

에프레논정25,50밀리그램(에플레레논) (주)테라젠이텍스

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Eplerenone 25mg, 50mg
제형 및 성상	분홍색 원형 모양의 필름코팅정
효능·효과	고혈압 만성 심부전 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우) CYP3A4 억제제와 병용하는 경우, 이 약의 투여량은 1일 1회 25 mg 을 초과해서는 안된다. <고혈압> 일반적으로 성인에게는 에플레레논으로 1일 1회 50 mg부터 투여를 시작하고, 효과가 불충분한 경우 최대 100 mg(50 mg 1일 2회)까지 증량할 수 있다. 이 약의 투여 중 혈청 칼륨 수치가 5.0 mEq/L를 초과한 경우에는 감량을 고려하고, 5.5 mEq/L을 초과한 경우에는 감량 내지 중지하며, 6.0 mEq/L 이상인 경우에는 즉시 중지한다. <만성 심부전> 일반적으로 성인에게는 에플레레논으로 1일 1회 25 mg부터 투여를 시작하고, 혈청 칼륨 수치, 환자의 상태에 따라 투여 시작 후부터 4주 이후를 기준으로 1일 1회 50 mg으로 증량한다. 단, 중등도의 신장기능장애(크레아티닌 청소율 30 mL/분 이상 50 mL/분 미만)가 있는 환자는 1일 1회 격일(2일 1회) 25 mg부터 투여를 시작하고, 혈청 칼륨 수치 및 환자의 상태에 따라 투여 시작 시점에서 4주 이후를 기준으로 1일 1회 25 mg으로 증량한다. 최대 용량은 1일 1회 25 mg으로 한다. 또한, 혈청 칼륨 수치, 환자의 상태에 따라 적절하게 감량 또는 중단한다. 이 약의 투약을 시작하기 전 1주일 이내, 또는 치료시작 또는 용량 조정 후 1개월 후에 혈청 칼륨을 측정한다. 혈청칼륨이 5.0 mEq/L 이상인 환자는 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다. 이 약의 투약을 시작한 후 정기적으로 혈청 칼륨을 측정하고, 아래 표에 따라 용법 및 용량을 조절한다. <표> 혈청 칼륨 수치에 따른 용법 및 용량 조절
용법·용량	

	혈청 칼륨 수치 (mEq/L)	용법 및 용량 조절
	5.0 미만	50 mg 1일 1회인 경우: 유지 25 mg 1일 1회인 경우: 50 mg 1일 1회로 증량 25 mg 격일인 경우: 25 mg 1일 1회로 증량
	5.0~5.4	유지
	5.5~5.9	50 mg 1일 1회인 경우: 25 mg 1일 1회로 감량 25 mg 1일 1회인 경우: 25 mg 격일로 감량 25 mg 격일인 경우: 중단
	6.0 이상	중단
	투약중단 후 혈청 칼륨 수치가 5.0 mEq/L 미만으로 낮아진 경우에는 25 mg 격일(2일 1회)로 재시작할 수 있다.	
의약품 분류	214(혈압강하제) / 전문의약품	
품목허가일	2020년 10월 21일	

나. 주요내용

(1) 대상 질환의 특성

☐ 고혈압¹⁾²⁾³⁾

- 고혈압은 수축기 혈압 140mmHg 이상 또는 확장기 혈압 90mmHg 이상의 상태로 정의함. 국내 30세 이상 성인의 30%의 인구가 보유하고 있는 질환인 고혈압은 세계 질병 발생의 가장 큰 원인이 되는 위험 인자로, 심혈관질환, 만성콩팥병, 망막증의 발생위험과 사망률을 증가시킴

☐ 만성 심부전⁴⁾⁵⁾

- 심부전은 심장의 구조적 혹은 기능적 이상으로 말초 기관에 필요한 만큼의 산소를 전달하지 못하는 상태로, 허혈성 심장질환과 고혈압 등 여러 원인 질환에 의해 발생하는 복합적 임상증후군임. 좌심실 박출률에 따라 박출률 감소(<40%)/ 경계형 박출률(40-49%)/ 박출률 보존(≥50%) 심부전으로 분류하며, 호흡곤란과 같은 심부전의 증상은 발현에 필요한 활동의 정도에 따라 중증도를 NYHA(New York Heart Association) 기능 등급 I ~ IV⁶⁾로 구분함

(2) 약제 특성

- 신청품은 “고혈압, 만성 심부전(안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)”에 허가받은 경구제로, 염류코르티코이드 수용체(Mineralcorticoid receptor)에 결합하여 RAAS(renin-angiotensin-aldosterone-system)의 마지막 단계인 Aldosterone의 작용을 억제하는 알도스테론 길항제임.

1) 대한고혈압학회, 2018년 고혈압 진료지침.

2) 대한의학회, 일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침, 2019.

3) Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334-1357.

4) 대한심장학회 심부전연구회, 만성 심부전 진료지침, 2016.

5) 대한심부전학회, 만성 심부전 진료지침 2018 업데이트.

6) NYHA(New York Heart Association) 기능등급

I	신체 활동에 제한이 없음. 일상 활동에서 증상이 없음.
II	신체 활동에 약간의 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동에는 증상이 있음.
III	신체 활동에 심한 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동보다 낮은 활동 시에도 증상이 있음.
IV	안정 시에도 증상이 있으며, 신체 활동으로 증상이 심해짐.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 관련 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 저항성 고혈압, 원발성 알도스테론증, 박출률 감소 심부전의 치료약제로 다른 알도스테론 길항제인 spironolactone의 부작용(여성형 유방, 발기부전 등)을 보이지 않는 선택적 알도스테론 길항제로 소개되어 있음
- (고혈압) 2018 유럽심장학회, 2020 세계고혈압학회 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾에서 저항성 고혈압의 치료에 spironolactone을 대체 가능한 약제 중 하나로 신청품을 언급하고 있음.
- (만성 심부전) 2016 유럽심장학회, 2017 미국심장학회 임상진료지침¹²⁾¹³⁾에서 ACE inhibitor(또는 ARB)와 베타차단제 치료에도 좌심실 박출률이 35% 이하인 박출률 감소 심부전 환자의 치료에 알도스테론 길항제(신청품 또는 spironolactone)를 권고하고 있음.

(4) 임상시험 결과

<고혈압>

- [Systematic Review]¹⁴⁾ 경증-중등도 고혈압 환자(n=3,566)¹⁵⁾를 대상으로 위약 또는 기타 고혈압약제 대비 신청품의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과, 11건의 연구가 동 분석에 포함되었고, 유효성 평가지표인 수축기 혈압(SBP), 이완기 혈압(DBP) 변화량에서 신청품은 위약 대비 유의하게 큰 차이로 감소하였으며(SBP: Mean difference(MD) -8.07; 95% CI -8.17 to -7.96, DBP: MD -4.08; 95% CI -4.15 to -4.01), 전체 활성대조군 대비¹⁶⁾ 또한 유의하게 큰 혈압 감소를 보임(SBP: MD -1.50; 95% CI -1.61 to -1.40, DBP: MD -0.54; 95% CI

7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018.

8) Current Medical Diagnosis & Treatment. 60e. 2021.

9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018.

10) Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

11) Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357.

12) Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

13) Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357.

14) Pelliccia et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: Systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014 Nov 15;177(1):219-28.

15) 저항성 고혈압, 2차성 고혈압을 제외한 본태성 고혈압 환자 대상

16) 전체 활성 대조군(spironolactone, amlodipine, nifedipine, losartan, enalapril) 시험을 통합 분석한 결과로, 개별 성분 비교 시 신청품은 spironolactone 대비 작은 혈압 감소, losartan 대비 큰 혈압 감소, CCB(amlodipine, nifedipine) 대비 SBP 유사/DBP 작은 감소, enalapril 대비 SBP 큰 감소/DBP 작은 감소를 보임.

-0.62 to -0.47).

- 이상반응 발생률은 신청품군에서 위약 대비 더 높게 나타났으나(OR 1.37, 95% CI 1.1 to 1.71), 전체 활성대조군과는 유의한 차이를 보이지 않음(OR 1.00, 95% CI 0.90 to 1.11).

- [vs. Spironolactone]¹⁷⁾ 원발성 알도스테론증으로 인한 2차성 고혈압 환자(n=141)를 대상으로 신청품군과 spironolactone군의 유효성 및 안전성을 비교한 무작위배정, 이중맹검 비열등성 검증 시험 결과, 1차 평가지표인 기저상태 대비 16주차 이완기 혈압(DBP) 변화에서 신청품군은 -5.6 mmHg, spironolactone군은 -12.5 mmHg로 신청품군에서 유의하게 낮은 효과를 보여 비열등성을 입증하지 못함(Difference -6.9; 95% CI -10.6 to -3.3).
- 안전성 관련, 여성형 유방(21.2% vs 4.5%, p=0.033), 유방통(21.1% vs 0.0%, p=0.026)의 부작용이 신청품군에서 spironolactone군 대비 유의하게 적게 나타남.

<만성 심부전>

- [Systematic Review]¹⁸⁾ 박출률 감소 심부전 환자(n=12,213)를 대상으로 염류코르티코이드 길항제¹⁹⁾의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행한 결과, 14건의 연구가 동 분석에 포함되었고, 1차 평가지표인 모든 원인에 대한 사망률에서 위약 대비 신청품의 위험비(HR)는 0.82(95% CI 0.75-0.91)로 유의한 결과를 보였으며, 신청품 대비 spironolactone의 HR는 0.84(95% CI 0.68-1.03)로 유의한 차이를 보이지 않음.
- [EPHESUS]²⁰⁾ 급성 심근경색 후 좌심실 기능 장애(LVEF ≤ 40%)를 보이는 심부전 환자(n=6,632)를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가한 무작위배정, 이중맹검, 3상 시험 결과, 공동 1차 평가지표인 모든 원인으로 인한 사망률에서 신청품군은 위약군 대비 사망 위험을 15% 감소시켰으며(Relative Risk(RR) 0.85; 95% CI 0.75-0.96; p=0.008), 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 입원률에서 신청품군은 위약군 대비 13% 위험을 감소시켰다(RR 0.87; 95% CI 0.79-0.95; p=0.002).

17) Parthasarathy et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011 May;29(5):980-90.

18) Frankenstein et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2020 Mar;25(2):161-171.

19) 신청품 외 spironolactone, canrenone(국내 미등재 약제) 연구 포함

20) Pitt et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

- [EMPHASIS-HF]²¹⁾ LVEF ≤ 30%인 NYHA class II 만성 심부전 환자 (n=2,737)를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가한 무작위배정, 이중 맹검, 3상 시험 결과, 1차 평가지표인 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 입원률에서 위약 대비 신청품의 HR는 0.63(95% CI 0.54-0.74)로 나타남.

(5) 학회의견

- 관련 학회에 따르면²²⁾, 신청품은 동일 기전의 spironolactone에 비해 수용체 선택적이고 강력하게 결합하여 고칼륨혈증, 여성형유방 및 발기부전 등의 부작용이 적은 장점이 있는 약제로, 저항성 고혈압, 원발성 알도스테론증, 박출률 감소 심부전에 부작용으로 spironolactone의 사용이 어려울 경우 신청품의 사용이 필요하다는 의견임.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “① 고혈압, ② 만성 심부전 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)”로 허가 받은 약제로, 현재 고혈압, 만성 심부전에 허가받은 spironolactone 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

- 급여기준 소위원회, 2021년 5월 28일

구 분	세부인정기준 및 방법
[214] Eplerenone 경구제 (품명: 에프레논정 25mg 등)	허가사항 범위(고혈압, 만성 심부전(안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)) 내에서 투여 시 요양급여를 인정하되, 고혈압의 경우 [일반원칙] 고혈압약제 “세부사항” 범위 내에서 투여 시 인정하고, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

21) Zannad et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med 2011;364(1):11-21.

22) 대한고혈압학회(KSH 21-017, 2021.3.3.), 대한심부전학회(심부전학회 제2021-026호, 2021.3.18.), 대한심장학회(대심장 제2021-097호, 2021.3.19.)

구 분	세부인정기준 및 방법																		
[일반원칙] 고혈압약제	동반질환 및 합병증이 없는 고혈압 환자에게 투여하는 혈압강하제는 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함. - 아 래 -																		
	가. 약제 치료 시점																		
	1) 수축기혈압 140mmHg 이상 또는 이완기혈압 90mmHg 이상에서 약제 투여를 시작할 수 있음.																		
	2) 심혈관계질환 위험인자를 동반하지 않는 환자에서는 우선적으로 생활습관 개선을 권고함.																		
	나. 약제 투여원칙																		
	1) 혈압강하제는 1종부터 투여하며, 수축기혈압이 160mmHg 이상 또는 이완기혈압이 100mmHg 이상일 경우 처음부터 2제 요법 인정 가능함.																		
	2) 혈압강하제를 투여해도 수축기혈압 140mmHg 이상 또는 이완기혈압 90mmHg 이상이면 다른 기전의 혈압강하제를 1종씩 추가할 수 있음. 다만, 4 성분군이상 투여할 경우 투여소견 기재 시 사례별로 인정함.																		
	3) 2제 요법 시 다음의 병용 조합은 권장하지 아니하며, 타당한 사유 기재 시 사례별로 인정함.																		
	가) Diuretic + α Blocker																		
	나) β Blocker + ACE inhibitor																		
다) β Blocker + Angiotensin II receptor antagonist																			
라) ACE inhibitor + Angiotensin II receptor antagonist																			
4) 동일 성분군의 혈압강하제는 1종 투여하며, 복합제는 복합된 성분수의 약제를 투여한 것으로 인정함.																			
※ 대상환자 : 아래의 동반질환 또는 합병증이 없는 고혈압 환자																			
· 심혈관계질환: 협심증, 심근경색, 좌심실비대, 심부전, 허혈성 심질환																			
· 뇌혈관계질환																			
· 만성신질환(단백뇨 포함)																			
· 당뇨병																			
· 말초혈관계질환																			
※ 대상약제: 아래의 성분을 포함하는 단일제 및 복합제																			
<table><tr><th colspan="2">성분군</th><th>성분명</th></tr><tr><td colspan="2">안지오텐신 전환효소 억제제</td><td>Alacepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Temocapril, Zofenopril 등</td></tr><tr><td colspan="2">안지오텐신 수용체 차단제</td><td>Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Fimasartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan 등</td></tr><tr><td colspan="2">알파차단제</td><td>Doxazosin, Phenoxybenzamine 등</td></tr><tr><td colspan="2">베타차단제 (알파 및 베타 차단제 포함)</td><td>Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Propranolol, S-Atendol 등</td></tr><tr><td>칼슘 채널</td><td>DHP</td><td>Amlodipine, s-Amlodipine, Barridipine, Benidipine, Cilnidipine, Efonidipine, Felodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine,</td></tr></table>		성분군		성분명	안지오텐신 전환효소 억제제		Alacepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Temocapril, Zofenopril 등	안지오텐신 수용체 차단제		Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Fimasartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan 등	알파차단제		Doxazosin, Phenoxybenzamine 등	베타차단제 (알파 및 베타 차단제 포함)		Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Propranolol, S-Atendol 등	칼슘 채널	DHP	Amlodipine, s-Amlodipine, Barridipine, Benidipine, Cilnidipine, Efonidipine, Felodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine,
성분군		성분명																	
안지오텐신 전환효소 억제제		Alacepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Temocapril, Zofenopril 등																	
안지오텐신 수용체 차단제		Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Fimasartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan 등																	
알파차단제		Doxazosin, Phenoxybenzamine 등																	
베타차단제 (알파 및 베타 차단제 포함)		Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Propranolol, S-Atendol 등																	
칼슘 채널	DHP	Amlodipine, s-Amlodipine, Barridipine, Benidipine, Cilnidipine, Efonidipine, Felodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine,																	

구 분		세부인정기준 및 방법
	성분군	
	차단제	성분명
		Manidipine, Nicardipine, Nifedipine, Nisoldipine 등
	non-DHP	Diltiazem, Verapamil 등
	중추신경계 작용약물	
	Moxonidine 등	
	이 뇨 제	thiazide계
		Hydrochlorothiazide 등
		loop
		Azosemide, Furosemide, Torasemide 등
	K ⁺ sparing	Amiloride, Spironolactone, <u>Eplerenone</u> 등
		기타
	Chlorthalidone, Indapamide, Metolazone, Xipamide 등	
	혈관확장제	
	Cadralazine, Minoxidil, Hydralazine 등	

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

– SMC: accepted for use

- (2005.3. 급성심근경색 후 심부전) 신청품은 LVEF ≤ 40%인 심부전 환자의 급성 심근경색 후 3-14일 이내 심혈관질환으로 인한 사망률 및 이환율을 감소시키기 위해 베타차단제를 포함한 표준 치료법에 부가 요법으로 사용 권고됨.
- (2012.6. NYHA Class II 심부전) 신청품은 LVEF ≤ 30%인 NYHA class II 만성 심부전 성인 환자의 심혈관질환으로 인한 사망률 및 입원율을 감소시키기 위해 표준 치료법에 부가 요법으로 사용 권고됨.

– CADTH: Do not list

- (2009.7. 급성심근경색 후 심부전) 신청품의 가장 적합한 비교 약제는 동일 기전의 spironolactone으로, spironolactone과의 직접비교 임상자료가 부재하고, spironolactone 대비 비용효과성이 불분명함.
- (2014.4. NYHA Class II 심부전) 제약사가 제출한 경제성평가 모형의 제한점(분석 방법 및 분석에 사용된 자료의 투명성 부족 등)으로 인해, 신청품의 비용효과성이 적절히 추정될 수 없음.

– PBAC: Recommend

- (2005.7. 급성심근경색 후 심부전) 신청품은 위약 대비 비용효과성이 수용 가능하므로, 급성 심근경색 후 3-14일 이내 환자에게 사용 권고됨.

– NICE 평가결과 없음