의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-12-19	**접수번호**	20240230072
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜종근당		
제 품 명		텔미누보정20/1.25밀리그램(텔미사르탄,에스암로디핀베실산염이수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		텔미사르탄([redacted]), (업체 요청으로 비공개) 에스암로디핀베실산염이수화물([redacted])		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 / 1정(183.00밀리그램) 중 텔미사르탄 20.00밀리그램, S-암로디핀베실산염이수화물 1.844밀리그램(에스암로디핀(으)로서 1.25 밀리그램)		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025-08-29		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당 없음		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과 제품화지원팀 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 김신영 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장 (동등성) 윤한나 심사원, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (통계) 정지원 심사원, 박지은 심사원, 김문신 연구관, 김희성 팀장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 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

본태성 고혈압

○ 용법·용량

이 약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25mg)은 본태성 고혈압 환자의 초기요법으로 사용하며 1일 1회, 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
3) 수유부
4) 담도폐쇄성 질환자
5) 중증의 간장애 환자
6) 좌심실 유출로 폐쇄[예; 높은 등급(high grade)의 대동맥협착]
7) 중증의 저혈압 환자
8) 쇽 환자(심장성 쇼크 포함)
9) 급성 심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자
10) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 원발성 알도스테론증 환자

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

2) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자

다른 혈관이완제와 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 한다.

3) 간장애 환자

암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 따라서 담즙 정체, 담도 폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율 감소를 예상할 수 있다.

간기능 장애 환자에서 암로디핀의 반감기가 연장되며 AUC 수치가 더 높게 나타났다(권장 용량은 아직 확립되지 않음). 따라서 경증 또는 중등증의 간기능 장애 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.

4) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자

텔미사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여시보다 더 자주 나타났다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

5) 신혈관 고혈압 환자

좌우 양쪽의 신동맥협착증이나 한쪽 시장만 기능하는 경우의 신동맥협착증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다.

6) 투석을 해야 하는 신부전 환자

7) 고령자

8) 레닌-안지오텐신 알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 텔미사르탄과 에스암로디핀 복합제

(1) 임상시험

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 346명을 대상으로 시험약(텔미사르탄 20mg과 에스암로디핀 1.25mg 병용투여) 또는 대조약(텔미사르탄 20mg)을 8주간 투여한 제3상 임상시험과 본태성 고혈압 환자 235명을 대상으로 시험약(텔미사르탄 20mg과 에스암로디핀 1.25mg 병용투여) 또는 대조약1(텔미사르탄 20mg) 또는 대조약2(에스암로디핀 1.25mg)을 8주간 투여한 제3상 임상시험에서 평가되었다.

시험군(텔미사르탄 20mg과 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)에서 약물과의 인과관계에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같았다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의되었다 : 흔하게(1% 이상 10% 미만, 흔하지 않게

(0.1% 이상 1% 미만)

<표1> 시험군(텔미사르탄 20mg과 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	
	흔하게	흔하지 않게
신경계 장애	어지러움*	
심장 장애		두근거림
위장관계 장애		상복부 통증
간담도 장애		담즙 정체*, 간 지방증
감염 및 기생충 감염		인플루엔자, 비인두염, 치주염, 상기도 감염, 요로감염, 비염
근골격 및 결합 조직 장애		척추 내 추간판 돌출, 근육통, 근막통증 증후군, 류마티스 관절염
대사 및 영양 장애		고칼륨 혈증
생식계 및 유방 장애		성 기능 장애
신장 및 요로 장애		빈뇨
임상 검사		혈뇨 존재, 간 기능 시험 상승
전신 장애 및 투여 부위 병태		흉통
피부 및 피하 조직 장애		두드러기, 점상 출혈*
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침, 호흡 곤란, 비출혈, 구인두통증
* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심된다고 판단한 이상반응		

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

(1) 텔미사르탄
① 고혈압 환자에게 실시된 위약대조 임상시험에서 텔미사르탄 투여 후 보고된 전반적인 이상반응의 발현 빈도는 위약과 유사하여 이 약 투여군에서 41.4 %, 위약 투여군에서 43.9 %였다. 이들 이상반응의 발현율은 용량과 관련 없으며 환자의 성별, 연령, 인종과도 무관하다.
심혈관 질환의 위험성 감소효과를 평가하기 위해 이 약을 투여받은 환자에서 얻어진 텔미사르탄 안전성 프로파일은 고혈압환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 얻어진 것과 동일하였다.

아래의 이상반응 목록은 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대조 임상시험과 시판 후 조사로부터 수집된 것이다. 또한, 다음의 표는 최고 6년까지 실시된 세 개의 장기간 임상 시험(심혈관 질환의 위험성 감소효과 평가를 위해 텔미사르탄을 투여받은 21,642명의 환자 포함)에서 보고된 중대한 이상반응과 임상시험의 중단을 요구한 이상반응을 고려하였다.

이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다: 흔하지 않게(≥ 1/1,000 , < 1/100); 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000)

각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염증	상기도 감염 (인두염, 부비동염 포함), 요로감염, 방광염	패혈증(치명적 결과 포함)	
혈액 및 림프계	빈혈	혈소판 감소증, 호산구증가증	
면역계		과민증, 아나필락시스성 반응	
대사 및 영양	고칼륨 혈증	저혈당, 저나트륨혈증	
정신	우울, 불면	불안	
신경계	실신	졸림	
눈		시각 이상	
귀 및 미로	현훈		
심장	서맥	빈맥	
혈관	저혈압*, 기립저혈압		
호흡, 흉부 및 종격동	호흡곤란, 기침		간질성 폐 질환
위장관	복통, 설사, 소화불량, 복부팽만감, 구토	복부불쾌감, 구강건조, 미각 이상	
간 및 담도		간기능 이상/간장애**	
피부 및 피하조직	발한증가, 가려움, 발진	홍반, 혈관부종(치명적 결과 포함), 약물발진, 독성피부발진, 습진, 두드러기	
골격근 및 결합조직	근육통, 요통(예 : 좌골신경통), 근육경련(다리경련)	관절통, 사지통증(다리통증), 힘줄통증(건염양증상)	
신장 및 비뇨기	급성신부전을 포함한 신장애		
전신 및 투여부위	가슴통증, 무력증(쇠약)	인플루엔자모양 질환	
검사치	혈중 크레아티닌 증가	혈중 요산 증가, 간효소 증가,	

		혈중 크레아틴키나아제(CK) 상승, 헤모글로빈 감소	

* 심혈관 위험성 감소를 위해 텔미사르탄을 투여받은 환자 중 혈압이 조절되고 있던 환자군에서는 흔하게 보고됨.

** 일본인을 대상으로 한 시판후경험에서 보고된 경우가 대부분임.

② 대사 이상 : 저혈당(드물게)이 나타난 사례가 있으므로(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉽다.) 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력저하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 혈관부종 : 얼굴, 입술, 인두 후두, 혀 등의 종창을 증상으로 하는 혈관부종이 나타나 후두부종 등으로 호흡 곤란을 초래한 사례도 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
④ 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
⑤ 신기능 장애 : 신부전을 보인 사례가 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
⑥ 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 염분제한, 이뇨제 투여중인 환자는 낮은 용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야 한다.
⑦ 간기능 장애, 황달 : AST, ALT, ALP, LDH의 상승 등 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
⑧ 아나필락시스모양 증상 : 호흡 곤란, 혈압강하, 후두부종 등이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑨ 간질성 폐렴(빈도 불명) : 발열, 기침, 호흡 곤란, 흉부 X 선 이상 등을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
⑩ 횡문근융해(빈도 불명) : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑪ 위에서 언급한 이상반응 이외에 심계항진, 피로, 구역, 효과부족이 보고된 바 있다.
⑫ 국내에서 15,601명의 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대규모 시판 후 사용성적조사결과 이상반응 발현율은 1.54 %(240례/15,601례)이었으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 1.2 %(183례/15,601례)이었다. 두통이 0.38 %(60례/15,601례)로 가장 많았고, 그 다음은 어지럼 0.2 %(33례/15,601례), 기침 0.13 %(21례/15,601례), 소화불량 0.07 %(11례/15,601례), 심계항진 0.06 %(10례/15,601례) 등의 순이었다. 중대한 이상반응으로 부정맥 1례가 보고되었다.

약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로서, 시판 전 임상시험에서 위약보다 발현율이 낮았거나(*로 표시) 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다(괄호안의 숫자는 발현 예수임).

- 중추 및 말초 신경계 : 두통*(60), 얼굴경련(2), 감각이상(2), 마비(1),
- 호흡기계 : 기침*(21), 과호흡(1), 폐렴(1)
- 자율신경계 : 홍조(5), 발기부전(1), 식욕부진(1), 부정맥(1)
- 전신 : 무력(4), 부종(3)
- 정신신경계 : 성욕감소(2)
- 피부 및 부속기관 : 얼굴부종(1), 발진(1), 탈모증(1)
- 감각기관 : 결막염(1), 귀에서 소리가 남(1)
- 혈소판 출혈 및 응고이상 : 점상출혈(1)

이 중 신장애 환자의 이상반응 발현율은 0.9 %(4례/445례)로 두통, 어지럼, 근육통, 피부염이 보고되었으며, 간장애 환자의 이상반응 발현율은 2.0 %(6례/296례)로 어지럼, 소화불량, 기침, 복통, 식욕부진, 무력이 보고되었다.

(2) 암로디핀

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

- 혈관계: 홍조
- 전신: 피로, 부종
- 심혈관계: 심계항진
- 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

② 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:

- 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- 혈관계: 저혈압, 혈관염
- 신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애
- 생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
- 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
- 대사/영양: 고혈당
- 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
- 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 정신계: 불면, 기분변화
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
- 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

- 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

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

④ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

- 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
- 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
- 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있다. 이 약은 서로 다른 기전의 항고혈압 약물(텔미사르탄/에스암로디핀)을 함유하는 복합제이다. 과도한 혈압강하 위험이 높은 환자(고령자, 신혈관 고혈압 환자, 허혈성 심장질환 환자 등)에서 이 약으로 투여를 시작하는 경우 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여한다.

1) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

2) 저혈압

체액이나 염류가 부족한 환자(예, 고용량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 교정하거나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 점적 주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 앞으로의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.

3) 고칼륨혈증

텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료중일 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장된다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바

탕으로, 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약(헤파린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다.

4) 신장애 환자

텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존적일 수 있는 환자들(예, 중증의 울혈성 심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로의 치료가 소변감소증 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과가 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다. 텔미사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가

암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.

6) 암로디핀의 경우 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.

7) 심부전환자에 대한 투여

중증 심부전(NYHA class III 및 IV 등급) 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 보고된 폐부종 발생률은 위약 군보다 암로디핀 투여 군에서 더 높았다. 따라서 심부전 환자에게는 주의해서 투여하여야 한다.

암로디핀을 포함한 칼슘채널차단제는 향후 심혈관계 사건 및 사망의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 울혈성 심부전 환자에게 주의해서 사용하여야 한다.

8) 당뇨

심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨환자(예: 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강하제 복용시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨 환자에 이 약 투여시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

9) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

10) 허혈성 심장질환

다른 혈압강하제에서와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.

6. 상호작용

1) 암로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 텔미사르탄의 약물 상호 작용

① 디곡신: 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디기털리스 작용을 피하기 위해 디곡신 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.

② 리튬: 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.

③ 라미프릴 및 라미프릴라트: 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴라트의 AUC0-24와 Cmax를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

④ 와파린: 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다; 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았다.

⑤ 비스테로이드성 소염진통제 (예, 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제)는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자(예: 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

⑥ 기타 약물 : 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CYP2C19을 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않는다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 텔미사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

⑦ 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

⑧ 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 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. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

3) 암로디핀의 약물 상호 작용

① 임상 시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질

산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.

② 자몽 쥬스: 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

③ 시메티딘, 실데나필: 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

④ 아토르바스타틴, 디곡신, 와파린: 임상 약물상호작용 연구에서 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

⑤ 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg을 다회 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.

⑥ 타크로리무스 : 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 암로디핀을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈중 농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다.

⑦ 시클로스포린: 시클로스포린의 가변적인 최저 농도 증가(평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고, 건강한 지원자 또는 다른 집단에서 시클로스포린과 암로디핀으로 약물상호작용 시험이 수행되지 않았다. 암로디핀을 투여 중인 신장이식 환자에서 시클로스포린 농도에 대한 모니터링을 고려해야 하며, 필요에 따라 시클로스포린 용량을 감량해야 한다.

⑧ CYP3A4 억제제 :

강력하거나 중등도의 CYP3A4 억제제(단백분해효소 억제제, 아졸계 항진균제, 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신과 같은 마크로라이드계, 베라파밀 또는 딜티아젬)를 암로디핀과 병용 시 암로디핀 노출을 유의하게 증가시켜 그 결과 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 PK 변동의 임상적인 해석은 고령자에게서 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 따라서 임상적인 모니터링 및 용량 조절이 요구될 수 있다.

⑨ CYP3A4 유도제 :

이미 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제[예를 들어 리팜피신, 성요한풀 (hypericum perforatum)]와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

⑩ 단트롤렌(주입용): 동물에서 베라파밀 및 정맥 내 단트롤렌 투여 후 고칼륨혈증과 연계하여 치명적인 심실세동 및 심장혈관허탈이 관찰되었다. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로, 악성 고열에 감수성이 있는 환자 및 악성 고열 관리 시 암로디핀과 같은 칼슘채널차단제의 병용 투여를 피하도록 권고된다.

⑪ 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.

⑫ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없다.

비임상자료에서 기형 발생은 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안

지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인체 태자독성(신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다. 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

만약 임신 2기 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다.

안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 동물실험에서는 암로디핀 고용량에서 생식독성이 관찰된 바 있다.

2) 수유부: 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야한다.('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

3) 생식능: 사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 칼슘채널차단제를 투여 받은 일부 환자에서 정자머리 부분의 가역적인 생화학적 변화가 보고되었다. 암로디핀이 생식능에 미치는 잠재적인 영향에 관한 임상 자료는 충분하지 않다. 한 건의 랫드 시험에서 수컷의 수태능에 미치는 유해한 영향이 발견되었다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대한 투여 경험이 제한적이다. 75세 이상의 환자에서 처음 투여를 시작하는 경우 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 텔미사르탄

사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다.

텔미사르탄 과량투여시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥(부교감신경 자극으로 인함), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의깊게 관찰해야 하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적 보조적 치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 약용탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를

눕히고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.

2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 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, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않으며 혈액투석으로 제거되지 않는다.

암로디핀 과량투여 24~48시간 이후 발생할 수 있는 지연형 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었으며, 이때 호흡 보조 요법이 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(수액 과부하 포함)는 비-심인성 폐부종의 유발인자가 될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 전문가를 위한 정보

이 약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25mg 복합제)은 서로 다른 기전의 항고혈압제의 표준 치료용량 이하로 조합된 고혈압 2제 복합제이다.

1) 약리작용

(1) 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.

(2) 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.

2) 약동학적 정보

이 약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25 mg)과 기 허가된 의약품(텔미사르탄 20 mg 단일제와 에스암로디핀 1.25 mg 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 한 편이 수행되었다. 총 42명의 건강한 성인에게 이 약 20/1.25mg 또는 기 허가된 의약품으로서 텔미사르탄 20mg, 에스암로디핀 1.25mg을 공복시 단회투여하였다(2 X 4 교차시험). 혈중 텔미사르탄, 에스암로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

본태성 고혈압 환자 346명을 대상으로 8주 동안 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여군과 암로디핀 5mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작

위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여군은 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)이 암로디핀 5mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다. 사전에 계획된 가설검정 계획에 따라 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(최소제곱평균의 변화량)의 군간 차이를 검정한 결과, 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25 mg 병용투여는 암로디핀 5mg 단독투여 대비 고혈압 치료효과에 대해 비열등하였다.

<표> 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)*

	시험군†(N=171)	대조군†(N=171)
변화량(LS Mean(SE))	-19.98(0.91)	-16.51(0.92)
군간 변화량(LS Mean) 차이	-3.47	
[95% 신뢰구간]	[-5.82, -1.12]	
p-value	0.0040	

* 시험군과 대조군의 기저치 대비 변화율 비교를 위한 ANCOVA 결과

† 시험군: 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여군, 대조군: 암로디핀 5mg 투여군

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조일로부터 30개월

○ 제조원

자사제조, ㈜종근당, 충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

○ 주성분명: 텔미사르탄

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

[redacted]

○ 주성분명: 에스암로디핀베실산염이수화물

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

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2 제1항제1호 <붙임 2 참조>

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.
- 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

○ [redacted]

- [redacted]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.12.19		
보완요청일자	2025.04.01.(1차) 2025.07.01.(2차)	2025.04.01.(1차) 2025.07.01.(2차)	2025.04.01.(1차) 2025.07.01.(2차)
보완접수일자	2025.06.02.(1차) 2025.07.11.(2차)	2025.06.02.(1차) 2025.07.11.(2차)	2025.06.02.(1차) 2025.07.11.(2차)
최종처리일자	2025.08.29.	2025.08.29.	2025.08.29.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  2) 의존성
  3) 항원성 및 면역독성
  4) 작용기전독성
  5) 대사물
  6) 불순물
  7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  2) 흡수
  3) 분포
  4) 대사
  5) 배설
 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
  1) 생물약제학 시험보고서
  2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  3) 약동학(PK) 시험보고서
  4) 약력학(PD) 시험 보고서
  5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 나. 가교자료
 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25mg)은 국내 기허가된 텔미사르탄, 암로디핀(에스암로디핀)의 통상적인 치료용량 이하를 포함하는 고정용량 복합제로서, 본태성 고혈압 환자의 일차요법으로 개발되었음
- 비임상시험자료 : 기허가된 주성분으로 조성된 복합제이며, 기허가된 고함량 복합제를 고려할 때 「의약품의 품목허가신고심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제28조제4항에 따라 추가적인 비임상시험자료의 제출은 면제 가능함
- 임상시험성적에 관한 자료 :신청품목의 품목허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(제1상 1건, 제3상 2건)을 제출하였음.
  - 혈압조절이 되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 개별 주성분의 단독투여와 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하여, 개개 주성분이 복합제의 치료효과에 기여함을 입증하였음.
  - 혈압조절이 되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 대조군인 암로디핀 5mg(암로디핀의 허가된 최저용량)을 단독투여와 비교할 때 대조군 대비 비열등함을 입증하였고(PPS 기준), FAS에 대한 분석결과에서도 유사한 결과가 관찰되었음(군간 차이 -3.47 [95% -5.82, -1.12], p=0.0040).
  - 생물학적동등성 시험 디자인의 임상1상에서 임상3상에서 투여한 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여와 시판 예정 제제인 텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25mg 간 생체이용률을 비교한 결과, 제제 간 생물학적 동등성이 확인되었음

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 텔미누보정20/1.25밀리그램(텔미사르탄/에스암로디핀)
- 주성분 : 텔미사르탄, 에스암로디핀베실산염이수화물
- 약리작용 기전 :
  - 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로, 안지오텐신Ⅱ의 혈관 수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타냄
  - 에스암로디핀(암로디핀): 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 고혈압 임상진료지침(2018 년)에 따르면, 한 가지 종류의 고혈압약으로 목표 혈압 이하로 조절되지 않을 경우 약제 용량을 올리거나 약제를 추가하는 병용요법을 권고하고 있으며 국외 가이드라인에 따르면 단일제 고용량 투여보다 저용량의 병용요법이 대부분 더욱 효과적일 수 있다고 명시함. 2020 ISH(International Society of Hypertension) Global Hypertension 가이드라인에서는 이상적인 치료 방법으로 고혈압 환자의 초기 치료 시, ACE-I 또는 ARB + CCB 조합의 저함량 SPC(Single Pill Combination)로 치료할 것을 권장하고 있음.
- 칼슘채널차단제(Calcium channel blocker, CCB)는 레닌-안지오텐신 시스템(renin-angiotensin system)을 활성화시키기 때문에 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin receptor blocker, ARB)와의 병용요법은 상호보완적이고, 칼슘채널차단제로 인한 말초부종의 부작용을 감소시켜 주므로 국내외 고혈압 치료 가이드라인에서 1차로 권고되는 약물 조합임.
- 텔미사르탄은 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)계열 약물로, 강력한 혈관 수축물질로 작용하는 angiotensin II의 수용체, 특히 혈관수축등 주된 생리작용에 관여하는 AT1 수용체에 선택적으로 작용함. 24시간 지속적으로 혈압을 낮추며, 긴 작용시간으로 인하여 혈압이 급상승하는 다음 날 아침까지도 혈압을 안전하게 조절해주고, 신장배설율이 2% 미만으로 경증 및 중증의 신장애 환자에게도 별도의 용량조절이 요구되지 않음. 에스-암로디핀은 칼슘채널차단제(CCB)계열 약물인 암로디핀 중 약리효과를 나타내는 S-이성질체만으로 구성되어 있으므로, 암로디핀의 절반 용량으로도 동일한 효과를 나타냄. 암로디핀은 혈관평활근과 심근으로의 칼슘 이온 유입을 억제하며, 선택적으로 칼슘 이온유입을 차단함으로써 혈관을 이완시키고 혈압을 낮춤.
- 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제인 텔미누보정 40/2.5, 40/5, 80/2.5, 80/5mg은 2013년 허가를 득하여 시판 중에 있으며, 국내 최신 고혈압 치료 가이드라인을 따라 Telmisartan 20mg 초치료에 불응하는 고혈압 환자에 대해 Telmisartan 용량을 증량 보다 효과적인 치료 옵션을 제공하기 위해 텔미누보 20/2.5mg을 개발하여 2024년에 허가를 하였음.
- 추가적으로 고혈압 환자에 대한 저함량 복합제 1차 치료의 중요성을 높게 평가한 최신 임상 가이드라인의 변화를 반영하여, 고혈압 환자의 안전하고 효과적인 초기 옵션 제공하기 위해 CKD-828 20/1.25mg 신규 용량을 개발하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

본태성 고혈압

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 텔미사르탄 및 에스암로디핀 단일제 및 복합제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인
  - [A30_18BE2304] 건강한 성인에서 CKD-828 의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 4 기 반복교차 임상시험, 2023.05.08. 승인
  - [A30_17HT2222] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D064 또는 D702 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제 3상 임상시험, 2023.05.22. 승인
  - [A30_15HT2213] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D660 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제 3상 임상시험, 2023.02.07. 승인

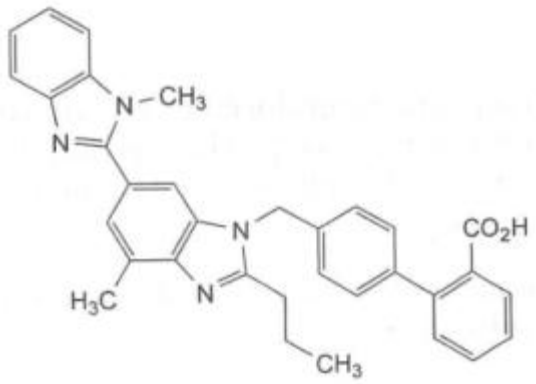
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

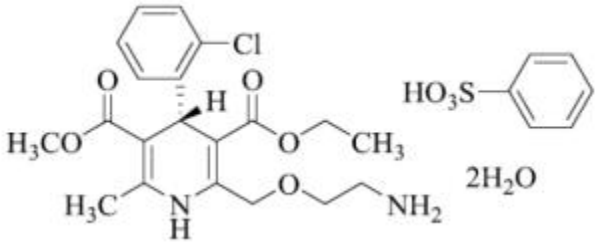
○ **텔미사르탄 :** DMF 등록번호 [redacted] (업체 요청에 의해 등록번호 비공개)

- 명칭 : Telmisartan
- 화학명 : 4-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl] methyl]biphenyl-2-carboxylic acid
- 분자식 : $C_{33}H_{30}N_4O_2$
- 구조식 :



○ **에스암로디핀베실산염이수화물 :** DMF 등록번호 [redacted] (업체 요청에 의해 등록번호 비공개)

- 명칭 : S-Amlodipine Besylate Dihydrate
- 화학명 : 3-Ethyl 5-Methyl (4S)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4 -dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate dihydrate
- 분자식 : $C_{26}H_{35}ClN_2O_{10}S$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 텔미사르탄 : EP(유럽약전)에 따름

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

○ 에스암로디핀베실산염이수화물 : 별첨규격에 따름

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 : 키랄순도) ■ 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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

○ 텔미사르탄

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	2중 PE bag	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

○ 에스암로디핀베실산염이수화물

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	2중 PE bag	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병/HDPE, 캡/PP	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 면제 사유서 제출

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 기허가된 주성분으로 조성된 복합제이며, 기허가된 고함량 복합제를 고려할 때 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제28조제4항에 따라 추가적인 비임상시험자료의 제출은 면제 가능함

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 국내 실시 임상

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

• 임상시험성적에 관한 자료 : 총 3건(제1상 1건, 제3상 2건)

<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">[A30_18BE2304] 건강한 성인에서 CKD-828 의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 4 기 반복교차 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>A30_
18BE
2304</td><td>무작위배정,
공개, 공복,
단회투여,
4기
반복교차시험</td><td>건강한 성인</td><td>투여: 42명
완료: 35명</td><td>- 공복, 단회투여

- 대조약(R):
텔미사르탄 20 mg+
에스암로디핀 1.25mg 병용투여
- 시험약(T):
CKD-828 1정
(텔미사르탄/에스암로디핀 20/1.25mg)

<table>
<tr><th>순서군</th><th>1기</th><th>2기</th><th>3기</th><th>4기</th></tr>
<tr><td>1</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td></tr>
<tr><td>2</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td></tr>
</table>
순서군당 21명, 휴약기 14일 이상</td><td>[약동학]
- 1차 : 텔미사르탄, S-암로디핀 AUC_t, C_{max}
- 2차 : 텔미사르탄, S-암로디핀 AUC_∞, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F

[안전성]
- 이상반응, 임상실험실검사, 활력징후, 병용약물, 신체검사, 심전도 검사</td></tr>
<tr><td colspan="7">[A30_17HT2222] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D064 또는 D702 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제 3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>A30_
17HT
2222</td><td>무작위배정,
이중눈가림</td><td>성인
본태성고혈압환자</td><td>투여: 235명
완료: 229명

*무작위배정 : 235명
SS: 235명
FAS: 234명
PPS: 226명</td><td>- 1일 1회 8주 투여
- 시험군:
텔미사르탄 20 mg+
에스암로디핀 1.25mg 병용투여
- 대조군1 : 텔미사르탄 20mg
- 대조군2 : 에스암로디핀 1.25mg</td><td>[유효성]
- 1차 : 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량
- 2차 :
MSSBP 변화량(4주), MSDBP 변화량(4주, 8주), 혈압 정상화비율(4주, 8주), 혈압 반응률(4주, 8주)
[안전성]
- 이상반응 등</td></tr>
<tr><td colspan="7">[A30_15HT2213] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D660 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제 3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>A30_
15HT
2213</td><td>무작위배정,
이중눈가림,
다기관,
치료적확증
임상시험</td><td>성인
본태성고혈압환자</td><td>투여: 346명
완료: 330명

*무작위배정 : 346명
SS: 346명
FAS: 342명
PPS: 319명</td><td>- 1일 1회 8주 투여
- 시험군:
텔미사르탄 20 mg+
에스암로디핀 1.25mg 병용투여
- 대조군 : 암로디핀 5mg</td><td>[유효성]
- 1차 : 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량
- 2차 :
MSSBP 변화량(4주), MSDBP 변화량(4주, 8주), 혈압 정상화비율(4주, 8주), 혈압 반응률(4주, 8주)
[안전성]
- 이상반응 등</td></tr>
</table>

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

6.3. 생물약제학시험

[A30_18BE2304] 건강한 성인에서 CKD-828 의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 4 기 반복교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 대조군으로서 D064, D702 병용투여와 시험군으로서 CKD-828 20/1.25 mg 단독투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 4 기 반복교차시험
- 시험방법

순서군	시험대상자수	1기	2기	3기	4기
1군	21명	대조약	시험약	대조약	시험약
2군	21명	시험약	대조약	시험약	대조약

* 대조약 : D064와 D702 각 1정씩 총 2정 병용투여

* 시험약 : CKD-828 20/1.25 mg 1정 단독투여

* 휴약기: 14일 이상

- 임상시험용의약품 및 투여방법 :
  - 임상시험용의약품 :(업체 요청에 의해 비공개)



  - 임상시험용의약품 투여방법 : 공복상태에서 순서군 별로 물 150mL 와 함께 경구투여(2x4)

- 대상환자군 : 만19세 이상 건강한 성인
  - (목표) 42명, (등록) 42명, (완료) 35명
- 약동학 평가변수 및 평가결과
  - 분석대상 : 혈장 중 텔미사르탄 및 에스암로디핀
  - 평가변수 : (일차) AUCt, Cmax, (이차) AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F 등
  - 약동학 결과 :

· (텔미사르탄) Telmisartan의 기하평균비율(시험약/대조약)의 점 추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 91.93%(87.68 – 96.39%), Cmax에서 89.80%(84.58 – 95.34%)이었음

·(에스암로디핀) S-Amlodipine의 기하평균비율(시험약/대조약)의 점 추정치(90% 신뢰구간)는 AUCt에서 102.00%(98.81 – 105.30%), Cmax에서 100.11%(96.68 – 103.67%)이었음

- 안전성 평가결과 : (업체 요청에 의해 비공개)
  - [redacted]

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

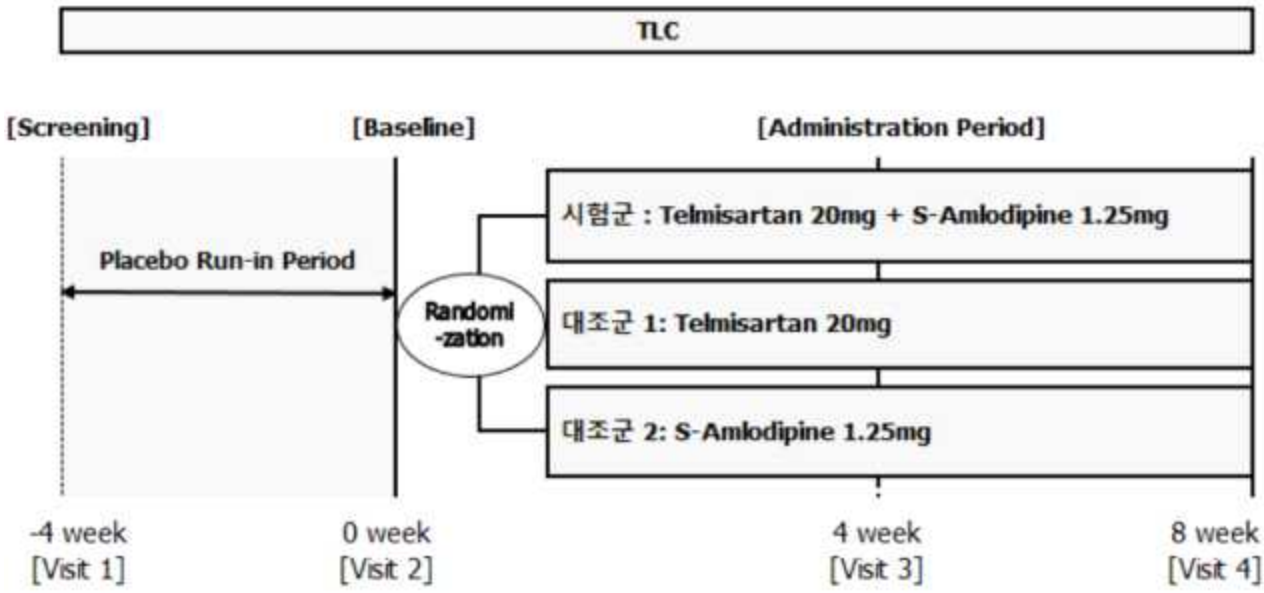
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제1상 1건 및 제3상 2건을 제출하였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)(업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)

6.5.2.1. [A30_17HT2222] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D064 또는 D702 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적 확증, 제3상 임상시험

- 시험목적 : 본태성 고혈압 환자를 대상으로 [redacted](Telmisartan 20mg)와 [redacted](S-Amlodipine 1.25mg)의 병용투여와 [redacted](Telmisartan 20mg) 또는 [redacted](S-Amlodipine 1.25mg) 단독투여의 유효성과 안전성을 비교평가
  - 1차 목적: : 기저치(Visit 2) 대비 8주(Visit 4) 후, 평균 좌위 수축기 혈압(MSSBP) 변화량을 평가하여 각 대조군에 비해 시험군이 우월하다는 것을 확인
  - 2차 목적 : [redacted](업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)
- 시험설계 : 무작위배정, 이중눈가림 제3상 임상시험
- 시험방법



- 임상시험용의약품 투여방법 :

  - 시험약 및 대조약(업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)

[redacted]

- 대상환자군 : 만 19세 이상 본태성 고혈압 환자 235명

  * (목표) 228명, (등록) 235명(1:1:1 배정), (완료) 229명

[redacted](업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)

- 분석군 : (SS) 235명, (FAS) 234명, (PPS) 226명
- 일차 유효성 평가 결과 : 기저치(Visit2) 대비 8주(Visit4) 후 평균 MSSP 변화량(업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)

  1) 대조군1(Tel 20mg) 대비 시험군(Tel 20mg+S-Amlo 1.25mg)의 우월성 평가

  - FAS에 해당하는 234명을 대상으로 평균 MSSBP를 분석한 결과, [redacted] 공분산분석에 따른 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량은 시험군에서 -20.04(±1.46)mmHg, 대조군1에서 -16.44(±1.46)mmHg로, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보여(군간 차이: -3.60(±1.78)mmHg, p=0.0451) 보였음
  - PPS 분석 결과에서는 대조군1 대비 시험군에서 MSSBP 감소량이 크게 나타나, FAS 분석 결과와 동일

한 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.0549)

2) 대조군2(S-Amlo 1.25mg) 대비 시험군(Tel 20mg+S-Amlo 1.25mg)의 우월성 평가(업체 요청에 의해 비공개)

- FAS에 해당하는 234명을 대상으로 평균 MSSBP를 분석한 결과, [redacted] 공분산분석에 따른 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량은 시험군에서 -21.12(±1.33)mmHg, 대조군2에서 -15.58(±1.32)mmHg로, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(군간 차이: -5.53(±1.61)mmHg, p=0.0008)
- PPS 분석 결과에서도 동일한 경향을 나타냈음(p=0.0010)

• 이차 유효성 평가 결과 :

1) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3) 후 MSSBP 변화량(업체 요청에 의해 비공개)

[redacted]

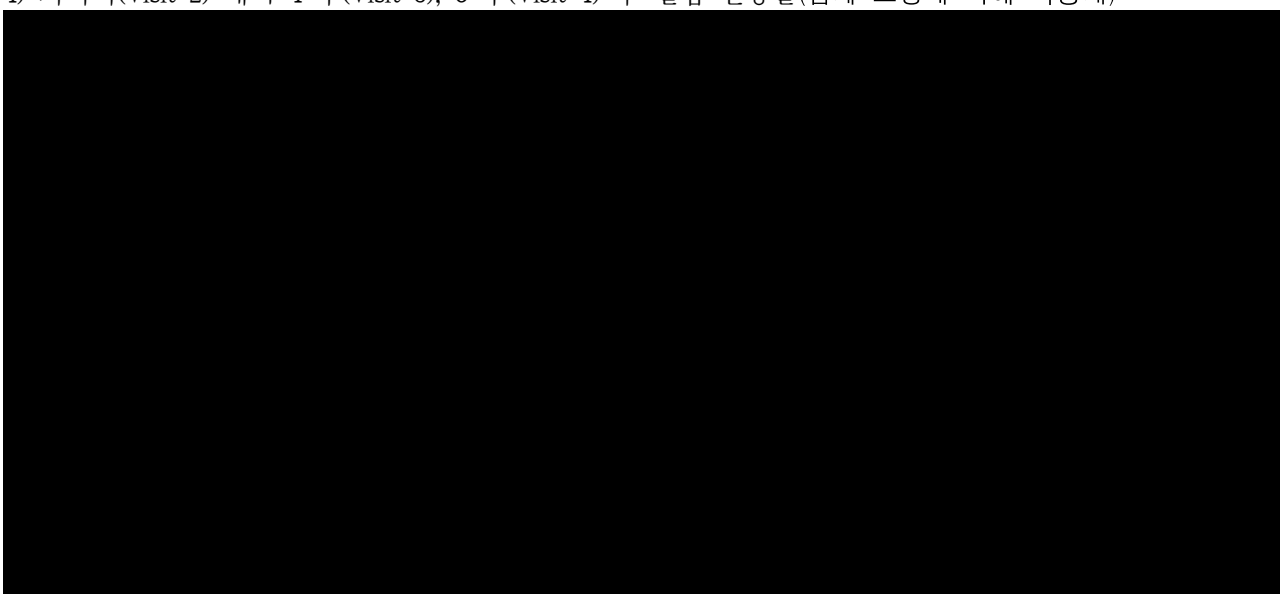
2) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 MSDBP 변화량(업체 요청에 의해 비공개)

[redacted]

3) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 혈압 정상화 비율(업체 요청에 의해 비공개)



4) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 혈압 반응율(업체 요청에 의해 비공개)



• 안전성 평가결과 : (업체 요청에 의해 일부 자료 비공개)

[redacted]

- 이상반응 : 임상시험용의약품을 투여한 235명 중 18명(7.66%, 22건)이 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였음. 투여군별로 살펴보면, 시험군은 9명(11.54%)에서 10건, 대조군1은 5명(6.41%)에서 7건, 대조군2는 4명(5.06%)에서 5건으로, 이상반응 발현율에 대한 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.2747). 임상기간 동안 발현된 중대한 이상반응은 없었음

[redacted] 임상적으로 의미있는 군간 차이는 없었으며, 수집된 이상반응 대부분이 Telmisartain, S-Amlodipine 약물에서 기 보고되어 알려진 이상반응이었으며, 2건 이상 발현한 이상반응은 없었고, 발현한 이상반응 중 CCB 계열의 주된 이상반응인 말초 부종은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았음

- 약물이상반응 : 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없다고 판단된 약물이상반응은 3명(1.28%)에서 3건이었고, 시험군에서 Cholestasis, Petechiae(2명에서 각 1건), 대조군1에서 Dizziness(1명에서 1건)였으며, 발현율의 군간 차이는 없었음(p=0.3277)

[redacted]

- 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응, 사망 및 투약 중단을 야기한 이상반응은 발생하지 않았음
- 실험실적 검사 : 임상시험종료시점에 투여 전 대비 투여 후 실험실검사(일반혈액검사, 혈액화학검사, 요검사)의 정상/비정상변화를 확인한 결과, 투여군 내 및 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 확인되지 않았음(all p>0.05)

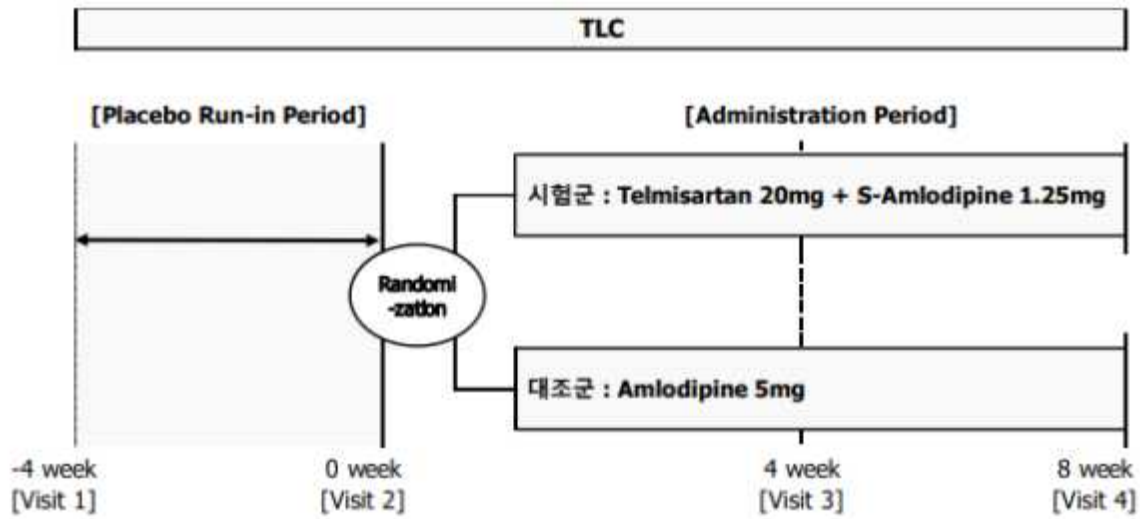
[redacted]

[redacted]

- 맥박, 체온 및 체중의 경우, 시험군, 대조군1, 대조군2 모두 투여 후 모든시점에서 투여 전대비 통계적으로 유의한 변화는 없었으며(all p>0.05), 투여군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았음(all p>0.05) [redacted] 심전도검사에서 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상(CS)이 확인된 시험대상자는 없었음

6.5.2.2. [A30_15HT2213] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D702의 병용투여와 D660 단독투여의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제 3상 임상시험

- 시험목적 : 본태성 고혈압 환자를 대상으로 [redacted](Telmisartan 20mg)와 [redacted](S-Amlodipine 1.25mg)의 병용투여와 [redacted](Amlodipine 5mg) 단독투여의 유효성과 안전성을 비교평가(업체 요청에 의해 비공개)
  - 1차 목적: : 기저치(Visit 2) 대비 8주(Visit 4) 후, 평균 좌위 수축기 혈압(MSSBP) 변화량을 평가하여 대조군에 비해 시험군이 비열등함을 확인함(비열등성 입증 후 우월성 검정을 실시할 수 있음)
  - (이차) [redacted](업체 요청에 의해 비공개)
- 시험설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적 확증, 제3상 임상시험
- 시험방법



* 기저치 MSSBP 160mmHg를 기준으로 층화하여 1:1 무작위 배정

- 임상시험용의약품 투여방법 :

- 시험약 및 대조약(업체 요청에 의해 비공개)

[redacted]

- 대상환자군 : 만 19세 이상 본태성 고혈압 환자 346명(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

* (목표) 338명, (등록) 346명, (완료) 330명

[redacted]

- 일차 유효성 평가 결과 : 기저치(Visit2) 대비 8주(Visit4) 후 평균 MSSP 변화량(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

- PPS에 해당하는 319명을 대상으로 평균 MSSBP을 분석한 결과, [redacted] 공분산분석에 따른 기저치 대비 8주 후 평균 MSSBP 변화량은 시험군에서 -19.76(±0.94)mmHg, 대조군에서 -16.51(±0.95)mmHg로, 투여군간 차이는 -3.25(±1.24)mmHg였다. 이는 통계적으로 유의한 차이로 확인되었음[p=0.0091, 95% CI -5.69, -0.81)]

- FAS 분석 결과에서도 동일한 경향을 나타냈음

- 이차 유효성 평가 결과 : (업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

1) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3) 후 MSSBP 변화량

[redacted]

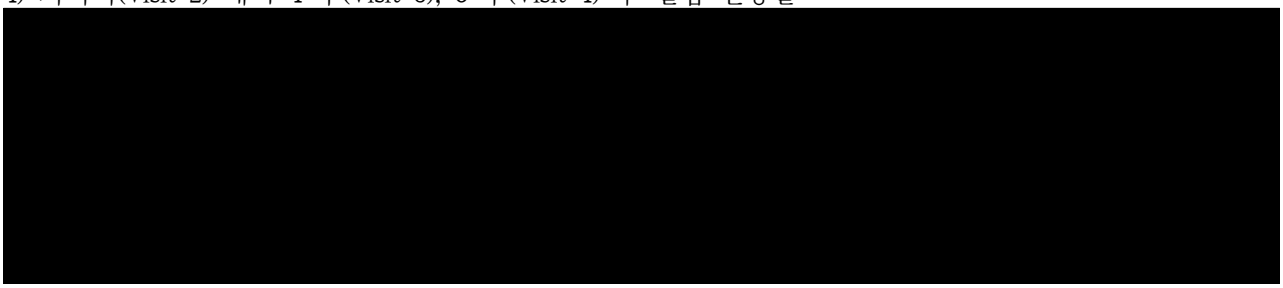
2) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 MSDBP 변화량

[redacted]

3) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 혈압 정상화 비율



4) 기저치(Visit 2) 대비 4 주(Visit 3), 8 주(Visit 4) 후 혈압 반응율



- 안전성 평가 결과(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)
  - 임상시험용의약품을 투여한 346명 중 34명(9.83%, 39건)이 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였음. 투여군별로 살펴보면, 시험군은 21명(12.07%)에서 22건, 대조군은 13명(7.56%)에서 17건으로, 이상반응 발현율에 대한 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.21587). 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없는 약물이상반응은 2명(0.58%)pd서 3건, 중대한 이상반응은 2명(0.58%)에서 2건이 보고되었으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=1.0000, p=0.2464)
  - [redacted] 이상반응 계열 및 이상반응별로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 관찰되지 않았음. 대부분 Telmisartain, S-Amlodipine 약물에서 기 보고되어 알려진 이상반응이었으며, 발현한 이상반응 중 CCB 계열의 주된 이상반응인 말초 부종은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았음.

[redacted]

  - 약물이상반응 : 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없다고 판단된 약물이상반응은 2명(0.58%)에서 3건이었고, 시험군은 1명(0.57%)에서 1건(Dizziness), 대조군은 1명(0.58%)에서 2건(Pruritus, Rash)으로, 발현율에 대한 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=1.0000)

[redacted]

[redacted]

- 중대한 이상반응 : 2명(0.58%)에서 2건으로, 모두 대조군에서 발현하였으며, 중대한 이상반응 발현율에 대한 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.2464). 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음
- 사망, 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응
  - 사망은 발생하지 않았음
  - 투여 중단을 야기한 이상반응 : 4명(1.16%)에서 6건으로, 투여군별로는 시험군과 대조군 각각 2명(각각 1.15%, 1.16%)에서 3건씩 보고되었으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=1.0000). 4명 중 1명은 시험을 완료하였고, 3명은 중도탈락하였음

[redacted]

- 실험실적 검사 : 임상시험 종료 시점에 임상시험용의약품 투여 전 대비 투여 후 실험실 검사(일반혈액검사, 혈액화학검사, 요검사)의 정상/비정상 변화를 확인한 결과, 투여군내 및 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 확인되지 않았음(all p>0.05)

[redacted]

- 맥박, 체온 및 체중의 경우, 시험군, 대조군1, 대조군2 모두 투여 후 모든시점에서 투여 전대비 통계적으로 유의한 변화는 없었으며(all p>0.05), 투여군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았음(all p>0.05) [redacted]심전도 검사에 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상(CS)이 확인된 시험대상자는 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 235명을 대상으로 8주간 8주 동안 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여와 텔미사르탄 20mg 단독투여 또는 에스암로디핀 1.25mg 단독투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험을 수행하였음.

- 시험군 vs 대조군1(텔미사르탄 20mg)

  · (일차) 임상시험계획에 따라 FAS군(234명)의 1차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8 주 후 MSSBP 변화량을 분석한 결과 시험군 (텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)에서 -20.04(±1.46)mmHg, 대조군1(텔미사르탄 20mg)에서 -16.44(±1.46)으로 시험군에서 대조군1 대비 통계적으로 유의한 MSSBP 감소가 나타났음(군간 차이 : -3.60, 95% CI, -7.13, -0.08, p=0.0451). 다만, PPS군에서 군간 차이는 통계적 유의하지 않았음(군간 차이 -3.57, 95% CI -7.21, 0.08, 95% CI p=0.0549)

  · (이차) [redacted](업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)

- 시험군 vs 대조군2(에스암로디핀 1.25mg)

  · (일차) 임상시험계획에 따라 FAS군(234명)의 1차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8 주 후 MSSBP 변화량을 분석한 결과 시험군 (텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)에서 -21.12(±1.33)mmHg, 대조군2(에스암로디핀 1.25mg)에서 -15.58(±1.32)으로 시험군에서 대조군2 대비 통계적으로 유의한 MSSBP 감소가 나타났음(군간 차이 : -5.53, 95% CI, -8.72, 2.35, p=0.0008). PPS군에서도 일관성 있는 결과가 관찰되었음

  · (이차) [redacted](업체 요청에 의해 상세 정보

비공개)

- 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 346명을 대상으로 8주간 8주 동안 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여군과 암로디핀 5mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제3상 임상시험을 수행하였음.

- (일차) 임상시험계획에 따라 PPS군의 1차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8 주 후 MSSBP 변화량을 분석한 결과 시험군 (텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)에서-19.76(±0.94)mmHg, 대조군(Amlodipine 5mg)에서 -16.51(±0.95)mmHg로 평균 MSSBP 변화량 차이가 통계적으로 유의하고, 95% CI 상한값이 허용한계인 3mmHg 보다 작아, 시험군에서의 혈압 강하 효과가 대조군 대비 비열등함을 입증하였음(군간 차이 -3.25, 95% CI -5.69, -0.81, p=0.0091).

- (이차) (업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)

[redacted]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압이 있는 235명의 환자는 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여(시험군) 또는 텔미사르탄 20mg(대조군1) 또는 에스암로디핀 1.25mg 단독(대조군2)으로 8주 동안 투여받았음. 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 235명 중 18명(7.66%, 22건)이 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.2747). 텔미사르탄 및 에스암로디핀의 안전성은 전반적으로 기 알려진 각 단일제 및 복합제의 안전성 프로파일과 유사하였으며, CCB 계열의 주된 이상반응인 말초 부종은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았음
- 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압이 있는 346명의 환자는 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용 투여(시험군) 또는 암로디핀 5mg 단독(대조군)으로 8주 동안 투여받았음. 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 346명 중 34명(9.83%, 39건)이 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.1587). 텔미사르탄 및 에스암로디핀의 안전성은 전반적으로 기 알려진 각 단일제 및 복합제의 안전성 프로파일과 유사하였으며, CCB 계열의 주된 이상반응인 말초 부종은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견 (업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)

- 신청품목의 품목허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 3건(제1상 1건, 제3상 2건)을 제출하였음.
  - 치료용량 이하의 에스암로디핀(1.25mg)을 함유하고 있는 저용량 고정용량 복합제로서 일차 요법으로 허가받기 위해 [A30_17HT2222, 3상] 시험을 통해 개개 주성분이 복합제 치료효과에 기여함을 입증하고, [A30_15HT2213] 시험을 통해 단독요법 최저 용량(암로디핀 5mg)과 비교하여 유효성의 유사성을 입증하고자 하였음
  - [A30_18BE2304] 시험을 통해 임상3상에서 투여된 병용요법과 시판 제제 복합제 간 생물학적 동등성을 입증하고자 하였음
- [A30_17HT2222] 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 대조군1(텔미사르탄 20mg 투여군) 및 대조군2(에스암로디핀 1.25mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소를 보였음(군간 차이 각각 -3.60[95% CI -7.13, -0.08], p=0.0451; -5.53[95% CI -8.72, -2.35], p=0.0008). 다만, 보조분석군인 PPS에 대한 대조군2 대비 분석 결과는 일차 분석과 일관성 있었던 반면, 대조군1 대비 분석결과에서 통계적 유의성은 확인되지 않았음(p=0.0549). 안전성 평가 결과 이상반응 발생율은 전반적으로 낮았고, 군간 차이는 없었으며, 안전성 프로파일의 변화는 없었음.
- [A30_15HT2213] 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 대조군(텔미사르탄 20mg 투여군) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음(군간 차이 -3.25[95%CI -5.69, -0.81], p=0.0091). 95% CI의 신뢰구간의 상한이 3mmHg 보다 작아 대조군에 비해 시험군이 비열등함을 확인하였음. 보조분석군인 FAS 군에서도 통계적으로 유의한 차이를 보였음. [redacted] (업체 요청에 의해 상세 정보 비공개) 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 346명 중 34명(9.83%, 39건)이 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.1587). 텔미사르탄 및 에스암로디핀의 안전성은 전반적으로 기 알려진 각 단일제 및 복합제의 안전성 프로파일과 유사하였으며, CCB 계열의 주된 이상반응인 말초 부종은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았음. 시험군에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았음
- [A30_18BE2304] 복합제의 생체이용률에 관한 자료 : 텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg과 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 1.25 mg 병용투여 시 생체이용률을 비교한 결과, 혈장 텔미사르탄, 에스암로디핀의 Cmax, AUC는 생물학적 동등성 범위 내였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제(텔미누보정 고함량 제제) 및 텔미사르탄/암로디핀 복합제(트윈스타정)과 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)종근당	**허가일**	2025-08-29
제품명	텔미누보정20/1.25밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.1(2025.05.15.)
주성분 및 함량	1 정 중 텔미사르탄 20.00mg, 에스암로디핀베실산염이수화물 1.844mg(에스암로디핀으로서 1.25mg)		
효능·효과	본태성 고혈압		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 태아에 대한 위험 · 말초부종 · 중증저혈압	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 고령자에 대한 투여 · 소아에 대한 투여 · 장기투여 시 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서