

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2010 년 9 월 8 일

종류 : 안전성유효성심사필요(제조품목허가)

담당자	연구관	과 장
왕소영	고용석	최기환

① 회 사 명	(주)보령제약	② 문서번호	허가-20100023339 허가-20100023340			
③ 제 품 명	카나브정60밀리그램(피마살탄칼륨삼수화물) 카나브정120밀리그램(피마살탄칼륨삼수화물)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214			
⑤ 원료약품분량	◦ 60mg : 이 약 1정(154mg) 중 ◦ 120mg : 이 약 1정(308mg) 중					
	배합목적	원료명	규 격	분 량		단 위
	주성분	피마살탄칼륨삼수화물 (피마살탄칼륨으로서)	별규	60mg (60)	120mg (120)	밀리그램
⑥ 성 상	◦ 60mg : 육각형의 황색 필름코팅정제 ◦ 120mg : 육각형의 주황색 필름코팅정					
⑦ 신청효능·효과	경·중등도 본태성 고혈압의 치료					
⑧ 신청용법·용량	1. 성인: 권장 초회용량은 1일 1회 60mg이며, 식사여부와 관계없이 투여합니다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120mg으로 증량 가능합니다. 혈압강하 효과는 치료 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주~12주 정도에 최대효과가 나타납니다. 적절한 혈압조절을 위해 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것을 권장합니다. 2. 고령자 : 고령자에서의 용량조절은 필요하지 않습니다. 75세 이상의 고령자에서는 신중히 투여하는 것이 권장됩니다. 3. 신장애 환자 : 신장애 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.					

	<p>4. 간장애 환자 : 간장애 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.</p> <p>5. 소아 : 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.</p> <p>6. 임부 및 수유부 : 임부 및 수유부에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.</p> <p>7. 혈액량이나 염이 감소된 환자: 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)의 경우 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여전에 보정하거나, 또는 초기 용량을 1/2로 감량해 투여합니다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>◦ 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 (제조방법 상의 1차 포장용기 : 덕용포장 - HDPE, PTP포장 - PVC/PE/PVDC)</p>
⑩ 기원 및 개발경위	<p>◦ 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로, 국내에서 자체 개발된 품목임.</p>
⑪ 약리작용기전	<p>◦ angiotensin II Typea I (AT1) receptor antagonist</p>
⑫ 국내외 사용현황	<p>◦ 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로, 국내에서 자체 개발된 품목임.</p>
⑬ 관련조항	<p>◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2009-222호, 2009.12.31.) 제2조제1항제7호 [별표1] I. (신약)</p>
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 효능·효과 : 문구 수정 2. 용법·용량 : 문구 수정, 특수 환자군에 대한 용법·용량 상세기재 3. 사용상의 주의사항 : <ul style="list-style-type: none"> - 문구 수정 - 약물상호작용에 따른 용량 조절 - 유사 약물의 국내외 안전성 정보 추가
<참고사항>	

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 효능·효과

본태성 고혈압

나. 용법·용량

◦ 성인

이 약의 권장 용량은 1일 1회 60밀리그램으로 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120밀리그램으로 증량할 수 있다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

혈압강하 효과는 투여 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주 ~ 12주 정도에 최대효과가 나타난다.

◦ 고령자

70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다.

(사용상의 주의사항 중 9. 고령자에 대한 투여 항 참조)

◦ 신장애 환자

신장애 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

◦ 간장애 환자

간장애 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 없으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

◦ 소아

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

◦ 혈관내 유효 혈액량이 감소된 환자 (예 : 고용량의 이뇨제 복용환자 등)

혈관내 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자인 경우 초회용량으로 1일 1회 30밀리그램 투여가 권장된다.

(사용상의 주의사항 중 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조)

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 신장투석 환자 (사용경험이 없음)
- 4) 신장애 환자 (사용경험이 없음)
- 5) 간장애 환자 (사용경험이 없음)
- 6) 담도폐쇄 환자
- 7) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈액량이나 염이 감소된 환자
혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. (5. 일반적 주의 항 참조)
- 2) 신기능 손상자
레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.
- 3) 신혈관성 고혈압 환자
단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. (5. 일반적 주의 항 참조)

- 4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 5) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

4. 이상반응

총 852명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 이 약60~120mg을 4~12주간 투여받은 406명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다.

< 이 약과 관련된 이상반응¹⁾ >

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

주1) 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

2) 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.:

매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 때때로 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

5. 일반적 주의

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

6. 상호작용

- 1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제: 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용

제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.

- 2) 이노제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 이 약 투여 전에 고용량의 이노제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.
- 3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 약화가 보고되었다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 한다.
- 5) 히드로클로로티아지드 : 이 약(피마살탄)과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마살탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
- 6) 암로디핀 : 이 약(피마살탄)과 암로디핀의 병용투여시 암로디핀 및 피마살탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.

<다른 약물들이 피마살탄에 미치는 영향>

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

<피마살탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

- 9) 와파린 : 이 약과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

2) 수유부

피마살탄이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 70세 초과 고령자에 대한 투여 경험이 없다. 65세 이상의 건강한 고령자를 대

상으로 한 이 약의 약동학 평가결과, 이 약에 대한 고령자의 체내 노출(AUC)이 젊은 건강한 성인에 비하여 약 82% 증가하였다. 그러나, 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 226명 중 21명의 65세 이상인 환자(9.3%)에 대해 유효성 및 안전성을 비교한 결과, 고령자들과 젊은 성인 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었다. 따라서, 70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

10. 과량 투여시의 처치

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

11. 기타

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

또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았다.

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

- 관련조항 : 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청 제2009-122호, 2009.12.31.) 제2조제7호 및 별표 1. 화학구조 또는 본질 구성이 전혀 새로운 신물질 의약품 및 제28조제2항

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}															
		1	3		4				5			6		7	8		
			가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다			가	나
		1)	2)	1)	2)												
1. 신약																	
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○
비 고																	

*주 : 자료번호 1 내지 8은 동규정 제5조제1항제1호 내지 제8호의 자료를 말한다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기보존시험(6개월) 및 가속시험자료(6개월)
- 2) 가속시험자료 : 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기보존시험 (12개월) 및 가속시험자료 (6개월)
- 2) 가속시험자료 : 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

- 1) CD-1 마우스에서 BR-A-657에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 2) CD-1 마우스에서 BR-A-657에 대한 단회 정맥투여 독성시험

- 3) SD계 랫드에서 BR-A-657에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 4) SD계 랫드에서 BR-A-657에 대한 단회 정맥투여 독성시험

나. 반복투여독성시험자료

- 1) 비글견을 이용한 용량증가 경구 캡슐 반복투여 독성시험
- 2) 랫드에서 4주 반복 경구투여 독성시험
- 3) 랫드를 이용한 26주 경구 반복투여 독성시험 및 4주 회복시험 (독성동태시험 포함)
- 4) 비글견을 이용한 13주 경구 반복투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험
- 5) BR-A-657K(fimasartan)의 비글견을 이용한 52주간 반복 경구투여 시험 및 4주 회복시험
- 6) 영장류에서 경구 최대 내약 용량 및 7일간 반복 투여시험
- 7) Cynomolgus 원숭이에서 4주 경구 반복 용량 독성시험

다. 유전독성시험자료

- 1) 복귀돌연변이 시험 (Bacterial Reverse Mutation Test)
- 2) 염색체이상시험 (Mammalian Cell Cytogenetic Test)
- 3) 소핵시험 (Mouse Microjucleus Test)

라. 생식발생독성시험자료

- 1) BR-A-657·K의 랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험
- 2) 랫드를 이용한 경구투여 배·태자 발생독성 용량결정시험
- 3) 랫드를 이용한 경구투여 배·태자 발생독성시험
- 4) BR-A-657·K의 토끼를 이용한 경구투여 배태자 발생 예비시험
- 5) BR-A-657·K의 토끼를 이용한 경구투여 배태자 발생시험 및 독성동태시험
- 6) BR-A-657·K의 랫드를 이용한 경구투여 모체기능 및 출생전후 발생시험

마. 발암성시험자료

- 1) CD-1 마우스에서의 14일 용량결정 경구 독성시험
- 2) CD-1 마우스에서의 13주 용량결정 경구 독성시험
- 3) CD-1 마우스에서의 104주 발암독성시험
- 4) Wistar 랫드에서의 4주 경구 독성시험
- 5) Wistar 랫드에서의 104주 발암독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

- 1) in-vitro receptor binding assay, 토끼 흉부 대동맥 시험, enzyme assay
- 2) 토끼 적출대동맥 표본에서 BR-A-657의 작용
- 3) 랫드에서 Ang II 유발승압반응 억제효과
- 4) 비글견에서 반복 투여(14일)에 의한 Ang II 유발승압반응 억제효과
- 5) Renal Hypertensive Rat Model에서 단회 경구 투여에 의한 효력시험
- 6) Renal Hypertensive Rat Model에서 단회 정맥 투여에 의한 효력시험
- 7) Spontaneous Hypertensive Rat Model에서 반복 경구 투여에 의한 효력시험
- 8) 정상 랫드에서 non-agonistic effect 조사
- 9) 정상 랫드의 혈압에 미치는 영향
- 10) 신성고혈압(RHR) 모델에서 BR-A-657의 대사체인 BR-A-557(M9), BR-A-535(M6) 및 [BR-A-657]-OH(M10)의 단회 경구투여 효력시험

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

- 1) 랫드에서 Irwin-test시 BR-A-657의 영향 평가
- 2) 랫드에서 BR-A-657가 호흡율 및 호흡량에 미치는 영향 평가
- 3) HEK 293 cell을 이용한 hERG test
- 4) Telemetry 삽입 원숭이에서 BR-A-657의 순환기계에 미치는 영향 평가
- 5) BR-A-657의 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 랫드에 정맥 또는 경구투여시 ^{14}C -BR-A-657의 흡수, 대사, 분포 및 대사
- 2) 개에 정맥 또는 경구투여시 ^{14}C -BR-A-657의 흡수, 대사, 분포 및 대사
- 3) 랫드, 개, 사람 혈장에 대한 [^{14}C]BR-A-657의 in vitro 혈장 단백 결합을 평가
- 4) 고혈압 치료제 BR-A-657(fimasartan)의 대사 및 cytochrome P450(CYP450) 활성에 미치는 역할 규명
- 5) 간 microsome에서 BR-A-657의 대사 비교 (In vitro)
- 6) 사람 간 microsomal CYP450에 대한 BR-A-657의 저해 효과
- 7) Fimasartan의 ABC 및 SLC 수송계에 대한 기질성 평가 및 병용 약물에 대한 drug-drug interaction 평가
- 8) Fimasartan과 rifampin 및 ketoconazole의 In vitro 약물상호작용 연구
- 9) 랫트에서 Fimasartan의 전임상 약물동태 연구

10) 비글견에서 Fimasartan의 전임상 약물동태 연구

11) 랫드에서 신규 항고혈압제인 Fimasartan의 태자-모체이행, 모유로의 배설 및 약물 동태연구

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 건강한 성인 남성을 대상으로 BR-A-657 용량증량, 단회경구 투여시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 제1상 임상시험 (식이영향 포함)
- 2) 건강한 성인 남성을 대상으로 BR-A-657 용량증량, 다회경구 투여시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 제1상 임상시험
- 3) 건강한 남성 자원자에서 피마사탄 120mg 1정과 피마사탄 40mg 3정에 대한 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 제 1상 임상시험
- 4) 건강한 남성 자원자에서 피마사탄 240mg 1정과 피마사탄 80mg 3정에 대한 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 제 1상 임상시험
- 5) 건강한 노인 및 젊은 남성 자원자에서 Fimasartan (BR-A-657) 경구투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 제1상 임상시험
- 6) 건강한 남성자원자에서 fimasartan과 hydrochlorothiazide 을 병용하여 반복투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 교차 및 평행 임상시험
- 7) 건강한 남성자원자에서 ketoconazole/rifampicin이 fimasartan의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험
- 8) 건강한 남성자원자에서 fimasartan과 amlodipine을 병용하여 반복투여 후 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 반복 투여 및 교차 임상시험
- 9) 건강한 남성자원자에서 fimasartan이 digoxin의 약동학적 특성 및 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험
- 10) 건강한 남성자원자에서 fimasartan이 warfarin의 약력학, 약동학적 특성 및 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험
- 11) 건강한 남성자원자에서 fimasartan이 atorvastatin의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험
- 12) 건강한 남성자원자를 대상으로 식사가 fimasartan의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 단회 투여 임상시험
- 13) 본태성 고혈압 환자에서 BR-A-657 20~180mg을 4주 동안 경구투여 후 혈압 강하효과, 안전성, 내약성 및 약력학·약동학적 양상을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 위약비교 병행 임상시험
- 14) 경-중등도의 본태성 고혈압 환자에서 Fimasartan(BR-A-657-K)의 혈압 강하

적정 용량을 결정하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 위약 대조 병행 탐색적 임상시험

- 15) 경·중증도의 본태성 고혈압 환자에서 Fimasartan(BR-A-657·K)의 용량별 24시간 혈압 강하 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, Valsartan 참조군 병행 치료적 탐색 임상시험
- 16) 경·중등도의 본태성 고혈압 환자에서 Fimasartan(BR-A-657·K) 60mg~120mg의 혈압 강하 효과와 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, Losartan 대조 병행, 용량적정, 치료적 확증 임상시험