

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.02.06.	접수번호	20230026032, 20230026084
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경		
신청인 (회사명)	한국오가논(주)		
제품명	코자정(로사르탄칼륨), 코자정100밀리그램(로사르탄칼륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	로사르탄칼륨(20091112-122-G-5-08)		
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	1정 (154.55 mg) 중, 로사르탄칼륨 50mg (로사르탄으로서 45.8 mg) 1정 (309.05 mg) 중, 로사르탄칼륨 100mg (로사르탄으로서 91.6 mg)		
기 허가 사항	허가일자	2008-09-30, 2008-12-23	
	효능·효과	1. 고혈압 2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있지만 매일 같은 시간에 복용할 것을 권장한다.	
	용법·용량	1. 고혈압 1) 성인 초회량과 유지량은 로사르탄칼륨으로서 1일 1회 50 mg 경구투여 하는 것이 권장된다. 치료 시작 후 3 ~ 6주 후에 최대 혈압 강하 효과가 나타난다. 치료효과가 불충분한 경우 같은 용량을 1일 2회로 분할 경구투여하거나 필요한 경우 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 2) 고령자 75세 이하의 고령자에 있어 초회량 조절은 필요하지 않으며, 75세가 넘는 고령자의 경우 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다. 3) 신장애 환자 (1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 초회량 조절은 필요하지 않다. (2) 크레아티닌청소율 < 20 mL/min 과 투석 중인 환자 : 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다.	

		<p>4) 혈관내 유효 혈액량 감소 환자</p> <p>혈관내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제로 치료중인 환자들)의 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다(사용상의 주의사항 항 참조).</p> <p>5) 간장애 환자</p> <p>간장애 병력 환자들은 소량 투여를 고려해야 한다. 중증 간장애 환자에게 투여하지 않는다.</p> <p>6) 만 6세 이상의 소아 및 청소년</p> <p>(1) 체중이 20 kg 이상 50 kg 미만으로 정체를 삼킬 수 있는 환자</p> <p>추천용량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg이며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 50mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>(2) 체중이 50 kg 이상인 환자</p> <p>보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이 권장되며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>(3) 6세 미만 소아환자, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m² 미만인 소아 환자, 간장애 소아환자에게 권장되지 않는다.</p> <p>7) 이 약 단독으로 혈압이 조절되지 않는 경우 다른 고혈압 치료제(예, 저용량의 이뇨제)와 병용투여 할 수 있다. 히드로클로로티아지드와 병용투여시 상가작용이 나타났 다.</p> <p>2. 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병</p> <p>보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이다. 혈압에 따라 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 그러나 과도한 혈압강하의 우려가 있는 환자에게는 초회량으로 25 mg이 권장된다. 이 약은 인슐린, 상용되는 혈당강하제(예, 설폰닐우레아, 글리타존, 글루코시다아제 억제제)와 병용 투여할 수 있다.</p>
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.12.21.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조	
	국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 FDA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg) • 영국 MHRA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg) • 싱가포르 HSA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg) 	
	허가부서	허가총괄담당관	허가담당자 이다은 심사원, 이겨레 사무관, 김은주 과장
	심사부서	순환신경계약품과	심사담당자 (안유) 김송이 주무관, 서현옥 연구관, 오호정 과장
	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 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 고혈압
2. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서의 뇌졸중 발생 위험의 감소
3. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병

○ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있지만 매일 같은 시간에 복용할 것을 권장한다.

1. 고혈압

1) 성인

초회량과 유지량은 로사르탄칼륨으로서 1일 1회 50 mg 경구투여 하는 것이 권장된다. 치료 시작 후 3 ~ 6주 후에 최대 혈압 강하 효과가 나타난다. 치료효과가 불충분한 경우 같은 용량을 1일 2회로 분할 경구투여하거나 필요한 경우 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다.

2) 6세 이상의 소아 및 청소년

(1) 체중이 20 kg 이상 50 kg 미만으로 정제를 삼킬 수 있는 환자

추천용량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg이며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 50 mg까지 증량할 수 있다.

(2) 체중이 50 kg 이상인 환자

보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이 권장되며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다.

(3) 6세 미만 소아환자, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m² 미만인 소아 환자, 간장애 소아환자에게 권장되지 않는다.

3) 이 약 단독으로 혈압이 조절되지 않는 경우 다른 고혈압 치료제(예, 저용량의 이노제)와 병용투여 할 수 있다. 히드로클로로티아지드와 병용투여시 상가작용이 나타났다.

2. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서의 뇌졸중 발생 위험의 감소

성인에서 초회량은 보통 이 약으로서 1일 1회 50mg이다. 혈압에 따라 히드로클로로티아지드 1일 12.5 mg을 추가하고/하거나 이 약의 용량을 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 추가적인 혈압 강하가 필요한 경우, 히드로클로로티아지드를 1일 1회 25 mg까지 증량할 수 있다.

3. 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병

성인에서 보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이다. 혈압에 따라 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 그러나 과도한 혈압강하의 우려가 있는 환자에게는 초회량으로 25 mg이 권장된다. 이 약은 인슐린, 상용되는 혈당강하제(예, 설펜닐우레아, 글리타존, 글루코시다아제 억제제)와 병용 투여할 수 있다.

4. 특수 환자군

1) 고령자

75세 이하의 고령자에 있어 초회량 조절은 필요하지 않으며, 75세가 넘는 고령자의 경우 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다.

2) 신장애 환자

(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 초회량 조절은 필요하지 않다.

(2) 크레아티닌청소율 < 20 mL/min 과 투석 중인 환자 : 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다.

3) 혈관내 유효 혈액량 감소 환자

혈관내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제로 치료중인 환자들)의 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다(사용상의 주의사항 항 참조).

4) 간장애 환자

간장애 병력 환자들은 소량 투여를 고려해야 한다. 중증 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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 가능성

이 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. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 차단제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 5) 원발고알도스테론증 환자
- 6) 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.
- 7) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)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
- 4) 대동맥관 및 승모관 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
- 5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색

이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)

6) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이노제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 혈액투석중인 환자, 설사 혹은 구토 환자)

7) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자

8) 중증의 신장애 환자

9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 이 약은 본태성 고혈압 성인 환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,058명의 임상 시험 대상자에서 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 이 약은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 시험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다.

대조 임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 경우는 로사르탄군의 경우 2.3 % 였으며, 위약군의 경우 3.7 % 였다.

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

	로사르탄 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 로사르탄군에서 발현율 1 % 이상이었으나 위약군의 발현율이 로사르탄군과 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 이 약을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지 후 5일 이내에 정상으로 회복되었다.

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

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

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

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

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	이 약	리시노프릴
기침	25 %	17 %	69 %

임상시험 2‡	위약	이 약	리시노프릴
기침	35 %	29 %	62 %

† 인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)

‡ 인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)

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

양성 재유발을 비롯하여 기침은 이 약의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 소아 환자

소아 환자에서 나타난 이상반응 프로파일과 이전에 보고된 성인 환자의 이상반응 프로파일을 비교한 결과 유의한 차이는 없었다.

4) 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자

좌심실 비대가 있는 고혈압 환자를 대상으로 로사르탄이나 아테놀롤을 투여하였을 때 심혈관계에 대한 영향을 알아보기 위한 장기 임상시험(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE study)에서 나타난 이 약에 대한 이상반응은 이전에 고혈압 환자에서 보고되었던 이상반응과 유사하였다.

5) 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병

안지오텐신 II 수용체 차단제인 이 약에 의한 인슐린-비의존성 당뇨병의 평가항목의 감소를 연구한 시험(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL study)에서 1,513명의 환자가 이 약 혹은 위약을 투여 받았으며, 상기 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생률은 두 군간 차이가 없었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 비율도 유사하여(시험군 19 %, 위약군 24 %) 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 약물과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 보고되었으며 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음 표와 같으며, 이들은 배경요법으로 다른 혈압강하제를 함께 투여 받았다.

	이 약과 다른 혈압강하제 투여 % (n=751)	위약과 다른 혈압강하제 투여 % (n=762)
전신		
무력/피로	14	10
홍통	12	8
발열	4	3
감염	5	4
인플루엔자양질환	10	9
외상	4	3
심혈관계		
저혈압	7	3
기립저혈압	4	1
소화기계		
설사	15	10
소화불량	4	3
위염	5	4
내분비계		
당뇨병성 신증	4	3
당뇨병성 혈관질환	10	9
눈, 귀, 코, 인후		
백내장	7	5
부비동염	6	5
혈액계		
빈혈	14	11
대사계/영양계		
고칼륨혈증	7	3
저혈당증	14	10
체중증가	4	3
근골격계		
요통	12	10
하지통	5	4
무릎통	5	4
근무력	7	4
신경계		
감각감퇴	5	4
호흡기계		
기관지염	10	9
기침	11	10
피부계		
연조직염	7	6
비뇨기계		
요도감염	16	13

6) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

(1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 이 약을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schönlein 자반병)이 보고된 적이 있다. 또한 아나필락시스양 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 이 약 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다. 또한 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

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

8) 대조 임상시험에서 이 약에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.

(1) 크레아티닌, BUN : 이 약을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1 % 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.

(2) 헤모글로빈 및 헤마토크리트치 : 이 약을 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. 이 약을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(< 0.1 %)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

9) 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 이노혈압 강하제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환

자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

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

11) 신부전이 나타날 수 있다.

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

13) 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.

5. 일반적 주의

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), ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 이 약을 투여한 환자에서도 보고되었다.

ACE억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 이 약을 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.

중증의 신장애 환자에게 이 약 투여시 고칼륨혈증이 나타나기 쉽다. 또한 신기능의 악화가 일어날 우려가 있으므로 혈청 크레아티닌이 2.5 mg/dL 이상의 경우에는 투여량을 줄이는 등 신중히 투여한다.

4) 전해질 불균형은 당뇨병 유무에 상관없이 신장애 환자에서 빈번하게 발생하므로 반드시 알려야 한다. 단백뇨를 동반한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 임상 시험에서 고칼륨혈증이 위약군에 비하여 시험군에서 더 많이 보고되었다. 그러나 고칼륨혈증으로 인하여 투여를 중단한 환자는 드물었다(4. 이상반응 항 참조).

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

6) 이 약의 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(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)에 투여 시 소량으로 개시하고 증량 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 이 약 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.

7) 심부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 심부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 심부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class IV), 심부전 및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자들에게 이 약을 투여한 임상경험은 거의 없으므로, 이러한 환자들에게 이 약 투여시 주의해야 한다.

8) 고혈압과 단백뇨를 동반하는 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증에 대해 이 약을 투여하는 경우, 혈청 크레아티닌이 이전 검사치와 비교하여 30 %(또는 1 mg/dL)이상 증가하는 경우 및 신기능장애의 진전속도가 가속되는 경우에는 감량 혹은 투여중지를 고려한다.

9) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

10) 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증 환자는 빈혈이 나타나기 쉬우므로 이 약의 투여 중에는 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는

경우에는 빈혈의 원인을 고려하여 적절한 처치를 한다.

11) 이 약은 신장이식환자에 대한 임상경험이 없다.

12) 원발고알도스테론증을 가진 환자들의 경우 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 이 약을 투여해서는 안된다.

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

6. 상호작용

1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 이 약과 이약의 활성대사체의 AUC를 20 % 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC를 18 % 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.). 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40 % 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 이 약의 경구 투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50 % 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

이 약과 아세노쿠마롤(acenocoumarol) 및 펜프로쿠몬(phenprocoumon)을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.

2) 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보존이뇨제(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 이 약과의 병용이 권장되지 않는다.

3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 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 주의

한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

4) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 이 약 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다. 따라서 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제와 리튬을 병용시 혈청 내 리튬 농도를 모니터링해야 한다.

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

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

7) 자몽주스는 CYP450을 저해하는 성분을 함유하고 있어 이 약의 활성 대사산물 농도를 낮춰 치료효과를 저하시킬 수 있다. 따라서 이 약 복용 시 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 이 약을 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, 요감

소 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 이 약에 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, 어느정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다.

드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 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.

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

2) 수유부

이 약이 모유 중에 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

6세 미만의 소아환자, 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73m² 미만인 소아 및 청소년환자에서 이 약의 혈압강화작용에 대한 자료는 없으므로, 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고혈압에 대한 대조 임상시험에서 이 약을 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 비대가 있는 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.

10. 과량 투여시의 처치

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

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

11. 환자에게 제공되어야 할 정보

1) 임신 : 가임기 여성에게는 임신 중 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며, 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 환자와 상의하여야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

2) 칼륨보충제 : 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 복용하지 않도록 한다(6. 상호작용 항 참조).

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 : 안지오텐신Ⅱ는 강력한 혈관 수축제로서 레닌-안지오텐신 시스템의 주요 혈관 활성 호르몬이며 고혈압의 병태 생리학에서 중요한 구성 요소이다. 또한 부신 피질에서 알도스테론 분비를 자극한다. 로사르탄과 그 주요 활성 대사산물은 안지오텐신Ⅱ가 여러 조직(예: 혈관 평활근, 부신)에서 발견되는 AT1 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 차단하여 안지오텐신Ⅱ의 혈관 수축 및 알도스테론 분비 효과를 차단한다. 많은 조직에서 발견되는 AT2 수용체도 있지만 심혈관 항상성과는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.

로사르탄이나 주요 활성 대사산물은 AT1 수용체에서 부분적인 작용제 활성을 나타내지 않으며, 둘 다 AT2 수용체보다 AT1 수용체에 대해 훨씬 더 큰 친화력(약 1000배)을 가지고 있다. 시험관 (In vitro) 결합 연구에 따르면 로사르탄은 AT1 수용체에 대해 가역적이고 경쟁적인 억제제이다. 활성 대사산물은 로사르탄보다 중량 기준으로 10~40배 더 강력하며 AT1 수용체에 대해 가역적, 비경쟁적 억제제인 것으로 보여진다.

로사르탄이나 활성 대사체는 ACE(안지오텐신I을 안지오텐신Ⅱ로 전환하고 브라디키닌을 분해하는 효소인 키니나제Ⅱ)를 억제하지 않으며, 심혈관 조절에 중요한 것으로 알려진 다른 호르몬 수용체나 이온 채널에 결합하거나 차단하지도 않는다.

2) 임상시험 정보

좌심실 비대가 있는 고혈압 환자

LIFE 연구: (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE) 임상시험은 ECG로 측정된 좌심실 비대가 있는 만 55세에서 80세 (평균 만 67세) 고혈압 환자 9,193명을 대상으로 한 대규모, 다기관, 다국가, 무작위배정, 삼중 눈가림, 활성대조 임상시험이다.

이 연구의 목적은 혈압 조절에 대한 치료적 유익이상으로 이 약의 심혈관 예방 효과를 아테놀올과 비교하여 입증하는 것이다(혈압은 최저치에서 측정되었다).

임상시험 대상자는 이 약 50 mg 또는 아테놀올 50 mg을 1일 1회 투여하도록 무작위배정되었다. 대상자가 목표 혈압(<140/90 mmHg)에 도달하지 못하면 먼저 히드로클로로티아지드 12.5 mg을 추가하였고, 필요 시 이 약 또는 아테놀올 용량을 100 mg까지 증량하였다. 필요한 경우 목표 혈압에 도달하기 위하여 다른 항고혈압 치료(예. 히드로클로로티아지드를 25 mg까지 증량하거나 다른 이노제, 칼슘 채널 차단제, 알파-차단제, 또는 중추 작용제를 추가)를 치료 요법에 추가하였으며, ACE 억제제, 안지오텐신 II 길항제 또는 베타-차단제는 제외되었다. 평균 추적 조사 기간은 4.8년이였다.

혈압은 두 군간 유사한 수준으로 유의하게 감소하였다. 1차 평가변수는 심혈관계 사망, 비치명적 뇌졸중, 또는 비치명적 심근경색의 복합 평가변수가 최초로 발생하기 까지 걸린 시간이었다. 임상시험 결과에서 이 약의 치료는 아테놀올에 비해 1차 복합사건의 위험성을 13.0% 감소시켰으며(p=0.021), 이러한 치료효과는 주로 뇌졸중 위험성 감소에 기인하였다. 이 약은 뇌졸중 발생 위험을 25% 감소시켰으나(p=0.001), 심혈관계 사망 및 심근경색 발생 위험은 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

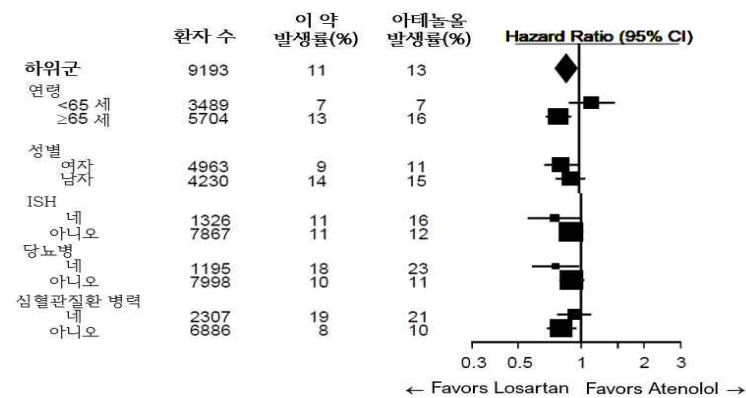
	이 약(N=4,605)		아테놀올(N=4,588)		위험비** (95% 신뢰구간)	p-value
	N(%)	발생률*	N(%)	발생률*		
일차 복합 평가변수	508 (11.0%)	23.8	588 (12.8%)	27.9	0.869 [0.772-0.979]	0.021*
일차 복합 평가변수의 개별 구성요소(첫 사건 발생 기준)						
비치명적 뇌졸중	209 (4.5%)		286 (6.2%)			
비치명적 심근경색	174 (3.8%)		168 (3.7%)			
심혈관계 사망	125 (2.7%)		134 (2.9%)			
이차 평가변수(임상시험동안 사건 발생 기준)						
비치명적 및 치명적 뇌졸중	232 (5.0%)	10.8	309 (6.7%)	14.5	0.752 [0.634-0.891]	0.001**
비치명적 및 치명적 심근경색	198 (4.3%)	9.2	188 (4.1%)	8.7	1.073 [0.879-1.310]	0.491
심혈관계 사망	204 (4.4%)	9.2	234 (5.1%)	10.6	0.886 [0.734-1.069]	0.206

* 추적관찰기간 동안 1000명-연당 사건 발생률

**** 기저 Framingham 위험점수와 ECG로 측정된 좌심실 비대에 대해 보정됨**

일차 복합 평가변수에 대하여 연령, 성별, 인종, 수축기 단독 고혈압(ISH) 유무, 당뇨병 동반 유무, 심혈관질환 병력에 따른 하위군 분석결과는 다음 그림과 같다. 일차 복합 평가변수에 대해 인종에 따른 하위분석결과, 특히 흑인 하위집단(5.8%)에서 이 약(270명) 또는 아테놀올(263명)을 투여한 시험대상자 중 일차 복합 평가변수가 각각 46건(17%, 1000 환자-연당 41.8건), 29건(11%, 1000환자-연당 25.9건)이 발생하였으며, 아테놀올 투여군에서 이 약 투여군에 비해 1차 복합 평가변수가 발생할 위험이 더 낮았다($p=0.03$). 흑인 하위집단에서는 이 약의 유의성이 확인되지 않았다. 아시아 하위집단에 대한 자료는 제한적이다.

그림1. 일차 복합 평가변수 하위군 분석결과



1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- (기허가사항과 동일)

1.4 허가조건

- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제7조의2 제1항제4호

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 로사르탄 함유제제의 효능효과 변경의 타당성에 대한 자문 및 결과

[중앙약사심의위원회 회의]

가. 회의내용

- 위원회명 : 중앙약사심의위원회 의약품등 안전성·유효성 분과위원회
-의약품등 안전성·유효성 평가 소분과위원회
- 일 시 : 2023.9.15.(금) 16:00-18:00
- 장 소 : 비즈허브 서울센터 회의실
- 안 건 : 로사르탄 함유제제의 효능효과 변경의 타당성에 대한 자문

나. 회의결과 : 로사르탄 함유제제의 효능·효과 변경*은 타당함. 위해성관리계획을 통해서 한국인에서 유효성을 추가 확인하도록 함

* 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 뇌졸중 위험 감소

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료
신청일자	2023.02.06.	2023.02.06.	-
보완요청일자	2023.03.09. 2023.10.16.	2023.03.09. 2023.10.11.	-
보완접수일자	2023.07.03. 2023.10.26.	2023.07.04. 2023.10.27.	2023.10.27.
최종처리일자	2023.12.21.	2023.12.15.	2023.12.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 로사르탄칼륨 단일제는 고혈압 및 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신장병 치료목적으로 국내 기 허가된 바 있음. 신청사는 급변 허가변경신청시 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 9,193명 대상 핵심 임상시험자료(LIFE)를 근거로 “좌심실 비대증이 있는 고혈압 환자에서의 심혈관 이환율 및 사망률 위험성 감소”에 대한 효능효과 추가를 신청하였음
- 비임상시험자료(효력시험자료) : 염분 민감성(Dahl-S) 및 저항성(Dahl-R) 랫드에서 로사르탄 30mg/kg/일 또는 음성대조군(물) 8주간 경구 투여시 좌심실 비대에 미치는 영향을 확인하는 효력시험자료를 제출하였음. 좌심실 비대가 유발된 랫드 모델에서 시험한 결과, 로사르탄군에서 대조군 대비 혈압이 유의하게 감소되고, 좌심실 질량(LV mass) 및 좌심실 질량지수(LVMI)가 감소되었음.
- 임상시험자료(LIFE) : 신청사는 변경신청한 효능효과를 뒷받침하기 위하여 좌심실 비대증 및 고혈압이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험자료(LIFE) 등을 제출하였음. 제3상 임상결과, 로사르탄은 아테놀롤과 비교하여 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환으로 사망, 비치명적 뇌졸중 또는 비치명적 심근경색 중 최초 발생) 사건 발생의 위험성을 유의하게 감소시켰으며, 일차 복합 평가변수 평가결과는 주로 뇌졸중 발생위험 감소에 대하여 기인하였음. 아울러, 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 안전성 프로파일은 기 보고된 고혈압 환자에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.
- 동 임상시험에서 인종 간 하위분석 결과 흑인 및 아시아인에서 전체 집단과 서로 다른 경향성을 보였으나, 아시아 하위집단은 임상시험에 참여한 대상자 수가 적어 로사르탄의 치료효과에 대한 자료는 제한적임. 이와 관련하여 중앙약사심의위원회 자문결과 등을 종합적으로 고려하여 흑인을 제외한 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 로사르탄 함유 제제의 뇌졸중 위험성 감소에 대한 임상적 유의성이 있다고 판단되며, 변경 신청한 효능효과(좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서의 뇌졸중 발생 위험의 감소) 인정 가능함. 또한, 신청사

는 핵심 임상시험의 아시아인 하위집단 결과 등을 고려하여, 시판 후 위해성관리계획을 통해 한국인 자료를 추가 확보하는 계획을 적절히 마련하였음

- (제3상 임상시험) 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 대상 제3상 임상시험(LIFE)에서 로사르탄군이 활성대조군(아테놀롤) 대비 일차 복합 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 감소를 보였고, 일차 유효성 평가 결과는 주로 뇌졸중 위험성 감소에 기인하였음. 인종 간 하위분석 결과, 흑인 및 아시아인에서 전체 집단과 서로 다른 경향성을 보였음

* 전체 집단 HR 0.869[0.772-0.979], 흑인 1.598[1.004-2.543], 아시아인 2.428[0.252-23.356] 흑인(5.8%) 하위분석 결과, 로사르탄군에서 일차 사건 발생율이 더 높게 보고되어 치료효과가 명확하게 확인되지 않음. 이는 치료효과에 대한 인종 간 차이에 기인한 것으로 추정됨. 아시아인(0.5%) 하위분석 결과는 충분한 수의 대상자가 포함되지 않아 로사르탄의 치료효과 또는 인종 간 차이를 판단하기 어려움

- (최초허가당시 고혈압 환자에서 가교시험) 로사르탄의 최초 허가 당시 한국인 고혈압 환자 대상 가교시험에서 한국인과 타민족 간 안전성·유효성 및 용법·용량 등에 관한 사항이 차이가 없음이 확인되었음
- (안전성) 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 대상 임상시험에서 로사르탄의 이상반응은 고혈압 환자에서 기보고되었던 이상반응과 유사하였음

※ 중앙약사심의위원회 자문

[중앙약사심의위원회 회의]

가. 회의내용

- 위원회명 : 중앙약사심의위원회 의약품등 안전성·유효성 분과위원회
-의약품등 안전성·유효성 평가 소분과위원회
- 일 시 : 2023.9.15.(금) 16:00-18:00
- 장 소 : 비즈허브 서울센터 회의실
- 안 건 : 로사르탄 함유제제의 효능효과 변경의 타당성에 대한 자문

나. 회의결과 : 로사르탄 함유제제의 효능·효과 변경*은 타당함. 위해성관리계획을 통해서 한국인에서 유효성을 추가 확인하도록 함

* 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 뇌졸중 위험 감소

※ 중앙약사심의위원회 자문결과를 반영한 효능효과 시정

기허가사항	변경신청사항	시정사항
1. 고혈압 2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신장병	1. 고혈압 2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신장병 3. 좌심실 비대증이 있는 고혈압 환자에서의 심혈관 이환율 및 사망을 위협의 감소	1. 고혈압 2. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 뇌졸중 위험 감소 3. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신장병

* 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)에 흑인 및 아시아 하위집단 결과 반영

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 :
 - 로사르탄칼륨 단일제 : 코자정(로사르탄칼륨), 코자정100밀리그램(로사르탄칼륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : Angiotensin II Receptor inhibitor
- 약리작용 : 안지오텐신 II는 강력한 혈관 수축제로서 레닌-안지오텐신 시스템의 주요 혈관 활성 호르몬이며 고혈압의 병태 생리학에서 중요한 구성 요소임. 또한 부신 피질에서 알도스테론 분비를 자극함. 로사르탄과 그 주요 활성 대사산물은 안지오텐신 II가 여러 조직(예: 혈관 평활근, 부신)에서 발견되는 AT₁ 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 차단하여 안지오텐신 II의 혈관 수축 및 알도스테론 분비 효과를 차단함. 많은 조직에서 발견되는 AT₂ 수용체도 있지만 심혈관 항상성과는 관련성이 알려져 있지 않음.
- 로사르탄이나 주요 활성 대사산물은 AT₁ 수용체에서 부분적인 작용제 활성을 나타내지 않으며, 둘 다 AT₂ 수용체보다 AT₁ 수용체에 대해 훨씬 더 큰 친화력(약 1000배)을 가지고 있음. *In vitro* 결합 연구에 따르면 로사르탄은 AT₁ 수용체에 대해 가역적이고 경쟁적인 억제제이며, 활성 대사산물은 로사르탄보다 중량 기준으로 10~40배 더 강력하며 AT₁ 수용체에 대해 가역적, 비경쟁적 억제제임. 로사르탄이나 활성 대사체는 ACE(안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 전환하고 브라디키닌을 분해하는 효소인 키니나제 II)를 억제하지 않으며, 심혈관 조절에 중요한 것으로 알려진 다른 호르몬 수용체나 이온 채널에 결합하거나 차단하지도 않음

1.2. 기원 및 개발경위

고혈압과 심혈관계 질환의 관계

- 고혈압은 심혈관계, 뇌혈관계 및 만성 신장질환의 주요 위험인자라고 확인되었음. 고혈압 관련 위험성은 다른 심혈관계 위험인자(예, 고콜레스테롤증, 당뇨병)나 표적장기의 손상 여부에 따라 그 위험성이 증가함. 표적장기 손상은 고혈압 망막병증, 신질환(즉, 미세알부민뇨증, 단백뇨) 혹은 심장질환(즉, 뇌졸중, 심근경색 또는 좌심실비대)등임.
- 좌심실 비대(Left ventricular hypertrophy(LVH))는 좌심실의 중량이 증가하거나 심실벽이 두꺼워진 상태로 가장 흔한 원인이 고혈압임. 심장초음파(Echocardiography (ECG))로 확인된 좌심실 무게는 심혈관 질환의 강력한 지표이며, 예후를 알려줌. 좌심실 비대를 가진 환자는 심혈관질환(관상동맥질환, 심근경색, 뇌졸중, 심부전등)의 발병율이 좌심실 비대가 없는 환자보다 높음. ECG-LVH를 지표로 한 장기 추적조사에서 ECG-LVH가 있는 경우 협심증은 6배, 심근경색은 2~5배, 심부전은 6~17배까지 위험성이 높았음. 이는 좌심실 비대가 장기 손상의 전조증상이며 심혈관질환의 강력한 지표임을 의미함. 또한 좌심실 비대는 심장질환 뿐만 아니라 뇌졸중 위험성의 강력한 대리 표지자이기도 하며, 추적조사에서도 ECG-LVH가 있는 경우 뇌졸중의 발생율이 10배 증가하였음.
- 장기간 혹은 중증 고혈압 환자에서 좌심실 비대는 빈번하게 발생하는 한편 경증부터 중증 고혈압까지 다양한 고혈압 환자에서 발생함. 이는 좌심실 비대가 단순히 증가된 혈압에 대한 일반적인 생리반응으로 볼 수 없다는 것을 의미함. 좌심실 비대는 혈액역학 및 비-혈액역학적(nonhemodynamic) 인자에 대한 병리적 반응임. 비-혈액역학적 인자는 상승된

혈압과 더불어 심근 및 혈관 비대를 촉진하는 성장인자 등임. 즉, (1)비정상적인 심실 개형/구조 및 심근 섬유증으로 인한 불안한 심근 이완과 수축 (2)관상동맥 구조 및 기능의 비정상과 무질서한 소혈관의 구조 (3) 비정상적인 생화학적 및 전기생리학적 (electrophysiological) 특징 등임. 이러한 비정상성은 심장 기능을 손상시키고, 심근의 산소 요구량을 증가시키며, 심근관류를 손상시키고, 부정맥의 원인이 됨

좌심실 비대의 치료

- 현재까지 좌심실 비대의 호전 및 그 임상적 결과에 대해 치료 효과를 인정받은 항고혈압 약물은 없음.

로사르탄의 작용기전

- 안지오텐신 II는 안지오텐신 I에 대한 안지오텐신 전환효소 (ACE, Kinase II)의 효소반응에 의해서 생성되는 강력한 혈관 수축물질로서, 레진-안지오텐신 시스템의 주요한 혈관작용호르몬이며, 고혈압의 병태생리에 중요한 역할을 함. 또한 안지오텐신 II는 부신 피질에서 알도스테론의 분비를 촉진시킴. 로사르탄과 그 활성 대사물은 이러한 혈관 수축효과를 갖는 안지오텐신 II가 AT₁ 수용체와 결합하는 것을 차단함으로써 효과를 나타냄
- 한편, LIFE study는 안지오텐신 II의 비-혈액역학적 활성이 좌심실 비대 및 관련 질환의 이환율/사망률과 관련이 있다는 개념에서 시작되었음. 안지오텐신 II는 강력한 혈관수축물질로 알려져 있고, 안지오텐신 II AT₁ 수용체의 선택적인 차단에 의한 혈압강하로서 본태성 고혈압의 병태생리에서의 안지오텐신 II와 그 AT₁ 수용체의 역할이 확인되었음.
- 그러나 안지오텐신 II는 혈관수축 활성 외에, 그동안 수년간의 연구에서 또한 심혈관계에서 강력한 비-혈액역학적 활성이 있음이 알려졌음. 즉 좌심실 비대 및 혈관 개형 (remodeling)에 이르게 하는 심혈관 세포의 성장 유도, 심혈관계 및 신장의 섬유증의 유도, 내피 기능장애 및 혈전증의 원인인 강력한 산화성 등임. 또한 안지오텐신 II는 죽상경화성 플라크 (atherosclerotic plaque)의 형성 및 불안정성에도 주요한 역할을 하는 것으로 알려졌음. 안지오텐신 II의 이러한 부가적 활성은 모두 AT₁ 수용체에 결합하여 나타나는 것으로 보임. 따라서 이는 좌심실 비대증을 회귀시키고 고혈압 환자에서 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률의 감소에 기존의 항고혈압 약물보다 선택적인 AT₁ 수용체 저해제가 더욱 효과적일 것이라는 데 이론적 근거가 됨

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

5.1. 효력시험

- 효력시험자료 1건 제출

- Reduction of development of left ventricular hypertrophy in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats by angiotensin II receptor inhibition

시험명	Reduction of development of left ventricular hypertrophy in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats by angiotensin II receptor inhibition																					
자료의 적합성	<input type="checkbox"/> 허가당시제출자료 (허가국) <input checked="" type="checkbox"/> 전문학회지(sci) <input type="checkbox"/> 국내외기관																					
	학회지명	American Journal of Hypertension (ISSN :)			vol	9																
					페이지	216-222																
					년도	1996																
시험목적	Dahl salt sensitive rat 및 Dahl salt resistant rat에서 Losartan이 좌심실 비대에 미치는 영향을 측정하기 위함																					
시험약물	대상약물	성분명	losartan	Code 명		제품명																
	대조약물	양성																				
		음성	tap water																			
시험내용	시험동물	종류	Dahl salt sensitive rat (Dahl S) 및 Dahl salt resistant rat (Dahl R)		동물수	Dahl-S 27마리 Dahl-R 27마리	주령 (체중)															
	시험계																					
	투여법	투여경로	경구투여	투여량	로사탄 30mg/kg/일	투여기간 (투여횟수)	8주															
	시험방법	8주간, 모든 시험동물에게 8% NaCl 함유된 사료 투여 13마리 Dahl-S와 13마리 Dahl-R에게 로사탄 30mg/kg/일을 물에 녹여 투여 14마리 Dahl-S와 14마리 Dahl-R는 대조군으로 음성대조약물 투여																				
평가지표	혈압, 좌심실비대 관련 지표																					
통계방법	모든 자료는 mean±SD로 나타내며, distribution of variable은 Shapiro-Wilk Test로 검정하고, two-way ANOVA test를 수행																					
결과 (도표화 자료 등)	<p>1. Losartan이 혈압에 미치는 영향</p> <div style="text-align: center;"> <p>TABLE 3. BLOOD PRESSURE AT THE TIME OF FIRST ECHOCARDIOGRAM AND AT END STUDY IN DAHL-S AND DAHL-R ON LOSARTAN OR ON TAP WATER</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline Blood Pressure (mm Hg)</th> <th>End-Study Blood Pressure (mm Hg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dahl-S on losartan (n = 11)</td> <td>111 ± 16</td> <td>165 ± 26†</td> </tr> <tr> <td>Dahl-S on tap water (n = 10)</td> <td>115 ± 25</td> <td>183 ± 51†</td> </tr> <tr> <td>Dahl-R on losartan (n = 9)</td> <td>99 ± 11</td> <td>118 ± 13*</td> </tr> <tr> <td>Dahl-R on tap water (n = 12)</td> <td>96 ± 14</td> <td>116 ± 12*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P < .04; † P < .0001.</p> </div> <p>2. Losartan이 좌심실 비대에 미치는 영향</p>								Baseline Blood Pressure (mm Hg)	End-Study Blood Pressure (mm Hg)	Dahl-S on losartan (n = 11)	111 ± 16	165 ± 26†	Dahl-S on tap water (n = 10)	115 ± 25	183 ± 51†	Dahl-R on losartan (n = 9)	99 ± 11	118 ± 13*	Dahl-R on tap water (n = 12)	96 ± 14	116 ± 12*
	Baseline Blood Pressure (mm Hg)	End-Study Blood Pressure (mm Hg)																				
Dahl-S on losartan (n = 11)	111 ± 16	165 ± 26†																				
Dahl-S on tap water (n = 10)	115 ± 25	183 ± 51†																				
Dahl-R on losartan (n = 9)	99 ± 11	118 ± 13*																				
Dahl-R on tap water (n = 12)	96 ± 14	116 ± 12*																				

TABLE 2. LEFT VENTRICULAR (LV) GEOMETRY AT AGE 12 TO 14 WEEKS IN SALT-LOADED DAHL SALT-SENSITIVE AND SALT-RESISTANT RATS TREATED WITH LOSARTAN AND IN CONTROLS

	Salt-Loaded Dahl-S		Salt-Loaded Dahl-R	
	Water (n = 14)	Losartan (n = 13)	Water (n = 14)	Losartan (n = 13)
LV mass (g)	1.11 ± 0.29*†	0.87 ± 0.24	0.89 ± 0.22	0.92 ± 0.22
LV mass index (g/kg ^{0.59})	2.24 ± 0.67**‡	1.60 ± 0.41	1.59 ± 0.35	1.61 ± 0.39
Cross-sectional area (mm ²)	51.1 ± 12.6*†	40.9 ± 10.3	42.0 ± 9.7	43.3 ± 9.3
Cross-sectional area index (mm ² /kg ^{0.53})	96.3 ± 26.6**‡	71.0 ± 17.0	70.5 ± 14.5	71.5 ± 15.8
LV chamber size (mm)	7.13 ± 0.93	6.80 ± 0.45	7.10 ± 0.56	7.10 ± 0.80
LV dimension index (mm/kg ^{0.21})	9.14 ± 1.25	8.48 ± 0.59	8.73 ± 0.72	8.66 ± 0.92
Posterior wall thickness (mm)	1.75 ± 0.25*	1.51 ± 0.30	1.55 ± 0.36	1.52 ± 0.24
Septum thickness (mm)	1.86 ± 0.41	1.59 ± 0.38	1.54 ± 0.34	1.64 ± 0.26
Relative wall thickness	0.50 ± 0.09	0.44 ± 0.10	0.44 ± 0.13	0.44 ± 0.08
Endocardial shortening (%)	65.6 ± 9.3	67.8 ± 8.2	60.3 ± 5.2	63.8 ± 7.8

* P < .05; ** P < .005 v Dahl-S on losartan.

† P < .05; ‡ P < .005 v Dahl-R on tap water.

시험자결론 염분섭취에 민감하게 volume이 증가하여 좌심실 비대가 유발되는 Dahl-S 랫트에게 로사탄 투여시 대조군에 비하여 좌심실 무게 (LV mass)는 덜 증가하였으며 (27% 감소) LV dimension index도 7% 가량 낮았고, 이완기 혈압도 14% 가량 낮았음. 이는 로사탄이 좌심실 부피 뿐만 아니라, 혈압도 낮추었다는 것을 의미함

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) : 해당사항 없음

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험 : 해당사항 없음

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 염분 민감성(Dahl-S) 및 저항성(Dahl-R) 랫드에서 로사르탄 30mg/kg/일 또는 음성대조군 (물) 8주간 경구 투여시 좌심실 비대에 미치는 영향을 확인하는 효력시험자료를 제출하였음. 좌심실 비대가 유발된 랫드 모델에서 시험한 결과, 로사르탄군에서 대조군 대비 혈압이 유의하게 감소되고, 좌심실 질량(LV mass) 및 좌심실 질량지수(LVMI)가 감소되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가당시 자료제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(핵심 임상시험자료 1건, 가교시험자료* 1건)
 - [CZR-02] 1-3기 고혈압 환자들에서 로사탄 대비 포시노프릴의 항고혈압 효과 및 안전성, 내약성을 평가하기 위한 임상시험(N=96) * 최초허가당시 제출자료
 - [MK-0954] LIFE A Triple-Blind, Parallel Study to Investigate the Effect of Losartan Versus Atenolol on the Reduction of Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy

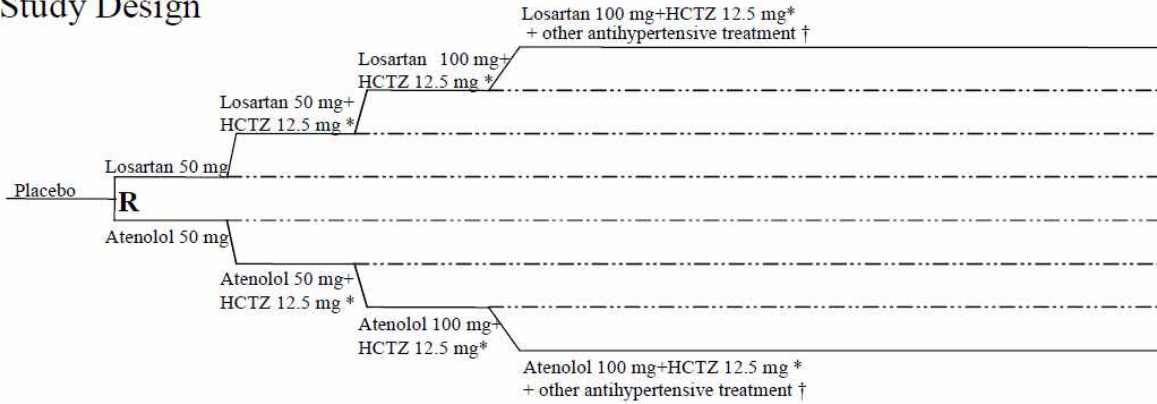
6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

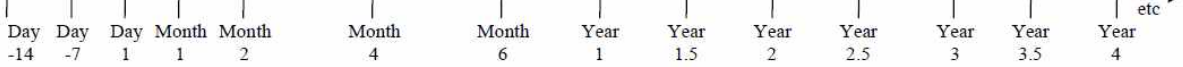
[MK-0954(Protocol 133/COZ368/925)] A Triple-Blind, Parallel Study to Investigate the Effect of Losartan Versus Atenolol on the Reduction of Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy LIFE 시험

- 시험목적 : 일차 목적은 심혈관 사망률과 이환율 (심혈관 사망률은 치명적 MI, 치명적 뇌졸중, 급사, 진행성 심부전, 기타 심혈관 사망으로 인한 사망으로 정의되며, 심혈관 이환율은 비치명적 MI [무증상 MI 제외] 및 비치명적 뇌졸중으로 정의됨)의 조합에 대해 LVH가 기록된 고혈압 환자에서 아테놀올과 비교한 로사르탄의 장기간 효과 (≥ 4 년) 를 평가하였음. 일차 복합 평가변수의 3가지 요소는 심혈관 사망, 치명적/비치명적 MI, 및 치명적/비치명적 뇌졸중으로 정의되었음
 - 이차 목적은 심혈관 및 전체 사망률, 치명적 및 비치명적 심근경색 및 뇌졸중, 협심증 및 심부전으로 인한 입원, LVH의 호전 (ECG로 측정), LVH의 호전과 심혈관 사망률 및 이환율의 인과관계 (1차 평가변수로 정의됨), 관상동맥 또는 말초 혈관재형성술 비율, 연간 ECG의 연속 판독으로 평가된 무증상 심근경색, 이상 반응 프로파일 및 이상 반응으로 인한 중단률을 기반으로 한 안전성 및 내약성에 대한 아테놀올과 로사르탄의 효과를 비교하는 것이었다.
 - 3차 목적은 혈압 조절과 심혈관 이환율 및 사망률의 인과관계 평가, 미세단백뇨, 흡연, 연령, 성별, 무작위배정 시 수축기 및 이완기 혈압 수준, 총 혈청 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 및 당뇨를 포함한 심혈관 사건 발생률에 대한 다양한 위험 인자의 영향 평가, 및 신규 당뇨 (WHO 기준)에 대해 아테놀올과 로사르탄의 장기간 효과 평가를 포함하였다. 의료 자원 활용에 대한 아테놀올과 로사르탄의 장기간 효과 평가는 별도 보고서의 주제가 된다.
- 시험설계 : LIFE 시험은 심혈관 사망률과 이환율의 조합에 대해 ECG-LVH가 기록된 고혈압 환자를 대상으로 아테놀올에 비교한 로사르탄의 장기간 효과를 평가하기 위한 다국가, 삼중 눈가림, 이중 위약, 평행 2군 대조시험임(그림 1).
 - 7개 국가(945 시험기관)에서 총 9,222명을 무작위배정하였음. 1기관에 속한 29명의 환자는

Study Design



Patients randomized (R) with sitting diastolic blood pressure 95-115 mm Hg and/or sitting systolic blood pressure 160-200 mm Hg at days -7 and 1 and left ventricular hypertrophy present by Cornell product ($[ORST/RaVL + SV3]$ mm X msec) or Sokolow-Lyon ($[SV1 + RV5 + V6]$ mm)



* Titration upward if sitting diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or sitting systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg.

† Titration encouraged if sitting diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg or sitting systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg but mandatory if sitting blood pressure $\geq 160/95$ mm Hg. Addition of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II Type 1-receptor antagonists or β -blockers prohibited.

개시 후 시험에서 조기 중단되었으며 중대한 임상시험관리기준 (GCP) 미준수 문제로 인해 모든 분석에서 제외되었음. 따라서, 9,193 명이 유효성 및 안전성 분석에 이용 가능했음.

- 2주간의 위약 도입 기간 후, 최소 4년의 추적 관찰 기간이 있음. 시험 기간은 사건 발생률을 기반으로 하며(1,040명이 1차 심혈관 사건을 경험할 때까지) 절대적 시간이 아님(추적 관찰 기간이 마지막 환자 등록 후 최소 4년인 점은 제외함). 위약 베이스라인 기간 중 매주 기관에 방문하였음.
- 선정/제외기준에 적합한 환자는 50 mg 로사르탄 또는 아테놀올에 1:1 비율로 무작위배정되었고, 삼중 눈가림 치료 기간 중에 환자는 1, 2, 4 및 6개월차, 이후부터는 6개월마다 기관에 방문했음. 목표 혈압 ($<140/90$ mm Hg)에 도달하지 못한 경우, 공개 라벨 히드로클로로치아지드 (HCTZ) 12.5 mg이 추가되었음. 삼중 눈가림 요법과 HCTZ 12.5 mg을 병용해도 BP가 적절히 통제되지 않는 경우, 삼중 눈가림 요법의 용량을 두배로 했음. BP 통제가 시험약 시작 6개월 이후에도 달성되지 않는 경우, HCTZ를 25mg 이상으로 증량하거나 다른 항고혈압 요법(안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II-수용체 길항제, 또는 β -차단제 제외)을 치료 요법에 추가할 수 있었음.
- 시험 치료를 조기에 중단한 환자는 시험종료 시까지 6개월 마다 기관 방문 또는 전화 연락으로 추적되었음. 일시적인 시험 요법의 중단은 허용되었고 임상적으로 적절한 경우 시험약은 다시 시작해야 했음.
- 안전성 및 내약성은 임상 및 실험실적 측정, 그리고 이상 반응 보고로 평가되었다. 평가변수와 중대한 이상 반응으로 보고된 비심혈관 사망을 제외하고, 시험 임상 평가변수는 이상 반응으로 보고되지 않았음
- 독립적인 눈가림 평가변수 분류 위원회(Endpoint Classification Committee, ECC)는 운영 위원회에서 결정된 사전에 지정된 평가변수 정의와 기준을 사용하여 임상 평가변수를 분류하였음. 데이터 안전성 모니터링 위원회(Data Safety Monitoring Board, DSMB)의 검토를 위해 예상된 평가변수의 1/3과 2/3에 도달했을 때, 사전에 지정된 중간 분석을 2회 실시하였음.

- 대상환자군 : ECG 중앙기관에서 확인된 ECG-LVH가 기록된, 이전에 치료되지 않았거나 치료 받은 55~80세이며, SiDBP 95~115mmHg 및/또는 SiSBP 160~200mmHg인 고혈압 환자 대상임
 - 위약 기간 동안 이차성 고혈압의 병력이 있는 환자, 악성 고혈압, 고혈압성 뇌병증, 이완기 BP >115 mm Hg 또는 수축기 BP >200 mm Hg 상승이 있는 환자는 시험에서 제외되었음. 일반적으로, 심부전 병력 환자와 같이 β -차단제, 이뇨제, 안지오텐신 II-수용체 길항제 (AIIA), 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEI), 또는 칼슘 길항제 치료가 필요할 수 있는 알려진 고위험 심혈관 질환이 있는 환자는 이 시험에서 제외되었음. 신장 또는 간장애, 또는 신장 이식 병력, 로사르탄, 아테놀올 또는 히드로클로로치아지드에 알려진 과민성 또는 금기가 있는 환자는 참여하지 못했음.
 - 추가적인 주요 제외 기준에는 시험 시작 전 6개월 이내에 뇌졸중 또는 심근경색의 알려진 병력 또는 유의한 알려진 대동맥 협착증이 포함되었음
- 선정기준 :
 - 1) Male or female aged 55 to 80 years.
 - 2) Previously untreated or treated hypertension.
 - 3) The qualifying ECG (taken up to 30 days prior to Visit 1) was required to have an interpretation of LVH confirmed by the **ECG Core Center** before randomization.
 - 4) Trough sitting blood pressure measurement requirements:

Study Day	Visit Number	Trough Sitting Blood Pressure (BP) Mean Reading†
Day -7 (after 1 week on placebo)	2	SiDBP 95 to 115 and/or SiSBP 160 to 200 mm Hg
Day 1 (after 2 weeks on placebo)‡	3	SiDBP 95 to 115 and/or SiSBP 160 to 200 mm Hg

† Sitting BP Mean Reading was the calculated average of 2 consecutive readings at 1-minute intervals.
 ‡ Patients who did not qualify after 2 weeks on placebo could remain on placebo for up to 2 additional weeks in order to qualify for randomization (2 consecutive blood pressures separated by at least 1 week equal to SiDBP 95 to 115 and/or SiSBP 160 to 200 mm Hg for inclusion).

- 임상시험용의약품 및 투여방법:
 - 임상시험용의약품

로사르탄 및 위약	아테놀올 및 그 위약	Hydrochlorothiazide
Merck Sharp and Dohme (MSD) Ltd., Cramlington or Hoddesdon, U.K.	Merckle GmbH, D-89143 Blaubeuren, Germany	MSD, Ltd., Hoddesdon, U.K

- 임상시험용의약품 투여 :

<Upward Titration Steps if SiDBP \geq 90 mm Hg and/or SiSBP \geq 140 mm Hg>

End of Month	Treatment
1	Losartan 50 mg or atenolol 50 mg
2	Losartan 50 mg or atenolol 50 mg plus HCTZ 12.5 mg
4	Losartan 100 mg or atenolol 100 mg and HCTZ 12.5 mg
6	Losartan 100 mg or atenolol 100 mg and HCTZ 12.5 mg plus other antihypertensive therapy (excluding ACEIs, AIIAs, or beta-blockers)

	The dosage of HCTZ could be increased. The choice of additional antihypertensive therapy was left to the discretion of the investigator.
--	--

●평가변수 :

Primary	To evaluate the long-term effects (≥ 4 years) of losartan compared to atenolol in hypertensive patients with documented LVH on the combination of cardiovascular mortality and morbidity (<u>cardiovascular mortality defined as death due to fatal MI, fatal stroke, sudden death, progressive heart failure, other cardiovascular deaths</u> ; cardiovascular morbidity defined as nonfatal MI [excluding silent MI] and nonfatal stroke). (As specified in the DAP, the analytical approach defined the 3 components of the primary composite as cardiovascular death, fatal/nonfatal MI, and fatal/nonfatal stroke.) The components of the primary composite endpoint were: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular mortality. • Fatal/nonfatal myocardial infarction. • Fatal/ nonfatal stroke.
Secondary	To compare the long-term effects of losartan with atenolol on: <ol style="list-style-type: none"> a. Cardiovascular mortality. b. Total mortality. c. Fatal and nonfatal myocardial infarction. d. Fatal and nonfatal stroke. e. Angina pectoris requiring hospitalization. f. Heart failure requiring hospitalization. g. Regression of LVH, as measured by ECG. h. The relationship between regression of LVH (ECG-LVH) and cardiovascular mortality and morbidity (defined as primary endpoint). i. The incidence of coronary or peripheral revascularization procedures. j. The incidence of silent myocardial infarction as evaluated from serial readings of annual ECGs. k. Safety and tolerability based upon adverse experience profile and incidence of discontinuations due to adverse experiences.
Tertiary	<ol style="list-style-type: none"> a. To evaluate the relationship between blood pressure control and cardiovascular morbidity and mortality. b. To assess the influence of various risk factors on cardiovascular event rate, including microalbuminuria, smoking, age, gender, level of systolic and diastolic blood pressure at randomization, total serum cholesterol, HDL cholesterol, and diabetes mellitus. c. To evaluate the long-term effects of losartan versus atenolol on new-onset diabetes mellitus (WHO criteria). d. To evaluate the long-term effects of losartan versus atenolol on healthcareresource utilization.

- 일차 유효성 평가변수 : 일차 평가변수는 Endpoint Classification Committee에서 확인한 심혈관계 사망, 심근경색 또는 뇌졸중의 복합 평가변수
- (인구통계학적 특성) 평균 연령 66.9세, 여성 환자 54%, 백인 환자 92.5%로 치료 군간 유사하였음. 알코올 사용, 흡연 이력, 운동시간도 두 군간 유사하였음

<Patient Demographics>

	로사르탄(N=4605)		아테놀롤(N=4588)		총(N=9193)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
연령(세)						
54 세 미만	58	(1.3)	52	(1.1)	110	(1.2)
55 ~ 59 세	802	(17.4)	797	(17.4)	1599	(17.4)
60 ~ 64 세	888	(19.3)	892	(19.4)	1780	(19.4)
65 ~ 69 세	1026	(22.3)	1029	(22.4)	2055	(22.4)
70 ~ 74 세	1023	(22.2)	1044	(22.8)	2067	(22.5)
75 ~ 80 세	796	(17.3)	764	(16.7)	1560	(17.0)
81 세 이상	12	(0.3)	10	(0.2)	22	(0.2)
평균 (SD)	66.9±7.03		66.9±6.98		66.9±7.00	
중앙값 [범위]	67 [45 ~ 83]		67 [47 ~ 83]		67 [45 ~ 83]	
성별						
여성	2487	(54.0)	2476	(54.0)	4963	(54.0)
남성	2118	(46.0)	2112	(46.0)	4230	(46.0)
민족군						
백인	4258	(92.5)	4245	(92.5)	8503	(92.5)
흑인	270	(5.9)	263	(5.7)	533	(5.8)
히스패닉	47	(1.0)	53	(1.2)	100	(1.1)
아시아인	25	(0.5)	18	(0.4)	43	(0.5)
기타	5	(0.1)	9	(0.2)	14	(0.2)

- (시험약의 분포) 로사르탄 평균 투여량은 74.4mg, 아테놀롤은 71.4mg이었음. 로사르탄 또는 아테놀롤의 평균 투여일수는 1,467.3일, 1395.8일이었음. 로사르탄군에서 2,733명(60%) 및 아테놀롤군에서 2,569명(56%)이 히드로클로로티아자이드를 투여받았으며, 각 치료군의 평균 투여량은 ~20mg이었고, 투여량 분포는 두 치료군 간에 유사했음

<표. 일차평가변수 발생하기전, 추적조사 종료시 또는 마지막 방문 종료시 시험약의 분포>

약물 복용량	로사르탄		아테놀롤	
	n	(%)	n	(%)
50mg 단독	434	(9.0)	436	(10.0)
50mg과 추가약물	844	(18.0)	930	(20.0)
50mg+HCT	624	(14.0)	625	(14.0)
100mg과 추가약물 있는/없는 경우	2284	(50.0)	1979	(43.0)
단독	95	(2.0)	78	(2.0)
HCTZ만 추가	829	(18.0)	713	(16.0)
다른약물만 추가	162	(4.0)	172	(4.0)
HCTZ와 다른 약물 추가	1198	(26.0)	1016	(22.0)
시험약물 복용 안함	1043	(23.0)	1243	(27.0)

- **일차 유효성 평가변수** : 로사르탄군의 아테놀롤군 대비 일차 복합 평가변수*에 대한 위험성을 13% 감소시켰으며(HR 0.869[95%CI 0.772~0.979], p=0.021)였으며, 이는 주로 개별 구성요소 중 뇌졸중의 위험성 감소(25%)에 기인하였음(HR 0.752[95%CI 0.634~0.891], p=0.001).

* 심혈관 질환으로 인한 사망, 뇌졸중(non-fatal/fatal), 심근경색(non-fatal/fatal) 중 어느 하나가 처음 발생한 사건 기준

- 일차 평가변수의 개별 구성요소 간 치료효과의 일관성을 확인하기 위하여 이질성(heterogeneity) 검정시, 3개 개별 구성 요소의 치료효과는 유의한 차이를 보였음(p=0.023)
- Baseline LVH 측정, Framingham 위험 점수를 공변량으로 조정하지 않은 일차 복합평가변수에 대한 HR은 0.854(95%CI 0.759-0.962, p=0.009)였음

Table 16 Primary Composite Endpoint and Components of Primary Composite Endpoint

Composite	Crude Rate						Kaplan-Meier Rates								Hazard [†] Ratio	95% CI		p-Value [§]
	Losartan (N=4605)			Atenolol (N=4588)			Losartan				Atenolol					Lower	Upper	
	Rate [‡]	n	(%)	Rate [‡]	n	(%)	1-Yr	2-Yr	3-Yr	4-Yr	1-Yr	2-Yr	3-Yr	4-Yr				
Composite	23.8	508	(11.0)	27.9	588	(12.8)	2.4	4.8	6.5	8.9	3.1	5.4	7.9	10.2	0.869	0.772	0.979	0.021*
Components of Primary Composite Endpoint—Secondary Endpoints																		
Cardiovascular mortality	9.2	204	(4.4)	10.6	234	(5.1)	0.7	1.6	2.2	3.3	0.9	1.8	2.9	3.7	0.886	0.734	1.069	0.206
MI (fatal/nonfatal)	9.2	198	(4.3)	8.7	188	(4.1)	1.0	1.7	2.4	3.5	0.8	1.6	2.4	3.2	1.073	0.879	1.310	0.491
Stroke (fatal/nonfatal)	10.8	232	(5.0)	14.5	309	(6.7)	1.1	2.3	3.1	4.1	1.9	3.1	4.2	5.7	0.752	0.634	0.891	0.001**

* p-Values <0.046.
 ** p-Values <0.01.
 † Per 1000 patient-years of follow-up.
 ‡ Baseline left ventricular hypertrophy degree (Cornell product and Sokolow-Lyon) and baseline Framingham risk score are included in Cox proportional hazard model as covariates.
 § The p-values and estimates of hazard ratio of experiencing the endpoint on losartan compared to atenolol are based on Cox proportional hazard model.

Figure 2 Observed Kaplan-Meier Curve—Primary Composite Endpoint

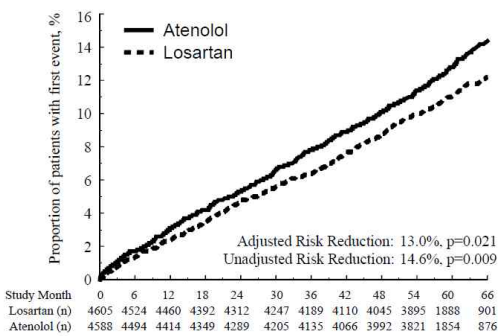


Figure 4 Primary Composite Endpoint and Components of Primary Composite Endpoint

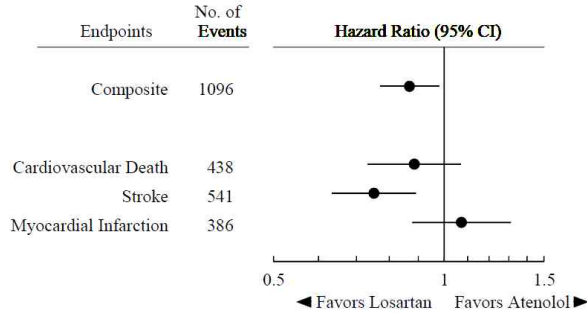
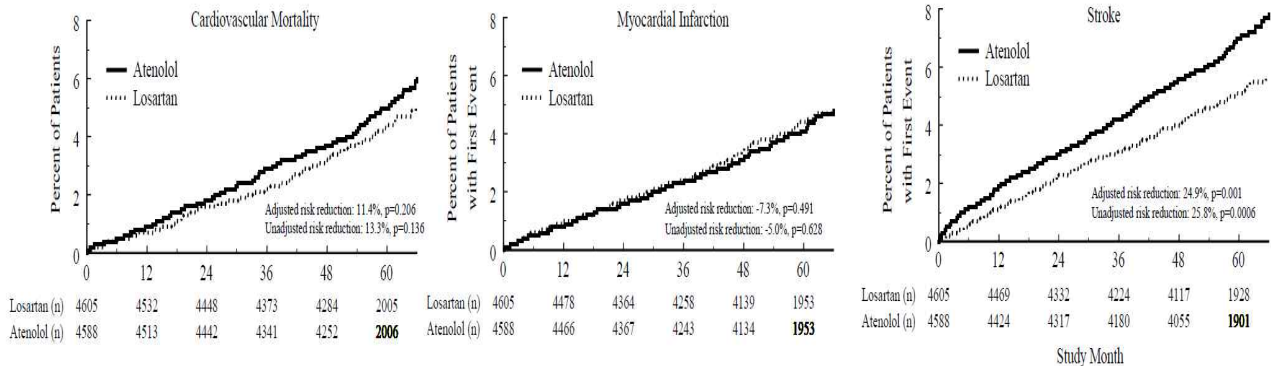
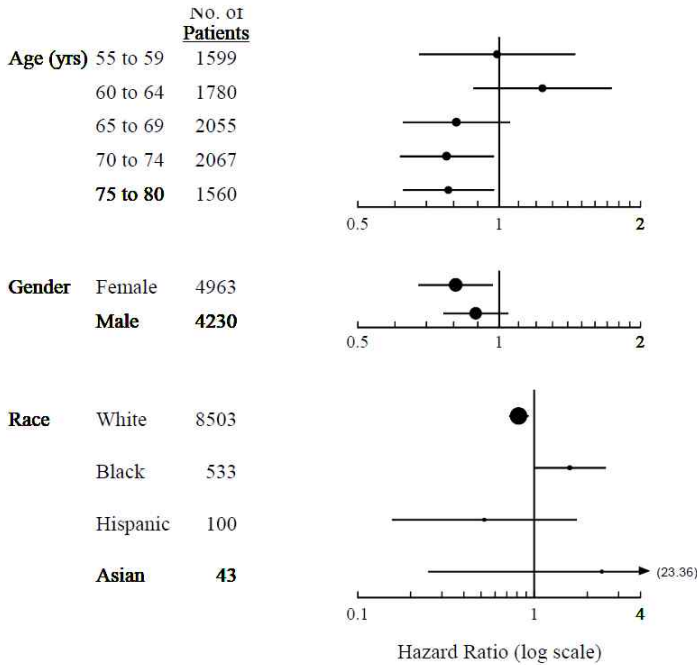


Figure 3 Observed Kaplan-Meier Curves—Components of Primary Composite Endpoint



- 연구자가 평가한 결과에서 주분석군과 동일한 경향을 나타냈음
- 민족 간 하위분석결과 : 민족과 사건 발생을 간 유의한 영향은 확인되지 않았음(p=0.057), 5개 민족 간 하위 분석시(사전에 지정된 검정), 백인에서 로사르탄에서 더 낮은 위험성을 보였으나, 흑인에서는 아테놀롤에서 더 낮은 위험성을 보였음. 백인과 흑인을 제외한 모든 군은 자료가 제한적이었음. 추가 탐색적 분석으로 흑인(n=533)과 비흑인(n=8660)으로 이분화하여 분석시 유의한 상호작용이 나타났으며(p=0.0005), 질적 상호작용에 대한 검정 또한 유의하였음(p=0.016)
- 흑인 및 비흑인 간 관찰된 치료효과와 비교시 상호작용에 대한 생물학적 근거를 나타내지 않았음. 그러나, 이 상호작용은 우연히 발생했을 가능성이 낮으며 아테놀롤에 비교한 심혈관 이환율 및 사망률에 대한 로사르탄 이익은 흑인 환자에게 적용되지 않음

Primary Composite Endpoint Results—Age, Gender, and Ethnic Group



Primary Composite Endpoint—Subgroup Analyses

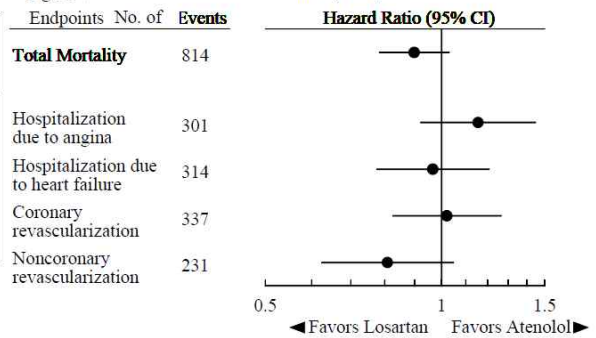
Subgroup	Crude Rate						Kaplan-Meier Rates								Hazard Ratio	95% CI	
	Losartan			Atenolol			Losartan				Atenolol					Lower	Upper
	Rate ^a	n/M	(%)	Rate ^a	n/M	(%)	1-Yr	2-Yr	3-Yr	4-Yr	1-Yr	2-Yr	3-Yr	4-Yr			
Ethnic Group																	
White	22.9	455/4258	(10.7)	27.9	548/4245	(12.9)	2.2	4.6	6.2	8.6	3.0	5.3	7.7	10.2	0.819	0.724	0.928
Black	41.8	46/270	(17.0)	25.9	29/263	(11.0)	4.1	8.4	10.4	15.0	4.7	6.3	8.7	9.6	1.598	1.004	2.543
Hispanic	18.8	4/47	(8.5)	36.9	8/53	(15.1)	4.3	4.3	6.4	6.4	3.9	11.7	13.7	15.8	0.523	0.157	1.737
Asian	30.6	3/25	(12.0)	12.3	1/18	(5.6)	4.2	9.0	9.0	9.0	5.6	5.6	5.6	5.6	2.428	0.252	23.356
Other	0.0	0/5	(0.0)	48.8	2/9	(22.2)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.1	22.2	0.000	0.000	

- 이차 평가변수로 총 사망률, 협심증으로 인한 입원(MI 가능성 포함), 심부전으로 인한 입원, 관상동맥 혈관 재개통 및 비 관상동맥 혈관 수술 및 소생된 심정지 분석결과는 다음과 같음. 소생된 심정지 사건을 경험한 환자수가 적어 생존 분석 미실시
 - 총 사망률, 심혈관계 사망률 또는 비심혈관계 사망률은 두 치료군간 유의한 차이는 없었음.

Other Secondary Endpoints as Classified by the Endpoint Classification Committee

	Crude Rate						Hazard Ratio	95% CI		p-Value ^d
	Losartan (N=4605)			Atenolol (N=4588)				Lower	Upper	
	Rate ^a	n	(%)	Rate ^a	n	(%)				
Total mortality	17.3	383	(8.3)	19.6	431	(9.4)	0.899	0.783	1.031	0.128
Hospitalization due to angina (Including probable MI)	7.4	160	(3.5)	6.6	141	(3.1)	1.155	0.921	1.449	0.212
Hospitalization due to heart failure	7.1	153	(3.3)	7.5	161	(3.5)	0.967	0.775	1.206	0.765
Coronary revascularization	7.8	169	(3.7)	7.8	168	(3.7)	1.022	0.826	1.265	0.841
Noncoronary arterial vascular surgery	4.7	102	(2.2)	6.0	129	(2.8)	0.809	0.624	1.049	0.110
Cardiac arrest, resuscitated		9	(0.2)		5	(0.1)				

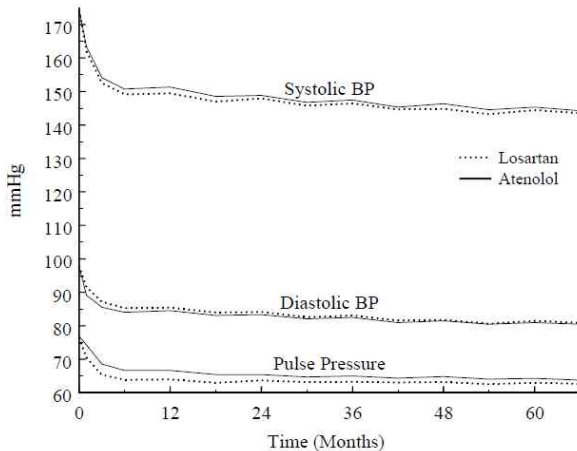
Figure 7 Classified Secondary Endpoints



Per 1000 patient-years of follow-up. Baseline left ventricular hypertrophy degree (Cornell product and Sokolow-Lyon) and baseline Framingham risk score are included in Cox proportional hazard model as covariates. The p-values and estimates of hazard ratio of experiencing the endpoint on losartan compared to atenolol are based on Cox proportional hazard model. Due to the small number of patients with resuscitated cardiac arrest events, survival analysis was not performed.

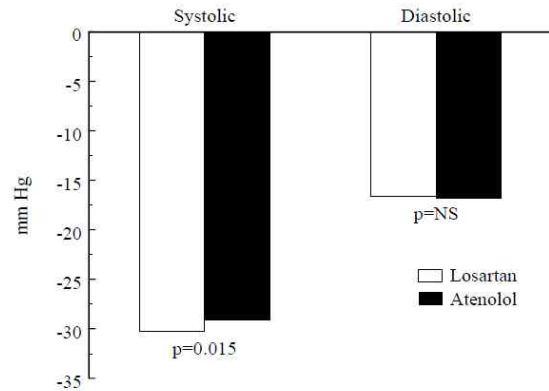
- 좌심실 비대로 호전은 첫번째 치료 중 측정인 6개월 시점에 로사르탄에서 유의하게 더 컸고 (p<0.001), 시험 전반에 걸쳐 아테놀롤에서 지속해서 유의하게 더 컸음. 4년차에, Cornell voltage-duration product로 측정한 LVH는 로사르탄 및 아테놀롤에서 각각 305.8 (10.9%) 및 162.0 (5.8%) mm x msec 감소되었고(p<0.001), Sokolow-Lyon voltage는 로사르탄 및 아테놀

Figure 10 Blood Pressure Over Time



Losartan (N)	4605	4413	4259	4124	3995	1463
Atenolol (N)	4588	4398	4254	4084	3953	1464

Figure 11 Change in Blood Pressure From Baseline to End of Follow-up or Last Visit Before a Primary Endpoint Occurred



- 심초음파 하위시험 : 4년차 및 마지막 방문 시 LVMI의 감소는 아테놀롤 보다 로사르탄에서 상당히 더 컸고, 추적조사 중에 효과는 혈압 수치와 무관했음. 마지막 심초음파 분석 결과 로사르탄 및 아테놀롤에서 베이스라인 대비 각각 21.7 및 17.7g/m² 감소하는 것으로 나타났음(p=0.011). 또한, LVMI 가 낮을수록 혈압 수치와 무관하게 임상 평가변수의 위험이 더 낮은 것과 관련 있었음.

Table 43 Change in Echocardiographic Left Ventricular Mass Index (LVMI)

	Losartan				Atenolol				Primary Mixed Model p-Value ¹	Adjusted Mixed Model p-Value ²
	N	Pre	Post	Change	N	Pre	Post	Change		
LV Mass Index (g/m ²)										
Year 1	414	124.6	108.7	-15.9	411	122.0	109.0	-13.0	0.096	0.126
Year 2	380	124.7	102.8	-21.8	375	121.6	103.3	-18.3	0.071	0.083
Year 3	361	124.4	102.2	-22.2	353	121.5	102.9	-18.5	0.060	0.086
Year 4	333	123.4	99.3	-24.1	345	122.0	101.6	-20.4	0.020*	0.033*
Year 5	171	122.8	99.2	-23.6	159	118.4	99.3	-19.1	0.242	0.380
Last	457	124.6	102.9	-21.7	459	122.5	104.8	-17.7	0.011*	0.027*
LV Mass Index (g/m ²)									Primary Mixed Model (Repeated) p-Value ³	Adjusted Mixed Model (Repeated) p-Value ⁴
Over All Visits	1659	124.1	103.1	-21.1	1647	121.4	103.9	-17.5	0.013*	0.016*

* p-Values <0.05.
¹ Model includes treatment as main effect with baseline LVMI and baseline blood pressure as covariates.
² Model with additional annual blood pressure measured at time of latest echocardiogram.
³ Mixed Model with repeated measures includes all measurements of LVMI changes for each patient.
⁴ Mixed Model with repeated measures includes all measurements of LVMI changes and blood pressure values for each patient.

<안전성 평가결과>

- 약물노출 : 무작위배정된 환자는 9,222명이나, 그 중 1개 기관의 19명의 환자는 GCP 미준수 문제로 모든 분석에서 제외되어 총 9,139명의 환자를 안전성 분석군으로 포함시켰음
 - 사망 또는 2001년 9월 16일까지 평균 추적조사기간은 4.8년이었으며, 아테놀롤에서 로사르탄 보다 시험약을 중단한 환자의 비유이 유의하게 많았음.
- 이상반응 : 대부분 환자에서 적어도 1건의 이상반응을 경험했으며, 발현율은 군간 유사함(로사르탄 94.7%, 아테놀롤 95.0%, p=0.481)
 - 적어도 하나의 치료군에서 5% 이상이고, 군간 차이가 1% 이상인 이상반응은 알부민뇨(로사르탄 4.6% vs 아테놀롤 6.4%), 고혈당증(로사르탄 5.2% vs 아테놀롤 6.5%), 무력증/피로(로사르탄 15.0% vs 아테놀롤 17.5%), 심계항진(로사르탄 5.5% vs 아테놀롤 3.2%), 말초혈관장애(로사르탄 3.7% vs 아테놀롤 5.6%), 요통(로사르탄 12.3% vs 아테놀롤 10.4%), 흉통(로사르탄 11.3% vs 아테놀롤 10.1%), 호흡곤란(로사르탄 9.9% vs 아테놀롤 14.1%), 하지 부종

(로사르탄 11.7% vs 아테놀롤 13.9%) 및 폐렴(로사르탄 4.7% vs 아테놀롤 5.9%)이 포함되었음

환자 수 (%) :	로사르탄 (N=4605)		아테놀롤 (N=4588)		p-값†
	n	%	n	%	
1건 이상의 이상 반응	4359	(94.7)	4358	(95.0)	0.481
약물 관련 이상 반응‡	1715	(37.2)	2073	(45.2)	<0.001
중대한 이상 반응	1715	(37.2)	1660	(36.2)	0.299
중대한 약물 관련 이상 반응	139	(3.0)	159	(3.5)	
사망	122	(2.6)	118	(2.6)	
이상 반응으로 인해 중단	604	(13.1)	831	(18.1)	
약물 관련 이상 반응으로 인해 중단	281	(6.1)	493	(10.7)	<0.001
중대한 이상 반응으로 인해 중단	177	(3.8)	210	(4.6)	
중대한 약물 관련 이상 반응으로 인해 중단	24	(0.5)	52	(1.1)	

- 약물이상반응 : 로사르탄군에서 아테놀롤 대비 약물이상반응 적게 보고됨(p<0.001). 로사르탄군에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 어지러움(5.3%), 무력증/피로(5.0%), 현기증(3.1%)였음

Number (%) of Patients With Specific Drug-Related[†] Adverse Experiences
(Incidence ≥0.5% in One or More Treatment Groups) by Body System

	Losartan (N=4605)		Atenolol (N=4588)	
	n	(%)	n	(%)
Patients with one or more adverse experiences [†]	1715	(37.2)	2073	(45.2)
Patients with no adverse experience	2890	(62.8)	2515	(54.8)
Body as a Whole/Site Unspecified	727	(15.8)	879	(19.2)
Asthma/fatigue	228	(5.0)	401	(8.7)
Chest pain	40	(0.9)	37	(0.8)
Dizziness	244	(5.3)	243	(5.3)
Drug overdose	82	(1.8)	65	(1.4)
Edema	12	(0.3)	32	(0.7)
Lower extremity edema	63	(1.4)	77	(1.7)
Perspiration	18	(0.4)	28	(0.6)
Syncope	36	(0.8)	50	(1.1)
Cardiovascular System	419	(9.1)	712	(15.5)
Bradycardia	35	(0.8)	292	(6.4)
Hypotension	34	(0.7)	22	(0.5)
Intermittent claudication	16	(0.3)	25	(0.5)
Orthostatic hypotension	26	(0.6)	22	(0.5)
Palpitation	58	(1.3)	32	(0.7)
Peripheral vascular disorder	133	(2.9)	211	(4.6)
Sinus bradycardia	7	(0.2)	33	(0.7)
Tachycardia	29	(0.6)	15	(0.3)
Digestive System	184	(4.0)	225	(4.9)
Diarrhea	33	(0.7)	40	(0.9)
Dry mouth	30	(0.7)	39	(0.9)
Dyspepsia	7	(0.2)	24	(0.5)
Nausea	56	(1.2)	70	(1.5)
Endocrine System	27	(0.6)	34	(0.7)
Eyes, Ears, Nose, and Throat	65	(1.4)	77	(1.7)
Metabolism and Nutrition	231	(5.0)	281	(6.1)
Alanine aminotransferase increased	16	(0.3)	23	(0.5)
Hyperglycemia	15	(0.3)	28	(0.6)
Hyperuricemia	10	(0.2)	29	(0.6)
Hypokalemia	43	(0.9)	62	(1.4)
Serum creatinine increased	60	(1.3)	36	(0.8)
Uric acid increased	44	(1.0)	72	(1.6)
Musculoskeletal System	142	(3.1)	190	(4.1)
Gout	16	(0.3)	36	(0.8)
Muscular cramp	27	(0.6)	19	(0.4)
Muscular weakness	30	(0.7)	81	(1.8)
Nervous system	370	(8.0)	401	(8.7)
Dream abnormality	20	(0.4)	26	(0.6)
Headache	125	(2.7)	131	(2.9)
Insomnia	29	(0.6)	36	(0.8)
Vertigo	141	(3.1)	157	(3.4)
Psychiatric Disorder	66	(1.4)	69	(1.5)
Depression	28	(0.6)	26	(0.6)
Respiratory System	191	(4.1)	327	(7.1)
Cough	57	(1.2)	39	(0.9)
Dyspnea	106	(2.3)	235	(5.1)
Skin and Skin Appendages	91	(2.0)	120	(2.6)
Eczematous dermatitis	15	(0.3)	23	(0.5)
Rash	21	(0.5)	28	(0.6)
Urogenital System	156	(3.4)	205	(4.5)
Albuminuria	24	(0.5)	37	(0.8)
Impotence	51	(1.1)	86	(1.9)

[†] Possibly, probably, or definitely drug related as assessed by the investigator.
Although a patient may have had 2 or more drug-related adverse experiences, the patient is counted only once within a category. The same patient may appear in different categories.

- 중대한 이상반응 : 군간 중대한 이상반응 발생율은 유의하지 않았음(로사르탄 37.2%, 아테놀롤 36.2%, p=0.299), 가장 흔한 중대한 이상반응은 심방세동, 폐렴, 약물과다복용, 기저세포암, 실신, 담석증이었음

Number (%) of Patients With Specific Serious Adverse Experiences
(Incidence $\geq 0.5\%$ in One or More Treatment Groups) by Body System

	Losartan (N=4605)		Atenolol (N=4588)	
	n	(%)	n	(%)
Patients with one or more adverse experiences	1715	(37.2)	1660	(36.2)
Patients with no adverse experience	2890	(62.8)	2928	(63.8)
Body as a Whole/Site Unspecified	414	(9.0)	398	(8.7)
Abdominal pain	24	(0.5)	31	(0.7)
Chest pain	21	(0.5)	26	(0.6)
Drug overdose	88	(1.9)	65	(1.4)
Inguinal hernia	29	(0.6)	28	(0.6)
Syncope	59	(1.3)	49	(1.1)
Cardiovascular System	357	(7.8)	396	(8.6)
Atrial fibrillation	96	(2.1)	93	(2.0)
Bradycardia	9	(0.2)	43	(0.9)
Deep venous thrombosis	30	(0.7)	21	(0.5)
Pulmonary embolism	18	(0.4)	25	(0.5)
Transient ischemic attack	35	(0.8)	49	(1.1)
Digestive System	287	(6.2)	261	(5.7)
Colonic malignant neoplasm	26	(0.6)	21	(0.5)
Endocrine System	39	(0.8)	39	(0.9)
Eyes, Ears, Nose, and Throat	92	(2.0)	93	(2.0)
Cataract	27	(0.6)	22	(0.5)
Hemic and Lymphatic System	53	(1.2)	50	(1.1)
Anemia	31	(0.7)	16	(0.3)
Hepatobiliary System	107	(2.3)	79	(1.7)
Cholecystitis	29	(0.6)	24	(0.5)
Cholelithiasis	51	(1.1)	46	(1.0)
Metabolism and Nutrition	26	(0.6)	28	(0.6)
Musculoskeletal System	385	(8.4)	367	(8.0)
Hip osteoarthritis	35	(0.8)	33	(0.7)
Knee osteoarthritis	33	(0.7)	16	(0.3)
Musculoskeletal chest pain	26	(0.6)	24	(0.5)
Nervous System	122	(2.6)	124	(2.7)
Vertigo	41	(0.9)	39	(0.9)
Psychiatric Disorder	57	(1.2)	37	(0.8)
Respiratory System	189	(4.1)	193	(4.2)
Lung malignant neoplasm	29	(0.6)	12	(0.3)
Pneumonia	75	(1.6)	96	(2.1)
Skin and Skin Appendages	127	(2.8)	129	(2.8)
Basal cell carcinoma	66	(1.4)	58	(1.3)
Urogenital System	318	(6.9)	274	(6.0)
Breast malignant neoplasm	37	(0.8)	36	(0.8)
Prostatic disorder	28	(0.6)	22	(0.5)
Prostatic malignant neoplasm	58	(1.3)	42	(0.9)

Although a patient may have had 2 or more serious adverse experiences, the patient is counted only once within a category. The same patient may appear in different categories.

- 시험약 중단을 초래한 이상반응 : 로사르탄에서 투여 중단을 초래한 이상반응은 적게 보고 되었음. 주로 무력증/피로, 서맥, 호흡곤란이 있었음
- 특별 관심대상 이상반응(혈관부종, 서맥, 수맥장애, 저혈압, 어지러움, 성기능 장애, 사지냉증, 기침, 압) : 아테놀롤군에서 서맥, 사지냉증, 성기능장애를 경험한 사람이 더 많았으며, 로사르탄군에서 저혈압을 경험한 사람이 더 많았음. 그외 군간 차이 없었음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청사는 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 대상 제3상 핵심 임상결과를 근거로 하여 효능 효과 추가를 신청하였음. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험(LIFE) 결과, 로사르탄은 아테놀롤과 비교하여 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환으로 사망, 비치명적 뇌졸중 또는 비치명적 심근경색 중 최초 발생) 사건 발생의 위험성을 유의하게 감소시켰으며, 일차 복합 평가변수의 위험성 감소는 주로 뇌졸중 위험성 감소에 기인한 것으로 추정됨. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 대상 임상시험에서 로사르탄의 이상반응 프로파일은 고혈압 환자에서 기 보고되었던 이상반응 프로파일을 보였음
- LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE) 임상시험은 ECG로 측정된 좌심실 비대가 있는 55세에서 80세 (평균 67세) 고혈압 환자 9,193명을 대상으로 한 대규모, 다기관, 다국가, 무작위배정, 삼중 눈가림, 활성대조 임상시험임. 동 임상시험의 목적은 혈압 조절외 심혈관 예방 효과를 아테놀롤과 비교하여 입증하고자 하였음. 임상시험 대상자는 로사르탄 50 mg 또는 아테놀롤 50 mg을 1일 1회 투여하도록 무작위배정되었음. 시험대상자가 목표 혈압(<140/90 mmHg)에 도달하지 못하면 먼저 히드로클로로티아지드 12.5 mg을 추가하였고, 필요 시 로사르탄 또는 아테놀롤 용량을 100 mg 까지 증량하였음. 필요한 경우 목표 혈압에 도달하기 위하여 다른 항고혈압 치료(예. 히드로클로로티아지드를 25 mg까지 증량하거나 다른 이뇨제, 칼슘 채널 차단제, 알파-차단제, 또는 중추 작용제를 추가)를 치료 요법에 추가하였으며, ACE 억제제, 안지오텐신 II 길항제 또는 베타-차단제는 제외되었음. 평균 추적 조사 기간은 4.8년이었음. 혈압은 두 군간 유사한 수준으로 유의하게 감소하였음.
- 일차 유효성 평가변수는 심혈관계 사망, 비치명적 뇌졸중, 또는 비치명적 심근경색의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이었음. 임상시험 결과에서 로사르탄의 치료는 아테놀롤에 비해 1차 복합사건의 위험성을 13.0% 감소시켰으며(p=0.021), 이러한 치료효과는 주로 뇌졸중 위험성 감소에 기인하였음. 이 약은 뇌졸중 발생 위험을 25% 감소시켰으나(p=0.001), 심혈관계 사망 및 심근경색 발생 위험은 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음

	로사르탄(N=4,605)		아테놀롤(N=4,588)		위험비** (95% 신뢰구간)	p-value
	N(%)	발생률*	N(%)	발생률*		
일차 복합 평가 변수	508 (11.0%)	23.8	588 (12.8%)	27.9	0.869 [0.772-0.979]	0.021*
일차 복합 평가변수의 개별 구성요소(첫 사건 발생 기준)						
비치명적 뇌졸중	209 (4.5%)		286 (6.2%)			
비치명적 심근경색	174 (3.8%)		168 (3.7%)			
심혈관계 사망	125 (2.7%)		134 (2.9%)			
이차 평가변수(임상시험동안 사건 발생 기준)						
비치명적 및 비치명적 뇌졸중	232 (5.0%)	10.8	309 (6.7%)	14.5	0.752 [0.634-0.891]	0.001**
비치명적 및 비치명적 심근경색	198	9.2	188	8.7	1.073	0.491

명적 심근경색	(4.3%)		(4.1%)		[0.879-1.310]	
심혈관계 사망	204 (4.4%)	9.2	234 (5.1%)	10.6	0.886 [0.734-1.069]	0.206

- 동 임상시험에서 인종 간 하위분석 결과 흑인 및 아시아인에서 전체 집단과 서로 다른 경향성을 보였으나, 아시아 하위집단은 임상시험에 참여한 대상자 수가 적어 로사르탄의 치료효과에 대한 자료는 제한적임. 이와 관련하여 중앙약사심의위원회 자문결과 등을 종합적으로 고려하여 흑인을 제외한 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서 로사르탄 함유 제제의 뇌졸중 위험성 감소에 대한 임상적 유의성이 있다고 판단되며, 변경 신청한 효능효과(좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서의 뇌졸중 발생 위험의 감소) 인정 가능함. 또한, 신청사는 핵심 임상시험의 아시아인 하위집단 결과 등을 고려하여, 시판 후 위해성관리계획을 통해 한국인 자료를 추가 확보하는 계획을 적절히 마련하였음
 - 일차 복합 평가변수에 대해 인종에 따른 하위분석결과, 특히 흑인 하위집단(5.8%)에서 이 약(270명) 또는 아테놀올(263명)을 투여한 시험대상자 중 일차 복합 평가변수가 각각 46건 (17%, 1000 환자-연당 41.8건), 29건(11%, 1000환자-연당 25.9건)이 발생하였으며, 아테놀올 투여군에서 이 약 투여군에 비해 1차 복합 평가변수가 발생할 위험이 더 낮았음(p=0.03). 흑인에서는 로사르탄의 임상적 유의성이 명확하게 확인되지 않음. 이는 치료효과에 대한 인종 간 차이에 기인한 것으로 추정됨.
 - 임상시험에 포함된 아시아 집단의 자료가 제한적으로 아시아 집단과 비아시아 집단 간 로사르탄의 치료효과를 명확하게 비교평가하기 어려움
- * 전체 집단 HR 0.866[0.772-0.979], 흑인 1.598[1.004-2.543], 아시아인 2.428[0.252-23.356]

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg)
- 영국 MHRA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg)
- 싱가포르 HSA : COZAAR®(losartan potassium 50, 100mg)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 로사르탄 단일제 : 코자정(로사르탄칼륨), 코자정100밀리그램(로사르탄칼륨)
- 로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드 복합제 :
 - 코자플러스정, 코자플러스프로정, 코자플러스에프정

[붙임 2] 위해성 관리 계획요약

□ 품목 개요

회사명	한국오가논(주)	허가일	
제품명	코자정 코자정100밀리그램 (로사르탄칼륨)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.1
주성분 및 함량	1정 중	코자정(로사르탄칼륨)	코자정100밀리그램(로사르탄칼륨)
	로사르탄칼륨 (로사르탄으로서)	50mg(45.80mg)	100mg(91.60mg)
효능·효과	1. 고혈압 2. 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자에서의 뇌졸중 발생 위험의 감소 3. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 과민성 · 저혈압 · 고칼륨혈증 · 신장 기능 장애 · 임신 중 노출 	일반적인 의약품 감시	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 간 기능 이상 · 기침 	일반적인 의약품 감시	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> · 수유부에서의 사용 · 소아 <ul style="list-style-type: none"> - 1세 미만 소아에서의 단백뇨 및 6개월 미만 소아에서의 고혈압 치료 	일반적인 의약품 감시	첨부문서
<ul style="list-style-type: none"> · 아시아인의 뇌졸중 발생 위험 감소 효과 	일반적인 의약품 감시 시판후조사(특별조사)	첨부문서