

비지명적 심근경색	70 (2.5%)	0.94	87 (3.1%)	1.18	0.80 [0.58; 1.09]	-
비지명적 뇌졸중	90 (3.2%)	1.22	87 (3.1%)	1.18	1.03 [0.77; 1.38]	-
심부전으로 인한 입원	138 (4.9%)	1.88	162 (5.7%)	2.22	0.85 [0.68; 1.07]	-
모든 원인에 의한 사망	219 (7.8%)	2.91	244 (8.6%)	3.24	0.90 [0.75; 1.08]	0.2348**
모든 원인에 의한 입원	1259 (44.6%)	22.59	1321 (46.5%)	23.91	0.95 [0.88; 1.02]	-
신부전, eGFR의 57% 이상 지속적 인 감소 또는 신장관련 사망	248 (8.8%)	3.60	326 (11.5%)	4.74	0.75 [0.64; 0.89]	-

* 최대 내약용량의 ACEi 또는 ARB에 추가하여 투여
** 유의하지 않음

그림 1. 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 신부전, 베이스라인 대비 eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사
망이 최초 발생할 때까지의 시간

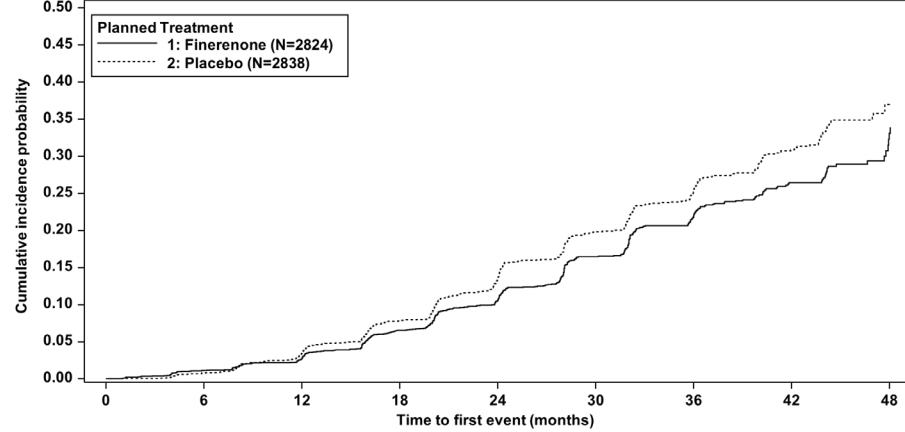


그림 2. 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중, 또는 심부
전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간

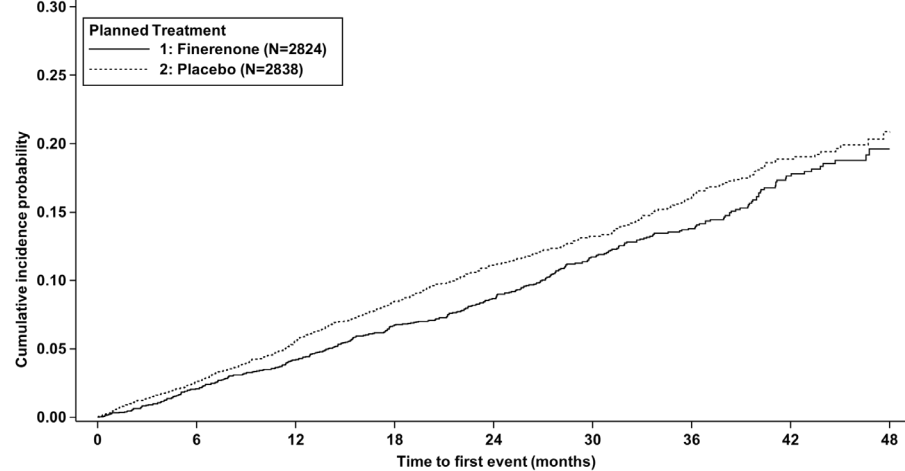


표 5. 제3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 1차 및 2차 복합사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

	제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자				
	이 약* 1일 1회 10 또는 20 mg N=3674	위약* N=3654	사건 발생률 (100 pt-yr)	위험비 (95% CI)	치료 효과 이 약 / 위약
1차 및 2차 사건까지의 시간 평가변수*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-값
심혈관계 질환으로 인한 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중 또는 심부전 으로 인한 입원의 1차 복합 평가변수	457 (12.4%)	518 (14.2%)	3.88	4.46	0.0254
심혈관계 질환으로 인한 사망	193 (5.3%)	214 (5.9%)	1.56	1.75	-
비지명적 심근경색	103 (2.8%)	101 (2.8%)	0.85	0.84	-
비지명적 뇌졸중	108 (2.9%)	111 (3.0%)	0.89	0.93	-
심부전으로 인한 입원	117 (3.2%)	163 (4.5%)	0.97	1.36	-
신부전, eGFR의 40% 이상 지속적인 감 소 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수	350 (9.5%)	395 (10.8%)	3.17	3.59	0.06355**
신부전	46 (1.3%)	62 (1.7%)	0.40	0.55	-
eGFR의 40% 이상 지속적인 감소	338 (9.2%)	385 (10.5%)	3.06	3.50	-
신장 관련 사망	0	2 (<0.1%)	-	-	-
모든 원인에 의한 입원	1569 (42.7%)	1599 (43.8%)	16.94	17.54	-
모든 원인에 의한 사망	370 (10.1%)	403 (11.1%)	2.69	3.03	-
신부전, eGFR의 57% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수	108 (2.9%)	139 (3.8%)	0.95	1.23	-

* 최대 내약용량의 ACEi 또는 ARB에 추가하여 투여
** 유의하지 않음

그림 3. 제3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중, 또는 심부
전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간

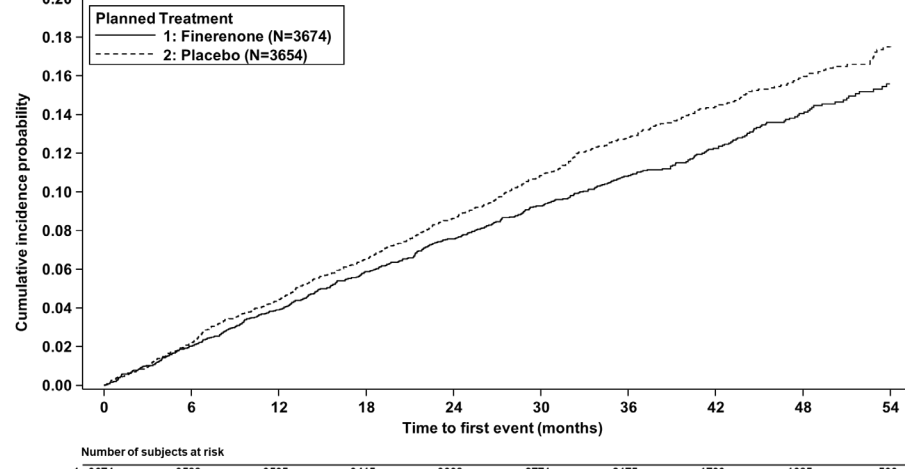
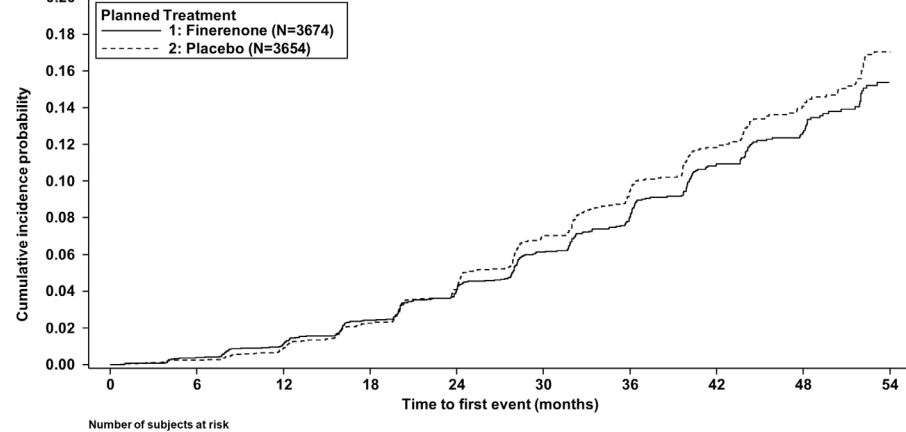


그림 4. 제3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 신부전, 베이스라인으로부터 eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련
사망이 최초 발생할 때까지의 시간



(2) 만성 심부전 (LVEF ≥ 40%)

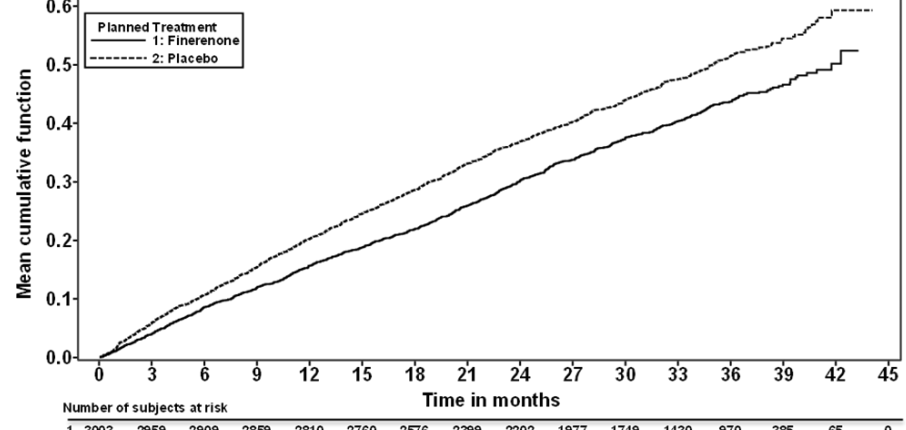
이 약은 무작위화 이중 눈금 시험, 위약 대조. 다조된 제3상 임상시험인 FINEARTS-HF에서 연구되었다. 이 약이 심혈관계 결과
에 미치는 영향을 이 약 1회 10mg, 20mg 또는 40mg 또는 위약을 투여받은 성인 만성 심부전 환자를 대상으로 평가했다.
FINEARTS-HF에서는 뉴욕심장협회(New York Heart Association, NYHA) II-IV등급으로 심부전을 진단받고, 주로 심부
전으로 내원 또는 입원했으며, 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥40%으로 분류된 시험대상자
가 시험 참여에 해당했다. 또한, 사망률(사망, 스킨십 및 무작위화된 시험에 eGFR ≥ 25mL/min/1.73m² 및 혈당 값
≤5.0mmol/L이었으며, 이노제를 포함한 배경 요법(background therapy)을 받고 있어야 했다.
1차 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원 및 심부전 관련 긴급 병원 방문을 포함한 전체 심부
전 사건(사망 및 재발)의 복합 평가변수였다. 주요 2차 평가변수는 전체 심부전 사건(사망 및 재발), 심부전 증상 빈도 및 증
중도를 정량화한 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) 설문지의 총 증상 점수(Total Symptom Score,
TSS)의 베이스라인 대비 6개월, 9개월, 12개월 시험의 변화, NYHA 등급의 베이스라인 대비 12개월 시험에서 개선, 복합 신
장 평가변수(최소 4주 이상 베이스라인 대비 eGFR의 50% 이상 지속적 감소 또는 eGFR <15mL/min/1.73m²로 지속적 감
소 또는 투석 시작 또는 신장 이식)의 최초 발생, 모두 사망으로 인한 사망까지의 시간이었다.
이 임상시험에서는 이 약(N=3003) 또는 위약(N=2998)을 투여받도록 배정된 6001명의 시험대상자를 분석했으
며, 추적관찰 기간 총양값은 2.7년이었다. 임상시험에는 지난 3개월 동안 심부전 사건을 겪은 시험대상자 3247명(54%)
이 포함되었으며, 이 중 1219명(20%)은 입원 또는 재입원 후 72일 이내 사망을 경험했다. 24개월 시험에 이 약으로
치료받은 시험대상자의 35%가 1일 1회 40mg, 32%가 1일 1회 20mg, 12%가 1일 1회 10mg로 치료받았고, 1%는 일시
적 치료 중단 상태였다. 치료 중 어느 시험에라도 시험대상자의 약 80%가 목표 용량에 도달했다. 임상시험 종료 후, 99.7%의
시험대상자에 대해 혈액 검사가 확인되었다. 임상시험 모집단은 백인 79%, 아시아인 17%, 흑인 1.5%였다. 동
등 시험 평균 연령은 72세였고, 시험대상자의 46%는 여성이었다. 베이스라인에서 평균 LVEF는 53%로, 시험대상자 64%의
LVEF가 ≥50%였고, 시험대상자 69% 및 30%가 각각 NYHA II 및 III등급이었다. 평균 혈압은 129/75mmHg, 평균 체질량
지수(BMI)는 30 kg/m²였다. NT-proBNP 총양값은 1041pg/mL, 평균 eGFR는 62mL/min/1.73m²(시험대상자 48%의
eGFR이 <60mL/min/1.73m²로, 소변 알부민(UACr: urinary albumin-to-creatinine ratio) 총양값은 18mg/g이었다.
시험대상자의 38%에서 심방세동이 있었고, 41%에서는 당뇨병이 있었다. 대부분의 시험대상자가 후부 이
노제(87%), 안지오텐신 전환 효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차
단제(ARB)(79%), 안지오텐신 수용체 네트릴라신 억제제(ARNi)(9%)를 복용하고 있었고, 14%는 나트륨-포도당 동시 수송
체 2(SGLT2) 억제제를 복용하고 있었다.
이 약은 위약과 비교해 1차 복합 평가변수의 위험을 유의하게 감소시켜 위약 대비 우월성을 보였다(RR 0.84, 95% CI 0.74-
0.95, p=0.0072). 아래 표 6 및 그림5를 참조한다. 사례 곡선이 첫 번째 발부터 분리되어 시험 기간 전체에 걸쳐 계속에서
유지하는 것으로 초기에 효과로 관찰되었다. 아래 그림 6을 참조한다. 이 약은 전체 심부전 사건(RR 0.82, 95% CI 0.71-
0.94, p=0.0062) 및 6개월, 9개월, 12개월 시험의 KCCQ-TSS(증상 빈도와 증상 부담의 개선 지표)의 베이스라인 대비 변화
(조정된 평균 1.56, 95% CI 0.79-2.34, p<0.0001)의 2차 평가변수에서도 위약 대비 우월성을 보였다. 위약 대비 이 약의 수
치적 우월성은 모든 원인에 의한 사망(사망 및 심부전으로 인한 사망)과 심부전으로 인한 사망까지의 시간, 심부전 증상 빈도
(HR 0.93, 95% CI 0.83-1.06), 사전 지정된 2차 우월성 평가변수(표 6)에 포함되어 있다. 1차 주요 2차 평가변수에 대
한 치료 효과는 성별, LVEF, NYHA 등급, eGFR, 최근 심부전 사건 이후 경과 시간, SGLT2 억제제 요법, 당뇨병 상태를 포함
한 모든 사전 지정된 하위군 전체에 걸쳐 일관되었다.

표 6. 제3상 임상시험(FINEARTS-HF)에서 1차 및 2차 복합 사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

	LVEF ≥40% 심부전 환자				
	이 약 1일 1회 10, 20 또는 40 mg N=3003	위약 N=2998	사건 발생률 (100 pt-yr)	위험비 (95% CI)	치료 효과 이 약 / 위약
1차 및 2차 사건까지의 시간 평가변수*	[총 사건] n (%)	[총 사건] n (%)	[총 사건] n (%)	[총 사건] n (%)	p-값
1차 복합 평가 변수: 심혈관계 질환 으로 인한 사망 및 총 심부전 사건	[1083] 624 (20.8%)	[1283] 719 (24.0%)	14.88	17.70	RR 0.84 [0.74; 0.95]
총 심부전 사건*	[842] 479 (16.0%)	[1024] 573 (19.1%)	11.57	14.12	RR 0.82 [0.71; 0.94]
심혈관계 질환으로 인한 사망	242 (8.1%)	260 (8.7%)	3.33	3.59	RR 0.93 [0.78; 1.11]

*총 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 또는 심부전으로 인한 긴급 병원 방문)은 사전 지정된 2차 평가변수였음

그림 5. 제3상 임상시험(FINEARTS-HF)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총 심부전 사건의 1차 복합 평가변수



4) 비임상시험 정보

(1) 반복투여 독성시험
독성시험에서 피네레논은 약리작용에 따른 이차 반응으로 부신에 수부-전해질 균형 손상이 나타났다.
26주 랫드 시험에서 피네레논은 전해질에 약간의 변화와 부신에 경미하거나 중등도의 변화를 일으켰다. 이러한 결과는 약
리작용과 관련이 있다. 40mg 용량에 대해 사람에서의 AUCUnbound의 약 7배에 해당하는 노출과 20mg 용량에 대해 사
람에서의 AUCUnbound의 약 17배에 해당하는 노출에서 이상반응(폐종 감소)이 나타났다. 무독성용량을 기준으로 사람에
서의 안전성은 최소 2배이다.
4주간 및 13주간 시험에서 랫드는 신장에서 경미한 퇴행성 변화와 방광의 경미한 변화를 보였으며, 만성연구에서는 이러한
변화가 재현되지 않았다. 일반적인 독성 징후가 있는 고용량에서 광각 생식기의 위축성 변화를 일으켰으며, 40mg 용량에
대해서 사람에서의 AUCUnbound의 약 9배에 해당하는 노출과 20mg 용량에 사람에서의 AUCUnbound의 약 21배에 해
당하는 노출에서 나타나 이러한 영향은 임상적 관련성이 거의 없다.
개를 대상으로 한 만성 연구에서, 피네레논은 부신에 경미한 변화를 유발하였으며, 이는 작용 기전과 관련된 것으로 간주된
다. 또한, 전임산의 무게와 크기 감소는 40mg 용량의 경우 최대 인체 치료 노출의 4배 및 20mg 용량의 경우 최대 인체 치
료 노출의 10배의 AUCUnbound에서 시작하는 것으로 나타났다. 해당 소견이 관찰되지 않은 용량(0.5 mg/kg)에서의 안
전성은 40mg에서 약 0.8배, 20mg에서 2배였다. 최대 인체 노출의 24배 또는 60배에 해당하는 고용량에서 수컷 생식관에
추가적인 발견이 없었다.
(2) 배아발달 / 치기발달
랫드를 대상으로 한 배아-태아 독성 시험에서 피네레논은 사람에서의 AUCUnbound의 최소 7배에 해당하는 10 mg/kg/
day의 모체 독성 용량에서 태아 체중 감소 및 골화 지연을 포함한 태반 무게 감소 및 태아 독성 징후를 초래했다. 30 mg/
kg/day에서 내원 및 출생 후 배아에서 관찰된 독성 징후(태반 무게 감소, 골화 지연)는 증가되었으며, 한 태아는 복부 기생
(중복 태동맥혈)을 포함한 복잡한 기형을 보였으며, 이는 40 mg 용량의 경우 사람에서의 AUCUnbound의 약 10배, 20mg
용량의 경우 사람에서의 AUCUnbound의 약 25배였다. 어떠한 결과도 나타나지 않은 용량(랫드의 경우 3mg/kg, 토끼의
경우 2.5mg/kg)은 40mg 용량에 대해 랫드에서 4배, 토끼에서 5배의 안전성을 제공하고, 20mg 용량에 대해서는 랫드에서
10배, 토끼에서 13배의 안전성을 제공했다. 따라서 랫드에서 발견된 결과는 태아 유해성에 대한 우려를 증가시키지 않았다
(사용상의 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).
총성 전후 발달 독성 시험에서 임신과 수유 중인 랫드를 노출시켰을 때, 40mg 또는 20mg 용량은 사람에서 예상되는 AUCUn
bound 각각 약 2 또는 4배에서 약 2배의 노출을 증가시켰으며, 이는 배아발달에 약한 영향(배아 체중 감소, 골화 지연)을 유발
되었다. 또한, 새끼에서 약한 증가된 운동 활동을 보였지만, 다른 신장병동 변화는 없었다. 소견이 관찰되지 않은 용량은 20mg
용량의 AUCUnbound에 대해 약 2배의 안전성을 제공했으며, 40mg에 대해서는 약 0.7배의 안전성을 제공한다.
새끼의 운동 활동 증가는 태아에 대한 잠재적인 위험을 나타낼 수 있다. 또한 새끼에서의 소견으로 인해 수유 중인 유어의
위험을 배제할 수 없다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투