

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.03.25.	접수번호	20160056418 (8/5mg) 20160056524 (16/5mg) 20160056543 (16/10mg)
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인(회사명)	(주)종근당		
제품명	칸타벨정 8/5, 16/5, 16/10밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	칸데사르탄실렉세틸 암로디핀베실산염		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정(130, 130, 260mg) 중, 칸데사르탄실렉세틸 8.00, 16.00, 16.00 밀리그램 암로디핀베실산염 6.94, 6.94, 13.88 밀리그램(암로디핀으로서5, 5, 10mg)		
신청 사항	효능효과	칸데사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 복용하도록 한다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(칸데사르탄 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 16/5mg : 칸데사르탄 16mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 16/10mg : 칸데사르탄 16mg 또는 16/5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 8/5mg : 칸데사르탄 8mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 8/10mg : 칸데사르탄 8mg 또는 8/5mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.	
	용법용량	칸데사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	

		<ul style="list-style-type: none"> ○ 신장애 환자 : 혈액투석환자를 포함한, 신장애 환자의 초기용량은 4 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 사용경험이 제한적이다. ○ 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 초기용량은 1일 1회 2 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험이 없다. ○ 혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 환자 : 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자에 대하여 세심하게 주의하면서 초기용량으로 4 mg을 투여한다. ○ 고령자 : 고령자에서는 초기용량을 조절할 필요가 없으나, 과도한 혈압강하는 바람직하지 않으므로(뇌경색 등이 일어날 우려가 있다) 신중히 투여한다. ○ 소아 : 만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 	
최종 허가 사항	허가일자	2016.07.26	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> · Unisia®LD&HD(Candesartan cilexetil/ Amlodipine besylate, 8/2.5mg, 8/5mg), 다케다제약, 2010.6 허가 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	강서정, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정흔, 박재현, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

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

- 8/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 16/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 16/10밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 이 약 16/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

칸데사르탄실렉세틸과 암로디핀을 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 소아에 대한 안전성 및 유효성은 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 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(‘임부 및 수유부에 대한 투여’ 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
- 4) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 6) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RASS)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 혈압강하는 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) 혈관내 유효혈액량 감소환자
- 9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 악화될 우려가 있다.)
- 10) 최근 신장 이식을 받은 환자(사용 경험에 없다.)
- 11) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 12) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제ARB, ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는

다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

13) 만 18세 미만의 소아

4. 이상반응

1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀

본태성 고혈압 환자(총 570명, 이 중 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 병용투여군 303명) 대상으로 수행한 8주 임상시험(2상 1편, 3상 1편)을 통합하여 이 약에 대한 안전성을 평가하였다.

이상반응은 발현빈도에 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($< 1/10,000$), 빈도불명으로 정의하였다.

① 이 약과 관련된 이상반응은 <표1>과 같다.

<표1> 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	증상별 발현빈도	
	흔하지 않게	
신경계	두통	
일반적 장애 및 투여부위 상태	말초부종	
검사	혈중 중성지방 상승	
혈관계	홍조	

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

② 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 단 1건이라도 발생한 이상반응은 <표2>와 같다.

<표2> 발현된 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도	
	흔하게	흔하지 않게
신경계	두통	어지러움, 안면신경마비
감염 및 침습	비인두염	기관지염, 결막염, 상기도감염
위장관계		치통, 복부 불편, 복부통증, 상복부통증
검사		혈중 크레아틴 상승, 혈중 중성지방 상승, 혈중 요소 상승, 간 효소 상승
일반적 장애 및 투여부위 상태		흉통, 흉부불편, 말초부종
근골격계 및 결합 조직 이상		근육 약화, 옆구리 통증, 근골격 통증
호흡, 흉부 및 종격동		기침, 알레르기성 비염
부상, 중독, 절차상 합병증		인대염좌, 열상
혈관계		홍조
심혈관계		두근거림

대사 및 영양계		당뇨, 이상지질혈증, 공복혈당장애
정신계		불면증
양성신생물, 악성신생물 및 상세불명(낭포, 폴립 포함)		췌장암
피부 및 피하 조직		가려움증

2) 개개 주성분 이상반응

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 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.

① 칸데사르탄실렉세틸

(1) 본태성고혈압

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

- 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1 % 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다.
 - 정신신경계 : 어지럼
 - 근골격계 : 요통
 - 호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)
- 임상시험 결과, 1 % 이상의 비율로 발생하였지만 이 약에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 피로, 말초부종, 흉통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨
- 임상시험 결과, 이 약과의 인과관계에 상관없이 0.5 % 이상의 발생율로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같다.
 - 전신 : 무력증, 발열
 - 중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼
 - 소화기계 : 소화불량, 위장염
 - 심혈관계 : 빈맥, 심계항진
 - 대사 및 영양 : 크레아틴키나아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증
 - 근골격계 : 근육통
 - 혈소판 및 출혈 : 비출혈
 - 정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증
 - 호흡기계 : 호흡곤란
 - 피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가
 - 비뇨기계 : 혈뇨

(2) 심부전

심부전 환자에서의 이상반응 발현양상은 약리작용 및 환자의 건강상태와 일치하였다. 이 약 32 mg(n=3,803)군과 위약(n=3,796)군을 비교한 CHARM 임상시험에서 이 약 투여군의 21.0 %, 위약군의 16.1 %가 이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 자주(≥ 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 이 약은 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 이 약 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었다 (1.3 % vs 0.5 %). 이 약을 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.

- 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있다. 또한 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 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.
- 신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있다.
- 소화기계 : 구역이 나타날 수 있다.
- 간담도계 : 간 효소치 증가, 간염이 나타날 수 있다. 또한 AST, ALT, γ -GTP 상승 등의 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 피부 및 피하조직 : 발진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 또한 혈관부종(얼굴, 구순·혀, 인·후두 등의 종창)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요증 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있다.
- 신장 및 비뇨기계 : 신기능손상, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 발열, 해소, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- 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 중이 약과 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.

- 중추 및 말초신경계 : 마비(2명), 긴장항진(1명)
- 전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)
- 위장관계 : 구갈(2명)
- 정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)
- 감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)
- 생식기계 : 발기부전(1명)

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
- 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
- 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙을체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과 관계가 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 두통, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

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 혈관내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 칸데사르탄에 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 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 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 있

다. 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) 심부전환자

심부전환자의 경우 이 약을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있다. 또한 심부전환자는 이 약의 투여에 의해 급격한 혈압강하, 신장기능 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 class III 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

그리고, 칸데사르탄실렉세틸의 경우, 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신기능 손상자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다. 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 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 주의깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.

8) 티아지드계 이뇨제

히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강하작용을 상승시키며, 심부전에서 베타차단제, 비칼륨보전이뇨제, 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 의식소실이나 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 혈관내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 근육긴장저하가 나타날 수 있다.

11) 혈관의 긴장도와 신장기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자(예, 울혈심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 뇌량감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다.

12) 운전이나 기계를 작동시, 고혈압 치료중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작시 주의한다.

13) 암로디핀의 경우, 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하 작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

14) 암로디핀의 경우, 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 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 길항제ARB, 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(사구체 여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

② 칸데사르탄실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용피임약(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 이 약의 혈압강하효과는 다른 혈압강하제에 의해 상승될 수도 있다.

⑤ ACE억제제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의 깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.

⑥ 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(>3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소 할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

⑦ 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 제제의 사용경험에 근거해 볼 때 이 약과 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌 등), 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 제제들(예, 혜파린)과 병용투여할 경우 혈청칼륨농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.

⑧ 이 약의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.

⑨ ACE억제제 효과가 불충분한 환자에게 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성, 그리고 ACE억제제와 병용투여시 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다. 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가한다. 따라서 병용 시 주의해야 한다.

⑩ 이 약과 아세노코우마를 혹은 펜프로코우몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제와 이 약은 병용 시 주의해야 한다.

⑪ 이 약과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않는다.

3) 암로디핀의 약물 상호작용

① 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소

(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

- ② 인간혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- ③ 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 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 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
- ⑥ CYP3A4 유도제: 암로디핀에 대한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스워트)의 영향에 대한 정보는 없으나 병용투여시 암로디핀의 혈장농도가 감소될 수 있으므로 병용투여시 주의한다.
- ⑦ 아토르바스타틴, 디곡신, 에탄올(알코올), 와파린, 사이클로스포린: 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적으로 유의한 영향은 없었다.
- ⑧ 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.
- ⑨ 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 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 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고 /혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과 소증이 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 이 약에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사

용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 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 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 이 약을 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 여성의 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 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않으므로 고령자에게 투여시 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. 이 약은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다.

② 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 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 활성탄 (activated charcoal)

을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇌배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관,
16/10, 8/5mg: 제조일로부터 18개월
16/5mg: 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 암로디핀베실산염

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사 6년 (잔여)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임(잔여 6년)
 - 재심사 기간 : 2016.07.26. ~ 2022.06.23.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2022.06.24. ~ 2022.09.23.
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 단일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

- 접수번호 : 20150180870

결과: 적합

- 안전성 및 유효성에 관한 자료 사전검토

- 접수번호 : 20160032835, 20160032842

결과: 적합

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호

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

제출자료 구분	자료번호																												비고						
	2														3		4										7	8							
	가							나							가			나			가			나			라			마			3)		
1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)	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	1)	2)	3)	가	나	다	가	나		
2. 제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	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	x	x	x	x	○	x	x	○	

면제여부 : -

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 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
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 6) 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
 9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(비교용출)
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 6) 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
 9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(비교용출)

[심사자 종합의견]

- 신청품목(칸타벨정)은 단일제로 혈압강하 효과가 인정된 기준 고혈압 치료제(칸데사르탄, 암로디핀)에 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 혈압 강하 효과 증가 및 복약순응도 개선을 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임.
- 복합제 개발을 위해 「고혈압 치료제에 대한 임상시험 평가지침」에 따라 약물상호작용, 생물학적동등성시험, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 2상 및 3상(칸데사르탄 비반응자) 임상시험을 실시하였음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 칸타벨정 8/5, 16/5, 16/10밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈압강하제 (214)
- 약리작용 기전
 - 칸데사르탄 : ARB(Angiotensin Receptor II Blocker)
 - 암로디핀 : CCB(Calcium Channel Blocker)

1.2. 기원 및 개발경위

- 복합제 개발의 타당성

고혈압은 보통 무증상이나 조절하지 않고 장기간 방치하는 경우에는 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 합병증을 발생시키며, 관련 사망률을 증가시킬 수 있는 질환임. 한 가지 약물만으로 목표혈압(<140/90mmHg)에 도달하지 못하는 경우 및 타 질환을 동시에 가지고 있는 경우 복용 약 개수가 많아지므로 순응도가 낮아짐.

일반적으로 고혈압 치료는 환자의 특성을 고려하여 적절한 1차 약제를 선정하여 고혈압조절을 시작하며, 단일제로 목표혈압에 도달하지 못한 경우에는 서로 다른 작용기전의 약물을 병용투여하도록 권장하고 있음.

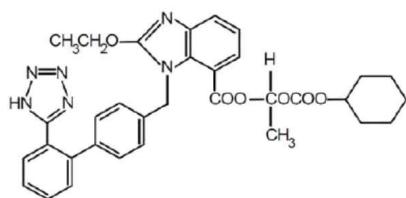
- 국외 치료 가이드라인에 따르면 고혈압 환자들은 목표혈압에 도달하기 위해 복합적인 치료방법이 필요하며, 고혈압 환자의 약 2/3에서 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 치료가 필요하다고 알려져 있음. 상호보완적인 기전을 가지고 있는 2가지 이상의 제제를 이용한 복합치료 방법은 단일제 치료방법 보다 더 효과적이라고 보고되고 있으며, CCB 제제와 ARB 제제는 고혈압에 서로 다른 기전으로 작용하기 때문에 두 가지의 장점이 상호보완적으로 나타나며, 복합제는 환자의 복약 순응도를 높일 수 있음.
암로디핀은 고용량을 투여할수록 말단 부종 등의 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(칸타벨정)은 단일제 병용 투여에 대한 필요성을 근거로 개발된 CCB 계열 약물인 암로디핀과 ARB 계열 약물인 칸데사르탄 복합제임.

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

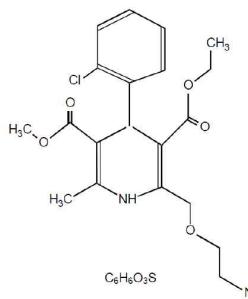
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 칸데사르탄실렉세틸
- 화학명 : (\pm) -1-Hydroxyethyl2-ethoxy-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-7-benzimidazole carboxylate, cyclohexyl carbonate
- 분자식 : $C_{33}H_{34}N_6O_6$ (MW : 610.67)
- 구조식 :



- 일반명 : 암로디핀베실산염
- 화학명 : 3-Ethyl-5-methyl-(±)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzene-sulphonate
- 분자식 : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5O \cdot C_6H_6O_3S$ (MW : 567.1)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 칸데사르탄실렉세틸 : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <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 checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다		

- 암로디핀베실산염 : EP 규격

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

봉해/용출시험 질량(용량)편차/제제균일성시험 입도시험/입자도시험
 금속성이물시험 단위분무량시험/단위분무당함량시험
 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
 알코올수시험 엔도톡신/발열성물질시험 점착력시험 형상시험 기타시험
 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	병포장 (병HDPE 뚜껑LDPE)	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의 의견

- 제출된 장기 및 가속 시험에서 시간에 따른 변화가 관찰되어, 장기보존 시험기간의 1.5배 기간으로 사용기간을 시정함 (16/10, 8/5mg 제제 - 제조일로부터 18개월, 16/5mg 제제 - 제조일로부터 24개월)

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg/day)
반복투여 독성시험	SD 랫드	경구	4주	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 투여군 (6개군) <ul style="list-style-type: none"> - 병용투여군: C/A 2.2/1.4, 6.7/4.2, 20/12.5 - 단독투여군: C 20, A 12.5 - 용매대조군 ▶ 1일 1회 4주간 반복투여
	SD 랫드	경구	(4주 회복)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 투여군 (6개군) <ul style="list-style-type: none"> - 병용투여군: C/A 1/0.63, 3/1.9, 10/6.3 - 단독투여군: C 10, A 6.3 - 용매대조군 ▶ 1일 1회 13주간 반복투여

* C: 칸데사르탄, A: 암로디핀, C/A: 칸데사르탄/암로디핀 (* C, A는 free base 기준 투여용량임)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 두 시험 모두에서 사망 및 일반증상 이상은 관찰되지 않았음. 수컷 C/A 10/6.3에서 체중감소, 신장 및 위에서

시험물질 투여에 의한 영향이 관찰되었고, 암컷 10/6.3 투여군의 신장에 시험물질 투여에 의한 영향이 관찰되어, NOAEL은 암수 3/1.9로 판단됨.

투여군 모두 새로운 독성을 관찰되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 간주 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 6건
 - 임상약리: 4건(약물상호작용 2건, 생물학적동등성 2건)
 - 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 남성성원자를 대상으로 CKD-330(candesartan cilexetil/Amlodipine 복합제) 8/5mg과 각 성분의 병용투여 시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여 2x2 교차 임상시험 (B)								
1상	144BE1 5015	생물학적 동등성 평가	공개 단회 교차 (2X2)	건강한 성인 남성 50명 (군당 25명) * 약동학: 44명	- 시험약: CKD-330 8/5mg - 대조약: Candesartan 8mg+Amlodipine 5mg	단회	<약동학> 칸데사르탄, 암로디핀의 약동학 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 칸데사르탄: 동등 암로디핀: 동등 <안전성> - 보고된 모든 이상반응은 경증~중등증으로 모두 회복됨. - 안전성 및 내약성이 양호하였으며, 두 군간 임상적으로 유의한 차이 없음.
생물약제학 시험								
강한 남성성원자를 대상으로 CKD-330(candesartan cilexetil/Amlodipine 복합제) 16/5mg과 각 성분의 병용투여 시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여 2x2 교차 임상시험 (A)								
1상	144BE1 5005	생물학적 동등성 평가	공개 단회 교차 (2X2)	건강한 성인 남성 32명 (군당 16명) * 약동학: 28명	- 시험약: CKD-330 16/5mg - 대조약: Candesartan 16mg+Amlodipine 5mg	단회	<약동학> 칸데사르탄, 암로디핀의 약동학 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 칸데사르탄: 동등 암로디핀: 동등 <안전성> - 보고된 모든 이상반응은 경증~중등증으로 모두 회복됨. - 안전성 및 내약성이 양호하였으며, 두 군간 임상적으로 유의한 차이 없음.

6.3. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리 시험								
건강한 남성 지원자를 대상으로 Amlodipine과 Candesartan의 병용투여 시와 Amlodipine의 단독투여 시 Amlodipine의 약동학적 특성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개,반복투여, 교차설계 임상시험								
1상	144HPS 13012	약물 상호작용	공개 반복 교차	건강한 성인 남성 24명 (군당 12명) * 안전성: 24명 * 약동학: 24명	C: Candesartan 32mg, A: Amlodipine 10mg ·A군: A 1일 1회, 9일 ·B군: C+A 1일 1회, 9일 (휴약기 19일)	9일	〈약동학〉 칸데사르탄, 암로디핀의 약동학 〈안전성〉 이상반응 등	〈약동학〉 - A 단독 대비 C/A 병용 투여 시, A 의 약동학 C/A 병용투여 시 A 단독투여 대비 약동학 파라미터 차이가 없었음 〈안전성〉 - 단일제 대비 병용 투여 시 안전성 의 차이가 없었으며, 유의할만한 이 상반응을 보인 대상자는 없었음.
임상약리 시험								
건강한 남성 지원자를 대상으로 Candesartan과 Amlodipine의 병용투여 시와 Candesartan의 단독투여 시 Candesartan의 약동학적 특성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개,반복투여, 교차설계 임상시험								
1상	144HPS 13013	약물 상호작용	공개 반복 교차	건강한 성인 남성 24명 (군당 12명) * 안전성: 24명 * 약동학: 21명	C: Candesartan 32mg, A: Amlodipine 10mg ·C군: C 1일 1회, 9일 ·B군: C+A 1일 1회, 9일 (휴약기 19일)	9일	〈약동학〉 칸데사르탄, 암로디핀의 약동학 〈안전성〉 이상반응 등	〈약동학〉 - C 단독 대비 C/A 병용 투여 시, C 의 약동학 C/A 병용투여 시 C 단독투여 대비 약동학 파라미터 차이가 없었음 〈안전성〉 - 단일제 대비 병용 투여 시 안전성 의 차이가 없었으며, 유의할만한 이 상반응을 보인 대상자는 없었음.

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 칸데사르탄과 암로디핀 단일제 투여와 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하고 칸데사르탄과 암로디핀 복합제(CKD-330)의 적정 용량 결정을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 2상 임상시험								
2상	144HT1 3021	본태성 고혈압 환자 대상 단일요법 대비 병용요법에 대한 안전성·유효성 탐색 (용량설정)	이중 눈가림 다기관 무작위 요인설계	▶본태성 고혈압 환자 ▶계획: 456명(군당 57명) ▶무작위배정: 439명 ▶안전성: 436명 ▶FAS: 424명 (병용: 209명, 단독: 215명) ▶PP: 373명	- run-in(2주): · 단일눈가림, · 위약 - 이중눈가림 (8주) ·위약 · C: 8mg, 16mg · A: 5mg, 10mg · C/A: 8/5mg, 8/10mg, 16/5mg, 16/10mg	8주	〈유효성〉 - 1차: 8주 siDBP 변화 - 2차: · 4주 siDBP 변화 · 4, 8주 siSBP 변화 · 조절율(<140 /90mmHg) · 반응율(수축 기혈압 20mmHg이 상,	〈유효성〉 - 1차 유효성(8주 siDBP 변화) C8/A10 vs A10 (P=0.4566)을 제외하 고, 모든 병용 투여군에서 단일투여 군 대비 유의하게 감소(p<0.05) 〈안전성〉 - 436명 중 59명(13.53%, 82건)에서 이상반응 보고 - AE: 군간 이상반응 발현률의 차이 는 없었음. - 이상약물반응(10명, 2.29%, 12건): C8/A10 4건(5.66%), C16/A5 1건

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				1일 1회, 경구투여	이완기 혈압 10mmHg 이상 감소환자 비율)	(2.00%), C16 2건(3.51%), A5 1건 (1.75%), A10 4건(5.56%) - 병용투여 시 각 약물의 단일투여 대비 임상적으로 유의한 안전성 변 화 확인되지 않음	〈안전성〉 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사	〈결론〉 C8/A5, C16/A5, C16/A10의 용량군에 서 단일제와 비교하여 혈압강하 효 과가 우월하였음. 보고된 이상반응 은 대부분 현재 시판중인 각각의 단 일제에서 이미 보고된 이상반응으로 각 약제의 용량 증량에 따른 특이한 이상반응 관찰되지 않음.

안전성·유효성시험(치료적 확증)

칸데사르탄 단일요법에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 해당 칸데사르탄/암로디핀 병용요법과 칸데사르탄 단일요법의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험

3상	144HT1 4020	칸데사르탄 단독요법에 반응하지 않는 환자 대상, 병용투여와 단독요법의 안전성·유효성 비교	이중 눈가림 다기관 무작위 평행군	▶ 모집: 본태성 고혈압 환자 ▶ 무작위배정: 135명 ▶ 안전성: 134명 ▶ FAS: 135명 ▶ PP: 128명	- 공개 run-in(4주): C 16mg - 이중눈가림 (8주) · C: 16mg · C/A10: 16/10mg · C/A5: 16/5mg	8주 1일 1회, 경구투여	〈유효성〉 - 1차: 8주 siDBP 변화 - 2차: · 4주 siDBP 변화 · 8주 siSBP 변화 · 정상화율(<1 40/90mmHg) · 반응율(수축 기혈압 20mmHg이 상, 이완기 혈압 10mmHg 이상 감소환자 비율)	〈유효성〉 · 1차: 베이스라인 대비 8주 시점에 C 대비 C/A5 군에서 siDBP 변화 차이는 -6.3556mmHg (p=0.0014), C 대 비 C/A10 군에서 -8.7833mmHg (p<0.0001)로 통계적으로 유의한 혈 압 강하 효과가 관찰됨. • 8주 후 siDBP 변화 C 대비 C/A5 및 C/A10군에서 통계적으로 유의한 혈압강하효과 나타남. C/A5 vs C/A10 비교 시 통계적인 유의성 관찰되지 않음. 〈안전성〉 - 134명 대상자 중 14명에서 16건의 이상반응 발생. C군 15.56%(7/45명, 9건), C/A10군 13.64%(6/44명, 6건), 발생하였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었으 며, 대부분 경증이었음. - 이상약물반응: C군 1명에서 1건 발생(어지러움) - SAE: 없음
----	----------------	---	--------------------------------	---	--	----------------------	--	---

• 의약품동등성시험

가. CKD-330 16/10mg vs 8.5mg

· 시험제목: CKD-330 16/10mg(칸데사르탄실렉세틸 및 암로디핀)의 비교용출시험

· 결과: 동등

▣ 검토의견

의약품동등성시험기준 '제19조 1호' <표1> 경구용제제(서방성제제 제외) 및 장용성 제제에 대한 용출시험조건 중 2) 난용성제제*의 경우, 의동 4조건 모든 시험액에 가용화제를 첨가한 시험액 또는 기준및시험방법에 설정된 시

험조건으로 실시할 수 있음.

* 난용성 제제: pH 1.2, 4.0, 6.8, 물까지의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때 규정된 시험시간 내에 대조약 평균용출률이 85% 미만인 제제

신청품목은 의동고시 4조건에서 용출률이 85% 미만인 제제이므로 신청사는 기준및시험방법에 설정된 시험조건으로 비교용출시험 결과를 수행하였고, 그 결과 동등하였음.

6.5. 가교자료

- 해당없음