

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 7 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	안국약품(주)	② 문서번호	20130055531 20130055566 20130056152		
③ 제 품 명	레보살탄정5/160밀리그램 레보살탄정2.5/160밀리그램 레보살탄정2.5/80밀리그램 (발사르탄/에스암로디핀베실산염)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214 (혈압강하제)		
⑤ 원 료 약 품 분량	배합 목적	원료명	규 격	분 량(mg)	
				160/5	160/2.5
		1정 중		350	350
	주성분	발사르탄	USP	160.00	160.00
	주성분	에스암로디핀베실산염2.5수화물	별규	7.48	3.74
⑥ 성 상	.160/5 : 밝은 황색의 장방형 필름 코팅정 .160/2.5 : 어두운 황색의 장방형 필름코팅정 .80/2.5 : 어두운 황색의 원형 필름코팅정				
⑦ 신청효능· 효과	에스암로디핀(암로디핀) 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압				
⑧ 신청용법· 용량	<p>AGSAV301정의 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(에스암로디핀(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"> · AGSAV301정 80/2.5mg : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램) 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · AGSAV301정 160/2.5mg : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램) 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · AGSAV301정 : 에스암로디핀 5밀리그램(암로디핀 10밀리그램) 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 AGSAV301정 160/2.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>발사르탄과 에스암로디핀(에스암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을</p>				

	<p>위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>신손상자 : 경도 및 중등도 신손상자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신손상자 (creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신손상자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.</p> <p>간손상자 : 경도 및 중등도의 간손상자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 1일 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유의성이 위험성을 상회하는 지 고려해야 한다. 중증의 간손상자, 간경화환자, 담도폐색환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.</p> <p>소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p>
<p>⑨ 신청 저장방법 및사용기간</p>	<p>기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 * 직접용기 : HDPE병/PP캡</p>
<p>⑩ 기원 및 개발 경위</p>	<p>기허가 엑스포지정(암로디핀/발사르탄복합제)에서 에스암로디핀/발사르탄복합제로 개발한 품목으로 엑스포지정의 재심사 만료(2013.04.02) 후 허가신청한 품목임</p>
<p>⑪ 약리작용 기전</p>	<p>1) 에스-암로디핀베실산염 2.5수화물 (S-amlodipine besylate hemipentahydrate) : 심장과 관상 및 말초혈관의 L-형 칼슘 통로에 결합하여 칼슘의 내향성 이동을 차단하고, 이로 인한 혈관 평활근 이완을 통해 혈압강화작용을 일으킴. (Calcium Channel Blockers(CCBs))</p> <p>2) 발사르탄 (Valsartan) : Renin-Angiotensin-Aldosterone system의 Angiotensin II Receptor를 차단하여 전체 혈관을 확장시키고 알도스테론 분비를 차단하여 혈압을 하강함. (Angiotensin II Receptor Blockers(ARBs))</p>
<p>⑫ 국 내 외 사용현황</p>	<p><국내현황></p> <p>1. 발사르탄 / 암로디핀베실산염(RS) 복합제</p> <ul style="list-style-type: none"> • 한국노바티스(주) "엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg", 2007.4.3 허가 (재심사 ~2013.04.02. 6년) <p>2. 에스암로디핀베실산염2.5수화물 단일제</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안국약품(주) "레보텐선정 2.5mg, 5mg", 2006.1.31/2010.2.25 허가 <p><외국현황></p> <ul style="list-style-type: none"> - S-amlodipine/valsartan 복합제는 해외 시판사례 없음. - amlodipine/valsartan 복합제 : <ul style="list-style-type: none"> . 미국: Exforge tablets 5/160, 10/160, 5/320, 10/320, Novartis . 유럽: Exforge 5/80, 5/160, 10/160 film coated tablets, Novartis

⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.4.5.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품 (암로디핀/발사르탄복합제 → 에스암로디핀/발사르탄복합제)
⑭ 검토결과	시정적합
불임 1. 검토의견 2. 안전성유효성 검토요약서	

붙임 1. 검토의견 [안국약품(주), 레보살탄정5/160밀리그램 외 2품목]

1. 신청 용법용량을 다음과 같이 시정하고,

□ 용법용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(에스암로디핀(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.

- 80/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램) 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 160/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램) 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 160/5밀리그램: 에스암로디핀 5밀리그램(암로디핀 10밀리그램) 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 160/2.5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

발사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

신장애 환자 : 경도 및 중등도 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.

간장애 환자 : 경도 및 중등도의 간장애 환자의 경우 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.

소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

2. 신청 사용상의 주의사항을 한국노바티스(주) “엑스포지정 10/160밀리그램”의 사용상의 주의사항(변경일자 2013.2.27)과 동일하게 시정하였음. 끝.

붙임 2. 안전성유효성 검토요약 [안국약품(주), 레보살탄정5/160밀리그램 외 2품목]

<제출자료의 범위> II. 자료제출의약품 1. 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품

자료 번호	기원	구조 결정, 리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		의 국 사 용 현 황	국 내 사 용 현 황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고혈압 복합제 (발사르탄/에스암로디핀베실산염)
- 작용기전 :
 - 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제
 - 에스암로디핀베실산염 : 혈관에 있는 칼슘채널을 차단하여 혈관을 이완시킴으로써 항고혈압작용
- 국내외 현황

<국내>

	발사르탄/암로디핀	에스암로디핀	발사르탄
품목	엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg, 한국노바티스(주)	레보텐션정 2.5, 5mg, 안국약품(주)	디오반필름코팅정 40, 80, 160, 320mg, 한국노바티스(주)
허가	2007.4.3 허가 (재심사 6년 ~ 2013.4.2)	2006.1.31	2001.10.16
효능 효과	암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증	1. 본태고혈압 2. 심부전 ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class II ~ IV) 3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소 증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소
용법 용량	성인 : 1일 1회 1정	성인 : 1일 1회 2.5mg, 1일 최대 5mg	성인 : 1일 1회 80 mg, 1일 최대 320mg

<국외>

- . 미국: Exforge tablets 5/160, 10/160, 5/320, 10/320, Novartis
- . 유럽: Exforge 5/80, 5/160, 10/160 film coated tablets, Novartis

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성시험자료

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 (직접포장용기 : HDPE병/PP캡)
- 제출자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정계획(월)	측정시기(월)	결과
80 / 2.5 mg							
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	AG1001	10,000 정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27	27개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	AG1001	10,000 정	0, 3, 6	0, 3, 6	6개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				
160 / 2.5 mg							
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	AG1001	5,000 정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 26	26개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	AG1001	5,000 정	0, 3, 6	0, 3, 6	6개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				
160 / 5 mg							
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	AG1001	5,000 정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 28	28개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	AG1001	5,000 정	0, 3, 6	0, 3, 6	6개월간 유의적인 변화없이 기준 내 적합
			AG1002				
			AG1003				

4. 독성에 관한 자료

- 제출없음

<검토의견>

동 품목은 에스암로디핀/발사르탄 복합제로서, ① 암로디핀/발사르탄 복합제가 국내외 이미 허가되어 있고, ② 에스암로디핀은 암로디핀 라세믹체와 독성 및 약리학적 양상이 크게 다르지 않은 것으로 이미 알려져 있는 바, 동 품목은 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

5. 약리작용에 관한 자료

- 제출없음

<검토의견>

동 품목의 주성분(에스암로디핀, 발사르탄)은 각각 단일제로서 혈압저하효과가 이미 입증되어 고혈압 치료제로 허가된 품목인 바, 동 품목은 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 제출 임상시험자료 : 1상 1편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
----	------	----------------	------	----

§ Clinical Pharmacology					
1. 건강한 남성 지원자를 대상으로 엑스포지정®(R-,S-amlodipine racemate 10mg /valsartan 160mg, 대조약)과 안국약품에서 개발한 AGSAV301 정(S-amlodipine 5mg /valsartan 160mg, 시험약)을 경구투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2군, 2기, 교차시험					
1상	-만 20세 이상-만 40세 미만의 건강 남성 지원자	-대조약: 엑스포지정 10 /160mg (암로디핀 /발사르탄) 1정 -시험약: AGSAV301정 5 /160mg (에스암로디핀 /발라르탄) 1정 -단회투여 (휴약기간 21일 후 교차투여)	-분석대상: 혈장 중 S-amlodipine 및 Valsartan • 1차 평가변수 : AUC _t , C _{max} • 2차 평가변수 : T _{max} , t _{1/2} , AUC _∞ , CL/F, Vd/F		
			-생물학적동등성 입증		
			S-Am	기하평균 비 (시험약/대조약)	90% CI
			AUCt	0.917	0.861~0.976
Cmax	0.951	0.893~1.014			
Val.	기하평균 비 (시험약/대조약)	90% CI			
AUCt	0.951	0.821~1.047			
Cmax	0.994	0.918~1.076			

<검토의견>

- 1) 대조약 엑스포지정® (**R, S-amlodipine(Racemate) 10mg** /valsartan 160mg)과 시험약 AGSAV301 정(**S-amlodipine 5mg**/valsartan 160mg) 단회, 2기, 교차시험한 결과, 통계학적으로 동등하고, 생물학적 동등성이 인정됨.

6.2. 비교용출시험자료

1) 160/2.5mg

- 원료약품의 분량 변경 : 변경수준 B
- 대조약 160/5mg과 160/2.5mg의 비교용출시험결과, 에스암로디핀 및 발사르탄 동등 입증하였음

2) 80/2.5mg

- 원료약품의 분량 변경 : 변경수준 A
- 자사 기시조건에 따른 비교용출시험결과, 에스암로디핀 및 발사르탄 동등 입증하였음

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

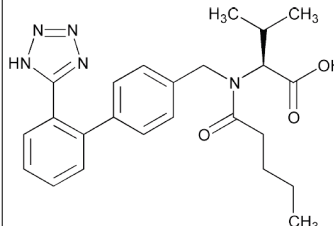
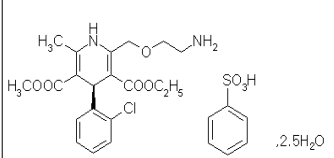
- . 에스암로디핀/발사르탄 복합제 허가현황 없음

<암로디핀/발사르탄 복합제>

- . 미국: Exforge tablets 5/160, 10/160, 5/320, 10/320, Norvatis
- . 유럽: Exforge 5/80, 5/160, 10/160 film coated tablets, Norvatis

8. 국내유사제품과의 비교

의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	안국약품(주)	제품명	레보살탄정5/160밀리그램 레보살탄정2.5/160밀리그램 레보살탄정25/80밀리그램																																																																																																																
성분명	발사르탄 에스암로디핀베실산염2.5 수화물	제 형	정제																																																																																																																
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	214																																																																																																																
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																		
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="width: 15%;">구분</th> <th rowspan="3" style="width: 15%;">제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">자료범위</td> <td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td> </tr> <tr> <td colspan="2">제출여부</td> <td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td> </tr> </tbody> </table>			구분	제출자료	자료 번호														2														가							나							1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																	자료범위		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×
구분	제출자료	자료 번호																																																																																																																	
		2																																																																																																																	
		가							나																																																																																																										
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																					
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																			
자료범위		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																		
제출여부		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																																		
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																															
	L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-.	발사르탄	$C_{24}H_{29}N_5O_3$: 435.52																																																																																																																
	S(-)-2-[(2-aminoethoxy)-methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinecarboxylic acid-3-ethyl-5-methyl ester-besilate,hemipentahydrate	에스암로디핀베실산염 2.5수화물	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S \cdot 2.5H_2O$: 612.09																																																																																																																
주성분 시험항목	<p>[에스암로디핀베실산염2.5수화물]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험</p> <p>시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)</p> <p>순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분</p> <p><input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액</p> <p><i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i></p> <p>[발사르탄] - USP</p>																																																																																																																		
제제	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)																																																																																																																		

시험항목	순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
종합 검토의견	적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등