의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024-12-30	**접수번호**	20240228133 **(80/10mg)** 20240228169 **(80/5mg)** 20240228175 **(40/10mg)** 20240228180 **(40/5mg)**
신청구분	개량신약		
신 청 인 (회사명)	(주)셀트리온		
제 품 명	이달디핀정80/10밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨,암로디핀베실산염) 이달디핀정80/5밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨,암로디핀베실산염) 이달디핀정40/10밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨,암로디핀베실산염) 이달디핀정40/5밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨,암로디핀베실산염)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	아질사르탄메독소밀칼륨([redacted])(업체 요청으로 상세 내용 비공개) 암로디핀베실산염([redacted])		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	(필름코팅정) (80/10mg) 1정(약 579.6mg 중) 아질사르탄메독소밀칼륨 85.36mg, 암로디핀베실산염13.889mg (80/5mg) 1정(약 579.6mg 중) 아질사르탄메독소밀칼륨 85.36mg, 암로디핀베실산염 6.945mg (40/10mg) 1정(약 393.3mg 중) 아질사르탄메독소밀칼륨 42.68mg, 암로디핀베실산염 13.889mg (40/5mg) 1정(약 393.3mg 중) 아질사르탄메독소밀칼륨 42.68mg, 암로디핀베실산염 6.945mg		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025.10.29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당 없음		
허가부서	의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 임대곤 심사원, 최정윤

	약효동등성과		연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 (동등성) (80/10mg) 박인혜 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (80/5mg) 김숙진 주무관, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (40/10mg) 류혜연 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (40/5mg) 김나리 주무관, 윤나영 연구관, 도원임 과장
GMP* 평가부서	해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 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

아질사르탄메독소밀 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 용법·용량

▪ 성인 이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 40/5 mg: 아질사르탄메독소밀 40 mg 또는 암로디핀 5 mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 40/10 mg: 아질사르탄메독소밀 40 mg 또는 암로디핀 10 mg 단독요법 또는 이 약 40/5 mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 80/5 mg: 아질사르탄메독소밀 80 mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 80/10 mg: 아질사르탄메독소밀 80 mg 또는 이 약 80/5 mg 로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 각 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위해 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)로 전환할 수 있다. ▪ 고령자 일반적으로 투여량 조절이 필요하지 않으나 75세 이상 고령자의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20 mg를 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. ▪ 신장애 환자 경증 및 중등증 신장애 환자에서 투여량 조절이 필요하지 않다. ▪ 간장애 환자 경증~중등증 간장애 환자의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20 mg을 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. ▪ 혈관내 유효혈액량감소 환자 염이 감소되거나 유효혈액량감소 가능성이 있는 환자(예: 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제투여 환자)의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20mg를 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

■ 소아
만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에 직접적으로 작용하는 약물 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
3) 다음의 환자에게 이 약과 알리스키렌 제제의 병용투여: 당뇨병 환자 또는 중등증~중증의 신장애(사구체여과율 $<60mL/min/1.73m^2$) 환자 ('5. 상호작용' 항 참조)
4) 중증의 간기능장애 환자
5) 중증의 대동맥판협착증 환자
6) 쇼크 환자(심장성 쇼크 포함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈관 긴장도와 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS)의 활성에 의존하는 환자

혈관 긴장도와 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 울혈성 심부전 환자, 중증의 신장애 환자 또는 신동맥협착 환자)에서 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)나 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB)를 사용한 치료는 급성 저혈압, 질소혈증, 핍뇨증 또는 드물게 급성 신부전과 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과는 이 약에 대해서도 완전히 배제할 수 없다.

중증의 신장애 환자, 울혈성 심부전 환자 또는 신동맥협착 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여는 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능 저하(급성 신부전 포함)의 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 따라서 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여로 인한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 권고되지 않는다.

3) 신장이식 환자, 신장애 환자(투석을 해야하는 환자 포함) 및 신동맥협착 환자

신장이식을 받은 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

신장애 환자에게 이 약을 투여할 경우 신기능의 악화에 대해 모니터링을 해야 한다. 이 약을 신장애 환자에게 사용할 때 혈청 칼륨, 크레아티닌 수치에 대해 주기적인 모니터링이 권장된다. 이들 환자에 이 약 투여 시 혈압의 철저한 모니터링과 함께 조심스럽게 용량조절이 필요하다. 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게서 이상 고크레아티닌혈증이 보고되는 경향이 있었다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해함에 따라, 민감한 환자들에게 이 약의 투여는 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자들(예:

울혈성심부전환자, 신동맥협착환자 또는 유효혈액량이 감소된 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여는 급성 저혈압, 핍뇨 또는 질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전과 관련이 있었다.
신동맥협착 환자에서의 신기능이 악화될 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물들(예: 안지오텐신 전환 효소 억제제)은 단측 또는 양측 신동맥협착증 환자의 혈중요소질소(BUN) 및 혈청 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에서 이 약의 장기투여에 대해 연구된 바는 없지만, 유사한 결과가 예상된다.
4) 간장애 환자('5. 일반적 주의' 항 참조)
5) 혈액량 및/또는 염이 감소된(salt-depleted) 환자에서의 저혈압
혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 구토, 설사의 증상이 있거나 고용량의 이뇨제를 투여 받는 환자)의 경우, 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전에 저혈량증을 교정하거나, 면밀한 의료적 감독 하에 투여를 시작한다. 만약, 저혈압이 나타나면, 환자의 등이 바닥에 닿도록 바로 눕히고, 필요 시 생리식염수를 정맥주입(intravenous infusion)한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다고 해도, 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.
6) 원발성 고알도스테론증 환자
일반적으로 원발성 고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
7) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨 수치가 높아지기 쉬운 환자
레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험에 근거할 때, 이 약과 칼륨보존성이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 약물(예: 헤파린) 등과 병용투여 시 혈청 칼륨수치가 증가할 수 있다. 고령자, 신기능이 손상된 환자, 당뇨병환자 및/또는 다른 질환을 동반하는 환자에서 고칼륨혈증의 위험(치명적일 수 있는)이 증가하였다. 혈청 칼륨치에 대해 적절히 모니터링 한다.
8) 대동맥판 및 승모판 협착, 폐색•비후성 심근질환자
다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥판이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색・비후성 심근증(Hypertrophic obstructive cardiomyopathy HOCM) 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
9) 허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환자
허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환을 앓고 있는 환자에서의 과도한 혈압강하는 심근경색 또는 뇌졸중을 유발할 수 있다.
10) 중증의 폐쇄성 관상동맥 질환
중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가될 수 있다('5. 일반적 주의' 항 참조).
11) 심부전 및 심근경색 후 환자
12) 중증의 저혈압 환자
13) 고령자

4. 이상사례

○ 아질사르탄메독소밀/암로디핀의 이상사례
이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 879명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 도입기(run-in) 기간 동안 아질사르탄메독소밀(40밀리그램 또는 80밀리그램) 또는 암로디핀(5밀리그램 또는 10밀리그램)을 투여받은 후 단일요법으로 적절히 조절되지 않은

대상자가 각각 병용요법(아질사르탄메독소밀/암로디핀 40/5밀리그램, 40/10밀리그램, 80/5밀리그램, 80/10밀리그램) 또는 단일요법(아질사르탄메독소밀 40밀리그램 또는 80밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램 또는 10밀리그램)으로 무작위 배정되어 8주간 해당 임상시험용 의약품을 투약 받아 비교 평가하였다.
해당 임상시험의 전체 병용군에서 발생한 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 다음과 같다.
<표> 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응

	AZM/AML 40/5mg (N = 154) n (%) E	AZM/AML 40/10mg (N = 143) n (%) E	AZM/AML 80/5mg (N = 148) n (%) E	AZM/AML 80/10mg (N = 138) n (%) E	전체 병용군 (N = 583) n (%) E
임상시험용 의약품 관련 이상사례가 발생한 대상자 수	4 (2.6) 4	3 (2.1) 4	5 (3.4) 6	3 (2.2) 7	15 (2.6) 21
대사 및 영양 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
고칼륨 혈증	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
각종 신경계 장애	3 (1.9) 3	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	6 (1.0) 7
어지러움	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	4 (0.7) 5
두통	2 (1.3) 2	0	0	0	2 (0.3) 2
각종 혈관 장애	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
저혈압	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
신장 및 요로 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
사구체 신염	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
임상 검사	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
혈액 칼륨 증가	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
전신 장애 및 투여 부위 병태	0	2 (1.4) 2	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	4 (0.7) 6
무력증	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	2 (0.3) 4
말초 부종	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1
말초 종창	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1

AZM: 아질사르탄메독소밀(Azilsartan Medoxomil); AML: 암로디핀베실산염(Amlodipine Besylate)
N = 분석 대상자 수; n = 해당 대상자 수; % = 백분율은 N을 분모로 계산함, E = 사례 수

○ 아질사르탄메독소밀
1) 안전성 프로파일의 요약
이 약 20, 40, 80 밀리그램을 최대 56주까지 투여한 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 이상사례는 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 전체적인 발생률은 위약과 비슷하였다. 가장 흔한 이상사례는 어지러움이었다. 이 약 투여와 관련된 이상사례의 발생률은 성별, 연령 또는 인종에 따른 영향은 없었다. 이 약 20밀리그램에서 보고된 이상사례는 위약대조 임상시험에서 40밀리그램 및 80밀리그램 투여와 유사하게 보고되었다.

2) 이상사례
아래 표는 통합자료(40 또는 80밀리그램)에 근거한 이상사례 목록이다. 발생빈도에 따라 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10000, < 1/1000) 및 매우 드물게(<1/10000)로 나타내었다. 각 빈도 군 내에서 이상사례는 중증도가 낮아지는 순으로 기재하였다.

기관분류	빈도	이상사례
각종 신경계 장애	흔하게	어지러움

기관분류	빈도	이상사례
각종 혈관 장애	흔하지 않게	저혈압
각종 위장관 장애	흔하게 흔하지 않게	설사 구역
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게 드물게	발진, 소양증 혈관 부종
근골격 및 결합 조직 장애	흔하지 않게	근육 연축
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하지 않게	피로, 말초 부종
임상 검사	흔하게 흔하지 않게	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 혈액 크레아티닌 증가, 혈액 요산 증가/고요산 혈증

3) 특정 이상사례

이 약과 클로르탈리돈의 병용투여 시, 혈액 크레아티닌 증가 및 저혈압의 빈도가 '흔하지 않게'에서 '흔하게'로 증가되었다. 이 약과 암로디핀을 병용투여할 때, 말초 부종의 빈도가 '흔하지 않게'에서 '흔하게'로 증가하였으나 암로디핀 단독투여군 보다 낮았다.

4) 실험실 검사

- 혈청 크레아티닌

무작위배정, 위약대조, 단독요법시험에서 이 약 투여 후 혈청 크레아티닌의 상승 발생률은 위약과 유사하였다. 이 약을 클로르탈리돈과 같은 이뇨제와 병용투여 시 크레아티닌 상승 발생률이 더 높았으며, 이는 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 안지오텐신 전환 효소 억제제에서 관찰된 결과와 일치하였다. 이 약과 이뇨제를 병용투여하는 동안 혈청 크레아티닌 수치의 상승은 단독투여에 비해 혈압이 더 많이 감소된 것과 관련되어 있다. 크레아티닌 상승은 이 약을 투여 받는 동안 일시적이거나 비진행성으로 나타났다. 이 약 투여중단 후, 투여하는 동안 해결되지 않은 상승의 대부분은 기저치 또는 기저치와 근접한 크레아티닌 수치로 회복되었다.

- 요산

이 약 (10.8 μmol/l) 투여 시 혈중 요산 수치의 평균이 위약(4.3μmol/l) 대비 약간 증가하였다.

- 헤모글로빈과 적혈구 용적율

위약대조, 단독요법시험에서 헤모글로빈(평균 약 3 g/l 감소) 및 적혈구 용적율(평균 약 1 vol% 감소)이 약간 감소하였다. 이러한 영향은 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제에서도 관찰되었다.

5) 국내 임상시험에서의 안전성 결과

이 약에 대한 안전성은 성인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 327명을 대상으로 평가되었다(위약 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명 및 이 약 80밀리그램 투여군: 130명). 치료와 관련된 이상사례는 62명(19.0%)의 환자에서 보고되었으며, 군간 유의한 차이는 없었다(위약 투여군: 20.0%, 이 약 40밀리그램 투여군: 15.2%, 이 약 80밀리그램 투여군: 22.3%). 3% 이상 보고된 이상사례는 어지러움(위약: 0%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 5.4%), 비인두염(위약: 4.6%, 이 약 40밀리그램: 1.5%, 이 약 80밀리그램: 3.1%), 두통(위약: 3.1%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 1.5%) 이었다.

이 약(40밀리그램 및 80밀리그램) 통합 투여군에서 1% 이상 발생한 이상사례는 다음과 같다.

기관분류	빈도	이상사례
각종 신경계 장애	흔하게	어지러움, 두통
감염 및 기생충 감염	흔하게	비인두염
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	흉부 불편감

각종 위장관 장애	흔하게	구역

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 9명(2.8%)에서 발생(어지러움, 두통, 저혈압)하였다. 이 중 어지러움은 이 약 80밀리그램 투여군에서 3.8%, 40밀리그램 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0%로 고용량군에서 높게 나타났다.

임상 실험실적 파라미터(간아미노전이효소, 칼륨, 크레아티닌, 적혈구용적율 및 헤모글로빈), 활력징후 또는 심전도 결과에서도 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2,443명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.94%(536/2,443명, 830건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.25%(6/2,443명, 6건)	예상하지 못한 약물이상반응 2.46%(60/2,443명,63건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 신경계 장애	어지러움	실신, 전실신
	각종 위장관 장애	-	변비, 구토, 입 냄새
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	무력증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡 곤란
	대사 및 영양 장애	-	이상 지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 통풍, 고칼륨 혈증
	근골격 및 결합 조직 장애	-	관절통, 근육통, 근골격 경직
	임상 검사	-	아스파르트산 아미노전이 효소 증가
	감염 및 기생충 감염	요로 감염	요로 감염, 상기도 감염
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	급성 신 손상, 당뇨성 신장 병증
	피부 및 피하 조직 장애	피부염	두드러기, 탈모, 피부염
	손상, 중독 및 시술 합병증	경막하 출혈	경막하 출혈
	생식계 및 유방 장애	-	월경 불규칙
때때로 (0.1~5% 미만)	각종 혈관 장애	-	고혈압 악화
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	흉통
	각종 심장 장애	-	두근거림

○ 암로디핀

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상사례는 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 이상사례는 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 이상사례들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
4) 기타 다음과 같은 이상사례가 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, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 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.
2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 암로디핀의 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여

한다.
아질사르탄메독소밀은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았다. 경증~중등증 간장애 환자에게 아질사르탄 메독소밀의 사용경험이 제한적이므로, 면밀한 모니터링이 권장되며, 초회 용량으로 20밀리그램 투여가 고려되므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다('용법용량' 항 참조)
3) 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.
4) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.
5) 이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
① 혈액 투석중인 환자
② 엄격히 염분 제한 중인 환자
③ 이뇨제 투여중인 환자
④ 저나트륨혈증 환자
⑤ 신장애 환자
⑥ 심부전 환자
6) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작 시 주의해야 한다.

6. 상호작용
1) 아질사르탄메독소밀과 암로디핀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 아질사르탄메독소밀 및 암로디핀 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

○ 아질사르탄메독소밀
(1) 리튬
안지오텐신 전환 효소 억제제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬 농도의 가역적 상승과 독성이 보고되었다. 유사한 영향이 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 수 있다. 이 약과 리튬의 병용투여에 대한 경험이 부족하므로, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약, 병용투여가 필요하다면 혈청 리튬 수치에 대해 주의 깊은 모니터링이 권고된다.
(2) 비스테로이드 소염진통제 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)
안지오텐신 II 수용체 길항제를 비스테로이드 소염진통제(예: 선택적인 COX-2 저해제, 1일 3그램을 초과하는 아스피린 및 비선택적인 비스테로이드 소염진통제)와 병용투여 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. 또한 고령자, 혈액량이 감소된 환자(이뇨제 치료중인 환자 포함) 및 신기능이 손상된 환자에게 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드 소염진통제 병용투여 시 신기능 악화(급성신부전 포함) 위험의 증가 및 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다.

이러한 영향은 보통 가역적이다. 따라서 병용투여를 시작할 때 적절한 수분공급 및 신기능을 주기적으로 모니터링 한다.

(3) 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 및 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제

칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(예: 헤파린)와 병용투여 시 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다. 혈중 칼륨 수치를 적절히 모니터링한다.

(4) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물의 단독사용 시에 비해 높다. 두 가지 RAAS 억제제를 병용투여한 대부분의 환자에서 단독요법과 비교 시 추가적인 유익성이 없었다. 일반적으로 레닌-안지오텐신계 억제제와의 병용투여는 피한다. 그러므로 이 약과 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

당뇨병 환자 및 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

(5) 기타

아질사르탄메독소밀 또는 아질사르탄과 암로디핀, 제산제, 클로르탈리돈, 디곡신, 플루코나졸, 글리부리드, 케토코나졸, 메트포르민, 피오글리타존 및 와파린의 병용투여에 관한 연구에서 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

아질사르탄메독소밀은 위장관 및/또는 흡수되는 동안 에스테르가수분해효소에 의해 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 가수분해된다. 생체외(In vitro) 연구에서 에스테르가수분해효소 저해제에 의한 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

○ 암로디핀

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

(2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

(3) 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 밀리그램의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.

(5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.

(6) 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 CYP3A4 억제제이다. 클래리트로마이신을 암로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.

암로디핀과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

(7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향

- 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

- 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 밀리그램 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- CYP3A4 억제제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 밀리그램과 암로디핀 5 밀리그램의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4 억제제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상사례는 보고된 바 없다.
- 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.
(8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 밀리그램과 암로디핀 10 밀리그램 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올 (알코올): 10 밀리그램 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다
- mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 억제제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 심바스타틴: 암로디핀 10 밀리그램과 심바스타틴 80 밀리그램의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 밀리그램까지이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부 및 수유부에서 투여해서는 안 된다.

1) 임부

○ 아질사르탄메독소밀

① 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 만약 임신이 확인되었다면, 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 2, 3기 동안, 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망

이 발생할 수 있다.
② 이 약을 임부에게 투여한 임상 경험은 없다. 동물 연구에서 생식독성이 확인되었다.
③ 임신 1기 동안 안지오텐신 전환효소 억제제에 노출된 후 최기형성의 위험에 대한 역학적 증거는 명확하지 않다. 그러나 작은 위험 증가도 배제할 수 없다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 위험성에 대한 대조-역학자료는 없지만 유사한 위험성이 이 약물 계열에서도 존재할 수 있다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 투여를 중단할 수 없는 경우에는 임신을 계획하고 있는 환자는 임부에의 사용에 대한 안전성이 확립되어 있는 대체 항고혈압 치료로 변경해야 한다. 만약 임신이 확인되었다면 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 즉시 중단하고, 필요한 경우 대체 치료를 시작한다.
임신 2, 3기 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출은 사람에서 태아독성(신기능의 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연) 및 신생아 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다고 알려져 있다.
임신 2기부터 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었다면 초음파검사로 신기능 및 두개골 검사가 권장된다.
안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여한 임부에서 태어난 유아는 저혈압이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다.
○ 암로디핀
인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디히드로피리딘계 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.
2) 수유부
○ 아질사르탄메독소밀
수유하는 동안 아질사르탄메독소밀 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으므로 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 모유 수유 시 안전성 프로파일이 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.
사람에서 아질사르탄메독소밀이 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 랫드 유즙 중에 아질사르탄이 낮은 농도로 분비되었다.
○ 암로디핀
사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
3) 생식능
이 약이 생식능에 미치는 영향은 평가되지 않았다.
○ 아질사르탄메독소밀
사람 생식능에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서, 아질사르탄은 수컷 내지 암컷의 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았다.
○ 암로디핀
암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
저혈압의 위험이 있는 초고령자(만 75세 이상)의 경우 초회용량으로 아질사르탄메독소밀 20밀리그램 투여를 고려하므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

고령자에서 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등을 일으킬 우려가 있어 바람직하지 않으므로, 저용량으로 치료를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 아질사르탄메독소밀

(1) 증상

이 약의 약리작용에 따라 과량투여 시 주요 증상은 저혈압 및 어지러움이 될 수 있다. 건강한 시험대상자에서의 대조-임상시험에서 이 약을 최대 320밀리그램 까지 7일간 투여했을 때 잘 내약되었다.

(2) 관리

만약 증후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야하며, 활력징후 등을 모니터링 한다.
아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 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. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 암로디핀 과다투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 빛과 습기를 피하여 원래의 포장용기에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 아질사르탄메독소밀: 이 약의 주성분인 아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 전환되는 전구약물로, 혈관 평활근 및 부신과 같이 여러 조직에 존재하는 AT1 수용체의 결합을 선택적으로 차단하여 안지오텐신 II의 영향을 선택적으로 억제한다. 안지오텐신 II는 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에서의 기본적인 혈압상승제로, 혈관수축, 알도스테론의 합성 및 유리 촉진, 심장자극 및 나트륨의 신장재흡수를 일으킨다.
AT1 수용체의 차단은 레닌분비에 대한 안지오텐신 II의 음성피드백(negative feedback)을 저해하게 되나, 증가된 혈장 레닌 활성 및 안지오텐신 II 순환 수준이 아질사르탄의 혈압강하효과를 회복하지 못한다.
② 암로디핀: 디하이드로피리딘 계열의 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세

포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약 (아질사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 80/10밀리그램)과 해당 용량의 기허가된 의약품의 병용투여(아질사르탄메독소밀 40mg 단일제 및 암로디핀 5mg 단일제로 투여)의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험 1건이 수행되었다. 건강한 성인에게 이 약 또는 기허가된 의약품으로서 아질사르탄메독소밀과 암로디핀을 공복시 단회 경구투여하였다 (2x2, 교차시험). 혈중 아질사르탄메독소밀과 암로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가항목치 (AUC_t, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

(2) 아질사르탄메독소밀과 암로디핀의 병용 투여시 약동학적 상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인에게 아질사르탄메독소밀 80 밀리그램, 암로디핀 10 밀리그램을 각각 단독 또는 병용하여 12일간 1일 1회 경구투여하였다(3x3, 교차시험). 항정상태에서 혈중 아질사르탄 및 암로디핀의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치 ($AUC_{0\text{-}tau}$, C_{max}, C_{min})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내로 아질사르탄메독소밀과 암로디핀의 병용 투여로 인한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 혈압강하효과를 평가하기 위해 1건의 3상 임상시험 (다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조)이 수행되었다.

도입기 (run-in) 동안 아질사르탄메독소밀 단일제 (40 밀리그램 또는 80 밀리그램, 단, 40 밀리그램 제제로 투여) 또는 암로디핀 단일제 (5밀리그램 또는 10밀리그램, 단, 5 밀리그램 제제로 투여)을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 890명을 대상으로 아질사르탄메독소밀 단독요법 또는 암로디핀 단독요법 대비 아질사르탄메독소밀/암로디핀 병용요법의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다. 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압 (msitSBP) 변화량 (LS Mean±SE)으로 평가한 혈압강하 효과에 대해 각 단일제 대비 병용요법에서 통계적으로 우월함이 입증되었다.

[기저치 대비 8주 후 평균 msitSBP 변화량]

아질사르탄메독소밀 40밀리그램 비반응자(N=221)		
	AZM/AML 40/10밀리그램 (N=73)	AZM/AML 40/5밀리그램 (N=74)
군간 차이(LS Mean (SE)) [95% 신뢰구간]	-7.761 (2.3479)	-5.242 (2.3455)
	[-12.4, -3.12]	[-9.88, -0.606]
P 값	0.0012	0.0270
아질사르탄메독소밀 80밀리그램 비반응자(N=202)		
	AZM/AML 80/10밀리그램 (N=66)	AZM/AML 80/5밀리그램 (N=68)
군간 차이(LS Mean (SE)) [95% 신뢰구간]	-8.992 (2.6636)	-7.593 (2.4791)
	[-14.3, -3.72]	[-12.5, -2.69]
P 값	0.0010	0.0027
암로디핀베실산염 5밀리그램 비반응자(N=236)		
	AZM/AML 80/5밀리그램 (N=79)	AZM/AML 40/5밀리그램 (N=78)
군간 차이(LS Mean (SE)) [95% 신뢰구간]	-7.359 (1.9946)	-7.190 (1.8716)
	[-11.3, -3.42]	[-10.9, -3.49]
P 값	0.0003	0.0002
암로디핀베실산염 10밀리그램 비반응자(N=209)		
	AZM/AML 80/10밀리그램	AZM/AML 40/10밀리그램

	(N=70)	(N=68)
군간 차이(LS Mean (SE)) [95% 신뢰구간]	-6.649 (2.1481)	-8.984 (2.2169)
	[-10.9, -2.40]	[-13.4, -4.60]
P 값	0.0024	<0.0001

AZM: 아질사르탄메독소밀(Azilsartan Medoxomil); AML: 암로디핀베실산염(Amlodipine Besylate)

4) 독성시험 정보

① 아질사르탄메독소밀

(1) 발암성

26주 형질전환마우스(Tg.rasH2) 및 2년 랫드 연구 결과 아질사르탄메독소밀은 발암성이 없었다. 평가된 최고용량(아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450 mg/kg/일, 랫드에서 600 mg/kg/일)을 투여했을 때 아질사르탄으로서의 노출(AUC)은 최대사람권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀로 80mg/일)의 평균 노출 대비 12배(마우스) 및 27배(랫드)에 해당하였다.

아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II에 대한 26주 형질전환마우스(Tg.rasH2) 및 2년 랫드 시험 결과, M-II는 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (M-II로 마우스에서 8000 mg/kg/일 (수컷) 및 11000 mg/kg/일 (암컷), 랫드에서 1000 mg/kg/day (수컷) 및 3000 mg/kg/일)을 투여한 후 노출(AUC)은 M-II로서 최대사람권장용량에서의 평균노출 대비 평균 30배(마우스) 및 7배(랫드)에 해당하였다.

(2) 변이원성

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄 및 M-II는 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Lung Cell Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에서 양성이었다. 이 시험에서 염색체의 구조이상은 대사 활성화법을 병행하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모핵인 아질사르탄은 대사활성화 유무와 상관없이 모두 양성이었다. 아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II 또한 대사활성화법을 병행하지 않은 24시간 시험에서 양성이었다.

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-II는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(in vitro Bacterial Reverse Mutation study), 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay), 체외 마우스 림포마 TK 시험(in vitro mouse lymphoma gene mutation test), 포유동물세포를 이용한 체외 부정기 DNA 합성시험 (ex vivo unscheduled DNA synthesis test) 및 체내 소핵시험(in vivo mouse and/or rat bone marrow micronucleus assay)을 통해 유전독성의 가능성이 없는 것으로 나타났다.

(3) 수태능

아질사르탄메독소밀을 최대 1000 mg/kg/일 ([6000 mg/m^2 (mg/m^2에 근거할 때 아질사르탄메독소밀 80 mg/60kg의 MRHD 대비 약 122배)]까지 경구 투여할 때 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 M-II를 3000 mg/kg/일 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.

(4) 생식독성

주산기 및 출생 후 랫드 발생시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신 및 양육 중인 랫드에 mg/m^2으로 MRHD의 1.2배의 용량을 투여하였을 때, 새끼의 생존력, 지연된 치아 맹출, 수신증을 동반한 신우 팽창과 같은 부작용이 관찰되었다. 생식독성시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신한 쥐에 1000 mg/kg/일까지 경구 투여하거나(mg/m^2으로 MRHD의 122배) 임신한 토끼에 50 mg/kg/일까지 경구 투여하였을 때(mg/m^2으로 MRHD의 12배), 최기형성을 보이지 않았다. 아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II 역시 랫드 또는 토끼에서 3000 mg/kg/일까지 투여하였을 때 최기형성을 나타내지 않았다. 아질사르탄은 태반을 통과하며 임신한 랫드의 태아에서 확인이 되었고, 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.

② 암로디핀

(1) 발암성

0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/일 용량의 암로디핀을 2년 동안 먹이에 섞어 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내성용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m^{2}기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).

(2) 돌연변이성

돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능 이상

10 mg/kg/일 용량까지의 암로디핀 (mg/m^{2}기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)를 투약한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 투약)에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조일로부터 24개월

○ 제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자), (주)셀트리온, 인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20
전공정위탁제조(제조자), (주)셀트리온제약, 충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청으로 상세 내용 비공개)

○ 주성분명: 아질사르탄메독소밀칼륨

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 암로디핀베실산염

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

1.4 허가조건

○ 이 의약품은 등재의약품 ‘이달비정40밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨)’에 관한 특허 제1080029호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임.

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.<붙임 2 참조>

2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 개량신약

- 적용 규정: :「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

- 세부 인정 기준

✓ **(개발경위)** 국내 시판중인 서로 다른 작용기전의 혈압 강하제인 ‘암로디핀’(칼슘 채널 억제제)과 ‘아질사르탄메독소밀’(안지오텐신Ⅱ수용체 억제제)로 구성된 복합제 품목

✓ **(인정사항) 유효성 개선**

- 임상 1상 2건(약물상호작용, 동등성), 한국인을 포함한 임상 3상 치료적 확증 임상시험(아질사르탄 및 암로디핀 단일요법에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자 대상으로 병용요법시 우월성 입증)을 실시하여 대조약 대비 유효성 입증

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토(업체 요청으로 상세 내용 비공개)

○ [redacted]

○ [redacted]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024-12-30		
보완요청일자	2025-05-08(1차) 2025-10-17(2차)	2025-05-08(1차) 2025-10-17(2차)	2025-05-08(1차) 2025-10-17(2차)
보완접수일자	2025-10-13(1차) 2025-10-27(2차)	2025-10-13(1차) 2025-10-27(2차)	2025-10-13(1차) 2025-10-27(2차)
최종처리일자	2025-10-29	2025-10-29	2025-10-29

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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 품목(아질사르탄메독소밀/암로디핀 80/10mg 외 3 품목)은 국내 기허가된 아질사르탄메독소밀칼륨과 암로디핀베실산염의 복합제로서 개개 단일제로 치료 시 혈압조절이 불충분한 본태성 고혈압환자의 혈압강하를 위해 개발된 품목임.
- 비임상시험자료 :
  - 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제4조제2항에 따라 랫드를 사용한 복합제 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였으며, 해당 자료에서 새로운 독성 소견은 관찰되지 않았음.
- 임상시험성적에 관한 자료 : 신청 품목의 품목 허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(제1상 2건, 제3상 1건) 및 비교용출시험자료 3건이 제출되었음.
  - (약물상호작용) 건강한 성인을 대상으로 아질사르탄메독소밀(아질사르탄메독소밀칼륨) 80mg과 암로디핀(암로디핀베실산염) 10mg을 병용 또는 단독으로 12일간 1일 1회 반복투여하여 항정상태에서 혈중 아질사르탄 및 암로디핀을 분석한 결과 비교평가항목($AUC_{0\text{-}tau}$, C_{max}, C_{min})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위에 해당하여 아질사르탄메독소밀과 암로디핀의 병용투여는 항정상태의 암로디핀 및 아질사르탄의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨
  - (임상3상) 아질사르탄메독소밀(40mg, 80mg) 및 암로디핀(5m, 10mg)으로 혈압조절이 불충분한 경증 및 중등도 고혈압 환자 890명(무작위배정 기준)을 대상으로 암로디핀(5mg, 10mg) 및 아질사르탄메독소밀(40mg, 80mg)을 8주간 병용 투여한 후 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 차 msitSBP 변화량을 평가한 결과 모든 용량의 병용투여군에서 대응하는 단일제 투여군(단독요법 대조군) 대비 통계적으로 유의한 혈압 감소 효과를 보였음(우월성 입증). 보조 분석군인 PPS 및 다중대체법 분석을 사용한 민감도 분석 결과 일관성 있는 결과가 관찰되었음. 주요 이차 평가변수인 기저치 대비 8주차 msitDBP 변화량에 대해 모든 병용 투여군은 대응하는 단독요법 대조군 대비 통계적으로 유의한 감소 또는 통계적으로 유의하지는 않았지만, 수치 상 더 큰 감소가 나타났음. 그 외 이차 유효성 평가변수에 대한 결과에서도 병용투여군에서 우호적인 결과가 확인되었음. 투여기간 중 관찰된 안전성 분석 결과 복합제 투여 시 내약성이 있었고, 아질사르탄메독소밀 및 암로디핀베실산염의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음.
  - (임상1상, 80/10mg) 건강한 성인을 대상으로 공복에 신청 품목(시험군) 또는 기허가된 단일제 각 1정을 병용투여(대조군)하여 혈중 아질사르탄 및 암로디핀을 분석한 결과 AUC_t, C_{max}는 대조약과 시험약의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00%에서 125.00% 이내에 포함되어 시험약과 대조약은 공복상태에서 약동학적으로 동등하다고 평가되었음. 시험군과 대조군 간 이상사례의 안전성의 차이는 관찰되지 않았음.
  - (비교용출시험자료, 80/5, 40/10, 40/5mg) 동사의 80/10mg 제제를 대조약으로 한 함량고저 비교용출시험자료를 제출하였으며, 의약품 동등성을 확인함
- 제출된 임상시험성적에 관한 자료에 근거할 때 신청 효능효과, 용법용량 등은 인정됨

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 이달디핀정80/10, 80/5, 40/10, 40/5밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염)
- 주성분 : 아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염
- 약리작용 기전 :

- 아질사르탄메독소밀 : 아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 전환되는 전구약물로, 혈관 평활근 및 부신과 같이 여러 조직에 존재하는 AT1 수용체의 결합을 선택적으로 차단하여 안지오텐신 Ⅱ의 영향을 선택적으로 억제한다. 안지오텐신 Ⅱ는 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에서의 기본적인 혈압상승제로, 혈관수축, 알도스테론의 합성 및 유리 촉진, 심장자극 및 나트륨의 신장재흡수를 일으킨다.
- 암로디핀 : 디하이드로피리딘 계열의 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 기허가된 아질사르탄메독소밀칼륨과 암로디핀(암로디핀베실산염)의 복합제로서 개개 단일제로 치료 시 혈압조절이 불출분한 경증-중등도의 본태성 고혈압환자에 대한 혈압강하를 적응증으로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

아질사르탄메독소밀 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 개개 주성분의 단일제 허가사항 참조

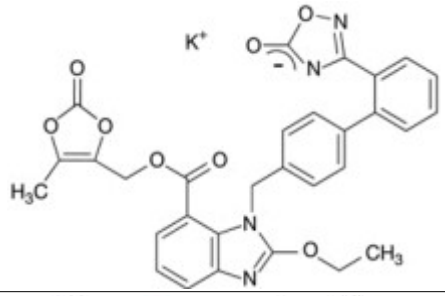
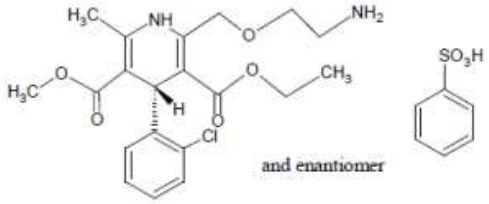
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인(주요)
  - 2021.11.17. 임상시험계획 승인 : [CT-L05-301], 제3상 승인
  - 2024.06.10. 임상시험계획(변경) 승인 : [CT-L06-01], 제1상(BE) 추가
- 사전검토 2건

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
아질사르탄메독소밀칼륨	Azilsartan medoxomil potassium	$C_{30}H_{23}KN_4O_8$ (606.92g/mol)	
암로디핀베실산염	Amlodipine besylate	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (567.05g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

[아질사르탄메독소밀칼륨]

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 (2-Ethylhexanoic acid))
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입도) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

[암로디핀베실산염]

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 (Methyl benzene sulphonate))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (베실산염 정량) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 아질사르탄메독소밀칼륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	2중 LDPE 백 + Aluminium Bag + Fiber Drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

- 암로디핀베실산염

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	2중 LDPE 백 + HDPE Drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청 품목과 원료약품 및 그분량이 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP (Alu-Alu (건조제 포함))	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux / 200Wh/m^2	Open 조건	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 12개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였으며 해당 시험 결과 기준 내에 적합하였으며, 유연물질이나 함량을 외삽한 결과 신청한 사용기간을 만족할 수 있기 때문에 해당 자료를 바탕으로 제조일로부터 24개월의 사용기간 설정이 타당함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요(업체 요청으로 상세내용 비공개)

- 반복투여독성시험자료 제출(랫드 1종에 대한 2주(DRF) 및 13주 반복투여독성시험 자료 제출)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day) [redacted]	GLP 준수	결과
반복투여독성시험	랫드 (F344/Jcl)	PO	2주 DRF	[redacted]	×	모든 군에서약리학적 작용에 기인한 변화 외 독성학적 소견은 관찰되지 않았고, 시험물질의 전신 노출은 투여군 간 유사하였음
	랫드 (F344/Jcl)	PO	13주	[redacted]	○	[redacted] 중등도의 체중감소(고용량) 및 위샘 미란의 발생율 [redacted] 증가가 중/고용량군의 암/수에서 나타났고 고용량에서 중등도의 체중감소가 나타

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day) [redacted]	GLP 준수	결과
				[redacted]		났음. 암로디핀 단독군의 뇌하수체 출혈성 경색 및 전엽의 색소 침착(부검시 암적색 병소), 부신 다발층의 지방방울증가 망상층의 단세포 괴사는 병용군에서 나타나지 않았음. 새로운 독성 소견은 관찰되지 않았음 → [redacted]
[redacted]						

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처고시) 제4조제2항에 따라 동물1종(랫드)에서 최대 3개월간 실시한 반복투여독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상의 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음
- 랫드 1종에서 실시한 13주 반복투여 독성시험 결과, 단독투여 대비 새로운 독성은 나타나지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)
  - 제1상 시험으로 생물약제학 시험 1건 및 임상약리시험(약물상호작용 시험) 1건
    - (1상BE) 복합제(80/10mg)와 단일제 병용 간 생체이용률 비교 평가(생물학적 동등성 입증 설계)
    - (1상DDI) 아질사르탄메독소밀칼륨과 암로디핀 병용투여 시 약동학적 약물상호작용
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 제3상 [CT-L05-301]
- 비교용출시험자료 3건 : 80/5, 40/10, 40/5 mg, 대조약은 1상(BE)의 80/10mg 제제

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여/완료	임상시험용의약품 투여방법 및 기간	평가항목
건강한 성인 대상자에서 L06RD1과 L06RD2 병용 투여 또는 L06TD1 단독 투여 간 안전성 및 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차 설계 제 1 상 임상시험						
1상 (BE)	CT-L 06-1 01	공개, 무작위배정, 단회투여, 2기 교차설계	건강한 성인	투여: 60명 완료: 51명 PK set 51명 SS set 60명	- 시험약 L06TD1 (아질사르탄메독소밀칼륨 85.36mg(아질사르탄메독소밀로서 80mg)/암로디핀베실산염13.889mg(암로디핀으로서 10mg), ㈜셀트리온제약 - 대조약 L06RD1, **이달비정40밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨), ㈜셀트리온제약*** L06RD2, **노바스크정5밀리그람(암로디핀베실산염), 비아트리스코리아(주)*** 순서군에 따라 시험약 1정 또는 대조약1 2정과 대조약 2정을 공복에 경구투여 단회, 교차투여, 휴약기 21일	**[평가항목]** ▪ 약동학 · (일차) Azilsartan, Amlodipine 의 AUC_t, C_{max} · (이차) Azilsartan, Amlodipine 의 AUC_∞, AUC_t/AUC_∞, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, K_{el}, Vz/F ▪ 안전성 : 이상사례, 병용약물, 활력징후, 진단검사, 심전도검사(ECG) **[평가결과]** ▪ 혈중 암로디핀, 아질사르탄의 AUCt, Cmax의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80~125% 이내로 약동학적으로 동등하였음 (업체 요청으로 상세 표 비공개) ▪ 투여군 간 안전성에서 유의한 차이가 없음

		GMR ratio(%)	90% CI
암로디핀	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
아질사르탄	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여/완료	임상시험용의약품 투여방법 및 기간	평가항목
건강한 성인 대상자에서 TAK-491과 암로디핀의 약물-약물상호작용을 평가하기 위한 1 상, 반복투여, 공개, 무작위						

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여/완료</th><th>임상시험용의약품 투여방법 및 기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td colspan="7">배정, 3기간, 교차연구</td></tr>
<tr><td>1상 (DDI)</td><td>TAK-491_110</td><td>다용량, 공개, 무작위배정, 3기 교차시험</td><td>건강한 성인</td><td>투여 : 24명
완료 : 23명

PK set
23명
SS set
24명</td><td>Treatment A:
이달비정 80mg(1일 1회, 12일 투여)

Treatment B: 암로디핀정 10mg(1일 1회, 12일 투여)

Treatment C:
이달비정 80mg + 암로디핀정 10mg(1일 1회, 12일 투여

Period 당 12일투여 (총 36일)
*휴약기 :각 period 간 21~28일</td><td>[평가항목] 혈장 중 TAK-536(아질사르탄), [redacted] 및 Amlodipine의 농도(업체 요청으로 비공개)
▪ 약동학 : AUC_{0-tau}, C_{max}, C_{min}, T_{max}, MRT, V_{ss}/F, CL/F
▪ 안전성 : 이상사례, 임상실험실검사, 활력징후, 12-lead ECG, 신체 검사 등

[평가결과](업체 요청으로 상세내용 비공개)
아질사르탄메독소밀, 암로디핀의 단일투여와 병용 투여시 약동학적 상호작용은 없었음
<table><tr><th></th><th></th><th>GMR ratio(%)</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>TAK-536</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td></td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>AML</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7"></td></tr>
</table>

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 제3상 1건 제출
  - 신청 적응증의 유효성 및 안전성을 확증한 핵심임상시험

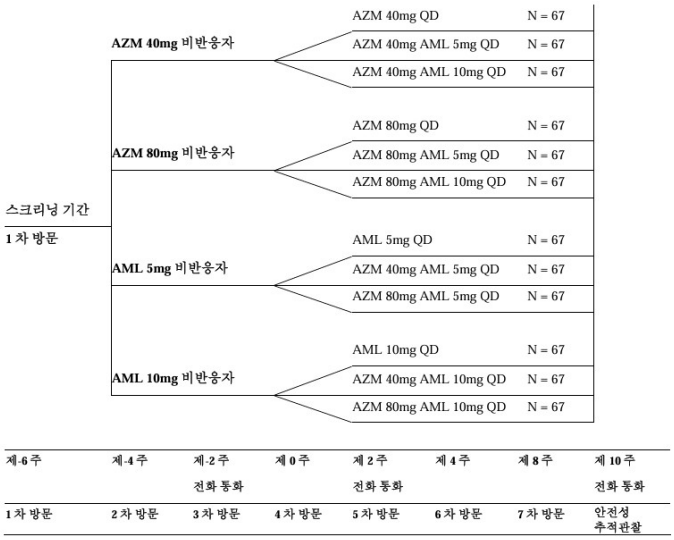
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [CT-L05-301] 아질사르탄메독소밀 및 암로디핀베실산염 단일요법에 충분히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 아질사르탄메독소밀과 암로디핀베실산염 8주 병용 투여 시의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

- 시험목적
  - (일차) 아질사르탄메독소밀(AZM) 단일요법 또는 암로디핀(AML) 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 경증 내지 중등도 본태성 고혈압 시험대상자에서 AZM 과 AML 병용요법의 항고혈압 유효성을 평가
  - (이차)
    - AZM 단일요법 또는 AML 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 경증 내지 중등도 본태성 고혈압 시험대상자에서 AZM 과 AML 병용요법의 안전성과 내약성을 평가

[redacted](업체 요청으로 상세내용 비공개)

- 시험설계 : 무작위배정, 이중눈가림 제3상 임상시험 * 다국가 임상(한국, 폴란드, 대만)
- 시험방법



- 임상시험용의약품 투여방법 :
  - 시험약 및 대조약

[redacted]

- 대상환자군 : 만 75세 이하의 성인으로 경증 및 중등도 본태성 고혈압 환자
  * 4주 도입기 이후 목표혈압(msitSBP < 140mmHg, 당뇨병이나 심혈관질환 또는 알부민뇨(또는 단백뇨)가 동반된 만성신질환 환자의 경우 <130mmHg)을 달성하지 못한 자

- 일차 유효성 평가 결과 : 8주 투여 후 msitSBP의 베이스라인 대비 변화량
  - 고용량 및 저용량 병용요법 모두 제 8 주에 모든 비반응자군에서 대조군(단일요법)에 비해 msitSBP가 통계적으로 유의한 감소가 나타났음. 다중대체법 및 PPS 분석을 사용한 민감도 분석결과에서도 일차 분석과 일관적인 결과가 관찰되었음

  1) AZM 비반응자
  - AZM 40mg 비반응자군에서 단일요법군과 비교한 LS 평균차(SE)는 AZM/AML 40/10mg 투여군에서 -7.761(2.3479)(95% CI: -12.4~-3.12; p 값 = 0.0012) 및 AZM/AML 40/5mg 투여군에서 -5.242(2.3455)(95% CI: -9.88~-0.606; p값 = 0.0270)로 나타났음
  - AZM 80mg 비반응자군에서 단일요법군과 비교한 LS 평균차(SE)는 AZM/AML 80/10mg 투여군에서 -8.992(2.6636)(95% CI: -14.3~-3.72; p값 = 0.0010) 및 AZM/AML 80/5mg 투여군에서 -7.593(2.4791)(95% CI: -12.5~-2.69; p값 = 0.0027)으로 나타났음

  2) AML 비반응자
  - AML 5mg 비반응자군에서 단일요법군과 비교한 LS 평균차(SE)는 AZM/AML 80/5mg 투여군에서 -7.359(1.9946)(95% CI: -11.3~-3.42; p값 = 0.0003) 및 AZM/AML 40/5mg 투여군에서 -7.190(1.8716)(95% CI: -10.9~3.49; p값 = 0.0002)으로 나타났음
  - AML 10mg 비반응자군에서 단일요법군과 비교한 LS 평균차(SE)는 AZM/AML 80/10mg 투여군에서 -6.649(2.1481)(95% CI: -10.9~-2.40; p값 = 0.0024) 및 AZM/AML 40/10mg 투여군에서 -8.984(2.2169)(95% CI: -13.4~-4.60; p값 <0.0001)으로 나타났음

• 주요 이차 유효성 평가 결과 : 8주 투여 후 msitDBP의 베이스라인 대비 변화량

- 제8주에 모든 AZM/AML 병용요법에서 대조군(단일요법)에 비해 msitDBP의 수치적으로 더 큰 감소가 관찰되었음. 고용량 및 저용량 병용요법 모두 AZM 80mg 및 AML 5mg 비반응자군의 대조군(단일요법)에 비해 제8주에 msitDBP 가 통계적으로 유의한 감소를 보였음.

1) AZM 비반응자(업체 요청으로 상세내용 비공개)

[redacted]

2) AML 비반응자(업체 요청으로 상세내용 비공개)

[redacted]

• 이차 유효성 평가 결과

1) 4주 투여 후 msitSBP의 베이스라인 대비 변화량

- 고용량 및 저용량 병용요법 모두 제4주에 모든 비반응자군에서 대조군(단일요법)에 비해 msitSBP가 통계적으로 유의한 감소가 관찰됨. PPS 군에서의 결과는 주분석군인 FAS 결과와 일관적이었음

(1) AZM 비반응자(업체 요청으로 상세내용 비공개)

[redacted]

(2) AML 비반응자(업체 요청으로 상세내용 비공개)

[redacted]

2) 4주 투여 후 msitDBP의 베이스라인 대비 변화량

- FAS에 대해 베이스라인 msitDBP를 공변량으로 한 ANCOVA 분석을 하였을 때 고용량 및 저용량

병용요법 모두 AZM 80mg, AML 5mg, AML 10mg 비반응자군의 대조군(단일요법)에 비해 제4주에 msitDBP가 통계적으로 유의하게 감소했음. AZM 40mg 비반응자군에서는 고용량 병용요법군에서 제4주의 msitDBP 가 통계적으로 유의하게 감소한 반면, 저용량 병용요법군에서 단독요법 대비 수치상의 감소는 보였지만, 통계적으로 유의한 수준의 차이는 아니었음

(1) AZM 비반응자(업체 요청으로 상세내용 비공개)

- [redacted]
- [redacted]

(2) AML 비반응자

- [redacted]
- [redacted]

3) 4주 및 8주 투여 후 반응자의 비율

(1)[redacted](업체 요청에 따라 상세내용 비공개)

- [redacted]
- [redacted]

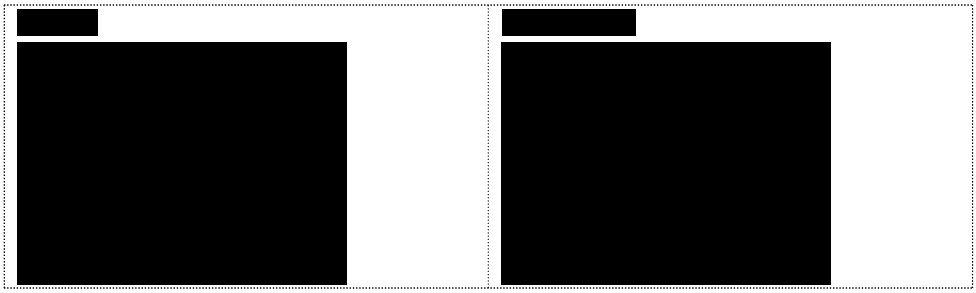
- [redacted]
- [redacted]

(3) [redacted](업체 요청에 따라 비공개)

※ [redacted]

- 기타분석(업체 요청으로 상세내용 비공개)

[redacted]



- 안전성 평가결과 :
  - 무작위배정 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여하여 안전성 분석군(SS)에 포함된 대상자는 총 879명이었음
  - 노출 : 평균 노출기간은 AZM 40mg 비반응자군에서 56.1 (8.09)일, AZM 80mg 비반응자군에서 54.8 (13.09)일, AML 5mg 비반응자군에서 54.8 (9.40)일, AML 10mg 비반응자군에서 54.2 (9.52)일이었음
  - 모든 투여군에서 3% 이상 보고된 이상사례는 고중성지방혈증 및 고요산혈증, 어지러움이었음. AML 10mg 비반응자군에서는 3% 이상 보고된 이상사례가 없었음.
  - 대부분의 AE의 중증도는 1등급 또는 2등급였으며, AZM 80mg 비반응자군 중 AZM/AML 80/5mg 군에서 보고된 고중성지방혈증 1건(4등급) 외 4등급 및 5등급의 이상사례는 보고되지 않았음
    * 1단계(경증), 2단계(중등증), 3단계(중증), 4단계(생명위협또는 장애유발), 5단계(이상사례 관련 사망)
  - 치료기 동안 임상시험용의약품과 관련 있는 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율 및 중증도에서 대조군(단일요법)과 병용군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았음. (약물이상반응)
    * (AZM 40mg 비반응자군) 5명(2.2%)에서 6건의 ADR 보고
      AZM 40/10mg(3명[4건]): 저혈압, 어지러움, 말초부종, 말초종창
      AZM 40/5mg(1명[1건] : 저혈압
      AZM 40mg(1명[1건]) : 수축기 혈압감소
    * (AZM 80mg 비반응자군) 4명(1.9%)에서 9건의 ADR 이 보고되었음
      AZM 80/10mg(2명[6건]): 무력증, 어지러움, 혈액 칼륨 증가
      AZM 80/5mg(1명[2건] : 저혈압, 무력증
      AZM 80mg(1명[1건]) : 저혈압
    * (AML 5mg 비반응자군) 8명(3.4%)에서 9건의 ADR 이 보고되었음
      AZM 40/5mg(4명[4건]): 저혈압, 고칼륨혈증, 사구체신염
      AZM 80/5mg(3명[3건] : 두통, 어지러움
      AML 5mg(1명[2건]) : 현훈
    * (AML 10mg 비반응자군) 2명(0.9%)에서 2건의 ADR이 보고되었음
      AZM 40/10mg(명[4건]): 어지러움

AZM 80/10mg(3명[3건] : -
AML 10mg(1명[2건]) : 말초종창

- 투여기에는 사망이 발생하지 않았고, 도입기 중 발생한 2건(AZM 40mg 급사, AZM 80mg 급성심근경색)의 사망은 임상시험용의약품 투여과 관련 없음으로 평가되었음
- 중대한 이상반응의 투여군 간 발생빈도의 유의미한 차이는 없었고, 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음

* AZM 40mg 비반응자군
AZM/AML 40/10mg 투여군에서 1명(0.4%)이 자궁 평활근종(중증도 3등급) 보고
* AZM 80mg 비반응자군
투여기간 중 SAE는 미발생하였음. 단일눈가림 기간 중 1명(0.3%)에서 척추 뇌 기저 동맥박리(중증도 3등급) 보고
* AML 5mg 비반응자군
2명(0.8%)에서 SAE 보고됨. AZM/AML 80/5mg 투여군에서 전이성 소세포폐암(중증도 3등급), AZM/AML 40/5mg 군에서 급성심근경색(중증도 2등급) 보고
* AML 10mg 비반응자군
6명(2.8%)에서 SAE 보고됨. AZM/AML 40/10mg 투여군에서 사지 농양, 협심증, 혈흉, AZM/AML 80/10mg 투여군에서 연조직염, AML 10mg 투여군에서 출혈성 장 게실염 및 폐렴(각 1명[0.5%]의 시험대상자) 모두 중증도 3등급이었음

- 임상시험용의약품의 일시 중지/중단을 초래한 이상사례의 발생율의 투여군간 유의미한 차이는 관찰되지 않았음. AZM 40, 80mg 비반응자군 및 AML 5mg 비반응자군에서는 임상시험용의약품의 일시중지/중단을 초래하 중대한 이상사례가 보고되지 않았으며, AML 10mg 비반응자 군에서 3명(1.4%)가 임상시험용의약품의 일시 중지/중단을 초래한 SAE가 보고되었음(AML 10mg 2명, 게실염, 폐렴 ; AZM/AML 40/10mg, 협심증 ; AZM/AML 80/10mg 미발생)
- 그 외 임상실험실검사 결과, 심전도 및 신체검사에서 특이점은 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- AZM(40mg 또는 80mg) 또는 AML(5mg 또는 10mg) 단독요법으로 4주 동안 투여 후 목표 혈압을 달성하지 못한 본태성 고혈압 시험대상자에 대해 AZM/AML을 8주 동안 40/5 또는 40/10 또는 80/5 또는 80/10mg 병용요법으로 투여한 결과, 이중눈가림 베이스라인에서 8주까지 혈압 감소에 대한 단독요법에 비해 전반적으로 유리한 영향이 관찰되었음
  - (일차) FAS에 대한 베이스라인 msitSBP 를 공변량으로 한 ANCOVA 분석(LOCF) 결과 AZM/AML 40/10mg, AZM/AML 40/5mg, AZM/AML 80/10mg 및 AZM/AML 80/5mg을 사용한 투여는 단일요법(AZM 40mg, AZM 80mg, AML 5mg, AML 10mg)에 비해 제8주 msitSBP가 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 감소를 나타냈음. 치료 효과는 PPS와 다중대체법 및 기타 추가 분석을 사용한 민감도 분석에서도 일관적이었음.

・ AZM 40mg 비반응자군 (vs AZM 40mg 단독투여)
AZM/AML 40/10mg : LSM(SE) diff. -7.761(2.3479)(95% CI: -12.4~-3.12; p값 = 0.0012)
AZM/AML 40/5mg : LSM(SE) diff. -5.242(2.3455)(95% CI: -9.88~-0.606; p값 = 0.0270).
・ AZM 80mg 비반응자군 (vs AZM 80mg 단독투여)
AZM/AML 80/10mg : LSM(SE) diff. -8.992(2.6636)(95% CI: -14.3~-3.72; p값 = 0.0010)
AZM/AML 80/5mg : LSM(SE) diff. -7.593(2.4791)(95% CI: -12.5~-2.69; p값 = 0.0027).
・ AML 5mg 비반응자군 (vs AML 5mg 단독투여)
AZM/AML 80/5mg : LSM(SE) diff. -7.359(1.9946)(95% CI: -11.3~-3.42; p값 = 0.0003)
AZM/AML 40/5mg : LSM(SE) diff. -7.190(1.8716)(95% CI: -10.9~-3.49; p값 = 0.0002).

· AML 10mg 비반응자군 (vs AML 10mg 단독투여)
AZM/AML 80/10mg : LSM(SE) diff. -6.649(2.1481)(95% CI: -10.9~-2.40; p값 = 0.0024)
AZM/AML 40/10mg : LSM(SE) diff. -8.984(2.2169)(95% CI: -13.4~-4.60; p값 <0.0001).

- (주요 이차) 제8주까지 베이스라인 대비 msitDBP 변화량에 대해 모든 AZM/AML 저용량 및 고용량 병용요법은 대조군인 단독요법 대비 통계적으로 유의한 감소 또는 수치적으로 더 높은 감소를 보였음
- (그 외)

· 제4주까지 베이스라인 대비 mitSBP 변화량에 대해 모든 AZM/AML 저용량 및 고용량 병용요법은 대조군인 단독요법 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였음
· 제4주까지 베이스라인 대비 mitDBP 변화량에 대해 AZM 40mg 비반응자군에서 AZM/AML 40/5mg 군(p값 = 0.1098)을 제외한 모든 AZM/AML 저용량 및 고용량 병용요법에서 대조군인 단독요법 대비 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음
· 모든 비반응자군에서 대조군(단일요법)과 비교할 때 제4주 및 제8주에 msitSBP <140mmHg 및/또는 베이스라인 대비 ≥20mmHg 감소 및 임상 msitDBP <90mmHg 및/또는 베이스라인 대비 ≥10mmHg 감소한 시험대상자 비율은 통계적으로 유의하게 크거나 수치상 더 높았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 투여 기간 중 모든 비반응자 투여군에서는 임상시험용 의약품과 관련된 이상사례의 발생률에 주목할 만한 차이가 없었음
  - 각 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례 (3%이상의 시험대상자)는 AZM 40mg 비반응군의 대조군(단일요법)(5.3%) 및 AZM 80mg 비반응군의 저용량 병용군(AZM/AML 80/5mg)(4.3%)에서 고중성지방 혈증이었고; AZM 80mg 비반응군의 고용량 병용군(AZM/AML 80/10mg)(3.0%)에서 고요산 혈증이었고; AZM 10mg 비반응자군의 고용량 병용군 (AZM/AML 80/5mg)(3.8%)에서 어지러움이었음
- AZM 40mg 비반응자군의 1명(0.4%)의 시험대상자, AML 5mg 비반응자군의 2명(0.8%)의 시험대상자, AML 10mg 비반응자군의 6명(2.8%)의 시험대상자에서 중대한 이상사례가 보고되었나, 모두 임상시험용 의약품과 관련 없는 것으로 평가되었음
- 이중눈가림 투여 기간 중에 사망은 없었으며, 임상시험용 의약품 일시 중지 또는 중단으로 이어지는 이상사례는 모든 비반응자군에서 유사하게 낮은 빈도로 발생했음
- 시험 기간 중에 모든 투여군에서 관찰된 임상실험실 매개변수에서 주목할 만한 경향성은 관찰되지 않았음. 대부분의 임상 실험실 매개변수의 경우, 베이스라인과 후속 시험 방문 간의 평균 및 중앙값 변화는 병용투여군 및 단일요법군 간에 유사했으며, 활력징후, 신체검사 결과 또는 심전도 결과와 모두 관련하여 투여군 간에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음
- 결론적으로, 본시험에서 관찰된 안전성 분석결과는 아질사르탄메독소밀 및 암로디핀베실산염의 알려진 안전성 프로파일과 일치했으며, 전반적으로 양호한 내약성을 나타내었음

※ 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응

	AZM/AML 40/5mg (N = 154) n (%) 건수	AZM/AML 40/10mg (N = 143) n (%) 건수	AZM/AML 80/5mg (N = 148) n (%) 건수	AZM/AML 80/10mg (N = 138) n (%) 건수	전체 병용군 (N = 583) n (%) 건수
임상시험용 의약품 관련 이상사례가 발생한 대상자 수	4 (2.6) 4	3 (2.1) 4	5 (3.4) 6	3 (2.2) 7	15 (2.6) 21
대사 및 영양 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
고칼륨 혈증	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1

	AZM/AML 40/5mg (N = 154) n (%) 건수	AZM/AML 40/10mg (N = 143) n (%) 건수	AZM/AML 80/5mg (N = 148) n (%) 건수	AZM/AML 80/10mg (N = 138) n (%) 건수	전체 병용군 (N = 583) n (%) 건수
각종 신경계 장애	3 (1.9) 3	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	6 (1.0) 7
어지러움	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	4 (0.7) 5
두통	2 (1.3) 2	0	0	0	2 (0.3) 2
각종 혈관 장애	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
저혈압	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
신장 및 요로 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
사구체 신염	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
임상 검사	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
혈액 칼륨 증가	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
전신 장애 및 투여 부여 병태	0	2 (1.4) 2	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	4 (0.7) 6
무력증	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	2 (0.3) 4
말초 부종	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1
말초 종창	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1

AZM: 아질사르탄메독소밀(Azilsartan Medoxomil); AML: 암로디핀베실산염(Amlodipine Besylate)

6.6. 가교시험

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목의 품목 허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(제1상 2건(BE, DDI), 제3상 1건) 제출
  - (약물상호작용) 아질사르탄메독소밀(아질사르탄메독소밀칼륨) 80mg과 암로디핀(암로디핀베실산염) 10mg을 병용 또는 단독으로 12일간 1일 1회 반복투여하여 항정상태에서 혈중 아질사르탄 및 암로디핀을 분석한 결과 비교평가항목($AUC_{0\text{-}tau}$, C_{max}, C_{min})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위에 해당하였음. 아질사르탄메독소밀과 암로디핀의 병용투여는 항정상태의 암로디핀 및 아질사르탄의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨
  - (임상3상) 아질사르탄메독소밀(40mg, 80mg) 및 암로디핀(5mg, 10mg)으로 혈압조절이 불충분한 경증 및 중등도 고혈압 환자 890명(무작위배정 기준)을 대상으로 암로디핀(5mg, 10mg) 및 아질사르탄메독소밀(40mg, 80mg)을 8주간 병용 투여한 후 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 차 msitSBP 변화량을 평가한 결과 모든 용량의 병용투여군에서 대응하는 단일제 투여군(단독요법 대조군) 대비 통계적으로 유의한 혈압 감소 효과를 보였음(우월성 입증). 보조 분석군인 PPS 및 다중대체법 분석을 사용한 민감도 분석 결과 일관성 있는 결과가 관찰되었음. 주요 이차 평가변수인 기저치 대비 8주차 msitDBP 변화량에 대해 모든 병용 투여군은 대응하는 단독요법 대조군 대비 통계적으로 유의한 감소 또는 통계적으로 유의하지는 않았지만, 수치 상 더 큰 감소가 나타났음. 그 외 이차 유효성 평가변수에 대한 결과에서도 병용투여군에서 우호적인 결과가 확인되었음. 투여기간 중 관찰된 안전성 분석 결과 복합제 투여 시 내약성이 있었고, 아질사르탄메독소밀 및 암로디핀베실산염의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음.
  - (임상1상, 80/10mg) 건강한 성인 51명을 대상으로 공복에 신청품목(시험군) 또는 기허가된 단일제 각 1정을 병용투여(대조군)하여 혈중 아질사르탄 및 암로디핀을 분석한 결과 AUC_t, C_{max}는 대조약과 시험약의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00%에서 125.00% 이내에 포함되어 시험약과 대조약은

공복 상태에서 약동학적으로 동등하였음. 시험군과 대조군 간 이상사례의 안전성의 차이는 관찰되지 않았음.

- (비교용출시험자료, 80/5, 40/10, 40/5mg) 동사의 80/10mg 제제를 대조약으로 한 함량고저 비교용출시험자료를 제출하였으며, 의약품 동등성을 확인함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가된 단일제와 비교자료 제출
  - 이달비정20, 40, 80밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨), ㈜셀트리온제약
  - 노바스크정2.5, 5, 10밀리그람(암로디핀베실산염), 비아트리스코리아(주)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜셀트리온	**허가일**	2025.10.29.
제품명	이달디핀정80/10, 80/5, 40/10, 40/5밀리그램(아질사르탄메독소밀칼륨,암로디핀베실산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.0_d2(2025.10.21.)
주성분 및 함량	40/5밀리그램: 이 약 1정(393.3mg) 중 아질사르탄메독소밀칼륨 42.68mg (아질사르탄메독소밀로서 40mg)/암로디핀베실산염 6.944mg (암로디핀으로서 5mg) 40/10밀리그램: 이 약 1정(393.3mg) 중 아질사르탄메독소밀칼륨 42.68mg (아질사르탄메독소밀로서 40mg)/암로디핀베실산염 13.889mg (암로디핀으로서 10mg) 80/5밀리그램: 이 약 1정(579.6mg) 중 아질사르탄메독소밀칼륨 85.36mg (아질사르탄메독소밀로서 80mg)/암로디핀베실산염 6.944mg (암로디핀으로서 5mg) 80/10밀리그램 : 이 약 1정(579.6mg) 중 아질사르탄메독소밀칼륨 85.36mg (아질사르탄메독소밀로서 80mg)/암로디핀베실산염 13.889mg (암로디핀으로서 10mg)		
효능·효과	아질사르탄메독소밀 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
태아독성(Foetotoxicity)[a] 말초 부종(Oedema peripheral)[b] 저혈압 관련 사례(Hypotension-related events)	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 · 사용성적조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
아질사르탄메독소밀/암로디핀베실산염의 장기 투여	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 · 사용성적조사	- 첨부문서