

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 3월 15일

담당자	연구관	과 장
박현주	조창희	서경원

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20140186498(2014.10.30.), 20140186502(2014.10.30.), 20140186503(2014.10.30.)
③ 제품명	로메탄정10/40밀리그램, 로메탄정5/40밀리그램, 로메탄정5/20밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(215mg) 중 암로디핀베실산염(EP) 13.888밀리그램(암로디핀으로서 10mg), 올메사르탄메독소밀(EP) 40.0밀리그램 1정(208.056mg) 중 암로디핀베실산염(EP) 6.944밀리그램(암로디핀으로서 5mg), 올메사르탄메독소밀(EP) 40.0밀리그램 1정(107.5mg) 중 암로디핀베실산염(EP) 6.944밀리그램(암로디핀으로서 5mg), 올메사르탄메독소밀(EP) 20.0밀리그램
⑤ 효능·효과	암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 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"> - 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 10/20밀리그램 : 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

	<p>- 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>- 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>◦ 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨 수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.</p> <p>◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.</p> <p>◦ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항 참조)</p> <p>◦ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.</p> <p>◦ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)</p> <p>· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</p> <p>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국다이이찌산쿄(주), 세비카정10/40밀리그램) 비교용출시험결과보고서 (대조약 : 한국콜마(주), 로메탄정10/40밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 암로디핀베실산염 : 의동확보 필요대상 의약품 [별표1] 상용 의약품_15번 - 올메사르탄메독소밀 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1] 상용 의약품_191번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
- 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 (의약품동등성시험기준, 기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 한국콜마(주) 로메탄정10/40밀리그램은 공고대조약인 한국다이이찌산쿄(주) 세비카정10/40밀리그램과 의약품동등성시험기준 제17조제2항에 따라 생물학적동등성을 입증하였고, 로메탄정5/40밀리그램 및 로메탄정 5/20밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 로메탄정10/40밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 로메탄정10/40밀리그램(한국콜마(주))과 대조약 세비카정10/40밀리그램(한국다이이찌산쿄(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 32명의 혈중 암로디핀 및 올메사르탄을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 올메사르탄 및 암로디핀은 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

1) 암로디핀

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 (한국다이이찌산쿄(주))	209.45±42.65	6.11±0.98	5.44±0.80	40.69±10.35

시험약	로메탄정10/40밀리그램 (한국콜마(주))	210.73±42.76	6.23±0.96	5.25±0.76	40.03±8.75
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.97~1.04	log 0.98~1.06	-	-

(평균값±표준편차, n=32)

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) 올메사르탄

구분	비교평가항목	참고평가항목			
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 (한국다이이찌산쿄(주))	5823.08±1491.33	888.72±234.08	1.97±0.68	5.82±0.71
시험약	로메탄정10/40밀리그램 (한국콜마(주))	5941.27±1392.69	921.16±190.35	2.25±0.76	5.91±0.72
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.97~1.08	log 0.98~1.12	-	-

(평균값±표준편차, n=32)

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

2-1. 로메탄정5/40밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 로메탄정5/40mg(한국콜마(주))은 대조약 로메탄정10/40mg(한국콜마(주))과의 의약품 동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-2. 로메탄정5/20밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 로메탄정5/20mg(한국콜마(주))은 대조약 로메탄정10/40mg(한국콜마(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.