의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-12-07</td><td>접수번호</td><td>20220238884</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품-자료제출의약품-4. 함량 증감-해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한미약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">클로잘탄정50/6.25밀리그램(로사르탄칼륨,클로르탈리돈)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">1. 로사르탄칼륨 [DMF 등록번호 : 20090924-122-G-33-04]
2. 클로르탈리돈(미분화) [DMF 등록번호 : 20191126-209-J-283]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(180mg) 중 로사르탄칼륨 50밀리그램, 클로르탈리돈 6.25밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.04.28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
사전상담과
의약품안전평가과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김송이 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장
하성진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장
정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
(기시) 이희진 주무관, 박상애 과장</td></tr>
</table>

GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

○ 용법·용량

○ 성인

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 로사르탄칼륨으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 50/6.25 밀리그램, 50/12.5 밀리그램 : 로사르탄칼륨 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 100/12.5 밀리그램 : 로사르탄칼륨 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

○ 고령자

75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄칼륨의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장된다. 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 신장애 환자

크레아틴청소율 30~50mL/min 환자에서 로사르탄칼륨 초회량 조절은 필요하지 않다.

○ 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 병력 및 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회 투여량인 25 mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 혈관내 유효 혈액량 감소 환자

혈관내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 가능성이 있는 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25 mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

한미약품(주), 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1. 로사르탄칼륨 [DMF 등록번호 : 20090924-122-G-33-04]

- 제조원 : 한미정밀화학

- 소재지 : 경기도 시흥시 경제로 57, 대한민국

[조품 제조원]

- 명칭 : Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd.

- 소재지 : Jiangkou Development Zone, Huangyan, Taizhou City, Zhejiang, China

2. 클로르탈리돈(미분화) [DMF 등록번호 : 20191126-209-J-283]

- 제조원 : CURIA ITALY SRL

- 소재지 : Viale Europa 5, I - 21040 Origgio (VA), Italy

[미분화]

- 제조소1 : Micro-Macinazione S.A

- 소재지 : 6998 Monteggion, Switzerland

- 제조소2 : I.M.S. Micronizzazioni Srl

- 소재지 : Via Venezia Giulia 23 (loc. Milano) - 20157 Milano, Italy

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임
   - 재심사기간 : 2023.04.28. ~ 2028.05.30.(6년잔여)
   - 재심사신청기간 : 2028.05.31. ~ 2028.08.30.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

○ 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)

○ 사전검토 이력 : 기준 및 시험방법(접수번호 20220188955)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.12.7.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2023.3.15.	2023.3.15.		
보완접수 일자		2023.3.31.	2023.3.31.		
최종처리 일자	2023.4.28.				

[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 · 심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (복합제→ 함량증감복합제)	○	×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	×	×	×	×	×	※	※	※	○	×	○	○	
5. 새로운 용법 용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(로사르탄/클로르탈리돈 복합제 50/6.25mg)은 로사르탄칼륨(이하, 로사르탄) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 클로르탈리돈 6.25mg 추가요법(add-on) 목적으로 개발된 함량증감 복합제임
- 비임상시험자료 :
  - 반복투여 독성시험자료 : 신청품목은 로사르탄 및 클로르탈리돈 50/6.25mg의 복합제이며, 국내 기허가된 고함량제제(로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg, 100/12.5mg) 및 3성분 복합제(로사르탄/암로디핀/클로르탈리돈) 등을 근거로 추가적인 반복투여 독성시험자료가 요구되지 않음
  - 효력시험자료 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 갈음 가능
- 신청품목(클로잘탄정, 로사르탄/클로르탈리돈 복합제 50/6.25mg)은 로사르탄 50mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 클로르탈리돈 추가요법(add-on) 목적으로 개발된 함량증감 복합제로, 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료 2건(제1상 1건, 제3상 1건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음.
  제3상 임상결과 로사르탄 50mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자에서 클로르탈리돈 6.25mg 추가요법(add-on)시 로사르탄 단독투여군 대비 8주 투여후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량에 대해 -5.92mmHg(LS mean)의 추가적인 혈압 감소효과를 보였으며, 이는 유사계열약물인 히드로클로로티아지드 12.5mg 추가요법시 알려진 효과크기(-4.75 ~ -5.70mmHg)와 유사한 수준이었음. 제3상 임상시험결과 등을 고려하여 로사르탄 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자에서 복합제(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 인정 가능함
  - 약물상호작용 : 국내 기허가된 3성분 복합제(로사르탄, 클로르탈리돈 및 암로디핀)에서 임상적으로 유의한 상호작용이 확인되지 않은 바, 동 복합제에 대한 추가적인 약물상호작용 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨
  - 복합제 50/6.25mg의 생체이용률에 관한 자료 : 복합제 50/6.25mg 중 로사르탄의 생체이용률은 기허가된 클로잘탄정 50/12.5mg과 유사하였으며, 클로르탈리돈의 생체이용률은 용량의존적으로 증가하는 양상을 보였음. 아울러, 복합제 50/6.25mg은 로사르탄 50/12.5mg과 비교용출시험결과 의약품동등성을 확보하였음
    ※ 로사르탄의 약동학 평가 : 임상통계 검토
    ※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토
  - 제3상 임상시험 : 로사르탄칼륨 50mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 본태성 고혈압 환자 166명을 대상으로 한 제3상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 투여후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS mean±SE)은 시험군인 복합제(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6.25 mg) 투여군에서 -13.35±1.40 mmHg, 대조군(로사르탄칼륨 50mg 단독투여군)에서 -7.43±1.40 mmHg으로, 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 추가적인 혈압 감소효과를 보였음(-5.92 mmHg[95%CI -9.83, -2.01], p=0.0032). 이차 평가변

수 중 기저치 대비 4주 투여후 sitSBP 변화량 및 기저치 대비 4주 및 8주 투여후 sitDBP 변화량 평가결과, 시험군이 대조군 대비 유의한 혈압 감소효과를 보였음($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.0043$). 이차평가변수 중 4주 및 8주 시점에서 혈압 반응률 평가시 시험군이 대조군 대비 유의하게 더 높은 반응률을 보였으며, 4주 및 8주 시점에서 맥압 변화량 및 목표혈압 도달율 평가시 시험군이 대조군 대비 수치적으로 더 높은 경향을 보였음.

- 복합제(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 시 어지러움(2.38%, 2명), 두통(1.19%, 1명), 두드러기(1.19%, 1명) 등의 이상반응이 보고되었으며, 전반적인 안전성 및 내약성은 양호한 편이었음
- 클로르탈리돈 투여시 작용기전으로 인해 저칼륨혈증, 저나트륨혈증 및 저염소혈증성 알칼리증 등이 나타난다고 알려져 있음. 또한 클로르탈리돈이 뇨 중 칼슘배설을 감소시켜 고칼슘혈증을 유발하고, 요산 청소율 감소로 인해 고요산혈증을 증가시킬 수 있다고 알려져 있음. 클로르탈리돈 용량에 따라 전해질 불균형에 미치는 영향을 확인한 결과, 클로르탈리돈이 혈청 칼륨, 나트륨, 염소 수치를 낮추고, 칼슘 및 요산 수치를 증가시키는 경향을 나타났으며, 클로르탈리돈 6.25mg군이 전해질에 미치는 영향은 클로르탈리돈 12.5mg군과 비교하여 전반적으로 유사하거나 낮은 경향을 나타내었음. 신청품목(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)이 기허가된 고함량제제(로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5, 100/12.5mg) 대비 전해질 불균형에 미치는 위해성이 증가되지는 않으나, 고함량제제의 허가사항(사용상의 주의사항)과 동일하게 불응성 저칼륨혈증 환자, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증, 증상이 있는 고요산혈증 환자는 투여금기로 설정하고, 클로르탈리돈을 투여하는 동안 전해질 수치 및 요산 수치를 적절히 모니터링 하도록 제시 필요

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 클로잘탄정50/6.25밀리그램(로사르탄칼륨,클로르탈리돈)
- 신청 효능효과 : 로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압
- 신청 용법용량(요약) : 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.
  - 50/6.25 밀리그램 : 로사르탄칼륨 50 밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 50/12.5 밀리그램 : 로사르탄 50 밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 100/12.5 밀리그램 : 로사르탄 100 밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 약리작용 기전
  - 로사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다고 알려짐

- 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 Na+와 Cl-의 재흡수를 억제하고 K+ 배설을 증가시켜 수분을 뇨에 저류하게 하는 작용을 가지는 설폰아미드계 이뇨제임

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 클로잘탄정 50/6.25mg은 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈을 함유 하는 고혈압 치료 복합제로, 하나의 약제 복용으로 복용편의성을 증대시키고 효과적인 치료를 위해 개발되었음
  - 참고로, 고혈압 치료제인 암로디핀, 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈 3제 복합제로서 아모잘탄플러스정 5/50/12.5mg, 5/50/25mg, 5/100/12.5mg, 5/100/25mg(암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈)을 국내에서 허가받아 시판하고 있으며, 클로잘탄정 50/12.5mg, 100/12.5mg 용량도 최근 국내에서 허가받아 시판하고 있음

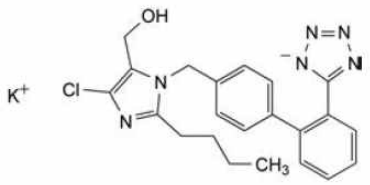
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

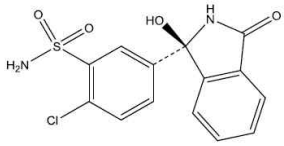
[로사르탄칼륨]

- 명 칭: 로사르탄칼륨 (Losartan Potassium)
- 일반명: Potassium 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide
- 분자식: $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ (461.0 g/mol)
- 구조식:



[클로르탈리돈(미분화)]

- 명 칭: 클로르탈리돈(미분화) (Chlorthalidone, Micronized)
- 일반명: 2-Chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-1-yl) benzene sulphonamide
- 분자식: $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ (338.8 g/mol)

- 구조식:  and enantiomer

2.1.2 원료의약품 시험항목

[로사르탄칼륨]

- 유럽약전 '로사르탄칼륨'항에 따름

[클로르탈리돈(미분화)]

■ 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

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
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 12개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- (면제사유서) 신청품목인 클로잘탄정 50/6.25밀리그램 (Losartan K/Chlorthalidone)의 독성시험 자료 제출을 클로잘탄정 50/12.5, 100/12.5밀리그램 (Losartan K/Chlorthalidone) 허가를 근거로 갈음 하고자 함

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 로사르탄 및 클로르탈리돈 50/6.25mg의 복합제이며, 국내 기허가된 고함량제제(로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg, 100/12.5mg) 및 3성분 복합제(로사르탄/암로디핀/클로르탈리돈) 등을 근거로 추가적인 반복투여독성시험자료가 요구되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.12.12. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[한미약품(주), 클로잘탄정50/6.25mg]
- 2023.01.06. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 알림 : 임상정책과-121

6.2. 임상시험자료집 개요

•임상시험성적에 관한 자료 : 총 2건(제1상 1건, 제3상 1건)

- 비교용출시험자료 1건 포함(시험약 클로잘탄정 50/12.5 vs 클로잘탄정 50/6.25mg)

단계	시험번호	시험 목적	시험 대상자	시험디자인	시험약 용량 및 투여기간	평가 항목

			(등록/완료)			
[HM-CHORUS-102] 건강한 성인 남성에서 HCP1904 의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 평행설계 임상시험 (2022.06.05.-2022.07.25.)						
1상	HM-CHORUS-102	HCP1904(로사르탄/클로르탈리돈)를 단회 경구 투여시, 용량별 클로르탈리돈의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성을 평가하고자 함	건강한 성인 남성 16명	무작위배정, 공개, 단회 투여, 2군, 평행설계 제 1상 임상시험	-시험군 1: HCP1904-1 50/12.5mg 1정, 1일 1회 -시험군 2: HCP1904-3 50/6.25mg 1정, 1일 1회 단회 투여	**[약동학]** 로사르탄,EXP3174 클로르탈리돈 PK parameter
[HM-CHORUS-303] 본태성 고혈압 환자에서 HCP1904-3의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행 설계, 제 3상 임상시험 (2021.11.17.-2022.09.14.)						
3상	HM-CHORUS-303	RLD2001-1 단일요법(로사르탄 50mg)으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압환자를 대상으로 8주 동안 HCP1904-3 (로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 시의 혈압 감소 효과가 RLD2001-1(로사르탄 50mg) 투여 대비 우월함을 증명하고, 안전성을 비교 평가하였음	본태성 고혈압 환자 166명	무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제3상 임상 시험	-Run-in Period (4주) RLD2001-1 50mg (로사르탄 50mg) 1정, 1일 1회 - 치료기간(8주) 1) 시험군 : HCP1904-3 (로사르탄/클로르탈리돈) 50/6.25mg 1정 + 위약 1정, 총 2정, 1일 1회, 8주 2) 대조군 : RLD2001-1 50mg 1정 (로사르탄 50mg) + 위약 1정, 총 2정, 1일 1회, 8주	**[유효성]** 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
L, 로사르탄칼륨; C, 클로르탈리돈, 클로잘탄 =로사르탄칼륨/클로르탈리돈 2제 복합제 HCP1904-1 50/12.5mg = 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg (클로잘탄정 50/12.5mg) HCP1904-3 50/6.25mg = 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6.25mg (클로잘탄정 50/6.25mg) RLD2001-1 50mg = 로사르탄칼륨 50mg (코자정 50mg)						

6.3. 생물약제학시험

[HM-CHORUS-102] 건강한 성인 남성에서 HCP1904 의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 평행설계 임상시험

- 시험목적 : HCP1904(로사르탄/클로르탈리돈)를 단회 경구 투여시, 용량별 클로르탈리돈의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성을 평가하고자 함
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 단회투여, 평행 설계 임상시험

- 임상시험용의약품 :

	시험약 1	시험약 2
코드명	HCP1904-1	HCP1904-3
회사명	한미약품(주)	한미약품(주)
주성분	로사르탄칼륨 50mg 클로르탈리돈 12.5mg	로사르탄칼륨 50mg 클로르탈리돈 6.25mg

- 임상시험용의약품 투여방법 : 임상시험용의약품 투약일(1d) 오전 9시경에 공복상태에서 무작위배정된 투여군에 따라 시험약1 또는 시험약2 을 150mL의 물과 함께 경구 투약

용량군	시험 대상자수	임상시험용의약품
I	8명	시험약 1(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg) 1정 경구투여
II	8명	시험약 2(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6,25mg) 1정 경구투여

- 약동학 평가 대상 :
  - 로사르탄, EXP3174 (투약 후 48 시간까지)
  - 클로르탈리돈 (투약 후 144 시간까지)
- 약동학 평가변수 : 로사르탄, EXP3174, 클로르탈리돈의 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F 등

- 시험대상자 참여현황 :

Disposition N(%)	HCP1904-1 (N=8)	HCP1904-3 (N=8)	Total (N=16)
Number of subjects screened			39(100.0%)
Number of subjects screening failure			23(58.97%)
Number of subjects enrolled	8(100.0%)	8(100.0%)	16(100.0%)
Number of subjects not treated	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Number of subjects treated	8(100.0%)	8(100.0%)	16(100.0%)
Number of subjects completed	8(100.0%)	8(100.0%)	16(100.0%)
Number of subjects discontinued	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)

- 분석군 :
  - 무작위배정된 시험대상자 수 : 16명
  - 안전성 평가군(Safety Analysis Set) : 16명
  - 약동학 분석군(Pharmacokinetic Analysis Set) : 16명

- 약동학 평가결과 :

	PK parameter
로사르탄	

Table 11. 5 Summary Pharmacokinetic Parameters of Losartan

Treatment	Parameter	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
HGP1904-1 (N=8)	Mean	379.55	384.29	222.36	1.17	2.00	135.66	381.77
	SD	82.58	84.04	83.93	0.46	0.46	29.33	77.42
	Minimum	280.65	285.33	144.79	0.67	1.43	101.45	300.07
	Median	352.04	355.61	211.62	1.00	1.92	140.62	354.99
	Maximum	487.99	492.84	404.52	2.00	2.68	175.23	537.15
	CV%	21.76	21.87	37.75	39.56	22.76	21.62	20.28
HGP1904-3 (N=8)	Mean	365.17	371.17	187.54	1.19	2.02	144.72	422.31
	SD	94.26	93.89	65.43	0.51	0.35	47.56	143.77
	Minimum	193.69	198.28	109.77	0.67	1.65	103.12	246.71
	Median	350.36	357.92	180.30	1.25	1.98	139.79	476.25
	Maximum	479.74	484.87	286.34	2.00	2.47	252.17	641.82
	CV%	25.81	25.30	34.89	42.56	17.43	32.87	34.04

HCP1904-1 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 12.5 mg)
HCP1904-3 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 6.25 mg)
Report Generated by Program : Table 7.1. Summary Pharmacokinetic Parameters of Losartan.sas

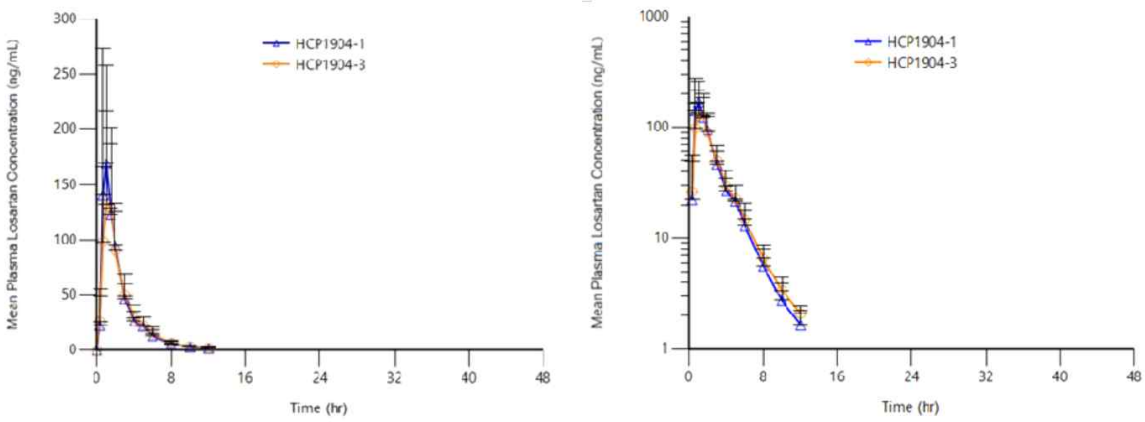


Figure 11. 2 Mean(SD) Plasma Concentration of Losartan by Time (Upper: linear, Lower: log-linear scale, N=16)
Bars represent standard deviations

EXP3174

Table 11. 6 Summary Pharmacokinetic Parameters of EXP3174

Treatment	Parameter	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
HGP1904-1 (N=8)	Mean	2925.79	2945.07	480.45	3.00	7.06	18.63	188.77
	SD	900.58	908.83	158.85	0.76	0.58	6.39	66.25
	Minimum	1596.99	1608.19	268.86	2.00	6.17	11.93	124.18
	Median	2790.81	2803.88	519.62	3.00	7.12	17.83	171.92
	Maximum	4158.48	4190.44	688.10	4.00	8.13	31.09	329.17
	CV%	30.78	30.86	33.06	25.20	8.21	34.29	35.10
HGP1904-3 (N=8)	Mean	2810.80	2843.84	389.65	3.75	6.81	19.43	186.75
	SD	999.01	1004.19	193.27	0.46	1.04	6.13	54.26
	Minimum	1765.26	1778.31	198.23	3.00	4.63	11.11	117.66
	Median	2380.74	2403.72	302.81	4.00	6.89	20.80	184.85
	Maximum	4453.79	4499.23	714.92	4.00	8.38	28.12	277.45
	CV%	35.54	35.31	49.60	12.34	15.29	31.55	29.06

HCP1904-1 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 12.5 mg)
HCP1904-3 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 6.25 mg)
Report Generated by Program : Table 7.2. Summary Pharmacokinetic Parameters of EXP3174.sas

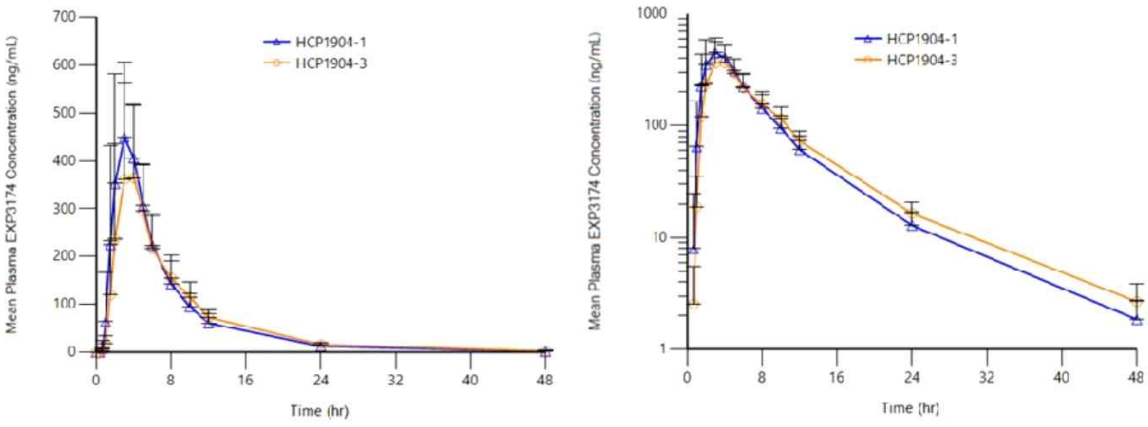


Figure 11. 3 Mean(SD) Plasma Concentration of of EXP3174 by Time (Upper: linear, Lower: log-linear scale, N=16)
Bars represent standard deviations

클로르탈리돈

Table 11. 4 Summary Pharmacokinetic Parameters of Chlorthalidone

Treatment	Parameter	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{inf} (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
HGP1904-1 (N=8)	Mean	2233.84	2616.22	89.79	2.25	51.49	5.10	367.21
	SD	549.25	750.49	37.18	1.00	9.61	1.31	64.95
	Minimum	1691.58	1920.24	44.67	1.00	42.51	3.22	283.96
	Median	2069.13	2393.73	81.50	2.00	48.52	5.29	375.30
	Maximum	3178.64	3884.51	158.77	4.00	70.05	6.51	453.81
	CV%	24.59	28.69	41.40	44.44	18.66	25.72	17.69
HGP1904-3 (N=8)	Mean	1056.60	1270.83	37.87	2.00	57.61	5.08	422.53
	SD	204.69	246.64	13.07	0.89	6.04	1.00	97.81
	Minimum	716.94	889.51	21.64	1.00	48.63	3.65	319.21
	Median	1049.18	1236.81	34.58	1.75	59.08	5.05	401.23
	Maximum	1395.90	1711.99	58.67	3.00	64.61	7.03	614.85
	CV%	19.37	19.41	34.52	44.32	10.49	19.77	23.15

HCP1904-1 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 12.5 mg)
HCP1904-3 (Losartan potassium 50 mg / Chlorthalidone 6.25 mg)
Report Generated by Program : Table 7.3. Summary Pharmacokinetic Parameters of Chlorthalidone.sas

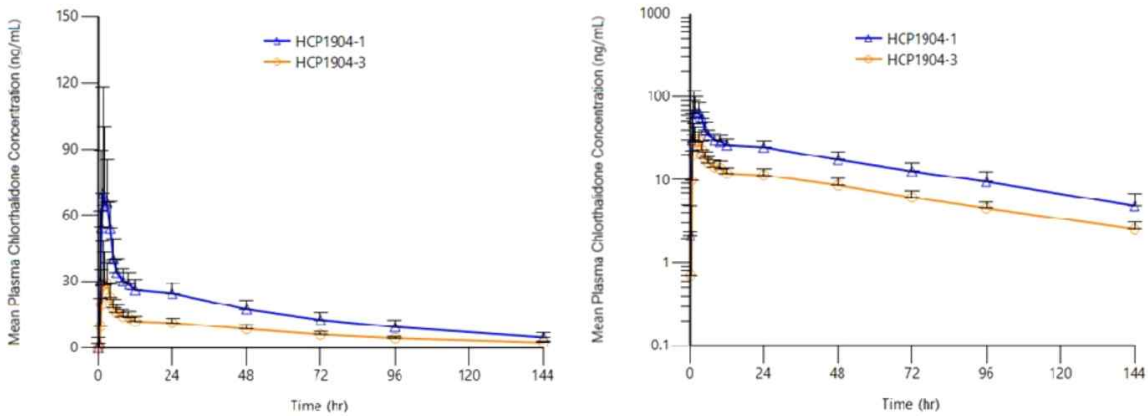


Figure 11. 1 Mean(SD) Plasma Concentration of Chlorthalidone by Time (Upper: linear, Lower: log-linear scale, N=16)
Bars represent standard deviations

– 클로르탈리돈 용량 비례성 평가결과 :

Table 14. 14 Assessment of dose proportionality for Chlorthalidone from 6.25mg to 12.5mg using the power model*

Pharmacokietic Parameter	Estimate	P-value	90% CI	Equivalent Limits**
C_{max} (ng/mL)		0.0005		0.6781 – 1.3219
AUC_t (hr*ng/mL)		<0.0001		0.6781 – 1.3219

Analysis population :Phamacokinetic Analysis Set
*Power model: ln(pharmacokinetic [PK] parameter) = α+β*ln(Dose)+ε.
**Equivalent limits: 1+{ln(0.8)/ln(dose ratio)} ,β,1+{ln(1.25)/ln(dose ratio)}; Dose ratio: 12.5mg/6.25mg=2.

• 안전성 평가결과 :

– 이상반응(TEAE) : 임상시험용의약품 투여후 총 6명(9 건, 37.50%)에서 이상반응이 보고되었음. HCP1904-1군(로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg)의 2명(3건, 25.00%), HCP1904-3군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6,25mg)의 4명(6건, 50.00%)에서 보고되었음. 이상반응의 중증도는 경증(mild) 4명(4건, 25.00%), 중등증(moderate) 4 명(4건, 25.00%), 중증(severe) 1명(1건, 6.25%)이었음. 9건의 이상반응은 모두 후유증 없이 모두 회복되었음.

– 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응 : 보고되지 않았음

Table 12. 3 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by SOC and PT

System Organ Class Preferred Terms	HCP1904-1 (N=8) N(%)[n] [mild/moderate/severe]	HCP1904-3 (N=8) N(%)[n] [mild/moderate/severe]	Total (N=16) N(%)[n] [mild/moderate/severe]
Total Event	**2(25.00%)[3] [1/ 2/ 0]**	**4(50.00%)[6] [3/ 2/ 1]**	**6(37.50%)[9] [4/ 4/ 1]**
Blood and lymphatic system disorders	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]**	**1(6.25%)[1] [0/ 1/ 0]**
Lymphadenitis	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]	1(6.25%)[1] [0/ 1/ 0]
Gastrointestinal disorders	**1(12.50%)[2] [1/ 1/ 0]**	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(6.25%)[2] [1/ 1/ 0]**
Diarrhoea	1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]
Enterocolitis	1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [0/ 1/ 0]
Injury, poisoning and procedural complications	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]**	**1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]**
Skin pressure mark	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]
Investigations	**1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]**	**1(12.50%)[3] [1/ 1/ 1]**	**2(12.50%)[4] [1/ 2/ 1]**
Aspartate aminotransferase increased	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]	1(6.25%)[1] [0/ 1/ 0]
Blood creatine phosphokinase increased	1(12.50%)[1] [0/ 1/ 0]	1(12.50%)[1] [0/ 0/ 1]	2(12.50%)[2] [0/ 1/ 1]
Blood lactate dehydrogenase increased	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]
Nervous system disorders	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]**	**1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]**
Somnolence	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]

Table 12. 4 Adverse Drug Reactions(ADRs) by SOC and PT

System Organ Class Preferred Terms	HCP1904-1 (N=8) N(%)[n] [mild/moderate/severe]	HCP1904-3 (N=8) N(%)[n] [mild/moderate/severe]	Total (N=16) N(%)[n] [mild/moderate/severe]
Total Event	**1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]**	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]**
Gastrointestinal disorders	**1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]**	**0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]**	**1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]**
Diarrhoea	1(12.50%)[1] [1/ 0/ 0]	0(0.00%)[0] [0/ 0/ 0]	1(6.25%)[1] [1/ 0/ 0]

Analysis population : Safety Analysis Set
HCP1904-1 (Losartan potassium 50mg / Chlorthalidone 12.5mg)
HCP1904-3 (Losartan potassium 50mg / Chlorthalidone 6.25mg)
Coded by MedDRA 25.0
Note 1: A subject is counted once at the maximum severity if the subject reported one or more events.
Note 2: Percentages are based on the subjects within each treatment group.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

• 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출
  - [HM-CHORUS-303] 본태성 고혈압 환자에서 HCP1904-3의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행 설계, 제 3상 임상시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[HM-CHORUS-303] 본태성 고혈압 환자에서 HCP1904-3의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행 설계, 제 3상 임상시험(2021.11.17.-2022.09.14.)

- 임상시험 목적 : RLD2001-1(로사르탄 50mg) 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압환자를 대상으로 8주 동안 HCP1904-3(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 시의 혈압 감소 효과가 RLD2001-1(로사르탄 50mg) 투여 대비 우월함을 증명하고, 안전성을 비교 평가하였음
- 임상설계 :

1) Run-in Period(4W)
   - Visit 1 방문에서 동의서에 자의로 서명하고, 선정/제외기준에 적합하다고 판정된 모든 시험대상자는 본 임상시험 등록에 앞서 4주간의 Run-in period 동안 RLD2001-1 1정을 1일 1회, 식사와 관계 없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구 투여 하며, 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취, 체중 및 운동량 등을 조절하도록 하였다. 만일 시험대상자가 고혈압 관련 약물을 복용하고 있던 경우에는 Visit 1부터 기존 약물의 투여를 중단하였다. Run-in period 기간의 목적은 4주간의 단일제 투약 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자를 선별하여 무작위 배정하기 위함이었다.

2) Treatment Period(8W)
   - 4주의 Run-in period를 진행한 후, Visit 2에서 최종 선정/제외기준(혈압, 순응도)에 적합하다고 판정된 시험대상자는 Visit 2 에서 측정된 sitSBP†를 기준으로 층화하여 2개의 투여군에 1:1 로 무작위배정되었다. 무작위 배정된 시험대상자는 해당 투여군에 따라 임상시험용의약품을 8주간 1일 1회 2정, 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구 투여 하고, 4주 간격으로 시험기관을 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 시행하였다. 또한, 모든 시험대상자들은 임상시험 전 기간 동안 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취, 체중 및 운동량 등 혈압 측정 결과에 영향을 미칠 수 있는 생활습관을 일정하게 유지하도록 하였다.
   (†sitSBP < 160mmHg or sitSBP ≥ 160mmHg)

- **주요 선정기준 :**

1. Visit 1 시점에서

1) 만 19세 이상의 성인
2) 임상시험의 과정을 충분히 이해하고, 자발적으로 동의서에 서명한 자
3) Visit 1 에서 측정한 혈압이 다음의 조건에 해당하는 자
   - 혈압약 복용자*: 130mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg

- 혈압약 미복용자: 140mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg
  (단, 이 기준 중 sitSBP<160mmHg이면서, 위험인자§가 0개인 환자는 제외)

* 혈압약 복용자: Visit 1 기준 1개월 이내에 고혈압 치료제를 복용한 자

[§심뇌혈관질환 위험인자]
1) 나이 (남 ≥ 45 세, 여 ≥ 55 세)
2) 조기 심뇌혈관질환의 가족력 (남 < 55 세, 여 < 65 세)
3) 흡연
4) 비만 (체질량지수 ≥25 kg/m2
5) 이상지질혈증
6) 당뇨병전단계 (공복혈당 장애 (100≤ 공복혈당 <126 mg/dL) or 내당능 장애)
7) 당뇨병
<출처: 2018년 고혈압 진료지침 (대한고혈압학회)>

2. Visit 2 시점에서

4) 140 mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg 또는
고위험군†에 해당하는 경우 130mmHg≤sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg
(단, 65세 이상은 고위험군 여부와 관계없이 140mmHg≤sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg)

†고위험군:
- Visit 1에서 평가 시 sitSBP<160mmHg 이면서 위험인자§ 3개 이상인 경우
- Visit 1에서 평가 시 sitSBP≥160mmHg 이면서 위험인자§ 1개 이상인 경우

- 임상시험용의약품 투여방법 : 모든 시험대상자들은 4주 간의 Run-in period 동안 RLD2001-1 1정을 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구 투여하였음. 8주간의 Treatment period 동안에는 무작위 배정된 투여군에 따라 임상시험용의약품을 1일 1회 2정, 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구 투여하였음. 단, 방문 예정일에는 임상시험용의약품을 복용하지 않고 방문하였음
  - Run-in period : 4주
  - Treatment period : 8주

	Run-in Period(4주)	Treatment Period(8주)
시험군	RLD2001-1	HCP1904-3 + HPP2002-1
대조군		HPP2001-3 + RLD2001-1

- 임상시험용의약품

	시험약	대조약	위약	위약2
코드명	HCP1904-3	RLD2001-1	HPP2001-3	HPP2002-1
제품명	클로잘탄정 50/6,25mg	코자정50mg	-	-
회사명	한미약품(주)	한국엠에스디(유)	한미약품(주)	한미약품(주)
주성분	로사르탄칼륨 50mg 클로르탈리돈 6.25mg	로사르탄칼륨 50mg	HCP1904-3의 위약	RLD2001-1의 위약

성상	노란색의 타원형 필름코팅정제	한면에 952가 새겨진 백색의 타원형 필름코팅정제	노란색의 타원형 필름코팅정제	한면에 952가 새겨진 백색의 타원형 필름코팅정제

- **일차 유효성 평가변수** : 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)
- **이차 유효성 평가변수** :

① 기저치 대비 4주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)
② 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 sitDBP 변화량(mmHg)
③ 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 맥압 변화량(mmHg)
④ 4주, 8주에서의 목표 혈압 도달률(%)
⑤ 4주, 8주에서의 혈압 반응률(%)

- **안전성 평가항목**

– 이상반응

* 모든 이상반응에 대해 무작위 배정 전에 발현된 이상반응(pre-existing AEs)과 무작위 배정 후 발현된 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events, 이하 TEAEs)으로 분류하여 목록화하였음. TEAEs에 대해서는 투여군별로 중대한 이상반응, 중증도, 임상시험용 의약품과의 연관성에 대해 시험대상자 수 및 발현율(%)을 제시하였음.

– 활력징후, 임상실험실적 검사, 신체검진, 심전도검사

- **분석군 :**

1) Full Analysis Set(FAS) : 무작위 배정된 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 시험대상자 중, 임상시험용의약품 복용 후 임상시험 종료 시까지 최소 1회 이상 일차 유효성 평가를 실시한 시험대상자를 대상으로 하였음

2) Per Protocol Set(PPS) : FAS 대상자 중 임상시험 계획서에 따라 임상시험을 완료한 시험대상자를 대상으로 하였으며, 다음과 같은 임상시험 계획서 위반(Protocol deviations) 사항이 있는 시험대상자는 PPS에서 제외될 수 있도록 하였음.

– 임상시험을 완료하지 못하고 중도탈락한 시험대상자
– 선정기준을 모두 충족시키지 못한 시험대상자
– 전체 복약순응도가 70% 미만이거나, 120%를 초과한 시험대상자
– 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 병용금기 약물을 복용한 시험대상자
(단, 임상시험 참여 이전부터 복용한 약물 중 임상시험의 결과 해석 및 시험대상자의 안전성에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 병용약물, 그리고 기타 질환 또는 이상반응의 치료를 목적으로 일과성으로 사용되는 약제는 허용)
– 그 외 중대한 계획서 위반*이 발생한 시험대상자 (예: 제외기준 등)

*중대한 계획서 위반 여부는 무작위 배정 코드 공개 전에 눈가림 회의(Blinded Meeting)을 통해 결정하였음.

3) Safety Analysis Set(SS) : 무작위 배정된 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 시험대상자를 대상으로 하였음.

• **통계 분석방법 :**

- 유효성 평가변수 분석 : 유효성 평가는 주 분석군을 Full analysis set(FAS, 무작위 배정된 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 시험대상자 중, 임상시험용의약품 복용 후 임상시험 종료 시까지 최소 1회 이상 sitSBP를 평가한 시험대상자)으로 하였고, Per protocol set(PPS)을 보조 분석군으로 하였음. 주 분석군(FAS)의 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대하여 특정 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 중도탈락한 시험대상자의 경우 Last Observation Carried Forward(이하, LOCF)를 적용하여 유효성 분석을 실시하였음. 보조분석군(PPS)에 대한 분석은 LOCF 적용 없이 원 자료를 그대로 분석하였음
- 1차 유효성 평가 분석(기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP의 변화량(mmHg))

: 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화가 대조군에 비해 우월한지를 검정하기 위해 기저치를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였음. 또한 각 시점별 sitSBP에 대하여 시험대상자 수, 산술평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값을 제시하였음

• **시험대상자 참여현황 :**

Population N(%)	시험군(L50/C6.25) (N=84)	대조군(L50) (N=82)	Total (N=166)
Number of subjects Enrolled	84(100.0%)	82(100.0%)	166(100.0%)
Number of subjects Treated	84(100.0%)	82(100.0%)	166(100.0%)
Number of subjects Study completed	81(96.43%)	77(93.90%)	158(95.18%)
Number of subjects Study discontinued	3(3.57%)	5(6.10%)	8(4.82%)
Reason for discontinuation			
-Subject withdrew consent	1(1.19%)	3(3.66%)	4(2.41%)
-Subjects who had difficulty to perform clinical trial due to adverse events/drug adverse events	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
-Concomitant contraindication medications that may affect clinical trial results	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
-Investigator decision (participation in the study detrimental to subject)	1(1.19%)	1(1.22%)	2(1.20%

• **분석군 :**

- Safety set 분석군 : 166명
- FAS 분석군 : 164명(무작위배정후 1회 이상 일차 유효성 평가 미실시 2명 제외)
- PPS 분석군 : 156명(중도탈락 6명, visit window 위반 2명 제외)

Population N(%)	시험군(L50/C6.25) (N=84)	대조군(L50) (N=82)	Total (N=166)
Enrolled	84(100.0%)	82(100.0%)	166(100.0%)
Safety Analysis Set	84(100.0%)	82(100.0%)	166(100.0%)
Full Analysis Set	82(97.62%)	82(100.0%)	164(98.80%)
Per Protocol Set	80(95.24%)	76(92.68%)	156(93.98%)
Reason for excluded from PP set			
- Discontinuation	1(1.19%)	5(6.10%)	6(3.61%)
- Visit Window Violation	1(1.19%)	1(1.22%)	2(1.20%)

- **인구통계학적 자료 :** 시험대상자 평균 연령은 62.02±12.40세 이었고, 성별은 남성 116명(70.73%), 여성 48명(29.27%)이었음. 시험대상자의 평균 신장 및 체중은 각각 164.97 ± 9.07cm, 71.09 ± 12.44kg이었고, 연령, 성별, 신장 및 체중의 투여군간 통계적으로 유의한 차이 없었음
  - 시험대상자 중 흡연자는 총 36명(21.95%), 음주자는 총 75명(45.73%)으로 각각 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음
  - 시험대상자의 평균 sitSBP는 147.32±10.54 mmHg 이었고, 투여군 별로는 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 147.40±10.53mmHg, 대조군(로사르탄 50mg군) 147.24±10.61 mmHg으로, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
  - 시험대상자의 평균 sitDBP는 89.29±9.40mmHg 이었고, 투여군 별로는 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 89.39±8.95mmHg, 대조군(로사르탄 50mg군) 89.19±9.88mmHg으로, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음

- **일차 유효성 평가결과(**기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량) :
  - 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화가 대조군(로사르탄 50mg)에 비해 우월한지를 검정하기 위해 기저치를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였음
  - FAS 분석군에서 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균±표준 오차(LS Mean±SE)는 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)과 대조군(로사르탄 50mg)에서 각각 -13.35±1.40 mmHg, −7.43±1.40 mmHg이었으며, 두 군간 차이는 -5.92±1.98 mmHg으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음(p=0.0032).
  - PPS 분석군에서도 FAS 분석군와 유사하게 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)과 대조군(로사르탄 50mg)의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량은 각각 -13.78±1.38 mmHg, −8.75±1.41 mmHg이었으며, 두 군간 차이는 -5.03±1.97 mmHg으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음(p=0.0119).

<Table 11.1, 11.2 Change from Baseline in sitSBP(mmHg) at Week8 (FAS, PPS)>

			시험군 (L50/C6.25) (N=82)	대조군 (L50) (N=82)
FAS	Baseline		147.40 (10.53)	147.24 (10.61)
	Week8		134.02 (14.62)	139.84 (13.69)
	Week8 - Baseline		-13.38 (13.09)	-7.40 (13.50)
	ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-13.35 (1.40)	-7.43 (1.40)
		LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value	-5.92(1.98) [95%CI -9.83, -2.01], p=0.0032	
			시험군 (L50/C6.25) (N=80)	대조군 (L50) (N=76)
PPS	Baseline		147.33 (10.59)	147.38 (10.57)
	Week8		133.56 (14.48)	138.62 (13.17)

	Week8 - Baseline		-13.77 (13.02)	-8.76 (12.93)
	ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-13.78 (1.38)	-8.75 (1.41)
		LS Mean difference (SE) [95%CI],p-value	-5.03(1.97) [95%CI -8.93, -1.12], p=0.0119	

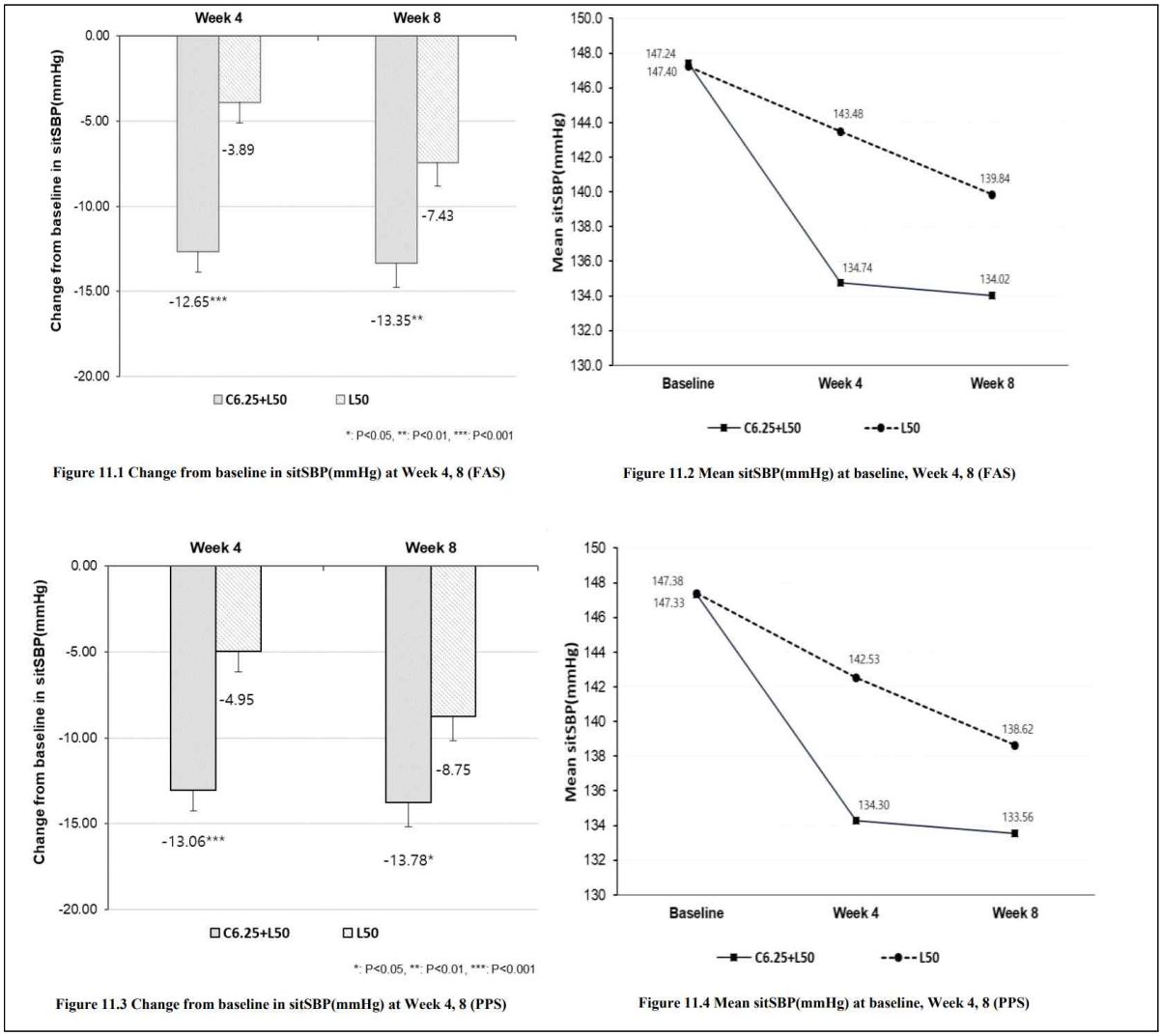


Figure 11.1 Change from baseline in sitSBP(mmHg) at Week 4, 8 (FAS)

Figure 11.2 Mean sitSBP(mmHg) at baseline, Week 4, 8 (FAS)

Figure 11.3 Change from baseline in sitSBP(mmHg) at Week 4, 8 (PPS)

Figure 11.4 Mean sitSBP(mmHg) at baseline, Week 4, 8 (PPS)

- 안전성 평가결과 :
  - 임상시험 기간 동안 무작위배정 이후 발현된 이상반응(TEAEs) 발현율은 총 12.65%(21명/166명, 29건)이었으며, 투여군 별로는 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)에서 9.52%(8명/84명, 13건), 대조군(로사르탄 50mg)에서 15.85%(13명/82명, 16건)이었음. 가장 많이 발현된 이상반응은 COVID-19가 1.81%(3명/166명), Dizziness가 1.81% (3명/166명), Headache가 1.20% (2명/166명)이었으며, 이 외 이상반응은 1% 미만의 발현율을 보였음.
  - 이상반응 중증도에 따른 발현율은 각각 경증(mild) 10.84%(18명/166명, 26건), 중등증(moderate) 1.20%(2명/166명, 2건), 중증(severe) 0.60%(1명/166명, 1건)이었다. 투여군 별로는 시험약(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 후 경증 7.14% (6명/84명, 11건), 중등

증 1.19%(1명/84명, 1건), 중증 1.19%(1명/84명, 1건)이었으며, 대조약(로사르탄 50mg) 투여 후 경증 14.63%(12명/82명, 15건), 중등증 1.22%(1명/82명, 1건)이었음. 총 29건의 이상반응 중 25건은 회복됨(Recovered)을 확인하였고, 4건은 만성질환으로 상태 안정적임을 확인하고 회복 중(Recovering)으로 추적관찰을 종료하였음.

- 약물이상반응(ADRs) 발현율은 총 3.01%(5명/166명, 9건)이었으며, 투여군 별로는 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 2.38%(2명/84명, Mild 5건: Abdominal distension, Dyspepsia, Asthenia, Headache, Urticaria), 대조군(로사르탄 50mg) 3.66%(3명/82명, Mild 4건: Dizziness, Headache, Nasal congestion, Productive cough)이었음. 가장 많이 발현된 약물이상반응은 Headache으로 1.20%(2명/166명, 2건)이었으며, 이외 약물이상반응은 1% 미만의 발현율이었음.
- 중대한 이상반응(SAEs) 발현율은 1.20%(2명/166명)으로, 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)에서 1건 (Fracture(femur neck Lt.), 대조군(로사르탄 50mg)에서 1건(Inguinal hernia, right)이 발생하였으나, 모두 임상시험용의약품과의 관련성은 없음으로 판단되었으며, 모두 약물과 비-약물치료로 회복됨을 확인하였음.
- 이상반응으로 인해 중도탈락한 시험대상자는 대조군(로사르탄 50mg)에서 1명(Mild 1건: Dizziness) 발생하였고, 임상시험 기간 동안 사망한 시험대상자는 없었음.
- 그 외 실험실적 검사, 심전도 검사, 활력징후, 신제검진 등을 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험의 일차 평가변수인 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량은 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 및 대조군(로사르탄 50mg)에서 각각 -13.35±1.40 mmHg, -7.43±1.40 mmHg이었으며, 두 군간 차이는 -5.92±1.98 mmHg으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음(p=0.0032). 또한 이차 평가변수로 평가한 4주 후 sitSBP 변화량, 4주 및 8주 후 sitDBP 변화량, 4주 후 맥압 변화량, 4주 후 목표 혈압 도달률, 4주 후 혈압 반응률에서도 시험군(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg)이 대조군(로사르탄 50mg) 대비 통계적으로 유의한 효과를 나타내었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상반응 및 약물이상반응의 전반적인 프로파일 군간 차이 없었으며, 중대한 약물이상반응 발생하지 않았음.
  - 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 호르몬 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할만한 결과는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목(클로잘탄정, 로사르탄/클로르탈리돈 복합제)은 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절

하게 조절되지 않는 환자에서 클로르탈리돈 추가요법(add-on) 목적으로 개발된 새로운 함량 증감 복합제임. 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료 2건(제1상 1건, 제3상 1건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음.

- 약물상호작용 : 국내 기허가된 3성분 복합제(로사르탄, 클로르탈리돈 및 암로디핀)에서 임상적으로 유의한 상호작용이 확인되지 않은 바, 동 복합제에 대한 추가적인 약물상호작용 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 복합제 50/6.25mg의 생체이용률에 관한 자료 : 복합제 50/6.25mg 중 로사르탄의 생체이용률은 기허가된 클로잘탄정 50/12.5mg과 유사하였으며, 클로르탈리돈의 생체이용률은 용량의존적으로 증가하는 양상을 보였음. 아울러, 복합제 50/6.25mg은 로사르탄 50/12.5mg과 비교용출시험결과 의약품동등성을 확보하였음

※ 로사르탄의 생체이용률 비교평가 : 사전상담과 검토

※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토

- 제3상 임상시험 : 로사르탄칼륨 50mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 본태성 고혈압 환자 166명을 대상으로 한 제3상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 투여후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS mean±SE)은 시험군인 복합제(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6.25 mg) 투여군에서 -13.35±1.40 mmHg, 대조군(로사르탄칼륨 50mg 단독투여군)에서 -7.43±1.40 mmHg으로, 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 추가적인 혈압 감소효과를 보였음(-5.92 mmHg[95%CI -9.83, -2.01], p=0.0032).
  이차 평가변수 중 기저치 대비 4주 투여후 sitSBP 변화량 및 기저치 대비 4주 및 8주 투여후 sitDBP 변화량 평가결과, 시험군이 대조군 대비 유의한 혈압 감소효과를 보였음(p<0.0001, p<0.0001, p=0.0043). 이차평가변수 중 4주 및 8주 시점에서 혈압 반응률 평가시 시험군이 대조군 대비 유의하게 더 높은 반응률을 보였으며, 4주 및 8주 시점에서 맥압 변화량 및 목표혈압 도달율 평가시 시험군이 대조군 대비 수치적으로 더 높은 경향을 보였음.
- 복합제(로사르탄/클로르탈리돈 50/6.25mg) 투여 시 어지러움(2.38%, 2명), 두통(1.19%, 1명), 두드러기(1.19%, 1명) 등의 이상반응이 보고되었음. 이상반응 및 약물이상반응의 전반적인 프로파일 군간 차이 없었으며, 중대한 약물이상반응 발생하지 않았음. 전반적인 안전성 및 내약성은 양호한 편이었음. 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 호르몬 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할만한 결과는 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 클로잘탄정, 50/12.5, 100/12.5mg 한미약품(주)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>한미약품(주)</td><td>허가일</td><td>2023.4.28.</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>클로잘탄정50/6.25밀리그램
(로사르탄칼륨, 클로르탈리돈)</td><td>위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)</td><td>Ver 4.1, 2023.02.17.</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th rowspan="2">배합
목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th rowspan="2">규격</th><th>분량
클로잘탄정
50/6.25</th><th rowspan="2">단위</th></tr>
<tr><td>주성분</td><td>클로르탈리돈</td><td>별규</td><td>6.25</td><td>mg</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td>로사르탄칼륨</td><td>EP</td><td>50.0</td><td>mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
–	–	
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 저칼륨혈증 • 태아독성 • 저혈압	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
• 고령자 • 장기투여자 • 수유부 • 간장애가 있는 환자 • 신장애가 있는 환자	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변 환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.

3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분이나 티아지드계 약물, 또는 다른 설폰아미드계(sulphonamide) 유도체에 과민반응이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3) 중증 간장애 또는 신부전 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)

4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자

5) 원발고알도스테론증 환자

6) 무뇨증 환자

7) 불응성 저칼륨혈증 환자, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자

8) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)

9) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자

10) 리튬요법을 받고 있는 환자

11) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.

12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

13) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고령자

2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자

3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 (클로르탈리돈은 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.)

4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자

5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)

6) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)

7) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)

8) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
9) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
10) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
11) 감염(減鹽)요법시 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
12) 교감신경 절제 환자(클로르탈리돈의 강압작용이 증강될 수 있다.)
13) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이뇨제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 설사 혹은 구토 환자)
14) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자
15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

○ 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제

1) 이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 166명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험(303)에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 도입기(run-in)기간 동안 로사르탄칼륨 50mg을 투여받은 후 이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/6.25mg 또는 로사르탄칼륨 50mg) 투여군으로 무작위 배정되어 8주간 해당 시험약을 투약 받아 비교 평가되었다.
이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 COVID-19 1.81%(3명/166명), 어지러움 1.81%(3명/166명) 및 두통 1.20%(2명/166명)로 가장 높았으며, 이 외 모든 이상반응은 1% 미만의 발현율을 보였다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)의 발현율은 총 3.01%(5명/166명)으로 총 9건이 관찰되었다.

8주간의 치료기간동안 임상시험에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

임상시험 303 이상반응	이 약 (로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 50/6.25mg (N=84)	로사르탄칼륨 50mg (N=82)	Total (N=166)
	N(%)		
위장관장애			
복부팽창	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
만성위염	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
십이지장 궤양	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
소화불량	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
상복부 통증	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
미란성 위염	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
위식도 역류 질환	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
서혜부탈장	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
무력증	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
감염 및 기생충 감염			

COVID-19	1(1.19%)	2(2.44%)	3(1.81%)
위창자염	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
대상포진	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
비염	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
부비동염	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
상기도감염	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
대퇴골 경부 골절	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
골절	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
염좌	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
근골격 및 결합 조직 장애			
관절통	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
각종 신경계 장애			
어지러움	2(2.38%)	1(1.22%)	3(1.81%)
두통	1(1.19%)	1(1.22%)	2(1.20%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
코막힘	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
습성 기침	0(0.00%)	1(1.22%)	1(0.60%)
피부 및 피하 조직 장애			
두드러기	1(1.19%)	0(0.00%)	1(0.60%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

2) 이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 245명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험 2건(임상시험 301, 302)에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 도입기(run-in)기간 동안 로사르탄칼륨(50mg 또는 100mg)을 투여받은 후 각각 이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 또는 100/12.5mg) 또는 단일제 투여군(로사르탄칼륨 50mg 또는 100mg)으로 무작위 배정되어 8주간 해당 시험약을 투약 받아 비교 평가되었다.

이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 두통 1.63%(4명/245명), 오심이 1.63%(4명/245명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 각각의 임상에서 1% 미만의 발현율을 보였다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)의 발현율은 총 4.49%(11명/245명)으로 총 11명의 환자에서 14건이 관찰되었다.

8주간의 치료기간동안 임상시험에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

임상시험 301 이상반응	이 약 (로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 50/12.5mg (N=61)	로사르탄칼륨 50mg (N=62)	Total (N=123)
	N(%)		
위장관장애			
복부팽창	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)

설사	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
오심	1(1.64%)	1(1.61%)	2(1.63%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
타박상	0(0.00%)	1(1.61%)	1(0.81%)
사지 손상	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
임상 검사			
C-반응 단백질 증가	0(0.00%)	1(1.61%)	1(0.81%)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
간 효소 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
혈중 중성지방 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
신경계 장애			
어지러움	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
체위성 어지러움	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
두통	2(3.28%)	2(3.23%)	4(3.25%)
신장 및 요로 장애			
야간뇨	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
피부 및 피하 조직 장애			
두드러기	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

임상시험 302 이상반응	이 약 (로사르탄 칼륨/클로르탈리돈) 100/12.5 mg (N=61)	로사르탄 칼륨 100mg (N=61)	Total (N=122)
	N(%)		
심장 장애			
심실 기외수축	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
귀 및 미로 장애			
이명	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
위장관 장애			
상복부 통증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
장염	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대장 용종	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
오심	1(1.64%)	1(1.64%)	2(1.64%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
흉부 불편감	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
인플루엔자 유사 질병	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
통증	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
발열	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
압통	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)

손상, 중독 및 시술 합병증			
타박상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
근육 염좌	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
피부 찰과상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
임상 검사			
C-반응 단백질 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대사 및 영양 장애			
저칼륨 혈증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
각종 신경계 장애			
어지러움	1(1.64%)	1(1.64%)	2(1.64%)
두통	0(0.00%)	2(3.28%)	2(1.64%)
졸림	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
각종 혈관 장애			
기립성 저혈압	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
정맥염	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

○ 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 로사르탄칼륨

1) 로사르탄칼륨은 본태고혈압 성인환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,058명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 로사르탄칼륨은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다.

대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 경우는 로사르탄칼륨군의 경우 2.3 % 였으며, 위약군의 경우 3.7 % 였다.

(1) 다음 표는 6 ~ 12주 동안 실시한 4건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄칼륨(10 ~ 150 mg)을, 300명 이상은 위약을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄칼륨 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄칼륨의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제시된 이상반응은 로사르탄칼륨군의 발현율이 1 % 이상으로서 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

	로사르탄칼륨 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0

정신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비충혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

(2) 다음 이상반응은 로사르탄칼륨군에서 발현율 1 % 이상이었으나 위약군의 발현율이 로사르탄칼륨군과 유사하거나 높은 이상반응이다.

- 소화기계 : 구역, 설사, 소화불량
- 호흡기계 : 기침, 부비동장애, 인두염
- 근골격계 : 근육통
- 정신신경계 : 불면, 두통
- 전신 : 무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통

이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다.

(3) 아스피린, 페니실린에 대해 과민반응 환자에 로사르탄칼륨을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지 후 5일 이내에 정상으로 회복되었다.

(4) 한 명의 피험자에게서 손바닥의 얇은 각질이 벗겨지고 용혈현상이 나타났다.

(5) 이상에서 열거된 이상반응 외에 임상시험중 발현율이 1 % 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.

- 전신 : 얼굴부종, 발열, 기립성 효과, 실신
- 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
- 혈액계 : 빈혈
- 대사계 : 통풍
- 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
- 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 기면, 진전, 어지럼
- 호흡기계 : 호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈, 흉부불쾌감
- 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
- 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 미각이상, 이명, 시력저하
- 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도감염

2) ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄칼륨을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄칼륨 50 mg군, 리시노프릴 20 mg군 그리고 위약군 (n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	25 %	17 %	69 %

임상시험 2‡	위약	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	35 %	29 %	62 %

†인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)
‡인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄칼륨을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다.

양성 재유발을 비롯하여 기침은 로사르탄칼륨의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

(1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄칼륨을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE억제제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schönlein 자반병)이 보고된 적이 있다. 또한 아나필락시스모양 증후군(불쾌감, 구강 이상 느낌, 발한, 두드러기, 호흡 곤란, 전신 홍조, 부종 등)이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 한다.

(2) 소화기계 : 간기능 이상, 드물게 간염

(3) 전신 및 투여부위 : 권태

(4) 혈액계 : 빈혈, 드물게 혈소판 감소증

(5) 근골격계 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 횡문근융해에 의한 급성 신부전의 발병에 주의한다.

(6) 신경계 : 미각이상

(7) 호흡기계 : 마른기침

(8) 피부 : 홍색피부증

(9) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄칼륨 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다. 또한 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.

5) 대조임상시험에서 로사르탄칼륨에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.

(1) 크레아티닌, BUN : 로사르탄칼륨을 단독투여받은 본태고혈압 환자 중 0.1 % 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.

(2) 헤모글로빈 및 헤마토크리트치 : 로사르탄칼륨을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리트치가 약간(각각 0.11 %, 0.09 vol%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.

(3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄칼륨을 단독투여한

본태고혈압 환자 중 1명(< 0.1 %)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

6) 실신, 의식상실 : 혈압강하에 동반하는 일과성 쇼크증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 차가운 느낌, 구토, 의식소실 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 염분 제한요법 중 이뇨 혈압 강하제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

8) 신부전이 나타날 수 있다.

9) 심실성 기외수축, 심방세동 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

10) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우 에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 클로르탈리돈

1) 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).

(1) 재생불량성 빈혈

(2) 괴사성 혈관염

(3) 폐수종

(4) 췌장염

(5) 무과립구증

(6) 급성 신부전(간질성신염 등)

2) 중대한 이상반응(유사화합물)

유사화합물(히드로클로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 전해질과 대사

매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍. 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.

4) 피부

자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.

5) 간

드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.

6) 심혈관계

자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진

7) 중추신경계

자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.

8) 위장관계

자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.

9) 혈액

드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.

10) 눈

시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.

11) 기타

자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈력감이 나타날 수 있다.

(*발현빈도: 매우 드물게 < 0.01 %, 0.01 % ≤ 드물게 < 0.1 %, 0.1% ≤ 때때로 < 1 %, 1 % ≤ 자주 < 10 %, 매우 자주 ≥ 10 %)

5. 일반적 주의

○ 로사르탄칼륨

1) 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자들은 소량 투여를 고려한다.
2) 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제 투여 중 드물게 간염 등의 심각한 간장애가 나타났다는 보고가 있다.
3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전을 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다.
신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈심부전 환자), ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 보고되었다.
ACE억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자군에서 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다.
4) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L)이 1.5 %의 환자에게서 발생하였으나, 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애 환자들은 혈청 칼륨을 검사 받아야 한다. 특히 심부전 환자와 크레아티닌청소율이 30 ~ 50 mL/min인 환자의 경우, 혈장 칼륨 농도 및 크레아티닌청소율을 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 로사르탄칼륨은 칼륨보전이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용투여해서는 권장되지 않는다(6. 상호작용 항 참조).

5) 로사르탄칼륨의 투여에 의해(특히, 치료 시작, 용량 증량시) 일과성의 혈압강하(쇼크증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 혈관내 유효혈액량 감소 환자(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)에 투여 시 소량으로 개시하고 증량 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 로사르탄칼륨 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.
6) 신부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 신부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 신부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class Ⅳ), 심부전 및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자들에게 로사르탄칼륨을 투여한 임상경험은 거의 없으므로, 이러한

환자들에게 로사르탄칼륨 투여시 주의해야 한다.

7) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

8) 원발고알도스테론증을 가진 환자들의 경우 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 로사르탄칼륨을 투여해서는 안된다.

9) 혈압강하작용에 의해 어지럼, 휘청거림이 나타날 수 있으므로 고소작업, 차량운전 및 기계조작시 주의를 기울여야 한다. 특히 치료 초기나 용량 증량시 주의한다.

○ 클로르탈리돈

1) 전해질

티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다.

저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다.

다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체간 다양하다. 1일 25 ~ 50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다.

저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다.

이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨염 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다.

특히 고령환자나 간경변으로 인한 복수 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다.

티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신경과적 증상(구역, 무기력, 진행성 방향감각장애, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다.

신증후군 환자에 있어, 클로르탈리돈은 체액 감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.

2) 대사

클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다.

일반적인 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다.

티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈장농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가함이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행중에 있다.

클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기용법을 위한 1차 선택약으로 사용하지 않는다.

모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.

3) 기타

ACE억제제의 혈압강하 효과는 이뇨제 등 혈장 레닌 활성을 증가시키는 약물에 의해 증강된다. 병용시에는 이뇨제의 용량을 줄이거나 2 ~ 3일간 단약하며/하거나 ACE억제제는 소량으로부터 사용을 시작한다. 처음 사용 후 몇 시간동안 환자를 상태를 모니터링 하여야 한다.

4) 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.
5) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.
6) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
7) 환자에게 클로르탈리돈을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 운전 또는 기계작동에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 경고하여야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
2) 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

○ 로사르탄칼륨

1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 로사르탄과 로사르탄의 활성대사체의 AUC를 20 % 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC를 18 % 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.).
약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40 % 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르탄이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 로사르탄칼륨의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50 % 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 로사르탄칼륨과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르탄을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르탄이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.
로사르탄칼륨과 acenocoumarol 및 phenprocoumon을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.
2) 안지오텐신Ⅱ를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보전이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 로사르탄칼륨과의 병용이 권장되지 않는다.

3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
4) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르탄칼륨 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다.
5) 로사르탄칼륨과 혈압강하를 일으킬 수 있는 약물(삼환계 항우울제, 항정신병약, 바클로펜, 아미포스틴)을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다.

6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 로사르탄칼륨과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m2)에게 로사르탄칼륨과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

○ 클로르탈리돈

1) Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
2) 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
3) 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.
4) 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.
5) 일부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메타신 등) : 클로르탈리돈의 이뇨작용과 혈압강하 작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.
6) 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.
7) 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
8) 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.
9) 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이뇨제와 병용시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.
10) 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
11) 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
12) 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
13) 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.
14) 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.
15) 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
16) 설핀피라존 : 클로르탈리돈은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
17) 젖산나트륨 : 클로르탈리돈은 대사성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
18) 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
19) 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 로사르탄칼륨

1) 임부

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄칼륨은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다.

사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 로사르탄칼륨을 임신 2~3기에 복용하였을 때 태아의 위험성이 커진다.

임신 2, 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다.

태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐형성 저하증과 연관성이 있었다.

또한 로사르탄칼륨에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다.

역학자료에서 임신 1기에 ACE 저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다.

드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 로사르탄칼륨의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영·유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

로사르탄칼륨은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생자에서의 체중증가율 감소(10 mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25 mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m2에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100 mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

2) 수유부

로사르탄칼륨이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 로사르탄칼륨의 분비가 확인되었다. 수유중인 여성에게 로사르탄칼륨의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

○ 클로르탈리돈

1) 임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

2) 클로르탈리돈은 모유중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄칼륨의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로사르탄칼륨 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 로사르탄칼륨

고혈압에 대한 대조 임상시험에서 로사르탄을 투여 받은 환자들 중에서 391명의 환자(19 %)가 65세 이상이었으며, 그 중 37명(2 %)은 75세 이상이었다. 단백뇨가 있는 제 2형 당뇨병 환자의 신장 보호에 관한 대조 임상시험에서 248명(33 %)의 환자가 65세 이상이었다. 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2,857명(62 %)의 환자가 65세 이상이었으며 808명(18 %)의 환자가 75세 이상이었다. 유효성 및 안전성에 있어서 이 고령자들과 젊은 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었으나, 몇몇 고령자들의 감수성의 증가를 배제시킬 수는 없다.

○ 클로르탈리돈

고령자에게는 다음 사항에 주의하고, 소량부터 시작하여 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

1) 고령자에서 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하고, 탈수, 저혈압 등에 의한 기립시 어지럼, 실신 등을 일으킬 수 있다.

2) 특히 심질환 등에서 부종이 있는 고령자에서는 급격한 이뇨는 급속한 혈장량의 감소와 혈액농축을 초래하고, 뇌경색 등의 혈전색전증을 유발할 우려가 있다.

3) 고령자에서 보통 과도한 혈압저하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 일어날 우려가 있다.).

4) 고령자에서 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다

10. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

○ 로사르탄칼륨

마우스와 랫트에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg(mg/m²에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다.

사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 치료는 복용시간, 증상의 유형 및 중증도에 따라 달라지는데, 심혈관계를 안정화시키는 것이 가장 우선적이다. 경구투여시 충분한 양의 약용탄을 투여하는 것이 권장되며, 활력 징후를 면밀히 모니터링하여 필요시 조절한다. 로사르탄칼륨

또는 활성 대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다.

○ 클로르탈리돈

1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) :

저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 근탄력, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 핍뇨, 무뇨, 정맥혈전, 졸음, 혈량저하증, 부정맥

2) 임상검사 소견 :

저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증.

3) 처치

(1) 약물의 제거, 불활성화 : 최토, 위 내용물흡인, 위세척, 약용탄 투여

(2) 각 증상에 대한 처치

① 저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환허탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥 주사, 양다리 들어올림

② 전해질 상실, 산·염기 불균형 : 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- 로사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.

- 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.

2) 약동학적 정보

이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg) 2정과 로사르탄 100mg, 클로르탈리돈 25mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2x2 교차시험). 총 49명의 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 Cmax와 AUClast의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위(ln0.8~ln1.25)에 포함되어 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 항고혈압효과는 총 3건의 3상 임상시험(다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조)에서 각 용량별로 입증되었다. 해당 임상시험에서 도입기(run-in)동안 로사르탄칼륨 단일제(50mg 또는 100mg)을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 환자를 대상으로 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제(50/12.5mg, 100/12.5mg 또는 50/6.25mg)을 1일 1회 8주간 투여 하여, 단일제 대

조군 대비 복합제의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다.
로사르탄칼륨 50mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 120명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서, 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS Mean±SE)은 이 약 투여군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제 50/12.5mg)에서 -12.41(2.42)mmHg, 대조약 투여군에서 -3.53(2.37)mmHg으로, 이 약 투여군이 대조약 투여군에 비해 평균 좌위 수축기 혈압 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다(p=0.0003).

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량*]

	이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 50/12.5mg(N=59명)	대조군† (N=61명)
변화량(LS Mean±SE)	-12.41(2.42)	-3.53(2.37)
군간 차이(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	-8.88(2.40) [-13.63, -4.13]	-
p값	0.0003	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 로사르탄칼륨 50mg

로사르탄칼륨 100mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 121명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS Mean±SE)은 이 약 투여군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제 100/12.5mg)에서 -15.06(2.11)mmHg, 대조약 투여군에서 -7.39(2.03)mmHg으로, 이약 투여군이 대조약 투여군에 비해 평균 좌위 수축기 혈압 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다(p=0.0012).

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량*]

	이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 100/12.5mg(N=60명)	대조군† (N=61명)
변화량(LS Mean±SE)	-15.06(2.11)	-7.39(2.03)
군간 차이(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	-7.67(2.31) [-12.24, -3.09]	-
p값	0.0012	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 로사르탄칼륨 100mg

로사르탄칼륨 50mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 166명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서, 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS Mean±SE)은 이 약 투여군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제 50/6.25mg)에서 -13.35(1.40)mmHg, 대조약 투여군에서 -7.43(1.40)mmHg으로, 이 약 투여군이 대조약 투여군에 비

해 평균 좌위 수축기 혈압 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다 (p=0.0032).

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량*]

	이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 50/6.25mg(N=82명)	대조군† (N=82명)
변화량(LS Mean±SE)	-13.35(1.40)	-7.43(1.40)
군간 차이(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	-5.92(1.98) [-9.83, -2.01]	-
p값	0.0032	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 로사르탄칼륨 50mg

4) 독성시험정보

이 약에 대해 독성시험은 실시되지 않았으나, 로사르탄칼륨과 클로르탈리돈의 알려진 비임상 정보는 다음과 같다.

① 로사르탄칼륨

(1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100 mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 - 90배(랫드) 및 약 30 - 15배(마우스)이었다.

(2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한($p<0.05$) 감소와 연관이 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량(100 mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.

② 클로르탈리돈

생식독성

생식독성시험은 랫드와 토끼에서 사람 용량의 420배 까지 용량에 대해 실시되었고 태자에 유해한 증거는 확인되지 않았다.

티아지드계 이뇨제는 태반 장벽을 통과하며 제대혈에 나타난다.