[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-10-30	**접수번호**	20200233422 20200232454 20200229563
신청구분	신약		
신 청 인 (회사명)	바이엘코리아(주)		
제 품 명	베르쿠보정10밀리그램(베리시구앗(미분화)) 베르쿠보정5밀리그램(베리시구앗(미분화)) 베르쿠보정2.5밀리그램(베리시구앗(미분화))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베리시구앗(미분화), DMF등록번호 : 수212-8-ND		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	베르쿠보정10밀리그램(베리시구앗(미분화)) 1정당 : 베리시구앗 10mg 베르쿠보정5밀리그램(베리시구앗(미분화)) 1정당 : 베리시구앗 5mg 베르쿠보정2.5밀리그램(베리시구앗(미분화)) 1정당 : 베리시구앗 2.5mg		
신청 사항	**효능효과**	좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인 환자에서 증상성 만성 심부전의 치료	
	용법용량	1. 성인 이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg이다. 식사와 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다. 전체 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 복용 직전에 이 약을 부수고 물에 섞어 복용할 수 있다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조) 복용하는 것을 잊은 경우: 복용하는 것을 잊은 경우, 복용하는 것을 잊은 그 날에 가능한 빨리 복용하도록 한다. 이 약은 같은 날 두 번 복용해서는 안된다.	

		2. 소아 환자 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. (6. 소아에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 3 고령 환자 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (7 고령자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 4 신장애 환자 투석을 받지 않는 eGFR≥15mL/min/1.73m^2 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 치료 시작 시점에서 eGFR<15 mL/min/1.73m^2 또는 투석을 받는 환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (8. 신장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 5 간장애 환자 경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (9. 간장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조)
최종 허가 사항	**허가일자**	'21.11.30
	효능·효과	만성 심부전 : 최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소 이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.
	용법·용량	1. 성인 이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg이다. 식사와 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다. 환자가 내약성이 좋지 않은 경우(수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나, 증상성 저혈압이 있는 경우), 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 중단한다. 수축기 혈압이 100 mmHg 미만인 경우 이 약 투여를 시작하지 않는다. 전체 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 복용 직전에 이 약을

		부수고 물에 섞어 복용할 수 있다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조) 복용하는 것을 잊은 경우: 복용하는 것을 잊은 경우, 복용하는 것을 잊은 그 날에 가능한 빨리 복용하도록 한다. 이 약은 같은 날 두 번 복용해서는 안된다. 2. 고령 환자 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (9. 고령자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조) 3. 신장애 환자 투석을 받지 않는 eGFR≥15mL/min/1.73m^2 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 치료 시작 시점에서 eGFR<15 mL/min/1.73m^2 또는 투석을 받는 환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (8. 신장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조) 4. 간장애 환자 경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)
	사용상의 주의사항	첨부 참조
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 2~30℃ 보관, 제조일로부터 36개월
	허가조건	1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 의약품임 - 재심사기간 : 2021.11.30. ~ 2027.11.29.(6년) - 재심사신청기간: 2027.11.30. ~ 2028.2.29.(3개월 이내) 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획을 승인(V1.1)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음
국외 허가현황		FDA 허가 (2021.01.19), EMA 허가 (2021.07.16)

허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김성란주무관, 문성은사무관, 이수정과장
심사부서	순환신경계약품과 의약품안전평가과 사전상담과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 김송이주무관, 승호선연구관, 오호정과장, 박윤주부장 김보라심사관, 김명미사무관, 오정원과장 정지원심사관, 최영주과장 (기시) 이희진주무관, 손경훈과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	이혜민심사관, 박미자사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만성 심부전 : 최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소

이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.

○ 용법·용량

1. 성인

이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg이다. 식사와 함께 복용한다.

환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다.

환자가 내약성이 좋지 않은 경우(수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나, 증상성 저혈압이 있는 경우), 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 중단한다.

수축기 혈압이 100 mmHg 미만인 경우 이 약 투여를 시작하지 않는다.

전체 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 복용 직전에 이 약을 부수고 물에 섞어 복용할 수 있다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

복용하는 것을 잊은 경우:

복용하는 것을 잊은 경우, 복용하는 것을 잊은 그 날에 가능한 빨리 복용하도록 한다. 이 약은 같은 날 두 번 복용해서는 안된다.

2. 고령 환자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (9. 고령자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

3. 신장애 환자

투석을 받지 않는 eGFR≥15mL/min/1.73m2 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 치료 시작 시점에서 eGFR<15 mL/min/1.73m2 또는 투석을 받는 환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (8.

신장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

4. 간장애 환자

경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 2~30℃ 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) 제조소 (합성)

- 명칭 : Bayer AG
- 소재지 : Friedrich-Ebert-Str. 217-333, 42117 Wuppertal, Germany

○ 제조소 (미분화)

- 명칭 : Bayer AG
- 소재지 : Max-Dohrn-Straße 8, Drug Substance Finishing Plant, Werk Charlottenburg 10589 Berlin, Germany
- DMF등록번호 : 수212-8-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 의약품임
   - 재심사기간 : 2021.11.30. ~ 2027.11.29.(6년)
   - 재심사신청기간: 2027.11.30. ~ 2028.2.29.(3개월 이내)
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)**
위해성관리계획을 승인(V1.1)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

○ **(기타)** 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	′20.10.30.	-	-	′20.10.30.	′20.10.30.
보완요청 일자	-	′21.03.15.(1차) ′21.11.12.(2차)	′21.03.15.(1차) -	′20.12.29.(1차) ′21.06.10.(2차)	′21.02.02.(1차) ′21.11.11.(2차)
보완접수 일자	-	′21.09.08.(1차) ′21.11.22.(2차)	′21.09.08.(1차) -	′21.05.31.(1차) ′21.06.21.(2차)	′21.08.02.(1차) ′21.11.22.(2차)
최종처리 일자	‘21.11.30	-	-	-	‘21.11.30

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																										
	1	2															3				4							5				6		7	8	비고							
		가								나							가		나																										
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나												
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○								
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○								
면제사유																																										

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 베리시구앗은 좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인환자에서 증상성 만성 심부전의 치료를 위하여 soluble guanylate cyclase(sGC) 작용제로 개발됨. 베시시구앗은 soluble guanylate cyclase을 직접적으로 자극하여 세포내 cGMP 수치를 높여, 심근 및 혈관 기능을 개선할 수 있음. 심부전 환자에서 심부전 진행을 촉진하는 NO-sGC-cGMP 경로의 활성 복원에 기여할 것으로 기대됨.
- 독성시험에 관한 자료 : 반복투여 독성시험자료, 유전독성시험자료, 생식발생독성시험, 발암성시험, 기타독성 등을 제출하였음

반복독성시험

- 비임상시험의 표적 독성장기(target organ of toxicity)는 간, 신장, 부신 등으로 확인됨. 랫드 6개월 반복투여 독성시험에서 시험물질에 의해 간 및/또는 부신 기능 등에 영향이 주로 나타났으며, 뇨 분석에서 10mg/kg 및 30mg/kg 투여군에서 성게와 같은 침전물이 보고되었음.

생식발생독성시험

- 생식발생독성시험자료 중 토끼 SegII에서 0, 0.75, 2.5, 7.5mg/kg 투여시 모체독성이 나타나는 2.5mg/kg(MRHD에서 사람노출(AUC) 대비 4X), 7.5mg/kg 용량(MRHD에서 사람노출(AUC) 대비 16X)에서 임신후기 유산 및 태아 완전 흡수가 나타났음
- 모체독성이 나타나는 2.5mg/kg(MRHD에서 사람노출(AUC) 대비 4X), 7.5mg/kg 용량(MRHD에서 사람노출(AUC) 대비 16X)에서 동맥간(truncus arteriosus)이 동반된 심실중격결손이 보고되었음. 대혈관 및 심장 이상에 대한 베리시구앗 용량 상관성이 뚜렷하게 나타나지 않으나, 신청사가 제출한 historical control 자료는 동일 시험기관에서 동일한 strain에서 얻은 자료가 아니므로, historical control 자료 범위 내인지 여부 확인 어려우므로, 시험물질과의 관련성을 명확하게 배제하기 어려움. 이에, 비임상시험자료 중 토끼에서의 배태자발생시험결과 등을 고려하여사용상의 주의사항 중 베리시구앗의 임부에 대한 투여 관련 주의사항을 금기로 설정 필요

- 임상시험성적에 관한 자료: 신청 효능효과 및 용법용량을 뒷받침하기 위하여 제3상 임상시험을 포함한 32건의 임상시험자료를 제출하였음.

- 제출한 제3상 임상시험(VICTORIA)는 증상성 만성 심부전(NHYA II-IV등급)이 있고 심부전 사건 악화 후 좌심실 박출률(LVEF)이 45% 미만인 성인 환자 5,050명을 대상으로 베리시구앗과 위약을 비교한 무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림, 사건 기반, 다기관 시험이었음. 이때, 심부전 사건 악화는 무작위배정 전 6개월 내에 심부전 입원 또는 무작위배정 전 3개월 내에 심부전으로 인해 외래에서 IV 이뇨제 사용으로 정의하였음. 베리시구앗 2.5 mg 1일 1회 용량으로 시작했고, 약 2주 간격으로 5 mg 1일 1회 용량으로 증량했고, 그 다음 내약성이 있다면 10 mg 1일 1회 용량으로 증량했음. 등록시점의 환자 대부분은 다른 심부전 요법(베타 차단제, ACEi/ARB, MRA 등)으로 치료 받았음.
- 임상시험의 일차 평가변수는 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원 복합의 첫 번째 사건까지의 시간이었으며, 추적관찰 기간은 약 11개월(median)이었음. 베리시구앗은 일차평가변수인 CV 사망 및 심부전으로 인한 입원에 대하여 위약 대비 10% 상

대 위험도 감소를 보였으며, 위약 대비 통계적으로 우월성을 입증하였음(HR 0.90, 95%CI 0.82-0.98, p=0.019). 베리시구앗은 위약 대비 연간 절대 위험비가 4.2% 감소하였으며, 평균적으로 1년 동안 24명 환자를 치료하면 1명에서 일차 평가변수의 사건을 예방할 수 있음(NNT 24). 대부분 하위군에서 베리시구앗이 위약 대비 우호적인 경향을 보였으나, 하위군 중 등록시점의 NT-pro BNP >5314 군에서 전체 모집단과 다른 경향을 보였음.

- 신청 허가사항 중 :
  - 제3상 임상시험결과 좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 증상성 만성 심부전 환자에서 성인환자에서 베리시구앗이 일차평가변수인 CV 사망 및 심부전으로 인한 입원에 대하여 위약 대비 통계적으로 우월성을 입증하였음(HR 0.90, 95%CI 0.82-0.98, p=0.019). 제3상 임상시험의 대상환자군 및 일차평가결과를 고려하여 신청 효능효과 시정 필요
  - 경증~중등도 간장애 환자에 대하여 베리시구앗의 용량 조절이 필요하지 않음. 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않음
  - 신장애 환자(eGFR >15mL/min)에서 베리시구앗의 용량 조절이 필요하지 않음. eGFR <15mL/min 또는 투석중인 환자에서는 연구되지 않음
  - 비임상시험자료 토끼에서의 배태자발생시험결과 베리시구앗 투여군에서 심실중격결손 및 동맥간(truncus arteriosus) 발생율이 증가하였으므로, 베리시구앗의 최기형성 유발 가능성이 명확하게 배제되지 않은 바, 예방적인 조치로 임부에 대해 베리시구앗의 투여를 제한하도록 설정 필요. 아울러, 동일 계열약물인 리오시구앗에도 투여금기 중 임부 및 수유부가 반영되어 있음

[약어 및 정의]

- HF : heart failure
- LVEF : Left ventricular ejection fraction
- ICD : Implantable cardioverter defibrillator
- HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction
- Heart failure with reduced ejection fraction
- MRA : Mineralocorticoid receptor antagonist
- NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베르쿠보정(베리시구앗) 2.5, 5, 10mg
- 약리작용 기전 : 가용성 구아닐레이트 사이클라제(sGC, soluble guanylate cyclase) 자극제
  - 심부전은 산화질소(NO) 합성 저하 및 그 수용체인 sGC의 활성 저하와 관련이 있다. sGC는 심장 수축, 혈관 긴장도, 심장 리모델링 같은 핵심적인 생리학적 과정을 조절하는 중요한 신호전달 분자인 cGMP(세포내 고리형 일인산 구아노신(cGMP)의 합성을 촉매한다.

sGC 유래 cGMP 결핍은 심근 및 혈관의 기능장애에 기여한다.

- 베리시구앗은 산화질소(NO)와 독립적으로 그리고 상승 작용을 일으켜서 sGC를 직접적으로 자극해서 이러한 신호전달 경로의 상대적 결핍을 복원해서 세포내 cGMP 수치를 높여, 심근 및 혈관 기능을 모두 개선할 수 있다. 따라서 심혈관 질환 환자에서 이 약의 상보적인 심혈관 유익성은 심부전 진행을 촉진하는 NO-sGC-cGMP 경로 결핍의 활성 복원에 기여한다.

- 신청 효능효과 : 좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인 환자에서 증상성 만성 심부전의 치료
- 신청 용법용량(요약) : 성인, 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg, 식사와 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다.
  이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.(이하 생략)

1.2. 기원 및 개발경위

1.2.1. 대상 질환

- 심부전(HF)는 전세계적으로 6천만명의 환자에게 영향을 미친다고 알려진 주요한 건강문제이다(GBD 2016 Collaborators(Disease and Injury Incidence and Prevalence) 2017). 미국에서 심부전로 진단된 인구는 6백만 명이며, 유럽 전역에서도 1천 5백만 명이 심부전이 있다고 보고되었다(Benjamin et al. 2019, Dickstein et al. 2008). 우리나라에서 심부전 유병률은 1.5%로, 약 75만명이 심부전을 갖고 있는 것으로 추정된다(만성 심부전 진료지침 2016)
- 심부전은 일반적으로 심장의 구조적 혹은 기능적 이상으로 말초기관에 필요한 만큼의 산소를 전달하지 못하는 상태를 말한다. 심장의 기능적 혹은 구조적 이상으로 심실의 혈액 충만 혹은 심실의 혈액 박출에 이상이 발생하여 울혈 혹은 피로 등으로 발현하는 임상증후군으로, 좌심실의 수축기능을 측정하는 지표인 좌심실 박출률에 따라 분류할 수 있다. 이다(만성심부전 진료지침 2016, 2020)

- 일반적으로 좌심실 박출률이 떨어진 경우를 박출률 감소 심부전(HFrEF)으로 정의하고, 박출률이 50%이상인 경우를 박출률 보전 심부전(HFpEF)으로 정의한다. 박출률이 경계선에 있는 심부전을 경계형 박출률 심부전(HFmrEF)로 분류한다.

표1. 심부전의 분류 업데이트(만성심부전 진료지침 업데이트, 2020)

Type of HF		박출률 감소 심부전	경계형 박출률 심부전	박출률 보전 심부전
진단 기준	1	증상과 징후	증상과 징후	증상과 징후
	2	좌심실 박출률<40%	좌심실 박출률 40-49%	좌심실 박출률≥50%
	3		1.BNP 혹은 NT-proBNP의 상승 2.한 가지 이상의 추가소견 - 구조적 심장질환(좌심실 비대 혹은 좌심방 확대소견) - 이완기 장애	1.BNP 혹은 NT-proBNP의 상승 2.한 가지 이상의 추가소견 - 구조적 심장질환(좌심실 비대 혹은 좌심방 확대소견) - 이완기 장애

- 심부전 환자의 40-60%의 환자가 좌심실 박출률 감소 심부전(HFrEF)라고 알려져 있다(Chioncel et al. 2017, Ibrahim et al. 2019). 좌심실 박출률 감소 심부전(HFrEF) 환자의 임상 경과는 변동성이 심해, 입원이나 이뇨제 정맥투여가 필요한 임상적 대상부전의 급성 사

건이 흔하게 나타나며, 이러한 대상부전은 장기적으로 예후가 좋지 않다고 알려져 있다.

1.2.2. 베리시구앗 개발경위

- NO-sGC-cGMP 신호 전달경로의 손상은 좌심실 박출률 감소 심부전(HFrEF) 질병의 진행과 관련이 있다고 알려져 있다. 신청사(MSD 및 바이엘 공동개발)는 베리시구앗(MK-1242/ BAY1021189)이 가용성 구아닐레이트 사이클라제(sGC, soluble guanylate cyclase) 자극제로 sGC를 직접적으로 자극하고 NO-sGC-cGMP 경로 결핍의 활성 복원에 기여함에 따라 좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인환자에서 증상성 만성 심부전 치료제로 개발하고자 하였다. 신청사는 베리시구앗의 심부전의 치료제 개발을 뒷받침하기 위하여 제1상 임상시험 28건, 제2상 임상시험 3건, 제3상 임상시험 1건에 관한 자료를 제출하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과 : 좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인환자에서 증상성 만성 심부전의 치료
- 심부전 치료 :
  - 생존율 개선을 위한 약물 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계통 차단제(ACE 억제제, ARB 포함), 베타차단제, 염류 코르티코이드 길항제(MRA), 하이드랄라진과 질산이소소르비드 등
  - 증상 개선을 위한 약물 : 이뇨제, 디곡신, 주사용 강심제
  - 기타 : 이바브리딘, ARNI(angiotensin receptor neprilysin inhibitor) 및 심장 보조장치 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 베리시구앗의 위약대조 제3상 임상시험에서 가장 흔하게 보고되는 약물이상반응은 저혈압이었으며, 그 외 위약 보다 더 많이 보고된 약물이상반응은 다음과 같다.
  - 빈혈, 오심, 소화불량, 구토, 위식도역류질환, 어지러움, 두통

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황 :

연번	임상시험 제목
1	[SOCRATES-REDUCED] 심박출률이 감소된 심부전 악화 (HFrEF) 환자에서 경구용 sGC 자극제인 BAY 1021189의 4 가지 용량, 12 주 치료의 약력학적 효과, 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한무작위 배정, 평행군, 위약-대조, 이중-눈가림, 다기관, 용량 설정 제 II상 임상시험 - SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with REDUCED EF
2	[SOCRATES-PRESERVED] 심박출률이 보존된 심부전 악화 (HFpEF) 환자에서 경구용 sGC 자극제인 BAY 1021189의 4 가지 용량, 12 주 치료의 약력학적 효과, 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 평행군, 위약-대조, 이중-눈가림, 다기관, 용량 설정 제 II상 임상시험 - SOluble Guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF
3	[VICTORIA]

연번	임상시험 제목
	박출률이 저하된 심부전(Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, HFrEF) 환자를 대상으로 경구용 sGC 자극제인 Vericiguat의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중눈가림, 사건-주도형, 다기관, 중추적 제III상 임상 성적 임상시험 - 박출률이 저하된 심부전 환자 대상의 Vericiguat 글로벌 임상시험(VerICiguaT glObal study in subjects with heart failure with Reduced ejectIon frAction, VICTORIA) (3상)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
베리시구앗	Vericiguat	$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ (MW 426.39)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE 백	기준에 적합함
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광, 온도, pH 등 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Al/PP Al/PVC/ PVDC	기준에 적합함
중간조건시험	25℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간:

  - 기밀용기, 2~30℃, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #
반복 투여 독성	마우스/ CD1	경구, Diet	2주	0, 100, 300, 1000 ppm *평균 섭취량 상응 (mg/kg/day) (M) 0, 17, 53, 166 (F) 0, 28, 79, 257	N	• NOAEL ≥1000 ppm (수컷 166mg/kg/day, 암컷 257mg/kg/day 상응)	PH-38271 (Bayer, 독일)
	마우스/ CD1	경구, Diet	13주	0, 5, 15, 50	Y	• NOAEL ≥50mg/kg/day	PH-38233 (Bayer, 독일)
	랫드/ Wistar	경구, gavage	2주	14일간 0, 10, 30, 100 또는 3일간 0, 100	N	• NOAEL 10mg/kg/day	PH-40501 (Bayer, 독일)
	랫드/ Wistar	경구, gavage	4주 + 회복	0, 15, 30, 60	Y	• NOAEL <15mg/kg/day	PH-36714 (Bayer, 독일)
	랫드/ Wistar	경구, gavage	13주	0, 3, 10, 30	Y	• NOAEL 10mg/kg/day	PH-37470 (Bayer, 독일)
	랫드/ Wistar	경구, gavage	26주	0, 3, 10, 30	Y	• NOAEL ≥30mg/kg/day	PH-37899 (Bayer, 독일)
	개/비글	경구, gavage	2주	0, 1, 3, 10	N	• NOAEL ≥10mg/kg/day	PH-40741 (Bayer, 독일)
	개/비글	경구, gavage	4주	0, 2.5, 7.5, 25/15	Y	• NOAEL 2.5mg/kg/day	PH-36756 (Bayer, 독일)
	개/비글	경구, gavage	13주	0, 1.25, 2.5, 5	Y	• NOAEL ≥5mg/kg/day	PH-37477 (Bayer, 독일)
	개/비글	경구, gavage	39주	0, 0.5, 1.5, 5	Y	• NOAEL ≥5mg/kg/day	R-9363 (Covance, 영국)
유전 독성	Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	In vitro	48hr (TA102) or 72hr (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	(+/-S9) 100, 250, 500, 1000, 2500*, 5000* μg/plate *침전	Y	Negative	A51658 (Bayer, 독일)
	마우스 림프종 L5178Y TK+/- 세포	In vitro	3hr ±S9 (~200 μg/mL), 24hr-S9(~100 μg/mL)	10, 25, 50, 100*, 200*μg/mL *침전	Y	Negative	A52063 (Bayer, 독일)
	마우스/NMRI (in vivo)	In vivo	2 IP투여 후 골수 검체채취	0, 31.25, 62.5, 125	Y	Negative	A51623 (Bayer, 독일)
	랫드/ HsdRCCHan	경구, gavage	D 140 말초혈액	0, 3, 10, 30	Y	Negative	PH-37899 (Bayer,

시험 종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #
		:Wist		검체채취 (26주 시험포함)				독일)
발암성		마우스/ CD1	경구, Diet	104주	M 0, 5, 15, 50, **150** F 0, 6, 20, 60, **250**	Y	• NOAEL ≥150mg/kg/day** (male) • NOAEL ≥250mg/kg/day** (female)	R-13312 (Covance, 영국)
		랫드/ Wistar	경구, gavage	104주	0(부형제 대조군), 0(물 대조군), 2, **6,** 20	Y	• NOAEL 6mg/kg/day**	R-13305 (Covance, 영국)
생식 및 발생 독성	SegI	랫드/ Wistar	경구, gavage	암컷: pre mating 2w~ GD7 수컷: pre mating 4w~	0, 5, 15, **50**	Y	• NOAEL ≥50mg/kg/day (Fertility & Early Embryonic Development) • NOAEL 15mg/kg/day (Systemic tolerability)	PH-37948 (Bayer, 독일)
	Seg II	랫드/ Wistar	경구, gavage	GD 6-17	0, **5,** 15, **50**	Y	• NOAEL 5mg/kg/day (Maternal Tox), • NOAEL ≥50mg/kg/day (Developmental Tox)	(Bayer, 독일)
		토끼/ Crl:KBL (NZW)BR	경구, gavage	GD 6-20	0, **0.75,** 2.5, 7.5	Y	• NOAEL 0.75mg/kg/day (Maternal & Developmental Tox)	PH-38326 (Bayer, 독일)
	Seg III	랫드/ Wistar	경구, gavage	GD 6-LD 4 1일 1회	0, 30, 50	N	• NOAEL <30mg/kg/day	R-11952 (pilot) (Covance, 영국)
		랫드/ Wistar	경구, gavage	GD 6-LD 21	0, **7.5,** 15, 30	Y	• NOAEL 7.5mg/kg/day	R-12839 (Covance, 영국)
	발육기	랫드/ Wistar	경구, gavage	4주 (PND 10부터)	0, 3, **10,** 30	N	• NOAEL 10mg/kg/day	PH-38809 (Bayer, 독일)
		랫드/ Wistar	경구, gavage	주 시험군: D28~30 (4주) D91~93 (13주)	0, 1, **3,** 10	Y	• NOAEL 3mg/kg/day	PH-39764 (Bayer, 독일)
기타 독성 시험								
기전 연구 시험		Rat, Long-Evans	경구, 위관	2주	0, 10, 30	N	Negative	PH-38568 (Bayer, 독일)
		Rat, Long-Evans	경구, 위관	13주	0, 10, 30	Y	Negative	PH-38403 (Bayer, 독일)
광독성		마우스 섬유모세포 (3T3 NRU)	In vitro	NA	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 45, 60 μg/mL	Y	Non-phototoxic	PH-36774 (Bayer, 독일)
Bayer AG 독성학 부서(독일 Wuppertal 또는 Berlin) 또는 Covance Laboratories, Ltd.(영국 North Yorkshire)에서 수행됨								

Table 5–1: Vericiguat Systemic Exposure Multiples in Pivotal Repeat-Dose Toxicity and Carcinogenicity Studies

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	Sex	Total $AUC_{(0-24)}$ (µg•h/L)	Exposure Multiple Total[a]	Unbound $AUC_{(0-24)}$ (µg•h/L)	Exposure Multiple Unbound[b]
Mouse	3 months	5	m	10800	2	863	6
		15	m	36100	5	2884	20
		50 (NOAEL)	m	128000	19	10227	70
		5	f	7340	1	586	4
		15	f	19500	3	1558	11
		50 (NOAEL)	f	89400	13	7143	49
	2 years	5	m	10800	2	863	6
		15	m	31400	5	2509	17
		50	m	117000	18	9348	64
		150 (NOAEL[d])	m	271000	41	21653	149
		6	f	17600	3	1406	10
		20	f	59700	9	4770	33
		60	f	180000	27	14382	99
		250 (NOAEL[d])	f	522000	78	41708	286
Rat	1 month[c]	15	m	74600	11	3394	23
		30	m	152000	23	6916	48
		60	m	240000	36	10920	75
		15	f	86400	13	3931	27
		30	f	158000	24	7189	49
		60	f	253000	38	11512	79
	3 months	3	m	16200	2	737	5
		10 (NOAEL)	m	52600	8	2393	16
		30	m	146000	22	6643	46
		3	f	23500	4	1069	7
		10 (NOAEL)	f	72900	11	3317	23
		30	f	212000	32	9646	66
	6 months	3	m	13800	2	628	4
		10	m	45000	7	2048	14
		30 (NOAEL)	m	150000	22	6825	47
		3	f	16800	3	764	5
		10	f	62600	9	2848	20
		30 (NOAEL)	f	167000	25	7599	52
	2 years	2	m/f	13500	2	614	4
		6 (NOAEL[d])	m/f	38600	6	1756	12
		20	m/f	131000	20	5961	41
Dog	1 month	2.5 (NOAEL)	m/f	6390	1	652	4
		7.5	m/f	14100	2	1438	10
		25/15	m/f	17600	3	1795	12
	3 months	1.25	m/f	5820	1	594	4
		2.5	m/f	10600	2	1081	7
		5 (NOAEL)	m/f	21800	3	2224	15
	9 months	0.5	m/f	2380	0.4	243	2
		1.5	m/f	7200	1	734	5
		5 (NOAEL)	m/f	12000	2	1224	8

a Exposure multiples compared to human total AUC based on popPK analysis for Phase 2/3 HFrEF patients, study 20964 (M5.3.3.5 R-13341)

b Exposure multiples compared to human unbound AUC based on popPK analysis for Phase 2/3 HFrEF patients, study 20964 (M5.3.3.5 R-13341)

c No NOAEL defined

d Highest dose with no test article-related neoplastic findings

NOAEL = No-observed-adverse-effect level.

m = male; f = female; m/f = pooled

fu mouse = 7.99%, fu rat = 4.55%, fu dog = 10.2%, fu human = 2.18% (M2.6.5 section 8)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 급성 독성시험은 수행되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드에서 최대 26주, 마우스에서 최대 13주, 개에서 최대 39주 반복투여독성시험이 수행한 결과, 심혈관 및 위장 계통 및 뼈(빠르게 성장하는 랫드의 경우)에 대한 과도한 약리작용이 나타나는 특징이 있으며, 주요 독성 장기는 간, 신장 및 부신 등이었다.
- 반복투여 독성에서 관찰된 영향 중 대부분은 베리시구앗의 약리학적인 영향으로 간주되었다. 평활근 세포 이완으로 인해 혈관 확장, 혈압 저하, 빈사성 빈맥(특히, 개) 등이 관찰되었다. 심장의 형태학적 영향과 혈관계에서 혈관 확장 및 심근 관류 변화등이 랫드, 특히 개에서 더 뚜렷하게 나타났다(예: 심근동맥의 비대증, 심근섬유화, 중수 혈관조직의 그물모양 변화). 베리시구앗의 약리작용인 혈관 확장 및 혈압 저하 효과에 부가적으로 마우스와 랫드에서 수분 섭취 증가가 관찰되었다. 또한 랫드와 개에서 RAS 계통의 보상적 활성화의 결과로 부신의 조직학적 변화(구상대와 속상대의 비대증, 수질 변화는 크롬친화세포의 활성화를 나타냄)가 나타났다.
  위장관에서 평활근 세포 이완으로 위장 운동성이 저하되어 대변의 형태(연변), 타액의 분비, 구토, 길게 확장된 내장 및 소장의 파네스 세포의 비대증(랫드), 직장탈출증(개) 등이 나타났다.
- 급성장하는 랫드에서는 시험물질과 관련하여 성장판의 비대화와 골형성 과다증등 뼈에 대한 영향과 골간단부 및 골간 뼈의 재형성이 관찰됐다. 세포내 cGMP 수준은 뼈의 항상성을 조절하는 데 관여하는 것으로 알려져 있으므로, 약리작용으로 인한 부차적인 것으로 간주된다. 유사한 전신 노출에도 불구하고 6개월 반복 투여후 다 자란 성인 랫드에서는 조직형 뼈의 변화나 뼈 생체표지자의 변화가 관찰되지 않았다. 또한 최대 9개월의 반복 투여 개에서는 뼈 변화가 관찰되지 않았다. 뼈의 소견은 주로 뼈의 회전율이 높은 활발하게 재형성 중인 급성장하는 어린 랫드들에게서 발생한다는 것을 알 수 있다. 따라서, 이들은 의도된 성인 환자 모집단과 관련이 없는 것으로 간주된다. 베리시구앗으로 치료한 후 뼈의 변화 형태학이 전체 골량의 증가를 시사한다.
- 랫드 독성시험 수행시 랫드 요중 성게 모양의 불용성 결정이 보고되었다. 요중 결정은 10-15mg/kg 이상(랫드 4주 반복투여, 13주, 26주 반복투여 독성시험, MRHD 사람 노출의 total AUC 기준 7배, unbound AUC 기준 14배)의 용량에서 확인되었다. 이는 신장으로 배설된 베리시구앗의 재결정화로 추정되며, 결정체형 구조가 어떤 이상반응과도 관련되어 있지 않고, 랫드 발암성 시험에서 MRHD의 > 40배(unbound 기준)까지 요로에 2년간 반복 투여한 결과 과다형성 또는 신생물성 병변과 관련되어 있지 않으므로 부정적이지 않은 것으로 간주된다.
- 마우스, 랫드 및 개에게 적절한 안전역을 설정하였다. 마우스에서 식이로 혼합하여 베리시구앗을 최대 13주 투여시 NOAEL은 50 mg/kg였으며, 이는 MRHD에서 사람 노출 보다

total AUC 기준 13/19배(수컷/암컷), unbound 기준 49/70(수컷/암컷)배에 상응하는 수치였다. 랫드에서 26주 반복투여시 NOAEL은 30 mg/kg의 용량으로 이는 MRHD에서 사람 노출 보다 total AUC 기준22~25배, unbound AUC 기준 47~52배에 상응하는 수치였다. 개에서 39주 반복투여시 NOAEL은 5mg/kg의 용량으로 이는 MRHD에서 사람 노출 보다 total AUC 기준 2배, unbound AUC 기준 8배에 상응하는 수치였다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- Ames test, mouse lymphoma assay, in vivo 소핵시험[마우스(골수), 랫드(말초혈액)]에서 유전독성은 확인되지 않았다.

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 베리시구앗 0, 5, 15, 50mg/kg/day로 투여시 육안 소견, 고환/난소 중량 또는 생식 파라미터(사정, 수태능, 임신지수, 황체수, 착상 전 소실, 착상부위 수, 착상후 소실 또는 생존 배아수 등)에 대하여 시험물질과 관련된 영향은 확인되지 않았다. 이에, 수컷/암컷의 수태능 및 초기 배아 발생 NOAEL은 50mg/kg/day였다. 독성동태시험이 수행되지 않았으나, 랫드 4주 전신노출 연구에 기반하여 산출한 안전역은 total AUC 기준 약 32배, unbound AUC 66배였다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험

4.2.4.2.1. 랫드 배·태자발생시험

- 임신중 랫드에 베리시구앗 0, 5, 15, 50mg/kg/day 투여시 15mg/kg 이상에서 베리시구앗의 혈역학 및 위장관 영향으로 인한 모체독성이 나타났으며, 용량 의존적 체중증가와 먹이 섭취량 감소가 함께 나타났다. 5mg/kg군에서 모체에 대한 바람직하지 않은 영향은 나타나지 않았다. 50mg/kg군의 태자에서 흉선의 두개골 방향으로 연장(흉선 크기 또는 형태에 영향 없이 위치만 좀더 두개골 방향에 위치함) 발생률이 증가했는데, 시험물질과의 관련성 및 임상적 연관성은 명확하지 않다. 이에, 모체 독성 NOAEL 5mg/kg/day, 배태자 발달 NOAEL 50mg/kg/day (MRHD에서 사람 노출과 비교하여 total AUC 기준 36배, unbound AUC 기준 75배)였다.

4.2.4.2.2. 토끼 배·태자발생시험

- 임신중 토끼에 베리시구앗 0, 0.75, 2.5, 7.5mg/kg 투여시 임신 후기 유산(0-0-3-8)과 완전 태아 흡수(0-0-0-1)가 나타났다. 유산 증가로 인해 2.5mg/kg군(3마리), 7.5 mg/kg군(8마리)은 임신 제24일 이후 조기 안락사시켰다. 치사 동물에서 체중 감소, 배변량 감소 및 분변 변화(블그스름한 분변, 경도 또는 색깔 변화), 또는 소변 변색 등이 나타났다. 임신/태아 흡수 증가로 인해 임신율, 착상률 감소 및 착상 후 소실 증가가 나타났다.
- 2.5mg/kg 및 7.5 mg/kg군의 태자에서 심실중격결손(VSD)이 존재하는 동맥간(truncus arteriosus)이 관찰되었다.(태자발생률 : 0-0-2-1) 6마리의 태자에서 동맥간이 동반되지 않은 심실중격결손(태자 발생률 : 3-0-2-1)이 관찰되었으나, 용량-반응 관계가 뚜렷하게 나타나지

않았다. 그 외 시험물질 관련 태자 기형, 외부 또는 내장 이상 또는 골격 형성 이상은 관찰되지 않았다.

- 이에, 모체 및 발달 독성에 대한 NOAEL은 0.75mg/kg/day였다. 자발적 유산이 관찰된 2.5mg/kg에서의 노출도를 MRHD에서 사람 노출과 비교하면 total AUC 기준 4배, unbound AUC 기준 6배의 배수였다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫드에서 베리시구앗 0, 7.5, 15, 30mg/kg 투여시, 15mg/kg 이상군의 모체에서 먹이섭취 감소와 체중 증가의 용량의존적인 감소가 나타났다. 30mg/kg군에서 사산 발생률 증가, 새끼 사망률 증가로 인해 새끼들의 생존력 지수가 낮게 나타났다.
  7.5mg/kg군에서 체중 증가 감소(PND1-PND21)가 나타났고, 부차적으로 절치 맹출(incisor eruption)이 지연되는 경향 및 질 개구(vaginal opening)의 유의한 지연이 나타났다. 30mg/kg군에서도 체중 증가 감소가 나타났고, 부차적으로 귀두-포피 분리(Balano-preputial Separation)가 유의하게 지연되는 등 발달 독성을 나타내었다. F2 세대에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- 독성동태시험이 수행되지 않았으나, 기 수행된 비임상시험에 기반하여 산출한 노출배수 비교시 15mg/kg군, 30mg/kg군은 각각에서 unbound AUC 기준 21배, 49배였다.

4.2.5.1. 마우스에서 104주 경구(식이) 투여 발암성시험(R-13312)

- CD-1마우스(Crl:CD1(ICR))에게 베리시구앗 0, 5, 15, 50 및 150 mg/kg/day(수컷) 또는 0, 6, 20, 60 및 250 mg/kg/day(암컷)을 약 2년 동안 사료에 섞어 투여하도록 계획되었다. 주 대조군 암컷의 폐사율이 증가하여 93-94주 시점에 모든 시험군의 암컷을 안락사시켰다. 폐사의 원인은 모든 용량군에서 비슷하고, 해당 주령의 마우스(CD-1)의 통상적인 양상과 일치했다.
- 마우스에서 2년 발암성시험을 수행한 결과, 수컷 150mg/kg/day, 암컷 250 mg/kg/day 용량까지 베리시구앗의 발암성은 확인되지 않았다.

4.2.5.2. 랫드에서 104주 경구(위관) 투여 발암성시험(R-13305)

- 위스타 랫드(RccHan:WIST)에게 베리시구앗 0, 0, 2, 6 및 20 mg/kg/day을 2년동안 투여했다. 폐사는 모든 시험군에서 유사했으며, 시험물질 관련 폐사는 확인되지 않았다.
- 수컷에서 양성 갈색세포종(20mg/kg) 및 라이디히 세포 선종(20mg/kg)의 수적 증가가 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 20mg/kg/day에서의 암컷과 수컷 모두에서 부신 수질의 초점성 과다증식 발생률이 증가했다. 게다가, 20mg/kg/day에서의 수컷에서 부신수질의 변화도 관찰되었다. 수질 변화는 크기가 약간 커진 상태로 핵이 두드러지며 옅은 호산성 또는 드물게 공포화된 세포질을 갖는 세포 집단들이 다초점성으로 나타나는 특징을 보여, 에피네프린 또는 노르에피네프린 저장 세포의 분포가 달라졌음을 시사했으며, 이에 따라 크롬 친화성 세포가 활성화되었음을 알 수 있었다. 이들 결과는 약리학적 작용기전에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론 및 아드레날린 시스템의 보상성 및 재발성 활성화 때문인 것으로 간주되었다.
- 랫드에서 2년 발암성시험을 수행한 결과 최대 20 mg/kg/day까지 통계적으로 유의한 발암성은 확인되지 않았다. 20 mg/kg/day에서의 시험군 수컷에서 통계학적으로 유의하지 않은 양성

갈색세포종 및 라이디히 세포 종양의 수적 증가가 관찰되었으며, 이는 크롬 친화성 세포의 활성화를 시사하는 초점성 수질 과증식(암수 모두), 초점성 라이디히 세포 과증식 및 비증식성 수질 변화와 관련되어 베리시구앗의 약리학적 작용기전에 의한 보상성 레닌-안지오텐신-알도스테론 및 아드레날린 시스템의 반복 활성화와 관련된 것으로 간주되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청사는 독성시험자료로 반복투여 독성시험(랫드 6개월, 개 39주), 2년 설치류 발암성시험, 유전 독성시험, 생식발달 독성시험, 기타독성시험자료 등을 제출하였음
- 베리시구앗의 일차적인 영향은 평활근 이완이며, 이를 통해 혈관 이완, 혈관 긴장도 감소, 심장 후부하 감소와 심부전의 질병 진행을 늦춰줄 가능성이 있으며, 수축기, 이완기, 평균 동맥혈압이 낮아질 수 있음. 이차적인 영향은 위장관 운동 및 골대사의 변화가 나타날 수 있음. 골에 대한 영향(hypertrophy of growth plate, hyperostosis, remodeling of metaphyseal and diaphyseal bone 포함)은 adolescent rat을 사용한 단기 시험에서 보다 명확하게 나타났음. 이러한 영향은 발육기 시험 또는 2년 발암성시험 또는 랫드에서의 만성 6개월 시험에서는 보고되지 않았으며, 개의 반복투여 독성시험에서 확인되지 않았음
- 비임상시험의 표적 독성장기(target organ of toxicity)는 간, 신장, 부신 등으로 확인됨

- 랫드 6개월 반복투여 독성시험에서 시험물질에 의해 간 및/또는 부신 기능 등에 영향이 주로 나타났으며, 뇨 분석에서 10mg/kg 투여군에서 성게와 같은 침전물이 보고되었음.

- 생식발생독성시험자료 중 Seg I 수태능 시험에서 생식력 및 초기 배아 발달 NOAEL은 최고용량인 50mg/kg/day였음
- 생식발생독성시험자료 중 토끼 SegII에서 2.5, 7.5mg/kg 투여시 각각 임신 후기 유산과 완전 태아 흡수가 보고되었음. 유산의 증가로 인해 2.5, 7.5mg/kg/day의 베리시구앗으로 치료한 암컷들은 임신 제24일 이후 조기 안락사시켰음.

- 중간 및 고용량에서 동맥간(truncus arteriosus)이 동반된 심실중격결손이 보고되었음. 회사가 제출한 historical control 자료가 동일 시험기관에서 동일한 strain에서 시험한 종이 아니므로, historical control 자료 범위내인지 여부 확인 어려우며, 시험물질과의 인과관계가 명확하지 않음

- 이에, 배태자 발생시험에서 심장과 대혈관(great vessels)에 대한 최기형성 가능성을 배제할 수 없으므로, 모체 및 발달 독성의 NOAEL은 0.75mg/kg, 새끼 발달에 대한 LOAEL은 7.5mg/kg/day였음

- 랫드 SegII 시험에서 모체 영향에 대한 NOAEL은 5mg/kg/day 였음. 발달에 대한 영향은 50mg/kg/day였음
- 베리시구앗은 유전독성은 나타나지 않았음의 잠재성을 보여주지 않았음.
- 마우스 2년 발암성 시험에서 대조군과 비교하여 시험물질 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 종양 발생율은 확인 되지 않았음. 랫드 2년 발암성시험에서 치사율에서 시험군과 대조군의 군간 통계적으로 유의한 차이 없었으며, 용량 증가에 따라 종양 발생율에 대한 유의한 차이 확인되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

Title	Test system (including species)	Method of administration, vehicle formulation	Dosing/ concentration information	Noteworthy findings	Module/ Report
In vitro					
Stimulation of sGC	Baculovirus/Sf 9 expression system of highly purified recombinant sGC		BAY 1021189 0 to 100 mM; DEA/NO 0.001 to 0.1 mM; ODQ 100 mM	Specific basal activity of sGC = 82.7 nmol/mg/min; 1.7-fold to 57.6-fold increase by 0.01 to 100 mM BAY 1021189; 341.6-fold increase by 100 mM BAY 1021189 plus 0.1 mM DEA/NO; stimulation nearly completely blocked by ODQ	M4.2.1.1 PH-36490
Stimulation of sGC	Luminometric GTP consumption assay		BAY 1021189 0 to 10 mM	MEC = 120 nM	M4.2.1.1 PH-36740
Stimulation of sGC	Recombinant CHO cell line overexpressing rat sGC (sGC reporter cell line)		BAY 1021189 0 to 10 mM; SNAP 0.03 and 0.1 mM; ODQ 10 mM	EC50 = 1,005 ± 145 nM (BAY 1021189 alone) EC50 = 39.0 ± 5.1 nM (BAY 1021189 + 30 nM SNAP) EC50 = 10.6 ± 1.7 nM (BAY 1021189 + 100 nM SNAP) EC50 = 256 ± 40 nM (BAY 1021189 + ODQ pre-treatment)	M4.2.1.1 PH-36199
Stimulation of sGC	Recombinant CHO cell line overexpressing rat sGC (sGC reporter cell line)		BAY 1222707 (M-1) of BAY 1021189 0 to 10 mM	No stimulation of sGC up to 10 µM	M4.2.1.1 PH-38991
Stimulation of sGC	cGMP formation (porcine endothelial cells)		BAY 1021189 0 to 10 mM; DEA/NO 0.01 to 1 mM; ODQ 10 mM	BAY 1021189 induced a concentration-dependent cGMP increase, synergistic BAY 1021189 in combination with DEA/NO; effects completely blocked by ODQ	M4.2.1.1 PH-39102

Specificity	Stable CHO reporter cell line over-expressing rat GC-A and GC-B		BAY 1021189 up to 30 mM	No clinically relevant stimulation of the GC-A- or the GC-B reporter cell line	M4.2.1.1 PH-36559 M4.2.1.1 PH-36570
Phenylephrine-/U 46619-induced contractions of isolated vessels	Rabbit saphenous artery rings; rabbit aortic rings; canine femoral vein rings; porcine coronary artery rings		BAY 1021189 10-10 to 10-5 g/mL	IC50 = 798 nM (rabbit saphenous artery); IC50 = 692 nM (rabbit aorta); IC50 = 3,072 nM (canine femoral vein); IC50 = 956 nM (porcine coronary artery)	M4.2.1.1 PH-36442
Langendorff preparation	Langendorff-perfused heart (rat)		BAY 1021189 0.001 to 10 mM	Reduction of coronary perfusion pressure by up to 30% (10 mM)	M4.2.1.1 PH-36473
Interaction with platelets	Phosphorylation sites of VASP (Ser157 and Ser239) (human washed platelets)		BAY 1021189 0 to 10 mM; SNP 0.1 to 30 mM; DEA/NO 0.001 to 0.3 mM	16-fold increase in cGMP levels with BAY 1021189 (10 mM); 5.3-fold increase with SNP (30 mM); 9.3-fold increase with DEA/NO (0.3 mM)	M4.2.1.1 PH-36444
Nitrate tolerance	Normal and nitrate-tolerant rabbit saphenous artery rings		Isosorbide dinitrate 150 - 250 mg 3 times percutaneously for 3 - 4 days BAY 1021189, GTN 0.0001 to 1 mM	BAY 1021189; IC50 = 5.6 nM (normal) IC50 = 5.8 nM (nitrate tolerant) GTN; IC50 = 1.9 nM (normal) IC50 = 9.6 nM (nitrate tolerant)	M4.2.1.1 PH-36443
Cardiovascular effects	Anesthetized rats	IV bolus, Transcutol®/ Cremophor® EL/ PBS (10/10/80)	Vehicle, 0.03, 0.1, 0.3, and 1 mg/kg	Maximum BP-lowering effects of -16, -26, -31, and -62 mmHg, respectively	M4.2.1.1 PH-39101
Cardiovascular effects	Anaesthetized rats	Oral Transcutol®/ cremophor EL/ water (10/20/70)	Vehicle, 0.3, 1, 3, and 10 mg/kg	Maximum BP-lowering effects of -12, -33, -45, and -45 mmHg, respectively	M4.2.1.1 PH-39266
Cardiovascular effects	Conscious normotensive rats	Oral, Transcutol®/ Cremophor®/water (10/20/70)	Vehicle, 0.3, 1, and 3 mg/kg	BP lowering by up to 20 % (1 and 3 mg/kg) associated with transient tachycardia; BP reduction plateaued for 10 hours after top dose	M4.2.1.1 PH-36223

Cardiovascular effects	Conscious SHR	Oral, Transcutol®/ Cremophor®/water (10/20/70)	Vehicle, 0.1, 0.3, 1, and 3 mg/kg	BP lowering by 15 – 30% (0.3 – 3 mg/kg) associated with transient tachycardia; BP reduction for at least 24 hours after top dose	M4.2.1.1 PH-36290
Cardiovascular effects (long-term treatment)	Conscious SHR	Oral, Transcutol®/ Cremophor®/water (10/20/70)	Vehicle, 3, and 10 mg/kg once-daily for 12 days	Persistent decrease in MAP for 16 – 20 hours (3 mg/kg) and >24 hours (10 mg/kg) associated with transient heart rate increase	M4.2.1.1 PH-36245
Cardiovascular effects	L-NAME treated renin transgenic rats (rat model of hypertension and heart failure)	Oral, Transcutol® / Cremophor®/water (10/20/70)	L-NAME in the drinking water; 3 and 10 mg/kg once-daily for 21 days	Significant decrease of mortality rates: Placebo: 75 % 3 mg/kg: 33 % 10 mg/kg: 7 %	M4.2.1.1 PH-39100
Cardiovascular effects	Anesthetized dogs	IV bolus, Transcutol®/NaCl (70/30)	Vehicle, 10, 30, 100, and 300 mg/kg	Decrease in mAoP, sLVP, LVEDP, CVP, and SVR and a moderate reflex increase in HR and +dP/dt; at 100 and 300 mg/kg, long lasting decrease in PAP; dose-dependent increase in CO, CBF, and SVO2	M4.2.1.1 PH-36460
Cardiovascular effects	Anesthetized dogs with autonomic blockade and induced acute pulmonary arterial hypertension	IV bolus, Transcutol®/NaCl (70/30)	Vehicle, 10, 30, 100, and 300 mg/kg	Dose-dependent maximum initial decrease in mAoP by 5.2, 4.1, 6.6, 11.8, and 21.6%, respectively; dose-dependent decrease in sLVP and LVEDP; dose-dependent decrease in PAP (³30 mg/kg)	M4.2.1.1 PH-36437
Cardiovascular effects	Anesthetized piglets with induced acute pulmonary arterial hypertension (continuous infusion of the thromboxane A2 analog U 46619)	IV bolus, Transcutol®/ Saline (70/30)	Vehicle, 3, 10, 30, 100, and 300 mg/kg	Dose-dependent preferential decrease in PAP in contrast to a weaker reduction in BP and a concomitant increase in HR	M4.2.1.1 PH-36743
Cardiovascular effects	Conscious dogs with rapid-pacing-induced heart failure and pulmonary hypertension	IV bolus, ethanol/ PEG/ water (10/40/50)	Vehicle, 0.3, 1, and 3 mg/kg	Pronounced pressure-lowering effect on the pulmonary artery side with balanced reduction of afterload	M4.2.1.1 PH-36757

Antifibrotic effects	Mouse model of bleomycin-induced dermal fibrosis	Oral, 0.5% aqueous Tylose®	Vehicle, 0.3, 1, and 3 mg/kg once daily for 21 days	Reduced dermal thickening, decreased number of a-SMA positive myofibroblasts, deceased hydroxyproline content of the skin	M4.2.1.1 PH-37810

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부 항목	투여 방법	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	성별 및 숫자	시험결과	GLP 여부	study #
hERG voltage clamp assay	Stably transfected HEK293 cell line	in vitro	0, 0.1, 1 및 10 μmol/L	-	Inhibition of the hERG-mediated tail current amplitude IC20: 1.9 μmol/L IC50: 9.9 μmol/L	예	M4.2.1.3 A51447
CNS Function (behavior, locomotor activity, body temperature)	Rat/ Wistar	경구, 단회	0, 1.5, 5 및 15 mg/kg	수컷, 그룹당 6마리	-모든 용량군: 운동 활동에 미치는 영향 없음 -1.5 및 5mg/kg: 행동에 유의미한 영향 없음 -15mg/kg: 걸음걸이/자세 이상(눈꺼풀처짐, 약간의 뒷다리 벌어짐, 느린 걸음걸이), 활동저하, 사후 치료 후 4~6시간 동안 바로잡기 반사의 경미한 지연(24시간 이내에 완전히 해결됨) 치료 후 1시간~6시간 사이에 체온의 현저한 감소 ($p<0.05$)	예	M4.2.1.3 A51506
CNS Function (운동 협응 Motor coordination)	Rat/ Wistar	경구, 단회	0, 1.5, 5 및 15 mg/kg	수컷, 그룹당 12마리	-운동 협응의 변화 없음	예	M4.2.1.3 A52936
CNS Function (effects on convulsive threshold dose of pentylenetetrazole)	Rat/ Wistar	경구, 단회	0, 1.5, 5 및 15 mg/kg	수컷, 그룹당 7마리	-펜틸린테트라졸 유발 경련에 간섭 없음	예	M4.2.1.3 A51561
Respiratory Function (Whole Body Plethysmography)	Rat/ Wistar	경구, 단회	0, 1.5, 5 및 15 mg/kg	수컷, 그룹당 8마리	-투여 후 최대 5시간까지 시험한 시점에서 호흡빈도, 일호흡량, 분당호흡량에 대한 영향 없음	예	M4.2.1.3 A53045
Gastrointestinal Function (Barium-sulfate propulsion test)	Rat/ Wistar	경구, 단회	0, 1.5, 5 및 15 mg/kg	수컷, 그룹당 6마리	-1.5 mg/kg에서 유의미한 효과 없음 -5, 15mg/kg에서 상당한 장내 이동 억제($p<0.05$) -위 배출능은 모든 군에서 영향을 받지 않았음	예	M4.2.1.3 A51489

Cardiovascular Function (blood pressure, heart rate, electrocardiogram, body temperature)	개/비글	경구, 단회 (Latin square treatment design)	0, 0.6, 2 및 6 mg/kg	수컷 및 암컷, 그룹당 4마리	-모든 투여량 그룹: 동맥 혈압 감소 0.6 mg/kg: DBP -12%; SBP -11% 2.0 mg/kg: DBP -16%; SBP -17% 6.0 mg/kg: DBP -17%; SBP -23% -모든 투여량 그룹: 심박수 증가 0.6 mg/kg: +33% 2.0 mg/kg: +39% 6.0 mg/kg: +68% -심박수에 대해 교정했을 때 QTc 간격이 길어지지 않았음 -체온에 영향 없음	예	M4.2.1.3 A50538

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 랫드와 개에게 경구 투여한 후 T_{max}가 0.5-3h 사이로, 상당히 빠른 흡수 속도를 보였다. 베리시구앗의 경구 생체이용률은 랫드에서는 중간이고(~40-50%) 개에서는 높았다(~70%). 사람의 경우, 베리시구앗은 ~93%의 높은 절대 경구 생체이용률을 보였다.
- 랫드 : 수컷 Wistat 랫드에서 정맥 또는 경구 투여시 약동학 파라미터

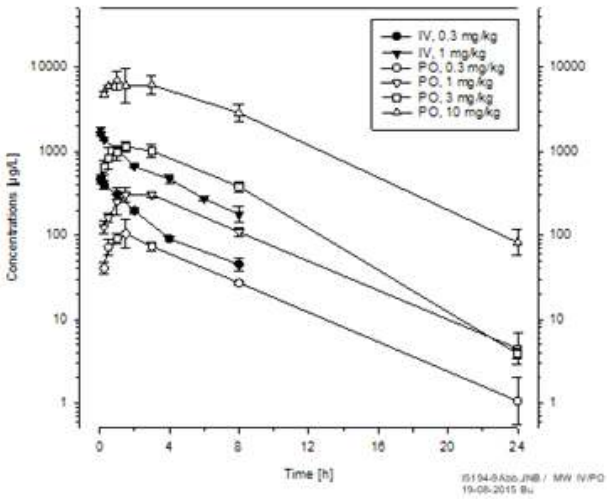
표 3-1: 랫드에게 IV Bolus 투여 후 베리시구앗의 약물 동력학

Dose	(mg/kg)	0.3	1
AUC	(µg·h/L)	1300	5220
AUC_{norm}	(kg·h/L)	4.32	5.22
CL	(L/(kg·h))	0.232	0.192
V_{ss}	(L/kg)	0.789	0.795
$t_{½}$	(h)	2.45	3.09

표 3-2: 랫드에게 1회 PO 투여 후 베리시구앗의 약물 동력학

Dose	(mg/kg)	0.3	1	3	10
AUC	(µg·h/L)	606	2250	7410	52100
AUC_{norm}	(kg·h/L)	2.02	2.25	2.45	5.21
C_{max}	(µg/L)	104	305	1140	6980
$C_{max,\ norm}$	(kg/L)	0.345	0.305	0.382	0.698
t_{max}	(h)	1.50	3.00	1.50	1.00
Bioavailability	(%)	38.8	43.1	47.3	99.9

그림 3-1: 위스타 랫드에게 1회 PO 및 IV 투여 후 베리시구앗의 시간 곡선 대 혈장 농도

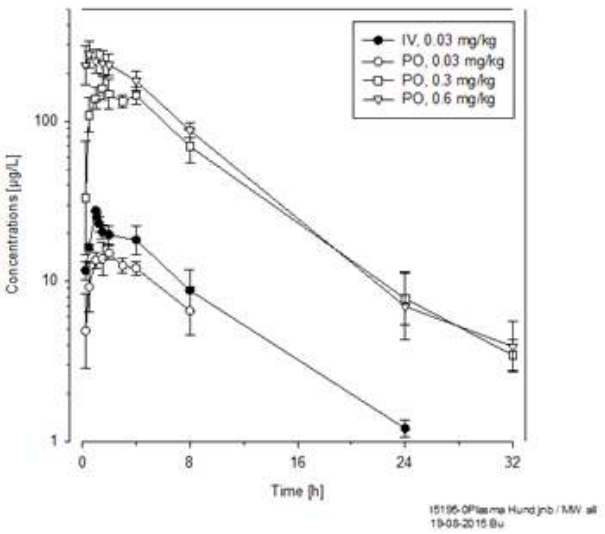


- 개 : 암컷 비글견에 베리시구앗 경구 또는 정맥 투여시 약동학 파라미터

표 3-3: 개에게 1회 IV 주입 또는 PO 투여 후 베리시구앗의 약물 동력학

Administration Route		IV	PO	PO	PO
Dose	[mg/kg]	0.03	0.03	0.3	0.6a
AUC	(µg·h/L)	197	141	1472	1950
		(1.20)	(1.24)	(1.12)	(1.11)
AUCnorm	(kg·h/L)	6.57	4.71	4.91	3.25
		(1.20)	(1.24)	(1.12)	(1.11)
Cmaxb	(µg/L)	27.6	16.1	167	262
		(1.02)	(1.12)	(1.15)	(1.21)
Cmax, norm	(kg/L)	0.919	0.535	0.556	0.437
		(1.02)	(1.12)	(1.15)	(1.21)
tmax	(h)	1.00	1.44	1.82	0.500
		(1.00)	(1.42)	(1.18)	(1.00)
CL	(L/(kg·h))	0.152	n.a.	n.a.	n.a.
		(1.20)			
Vss	(L/kg)	1.14	n.a.	n.a.	n.a.
		(1.17)			
$t_{½}$	(h)	5.39	5.67	6.95	4.94
		(1.03)	(1.22)	(1.51)	(1.13)
Bioavailability	(%)	n.a.	**71.6**	**74.7**	n.c.
			(1.09)	**(1.19)**	

그림 3-2: 비글 개에게 1회 PO 및 IV 투여 후 베리시구앗의 시간 곡선 대 혈장 농도



5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- In vtiro 혈장 단백질 결합
  - 마우스, 랫드, 개 및 사람 혈장에서 결합되지 않은 부분의 백분율은 베리시구앗의 경우에는 각각 7.99%, 4.55%, 10.2%, 2.18%였으며, M-1의 경우에는 각각 15.2%, 3.13%, 15.2%, 1.63%였다. 베리시구앗은 주로 사람 혈청 알부민에 결합되었으며, 랫드, 개, 사람의 혈액에서 혈장 부분에 주로 분포되어 있었다.
- 랫드와 개에서 베리시구앗의 분포 용적은 중간(moderate) 수준이었다(~0.8-1.1 L/kg).
- 랫드에 [^{14}C]베리시구앗(3mg/kg)를 경구투여시 방사능이 조직에 빠르고 광범위하게 분포되었다. 가장 높은 방사능 노출은 부신피질, 신장피질, 그리고 외측 수질, 간, 하르더샘, 신장 내측 수질에서 관찰되었다. 뇌 침투는 미미했다.
  - [^{14}C]베리시구앗 유래 방사능은 멜라닌에 대한 친화력을 보였는데, 착색된 랫드의 멜라닌 함유 조직에서 높은 수치의 방사능이 검출되었다. 그럼에도 불구하고 착색된 롱 에반스 랫드를 대상으로 실시한 13주간의 안전성 연구에서는 멜라닌 결합에 의한 독성이 뚜렷이 나타나지 않았다.
- 임신한 랫드의 경우, [^{14}C]베리시구앗 유래 방사능이 혈액-태반 장벽을 넘었다. 방사능이 대부분의 말초 기관, 조직, 태아 조직에 빠르고 광범위하게 분포되었다. 대부분의 장기 및 조직에서 잔류 방사능의 빠르게 배설된다.

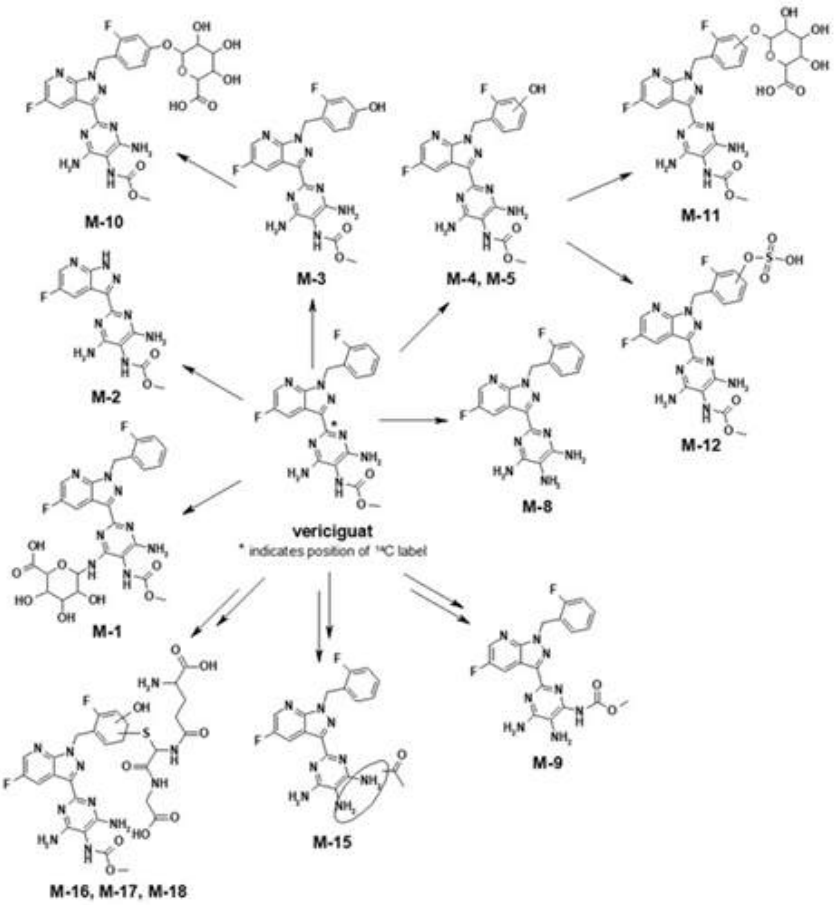
5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- [^{14}C]베리시구앗 경구투여 후, 마우스, 랫드, 개의 혈장에서 미변화체가 대부분의 방사성 성분이었고(총 방사능 AUC 중에서 97% 이상) M-1 대사물질은 소량의 순환 성분이었다.

- 대조적으로 대사물질 M-1은 사람 혈장 내 대부분의 성분으로 총 방사능 AUC의 72%를 차지했으며, 미변화체는 27%였다. M-1은 sGC에 대해 약리학적 활성이 없으며 표적 외(off-target) 활성이 없다.

- 베리시구앗은 랫드, 개 그리고 사람에서 미변화체로 제거된다. M-1을 형성하기 위한 N-글루크론산화는 세 가지 종 모두에서 주요한 생체 내 변화 경로였다.

그림 5-1: in vitro 및 in vivo 연구에서 관찰한 베리시구앗의 생체 내 변화 산물



5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 베리시구앗은 랫드와 개에서 3h~5h의 최종 반감기와 낮은 혈장 청소율(0.15~0.21 L/h/kg)을 보였다. [^{14}C]베리시구앗을 랫드와 개에 PO 투여한 후, 방사능은 주로 랫드와 개의 대변/담도를 통해 배출되었다(랫드: 81.2%; 개: 투여량의 89.2%). 사람의 경우에는 고른 배출이 관찰되었다(소변: 53.1%, 대변: 투여량의 45.2%).
- 베리시구앗과 관련된 방사능은 젖이 분비되는 랫드의 유즙으로 배설된다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

•임상시험성적에 관한 자료 : 총 32건(제1상 28건, 제2상 3건, 제3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

단계	시험번호 시험기관수	설계	베리시구앗 용량	제형	베리시구앗 (N)	위약 (N)
Healthy Subject PK and Initial Tolerability						
1상	15355/P004 PH-37029	Single dose-escalation study	0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0	Oral solution fasted	56	13
1상	15357/P006 PH-37952	Multiple dose-escalation study	1.25, 5.0, 10.0, 5.0 bid	IR tablet fasted	32	11
1상	15817/P012 PH-38476	14C mass balance study	5.0	Oral solution fasted	6	0
Biopharmaceutic Studies						
1상	15356/P005 PH-37306	Relative bioavailability study	1.25, 5.0	Oral solution fasted IR tablet fasted/fed (high-calorie, high-fat meal)	16	0
1상	16440/P019 PH-37657	Relative bioavailability study at fed state	1.25, 2.5, 5.0, 10.0	IR tablet fed (high-calorie, high-fat meal)	16	0
1상	17114/P021 PH-39515	Absolute bioavailability study	10.0, 20 μg IV	IR tablet fed (high-calorie, high-fat meal) IV solution	10	0
1상	18580/P028 PH-39598	Pivotal food effect and dose proportionality study	2.5, 5.0, 10.0	IR tablet fasted/fed (high-calorie, high-fat meal)	30	0
1상	18581/P031 PH-40087	Relative bioavailability pediatric formulation/crushed tablet study	2.5, 10.0	IR tablet fasted/fed (high-calorie, high-fat meal / regular meal)*	30	0
Intrinsic Factors (Special Populations)						
1상	15816/P011 PH-37944	Age and gender study	5.0	IR tablet fed (regular meal)*	42	14
1상	15840/P017 PH-38645	Hepatic impairment study	2.5	IR-tablet fed (regular meal)*	27	0

단계	시험번호 시험기관수	설계	베리시구앗 용량	제형	베리시구앗 (N)	위약 (N)
1상	15813/P009 PH-38785	Renal impairment study	2.5	IR-tablet fed (regular meal)*	39	0
1상	15836/P013 PH-37442	Single- and multiple-dose escalation study in Japanese subjects	1.25, 5.0, 7.5, 10.0	IR tablet fasted + fed (high-calorie, high-fat meal)	36	12
1상	15837/P014 PH-37362	Single-dose escalation study in Asian subjects	1.25, 5.0, 10.0	IR tablet fasted	27	9
1상	16964/P020 PH-40150	Single- and multiple-dose escalation study in Chinese subjects	1.25, 5.0, 10.0	IR tablet fed (regular and high-calorie, high-fat meal)*	34	12
Extrinsic Factors (Drug-Drug Interactions)						
1상	15811/P007 PH-37185	Interaction with omeprazole and antacid	5	IR tablet fasted	10	0
1상	15812/P008 PH-37817	Interaction study with ketoconazole	1.25	IR tablet fed (regular meal)*	15	0
1상	17116/P023 PH-38616	Interaction study with mefenamic acid	2.5	IR tablet fed (regular meal)*	16	0
1상	15815/P010 PH-38702	Interaction study with midazolam	10.0	IR tablet fed (regular meal)*	32	0
1상	15841/P018 PH-39190	Interaction study with digoxin	10.0	IR tablet fed (regular meal)	25	0
1상	17746/P026 PH-39917	Interaction study with rifampicin	10.0	IR tablet fed (regular meal)*	16	0
1상	15838/P015 PH-38592	Interaction study with acetylsalicylic acid	15.0	IR tablet fasted	25	0
1상	15839/P016 PH-39361	Interaction study with warfarin	10.0	IR tablet fed (regular meal)*	26	25
1상	17115/P022 PH-38794	Interaction study with nitroglycerin in healthy subjects	5.0	IR tablet fed (200 mL Fresubin, ~300 kcal)	39	39
1상	17743/P024 PH-39419	Interaction study with sildenafil	10.0	IR tablet fed (regular meal)*	16	16
1상	17745/P025 PH-39559	Interaction study with sacubitril/valsartan	2.5	IR tablet fed (regular meal)*	16	16
1상	17849/P027 PH-39300	Interaction study with nitroglycerin in patients with coronary artery disease (CAD)	2.5, 5.0, 10.0	IR tablet fed (regular meal)*	24	12
1상	18582/P029 PH-40368	Interaction study with isosorbide mononitrate in	2.5, 5.0, 10.0	IR tablet fed (regular meal)*	26	12

단계	시험번호 시험기관수	설계	베리시구앗 용량	제형	베리시구앗 (N)	위약 (N)
		CAD patients				
Studies with specific topics						
1상	18979/P030 PH-41049	QTc study in stable CAD patients	2.5, 5.0, 10.0	IR tablet fed (regular meal)*	73	74

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험번호 시험기관수	설계	중재군별 참여자수	시험집단(N)	일차 및 이차 평가변수
2상	15371/P002 (완료) SOCRATES-REDUCED PH38448 144개 시험기관(24개국)	무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림, 다기관, 용량범위 결정 시험 기간: 12주 적응증: HFrEF	베리시구앗 1.25 mg (무작위배정 91명/치료 91명/완료 68명) 베리시구앗 2.5 mg (무작위배정 91명/치료 90명/완료 73명) 베리시구앗 2.5-5 mg (무작위배정 91명/치료 91명/완료 67명) 베리시구앗 2.5-10 mg (무작위배정 91명/치료 91명/완료 71명) 위약 (무작위배정 92명/치료 92명/완료 69명)	성별: 366 M / 90 F 연령 중간값: 68.0세 연령 범위: 30-93세	일차 평가변수 베이스라인 대비 제12주의 로그 변환 NT-proBNP의 변화.
2상	15829 / P003 (완료) SOCRATES-PRESERVED 158개 시험기관(25개국)	무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림, 다기관, 용량범위 결정 시험 기간: 12주 적응증: HFpEF	베리시구앗 1.25 mg (무작위배정 96명/치료 96명/완료 82명) 베리시구앗 2.5 mg (무작위배정 96명/치료 95명/완료 82명) 베리시구앗 2.5-5 mg (무작위배정 96명/치료 95명/완료 82명) 베리시구앗 2.5-10 mg (무작위배정 96명/치료 96명/완료 84명) 위약	성별: 250 M/ 227 F 연령 중간값: 75.0세 연령 범위: 34-93세	일차 평가변수 -베이스라인 대비 제12주의 로그 변환 NT-proBNP의 변화 -베이스라인 대비 제12주의 로그 변환 좌심방 용적의 변화 .

			(무작위배정 93명/치료 93명/완료 80명)		
2상	19334/P032 (완료) VITALITY 178개 시험기관(21개국)	무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림, 다기관 시험 기간: 24주 적응증: HFpEF	베리시구앗 10 mg (무작위배정 263명/치료 262명/완료 218명) 베리시구앗 15 mg (무작위배정 264명/치료 264명/완료 224명) 위약(무작위배정 262명/치료 262명/완료 230명)	성별: 404 M/ 385 F 연령 중간값: 73.0세 연령 범위: 45-95세	일차 베이스라인 대비 제24주의 KCCQ PLS의 변화
3상	16493/P001 (완료) VICTORIA 694개 시험기관(42개국)	무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림, 사건 주도, 다기관 시험 적응증: HFrEF	베리시구앗 (무작위배정 2526명/치료 2519명) 위약 (무작위배정 2524명/치료 2515명)	성별: 3842 M/1208 F 연령 중간값: 69.0 연령 범위: 23-98세	일차 CV 사망 및 HF 입원까지의 시간 이차 -CV 사망까지의 시간 -첫 번째 HF 입원까지의 시간 -총 HF 입원까지의 시간(첫 번째 및 반복) -모든 원인의 사망 또는 HF 입원 복합 평가변수까지의 시간 -모든 원인의 사망까지의 시간
TLC = Therapeutic Lifestyle Change(치료적 생활습관 변화)					

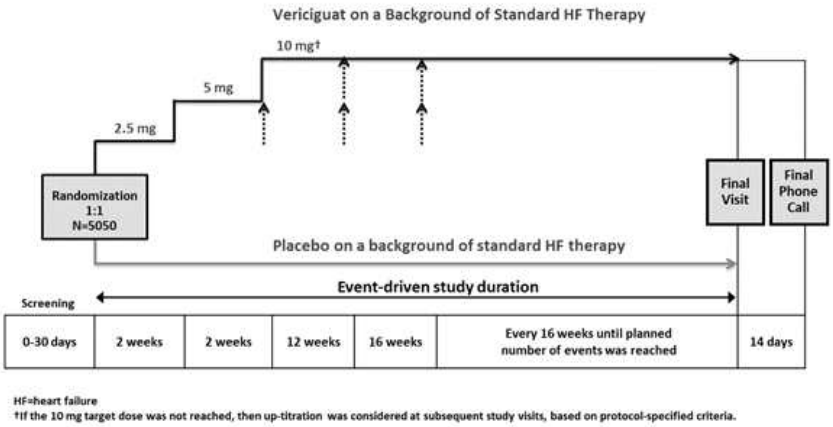
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

제3상 VICTORIA(시험 16493, P001)

박출률이 저하된 심부전(Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, HFrEF) 환자를 대상으로 경구용 sGC 자극제인 Vericiguat의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 평행군, 위약대조, 이중눈가림, 사건-주도형, 다기관, 중추적 제Ⅲ상 임상시험

- 박출률이 저하된 심부전 환자 대상의 Vericiguat 글로벌 임상시험(VerICiguaT glObal study in subjects with heart failure with Reduced ejectIon frAction, VICTORIA)
(2016.09.25.-2019.09.02.) (42개 국가 694개 기관)

- 연구설계 : 이중눈가림, 평행군, 위약대조, 사건-주도형, 심부전 표준치료 추가요법
  - 투여군(2군) MK-1242(vericiguat): 위약 = 1:1
  - 스크리닝(30일) → 필요한 심혈관(CV) 사망사건 관찰될 때까지 → 추적관찰(14일)
    예상 추적 관찰기간의 중앙값: 약 18개월,
    필요한 추적관찰 기간의 최소 중앙값: 10개월



- 시험방법 : VICTORIA 시험은 EF가 45% 미만이며 HF 악화 사건을 겪은 징후성 만성 HF 성인 시험대상자의 가이드라인에 따른 내과적 HF 치료에 베리시구앗 또는 위약을 추가하는 치료를 비교하는 사건 주도 시험이었다. HF 악화 사건은 무작위배정 전 6개월 이내에 HF 입원 또는 무작위배정 전 3개월 이내에 HF로 외래에서 IV 이뇨제를 사용한 것으로 정의했다.
  - 시험 설계는 두 개의 치료군(베리시구앗 및 위약)에서 SBP와 증상을 근거로 판정한 시험대상자의 내약성에 따라 2.5 mg의 베리시구앗 또는 외형이 동일한 위약에서 시작하여 2주 간격으로 2번 용량을 2배씩 증량하여 10 mg의 표적 용량에 도달하는 적정 계획을 사용했다. SBP, 저혈압 증상 또는 시험자의 재량에 따라 용량 감량을 허용했다. 도입 기간은 없었다.
  - 독립적인 CEC에서 잠재적 평가변수 사건에 대한 눈가림 판정을 수행했다. 본 시험은 필요한 CV 사망 사건이 관찰될 때까지 계속되었다. 잠재적 유효성 및 안전성 사건의 발생을 평가하기 위해 모든 시험대상자를 최종 시험 연락 시까지 추적관찰했다.
- 대상환자군 : 박출률이 저하된 만성 심부전(HFrHF) 전 세계적으로 4872명 (국내 100명)
- 임상시험의 목적 및 평가변수 :

Primary Objective	Primary Endpoint
HFrEF 환자에서 심혈관계 사망과 심부전으로 인한 입원으로 이루어진 통합 사건의 첫 번째 발생까지의 경과 기간의 증가 측면에서 배경 표준치료에 추가된 경구용 가용성 구아닐산 고리화효소(soluble guanylate cyclase, sGC) 자극제 MK-1242(vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	CV death and HF hospitalizations
Secondary Objective	Secondary Endpoint
표준치료를 배경요법으로 받는 HFrEF 환자를 대상으로: (1) 심혈관계 사망까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	CV death
(2) 심부전으로 인한 첫 번째 입원까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242(vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	HF hospitalizations
(3) 심부전으로 인한 전체 입원(첫 입원과 재입원)까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	Total HF hospitalization(first and recurrent)
(4) 모든 원인에 의한 사망과 심부전으로 인한 입원으로 이	All-cause motrtality or HF hospitalization

루어진 통합 사건의 첫번째 발생까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	
(5) 모든 원인에 의한 사망까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242(vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가	All-cuase mortality
(6) MK-1242(vericiguat)의 안전성과 내약성을 평가	Adverse events(AEs)

기타 목적(탐색적)

표준치료를 배경요법으로 받는 HFrEF 환자를 대상으로:

(1) 심부전으로 인한 입원과 (심부전으로 인한 입원 기준에는 부합하지 않는) 심부전으로 인한 긴급 방문의 통합 사건으로 정의되는 심부전 사건까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가

(2) 첫 번째 심혈관계 관련 입원까지의 경과 기간의 증가 측면에서 MK-1242(vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가

(3) 심부전으로 인한 총 입원 횟수의 감소 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가

(4) 건강-관련 삶의 질 요약 측정치(캔자스시티 심근병증 설문지[Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ]와 EuroQol 그룹 5개 영역[EuroQol Group 5- Dimensional, EQ-5D])의 베이스라인 대비 각 측정 시점에서의 변화 측면에서 MK-1242 (vericiguat)의 유효성을 위약과 비교 평가

(5) 유전자 변이와 투여된 치료제에 대한 반응 사이의 상관관계를 탐색한다. 이 임상시험에서 수집된 임상 자료와의 상관성을 알아보기 위해 사람 유전체 전반에 걸쳐 변이 분석

(6) 베이스라인 시점의 혈액 생체표지자 수준과 치료에 대한 반응 사이의 상관관계, 그리고 확립된 혈액 생체표지자와 새로운 혈액 생체표지자에 미치는 치료 영향 탐색

- 임상시험용 의약품 투여방법 및 투여기간 :

표준치료 + vericiguat 1일 1회, 식후 투여. 2.5mg(2주) → 5mg(2주) → 10mg(이후)

* 용량 조절은 평균 좌위 SBP와 저혈압을 시사하는 증상 유무에 따라 결정

약물	용량/강도	투여 빈도	투여 경로	용법/치료 기간	용도
MK-1242 (Vericiguat)	2.5 mg	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(2차 방문부터 n차 방문까지)	임상시험용
MK-1242 (Vericiguat)	5 mg	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(3차 방문부터 n차 방문까지)	임상시험용
MK-1242 (Vericiguat)	10 mg	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(4차 방문부터 n차 방문까지)	임상시험용
MK-1242 (Vericiguat) 위약	2.5 mg에 상응하는 위약	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(2차 방문부터 n차 방문까지)	위약-대조약
MK-1242 (Vericiguat) 위약	5 mg에 상응하는 위약	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(3차 방문부터 n차 방문까지)	위약-대조약
MK-1242 (Vericiguat) 위약	10 mg에 상응하는 위약	QD	경구	2.5 mg의 용량으로 시작해 적정을 통해 5 mg으로, 그리고 10 mg으로 증량함; 음식과 함께 복용(4차 방문부터 n차 방문까지)	위약-대조약

좌위 SBP를 바탕으로 용량 적정. 시험자는 안전성을 이유로 정당하다고 판단하는 경우에는 언제든지 5mg 또는 10mg에서 용량을 낮출 수 있음.

• 주요 선정기준 :

5.1.1 임상시험에 참여하기 위한 진단/조건

박출률이 저하(<45%)되고, 나트륨이뇨 펩티드가 상승됐으며, 이전에 심부전 대상부전 (심부전으로 인한 입원이나 [입원이 아닌 상태에서] 심부전 치료를 위해 정맥용 이뇨제를 사용한 것으로 정의됨)이 있었던 18세 이상의 남녀 만성심부전(NYHA 분류 II-IV) 환자가 이 임상시험에 등록된다.

5.1.2 시험대상자 선정기준

시험대상자는 이 임상시험에 참여하기 위해 다음의 기준을 반드시 만족해야 한다.

1. 이 임상시험에 대해 서면 동의를 제공함. 시험대상자는 향후 생물의학 연구에 대해서도 동의할 수 있다. 그러나 향후 생물의학 연구에 참여하지 않아도 주 임상시험에 참여할 수 있다.
2. 시험대상자 동의서에 서명하는 날짜에 나이가 만 18세 이상인 남성 또는 여성.
3. 심부전 대상부전 기준에 부합하기 전부터 표준치료를 받고 있는 만성 심부전(NYHA 분류 II-IV) 병력이 있음.
4. 무작위배정 전 6개월 이내에 심부전으로 입원했던 이력이나 무작위배정 전 3개월 이내에 (입원하지 않은 상태에서) 심부전에 대해 정맥용 이뇨제 치료를 받은 이력이 있음.
   주: 무작위배정 전 3개월보다 이른 시점의 심부전으로 인한 입원 기준에 부합하는 환자의 무작위배정은 약 20% 이내로 제한된다.
5. 무작위배정 전 30일 이내에 뇌성 나트륨이뇨 펩티드(brain natriuretic peptide, BNP) 또는 NT-proBNP 수치가 다음과 같았음.

	NT-proBNP	BNP
동율동	≥ 1000 pg/mL	≥ 300 pg/mL
심방세동	≥ 1600 pg/mL	≥ 500 pg/mL

주: Sacubitril/valsartan을 투여 중인 시험대상자에서는 선정 적합성을 판단할 때 BNP를 사용할 수 없는데 이는 PARADIGM-HF임상시험에서 sacubitril/valsartan이 BNP의 중앙값을 ~15% 정도 상승시켰기 때문이다[9]. Sacubitril/valsartan을 투여하고 있는 시험대상자에서는 반드시 NT-proBNP를 이용해 적합성을 확증해야 한다.

주: 가장 적합한 나트륨이뇨 펩티드 수치의 절단치는 채혈 시점에서의 심장 율동이 나트륨이뇨 펩티드 수치에 미치는 영향에 대한 시험자의 판단에 의해 유도돼야 한다.

6. 무작위배정 전 12개월 이내에 하등의 방법으로 평가했을 때 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 45% 미만이었음(적합성 판단에는 반드시 가장 최근의 측정치를 사용해야 함).
7. 다음의 기준에 부합함:
   a) 시험대상자가 남성임.
   b) 시험대상자가 여성으로서, 다음 중 어느 하나에 해당되는 것으로 정의되는 생식능이 없는 상태임: (1) 폐경 후 상태(45세 이상의 여성에서 최소 12개월 이상 월경이 없는

것으로 정의됨); 또는 (2) 스크리닝으로부터 최소 6주 이상 전에 자궁절제술 및/또는 양쪽 난소절제술, 양쪽 난관절제술, 또는 양쪽 난관 결찰/폐색술을 받았음; 또는 (3) 선천적 또는 후천적으로 임신을 막는 조건이 있음.

c) 시험대상자가 생식능이 있는 여성으로서, 시험약을 투여하는 동안과 시험약 최종 투여 후 14일 동안 다음 중 하나를 준수함으로써 임신을 피하는 데 동의함: (1) 이성과의 관계에서 금욕ㅜ함 또는 (2) 이성과의 관계에서 허용되는 피임법을 사용함(또는 파트너가 사용하게 함). 허용되는 피임법은 다음과 같다. (생략)

- 분석군 :

  계획한 시험대상자 수 : 약 4872명

  무작위배정한 시험대상자 수 : 5050명

- 시험대상자 분포

  - 42개국에서 총 5050명을 무작위배정했다(베리시구앗군 2526명, 위약군 2524명).
  - ITT 집단에서 일차 평가변수에 대한 추적관찰 기간 중간값은 10.8개월로 총 추적관찰 환자-년은 5240.9였다.

Table 10-1
Disposition of Subjects
ITT Population- All Data Through Last Study Visit

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					1,807	
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Gender (Age Range in Years)						
Male	1,921	(24 to 94)	1,921	(23 to 97)	3,842	(23 to 97)
Female	605	(26 to 98)	603	(24 to 94)	1,208	(24 to 98)
Status in Trial						
Completed	1,952	(77.3)	1,937	(76.7)	3,889	(77.0)
Discontinued	574	(22.7)	587	(23.3)	1,161	(23.0)
Death	541	(21.4)	552	(21.9)	1,093	(21.6)
Lost To Follow-Up	14	(0.6)	14	(0.6)	28	(0.6)
Site Terminated By Sponsor	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
Withdrawal By Subject	15	(0.6)	18	(0.7)	33	(0.7)
Status for Study Medication in Trial						
Started	2,519		2,515		5,034	
Completed	1,547	(61.4)	1,561	(62.1)	3,108	(61.7)
Discontinued	972	(38.6)	954	(37.9)	1,926	(38.3)
Adverse Event	177	(7.0)	160	(6.4)	337	(6.7)
Death	358	(14.2)	386	(15.3)	744	(14.8)
Lost To Follow-Up	9	(0.4)	11	(0.4)	20	(0.4)
Status for Study Medication in Trial						
Non-Compliance With Study Drug	49	(1.9)	49	(1.9)	98	(1.9)
Physician Decision	176	(7.0)	156	(6.2)	332	(6.6)
Protocol Deviation	8	(0.3)	2	(0.1)	10	(0.2)
Withdrawal By Subject	195	(7.7)	190	(7.6)	385	(7.6)

Source: [P001MK1242: adam-adsl; adexsum]

- 유효성 평가변수 :

<일차 평가변수>

- 심혈관계 사망이나 심부전으로 인한 입원으로 이루어진 통합 평가변수의 첫 번째 발생까지의 경과 기간이다. 임상사건위원회(clinical events committee, CEC)를 통해 확증된 임상 사건만을 사용해 일차 평가변수를 정의한다.

<이차 평가변수>

- 일차 통합 평가변수의 구성 요소:
  심혈관계 사망까지의 경과 기간,
  심부전으로 인한 첫 번째 입원까지의 경과 기간
- 심부전으로 인한 전체 입원(첫 입원과 재입원)까지의 경과 기간
- 모든 원인에 의한 사망이나 심부전으로 인한 입원으로 이루어진 통합 사건의 첫 번째 발생까지의 경과 기간
- 모든 원인에 의한 사망까지의 경과 기간

<탐색적 평가변수>

- 심부전으로 인한 입원이나 (심부전으로 인한 입원 기준에는 부합하지 않는) 심부전으로 인한 긴급 방문의 통합 사건으로 정의되는 심부전 사건의 첫 번째 발생까지의 경과 기간
- 첫 번째 심혈관계 관련 입원까지의 경과 기간
- 심부전으로 인한 전체 입원 횟수
- 건강-관련 삶의 질 측정치(KCCQ와 EQ-5D)의 베이스라인 대비 변화

일차 유효성 평가결과

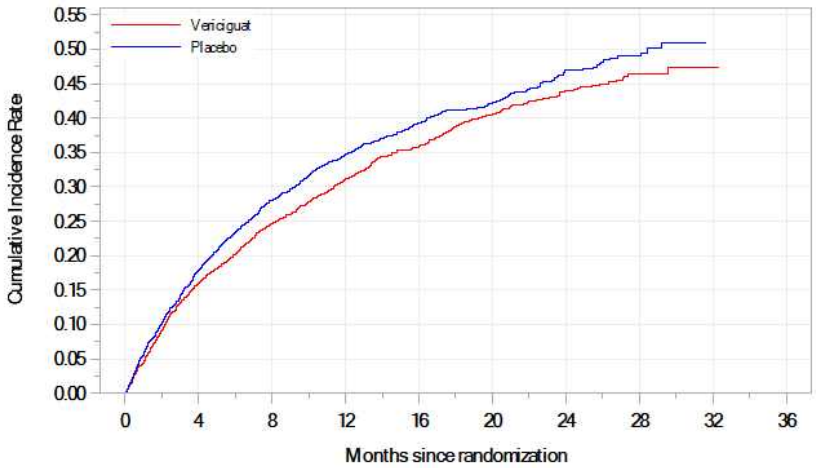
- (심혈관 사망 또는 심부전 입원까지의 시간) 베리시구앗은 CEC에서 평가한 CV 사망 또는 HF 입원 사건의 상대 위험도를 위약 대비 10% 감소시켰다**(HR 0.90 [95% CI, 0.82- 0.98]; p=0.019)**. 위약 대비 베리시구앗은 4.2%의 연간 위험 감소와 관련되었으며, 평균 1년간 1건의 일차 평가변수 사건을 예방하기 위해 치료가 필요한 환자 수는 24명이다.
  - 계획서에 사전에 기술한 분석에서 CEC에서 확인한 원인이 불분명한 모든 사망을 CV 사망으로 간주했으나, 원인이 불분명한 사망을 제외한 사후 민감도 분석 결과는 계획서에 따른 분석결과와 유사했다(HR 0.89 [95% CI, 0.81-0.98]).
  - 시험자가 평가한 CV 사망 및 HF 입원 복합 사건까지의 시간을 추가적으로 사후검증분석한 결과(HR 0.92 [95% CI, 0.84-1.00]) 계획서에 따른 분석결과와 유사했다.

<일차 평가변수 분석; 첫 번째 CEC 확인 심혈관 사망 또는 심부전 입원 사건까지의 시간>

	베리시구앗 (N=2526)				위약 (N=2524)				치료 비교	
	n	(%)	연간 %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	연간 %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-값 ‖
일차 복합 변수	897	(35.5)	33.6	43.9 (41.5, 46.4)	972	(38.5)	37.8	46.9 (44.4, 49.4)	0.90 (0.82, 0.98)	0.019
심부전 입원	691	(27.4)			747	(29.6)				
심혈관 사망	206	(8.2)			225	(8.9)				

† 위험 대상 100 시험대상자-년당 사건을 겪은 총 시험대상자.
‡ 2년 시점의 Kaplan-Meier 추정치 및 신뢰구간.
§ 층화 인자(지역 및 인종에 의해 정의)를 통제한 Cox 비례위험모형에서 얻어진 위험비(위약 대비 베리시구앗) 및 신뢰구간.
‖ 지역 및 인종에 의해 정의된 층화 인자로 층화한 로그순위검정에서 얻어짐.

Figure 11-1
Kaplan-Meier Plot for Cumulative Event Rate
Primary Composite Endpoint: Time to the First Event of CEC Confirmed CV Death or Heart Failure Hospitalization
ITT Population



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	402	609	733	803	857	885	896	897	897
Placebo	0	448	694	823	890	924	960	969	972	972

- **안전성 평가결과** :

Table 12-1
Analysis of Adverse Event Summary
All Subjects as Treated

	Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population	2,519		2,515		
with one or more adverse events	2,027	(80.5)	2,036	(81.0)	-0.5 (-2.7, 1.7)
with no adverse event	492	(19.5)	479	(19.0)	0.5 (-1.7, 2.7)
with drug-related[‡] adverse events	367	(14.6)	294	(11.7)	2.9 (1.0, 4.7)
with non-serious adverse events	1,935	(76.8)	1,928	(76.7)	0.2 (-2.2, 2.5)
with serious adverse events	826	(32.8)	876	(34.8)	-2.0 (-4.7, 0.6)
with serious drug-related adverse events	30	(1.2)	20	(0.8)	0.4 (-0.2, 1.0)
with dose modification[§] due to an adverse event	653	(25.9)	606	(24.1)	1.8 (-0.6, 4.2)
who died[‖]	83	(3.3)	85	(3.4)	-0.1 (-1.1, 0.9)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.1, 0.2)
discontinued drug due to an adverse event	167	(6.6)	158	(6.3)	0.3 (-1.0, 1.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	64	(2.5)	47	(1.9)	0.7 (-0.1, 1.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	71	(2.8)	87	(3.5)	-0.6 (-1.6, 0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	13	(0.5)	8	(0.3)	0.2 (-0.2, 0.6)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.
[‖] Includes adverse events associated with a fatal outcome but does not reflect all deaths reported in the study.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Table 12-2
Subjects With Drug-Related Adverse Events Within a System Organ Class
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,519		2,515		5,034	
with one or more drug-related adverse events	367	(14.6)	294	(11.7)	661	(13.1)
with no drug-related adverse events	2,152	(85.4)	2,221	(88.3)	4,373	(86.9)
Gastrointestinal disorders	**64**	**(2.5)**	**34**	**(1.4)**	**98**	**(1.9)**
Nervous system disorders	**63**	**(2.5)**	**51**	**(2.0)**	**114**	**(2.3)**
Vascular disorders	**182**	**(7.2)**	**157**	**(6.2)**	**339**	**(6.7)**
Hypotension	172	(6.8)	149	(5.9)	321	(6.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: [P001MK1242: adam-adsl; adae]

Subjects With Serious Drug-Related Adverse Events Within a System Organ Class
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**6**	**(0.2)**	**4**	**(0.2)**	**10**	**(0.2)**
Dizziness	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Generalised tonic-clonic seizure	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Presyncope	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Syncope	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.1)
Renal and urinary disorders	**9**	**(0.4)**	**5**	**(0.2)**	**14**	**(0.3)**
Acute kidney injury	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
Chronic kidney disease	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
Haematuria	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephropathy	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**2**	**(0.0)**
Angioedema	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vascular disorders	**9**	**(0.4)**	**9**	**(0.4)**	**18**	**(0.4)**
Hypotension	9	(0.4)	9	(0.4)	18	(0.4)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Note: Includes events/measurements from the day of first dose of study drug to 14 days after the last dose of study drug.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: [P001MK1242: adam-adsl; adae]

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시. 한국인 포함 다국가 제3상 임상시험자료을 근거로 한 가교자료 제출

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	· 베리시구앗 2.5~10mg IR 정제 식후투여시 용량에 비례함 · 대상환자군(HFrEF)에서 상대 생체이용률은 용량 비례보다 약간 낮음
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	· 베리시구앗으로 베이스라인 NT-proBNP 의존적인 NT-proBNP의 노출 의존적 감소를 보여주였음 <PK-Efficacy> · 베리시구앗 노출범위의 차이가 HFrEF 시험대상자의 유효성에 영향을 미치지 않았을 가능성이 높음 <PK-Safety> · 건강한 시험대상자에서 복용 후 처음 4시간동안 위약 대비 용량 의존적인 분당 심박수 증가가 관찰됨. 모든 용량 수준에서 약 3-5 beat/min 평균 증가를 보였음. 10mg 투여후 처음 4시간동안 평균적으로 베이스라인 대비 6.5-8.5 beat/min으로 변화함(PH-40726) ⇒혈장농도 대 영향 분석에서 높은 혈장농도에서 분당 심박수가 더 높음을 시사함 · HFrEF 환자에서 Day 1 투여후 2hr SBP의 감소와 높은 Cmax 간 작지만 통계적으로 유의한 상관관계 있었음. 이후 기간동안 Cmax와 SBP 간 노출-반응 관계 없었음. Cmax와 증상성 저혈압 또는 실신 간 노출-반응 관계 없었음
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	· 2.5mg 시작용량, 적정요법 및 10mg 목표용량 설정 · 베리시구앗의 노출 및 증상성 저혈압/실신 간 의미있는 관계 확인되지 않음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 베리시구앗은 UGT1A9, UGT1A1에 의해 N-글루쿠론산으로 주로 대사됨 CYP 매개 대사(CYP1A1, CYP1A2, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5)는 미미한 수준임
Bioavailability	**high**	Low	· 10mg 식사와 함께 투여 절대 생체이용률 93%임 · 식이의 종류(high-fat/high-calorie 또는 low-fat, high carbohydrate meal)는 베리시구앗의 생체이용률에 영향을 미치지 않았음 · 음식과 함께 정제 투여후 베리시구앗의 노출 (AUC)은 변동성이 낮으며 모든 용량에 걸쳐 개체 내 변동성(CV) 약 11.3%임. · 베리시구앗의 개체 간 PK 변동성이 저~중 수준임HFrEF 시

	Less	More likely	Comments
			험대상자에서 베리시구앗은 겉보기 청소율 (33.9 % CV) 및 겉보기 분포용적 (35.5 % CV)에서 중간 정도의 개체 간 변동성을 나타냄. 2.5mg에서 10mg 용량까지 변동성 (기하평균 % CV)은 AUC 및 Cmax에 대해 각각 33.9 % 및 29 %였음.
Protein binding	Low	**High**	· 베리시구앗의 혈장 단백질 결합은 약 98 %임 혈청 알부민이 주요 결합 성분임
Drug interaction	**Little**	High	· 심부전 환자에서 흔히 처방되는 약물(예: 디곡신, 와파린, 아세틸 살리실산, 사쿠비트릴/발사르탄, 유기질산염등)과 상호작용 나타날 가능성 낮음 · UGT 저해제 및 리팜핀(UGT, P-gp, CYP inducer)와 병용시 약동학에 임상적으로 유의한 영향 확인되지 않음
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	· 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	**Little potential**	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨. · 단독 또는 다른 약물과 병용하여 의존, 남용 또는 오용할 가능성에 대한 증거는 없음
Multiple co-mediciation	Little	**High**	· HFrEF의 치료시 베리시구앗이 심부전 표준요법과 함께 투여될 수 있음. 다만, 베리시구앗은 심부전 치료제와 병용시 상호작용이 나타날 가능성이 낮으며, 제3상 임상시험에서 심부전 표준요법과 병용투여 했을 때, 안전성 문제가 추가로 제기되지 않았음

6.6.3. 가교자료평가

- 아시아 모집단의 약동학, 유효성 및 안전성에 관한 자료

임상시험	시험대상자 모집단	시험대상자 (N)
제3상 임상시험 16493 VICTORIA	전체임상시험 모집단	5050
• 동아시아 하위집단	중국, 일본, 홍콩, 한국, 대만	865
• 한국인 하위집단	한국	83
추가적(supporting) 임상시험/평가		
제1상 임상시험	건강한 시험대상자에대한 다양한 임상시험: 백인, 및 2개 동아시아 국가의 시험대상자 (중국 및 일본 시험대상자)	
제1상 통합 자료	임상시험 20191	
제2상/제3상 통합자료	통합(integrated) 약동학 분석	

6.3.1.1. 동아시아 모집단의 약동학 비교분석

6.3.1.1.1. 제1상 임상시험 약동학 자료(pooled analysis)

- 건강한 백인 시험대상자와 비교할 때, 건강한 중국인 및 일본인 시험대상자는 금식 조건에서 총 노출 (AUC/D)이 약 70 % 더 높았고 최고 노출 (Cmax/D)이 약 80 % 더 높았다. 그 차이는 체중을 보정했을 때 약 38% (AUCnorm) 및 45% (Cmax, norm)로 감소했음. 반감기와 tmax는 중국인 및 일본인과 건강한 백인 시험대상자 사이에서 비슷했다(제1상 임상시험 16964, 15836, 15837).
- 공복조건에서 AUC/D 변동성은 건강한 일본인, 중국인 및 백인 시험대상자에서 유사했으나(geoCV 30-34%), Cmax/D의 변동성은 건강한 백인 시험대상자에서 더 높았다(50% vs 34%). 음식 섭취는 건강한 일본 및 중국 시험대상자에서 베리시구앗 변동성을 감소시켰다.

6.3.1.2. HFrEF 시험대상자에 대한 통합 약동학 분석 (제2상 및 제3상 임상시험)

- 제2상 임상시험(SOCRATES-REDUCED) 및 제3상 임상시험 (VICTORIA)에 대한 통합 PK 평가는 인종/민족이 통계적으로 유의한 공변량임을 입증하지 않았다(20964)
- 전체적으로 한국인 대상자의 베리시구앗 노출(AUC0-24)은 동아시아 시험대상자와 유사했다. 기하평균은 한국인 대상자가 동아시아 시험대상자에 비해 약 7% 더 높았다. 동아시아 및 한국인 시험대상자는 전체 임상시험 모집단의 범위 내에 있는 AUC 값을 나타냈음

  -한국인과 동아시아인 환자의 항정상태 노출 (AUC0-24)은 비 동아시아인 환자에 비해 각각 21% 및 13%로 약간 더 높았다. 체중이 PK에 유의한 영향을 미치는 유일한 내적 인자로 확인되었기 때문에 베리시구앗 노출의 이러한 작은 차이는 근본적으로 체중 차이에 기이하는 것으로 판단되었다. 반감기는 한국인 환자와 다른 모든 환자 사이에서 비슷했다.

6.3.1.3. HFrEF 안전성 및 유효성 평가결과

- 핵심 제3상 임상시험(VICTORIA)은 전세계 42 개국의 5,050 명의 시험대상자가 베리시구앗 또는 위약에 무작위 배정되었다. 이 중 865명(17%)의 시험대상자가 동아시아 하위집단 (한국, 대만, 일본, 홍콩, 중국)을 구성했다. VICTORIA의 시험대상자는 지역(region)별로 층화되었다.
- 동아시아 하위집단(N=865)에서 관찰된 불균형은 덜 두드러졌고, 동아시아 하위집단의 일차 유효성 평가변수는 HR이 0.87로 전체 모집단의 HR (0.90)과 더 가깝게 일치했다. 한국인 하위집단은 표본 크기가 작기 때문에 시험대상자의 불균형 배정으로 인해 HR이 덜 유리할 수 있다 (1.03).

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 베리시구앗이 전신 작용을 나타내며, 심부전 환자에서 다른 약물과 병용 투여될 수 있음. 그러나, 베리시구앗의 선형 약동학, 안전성 및 유효성에 대한 완만한 PK-PD 관계, 높은 생체이용률, 다양한 대사경로, 약물상호작용의 낮은 가능성 등을 전반적으로 고려할 때, 약물의 민족적 감수성은 낮을 것으로 예측됨. 아울러, 우리나라에서 심부전에 대한 진료행태 및 치료원칙은 다른 외국의 가이드라인(예: ACCF/AHA, ACA/EHC 가이드라인 등) 및 진료행태 등과 크게 다르지 않음
- 좌심실 수축기능이 저하된 환자군에서의 집단 약동학 분석에서 인종/민족이 유의한 공변량으로 확인되지 않았고, 베리시구앗의 약동학이 한국인, 동아시아인 간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 제3상 임상시험결과 한국인 및 동아시아인 간 안전성 및 유효성 양상이 비슷하므로, 한국인을 포함한 동아시아 집단에서의 결과와 함께 종합적으로 판단되어야 할 것으로 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 베리시구앗에 대한 제1상 임상시험 총 28건(단회 용량증량, 반복 용량 증량, 절대/상대 생체이용률에 관한 시험, 식이영향, mass balance, 약동학 및 약력학 상호작용, 신장애 및 간장애, QTc 시험), 제2상 임상시험(SOCRATES-REDUCED), 제3상 임상시험(VICTORIA) 등이 제출되었음

제3상 임상시험

- 신청 효능효과를 뒷받침하기 위한 핵심임상시험(VICTORIA)는 증상성 만성 심부전(뉴욕심장학회[NYHA] II-IV등급)이 있고 심부전 사건 악화 후 좌심실 박출률(LVEF)이 45% 미만인 성인 환자 5,050명을 대상으로 이 약과 위약을 비교한 무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림, 사건 기반, 다기관 제3상 임상시험임

  *심부전 사건 악화는 무작위배정 전 6개월 내에 심부전 입원 또는 무작위배정 전 3개월 내에 심부전에 대해 외래 환자 IV 이뇨제 사용으로 정의됨

- 동 임상시험의 일차 목적은 다른 심부전 요법과 병용한 이 약이 증상성 만성 심부전이 있고 심부전 사건 악화 후 박출률이 45% 미만인 성인에서 심혈관 질환으로 인한 사망 또는

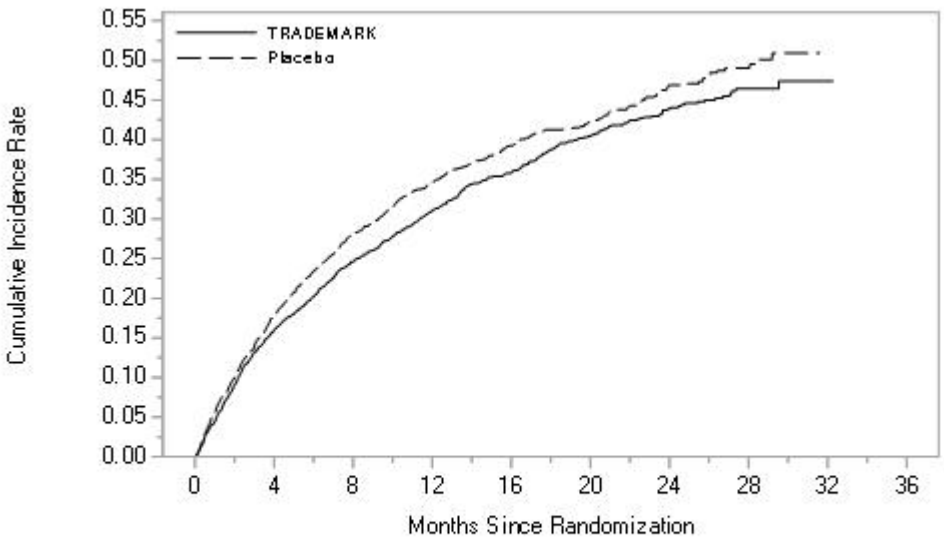
심부전으로 인한 입원의 위험을 낮추는 데 위약 보다 우월성을 검정하는 것이었음. 일차 평가변수는 CV 사망 또는 심부전으로 인한 입원 복합의 첫 번째 사건까지의 시간이었음. 일차 평가변수에 대한 추적관찰 기간 중간값은 11개월이었음

- 이 약은 사건 발생까지의 시간 분석을 바탕으로 CV 사망 또는 심부전 입원의 위험 감소에 대해 위약보다 우월했음(위험비 [HR]: 0.90, 95% 신뢰 구간[CI], 0.82-0.98; p=0.019). 시험 진행 중에, 위약 대비 이 약의 연간 절대 위험 감소율(ARR)은 4.2%이었음으며, 환자 24명은 1건의 일차 평가변수 사건을 예방하기 위해서 평균 1년 동안 치료를 받아야 함.

<심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원의 일차 복합 평가변수, 구성 요소 및 이차 평가변수에 대한 치료 효과>

	이 약 N=2,526		위약 N=2,524		치료 비교		
	n (%)	연간 %*	n (%)	연간 %*	위험비 (95% CI)†	p값‡	연간 ARR %§
일차 평가변수							
심혈관질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 복합	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.18
심혈관질환으로 인한 사망	206 (8.2)		225 (8.9)				
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)		747 (29.6)				
이차 평가변수							
심혈관질환으로 인한 사망	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)		
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)		

<일차 복합 평가변수에 대한 Kaplan-Meier 곡선>



Number of subjects at risk

TRADEMARK	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	국내 신청사항	미국 FDA 허가사항
효능 효과	좌심실 박출률이 45% 미만이고 이전에 심부전 증상 악화를 경험한 성인 환자에서 증상성 만성 심부전의 치료	VERQUVO™ is indicated to reduce the risk of cardiovascular death and heart failure (HF) hospitalization following a hospitalization for heart failure or need for outpatient IV diuretics, in adults with symptomatic chronic HF and ejection fraction less than 45% *[see Clinical Studies (14)]*.
용법 용량	1. 성인 이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg 이다. 식사와 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg 에 도달하도록 한다. 전체 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 복용 직전에 이 약을 부수고 물에 섞어 복용할 수 있다. (12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조) 이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다. 복용하는 것을 잊은 경우: 복용하는 것을 잊은 경우, 복용하는 것을 잊은 그 날에 가능한 빨리 복용하도록 한다. 이 약은 같은 날 두 번 복용해서는 안된다. 2. 소아 환자 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. (6. 소아에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 3. 고령 환자 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (7. 고령자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 4. 신장애 환자 투석을 받지 않는 eGFR≥15mL/min/1.73m^2 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 치료 시작 시점에서 eGFR<15 mL/min/1.73m^2 또는 투석을 받는 환자에서	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dosage The recommended starting dose of VERQUVO is 2.5 mg orally once daily with food. Double the dose of VERQUVO approximately every 2 weeks to reach the target maintenance dose of 10 mg once daily, as tolerated by the patient. For patients who are unable to swallow whole tablets, VERQUVO may be crushed and mixed with water immediately before administration *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. 2.2 Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential Obtain a pregnancy test in females of reproductive potential prior to initiating treatment with VERQUVO *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

	연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (8. 신장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조) 5. 간장애 환자 경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (9. 간장애 환자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 5) 약동학적 정보 참조)	

	유럽 EMA 허가사항
효능효과	Verquvo is indicated for the treatment of symptomatic chronic heart failure in adult patients with reduced ejection fraction who are stabilised after a recent decompensation event requiring IV therapy (see section 5.1).
용법용량	Posology Vericiguat is administered in conjunction with other heart failure therapies. Before starting vericiguat, care should be taken to optimise volume status and diuretic therapy to stabilise patients after the decompensation event, particularly in patients with very high NT-proBNP levels (see section 5.1). The recommended starting dose is 2.5 mg vericiguat once daily. The dose should be doubled approximately every 2 weeks to reach the target maintenance dose of 10 mg once daily, as tolerated by the patient. If patients experience tolerability issues (symptomatic hypotension or systolic blood pressure [SBP] less than 90 mmHg), temporary down-titration or discontinuation of vericiguat is recommended (see section 4.4). Treatment should not be initiated in patients with SBP <100 mmHg (see section 4.4). *Missed dose* If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers on the same day of the missed dose. Patients should not take two doses of vericiguat on the same day. Special populations Elderly No dose adjustment is required for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). Renal impairment No dose adjustment is required in patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) >15 mL/min/1.73 m^2 (without dialysis). Treatment with vericiguat is not recommended in patients with eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 at treatment initiation or on dialysis (see sections 4.4 and 5.2). Hepatic impairment

	No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Treatment with vericiguat is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). Paediatric population The safety and efficacy of vericiguat in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. No clinical data are available. Undesirable effects were observed on growing bone in non-clinical studies (see section 5.3). Method of administration For oral use. Verquvo should be taken with food (see section 5.2). Crushed tablets For patients who are unable to swallow whole tablets, Verquvo may be crushed and mixed with water immediately before administration (see section 5.2).

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리오시구앗 허가

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	**허가일**	‘21.11.30
제품명	베르쿠보정10밀리그램(베리시구앗(미분화)) 베르쿠보정5밀리그램(베리시구앗(미분화)) 베르쿠보정2.5밀리그램(베리시구앗(미분화))	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.1, 2021.09.16
주성분 및 함량	베리시구앗(미분화) 2.50, 5.00, 10mg		
효능·효과	만성 심부전 : 최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소 이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
• 중증 신기능 장애가 있는 환자에서의 사용 (eGFR<15mL/min/1.73m2) • 중증 간장애가 있는 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동 *추적조사 설문지 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 태아에게 해로울 수 있으므로 임부에게 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 시작 전에 임신하지 않았음을 확인하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여 종료 이후 1개월까지 적절한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 다른 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제(리오시구앗 포함)를 병용하는 환자 [6. 상호작용 1) 기타 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제 참조]

3) 임부

4) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 치료 시작 시 수축기 혈압이 100 mmHg 미만이거나 증상성 저혈압이 있는 환자

증상성 저혈압이 나타날 수 있다. 임상시험에서 치료 시작 시 수축기 혈압이 100 mmHg 미만이거나 증상성 저혈압이 있는 환자에 대한 투여 경험이 없다.

2) PDE-5 저해제 (예: 실데나필 등)를 병용하는 환자

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 저해제 병용 투여에 대한 연구가 실시되지 않았다. 증상성 저혈압의 위험성이 증가될 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.

3) 장기간 작용하는 질산염 제제를 병용하는 환자

심부전 환자에서 이 약과 장기간 작용 질산염 제제의 병용에 대한 경험은 제한적이다.

4) eGFR<15mL/min/1.73m^2 또는 투석을 받는 환자

임상시험에서 이러한 환자에서 투여를 시작한 경험이 없으므로 해당 환자에서 투여는 권장되지 않는다.

5) 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자

임상시험에서 투여 경험이 없으므로 이러한 환자에서 투여는 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험

이 약은 심부전 사건 악화 후 증상성 만성 심부전이 있고 박출률이 45% 미만인 성인 환자를 대상으로 한 제 3상 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험(VICTORIA)에서 평가되었고, 이 시험에서 총 2,519명의 환자가 이 약(1일 1회, 10 mg까지)으로 치료받았고 2,515명의 환자가 위약으로 치료받았다. 이 약의 노출 평균 기간은 1년이었고, 최대 기간은 2.6년이었다. 표 1에는 임상시험(VICTORIA)에서 이 약으로 치료받은 환자에서 위약보다 더 높은 발생률을 나타낸 약물이상반응이 나와 있다.

표 1: 임상시험(VICTORIA)에서 이 약으로 치료받은 환자에서 위약보다 더 높은 발생률을 나타낸 기관계 분류(SOC)별 약물이상반응

약물이상반응	이 약 N=2,519 n (%)	위약 N=2,515 n (%)
혈액 및 림프계 장애		
빈혈*	243 (9.6)	185 (7.4)
위장 장애		
오심	96 (3.8)	67 (2.7)
소화 불량	67 (2.7)	27 (1.1)
구토	56 (2.2)	45 (1.8)
위 식도 역류 질환	44 (1.7)	17 (0.7)
신경계 장애		
어지러움	169 (6.7)	150 (6.0)
두통	86 (3.4)	61 (2.4)
혈관 장애		
저혈압†	412 (16.4)	375 (14.9)

*포함: 빈혈, 대적혈구 빈혈, 만성 질환에 의한 빈혈, 자가 면역성 용혈성 빈혈, 실혈성 빈혈, 용혈성 빈혈, 저색소성 빈혈, 철분 결핍성 빈혈, 소적혈구 빈혈, 신(원)성 빈혈, 정상 색소 빈혈, 정상 색소 정상 적혈구 빈혈, 정상 적혈구 빈혈, 범혈구 감소증, 악성 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소 및 적혈구 수 감소

†포함: 혈압 감소, 확장기 혈압 감소, 수축기 혈압 감소, 저혈압 및 기립성 저혈압

5. 일반적 주의

1) 증상성 저혈압

이 약은 증상성 저혈압을 유발할 수 있다. 임상시험(VICTORIA)에서 시험자가 증상성 저혈압으로 판정한 이상반응이 이 약으로 치료받은 환자의 9.1%와 위약으로 치료받은 환자의 7.9%에서 보고되었고, 이 약으로 치료받은 환자의 1.2%와 위약으로 치료받은 환자의 1.5%에서 중대한 것으로 간주되었다. [4. 이상반응 참조] 치료 시작 당시에 100 mmHg 미만의 수축기 혈압 또는 증상성 저혈압을 갖는 환자에서 이 약에 대한 연구는 실시되지 않았다.

혈량 저하, 중증 좌심실 유출로 폐쇄, 안정 저혈압, 자율 신경 기능 이상, 저혈압 병력이 있거나 고혈압약 또는 유기 질산염 제제 병용 치료를 받는 환자에서 증상성 저혈압에 대한 가능성을 고려한다. [6. 상호작용 참조]

환자가 내약성이 좋지 않은 경우(수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나, 증상성 저혈압이 있는 경우), 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 중단한다.

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 억제제(예: 실데나필 등)의 병용에 대한 연구가 실시되지 않았으므로 증상성 저혈압의 위험 증가 가능성으로 인해 권장되지 않는다. [6. 상호작용 2) PDE-5 억제제 참조]

6. 상호작용

1) 기타 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제

이 약은 리오시구앗과 같은 다른 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제를 병용하는 환자에서 금기이다. [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조]

2) PDE-5 억제제

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 억제제(예: 실데나필 등)의 병용에 대한 연구가 실시되지 않았

으므로, 증상성 저혈압의 위험 증가 가능성으로 인해 권장되지 않는다. [5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조]

(1) 실데나필

건강한 시험대상자에서 실데나필(25, 50 또는 100 mg) 단회 투여를 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여에 추가했을 때 베리시구앗 단독 투여와 비교해 5.4 mmHg(수축기/확장기 BP, MAP) 이하의 추가적인 좌위 BP 감소와 관련이 있었다. 서로 다른 실데나필 용량에 대해 용량에 의존하는 동향은 관찰되지 않았다[5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조].

3) 유기 질산염 제제

관상동맥 질환 환자에서 이 약 10 mg 1일 1회로 증량하여 반복 병용 투여는 단기간 및 장기간 작용 질산염 제제(니트로글리세린 스프레이 및 이소소르비드 모노나이트레이트[ISMN] 방출 조절 60 mg)의 좌위 혈압에 대한 영향을 유의하게 변화시키지 못했다. 심부전 환자에서 이 약 및 장기간 작용 질산염 제제의 병용에 대한 경험은 제한적이다[5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조].

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 생식 독성시험에 근거하여 이 약을 임부에게 투여시 태아에게 해로울 수 있으므로, 이 약은 임신 중에는 금기이다. 이 약을 임신한 여성에서 투여한 자료는 없다. 임신 토끼에게 기관형성 기간 동안 베리시구앗을 경구 투여한 생식 독성시험에서 최대 임상 권장용량(maximum recommended human dose, MRHD)인 10mg의 사람에서 노출(total AUC)의 약 4배에서 유산 및 흡수 증가 뿐만 아니라 심장 및 주요 혈관의 기형이 관찰되었다.

랫트에게 착상부터 이유까지 베리시구앗을 경구투여한 출생 전/후 독성 시험에서 모체독성이 나타났다. 이유 전 기간동안 새끼의 체중 증가량 감소(MRHD의 사람에서 노출 ≥10배) 및 새끼 치사율 증가(MRHD의 사람에서 노출의 ≥24배) 가 나타났다.

2) 수유부

베리시구앗이 사람의 모유에 존재하는지, 수유 중인 신생아/영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 베리시구앗은 수유 중인 랫트의 유즙에서 확인되었다. 모유 수유를 받는 영아에 대한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있기 때문에, 이 약은 투여받는 동안 수유를 하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약으로 치료받은 총 1,596명(63%)의 환자가 65세 이상이었고, 이 약으로 치료받은 환자 783명(31%)은 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 사이에 이 약의 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이가 관찰되지 않았지만, 더 나이가 많은 일부 환자에서 더 높은 민감도를 배제할 수 없다. [11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보, 2) 약동학적 정보 참조]

10. 과량투여시의 처치

이 약을 투여 받은 환자에서 과량투여에 대한 자료는 제한적이다. 과량투여가 발생한 경우, 저혈압이 생길 수 있다. 대증 치료를 실시해야 한다. 이 약은 높은 단백질 결합력 때문에 혈액투석으로 제거될 가능성이 낮다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

베리시구앗은 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제이다. 심부전은 산화질소(NO) 합성 저하 및 그 수용체인 sGC의 활성 저하와 관련이 있다. sGC는 심장 수축, 혈관 긴장도, 심장 리모델링 같은 핵심적인 생리학적 과정을 조절하는 중요한 신호전달 분자인 세포내 고리형 일인산구아노신(cGMP)의 합성을 촉매한다. sGC 유래 cGMP 결핍은 심근 및 혈관의 기능장애에 기여한다. 베리시구앗은 NO와 독립적으로 그리고 상승 작용을 일으켜서 sGC를 직접적으로 자극해서 이러한 신호전달 경로의 상대적 결핍을 복원해서 세포내 cGMP 수치를 높여, 심근 및 혈관 기능을 모두 개선할 수 있다. 따라서 심혈관 질환 환자에서 베리시구앗의 상보적인 심혈관 유익성은 심부전 진행을 촉진하는 NO-sGC-cGMP 경로 결핍의 활성 복원에 기여한다.

약력학적 정보

제3상 임상시험(VICTORIA) 연구 기간 동안, 수축기 혈압의 평균 감소가 위약과 비교해 이 약을 투여 받은 환자에서 약 1-2 mmHg 더 높았다.

심부전 환자를 대상으로 한 12주 위약 대조 용량 확인 시험(SOCRATES-REDUCED)에서, 이 약은 표준 치료에 추가했을 때 위약과 비교해 심부전 생체표지자 용량에 의존적인 NT-proBNP의 감소를 입증했다. 제3상 임상시험(VICTORIA)에서 32주째에 베이스라인 NT-proBNP 대비 감소 추정값은 위약과 비교해 이 약을 투여 받은 환자에서 더 높았다[11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

심장 전기생리학

안정적인 관상동맥 질환이 있는 환자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서, 항정 상태에서 이 약 10 mg 투여는 QT 간격을 임상적으로 관련된 정도로 연장하지 않았다. 즉, QTcF 간격의 최대 평균 연장은 6 ms를 초과하지 않았다(90%CI의 상한 <10 ms).

2) 약동학적 정보

베리시구앗은 용량 비례보다는 약간 낮고, 시간과 독립적인 약동학을 나타내며, 음식과 함께 투여했을 때 낮거나 중간 수준의 변동성을 갖는다. 베리시구앗은 155-171%까지 혈장에 축적되고 약 6일 후 약동학적 항정 상태에 도달한다. 심부전 환자에서 베리시구앗의 평균 항정 상태 집단 약동학(PK) 매개변수가 표 2에 요약되어 있다.

표 2: 심부전 환자(N=2,321)에서 베리시구앗 2.5 mg, 5 mg 또는 10 mg에 대한 집단 약동학 모델 기반의 항정 상태 기하 평균(CV%) 혈장 약동학 매개변수

PK 매개변수	2.5 mg	5 mg	10 mg

C_{max} (μg/L)	120 (29.0)	201 (29.0)	350 (29.0)
AUC (μg•h/L)	2,300 (33.9)	3,850 (33.9)	6,680 (33.9)

① 흡수

베리시구앗의 절대 생체이용률은 음식과 함께 투여했을 때 높았다(93%). 정제를 부수고 물에 타서 경구 투여한 베리시구앗의 생체이용률(AUC) 및 최고 혈장 농도(Cmax)는 전체 정제를 투여했을 때와 비슷했다.

음식의 영향

베리시구앗을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여하면 Tmax가 약 1시간(공복)에서 약 4시간(식후)으로 증가하고, PK 변동성이 감소하였고, 베리시구앗 노출이 공복 상태와 비교해 5 mg 정제의 경우 19%(AUC)와 9%(Cmax) 증가하고 10 mg 정제의 경우 44%(AUC)와 41%(Cmax) 증가했다. 베리시구앗을 저지방, 고탄수화물 식사와 함께 투여했을 때 비슷한 결과를 얻었다.

② 분포

건강한 시험대상자에서 베리시구앗의 평균 항정 상태 분포 용적은 약 44 L이다. 베리시구앗의 혈장 단백질 결합은 약 98%이고, 혈청 알부민이 주요 결합 성분이다. 베리시구앗의 혈장 단백질 결합은 신장 또는 간 장애에 의해 변화되지 않는다.

③ 대사

베리시구앗의 주요 생체변환 경로는 N-글루쿠로니드를 형성하는 글루쿠론산화이다. 혈장에서 약물과 관련하여 주로 존재하는 N-글루쿠로니드는 약리학적으로 비활성이다. N-글루쿠론산화는 주로 UGT1A9 및 UGT1A1에 의해 촉매된다. CYP 매개 대사는 미미하게 제거되는 경로(<5%)이다.

④배설

베리시구앗은 청소율이 낮은 약물이다(건강한 시험대상자에서 1.6 L/h). 반감기는 건강한 시험대상자에서 약 20시간이고 심부전 환자에서 30시간이다. 건강한 시험대상자에게 [14C]-베리시구앗을 경구 투여한 후, 용량의 약 53%가 소변으로(주로 N-글루쿠로니드로서) 배설되었고 용량의 45%가 대변으로(주로 베리시구앗으로서) 배설되었다.

⑤특정 집단의 환자

신 장애

투석을 필요로 하지 않는 중등도 및 중증 신 장애가 있는 심부전 환자에 대해 관련된 노출(AUC) 증가가 관찰되지 않았다. 투석을 필요로 하지 않는 중등도(eGFR ≥30 ~ <60 mL/min/1.73m^2) 및 중증(eGFR ≥15 ~ <30 mL/min/1.73m^2) 신 장애가 있는 심부전 환자에서, 베리시구앗의 평균 노출(AUC)이 정상 신기능의 환자와 비교해 각각 13%와 20% 증가했다. 치료 시작 당시에 eGFR <15 mL/min/1.73m^{2}이거나 투석을 받는 환자에서는 베리시구앗의 약동학에

대한 시험이 실시되지 않았다.
간 장애
경증 간 장애(Child-Pugh A) 환자에 대해 관련된 노출(비결합 AUC) 증가가 관찰되지 않았고, 베리시구앗에 대한 평균 노출이 정상 간 기능의 건강한 시험대상자와 비교해 21% 더 높았다. 중등도 간 장애(Child Pugh B) 시험대상자에서, 베리시구앗에 대한 평균 노출은 정상 간 기능의 건강한 시험대상자와 비교해 약 47% 더 높았다. 중증 간 장애(Child-Pugh C) 환자에서 베리시구앗의 약동학에 대한 시험은 실시되지 않았다.
소아
소아 환자를 대상으로 이 약에 대한 시험이 실시되지 않았다.
체중
베리시구앗의 집단 약동학 분석에서, 항정 상태 AUC 수치는 체중이 60-90 kg인 심부전 환자와 비교해 체중이 <60 kg인 심부전 환자에서는 약 27% 더 높았고, 체중이 >90 kg인 심부전 환자에서는 약 20% 더 낮았다. 베리시구앗 노출에 대한 체중의 영향은 임상적으로 의미 있지 않았다.
연령, 성별, 민족, 인종 및 베이스라인 NT-proBNP의 영향
집단 약동학 분석을 바탕으로, 성별, 연령, 민족, 인종 및 베이스라인 NT-proBNP는 베리시구앗의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

⑥ 약물 상호작용 연구
약물 상호작용의 *시험관내* 평가
시험관내 시험에서 베리시구앗 및 그 N-글루쿠로니드는 주요 CYP 동형체(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4) 또는 UGT 동형체(UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 및 2B7)의 억제제가 아니고, 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, 2B6 및 3A4의 유도제가 아닌 것으로 나타났다.
베리시구앗은 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP) 수송체의 기질이며, 유기 양이온 수송체(OCT1) 또는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP1B1 및 OATP1B3)의 기질이 아니다. 베리시구앗 및 그 N-글루쿠로니드는 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2K를 포함한 약물 수송체의 억제제가 아니다.

약물 상호작용의 *생체내* 평가
흔히 처방되는 의약품과 병용 투여할 때 베리시구앗의 용량 조절은 권장되지 않는다. 건강한 시험대상자에서 오메프라졸, 수산화알루미늄/수산화마그네슘, 메페남산, 케토코나졸, 리팜피신, 디곡신, 와파린, 아스피린, 실데나필 또는 사쿠비트릴/발사르탄과 병용 투여했을 때, 베리시구앗의 약동학에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 생리학 기반 PK(PBPK) 모델을 바탕으로 아타자나비르를 병용 투여했을 때, 베리시구앗의 약동학에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 또한 이 약은 건강한 시험대상자에서 병용 투여했을 때 미다졸람, 디곡신, 와파린, 실데나필 및 사쿠비트릴/발사르탄 병용의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았다.
다른 약물이 베리시구앗의 약동학에 미치는 영향
임상적 약물 상호작용 연구에서 병용 투여한 약물이 베리시구앗의 약동학에 미치는 영향을 평

가했다.
위의 pH를 증가시키는 약물(예; 양성자펌프 억제제, H2-수용체 길항제, 제산제)
양성자펌프 억제제, H2-수용체 길항제 또는 제산제 같이 위의 pH를 증가시키는 약물의 병용 투여는 베리시구앗을 심부전 환자에서 음식과 함께 지시 사항에 따라 투여했을 때 베리시구앗 노출에 영향을 미치지 않았다[용법용량 1) 성인 참조].
다중 경로 CYP 및 수송체 억제제(케토코나졸)
케토코나졸 200 mg 1일 2회 다회 투여는 베리시구앗 1.25 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 케토코나졸과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 약 12% 증가했다.
UGT1A9 억제제(메페남산)
메페남산 시작 용량 500 mg 및 이후 48시간 동안 6시간마다 250 mg 다회 투여는 베리시구앗 2.5 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 메페남산 병용 투여 후 베리시구앗 평균 AUC는 20% 증가했고 평균 Cmax는 3% 감소했다.
UGT1A1 억제제(아타자나비르)
아타자나비르 400 mg 1일 1회 병용 투여는 생리학 기반 PK(PBPK) 모델을 바탕으로 베리시구앗 10 mg 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 예측된 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 12%와 4% 증가했다.
광범위 유도제(리팜피신)
리팜피신 600 mg 1일 1회 8일 다회 투여는 베리시구앗 10 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 리팜피신과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 29%와 9% 감소했다.
PDE-5 억제제(실데나필)
실데나필 25, 50 및 100 mg 단회 투여는 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 실데나필 25, 50 및 100 mg 병용 투여 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 4% 미만과 9% 미만 변화했다. 서로 다른 실데나필 용량을 병용 투여했을 때 베리시구앗 약동학에 대한 용량에 의존하는 영향은 관찰되지 않았다.

베리시구앗이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

임상적 약물 상호작용 시험에서 베리시구앗이 병용 투여한 약물의 약동학에 미치는 영향을 평가했다.
CYP3A 기질(미다졸람)
베리시구앗 10 mg 1일 1회 4일 다회 투여는 미다졸람 7.5 mg 단회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 미다졸람 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 18%와 23% 감소했다.
PDE-5 억제제(실데나필)
베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여는 실데나필 25, 50 및 100 mg 단회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 실데나필 25, 50 및 100 mg 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 13-22%와 14-20% 증가했다.

심부전 환자에게 흔히 투여되는 의약품과 병용

P-gp 기질(디곡신)

디곡신 0.375 mg을 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 디곡신의 노출(AUC 및 Ctrough)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 디곡신 0.375mg을 베리시구앗 10 mg 단회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 베리시구앗의 노출(AUC 및 Cmax)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

항응고제(와파린)

와파린 25 mg을 베리시구앗 10mg 1일 1회 다회 투여 용량과 단회 병용 투여했을 때 둘 중 한 약물의 노출(AUC 및 Cmax)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

항혈소판제(아스피린)

아스피린 500 mg 1일 1회 용량을 베리시구앗15 mg 단회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 베리시구앗의 노출(AUC 및 Cmax)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

네프릴리신 억제제/안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제(사쿠비트릴/발사르탄 병용)

고정 용량 사쿠비트릴 97 mg 및 발사르탄 103mg 1일 2회 용량을 베리시구앗 2.5 mg 1일 1회 다회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 둘 중 한 약물의 노출(AUC 및 Cmax)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 사쿠비트릴/발사르탄과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 7%와 9% 감소했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 사쿠비트릴 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 8%와 18% 증가했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 LBQ657(사쿠비트릴의 활성 대사물) 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 1%와 2% 증가했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 발사르탄 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 12%와 13% 증가했다.

약력학적 상호작용

아세틸살리실산(아스피린)

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 15 mg 단회 투여는 출혈 시간 또는 혈소판 응집에 대한 아세틸살리실산 500 mg의 영향을 변화시키지 않았다. 베리시구앗 15 mg을 단독 투여했을 때 출혈 시간 또는 혈소판 응집이 변화하지 않았다.

와파린

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 10 mg 1일 1회 투여는 프로트롬빈 시간 및 제II인자, 제VII인자 및 제X인자의 활성에 대한 와파린 25 mg의 영향을 변화시키지 않았다.

사쿠비트릴/발사르탄 병용

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 2.5 mg 다회 투여를 사쿠비트릴/발사르탄 97/103 mg 다회 투여에 추가했을 때 사쿠비트릴/발사르탄 단독 투여와 비교해 좌위 혈압(BP)에 대한 추가적인 영향은 없었다.

3) 임상시험 정보

제3상 임상시험(VICTORIA)은 증상성 만성 심부전(뉴욕심장학회[NYHA] II-IV등급)이 있고 심부전 사건 악화 후 좌심실 박출률(LVEF)이 45% 미만인 성인 환자 5,050명을 대상으로 이 약과 위약을 비교한 무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림, 사건 기반, 다기관 시험이었다.

심부전 사건 악화는 무작위배정 전 6개월 내에 심부전 입원 또는 무작위배정 전 3개월 내에 심부전에 대해 외래 환자 IV 이뇨제 사용으로 정의되었다.

환자들은 다른 심부전 요법과 병용하여 위약 또는 이 약 10mg의 목표 유지용량까지 투여받았

다. 요법을 이 약 2.5 mg 1일 1회 용량으로 시작했고, 약 2주 간격으로 5 mg 1일 1회 용량으로 증량했고, 그 다음 내약성이 있다면 10 mg 1일 1회 용량으로 증량했다. 약 1년 후, 이 약 군과 위약군에서 환자의 90%가 10 mg 목표 용량으로 치료받았다.
일차 평가변수는 CV 사망 또는 심부전으로 인한 입원 복합의 첫 번째 사건까지의 시간이었다. 일차 평가변수에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 11개월이었다.
시험 집단은 64%가 백인, 22%가 아시아인, 5%가 흑인이었다. 평균 연령은 67세이었고, 76%가 남성이었다. 무작위배정 시점에, 환자의 59%가 NYHA Ⅱ등급, 40%가 NYHA Ⅲ등급, 1%가 NYHA Ⅳ등급이었다. 평균 좌심실 박출률(EF)은 29%이었고, 전체 환자의 약 절반은 EF <30%이었고, 환자의 14%에서 EF가 40-45%이었다.
심부전 이외에 가장 빈번하게 보고된 병력 상태로는 고혈압(79%), 관상동맥 질환(58%), 고지혈증(57%), 당뇨병(47%), 심방세동(45%) 및 심근경색(42%)이 있었다. 무작위배정 시점에, 평균 eGFR은 62 mL/min/1.73 m^2이었고, 환자의 대부분(88%)은 eGFR >30 mL/min/1.73 m^2이었고, 환자의 10%는 eGFR ≤30 mL/min/1.73 m2이었다. 제3상 임상시험(VICTORIA)에서 환자의 67%는 심부전으로 인한 입원 지표 사건 후 3개월 내에 등록되었으며, 17%는 심부전으로 인한 입원 후 3-6개월 내에 등록되었고, 16%는 심부전 악화로 인해 외래에서 IV 이뇨제로 치료를 받은 후 3개월 내에 등록되었다. 무작위배정에 NT-proBNP 수치 중앙값은 2,816 pg/mL이었다.

베이스라인에, 환자의 >99%가 다른 심부전 요법으로 치료받았으며, 환자의 93%는 베타 차단제, 환자의 73%는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제(ARB), 환자의 70%는 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRA), 환자의 15%는 안지오텐신 수용체 및 네프릴리신 억제제(ARNI) 병용, 환자의 28%는 이식형 심장 제세동기, 환자의 15%는 양심실 박동조율기를 사용하고 있었다.
환자의 91%는 두 가지 이상의 심부전 약물(베타 차단제, 레닌-안지오텐신 계통[RAS] 억제제 또는 MRA)로 치료받고 있었고, 환자의 60%는 세 가지 모두로 치료를 받고 있었다. 베이스라인에, 환자의 6%는 이바브라딘을 투여 중이었고 환자의 3%는 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 억제제를 투여 중이었다.
제3상 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약은 사건 발생까지의 시간 분석을 바탕으로 CV 사망 또는 심부전 입원의 위험 감소에 대해 위약보다 우월했다(위험비 [HR]: 0.90, 95% 신뢰 구간[CI], 0.82-0.98; p=0.019). 시험 진행 중에, 위약 대비 이 약의 연간 절대 위험 감소율(ARR)은 4.2%이었다. 따라서, 환자 24명은 1건의 일차 평가변수 사건을 예방하기 위해서 평균 1년 동안 치료를 받아야 한다. 치료 효과는 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원 모두의 감소를 반영했다(표 3 참조).

표 3: 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원의 일차 복합 평가변수, 구성 요소 및 이차 평가변수에 대한 치료 효과

	이 약 N=2,526		위약 N=2,524		치료 비교		
	n (%)	연간 %*	n (%)	연간 %*	위험비(95% CI)†	p값‡	연간 ARR %§
일차 평가변수							
심혈관질환으로	897	33.6	972	37.8	0.90	0.019	4.18

인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 복합¶	(35.5)		(38.5)		(0.82, 0.98)		
심혈관질환으로 인한 사망	206 (8.2)		225 (8.9)				
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)		747 (29.6)				
이차 평가변수							
심혈관질환으로 인한 사망	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)		
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)		

*위험 상태의 100 환자-년(patient-years) 당 사건이 발생한 환자 총계.

†Cox 비례 위험 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.

‡로그 순위 검정에서 구한 결과.

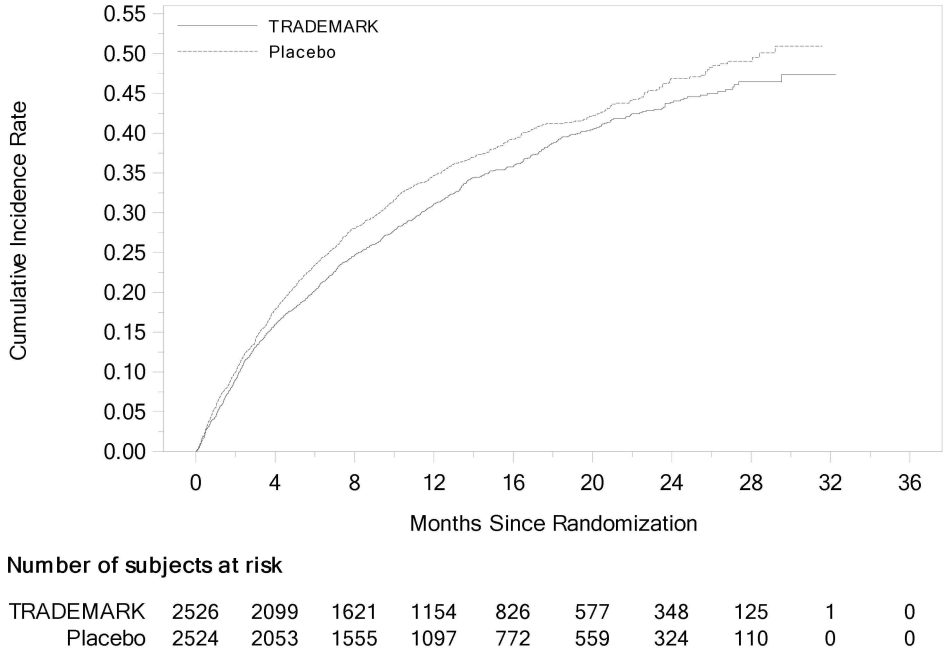
§연간 %의 차이(위약-이 약)로 계산한, 연간 절대 위험 감소.

¶여러 사건이 발생한 환자의 경우, 복합 평가변수에 기여한 첫번째 사건만 계수한다.

N=치료 의도(ITT) 집단의 환자 수; n=사건이 발생한 환자 수.

Kaplan-Meier 곡선(그림 1)은 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 일차 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간을 보여준다.

그림 1: 일차 복합 평가변수에 대한 Kaplan-Meier 곡선



제3상 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약은 이차 평가변수인 모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 위험(HR 0.90[95% CI, 0.83-0.98]) 및 심부전으로 인한 입원의 전체 사건(최초 및 재발)(HR 0.91[95% CI, 0.84-0.99])의 위험성을 위약보다 감소시켰다(표 4 참조). 심부전으로 인

한 입원 사건의 총합은 위약군(1,336건)에서 이 약 군(1,223건)보다 더 높았다.

표 4: 모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원에 대한 치료 효과

	이 약 N=2,526		위약 N=2,524		위험비 (95% CI)
	n (%)	연간 %*	n (%)	연간 %*	
심부전으로 인한 입원 총합(최초 및 재발)	1,223	38.3	3,151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)†
사건‡ 발생:					
모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 복합‡	957 (37.9)	35.9	1,032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83, 0.98)††
모든 원인의 사망	266 (10.5)		285 (11.3)		
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)		747 (29.6)		

*위험 상태의 100 환자-년(patient-years) 당 사건이 발생한 환자 총계.

†Andersen-Gill 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.

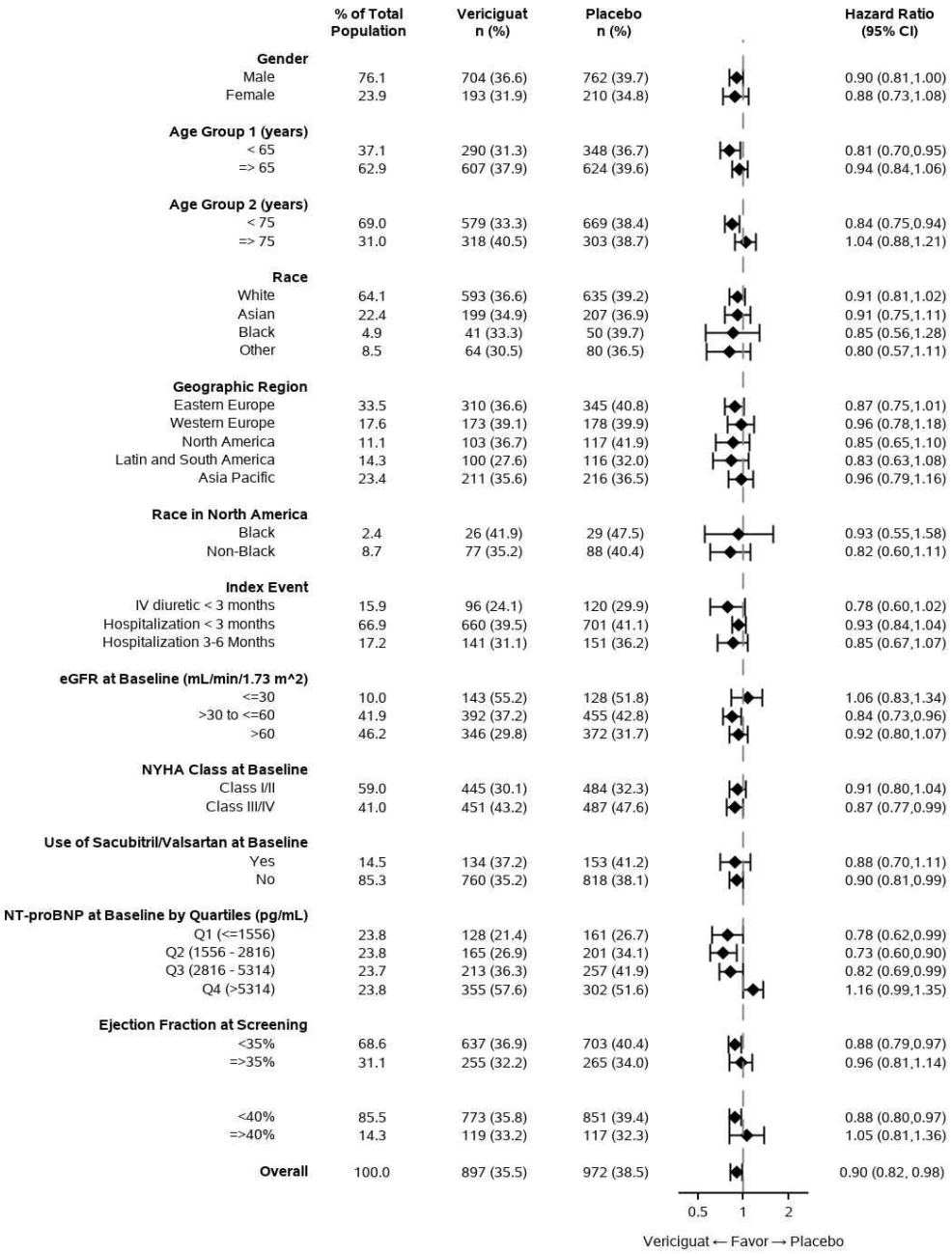
††Cox 비례 위험 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.

‡여러 사건이 발생한 환자의 경우, 복합 평가변수에 기여한 첫 번째 사건만 계수한다.

N=ITT 집단의 환자 수; n=사건이 발생한 환자 수.

넓은 범위의 인구통계 특성, 베이스라인 질병 특성 및 베이스라인 병용 약물을 결과에 미치는 영향에 대해 조사했다. 일차 복합 평가변수에 대한 미리 지정된 하위군 분석의 결과가 그림 2에 나와 있다. 다만, 베이스라인 NT-proBNP 사분위수 중 가장 높은 4사분위수에서 심혈관질환으로 인한 사망의 HR는 1.16[95% CI: 0.95-1.43]이고, 심부전으로 인한 최초 입원의 HR은 1.19[95% CI 0.9, 1.44]로 더 낮은 1-3 사분위수에 해당하는 환자에서의 HR과 대조적으로 우호적이지 않았다.

그림 2: 일차 복합 평가변수(심혈관 질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원) - 하위군 분석



4) 독성시험 정보

① 반복 투여 독성

랫트와 개에게 각각 26주 및 39주까지 반복 경구 투여한 독성 시험을 실시했다.

독성 프로파일은 과잉된 약력학(exaggerated pharmacodynamics)에 대해 부차적인 효과를 특징으로 했다. 평활근 이완으로 인해서, 조사한 모든 종에서 혈역학 및 위장 효과가 관찰되었다. 빠르게 성장하는 미성숙 랫트에서, 성장판의 비대 및 과골증 같은 가역적 골 효과 그리고 골간단 및 골간의 골 재형성이 관찰되었다. 이러한 영향은 최대 임상 권장용량(MRHD)의 사람에서 노출(total AUC)의 약 22-25배(랫트), 2.4배(개)에 해당하는 노출까지 베리시구앗을 반복투여한 후에 관찰되지 않았다.

② 발암
CD1 마우스와 Wistar 랫트를 사용한 2년 시험에서 발암을 평가했다. 베리시구앗은 150 mg/kg/day(수컷) 또는 250 mg/kg/day(암컷)까지 투여한 마우스에서 발암 효과를 나타내지 않았다. 이러한 용량은 MRHD의 사람에서 노출(total AUC)의 41배(수컷) 또는 78배(암컷)의 노출과 관련이 있다.
랫트를 사용한 발암성 시험에서, 20mg/kg/day 용량(MRHD의 사람에서 노출의 16배(수컷) 또는 21배(암컷))에 해당하는 노출까지 베리시구앗과 관련된 종양 또는 증식 소견은 관찰되지 않았다.
③ 유전독성
베리시구앗은 시험관내 미생물 돌연변이 유발성(Ames) 검사, 시험관내 마우스 림프종 분석 및 시험관내 랫트와 마우스 소핵 검사에서 유전독성이 없었다.
④ 생식
수컷과 암컷 랫트를 사용한 4주 반복 투여 생식력 및 초기 배아 발달 시험에서, 5, 15 또는 50 mg/kg/day 용량으로 경구 투여한 베리시구앗은 시험한 최대 용량 50 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출(total AUC)의 32배)까지 생식력 또는 번식 능력에 영향을 미치지 않았다.
⑤ 발달
랫트를 사용한 출생 전 발달 독성 시험에서, 5, 15 또는 50 mg/kg/day 용량의 베리시구앗을 임신일(GD) 제6-17일의 기관형성 기간 동안 임신한 랫트에게 경구 투여했다. 최고 용량(MRHD의 사람에서 노출(total AUC)의 36배)까지 발달 독성이 관찰되지 않았다. ≥15 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출의 ≥10배)에서 과잉된 약력학적 모체 독성(체중 증가량과 먹이 섭취량 감소)이 관찰되었다. 5 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출의 4배)에서 모체 독성이 없었다.
토끼를 사용한 출생 전 발달 독성 시험에서, 0.75, 2.50 또는 7.50 mg/kg/day 용량의 베리시구앗을 GD 6-20일의 기관형성 기간 동안 임신한 토끼에게 경구 투여했다.
2.50 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출의 ≥4배) 이상 용량군에서 심실중격결손 및 동맥간(truncus arteriosus communis) 발생율이 증가하였다. 모체 독성(먹이 섭취와 체중 감소) 및 모체독성으로 나타날 수 있는 자연 유산 및 흡수가 2.50 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출의 ≥4배) 이상에서 관찰되었다. 토끼에서 MRHD의 사람에서 노출과 동등한 노출에서 모계 독성 또는 유산/흡수가 없었다.
랫트를 사용한 출생 전후 발달 시험에서, 7.5, 15 또는 30 mg/kg/day 용량의 베리시구앗을 GD 제6일부터 수유 제21일까지 경구 투여했다. 과잉된 약력학적 모체 독성(먹이 섭취량과 체중 증가량 감소)이 모든 용량 수준에서(MRHD의 사람에서 노출의 ≥6배) 관찰되었고, 그로 인해 ≥15 mg/kg/day(MRHD의 사람에서 노출의 ≥10배)에서 새끼 체중 증가량이 감소 그리고 30 mg/kg/day(MHRD의 사람에서 노출의 24배)에서 새끼 치사가 발생했다.
[14C]-베리시구앗을 3 mg/kg 용량으로 임신한 랫트에게 경구 투여했다. 베리시구앗과 관련된 물질이 태반으로 전달되었고, 태아 혈장 농도는 GD 제19일에 모체 농도의 약 67%이었다.
[14C]-베리시구앗을 1 mg/kg 용량으로 수유 랫트에게 정맥내 투여했다. 베리시구앗과 관련된 물질이 젖으로 배출되었고 LD 제8일에 모체 혈장 농도의 약 12%이었다.