

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2014 년 9 월 일

종류 : 품목허가

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	최기환

① 회 사 명	한림제약(주)	② 문서번호	20140138159 20140138167 20140138176(14.08.08)																								
③ 제 품 명	로디비카정5/40밀리그램 로디비카정2.5/40밀리그램 로디비카정2.5/20밀리그램 (에스암로디핀니코틴산염, 올메사탄메독소밀)	④ 구분	제조, 전문, 214(혈압강하제)																								
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table><tr><th rowspan="2">배합 목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th rowspan="2">규 격</th><th colspan="3">분 량</th></tr><tr><th>5/40</th><th>2.5/40</th><th>2.5/20</th></tr><tr><td>주성분</td><td>에스암로디핀니코틴산염</td><td>별규</td><td>6.506</td><td>3.253</td><td>3.253</td></tr><tr><td>주성분</td><td>올메사탄메독소밀</td><td>EP</td><td>40.0</td><td>40.0</td><td>20.0</td></tr></table>						배합 목적	원료명	규 격	분 량			5/40	2.5/40	2.5/20	주성분	에스암로디핀니코틴산염	별규	6.506	3.253	3.253	주성분	올메사탄메독소밀	EP	40.0	40.0	20.0
배합 목적	원료명	규 격	분 량																								
			5/40	2.5/40	2.5/20																						
주성분	에스암로디핀니코틴산염	별규	6.506	3.253	3.253																						
주성분	올메사탄메독소밀	EP	40.0	40.0	20.0																						
⑥ 성 상	5/40mg : 적갈색의 원형 필름코팅정제 2.5/40mg : 연한 노란색의 원형 필름코팅정제 2.5/20mg : 흰색의 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.																										

	- 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 (creatinine 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 항목 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 신청저장방법 및 사용기간	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	의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품, 1. 새로운 염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품, 3. 함량만의 증감
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 검토의견 2. 안전성·유효성 검토요약(약효동등성과 검토)	

붙임 1. 검토의견

1. 효능효과, 용법용량을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능효과

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

□ 용법용량

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 올메사르탄메독소밀)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 올메사르탄메독소밀 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.

(이하 생략). 끝.

붙임2. 안전성·유효성 검토요약 - 로디비카정5/40밀리그램, 한림제약(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-137호, 2014.7.30.)

- 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제: 에스암로디핀니코틴산염 + 올메사르탄메독소밀)

의약품	자료 번호	기원 및 개발경위	구조정물리화학적 특성질	안정성				독성									약리			임상		외국 현황	국내 현황
				가		나		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반 약리	AD ME	임상	가교			
				1)	2)	1)	2)						국소	의존성	항원성면역								
	자료 범위	○	※	X	X	○	X	○	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	×	○	○	
	제출 여부	○	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	×	○	

※: 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

<심사자 종합적 검토의견>

- 현재 한 가지 약제로 조절되지 않는 고혈압 환자에서 두 가지 이상의 서로 다른 기전의 고혈압 약제를 하나의 복합제로 병용하여 치료하는 것을 권장하고 있으며, 이러한 이유로 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제와 칼슘채널 길항제의 복합제가 개발되어 널리 이용되고 있음.
- 기존에 세비카정10/40mg이 암로디핀(에스암로디핀) 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료에 사용할 수 있는 복합제로 개발되어 선 출시된 바 있음.
- 기 허가된 racemic Amlodipine-Olmesartan 복합제에서 혈압강하의 약리작용이 없는 R-amlodipine을 제거하고 혈압강하작용의 활성체인 S-amlodipine(이성체)과, 기존의 amlodipine의 강산 besilate 염기를 광안정성이 더 크고, 생체 내 환경에 적합한 약산인 nicotinate로 치환한 새로운 염에 기존의 Olmesartan를 배합한 로디비카정 5/40mg을 개발함.
- 건강한 남성 지원자를 대상으로 암로디핀베실산염 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)/올메사르탄메독소밀 40mg 복합제제인 세비카정10/40밀리그램(대조약)과 에스암로디핀니코틴산염 6.506mg(에스암로디핀으로서 5mg)/올메사르탄메독소밀 40mg 복합제제인 로비카정5/40밀리그램(시험약) 투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차설계 임상시험을 진행한 결과 S-amlodipine과 Olmesartan의 AUC_t, C_{max} 모두 약동학적 동등성 기준을 만족하였으며, 안전성 및 내약성 또한 유의한 차이를 보이지 않았음.

1. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과

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

- 신장 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(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.
- 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 (creatinine 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, 이노제 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 이노제를 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.

1.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

1.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : PK study (Protocol No: HL-LVK_101 Ver.1.2 (2014.5.30.))
- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. 건강한 남성 지원자에서 S-amlodipine nicotinate 6.506mg(S-amlodipine 5mg), Olmesartan medoxomil 40mg 복합제제와 (Amlodipine besylate 13.888mg(Amlodipine 10mg), Olmesartan medoxomil 40mg) 복합제제인 세비카정10/40mg(대조약) 투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차설계 임상시험				
1상	- 만 20세 이상 ~ 만 45세 미만의 건강한 남성 지원자 44명 모집, 12명 스크리닝 탈락, 32명 무작위배정. 32명(1기 투여) 29명(시험완료)	- 대조약 : 세비카정5/40밀리그램 (암로디핀베실산염13.888mg(암로디핀 10mg), 올메사르탄메독소밀 40mg) 1정 - 시험약 : 로디비카정5/40밀리그램 (에스암로디핀니코틴산염 6.506mg(에스암로디핀 5mg), 올메사르탄메독소밀 40mg) 1정 - 단회투여 (휴약기간 21일 후 교차투여)	- 분석대상: 혈장 중 S-amlodipine 및 Olmesartan 1차 평가변수 : S-amlodipine, Olmesartan의 AUCt, Cmax 2차 평가변수 : S-amlodipine, Olmesartan의 Tmax, t1/2, AUC∞	로디비카정5/40mg 투여는 세비카정 10/40mg 투여시S-amlodipine, Olmesartan 성분의 AUCt 및 Cmax 모두 동등성 범위인 0.8~1.25에 위치하여 시험약과 대조약은 약동학적으로 동등하였고, 안전성 및 내약성은 시험약과 대조약이 유사한 것으로 판단함

- 비교용출시험자료
 - 2.5/40mg : 의동고시 용출 4조건에서 모두 동등하였음
 - 2.5/20mg : 기준및시험방법 조건에서 모두 동등하였음

1.1.2. Efficacy

- PK 요약표 참조
- 약동학 변수 계산 : Phoenix WinNonlin® (Pharsight, CA, USA) 사용
- 통계분석: SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) 사용

1.1.3. Safety

- 시험대상자 44명 모집 (입원 전 자진포기 6명, 건강검진결과 부적합 판정 6명)
 - 32명 무작위 배정
 - 최종선정 32명 중 3명 중도탈락, 최종 29명 완료
- 이상반응: 18명의 시험대상자(56.3%)에서 총 31건 (경증)이었으며, 다른 처치나 치료 없이 완전 회복되었고 후유증 없었음(1명 탈락 조치).

<약물과의 인과관계> : 22건의 임상시험용의약품과의 관련성이 있을 것으로 판단하였고, 9건의 이상반응은 임상시험용의약품과의 관련성이 적을 것으로 판단

- 관련 가능성이 있음(possibly related) : 총 22건
 - 심계항진 관련 서맥(Bradycardia) 7건, 설사(Diarrhoea) 1건, 빌리루빈 상승(Blood bilirubin) 1건, 저혈압(Hypotension) 13건
- 관련성이 없다고 생각됨(unlikely related) : 총 9건
 - 간효소(aspartate aminotransferase) 상승 1건, 혈당(Blood glucose) 증가 1 건, 혈중 젖산탈수소 효소(Blood lactate dehydrogenase) 증가 1건, 헤마토크릿 감소 2건, 헤모글로빈 감소 2건, 적혈구 수 감소 2건
- 검토의견 : 발생한 이상반응은 모두 회복하였으며, 중대한 이상반응은 없었음.
사용상 주의사항을 참고하면, 심계항진, 설사, 빌리루빈 상승, 저혈압 등은 투약 후 1~10% 미만에서 보고되는 이상반응에 해당하며, 약물관련 가능성이 있는 것으로 판단됨.

1.1.4. 검토의견 : 적합

- 한림제약(주) “로디비카정5/40밀리그램” (S-Amlodipine 5mg, Olmesartan medoxomil 40mg) 1정과 대조약 한국다이이찌산쿄(주) “세비카정10/40밀리그램”(Amlodipine 10mg, Olmesartan medoxomil 40mg) 1정을 단회, 2기, 교차 경구 투여하여 S-amlodipine, Olmesartan medoxomil의 약동학적 동등성을 입증하는 시험결과임.