



개량신약 허가사례 보고서

2011. 11.

의약품안전국 의약품심사부

 **KFDA** 식품의약품안전청

발간사

제약산업은 이미 국내시장 위주의 시각에서 벗어나 세계시장에서의 무한경쟁속에 진입해야 하는 현실에 직면하고 있으며 한미 FTA 협상 타결 등으로 한층 더 더욱 가속화 되고 있습니다.

이에 우리나라의 의약품 산업을 국제 경쟁력 있는 산업체계로 개선하여 고부가가치를 창출하기 위해서는 신약이나 개량신약을 개발하여 선진국 시장을 목표로 한 변화를 선택해야만 하게 되었습니다.

식품의약품안전청은 제약산업을 연구중심으로 전환하고 국민 건강과 삶의 질 향상을 위한 의약품 개발을 장려하기 위해 2008년부터 허가된 의약품에 비해 안전성, 유용성이 개량되었거나 의약기술에 있어 진보성이 있는 의약품을 개량신약으로 지정하여 허가하는 제도를 운영하고 있습니다.

2009년 고혈압 복합제가 개량신약으로 처음 허가된 이후 현재까지 14 품목의 개량신약이 허가되었습니다. 국내 개발신약이 1999년 설플라주를 시작으로 총 17품목이 허가되어 있으나 새로운 신물질로 신약을 개발하는 것은 여전히 어렵고 오랜 기간을 필요로 하고 있습니다.

이러한 국내 여건 속에서 식품의약품안전청에서는 의약품에 대한 연구개발 의지를 품고 개량 신약을 개발하고자 하는 제약사들이 길잡이로 활용할 수 있도록 개량신약에 대한 허가사례보고서를 발간하였습니다.

본 보고서가 앞으로 개량신약에 대한 개발계획을 갖고 있는 회사들에게 적극 활용되어, 보다 안전하고 우수한 의약품 개발을 촉진하고 국제 경쟁력이 있는 제약산업으로 성장하는데 도움이 되기를 바랍니다.

2011. 11.

의약품안전국장 장 병 원

목 차

1. 개요	1
2. 개량신약 허가현황	3
3. 인정유형별 개량신약 현황	5
4. 개량신약 허가사례	
1) 아모잘탄정 및 코자엑스큐정 [한미약품(주), 한국엠에스디(유)]	6
2) 리세넥스플러스정, 리드론플러스정, 리센플러스정 [한림제약(주), (주)태평양제약, (주)대웅제약]	47
3) 포타스틴오디정 [한미약품(주)]	70
4) 클란자CR정 [한국유나이티드제약(주)]	79
5) 울트라셋이알서방정 [한국얀센(주)]	86
6) 록스펜씨알정 [신풍제약(주)]	100
7) 프레탈서방캡슐 [한국오츠카제약(주)]	108
[부록]	
개량신약 인정 및 우선신속 심사제도 운영지침 안내	125

1. 개요

식품의약품안전청은 제약산업을 연구 중심으로 전환하는 계기를 마련하고 국민건강을 향상시키기 위하여 2008년 개량신약 제도를 도입하였다.

개량신약이란 안전성, 유효성, 유용성(복약순응도·편리성 등)에 있어 이미 허가(신고)된 의약품에 비해 개량되었거나 의약기술에 있어 진보성이 있다고 식약청이 인정한 의약품을 말한다. 안전성, 유용성, 진보성 대상은 다음과 같이 구분하고 있다.

가. 안전성·유효성 개량: 효능증대 또는 부작용 감소를 인정할 수 있는 경우
나. 유용성 개량: 투여방법이나 투여 횟수 등의 개선을 인정할 수 있는 경우
다. 진보성 : 염변경·제제개선 등 의약기술의 진보성을 인정할 수 있는 경우

2008.8.14. 「의약품의품목허가·신고·심사규정」에 개량신약 관련 규정이 신설되고, 이에 따라 개량신약에 대한 인정 절차 등을 구체적으로 정하기 위해 “개량신약 인정 및 우선·신속심사제도 운영지침(2009.1.30.)”을 제정하여 현재까지 동 지침에 따라 개량신약을 심사하여 허가하고 있다.

개량신약으로 지정되기 위해서는 다음과 같은 세부 인정기준에 타당한 임상 시험결과보고서를 제출하여야 하며, 이 경우 임상시험결과보고서는 한국에서 한국인을 대상으로 실시한 임상자료를 포함해야 한다.

- 가. 기 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품
- 나. 기 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품
- 다. 기 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품
- 라. 기 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염 또는 이성체 의약품으로 국내에서 처음 허가된 전문의약품
- 마. 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법·용량이 다른 전문의약품

2009년 이후 현재까지 14개의 개량신약이 허가되었고, 고혈압 복합제 개발을 시작으로 하여 염변경, 서방성 제제 개발 등 개량신약 개발유형이 다양화되고 있다.

현재까지 허가된 개량신약 14품목의 안전성·유효성 심사결과 검토서는 식품의약품안전청 홈페이지 ‘의약품등심사결과정보공개’에 게시되어 있으나, 2011년 ‘의약품등심사결과정보공개처리지침’을 개정하여 좀 더 상세한 안전성·유효성 검토결과와 기준 및 시험방법 검토결과를 작성하게 되었으므로 개정된 지침에 따라 품목허가 신청 시 제출된 자료에 대한 검토의견, 기준 및 시험방법 심사결과를 추가한 심사결과내용과 기허가품목과의 비교, 재심사부관여부 및 사유, 개량신약인정근거를 개개 품목에 대하여 작성하였다.

2. 개량신약 허가현황

2009년도 허가된 개량신약 기존 혈압강하제로 쓰이던 암로디핀과 로자탄을 복합제로 개발한 제품으로 2009.3.31. 한미약품의 아모잘탄정과 한국엠에스디의 코자엑스큐정 4품목이 허가되었다. 이후 한국엠에스디는 제조업이 폐업됨에 따라 위탁제조판매업으로 변경하여 2011.11.20. 품목허가를 다시 받게 되었다.

2010년 개량신약은 총 8 품목이 허가되어 2009년에 비해 2배 증가하였고, 개량신약의 개발 유형이 다양화되었다. 환자의 복약 순응도를 높이기 위해 단일제를 복합제로 개발한 제품이 3건, 함량증감 2건, 약효 지속시간을 늘려 약물 복용횟수를 줄인 서방정 제형으로 개발한 제품이 2건, 염 및 제형 변경이 1건 이었다

2011.10.18. 현재 개량신약은 2건이 허가되었으며, 약효 지속시간을 늘려 약물 복용횟수를 줄인 서방정 제형으로 개발한 제품이다.

표 1. 개량신약 허가현황(2011.10.18.기준)

연번	구분	제품명	주성분	업체명	허가 일자	효능·효과	재심사 기간
1	제조	아모잘탄정 5/50밀리그램	로자탄칼륨, 암로디핀캄 실산염	한미약품	2009 -03-31	1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법	6년 ('09.3.31.- '15.3.30.)
2	제조	아모잘탄정 5/100밀리그램		한미약품	2009 -03-31		
3	위탁 제조 판매	코자엑스큐정 5/50밀리그램		한국 엠에스디	2009 -11-20		6년 잔여 ('09.11.20. - '15.3.30.)
4	위탁 제조 판매	코자엑스큐정 5/100밀리그램		한국 엠에스디	2009 -11-20		
5	제조	포타스틴오디정	베포타스틴 칼슘이수화물	한미약품 (주)	2010 -02-11	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)	해당없음

연번	구분	제품명	주성분	업체명	허가 일자	효능·효과	재심사 기간
6	제조	클란자CR정	아세클로페낙	한국유나이티드제약(주)	2010-04-14	류마티스양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 건갑상완골의 관절 주위염, 요통, 좌골통, 비관절성 류마티즘으로 인한 통증	해당없음
7	제조	리드론플러스정		(주)태평양 제약	2010-06-23		4년 (‘10.06.23. - ‘14.6.22.)
8	제조	리세넥스플러스정	리세드론산 나트륨2.5수화물, 콜레칼시페롤농축물	한림제약(주)	2010-06-23	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료	4년 (‘10.06.23 - ‘14.6.22.)
9	제조	리센플러스정		(주)대웅 제약	2010-06-23		4년 (‘10.06.23. - ‘14.6.22.)
10	제조	아모잘탄정 10/50밀리그램	로자탄칼륨, 암로디핀칼실산염	한미약품(주)	2010-10-15	1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법	6년 잔여 (‘10.10.15. - ‘15.3.30.)
11	위탁 제조 판매	코자익스큐 10/50밀리그램		한국엠에스디(주)	2010-10-15		6년 잔여 (‘10.10.15. - ‘15.3.30.)
12	제조	울트라셋이알서방정	아세트아미노펜, 트라마돌염산염	(주)한국안센	2010-11-22	중등도-중증의 만성 통증	4년 (‘10.11.22. - ‘14.11.21.)
13	제조	룩스펜씨알정	룩소프로펜 나트륨	신평제약(주)	2011-3-18	다음 질환 및 증상의 소염진통 : 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 건관절주위염, 경견완증후군	해당없음
14	제조	프레탈서방캡슐	실로스타졸	한국오츠카제약(주)	2011-4-19	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제	시판 후 임상시험 결과보고서 제출

3. 인정 유형별 개량신약 품목 현황

1) 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품

연번	제품명	회사명	허가일자	분류번호
1	아모잘탄정5/50밀리그램	한미약품(주)	2009-03-31	214(혈압강 하제)
2	아모잘탄정5/100밀리그램			
3	아모잘탄정10/50밀리그램		2010-10-15	
4	코자엑스큐정5/50밀리그램	한국 엠에스디(주)	2009-11-20	
5	코자엑스큐정5/100밀리그램			
6	코자엑스큐10/50밀리그램		2010-10-15	
7	리드론플러스정	(주)태평양제약	2010-06-23	399(따로 분 류되지 않는 대사성의약 품)
8	리세넥스플러스정	한림제약(주)	2010-06-23	
9	리센플러스정	(주)대웅제약	2010-06-23	

2) 유효성분의 새로운 염으로 최초 허가된 전문의약품

연번	제품명	회사명	허가일자	분류번호
1	포타스틴오디정(베포타스틴칼슘이수화물)	한미약품(주)	2010-02-11	141(항히스타민제)

3) 제제개선을 통해 제형, 함량, 용법용량이 다른 전문의약품

연번	제품명	회사명	허가일자	분류번호
1	클란자CR정(아세클로페낙)	한국유나이티드제약(주)	2010-04-14	114 (해열, 진통, 소염제)
2	울트라셋이알서방정	(주)한국안센	2010-11-22	114
3	룩스펜씨알정(룩소프로펜나트륨)	신풍제약(주)	2011.3.18.	114
4	프레탈서방캡슐(실로스타졸)	한국오츠카제약(주)	2011.4.19.	399 (기타의 혈 액 및 체액 용약)

4. 개량신약 허가사례

1) 아모잘탄정 및 코자엑스큐정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	아모디핀정	코자정, 코자정100mg	아모잘탄정 및 코자엑스큐정
업체명	한미약품(주)	한국엠에스디(유)	한미약품(주) 한국엠에스디(유)
제형	정제	정제	정제
주성분 분량	아모디핀카실산염 7.841mg	로자탄칼륨 50.0mg 로자탄칼륨 100mg	10/50mg 아모디핀카실산염 15.68mg 로자탄칼륨 50.00mg 5/100mg 아모디핀카실산염 7.84mg 로자탄칼륨 100.00mg 5/50mg 아모디핀카실산염 7.84mg 로자탄칼륨 50.00mg
효능효과	고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄 (안정형 협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형 협심증)에 의한 심근성 허혈증	1. 고혈압의 치료 2. 고혈압 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환	1. 아모디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법
용법용량	성인 : 아모디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다	1. 고혈압 초회량과 유지량은 식사와 관계없이 1일 1회 50mg 이다. 치료 시작 후 3~6주 후에 최대 혈압 강하 효과가 나타난다. 필요한 경우 1일 1회 100mg 까지 증량할 수 있다. 1) 고령자: 75세 이하의 노인에 있어 초회량 조절은 필요하지 않으며, 75세가 넘는 노인의	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으므로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아모디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분(아모디핀 또는 로자탄)에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바

	<p>경우 초회량은 1일 1회 25mg 용법을 권장한다.</p> <p>2) 신장애 환자: 경도 신장애 환자 (i.e. creatinine clearance 20~50mL/분) 에게 초회량 조절은 필요하지 않다. 중등도~중도 신장애 환자들 (i.e. creatinine clearance <20mL/분) 과 투석 중인 환자들의 초회량은 1일 1회 25mg 을 권장한다.</p> <p>3) 혈관내 유효 혈액량 감소 환자: 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자 (예, 다량의 이노제로 치료중인 환자들) 의 초회량은 1일 1회 25mg 을 권장한다.(사용상의 주의 사항 참조)</p> <p>4) 간장애 환자: 간장애 기왕력 환자들은 소량 투여를 고려해야 한다.</p> <p>5) 만6세 이상의 소아 및 청소년 환자: 체중이 20 kg 이상 50 kg 미만으로 정제를 삼킬 수 있는 환자의 권장 초회용량은 1일 1회 25 mg이며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 50 mg까지 증량할 수 있다. 50 kg 이상인 환자의 초회용량은 1일 1회 50 mg으로, 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 6세 미만 소아환자, 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73m²미만인 소아 환자, 간장애 소아환자에게 권장되지 않는다.</p> <p>6) 이 약 단독으로 혈압이 조절되지 않는 경우 다른 고혈압 치료제 (예. 저용량</p>	<p>로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <p>- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</p> <p>암로디핀과 로사탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.</p> <p>◦ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p> <p>◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소</p>
--	--	--

		<p>의 이노제)와 병용투여 할 수 있다. 히드로클로로티아지드과 병용투여시 상가작용이 나타났다.</p> <p>2. 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환 치료 초회량은 1일 1회 50mg 이다. 혈압에 따라 1일 1회 100mg 까지 증량할 수 있다. 이 약은 인슐린, 상용되는 혈당강하제 (예, sulfonylureas, glitazones, glucosidase 저해제)와 병용투여할 수 있다.</p>	<p>(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이노제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. ◦ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
--	--	---	---

(2) 심사 결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제9호가목
(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)
- 한국에서 한국인을 대상으로 한 임상약리시험, 치료적탐색임상시험, 치료적확증임상시험자료를 통해 안전성·유효성 입증하고, 고혈압 복합제에 대한 신규 용법·용량을 설정함

2) 재심사 부여

- 재심사 6년 부여
- 약사법 시행규칙 제35조제1항제1호나목
(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서

① 회사명	한미약품(주) 한국엠에스디(주)	②문서번호	20090015824(2009.2.19.) 20090015811(2009.2.19.) 20090015941(2009.2.19.) 20090015980(2009.2.19.)																																										
③ 제품명	아모잘탄정 5/50밀리그램 아모잘탄정 5/100밀리그램 코자엑스큐정 5/50밀리그램 코자엑스큐정 5/100밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호: 214																																										
⑤ 원료약품분량 (주성분)	◦아모잘탄정 및 코자엑스큐정 5/50밀리그램 <table border="1" data-bbox="408 1637 1422 1783"> <thead> <tr> <th colspan="5">이 약 1정 중</th> </tr> <tr> <th>배합목적</th> <th>원료명</th> <th>규격</th> <th>분량</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>로자탄칼륨</td> <td>USP</td> <td>50.00</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>암로디핀캄실산염</td> <td>별규</td> <td>7.84</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table> ◦아모잘탄정 및 코자엑스큐정 5/100밀리그램 <table border="1" data-bbox="408 1850 1422 1984"> <thead> <tr> <th colspan="5">이 약 1정 중</th> </tr> <tr> <th>배합목적</th> <th>원료명</th> <th>규격</th> <th>분량</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>로자탄칼륨</td> <td>USP</td> <td>100.00</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>암로디핀캄실산염</td> <td>별규</td> <td>7.84</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>					이 약 1정 중					배합목적	원료명	규격	분량	단위	주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램	주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램	이 약 1정 중					배합목적	원료명	규격	분량	단위	주성분	로자탄칼륨	USP	100.00	밀리그램	주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램
이 약 1정 중																																													
배합목적	원료명	규격	분량	단위																																									
주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램																																									
주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램																																									
이 약 1정 중																																													
배합목적	원료명	규격	분량	단위																																									
주성분	로자탄칼륨	USP	100.00	밀리그램																																									
주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램																																									

⑥ 성 상	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 아모잘탄정 및 코자엑스큐정 5/50mg : 백색의 장방형 필름코팅정제 ◦ 아모잘탄정 및 코자엑스큐정 5/100mg : 연분홍색의 장방형 필름코팅정제
⑦ 신청효능·효과	<p>암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압</p>
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)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"> - 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>암로디핀과 로자탄을 병용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장애 환자 : 신장 손상 환자에 대한 이 약의 연구는 없었다. <ol style="list-style-type: none"> 1) 암로디핀 : 암로디핀의 약동학은 신장애 환자에 의해 유의한 영향을 받지 않는다. 2) 로자탄 : 경도 신장애 환자(i.e. creatinine clearance 20~50mL/분) 에게 초회량 조절은 필요하지 않다. <p>중등도~중도 신장애 환자들 (i.e. creatinine clearance <20mL/분) 과 투석 중인 환자들에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25 mg 을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다.</p> ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 소수의 혈관 내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)환자 (예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자들)에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25mg을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 용량 조절이 필요한 간장애 환자들은 소량투여를 고려해야 한다. 다만, 이 약으로는 로자탄 초회량인 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 고령자에 대한 이 약의 연구 결과는 평가되지 않았다. ◦ 소아 및 청소년 : 소아에 대한 이 약의 연구는 수행되지 않았다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	기허가 되어 있는 고혈압치료제 중 아로디핀캄실산염과 로사탄칼륨에 대한 새로운 복합제를 허가 신청
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 아로디핀(amlodipine) : calcium channel blocker ◦ 로사탄(losartan) : angiotensin receptor antagonist
⑫ 국내외 사용현황	<p><단일제 국내 허가현황></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 아로디핀 : <ul style="list-style-type: none"> - 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg (베실산아로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.) - 한미약품(주) “아로디핀정(캄실산아로디핀)” (국내허가 : 2004.6.8.) ◦ 로사탄칼륨 : 한국엠에스디(주) “코자정(로사탄칼륨)” (국내허가 : 1996.1.26.)
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2008-56호, 2008.8.14.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제) ◦ 동 규정 제2조제9호가호에 따른 개량신약으로 검토함.
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <ul style="list-style-type: none"> - 용법용량, 사용상의 주의사항 시정
<p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

용법·용량, 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 시정하였음(※시정사항은 파란색 표시)

가. 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

- 신장에 환자 : 경도의 신장에 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장에 환자(예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이노제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

나. 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 태아/신생아 이환율 및 사망률

임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망 까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소 (ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- (1) 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신시스템에 직접 작용하는 약물들을 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적/비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 양수과소증 또한 보고되었으며, 이는 감소된 태아의 신기능에 의한 것으로 추측되었다. 이 경우 양수과소증은 태아 사지연축, 두개안면 기형 및 폐 발육부진등과 관련이 있다. 미숙, 자궁 내 성장지연 및 동맥관열립증 또한 보고되었으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다.
- (2) **드물게** 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임신 1기의 배/태아에 한하여 사용하되 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사 (Contraction Stress Testing), 비부하검사 (Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 자궁 내 노출의 병력이 있는 영·유아의 경우, 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증의 증상들에 대해 면밀히 관찰해야만 한다. 만약 소변감소증이 관찰되었을 때는 혈압 및 신장관류에 대해 주의를 기울여야만 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.
- (3) **로자탄은** 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생아에서의 체중증가율 감소 (10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임.)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m²에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

2) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자

로자탄의 경우 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자 (예를 들어, 이뇨제를 투여받고 있는 환자)에 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상들을 **치료해야 한다.** 만약, **로자탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로자탄 25 밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다.** (용법·용량 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 (7. 임부, 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 중증의 간기능 장애 환자
- 4) 중증의 대동맥관협착증 환자
- 5) 속 환자

3. 다음 환자에 신중히 투여할 것.

- 1) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예 : 이뇨제 투여중인 환자)
- 2) 엄격한 염분제한 환자
- 3) 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/min) 및 투석 환자
- 4) 고칼륨혈증 환자

4. 이상반응

- 1) 이 약 (암로디핀/로자탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302)에 통해, 총 646명의 본태성 고혈압 환자 중 암로디핀/로자탄 복합제를 투여받은 325명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)

<표1> 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	흔하지 않게	졸음
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하지 않게	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	흔하지 않게	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	전신성 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	흔하지 않게	심계항진
혈관이상	흔하지 않게	홍조, 기립성 저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	흔하지 않게	호흡곤란
귀 및 미로 (labyrinth)이상	흔하지 않게	어지러움(Vertigo)
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	빈뇨

*임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

2) 각 유효성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응은 이 약 복용 시 발생할 수 있다.

① 암로디핀

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응 중 추가적인 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 피로
- 심혈관계: 부종
- 소화기계: 복통

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 자율신경계: 구강건조, 발한 증가
- 전신: 무력, 요통, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- 심혈관계: 저혈압, 실신
- 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 지각과민/감각이상, 말초신경병증, 진전
- 내분비계: 여성형 유방
- 소화기계: 배변습관의 변화, 위염, 치은 비후, 궤양, 구토
- 대사/영양: 고혈당
- 근골격계: 관절통, 근육경련, 근육통
- 혈소판/출혈/응고: 자반병, 혈소판감소증
- 정신계: 발기부전, 불면, 기분변화
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 피부/부속기계: 탈모, 피부 변색, 두드러기
- 특수감각: 미각이상, 이명
- 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- 혈관계(심장외): 혈관염
- 시각: 시각이상
- 백혈구/R.E.S: 백혈구 감소증
- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응, 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.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. : 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

- 순환기계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
- 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
- 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

② 로자탄

1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로자탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중 로자탄 군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응 중 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통

2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 저해제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로자탄 50밀리그램이군, 리시노프릴 20밀리그램 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생율은 다음 표와 같다.

임상시험 1 [†]	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 [‡]	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

[†] 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

[‡] 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로자탄의 시판후조사에서 보고되었다.

3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- (1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.
- (2) 소화기계 : 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상
- (3) 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)
- (4) 근골격계 : 안지오텐신II수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.
- (5) 호흡기계 : 마른기침
- (6) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은환자에서 보고된 적이 있다.

4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.

5) 대조임상시험에서 로자탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.

- (1) 크레아티닌, BUN : 로자탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
- (2) 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로자탄을 단독투여한 환자중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간(각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
- (3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로자탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.
- 6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 속증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

8) 아나필락시양 증후군

5. 일반적 주의

1) 혈압강하작용에 의한 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

2) **암로디핀의 경우** 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

3) 과민반응 : 혈관부종 (4. 이상반응 항 참조)

4) 간장애 환자 : 간경변증 환자의 혈장 로자탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, **간기능 장애가 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.**

5) 신장애 환자 : 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향의 결과, 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈성 심부전 환자), ACE 저해제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로자탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE 저해제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로자탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다.: 이는 투여 중단시 회복되었다.

6) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 >5.5mmol/L)이 로자탄 단일제 투여환자 중 1.5%의 환자에게서 발생하였으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. **이 약과 칼륨-보존성이뇨제 (예, spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물 (예, 헤파린)과 병용 시(특히, 노인과 신장애 환자)에는 주의하여야 하며, 칼륨 수치를 주의깊게 모니터링 해야 한다.**

7) 로자탄의 투여로 인해 일과성의 혈압저하(속증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다음 환자에 투여시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 하며, 만약, 로자탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로자탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대한 투여하지 않도록 한다.

- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예 : 이뇨제 투여중인 환자)

- 엄격한 염분제한 환자

- 중등도 ~ 중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance : 20 mL/min 미만) 및 투석 환자

6. 상호작용

1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 암로디핀 및 로자탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않았다.

(3) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:

- 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 자몽주스: 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10 밀리그램의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실테나필: 원발성 고혈압환자에 실테나필 100 밀리그램 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실테나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

(4) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 밀리그램과 암로디핀 10 밀리그램 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10 밀리그램 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로자탄

- (1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 실험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시토크롬 P450 2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.
- (2) 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨-보존성 이뇨제 (예, spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제와의 병용은 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다.
- (3) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 안지오텐신 II 수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 및 연장이 나타났다. 로자탄의 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로자탄의 경우 동물 실험에서 태자와 신생자에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 사람에게 있어서 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 직접 작용하는 약물을 임신 2, 3기에 복용시 발육 중인 태아에게 손상 또는 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 이 약은 임부에 사용할 수 없으며, 만일 임신인 것으로 밝혀질 경우 즉시 투여를 중단한다.

2) 수유부

사람에서 암로디핀 및/또는 로자탄의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 동물시험에서 암로디핀 및 로자탄의 활성대사물의 모유 중으로의 이행이 보고되었으므로 수유 중에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대해 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로자탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약(복합제)을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

10. 임상검사치에의 영향

암로디핀/로자탄 투여 후 8주 시점에서 실시한 맥박, 임상실험실검사 결과를 기저치와 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소 상승이 보고되었으나 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 암로디핀 및 로자탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

① 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 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 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널 저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합

율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

② 로자탄

마우스와 랫드에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg(mg/m²에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로자탄 또는 활성 대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

13. 기타

이 약에 대해 독성시험은 실시되지 않았으나, 암로디핀과 로자탄에 대한 비임상정보가 다음과 같이 알려져 있다.

① 암로디핀

- (1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 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/m²기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치) 에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

② 로자탄

- (1) 발암성 : 로자탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 최장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에스 200 mg/kg/일)에서 로자탄 및 로자탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100 mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 - 90배(랫드) 및 약 30 - 15배(마우스)이었다.
- (2) 돌연변이성 : 로자탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로자탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한(p<0.05) 감소와 연관이 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산을 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결

과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로자탄 및 로자탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량 (100 밀리그램)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2008-56호, 2008.8.14.) 제5조제1항 [별표1] II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제→복합제)

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																			비고													
	1	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)
제출자료	○	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	x	x	x	○	x	x	○	
면제사유																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 1) 장기보존 25℃/60% 36개월, 가속 40℃/75% 6개월
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 1) (HM-ALOS-101) 건강한 성인 지원자에서 암로디핀과 로잘탄의 반복투여시 약동학적 상호작용 평가
 - 2) (HM-ALOS-103) 건강한 성인 피험자에서 암로디핀/로자탄 복합제와 암로디핀과 로자탄 병용투여시의 암로디핀 및 로자탄의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 임상시험: 암로디핀 5mg 및 로자탄 50mg
 - 3) (HM-ALOS-104) 건강한 성인 피험자에서 암로디핀/로자탄 복합제와 암로디핀과 로자탄 병용투여시의 암로디핀 및 로자탄의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 임상시험: 암로디핀 5mg 및 로자탄 100mg
 - 4) (HM-ALOS-201) 본태성 고혈압 환자를 대상으로 암로디핀과 로살탄 복합제의 용량 - 반응관계를 평가하기 위한 8주간, 다기관, 공동, 무작위배정, 이중맹검, 요인설계 제2상 임상시험

- 5) (HM-ALOS-301) 아로디핀 5mg 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀 5mg + 로자탄 50mg 복합제와 아로디핀 10mg 단일요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 8주간, 다기관 공동, 무작위배정, 이중눈가림 제3상 임상시험
 - 6) (HM-ALOS-302) 로자탄 100mg 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀 5mg + 로자탄 100mg복합제와 로자탄 100mg단일요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 8주간, 다기관 공동, 무작위배정, 이중눈가림 제 3상 임상시험
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 약물상호작용 평가 결과, 두 약물간의 유의한 상호작용이 나타날 가능성은 낮으며,
- 아로디핀 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에 대하여 신청 약물인 아로디핀/로자탄 복합제를 8주 투여한 결과, 단일제 10mg군에 비해 복합제군은 1차 평가변수인 8주 후 좌위이완기혈압에 대하여 비열등함이 입증되었으며,
- 로자탄 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자에 대하여 신청 약물인 아로디핀/로자탄 복합제를 8주 투여한 결과, 로자탄 단일제 100mg군에 비해 복합제군은 1차 평가변수인 8주 후 좌위 이완기 혈압에 대하여 우월함을 입증함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 고혈압의 중증도 또는 타질환을 동시에 가지고 있는 환자의 경우 복용 약 개수가 많아지므로 순응도가 낮아짐. 이에 환자의 복약순응도와 편의성을 높이기 위해 복합제 개발이 시작됨. 동 제제의 주성분인 아로디핀은 칼슘채널차단제이며, 로자탄칼륨은 안지오텐신 II 수용체 저해제임. 일반적으로 고혈압 치료제의 병용처방 가이드라인은 서로 다른 계열의 약물을 사용하여 강압 효과를 높이고, 부작용을 낮추는 조합을 선택하며, 단독요법 실패를 두 가지의 상호보완적인 투여로 그 결함을 최소화하고 효능을 상승적으로 개선할 수 있음. 따라서 동 복합제는 두 약제의 장점을 살려 혈압강하효과를 높이고, 부작용 발현빈도는 낮은 조합으로 기대되며, 복합제로서의 활용 가능성이 높을 것으로 기대되어 동 제제를 개발하게 됨
- 국내 단일제 허가현황: 아로디핀정(삼실산아로디핀) (한미약품(주), 2004년 허가), 코자정(로자탄칼륨)(한국엠에스디(주), 1996년 허가)

1.2. 약리작용기전

- 삼실산아로디핀: 칼슘채널차단제 (CCB계열 성분)
- 로자탄칼륨: 안지오텐신 II 수용체 저해제 (ARB계열 성분)

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

2.1. 구조

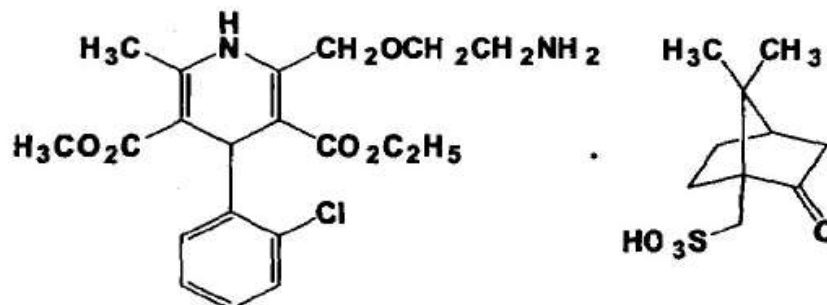
1) 삼실산아로디핀

INN: Amlodipine camsylate

Chemical Names :

2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; compound with (1S)-(+)-10-camphor sulfonic acid

Structural Formula :



Molecular Formula : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_{10}H_{16}O_4S$

Relative Molecular Mass : 641.17 g/mol

2) 로사탄칼륨

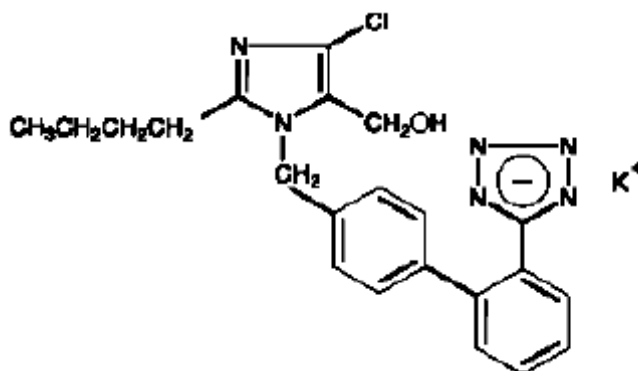
INN: Losartan Potassium

Chemical Names :

1H-Imidazole-5-methanol,

2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.

Structural Formula :



Molecular Formula : $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

Relative Molecular Mass : 461.01 g/mol

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3룻트, 36개월), 가속(3룻트 6개월)
- 3) 안정성 시험항목 : 기시법 항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 36개월, 가속 6개월 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

- 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 신청사항

효능효과	암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
용법용량	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)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"> - 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장애 환자 : 신장 손상 환자에 대한 이 약의 연구는 없었다. <p>1) 암로디핀 : 암로디핀의 약동학은 신장애 환자에 의해 유의한 영향을 받지 않는다. 2) 로자탄 : 경도 신장애 환자(i.e. creatinine clearance 20~50mL/분) 에게 초회량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>중등도~중도 신장애 환자들 (i.e. creatinine clearance <20mL/분) 과 투석 중인 환자들에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25 mg 을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 소수의 혈관 내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)환자 (예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자들)에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25mg을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 용량 조절이 필요한 간장애 환자들은 소량투여를 고려해야 한다. 다만, 이 약으로는 로자탄 초회량인 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 고령자에 대한 이 약의 연구 결과는 평가되지 않았다. ◦ 소아 및 청소년 : 소아에 대한 이 약의 연구는 수행되지 않았다.

6.2. 제출 임상시험자료 : 1상 3편, 2상 1편, 3상 2편

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수	용법용량	결과
HM-ALOS-101	공개 3기 교차 반복투여	건강한 성인 남성	각 기당 9일간 반복투여	24명	아모디핀정2정(10mg) 및 코자정100mg 1정 (1일 1회 복용)	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 유의 한 상호작용 없음
HM-ALOS-103	공개 무작위 2기 교차	건강한 성인 남성	단회투여	32명	아모디핀정5mg 및 코자정50mg 각 1정씩 1회 복용	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 동등 복용
HM-ALOS-104	공개 무작위 2기 교차	건강한 성인 남성	단회투여	32명	아모디핀정5mg 및 코자정100mg 각 1정씩 1회 복용	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 동등 복용
HM-ALOS-201	다기관 무작위 이중눈가림 요인설계 2상	본태성고혈압 환자	8주	320명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 평균 sitDBP 변화량 - 5/50, 5/100, 10/50mg 용 량군은 각 단일제 대비 유 의적으로 혈압저하를 나타 냄
HM-ALOS-301	다기관 무작위 이중눈가림 3상	4주간의 아모디핀 단일요법 치료 후 반응이 없는 본태성고혈압환자	8주	185명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 sitDBP 변화량 - 5/50mg 복합제는 아모디 핀 10mg 아모디핀단일제에 비해 비열등함 (p<0.6763)
HM-ALOS-302	다기관 무작위 이중눈가림 3상	4주간의 로자탄 단일요법 치료 후 반응이 없는 본태성고혈압환자	8주	142명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 sitDBP 변화량 - 5/100mg 복합제는 아모디 핀 100mg 로자탄단일제에 비해 우월함 (p<0.0001)

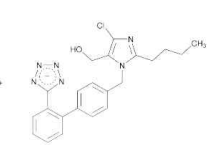
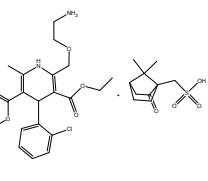
7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가사례 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아모디핀정(캠실산아모디핀) (한미약품(주), 2004년 허가)
- 코자정(로자탄칼륨)(한국엠에스디(주), 1996년 허가)

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	한미약품(주) (주)한국엠에스디	제품명	아모잘탄정5/50밀리그람 아모잘탄정5/100밀리그람 코자엑스큐정5/50밀리그람 코자엑스큐정5/100밀리그람																																																																																																														
성분명	로자탄칼륨 암로디핀칼실산염	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"> <thead> <tr> <th rowspan="3">구분 \ 제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">1</th> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <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>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 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>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><td>×</td> </tr> <tr> <td>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><td>×</td> </tr> <tr> <td>비고</td> <td colspan="14"> 주성분인 로자탄칼륨은 공정서(미국약전) 규격 주성분인 암로디핀칼실산염은 별첨규격으로 기허가 단일제와 동일 규격 </td> </tr> </tbody> </table>			구분 \ 제출자료	자료 번호														1	가							나							1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품																자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	비고	주성분인 로자탄칼륨은 공정서(미국약전) 규격 주성분인 암로디핀칼실산염은 별첨규격으로 기허가 단일제와 동일 규격													
구분 \ 제출자료	자료 번호																																																																																																																
	1	가							나																																																																																																								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																	
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																	
자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																	
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																																	
비고	주성분인 로자탄칼륨은 공정서(미국약전) 규격 주성분인 암로디핀칼실산염은 별첨규격으로 기허가 단일제와 동일 규격																																																																																																																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																													
	1H-Imidazole-5-methanol, 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.	Losartan Potassium	C ₂₂ H ₂₂ ClKN ₆ O																																																																																																														
2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; compound with (1S)-(+)-10-camphor sulfonic acid	Amlodipine Camsylate	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ ·C ₁₀ H ₁₆ O ₄ S																																																																																																															
주성분 시험항목 (로자탄칼륨)	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시액·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.</i>																																																																																																																

<p>주성분 시험항목 (암로디핀감실산업)</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p>제제 시험항목</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p> <hr/> <p>제제시험</p> <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

1)-1 아모잘탄정 및 코자엑스큐정(함량증가)

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

- 상기 참조

(2) 심사결과

A. 허가 검토

1) 개량신약 인정 근거

-의약품의품목허가신고심사규정 제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

- 기 허가된 개량신약(아모잘탄정5/50밀리그램, 5/100밀리그램 및 코자엑스큐정 5/50밀리그램,5/100밀리그램)의 함량증가 복합제로 국내 임상약리시험, 치료적확증 임상시험을 근거로 용법용량을 변경하였음

2) 재심사 부여

기 허가된 개량신약(아모잘탄정5/50밀리그램, 5/100밀리그램 및 코자엑스큐정 5/50밀리그램,5/100밀리그램)의 재심사(6년) 잔여기간 부여

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2010.8.24.)

① 회 사 명	한미약품(주) 한국엠에스디(주)	② 문서번호	20100082161(2010.8.2.) 20100082299(2010.8.2.)
③ 제 품 명	아모잘탄정 10/50밀리그램 코자엑스큐정 10/50밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호: 214

⑤ 원료약품분량 (주성분)	◦ 이 약 1정 중				
	배합목적	원료명	규격	분량 10/50	단위
	주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램
	주성분	암로디핀칼실산염 (암로디핀으로서)	별규	15.68 (10.00)	밀리그램
⑥ 성상	진분홍색의 장방형 필름코팅 정제				
⑦ 신청효능·효과	제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법				
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장장애 환자 : 경도의 신장장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. ◦ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 				

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	국내 기허가 품목 (한미약품(주) “아모잘탄정 5/50밀리그램, 5/100밀리그램”)에 대하여 신규 고향량 제제(10/40 밀리그램)를 허가받고자 함.
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 암로디핀(amlodipine) : calcium channel blocker ◦ 로자탄(losartan) : angiotensin receptor antagonist
⑫ 국내외 사용현황	<p><단일제 국내 허가현황></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 암로디핀 : <ul style="list-style-type: none"> - 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg (베실산암로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.) - 한미약품(주) “아모디핀정(캄실산암로디핀)” (국내허가 : 2004.6.8.) ◦ 로자탄칼륨 : 한국엠에스디(주) “코자정(로자탄칼륨)” (국내허가 : 1996.1.26.)
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 함량증감의약품
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <ul style="list-style-type: none"> - 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 시정
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정함(※시정사항은 파란색 표시)

가. 효능·효과

1. 아로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법

나. 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/50밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

아로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.

- 신장에 환자 : 경도의 신장에 환자(예 : creatinine clearance 20~50 mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장에 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

다. 사용상의 주의사항 중 4. 이상반응 항 및 6. 상호작용 항

4. 이상반응

1) 이 약 (암로디핀/로자탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302) 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로자탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

<표1> 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 뇌경색
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	때때로	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심계항진
혈관이상	때때로	홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	때때로	호흡곤란, 기침
감각기관 이상	때때로	어지러움(vertigo), 안구충혈
신장 및 방광 이상	때때로	빈뇨

*임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 혈관계: 홍조
- 전신: 피로, 부종
- 심혈관계: 심계항진
- 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.

- (2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
- 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
 - 혈관계: 저혈압, 혈관염
 - 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전
 - 생식기계: 발기부전, 여성형 유방
 - 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
 - 대사/영양: 고혈당
 - 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
 - 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
 - 정신계: 불면, 기분변화
 - 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
 - 피부/부속기계: 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기
 - 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
 - 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
 - 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
 - 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
- (3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
- (4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
- 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
 - 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 붉은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
 - 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
 - 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

② 로자탄

- (1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로자탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로자탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통
- 로자탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈거품의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다. 이상에서 열거된 이상반응 외에 로자탄 단독투여 임상시험 중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 추가적인 이상반응의 목록은 다음과 같다.
- 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.
- 전신 : 안면부종, 발열, 기립성 효과, 실신
 - 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동

- 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
- 혈액계: 빈혈
- 대사계: 통풍
- 근골격계: 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
- 정신신경계: 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전
- 호흡기계: 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기출혈
- 피부: 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 광과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
- 특수감각: 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 맛도착증, 이명, 시력저하
- 비뇨기계: 발기부전, 야뇨증, 요도감염

2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 저해제를 투여 받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로자탄 50밀리그램이군, 리시노프릴 20밀리그램 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생율은 다음 표와 같다.

임상시험 1 [†]	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 [‡]	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

† 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

‡ 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로자탄의 시판후조사에서 보고되었다.

(3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- 과민반응: 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.
- 소화기계: 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상
- 전신 및 투여부위: 권태
- 혈액계: 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)
- 근골격계: 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.
- 신경계 장애: 미각이상
- 호흡기계: 마른기침
- 피부: 홍색피부증
- 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있

다.

- (4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단 시 대개 없어진다.
- (5) 대조임상시험에서 로자탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.
 - 크레아티닌, BUN : 로자탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
 - 헤모글로빈 및 헤마토크리치 : 로자탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리치가 약간 (각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
 - 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로자탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.
- (6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 속 증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (8) 아나필락시양 증후군

6. 상호작용

- 1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 2) 암로디핀 및 로자탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
 - ① 암로디핀
 - (1) 암로디핀은 치아자이드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
 - (2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 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:
 - 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 실테나필 : 원발성 고혈압환자에 실테나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실테나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
 - 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젠펜)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젠펜과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

- 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 아로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 아로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(5) 아로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 아로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신 : 정상인 지원자에게 아로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올) : 10 mg 아로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린 : 아로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 아로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로자탄 : 기허가사항과 동일. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2008-56호, 2008.8.14.) 제5조제1항 [별표1] II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																				비 고													
	1	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)
제출자료	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 1) 장기보존 25℃/60% 36개월, 가속 40℃/75% 6개월
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 1) (HM-ALOS-101) 건강한 성인 지원자에서 암로디핀과 로잘탄의 반복투여시 약동학적 상호작용 평가
 - 2) (HM-ALOS-103) 건강한 성인 피험자에서 암로디핀/로자탄 복합제와 암로디핀과 로자탄 병용투여시의 암로디핀 및 로자탄의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 임상시험: 암로디핀 5mg 및 로자탄 50mg
 - 3) (HM-ALOS-104) 건강한 성인 피험자에서 암로디핀/로자탄 복합제와 암로디핀과 로자탄 병용투여시의 암로디핀 및 로자탄의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 임상시험: 암로디핀 5mg 및 로자탄 100mg
 - 4) (HM-ALOS-105) 건강한 성인 피험자에서 암로디핀/로자탄 복합제와 암로디핀과 로자탄 병용투여시의 암로디핀 및 로자탄의 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 임상시험: 암로디핀 10mg 및 로자탄 50mg

- 5) (HM-ALOS-201) 본태성 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀과 로살탄 복합제의 용량 - 반응관계를 평가하기 위한 8주간, 다기관, 공동, 무작위배정, 이중맹검, 요인설계 제2상 임상시험
 - 6) (HM-ALOS-301) 아로디핀 5mg 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀 5mg + 로자탄 50mg 복합제와 아로디핀 10mg 단일요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 8주간, 다기관 공동, 무작위배정, 이중눈가림 제3상 임상시험
 - 7) (HM-ALOS-302) 로자탄 100mg 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀 5mg + 로자탄 100mg복합제와 로자탄 100mg단일요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 8주간, 다기관 공동, 무작위배정, 이중눈가림 제 3상 임상시험
 - 8) (HM-ALOS-303) Stage 2 고혈압환자에 있어서 아로디핀/로자탄 복합제와 아로디핀 단일요법과의 유효성과 안전성 비교: 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 공동, 제 3상 임상시험
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- Stage 2 고혈압 환자에 대하여 신청 약물인 아모디핀/로사탄 복합제의 6주 투여 후의 좌위 이완기 혈압은 단일제군에 비해 복합제군에서 유의하게 감소함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 본 품목은 국내 기허가되어 판매중인 아모잘탄정 5/50밀리그램 및 아모잘탄정 5/100밀리그램의 함량증감 복합제로, 두 품목 허가 당시 치료적 탐색 임상시험단계(2상)에 포함되어 임상시험을 실시하여 안전성 및 유효성을 확인한 바 있음. 신청 용법·용량과 관련하여 환자의 투약에 대한 불편함을 없애고자 용법·용량 범위 이내의 신규 함량 제제 허가받고자 함.
- 국내 허가현황: 아모잘탄정 5/50밀리그램 및 5/100밀리그램 (한미약품(주), 2009.3.31.허가)

1.2. 약리작용기전

- 칼슘산아로디핀: 칼슘채널차단제 (CCB계열 성분)
- 로사탄칼륨: 안지오텐신 II 수용체 저해제 (ARB계열 성분)

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

2.1. 구조

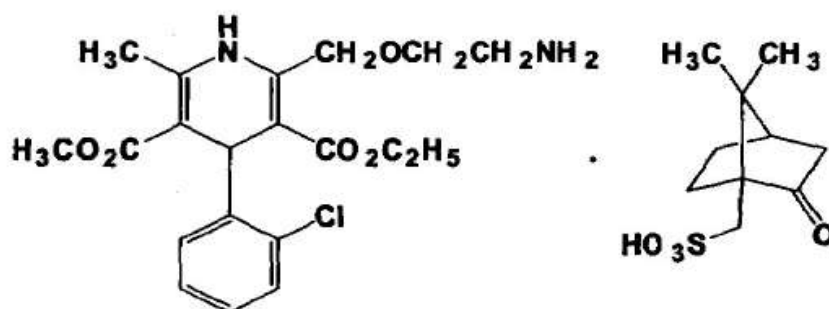
1) 칼슘산아로디핀

INN: Amlodipine camsylate

Chemical Names :

2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; compound with (1S)-(+)-10-camphor sulfonic acid

Structural Formula :



Molecular Formula : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_{10}H_{16}O_4S$

Relative Molecular Mass : 641.17 g/mol

2) 로사탄칼륨

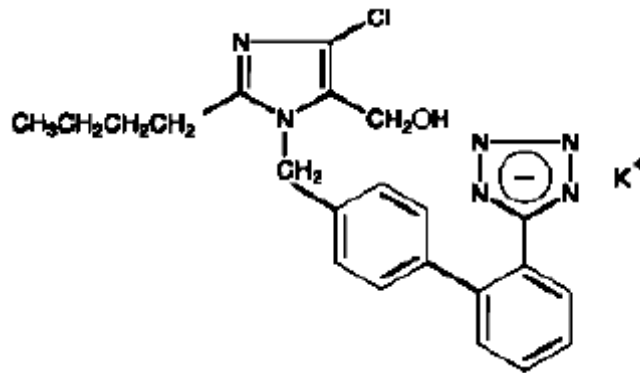
INN: Losartan Potassium

Chemical Names :

1H-Imidazole-5-methanol,

2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.

Structural Formula :



Molecular Formula : C₂₂H₂₂ClKN₆O

Relative Molecular Mass : 461.01 g/mol

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3룻트, 36개월), 가속(3룻트 6개월)
- 3) 안정성 시험항목 : 기시법 항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 36개월, 가속 6개월 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

- 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제함

5. 약리작용에 관한 자료

- 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 신청사항

효능효과	제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법
용법용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

	<p>제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ○ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이노제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조) ○ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ○ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. ○ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
--	--

6.2. 제출 임상시험자료 : 1상 4편, 2상 1편, 3상 3편

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자 수	용법용량	결과
HM-ALOS-101	공개 3기 교차 반복투여	건강한 성인 남성	각 기당 9일간 반복투여	24명	아모디핀정2정(10mg) 및 코자정100mg 1정 (1일 1회 복용)	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 유의한 상호작용 없음
HM-ALOS-103	공개 무작위 2기 교차	건강한 성인 남성	단회투여	32명	아모디핀정5mg 및 코자정50mg 각 1정씩 1회 복용	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 동등
HM-ALOS-104	공개 무작위 2기 교차	건강한 성인 남성	단회투여	32명	아모디핀정5mg 및 코자정100mg 각 1정씩 1회 복용	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 동등
HM-ALOS-105	공개 무작위 2기 교차	건강한 성인 남성	단회투여	32명	아모디핀정10mg 및 코자정50mg 각 1정씩 1회 복용	○ 약동학 평가변수 : - 아모디핀 및 로자탄 동등
HM-ALOS-201	다기관 무작위 이중눈가림 요인설계 2상	본태성고혈 압 환자	8주	320명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 평균 sitDBP 변화량 - 5/50, 5/100, 10/50mg 용량 군은 각 단일제 대비 유의적 으로 혈압저하를 나타냄

HM-ALOS-301	다기관 무작위 이중눈가림 3상	4주간의 암로디핀 단일요법 치료 후 반응이 없는 본태성고혈압환자	8주	185명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 sitDBP 변화량 - 5/50mg 복합제는 암로디핀 10mg 암로디핀단일제에 비해 비열등함 (p<0.6763)
HM-ALOS-302	다기관 무작위 이중눈가림 3상	4주간의 로자탄 단일요법 치료 후 반응이 없는 본태성고혈압환자	8주	142명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 8주 후의 sitDBP 변화량 - 5/100mg 복합제는 암로디핀 100mg 로자탄단일제에 비해 우월함 (p<0.0001)
HM-ALOS-303	다기관 무작위 이중눈가림 3상	Stage 2 고혈압 환자	2주 후 용량 증가 6주	149명	1일 1회, 1회 1정 복용	○ 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 6주 후의 sitDBP 변화량 - 암로디핀/로자탄 복합제군은 암로디핀 단일제군에 비해 우월함 (p=0.0199)

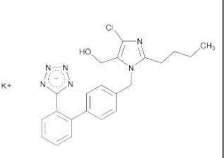
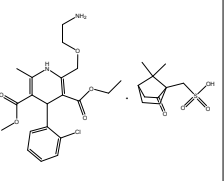
7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사제품 : SANOFI AVENTIS US "AVALIDE®" 10/12.5, 300/12.5, 300/25 (주성분: 이베사탄, 히드로클로로티아지드), NORVATIS "EXFORGE®" 5/160, 10/160, 5/320, 10/320 (주성분: 암로디핀베실산염, 발사르탄)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아모잘탄정 5/50밀리그램 및 5/100밀리그램 (한미약품(주), 2009.3.31.허가)

C. 의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한미약품(주) (주)한국엠에스디	제품명	아모잘탄정10/50밀리그램 코자엑스큐정10/50밀리그램																																																														
성분명	로자탄칼륨 암로디핀칼실산염	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"> <tr> <th rowspan="3">구분</th> <th rowspan="3">제출자료</th> <th colspan="14">자 료 번 호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td> <td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td> </tr> </table>	구분	제출자료	자 료 번 호														2														가							나									1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)			
	구분			제출자료	자 료 번 호																																																												
					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		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																
비고	주성분인 로자탄칼륨은 공정서(미국약전) 규격 주성분인 암로디핀칼실산염은 별첨규격으로 기허가 단일제와 동일 규격																																																																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																													
	1H-Imidazole-5-methanol, 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.	Losartan Potassium	C ₂₂ H ₂₂ ClKN ₆ O																																																														
	2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; compound with (1S)-(+)-10-camphor sulfonic acid	Amlodipine Camsylate	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ ·C ₁₀ H ₁₆ O ₄ S																																																														
주성분 시험항목 (로자탄칼륨)	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/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	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험																																																																

<p>시험항목 (압로디핀감실산업)</p>	<p>시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i></p>
<p>제제 시험항목</p>	<p><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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i></p> <hr/> <p>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 <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

2) 리드론플러스정, 리세넥스플러스정, 리센플러스정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	악토넬정35mg	포사맥스플러스정	리드론플러스정 리세넥스플러스정 리센플러스정
업체명	(주)한독약품	한국엠에스디(유)	(주)태평양제약 한림제약(주) (주)대웅제약
제형	정제	정제	정제
주성분 분량	리세드론산나트륨 35.0mg	알렌드론산나트륨 91.37mg 농축콜레칼시페롤 26.67mg	리세드론산나트륨2.5수화물 40.162mg 콜레칼시페롤농축물 56mg
효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료	폐경후 여성의 골다공증 치료 남성의 골다공증 치료	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료
용법용량	<p>1. 성인 : 35mg 정제를 매주 1회 경구 투여</p> <p>2. 고령자 : 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4. 신장애 환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 심한 신장애 환자에서는 금기이다.</p> <p>음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이</p>	<p>1주 1회 이 약 1정(70밀리그램/2800 IU 또는 70밀리그램/5600 IU)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조).</p> <p>대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70밀리그램/5600 IU이다.</p> <p>광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 알렌드로네이트의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제 참조).</p> <p>이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드로네이트의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다.</p> <p>이 약은 아침에 일어나자마자</p>	<p>1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여</p> <p>2. 고령자: 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>3. 소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4. 신장애 환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 심한 신장애 환자에서는 금기이다.</p> <p>음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이</p>

	<p>복용한다. 아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.</p>	<p>자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후까지 누워서 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다. 이 약 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 이 약 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다. 소아 및 청소년(18세 미만)</p>	<p>복용한다. 아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그날에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.</p>
--	--	--	--

		<p>: 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>고령자에 대한 투여(65세 이상) : 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>신장애 환자에 대한 투여 : 경증 내지 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.</p>	
--	--	--	--

(2) 심사결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제9호가목
(이미 허가된 의약품과 유효성분이 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)
- 동 품목은 기존 리세드론산나트륨(1회/주)과 콜레칼시페롤(1회/일)의 복합제로 개발하여 용법용량을 1회/주로 개선하였을 뿐만 아니라, 이를 입증하기 위하여 국내에서 치료적 확증 임상시험을 실시하여 비타민D의 혈중 농도가 낮은 골다공증 환자에서의 유용성을 향상시킴.

2) 재심사 부여

- 재심사 4년 부여
- 약사법시행규칙 제35조제1항제2호나목
(그 밖에 식품의약품안전청장이 재심사를 받을 필요가 있다고 인정한 의약품)

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2010.6.4.)

① 신청자	한림제약(주) (주)태평양제약 (주)대웅제약	② 접수번호	20100028260 (2010.3.23.) 20100028396 (2010.3.23.) 20100028707 (2010.3.23.)
③ 제품명	리세넥스플러스정 리드론플러스정 리센플러스정	④ 분류번호	399 (따로 분류되지 않는 대사성의약품), 전문
⑤ 원료약품 량 (주성분)	1정(223.2밀리그램) 중 리세드론산나트륨2.5수화물 40.162 g (리세드론산나트륨으로서 35 mg) 농축콜레칼시페롤 56 mg (콜레칼시페롤로서 5,600 IU)		
⑥ 성 상	얇은 주황색의 타원형 필름코팅정제		
⑦ 신청 효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료		
⑧ 신청 용법·용량	1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여 2. 노인: 노인(60세이상)에서 이약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.		

	<p>3. 소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4. 신부전환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min이하인 심한 신부전환자에 대해서는 임상자료가 충분하지 않으므로 권장되지 않는다.</p> <p>음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이 복용한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아침식사 최소 30분전에 복용하거나 - 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다. <p>이 약이 위(stomach)로 쉽게 전달되도록 똑바른 자세(upright position)로 순수한 물 한 컵(120ml이상)과 함께 복용한다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.</p> <p>환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</p> <p>일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다.</p> <p>환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그날에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.</p>
<p>⑨ 저장방법 및 유효기간</p>	<p>기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑩ 기원및개발의 경위</p>	<p>복합제 (리세드론산나트륨+비타민 D)</p>
<p>⑪ 약리작용 기전</p>	<p>리세드론산나트륨-파골세포 억제 ; 비타민 D-PTH 증가를 억제</p>
<p>⑫ 국내외사용현황</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 약토벨정5밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2000.7.25.신약허가) ○ 약토벨정35밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2002.12.30.허가) ○ 약토벨정150밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2008.7.30.허가) <ul style="list-style-type: none"> - 재심사기간 (2002.12.30.-2008.11.14.) ○ 포사맥스플러스정, 한국엠에스디(주) <ul style="list-style-type: none"> - 주성분: 알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg) 농축콜레칼시페롤 26.67mg (비타민D3로서 2800I.U) ○ 대조약: 약토벨정35밀리그램(리세드론산나트륨)
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>의약품등의품목허가신고심사규정(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31.) 제2조제8호 별표 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제 또는 복합제 근거 새로운조성(복합제))</p>

<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합. <붙임 1> 시정사항 참조 - 용법용량, 사용상의 주의사항 시정</p>
<p>※ 참고사항</p> <p><붙임 1> 시정사항 <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약</p>	

<붙임 1> 시정사항

1. 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음(※시정사항은 파란색 표시)

가. 용법·용량

1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여
2. **고령자**: **고령자**(60세이상)에서 이약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. **신장애 환자**: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 심한 **신장애 환자**에서는 금기이다.

음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이 복용한다.

아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다.

이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다.

그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.

일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다.

환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그날에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.

나. 사용상 주의사항

1. 경고

이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 경구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도폐색 또는 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연하곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용하지 않았거나,

식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 경구용 비스포스포네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
- 2) 이 약의 주성분이나 첨가제에 과민반응이 있는 환자
- 3) 저 칼슘혈증 환자
- 4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설수 없는 환자
- 5) 중증 신장에 환자 (크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 자)
- 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

- 1) 임상시험에서 나타난 이 약을 투여한 군에서는 이상반응은 위약군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도였고, 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 중증의 이상반응을 나타난 환자는 위약군에서 24.9%로 이 약을 투여한 환자(26.3%)와 유사하였다. 이상반응으로 인해 시험을 중단한 환자는 위약군과 이 약을 투여한 환자에서 각각 14.4%, 13.5%였다. 2% 이상의 빈도를 나타내고, 이 약을 투여한 군에서 위약군보다 빈번하게 나타난 이상반응은 아래와 같다.

전신계	위약 % (1914명)	리세드론산나트륨정 5mg 투여군 % (1916명)
전신계		
감염	29.7	29.9
요통	23.6	26.1
동통	13.1	13.6
복통	9.4	11.6
목부위 통증	4.5	5.3
무력감	4.3	5.1
흉통	4.9	5.0
신생물	3.0	3.3
허니아	2.5	2.9

심혈관계		
고혈압	9.0	10.0
심혈관질환	1.7	2.5
협심증	2.4	2.5
소화기계		
오심	10.7	10.9
설사	9.6	10.6
고창	4.2	4.6
위염	2.3	2.5
위장관질환	2.1	2.3
직장질환	1.9	2.2
치과질환	2.0	2.1
혈액·림프계		
반상출혈	4.0	4.3
빈혈	1.9	2.4
근골격계		
관절통	21.1	23.7
관절 이상	5.4	6.8
근육통	6.3	6.6
골통증	4.3	4.6
골이상	3.2	4.0
다리경련	2.6	3.5
활액낭염	2.9	3.0
건이상	2.5	3.0
신경계		
우울증	6.2	6.8
현기증	5.4	6.4
불면증	4.5	4.7
불안감	3.0	4.3
신경통	3.5	3.8
현훈	3.2	3.3
긴장항진	2.1	2.2
감각이상	1.8	2.1
호흡기계		
인두염	5.0	5.8

비염	5.0	5.7
호흡곤란	3.2	3.8
폐렴	2.6	3.1
피부 및 부속기계		
발진	7.2	7.7
가려움증	2.2	3.0
피부암	1.8	2.0
특수감각계		
백내장	5.4	5.9
결막염	2.8	3.1
중이염	2.4	2.5
비뇨생식기계		
요로감염	9.7	10.9
방광염	3.5	4.1

때때로 (0.1-1%) 십이지장염과 설염이 나타났다. 드물게(<0.1%) 비정상적인 각 기능 검사 결과가 보고되었다.

임상검사 수치는 무증후성(asymptomatic)의 혈중 칼슘과 인의 농도가 약간 감소하였다. 이 약을 6개월 동안 투여 받은 환자에게서 혈중 칼슘농도는 평균 0.8%, 혈중 인농도는 평균 2.7% 감소하였다. 이 약을 투여받은 군과 대조군 모두에게 9명(0.5%)씩 모두 18명에서 혈중 인농도가 8mg/dl 이하로 나타났다. 혈중 인 농도 2mg/dl이하로 나타난 환자는 14명으로 이 약을 투여받은 환자에게 11명(0.6%), 대조군 환자에게 3명(0.2%)이었다.

내시경 소견에서 임상시험에서 참여한 환자의 상당수가 이미 위장관 질환을 앓고 있으며, 비스테로이드성 소염제나 아스피린을 병용투여하고 있었다. 시험자는 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 이 약을 투여 받은 군과 대조군 동일한 수(각 75명, 11.9%)에 대하여 검사가 이루어졌다. 내시경검사에서 식도, 위, 십이지장 점막이 정상으로 나타난 경우에는 대조군 20%, 이 약을 투여 받은 군 21%로서 유사하였다. 시험을 중단한 환자와 내시경 검사에서 이상 소견을 나타낸 환자는 이 약을 투여받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났다. 경증의 십이지장염을 나타낸 환자는 이 약을 투여 받은 군에서 많았으나 십이지장궤양을 나타낸 환자의 수는 대조군에서 더 많았다. 이러한 증상을 나타내는 환자 중 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈)을 나타내는 환자의 수는 두 군 간에 서로 유사하다(대조군 51%, 이 약을 투여한 군 39%).

- 2) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정35mg 1주 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래

와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계 없이 기재하였다.

1일 1회 투여와 주1회 투여를 비교한 임상시험에서 2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		
전신계	리세드론산나트륨정5mg 1일 1회 투여군 % (480명)	리세드론산나트륨정35mg 1주 1회 투여군 % (485명)
전신계		
감염	19.0	20.6
사고로 인한 상해	10.6	10.7
통증	7.7	9.9
요통	9.2	8.7
유행성감기증후군	7.1	8.5
복통	7.3	7.6
두통	7.3	7.2
과량투여	6.9	6.8
무력감	3.5	5.4
홍통	2.3	2.7
알레르기 반응	1.9	2.5
중양	0.8	2.1
목부위 통증	2.7	1.2
심혈관계		
고혈압	5.8	4.9
실신	0.6	2.1
혈관확장	2.3	1.4
소화기계		
변비	12.5	12.2
소화불량	6.9	7.6
구역	8.5	6.2
설사	6.3	4.9
위장관염	3.8	3.5
고창	3.3	3.1
대장염	0.8	2.5
위장관 질환	1.9	2.5
구토	1.9	2.5
구갈	2.5	1.4
대사·영양관련 질환		
말초성 부종	4.2	1.6

근골격계		
관절통	11.5	14.2
외상성 골절	5.0	6.4
근통(근육류마티즘)	4.6	6.2
관절염	4.8	4.1
활액낭염	1.3	2.5
골통증	2.9	1.4
신경계		
현기증	5.8	4.9
불안감	0.6	2.7
우울증	2.3	2.3
현훈	2.1	1.6
호흡기계		
기관지염	2.3	4.9
부비강염	4.6	4.5
인두염	4.6	2.9
기침증가	3.1	2.5
폐렴	0.8	2.5
비염	2.3	2.1
피부 및 부속기계		
발진	3.1	4.1
가려움증	1.9	2.3
특수감각계		
백내장	2.9	1.9
비뇨생식기계		
요로감염	2.9	5.2

- 3) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다.

1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서 2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		
신체기관별 분류	리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여군 % (650명)

소화기계		
상복부통	6.1	8.2
설사	4.7	8.2
구역	6.9	6.2
변비	7.3	5.8
소화불량	4.4	5.1
구토	3.6	4.5
복통	3.3	3.5
위장가스	2.6	2.3
위염	1.9	2.3
복부팽만감	2.0	2.2
열공탈장	2.3	0.8
구강건조	2.0	0.3
감염		
인플루엔자	4.2	8.9
비인두염	6.2	5.8
요로감염	3.6	5.7
기관지염	4.4	3.1
위장관염	2.2	2.8
상기도염	1.2	2.0
방광염	2.0	0.9
근골격계		
요통	6.4	5.7
관절통	7.3	5.5
골관절염	3.0	3.7
사지통증	2.6	2.8
근경직	1.2	2.6
근육통	1.1	2.0
경부통증	2.0	1.7
전신계		
무력증	2.2	3.1
홍통	1.2	2.0
발열	0.8	2.0
넘어짐	3.3	4.6
신경계		
두통	4.8	4.5
어지럼증	1.9	2.0

심혈관계 고혈압	4.8	4.6
호흡기계 기침	1.2	2.3
정신신경계 우울증	1.2	2.0
대사 및 영양이상 고콜레스테롤혈증	0.8	2.2

약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 리세드론산나트륨정 150 mg 월 1회 투여군에서 1.4%, 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군에서는 0.2%에서 보고되었다.

리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군보다 설사로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며 (각각 0.8%, 0.0%), 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났다(각각 0.3%, 0.3%).

리세드론산나트륨정 150mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 리세드론산나트륨정 5mg에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났다.

실험실 검사 결과, 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군과 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서 12개월 후의 혈중 칼슘은 각각 0.3%, 0.1% 증가하였고, 인산염은 2.3%씩 감소하였으며, PTH는 각각 4.8%, 8.3% 증가하였다. 또한 투여 후 첫 1개월이 지난 시점에서 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서보다 저칼슘혈증 발생률이 약간 높게 나타났으나 (각각 2.2%, 0.2%), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였다 (약 2%).

4) 남성의 골다공증

285명의 남성 골다공증환자를 대상으로 한 리세드론산나트륨정35mg의 위약대조임상시험 결과에서 골밀도는 증가시켰으나 골절 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 추가로 양성전립선비대 (리세드론산나트륨35mg군 5%, 위약군 3%), 신석증 (각각 3%, 0%), 부정맥 (각각 2%, 0%) 이었다.

5) 리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤 복합제

골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(158명) 및 남성(6명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에서, 리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤의 복합제군은 위장관계(12건), 근골격계(6건) 이상약물반응을 포함하여 총 18명에서 21건의 이상약물반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨군에서 위장관계(10건), 근골격계(6건) 이상약물반응을 포함하여 총 16명에서 24건의 이상약물반응이 보고되어, 리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤 복합제 안전성 프로파일은 리세드론산나트륨에서와 유사하였다.

6) 외국에서의 시판 후 조사

스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 독성 표피 괴사용해를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 피부반응 등이 매우 드물게 보고되었다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었다. 근골격계에서 골통증, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었다. 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈괴사가 매우 드물게 보고되었다. AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase), 감마 GTP(gamma-glutamyl transpeptidase)의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장애, 황달이 보고되었다(빈도불명).

4. 일반적 주의

1) 일반사항

에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.

리세드론산나트륨

- (1) 비스포스포네이트 약물은 식도염 및 식도 궤양 형성과 연관이 있다. 따라서, 환자는 상기 용법용량에 주의를 기울여야 한다. 또한 의사 및 약사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 복용법의 중요성을 강조하여야 한다.
- (2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여타의 뼈 및 무기질 대사 장애(예, 부갑상선 기능부전, 비타민 D 결핍증)을 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다.
- (3) 경구용 비스포스포네이트제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소감염(골수염 포함)과 연관성이 있었다(3. 이상반응 참조). 비스포스포네이트제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제를 암환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였다. 암, 병용투여약물(예, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불결한 구강위생, 동반질환(예, 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 감염) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 처치를 필요로 하는 환자에 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유의성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.
- (4) 시판후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단 후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다.

콜레칼시페롤

- (1) 비타민 D 결핍 (통상, 25-hydroxyvitamin D 의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
- (2) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수

있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.

- (3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환 (예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D₃ 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

- (1) 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 약물, 식품, 순수한 물 이외의 음료수는 이 약의 흡수를 방해할 수 있기 때문에 동시에 투여하지 말아야 한다. 따라서 이 약의 입증된 유효성을 얻기 위해서는 하루 중에 처음으로 음식을 섭취하기 적어도 30분전 또는 음식물 섭취로부터 적어도 2시간이상 떨어진 시점에서 이 약을 투여하여야 한다.
- (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안된다.
- (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.
- (4) 의사는 음식물로부터의 섭취가 불충분할 경우에 보조요법으로 칼슘 및 비타민 D를 투여하는 것을 고려해야 한다. 특히, 장기적으로 전신적인 부신피질호르몬치료(systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자는 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용해야 한다.
- (5) 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.
- (6) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.

5. 상호작용

리세드론산나트륨

- 1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여성의 31%가 아스피린을, 48%가 비스테로이드성 소염진통제를, 21%가 H₂ 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용했다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 시험군과 대조군에서 비슷했고, H₂ 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었다.
- 2) 필요하다면 호르몬 대체 요법과 병용할 수 있다.
- 3) 칼슘보충제, 제산제 및 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 경구투여 약물의 병용 투여는 이 약의 흡수를 방해한다.
- 4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, 사이토크롬P-450효소를 유도하거나 억제하지 않는다. 인체 혈장내 단백 결합률은 약 24%이며, 동물 실험 결과 약 60%가 뼈에 분포하였다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장 배설된다.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물

올레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약 (예. 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물

항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

6. 임부와 수유부에 대한 투여

리세드론산나트륨

1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물시험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태아 골화 효과가 일어날 수 있음이 보고되었다.

2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다.

3) 랫트에 이 약 16mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²))으로 환산시 인체 투여용량인 30mg/day의 약 5.2배 이상을 임신기간 동안 투여하였을 때 생존출산자수가 감소하였고, 흉골분절의 비골화 및 불완전 골화가 증가하였다. 또한 80mg/kg/day로 투여하였을 때 출산자 체중이 감소하였으며, 7.1mg/kg/day로 투여한 경우에는 흉골분절 및 두개골의 불완전 골화가 나타난 태자의 수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 3.2mg/kg/day 이상으로 투여하여 분만한 태자에서, 낮은 발생률로 구개열이 관찰되었다.

토끼에게 임신기간 동안 10mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다. 다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었다.

이 약물은 약물투여 후 24시간 이내에 수유중인 랫트에서 검출되며 유즙을 통해 분비된다.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤(비타민 D₃)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D₂)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D₂를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.

2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모두로 이행된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다.

9. 과량 투여시의 처치

리세드론산나트륨

- 1) 일부 환자에게서 상당량의 과량 투여로 인한 혈중 칼슘과 인의 감소를 예상할 수 있다. 이러한 환자에게서 저칼슘혈증의 징후와 증상이 나타날 수 있다. 이 약의 흡수를 감소시키기 위해서는 우유나 칼슘을 함유하는 제산제를 투여하여야 한다.
- 2) 상당량이 과량 투여된 경우 흡수되지 않은 약물을 제거하기 위해 위세척을 고려해볼 수 있다. 저칼슘혈증을 효과적으로 치료하기 위한 **효과적인 표준화된 방법들은 이온화 칼슘의 생리학적인 양을 회복시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킨다.**

콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구 투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- 2) 에르고칼시페롤 (비타민 D₂) 600,000 IU를 간헐적으로 (연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

<붙임 2> 안전성 · 유효성 검토요약 보고서

- 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2009-17호, 2009.05.01) [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제 또는 복합제 근거 새로운조성(복합제)>

자료 번호	기 원	구조결정 / 물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황	
			원료		완제		단 회	반 복	유 전	생 식	발 암 성	기타			효 력	안 전 성	AD ME	임 상			가 교
			장 기	가 혹	장 기	가 혹						국 소	의 존 성	항 원 성 면 역							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	*	△	×	×	×	*	△	×	×	×	○	×	○	○	
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	×	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료

장기보존시험(25℃ 60%RH, 24개월), 가속시험(40℃ 75%RH, 6개월)

4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

Prevention of bon loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1α,25-dihydroxyvitamin D3

6. 임상시험성적에 관한 자료

골다공증 환자에서 리세넥스플러스정의 비타민D의 개선에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관 공동, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군 비교 제3상 임상시험

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 골다공증 환자에서 비타민 D 결핍 개선을 위한 복합제 개발의 타당성이 인정되며, 치료적 확증 임상시험 결과 리세드론산 단일제에 비해 리세드론산+콜레칼시페롤 복합제에서 비타민 D가 부족한 피험자의 비율이 유의하게 감소

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : Bisphosphonate계 약물 중 하나인 리세드론산나트륨 및 비타민 D 복합제 개발
- 포사맥스플러스디정과 유사하게 비타민 D 복합제 개발
- 약리기전 : 리세드론산나트륨-파골세포 억제 ; 비타민 D-PTH 증가를 억제
- 국내현황 : 약토넬정5밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2000.7.25.신약허가)
약토넬정35밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2002.12.30.허가)
약토넬정150밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2008.7.30.허가)
포사맥스플러스정, 한국엠에스디(주)
- 국외현황 : Fosamax plus (미국)

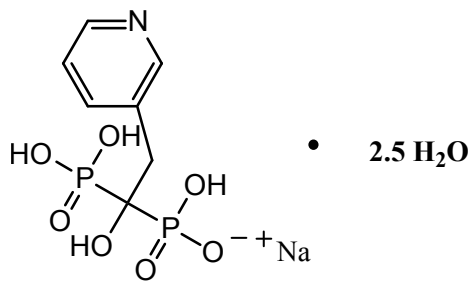
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 구조

1) 리세드론산나트륨2.5수화물

Chemical Names : [1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene]-bis[phosphonic acid] monosodium salt
Hemi-pentahydrate

Structural Formula :



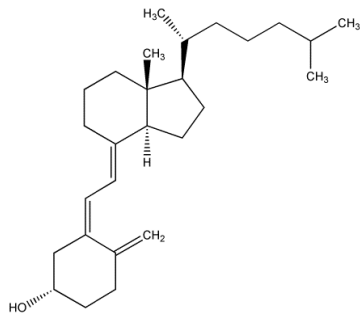
Molecular Formula : $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$

Molecular Mass : 350.13

2) 농축콜레칼시페롤

Chemical Names : (5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol

Structural Formula :



Molecular Formula : C₂₇H₄₄O

Molecular Mass : 384.6

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월
- 제출자료: 장기보존(3롯트, 24개월), 가속(3롯트 6개월)
- 안정성 시험항목: 기시법 항목과 동일
- 결과: 가속시험에서 유의성 있는 변화가 인정되어 장기보존시험 결과에 따라 24개월 인정

4. 독성시험자료

- 사유서 제출
- 리세드론산나트륨은 기허가된 성분이며, 비타민D는 임상적으로 골다공증치료시 보조요법으로 사용하도록 권고하고 있으므로 제28조제4항에 따라 면제함

5. 약리작용에 관한 자료

- SCI문헌 (J bone and mineral research, 2002, 17(8), 1498-1511)
- Prevention of bon loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1 α,25-dihydroxyvitamin D3
- 결과: 리세드론산 단독에 비해 칼시트리올 복합인 경우에 bone mineral density, cancellous bone area, bone strength가 높음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 신청사항

효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료
용법용량	1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여 2. 노인: 노인(60세이상)에서 이약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다. 3. 소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4. 신부전환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min이하인 심한 신부전환자에 대해서는 임상자료가 충분하지 않으므로 권장되지 않는다. 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이 복용한다. 아침식사 최소 30분전에 복용하거나

	<p>또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다.</p> <p>이 약이 위(stomach)로 쉽게 전달되도록 똑바른 자세(upright position)로 순수한 물 한 컵(120ml이상)과 함께 복용한다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.</p> <p>환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</p> <p>일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다.</p> <p>환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그날에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.</p>
--	--

6.2. 임상시험자료

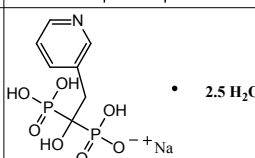
- 자료제출증명서 : 없음 (국내시험자료임)
- 임상시험성적자료 : 3상 임상시험자료 1건
- 요약표
 - 골다공증 환자에서 리세넥스플러스정의 비타민D의 개선에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관 공동, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군 비교 제3상 임상시험

단계	시험번호/ 저널명	디자인	대상환자	투여기간	피험자수(N)	용법용량	결과
3상	HK-RSN P	다기관 이중눈가림 무작위 활성대조	골다공증 환자	16주	168 시험군: 82 대조군: 86	시험군: 1주 1회 리세넥스플러스 정(35mg+5600IU) 대조군: 1주 1회 악토넬 정(35mg)	○ 1차 유효성 평가변수 : 16 주 후 측정된 혈청 25 OHD를 통한 비타민 D 부족(혈청 25 OHD < 15ng/mL) 피험자 비 율 - ITT분석군에서 시험군 3.80%, 대조군 67.07%로 시 험군이 대조군에 비해 통계 적으로 유의하게 낮음

8. 국내유사제품과의 비교검토

- 악토넬정35밀리그램(리세드론산나트륨), (주)한독약품 (2002.12.30.허가). 끝.

C. 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한림제약(주)		제품명	리세덱스플러스정																																																																																																																															
성분명	리세드론산나트륨2.5수화물 농축콜레칼시페롤		제 형	필름코팅제																																																																																																																															
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조		분류번호	399																																																																																																																															
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"> <thead> <tr> <th rowspan="3">구분 \ 제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">1</th> <th colspan="7">2</th> <th colspan="7">3</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th></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>자료제출의약품</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>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><td>×</td> </tr> <tr> <td>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><td>×</td> </tr> <tr> <td>비고</td> <td colspan="15"></td> </tr> </tbody> </table>					구분 \ 제출자료	자료 번호														1	2							3							가							나								1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	자료제출의약품																자료범위	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×	비고															
구분 \ 제출자료	자료 번호																																																																																																																																		
	1	2							3																																																																																																																										
		가							나																																																																																																																										
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																																				
자료제출의약품																																																																																																																																			
자료범위	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																																			
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×																																																																																																																			
비고																																																																																																																																			
주성분에 대한 정보	명칭	일반명		분자식		구조식																																																																																																																													
	리세드론산나트륨 2.5수화물	Sodium Risedronate Hemi-penta hydrate		C ₇ H ₁₀ NO ₇ P ₂ Na · 2.5 H ₂ O																																																																																																																															
	농축콜레칼시페롤	EP																																																																																																																																	
주성분 시험항목 (리세드론산나트륨 2.5수화물)	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액																																																																																																																																		
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																																																																																																																																		
	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																																																																																																																																		
종합 검토의견	시정적합																																																																																																																																		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3) 포타스틴오디정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	타리온정	포타스틴오디정
업체명	동아제약(주)	한미약품(주)
제형	정제	구강붕해정
주성분 분량	베포타스틴베실산염 10mg	베포타스틴칼슘이수화물 7.79mg
효능효과	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)
용법용량	통상, 성인에게는 베실산 베포타스틴으로서 1회 10mg을 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.	통상, 성인에게 1회 1정(이 약은 칼슘염이며 베포타스틴으로서 7.11mg을 포함한다)을 1일 2회 경구투여한다. 이 약은 구강 내에서 타액으로 신속하게 붕해되나 구강 점막 흡수에 의한 효과 발현을 기대하는 약은 아니기 때문에 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다.

(2) 심사결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의품목허가신고심사규정 제2조제9호라목
(이미 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염 또는 이성체 의약품으로 국내에서 처음 허가된 전문의약품)
- 국내 신약으로 허가받은 동아제약(주) “타리온정10밀리그램”의 유효성분 ‘베포타스틴’을 국내 최초로 염 변경(베실산염 → 칼슘염)하여 한국에서 한국인을 대상으로 실시한 임상약리시험자료를 제출하여 안전성·유효성을 입증

2) 재심사 부여

- 재심사 부여 안함
- 의약품에서 많이 사용되는 ‘칼슘염’으로의 변경으로 임상약리시험(PK study) 자료로 안전성·유효성을 입증하여 “타리온정”(2009.11.27.재심사 만료)의 재심사 결과를 준용 가능

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2010.1.27.)

① 회사명	한미약품	② 문서번호	20090417805(2009.11.30.)
③ 제품명	포다스틴오디정(베포타스틴칼슘이수화물)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 141
⑤ 원료약품분량(주성분)	1정(200 mg)중 베포타스틴칼슘이수화물(별규) 7.79mg(베포타스틴으로서 7.11mg)		
⑥ 성상	백색 내지 미백색의 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 구강붕해정으로서, 통상, 성인에게는 베포타스틴으로서 1회 7.11mg을 1일 2회 혀위에 놓고 녹여서 물없이 복용하거나 물과 함께 복용할 수 있다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 18개월		

⑩ 기원 및 개발경위	이미 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염 및 제제개선을 통한 제형 변경 전문의약품 염변경 (베실산베포타스틴 -> 베포타스틴칼슘이수화물) 제형변경 (필름코팅정 -> 구강 봉해정)
⑪ 약리작용기전	Selective histamine H1 receptor antagonist
⑫ 국내외 사용현황	타리온정(베실산베포타스틴) 5g, 10g/동아제약(주) (재심사기간 : 2003. 11. 28 ~ 2009. 11. 27)
⑬ 관련조항	<p>의약품의품목허가신고심사규정 [별표1] II 자료제출의약품, 1. 새로운염을 유효성분으로 함유한 의약품, 7.새로운 제형 (캡슐제 또는 정제 → 캡슐제 또는 정제) (필름코팅정 → 구강봉해정)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 동일유효 성분의 새로운 염(이성체) 의약품(국내 최초) - 제제개선에 따른 함량 또는 용법·용량 개선(제형 개선)
⑭ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항</p> <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 한미약품, 포타스틴오디정

가. 용법·용량(※시정사항은 파란색 표시)

통상, 성인에게 1회 1정(이약은 칼슘염이며 베포타스틴으로서 7.11 mg)를 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.

이 약은 구강 내에서 타액으로 신속하게 분해되나 구강 점막 흡수에 의한 효과 발현을 기대하는 약은 아니기 때문에 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다.

나. 사용상의 주의사항(※시정사항은 파란색 표시)

가. 10. 적용상의 주의 항에 아래항목을 추가할 것

- 2) 이약은 구강 분해정으로 PTP포장에서 이 약을 꺼낼 때 쉽게 부서질 수 있으므로 PTP포장에서 꺼낼 때에는 손톱을 사용하지 말고 손가락 끝의 지문부위로 눌러서 꺼내는 것이 바람직하다. 만약 약이 손상된 경우에는 전량을 복용한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제5조제2항 [별표 1] II. 1. 새로운염을 유효성분으로 함유한 의약품, 7. 새로운제형(캡슐제 또는 정제 → 캡슐제 또는 정제(필름코팅정→구강붕해정)

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																				비 고													
	1	2								3				4				5				6		7	8									
		가				나				가		나		가		나		가		나														
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)		가	나			가	나							
제출자료	○	○	○	×	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	○	△	△	○	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×	×	×	○	×	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 장기보존시험(25±2℃ 60±5%RH, 24개월), 가속시험(40±2℃ 75±5%RH, 6개월)
4. 독성시험에 관한 자료
 - 1) 단회투여독성시험
 - 랫트를 이용한 단회 경구투여 독성시험, 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량 증가 독성시험
5. 약리작용에 관한 자료
 - 1) 효력시험자료
 - 베포타스틴칼슘과 베실산베포타스틴의 기니픽에서 히스타민 유발 쇼크 억제작용
 - 2) 안전성약리시험
 - 랫드를 이용한 중추신경제, 호흡기계에 미치는 영향 평가시험
 - 무마취, 무구속 개의 심혈관계에 미치는 영향 평가 시험
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 건강한 성인 피험자에게서 포타스틴오디정의 약동학적 특성을 파악하기 위한 임상시험
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합
염변경(베실산 → 칼슘이수화물), 제형변경(필름코팅정 → 구강붕해정)에 따른 주의사항 추가

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 베포타스틴 칼슘(HM7062C)을 함유한 구강 붕해정은 동아제약 베실산베포타스틴 제제(타리온정)의 염변경 의약품이나 구강 내에서 붕해가 가능하도록 고안된 정제
- 일본에서 타리온정 OD 정을 개발승인(2007.7)되었으나 국내에서 아직 허가신청되지 않은 상태
- 베포타스틴 칼슘은 베실산베포타스틴에 비해 흡습성도 1% 이내로 감소되고, 광학안정성이 크게 증진된 염으로서 R-이성체 생성으로 인한 효력감소를 최소화
- 베실산베포타스틴 구강붕해정과 비교하여 수용해 특성과 분배계수 특성을 평가하였을 때 베포타스틴 칼슘 구강붕해정도 구강 내에서 붕해되었을 때 구강 내 점막을 통해 흡수될 가능성은 거의 없음

1.2. 약리작용기전

- 항히스타민제, 히스타민 H1 수용체 억제

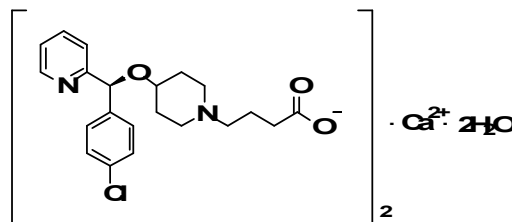
2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 베포타스틴칼슘이수화물

INN: bepotastine calcium dihydrate

Chemical Names : (S)-(-)-4-[4-[(4-Chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidino]butyric acid, calcium salt(2:1), dihydrate

Structural Formula :



Molecular Formula : $C_{21}H_{24}ClN_2O_3$)₂ · Ca · 2H₂O

Molecular weight : 851.87

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3롯트, 12개월), 가속(3롯트 6개월)

3) 안정성 시험항목 : 기시법 항목과 동일

4) 결과 : 장기보존 12개월, 가속 6개월, 가혹시험 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

시험내용	시험계	평가기준	시험결과 (mg/kg) *	
			베포타스틴칼슘	베실산베포타스틴
단회투여독성	Rat	ALD	male 913~1827 female 1827	-
	Dog	NOEAL	male 91 ** female 91**	male 91 ** female 91 **
	(비교시험)	ALD	male 913 female 913	male 913 female 913

* bepotastine base 양으로 환산한 값

** 임상적용예정용량 (bepotastine으로서 7.11mg/60kg human 기준 ~ 0.1185mg/kg)의 770배

① 단회투여독성시험 : 랫트를 이용한 단회 경구투여 독성시험, 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량 증가 독성시험

→ 랫트를 이용한 단회 경구투여 독성시험 : 개략의 치사량은 베포타스틴 칼슘 2수화물로서 수컷 1000 내지 2000mg/kg, 암컷 2000mg/kg으로 판단되었고, 인체대상 임상적용예정용량 (7.79mg/60kg 성인 = 0.13mg/kg 기준)의 3,850배에 해당하는 500mg/kg에서 암수 모두 일시적인 산동 이외에는 아무런 증상도 관찰되지 않음.

→ 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량증가 독성시험 : 100mg/kg(베포타스틴으로서 91.3mg/kg)의 용량에서는 어떠한 영향도 없었으나, 500(457)mg/kg 및 1000(913)mg/kg의 용량에서는 시험물질에 의한 영향이 관찰되었고, 개량의 치사량은 1000mg/kg 이상인 것으로 판단되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 기니픽에서 히스타민 유발 쇼크 억제효과 비교시험

→ 기니픽에서 히스타민 유발쇼크 억제효과 비교시험 : 베포타스틴 칼슘은 항히스타민 약리작용을 나타냈으며, 히스타민 유도 쇼크증상에 대한 억제효과도 기허가된 베실산베포타스틴과 동등하다고 평가하였다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 안전성 약리시험

시험계	동물	용량 (mg/kg)	평가기준	시험결과 (mg/kg) *	
				베포타스틴칼슘	베실산베포타스틴
중추신경계 (Rat)	8마리/군	경구, 단회 0, 91, 228, 457	NOEAL (기능종합관찰)	male 228	male 228
호흡기계 (Rat)	6마리/군	경구, 단회 0, 91, 228, 457	NOEAL (호흡량/호흡수)	male 457	male 457

심혈관계 (Dog)	4마리/군	경구, 단회 0, 46, 91, 183	NOEAL (혈압/심박수)	male 183	male 183
			NOEAL(심전도)	male 91 **	male 91 **

* bepotastine base 양으로 환산한 값

** 임상적용예정용량 (bepotastine으로서 7.11mg/60kg human 기준 ~ 0.1185mg/kg)의 770배

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

Rat 및 dog에서서 베포타스틴칼슘염 및 베포타스틴베실산염의 PK 비교시험 결과, 두 제제간 Cmax는 차이가 있었으나, AUC, t1/2, Tmax는 통계적 유의한 차이 없었음

5.4. 검토의견

두 약물(타리온정, 시험약)은 동물시험에서 생물학적으로 동등하다고 평가됨

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)
- 신청 용법·용량 : 이 약은 구강붕해정으로서, 통상, 성인에게는 베포타스틴으로서 1회 7.11mg을 1일 2회 혀위에 놓고 녹여서 물없이 복용하거나 물과 함께 복용할 수 있다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

시험번호	디자인	선정기준	투여기간	피험자수 (N)	용법용량	결과
HM70262C ODT	공개, 무작위 배정, 3×6 교 차시험	건강한 성인	단회	30명	물과 복용 또는 물없이 복용	Cmax 및 AUC 모두 약동학 적으로 동등한 결과를 보임

6.1.2. 검토의견

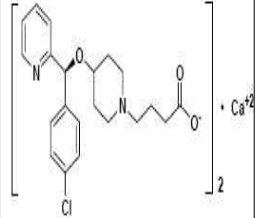
- 대조약 및 시험약을 각각 투여후 얻은 각각의 베포타스틴의 약동학적 파라미터 (Cmax 및 AUC)에 대해 약동학적 동등성 평가하였을 때, 시험약의 경우 대조약에 대하여 Cmax와 AUC 모두 약동학적으로 동등한 결과를 보였다.
- 시험약에 대해서 물의 섭취 여부에 따른 동등성여부를 판단하였을 때도 동등함이 관찰되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 타리온 OD 정 (베실산베포타스틴) 일본 2007.7

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	한미약품		제품명	포타스틴오디정													
성분명	베포타스틴칼슘이수화물		제 형	정제													
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조		분류번호	141													
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	자료 번호														
			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										
	베포타스틴 칼슘 이수화물 Bepotastine calcium dihydrate	(S)-(-)-4-[4-[(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidino]butyric acid, calcium salt (2:1), dihydrate	• 분자식 : (C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₃) ₂ · Ca · 2H ₂ O • 분자량 : 851.87														
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액																
	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <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																
제제 시험항목	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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
	시정적합																
종합 검토의견	시정적합																

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

4) 클란자CR정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	에어탈정	클란자CR정
업체명	(주)대웅제약	한국유나이티드제약(주)
제형	정제	서방정
주성분 분량	아세클로페낙 100mg	아세클로페낙 200mg
효능효과	류마티스양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 견갑상완골의 관절 주위염, 치통, 외상 후 생기는 염증, 요통, 좌골통, 회음 외측 절개 수술후, 분만 후, 비관절성 류마티즘으로 인한 통증	류마티스양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 견갑상완골의 관절 주위염, 요통, 좌골통, 비관절성 류마티즘으로 인한 통증
용법용량	통상 성인의 경우 1회 1정, 1일 2회(12시간마다) 복용한다. 단, 의사나 약사의 지시에 따라 복용량과 횟수를 조절할 수 있다. 반드시 정제는 씹어먹지 않도록 한다.	성인의 경우 1회 1정, 1일 1회 복용한다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용한다.

[2] 심사결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제9호마목

(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량, 또는 용법·용량이 다른 전문의약품)

- 동 품목은 기 허가품목과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 서방정으로 제제 개발하여 용법·용량을 개선하고 한국에서 한국인을 대상으로 한 임상약리시험 결과를 제출하여 안전성, 유효성을 입증

2) 재심사 부여

- 재심사 부여 안함

- 주성분인 아세클로페낙은 진통소염제로 국내에서 17년 이상 오랜 기간 사용되었으며, 기허가 된 정제의 용량범위(200mg)내에 있음

B. 안전성 유효성 심사결과 검토서 (2010.4.6.)

① 회사명	한국유나이티드제약(주)	② 문서번호	20090466107(2009.12.24)
③ 제품명	클란자CR정(아세클로페낙)	④ 구분	제조, 전문, 의약품, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정당 463.2밀리그램 중 아세클로페낙200mg		
⑥ 성상	흰색의 장방형 서방성 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	류마티스양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 건갑상완골의 관절 주위염, 요통, 좌골통, 비관절성 류마티즘으로 인한 통증		
⑧ 신청용법·용량	성인의 경우 1회 1정, 1일 1회 복용한다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용한다		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	아세클로페낙 이중정으로 1일 1회 복용제제로 개발		

⑪ 약리작용기전	프로스타글란딘의 생성차단 및 인터루킨(interleukin)-1 생성 억제작용 페닐아세트산 계열의 소염진통제
⑫ 국내외 사용현황	<p><국내></p> <ul style="list-style-type: none"> * 아세클로페낙 일반정 - 에어탈정(아세클로페낙)(대웅제약)(1994.10.8.허가) 등
⑬ 관련조항	<p>의약품등품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제2항 [별표1] 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량 및 7.새로운 제형(동일투여경로)</p>
⑭ 검토결과	적합
<p><붙임1> 안전성유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31) 제5조제2항 [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 단일제 → 단일제), 5. 새로운 용법용량, 7.새로운 제형(동일투여경로)

자료번호	기원	물리·화학적 성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
3	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	○	×	※	○	×	○	○
5	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
7	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
제출 여부1)	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 기준 및 시험방법에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료

1) 장기보존시험 25℃/60% 12개월, 가속시험 40℃/75% 6개월, 포장용기: PE병,마개

4. 약리작용에 관한 자료

- 흡수,분포,대사 및 배설시험자료

1) 비글견에서 UI01ACF200CT 및 에어탈정 100mg의 단회 경구투여 약물동태시험

5. 임상시험성적에 관한 자료

1) (KUP-CLCR-101) 건강한 남성피험자를 대상으로 아세클로페낙 방출조절제제와 아세클로페낙 속방정의 경구 투여 시 약동학적 특성 및 음식물의 영향을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 단회, 3-처리, 3-기간 윌리암스 디자인 임상시험

2) (KUP-CLCR-102) 건강한 남성피험자를 대상으로 아세클로페낙 방출조절제제와 아세클로페낙 속방정의 반복투여시 약동학적 특성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 2-Way 교차 임상시험

6. 국내유사제품과의 비교

7. 비교용출시험자료.

1) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 아세클로페낙일반정 대조약과 동 품목의 단회(공복, 식후) 및 반복투여시 PK비교 시험에서 통계처리결과 모약물 및 대사체의 로그변환한 AUC, Cmax 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 0.8~1.25 이내로 모두 생물학적동등성 입증함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 1) 아세클로페낙(2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐아세트시아세트산)은 공지의 화합물로서 류마티스성 관절염, 골관절증 또는 강직성 척추염의 만성적인 관절질환은 물론 치통, 수술 후 또는 분만 후 통증 등에 대해서도 탁월한 효능을 나타내는 페닐아세트산 계열의 소염진통제이다.
- 2) 나프록센, 디클로페낙 등과 같은 소염진통제에 비하여 관절 등 염증조직에서의 약물 침투가 용이하여 프로스타글란딘의 생성차단 작용이 뛰어나 우수한 치료 효과를 나타내는 반면, 위 점막에서의 정상적인 프로스타글란딘의 생성차단 작용은 미약하여 위장 장애가 경감되므로 장기 복용에 적합하다. 특히 관절에서 연골을 파괴하는 인터루킨(interleukin)-1의 생성을 억제하여 관절연골성분인 글리코사미노글리칸의 생성을 촉진하므로 류마티스성 관절염이나 골관절염 등의 악화를 방지하는 등의 특징점을 가지고 있다.
- 3) 현재 시판되고 있는 정제나 연질캡슐은 1일에 2회 복용하여야 하나, 클란자 CR정은 속방과 서방의 2중정으로 1일 1회 복용으로 약물투여 횟수를 줄여 복용순응도를 증가시켰다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조

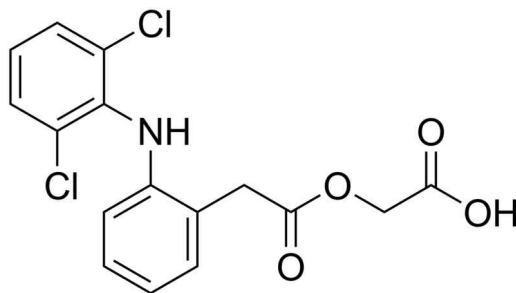
1) 아세클로페낙

INN: aceclofenac

Chemical Names : 2-[2-[2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetyl]oxyacetic acid

CAS Registry No.: 89796-99-6

Structural Formula :



Molecular Formula : C₁₆H₁₃Cl₂NO₄

Relative Molecular Mass : 354.185 g/mol

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃)보관 , 제조일로부터 24개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3롯트, 12개월), 가속(3롯트, 6개월)
- 3) 안정성 시험항목 : 기시법 항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 12개월, 가속 6개월 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 약리작용에 관한 자료

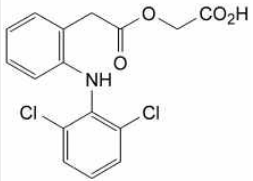
- 1) 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험
 - 비글개(수컷12마리, 군당6마리)에 대조약 에어탈정(100mg) 1정과 시험약 UI01ACF200CT(200mg) 1정을 투여한 결과, 시험군과 대조군의 AUCi/dose, Tmax 및 $t_{1/2}$ 은 차이가 없고, Cmax/dose는 유의적인 차이가 나타남. 약동학적으로 서방정의 패턴을 보임.

5. 임상시험에 관한 자료

- 1) 임상 1상 : 2편 제출 [단회(공복, 식후), 반복]

시험번호/저널명	디자인	선정기준	시험자수(N)	용법용량	결과
<1상> KUP-CLCR-101	PK 무작위, 공개, 3-처리, 3-기간, 윌리엄스	건강한 성인	42명	시험약 : 1일 1회 1정 대조약 : 1일 2회 1정	○ 대조약과 시험약의 공복시 PK 비교 결과 통계처리결과 로그변환한 AUCt 및 Cmax 평균치 차의 90% 신뢰구간이 두 항목에서 모두 LN 0.8 에서 LN 1.25 이내로 동등 ○ 시험약의 공복시와 식후 PK 비교 결과 통계처리결과 로그변환한 AUCt 및 Cmax 평균치 차의 90% 신뢰구간이 두 항목에서 모두 LN 0.8 에서 LN 1.25 이내로 시험약에 대한 식이영향은 없음
<1상> KUP-CLCR-102	PK 무작위, 공개, 2-way, 교차	건강한 성인	30명	시험약 : 1일 1회 1정 7일간 대조약 : 1일 2회 1정 7일간	○ 대조약과 시험약의 항정상태에서의 PK비교 결과 통계처리결과 로그변환한 AUCt 및 C _{ss,max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 두 항목에서 모두 LN 0.8 에서 LN 1.25 이내로 동등

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	한국유나이티드제약(주)		제품명	클란자CR정(아세클로페낙)																																																																																																																													
성분명	아세클로페낙		제 형	서방성 필름코팅정																																																																																																																													
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조		분류번호	114																																																																																																																													
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"> <thead> <tr> <th rowspan="3">구분 \ 제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">1</th> <th colspan="8">2</th> <th colspan="6">가</th> </tr> <tr> <th colspan="4">나</th> <th colspan="4">가</th> <th colspan="4">나</th> </tr> <tr> <th></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>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 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>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><td>×</td> </tr> <tr> <td>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> <tr> <td>비고</td> <td colspan="15">의약품등의 품목허가신고심사규정 제31조제1항제4호,제5호에 따라 가 4),5) 자료 면제</td> </tr> </tbody> </table>						구분 \ 제출자료	자료 번호														1	2								가						나				가				나					1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품																자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	○	×	×	비고	의약품등의 품목허가신고심사규정 제31조제1항제4호,제5호에 따라 가 4),5) 자료 면제														
구분 \ 제출자료	자료 번호																																																																																																																																
	1	2								가																																																																																																																							
		나				가				나																																																																																																																							
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																																		
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																																	
자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																																	
제출여부	○	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	○	×	×																																																																																																																		
비고	의약품등의 품목허가신고심사규정 제31조제1항제4호,제5호에 따라 가 4),5) 자료 면제																																																																																																																																
주성분에 대한 정보 (공정서 수재 : EP)	명칭	일반명		분자식		구조식																																																																																																																											
	[[[2-[2,6-Dichlorophenyl]amino]phenyl]acetyl]oxy]acetic acid	aceclofenac		C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄																																																																																																																													
주성분 시험항목 (공정서 수재 : EP)	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input 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																																																																																																																																
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <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 checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액																																																																																																																																
	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																																																																																																																																
종합 검토의견	시정적합																																																																																																																																

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

5) 울트라셋이알서방정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	울트라셋정	울트라셋이알정
업체명	(주)한국안센	(주)한국안센
제형	정제	서방정
주성분 분량	아세트아미노펜 325.0mg 트라마돌염산염 37.5mg	아세트아미노펜 650.0mg 트라마돌염산염 75.0mg
효능효과	중등도-중증의 급·만성 통증	중등도-중증의 만성 통증
용법용량	<p>12세 이상의 소아 및 성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.</p> <p>소아 12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>노인 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p> <p>신부전환자 중등도 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10-30ml/분)에게는 투여간격을 12시간으로</p>	<p>성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 1정을 초회 용량으로 시작하여, 통상 1회 2정, 1일 2회 투여한다. 투여 간격은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 4정을 초과하지 않도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다. 이 약의 투여시 구역, 구토, 가려움증, 변비, 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절한다.</p> <p>소아 및 청소년 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>노인 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p> <p>신부전환자 신부전환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를</p>

<p>로 연장하여 투여하도록 한다. 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만)에게는 투여를 권장하지 않는다. 트라마돌은 혈액투석 및 여과시 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다.</p> <p>간부전환자 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중증의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.</p>	<p>권장하지 않는다.</p> <p>간부전환자 간부전환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p>
---	---

(2) 심사결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제9호마목

(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량, 또는 용법 용량이 다른 전문의약품)

- 동 품목은 기 허가품목과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 서방정으로 제제 개발하여 용법·용량을 개선하고 한국에서 한국인을 대상으로 한 임상약리시험 및 치료적확증임상시험 결과를 제출하여 안전성, 유효성을 입증

2) 재심사 부여

- 재심사 4년 부여

- 약사법시행규칙 제35조제1항제2호나목

(그 밖에 식품의약품안전청장이 재심사를 받을 필요가 있다고 인정한 의약품)

- 동 품목은 아세트아미노펜/트라마돌염산염의 복합제로 1회 복용량 증가를 감안하여 안전성에 대한 사용성적조사 등이 필요함

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2010.10.27.)

① 회사명	(주)한국안센	② 문서번호	20100073503(2010.7.12.)
③ 제품명	울트라셋이알서방정 (아세트아미노펜/트라마돌염산염)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 주성분 트라마돌염산염(KP) 75.0밀리그램 아세트아미노펜(KP) 650.0밀리그램		
⑥ 성상	황색의 장방형 필름코팅서방정제		
⑦ 신청효능·효과	중등증-중증의 만성 통증		
⑧ 신청용법·용량	성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 1정을 초회 용량으로 시작하여, 통상 1회 2정, 1일 2회 투여한다. 그 이후 투여 간격은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 4정을 초과하지 않도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여		

	<p>여부를 확인하도록 한다.</p> <p>소아 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>노인 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p> <p>신부전환자 신부전에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>간부전환자 간부전에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	기 허가된 트라마돌염산염+아세트아미노펜 복합제 속방성제제를 서방성제제로 제형 변경
⑪ 약리작용기전	트라마돌의 M1 대사체의 오피오이드수용체 작용 및 아세트아미노펜 NSAID 소염진통작용
⑫ 국내외 사용현황	<p><국내></p> <ul style="list-style-type: none"> * 트라마돌염산염+아세트아미노펜 속방정 - 울트라셋정(2001.12.19) 허가
⑬ 관련조항	의약품등품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제2항 [별표1] 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량 및 7.새로운 제형(동일투여경로)
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <ul style="list-style-type: none"> - 사용상의 주의사항 시정
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항 붙임 2. 안전성 유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음(※시정사항은 파란색 표시)

- 다 음 -

가. 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장 용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다.
트라마돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가된다.;
 - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕감퇴제)
 - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타진 등)
 - 다른 마약류
 트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.;
 - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제
 - 신경이완제
 - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물
 간질환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 경련발생의 위험이 증가될 수 있다.
- 2) 트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다.
- 3) 과량의 트라마돌을 마취제 또는 알코올과 병용시 호흡억제가 나타날 수 있다. 이 약 과량 투여시 호흡억제에 대한 처치를 실시해야 한다. 날록손을 투여할 경우에 발작이 있을 수 있으므로 주의하도록 한다.
- 4) 중추신경계 억제제를 복용한 환자에게 이 약을 투여시 중추신경계 및 호흡억제의 위험이 증가될 수 있다.
- 5) 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 아편제제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.
- 6) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.
- 7) 트라마돌은 모르핀형(μ -opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 아편제 또는 향정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
- 3) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자
- 5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자
- 6) 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자
- 7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 심기능부전 환자
- 8) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발)또는 병력이 있는 환자
- 9) 약물로 조절되지 않는 간질 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 모르핀 병용 또는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.)
- 2) 아편제제, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
- 3) 담도질환 환자(동물실험에서 대량투여하는 경우 오디팔약근을 수축했다.)
- 4) 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.)
- 5) 신장애 환자
- 6) 음주 환자
- 7) 아편에 과민증 환자
- 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
- 9) 속상태, 원인모를 이유로 인한 의식 변화상태 환자

4. 이상반응

4.1. 이상반응

- 1) 과민증: 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
- 2) 전신장애: 무력증, 피로, 홍조, 때때로 흉통, 경직, 실신, 금단증상이 나타난다.
- 3) 순환기계: 때때로 고혈압, 고혈압악화, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다.
- 4) 중추신경계 및 말초신경계: 현기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 긴장항진, 편두통, 편두통 악화, 불수의근의 수축, 지각이상, 혼미, 현기증이 나타난다.
- 5) 소화기계: 복통, 변비, 설사, 소화불량, **방귀**, 구내건조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 혈변 (melena), 혀부종이 나타난다.
- 6) 정신과적 장애: 식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건망증, 이인증, 우울증, 약물남용 및 의존, 감정 불안정, 환각, 발기부전, 악몽, 비정상적 사고가 나타난다.
- 7) 혈액계: 때때로 빈혈이 나타난다.
- 8) 호흡기계: 때때로 호흡곤란이 나타난다.
- 9) 비뇨기계: 때때로 단백뇨, 배뇨장애, 핏뇨, 뇨저류가 나타난다.
- 10) 피부: 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가
- 11) 기타: 간기능 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.

(중략)

4.2. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 이상반응

- 1) 만성 하부 요통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈가림 임상시험(n=245)에서 이상반응으로 인해 조기에 투여를 중단한 환자는 위약군 6명(5.00%), 이 약 투여군 24명(19.20%)이었다. 이상반응은 총 169명의 피험자에서 발생하였고, 이 약 투여군 125명중 104명(83.20%)과 위약 투여군 120명중 65명(54.17%)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 4건(동맥경화증, 심전도 비정상, 크레아티닌포스포키나제 증가, 유방암 각 1건)이 보고되었으나, 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다.
발생한 모든 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 73.6% (92명/125명, 236건)이었다.
- 2) 만성 하부 요통 환자를 대상으로 실시한 위약대조시험에서 이 약 투여군에서 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같다; 가려움증, 구역, 구토, 두드러기, 두통, 변비, 소화불량, 식은땀, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 갈증, 구강건조증, 다한증, 발진, 배뇨장애, 복통, 불면증.

- 3) 임상시험 도중 발생한 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다. (매우 흔하게: 10% 이상, 흔하게: 1% 이상 10% 미만, 때때로: 0.1% 이상 1% 미만)
- ① 감염 및 기생충 침입 :
때때로- 발백선증, 비염
 - ② 근골격 및 결합조직 장애:
흔하게- 사지통증
때때로- 관절통, 근경련, 근육쇠약, 근육통
 - ③ 눈의 장애:
때때로- 시야흐림, 결막염
 - ④ 면역계 장애:
때때로- 면역반응감소
 - ⑤ 신경계 장애:
매우 흔하게- 어지러움, 졸음
흔하게- 두통
때때로- 감각이상, 몽롱상태, 미각이상, 불수의적 근수축, 진전, 편두통
 - ⑥ 신장 및 요로계 장애:
흔하게- 배뇨장애, 혈뇨
때때로- 짙은뇨, 무뇨증, 배뇨지체, 요실금, 횡뇨
 - ⑦ 위장관 장애:
매우 흔하게- 구역, 변비, 구토, 소화불량
흔하게- 구강건조증, 복부통증, 복부불편감, 복부팽만, 상복부불편감
때때로- 상복부통증, 소화성궤양, 설사, 트림
 - ⑧ 일반 장애 및 투여부위 상태:
흔하게- 갈증, 가슴불편감, 얼굴부종, 오한, 발열
때때로- 말초부종, 무력증
 - ⑨ 피부 및 피하조직 장애:
매우 흔하게- 가려움증
흔하게- 다한증, 두드러기, 발진, 식은땀
 - ⑩ 혈관 장애:
때때로- 창백, 혈압변동
 - ⑪ 호흡계, 흉곽 및 종격장애:
흔하게- 호흡곤란
때때로- 기침, 콧물
 - ⑫ 기타:
흔하게- 뇨적혈구양성
때때로- 혈압상승, 유방암, 상해

4.3. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 시판 후 이상반응

- 1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 **트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율**은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다.

트라마돌/아세트아미노펜 일반정과 의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현

율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다
(중략)

- 4) **트라마돌/아세트아미노펜 일반정**을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, $p < 0.001$). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.($p < 0.001$)

5. 일반적 주의 (중략)

- 8) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. **트라마돌염산염/아세트아미노펜 일반정은 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하고 중증의 간장애 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.**
- 9) 신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험된 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. **트라마돌염산염/아세트아미노펜 일반정의 경우** 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 10) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 11) 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 혈액응고시간 (INR) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.
- 12) 한 연구에서 엔푸루렌과 산화질소로 일반 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

6. 약물상호작용 (이하 생략).

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련조항 : 의약품등품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제2조제8호 [별표1] 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량 및 7. 새로운 제형(동일투여경로)

<제출자료의 범위>

자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황	
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교			
											국소	의존성	항원성								
3	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	※	○	×	○	○
5	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
7	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
제출여부2)	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 1) 장기보존 25℃/60% 12개월, 가속 40℃/75% 6개월, 중간조건 30℃/75% 12개월
4. 약리작용에 관한 자료
 - 1) 흡수, 분포, 대사 및 배설시험
 - 비글견에서 울트라셋속방정에 대한 울트라셋서방정의 생체이용률 비교시험 (단회투여, 다회투여)
5. 임상시험성적에 관한 자료
 - 1) (ULTER-KOR-1001) 건강한 남성 피험자를 대상으로 울트라셋 속방정과 울트라셋 서방정의 경구 투여시 약동학적 특성을 비교하기 위한 임상 시험
 - 2) (ULTER-KOR-3003) 만성 하부 요통 피험자를 대상으로 트라마돌염산염/아세트아미노펜 서방정의 효과 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 대조, 병행군, 이중 눈가림 임상시험
6. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료.

2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 만성 하부요통환자에 대해 동 품목 1일 2회 2정씩 4주간 투여 후 베이스라인 대비 통증강도 변화율이 30%이상인 피험자의 비율을 측정한 결과, 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원, 발견 및 개발경위

- 1) 동 품목은 기존의 1일 4회 1정씩 복용하는 울트라셋정을 1일 2회 2정씩 복용하는 12시간 지속제제인 서방성제제로 개발한 품목으로 복용편리성을 제공함.
- 2) 국내허가품목 : 울트라셋정(2001.12.19허가), 울트라셋세미정(2005.11.7허가)
- 3) 제출입상시험 : 1상자료 1편, 3상자료 1편

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조

1) 아세트아미노펜

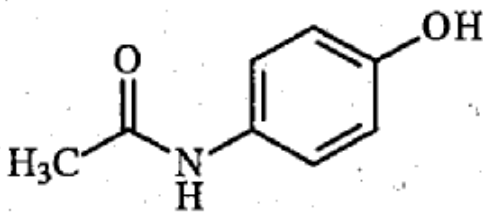
INN: Acetaminophen, Paracetamol

Chemical Names : N-(4-hydroxyphenyl)acetamid
N-acetyl-p-aminophenol (NAPAP)
4-Hydroxyacetanilide
p-hydroxyacetanilide
p-acetamidophenol
p-acetaminophenol
p-acetylaminophenol

CAS Registry No.: 103-90-2

Physical Form : White, crystalline powder

Structural Formula :



Molecular Formula : C₈H₉NO₂

Relative Molecular Mass : 151.2 g/mol

2) 트라마돌염산염

INN: Tramadol

Chemical Names :

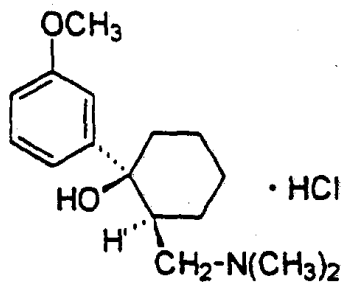
(±)-cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride
(IUPAC and CAS nomenclature)

(±)-trans-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride
(Gr ünenthal GmbH documentation)

CAS Registry No.: 36282-47-0

Physical Form : White, crystalline powder

Structural Formula :



Molecular Formula : C₁₆H₂₅NO₂·HCl

Relative Molecular Mass : 263.37/299.84

Chirality : There are two chiral centers with four possible isomers but tramadol hydrochloride active substance contains only two enantiomers, mirror-image molecules with the same formula and relative stereochemistry shown above.

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3룻트, 12개월), 가속(3룻트 6개월), 중간(3룻트 12개월)
- 3) 안정성 시험항목 : 기준 및 시험항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 12개월, 가속 6개월, 중간조건 12개월 기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 약리작용에 관한 자료

1) 흡수, 분포, 대사, 배설시험자료

- 비글견에서 울트라셋속방정에 대한 울트라셋서방정의 생체 이용률 비교시험 결과, 주성분의 축적작용은 없고, 서방성제제 특성은 확인함

5. 임상시험성적에 관한 자료

5.1. 신청사항

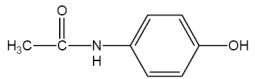
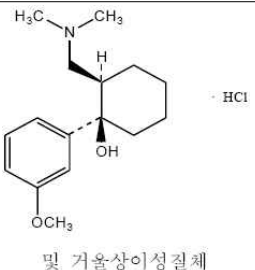
효능효과	중등도-중증의 만성 통증
용법용량	성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 1정을 초회 용량으로 시작하여, 통상 1회 2정, 1일 2회 투여한다. 그 이후 투여 간격은 최소

	<p>12시간 이상으로 하되, 1일 4정을 초과하지 않도록 한다.</p> <p>이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.</p> <p>소아 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>노인 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p> <p>신부전환자 신부전에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>간부전환자 간부전에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p>
--	--

6.2. 제출 임상시험자료 : 1상 1편, 3상: 1편

시험번호/저널명	디자인	선정기준	피험자수 (N)	용법용량	결과
<1상> ULTER-KOR-1001	공개, 무작위, 반복 투여, 2x2교차	건강한 성인	12명	o속방정: 1일4회 1정 o서방정: 1일 2회 1정 o 4일 투여	○ 항정상태에서 두 제제간 트라마돌과 아세트아미노펜의 AUC, Cmax 유사함.
<3상> ULTER-KOR-3003	다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약대조	스테로이드성 항염증 약물 혹은 COX-2 선택적 억제제 등의 이전 통증 치료로 충분히 조절되지 않는 중등도 내지 중증의 만성 하부 요통	329명	o용량적정기(7일) -3일간 1일1회1정 -4일간 1일2회1정 o투여기 1일 2회 2정 1일 최대4정 o 4주 시험	○ 1차유효성평가변수 : 통증강도변화율 30%이상인 피험자의 비율 - 시험군이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 통증개선 피험자 비율이 높았음

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	(주)한국안센	제품명	울트라셋이알서방정
성분명	아세트아미노펜, 트라마돌염산염	제 형	서방성 필름코팅정
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	114
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.		
제출자료	구분	제출자료	자료 번호
	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품	자료범위 제출여부	1
			가
			나
비고	의약품등의 품목허가신고심사규정 제31조제1항제4호,제5호에 따라 가 4),5) 자료 면제		
주성분에 대한 정보 (공정서 수재 : KP)	일반명	분자식	구조식
	Acetaminophen	C ₈ H ₉ NO ₂	
	Tramadol Hydrochloride	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ · HCl	 및 거울상이성질체
주성분 시험항목 (공정서 수재 : KP)	아세트아미노펜	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" 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	
	트라마돌염산염	<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 checked="" type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" 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	
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		
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 방해/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
종합 검토의견	시정적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

6) 록스펜씨알정

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	동화록소닌정	록스펜씨알정
업체명	동화약품(주)	신풍제약(주)
제형	정제	서방정
주성분 분량	록소프로펜나트륨수화물 68.1mg	록소프로펜나트륨수화물 102.15mg
효능효과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 하기 질환 및 증상의 소염 진통 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 건관절주위염, 경견완증후군 2. 수술후, 외상후 및 발치후의 소염 진통. 3. 하기 질환의 해열 진통. 급성상기도염(급성기관지염을 수반한 급성상기도염을 포함) 	<p>다음 질환 및 증상의 소염진통 : 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 건관절주위염, 경견완증후군</p>
용법용량	<ol style="list-style-type: none"> 1. 효능 효과 1, 2의 경우 통상 성인에 록소프로펜나트륨(무수물로서) 1회 60mg(1정) 1일 3회 경구투여한다. 1회 요법시에는 1회 60 ~ 120mg(1 ~ 2정)을 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적의 증감한다. 2. 효능 효과 3의 경우 통상 성인에 록소프로펜나트륨(무수물로서) 60mg(1정)을 1회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적의 증감한다. 원칙적으로 1일 2회, 1일 최대 180mg(3정)까지 경구투여할 수 있다. 공복시에는 복용을 피하는 것이 바람직하다. 	<p>성인 : 1회 1정(90mg)씩 1일 2회 경구투여한다. 이 약은 부수거나 씹거나 녹이지 말고 그대로 삼켜서 복용한다.</p>

(2) 심사결과

A. 개량신약 인정 및 재심사 부여

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제9호마목
(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법용량이 다른 전문의약품)
- 동 품목은 유효성분 및 투여경로는 동일하나 서방정으로 제제를 개선하여 한국에서 한국인을 대상으로 한 치료적확증임상시험 자료를 제출하여 함량, 용법용량을 변경함

2) 재심사 부여

- 재심사 부여 안함
- 록소프로펜 주성분은 장기간 사용된 진통소염제로 용량이 기 정제의 용량범위 (180mg) 범위내에 있음

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2011.2.24.)

① 회사명	신풍제약(주)	② 문서번호	20100073503(2010.7.12.)
③ 제품명	록스펜씨알정 (록소프로펜나트륨)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 주성분 록소프로펜나트륨수화물(JP) 102.15 밀리그램		
⑥ 성상	연한 황색의 원형 장용성 이중 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	1. 하기 질환 및 증상의 소염·진통 : 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 건관절주위염, 경견완증후군 2. 수술 후, 외상 후 및 발치 후의 소염·진통		
⑧ 신청용법·용량	통상 성인에 1회 1정(90mg), 1일 2회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 *직접용기재질: 병-HDPE, 캡-LDPE		
⑩ 기원 및 개발경위	기존의 록소프로펜 속방성제제의 제형변경		

⑪ 약리작용기전	프로스타글란딘(prostaglandin) 생성 억제
⑫ 국내외 사용현황	<p><국내></p> <ul style="list-style-type: none"> * 록소프로펜 일반정 - 동화록소닌정(록소프로펜나트륨)(1993.10.14.허가) 등
⑬ 관련조항	<p>의약품등품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제2항 [별표1] 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량 및 7. 새로운 제형(동일투여경로)</p>
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <ul style="list-style-type: none"> - 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 시정
<p><참고사항></p> <p>붙임1 시정사항</p> <p>붙임2 안전성유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

1. 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음
(※시정사항은 파란색 표시)

- 다 음 -

가. 효능·효과

다음 질환 및 증상의 소염진통 : 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 건관절주위염, 경견완증후군

나. 용법용량

성인 : 1회 1정(90mg)씩 1일 2회 경구투여한다.

이 약은 부수거나 씹거나 녹이지 말고 그대로 삼켜서 복용한다.

다. 사용상의 주의사항

<중략>

4. 이상반응

<중략>

- 10) 변형성관절증(슬부골관절염) 환자 201명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조 임상시험에서 이상반응은 총 29명(14.43%)의 피험자에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군은 17명(16.50%), 위약군 12명(12.24%)이었다. 보고된 이상반응은 대부분 경증(28건, 62.2%) 및 중등증(16건, 35.56%)이었으며, 중대한 이상반응은 총 2건(골절, 염좌/명)이 보고되었으나, 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다.

발생한 모든 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 11.65%(12명/103명)이었고, 보고된 이상반응은 다음과 같다. ; 얼굴부종(3명, 2.91%), 상복부통증, 복부팽만, 체중증가(각 2명, 1.94%), 심계항진, 불면증, 구역(각 1명, 0.97%).

5. 일반적 주의

<이하 생략>

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31) 제5조제2항 [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 단일제 → 단일제), 5. 새로운 용법용량, 7.새로운 제형(동일투여경로)

자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황	
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교			
											국소	의존성	항원성								
3	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	※	○	×	○	○
5	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
7	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○	
제출 여부 ³⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 1) 장기보존 25℃/60% 12개월, 가속 40℃/75% 6개월
 - 2) 가혹시험(빛)
4. 약리작용에 관한 자료
 - 1) 흡수,분포,대사 및 배설시험
 - 비글견에서 록스펜정과 록스펜이알정의 PK 비교시험(단회투여)
5. 임상시험성적에 관한 자료
 - 1) (LOXCR-SP2006) 변형성 관절증(슬부골관절염) 환자에서 록스펜 이알정의 유효성 및 안전성을 입증하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 비교군 대조, 병행설계, 3상 임상시험(ver1.0)
6. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료.

3) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 변형성 관절증(슬부골관절염) 환자에 대해 동 품목 1일 2회 4주간 투여 후 WOMAC pain VAS 변화량을 측정한 결과, 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원, 발견 및 개발경위

- 1) 신청품목은 록소프로펜나트륨(Loxoprofen sodium) 서방층과 속방층으로 구성된 이중정으로, 기존의 1일 3회 1정씩 복용하는 록소프로펜 일반정을 용법용량 범위 내에서 1일 2회 1정씩 복용하는 12시간 지속제제로 개발된 품목으로 위장장애 감소, 신속한 효과, 복용순응도 향상의 장점을 제공함
- 2) 국내에는 1993년 수입의약품으로 처음 허가(록소닌, 동화)되었고 신풍제약에서 1997년 최초로 원료의약품을 자체 합성하여 록스펜정(Loxoprofen sodium) 완제의약품을 허가받아 생산 발매하고 있음
- 4) 제출임상시험 : 3상 임상자료 1편(무릎골관절염 환자대상)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조

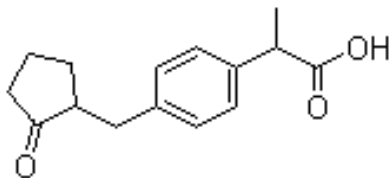
1) 록소프로펜

INN: Loxoprofen

Chemical Names : (RS)-2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoic acid

CAS Registry No.: 68767-14-6

Structural Formula :



Molecular Formula : C₁₅H₁₈O₃

Relative Molecular Mass : 246.302 g/mol

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(3롯트, 12개월), 가속(3롯트 6개월), 가혹 (빛)
- 3) 안정성 시험항목 : 기시법 항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 12개월, 가속 6개월, 가혹시험 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 약리작용에 관한 자료

1) 흡수, 분포, 대사, 배설시험자료

- 비글견에서 록스펜정과 록스펜이알정의 PK 비교시험 결과, 두 제제간 C_{max}는 차이가 있었으나, AUC, t_{1/2}, T_{max}는 통계적 유의한 차이 없었음

5. 임상시험성적에 관한 자료

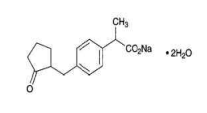
5.1. 신청사항

효능효과	1. 하기 질환 및 증상의 소염·진통 : 만성관절류마티스, 변형성관절증, 요통, 견관절주위염, 경견완증후군 2. 수술 후, 외상 후 및 발치 후의 소염·진통
용법용량	통상 성인에 1회 1정(90mg), 1일 2회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.

5.2. 제출 임상시험자료 : 3상 1편

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간(hr)	피험자 수 (N)	용법용량	결과
LOXCR- SP2006	다기관, 무작위, 이중맹검, 병행, 위약대조	중등도에서 중증의 무릎골관절염	28일	215명	1일 2회 1정	○1차 유효성 평가변수 : WOMAC pain VAS 변화량 - 시험군이 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선 보임 (p=0.0357)

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	신풍제약(주)		제품명	록스펜씨알정												
성분명	록소프로펜나트륨		제 형	장용성 이중 필름코팅정제												
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조		분류번호	114												
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	자료 번호														
		2														
	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품	1	가							나						
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)
자료범위	○	X	X	X	○	○	○	△	X	△	△	○	○	○	△	X
제출여부	○	X	X	X	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	X	X
비고	△: 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것 ※: 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것															
주성분에 대한 정보 (공정서 수재 JP)	명칭	일반명	분자식	구조식												
	Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propionate dihydrate	록소프로펜나트륨	C ₁₅ H ₁₇ NaO ₃ ·2H ₂ O													
주성분 시험항목 (공정서 수재 JP)	<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"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액															
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															
	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															
종합 검토의견	적합															

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

7) 프레탈서방캡슐

(1) 개량신약과 기허가품목의 현재 허가항목 비교

구분	프레탈정100mg	프레탈서방캡슐
업체명	한국오즈카제약(주)	한국오즈카제약(주)
제형	정제	서방성캡슐
주성분 분량	실로스타졸 100.0mg	실로스타졸 100.0mg
효능효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제
용법용량	실로스타졸로서 보통 성인 1회 100mg을 1일 2회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의 6)항' 참조)

[2] 심사결과

A. 허가 검토

1) 개량신약 인정 근거

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조 제9호 마목
(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량, 용법용량이 다른 전문의약품)
- 동 품목은 기허가 품목인 자사의 프레탈정 100밀리그램(실로스타졸)과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통하여 투여 횟수(1일2회 → 1일1회)를 개선하여 이를 인정할 수 있는 한국에서 한국인을 대상으로 한 임상약리시험자료를 제출하였음

2) 재심사 부여

- 재심사 부여 안함
- 실로스타졸 주성분은 혈액응고저지제로 국내에서 10년 이상 오랜 기간 사용되고 용량이 기허가된 정제의 용량범위(200mg)내에 있음

B. 안전성·유효성 심사결과 검토서(2011.4.6.)

① 회사명	한국오츠카제약(주)	② 문서번호	20100081806 (2010.7.30.)
③ 제품명	한국오츠카제약(주) 실로스타졸서방형캡슐100밀리그램	④ 분류번호	339(기타혈액 및 체액용약), 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1캡슐(206.8밀리그램) 중 실로스타졸(미분화) 100mg		
⑥ 성상	백색의 과립을 포함하는 상·하 백색의 경질캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 괴양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제 ※ 기허가 '프레탈정'과 동일		
⑧ 신청용법·용량	실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	서방성 제제 개발
⑪ 약리작용기전	phosphodiesterase III의 활성을 저해하여 cAMP의 분해를 억제
⑫ 국내외 사용현황	속방성 제제 국내허가 : 프레탈정 100밀리그램, 한국오츠카, 1990.3.8.
⑬ 관련조항	제2조제8호, [별표1], 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형
⑭ 검토결과	<p>시정 적합</p> <ul style="list-style-type: none"> - 용법용량, 사용상의 주의사항 시정
<p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항

용법용량, 사용상 주의사항을 다음과 같이 시정함.(※시정사항은 파란색 표시)

가. 용법용량

실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다.

이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 ‘5. 일반적 주의 6)항’ 참조)

나. 사용상 주의사항

1. 경고

실로스타졸의 투여에 의해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현하는 경우가 있으므로 협심증의 증상(흉통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, **실로스타졸의** 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초자체출혈 등) 또는 그러한 소인(활동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 2) 울혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)
- 3) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트 알파텍스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
- 4) 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율 \leq 25mL/분)(이 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘기타’항 참조)
- 5) 중등도 또는 중증 간부전 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘기타’항 참조)
- 6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
- 7) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(악성고혈압 등)

8) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실이 소성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자

4. 이상반응

1) 중대한 이상반응

- (1) 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상 : 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (2) 혈액계 : 범혈구감소증, 무과립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- (4) 울혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심실빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (5) 황달, 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 기타의 이상반응

- (1) 과민반응 : 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- (2) 전신 : 등통증, 감염, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막뒤출혈이 나타날 수 있다.
- (3) 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상실성 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 심계항진, 빈맥, 화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다.
- (4) 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통두중감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 진전이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (5) 소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ -GTP의 상승, 위염, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화궤양, 치주농양, 위궤양, 허부종, 때때로 복통, 구역·구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감이 나타날 수 있다.
- (6) 혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (7) 대사 및 영양계 : 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지방혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (8) 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤회낭염이 나타날 수 있다.

- (9) 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.
- (10) 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.
- (11) 피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부비대가 나타날 수 있다.
- (12) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 결막염이 나타날 수 있다.
- (13) 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- (14) 신장 : 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.
- (15) 기타 : 때때로 발한, 부종, 흉통, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.

3) 실로스타졸 일반정제의 국내재심사결과

국내에서 시판후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

- 가. 중추 및 말초신경계 이상 : 두통 2.77%(18례/650례), 불안(흥분) 0.15%(1례/650례)
- 나. 위장관계 이상 : 설사 0.46%(3례/650례), 구역0.31%(2례/650례), 소화불량증 0.15%(1례/650례), 구토 0.15%(1례/650례), 식욕부진 0.15%(1례/650례), 복통 0.15%(1례/650례)
- 다. 피부 및 부속기관 이상 : 소양감 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)
- 라. 정신신경계 이상 : 경면 0.15%(1례/650례)
- 마. 심박 이상 : 심계항진 0.15%(1례/650례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

5. 일반적 주의

- 1) **실로스타졸**의 뇌경색 환자에 대한 투여는 뇌경색의 증상이 안정된 후에 시작한다.
- 2) 뇌경색 환자에 대한 투여시 다른 항혈소판제 등과의 상호작용에 주의함과 동시에 고혈압이 지속되는 환자에 대한 투여도 신중히 해야 하며, 투여중에는 혈압을 충분히 조절해야 한다.
- 3) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 **실로스타졸** 투여중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 4) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.
- 5) **실로스타졸**은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.
- 6) **음식물과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가될 수 있으므로 공복시 투여하며, 식사와 약물투여간의 시간 간격은 3시간으로 하는 것을 권장한다. 특히, 이 약 200mg을 고지방식사 후 단회 투여한 결과, 공복투여에 비하여 흡수가 증가하여 Cmax는 100%, AUC는 40%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하**

는 환자의 경우에는 특히 주의한다.

- 7) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 강심제에 대해 울혈성심부전(NYHA 분류 III~IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여 비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 울혈성심부전을 나타내지 않는 환자에 있어, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.
- 8) 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발증에 및 악화예가 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군1/523례).
- 9) 무증후성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된바 없다.

6. 상호작용

- 1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.
- 2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E₁ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파텍스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 딜티아젠펜, 에리스로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백질분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량, 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 하며, 또한 자몽주스와 동시 복용하지 않도록 주의한다.
- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 반사빈맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.
- 6) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 7) 케토코나졸, 에리스로마이신, 오메프라졸 : CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 C_{max}는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 C_{max}는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dehydro-cilostazole이 69% 증가하였다.)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫트)에서 이상태자의 증가 및 출생시의 저체중, 사망의 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫트)에서 유즙중으로의 이행이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영·유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에게 있어 이 약의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 이 약이 높은 단백결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 이 약의 경구 LD50은 마우스와 랫트에서 >5.0g/kg, 개에서 >2.0g/kg 이다.

11. 기타

- 1) 신기능 장애 환자의 체내 동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 **실로스타졸 일반정** 100mg을 8일간 연속해서 경구투여 시, 건강한 성인에 비해 이 약의 Cmax는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 활성대사체의 Cmax는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다. 중증 신기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 2) 간기능 장애 환자의 체내 동태 : 경증 간장애 환자에게 **실로스타졸 일반정** 100mg을 단회 경구투여 시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(Cmax는 7% 감소, AUC는 8% 증가). 중등도 또는 중증 간기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 3) 비글을 이용한 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성 시험에서 좌심실심내막, 우심방심외막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.
- 4) 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중이 발증하기 쉬운 고혈압자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주). 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<제출자료의 범위; 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31) 제5조제2항 [별표1] II자료제출의약품 5. 새로운 용법용량, 25조제5호 제형의 특수성 서방성제제 개발>

의약품	자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성			독성								약리			임상		외 국 현 황	국 내 현 황	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
												국소	의존성	항원성	면역							
자료 범위 ⁴⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출 여부 ⁵⁾	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존 시험자료 (12개월), 가속시험자료 (6개월)
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 비글견에서의 실로스타졸 서방성제제의 생체이용을 비교시험
 - 비글견에서 실로스타졸의 서방성제제의 식이에 의한 영향에 대한 연구
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 공복 단회투여시험 및 식이에 대한 영향시험(021-KOA-0801i)
 - 식후 반복투여시험(021-KOA-0802i)
 - 식후 반복투여시험(021-KOA-0902i)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

4) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

5) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 실로스타졸의 AUC_τ, C_{ss,max}가 동등하고, 실로스타졸의 혈중 농도 변화에 대한 혈소판 응집억제 작용이 일부 확인되었으며, 실로스타졸과 주활성대사체의 기타 약동학 파라미터(C_{ss,min}, AUC_τ, C_{ss,max} 등)도 유사하여, 신청한 서방제와 일반정제가 동등하다고 판단되나,
- 실로스타졸 성분의 특성 및 서방제의 용법변경 등을 고려하여, 시판후 임상시험을 실시하는 것이 바람직함.
- 중앙약사심의회의결과를 참고하여, 본 제제는 공복시 복용토록 하며, 식이에 대한 영향을 사용상 주의사항에 반영토록 함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 실로스타졸 약리작용기전
 - 혈관내 및 혈관평활근 세포내의 phosphodiesterase III의 활성을 저해하여 cAMP의 분해를 억제함으로써 혈소판 응집을 억제 및 혈관확장작용을 나타낸다.
 - 항혈전·혈관확장제로서 폐색성동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 및 버거씨병 등 만성동맥폐색증에 기인한 괴양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상의 개선에 사용되고 있다. 또한 심인성 뇌색전증을 제외한 뇌경색 후 재발을 억제하기 위한 목적으로도 사용되고 있다.
- 서방형제제 개발 경위
 - 속방형 제제 1일2회 용법 → 1일1회 용법
 - 과립은 매트릭스 시스템에 의해 1차 약물용출을 보이도록 디자인되었다. 본 과립은 장용성기제로 사용한 코폴리머는 pH 7 이상에서 신속히 용해되고 pH 7 이하에서는 불용성의 특성을 갖는다. 실로스타졸의 과립으로부터의 방출속도는 산성 조건 하(위 및 소장상부)에서는 억제되며, 중성 조건 하(소장 하부 및 대장)에서는 증가하게 된다.
- 실로스타졸은 간에서 CYP3A4에 의해 주로 대사되며 일부 CYP2C19에 의해 대사. 활성대사체는 2종류로 효과가 큰 대사체는 3,4-dehydrocilostazol(OPC-13015)이다. 다른 대사체 OPC-12313 ('4-trans-hydroxy-cilostazol)
- 건강한 성인 남자를 대상으로 1회 100mg을 경구투여하였을 경우 투여 후 3시간만에 최고농도인 763.9ng/mL에 도달하며 2-comp 모델로 흡수상에서 반감기 2.2시간, 소실상에서 반감기 18시간으로 알려져 있다.
- T_{max} 3-4시간, 혈중반감기 15.5-20.2, 활성대사체 OPC-13015의 혈중 반감기 22.6시간. 최근 외국 임상시험결과에서는 T_{max} 7.5시간, 혈중 반감기 8.88시간

※ US FDA 허가사항

- PK : 고지방식이에 의해 흡수 증가. (C_{max} 90%, AUC 25%). 용량 비례적. 소실반감기 11-13hr. 2배 축적성보이고 수일내에 steady state 도달.
- 대사 : 실로스타졸 56%, 3,4-dehydrocilostzol(OPC-13015, 4-7배 활성) 15%, '4-trans-hydroxy-cilostazol (OPC-12313, 1/5 활성) 4%
- 특수집단 : 연령 및 성별차 차이없음. 흡연자의 경우 실로스타졸 노출이 20% 감소됨. 경도간장애 환자에서는 유사한 PK, 중등도 및 중증 간장애 환자는 연구된바 없음. 경도 및 중등도 신장애 환자는 유사한 PK, 중증신장애 환

자의 경우 대사체 비율이 증가하고 단백결합정도가 변화하나, 약리학적 활성의 변화는 미미함.

- 3상 임상시험 : 간헐성 파행증 환자에서의 treadmill test를 통한 'walking distance 개선' 50mg bid, 100mg bid, 위약 군 비교. 12-24주.

-효능효과 : 간헐성 파행증의 증상 경감.

-용법용량 : 식전 30분, 식후 2시간후 복용. 100mg bid. CYP3A4 저해제 또는 CYP2C19과 함께 복용할 경우 50mg bid가 고려된다. 프레달의 증상개선 효과는 즉시 나타나지 않음. 치료 시작 후 2-4주에 효과가 나타나더라도 12주까지는 복용할 것을 권장함.

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

실로스타졸

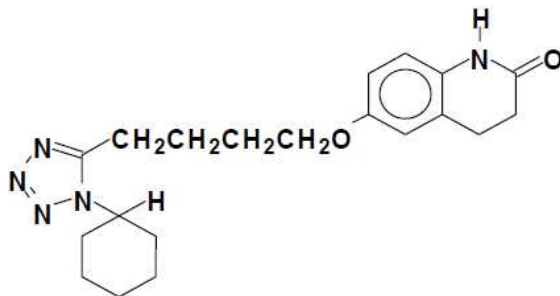
INN: cilostazol

Chemical Names :

6-[4-(1-cyclohexyl-1Htetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

CAS Regisry No.: CAS-73963-72-1

Structural Formula :



CILOSTAZOL

Molecular Formula : C₂₀H₂₇N₅O₂

Molecular weight : 369.46

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월
- 2) 제출자료 : 장기보존(25℃/60%RH, 12개월), 가속 시험자료 (40℃/75%RH, 6개월)
- 3) 안정성시험항목 : 기시법 항목과 동일
- 4) 결과 : 장기보존 12개월, 가속 6개월, 가속시험 모두 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 비글견에서의 실로스타졸 서방성제제(Enteric Granule Formulations)의 생체이용률 비교시험

· 용출패턴이 다른 3종의 실로스타졸 서방형제제(Enteric Granule Formulations(EGF))을 비글견에 경구투여 시 생체이용률(Bioavailability(BA))에 대하여 프레달정과 비교 검토

- 실로스타졸 서방성제제(Enteric Granule Formulation(EGF))의 투여 후 평균 혈장 중 실로스타졸의 농도는 프레탈정 100mg과 비교하여 서방적인 추이를 나타내었다. 약물동태학적 파라미터를 비교하였을 때, 프레탈정 100mg의 t_{max} 및 MRT_{10hr} 이 각 2.0시간 및 3.2시간인 것과 비교하여 EGF-1, 2, 3는 각 3.0~5.5시간, 4.49~5.51시간으로 연장되었다. 또한, 이러한 파라미터의 연장과 C_{max} 는 in vitro에서의 용출시험결과에 상응하였다.
- 비글견에서 실로스타졸의 서방성제제(Enteric Granule Formulation)의 식이에 의한 영향에 대한 연구
 - 실로스타졸로서 100mg에 해당하는 EGF-3 및 프레탈정 100mg 1정을 젤라틴캡슐(13호)에 넣고, 강제로 경구투여하였다. 제제투여 후 즉시 0.1N HCl 20mL를 경구투여하였다.
 - 프레탈정의 식후조건 하에서의 C_{max} 및 AUC_{10hr} 은 절식조건과 비교하여 각 3.2배 및 2.3배 증가한 것을 확인함으로써 식이의 영향을 확인하였다. 한편 실로스타졸 서방성제제(EGF-3)는 각 1.3배 및 2.1배로 증가하였고 식이에 의한 생체이용률에 대한 영향은 프레탈정에 비해 적은 것으로 확인되었다.

6. 임상시험에 관한 자료

- 1상 임상시험 4편 제출

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수 (N)	용법용량	결과
021-KOA-07-01	공개	건강한 피험자 (홍콩)	단회	16명 (군당 8명)	시험약(서방형캡슐 100mg) 및 대조약(프레탈정50mg)을 식후 1회 경구투여	<ul style="list-style-type: none"> · 제제간 이상반응의 차이는 없었음 · 프레탈정과 matrix powder formulation간의 약동학적 변수에는 통계적으로 유의한 차이가 없었음 · 프레탈 정과 enteric granule formulation (Type B1, B2, B3)를 투여한 피험자에게서, 세 서방형 캡슐제의 T_{max}와 MRT는 프레탈정과 비교하여 유의하게 연장되었다
021-KOA0801i	공개, 무작위배정, 교차	건강한 피험자	단회(part 1, 2)	총 68명 (Part 1 : 34명, Part 2 : 34명) 계획, 67명 완료	Part 1: 시험약 2캡슐 또는 대조약 1일 2회(오전 공복, 오후 저지방식후 투여) Part2: 실로스타졸 서방형 캡슐 2캡슐 1회 공복 또는 고지방식후 투여	<p>[Part 1] 실로스타졸 서방형캡슐은 대조약인 프레탈정과 비교하여 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} 모두에서 통계적으로 유의한 약동학 차이를 보였다(Part1)</p> <p>[Part 2] -음식물의 영향을 살펴보기 위한 시험에서 고지방식을 투여한 군과 공복 후 투여한 군간의 약동학적 파라미터 또한 통계적으로 유의한 차이를 보였다</p>
021-KOA0802i	무작위배정, 공개, 교차설계	건강한 피험자	5일	30명	-시험군 : 실로스타졸 서방캡슐 2캡슐 1일1회 5일간 식사 시작후 30분 경구투여 -대조군 : 프레탈정 100mg 1일2회 5일간 식사 시작후 30분 경구투여 - 식이 : <u>고지방식이 (900kcal 이상, 지방 35% 이상)</u>	로그변환한 AUC_{τ} 의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들어, 실로스타졸 서방형 캡슐 200 mg 1일 1회 투여시와 프레탈 100mg 1일 2회 투여시의 흡수율은 상호 유사하였다. $C_{ss,max}$ 는 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들지 않아 생물학적동등성기준을 만족시키지 않았다.

021-KOA-0902i	무작위배정, 공개, 교차설계	건강한 피험자	5일	30명	-시험군 : 실로스 타졸 서방캡슐 2캡슐 1일1회 5일간 -대조군 : 프레탈 정 100mg 1일2회 5일간 경구투여(공복)	약동학적 파라미터를 비교한 결과, 미변 화체 Cilostazol에 대해서 $C_{ss,max}$ 의 경우 시험약과 대조약의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 1.011 - 1.140으로 나타났고 AUC_t 의 경우 시험약과 대조약의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 0.899 - 1.036으로 나타나 생물학적동등성의 기준 범위인 0.80 - 1.25에 포함되었다. 약력학적 파라미터를 생물학적 동등성의 기준을 준용하여 비교한 결과, $E_{ss,max}$ 의 경우 시험약과 대조약의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 0.9613 - 1.0128로 나타났고 AUE_t 의 경우 시험약과 대조약의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 0.9595 - 1.0038로 나타나 동등성의 기준을 만족하였다.
---------------	-----------------	---------	----	-----	---	---

▶ **치료적 유효농도 관련 보완자료 참고문헌** : 치료적 효과 및 내약성을 나타내는 혈중 농도에 대한 약동학 시험결과

- 약리학적 효과 및 안전성을 평가하기 위한 단회 및 반복 약동학 임상시험. (50mg qd, 100mg qd, 50mg bid, 100mg bid, 100mg tid, 4일)

: 치료적 최소 유효혈중농도를 500ng/mL, 내약성이 확인된 투여량에서의 최고 혈중농도를 2550ng/mL로 추정하고, 신청 품목의 반복투여 임상시험에서, $C_{ss, min}$ 값과, $C_{ss, max}$ 값이 이 범위 내에 있음

▶ **약력학적 평가변수와 임상적 효과와의 상관성 관련 보완자료 참고문헌**

- [1] Goto, S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 6, 3-11 (2005).
- [2] Liu, Y., Shakur, Y., Yoshitake, M. & Kambayashi Ji, J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev* 19, 369-386 (2001).
- [3] Schror, K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 4 Suppl 2, S14-19 (2002).
- [4] Kambayashi, J., et al. Cilostazol as a unique antithrombotic agent. *Curr Pharm Des* 9, 2289-2302 (2003).
- [5] Kimura, Y., Tani, T., Kanbe, T. & Watanabe, K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 35, 1144-1149 (1985).
- [6] Uehara, S. & Hirayama, A. Effects of cilostazol on platelet function. *Arzneimittelforschung* 39, 1531-1534 (1989).
- [7] Tani, T., Sakurai, K., Kimura, Y., Ishikawa, T. & Hidaka, H. Pharmacological manipulation of tissue cyclic AMP by inhibitors. Effects of phosphodiesterase inhibitors on the functions of platelets and vascular endothelial cells. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 25, 215-227 (1992).
- [8] Matsumoto, Y., et al. Comparative study of antiplatelet drugs in vitro: distinct effects of

- cAMP-elevating drugs and GPIIb/IIIa antagonists on thrombin-induced platelet responses. *Thromb Res* 95, 19–29 (1999).
- [9] Kariyazono, H., et al. Inhibition of platelet aggregation and the release of P-selectin from platelets by cilostazol. *Thromb Res* 101, 445–453 (2001).
- [10] Minami, N., et al. Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci* 61, PL 383–389 (1997).
- [11] Tanigawa, T., et al. Increased platelet aggregability in response to shear stress in acute myocardial infarction and its inhibition by combined therapy with aspirin and cilostazol after coronary intervention. *Am J Cardiol* 85, 1054–1059 (2000).
- [12] Ikeda, Y., et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung* 37, 563–566 (1987).
- [13] Yasuda, K., Sakuma, M. & Tanabe, T. Hemodynamic effect of cilostazol on increasing peripheral blood flow in arteriosclerosis obliterans. *Arzneimittelforschung* 35, 1198–1200 (1985).
- [14] Saitoh, S., et al. Cilostazol, a novel cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, prevents reocclusion after coronary arterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Arterioscler Thromb* 13, 563–570 (1993).
- [15] Kohda, N., et al. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery. *Thromb Res* 96, 261–268 (1999).
- [16] Clinical Study Report [IRI 2470] and Clinical Study Report [IRI2567]
- [17] Su Kyung Woo et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 71(4) 246–252(2002)
- [18] Uehara, S. & Hirayama, A. Effects of cilostazol on platelet function. *Arzneimittelforschung* 39, 1531–1534(1989)
- [19] Kariyazono, H., et al. Inhibition of platelet aggregation and the release of P-selectin from platelets by cilostazol. *Thromb Res* 101, 445–453(2001)
- [20] Marietta, M., et al. The PFA-100 system for the assessment of platelet function in normotensive and hypertensive pregnancies. *Clin Lab Haematol* 23, 131–134 (2001).
- [21] Tsantes, A.E., et al. Monitoring aspirin treatment in patients with thrombocytosis: comparison of the platelet function analyzer (PFA)-100 with optical aggregometry. *Thromb Res* 123, 100–107 (2008).
- [22] Mehmet Mustafa Can et. al., The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays, *Thrombosis Research* 125, 132–137 (2010).
- [23] Escudero, C., et al. Optical aggregometry versus the PFA-100: experimental studies in pigs treated with propofol. *Platelets* 12, 133–137 (2001).
- [24] Hirsh J., et al., ACCP. Antithrombotic and thrombolytic therapy” APPC evidence-based clinical Practice Guideline(8rd Edition). *Chest* 133(6) 110S–112S (2008)

- [25] Matsumoto, M. Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl* 6, 33–40 (2005).
- [26] Yoshitomi, Y., et al. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. *Heart* 80, 393–396 (1998).
- [27] Han, Y., et al. Cilostazol improves long-term outcomes after coronary stent implantation. *Am Heart J* 150, 568 (2005).
- [28] Ge, J., et al. RACTS: a prospective randomized antiplatelet trial of cilostazol versus ticlopidine in patients undergoing coronary stenting: long-term clinical and angiographic outcome. *J Cardiovasc Pharmacol* 46, 162–166 (2005).
- [29] Tsuchikane, E., Takeda, Y., Nasu, K., Awata, N. & Kobayashi, T. Balloon angioplasty plus cilostazol administration versus primary stenting of small coronary artery disease: final results of COMPASS. *Catheter Cardiovasc Interv* 63, 44–51 (2004).
- [30] Jeong, Y.H., et al. Adding cilostazol to dual antiplatelet therapy achieves greater platelet inhibition than high maintenance dose clopidogrel in patients with acute myocardial infarction: Results of the adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with AMI (ACCEL-AMI) study. *Circ Cardiovasc Interv* 3, 17–26 (2010).
- [31] M D Linden et. al., Induces of platelet activation and the acuity of coronary artery disease, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5:1–5 (2007).
- [32] Ingrid Fuchs et. al., Platelet function in patients with acute coronary syndrome(ACS) predicts recurrent ACS, *J Thromb Haemost.*, 4(12), 2547–52 (2006).
- [33] Gianluca Campo et. al., Value of Platelet Reactivity in Predicting Response to Treatment and Clinical Outcome in Patients Undergoing Primary Coronary Intervention Insights into the STRATEGY study, *Journal of the American College of Cardiology*, 48(11), 2178–2185 (2006).
- [34] Giuseppe Lippi, et al., Laboratory assessment and perioperative management of patient on antiplatelet therapy: From the bench to the bedside. *Clinica Chimica Acta* 405, 8–16 (2009).
- [35] Michelson AD, Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 110, 489–293 (2004).
- [36] 대한진단검사의학회지 제27권 제5호 2007, *Korean J Lab Med* 27, 318–23 (2007).
- [37] Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 138, 152–63 (2001).
- [38] Mammen EF et. al., PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction, *Semin Thromb Hemost.* 24(2) 195–202 (1998).
- [39] Bauer KA et al., Platelet function following administration of a novel formulation of intravenous diclofenac sodium versus active comparators: a randomized, single dose, crossover study in healthy male volunteers, *J Clin Anesth.*, 22(7), 510–8 (2010)
- [40] Warot D et al., Beraprost sodium–fluidione combination in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects, *Fundam Clin Pharmacol.* , 14(3), 231–6 (2000)
- [41] D.J.W. van Kraaij et al., A comparison of the effects of nabumetone vs meloxicam on serum thromboxane B2 and platelet function in healthy volunteers, *Br J Clin Pharmacol*, 53, 644–647 (2002)

- [42] de Meijer A et al., Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers, Clin Pharmacol Ther., 66(4), 425-30 (1999)
- [43] P.W.Marshall et al., A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the Simplate™ method and closure time measured using the PFA-100™, in healthy volunteers, Br J Clin Pharmacol 44, 151-155 (1997)
- [44] Yong-Wha Lee et al., Aspirin Non-Responsiveness in Korean Subjects on Dual Anti-Platelet Treatment Determined by Two Different Platelet Function Assays, Annals of Clinical & Laboratory Science, 38(2), 126-131 (2008)
- [45] MARCO MARIETTA et al., The PFA-100™ system for the assessment of platelet function in normotensive and hypertensive pregnancies, Clin. Lab. Haem. 23, 131-134 (2001)
- [46] Homoncik M, et al., Rofecoxib exerts no effect on platelet plug formation in healthy volunteers. Clin Exp Rheumatol., 21(2), 229-31 (2003)
- [47] Bock M et al. Standardization of the PFA-100(R) platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. Br J Haematol, 106, 898-904 (1999)
- [48] Haubelt H et al., Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. Br J Haematol, 130, 759-67 (2005)

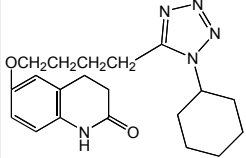
7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 실로스타졸 100mg 허가 현황
- 호주 : 간혈성파행증 개선
- 일본 : 만성동맥폐색증에서 궤양, 동통, 냉감의 치료 뇌경색(심인성뇌색전증 제외)의 재발방지
- 미국 : 간혈성파행증 증상 감소
- 영국 : 간혈성파행증 개선

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가품목 : 프레탈정 50mg

C. 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	한국오즈카제약(주)	제품명	프레탈서방캡슐													
성분명	실로스타졸(미분화)	제 형	서방성캡슐제													
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	399													
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	자료 번호														
		2														
	1	가							나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료제출의약품																
자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
비고																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	실로스타졸(미분화)	Cilostazol (Jet-milled Powder)	C ₂₀ H ₂₇ N ₆ O ₂													
주성분 시험항목 (리세드론산나트륨 2.5수화물)	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 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 type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액															
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															
	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															
종합 검토의견	시정적합															

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

<첨부>

개량신약 인정 및 우선·신속심사제도 운영 지침

□ 배경

- 「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」 개정에 따라 도입된 “개량신약”의 인정 절차 및 신속 심사제도 운영방안을 구체적으로 정하여 제약산업을 연구 중심으로 전환하는 계기를 마련하고자 함.

□ 개량신약 인정 및 신속심사 대상

○ 개량신약 인정 대상

- 안전성·유효성 개량 : 효능 증대 또는 부작용 감소를 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- 유용성 개량 : 투여방법이나 투여 횟수 등의 개선을 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우
- 진보성 : 염변경·제제개선 등 의약기술의 진보성을 인정할 수 있는 임상시험 결과보고서를 제출하는 경우

※ 임상시험결과보고서 : 한국에서 한국인을 대상으로 실시한 임상시험결과를 포함한 자료

⇒ 품목허가시 「약사법시행규칙」 제35조(신약등의재심사대상)의 규정을 적용한다.

○ 세부 인정 기준

① 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품(제2조제9호가목)

⇒ 유효성분의 새로운 조합이나 분량 변경 등을 통하여 종전 품목의 부작용 발현을 감소시켰거나 약리효과가 상승하였음을 인정할 수 있는 임상 자료를 제출하는 경우

〈적용 예〉

- ♣ 간세포 염증성 괴사 지연 성분과 간세포 기능 정상화 성분을 혼합하여 개발한 간질환 치료제
- ♣ 파골세포 억제 성분과 조골세포 활성 성분을 혼합하여 비타민 D 결핍의 부작용 개선 등 환자 순응도를 개선한 골다공증 치료제
- ♣ 생리주기와 호르몬을 고려하여 주성분의 함량 비율을 일자별로 구분하여 3주 용법으로 개발한 피임제

② 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품(제2조제9호나목)

⇒ 투여경로 변경을 통하여 안전성 또는 복약 순응도 등의 개선을 인정할 수 있는 임상자료를 제출하는 경우

〈적용 예〉

- ♣ 유리파편 혼입의 우려가 있는 주사제를 패취제제로 개발한 진통제
- ♣ 주사제를 좌제 및 외용제로 개발하여 유용성을 증강시킨 발기부전치료제
- ♣ 주사제를 경구제로 변경하여 복용의 편리성을 높인 돌발성 통증치료제
- ♣ 경구제를 병소에 직접 투여하는 이식정으로 개발하여 스테로이드로 인한 전신적인 부작용을 감소시킨 안구후방포도막염치료제

③ 이미 허가된 의약품과 유효성분 및 투여경로는 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품(제2조제9호다목)

⇒ 종전 의약품의 약리기전에 착안한 임상시험을 통하여 새로운 적응증을 추가하는 경우

〈적용 예〉

- ♣ 금연보조 적응증을 추가한 우울증 치료제
- ♣ 전립선 비대증 치료제로 개발되었으나, 모발 성장 촉진의 효능을 인정받아 탈모 치료제로 허가받은 피나스테리드 제제

④ 이미 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염 또는 이성체 의약품으로 국내에서 처음 허가된 전문의약품(제2조제9호라목)

⇒ 원개발사 품목의 유효성분을 새롭게 염 변경하거나, 라세믹체 의약품의 실질적인 약효를 나타내는 이성체(enantiomer)만을 분리한 제품을 임상시험을 통하여 개발한 경우

〈적용 예〉

- ♣ 종전 라세믹체 의약품의 주성분중 약효를 나타내는 유효성분의 이성체만을 분리하여 개발한 칼슘길항제 및 항히스타민제
- ♣ 원개발사 제품의 염 변경을 통해 허가된 비만 치료제

⑤ 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법·용량이 다른 전문의약품(제2조제9호마목)

⇒ 이미 허가된 품목의 제제개선 또는 용기개선 등을 통하여 생체이용률 등을 향상시키거나, 종전 품목의 부작용을 감소시켰음을 인정할 수 있는 임상시험자료를 제출하는 경우

〈적용 예〉

- ♣ 난용성제제의 용해도와 흡수율을 개선한 미세화폐노피브레이트 제제
- ♣ 낮은 흡수율을 제제개선을 통해 종전 제품보다 유효성분의 양을 감소시켜

저함량으로 개발한 간장질환용제

- ♣ 정제를 물 없이도 복용이 가능하도록 개발하여 노인환자에서 빈발하는 연하장애시 복용순응도를 개선한 구강 봉해정
- ♣ 용해도 개선을 통하여 신속한 진통효과를 발현하는 비스테로이드성 제제를 개발한 경우
- ♣ 삼투압을 이용해 용법을 개선시킨 칼슘길항제
- ♣ 환제를 액제로 개발하여 약효 신속성 향상을 인정받은 의약품
- ♣ 1회/1일 복용을 1회/7일 용법으로 개발한 골다공증 치료제
- ♣ 제제개선을 통해 난용성제제의 흡수율을 개선하고 새로운 첨가제를 사용하여 기존 첨가제로 인한 부작용을 감소시킨 정맥 주사용 항암제

○ 우선 · 신속심사 기준

〈우선 · 신속 심사 대상〉

○ 우선 심사 기준

- 국내개발 신약(한국인 임상자료를 포함한 신약 포함) 및 개량신약
- AIDS치료제, 항암제 등 심각한 질병의 치료제중 국내에 최초로 도입되는 의약품
- BT, IT, NT 기술이 융합되거나 복합된 제품 및 환자치료 또는 산업발전을 위하여 식약청장이 필요하다고 판단하는 의약품

○ 신속 심사 기준

- 내성 발현 등으로 현존하는 치료법으로 치료가 불가능하거나, 적용대상이 드물고 대체의약품이 없어 긴급 도입이 요구되는 희귀의약품 등

□ 처리절차 및 적용시점

<개량신약 신청 및 인정 절차>

○ 신청 절차

- 허가신청서 작성시 “비고”에 당해 품목이 ‘제2조제9호○목에 의한 개량신약임’을 기재

○ 인정 절차

처리내용	비고
<p>○Pre-review시 우선심사 대상으로 분류하여 심사기간을 45일로 지정하여 협의조치하고 이를 허가부서에 통보(선람카드에 기재)</p>	<p>의약품허가심사TF팀</p>
<p>○안전성·유효성 심사시 여타 심사서류에 우선하여 심사(개량신약인정여부 검토 병행) 하고, 결과통보시 개량신약의 해당 조항(제2조 제9호○목)을 기재(허가부서로 통보)</p>	<p>의약품·생약 평가부</p>
<p>○평가부서 검토회신일로부터 10일 이내에 개량신약 인정을 위한 협의체(평가부서·허가부서)를 통하여 인정여부 등을 최종 확정하고</p> <ul style="list-style-type: none"> - 확정일로부터 5일 이내에 허가증에 기재하여 처리하고, 이를 Kifda에 반영 - 재심사 부관을 적극 검토하고, 필요시 우리청 홈페이지에 게재 	<p>허가부서</p>

※ 일반 우선·신속 심사대상 품목 처리절차

처리내용		비고
우선심사 대상	신속심사 대상	
○안·유 단독심사 또는 허가신청서 작성시 신청서상 “비고”에 당해 품목이 우선심사 또는 신속심사 대상에 해당함을 기재하고 이에대한 근거자료를 첨부		신청인
○Pre-review시 우선심사 대상 품목에 해당하는 경우 선람카드에 기재(표시)하여 심사 및 허가 부서에 통보	○Pre-review시 신속심사 대상 품목에 해당하는 경우 (기간 최소화) 심사기간을 현행 60일(자료제출의약품:45일)에서 50일(자료제출의약품 : 35일)로 지정하여 심사부서에 협의조치하고, 이를 허가부서에 통보(선람카드)	의약품허가심사TF팀
○여타 품목에 우선 심사하고 가급적 처리기한을 최소화하여 심사를 완료한 후, 허가부서에 회신	○해당 처리기한을 준수하여 심사를 완료한 후, 허가부서에 회신	의약품·생약 평가부
○허가부서에서는 GMP 평가가 필요한 경우 의약품품질과에 처리기한을 현행 60일에서 45일로 단축하여 협의요청하고, 심사부서 및 의약품품질과 회신 후 우선·신속 허가(현행 전체 처리기간을 25일에서 15일로 자체 조정)		허가부서

개량신약 허가사례 보고서

발 행 일 : 2011년 11월

발 행 인 : 장병원(의약품안전국장)

편집위원장 : 이선희(의약품심사부장)

편 집 위 원 : 유태무, 최기환, 정혜주, 신원, 박창원, 이수정, 장정윤,
고용석, 홍정희, 김영림, 안미령, 오우용, 왕소영, 현미영,
문성은, 이근아, 진선경, 임숙, 박정현, 도원임, 정주연, 정명아,
김차은

발 행 처 : 식품의약품안전청

연 락 처 : (363-951) 충북 청원군 강외면 연제리 643

오송보건의료행정타운 식품의약품안전청 허가심사조정과

Tel. 043)719-2903,2907 Fax. 043)719-2900
