안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2010 년 10 월 13 일

담당자	연구관	과 장

종류 : 안전성유효성심사필요(함량추가 등)

① 회 사 명	한국엠에스디(주)	② 문서번호	허가20100082299
③ 제 품 명	코자엑스큐정 10/50밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214
⑤ 원료약품분량	◦ 이 약 1정(420.1 mg) 중		

배합목적	원료명	규 격	분 량 10/50	단 위
주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램
주성분	암로디핀캄실산염 (암로디핀으로서)	별규	15.68 (10.00)	밀리그램

⑥ 성 상	진분홍색의 장방형 필름코팅 정제
⑦ 신청효능·효과	1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법
⑧ 신청용법·용량	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. 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. ◦ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20～50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도～중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 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 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. ◦ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 (직접 포장용기 : 병 - HDPE, 뚜껑 - PP, LDPE, PTP 포장 - PVDC-Al, PVDC-AL, Al-Al)
⑩ 기원 및 개발경위	국내 기허가 품목 (한국엠에스디(주) “코자엑스큐정 5/50밀리그램, 5/100밀리그램”)에 대하여 신규 고함량 제제(10/50 밀리그램)를 허가받고자 함.

⑪ 약리작용기전	◦ 로자탄칼륨 : 안지오텐신 수용체 차단제 (angiotensin receptor blocker, ARB) ◦ 암로디핀캄실산염 : 칼슘채널차단제 (calcium channel blocker)
⑫ 국내외 사용현황	<단일제 국내 허가현황> ◦ 암로디핀 : - 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg (베실산암로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.) - 한미약품(주) “아모디핀정(캄실산암로디핀)” (국내허가 : 2004.6.8.) ◦ 로자탄칼륨 : 한국엠에스디(주) “코자정(로자탄칼륨)” (국내허가 : 1996.1.26.) <복합제 허가> ◦ 한미약품(주) “아모잘탄정 5/50mg, 5/100mg” (최초허가일 : 2009.3.31.) ◦ 한국엠에스디 “코자엑스큐정 5/50mg, 5/100mg” (최초허가일 : 2009.3.31.) ◦ 2010.6.17. stage 2 고혈압 환자에 대한 효능·효과, 용법·용량 등 추가
⑬ 관련조항	◦ 의약품등의 품목허가·신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제1항 및 별표1의 Ⅱ. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 함량증감의약품 (복합제 → 함량증감 복합제) 및 동규정 주4 ◦ 동규정 제28조제4항 : 단회투여독성시험자료(△) 면제가능 (면제사유 : 고혈압치료제로 기허가 저함량제제와 동일 효능·효과로 고함량 제제를 신규 허가받고자 함.)
⑭ 검토결과	시정적합 <시정사항> 1. 제조방법 : 직접 포장용기 중 기밀에 해당하지 않는 용기(PVC-Al) 삭제 2. 사용상의 주의사항 : 용어수정 (시정근거 : 기허가 제제(5/50mg, 5/100mg)와 허가사항 통일)
<참고사항>	

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 제조방법, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 제조방법 : 14. 포장 공정 중 직접 용기에서 PTP-포장 중 “PVC-Al”을 삭제함.

나. 사용상의 주의사항 중 4. 이상반응 항 및 6. 상호작용 항

4. 이상반응

1) 이 약 (암로디핀/로자탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302) 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로자탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

<표1> 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 뇌경색
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	때때로	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심계항진
혈관이상	때때로	홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	때때로	호흡곤란, 기침
감각기관 이상	때때로	어지러움(vertigo), 안구충혈
신장 및 방광 이상	때때로	빈뇨

*임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

◦ 혈관계: 홍조

◦ 전신: 피로, 부종

◦ 심혈관계: 심계항진

◦ 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음

◦ 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.

(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

◦ 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

◦ 혈관계: 저혈압, 혈관염

◦ 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전

◦ 생식기계: 발기부전, 여성형 유방

◦ 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토

◦ 대사/영양: 고혈당

◦ 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

◦ 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

◦ 정신계: 불면, 기분변화

◦ 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

◦ 피부/부속기계: 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기

◦ 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

◦ 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

◦ 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

◦ 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

(3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

(4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

◦ 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

◦ 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

◦ 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

◦ 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

② 로자탄

(1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로자탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로자탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통

로자탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈거풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다.

이상에서 열거된 이상반응 외에 로자탄 단독투여 임상시험 중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 추가적인 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.

◦ 전신 : 안면부종, 발열, 기립성 효과, 실신

◦ 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동

◦ 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토

◦ 혈액계 : 빈혈

◦ 대사계 : 통풍

◦ 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력

◦ 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전

◦ 호흡기계 : 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈

◦ 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 광과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기

◦ 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 맛도착증, 이명, 시력저하

◦ 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 요도감염

2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 저해제를 투여 받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로자탄 50밀리그램이군, 리시노프릴 20밀리그램 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생율은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2‡	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

†인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

‡인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로자탄의 시판후조사에서 보고되었다.

(3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

◦ 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.

◦ 소화기계 : 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상

◦ 전신 및 투여부위: 권태

◦ 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)

◦ 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.

◦ 신경계 장애 : 미각이상

◦ 호흡기계 : 마른기침

◦ 피부 : 홍색피부증

◦ 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다.

(4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단 시 대개 없어진다.
(5) 대조임상시험에서 로자탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.
  ◦ 크레아티닌, BUN : 로자탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
  ◦ 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로자탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간 (각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
  ◦ 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로자탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.
(6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 쇽 증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(8) 아나필락시양 증후군

6. 상호작용

1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
2) 암로디핀 및 로자탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
① 암로디핀
(1) 암로디핀은 치아자이드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
(2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
(3) 자몽쥬스: 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
(4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:
  ◦ 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
  ◦ 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
  ◦ 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시,

각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

◦ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

◦ 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 암로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소 시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

◦ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.

◦ 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

◦ 에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

◦ 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

◦ 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로자탄 : 기허가사항과 동일. 끝.