

## 복합제 의약품 허가심사 관련 간담회 개최 일정

복합제 개발이 급속하게 증가하는 데 따른 의약품심사제도 개선 및 신속한 민원 해결을 위한 간담회 개최

### 1 행사개요

- ☐ 일 시 : '11.9.28(수), 14:00~18:00
- ☐ 장 소 : 한국제약협회
- ☐ 참석대상 : 의약품제조·수입업체 허가담당자 및 연구자
- ☐ 주요내용
  - 순환계 및 당뇨병 복합제 심사사례 및 심사기준 소개
  - 복합제 개발사례 및 외국에서의 복합제 개발 시 자료제출 요건
  - 업계 건의사항 수렴 및 토의

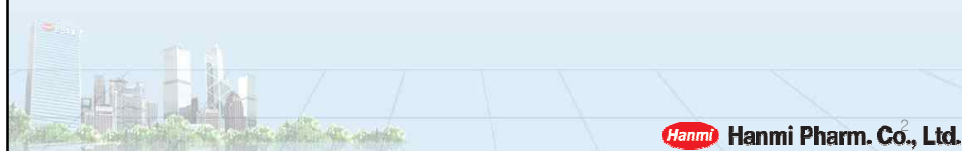
### 2 주요일정

구 분	주요내용	비 고
14:00~14:10	• 인사말씀	의약품심사부장
14:10~15:00	• 복합제 개발사례	한미약품 박경미 이사
15:00~15:50	• 외국에서의 복합제 개발 시 자료제출	유한양행 남수연 상무
16:00~16:30	• 순환계 복합제 심사사례 및 심사기준 소개	순환계약품과 장정윤 연구관
16:30~17:00	• 당뇨병 복합제 심사사례 및 심사기준 소개	소화계약품과 최선옥 연구관
17:00~18:00	• 업계 건의사항 수렴 및 토의	



## 한미약품 복합제의 종류

구분	제품명	제출(예상) 임상 자료
개발완료	아모잘탄정(Amlodipine Camsylate/Losartan Potassium)	Phase I (DDI, BE(5-completed), Phase II (Factorial Design), Phase III( 2non-responder studies, initial therapy in patients with severe hypertension 해외 : 2 BE, 1 Food effect
IND 승인	Irbesartan+Atorvastatin	DDI, BE, Phase III
	Levocetirizine+Pseudoephedrine	Phase I (BE: Fasted, Fed), Phase III
	Medirac+Mosapride	Phase I, II, III



## 노바티스 순환기 복합제 임상시험 (Factorial design)

Title	Arms	Target patients	Status
Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension	Am/Val(2.5/40, 2.5/80, 2.5/160, 2.5/320, 5/40, 5/80, 5/160, 5/320), Am 2.5, 5mg, Val 40, 80, 160, 320mg, Placebo	mild-moderate HTN (대상 피험자수 : 1911명)	2003.1-2004.2
	Am/Val(10/160, 10/320), Val 160, 320mg, Placebo	mild-moderate HTN (대상 피험자수 : 1250명)	2004.1-2004.7



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 노바티스 순환기 복합제 임상시험 현황 -2006.6.9

Phase III			
Title	Arms	Target patients	Status
A 54 week, extension to the double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, study to evaluate the efficacy and safety of valsartan (160mg and 320mg) and amlodipine(10mg) combined and alone in hypertensive patients	시험군: Valsartan/Amlodipine 160/10 mg or 320/10 mg	Hypertensive patient (DBP<95mmHg, SBP<150mmHg) (대상 피험자수 : 403명)	Completed (Start: 2004.4)
A study to evaluate the safety and efficacy of valsartan/amlodipine compared to lisinopril/hydrochlorothiazide given once daily for 6 weeks in patients with severe hypertension	시험군: Valsartan/Amlodipine 대조군: Lisinopril/Hydrochlorothiazide	Severe hypertension (대상 피험자수 : 130명)	Completed (Start: 2004.10)
Valsartan/amlodipine 160/5mg or 160/10mg versus valsartan 160mg alone for 8 weeks in hypertensive patients who are not adequately controlled on valsartan 160mg monotherapy	시험군: Valsartan/Amlodipine 160/5mg or 160/10 mg 대조군: Valsartan 160 mg Alone	Valsartan으로 조절되지 않는 Essential hypertension (Severe hypertension 제외) (대상 피험자수 : 947명)	Completed (Start: 2004.10)



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 노바티스 순환기 복합제 임상시험 현황-2006.6.9

### Phase III

Title	Arms	Target patients	Status
A multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of the combination of valsartan/amlodipine 160/10mg versus amlodipine 10mg alone for 8 weeks in hypertensive patients who are not adequately controlled on amlodipine 10mg monotherapy	시험군: Valsartan/Amlodipine 160/10 mg 대조군: Amlodipine 10 mg Alone	Amlodipine alone 조절되지 않는 Essential hypertension (Severe hypertension 제외) (대상 피험자수 : 944명)	Completed (Start: 2004.12)
A double-blind, randomized, multicenter study to evaluate the effectiveness of the combination of valsartan and amlodipine in hypertensive patients not controlled on monotherapy	시험군 1: Valsartan/Amlodipine 160/5 mg 시험군 2: Valsartan/Amlodipine 160/10 mg 대조군: Amlodipine Alone (HCTZ add up은 가능)	Monotherapy 조절되지 않는 Essential hypertension (대상 환자 수 : 926명)	On going (Start: 2006.3.)
An 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the combination of valsartan/HCTZ/ amlodipine compared to valsartan/HCTZ, valsartan/amlodipine, and HCTZ/amlodipine in patients with moderate to severe hypertension	시험군: Valsartan/HCTZ/Amlodipine 대조군1: Valsartan/HCTZ 대조군2: Valsartan/Amlodipine 대조군3: HCTZ/Amlodipine	Moderate to Severe hypertension (대상 환자 수 : 2252명)	On going (Start: 2006.5.)

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Exforge 임상요약

Exforge FDA Label 근거

### Phase I Study

1	BE 평가	Am/Val(2.5/80), Am 2.5-Val 80 4기, 교차설계, 단회투여	77명	동등(Val: C <sub>max</sub> 차이 있으나 임상적 의미 없음)
2	BE 평가	Am/Val(10/160), Am 10-Val 160 4기, 교차설계, 단회투여	68명	동등
3	BE 평가	Am/Val(5/320), Am 5-Val 320 4기, 교차설계, 단회투여	64명	동등
4	DDI 평가	Am 5, Val 160, Am 5-Val 160 3way-교차설계, 단회투여	20명	약물상호작용 없음.
5	음식물 영향	Am/Val(10/160) 2way-교차설계, 단회투여	37명	Am: 음식물 영향 x, Val: C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> 약간 ↓ *식사와 관계없이 복용

### Phase II/III Study

1	유효성 안전성	Am/Val(2.5/40, 2.5/80, 2.5/160, 2.5/320, 5/40, 5/80, 5/160, 5/320), Am 2.5mg, Val 40, 80, 160, 320mg, Placebo Placebo run-in, 평행설계, 8주 투여(총 10-12주)	1911명 mild-moderate HTN	연장 임상시험 진행(1:52주 투여, 2:54주 투여)→ 장기투여 독성 없음
2	유효성 안전성	Am/Val(10/160, 10/320), Val 160, 320mg, Placebo Placebo run-in, 평행설계, 8주 투여(총 10-12주)	1250명 mild-moderate HTN	
3	유효성 안전성	Val 160 실패환자, Am/Val(5/160, 10/160), Val 160mg Val run-in, 평행설계, 8주 투여(총 12주)	947명 mild-moderate HTN	단독요법보다 DBP 유의하게 감소함
4	유효성 안전성	Am 10 실패환자, Am/Val(10/160), Am 10 Am run-in, 평행설계, 8주 투여(총 12주)	944명 mild-moderate HTN	
5	안전성* 유효성	Am/Val vs. lisinopril/HCTZ Placebo run-in, 평행설계, Dose titration, 6주 투여 (총 7-8주)	130명 severe HTN	Severe HTN: Mild/moderate HTN 과 유사한 이상반응 양상
총 피험자 수(Ran. 기준)			5448명	

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.



## 고혈압 복합제 개발 사례 연구\_2006

- 펠로디핀/라미프릴 복합제

		펠로디핀 (mg)		
		0	5	10
라미프릴 (mg)	0	◎	◎	◎
	2.5	◎	◎	◎
	5	◎	◎	◎
	10	◎	◎	◎

- 에날라프릴/니트레디핀 복합제

		니트레디핀 (mg)			
		0	5	10	20
에날라프릴 (mg)	0	◎	◎	◎	◎
	5	◎	◎	◎	◎
	10	◎	◎	◎	◎
	20	◎	◎	◎	◎

선정된 용량: 3상 진행

Factorial study 를 통해 임상 3상에 사용될 용량 설정

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 암로디핀과 로살탄 복합제 임상시험 계획

1상 임상시험  
(약물상호작용)

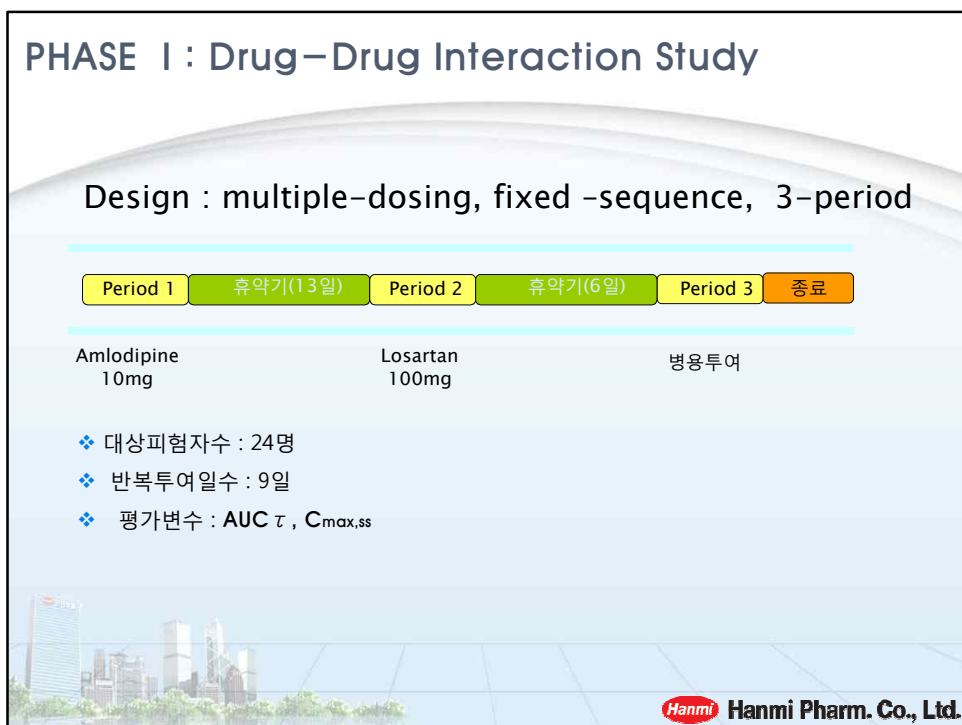
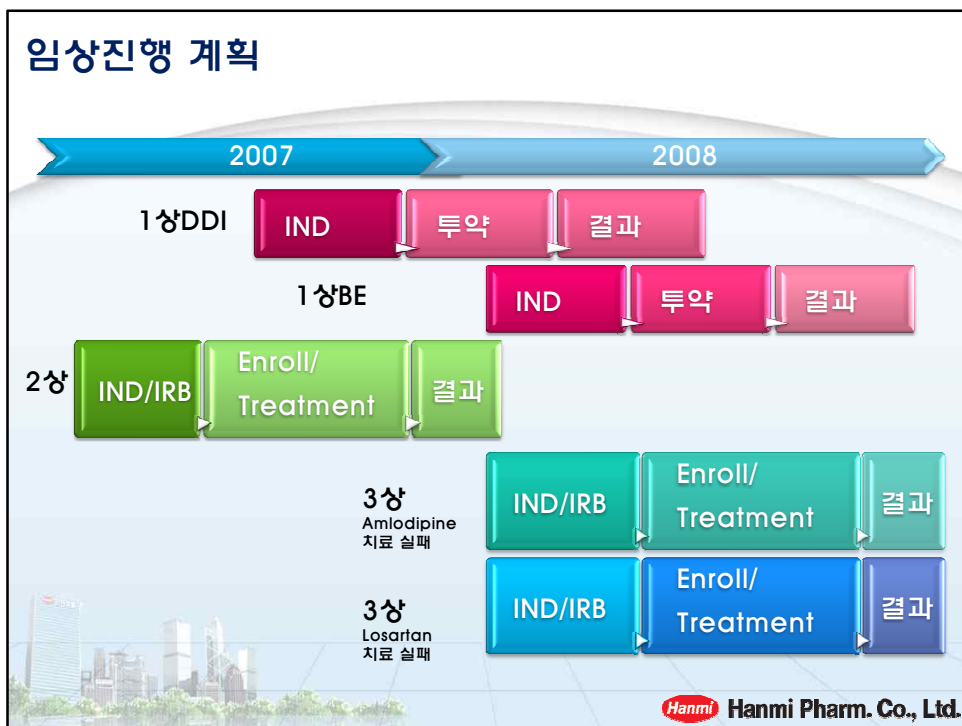
1상 임상시험  
(복합제 vs 병용 동등성 시험)

아모잘탄 개발

2상 임상시험  
(용량결정 시험)

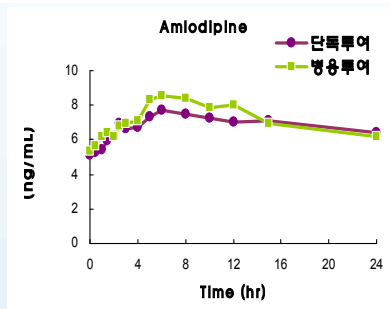
3상 임상시험  
(유효성 확증 시험)

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.



## PHASE I : Drug-Drug Interaction Study

### Amlodipine 단독투여 vs Amlodipine + Losartan 병용투여

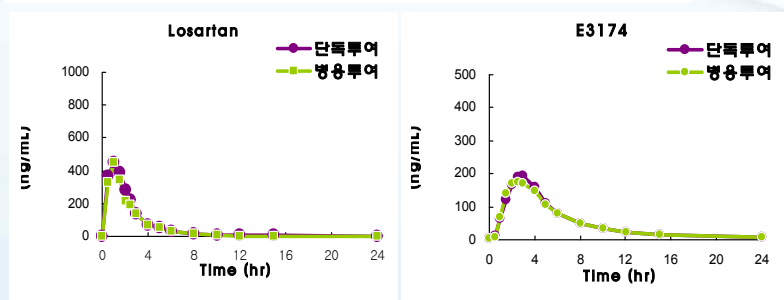


Parameters	Amlodipine Alone	Amlodipine/Losartan Combination	90% Confidence Interval
$C_{max, ss}$ (ng/ml)	8.46	9.07	0.9824–1.2146
$AUC_{\tau}$ (ng·h/ml)	165.15	172.36	0.9540–1.1780

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## PHASE I : Drug-Drug Interaction Study

### Losartan 단독투여 vs Amlodipine + Losartan 병용투여



	Parameters	Losartan Alone	Amlodipine/Losartan Combination	90% Confidence Interval
Losartan	$C_{max, ss}$ (ng/ml)	708.94	627.99	0.7788–1.2486
	$AUC_{\tau}$ (ng·h/ml)	1241.50	1082.02	0.8127–0.9420
E3174	$C_{max, ss}$ (ng/ml)	223.35	211.78	0.8289–1.1023
	$AUC_{\tau}$ (ng·h/ml)	1159.46	1105.10	0.8909–1.0268

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## HM-ALOS-103(아모잘탄 5/50)

## Amlodipine

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	79.3 ± 25.6	75.6 ± 24.7	1.049	0.981 ~ 1.122
Cmax	2.3 ± 0.7	2.0 ± 0.5	1.107	1.039 ~ 1.182

## Losartan

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	471.9 ± 153.4	444.2 ± 153.4	1.065	1.006 ~ 1.129
Cmax	288.8 ± 162.1	241.3 ± 175.7	1.268	1.074 ~ 1.498

## EXP 3174

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	3341.2 ± 909.5	3209.0 ± 946.8	1.047	1.012 ~ 1.083
Cmax	510.7 ± 167.8	461.1 ± 165.2	1.121	1.063 ~ 1.183

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## HM-ALOS-104(아모잘탄 5/100)

## Amlodipine

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	102.65 ± 34.13	96.58 ± 32.95	1.05	0.99~1.11
Cmax	2.55 ± 0.59	2.41 ± 0.56	1.05	0.98~1.12

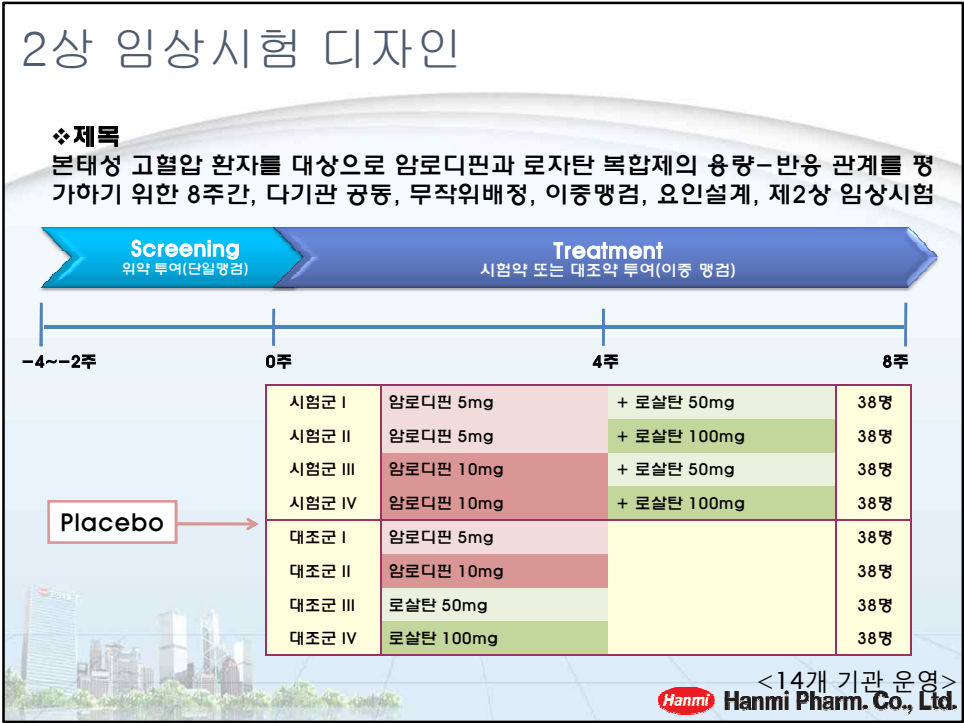
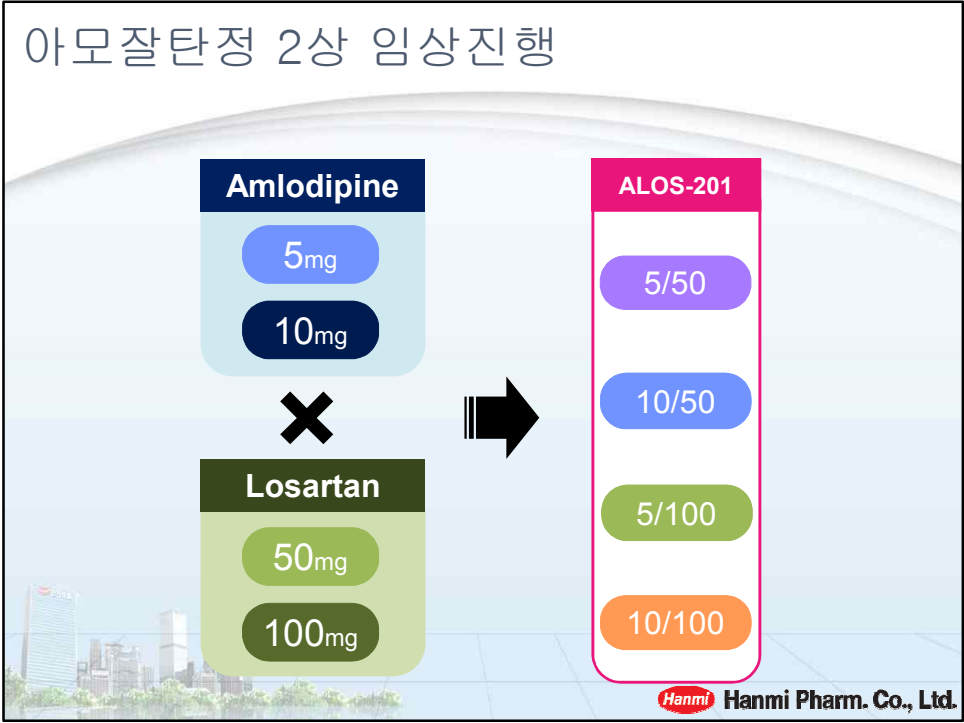
## Losartan

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	808.39 ± 354.61	809.66 ± 299.35	0.98	0.92~1.03
Cmax	540.41 ± 282.05	518.52 ± 247.13	1.01	0.89~1.16

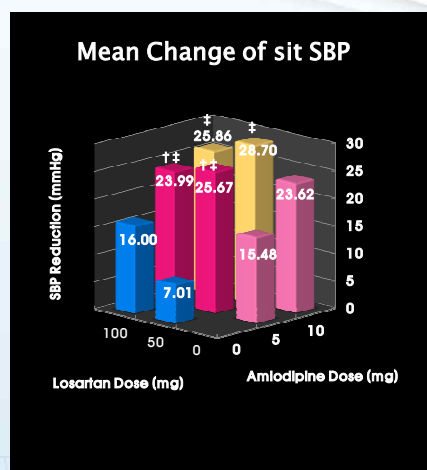
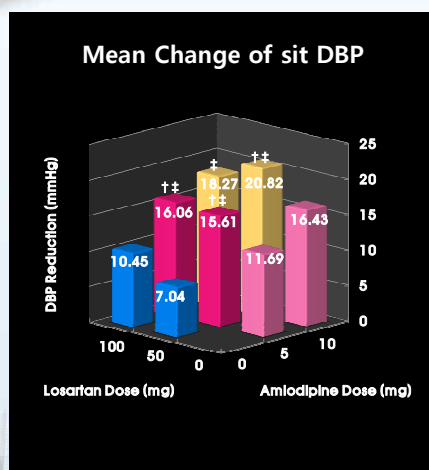
## EXP 3174

구분	Mean ± SD		T/R ratio	90% 신뢰구간
	아모잘탄	병용		
AUCt	4724.46 ± 1376.61	4713.34 ± 1289.45	0.99	0.95~1.04
Cmax	932.25 ± 291.44	902.28 ± 275.54	1.02	0.96~1.06

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.



## Mean Change of Blood Pressure

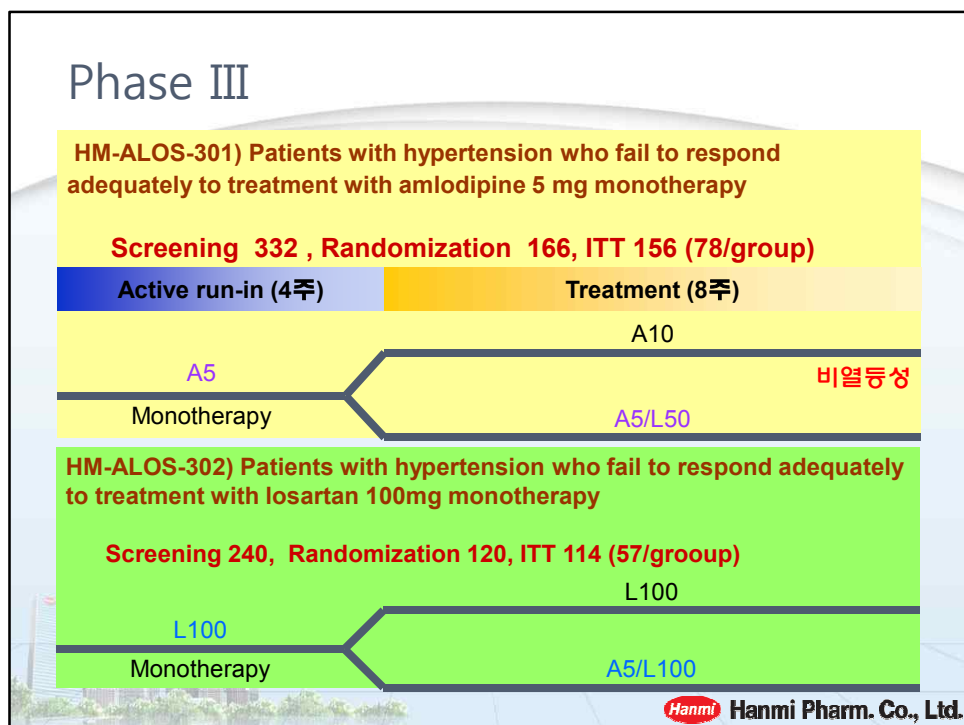
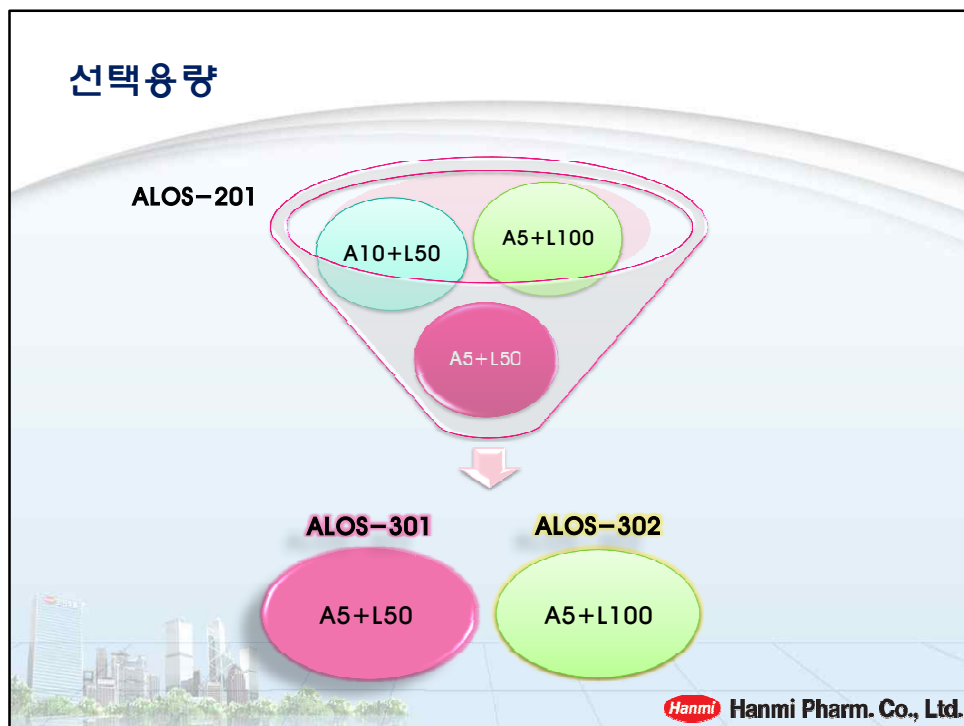


Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Adverse Events

	Total (persons)	AE after treatment (persons (%))	AE after treatment (cases)	Treatment- related AE (Cases)
Amlodipine 5	40	9(22.50)	11	3
Amlodipine 10	39	7(17.95)	7	2
Losartan 50	38	9(23.68)	11	4
Losartan 100	40	7(17.50)	8	2
Amlodipine 5+ Losartan 50	38	5(13.16)	9	3
Amlodipine 5+Losartan 100	41	7(17.07)	7	4
Amlodipine 10+Losartan 50	43	12(27.91)	17	10
Amlodipine 10+Losartan 100	41	11(26.83)	17	7

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

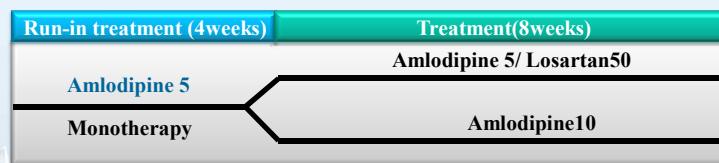


## ALOS-301

- **Comparison the efficacy and safety of Amosaltan (amlodipine 5mg+losartan 50mg) versus amlodipine 10mg monotherapy in patients with essential hypertension not controlled on amlodipine monotherapy**

- A Phase III, 8-week, multicenter, randomized, double-blind study

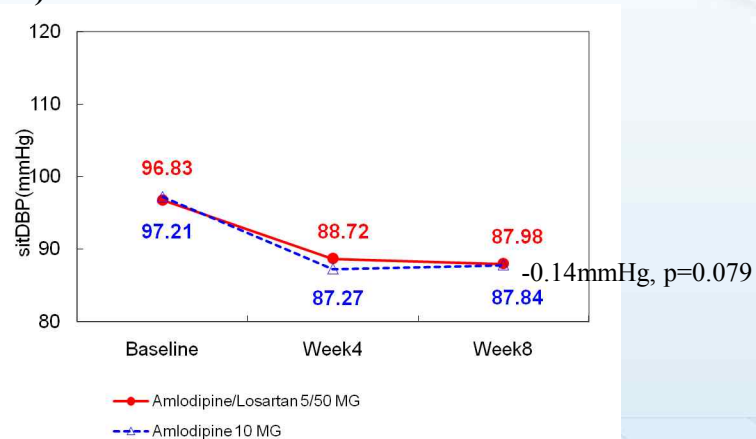
### Study design



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Primary Efficacy : DBP

- ❖ **Change from baseline in mean sitting DBP at 4 and 8 weeks (ITT=183)**



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.



## Primary Efficacy : DBP

97.5% lower confidence bound of change from baseline in MSDBP at Week8  
(Non-Inferiority Test; Non-inferiority margin = -4)

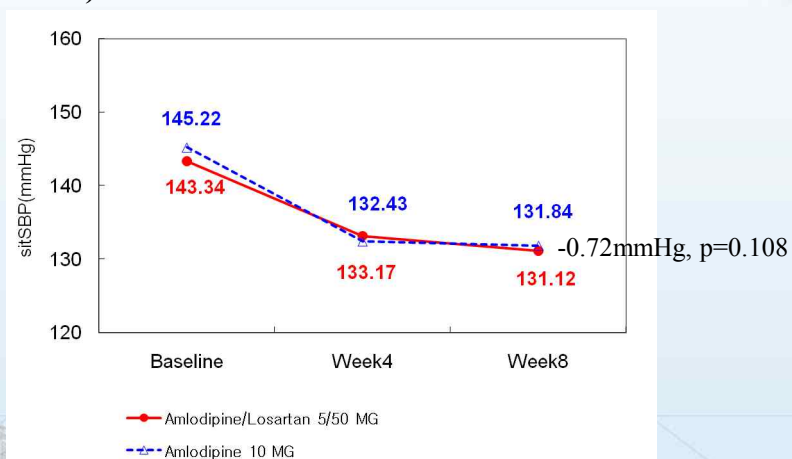
		Amlodipine/Losartan 5/50mg (ITT:N=92 PP:N=85)	Amlodipin 10 mg (ITT:N=91 PP:N=85)
ITT	Baseline	96.83±5.25	97.21±6.04
	Week8	87.98±7.38	87.84±8.25
	Change	8.85±6.14	9.37±7.50
	Mean±SD(97.5% L.C.B*)	-0.52±6.85( -2.52 , ∞ )	
PP	Baseline	96.94±5.33	96.88±5.99
	Week8	87.97±7.13	87.79±8.14
	Change	8.97±6.02	9.07±7.13
	Mean±SD(97.5% L.C.B*)	-0.12±6.70( -2.15 , ∞ )	

\* L.C.B : Lower Confidence Bound

**Hanmi** Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Efficacy : SBP

❖ Change from baseline in mean sitting SBP at 4 and 8 weeks  
(ITT=183)



**Hanmi** Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Safety

- Treatment related Adverse Event (Safety=184)

Adverse events *		Amlodipine/Losartan 5/50 mg (N=92)	Amlodipine 10 mg (N=92)
		n (%) ,[events]	n (%) ,[events]
<b>Total</b>		<b>6 (6.65) ,[7]</b>	<b>13 (14.13) ,[13]</b>
Nervous System Disorders	Dizziness	-	1 (1.09) ,[1]
	Headache	2 (2.17) ,[2]	4 (4.35) ,[4]
	Somnolence	-	2 (2.17) ,[2]
Oedema	Face oedema	-	1 (1.09) ,[1]
	Oedema peripheral	-	1 (1.09) ,[1]
Others		Urticaria generalised Dyspnoea Pollakuria Orthostatic hypotension	Fatigue Rash Libido decreased

\* Dictionary: MedDRA 10.0, 중복집계

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Conclusions

- This study demonstrated that 8 weeks of treatment using **amlodipine/losartan 5/50 mg** in mean **reduction of blood pressure is equivalent to amlodipine 10mg** in patient with essential hypertension who have not been adequately controlled on amlodipine monotherapy and there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between the combined and single groups.

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## ALOS-302

**Comparison the efficacy and safety of Amosartan (amlodipine 5 mg+losartan 100mg) versus losartan 100 mg monotherapy in patients with essential hypertension not controlled on losartan monotherapy**

A Phase III, 8-week, multicenter, randomized, double-blind study

**Primary outcome:** Change from baseline in mean sitting DBP at 8 weeks

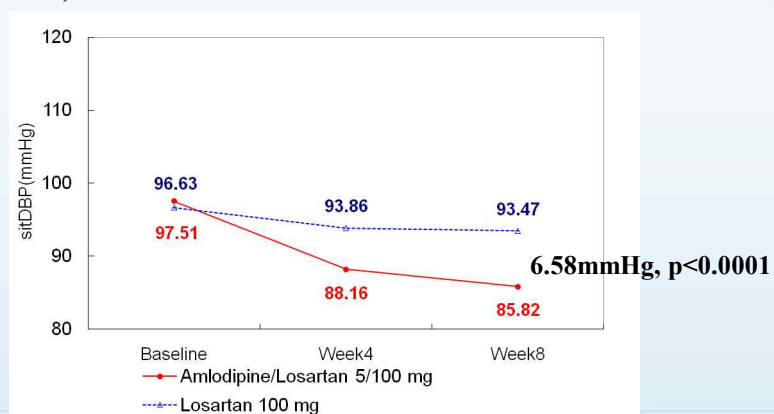
### Study design



**Hanmi** Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Efficacy : DBP

- ❖ **Change from baseline in mean sitting DBP at 4 and 8 weeks (ITT=142)**



**Hanmi** Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 아모잘탄 : HM-ALOS 302 Primary Endpoint



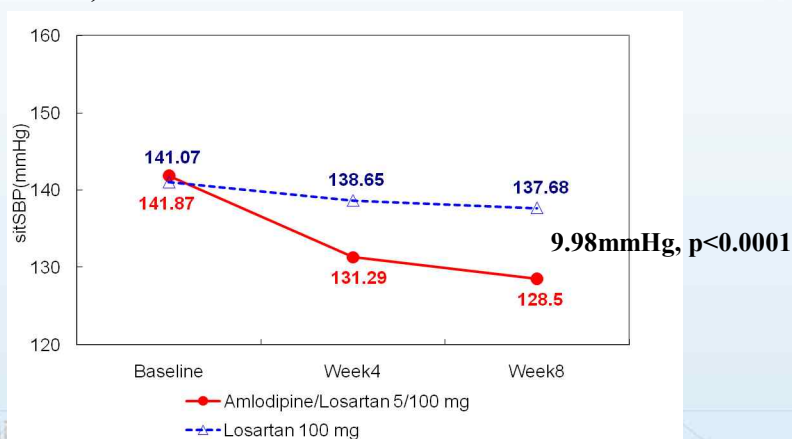
95% confidence interval of change from baseline in MSDBP at Week8 (Superiority Test)

		Amlodipine/Losartan 5/100 mg (ITT:N=70 PP:N=65)	Losartan 100 mg (ITT:N=72 PP:N=64)
ITT	Baseline	97.51±6.91	96.63±6.10
	Week8	85.82±8.01	93.47±10.26
	Change	11.69±7.03	3.17±7.93
	Mean±SD(95% CI), p-value	8.52±7.50(6.03,11.01), <0.0001	
PP	Baseline	97.11±6.94	96.75±6.29
	Week8	85.38±7.76	93.93±10.11
	Change	11.73±6.65	2.81±7.76
	Mean±SD(95% CI), p-value	8.92±7.22(6.40,11.44), <0.0001	

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Efficacy : SBP

❖ Change from baseline in mean sitting SBP at 4 and 8weeks (ITT=142)



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Safety

- Treatment related Adverse Event (Safety=142)**

Adverse events *		Amlodipine/Losartan 5/100 mg (N=70)	Losartan 100 mg (N=72)
		n (%) ,[Events]	n (%) ,[Events]
<b>Total</b>		<b>6 (8.58) ,[6]</b>	<b>10 (13.89) ,[11]</b>
Nervous System Disorders	Dizziness	2 (2.86) ,[2]	2 (2.78) ,[2]
	Headache	-	3 (4.17) ,[3]
	Somnolence	1 (1.43) ,[1]	1 (1.39) ,[1]
Oedema	Oedema	-	1 (1.39) ,[1]
Others		Palpitation Vertigo Urticaria generalised	Epigastric discomfort ALT, AST increased Hypertension

\* Dictionary: MedDRA 10.0

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.

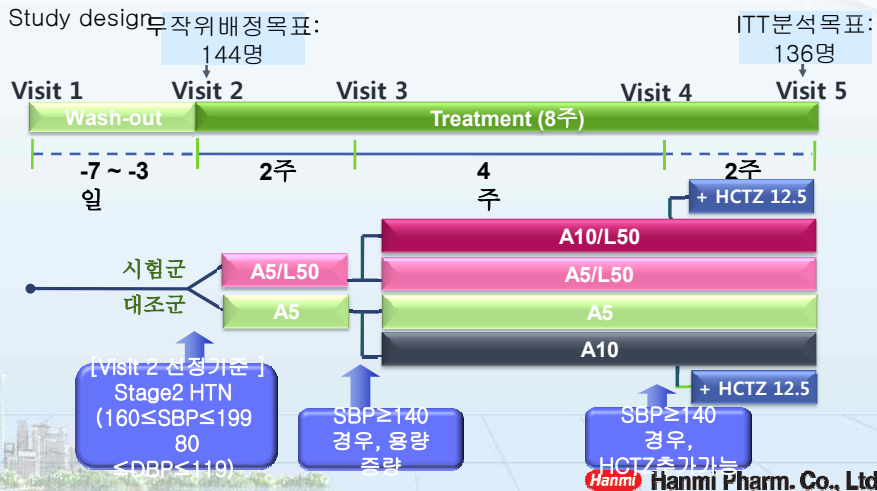
## Conclusions

- This study demonstrated that 8 weeks of treatment using **amlodipine/losartan 5/100 mg** in mean reduction of **blood pressure is superior to losartan 100 mg** in patients with essential hypertension who have not been adequately controlled on losartan monotherapy and there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between the combined and single groups.

 Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## HM-ALOS-303

- 목적: Stage2 고혈압환자를 대상으로 아로디핀/로사탄 복합제가 아로디핀 단일요법과 비교하여 6주 후 혈압감소 효과가 우월함을 증명
- 대상피험자: Stage2 고혈압환자
- Study design: 무작위배정목표:



## HM-ALOS-303 Efficacy data(1)

- 기저치 대비 6주 후 sitSBP 변화

		Amlodipine/Losartan (ITT:N=73 PP:N=64)	Amlodipine (ITT:N=75 PP:N=67)
ITT	Baseline	169.00±9.21	170.48±9.82
	Week6	133.02±12.41	138.81±13.18
	Adjusted mean change from baseline	-36.49	-31.55
	Estimated difference(95% CI)	-4.94( -8.76, -1.11)	
	p-value	0.0117 <sup>*(a)</sup>	
PP	Baseline	168.43±8.51	170.43±9.97
	Week6	132.22±12.35	138.62±13.80
	Adjusted mean change from baseline	-37.30	-31.92
	Estimated difference(95% CI)	-5.38( -9.49, -1.28)	
	p-value	0.0106 <sup>*(a)</sup>	

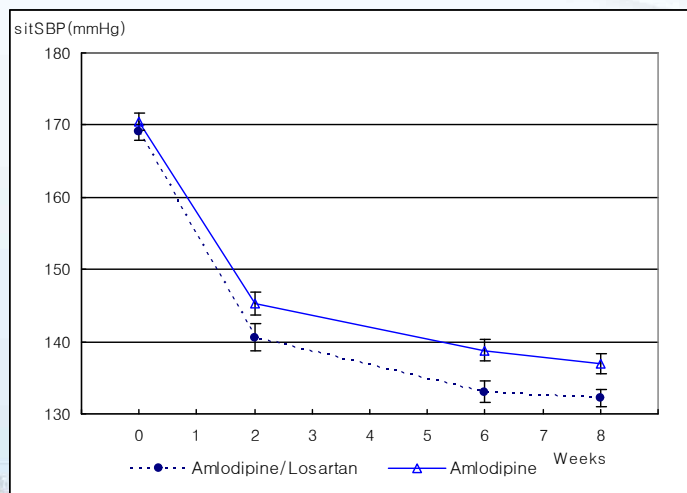
\* Statistically significant difference

(a) Analysis of Covariance model with baseline, site as covariate

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## Efficacy data: sitSBP(2)

- Change from baseline in sitSBP(mmHg): Mean $\pm$ SE (ITT=148명)



Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 아모잘탄 임상요약(1)

### Phase I Study

1	BE 평가 (103)	Am/Los(5/50), Am 5-Los 50 2기, 교차설계, 단위투여	32명	중등(Los: C <sub>max</sub> 차이 있으나 임상적 의미 없음)
2	BE 평가 (104)	Am/Los(5/100), Am 5-Los 100 2기, 교차설계, 단위투여	32명	중등
3	BE 평가 (105)	Am/Los(10/50), Am 10-Los50 2기, 교차설계, 단위투여	32명	중등(E3174 C <sub>max</sub> 차이 있으나(1.0778-1.2693) 임상적 의미 없음)
4	DDI 평가 (101)	Am 10, Los 100, Am 10-Los 100 3way-교차설계, 9일 반복투여	24명	약물상호작용 없음.

### Phase II/III Study

1	유효성 안전성 (201)	Am/Los(5/50, 5/100, 10/50, 10/100), Am 5,10mg, Los 50, 100mg Placebo run-in, 평형설계, 8주 투여(총 10-12주)	320명 mild-moderate HTN	Am/Los (5/50, 5/100, 10/50) 용량 선정
2	유효성 안전성 (302)	Los100실패환자, Am/Los(5/100), Los 100 mg Los run-in, 평형설계, 8주 투여(총 12주)	142명 mild-moderate HTN	단독요법보다 DBP 유의하게 감소함
3	유효성 안전성 (301)	Am 5 실패환자, Am/Los(5/50), Am 10 Am run-in, 평형설계, 8주 투여(총 12주)	185명 mild-moderate HTN	Am 10에 대해 Am/Los(5/50) 비열등성 입증
4	유효성 안전성 (303)	중증고혈압환자, dose-titration, Am/Los(5/50→10/50), Am 5→10, HCTZ add on, 평형설계, 8주 투여(총 9주)	149명 severe HTN	Am monotherapy에 비해 Am/Los(5/50→10/50) SBP감소량 우위성 입증

총 피험자 수(Ran. 기준)

976명

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 임상자료의 Label반영

**효능효과**

암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

**용법용량**

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

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

- 5/50mg: 암로디핀 5mg 또는 로자탄 50mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100mg: 암로디핀 5mg 또는 로자탄 100mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

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

**<효능효과 / 용법용량>**

**ALOS-301, 302**

- 대상 피험자군 : 암로디핀 또는 로자탄 단독요법 치료에 적절히 반응하지 않는 고혈압환자

**ALOS-103,104**

- 암로디핀과 로자탄 병용투여와 복합제투여의 생물학적동등성 입증

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

아모잘탄: Initial therapy(HM-ALOS-303) Label 변경사항		
	이전 허가사항	변경 허가사항
효능효과	1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 <u>&lt;추가&gt;</u>	1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. <b>2기 고혈압 환자</b> 에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 <b>초기요법</b>
용법용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. <u>&lt;추가&gt;</u>	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. <b>제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.</b>
사용상 주의사항	<u>&lt;추가&gt;</u>	'4. 이상반응' 항에 <b>303의 암로디핀/로자탄 복합제</b>



## 아모디핀+로사탄 임상개발프로그램

### 1. 약물상호작용 평가 :

- a. 단일제 최고 용량을 사용하여 steady state에서의 PK 영향 평가

### 2. Factorial Design :

- a. 단일제 허가용량을 모두 cover하는 arm.  
b. Placebo 군을 두지 않아 약물상호작용(PD)을 절대적으로 평가하기에는 불가능  
c. Arm 의 크기가 작아(38명) 고용량군에서 단일제 대비 우월성을 보이는데 실패 (10/100 용량)

### 3. Non-responder study

- a. Target 용량 : 5/50, 5/100  
b. 아모디핀 5 실패 환자 대상 5/50우월성  
c. 로사탄 100 실패 환자 대상 5/100의 우월성  
d. 로사탄 50 실패 환자 대상시험은 요구받지 않음.

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 고혈압 복합제 규정 분석 및 정리(1)

### Combination Guideline Summary : 규정 정리

	구분	임상시험	DDI/ PK	Safety	Dose
유럽	모든 복합제	<ul style="list-style-type: none"><li>•Potential advantages 분석</li><li>•<b>단일제와 비교 시 better safety profile or efficacy level 이상임</b></li><li>•Counteracting 고려필요</li><li>•parallel group Comparison design (단일제와 복합제) )으로 pivotal study</li><li>•responder rates 평가</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•<b>대체처방:</b> comparative PK (경우에 따라 PD data 필요) – 기허가 단일제 병용 임상용성 입증 논문필요</li><li>•PK 필요 서류는 fixed combination 타입에 따라 상이함</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•long-term safety data 제공 (없을 경우, justify 해야 함)</li><li>•각 용량의 안전성 증명 필요</li><li>•Long term safety : 300~600명 (6개월이상)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•제시 된 용량 처방 법은 필히 정당화 되어야 함.</li><li>•(최소 투여량, 평소 용법량, 다양한 투여량에 대한 시험 제출 필요 할 경우도 있음)</li><li>•multifactorial study로 dose결정</li></ul>
	개별 성분이 이미 허가된 경우	<ul style="list-style-type: none"><li>•BE study (Free combi vs FDC) 필요</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•DDI 필요 : 서로 PK pattern을 영향주지 않음을 입증 (보통 healthy volunteer에서 진행)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Long-term safety abridged safety database (from available experience) 제출</li><li>•동물 시험 불필요</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•단일제 임상용량 근거로 용량 설정 가능하나, dose finding 시험 권고됨 (위약군포함)</li></ul>
	한 성분이라도 허가되지 않은 경우	<ul style="list-style-type: none"><li>•BE study (병용 vs FDC)</li><li>•단일제 vs 복합제 간 비교 시험 필요 (Benefit/risk 분석)</li></ul>	DDI/PK 필요	<ul style="list-style-type: none"><li>•Long-term safety full 자료 제출</li><li>•동물 시험 필요</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dose Finding Study 필요</li></ul>

#### <Reference>

- 1) Directive 2001/83/EC as amended, Article 10
- 2) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension CPMP/EWP/238/95 Rev.3
- 3) CHMP Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products CHMP/EWP/240/95 Rev.1
- 4) Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr
- 5) Guideline on Fixed-combination Medicinal Products CPMP/EWP/240/95 Rev. 1
- 6) CONCEPT PAPER ON THE REVISION OF THE GUIDANCE ON FIXED COMBINATION MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION (CHMP/EWP/426093/2006)

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 고혈압 복합제 규정 분석 및 정리(2)

### Combination Guideline Summary : 규정 정리

ICH	*broad range of 고혈압 환자군 *Factorial Study (factorial D/R study) *Studies in Non-responders to Each Drug (지역에 따라 하나의 단일제에 대한 실패만 보여도 인정)				
	전임상	임상 1상	임상 2상	임상 3상	RA
미국	Combination 사용에 대한 rationales을 동물실험에서 제공해야함	•건강인에서 단일제에 대하여 MTD, DLT, PK 입증 •건강인에 자료 확보 불가시 환자 시험 가능	Scenario 1: 조합되는 요소들이 단독 투여될 수 없는 경우 monotherapy로 하기엔 유효성 입증 어렵다. 자료를 충분히 보여줘야 함.	(1) 임상 2상에서 단일제 약효 기여도가 확실함을 충분히 입증한 경우 AB vs SOC or Placebo	사전 미팅 및 개발 중간에 critical path meeting권고 (pre-IND meeting, End of phase 2 meeting)
			Scenario 2: 각각의 drug 단독 활성을 지니고 개별적으로 administrated 가능	(2) 임상 2상에서 단일제 약효 기여도가 확실하지 않으나 복합제 약효가 우수한 경우 AB vs more active mono compound + SOC	
			Scenario 3: 하나의 약물이 단독활성을 띠고 다른 하나는 불활성	(3) 하나의 단일제의 독성이 문제되는 경우, more toxic한 것의 lower dose의 복합제를 사용하여 임상 3상 진행 가능	

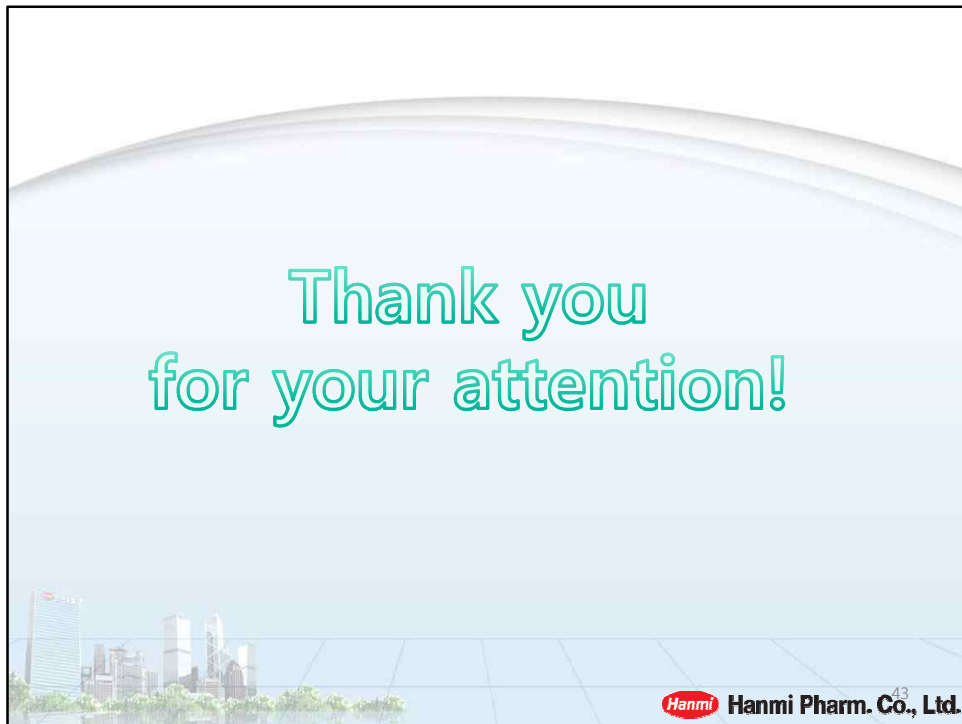
AB: A와 B조합제 Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.

## 복합제 개발 기본 요건

- 1 두 약물이 상호작용이 있는가?
- 2 병용투여와 복합제 투여의 BE 입증자료가 있는가?
- 3 복합제의 용량 설정 근거가 있는가?
- 4 Single therapy 에 비해 combination therapy 가 효과가 좋은가? or 각 단일 성분의 기여도가 확실하게 규명되어야 함.
- 5 비임상시험 요건 확인/제출 시점

- ❖ 단일제 Label
- ❖ 유사제제 Label & 개발 history
- ❖ 동일성분 복합제 기허가 여부

Hanmi Hanmi Pharm. Co., Ltd.



# 외국에서의 복합제 개발시 자료제출

Su Youn Nam. MD., PhD.  
R & D,  
Yuhan Corporation

1

## Contents

1. Justification of the fixed combination (FC)
2. Non clinical study recommendations / General Procedures
3. Clinical Studies
4. Case Study

### References

- *US FDA CDER Pharmacology and Toxicology. March 2006* Guidance for Industry ; Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations
- *US FDA CDER Clinical Medical December 2010* Guidance for Industry; Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination
- *EMA CHMP February 2008* Guideline on Fixed Combination Medicinal Products

2

### Justification

1. The proposed combination is based on valid therapeutic principles.
2. For any individual fixed combination, it is necessary to assess the potential advantages in the clinical situation against possible disadvantages
  - Potential advantages
    - An improvement of benefit/risk assessment
      - A level of efficacy similar to the one achievable by each individual drug at higher doses than in combination with a better safety profile
      - A level of efficacy above the one achievable by an individual drug with an acceptable safety
      - Counteracting by one drug of an adverse reaction produced by another one.
    - A simplification of therapy which improves patient compliance
  - Disadvantages
    - A combination which meets the needs of the average patients is unlikely to be ideally adjusted for the needs of each individual patients
    - The addition of the different adverse reactions specific to each drug.

EMA CHMP February 2008 Guideline on Fixed Combination Medicinal Products

3

### Scenarios of Drugs Combinations

Two or more previously marketed drugs	(MD-MD)
One or more NMEs and one or more previously marketed drugs	(MD –NME)
More than one NMEs	(NME-NME)

4

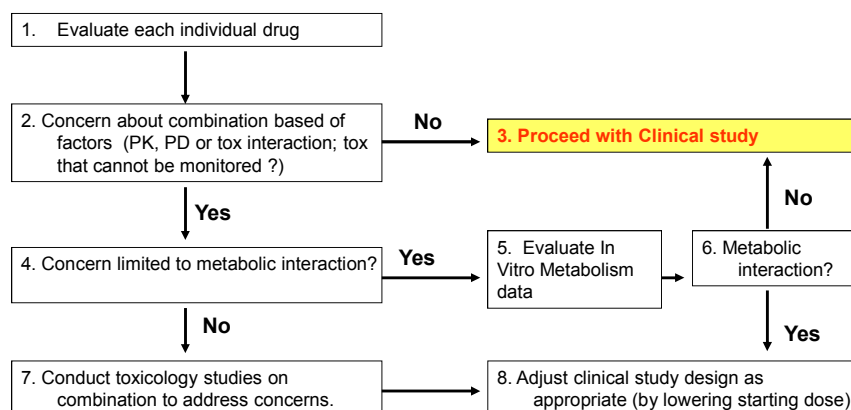
## Safety Consideration for combinations of previously marketed drugs (MD-MD)

1. A summary of available human data on the use of combination
2. Information about the individual drugs regarding PK, PD, Tox
3. Possibility of a PD interaction (same biologic targets, similar physiologic function related or not to MoAs)
4. Possibility of a PK interaction (change in ADME, competing for serum protein binding..etc)
5. Possibility of toxicologic interaction ( similar target organs for toxicity)
6. Margin for safety for each drug
7. Possibility of altering the activity or endogenous levels of same enzymes or other intracellular molecules (co-ad of two anti-oxidants deplete endogenous levels of GSH)
8. Possibility of a chemical interaction (One drug may oxidize, methylate, or ethylate another one, resulting in NMEs with new toxicities)
9. Possibility of compromising the effectiveness of another drug.

*US FDA CDER Pharmacology and Toxicology. March 2006 Guidance for Industry ; Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations*

5

## Recommended General Procedures for Combination of MD-MD



6

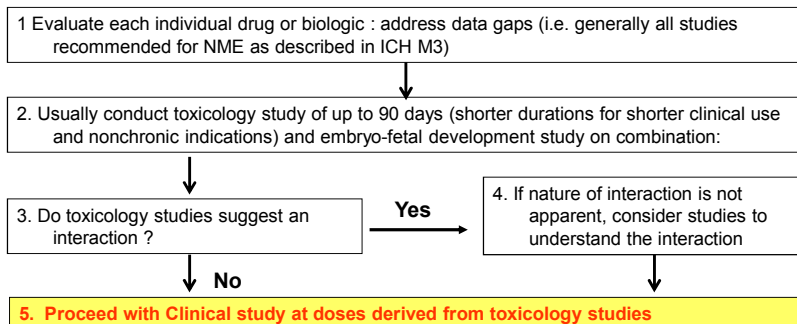
## Box 7 : Nonclinical Toxicity Studies Recommended

- A general bridging study of **3 month's duration** could be considered **for a chronic indication**.
- Combination studies include assessment of **several dose levels of the combination and a high dose of each drug alone**.
- **In only one species** (1) if toxicity in a particular species has high concordance with human toxicity or toxicities are similar among species or (2) if one species is a more relevant model for human risk based on PK/ADME or expression of PD activity.
- If one of drugs is much more toxic in animals than in humans, a more toxic drug can be administered at a lower dose than the recommended clinical dose.
- Combination genotoxicity studies generally will not be necessary if the individual drugs have been tested consistent with current standards
- A carcinogenicity study will be recommended if statistically significant incidences of preneoplastic lesions were observed at a new organ or tissue in nonclinical studies of the combination.

US FDA CDER Pharmacology and Toxicology. March 2006 Guidance for Industry ; Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations

7

## Recommended General Procedures for Combination of MD-NME

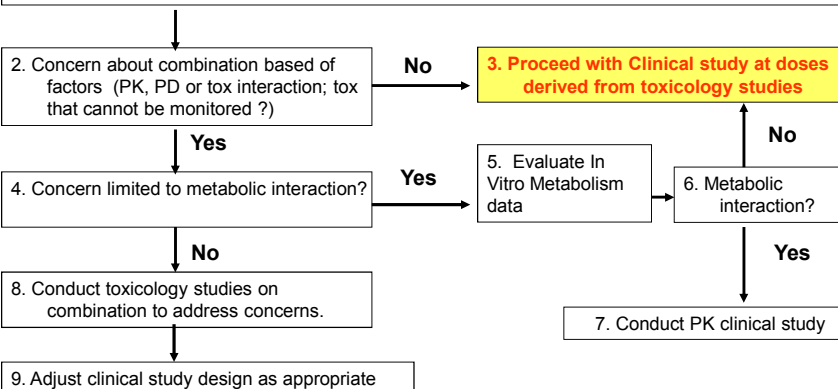


- Animal models of efficacy are not generally needed.
- Other than the general toxicology bridging study of up to 90 days and studies on embryo-fetal development additional studies on the combination generally will not be needed.

8

## Recommended General Procedures for Combination of NME-NME

1. Preferably, evaluate each NME (ICH) before evaluating the combination. Usually conduct toxicology study of up to 90 days and embryo-fetal developmental study on combination. If only individual NMEs are studied, use the following approach to address safety concerns.



- Animal models of efficacy are not generally needed.
- Other than the general toxicology bridging study of up to 90 days and studies on embryo-fetal development additional studies on the combination generally will not be needed.

9

## Indications

- Presence of each active substance makes a contribution to the claimed effect.
- Fixed combination medicinal products may be indicated in different situations :
  - In first line therapy, for patients receiving previously neither of the substances
  - In second line therapy, when monotherapy has not been demonstrated a satisfactory benefit/risk ratio.
- The applicant should clearly state if the claimed indication is first line, second line therapy or other uses and the clinical development should be performed accordingly.



## Clinical Studies

### PK/ PD studies

- Possibility of interactions between the substances should always be considered
- 1. PD studies
  - The addition or potentiation of the PD effects of the various substances may constitute the rationale of the fixed combination.
  - Several dose combinations for each substance might have to be tested and the concentration-response information can help to select the dose.
- 2. PK studies
  - Applicants must demonstrate that the each drug do not affect other's respective PK pattern.
  - PK interaction sometimes constitute the rationale of the fixed combination
  - Interactions should be studied in healthy volunteers

EMA CHMP February 2008 Guideline on Fixed Combination Medicinal Products

11

## Clinical Studies

### Efficacy and Safety

- When the fixed combination corresponds closely to combinations that are already in widespread use, a well founded published data could be submitted.
  - this analysis may be helpful in reducing the amount of clinical trials to be performed and could facilitate the dose selection
- When the fixed combination is new ( not usually combined or unusual quantitative composition )
  - Data needed are similar to a NME .

EMA CHMP February 2008 Guideline on Fixed Combination Medicinal Products

12

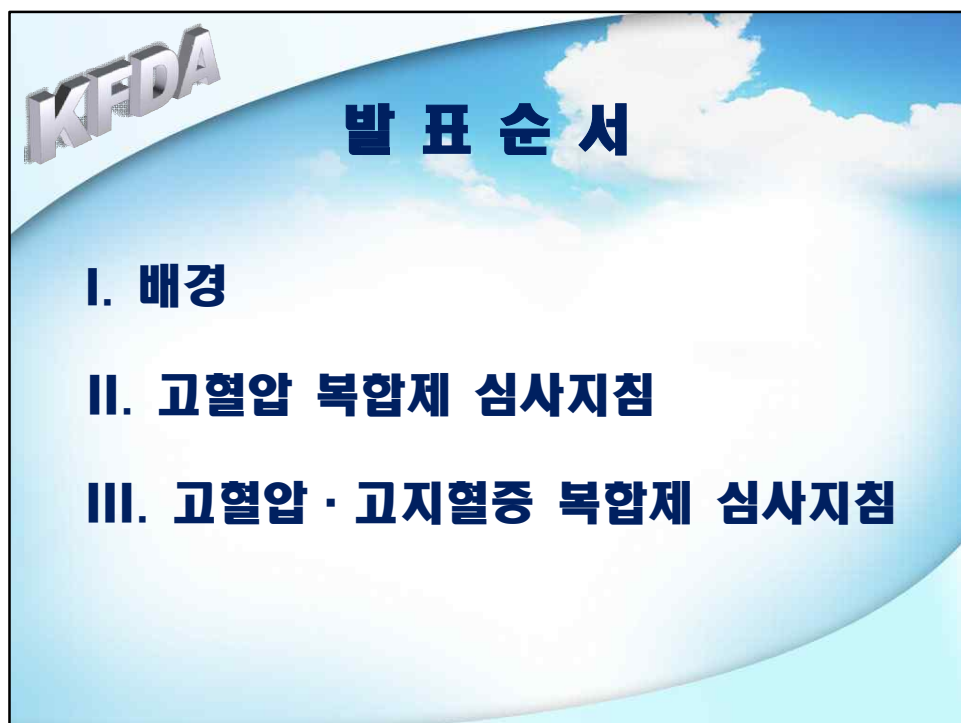
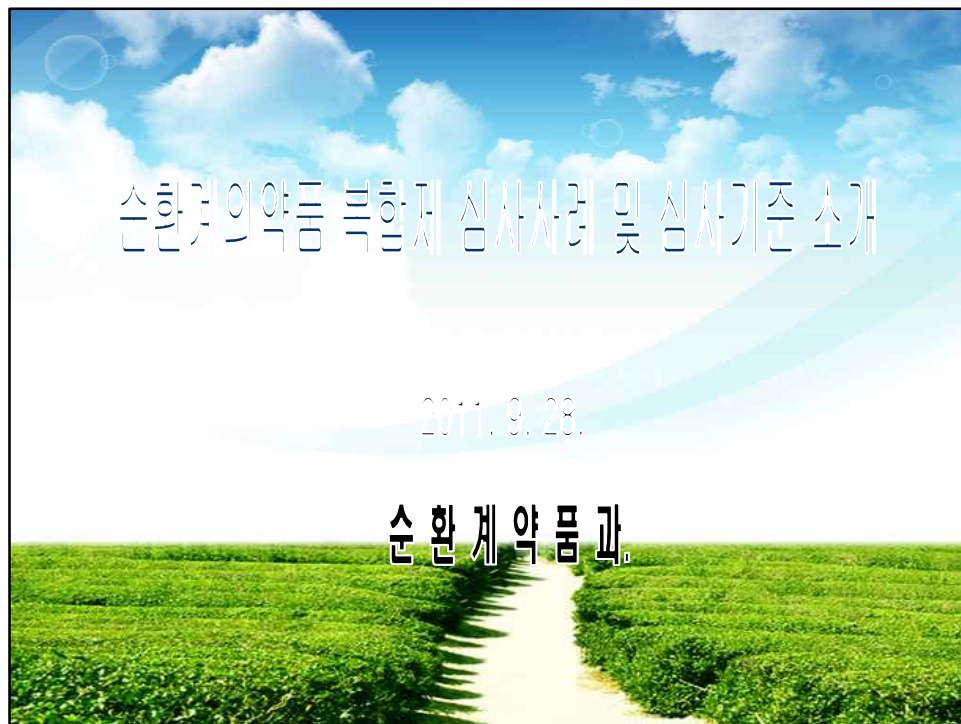
## Clinical Studies

### Composition and dosage regimen

- Dosage of each drug within FC must be safe and effective for a significant population subgroup and the benefit/risk assessment of the FC is equal or exceeds the one of each drug taken alone.

### Therapeutic trials

- Confirmatory clinical trials are necessary to prove efficacy, preferably by parallel group comparisons in which the FC is compared to its individual drug.
- Comparative clinical studies of FC vs. reference treatment might be necessary
- For long term use, safety data on 300-600 patients for six months or longer required unless the absence of such data should be justified by the applicants.



## 배 경

- 개량신약 인정기준 마련으로 복합제 개발 관심 고조
- 여러 질환의 동시 발생 및 질병 원인의 복합적인 작용으로 다각적인 치료 전략 필요
- 고용량 사용에 의한 부작용 위험 증가 보다는 다른 기전의 약물을 추가하는 요법에 따른 복합제 개발 요구 증가

**복합제에 대한 안전성·유효성 심사기준을 사전에 명확히 제시할 필요성 증대**

## 고혈압 복합제 및 고혈압고지혈증복합제지침에 대한 진행현황

- 맞춤형대화방 “고혈압 복합제 심사에 대한 FAQ” 개최 (‘07.6)
- 「복합제 개발시 고려해야 할 사항: 고혈압 복합제를 중심으로 (‘09.5)」
- 고지혈증치료제에 대한 임상시험평가지침(‘08.2)
- 고혈압 치료제에 대한 임상시험평가지침 (‘09.12)」
  - 맞춤형대화방 개최 (‘09.7)
  - 종합민원설명회 발표 (‘10.3)
- 순환계의약품 복합제 심사지침 개정 (‘11.6)
  - 순환계의약품 복합제 심사지침 (안) 의견조회 (‘11.4)
  - 순환계의약품 복합제 회의 개최 (‘11.6)
  - 맞춤형대화방 개최 (‘11.6)



## 관련 규정

※ 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정(식약청고시)

제5조제1항 및 별표 1의 II. 자료제출의약품 중

3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

자료목록																
구분	개발경위	안정성		특성						약리			임상		국내 사용 현황	외국 사용 현황
		원제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타	효력	일반약리	ADME	임상	가교		
		장기	가속													
범위	○	○	X	○	△	X	X	X	△	○	X	X	○	X	○	○

## 적용범위

- 개개 주성분이 국내 시판 중인 것으로 동일 적응증에 대해 안전성·유효성이 입증됨
- 국내·외 고혈압 치료지침 등을 통해 두 약물의 병용 투여가 권장됨

## 고려사항

- 치료효과
  - 약리기전 : 개개 주성분에 대해 약리기전이 상이하나, 혈압저하효과가 유의적으로 입증되어야 함
  - 주성분 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성 입증 및 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함
- 투여방법
  - 투여방법의 유사성 : 투여경로, 투여간격, 투여시간(식이 등)

## 고려사항

- **투여목적**
  - 일자요법 : 복합제 개개의 주성분에 대해 투여경험이 없는 환자에게 초기요법 등으로 투여하는 경우 (예: 제2기 고혈압)
  - 이자요법 : 복합제의 개개 주성분에 대해 단독요법으로 치료 효과가 불충분한 환자에게 복합제를 투여하는 경우
- 단일제 허가사항에 단순히 00와 병용투여할 수 있음이 기재되어 있으나, 병용요법에 대한 용법용량이 임상시험자료를 통해 명확히 확립되지 않은 경우 복합제의 신청 용법용량에 대한 타당성 입증자료(안전성 포함) 요구

## 고려사항

- **안전성 관련**
  - 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등
    - 안전역이 좁은 경우
    - 병용투여 시 상호작용으로 새로운 이상반응이 발생되거나, 중증의 이상반응 발현이 증가하는 경우 등
  - 상호작용 여부
    - 상호작용이 나타나지 않는 경우 선호
    - 약동학적, 약력학적 상호작용 관찰 시 병용요법의 안전성·유효성에 대한 면밀한 평가 필요 (용량 범위 등)

## 임상시험자료

### • 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

- 비교대상 : 개개 주성분의 단독투여군과 병용투여군
- 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면의 유의적인 변화 등을 평가
- 약물상호작용 평가 시 모체 및 활성대사체의 생체이용률 평가

### • 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 비교대상 : 개개 주성분의 병용투여군과 복합제 투여군
- 생물학적 동등성 입증 여부 평가
- 조성이 다른 여러 함량 복합제 신청 시 고함량에 대해 수행하고, 저함량 제제는 비교용출시험자료로 제출 가능

## 임상시험자료

### • 복합제 (또는 병용투여)에 대한 용량-반응 관계 평가

- 비교대상 : 위약군과 단일제 투여군, 복합제 투여군
- 약동학적 약물상호작용 결과, 단일제 기허가 용법용량 범위를 근거로 투여용량 범위 결정
- 단일제 기허가 용법용량 범위 내의 조합으로 된 요인설계 임상시험 요구
- 단일제 투여 시 보다 복합제 투여 시 치료효과가 우위함이 입증된 용량 범위에 대해 우선적으로 치료적 확증임상시험 용량 선정



## 임상시험자료

- 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성 유효성 평가자료 (3상) - 이차요법
  - 비교대상 : 단일제 A군과 복합제 투여군, 단일제 B군과 복합제 투여군
  - 일반적으로 용량-반응 임상시험에서 결정된 복합제 용량 범위를 고려하여 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 치료효과가 불충분한 환자 대상
  - 단일제 투여시 보다 복합제 투여시 치료효과가 우위함 입증

## 임상시험자료

- 개개 주성분에 대한 투여경험이 없는 중등증 환자를 대상으로 효능·효과 추가 시 복합제의 안전성·유효성 평가자료 (3상) - 일차요법
  - 비교대상 : 단일제 A군과 복합제 투여군, 단일제 B군과 복합제 투여군
  - 일반적으로 개개의 주성분에 대한 기허가 용량 범위를 고려하여 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중등증 환자 등을 대상
  - 단일제 투여시 보다 복합제 투여시 치료효과가 우위함 입증

## 예시

- **주성분 : CCB/ARB**
- **주성분의 함량**
  - CCB : 5mg, 10mg
  - ARB : 40mg, 80mg
  - 개발함량 : 위의 주성분 함량 조합으로 구성 (예 : 5/40mg, 5/80mg, 10/40mg, 10/80mg)
- **주성분의 용법 · 용량**
  - CCB : 1일 1회 5~10mg
  - ARB : 1일 1회 40~80mg

## 예시

- **약동학적 상호작용**
  - 10, 80, 10/80 약동학적 상호작용
- **병용-복합제의 생체이용률 평가**
  - 10/80 병용 및 10/80 복합제간의 생물학적동등성 확보
  - 기타 다른 조합에 대하여 비교용출시험 확보 (단, 주성분과 첨가제의 원료약품및그분량이 비율적으로 유사한 경우에 한함)

## 예시

### • 용량-반응 평가

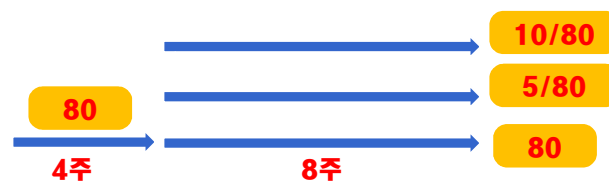
- 고혈압 환자를 대상으로 각 주성분의 용량 범위 내에서 요인 설계

	0	40	80
0	Placebo	0/40	0/80
5	5/0	5/40	5/80
10	10/0	10/40	10/80

## 예시

### • 80 단독으로 조절되지 않는 고혈압 환자

- 80군 , 5/80군, 10/80군



5/80 : 80에 조절되지 않는 환자

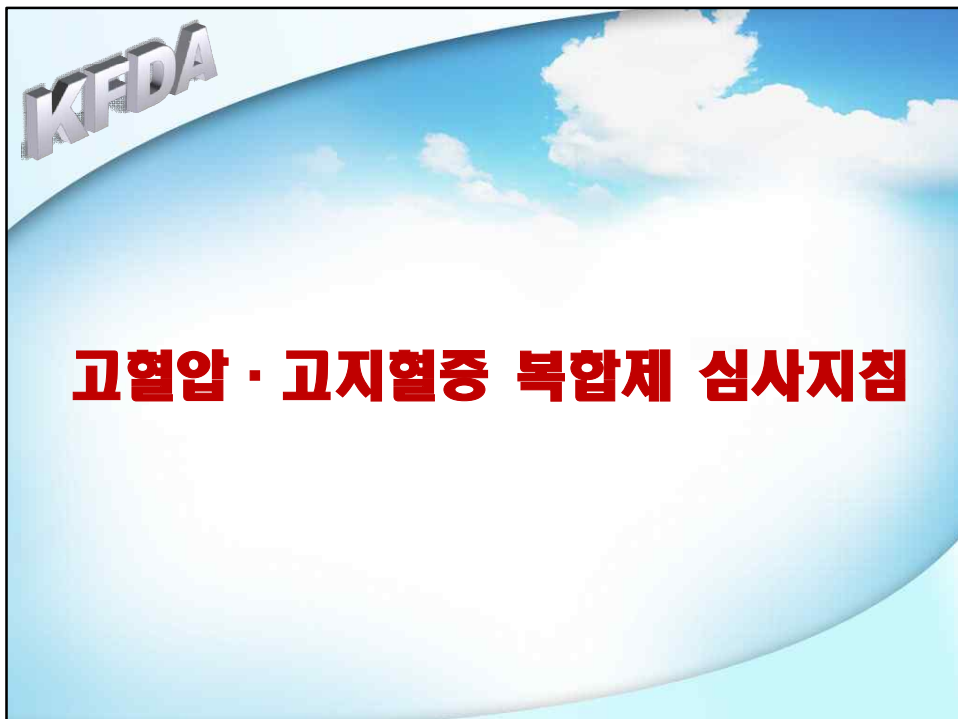
10/80 : 80에 조절되지 않는 환자

## 예시

- 5 단독으로 조절되지 않는 고혈압 환자
- 5군, 5/40군



5/40 : 5에 조절되지 않는 환자



## 관련 규정

※ 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정(식약청고시)

제5조제1항 및 별표 1의 II. 자료제출의약품 중

3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

자료목록																
구 분	개 발 경 위	안정성		특성						약리			임상		국 내 사 용 현 황	외 국 사 용 현 황
		원제		단 회	반 복	유 전	생 식	발 암 성	기 타	효 력	일 반 약 리	A D M E	임 상	가 교		
		장 기	가 독													
범 위	○	○	X	○	△	X	X	X	△	○	X	X	○	X	○	○

## 적용범위

- 고혈압과 고지혈증 치료제로, 국내 병용투여 경험이 풍부함
- 개개 주성분이 국내 시판 중인 것으로 안전성 · 유효성이 입증되었으며, 병용투여에 따른 유의한 약동학적 및 약력학적 상호작용이 없음
- 개개 주성분의 기허가 효능 · 효과, 용법 · 용량 범위 내에서 복약 순응도 개선 목적으로 투여하고자 함

## 고려사항

### • 치료효과

- 약리기전 : 개개 주성분에 대해 약리기전 및 목표 치료효과가 상이함
- 주성분 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성 입증 및 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함

### • 투여방법

- 투여방법의 유사성 : 투여경로, 투여간격, 투여시간(식이 등)

## 고려사항

### • 안전성 관련

- 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등
  - 안전역이 좁은 경우
  - 병용투여 시 상호작용으로 새로운 이상반응이 발생되거나, 중증의 이상반응 발현이 증가하는 경우 등
- 상호작용 여부
  - 상호작용이 나타나지 않는 경우 선호
  - 약동학적, 약력학적 상호작용 관찰 시 병용요법의 안전성·유효성에 대한 면밀한 평가 필요 (용량 범위 등)

## 임상시험자료

### • 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

- 비교대상 : 개개 주성분의 단독투여군과 병용투여군
- 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면의 유의적인 변화 등을 평가
- 약물상호작용 평가 시 모체 및 활성대사체의 생체이용률 평가

### • 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 비교대상 : 개개 주성분의 병용투여군과 복합제 투여군
- 생물학적 동등성 입증 여부 평가
- 조성이 다른 여러 함량 복합제 신청 시 고함량에 대해 수행하고, 저함량 제제는 비교용출시험자료로 제출 가능

## 임상시험자료

### • 고혈압 · 고지혈증 동반 질환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성 · 유효성 평가자료 (3상)

- 비교대상 : 위약군, 단일제 투여군, 복합제 투여군
- 투여용량, 투여기간, 평가변수 등은 복합제 투여시 안전성 · 유효성을 입증하기에 충분하여야 함
- 개개 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자를 대상으로 개개 주성분의 치료효과 대비 복합제의 우월함 입증
  - 추가적으로 개개의 주성분 단독투여군 치료효과와 복합제 투여군의 치료효과에서의 상호작용 여부 포함
- 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 이상반응, 실험실 검사치 등에 대하여 면밀히 평가함

## 임상시험 디자인

- 대상피험자 : 개개 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자
- 시험디자인 : 이중눈가림, 무작위배정, 평행군
- 투여방법

투여군1	투여군2	투여군3	투여군4
위약군	단일제투여군		복합제 (A+B)
	고혈압치료제(A)	고지혈증치료제(B)	

- 투여용량 : 원칙적으로 개개 주성분의 기허가 용량 범위 중 최고용량을 투여하나, 안전성 등을 고려하여 이보다 낮은 상용량에서 실시 가능
- 투여기간 : 안전성 · 유효성 평가를 위한 충분한 기간으로 설정
- 투약방법 : 개개 주성분의 기허가 용법 · 용량을 근거로 결정 (두 성분의 투약시점이 다른 경우, 이에 따른 효능 · 효과 차이가 없음을 입증)

## 임상시험 디자인

- 평가항목
  - 유효성 : 모든 투여군에 대해 고혈압치료제 및 고지혈증치료제의 효능효과 평가  
1차평가변수 : (예) 기저치 대비 LDL-C 수치 변화율, 기저치 대비 좌위 이완기 혈압 변화량
  - 안전성: 활력징후, 이상반응, 임상실험실 검사 등
- 유효성 평가
  - 일차적 : 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군의 치료효과가 우위함을 입증한다. (예: 혈압저하효과는 고지혈증치료제 단독투여군에 비해 복합제 투여군에서 임상적, 통계적으로 우위함. 지질저하효과는 고혈압치료제 단독투여군에 비해 복합제 투여군에서 임상적, 통계적으로 우위함)
  - 탐색적 : 단일제 투여시와 복합제 투여시 치료효과가 유사함을 평가한다. (예: 복합제 투여군의 혈압저하효과는 단독투여군의 혈압저하효과와 유사하며, 지질저하효과는 단독투여군의 지질저하효과와 유사함)
  - 유효성 결과분석 시 다중 검정에 따른 1종 오류를 보정해야 한다. (예: group sequential design 등)
- 안전성 평가



## 예시

- **주성분 : CCB/Statin**
- **주성분의 함량**
  - CCB : 5mg, 10mg
  - Statin : 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
  - 개발 함량 : 위의 주성분 함량 조합으로 구성
- **주성분의 용법 · 용량**
  - CCB : 1일 1회 5~10mg
  - Statin : 1일 1회 10~80mg

## 예시

- **약동학적 상호작용**
  - 10, 80, 10/80 약동학적 상호작용
- **병용-복합제의 생체이용률 평가**
  - 10/80 병용 및 10/80 복합제간의 생물학적동등성 확보
  - 기타 다른 조합에 대하여 비교용출시험 확보 (단, 주성분과 첨가제의 원료약품및그분량이 비율적으로 유사한 경우에 한함)


## 예시 – 치료적 확증시험

- 대상피험자 : 고혈압 · 고지혈증 동반자
- 시험방법

		Statin	
		위약	80mg
CCB	위약	0	0/80
	10mg	10/0	10/80

- 1단계 : 위약군 vs 80mg의 지질저하효과 우월함 / 위약군 vs 10mg의 혈압저하효과 우월함
- 2단계 : 10/80군의 혈압저하효과는 80군 (고지혈증 단독군)에 비해 우월함 / 10/80군의 지질저하효과는 10군 (고혈압 단독군)에 비해 우월함
- 2차 유효성 평가변수로서 10/80군의 혈압저하효과는 10군과 유사하며, 10/80군의 지질저하효과는 80군과 유사함





## 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침

- “식약청과 임계의 복합제 개발 대토론회” -

식품의약품안전청 최선옥

## 목 차

- 추진 배경
- 지침 소개
- 심사 사례
- 향후 계획

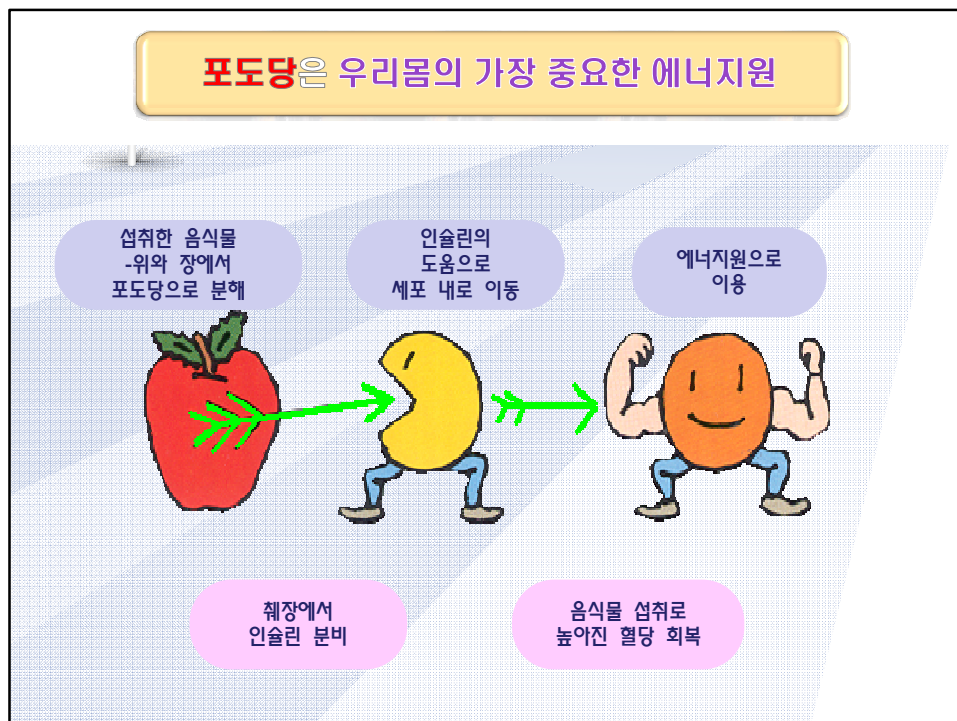
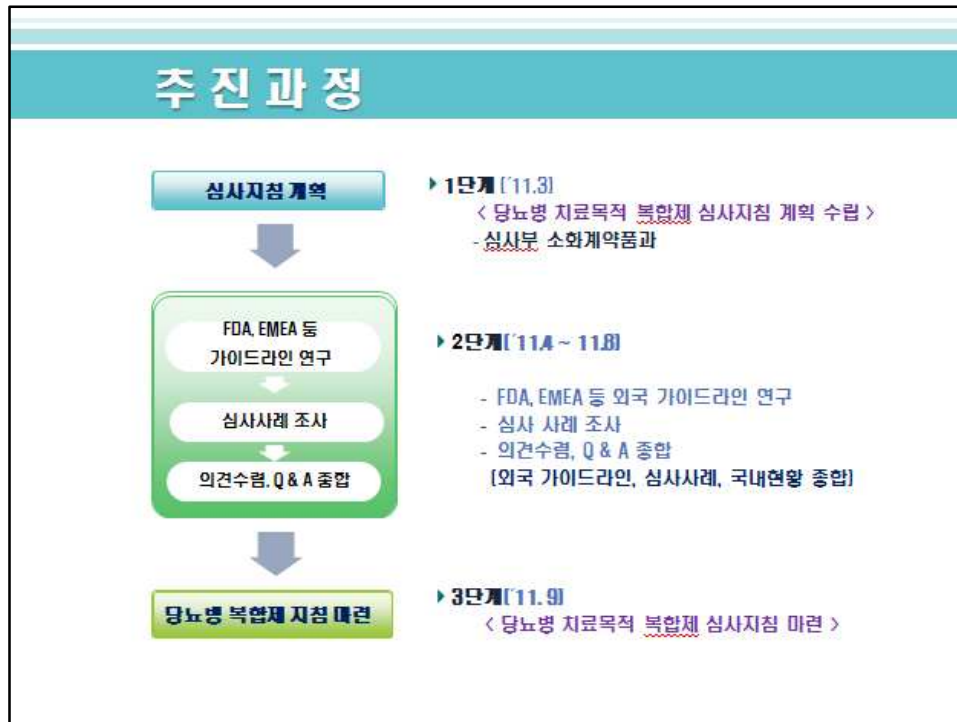




## 추진배경

- » 개량신의 인정기준 마련으로 복합제 개발 관심 고조
- » 경구용 혈당강하제의 단독요법으로 치료효과가 불충분할 경우, 점차적으로 두가지 이상 병용투여하는 치료 알고리즘에 따라 복합제 개발 활발
- » 초기부터 고혈당의 적극적 치료를 통해 합병증을 감소시키고자 하는 **개개인의 치료목적에 따라 다각적 치료전략** 필요성이 대두됨

=> 당뇨병 치료목적 복합제에 대한 『**안전성 · 유효성 심사기준**』 명확히 제시할 필요성 증대



## 당뇨병이란 ?

- “糖尿”
  - 糖(포도당)이 尿(소변)로 배설된다
  - 신체에서 인슐린을 충분히 만들지 못함(인슐린 분비장애)
  - 인슐린이 몸에서 제대로 작용하지 못함(인슐린 저항성)

우리 몸이 포도당을 적절하게 이용하지 못함

혈액에 포도당이 쌓임(=고혈당)  
소변으로 당 배설(=당뇨)

**당뇨병**

여러 급성/만성  
합병증을 유발



## 당뇨병 진단 & 지표 ?

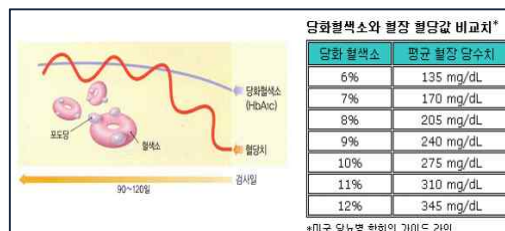
FBS PP2	< 100	100 - 125	≥ 126
< 140	normal	IFG	DM
140 - 199	IGT	IFG + IGT	DM
≥ 200	DM	DM	DM

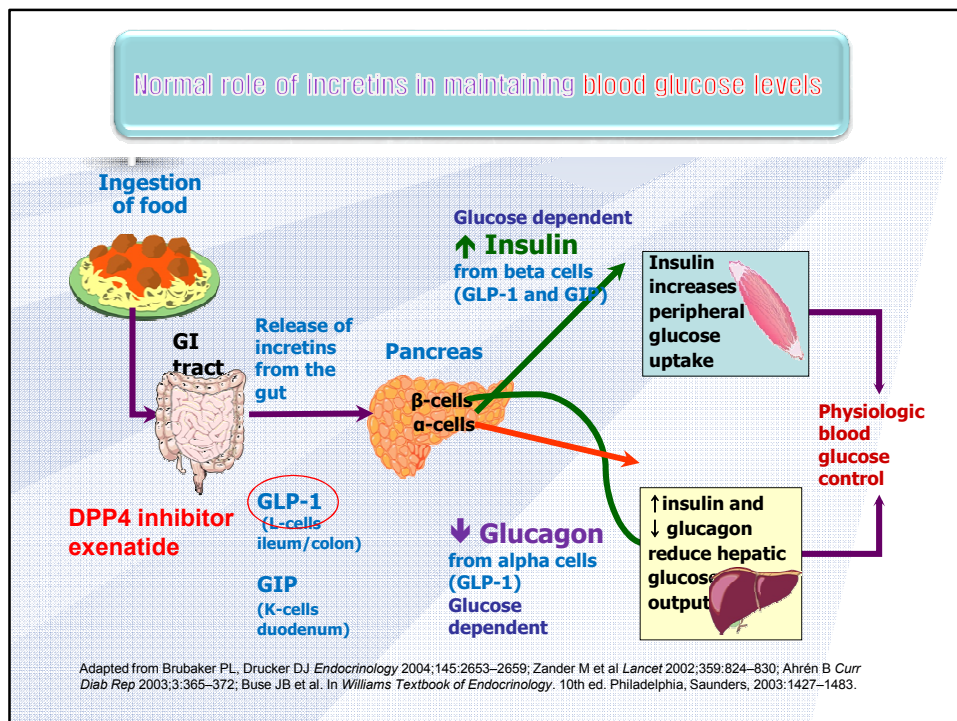
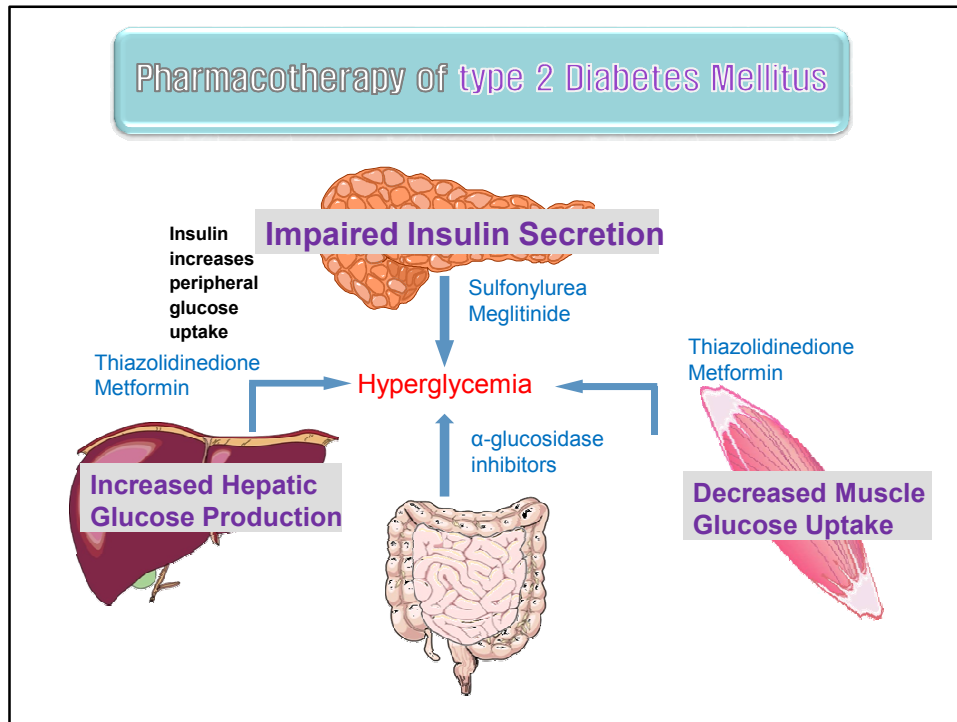
### 당뇨병 진단

Based on the definition of DM and IGT described by the WHO

### 당뇨병 지표

HbA1C : Hb에 포도당이 결합



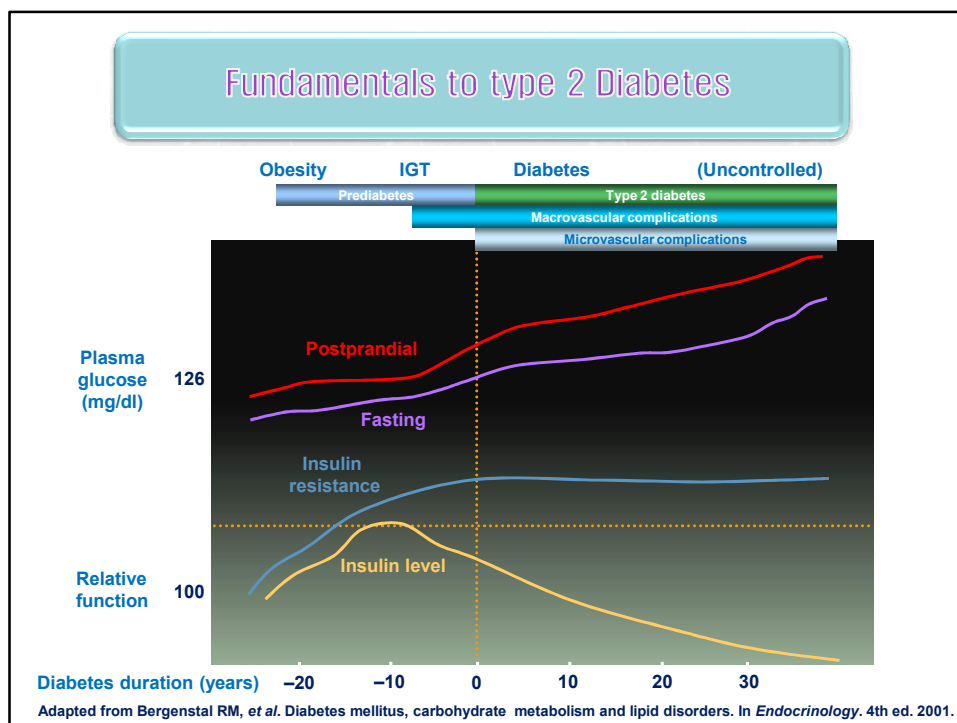


당뇨병 치료시  
진료지침?

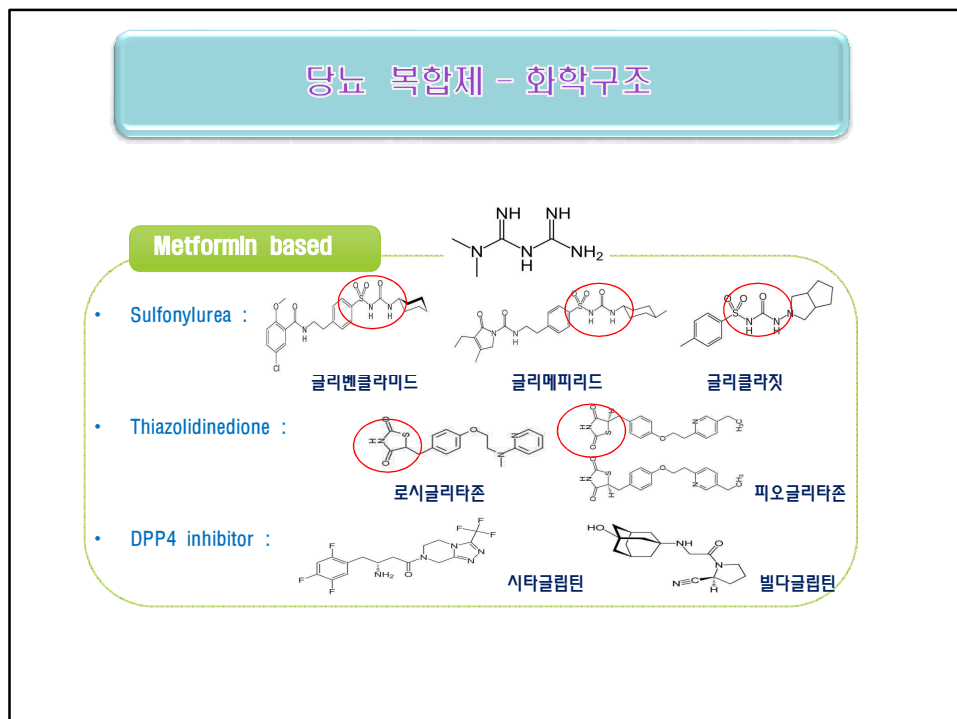
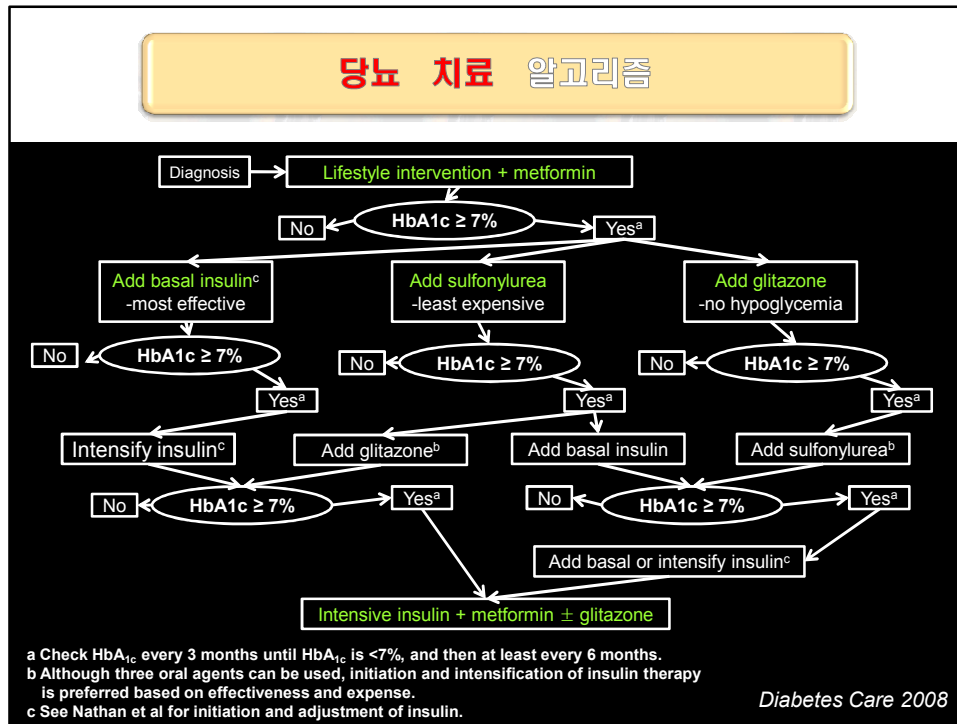
원칙적으로,  
**Step by step add-on!**

[www.kfda.go.kr](http://www.kfda.go.kr)

POO UNIVERSITY  
OF NORTH CAROLINA  
AT KENNESAW







## 국내 당뇨 복합제 허가현황

### Metformin based

- **Sulfonylurea** : 글루코반스 : 글리벤클라미드/메트포르민 (2003)  
아마릴업, 아마릴렉스 : 글리메피라이드/메트포르민 (2005, 2008)  
글루파콤비 : 글리클라지드/메트포르민 (2007)
- **Thiazolidinedione** : 아반다메트 : 로시글리타존/메트포르민 (2003)  
엑토스메트 : 피오글리타존/메트포르민 (2008)
- **DPP4 inhibitor** : 자누메트 : 시탁글립틴/메트포르민 (2007)  
가브스메트 : 빌다글립틴/메트포르민 (2008)



## 외국 가이드라인

### 전문성이 향상된 과학적 심사방안 마련 및 글로벌 스텐더드화를 위해 지속적 노력

1

Guideline on clinical development of fixed combination medical products, EMEA (2009)

2

Guidance for industry, Codevelopment of two or more unmarketed investigational drugs for use in combination, US.FDA(2010)

3

Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, EMEA(2010)

4

Guidance for industry, Diabetes Mellitus : Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention,US.FDA (2008)

### Guideline on clinical development fixed combination medicinal products : EMA

#### JUSTIFICATION *Based on valid therapeutic principles*

#### Potential advantages of fixed combinations include one of the following

- a) **an improvement of the benefit/risk** due to :
  - i. **addition or potentiation of therapeutic activities** of their substances, which results in :
    - a level of **efficacy similar to** the one achievable by each active substance used alone at higher doses than in combination, but associated with a **better safety profile**
    - a level of **efficacy above** the one achievable by a single substance with an **acceptable safety profile**
  - ii. The **counteracting by one substance of an adverse reaction** (serious or commonly occurring) produced by another one
- b) **a simplification of therapy** by decreasing the number of individual dose units to be taken by the patient, which simplifies therapy and may improve patient compliance. **"substitution indication"**

#### Disadvantages of fixed combination include

- i. the fact that even a combination which **meets the needs of the average patient** is **unlikely to be** ideally adjusted for the needs of **each individual patient**
- ii. The **addition of the different adverse reactions** specific to each substance

### Guideline on clinical development fixed combination medicinal products : EMA

#### GENERAL RULES

- the choice of each substance in the fixed combination as well as the whole concept on which the **rational for the fixed combination is based have to be fully justified**: this can be achieved by taking into account **mode of action, pharmacokinetics, and treatment recommendations for a given clinical setting**
- Combinations, in principle, may **not be considered rational if the duration of action of the substances differs significantly**. This may not necessarily apply where it can be shown that the combination is clinically valid despite differences in this respect, e.g. if one substance is intended to enhance absorption of the other or where the substances are intended to exert their effects successively.
- Each substance** of the fixed combination must have a **documented therapeutic contribution**.
- The inclusion of a substance to **counteract an adverse reaction of another substance may be considered justified**, but only if the adverse reaction is a serious or a commonly occurring one.
- The inclusion of a substance** intended to **produce unpleasant adverse effects as a means of preventing abuse** is **not an acceptable reason** to develop a fixed combination.
- Substances having a **critical dosage range or a narrow therapeutic index are unlikely** to be suitable for inclusion in fixed combinations.

INDICATIONS : First line therapy, Second line therapy, Substitution indication

### 관련 규정 및 지침

- 의약품 등의 품목허가 신고 심사규정(식약청고시) 제5조 제1항 및 별표 1의 II.  
자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

구분	개발경위	안전성		독성							약리		임상		국내 사용현황	외국 사용현황
		장기	가혹	단회	반복	유전	생식	발암성	기타	효력	일반약리	ADME	임상	가역		
범위	○	○	X	○	△	X	X	X	△	○	X	X	○	X	○	○


- 경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침 (2007. 5)
- 당뇨병 복합제 개발관련 질의 응답 (2006. 3)
- 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침 (2011. 8)

## 적용범위 및 고려사항

- **개개 주성분**이 국내 시판 중인 것으로 동일 적용증에 대해 **안전성 유효성**이 입증되고, 국내외 제2형 당뇨병 진료지침 등을 통해 권장되는 경우로서, 해당 약물의 **약리 기전상 병용투여가 타당한 경우**
- **치료효과**
  - **약리기전** : 개개 주성분에 대해 **약리기전이 상이하나, 혈당강화효과가 유의적으로 입증**
  - **주성분** : 복합제의 **개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법** 등을 고려하여 **복합제에 대한 타당성 입증** 및 **개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함**이 입증

## 고려사항

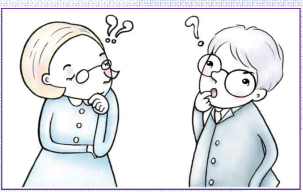
- **투여목적**
  - **주거 병용요법** : 복합하려는 성분 중 어느 한 성분의 **단독요법으로 치료효과가 불충분한** 환자에게 **다른 성분의 혈당강화제를 추가하여** 투여하는 경우
  - **조기 병용요법** : 식이 및 운동요법에 실패하여 약물치료가 필요한 제2형 당뇨 환자에서 특히 **혈당이 높은 환자**에게 투여하는 경우 (예; 당화혈색소 > 8%). 다만, 병용하는 각 개개 성분의 용량 설정 타당성에 대한 **임증자료**가 요구될 수 있음
  - **병용요법의 대체** : 복합하려는 각 성분의 **단일제 허가사항에 \*\*와 병용투여할 수 있음**이 기재되어 있는 경우. 다만, 병용시 **구체적 용법 용량이 임상시험자료(주로3상), 유용한 진료지침** 등을 통해 **명확히 확립되어** 있는 경우에 한함



## 초기 병용요법 관련 가이드라인

◆ 국내외 가이드라인에서 당화혈색소를 기준으로 제한적 인정

가이드라인	혈당조절 목표 (당화혈색소)	초기 병용요법 실시기준 (당화혈색소)
IDF (International Diabetes Federation, 국제 당뇨병연맹)	< 6.5 %	-
ADA (American Diabetes Association, 미국 당뇨병학회)	< 7.0 %	> 8.5%
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists, 미국 내분비학회)	< 6.5 %	7 - 8%
CDA (Canadian Diabetes Association, 캐나다 당뇨병학회)	< 6.5 %	≥ 9.0%
KDA (Korea Diabetes Association, 대한 당뇨병학회)	< 6.5 %	7.5 - 8.5%



당뇨 초기 적극적 치료

**Risk** : 초기병용 치료실패 환자의 위험성 &

**Benefit** : 적극적 치료로 당뇨악화 방지??

## 고려사항

**투여방법**

- **투여방법의 유사성** : 투여경로, 투여간격, 투여시간(예 : 아침투여, 저녁투여), 식이 영향 (예 : 식전 투여, 식후 투여, 식사와 상관없이 투여 등)
- **병용요법과의 생체이용률 임상시험** : 일반적으로 공복시 투여후 약동학적 특성을 평가  
 개개 성분 중 공복시 혹은 식후에 복용하도록 권장하고 있는 경우, 권장되는 조건에 따라 실시 가능  
 개개 성분 중 서방성 제제를 포함한 복합제를 개발하고자 하는 경우, 식이영향에 대한 비교연구 실시

## 제출자료 및 심사기준 – 임상시험 자료

## ● 복합 성분에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

● 비교대상 : 개개 주성분의 단독투여군과 병용투여군

임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면의 유의적인 변화 등을 평가  
 약물상호작용 평가 시 모체 및 활성대사체의 생체이용률 평가

## ● 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)

● 비교대상 : 개개 주성분의 병용투여군과 복합제투여군

생물학적동등성 입증 여부 평가  
 서방 복합제의 식이 영향 시험

## 제출자료 및 심사기준 – 임상시험 자료

## ● 추가병용 : 단일제 투여로 치료효과에 미도달 환자 대상 (3상)

● 비교대상 : 단일제군과 복합제 투여군, 치료효과 우월성 입증

● 대상환자 : 기존 치료제 (예: 메트포르민)를 최고 용량 투여시 치료효과 미도달

● 투여용량 : 기존 단독치료시 투여 용량 유지, 추가 병용 약물용량은  
 단일제 투여시 안전성유효성 확립 범위 내

## ● 초기병용 : 약물치료 받은 경험 없는 환자 대상 (3상)

● 비교대상 : 단일제 A군과 복합제군, 단일제 B군과 복합제군, 각 단일군 대비 우월성임증

● 대상환자 : 약물투여 경험이 없는 환자임에도 단독요법이 아닌 초기 병용투여가  
 필요한 경우 (예: HbA1c > 8%)

● 투여용량 : 개개 주성분 기허가 시작 용량 고려, 필요시 기허가 용량보다 낮은 용량



## 1. 초기 병용요법

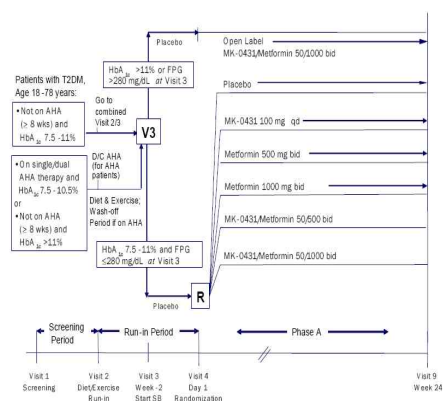
초기 병용요법이 필요한 환자 대상(HbA1c %)  
임상시험 실시, 병용하는 용법 용량 타당성 입증

초기 단독요법으로 투여하는 용량으로 시작 :  
자누메트 (시탁글립틴 + 메트포르민)

< 제출 임상시험 자료 >

- 생동 : 50mg + 500 mg 병용 vs 50mg / 500mg
- 생동 : 50mg + 1000 mg 병용 vs 50mg / 1000mg
- 상호작용 : 시탁글립틴 50mg과 메트포르민 1000mg
- 치료적 확증 임상시험 : 시탁 100mg QD / 메트포르민 500mg or 1000mg BID / 시탁글립틴 50mg BID + 메트포르민 500mg or 1000mg BID / placebo

Phase A Study Design





## 2. 추가 병용요법

### ■ 단독 치료로 불충분한 경우, 병용투여 타당성 입증

#### ▶ 개개별 주성분의 허가사항(효능효과, 용법용량)으로 병용요법이 확립된 경우 가브스맷 (빌다글립틴 + 메트포르민)

##### < 제출 임상시험 자료 >

- 생동 : 50mg + 500 mg 병용 vs 50mg / 850mg
- 생동 : 50mg + 1000 mg 병용 vs 50mg / 1000mg
- 상호작용 : 빌다글립틴 50mg과 메트포르민 1000mg
- 치료적 확증 임상시험 : 빌다 50mg BID + 메트포르민 (>1500) / 빌다 50mg QD + 메트포르민 (>1500)  
/ placebo + 메트포르민 (>1500)

#### ▶ 개개별 주성분의 허가사항(효능효과, 용법용량)으로 병용요법이 인정되지 않았으나, 약리기전상 병용요법이 타당한 경우 글루코반스 (글리벵클라미드 + 메트포르민)

## 3. 병용요법의 대체

### ■ 개개별 주성분의 허가사항(효능효과 또는 용법용량)으로 병용요법 확립된 (초기 및 추가)의 병용요법의 대체

- ▶ 신장 복합제 투여와 병용투여시의 BA시험을 실시하여 동등성을 입증한 경우, 효능효과  
및 용법용량에 다음과 같이 반영함
- 효능효과 : A와 B의 병용요법의 대체
- 용법용량 : A와 B의 기존 투여량에 근거하여 투여를 시작함

## Q &amp; A 1. 일반사항

◆ 복합제의 효능·효과는 두 단일제의 효능·효과를 다 적용할 수 있나요?

▶ 복합제로 수행한 임상시험(치료적확증임상시험 등)의 결과로 복합제의 안전성과 유효성이 확증된 효능·효과만이 적용됩니다.

## Q &amp; A 2. 임상시험

◆ 복합제 개발과 관련해서 이미 허가된 제제 단일제의 용법 용량 범위 내에서 용량을 임의대로 배합하여 설정할 수 있는지요? 복합제 개발 시 유효성분의 조성(배합비율) 용법 용량 설정을 위하여 활용할 수 있는 자료들은 무엇이 있습니까?

▶ 복합제는 임상시험자료 등 근거자료를 통하여 병용투여 및 그 조성(배합비율)의 타당성이 우선적으로 입증되어야 합니다. 치료적확증임상시험 이외에 복합제 유효성분간의 상호작용을 평가하기 위한 임상약리시험이 요구될 수 있으며, 용법용량 및 조성(배합비율)에 대한 타당한 근거자료로서 치료적탐색임상시험이 요구될 수 있습니다.

치료적확증임상시험에서 복합제의 용법용량, 투여방법 등 설정을 위한 근거자료로서 임상약리시험자료, 치료적탐색임상시험자료, 문헌 등이 이용될 수 있습니다.

### Q & A 3. 임상시험

◆ 복합제의 용량설정을 위한 치료적탐색임상시험을 수행시 개발하고자 하는 복합제를 사용하여 하는지 또는 단일제 각각을 병용투여해도 되는지요?

▶ 개발하고자 하는 복합제(A/B)투여 또는 단일제 각각을 병용투여하여 시험을 수행할 수 있습니다.

모든 경우에서 복합제(A/B)와 각각 단일제 A와 B에 대한 **제제학적 동등성이 입증**되어야 합니다.

### Q & A 4. 서방성제제

◆ 서방성 복합제라면 **생물학적동등성시험 설계시에 무엇을 추가로 고려해야** 합니까?

▶ 서방성제제의 경우 단회투여시 식이에 의하여 약물의 생체이용율이 영향을 받는지 여부를 평가하기 위하여 ‘**생물학적동등성시험기준**’에 따라 **공복시험 외에 식후시험을 추가로 실시**하여야 합니다.

만약, 식전후에서 약동학 프로파일에 차이가 있는 경우 시험약 성분 자체가 음식물의 영향을 받는 것인지, 제제화에 의해 음식물의 영향을 받는 것인지 확인한 후 필요하다면 시험약의 용법을 식후로 할 것인지 식전으로 할 것인지를 결정해서 치료적 확증임상시험을 수행하여야 하며 식전후 차이로 인한 임상적 유의성 여부를 판단하는 것이 필요합니다.





## 오송시대 미래전략

▶ 새로운 계열 (당뇨병, 순환계 의약품 복합제) 검토지침 마련

▶ 당뇨 위험군(내당능장애 환자 등) 의 약제 개발 가능성 고려

▶ 혈당조절과 합병증 적극적 치료에 대한 대규모 임상결과 연구



국제적 추세를 반영한  
선진화된 허가심사 가이드라인 제공 !

### 심사부 업무 홍보 활성화



알기쉬운 설명자료 마련





학회, 업계 교육  
가이드라인, 지침 과학적 설명회 개최



KFDA 홈페이지 등 통한 설명  
Q&A 등

