안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2015 년 1 월 일

담당자	연구관	과 장
조일영	강주혜	최기환

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)엘지생명과학	② 문서번호	20140121591(14.7.14.) 20140135446(14.8.6.)
③ 제 품 명	로바티탄정5/80mg, 5/160mg	④ 구분	제조, 전문, (219, 기타의순환계용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	• 5/80mg: 이 약 1정(179.0mg) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg), 발사르탄 80mg • 5/160mg: 이 약 1정(355.2mg) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg), 발사르탄 160mg		
⑥ 성 상	• 5/80mg: 밝은 주황색의 원형 필름코팅정제 • 5/160mg: 밝은 주황색의 타원형 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ◆ **발사르탄** 1. 본태고혈압 2. 심부전 ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class Ⅱ ~ Ⅳ) 3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소 증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소		

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

	◆ **로수바스타틴** 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb): 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
⑧ 신청용법・용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 발사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. ◆ **발사르탄** 1. 본태고혈압 식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다. 1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구 투여가 권장된다. 혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다. 2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

	3) 신장애 환자 : (1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다. (2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. (3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다. 4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다. 2. 심부전 성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40 mg 경구투여가 권장되며, 1회 80 mg 또는 160 mg까지 증량할 수 있다. 이뇨제 병용 투여 시 이뇨제의 용량감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여 용량은 320 mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다. 3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소 성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20 mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다. 저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다. 심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다. 4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 경우 용량조절이

	필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다. 5. 간장애 환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80 mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다. 6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다. ◆ **로수바스타틴** 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다. 2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다. 3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다. 4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인

	환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. 5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 발사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.
⑨ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	• 고혈압 치료제로 사용되는 발사르탄(Valsartan)과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴(Rosuvastatin)을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함 • 기허가된 자사의 고함량 복합제(로바티탄정 20/160mg)의 저함량 제제를 신규 허가 받고자 함
⑪ 약리작용기전	• 발사르탄(Valsartan): Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤 • 로수바스타틴(Rosuvastatin): 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함
⑫ 국내외 사용현황	<국내 허가 현황> • (주)엘지생명과학, 로바티탄정 20/160mg, 20/80mg, 10/160mg, 10/80mg (허가 13.10.10.)
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 - (주)엘지생명과학, 로바티탄정5/80, 5/160밀리그램

○ 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(로바티탄정 20/160mg)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(로바티탄정 20/160mg)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 치료제로 사용되는 발사르탄(Valsartan)과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴(Rosuvastatin)을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함
- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로바티탄정 20/160mg)의 저함량 제제를 신규 허가 받고자 함

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 발사르탄: USP규격
- 로수바스타틴칼슘: 별첨규격(성상, 확인, 비선광도, 순도, 수분, 정량, 기타)
- 기준 및 시험방법: 성상, 확인, 용출, 제제균일성, 함량, 유연물질

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 제출자료: 장기보존 12개월, 가속 6개월 시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료

- 기허가된 자사의 고함량 복합제(로바티탄정 20/160mg)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(로바티탄정 20/160mg)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(로바티탄정 20/160mg)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

- 5/80mg : 의동고시 용출조건에서 두 성분 모두 동등하였음
- 5/160mg : 의동고시 용출조건에서 두 성분 모두 동등하였음

- **신청 효능・효과**

이 약은 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

◆ 발사르탄

1. 본태고혈압
2. 심부전

ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class Ⅱ ~ Ⅳ)

3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소

증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소

◆ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb): 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제

2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리반출법)의 보조제

3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연

4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제

5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의

- 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 심근경색에 대한 위험성 감소
- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

- **신청 용법·용량**

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 발사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

◆ 발사르탄

1. 본태고혈압

식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다.

1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구투여가 권장된다.
혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다.
혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.

2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

3) 신장애 환자 :

(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.

(2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

(3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를

시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

2. 심부전

성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40 mg 경구투여가 권장되며, 1회 80 mg 또는 160 mg까지 증량할 수 있다. 이뇨제 병용 투여 시 이뇨제의 용량감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여용량은 320 mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다.

3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소

성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20 mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다.

저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다.

심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.

5. 간장애 환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80 mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.

6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

◆ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.

3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전

환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다.

4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.

5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

발사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.