

# 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2024-07-08 2024-09-25 2024-10-29	<b>접수번호</b>	20240135760 20240179998 20240198343
<b>신청구분</b>	자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	명문제약(주)		
<b>제품명</b>	칸데산에스정16/5밀리그램(칸데사르탄,에스암로디핀) 칸데산에스정16/2.5밀리그램(칸데사르탄,에스암로디핀) 칸데산에스정8/2.5밀리그램(칸데사르탄,에스암로디핀)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	칸데사르탄실렉세틸( ), 에스암로디핀베실산염( )(업체 요청으로 비공개)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	(16/5mg) 1정(367 mg 중) 칸데사르탄실렉세틸 16mg, 에스암로디핀 5 mg (16/2.5mg) 1정(367 mg 중) 칸데사르탄실렉세틸 16mg, 에스암로디핀 2.5 mg (8/2.5mg) 1정(약 183.5mg 중) 칸데사르탄실렉세틸 8mg, 에스암로디핀 2.5 mg		
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2025.07.22.	
	<b>효능·효과</b>	붙임 참조	
	<b>용법·용량</b>	붙임 참조	
	<b>사용상의 주의사항</b>	붙임 참조	
	<b>저장방법 및 사용기간</b>	붙임 참조	
	<b>제조원</b>	붙임 참조	
	<b>허가조건</b>	붙임 참조	
<b>국외 허가현황</b>	해당사항 없음		
<b>허가부서</b>	의약품허가총괄과	<b>허가담당자</b>	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
<b>심사부서</b>	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과 의약품허가총괄과	<b>심사담당자</b>	(안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (동등성) 전민혜 심사원, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (특허) 김해진 심사원, 전보명 사무관, 김영주 과장
<b>GMP* 평가부서</b>	해당 없음	<b>GMP 담당자</b>	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

칸데사르탄실렉세틸 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

### ○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(칸데사르탄실렉세틸 또는 에스암로디핀(암로디핀))으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 8/2.5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램 또는 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 16/2.5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 16/5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 에스암로디핀 5밀리그램(암로디핀 10밀리그램) 또는 이 약 16/2.5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

칸데사르탄실렉세틸과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

• 신장애 환자: 신장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 4밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.

• 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 2밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.

• 소아: 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

### ○ 사용상의 주의사항

## 1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 레가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
- 4) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 <math><60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 6) 원발고알도스테론혈증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 7) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 8) 속 환자

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고령자 (9. 고령자에 대한 투여 항 참조)
- 2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 3) 경증에서 중등도 간장애 환자(예, 간경변 환자)
- 4) 중증의 저혈압 환자
- 5) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
- 6) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 7) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자(신혈류량의 감소나 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
- 8) 혈관 내 유효혈액량 감소환자
- 9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 악화될 우려가 있다.)
- 10) 최근 신장 이식을 받은 환자(사용 경험이 없다.)
- 11) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 12) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 13) 18세 미만 소아 및 청소년

## 4. 이상반응

### 1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀

본태성 고혈압 환자(총 755명, 이 중 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 병용투여군 388명)를 대상으로 수행한 임상시험(2상 1편, 3상 2편)을 통합하여 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀에 대한 안전성을 평가하였다.

이상반응은 발현 빈도에 따라, 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), 매우 드물게( $< 1/10,000$ ), 빈도 불명으로 정의하였다.

표1. 발현된 이상반응

발현부위	증상별발현빈도
------	---------

	흔하게	흔하지않게	매우 드물게
위장관계		치질, 위염, 상복부통	대장용종, 궤양, 만성위염, 위식도 역류성 질환, 과민성대장증후군, 역류*, 변비*, 구역, 복부불쾌감*
신경계	어지러움*, 두통*	두부불편감	무취증, 감각이상
검사		간기능검사이상, ALT 증가*, AST 증가* 두근거림*	혈중 중성지방수치 상승
심혈관계			
일반적 장애 및 투여부위 상태		가슴불편함*, 피로	말초부종*, 안면부종*, 가슴통증
근골격계 및 결합조직		근육통, 관절통	점액낭염, 사지통증, 요통
피부 및 피하조직			가려움증, 발진
혈액 및 림프계			호산구증가증*
청각계			청력장애
안과계			안구건조
감염 및 침습			방광염, 급성 부비동염, 인두염
부상, 중독 및 절차상 합병증			안구타박상, 인대 염좌, 열상
대사 및 영양계			이상지질혈증, 고중성지방혈증
호흡기, 흉부 및 종격동			호흡곤란, 기침
간 담도계			담낭염
혈관계			홍조

\* 임상시험에 참여한 대상자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응

## 2) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

2-1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 799명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.76%(70/799명, 93건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.25%(2/799명, 2건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	임상 검사	혈압 증가

2-2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 714명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.52%(18/714명, 19건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.28%(2/714명, 2건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	위장관 통증
	각종 혈관 장애	기립성 저혈압

3) 개개 주성분 이상반응

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

아래에 명시된 정보는 암로디핀 및 칸데사르탄실렉세틸 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 암로디핀

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약 대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 혈관계: 홍조
- (2) 전신: 피로, 부종
- (3) 심혈관계: 심계항진
- (4) 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- (5) 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- (2) 혈관계: 저혈압, 혈관염
- (3) 신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체 외로 장애
- (4) 생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
- (5) 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 취장염, 구토
- (6) 대사/영양: 고혈당
- (7) 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
- (8) 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
- (9) 정신계: 불면, 기분변화
- (10) 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- (11) 피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사증후군
- (12) 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
- (13) 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- (14) 간담도계: 간염, 황달, 간 효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
- (15) 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성 홍반을 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.

- (1) 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부 불편감 등이 나타날 수 있다.
- (2) 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- (3) 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

(4) 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력 저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 칸데사르탄실렉세틸

1) 본태고혈압

일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이었으며, 발현율은 용량, 연령, 성별과 무관하였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 칸데사르탄실렉세틸 투여군과 위약군에서 유사하였다.

(1) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1 % 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

① 정신신경계 : 어지럼

② 근골격계 : 요통

③ 호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)

(2) 임상시험 결과, 1 % 이상의 비율로 발생하였지만 칸데사르탄실렉세틸에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 피로, 말초부종, 흉통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨

(3) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸과의 인과관계에 상관없이 0.5 % 이상의 발생율로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같다.

① 전신 : 무력증, 발열

② 중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼

③ 소화기계 : 소화불량, 위장염

④ 심혈관계 : 빈맥, 심계항진

⑤ 대사 및 영양 : 크레아티닌아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증

⑥ 근골격계 : 근육통

⑦ 혈소판 및 출혈 : 비출혈

⑧ 정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증

⑨ 호흡기계 : 호흡곤란

⑩ 피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가

⑪ 비뇨기계 : 혈뇨

2) 심부전

심부전 환자에서의 이상반응 발현양상은 약리작용 및 환자의 건강 상태와 일치하였다. 칸데사르탄실렉세틸 32 mg(n=3,803)군과 위약(n=3,796)군을 비교한 CHARM 임상시험에서 칸데사르탄실렉세틸 투여군의 21.0 %, 위약군의 16.1 %가 이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 자주( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 나타난 이상반응은 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 손상, 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가였다. 용량을 증가하는 동안과 그 이후 정기적으로 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다.

3) 일반적으로 칸데사르탄실렉세틸은 일상적인 실험실적 인자들에 임상적으로 유의할만한 영향을 미치지 않았다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제와 마찬가지로 헤모글로빈과 헤마토크리트치가 약간 감소하였다. 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다. 이상반응으로 ALT의 상승이 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었다(1.3 % vs 0.5 %). 칸데사르탄실렉세틸을 투여 받은 환자에서 실험실적 인자들의 일상적인 모니터링은 필요하지 않으나, 신기능 손상자에서는 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다.

4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나( $< 1/10,000$ ) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있다. 또한 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- (2) 대사 및 영양이상 : 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당(당뇨병 치료 중인 환자에서 나타나기 쉽다.)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (3) 신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있다.
- (4) 소화기계 : 구역, 설사가 나타날 수 있다.
- (5) 간담도계 : 간 효소치 증가, 간염이 나타날 수 있다. 또한 AST, ALT,  $\gamma$ -GTP 상승 등의 간 기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (6) 피부 및 피하조직 : 발진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 또한 혈관부종(얼굴, 구순허, 인후두 등의 종창)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (7) 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (8) 근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있다.
- (9) 신장 및 비뇨기계 : 신기능손상, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (10) 발열, 해소, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- (11) 쇼크, 실신, 의식 소실(만성 심부전의 경우, 실신, 의식 소실은 0.1~5 %) : 쇼크, 혈압 강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한, 이뇨제 투여 중 또는 심부전 환자에서는 소량부터 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야한다.
- 5) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 15,585명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 1.06 %(166명/15,585명)로 보고되었고, 이 중 칸데사르탄실렉세틸과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.82 %(128명/15,585명)이다. 인과관계와 상관없이 어지럼이 0.30 %(47명)로 가장 많았고, 그 다음은 두통 0.22 %(35명), 기침 0.17 %(26명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다.
- (1) 중추 및 말초신경계 : 마비(2명), 긴장항진(1명)
- (2) 전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)
- (3) 위장관계 : 구갈(2명)
- (4) 정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)
- (5) 감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)
- (6) 생식기계 : 발기부전(1명)

## 5. 일반적 주의

### 1) 신동맥 협착증 환자

양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제(예, ACE억제제)와 마찬가지로 혈중요소와 혈청크레아티닌 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의하도록 한다. 유사한 효과가 안지오텐신II수용체 길항제에서도 나타날 수 있다.

### 2) 저혈압

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제와 마찬가지로 심부전 환자 및 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 이 약에 의한 증상적 저혈압이 나타날 수 있으므로, 이 약의 치료를 시작하기 전 이러한 증상을 해결하도록 한다. 또한 안지오텐신II수용체 길항제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해로 인하여 마취 및 수술 시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유

발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다. 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

### 3) 고칼륨혈증

이 약을 투여 받는 심부전 환자, 신장장애 혹은 당뇨병 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 치료하는 동안 정기적으로 혈청 칼륨을 모니터링 하는 것이 권장되며, 특히 ACE억제제, 스피로노락톤과 같은 칼륨저류성 이뇨제와 병용할 경우 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

### 4) 심부전 환자

심부전 환자의 경우 이 약을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있다. 또한 심부전 환자는 이 약의 투여에 의해 급격한 혈압 강하, 신장 기능 저하 혹은 빈혈을 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능, 빈혈지표(헤모글로빈 등) 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여를 시작하고 신중하게 증량한다.

- ① 혈액 투석중인 환자
- ② 엄격한 염분 제한 중인 환자
- ③ 이뇨제 투여중인 환자(특히 최근 이뇨제 투여를 시작한 환자)
- ④ 저나트륨혈증 환자
- ⑤ 신장애 환자
- ⑥ 저혈압 환자
- ⑦ NYHA classⅢ 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

그리고, 칸데사르탄실렉세틸의 경우, 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신기능 손상자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량 시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다. 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) Ⅲ, Ⅳ등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

### 5) 신장애환자 및 신장이식 환자

칸데사르탄실렉세틸의 경우 민감한 환자에서 신기능변화가 나타날 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 투여시 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 임상경험은 제한적이다. 최근에 신장 이식을 한 환자에게 이 약을 사용한 경험은 없다.

### 6) 간기능 손상환자

모든 칼슘 길항제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

### 7) 혈액투석

혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화로 인하여 혈압이 AT1-수용체 길항제에 민감해질 수 있으므로, 혈액투석 환자에 이 약을 투여하는 경우 혈압을 주의 깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.

### 8) 티아지드계 이뇨제

히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강하작용을 상승시키며, 심부전에서는 베타차단제, 비칼륨보전 이뇨제, 디기탈리스 또는 이러한 제제들의 혼합제등 다른 심부전 치료 약물과 병용할 수 있다.

### 9) 고혈압 환자

이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식 소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

- ① 혈액 투석중인 환자
- ② 엄격히 염분 제한 중인 환자
- ③ 이뇨제 투여중인 환자
- ④ 저나트륨혈증 환자
- ⑤ 신장애 환자
- ⑥ 심부전 환자

#### 10) 허혈성 질환 환자

다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈 심질환이나 허혈뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다. 고혈압 환자 중 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 근육 긴장저하가 나타날 수 있다.

- 11) 혈관의 긴장도와 신장 기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 주로 의존하는 환자(예, 울혈심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 뇨량감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있다. 유사한 효과가 안지오텐신 II수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다.
- 12) 운전이나 기계를 작동시, 고혈압 치료 중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작 시 주의한다.
- 13) 암로디핀의 경우, 혈장 농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압 강하 작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압 강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 14) 암로디핀의 경우, 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형 협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

## 6. 상호작용

- 1) 칸데사르탄실렉세틸 및 암로디핀 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
- 2) 칸데사르탄실렉세틸의 약물 상호작용
  - ① 안지오텐신 수용체 길항제(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. 칸데사르탄실렉세틸과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <math><60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>)에게 칸데사르탄실렉세틸과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
  - ② 칸데사르탄실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용 피임약(즉, 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 글리벤클라미드, 니페디핀 등이 있다. 이들 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
  - ③ 칸데사르탄실렉세틸은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사(CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었으며, 다른 CYP-450 동종효소에 대한 영향은 알려진 바 없다.
  - ④ 칸데사르탄실렉세틸의 혈압강하효과는 다른 혈압 강하제에 의해 상승될 수도 있다.
  - ⑤ ACE억제제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 안지오텐신II 수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.

- ⑥ 안지오텐신II수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(>3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신II수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용 치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야 한다.
- ⑦ 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 제제의 사용 경험에 근거해 볼 때 칸데사르탄실렉세틸과 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌 등), 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨 수치를 증가시킬 수 있는 다른 제제들(예, 헤파린)과 병용 투여할 경우 혈청칼륨 농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.
- ⑧ 칸데사르탄실렉세틸의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.
- ⑨ ACE억제제 효과가 불충분한 환자에게 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성, 그리고 ACE억제제와 병용 투여 시 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다. 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가한다. 따라서 병용 시 주의해야 한다.
- ⑩ 칸데사르탄실렉세틸과 아세노코우마를 혹은 펜프로코우몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제와 칸데사르탄실렉세틸은 병용 시 주의해야 한다.
- ⑪ 칸데사르탄실렉세틸과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않는다.

### 3) 암로디핀의 약물 상호 작용

- ① 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소 (ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
- ② 인간 혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- ③ 자몽주스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- ④ 시메티딘, 알루미늄/마그네슘(제산제), 실데나필: 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
- ⑤ CYP3A4 저해제: 고령자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젬 1일 180mg을 복합 투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비아)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
- ⑥ CYP3A4 유도제: 암로디핀에 대한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트) 의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- ⑦ 아토르바스타틴, 디곡신, 에탄올(알코올), 와파린, 사이클로스포린: 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적으로 유의한 영향은 없었다.
- ⑧ 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중 농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
- ⑨ 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독 투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77% 정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.

### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 임부 및 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

- 1) 임부: 안지오텐신II수용체 길항제의 작용기전을 고려할 때, 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼

림혈증, 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 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 칸데사르탄실렉세틸에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 칸데사르탄실렉세틸도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 칸데사르탄실렉세틸의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 칸데사르탄실렉세틸에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 칸데사르탄실렉세틸에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

암로디핀의 경우, 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체 약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

- 2) 수유부: 사람에서 칸데사르탄실렉세틸 및/또는 암로디핀의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 랫드에 대한 실험에서 칸데사르탄실렉세틸의 유즙으로의 분비가 확인되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

## 9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않으므로 고령자에게 투여 시 신중히 투여한다.

## 10. 과량투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

### 1) 칸데사르탄실렉세틸

약리학적으로 고려하였을 때, 과량투여시의 주된 증상은 증상적인 저혈압, 어지럼, 빈맥이다. 칸데사르탄실렉세틸 672 mg까지 과량 투여한 사례에서 회복이 되었다. 과량투여에 의하여 저혈압이 발생하는 경우 활력징후를 모니터링하면서 다음과 같은 대증요법으로 치료한다. 환자를 반듯이 뒤로 누이고 다리는 위로 하도록 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 이것으로 충분하지 않으면 교감신경흥분제를 투여한다. 칸데사르탄실렉세틸은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다.

### 2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관 확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 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 호흡 기능을 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 단백질결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐

부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

### 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

### 12. 전문가를 위한 정보

#### 1) 약리작용

- 칸데사르탄실렉세틸 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
- 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) 임상시험 정보

건강한 성인을 대상으로 시험약인 이 약(칸데사르탄실렉세틸/에스암로디핀 16/5mg)과 대조약인 마하칸정16/10밀리그램[에이치케이이노엔(주)](칸데사르탄실렉세틸/암로디핀16/10mg)을 단회 투여 시 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 1건이 실시되었다. 시험약과 대조약을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 39명에게 공복 시 경구투여하여 혈중 칸데사르탄과 에스암로디핀을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

- 저장방법 및 사용기간

(16/5mg) 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 18개월  
(16/2.5mg) 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 12개월  
(8/2.5mg) 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 12개월

- 제조원

자사제조 명문제약(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 26

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 (업체 요청으로 상세정보 비공개)

- 주성분명: 칸데사르탄실렉세틸

- 등록번호: [REDACTED]

- 제조소 명칭: [REDACTED]

- 소재지: [REDACTED]

○ 주성분명: 에스암로디핀베실산염

- 등록번호: [REDACTED]

- 제조소 명칭: [REDACTED]

- 소재지: [REDACTED]

#### 1.4 허가조건

○ (8/2.5mg)

- 이 의약품은 등재의약품 '마하칸정8/5밀리그램'에 관한 특허 제1710441호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

○ (16/2.5mg)

- 이 의약품은 등재의약품 '마하칸정16/5밀리그램'에 관한 특허 제1710441호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

○ (16/5mg)

- 이 의약품은 등재의약품 '마하칸정16/10밀리그램'에 관한 특허 제1710441호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

#### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024-07-08(16/5mg) 2024-09-25(16/2.5mg) 2024-10-29(8/2.5mg)		
보완요청일자	2024-10-02(16/5mg) 2024-12-26(16/2.5mg) 2025-02-03(8/2.5mg)		
보완접수일자	2025-06-13	2025-06-13	2025-06-13
최종처리일자	2025-07-22	2025-07-22	2025-07-22

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

# [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	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고											
		2								3				4				5			6		7	8									
		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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
1.	새로운 염아성체 등을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	△	X	△	△	○	○	○	X	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	△	△	△	○	X	○	○	
3.	함량만의 증감	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	*	*	*	○	X	○	○
	제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
	면제사유	원료의약품 DMF번호로 같음																															

○ 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) 가속시험자료

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]

- 신청품목은 국내 기허가된 마하칸정(칸데사르탄/암로디핀베실산염(이하 암로디핀))을 근거로 새로운 이성체(에스-암로디핀)을 함유한 복합제로 개발됨
  - 에스암로디핀은 암로디핀(라세믹체, R:S=1:1)의 유효성은 S체에 기인하며, R체는 비활성물질이라고 알려져 있으며, 에스암로디핀 단일제 최초 허가당시 제출된 비임상자료 및 임상자료를 통해 에스-암로디핀과 암로디핀(노바스크정) 간 안전성·유효성 측면에서 유의한 차이가 없음이 확인된 바 있음
- 비임상시험자료 : 마하칸정(칸데사르탄/암로디핀베실산염) 및 에스-암로디핀 단일제 허가 등을 고려하여 추가적인 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출은 요구되지 않음
- 임상시험성적에 관한 자료 : 품목허가를 뒷받침하기 위한 임상시험자료로 마하칸정(칸데사르탄/암로디핀) 16/10mg과 신청품목(칸데사르탄/에스암로디핀) 16/5mg간 생물학적동등성 디자인의 비교약동학 임상시험자료 1건 및 비교용출시험자료 2건을 제출하였음
  - (16/5mg) 제출한 1상 임상에서 건강한 성인 시험대상자 39명에게 시험약(칸데사르탄/에스암로디핀) 16/5mg과 대조약인 마하칸정(칸데사르탄/암로디핀) 16/10mg을 공복 시 단회 교차투여하여 혈장 중 칸데사르탄 및 에스암로디핀의 농도를 측정된 결과 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 기하평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었음
  - (16/2.5mg, 8/2.5mg) 생물학적 동등성을 입증한 16/5mg과의 함량고저 비교용출 시험 결과 각각 동등하였음

## [약어 및 정의] : 해당사항 없음

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 칸데산에스정16/5, 16/2.5, 8/2.5밀리그램(칸데사르탄,에스암로디핀)
- 주성분 : 칸데사르탄실렉세틸, 에스암로디핀베실산염2.5수화물
- 약리작용 기전 :
  - 칸데사르탄실렉세틸 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
  - 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.

#### 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 기허가된 에이치케이이노엔(주) “마하칸정 16/10 밀리그램” (칸데사르탄실렉세틸/암로디핀베실산염)을 근거로 새로운 이성체(에스암로디핀)를 함유한 복합제를 개발함

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

칸데사르탄실렉세틸 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 칸데사르탄실렉세틸, 에스암로디핀(암로디핀) 개별 단일제 및 복합제 허가사항 참조

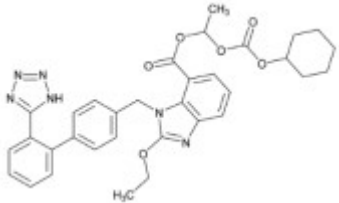
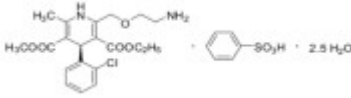
### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인
  - [MB\_CR\_2311] 건강한 성인자원자를 대상으로 “MMP-308” 과 “MMP-308-R1” 투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 투여, 2군, 2기, 교차설계, 제1상 임상시험, 2023.10.19. 승인

## 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	(1R)-1-[[[(Cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate	Candesartan Cilexetil	$C_{33}H_{34}N_6O_6$ (MW 610.66)	
	(S)-3-ethyl 5-methyl 2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfinate	S-amlodipine besylate 2.5 hydrate	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S \cdot 2.5H_2O$ (MW 612.09)	

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 1) 칸데사르탄세틸 (EP)
  - EP 항에 따라 시험한다.
- 2) 에스암로드핀베실산염2.5수화물 (별규)

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)

- 해당 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  
 봉해/용출시험     질량(용량)편차/제제균일성시험     입도시험/입자도시험  
 금속성이물시험     단위분무량시험/단위분무당함량시험  
 무균시험     미생물한도시험     불용성미립자시험     불용성이물시험  
 알코올수시험     엔도독신/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

- 해당없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장 (HDPE 병, LDPE 캡)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- (16/5 mg) : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- (16/2.5 mg) : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
- (8/2.5 mg) : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월 또는 18개월)은 타당함.

### 4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

### 5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상, 현장 실태조사 미대상

#### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 1건(제1상 1건)
  - 16/5mg : 임상1상(BE) 1건
  - 16/2.5, 8/2.5mg : 비교용출시험자료 각 1건

시험종류	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약, 용량	대상자 (투여/완료)	투여 기간
1상 BE	MB-CR-231	건강인 대상 안전성, 약동학 평가	공개, 무작위 배정, 공복, 단회, 경구투여, 2군2기, 교차시험	-시험약 : MMP-308 (명문제약주) 1정 중 칸데사르탄실렉세틸 16mg, 에스암로디핀베실산염 7.48mg  -대조약 : MMP-308-R1 (에이치케이이노엔주) 1정 중 칸데사르탄실렉세틸 16mg 암로디핀베실산염 13.87mg (암로디핀으로서 10mg)  - 공복상태에서 시험약 또는 대조약 1정 물 150mL와 함께 경구 투여	건강한 성인 44명/39명	단회

#### 6.3. 생물약제학시험

[MB-CR-231] 건강한 성인 자원자를 대상으로 “MMP-308” 과 “MMP-308-R1” 투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 투여, 2군, 2기, 교차설계, 제1상 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인 자원자를 대상으로 공복에 시험약인 “MMP-308” 과 대조약인 “MMP-308-R1” 단회 투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가
- 대상환자군 : 건강한 성인 자원자(19세 이상)
- 임상 설계 : 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기, 교차시험

순서군	시험대상자수(목표)	제1기	휴약기	제2기
A(RT)	22명	R	21일	T
B(TR)	22명	T		R

- R(대조약) : MMP-308-R1, 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/10mg, 마하칸정 16/10mg, 에이치케이이노엔(주)
- T(시험약) : MMP-308, 칸데사르탄실렉세틴/에스암로디핀 16/5mg, 명문제약(주)

- 임상시험용의약품 : 투약 전 최소 10시간 공복을 유지한 시험대상자 전원은 각 기별 투약일 오전 8시 경에 시험약 1정 또는 대조약 1정을 150 mL의 물과 함께 경구 투여
- 임상시험대상자 참여현황 :
  - (목표) 44명, (투약) 44명, (완료) 39명
- 분석군 :
  - (Safety set) 44명, (PK set) 39 명
  - PK set : 39명(중도탈락 환자 3명 제외)
- 약동학 평가 결과
  - 분석대상 : 혈장 중 S-amlodipine, R-amlodipine 및 Candesartan (LC-MS/MS)
  - 시험약과 대조약 단회 경구 투약 후, 약동학적 특성을 평가하기 위하여 1차 평가변수인 Cmax와 AUC0-t를 로그 변환하여 기하평균 차이의 점추정치를 구하였고, 90% 신뢰구간을 산출하였음. 대조약 대비 시험약 투약 후, 칸데사르탄의 Cmax 및 AUC의 GMR과 90% CI는 각각 94.17[91.24-97.20], 94.40[91.73-97.15]이었고, 에스암로디핀의 Cmax 및 AUC의 GMR과 90% CI는 각각 103.88[96.31-112.04], 106.00[99.29-113.17]이었음. 두 제제 간 혈장 칸데사르탄 및 에스암로디핀 Cmax, AUC0-t 모두 생물학적 동등성 기준에 포함되는 양상을 보였음
- 안전성 평가 결과
  - 투약 전 이상사례 : 1명에서 1건 보고(Hyperkalaemia)
  - 투약 후 이상사례(TEAE) : 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 44명의 시험대상자 중 4명의 대상자에서 총 4건\*(Pharyngitis 1건, Blood glucose increased 1건, Influenza 2건)의 이상반응이 보고되었음(시험군 1명(1건), 대조군 3명(3건)). 이상사례 중증도는 1건은 경증, 3건은 중등증으로 분류되었음. 발생한 이상사례 중 1건은 추적검사, 3건은 투여중지 후 치료약물 병용투여를 통해 모두 회복됨/해결됨을 확인하였음
  - 약물이상반응(ADR) :1건(Blood glucose increase)
  - 중대한 이상사례는 보고되지 않았고, 임상시험용 의약품 투여 후 활력징후, 진단검사, 심전도검사(ECG) 결과 유의한 소견이나 변화는 관찰되지 않았음

6.4. 임상약리시험 : 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 국내 기허가된 마하칸정(칸테사르탄/암로디핀베실산염(이하 암로디핀))을 근거로 새로운 이성체(에스-암로디핀)을 함유한 복합제로, 품목허가를 뒷받침하기 위한 임상시험자료로 마하칸정(칸테사르탄/암로디핀) 16/10mg과 신청품목(칸테사르탄/에스암로디핀) 16/5mg간 생물학적동등성디자인의 비교약동학 임상시험자료 1건을 제출하였음
- (제1상 임상시험) 건강한 성인 시험대상자 35명에서 시험약(칸테사르탄/에스암로디핀) 16/5mg과 대조약인 마하칸정(칸테사르탄/암로디핀) 16/10mg 공복 단회 교차투여시 혈장 칸테사르탄 및 에스암로디핀의 AUCt, Cmax를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었음
- 생물학적 동등성을 입증한 16/5 mg 제제와 동일 조성 저함량 복합제인 16/2.5mg 및 8/2.5mg의 생체이용률에 관한 자료는 함량 고저 비교용출시험(고→저)으로 같음 가능하며 각각의 비교용출시험 결과 동등하였음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 마하칸정, 에이치케이이노엔(주)과 비교자료 제출