

# 안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2014 년 9 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	최기환

종류 : 품목허가

① 회 사 명	동아에스티(주)	② 문서번호	20140153652 20140153636 20140153661(14.09.04)		
③ 제 품 명	세비살탄정10/40밀리그램 세비살탄정5/40밀리그램 세비살탄정5/20밀리그램 (암로디핀오로트산염, 올메사탄메독소밀)	④ 구분	제조, 전문, 214(혈압강하제)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	배합 목적	원료명	규 격	분 량	
				10/40	5/40
	주성분	올메사탄메독소밀	EP	40.0	40.0
	주성분	암로디핀오로트산염	별규	13.82	6.91
⑥ 성 상	10/40mg : 적갈색의 원형 필름코팅정제 5/40mg : 연한 노란색의 원형 필름코팅정제 5/20mg : 흰색의 원형 필름코팅정제				
⑦ 신청효능·효과	암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료				
⑧ 신청용법·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 올메사탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <p>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> <p>- 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>- 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>◦ 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 &lt; 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.</li> <li>◦ 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.</li> <li>◦ 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 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 항목 참조)</li> <li>◦ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.</li> <li>◦ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다</li> </ul>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	고혈압 치료목적의 암로디핀오로트산염/올메사탄메독소밀 복합제로서 기허가 품목 한국다이이찌산쿄, 세비카정(암로디핀베실산염/올메사탄메독소밀)의 염변경 제제임
⑪ 약리작용기전	암로디핀 : 칼슘채널차단제 올메사탄 : 안지오텐신 수용체길항제

<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>&lt;국내&gt; - 한국다이이찌산쿄, 세비카정 5/20, 10/20, 5/40, 10/40mg, 08.08.08 (재심사 ~2014.08.07)</p> <p>&lt;국외&gt; - 프랑스(VIDAL 2012), 독일(ROTE LISTE 2012) 등 : SEVIKAR 20/5, 40/5, 40/10mg, Daiichi Sankyo</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품, 1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의 약품, 3. 함량만의 증감</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>적합</p>
<p>붙임 1. 안전성·유효성 검토요약</p>	

## 붙임 1. 안전성 · 유효성 검토요약

○ 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시 제2014-137호, 2014.7.30.)

- 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품, 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품, 3. 함량만의 증감

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								
구분	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			
제출자료	새로운 염	○	○	○	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	x	x	x	○	x	○	x	x	x	x	△	x	x	○	△	△	○	x	○	○
제출여부		○														x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	
면제사유		각 단일제의 허가 및 염만 다른 복합제(세비카정) 허가 현황 등에 근거하여 4 및 5의 자료 면제																																	

○ 제출자료 목록

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(해당사항 없음)
- 2) 가혹시험자료(해당사항 없음)

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료(해당사항 없음)

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료(면제)

나. 반복투여독성시험자료(해당사항 없음)

다. 유전독성시험자료(해당사항 없음)

라. 생식발생독성시험자료(해당사항 없음)

마. 발암성시험자료(해당사항 없음)

바. 기타독성시험자료(해당사항 없음)

- 1) 국소독성시험
- 2) 의존성
- 3) 항원성 및 면역독성
- 4) 작용기전독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물
- 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료(면제)

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료(면제)

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료(면제)

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서(해당사항 없음)

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서(해당사항 없음)

3) 약동학(PK) 시험보고서(해당사항 없음)

4) 약력학(PD) 시험 보고서(해당사항 없음)

5) 유효성과 안전성 시험 보고서(생동디자인의 비교임상보고서 제출)

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서(해당사항 없음)

7) 증례기록서와 개별 환자 목록(해당사항 없음)

나. 가교자료(해당사항 없음)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(해당사항 없음)

### <심사자 종합적 검토의견>

- 독성 및 약리시험자료는 염만 다른 유사 복합제(세비카정)의 허가에 근거하여 면제되었음
- 임상시험성적에 관한 자료는 생동디자인의 비교임상 보고서[염만 다른 유사제제(한국다이이 씨산교(주), 세비카정10/40밀리그램)와의 PK study]를 제출하였으며, 의약품동등성시험 기준에 따라 검토(약효동등성과)하였을 때 적합함

### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 1.1. 기원 및 개발경위

- 세비카정 주성분 중 암로디핀의 염(베실산염)을 오르트산염으로 개발함

### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 암로디핀오르트산염: 별첨규격(성상, 확인, 비선광도, 중금속, 유연물질, 잔류용매, 수분, 강 열잔분, 정량법)
- 올메사탄메독소밀: 유럽약전 규격에 따름
- 기준 및 시험방법: 성상, 확인, 용출, 수분, 유연물질, 제제균일성, 함량시험

### 3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 제출자료: 장기보존 12개월, 가속 6개월 시험자료 제출

### 4. 독성에 관한 자료

- 염만 다른 유사제제 허가사항을 근거로 면제됨

### 5. 약리작용에 관한 자료

- 염만 다른 유사제제 허가사항과 동일한 효능·효과로 신청하여 면제됨

### 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과

암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

- 신청 용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 올메사탄메독소밀)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 나타

나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.

권장되는 투여용량은 다음과 같다.

- 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 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.

◦ 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.

## 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

### 6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : PK study (Protocol No: G3041\_BE\_I)
- 요약표

#### A. 시험약 단회 투여 시험 (2 x 2 시험)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	공복 결과
1. 건강한 남성 피험자를 대상으로 단회 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 단회, 공개, 2 군, 2 기, 교차 임상시험				
1상	-19-55세의	-시험약 : G3041 10/40 mg,		1. 암로디핀



<p>건강한 자 -30명 (무작위 배정) -30명 (시험완료)</p> <p>* 공복 1. 시험약 2. 대조약</p> <p>시험약 10/40 mg 1회복용</p> <p>대조약 10/40 mg 1회복용</p>	<p>-대조약 : 세비카정 10/40 mg</p> <p>-단회투여</p> <p>* 휴약기간 7일 후 교차투여</p> <p>* 채혈시간 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72시간 (총 15회)</p>	<p>- PK : Cmax, AUC</p>	<p>-생물학적동등성 입증 (WinNolin)</p> <table border="1" data-bbox="1027 309 1439 470"> <thead> <tr> <th>공복</th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>93.4%</td> <td>0.8963~0.9732</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t(=72)</sub></td> <td>94.0%</td> <td>0.9052~0.9767</td> </tr> </tbody> </table> <p>-통계확인의뢰결과 (분산투여 고려)</p> <table border="1" data-bbox="1027 546 1439 649"> <thead> <tr> <th>공복</th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>93.4%</td> <td>0.896~0.973</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t(=72)</sub></td> <td>94.0%</td> <td>0.905~0.977</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 올메사탄</p> <p>-생물학적동등성 입증 (WinNolin)</p> <table border="1" data-bbox="1027 761 1439 922"> <thead> <tr> <th>공복</th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>91.0%</td> <td>0.8503~0.9630</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t(=72)</sub></td> <td>96.7%</td> <td>0.9241~1.0115</td> </tr> </tbody> </table> <p>-통계확인의뢰결과 (분산투여 고려)</p> <table border="1" data-bbox="1027 999 1439 1102"> <thead> <tr> <th>공복</th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax</td> <td>91.0%</td> <td>0.850~0.973</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>t(=72)</sub></td> <td>96.7%</td> <td>0.924~1.012</td> </tr> </tbody> </table>	공복	기하평균의 비	90% CI	Cmax	93.4%	0.8963~0.9732	AUC <sub>t(=72)</sub>	94.0%	0.9052~0.9767	공복	기하평균의 비	90% CI	Cmax	93.4%	0.896~0.973	AUC <sub>t(=72)</sub>	94.0%	0.905~0.977	공복	기하평균의 비	90% CI	Cmax	91.0%	0.8503~0.9630	AUC <sub>t(=72)</sub>	96.7%	0.9241~1.0115	공복	기하평균의 비	90% CI	Cmax	91.0%	0.850~0.973	AUC <sub>t(=72)</sub>	96.7%	0.924~1.012
공복	기하평균의 비	90% CI																																					
Cmax	93.4%	0.8963~0.9732																																					
AUC <sub>t(=72)</sub>	94.0%	0.9052~0.9767																																					
공복	기하평균의 비	90% CI																																					
Cmax	93.4%	0.896~0.973																																					
AUC <sub>t(=72)</sub>	94.0%	0.905~0.977																																					
공복	기하평균의 비	90% CI																																					
Cmax	91.0%	0.8503~0.9630																																					
AUC <sub>t(=72)</sub>	96.7%	0.9241~1.0115																																					
공복	기하평균의 비	90% CI																																					
Cmax	91.0%	0.850~0.973																																					
AUC <sub>t(=72)</sub>	96.7%	0.924~1.012																																					

\* 두 제제에서 암로디핀, 올메사탄의 Cmax, AUCt 모두는 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 0.8~1.25이어야 한다는 동등성 기준을 만족하였음

\* 본 시험은 시험대상자를 무작위 배정하였고 샘플은 Blind 처리하여 분석하였음 (시험약, 대조약, 채혈시간 모두 Blind)

예: 103(3번째 시험대상자): 대조약 ->시험약 순으로 투여,

1기: 9, 8, 3, 10, 14, 7, 4, 15, 13, 11, 1, 6, 12, 5, 2 순으로 분석 (숫자는 채혈순서)

2기: 10, 14, 4, 6, 1, 2, 8, 3, 7, 5, 9, 11, 12, 13, 15 순으로 분석 (숫자는 채혈순서)

#### B. 비교용출시험자료

- 5/40mg : 의동고시 용출조건에서 두 성분 모두 동등하였음

- 5/20mg : 기준및시험방법 용출조건에서 두 성분 모두 동등하였음

#### 6.1.2. Efficacy

- 1상(PK시험)하여 WinNonlin으로 통계분석하여 동등성 입증

#### 6.1.3. Safety

- 이상반응

1. 단회투여 시험

- 결과 요약 (이상반응 요약 표 참조)

이상반응은 14명에서 20건 발생하였고 대조군에서는 11명 (36.67%)에서 13건, 시험군에서는 7명 (23.33%)에서 7건이 발생하였다. 이상반응 발생률은 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음 (P-value 0.3190) 모두 후유증 없이 회복되었음

약물관련 이상반응은 10명서 13건 발생하였고, 대조군에서는 8명(26.67%)에서 8건, 시험군에서는 5명(16.57%)에서 5건이 발생하였다. 약물관련 이상반응 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없음 (P-value 0.3907)

- 고찰

두 제제 모두가 시험한 조건에서 안전성 및 내약성이 양호하였으며 통계적으로 유의한 차이가 없다고 판단함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 세비카정10/40밀리그램, 한국다이이찌산쿄(주), 2010.7.19. 허가