

이달비정 20,40,80 밀리그램 (한국다케다제약(주))

가. 약제 정보	
구 분	내 용
심의대상 구분	결정신청
주성분 함량	Azilsartan medoxomil 20, 40, 80mg
제형 및 성상	백색 또는 거의 백색인 원형의 정제
효능·효과	본태성 고혈압
용법·용량	<p>1) 성인 이 약의 권장 초회용량은 1일 1회 40밀리그램이며, 식사와 관계 없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 최대 80밀리그램까지 증량할 수 있다. 혈압강하효과는 치료시작 후 2주 이내에 나타나며, 약 4주 정도에 최대효과가 나타난다. 이 약 단독 투여로 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 혈압강하제 [이뇨제(예: 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드)나 칼슘채널차단제]와 병용투여 시 추가적인 혈압강하효과가 나타날 수 있다.</p> <p>2) 고령자 만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 초기 용량조절이 필요하지 않다. 저혈압의 위험이 있는 초고령자(만 75세 이상)의 경우 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려할 수 있다.</p> <p>3) 신장애 환자 경증 및 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자 및 말기신질환(ESRD) 환자에게 이 약의 사용경험이 없으므로 주의한다. 아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.</p> <p>4) 간장애 환자 이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로 권장되지 않는다. 경증 ~ 중등증 간장애 환자에게 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 면밀한 모니터링이 권장되며, 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.</p> <p>5) 혈관내 유효혈액량감소(Intravascular volume depletion) 환자 염이 감소되거나 유효혈액량감소의 가능성이 있는 환자(예: 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제투여 환자)의 경우, 면밀한 의료적 감독 하에 이 약 투여를 시작하며, 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.</p> <p>6) 소아 만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성</p>

	은 확립되지 않았다.
의약품 분류	214 (혈압강하제), 전문의약품
품목허가일	2017년 5월 26일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 고혈압(Hypertension)의 정의 및 분류¹⁾²⁾³⁾

- 고혈압은 수축기 혈압 140mmHg 이상 또는 확장기 혈압 90mmHg 이상으로 정의함. 수축기혈압이 120 mmHg이면서 확장기혈압이 80 mmHg 미만인 경우를 '정상혈압'으로 정의함
- 고혈압 상태가 아니더라도 수축기혈압이 120~139 mmHg 또는 확장기혈압이 80~89 mmHg인 상태를 '고혈압전단계'로 분류하며, 고혈압 상태 중 수축기혈압이 140~159 mmHg 또는 확장기혈압이 90~99 mmHg인 상태를 1기 고혈압 상태로, 수축기혈압이 160 mmHg 이상이거나 확장기혈압이 100 mmHg 이상인 상태를 2기 고혈압 상태로 분류함. 일부 가이드라인⁴⁾에서는 고혈압 상태 중 수축기혈압이 180 mmHg 이상이거나 확장기혈압이 110 mmHg인 상태를 3기 고혈압 상태로 분류하기도 함

BLOOD PRESSURE STAGE	SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mm Hg)	DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mm Hg)
Normal	<120	<80
Prehypertension	120-139	80-89
Stage 1 hypertension	140-159	90-99
Stage 2 hypertension	≥160	≥100

*Calculation of seated blood pressure is based on the mean of two or more readings on two separate office visits.
From Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

○ 유병률 및 예후⁵⁾⁶⁾⁷⁾

- 전세계적으로 성인인구의 4분의 1이 고혈압 환자이며, 국내에서는 30세 이상의 성인에서 30% 정도임
- 고혈압은 관상동맥 질환 및 뇌졸중으로 인한 사망을 일으키는 주요 인자이며, 실제로 사망을 일으키는 주요 원인 질환이면서 병원 진료를 유발하

1) Goldman-Cecil Medicine(3e) > Chapter 67. ARTERIAL HYPERTENSION

2) 대한고혈압학회, 2013년 고혈압 진료지침

3) The Journal of Clinical Hypertension: ASH/ISH Hypertension Guidelines: Weber et al. 2014

4) European Heart Journal: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

5) Goldman-Cecil Medicine(3e) > Chapter 67. ARTERIAL HYPERTENSION

6) Conn's Current Therapy (2017) > Chapter 3. The Cardiovascular System> Hypertension

7) 대한고혈압학회, 2013년 고혈압 진료지침

는 주요 질환임

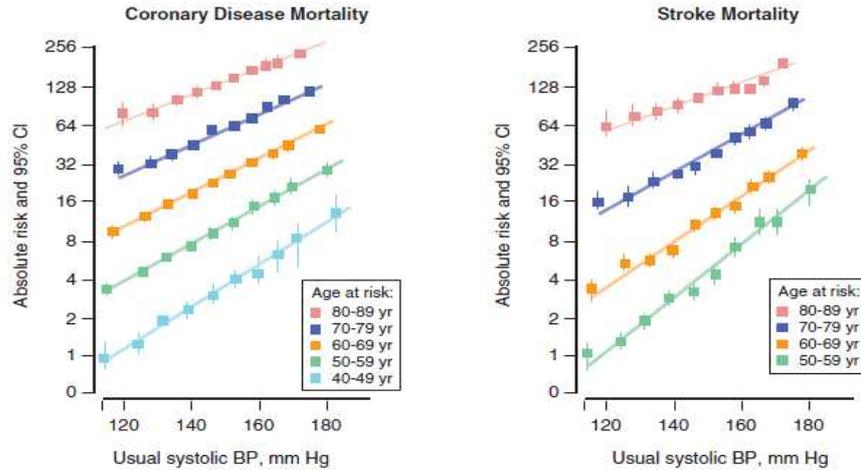


FIGURE 67-1 Absolute risk for coronary artery disease and stroke mortality by usual systolic blood pressure (BP) levels. CI = confidence interval. (From Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.)

○ 혈압 측정 방법

- 진료실 혈압 측정(Office or clinic blood pressure)

- 진료실에서 청진기를 사용하여 혈압을 측정하는 방법으로서 현재까지의 표준적인 측정방법임

- 가정 혈압 측정(Out-of-office blood pressure)

- 진료실 외에서 전자혈압계 등을 활용하여 혈압을 측정하는 방법임. 가정 혈압은 진료실 혈압보다 고혈압 환자의 심뇌혈관 질환의 발생을 예측하는 데에 유용하고 의료 경제적 측면에서 유용성이 높다는 보고가 있음. 가정 혈압은 표준화된 방법으로 1주일에 5일 이상, 아침·저녁으로 1~3회씩 측정할 것이 권장되며, 일반적으로 진료실 혈압보다는 낮게 측정됨

- 활동 혈압 측정(Ambulatory blood pressure)

- 수면 시간을 포함하여 일상적인 활동 시간의 혈압에 대한 정보 제공이 가능한 혈압 측정 방법임

TABLE 67-3 DEFINITIONS OF HYPERTENSION BY OFFICE AND OUT-OF-OFFICE BLOOD PRESSURE LEVELS		
CATEGORY	SYSTOLIC (mm Hg)	DIASTOLIC (mm Hg)
Office blood pressure	≥140	and/or ≥90
Home blood pressure	≥135	and/or ≥85
Ambulatory blood pressure		
• Daytime (or awake)	≥135	and/or ≥85
• Nighttime (or sleep)	≥120	and/or ≥70
• 24 hour	≥130	and/or ≥80

Adapted from Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-1357.

○ 고혈압의 현행 치료8)9)10)11)12)

- 고혈압 치료의 목표

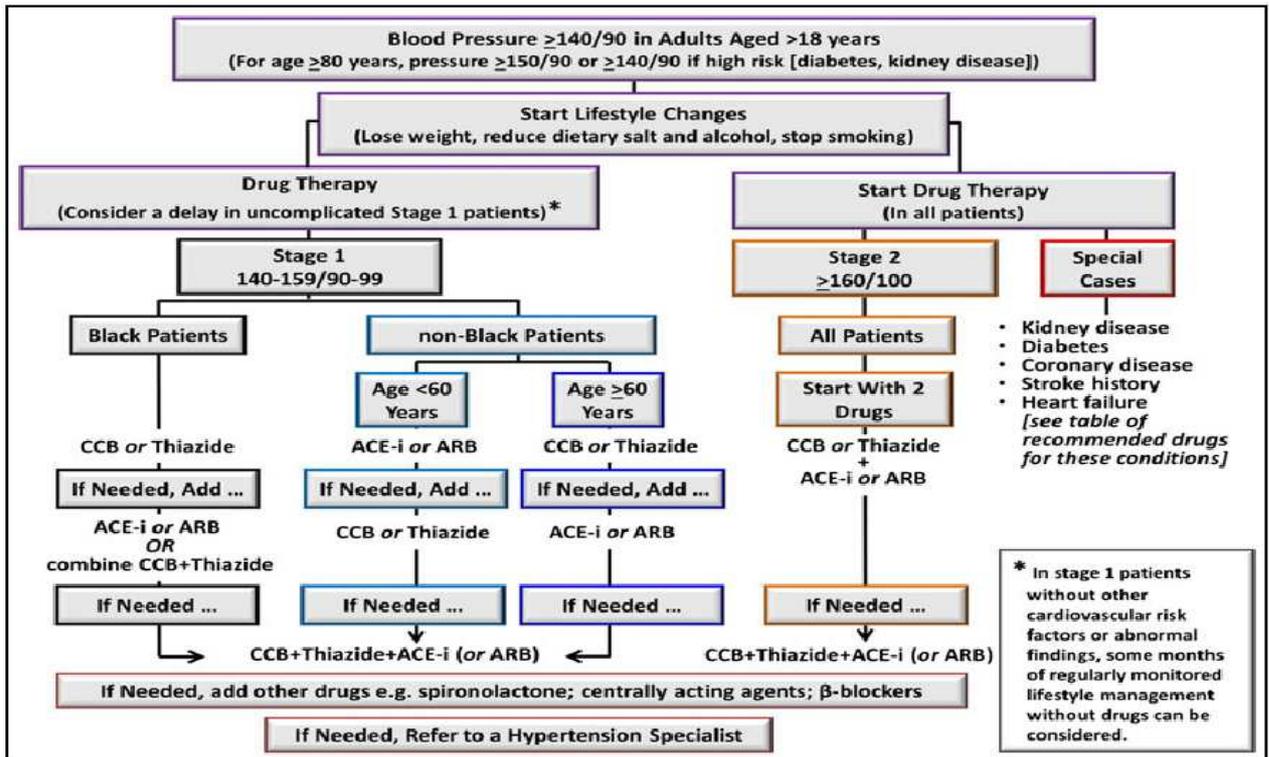
(1) 혈압을 정확하게 측정하고, (2) 심혈관계 질환과 관련하여 환자가 갖는 부가적인 위험요인을 평가하고, (3) 심층 치료가 필요한 이차 고혈압 질환이 있는지 여부를 판단하기 위함임

- 비약물치료 요법

1단계 고혈압 상태에 있으면서 여타의 심혈관 관련 이상이 없는 환자 또는 심혈관 질환 관련 위험 요인이 없는 환자의 경우 6개월~12개월 정도의 기간동안 생활습관의 개선을 의미하는 비약물 요법의 시행이 권고됨

- 약물치료 요법

- 약의 선택은 강해지는 혈압의 수치보다는 환자의 임상적 특성과 동반 질환을 고려하여 이루어지는 것이 바람직함
- 140/90mmHg 이상의 환자 중 비약물치료 요법이 효과적이지 않은 환자군 또는 160/100mmHg 이상의 2단계 고혈압 상태에 있는 환자군의 경우 아래와 같이 약물요법 시행이 권고됨



8) Goldman-Cecil Medicine(3e) > Chapter 67. ARTERIAL HYPERTENSION

9) 대한고혈압학회, 2013년 고혈압 진료지침

10) The Journal of Clinical Hypertension: ASH/ISH Hypertension Guidelines: Weber et al. 2014

11) European Heart Journal: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

12) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> Hypertension

- ✓ Monotherapy
 - ACEi, ARB, CCB or Thiazide
- ✓ Two-drug combination
 - ACEi, ARB with CCB 또는
 - ACEi, ARB with Thiazide

■ 동반질환에 따른 약물치료전략

TABLE I. Drug Selection in Hypertensive Patients With or Without Other Major Conditions			
Patient Type	First Drug	Add Second Drug If Needed to Achieve a BP <140/90 mm Hg	If Third Drug is Needed to Achieve a BP of <140/90 mm Hg
A. When hypertension is the only or main condition			
Black patients (African ancestry): All ages	CCB ^a or thiazide diuretic	ARB ^b or ACE inhibitor (If unavailable can add alternative first drug choice)	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
White and other non-black Patients: Younger than 60	ARB ^b or ACE inhibitor	CCB ^a or thiazide diuretic	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
White and other non-black patients: 60 y and older	CCB ^a or thiazide diuretic (Although ACE inhibitors or ARBs are also usually effective)	ARB ^b or ACE inhibitor (or CCB or thiazide if ACE inhibitor or ARB used first)	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
B. When hypertension is associated with other conditions			
Hypertension <i>and</i> diabetes	ARB or ACE inhibitor Note: in black patients, it is acceptable to start with a CCB or thiazide	CCB or thiazide diuretic Note: in black patients, if starting with a CCB or thiazide, add an ARB or ACE inhibitor	The alternative second drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> chronic kidney disease	ARB or ACE inhibitor Note: in black patients, good evidence for renal protective effects of ACE inhibitors	CCB or thiazide diuretic ^c	The alternative second drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> clinical coronary artery disease ^d	β-Blocker plus ARB or ACE inhibitor	CCB or thiazide diuretic	The alternative second step drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> stroke history ^e	ACE inhibitor or ARB	Thiazide diuretic or CCB	The alternative second drug (CCB or thiazide)
Hypertension and heart failure	Patients with symptomatic heart failure should usually receive an ARB or ACE inhibitor + β-blocker + diuretic + spironolactone regardless of blood pressure. A dihydropyridine CCB can be added if needed for BP control.		
Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate.			
^a CCBs are generally preferred, but thiazides may cost less.			
^b ARBs can be considered because ACE inhibitors can cause cough and angioedema, although ACE inhibitors may cost less.			
^c If eGFR <40 mL/min, a loop diuretic (eg, furosemide or torsemide) may be needed.			
^d Note: If history of myocardial infarction, a β-blocker and ARB/or ACE inhibitor are indicated regardless of blood pressure.			
^e Note: If using a diuretic, there is good evidence for indapamide (if available).			

(2) 약제 특성

- 신청품은 Angiotensin II 수용체 저해제로 Angiotensin II의 AT1 수용체 결합을 저해하여 Angiotensin II의 혈관수축작용과 Aldosterone 분비 작용을 억제하는 경구제임¹³⁾
- 신청품이 속한 계열인 Angiotensin II Receptor Blocker(ARB) 계열은 타 Angiotensin Receptor Blocker와 동일하게 angiotensin converting enzyme 제제와 유사한 효능을 가지면서 기침을 유발하지 않고, 혈관 부종을 일으키는 빈도가 낮으며, 용량 의존적인 이상 반응 발현 빈도가 낮아 내약성이 좋은 특징을 지님¹⁴⁾¹⁵⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 본태성 고혈압 치료에 사용되는 Angiotensin Receptor Blocker(ARB) 계열의 경구제임¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾
 - 신청품이 속한 Angiotensin Receptor Blocker(ARB) 계열 약제는 강압작용이 효과적이며 안전성이 입증되었고 부작용도 경미하여 calcium channel blocker, thiazide diuretics, angiotensin converting enzyme 와 함께 고혈압 치료의 1차 약제로 권고되고 있음
- 고혈압의 현행 치료¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾
 - **고혈압 치료의 목표**
 - (1) 혈압을 정확하게 측정하고, (2) 심혈관계 질환과 관련하여 환자가 갖는 부가적인 위험요인을 평가하고, (3) 심층 치료가 필요한 이차 고혈압 질환이 있는지 여부를 판단하기 위함임

13) PDR 2017, 71th. edition

14) Goldman-Cecil Medicine(3e) > Chapter 67. ARTERIAL HYPERTENSION

15) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> Hypertension

16) The Journal of Clinical Hypertension: ASH/ISH Hypertension Guidelines: Weber et al. 2014

17) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> Hypertension

18) 대한고혈압학회, 2013년 고혈압 진료지침

19) Goldman-Cecil Medicine(3e) > Chapter 67. ARTERIAL HYPERTENSION

20) 대한고혈압학회, 2013년 고혈압 진료지침

21) The Journal of Clinical Hypertension: ASH/ISH Hypertension Guidelines: Weber et al. 2014

22) European Heart Journal: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

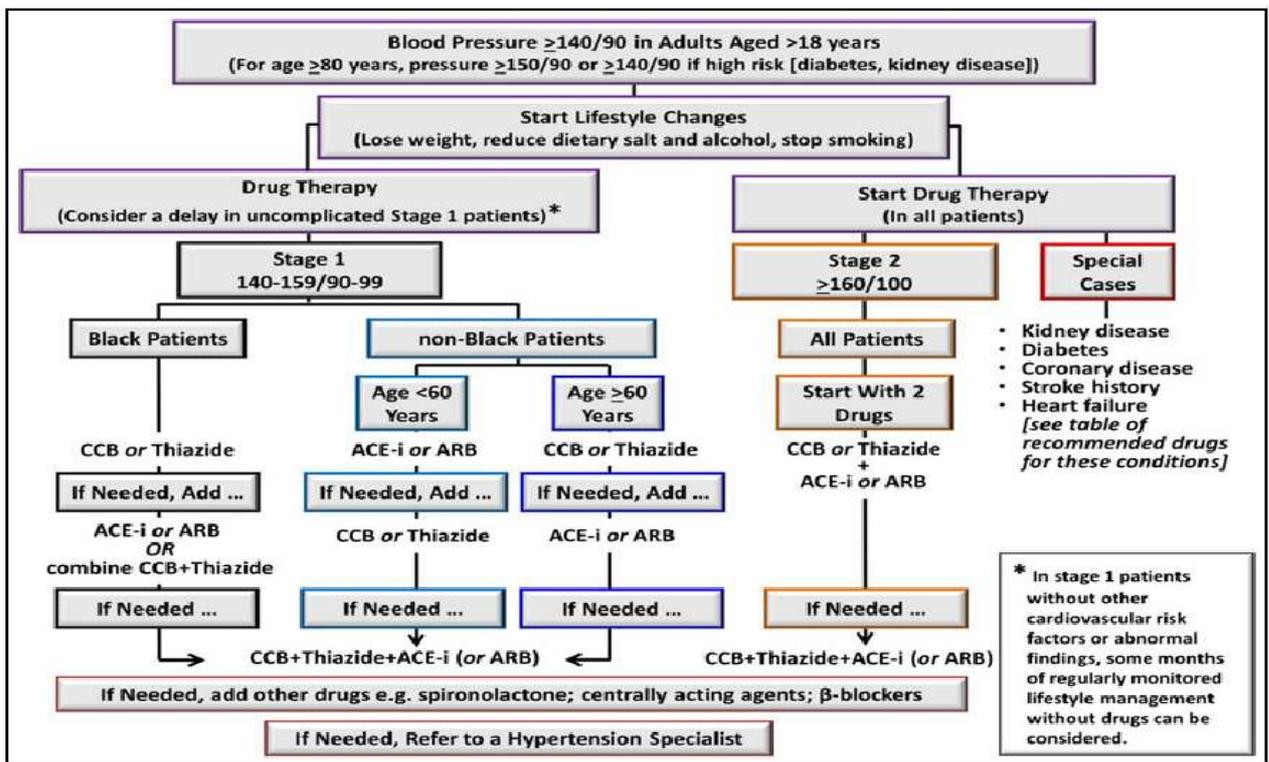
23) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> Hypertension

- 비약물치료 요법

1단계 고혈압 상태에 있으면서 여타의 심혈관 관련 이상이 없는 환자 또는 심혈관 질환 관련 위험 요인이 없는 환자의 경우 6개월~12개월 정도의 기간동안 생활습관의 개선을 의미하는 비약물 요법의 시행이 권고됨

- 약물치료 요법

- 약의 선택은 강하되는 혈압의 수치보다는 환자의 임상적 특성과 동반 질환을 고려하여 이루어지는 것이 바람직함
- 140/90mmHg 이상의 환자 중 비약물치료 요법이 효과적이지 않은 환자군 또는 160/100mmHg 이상의 2단계 고혈압 상태에 있는 환자군의 경우 아래와 같이 약물요법 시행이 권고됨



- ✓ Monotherapy
 - ACEi, ARB, CCB or Thiazide
- ✓ Two-drug combination
 - ACEi, ARB with CCB 또는
 - ACEi, ARB with Thiazide

■ 동반질환에 따른 약물치료전략

TABLE I. Drug Selection in Hypertensive Patients With or Without Other Major Conditions			
Patient Type	First Drug	Add Second Drug If Needed to Achieve a BP <140/90 mm Hg	If Third Drug is Needed to Achieve a BP of <140/90 mm Hg
A. When hypertension is the only or main condition			
Black patients (African ancestry): All ages	CCB ^a or thiazide diuretic	ARB ^b or ACE inhibitor (If unavailable can add alternative first drug choice)	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
White and other non-black Patients: Younger than 60	ARB ^b or ACE inhibitor	CCB ^a or thiazide diuretic	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
White and other non-black patients: 60 y and older	CCB ^a or thiazide diuretic (Although ACE inhibitors or ARBs are also usually effective)	ARB ^b or ACE inhibitor (or CCB or thiazide if ACE inhibitor or ARB used first)	Combination of CCB + ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic
B. When hypertension is associated with other conditions			
Hypertension <i>and</i> diabetes	ARB or ACE inhibitor Note: in black patients, it is acceptable to start with a CCB or thiazide	CCB or thiazide diuretic Note: in black patients, if starting with a CCB or thiazide, add an ARB or ACE inhibitor	The alternative second drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> chronic kidney disease	ARB or ACE inhibitor Note: in black patients, good evidence for renal protective effects of ACE inhibitors	CCB or thiazide diuretic ^c	The alternative second drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> clinical coronary artery disease ^d	β-Blocker plus ARB or ACE inhibitor	CCB or thiazide diuretic	The alternative second step drug (thiazide or CCB)
Hypertension <i>and</i> stroke history ^e	ACE inhibitor or ARB	Thiazide diuretic or CCB	The alternative second drug (CCB or thiazide)
Hypertension and heart failure	Patients with symptomatic heart failure should usually receive an ARB or ACE inhibitor + β-blocker + diuretic + spironolactone regardless of blood pressure. A dihydropyridine CCB can be added if needed for BP control.		
Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate.			
^a CCBs are generally preferred, but thiazides may cost less.			
^b ARBs can be considered because ACE inhibitors can cause cough and angioedema, although ACE inhibitors may cost less.			
^c If eGFR <40 mL/min, a loop diuretic (eg, furosemide or torsemide) may be needed.			
^d Note: If history of myocardial infarction, a β-blocker and ARB/or ACE inhibitor are indicated regardless of blood pressure.			
^e Note: If using a diuretic, there is good evidence for indapamide (if available).			

(4) 임상시험 결과

- [메타 분석 결과] 다른 고혈압 치료제(Olmesartan, Ramipril, Olmesartan/hydrochlorothiazide, Candesartan, Valsartan, chlorthalidone) 대비 azilsartan(azilsartan medoxomil 포함) 간의 진료실 혈압 또는 24시간 동안의 평균 혈압 등의 결과를 비교한 7개의 전향적 RCT 문헌²⁴⁾을 대상으로 메타 분석을 실시한 결과²⁵⁾,
 - [clinic SBP/DBP] Azilsartan 40mg 투여군에서 비교군 대비 진료실 수축기/이완기 혈압의 유의한 감소를 보였으며(Mean Difference for SBP: -4.20mmHg[95% CI, -6.05 to -2.35mmHg]; P < 0.00001, Mean Difference for DBP: -2.58mmHg[-3.69 to -1.48mmHg]; P < 0.00001), Azilsartan 80mg 투여군에서도 비교군 대비 진료실 수축기/이완기 혈압의 유의한 감소를 보였음(Mean Difference for SBP: -4.37mmHg[-7.01 to -1.73mmHg]; P = 0.001, Mean Difference for DBP: -3.56mmHg[-4.69 to -2.43mmHg]; P < 0.00001)
 - [24-h mean SBP/DBP]Azilsartan 40mg 투여군에서 비교군 대비 24시간 동안의 평균 수축기/이완기 혈압의 유의한 감소를 보였으며 (Mean Difference for SBP: -3.33mmHg[95% CI, -4.74 to -1.93mmHg]; P < 0.00001, Mean Difference for DBP: -2.12mmHg[-2.74 to -1.49mmHg]; P < 0.00001), Azilsartan 80mg 투여군에서도 비교군 대비 24시간 동안의 평균 수축기/이완기 혈압의 유의한 감소를 보였음(Mean Difference for SBP: -3.70mmHg[-5.70 to -1.69mmHg]; P = 0.0003, Mean Difference for DBP: -2.86mmHg[-3.85 to -1.86mmHg]; P < 0.00001)
- 1차성 고혈압²⁶⁾으로 진단된 환자(n=1275)를 대상으로 무작위, 이중맹검, 위약 대조 다기관 3상 임상시험 결과²⁷⁾, 일차 평가 지표인 6주째에 ABPM²⁸⁾으로 측정된 24시간 동안 평균 수축기 혈압이 신청품(AZL-M) 20, 40, 80mg 투여군에서 위약군 대비 유의하게 감소했음. 신청품

24) five ARB-controlled trials (olmesartan, olmesartan plus hydrochlorothiazide (vs. azilsartan medoxomil plus chlorthalidone), candesartan, valsartan), one ramipril-controlled trial and one chlorthalidone-controlled trial

25) Hisato Takagi et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. Hypertension Research (2014) 37, 432-37.

26) defined as sitting trough clinic systolic BP [SBP] 150 mm Hg and 180 mm Hg and 24-hour mean SBP 130 mm Hg and 170 mm Hg

27) Bakris GL et al. The Comparative Effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure. J Clin Hypertens(Greenwich). 2011;13:81-88.

28) ambulatory blood pressure monitoring

(AZL-M) 80mg 투여군에서는 Olmesartan-medoxomil 40mg 투여군 대비 유의한 혈압 강하 효과를 보였으며(difference between groups: -2.1mmHg [95% CI, -4.0 to -0.1 ; $p=0.038$]), 신청품(AZL-M) 40mg 투여군과 Olmesartan-medoxomil 40mg 투여군 간 혈압 강하 효과는 비열등²⁹⁾했음(difference between groups: -0.92mmHg [95% CI, -2.87 to 1.02 ; $p=0.352$])

- 이차 평가지표인 조용한 상태에서 측정한 수축기 혈압(Sitting Trough Clinic BP)이 신청품(AZL-M) 20, 40, 80mg 투여군에서 위약군 대비 각각 유의하게 감소했음. 신청품(AZL-M) 80mg 투여군에서는 Olmesartan-medoxomil 40mg 투여군 대비 유의한 혈압 강하 효과를 보였으며($p=0.043$), 신청품(AZL-M) 20, 40mg 투여군과 Olmesartan-medoxomil 40mg 투여군 간 혈압 강하 효과의 유의한 차를 보이지 않았음
- 흔한 이상 반응으로 두통, 이상지질혈증, 현훈 등이 나타났으며 발현 양상은 신청품 투여군과 Olmesartan-medoxomil 투여군 및 위약군에서 모두 유사했음

- 진료실 수축기 혈압이 150mmHg 이상 180mmHg 이하이면서 24시간동안의 평균 수축기 혈압이 130mmHg 이상 170mmHg 이하인 18세 이상의 고혈압 환자($n=1291$)를 대상으로 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성약(valsartan 320mg, olmesartan 40mg) 대조 다기관 3상 임상시험 결과³⁰⁾, 일차 평가 지표인 6주째에 측정한 24시간 동안의 평균 수축기 혈압이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 위약군 대비 유의하게 감소했으며(-13.2 [95% CI, -15.4 to -10.9]; $p<0.001$ [40mg], -14.3 [-16.5 to -12.3 ; $p<0.001$ [80mg]), 신청품(AZL-M) 80mg 투여군에서 valsartan 320mg, olmesartan 40mg 대비 유의하게 감소했고(-2.5 [-4.4 to -0.6]; $p=0.009$ [difference between vs. olmesartan], -4.3 [-6.3 to -2.4]; $p<0.001$ [difference between vs. valsartan]), 40mg 투여군에서 valsartan 320mg, olmesartan 40mg 대비 혈압 강하 효과가 비열등했음³¹⁾(-1.4 [-3.3 to 0.5]; $p=0.136$ [difference between vs. olmesartan], -3.2 [-5.1 to -1.3]; $p<0.001$ [difference between

29) The noninferiority margin was set at 1.5 mm Hg, which is less than one third of the placebo-adjusted treatment effects of OLM-M

30) William B. White et al. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. Hypertension. 2011;57:413-420.

31) The margin of noninferiority (1.5 mm Hg) was set to be less than one-third of the observed placebo adjusted treatment effect of the comparators

vs. valsartan])

- 이차 평가지표인 조용한 상태에서 측정된 진료실 수축기 혈압의 기저 상태로부터의 감소 폭이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 위약군 대비 유의하게 크게 나타났으며(-14.6[-17.7 to -11.4]; $p < 0.001$ [40mg], -14.9[-18.1 to -11.8]; $p < 0.001$ [80mg]), olmesartan 40mg, valsartan 320mg 대비 유의하게 크게 나타났음 (-3.2(-5.8 to -0.6); $p = 0.018$ (40mg), -3.5(-6.2 to -0.9; $p = 0.008$ (80mg) [difference between vs. olmesartan], (-5.1(-7.7 to -2.4); $p < 0.001$ (40mg), -5.4(-8.1 to -2.8; $p < 0.001$ (80mg) [difference between vs. valsartan])
- 주요 이상 반응으로 두통, 현훈, 요로 감염 등이 나타났으며 발현 양상은 신청품 투여군과 Olmesartan 및 valsartan 투여군에서 모두 유사했음

○ 진료실 수축기 혈압이 150mmHg 이상 180mmHg 이하이면서 24시간동안의 평균 수축기 혈압이 130mmHg 이상 170mmHg 이하인 18세 이상의 고혈압 환자($n = 984$)를 대상으로 24주간의 무작위, 이중맹검, 평행군, valsartan 320mg 대조 다기관 3상 임상시험 결과³²⁾, 일차 평가 지표인 ABPM³³⁾으로 측정된 24시간 동안 평균 수축기 혈압이 24주째에 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 valsartan 320mg 대비 유의하게 감소했음(-14.9[40mg], -15.3[80mg], -11.3[valsartan]; $p < 0.001$ for both comparison)

- 이차 평가지표인 조용한 상태에서 측정된 진료실 수축기 혈압의 기저 상태로부터의 감소 폭이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 valsartan 320mg 투여군 대비 유의하게 크게 나타났음 (-14.9mmHg[40mg], -16.9mmHg[80mg] vs. -11.6mmHg[valsartan]; $p = 0.015$ and $p < 0.001$, respectively)
- 주요 이상 반응으로 두통, 현훈, 요로 감염 등이 나타났으며 발현 양상은 신청품 40mg, 80mg 투여군과 valsartan 투여군에서 모두 유사했음

○ 진료실 수축기 혈압이 150mmHg 이상 180mmHg 이하인 18세 이상의 type 1 또는 type 2 고혈압 환자($n = 884$)를 대상으로 24주간의 무작위, 이중맹검, ramipril 대조 다기관 3상 임상시험 결과³⁴⁾, 일차 평가 지표인

32) Domenic Sica, MD et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:467--472.

33) ambulatory blood pressure monitoring

조용한 상태에서 측정된 진료실 수축기 혈압의 기저상태로부터의 감소 폭이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 ramipril 10mg 투여군 대비 유의하게 크게 나타났음(-20.6 ± 0.95 mmHg[40mg], -21.2 ± 0.95 mmHg[80mg] vs. -12.2 ± 0.95 mmHg; $p < 0.001$ for both comparisons)

- 이차 평가지표인 조용한 상태에서 측정된 진료실 이완기 혈압의 기저상태로부터의 감소 폭이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 valsartan 320mg 투여군 대비 유의하게 크게 나타났음(-10.2 ± 0.55 mmHg[40mg], -10.5 ± 0.55 mmHg[80mg] vs. -4.9 ± 0.56 mmHg[valsartan]; $p < 0.001$ for both comparisons)
- 24주째에 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 ramipril 10mg 투여군 대비 유의하게 수축기 및 이완기 활동 혈압이 감소했으며, 목표 수축기 또는 이완기 혈압 수치에 도달한 환자의 비율이 신청품(AZL-M) 40mg, 80mg 투여군 모두에서 ramipril 10mg 투여군 대비 유의하게 높았음
- 부작용 발현의 빈도는 신청품(AZL-M) 40mg 투여군과 ramipril 10mg 투여군 간 유사했고, 신청품(AZL-M) 80mg 투여군에서 다소 높았음

(5) 학회의견

- 관련 학회³⁵⁾³⁶⁾에서는 동 약제가 ACE 길항제 등의 타 계열 약제 대비 우월한 혈압강하 효과를 가질 것으로 판단되며, 동일 계열인 Angiotensin Receptor Blocker(ARB) 계열의 다른 약제들과 대체 가능성이 있다는 의견을 제시함

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “본태성 고혈압”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 Olmesartan medoxomil 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료 상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움

34) G. Bonner et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. Journal of Human Hypertension (2013) 27, 479-486.

35) 대한내과학회()

36) 대한고혈압학회()

(7) 급여기준 검토결과

구분	세부인정기준
Azilsartan medoxomil potassium 경구제 (품명 : 이달비정20밀리그램 등)	허가사항 범위(본태성 고혈압) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

(8) 제외국 약가집 등재 현황

- 신청품은 A7국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어 있음
- 제외국 평가결과
 - CEDAC (2013년 08월) : not be listed
 - 제출된 약가로는 동일계열(angiotensin II receptor)의 타 약제들의 약제비 이상이 소요됨을 사유로 동 약제의 급여를 권고하지 않음