의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-04-28</td><td>접수번호</td><td>20250076094(5/80/12.5mg)
20250076389(5/160/12.5mg)
20250075962(10/160/25mg)
20250076181(10/160/12.5mg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">경동제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">발디핀플러스정5/80/12.5밀리그램(암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)
발디핀플러스정5/160/12.5밀리그램(암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)
발디핀플러스정10/160/25밀리그램(암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)
발디핀플러스정10/160/12.5밀리그램(암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">암로디핀베실산염(20111028-130-H-193-34), 발사르탄(20141014-135-H-249-40), 클로르탈리돈(20180406-209-J-47(1))</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">(필름코팅정)
(5/80/12.5mg)1정(265.06mg) 중 암로디핀베실산염 6.935mg, 발사르탄 80.00mg, 클로르탈리돈 12.5mg
(5/160/12.5mg)1정(421.08mg) 중 암로디핀베실산염 6.935mg, 발사르탄 160.00mg, 클로르탈리돈 12.5mg
(10/160/25mg)1정(530.1mg) 중 암로디핀베실산염 13.87mg, 발사르탄 160.00mg, 클로르탈리돈 25.00mg
(10/160/12.5mg)1정(421.08mg) 중 암로디핀베실산염 13.87mg, 발사르탄 160.00mg, 클로르탈리돈 12.5mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.11.7.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>최지연 주무관, 우나리 연구관,</td></tr>
</table>

			김영주 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과 약효동등성과	**심사담당자**	(안유) 김주연 심사원, 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 임대곤 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 (동등성) (5/8012./5mg) 류혜연 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (5/160/12.5mg) 윤인아 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (10/160/25mg) 윤한나 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (10/160/12.5mg) 최민녕 연구원, 이경신 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

암로디핀과 발사르탄의 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(암로디핀과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 암로디핀/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 5/80/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 10/160/25밀리그램이다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부에게 투여하는 경우 태아 및 신생아에게 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조). 2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다. 3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 약물 또는 다른 설폰아미드계 유도체에 과민반응이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3) 중증의 저혈압 환자

4) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자

5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 <30mL/min)

6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자

8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)

9) 중증의 대동맥판협착증 환자

10) 쇽 환자

11) 무뇨증 환자

12) 불응성 저칼륨혈증 환자

13) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자

14) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)

15) 치료되지 않은 에디슨증후군 환자

16) 리튬요법을 받고 있는 환자

17) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)

18) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 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) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자

위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제(ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.

이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자

이 약과 칼륨보충제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대체재 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신동맥협착 환자

4) 투석이 필요한 신부전 환자 및 신장이식환자

5) 심부전 및 심근경색 후 환자

6) 급성심근경색환자

칼슘채널차단제(예,암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.

7) 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자

다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여 시 특별한 주의가 필요하다.

8) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

9) 경증- 중등도 간장애 환자 또는 진행성 간질환 환자

10) 중증 혈관 경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)

11) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)

12) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)

13) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)

14) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)

15) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자

16) 염 제한요법 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)

17) 교감신경 절제 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.)

18) 고령자

19) 영아

4. 이상반응

1) 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제

이 약에 대한 안전성은 암로디핀과 발사르탄 복합제에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈

압 환자 290명을 대상으로 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 (5/80/12.5밀리그램 2주 투여 후 10/160/25밀리그램 6주 투여, 146명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 (5/80밀리그램 2주 투여 후 10/160밀리그램 6주 투여, 144명)를 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 암로디핀/발사르탄/클로트랄리돈 병용투여군 및 암로디핀/발사르탄 복합제군의 이상반응 발생률은 각각 24.66% (36/146명, 60건), 21.53% (31/144명, 37건)이었다. 중대한 이상반응은 총 1건(뇌경색)이 발생하였으며, 약물과 관련된 이상반응은 아니었다. 임상시험 참여 중단을 초래한 이상반응은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군에서 뇌경색(1건), 어지러움(1건)이었고, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서는 두통(1건)이었다.

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

<표1> 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	9(6.16)	7(4.86)
	두통	1(0.68)	3(2.08)
임상검사	혈액 요산 증가	3(2.05)	0(0)
	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	3(2.05)	1(0.69)
	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	3(2.05)	0(0)
	혈액 크레아틴인산활성효소(CPK) 증가	3(2.05)	2(1.39)
	혈당 증가	3(2.05)	1(0.69)
	혈액 중성지방(TG) 증가	2(1.37)	1(0.69)
감염	COVID-19	3(2.05)	2(1.39)
	비인두염	2(1.37)	4(2.78)
	상기도 감염	0(0)	4(2.78)

암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 표2에 요약하였다.

<표2> 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	7(4.79)	4(2.78)
	체위성 어지러움	1(0.68)	0(0)
	두통	0(0)	1(0.69)
임상검사	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	1(0.68)	0(0)
	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	1(0.68)	0(0)
눈	눈꺼풀 떨림	1(0.68)	0(0)
혈관계	기립성 저혈압	1(0.68)	0(0)
전신 및 투여	흉부 불편감	0(0)	1(0.69)

부위			

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

○ 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 암로디핀과 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.

○ 발사르탄

① 발사르탄으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 발사르탄의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.
기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 발사르탄과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	3.6	3.5
바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비동염	1.9	1.6
배통(요통)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

② 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.

(1) 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
(2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
(3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.
(4) 저혈당 : 특히, 당뇨병 치료 중인 환자에게서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 탈진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
(5) 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날

수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(6) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

(7) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

(8) 횡문근융해증 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(9) 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.

(10) 수포성 피부염 (빈도 불명)

③ 실험실적 검사

(1) 발사르탄을 투여받은 환자 0.8 %, 0.4 %에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20 %이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1 %에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.

(2) ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6 %에서 호중구감소증이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다.

(3) 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6 %, 6.4 %, 12.9 % 증가가 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8 %, 4.4 %, 6 % 증가하는 것이 관찰되었다.

발사르탄을 투여받는 본태고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.

(4) 심부전 환자에서 50 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9 %)보다 발사르탄 치료그룹(3.9 %)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1 %)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다.

심부전 연구에서 BUN의 50 % 이상 증가는 위약 그룹(6.3 %)보다 발사르탄 치료그룹(16.6 %)에서 더 많이 관찰되었다.

(5) 임상검사치에 대한 영향

때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

④ 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/1171례)로 보고되었으며 이중 3.07 %(36/1171례)가 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85 %(10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 %(5/1171례), 부종 0.17 %(2/1171례), 경직, 무력 0.09 %(1/1171례)의 순으로 나타났다.

시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2

례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

○ 클로르탈리돈
① 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).
(1) 재생불량성 빈혈
(2) 괴사성 혈관염
(3) 폐수종
(4) 췌장염
(5) 무과립구증
(6) 급성 신부전(간질성신염 등)
② 중대한 이상반응(유사화합물)
유사화합물(히드로클로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 전해질과 대사
매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍. 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
④ 피부
자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.
⑤ 간
드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.
⑥ 심혈관계
자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진
⑦ 중추신경계
자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.
⑧ 위장관계
자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.
⑨ 혈액
드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
⑩ 눈
시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
⑪ 기타
자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈력감이 나타날 수 있다.
(*발현빈도: 매우 드물게 < 0.01 %, 0.01 % ≤ 드물게 < 0.1 %, 0.1% ≤ 때때로 < 1 %, 1 % ≤ 자주 < 10 %, 매우 자주 ≥ 10 %)

5. 일반적 주의

1) 심부전 및 심근경색 후 환자

일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용 시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

2) 간기능 손상 환자에 대한 투여

모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

클로르탈리돈은 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자에서 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.

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) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

① 혈액 투석 중인 환자

② 이뇨제를 투여 중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

③ 엄격한 염분 제한 중인 환자

5) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

6) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있

는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

7) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

8) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

9) 전해질 불균형

티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다. 다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체 간 다양하다. 1일 25~50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 필요한 경우, 클로르탈리돈은 경구용 칼륨보충제 또는 칼륨보존이뇨제(예. 트리암테렌 등}와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨염 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다. 특히 고령 환자나 간경변으로 인한 복수 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신경과적 증상(구역, 무기력, 진행성 방향감각장애, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신증후군 환자에 있어, 클로르탈리돈은 체액감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.

10) 대사 이상

클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 정기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다.

일반적인 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다. 티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈장농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가함이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행 중에 있다. 클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기요법을 위한 1차 선택약으로 사용하지 않는다.

모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.

11) 클로르탈리돈의 경우 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에

충분히 주의하고, 저용량부터 시작하여 서서히 증량한다.
12) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.
13) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
14) 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계사용 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.

6. 상호작용

1) 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈

암로디핀 10밀리그램, 발사르탄 160밀리그램, 클로르탈리돈 25밀리그램을 건강한 지원자에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 세 약물의 병용투여 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 암로디핀
① 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
② 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알려준다.
③ 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 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 병용시 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 시토크롬 P3A4 저해제이다. 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 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단

독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

- 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 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 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 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 mg과 암로디핀 10 mg 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 mg 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 치료 받는 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 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

○ 발사르탄

① 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로

디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤클라미드와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다.
발사르탄은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 발사르탄은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.
② 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
③ 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
④ 리튬제제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
⑤ 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
⑥ 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

○ 클로르탈리돈
① Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
② 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
③ 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약 용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.

④ 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.

⑤ 일부 비스테로이드 소염진통제(NSAIDs)(인도메타신 등) : 이 약의 이뇨작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.

⑥ 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.

⑦ 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.

⑧ 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.

⑨ 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이뇨제와 병용 시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.

⑩ 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

⑪ 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

⑫ 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

⑬ 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.

⑭ 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 한다.

⑮ 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.

⑯ 설핀피라존 : 이 약은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.

⑰ 젖산나트륨 : 이 약은 대사성 알칼리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.

⑱ 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.

⑲ 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 사용하면 안 된다.
개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

1) 임부

○ 암로디핀

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 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.

○ 발사르탄

안지오텐신Ⅱ수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신 중의 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 발사르탄에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

○ 클로르탈리돈

임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도 증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

2) 수유부

○ 암로디핀

사람에 대한 투여경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

○ 발사르탄

발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다.

○ 클로르탈리돈

클로르탈리돈은 모유 중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

3) 생식능

○ 암로디핀

암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

○ 발사르탄

다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신

할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 발사르탄의 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫드에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 이하의 소아 환자에서 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 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 혈장량 감소와 혈액 농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.
3) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 나타날 수 있다).
4) 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.

각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

○ 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽 상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다.

일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 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 과다 투여 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.

○ 발사르탄

발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

○ 클로르탈리돈

(1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) :

저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 근탄력, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 핍뇨, 무뇨, 정맥혈전, 졸음, 혈량저하증, 부정맥

(2) 임상검사 소견 : 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증

(3) 처치

① 약물의 제거, 불활성화 : 최토, 위 내용물흡인, 위세척, 활성탄 투여

② 각 증상에 대한 처치

저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환허탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 양다리 들어올림

전해질 상실, 산・염기 불균형 : 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

(2) 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

(3) 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨

과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.

2) 약동학적 정보

이 약(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25밀리그램)과 암로디핀/발사르탄 10/160밀리그램 및 클로르탈리돈 25밀리그램 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. 2x2 교차시험으로 건강한 성인 55명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈의 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_{last}와 C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 도입기(run-in) 동안 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 294명이 무작위배정(시험군: 147명, 대조군: 147명)되어 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 병용 또는 대조약(암로디핀/발사르탄 복합제)을 투여받았다.

시험군은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 5/80/12.5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160/25밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하고, 대조군은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하여 두 군간 혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP) 변화량에 대한 최소제곱평균(표준오차)는 이 약 투여군에서 -22.76±0.99 mmHg, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서 -16.69±0.99mmHg 으로, 이 약 투여군이 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에 비해 MSSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p<0.0001$).

[기저치에서의 평균 MSSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량]

MSSBP변화량 측정값	시험군 (n=145)	대조군 (n=145)
최소제곱평균 (표준오차)	-22.76(0.99)	-16.69(0.99)
대조군과의 차이	-6.07(1.40)	-
95% 신뢰구간	(-8.83, -3.31)	-
p 값	< 0.0001	-

4) 독성시험 정보

○ 암로디핀

① 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성

용량 (Maximum Tolerating Dose)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 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
③ 수태능 이상
10 mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m^{2}기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
* 환자의 체중 50 kg 기준
○ 발사르탄
① 다수 종의 동물을 이용한 비임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 비임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적인 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다.
② 랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
③ 마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조, 경동제약(주), 경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3

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

○ 주성분명: 암로디핀베실산염

- 등록번호:

- 제조소 명칭:

- 소재지:

○ 주성분명: 발사르탄

- 등록번호:
- 제조소 명칭:
- 소재지:

○ 주성분명: 클로르탈리돈

- 등록번호:
- 제조소 명칭:
- 소재지:

1.4 허가조건

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

○ 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 '발사르탄'(안지오텐신Ⅱ수용체 억제제), '클로르탈리돈'(이뇨제)로 구성된 복합제 품목

✓ **(인정사항) 유효성 개선**

▸ 임상 1상 2건(약물상호작용, 동등성), 한국인을 포함한 임상 3상 치료적 확증 임상시험(발사르탄/암로디핀 복합제에 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

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-발디핀플러스정 10/160/25밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈)(접수번호 20220202114, 접수일자 2022.10.24.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.04.28.		
보완요청일자	2025.08.18.	2025.08.18.	2025.08.18.
보완접수일자	2025.10.17.	2025.10.17.	2025.10.17.

최종처리일자	2025.11.07.	2025.11.07.	2025.11.07.

[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)																																						
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
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]

- 신청품목(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25mg 외 3품목)은 암로디핀과 발사르탄으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자의 치료 목적으로 개발된 고정용량 복합제임

- CCB 계열의 암로디핀, ARB 계열의 발사르탄 및 티아지드 유사 이뇨제인 클로르탈리돈을 고정 용량으로 혼합한 복합제로, 다른 기전의 약물에 의한 상호 보완 효과로 혈압을 보다 강력하게 낮춤과 동시에 약제 처방의 단순화로 환자들의 투여 순응도를 높여주는 목적으로 개발되었음

- 품목허가를 뒷받침하기 위하여 독성시험자료(단회, 4주 및 13주 반복투여독성시험자료) 및 임상시험성적에 관한 자료(제1상 2건, 제3상 1건) 및 의약품의 품목허가신고심사 규정 [별표 1] 주4에 따른 비교용출시험자료 등을 제출하였음

- 비임상시험자료 :

  - 핵심 자료인 13주 반복투여 독성시험결과, 새롭게 관찰된 독성은 없었음

- 임상시험성적에 관한 자료 : 신청품목의 품목 허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(임상1상(DDI) 1건, 임상1상(BE) 1건, 제3상 1건)을 제출하였음

  - [임상1상(DDI)] 건강한 성인 남성 자원자 40명을 대상으로 암로디핀, 발사르탄 및 클로르탈리돈을 단독 또는 병용하여 반복 투여 시 항정상태에서 혈중 암로디핀, 발사르탄 및 클로르탈리돈의 농도를 분석한 결과 암로디핀, 발사르탄 및 클로르탈리돈 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예상되지 않음.

  - [임상3상] 이 약의 유효성과 안전성은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었음. 도입기(run-in) 동안 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 294명이 무작위배정(시험군: 147명, 대조군: 147명)되어 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 병용 또는 대조약(암로디핀/발사르탄 복합제)을 투여받았음. 시험군은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 5/80/12.5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160/25밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하고, 대조군은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하여 두 군간 혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였음.

    일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP) 변화량에 대한 최소제곱평균(표준오차)는 이 약 투여군에서 -22.76±0.99 mmHg, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서 -16.69±0.99 mmHg으로, 이 약 투여군이 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에 비해 MSSBP 감소 효과가 우월함을 확인하였음.

  - [임상1상(BE)] 이 약(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25밀리그램)과 암로디핀/발사르탄 10/160밀리그램 및 클로르탈리돈 25밀리그램 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었음. 2X2 교차시험으로 건강한 성인 55명에게 공복시 단회투여

하여 혈중 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈의 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUClast와 Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로 생물학적 동등성 범위 내에 있었음.

- 10/160/12.5, 5/160/12.5, 5/80/12.5mg 제제의 품목허가를 뒷받침하는 자료로서 의약품의 품목허가신고심사 규정 [별표1] 주4 에 따라 동사의 10/160/25mg을 대조약으로 한 비교용출 시험자료 3건을 제출하였으며, 각 시험의 결과 제제간 동등성을 입증하였음

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 발디핀플러스정10/160/25밀리그램, 발디핀플러스정10/160/12.5밀리그램, 발디핀플러스정5/160/12.5밀리그램, 발디핀플러스정5/80/12.5밀리그램(암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)
- 주성분 : 암로디핀베실산염(암로디핀),발사르탄,클로르탈리돈
- 약리작용 기전 :

- 암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다
- 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로서 안지오텐신 Ⅱ 의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다
- 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(Cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압의 일차약제는 안지오텐신전환효소억제제(ACE), 안지오텐신수용체차단제(ARB), 칼슘통로차단제(CCB), 베타차단제, 티아지드계 이뇨제 중 에서 선택하여 사용하도록 권고하고 있으며, 단일제로 치료를 시작하고 2~3개월 후에도 목표혈압 이하로 조절이 되지 않는 경우, 약제의 용량을 늘리거나 약제를 추가하는 병용요법을 고려해야 함.
- 고혈압 환자의 2/3 이상에서는 1가지 종류의 고혈압약으로 조절되지 않으면 기전이 서로 다른 2 가지 이상의 고혈압약이 필요함. 처음 사용한 일차약에 효과가 없을 때는 다른 약으로 교체하고, 약간의 효과는 있으나 목표혈압에 도달하지 못하면 용량을 증가시키거나 다른 기전의 약을 추가함. 그러나 용량을 늘리기보다는 서로 작용이 다른 약을 소량씩 추가하면 강압효과와 순응도를 동시에 높이면서 부작용은 억제할 수 있는 장점이 있음.
- 신청사는 고혈압 치료제인 암로디핀, 발사르탄 2제 복합제로서 발디핀정10/160, 5/160, 5/80

밀리그램(암로디핀,발사르탄)을 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료 목적으로 국내에서 허가받아 시판하고 있음

- 신청품목은 ARB계열인 발사르탄과 CCB계열인 암로디핀, 티아지드계 이뇨제인 클로르탈리돈의 고혈압 3제 복합제로서 고정용량복합제의 선택권을 넓히고, 환자의 복약순응도를 높이고자 하며, 암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 치료제로 개발하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가된 단일제 및 복합제 허가사항 참조

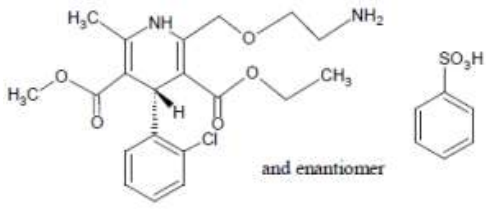
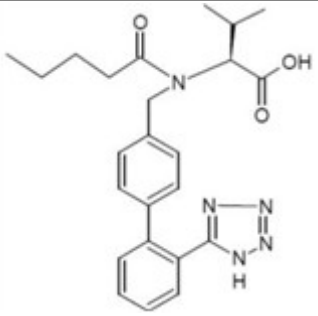
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

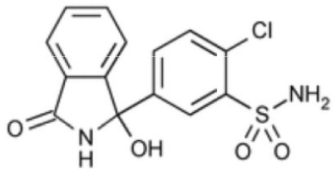
- 임상시험계획 승인(주요)
  - 2020.05.13 임상시험계획 승인 : [KDF-1901_DDI], 1상
  - 2020.06.03. 임상시험계획(변경) 승인 : [KDF-1901_BE], 1상 추가
  - 2022.01.18. 임상시험계획(변경) 승인 : [KDF-1901], 3상 추가
- 의약품등의 사전검토 심사 1건

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
암로디핀베실산염	Amlodipine besylate	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ (567.05g/mol)	
발사르탄	Valsartan	$C_{24}H_{29}N_5O_3$ (435.52g/mol)	

클로르탈리돈	Chlortalidone	$C_{14}H_{11}ClN_2O_6S$ (388.76g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

[암로디핀베실산염]
■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

[발사르탄]
■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 (NDMA, NDEA, AZBT))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

[클로르탈리돈]
■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 (유리 염소))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 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)

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

- 암로디핀베실산염

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	폴리에틸렌 백 + 지관	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

- 발사르탄

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

- 클로르탈리돈

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	병: HDPE, 캡: LDPE	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 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 24 또는 36개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였음. 해당 시험 결과 기준 내에 적합하였으며, 유연물질이나 함량을 외삽한 결과 신청한 사용기간을 만족할 수 있기 때문에 해당 자료를 바탕으로 제조일로부터 36개월의 사용기간 설정이 타당함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

- 제출 자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서만 아래 요약표를 작성한다.
- 본 항에 포함되어야 할 사항 : 각 독성시험의 GLP 수행 여부
- 서술식으로 작성하되, 1/2~1페이지 정도로 전체 독성시험자료를 요약
- 독성이 관찰되지 않은 독성시험도 이를 기재(예 : 토끼를 이용한 피부자극시험에서 자극성이 없었다.)한다.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험		랫드	피하	단회		Yes	
		수컷 비글견	피하	단회		No	
반복투여 독성시험		랫드	피하	주 1회 (총 5 회)			
		랫드	피하	6개월			
		마우스	피하	3개월			
		수컷 비글견	피하	6개월			
		원숭이	피하	12개월			
유전독성 시험	복귀돌연변이						
	염색체 이상						
	소핵						
생식. 발생 독성시험	Seg I	랫드					
	Seg II	랫드					
	Seg II	토끼					
	Seg III	랫드					
면역독성 시험	항원성	기니픽					
		기니픽					
	기타면역독성	-					
발암성시험		-					
의존성시험		-					
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	피하				
		토끼	근육				

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg/day)</th><th>GLP 준수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>단회투여 독성시험</td><td>랫드 (SD) (M:F 2:2)</td><td>PO</td><td>단회</td><td>
<table>
<tr><td>용량군</td><td>Va</td><td>Am</td><td>Ch</td><td>Total</td></tr>
<tr><td>G1(저)</td><td>80</td><td>5</td><td>12.5</td><td>97.5</td></tr>
<tr><td>G2(중)</td><td>160</td><td>10</td><td>25</td><td>195</td></tr>
<tr><td>G3(고)</td><td>320</td><td>20</td><td>50</td><td>390</td></tr>
</table>
</td><td>○</td><td>독성증상의 빈도와 정도가 중용량군이상에서 증가하여 독성 예측 용량으로
4주 반복투여 독성시험 고용량을 97.5(Va80/Am5/Ch12.5)mg/kg/day로 설정</td></tr>
<tr><td rowspan="2">반복투여 독성시험</td><td>랫드 (SD) (M:F 5:5)</td><td>PO</td><td>4주 D R F</td><td>
<table>
<tr><td>용량군</td><td>Va</td><td>Am</td><td>Ch</td><td>Total</td></tr>
<tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G2 (저)</td><td>20</td><td>1.25</td><td>3.125</td><td>24.375</td></tr>
<tr><td>G3 (중)</td><td>40</td><td>2.5</td><td>6.25</td><td>48.75</td></tr>
<tr><td>G4 (고)</td><td>80</td><td>5</td><td>12.5</td><td>97.5</td></tr>
<tr><td>G5</td><td>80</td><td>-</td><td>-</td><td>80</td></tr>
<tr><td>G6</td><td>-</td><td>5</td><td>-</td><td>5</td></tr>
<tr><td>G7</td><td>-</td><td>-</td><td>12.5</td><td>12.5</td></tr>
</table>
*임상예정용량(195mg/day/man, 발사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 임상용량 160:10:25, 성인 60kg 기준)을 고려하여 16:1:2.5로 용량 설정
</td><td>○</td><td>모든 시험군에서 시험물질에 의한 사망동물 및 일반증상의 이상은 관찰되지 않았음.

고용량투여군 수컷에서 관찰된 체중의 감소는 부형제 대조군대비 10%이상 감소하였기 때문에 독성이 관찰될 것으로 판단되는 48.75(Va40/Am2.5/Ch6.25)mg/kg/day를 13주 반복투여 독성시험 고용량으로 설정.</td></tr>
<tr><td>랫드 (SD) (M:F 10:10)

#회복군 (M:F 5:5)

*독성동태군 (대조군 M:F 3:3, 시험군 M:F 9,9)</td><td>PO</td><td>13주 (4주 회복)</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Va</td><td>Am</td><td>Ch</td><td>Total</td></tr>
<tr><td>G1#*</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G2* (저)</td><td>10</td><td>0.625</td><td>1.563</td><td>12.188</td></tr>
<tr><td>G3* (중)</td><td>20</td><td>1.25</td><td>3.125</td><td>24.375</td></tr>
<tr><td>G4#* (고)</td><td>40</td><td>2.5</td><td>6.25</td><td>48.75</td></tr>
<tr><td>G5#*</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td></tr>
<tr><td>G6#*</td><td>-</td><td>2.5</td><td>-</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>G7#*</td><td>-</td><td>-</td><td>6.25</td><td>6.25</td></tr>
</table>
*발사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 임상용량 160:10:25(16:1:2.5)
</td><td>○</td><td>투여기간 및 회복기간 동안 모든 시험군에서 시험물질에 의한 사망동물 및 일반증상의 이상은 관찰되지 않았음.
암로디핀, 발사르탄 및 클로르탈리돈 병용 투여시 단독 투여군 및 알려진 각 계열별 특성 등을 고려시 새로운 독성이 관찰되지 않았음.
표적장기는 관찰되지 않음.
독성동태에서 전신노출은 용량에 대한 상관성 나타나고 성별에 의한 차이 크게 나타나지 않음
무독성량(NOAEL) :
48.75(Va40/Am2.5/Ch6.25)mg/kg/day</td></tr>
<tr><td colspan="7">* G1: 대조군(PEG400=Polyethylene Glycol 400)
* Va : 발사르탄, Am: 암로디핀베실산염, Ch: 클로르탈리돈 (칭량 전 염보정: salt factor - 암로디핀베실산염 1.387)</td></tr>
</table>

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 국내 기허가된 암로디핀, 발사르탄 및 클로르탈리돈로 구성된 복합제로, 「의

약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제4조제2항에 따라 동물1종(랫드)에서 최대 3개월 간 실시한 반복투여독성시험자료 제출로 단회, 1개월 및 3개월 이상의 반복투여 독성시험자료를 갈음할 수 있음.

- 독성에 관한 자료로 랫드 1종에서 실시한 단회 투여 독성시험, 4주(DRF) 및 13주 반복투여 독성시험 및 독성동태자료를 제출하였음.
- 4주 반복투여 독성시험에서 용량-반응 상관성을 나타낸 단일제 대비 복합제 투여군의 양측 신장 절대 및 상대중량 증가는 13주 반복투여에서도 동일하게 관찰되었으나 회복성이 있고 조직병리학적 검사에서 연관된 변화를 동반하지 않음. 복합투여에 의해 심화되는 변화로서 증체량 감소, 사료섭취량 감소, 물섭취량 증가, 혈액및 혈액생화학적 검사에서 Ca2+감소, BUN 및 CRE증가 나타남. 핵심자료인 13주 반복투여 독성시험 결과, 수컷 및 암컷에서 모두 NOAEL은 40/2.5/6.25(Va/Am/Ch)mg/kg/day으로 결정되었음. 13주 반복투여에 의한 약물축적의 가능성은 낮았으며, 복합투여에 의한 약물상호작용은 보이지 않았음. 복합제 투여시 단독투여 및 각 성분별 독성파일과 비교할때 새로운 독성은 나타나지 않았음. 독성동태결과, 복합제 시험약물에 대한 전신노출량은 투여용량에 대한 상관성을 보였고, 성별에 의한 차이는 크게 나타나지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상 : 실태 조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

- 제1상 시험으로 생물약제학 시험 1건 및 임상약리시험(약물상호작용 시험) 1건
  - [KDF-1901-BE](1상BE) 복합제(10/160/25mg)와 2제 복합제(10/160mg)와 단일제(25mg) 병용 간 생체이용률 비교 평가(생물학적 동등성 입증 설계)
  - [KDF-1901-DDI](1상DDI) 클로르탈리돈25mg, 암로디핀10mg, 발사르탄160mg 병용투여시 약동학적 약물상호작용
- [KDF-1901-3H] 신청 적응증을 입증하는 핵심 제3상 임상시험은 제3상

6.3. 생물약제학시험(업체 요청으로 상세내용 비공개)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여/완료</th><th>임상시험용의약품
투여방법 및 기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td colspan="7">건강한 성인 자원자를 대상으로 KDF1901 경구 투여 시 약동학 특성 및 안전성을 평가하기 위한 제 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상
(BE)</td><td>KDF1901_BE</td><td>공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계, 공복, 경구투여</td><td>건강한 성인</td><td>투여: 67명
완료: 55명

PK set : 55명

SS set : 65명</td><td></td><td>[평가항목]
▪ 약동학
· (일차) Valsartan, Amlodipine, Chlorthalidone의 AUCt, Cmax
· (이차) Valsartan, Amlodipine, Chlorthalidone의 AUC∞, Tmax, t1/2, AUCt/AUC∞, CL/F, Vz/F
▪ 안전성 : 이상반응, 병용약물, 활력징후, 진단검사, 심전도검사
[평가결과]
▪ 혈중 발사르탄, 암로디핀, 클로르탈리돈의 AUCt, Cmax의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80~125% 이내로 약동학적으로 동등
<table><tr><td></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>▪ 투여군 간 안전성에서 유의한 차이가 없음</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험(업체 요청으로 상세내용 비공개)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여/완료</th><th>임상시험용의약품
투여방법 및 기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td colspan="7">KDF1901-R1(Chlorthalidone), KDF1901-R2(Amlodipine), KDF1901-R3(Valsartan)을 병용하여 경구 반복 투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 제1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상
(DDI)</td><td>KDF1901
-DDI</td><td>공개, 반복 경구 투여, 단일순서·교차</td><td>건강한 성인</td><td>투여: 40명
완료: 31명

PK set : 31명
SS set : 40명</td><td>-</td><td>[평가항목]
▪ 약동학
· (일차) Valsartan, Amlodipine, Chlorthalidone의 AUCτ,ss 및 Cmax,ss
· (이차) Valsartan, Amlodipine, Chlorthalidone의 Tmax,ss, t1/2, CL/F, Vd/F, Accumulation index
▪ 안전성 : 활력징후, 신체검사, 12-lead 심전도, 실험실적 검사 결과 등
<table><tr><th>성분</th><th>Cmax
point estimate
(90% CI)</th><th>AUCt
point estimate
(90% CI)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>▪</td></tr>
<tr><td colspan="7"></td></tr>
</table>

6.5. 유효성 및 안전성

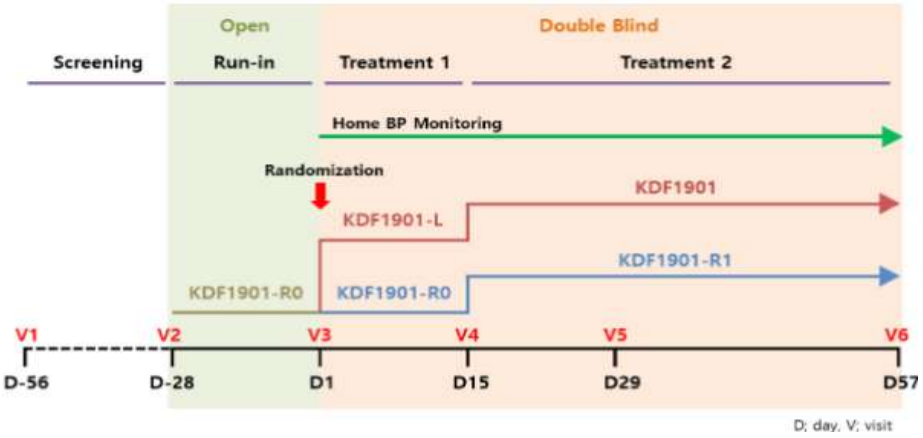
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 1건 제출
  - 신청 적응증의 유효성 및 안전성을 확증한 핵심임상시험은 [KDF-1901-3H]

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [KDF-1901-3H] Amlodipine/Valsartan 2제 복합제에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에서 Amlodipine/Valsartan/Chlorthalidone 3제 복합제의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 활성대조 3 상 임상시험

- 시험목적
  - Amlodipine/Valsartan 복합제 4주투여에 적절하게 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 KDF1901(Amlodipine10/Valsartan160/Chlorthalidone25mg)의 유효성과 안전성을 평가
- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조
- 시험방법



- 임상시험용의약품 투여방법 :
  - 시험약 및 대조약
  - 시험약

    KDF1901(암로디핀베실산염/발사르탄/클로르탈리돈=10/160/25mg), 경동제약㈜

    KDF1901-L(암로디핀베실산염/발사르탄=5/80/12.5mg), 경동제약㈜
  - 대조약

    KDF1901-R1(암로디핀베실산염/발사르탄=10/160mg), 한국노바티스(주)

    KDF1901-R0(암로디핀베실산염/발사르탄=5/80mg), 한국노바티스(주)
  - 시험약 및 대조약의 위약
  - 투여방법 :
  - (도입기, 4주) KDF1901-R0(대조약)을 가능한 일정 시간(오전)에 1일 1회 1정 경구투여
  - (치료기 1, 2주) 가능한 일정시간(오전)에 1일 1회 2정, 시험약(KDF1901-L) 및 대조약(KDF1901-R0)의 실약 또는 위약 경구투여

・(치료기 2, 6주, 2배 증량 투여기간) 가능한 일정시간(오전)에 1일 1회 2정, 시험약(KDF1901) 및 대조약(KDF1901-R1)의 실약 또는 위약 경구투여

- 대상환자군 : 만 19세 이상 본태성 고혈압 환자 286명(목표 228명, 중도탈락률 고려)

  * Visit 3 (무작위배정) 혈압기준: 140 mmHg≤ MSSBP ＜200 mmHg

  (단, 심혈관질환*이 있는 당뇨병 또는 알부민뇨(미세포함)＋가 동반된 만성신질환환자 : 130 mmHg≤ MSSBP <200 mmHg)

  *심혈관질환 : 50세이상의 관상동맥질환, 복부대동맥류, 심부전, 좌심실비대

  ＋24주이내 임상적으로 유의한 미세알부민뇨 또는 단백뇨 병력이 있는자

- 분석군 : (SS) 290명, (FAS) 290명, (PPS) 236명
- 평가변수 :

1) 1차 유효성 평가변수

- 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 8 주 시점의 MSSBP 변화량

2) 2차 유효성 평가변수

① 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 2, 4주 시점의 MSSBP 변화량

② 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 2, 4, 8주 시점의 MSDBP 변화량

③ 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 4주, 8주 시점의 혈압 정상화 비율(목표혈압에 도달한 시험대상자의 비율)

* 정상혈압: MSSBP < 140 mmHg 그리고 MSDBP<90 mmHg

단, 아래 대상자의 혈압 정상화 기준은 MSSBP<130 mmHg 그리고 MSDBP<80 mmHg

・심혈관질환(50세이상의 관상동맥질환, 복부대동맥류, 심부전, 좌심실비대)이 있는 당뇨병・ 알부민뇨(미세포함)를 동반한 만성신질환 환자

④ 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 4주, 8주 시점의 혈압 반응률(기저치(Baseline) 대비 MSSBP 20 mmHg 이상 감소 및/또는 MSDBP 10 mmHg 이상 감소한 시험대상자의 비율)

- 일차 유효성 평가 결과 : 기저치 대비 8주 시점의 MSSBP 변화량

* 일차 유효성 평가변수에 대한 평가는

- PPS에서 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 8주 시점의 MSSBP 변화량의 LS Mean(SE)은 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901) -23.48 (1.08) mmHg, 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1) -17.57 (1.08) mmHg이었으며, MSSBP 변화량의 LS Mean 차이(LS Mean Difference) (SE) [95% CI]는 -5.91(1.53) mmHg [-8.93, -2.89]으로 , 투여군간 차이가 통계적으로 유의하였음(p-value=0.0002)
- FAS에서 기저치(Baseline) 대비 치료기용 임상시험용의약품 투여 8주 시점의 MSSBP 변화량의 LS Mean (SE)은 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901) -22.76 (0.99) mmHg, 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1) -16.69 (0.99) mmHg이었으며, MSSBP 변화량의 LS Mean

차이(LS Mean Difference) (SE) [95% CI]는 -6.07 (1.40) mmHg [-8.83, -3.31]으로, 투여군 간 차이가 통계적으로 유의하였음(p-value<0.0001)

- 이차 유효성 평가 결과 :

1) 기저치 대비 2주, 4주 시점의 MSSBP 변화량(업체 요청으로 상세내용 비공개)

2) 기저치 대비 2주, 4주, 8주 시점의 MSDBP 변화(업체 요청으로 상세내용 비공개)

3) 2주, 4주, 8주에서의 혈압 정상화 비율(목표혈압에 도달한 시험대상자 비율)(업체 요청으로 상세내용 비공개)

*

4) 2주, 4주, 8주에서의 혈압 반응률(업체 요청으로 상세내용 비공개)

*

- 안전성 평가결과 :

  - 무작위배정 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여하여 SS에 포함된 대상자는 총 290

명으로, 투여군 별로는 시험군에서 146명, 대조군에서 144명이었음

- 노출 : 총 290명에 대한 총 투여기간의 Mean (SD)은 투여군별로 살펴보면, 시험군(54.4±10.34)일, 대조군54.0(9.98)일이었음
- 이상반응 : 안전성 평가 대상 시험대상자 290명 중 67명(23.10%, 97건)에서 이상사례가 발생하였음. 각 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901) 36명(24.66%, 60건), 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1) 31명(21.53%, 37건)이었고 투여군간 이상사례 발생률의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.5783). 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였고, 중증은 1건 발생하였음. 중대한 이상사례는 1명(0.68%, 1건 : 뇌경색) 시험군에서 발생하였으며 약물이상반응에 해당하지 않았고 약물치료후 회복됨.

  투여중단(영구 투여중지)을 초래한 이상사례는 총 3명(1.03%, 3건)으로 시험군에서 2명(1.36%, 2건 : 뇌경색 1건, 어지러움 1건), 대조군에서 1명(0.69%, 1건 : 두통 1건) 이었고 약물치료 또는 투여중단 후 회복되었고 투여군간 유의한 차이를 보이지 않았음(p>0.9999). 사망을 초래한 이상사례는 보고되지 않았음.

  약물이상사례는 16명(시험군 10명, 대조군 6명)에서 보고되었고 투여군간 유의한 차이를 보이지 않았음(p=0.4416). 가장 빈번한 약물이상반응은 두 군 모두에서 ‘어지러움’으로 시험군 7명(4.79%, 7건), 대조군 4명(2.78%, 4건)로 시험군에서 다소 높게 나타남. 각각의 단일제 또는 복합제 허가사항에 반영된 예측가능한 약물이상반응으로 모두 회복되었거나 회복중으로 확인되어 복합제 투여시 안전성에 영향을 미치는 수준은 아닌 것으로 판단됨.
- 실험실적 검사

  혈액학적 검사에서 시험군 1명 CS(Platelet 및 WBC항목)는 ‘COVID-19’ 관련, 시험군 1명 CS (Neutrophil 및 Lymphocyte항목)은 임상시험용 의약품 투여후 ‘비인두염’으로 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었고 경증으로 평가, 임상시험용 의약품 용량유지 및 이상반응에 대한 처치없이 회복됨.

  혈액화학적 검사에서 시험군 1명 CS (혈액 인 증가)는 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었고, 경증으로 평가, 임상시험용 의약품은 이상반응 발생전 투여종료되어, 처치는 시행되지 않고, 회복중 지속관리중임.

  시험군 1명 CS (BUN증가) 는 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었고 경증으로 평가, 임상시험용 의약품 용량 유지, 처치는 없었고, 회복중으로 지속관리중임

  시험군에서 CS (Uric acid 항목 소변 적혈구 양성 1명, 고요산 혈증 1명, 혈액 요산 증가 3명)는 임상시험용 의약품과의 관련성이 적었고, 경증/중등증으로 평가, 이상반응 발생전 투여종료되어 처치는 시행되지않고 회복중으로 지속관리중임.

  시험군 3명 , 대조군 1명 CS (ALT증가), 시험군 3명 CS (AST증가)는 시험군에서 각 1명(1건)이 약물이상반응으로 평가되었고 경증, 임상시험용 의약품 용량유지 및 처치없이 회복됨.

  혈당증가는 시험군 3명, 대조군 1명이고 혈당이상은 시험군 1명으로 임상시험용의약품과

의 관련성은 모두 적은 것으로 평가되었음. 시험군에서 3명 TC증가(이상지질혈증)은 임상시험용 의약품과의 관련성은 없었음. 다만, 해당 이상사례는 회복되지 않은 상태로, 외래통해 소실까지 지속관리 예정임. 시험군에서 1명 LDL 증가 또는 고콜레스테롤혈증 이상사례 보고는 임상시험용 의약품과의 관련성은 없었음. 다만, 해당 이상사례 1명은 회복되지 않은 상태로 지속관리 예정임. 시험군 2명, 대조군 1명에서 TG증가(고중성지방혈증 또는 혈액 중성 지방 증가)로 임상시험용 의약품과의 관련성은 모두 적거나 없는 것으로 평가됨.

혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가가 5명(시험군 3명, 대조군 2명)으로 임상시험용 의약품과의 관련성은 모두 적거나 없고 5건 중 3건은 경증, 2건은 중등증의 이상사례로 대부분(4/5건) 임상시험 의약품 용량유지 및 처치없이 회복되었으나 시험군 1명은 회복중으로 지속관리 예정임.

- 요검사 : 시험군 1명 Abnormal CS (단백(알부민)뇨)로 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었고 경증으로 평가, 임상시험용 의약품 용량유지 및 처치없이 회복됨.
- 심전도 및 활력징후(맥박, 체온) : 심전도 검사에서 시험군에서 1명이 Abnormal CS(부정맥)로 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었고 경증으로 이상반응 발생전 투여종료되어 조치는 해당사항 없고 대상자 연락두절로 추적관찰 불가하였음. 대조군 1명 이 Abnormal CS(맥박은 116beats/min, 체온 38.8° C)로 비인두염으로 임상시험용 의약품과의 관련성은 없었고, 임상시험용 의약품 용량유지 및 약물치료후 회복됨

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 294명(무작위배정 기준)을 대상으로 8주 동안 KDF-1901(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25mg 복합제)투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 제3상 임상시험에서 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량에 대해 대조군(암로디핀/발사르탄 2제 복합제) 대비 시험군(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 3제 복합제)가 우월함을 입증하였음
- 임상시험계획에 따라 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량에 대하여 계획서에 따라 FAS분석 결과, 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량의 최소제곱평균(LSM)은 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901) -22.76(0.99) mmHg, 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1) -16.69 (0.99) mmHg이었으며, MSSBP 변화량의 LS Mean 차이(LS Mean Difference) (SE) [95% CI]는 -6.07(1.40) mmHg [-8.83, -3.31]이었으며 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였음. (p-value=0.0046)
- 그 외 혈압 파라미터에 대해서도 일관성 있는 결과가 관찰되었음

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상 3상에서 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압이 있는 명의 환자를 대상으로 KDF1901-L 및 KDF1901 또는 KDF1901-R0 및 KDF1901-R1를 8주 동안 투여하였음.

- 총투여기간(Mean±SD)은 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901)은 평균 54.4±10.34일, 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1)은 평균 54.0±9.98일이었고 총복용량(Mean±SD)은 시험군(KDF1901-L 및 KDF1901)은 평균 105.2±20.25정 복용, 대조군(KDF1901-R0 및 KDF1901-R1)은 평균 106.7±17.52정 복용함. 투여(복약)순응도는 시험군95.522(7.3022)%, 대조군 97.152(5.7962)%9로 군간 노출의 차이는 없었음.
- 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 290명 중 치료기 이상사례는 67명에서 97건발생하였고, 시험군 36명(24.66%, 60건), 대조군 31명(21.53%, 37건)이었고 투여군간 이상사례 발생률의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.5783). 약물이상반응은 16명에서 18건발생하였고, 시험군 10명(6.85%, 12건), 대조군 6명(4.17%, 6건)이었고 투여군간 이상사례 발생률의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.4416).
- 이상사례는 대부분 경증, 중등증이었고, 중증은 1건(시험군 1건) 발생하여 중대한 이상반응의 발생률은 낮았고(총 1건, 0.68% 시험군 1건(뇌경색)) 약물관련성은 없었음.
- 임상실험실 검사 및 활력징후, 심전도의 임상적으로 유의미한 비정상은 이상사례로 수집되었음.

6.6. 가교시험

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목의 품목 허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(제1상 2건, 제3상 1건)을 제출하였음.
- 임상 1상(약물상호작용)[KDF-1901-DDI] : 건강한 성인 남성 자원자 40명을 대상으로 클로르탈리돈 또는 암로디핀, 발사르탄을 단독 또는 병용하여 반복투여시 약동학적 평가 결과, 암로디핀, 발사르탄의 병용 투여는 클로르탈리돈의 약동학에는 유의미한 영향을 미치지 않았고, 클로르탈리돈의 병용 투여는 암로디핀의 약동학에는 유의미한 영향을 미치지 않은 반면 발사르탄의 약동학적 노출 정도를 통계학적으로 유의미하게 증가시킴을 확인함. 발사르탄의 약동학에 대한 병용의 통계학적 유의성에도 불구하고, 클로르탈리돈과 암로디핀, 발사르탄의 병용 투여는 개별 성분 투여 시에 비해 임상적으로 유의미한 약동학, 안전성의 차이를 보이지 않을 것으로 예상됨
- 임상1상(BE)[KDF-1901-BE] : 건강한 성인 자원자 67명을 대상으로 클로르탈리돈25mg과 2제 복합제 암로디핀/발사르탄10/160mg 병용투여와 KDF-1901(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25mg) 단회투여시 일차 약동학 평가변수인 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈의 Cmax, AUC는 생물학적 동등성 범위내로, 두 군간 생체이용률은 유사하므로 의약품동등성 시험기준을 만족하여 복합제 단독투여 및 단일제 병용투여 간의 약동학 특성이 동등한 것으로 확인됨. 안전성 평가결과, 이상반응의 군간 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않으

므로 복합제 단독투여 및 단일제 병용투여 간의 안전성에 차이가 없음이 확인됨.

· 10/160/12.5, 5/160/12.5, 5/80/12.5mg 은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표1] 주4에 따라 생물학적 동등성 시험자료 제출을 동사의 생물학적 동등성을 입증한 10/160/25mg을 대조약으로 한 함량고저비교용출시험자료 제출로 갈음 가능함(약효동등성과 검토). 약효동등성과 검토 결과 3건의 비교용출시험 결과 제제간 동등성을 입증하였음.

- 제3상 임상시험[KDF-1901-3H]은 본태성 고혈압 환자 294명을 대상으로 8주 동안 시험군인 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 투여군과 대조군인 암로디핀/발사르탄 투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험이었음. 인구학적 정보(성별 포함) 및 베이스라인 특징은 군간 균형적이었음. 시험군의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 후 MSSBP 감소 효과(mmHg)는 대조군 대비 비열등하였고(최소제곱평균의 군간 차이 -6.07 mmHg, 95% CI , -8.83, -3.31, p<0.0001), 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈의 3제 병용투여군이 2, 4주 시점MSSBP, 2, 4주 시점 MSDBP, 2, 4, 8주 시점 혈압 정상화율, 4, 8주 시점 혈압반응률에서 암로디핀/발사르탄투여군에 비하여 통계적으로 유의하게 비열등하였음. 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 290명을 대상으로 한 안전성 평가 결과, 중대한 이상반응은 시험군에서 뇌경색 1건이 발생하였으나 약물치료로 회복되었고 약물과의 인과관계가 나타나지 않았음. 사망 및 중대한 약물이상반응은 두 군모두에서 없었고 가장 빈번한 약물이상반응은 시험군과 대조군 모두에서 '어지러움'으로 시험군에서 그 빈도가 좀 더 높게 나타났고 경증임(시험군 7명, 대조군 4명). 약물이상반응은 이상반응 97건 중 18건(18.56%)으로 투여군간 유의한 차이는 관찰되지 않아 복합제 투여 시 새로운 약물이상반응은 나타나지 않은 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사품목으로 기허가 된 엑스포지정10/160밀리그램(암로디핀베실산염/발사르탄), 하이그로톤정25밀리그램(클로르탈리돈)과 신청품목 발디핀플러스정10/160/25밀리그램(암로디핀베실산염/발사르탄/클로르탈리돈)과의 비교자료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	경동제약(주)	**허가일**	2025.11.07.
제품명	발디핀플러스정 10/160/25밀리그램 10/160/12.5밀리그램 5/160/12.5 밀리그램 5/80/12.5밀리그램 (암로디핀,발사르탄,클로르탈리돈)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.0, 2025.09.16
주성분 및 함량	· 10/160/25mg 이 약 1정 (530.01mg) 중 암로디핀베실산염(암로디핀으로서) 13.87mg(10mg), 발사르탄 160mg, 클로르탈리돈 25mg · 10/160/12.5mg 이 약 1정(421.08mg) 중 암로디핀베실산염(암로디핀으로서) 13.87mg(10mg), 발사르탄 160mg, 클로르탈리돈 12.5mg · 5/160/12.5mg 이 약 1정(265.05mg) 중 암로디핀베실산염(암로디핀으로서) 6.94mg(5mg), 발사르탄 160mg, 클로르탈리돈 12.5mg · 5/80/12.5mg 이 약 1정(421.08mg) 중 암로디핀베실산염(암로디핀으로서) 6.94mg(5mg), 발사르탄 80mg, 클로르탈리돈 12.5mg		
효능·효과	암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 저혈압 관련 사례(기립성 저혈압, 저혈압, 어지러움, 체위성 어지러움, 혈압감소) · 혈액 요산 증가(고요산혈증 포함) · 저칼륨혈증	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		

· 간 기능 이상 · 태아 독성 · 약물 과민성	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 만 19세 미만의 소아 및 청소년 투여 시 안전성 · 만 65세 이상의 고령자 투여 시 안전성 · 장기 투여 시 안전성 · 간장애 환자 투여 시 안전성 · 신장애 환자 투여 시 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서