

# 의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2024-11-28	접수번호	20240214084, 20240214086 20240214092
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항		
신청인(회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		엔트레스토필름코팅정50밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물) 엔트레스토필름코팅정100밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물) 엔트레스토필름코팅정200밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물(수196-23-ND)		
제조/수입 품목		<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량		필름코팅정 이 약 1정 (208.000mg) 중 사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물 (별규) 56.551밀리그램 (사쿠비트릴24.3mg, 발사르탄 25.7mg) 이 약 1정 (208.000mg) 중 사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물 (별규) 113.103밀리그램 (사쿠비트릴 48.6mg, 발사르탄 51.4mg) 이 약 1정 (412.000mg) 중 사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물 (별규) 226.206밀리그램 (사쿠비트릴97.2mg, 발사르탄 102.8mg)		
기 허가 사항	허가일자	2016-04-14		
	효능·효과	만성 심부전 : 좌심실 수축기능이 정상보다 낮은 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소 이 약은 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		

		<p>권장된다.</p> <p>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.</p> <p>환자의 내약성에 문제가 있는 경우(증상이 있는 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 장애 등), 병용 약물의 조정 또는 이 약의 일시적인 감량을 고려해야 한다.</p> <p>2. 신장애 환자</p> <p>중증의 신장애 환자(eGFR &lt; 30 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)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.</p> <p>경증(eGFR 60~90 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)내지 중등증(eGFR 30~60 mL/분/1.73m<sup>2</sup>) 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>3. 간장애 환자</p> <p>중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1일 2회, 1회 50mg (사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다.</p> <p>경증 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p>	
변경 허가 사항	변경 허가 일자	2025-07-01	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		<p>· 만성심부전 치료제로 허가 : 미국 2015.07월, EU 2015.11월, 일본 2020.08월</p> <p>· 일본을 포함한 주로 아시아국가에서 본태성 고혈압 적응증 추가 : 일본 PMDA 2021.9(적응증 추가)</p>	
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자 엄숙현 심사원, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (RMP) 김보라 심사원 김지애 사무관
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자 해당사항 없음

\* 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 변경허가사항

#### ○ 효능·효과

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

이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.

#### 2. 본태성 고혈압

#### ○ 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) 만성 심부전

##### (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) 본태성 고혈압

이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)이다. 이 약 1일 1회, 1회 200mg 투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자의 경우, 1일 1회, 1회 400mg까지 증량할 수 있다.

이 약의 투여를 결정하기 전 이 약 혈압강하 효과 크기, 환자의 기저질환 상태 및 환자의 반응성 등을 고려한다.

고령자에서 시작용량으로 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)을 투여하는 것을 고려할 수 있으며, 심부전이 있는 고혈압 환자의 경우, 이 약의 심부전 용법·용량을 따르는 것이 권장된다.

##### 2. 신장애 환자

만성 심부전 환자에서 중증의 신장애 환자( $eGFR < 30 \text{ mL/분/1.73m}^2$ )에서 초기용량으로 1일 2회, 1

회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 사용경험은 제한적이므로 중증의 신장애 환자에 투여시 주의한다.

본태성 고혈압 환자에서 중증의 신장애 환자(eGFR < 30 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

경증(eGFR 60~90 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)내지 중등증(eGFR 30~60 mL/분/1.73m<sup>2</sup>) 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

### 3. 간장애 환자

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

본태성 고혈압 환자에서 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1일 1회, 1회 100mg (사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)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 수집 레가 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) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 4) 유전성 또는 특발성 혈관부종 환자
- 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
- 6) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
- 7) 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(eGFR < 60mL/분/1.73m<sup>2</sup>)에서 알리스키렌과의 병용 투여
- 8) 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), 안지오텐신 전환효소(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

##### 안전성 프로파일 요약

PARADIGM-HF(에날라프릴과 비교) 및 PARAGON-HF(발사르탄과 비교) 임상 시험에서 총 6,622명의 심부전 환자를 이 약으로 치료했다. 이 중 5,085명이 적어도 1년 이상 노출되었다.

##### PARADIGM-HF

좌심실 박출률 (LVEF)  $\leq 40\%$  (수축기능 저하)인 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
	어지러움	흔하게
신경계	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* <sup>3</sup>	흔하지 않게
비뇨생식기계	신기능 장애* <sup>4</sup>	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.

#### PARAGON-HF

좌심실 박출률(LVEF)  $\geq$  45%(박출률 보존)인 만성 심부전 환자 에 대한 이 약의 안전성은 이 약 1일 2회, 1회 200mg (n=2,419) 또는 발사르탄 1일 2회, 1회 160mg (n=2,402)을 투여한 후 비교한 주요 3상 임상시험인 PARAGON-HF에서 평가되었다. 새로운 이상반응은 보고되지 않았다.

#### ○ 본태성 고혈압

##### 안전성 프로파일 요약

8건의 단기, 이중눈가림, 대조 연구의 통합군에서 3,272명의 환자가 8주의 중앙값의 기간 동안 이 약에 노출되었다. 이 약으로 치료받은 투여 환자에서 올메사르탄으로 치료받은 환자보다 더 높은 빈도로 발생한 유일한 약물이상반응(ADR)으로는 어지러움이 있었다(표 2 참조). 이 약 치료군 환자의 1% 이상에서 발생한 이상반응(AE)은 비인두염, 상기도 감염, 고요산혈증, 고지혈증, 기침, 두통이었다.

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.

표 2. 통합 고혈압 임상 연구에서의 약물 이상반응

기	관	이	상	반
계	응			빈도
신	경	어	지	흔
계	움	러	하	게

#### 2) 국외 시판 후 경험에서 보고된 약물이상반응

시판 후 경험에서의 약물이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 보고되기 때문에 빈도를 추정할 수 없다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 기술하였다.

- 면역계- 아나필락시스 반응
- 정신계 - (드물게) 환각, 수면장애, (매우드물게) 편집증

#### 3) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,075명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.62%(757/3,075명, 1,133건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 0.29%(9/3,075명, 11건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.33%(41/3,075명, 47건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애		두근거림
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡 곤란
	전신 장애 및 투여 부위 병태		홍통, 흉부 불편감
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 심장 장애	울혈성 심근 병증, 급성 심근 경색, 울혈성 심부전 악화, 서맥	울혈성 심근 병증, 급성 심근 경색, 울혈성 심부전 악화, 서맥
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흉막 삼출	흉막 삼출, 노작성 호흡 곤란, 하품
	각종 위장관 장애		소화 불량, 구토, 복부 불편감, 변비, 구강 장애
	감염 및 기생충 감염	충수염	충수염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	부종, 치료 비순응
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	
	각종 혈관 장애	고혈압, 저혈압	고혈압
	각종 신경계 장애		진전, 의식 소실, 졸림
	임상 검사		체중 감소, 혈압 증가, 혈당 이상
	손상, 중독 및 시술 합병증		제품 처방 오류
	피부 및 피하 조직 장애		편평 태선, 피부 장애
	각종 눈 장애		결막 충혈

##### 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 발생하면 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 주의해야한다. 이 약은 이전의 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여와 연관된 혈관 부종의 병력이 있는 환자 또는 유전성 또는 특발성 혈관부종이 있는 환자에게 투여되어서는 안된다. 이 약 투여시 혈관 부종 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.

본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 단기, 이중맹검, 대조 연구의 통합 그룹에서 저혈압은 치료 그룹 전체의 환자에서 비슷한 비율로 보고되었으며, 주로 어지러움에 의해 발생했다. 이 약 단독 요법을 받은 환자 7 명(0.22%)과 올메사르탄 단독 요법을 받은 환자 5 명(0.37%)에서 저혈압이 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 신장에 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 신장에 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.

### 7) 정신질환



정신병적 환각, 편집증, 수면장애 등의 증상들이 이 약의 사용과 연관이 있었다. 환자가 이러한 증상을 경험한다면 이 약의 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다.

#### 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. 이 약과 심바스타틴을 병용 투여하였을 때, 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

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(이뇨제를 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) 리튬: 안지오텐신전환효소(ACE)억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)와 리튬을 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. 이뇨제를 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  $C_{max}$  및 AUC는 각각 50%와 28% 감소되었다. 배뇨량에는 변화가 없었으나, 뇨 중 나트륨 배설량은 병용 투여 후 4~24시간 이내에 감소되었다. PARADIGM-HF 임상시험 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[sacubitrilat])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, sacubitrilat 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 폐 발육 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 이상 반응의 위험성 때문에 수유 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4) 생식능: 이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 암·수 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 sacubitrilat과 발사르탄의 노출(AUC)이 각각 42 및 30% 증가하였다.

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

#### 10. 과량투여시의 처리

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. 전문가를 위한 정보

1) 이 약은 네프릴리신 저해작용을 나타내는 사쿠비트릴과 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)인 발사르탄 성분을 포함하고 있다. 경구투여시 이 약은 사쿠비트릴과 발사르탄으로 해리되며, 사쿠비트릴은 에스터 라제에 의해 활성대사체인 sacubitrilat로 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) 임상시험 정보

##### ○ 만성 심부전

##### 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 환자는 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 이상이였다. 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 3 참조).

표 3 일차 복합 결과변수 및 그 구성요소와 모든 원인에 의한 사망에 대한 치료 효과 -

##### PARADIGM-HF

	사쿠비트릴 발사르탄N = 4187#n (%)	에날라프릴N = 4212#n (%)	위험비(95% CI)	상대적 위험감소	p-value** *
심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원을 포함하는 일차 평가 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	20%	$p<0.0001$

**			(0.71, 0.89)		
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)					

#### PARAGON-HF

PARAGON-HF 임상시험은 박출률 보존(좌심실 박출률  $\geq 45\%$ ) 증상성 심부전 및 구조적 심장 질환 [좌심방 확장 (left atrial enlargement, LAE) 또는 좌심실 비대 (left ventricular hypertrophy, LVH)] 환자 4,796명을 대상으로 이 약과 발사르탄을 비교 평가한 다국가, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험이다. 스크리닝 시 수축기 혈압이 110mmHg 미만인 환자와 사전 심장 초음파 검사에서 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 미만인 환자는 제외되었다.

총(최초 및 반복되는) 심부전 입원 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 복합 평가 변수가 PARAGON-HF의 1차 평가 변수로 설정되었다.

환자들은 복용 중인 안지오텐신전환효소 (ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB)를 중단하고, 발사르탄 1일 2회, 1회 80mg 투여한 후, 이 약 1일 2회, 1회 100mg 투여하는, 순차적 단일 눈가림 도입기에 들어갔다. 이전에 저용량의 안지오텐신전환효소 (ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB)를 복용한 환자는 1-2주 동안 발사르탄 1일 2회, 1회 40mg을 투여 받는 도입기를 시작했다. 순차적인 도입기를 성공적으로 완료한 환자는 이 약 1일 2회, 1회 200mg 투여군(n=2,419) 또는 발사르탄 1일 2회, 1회 160mg 투여군(n=2,403)에 무작위 배정되었다. 추적조사 기간의 중앙값은 35개월이었고 환자들은 최대 4.7년간 치료를 받았다.

연구 대상 인구의 평균 연령은 73세였으며, 52%가 여성이었다. 무작위배정 당시, 환자의 77%는 NYHA 클래스 II, 19%는 NYHA 클래스 III, 0.4%는 NYHA 클래스 IV였다. 좌심실 박출률 중앙값은 57%였다. 환자의 36%에서 심부전의 근본적인 원인은 허혈성 병인이었다. 또한 96%는 고혈압, 23%는 심근경색의 병력이 있었고, 46%는 eGFR < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>를 보였으며, 43%는 당뇨병이 있었다. 대부분의 환자는 베타 차단제(80%)와 이뇨제(95%)를 복용하고 있었다.

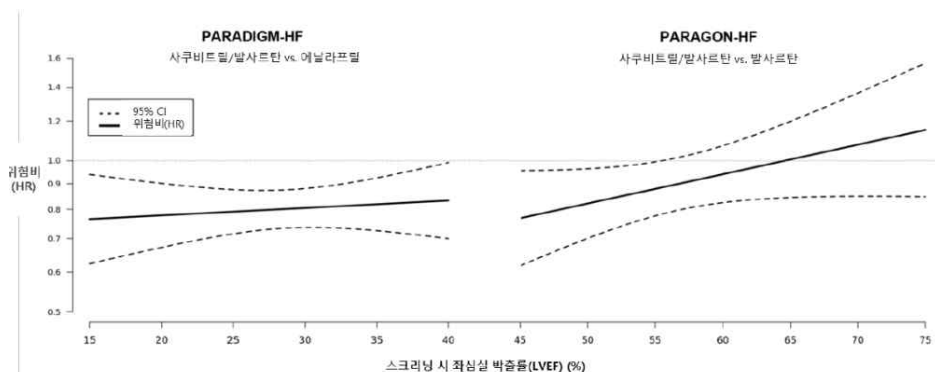
PARAGON-HF 임상시험에서 이 약은 비례위험모형을 이용한 분석에 기반하여 발사르탄에 비해 총(최초 및 반복되는) 심부전 입원 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 복합 평가 변수 비율을 13% 감소시켰다 (rate ratio [RR]: 0.87; 95% CI [0.75, 1.01], p = 0.059). 치료 효과는 주로 이 약에 무작위배정된 환자들에서 총 심부전 입원 감소가 15% 감소한 데 주로 기인한다(RR 0.85; 95% CI [0.72, 1.00]). 이 약은 총 심부전 악화(심부전 입원 및 심부전에 의한 응급 방문) 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 복합 평가 변수 비율을 14% 감소시켰다 (RR 0.86, 95% CI [0.75, 0.99]).

좌심실 박출률(LVEF)이 정상보다 낮은(약 60% 까지)인 하위집단 환자에서 이 약은 비례위험모형을 이용한 분석에 기반하여 발사르탄에 비해 총(최초 및 반복되는) 심부전 입원 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 복합 평가 변수 비율을 21% 감소시켰다 (RR 0.79; 95% CI [0.67, 0.94]). 치료 효과는 주로 이

약에 무작위배정된 환자들에서 총 심부전 입원 감소가 24% 감소한 데 주로 기인한다(RR 0.76; 95% CI [0.62, 0.92]). 이 약은 발사르탄에 비해 일차 복합 평가변수 중 개별 구성요소인 심혈관 질환으로 인한 사망에 대한 위험비(HR)는 0.88[95% CI 0.71, 1.10]이었다.

좌심실 박출률(LVEF)과 PARADIGM-HF 및 PARAGON-HF의 결과 간의 관계 분석에서 이 약으로 치료한 좌심실 박출률(LVEF)이 정상보다 낮은(약 60%까지)인 환자들은 더 큰 위험 감소를 경험했다(그림 1 참조).

그림1. 좌심실 박출률(LVEF)에 따른 PARADIGM-HF 및 PARAGON-HF에서의 복합 평가변수(심부전으로 인한 최초 입원 또는 심혈관질환으로 인한 사망까지 걸린 시간)에 대한 치료효과



#### ○ 본태성 고혈압

##### LCZ696A2315 연구

LCZ696A2315 연구는 아시아인 고혈압 환자 (무작위배정 기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ ) 1,438 명을 대상으로 이 약(200mg 또는 400mg)을 1일 1회 8주간 투여하였을 때 올메사르탄 20mg 투여 대비 혈압 강하 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 실시한 다기관, 무작위, 이중눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험이었다.

치료를 받지 않은 환자(스크리닝 전 4주 이내) 또는 치료를 받은 환자를 스크리닝하여 참여 기준에 적합한 환자가 등록되었고 휴약 및 위약도입기(최대 4주) 이후 선정/제외기준에 최종 적합한 대상자들이 이 약 200mg, 400mg 및 올메사르탄 20mg 투여군에 1:1:1 비율로 무작위배정하였다. 무작위배정 시 혈압기준은  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ 이었고, 중증 고혈압( $\text{msDBP} \geq 110 \text{ mmHg}$  및/또는  $\text{msSBP} \geq 180 \text{ mmHg}$ ) 환자 또는 과거 또는 현재 심부전 진단을 받은 환자(NYHA Class II-IV) 등은 대상자에서 제외되었다.

연구 대상 인구의 평균 연령은 57.7 세였고, 25.4%의 환자가 65 세 이상이었다. 고혈압 병력의 평균 기간은 10.2 년이었고, 대부분(98%)이 이전에 진단을 받거나 치료를 받은 환자였다.

이 연구의 일차 목적은 8 주간의 치료 후 활성 대조약인 올메사르탄 20mg 대비 이 약 200mg의 비열 등성 및 우월성을 순차적으로 검정하여 이 약의 혈압 강하 유효성을 입증하는 것이었다. 일차 평가변수인 기저치 대비 8주 시점의 msSBP 변화량의 최소제곱 평균(표준오차)은 이 약 200mg 투여군 및 올메사르탄 20mg 투여군에서 각각  $-20.48(0.61) \text{ mmHg}$  및  $-18.15(0.61) \text{ mmHg}$ 였고 군간 차이는  $-2.33(0.85) \text{ mmHg}$ 로 이 약 200mg 투여군의 혈압강하 효과가 올메사르탄 20mg 대비 우월함을 입증하였다( $p=0.006$ ). 추가적으로, 이 약 400mg 투여군(200mg 1일 1회 1주간 투여 후 400mg 1일 1회 투여로 강제 증량하여 7주간 투여)의 기저치 대비 8주 시점의 msSBP 변화량은  $-21.67(0.62) \text{ mmHg}$ 였고, 올메사르탄 20mg 투여군과 군간 차이는  $-3.52(0.86) \text{ mmHg}$ 로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다( $p<0.001$ ).

##### LCZ696A1306 연구

LCZ696A1306 연구는 일본인 고혈압 환자 (무작위배정 기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ )

1,161명을 대상으로 이 약(200mg 또는 400mg)을 1일 1회 8주간 투여하였을 때 올메사르탄 20mg 투여 대비 혈압 강하 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 실시한 다기관, 무작위, 이중눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험이었다.

치료를 받지 않은 환자(스크리닝 전 4주 이내) 또는 치료를 받은 환자를 스크리닝하여 참여 기준에 적합한 환자가 등록되었고 휴약 및 위약도입기(최대 4주) 이후 선정/제외기준에 최종 적합한 대상자들이 약 200mg, 400mg 및 올메사르탄 20mg 투여군에 1:1:1 비율로 무작위배정하였다. 무작위배정 시 혈압기준은  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ 이었고, 중증 고혈압( $\text{msDBP} \geq 110 \text{ mmHg}$  및/또는  $\text{msSBP} \geq 180 \text{ mmHg}$ ) 환자 또는 과거 또는 현재 심부전 진단을 받은 환자(NYHA Class II-IV) 등은 대상자에서 제외되었다.

연구 대상 인구 중 남성은 70.5%, 평균 연령은 58.7 세( $\geq 65$  세: 33%)였고, 모든 치료군에서 기저치 혈압은  $\text{msSBP/msDBP } 157.9/94.2 \text{ mmHg}$ 로 유사하였다.

이 연구의 일차 목적은 8 주간의 치료 후 활성대조약인 올메사르탄 20mg 대비 이 약 200mg의 비열등성 및 우월성을 순차적으로 검정하여 이 약의 혈압 강하 유효성을 입증하는 것이었다. 일차 평가변수인 기저치 대비 8주 시점의  $\text{msSBP}$  변화량의 최소제곱 평균(표준오차)은 이 약 200mg 투여군 및 올메사르탄 20mg 투여군에서 각각  $-18.21(0.702) \text{ mmHg}$  및  $-13.20(0.700) \text{ mmHg}$ 였고 군간 차이는  $-5.01(0.991) \text{ mmHg}$ 로 이 약 200mg 투여군의 혈압강하 효과가 올메사르탄 20mg 대비 우월함을 입증하였다( $p < 0.001$ ). 추가적으로, 이 약 400mg 투여군(200mg 1일 1회 1주간 투여 후 400mg 1일 1회 투여로 강제 증량하여 7주간 투여)의 기저치 대비 8주 시점의  $\text{msSBP}$  변화량은  $-20.18(0.704) \text{ mmHg}$ 였고, 올메사르탄 20mg 투여군과의 군간 차이는  $-6.97(0.993) \text{ mmHg}$ 로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다( $p < 0.001$ ).

### 3) 독성시험 정보

#### ① 생식발생독성

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

출생전후 발생독성시험에서 랫드에서 사쿠비트릴은  $750 \text{ mg/kg/일}$ (sacubitrilat의 AUC를 바탕으로 계산하였을 때 MHRD의 2.2배), 발사르탄은  $600 \text{ mg/kg/일}$ (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  $150 \text{ mg/kg/day}$ 까지 투여한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

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

## 1.3 허가조건

- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 <붙임2 참조>

#### 1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

#### 1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

#### 1.6 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024.11.28.	2024.11.28.	2024.11.28.
보완요청일자	2025.2.7.	2025.2.3.	2025.2.6.
보완접수일자	2025.5.30.	2025.5.30.	2025.5.30.
최종처리일자	2025.7.1.	2025.6.26.	2025.6.30.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

## [붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

### 【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 <sup>주1)</sup>																															
		1	2														3				4					5			6		7	8	비 고
			가								나						가		나		가 나 다 라 마 바					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			
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○
제출여부																					×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																	

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료



- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 2) 의존성
    - 3) 항원성 및 면역독성
    - 4) 작용기전독성
    - 5) 대사물
    - 6) 불순물
    - 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) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  - 나. 가교자료
  - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청건은 심부전 치료제로 국내 기 허가된 품목인 ‘엔트레스토피름코팅정200밀리그램(사쿠비트릴발사르탄)’ 외 2품목에 대한 새로운 효능효과 등의 신청건임
- 동 규정 제7조제6호가목의 2)에 해당하는 외국자료로서 허가당국 제출을 공정한 증명서를 제출하였음
- (효력시험) 효력자료를 미제출하였으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음 가능함
- (임상시험성적에 관한 자료) 임상시험자료는 총 13건(제2상 6건 및 제3상 7건)을 제출하였고, 이 중 품목허가를 뒷받침하는 핵심임상은 [A1306] 및 [A2315]였음
  - 동 품목의 고혈압 적응증은 혈압 조절율이 낮고 나트륨 민감성을 보이는 아시안 고혈압 환자에서 네프릴리신(NEP) 억제제를 통한 나트륨 이뇨의 임상적 유의성을 고려하여 개발되었고, 핵심임상 2편([A1306], [A2315])은 모두 아시아인을 대상으로 실시되었음.
  - 두 임상은 모두 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 감소 효과에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여가 활성대조약인 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등함(마진 2 mmHg)을 입증한 후 우월함을 순차적으로 입증하도록 설계되었음.
  - 두 임상 모두에서 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 OLM 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고, 우월하였음. 또한, 두 임상시험에서 LCZ696 400mg의 msSBP 감소 효과는 별도의 검정 절차에 따라 확증되지는 않았으나, OLM 20mg 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었으며, 200mg 대비 수치상 더 큰 감소 효과가 관찰되었음.
  - [A1306] 시험에서 이전 치료경험이 없거나, 스크리닝 당시 혈압강하제로 치료 중인 일본인 20세 이상 경증~중등도 본태성 고혈압 환자(무작위배정 혈압기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ )를 대상으로 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량을 평가한 결과 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고(마진 2mmHg) 우월하였음[LSM change from baseline LCZ696 200mg -18.21 mmHg, OLM 20mg -13.20 mmHg ; 군간차이 -5.01 mmHg (95% CI -6.949, -3.061,  $p < 0.001$ )]. LCZ696 400mg 1일 1회 투여도 OLM 20mg 대비 msSBP의 더 큰 감소를 보였음[LSM change from baseline LCZ696 400mg -20.18 mmHg; 군간차이 -6.97 mmHg (95% CI -8.922, -5.025,  $p < 0.001$ )] 주요 2차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 24h msSBP 변화량에 대해서도 LCZ696은 OLM 20mg 대비 통계적으로 유의하게 큰 감소를 보였음(각각  $p < 0.001$ ).
  - [A2315] 시험에서 이전 치료경험이 없거나, 스크리닝 당시 혈압강하제로 치료 중인 아시아인(85%가 중국인) 경증~중등도 본태성 고혈압 환자(무작위배정 혈압기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ )를 대상으로 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량을 평가한 결과 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고(마진 2mmHg) 우월하였음[LSM change from baseline LCZ696 200mg -20.48 mmHg, OLM 20mg -18.15 mmHg ; 군간차이 -2.33 mmHg (95% CI -4.00, -0.66,  $p = 0.006$ )]. LCZ696 400mg 1일 1회 투여도 OLM 20mg 대비 msSBP의 더 큰 감소를 보였음[LSM change from baseline LCZ696 400mg -21.67 mmHg; 군간차이 -3.52 mmHg (95% CI -5.19, -1.84,  $p < 0.001$ )] 주요 2차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 24h msSBP 변화량에 대해서도 LCZ696은 OLM 20mg 대비 통계적으로 유의하게 큰 감소를 보였음(각각  $p = 0.008$ ,  $p < 0.001$ ).
- 그 외 제출된 11건의 임상자료(제2상 및 제3상, 연장연구 포함)에서의 결과 모두 신청품목의 본태

성 고혈압 적응증 추가를 지지하였음

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 엔트레스토피름코팅정 50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물)
- 주성분 : 사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물(LCZ696)
- 약리작용 기전 : 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)
  - 발사르탄은 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템(RAAS) 에서 AT1 수용체를 차단하여 혈관을 확장시키고 나트륨/수분 저류를 감소시켜 혈압을 떨어뜨리며, 교감신경을 억제하여 심박수를 안정화시키고, 심혈관 보호 효과를 나타냄
  - 사쿠비트릴은 네프릴리신을 억제함으로써 혈관 확장 및 나트륨 이뇨를 촉진하는 나트륨 이뇨 펩티드(Natriuretic peptides, NEP) 노출을 증가시켜 혈관 긴장도를 낮추고 혈압을 감소시킬 수 있음. 네프릴리신 억제 시 안지오텐신 II가 증가하여 혈관 수축을 촉진시킬 수 있어 네프릴리신 억제제 단독으로 사용하지 않으며, ARB 차단제와 함께 사용함.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- LCZ696은 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)로, 네프릴리신을 억제함과 동시에 안지오텐신 II형 1(angiotensin II type 1, AT1) 수용체를 차단함.
  - 이러한 이중 작용 방식을 기반으로 LCZ696은 심부전 및 고혈압 환자의 심장, 신장 및 혈관 기능에 대해 유익한 효과를 기대할 수 있음
- LCZ696은 수축기 기능장애 환자의 심부전(heart failure, HF)(뉴욕심장학회(New York Heart Association, NYHA) 등급 II-IV) 치료에 대해 전 세계 100 여개국 이상에서 승인됨
- 신청사는 심부전 외에도 본태성 고혈압 환자의 치료에 대한 LCZ696 연구 결과를 근거로 일본 등의 아시아계 국가 및 러시아에서 본태성 고혈압 적응증을 추가 승인받았음

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

- |   |
|---|
| <p>1. 만성 심부전 : 좌심실 수축기능이 정상보다 낮은 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소</p> <p>이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.</p> <p>2. 본태성 고혈압 * 신규 신청</p> |
|---|

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 엔트레스토피름코팅정(사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물) 허가사항 참조

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2016.04.14. 만성 심부전 적응증으로 국내 최초 품목허가(신약)

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

- 해당사항 없음

#### 3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

#### 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 제출자료 없음

#### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 의약품의 품목허가신고심사 규정 제7조제5호에 따라 임상시험결과로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국자료 : 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 13건(제2상 6건, 제3상 7건)
- 신청 적응증(본태성 고혈압)을 입증하는 핵심임상은 [A1306], [A2315]

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy : 본태성 고혈압								
[A2315] 본태성 고혈압 환자에서 OLM과 비교하여 LCZ696의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 활성 대조, 8주 임상 시험								
3상	CLCZ696A2315	다기관, 무작위배정, 이중맹검 활성 대조	본태성 고혈압 아시아 환자 1438명 (경증~중등증)	LCZ696 200 mg LCZ696 400mg (시작용량 200 mg 1주 → 400mg 7주) OLM 20mg	8주	베이스라인 대비 8주차 msSBP 변화량 등 * OLM 20 mg 대비 LCZ696 200 mg의 비열등성 검정 → 우월성 검정  OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg 군의 비열등성 및 우월성 입증 : 군간 차이 -2.33 mmHg, 95% CI (-4.00, -0.66) p<0.001(비열등성) p=0.006(우월성)  LCZ696 400mg 군과 OLM 20mg 간 통계적으로 유의한 차이 관찰 : 군간 차이 -3.52 mmHg, 95% CI (-5.19, -1.84), p<0.001		
[A1306] 일본 본태성 고혈압 환자에서 OLM과 비교하여 8주 동안 투여된 LCZ696의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위, 이중 맹검, 활성 대조 임상 시험								
3상	LCZ696A1306	다기관, 무작위배정, 이중맹검 활성대조	일본인 본태성 고혈압 환자 1161명 (경증~중등증)	시험군1 : LCZ696 200 mg qd 시험군2 LCZ696 400mg qd (적정단계: 200mg 1주→ 400mg 7주) 대조군 OLM 20mg	8주	베이스라인 대비 8주차 msSBP 변화량 등 * OLM 20 mg 대비 LCZ696 200 mg 의 비열등성 검정 → 우월성 검정  OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg 군의 비열등성 및 우월성 입증 : 군간 차이 -5.01 mmHg, 95% CI (-6.949, -3.061) p<0.001(비열등성)		

						<p>p&lt;0.001(우월성)</p> <p>LCZ696 400mg 군과 OLM 20mg 간 통계적으로 유의한 차이 관찰 : 군간 차이 -6.97 mmHg, 95% CI (-8.922, -5.025), p&lt;0.001</p>
[A2201] 본태성 고혈압 환자에서 LCZ696과 valsartan의 유효성 및 안전성을 비교하고 8주 치료 후 AHU377과 위약을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 및 활성 대조, 평행군, 용량 범위 임상 시험.						
2상	CLCZ696A2201	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 평행군, 용량범위 임상	본태성 고혈압 환자 1328명 (경증~ 중등증) *글로벌	LCZ696 100mg, 200mg, 400 mg Valsartan 80 mg, 160 mg, 320 mg AHU377 200mg	8주	<p>베이스라인 대비 8주 후 msDBP의 변화 (Valsartan 80, 160, 320 mg 대비 LCZ696 100, 200, 400 mg의 쌍별 차이에 대한 우월성 입증(일차) 등</p> <p>단일용량 쌍 비교에서 LCZ696 200, 400mg 각각 valsartan 160, 320mg 대비 통계적으로 유의한 차이를 보인 반면, valsartan 80mg 대비 LCZ696 100mg의 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음 (군간 차이 : -0.83 mmHg, 95% CI -2.78, 1.12, p=0.2011</p>
[A2219] 본태성 고혈압 환자에서 8주 동안 투여 후 LCZ696의 유효성과 안전성을 위약과 비교하여 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군, 용량 범위 임상 시험.						
2상	CLCZ696A2219	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 평행군, 용량범위 임상	본태성 고혈압 아시아 환자 389명 (경증~ 중등증)	LCZ696 100mg, 200mg, 400 mg 및 위약 qd	8주	<p>베이스라인 대비 8주차 msDBP 변화량 등</p> <p>* 위약 대비 LCZ696 100, 200, 400mg 우월성 입증</p> <p>베이스라인 대비 8주 시점의 msDBP 감소효과에 대해 위약 대비 세 용량군 모두 우월하였음. 400mg 에서 가장 큰 BP 감소가 나타났음.</p>
[A2223] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주 투여 후 발사르탄 320mg 단독요법과 비교하여 발사르탄 320mg 과 1일 1회 병용 투여 시 AHU377의 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 및 활성 대조, 평행군, 용량 범위 시험						
2상	CLCZ696A2223	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 평행군, 용량범위 임상	본태성 고혈압 환자 907명 (경증~ 중등증) * 글로벌	<p>Valsartan 320mg + AHU377 50mg</p> <p>Valsartan 320mg + AHU377 100mg</p> <p>Valsartan 320mg + AHU377 200mg</p> <p>Valsartan 320mg + AHU377 400mg</p> <p>Valsartan 320mg LCZ696 400mg Placebo</p> <p>Valsartan : 160mg 투여 1주 후 320mg 으로 강제증량</p> <p>AHU377 100mg : 50mg 1주 투여 후 100mg 으로 강제증량</p> <p>AHU377 200mg : 100mg 1주 투여 후 200mg 으로 강제 증량</p> <p>AHU377 400mg : 100mg 1주 투여, 200mg으</p>	8주	<p>베이스라인 대비 8주차 msSBP 변화량등</p> <p>Valsartan 320mg과 병용투여 시 AHU377 50~200mg 범위에서 용량반응성이 있었고, 혈압 감소 효과는 AHU377 200mg에서 최고에 도달함. LCZ696 400mg 및 Valsartan 320 mg + AHU377(100~400mg) 은 Valsartan 320 mg 단독투여 대비 msSBP의 통계적으로 유의한 감소를 보였음</p>

				로 증량 1주 후 400mg 으로 강제증량		
				LCZ696 400mg : 200mg 1주 투여 후 400mg으로 강제 증량		
				1일 1회 투여		
[A2318] OLM 20 mg 치료에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에서 OLM 20 mg과 비교하여 LCZ696 200 mg의 유효성을 평가하기 위한 무작위, 8주, 이중 맹검, 평행군, 활성 대조, 다기관 임상 시험.						
3상	CLCZ696 A2318	다기관, 무작위배 정, 이중맹검, 평행군, 활성대조	전세계 본태 성 고혈압 환자 376명 (경증~ 중등 도) *OLM 단독 요법이 불충 분한 환자 *글로벌임상 (아시아 포 함)	LCZ 200 mg OLM 20mg 1일 1회 경구투여	8주	베이스라인 대비 8주차 24시간 maSBP 변화량 등  OLM 20 mg 불응 환자에 대해 LCZ696 200 mg 8주간 단독투여 시 베이스라인 대비 maSBP 감소 효과는 OLM 20mg 과 비교하여 우월하였음.(군간차이 - 3.19, 95% CI-4.73, -1.65, p<0.001)
[A2319] amlodipine 5mg 단독요법 치료에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에서 LCZ696 200 mg + amlodipine 5mg 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위, 8주, 이중맹검, 평행군, 활성 대조, 다기관 임상 시험.						
3상	LCZ696A 2319	다기관 무작위배 정, 이중맹검, 평행군, 활성 대조	본태성 고혈 압 아시아인 환자 266명 *AML 단독 요법이 불충 분한 환자	LCZ 200 mg + AML 5mg  AML 5mg 1일 1회 경구투여	8주	베이스라인 대비 24h maSBP 변화량 등  AML 5mg 단독요법 불응 환자에 대해 LCZ696 200 mg 추가 병용 투여는 베 이스라인 대비 8주 후 maSBP 감소 효 과에 대해 AML 5mg 단독투여 대비 우 월함.(군간차이 -13.11, 95% CI-14.43, -11.79, p<0.001)
[A2316] 고혈압이 있는 고령 환자에서 14주 동안 투여된 LCZ696의 유효성을 OLM과 비교하여 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위, 이중 맹검, 활성 대조, 평행군 임상 시험.						
고령 자 3상	LCZ696A 2316	다기관, 무작위배 정, 이중맹검, 활성대조 평행군	아시아인 고 령 고혈압 환자 588명 (65세 이상)	시험군 LCZ 200 mg qd (100 mg 4주 투여 후 200 mg 으로 강제증 량, 10주차 필요시 400mg 으로 증량) 대조군 OLM20 mg qd (10mg 4주가 투여 후 20mg 으로 강제증량, 10주차 필요시 40mg 으로 증량)	14주 (10 주차 유효 성 평가)	베이스라인 대비 10 주차 msSBP 변화량 등  베이스라인 대비 10주차 msSBP 감소에 대해 LCZ699 200 mg 은 OLM 20mg 대비 우월성 입증(군간 차이 -6.60 mmHg, 95% CI -9.09, -4.12, p<0.001)
[A1304] 신장 기능 장애를 동반한 일본 고혈압 환자에서 8주 동안 투여된 LCZ696의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위해 설계된 다기관, 공개 라벨 임상 시험.						
신장 애 3상	LCZ696 A1304	다기간, 공개라벨 비대조	신장장애를 동 반한 일본인 고혈압 환자 32명	LCZ696 100 mg qd *선택적 용량 증가 → 200mg → 400mg 1일 1회 경구투여	8주	안전성 및 유효성 평가(베이스라인 대비 BP 변화량)
[A1305] 일본 중증 고혈압 환자에서 8주 동안 투여된 LCZ696의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위해 설계된 다기관, 공개 라벨 임상 시험						
중증 고혈 압	LCZ696 A1305	다기간, 공개 비대조	일본인 중증 고혈압 환자 35명	LCZ696 200 mg (기준 충족 시 400mg 으로 상향적정 가능)	8주	안전성 및 유효성 평가(베이스라인 대비 BP 변화량)

3상				1일 1회 경구투여		
[A2219E1] 본태성 고혈압 환자에서 12개월 동안 투여된 LCZ696의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위해 설계된 공개 라벨, 장기 연장 임상 시험						
장기 연장	CLCZ696A2219E1	공개라벨, 장기연장	아시아인 본태성 고혈압 환자 341명 *A2219 완료 환자	LCZ696 200 mg (2주차 기준 혈압에 따라 용량 조정, 400mg 또는 200 mg, 2개월 후 400 mg 으로 상향 조정 및 필요 시 추가 혈압약 투여) *AML (5mg → 10mg) HCTZ(6.25 → 25mg) 을 선택적 병용 투여	52주	장기 유효성(연장연구에서의 msSBP 및 msDBP 감소효과), 혈압 정상화 비율 등
[A2216] 본태성 고혈압이 있는 노인 환자의 중심 혈압 평가를 통해 동맥 경직도에 대한 LCZ696 요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 활성 대조, 다기관, 52주 임상 시험.						
장기 2상	CLCZ696A2216	무작위배정, 이중맹검, 활성 대조, 평행군	고령자 본태성 고혈압 환자 454명 (60세 이상) *경증~중등증	LCZ696 200mg → 400mg OLM20mg → 40mg 위약 *4주 후 강제 증량 *12주 후 필요 시 amlodipine, HCTZ 4주 간격으로 최대 24주간 투여 가능	52주 (12 + 40)	베이스라인 대비 12주차 중심 대동맥 수축기 혈압(CASP)의 변화량 등
[A2224] 본태성 고혈압 환자의 국소 대동맥 경직도에 대한 OLM과 비교한 LCZ696의 효과를 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 활성 대조, 평행군, 52주 임상 시험						
장기 2상	CLCZ696A2224	무작위배정, 이중 맹검, 활성 대조, 평행군	본태성 고혈압 환자 115명 *글로벌 (주로 유럽)	LCZ696 (2주간 200 mg → 400mg) OLM (2주간 20 mg → 40 mg) *필요시 마지막 40주간 공개라벨로 Amlodipine(2.5, 5, 10mg qd) 투여	52주 (12 + 40)	52주차 MRI 로 평가한 국소 대동맥 팽창성 (aortic distensibility) 평가 등

AML : amlodipine ; OML : olmesartan ; AHU377 : 사쿠비트릴 ; LBQ657 : 사쿠비트릴 활성체

## 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

### 6.5.2.1. [A2315] 본태성 고혈압 환자에서 OLM과 비교하여 LCZ696의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 활성 대조, 8주 임상시험

#### •시험 목적

(1차) 치료 8주 후 OLM 20 mg과 비교했을 때 LCZ696 200 mg의 유효성 평가

(1) 베이스라인 대비 msSBP 감소에 있어 OLM 20 mg 대비 LCZ696 200 mg의 비열등성 확인

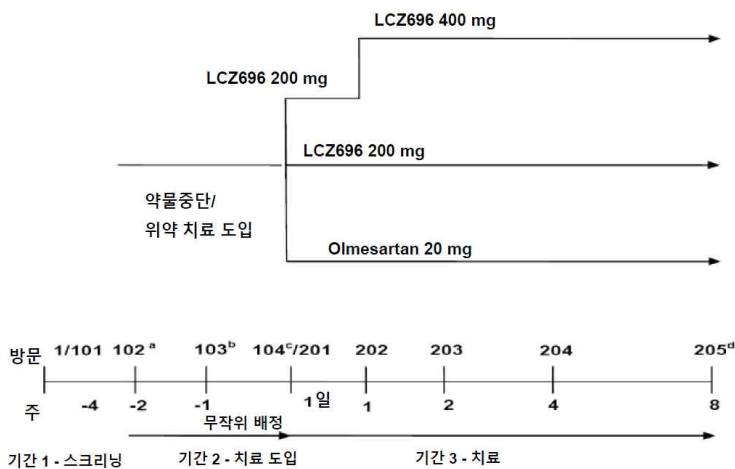
(2) 비열등성 입증 후 베이스라인 대비 msSBP 감소에 있어 OLM 20 mg 대비 LCZ696 200 mg의 우



## 월성 확인

### (2차)

- 8주 후 msSBP 감소에 대한 LCZ696 400mg의 효과를 OLM 20mg와 비교 평가
  - 8주 후 msDBP 감소에 대한 LCZ696 200mg 및 400mg의 효과를 OLM 20mg와 비교 평가
  - 8주 후 msPP 및 maPP 감소에 대한 LCZ696 200mg 및 400mg의 효과를 OLM 20mg와 비교 평가
  - 8주 후 24h maSBP, maDBP, 주간 및 야간 maSBP/maDBP 감소에 대한 LCZ696의 효과를 OLM과 비교 평가
  - 야간 혈압 dipping 하위그룹(dipper, nondipper)에 대해 OLM 대비 LCZ696의 베이스라인 대비 주간 및 야간 maSBP, maDBP 감소 효과를 비교 평가
  - 8주후 LCZ696 의 혈압 정상화(msSBP < 140 mmHg and msDBP < 90 mmHg) , msSBP 치료반응율 (< 140 mmHg or  $\geq$  20 mmHg reduction from baseline) 및 msDBP 치료반응율(< 90 mmHg or  $\geq$  10 mmHg reduction from baseline)을 OLM 대비 비교 평가
  - OLM 대비 LCZ696 200mg 및 400mg의 안전성과 내약성 비교 평가
- 임상시험 기간/참여기관(국가)
- 2013.04.16.~ 2014.08.13./중국, 한국, 대만, 홍콩, 필리핀, 싱가포르, 태국
- 시험설계 및 방법
- 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조



- 스크리닝 → 치료도입기(휴약기, 단일맹검 위약도입기) 3-4주 → 치료기 8주

1) Screening(Epoch1)

2) Treatment Run-in (Epoch2) : Wash out/single blind, placebo run-in, 3-4주

3) 치료기(Epoch3) : 8주

- 무작위배정 혈압 기준 : msSBP  $\geq$  150mmHg 및 < 180mmHg

- 투여군 및 투여약물

- LCZ696 200 mg : 8주 동안 LCZ696 200 mg 1일 1회 투여
- LCZ696 400 mg : 1주일 동안 LCZ696 200 mg 1일 1회 치료 시작 후 나머지 7주 동안 LCZ696

400 mg(200mg x 2정) 1일 1회로 강제증량

- OLM 20mg : 8주 동안 olmesartan 20mg 1일 1회 투여

- 임상시험용의약품/투여방법

- 임상시험용의약품 : LCZ696 200 mg, OLM 20mg, Matching placebo
- 1일 1회 2정+1캡슐을 식사와 관계없이 물과 함께 아침(8 am)에 투여

- 임상시험 참여 집단 : 아시아인 경증~중등도 본태성 고혈압 환자 1,438명

- 목표 : 1425 명 (1:1:1 배정)

- \* 중국, 한국, 대만, 홍콩, 필리핀, 싱가포르, 태국

- 주요 선정기준 : 경증에서 중등도의 고혈압이 있는 18세 이상의 남성 또는 여성 환자, 치료를 받지 않았거나 현재 항고혈압 요법을 받고 있는 환자

- 이전 치료 경험이 없는 환자 : 방문 1 및 방문 201 모두에서 msSBP가 150mmHg 이상 180mmHg 미만

- 치료받은 환자 : 방문 201 (방문 102 또는 103) 직전 방문에서 msSBP가 140mmHg 이상 180mmHg 미만이고 무작위 배정 방문 (방문 201) 시점에 msSBP가 150mmHg 이상 180mmHg 미만

- 주요 제외 기준 : 중증 고혈압(msDBP  $\geq$  110 mmHg and/or msSBP  $\geq$  180 mmHg), 심부전 병력이 있거나, 현재 심부전으로 진단받은 환자(YHA Class II-IV) 등

- 유효성 평가변수

- 1차 평가변수 : 베이스라인 대비 8주째 msSBP 변화

- \* LCZ696 200mg 에 대해 비열등성 및 우월성 순차검정 실시

- 2차 평가변수

- 베이스라인 대비 8주차 24h maSBP 변화 (주요 2차 평가변수)

- 베이스라인 대비 8주차 msDBP 변화

- 베이스라인 대비 8주차 msPP 변화

- 베이스라인 대비 8주차 24h maDBP 변화

- 베이스라인 대비 8주차 daytime/nighttime maSBP 변화

- 베이스라인 대비 8주차 daytime/nighttime maDBP 변화

- 베이스라인 대비 8주차 24h maPP 변화

- 8주차 혈압 정상화 비율(msSBP/msDBP < 140mmHg/90mmHg)

- 8주차 SBP 정상화 비율 및 치료 반응율(msSBP < 140mmHg 또는 베이스라인 대비 20mmHg 감소)

- 8주차 DBP 정상화 비율 및 치료 반응율(msDBP < 90mmHg 또는 베이스라인 대비 10mmHg 감소)

- 시험 참여 상태 : 무작위배정된 환자에서 시험 완료 비율은 각각 95.0%(LCZ696 200mg), 96.0%(LCZ696 400mg 및 95.5%(OLM 20mg) 이었고, 전체 중도탈락률 및 이상반응으로 인한 중도탈락률은 군간 유사하였음

- 계획서 위반 : 적어도 1회 이상 계획서를 위반한 환자 비율은 군간 유사하였고(15.9%, 14.6%, 13.6%), PPS 분석에서 제외된 중대한 계획서 위반은 총 74명(5.1%)으로 각 군별 5.8%, 4.2% 및 5.3%였고 주된 사유는 1차 유효성 평가를 위한 종료방문 전 3일 이전의 약물투여 중단이었음

- 분석군 : 무작위 배정 오류로 이중맹검 임상시험용 의약품을 투여받지 않은 3명 FAS 및 SAF에서 제외하였고 무작위배정되었으나 약물을 투여하지 않은 환자 1명이 SAF에서 추가로 제외되었음. ABPM 분석을 위해 유효한 베이스라인 ABPM이 측정된 환자는 677명이었음
- 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
  - 군간 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 대체적으로 유사하였음. 대부분이 중국인이었고(85%), 중국(78.6%), 대만 및 홍콩 지역이었음. 평균 나이는 57.7세이고 65세 이상은 25.4%였음. 고혈압 유병기간은 평균 10.2년이었고, 대부분(98%)가 이전에 진단받고 치료받은 환자였음
  - office BP 및 ABPM BP 는 군간 유사하였음
- 일차 유효성 :
  - 치료 및 지역을 요인으로 하고, 베이스라인 msSBP를 공변량으로 하여 two- way ANCOVA 모델 분석 수행하 결과, 베이스라인 대비 msSBP 변화량에 대한 LCZ696 200mg 군과 OLM 20 mg의 군간 차이는 -2.33(95% CI -4.00, 0.66)mmHg로 OLM 20mg 대비 비열등하였고(마진 2 mmHg,  $p < 0.001$ ), 우월하였음( $p = 0.006$ )
  - LCZ696 400mg와 OLM 20mg 간 군간 차이는 -3.52mmHg (95% CI -5.19, -1.84,  $p < 0.001$ )으로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음
  - FAS 및 PPS에 대해 군내 비교에서 세 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 ( $p < 0.001$ ), 군간 비교 결과에서 PPS에 대한 결과는 FAS 분석결과와 일관성 있었음
  - 성별, 연령(< 65 yrs /  $\geq$  65 yrs ; < 75 yrs /  $\geq$  75 yrs), 베이스라인 msDBP의 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msSBP 강하 효과는 일관적이었음
- 이차 유효성

#### 베이스라인 대비 msDBP 변화

- 8주차 베이스라인 대비 msDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.24mmHg, (95% CI -2.26, -0.22,  $p = 0.018$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 msDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.93mmHg, (95% CI -2.96, -0.91,  $p < 0.001$ )]
- FAS 및 PPS에 대해 군내 비교에서 세 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 ( $p < 0.001$ ), 군간 비교 결과에서 PPS에 대한 결과는 FAS 분석결과와 일관성 있었음
- 성별, 연령(< 65 yrs /  $\geq$  65 yrs ; < 75 yrs /  $\geq$  75 yrs), 베이스라인 msDBP 의 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msDBP 강하 효과는 일관적이었음
  - \* LCZ696 용량간 비교에서 75세 및 여성에서 200 mg 의 효과가 더 큰 것으로 관찰되었으나, 75세 이상 대상자 수가 적었기 때문일 수 있음

#### 베이스라인 대비 msPP 변화

- 8주차 베이스라인 대비 msPP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 더 큰 감소가 관찰되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -1.09 mmHg, (95% CI -2.25, 0.06,  $p = 0.064$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 msPP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하

게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.68mmHg, (95% CI -2.84, -0.51, p=0.005)]

베이스라인 대비 24h maSBP 변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 관찰되었음[군간 차이: -1.81 mmHg, (95% CI -3.14, -0.47, p=0.008)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 관찰되었음[군간 차이: -2.50 mmHg, (95% CI -3.85, -1.16, p<0.001)]
- 성별, 연령(< 65 yrs / ≥ 65 yrs ; < 75 yrs / ≥ 75 yrs), 베이스라인 msDBP, dipper status(dipper, non-dipper)에 대한 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msSPB 강하 효과는 일관적이었음

베이스라인 대비 24h maDBP 변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 수치적으로 큰 감소가 관찰되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -0.75 mmHg, (95% CI -1.60, 0.10, p=0.083)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 관찰되었음[군간 차이: -1.21mmHg, (95% CI -2.07, -0.36 p=0.006)]
- 성별, 연령(< 65 yrs / ≥ 65 yrs ; < 75 yrs / ≥ 75 yrs), 베이스라인 msDBP, dipper status(dipper, non-dipper)에 대한 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msSPB 강하 효과는 일관적이었음

베이스라인 대비 24h maPP 변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maPP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.20 mmHg, (95% CI -1.83, -0.57 p<0.001)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.40mmHg, (95% CI -2.03, -0.77, p<0.001)]

베이스라인 대비 주간, 야간 maSBP 변화

\* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석

\* 주간(6 am< daytime ≤ 10 pm) ; 야간(10 pm< daytime ≤ 6 am)

<주간 maSBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 더 큰 감소가 관찰되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -1.01 mmHg, (95% CI -3.30, 1.28, p=0.386)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 큰 감소가 관찰되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -1.99mmHg, (95% CI -4.29, 0.30, p=0.089)]

<야간 maSBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -3.34 mmHg, (95% CI -5.63, -1.05, p=0.004)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로

유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -3.65mmHg, (95% CI -5.95, -1.35, p=0.002)]

#### 베이스라인 대비 주간, 야간 maDBP 변화

- \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석
- \* 주간(6 am < daytime ≤ 10 pm) ; 야간(10 pm < daytime ≤ 6 am)

##### <주간 maDBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 더 큰 감소가 관찰되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -0.19 mmHg, (95% CI -1.67, 1.30 p=0.806)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 큰 감소가 관찰되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -0.80mmHg, (95% CI -2.29, 0.69, p=0.292)]

##### <야간 maDBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -1.98 mmHg, (95% CI -3.46, -0.50, p=0.009)]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -2.16mmHg, (95% CI -3.64, -0.67, p=0.005)]

#### 혈압 정상화 비율

- \* 기준 : msSBP < 140 mmHg and msDBP < 90 mmHg
- 8주차 혈압정상화 비율은 OLM 20mg(48.9%) 대비 LCZ696 200mg(53.7%)에서 더 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음(p=0.121)
- 8주차 혈압정상화 비율은 OLM 20mg(48.9%) 대비 LCZ696 400mg(57.6%)에서 통계적으로 유의하게 높았음(p=0.006)

#### 혈압 반응율

##### <msSBP>

- \* 기준 : msSBP < 140 mmHg or a reduction from baseline ≥ 20mmHg
- 8주차 msSBP 혈압 반응율은 OLM 20mg(60.3%) 대비 LCZ696 200mg(65.4%)에서 더 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음(p=0.096)
- 8주차 msSBP 혈압정상화 비율은 OLM 20mg(60.3%) 대비 LCZ696 400mg(67.0%)에서 통계적으로 유의하게 높았음(p=0.032)

##### <msDBP>

- \* 기준 : msDBP < 90 mmHg or a reduction from baseline ≥ 10mmHg
- 8주차 msDBP 혈압 반응율은 OLM 20mg(73.0%) 대비 LCZ696 200mg(81.1%)에서 통계적으로 유의하게 높았음(p=0.002)
- 8주차 msDBP 혈압정상화 비율은 OLM 20mg(73.0%) 대비 LCZ696 400mg(82.5%)에서 통계적으로 유의하게 높았음(p=0.002)

- 안전성

- 각 투여군의 노출은 군간 유사하였음(mean 54.7~55.0일, median 56.0 일)

- 이상반응

- 이상반응 발생율은 군간 유사하였음

- : 29.9%(LCZ696 200mg), 28.0%(LCZ696 400mg), 27.7%(OLM 20mg)

- 군간 SOC 별 발생율 패턴은 대체적으로 유사하였음. 대사 및 영양계 장애의 발생빈도가 가장 높았으며 이는 고지혈증(hyperlipidaemia) 고요산혈증(hyperuricaemia) 발생율에서 기인한 것임. LCZ696 투여군에서 OLM 20 mg군 대비 높았던 이상반응(SOC)은 호흡기, 흉곽 및 종격장애였으나, PT 단위의 분석에서는 군간 유사하였음

- 가장 빈번하게 발생한 이상반응(PT)는 고지혈증 및 고요산혈증이었고, 군간 발생율은 유사하였음. 어지러움(Dizziness) 및 기침(Cough)이 LCZ696 군에서 OLM 20mg에 비해 발생율이 다소 높았으며, 두통(headache)는 OLM 20mg 군에서 발생율이 높았음

- 중증도 : 대부분이 경증 및 중등증이었음.

- 약물이상반응

- LCZ696 200mg(19명, 4.0%) 에서 LCZ 400mg(13명, 2.8%) 및 OLM 20mg(11명, 2.3%) 대비 발생률이 높았음

- LCZ696군에서 가장 많이 보고된 약물이상반응은 발진(rash)였고 OLM 20mg 군에서 가장 많이 보고된 약물이상반응은 두통이었음

- 그 외 특별관심 이상반응

- 간독성 Drug-related hepatic disorders-comprehensive serach(SMQ)

- 고칼륨혈증: LCZ696 200mg 1명, 400mg 1명 및 OLM 20 mg 4명이 보고되었음. OLM 20mg 1명(중등증)을 제외하고 모두 경증이었고 LCZ696 400mg 1명을 제외하고 시험약의 투여 중단을 야기하지 않았음. OLM 20mg 1명 및 LCZ696 400mg 1명에서 보고된 고칼륨혈증은 약물 인과성이 있었음. LCZ696 400mg에서 blood potassium increased 가 1건 보고되었음

- 저칼륨혈증 : LCZ696 200mg 6명, 400mg에서 8명, OLM 20mg 3명에서 저칼륨혈증이 보고되었음. LCZ696 400mg 1명(중등도)을 제외하고 모두 경증이었음. 저칼륨혈증으로 인한시험약 투여가 중단은 발생하지 않았음. LCZ696 200mg 2명, LCZ696 400mg 2명에서 저칼륨혈증은 약물인과성이 있었음

- 저혈압 : LCZ696 200mg에서 2건, OLM 20mg에서 1건 보고되었음. LCZ696 200 mg에서 보고된 저혈압은 모두 경증이었고, 약물 인과성이 있었으며, 시험약 투여 중단되었음. OLM 20mg에서 보고된 저혈압은 중등도였으며, 약물인과성이 있었고 시험약 투여 중단되었음

- 부종 : 얼굴부종(face oedema), 말초부종(peripheral oedema), 눈꺼풀 부종(eyelid oedema), 얼굴종창(swelling face) 포함. LCZ696 400mg 군 3명, OLM 20mg군 4명에서 보고되었음. 1건(LCZ696 400mg, 얼굴종창, 약물인과성 있음. 투여중단)을 제외한 부종은 모두 경증이었고, 투약 중단을 야기하지 않았음. 2건(LCZ696 400mg, 얼굴종창 및 OLM 20mg)은 AAC에 의해 혈관부종으로 판정되었음

- 사망 및 그 외 중대한 이상반응

- 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 이상반응의 군간 발생률은 유사하였음.
- 약물관련성이 인정된 SAE는 LCZ696 200mg에서 pruritus 1건(pruritus 병력 환자) 및 OLM 20mg 의 hypertension(악화)였음. Pruritus 는 경증이었고, 시험약의 투약 중단을 야기하지 않았음
- 간과 관련된 SAE 는 3건(LCZ696 200mg AST/ALT increased, bile duct stone ; OLM 20mg blood bilirubin increased)이 보고되었으나 약물투여 중단으로 이어지지 않았고, 간기능 검사 결과 정상 또는 정상과 근접하게 회복되었음. Hy's law 사례는 보고되지 않았음.
- 투여 중단을 초래한 이상반응
  - 투약 중단을 초래한 이상반응 발생률은 각각 1.0%(LCZ696 200mg), 0.8%(LCZ696 400mg) 및 1.2% (OLM 20mg)이었음
  - 저혈압(3명 발생, LCZ696 200mg 2명, OLM 20mg 1명)을 제외하고 1건씩 발생하였음,
- 혈관부종 : AAC에 의해 3건의 잠재적 사례(LCZ696 400mg 2건 및 OLM 20mg 1건)이 검토되었고, 이중 2건(LCZ696 400mg, OLM 20mg 각 1건)이 혈관부종(severity level 1)로 판정됨
  - \* AAC : Angioedema Adjudication Committee
  - \* severity level 1 : no treatment administered or antihistamines only
- LCZ696 400mg에서 투여 4일차 보고된 얼굴종창은 중등도였고 시험약의 투여중단을 야기했으며, 약물 인과성이 있었음.
- OLM 20mg에서 투여 3일차 보고된 눈꺼풀 부종은 경증였고 시험약의 투여중단은 없었으며, 약물 인과성은 없었음.
- 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도에서 중요한 변화 또는 치료 관련 군간 차이는 없었음

#### 6.5.2.2. [A1306] 일본 본태성 고혈압 환자에서 OLM 과 비교하여 8주 동안 투여된 LCZ696의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조 임상시험

- 일차 목적 : 8주 치료 후 OLM 20mg 과 비교했을 때 LCZ696 200 mg의 유효성 평가
  - (1) 베이스라인 대비 msSBP 감소에 있어 OLM 20 mg 대비 LCZ696 200 mg의 비열등성 확인
  - (2) 비열등성 입증 후 베이스라인 대비 msSBP 감소에 있어 OLM 20 mg 대비 OLZ 696 200 mg의 우월성 확인
- 이차 목적 :
  - 8주 치료 후 OLM 20mg 과 비교했을 때 LCZ696 400mg의 msSBP 감소 효과 평가
  - 8주 치료 후 OLM 20mg 과 비교했을 때 LCZ696 200mg 및 400mg의 msDBP 감소 효과 평가
  - 8주 치료 후 msPP 및 maPP 평가
  - 8주 치료 후 OLM 20mg 과 비교하였을 때 LCZ696의 24h maSBP, maDBP, 주간 및 야간의 maSBP/maDBP 변화량 평가
  - 야간 혈압 dipping (dipper vs non-dipper)에 대한 하위군 분석을 통한 maSBP 및 msDBP 감소효과에 대한 LCZ696과 OLM 20mg 비교 평가
- \* non-dipper : 야간(10pm ~ 6am) AMBP가 주간(6am-1pm) AMBP에서 10%이상 떨어지지 않는 환자

- 각 군의 8주 치료 후 혈압 정상화 비율 및 치료 반응을

\* 혈압 정상화 : msSBP/msDBP < 140mmHg/90mmHg

\* msSBP 치료반응 : msSBP < 140mmHg 또는 베이스라인 대비 20mmHg 감소

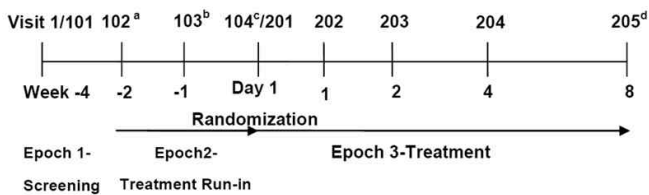
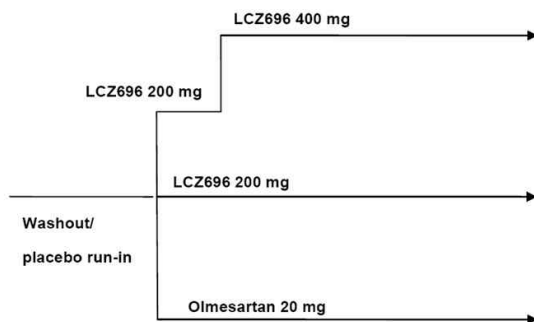
\* msDBP 치료반응 : msDBP < 90mmHg 또는 베이스라인 대비 10mmHg 감소

- OLM 20mg 대비 LCZ696 200 mg 및 400mg 의 안전성 및 내약성 비교 평가

●임상시험 기간/참여기관(국가) : 2012.06.20.~2013.04.24./ 일본 내 61개 기관

●시험설계 및 방법 ※ 전반적인 임상설계가 A2315와 유사함

- 다기관 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조



- 스크리닝 → 치료도입기(휴약기, 단일맹검 위약도입기) 3-4주 → 치료기 8주

1) Screening(Epoch1)

2) Treatment Run-in (Epoch2) : Wash out/single blind, placebo run-in, 3-4주

3) 치료기(Epoch3) : 8주

- 무작위배정 혈압 기준 : msSBP ≥ 150mmHg 및 < 180mmHg

- 투여군 및 투여약물

• LCZ696 200 mg : 8주 동안 LCZ696 200 mg 1일 1회 투여

• LCZ696 400 mg : 1주일 동안 LCZ696 200 mg 1일 1회 치료 시작 후 나머지 7주 동안 LCZ696 400 mg(200mg x 2정) 1일 1회로 강제증량

• OLM 20mg : 8주 동안 olmesartan 20mg 1일 1회 투여

● 임상시험용의약품/투여방법

- 임상시험용의약품 : LCZ696 200 mg, OLM 20mg, Matching placebo

- 1일 1회 2정+1캡슐을 식사와 관계없이 물과 함께 아침에 투여

● 임상시험 참여 집단 : 일본인 경증~중등도 본태성 고혈압 환자(65세 이상 30% 이상 포함하도록 모집)

- 목표 : 1140명 (1:1:1 배정)



- 주요 선정기준
  - 경증~중등도 성인 본태성 고혈압 환자로, 치료 경험이 없거나 항고혈압 약물을 투여중인 환자
    - ✓ 이전 치료경험이 없는 환자 : 방문 1 및 방문 201 모두에서 msSBP가 150mmHg 이상 180mmHg 미만
    - ✓ 치료받은 환자 : 방문 201 (방문 102 또는 103) 직전 방문에서 msSBP가 140mmHg 이상 180mmHg 미만이고 무작위 배정 방문 (방문 201) 시점에 msSBP가 150mmHg 이상 180mmHg 미만
  - V201(무작위배정) 방문과 직전의 방문간 msSBP 의 절대적 차이가 15mmHg 이하인 환자
- 주요 제외기준 : 중증 고혈압 환자(msDBP  $\geq$  110 mmHg and/or msSBP  $\geq$  180 mmHg) 및 심부전 병력 또는 현재 심부전 환자(NYHA Class II-IV) 등
- 유효성 평가변수
  - 1차 평가변수 : 베이스라인 대비 8주째 msSBP 변화
    - \* LCZ696 200mg 에 대해 비열등성 및 우월성 순차검정 실시
  - 2차 평가변수
    - 베이스라인 대비 8주차 24h maSBP 변화
    - 베이스라인 대비 8주차 msDBP 변화
    - 혈압 정상화 비율(msSBP/msDBP < 140mmHg/90mmHg)
    - SBP 정상화 비율(msSBP < 140mmHg)
    - DBP 정상화 비율(msDBP < 90mmHg)
    - SBP 치료 반응율(msSBP < 140mmHg 또는 베이스라인 대비 20mmHg 감소)
    - DBP 치료 반응율(msDBP < 90mmHg 또는 베이스라인 대비 10mmHg 감소)
    - 베이스라인 대비 maSBP 변화
    - 베이스라인 대비 8주차 maDBP 변화
    - 베이스라인 대비 daytime/nighttime maSBP 변화
    - 베이스라인 대비 daytime/nighttime maDBP 변화
    - 베이스라인 및 endpoint 의 야간 BP dipping
    - 베이스라인 대비 msPP 변화
    - 베이스라인 대비 maPP 변화
    - 이른 아침 maSBP 및 maDBP 변화
    - 야간 최소한의 maSBP, maDBP 변화
    - 베이스라인 대비 maSBP, maDBP 아침 혈압상승(morning surge) 변화
- 통계분석
  - (1차) 베이스라인 대비 8주차 msSBP 변화량에 대해 LCZ699 200mg vs OLM 20mg 비열등성 검정 후 우월성 순차 검정. 치료를 요인으로 하고 기저치를 공변량으로 하는 one way ANCOVA 분석 실시. 일차 분석은 FAS군에 대해 분석하며 비열등성 및 우월성에 대한 p-값 및 양측 95% CI 제시
  - LCZ696 400mg는 추가적으로 이차 목적으로서 평가하고, OLM 20mg 대비 msSBP에 대한 유효성을 일차 유효성 평가와 동일한 모델로 분석하여 우월성을 확인함(양측 유의수준  $\alpha = 0.05$ )

- 시험참여 상태 : 무작위 배정된 환자에서 시험 완료 비율은 각각 95.9%(LCZ696 200mg), 96.4%(LCZ696 400mg 및 93.3%(OLM 20mg) 이었고, 이상반응으로 인한 중도탈락률은 LCZ696 200mg 및 400mg 군간 유사하였음
- 계획서 위반 : 적어도 1회 이상 계획서를 위반한 환자 비율은 군간 유사하였고(2.8%, 3.6%, 3.6%), PPS 분석에서 제외된 중대한 계획서 위반은 총 27명(2.3%)으로 각 군별 유사한 수준으로 발생하였음
- 분석군 : PPS 분석 제외 주요 사유는 중대한 계획서 위반이었음

**Table 11-1 Analysis population for each treatment group (Randomized set)**

Population	LCZ696 200 mg n (%)	LCZ696 400 mg n (%)	Olmesartan 20 mg n (%)	Total n (%)
Randomized set (RAN)	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
Full analysis set (FAS)	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
Safety set (SAF)	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
Per-protocol set (PPS)	368 (95.1)	365 (94.8)	359 (92.3)	1092 (94.1)

- 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
  - 전체 일본인이었고, 65세 이상은 32.9% 였으며, eGFR 30~ 60 ml/min/1.73 m2 은 28.8% 였음. 치료군 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 군간 전반적으로 유사하였으나, eGFR 30 ~ 60 ml/min/1.73 m2 환자 비율(23.3%, 29.4%, 33.7%) 및 당뇨병 동반 비율(7.5%, 9.1%, 11.1%)은 군간 다소 차이가 있었음.
  - 베이스라인의 혈압 파라미터는 군간 유사하였음.
- 일차 유효성 :
  - 치료를 요인으로 하고, 베이스라인 msSBP를 공변량으로 하여 one- way ANCOVA 모델 분석 수행
  - 베이스라인 대비 8주차 msSBP 변화량에 대한 LCZ696 200mg 군과 OLM 20 mg의 군간 차이는 -5.01(95% CI -6.949, -3.061)mmHg로 OLM 20mg 대비 비열등하였고(마진 2 mmHg, p<0.001), 우월하였음(p<0.001),
  - LCZ696 400mg와 OLM 20mg 간 군간 차이는 -6.97mmHg (95% CI -8.922, -5.025, p<0.001)으로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음
  - FAS 및 PPS에 대해 군내 비교에서 세 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 (p<0.001), 군간 비교 결과에서 PPS에 대한 결과는 FAS 분석결과와 일관성 있었음
  - 성별, 연령(< 65 yrs / ≥ 65 yrs), 베이스라인 msDBP(< 90mmHg, ≥ 90 mmHg), DM status, dipper status, 베이스라인 eGFR(< 6.0 ml/min/1.73m2, ≥60 ml/min/1.73m2,)의 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msSPB 강하 효과는 일관적이었음

#### • 이차 유효성

##### 베이스라인 대비 msDBP 변화

- 8주차 베이스라인 대비 msDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -1.85mmHg, (95% CI -2.976, -0.734, p=0.001)]
- 8주차 베이스라인 대비 msDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -2.89mmHg, (95% CI -4.008, -1.762, p<0.001)]

- FAS 및 PPS에 대해 군내 비교에서 세 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 ( $p < 0.001$ ), 군간 비교 결과에서 PPS에 대한 결과는 FAS 분석결과와 일관성 있었음
- 성별, 연령( $< 65$  yrs /  $\geq 65$  yrs), 베이스라인 msDBP, DM status, dipper status, eGFR( $< 6.0$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 카테고리 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696 의 msDBP 강하 효과는 일관적이었음

#### 베이스라인 대비 msPP변화

- 8주차 베이스라인 대비 msPP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-3.16$  mmHg, (95% CI  $-4.460, -1.850$ ,  $p < .0001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 msPP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의한 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-3.96$ mmHg, (95% CI  $-5.270, -2.658$ ,  $p < 0.001$ )]
- 나이, 치료군, 방문, 베이스라인 dipper status에 대한 하위분석 결과 나이 및 dipper status에서 LCZ696 군에서 OLM 20mg 대비 더 큰 베이스라인 대비 msPP 감소가 나타났음

#### 베이스라인 대비 24h maSBP 변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 632명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-4.66$  mmHg, (95% CI  $-5.921, -3.401$   $p < 0.001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-6.20$ mmHg, (95% CI  $-7.465 -4.943$ ,  $p < 0.001$ )]

#### 베이스라인 대비 24h maDBP 변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 632명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-2.08$  mmHg, (95% CI  $-2.921, -1.248$   $p < 0.001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-2.88$ mmHg, (95% CI  $-3.719, -2.046$ ,  $p < 0.001$ )]

#### 베이스라인 대비 24h maPP변화 \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 632명 대상 분석

- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-2.59$ mmHg, (95% CI  $-3.182, -2.006$ ,  $p < 0.001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-3.37$ mmHg, (95% CI  $-3.959, -2.783$ ,  $p < 0.001$ )]

#### 베이스라인 대비 주간, 야간 maSBP 변화

\* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석

\* 주간( $6$  am $<$  daytime  $\leq 10$  pm) ; 야간( $10$  pm $<$  daytime  $\leq 6$  am)

#### <주간 maSBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg 통계적으로 유의하게 큰 감소가 나타났음[군간 차이:  $-4.72$ mmHg, (95% CI  $-6.837 -2.607$ ,  $p < 0.001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 큰 감소가

관찰되었지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음[군간 차이: -6.57mmHg, (95% CI -8.686, -4.452,  $p<0.001$ )]

#### <야간 maSBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -4.49 mmHg, (95% CI -6.601, -2.371  $p<0.001$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maSBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -5.45mmHg, (95% CI -7.562, -3.328,  $p<0.001$ )]

#### 베이스라인 대비 주간, 야간 maDBP 변화

- \* 베이스라인과 8주째 유효한 평가가 이루어진 554명 대상 분석
- \* 주간(6 am< daytime ≤ 10 pm) ; 야간(10 pm< daytime ≤ 6 am)

#### <주간 maDBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 더 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -2.06 mmHg, (95% CI -3.493, -0.628  $p=0.005$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의한 더 큰 감소가 나타났음[군간 차이: -3.05mmHg, (95% CI -4.478, -1.612  $p<0.001$ )]

#### <야간 maDBP>

- 8주차 베이스라인 대비 주간 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 200mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -2.03mmHg, (95% CI -3.464, -0.599,  $p=0.006$ )]
- 8주차 베이스라인 대비 24h maDBP 변화량에 대해 OLM 20mg 대비 LCZ696 400mg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음[군간 차이: -2.64mmHg, (95% CI -4.071, -1.205,  $p<0.001$ )]

#### <베이스라인 Dipper status 분석>

- Non-dipper에서 주간 및 야간 maSBP에 대해 LCZ696 200, 400mg은 OLM20 mg 대비 통계적으로 유의한 더 큰 감소가 관찰되었음. Dipper에서 주간 및 야간 maSBP 에 대해 LCZ696 군에서 OLM 20mg 대비 더 큰 감소가 나타났으나, LCZ696 200mg 주간 및 LCZ696 400mg 야간에서 통계적 유의성은 없었음
- Non-dipper에서 주간 및 야간 maDBP에 대해 LCZ696 200, 400mg은 OLM20 mg 대비 통계적으로 유의한 더 큰 감소가 관찰되었으나, Dipper에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.
- Non-dipper → Dipper shift 비율은 군간 유사하였음 : 35.2%, 36.8%, 37.2%

#### 이른 아침 AMBP \* 기상 후 평균 2시간

- 베이스라인 대비 아침 maSBP 변화는 LCZ696 군에서 OLM20mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸음 ( $p<0.001$ )
- 베이스라인 대비 아침 maSBP 변화는 LCZ696 군에서 OLM20mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸음 ( $p=0.004$ ,  $p<0.001$ )

#### 야간 최소 AMBP

- 베이스라인 대비 야간 최소 maSBP 변화는 LCZ696 군에서 OLM20mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸음( $p<0.001$ )

- 베이스라인 대비 야간 최소 maDBP 변화는 LCZ696 군에서 OLM20mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸음( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ )

아침 혈압상승(morning surge) \*early morning BP- nocturnal minimum BP

- maSBP, maDBP에 대해 LCZ696 군과 OLM 20mg 군간 유의한 차이는 없었음

#### 혈압 정상화 및 치료반응율

<혈압정상화 비율> \* 기준 : msSBP < 140 mmHg 및 msDBP<90mmHg

- 8주차 혈압 정상화 비율은 OLM 20mg(32.9%) 대비 LCZ696 200mg(43.9%) 및 LCZ696 400mg(46.5%)에 서 더 높았음(각각  $p<0.001$ )
- (msSBP) 8주차 msSBP 정상화 비율은 OLM 20mg(38.0%) 대비 LCZ696 200mg(53.0%) 및 LCZ696 400mg(56.1%)에서 통계적으로 유의하게 높았음(각각  $p<0.001$ )
- (msDBP) 8주차 msDBP 혈압 반응율은 OLM 20mg(55.8%) 대비 LCZ696 200mg(62.0%) 및 LCZ696 400mg(63.1%)에서 통계적으로 유의하게 높았음( $p=0.019$ ,  $p<0.001$ )

<치료반응율>

- \* msSBP < 140 mmHg or a reduction from baseline  $\geq 20$ mmHg
- \* msDBP < 90 mmHg or a reduction from baseline  $\geq 10$ mmHg
- (msSBP) 8주차 msSBP 치료반응율은 OLM 20mg(42.9%) 대비 LCZ696 200mg(57.9%) 및 LCZ696 400mg(63.1%)에서 통계적으로 유의하게 높았음( $p<0.001$ )
- (msDBP) 8주차 msDBP 치료반응율은 OLM 20mg(60.7%) 대비 LCZ696 200mg(69.5%) 및 LCZ696 400mg(70.1%)에서 통계적으로 유의하게 높았음( $p=0.002$ ,  $p<0.001$ )

#### ●안전성

- 각 투여군에서의 노출(mean)은 55.0일(LCZ696 200mg), 55.3일(LCZ696 400mg) 및 54.2일(OLM 20mg)
- 이상반응
  - 이상반응 발생율은 OLM20mg에서 약간 높았음  
: 34.9%(LCZ696 200mg), 35.3%(LCZ696 400mg), 39.1%(OLM 20mg)
  - 모든 군에서  $\geq 2\%$  발생한 AE은 비인두염(Nasopharyngitis)이었고, 군간 발생률은 유사함
  - 연령, 성별, DM상태, eGFR 상태( $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $60 \sim < 90$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $30 \sim < 60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>)에 따른 하위군 분석에서 LCZ696 투여군과 OLM 20mg 군간 유의미한 차이는 관찰되지 않았음
- 중증도 : 대부분이 경증 및 중등증이었고 중증은 LCZ696 200mg(subarachnoid hemorrhage\*) 및 400mg군(hepatobiliary disease/arteriosclerosis coronary artery\*) 에서 각 1명에서 보고되었고, OLM 20mg에서 3명(Osteoarthritis, bile duct stone, artial fibrillation/supraventricular tachycardia\*)에서 보고 되었으며, 각군에서 1명씩 AE 로 인한 중도탈락이 발생하였음
- 약물이상반응

- LCZ696 200mg(4.7%), LCZ 400mg(4.4%) 및 OLM 20mg(4.4%) 으로 군간 유사하였음
- 특별관심이상반응
  - 간독성 Drug-related hepatic disorders-comprehensive serach(SMQ)
  - 고칼륨혈증 : LCZ696 200mg 3명, 400mg 군에서 1명 보고되었음. 모두 경증이었고, 투약 중단을 야기하지 않았음. 4건 중 3건(200mg 2건, 400mg 1건)은 약물 인과성이 인정되었음(suspected)
  - 혈중 칼륨 증가 : LCZ696 200mg 2명, 400mg 군에서 2명 보고되었음. 모두 경증이었고, AE로 인해 투약을 중단하였음. 1건(200mg)에서 약물 관련성 의심됨
  - 저혈압 : LCZ696 400mg 군에서 1명 보고되었음. 모두 경증이었고, 투약 중단을 초래하지 않았음. 약물 인과성이 인정되었음(suspected).
  - 혈관부종 : Angioedema committee에서 4건(LCZ696 200mg, 400mg 각 1명/1건, OLM 20mg 1명/2건)에 대해 검토하였고, OLM 20 mg 의 2건이 혈관부종으로 판정되었음 모두 경증이었고, 약물인과성이 있었으며(suspected), 투약 중단을 야기하였음
- 사망 및 그 외 중대한 이상반응 : 사망은 보고되지 않았으며, 중대한 이상반응은 OLM 20 mg에서 발생률이 더 높았음
- 투여 중단을 야기한 이상반응
  - 투약 중단을 야기한 이상반응 발생율은 각각 1.8%(LCZ696 200mg), 1.6%(LCZ696 400mg) 및 3.1%(OLM 20mg)이었음
  - 투약 중단을 야기한 약물이상반응 발생율은 각각 각각 0.5%(LCZ696 200mg), 0.5%(LCZ696 400mg) 및 1.0%(OLM 20mg)이었음
- 실험실적 검사 : 혈액학에서 임상적으로 의미있는 변화는 없었으며, 활력징후, 신체검사 ECG의 임상적으로 관련있는 변화는 관찰되지 않았음

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- LCZ696의 본태성 고혈압 치료를 위한 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 13건의 임상시험이 실시되었고, 이 중 실질적인 유효성의 증거는 두 건의 치료적 확증 임상 3상 시험 A2315 및 A1306 이었음
- [A1306] 및 [A2315] 시험에서 1차 평가변수였던 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여 시 활성대조약인 OLM 20mg 1일 1회 투여 시 대비 비열등성을 보였고 (마진 2mmHg), 순차적으로 우월함을 입증하였음( $p<0.001$ ,  $p=0.006$ ).
  - 1차 유효성 평가변수에 대해 LCZ696 400mg 1일 1회 투여는 OLM 20mg 1일 1회 투여 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였으며(각 시험  $p<0.001$ ), 수치상 LCZ696 200mg 보다 더 큰 감소가 나타났음
  - FAS군 및 PPS군의 분석 결과는 일관적이었으며, 성별, 연령( $< 65$  yrs /  $\geq 65$  yrs ;  $< 75$  yrs /  $\geq 75$  yrs), 베이스라인 msDBP에 대한 하위분석 결과 OLM 20mg 대비 LCZ696의 msSPB 강하 효과는 일관적이었음
- [A2315] 및 [A1306]시험에서 주요 2차 평가수였던 베이스라인 대비 8주 시점의 maSBP 변화량에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여 시 활성대조약인 OLM 20mg 1일 1회 투여 시 대비 통계적으로 유의한

감소를 보였음(200mg :  $p<0.001$ ,  $p=0.008$  ; 400mg : 각 시험  $p<0.001$ ).

- 그 외 msDBP, maDBP, msPP 및 maPP에 대해서도 OLM 20mg 대비 LCZ696 군에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었으며, LCZ696 200mg 대비 400mg에서 수치상 더 큰 감소가 관찰되었음
- OLM 20mg 대비 LCZ696의 혈압 정상화 비율(msSBP < 140 mmHg and msDBP < 90 mmHg)에 대해 [A1306]에서 OLM 20mg 대비 LCZ696에서 모두 통계적으로 유의하게 높았음(각각  $p<0.001$ ). [A2315]에서는 LCZ696 400mg에서만 통계적으로 유의하게 높았고( $p=0.006$ ), LCZ696 200mg에서는 수치상으로 높았으나, 통계적 유의성은 없었음( $p=0.121$ ). msSBP 치료반응율에 대해서도 혈압 정상화 비율과 일관성 있는 결과를 보였고, msDBP 치료반응율은 두 임상 모두에서 OLM 20mg 대비 LCZ696에서 모두 통계적으로 유의하게 높았음
- 특수환자에 대한 결과
  - [A1306]에서 65세 이상 고령자는 32.9%였고, 중등도 신장장애(CDK stage 3,  $30\text{ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ )에 해당하는 환자는 28.8%였으며, 경증 신장장애 환자(CDK stage 4,  $60\text{ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 90\text{ml/min/1.73m}^2$ )는 66.1%였음. [A2315]에서 65세 이상 고령자는 25.4%였고, 중등도 신장장애(CDK stage 3,  $30\text{ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ )에 해당하는 환자는 6%였으며, 대부분(56.9%)이 경증 신장장애 환자(CDK stage 4,  $60\text{ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 90\text{ml/min/1.73m}^2$ )였음.
  - (고령자) 두 연구 각각의 연령 하위군 분석 결과 65세 미만 및 65세 이상에서 진료실 및 활동혈압의 베이스라인 대비 변화는 LCZ696 군에서 OLM 군 대비 컸으며, 전체 임상결과와 일관적이었음
  - (신장장애) [A1306] 임상에서의 eGFR 카테고리( $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )에 따른 하위 분석에서도 혈압 감소 효과는 전체 결과와 일관성 있었음.
  - 기타 아시아인 고령자를 대상으로 한 [A2316] 및 일본인 신장장애 환자( $15 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ )를 대상으로 한 [A1304] 연구는 치료적 확증연구에서의 연령 및 신장장애 하위분석 결과를 지지함
- \* [A2316] 경증~ 중등도 본태성 고혈압을 가진 아시아인 고령자( $\geq 65$ 세) 588명을 대상으로 한 연구에서 베이스라인 대비 10주차 msSBP 감소효과에 대해 LCZ696 200mg 투여는 OLM 20mg 대비 우월함을 보였고[군간 차이 -6.60mmHg, 95% CI (-9.09, -4.12),  $p<0.001$ ], 주요 이차 평가변수인 24h maSBP 및 기타 이차 변수(msDBP, maDBP 등)에 대해서도 일관성 있는 결과가 관찰되었음. 14주 시점에 LCZ696(10주차 혈압 비반응자는 400mg으로 증량)은 OLM(10주차 혈압 비반응자는 40mg으로 증량) 대비 msSBP 및 msDBP 감소가 통계적으로 유의하게 컸으며, 10주 시점에 증량한 환자에서 10주 시점 대비 14주 시점의 혈압 감소가 더 컸음. 다만, 4주 시점의 LCZ696 100mg은 OLM 대비 msSBP 및 msDBP 감소가 수치적으로 더 컸으나, 통계적으로 유의하지 않았음.
- \* [A1304] 신장장애 환자( $15 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ )를 동반한 일본인 경증~중등도 본태성 고혈압 환자 32명을 대상으로 한 연구에서 8주 투여 종료 시 전체 모집단의 msSBP 및 msDBP의 베이스라인 대비 변화는 각각 -20.50 mmHg 및 -8.32 mmHg 였음.
- 장기 사용 시 유효성 : 용량 결정을 위한 임상2상 [A2219]의 52주까지 수행된 연장연구[A2219E1]에서 항고혈압 효과는 12개월간 유지됨이 관찰되었음. 그 외 본태성 고혈압 환자를 대상으로 52주간 수행

된 임상2상인 [A2224] 및 [A2216]에서 확인된 LCZ696 단독 투여 또는 다른 항고혈압제와 병용 투여 시 msSBP 및 msDBP 에 대한 결과는 LCZ696의 장기 유효성을 뒷받침함

- 기타 : 용량 결정을 위한 임상2상 [A2219]의 52주까지 수행된 연장연구[A2219E1]에서 항고혈압 효과는 12개월간 유지됨이 관찰되었음. 그 외 본태성 고혈압 환자를 대상으로 52주간 수행된 임상2상인 [A2224] 및 [A2216]에서 확인된 LCZ696 단독 투여 또는 다른 항고혈압제와 병용 투여 시 msSBP 및 msDBP 에 대한 결과는 LCZ696의 장기 유효성을 뒷받침함

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 임상프로그램에서 1일 1회 400 mg 까지 투여했을 때 LCZ696의 안전성은 약 13건의 임상에서 총 7000 여명의 환자를 대상으로 평가되었으며, 이중 LCZ696을 투여받은 환자는 3558명이었고, 평균 노출기간은 80.1일, 56일 이상 투여를 받은 환자는 48.0%였음
  - 단기대조 임상(8건)에서 안전성은 총 3272명을 대상으로 평가되었고, 평균 노출기간은 55.5~59.4일이었으며, A2316(14주 임상, 평균 노출 92.9일)을 제외하고 투여군간 유사하였음
- 전체 이상반응 발생은 대체적으로 투여군(LCZ696, 발사르탄, OLM, 위약) 간 유사하였으며, 특정 AE에 대한 용량 관련 경향은 관찰되지 않았음. 단기 대조 시험의 통합 자료에서 LCZ696 단독요법군에서 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응은 비인두염, 두통, 상기도 감염, 어지러움 및 설사였음
- 본태성 고혈압 환자를 대상으로 임상프로그램에서 5건의 사망이 보고되었으며 LCZ696를 투여한 환자는 1명이었고 시험약과 관련이 있는 것으로 의심되는 경우는 없었음.
- 전체 임상프로그램에서 중대한 이상반응 및 투여 중단을 초래한 이상반응의 발생률은 낮았고, 대부분의 이상반응의 중등도는 경증~ 중등도였음
- 장기 연구에서 발생률이 증가하는 경향을 보이는 이상사례는 없었음.
- 기존 심부전 적응증에서 확인된 관심 대상 이상반응(간독성, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저혈압, 부종 등)을 본태성 고혈압에서도 확인하고 평가하였을 때 발생률은 낮았고, 새로운 결과는 확인되지 않았으며, 활성대조약의 경우와 비슷하였음.
  - SMQ 에 따른 저혈압 및 고칼륨혈증의 이상반응 발생률 낮았음. 저혈압은 주로 어지러움에 의해 유발되었고, 대부분의 중증도는 경증 또는 중등도였으며, 대조 임상에서 어지러움으로 인해 시험을 중단한 환자는 LCZ696 환자에서 1명이었고, 실신은 1명에서 보고되었으며, 장기 연구에서 증가하는 경향은 보이지 않았음. LCZ696을 투여한 환자에서 AAC에 의해 판정된 혈관부종은 낮은 발생률을 보였고(2명), 인지장애, 아나필락시스, 배태자 독성, 모유를 통한 신생아/영아 독성과 관련된 사건은 보고되지 않았음

#### 6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목의 고혈압 적응증은 혈압 조절율이 낮고 나트륨 민감성을 보이는 아시안 고혈압 환자에서



NEP 억제제를 통한 나트륨 이뇨의 임상적 유의성을 고려하여 개발되었음.

- 핵심임상 2편([A1306], [A2315])은 모두 아시아인을 대상으로 실시되었음.
  - 두 임상의 전반적인 임상디자인은 유사하였고, 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 감소 효과에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여가 활성대조약인 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등함(비열등성 마진 2 mmHg)을 입증한 후 우월함을 순차적으로 입증하도록 설계되었음.
- 핵심임상시험 2편에서 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량에 대해 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 OLM 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고, 우월하였음. 또한, 두 임상시험에서 LCZ696 400mg의 msSBP 감소 효과는 OLM 20mg 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었으며, 200mg 대비 수치상 더 큰 감소 효과를 보였음
  - [A1306] 시험에서 1140명의 이전 치료경험이 없거나, 스크리닝 당시 혈압강하제로 치료 중인 일본인 20세 이상 경증~중등도 본태성 고혈압 환자(무작위배정 혈압기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ )를 대상으로 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량을 평가한 결과 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고(마진 2mmHg) 우월하였음[LSM change from baseline LCZ696 200mg -18.21 mmHg, OLM 20mg -13.20 mmHg ; 군간차이 -5.01 mmHg (95% CI -6.949, -3.061,  $p<0.001$ )]. LCZ696 400mg 1일 1회 투여도 OLM 20mg 대비 msSBP의 더 큰 감소를 보였음[LSM change from baseline LCZ696 400mg -20.18; 군간차이 -6.97 mmHg (95% CI -8.922, -5.025,  $p<0.001$ )] 주요 2차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 24h maSBP 변화량에 대해서도 LCZ696 은 OLM 20mg 대비 통계적으로 유의하게 큰 감소를 보였음(각각  $p<0.001$ ). LCZ696의 내약성 및 안전성의 용량간 차이는 없었고, OLM 20mg과 유의미한 차이가 없었음. 모든 군에서 2%이상 보고된 이상반응은 비인두염. LCZ696군에서 AAC가 판정된 혈관부종은 발생하지 않았고, 저혈압은 400mg에서 1건 발생함
  - [A2315] 시험에서 이전 치료경험이 없거나, 스크리닝 당시 혈압강하제로 치료중인 아시아인(87%가 중국인) 경증~중등도 본태성 고혈압 환자(무작위배정 혈압기준  $150 \text{ mmHg} \leq \text{msSBP} < 180 \text{ mmHg}$ )를 대상으로 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량을 평가한 결과 LCZ696 200mg 1일 1회 투여는 올메사르탄(OLM) 20mg 1일 1회 투여 대비 비열등하였고(마진 2mmHg) 우월하였음[LSM change from baseline LCZ696 200mg -20.48 mmHg, OLM 20mg -18.15 mmHg ; 군간차이 -2.33 mmHg (95% CI -4.00, -0.66,  $p=0.006$ )]. LCZ696 400mg 1일 1회 투여도 OLM 20mg 대비 msSBP의 더 큰 감소를 보였음[LSM change from baseline LCZ696 400mg -21.67; 군간차이 -3.52 mmHg (95% CI -5.19, -1.84,  $p<0.001$ )] 주요 2차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 24h maSBP 변화량에 대해서도 LCZ696은 OLM 20mg 대비 통계적으로 유의하게 큰 감소를 보였음(각각  $p=0.008$ ,  $p<0.001$ ). LCZ696의 안전성 및 내약성은 용량간 차이 유사하였고, OLM 20mg과 유의미한 차이가 없었음. AAC 에 의해 판정된 혈관부종은 LCZ696에서 1건(400mg, 얼굴종창, 중등도, 투약중단)에서 보고되었으나, level 1(처치하지 않았거나 항히스타민만 투여). 저혈압은 200mg에서 2건 발생함

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	<p>1. 만성 심부전 : 좌심실 수축기능이 정상보다 낮은 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.</p> <p>2. 본태성 고혈압</p>	<p>(좌동)</p> <p>(좌동)</p>	
용법용량	<p>이 약은 발사르탄 성분을 포함하고 있으므로 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)와 병용해서는 안된다.</p> <p>혈관 부종의 위험성이 있으므로 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 병용해서는 안된다. 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 투여 중단 36시간 이후에 이 약의 투여를 시작한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 만성 심부전</p> <p>(1) 초기용량:</p> <p>이 약의 권장 초기 용량은 1일 2회, 1회 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)이다.</p> <p>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.</p> <p>(2) 유지용량: 환자의 내약성에 따라 이 약을 매 2-4주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 2회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로</p>	<p>(좌동)</p> <p>(좌동)</p>	

	<p>서 97.2/102.8mg)에 도달하도록 한다.</p> <p>환자의 내약성에 문제가 있는 경우(증상이 있는 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 장애 등), 병용 약물의 조정 또는 이 약의 일시적인 감량을 고려해야 한다.</p> <p><u>2) 본태성 고혈압</u>  <u>이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)이다. 이 약 1일 1회, 1회 200mg 투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자의 경우, 1일 1회, 1회 400mg까지 증량할 수 있다. 심부전이 있는 고혈압 환자의 경우, 심부전 용량이 권장된다.</u></p> <p><u>2. 신장애 환자</u>  <u>만성 심부전 환자에서 중증의 신장애 환자(eGFR &lt; 30 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)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.</u></p> <p><u>본태성 고혈압 환자에서 중증의 신장애 환자(eGFR &lt; 30 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</u></p>	<p><u>2) 본태성 고혈압</u>  <u>이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)이다. 이 약 1일 1회, 1회 200mg 투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자의 경우, 1일 1회, 1회 400mg까지 증량할 수 있다.</u></p> <p><u>이 약의 투여를 결정하기 전 이 약 혈압강하 효과 크기, 환자의 기저질환 상태 및 환자의 반응성 등을 고려한다.</u>  <u>고령자에서 시작용량으로 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)을 투여하는 것을 고려할 수 있으며, 심부전이 있는 고혈압 환자의 경우, 이 약의 심부전 용법·용량을 따르는 것이 권장된다.</u></p> <p>(좌동)</p>	<p>「의약품의 품목허가신고심사규정」(식약처고시)제16조 등</p>
--	---	--	---------------------------------------

	<p>경증(eGFR 60~90 mL/분/1.73m<sup>2</sup>)내지 중등증(eGFR 30~60 mL/분/1.73m<sup>2</sup>) 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><u>3. 간장애 환자</u></p> <p><u>만성 심부전 환자에서 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1일 2회, 1회 50mg (사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다.</u></p> <p><u>본태성 고혈압 환자에서 중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1일 1회, 1회 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)이 권장된다.</u></p> <p>경증 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p>	(좌동)	
--	--	------	--

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 본태성 고혈압을 적응증이 일본, 중국, 싱가포르, 러시아 등에서 허가

\* Entresto, Uperio, Vymada

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 올메텍정10, 20, 40밀리그램(올메사르탄메독소밀), (주) 대웅제약과 비교자료 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)		허가일			
제품명	엔트레스토피를코팅정50, 100, 200밀리그램(사쿠비트릴·발사르탄나트륨 수화물)		위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)		한국위해성 관리계획 V7.1(2025.03.18.)	
주성분 및 함량	배합 목적	원료명	50mg	100mg	200mg	단위
			208.0	208.0	412.0	
	주성분	사쿠비트릴발사르탄나트륨염수화물	56.551	113.103	226.206	mg
		(사쿠비트릴로서)	24.3	48.6	97.2	mg
		(발사르탄으로서)	25.7	51.4	102.8	mg
효능·효과	1. 만성 심부전 : 좌심실 수축기능이 정상보다 낮은 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소 이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다. 2. 본태성 고혈압					

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
저혈압 신장장애 고칼륨혈증	·일반적인 의약품 감시 활동 ·PASS 3: 비중재 시판 후 유럽 데이터베이스 `안전성 시험 (CLCZ696B2014)	·첨부분서 ·환자용 사용설명서
혈관부종	·일반적인 의약품 감시(표적 추적관찰 포함) ·PASS 3: 비중재 시판 후 유럽 데이터베이스 안전성 시험 (CLCZ696B2014)	·첨부분서 ·환자용 사용설명서
배태아 독성/치사율	·일반적인 의약품 감시	·첨부분서 ·환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
모유를 통한 노출에 의한 신생아/영아 독성	·일반적인 의약품 감시	·첨부분서 ·환자용 사용설명서
간독성	·일반적인 의약품 감시(표적 추적관찰 포함) ·PASS 3: 비중재 시판 후 유럽 데이터베이스 안전성 시험 (CLCZ696B2014)	·첨부분서 ·환자용 사용설명서
스타틴과의 상호작용	·일반적인 의약품 감시(표적 추적관찰 포함) ·PASS 3: 비중재 시판 후 유럽 데이터베이스 안전성 시험 (CLCZ696B2014)	·첨부분서
인지장애	·일반적인 의약품 감시(표적 추적관찰 포함)	·첨부분서
소아 집단에서 성장, 뼈성장 및 골광화에 대한 장기적 영향	·일반적인 의약품 감시 ·추가적인 의약품 감시: CLCZ696B2319E1	·첨부분서

3. 중요한 부족정보		
심부전 환자에서의 장기사용	·일반적인 의약품 감시	
ACEI/ARB 투여 경험이 없는 심부전 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 ·PASS 3: 비중재 시판 후 유럽 데이터베이스 안전성 시험 (CLCZ696B2014)	·첨부분서