안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 11 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	최기환

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한림제약(주)	② 문서번호	20140180103(14.10.21)
③ 제 품 명	로디비카정5/20밀리그램	④ 구분	제조, 전문, 214(혈압강하제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중, 에스암로디핀니코틴산염(별규) 6.506mg(에스암로디핀으로서 5mg), 올메사탄메독소밀(EP) 20.0mg		
⑥ 성 상	5/20mg : 연한 적갈색의 원형 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	암로디핀(에스암로디핀) 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀(에스암로디핀) 또는 올메사탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 최대투여용량은 5/40밀리그램이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다. - 2.5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램(에스암로디핀 2.5밀리그램) 또는 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	- 5/20밀리그램 : 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 2.5/40밀리그램 : 2.5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/40밀리그램 : 2.5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ◦신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatine clearance 20-60mL/min)의 올메사탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다. ◦혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다. ◦간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항 참조) ◦고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. ◦소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.
⑨ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

⑩ 기원 및 개발경위	고혈압 치료목적의 에스암로디핀니코틴산염/올메사탄메독소밀 복합제로서 기허가 품목 한국다이이찌산쿄, 세비카정(암로디핀베실산염/올메사탄메독소밀)의 염변경 및 이성체 함유제제임
⑪ 약리작용기전	암로디핀 : 칼슘채널차단제 올메사탄 : 안지오텐신 수용체길항제
⑫ 국내외 사용현황	<국내> - 암로디핀/올메사탄 복합제 . 한국다이이찌산쿄, 세비카정 5/20, 10/20, 5/40, 10/40mg, 08.08.08 (재심사 ~2014.08.07) <국외> - 에스암로디핀/올메사탄 복합제는 해외 시판사례 없음. - 암로디핀/올메사탄 복합제 . 프랑스(VIDAL 2012), 독일(ROTE LISTE 2012) 등 : SEVIKAR 20/5, 40/5, 40/10mg, Daiichi Sankyo
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제27조제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 함량만의 증감
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1. 자료 제출 조건

• 동 품목은 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하며 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음할 수 있음

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 - 한림제약(주), 로디비카정5/20밀리그램

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제27조제1항
[별표1] II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	△	×	×	×	×	×	※	※	※	-	○	×	○	○	주4
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	-	○	×	×	○	

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 동 품목들은 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정 5/40mg)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하며 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주 4에 근거하여 비교용출시험자료로 '4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음할 수 있음
- 동 품목허가를 위한 안전성・유효성 심사 자료로 비교용출시험자료가 제출되었으며 동 자료에 대해 약효동등성과 검토 결과, 적합함. 또한 신청한 허가사항은 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정 5/40mg)와 동일함
- 따라서 제출한 안전성・유효성 심사자료 및 신청한 허가사항은 타당하다고 사료됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료목적의 에스암로디핀니코틴산염/올메사탄메독소밀 복합제로서 기허가 품목 한국다이이찌산쿄, 세비카정(암로디핀베실산염/올메사탄메독소밀)의 염변경 및 이성체 함유제제임
- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정5/40mg)의 저함량 제제를 신규 허가 받고자 함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 에스암로디핀니코틴산염: 별첨규격(성상, 확인, 비선광도, 융점, 수분, 강열잔분, 순도, 이성체, 잔류유기용매, 함량)
- 올메사탄메독소밀: EP 규격
- 기준 및 시험방법: 성상, 확인, 함량균일성, 용출, 유연물질, 함량, 이성체

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 제출자료: 장기보존 9개월, 가속 6개월 시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료

- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정5/40mg)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하여 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '4. 독성에 관한 자료'를 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정5/40mg)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하여 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '5. 약리작용에 관한 자료'를 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로디비카정5/40mg)에 대한 저함량 제제로서 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하여 '의약품의품목허가신고심사규정' [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음

6.1. 비교용출시험자료

- 5/20mg : 의동고시 용출조건에서 두 성분 모두 동등하였음

- **신청 효능·효과**

에스암로디핀(암로디핀) 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

- **신청 용법·용량**

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에

복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(에스암로디핀(암로디핀) 또는 올메사탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
이 약의 최대투여용량은 5/40밀리그램이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.

권장되는 투여용량은 다음과 같다.
- 2.5/20밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램) 또는 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/20밀리그램 : 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 2.5/40밀리그램 : 2.5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/40밀리그램 : 2.5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

◦ 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자(creatine clearance 20-60mL/min)의 올메사탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.

◦ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항 참조)

◦ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.

◦ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성・유효성이 확립되어 있지 않다.