

의약품 품목허가 보고서

| | | | |
|----------------------|---|---|--|
| 접수일자 | 2015.02.26. 2015.03.02. | 접수번호 | 20150035501 20150035472 20150035442 20150036442 20150036364 20150036562 |
| 신청구분 | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약 | | |
| 신청인 (회사명) | 한국노바티스(주), 한국산도스(주) | | |
| 제품명 | 엔트레스토피름코팅정 50, 100, 200 밀리그램(사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물) 제네프리필름코팅정50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물[DMF등록번호:수2554-13-ND] | | |
| 제조/수입 품목 | 수입의약품 | | |
| 제형/함량 | 이 약 1정(208.0, 208.0, 412.0 밀리그램) 중 사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물 56.551, 113.103, 226.206밀리그램 (사쿠비트릴로서 24.3, 48.6, 97.2 mg/ 발사르탄로서 25.7, 51.4, 102.8 mg) | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 수축 기능 부전이 있는 심부전 (NYHA class II-IV) 환자의 치료. 이 약은 에날라프릴 대비 심혈관질환에 의한 사망률 및 심부전으로 인한 입원률을 감소시켰다. 또, 이 약은 에날라프릴 대비 모든 원인으로 인한 사망률을 감소시켰다. | |
| | 용법용량 | (보완제출시 수정제출) 이 약의 목표 유지 용량은 1일 2회, 1회에 200 mg이며 식사와 관계없이 경구 투여한다. 1) 초기용량: 이 약의 권장되는 초기 용량은 1일 2회, 1회에 100 mg이다. 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 저해제 (ARB)를 복용하고 있지 않은 환자에서는 1일 2회, 1회에 50 mg 으로 시작하는 것이 권장된다. 또, 이전에 상기 약물들을 저용량으로 복용하고 있던 환자에서도 초기 용량을 1일 2회, 1회에 50 mg으로 시작하는 것을 고려해야 한다. 2) 유지용량: 환자가 내약성을 보인다면 이 약을 매 2-4주마다 두 배로 | |

| | | |
|----------|-----------|---|
| | | <p>증량하여 목표 유지용량인 1일 2회, 1회 200mg에 도달하도록 한다.</p> <p>ACE 억제제와 함께 복용 시 발생할 수 있는 혈관 부종의 위험 때문에, ACE 억제제의 투약을 중단한 지 36시간이 되기 전까지는 이 약의 투여를 시작하지 않아야 한다.</p> <p>이 약의 안지오텐신 II 수용체 저해작용때문에 이 약은 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 병용해서는 안된다.</p> <p>환자의 내약성에 문제가 있는 경우(예. 증상이 있는 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 장애), 병용 약물의 조정 또는 이 약의 일시적인 감량을 고려해야 한다.</p> <p>- 신장애 환자 중증의 신장애 환자에서 이 약의 사용경험은 제한적이므로 중증의 신장애 환자에 투여시 주의한다. 경증 (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²)내지 중등증 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²)의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>- 간장애 환자 경증 내지 중등증 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh C)에 이 약을 투여하는 임상 시험은 수행되지 않았다. 따라서 중증의 간장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.</p> <p>- 소아 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>- 노인 (65세 이상) 65세 이상 노인에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2016.04.14. |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 |
| | 저장방법 및 | 붙임 참조 |

| | | | |
|-----------|---|---------|-------------------------------------|
| | 사용기간 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | |
| 국외 허가현황 | · FDA : Entresto tablets, for oral use 24/26, 49/51, 97/103mg(2015.7.7. 승인) · UK : Entresto 24/26, 49/51, 97/103mg film-coated tablets(2015.11.19. 승인) | | |
| 허가부서 | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 강서정, 고용석, 최영주 |
| 심사부서 | 순환계약품과 | 심사담당자 | (안유) 서현옥, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환 |
| GMP* 평가부서 | 의약품품질과 | GMP 담당자 | 박정진, 황혜령, 우선욱, 김상봉 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제 조품목>

| 연번 | 제품명 | 신청인 (회사명) | 접수번호 | 접수일자 | 허가일자 |
|----|---|--------------|---|-------------|------------|
| 1 | 제네프리필름코팅정50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴·발사르 탄나트륨염수화물) | 한국산도스(주) | 20150036442 20150036364 20150036562 | 2016.03.02. | 2016.4.14. |

* 한국노바티스(주), ‘엔트레스토필름코팅정50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물)’
의 자료 허여서 제출

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 : 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소

이 약은 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 또는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 대신하여 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 발사르탄 성분을 포함하고 있으므로 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)와 병용해서는 안된다.

혈관 부종의 위험성이 있으므로 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 병용해서는 안된다. 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 투여 중단 36시간 이후에 이 약의 투여를 시작한다.

1. 성인

1) 초기용량:

이 약의 권장 초기 용량은 1일 2회, 1회 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)이다.

안지오텐신전환효소(ACE) 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 복용하고 있지 않은 환자 또는 이전에 상기 약물들을 저용량으로 복용하고 있던 환자에서는 초기 용량을 1일 2회, 1회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)으로 시작하는 것이 권장된다.

2) 유지용량: 환자의 내약성에 따라 이 약을 매 2-4주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 2회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)에 도달하도록 한다.

환자의 내약성에 문제가 있는 경우(증상이 있는 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 장애 등), 병용 약물의 조정 또는 이 약의 일시적인 감량을 고려해야 한다.

2. 신장애 환자

중증의 신장애 환자(eGFR < 30 mL/분/1.73m²)에서 초기용량으로 1일 2회, 1회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의

사용경험은 제한적이므로 중증의 신장애 환자에 투여시 주의한다.
경증(eGFR 60~90 mL/분/1.73m²)내지 중등증(eGFR 30~60 mL/분/1.73m²) 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 간장애 환자

중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1일 2회, 1회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다.

경증 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 임신가능성이 있는 여성에게는 임신 중 이 약의 노출로 인한 영향과 함께 이 약의 마지막 투여 후 1주일까지 피임법을 사용하도록 교육해야 하며, 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다. 투약 중 임신이 확인되는 경우 즉시 투여를 중지한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 사쿠비트릴, 발사르탄 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 투여중이거나 투여 중단 후 36시간이 지나지 않은 환자
- 3) 유전성 혈관부종 환자, 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
- 5) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
- 6) 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(eGFR < 60mL/분/1.73m²)에서 알리스키렌과의 병용 투여
- 7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않으므로 이 약을 투여하지 않는다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자

- 2) 중등증 간장애 환자
- 3) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대심근병 환자
- 4) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 5) 고용량의 이뇨제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자
- 6) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자
- 7) 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 환자
- 8) 중증 신장애 환자 또는 말기신장질환 환자
- 9) 저나트륨 요법 중에 있는 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있음)
- 10) 수술 전 24시간 이내의 환자
- 11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

만성 심부전 환자에 대한 이 약의 안전성은 이 약 1일 2회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)(n=4,203) 또는 에날라프릴 1일 2회, 1회 10mg(n=4,229)을 투여한 후 비교한 주요 3상 임상시험인 PARADIGM-HF에서 평가되었다.

PARADIGM-HF 임상시험에서 환자들은 무작위배정 전에 순차적으로 에날라프릴과 이 약을 단독으로 투여하는 도입기(투여기간 중간값: 에날라프릴 및 이 약 각각 15일 및 29일)를 거쳤다. 에날라프릴을 투여한 도입기에서 1,102명(10.5%)의 환자가 투약을 중단하였고, 이상반응으로 인한 투여 중단은 5.6%였다 이 중 가장 흔한 이상반응은 신부전(1.7%), 고칼륨혈증(1.7%), 저혈압(1.4%) 이었다. 이 약을 투여한 도입기에서도 추가로 10.4%의 환자가 투약을 중단하였고, 이상반응으로 인한 투여 중단은 5.9%였다. 이 중 가장 흔한 이상반응은 신부전(1.8%), 저혈압(1.7%), 고칼륨혈증(1.3%)이었다. 도입기 중의 약물중단으로 인하여 다음에 기술된 이중눈가림기의 이상반응은 예상보다 낮게 나타났다.

무작위 배정 된 환자들은 이 약을 최대 4.3년 투여 받았으며 투여기간의 중앙값은 24개월이었고 3,271명의 환자들이 이 약을 1년 이상 투여 받았다. 이중눈가림기 중 이상반응으로 인해 치료를 중단했던 환자는 이 약 투여군에서 450명(10.7%), 에날라프릴 투여군에서 516명(12.2%)이었다.

이상 반응은 MedDRA 기관계에 따라 분류되었고 빈도순으로 열거되었으며 가장 흔하게 발생한 이상 반응부터 차례로 나열되었다. 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $<1/1,000$), 매우드물게($<1/10,000$, 단발적인 보고 포함), 각 빈도군에서는 이상반응의 심각도가 감소하는 순으로 나열되었다.

표1. PARADIGM-HF 연구에서 보고된 이상반응

| 기관계 | 이상반응 | 빈도 |
|---------------|------------------|--------|
| 혈액 및 림프계 | 빈혈 | 흔하게 |
| 면역계 | 과민증 | 흔하지 않게 |
| 대사 및 영양계 | 고칼륨혈증*1 | 매우 흔하게 |
| | 저칼륨혈증 | 흔하게 |
| | 저혈당 | 흔하게 |
| 신경계 | 어지러움 | 흔하게 |
| | 두통 | 흔하게 |
| | 실신 | 흔하게 |
| | 체위성어지러움 | 흔하지 않게 |
| 이비인후과계 | 현기증 | 흔하게 |
| 혈관계 | 저혈압*2 | 매우 흔하게 |
| | 기립성저혈압 | 흔하게 |
| 호흡기계 | 기침 | 흔하게 |
| 소화기계 | 설사 | 흔하게 |
| | 구역 | 흔하게 |
| | 위염 | 흔하게 |
| 피부 및 피하조직계 | 가려움증 | 흔하지 않게 |
| | 홍반 | 흔하지 않게 |
| | 혈관부종*3 | 흔하지 않게 |
| 비뇨생식기계 | 신기능 장애*4 | 매우 흔하게 |
| | 신부전(신부전, 급성 신부전) | 흔하게 |
| 전신 및 투여 부위 이상 | 피로 | 흔하게 |
| | 무력증 | 흔하게 |

*1. 고칼륨혈증: 고칼륨혈증과 5.4 mmol/L를 초과한 혈청 칼륨 농도가 이 약 투여군에서 11.6% 및 19.7%, 에날라프릴 투여군에서 14.0% 및 21.1% 보고되었다.

*2. 저혈압: 저혈압과 임상적으로 의미 있는 수축기혈압 감소(<90mmHg, 베이스라인값보다 20mmHg를 초과하는 감소)가 이 약 투여군에서 17.6% 및 4.76%, 에날라프릴 투여군에서 11.9% 및 2.67% 보고되었다.

*3. 혈관부종: 이 약 투여군 및 에날라프릴 투여군에서 0.5% 및 0.2%의 혈관부종이 보고되었다. 혈관부종은 이 약 투여군(2.4%) 및 에날라프릴 투여군(0.5%) 모두에서 흑인의 발생률이 더 높았다.

*4. 신기능 장애: 이 약 투여군의 10.1%, 에날라프릴 투여군의 11.5%에서 신기능 장애가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 혈관부종

이 약은 혈관부종을 유발할 수 있다. 혈관부종이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 발생한 증상 및 증후가 종결되고 해소된 상태로 유지될 때 까지 적절한 치료와 모니터링을 실시한다. 혈관부종이 발생한 환자에게 이 약을 다시 투여해서는 안된다. 얼굴과 입술에 국한된 혈관 부종으로 확인된 경우, 항히스타민제의 사용이 증상을 완화하는데 도움이 되기는 하지만 일반적으로 치료 없이 해소된다. 후두 부종과 관련된 혈관부종은 치명적일 수 있다. 기도 폐쇄를 일으킬 수 있는 혀, 성문 또는 후두에 부종이 발생

하면 적절한 치료(에피네프린 1:1000(0.3-0.5 mL) 용액의 피하주사 그리고/또는 환자의 기도를 확보할 수 있는 다른 조치 등)가 즉각적으로 수행되어야 한다.

이전에 혈관부종의 병력이 있는 환자에서는 연구되지 않았다. 이 환자들은 혈관부종의 발생 위험이 높을 수 있으므로 이런 환자들을 대상으로 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다. 이 약은 이전의 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여와 연관된 혈관 부종의 병력이 있는 환자에게 투여되어서는 안된다.

이 약 투여시 혈관부종 발생률은 흑인에서 더 높았다.

2) 저혈압

이 약은 혈압을 낮추어 증상성 저혈압을 유발할 수 있다. PARADIGM-HF 임상시험의 이중눈가림기에서 이 약 투여군의 18%, 에날라프릴 투여군의 12%에서 저혈압이 보고되었으며, 두 군 모두에서 약 1.5%에서 저혈압이 중대한 이상반응으로 보고되었다.

증상성 저혈압은 체액 고갈상태(이뇨제 투여, 염분 섭취의 제한, 설사, 구토 등)의 환자에서 더 많이 발생한다. 이 약을 투여하기 전에 나트륨 및 체액 고갈 상태를 교정하되, 교정시에는 체액 과부하의 위험을 고려하여 주의깊게 실시한다.

저혈압이 발생하면 이뇨제, 병용되는 고혈압 치료제 및 저혈압(혈량 저하 등)을 유발할 수 있는 다른 약물의 용량 조절을 고려한다. 이러한 조치에도 불구하고 저혈압이 유지되는 경우에는 이 약의 용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중단한다. 일반적으로 이 약의 영구 중단은 필요하지 않다.

3) 신기능 장애

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다.

혈청 크레아티닌을 주의 깊게 모니터링하고 임상적으로 유의한 신기능 감소가 발생한 경우에는 이 약의 용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중단한다.

탈수 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)의 병용 투여는 신기능 장애의 위험을 증가시킨다.

4) 고칼륨혈증

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약의 투여는 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로 혈청 칼륨 농도를 정기적으로 모니터링하고, 특히 중증 신장애 환자, 당뇨 환자, 저알도스테론혈증, 고칼륨 식이 등 고칼륨 혈증이 발생할 위험이 높은 환자에서는 혈청 칼륨 수치에 주의한다.

임상적으로 유의미한 고칼륨혈증이 발생한 경우, 병용 약물을 조절하거나, 이 약을 일시적으로 감량 또는 중단한다.

칼륨의 농도를 증가시킬 수 있는 약물(예. 칼륨보전이뇨제, 칼륨 보충제)을 이 약과 병용하여 투여할 경우, 고칼륨혈증에 주의한다.

5) 신동맥 협착증 환자

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약은 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌의 농도를 증가시킬 수 있다. 신동맥 협착증 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 신기능 모니터링을 실시하며 주의 깊게 투여한다.

6) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단

이 약은 혈관부종의 위험 때문에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 병용해서는 안되며 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 투여를 중단한 후 36시간 이내에 이 약의 투여를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 중단하는 경우에도, 이 약의 마지막 용량을 투여한 후 36시간 이내에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 투여를 시작해서는 안된다.

이 약을 알리스키렌과 같은 직접적인 레닌 억제제와 병용하는 것은 권장되지 않는다. 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($eGFR < 60\text{mL/분/1.73m}^2$)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여해서는 안된다.

이 약은 발사르탄 성분을 포함하고 있으므로 이 약과 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 병용 투여해서는 안된다.

6. 상호작용

1) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제: 네프릴리신과 안지오텐신 전환효소 억제작용이 동시에 일어나면 혈관부종의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약과 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 병용은 금기이다. 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 마지막 투여 이후 36시간 이내에 이 약의 투여를 시작하지 않아야 하며 이 약의 마지막 투여 이후 36시간이 지나기 전에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 투여해서도 안된다.

2) 알리스키렌: 당뇨병 환자 또는 신장애 환자($eGFR < 60\text{ mL/분/1.73m}^2$)에서 알리스키렌 함유 제제와 이 약의 병용 투여는 금기이다. 알리스키렌과 같은 직접적인 레닌 억제제와 이 약의 병용은 권장되지 않는다. 이 약과 알리스키렌의 병용은 높은 빈도의 저혈압, 고칼륨혈증, 급성신부전을 포함한 신기능저하와 같은 이상반응과 잠재적 관련성을 갖는다.

3) 유기 음이온 수송단백질(OATP1B1과 OATP1B3)의 기질이 되는 약물 : *In vitro* 시험에서 사쿠비트릴이 OATP1B1 및 OATP1B3 전달체를 저해하였다. 따라서 이 약은 스타틴과 같은 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 되는 약물의 체내 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여시 아토르바스타틴과 그 대사체의 C_{max} 는 2배, AUC는 1.3배까지 증가되었으므로, 이 약과 스타틴을 병용투여하는 경우 주의를 기울인다.

4) PDE5 억제제(실데나필 등) : 이 약을 정상상태(steady state)에 도달할 때 까지 투여 받은 고혈압 환자에게 실데나필을 단회 투여하였을 때, 이 약을 단독으로 투여하였을 때에 비하여 혈압 강하가 매우 크게 나타났다. 따라서 이 약을 투여받고 있는 환자에게 실데나필 또는 다른 PDE5 억제제의 투여를 시작할 경우 주의를 기울인다.

5) 칼륨 농도를 증가시키는 약물 : 칼륨 보존 이뇨제(트리암테렌 등), 미네랄코르티코이드

길항제(스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 나트륨 대용제 또는 헤파린 등과 이 약을 병용투여하는 경우 혈청 칼륨 및 크레아티닌의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 이러한 약물과 병용 투여하는 경우에는 혈청 중 칼륨 농도를 모니터링한다.

- 6) 선택적 cyclooxygenase-2(COX-2) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) : 고령자, 체액 고갈상태의 환자(이노제를 투여 받는 환자 포함) 또는 신기능이 저하된 환자에서, 이 약과 NSAIDs의 병용 투여가 신기능 악화의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 NSAIDs를 투여 중인 환자에서 이약의 투여를 시작하거나 용량을 변경할 때에는 신기능 모니터링이 권장된다.
- 7) 병용투여하였을 때 가역적인 혈청 중 리튬 농도 증가와 독성이 보고되었다. 이 약과 리튬의 약물 상호작용에 대해서는 연구된 바 없다. 따라서, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으며, 병용투여가 필요할 때에는 혈청 중 리튬 농도를 신중하게 모니터링 할 것이 권장된다. 이노제를 추가로 병용투여하는 경우, 리튬 농도의 증가로 인한 독성의 위험이 더욱 증가할 수 있다.
- 8) 푸로세미드: 이 약과 푸로세미드의 병용투여시 이 약의 노출에는 영향이 없었지만 푸로세미드의 Cmax 및 AUC는 각각 50%와 28% 감소되었다. 배뇨량에는 변화가 없었으나, 뇨 중 나트륨 배설량은 병용 투여 후 4~24시간 이내에 감소되었다. PARADIGM-HF 임상 시험 기간 중 이 약 투여군에서 푸로세미드의 1일 평균 복용량은 베이스라인부터 연구 종료시까지 변화되지 않았다.
- 9) 질산염(니트로글리세린 등) : 혈압 감소에 있어서 이 약과 정맥으로 투여된 니트로글리세린간의 약물상호작용은 없었다. 니트로글리세린 단독 투여와 비교하였을 때, 니트로글리세린과 이 약의 병용투여는 심박수에서 5 bpm의 치료효과 차이를 나타내었다. 설하, 경구 또는 경피 질산염 제제와 이 약을 병용하였을 때에도 심박수에 유사한 효과가 나타날 것이다. 일반적으로 용량조절은 필요하지 않다.
- 10) 약물수송체(OATP, MRP2 등) 저해제 : 사쿠비트릴의 활성대사체(LBQ657)와 발사르탄은 유기 음이온 수송체(OATP1B1, OATP1B3, OAT1 및 OAT3)의 기질이며 발사르탄은 MRP2의 기질이다. 따라서 이 약과 OATP1B1, OATP1B3, OAT3(리팜피신, 사이클로스포린 등), OAT1(테노포비르 등) 또는 MRP2(리토나비르 등) 저해제를 병용하는 경우, LBQ657 또는 발사르탄의 체내 노출을 증가시킬 수 있다. 이러한 약물의 투여를 시작하거나 중단하는 경우 주의가 필요하다.
- 11) 메트포르민: 이 약과 메트포르민의 병용은 메트포르민의 Cmax 및 AUC 모두를 23%까지 감소시켰으나, 이러한 결과의 임상적 유의성은 확인되지 않았다. 메트포르민을 복용하고 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작할 때에는 환자의 임상적 상태를 평가하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신가능성이 있는 여성: 임신가능성이 있는 여성에게는 임신 중 이 약의 노출로 인한 영향과 함께 이 약의 마지막 투여 후 1주일까지 피임법을 사용하도록 교육한다.

2) 임부 : 임부에게 이 약이 투여된 경험은 없으나, 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안되며 투약 중 임신이 확인되는 경우 즉시 투여를 중지한다.

① 발사르탄 : 임신 2~3기에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 관련성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측되는 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다.

후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관이 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지는 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있다.

임신 2기 이후로 임부가 이 약에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사하여야 한다.

② 사쿠비트릴 : 임부에게 사쿠비트릴이 투여된 경험은 없으나, 랫드를 이용한 비임상시험에서 생식독성이 관찰되었다.

3) 수유부: 이 약이 사람의 모유를 통해 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나, 랫드에 대한 실험에서 이 약의 주성분인 사쿠비트릴과 발사르탄이 유즙을 통해 배설되었다. 영유아에 대한 잠재적인 이상반응의 위험성 때문에 수유 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4) 생식능: 이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 암수 랫드에게 이 약을 투여한 연구에서 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상의 고령자에서 건강한 성인에 비하여 LBQ657과 발사르탄의 노출(AUC)이 각각 42 및 30% 증가하였다.

고령자의 경우 일반적으로 과도한 혈압강하로 인하여 뇌경색 등이 일어날 우려가 있으므로 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에서 이 약을 과량 투여한 경험은 제한적이다. 건강한 자원자에게 이 약 1,200mg 단회 투여 및 900mg의 14일 반복투여한 경험이 있으며, 이 때 내약성은 좋았다. 이 약의 혈압강하 효과로 인하여 저혈압이 과량투여시 가장 흔하게 나타날 것으로 예상되며, 대증요법이 제공되어야 한다.

이 약은 단백결합률이 높으므로, 혈액투석을 통하여 제거될 가능성은 낮다.

11. 기타

1) 이 약은 네프릴리신 저해작용을 나타내는 사쿠비트릴과 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)인 발사르탄 성분을 포함하고 있다.

경구투여시 이 약은 사쿠비트릴과 발사르탄으로 해리되며, 사쿠비트릴은 에스터라제에 의해 활성대사체인 LBQ657로 전환된다. 이 약에 함유된 발사르탄은 시판 중인 다른 발사르탄 제제에 비하여 생체이용률이 높아, 이 약에 함유된 발사르탄 26, 51, 103mg이 각각 시판 중인 다른 발사르탄 제제의 40, 80, 160mg과 동일한 노출을 나타낸다.

2) 독성시험 정보

① 생식발생독성

이 약을 이용한 배태자발생독성시험에서 랫드의 경우 이 약 100mg/kg/일 투여시, 토끼의 경우 이 약 10mg/kg/일 투여시 최기형성이 나타났다. 이는 사람에서의 최대 투여 권장용량(MHRD; Maximum Recommended Human Dose)인 이 약 200mg에 대한 AUC를 근거로 환산하였을 때, 랫드의 경우 LBQ657은 0.06배, 발사르탄은 0.72배에 해당하며 토끼의 경우 LBQ657은 0.03배, 발사르탄은 2배에 해당하는 농도이다.

출생전후 발생독성시험에서 랫드에서 사쿠비트릴은 750mg/kg/일(LBQ657의 AUC를 바탕으로 계산하였을 때 MHRD의 2.2배), 발사르탄은 600mg/kg/일(AUC를 바탕으로 계산하였을 때 MHRD의 0.86배)까지 투여되었고, 그 결과 기관형성, 임신, 수유기 중 이 약을 복용하는 것은 태아의 발달 및 생존에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다.

랫드에게 이 약 150mg/kg/day까지 투여한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

② 이 약 50mg/kg/일을 어린(2~4세) 사이노몰거스 원숭이에게 2주간 투여하고 뇌척수액 및 뇌조직의 아밀로이드 β ($A\beta$)의 농도를 평가하였을 때, $A\beta$ 의 청소율이 감소하여 뇌척수액 중 $A\beta$ 1-40, 1-42, 1-38의 농도가 증가하였으나 이에 따른 뇌의 $A\beta$ 의 증가는 관찰되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이를 이용한 39주 반복투여독성시험에서 이 약 300mg/kg/일까지 투여하였을 때, 뇌에서 $A\beta$ 의 축적이 관찰되지는 않았다.

3) 임상시험 정보(PARADIGM-HF)

PARADIGM-HF 임상시험은 수축기능이 저하된(좌심실 박출률 \leq 40%) 만성 심부전 환자(NYHA II - IV) 8,442명을 대상으로 이 약과 에날라프릴을 비교 평가한 다국가, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험이다. 환자들은 임상시험에 참여하기 전에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 4주 이상 투여받고 최고 내약용량의 베타 차단제를 투여받아야 했다. 스크리닝시 수축기혈압이 100mmHg 미만인 환

자는 제외되었다.

이 임상시험의 일차 목적은 사쿠비트릴과 RAAS 저해제(발사르탄)의 복합제인 이 약이 RAAS 저해제(에날라프릴) 대비 우월성을 확인하기 위함이었으며, 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원의 복합평가변수가 1차 평가변수로 설정되었다.

환자들은 투여받고 있던 안지오텐신전환효소(ACE)억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 중단하고 도입기에 들어갔다. 도입기에서는 단일 눈가림을 유지한 상태로 에날라프릴(1일 2회, 1회 10mg을 2주간 투여) 및 이 약(1일 2회, 1회 100mg 2주간 투여 후 1회 200mg으로 증량)을 순차적으로 투여받았다.

순차적 도입기를 완료한 시험대상자는 이중눈가림기에서 이 약 또는 에날라프릴 투여군에 무작위배정되어, 이 약을 1일 2회, 1회 200mg(n=4,209) 또는 에날라프릴을 1일 2회, 1회 10mg(n=4,233) 투여받았다.

시험대상자의 평균 연령은 64세였으며, 19%는 75세 이상이었다. 추적조사 기간의 중앙값은 27개월이었고 환자들은 최대 4.3년간 치료를 받았다.

PARADIGM-HF 임상시험에서 이 약은 에날라프릴에 비해 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원의 복합변수의 위험을 감소시켜, 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 우월성을 입증하였다(HR : 0.80; 95% CI [0.73; 0.87], p<0.0001, 표 2 참조).

표 2 일차 복합 결과변수 및 그 구성요소와 모든 원인에 의한 사망에 대한 치료 효과

| | 사쿠비트릴 발사르탄 N = 4187# n (%) | 에날라프릴 N = 4212# n (%) | 위험비 (95% CI) | 상대적 위험감소 | p-value*** |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------|------------|
| 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전 으로 인한 입원을 포함하는 일차 평 가 변수* | 914 (21.83) | 1117 (26.52) | 0.80 (0.73, 0.87) | 20% | p<0.0001 |
| 일차 평가변수의 개개 구성요소 | | | | | |
| 심혈관질환으로 인한 사망 ** | 558 (13.33) | 693 (16.45) | 0.80 (0.71, 0.89) | 20% | p<0.0001 |
| 최초 심부전으로 인한 입원 | 537 (12.83) | 658 (15.62) | 0.79 (0.71, 0.89) | 21% | p<0.0001 |
| 이차 평가변수 | | | | | |
| 모든 원인에 의한 사망 | 711 (16.98) | 835 (19.82) | 0.84 (0.76, 0.93) | 16% | 0.0005 |

*일차 평가변수는 처음 사건이 일어난 시점으로 정의한다.

** 심혈관질환으로 인한 사망은 이전의 입원을 고려하지 않은 cut-off 날짜까지 사망한 모든 환자를 포함한다.

*** 단측검정 p-value.

전체 분석세트(Full Analysis Set)

*일차 평가변수는 처음 사건이 일어난 시점으로 정의한다.

** 심혈관질환으로 인한 사망은 이전의 입원을 고려하지 않은 cut-off 날짜까지 사망한 모든 환자를 포함한다.

*** 단측검정 p-value.

전체 분석세트(Full Analysis Set)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30℃ 이하 습기를 피해 보관, 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물

- * 주성분 제조원 : Novartis Grimsby Ltd. / Novartis Pharma Stein AG
- 주소 : Moody Lane Pyewipe Grimsby N.E. Lincolnshire England DN31 2SR /
Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein Switzerland (밀링공정)
- DMF 등록번호 : 수2554-13-ND

○ 발사르탄

- * 주성분 제조원 : Novartis Pharma Stein AG.
- 주소 : Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland
- DMF 등록번호 : 20101230-135-H-26-08

○ 발사르탄

- * 주성분 제조원 : Novartis Ringaskiddy Limited.
- 주소 : Ringaskiddy, Country Cork, Ireland
- DMF 등록번호 : 20111202-135-H-171-27

○ 발사르탄

- * 주성분 제조원 : Novartis Grimsby Ltd.
- 주소 : Pyewipe Grimsby N.E. Lincolnshire DN31 2SR Great Britain
- DMF 등록번호 : 20111209-135-H-172-28

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사(6년) 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임
 - 재심사기간 : 2016.04.14. ~ 2022.04.13.(6년)
 - 재심사신청기간: 2022.04.14. ~ 2022.07.13.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것

- | |
|---|
| <p>3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것</p> <p>4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음</p> |
|---|

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 '2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품을 유효성분으로 함유하는 복합제제 의약품'

| 제출자료 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 | | | |
|------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|
| | 2 | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | | | | | | | |
| | 가 | | | | 나 | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 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 | | |
| 제출범위 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

면제여부 : 해당없음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한자료
 - 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
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 7) 기타
 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) 시험 보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 나. 가교자료
 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- LCZ696은 경구투여시 흡수전 해리되어 발사르탄과 사쿠비트릴을 형성하고, 사쿠비트릴은 흡수된 후 에스터라아제에 의해 활성대사체인 LBQ657로 전환된다.
- 발사르탄은 ARB로서 AT1 수용체에 AT II가 결합하는 것을 차단하고, LBQ657은 네프릴리신을 억제하여 나트륨이뇨펩타이드의 농도를 상승시킨다. 이로서 혈압강하, 혈관확장, 나트륨 및 체액 저류를 감소시키고, 심장세포의 증식 및 성장을 억제하여 심장 비대 및 섬유화를 방지한다. LBQ657은 네프릴리신 저해로 인하여 AT II 상승과 같이 심부전을 유발할 수 있는 작용이 나타날 수 있으므로 단독으로 개발될 수 없으며 이를 상쇄하기 위하여 ARB인 발사르탄과 결합시킨 LCZ696으로 개발되었다.
- 비임상 ADME 시험결과, 경구투여시 빠르게 흡수되고(LBQ657 및 발사르탄의 Tmax는 각각 0.25~2.0hr 및 1.5hr), 노출도는 투여용량에 비례하였으며 축적은 관찰되지 않았다. 혈장단백 결합율은 높고(LBQ657 및 발사르탄 각각 80~97%, 94~97%) 주로 알부민과 결합하였다. LBQ657은 주로 신장과 간에, 발사르탄은 신장, 간, 혈액, 혈장에 분포하였고, LBQ657 및 발사르탄이 태자 및 유즙으로 이행됨이 관찰되었다. 발사르탄 및 LBQ657의 대사는 매우 제한적이었으며, LBQ657은 주로 뇨로(뇨 및 변 각 50% 및 36%), 발사르탄은 주로 변으로(뇨 및 변 각 9% 및 86%) 배설된다.
- 임상약리시험
 - 건강한 일본인 남성을 대상으로 한 임상시험에서 LCZ696 20~600mg 범위에서 노출도가 투여용량에 비례하였다.
 - 고령자(65세 이상)에서 젊은 성인에 비하여 LBQ657 및 발사르탄의 노출은 증가하였으나, 치료적 확증 임상시험인 B2134(PARADIGM-HF) 시험에서 65세 및 75세를 기준으로 하위분석하였을 때 연령에 따른 치료효과의 차이는 없었다.
 - 신장에 환자의 경우에도 LBQ657의 노출도가 증가하고, LBQ657 및 발사르탄의 소실속도가 증가하였으나, 치료적 확증 임상시험인 B2134(PARADIGM-HF) 시험에서 eGFR 60을 기준으로 하위분석하였을 때 신기능이 치료효과에 미치는 영향은 없었다. 중증 신장애 환자에서는 사쿠비트릴의 활성대사체인 LBQ657과 발사르탄의 노출이 모두 증가하였으므로 초기용량을 감량하도록 기술하였다.
 - 경증~중등증 간장애 환자의 경우 LBQ657, 발사르탄의 노출이 모두 증가하였고 노출도 증가와 간장애 중등도간 상관관계가 확인되어, 중등증 간장애 환자에서 초기용량을 감량하도록 명시하였다.
 - 식이영향의 경우에는 건강한 일본인 남성에서 식후투여시 발사르탄의 AUC가 50% 감소하였으며, 건강한 성인을 대상으로 공복시, 저지방식이시, 고지방식이시 노출도를 비교하였을 때 저지방식이시 발사르탄의 AUC가 35% 감소하고 고지방식이시에는 공복시와 유사하였다. 동 제제는 복합제로서 발사르탄의 노출도만으로 용법용량을 제한하기는 어려우며, 치료적 확증 임상시험에서 식사와 관계없이 약물을 투여하였고 치료적 확증 임상시험의 노출도가 공복투여시와 유사하므로 식이에 따른 용량 조절은 불필요하다고 판단된다.
 - LCZ696은 제한된 대사과정으로 인하여 CYP 보다 OAT와 더 관련이 있으며, 실시한 임상시험에서도 OATP1B1, B3 기질인 아토르바스타틴과 병용투여시 아토르바스타틴 및 활성대사체의 노출이 증가하였다.

- 치료적 확증 임상시험은 B2314(PARADIGM-HF) 시험으로 심박출량이 감소된 심부전 환자 (HFref) 8,442명을 대상으로 1차 복합 평가변수(CV 사망 및 심부전으로 인한 입원의 위험성 감소)에 대하여 에날라프릴 대비 우월성을 입증하였다. 본 임상시험의 관찰기간은 중간값 27개월, 최대 4.3년이었다.
- 핵심 임상시험에서 특히 유의깊게 관찰한 이상반응 중 시험약 투여군에서 에날라프릴 투여군에 비하여 높게 관찰된 이상반응은 저혈압과 혈관부종이었다.
 - 신장애, 고칼륨혈증, 간독성, 과민반응, 위병변과 관련된 이상반응이 시험약 투여군에서 에날라프릴 투여군보다 증가한다는 근거는 제시되지 않았다.
 - 네프릴리신 저해로 인하여 A β 의 축적이 발생할 수 있는 이론적 근거가 있으나, 임상시험에서 A β 농도의 임상적으로 유의미한 변화나 인지능력 또는 치매와 관련된 이상반응의 발생율은 증가하지 않았다. 네프릴리신 저해제가 알츠하이머형 치매의 발병과 관련이 있는지 여부는 현재의 과학 수준에서 결론을 내리기 힘들며, 장기적인 관찰연구가 필요하다.
 - 네프릴리신은 암세포를 포함한 다양한 세포에서 발현되나, 네프릴리신의 발현이 종양의 공격성이나 역으로 종양 성장 억제에 기여함을 입증하는 자료는 없다. 암의 촉진과 관련된 이상반응(악성 종양, malignancies 포함) 발생율은 두 군간 유사하였다.
- 약물의 감수성 평가에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지는 않으며, 본 약물의 가교자료는 치료적 확증 임상시험에 참여한 아시아인 851명 및 한국인 82명을 대상으로 작성되었다. 전체 시험대상자, 아시아인, 한국인에서의 안전성 및 유효성 양상은 유사하였다.
- 다만, 본 제제는 새로운 작용기전을 가지고 있고 다음과 같은 일부 위험성에 대한 확인이 요구되므로, 시판 후 안전관리를 위해 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령 제1089호, 2014.08.21)제4조 제1항제11호에 따른 위해성 관리계획 도입이 필요한 품목으로 판단됨
 - 규명된 위험성: 혈관부종, 저혈압, 신장애, 고칼륨혈증
 - 잠재적 위험성: A β 축적과 관련된 위험성(인지장애), 간독성

[약어 및 정의]

- LCZ696 사쿠비트릴발사르탄나트륨수화물(sacubitril/valsartan)
- AHU377 사쿠비트릴
- LBQ657 사쿠비트릴의 활성대사체(neprilysin inhibitor)
- AF Atrial Fibrillation
- ANP Atrial Natriuretic Peptide
- ARB Angiotensin Receptor Blocker
- ARNI Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor
- AT1 Angiotensin type 1
- BNP B-type natriuretic peptide
- CCB Calcium Channel Blocker
- CHF Chronic Heart Failure
- HFrEF Heart Failure with reduced Ejection Fraction
- MAP Mean Arterial Pressure
- MI Myocardial Infarction
- MRA Mineralocorticoid Receptor Antagonist
- NEP Neutral endopeptidase
- NP Natriuretic Peptides
- NT-proBNP N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide
- PCI Percutaneous Coronary Intervention
- RAAS Renin Angiotensin Aldosterone System
- TIA Transient Ischemic Attack

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 엔트레스토필름코팅정50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴발사르탄나트륨수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 순환계용약 (219)
- 약리작용 기전
 - 사쿠비트릴(AHU477): neprilysin 저해제
 - 발사르탄: Angiotensin II receptor 차단제(ARB)
(사쿠비트릴발사르탄나트륨수화물 (LCA696-ABA) : 사쿠비트릴(AHU377)과 발사르탄의 결합체)

1.2. 기원 및 개발경위

- 새로운 작용기전을 가지는 사쿠비트릴(AHU377; LBQ657의 전구물질)과 AT1 수용체를 차단하는 발사르탄(ARB)을 나트륨염 복합제로 개발하였다.
- 외국 허가현황
 - FDA : Entresto tablets, for oral use 24/26, 49/51, 97/103mg(2015.7.7. 승인)
 - UK : Entresto 24/26, 49/51, 97/103mg film-coated tablets(2015.11.19. 승인)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭

사쿠비트릴발사르탄나트륨수화물

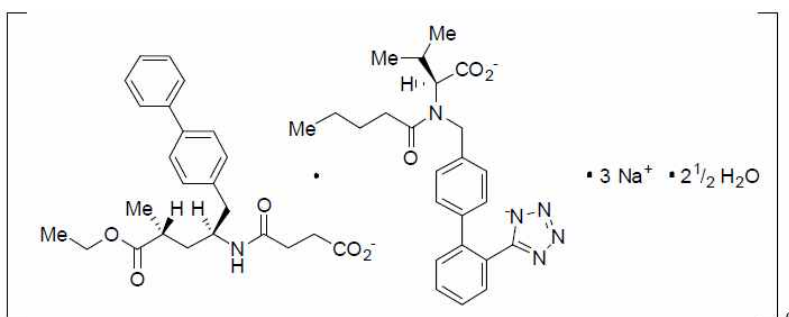
- 일반명

Octadecasodium hexakis(4-{[(1S,3R)-1-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-4-ethoxy-3-methyl-4-oxobutyl] amino}-4-oxobutanoate) hexakis(N-pentanoyl-N-{{2'-(1H-tetrazol-1-yl)-5-yl}[1,1'-biphenyl]-4-yl} methyl)-L-valinate)—water (1/15)

- 분자식

$C_{288}H_{330}N_{36}O_{48}Na_{18} \cdot 15H_2O$

- 구조식



2.1.2. 원료의약품 시험항목

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다. |
|--|

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

: 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다. |
| 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다. |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 보존형태 | 결과 |
|--------|--------------------------------|--------|---------------|
| 장기보존시험 | 30℃/ 75% RH | 포장타입 K | 36개월 안정성자료 제출 |
| 가속시험 | 40℃/ 75% RH | | 6개월 안정성자료 제출 |
| 가혹시험 | (고체) 빛, 온도, 습도 (수용액) 온도, pH | - | 가혹시험결과 제출 |

3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|-------------|----------|----------------|
| 장기보존시험 | 25℃/ 60% RH | PVC/PVDC | 24개월의 안정성자료 제출 |
| 가속시험 | 40℃/ 75% RH | | 6개월의 안정성자료 제출 |
| 가혹시험 | 빛 온도 | - | 가혹시험결과 제출 |

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

제출한 안정성 시험결과에 근거하여 '의약품등의 안정성시험기준'에 따라 저장방법(기밀용기, 30°C 이하 습기를 피해 보관)과 사용기간(제조일로부터 30개월)을 설정하였음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- AHU377
 - 마우스에서의 NOAEL은 경구 투여시 2,000mg/kg, 복강내 투여시 300mg/kg였다. 500mg/kg 복강내 투여시 활동량 감소, 이상보행 및 이상자세가 관찰되었고, 3마리의 암컷에서 간부종이 관찰되었다.
 - 랫드에서의 NOAEL은 경구투여시 2,000mg/kg, 복강내 투여시 25mg/kg 미만이었다. 25mg/kg 이상의 투여용량에서 간부종이 관찰되었다.
- 발사르탄
 - 랫드에서의 NOAEL은 2,000mg/kg, 마모셋원숭이에서의 NOAEL은 600mg/kg이었다.

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- LCZ696
 - 마우스 13주 반복투여시 수컷에서 400mg/kg/day 투여시 심장 무게 감소가, 암컷에서 50mg/kg/day 투여시 신장 무게 증가가 관찰되었다. 현미경 소견에서 400mg/kg/day 투여시 선상피세포질의 팽창, 편평세포 과다형성, 과다각화증, 비선위부위 궤양이 관찰되었다(NOAEL은 확립되지 않았다).
 - 랫드 26주 반복투여시 축각의 과민반응(10mg/kg 이상), 운동 활성도 증가(30mg/kg 이상), 입모(100mg/kg 이상)가 용량 비례적으로 관찰되었고, 복부팽만과 구부정한 자세가 100mg/kg 이상에서 일부 관찰되었다. 100mg/kg 이상에서 통계적으로 유의한 체중 감소가 나타났으며, 심장 무게가 감소되었다(NOAEL은 확립되지 않았다).
 - 원숭이 39주 반복투여시 시험물질로 인한 사망개체는 없었으며, 임상적 증상, 체중변화, 심전계 소견은 발생하지 않았다. 300mg/kg 투여시 적혈구 양의 가역적인 감소가 발생하였고, BUN 수치 상승이 나타났다.장기의 무게나 육안소견에 변화는 없었으며 현미경소견에 신방사구체 세포 비대 및 과다형성이 100mg/kg 이상에서 용량의존적으로 관찰되었다(NOAEL 30mg/kg).
- AHU377
 - 랫드 26주 반복투여시 600mg/kg 투여시 경미한 체중 증가의 감소가 나타났으나 회복기 동안 회복되었다(NOAEL은 150mg/kg).
 - 마모셋원숭이 52주 반복투여시 고용량(100mg/kg 이상)에서 구토가 발생하였는데, 이는 시험물질로 인한 것이라고 생각되나 그 빈도는 용량 의존적이지 않았다. 25mg/kg 이상 투여군의 수컷에서 갑상선 무게 감소가 비가역적으로 관찰되었으나, 대조군에서도 소포 콜로이드 감소가 나타났으며, 이 변화와 연관되어 염증, 퇴행성 변화, 성장, 체중에 대한 투여약물 관련 영향은 없었으므로 독성학적 유의성은 없는 것으로 간주하였다(NOAEL은 25mg/kg).

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- LCZ696을 이용한 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험, in vivo 마우스 소핵시험(최대 2,000mg/kg/day) 결과 음성을 나타내었다.
- AHU377을 이용한 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험, in vivo 마우스 소핵시험(최대 1,250mg/kg/day) 결과 음성을 나타내었다.
- LBQ657을 이용한 체외 염색체 이상시험 결과 음성을 나타내었다.
- 발사르탄을 이용한 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험, in vivo 마우스 소핵시험(최대 3,125mg/kg/day) 결과 음성을 나타내었다.

4.1.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.1.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- LCZ696 경구투여시 최대 150mg/kg 투여시까지 수태능에 미치는 영향은 없었다.(수태능 NOAEL 150mg/kg/day)
- AHU377 경구투여시 최대 750mg/kg 투여시까지 수태능에 미치는 영향은 없었다.(수태능 NOAEL 750mg/kg/day)
- 발사르탄 경구투여시 최대 200mg/kg 투여시까지 수태능에 미치는 영향은 없었다.(수태능 NOAEL 200mg/kg/day)

4.1.4.2. 배 · 태자발생시험

- LCZ696 경구투여
 - 30, 100, 200mg/kg/day를 랫드에게 투여하였을 때, 태자에 대한 영향은 나타나지 않았으나, 100mg/kg/day 투여군에서 착상 후 손실이 증가하였다(모체 NOAEL 200mg/kg/day, 태자 NOAEL 30mg/kg/day).
 - 3, 10, 30mg/kg/day를 토끼에게 투여하였을 때, 10mg/kg/day 이상 투여시 모체 사망이 나타났고 10mg/kg/day 이상 투여시 착상후손실 증가와 생존 태자 감소가 나타났다. 약물 투여로 인한 내장 기형이 30mg/kg/day 투여시, 수두증이 10mg/kg/day 투여시 나타났으나, 외부 및 골격 기형은 관찰되지 않았다(모체 NOAEL 10mg/kg/day, 태자 NOAEL 3mg/kg/day).
- AHU377 경구투여
 - 75, 250, 750mg/kg/day를 랫드에게 투여하였을 때, 태자에 대한 영향은 나타나지 않았으나, 750mg/kg/day 투여군에서 사료 섭취량이 감소하였다(모체 NOAEL 250mg/kg/day, 태자 NOAEL 750mg/kg/day).
 - 15, 50, 200, 500mg/kg/day를 토끼에게 투여하였을 때, 500mg/kg/day 투여군에서 3마리가 빈사상태로 안락사 되었고, GD27일차에 유산이 발생하였다. 200mg/kg/day 이상 투여군에서 사료 섭취량이 가역적으로 감소하였다. 500mg/kg/day 군에서 태자의 골격 기형이 관찰되었다(모체 NOAEL 50mg/kg/day, 태자 NOAEL 200mg/kg/day).

4.1.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- AHU377 경구투여
 - 50, 250, 750mg/kg을 경구투여하였을 때, 모체기능에 이상반응이 나타나지 않았으며, 모체에 미치는 영향은 없었다. 750mg/kg 투여군에서 산후 7일차 및 21일차 사이에 출생자의 무게가 특히 수컷에서 경미하게 낮았다(모체 NOAEL 750mg/kg, 출생자 NOAEL 250mg/kg).

4.1.4.4. 발육기 독성시험

- AHU377 경구투여
 - 랫드에게 100, 400, 800mg/kg을 투여하였을 때, 400mg/kg 이상의 용량에서 체중증가, 골 길이(대퇴골 및 경골) 및 골 질량의 감소가 관찰되었다.
 - 토끼에게 5, 50, 150mg/kg을 투여하였을 때, 사망이나 임상증상, 성장, 임상병리학, 조직병리학 검사 등 모든 파라미터에서 독성반응은 관찰되지 않았다.

4.1.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- AHU377을 마우스 및 랫드에게 2년(104주)간 투여한 시험 결과, 최대 투여량(마우스 1,200mg/kg /day, 랫드 400mg/kg/day)까지 발암성과 연관된 징후는 보이지 않았다.
- 발사르탄을 마우스 및 랫드에게 2년(104주)간 투여한 시험 결과, 최대 투여량(마우스 160mg/kg /day, 랫드 200mg/kg/day)까지 발암성과 연관된 징후는 보이지 않았다.

4.1.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- AHU377은 랫드를 이용한 접촉성 과민증 유발여부 시험에서 약한 자극성을 보였으며, 토기를 이용한 안점막 자극시험에서 양성을 나타내었다. 피부자극시험 결과는 음성이었다.
- 사이노몰거스원숭이에게 LCZ696 50mg/kg을 2주간 경구투여하고 CSF의 A β -37, 38, 40, 42 및 총 A β 의 농도를 측정하였다. 단회투여시에는 A β 의 농도에 변화가 없었으나, 15일차에는 A β 1-38, A β 1-40, A β 1-42가 증가하였다.
- 랫드에게 AHU377 100, 400mg/kg을 13주간 투여하고 골표지자를 조사하고, 텍사스칸 등으로 골다공증을 평가하였다. 대조군으로 메틸프레드니솔론이 사용되었다. 400mg/kg 투여군에서 요추골 골염량에 대한 미미한 비유해적 감소가 나타났으나, 골격적으로 성숙한 랫드에서 골재형성에 대한 AHU377의 순영향은 경미하여 골격적으로 성숙한 환자군에 대해 유해하지 않다고 간주되었다.
- AHU377이 폐에 미치는 영향을 확인하기 위하여 3편의 독성시험을 실시하였으나 13주 투여시 1000mg/kg 용량까지 폐에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
- 의존성
 - LBQ657이 뇌척수액에 분포하나, 약물남용가능성과 관련된 수용체에 대한 결합 활성도를 평가시 모두 30uM보다 500배 이상 더 낮았고 50mg/kg 투여시 나타나는 CSF 농도는 약 2.3nM임을 고려할 때, 임상적 사용으로 인한 남용가능성은 낮다고 판단된다.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

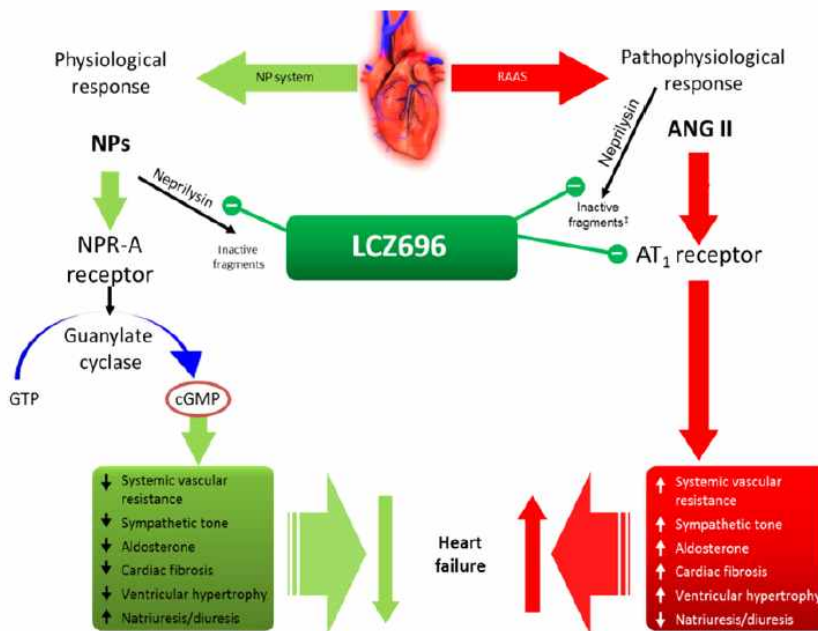
- 단회투여 독성시험에서 MTD는 확인되지 않았으며, 2g/kg까지 독성증상은 관찰되지 않았다.
- 반복투여 독성시험에서 표적장기는 신장, 위장관, 적혈구 및 심장이다.
- 유전독성시험 및 발암성시험에서 음성을 나타냈으므로 발암성의 위험은 적을 것으로 판단된다.
- 배태자 발생독성시험에서 착상 후 손실 및 태자감소가 나타났으며, 내장기형(토끼)이 관찰되었다[0678280].
- 랫드에서의 발육기 독성시험에서 AHU377 400mg/kg 이상의 용량에서 체중 증가의 감소, 골성장의 감소가, 800mg/kg 이상의 용량에서 골용량 및 골밀도의 감소가 나타났으나, 토끼에서는 150mg/kg 까지 독성반응이 관찰되지 않았다. 이에 따라 AHU377이 골수에 미치는 영향을 확인하기 위한 독성 시험[1270139]이 추가로 실시되었으며, 그 결과 골격적으로 성숙한 환자군에 대해 유해하지 않다고 간주되었다.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요

- LCZ696의 작용 시스템

Figure 1-1 LCZ696 enhances the natriuretic peptide system while providing simultaneous AT1-receptor blockade



LCZ696 modulates two counter-regulatory neurohormonal systems in HF: the NP system and the RAAS. ANG: angiotensin; AT1: angiotensin type 1; cGMP: cyclic guanosine monophosphate; GTP: guanosine-50-triphosphate; HF: heart failure; NPR-A: NP receptor-A; ‡In-vitro evidence. From: Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discov Today: Ther Strategies. Vol. 9; No. 4; 2012:e131-e139 (copyright permission on file).

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

1) 생체 외(in vitro) 시험

- LCZ696은 AHU377과 발사르탄으로 해리어 in vitro 효력시험은 실시되지 않음

- NEP 효소 활성화
- AT 수용체 작용
- 발사르탄의 AT1 수용체 차단과 LBQ657의 NEP 억제 간 상호작용 평가

2) 생체 내(in vivo) 시험 - 작용기전

- LCZ696
 - ANP를 일정한 속도로 주입하였을 때, LCZ696 투여는 시간 및 용량 의존적으로 혈장 ANP 농도를 증가시켰다. 60mg/kg 단회투여시 순환하는 ANP는 8시간에 걸쳐 평균 89%, 최대 132% 증가하였고, 24시간까지 베이스라인 수준으로 회복되었다.
 - DSS 랫드에게 고염식이와 정상식을 시키고 고염식이 랫드에게는 위약, LCZ696, 로자탄, HCTZ, 로자탄/HCTZ 복합제 중 하나를 4주간 투여하고 수분 섭취, 뇨량 및 나트륨 배출량, MAP(mean arterial pressure)를 측정하였다. 수분 섭취, 뇨량 및 나트륨 배출량은 고염식이 투여군에서 모두 유의적인 차이가 유지되었으나, MAP 상승은 LCZ696 및 로자탄/HCTZ 복합제 투여군에만 억제되었다.
- AHU377
 - 랫드에서 MAP, 이뇨 및 나트륨 배설을 측정하였을 때, 위약에 비하여 AHU377 투여군에서 ANP로 인한 이뇨가 더 높은 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
- 발사르탄
 - 랫드에게 위약 또는 발사르탄을 투여하고 투여 후 3시간 간격으로 2회 이상 뇨를 수집하였을 때, 발사르탄 100mg/kg 투여군에서 뇨량이 유의하게 감소되었고, 나트륨 배설이 감소되었다.

3) 생체 내(in vivo) 시험 - 질환모델

- LCZ696
 - 7주간 고염(4%)식을 받은 DSS 랫드는 정상염식을 받은 랫드와 비교하여 좌심실증량 29% 증가하게 된다. LCZ696, HCTZ, 또는 로자탄/HCTZ으로 4주간 치료(3주에서 7주)는 고염식 위약 치료군과 비교할 때 좌심실 증량을 유의하게 감소되어, ARB 단독투여군보다 심장보호효과가 더 큰 것으로 나타났다.
 - DSS 랫드에서 치료 4주 후 신기능과 혈장유량을 평가하였을 때, 고염분과 관련된 GFR의 감소는 모든 시험물질 군에서, 유효신혈장유량 및 BUN은 LCZ696과 로자탄/HCTZ 복합제 투여군에서 유의하게 개선되었다.
 - MI 후 심장 재형성에 대한 영향 평가에서 LCZ696 투여군은 심장 비대가 유의하게 감소되어 LCZ696의 심장에 대한 효과를 보여주었다.
- AHI377 및 발사르탄
 - SHRSP에서 10주간 위약, 발사르탄, 발사르탄+ AHU377, AHU377을 투여받았을 때, 병용투여군에서 발사르탄 투여군에 비하여 혈압 감소 및 심근내 중막/내경 비율과 혈관주위 콜라겐 밀도의 감소가 더 컸다. 또한, 발사르탄+AHU377의 투여는 MMP-2 활성을 증가시키고 TIMP-2 활성을 감소시켰다.

4) 기타 약리시험

- 수컷 사이노물거스 원숭이에게 AHU377 3, 10, 30 mg/kg를 경구투여하고 24시간 동안 AHU377 및 LBQ657 농도와 NEP 효소 활성 분석을 실시하였다. LBQ657의 혈장 노출은 용량 및 시간 의존적으로 증가하였고, AHU377 10 및 30 mg/kg 투여군에서 NEP 활성은 79~85%의 억제를 보였다.
- LCZ696 투여시 cGMP는 변화되지 않았으나, 혈장 레닌 활성 및 AT II의 농도는 유의하게 증가하였고 알도스테론 농도는 감소하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 심혈관계에 대한 영향 평가
 - LCZ696 : hERG assay에서 IC₅₀은 3,000μM 이상으로 추정되며, 원숭이에게 경구투여 후 24시간 까지 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
 - AHU377 : hERG assay에서 IC₅₀은 1,000μM 이상으로 추정되며, 비글견에게 경구투여시 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
- 호흡기계에 대한 영향 평가
 - LCZ696 : 랫드에게 경구투여시 호흡기에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. (최대 600mg/kg)
 - AHU377 : 랫드에게 경구투여시 호흡기에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. (최대 100mg/kg)
- 중추신경계에 대한 영향 평가
 - LCZ696 : 랫드에게 경구투여시 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. (최대 600mg/kg)
 - AHU377 : 랫드에게 경구투여시 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. (최대 200mg/kg)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

1) 흡수

- AHU377은 경구생체이용률은 모든 종에서 높게 나타났으며(65~100%), 사람의 경우 61%이상의 흡수율을 보였다. Tmax는 0.25~2 hr으로 빠르게 흡수되었으며, 반감기는 여러 동물종에서 1~6hr으로, 사람의 경우 LBQ657의 반감기는 12 hr으로 관찰되었다.
- 모든 동물종(마우스, 랫드, 토끼 및 원숭이)에서 AHU377, LBQ657 및 발사르탄의 AUC값이 투여용량과 비례하였고, 노출도에 성별 차이는 나타나지 않았다. 랫드 및 원숭이에서는 반복 투여시 축적은 관찰되지 않았다.

2) 분포

- LCZ696은 용액에서 AHU377과 발사르탄으로 빠르게 분리되므로 LCZ696에 대한 분포시험은 별도로 실시되지 않았다.
- 혈장단백결합
 - AHU377 및 LBQ657은 높은 혈장 단백결합율을 보였고, 사람 혈청에서 주로 알부민과 결합하였다.
 - 발사르탄의 단백 결합율도 높아, 랫드, 개, 토끼, 마모셋에서 94~97%가 혈청 단백질(주로 알부민)과 결합하였다.
- 조직분포
 - AHU377를 IV 또는 경구투여시 방사능은 신장과 간에서 높게 나타났고, 뇌, 눈, 정낭, 척수에서

는 낮게 나타났다. 특히, 뇌와 고환에서는 투과율이 미미하였고 멜라닌과의 친화성은 낮았다. 대부분의 조직에서 1시간 후 최고 농도에 도달하였다가 24시간 후 신장을 제외한 조직에서는 대부분 배설되었다.

- 발사르탄의 경우 IV 투여시 혈액, 혈장, 간, 신장에서 방사능이 높게 검출되었고, 경구투여시에도 유사하였다. 투여 7일 후 잔여 방사능이 간을 제외한 조직에서 검출한계이하로 나타났다.

• 태자분포

- 랫드에게 LCZ696 25mg/kg을 단회 경구투여하였을 때, 랫드 및 토끼에서 AHU377 및 그 대사체와 관련된 방사능이 태자에게 분포되었다.

- 임신한 토끼에게 LCZ696을 3, 10, 30mg/kg 경구투여시 용량이 증가함에 따라 태자 조직에서의 LBQ657 및 발사르탄의 노출이 증가하였으나, 태아 대 모체의 혈장비는 LBQ657의 경우 0.06~0.21, 발사르탄의 경우 ~0.01에 머물렀다.

3) 대사

• LCZ696은 용액에서 AHU377과 발사르탄으로 빠르게 분리되므로 LCZ696에 대한 in vitro 대사연구는 별도로 실시되지 않았다.

• LCZ696 투여시 발사르탄, AHU377 및 LBQ657가 혈장에서 검출되었다.

- AHU377은 흡수된 후 에스테라이즈에 의해 가수분해되어 LBQ657로 전환되었고, 사람의 경우 주요 순환 성분은 LBQ657이었다(AUC 대비 AHU377: LBQ657 = 2~6:93~98)

- LBQ657은 하이드록실화, 글루쿠론산화, 황산화 등을 거쳐 소량의 대사체를 생성한다.

- 발사르탄은 제한적(약 9%)으로 4-히드록시-펜타노일 대사체를 형성한다(대부분 미변화체로 배설).

4) 배설

• 주요 배설경로

- AHU377은 대부분 LBQ657로 가수분해되어 뇨나 분변으로 배설되었다. 투여량의 1% 미만이 AHU377로 배설되었으며, LBQ657은 사람에서 36%가 변으로, 50%가 뇨로서 배설되었다.

- 발사르탄은 대부분 모체로서 담즙을 거쳐 변으로 배설되었다. 사람에서 투여량의 86%가 변으로, 9%가 뇨로서 배설되었다.

• 유즙배설

- 수유 랫드에 3mg/kg의 Z696를 단회투여하였을 때, LBQ657이 모유로 배설되었으며, 총 방사능에 대한 모유:혈장 농도비는 AUCinf값을 근거로 하였을 때 0.91이었다.

- 수유 랫드에 3mg/kg의 발사르탄을 단회 경구 투여하였을 때, 발사르탄은 모유로 전달되었다.

5) 약물상호작용

• LCZ696은 용액에서 AHU377과 발사르탄으로 빠르게 분리되므로 LCZ696에 대한 in vitro 약물상호작용연구는 별도로 실시되지 않았다.

• Cytochrome P450 억제

- AHU377은 CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5를 저해하지 않았고, 2C8 및 2C19에 대해서는 약하게 억제하였다.

- LBQ657은 CYP 1A2, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5를 저해하지 않았고 2C9에 대해서는 약하게 억제 (IC50 ~40uM)하였으나, 2C9의 기질인 와파린을 LCZ696 200mg과 병용투여하였을 때 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 발사르탄은 CYP 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4를 저해하지 않았고 2C9을 약하게 억제하였으나, 2C9의 기질인 와파린을 LCZ696 200mg과 병용투여하였을 때 상호작용은 관찰되지 않았다.
- Cytochrome P450 유도
 - AHU377 및 발사르탄은 CYP 1A2, 2B6, 2C9, 3A4를 유도하지 않았다.
- 투과성 및 운반체와의 상호작용
 - AHU377은 OCT1, OCT2, MRP2, P-gp를 억제하지 않았고, BCRP를 약하게 억제하였다. AHU377의 투과도는 PSC833의 영향을 받았지만 인도메타신의 영향을 받지 않았다. 이는 AHU377이 P-gp의 기질일 수 있다는 가능성을 시사하나, P-gp과의 상호작용은 Km 100uM 이상인 것으로 확인되었으므로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다.
 - LBQ657은 OCT1, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3를 억제하지 않았다. LBQ657은 OAT3의 기질이며 억제제이다. OAT3 발현시 LBQ657의 세포축적이 14.5배 활성화되었다.
 - 발사르탄은 OCT1, OCT2를 억제하지 않았다. 발사르탄은 OATP1B1, OATP1B3, MRP2의 기질로서 이러한 운반체 억제제를 병용투여하면 발사르탄에 대한 노출이 증가될 가능성이 있다. 발사르탄은 또한 OAT1, OAT3의 기질이며 억제제이다.

5.5. 약리작용에 대한 심사자 의견

- 발사르탄은 ARB로서 AT1 수용체에 AT II가 결합하는 것을 차단하고, LBQ657은 네프릴리신을 억제하여 나트륨이노헵타이드의 농도를 상승시킨다. 이로서 혈압강하, 혈관확장, 나트륨 및 체액 저류를 감소시키고, 심장세포의 증식 및 성장을 억제하여 심장 비대 및 섬유화를 방지한다. LBQ657은 네프릴리신 저해로 인하여 AT II 상승과 같이 심부전을 유발할 수 있는 작용이 나타날 수 있으므로 단독으로 개발될 수 없으며 이를 상쇄하기 위하여 ARB인 발사르탄과 결합시킨 LCZ696으로 개발되었다.
 - 발사르탄은 네프릴리신 저해 효과는 보이지 않으며, 심근 항비대효과는 LBQ657 또는 발사르탄 단독 처리에 비하여 두 약물을 함께 처리하였을 때 더 크게 나타났다(in vitro).
 - LCZ696 투여시 나트륨이노헵타이드 농도 증가 및 혈압 상승 억제가 in vivo 시험에서 확인되었고, 동물모델을 이용한 시험에서 심장보호효과(좌심실 중량 감소), 신기능 개선(GFR 감소, 유효신혈장유량 증가, BUN 감소), 심장비대 억제 효과가 확인되었다.
- 안전성 약리 시험에서 순환계, 호흡계, 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
- 비임상 ADME 시험결과, 경구투여시 빠르게 흡수되고(LBQ657 및 발사르탄의 Tmax는 각각 0.25~2.0hr 및 1.5hr), 노출도는 투여용량에 비례하였으며 축적은 관찰되지 않았다. 혈장단백 결합율은 높고(LBQ657 및 발사르탄 각각 80~97%, 94~97%) 주로 알부민과 결합하였다. LBQ657은 주로 신장과 간에, 발사르탄은 신장, 간, 혈액, 혈장에 분포하였고, LBQ657 및 발사르탄이 태자 및 유즙으로 이행됨이 관찰되었다. 발사르탄 및 LBQ657의 대사는 매우 제한적이었으며, LBQ657은 주로 뇨로(뇨 및 변 각 50% 및 36%), 발사르탄은 주로 변으로(뇨 및 변 각 9% 및 86%) 배설된다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료(LCZ696): 총 35건(임상약리시험자료 26건, 안전성유효성 입증자료 9건)
 - 생물학적동등성시험 3편
 - 약물동태 및 내약성 연구 5편
 - 내인성인자 4편, 식이영향 1편, 약물상호작용 12편
 - 약력학 시험 6편
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 LCZ696B2314 시험으로 HFrEF 환자를 대상으로 실시된 무작위배정, 이중눈가림, 활성(에날라프릴) 대조 평행군 시험이다.
 - 치료적 탐색 임상시험으로 용법용량 설정을 위한 임상시험이 1편 실시되었다[LCZ696B2228].

6.2. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

1.2 Comparative BA and bioequivalence (BE) study reports

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results | | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|---------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---|
| protocol: [CLCZ696B2114] countries: United States start: 21-Aug-2012 end: 11-Oct-2012 publ.: none | design, goal & population: A randomized, open-label, single-dose, two-treatment, two-sequence, three-period, replicate, crossover study to determine the bioequivalence of 50 mg LCZ696 final market image (FMI) tablet and the 50 mg LCZ696 clinical service form (CSF) in healthy volunteers evaluations: pharmacokinetics: AUC _{last} , AUC _{inf} , and C _{max} safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, labs, physical condition, weight | total: 85 (69w, 16b) age: 19-55 (40.3) yrs groups: 2 (63m, 22f) 42 (32m, 10f) 43 (31m, 12f) | form(s): LCZ696 50 mg FMI LCZ696 50 mg CSF duration: Period 1: single dose Period 2: single dose Period 3: single dose doses: <table border="1"> <tr> <td>Group 1</td> <td>Group 2</td> </tr> <tr> <td>Period 1 LCZ696 50 mg FMI</td> <td>Period 1 LCZ696 50 mg CSF</td> </tr> <tr> <td>Period 2 LCZ696 50 mg CSF</td> <td>Period 2 LCZ696 50 mg FMI</td> </tr> <tr> <td>Period 3 LCZ696 50 mg FMI</td> <td>Period 3 LCZ696 50 mg CSF</td> </tr> </table> | Group 1 | Group 2 | Period 1 LCZ696 50 mg FMI | Period 1 LCZ696 50 mg CSF | Period 2 LCZ696 50 mg CSF | Period 2 LCZ696 50 mg FMI | Period 3 LCZ696 50 mg FMI | Period 3 LCZ696 50 mg CSF | status: completed report: full, final report date: 24-Apr-2013 general results: The rate and extent of exposure of LCZ696 analytes following single dose administration of 50 mg FMI tablets (test) is bioequivalent to 50 mg CSF tablets. Overall, single oral doses of 50 mg LCZ696 of both formulations were well tolerated by healthy subjects. other results: [dmpk-rdcz696b2114] |
| Group 1 | Group 2 | | | | | | | | | | | |
| Period 1 LCZ696 50 mg FMI | Period 1 LCZ696 50 mg CSF | | | | | | | | | | | |
| Period 2 LCZ696 50 mg CSF | Period 2 LCZ696 50 mg FMI | | | | | | | | | | | |
| Period 3 LCZ696 50 mg FMI | Period 3 LCZ696 50 mg CSF | | | | | | | | | | | |

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No.& Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|---|--|--|--|--|
| protocol: [CLCZ696B2126] countries: United States start: 24-May-2014 end: 05-Jul-2014 publ.: none | design, goal & population: A randomized, open-label, single-dose, crossover study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of the 200 mg LCZ696 mini-tablet compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet under fasted condition and also to evaluate the effect of food on the bioavailability of 200 mg LCZ696 mini-tablet evaluations: pharmacokinetics: AUC _{last} , AUC _{0-inf} , and C _{max} safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, ECG, physical condition, weight | total: 40 (33w, 6b, 1o) age: 25-54 (42) yrs groups: 4 (30m, 10f) 10 (8m, 2f) 10 (7m, 3f) 10 (7m, 3f) 10 (8m, 2f) | form(s): LCZ696 3.125 mg mini-tablets duration: three four-way Williams' crossover design, single dose doses: the LCZ696 200 mg dose was given as 64 mini-tablets Treatment A LCZ696 200mg FMI Treatment B LCZ696 200 mg mini-tablets Treatment C LCZ696 200mg mini-tablets sprinkled on a tablespoon of pudding Treatment D LCZ696 200 mg mini-tablets sprinkled on a tablespoon of pudding and administered with a high fat meal | status: completed report: full, final report date: 15-Sep-2014 general results: The rate (C _{max}) and extent (AUC) of absorption of LCZ696 analytes were similar between LCZ696 200 mg mini-tablets and LCZ696 200 mg FMI tablet in healthy subjects under fasted condition. The rate (C _{max}) and extent (AUC) of absorption of LCZ696 analytes were similar when LCZ696 200 mg mini-tablets were administered with or without a small amount of vanilla pudding. When LCZ696 200 mg mini-tablets sprinkled on pudding was administered with high fat meal, the C _{max} of meal, the C _{max} of sacubitril, LBQ657, and valsartan decreased by 60%, 19%, and 57%, respectively. However, the extent of absorption (AUCs) of meal, the C _{max} of sacubitril and LBQ657 was comparable while the extent of absorption (AUCs) of valsartan was reduced by ~40%. The mini table formulation is suitable for use in future pediatric clinical studies. Regardless of formulation, single oral doses of LCZ696 200 mg were safe and well tolerated in this study. other results: |

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No.& Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results | | | | | | |
|---|---|---|---|---|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|--|
| protocol: [CLCZ696A2103] countries: United States start: 14-Jul-2007 end: 24-Jul-2007 publ.: none | design, goal & population: An open-label, randomized, two-treatment, two period crossover, single-dose study to determine the relative bioavailability of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 compared to 320 mg Diovan® in healthy volunteers evaluations: pharmacokinetics: AUC(0-last), AUC(0-inf), C _{max} , t _{max} , t _{1/2} , CL/F, V _{1/2} /F safety: vital signs, ECG, hematology, blood chemistry, urinalysis, AEs, SAEs | total: 56 (50w, 0b, 1a, 5o) age: 19-55 (28.6) yrs groups: 2 (52m, 4f) 28 (25m, 3f) 28 (27m, 1f) | form(s): LCZ696 50 mg tablet LCZ696 300 mg tablet VAL489 (Diovan®) 160 mg capsule duration: single dose doses: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period 1</th> <th>Period 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LCZ696 400 mg</td> <td>Diovan 320 mg</td> </tr> <tr> <td>Diovan 320 mg</td> <td>LCZ696 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> | Period 1 | Period 2 | LCZ696 400 mg | Diovan 320 mg | Diovan 320 mg | LCZ696 400 mg | status: completed report: full, final report date: 22-May-2008 general results: The exposure of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 was bioequivalent to that of 320 mg valsartan marketed formulation. Administration of single doses of LCZ696 400 mg and valsartan 320 mg was safe and well tolerated. other results: [dmpk-rcicz696a2103-final] [dmpk-rcicz696a2103-annex] |
| Period 1 | Period 2 | | | | | | | | | |
| LCZ696 400 mg | Diovan 320 mg | | | | | | | | | |
| Diovan 320 mg | LCZ696 400 mg | | | | | | | | | |

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No.& Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results | | | | | | |
|---|---|---|---|---|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|--|
| protocol: [CLCZ696A2103] countries: United States start: 14-Jul-2007 end: 24-Jul-2007 publ.: none | design, goal & population: An open-label, randomized, two-treatment, two period crossover, single-dose study to determine the relative bioavailability of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 compared to 320 mg Diovan® in healthy volunteers evaluations: pharmacokinetics: AUC(0-last), AUC(0-inf), C _{max} , t _{max} , t _{1/2} , CL/F, V _{1/2} /F safety: vital signs, ECG, hematology, blood chemistry, urinalysis, AEs, SAEs | total: 56 (50w, 0b, 1a, 5o) age: 19-55 (28.6) yrs groups: 2 (52m, 4f) 28 (25m, 3f) 28 (27m, 1f) | form(s): LCZ696 50 mg tablet LCZ696 300 mg tablet VAL489 (Diovan®) 160 mg capsule duration: single dose doses: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period 1</th> <th>Period 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LCZ696 400 mg</td> <td>Diovan 320 mg</td> </tr> <tr> <td>Diovan 320 mg</td> <td>LCZ696 400 mg</td> </tr> </tbody> </table> | Period 1 | Period 2 | LCZ696 400 mg | Diovan 320 mg | Diovan 320 mg | LCZ696 400 mg | status: completed report: full, final report date: 22-May-2008 general results: The exposure of valsartan following administration of 400 mg LCZ696 was bioequivalent to that of 320 mg valsartan marketed formulation. Administration of single doses of LCZ696 400 mg and valsartan 320 mg was safe and well tolerated. other results: [dmpk-rcicz696a2103-final] [dmpk-rcicz696a2103-annex] |
| Period 1 | Period 2 | | | | | | | | | |
| LCZ696 400 mg | Diovan 320 mg | | | | | | | | | |
| Diovan 320 mg | LCZ696 400 mg | | | | | | | | | |

1) 생물학적동등성시험

- LCA696 400mg 단회 투여시 발사르탄의 노출도는 발사르탄 320mg 투여시와 동등함을 보였다 [LCA696A2103].
- 임상시험용의약품(CSF 50mg)과 최종 허가신청용 제제(FMI 50mg)의 생물학적동등성시험에서 두 제제는 사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 노출도에서 동등성을 입증하였다[LCA696B2114].
- FMI 정제와 mini-tablet의 노출도를 공복시 단회투여하여 비교하고, mini-tablet의 식이영향을 평가 하였다[LCA696B2126].
 - 공복시 FMI정제와 mini-tablet의 노출도는 동등하였고, mini-tablet을 공복시 물과함께 복용하거나 푸딩에 뿌려 복용하였을 때에도 동등하였으나
 - mini-tablet을 푸딩에 뿌려 고지방식이와 함께 복용하였을 때에는 발사르탄의 노출도(AUC)가 40% 감소하였다.

2) 비교용출시험

- 싱가포르 제조소를 추가하기 위하여 임상시험에 사용된 스위스(Stein)에서 생산한 의약품과 싱가포르에서 생산한 의약품간 비교용출시험을 실시하여, 동등성을 입증하였다.

6.3. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.3.1. 약동학시험(PK)과 최초 내약성

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|---|---|---|--|---|
| protocol: [CLCZ696A1101] countries: Japan start: 24-May-2007 end: 27-Jul-2007 publ.: none | design, goal & population: A single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, ascending single oral dose study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of LCZ696 in Japanese healthy male subjects evaluations: pharmacokinetics: Ae0-t, AUC0-t, Cmax, CLR, CL/F, fe, kel, MRT, tmax, t1/2, Vz/F safety: vital signs, ECG, physical exam, hematology, blood chemistry, urinalysis, AEs, SAEs | total: 50 (0w, 0b, 50a, 0o) age: 20-42 (25.9) yrs groups: 6 (50m, 0f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 10 (10m, 0f) | form(s): LCZ696 tablet 5 mg and matching placebo LCZ696 tablet 50 mg and matching placebo LCZ696 tablet 300 mg and matching placebo duration: single dose, for 200 mg cohort, two single dose treatments with at least a 7 day washout period between treatments doses: LCZ696 20 mg LCZ696 80 mg LCZ696 200 mg fasted Additional period: LCZ696 200 mg fed LCZ696 400 mg LCZ696 600 mg Placebo | status: completed report: full, final report date: 26-Feb-2008 general results: Following administration of LCZ696 with Japanese meal, the AUC of sacubitril, LBQ657, and valsartan decreased by 20%, 10%, and 40%; and Cmax decreased by 72%, 27%, and 51%, respectively. . Single doses of up to 600 mg LCZ696 were safe and well tolerated in this study. Following single dose oral administration of LCZ696 in Japanese healthy subjects, sacubitril and valsartan are rapidly absorbed. Sacubitril is readily converted to LBQ657. Peak concentration of sacubitril, LBQ657, and valsartan are observed within 0.5 – 1 hours, 2 – 3 hours, and 1.3 – 2 hours, respectively. Sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated with a terminal half-life ranged from 0.9 – 3.4 hours, 12.1 – 15.9 hours, and 11 – 18.9 hours, respectively. Dose linear increase in the |
| | | | | exposure of LCZ696 analytes was observed within dose range of 20 – 600 mg. Percent of dose equivalent excreted was approximately 8.2 – 16.4% for valsartan, 0.76 – 1.48% for sacubitril, and 52.4 – 57.5% for LBQ657. Single oral doses of up to 600 mg LCZ696 were safe and well tolerated in Japanese healthy male subjects. other results: [dmpk-rlcz696a1101-final] [dmpk-rlcz696a1101-annex] |

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|--|--|--|--|--|
| protocol: [LCZ696A2101] countries: United States start: 29-Nov-2006 end: 22-Dec-2006 publ.: none | design, goal & population: A randomized, double-blind, placebo controlled, time lagged, two-period, parallel group, ascending single oral dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in healthy volunteers evaluations: pharmacokinetics: AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , T _{max} , T _{1/2} , CL/F, Vz/F safety: AEs, SAEs, blood chemistry, hematology, urinalysis, vital signs, ECG, physical examination others: bioavailability | total: 31 (17w, 6b, 8o) age: 19-52 (31.4) yrs groups: 3 (30m, 1f) 10 (9m, 1f) 11 (11m, 0f) 10 (10m, 0f) | form(s): LCZ696 5 mg tablet and matching placebo tablet LCZ696 50 mg tablet and matching placebo tablet Valsartan (Diovan®) 40 mg tablet and matching placebo tablet duration: single dose per period followed by a 72-hour observation doses: Cohort1 Period 1 5 mg LCZ696 Placebo Period 2 40mg Valsartan Placebo Cohort 2 Period1 20 mg LCZ696 Placebo Period 2 40 mg Valsartan Placebo Cohort 3 Period 1 80 mg LCZ696 Placebo | status: completed report: full, final report date: 15-May-2007 general results: LCZ696 delivered valsartan with a mean relative bioavailability of 161% compared to marketed valsartan formulation. LCZ696 was safe and well-tolerated when given as single oral doses between 5 to 80 mg. Following oral administration in human healthy volunteers, sacubitril and valsartan are rapidly absorbed with a T _{max} ranging from 0.5 to 1.8 hr. Sacubitril is efficiently converted to LBQ657 (active metabolite of sacubitril) whose concentrations appeared without lag and peak concentrations observed with a T _{max} of 2-3 hours. Exposure to all three analytes (valsartan, sacubitril and LBQ657) are proportional to dose following single oral doses of 5, 20, and 80 mg LCZ696. Sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated with a terminal half-life range of 0.8 – 1.1 hours, 12.2 – 16.1 hours, and 9.4 – 15.2 hours, respectively. other results: [dmpk-rlcz696A2101] |

| | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------|
| | | | Period 2 40 mg Valsartan Placebo | [dmpk-rlcz696A2101-annex] |
|--|--|--|--|---------------------------|

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|--|---|---|---|--|
| protocol: [LCZ696A2102] countries: United States start: 24-Apr-2007 end: 11-Jun-2007 publ.: none | design, goal & population: A randomized, double-blind, placebo controlled, time-lagged, parallel group, interwoven single- and multiple-ascending dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LCZ696 in healthy volunteers evaluations: pharmacokinetics: AUC _{0-24h} , AUC _{0-24h} , AUC _{inf} , C _{max} , T _{max} , T _{1/2} , CL/F, Vz/F, accumulation index, dose proportionality for valsartan, LBQ657 and sacubitril. safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, ECG, physical condition, weight | total: 83 (20w, 57b, 3a, 3o) age: 19-55 (34.5) yrs groups: 10 (82m, 1f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 8 (8m, 0f) 9 (9m, 0f) 8 (7m, 1f) 8 (8m, 0f) 9 (9m, 0f) 8 (8m, 0f) 9 (9m, 0f) | form(s): LCZ696 50 mg tablet LCZ696 300 mg tablet LCZ696 0 mg matching placebo tablet duration: once daily for one or 14 days doses: single dose administration of LCZ696 200, 600, 900, and 1200 mg or placebo multiple dose administration of LCZ696 200, 600, and 900 mg or placebo | status: completed report: full, final report date: 07-Dec-2009 general results: Following oral administration of LCZ696, valsartan and sacubitril were absorbed rapidly with a median T _{max} of 2 h and 0.5 h, respectively. Conversion of sacubitril to LBQ657 was also rapid, with peak LBQ657 concentrations reached in 1.9 – 3.5 hrs, after LCZ696 administration. The terminal half-life is estimated to be 1.1 – 3.6 hrs for sacubitril, 8.9 – 16.6 h for valsartan, and 9.9 – 11.1 hours for LBQ657 There was a linear, albeit less-than proportional relationship between LCZ696 dose and valsartan AUC and C _{max} acrossdose range of 200–900 mg. AUC and C _{max} values for sacubitril and LBQ657 increased approximately dose-proportionally across the LCZ696 dose range 200–900 mg; deviation from dose-proportionality (towards lower values) was observed with LCZ696 1200 mg. Single doses up to 1200 mg LCZ696 were safe and well tolerated in this study. Following oral administration of LCZ696 once daily for 14 days, sacubitril and valsartan are rapidly |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>absorbed. LBQ657 levels are observed in plasma without a lag time.</p> <p>After the last dose administration, sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated with a terminal half-life range of 0.9 - 3.3 hours, 12 - 15 hours, and 15 - 22.6 hours, respectively.</p> <p>No significant accumulation was observed for valsartan and sacubitril and minimal accumulation of LBQ657 (R = 1.2-fold) was observed following administration of LCZ696 50-900 mg once daily for 14 days.</p> <p>other results: [bmd-rlcz696a2102] [dmpk-rlcz696a2102] [dmpk-rlcz696a2102-annex]</p> |
|--|--|--|--|---|

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No.& Race (w,b,a.o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|--|--|---|--|---|
| <p>protocol: [CLCZ696B2105] countries: United States start: 13-Oct-2009 end: 03-Nov-2009 publ.: none</p> | <p>design, goal & population: An open-label, single dose study to investigate the absorption, distribution, metabolism and elimination of 200 mg [¹⁴C]LCZ696 and its metabolites in healthy male subjects</p> <p>evaluations: pharmacokinetics: C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F of Valsartan, sacubitril and LBQ657 safety: AEs, SAEs, ECG, blood chemistry, urinalysis, hemocult, vital signs others: metabolites</p> | <p>total: 4 (4w) age: 23-30 (25.8) yrs</p> <p>groups: 1 (4m, 0f) 4 (4m, 0f)</p> | <p>form(s): [¹⁴C]LCZ696 100 mg provided as gelatin capsules duration: single dose, followed by an observation over 8 days doses: [¹⁴C]LCZ696 200 mg</p> | <p>status: completed report: full, final report date: 10-Sep-2010 general results: Following oral administration, the total radioactivity in the blood and plasma achieved maximum levels (C_{max}) within 1 to 2 hours suggesting rapid absorption. About 51.7 - 67.8 % of the sacubitril dose was recovered in the urine (primarily as LBQ657) and 36.9 - 48.3 % of the dose was recovered in the feces (primarily as LBQ657). Based on recovery in urine, it can be approximated that after oral administration, oral bioavailability of sacubitril is greater than or equal to 60%. The mean half-life of sacubitril was short at 1.31 h and the mean apparent clearance (CL/F) was high at 49.4 L/h. The mean apparent volume of distribution (V_z/F) was high at 82.7 L. The elimination of sacubitril was primarily in the form of the metabolite LBQ657 with unchanged sacubitril in urine and feces accounting for ~0.82 - 2.82 % and 0.31 - 0.96 % of dose, respectively. No glutathione-derived metabolites (e.g., glutathione, cysteine or mercapturic acid conjugates) were detected in either plasma or excreta</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>samples: LCZ696 200 mg single dose was safe and well tolerated in this study. other results: [dmpk-rlcz696b2105]</p> |
|--|--|--|--|--|

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w.b.a.o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m.f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|---|---|--|---|---|
| protocol: [LCZ696A2117] countries: Russia start: 04-May-2009 end: 09-Jul-2009 publ.: none | design, goal & population: An open label, non-randomized study to explore safety/tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696 in patients with stable heart failure evaluations: efficacy: pharmacokinetics, biomarkers safety: AEs, SAEs, labs, vital signs, ECG | total: 30 (30w, 0b, 0a, 0o) age: 43-80 (62.0)yrs groups: 1 (25m, 5f) 30 (25m, 5f) | form(s): LCZ696 50 mg tablets, LCZ696 100 mg tablets, LCZ696 200 mg tablets duration: 21 days doses: oral, twice daily LCZ696 100/200 mg | status: completed report: full final report date: 05-Apr-2011 general results: Plasma and urinary biomarkers changes are consistent with the mechanism of actions of LCZ696 and suggest a beneficial hemodynamic effect with LCZ696. Following oral administration of LCZ696, sacubitril and valsartan are absorbed rapidly with a median Tmax of 0.5 hours and 2 hours, respectively. Sacubitril is rapidly converted to LBQ657 as evidenced by no lag time and median Tmax of 2.5 hours. Steady state plasma exposures of both sacubitril and LBQ657 appeared to be dose proportional between 100 mg BID and 200 mg BID doses of LCZ696 in CHF patients while those of valsartan are less than dose-proportional. The apparent clearance of sacubitril and valsartan were 36.2 L/h and 3.1L/h, respectively in CHF patients. Following reaching peak concentrations, sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated with a terminal half-life of 3.9 hours, 18.4 hours, and 13.7 hours, respectively LCZ696 100 mg BID for 7 days and 200 mg BID for 14 days was safe |
| | | | | and well tolerated in patients with heart failure in this study other results: [bmd-rlcz696a2117] [dmpk-rlcz696a2117] |

1) 건강한 시험대상자에서의 약물동태 및 ADME

- 18~55세의 건강한 성인에게 LCZ696을 5, 20, 80mg 단회투여 후 사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 혈중농도를 측정하고, 매 투여기마다 발사르탄 40mg을 투여하여 발사르탄의 노출도를 비교하였다. LCZ696 복용시 빠르게 흡수되어 LBQ657과 발사르탄으로 전신분포하며, 사쿠비트릴은 신속하게 LBQ657로 전환된다(Tmax 0.5~0.8 hr, t_{1/2} 0.8~1.1 hr). 투여용량을 보정하였을 때, 디오반정 복용시보다 LCZ696 복용시에 발사르탄의 노출도가 더 높았다. 시험약물과의 관련 가능성이 있는 이상반응으로 어지러움, 피로, 시야흐림이 보고되었다[LCZ696A2101].
- 18~55세의 건강한 성인에게 LCZ696을 200, 600, 900, 1200mg 단회투여 및 50, 200, 600, 900mg의 반복투여 후 사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 혈중농도를 측정하였다[LCA696A2102].
 - LCZ696 200~900 mg 범위에서 LBQ657 및 발사르탄의 노출도는 투여용량에 비례하였고, 14일 반복투여시 사쿠비트릴 및 발사르탄은 축적되지 않았으며 LBQ657의 축적률은 1.2로 낮았다.
 - LCZ696 반복투여시 ANP 수준에 일관적인 변화는 보이지 않으나, NEP 억제효과(cGMP 증가), AT1 차단 효과(Ang II, 레닌, PRA 증가)는 유의하게 증가하였다.
 - 시험약물과의 관련 가능성이 있는 이상반응으로 어지러움, 피로, 시야흐림이 보고되었다. 투여용량과 관계된 이상반응은 관찰되지 않았다.
- 20~45세의 건강한 일본인 남성에게 LCZ696을 20, 80, 200, 400, 600mg 단회투여 후 사쿠비트릴,

LBQ657, 발사르탄의 혈중농도를 측정하였다[LCZ696A1102].

- LCZ696 20~600 mg 범위에서 LBQ657의 노출도는 투여용량에 비례하였다. LCZ696 경구투여시 사쿠비트릴 0.76~1.48%, LBQ657 52.4~57.5%, 발사르탄 8.2~16.4%가 뇨로 배설되었다.
 - 식후 투여시 사쿠비트릴과 발사르탄의 노출도는 감소하였으나 LBQ657은 공복투여시와 유사하였고, 3가지 성분 모두 음식물로 인하여 흡수가 지연되었다.
- 건강한 성인 4명에서 14C-LCZ696 200mg 단회투여하였을 때, 총 방사능은 1~2hr에 최고 수준에 도달하였으며, 사쿠비트릴 용량의 약 51.7~67.8%가 뇨에서, 약 36.9~48.3%가 변에서 회수되었다.

2) 환자에서의 약물동태

- 좌심실 박출계수가 저하된 안정형 심부전 환자(NYHA class II~IV)에게 7일간 LCZ696 100mg bid 투여→14일간 LCZ696 200mg bid 투여 후 약동학 파라미터를 측정하였다[LCZ696B2117].
 - cGMP의 혈장농도는 투여 후 최대 16 hr까지 베이스라인 대비 유의하게 증가되었으며 베이스라인 대비 최고 비율은 1.38(95% CI 1.16~1.65)이었다. LCZ696 투여시 모든 시점에서 BNP와 NT-proBNP, 알도스테론 농도가 베이스라인 대비 유의적으로 감소하였으며, 혈장 레닌 농도가 유의적으로 증가하였다.
- 좌심실 박출계수가 저하된 안정형 심부전 환자(NYHA class II~IV)에게 7일간 LCZ696 100mg bid 투여→14일간 LCZ696 200mg bid 투여 후 약동학 파라미터를 측정하였다[LCZ696B2117].

6.4.2. 내인성 인자에 대한 약동학 시험

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No.& Race (w,b,a,o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|--|---|--|--|---|
| <p>protocol: [CLCZ696A2204] countries: Germany, Serbia, Russia start: 06-Feb-2009 end: 31-Aug-2009 publ.: none</p> | <p>design, goal & population: An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with mild and moderate renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function</p> <p>evaluations: pharmacokinetics: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, $T_{1/2}$, CL/F, CLr, Racc, Ae0-24 safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, ECG, physical condition, weight</p> | <p>total: 32 (32w) age: 30-65 (52.5) yrs</p> <p>groups: 4 (24m, 8f) 8 (7m, 1f) 8 (7m, 1f) 8 (5m, 3f) 8 (5m, 3f)</p> | <p>form(s): LCZ696 400 mg tablets duration: 5 days, once daily doses: LCZ696 400 mg</p> | <p>status: completed report: full, final report date: 08-Nov-2010 general results: Renal impairment has no impact on pharmacokinetics of sacubitril as both C_{max} and AUC were comparable between subjects with renal impairment and matched healthy volunteers. Exposure of LBQ657 was higher (~2-fold) in subjects with mild and moderate renal impairment compared to matched healthy volunteers. Renal impairment resulted in prolonged elimination ($T_{1/2}$; 1.6-1.9-fold) of LBQ657 consistent with route of elimination of LBQ657. Renal impairment has no significant impact on pharmacokinetics of valsartan as both C_{max} and AUC were comparable between subjects with renal impairment and matched healthy volunteers LCZ was safe and well tolerated in subjects with renal impairment and healthy subjects in this study. other results: [dmpk-rlcz696a2204]</p> |
| <p>protocol: [CLCZ696A2205] countries: Germany, Serbia start: 15-Mar-2009 end: 15-Sep-2009 publ.: none</p> | <p>design, goal & population: An open label, parallel-group study to determine multiple dose pharmacokinetics of LCZ696 and its metabolites in subjects with severe renal impairment compared to matched healthy subjects with normal renal function</p> <p>evaluations: pharmacokinetics: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, $T_{1/2}$, CL/F, CLr, Racc, Ae0-24 safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, ECG physical conditions, weight</p> | <p>total: 12 (12w) age: 40-60 (53.2) yrs</p> <p>groups: 2 (6m, 6f) 6 (3m, 3f) 6 (3m, 3f)</p> | <p>form(s): LCZ696 400 mg tablets duration: 5 days, once daily doses: oral LCZ696 400 mg</p> | <p>status: completed report: full, final report date: 08-Nov-2010 general results: Exposure of sacubitril was modestly higher (1.1-fold) in subjects with severe renal impairment while the exposure of LBQ657 was significantly higher (2.7-fold) in subjects with severe renal impairment. Consistent with route of elimination, the terminal half-life of LBQ657 is also prolonged by 2.7-fold in subjects with severe renal impairment. Exposure of valsartan was higher (1.3-fold) in subjects with severe renal impairment Despite the increased exposure to LCZ696 in subjects with severe renal impairment, LCZ696 was generally safe and well tolerated, and all subjects completed the study according to protocol. other results: [dmpk-rlcz696a2205]</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| <p>protocol: [CLCZ696B2203] countries: Germany start: 25-Sep-2012 end: 12-Jan-2013 publ.: none</p> | <p>design, goal & population: A single-dose, open-label, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of LCZ696 in subjects with hepatic impairment compared to matched healthy subjects</p> <p>evaluations: pharmacokinetics: C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, T_{1/2}, C_{UF}, V_{d/F} safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, ECG, physical condition, weight</p> | <p>total: 32 (32w) age: 41-75 (59.0) yrs</p> <p>groups: 4 (24m, 8f) 8 (5m, 3f) 8 (5m, 3f) 8 (7m, 1f) 8 (7m, 1f)</p> | <p>form(s): LCZ696 200 mg tablets duration: single dose doses: oral LCZ696 200 mg</p> | <p>status: completed report: full, final report date: 20-Jun-2013 general results: The exposure of sacubitril, LBQ657 and valsartan increased by 1.53-fold, 1.48-fold, and 1.09-fold, respectively in mild hepatic impairment patients as compared to matched healthy subjects The exposure of sacubitril, LBQ657 and valsartan increased by 3.44-fold, 1.90-fold, and 2.09-fold, respectively, in moderate hepatic impairment patients as compared to matched healthy subjects The increase in exposure of LBQ657 is correlated to creatinine clearance (CLCr) in hepatic impaired patients. A single oral dose of LCZ696 200 mg was safe and well tolerated in subjects with mild and moderate hepatic impairment and matched healthy subjects. other results: [dmpk-rlcz696b2203]</p> |
|--|--|--|---|---|

| Protocol No., Study Dates, Countries & Publication References | Study Design & Purpose Population Studied Evaluations | Total No. & Race (w.b.a.o) Age Range (mean) Group No. & Sex (m,f) | Treatment, Route, Regimen, Duration of Therapy, Dosage | Study Status Type of Report General Results |
|--|---|--|--|---|
| <p>protocol: [CLCZ696B2109] countries: Germany start: 22-Aug-2012 end: 31-Oct-2012 publ.: none</p> | <p>design, goal & population: An open-label, single dose study assessing the effect of age and gender on the pharmacokinetics of LCZ696 in healthy volunteers</p> <p>evaluations: pharmacokinetics: AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}, T_{1/2}, T_{max} safety: AEs, SAEs, pregnancy test, hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs, physical condition, ECG, height, weight</p> | <p>total: 36 (36w) age: 30-79 (56.1) yrs</p> <p>groups: 2 (19m, 17f) 18 (10m, 8f) 18 (9m, 9f)</p> | <p>form(s): LCZ696 400 mg tablet duration: single dose doses: oral LCZ696 400 mg</p> | <p>status: completed report: full, final report date: 15-May-2013 general results: LBQ657: The AUC_{inf}, AUC_{last}, and T_{1/2} of LBQ657 were 42%, 41%, and 30% higher in elderly subjects, respectively, when compared with young subjects, while C_{max} and T_{max} of LBQ657 were similar. Valsartan: The AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} of valsartan were 30%, 31%, and 24% higher in elderly subjects, respectively, when compared with young subjects. The T_{1/2} for valsartan was prolonged by 3.35 h in elderly subjects when compared with young subjects. T_{max} was similar between young and elderly subjects. The PK of LBQ657 and valsartan are similar between male and female subjects. Single oral doses of LCZ696 400 mg were generally safe and well tolerated by the healthy subjects in this study, regardless of their age or gender. other results: [dmpk-rlcz696b2109]</p> |

1) 신장애

- 경증(CrCl 50~80 mL/min), 중등증(CrCl 30~50 mL/min) 신장애 환자 및 각각에 대응하는 건강한 성인 (CrCl > 80 mL/min)에게 LCZ696 400mg을 QD로 5일간 투여하였다. 사쿠비트릴의 노출도는 신장애 정도와 관계없이 유사하였으나 LBQ657은 신장애 환자에서 노출도가 더 높았고 신장청소율 및 제거시간이 연장되었다. 발사르탄의 경우에도 신장애로 인하여 소실시간이 연장되었으나 노출은 건강한 성인과 유사하였다[LCZ696A2204].
- 안정적인 중증(CrCl < 30 mL/min) 신장애 환자와 이에 대응하는 건강한 성인(CrCl > 80 mL/min)에게 LCZ696 400mg을 QD로 5일간 투여하였다. 사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 노출이 신장애 환장에서 증가하였다[LCZ696A2205].

2) 간장애

- 경도 간장애(Child-Pugh A; 5~6점) 환자, 중등증 간장애(Child-Pugh B; 7~9점) 환자 및 각각에 대응하는 건강한 성인(정상 A, B)에게 LCZ696 200mg을 단회투여하였다. 간장애 환자에서 사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 노출이 모두 증가하였으며, 노출 증가와 간장애 중등도간 상관관계가 확인되었다[LCZ696B2203].

3) 연령 및 성별에 대한 영향

- 건강한 성인(18~45세, M10/F8) 18명, 고령자(65세 이상, M9/F9) 18명에게 LCZ696 400mg 단회투여하여 연령 및 성별이 약동학 파라미터에 미치는 영향을 평가하였다. LBQ657 및 발사르탄의 노출은 고령자가 성인보다 높았으나 성별에 따른 차이는 관찰되지 않았다[LCZ696A2109].

6.4.3. 외인성 인자에 대한 약동학시험

1) 식이영향 평가

- 건강한 성인 36명에게 공복, 저지방식 및 고지방식이 하에서 LCZ696 400mg을 단회 투여하여 식이영향을 평가하였다. LBQ657의 경우 AUC는 식이에 영향을 받지 않았으나 C_{max}는 식사조건에서 약간 감소하였다. 발사르탄의 경우 식사조건에서 C_{max}가 감소하였고, AUC는 저지방식이 후에 공복시에 비하여 35% 감소하였으나 고지방식이 후에는 변화가 없었다[LCZ696B2107].

2) 약물상호작용시험

- (1) 알로디핀 10mg을 반복투여 후 LCZ696 400mg을 투여하였을 때, 발사르탄의 노출이 약 20% 증가하였다[LCZ696A2119].
- (2) LCZ696 400mg을 반복투여한 후 HCTZ 25을 4일간 투여하였을 때, HCTZ의 C_{max}가 26% 감소하였다[LCZ696A2120].
- (3) LCZ696 400mg을 반복투여한 후 경구용피임제를 투여하였을 때, LCZ696이 에티닐에스트라디올 및 레보토르게스트롤의 노출에 미치는 영향은 없었다. 경구용피임제 병용투여로 인하여 발사르탄의 노출이 약 15% 감소하였다[LCZ696A2124].
- (4) LCZ696 400mg(bid)을 반복투여한 후 와파린을 투여하였을 때, LBQ657, 발사르탄, 와파린의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다[LCZ696B2112].
- (5) 오메프라졸 반복투여 후 LCZ696을 투여하였을 때, 발사르탄의 C_{max}가 약 13% 감소하였다[LCZ696B2113].
- (6) LCZ696과 카르베딜롤을 병용투여하였을 때 발사르탄의 C_{max}가 약 12% 감소하였으나, 카르베딜롤의 노출에 미치는 영향은 없었다[CZL696B2125].
- (7) LCZ696과 디곡신을 병용투여하였을 때, LBQ657, 발사르탄, 디곡신의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다[LCZ696B2111].
- (8) LCZ696를 반복투여한 후 푸로세마이드를 병용투여하였을 때, 푸로세마이드의 노출이 감소

(AUC 30%, Cmax 50%)하였으며, 발사르탄의 AUC 및 Cmax가 15% 증가하였다 [LCZ696B2116].

(9) LCZ696과 **메트포르민**을 병용투여하였을 때 메트포르민의 AUC 및 Cmax가 23% 감소하였으나, 메트포르민이 LBQ567 및 발사르탄의 노출에 미치는 영향은 없었다[CZL696B2122].

(10) LCZ696과 **아토르바스타틴**을 병용투여하였을 때 아토르바스타틴 및 o-하이드록시아토르바스타틴의 AUC 및 Cmax가 각각 34% 및 74%, 22% 및 68% 증가하였다[CZL696B2115].

(11) LCZ696과 **니트로글리세린**을 병용투여하였을 때, LBQ657, 발사르탄, 니트로글리세린의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다[LCZ696B2128].

(12) LCZ696과 **실테나필**을 병용투여하였을 때 발사르탄의 AUC 및 Cmax가 각각 29% 및 39% 감소하였으나, LBQ567 및 실테나필의 노출에 미치는 영향은 없었다[CZL696B2225].

6.4.4. 약력학시험(PD) (CTD 5.3.4.1, 5.3.4.2)

1) Thorough QT 시험

- 건강한 남성을 대상으로 LCZ696 400, 1200mg을 투여하고 심장재분극에 대한 영향을 평가하였을 때(활성대조약: 목시플록사신 400mg), 보정방법과 무관하게 QTc 간격에 영향을 미치지 않았다 [LCZ696B2123].

2) 인지능력에 미치는 영향

- 건강한 성인 43명에게 LCZ696 400mg(QD)을 14일간 투여하고 D14의 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36hr에 서의 CSF A β (1-40, 1-42, 1-38)의 농도를 분석하였다.
 - 1차 평가변수인 CSF A β 1-40의 AUEC에서 LCZ696 투여로 인한 차이는 관찰되지 않았다. CSF A β 1-42에서도 변화가 보이지 않았으나, CSF A β 1-38의 AUEC는 위약과 비교하여 유의하게 증가하였다.

3) 적응증과 관련된 약력학시험

- 안정형 심부전 환자(NYHA II~IV) 총 30명에게 LCZ696 200mg bid 투여 후, 내약성(혈압, 신장기능, 혈청 전해질 포함)과 약동학 평가를 실시하였다. ANP에서 베이스라인 대비 유의적인 차이는 관찰되지 않았으나, cGMP, BNP, NT-proBNP의 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다 [LCZ696A2117].
- 염분 민감성 고혈압 환자(아시아인)에게 발사르탄 320mg 또는 LCZ696 400mg을 투여하고 약동학 및 약력학(누적 나트륨 배출량, SBP, DBP, MAP, 맥박압)을 평가하였다. D1에 LCZ696 투여로 나트륨 배설이 증가되었으며, 발사르탄 투여군에 비하여 뇨량이 유의적으로 증가하였다. D28 SBP는 LCZ696 투여군에서 발사르탄 투여군에 비하여 유의적으로 감소하였다. LCZ696 투여로 인하여 NT-proBNP, PRC, 혈장 알도스테론, 뇨 알도스테론-크레아티닌비가 통계적으로 유의하게 감소되었고, cGMP/Cr이 증가되었다[LCZ696A2222].
- 비만(가슴둘레 102cm(남성), 88cm(여성) 이상) 고혈압 환자 98명을 대상으로 LCZ696 400mg QD 또는 암로디핀 10mg QD를 8주간 투여하고, 대사에 미치는 영향을 평가하였다. LCZ696 투여군에서 암

로디핀 투여군에 비하여 인슐린 민감성(SI), 글루코오즈 infusion rate(M), 글루코오즈 분포율/인슐린 비(M/I)가 증가하였다

- 안정형 심부전 환자, 고혈압 환자 및 건강한 성인에게 LCZ696 또는 발사르탄을 투여하고 24시간 및 7일 후 나트륨 배출을 평가하였다. LCZ696은 발사르탄과 비교하여 나트륨 배설 및 이뇨작용을 일시적으로 증가시켰다[LCZ696B2223].

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Table 1-1 Summary of LCZ696 Phase 2 and Phase 3 controlled studies

| Study | Description | Primary endpoint | Treatment dose/day | Treatment duration |
|---|--|---|--|--|
| Phase 3, pivotal controlled study | | | | |
| B2314 Run-in period: N=10521; Double-blind period: (N=8442*) | Efficacy and safety of LCZ696 vs enalapril in patients with HF_rEF | Composite 1 ^o endpoint (CV death or heart failure hospitalization) | LCZ696 200 mg bid (n=4209) Enalapril 10 mg bid (n=4233) | Median f/u time post randomization: 27 mo; Maximum f/u time post randomization: 51 mo |
| Phase 2, supportive studies | | | | |
| B2214 (N=301*) | Efficacy, safety and tolerability of LCZ696 vs. valsartan in patients with HF_pEF | Change of NT-proBNP from baseline after 12 weeks | LCZ696 200 mg bid (n=149) Valsartan 160 mg bid (n=152) | 9 mo fixed |
| B2228 (N=498*) | Safety and tolerability of LCZ696 at 2 titration regimens in patients with HF_rEF | Assess safety and tolerability | LCZ696 50 mg bid, then randomized and uptitrated to either: -200 mg bid over 6 wks (n=251); (conservative uptitration) -200 mg bid over 3 wks(n=247) (condensed uptitration) | 3 mo fixed |

* Total number of patients randomized. For study CLCZ696B2214, 7 patients were excluded from the Randomized and Safety set due to major GCP violations [Study CLCZ696B2214-Table 11-1].

bid= twice daily dosing; f/u= follow up; HF_rEF= heart failure with reduced ejection fraction; HF_pEF= heart failure with preserved ejection fraction; mo= months; n= number; wks= weeks

Source: [Synopses of Individual Studies], [Tabular Listing of All Clinical Studies], [Study CLCZ696B2314-Table 10-1], [Study CLCZ696B2314-Table 14.1-2.1]

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 심박출량이 감소된 심부전 환자(HF_rEF) 8,442명을 대상으로 하는 1편의 치료적 확증 임상시험 [B2314; PARADIGM-HF]에서, 심부전 치료지침의 1차 요법인 ACEI(에날라프릴)을 대조군으로 하여 1차 복합 평가변수(CV 사망 및 심부전으로 인한 입원의 위험)에 대하여 우월성을 입증하였다.
- 2014.3.31. 최종 결과에 따르면 에날라프릴 투여군 대비 LCZ696 투여군에서 심혈관 사망 또는 심부전 입원의 위험, 심혈관 사망 단독변수, 심부전으로 인한 입원 단독변수의 위험, 모든 원인의 사망 위험이 유의하게 감소하였다.

- 심혈관 사망 또는 심부전 입원: HR 0.80, CI 0.73~0.87, p=0.00000021
 - 심혈관 사망: HR 0.80, CI 0.71~0.89, p=0.00003998
 - 심부전 입원: HR 0.79, CI 0.71~0.89, p=0.00003897
 - 모든 원인의 사망: HR 0.84, CI 0.76~0.93, p=0.0005
 - 또한, KCCQ 임상요약점수에서도 LCZ696 투여군에서 에날라프릴 투여군에 비하여 임상요약점수의 감소가 더 작았다(군간 평균 차이 1.64점, CI 0.63~2.65, p=0.0007).
 - 심방세동의 발현까지의 시간, 신장 복합 결과변수의 새로운 발현까지의 시간에서는 투여군간 차이는 관찰되지 않았다.
 - 본 시험의 추적관찰기간의 중간값은 27개월이고, 환자에 대한 추적관찰기간은 최대 4.3년이었다. LCZ696 투여군에서 더 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈압과 현기증이였다.
- 용법용량 설정
 - 치료적 탐색 임상시험[B2228; TITRATION]시험에서 적정 속도와 내약성을 평가하여 2~4주 간격으로 증량하도록 하였다.
 - 개시용량은 심부전 환자에서 권장되는 발사르탄의 개시용량(40mg)을 고려하여 이와 등등한 발사르탄 노출이 관찰되는 LCZ696 50mg으로 설정하였고,
 - 권장 용량은 cGMP의 최대 상승을 나타내어 사쿠비트릴로 인한 NEP 저해 효과가 최대로 나타나는 LCZ696 200mg으로 설정하였다. 이 용량은 발사르탄 160mg과 유사한 노출을 나타낸다.
 - ARB(발사르탄)은 HFrEF 환자에서의 일차적인 치료제가 아니며, 치료지침 상 ACEI에 내약성이 없는 경우에만 투여하도록 권고되고 있어 발사르탄을 대조약으로 하는 임상시험은 실시되지 않았다.
 - 핵심 임상시험(B2314)에서 LCZ696 및 에날라프릴 투여군의 노출기간은 유사하였고, 평균 1일 투여용량은 LCZ696 374.8mg/day, 에날라프릴 18.9mg/day로 각 투여군에서 약 75%의 환자가 목표용량을 투여받았다.
 - 에날라프릴 투여군에 비하여 저혈압과 현기증이 빈번히 발생되었고, 이는 발사르탄과 사쿠비트릴이 모두 혈압을 저하시키는 작용기전을 가지고 있어 예상이 가능하다. 심부전, 고칼륨혈증, 신장애, 신부전, 기침 및 호흡곤란은 에날라프릴 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다.
 - 용량 감량을 유발한 이상반응 및 사망의 주요 원인은 다음과 같다.

표 5-2 임상시험 CLCZ696B2314 의 이중맹검 기간 중 발생한 감량의 투 (안전성 세트)

| | LCZ696 (N=4203) n (%) | Enalapril (N=4229) n (%) |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Patients at target dose throughout study duration | 2445 (58.17) | 2433 (57.53) |
| Patients with at least one dose reduction | 1758 (41.83) | 1796 (42.47) |
| Dose reduction due to adverse event ¹ | 1388 (33.02) | 1409 (33.32) |
| Hyperkalemia | 139 (3.31) | 156 (3.69) |
| Hypotension | 412 (9.80) | 297 (7.02) |
| Renal dysfunction | 179 (4.26) | 219 (5.18) |
| Cough | 40 (0.95) | 93 (2.20) |

¹A patient may have multiple reductions with the same reason. This reason only counts once for each patient.
Source: [SCS-Table 2-8]

Table 2-5 Adjudicated primary causes of deaths during the double-blind period by category, reasons and treatment group in study CLCZ696B2314 (Randomized set)

| | LCZ696 N=4209 n (%) | Enalapril N=4233 n (%) | Total N=8442 n (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Number of patients who died | 714 (100) | 837 (100) | 1551 (100) |
| Cardiovascular death | 560 (78.43) | 694 (82.92) | 1254 (80.85) |
| Fatal MI | 25 (3.50) | 33 (3.94) | 58 (3.74) |
| Pump failure | 147 (20.59) | 185 (22.10) | 332 (21.41) |
| Sudden death | 251 (35.15) | 311 (37.16) | 562 (36.23) |
| -Witnessed or last seen alive < 1 hr | 168 (23.53) | 213 (25.45) | 381 (24.56) |
| -Last seen alive ≥ 1hr and < 24hrs | 83 (11.62) | 98 (11.71) | 181 (11.67) |
| Presumed sudden death | 26 (3.64) | 23 (2.75) | 49 (3.16) |
| Presumed CV Death | 67 (9.38) | 95 (11.35) | 162 (10.44) |
| Fatal Stroke | 30 (4.20) | 34 (4.06) | 64 (4.13) |
| -Ischemic | 20 (2.80) | 22 (2.63) | 42 (2.71) |
| -Ischemic with hemorrhagic conversion | 2 (0.28) | 2 (0.24) | 4 (0.26) |
| -Primary intracranial hemorrhage | 5 (0.70) | 9 (1.08) | 14 (0.90) |
| -Unknown | 3 (0.42) | 1 (0.12) | 4 (0.26) |
| Fatal Pulmonary embolism | 4 (0.56) | 3 (0.36) | 7 (0.45) |
| CV procedural | 3 (0.42) | 4 (0.48) | 7 (0.45) |
| -CABG | 0 | 2 (0.24) | 2 (0.13) |
| -PCI / stenting | 1 (0.14) | 0 | 1 (0.06) |
| -Valvular | 1 (0.14) | 0 | 1 (0.06) |
| -Other | 1 (0.14) | 2 (0.24) | 3 (0.19) |
| Other CV Death | 7 (0.98) | 6 (0.72) | 13 (0.84) |
| Non-Cardiovascular death | 120 (16.81) | 110 (13.14) | 230 (14.83) |
| Infection | 36 (5.04) | 34 (4.06) | 70 (4.51) |
| Malignancy | 41 (5.74) | 41 (4.90) | 82 (5.29) |
| Renal | 1 (0.14) | 1 (0.12) | 2 (0.13) |
| Accidental | 13 (1.82) | 6 (0.72) | 19 (1.23) |
| Pulmonary | 7 (0.98) | 13 (1.55) | 20 (1.29) |
| Suicide | 4 (0.56) | 1 (0.12) | 5 (0.32) |
| GI | 16 (2.24) | 10 (1.19) | 26 (1.68) |
| Other Non-CV | 2 (0.28) | 4 (0.48) | 6 (0.39) |
| Unknown | 34 (4.76) | 33 (3.94) | 67 (4.32) |

Source: [Study CLCZ696B2314-Table 14.3.1-1, 10].
CABG = coronary artery bypass graft, CV = cardiovascular, MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention.
Fatal MI is defined as the last MI which led to a CV death due to MI.
Fatal stroke is defined as the last stroke which led to a CV death due to non-hemorrhagic stroke, intracranial hemorrhage or non-intracranial hemorrhage.
Percentages are computed based on the number of patients who died

- 핵심 임상시험에서 보고된 이상약물반응은 다음과 같다.

표 5-8 이상약물반응 (CLCZ696B2314, 안전성 세트)

| Adverse drug reaction | LCZ696 (%) | Enalapril (%) | Frequency category |
|---|------------|---------------|--------------------|
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Hyperkalaemia | 11.61 | 14.00 | Very common |
| Hypokalaemia | 3.31 | 2.53 | Common |
| Nervous system disorders | | | |
| Dizziness | 6.33 | 4.87 | Common |

| | | | |
|---|-------|-------|-------------|
| Dizziness postural | 0.57 | 0.28 | Uncommon |
| Headache | 2.45 | 2.51 | Common |
| Ear and labyrinth disorders | | | |
| Vertigo | 1.45 | 1.40 | Common |
| Vascular disorders | | | |
| Hypotension | 17.61 | 11.97 | Very common |
| Syncope | 2.24 | 2.70 | Common |
| Orthostatic hypotension | 1.52 | 0.80 | Common |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Cough | 8.78 | 12.60 | Common |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Diarrhoea | 4.62 | 4.47 | Common |
| Nausea | 2.09 | 2.36 | Common |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Angioedema | 0.45 | 0.24 | Uncommon |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Renal impairment | 10.14 | 11.52 | Very Common |
| Renal failure (renal failure, acute renal failure) | 4.76 | 5.30 | Common |
| General disorders and administration site conditions | | | |
| Fatigue | 2.97 | 3.05 | Common |
| Asthenia | 2.09 | 1.84 | Common |

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심박출량이 감소된 심부전 환자(HFrEF)에 대한 핵심임상시험 결과,
 - 복합 1차 평가변수인 심혈관 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험에서 에날라프릴 대비 우월성을 입증하였고, 2차 평가변수 중 모든 원인의 사망, KCCQ 점수 변화에서도 유의성 있는 차이를 나타내었다.
 - 이외에도 탐색적 변수로 관찰된 입원의 감소, NYHA 등급의 개선, EQ-5D에서 에날라프릴 투여군

과 유의적인 차이를 보였으며, 치료실패까지의 시간 및 주요 심혈관 이상반응의 최초 발생까지의 시간이 에날라프릴 투여군에 비하여 지연되었다.

Table 6-1 Summary of key benefits for LCZ696 in patients with HF (CLCZ696B2314, double-blind period, FAS)

| Key benefit | Description | LCZ696 | Enalapril | LCZ696 vs. enalapril (95% CI) | |
|--|---|--------------------|---------------------|---|--|
| Reduction in death | Cardiovascular death | 13.3% | 16.5% | HR: 0.80 (0.71, 0.89) 1-sided p=0.00003998 | |
| | All-cause death | 17.0% | 19.8% | HR: 0.84 (0.76, 0.93) 1-sided p=0.0005 | |
| Reduction in hospitalization | First HF hospitalization | 12.8% | 15.6% | HR: 0.79 (0.71, 0.89) 1-sided p=0.00003897 | |
| | First all-cause hospitalization | 39.7% | 43.4% | HR: 0.88 (0.82, 0.94) p=0.0001 | |
| | Total HF hospitalization (EAIR) | 10.5 | 13.6 | RR: 0.77 (0.67, 0.89) p=0.0004 | |
| | Total all-cause hospitalization (EAIR) | 41.9 | 49.6 | RR: 0.84 (0.78, 0.91) p<0.0001 | |
| Improvement in HF symptoms and patient-reported outcomes | Change in NYHA class | Improved | 15.8% | 14.0% | p=0.0002 |
| | | Unchanged | 74.0% | 73.4% | |
| | | Worsened | 10.2% | 12.6% | |
| | Clinical composite assessment | Improved | 40.89% | 38.68% | p=0.0017 |
| | | Unchanged | 44.75% | 43.93% | |
| | | Worsened | 14.36% | 17.38% | |
| | KCCQ clinical summary score (points) | | LSM of CFB -2.99 | LSM of CFB -4.63 | LSM of CFB diff: 1.64 points (0.63, 2.65) 1-sided p=0.0007 |
| Patients with ≥ 5 points deterioration in KCCQ scores (clinical summary score) | | 30.85% | 35.27% | Odds ratio: 0.82 (0.74, 0.90) p<0.0001 | |
| Change in EQ-5D total score (visual analog scale VAS and Index, scale of 100 points) | | LSM of CFB 2.54 | LSM of CFB 1.75 | LSM of CFB diff: 0.92 (0.36, 1.48) p=0.0012 | |
| Reduction in health care resource utilization | Patients with one or more emergency room visits | 2.44% | 3.56% | Rate ratio: 0.696 (0.517, 0.937) p=0.0170 | |
| | Mean duration of intensive care unit stays (days per patient per year) | 0.50 | 0.59 | Rate ratio: 0.791 (0.629, 0.993) p=0.0434 | |
| | Patients needing intensification of therapy for worsening HF ¹ | 12.42% | 14.34% | HR: 0.837 (0.744, 0.941) p=0.0029 | |

HR= hazard ratio, OR = odds ratio, RR=relative risk, LSM = least squares mean, CFB = change from baseline
EAIR (Exposure-adjusted incidence rate per 100 patient years) = n/T: T (100 patient years): total up-to-event/censoring duration-time summarized over patients in the respective treatment group.

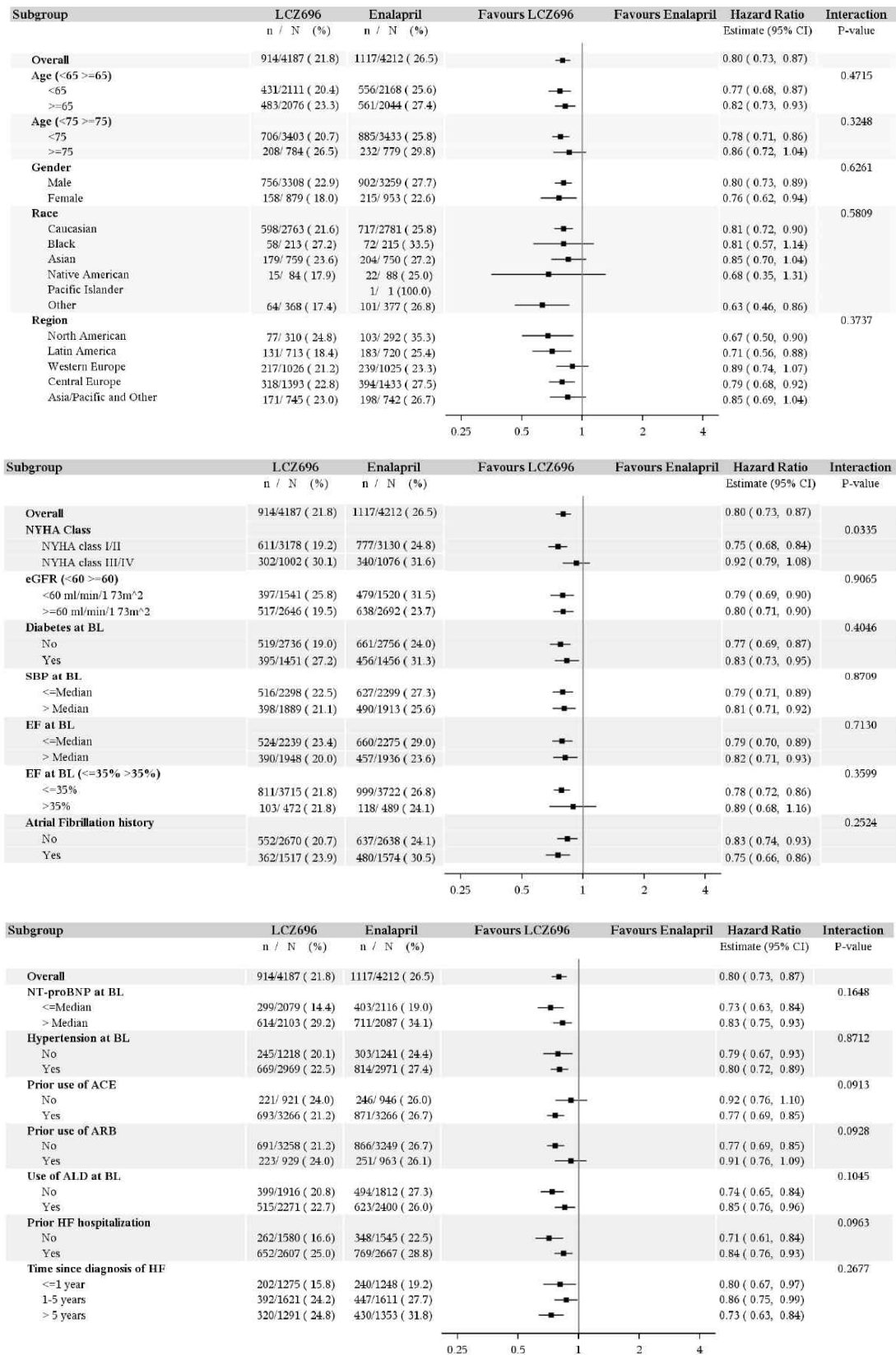
¹Intensification of therapy for worsening HF is defined as addition of a new drug for treatment of worsening HF, intravenous treatment, or increase of diuretic dose for persistent use longer than one month.

Source: [Study CLCZ696B2314-Table 11-5, Table 11-6, Table 11-7, Table 11-8, Table 11-11, Table 11-14, Table 11-15, Table 11-16, Table 11-18, Table 14.2-3.5, Table 14.2-3.6, Table 14.2-3.8 and Table 14.2-3.9]

• 기타 소그룹 분석 결과

- 연령, 성별, 인종, 지역, 신기능에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

Figure 3-6 Study CLCZ696B2314 Forest plot for first confirmed primary endpoint (CV death or HF hospitalization) – subgroup analysis (Full analysis set)



6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3편의 심부전과 관련된 안전성유효성 임상시험에서 총 10,106명의 환자가 임상시험에 참여하였다 (B2314 9,419명, B2214 149명, B2228 538명).
- 심부전 임상시험에서 보고된 증대한 이상반응의 개요 및 특별한 안전성 이슈는 다음과 같다.

표 5-1 심부전 프로그램의 이중맹검 투여기간 중에 발생한 사망 및 기타 증대하거나 임상적으로 중요한 이상반응의 임상시험별 및 투여군별 총 요약 (안전성 세트)

| | B2314 | | B2214 | | B2228 |
|---|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | LCZ696 200 mg bid N=4203 | Enalapril 10 mg bid N=4229 | LCZ696 200 mg bid N=149 | Valsartan 160 mg bid N=152 | LCZ696 200 mg bid N=497 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Deaths | 729 (17.3) | 848 (20.1) | 1 (0.7) ¹ | 2 (1.3) ¹ | 3 (0.60) |
| SAEs | 1937(46.09) | 2142 (50.65) | 22 (14.77) | 30 (19.74) | 37 (7.44) ² |
| AEs leading to study drug discontinuation | 450 (10.71) | 516 (12.20) | 15 (10.07) | 17 (11.18) | 34 (6.84) |
| AEs causing the study drug to be adjusted/temporarily interrupted | 1162 (27.65) | 1135 (26.84) | NE | NE | 88 (17.7) |

¹Three patients died in study CLCZ696B2214 but are not captured in this table. Two patients died during the screening placebo run-in period before taking active study medication: 1 patient of sudden cardiac death, 1 patient of respiratory failure. One patient in the LCZ696 group in died of ischemic cardiomyopathy in the 30-day follow-up period after completing the study.

²The run-in period is included for Study CLCZ696B2228
NE = not examined

Source: [SCS-Table 2-1], [Study CLCZ696B2314-Table 12-11 and Table 12-15], [Study CLCZ696B2214-Table 12-8 and Section 12.3.1], [Study CLCZ696B2228-Table 12-6 and Table 12-13]

표 5-3 심부전 시험의 이중맹검 기간 중 특별한 중요성을 가진 안전성 주제의 발생율 (안전성 세트)

| Topic | B2314 | | B2214 | | B2228 |
|--|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | LCZ696 200 mg bid N=4203 | Enalapril 10 mg bid N=4229 | LCZ696 200 mg bid N=149 | Valsartan 160 mg bid N=152 | LCZ696 200 mg bid N=497 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Hypotension | 1027 (24.4) | 786 (18.6) | 30 (20.1) | 28 (18.4) | 64 (12.9) |
| Renal impairment | 682 (16.2) | 746 (17.6) | 5 (3.4) | 8 (5.3) | 39 (7.8) |
| Hyperkalemia | 500 (11.9) | 605 (14.3) | 12 (8.1) | 9 (5.9) | 31 (6.2) |
| Angioedema (SMQ AE) ¹ | 300 (7.1) | 312 (7.4) | 6 (4.0) | 10 (6.6) | 9 (1.8) |
| Angioedema (confirmed) ² | 19 (0.5) | 10 (0.2) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| Hepatotoxicity | 138 (3.3) | 184 (4.4) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 7 (1.4) |
| Cognitive impairment (Dementia broad SMQ) | 86 (2.0) | 83 (2.0) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 4 (0.8) |
| Cognitive impairment (Dementia narrow SMQ) | 12 (0.3) | 15 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hypersensitivity reaction | 329 (7.8) | 369 (8.7) | 7 (4.7) | 14 (9.2) | 18 (3.6) |
| Change in bone growth/bone mineral density | 83 (2.0) | 80 (1.9) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.4) |
| Stimulation of lipolysis | 515 (12.3) | 524 (12.4) | 9 (6.0) | 6 (3.9) | 15 (3.0) |
| Gastric lesions | 427 (10.2) | 435 (10.3) | 13 (8.7) | 12 (7.9) | 6 (1.2) |
| Cancer promotion | 130 (3.1) | 150 (3.5) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 (0.0) |

Safety topics of interest per defined groupings of MedDRA terms as described in [Study CLCZ696A2314-Appendix 16.1.9]

¹ Angioedema defined as per SMQ is a broad grouping of potentially angioedema related events and include events not considered by investigator to be angioedema

² Adjudicated angioedema confirmed by the Angioedema Adjudication Committee

* Further information for one case in the double-blind period of study CLCZ696B2228 became available after database lock and based on this information the case reassessed by the Angioedema Adjudication Committee as not reflective of angioedema.

NE=not examined

Source: [SCS-Table 2-11]

- 핵심 임상시험에서 특히 유의있게 관찰한 이상반응 중 LCZ696 투여군에서 에날라프릴 투여군에 비하여 높게 관찰된 이상반응은 저혈압과 혈관부종이었다.

표 5-3 심부전 시험의 이중맹검 기간 중 특별한 중요성을 가진 안전성 주제의 발생율 (안전성 세트)

| Topic | B2314 | | B2214 | | B2228 |
|---|---|---|--|---|--|
| | LCZ696 200 mg bid N=4203 n (%) | Enalapril 10 mg bid N=4229 n (%) | LCZ696 200 mg bid N=149 n (%) | Valsartan 160 mg bid N=152 n (%) | LCZ696 200 mg bid N=497 n (%) |
| Hypotension | 1027 (24.4) | 786 (18.6) | 30 (20.1) | 28 (18.4) | 64 (12.9) |
| Renal impairment | 682 (16.2) | 746 (17.6) | 5 (3.4) | 8 (5.3) | 39 (7.8) |
| Hyperkalemia | 500 (11.9) | 605 (14.3) | 12 (8.1) | 9 (5.9) | 31 (6.2) |
| Angioedema (SMQ AE) ¹ | 300 (7.1) | 312 (7.4) | 6 (4.0) | 10 (6.6) | 9 (1.8) |
| Angioedema (confirmed) ² | 19 (0.5) | 10 (0.2) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| Hepatotoxicity | 138 (3.3) | 184 (4.4) | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 7 (1.4) |
| Cognitive impairment (Dementia broad SMQ) | 86 (2.0) | 83 (2.0) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 4 (0.8) |
| Cognitive impairment (Dementia narrow SMQ) | 12 (0.3) | 15 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hypersensitivity reaction | 329 (7.8) | 369 (8.7) | 7 (4.7) | 14 (9.2) | 18 (3.6) |
| Change in bone growth/bone mineral density | 83 (2.0) | 80 (1.9) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.4) |
| Stimulation of lipolysis | 515 (12.3) | 524 (12.4) | 9 (6.0) | 6 (3.9) | 15 (3.0) |
| Gastric lesions | 427 (10.2) | 435 (10.3) | 13 (8.7) | 12 (7.9) | 6 (1.2) |
| Cancer promotion | 130 (3.1) | 150 (3.5) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 (0.0) |

Safety topics of interest per defined groupings of MedDRA terms as described in [Study CLCZ696A2314-Appendix 16.1.9]

¹ Angioedema defined as per SMQ is a broad grouping of potentially angioedema related events and include events not considered by investigator to be angioedema

² Adjudicated angioedema confirmed by the Angioedema Adjudication Committee

* Further information for one case in the double-blind period of study CLCZ696B2228 became available after database lock and based on this information the case reassessed by the Angioedema Adjudication Committee as not reflective of angioedema.

NE=not examined

Source: [SCS-Table 2-11]

- 저혈압: 저혈압 총 발생율은 에날라프릴군에 비하여 LCZ696 투여군에서 더 높았으나, 중증도가 높은 저혈압 반응(실신, 전실신, 의식 소실 등)의 경우에는 에날라프릴군보다 발생율이 더 낮았다.
 - 저혈압은 65세 이상의 환자, 신장 질환이 있는 환자, 수축기 혈압이 중간값 미만인 환자, MRA를 투여하고 있지 않은 환자, PDE-5 저해제를 투여 중인 환자에서 보다 빈번하게 보고되었다.
- 혈관부종
 - 혈관부종은 bradykinin의 분해 효소(ACE, aminopeptidase P, NEP 등) 저해제의 경우 잠재적 위험성을 가지고 있는 이상반응이다. 따라서 ACE저해제 및 NEP 저해제는 약물과 관련된 혈관부종을 증가시킬 수 있어, 최소 36시간의 체외배출기를 두어 ACEI와 LCZ696의 투여 기간을 분리하였다.
 - 이중눈가림 기간 중 발생한 대부분의 확증된 혈관부종은 Grade I, II에 해당하였다. Grade III, IIIa의 중증도를 가진 반응은 LCZ696군에서 3명, 에날라프릴 투여군에서 1명 보고되었다.
 - 또한, B2314시험에서 혈관부종의 발생율은 흑인 환자에서 비흑인환자에 비하여 더 높게 나타

났다.

- 신장애, 고칼륨혈증, 간독성, 과민반응, 위병변과 관련된 이상반응이 LCZ696 투여군에서 증가한다는 근거는 제시되지 않았다.

- 인지장애

·NEP 저해로 인하여 NEP의 기질인 A β 의 축적이 발생할 수 있는 이론적 근거가 있으며, 비임상시험에서 A β 의 증가가 관찰되었으나 임상시험에서 A β 농도의 임상적으로 유의미한 변화나 인지능력 또는 치매와 관련된 이상반응의 발생율은 증가하지 않았다.

·치매와 관련된 사건으로 가장 빈번히 보고된 사건은 다음과 같으며, 대부분은 경증 또는 중등증이었다.

| | LCZ696 투여군 | 에날라프릴 투여군 |
|-------|------------|------------|
| 혼돈 상태 | 12명, 0.29% | 18명, 0.43% |
| 졸음 | 11명, 0.26% | 9명, 0.21% |
| 기억상실 | 10명, 0.24% | 7명, 0.17% |
| 섬망 | 10명, 0.24% | 8명, 0.19% |
| 초조 | 7명, 0.17% | 3명, 0.07% |
| 치매 | 6명, 0.14% | 10명, 0.24% |
| 기억장애 | 6명, 0.14% | 6명, 0.14% |

·사이노몰거스 원승이를 대상으로 한 비임상시험에서 LCZ696 투여로 인하여 A β 1-42, 40, 38의 증가가 관찰되었으나 A β 축적 및 plaque의 생성에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

·건강한 성인을 대상으로 LCZ696 400mg(QD)을 14일간 투여하였을 때 A β 1-40, 42의 농도는 변화하지 않았으나, A β 1-38의 증가가 관찰되었다.

- 골 성장 지연

·소아에서 골 성장 지연과 골 밀도 저하에 대한 잠재적 위험이 비임상시험에서 관찰되었으나 B2314시험에서 골성장/골 밀도와 관련된 이상반응 발생율은 두 투여군 모두에서 유사하였다.

- 암 촉진

·NEP는 암세포를 포함한 다양한 세포에서 발현되나, NEP의 발현이 종양의 공격성이나 역으로 종양 성장 억제에 기여함을 입증하는 자료는 없다. 암의 촉진과 관련된 이상반응(악성종양, malignancies 포함) 발생율은 두 군간 유사하였다.

6.5. 가교자료

6.5.1. 가교시험

- 해당없음

6.5.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

| | Less | More likely | Comments | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----------------------------------|---|--|--------------|------------|--------|-----------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Pharmacokinetic | <u>Linear</u> | Non-linear | <p>·50~400mg 범위에서 선형성 입증</p> <p>표 2-1 50 mg - 400 mg 용량범위에서 노출 vs LCZ696 분석물질에 대한 기율기 (95% 신뢰구간)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PK parameter</th> <th>Sacubitril</th> <th>LBQ657</th> <th>Valsartan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUCinf</td> <td>1.00 (0.97 - 1.02)</td> <td>0.90 (0.88 - 0.92)</td> <td>0.76 (0.73 - 0.79)</td> </tr> <tr> <td>AUClast</td> <td>1.00 (0.97 - 1.03)</td> <td>0.89 (0.87 - 0.91)</td> <td>0.76 (0.72 - 0.79)</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>0.85 (0.80 - 0.89)</td> <td>0.91 (0.89 - 0.93)</td> <td>0.72 (0.69 - 0.76)</td> </tr> </tbody> </table> | PK parameter | Sacubitril | LBQ657 | Valsartan | AUCinf | 1.00 (0.97 - 1.02) | 0.90 (0.88 - 0.92) | 0.76 (0.73 - 0.79) | AUClast | 1.00 (0.97 - 1.03) | 0.89 (0.87 - 0.91) | 0.76 (0.72 - 0.79) | Cmax | 0.85 (0.80 - 0.89) | 0.91 (0.89 - 0.93) | 0.72 (0.69 - 0.76) |
| PK parameter | Sacubitril | LBQ657 | Valsartan | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUCinf | 1.00 (0.97 - 1.02) | 0.90 (0.88 - 0.92) | 0.76 (0.73 - 0.79) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUClast | 1.00 (0.97 - 1.03) | 0.89 (0.87 - 0.91) | 0.76 (0.72 - 0.79) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cmax | 0.85 (0.80 - 0.89) | 0.91 (0.89 - 0.93) | 0.72 (0.69 - 0.76) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pharmacodynamic | Flat | Steep | ·투여용량이 증가함에 따라 cGMP 상승치가 증가 (50, 100, 200mg qd: 900mg qd 투여시 관찰된 최대 상승치의 56, 72, 84%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Therapeutic range | <u>Wide</u> | Narrow | ·내약성은 1200mg 단회투여, 900mg qd 14일 반복투여까지 확인됨 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism | <u>Minimal Multiple pathways</u> | Extensive Single pathway Genetic polymorphism | <p>·사쿠비트릴은 가수분해되어 활성대사체인 LBQ657을 형성하며,</p> <p>·LBQ657 및 발사르탄의 대사는 제한적이다.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bioavailability | high | Low | <p>·사쿠비트릴의 생체이용률은 약 60%, 발사르탄의 절대 생체이용률은 23%임</p> <p>·생체이용률시험에서 노출도의 변동성은 사쿠비트릴 약 30%, LBQ657 약 20%, 발사르탄 약 45%</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Protein binding | Low | <u>High</u> | ·사쿠비트릴, LBQ657, 발사르탄의 혈장 단백 결합률은 각각 97%, 97%, 94% | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug interaction | <u>Little</u> | High | ·사쿠비트릴은 OATP1B1, OATP1B3 수송체 저해제 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mode of action | Non-systemic | <u>Systemic</u> | ·전신작용 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inappropriate use | <u>Little potential</u> | High | <p>·전문의약품으로 의사의 감독하에 사용</p> <p>·진통효과, 진정제 유사 효과, 정서변화의 특성 없음</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Multiple co-medication | Little | <u>High</u> | ·병용 투여 가능성 높음 | | | | | | | | | | | | | | | | |

6.5.3. 가교자료평가

- 인종간 노출도 비교
 - 단회투여 임상시험(LCZ696A1101, LCZ696A2102, LCZ696B2115, LCZ696B2203, LCZ696B2126) 및 반복투여 임상시험(LCZ696A2117, LCZ696B2111, LCZ696B2112, LCZ696B2115, LCZ696B2116, LCZ696B2128, LCZ696A2222, LCZ696A2119, LCZ696A2120, LCZ696A2124)에서 얻어진 값을 바탕으로 분석하였을 때, 건강한 성인에서 나타난 노출도는 인종간 유사하였다.
 - 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 얻은 노출도를 바탕으로 인종간 비교를 실시하였을 때에도 인종간 노출은 유사하였다.
- 치료적 확증 임상시험에서의 안전성·유효성 분석
 - HFREF에 대한 치료적 확증 임상시험(CLZ696B2314)에는 5579명의 코카시안, 851명의 아시아인이 포함되었으며, 아시아인 중 82명이 한국인이었다.
 - 유효성 평가 결과, 한국인에서 전체 시험군과 유사한 양상을 보였다.
 - 1차 유효성 평가변수(CV 사망, HF 입원)는 한국인에서 전체 집단에 비하여 발생 빈도는 낮았으나, 에날라프릴 투여군에 비하여 LCZ696 투여군에서 사건 발생률이 더 낮게 나타났다.
 - 2차 유효성 평가변수인 모든 원인의 사망률, 신기능장애 악화에서도 한국인에서 전체 모집단과 유사한 양상을 보였다.
 - 안전성 평가 결과, LCZ696 200mg bid 투여는 한국인에서 내약성을 보였고, 특별한 관심 대상 안전성 이슈에서도 특이사항은 보고되지 않았다.
 - 한국인에서의 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 중증 이상반응은 에날라프릴군에서 더 많이 보고되었다. 중증 저혈압, 고칼륨혈증, 기침, 신부전은 보고되지 않았으나, LCZ696군에서 1명의 환자가 중증 신장장애를 호소하였다.
- 총 8,423명이 참여한 치료적 확증 임상시험에서 한국인 82명의 자료를 바탕으로 전체 시험대상자와의 비교를 통하여 민족간 차이가 없음을 입증하고자 하였다. 한국인의 시험대상자수는 적으나, 한국인 및 아시아인의 결과를 전체 집단 및 코카시안의 결과와 비교하였을 때, 한국인 및 아시아인에서 안전성, 유효성과 관련된 특이사항은 확인되지 않았다.

6.5.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가시 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성이 높다고 판단되지 않는다.
 - 이 약은 혈장단백결합율이 높고 전신작용을 갖으며, 다른 약물과의 병용 투여 가능성이 높으나
 - PK에서 선형성을 보이고, 치료용량 범위가 넓고, CYP 대사는 매우 제한적으로 약물상호작용의 가능성이 낮다.
- 치료적 확증 임상시험에 참여한 한국인 시험대상자는 총 82명으로 모시험에 비하여 비율은 적으나, 전체 시험대상자, 아시아인, 한국인에서 안전성 및 유효성 양상이 비슷하여 치료적 확증 임상시험의 결과를 한국인에 적용시키는 데 무리가 없다고 판단된다.
- 한국인 하위집단과 전체 시험대상자 집단간 차이를 보이는 인자(NT-proBNP, 고혈압) 또는 한국인 하위집단의 시험군과 대조군간 차이를 보이는 인자(약물 투여력; ACE inh., ARB)가 있었으나, 이러

한 인자에 대한 하위분석 결과 배경인자의 차이가 안전성유효성에 영향을 미치지 않는 않았다.

6.6.임상에 대한 심사자의견

- 치료적 확증 임상시험은 B2314(PARADIGM-HF) 시험으로 심박출량이 감소된 심부전 환자 (HFrEF) 8,442명을 대상으로 1차 복합 평가변수(CV 사망 및 심부전으로 인한 입원의 위험성 감소)에 대하여 에날라프릴 대비 우월성을 입증하였다. 본 임상시험의 관찰기간은 중간값 27개월, 최대 4.3년이였다.
 - 하위그룹 분석에서 연령, 성별, 인종, 지역, 신기능에 따른 차이는 관찰되지 않았다.
- 핵심 임상시험에서 특히 유의깊게 관찰한 이상반응 중 시험약 투여군에서 에날라프릴 투여군에 비하여 높게 관찰된 이상반응은 저혈압과 혈관부종이였다.