

# 안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 5 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	씨제이제일제당(주)	② 문서번호	20130056117 20130056085 20130056015(2013.04.03)		
③ 제 품 명	엑스원정5/80mg 엑스원정5/160mg 엑스원정10/160mg (암로디핀아디프산염/발사르탄)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214 (혈압강하제)		
⑤ 원료약품 분량	<b>배합 목적</b>	<b>원료명</b>	<b>규 격</b>	<b>분 량(mg)</b>	
				5/80	5/160
				10/160	
				166.00	332.00
	주성분	발사르탄	USP	80.00	160.00
	주성분	암로디핀아디프산염	별규	6.79	6.79
				13.57	
⑥ 성 상	.5/80 : 어두운 노란색의 원형 필름코팅정 .5/160 : 어두운 노란색의 타원형 필름코팅정 .10/160 : 밝은 노란색의 타원형 필름코팅정				
⑦ 신청효능· 효과	암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압				
⑧ 신청용법· 용량	<p>이 약의 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(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"> <li>· 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>· 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>· 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> </ul> <p>발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경</p>				

	<p>우 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.</p> <p>간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.</p> <p>소아 : 만 18세 미만의 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</p>
<p>⑩ 기원 및 개발 경위</p>	<p>기허가 엑스포지정(암로디핀베실산염/발사르탄복합제)에서 암로디핀아디프산염/발사르탄복합제로 개발한 품목으로 엑스포지정의 재심사 만료(2013.04.02) 후 허가신청한 품목임</p>
<p>⑪ 약리 작용 기전</p>	<p>1) <b>암로디핀</b>(Calcium Channel Blockers, CCBs) : 심장과 관상 및 말초혈관의 L-형 칼슘 통로에 결합하여 칼슘의 내향성 이동을 차단하고, 이로 인한 혈관 평활근 이완을 통해 혈압강하작용을 일으킴.</p> <p>2) <b>발사르탄</b> (Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) : Renin-Angiotensin-Aldosterone system의 Angiotensin II Receptor를 차단하여 전체 혈관을 확장시키고 알도스테론 분비를 차단하여 혈압을 하강함.</p>
<p>⑫ 국 내 외 사용 현황</p>	<p>&lt;국내 현황&gt; 1. <b>발사르탄 / 암로디핀베실산염(RS) 복합제</b> · 한국노바티스(주) "엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg", 2007.4.3 허가 (재심사 ~2013.04.02. 6년)</p> <p>&lt;외국 현황&gt; - amlodipine/valsartan 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</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>· 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.4.5.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품 (암로디핀베실산염/발사르탄복합제→ 암로디핀아디프산염/발사르탄복합제)</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p><b>적합</b></p>
<p>붙임 1. 안전성유효성 검토요약서</p>	

# 붙임 1. 안전성유효성 검토요약 [씨제이제일제당(주), 엑스원정10/160mg외 2품목]

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

자료번호	기원	구조정, 물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		외국 사용현황	국내 사용현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성등							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고혈압복합제로서 기허가품목인 엑스포지정(암로디핀베실산염/발사르탄)에서 암로디핀아디프산염/발사르탄 복합제 개발
- 작용기전 :
  - 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제
  - 암로디핀아디프산염 : 혈관에 있는 칼슘채널을 차단하여 혈관을 이완시킴으로써 항고혈압작용

### • 국내외 현황

<국내>

	발사르탄/암로디핀베실산염	암로디핀아디프산염	발사르탄
품목	엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg, 한국노바티스(주)	암로스타정5밀리그램, 씨제이제일제당(주)	디오반펄름코팅정 40, 80, 160, 320mg, 한국노바티스(주)
허가	2007.4.3 허가 (재심사 6년 ~ 2013.4.2)	2004.9.17. 허가	2001.10.16
효능 효과	암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정협심증) 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 5mg 1일 최대 10mg	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

### 2.1 기준 및 시험방법

### 3. 안정성시험자료

. 제출자료 : 가속시험 6개월, 장기보존시험 12개월

### 4. 독성에 관한 자료

• 제출없음

### 5. 약리작용에 관한 자료

• 제출없음

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 제출 임상시험자료 : 1상 1편

1. 건강한 남성 피험자에서 씨제이제일제당(주) “씨제이암로디핀발사르탄정10/160mg(Amlodipine/Valsartan 10/160mg)” 및 한국노바티스(주) “엑스포지정 10/160mg(Exforge 10/160mg)” 경구투여 시 안전성과 약동학 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차임상시험 (1상)

#### <검토의견>

- 대조약 엑스포지정® (암로디핀베실산염 **10mg** /발사르탄 160mg)과 시험약 (암로디핀아디핀산염 **10mg**/발사르탄 160mg) 단회, 2기, 교차시험한 결과, 통계학적으로 동등하고, 생물학적 동등성이 인정됨.

#### 6.2. 비교용출시험자료

### 7. 외국사용현황 등에 관한 자료

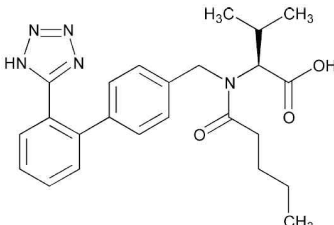
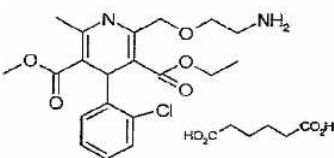
#### <암로디핀/발사르탄 복합제>

- . 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

. 엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg, 한국노바티스(주)

# 의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	씨제이제일제당(주)	제품명	엑스원정 5/80밀리그램 엑스원정 5/160밀리그램 엑스원정 10/160밀리그램																																																																																																																
성분명	발사르탄 암로디핀아디프산염	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;"> <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 colspan="2"></th> <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> </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> </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																																																																																																																
	3-Ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate adipate	암로디핀아디프산염	$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot C_6H_{10}O_4$ : 555.05																																																																																																																
주성분 시험항목	<p>[암로디핀아디프산염]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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"/> 용점 <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 시험항목	<p><input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 )</p> <p>순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분</p> <p><input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액</p> <p><i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i></p>																																																																																																																		
	제제시험																																																																																																																		

	<p> <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  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p>종합 검토의견</p>	<p>적합</p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등