

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 1월 15일

| | | |
|-----|-----|-----|
| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
| 오지우 | 이경신 | 박상애 |

| | |
|-----------|---|
| ① 신청자 | 이니스트바이오제약(주) |
| ② 접수번호 | 20180216060(2018.9.4.) |
| ③ 제품명 | 제이비카에이치씨티정 5/40/12.5밀리그램 |
| ④ 원료약품 분량 | 1정(225.0밀리그램) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.944밀리그램(암로디핀으로서 5밀리그램), 올메사르탄메독소밀(EP) 40밀리그램, 히드로클로로티아지드(USP) 12.5밀리그램 |
| ⑤ 효능·효과 | 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 |
| ⑥ 용법·용량 | <p>이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <p>이 약의 최대투여용량은 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드로서 10/40/25mg이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.</p> <p>권장되는 투여용량은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/20/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/20mg 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/40mg 복합요법 또는 이 약 5/20/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/40/25mg : 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. |

- 10/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 10/40mg 복합요법 또는 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 10/40/25mg: 이 약 5/40/25mg 또는 이 약 10/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

※ 다음의 용량증량 단계도를 참고한다.

(암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드의 순으로 개개 성분의 함량을 기재함)

| | | | | |
|-----------|---|--------------|---|------------|
| 5/20/0mg | → | 5/20/12.5mg | | |
| | | ↓ | | |
| 5/40/0mg | → | 5/40/12.5mg | → | 5/40/25mg |
| | | ↓ | | ↓ |
| 10/40/0mg | → | 10/40/12.5mg | → | 10/40/25mg |

○ 신장애 환자

경증 및 중등증의 신장애환자 (크레아티닌 클리어런스 30-60mL/분)에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 20/5/12.5밀리그램이다. 중등증의 신부전 환자인 경우 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

중증 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 <30mL/분)에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 간장애 환자

경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 5/20/12.5밀리그램이다. 간장애 환자인 경우 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 고령자 (65세 이상)

일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. 특히 75세 이상의 고령자에서 이 약의 사용경험은 매우 적으므로 이 약 투여시 매우 주의깊게 모니터링해야 한다.

○ 소아

만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

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) · 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시) |
| ⑩ 제출자료 | 생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국다이이찌산쿄(주), 세비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램) 비교용출시험자료 (대조약: 이니스트바이오제약(주), 제이비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램) |
| ⑪ 검토결과 | 적합 |
| ※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 <ul style="list-style-type: none"> - 암로디핀베실산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 수재 - 올메사르탄메독소밀 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 수재 - 히드로클로로티아지드 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 수재 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서 | |

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 이니스트바이오제약(주) 제이비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국다이이찌산쿄(주) 세비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 제이비카에이치씨티정5/40/12.5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 제이비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 제이비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램(이니스트바이오제약(주))과 대조약 세비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램(한국다이이찌산쿄(주))을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 암로디핀, 올메사르탄, 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<암로디핀>

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 세비카에이치씨티정10/40/12.5 밀리그램 (한국다이어찌산교(주)) | 236.4 ± 52.4 | 7.163 ± 1.726 | 5.00 (4.00 ~ 6.00) | 40.56 ± 8.65 |
| 시험약 | 제이비카에이치씨티정10/40/12.5 5밀리그램 (이니스트바이오제약(주)) | 239.9 ± 52.6 | 7.652 ± 1.980 | 5.00 (4.00 ~ 8.00) | 40.73 ± 8.41 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9797 ~ 1.0510 | log 0.9631 ~ 1.0438 | - | - |

<올메사르탄>

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 세비카에이치씨티정10/40/12.5 밀리그램 (한국다이어찌산교(주)) | 7332 ± 1809 | 1144 ± 307 | 2.00 (1.00 ~ 4.00) | 5.74 ± 0.62 |
| 시험약 | 제이비카에이치씨티정10/40/12.5 5밀리그램 (이니스트바이오제약(주)) | 7476 ± 2298 | 1116 ± 335 | 2.50 (1.00 ~ 4.00) | 5.75 ± 0.77 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9508 ~ 1.0630 | log 0.9022 ~ 1.0433 | - | - |

<히드로클로로티아지드>

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0-48hr} (ng · hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 세비카에이치씨티정10/40/12.5 밀리그램 (한국다이어찌산교(주)) | 618.4 ± 127.9 | 95.40 ± 25.17 | 1.75 (1.00 ~ 4.00) | 9.16 ± 1.61 |
| 시험약 | 제이비카에이치씨티정10/40/12.5 5밀리그램 (이니스트바이오제약(주)) | 639.9 ± 140.9 | 100.02 ± 31.47 | 1.50 (1.00 ~ 4.00) | 9.56 ± 1.55 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9837 ~ 1.0803 | log 0.9516 ~ 1.1233 | - | - |

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=38)

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

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 제이비카에이치씨티정5/40/12.5밀리그램(이니스트바이오제약(주))은 대조약 제이비카에이치씨티정10/40/12.5밀리그램(이니스트바이오제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.