

## 구매조건부신제품개발사업 구매연계형 과제제안서

### I. 개발기술 개요

① 개발과제명	본태성 고혈압 환자를 위한 텔미사르탄과 아젤니디핀을 함유하는 복합정제 개발			
② 개발제품명	텔미사르탄·아젤니디핀 복합정제			
③ 기술분류	구 분	산업기술 표준분류	국가과학기술 표준분류	6T
	대분류	바이오·의료	보건의료	BT
	중분류	의약바이오	의약품/의약품개발	보건의료관련응용
	소분류	저분자의약품	의약품 제형개발/생산기술	기타 보건의료 관련 응용기술
	* 수요처의 업종이 아닌 개발제품의 기술분류를 기재, 별첨 참조			
④ 개발기간 및 연구개발비 규모	개발기간	24 개월	정부지원 연구개발비	5 억원
	* 개발기간은 시험평가(신뢰성 인증)소요기간을 포함하여 예상되는 총 개발기간을 기재, 향후 조기완료가 가능하므로 적절한 기간을 산정 * 정부지원연구개발비는 공고문의 유형별 지원조건을 참조하여 총 정부지원연구개발비 계상			
⑤ 구매계획	구 분	구매수량	구매단가	예상구매액
	1년차	0 (개)	0 (백만원)	0 (백만원)
	2년차	3 (개)	75 (백만원)	225 (백만원)
	3년차	5 (개)	75 (백만원)	375 (백만원)
	4년차	10 (개)	75 (백만원)	750 (백만원)
	5년차	10 (개)	75 (백만원)	750 (백만원)
	5년차 이후	10 (개)	75 (백만원)	750 (백만원)
	총 계	38 (개)	75 (백만원)	2,850 (백만원)
	* 구매예상액은 정부출연금의 3배 이상			
⑥ 키워드	(한글)	고혈압	텔미사르탄	아젤니디핀
	(영문)	Hypertension	Telmisartan	Azelnidipine

## II. 개발기술 세부내용

<p>⑦ 개발 목표 및 개발필요성</p>	<p>◇ (고혈압) 고혈압은 동맥을 지나는 혈류의 관류혈압이 여러 원인으로 인해 높아진 상태를 의미함. 이러한 고혈압을 오랜 기간 방치하면 뇌졸중, 심부전, 신장 질환 등과 같은 이차적 합병증의 위험성이 장기간에 걸쳐 증가하게 됨. 따라서 고혈압으로 진단받으면 반드시 약물을 이용해 혈압을 정상으로 조절해야 함.</p> <p>◇ (사용 약제) 고혈압 환자의 혈압 조절을 위해 처방되는 항고혈압제로는 안지오텐신전환효소억제제(ACEI) 계열과 사르탄류로 불리는 안지오텐신수용체차단제(ARB), 칼슘채널차단제(CCB), 티아지드계 이뇨제 등이 있음. 이 중 ACEI와 ARB 약제는 혈압 강하에 유사한 기전을 가지고 있으나, ACEI 약제가 동양인에게 더 빈번한 부작용을 나타내기 때문에 국내에서는 ARB 약제가 훨씬 더 광범위하게 사용되고 있음.</p> <p>◇ (병용 투여) 단일 약물의 투여로 혈압이 조절되지 않는 환자들에게는 다른 기전의 항고혈압제를 병용 투여하여 혈압을 조절하는 치료가 수행되는데 주로 ARB 약제와 CCB 약제를 병용하여 투여함.</p> <p>◇ (ARB) ARB 약물은 사르탄류로 불리며 대표적으로 발사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 칸데사르탄, 피마사르탄 등이 있음. 발사르탄과 로사르탄은 불순물에 대한 이슈가 있어 상대적 안전성이 큰 텔미사르탄의 비중이 커지고 있음.</p> <p>◇ (CCB) CCB 약물은 Dihydropyridine(DHP) 계열과 Non-DHP 계열로 분류되며 DHP 계열은 주로 고혈압에, Non-DHP 계열은 부정맥 등 심혈관계 질환에 처방됨. DHP 계열 약물은 대표적으로 암로디핀, 니페디핀, 레르카니디핀, 아젤니디핀 등이 있으며, 특히 최근 아젤니디핀 품목이 국내 최초로 허가되었음. 아젤니디핀은 기존 널리 사용된 암로디핀에 비해 혈압강하 효과가 뛰어나고 혈압 조절이 안정적이며, 부작용이 적은 것으로 알려져 있음.</p>
------------------------	--

	<p>◇ (복합제제 개발의 필요성) 항고혈압제의 경우 혈압이 정상 범위까지 조절된 이후에도 정상 혈압의 유지를 위해 꾸준한 약물 복용이 필요함. 이때 병용 투여로 인해 환자가 한번에 복용해야 하는 약의 개수가 많을 경우 환자의 복약 순응도가 저하되어 약물의 치료 효과가 감소됨. 따라서 병용 투여되는 약물을 복합제로 개발 시 환자의 복약 순응도를 개선하여 환자의 직접적인 치료 효과를 상승시킬 수 있음.</p> <p>◇ (텔미사르탄과 아젤니디핀 복합제 개발) 동일한 약물을 투여하더라도 환자 개인의 상태에 따라 효과가 다르게 나타나는 의약품의 특성상, 다양한 약물의 개발은 의료인에게 더 많은 치료 옵션을 제공하고 이는 국민 보건 증진에 이바지할 수 있음. ARB 약제 중 비중이 커지는 텔미사르탄과 혈압 신규 CCB 약제인 아젤니디핀의 복합제 개발로 새로운 치료 옵션을 제공함.</p> <p>◇ (텔미사르탄 아젤니디핀 복합제 개발 기술) 텔미사르탄은 체내 흡수율 향상을 위해 염기성 첨가물을 다량 사용해야 함. 따라서 텔미사르탄 제제는 염기성 첨가물에 의한 조해성을 가지고 있으며 공기 중의 수분을 흡수하여 녹거나 물러지는 특성이 있음. 또한 아젤니디핀은 온도와 pH에 민감한 성분이기 때문에 불안정한 주성분의 안정성을 증가시킬 수 있는 제제학적 기술의 개발이 필요함. 최초로 개발되는 복합제로 관련 제제학적 기술을 보유한 연구기업과의 협업이 필요함.</p>
<p>⑧ 수요처 기술수요 (상세히)</p>	<p>※ 구매 등 매출효과, 원가절감 및 수입대체 효과, 고용창출 효과 등</p> <p>환자의 복용편의성을 위해 최근 고혈압 치료 동향은 복합제의 비중이 늘어나고 있음. 이러한 시장 수요에 따라 세계 최초 복합제를 개발 및 공급하여 국내 및 해외시장 매출을 확보할 수 있음. 일반적으로 복합제의 보험약가는 개별 단일제 약가를 합산한 가격보다 낮게 책정됨. 고혈압 등의 만성질환은 치료 약물의 장기 복용이 필요하며 고가의 약은 환자에게 큰 부담이 될 수 있으나 복합제 투여로 환자의 비용 부담 감소 및 의료보험 재정의 건전화에 기여할 수 있음.</p> <p>→ 신규 제품 개발로 국내 및 해외 시장 개척</p> <p>→ 복합제 투여로 증대된 비용효과성에 따라 처방량 확보</p>

	<p>텔미사르탄을 함유하는 해외 유사 제품 및 국내 유사 제품은 대부분 이층정의 형태로 이루어져 제조 시 많은 공수와 별도의 첨가제 투입이 필요함. 개발 목표 제품은 이를 단층정 형태로 변경하여 공정 단순화에 따른 공수 및 첨가제 사용량 감소를 통해 원가 절감.</p> <p>→ 단층정 개발을 통한 원가 절감</p>
	<p>텔미사르탄의 체내 용해도 향상을 위해 텔미사르탄 제제는 염기성 제제를 사용하고 이로 인해 조해성을 가지게 되어 수분 차단을 위한 별도의 포장에 요구됨. 또한, 아젤니디핀은 pH와 온도에 민감하여 적절한 pH 조절 및 안정화제 선정과 그 규격 설정 등을 포함하는 제제학적 기술이 필요함. 상기된 조해성과 안정성의 이유로 텔미사르탄과 아젤니디핀 개별 단일제는 대부분 Alu-Alu, PTP, 제습제 동봉 알루미늄 포장 등의 낱알모음포장 형태로 포장되어 포장 비용의 비중이 큼. 개발 목표 제품은 안정성을 향상시키는 제제학적 기술을 바탕으로 포장을 단순화하여 포장 형태에 따른 비용을 절감할 수 있음.</p> <p>→ 제제학적 기술 개발을 통한 포장 단순화로 비용 절감</p>
	<p>개발 목표 제품의 해외 유사 제품인 트윈스타정(텔미사르탄, 암로디핀 복합제)의 2021년 수입액은 \$51,301,561으로 확인됨. 국내 신규 성분인 아젤니디핀이 암로디핀 점유율의 최소 20% 이상의 시장 규모를 형성할 것으로 예상됨.</p> <p>→ 복합제 개발을 통해 약 130억원 이상의 수입대체 효과 발생</p>
	<p>신규 제품 개발을 통한 의약품 연구 및 제조 인력, 사전 및 사후 관리 인력과 향후 제품 발매 이후 영업 인력 등 고용창출 효과가 있을 것으로 기대함.</p>

<p>⑨ 개발기술 세부요구수준 (성능, 규격 등)</p>	※ 개발제품의 세부성능, 규격 등	
	※ (필요 시) 국내·외 기술동향 및 수준	
	제품명	텔미사르탄·아젤니디핀 복합제 (연구개발목표)
	유효성분	텔미사르탄 80mg 아젤니디핀 16mg
	제조	(주)인트로바이오파마
		미카르디스정(기허가 단일제)
		텔미사르탄 80mg
		한국베링거인겔하임(주)

	업체		
	효능 효과	텔미사르탄 또는 아젤니디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	1. 본태고혈압 (후략)
	용법 용량	이 약의 권장용량은 1 일 1 회 1 정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 아젤니디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.	1. 본태고혈압 성인 : 텔미사르탄으로서 1 일 1 회 40 mg 경구투여할 것이 권장되며, 환자에 따라 1 일 1 회 20 mg 으로 유효할 수 있다. 필요한 경우 1 일 1 회 80 mg 까지 증량할 수 있다. 이 약은 히드로클로로티아지드 등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여시 추가적인 혈압강하 효과를 나타낸다. 용량을 증가할 때는 치료시작 후 4 ~ 8 주에 최대 혈압강하 효과를 나타낸다. (후략)
	일반/ 전문	전문	
	저장 방법	기밀용기, 실온보관(1~30℃)	
	사용 기간	제조일로부터 36개월	
	포장 단위	PTP or 병 포장	
	개발항목(성능지표)	규격/단위	개발목표
	1. 함량	각 성분 90~110%	적합
	2. 텔미사르탄 용출률	30분 후 용출률(%)	80% 이상
	3. 아젤니디핀	45분 후 용출률(%)	75% 이상
		객관적 측정 방법	
		공인인증기관 평가 (식약처 지정 품질시험기관)	
		공인인증기관 평가 (식약처 지정 품질시험기관)	
		공인인증기관	

	용출률			평가 (식약처 지정 품질시험기관)
4.	불순물	텔미사르탄 개개미지유연물질 총 유연물질	0.2% 이하 1.0% 이하	공인인증기관 평가 (식약처 지정 품질시험기관)
		아젤니디핀 RRT 0.10 RRT 0.13 RRT 0.50 RRT 1.42 개개미지유연물질 총 유연물질	0.9% 이하 0.4% 이하 0.8% 이하 0.8% 이하 0.2% 이하 3.5% 이하	
5.	텔미사르탄 생체이용률 평가	log 0.6 ~ 1.35	적합	국내 임상시험기관
6.	아젤니디핀 생체이용률 평가	log 0.6 ~ 1.35	적합	국내 임상시험기관
7.	안정성	식약처 고시 「의약품등의 안정성시험 기준」에 따라 장기보존시험 및 가속시험 실시	0개월, 3개월, 6개월 적합	공인인증기관 평가 (식약처 지정 품질시험기관)
신뢰성 인증방법		1-4. 세계 최초 개발 제품으로 공정서 등에 기재된 복합제 기준 및 시험방법은 없으나 미국약전 USP의 텔미사르탄 단일 정제 시험법 및 일본약전 JP의 아젤니디핀 단일 정제 시험법을 참고하여 시험법을 설정하였음. 5-6. 식약처 민원인안내서 「복합제 임상시험 가이드라인」에 따라 설정하였음. 7. 식약처 고시 「의약품등의 안정성시험 기준」에 따라 장기보존시험 조건(25±2℃, 상대습도 60±5%)과 가속시험 조건(40±2℃, 상대습도 75±5%)에서 기준 및 시험방법과 동일한 방법으로 시험함.		
※개발 목표 및 품목 허가 - 제형 연구 텔미사르탄과 아젤니디핀 복합 단층정을 위한 제제학적 기술 확보. 조해성과 안정성을 개선한 국내 최초 복합제 개발.				

	<p>- 비임상시험 동물모델을 이용하여 주성분 사이의 상호작용 또는 약동학적 동태 확인. 반복독성시험을 통해 개발 제품의 독성 확인. 2023년 말 수행.</p> <p>- 1상 임상시험 기허가 텔미사르탄 단일제 및 아젤니디핀 단일제와 약동학적 동태를 비교하여 기허가 단일제와 동등한 약동학적 동태 확인. 2024년 초 ~ 2024년 말 수행. (본 과제 수행 목표)</p> <p>- 3상 임상시험 현 과제 이후 본태성 고혈압 환자를 대상으로 하여 개발 제품의 혈압조절 효능 입증. 2024년 말 ~ 2025년 초 수행.</p> <p>- 품목 허가 임상시험 자료 및 안정성 자료 등 식약처 허가 제출 자료 확보하여 품목 허가 신청. 2025년 허가 진입.</p> <p>* 핵심항목 5가지 이상으로 작성하되, 필요시 칸을 추가하여 작성</p>
<p>⑩ 비교 (특이사항 등)</p>	<p>※ 해외인증, 수요처의 시험테스트 요건, 적용시기, 개발요건 등</p> <p>● 세계 최초 복합제 개발 텔미사르탄과 아젤니디핀 복합제 기허가 제품 없음.</p> <p>● 텔미사르탄 성분의 조해성 관리 텔미사르탄 함유 제품은 텔미사르탄 성분의 조해성으로 인하여 특수한 제제 관리 기술이 필요함. 관련 기술을 보유하고 있는 중소기업과 연계하여 복합제에 적용할 수 있는 기술 개발 예정.</p> <p>● 수요처의 시험테스트 요건 사용 원료에 대한 시험성적서 및 품질 관리. 제품의 시험성적서 및 안정성 확인.</p> <p>● 적용시기 임상시험 완료 이후 품목허가 완료 시. 2025년 상반기 예상.</p>