[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-09-27	접수번호	20210215711
신청구분		자료제출의약품 3. 새로운 조성-개량신약-가. 유효성분 종류 또는 배합비율 변경		
신 청 인 (회사명)		보령제약(주)		
제 품 명		듀카브플러스정60/5/25밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		○ 피마사르탄칼륨삼수화물과립 - DMF 등록번호 : 1689-2-ND, 1689-6-ND • 피마사르탄칼륨삼수화물 - DMF 등록번호 : 1689-1-ND ○ 암로디핀베실산염 - DMF 등록번호 : 20111028-130-H-193-34 ○ 히드로클로로티아지드 - DMF 등록번호 : 20190213-209-J-188		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제 1정당 - 피마사르탄칼륨으로서 60mg - 암로디핀으로서 5mg - 히드로클로로티아지드 25mg		
신청 사항	효능효과	피마사르탄칼륨과 암로디핀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압		
	용법용량	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(피마사르탄칼륨과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 피마사르탄칼륨/암로디핀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 30/5/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 60/10/25밀리그램이다. 피마사르탄칼륨/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의		

		주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	'22.6.10		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 김지선 사무관, 이수정 과장
심사부서		(안유) 순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 강선경 심사원, 승호선 연구관, 김호정 과장 한희선 심사관, 김숙진 주무관, 하성진 주무관, 안충렬 연구관 김자영 연구관, 김소희 과장 정지원 심사관, 김문신 연구관 김보라 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장 (기시) 홍윤미 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	(GMP적합판정서 제출)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

피마사르탄칼륨과 암로디핀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(피마사르탄칼륨과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다.

피마사르탄칼륨/암로디핀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 30/5/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 60/10/25밀리그램이다.

피마사르탄칼륨/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 피마사르탄칼륨삼수화물과립

- 주성분 제조원 : 보령제약(주)

- 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109

- DMF 등록번호 : 1689-2-ND

- 주성분 제조원 : 보령제약(주)

- 충청남도 예산군 응봉면 충서로 254

- DMF 등록번호 : 1689-6-ND

- 피마사르탄칼륨삼수화물 제조원 : 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109

- 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109

- DMF 등록번호 : 1689-1-ND

○ 암로디핀베실산염

- 주성분 제조원 : 대봉엘에스(주)

- 인천광역시 남동구 능허대로 649번길 123(고잔동)

- DMF 등록번호 : 20111028-130-H-193-34

○ 히드로클로로티아지드

- 주성분 제조원 : CTX Life Sciences Pvt. Ltd

- Block No. 251/P, 252/P, 253 to 255, 256/P, 258/P, 276/P, 277, 278/P, 279 to 282, 283/P, 284/P, GIDC, City : Sachin, Dist : Surat, Gujarat State, India

- DMF 등록번호 : 20190213-209-J-188

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2022.06.10 ~ 2028.03.30.(6년 잔여)

- 재심사신청기간: 2028.03.31 ~ 2028.6.30

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

4. (듀카브정60/5/25mg) 이 의약품은 등재의약품 '듀카브정60/5밀리그램'에 관한 특허 제0354654호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

5. 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,

- 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(http://nedrug.mfds.go.kr)에 공개되는 우선 판매품목허가에 따른 판매금지 기간동안 판매가 금지 될 수 있음

6. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약

· 국내에서 한국인을 대상으로 임상약리시험(약물상호작용, 생체이용률), 치료적 확증임상시험(피마사르탄칼륨 및 암로디핀 복합제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 고혈압 환자 대상 추가요법)을 실시하여 피마사르탄칼륨 및 암로디핀 복합제 투여 요법보다 치료효과(혈압강하 효과) 상승 입증

· 복약 순응도 개선(유효성분의 새로운 조성 : 복합제, 단일제 → 복합제)

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 2020.08.04. 의약품의 사전검토 신청(접수번호 20200164240)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.09.27.			GMP 적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2021.12.17	2021.12.17		
보완접수 일자		2022.05.09	2022.05.09		
최종처리 일자	2022.06.10				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 혈압강하 효과가 인정된 기존 고혈압 치료제(피마사르탄/암로디핀)에 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 이뇨제(히드로클로로티아지드) 추가 시 혈압 강하 효과 증가 및 복약순응도 개선을 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임. 총 5개 용량(60/10/25mg, 60/10/12.5mg, 60/5/25mg, 60/5/12.5mg, 30/5/12.5mg)이 품목허가를 신청하였음
  - 이 중, 60/10/25mg, 60/10/12.5mg, 60/5/12.5mg, 30/5/12.5mg 4개 함량 제제는 2022.02.24. 보완 접수되어 2022.03.31. 품목허가 되었으며, 60/5/25mg(동 품목)은 2022.05.09. 보완자료가 제출되었음

- 독성시험에 관한 자료: 복합제의 독성시험자료로 4주, 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 복합제 투여군과 단독 투여군 비교시 새로운 독성은 나타나지 않았음

- 복합제 개발을 위해 약물상호작용, 생물학적동등성시험, '피마사르탄/암로디핀에 불충분한 반응을 보이는 본태성 고혈압' 환자를 대상으로 3상 임상시험을 실시하였음

1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가(BR-FAHC-CT-101, 1상)

피마사르탄, 암로디핀과 히드로클로로티아지드의 약물상호작용을 평가한 결과, 암로디핀과 히드로클로로티아지드는 3개 성분 병용 시 약물상호작용이 없었음. 피마사르탄의 경우, 피마사르탄/암로디핀 투여 대비 히드로클로로티아지드와 병용 시, AUCt는 동등하였으나, Cmax의 90% CI값이 0.7070-1.2900으로 동등하지 않았음. 하지만, 피마사르탄이 개체간 변이 등을 고려 시 임상적 의미는 없을 것으로 판단됨. 이상반응 발생 정도는 치료군 간 유의한 차이가 관찰되지 않음

* 피마사르탄/암로디핀 60/10mg, 히드로클로로티아지드 25mg

2) 복합제에 대한 생물학적동등성 평가(BR-FAHC-CT-102, 1상)

병용투여(F/A 60/10 + H 25)와 복합제(F/A/H 60/10/25) 간 동등함이 확인됨

* F/A 60/10: 듀카브정 60/10mg, H 25: 다이크로짇정 25mg,
  F/A/H 60/10/25: BR1010(듀카브플러스정) 60/10/25mg

3) 제조소 변경에 따른 의약품동등성 평가

3상 임상시험용 의약품(60/10/25 mg, 30/5/12.5 mg)과 시판 후 의약품 간의 제조소 변경(자사 제조소 변경, 안산→예산)에 대해 비교용출 시험 결과를 제출하였고, 동등함을 입증함

저용량 복합제(F/A/H 30/5/12.5 mg)는 생물학적동등성을 입증한 고함량 의약품(60/10/25 mg)과의 비교용출 시험을 제출하였고, 동등함을 입증함

저용량 복합제(F/A/H 60/5/25 mg)는 3상 임상시험용 의약품과 동등성을 입증한 시판 후 의약품 고함량 복합제(F/A/H 60/10/25 mg, 1895K00100)와 비교용출 시험을 제출하였고, 동등함을 입증함

4) 이차(추가)요법 연구(BR-FAHC-CT-301, 3상) - 피마사르탄/암로디핀 비반응자 대상

피마사르탄/암로디핀 투여에 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 3제 복합제(F/A/H 60/10/25) 투여 시 F/A(60/10) 투여 대비 통계적으로 우월한 혈압 강하 효과를 입증하였음($p<0.0001$). 이상반응 발생률은 F/A/H(20.00%)에서 F/A(15.63%) 대비 높고, '어지러움' 발생률(5.60% vs 1.56%) 차이가 관찰됨. 하지만 이상반응

대부분 경증~중등증이었음

<유효성>

LS mean ± SE (mmHg)	F/A (128명)	F/A/H (124명)	군간 차이	p value (FAS, LOCF)
2주 째 sitSBP 변화량 (F/A 30/5 vs F/A/H 30/5/12.5)	- 2.60±1.02	- 9.84±1.02	-7.25±1.45 (95% CI: -10.10, -4.40)	<0.0001
8주 째 sitSBP 변화량 (F/A 60/10 vs F/A/H 60/10/25)	- 11.64±1.16	- 19.05±1.18	-7.41±1.65 (95% CI: -10.67, -4.16)	<0.0001

<안전성>

	발생률	F/A (128명)	F/A/H (125명)	p value (FAS, LOCF)
이상반응	전체	15.63% (20명, 33건)	20.00% (25명, 37건)	0.3629
	어지러움	1.56% (2명, 2건)	5.60% (7명, 8건)	
약물이상반응	전체	7.03% (9명, 17건)	10.40% (13명, 19건)	0.3417
	어지러움	1.56% (2명, 2건)	3.20% (4명, 4건)	

- 신청한 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항은 기허가된 '듀카브플러스정'의 다른 용량과 유사하게 시정하여 보완접수되었으나, 전문가를 위한 정보는 기허가사항과 동일하지 않아 시정하였음

- 위해성 관리계획

1) 제출 자료의 종류

연번	구성항목	제출자료요건	제출여부
1	안전성 중점 검토항목	○	○
2	유효성 중점 검토항목	△	○
3	의약품 감시계획		
	1) 일반적인 의약품 감시 활동	○	○
	2) 능동적 감시 또는 비교관찰 연구	○	○
	3) 그 외 의약품 감시계획	△	×
4	위해성 완화 조치방법		
	1) 첨부문서(안)	○	○
	2) 환자용 사용설명서	△	×
	3) 의·약사등 전문가용 설명자료	△	×
	4) 안전사용보장조치(교육, 안전관리체계 확보)	△	×

2) 추가적인 평가가 필요한 안전성 검토항목

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 간 기능 관련 이상반응(간효소 증가 등) · 저혈압 · 혈액 전해질 이상(저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증 등) · 고요산혈증	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		

· 태아 독성 · 신장애 · 과민반응(혈관부종, 혈청병 등)	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아 · 임부/수유부 · 고령자 · 간·신장 기능장애 환자 · 장기투여 환자	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 214(혈압강하제)
- 약리작용 기전

- 피마사르탄 : ARB(Angiotensin Receptor Ⅱ Blocker)

  강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ의 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 renin 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하 효과를 나타냄

- 암로디핀 : CCB(Calcium Channel Blocker)

  심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과 나타냄

- 히드로클로로티아지드 : thiazide diuretic

  원위세뇨관에서 Na-Cl-cotransporter를 통한 나트륨의 재흡수를 저해하여 혈장량을 감소시키고 말초혈관 저항을 감소시킴으로써 혈압 강하 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압은 뇌졸중, 심근경색, 심부전과 같은 심혈관계 질환의 주요한 위험요인으로 혈압이 증가할 때 심혈관계 질환의 위험도 함께 증가한다. 따라서 혈압 조절은 심혈관계 질환으로의 이환이나 심혈관계 질환 및 합병증으로 인한 사망을 예방하는데 중요하다.
- 일반적으로 고혈압 유병률 또는 혈압은 나이와 함께 상승하는 경향이 있으며, 2019년 통계청 결과에 따르면 우리나라 고혈압 유병률은 30세 이상에서 32.9%, 65세 이상에서 64.4%에 이른다.
- 피마사르탄은 ARB로서 혈압 및 체액의 항상성을 유지하는 Renin-Angiotensin-Aldosteron System(RAAS)에서 안지오텐신 Ⅱ AT1 수용체를 차단하여 혈압을 강하시킨다. 피마사르탄은 일련의 임상시험(A657-BR-CT-203, A657-BR-CT-301, A657-BR-CT-302)를 통해 발사르탄과 로사르탄에 비해 혈압강하 효과가 더 우수하고, 칸데사르탄과 비교할 때 열등하지 않은 것으로 나타났다.
- 암로디핀은 고혈압과 협심증을 적응증으로 하는 디히드로피리딘 계열의 CCB로 혈관평활근을 이완시켜 말초저항을 감소시킨다. CCB 계열의 약물은 강압 효과 외에 심장 보호 효과 및 죽상동맥경화증 치료에 도움이 된다고 알려져 있으며, 다른 고혈압 치료제와 병용 투여 시 강압 효과가 크게 나타나는 장점이 있다.

- 히드로클로로티아지드는 티아지드 계열의 이뇨제로 원위세관에서 Na-Cl-cotransporter를 통한 나트륨의 재흡수를 저해하여 혈장량을 감소시키고 말초혈관 저항을 감소시킴으로써 혈압강하작용을 나타낸다.
- 고혈압 환자에서 목표 혈압에 도달하는데 있어 단독요법보다는 병용요법이 필요하며, 고혈압 약제의 병용투여와 복합제를 투여한 환자들을 대상으로 한 연구에서 복합제는 환자의 순응도를 개선시키고 비용을 절감시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다.
- ESH/ESC 2018 가이드라인에서는 단일요법은 제한된 환자에서 혈압 강하 효과가 있으며 대부분의 환자에서 두 가지 이상의 병용요법이 필요하며, 단일제 병용투여 보다 복합제 투여를 권고하고 있다.
- 일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침(대한의학회·질병관리본부 2018)에서도 표적 장기 손상이 있는 1기 고혈압 또는 2기 고혈압 환자의 경우 처음부터 2제 병용요법을 고려하고, 2제 병용요법을 사용함에도 혈압이 목표 혈압(140mmHg) 이하로 조절되지 않는 경우에는 티아지드 계열 이뇨제를 포함한 3제 병용요법의 사용을 권고하였다.

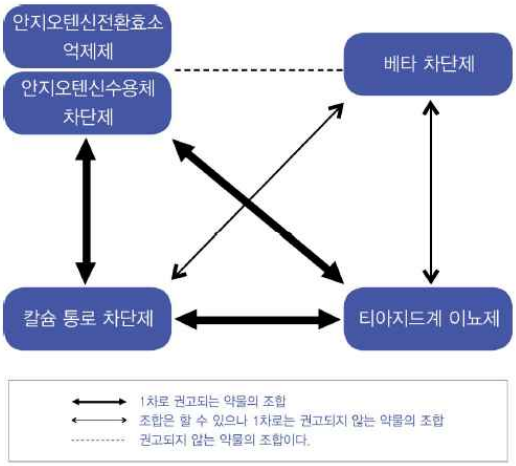


그림 1. 권고되는 적절한 고혈압 약제 병용요법

<출처: 일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침(2019.12.)>

- 이와 같은 결과를 토대로 효과적인 혈압 조절을 통하여 심혈관계 질환 발생 위험을 감소시키는 동시에 환자의 복용 편의성을 증대하여 복약 순응도를 향상시키고자 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 3제 복합제 개발을 위함 임상시험을 실시하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- '1.2 기원 및 개발경위' 참조

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험계획승인현황(임상승인번호 31410)

연번	단계	임상시험 제목	승인일
1	1상 (DDI)	[BR-FAHC-CT-101] 건강한 남성 자원자에서 Fimasartan/Amlodipine 복합제와 Hydrochlorothiazide 간의 약물상호작용을 탐색하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 6-순서, 3-시기, 교차설계	2017.08.17.

		임상시험	
2	1상 (BE)	[BR-FAHC-CT-102] 건강한 성인 자원자를 대상으로 BR1010 단독 투여 시와 BR1010-1 및 BR1010-2 병용 투여 시 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 순서군 무작위배정, 공개, 단회 투여, 3x3 부분 반복, 교차시험	2018.07.16.
3	3상 (Pivotal)	[BR-FAHC-CT-301] Fimasartan/Amlodipine 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 BR1010의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험	2019.05.28

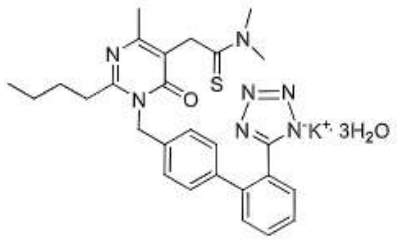
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

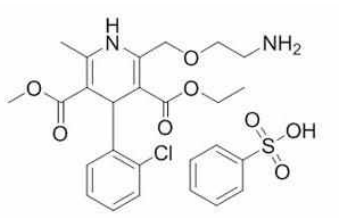
○ 피마사르탄칼륨삼수화물

- 명칭: 피마사르탄칼륨삼수화물(Fimasartan potassium trihydrate)
- 일반명 :
  2-n-Butyl-5-dimethylaminothiocarbonylmethyl-6-methyl-3-[[2’-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]methyl]pyrimidin-4(3H)-one potassium salt trihydrate
- 분자식: C27H30N7OS・K・3H2O, 593.79
- 구조식:



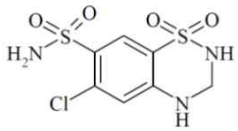
○ 암로디핀베실산염

- 명칭: 암로디핀베실산염(Amlodipine Besylate)
- 일반명:
  2-[(2-Aminoethoxy)-methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridine dicarboxylic acid 3-ethyl 5-methyl ester benzene sulfonate, Norvasc, Amlodipine besylate
- 분자식: C20H25ClN2O5・C6H5SO3H, 567.05
- 구조식:



○ 히드로클로로티아지드

- 명칭: 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide)
- 일반명: 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide
- 분자식: C7H8ClN3O4S2, 297.7
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 피마사르탄칼륨삼수화물과립 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매 □ 중금속 □ 기타) ■ **건조감량**/강열감량/수분
□ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(입도, 용출) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

- 피마사르탄칼륨삼수화물 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/**수분**
□ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

○ 암로디핀베실산염 : 유럽약전(EP) Amlodipine Besylate 항에 따름

○ 히드로클로로티아지드 : 미국약전(USP) Hydrochlorothiazide 항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
제제시험
■ 붕해/**용출시험** ■ 질량(용량)편차/**제제균일성시험** □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

용량	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
듀카브플러스정 60/5/25mg	장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 포장(Alu-Alu)	기준 내 적합함 (18개월)
	가속시험	40℃/75% RH	PTP 포장(Alu-Alu)	기준 내 적합함 (6개월)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 듀카브플러스정60/5/25mg 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험결과 기준 내 적합하였으며 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	총 6개군 · G1: 대조군 · G2: Fi/Am/HCT 19.4/3.2/4.0 · G3: Fi/Am/HCT 58.2/9.7/12.1 · G4: Fi/Am/HCT 174.5/29.1/36.4 · G5: Fi 174.5 · G6: Am 29.1 · G7: HCT 36.4
	랫드	경구	13주 +4주(회복)	총 6개군 · G1: 대조군 · G2: Fi/Am/HCT 6.55/1.09/1.36 · G3: Fi/Am/HCT 19.64/3.27/4.09 · G4: Fi/Am/HCT 58.91/9.82/12.27 · G5: Fi 58.91 · G6: Am 9.82 · G7: HCT 12.27

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 「의약품등의 독성시험기준(식약처 고시 제2017-71호, 2017.08.30.)」제4조제2항에 따라 1개월 및 3개월 반복투여독성시험자료로 갈음함

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- **[17-RR-0076P] Fimasartan potassium trihydrate, amlodipine besylate 및 hydrochlorothiazide의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주간 반복 경구투여 DRF 독성시험 및 독성동태시험**

- 용량설정: 수컷 랫드에 12:1:1.25 비율로 213.75, 71.25, 23.751 mg/kg/day 용량으로 13주간 반복 경구투여한 결과, 모든 시험물질 투여군에서 체중 증가 억제가 관찰되었고, 육안적 부검소견에서 위에서 흑색반점 및 신장 이상이 관찰되었음. 상기 시험 결과를 바탕으로 임상예정용량(82.5 mg/man, 성인 60kg 기준)의 약 174.5배 용량인 240 mg/kg/day를 고용량군으로 설정하고 그 아래로 공비 3으로 두 개군을 설정하였음
- 사망례: 고용량 투여군 수컷 전례, 암컷 3례, 암로디핀 단일제 투여군 암컷 1례
- 유연 관찰: 중용량군 이상 및 피마사르탄 단일제 투여군 암수
- 복부팽만: 고용량군 암수, 암로디핀 단일제 투여군
- 피모거침, 입주위 및 코주위 오염, 근긴장 저하, 체온하강, 자발운동 감소, 탈모, 입모, 창백, 적색유루, 토혈, 호흡수 감소 관찰: 사망/빈사 및 고용량군
- 일일 평균 체중 및 증체량 감소: 저~고용량군 수컷, 고용량군 암컷
- 일일 평균 사료섭취량 감소/감소경향: 중용량군 이상 수컷, 고용량군 암컷
- 물섭취량: 시험물질에 의한 영향 관찰되지 않음
- 안과학적 검사: 이상소견 관찰되지 않음
- 요검사: 요중 pH 감소 고용량군 암컷
- 혈액학적 검사 중, HGB, HCT, RBC 수 감소(중용량군 이상 암수), MCV 수치 감소(저용량군 이상 수컷)
- 혈액 생화학적 검사 중, BUN 증가, CRE 농도 증가, 전해지 수치(Na^+ 감소, Ca^{2+} 감소, K^+ 증가) 변화: 저용량 또는 중용량군 이상 암컷 또는 수컷
- 심장 절대중량 감소: 저~고용량군 수컷, 저용량군 암컷
- 사망동물에서 샘위 검은색 반점 관찰: 고용량군 수컷 1례
- 조직병리학적 검사
  - 신장: 사구체옆장치 비대, 소엽사이동맥 비후, 수입세동맥벽 비후(저~고용량군 암수, 피마사르탄군), 세뇨관 무기질 침착(고용량군 수컷), 중등도 이상의 호염기성 세뇨관 또는 무기질 침착(중용량군 이상 암수 또는 고용량군 수컷 ⇒ 조직의 손상을 초래하는 독성변화로 판단)
  - 간장: 간세포 비대(저~고용량군, 모든 단일제군 암수)
  - 위: 비샘위의 편평상피 과다형성(고용량군 수컷), 샘위 또는 비샘위의 미란/궤양(중용량군 이상 암수 또는 고용량군 암수 ⇒ 조직의 손상을 초래하는 독성변화로 판단)
- 독성동태: 각 성분의 전신노출에서 뚜렷한 성간 차이 없었음. 피마사르탄 및 암로디핀의 전신노출이 투여용량 증가 비율과 비례적으로 증가하여 선형동태를 나타내었음. HCT의 전신노출은 용량비례성을 명확하게 확인할 수 없었음. 반복투여로 인한 축적은 피마사르탄과 암로디핀에서는 뚜렷하게 증가하였고, HCT는 관찰되지 않았음. 피마사르탄과 HCT의 전신노출이 단일제 보다 복합제에서 증가하였고. 암로디핀의 전신노출은 차이가 없었음
- 결론: 사망/빈사 동물의 발생, 조직병리학적 검사에서 독성학적 병변의 발생, 병변의 정도, 혈액 및 혈액생화학

적 변화, 독성동태 결과를 보아 복합제 투여에 의해 독성이 심화됨

⇒ 13주 반복투여 독성시험의 고용량은 81 mg/kg/day로 설정하고, 공비 3으로 중간 및 저용량군을 설정함

- **[17-RR-0077] Fimasartan potassium trihydrate, amlodipine besylate 및 hydrochlorothiazide의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주간 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험**

- 용량설정: 4주 반복 DRF 시험[17-RR-0076P]의 결과를 바탕으로, 총량 81mg/kg/day(투여시험물질 중량비는 피마사르탄칼륨 삼수화물: 암로디핀베실산염: 히드로클로로티아지드 = 6:1:1.25로 칭량하되 염보정을 적용하여 조제하였음)를 고용량군으로 설정하고, 그 아래로 공비 3으로 두 개 군을 설정하였음
- 시험물질에 의한 사망동물은 관찰되지 않았음
- 유연: 고용량군 암수, 중용량군 수컷, 단일제는 피마사르탄, 암로디핀 수컷과 HCT 암컷에서 관찰되었음(발생수는 복합제 투여군이 많았음)
- 일일 평균 체중 및 증체량 감소: 저~고용량군 수컷, 중~고용량군 암컷, 피마사르탄군 및 암로디핀군의 수컷에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소됨. 고용량군 암수는 모든 단일제 투여군에 비해 유의하게 감소됨. 중~고용량군 수컷, 고용량군 암컷에서 감소된 증체량 감소는 대조군 대비 현저한 차이(20% 이상)가 관찰되어 독성학적으로 유해한 변화로 판단
- 사료섭취량 감소: 저~고용량군, 피마사르탄군, 암로디핀군 수컷에서 관찰되었고, 투여 종료후 회복되었음
- 물 섭취량 증가: 고용량군 암수, 모든 단일제군에서 관찰되었고, 투여 종료 후 회복되었음
- 안과학적 검사에서 이상소견이 관찰되지 않았음
- 요량 증가: 고용량군 암수, 중용량군 암컷에서 관찰되었고, 투여 종료후 회복되었음. 피마사르탄군과 암로디핀군에서도 유사하게 관찰되었음
- 혈액학적 검사 중, 하기 변화는 정상범위 이내이며, 투여 종료 후 회복되었음
  - 적혈구 수치 관련 변화(RBC 수, HGB 및 HCT 수치 감소, MCHC 수치 증가): 용량-반응 상관성이 인정됨. 피마사르탄에 의한 영향으로 판단함. 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제인 피마사르탄이 renin angiotensin system에 미치는 약리작용에 따른 변화로 추정됨. 다만, 정상범위 이내이고, 조직병리학적 검사에서 조혈반응과 부합되는 병변이 관찰되지 않아 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단함
    - RBC 수 감소: 고용량군 암수, 중용량군 암컷, 피마사르탄 암수
    - HGB, HCT 농도 감소: 저~고용량군 암컷, 고용량군 수컷, 피마사르탄 암컷
    - MCHC 증가: 중~고용량군, 피마사르탄, HCT 수컷
  - PT 및 APTT 변화: 용량-반응 상관성 인정되나, 암로디핀과 HCT에 의한 변화로 판단함. 다만, 조직병리학적 검사에서 혈전등 관련된 변화가 동반되지 않았고, 회복성이 인정되어 독성학적 유해한 변화는 아닌 것으로 판단함
    - PT 단축: 저~고용량군, 암로디핀, HCT 암컷
    - APTT 단축: 저~고용량군 암컷
- 혈액생화학적 검사 중, 하기 변화는 투여 종료 후 회복되었음
  - TP, Ca^{2+} 감소: 저~고용량군, 피마사르탄 수컷
  - ALB 감소: 고용량군, 피마사르탄 수컷
  - BUN 증가: 중~고용량군 암수, 단일제 수컷, 암로디핀 암컷
- 장기중량 결과, 투여 종료 후 회복되었음
  - 신장의 상대중량 증가(저~고용량 및 피마사르탄 암수), 절대중량 증가(중~고용량군 암컷)

・뇌하수체 절대중량 감소: 저~고용량군 암수, 피마사르탄군, 암로디핀군 수컷

・뇌의 절대중량 감소: 중~고용량군 수컷

・심장의 절대 또는 상대중량 감소: 저~고용량군, 피마사르탄군 암수

- 부검소견은 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않음
- 조직병리학적 검사 결과,

・시험물질에 의한 독성 변화

- 만성 진행성 신장병증(중~고용량군, 피마사르탄 암수) ⇒ 자연발생적으로 관찰될 수 있는 병변임에도 불구하고, 중용량군 이상 암수에서 대조군 및 각 단일제 대비 발생례 및 정도가 증가하였고, 회복성이 관찰되지 않았고, 조직 손상을 초래할 정도로 심하여 독성학적으로 유해한 변화로 판단함. 상기 변화들은 병용 투여로 인해 심화된 것으로 추정됨. 다만, 상기 변화는 피마사르탄과 동일한 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제인 발사르탄의 허가자료에서도 랫드에 투여 시 CPN(chronic progressive nephropathy)을 악화시킨다는 연구 결과를 볼 때, 새롭게 확인된 독성은 아닌 것으로 판단됨
- 간문맥주위 간세포 괴사(중~고용량군, 암로디핀 암컷) ⇒ 용량-반응 상관성이 뚜렷하지 않으나, 시험물질 투여군에서 관찰되어 시험물질에 의한 영향으로 판단함. 비록 발생률은 낮으나, 실질 조직의 손상을 초래하였으므로, 독성학적으로 유해한 변화로 판단되고, 회복군에서 관찰되지 않아 회복성이 있는 것으로 판단됨

・시험물질에 의한 영향: 신장의 사구체옆장치 비대, 소엽사이동맥 및 수입세동맥의 비후 소견(저~고용량군 암수)
→ 피마사르탄에 의한 영향으로 판단되나, 독성학적으로 유해한 변화는 아님

본문 table 7. Histopathologic findings of the adrenal gland and kidney in male Sprague-Dawley rats

Test articles		Main groups							Recovery groups				
Organ	Findings	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G1	G4	G5	G6	G7
	Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	4	5
Adrenal gland	Hypertrophy/hyperplasia, zona glomerulosa	0	0	1	1	0	8#	0	0	0	0	2	1
	Minimal(+1)	0	0	1	1	0	8#	0	0	0	0	2	1
Kidney	Hypertrophy, juxtaglomerular apparatus	0	1	8#	10#	4	0	0	0	0	0	0	0
	Minimal(+1)	0	1	8#	6*	3	0	0	0	0	0	0	0
	Mild(+2)	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0
	Thickening, interlobular artery and afferent arteriole wall	0	1	8#	10#	4	0	0	0	0	0	0	0
	Minimal(+1)	0	1	8#	6*	3	0	0	0	0	0	0	0
	Mild(+2)	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0
	Nephropathy, chronic rogressive	3	3	9*	9*	7	4	5	1	5*	5*	0	2
	Minimal(+1)	3	3	4	3	3	4	5	1	0	2	0	2
	Mild(+2)	0	0	5*	4	4	0	0	0	4*	3	0	0
	Moderate(+3)	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0

*=Fisher 2-tailed Test significant at the 0.05 level; #=Fisher 2-tailed Test significant at the 0.001 level

본문 table 8. Histopathologic findings of the adrenal gland, kidney, and liver in female Sprague-Dawley rats

Test articles		Main groups							Recovery groups				
Organ	Findings	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G1	G4	G5	G6	G7
	Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5
Adrenal gland	Hypertrophy/hyperplasia, zona glomerulosa	0	0	0	0	0	6*	0	1	0	0	1	1
	Minimal(+1)	0	0	0	0	0	6*	0	1	0	0	1	1
Kidney	Hypertrophy, juxtaglomerular apparatus	0	1	3	10#	5*	0	0	0	0	0	0	0
	Minimal(+1)	0	1	3	9#	5*	0	0	0	0	0	0	0
	Mild(+2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Thickening, interlobular artery and afferent arteriole wall	0	1	3	10#	5*	0	0	0	0	0	0	0
	Minimal(+1)	0	1	3	9#	5*	0	0	0	0	0	0	0
	Mild(+2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nephropathy, chronic progressive	0	2	6*	8#	5*	1	0	0	4*	4*	1	2
	Minimal(+1)	0	2	5*	7+	5*	1	0	0	4*	2	1	1
	Mild(+2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	1
Liver	Necrosis, hepatocellular, periportal	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Minimal(+1)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Mild(+2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

*=Fisher 2-tailed Test significant at the 0.05 level; #=Fisher 2-tailed Test significant at the 0.001 level; +=Fisher 2-tailed Test significant at the 0.01 level

- 독성동태 결과,

투여량	0 (대조군)		58.91/0/0		0/9.82/0		0/0/12.27		6.55/1.09/1.36		19.64/3.27/4.09		58.91/9.82/12.27	
동물수	수	암	수	암	수	암	수	암	수	암	수	암	수	암
	3	3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
독성동태시험 AUC (ng·hr/mL)														
1 일	NE	NE	F: 3182	F: 2016	A: 1099	A: 1119	H: 7673	H: 7731	F:664 A:46.6 H:820	F:524 A:53.4 H:732	F:1608 A:170 H:3778	F:1501 A:150 H:1785	F:6115 A:747 H:26299	F:4070 A:649 H:18991
13 주	NE	NE	F: 2429	F: 2080	A: 2515	A: 2961	H: 6586	H: 9971	F:618 A:81.5 H:1227	F:531 A:93.3 H:1238	F:1802 A:341 H:4692	F:1196 A:415 H:2968	F:2639 A:2290 H:19771	F:4486 A:2174 H:17061

F: Fimasartan, A: Amlodipine besylate, H: Hydrochlorothiazide NE: 미실시

・성간 뚜렷한 차이는 없었음

・투여용량 증가 비율에 비례하여 증가(피마사르탄), 투여용량 증가 비율보다 높게 증가(암로디핀, HCT)

・전신 노출이 병용 투여로 인해 증가(단일제 대비 복합제 노출 증가): 피마사르탄, HCT

・반복 투여로 인한 노출 증가(축적성): 암로디핀

⇒ 결론: 증체량 감소(중용량군 이상 수컷, 고용량군 암컷), 만성진행성 신장병증(중용량군 이상 암수), 간문맥주위 간세포 괴사(중용량군 이상 암컷)은 독성 변화로 판단하였음. 체중변화, 혈액 및 혈액생화학적 검사, 조직병리학적 검사 및 독성동태 결과로 볼 때, 병용투여로 인하여 변화가 심화되는 것으로 판단함

⇒ **NOAEL은 저용량군(9 mg/kg/day; 6.55/1.09/1.36 mg/kg/day)로 판단**

⇒ **표적장기는 수컷은 신장, 암컷은 신장 및 간장**으로 판단

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험 자료로 랫드에서의 4주 및 13주 반복독성시험 자료를 제출하였음. 복합제 투여 시 증체량 감소, 만성진행성 신장병증, 간문맥주위 간세포 괴사가 관찰되었고 이는 피마사르탄 및 암로디핀에 의한 독성으로 판단함은 타당함. 복합제 투여로 인해 새롭게 나타난 독성은 나타나지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

- 복합제 개발 시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위내에서 개발되었으므로, 동 규정 제28조제4항에 따라 면제

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

5.2. 효력시험

- 해당 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2021.10.01. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[보령제약㈜, 듀카브플러스정60/10/25밀리그램 외 4품목]
  (순환신경계약품과-2721호)
- 2021.11.16. 허가 임상시험 평가 보고 (임상제도과-5889호)
  ※기준에 따라 평가한 결과 점수는 각 항목별 기준 점수 이하이므로 실태조사 대상에서 제외

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건, 1상 2건, 3상 1건
  - 생물약제학시험 1건
  - 약물상호작용시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BR-FAHC-CT-301 임

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	[BR-FAHC-CT-102]	피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 단독 투여와 피마사르탄/암로디핀 복합제 및 히드로클로로티아지드 병용 투여 시 약동학적 특성 확인	공개, 무작 위 배정, 3×3 부분 반복, 교차 시험	건강한 남성 60명	시험군: 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 60/10/25mg (1정) 대조군: 피마사르탄/암로디핀 60/10mg (1정) + 히드로클로로티아지드 25mg (1정)	단회	**<약동학>** 피마사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드의 Cmax, AUCt **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사	<약동학> · 암로디핀, 피마사르탄, 히드로클로로티아지드: Cmax와 AUCt 모두 0.8-1.25 이내로 동등성을 입증함 <안전성> · 유의한 이상반응 없음 · 가장 빈번한 이상사례: 두통, 어지러움

- 3상 임상시험용 의약품 간의 동등성: 3상 임상시험용 의약품의 저함량(30/5/12.5 mg)은 고함량 (60/10/25 mg) 과의 비교용출로 동등성 입증함

F/A/H 함량		60/10/25	30/5/12.5
제조 번호	시험약	J00100 (10만T)	J00100 (20만T)
	대조약	-	**60/10/25** J00100 (10만T)
변경 수준	원료/제조	-	A/A
비고	제조소	안산공장	안산공장

- 저함량제제: 60/10/25 mg 제제에 대하여 기허가 제제(듀카브정, 다이크로짇정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제(60/5/25mg)는 동 제제와의 함량고저 비교용출시험을 통하여 개발

F/A/H 함량		60/10/25	60/5/25		
동등성 시험		생동	비교용출		
제조 번호	시험약	H001 (10만T)	1875K00201 (15만T)	1875K00301 (15만T)	1875K00401 (15만T)
	대조약	-	60/10/25 1895K00100 (15만T)		
변경 수준	원료/제조	-	C/A		
비고		생동시험용 3상 배치와 상이하나, 동일 제조소(안산)에서 생산되었음	자사기준 비교용출 <동등>		

- 제조소 검체간 동등성(안산공장 vs 예산공장): 동일업체 제조소 변경(변경수준 C)으로 의약품동등성시험기준

고시조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였고, 60/10/25mg 및 30/5/12.5mg의 제조소 간 3가지 성분 모두 동등성을 입증함

F/A/H 함량		60/10/25	30/5/12.5
제조번호	시험약	1895K00100 **(의동용, 예산)** (15만T)	1894K00100 **(의동용, 예산)** (30만T)
	대조약	J00100 **(3상 시험약, 안산)** (10만T)	J00100 **(3상 시험약, 안산)** (20만T)
변경수준	원료/제조	A/C	A/C

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	[BR-FAHC-CT-101]	피마사르탄/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 간의 약물상호작용 탐색	공개, 무작위 배정, 6-순서, 3-시기, 교차시험	건강한 남성 36명	피마사르탄/암로디핀 60/10mg 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회	단회	**<약동학>** 피마사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드의 Cmax, AUCt **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사	<약동학> · 암로디핀, 히드로클로로티아지드: 약물상호작용이 나타나지 않음 · 피마사르탄: 고변동성 약물로 병용 시 유의미한 증감이 나타나지 않았음 <안전성> · 유의한 이상반응 없음 · 가장 빈번한 이상사례: 어지러움

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

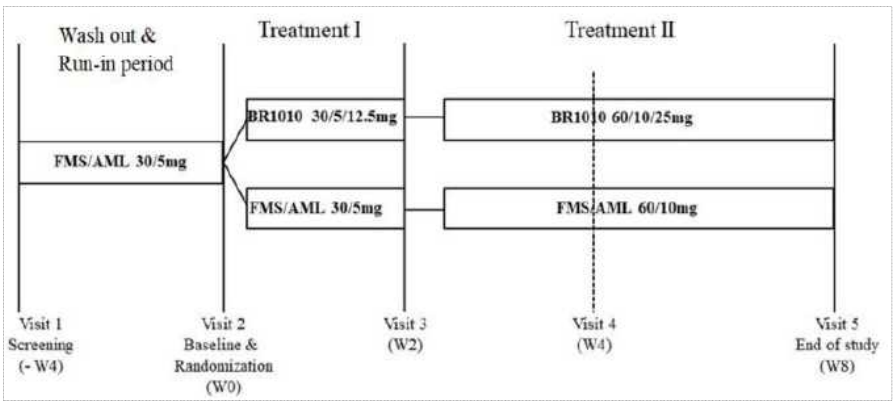
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
3상	[BR-FAHC-CT-301]	무작위 이중눈가림 활성대조 평행군 다기관	피마사르탄/암로디핀 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자	• 3제 요법 (126명): 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 30/5/12.5mg → 60/10/25mg • 2제 요법 (131명): 피마사르탄/암로디핀 30/5mg → 60/10mg	8주 (저용량 2주 → 고용량 6주)	-	**<유효성>** - 1차 평가변수: sitSBP 변화량 (8주) - 2차 평가변수: · sitSBP 변화량 (2, 4주) · sitDBP 변화량 (2, 4, 8주) · 혈압정상화율, 혈압반응율 (2, 4, 8주) **<안전성>** - 이상반응	**<유효성>** - 1차 평가변수: 2제 요법 대비 3제 요법에서 유의하게 sitSBP가 감소됨 - 2차 평가변수: 평가항목 모두 2제 요법 대비 3제 요법에서 유의한 효과가 나타남 **<안전성>** - 2제 요법 대비 3제 요법으로 인해 새롭게 나타나거나 증가되는 이상반응 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[BR-FAHC-CT-301] Fimasartan/Amlodipine 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 BR1010의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험

- 일차목적: Fimasartan/Amlodipine 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 BR1010를 Fimasartan/Amlodipine 복합제와 비교하여 8주 후 혈압 감소효과의 우월성과 안전성을 평가하기 위함

- 임상시험 디자인: 무작위배정, 이중눈가림, 다기관



- 스크리닝 방문(Visit 1): 선정/제외기준에 적합한 시험대상자 선정
- Run-in (4주): FIM/AML 30/5 mg, 1일 1회, 1회 1정 투여
- 무작위배정(Visit 2)

- Treatment I (Visit 2, 2주): BR1010 30/5/12.5 mg + FIM/AML 위약 vs
  BR1010 위약 + FIM/AML 30/5 mg, 1일 1회, 1회 2정 투여
- Treatment II (Visit 3, 6주): BR1010 60/10/25 mg + FIM/AML 위약 vs
  BR1010 위약 + FIM/AML 60/10 mg, 1일 1회, 1회 2정 투여

- 임상시험용 의약품

	시험약		대조약	
제품명	BR1010		듀카브정	
회사명	보령제약㈜		보령제약㈜	
주성분	피마사르탄칼륨삼수화물 /암로디핀베실산염 /히드로클로로티아지드		피마사르탄칼륨삼수화물 /암로디핀베실산염	
함량(mg)	30/5/12.5	60/10/25	30/5	60/10
성상	그린색 장방형의 볼록한 필름코팅정제	주황색 장방형의 볼록한 필름코팅정제	흰색의 사과모양 필름코팅정제	주황색의 사과모양 필름코팅정제
제조번호 (유효기간)	J00100 (2022.02.14.)	J00100 (2022.02.14.)	H009 (2020.12.16.) K00802 (2023.06.15.)	H005 (2020.12.12.) K00402 (2023.06.15.)

- 대상자 수:

- 목표 시험대상자 수: 총 250명 (중도 탈락률 20% 고려, 군당 125명)

- 실제 시험대상자 수: 시험군: 대조군 1:1 무작위배정

	FMS/AML/HCTZ	FMS/AML	Total
Randomization	126	131	257
Safety Set	125	128	253
Full Analysis Set	124	128	252
Per-Protocol Set	102	102	204

Table 11.1.1 Analysis Sets (Randomized Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=126)	FMS/AML (N=131)	Total (N=257)
Full Analysis Set, n(%)	124(98.41)	128(97.71)	252(98.05)
Reason for Exclusion from Full Analysis Set			
Efficacy Criteria	1	0	1
Per-Protocol Set, n(%)	102(80.95)	102(77.86)	204(79.38)
Reason for Exclusion from Per-Protocol Set			
Investigational Product Criteria	4	3	7
Visit Window	0	6	6
Prohibited Medications	4	1	5
Prohibited Medications, Withdrawal by subject	3	1	4
Study Terminated/Discontinued Criteria	2	1	3
Investigational Product Criteria, Efficacy Criteria	0	3	3
Efficacy Criteria, Withdrawal by subject	1	0	1
Prohibited Medications, Visit Window	1	0	1
Inclusion Criteria, Withdrawal by subject	0	1	1
Efficacy Criteria	0	1	1
Investigational Product Criteria, Visit Window	1	0	1
Exclusion Criteria, Prohibited Medications, Investigational Product Criteria, Efficacy Criteria, Safety Criteria, Withdrawal by subject	1	0	1

Exclusion Criteria, Investigational Product Criteria, Safety Criteria	0	1	1
Withdrawal by subject	5	8	13
Safety Set, n(%)	125(99.21)	128(97.71)	253(98.44)
Reason for Exclusion from Safety Set			
Not treated	0	2	2
Other	1	1	2

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Data Source: Listing 16.2.4

· 스크리닝 478명, 무작위배정 257명, 완료 234명

- 무작위배정 257명 중, FMS/AML/HCTZ군 1명, FMS/AML 3명 제외(타기관 중복 2명, not treated 2명)
- SS set 253명 중, FMS/AML/HCTZ군 1명 제외(visit 2 이후 혈압 측정결과 없음)
- FAS set 252명 중, FMS/AML/HCTZ군 22명, FMS/AML 26명 제외
  ·중도탈락 13명: 동의철회 6명, 저혈압, 기타 시험책임자 또는 시험담당자가 시험을 중지해야 한다고 판단한 경우 각 3명, 지난 방문 이후 f/u이 이루어지지 않아 시험을 완료하지 못한 경우 1명
  ·IP criteria(의약품 필수 복용기간 미준수) 7명, visit window 위반 6명, 금기약물 5명, 금기약물+중도탈락 4명, 시험중지/탈락기준 3명(저혈압), IP criteria+유효성 평가변수 3명 등

· 무작위배정(257명) 중, 중대한 임상시험계획서 위반: 총 24명(9.34%), 50건
  *시험계획서 위반사항에 대한 사항(Appendix 16.2.32. 제출)

- 주요 선정기준

1) 스크리닝 방문 (Visit 1) 시 기준팔에서 측정된 혈압이 다음과 같은 본태성 고혈압 환자

분류	평균 sitSBP
혈압약을 투여받고 있는 경우	140 mmHg ≤ sitSBP < 200 mmHg
혈압약을 투여받고 있지 않은 경우 (Naive 또는 스크리닝 방문(Visit 1) 기준 4주 이내 혈압약을 투여하지 않음)	160 mmHg ≤ sitSBP < 200 mmHg

2) 4주간 Fimasartan/Amlodipine 30/5 mg을 투여한 후 베이스라인 방문 (Visit 2) 시 혈압이 조절되지 않는 자 (기준팔, 140 mmHg≤ 평균 sitSBP< 200 mmHg)

- 평가변수:

1) 일차 유효성 평가변수: 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg): F/A/H vs F/A

2) 이차 유효성 평가변수

- 기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 2주 및 4주 후 시험군과 대조군의 sitSBP 변화량
- 기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 2주, 4주 및 8주 후 시험군과 대조군의 sitDBP 변화량
- 임상시험용 의약품 투여 2주, 4주 및 8주 후 시험군과 대조군의 혈압 정상화 (sitSBP<140 mmHg 및 sitDBP<90 mmHg) 비율
- 임상시험용 의약품 투여 2주, 4주 및 8주 후 시험군과 대조군의 혈압 반응률 (기저치 대비 투여 2주, 4주 및 8주 후 ⊿sitSBP≥20 mmHg 및 ⊿sitDBP≥10 mmHg 감소)

※ 유효성 평가변수에 대한 정의
·Change frome Baseline = Week x − Baseline, where Week x=2, 4, 8
·혈압 정상화 비율 = [sitSBP<140 mmHg 및 sitDBP<90 mmHg 시험대상자 수] /분석군 대상자 수
·혈압 반응률 = [ΔsitSBP≥20 mmHg 및 ΔsitDBP≥10 mmHg 감소한 시험대상자 수] /분석군 대상자 수

3) 안전성 평가변수

- 이상반응
- 실험실적 검사 (혈액학적/혈액화학적, 뇨검사)

- 심전도
- 활력징후 (맥박)

[유효성 결과]

- 일차 유효성 평가변수: 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량이 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 우월하게 감소하였음

Table 11.4.1 Change from Baseline in sitSBP (mmHg) at Week 8 - LOCF (Full Analysis Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=124)	FMS/AML (N=128)
Baseline		
n	124	128
Mean(SD)	151.69(10.09)	153.27(10.11)
Median	149.00	151.00
Min, Max	140.00, 185.00	135.00, 187.00
Week 8		
n	124	128
Mean(SD)	132.84(14.91)	141.44(15.23)
Median	132.00	140.00
Min, Max	94.00, 200.00	110.00, 198.00
Change from Baseline at Week 8		
n	124	128
Mean(SD)	-18.85(13.04)	-11.84(13.53)
Median	-19.00	-12.00
Min, Max	-52.00, 21.00	-45.00, 30.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-19.05 (1.18)	-11.64 (1.16)
LS Mean Difference(SE)	-7.41 (1.65)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-10.67, -4.16]	
P-value [2]	<0.0001	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard erro
ANCOVA = Analysis of Covariance.

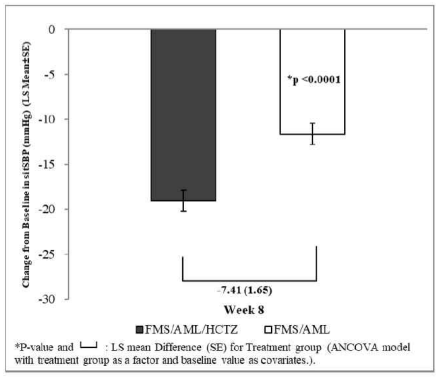


Figure 11.4.1 Change from Baseline in sitSBP at Week 8 – LOCF (Full Analysis Set)

- 이차 유효성 평가변수:

- 기저치 대비 2주 및 4주 후 sitSBP 변화량이 모두 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 우월하게 감소하였음

Table 11.4.2 Change from Baseline in sitSBP (mmHg) at Week 2 and Week 4 - LOCF (Full Analysis Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=124)	FMS/AML (N=128)
Baseline		
n	124	128
Mean(SD)	151.69(10.09)	153.27(10.11)
Median	149.00	151.00
Min, Max	140.00, 185.00	135.00, 187.00
Week 2		
n	124	125
Mean(SD)	142.05(13.64)	150.62(13.83)
Median	141.00	149.00
Min, Max	112.00, 200.00	121.00, 199.00
Change from Baseline at Week 2		
n	124	125
Mean(SD)	-9.64(11.95)	-2.80(11.22)
Median	-10.00	-3.00
Min, Max	-40.00, 21.00	-32.00, 26.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	0.0061 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-9.84 (1.02)	-2.60 (1.02)
LS Mean Difference(SE)	-7.25 (1.45)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-10.10, -4.40]	
P-value [2]	<0.0001	
Week 4		
n	124	127
Mean(SD)	133.83(15.70)	142.71(14.60)
Median	133.00	140.00
Min, Max	87.00, 200.00	110.00, 198.00
Change from Baseline at Week 4		
n	124	127
Mean(SD)	-17.85(15.02)	-10.62(13.39)
Median	-17.00	-10.00
Min, Max	-60.00, 30.00	-51.00, 26.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-18.16 (1.24)	-10.33 (1.22)
LS Mean Difference(SE)	-7.83 (1.74)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-11.27, -4.40]	
P-value [2]	<0.0001	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error,
ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.

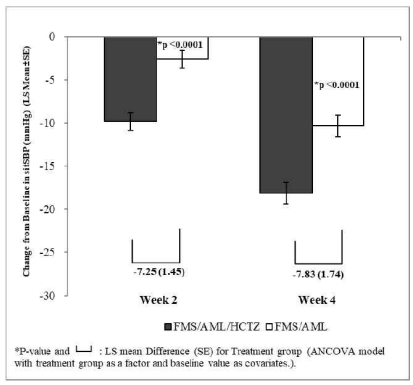


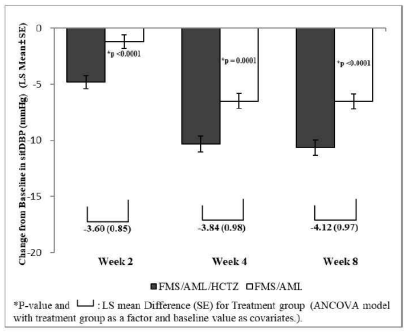
Figure 11.4.2 Change from Baseline in sitSBP at Week 2 and Week 4 - LOCF (Full Analysis Set)

- 기저치 대비 2주, 4주 및 8주 후 sitDBP 변화량이 모두 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 우월하게 감소하였음

Table 11.4.3 Change from Baseline in sitDBP (mmHg) at Week 2, Week 4 and Week 8 - LOCF (Full Analysis Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=124)	FMS/AML (N=128)
Baseline		
n	124	128
Mean(SD)	89.30(9.68)	91.09(10.15)
Median	89.00	91.50
Min, Max	60.00, 109.00	65.00, 115.00
Week 2		
n	124	125
Mean(SD)	84.65(10.45)	90.00(10.91)
Median	83.00	91.00
Min, Max	56.00, 108.00	62.00, 116.00
Change from Baseline at Week 2		
n	124	125
Mean(SD)	-4.65(7.08)	-1.35(6.47)
Median	-5.00	-1.00
Min, Max	-26.00, 19.00	-19.00, 18.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	0.0212 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-4.80 (0.60)	-1.20 (0.60)
LS Mean Difference(SE)	-3.60 (0.85)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-5.26, -1.93]	
P-value [2]	<0.0001	
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-10.32 (0.70)	-6.48 (0.69)
LS Mean Difference(SE)	-3.84 (0.98)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-5.78, -1.91]	
P-value [2]	0.0001	
Week 8		
n	124	128
Mean(SD)	78.94(9.72)	84.30(10.81)
Median	78.00	83.50
Min, Max	53.00, 112.00	62.00, 121.00
Change from Baseline at Week 8		
n	124	128
Mean(SD)	-10.35(7.85)	-6.79(8.64)
Median	-11.50	-7.00
Min, Max	-33.00, 5.00	-25.00, 26.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (w)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-10.64 (0.69)	-6.52 (0.68)
LS Mean Difference(SE)	-4.12 (0.97)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-6.03, -2.20]	
P-value [2]	<0.0001	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error, ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.
Data Source: Listing 16.2.7, Listing 16.4.19



*P-value and ⌊⌋: LS mean Difference (SE) for Treatment group (ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.).

Figure 11.4.3 Change from Baseline in sitDBP at Week 2, Week 4 and Week 8 - LOCF (Full Analysis Set)

- 2주, 4주 및 8주 후 혈압 정상화(sitSBP<140 mmHg 및 sitDBP<90 mmHg) 비율이 모두 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 유의하게 증가하였음

Table 11.4.4 Control Rate of Subject Who Achieve Target Blood Pressure at Week 2, Week 4 and Week 8 - LOCF (Full Analysis Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=124)	FMS/AML (N=128)
Week 2	124	125
Control Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	49(39.52)	15(12.00)
Odds Ratio(SE)	4.79(1.70)	
95% CI for the Odds ratio	[2.39, 9.59]	
P-value [1]	<0.0001	
Week 4	124	127
Control Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	79(63.71)	52(40.94)
Odds Ratio(SE)	2.45(0.68)	
95% CI for the Odds ratio	[1.42, 4.20]	
P-value [1]	0.0012	
Week 8	124	128
Control Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	84(67.74)	56(43.75)
Odds Ratio(SE)	2.62(0.73)	
95% CI for the Odds ratio	[1.52, 4.51]	
P-value [1]	0.0005	

CI = Confidence Interval, SE = standard error.
[1] Testing for between treatment groups: Logistic regression model with treatment group as a factor and baseline value as covariates
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group and visit.
Target Blood Pressure is sit SBP<140mmHg and sitDBP<90mmHg
Data Source: Listing 16.2.6, Listing 16.2.7, Listing 16.4.19

- 2주, 4주 및 8주 후 혈압 반응률(⊿sitSBP≥20 mmHg 및 ⊿sitDBP≥10 mmHg 감소)이 모두 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 유의하게 증가하였음

Table 11.4.5 Response Rate of Subject Who Achieve Target Blood Pressure at Week 2, Week 4 and Week 8 - LOCF (Full Analysis Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=124)	FMS/AML (N=128)
Week 2	124	125
Response Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	13(10.48)	3(2.40)
Odds Ratio(SE)	6.02(4.05)	
95% CI for the Odds ratio	[1.61, 22.53]	
P-value [1]	0.0077	
Week 4	124	127
Response Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	45(36.29)	27(21.26)
Odds Ratio(SE)	2.61(0.80)	
95% CI for the Odds ratio	[1.43, 4.75]	
P-value [1]	0.0017	
Week 8	124	128
Response Rate of Subjects Who Achieve Target Goal	50(40.32)	32(25.00)
Odds Ratio(SE)	2.21(0.62)	
95% CI for the Odds ratio	[1.27, 3.82]	
P-value [1]	0.0048	

CI = Confidence Interval, SE = standard error.
[1] Testing for between treatment groups: Logistic regression model with treatment group as a factor and baseline value as covariates
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group and visit.
Response is △sitSBP (≥20mmHg) and △sitDBP (≥10mmHg)
Data Source: Listing 16.2.6, Listing 16.2.7, Listing 16.4.19

- 하위분석 결과: 연령, 성별, BMI, 흡연 유무, 동반질환 유무, 다빈도 동반질환 5가지(고지혈증, 이상지질혈증, 당뇨, 협심증, 고콜레스테롤혈증) 및 관상동맥 관련 질환의 유무

- 연령: 65세 미만(총 151명; F/A/H 69명, F/A 82명) vs 65세 이상(총 101명; F/A/H 55명, F/A 46명)
  - LS mean difference: 65세 미만 -7.23±1.98 mmHg(p=0.0004), 65세 이상 -7.50±2.93 mmHg(p=0.0119)
  - 부분 집단 간 LS mean difference: 0.43(±3.39) mmHg (p=0.8990)
    ⇒ 연령에 따른 유효성의 차이는 나타나지 않았음

표 2.7.3.3-9 Change from Baseline in sitSBP at Week 8 – LOCF (Full Analysis Set)

[Subgroup: 연령 19-64 years]

	FMS/AML/HCTZ (N=69)	FMS/AML (N=82)
Baseline		
n	69	82
Mean(SD)	150.45(8.48)	152.09(9.52)
Median	147.00	150.00
Min, Max	140.00, 181.00	135.00, 183.00
Week 8		
n	69	82
Mean(SD)	132.38(12.54)	140.77(14.53)
Median	132.00	141.00
Min, Max	108.00, 179.00	110.00, 198.00
Change from Baseline at Week 8		
n	69	82
Mean(SD)	-18.07(11.18)	-11.32(13.21)
Median	-19.00	-11.50
Min, Max	-50.00, 13.00	-40.00, 30.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (w)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-18.33 (1.46)	-11.10 (1.34)
LS Mean Difference(SE)	-7.23 (1.98)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-11.14, -3.31]	
P-value [2]	0.0004	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error, ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.

표 2.7.3.3-10 Change from Baseline in sitSBP at Week 8 – LOCF (Full Analysis Set)

[Subgroup: 연령 ≥65 years]

	FMS/AML/HCTZ (N=55)	FMS/AML (N=46)
Baseline		
n	55	46
Mean(SD)	153.24(11.70)	155.39(10.88)
Median	152.00	152.50
Min, Max	140.00, 185.00	140.00, 187.00
Week 8		
n	55	46
Mean(SD)	133.42(17.53)	142.63(16.50)
Median	131.00	139.00
Min, Max	94.00, 200.00	120.00, 195.00
Change from Baseline at Week 8		
n	55	46
Mean(SD)	-19.82(15.10)	-12.76(14.19)
Median	-20.00	-14.00
Min, Max	-52.00, 21.00	-45.00, 18.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-20.02 (1.97)	-12.52 (2.16)
LS Mean Difference(SE)	-7.50 (2.93)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-13.31, -1.69]	
P-value [2]	0.0119	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error, ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.

- 성별: 남성 (총 204명; F/A/H 99명, F/A 105명), 여성 (총 48명; F/A/H 25명, F/A 23명)
  - LS mean difference: 남성 -5.64±1.76 mmHg(p=0.0016), 여성 -14.52±4.28 mmHg(p=0.0015)
  - 남성과 여성 모두에서 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 8주차 sitSBP가 우월하게 감소하였고, 여성에서의 감소가 남성에 비해 더 두드러지게 나타남

표 2.7.3.3-11 Change from Baseline in sitSBP at Week 8 – LOCF (Full Analysis Set)

[Subgroup: Male]

	FMS/AML/HCTZ (N=99)	FMS/AML (N=105)
Baseline		
n	99	105
Mean(SD)	151.32(9.98)	152.63(9.55)
Median	147.00	151.00
Min, Max	140.00, 185.00	135.00, 187.00
Week 8		
n	99	105
Mean(SD)	134.03(15.39)	140.64(13.54)
Median	133.00	140.00
Min, Max	94.00, 200.00	110.00, 195.00
Change from Baseline at Week 8		
n	99	105
Mean(SD)	-17.29(13.03)	-11.99(12.54)
Median	-18.00	-12.00
Min, Max	-52.00, 21.00	-45.00, 30.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-17.47 (1.26)	-11.83 (1.23)
LS Mean Difference(SE)	-5.64 (1.76)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-9.12, -2.16]	
P-value [2]	0.0016	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error, ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.

표 2.7.3.3-12 Change from Baseline in sitSBP at Week 8 – LOCF (Full Analysis Set)

[Subgroup: Female]

	FMS/AML/HCTZ (N=25)	FMS/AML (N=23)
Baseline		
n	25	23
Mean(SD)	153.12(10.60)	156.22(12.19)
Median	150.00	154.00
Min, Max	140.00, 180.00	140.00, 183.00
Week 8		
n	25	23
Mean(SD)	128.12(11.96)	145.09(21.32)
Median	125.00	138.00
Min, Max	113.00, 159.00	120.00, 198.00
Change from Baseline at Week 8		
n	25	23
Mean(SD)	-25.00(11.32)	-11.13(17.70)
Median	-24.00	-12.00
Min, Max	-50.00, -3.00	-40.00, 26.00
P-value [1]	<0.0001 (t)	0.0064 (t)
ANCOVA result		
LS Mean(SE)	-25.31 (2.95)	-10.79 (3.08)
LS Mean Difference(SE)	-14.52 (4.28)	
95% Confidence Interval for LS Mean Difference	[-23.15, -5.89]	
P-value [2]	0.0015	

LSM = least squares mean, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, CI = confidence interval, SE = standard error, ANCOVA = Analysis of Covariance.
[1] Testing for within-treatment group (paired t-test (t) or Wilcoxon signed rank test (w)).
[2] Testing for between-treatment groups: ANCOVA model with treatment group as a factor and baseline value as covariates.

- BMI: 18.5~23 미만(총 27명; F/A/H 13명, F/A 14명), 23~25 미만(총 50명; F/A/H 19명, F/A 31명, 25~30 미만(총 128명; F/A/H 74명, F/A 54명), 30 이상(총 47명; F/A/H 18명, F/A 29명)
  - LS mean difference: 18.5~23 미만 −7.92±4.57 mmHg(p=0.0961), 23~23 미만 −2.54±4.44 mmHg(p=0.5695), 25~30 미만 −8.83±2.17 mmHg(p<0.0001), 30 이상 −9.30±4.10 mmHg(p=0.0283)
  - BMI 18.5~23 미만, 23~25 미만에서는 투여군 간의 유의한 차이는 없었으나, F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 8주차 sitSBP가 감소됨
  - BMI 25~30 미만, 30 이상에서는 F/A/H 투여군이 F/A 투여군 대비 8주차 sitSBP가 유의하게 감소됨

[안전성 결과]

- 이상반응 발생률:

	F/A/H (N=125)	F/A (N=128)
TEAE	20.00% (25명, 37건)	15.63% (20명, 33건)
ADR	10.40% (13명, 19건)	7.03% (9명, 17건)

Table 12.2.2 Overall Summary of TEAEs (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	Total (N=253)
Subjects with TEAEs	25(20.00) [37]	20(15.63) [33]	45(17.79) [70]
95% Confidence Interval	[12.99, 27.01]	[9.33, 21.92]	[13.07, 22.50]
P-value [1]			0.3629 (c)
Severity			
Mild	31	30	61
Moderate	6	3	9
Severe	0	0	0
Causality			
Related	19	17	36
Certain	1	0	1
Probable/Likely	1	1	2
Possible	6	6	12
Unlikely	11	10	21
Unassessable	0	0	0
Not Related	18	16	34
Action Taken			
Drug Withdrawn	4	3	7
Drug Interrupted	0	0	0
Dose Reduced	0	0	0
Dose Increased	0	0	0
Dose Not Changed	28	21	49
Unknown	0	0	0
Not Applicable	5	9	14
Outcome			
Recovered/Resolved	26	23	49
Recovering/Resolving	7	6	13
Not Recovered/Not Resolved	1	4	5
Recovered/Resolved with Sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	3	0	3
Treatment			
Treatment: Medication	11	9	20
Treatment: Non-medication	3	3	6
No action	24	21	45
Subjects with Serious TEAEs	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with TEAEs leading to Drug Interruption	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with TEAEs leading to Drug Withdrawn	4(3.20) [4]	3(2.34) [3]	7(2.77) [7]
Exact 95% Confidence Interval	[0.88, 7.99]	[0.49, 6.70]	[1.12, 5.62]
P-value [1]			0.7200 (f)
Subjects with TEAEs leading to Fatal	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with Related TEAEs of Hyperuricemia or Gout	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Exact 95% Confidence Interval	[0.02, 4.38]	[0.00, 2.84]	[0.01, 2.18]
P-value [1]			0.4941 (f)

TEAEs = treatment-emergent adverse events.
[1] Testing for between-treatment groups: chi-square test (c) or Fisher's exact test (f).
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]' and others are displayed as 'number of events'.
Data Source: Listing 16.2.9, Listing 16.4.8

Table 12.2.3 Overall Summary of ADRs (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	Total (N=253)
Subjects with ADRs	13(10.40) [19]	9(7.03) [17]	22(8.70) [36]
95% Confidence Interval	[5.05, 15.75]	[2.60, 11.46]	[5.22, 12.17]
P-value [1]			0.3417 (c)
Severity			
Mild	16	15	31
Moderate	3	2	5
Severe	0	0	0
Causality			
Related	19	17	36
Certain	1	0	1
Probable/Likely	1	1	2
Possible	6	6	12
Unlikely	11	10	21
Unassessable	0	0	0
Not Related	0	0	0
Action Taken			
Drug Withdrawn	3	3	6
Drug Interrupted	0	0	0
Dose Reduced	0	0	0
Dose Increased	0	0	0
Dose Not Changed	14	10	24
Unknown	0	0	0
Not Applicable	1	4	5
Outcome			
Recovered/Resolved	16	12	28
Recovering/Resolving	2	2	4
Not Recovered/Not Resolved	0	3	3
Recovered/Resolved with Sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	1	0	1
Treatment			
Treatment: Medication	1	2	3
Treatment: Non-medication	2	3	5
No action	15	12	27
Subjects with Serious ADRs	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with ADRs leading to Drug Interruption	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with ADRs leading to Drug Withdrawn	3(2.40) [3]	3(2.34) [3]	6(2.37) [6]
Exact 95% Confidence Interval	[0.50, 6.85]	[0.49, 6.70]	[0.88, 5.09]
P-value [1]			1.0000 (f)
Subjects with ADRs leading to Fatal	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 2.91]	[0.00, 2.84]	[0.00, 1.45]
P-value [1]			NC
Subjects with Related ADRs of Hyperuricemia or Gout	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Exact 95% Confidence Interval	[0.02, 4.38]	[0.00, 2.84]	[0.01, 2.18]
P-value [1]			0.4941 (f)

ADRs = adverse drug reaction.
[1] Testing for between-treatment groups: chi-square test (c) or Fisher's exact test (f).
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]' and others are displayed as 'number of events'.
Data Source: Listing 16.2.9, Listing 16.4.8

- 중증 이상반응: 없음
- 중대한 이상반응: 없음
- 이상반응명

	F/A/H (N=125)	F/A (N=128)
가장 빈번한 AE	어지러움 7명(8건) 두통 4명(4건) CPK증가 2명(3건) 소화불량, 감각저하 각 2명(2건)	어지러움 2명(2건) 두통 4명(4건) 비인두염 2명(2건)
가장 빈번한 ADR	어지러움 4명(4건) 두통 3명(3건) CPK증가 1명(2건)	어지러움 2명(2건) 두통 2명(2건)

Table 12.2.4 Incidence of TEAEs by SOC and PT (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	Total (N=253)
Subjects with TEAEs	25(20.00) [37]	20(15.63) [33]	45(17.79) [70]
Nervous system disorders	12(9.60) [14]	7(5.47) [8]	19(7.51) [22]
Dizziness	7(5.60) [8]	2(1.56) [2]	9(3.56) [10]
Headache	4(3.20) [4]	4(3.13) [4]	8(3.16) [8]
Hypoaesthesia	2(1.60) [2]	0	2(0.79) [2]
Neuropathy peripheral	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Stupor	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Investigations	4(3.20) [5]	3(2.34) [4]	7(2.77) [9]
Blood creatine phosphokinase increased	2(1.60) [3]	0	2(0.79) [3]
Alanine aminotransferase increased	1(0.80) [1]	1(0.78) [1]	2(0.79) [2]
Blood creatinine increased	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Blood glucose increased	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Red blood cells urine positive	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
White blood cells urine positive	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Gastrointestinal disorders	3(2.40) [3]	3(2.34) [7]	6(2.37) [10]
Dyspepsia	2(1.60) [2]	1(0.78) [1]	3(1.19) [3]
Anal haemorrhage	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Constipation	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Dental caries	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Duodenitis	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Gastritis	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Haemorrhoids	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Stomatitis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Metabolism and nutrition disorders	4(3.20) [4]	2(1.56) [2]	6(2.37) [6]
Dyslipidaemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hyperkalaemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hyperlipidaemia	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Hyperuricaemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hypokalaemia	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Hyponatraemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Cardiac disorders	2(1.60) [2]	2(1.56) [3]	4(1.58) [5]
Angina pectoris	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Atrial fibrillation	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Cardiac failure	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Palpitations	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Tachycardia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Infections and infestations	2(1.60) [2]	2(1.56) [2]	4(1.58) [4]
Nasopharyngitis	0	2(1.56) [2]	2(0.79) [2]
Cystitis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Influenza	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
General disorders and administration site conditions	1(0.80) [1]	2(1.56) [2]	3(1.19) [3]
Chest pain	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Oedema	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Oedema peripheral	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2(1.60) [2]	0	2(0.79) [2]
Muscle spasms	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Osteonecrosis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	2(1.56) [2]	2(0.79) [2]
Cough	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Dyspnoea exertional	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	0	1(0.78) [2]	1(0.40) [2]
Contusion	0	1(0.78) [2]	1(0.40) [2]
Renal and urinary disorders	1(0.80) [2]	0	1(0.40) [2]
Micturition urgency	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Pollakiuria	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Eye disorders	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Eyelid irritation	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Psychiatric disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Enuresis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Vascular disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hypotension	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 24.0.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Data Source: Listing 16.2.9, Listing 16.4.8

- 약물이상반응

Table 12.2.5 Incidence of ADRs by SOC and PT (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	Total (N=253)
Subjects with ADRs	13(10.40) [19]	9(7.03) [17]	22(8.70) [36]
Nervous system disorders	7(5.60) [8]	4(3.13) [5]	11(4.35) [13]
Dizziness	4(3.20) [4]	2(1.56) [2]	6(2.37) [6]
Headache	3(2.40) [3]	2(1.56) [2]	5(1.98) [5]
Hypoaesthesia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Stupor	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Gastrointestinal disorders	2(1.60) [2]	2(1.56) [6]	4(1.58) [8]
Dyspepsia	1(0.80) [1]	1(0.78) [1]	2(0.79) [2]
Anal haemorrhage	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Dental caries	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Duodenitis	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Gastritis	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Haemorrhoids	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Stomatitis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Investigations	2(1.60) [3]	1(0.78) [1]	3(1.19) [4]
Blood creatine phosphokinase increased	1(0.80) [2]	0	1(0.40) [2]
Alanine aminotransferase increased	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Blood glucose increased	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
General disorders and administration site conditions	1(0.80) [1]	2(1.56) [2]	3(1.19) [3]
Chest pain	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Oedema	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Oedema peripheral	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Infections and infestations	1(0.80) [1]	1(0.78) [1]	2(0.79) [2]
Cystitis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Nasopharyngitis	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Metabolism and nutrition disorders	2(1.60) [2]	1(0.78) [1]	3(1.19) [3]
Hyperuricaemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hypokalaemia	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Hyponatraemia	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Cardiac disorders	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Palpitations	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Muscle spasms	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Vascular disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hypotension	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]

ADRs = adverse drug reaction, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 24.0.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.
Data Source: Listing 16.2.9, Listing 16.4.8

- 영구적 중단을 초래한 이상반응: 총 7건 중 ADR 6건(Osteonecrosis 제외)

Table 12.3.1 Incidence of TEAEs Leading to Drug Withdrawn by SOC and PT (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	Total (N=253)
Subjects with TEAEs Leading to Drug Withdrawn	4(3.20) [4]	3(2.34) [3]	7(2.77) [7]
Nervous system disorders	2(1.60) [2]	0	2(0.79) [2]
Dizziness	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Headache	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Cardiac disorders	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Palpitations	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Gastrointestinal disorders	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Dyspepsia	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
General disorders and administration site conditions	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Oedema	0	1(0.78) [1]	1(0.40) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Osteonecrosis	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Vascular disorders	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]
Hypotension	1(0.80) [1]	0	1(0.40) [1]

TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term
MedDRA version: 24.0.

Listing 16.2.12
Subjects with TEAEs Leading to Drug Withdrawn
Safety Set

Treatment	Screened No.	FAS/PPS/SS (Y/N)	Sex	Age (years)	Seq No.	Reported Term	System Organ Class	Preferred Term	Start Date (yyyy-mm-dd)	End Date (yyyy-mm-dd/ Ongoing)	Serious (Y/N)	Severity	Causality	Action Taken	Treat	Outcome
FMS/AML/ HCTZ	06S04	Y/N/Y	Male	73	1	Low blood pressure	Vascular disorders	Hypotension	2019-12-03	2019-12-17	N	MILD	CERTAIN	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED
FMS/AML/ HCTZ	08S01	Y/N/Y	Male	29	1	HEADACHE	Nervous system disorders	Headache	2019-09-18	2019-09-23	N	MILD	UNLIKELY	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED
FMS/AML/ HCTZ	10S23	Y/N/Y	Female	40	1	DIZZINESS, intermittent	Nervous system disorders	Dizziness	2020-11-20	2020-12-03	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED
FMS/AML/ HCTZ	17S03	Y/N/Y	Male	72	2	avascular necrosis of the femoral head	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Osteonecrosis	2020-06-01	ONGOING	N	MODERATE	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	Medication	RECOVERING/RESOLVING
FMS/AML	09S15	Y/N/Y	Female	63	1	edema	General disorders and administration site conditions	Oedema	2020-06-29	2020-07-13	N	MODERATE	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED
FMS/AML	14S07	Y/N/Y	Male	50	1	palpitation	Cardiac disorders	Palpitations	2019-11-11	2019-11-14	N	MILD	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED
FMS/AML	19S03	Y/N/Y	Female	78	1	속쓰림	Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	2019-12-24	2020-01-08	N	MILD	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	None	RECOVERED /RESOLVED

- 고요산혈증 또는 통풍관련 이상반응: 1명(FMS/AML/HCTZ군), Hyperuricaemia, 인과관계 관련성이 의심됨(possible)

Listing 16.2.14
Subjects with related TEAEs of hyperuricemia or gout
Safety Set

Treatment	Screened No.	FAS/PPS/SS (Y/N)	Sex	Age (years)	Seq No.	Reported Term	System Organ Class	Preferred Term	Start Date (yyyy-mm-dd)	End Date (yyyy-mm-dd/ Ongoing)	Serious (Y/N)	Severity	Causality	Action Taken	Treat	Outcome
FMS/AML/ HCTZ	23S03	Y/Y/Y	F	49	2	hyperuricemia	Metabolism and nutrition disorders	Hyperuricaemia	2020-10-08	ONGOING	N	MILD	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	None	UNKNOWN

• 하위분석 결과

- 이상반응 발생률: 하위 부분집단 간 차이는 없음

표 2.7.4.2-11 인자별 이상반응 발생률 차이 검정 결과 (Safety Set)

	하위군별 대상자수		이상반응 발생률	
	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)
Age Category (year), n(%)				
19-64 years	70(56.00)	82(64.06)	14(20.00)	13(15.85)
≥65 years	55(44.00)	46(35.94)	11(20.00)	7(15.22)
P-value[1)]				0.3628
Sex, n(%)				
Male	99(79.20)	105(82.03)	18(18.18)	12(11.43)
Female	26(20.80)	23(17.97)	7(26.92)	8(34.78)
P-value[1)]				0.4085
BMI, n(%)				
<18.5	0	0		
≥18.5 - <23	13(10.40)	14(10.94)	4(30.77)	2(14.29)
≥23 - <25	20(16.00)	31(24.22)	5(25.00)	5(16.13)
≥25 - <30	74(59.20)	54(42.19)	12(16.22)	9(16.67)
≥30	18(14.40)	29(22.66)	4(22.22)	4(13.79)
P-value[1)]				0.3191
Smoking, n(%)				
Yes	22(17.60)	37(28.91)	3(13.64)	5(13.51)
No	103(82.40)	91(71.09)	22(21.36)	15(16.48)
P-value[1)]				0.4888
동반질환, n(%)				
Yes	80(64.00)	79(61.72)	16(20.00)	13(16.46)
No	45(36.00)	49(38.28)	9(20.00)	7(14.29)
P-value[1)]				0.3668
관상동맥관련질환, n(%)				
Yes	3(2.40)	3(2.34)	1(33.33)	1(33.33)
No	122(97.60)	125(97.66)	24(19.67)	19(15.20)
P-value[1)]				0.3639
다빈도 동반질환: Hyperlipidaemia, n(%)				
Yes	37(29.60)	41(32.03)	6(16.22)	7(17.07)
No	88(70.40)	87(67.97)	19(21.59)	13(14.94)
P-value[1)]				0.3680
다빈도 동반질환: Dyslipidaemia, n(%)				
Yes	28(22.40)	27(21.09)	5(17.86)	2(7.41)
No	97(77.60)	101(78.91)	20(20.62)	18(17.82)
P-value[1)]				0.3535
다빈도 동반질환: Diabetes mellitus, n(%)				
Yes	22(17.60)	24(18.75)	5(22.73)	3(12.50)
No	103(82.40)	104(81.25)	20(19.42)	17(16.35)
P-value[1)]				0.3645
다빈도 동반질환: Angina pectoris, n(%)				
Yes	15(12.00)	13(10.16)	3(20.00)	2(15.38)
No	110(88.00)	115(89.84)	22(20.00)	18(15.65)
P-value[1)]				0.3639
다빈도 동반질환: Hypercholesterolaemia, n(%)				
Yes	8(6.40)	4(3.13)	5(62.50)	2(50.00)
No	117(93.60)	124(96.88)	20(17.09)	18(14.52)
P-value[1)]				0.5219

FMS = Fimasartan, AML = Amlodipine, HCTZ = Hydrochlorothiazide, BMI=body mass index, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum.
[1] Univariate logistic regression (반응변수: 이상반응 발생여부, 독립변수: 치료군, 인자)
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
관상동맥관련질환 = 'Coronary artery occlusion', 'Arteriosclerosis coronary artery' and 'Coronary artery disease'.

		연령			성별	
	F/A/H 전체 (n=125)	65세 미만 (n=70)	65세 이상 (n=55)	75세 이상 (n=14)	남 (n=99)	여 (n=26)
TEAE (%)	20.00	20.00	20.00	21.43	18.18	26.92
어지러움	5.60	5.71	5.45	7.14	4.04	11.54
두통	3.20	2.86	3.64	7.14	4.04	0
ADR (%)	10.40	10.00	10.91	7.14	9.09	15.38

- 방문 기간별 이상반응 발생률 비교: 모든 투여군에서 투여 기간이 증가함에 따라 이상반응 발생률이 증가하는 경향을 보였으나, 투여군간 발생률은 크게 다른 양상을 보이지 않음
  - 최초로 발생한 이상반응 시점까지의 시간(임상시험용 의약품 첫 투여로부터 이상반응 발생일, time to event)에 대한 Kaplan Meier 생존곡선을 이용하여, 방문기간(2주, 4주, 8주)의 이상반응 발생률 및 95% 신뢰구간을 제시

표 2.7.4.2-12 방문기간별 이상반응 발생률 비교 결과 (Safety Set)

	FMS/AML/HCTZ (N=125)	FMS/AML (N=128)
Number of Subjects with Adverse Event	25(20.00)	20(15.63)
Time to Adverse Event (days)		
n	25	20
Mean(SD)	24.88(17.15)	20.00(21.53)
Median	21.00	14.50
Min, Max	1.00, 57.00	1.00, 67.00
Kaplan Meier Method		
Median Survival Time (days)	-	-
95% Confidence Interval	-	[-, 67.00]
Incidence(%) at 2 weeks [95% Confidence Interval]	6.40 [3.25, 12.39]	7.82 [4.29, 14.05]
Incidence(%) at 4 weeks [95% Confidence Interval]	13.01 [8.18, 20.37]	12.60 [7.92, 19.75]
Incidence(%) at 8 weeks [95% Confidence Interval]	19.69 [13.65, 27.93]	14.23 [9.21, 21.64]

FMS = Fimasartan, AML = Amlodipine, HCTZ = Hydrochlorothiazide, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.
Time to adverse event(days)=[start date of adverse event - date of first study drug administration +1]

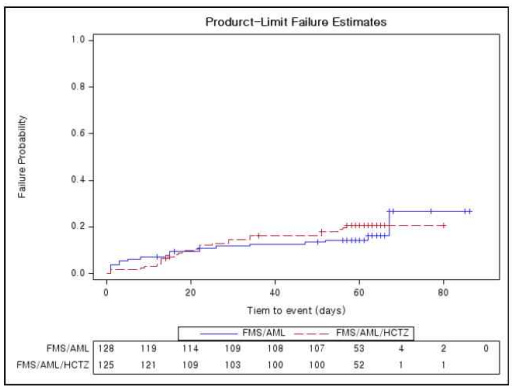


그림 2.7.4.2-1 방문기간별 이상반응 발생률 비교 결과 Kaplan Meier (Safety Set)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 피마사르탄/암로디핀 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에게 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드(60/10/25mg) 복합제 투여 시 피마사르탄/암로디핀(60/10mg) 투여 대비 통계적으로 유의한 sitSBP 감하 효과를 입증하였음($p<0.0001$)
- 저용량 3제 복합제(F/A/H 30/5/12.5mg) 투여 시에도 저용량 2제 복합제(F/A 30/5 mg) 대비 sitSBP 강하 효과가 통계적으로 유의하였음($p<0.0001$)

- 2제 복합제 대비 3제 복합제 투여 시 2주, 4주, 8주차의 sitDBP 변화량, 혈압정상화 비율, 혈압반응률에 대한 효과도 통계적으로 유의하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3제 복합제 대비 2제 복합제의 이상반응 및 약물이상반응 발현율은 투여군가 유사하였음
- 가장 빈번하게 나타난 약물이상반응은 '어지러움'으로, 3제 복합제 투여 시 그 빈도가 좀 더 높게 나타났음(4명 vs 2명)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 고혈압 치료 복합제로서 피마사르탄칼륨, 암로디핀과 히드로클로로티아지드를 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 동 3제 복합제는 피마사르탄칼륨/암로디핀과 히드로클로로티아지드 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증함
- 피마사르탄/암로디핀 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로한 제3상 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군이 8주차 sitSBP 변화량에서 피마사르탄/암로디핀 복합제 투여군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되었음. 안전성 측면에서는 투여군간 유의한 차이가 없었고, 복합제 투여로 인해 새롭게 발생되는 이상사례는 없었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀카브플러스정 vs 투탑스플러스정

성분	피마사르탄칼륨삼수화물 /암로디핀베실산염 /히드로클로로티아지드	텔미사르탄 /암로디핀베실산염 /히드로클로로티아지드
품목	**듀카브플러스정, 보령제약** 30/5/12.5 60/5/12.5, 60/5/25, 60/10/12.5, 60/10/25	**투탑스플러스정, 일동제약** 40/5/12.5, 80/5/12.5, 80/10/12.5, 80/10/25
허가일자	신청품목	2017.07.05.
효능효과	피마사르탄과 암로디핀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	텔미사르탄과 암로디핀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
용법용량	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(피마사르탄칼륨과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 피마사르탄칼륨/암로디핀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 30/5/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 60/10/25밀리그램이다. 피마사르탄칼륨/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 텔미사르탄/암로디핀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 40/5/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 80/10/25밀리그램이다. 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>보령제약㈜</td><td>허가일</td><td>‘22.6.10</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>듀카브플러스정
60/10/25밀리그램
60/10/12.5밀리그램
60/5/25밀리그램
60/5/12.5밀리그램
30/5/12.5밀리그램</td><td colspan="2">위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)
DKBP_RMP
(Ver 3.0,
2022.05.04.)</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th rowspan="2">배합목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th colspan="5">분 량 (mg)</th></tr>
<tr><th>60/10/25</th><th>60/10/12.5</th><th>60/5/25</th><th>60/5/12.5</th><th>30/5/12.5</th></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분</td><td>피마사르탄칼륨삼수화물 과립</td><td>150.00</td><td>150.00</td><td>150.00</td><td>150.00</td><td>75.00</td></tr>
<tr><td>피마사르탄칼륨으로서</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>30</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분</td><td>암로디핀베실산염</td><td>13.88</td><td>13.88</td><td>6.94</td><td>6.94</td><td>6.94</td></tr>
<tr><td>암로디핀으로서</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td>히드로클로로티아지드</td><td>25</td><td>12.5</td><td>25</td><td>12.5</td><td>12.5</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">피마사르탄칼륨과 암로디핀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간 기능 관련 이상반응 (간효소 증가 등)	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
저혈압		
혈액 전해질 이상 (저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증 등)		
고요산혈증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
태아 독성	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서

신장애 과민반응(혈관부종, 혈청병 등)	시판후조사(사용성적조사)	
3. 중요한 부족정보		
소아 임부/수유부 고령자 간·신장 기능장애 환자 장기투여 환자	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 설폰아미드계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자

2) 임부 또는 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

3) 중등도~중증 간장애 환자

4) 담도폐쇄 환자

5) 중증의 대동맥판협착증 환자

6) 쇽 환자

7) 급성 또는 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율 <30mL/min)

8) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m2) 에서 알리스키렌 함유제제와의 병용(6. 상호작용 항 참조)

9) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자(6. 상호작용 항 참조)

10) 무뇨 환자

11) 고칼슘혈증 환자

12) 저나트륨·저칼륨혈증 환자

13) 애디슨병 환자

14) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유

당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자

혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다.(5. 일반적 주의 항 참조)

2) 신기능 손상자

레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다.(5. 일반적 주의 항 참조)

4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근 질환자

다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

5) 원발성 알도스테론증 환자

원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

6) 중증의 저혈압 환자

7) 고령자

8) 이뇨제를 연용하는 환자

9) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자

10) 간질환·경증의 간기능장애 환자

11) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)

12) 부갑상선기능항진증 환자

13) 염제한요법 환자

14) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)

15) 설사, 구토 환자

16) 영아(전해질평형실조가 나타나기 쉽다.)

17) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자

18) 비흑색종 피부암(NMSC)
히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비흑색종 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스트리에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.
히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV (자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비흑색종 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응

○ 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제

이 약에 대한 안전성은 피마사르탄/암로디핀 복합제에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자 253명을 대상으로 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 (30/5/12.5밀리그램 2주 투여 후 60/10/25 밀리그램 6주 투여, 125명) 또는 피마사르탄/암로디핀 복합제(30/5 밀리그램 2주 투여 후 60/10 밀리그램 6주 투여, 128명)를 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제군 및 피마사르탄/암로디핀 복합제군의 이상반응 발생률은 각각 20.0%(25/125명) 및 15.6%(20/128명)이었다. 임상시험 참여 중단을 초래한 이상반응은 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군에서 어지러움(1건), 두통(1건), 골괴사(1건)과 저혈압(1건)이었고, 피마사르탄/암로디핀 복합제 투여군에서는 심계항진(1건), 소화불량(1건)과 부종(1건)이었다.

임상시험 중 인과관계와 상관없이 1% 이상 보고된 이상반응을 표1에 나타냈다.

<표1> 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여 (n=125)	피마사르탄/암로디핀 복합제 투여 (n=128)
신경계	어지러움	7(5.6)	2(1.6)
	두통	4(3.2)	4(3.1)
	감각저하	2(1.6)	0(0.0)
임상검사	혈액 크레아틴인산활성효소(CPK) 증가	2(1.6)	0(0.0)
위장관계	소화불량	2(1.6)	0(0.0)
감염	비인두염	0(0.0)	2(1.6)

피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군 또는 피마사르탄/암로디핀 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 표2에 요약하였다.

<표2> 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여 (n=125)	피마사르탄/암로디핀 복합제 투여 (n=128)
신경계	어지러움	4(3.2)	2(1.6)
	두통	4(3.2)	2(1.6)
	감각저하	1(0.8)	0(0.0)
	혼미	0(0.0)	1(0.8)
위장관계	소화불량	1(0.8)	0(0.0)
	항문출혈	0(0.0)	1(0.8)
	충치	0(0.0)	1(0.8)
	십이지장염	0(0.0)	1(0.8)
	위염	0(0.0)	1(0.8)
	치질	0(0.0)	1(0.8)
	구내염	1(0.8)	0(0.0)
임상검사	혈액 크레아틴인산활성효소(CPK) 증가	1(0.8)	0(0.0)
	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	1(0.8)	0(0.0)
	혈당 증가	0(0.0)	1(0.8)
전신 및 투여부위	흉통	1(0.8)	0(0.0)
	부종	0(0.0)	1(0.8)
	말초부종	0(0.0)	1(0.8)
감염	방광염	1(0.8)	0(0.0)
	비인두염	0(0.0)	1(0.8)
대사 및 영양이상	고요산혈증	1(0.8)	0(0.0)
	저칼륨혈증	0(0.0)	1(0.8)

	저나트륨혈증	1(0.8)	0(0.0)
심장장애	심계항진	0(0.0)	1(0.8)
근골격 및 결합조직	근육경련	1(0.8)	0(0.0)
혈관계	저혈압	1(0.8)	0(0.0)

심전도 및 실험실적 검사 결과에서 기저치에 정상(임상적으로 유의하지 않은 비정상 포함)이었으나 투여 후 임상적으로 유의한 비정상 결과로 보고된 항목은 다음과 같다.
- 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군: 혈액 크레아틴인산활성효소(CPK) 증가(1건), 알라닌아미노전이효소(ALT) 증가(1건), 나트륨 감소(1건), 요산 증가(1건)
- 피마사르탄/암로디핀 복합제 투여군: 혈당 증가(1건), 칼륨 감소(1건)

○ 피마사르탄과 암로디핀 복합제
피마사르탄/암로디핀 복합제에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 및 피마사르탄 단일 요법에 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험을 통해, 총 684명의 고혈압 환자 중 피마사르탄/암로디핀을 병용 투여 받은 257명을 대상으로 평가되었다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.; 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000, < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

<표3> 피마사르탄/암로디핀 복합제와 관련된 이상반응[1)]

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계 질환	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	체위성 어지러움, 두통
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	얼굴부종, 말초부종
신장 및 방광질환	흔하지 않게	배뇨장애
정신계 질환	흔하지 않게	불면
혈관 질환	흔하지 않게	홍조

[1)] 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

○ 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

1) 피마사르탄
① 임상시험
총 1216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 피마사르탄 30~120mg을 4~12주간 투여받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무

관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다.

<표4> 피마사르탄과 관련된 이상반응[1)]

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치(ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산활성효소 증가
호흡기, 흉부 및 종격동질환	흔하지 않게	기침
골격근 및 결합 조직 질환	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	흔하지 않게	발기기능 장애

1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

② 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,729명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.42%(724/3,729명, 총 1,043건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	예상하지 못한 약물이상반응 0.94%(35/3,729명, 총 42건)
드물게(0.1% 미만)	중추 및 말초 신경 질환	감각이상, 떨림, 척추관협착
	위장관 질환	위식도역류, 변비, 위장염
	피부 및 부속 질환	발진
	골격근 질환	관절통, 관절증, 골다공증, 근육쇠약
때때로 (0.1~5%미만)	전신-일반적 질환	부종, 말초부종
	호흡기 질환	인두염, 가래, 기관지염
	시각 이상 질환	시각이상, 망막질환, 비문증
	요로계 질환	빈뇨, 만성신부전악화
	방어기전 질환	대상포진
	정신신경 질환	불면증, 우울증
	심박 이상 질환	빈맥
	기타 용어	수술후통증
	위장관 질환	위염
	심혈관 질환	혈압상승

2) 암로디핀
① 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:

혈관계: 홍조

전신: 피로, 부종

심혈관계: 심계항진

중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음

소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

② 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:

전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

혈관계: 저혈압, 혈관염

신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애

생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방

소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토

대사/영양: 고혈당

근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

정신계: 불면, 기분변화

호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해

감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

③ 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다: 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

④ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

3) 히드로클로로티아지드

- 대사 : 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 고칼슘혈증 등의 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 또한 고뇨산혈증, 고혈당증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 통풍, 콜레스테롤•중성지방상승이 나타날 수 있다.

- 혈액 : 드물게 혈소판감소, 백혈구감소, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 자반 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지한다.

- 소화기계 : 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 복부불쾌감, 변비, 복부선통, 췌장염, 설사, 타액선염, 구강건조, 변비 드물게 위통 등이 나타날 수 있다.

- 정신신경계 : 어지러움, 두통, 피로, 졸음, 감정둔마 등이 나타날 수 있다.

- 호흡기계 : 드물게 간질성 폐렴, 폐부종이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

- 순환기계 : 심계항진, 때때로 기립성 저혈압, 드물게 부정맥 등이 나타날 수 있다.

- 눈 : 드물게 일시적 시력불선명, 황시 등의 시력장애가 나타날 수 있다. 급성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장이 나타날 수 있다.

- 간장 : 드물게 황달, 간염, 급성 담낭염이 나타날 수 있다.

- 과민증 : 괴사성 혈관염, 호흡곤란, 발진, 두드러기, 안면홍조, 광과민증, 아나필락시스 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

- 신장 : BUN·크레아티닌상승, 급성 신부전, 간질성 신염 등이 나타날 수 있다.

- 기타 : 때때로 권태감, 코막힘, 발기부전, 드물게 전신성 홍반성 루푸스(SLE)의 악화, 고칼슘혈증 등을 수반하는 부갑상선장애, 근경련이 나타날 수 있다. 또한 감각이상이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여한다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 : 피마사르탄과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.

3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 피마사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있다.

4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가한다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 한다.

5) 피마사르탄 투여에 의해 일과성의 혈압저하(쇽 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.

7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

8) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

9) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

10) 암로디핀은 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

11) 히드로클로로티아지드의 이뇨효과는 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증량한다.

12) 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.

13) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장: 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게

히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

14) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드
피마사르탄 60밀리그램, 암로디핀 10밀리그램, 히드로클로로티아지드 25밀리그램 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 피마사르탄/암로디핀
피마사르탄과 암로디핀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 피마사르탄/암로디핀과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

3) 피마사르탄, 암로디핀. 히드로클로로티아지드 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 피마사르탄

(1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제: 피마사르탄과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.

(2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 피마사르탄의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 피마사르탄 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.

(3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 피마사르탄과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.

(4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피

린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 피마사르탄과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 한다.

(5) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR <60 ml/min/1.73m2)는 병용투여해서는 안된다. 이 약과 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안된다.

<다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향>

(6) 케토코나졸 : 피마사르탄과 케토코나졸의 병용 투여시 피마사르탄의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다.

(7) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송계 저해제 : 피마사르탄은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질이다. 피마사르탄과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였다. 그러므로, 피마사르탄과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

<피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

(8) 와파린 : 피마사르탄과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.

(9) 아토르바스타틴 : 피마사르탄과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였다.

(10) 디곡신 : 피마사르탄과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있다.

(11) 기타 : 피마사르탄은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않는다.

② 암로디핀
(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

(2) 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(3) 시메티틴, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

(4) 아토르바스타틴, 디곡신, 와파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

(5) 심바스타틴: 여러 용량의 암로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여 한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.

(6) 타크로리무스: 암로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절이 권장된다.

(7) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여 시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

(8) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(9) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

③ 히드로클로로티아지드

(1) 다른 이뇨제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 히드로클로로티아지드와 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한, 히드로클로로티아지드와 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.

(2) 히드로클로로티아지드는 노르에피네프린 등의 혈압상승성 아민에 대한 혈관벽의 반응성을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 히드로클로로티아지드를 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.

(3) 바르비탈계 약물, 아편 알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성 저혈압이 증가되었다는 보고가 있다.

(4) 혈압강하제(다른 이뇨제, 마취제, 알코올)등의 작용을 증가 시킬 수 있다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

(5) 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬을 병용투여하는 경우에는 칼륨의 방출이 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다.

(6) 히드로클로로티아지드 투여중 혈압강하제의 작용이 현저히 감소될 수 있으므로 주의한다.

(7) 디기탈리스의 심장에 대한 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여 한다.

(8) 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터 하고 용량을 조절한다.

(9) 콜레스티라민, 콜레스티폴을 병용투여하는 경우에는 티아지드계 이뇨제의 흡수가 저해될 수 있다.

(10) 비스테로이드성 소염진통제(인도메타신 등)와 병용투여하는 경우에는 치아짓계 이뇨제의 작용이 감소될 수 있다.

(11) 염화칼륨을 병용투여하는 경우에는 히드로클로로티아지드에 의해 소장궤양 또는 협착이 나타날 수 있으므로 주의한다.

(12) 고용량의 살리실산계 약물과 병용투여하는 경우에는 중추신경계에 대한 살리실산계 약물의 작용이 증가될 수 있다.

(13) 하제와 병용투여하는 경우에는 칼륨방출을 증가시킬 수 있다

(14) 부정맥용제인 퀴니딘과 병용투여하는 경우에는 퀴니딘의 배설이 감소될 수 있다.

(15) 빈카민, 에리스로마이신IV, 설토프라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.

(16) 메트포르민에 의한 젖산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5㎎/㎗이상, 여성 1.2㎎/㎗ 이상일 경우에는 메트포르민과 히드로클로로티아지드를 병용투여하지 않는다.

(17) 이뇨제에 의한 체액감소 환자에게 요오드함유물질을 병용투여하는 경우에는 투여전에 수분을 공급한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드

임신 2기와 3기에 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 복합제의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 1기에 이 약의 사용이 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다.

(2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

① 피마사르탄

레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

② 암로디핀

임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

③ 히드로클로로티아지드
티아지드계 이뇨제는 신생아 또는 영아에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다. 또한, 이뇨효과에 의해 혈장량 감소, 혈액농축, 자궁·태반혈류량 감소가 나타날 수 있다.

2) 수유부

이 약은 수유중에 투여해서는 안 된다.

① 피마사르탄
피마사르탄이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 피마사르탄의 분비가 확인되었다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

② 암로디핀
암로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

③ 히드로클로로티아지드
히드로클로로티아지드는 모유 생성을 억제하고 모유로의 이행이 보고된 바 있다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여
1) 70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

2) 고령자에게 투여시 다음의 사항을 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

① 고령자에서의 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.

② 특히 심질환 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이뇨는 급속한 혈장량감소·혈액농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.

③ 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색이 나타날 수 있다.).

④ 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 60/10/25밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.

각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

1) 피마사르탄

과량투여에 대한 경험은 없다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았다.

2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘체널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

3) 히드로클로로티아지드

히드로클로로티아지드 과량투여시 과도한 이뇨작용에 따른 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 탈수가 나타날 수 있다. 과량 투여시 가장 흔한 증후 및 증상은 구역과 졸음이다. 저칼륨혈증은 근경련을 유발하거나/또는 디기탈리스 배당체나 항부정맥 약제의 병용과 관련된 부정맥을 가중시킬 수 있다. 히드로클로로티아지드가 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 피마사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin II receptor blocker)로, 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.

(2) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

(3) 히드로클로티아지드: 티아지드계 이뇨제로서 신장 원위세뇨관의 전해질 재흡수 기전을 조절하며, 나트륨 및 염소 배설을 증가하여 말초혈관 저항성을 향상시키고, 혈액량 및 심박출량을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드)과 기허가된 의약품(피마사르탄/암로디핀 복합제와 히드로클로로티아지드 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. 총 55명의 건강한 성인에게 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 3제 복합제 60/10/25mg 또는 기허가된 의약품으로서 피마사르탄/암로디핀 복합제60/10mg과 히드로클로로티아지드 단일제 25mg을 공복 시 단회 경구투여하였다.(3x3 부분반복, 교차시험) 혈중 피마사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

(2) 피마사르탄과 암로디핀의 병용 투여시의 히드로클로로티아지드에 대한 약동학적 상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 수행되었다. 총 33명의 건강한 성인에게 피마사르탄/암로디핀 복합제 60/10mg, 히드로클로로티아지드 단일제 25mg을 각각 단독 또는 병용하여 단회 경구투여하였다(6군 3기, 교차 반복투여 임상시험). 시험결과, 히드로클로로티아지드는 암로디핀에 대하여 약동학적 상호작용이 나타나지 않았으며, 히드로클로로티아지드의 피마사르탄에 대한 약동학적 상호작용 가능성은 낮았다. 또한, 피마사르탄과 암로디핀의 병용 투여는 히드로클로로티아지드에 대하여 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 피마사르탄/암로디핀 30/5mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 도입기(run-in) 동안 피마사르탄/암로디핀 30/5mg을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 257명이 무작위배정(시험군: 126명, 대조군 131명)되어 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 또는 대조약(피마사르탄/암로디핀 복합제)을 투여받았다. 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 30/5/12.5밀리그램 또는 피마사르탄/암로디핀 30/5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 강제증량하여 6주간 투여하여 두 군간

혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.
일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균 ± 평균오차는 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군 -19.05±1.18 mmHg, 피마사르탄/암로디핀 투여군 -11.64±1.16 mmHg으로, 피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드 복합제 투여군이 피마사르탄/암로디핀 투여군에 비해 sitSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. (p<0.0001).
[기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량; 기저치에서의 평균 sitSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과]

측정값	시험군(N=124)	대조군(N=128)
최소제곱평균	-19.05 (1.18)	-11.64 (1.16)
최소제곱평균 변화량	-7.41 (1.65)	
95% 신뢰구간 (최소제곱평균 변화량)	[-10.67, -4.16]	
p 값	<0.0001	

4) 독성시험 정보
랫드에서 시험물질(피마사르탄/암로디핀/히드로클로로티아지드)의 13주 반복투여독성시험 결과, 체중감소가 관찰되었고, 회복기 동안 완전히 회복되지 않았다. 혈액 및 혈액생화학적 검사 및 조직병리학적 검사(간, 신장)에서 관찰된 일련의 변화들은 각 단일성분에서 확인된 독성으로, 세 성분(피마사르탄, 암로디핀, 히드로클로로티아지드)의 복합투여에 의한 새로운 독성학적 변화들은 관찰되지 않았다.