

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 6 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	동아에스티(주)	② 문서번호	20130068651 20130068652 20130068654(2013.04.23)		
③ 제 품 명	오로살탄정5/80mg 오로살탄정5/160mg 오로살탄정10/160mg (암로디핀오로트산염/발사르탄)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214 (혈압강하제)		
⑤ 원 료 약 품 분량	배합 목적	원료명	규 격	분 량(mg)	
				5/80	5/160
				10/160	
				5/80	5/160
	1정 중			344	
	주성분	발사르탄	USP	160.0	
	주성분	암로디핀오로트산염	별규	6.91	
⑥ 성 상	.5/80 : 어두운 노란색의 원형 필름코팅정 .5/160 : 어두운 황색의 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"> · 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. · 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>신장에 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만)</p>				

	<p>및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신장에 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 이하의 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 30개월 * (직접용기) PTP :알루미늄/알루미늄</p>																				
<p>⑩ 기원 및 개발 경위</p>	<p>기허가 엑스포지정(암로디핀베실산염/발사르탄복합제)에서 암로디핀오로트산염/발사르탄복합제로 개발한 품목으로 엑스포지정의 재심사 만료(2013.04.02) 후 허가신청한 품목임</p>																				
<p>⑪ 약리작용 기전</p>	<p>1) 암로디핀(Calcium Channel Blockers, CCBs) : 심장과 관상 및 말초혈관의 L-형 칼슘 통로에 결합하여 칼슘의 내향성 이동을 차단하고, 이로 인한 혈관 평활근 이완을 통해 혈압강화작용을 일으킴.</p> <p>2) 발사르탄 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) : Renin-Angiotensin-Aldosterone system의 Angiotensin II Receptor를 차단하여 전체 혈관을 확장시키고 알도스테론 분비를 차단하여 혈압을 하강함.</p>																				
<p>⑫ 국내 외 사용현황</p>	<p><국내현황></p> <p>1. 발사르탄 / 암로디핀베실산염(RS) 복합제</p> <ul style="list-style-type: none"> 한국노바티스(주) "엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg", 2007.4.3 허가 (재심사 ~2013.04.02. 6년) <p>2. 암로디핀단일제</p> <table border="1" data-bbox="338 1377 1420 1646"> <thead> <tr> <th>암로디핀베실산염</th> <th>암로디핀말레산염</th> <th>암로디핀아디프산염</th> <th>암로디핀오로트산염</th> <th>암로디핀캄실산염</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>노바스카정5, 10mg</td> <td>스카드정</td> <td>암로스타정5밀리그램</td> <td>오로디핀정5밀리그램</td> <td>아모디핀정5mg</td> </tr> <tr> <td>한국화이자제약(주)</td> <td>에스케이케미칼(주)</td> <td>씨제이제일제당(주)</td> <td>동아에스티(주)</td> <td>한미약품(주)</td> </tr> <tr> <td>1990.9.5.허가, 신약</td> <td>2004.6.8.</td> <td>2004.9.17.</td> <td>2005.9.14.</td> <td>2004.6.8.</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 암로디핀오로트산염 '10mg' 함량은 단일제로 허가된 바 없음.</p> <p><외국현황></p> <ul style="list-style-type: none"> - amlodipine/valsartan 복합제 : <ul style="list-style-type: none"> . 미국: Exforge tablets 5/160, 10/160, 5/320, 10/320, Novartis . 유럽: Exforge 5/80, 5/160, 10/160 film coated tablets, Novartis 	암로디핀베실산염	암로디핀말레산염	암로디핀아디프산염	암로디핀오로트산염	암로디핀캄실산염	노바스카정5, 10mg	스카드정	암로스타정5밀리그램	오로디핀정5밀리그램	아모디핀정5mg	한국화이자제약(주)	에스케이케미칼(주)	씨제이제일제당(주)	동아에스티(주)	한미약품(주)	1990.9.5.허가, 신약	2004.6.8.	2004.9.17.	2005.9.14.	2004.6.8.
암로디핀베실산염	암로디핀말레산염	암로디핀아디프산염	암로디핀오로트산염	암로디핀캄실산염																	
노바스카정5, 10mg	스카드정	암로스타정5밀리그램	오로디핀정5밀리그램	아모디핀정5mg																	
한국화이자제약(주)	에스케이케미칼(주)	씨제이제일제당(주)	동아에스티(주)	한미약품(주)																	
1990.9.5.허가, 신약	2004.6.8.	2004.9.17.	2005.9.14.	2004.6.8.																	
<p>⑬ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.4.5.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품 (암로디핀베실산염/발사르탄복합제 → 암로디핀오로트산염/발사르탄복합제) 																				

⑭검토결과

시정적합

붙임 1. 검토의견

2. 안전성유효성 검토요약서

붙임 1. 검토의견 [동아에스티(주), 오로살탄정10/160mg외 2품목]

1. 신청 용법용량, 사용상의 주의사항을 국내 기허가 품목인 ‘한국노바티스(주), 엑스포지정 5/160밀리그램 외 2품목’ 과 동일하게 시정하였습니다. 끝.

붙임 2. 안전성유효성 검토요약 [동아에스티(주), 오로살탄정10/160mg의 2품목]

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

자료 번호	기원	구조 결정, 물리 화학적 성질	안정성				독성						약리			임상		외 국 사 용 현 황	국 내 사 용 현 황		
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME			임상	가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<심사자 검토의견>

오로살탄정10/160mg은 암로디핀오로트산염/발사르탄 복합제로서, 엑스포지정10/160mg의 각각 주성분 암로디핀, 발사르탄과 생물학적으로 동등함을 입증한 바, 암로디핀오로트산염 10mg제제가 단일제로서 국내허가된 품목은 없으나, 암로디핀오로트산염 10mg을 함유한 복합제로서 동 제제는 타당할 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

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

<국내>

	발사르탄/암로디핀베실산염	암로디핀오로트산염	발사르탄
품목	엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160mg, 한국노바티스(주)	오로디핀정5밀리그램, 동아에스티(주)	디오반필름코팅정 40, 80, 160, 320mg, 한국노바티스(주)
허가	2007.4.3 허가 (재심사 6년 ~ 2013.4.2)	2005.9.14. 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(생략)
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

- 기준및시험방법 심사결과통지서

3. 안정성시험자료

. 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
(직접포장용기 : PTP :알루미늄/알루미늄)

4. 독성에 관한 자료

• 제출없음

<검토의견>

동 품목은 아로디핀오로트산염/발사르탄 복합제로서, ① 아로디핀베실산염/발사르탄 복합제가 국내에 이미 허가되어 있고, ② 아로디핀오로트산염은 아로디핀베실산염과 독성 및 약리학적 양상이 크게 다르지 않은 것으로 이미 알려져 있는 바, 동 품목은 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

5. 약리작용에 관한 자료

• 제출없음

<검토의견>

동 품목의 주성분(아로디핀오로트산염, 발사르탄)은 각각 단일제로서 혈압저하효과가 이미 입증되어 고혈압치료제로 허가된 품목인 바, 동 품목은 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 제출 임상시험자료 : 1상 1편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과		
§ Clinical Pharmacology						
1. 건강한 남성 자원자에서 엑스포지정과 G-0081투여시의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차설계 임상시험 (1상)						
1상	-만20~50세 건강한 성인 남성 -50명	-대조약: 엑스포지정 10/160mg (아로디핀베실산염/발사르탄) 1정 -시험약: 오로살탄정 10/160mg (아로디핀오로트산염/발사르탄) 1정 -단회투여 (휴약기간 14일 후 교차투여)	-분석대상: 혈장 중 Amlodipine 및 Valsartan • 1차 평가변수 : AUC _t , C _{max} • 2차 평가변수 : T _{max} , t _{1/2} , AUC _∞ , %AUC _{extra}	-생물학적동등성 입증		
				Am.	기하평균 비 (시험약/대조약)	90% CI
				AUC _t	0.9585	0.9227~0.9903
				C _{max}	0.9706	9357~1.0068
				Val.	기하평균 비 (시험약/대조약)	90% CI
				AUC _t	1.0753	0.9784~1.1817
C _{max}	1.0566	0.9738~1.2145				

<검토의견>

- 1) 엑스포지정(암로디핀베실산염/발사르탄) 10/160mg 1정과 동아에스티(주) “오로살탄정(암로디핀오로트산염/발사르탄) 10/160mg” 1정을 경구투여하여 교차시험한 결과 생물학적 동등성을 입증함.
- 2) 오로살탄정10/160mg은 암로디핀오로트산염/발사르탄 복합제로서, 엑스포지정10/160mg의 각각 주 성분 암로디핀, 발사르탄과 생물학적으로 동등함을 입증한 바, 암로디핀오로트산염 10mg제제가 단일제로서 국내허가된 품목은 없으나, 암로디핀오로트산염 10mg을 함유한 복합제로서 동 제제는 타당할 것으로 판단됨

6.2. 비교용출시험자료

1) 오로살탄정5/160mg

- 원료약품의 분량 변경 : 변경수준 c
- 제조방법 변경 : 변경수준 B
- 시험결과 :
pH 1.2, 4.0, 6.8, 물에서 오로살탄정10/160mg과 오로살탄정5/160mg의 비교용출시험결과, 암로디핀 및 발사르탄의 평균용출률 및 개별용출률 모두 동등함

2) 오로살탄정5/80mg

- 원료약품의 분량 변경 : 변경수준 A
- 제조방법 변경 : 변경수준 B
- 자사 기시조건에 따른 비교용출시험결과, 오로살탄정10/160mg과 오로살탄정5/80mg의 비교용출시험결과, 암로디핀 및 발사르탄의 평균용출률 및 개별용출률 모두 동등함

<검토의견>

오로살탄정(암로디핀오로트산염/발사르탄) 10/160mg 1정과 5/160mg, 5/80mg 각각 1정을 비교용출 시험결과 암로디핀 및 발사르탄의 평균용출률 및 개별용출률 모두 동등함

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

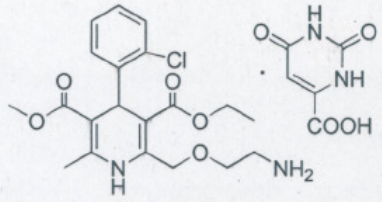
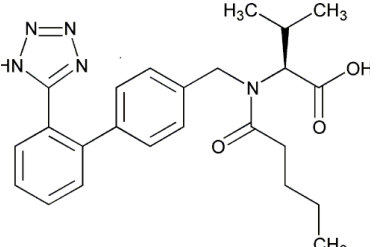
- . 암로디핀오로트산염/발사르탄 복합제 허가현황 없음

<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

의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	동아제약(주)	제품명	오로살탄정10/160밀리그램 오로살탄정5/80밀리그램 오로살탄정5/160밀리그램															
성분명	발사르탄, 암로디핀오로트산염	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	구분	제출자료	자 료 번 호															
			2															
			가							나							7	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	
		II.자료제출의약품																
		3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																
		○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	○
		신청품목																
		○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○	○	○	×	○
	명칭	일반명	분자식		구조식													
		암로디핀오로트산염	$C_{25}H_{29}ClN_4O_9$: 564.97															
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식		구조식													
	N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl[methyl]-N-[p-(o-1H-Tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-N-valeryl-L-valine	발사르탄	$C_{24}H_{29}N_5O_3$ 435.52															
주성분 시험항목 (발사르탄) ※ USP 수재품목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> <u>유연물질</u> <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> <u>강열잔분</u> /회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																	
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)																	

(암로디핀오르트산 염, 별첨규격)	순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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 type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
	제제시험 <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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
종합 검토의견	적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등