옵신비정10/20,10/40밀리그램(마시텐탄,타다라필)((주)한국얀센)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 옵신비정10/20밀리그램: macitentan 10mg, tadalafil 20mg 옵신비정10/40밀리그램: macitentan 10mg, tadalafil 40mg
제형 및 성상	10/20밀리그램: 분홍색 타원형의 필름코팅정 10/40밀리그램: 흰색 타원형의 필름코팅정
효능·효과	이 약은 마시텐탄과 타다라필의 복합제로써 WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ)성인 환자의 장기 치료에 사용된다
용법·용량	18세 이상의 성인에서 이 약의 권장 용량은 10/40mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여할 수 있다. 이 약은 물과 함께 투여하며, 씹거나 자르거나 분쇄하여 투여해서는 안 된다. **폐동맥고혈압 약물치료 경험이 없는 환자 또는 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 단독요법에서 전환하는 환자의 경우** 이 약의 권장 시작 용량은 10/20mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/20 mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여할 수 있다. 일주일 동안 투여 후 내약성이 있으면 증량하여 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구 투여한다. **포스포디에스터라제 5억제제(PDE5i) 단독요법에서 전환하는 환자의 경우** 이 약의 권장 용량은 10/40mg(마시텐탄/타다라필)이며, 이 약 10/40mg 정제로써 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 경구투여 한다.
의약품 분류	214(혈압강하제), 전문의약품
ATC	C02KX54
약리기전	▪ macitentan: endothelin(ET)-1이 endothelin수용체 subtypes ETA와 ETB에 결합하는 것을 차단하여 혈관 수축, 섬유화, 증식, 비대 및 염증 억제하는 ERA(Endothelin Receptor Antagonists) ▪ tadalafil: cGMP 분해를 담당하는 효소인 PDE-5의 강력하고 선택적인 억제제로 폐혈관 평활근 세포의 이완 및 폐혈관을 확장하는 PDE5i(phosphodiesterase type 5 inhibitor)
품목허가일	2025년 7월 24일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **폐고혈압(PH; pulmonary hypertension)[1)2)3)]**

- **(정의)** 폐고혈압이란 여러 원인에 의해 폐동맥압이 비정상적으로 상승한 상태로, 휴지 상태에서 우심도자술(RHC; right heart catheterization)을 통해 평가된 안정시 평균 폐동맥압(mPAP; mean pulmonary arterial pressure)이 20mmHg를 초과하는 상태로 정의함. 가장 흔한 증상은 운동시 호흡곤란(exertional dyspnea)임.
- **(분류 및 세부정의)** 폐고혈압이 발생하는 원인, 임상 증상, 병리학적 결과, 혈역학적 특성 및 치료 전략에 따라 크게 5개 군으로 분류할 수 있음.
  - 폐고혈압 1군(폐동맥고혈압): 폐동맥고혈압(PAH; pulmonaryarterial hypertension)은 폐동맥쐐기압(PAWP; pulmonary arterial wedge pressure) 15mmHg 이하, 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance)[4)] 2 Wood units 초과로 진단되며, 대부분 특발성, 결합조직병, 선천심장병으로 인해 발생함. 전체 폐고혈압의 2~3%에 해당하는 희귀난치성 질환임.
- **(진단)** 폐고혈압의 진단은 우심도자술(RHC)을 통해 평균 폐동맥압 등 혈역학적 기준을 충족하는지 여부를 확인하는 것이 가장 중요하며, 폐고혈압의 원인과 환자의 기능적 분류, 운동능력, 심초음파소견, 혈액검사 및 혈역학적 상태를 종합하여 평가함.

폐고혈압				
1군	2군	3군	4군	5군
특발성, 유전성, 약물유발, 결합조직병, 선천심장질환 등(**폐동맥고혈압**/희귀질환/약 2%)	좌심장질환으로 인해 발생(대표 질환: **심부전**/폐고혈압의 대부분, 약 65%)	폐질환과 저산소혈증에 의해 발생(대표 질환: **폐섬유화증**/약 30%)	**급성폐색전증** 후에 폐혈관이 증식되어 발생(희귀질환/약 3%)	불분명한 여러 기전에 의해 발생

[표] 폐고혈압의 세계보건기구(WHO) 분류(출처: 폐고혈압 교과서)

- (역학) 폐동맥고혈압(PAH)은 백만명 중 5-15명에서 생기는 희귀질환으로

1) 폐고혈압 교과서, 2023(대한폐고혈압학회)

2) 2020년 폐고혈압 진료지침(대한심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회)

3) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

4) 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance): 폐혈관저항이란 우심실에서 폐동맥을 통해 혈액을 보내는 과정에서 발생하는 저항의 정도임. 단위로는 Woods unit(WU)또는 dyn·sec·cm^{-5}을 사용하며, 1WU = 80 dyn·sec·cm^{-5}을 의미함.

최근 건강보험데이터를 통한 분석[5]에 따르면, 국내 폐동맥고혈압 유병률은 백만명 당 0.4-29.9명, 발병률은 0.5-6.3명이며, 5년 생존율은 71.8%, 전체 생존기간 중앙값은 13.1년으로 보고되었음.

- (치료) PAH에는 항응고제, 이뇨제 등의 지지 요법이 권장되며, 혈관반응성검사에서 양성의 혈관 확장 반응을 보이는 경우 칼슘통로차단제를 우선 권고함. 혈관반응검사 음성인 경우 환자의 위험도를 평가하여, 저위험 또는 중간 위험군의 환자는 폐동맥고혈압 치료 약물(ERA; Endothelin Receptor antagonist, PDE5i; Phosphodiesterase 5 inhibitor, PCA; Prostacyclin analogues, PRA; Prostacyclin receptor agonist, soluble guanylase cyclase stimulator)[6]의 단독요법 또는 병용요법으로 초기 치료하고, 초기 치료에도 임상 반응이 충분히 보이지 않는 경우 순차적으로 2제 혹은 3제 추가 병용 치료가 권고됨.

조치/치료			권고 수준 - 근거 수준					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
칼슘통로차단제			I	C*	I	C*	-	-
엔도텔린 수용체 길항제	암브리센탄		I	A	I	A	IIb	C
	보센탄		I	A	I	A	IIb	C
	마시텐탄[b]		I	B	I	B	IIb	C
포스포디에스터라제-5억제제	실데나필		I	A	I	A	IIb	C
	타다라필		I	B	I	B	IIb	C
	바데나필[c]		IIb	B	IIb	B	IIb	C
구아닐산 고리화효소 자극제	리오시구앗		I	B	I	B	IIb	C
프로스타사이클린 유사체	에포프로스테놀	정맥주입[b]	-	-	I	A	I	A
	일로프로스트	흡입제	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입[d]	-	-	IIa	C	IIb	C
	트레프로스티닐	피하주입	-	-	I	B	IIb	C
		흡입제[e]	-	-	I	B	IIb	C
		정맥주입[c]	-	-	IIa	C	IIb	C
		경구제[f]	-	-	IIb	B	-	-
	베라프로스트		-	-	IIb	B	-	-
IP프로스타사이클린수용체 효능제	셀렉시팍(경구제)[g]		I	B	I	B	-	-

[그림] 폐동맥고혈압 단일 치료 권고(출처: 2020 폐고혈압 진료지침)

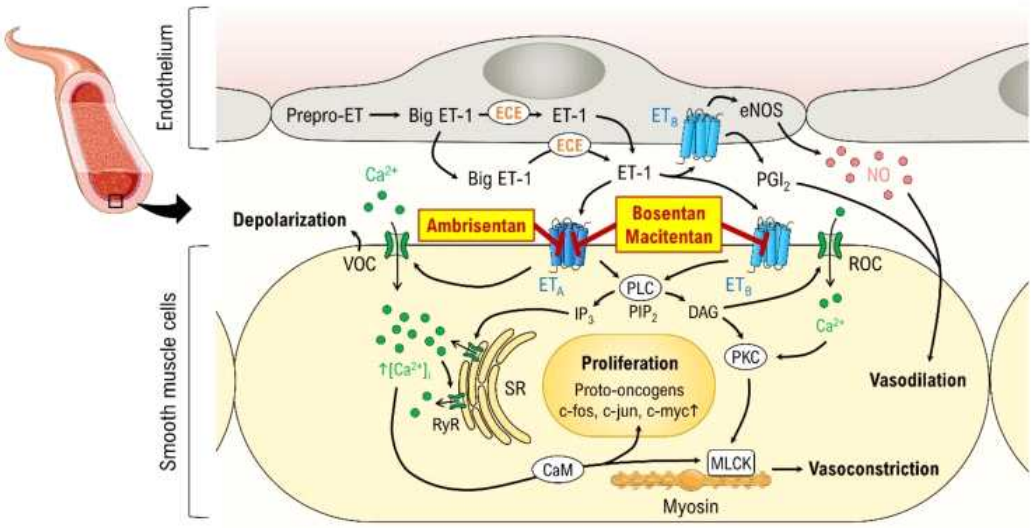
5) Albert Youngwoo Jang, et al. Epidemiology of PAH in Korea: An Analysis of the National Health Insurance Data, 2002-2018. Korean Circ J. 2023 May;53(5):313-327.

6) ERA(Endothelin Receptor antagonist) - ambrisentan, bosentan, macitentan, PDE5i(Phosphodiesterase 5 inhibitor): sildenafil, Prostacyclin analogues: treprostinil, iloprost, , Prostacyclin receptor agonist: selexipag, soluble guanylase cyclase stimulator: riociguat

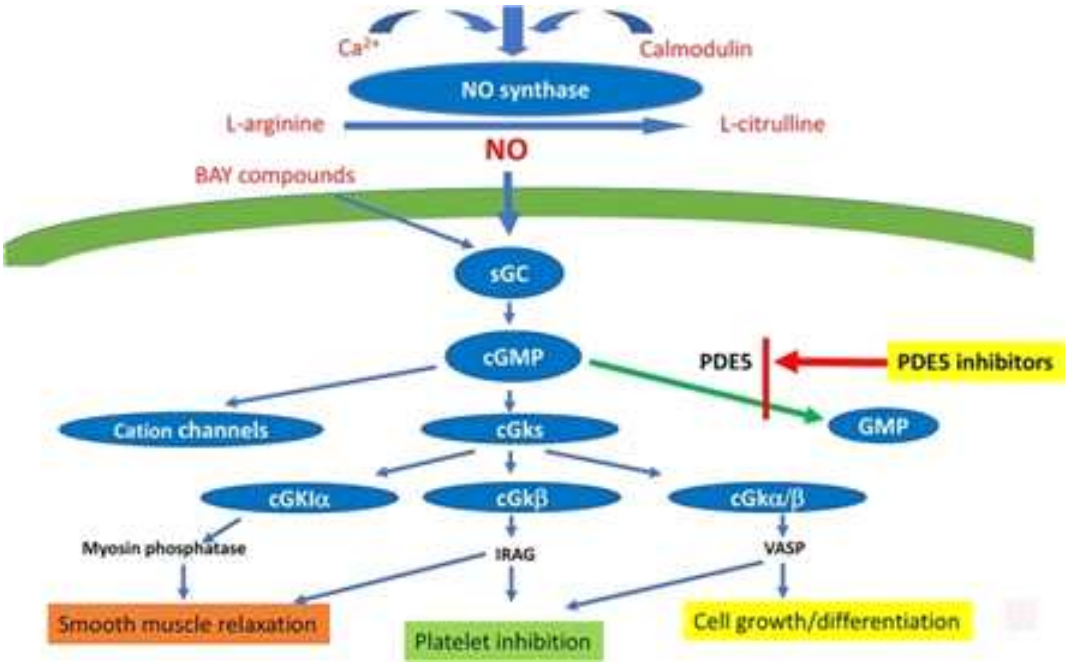
(2) 약제 특성[7)]

○ 신청품은 macitentan과 tadalafil의 복합제임

- macitentan: endothelin(ET)-1이 endothelin수용체 subtypes ETA와 ETB에 결합하는 것을 차단하여 혈관 수축, 섬유화, 증식, 비대 및 염증 억제
- tadalafil: cGMP 분해를 담당하는 효소인 PDE-5의 강력하고 선택적인 억제제로 폐혈관 평활근 세포의 이완 및 폐혈관 확장



ERA(Endothelin Receptor Antagonists) , J Clin Med. 2020 Mar 18;9(3):824.



PDE5i(phosphodiesterase type 5 inhibitor), Br J Pharmacol. 2018 Apr 25;175(13):2554-2565.

7) Clin Med. 2020 Mar 18;9(3):824. ; Br J Pharmacol. 2018 Apr 25;175(13):2554-2565.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[8)9)10)]에서는 폐동맥고혈압 WHO/NYHA 기능분류 II~III환자에 초기 치료로 ERA+PDE5i 병용요법을 권고함.

- 단일요법 대비 ambrisentan+tadalafil 병용요법이 복합지표(사망, 입원, 질병진행 등의 감소)에서 더 효과적임.

○ 임상진료지침

- ESC/ERS(2022)[11)]
  - IPAH, HPAH, DPAH[12)] 환자의 **순차적 병용요법**(sequential drug combination therapy)
    - ✓ 위험도 평가와 기본 치료 전략에 따른 base treatment escalation을 고려하도록 권고 (Class I, Level C)
    - ✓ 이환/사망 위험 감소
      - ☞ PDE5i에 macitentan 추가 권고 (Class I, Level B)
      - ☞ ERA/PDE5i/riociguat에 treprostinil 추가 권고 (Class I, Level B)
      - ☞ sildenafil에 bosentan 추가는 권고되지 않음 (Class III, Level B)
    - ✓ 6MWD 변화
      - ☞ bosentan에 riociguat 추가 권고 (Class IIa, Level B)
      - ☞ bosentan에 tadalafil 추가 권고 (Class IIb, Level C)
      - ☞ sildenafil에 ambrisentan 또는 bosentan 추가 권고 (Class IIb, Level C)
  - 심폐 동반질환이 없는 IPAH, HPAH, DPAH 환자의 **초기 경구 병용요법** (initial oral drug combination therapy)
    - ✓ macitentan과 tadalafil의 병용요법 권고 (Class I, Level B)
    - ✓ ambrisentan과 tadalafil의 병용요법 권고 (Class I, Level B)
    - ✓ 그 외의 다른 ERA와 PDE5i의 병용요법 권고 (Class IIa, Level B)
  - 심폐 동반질환이 없고, 혈관반응성이 없고, 저위험 또는 중간위험의 사망 위험이 있는 IPAH, HPAH, DPAH 환자의 **초기 병용요법**(initial combination therapy)
    - ✓ PDE5i와 ERA 병용요법 권고 (Class I, Level B)

---

8) Goldman-Cecil 27e.(2024.) > CHAPTER 69 PULMONARY HYPERTENSION

9) Current Medical Diagnosis & Treatment 2025 > Pulmonary Hypertension

10) Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics 14th edition.(2023.)

11) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

12) IPAH: 특발성 폐동맥 고혈압(Idiopathic pulmonary arterial hypertension)
HPAH: 유전성 폐동맥고혈압(Heritable pulmonary arterial hypertension)
DPAH: 약물 및 독소와 관련된 폐동맥 고혈압 (Pulmonary arterial hypertension associated with drug and toxins)

(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 RCT 1편, 1상 동등성 시험 2편, NMA 1편, systematic review 1편을 검토함.

○ **[A DUE, RCT 3상]**[13] WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ으로 폐동맥고혈압을 진단받은 성인환자(n=187)[14]를 대상[15]으로 신청품(M/T FDC_M, M/T FDC_T) 대비 각각 단일요법의 유효성 및 안전성을 비교한 무작위배정, 이중눈가림 3상 임상시험 결과,

– [1차 평가지표[16]] 16주차 폐혈관저항(PVR)의 기하평균(GM)변화에서

- M/T FDC_M군은 macitentan군 대비 0.55 vs 0.77로 29% 유의하게 더 큰 감소를 보였음(GMR[17] 0.71; 95% CL[18] 0.61-0.82; P< 0.0001).
- M/T FDC_T군은 tadarafil군 대비 0.56 vs 0.78로 28% 유의하게 더 큰 감소를 보였음(GMR 0.72; 95% CL 0.64-0.80; P< 0.0001).
- 하위그룹 결과
  - ✓ 이전치료 받지 않은 환자: M/T FDC(n=49) vs macitentan(n=24) or tadalafil(n=25)의 GMR이 각각 0.70(95% CL 0.58-0.84; P <0.0002; 30% reduction), 0.66(95% CL 0.56-0.78; P<0.0001; 34% reduction)으로 유의하게 감소하였음.
  - ✓ ERA 단독요법에서 전환 환자: M/T FDC(n=21) vs macitentan(n=11)의

13) Ekkehard Grunig et al. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2024;83:473-484).

14) 무작위배정 187명 (시험기간: 2019년 10월 ~ 2024년 9월)

<table>
<tr><td rowspan="3">시험군</td><td colspan="4">M/T FDC (macitentan 10mg and tadalafil 40mg 복합제, fixed dose combination) (n=108)</td></tr>
<tr><td colspan="2">prior ERA (n=21)</td><td colspan="2">tx-naive (n=50)</td><td>prior PDE5i (n=37)</td></tr>
<tr><td colspan="3">M/T FDC_M (n=70)</td><td colspan="2">M/T FDC_T (n=86)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">대조군</td><td colspan="3">Macitentan 10mg (n=35)</td><td colspan="2">Tadalafil 40mg (n=44)</td></tr>
<tr><td>tx-naive (n=24)</td><td>prior ERA (n=11)</td><td>tx-naive (n=25)</td><td>prior PDE5i (n=19)</td></tr>
<tr><td colspan="6">• Naive 환자들의 경우 2:1:1 (M/T FDC : macitentan 10mg : tadalafil 40mg)으로 무작위 배정됨
- M/T FDC로 배정된 naive 49명의 환자들은 FDC_M, FDC_T 그룹 모두에 속함
• ERA 단일요법으로 치료를 받던 환자들의 경우 2:1 (M/T FDC : macitentan 10mg)으로 무작위 배정됨
• PDE5i 단일요법으로 치료를 받던 환자들의 경우 2:1 (M/T FDC : tadalafil 40mg)으로 무작위 배정됨</td></tr>
</table>

15) 대상환자 기준

포함기준	배제기준
• WHO FCⅡ 또는 Ⅲ으로 Pulmonary Arterial Hypertension(PAH)을 진단받은 18세 이상 • PAH 증상이 있고, 다음의 WHO Group 1 Pulmonary Hypertension(PH) 하위 집단 1. 원발성 / 2. 유전성 / 3. 약물 또는 독소 유발 4. 다음 중 하나와 연관: 결합 조직 질병/ HIV 감염/문맥압항진증/단순 전신-폐 션트가 있는 선천성 심장 질환으로, 수술 후 1년 이상 우심 카테터 삽입(RHC)으로 확인된 지속적인 Pulmonary Hypertension(PH)	• 임상 이전 3달 이내에 soluble guanylate cyclase stimulator, L-arginine, any form of prostanoid or prostacyclin-receptor agonist, ERA and PDE5i 2제 치료를 받은 자

16) 1차 평가지표: baseline 대비 16주차 폐혈관저항(PVR ; Pulmonary Vascular Resistance) 변화

17) GMR: ratio of geometric means (기하 평균 비율)

18) CLs : confidence limits

GMR이 0.68(95% CL 0.53-0.86; P= 0.0025; 32% reduction)로 유의하게 감소하였음.

✓ PDE5i 단독요법에서 전환 환자: M/T FDC(n=37) vs tadalafil(n=19)의 GMR이 0.81(95% CL 0.70-0.94; P <0.0066; 19% reduction)로 유의하게 감소하였음.

- [2차 평가지표[19)]]

▪ 16주차 6MWD(6-minute walk distance)에서 M/T FDC_M군, M/T FDC_T군은 macitentan군, tadalafil군 대비 각각 16.0m(95% CL -17.0 to 49.1; P = 0.380), 25.4m(95% CL -0.9 to 51.6; P = 0.059) 증가하였으나, 통계적으로 유의하지 않았음.

▪ PAH-SYMPACT[20)], WHO FC로 측정된 심폐 및 심혈관 점수의 변화에서 베이스라인과 16주차에 측정된 해당 지표들은 환자군 간에 큰 차이가 없었음.

▪ NT-proBNP[21)]에서 M/T FDC군은 macitentan군, tadalafil군 대비 GMR이 각각 0.57(95% CL 0.41-0.80; P = 0.0015), 0.57(95% CL 0.42-0.77; P = 0.0003)로 유의하게 감소하였고, 기타 혈역학적 지표들 역시 M/T FDC 치료에서 더 효과적으로 나타났음.

- [안전성 평가]

▪ 이상반응을 경험한 환자의 비율은 M/T FDC군 88명(82.2%), macitentan군 25명(71.4%), tadalafil군 35명(79.5%)이었음.

▪ 심각한 이상반응이 보고된 환자의 비율은 M/T FDC군 15명(14.0%), macitentan군 3명(8.6%), tadalafil군 4명(9.1%)이었음.

✓ M/T FDC 치료군에서 가장 빈번한 심각한 이상반응은 심장기능상실(n= 2; 1.9%), 호흡곤란(n= 2; 1.9%)이었음.

▪ 치료 중단을 야기한 이상반응을 경험한 환자의 비율은 M/T FDC군 9명(8.4%), macitentan군 0명(0%), tadalafil군 42명(4.5%)이었음.

---

19) 2차 평가지표
- 16주 6MWD(6-minute walk distance)로 측정된 운동 능력의 변화
- 16주 PAH-Symptoms, Impact questionnaire, WHO FC로 측정된 심폐 및 심혈관 점수의 변화
- NT-proBNP를 비롯한 혈역학적 수치

20) PAH-SYMPACT(PAH-Symptoms and Impact questionnaire) : 폐동맥 고혈압 환자의 증상과 삶의질 평가하는 환자보고결과 도구

21) NT-proBNP(Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide) : 우심실 기능 평가 지표

○ [Network Meta-analysis][22] WHO Group I의 폐동맥고혈압 환자에서 병용요법간 유효성을 비교한 16건의 RCT(n=4,112)[23]에 대한 NMA 결과,

- [유효성][24] 기저로부터 6MWD의 평균 차이는
  - ERA[25]+tadalafil군은 ERA+sildenafil군 대비 27m(95% Crl[26] -1.7~56)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - ERA+tadalafil군은 ERA+iloprost군 대비 12m(95% Crl -17~41)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - PDE5i[27]+macitentan군은 PDE5i+bosentan군 대비 4.1m(-21~29)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - ERA+tadalafil군은 ERA+경구treprostinil[28]군 대비 20m(95% Crl 1.1~38)로 유의하게 더 컸음.
  - ERA+tadalafil군은 ERA+흡입treprostinil[29]군 대비 7.9m(95% Crl -9.9~26)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - ERA+tadalafil군은 ERA+riociguat[30]군 대비 7.9m(95% Crl -9.9~26)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - PDE5i+macitentan군은 PDE5i+riociguat군 대비 47m(-7.9~99)로 더 컸으나 유의하지 않았음.
  - PDE5i+macitentan군은 PDE5i+경구treprostinil군 대비 23m(-8.6~55)로 더 컸으나 유의하지 않았음.

---

22) Maja Petrovič et al. A Bayesian Network Meta-analysis of Add-on Drug Therapies Specific for Pulmonary Arterial Hypertension. Annals of Pharmacotherapy 2020 May. 54(5) 423-433

23)

문헌선정 기준
• 검색 DB: Embase, Pubmed, Cochrane Library 및 ClinicalTrials.gov • 문헌 선정 ✓ 2018년 12월 9일까지 PAH 진단을 받은 성인 환자를 대상으로 실시한 RCT ✓ 다음 중 하나 이상의 중재군을 가진 RCT : epoprostenol, treprostinil, iloprost, ambrisentan, bosentan, beraprost, macitentan, sildenafil, tadalafil, riociguat, selexipag ※ 유효성 평가시 treprostinil은 우리나라에서 허가되지 않은 경구제 및 흡입제를 대상으로 함.

24) 신청품의 성분인 macitentan + tadalafil 관련 유효성 비교 결과만 정리함.

25) ERA : ambrisentan, bosentan, macitentan

26) Crl : Credible Interval (베이지안에서 신뢰구간)

27) PDE5is : sildenafil, tadalafil

28) 국내 허가된 treprostinil은 주사제로, 경구treprostinil과 흡입treprostinil은 국내 허가가 없음.

29) 국내 허가된 treprostinil은 주사제로, 경구treprostinil과 흡입treprostinil은 국내 허가가 없음.

30) riociguat은 2025.6.10. 국내 등재되어서, 2024년 청구 자료가 없음.

○ **[10/40mg 동등성연구]**[31] 건강한 피험군[32]에서 macitentan10mg + tadalafil40mg 복합제(FDC1,2)군와 각 단일제병용군간 생물학적 동등성 및 식이영향을 평가[33][34]한 open-label, 단일센터, 무작위배정, 교차투여 1상 연구에서,

- [유효성][35] 복합제(FDC2)군은 단일제병용군과 비교하여 공복상태 및 식후상태에서 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}의 GMR[36]이 동등성 기준(90% CI 0.8000-1.2500)을 충족하여 생물학적 동등성을 입증함.
- [안전성] 복합제군(FDC1,2)군과 단일제병용군에서 심각한 이상사례는 없었음.

○ **[10/20mg 동등성연구]**[37] 건강한 피험군[38]에서 macitentan10mg + tadalafil20mg 복합제군와 단일제 병용군간 생물학적 동등성 및 식이영향을 평가[39][40]한 open-label, 단일센터, 무작위배정, 교차투여 1상 연구에서,

- [유효성] 복합제군은 단일제병용군과 비교하여 공복상태 및 식후상태에서 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}의 GMR[41]이 동등성 기준(90% CI 80%-125%)을 충족하여 생물학적 동등성을 입증함.
- [안전성] 복합제군과 단일제병용군에서 심각한 치료중 이상사례는 없었음.

---

31) Grill S et al. Bioequivalence of macitentan and tadalafil given as fixed-dose combination or single-component tablets in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2020 DEC;86:2424-2434.

32)

피험자 그룹	명수	연구 설계
AC-077-101	124명	두 가지 복합제군(FDC-1, FDC-2)과 단일제병용군 각각 비교
AC-077-103	34명	복합제군(FDC-2)과 단일제 병용군비교

33) A→B 또는 B→A 연속치료 방법에 따라 무작위 배정
* Treatment A: macitentan 10mg/tadalafil 40mg FDC(fixed-dose combination)
Treatment B: 개별약물 병용투여(free combination)

34) 연구기간: 12주 (screening 3주, Treatment 2주, washout 2주, Treatment 2주, follow-up 3주)

35) 복합제군와 단일제병용군의 macitentan, macitentan활성대사체, tadalafil의 혈중 약물 노출(AUC, Cmax 등)을 평가.
음식 섭취 여부가 약물의 흡수에 영향을 주는지 평가 (공복 투여대상군에 washout 기간을 거쳐 교차투여로 시험함)
※ Cmax : the maximum plasma concentration, AUC : the area under the plasma concentration.time curve
AUC0-t : from time 0 to time t of the last measured concentration above the lower limit of quantification
AUC0-∞ : AUC from time 0 to infinity

36) GMR(Geometric Means Ratio) : 기하평균비율

37) Jennifer Lynn Ford et al. Bioequivalence and the food effect of macitentan/tadalafil 10/20 fixed-dose combination tablets versus the use of single-component tablets in healthy subjects. Pharmacol Res Perspect. 2024 Jun;12:e1202.

38) 18-55세의 건강한 성인(40 명)

39) A, B, C의 연속투여로 무작위 배정됨(6가지 치료순서).
* Treatment A: 공복상태에서 macitentan 10mg/tadalafil 20mg FDC(fixed-dose combination)
Treatment B: 식후 macitentan 10mg/tadalafil 20mg FDC(fixed-dose combination)
Treatment C: 공복상태에서 개별약물 병용투여(free combination)

40) 각 치료당 Day 1에만 투여 후 최소 12일의 washout 기간을 가짐.

41) GMR(Geometric Means Ratio) : 기하평균비율

○ [Systematic Review][42] WHO Group I의 폐동맥고혈압 환자에서 ERA+PDE5i 병용요법과 각 단독요법을 비교한 9건의 RCT(n=1,807)[43]에 대한 systematic review 결과,

– [1차 평가지표[44]]

▪ 임상적 악화[45]

임상적 악화	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	51/313	56.7%	0.51 (0.37~0.71), P<0.0001
ambrisentan	57/190		
ERA+PDE5i 병용요법	6/137	5.4%	0.58 (0.20~1.73), P=0.33
bosentan	7/98		
ERA+PDE5i 병용요법	51/313	37.9%	0.55 (0.37~0.83), P=0.004
macitentan	26/88		
ERA+PDE5i 병용요법	108/763	100%	0.53 (0.41~0.68), P<0.00001
ERA 단독요법 합계	90/376		

임상적 악화	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	144/159	34.8%	1.06 (0.98~1.15), P=0.13
sildenafil	149/175		
ERA+PDE5i 병용요법	49/340	36.1%	0.54 (0.01~41.67), P=0.32
tadalafil	43/195		
ERA+PDE5i 병용요법	51/313	29.1%	0.54 (0.39~0.76), P=0.0003
PDE5is	57/190		
ERA+PDE5i 병용요법	244/812	100%	**0.68 (0.33~1.39), P=0.19**
PDE5i 단독요법 합계	249/560		

42) Oba Y et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitor plus endothelin receptor antagonist compared to either alone for group 1 pulmonary arterial hypertension (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2025, Issue 8. Art. No.: CD015824.

43)

문헌선정 기준	선정결과 : 9건의 연구(n=1,807)가 포함
• 검색 DB: Cochrane, MEDLINE, Scopus, ClinicalTrials.gov, WHO • 문헌 선정: 발간 및 미발간된 RCT(최소 12주 이상 ERA + PDE5i의 병용요법과 단독요법을 비교한 임상연구) • 대상 환자 ✓ 12세 이상 WHO group I을 만족하는 PAH 환자 ✓ Pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units ✓ 보행가능거리가 ≥100m & ≤500m 이거나 참가자의 90%가 WHO 기능분류 II 또는 III.	• 연구의 평균 기간은 16주였으며, 12주에서 129주까지 다양. • 평균 연령은 51.6세(SD 15.7), 평균 6MWD은 354m(SD 89). • 모집된 치료방법은 bosentan, tadalafil, ambrisentan, macitentan, sildenafil, 그외 PDE5is 등으로 다양했음.

44) 1차 평가지표: 임상적 악화까지 시간, 사망, 입원

45) 임상적 악화(clinical worsening) : 다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우
: 모든 이유 사망, 폐 이식, 심방 중격 절개술, 폐동맥 고혈압(PAH)으로 인한 입원, 기능 등급 악화, 6MWD 15% 이상 감소, 또는 비경구 프로스타사이클린 유사체 치료와 같은 특정 치료 시작. (평가 기간은 연구마다 달랐지만, 주로 중재 기간 종료 시점 또는 가능한 가장 긴 추적 관찰 기간이었음.)

▪ 사망률

사망률	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	9/313	76.9%	1.58 (0.44~5.71), P=0.49
ambrisentan	3/190		
ERA+PDE5i 병용요법	1/50	9.1%	3.18 (0.13~76.20), P=0.48
bosentan	0/53		
ERA+PDE5i 병용요법	3/107	14.0%	2.33 (0.12~44.10), P=0.57
macitentan	0/35		
ERA+PDE5i 병용요법	13/470	100%	1.83 (0.61~5.48), P=0.28
ERA 단독요법 합계	3/278		

사망률	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	33/159	80.0%	0.83 (0.55~1.23), P=0.34
sildenafil	44/175		
ERA+PDE5i 병용요법	12/447	20.0%	0.80 (0.33~1.94), P=0.62
tadalafil	7/239		
ERA+PDE5i 병용요법	45/606	100%	0.82 (0.57~1.18), P=0.28
PDE5i 단독요법 합계	51/414		

▪ 입원

입원	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	10/313	62.0%	0.27 (0.13~0.56), P=0.0004
ambrisentan	20/190		
ERA+PDE5i 병용요법	10/253	38.0%	0.40 (0.18~0.90), P=0.03
bosentan	12/121		
ERA+PDE5i 병용요법	20/566	100%	0.32 (0.19~0.55), P 0.0001
ERA 단독요법 합계	32/311		

입원	발생환자수(event/total)	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법	10/253	100%	0.40 (0.18~0.90), P=0.03
PDE5i 단독요법 합계	12/121		

- [2차 평가지표[46)]]

▪ 6MWD(6-minute walk distance)의 기저로부터 변화량

6MWD 기저로부터 변화량	가중	평균 차이, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs ambrisentan	64.4%	23.94 (12.84-35.03), P<0.0001
ERA+PDE5i 병용요법 vs bosentan	27.6%	10.15 (-6.79-27.09), P=0.24
ERA+PDE5i 병용요법 vs macitentan	8.0%	14.40 (-17.01~45.81), P=0.37
ERA+PDE5i 병용요법 vs ERA 단독요법 합계	100%	19.37 (10.47~28.26), P<0.0001

6MWD 기저로부터 변화량	가중	평균 차이, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs sildenafil	0.6%	-27.10 (-149.44~95.24), P=0.66
ERA+PDE5i 병용요법 vs tadalafil	72.3%	18.93 (7.43~30.43), P=0.001
ERA+PDE5i 병용요법 vs PDE5is	27.0%	25.60 (6.78~44.42), P=0.008
ERA+PDE5i 병용요법 vs PDE5i 단독요법 합계	100%	20.44 (10.66~30.22), P<0.0001

▪ WHO 기능 분류의 기저로부터 변화량

WHO 기능 분류의 기저로부터 변화량	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs ambrisentan	71.6%	0.55 (0.29~1.04), P=0.07
ERA+PDE5i 병용요법 vs bosentan	24.3%	0.91 (0.35~2.36), P=0.85
ERA+PDE5i 병용요법 vs macitentan	4.1%	4.26 (0.58~31.14), P=0.15
ERA+PDE5i 병용요법 vs ERA 단독요법 합계	100%	0.79 (0.48~1.29), P=0.35

WHO 기능 분류의 기저로부터 변화량	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs sildenafil	46.8%	0.84 [0.42 , 1.68], P=0.62
ERA+PDE5i 병용요법 vs tadalafil	53.2%	1.17 [0.64 , 2.12], P=0.61
ERA+PDE5i 병용요법 vs PDE5i 단독요법 합계	100%	1.02 [0.65 , 1.59], P=0.94

- [안전성 평가]

▪ 심각한 이상 반응

심각한 이상 반응	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs ambrisentan	75.7%	0.99 (0.79~1.25), P=0.94
ERA+PDE5i 병용요법 vs bosentan	20.2%	1.01 (0.65~1.57), P=0.95
ERA+PDE5i 병용요법 vs macitentan	4.1%	1.64 (0.50~5.32), P=0.41
ERA+PDE5i 병용요법 vs ERA 단독요법 합계	100%	1.02 (0.83~1.25), P=0.84

심각한 이상 반응	가중	Risk Ratio, 95 %CI
ERA+PDE5i 병용요법 vs sildenafil	50.9%	0.78 (0.63~0.97), P=0.02
ERA+PDE5i 병용요법 vs tadalafil	49.1%	1.09 (1.03~1.15), P=0.03
ERA+PDE5i 병용요법 vs PDE5i 단독요법 합계	100%	0.92 (0.56~1.51), P=0.54

46) 2차 평가지표
- 6MWD(6-minute walk distance)의 기저로부터 변화량
- WHO 기능 분류의 기저로부터 변화량
- Borg Dyspnea Scale (BDS)의 기저로부터 변화량

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[47)48)49)]에 따르면, 옵신비정은 macitentan(ERA 계열)과 tadalafil (PDE5i 계열)의 경구용 복합제이므로, 기존 폐동맥 고혈압 약제 일반원칙에서 언급되는 2제 및 3제 병용 요법 기준 만족 시 ERA계+PDE5i계 병용요법과 동일한 수준으로 급여가 적정함.

- Tadalafil은 1일 1회 투여로, 현재 국내에 유일하게 급여되고 있는 PDE5i 계열 약제인 sildenafil은 1일 3회 대비 투약편의성에서 이점이 있고, 가이드라인에서 PDE5i계열 중 가장 우선적으로 권고되며, 부작용 프로파일은 sildenafil과 유사하다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “마시텐탄과 타다라필의 복합제로써 WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ)성인 환자의 장기 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 macitentan, sildenafil 등이 급여되고 있어 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

47) 대한폐고혈압학회( )

48) 대한심장학회( )

49) 대한결핵 및 호흡기학회( )

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 10월 27일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[214] Macitentan + Tadalafil 복합경구제 (품명 : 옵신비정)	1. 허가사항 범위 내에서 [일반원칙] 폐동맥고혈압약제 “세부사항” 및 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상: 다음을 모두 만족하는 경우 1) WHO 기능분류 단계 III 에 해당하는 폐동맥 고혈압 환자(WHO Group Ⅰ)로 진단이 확인된 환자 2) ERA계 또는 PDE5i계 약제를 급여로 단독투여하던 환자 또는 폐동맥 고혈압 약물치료 경험이 없는 환자에서 인정함. 나. 투여방법: ○ 병용요법 대상환자 및 [일반원칙] 폐동맥고혈압약제 “세부사항” 범위 내에서 투여 시 요양급여를 인정함. 2. 치료 효과에 대해 정기적인 평가가 이루어져야 하며, 허가사항 중 주의사항(약물상호작용, 부작용 등), 금기환자 등을 확인하여 투여하여야 함.

※ ‘[일반원칙] 폐동맥고혈압약제’ 급여기준 변경(안)

구 분	현행	변경(안)
[일반원칙] 폐동맥고혈압 약제	각 약제의 허가사항 범위(폐동맥고혈압) 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 단독요법 (생 략) 나. 병용요법 1) ~ 3) (생 략) 4) 1)에 명시한 단독요법의 투여 기간(3개월)을 충족하지 않더라도 다음의 조건을 모두 만족하는 경우에는 투여소견서 첨부 시 사례별로 신속한 (또는 초기) 2제 병용 요법을 인정함. - 다 음 -	각 약제의 허가사항 범위(폐동맥고혈압) 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 단독요법 (현행과 동일) 나. 병용요법 1) ~ 3) (현행과 동일) 4) 1)에 명시한 단독요법의 투여 기간(3개월)을 충족하지 않더라도 다음의 조건을 모두 만족하는 경우에는 투여소견서 첨부 시 사례별로 신속한 (또는 초기) 2제 병용 요법을 인정함. - 다 음 -

구 분	현행	변경(안)
	가) 인정 가능 2제 병용 조합 · PDE5i계+ ERA계 <추 가> · Treprostinil 주사제+ ERA계 · Treprostinil 주사제+ PDE5i계 나) 대상환자 (생 략) <추 가> ※ 대상약제 · ERA계: Ambrisentan 경구제, Bosentan 경구제, Macitentan 경구제 · PDE5i계: Sildenafil 경구제 <추 가> · sGC계: Riociguat 경구제 · Prostacyclin계: Selexipag 경구제, Treprostinil 주사제, Iloprost 흡입액	가) 인정 가능 2제 병용 조합 · PDE5i계+ ERA계 (Tadalafil+ Macitentan 복합제 포함) · Treprostinil 주사제+ ERA계 · Treprostinil 주사제+ PDE5i계 나) 대상환자 (현행과 동일) 다. 복합제는 복합된 성분수의 약제를 투여한 것으로 인정함. ※ 대상약제 · ERA계: Ambrisentan 경구제, Bosentan 경구제, Macitentan 경구제 · PDE5i계: Sildenafil 경구제 · ERA계 + PDE5i계: Macitentan+tadalafil 복합 경구제 · sGC계: Riociguat 경구제 · Prostacyclin계: Selexipag 경구제, Treprostinil 주사제, Iloprost 흡입액

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 3개국 약가집(미국, 스위스, 일본)에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

○ PBAC (2024년 11월): 조건부 권고

- 투여 기준
  - 신청품과 같은 용량의 macitentan과 tadalafil 병용요법이 포함된 치료를 급여로 받고 있는 폐동맥고혈압 환자.
  - 초기 치료에는 투여할 수 없음.
- 비용효과성(CMA)
  - 비교약제: macitentan 10mg 1정, tadalafil 20mg 2정의 병용 (prostanoid 계열 약제를 3제로 추가 가능)
  - 효과동등성(bioequivalence)인정으로 효과차이는 0으로 간주하고 비용만 비교.
  - 비용-최소화 조건(단독 병용요법의 총 비용 이하)일 경우 권고.

○ CADTH(2022년 1월): 조건부 권고

- 급여 조건
  - 현재 macitentan 10mg 과 tadalafil 40mg 각 단일제를 안정적인 용량으로 병용 투여하고 있는 폐동맥고혈압(WHO Group 1, FC Ⅱ~Ⅲ) IPAH, HPAH, CTD-PAH, CHD-PAH[50] 환자.
  - 신청품은 각 단일제 병용투여 대비 비용절감 효과를 제공해야 함.
- 비용효과성
  - 같은 용량의 각 단일정제 병용투여 비용대비, 신청품 복합정제의 연간 비용 절감액은 환자당 $7,388 to $9,140임.

○ NICE, SMC: 평가 결과 없음.

---

50) IPAH :특발성 폐동맥 고혈압(Idiopathic pulmonary arterial hypertension)
HPAH: 유전성 폐동맥고혈압(Heritable pulmonary arterial hypertension)
CHD-PAH: 선천성 심장질환과 관련된 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases)
CTD-PAH: 결합조직 질환 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease)