

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020-07-10		접수번호	‘제 품 명’ 항 참조																																									
신청구분		자료제출의약품																																												
신 청 인 (회사명)		한미약품(주)																																												
제 품 명		<table> <tr> <td></td> <th colspan="4">1정 당 주 성분(mg) 함량</th> </tr> <tr> <th>제 품 명 (접수번호)</th> <th>로사르탄칼륨</th> <th>에제티미브</th> <th>암로디핀</th> <th>로수바스타틴</th> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/100/20/10mg (20200145848)</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/50/20/10mg (20200145541)</td> <td>50</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/100/5/10mg (20200145811)</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/50/10/10mg (20200145490)</td> <td>50</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/50/5/10mg (20200145260)</td> <td>50</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>아모질탄엑스큐정 5/100/10/10mg (20200145827)</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> </table>						1정 당 주 성분(mg) 함량				제 품 명 (접수번호)	로사르탄칼륨	에제티미브	암로디핀	로수바스타틴	아모질탄엑스큐정 5/100/20/10mg (20200145848)	100	10	5	20	아모질탄엑스큐정 5/50/20/10mg (20200145541)	50	10	5	20	아모질탄엑스큐정 5/100/5/10mg (20200145811)	100	10	5	5	아모질탄엑스큐정 5/50/10/10mg (20200145490)	50	10	5	10	아모질탄엑스큐정 5/50/5/10mg (20200145260)	50	10	5	5	아모질탄엑스큐정 5/100/10/10mg (20200145827)	100	10	5	10
			1정 당 주 성분(mg) 함량																																											
		제 품 명 (접수번호)	로사르탄칼륨	에제티미브	암로디핀	로수바스타틴																																								
		아모질탄엑스큐정 5/100/20/10mg (20200145848)	100	10	5	20																																								
		아모질탄엑스큐정 5/50/20/10mg (20200145541)	50	10	5	20																																								
		아모질탄엑스큐정 5/100/5/10mg (20200145811)	100	10	5	5																																								
		아모질탄엑스큐정 5/50/10/10mg (20200145490)	50	10	5	10																																								
		아모질탄엑스큐정 5/50/5/10mg (20200145260)	50	10	5	5																																								
		아모질탄엑스큐정 5/100/10/10mg (20200145827)	100	10	5	10																																								
		주 성분 명 (원료의약품등록 번호)																																												
		1. 암로디핀베실산염 [DMF 등록번호: 20120120-130-H-183-36(3)] 2. 로사르탄칼륨 [DMF 등록번호: 20090924-122-G-33-04] 3. 로수바스타틴칼슘 [DMF 등록번호: 20200702-209-J-671] 4. 에제티미브 [DMF 등록번호: 수5217-1-ND(7)]																																												
		제 조/수 입 품 목		<input checked="" type="checkbox"/> 제 조 <input type="checkbox"/> 수 입		전 문/일 반 <input checked="" type="checkbox"/> 전 문 <input type="checkbox"/> 일 반																																								
제 형/함 량		‘제 품 명’ 항 참조																																												
신 청 사 항	효 능 효 과	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.																																												
		○ 암로디핀/로사르탄 복합제 1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법																																												

		<p>○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절 약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.</p> <p>로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
	<p><b>용법용량</b></p>	<p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로사르탄 복합제 및 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.</p> <p>○ 암로디핀/로사르탄 복합제</p> <p>암로디핀/로사르탄 복합제의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>암로디핀/로사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분 에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/로사르탄</p>

	<p>복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> </ul> <p>제2기 고혈압 환자에게 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 암로디핀/로사르탄 복합제 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50 mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance &lt; 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.</li> <li>◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)</li> <li>◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.</li> <li>◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.</li> </ul> <p>○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제</p> <p>로수바스타틴/에제티미브 복합제는 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.</p> <p>로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>로수바스타틴/에제티미브 복합제의 용량범위는 1일 5/10mg~20/10mg이다. 초회용량으로 1일 5/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 로수바스</p>
--	--

		<p>타틴/에제티미브 복합제의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 20/10mg까지 증량할 수 있다.</p> <p>암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2020-11-09	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		-	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김성란 주무관, 채주영 사무관, 이수정 과장
심사부서		<p>순환신경계약품과</p> <p>약효동등성과</p> <p>의약품안전평가과</p> <p>사전상담과</p> <p>첨단의약품품질심사과</p> <p>의약품허가특허관리과</p>	<p>심사담당자</p> <p>(안유) 김송이 주무관, 정주연 연구관, 오호정 과장</p> <p>최용규 주무관, 박고우니 주무관, 박영주 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장</p> <p>정희금 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장</p> <p>정지원 심사관, 최영주 과장</p> <p>(기시) 김정현 주무관, 김선미 연구관, 김희성 과장</p> <p>(특허) 김해진 심사관, 이경 사무관, 김효정 과장</p>
GMP* 평가부서		-	<p>GMP 담당자</p> <p>-</p>

\* 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

이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

고혈압·이상지질혈증 치료를 목적으로, 이 약 주성분 중 2종 이상을 투여하고 있는 환자에서 추가적인 조절이 필요한 경우 이 약을 사용한다.

#### ○ 암로디핀/로사르탄 복합제

1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법

#### ○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제

##### 원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.

로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

#### ○ 용법·용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로사르탄 복합제 및 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

#### ○ 암로디핀/로사르탄 복합제

암로디핀/로사르탄 복합제의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

암로디핀/로사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

제2기 고혈압 환자에게 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 암로디핀/로사르탄 복합제 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.

- 신장애 환자 : 정도의 신장애 환자에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도 신장애 환자에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.

- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)

- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.

- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

#### ○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제

로수바스타틴/에제티미브 복합제는 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

#### 원발성 고콜레스테롤혈증

로수바스타틴/에제티미브 복합제의 용량범위는 1일 5/10mg~20/10mg이다. 초회용량으로 1일 5/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제의

투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 20/10mg까지 증량할 수 있다.

암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항 : 별도 첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1. 암로디핀베실산염 [DMF 등록번호: 20120120-130-H-183-36(3)]

Hetero Drugs Limited (주소: Sy.No.213,214&255, Bonthapally Village, Gummadidala Mandal, Sangareddy District, Telangana, India)

2. 로사르탄칼륨 [DMF 등록번호: 20090924-122-G-33-04]

한미정밀화학 (주소: 경기도 시흥시 경제로 57, 대한민국)

3. 로수바스타틴칼슘 [DMF 등록번호: 20200702-209-J-671]

한미정밀화학 (주소: 경기도 시흥시 경제로 57, 대한민국)

4. 에제티미브 [DMF 등록번호: 수5217-1-ND(7)]

IND-swift (주소: Village Bhagwanpur, Barwala Road, Derabassi, District S.A.S Nager (Mohali), Punjab, India)

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)



○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나 목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임

- 재심사 기간 : 2020.11.09. ~ 2026.11.08.(6년)

- 재심사 신청기간 : 2026.11.09. ~ 2027.02.08.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획)

위해성관리계획을 승인(허가총괄담당관-5689, 2021.03.15.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

○ (기타) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.07.10.			GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		2020.09.15.	2020.09.15.		
보완접수 일자		2020.10.08.	2020.10.08.		
최종처리 일자	2020.11.09				

[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		자 료 번 호 <sup>주1)</sup>																																			
		1	2								3				4				5			6		7	8	비 고											
			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)		
제출자료		○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	△	△	※	※	○	×	○	○				
제출여부		○	기	등	록	된	원	료	의	약	품	사	용		○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○
면제사유																																					

○ 제출자료 목록(제출한 자료에 밑줄로 구분)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

#### 4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
  - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  - 2) 의존성
  - 3) 항원성 및 면역독성
  - 4) 작용기전독성
  - 5) 대사물
  - 6) 불순물
  - 7) 기타

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  - 2) 흡수
  - 3) 분포
  - 4) 대사
  - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
  - 1) 생물약제학 시험보고서
  - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  - 3) 약동학(PK) 시험보고서
  - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
  - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 나. 가교자료
- 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

#### 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

#### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브를 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 13주 반복투여 독성시험자료 및 약동학적 상호작용시험, 제3상 임상시험결과등을 근거로 허가신청하였음
- 독성시험에 관한 자료 : 복합제의 독성시험자료로 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 복합제 투여군과 단독투여군 비교시 새로운 독성은 확인되지 않았음
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 각 단독 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
  - 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 의약품동등성시험자료 : 약효동등성과 검토
  - 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 4제 고정용량복합제군이 LDL-C 변화율에서 로사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 투여군에 비하여 우월하였음.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg외 5품목
- 약리작용 기전 :
  - 암로디핀 : Calcium Channel Blocker (CCB)로 혈관 평활근 이완 및 사구체 여과율 증가를 통하여 혈압 강하 효과를 나타냄
  - 로사르탄: Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤
  - 로수바스타틴: 콜레스테롤 생합성의초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함
  - 에제티미브 : 콜레스테롤 흡수억제제로서, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 체내 LDL-콜레스테롤을 감소시킴

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 심혈관계 질환은 선진국뿐 아니라 우리나라에서도 가장 중요한 사망 원인이며, 최근 이로 인한 생산력 감소, 의료비용 등의 보건 이슈와 함께 위험인자 관리를 통한 예방 및 치료에 대한 관심이 증가하고 있다. 통계청에서 공개한 2016년 사망원인 통계에 따르면, 한국인의 3대 사망원인은 암, 심장질환, 뇌혈관 질환으로 전체 사망원인의 46.8%를 차지하고 있으며, 특히 최근 10년간의 추이를 살펴보면, 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 증가하고 있음을 알 수 있다. 이러한 심혈관계 질환은 사회경제적 수준과 여러 위험인자들의 복잡한 상호작용으로 인해 발생하는 다인성 질환으로, 공통적인 위험요인으로 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨 등의 만성질환과 흡연, 비만 등이 있다. 그 중 고혈압과 이상지질혈증은 가장 빈번히 발병되며, 2012년 심평원 통계에 따르면 우리나라에서 고혈압으로 치료받은 환자는 약 500만명, 이상지

질혈증으로 치료받은 환자는 약 120만명으로 점차 증가 추세에 있다. 각 질환은 심혈관계 질환의 주요 위험인자로서 고혈압 환자 중 약 49.7%에서 이상지질혈증을 동반하고, 이상지질혈증 환자 중 약 48.3%에서 고혈압을 동반하는 것으로 알려져 있다. 특히 혈압과 콜레스테롤이 모두 증가하면 상승효과로 인해 심혈관계 위험도가 더 증가하므로 효율적인 치료를 위해 복합적인 위험인자를 동시에 관리하는 것이 중요하다. 실제로 고혈압/ 이상지질혈증 동반 환자에서 혈압 및 혈청 콜레스테롤의 통합적 조절을 통해 심혈관계 질환에 의한 사망률 감소를 확인할 수 있었다. 이러한 배경을 바탕으로 현재 CCB(calcium channel blocker, 칼슘채널차단제) + Statin 또는 ARB(angiotensin II receptor blocker, 안지오텐신 수용체 길항제) + Statin 등의 2제 복합제들을 포함하여 ARB + CCB + Statin 3제 복합제 역시 성공적으로 발매가 완료되었다.

- 대한고혈압학회 고혈압 진료지침(2013)에 따르면 ARB + CCB를 복용하는 2기 고혈압 환자가 이상지질혈증 등의 위험인자를 1개 이상 보유할 경우, 심뇌혈관질환 고위험군으로 정의하고 있다. 이러한 고위험군 환자의 심혈관계 질환을 효율적으로 예방하기 위해서는 고혈압과 이상지질혈증 등의 위험인자들에 대한 보다 적극적인 동시 관리가 필요하다. 또한 2017년에 개정된 AACE(미국 내분비학회) 지질 가이드라인에서는 심혈관계 위험 등급에 따라 목표 LDL-C 수치를 제시하고 목표 수치 이하로 조절할 것을 명시하고 있다. 해당 가이드라인은 고혈압/이상지질혈증 동반 환자에서 LDL-C를 100mg/dL 미만으로 조절할 것을 권고하고 있으며, 만약 추가적인 위험인자를 보유하고 있다면 목표 수치는 더 낮아질 수 있다. 콜레스테롤 관리를 위해 statin을 우선적으로 처방하지만, 이러한 심혈관계 고위험군 환자에서는 목표 LDL-C 달성이 어려울 수 있다. 실제로 한국을 포함한 아시아 6개국 이상지질혈증 환자 2,622명을 대상으로 진행한 REALITY 연구에 따르면, statin 투여 시 약 52%의 환자에서 목표 LDL-C 달성에 실패(NCEP ATPIII 기준) 하였으며, 심혈관계 질환 고위험군 환자일수록 치료 성공률이 감소하는 것으로 나타났다. 특히 “The lower is the better”를 반영하여 이상적인 LDL-C 수치가 점차 낮아지고 있는 추세이며, 새로운 AACE 가이드라인 기준을 적용한다면 목표 수치에 도달하지 못하는 환자들은 더 많아질 수 있다. 일반적으로 Statin 용량을 2배로 증량해도 LDL-C는 약 7%씩만 감소되고 total cholesterol은 약 5%씩만 감소되어 용량 증가에 따른 기대효과가 높지 못하다. 또한 고강도 요법이 필요한 환자에 있어 statin의 용량 증가는 당뇨병, 간독성, 근육독성 등의 부작용 발생 위험도가 상승하기 때문에 고용량 statin의 사용은 부작용에 대한 주의가 요구된다. Statin + ezetimibe는 서로 다른 작용기전에 의한 Synergy 효과를 통해 statin 용량 증가 없이도 고용량 statin과 동등 이상의 지질 저하 효과를 나타내므로 statin + ezetimibe은 유효성, 안전성 측면에서 더 좋은 치료 옵션이 될 수 있다. 그 밖에도 2011년에 발표된 SHARP 연구에서는 statin + Ezetimibe의 심혈관계 질환 예방에 대한 유효성과 안전성을 입증하였으며, 2014년에 발표된 IMPROVE-IT 연구에서는 statin 대비 statin + ezetimibe의 심혈관계 질환 예방 우월성을 입증한 바 있다.
- 이에 당사에서는 기존에 개발된 2, 3제 복합제 대비 혈압, 콜레스테롤 위험인자에 대한 고강도 관리가 가능한 amlodipine + losartan + rosuvastatin + ezetimibe 4제 복합제 HCP1701을 개발하고자 한다. 복합제의 4가지 성분은 amlodipine, losartan, rosuvastatin, ezetimibe로서 각각 다수의 임상시험을 통해 고혈압 및 이상지질혈증에 대한 임상적 효과 및 안전성이 입증되어 시판 중인 치료제들이다.
- 먼저, amlodipine은 CCB 계열 고혈압 치료제로서 가장 대표적인 약제이다. CCB는 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다. 특히 amlodipine은 제 3세대 CCB로서 경구투여 시 천천히 흡수되면서 약 35~40시간의 긴 반감기로 인하여, 장시간 완만한 혈압 강하 효과를 나타내며 기립성 저혈압 등의 부작용이 경감되었다. Losartan은 ARB 계열 성분 중 가장 처음으로 개발된 약물로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin II의 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 rennin 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다. 고혈압 치료에서의 병용요법은 혈압강하 효과를 증강시킴과 동시에, 각 약물의 부작용을 상호보완적으로 경감시킬 수 있어, 널리 이

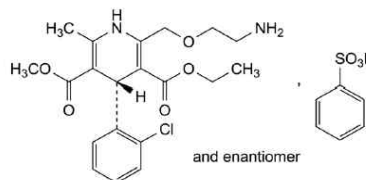
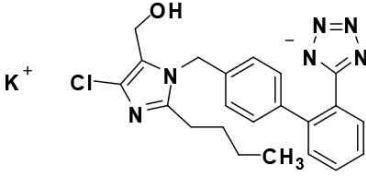
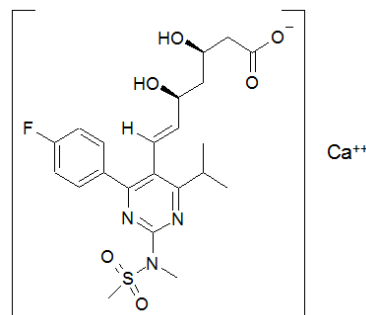
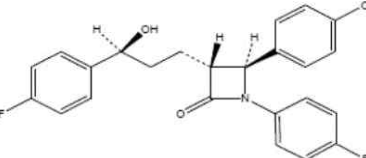
용되고 있는데, 특히 CCB와 ARB 복합제는 혈관확장과 체액 조절을 동시에 기대할 수 있다. 현재 당사에서 amlodipine camyslate와 losartan을 조합하여 개발한 아모잘탄®정을 비롯하여 엑스포지®정, 트윈스타®정 등이 시판 중이며, ARB + CCB 복합제 시장은 약 5,400억원의 시장을 형성하고 있다. 한편 rosuvastatin은 콜레스테롤 생합성의 초기 속도조절 단계에서 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)가 콜레스테롤의 전구체인 mevalonate로 전환되는 단계를 촉매하는 HMG-CoA 환원효소의 선택적·상경적 억제제(statin)이다. Statin계열 약물은 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다. 또한 LDL 생성 및 LDL 입자 수를 감소시킴과 동시에 순환하는 LDL입자의 질을 유익한 방향으로 변화시키는 작용을 한다. 이러한 기전을 통해 rosuvastatin은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 등의 고콜레스테롤혈증, 원발성 이상베타리포프로테인혈증 등과 관련한 증상 치료와 더불어 뇌졸중, 심근경색증 등 심혈관계 질환의 예방에 사용되고 있다. Ezetimibe는 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 약물이다. Statin 제제가 주로 내인성 콜레스테롤의 생성과정을 억제하는 것과 달리, ezetimibe는 소장 용모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제하는 기전의 이상지질혈증 치료제이다. 단독 치료로서 지질수치 개선 효과는 statin 제제에 비해 미미하나, 두 약제의 병용 시 서로 다른 작용점에서 이중 억제 작용을 나타냄으로써 상보적인 효과를 기대할 수 있다. 임상적으로도 ezetimibe와 statin 저용량을 병용투여하였을 때, statin 최고용량 단일투여와 유사한 LDL 감소효과를 나타내었다.

- 이상 네 가지 성분들의 병용처방 현황은 rosuvastatin/ezetimibe 복합제를 기준으로 amlodipine/losartan 복합제와 약 3.4% 병용하였으며, 계열로 확대하면 statin/ezetimibe 복합제를 기준으로 ARB/CCB 복합제와 약 16% 병용하였다. (2016년 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터) 이를 통해 실제 처방 현장에서도 ARB/CCB/statin/ezetimibe와 동일 계열의 성분들이 다빈도 병용되고 있음을 확인할 수 있다. 4제 병용 환자들은 심혈관계 질환 고위험군으로서 질환 관리의 실패는 생명을 위협하는 치명적인 결과로까지 이어질 수 있다. 적극적이고 규칙적인 약물 복용이 성공적인 치료 달성율과 높은 연관성이 있는 바, 각각의 약제를 하나의 복합제로 개발하여 환자의 복약 순응도를 개선하는 것은 그 필요성이 높다고 할 수 있다.

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
암로디핀 베실산염 (Amlodipine Besilate)	3-Ethyl 5-methyl (4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ (MW : 567.05)	
로사르탄칼륨 (Losartan Potassium)	Potassium 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide	$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ (MW : 461.0)	
로수바스타틴칼슘 (Rosuvastatin Calcium)	Calcium bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]	$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2 \cdot Ca$ (MW : 1001.14)	
에제티미브 (Ezetimib)	(3R,4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ (MW : 409.43)	

## 2.1.2 원료의약품 시험항목

- Amlodipine Besilate (EP)
- Losartan Potassium (EP)
- Rosuvastatin Calcium (EP)
- Ezetimib (USP)

## 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"/> 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  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p>         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"/> 엔도독신/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>

\* 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℃/60% RH	PTP(Alu-Alu)	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- [B17410] Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 용량결정 독성시험
- [B17411] Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주간 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태 시험

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day) A/L/R/E	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	SD 랫드	PO	4주 DRF	G1: 대조군(0.5% MC) G2: 저용량군 2.5/50/2.5/5 (3.5/50.2/2.7/5) G3: 중용량군 5/100/5/10 (7.0/100.3/5.3/10) G4: 고용량군 10/200/10/20 (14.0/200.6/10.6/20) G5: A 10(14.0) G6: L 200(200.6) G7: R 10(10.6) G8: E 20	No	B17410
	SD 랫드	PO	13주 (회복 4주)	G1: 대조군(0.5% MC) G2: 저용량군 0.5/10/0.5/1 (0.698/10.0/0.532/1) G3: 중용량군 1.2/24/1.2/2.4 (1.68/24.1/1.28/2.4) G4: 고용량군 3/60/3/6 (4.19/60.18/3.19/6) G5: A 3(4.19) G6: L 60(60.18) G7: R 3(3.19) G8: E 6	Yes	B17411
* A: Amlodipine Besylate 용량: amlodipine 용량(salt factor, 함량, 수분 보정계수 적용 용량) L: Losartan Potassium 용량: losartan 용량(함량, 수분 보정계수 적용 용량) R: Rosuvastatin calcium 용량: rosuvastatin 용량(salt factor, 함량, 수분 보정계수 적용 용량) E: Ezetimibe 용량						

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 13주 반복투여 독성시험 결과, 시험물질에 의한 독성 변화는 ARB 제제 또는 statin 계열에 의한 이미 알려져 있는 독성 소견으로 복합제에 의한 새로운 병변은 아니지만 복합제로 인한 상승작용이 있는 것으로 판단됨

#### 5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2020.07.13. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[한미약품(주), 아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg외 5품목]
- 2020.08.10. 허가 임상시험 평가보고[한미약품(주), 아모잘탄엑스큐정 5 100 20 10mg외 5품목]

## 6.2. 임상시험자료집 개요

•임상시험성적에 관한 자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)

시험 종류	시험 번호	시험목적	시험디자인	시험약, 용량	시험 대상자	투여 기간
1상 DDI	HM- AMOS -101	암로디핀, 로사르탄칼륨과 로수바스타틴/에제티미브를 단독 또는 병용 반복투여시의 약동/약력학적 상호작용을 평가하였음	공개, 반복 투여, 고정순서, 3시기, 3군	-로수바스타틴/에제티미브(로수젯정) 20/10mg, 1일 1회 1정, 6일 -암로디핀5mg(노바스코정)+ 로사르탄칼륨100mg(코자정) 1일 1회 총 2정, 10일 -암로디핀5mg(노바스코정)+ 로사르탄칼륨100mg(코자정)+ 로수바스타틴/에제티미브20/10mg(로수젯정) 1일 1회 총 3정, 6일	건강한 성인 남성 [31명]	6일/10일
1상 BE	HM- AMOS -102	암로디핀, 로사르탄칼륨, 로수바스타틴/에제티미브를 병용하여 경구 단회 투여하는 경우와 HCP1701 복합제(아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg)를 경구 단회투여하는 경우의 약동학적 특성을 비교 평가하였음	무작위배정, 공개, 단회 투여, 2시기, 2군, 2순서 교차설계	-HCP1701(아모잘탄엑스큐정) 암로디핀/로사르탄칼륨/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg 1정, 1일 1회 -암로디핀5mg(노바스코정)+ 로사르탄칼륨100mg(코자정)+ 로수바스타틴/에제티미브20/10mg(로수젯정) 1정, 총 3정, 1일 1회	건강한 성인 남성 [61명]	1일
임상 3상	HM- AMOS -301	HCP1701(아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg)이 로사르탄칼륨, 암로디핀의 병용요법과 비교하여 8주 후 이상지질혈증 치료효과가 우월하고, 로사르탄칼륨, 로수바스타틴/에제티미브의 병용요법과 비교하여 8주 후 고혈압 치료효과가 우월함을 입증하고자 하였음	무작위배정, 이중눈가림, 다기관 공동 제 3상 임상 시험	TLC (최소 4주) -로사르탄칼륨100mg(코자정) 1일 1회, 4주  치료기간(8주) -시험군: HCP1701(아모잘탄엑스큐정) 암로디핀/로사르탄칼륨/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg -대조군1: 암로디핀5mg(노바스코정)+ 로사르탄칼륨100mg(코자정) -대조군2: 로사르탄칼륨100mg(코자정)+ 로수바스타틴/에제티미브20/10mg(로수젯정)	고혈압과 이상지질혈증 동반질환자 [145명]	8주
TLC = Therapeutic Lifestyle Change(치료적 생활습관 변화)						

## 6.3. 생물약제학시험

[HM-AMOS-102] 건강한 성인남성 대상자에서 HGP0904 및 HGP0608과 HCP1306의 병용 투여와 HCP1701 복합제 투여 시 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차 임상시험

- 시험목적 : 암로디핀, 로사르탄과 로수바스타틴/에제티미브를 병용하여 경구 단회투여하는 경우와 HCP1701 복합제(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)를 경구 단회투여하는 경우의 약동학적 특성을 비교 평가함
- 시험설계 : 단일기관, 공개, 무작위배정, 단회투여, 2-treatment, 2-period, 2-sequence, crossover study 시험

(세부내용은 신청업체의 요청으로 비공개함)

- 임상시험용의약품 : 각 기별 단회 공복 투여
    - 시험약(HCP1701) : 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg
    - 대조약 1(HCP1306): 로수젯정(Ezetimibe 10mg/Rosuvastatin 20mg)
    - 대조약 2(HGP0904): 노바스크정(Amlodipine besylate 6.944mg (Amlodipine 5mg))
    - 대조약 3(HGP0608): 코자정100mg(Losartan potassium 100mg)
  - 대상환자군 : 건강한 성인 남성
    - 계획한 시험대상자수 : 60명(군당 30명)
  - 약동학 분석대상 : 암로디핀, 로사르탄, EXP3174, 로수바스타틴, 에제티미브(free, total)
  - 약동학적 평가변수
    - 일차 평가변수 : Amlodipine, losartan, EXP3174, rosuvastatin, free ezetimibe의  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$
  - 약동학 평가결과 : Amlodipine, losartan (및 EXP3174), rosuvastatin, 및 ezetimibe (free 및 total)의  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$  모두 점추정치 및 이의 90% 신뢰구간이 동등성범위 ( $\ln 0.8 \sim \ln 1.25$ )내였음
- (세부내용은 신청업체의 요청으로 비공개함)

#### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

[HM-AMOS-101] 건강한 성인 남성 대상자에서 HGP0904 및 HGP0608과 HCP1306의 병용 반복투여시 약동/약력학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 고정순서, 3-시기 임상시험

- 시험목적 : 암로디핀, 로사르탄과 로수바스타틴/에제티미브를 단독 또는 병용 반복투여시의 약동/약력학적 상호작용을 평가하고자 함
- 시험설계 : 단일기관, 공개, 반복투여 고정순서 3-처리 3-기 임상시험  
(세부내용은 신청업체의 요청으로 비공개함)

- Treatment A: 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 1일 1회 6일 투여
- Treatment B: 암로디핀 5mg+로사르탄칼륨 100mg 1일 1회 10일 투여
- Treatment C: 암로디핀 5mg+로사르탄칼륨 100mg+로수바스타틴/에제티미브 20/10mg  
1일 1회 6일 투여

- 임상시험용의약품

- 시험약1(HCP1306): 로수젯정(로수바스타틴/에제티미브) 20/10mg
- 시험약2(HGP0904): 노바스크(암로디핀) 5mg
- 시험약3(HGP0608): 코자정(로사르탄칼륨) 100mg

- 대상환자군 : 건강한 성인 남성

- 계획한 시험대상자수 : 30명
- 최종 종료 시험대상자수 : 27명

- 약동학 분석대상 : 암로디핀, 로사르탄, EXP3174, 로수바스타틴, 에제티미브(free, total)

- 약동학적 평가변수

- 일차 평가변수 : Amlodipine, losartan, EXP3174, rosuvastatin, free ezetimibe 및 total ezetimibe의  $AUC_{\tau}$  및  $C_{max,ss}$

- 약동학 평가결과 :

(세부내용은 신청업체의 요청으로 비공개함)

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출

-고혈압과 이상지질혈증 동반질환자에 있어서 HGP0608, HGP0904, HCP1306 의 병용요법과 HCP1701 의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[HM-AMOS-301] 고혈압과 이상지질혈증 동반질환자에 있어서 HGP0608, HGP0904, HCP1306 의 병용요법과 HCP1701 의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험

- 시험목적 :

- 일차 목적 : HCP1701(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)이 HGP0608, HGP0904 의 병용요법과 비교하여 8주 후 이상지질혈증 치료효과가 우월하고, HGP0608, HCP1306 의 병용요법과 비교하여 8주 후 고혈압 치료효과가 우월함을 입증할 목적으로 하였음

- 임상시험용의약품 투여방법 :

1) Run-in period

- Losartan 100mg 1일 1회(1정), 가능한 일정 시간(오전)에 경구 투여

2) Treatment period (double-blind)

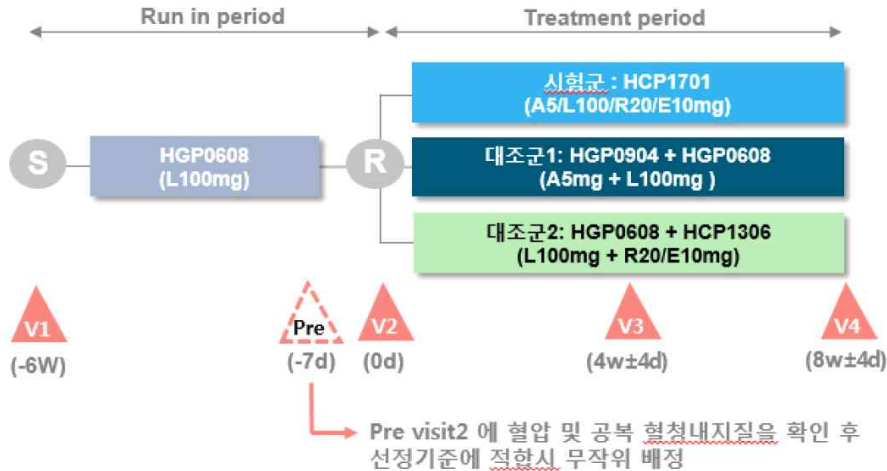
- 배정된 투여군에 따라 1일 1회(4정), 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여

- 시험군 : HCP1701(암로디핀/로사르탄칼륨/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)+HGP0608(로사르탄 100mg) 위약+HGP0904(암로디핀5mg) 위약+HCP1306(로수젯정 10/20mg) 위약

- 대조군1 : HCP1701(암로디핀/로사르탄칼륨/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 위약+HGP0904(암로디핀5mg)+HGP0608(로사르탄100mg)+HCP1306(로수젯정 10/20mg) 위약

- 대조군2 : HCP1701(암로디핀/로사르탄칼륨/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 위약+HGP0904(암로디핀5mg) 위약+HGP0608(로사르탄100mg)+HCP1306(로수젯정 10/20mg)

- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 3 상 임상시험



A: Amlodipine, L: Losartan, R: Rosuvastatin, E: Ezetimibe

<임상시험 모식도>

●대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 129명
- 등록/완료 대상자 수 : 145명/137명

●분석군

- 등록된 환자군: 145명
- Safety Set: 142명(미투여 3명)
- FAS: 141명

●주요 선정 기준 :

<선정기준>

- 1) 만 19세 이상의 성인
- 2) 임상시험의 과정을 이해하고, 동의서에 서명한 환자
- 3) Visit 1 스크리닝 시점에서 다음의 조건에 해당하는 환자
  - 혈압약 복용자: sitSBP  $\geq$  130mmHg, sitDBP  $<$  110mmHg
  - 혈압약 미복용자: sitSBP  $\geq$  140mmHg, sitDBP  $<$  110mmHg
  - 지질기준: LDL-C  $\leq$  250mg/dL, TG  $<$  400mg/dL
- 4) 최소 4주의 TLC 진행 후 pre-Visit 2 시점에서 다음의 조건에 해당하는 환자
  - 혈압기준: 140mmHg  $\leq$  sitSBP  $<$  180mmHg, sitDBP  $<$  110mmHg
 단, 스크리닝 또는 그 이전에 고혈압 진단 결과를 토대로 고위험군\*으로 분류된 경우에는 sitSBP  $\geq$  130mmHg

[국내 고혈압 진료지침(2018)에 따른 고위험군 의 분류

- 1기 고혈압 (140 mmHg  $\leq$  sitSBP  $<$  160mmHg) and 위험인자 3 개 이상인 경우
- 2기 고혈압 (160 mmHg  $\leq$  sitSBP  $<$  180mmHg)

† 위험인자 ①나이 (남  $\geq$  45 세, 여  $\geq$  55 세), ②조기 심뇌혈관질환의 가족력 (남  $<$  55 세, 여  $<$  65 세), ③흡연, ④비만 (체질량지수  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), ⑤이상지질혈증, ⑥당뇨병전단계 (공복혈당 장애 (100 $\leq$  공복혈당  $<$ 126 mg/dL) or 내당능 장애), ⑦당뇨병

• 단, 65세 이상의 노인의 경우 고위험군에 속하더라도 노인고혈압 기준에 따라 sitSBP  $\geq$  140mmHg 을 만족하여야 한다.

- 지질기준 : 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따라 분류하였을 때, 다음의 조건을 만족하는 환자

Risk category		LDL-C (mg/dL)	TG(mg/dL)
저위험군	10 year risk* <1%	190 - 250	< 400
중등도위험군	1% ≤10 year risk <5%	100 - 250	
고위험군	5% ≤10 year risk <10% 또는 고위험인자 보유†	70 - 250	
초고위험군	10% ≤10 year risk 또는 초고위험인자 보유‡		

\*2016 ESC/ESH 진료지침 기준

†고위험인자

- 매우 심한 1개의 위험인자를 지닌 경우  
(예시) cholesterol > 310 mg/dL (가족성 고지혈증)  
(예시) BP ≥180/110mmHg
- 당뇨병
- 중등증 이상의 만성 신장질환(eGFR 30-59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

‡초고위험인자

- 임상적(clinical) 또는 검사상으로 확인된 심혈관계질환(CVD) 병력
- 당뇨병 (미세알부민뇨와 같은 말초장기손상 동반 또는 흡연, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 중요 위험인자 동반)
- 중증도 이상의 만성 신장질환(eGFR <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

#### •평가변수 :

##### 1) 일차 유효성 평가변수

- ① 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율 : 시험군 A/L/R/E과 대조군1 (A/L)
- ② 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg) : 시험군 A/L/R/E과 대조군2(L/R/E)

##### 2) 이차 유효성 평가변수

- ① 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%): 시험군 (A/L/R/E)과 대조군2(L/R/E)
- ② 기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량 (mmHg): 시험군 (A/L/R/E) 과 대조군1(A/L)
- ③ 기저치 대비 4주 후 평균 LDL-C 변화율(%)
- ④ 기저치 대비 4주 후 평균 sitSBP 변화량 (mmHg)
- ⑤ 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 TC, HDL-C, TG 변화율
- ⑥ 기저치 대비 4주, 8주 후 평균 sitDBP 변화량 (mmHg)
- ⑦ 4주, 8주 후 LDL-C 치료목표 도달률 (%)
- ⑧ 4주, 8주 후 혈압 정상화율
- ⑨ 4주, 8주 후 혈압 반응율
- ⑩ 4주, 8주 후 LDL-C 치료 목표 및 혈압 정상화에 도달한 시험대상자의 비율
- ③~⑩ 은 세 투여군 모두 결과를 제시한다

† A: Amlodipine 5mg, L: Losartan potassium 100mg, R: Rosuvastatin calcium 20mg, E: Ezetimibe 10mg

- 일차 유효성 평가결과 : 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율은 FAS 분석 결과에서 A/L/R/E 투여군과 A/L 투



여군에서 각각  $-59.04 \pm 3.15\%$ ,  $0.20 \pm 3.15$ 이었으며, 두 군간 차이는  $-59.24 \pm 4.46\%$ 으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음( $p < 0.0001$ ).

- 또한, 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량은 FAS 분석결과에서 A/L/R/E 투여군과 L/R/E 투여군에서 각각  $-15.84 \pm 2.03$  mmHg,  $-4.57 \pm 2.03$ mmHg이었으며, 두 군간 차이는  $-11.10 \pm 2.87$  mmHg으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음( $p = 0.0002$ ).
- 따라서, 본 임상시험에서는 FAS에서 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8 주 후 LDL-C 변화율 (%) 및 sitSBP 변화량이 각 대조군 대비 시험군(A/L/R/E)에서 모두 통계적 유의하게 우월함을 입증하였음.
- 전체이상반응: 본 임상시험 기간 동안 무작위 배정 이후 발현된 이상반응 (TEAEs) 발현율은 9.86%(14명/142명, 18건)이었으며, 투여군 별로는 A/L/R/E 투여군 8.51%(4명/47명, 7건), A/L 투여군 17.02% (8명/47명, 8건), L/R/E 투여군 4.17% (2명/48명, 3건)이었음. 가장 많이 발현된 이상반응은 ALT increased, AST increased 및 Nasopharyngitis 각각 2.11% (3명/142명), 2.11%(3명/142명) 및 1.41% (2명/142명)이었으며, 이 외 모든 이상반응은 1% 미만의 발현율을 보였음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브를 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 임상시험자료로 약동학적 상호작용시험, 복합제의 생체이용률에 관한 자료, 치료적확증임상시험자료를 근거로 허가신청하였음
- 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 각 단독 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
- 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 의약품동등성시험자료 : 약효동등성과 검토(적합)
- 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 로사르탄, 암로디핀와 로수바스타틴/에제티미브의 4제 고정용량복합제군이 LDL-C 변화율에서 로사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 투여군에 비하여 우월하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목			신청품목
	로사르탄/암로디핀	로수바스타틴/에제티미브	로사르탄/암로디핀/로수바스타틴	로사르탄/암로디핀/로수바스타틴/에제티미브
효능 효과	1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제 2 기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 암로디핀/로사르탄 복합제 1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 암로디핀/로사르탄 복합제 1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

기허가품목			신청품목	
구분	로사르탄/암로디핀	로수바스타틴/에제티미브	로사르탄/암로디핀/로수바스타틴/에제티미브	
		<p>시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절 약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.</p> <p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>	<p>2. 제 2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법</p> <p>○ 로수바스타틴</p> <p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제</p> <p>2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제</p> <p>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연</p> <p>4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제</p> <p>5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50 세 이상의 남성 및 만 60 세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의</p> <p>- 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>- 심근경색에 대한 위험성 감소</p> <p>- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소</p>	<p>2. 제 2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법</p> <p>○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증, 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절 약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.</p> <p>로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상</p>

기허가품목				신청품목
구분	로사르탄/암로디핀	로수바스타틴/에제티미브	로사르탄/암로디핀/로수바스타틴	로사르탄/암로디핀/로수바스타틴/ 에제티미브
				(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우 에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해 야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시 작하는데 있어 이 측정치가 참 고가 될 수 있다.

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한미약품(주)	허가일	2020-11-09
제품명	아모잘탄엑스큐정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0(2020.07.07.)
주성분 및 함량	1정 중 로사르탄칼륨, 에제티미브, 암로디핀베실산염, 로수바스타틴칼슘		
효능·효과	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. 고혈압·이상지질혈증 치료를 목적으로, 이 약 주성분 중 2종 이상을 투여하고 있는 환자에서 추가적인 조절이 필요한 경우 이 약을 사용한다. (이하 생략)		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-		
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중증 저혈압</li> <li>• 횡문근융해증</li> <li>• 태아독성</li> <li>• 부종</li> <li>• 간효소 및 기능 이상</li> </ul>	일반적인 의약품감시활동 시판후조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 고령자</li> <li>• 장기투여자</li> </ul>	일반적인 의약품감시활동 시판후조사	첨부문서