

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2020-09-28	<b>접수번호</b>	20200201764
<b>신청구분</b>	자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	한림제약(주)		
<b>제품명</b>	로디엔정1.25밀리그램(에스암로디핀니코틴산염)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	에스암로디핀니코틴산염 [DMF 등록번호 : 20110225-131-H-107-01]		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	로디엔정1.25밀리그램 1정 중 에스암로디핀 1.25mg		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	<p>1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증</p> <p>2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소</li> <li>- 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소</li> </ul>	
	<b>용법용량</b>	<p>이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.</p> <p>&lt;성인&gt; 에스암로디핀으로서 1일 1회 2.5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최대 5mg까지 증량할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다.</p> <p>&lt;소아(만 6-17세)&gt; 효과적인 혈압강하를 위한 에스암로디핀의 경구투여 용량은 1일 1회 1.25mg-2.5mg이다. 소아 환자에서 1일 2.5mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.</p>	
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	'21.3.31	
	<b>효능·효과</b>	신청사항과 동일	
	<b>용법·용량</b>	신청사항과 동일	

	사용상의 주의사항	첨부문서 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월		
	허가조건	-		
국외 허가현황		-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 김병삼 사무관, 이수정 과장	
심사부서	(안유) 순환신경계약품과, 약효동등성과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (안유) 강선경 주무관, 박재현 연구관</li> <li>- 동등성시험 자료 : 최용규 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장</li> <li>• (기시): 유지희 심사관, 강진욱 연구관, 오일웅 과장</li> </ul>	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

\* 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(안정협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 환자의
  - 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소
  - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

#### ○ 용법·용량

이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

#### <성인>

에스암로디핀으로서 1일 1회 2.5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최대 5mg까지 증량할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

#### <소아(만 6-17세)>

효과적인 혈압강하를 위한 에스암로디핀의 경구투여 용량은 1일 1회 1.25mg-2.5mg이다. 소아 환자에서 1일 2.5mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.

#### ○ 사용상의 주의사항

첨부분서 참조

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분 : 에스암로디핀니코틴산염
  - 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)
  - 소재지 : 경기 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552
  - DMF 등록번호 : 20110225-131-H-107-01

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 해당사항 없음
- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음
- (위해성 관리계획) 해당사항 없음
- (기타) 해당사항 없음

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 의약품등의 사전검토(안유에 관한 자료)(접수번호 20190162204, 20190162205)
  - 노바스크정(암로디핀베실산염) 소아 용법·용량 추가에 따른 허가사항 통일조정 신청
  - 검토결과 최종: 시정적합

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020-09-28	2020-09-28	2020-09-28	(GMP적합판정서 제출)	(기 등록된 원료 의약품)

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
보완요청 일자		2020.12.07	2020.12.07	-	-
보완접수 일자		2021.03.12	2021.03.12	-	-
최종처리 일자	2021.03.31	-	-	-	-

### [첨부] 사용상의 주의사항

<p>1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.</p> <p>1) 이 약이나 이 약의 구성 성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자</p> <p>2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부</p> <p>3) 쇼크 환자(심장성쇼크 포함)</p> <p>4) 중증의 대동맥판협착증 환자</p> <p>5) 불안정협심증 환자</p> <p>6) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자</p> <p>7) 중증의 간기능장애 환자</p> <p>8) 중증의 저혈압 환자</p> <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>1) 중증의 신기능장애환자(투석을 해야 하는 신부전 환자 포함)</p> <p>2) 고령자</p> <p>3) 급성 심부전 환자</p> <p>4) 고혈압위기 환자</p> <p>5) 경증 ~ 중등도의 간기능장애 환자</p> <p>3. 이상반응</p> <p>1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.</p> <p>(1) 자율신경계 : 열감을 동반한 홍조(특히 치료 시작시)</p> <p>(2) 전신 : 피로, 부종</p> <p>(3) 심혈관계 : 심계항진, 치료 초기 혹은 용량 증량시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 시간, 정도 증가(특히 폐쇄관상동맥질환 환자)</p> <p>(4) 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 두통(특히 치료 초기), 편두통, 무력증</p> <p>(5) 소화기계 : 복통, 구역, 소화불량</p> <p>(6) 정신계 : 졸음</p> <p>(7) 근골격계 : 발목부종</p> <p>임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.</p>
---

- 2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
- (1) 자율신경계 : 구강건조, 발한증가
  - (2) 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소, 오한
  - (3) 심혈관계 : 저혈압, 체위저혈압, 체위어지럼, 말초허혈, 혈관염, 실신, 빈맥, 말초부종
  - (4) 중추 및 말초신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 미각이상, 진전, 마비
  - (5) 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방
  - (6) 소화기계 : 배변습관의 변화, 소화불량, 위염, 치은 비후, 궤양, 구토, 포만감, 식욕 부진/증가, 삼킴곤란, 복부팽만감
  - (7) 대사/영양 : 고혈당, 갈증, 혈청 콜레스테롤 상승, 크레아틴키나아제(CK) 상승
  - (8) 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통, 골격근긴장증가, 관절증, 단일수축, 실조, 등통증
  - (9) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로, 검사를 행하는 등 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
  - (10) 정신계 : 불면, 기분변화, 성기능장애, 꿈이상, 이인증, 무감동, 초조, 기억상실, 민감, 우울, 불안, 혼란, 공포, 불쾌감
  - (11) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염, 코피
  - (12) 피부 및 피하조직 : 탈모, 자색반병, 피부 변색, 두드러기, 광민감반응, 발진, 발진홍반, 발진반구진, 냉습피부, 모세혈관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성표피괴사용해
  - (13) 감각기계 : 이명, 시각이상, 결막염, 복시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 미각이상, 시력저하
  - (14) 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증, 다뇨, 배뇨통
  - (15) 간담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다. 간기능장애 임상증상(예, 무력증, 거식증, 오래 지속되는 구역)이 있을 경우 간효소 수치에 대한 측정이 권장된다. 수치가 상승되고 황달이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.
  - (16) 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형삼출홍반, 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐-존슨 증후군)을 포함한 알레르기반응이 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
- 3) 다른 칼슘채널차단제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
- 심근경색, 부정맥(서맥, 심실빈맥, 심방성세동, 기외수축, 심방부정맥 포함), 흉통
- 4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
- (1) 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방차단 또는 방실차단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 방실차단이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
  - (2) 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
  - (3) 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
  - (4) 기타 : 때때로 두중감, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.
4. 일반적 주의
- 1) 칼슘채널차단제를 급하게 투여 중지한 경우 증상이 악화된 예가 보고되어 있으므로

휴약이 필요한 경우에는 천천히 감량하고, 관찰을 충분히 한다. 또한, 환자에게 의사의 지시없이 복약을 중지하지 않도록 주의를 시킨다.

2) 심부전 환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 이 약은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

3) 간기능장애 환자에 대한 투여 : 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능장애 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

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

5) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6) 이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

7) 혈압강하작용에 의해 어지럼 등이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험한 기계조작 시 주의한다. 어지럼, 두통, 피로, 혹은 구역이 있는 환자는 반응 능력에 손상이 있을 수 있으므로 주의한다.

#### 5. 상호작용

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

3) 자몽주스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향

(1) 시메티딘 : 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

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

(3) 실데나필 : 원발고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강하효과를 발휘한다.

(4) CYP3A4억제제 : CYP3A4억제제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리트로마이신 및 고령자에서 딜티아젠펜)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22 % 및 50 %까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 CYP3A4억제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비르)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젠펜과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4억제제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 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.

5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

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

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

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

(4) 와르파린 : 암로디핀과 와르파린의 병용투여시 와르파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

(5) 시클로스포린 : 시클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 시클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

6) 다른 혈압강하제 : 다른 혈압강하제와 병용시 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다. 특히 칼슘채널차단제와 베타차단제의 병용은 심부전을 일으킬 수 있으며, 저혈압과 심근경색까지 유발할 수 있으므로 주의한다.

7) 삼환계 항우울제 : 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다.

8) 질산염제제 : 혈압과 심박수에 대한 이 약의 효과를 증가시킬 수 있다.

9) 항부정맥제(아미오다론, 퀴니딘 등) : 근육수축 억제작용이 커질 수 있다.

10) 테오필린과 에르고타민 : 칼슘채널차단제는 CYP-450 대사에 의존하는 테오필린과 에르고타민의 대사에 개입할 수 있다. 이 약과의 병용시 혈액을 정기적으로 체크할 것이 권장된다.

11) 단트롤렌 : 이 약과 단트롤렌과의 병용투여는 권장되지 않는다. 동물실험에서 이 약과 단트롤렌을 투여했을 때 치명적인 심실 세동이 관찰된 바 있다. 따라서 칼슘채널차단제와 단트롤렌의 병용투여는 위험할 수 있다.

12) 바클로펜 : 혈압강하작용이 더 커질 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대권장용량의 50배에 해당하는 용량의 이 약을 투여한 랫트에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 또한 동물 실험중 이 약 고용량에서 생식독성이 나타났다.

2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약(1일 1.25mg-2.5mg)은 만 6세-17세 환자에게 혈압강하 효과가 있다('11. 기타 4)소아 임상시험 정보'항 참조). 만 6세 미만의 환자에서 혈압에 대한 이약의 효과는 알려진 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다. 고령자의 경우 약물의 혈중 농도가 증가하고, 반감기가 길어지는 경향이 있으므로 저용량부터 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압, 홍조, 두통, 반사성 빈맥, 심박이

상, 심혈관계 혈액순환 이상으로 쇼크상태, 의식불명, 혼수상태까지 이를 수 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

#### 11. 기타

##### 1) 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 실험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대내약성 용량에 근접하였다(마우스에서는 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2배\*)

##### 2) 돌연변이성

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

##### 3) 수태능 이상

10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배\*)으로 처치한 랫트(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

\* : 환자의 체중 50 kg 기준

##### 4) 소아 임상시험 정보

###### (1) 약동학

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

###### (2) 고혈압 임상시험

만 6-17세 고혈압 환자 268명이 무작위 배정되어 첫 4주 동안 암로디핀 2.5mg 또는 5mg을 1일 1회 투여 받았다. 이후 4주 동안 암로디핀 동일 용량군 또는 위약군에 다시 무작위배정 되었다. 8주 후 암로디핀 2.5mg 또는 5mg을 투여 받은 환자 모두 위약보다 수축기혈압이 유의하게 감소하였다. 치료효과 크기를 해석하기는 어렵지만 암로디핀 5mg의 수축기 혈압 변화는 약 5mmHg이고, 암로디핀 2.5mg의 수축기 혈압변화는 3.3mmHg이었다. 이상반응은 성인에서 관찰된 것과 유사하였다. 8주를 초과하는 소아에서의 안전성 및 유효성 연구는 수행되지 않았다. 또한 성장과 발달, 심근 성장과 혈관평활근에 대한 암로디핀의 장기영향은 연구되지 않았다.

#### 12. 전문가를 위한 정보

##### 1) 약동학적 정보

시험약 로디엔정2.5밀리그램(에스암로디핀니코틴산염)[한림제약(주)]과 대조약 노바스크정5밀리그램(암로디핀베실산염)[한국화이자제약(주)]을 2X2 교차시험으로 각 2정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 18명의 혈중 에스암로디핀을 측정하고, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-168hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	노바스크정5밀리그램 (암로디핀베실산염) [한국화이자(주)]	151.4±35.7	3.0±0.6	6.0 (4.0~10.0)	53.3±11.3
시험약	로디엔정2.5밀리그램 (에스암로디핀니코틴산 염) [한림제약(주)]	139.7±40.3	3.1±0.6	5.0 (4.0~8.0)	55.0±18.6
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log0.8346 ~ 1.0004	log0.9756 ~ 1.1251	-	-
<p>(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 18)</p> <p>AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적  C<sub>max</sub> : 최고혈중농도  T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간  t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기</p> <p>* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간</p>					



[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																												비고																													
		2								3				4						5			6		7	8																																	
		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	1)	2)	3)	가	나	다	가	나																												
함량증감 (단일제→단일제)	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	×	×	*	*	○	×	○	○	주4																						
제출여부	○	DMF등록 원료의약품																										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.																																																										

○ 제출자료 목록(제출한 자료는 밑줄로 구분 표기)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 2) 의존성
    - 3) 항원성 및 면역독성
    - 4) 작용기전독성
    - 5) 대사물
    - 6) 불순물
    - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    - 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
    - 2) 흡수
    - 3) 분포
    - 4) 대사
    - 5) 배설
  - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 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
  - 나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기허가 품목 '로디엔정2.5밀리그램(에스암로디핀니코틴산염)'의 함량증감(2.5mg→1.25mg) 품목에 해당함
- 신청 품목은 함량고저 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험을 같음하고자 하였고, 고함량(2.5 mg)과 비교 용출시험 동등성을 입증하였음

## [약어 및 정의] (해당없음)

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 1.1. 제품정보

- 로디엔정1.25밀리그램(에스암로디핀니코틴산염)

#### 1.2. 기원 및 개발경위

- 기 허가된 고혈압제 '로디엔정2.5밀리그램' 및 '로디엔정 5밀리그램'의 소아용법·용량을 위한 저함량 제제를 개발하고자 함

#### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB)로 혈관 평활근 이완 및 사구체 여과율 증가를 통하여 혈압 강하 효과를 나타냄

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등의 사전검토(안유에 관한 자료)(접수번호 20190162204, 20190162205)
  - 노바스크정(암로디핀베실산염) 소아 용법·용량 추가에 따른 허가사항 통일조정 신청
  - 검토결과 최종: 시정적합

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

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	에스암로디핀니코틴산염	S-Amlodipine nicotinate	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5NO_2$ : 531.99 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ : 408.88	

### 2.1.2. 원료의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험(UV, IR, LC) 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(용해상태)                      순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타시험 )  <input checked="" type="checkbox"/> 수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분  <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(이성체) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                      *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다                 </p>
---

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 )                      순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(이성체) <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                      *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.                 </p>
<p>                     제제시험  <input checked="" type="checkbox"/> 용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 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.                 </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성배치로 사용기간 18개월에 타당한 안정성 시험자료 제출함

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 18개월)은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표1]의 주4에 의해 비교용출시험 자료로 독성에 관한 자료를 갈음함

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표1]의 주4에 의해 비교용출시험 자료로 약리작용에 관한 자료를 갈음함

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표1]의 주4에 의해 비교용출시험 자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음함

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당사항 없음

### 6.3. 생물약제학시험

- 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시) 제7조제2항에 따라, 기허가 제제(로디엔정2.5밀리그램)를 대조약으로 하여 함량고저 비교용출시험을 통하여 생물학적 동등성시험을 갈음하고자 하였음

N/R함량	BE (2.5mg)	비교용출
		1.25mg
<제조번호> 시험약	로디엔정2.5mg	7HT801 (40만T)
대조약	노바스크정5mg	로디엔정2.5 mg STSD01 (200만T)
<변경수준> (원료/제조)	-	A/품질에 영향을 미치지 않는 변경 (기시조건)

- 1.25 mg: 최종 변경수준 A수준으로 기시조건에 따른 비교용출시험을 실시하여 동등함을 입증하였고, 원료약품 및 분량 변경수준 A수준이나 제조단위 10배 이상으로 고시 조건에 따른 비교용출시험자료(n=6)를 추가 제출하여 네 가지 용출액에서 비교용출시험 실시하여 동등함을 입증함

#### <용출시험결과>

- 기시조건에 따른 비교용출결과

시험결과		평균 용출률(%)								
용출액	최종시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정 기준 (%)	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
0.1M HCl	5	5	85	5	94.5	95.0	-	-	±15	동등
시험결과		개 별 용 출 률(%)								
용출액	최종비교시점 (분)	시험약 평균용출률	시험약 개별 용출률범위	평균용출률 기준(%)	초과 개수	판정				
0.1M HCl	5	95.0	90.5 ~ 98.2	±15 (80.0~110.0)	0	적합				
검토의견	<b>동등</b>									

- 추가제출자료: 대조약의 임상1상 시험배치의 제조단위 및 허가 이후 제조단위에 대한 이력관리 확인이 불가하고, 기시 조건으로 동등성 입증에 어려워 4조건에 대한 비교용출시험자료(n=6)를 추가 제출하였고, 4조건 모두 동등한 결과를 나타내었으며, 로디엔정5mg 허가 시(2010.02.) 용출 양상과 유사하였음

용출액	최종시험 시간(분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	판정시점		비교시점1		비교시점2	
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약
pH1.2	10	10	85	10	90.4	95.7	-	-
pH4.0	10	10	85	10	91.1	95.5	-	-
pH6.8	240	180	40/85	10/180	39.1	36.0	86.2	83.3
물	60	60	40/85	5/60	58.8	54.6	85.6	84.3

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 기허가된 로디엔정2.5밀리그램의 저함량 제제를 개발하고자 신청한 품목으로, 동 규정 [별표2] 주4에 따라 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험을 같음하였다.

#### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

#### 8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 로디엔정1.25mg vs 로디엔정2.5mg vs 노바스크정2.5mg

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

- 해당사항 없음