<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 12월 8일

작성자	연구관	과 장
엄소영	이윤숙	서경원

① 신청자	한올바이오파마(주)
② 접수번호	20140098276(2014.6.2.)
③ 제품명	위비스정
④ 원료약품 분량	1정(730.0mg) 중 라니티딘염산염(USP) 84.0밀리그램(라니티딘으로서 75mg), 수크랄페이트수화물(USP) 300.0밀리그램(자당옥타황산에스테르로서 102mg), 비스무트시트르산염칼륨(KPC) 100.0밀리그램(산화비스무트로서 40.5mg, 칼륨으로서 12mg)
⑤ 효능·효과	위궤양, 위염, 십이지장궤양, 졸링거엘리슨 증후군, 역류성 식도염, 마취전 투약(멘델슨 증후군예방), 수술후 궤양, 비스테로이성 소염진통제(NSAID)로 인한 위·십이지장궤양
⑥ 용법·용량	1. 성인 보통 식사와 무관하게 1회 2정을 1일 2회 오전 및 취침전에 복용한다. 1) 위궤양 및 십이지장 궤양 : 1회 2정을 1일 2회 투여하거나 1회 4정을 1일 1회 취침전에 투여한다. 특히 십이지장궤양환자에 대해서 1회 4정 1일 2회 오전 및 취침전에 투여하면 보다 높은 치료율을 얻을 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제 투여로 인한 궤양 또는 비스테로이드성 소염 진통제 장기 투여시 위·십이지장궤양발생을 예방하기 위한 병용요법에 있어서도 용량은 같다. 보통은 4주 이내 비스테로이드성 소염진통제 투여로 인한 질환은 보통 8주 이내에 치유되나 간혹 환자에 따라 치유기간이 연장될 수도 있다. 이 약의 단기요법으로 효과가 우수하였던 재발성 궤양환자들에 대해서는 유지요법으로 1회 2정을 1일 1회 취침전에 투여한다. 2) 역류성 식도염 : 8주동안 1회 2정, 1일 2회 투여하거나 1회 4정을 1일 1회 취침전에 투여한다. 단 중증역류성 식도염환자에 대해서는 1회 4정을 1일 4회로 증량할 수 있다. 3) 졸링거-엘리슨 증후군 : 초기용량으로서 1회 2정을 1일 3회로 치료를 시작하며 필요에 따라 증량할 수 있다. 중증질환의 경우 의사의 지시에 따라 1일 라니티딘으로써 6g까지 부여할 수 있다. 4) 소화성 궤양 급성 스트레스성 궤양 및 급성 위점막 병변의 상부소화관 출혈 : 경구 투여가 가능해지면 주사에서 경구투여로 전환하여 1회 2정을 1일 2회 투여한다. 5) 마취유도 2시간전에 1회 2정을 투여한다. 이 경우 수술전야에도 1회 2정을 투여하면 더욱 좋다. 2. 소아 소아에 대한 임상연구는 확립되어 있지 않으나 8-18세의 소아의 경우 1회 2정(라니티딘으로써 2mg/kg)을 1일 2회까지 복용할 수 있다. 3. 신장해환자 크레아티닌 청소율이 50ml/min이하인 심한 신장해환자의 경우 1회 2정을 1일 1회 취침전에 복용한다. 이는 환자의 상태에 따라 달라질 수 있으며 혈액투석이 약물의 혈중농도를 감소시키므로 혈액투석 직후 투약계획을 재조정한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목 허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : (주)대웅제약 알비스정)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 라니티딘염산염 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품 217번
- 비스무트시트르산염칼륨 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품 263번
- 수크랄페이트수화물 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 미지정

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제17조제2항의 단서조항
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 한올바이오파마㈜ 위비스정은 공고대조약인 ㈜대웅제약 알비스정과 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 위비스정(한올바이오파마㈜)과 대조약 알비스정(㈜대웅제약)을 2×2 교차시험으로 각2정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 58명의 혈중 라니티딘과 비스무트를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 라니티딘은 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음. 비스무트의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25를 벗어났음. 다만, AUC_t, C_{max}의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.11 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음. 수크랄페이트는 위내에서 용출되어 거의 흡수되지 않고 위점막으로 흡착되는 성분의 특성을 고려하여 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험자료를 갈음함.

구분 (라니티딘)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	알비스정 ((주)대웅제약)	2272.0±468.1	412.2±131.8	2.8±1.2	3.5±1.0
시험약	위비스정 (한올바이오파마(주))	2231.4±487.6	413.2±123.0	2.8±1.2	3.3±0.9
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.94~1.03*	*log 0.95~1.07*	-	-

(평균값±표준편차, n=58)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

구분 (비스무트)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	알비스정 ((주)대웅제약)	5.0±5.3	1.1±1.0	1.2±2.4	52.5±304.6
시험약	위비스정 (한올바이오파마(주))	4.7±3.5	1.3±1.2	1.0±1.5	15.2±31.5
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.91~1.32*	*log 0.91~1.33*	-	-

(평균값±표준편차, n=58)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

2-1. 비스무트시트르산염칼륨

· 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 위비스정(한올바이오파마㈜)과 대조약 알비스정(㈜대웅제약)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 칼륨 성분 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.

2-2. 수크랄페이트수화물

· 시험약 위비스정(한올바이오파마㈜)과 대조약 알비스정(㈜대웅제약)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 자당옥타황산에스테르 성분 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.