 하고, (2) 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」에 따라 수행된 in vivo 시험에서 높은 임상 노출을 포함하는 노출 시 QTc 연장에 대한 증거가 없음(「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 1.1번 및 3번 참조, 일부 권고사항은 동 가이드라인 “부록. 질의응답” 6.1번의 의사결정에만 적용되는 점에 유의한다)이 확인되어야 한다.

의사 결정

합교 검정과 약물 농도-반응 관계 분석은 모두 치료 약물의 QTc 간격에 대한 최대 효과를 추정할 수 있지만, 동일한 가설을 검정하는 데에 사용되지 않는다. 상기 언급한 바와 같이, QT 연장의 시간에 따른 경과를 확인하는 것이 중요하다. 그러나 각 시점의 QT 연장의 효과 크기를 평가하기 위한 검정력이 없는 경우, 약물 농도-반응 관계 분석을 위해 설계된 시험에서 시점별 분석(합교 검정 또는 점추정치 및 신뢰구간)을 기반으로 한 가설 검정은 적절하지 않다.

약물의 위해성을 분류하기 위한 결정의 주요 근거로 약물 농도-반응 관계 분석을 사용하는 경우, 약물 개발 후기단계에서 심전도 안전성 평가를 강화할 필요가 없다고 결정하기 위하여 약물치료 시 임상적으로 예상되는 최대 노출도에서 노출-반응 관계 분석에 의해 추정한 치료 약물의 QTc 영향에 대한 90% 양측 신뢰구간의 상한이 10 ms 미만이어야 한다 (가이드라인 2.2.4절 및 “부록. 질의응답” 7번 참조).

기타 목적

약물 농도-반응 관계 분석은 규제 관련 의사 결정을 지원하기 위한 근거를 제공하는 것 외에도 아래 나열된 여러 측면에서 그 유용성이 확인되었다.

직접적으로 시험하지 않은 요법에 대하여 예측성 제공

직접적으로 시험하지 않은 용법용량, 투여경로 또는 제형의 QT 간격에 대한 영향을 예측하는 데에 약물 농도-반응 관계가 도움이 될 수 있다. 시험된 혈중농도 범위 내에서 추정하는 경우는 농도 범위를 상회하여 외삽하는 것 보다 더 신뢰할 수 있다.

약동학에 영향을 미칠 수 있는 내적 및 외적 요인의 QTc 효과에 대한 예측
약물 농도-반응 관계를 이해하면 후기 임상시험의 선정 기준이나 용량 조절에 영향을 미칠 가능성이 있는 내적(예; CYP P450 효소) 또는 외적(예; 약물-약물 약동학 상호작용) 요인의 효과를 예측하는 데에 도움을 줄 수 있다.

6. 특별 사례(special cases)

Q 6.1 동 가이드라인에서는 통상적인 QT 정밀 평가시험을 실시할 수 없는 경우가 있을 수 있다고 기술되어 있다. 이러한 경우 QT/QTc 및 부정맥 유발 가능성을 평가하기 위하여 어떤 다른 방법을 사용해야 하는가?

A 6.1 QT/QTc 정밀 평가시험이나 동 가이드라인 5.1절에 기술된 바와 같은 단독 시험에서 필요로 하는 수준과 유사한 품질관리를 만족하는 약물 농도-QTc 분석을 실시할 수 없는 경우, 통합 비임상 및 임상 QT/QTc 위험성 평가가 특히 유용할 수 있다. 이러한 상황은 위약 대조 비교가 가능하지 않은 시나리오에서 발생할 수 있다. 안전성을 고려하여 높은 임상 노출을 달성하기 위해 치료 용량 보다 높은 용량을 투여할 수 없는 경우 및/또는 건강한 시험대상자에서 안전성 또는 내약성 문제로 투여해서는 안되는 경우 등이 있을 수 있다.

통합 비임상 및 임상 QT/QTc 위험성 평가는 다음 사항이 포함되어야 한다:

1. hERG 시험, in vivo QT 시험 및 추적 비임상시험, 특히 임상시험에서 나타나는 문제를 해결하기 위해 선택된 시험(「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 1.1번 및 1.2번 참조) 및
2. 통상적인 “QT/QTc 정밀 평가시험” 설계 특성을 가능한 한 많이 반영하고, 심전도 평가를 포함하는 대체 QT 임상시험 설계(가이드라인 2.2절 및 “부록. 질의응답” 5.1번 참조)

높은 임상 노출에서 QT/QTc 효과를 평가할 수 없는 경우에는 높은 임상 노출을 포함하는 범위에서 비임상 in vivo 시험을 수행하는 것이 특히 중요하다(“부록. 질의응답” 5.1번 높은 임상 노출 정의 참조).

또한 통합 QT/QTc 위해성 평가는 QTc의 정확한 평가에 영향을 미칠 수 있는 심박수 교란 효과가 있는 약물에서도 특히 유용할 수 있다. 이러한 경우에는 비임상 in vivo 시험에서 심박수 변화를 조절하거나(예; 심박동 조율) 교정하는 고급 방법론 및/또는 대상 환자 집단에서 QTc 평가를 수행하는 것이 도움이 될 수 있다.

반복투여로 인해 심박수 변동 효과(chronotropic effect)에 대한 내성이 나타나면, 때때로 QTc 평가 시 약물에 의해 유도된 심박수 변화에 대한 교란 효과를 피하거나 최소화하기 위해 용량 증량 적정요법(upward titration regimen)을 사용할 수 있다.

의사 결정

통합 비임상 및 임상 QT/QTc 평가 결과를 기반으로 한 약물의 효과는 품목허가신청 시 종합적으로 검토된다.

다음 기준을 만족하는 약물은 재분극 지연으로 인해 부정맥 유발 가능성이 낮은 것으로 간주될 수 있다.

1. 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 2번 및 3번의 권장사항(best practice considerations)에 따라 수행한 in vitro 시험 및 in vivo 비임상시험 자료에서 「의약품의 심실 재분극 지연(QT간격 연장) 비임상 평가 가이드라인」 “부록. 질의응답” 1.1에서 정의한 바와 같이 위험성이 낮음
2. 대체 QT 임상 평가 시 수집된 고품질의 심전도 자료에서 QT 연장이 확인되지 않음. QT 연장은 일반적으로 동 가이드라인 “부록. 질의응답”에서 정의된 대로 농도-반응 분석 또는 합교 검정을 통해 QTc에 대하여 추정된 최대 효과의 90% 양측 신뢰구간 상한이 10 ms를 넘지 않는 경우로 정의된다. 이상치 임계값을 초과하는 시험대상자의 비율은 치료/용량군 간 현저한 불균형이 없어야 한다(해당되는 경우).

3. 심혈관계 안전성 데이터베이스에서 잠재적 부정맥 유발 가능성을 나타내는 이상반응 발생을 증가가 확인되지 않음

타당성을 제시하는 경우에는, QTc에 대하여 추정된 최대 효과의 90% 양측 신뢰구간 상한이 10 ms 또는 그 이상으로 나타나는 약물의 경우에도 종합적 근거에 기반하여 재분극 지연으로 인한 부정맥 유발 가능성이 낮다고 주장할 수 있는데, 이는 임상자료(예; QTc에 미치는 평균 및 신뢰구간 상한 추정치, 약물 농도-QTc 상관관계에 대한 기울기) 및 비임상 자료(예; 시험약의 hERG 시험에 대한 안전역 및 낮은 위험성을 정의하는 임계치 간 차이)의 품질과 상세내용에 따라 결정된다.

비임상시험에서 위험성이 낮음이 확인되지 않거나 비임상시험이 수행되지 않은 경우, 양성 대조 약물 없이 영향이 없다는 결론을 내리기는 어렵다. 하지만, QTc에 대하여 추정된 최대 효과의 90% 양측 신뢰구간 상한이 10 ms 미만인 경우 실제 평균 효과가 20 ms 만큼 크지는 않을 것이다.

Q 6.2 동 가이드라인에서는 복합 의약품을 개발하는 동안 QT 간격 평가 방법을 다루고 있지 않다. 복합 의약품을 대상으로 QT 간격 연장에 대한 평가를 실시하는 것이 권고되는가?

A 6.2 일반적으로 2개 이상 약물의 복합제에서 각 구성 성분들이 동 가이드라인에서 기술한 바와 같이 QT/QTc 정밀 평가시험에서 약물의 연장 효과가 없음이 입증되는 경우에는 복합제에 대한 QT/QTc 정밀 평가 시험이나 후기단계 임상시험에서 집중적인 모니터링이 필요하지 않다. 1개 이상의 구성성분이 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 개별적으로 확인하지 않았다면 복합제 또는 개별 약물로 평가될 수 있다.

Q 6.3 임상시험 의뢰자는 크기가 큰 단백질과 단클론항체의 개발의 일환으로 QT 정밀 평가시험을 수행하여야 하는가?

A 6.3 크기가 큰 표적 단백질과 단클론항체는 이온 채널과 직접적인 상호작용이 나타날 가능성이 낮으며, 비임상/임상시험 자료 또는 약리기전을 통해 부정맥 유발 가능성이 제시되지 않는 한 QT/QTc 정밀 평가시험은 필수가 아니다.

7. 후기단계의 임상시험에서 심전도 모니터링

Q 7.1 동 가이드라인의 2.3절(QT/QTc 정밀 평가시험 후의 임상시험의 평가)에 “적절한 심전도 평가 방법이 충분히 확립되어 있지 않지만”이라고 서술되어 있다. 후기단계 임상시험 이전에 QT 간격 연장이 발견된 경우, 후기 임상 개발단계에서 QTc를 평가하기 위한 합리적인 방법이 있는가?

A 7.1 후기 임상 개발단계에서 QTc 평가 방법의 명확화

QT 정밀 평가시험의 목적은 약물이 심실 재분극(QT 간격)에 대하여 미치는 영향의 특성을 파악하는 것이다. QT 정밀 평가시험의 목적은 대상 환자군에서 TdP의 위해성을 평가하는 것이 아니며, 그보다는 위해성을 평가하기 위해 추가 자료가 필요한지 여부를 결정하는 것이 목적이다. QT 간격 연장이 허가 시 주요하게 고려되는 허용한계치를 상회(QT 정밀 평가시험 결과 양성)한다면 후기단계 임상시험에서 추가적인 심전도 추적관찰이 필요할 수 있다. 추적관찰의 수준은 QT 간격 연장이 발생했을 때의 약물 농도 및 약물 용량에서 추정되는 연장 효과의 크기에 따라 다를 것이다. 임상시험에서 연장이 나타날 것으로 예상되는 농도에서 QT 간격의 현저한 연장을 나타내는 경우, 후기 임상시험에서 시험대상자들을 보호하고 QT 간격의 현저한 연장이 나타나는 빈도에 대한 추가 정보를 획득하는 것이 중요하다. 심전도 간격의 유의한 변화가 나타나는 노출과 치료적 노출 간 안전역이 큰 경우, 철저한 심전도 추적관찰은 시행되지 않을 수 있다.

후기단계의 시험에서 모니터링 및 평가에 대해 권고 수준은 다음 사항에 따라 달라진다.

가. QT 정밀 평가시험 또는 초기 임상시험에서 나타나는 QTc 간격 연장의 크기

- 나. QT 간격의 현저한 연장이 나타날 수 있는 상황[즉, 일반적인 사용 또는 약물 농도가 현저하게 증가되는 경우만(예; 신장장애/간장장애, 병용투여 약물)]
- 다. 약물의 약동학적 특성(예; 혈장 농도의 개체 간 높은 변동성, 대사체)
- 라. 부정맥 유발 위험성이 증가할 가능성이 있는 대상 환자군의 특성(예; 구조적 심장질환)
- 마. 부정맥 유발 위험성을 증가시킬 수 있는 바람직하지 않은 상태(예; 저칼륨혈증, 서맥, 심장차단)
- 바. 약물의 다른 특성[예; 약력학적 특성, 안전성약리, 독성, 약물 계열, 이력(hysteresis)]

다음은 QT 정밀 평가시험 또는 초기 임상시험 결과를 기반으로 하여 권장되는 심전도 조사 범위의 예시이다. 상기 명시된 가~바목과 같은 다른 요인으로 인해 변경될 수 있다.

후기단계의 심전도 모니터링 예시:

1. QT 정밀 평가시험 결과 치료 용량에서는 동 가이드라인의 기준*으로 정의된 음성으로 나타났지만, 3상 임상시험의 치료 용량 보다 높은 용량에서 평균 QTc 간격이 10~20 ms 연장을 보여주는 경우 - 고용량에서 나타나는 약물 노출이 대상 환자군에서 나타날 가능성이 적다는 타당한 근거가 있다면 후기단계 임상시험에서는 정기적인 심전도 모니터링만 권장된다. 환자들은 임상적으로 유의한 QTc 연장 효과를 겪을 가능성이 낮기 때문에, 이 접근 방식은 안전성에 대한 확신을 줄 수 있다.
2. QT 정밀 평가시험 결과 치료 용량에서 동 가이드라인의 기준*으로 정의된 양성이었으나 평균 간격 연장이 20 ms 미만인 경우 - 이 정도 크기의 QTc 간격 연장이 있는 약물은 제3상 임상시험의 대상 환자군에

대한 집중적인 모니터링이 요구된다.

임상시험에서 집중적인 심전도 모니터링은 크게 두 가지 목적이 있다. 한 가지 목적은 QT 간격이 500 ms를 초과하여 안전성이 크게 우려되는 환자들을 보호하기 위한 것이다. 두 번째 목적은 QT 간격의 현저한 연장이 나타나는 빈도를 확인하는 것이다(예; 연장된 QT 간격 > 500 ms 또는 QTc 간격 > 60 ms 증가)

후기단계 임상시험에서 심전도 자료를 수집하는 것이 어렵기 때문에, 해당 자료를 분석할 때에는 중심 경향성이 아닌 이상치 분석에 초점을 맞춘다. 기술 통계 외의 다른 상세한 통계 분석은 이루어지지 않는다. 이러한 모니터링은 중앙실험실의 참여 없이 지역별로(locally) 시행할 때 적용된다.

심전도 자료의 수집 시기는 약물의 알려진 특성을 기반으로 정해져야 한다. 모든 환자는 임상시험 기간 동안 기저치, 항정 상태 및 주기적인 심전도 검사를 받아야 한다. 또한, 단독 시험이나 환자의 하위집단에서 첫 번째 투여 및/또는 항정 상태의 Tmax 부근에서 심전도 자료를 수집해야만 한다. 최고혈중농도와 최저혈중농도 간 폭이 작은 약물의 경우 Tmax 부근에서 얻는 심전도 자료가 중요하지 않다. 약물이 QT 간격 연장의 지연 효과를 보여준다면 심전도 자료 수집 시기는 이 지연 효과를 고려하여 설정해야 한다.

3. QT 정밀 평가시험 결과 치료 용량에서 동 가이드라인에서 정의한 기준*으로 음성으로 나타났지만 치료 용량 보다 높은 용량에서 평균 간격이 10~20 ms 연장을 보여주는 경우 - 임상 용량으로 투여 시 특성이 규명된 일부 하위집단에서만 높은 혈중농도가 예상되는 경우, 제3상 임상시험의 해당 하위집단에서 예시 2에 명시된 집중적인

모니터링이 수행된다. 다만 일반 시험대상자군에서 높은 노출도가 나타나지 않는다는 타당한 근거가 있어야 한다. 반면, (사전에 즉시 확인할 수 없는) 일반 시험대상자군의 일부에서 노출이 높게 나타날 수 있는 경우, 예시 2에 명시된 바와 같이 제3상 임상시험에서 집중적인 심전도 모니터링을 한다.

4. 치료 용량에서 평균 QTc 간격 20 ms를 초과하여 연장되는 경우 - QTc 간격의 연장 효과가 큰 의약품의 경우 제2/3상 임상시험의 모든 환자에 대한 집중적인 심전도 평가가 적절하다. TdP의 위해성 때문에, 후기단계 임상시험에서 심전도 모니터링의 또 다른 중요한 역할은 위해성 완화 전략을 평가하는 것이다(예; 전해질 모니터링, 용량 감량 전략). 동 가이드라인의 “부록. 질의응답”의 앞부분에서 권고된 사항 및 그 이상으로 추가적인 심전도 평가가 요구될 수 있다[예; 24시간 심전도 기록, 원격측정법, 항정 상태의 여러 최저시점(trough) 심전도]

임상시험 의뢰자는 제3상 임상시험 시작 전에 관련 규제기관들과 이러한 접근 방식을 논의하는 것이 권장된다.

- * 동 가이드라인 기준에 의해 정의된 음성은 QTc 간격 연장 효과의 단측 95% 신뢰구간의 상한치가 10 ms를 넘지 않는 경우이다.

“심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인(안)”

발행일 2024월 8월

발행인 박 윤 주

편집위원장 김 영 림

편집위원 의약품심사부 순환신경계약품과

김소희, 주정훈, 서현옥, 김정현, 배수영, 김송이, 유한빛,
변지영, 조혜영, 남지연, 조순옥, 김미형, 강선경

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너