

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.11.11.(듀카브정60/10mg) 2015.12.03. (듀카브정) 2016.05.19. (카브핀정)	접수번호	20150211386(듀카브정 30/5mg) 20150211305(듀카브정 30/10mg) 20150211265(듀카브정 60/5mg) 20150194245(듀카브정 60/10mg) 20160117562(카브핀정 30/5mg) 20160117621(카브핀정 30/10mg) 20160117420(카브핀정 60/5mg) 20160117402(카브핀정 60/10mg)
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	보령제약(주), (주)보령바이오파마		
제품명	듀카브정30/5, 30/10, 60/5, 60/10밀리그램, 카브핀정30/5, 30/10, 60/5, 60/10밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피마사르탄칼륨삼수화물과립[DMF등록번호 : 1689-2-ND, 1689-1-ND] 암로디핀베실산염[DMF등록번호 : 20110414-130-H-86-20(11)]		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정(123.75, 170.15, 201.1, 247.5mg) 중 피마사르탄칼륨삼수화물과립 75, 75, 150, 150밀리그램 (피마사르탄칼륨으로서 30, 30, 60, 60mg) 암로디핀베실산염 6.94, 13.88, 6.94, 13.88밀리그램 (암로디핀으로서 5, 10, 5, 10mg)		
신청 사항	효능효과	피마사르탄칼륨 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	
	용법용량	<p>○ 성인</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(피마사르탄 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <p>· 30/5 밀리그램 : 피마사르탄 30밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p>	

		<ul style="list-style-type: none"> · 30/10 밀리그램 : 피마사르탄 30밀리그램 단독요법 또는 30/5 밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · 60/5 밀리그램 : 피마사르탄 60밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · 60/10 밀리그램 : 피마사르탄 60밀리그램 단독요법 또는 60/5 밀리그램 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>피마사르탄과 아미노디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 고령자 만 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다. ○ 신장애 환자 경증 ~ 중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 이약의 피마사르탄 30밀리그램으로 치료를 시작한다. ○ 간장애 환자 경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 ~ 중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. ○ 소아 만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.
최종 허가 사항	허가일자	2016.05.30. (듀카브정) 2016.05.31. (카브핀정)
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조

	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	강서정, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정훈, 박재현, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	카브핀정30/5, 30/10, 60/5, 60/10mg	(주)보령바이 오파마	20160117562 20160117621 20160117420 20160117402	2016.05.19	2016.5.31.

* 보령제약(주), ‘듀카브정 30/5, 30/10, 60/5, 60/10mg’ 의 자료 허여서 제출

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

피마사르탄칼륨 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 용법·용량

○ 성인

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 피마사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 30/5 밀리그램 : 피마사르탄 30밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 30/10 밀리그램 : 피마사르탄 30밀리그램 단독요법 또는 30/5 밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 60/5 밀리그램 : 피마사르탄 60밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 60/10 밀리그램 : 피마사르탄 60밀리그램 단독요법 또는 60/5 밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

피마사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 고령자

만 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다.

○ 신장애 환자

경증 ~ 중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 이약의 피마사

르탄 30밀리그램으로 치료를 시작한다.

○ 간장애 환자

경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 ~ 중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다.

○ 소아

만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 신장투석 환자 (사용경험이 없음)
- 4) 중등도~중증 간장애 환자
- 5) 담도폐쇄 환자
- 6) 레닌억제제(알리스키렌)을 복용 중인 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애환자(GFR <60ml/min/1.73m²)(6. 상호작용항 참조)
- 7) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자(6. 상호작용항 참조)
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 9) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 10) 속 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈액량이나 염이 감소된 환자

혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다.

2) 신기능 손상자

레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다.

4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

5) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

6) 중증의 저혈압 환자

7) 고령자

8) 이 약은 황색4호(타르트트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

○ 피마사르탄/암로디핀의 이상반응

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 및 피마사르탄 단일 요법에 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험을 통해, 총 684명의 고혈압 환자 중 피마사르탄/암로디핀을 병용 투여 받은 257명을 대상으로 평가되었다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.: 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(< 1/10,000), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

<표1> 이 약과 관련된 이상반응¹⁾

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계 질환	흔하게	어지러움, 두통
	흔하지 않게	체위성 어지러움
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	얼굴부종, 말초부종
신장 및 방광 질환	흔하지 않게	배뇨장애
정신계 질환	흔하지 않게	불면

1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

○ 피마사르탄의 이상반응

총 1216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 이 약30~120mg을 4~12주간 투여받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다.

< 이 약과 관련된 이상반응¹⁾ >

발현부위	발현빈도 ²⁾	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치 (ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아티닌인산활성효소증가
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	흔하지 않게	기침
골격근 및 결합 조직 질환	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	흔하지 않게	발기기능 장애

1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

2) 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.;

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(< 1/10,000), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

○ 암로디핀의 이상반응

- 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
 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 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 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

- 1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이노제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여한다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있다.
- 2) 고칼륨혈증 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- 3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 이 약과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있다.
- 4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가한다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 한다.
- 5) 이 약 투여에 의해 일과성의 혈압저하(속 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.
- 7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.
- 8) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 한다.
- 9) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

- 10) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 아미노디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
- 11) 아미노디핀은 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.
- 12) 아미노디핀은 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

- 1) 피마사르탄과 아미노디핀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
- 2) 피마사르탄 및 아미노디핀 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
 - ① 피마사르탄
 - (1) 칼륨 보충제 및 칼륨 보존 이뇨제: 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.
 - (2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 이 약 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.
 - (3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.
 - (4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 한다.
 - (5) 히드로클로로티아지드 : 이 약(피마사르탄)과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
 - (6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼

림혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR <60 ml/min/1.73m²)는 병용투여해서는 안된다. 이 약과 안지오텐신 전환 효소(ACE)억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안된다.

<다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향>

- 8) 케토코나졸 : 이 약과 케토코나졸의 병용 투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다.
- 9) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송체 저해제 : 이 약은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질이다. 이 약과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였다. 그러므로, 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

<피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

- 10) 와파린 : 이 약과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.
- 11) 아토르바스타틴 : 이 약과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였다.
- 12) 디곡신 : 이 약과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있다.
- 13) 기타 : 이 약은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않는다.

② 암로디핀

- (1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
- (2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- (3) 자몽주스: 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- (4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:
 - 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용

투여 시 아로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

○ 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 아로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 아로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

○ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젠펜)시 아로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 57%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 아로디핀의 혈장 농도를 딜티아젠펜과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 아로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

○ 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 아로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 아로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(5) 아로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

○ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 아로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.

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

○ 에탄올(알코올) : 10 mg 아로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

○ 와파린 : 아로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

○ 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 아로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

○ 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.

○ 심바스타틴: 아로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 아로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 피마사르탄

레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 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, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지는 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

② 암로디핀

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. 이 약을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

2) 수유부

피마사르탄 및/또는 암로디핀이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 동물시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

10. 간장애환자에 대한 투여

중등증~중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

11. 과량 투여시의 처치

1) 피마사르탄

과량투여에 대한 경험은 없다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았다.

2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘 채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

12. 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.

13. 기타

피마사르탄과 암로디핀에 대한 비임상정보는 다음과 같이 알려져 있다.

① 피마사르탄

마우스와 랫드에 2년간 경구투여시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량은 마우스에서 100 mg/kg/day, 랫드에서 1,000 mg/kg/day으로, 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량인 120 mg/day에 대해 4배(마우스), 약 81배(랫드)였다.

또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았다.

랫드의 수태능 및 초기 배발생, 모체 기능 및 출생전후 발생에 대한 생식독성시험결과, 최대 1,000 mg/kg/day 투여시 랫드의 수태능력 및 태자의 발생, 태자의 성장 및 기능발달에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 최기형성에 대한 증거는 없었다.

② 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/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)

(2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 피마사르탄칼륨삼수화물

* 주성분 제조원 : 보령제약(주)

- 주소 : 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109 (보령제약(주))

- DMF 등록번호 : 1689-1-ND, 1689-2-ND

○ 암로디핀베실산염

* 주성분 제조원 : Dr. Reddy's Laboratories Limited

- 주소 : Plot No. 116, IDA Bollaram, Jinnaram Mandal, Medak District - 502 325, Andhra Pradesh, India (Dr. Reddy's Laboratories Limited)

- DMF 등록번호 : 20110414-130-H-86-20(11)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 개량신약 재심사 6년 부여, 특허관계 3

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임(재심사6년)

- 재심사 기간 : 2016.05.30. ~ 2022.05.29.(6년)

- 재심사 신청기간 : 2022.05.30. ~ 2022.08.29.

2. 「신약등의재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 이 의약품은 등재의약품 '카나브정(피마살탄칼륨삼수화물)'의 특허권등재자와 등재의약품에 관한 특허번호 제0354654호의 등재특허권자가 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임

4. 위 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 또는 정당한 사유 없이 위 조건을

이행하지 않을 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음. 끝.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약 (새로운조성)

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제9호가목-9.

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→새로운 조성 복합제)

제출자료 구분	자료번호																															
	2														3				4				5			6		7	8	비고		
	가							나							가		나		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			
제출범위	○	*	*	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	△	x	x	x	○	x	△	* △	x	x	x	* △	* ○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	x	x	x	x	○	○	x	○	x	x	x	x	○	x	x	○	x	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 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
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 및 가속시험
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목(듀카브정)은 단일제로 혈압강하 효과가 인정된 기존 고혈압 치료제(피마사르탄, 암로디핀)에 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 혈압 강하 효과 증가 및 복용순응도 개선을 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임.
- 복합제 개발을 위해 생물학적동등성시험(BR-FAC-CT-101), 병용투여에 대한 약물상호작용시험(A657-BR-CT-107), 병용투여에 대한 용량-반응 관계 평가(BR-FAC-CT-201) 및 치료적확증 임상시험(BR-FAC-CT-301)이 실시됨.

피마사르탄 단일요법에 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시된 임상시험(BR-FAC-CT-301)에서 병용투여(F/A 60/10mg) 시 단일제(F 60mg) 대비 통계적으로 유의한 혈압 강하 효과가 입증됨(p<0.0001).

* F: 카나브정 60mg, A: 노바스크정 10mg

	F (70명)	F/A (67명)	군간 차이
8주 째 SiSBP 변화량(mmHg) (FAS, LOCF)	-7.50	-20.77	-13.27

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 듀카브정(피마사르탄칼륨삼수화물과립 + 아로디핀베실산염)
- 약리작용에 따른 분류(Parmacological class) : 혈압강하제 (214)
- 약리작용기전
 - 피마사르탄 : ARB(Angiotensin Receptor II Blocker)
 - 아로디핀 : CCB(Calcium Channel Blocker)

1.2. 기원 및 개발경위

• 복합제 개발의 타당성

본태성 고혈압은 체질적으로 혈압이 높은 경우를 말하며, 두통, 이명, 현기증, 불면증, 피로감, 출혈, 가슴 두근거림, 흉부 통증, 호흡곤란 등의 증상이 나타남. 금주, 금연, 운동, 체중 조절 등 생활습관의 교정으로 일시적으로 혈압을 낮출 수 있으나, 유전적인 소인이 원인이므로 평생 약물치료가 필요함.

국외 치료 가이드라인에 따르면 고혈압 환자들은 목표혈압에 도달하기 위해 복합적인 치료방법이 필요하며, 고혈압 환자의 약 2/3에서 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 치료가 필요하다고 알려져 있음. 상호보완적인 기전을 가지고 있는 2가지 이상의 제제를 이용한 복합치료 방법은 단일제 치료방법 보다 더 효과적이라고 보고되고 있으며, CCB 제제와 ARB 제제는 고혈압에 서로 다른 기전으로 작용하기 때문에 두 가지의 장점이 상호보완적으로 나타나며, 복합제는 환자의 복약 순응도를 높일 수 있음.

아로디핀은 고용량을 투여할수록 말단 부종 등의 부작용 증가가 문제가 되어 최근에는 다른 계열의 약물과 복합제로 많이 개발되고 있으며, 특히, ARB계열의 약물과 CCB 계열의 약물을 함께 복용할 경우 혈압 강하 효과가 높고, 부작용이 적은 장점이 있어 이미 병용투여 되고 있거나 복합제로 개발되고 있는 상태임.

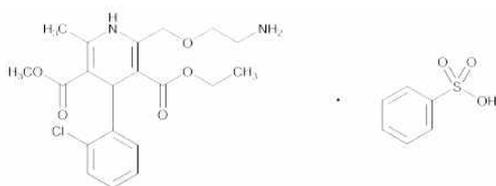
- 신청품목(듀카브정)은 단일제 병용 투여에 대한 필요성을 근거로 개발된 CCB 계열 약물인 아로디핀과 ARB 계열 약물인 피마사르탄 복합제임.

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

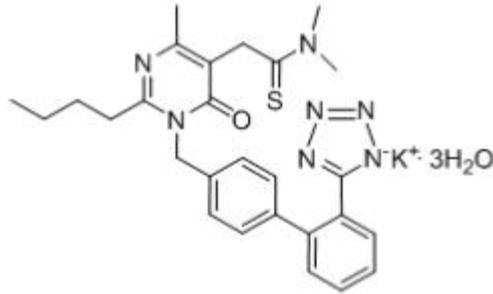
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 아로디핀베실산염
- 일반명 Amlodipine Besylate
- 분자식 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
- 구조식



- 명칭(한글명) 피마사르탄칼륨삼수화물
- 일반명 Fimasartan potassium trihydrate
- 분자식 $C_{27}H_{30}N_7OS \cdot K \cdot 3H_2O$
 $C_{27}H_{30}N_7OS \cdot K$
- 구조식



2.1.2. 원료의약품 시험항목

- 암로디핀베실산염 : EP 규격
- 파마사르탄칼륨삼수화물과립 : 별규 규격

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input checked="" type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

- 파마사르탄칼륨삼수화물 : 별규 규격

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) </p>
--

순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

<30/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	병:HDPE(용기) / LDPE(캡)	유의적인 변화 없으며 기준 내 적합
가속시험	40°C/75%RH		

<30/10 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	병:HDPE(용기) / LDPE(캡)	유의적인 변화 없으며 기준 내 적합
가속시험	40°C/75%RH		

<60/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	병:HDPE(용기) / LDPE(캡)	유의적인 변화 없으며 기준 내 적합함
가속시험	40°C/75%RH		

<60/10 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	병:HDPE(용기) / LDPE(캡)	유의적인 변화 없으며 기준 내 적합함
가속시험	40°C/75%RH		

3.3 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 장기 12개월 및 가속 6개월 안정성 시험 결과, 유의적인 변화없이 기준 내 적합하므로 신청한 24개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

4.1 독성시험자료 개요

☞ 의약품등의 독성시험기준 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준)2항에 따라, 이미 허가되었거나 신고되어 있는 의약품의 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료 갈음 가능.

- 4-02: Fimasartan+Amlodipine besylate의 SD 랫드를 이용한 4주간 반복 경구투여 DRF 독성시험 및 독성동태시험
- 4-03: Fimasartan+Amlodipine besylate의 SD 랫드를 이용한 13주간 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여독성시험	SD 랫드	PO	4주 (DRF)	·용매대조군 ·F 군: 180 ·A 군: 15 ·F/A군: 23/1.9, 45/3.8, 90/7.5, 180/15
	SD 랫드	PO	13주 (4주 회복)	·용매대조군 ·F 군: 180 ·A 군: 15 ·F/A군: 11.25/0.94, 45/3.75, 180/15

* F: 피마사르탄, A: 암로디핀베실산염

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 4-01: 본태성 고혈압 쥐에서의 피마사르탄/암로디핀베실산염 복합제 효력시험

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
혈압	in vivo	본태성 고혈압 랫드(SHR) 모델, 경구	2주	·용매 대조군 ·F 단독 투여군 ·F/A 저용량, 고용량	본태성고혈압 랫드 모델을 이용한 반복투여 효력시험 결과, 병용 투여 시 단일제보다 효과적인 혈압 강하가 확인됨

* F: 피마사르탄, A: 암로디핀베실산염

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 4건
 - 임상약리: 2건(약물상호작용, 생물학적동등성)

- 안전성·유효성: 2건(2상 1건, 3상 1건)

6.2. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
건강한 남성자원자를 대상으로 fimasartan, amlodipine 단일제 병용 투여 시와 복합제 투여 시 fimasartan, amlodipine의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2x2 교차 임상시험								
1상	BR-FA C-CT- 101	생물학적 동등성 평가	공개 단회 교차 (2X2) 단일기관	건강한 성인 남성 86명	- 시험약: 듀카브정 - 대조약: 카나브정60 mg+노바스 크정10mg	단회	<약동학> 피마사르탄, 암로디핀의 약동학 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 적합 <안전성> 안전성 및 내약성이 양호하였으 며, 특이사항 발견되지 않음

6.3. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리 시험								
건강한 남성자원자에서 fimasartan과 amlodipine을 병용하여 반복투여 후 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 반복 투여 및 교차 임상시험								
1상	A657- BR-CT -107	약물 상호작용	공개 반복 교차 단일기관	건강한 성인 남성 34명 (part A: 20명, part B: 14명)	카나브정120 mg 1정, 노바스크정 5mg 2정	part A: 21일(휴약 기 4일 포함) part B: 34일(휴약 기 14일 포함)	<약동학> 피마사르탄, 암로디핀의 약동학 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 병용투여 시 단독투여 대비 약 동학 파라미터에서 임상적으로 유의한 차이가 없었음. <안전성> 안전성 및 내약성이 양호하였으 며, 특이사항 발견되지 않음

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
안전성·유효성시험(치료적 탐색)								
본태성 고혈압 환자를 대상으로 Fimasartan과 Amlodipine 복합제의 혈압 강하 효과와 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 양측 눈가림, 위약 대조, 3x3 요인 설계, 제 2상 임상시험								
2상	BR- FAC- CT- 201	본태성 고혈압 환자 대상 단일제 대비	이중 눈가림 다기관 무작위	▶본태성 고혈압 환자 (90mmHg≤SiDBP <114mmHg)	- run-in(2주): 위약 - 이중눈가림	8주	<유효성> - 1차: 8주 SiDBP 변화 - 2차:	<유효성> - F/A 60/10mg에서 가장 큰 혈 압강하 효과 관찰

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		고정 용량 복합제의 용량 반응 평가	위약대조 병행 3X3 요인설계	▶무작위배정: 420명 ▶FAS: 412명	(8주) ·위약 · F: 30mg, 60mg ·A: 5mg, 10mg · F/A: 30/5mg, 30/10mg, 60/5mg, 60/10mg 1일 1회, 아침 식후 경구투여		·4주 SiDBP 변화, ·4, 8주 SiSBP 변화 ·반응자비율 〈안전성〉 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사	〈안전성〉 - 419명 대상자 중 75명(17.90%)에서 106건의 이상반응 발생. 구간 차이는 없었음. - 기 보고된 피마사르탄 및 암로디핀의 예측 이상반응과 비교하여 특이한 사항은 발견되지 않음.
안전성·유효성시험(치료적 확증)								
Fimasartan 단일요법에 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 Fimasartan/Amlodipine 복합제와 Fimasartan 단일요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험								
3상	BR-FAC-CT-301	피마사르탄 단일요법에 반응하지 않는 환자 대상 병용투여와 단일요법의 안전성·유효성 비교	이중 눈가림 다기관 무작위 평행군	▶모집: 본태성 고혈압 환자 (140mmHg≤SiSBP<180mmHg) ▶무작위: F 비반응자(140mmHg≤SiSBP<180mmHg) ▶무작위배정: 143명 ▶FAS: 137명	- run-in(4주): F 60mg - 이중눈가림 (8주) · F: 60mg · F/A: 60/10mg 1일 1회, 아침 식후 경구투여	8주	〈유효성〉 - 1차: 8주 SiSBP 변화 - 2차: 4주 SiSBP 변화 ·4, 8주 SiDBP 변화, · 반응자 비율 등 〈안전성〉 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사	〈유효성〉 ·1차: 베이스라인 대비 8주 시점에 F 대비 F/A 군에서 SiSBP 변화 차이는 -13.27mmHg로 통계적으로 유의한 혈압 강하 효과가 관찰됨(p<0.0001) 〈안전성〉 - 143명 대상자 중 32명(22.38%)에서 47건의 이상반응 발생. 구간 차이는 없었음. - 기 보고된 F 및 A의 예측 이상반응과 비교하여 특이한 사항은 발견되지 않음.