

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 4월 30일

담당자	연구관	과 장
배수영	이윤숙	서경원

① 신청자	(주)다산메디캠
② 접수번호	20140174985(2014.10.14.), 20140175018 (2014.10.14.), 20140175014 (2014.10.16.)
③ 제품명	세비텐션정10/40밀리그램, 세비텐션정5/40밀리그램, 세비텐션정5/20밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(220mg) 중 올메사르탄메독소밀(USP) 40 mg, 아로디핀베실산염(USP) 13.888 mg (아로디핀으로서 10mg) 이 약 1정(약 214mg) 중 올메사르탄메독소밀(USP) 40 mg, 아로디핀베실산염(USP) 6.944 mg (아로디핀으로서 5mg) 이 약 1정(약 110mg) 중 올메사르탄메독소밀(USP) 20 mg, 아로디핀베실산염(USP) 6.944 mg (아로디핀으로서 5mg)
⑤ 효능·효과	아로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료
⑥ 용법·용량	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 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. 권장되는 투여용량은 다음과 같다. - 5/20밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투

	<p>여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10/20밀리그램 : 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사탄메독소밀 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 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다. ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이노제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다. ◦ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이노제를 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) ◦ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. ◦ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-151호, 2014.9.2.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-150호, 2014.9.2.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국다이어찌산교(주), 세비카정10/40밀리그램(암로디핀베실산염, 올메사르탄메독소밀))</p>

	비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)다산메디캡, 세비텐션정10/40밀리그램(암로디핀베실산염, 올메사르탄메독소밀))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 암로디핀: 의약품동등성확보 필요대상[별표3]그 밖의 의약품동등성확보가 필요한 의약품_42번 - 올메사르탄메독소밀: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품 191번 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.02.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.02.12.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.02.12.)

○ 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 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, (주)다산메디캡 세비텐선정 10/40밀리그램은 공고대조약인 한국다이이찌산쿄(주) 세비카정10/40밀리그램(암로디핀베실산염, 올메사르탄메독소밀)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 세비텐선정 5/40밀리그램 및 세비텐선정 5/20밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 세비텐선정 10/40밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 세비텐선정10/40밀리그램(주)다산메디캡과 대조약 세비카정10/40밀리그램(한국다이이찌산쿄(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 암로디핀과 올메사르탄을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (암로디핀베실산염)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정 10/40밀리그램 (한국다이이찌산쿄(주))	218.19±46.51	6.17±1.17	5.74±0.74	36.64±7.18
시험약	세비텐선정10/40밀리그램 (주)다산메디캡	222.62±54.31	6.18±1.31	5.86±0.60	36.86±6.68
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.99~1.04	log 0.97~1.03	-	-

(평균값±표준편차, n=35)

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 (올메사르탄메독소밀)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정 10/40밀리그램 (한국다이이찌산쿄(주))	6249.78±1763.17	941.51±285.50	2.10±0.74	7.03±1.72
시험약	세비텐선정10/40밀리그램 (주)다산메디캡	6158.80±1702.82	912.05±246.23	2.10±0.76	6.91±1.95
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.93~1.06</i>	<i>log 0.91~1.06</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=35)

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. 세비텐정5/20밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 세비텐선정 5/20밀리그램(주)다산메디캡은 대조약 세비텐선정10/40밀리그램(주)다산메디캡)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-1. 세비텐정5/40밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 세비텐선정 5/40밀리그램(주)다산메디캡은 대조약 세비텐선정 10/40밀리그램(주)다산메디캡)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.