의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025-10-10	**접수번호**	20250159051(2.5/160/2.5mg) 20250159091(2.5/160/1.25mg) 20250159094(2.5/80/1.25mg)
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	안국약품(주)		
제 품 명	레보살탄플러스정2.5/160/2.5밀리그램(에스암로디핀,발사르탄,인다파미드) 레보살탄플러스정2.5/160/1.25밀리그램(에스암로디핀,발사르탄,인다파미드) 레보살탄플러스정2.5/80/1.25밀리그램(에스암로디핀,발사르탄,인다파미드)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	에스암로디핀베실산염([redacted]), 발사르탄 ([redacted]), 인다파미드([redacted])		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	(필름코팅정) **(2.5/160/2.5mg)**1정(382.0mg) 중 S-암로디핀베실산염2.5수화물 3.74mg, 발사르탄 160.00mg, 인다파미드 2.5mg **(2.5/160/1.25mg)**1정(382.0mg) 중 S-암로디핀베실산염2.5수화물 3.74mg, 발사르탄 160.00mg, 인다파미드 1.25mg **(2.5/80/1.25mg)**1정(191.0mg) 중 S-암로디핀베실산염2.5수화물 13.87mg, 발사르탄 80.00mg, 인다파미드 1.25mg		
최종 허가 사항 **허가일자**	2026-04-28		
최종 허가 사항 **효능·효과**	붙임 참조		
최종 허가 사항 **용법·용량**	붙임 참조		
최종 허가 사항 **사용상의 주의사항**	붙임 참조		
최종 허가 사항 **저장방법 및 사용기간**	붙임 참조		
최종 허가 사항 **제조원**	붙임 참조		
최종 허가 사항 **허가조건**	붙임 참조		
국외 허가현황	해당사항 없음		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사1과 의약품안전평가과 약효동등성과	심사담당자	(안유) 김주연 심사원, 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 유지희 심사원, 박은혜 연구관, 우선욱 과장

	사전상담과		(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 (동등성) (2.5/160/2.5mg) 한희선 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (2.5/160/1.25mg) 정세영 심사원, 이경신 연구관, 도원임 과장 (2.5/80/1.25mg) 윤한나 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (통계) 조은영 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장
GMP* 평가부서	해당사항 없음	**GMP 담당자**	해당사항 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

에스암로디핀(암로디핀)과 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(에스암로디핀(암로디핀)과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 에스암로디핀(암로디핀)/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 2.5/80/1.25밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 2.5/160/2.5밀리그램이다. 에스암로디핀(암로디핀)/발사르탄 복합제와 인다파미드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 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 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 약물, 또는 다른 sulphonamide계 유도체에 과민반응이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 3) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음) 4) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자 5) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용 6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자 7) 원발성 고알도스테론 혈증 환자 8) 중증의 대동맥판 협착증 환자 9) 쇽 환자(심장성 쇼크 포함) 10) 중증의 저혈압 환자

11) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
12) 무뇨증 환자
13) 체액중의 칼륨·나트륨이 현저히 감소된 환자
14) 최근 뇌혈관손상 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고령자
2) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
3) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
4) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자
5) 신장이식환자
6) 혈관부종(발사르탄을 투여받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.)
7) 심부전 또는 심근경색 후 환자
8) 급성 심부전 및 급성 심근경색 환자
9) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
10) 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.)
11) 간질환·간장애 환자(경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
12) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
13) 혈액투석 중인 환자, 엄격한 염분 제한요법(low-salt therapy) 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
14) 수술 전 24시간 이내의 환자
15) 고혈압위기 환자
16) 진행된 간경화증 환자(간성혼수를 유발할 수 있다.)
17) 심질환이 있는 고령자, 중증의 관동맥경화증, 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨작용이 나타날 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 일으켜 혈전 색전증이 나타날 수 있다.)
18) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자
19) 설사, 구토 환자
20) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자
21) 디기탈리스제제, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬을 투여받고 있는 환자
22) 교감신경 절제 후 환자(혈압강하작용이 증강된다.)
23) 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자
24) 고요산 혈증 환자

4. 이상반응
1) 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 복합제
이 약에 대한 안전성은 에스암로디핀/발사르탄 복합제로 혈압조절이 되지 않는 본태성 고혈압 환자

313명을 대상으로 이 약(155명) 또는 대조약(158명)을 1일 1회 10주간 투여한 임상시험에서 평가되었다. 이 약을 투여한 시험군에서 임상시험용의약품 투여기간 중 발생한 이상사례는 아래 표와 같다.

기관계(SOC)	이상반응 (빈도별)	
	흔하게(1~10%)	흔하지 않게(0.1%~10%)
각종 신경계 장애	어지러움*	두통*
각종 위장관 장애	상복부 통증	설사, 소화 불량, 구역*
대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증	2형 당뇨병
각종 정신 장애		불안*, 우울한 기분*, 무력감*
임상검사		알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가
전신 장애 및 투여 부위 병태		무력증, 발열
근골격 및 결합 조직 장애		등허리 통증, 근막 통증 증후군
감염 및 기생충 감염		비인두염
각종 눈 장애		눈 통증
간담도장애		알코올성 간 질환

* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 이상반응

2) 에스암로디핀(암로디핀)/발사르탄 복합제

(1) 에스암로디핀(암로디핀)/발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었다.

이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000) 로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

<표> 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움

근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조

(2) 병용에 대한 추가정보
이중 맹검, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.
(3) 국내 시판후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다.
암로디핀/발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상사례 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다.
암로디핀/발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상사례는 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.
암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 암로디핀/발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
· 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해
· 구강 : 잇몸과다형성
· 위장관계 : 위염
· 정신계 이상 : 신경과민
· 신경계 : 감각저하
· 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군
3) 개개 주성분에 대한 추가 정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 각 주성분에 대한 이상사례가 나타날 수 있다.
● 에스암로디핀(암로디핀)
(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
· 자율신경계 : 열감을 동반한 홍조(특히 치료 시작시)
· 전신 : 피로, 부종
· 심혈관계 : 심계항진, 치료 초기 혹은 용량 증량시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 시간, 정도 증가(특히 폐쇄관상동맥질환 환자)
· 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 두통(특히 치료 초기), 편두통, 무력증
· 소화기계 : 복통, 구역, 소화불량

· 정신계 : 졸음
· 근골격계 : 발목부종
임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.
(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
· 자율신경계 : 구강건조, 발한증가
· 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소, 오한
· 심혈관계 : 저혈압, 체위저혈압, 체위어지럼, 말초허혈, 혈관염, 실신, 빈맥, 말초부종
· 중추 및 말초신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 미각이상, 진전, 마비, 추체외로 장애
· 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방
· 소화기계 : 배변습관의 변화, 소화불량, 위염, 치은 비후, 췌장염, 구토, 포만감, 식욕부진/증가, 삼킴곤란, 복부팽만감
· 대사/영양 : 고혈당, 갈증, 혈청 콜레스테롤 상승, 크레아틴키나아제(CK) 상승
· 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통, 골격근긴장증가, 관절증, 단일수축, 실조, 등통증
· 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로, 검사를 행하는 등 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
· 정신계 : 불면, 기분변화, 성기능장애, 꿈이상, 이인증, 무감동, 초조, 기억상실, 민감, 우울, 불안, 혼란, 공포, 불쾌감
· 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염, 코피
· 피부 및 피하조직 : 탈모, 자색반병, 피부 변색, 두드러기, 광민감반응, 발진, 발진홍반, 발진반구진, 냉습피부, 모세혈관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성표피괴사용해
· 감각기계 : 이명, 시각이상, 결막염, 복시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 미각이상, 시력저하
· 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증, 다뇨, 배뇨통
· 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. 간기능장애 임상증상(예, 무력증, 거식증, 오래 지속되는 구역)이 있을 경우 간효소 수치에 대한 측정이 권장된다. 수치가 상승되고 황달이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.
· 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형삼출홍반, 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐-존슨 증후군)을 포함한 알레르기반응이 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
(3) 다른 칼슘채널차단제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
- 심근경색, 부정맥(서맥, 심실빈맥, 심방성세동, 기외수축, 심방부정맥 포함), 흉통
(4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
· 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방차단 또는 방실차단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 방실차단이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
· 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
· 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
· 기타 : 때때로 두중감, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 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 치

료받은 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) 심부전 환자
발사르탄 심부전 연구(Val-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1 % 이상의 발생율로 관찰되었다.
어지럼, 저혈압, 기립어지럼, 기립저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증
(모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.)
Val-HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.
(3) 심근경색 후 환자
심근경색 후 고위험 환자군에 대해 발사르탄, 캅토프릴 및 발사르탄과 캅토프릴을 장기 투여 시 각각의 유효성 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조약 비교 평행 그룹 연구인 VALIANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 인구군(예, 심부전 환자)과 약물 자체 성질, 심혈관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들의 임상적 진행 상황 등에 부합하였다.
중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었다. 이는 일차적 평가 지표였던 모든 원인에 의한 사망률 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1 % 이상이며 발사르탄 투여군에서 캅토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기절, 심부전, 저혈압, 혈관신경부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이었다.
이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8 %. 캅토프릴 투여군에서 7.7 %였다.
(4) 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.
· 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
· 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥

· 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.
· 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.
· 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.
· 고칼륨혈증: 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
· 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 혈액투석, 엄격한 염분 제한요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
· 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.
· 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.
· 수포성 피부염 (빈도 불명)
· 장 혈관 부종 (매우 드물게)
(5) 실험실적 검사
· 발사르탄을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20% 이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1%에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.
· ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6%에서 호중구감소증이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다.
· 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.
· 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.
· 임상검사치에 대한 영향: 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
(6) 국내 시판후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/1171례)로 보고되었으며 이 중 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 2례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

● 인다파미드

(1) 안전성 프로파일

가장 흔하게 보고된 이상반응은 과민반응으로, 주로 알레르기, 천식반응 및 반구진성 발진의 소인을 가진 대상에 대한 피부반응이다.

임상시험동안, 저칼륨혈증(혈장칼륨<3.4mmol/l)이 환자의 10%에서 나타났으며, 4-6주 치료 후 4%의 환자에서 혈장칼륨이 3.2mmol/l 미만으로 나타났다. 12주 후, 혈장 칼륨의 평균 감소량은 0.23mmol/l이었다.

임상 또는 실험실적 지표와 관련된 대부분의 이상반응은 용량 의존적이다.

(2) 이상반응 표

인다파미드 투여 중 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 빈도에 따라 다음과 같이 분류하였다.

매우 흔하게(≥1/10); 흔하게 (≥1/100, <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100); 드물게(≥1/10,000, <1/1,000); 매우 드물게 (≥1/100,000, <1/10,000); 빈도 불명(가능한 정보로부터 추산이 불가능함)

기관계(SOC)	이상반응 (빈도별)				
	흔하게 (10%~1%)	흔하지 않게 (1%~0.1%)	드 물 게 (0.1%~0.01%)	매우 드물게 (0.0001%~0.01%)	빈도불명
혈액 및 림프계 장애				무과립구증, 생 불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증	
대사 및 영양 장애	저칼륨 혈증	저나트륨 혈증	저염소 혈증, 저마그네슘 혈증	고칼슘 혈증	
각종 신경계 장애			현훈, 피로, 두통, 감각 이상		실신
					근시, 시야 흐림, 시각 장애, 폐쇄 우각 녹내장, 맥락막 삼출
각종 심장 장애				부정맥	염전성 심실빈맥 (Torsade de Pointes, 치명적일 가능성 있음)
각종 혈관 장애				저혈압	

각종 위장관 장애		구토	구역, 변비, 다음증	췌장염	
간담도 장애				간 기능 이상	간성 뇌 병증, 간염
피부 및 피하조직 장애	과민반응, 구진 발진	자색반	혈관 부종, 두드러기, 독성 표피 괴사 용해, 스티븐스-존슨 증후군		정신 홍반성 루푸스, 광민감성 반응
신장 및 요로 장애				신부전	
근골격 및 결합조직 장애					근육 연축, 근력 이상, 근육통, 횡문근 융해
생식계 및 유방 장애		발기 기능 장애			
임상 검사					심전도 QT 연장, 혈당 증가, 혈액 요산 증가, 간 효소 증가

5. 일반적 주의

1) 심부전 및 심근경색 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.

발사르탄을 투여받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 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. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.

몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 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.
간 기능이 손상된 환자에서 티아지드계 관련 이뇨제는 특히 전해질 불균형이 있는 경우 간성 혼수상태로 진행될 수 있는 간성 뇌증을 일으킬 수 있다. 이 경우 이뇨제의 투여를 중단해야 한다.
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 있는 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 발사르탄의 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
(1) 이뇨효과가 급격히 나타날 수 있으므로 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 점차 증량하도록 한다.
(2) 연용하는 경우에는 전해질실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.
(3) 인다파미드의 치료를 시작하기 전에 혈장 나트륨을 측정해야 하며, 이후 정기적으로 측정해야 한다. 혈장 나트륨의 저하는 초기에는 증상이 나타나지 않을 수 있으므로 정기적인 모니터링이 필수적이며, 특히 간경화 환자 및 고령자는 자주 측정해야 한다. 어떠한 이뇨제도 때때로 매우 심각한 결과를 초래할 수 있는 저나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 혈량저하증을 동반한 저나트륨혈증은 탈수 및 기립성 저혈압의 원인이 될 수 있다. 동반되는 염소이온의 손실은 이차 보상성 대사성 알칼리증을 초래할 수 있다. 이러한 증상의 발생 빈도와 정도는 경미하다.

(4) 저칼륨혈증을 동반한 칼륨의 고갈은 티아지드계 및 관련 이뇨제의 주요 위험요소이다. 저칼륨혈증은 근육 장애를 일으킬 수 있다. 주로 중증 저칼륨혈증의 결과로 횡문근융해증의 사례가 보고되었다. 저칼륨혈증(<3.4 mmol/L)의 발현의 위험성은 특정한 고위험군 환자, 즉, 고령자, 영양부족 및/또는 여러 약물 복용환자, 부종 및 복수를 동반한 간경화 환자, 관상동맥질환 및 심부전 환자 등에서 억제되어야 한다. 이러한 경우, 저칼륨혈증은 디기탈리스 제제의 심장 독성 및 부정맥의 위험을 증가시킨다. 선천적으로 또는 치료에 의해 QT 간격이 연장된 환자 또한 위험하다. 서맥뿐만 아니라 저칼륨혈증도 심각한 부정맥, 특히 잠재적으로 치명적인 다형성 심실 빈맥의 발현을 유발하는 요인이다. 위에 언급된 모든 상황에 대해 좀 더 빈번한 혈장 칼륨의 모니터링이 요구된다. 혈장 칼륨은 치료 시작 후 첫 주 이내에 첫 번째 측정이 이루어져야 한다. 저칼륨혈증이 나타나면 치료하여야 한다. 낮은 수치의 혈장 마그네슘과 관련된 저칼륨혈증은 혈장 마그네슘 수치가 교정되지 않는 이상 치료 불응성을 나타낼 수 있다.
(5) 티아지드계 및 관련 이뇨제(인다파미드 등)는 저마그네슘혈증을 초래할 수 있는 뇨 중 마그네슘 배설을 증가시킨다.
(6) 티아지드계 및 관련 이뇨제들은 뇨 중 칼슘배설을 감소시킬 수 있고, 일시적으로 경미한 혈장 칼슘의 상승을 일으킬 수 있다. 고칼슘혈증은 과거에 인지하지 못했던 부갑상선기능 항진증에 의해 나타날 수 있다. 부갑상선 기능 측정 전에 치료를 중단해야 한다.
10) 대사이상
(1) 고요산혈증 환자에게서 통풍 발작의경향이 증가할 수 있다.
(2) 통풍환자의 경우에는 통풍치료제와 병용투여하는 것이 바람직하다.
(3) 당뇨병환자, 특히 저칼륨혈증이 있는 환자인 경우 혈당 측정이 중요하다.
11) 티아지드계 및 관련 이뇨제 투여 시 광과민반응이 일부 보고되었다. 인다파미드 투여 도중 광과민반응 발생시 치료 중단이 권장된다. 만약, 이뇨제의 재투여가 필요하다고 판단되면, 햇빛이나 인공 UVA에 노출되는 부분을 보호하는 것이 권장된다.
12) 설폰아미드 또는 설폰아미드 유도체 약물은 시야 결손을 동반한 맥락막 삼출, 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발하는 특이반응을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적인 시력손실을 초래할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 인다파미드의 투여를 중단한다. 안압이 계속 조절되지 않는다면, 즉각적인 약물 또는 외과적 치료를 고려할 수 있다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 유발하는 위험요인이 될 수 있다.
13) 티아지드계 및 관련 이뇨제들은 신기능이 정상이거나, 약간저하된 경우(혈장 크레아티닌 25 mg/L, 즉 성인에서 220μmol/L 미만인 경우)에만 효과적이다. 고령자의 경우 혈장 크레아티닌 수치는 연령, 체중 및 성별에 따라 조정되어야 한다.
치료 시작 시 이뇨제로 인한 수분 및 나트륨의 손실에 따른 체액부족은 사구체 여과율을 감소시킨다. 이는 혈중 요소 및 혈장 크레아티닌의 상승을 일으킬 수 있다. 이러한 일시적인 신기능 부전은 정상적인 신기능을 가진 경우는 영향을 미치지 않으나, 신장기능이 저하된 경우 증상이 악화될 수 있다.
14) 임상검사치의 영향
인다파미드는 갑상선장애가 없는 환자의 혈청 PBI(단백결합요오드)를 저하시킬 수 있으므로 주의한다.
15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

16) 인다파미드는 도핑테스트에서 양성반응이 나올 수 있는 성분을 함유하고 있으므로, 운동선수들에게서 주의가 필요하다.
17) 운전 및 기계조작 시 주의
운전 및 기계 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 특히 치료를 시작했을 때나 다른 항고혈압 약물이 추가된 경우에 영향이 나타날 수 있다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.

6. 상호작용
1) 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드
에스암로디핀/발사르탄 5/160 밀리그램 복합제와 인다파미드 2.5밀리그램 단일제를 건강한 지원자에 단독 또는 병용 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 에스암로디핀/발사르탄 5/160 밀리그램 복합제와 인다파미드 2.5밀리그램 단일제 병용투여 시 에스암로디핀과 인다파미드의 약동학은 영향을 받지 않았고 발사르탄 AUC 및 Cmax는 각각 약 38% 및 43%가 증가한 것으로 관찰되었으나, 임상적으로 유의미한 변화는 아니었다.
다른 약물들과 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 복합제와의 약물 상호작용에 대한 연구는 없다.
2) 에스암로디핀(암로디핀), 발사르탄과 인다파미드 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

● 에스암로디핀(암로디핀)
(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
(2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 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 혈압강하효과의 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
① 시메티딘 : 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
② 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
③ 실데나필 : 원발고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강하효과를 발휘한다.
④ 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.

⑤ 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

① 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

② 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

③ 알코올 : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

④ 와르파린 : 암로디핀과 와르파린의 병용투여시 와르파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

⑤ 시클로스포린 : 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

⑥ 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

⑦ 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.

⑧ 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.

(9) 다른 혈압강하제 : 다른 혈압강하제와 병용시 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다. 특히 칼슘채널차단제와 베타차단제의 병용은 심부전을 일으킬 수 있으며, 저혈압과 심근경색까지 유발할 수 있으므로 주의한다.

(10) 삼환계 항우울제 : 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다.

(11) 질산염제제 : 혈압과 심박수에 대한 암로디핀의 효과를 증가시킬 수 있다.

(12) 항부정맥제(아미오다론, 퀴니딘 등) : 근육수축 억제작용이 커질 수 있다.

(13) 테오필린과 에르고타민 : 칼슘채널차단제는 CYP-450 대사에 의존하는 테오필린과 에르고타민의 대사에 개입할 수 있다. 암로디핀과의 병용시 혈액을 정기적으로 체크할 것이 권장된다.

● 발사르탄

(1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로디핀, 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/1.73m2)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다

● 인다파미드
(1) 바르비탈산 유도체, 아편알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성저혈압이 증강될 수 있으므로 주의한다.
(2) 노르에피네프린등의 혈압상승성아민에 대한 혈관벽의 반응성을 저하시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킬 수 있으므로 수술전 환자에 사용할 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
(3) 다른 혈압강하제의 투여를 받고 있는 환자에게 인다파미드를 병용투여하는 경우에는 혈압저하작용을 증가시킬 수 있으므로 혈압강하제의 용량조절 등에 주의한다.
(4) 디기탈리스의 심장에 대한 작용을 증가시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증이 있는 경우 디기탈리스의 독성이 증가될 수 있다. 혈장 칼륨, 마그네슘 및 ECG를 모니터링하고, 필요한 경우 용량을 조절한다.
(5) 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬과 병용투여시 과도한 칼슘방출을 일으킬 수 있으므로 주의한다.
(6) 인다파미드 투여 중 항당뇨병약의 작용이 현저히 감소되므로 주의한다.
(7) 리튬과 병용투여 시 무염(salt-free) 식이(요중 리튬 배설 감소)처럼 과량복용의 징후와 함께 혈장 리튬이 상승된다. 리튬과의 병용투여를 권장하지 않으나 이뇨제의 병용이 필요한 경우 혈중 리튬 농

도의 엄격한 모니터링 및 용량조절이 요구된다.
(8) 하제와 병용투여하는 경우에는 칼륨방출을 증가시킬 수 있다.
(9) 퀴니딘 등 항부정맥제와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증이 나타날 수 있다.
(10) COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드성소염진통제, 고용량의 아세틸살리실산(≥ 3g/일)은 인다파미드의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 탈수 환자(사구체 여과율의 감소)인 경우 급성신부전의 위험이 있으므로, 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작시 신기능을 측정한다.
(11) 바클로펜과 병용투여시 혈압강하효과가 증가하므로 신중히 투여한다. 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작 시 신기능을 측정한다.
(12) 알로푸리놀: 인다파미드와 병용투여하는 경우 알로푸리놀에 대한 과민반응의 빈도가 증가될 수 있다.
(13) 칼륨보존성 이뇨제 (아밀로라이드, 스피노로락톤, 트리암테렌)와 병용투여하는 경우 일부 환자에게는 병용투여가 유익한 반면, 일부에는 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증이 나타날 수 있다.(특히 신부전 및 당뇨병환자) 혈장 칼륨 및 ECG를 모니터링 해야 하며, 필요한 경우 치료해야 한다.
(14) 이뇨제에 의한 탈수 환자에게 요오드조영제를 고용량 복용한 경우 급성 신부전의 위험성이 증가한다. 요오드조영제를 투여하기 전에 수분을 공급한다.
(15) 사이클로스포린, 타크로리무스를 병용투여하는 경우 혈장 크레아티닌을 증가시킬수 있으므로 주의한다. 사이클로스포린 혈중 농도의 변화가 없더라도 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으며, 수분/나트륨의 손실이 없는 환자에서도 크레아티닌이 증가할 수 있다.
(16) 다형성 심실 빈맥 (Torsade de Pointes)을 일으키는 아래 약물과 병용투여시 주의가 요구되나, 아래 약물에만 국한되지 않는다.
- Class Ia 항부정맥제 (예, 퀴니딘, 히드로퀴니딘, 디소피라미드)
- Class III 항부정맥제 (예, 아미오다론, 소타롤, 도페틸라이드, 이부틸라이드, 브레틸리움)
- 일부 항정신병제: 페노치아진계 (예, 클로로프로마진, 시아메마진, 레보메프로마진, 치오리진, 트리플루오페라진), 벤즈아미드계 (예, 아미설피리드, 설피리드, 설토프리드, 티아프리드), 부티로페논계열 (예, 드로페리돌, 할로페리돌), 기타 항정신병제 (예, 피모지드)
- 기타 물질: 베프리딜, 시사프리드, 다이페마닐, 에리스로마이신 정맥주사, 할로판트린, 미졸라스틴, 펜타미딘, 스파플록사신, 목시플록사신, 빈카민 정맥주사, 메타돈, 아스테미졸, 테르페나딘
심실성 부정맥, 특히 다형성 심실 빈맥의 위험성이 증가한다(저칼륨혈증은 위험 요소이다.). 인다파미드들을 병용투여 하기 전에 필요한 경우 저칼륨혈증에 대해 모니터링하고 치료한다. 임상적으로 혈장 전해질 및 ECG를 모니터링 한다.
저칼륨혈증이 있는 경우 다형성 심실 빈맥을 일으키지 않는 약물을 사용한다.
(17) 기저질환으로 나트륨 고갈(특히 신동맥 협착증 환자)이 있는 상태에서 안지오텐신 전환효소 저해제와 병용 투여를 시작했을 때 갑작스런 저혈압 및/또는 급성 신부전의 위험이 있다.
고혈압 환자에서 기존의 이뇨제 치료가 나트륨의 고갈을 일으킨 경우 다음의 조치가 필요하다:
- 안지오텐신 전환효소 저해제로 치료 시작하기 3일 전에 이뇨제를 중지하거나, 필요한 경우 저칼륨성 이뇨제를 재투여 한다.
- 또는, 안지오텐신 전환효소 저해제를 저용량에서 시작하고, 용량을 점진적으로 증가시킨다.
울혈성 심부전 환자에서 병용투여하는 저칼륨성 이뇨제의 용량을 감소시킨 후, 안지오텐신 전환효소 저해제를 매우 낮은 농도에서 투여한다.
모든 경우에 안지오텐신 전환효소 저해제 투여를 시작한 첫 주 동안 신기능(혈장 크레아티닌)을 측정한다.
(18) 기타 저칼륨혈증을 일으키는 약물(암포테리신 B (정맥주사), 당질 및 미네랄 부신피질호르몬, 테트라코삭티드, 자극성 하제)의 경우 저칼륨혈증의 위험성이 증가한다(부가효과). 혈장 칼륨의 모니터

링 및 치료가 필요하다. 디기탈리스와 병용하는 경우 특히 주의해야 한다. 비자극성 하제를 사용한다.
(19) 부신피질호르몬, 테트라코삭티드 전신 투여시 혈압강하효과의 감소가 나타날 수 있다(부신피질호르몬으로 인한 수분 또는 나트륨 저류).
(20) 메트포르민과 이뇨제 특히 루프계 이뇨제 병용투여 시 기능적 신부전 가능성 때문에 메트포르민이 증가되어 젖산 산증을 일으킬 수 있다.
(21) 이미프라민등의 항우울제, 신경이완제의 경우 혈압강하효과 및 기립성 저혈압의 위험성이 증가한다(부가효과).
칼슘과 병용투여 시 뇨중 칼슘 배설의 감소로 인해 고칼슘혈증의 위험성이 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.
● 에스암로디핀(암로디핀)
1) 임부 : 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.
2) 수유부 : 사람에 대한 투여경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
● 발사르탄
1) 임부: 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 안되며, 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.
2) 수유부: 발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었으므로 수유부가 발사르탄을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 발사르탄의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.
3) 생식 가능성 있는 남성 및 여성: 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신중 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 발사르탄의 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫드에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

● 인다파미드

1) 임부: 임부에서의 인다파미드의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.

임신 후기에 티아지드계 약물의 지속적인 노출은 산모의 혈장량뿐 아니라 자궁태반의 혈류를 감소시킬 수 있으며, 이는 태아-태반 허혈 및 성장지연을 초래할 수 있다.

동물시험에서 생식 독성에 대한 직접적, 간접적인 유해한 영향을 보이지 않는다.

일반적으로 임산부에게 이뇨제를 투여해서는 안되며, 임신중 부종을 치료하기 위해 사용해서는 안된다.

또한, 티아지드계 약물은 신생아 또는 영아에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다.

2) 수유부: 인다파미드는 모유로 이행하므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중지한다. 설폰아마이드 유래 약물에 대한 과민반응 및 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 신생아 및 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.

인다파미드는 수유중 모유의 감소 또는 억제와 연관되어 있는 티아지드계 이뇨제와 밀접한 관련이 있다.

3) 수태능: 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 랫드의 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

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) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 나타날 수 있다).

3) 특히 심질환 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이뇨는 급속한 혈장량 감소와 혈액 농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.

4) 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5 밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

● 에스암로디핀(암로디핀)

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압, 홍조, 두통, 반사성 빈맥, 심박이상, 심혈관계 혈액순환 이상으로 쇼크상태, 의식불명, 혼수상태까지 이를 수 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄을 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 유

지를 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.

● 인다파미드

증상: 인다파미드에 의한 급성 독성의 신호는 수분/전해질 이상(저나트륨혈증, 저칼륨혈증)이다. 임상적으로 구역, 구토, 저혈압, 경련, 현훈, 졸음, 혼동, 다뇨증 또는 무뇨증에 가까운 감뇨증(혈량저하증에 의함)을 일으킬 수 있다.

관리: 초기 관리로 위세척 및/또는 약용탄을 투여하여 약물을 신속하게 제거 후, 응급 센터에서 수분/전해질 균형을 정상으로 회복해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

● 에스암로디핀(암로디핀)

칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다. 암로디핀은 R체와 S체의 거울상이성체가 같은 비율로 혼합되어 있는 라세믹 혼합물로 그 중 약리효과를 나타내는 것은 S체인 에스암로디핀이다.

● 발사르탄

안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ AT1 수용체를 선택적으로 차단하여 말초 혈관 확장과 알도스테론 분비 억제를 통해 혈압을 낮춘다.

● 인다파미드

설폰아미드계 티아지드 유사 이뇨제로 신장의 원위 세뇨관에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제하고 혈관 평활근 이완을 통해 말초혈관을 확장시켜 혈압을 낮춘다.

2) 약동학적 정보

이 약(에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5밀리그램)과 에스암로디핀/발사르탄 2.5/160밀리그램 복합제 및 인다파미드 2.5밀리그램 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 에스암로디핀, 발사르탄, 인다파미드의 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUClast와 Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 S-암로디핀/발사르탄 2.5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않은 제 2기 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 에스암로디

핀/발사르탄 2.5/80밀리그램을 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 318명이 무작위배정되어 이 약(에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 복합제) 또는 대조약(에스암로디핀/발사르탄 복합제)을 투여 받았다. 시험군의 경우 이 약 2.5/80/12.5밀리그램을 4주간 복용 후 2.5/160/2.5밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하였고, 대조군의 경우 2주간 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80밀리그램을 4주간 복용 후 2.5/160밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하여 두 군간 혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 10주 후 MSSBP 변화량에 대해 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)를 실시한 결과, 기저치 대비 10주 후 MSSBP 변화량의 최소제곱평균 ± 평균오차는 이 약 투여군 –14.42 ± 1.00 mmHg, 대조군 –8.11 ± 0.99 mmHg으로, 시험군이 대조군에 비해 MSSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001).

[기저치 대비 10주 후 MSSBP 변화량(FAS)]

MSSBP (mmHg)	시험군 (N=153)	대조군 (N=157)	p-value (ANCOVA)
기저값 (평균±표준편차)	148.82±11.28	148.11±10.52	-
10주 시점에서 기준선 대비 변화량 (최소제곱평균±표준오차)	-14.42±1.00	-8.11±10.99	
최소제곱평균 차이(95% CI)	-6.31(-9.07, -3.55)		<0.0001

* 결측치는 LOCF 방법으로 대체

4) 독성시험 정보

● 에스암로디핀(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 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m2기준으로 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/m2기준으로 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/m2)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관

찰되었다.
(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/m2)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/m2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.
● 인다파미드
동물실험에서 치료용량의 40~8000배를 투여한 경우 이뇨효과를 악화시킨다는 보고가 있다. 급성독성시험에서 정맥주사 또는 복강주사한 경우 호흡완만, 말초혈관확장 등을 나타내었다. 동물실험에서 돌연변이원성, 발암성을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관
제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조, 안국약품(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 에스암로디핀베실산염

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

○ 주성분명: 발사르탄

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

[redacted]

○ 주성분명: 인다파미드

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

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 '에스암로디핀'(칼슘 채널 억제제)과 '발사르탄'(안지오텐신Ⅱ수용체 억제제), '인다파미드'(이뇨제)로 구성된 복합제 품목

✓ **(인정사항) 유효성 개선**

- 임상 1상 2건(약물상호작용, 동등성), 한국인을 포함한 임상 3상 치료적 확증 임상시험(발사르탄/에스암로디핀 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

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-10-10		
보완요청일자	2026-01-05(1차) 2026-04-10(2차)	2025-12-23	2025-12-31(1차) 2026-04-09(2차)
보완접수일자	2026-03-06(1차) 2026-04-17(2차)	2026-03-06	2026-03-06(1차) 2026-04-17(2차)
최종처리일자	2026-04-27		

[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		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	△	*△	X	X	X	*△	X	X	*○	※	※	○	X	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	○	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	DMF 자료로 갈음 [2. 가. 1), 2), 3), 7), 8) /3. 가. 1), 2)]																																					

○ 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(에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5mg 외 2 품목)은 국내 기허가된 항고혈압제를 복합한 신규조합의 고정 용량 복합임
- 품목허가를 뒷받침하는 자료로서 독성(13주 반복투여독성시험) 및 임상1상(DDI), 임상1상(BE) 및 임상3상을 제출하였고 일부 함량제제에 대해 임상1상(BE) 제출을 갈음하기 위한 자료로 비교용출시험자료 2건을 제출하였음
- 독성시험자료
  - 랫드를 사용한 복합제 13주 반복투여독성시험자료에서 복합제 투여로서 새로운 독성은 관찰되지 않았음
- 임상시험성적에 관한 자료
  - (약물상호작용) 건강한 성인 자원자를 대상으로 S-암로디핀/발사르탄 복합제(5/160mg) 및/또는 인다파미드(2.5mg)를 1일 1회 반복 투여하여 항정상태에서 약동학을 비교 평가한 결과, S-암로디핀/발사르탄 및 인다파미드를 병용투여 시 인다파미드 및 S-암로디핀의 약동학에는 영향이 없었으나(기하평균비의 90% CI 가 생물학적 동등성 판정 범위 내) 발사르탄의 약동학 파라미터는 증가가 관찰되었음(Cmax 43% 증가, AUC 39% 증가). 전신약물노출 2배 이하의 변화로서, 임상적으로 유의미한 변화로는 간주되지 않음
  - (임상3상) 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80mg으로 혈압조절이 충분하지 않은 본태성 고혈압환자 318명(무작위배정 기준)을 대상으로 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 복합제의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험 결과 제10주 시점에 기저치 대비 MSSBP 변화량을 비교 분석한 결과 시험군인 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5mg이 대조군인 에스암로디핀/발사르탄 2.5/160mg 대비 혈압강하 효과가 우월함을 입증하였고, 시험군에서 새롭게 관찰된 안전성 문제는 관찰되지 않았음
  - (생체이용률 임상1상_2.5/160/2.5mg 제제) 건강한 성인을 대상으로 공복에 시험약(2.5/160/2.5mg 제제) 1정 투여 또는 기허가된 시판 중인 발사르탄/에스암로디핀 160/2.5mg 제제(레보살탄정160/2.5mg) 및 인다파미드 2.5mg 단일제(다피드정2.5mg)각 1정을 병용투여하여 혈중 인다파미드, 발사르탄 및 에스암로디핀을 분석한 결과 1차 평가변수인 AUCt, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간을 확인한 결과 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처고시) 제17조에 따른 동등성 기준에 적합하였음
  - (비교용출시험_2.5/80/1.25, 2.5/160/1.25mg 제제) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표1] 주4에 따른 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제7조제2항에 따라 동사의 2.5/160/2.5mg 제제를 대조약으로 한 함량고저 비교용출시험자료를 제출하였으며, 해당 시험 결과 제제간 동등하였음

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : ARB + CCB + Diuretics 복합제
- 약리작용 기전
  - 에스암로디핀(암로디핀) : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하

효과를 나타냄. 암로디핀은 R체와 S체의 거울상이성체가 같은 비율로 혼합되어 있는 라세믹 혼합물로 그 중 약리효과를 나타내는 것은 S체인 에스암로디핀임

- 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ AT1 수용체를 선택적으로 차단하여 말초 혈관 확장과 알도스테론 분비 억제를 통해 혈압을 낮춤
- 인다파미드 : 설폰아미드계 티아지드 유사 이뇨제로 신장의 원위 세뇨관에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제하고 혈관 평활근 이완을 통해 말초혈관을 확장시켜 혈압을 낮춤

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 국내 기허가된 항고혈압제 주성분으로 구성된 신규 조성의 고정 용량 복합제임.
  - 동일 계열 조합 고혈압 복합제(ARB+CCB+Diuretics)의 국내 기허가가 있음
- 품목허가를 위해 동물 1종에 대한 13주 반복투여독성시험 약물상호작용 임상1상, 치료적 확증 임상3상, 임상1상(생물학적 동등성) 및 비교용출시험을 실시하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과 :

에스암로디핀(암로디핀)과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

- 신청 용법용량 :

이 약은 1일 1회 1정을 아침 식후에 경구투여 한다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(에스암로디핀(암로디핀)과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다.

에스암로디핀(암로디핀)/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 2.5/80/1.25밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 4주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 2.5/160/2.5밀리그램이다.

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 개개 주성분 단일제 또는 함유 복합제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

2018.02.20. [AGSAVI_DI_1705] 건강한 성인 대상자에게 AGI1705와 AGS1705를 병용하여 반복투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 교차설계, 1상 임상시험, 승인

2019.03.11. [AGSAVI_BE_1705] 건강한 성인 대상자를 대상으로 AG1705 단독투여와 AGI1705, AGS1705 의 병용투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2 투여군, 2 순서군,

4 기 교차 1 상 임상시험, 승인

2020.11.30. [AGSAVI1705] AGLS로 혈압이 조절되지 않는 2기 고혈압 환자에서 AGSAVI와 AGLS의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 양측눈가림, 제 3상 임상시험, 승인

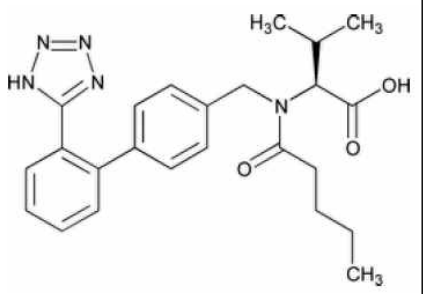
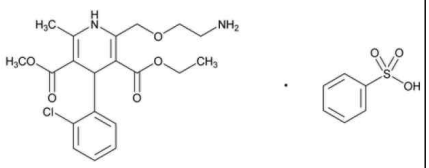
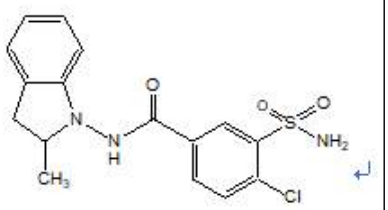
2022.04.15. [AG-1705_P3] AGLS로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압환자에서 AGSAVI와 AGLS의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 양측눈가림, 제3상 임상시험, 승인

- 사전검토(기타) 2건

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	N-[p-(o-1H-Tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-N-valeryl-l-valine	발사르탄	C24H29N5O3 MW 435.52	
	3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methyl ester, (±)-,monobenzenesulfonate	암로디핀 베실산염	C20H25ClN2O5・C6H6O3S MW 567.05	
	4-chloro-N-(2-methyl-2,3-dihydroindol-1-yl)-3-sulfamoylbenzamide	인다파미드	$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ MW 365.84	

2.1.2 원료의약품 시험항목

[발사르탄]

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

[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*

[인디파미드]

■ 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*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험(AZBT) ■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성 배치로 사용기간 36개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험 종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여 방법</th><th>투여 기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">반복투여독성시험</td><td>랫드 (SD)</td><td>PO</td><td>4주 (DRF)</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>s-Am</th><th>In</th><th>Va</th></tr>
<tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G2</td><td>0.64</td><td>0.64</td><td>40.96</td></tr>
<tr><td>G3</td><td>1.6</td><td>1.6</td><td>102.4</td></tr>
<tr><td>G4</td><td>4</td><td>4</td><td>256</td></tr>
<tr><td>G5</td><td>4</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G6</td><td>-</td><td>4</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G7</td><td>-</td><td>-</td><td>256</td></tr>
</table>
</td><td>X</td><td>13주 반복독성시험에서 1.6/1.6/102.4을 고용량으로 설정</td></tr>
<tr><td>랫드 (SD)</td><td>PO</td><td>13주 (4주)</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>s-Am</th><th>In</th><th>Va</th></tr>
<tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G2</td><td>0.125</td><td>0.125</td><td>8</td></tr>
<tr><td>G3</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>32</td></tr>
<tr><td>G4</td><td>2</td><td>2</td><td>128</td></tr>
<tr><td>G5</td><td>2</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G6</td><td>-</td><td>2</td><td>-</td></tr>
<tr><td>G7</td><td>-</td><td>-</td><td>128</td></tr>
</table>
</td><td>O</td><td>⇒ NOAEL은 암수 모두 0.5/0.5/2 mg/kg/day
• 장기중량에서 신장의 절대 또는 상대중량의 증가 또는 증가경향, 조직병리학적 검사에서 신장피질의 호염기성 세뇨관 관찰.
• 4주 회복기간에 회복 또는 회복 경향</td></tr>
</table>

4.2. 독성시험자료 개별 요약 : 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험 자료는 미제출되었으나, 13주 반복독성시험자료로 단회 및 4주 반복투여 독성시험자료 갈음 가능함
- 13주 반복투여 독성시험결과, 투여용량은 사람에서의 예상 노출 범위를 포함하도록 적절히 설계되었으며, 에스암로디핀, 발사르탄, 인다파미드 병용 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 새로운 독성은 관찰되지 않았음.
  - 단일제 대비 독성 증상의 중등도가 증가되는 경향을 보였으나 큰 변화는 아니었으며 회복 경향을 보였음.
  - 신장에 대한 조직병리학적 소견은 발사르탄을 포함하는 sartan에 대해 이미 알려져 있는 소견임. 발사르탄 200~600 mg/kg/day에서 renal tubular vasophilia 및 hyperplasia 및 이와 관련된 BUN 증가가 명확하게 관찰되는 것으로 알려져 있으며, 그 이하 용량에서도 경증의 tubular vasophilia가 보고됨. 이는 약리작용의 과도한 발현에 따른 이차적 변화(적응적 변화)이며, 직접적 세포독성은 아닌 것으로 판단됨
  - NOAEL에서의 노출과 사람 최대 투여용량에서의 노출과 비교할 때 안전역이 높게 확인되지는 않았지만, 복합제 성분 중 특정성분(발사르탄)으로 인한 투여용량 제한으로 인한 것으로, 다른 성분에 의한 독성학적 변화는 관찰되지 않았다는 점이 인정됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제28조제4항에 따라 복합제를 구성하는 개개 성분의 허가사항 및 동일 조합 고함량 복합제의 허가사항에 근거하여 추가 자료 제출 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)
  - 생물약제학 시험 1건 : AGSAVI_BE_1705
  - 약물상호작용 시험 1건 : AGSAVI_DI_1705
  - 임상 3상 1건 : AG01705_P3
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 [AG01705_P3]임
- 임상1상(BE) 제출을 갈음하는 자료로 비교용출시험자료 2편 제출

6.3. 생물약제학시험

<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><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">[AGSAVI_BE_1705] 건강한 성인 대상자를 대상으로 AG1705 단독투여와 AGI1705, AGS1705 의 병용투여 후 안전성 과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-투여군, 2-순서군, 4기 교차 1 상 임상시험</td></tr>
<tr><td colspan="5">[디자인]
무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2순서군 4기 교차
<table><tr><th rowspan="2">Sequence</th><th colspan="7">Period</th></tr><tr><th>I</th><th>W/O</th><th>II</th><th>W/O</th><th>III</th><th>W/O</th><th>IV</th></tr><tr><td>1 (n=20)
RTRT</td><td>R</td><td rowspan="2">14일</td><td>T</td><td rowspan="2">14일</td><td>R</td><td rowspan="2">14일</td><td>T</td></tr><tr><td>2 (n=20)
TRTR</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td></tr></table>R (대조약) : AGI1705(Indapamide 2.5 mg) 1 정과 AGS1705(S-amlodipine 2.5 mg + Valsartan 160 mg) 1 정 병용투여
T (시험약) : AG1705(S-amlodipine 2.5 mg + Valsartan 160 mg + Indapamide 2.5 mg) 1 정 단독투여

[대상환자] 건강한 성인 자원자
* (목표) 40명, (등록) 42명(대체 2명 포함)

[투여/완료] (투여) 35명, (완료) 27명
* 분석군: (SS) 35명,
(PK_인다파미드 s-암로디핀) 32명
(PK_발사르탄) 27명

[임상시험용의약품]
▪ 시험약 : AG17055, 발사르탄 160 mg, S-암로디핀베실산염 2.5수화물 3.74 mg, 인다파미드 2.5 mg, 안국약품(주)
▪ 대조약1 : AGI1705</td>
<td colspan="3">[평가항목]
▪ 약동학 : 인다파미드(전혈), S-암로디핀, 발사르탄
(1차)AUCt, Cmax
(2차)Tmax, AUCinf, CL/F, AUCt/AUCinf, t1/2
▪ 안전성 : 이상반응, 활력징후, 신체검진, 12-lead 심전도 검서, 임상실험실 검사

[평가결과]
▪ 약동학 : 1차 평가변수인 발사르탄 및 암로디핀의 AUCt, Cmax 의 기하평균비와 이에 대한 90% 신뢰구간이 생물학적 동등성 판정 기준을 만족하였음
<table><tr><th></th><th></th><th>기하평균비(T/R)</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>인다파미드
N=32</td><td>Cmax</td><td>1.0112</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td></td><td>AUCt</td><td>0.9843</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>S-암로디핀
N=32</td><td>Cmax</td><td>0.9723</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td></td><td>AUCt</td><td>0.9706</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>발사르탄
N=54</td><td>Cmax</td><td>1.0727</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td></td><td>AUCt</td><td>1.0160</td><td>[redacted]</td></tr></table>* Cmax CV%=45.0% 기준 90% CI [redacted]

▪ 안전성 : 이상반응, 임상검사실검사, 활력징후, 심전도검사, 신체검진 등 안전성 평가에서도 유의적인 차이는 관찰되지 않았음
- 35명 중 15명에서 19건 발생하였고, 대조약 투여군에서 4명(5건), 시험약 투여군에서 11명(13건) 발생
- AE는 모두 경증 또는 중등증이었고, PI 판단으로 중도탈락한 대상자는 대조약군에서 1명이었음. AE 치료를 위해 대조약 투여군에서 1명(2건),</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	디자인	대상 환자	투여 /완료	임상시험용의약품 투여방법 및 기간	평가항목	결과
다피드정2.5밀리그램, 인다파미드 2.5mg 진양제약(주) ▪ 대조약2 : AGS1705 레보살탄정2.5/160밀리그램,발사르탄 160mg, S-암로디핀베실산염2.5수화물 3.74mg(S-암로디핀으로서), 안국약품(주)						시험약 투여군에서 1명(1건)에게 병용약물이 투여되었으나, 임상시험용의약품과의 관련성은 없거나 적은 것으로 판단되었으며, 그 외 이상반응은 조치 없이 회복됨. SAE 는 발생하지 않았으며, 모든 대상자는 회복되었음. AE 로 수집된 경우를 제외하고 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 결과는 모두 정상 및 임상적으로 의미없는 결과였음	

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	디자인	대상 환자	투여 /완료	임상시험용의약품 투여방법 및 기간	평가항목	결과

[AGSAVI_DI_1705] 건강한 성인 대상자에게 AGI1705 와 AGS1705 를 병용하여 반복투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 교차설계, 1 상 임상시험

[디자인]

무작위배정, 공개, 반복투여, 2군 2기, 교차

Cohort	Sequence	Subject	Period I	W/O	Period II
Cohort 1	I	10	Treatment A	12 일 이상	Treatment B
	II	10	Treatment B		Treatment A
Cohort 2	III	15	Treatment C		Treatment B
	IV	15	Treatment B		Treatment C

Treatment A: AGI1705 1 일 1 회 5 일 반복투여

Treatment B: AGS1705 + AGI1705 1 일 1 회 9 일 병용반복투여

Treatment C: AGS1705 1 일 1 회 9 일 반복투여

[대상환자] 건강한 성인 자원자 46명 목표
(Cohort1 : 18명, Cohort2: 28명)

[투여/완료] (투여) 46명, (완료) 40명
* 분석군:
코호트1 (SS) 18명, (PK) 13명,
코호트2 (SS) 28명, (PK) 27명

[임상시험용의약품]
- AGI1705 (Indapamide 2.5 mg)
다피드정 2.5 밀리그램, 진양제약㈜
- AGS1705 (S-amlodipine 5 mg/Valsartan 160 mg)
레보살탄정 5/160 밀리그램, 안국약품㈜

[평가항목]
- 약동학 : 인다파미드, S-암로디핀, 발사르탄
(1차) AUCτ,ss, Cmax,ss
(2차) Tmax,ss, CLss/F, Cmin,ss
- 안전성 : 이상반응, 활력징후, 신체검진, 12-lead 심전도 검사, 임상실험실 검사

[평가결과]
- 약동학 : 3제 병용투여 시 인다파미드 및 S-암로디핀의 약동학 파라미터는 영향이 없었음. 발사르탄에서 약동학 파라미터는 증가하였으나(Cmax 43%, AUC 39% 증가), 전신약물노출이 2배 이하의 변화였음

		기하평균비(T/R)	90% CI
인다파미드 N=13	Cmax	0.9715	[redacted]
	AUCt	1.0834	[redacted]
S-암로디핀 N=27	Cmax	1.0707	[redacted]
	AUCt	1.0864	[redacted]
발사르탄 N=27	Cmax	1.4305	[redacted]
	AUCt	1.3898	[redacted]

- 안전성 : 46명(cohort1 18명, cohort2 28aud)을 대상으로 안전성 평가한 결과, 3제 병용 투여 시 이상반응 건수 증가가 관찰되었으나, 임상검사결과, 활력징후, 심전도 검사, 신체 검진 등 안전성 평가에서 유의성 있는 차이는 없었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 • 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과
[AG-1705_P3]AGLS로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자에서 AGSAVI와 AGLS의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 양측눈가림, 제 3상 임상시험								
3상	[AG-1705_	무작위배정	본태성	- 시험약1: 에스암로디핀/	10주	-	[유효성]	

<table>
<tr>
<td></td>
<td>P3]</td>
<td>이중눈가림
다기관
평행설계
제3상</td>
<td>고혈압 환자</td>
<td>발사르탄/인다파미드 2.5/80/1.25 mg,
- 시험약2: 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5 mg,
- 대조약1: 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80 mg, (레보살탄정)
- 대조약2: 에스암로디핀/발사르탄 2.5/160 mg, (레보살탄정),

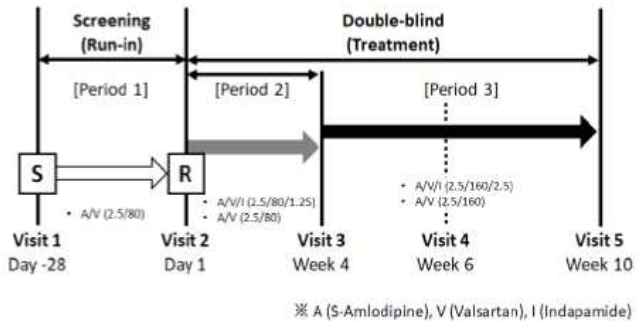
시험약 1(또는 대조약1) 4주 투여 후 시험약 2 (또는 대조약 2)로 강제증량하여 6주 투여

* 1일 1회 1정을 아침 식후에 투여</td>
<td></td>
<td></td>
<td>1) 일차 유효성 평가변수
기저치 대비 10주 후 시험군과 대조군의 MSSBP 변화량
<table>
<tr><td></td><td>시험군
(n=153)</td><td>대조군
(n=157)</td></tr>
<tr><td>기저치
(SD)</td><td>148.82
(11.28)</td><td>148.11
(10.52)</td></tr>
<tr><td>MSSBP 변화량
10주 * LSmean</td><td>-14.42
(1.00)</td><td>-7.94
(13.82)</td></tr>
<tr><td>LSmean diff
(95% CI, p value)</td><td colspan="2">-6.31
(-9.07, -3.55, p<0.0001)</td></tr>
</table>
2) 이차 유효성 평가변수
(1) 기저치 대비 4주, 10주 후 시험군과 대조군의 MSDBP 변화량
(2) 기저치 대비 4주 후 시험군과 대조군의 MSSBP 변화량
(3) 4주, 10주 후 혈압 정상화 비율(MSSBP < 140 mmHg 및 MSDBP < 90mmHg, 고위험군의 경우 MSSBP ≦ 130 mmHg 및 MSDBP ≦ 80 mmHg)
(4) 4주, 10주 후 혈압 반응률(치료 후 기저치 대비 MSSBP 20 mmHg 이상 감소 및 MSDBP 10 mmHg 이상 감소된 시험 대상자의 비율)
※ 상세 결과 6.5.2 참조

[안전성] 안전성의 군간 유의미한 차이는 없었고 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았음
※ 상세 결과 6.5.2 참조</td>
</tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험목적 : AGLS (에스암로디핀 및 발사르탄 복합제)로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자에서 AGSAVI (에스암로디핀, 발사르탄 및 인다파미드 복합제)의 유효성 및 안전성을 AGLS와 비교 평가
- 임상설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행설계, 제3상



[임상시험 도식표]

- 임상시험용의약품 및 투여방법 :
  - IP 처방 당일 저녁부터 복용, 익일부터 매일 아침 식후 복용
  · (도입기) 에스암로디핀 2.5mg 과 발사르탄 80mg을 복합제로 4주간 1일 1회 1정 투여
  · (치료기1) 해당 군의 IP를 4주간 1일 1회 1정 투여
  · (치료기1) 해당 군의 IP를 6주간 1일 1회 1정 투여

	도입기(4 주)	치료기 1(4 주)	치료기 2(6 주)
시험군	◆	◈	▣
대조군	◆	◆	■

◈ 시험약 1: 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/80/1.25 mg
▣ 시험약 2: 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5 mg
◆ 대조약 1: 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80 mg
■ 대조약 2: 에스암로디핀/발사르탄 2.5/160 mg

- 주요 선정/제외기준

- (선정) 만 19세 이상의 고혈압 환자

  * Visit 2(무작위배정) 시험 혈압 기준 : 140 mmHg ≤ MSSBP < 200 mmHg, 2018 고혈압 진료지침 상 고위험군의 경우 130 < MSSBP < 200 mmHg 기준 적용

- (제외) 임상시험용의약품에 함유된 주성분 별 투여 금기 대상 또는 의약품의 약동학 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 병력, 약물투여력, 수술/시술력 있는 자, 전해질 및 간/신장기능에 대한 임상실험실 검사 수치 기준 초과가 확인된 자 등

- 유효성 평가 변수

1) 일차 유효성 평가변수

기저치 대비 10 주 후 시험군과 대조군의 MSSBP (Mean Sitting Systolic Blood Pressure) 변화량

2) 이차 유효성 평가변수

① 기저치 대비 4 주, 10 주 후 시험군과 대조군의 MSDBP (Mean Sitting Diastolic Blood Pressure) 변화량

② 기저치 대비 4 주 후 시험군과 대조군의 MSSBP 변화량

③ 4주, 10주 후 혈압 정상화 비율(MSSBP < 140 mmHg 및 MSDBP < 90 mmHg, 고위험군의 경우 MSSBP ≤ 130 mmHg 및 MSDBP ≤ 80 mmHg 인 시험대상자 비율)

④ 4주, 10주 후 혈압 반응률(치료 완료 후 기저치 대비 MSSBP 20 mmHg 이상 감소 및 MSDBP 10 mmHg 이상 감소된 시험대상자의 비율)

- 안전성 평가 변수 : 이상사례, 임상실험실검사, 활력징후, 심전도 검사, 신체검사, 체중

- 시험대상자 참여 현황 및 분석군

[redacted]

- 시험대상자 참여 현황 및 분석군

[redacted]

- 인구학적 특성 및 베이스라인 특징

[redacted]

<유효성 평가 결과>

[redacted]

• 이차 유효성 평가결과

[redacted]

2) 기저치 대비 4 주 후 시험군과 대조군의 MSSBP의 변화량

[redacted]

3) 4 주, 10 주 후 혈압 정상화 비율

[redacted]

4) 4 주, 10 주 후 혈압 반응률

[redacted]

<안전성 평가 결과>

- 노출
  - 치료기 1의 평균 임상시험용의약품 노출기간은 27.96(4.59)일, 치료기 2의 평균 임상시험용의약품 노출기간은 40.41(7.48)일, 치료기 전체의 평균 임상시험용의약품 노출기간은 67.34(10.41)일이었고, 군간 통계적으로 유의한 차이 없었음
- 전반적인 이상사례
  - (이상사례 발현율) 치료 후 이상사례 발현율은 8.95%(28/313명, 42건)이었으며, 시험군 9.03%(14/155명, 25건), 대조군 8.86% (14/158명, 17건)으로 발현율의 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 약물이상반응 발현율은 1.92%(6/313명, 8건)이었으며, 시험군 3.23%(5/155명, 7건), 대조군 0.63%(1/158명, 1건)으로 발현율의 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
  - (중증도) 전체 42건 중 대부분 경증(35건)이었고, 중등증은 6건, 중증은 1건이었음
  - (경과) 대부분 회복됨/해결됨(71.43%, 30/42건) 이었고, 회복중임/해결중임 26.19%(11/42건), 회복되지 않음/해결되지 않음dl 2.38%(1/42건)이었음

- (IP와의 인과관계) 대부분 가능성 적음 80.95%(34/42건)이었고, 가능함 14.29%(6/42건), 상당히 확실함 4.76%(2/42건) 이었음.
- (조치) 투여 영구 중지 4.76%(2/42명) 외 용량변화 없었음 85.71%(36/42건), 해당사항 없음 9.52% (4/42건)
- (교정치료) 약물치료 52.38%(22/42명), 없음 47.62%(20/42명)

• TEAE * MedDRA Ver 28.0
- SOC 기준 각종 신경계 장애[2.24% (7/313), 7 건], 각종 위장관 장애[1.28% (4/313), 6 건], , 임상검사[1.28% (4/313), 5 건], 대사 및 영양장애[1.28% (4/313), 5 건], 전신 장애 및 투여 부위 병태[1.28% (4/313), 4 건], 각종 정신장애[0.96% (3/313), 4 건] 등의 순으로 발생하였음
  * 시험군에서의 발생률 순서는 전체 결과와 유사하였으며, 대조군에서는 각종 신경계 장애, 임상검사, 대사 및 영양장애, 전신장애 및 투여부위 병태 순이었음
- PT 기준 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 어지러움이었고[2.24% (5/313), 5 건], 두통, 상복부 통증, 이상지질혈증, 무력증, 발열, 비인두염이 각각 [0.64% (2/313), 2 건] 씩 발생하였음. 그 외 이상사례는 모두 각 1건씩 발생하였음
  * 시험군 : 어지러움[1.94% (3/155), 3 건], 상복부 통증[1.29% (2/155), 2 건], 이상지질혈증[1.29% (2/155), 2 건] 그 외 각 1건씩 보고되었음.
  * 대조군 : 어지러움[1.27% (2/158), 2 건] 그 외 각 1건씩 보고되었음

• ADR
- 시험군에서 보고된 약물이상반응은 어지러움[1.94%(3/155명), 3건], 불안, 우울한 기분, 무력감 및 구역(0.65%(1/155명), 1건)이었고, 대조군에서 보고된 약물이상반응은 두통[0.63% (1/158), 1 건] 이었음

• 사망, 다른 중대한 이상사례 및 다른 유의한 이상사례 : 미발생

• 임상실험실검사
- (혈액학)
· 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이를 보인 검사항목은 RBC (p=0.0002), Hb (p=0.0005), Hct (p < 0.0001), Platelet (p=0.0303) 이었으며, 정상/NCS에서 CS 로 변화한 사례는 없었음
- (혈액화학)
· 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이를 보인 검사항목은 아래와 같으며, 정상/NCS에서 CS로 변화한 사례는 이상사례로 보고되었음.
  * 4주 시점 : Albumin (p=0.0308), Creatinine (p=0.0002), BUN (p=0.0288), Uric acid (p < 0.0001), γ-GTP (p=0.0028), Na (p=0.0071), K (p=0.0064), Ca (p=0.0173), Cl (p < 0.0001)
  * 10 주 시점 : Creatinine (p < 0.0001), BUN (p=0.0025), Uric acid (p < 0.0001), CPK (p=0.0185), ALP (p=0.0042), Na (p < 0.0001), K (p < 0.0001), Cl (p < 0.0001

• 신체검진 : 기저치 대비 정상(임상적으로 의미 없는 비정상(NCS) 포함)에서 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화된 대상자는 없었음

• 활력징후 : 기저치 대비 각 평가시점 변화량에서 군간 비교시 모든 시점 통계적으로 유의한 차이가 없었음

• 심전도 검사 : 기저치 대비 정상(임상적으로 의미 없는 비정상(NCS) 포함)에서 임상적으로 의미있는 비정상(CS)으로 변화된 대상자는 없었음

• 체중 : 기저치 대비 각 평가시점 변화량에서 군간 비교시 모든 시점 통계적으로 유의한 차이가 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본 임상시험에서 무작위배정되어 임상시험용의약품을 투여 받은 대상자는 총 318 명(시험군 159 명, 대조군 159 명)이며, 임상시험용의약품 투여 후 일차 유효성 평가변수에 대한 측정이 1회 이상 이루어진 FAS는 총 310 명(시험군 153 명, 대조군 157 명)이었음. FAS 중 중대한 시험계획서 위반 없이 평가를 완료한 PPS는 253 명(시험군 130 명, 대조군 123 명)이었음. 본 임상시험의 유효성 평가변수에 대한 분석은 FAS를 주분석으로 하였음
- (일차) 본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 기저치 대비 10 주 후 시험군과 대조군의 평균 MSSBP 변화량으로, 주분석군인 FAS에 대하여 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석 실시 결과, 시험군의 MSSBP는 대조군의 MSSBP에 비해 -6.31 mmHg 더 감소하였으며, 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p<0.0001$). 이를 통해 대조군에 비하여 우월한 시험군의 혈압 강하 효과를 유의하게 확인하였음. 일차 유효성 평가변수의 PPS 결과도 FAS 결과와 유사하였음
- (이차) FAS에 대한 이차 유효성 평가변수는 다음과 같았음

1) 기저치 대비 4 주, 10 주 후 시험군과 대조군의 MSDBP 변화량

기저치 대비 4 주, 10 주 시점의 시험군과 대조군의 평균 MSDBP의 변화량 분석에서, 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석 실시 결과, 4 주 시점에서는 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 ($p=0.4065$), 10 주 시점에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p<0.0001$).

2) 기저치 대비 4 주 후 시험군과 대조군의 MSSBP 변화량

기저치 대비 4 주 시점의 시험군과 대조군의 평균 MSSBP 변화량 분석에서, 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석 실시 결과, 시험군은 대조군과 군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p=0.0044$).

3) 4 주, 10 주 후 혈압 정상화 비율(MSSBP < 140 mmHg 및 MSDBP < 90 mmHg, 고위험군의 경우 MSSBP < 130 mmHg 및 MSDBP < 80 mmHg인 시험대상자 비율)

4 주 시점의 혈압 정상화 비율은 시험군 [redacted], 대조군 [redacted]였고, 10 주 시점에서는 시험군 [redacted], 대조군 [redacted]로 모든 시점에서 시험군이 대조군보다 높았으며, 10 주 시점에서는 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(4 주 $p=0.1492$, 10 주 $p=0.0241$).

4) 4 주, 10 주 후 혈압 반응률(치료 완료 후 기저치 MSSBP 20 mmHg 이상 감소 및 MSDBP 10 mmHg 이상 감소된 시험대상자의 비율)

4 주 시점의 혈압 반응율은 시험군 [redacted], 대조군 [redacted]였고, 10 주 시점에서는 시험군 [redacted], 대조군 [redacted]로 모든 시점에서 시험군이 대조군보다 높았으며, 10 주 시점에서는 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(4 주 $p=0.0656$, 10 주 $p=0.0030$).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Safety Set 313명 중 이상사례 발현율은 [8.95% (28/313), 42 건] 발생하였다. 투여군 별로는 시험군에서 [9.03% (14/155), 25 건]와 대조군에서 [8.86% (14/158), 17 건]이었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 ($p=0.9576$).
  - PT기준으로는 시험군에서 어지러움 [1.94% (3/155), 3 건], 상복부 통증 [1.29% (2/155), 2 건], 이상 지질 혈증 [1.29% (2/155), 2 건] 순으로 발생하였고, 그 외 18 종류의 이상사례가 1 건씩 발생하였음. 반면. 대조군에서 어지러움 [1.27% (2/158), 2 건] 발생하였고 그 외 15 종류의 이상사례가 1 건씩 발생하였음
  - 대부분 경증이었고, 회복/해결됨이었음.
- 약물이상반응 발현율은 [1.92%(6/313), 8 건] 발생하였다. 투여군 별로는 시험군에서 [3.23% (5/155), 7 건]와 대조군에서 [0.63% (1/158), 1 건] 발생하였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음($p=0.1185$).
  - PT기준으로는 시험군에서 어지러움 [1.94% (3/155), 3 건] 발생하였고, 불안, 우울한 기분, 무력감, 구역이 각

각 1 건씩 발생하였음. 반면 대조군에서는 두통[0.63% (1/158,) 1 건] 발생하였음.

- 중대한 이상사례 또는 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음
- 임상실험실검사 결과, 기저치에서 정상(또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS))이었으나, 이후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(CS)으로 확인된 대상자는 시험군에서 3명이었으며, 관련 검사항목은 'Total cholesterol', 'TG', 'Glucose' 이었으며, 각각 이상 지질 혈증, 혈액 중성 지방 증가, 2형 당뇨병로 보고되었음. 대조군에서는 3명이 보고되었고, 관련 검사항목은 'CPK', 'Total cholesterol', 'LDL-cholestreol', 'ɣ-GTP'이었며, 각각, 혈액 크레아틴 인산 활성 증가, 고지혈증, 이상 지질 혈증, 감마-글루타밀 전이 효소 증가로 보고되었음.
- 활력징후, 체중 결과, 기저치 대비 각 평가시점 변화량에서 군내 및 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었소, 신체검진 및 심전도 검사 결과, 기저치 대비 정상(또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS))이었으나, 이후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(CS)로 확인된 시험대상자는 없었음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목(에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.5mg 외 2품목)은 에스암로디핀 및 발사르탄 투여로 혈압조절이 충분하지 않은 본태성 고혈압 환자에 대한 추가요법으로 개발되었음
- 임상시험성적에 관한 자료 : 임상시험자료 3건(제1상 1건, 제3상 1건) 및 함량고저 비교용출시험자료 2건이 제출되었고 제출된 자료를 통해 신청 제품의 품목허가의 타당성이 입증됨

- (DDI) 건강한 성인 자원자를 대상으로 S-암로디핀/발사르탄 복합제(5/160mg) 및/또는 인다파미드(2.5mg)를 1일 1회 반복 투여하여 항정상태에서 약동학을 비교 평가한 결과, S-암로디핀/발사르탄 및 인다파미드를 병용투여 시 인다파미드 및 S-암로디핀의 약동학에는 영향이 없었으나(기하평균비의 90% CI 가 생물학적 동등성 판정 범위 내) 발사르탄의 약동학 파라미터는 증가하였음(Cmax 43% 증가, AUC 39%) 증가. 다만, 전신약물노출 2배 이하의 변화로서, 임상적으로 유의미한 변화로는 간주되지 않음
- (임상3상) 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80mg으로 혈압조절이 충분하지 않은 본태성 고혈압환자 318명(무작위배정 기준)을 대상으로 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 복합제의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험이 실시되었음. 해당 임상시험은 시험약으로 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/80/1.25mg, 대조군으로 에스암로디핀/발사르탄 2.5/80mg을 4주간 투여한 후(치료기1) 강제 증량하여 에스암로디핀/발사르탄/인다파미드 2.5/160/2.55mg, 대조군으로 에스암로디핀/발사르탄 2.5/160mg을 6주간 투여하며(치료기2) 기저치 대비 10주 시점의 MSSBP 변화량에 대해 시험군이 대조군 대비 혈압강하 효과가 우월함을 입증하도록 계획되었음

  <유효성 평가결과>

  · 일차유효성 평가변수인 기저치 대비 10주 시점의 MSSBP 변화량에 대해 주분석군인 FAS를 기준으로 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석을 수행한 결과 시험군에서 [redacted] 대조군에서 [redacted]였으며 군간 차이는 [redacted])로, 시험군이 대조군 대비 우월함이 확인되었음. PPS에 대한 분석 결과 주분석군인 FAS의 결과와 일관성 있었음

  · 이차 유효성 평가변수에 대해 기저치 대비 4주 시점의 MSSBP 변화량 및 기저치 대비 10주 시점의 MSDBP 변화량, 10주 후 혈압 정상화 비율 및 혈압 반응률은 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보인 반면 저함량제제가 투여된 4주 시점의 MSDBP 변화량 및 4주 후 혈압 정상화 비율 및 혈압 반응률은 시험군에서 대조군 대비 우호적인 결과를 보였지만, 통계적으로 유의한 차이는 아니었음

<안전성 평가결과>

· SS(313명)을 대상으로 안전성을 평가한 결과 치료후 이상사례 발현율은 8.95%(28/313명, 42건)이었으며, 시험군(9.03%(14/155명), 25건)과 대조군(8.86%(14/158명), 17건) 간 이상사례 발현율의 차이는 없었음. 가장 빈번하게 보고된 이상사례(1% 이상)는 시험군에서 어지러움, 상복부 통증, 이상지질혈증 등이었으며, 대조군에서는 어지러움이었음.

· 약물이상반응 발현율은 1.92%(6/313명, 8건)이었고, 시험군에서 3.23%(5/155명, 7건), 대조군에서 0.63%(1/158명, 1건)이었음. PT 기준 시험군에서 어지러움, 불안, 우울한 기분, 무력감, 구역이 보고되었고, 대조군에서 두통이 보고되었음.

· 사망 및 다른 중대한 이상사례 및 다른 유의한 이상사례는 보고되지 않았음

- (임상1상) * 약효동등성과 검토

· (2.5/160/2.5mg) 건강한 성인을 대상으로 공복에 시험약(2.5/160/2.5mg 제제) 1정 투여 또는 기허가된 시판중인 발사르탄/에스암로디핀 160/2.5mg 제제(레보살탄정160/2.5mg) 및 인다파미드 2.5mg 단일제(다피드정 2.5mg) 각 1정을 병용투여하여 혈중 인다파미드, 발사르탄 및 에스암로디핀을 분석한 결과 에스암로디핀, 인다파미드에 대해 1차 평가변수인 AUCt, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 80.00%과 125.00% 사이에 포함됨이 확인되었으며 발사르탄에 대해 1차 평가변수인 AUCt은 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 80.00~125.00% 이내로 확인되었고 Cmax의 경우 로그변환하여 통계처리하였을 때, 변동계수 45%에 해당하는 Cmax의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 72.15~138.59% 이내였으므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등한 것으로 판단됨

- (비교용출시험) * 약효동등성과 검토

· (2.5/160/1.25mg) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표1] 주4에 따른 「의약품동등성시험기준」제7조제2항에 따라 동사의 2.5/160/2.5mg 제제를 대조약으로 한 함량고저 비교용출시험자료를 제출하였으며, 해당 시험 결과 제제간 동등하였음

· (2.5/80/1.25mg) 임상3상 투여 제제임.「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) [별표1] 주4에 따른 「의약품동등성시험기준」제7조제2항에 따라 동사의 2.5/160/2.5mg 제제를 대조약으로 한 함량고저 비교용출시험자료를 제출하였으며, 해당 시험 결과 제제간 동등하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가된 동일계열 유사품목과 비교자료 제출

- 아모잘탄플러스정(암로디핀,로사르탄,클로르탈리돈), 한미약품(주)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	안국약품(주)	**허가일**	2026-04-28
제품명	레보살탄플러스정 2.5/80/1.25 밀리그램 외 2품목	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	AG-RMP_AG1705 ver 2.0(2026.03.23.)
주성분 및 함량	· 2.5/80/1.25mg : 이 약 1정 (191.0mg) 중 에스암로디핀베실산염(에스암로디핀으로서) 3.74mg(2.5mg), 발사르탄 80.0mg, 인다파미드 1.25mg · 2.5/160/1.25mg : 이 약 1정(382.0mg) 중 에스암로디핀베실산염(에스암로디핀으로서) 3.74mg(2.5mg), 발사르탄 160.0mg, 인다파미드 1.25mg · 2.5/160/2.5mg : 이 약 1정(382.0mg) 중 에스암로디핀베실산염(에스암로디핀으로서) 3.74mg(2.5mg), 발사르탄 160.0mg, 인다파미드 2.5mg		
효능·효과	에스암로디핀(암로디핀)과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
저혈압	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 태아독성 · 전해질 불균형: 저칼륨혈증, 저나트륨혈증 및 저마그네슘혈증 등 · 과민반응: 혈관부종 및 혈관신경부종	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
· 임부 또는 수유부 투여 시 안전성 · 만 18세 미만의 소아 투여 시 안전성 · 만 65세 이상의 고령자 투여 시 안전성 · 간장애 및 신장애 환자 투여 시 안전성 · 임상시험에서 평가된 환자군과 다른 질병 및 중증도를 가진 환자 투여 시 안전성 · 장기투여 시 안전성	· 일반적인 약물감시 · 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)

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