

# 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2022-01-05	<b>접수번호</b>	‘제 품 명’ 항 참조
<b>신청구분</b>	의약품-자료제출의약품, 3. 새로운 조성-해당사항 없음		
<b>신청인 (회사명)</b>	한미약품(주)		
<b>제 품 명</b>	제 품 명(접수번호)		합량(mg)
			로사르탄칼륨      클로르탈리돈(미분화)
	클로잘탄정 100/12.5밀리그램 (20220001936)		100                      12.5
	클로잘탄정 50/12.5밀리그램 (20220001386)		50                        12.5
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	1. 로사르탄칼륨 [DMF 등록번호 : 20090924-122-G-33-04] 2. 클로르탈리돈(미분화) [DMF 등록번호 : 20191126-209-J-283]		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/합량</b>	‘제 품 명’ 항 참조		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압	
	<b>용법용량</b>	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 로사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <p>- 50/12.5 밀리그램 : 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>- 100/12.5 밀리그램 : 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>로사르탄과 클로르탈리돈을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>	

최종 허가 사항	허가일자	'22.5.31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장	
심사부서	순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장 홍다운 심사원, 백지영 심사원, 안충열 연구관, 박소라 연구관, 김소희 과장 정지원 심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장 정희금 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장 (기시) 이희진 주무관, 손경훈 과장	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

### ○ 용법·용량

#### ○ 성인

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

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

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

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

#### ○ 고령자

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

#### ○ 신장애 환자

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

#### ○ 간장애 환자

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

○ 혈관내 유효 혈액량 감소 환자

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

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

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

- 제조원 : 한미정밀화학

- 소재지 : 경기도 시흥시 경제로 57, 대한민국

[조품 제조원]

-명칭 : Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd.

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

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

- 제조원 : CURIA ITALY SRL

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

[미분화]

- 제조소1 : Micro-Macinazione S.A

- 소재지 : 6998 Monteggion, Switzerland

- 제조소2 : I.M.S. Micronizzazioni Srl

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

#### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

##### ○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2022.05.31. ~ 2028.05.30.(6년)

- 재심사신청기간 : 2028.05.31. ~ 2028.08.30.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. <붙임 2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

#### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

#### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토 이력 : 기준 및 시험방법(접수번호 20210213575)

## 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.01.05			GMP적합관정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		2022.03.30	2022.03.30		
보완접수 일자		2022.04.11	2022.04.11		
최종처리 일자	2022.05.31				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																																			
	1	2								3				4					5				6		7	8	비고									
		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	7	8				
제출자료	○	×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	○	△	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

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

## [심사자 종합의견]

- 신청품목(클로잘탄정, 로사르탄/클로르탈리돈 복합제)은 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 클로르탈리돈 추가요법(add-on) 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임
- 비임상시험자료 :
  - 반복투여 독성시험자료 : 신청품목은 로사르탄과 클로르탈리돈의 복합제이며, 국내 기허가된 3성분 복합제(로사르탄, 클로르탈리돈 및 암로디핀)등을 근거로 추가적인 반복투여독성시험자료가 요구되지 않을 것으로 사료됨
  - 효력시험자료 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 갈음 가능
- 동 유효성 개선 목적 복합제 개발을 위하여 임상시험성적에 관한 자료 3건(제1상 1건, 제3상 2건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음.
  - 복합제의 생체이용률에 관한 자료 : 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 2정과 기허가된 단일제 로사르탄칼륨 100mg 및 클로르탈리돈 25mg 각 1정씩 병용투여 간 생체이용률을 비교한 결과, 로사르탄, 클로르탈리돈의 Cmax 및 AUC가 동등성 범위(0.8-1.25)내였음. 동일 조성의 100/12.5mg의 복합제의 생체이용률에 관한 자료는 비교용출시험자료로 갈음함
  - 제3상 임상시험 : 로사르탄칼륨 50mg 또는 100mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험(2건)에서 복합제(로사르탄칼륨 50/12.5, 100/12.5mg)가 로사르탄칼륨 50, 100mg 단일제 투여 대비 기저치 대비 8주시점의 SBP 변화량에서 우월성이 확인되었음

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

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

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청사는 로사르탄으로 혈압 조절이 충분하지 않은 환자를 대상으로 추가 혈압 강하효과를 목표로 클로잘탄정 50/12.5mg, 100/12.5mg을 개발하고자 함. 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 제1상 복합제의 생체이용률 시험자료 및 제3상 치료적확증임상시험자료를 제출하였음.

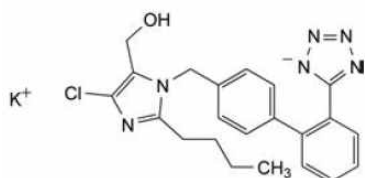
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

##### [로사르탄칼륨]

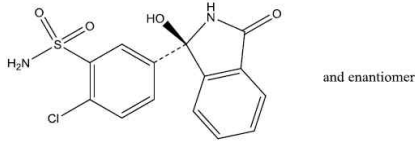
- 명 칭: 로사르탄칼륨 (Losartan Potassium)
- 일반명: Potassium 5-[4' -[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide
- 분자식: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O (461.0 g/mol)



- 구조식:

**[클로르탈리돈(미분화)]**

- 명 칭: 클로르탈리돈(미분화) (Chlorthalidone, Micronized)
- 일반명: 2-Chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-1-yl) benzene sulphonamide
- 분자식: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (338.8 g/mol)



- 구조식:

**2.1.2 원료의약품 시험항목**

**[로사르탄칼륨]**

- 유럽약전 ‘로사르탄칼륨’ 항에 따름

**[클로르탈리돈(미분화)]**

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상      <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 type="checkbox"/> 중금속   <input checked="" type="checkbox"/> 기타 )  <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분      <input checked="" 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             </p>
--

**2.2. 완제의약품(Drug product)**

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

- 해당없음

**2.2.2. 완제의약품 시험항목**

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상      <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.             </p>
<p>                 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"/> 엔도독신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험      <input type="checkbox"/> 기타시험                  *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.             </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

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

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 24개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

### 4. 독성에 관한 자료

#### 4.1. 독성시험자료 개요

- 로사르탄/클로르탈리돈 복합제 반복투여독성시험자료 미제출

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 로사르탄과 클로르탈리돈의 복합제로 국내 기허가된 3제 복합제를 근거로 3개월 반복투여독성시험자료가 요구되지 않을 것으로 사료됨

### 5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 2022.01.14. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[한미약품(주), 클로잘탄정50/12.5mg, 100/12.5mg]
- 2022.02.22 허가 임상시험 평가보고 : 임상정책과-1051

#### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 3건(제1상 1건, 제3상 2건)
  - 비교용출시험자료 1건 제출

단계	시험번호	시험제목	시험디자인	시험약 용량	시험대상자 (등록/완료)	투여 기간
1상	HM-	건강한 성인 대상자에서	공개,	·클로잘탄정 50/12.5mg	건강한 성인	단회

(BE)	CHORUS -101	RLD2001-2과 RLD2006을 병용하여 경구 단회투여하는 경우와 HCP1904-1 복합제를 2정 경구 단회 투여하는 경우의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차설계 임상시험	단회투여, 교차시험 (2시기, 2군,2순서)	2정, 1일 1회 ·로사르탄칼륨 100mg 1정 + 클로르탈리돈 25mg 1정, 총 2정, 1일 1회	56명/48명	
3상	HM- CHORUS -301	본태성 고혈압 환자에 있어서 RLD2001-1 및 HCP1904-1의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 제 3상 임상시험	무작위배정, 활성대조, 이중눈가림, 다기관	<Run-in Period (4주)> ·로사르탄칼륨(L) 50mg 1정, 1일 1회  <치료기간(8주)> ·시험군(L/C) : 클로잘탄 50/12.5mg 1정 + 위약 1정 총 2정, 1일 1회 ·대조군(L): 로사르탄칼륨 50mg 1정 + 위약 1정 총 2정, 1일 1회	본태성 고혈압 환자  123명/117명	8주
3상	HM- CHORUS -302	본태성 고혈압 환자에 있어서 RLD2001-2 및 HCP1904-2의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 제 3상 임상시험	무작위배정, 활성대조, 이중눈가림, 다기관	<Run-in Period (4주)> ·로사르탄칼륨(L) 100mg 1정, 1일 1회  <치료기간(8주)> ·시험군(L/C) : 클로잘탄 100/12.5mg 1정 + 위약 1정 총 2정, 1일 1회 ·대조군(L): 로사르탄칼륨 100mg 1정 + 위약 1정 총 2정, 1일 1회  *모든 임상시험용의약품은 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여	본태성 고혈압 환자  122명/115명	
L, 로사르탄칼륨; C, 클로르탈리돈, 클로잘탄 =로사르탄칼륨/클로르탈리돈 2제 복합제 HCP1904-1 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg, HCP1904-2 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 100/12.5mg, RLD2001-1 50mg 로사르탄칼륨 50mg(코자정 50mg), RLD2001-2 100mg 로사르탄칼륨 100mg(코자정) RLD2006 25mg 클로르탈리돈 25mg(하이그로톤정 25mg)						

### 6.3. 생물약제학시험

#### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

[HM-CHORUS-101] 건강한 성인에서 HCP1904의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여 교차 임상시험

- 시험목적 :
  - RLD2001-2(로사르탄칼륨 100mg)과 RLD2006(클로르탈리돈 25mg)을 병용하여 경구 단회 투여하는 경우와 HCP1904-1 복합제(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 2정)를 경구 단회 투여하는 경우의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성을 비교 평가하였음
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-치료군, 2기, 2-순서군, 교차 임상시험 (신청업체의 요청에 의해 ‘표’ 삭제)
- 임상시험용의약품 투여방법 : 각 시기별로, 시험약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg) 2정 또는 대조약(로사르탄칼륨 100mg, 클로르탈리돈 25mg) 1정씩, 총 2정 단회 투여
  - 시험군 : HCP1904-1 복합제(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg) 2정
  - 대조군 : RLD2001-2(로사르탄칼륨 100mg), RLD2006(클로르탈리돈 25mg) 1정 병용투여
  - 임상시험용의약품

	시험약	대조약1	대조약2
코드명	HCP1904-1	RLD2006	RLD2001-2
회사명	한미약품(주)	한림제약(주)	한국엠에스디
주성분	로사르탄칼륨 50mg 클로르탈리돈 12.5mg	클로르탈리돈 25mg	로사르탄칼륨 100mg

- 약동학 평가
  - 약동학 분석대상 : 로사르탄, EXP3174, 클로르탈리돈
  - 일차 평가변수 : Losartan, EXP3174, Chlorthalidone의 Cmax 및 AUClast
  - 이차 평가변수 : Losartan, EXP3174, Chlorthalidone의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F 등
- 시험대상자 참여현황 :
  - 스크리닝 대상자수 : 88명
  - 무작위배정된 시험대상자 수 : 56명
  - 선정 시험대상자 수 : 56명
  - 최종 종료 시험대상자수 : 48명
- 분석군 :
  - 등록된 시험대상자 수 : 56명
  - Safety Analysis Set : 56명
  - PK Set : 49명(로사르탄, EXP3174), 48명(클로르탈리돈)
- 약동학 평가결과 : Losartan, EXP3174 및 Chlorthalidone 성분의 일차 평가변수인 AUClast 와 Cmax 모두 기하평균비 및 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준인 0.8-1.25 이내에 포함되어, 시험약 2정 투여시와 대조약 각 1정 병용투여시 약동학적 특성은 동등하였음

PK parameter				
로사르탄	로사르탄 (N=49)			
		Geometric Mean		GMR [90%CI]
		R	T	
	Cmax (ng/mL)	580.38	558.00	0.9614 (0.8089-1.1428)
AUClast (ng*hr/mL)	971.97	996.72	1.0255 (0.9689-1.0853)	
EXP3174	EXP3174 (N=49)			
		Geometric Mean		GMR [90%CI]
		R	T	
	Cmax (ng/mL)	1174.51	1184.67	1.0086 (0.9502-1.0707)
AUClast (ng*hr/mL)	6395.15	6529.16	1.0210 (0.9835-1.0599)	
클로르탈리돈	클로르탈리돈 (N=48)			
		Geometric Mean		GMR [90%CI]
		R	T	
	Cmax (ng/mL)	95.28	102.02	1.0707 (1.0046-1.1412)
AUClast (ng*hr/mL)	3188.56	3245.80	1.0180 (0.9896-1.0472)	

- 안전성 평가결과 : 임상시험용의약품 투여방은 총 56명 환자에서 총 14명(13.33%, 26건) 이상반응 보고되었으며, 시험군 및 대조군에서 각각 6명(12.24%, 11건), 11명(19.64%, 15건) 보고되었음.

6.4. 임상약리시험 : 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 2건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [HM-CHORUS-301] 본태성 고혈압 환자에게 HCP1904-1의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계 제3상 임상시험
- [HM-CHORUS-302] 본태성 고혈압 환자에게 HCP1904-2의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험

	로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg	로사르탄/클로르탈리돈 100/12.5mg
제목	[HM-CHORUS-301] 본태성 고혈압 환자에서 HCP1904-1의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계, 제 3상 임상시험 (2020.10.27.-2021.09.30.)	[HM-CHORUS-302] 본태성 고혈압 환자에서 HCP1904-2의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계, 제 3상 임상시험 (2020.10.29.-2021.08.24.)
참여 기관	신촌세브란스병원 심장내과 강석민 교수등 13개 기관 참여	신촌세브란스병원 심장내과 강석민 교수등 12개 기관
임상 시험 목적	RLD2001-1 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압환자를 대상으로 8주 동안 HCP1904-1 투여 시의 혈압 감소 효과가 RLD2001-1 투여 대비 우월함을 증명하고, 안전성을 비교 평가하는데 있다.	RLD2001-2 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압환자를 대상으로 8주 동안 HCP1904-2 투여 시의 혈압 감소 효과가 RLD2001-2 투여 대비 우월함을 증명하고, 안전성을 비교 평가하는데 있다.
임상 설계	제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계, 다기관  • Run-in period(4주) 로사르탄칼륨 50mg, 1일 1회 투여 • Treatment Period(8주) 대조군: 로사르탄칼륨 50mg 시험군: 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 1일 1회 2정 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여 • 임상시험 전 기간동안 식사, 흡연, 알코올섭취, 체중 및 운동량 등 혈압에 영향을 미칠 수 있는 생활습관을 일정하게 유지하도록 하였음 (신청업체의 요청에 의해 '표' 삭제) *sitSBP 160mmHg 미만/이상 총화	제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계, 다기관  • Run-in period(4주) 로사르탄칼륨 100mg, 1일 1회 투여 • Treatment Period(8주) 대조군: 로사르탄칼륨 100mg 시험군: 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 100/12.5mg 1일 1회 2정 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여 • 임상시험 전 기간동안 식사, 흡연, 알코올섭취, 체중 및 운동량 등 혈압에 영향을 미칠 수 있는 생활습관을 일정하게 유지하도록 하였음 (신청업체의 요청에 의해 '표' 삭제) *sitSBP 160mmHg 미만/이상 총화
임상 시험 용의약품	• 시험약(HCP1904-1): 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg, 한미약품(주) • 대조약(RLD2001-1): 로사르탄칼륨 50mg(코자정, 한국엠에스디(유)) • 위약  1일 1회 2정 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여 (신청업체의 요청에 의해 '표' 삭제)	• 시험약(HCP1904-2): 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 100/12.5mg, 한미약품(주) • 대조약(RLD2001-2): 로사르탄칼륨 100mg(코자정, 한국엠에스디(유)) • 위약  1일 1회 2정 식사와 관계없이 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여 (신청업체의 요청에 의해 '표' 삭제)
대상	총 시험대상자 수: 116명 (탈락률 15% 포함)	총 시험대상자 수: 116명 (탈락률 15% 포함)

	로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg	로사르탄/클로르탈리돈 100/12.5mg
자수	(각 군당 58명)  *유의수준 5%, 검정력 80%, 가중평균 -7.35mmHg, 표준편차 13mmHg	(각 군당 58명)  *유의수준 5%, 검정력 80%, 가중평균 -7.35mmHg, 표준편차 13mmHg
Visit1 선정 기준	1. Visit 1 시점에서 • 만 19세 이상의 성인 • Visit1에서 측정된 혈압이 다음의 조건에 해당하는 자 - 혈압약 복용자*: 130mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg - 혈압약 미복용자: 140mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg (단, 이 기준 중 sitSBP<160mmHg이면서, 위험인자§가 0개인 환자는 제외) * 혈압약 복용자: Visit 1 기준 1개월 이내에 고혈압 치료제를 복용한 자  § 심뇌혈관질환 위험인자 1) 나이 (남 ≥ 45 세, 여 ≥ 55 세) 2) 조기 심뇌혈관질환의 가족력(남<55세, 여<65 세) 3) 흡연 4) 비만 (체질량지수 ≥25 kg/m <sup>2</sup> ) 5) 이상지질혈증 6) 당뇨병전단계 (공복혈당 장애 (100≤ 공복혈당 <126 mg/dL) or 내당능 장애) 7) 당뇨병 (출처 2018 년 고혈압 진료지침 대한고혈압학회)	1. Visit 1 시점에서 • 만19세 이상의 성인 • Visit1에서 측정된 혈압이 다음의 조건에 해당하는 자 -혈압약 복용자*: 130mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg -혈압약 미복용자: 140mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg (단, 이 기준 중 sitSBP<160mmHg이면서, 위험인자§가 0개인 환자는 제외) *혈압약 복용자: Visit 1 기준 1개월 이내에 고혈압 치료제를 복용한 자  § 심뇌혈관질환 위험인자 1) 나이 (남 ≥ 45 세, 여 ≥ 55 세) 2) 조기 심뇌혈관질환의 가족력(남<55세, 여<65 세) 3) 흡연 4) 비만 (체질량지수 ≥25 kg/m <sup>2</sup> ) 5) 이상지질혈증 6) 당뇨병전단계 (공복혈당 장애 (100≤ 공복혈당 <126 mg/dL) or 내당능 장애) 7) 당뇨병 (출처 2018 년 고혈압 진료지침 대한고혈압학회)
Visit2 선정 기준	2. Visit 2 시점에서 • 140 mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg 또는 고위험군에 해당하는 경우, 130mmHg≤sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg (단, 65세 이상은 고위험군 여부와 관계없이 140mmHg≤sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg)  †고위험군: • Visit 1에서 평가 시 sitSBP<160mmHg 이면서 위험인자§ 3개 이상인 경우 • Visit 1에서 평가 시 sitSBP≥160mmHg 이면서 위험인자§ 1개 이상인 경우	2. Visit 2 시점에서 • 140 mmHg ≤ sitSBP <180mmHg, sitDBP <110mmHg 또는  고위험군에 해당하는 경우 130mmHg≤ sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg (단, 65세 이상은 고위험군 여부와 관계없이 140mmHg≤sitSBP<180mmHg, sitDBP <110mmHg)  †고위험군: • Visit 1에서 평가 시 sitSBP<160mmHg 이면서 위험인자§ 3개 이상인 경우 • Visit 1에서 평가 시 sitSBP≥160mmHg 이면서 위험인자§ 1개 이상인 경우
유효성 평가 변수	• 일차 유효성 평가변수 : ① 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량  • 이차 유효성 평가변수 : ① 기저치 대비 4주 후 평균 sitSBP 변화량	•일차 유효성 변수: ① 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)  •2차 유효성 평가 변수 ① 기저치 대비 4주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)

	로사르탄/클로르탈리돈 50/12.5mg	로사르탄/클로르탈리돈 100/12.5mg																																								
	② 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 sitDBP 변화량 ③ 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 맥압 변화량 ④ 4주, 8주에서의 목표 혈압 도달율(%) *목표혈압 도달율 : 2018년 고혈압 진료지침, 대한 고혈압학회 참조(신청업체의 요청에 의해 '표' 삭제)  ⑤ 4주, 8주에서의 혈압 반응율(%) * 혈압 반응율 : 기저치 대비 sitSBP 감소량 $\geq$ 20mmHg 또는 sitDBP 감소량 $\geq$ 10mmHg 시험대상자 비율	② 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 sitDBP 변화량 (mmHg) ③ 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 맥압 변화량(mmHg) ④ 4주, 8주에서의 목표 혈압 도달율(%) ⑤ 4주, 8주에서의 혈압 반응율(%)																																								
일차 평가 분석	기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP의 변화량 시험군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화가 대조군에 비해 우월한지를 검정하기 위해 기저치를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였음	기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP의 변화량 시험군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화가 대조군에 비해 우월한지를 검정하기 위해 기저치를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였음																																								
분석 대상군	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군 (L50/C)</th> <th>대조군 (L50)</th> <th>총</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>무작위배정</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>123명</td> </tr> <tr> <td>Safety Set</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>123명</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set</td> <td>59</td> <td>61</td> <td>120명</td> </tr> <tr> <td>Per Protocol Set</td> <td>57</td> <td>59</td> <td>116명</td> </tr> </tbody> </table>		시험군 (L50/C)	대조군 (L50)	총	무작위배정	61	62	123명	Safety Set	61	62	123명	Full Analysis Set	59	61	120명	Per Protocol Set	57	59	116명	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군 (L100/C)</th> <th>대조군 (L100)</th> <th>총</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>무작위배정</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>122명</td> </tr> <tr> <td>Safety Set</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>122명</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>121명</td> </tr> <tr> <td>Per Protocol Set</td> <td>56</td> <td>58</td> <td>114명</td> </tr> </tbody> </table>		시험군 (L100/C)	대조군 (L100)	총	무작위배정	61	61	122명	Safety Set	61	61	122명	Full Analysis Set	60	61	121명	Per Protocol Set	56	58	114명
	시험군 (L50/C)	대조군 (L50)	총																																							
무작위배정	61	62	123명																																							
Safety Set	61	62	123명																																							
Full Analysis Set	59	61	120명																																							
Per Protocol Set	57	59	116명																																							
	시험군 (L100/C)	대조군 (L100)	총																																							
무작위배정	61	61	122명																																							
Safety Set	61	61	122명																																							
Full Analysis Set	60	61	121명																																							
Per Protocol Set	56	58	114명																																							
일차 평가 결과	<table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS</th> <th>시험군(L50/C12.5) (N=59)</th> <th>대조군(L50) (N=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>148.02( 9.09)</td> <td>148.09(12.20)</td> </tr> <tr> <td>Week8</td> <td>133.90(12.90)</td> <td>142.88(16.86)</td> </tr> <tr> <td>Week8 - Baseline</td> <td>-14.12(11.71)</td> <td>-5.21(15.02)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ANCOVA Result</td> <td>LS Mean (SE)</td> <td>-14.13( 1.71)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value</td> <td>-8.93( 2.40) [-13.68, -4.18], p=0.0003</td> </tr> </tbody> </table>	FAS	시험군(L50/C12.5) (N=59)	대조군(L50) (N=61)	Baseline	148.02( 9.09)	148.09(12.20)	Week8	133.90(12.90)	142.88(16.86)	Week8 - Baseline	-14.12(11.71)	-5.21(15.02)	ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-14.13( 1.71)	LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value	-8.93( 2.40) [-13.68, -4.18], p=0.0003	<table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS</th> <th>시험군 (L100/C12.5) (N=60)</th> <th>대조군 (L100) (N=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>149.64 (13.24)</td> <td>148.72 ( 9.99)</td> </tr> <tr> <td>Week8</td> <td>132.73 (15.62)</td> <td>139.99 (13.07)</td> </tr> <tr> <td>Week8 - Baseline</td> <td>-16.92 (14.07)</td> <td>-8.73 (13.02)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ANCOVA Result</td> <td>LS Mean (SE)</td> <td>-16.72( 1.64)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value</td> <td>-7.81( 2.31) [-12.38, -3.23], p=0.0010</td> </tr> </tbody> </table>	FAS	시험군 (L100/C12.5) (N=60)	대조군 (L100) (N=61)	Baseline	149.64 (13.24)	148.72 ( 9.99)	Week8	132.73 (15.62)	139.99 (13.07)	Week8 - Baseline	-16.92 (14.07)	-8.73 (13.02)	ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-16.72( 1.64)	LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value	-7.81( 2.31) [-12.38, -3.23], p=0.0010						
FAS	시험군(L50/C12.5) (N=59)	대조군(L50) (N=61)																																								
Baseline	148.02( 9.09)	148.09(12.20)																																								
Week8	133.90(12.90)	142.88(16.86)																																								
Week8 - Baseline	-14.12(11.71)	-5.21(15.02)																																								
ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-14.13( 1.71)																																								
	LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value	-8.93( 2.40) [-13.68, -4.18], p=0.0003																																								
FAS	시험군 (L100/C12.5) (N=60)	대조군 (L100) (N=61)																																								
Baseline	149.64 (13.24)	148.72 ( 9.99)																																								
Week8	132.73 (15.62)	139.99 (13.07)																																								
Week8 - Baseline	-16.92 (14.07)	-8.73 (13.02)																																								
ANCOVA Result	LS Mean (SE)	-16.72( 1.64)																																								
	LS Mean difference (SE) [95%CI], p-value	-7.81( 2.31) [-12.38, -3.23], p=0.0010																																								

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목(클로잘탄정, 로사르탄/클로르탈리돈 복합제)은 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 클로르탈리돈 추가요법(add-on) 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임. 동 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료 3건(제1상 1건, 제3상 2건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음.
  - 약물상호작용 : 국내 기허가된 3성분 복합제(로사르탄, 클로르탈리돈 및 아로디핀)에서 임상적으로 유의한 상호작용이 확인되지 않은 바, 동 복합제에 대한 추가적인 약물상호작용 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨
  - 복합제 50/12.5mg의 생체이용률에 관한 자료 : 기허가된 단일제 로사르탄칼륨 100mg 및 클로르탈리돈 25mg 각 1정씩 병용투여와 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 복합제 2정 단회 경구투여후 생체이용률 비교시, 로사르탄, 클로르탈리돈의 Cmax 및 AUC가 통계학적으로 동등성 범위(0.8-1.25)내였음
  - 복합제 100/12.5mg의 생체이용률에 관한 자료 : 복합제 100/12.5mg의 생체이용률에 관한 자료는 복합제 50/12.5mg 저함량제제와의 비교용출시험자료로 같음  
※ 생물학적동등성시험자료 및 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토
  - 제3상 임상시험 : 로사르탄칼륨 50mg 또는 100mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험(2건)에서 복합제(로사르탄칼륨 50/12.5, 100/12.5mg)가 로사르탄칼륨 50, 100mg 단일제 투여 대비 기저치 대비 8주시점의 SBP 변화량에서 우월성이 확인되었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 로사르탄/아로디핀/클로르탈리돈 : 아모잘탄플러스정, 한미약품(주)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한미약품(주)	허가일	'22.5.31
제품명	클로잘탄정50/12.5밀리그램 클로잘탄정100/12.5밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 2.0., 2022.04.05.
주성분 및 함량		함량(mg)	
	제품명(접수번호)	로사르탄칼륨	클로르탈리돈(미분화)
	클로잘탄정 100/12.5밀리그램 (20220001936)	100	12.5
	클로잘탄정 50/12.5밀리그램 (20220001386)	50	12.5
효능·효과	로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
-	-	-
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>저칼륨혈증</li> <li>태아독성</li> <li>저혈압</li> </ul>	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>고령자</li> <li>장기투여자</li> <li>수유부</li> <li>간장애가 있는 환자</li> <li>신장애가 있는 환자</li> </ul>	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서

\* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

## [첨 부] 사용상의 주의사항

### 1. 경고

- 1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
- 3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분이나 티아지드계 약물, 또는 다른 설펜아미드계(sulphonamide) 유도체에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 3) 중증 간장애 또는 신부전 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)
- 4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 5) 원발고알도스테론증 환자
- 6) 무뇨증 환자
- 7) 불응성 저칼륨혈증 환자, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
- 8) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
- 9) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
- 10) 리튬요법을 받고 있는 환자
- 11) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다).
- 12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 13) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고령자
- 2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 (클로르탈리돈은 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.)
- 4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자

- 5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 6) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
- 7) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
- 8) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
- 9) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
- 10) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
- 11) 감염(減鹽)요법시 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
- 12) 교감신경 절제 환자(클로르탈리돈의 강압작용이 증강될 수 있다.)
- 13) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이뇨제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 설사 혹은 구토 환자)
- 14) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

#### 4. 이상반응

##### 1) 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제

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

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

8 주간의 치료기간동안 이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5, 100/12.5mg)에서 1 건 이상 보고된 이상반응(TEAEs\*)

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

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

임상시험 302 이상반응	이 약 (로사르 탄칼륨/ 클로르탈 리돈) 100/12.5 mg (N=61)	로사르 탄 칼륨 100mg (N=61)	Total (N=122)
	N(%)		
심장 장애			
심실 기외수축	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
귀 및 미로 장애			
이명	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
위장관 장애			
상복부 통증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
장염	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대장 용종	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
오심	1(1.64%)	1(1.64%)	2(1.64%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
흉부 불편감	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
인플루엔자 유사 질병	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
통증	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
발열	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
압통	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
타박상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)

근육 염좌	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
피부 찰과상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
임상 검사			
C-반응 단백질 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대사 및 영양 장애			
저칼륨 혈증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

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

① 로사르탄칼륨

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

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

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

	로사르탄칼륨 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0
정신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비충혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

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

- 소화기계 : 구역, 설사, 소화불량
- 호흡기계 : 기침, 부비동장애, 인두염

- 근골격계 : 근육통
- 정신신경계 : 불면, 두통
- 전신 : 무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통

이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다.

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

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

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

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

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

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	25 %	17 %	69 %
임상시험 2‡	위약	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	35 %	29 %	62 %

†인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)

♠인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)

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

양성 재유발을 비롯하여 기침은 로사르탄칼륨의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

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

(2) 소화기계 : 간기능 이상, 드물게 간염

(3) 전신 및 투여부위 : 권태

(4) 혈액계 : 빈혈, 드물게 혈소판 감소증

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

(6) 신경계 : 미각이상

(7) 호흡기계 : 마른기침

(8) 피부 : 홍색피부증

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

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

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

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

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

(3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄칼륨을 단독투여한 본태고혈압 환자 중 1명(< 0.1 %)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

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

- 7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 8) 신부전이 나타날 수 있다.
- 9) 심실성 기외수축, 심방세동 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
- 10) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 클로르탈리돈

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

- (1) 재생불량성 빈혈
- (2) 괴사성 혈관염
- (3) 폐수종
- (4) 췌장염
- (5) 무과립구증

(6) 급성 신부전(간질성신염 등)

2) 중대한 이상반응(유사화합물)

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

3) 전해질과 대사

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

4) 피부

자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.

5) 간

드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.

6) 심혈관계

자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진

7) 중추신경계

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

8) 위장관계

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

9) 혈액

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

10) 눈

시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.

## 11) 기타

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

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

## 5. 일반적 주의

### ○ 로사르탄칼륨

1) 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자들은 소량 투여를 고려한다.

2) 안지오텐신 II 수용체 차단제 투여 중 드물게 간염 등의 심각한 간장애가 나타났다는 보고가 있다.

3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전을 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈심부전 환자), ACE 억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 보고되었다.

ACE 억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자군에서 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다.

4) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L)이 1.5 %의 환자에게서 발생하였으나, 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애 환자들은 혈청 칼륨을 검사 받아야 한다. 특히 심부전 환자와 크레아티닌 청소율이 30 ~ 50 mL/min 인 환자의 경우, 혈장 칼륨 농도 및 크레아티닌 청소율을 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 로사르탄칼륨은 칼륨보전이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용투여해서는 권장되지 않는다(6. 상호작용 항 참조).

5) 로사르탄칼륨의 투여에 의해(특히, 치료 시작, 용량 증량시) 일과성의 혈압강하(쇼크증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 혈관내 유효혈액량 감소 환자(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)에 투여 시 소량으로 개시하고 증량 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 로사르탄칼륨 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.

6) 신부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 신부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 신부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class IV), 심부전

및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자들에게 로사르탄칼륨을 투여한 임상경험은 거의 없으므로, 이러한 환자들에게 로사르탄칼륨 투여시 주의해야 한다.

7) 수술 전 24 시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

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

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

## ○ 클로르탈리돈

### 1) 전해질

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

저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다.

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

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

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

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

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

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

### 2) 대사

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

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

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

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

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

### 3) 기타

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

4) 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.

5) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.

6) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.

7) 환자에게 클로르탈리돈을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 운전 또는 기계작동에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 경고하여야 한다.

## 6. 상호작용

1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

### ① 로사르탄칼륨

1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 로사르탄과 로사르탄의 활성대사체의 AUC 를 20 % 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC 를 18 % 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.).

약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40 % 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르탄이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 로사르탄칼륨의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9 의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50 % 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 로사르탄칼륨과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르탄을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9 에 희귀하게 특정 결합이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르탄이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4 가 아닌 CYP2C9 임을 알 수 있다.

로사르탄칼륨과 acenocoumarol 및 phenprocoumon 을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.

2) 안지오텐신 II 를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보전이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 로사르탄칼륨과의 병용이 권장되지 않는다.

3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신 II 수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2 억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE 억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 차단제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료

중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

4) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르탄칼륨 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다.

5) 로사르탄칼륨과 혈압강하를 일으킬 수 있는 약물(삼환계 항우울제, 항정신병약, 바클로펜, 아미포스틴)을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다.

6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 로사르탄칼륨과 RAAS 에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장에 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에게 로사르탄칼륨과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

○ 클로르탈리돈

1) Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE 억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.

2) 코르티코스테로이드, ACTH, 베타 2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.

3) 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.

4) 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.

5) 일부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메타신 등) : 클로르탈리돈의 이뇨작용과 혈압강하 작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.

6) 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.

7) 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.

8) 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide 의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토틱렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.

9) 칼슘염 및 비타민 D : 티아지드계 이뇨제와 병용시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.

10) 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

11) 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

12) 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

13) 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.

14) 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.

- 15) 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
- 16) 설핀피라존 : 클로르탈리돈은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
- 17) 젯산나트륨 : 클로르탈리돈은 대사성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
- 18) 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
- 19) 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

### ○ 로사르탄칼륨

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

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

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

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

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

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

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

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

로사르탄칼륨은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생자에서의 체중증가율 감소(10 mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25 mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m<sup>2</sup>에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100 mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

## 2) 수유부

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

## ○클로르탈리돈

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

2) 클로르탈리돈은 모유중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

## 8. 소아에 대한 투여

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

## 9. 고령자에 대한 투여

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

### ○ 로사르탄칼륨

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

### ○ 클로르탈리돈

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

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

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

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

4) 고령자에서 지나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다

## 10. 과량투여시의 처치

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

### ○ 로사르탄칼륨

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

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

### ○ 클로르탈리돈

1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) :

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

2) 임상검사 소견 :

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

3) 처치

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

(2) 각 증상에 대한 처치

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

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

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

## 12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

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

2) 약동학적 정보

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

3) 임상시험 정보

이 약의 항고혈압효과는 총 2건의 3상 임상시험(다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조)에서 각 용량별로 입증되었다. 해당 임상시험에서 도입기(run-in)동안 로사르탄칼륨 단일제(50mg 또는 100mg)을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 환자를 대상으로 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제(50/12.5mg 또는 100/12.5mg)을 1일 1회 8주간 투여 하여, 단일제 대조군 대비 복합제의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다.

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

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량\*]

	이 약(N=59 명)	대조군 <sup>†</sup> (N=61 명)
변화량(LS Mean±SE)	-12.41(2.42)	-3.53(2.37)
군간 차이(LS Mean±SE) [ 95% 신뢰구간 ]	-8.88(2.40) [-13.63, -4.13]	-
p 값	0.0003	

\* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

† 로사르탄칼륨 50mg

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

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량\*]

	이 약 (N=60 명)	대조군 <sup>†</sup> (N=61 명)
변화량(LS Mean±SE)	-15.06(2.11)	-7.39(2.03)
군간 차이(LS Mean±SE) [ 95% 신뢰구간 ]	-7.67(2.31) [-12.24, -3.09]	-
p 값	0.0012	

\* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

## 十 로사르탄칼륨 100mg

### 4) 독성시험정보

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

#### ① 로사르탄칼륨

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

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

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

#### ② 클로르탈리돈

##### 생식독성

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

티아지드계 이뇨제는 태반 장벽을 통과하며 제대혈에 나타난다.