

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 8월 17일

작성자	연구관	과 장
김보라	이윤숙	박상애

① 신청자	하나제약(주)
② 접수번호	20150117563(2015.7.6.), 20150117613(2015.7.6.)및20150117602(2015.7.6.)
③ 제품명	발라디핀정10/160밀리그램 발라디핀정5/80밀리그램 발라디핀정5/160밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(346mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 13.87mg(암로디핀으로서 10mg) 발사르탄 160.0mg(USP) 1정(173mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 발사르탄 80mg(USP) 1정(341mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 발사르탄 160.0mg(USP)
⑤ 효능·효과	암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
⑥ 용법·용량	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

	<p>· 10/160밀리그램 : 아로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>발사르탄과 아로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.</p> <p>소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑨ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국노바티스(주), 엑스포지정 10/160밀리그램(아로디핀베실산염/발사르탄)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 하나제약(주), 발라디핀정10/160밀리그램(아로디핀베실산염/발사르탄))</p>
⑩ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 아로디핀(Amlodipine): 의약품동등성확보 필요대상[별표3]</p>	

그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품_42번

- 발사르탄(Valsartan): 의약품동등성 확보 필요대상[별표1]상용의약품_266번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 하나제약(주) 발라디핀정10/160밀리그램(암로디핀/발사르탄)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국노바티스(주) 엑스포지정 10/160밀리그램(암로디핀/발사르탄)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.
- 신청품목 하나제약(주) 발라디핀정5/80밀리그램(암로디핀/발사르탄) 및 발라디핀정5/160밀리그램(암로디핀/발사르탄)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 발라디핀정10/160밀리그램(암로디핀/발사르탄)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 발라디핀정10/160밀리그램(하나제약(주))과 대조약 엑스포지정 10/160밀리그램(한국노바티스(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀과 발사르탄을 측정하여 결과, 48명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분(암로디핀)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	엑스포지정 10/160밀리그램 (한국노바티스(주))	291.82±62.36	6.16±1.01	5.95±0.79	40.34±7.14
시험약	발라디핀정 10/160밀리그램 (하나제약(주))	291.68±65.61	6.35±0.95	6.06±0.67	41.16±7.24
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.97~1.02	log 1.00~1.06	-	-

(평균값±표준편차, n=48)

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

구분(발사르탄)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	엑스포지정 10/160밀리그램 (한국노바티스(주))	31,992.17±19,654.11	4,680.49±2,651.88	2.95±0.97	8.0±2.42
시험약	발라디핀정 10/160밀리그램 (하나제약(주))	30,548.79±15,030.27	4,564.51±2,336.13	3.23±0.96	8.15±3.84
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.88~1.08	log 0.87~1.15	-	-

(평균값±표준편차, n=48)

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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 발라디핀정5/80밀리그램(하나제약(주))은 대조약 발라디핀정10/160밀리그램(하나제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 발라디핀정5/160밀리그램(하나제약(주))은 대조약 발라디핀정10/160밀리그램(하나제약(주))과의 의약품동등성시험기준 고시조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.