생물학적동등성시험 심사결과

2016 년 8월 10 일

담당자	연구관	과 장
이윷모	정주연	박상애

① 신청자	안국약품(주)
② 접수번호	20160152748 (2016.06.23.)
③ 제품명	칸토넬플러스정
④ 원료약품 분량	1정(255 mg) 중 리세드론산나트륨2.5수화물 (USP) 40.162 mg, 콜레칼시페롤농축물(분말형) (BP) 56.0 mg (콜레칼시페롤로서 5,600 IU)
⑤ 효능·효과	○ 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료
⑥ 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 환자에서는 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.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30) ·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한림제약(주), 리세넥스플러스정 (리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 리세드론산나트륨 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품[별표2]_144 고가의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 안국약품(주) 칸토넬플러스정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한림제약㈜ 리세넥스플러스정과 생물학적 동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

· 시험약 칸토넬플러스정 (안국약품(주))과 대조약 리세넥스플러스정(한림제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 66명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 리세드론산 및 콜레칼시페롤을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (리세드론산)		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	한림제약(주) 리세넥스플러스정	51.75±34.11	16.88±15.87	1.0 (0.33~4.0)	2.5±1.6
시험약	안국약품(주) 칸토넬플러스정	56.46±35.62	15.23±9.32	1.0 (0.33~4.0)	2.4±1.0
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9791~ 1.2300	log0.8698~ 1.0880	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 66)

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 (콜레칼시페롤)		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	한림제약(주) 리세넥스플러스정	449.4±85.5	13.23±2.52	12.0 (8.0~16.0)	22.8±5.6
시험약	안국약품(주) 칸토넬플러스정	446.0±80.0	13.43±2.61	12.0 (8.0~16.0)	22.3±3.8
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9695~ 1.0204	log0.9842~ 1.0461	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 66)

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