

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.05.09	접수번호	20180106712
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	노바스크정2.5mg(암로디핀베실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	암로디핀베실산염 [DMF 등록번호 : 20110315-130-H-73-14]		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정 (100mg) 중 , 암로디핀베실산염 3.472밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증 2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 환자의 - 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소	
	용법용량	<성인> 암로디핀으로서 1일 1회 5 mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. <소아 (만 6-17세)> 효과적인 혈압강하를 위한 암로디핀의 경구투여 용량은 1일 1회 2.5 mg-5 mg이다. 소아환자에서 1일 5 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.	
최종 허가 사항	허가일자	2019.02.08.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
	국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 미국: NORVASC tablets 25, 5, 10mg (1992.7.31. 허가, 2017.3.30. 개정), Pfizer (소아 적응증 추가일: 2004.1.8.) • 캐나다: NORVASC tablets 25, 5, 10mg (1992.7.31. 허가, 2017.3.30. 개정), Pfizer • 영국: Istin 5, 10mg tablet (1989.9.18. 허가, 2017.1. 개정), Pfizer Limited • 독일: Norvasc 5, 10mg (1993.5.11. 허가, 2018.2.12. 개정), Pfizer • 프랑스: amlodipine PFIZER 5, 10mg, Pfizer • 일본 <ul style="list-style-type: none"> - NORVASC tablets 25, 5, 10mg (1993.12. 및 2010.12. 허가, 2017.5월 개정), Pfizer - NORVASC OD tablets 2.5, 5, 10mg (2008.7. 및 2010.12. 허가, 2017.5월 개정), Pfizer • 스위스 <ul style="list-style-type: none"> - NORVASC 5, 10mg (2017.10. 개정), Pfizer • 호주 <ul style="list-style-type: none"> - NORVASC 5, 10mg (1993.2.26. 허가, 2017.5. 개정), Pfizer 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박봉서, 고용석, 오정원	
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유)주정훈, 장정윤 (기시)이나영, 박재현, 장정윤	
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 한혜진, 최희정, 이수정	

* 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 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 환자의
 - 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소
 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

○ 용법·용량

<성인>

암로디핀으로서 1일 1회 5 mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

<소아>

만 6-17세의 소아환자에게 효과적인 경구용량은 1일 1회 2.5 mg-5 mg이다.

소아환자에서 1일 5 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 다른 디히드로피리딘계 약물 (암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다)에 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 3) 중증의 간기능장애 환자
- 4) 중증의 대동맥판협착증 환자

5) 속 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증의 저혈압 환자
- 2) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 3) 고령자

3. 이상반응

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:

혈관계: 홍조

전신: 피로, 부종

심혈관계: 심계항진

중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음

소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:

전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

혈관계: 저혈압, 혈관염

신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애

생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방

소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토

대사/영양: 고혈당

근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

정신계: 불면, 기분변화

호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해

감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담

증을 체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.

심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

5) 운전 및 기계사용에 대한 영향

암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

5. 상호작용

1) 아로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 아로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

3) 자몽주스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽주스와 아로디핀 10 mg의 단회병용투여는 아로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 아로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 아로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 아로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.

5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.

6) 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.

이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

7) 다른 약물들이 아로디핀에 미치는 영향

(1) 시메티딘: 아로디핀과의 병용투여 시 아로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

(2) 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 아로디핀과 병용투여 시 아로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

(3) 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 아로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 아로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

(4) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 아로디핀 5 mg의 병용투여는 아로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 아로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 아로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 아로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고

된 바 없다.

(5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

(1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

(2) 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

(3) 에탄올 (알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

(4) 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

(5) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

(6) 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다

(7) mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.

(8) 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 이 약을 투여

한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

7. 소아에 대한 투여

이 약(1일 2.5mg-5mg)은 만6세-17세 환자에게 혈압강하 효과가 있다('10. 기타 5) 소아 임상시험 정보'항 참조). 만6세 미만의 환자에서 혈압에 대한 이 약의 효과는 알려진 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호하다.

9. 과량투여시의 처치

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

10. 기타

1) 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m²기준으로 임상 최대 권장용

량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).

2) 돌연변이성

돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

3) 수태능 이상

10 mg/kg/day 용량까지의 아로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

4) 건강한 성인에서 아로디핀정 10 mg과 아로디핀구강붕해정 10 mg을 공복상태에서 단회투여시 AUC 및 C_{max}가 생물학적으로 동등하였다.

5) 소아 임상시험 정보

① 약동학

6~17세 고혈압 환자 62명이 투여받은 아로디핀 용량은 1일 1.25mg-20mg이었다. 체중 보정한 청소율과 분포용적은 성인과 유사하였다.

② 고혈압 임상시험

6-17세 고혈압 환자 268명이 무작위배정되어 첫 4주 동안 아로디핀 2.5mg 또는 5mg을 1일 1회 투여받았다. 이후 4주 동안 아로디핀 동일 용량군 또는 위약군에 다시 무작위배정 되었다. 8주 후 아로디핀 2.5mg 또는 5mg을 투여받은 환자 모두 위약보다 수축기 혈압이 유의하게 감소하였다. 치료효과 크기를 해석하기는 어렵지만 아로디핀 5mg의 수축기혈압 변화는 약 5mmHg이고, 아로디핀 2.5mg의 수축기혈압 변화는 3.3 mmHg이었다. 이상반응은 성인에서 관찰된 것과 유사하였다.

8주를 초과하는 소아에서의 안전성 및 유효성 연구는 수행되지 않았다. 또한 성장과 발달, 심근 성장과 혈관평활근에 대한 아로디핀의 장기 영향은 연구되지 않았다.

6-17세 고혈압 환자 268명을 대상으로 한 임상시험에서 위약 대비 아로디핀 2.5mg과 5mg의 안전성과 유효성을 비교한 결과, 아로디핀 두 용량 모두 위약보다 수축기혈압이 유의하게 감소하였다. 두 용량 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

성장, 사춘기, 전반적 발달에 대한 아로디핀의 장기 영향은 연구되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 암로디핀베실산염

* 주성분 제조원 : Pfizer Pharmaceuticals LLC

- 주소 : PO Box 628 KM 58.2 Road No. 2 Barceloneta

- DMF 등록번호 : 20110315-130-H-73-14

1.4 허가조건

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.05.09.				
보완요청 일자		2018.09.11.	2018.09.11.		
보완접수 일자		2019.01.31.	2019.01.31.		
최종처리 일자	2019.02.08.			2018.08.02.	

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→ 단일제), 5. 새로운 용법·용량 의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																															
		2								3				4				5			6		7	8	비고								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다				가	나						
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	※	X	X	X	X	△	○	※	※	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(노바스크정2.5밀리그램)은 국내 기허가 품목(노바스크정 5, 10밀리그램)의 저함량 제제로 소아(만6-17세) 적응증 추가를 위해 안전성·유효성 자료로서 소아 대상 임상시험 성적에 관한 자료를 제출하여 저함량(2.5밀리그램)에 대한 품목허가를 신청함.

※ 소아 적응증에 대해 미국, 유럽 등에 전세계적으로 허가되어 있으며, 신청 함량(2.5mg) 역시 미국, 캐나다, 일본 등에서 시판 중임.

• 비임상시험 성적에 관한 자료

소아·청소년 사용의 타당성을 입증하기 위한 별도의 발육기 독성시험은 수행되지 않았으나, 소아 고혈압 환자 대상 임상시험(8주) 및 소아에서의 사용경험(임상문헌 22건) 등을 통한 사람에서의 안전성 자료를 통해 소아 사용을 뒷받침할 수 있다고 사료됨.

단, 소아 노출 경험이 단기간임을 고려하여 암로디핀의 장기투여 시 성장과 발달에 미치는 영향은 평가되지 않았음을 허가사항에 명시할 필요가 있음.

※ 「의약품의 품목허가신고·심사규정」 제28조제2항*에 따라 독성 및 약리 자료 면제 가능

* 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음.

• 임상시험 성적에 관한 자료

1) `PATH-2 (생후 6개월-17세 소아 대상 약동학 시험): 체중 보정된 청소율과 분포용적이 성인과 유사하였음

2) PATH-1 (만 6-17세 소아 고혈압 환자 대상 치료적 확증 임상시험)

<유효성>

암로디핀 투여 시 위약 대비 SBP(수축기혈압)가 통계적으로 유의하게 감소하였음. 암로디핀 2.5mg과 5mg의 치료군간 혈압 강하 정도 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.

1차 유효성(256명)	위약 (83명)	2.5mg (86명)	5mg (87명)	2.5mg vs 5mg
8주 후 SBP 변화량 (mmHg)	-3.6 (1.34)	-6.9 (1.37)	-8.7 (1.35)	
군간 차이(SE) (p value, 단측)		-3.29 (1.93) (p=0.0449)	-5.05 (1.93) (p=0.0046)	-1.77 (1.93) (p=0.1803)

<안전성>

임상시험기간(8주) 동안 2.5mg ~ 5mg 용량 투여 시 안전하고 잘 내약되었으며, tanner 척도(아동, 사춘기, 성인 발달 척도)는 치료반응과 관련이 없었음.

3) 비교용출시험 (2.5mg vs 5mg)

신청품목(노바스크정2.5밀리그램)은 기허가 품목(노바스크정 5밀리그램)과의 비교용출시험자료(원약 분량 변경수준: A, 제조소 변경수준: C)를 제출(결과: 동등)하였음.

- 소아 관련 추가정보 이외 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항은 기허가 품목(노바스크정 5mg, 10mg)을 준용하여 신청한 사항은 타당함.

단, 1) 제출 임상시험자료 및 국외 허가사항을 참조하여 번역문구 정정, 전문가를 위한 정보(소아 약동학

및 치료적확증 임상시험정보, 아로디핀 장기투여 시 성장과 발달에 미치는 영향 등은 연구되지 않음
등)를 추가 기재 2) 아로디핀 함유제제 품목허가사항 변경지시(의약품안전평가과-5281호,
2018.8.29.) 반영 필요

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 노바스크정2.5밀리그램(암로디핀베실산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈압강하제(분류번호: 214)
- 약리작용 기전 : CCB(칼슘채널차단제)
 - 혈청 칼슘 농도를 변화시키지 않으면서 혈관 평활근 세포 및 심근으로 칼슘 이온의 막 투과 유입 억제. 혈관 평활근에 작용하여 말초혈관 저항과 혈압을 감소시키는 말초혈관 확장제임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 노바스크정 5, 10밀리그램(암로디핀베실산염)은 국내 시판중인 칼슘채널차단제로, 성인에서의 고혈압 및 협심증 치료에 사용되는 약물임. 신청품목(노바스크정2.5밀리그램)은 “소아 고혈압” 효능·효과 추가를 위해 품목허가 신청하였으며, 소아 고혈압 환자에게 8주간 암로디핀 1일 1회 2.5mg - 5mg 투여 시 안전성·유효성이 입증되었음.
- 국내의 개발현황에 관한 자료

국가명	미국	캐나다	일본	영국	독일	프랑스
제품명	NORVASC	NORVASC	NORVASC	Istin	Norvasc	amlodipine PFIZER
합량 (mg)	2.5, 5, 10	2.5, 5, 10	2.5, 5, 10	5, 10	5, 10	5, 10
효능· 효과	· 고혈압 · CAD(관상동맥질환)	· 고혈압 · 만성 안정형협심증	· 고혈압 · 협심증	· 고혈압	· 만성 안정형 협심증 · 혈관경련성(Prinzmetal's) 협심증	
소아 용법· 용량	6-17세: 1일 1회, 1회 2.5-5mg 투여. 5mg 초과 용량은 연구되지 않음		6세 이상 소아: 1일 1회 2.5mg	6-17세: 시작용량으로 1일 1회 2.5mg 투여. 4주 후에도 목표 혈압에 도달하지 못한 경우 1일 1회 5mg으로 증량. 5mg 초과 용량은 연구되지 않음.		

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아청소년기 고혈압

<출처: 국가건강정보포털 의학정보>

고혈압은 가장 흔한 성인병 중 하나로, 뇌졸중, 심근경색증, 망막증, 신부전 등의 합병증을 유발할 수 있어 철저한 치료와 관리가 필요함. 고혈압은 소아에게 1-2% 정도 발생하며, 예전에는 대부분 고혈압의 이차적인 원인을 가지는 경우가 흔하였으나, 최근 들어 비만한 소아가 급증하면서 성인과 같은 일차성(본태성) 고혈압의 빈도가 증가되는 추세임.

사춘기 이전에는 주로 신장질환과 연관된 고혈압이 가장 많고, 사춘기 이후에는 성인과 같은 일차성 고혈압이 가장 흔함. 이외 소아에게 사용되는 약물에 의해서도 고혈압이 유발될 수 있는데, 스테로이드, 메틸페니데이트, 에페드린, 소염진통제, 카페인, 수도에페드린 등이 이에 해당됨

- 증상: 이차적 원인이 없는 고혈압은 합병증이 발생할 때까지 대부분 별다른 증상이 없음. 이차적으로 고혈압을 발생시킬 수 있는 질환의 경우는 질환 자체로 인한 특징적 증상이 나타날 수 있음(예: 맥박이 빠르면 갑상선 기능항진증이나 갈색세포종과 연관이 있을 수 있으며, 다리혈압이 팔보다 낮다면 대동맥 축착증을, 성장장애

가 있다면 만성 신부전을, 비만이 있다면 일차성 고혈압이나 내분비 질환 등을 의심할 수 있음)

- 진단: 소아의 혈압은 정상, 고혈압 전단계, 고혈압 1단계, 고혈압 2단계로 구분할 수 있음

정상 혈압	90 백분위수 미만
고혈압 단계	90-95 백분위수 또는 이보다 적더라도 120/80mmHg 이상
고혈압 1단계	95-99 백분위수 + 5mmHg 사이
고혈압 2단계	99백분위수 + 5mmHg 이상

- * 백분위수: 측정치를 순서대로 나열한 값으로, 가장 작은 값을 1 백분위수, 가장 큰 값을 100 백분위수라고 정의하며, 비슷한 키를 가진 소아의 혈압과 비교함
- 소아 혈압 측정법: 외래에서 최소 3회 이상 고혈압으로 진단되어야 확진할 수 있음. 전자혈압계로 95 백분위수 이상이라면 반드시 수은혈압계를 이용한 청진법으로 검증해야함.
- 검사항목: 고혈압으로 진단된 소아는 치료를 시작하기 전 이차적인 원인과 합병증 유무를 확인해야 함
- 약물치료: 성인 고혈압 치료와 유사. 이차적인 원인이 있는 경우 그 원인질환에 따라 선별적으로 사용

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 암로디핀베실산염

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 암로디핀베실산염(EP)
 - EP 형에 따라 시험한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 등록 완료

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Amber PTP(PVC/Al) blister	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합 유의적인 변화가 나타남

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청 사용기간(제조일로부터 18개월)은 수행한 장기보존시험 기간 이내이므로, 「의약품등의 안정성시험기준」 제5조에 따라 인정 가능함

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항*에 따라 독성에 관한 자료 면제 가능
- * 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항*에 따라 약리작용에 관한 자료 면제 가능
- * 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 자료제출 증명서: 미국(2017.12.7.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 2건
 - 임상약리: 소아 고혈압 환자 대상 약동학(PATH-2) 1건
 - 안전성·유효성: 소아 고혈압 환자 대상 치료적확증 임상시험(PATH-1) 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
소아 고혈압 치료에서 암로디핀의 사용: 집단 약동학 시험(PATH-2)								
1상	A053 1023 (PAT)	소아 고혈압 환자에서 약동학	공개 다가관	생후 6개월 ~ 17세 고혈압 환자	<시험설계> 스크리닝(2-4 주)→	최대 8주	- 1차: 약동학	<약동학> 소아 청소율 및 분포용적 추정치가 성인과 유사한

6.4.1. 건강한 사람에서의 약동학 시험과 최초 내약성

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학 시험

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																								
<p>§ Efficacy</p> <p>PATH-I(Pediatric Use Of Amlodipine In The Treatment Of Hypertension-I): 소아 고혈압 치료에서 아미로디핀의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 용량-범위 시험</p>																																
3상	A053 1018 (PAT H-1)	위약 대비 아미로디핀의 안전성 및 유효성 비교 (시험기간: 1999.10.28. -2000.11.10.)	무작위, 이중, 눈가림, 용량반응 위약대조 평행군 다기관	▶6세 이상 -17세 소아 고혈압 환자 268명 대상 <주요 선정기준> 3회 이상(최소 1일 간격) 측정된 sitSBP가 연령, 성별 및 신장에 대해 95번째 백분위수 이상인 경우 <주요 제외기준> · 스크리닝 전 아미로디핀 2.5mg(1일 1회) 초과용량에 대해 2주 넘게 투여한	<시험설계> 스크리닝(2주) → 치료기 1 (4주: 아미로디핀) → 치료기 2 (4주: 아미로디핀 또는 위약) -치료기 1(4주): ·아미로디핀 2.5mg군: 2.5mg(1일 1회) 4주 투여 ·아미로디핀 5mg군: 2.5mg(1일 1회) 2주 → 5mg(1일 1회) 2주 -치료기 2(4주): 아미로디핀 2.5mg, 5mg, 위약	8주	<유효성> - 1차: 베이스라인 대비 치료 종료 시 위약 대비 투여 시 SBP 변화 - 2차: · 위약 대비 아미로디핀 투여 시 SBP 및 DBP 비교 · 회귀분석 vs mg/kg: mg/kg 노출과 혈압 반응간 상관관계 <안전성> 이상반응	<유효성> ·1차 유효성: 베이스라인 대비 8주째 SBP 변화 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>차이(SE)</th> <th>p 값 (단측)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg vs 위약</td> <td>-5.05(1.9 3)</td> <td>0.004 6</td> </tr> <tr> <td>2.5mg vs 위약</td> <td>-3.29(1.9 3)</td> <td>0.044 9</td> </tr> <tr> <td>5mg vs 2.5mg</td> <td>-1.77(1.9 3)</td> <td>0.180 3</td> </tr> </tbody> </table> · 4주 대비 8주째 SBP 변화: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>차이(SE)</th> <th>p 값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg vs 위약</td> <td>-3.92(1.7 7)</td> <td>0.013 9</td> </tr> <tr> <td>2.5mg vs 위약</td> <td>-2.25(1.7 8)</td> <td>0.102 8</td> </tr> <tr> <td>5mg vs 2.5mg</td> <td>-1.66(1.7 8)</td> <td>0.175 5</td> </tr> </tbody> </table> - 회귀분석 결과, 혈압변화와 mg/kg 투여량 간에 상관관계가 관찰되었고, 남성보다 여성에서 더 큰 혈압 감소 패턴이 관찰됨 (성별 영향: p=0.014).		차이(SE)	p 값 (단측)	5mg vs 위약	-5.05(1.9 3)	0.004 6	2.5mg vs 위약	-3.29(1.9 3)	0.044 9	5mg vs 2.5mg	-1.77(1.9 3)	0.180 3		차이(SE)	p 값	5mg vs 위약	-3.92(1.7 7)	0.013 9	2.5mg vs 위약	-2.25(1.7 8)	0.102 8	5mg vs 2.5mg	-1.66(1.7 8)	0.175 5
	차이(SE)	p 값 (단측)																														
5mg vs 위약	-5.05(1.9 3)	0.004 6																														
2.5mg vs 위약	-3.29(1.9 3)	0.044 9																														
5mg vs 2.5mg	-1.77(1.9 3)	0.180 3																														
	차이(SE)	p 값																														
5mg vs 위약	-3.92(1.7 7)	0.013 9																														
2.5mg vs 위약	-2.25(1.7 8)	0.102 8																														
5mg vs 2.5mg	-1.66(1.7 8)	0.175 5																														

			경우 ·20kg 미만 ·항고혈압 약물 병용투여 ·일시적, 불안정형, 악성 또는 악화된 고혈압 - 치료기 1 (268명 대상): 아로디핀 2.5mg 127명, 5mg 141명 - 치료기 2 (258명 대상): 아로디핀 2.5mg 83명, 5mg 88명, 위약 87명	(부작용배정 연령 층화: 6세 이상-13세 미만, 13세 이상-17세 미만)	실험실검사 활력징후(혈압, 심박수)	<안전성> - 이상반응으로 인한 중단: 치료 기 1에서 2.5mg 1건, 5mg 5건 발생. 치료기 2에서는 이상반 응으로 인한 중단 없음. - 모든 군에서 보고된 흔한 이상 반응: 두통 → 치료기 1에서 더 빈번히 발생. - AE 대부분은 경증 ~ 중등증이 었음. - 중증 이상반응: 치료기 1(2.5mg: 10건, 5mg: 12건), 치 료기 2(2.5mg: 6건, 5mg: 4건, 위약: 4건) - SAE: 5건(SADR X), 사망 없음 - Tanner 성장속 단계는 치료 반응과 관련이 없었음.
--	--	--	---	---	-------------------------------	---

[Redacted Content]

[Redacted Content]

[Redacted Content]

[Redacted Content]

[Redacted Content]

6.5.1. 유효성 및 안전성의 개요

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당없음

6.5.3. 비핵심임상시험(신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서(신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 생후 6개월-17세 소아 대상 약동학 시험에서 체중 보정된 청소율과 분포용적이 성인과 유사하였음
- 치료적 확증임상시험에서 암로디핀 투여 시 위약 대비 SBP(수축기혈압)가 통계적으로 유의하게 감소하였음. 암로디핀 2.5mg과 5mg의 치료군간 혈압 강하 정도 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
- 임상시험기간(8주) 동안 2.5mg ~ 5mg 용량 투여 시 안전하고 잘 내약되었으며, tanner 척도(아동, 사춘기, 성인 발달 척도)는 치료반응과 관련이 없었음.
- 소아 관련 추가정보 이외 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항은 기허가 품목(노바스크정 5mg, 10mg)을 준용하여 신청한 사항은 타당함. 단, 1) 제출 임상시험자료 및 국외 허가사항을 참조하여 번역문구 정정, 전문가를 위한 정보(소아 약동학 및 치료적확증 임상시험정보, 암로디핀 장기투여 시 성장과 발달에 미치는 영향 등은 연구되지 않음 등)를 추가 기재 2) 암로디핀 함유제제 품목 허가사항 변경지시(의약품안전평가과-5281호, 2018.8.29.) 반영 필요

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: NORVASC tablets 2.5, 5, 10mg (1992.7.31. 허가), Pfizer (소아 적응증 추가일: 2004.1.8.)

- 캐나다: NORVASC tablets 2.5, 5, 10mg (1992.7.31. 허가), Pfizer (소아 적응증 O)
- 일본: NORVASC tablets 2.5, 5, 10mg (1993.12. 및 2010.12. 허가), Pfizer (소아 적응증 O)
- 영국: Istin 5, 10mg tablet (1989.9.18. 허가), Pfizer (소아 적응증 O)
- 독일: NORVASC tablets 5, 10mg (1993.5.11. 허가), Pfizer (소아 적응증 O)
- 프랑스: NORVASC tablets 5, 10mg, Pfizer (소아 적응증 O)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

품목명	노바스크정2.5밀리그램	노바스크정5밀리그램
주성분	암로디핀 베실산염	
업소명	한국화이자제약	
허가일	허가신청 중	2006.9.6. 허가 (1990.9.5. 최초 허가)
효능 효과	1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄 (안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축 (이형협심증)에 의한 심근성허혈증 2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의 - 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소	
용법 용량	성인 : 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구 투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg 까지 증량할 수 있다. 소아: 만6-17세의 소아환사에게 효과적인 경구용량은 1일 1회 2.5 mg-5 mg이다. 소아환자에서 1일 5 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.	성인 : 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구 투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg 까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.