생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 30일

담당자	연구관	과 장
한희선	정주연	박상애

① 신청자	㈜휴온스
② 접수번호	20160041777(2016.3.7.)
③ 제품명	휴온스시나칼세트염산염정25mg
④ 원료약품 분량	1정(207mg) 중 시나칼세트염산염(별규) 27.55mg(시나칼세트로서 25mg)
⑤ 효능・효과	투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료
⑥ 용법・용량	이 약의 경구투여시, 분할하여 복용하지 않는다. 개시 용량으로서는, 성인에게는 1일 1회 시나칼세트로서 25 mg을 경구투여한다. 이후는, 환자의 부갑상선 호르몬(iPTH) 및 혈청 칼슘 농도를 모니터링하면서 혈청 칼슘치 또는 부갑상선호르몬(iPTH)을 기준으로, 1일 1회 25, 50, 75 mg으로 용량을 조정하여, 경구투여한다. 다만, 부갑상선 호르몬(iPTH)의 개선이 확인되지 않는 경우에는, 1회 100mg을 상한으로서 경구투여한다. 증량을 실시하는 경우는 증량폭을 25mg로 하여, 3주간 이상의 간격을 두고 실시한다. 1. 이약은 혈중 칼슘의 저하 작용을 가지므로, 혈청 칼슘치가 낮지 않은 것(기준으로서 9.0 mg/dL이상)을 확인하고 투여를 개시할 것. 2. 혈청 칼슘치는, 본제의 개시시 및 용량 조정시는 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회이상 측정하고. 혈청 칼슘치가 8.4 mg/dL미만으로 낮아졌을 경우는, 아래 표와 같이 대응할 것.

혈청 칼슘치	대응			
	처치		검사	증량·재개
	본제의 투여			
8.4mg/dL미만	원칙으로서 본제의 증량은 하지않는다 (필요시 본제를 감량한다)	칼슘제나 비타민D제제의 투약을 고려한다	혈청칼슘치를 주1회 이상 측정한다. 심전도검사를 실시하는 것이 바람직하다.	증량할경우에는 8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인후, 증량할것

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>7.5mg/dL미만</td><td>즉시 휴약한다</td><td></td><td></td><td>재개할경우에는 8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인후, 휴약전의 용량이나 그 이하로 재개할 것</td></tr>
</table>

혈청 칼슘치의 검사는, 본제의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서, 복용전에 실시하는 것이 바람직하다. 또, 저알부민혈증(혈청 알부민치가 4.0 g/dL미만)의 경우에는, 보정치를 지표로 이용하는 것이 바람직하다.
보정 칼슘치 산출 방법 : 보정 칼슘치(mg/dL)=혈청 칼슘치(mg/dL)－혈청 알부민치(g/dL)＋4.0

3. 부갑상선호르몬(iPTH)이 관리 목표치로 유지되도록, 정기적으로 부갑상선호르몬(iPTH)을 측정할 것. 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본제의 개시시 및 용량 조정시(기준으로서 투여 개시부터 3개월 정도)는 월 2회로 하고, 부갑상선호르몬(iPTH)이 거의 안정된 것을 확인한 후는 월 1회로 하는 것이 바람직하다. 또한 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본제의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서 복약전에 실시하는 것이 바람직하다.

4. 간장애 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함)에서 이 약의 노출도(AUC기준으로)가 정상인보다 각각 2.4배 및 4.2배 높았다. 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>• 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
• 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
• 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
• 대조약 : 한국쿄와하코기린㈜, 레그파라정25밀리그램(시나칼세트염산염)</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 한국쿄와하코기린㈜, 레그파라정25밀리그램 : 1989.1.1. 이후 수입품목 허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
·의약품동등성시험기준(식약처고시 식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제17조제2항
·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 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, ㈜휴온스 휴온스시나칼세트염산염정25mg은 공고대조약인 한국쿄와하코기린㈜, 레그파라정25밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 휴온스시나칼세트염산염정25mg(㈜휴온스)과 대조약 레그파라정25밀리그램(한국쿄와하코기린㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 시나칼세트를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레그파라정25밀리그램 (한국쿄와하코기린㈜)	42.70±28.80	5.451±3.392	5.00(1.00~6.00)	15.95±11.34
시험약	휴온스시나칼세트 염산염정25mg (㈜휴온스)	42.56±27.49	5.506±3.482	5.00(1.00~6.00)	20.45±30.95
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.9491~1.1233*	*log 0.9114~1.1460*	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=47)

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