

행정간행물 등록번호

의약품평가지침 ()

순환계의약품 복합제 심사지침

2011. 4.



의 약 품 안 전 국

목 차

□ 고혈압 치료목적 복합제의 안전성·유효성 심사기준(안)	3
□ 배경	3
□ 관련규정	3
□ 적용범위	4
□ 고려사항	5
□ 세부 심사기준	7
가. 제출자료 요건	7
나. 심사기준	9
다. 허가사항 작성기준	12
□ 기타 유의사항	13
<심사기준>	14
□ 고혈압·고지혈증 치료목적 복합제의 안전성·유효성 심사기준(안)	16
□ 배경	16
□ 관련규정	16
□ 적용범위	17
□ 고려사항	18
□ 세부 심사기준	20
가. 제출자료 요건	20
나. 심사기준	22
다. 허가사항 작성기준	25
□ 기타 유의사항	26
별첨 1. 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향 평가를 위한 임상시험 디자인	27
<심사기준>	29
<참고문헌>	31

-고혈압 치료목적 복합제의 안전성·유효성 심사기준안-

□ 배 경

- 2009.1.30. 개발신약 인정기준이 마련됨에 따라 국내에서 시판중인 단일제를 복합제로 개발하는 것에 대해 민원인의 관심이 고조되고 있음.
- 대다수의 질환은 다양한 원인이 복합적으로 작용하기 때문에, 하나의 치료제만으로는 치료효과가 불충분할 수 있어, 다각적인 치료전략의 필요성이 강조되고 있음.
- 또한 용량 의존적으로 부작용 위험이 증가하므로, 단일요법으로 치료 효과가 불충분한 경우 고용량으로 치료하기 보다는 다른 기전의 약물을 추가 투여하는 것이 더 바람직할 수 있음.
- 이에 고혈압치료제로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 안전성·유효성 심사기준을 사전에 명확히 제시함으로써 심사기준의 일관성을 확보하고, 심사결과에 대한 민원인의 이해 및 만족도를 증진시키고자 함.

□ 관련 규정

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중
 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

구분	제출자료	자료 목록															
		개발경위	안정성		독성					약리			임상		외국사용현황	비교표	
			완제		단회독성	반복독성	유전독성	생식독성	발암성	기타독성	효력	일반약리	ADME	임상			가교
			장기 또는 가속	가혹													
II. 자료제출의약품																	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																	
심사대상	면제근거 (국내사용예)																
새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	○	×	○	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	
비 고	동 규정 제28조제4항에 의거, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능 (예 : 복합제의 효능·효과를 개개 주성분의 기허가 효능·효과와 동일하게 신청하는 경우 효력시험자료 면제가)																

* ○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

□ 적용범위

- 다음 조건을 만족하는 의약품에 대하여 심사지침 적용이 가능함.
 1. 개개 주성분이 이미 널리 시판중인 것으로, 동일 적응증에 대해 안전성·유효성이 충분히 입증된 경우로 신물질 함유 복합제는 동 지침이 적용되지 않음.
 2. 국내외 고혈압 치료지침 등을 통해 두 약물의 병용투여가 권장됨.

□ 고려사항

- 고혈압 치료목적으로 복합제를 개발하기 전에 다음 사항에 대한 특성을 고려하여야 함.

1. 치료효과 관련

- 1) 약리기전 : 개개 주성분에 대해 약리기전이 상이하나, 고혈압에 대해 유의적인 치료효과가 입증되어야 함.
- 2) 주성분 선택 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성이 입증되어야 하며, 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함.

2. 투여방법 관련

- 1) 투여방법의 유사성 : 개개 주성분의 투여경로, 투여간격(예 : 1일 1회 투여), 투여시간(예 : 식전 투여) 등이 동일한 약물이 바람직함. 신청 복합제의 투여경로, 용법·용량이 개개 주성분에 대한 허가사항과 상이한 경우, 새로운 투여경로 및 새로운 용법·용량에 대한 안전성·유효성 입증이 추가적으로 요구됨.

3. 투여 목적 관련

- 1) 다음과 같은 투여 목적을 사전에 고려하여 임상시험을 설계하여야 함. 이 때, 질환의 특성 및 중증도, 관련 치료지침 등도 함께 고려되어야 함.
 - 일차요법 : 복합제 개개의 주성분에 대해 투여경험이 없는 환자에게 초기 요법 등으로 투여하는 경우 (예 : 중증 질환)
 - 이차요법 : 복합제의 개개 주성분에 대해 단독요법으로 치료효과가 불충분한 환자에게 복합제를 투여하는 경우
- 2) 다만, 단일제 허가사항에 단순히 ○○와 병용투여할 수 있음이 기재되어 있으나, 병용요법에 대한 용법·용량이 임상시험자료

(주로 3상), 유용한 치료지침 등을 통해 명확히 확립되지 않은 경우 복합제의 신청 용법·용량에 대한 타당성 입증 자료(안전성 입증자료 포함)가 요구됨.

4. 안전성 관련

- 1) 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등 : 안전역이 좁은 약물, 임계용량 범위(critical dosage range)를 갖는 약물 등은 타당하지 않으며, 개개 약물의 약리기전, 이상반응 발현 양상 등을 고려해볼 때, 병용투여시 새로운 이상반응이 발현될 가능성이 있으나, 상호작용 등으로 인해 중증의 이상반응 발현이 증가할 가능성이 있는 약물 등은 바람직하지 않음.
- 2) 상호작용 여부 : 병용투여에 따른 약물상호작용 및 치료효과에 대한 상호영향이 적어, 개개 주성분의 안전성·유효성 프로파일에 유의한 영향이 없는 경우 복합제 개발이 선호됨. 병리기전 및 치료기전 등을 고려해볼 때, 개개 주성분의 병용투여시 약동학적 및/또는 약력학적 상호작용이 나타날 가능성이 있는 약물인 경우 병용요법의 안전성·유효성(용량 범위 포함)에 대한 면밀한 평가가 요구됨.

□ 세부 심사기준

〈주요사례〉

- 국내 고혈압 치료제로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 병용요법이 확립된 신규 복합제를 개발하는 경우
 - 심사사례 : 한국노바티스(주) “엑스포지정 (주성분 :암로디핀베실산염/발사르탄)” (국내허가 : 2007.4.3.)
- * 주성분 약리기전
암로디핀 : 칼슘채널차단제 , 발사르탄 : 안지오텐신수용체억제제

가. 제출자료 요건

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 - 복합제 개발목적을 고려하여, 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있는 자료 및 임상시험계획에 관한 사항을 간략하게 기술한 자료
2. 안정성시험자료
 - 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청고시) 제7조제3호에 적합한, 장기보존시험자료(6개월 이상) 및 가속시험자료 (6개월)
3. 비임상시험자료
 - 1) 독성시험자료
 - 의약품등의 독성시험기준에 따른, 복합제에 대한 단회투여독성시험자료

- 및 반복투여독성시험자료 (1종 이상, 3개월 이상 투여)
- 다만, 두 성분에 대한 병용처방 사례가 많거나, 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 문헌 등에 의한 LD₅₀값 등으로 보아 저독성 (LD₅₀이 2g/kg 이상)인 경우 독성시험자료제출 면제 가능

2) 약리시험자료 중 효력시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제28조제4항에 따른 면제 가능 : 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 단독 투여군과 병용 투여군 비교)

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 병용 투여군과 복합제 투여군 비교)

3) 복합제(또는 병용투여)에 따른 용량-반응 관계 평가자료

(비교대상 : 위약군과 단일제 투여군과 복합제 투여군 비교)

4) 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상, 이차요법에 한함)

(비교대상 : 단일제 A 투여군과 복합제 투여군, 단일제 B 투여군과 복합제 투여군 비교)

- 5) 개개 주성분에 대한 투여경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상, 일차요법에 한함)
(비교대상 : 단일제 A 투여군과 복합제 투여군, 단일제 B 투여군 대 복합제 투여군 비교)

5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

나. 심사기준

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등을 종합적으로 고려하여 복합제 개발의 타당성 여부를 평가함.

2. 안정성시험자료

- 의약품안정성시험기준(식품의약품안전청고시) 및 의약품등의 품목 허가·신고심사규정(식품의약품안전청고시) 제7조제3호 및 의약품 안정성시험기준에 따라 신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용기간의 적절성 여부를 평가함.

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 「의약품등의독성시험기준」 [별표12] 복합제의 제제별 독성시험에 따라 평가함.

- 복합제 투여용량은 개개 주성분의 LD₅₀을 고려하여, 신규 복합제 임상용량의 수배에 해당하는 용량을 투여함.
- 용량군은 대조군, 복합제 투여군(2~3개군), 개개 주성분의 고용량 투여군으로 구성함.
- 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 증후에 대하여 면밀히 평가함.
- 다만, 이미 병용요법이 확립되어 개개 주성분의 병용투여에 대한 상당한 임상적 사용 경험이 있으며, 약동학적 상호작용이 발견되지 않은 경우, 추가적인 독성시험이 요구되지 않을 수 있으며, 이러한 경우 그 타당성이 입증되어야 함.

2) 효력시험자료

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출이 면제될 수 있음.

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 단독 투여시와 병용투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 등을 평가함.
- 약물상호작용 평가시 모체 및 활성대사체에 대해 생체이용률을 평가함.

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 병용투여시와 복합제 투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.

- 조성이 다른 여러 함량 복합제를 신청하는 경우, 고함량 복합제에 대해 동 임상시험을 수행하고, 다른 함량 제제에 대해 비교용출 시험자료를 제출할 수 있음. (함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침 참조)

3) 복합제 (또는 병용투여)에 대한 용량-반응 관계 평가자료

- 약동학적 약물상호작용 평가결과 및 단일제에 대한 기허가 용법·용량 범위를 근거로 동 임상시험의 투여용량 범위를 결정함.
- 단일제 투여시 보다 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증된 용량 범위에 대해 우선적으로 치료적 확증 임상시험 용량으로 선정함.
- 요인설계(factorial design) 임상시험이 권장됨

4) 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료

- 신규 복합제를 이차치료제로 개발시 필요한 자료로, 일반적으로 용량-반응 임상시험에서 결정된 복합제 용량 범위를 고려하여, 개개 주성분에 대한 단일제 투여로 치료효과가 불충분한 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.
- 단일제 투여 대비 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증되어야 함.

5) 개개 주성분에 대한 투여경험이 없는 중증 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료

- 신규 복합제를 일차치료제로 개발시 필요한 자료로, 일반적으로 개개의 주성분에 대한 기허가 용량 범위를 고려하여, 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중증 환자 등을 대상으로 복합제

투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.

- 단일제 투여 대비 복합제 투여시 치료효과가 우위함이 입증되어야 함.

6) 임상시험디자인은 동 지침에 국한되지 않으며, 신청 효능·효과, 용법·용량, 치료목적 등에 따라 달라질 수 있음.

다. 허가사항 작성기준

1. 효능·효과

- 치료적 확증 임상시험 결과를 근거로 효능·효과를 기재함.

- 치료목적에 따라 일차요법과 이차요법을 구별하여 허가사항에 반영함.

예) · 일차요법 : ○○○(질환명)에 대한 초기요법

· 이차요법 : 개개 주성분의 단독요법으로 치료효과가 불충분한
○○○(질환명)

2. 용법·용량

- 치료적 탐색(2상), 치료적 확증(3상) 임상시험 및 단일제 기허가 사항 등을 근거로 용법·용량을 기재함.

3. 사용상의 주의사항

- 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함.

4. 저장방법 및 사용기간

- 의약품등의안정성시험기준(식약청 고시)에 따라 안정성시험자료를 근거로 기재함.

□ 기타 유의사항

- 고혈압 치료목적으로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제2조 제9호가목에 따른 개량신약 및 재심사 대상 품목에 해당될 수 있음.

<심사기준>

구분	고혈압 치료 목적으로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 신규 복합제를 개발하는 경우		
	제출자료 목록	주요 심사항목	
개발경위	질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등에 대해 개괄적으로 설명한 자료		
안정성	장기보존시험자료 (6개월 이상) + 가속시험자료 (6개월)		
독성	복합제에 대한 1종 이상의 - 단회투여독성시험자료 - 반복투여독성시험자료 (3개월 이상 투여) *다수의 병용처방사례, 저독성 약물 등을 근거로 독성시험자료제출 면제 가능		
임상	병용으로 진행하는 경우	복합제로 진행하는 경우	
	1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료 (1상)	1) 복합제에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료 (1상)	병용투여시 유의적인 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 유무를 평가함.
	2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)		병용투여와 복합제 투여간의 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.
	3) 복합제(또는 병용투여)에 대한 용량 반응 관계 평가자료	2) 복합제에 대한 용량 반응 관계 평가자료	개개 주성분에 대한 복합제(또는 병용투여)에 대한 용량-반응 관계를 탐색함
4) 개개의 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상)	3) 개개의 단일제 투여로 목표 치료효과에 도달하지 않은 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상)	신규 복합제를 이차치료제로 개발시 필요한 자료로, 개개의 단일제 투여로 치료 효과가 불충분한 환자를 대상으로 단일제 투여 대비 복합제 투여시 안전성 유효성을 비교·평가함.	

구분	고혈압 치료 목적으로 허가된, 서로 다른 기전의 단일제에 대해 신규 복합제를 개발하는 경우		
	제출자료 목록		주요 심사항목
	5) 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상)	4) 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상)	신규 복합제를 일차치료제로 개발시 필요한 자료로, 이전에 단일제에 대한 투여경험이 없는 중증 환자를 대상으로 단일제 투여 대비 복합제 투여시 안전성·유효성을 비교·평가함.
허가사항 작성기준			
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 치료적 확증 임상시험 결과를 근거로, 치료목적에 따라 일차요법과 이차요법을 구별하여 효능·효과를 기재함. 예) · 일차요법 : ○○○(질환명)에 대한 초기요법 · 이차요법 : 개개의 주성분의 단독요법으로 치료효과가 불충분한 ○○○(질환명) 		
용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험, 단일제 기허가사항 등을 근거로 용법·용량을 기재함. 		
사용상의 주의사항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함. 		
저장방법 및 사용기간	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품등의안정성시험기준(식약청 고시)에 따른 안정성시험자료를 근거로 기재함. 		
개량신약 및 재심사 부여 여부			
고혈압 치료목적으로 허가된 서로 다른 기전의 단일제에 대한 신규 복합제 허가시 개량신약 및 재심사 대상 품목에 해당될 수 있음.			

-고혈압·고지혈증 치료목적 복합제의 안전성·유효성 심사기준안-

□ 배 경

- 2009.1.30. 개발신약 인정기준이 마련됨에 따라 국내에서 시판중인 단일제를 복합제로 개발하는 것에 대해 민원인의 관심이 고조되고 있음.
- 고령화 사회로 접어들면서 고혈압, 고지혈증 등 다수의 만성 동반 질환자가 증가함에 따라, 다수의 의약품을 복용하는 불편함이 있음.
- 이에 서로 다른 범주에 해당하는 동반질환에 대해 복약순응도 개선을 위해 개발된 복합제의 안전성·유효성 심사기준을 사전에 명확히 제시함으로써 심사기준의 일관성을 확보하고, 심사결과에 대한 민원인의 이해 및 만족도를 증진시키고자 함.

□ 관련 규정

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중
 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제)

구분	제출자료	자료 목록															
		개발경위	안정성		독성					약리			임상		외국사용현황	비교표	
			완제		단회독성	반복독성	유전독성	생식독성	발암성	기타독성	효력	일반약리	ADME	임상			가교
			장기 또는 가속	가혹													
II. 자료제출의약품																	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																	
심사대상	면제근거 (국내사용예)																
새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	○	×	○	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	
비 고	동 규정 제28조제4항에 의거, 비임상시험자료의 경우 실시가 무의미하다고 판단되는 경우 면제가능 (예 : 개개 주성분의 기허가 효능·효과에 대하여 복합제 투여를 목적으로 하는 경우 효력시험자료 면제가능)																

* ○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

X : 자료가 면제되는 것

□ 적용범위

○ 다음 조건을 만족하는 의약품에 대하여 심사지침 적용 가능

- 1) 고혈압과 고지혈증 치료제로, 국내에서 병용투여 경험이 풍부함.
- 2) 개개 주성분이 이미 널리 시판중인 것으로, 안전성·유효성이 충분히 입증되었으며, 병용투여에 따른 유의한 약동학적 및 약력학적 상호작용이 없음.
- 3) 개개 주성분의 기허가 효능·효과, 용법·용량 범위 내에서 복약 순응도 개선 목적으로 투여하고자 함.

□ 고려사항

- 고혈압·고지혈증 치료목적으로 복합제를 개발하기 전에 다음 사항에 대한 특성을 고려하여야 함.

1. 치료효과 관련

- 1) 약리기전 : 개개 주성분의 약리기전 및 목표 치료효과가 상이함.
- 2) 주성분 선택 : 복합제의 개개 주성분들의 작용기전, 약동학, 임상적으로 권장되는 치료법 등을 고려하여 복합제에 대한 타당성이 입증되어야 하며, 개개 주성분의 투여목적에 해당하는 치료효과에 기여함이 입증되어야 함.

2. 투여방법 관련

- 1) 투여방법의 유사성 : 개개 주성분의 투여경로, 투여간격(예 : 1일 1회 투여), 투여시간(예 : 식전 투여) 등이 동일한 약물이 바람직함. 신청 복합제의 투여경로, 용법·용량이 개개 주성분에 대한 기허가사항과 상이한 경우, 이에 대한 안전성·유효성 입증이 추가적으로 요구됨.

3. 안전성 관련

- 1) 개개 주성분에 대한 내약용량, 안전성 프로파일 등 : 안전역이 좁은 약물, 임계용량 범위(critical dosage range)를 갖는 약물 등은 타당하지 않으며, 개개 약물의 약리기전, 이상반응 발현 양상 등을 고려해볼 때, 병용투여시 새로운 이상반응이 발현될 가능성이 있으나, 상호작용 등으로 인해 중증의 이상반응 발현이 증가할 가능성이 있는 약물 등은 바람직하지 않음.
- 2) 상호작용 여부 : 병용투여에 따른 약물상호작용 및 치료효과에 대한 상호영향이 적어, 개개 주성분의 안전성·유효성 프로파일에 유의한 영향이 없는 경우 복합제 개발이 선호됨. 병리기전 및 치료기전 등을 고려해볼 때, 개개 주성분의 병용투여시 약

동학적 및/또는 약력학적 상호작용이 나타날 가능성이 있는
약물인 경우 병용요법의 안전성·유효성(용량 범위 포함)에
대한 면밀한 평가가 요구됨.

□ 세부 심사기준

〈주요사례〉

- 고지혈증 치료제와 고혈압 치료제로 국내에서 허가된 의약품 단일제에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우
 - 심사사례 : 한국화이자제약(주) “카듀엣정 (주성분 : 암로디핀베실산염 / 아토르바스타틴칼슘)” (2004.11.23. 국내허가)

가. 제출자료 요건

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 복합제 개발목적에 고려하여, 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등 당해 의약품에 대한 판단에 도움을 줄 수 있는 자료 및 임상시험계획에 관한 사항을 간략하게 기술한 자료

2. 안정성시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제7조제3호에 적합한, 장기보존시험자료 (6개월 이상) 및 가속시험자료 (6개월)

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 의약품등의 독성시험기준에 따른, 복합제에 대한 단위투여독성시험자료

및 반복투여독성시험자료 (1종 이상, 3개월 이상 투여)

- 다만, 두 성분에 대한 병용처방 사례가 많거나, 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 문헌 등에 의한 LD₅₀값 등으로 보아 저독성 (LD₅₀이 2g/kg 이상)인 경우 독성시험자료제출 면제 가능

2) 약리시험자료 중 효력시험자료

- 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청 고시) 제28조제4항에 따른 면제 가능 : 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료 제출 면제 가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 단독 투여군과 병용 투여군 비교)

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)

(비교대상 : 개개 주성분의 병용 투여군과 복합제 투여군 비교)

3) 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향 평가자료 (3상, 별첨 1 참조)

(비교대상 : 위약군(필요시), 단일제 투여군, 복합제 투여군의 비교)

5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

나. 심사기준

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 현재 사용되고 있는 치료지침, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등을 종합적으로 고려하여 복합제 개발의 타당성 여부를 평가함.

2. 안정성시험자료

- 의약품안정성시험기준 및 의약품등의 품목허가·신고심사규정(식약청고시) 제7조제3호 및 의약품안정성시험기준에 따라 신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용(유효)기간의 적절성을 평가함.

3. 비임상시험자료

1) 독성시험자료

- 「의약품등의독성시험기준」 [별표12] 복합제의 제제별 독성시험에 따라 심사함.
- 복합제 투여용량은 개개 주성분의 LD₅₀을 고려하여, 신규 복합제 임상용량의 수배에 해당하는 용량을 투여함.
- 용량군은 대조군, 복합제 투여군(2~3개군), 개개 주성분의 고용량 투여군으로 구성함.
- 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 증후에 대하여 면밀히 평가함.
- 다만, 이미 병용요법이 확립되어 개개 주성분의 병용투여에 대한 상당한 임상적 사용 경험이 있고 약동학적 상호작용이 발견되지 않은 경우, 추가적인 독성시험은 불필요할 수 있음. 이러한 경우 그 타당성이 입증되어야 함.

2) 효력시험자료

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우, 효력시험자료제출 면제가능

4. 임상시험자료

1) 병용투여에 대한 약동학적 약물상호작용 평가자료

- 개개의 주성분에 대한 단일제 투여와 병용투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 임상적으로 유의한 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 유무를 평가함.
- 약물상호작용 평가시 모체 및 활성대사체에 대해 생체이용률을 평가함.

2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료

- 개개의 주성분에 대해 병용투여시와 복합제 투여시 약물의 생체이용률을 비교한 결과, 생물학적동등성 입증 여부를 평가함.
- 조성이 다른 여러 함량 복합제를 신청하는 경우, 고함량 복합제에 대해 동 임상시험을 수행하고, 다른 함량 제제에 대해 비교용출 시험자료를 제출할 수 있음. (함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침 참조)

3) 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향 평가자료

- 개개의 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자를 대상으로 개개의 주성분의 치료효과에 대해 상호 영향이 있는 지 여부를 평가함.
- 개개의 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자를 대상으로 개개의 주성분 단독투여시 치료효과가 복합제 투여군의 치료효과와 유사한 지 여부를 평가함.

- 투여용량, 투여기간, 평가변수 등은 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향을 평가하기에 충분하여야 함.
- 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 이상반응, 실험실 검사치 등에 대하여 면밀히 평가함.

4) 임상시험디자인은 동 지침에 국한되지 않으며, 신청 효능·효과, 용법·용량, 치료목적에 따라 달라질 수 있음.

다. 허가사항 작성기준

1. 효능·효과

- "두 약물(주성분 A와 주성분 B)을 동시에 투여하여야 하는 환자"에만 사용하도록 함.

2. 용법·용량

- 치료효과에 대한 상호 영향을 평가한 결과 유의한 치료적 상호작용이 없는 경우, 개개 주성분의 단일제 기허가 용법·용량을 준용하여 신규 복합제의 용법·용량을 작성함.
- "투여용량은 개개 주성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다."고 명기하고, 개개 주성분의 해당 효능·효과에 대한 용법·용량을 명기함.

3. 사용상의 주의사항

- 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과 등을 근거로 작성함.

4. 저장방법 및 사용(유효)기간

- 「의약품등의안정성시험기준」(식약청 고시)에 따라 안정성시험 자료를 근거로 설정함(외삽 가능).

□ 기타 유의사항

- 고혈압·고지혈증에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 개발된 복합제의 경우, 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 제2조제9호가목에 따른 개량신약에 해당될 수 있음.

별첨 1. 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호 영향 평가를 위한 임상시험 디자인

- 대상피험자 : 개개의 질환에 대한 선정기준을 모두 만족하는 동반 질환자
- 시험디자인 : 이중맹검, 무작위배정, 평행군 시험
- 투여방법
 - 투여군 :

투여군 1	투여군 2	투여군 3	투여군 4
위약군 (필요시)	단일제 투여군		복합제 (A/B 함유)
	고혈압 치료제 (A)	고지혈증 치료제 (B)	

- 투여용량 : 원칙적으로 개개 주성분에 대한 기허가 용량 범위 중 최고 용량을 투여하나, 안전성 등을 고려하여 이보다 낮은 상용량에서 실시할 수 있다.
- 투여기간 : 안전성 · 유효성 평가를 위한 충분한 기간동안 투여한다.
- 투약방법 : 개개 주성분의 기허가 용법 · 용량을 근거로 투약시점을 결정함. 만약 기허가 사항과 투약시점이 다른 경우, 투약시점 차이에 따른 효능 · 효과 차이가 없음을 추가로 입증하여야 한다.
- 평가항목
 - 유효성 : 모든 투여군에 대해 고혈압치료제 및 고지혈증치료제의 효능 · 효과를 모두 평가한다.
 - 1차 평가변수 : (예) 기저치 대비 LDL-C 수치 변화율, 기저치 대비 좌위 이완기 혈압 변화량
 - 안전성 : 활력징후, 이상반응, 임상실험실 검사 등을 평가한다.
- 결과평가 :
 - 유효성
 - 일차적으로 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군의 치료효과가 우위함을 입증한다.
 - (예 : 고혈압 치료효과는 고지혈증치료제 단독 투여군에 비해 복합제

투여군에서 임상적·통계적으로 우위함. 고지혈증 치료효과는 고혈압치료제 단독 투여군에 비해 복합제 투여군에서 임상적·통계적으로 우위함)

- 탐색적으로 단일제 투여시와 복합제 투여시 치료효과가 유사함을 평가함.
(예 : 복합제 투여군의 고혈압 치료효과는 단독 투여군의 고혈압 치료 효과와 유사하며, 고지혈증 치료효과는 단독 투여군의 고지혈증 치료 효과와 유사함)
- 유효성 결과분석시 다중 검정에 따른 1종 오류를 보정해주어야 한다.
(예 : group sequential design)
- 안전성 평가항목 : 다음 항목에 대해 평가하며, 특히 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 이상반응, 실험실 검사치 등에 대하여 면밀히 평가함.
 - 이상반응 : 약물 투여 후 발생한 이상반응의 발현 건수와 한번 이상 부작용을 경험한 환자의 비율에 대하여 치료군간 비교한다. 치료군별 중증도, 치료약과의 인과관계별로 분석한다.
 - 맥박, 실험실 검사치, 신체검사, 심전도 등 : 치료군내 비교 및 치료군 간의 비교를 실시한다.

<심사기준>

구분	고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우		
	제출자료 목록	주요 심사항목	
개발경위	질환의 특성(병리기전, 환자분포, 발현율 등), 치료방법, 병용투여 경험, 개개 주성분 및 병용투여시 안전성·유효성 정보 등에 대해 개괄적으로 설명한 자료	복합제 개발의 타당성 여부	
안정성	장기보존시험자료 (6개월 이상) + 가속시험자료 (6개월)	신청 포장용기에서의 저장방법 및 사용(유효)기간 입증 가능 여부	
독성	복합제에 대한 1종 이상의 - 단회투여독성시험자료 - 반복투여독성시험자료 (3개월 이상 투여) *다수의 병용처방사례, 저독성 약물 등을 근거로 독성시험자료제출 면제 가능	단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 증후 발현 여부	
임상	병용으로 진행하는 경우	복합제로 진행하는 경우	병용투여시 유의적인 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면에서의 유의적인 변화 병용투여와 복합제 투여간의 생물학적동등성 입증 여부 개개 주성분 단독투여시 치료효과가 복합제 투여군의 치료효과와 유사한 지 여부
	1) 병용투여에 대한 약물 상호작용 평가자료 (1상)	1) 복합제에 대한 약물상호작용 평가자료 (1상)	
	2) 복합제에 대한 생체이용률 평가자료 (1상)	-	
	3) 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호영향 평가 (3상)	2) 개개 주성분의 치료효과에 대한 상호영향 평가 (3상)	
기타	저함량제제에 대해서는 비교용출시험자료 제출 가능		함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성지침 참조

구분	고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약순응도 개선 목적으로 복합제를 개발하는 경우	
	제출자료 목록	주요 심사항목
허가사항 작성기준		
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> ◦ “두 약물(주성분 A와 주성분 B)을 동시에 투여하여야 하는 환자 ‘에만 사용하도록 함. ◦ 치료효과에 대한 상호 영향 평가시험을 실시한 질환을 우선적으로 명기하되, 개개 성분별 기허가 효능·효과가 2개 이상인 경우 병리기전 및 치료기전, 질환범주 및 상호연관성, 동시 발현율 등을 고려하여 추가적으로 인정가능. 	
용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> ◦ “투여용량은 개개 주성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.”고 명기하고, 개개 주성분에 대하여 국내 기허가 용법·용량을 명기함. 	
사용상의 주의사항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 개개 주성분(단일제)의 기허가사항 및 복합제에 대한 임상시험 결과를 등을 근거로 작성함. 	
저장방법 및 사용(유효)기간	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 「의약품등의안정성시험기준」(식약청 고시)에 따라 안정성시험자료를 근거로 설정함. (외삽 가능) 	
개량신약 및 재심사 부여 여부		
고혈압 및 고지혈증 치료에 대해 복약 순응도 개선 목적으로 개발된 복합제의 경우, 개량신약에 해당될 수 있음		

<참고문헌>

1. 고혈압 치료제에 대한 임상시험평가지침 (2009)