의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.08.02.</td><td>접수번호</td><td>20180164810</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」
[별표 1] II.자료제출의약품 중 6. 새로운 용법·용량의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">건일제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">오마코미니연질캡슐2그램(오메가-3-산에틸에스테르90)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오메가-3-산에틸에스테르90
(38-1-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">연질캡슐
오메가-3-산에틸에스테르90(EP) 2,000 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제
1) 고트리글리세라이드혈증(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법
2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법
3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드 혈증의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 치료기간 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장해를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다.

고트리글리세라이드혈증

통상 초회용량은 1일 2g(2캡슐)이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019. 7. 11</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제
1) 고트리글리세라이드혈증(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법
2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법
3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 치료기간 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장해를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다.</td></tr>
</table>

		고트리글리세라이드혈증 통상 초회용량은 1일 2g이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25℃이하 보관, 얼리지 말 것 제조일로부터 18개월		
	허가조건	해당 없음		
국외 허가현황		로트리가입상캡슐(Lotriga 2 g, 다케다)		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	류상화 심사관 도원임 연구관 오정원 팀장
심사부서		생약제제과	심사담당자	(기시) 김난영 심사관 김지연 연구관 박주영 과장 (안유) 황인선 주무관 문현주 연구관 박주영 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	안수진 심사관 이종필 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 [붙임 1]

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 1) 고트리글리세라이드혈증(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법 2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법 3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법

○ 용법・용량

이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 치료기간 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장해를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다. 고트리글리세라이드혈증 통상 초회용량은 1일 2g이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 1) 이 약의 구성성분에 과민반응을 나타내는 환자
 2) 18세 미만의 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
 2) 간기능 장애환자
 3) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

3. 이상반응
 1) 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 이 약은 투여환자의 3.5%가, 위약은 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오마코 4g/일 (N=226)	위약 (N=228)

	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응

고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
- 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후중, 구토, 생선 냄새·맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사
- 혈액-림프계 :림프절병증
- 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애
- 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기
- 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염
- 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한
- 특수감각 : 백내장
- 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전

3) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌

감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

- 예상하지 못한 약물유해반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

4) 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(type Ⅱb형) 환자에서 이 약 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 이 약과 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통
- 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신
- 감염 : 비인두염, 대상포진
- 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물
- 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)
- 피부 및 피하조직계 : 가려움증
- 근골격계 : 관절통
- 비뇨생식계 : 혈뇨

4. 일반적 주의

1) 치료 일반

- 초기 치료

이 약 치료를 실시하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다.

일반적으로 임상지침에 따라 과체중 및 알코올 과다섭위는 고트리글리세라이드혈증의 주요인자가 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동을 병행하고, 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다.

고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 한다.

- 치료의 지속

이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

2) 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.

3) 이 약은 외인성 고트리글리세라이드혈증(Ⅰ형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.

4) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 피브레이트 제제와 병용 경험은 없다.

5) 실험실적 검사 : 일부 환자에서 AST 상승을 동반하지 않는 ALT 상승이 관찰되었다. 이 약을 투

여하는 동안 ALT 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
6) 몇몇 환자에서 이 약은 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
7) 이 약 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았다. 오메가-3 지방산에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나, 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

5. 약물상호작용
1) 항응고제 : 이 약과 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.
① 항응고제 : 혈액희석요법(blood-thinning therapy)을 받고 있는 환자가 이 약과 항응고제를 병용하는 경우와 이 약의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다
② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.
2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3 지방산 함유제품은 랫트에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 이 약의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

6. 임신, 수유부에 대한 투여
1) 임부 : 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 이 약이 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 임신중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용한다.
2) 수유부 : 오메가-3-산 에틸에스테르90이 모유로 유출되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 배출되기 때문에 수유중인 여성에게 투여할 때는 주의를 하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 소아에는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

9. 과량투여시 처치
과량투여시 대증적으로 치료하며 필요시 일반적 지지요법을 실시해야 한다.

10. 기타
1) 발암성, 변이원성, 수태능 저하
(1) 발암성
랫트를 대상으로 한 발암성시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스

테르를 경구투여하였다. 수컷은 101주 동안, 암컷은 89주 동안 종양발생수가 증가하지 않았다(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량까지). 마우스를 대상으로 한 표준생존기간 동안의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 변이원성

살모넬라균(S. typhimurium)과 대장균(E. coli) 미생물의 변이원성 시험(Ames test), 중국 햄스터 V79 폐세포와 사람 림프구 염색체 이상분석 등에서 오메가-3-산 에틸에스테르는 대사활성법 여부와 관계없이 변이원성 또는 염색체이상을 유발하지 않았다. 오메가-3-산 에틸에스테르는 마우스의 생체내 소핵시험에서 음성의 결과를 나타내었다.

(3) 수태능 저하

랫트를 대상으로 한 수태능시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스테르를 수컷은 교배 10주 전에, 암컷은 교배 2주전과 교배, 임신, 수유기간 전반에 걸쳐 경구투여하였다. 2000 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량)까지 수태능에는 이상을 보이지 않았다.

2) 임신 범주 C

오메가-3-산 에틸에스테르는 임신상태의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었다.

암컷 랫트에 교배 2주전부터, 임신, 수유기간 동안 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 고용량군에서는 이상반응이 관찰되지 않았다.

임신상태의 랫트에 임신 6일부터 15일째까지 1000, 3000 및 6000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 이상반응이 관찰되지 않았다(6000 mg/kg/day 용량은 체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 14배 용량).

임신 랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day (체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량)에서는 생존출생자수가 20 % 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

임신 토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증거가 관찰되었다.

11. 기타

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

사용상 주의사항(전문가)

12. 의약품동등성시험 정보

시험약 오마코미니연질캡슐(건일제약㈜)과 대조약 오마코연질캡슐(건일제약㈜)을 2X2 교차시험으로 각 2포(4 g) 및 4캡슐(4 g)씩 건강한 성인 76명에게 식후 단회 경구 투여하여 혈중 EPA total lipids 및 DHA total lipids를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t,C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분 (EPA total lipids)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	오마코연질캡슐 (건일제약㈜)	1190.44 ± 375.46	37.21 ± 12.65	10.00 (5.00~24.00)	28.13 ± 10.54
시험약	오마코미니연질캡슐 (건일제약㈜)	1184.71 ± 385.20	36.32 ± 10.78	10.00 (5.00~24.00)	28.31 ± 10.88
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9217 ~ 1.0647	log 0.9341 ~ 1.0355	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=76)

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 (DHA total lipids)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	오마코연질캡슐 (건일제약㈜)	620.30 ± 324.09	19.28 ± 8.69	24.00 (0.00~72.00)	-
시험약	오마코미니연질캡슐 (건일제약㈜)	640.41 ± 246.91	18.84 ± 6.56	48.00 (2.00~72.00)	-
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9826 ~ 1.2253	log 0.9336 ~ 1.0857	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=76)

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

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 25 ℃ 이하 보관, 얼리지 말 것
- 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 오메가-3-산에틸에스테르90 (DMF 등록 공고번호 : 38-1-ND)

- BASF AS, Framnesveien 41, NO-3222 Sandefjord, Norway

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 중 의약품 감시계획	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.08.02.	2018.08.02.	2018.08.02.	2018.08.02		
보완요청일자	2018.11.27	2018.11.20	2018.11.23	2018.11.30		
보완접수일자	2019.04.26	2019.05.02	2019.05.02	2019.03.11		
최종처리일자	2019.07.11	2019.07.05	2019.07.05	2019.03.22		

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 :「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 [별표1] 따른 구분

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 자료제출의약품 중 '새로운 용법·용량의약품'에 해당하며, 심사자료는 CTD 양식으로 제출함
- 주성분은 「원료의약품 등록에 관한 규정」제2조제1호에 해당하는 성분(신물질 원료의약품)에 해당하여 DMF 등록된 것(38-1-ND)을 사용함
- 효능·효과 및 용법·용량은 대조약(오마코연질캡슐)의 2 g 복용에 해당하는 효능·효과 및 용법·용량을 신청함
- 사용상의 주의사항은 대조약과 동일하게 설정하고, 생물학적동등성시험에 따른 결과를 사용상의 주의사항(전문가용)에 추가 기재함

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 오마코미니연질캡슐2그램(오메가-3-산에틸에스테르90)
- 동맥경화용제 (분류번호 : 218)

1.2. 기원 및 개발경위

- 오메가-3-산에틸에스테르 투여 시 혈중 TG 생성이 감소하는 것과 함께 심박수 감소 및 항부정맥 효과, 혈전증 감소 효과를 보임. 현재 상용화되는 오메가-3-산에틸에스테르90 제제는 함유량이 1 g으로 1알의 크기가 약 2.5 cm이며, 여성이나 노령자들이 복용하기에는 너무 커서 복약순응도가 떨어짐. 또한 TG 감소를 목적으로 복용하기 위해서는 1회 최소 2 g을 복용해야하기 때문에 기허가 오마코연질캡슐의 크기에 대한 문제점을 개선해야 할 필요성이 있음.
- 건일제약(주)에서는 오마코연질캡슐을 판매하고 있으나 오메가-3-산에틸에스테르90을 2 g으로 늘려 혈중 TG의 감소와 더불어 환자의 복약 순응도를 개선하기 위해 연질캡슐의 크기를 작게 하여 '오마코미니연질캡슐 2그램'으로 제제를 개발함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오메가-3-산에틸에스테르90

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 유럽약전(EP) '오메가-3-산에틸에스테르90'에 따름

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 : 산가, 아니시딘가, 과산화물가, 미확인지방산에틸에스테르, 콜레스테롤, 올리고머) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 : α-토코페롤, 미생물한도시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

[redacted] **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 [redacted] **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	알루미늄호일	· 18개월 간 안정
가속시험	40℃/75% RH	알루미늄호일	· 경시적 변화없이 6개월간 안정

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」제19조제2항에 따라 검토함.
- 의약품등의 안정성시험기준(식약처 고시)에 따라 수행한 결과 장기보존시험 및 가속시험에 근거하여 사용기간은 제조일로부터 18개월로 인정함

4. 독성에 관한 자료 (해당없음)

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」[별표 1]의 주 6에 따라 생물학적동등성시험자료로 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」[별표 1]의 주 6에 따라 생물학적동등성시험자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」[별표 1]의 주 6에 따라 생물학적동등성시험자료로 갈음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 로트리가(Lotriga 2 g)
  - 허가현황 : 일본(2012.09.28.)
  - 주성분 : 오메가-3-산에틸에스테르
  - 적응증 : 고지혈증

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

● 대조약과 비교

제품명	오마코미니연질캡슐2그램 (오메가-3-산에틸에스테르90)	오마코연질캡슐 (오메가-3-산에칠에스텔90)
허가일	2019.07.11.	2005.09.15.
주성분 분량	오메가-3-산에틸에스테르90(EP) 2,000 밀리그램	오메가-3-산에틸에스테르90(EP) 1,000 밀리그램
효능·효과	다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 1) 고트리글리세라이드혈증(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법 2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법 3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법	1. 심근 경색 후 이차발생 예방 · 심근경색후 이차 예방을 위한 기타 표준 요법 (예: 혈소판 억제제, 베타차단제, ACE 차단제)에 대한 보조요법 2. 다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 1) 고트리글리세라이드혈증(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법 2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법 3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법
용법·용량	이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 치료기간 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장해를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다. 고트리글리세라이드혈증 통상 초회용량은 1일 2g이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.	이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 치료기간 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장해를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다. 1. 심근경색 후 이차발생 예방 : 1일 1g(1캡슐)을 복용한다. 2. 고트리글리세라이드혈증 통상 초회용량은 1일 2g(2캡슐)이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.

9. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

시험약 오마코미니연질캡슐(건일제약㈜)과 대조약 오마코연질캡슐(건일제약㈜)을 2X2 교차시험으로 각 2포(4 g) 및 4캡슐(4 g)씩 건강한 성인 76명에게 식후 단회 경구 투여하여 혈중 EPA total lipids 및 DHA total lipids를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t,C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (EPA total lipids)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	오마코연질캡슐 (건일제약㈜)	1190.44 ± 375.46	37.21 ± 12.65	10.00 (5.00~24.00)	28.13 ± 10.54
시험약	오마코미니연질캡슐 (건일제약㈜)	1184.71 ± 385.20	36.32 ± 10.78	10.00 (5.00~24.00)	28.31 ± 10.88
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9217 ~ 1.0647	log 0.9341 ~ 1.0355	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=76)

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 (DHA total lipids)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	오마코연질캡슐 (건일제약㈜)	620.30 ± 324.09	19.28 ± 8.69	24.00 (0.00~72.00)	-
시험약	오마코미니연질캡슐 (건일제약㈜)	640.41 ± 246.91	18.84 ± 6.56	48.00 (2.00~72.00)	-
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9826 ~ 1.2253	log 0.9336 ~ 1.0857	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=76)

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