<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 7월 9일

담당자	연구관	과 장
김은영	이윤숙	서경원

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20140043727, 20140062850
③ 제품명	에스살탄정10/160mg 에스살탄정5/80mg
④ 원료약품 분량	▫에스살탄정10/160mg: 1정(315mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 13.87밀리그램 (암로디핀으로서 10mg), 발사르탄(USP) 160밀리그램 ▫에스살탄정5/80mg: 1정(157.5㎎) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.935밀리그램 (암로디핀으로서 5mg), 발사르탄(USP) 80밀리그램
⑤ 효능·효과	암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
⑥ 용법·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 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. ·5/80밀리그람 : 암로디핀 5밀리그람 또는 발사르탄 80밀리그람 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ·5/160밀리그람 : 암로디핀 5밀리그람 또는 발사르탄 160밀리그람 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ·10/160밀리그람 : 암로디핀 10밀리그람 또는 발사르탄 160밀리그람 단독요법 또는 5/160밀리그람으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리

	함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. 신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다. 간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄 · 담즙 분비정지 환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다. 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국노바티스(주), 엑스포지정10/160mg) 비교용출시험결과보고서 (대조약 : 명인제약(주), 에스살탄정10/160mg)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가

- 발사르탄 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품 266번
- 암로디핀 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표3]그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품 42번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
- 제17조제2항의 단서조항 및 제7조제2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준, 기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 명인제약(주) 에스살탄정10/160mg은 공고대조약인 한국노바티스㈜ 엑스포지정10/160밀리그램과 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적동등성을 입증하였고, 에스살탄정5/80mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 에스살탄정10/160mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 에스살탄정10/160mg(명인제약(주))과 대조약 엑스포지정10/160밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 43명의 혈중 발사르탄 및 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 암로디핀은 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음. 발사르탄의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25를 벗어났음. 다만, AUC_t, C_{max}의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.11 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

1) 암로디핀

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-144hr}$ (pg·hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엑스포지정10/160밀리그램 (한국노바티스㈜)	*264342.28±67625.17*	*6416.321±1727.79*	*6.65±6.53*	*39.47±7.95*
시험약	에스살탄정10/160밀리그램 (명인제약㈜)	*262479.12±63246.10*	*6723.55±1624.99*	*5.28±0.73*	*44.73±21.85*
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.96~1.04*	*log 0.99~1.15*	-	-

(평균값±표준편차, n=43)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 발사르탄

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엑스포지정10/160밀리그램 (한국노바티스㈜)	*34540.36±16330.66*	*4774.68±2175.79*	*3.24±1.18*	*5.41±1.06*
시험약	에스살탄정10/160mg (명인제약(주))	*35285.98±14296.59*	*5077.08±2152.04*	*3.26±1.48*	*6.19±2.73*
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.90~1.26*	*log 0.89~1.31*	-	-
로그변환한 평균치의 차		*log 1.05*	*log 1.11*		

(평균값±표준편차, n=43)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

2-1. 에스살탄정10/160mg

· 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 에스살탄정10/160mg(명인제약(주))과 대조약 엑스포지정10/160밀리그램(한국노바티스㈜)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 발사르탄 성분 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.

2-2. 에스살탄정5/80mg

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 에스살탄정5/80mg(명인제약(주))은 대조약 에스살탄정10/160mg(명인제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.