

## 생물학적동등성시험 심사결과

2016 년 8월 26일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|-----|-----|-----|
| 김지명 | 정주연 | 박상애 |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ① 신청자     | 대원제약(주)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ② 접수번호    | 20160160026 (2016.6.23.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ③ 제품명     | 리세원플러스정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ④ 원료약품 분량 | 1정(223.2 mg) 중 리세드론산나트륨2.5수화물 (USP) 40.162 mg(리세드론산나트륨으로서 35 mg), 콜레칼시페롤농축물(분말형) (EP) 56.0 mg (콜레칼시페롤으로서 5,600 IU)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ⑤ 효능·효과   | ○ 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ⑥ 용법·용량   | <p>1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여</p> <p>2. 고령자: 고령자(60세이상)에서 이약의 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 복용한다.</p> <p>아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다.</p> <p>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.</p> |

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | <p>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 기준에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.</p> |
| ⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간                                                                                                  | 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ⑧ 관련조항                                                                                                             | <p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30)</p> <p>· 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</p> <p>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ⑩ 제출자료                                                                                                             | <p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <p>(대조약: 한림제약(주), 리세넥스플러스정 (리세드론산나트륨/ 콜레칼시페롤))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ⑪ 검토결과                                                                                                             | 적합                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>리세드론산나트륨 : 의약품동등성확보 필요대상 의약품[별표2]_144 고가의약품</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## <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 대원제약(주) 리세윈플러스정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한림제약(주) 리세넥스플러스정과 생물학적 동등성을 입증하였음

#### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

- 시험약 리세윈플러스정 (대원제약(주))과 대조약 리세넥스플러스정(한림제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 68명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 리세드론산 및 콜레칼시페롤을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

#### (1) 리세드론산

| 구분                                     |                       | 비교평가항목                                |                             | 참고평가항목                |                       |
|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                        |                       | AUC <sub>0~48hr</sub><br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                    | 리세넥스플러스정<br>(한림제약(주)) | 60.71±46.43                           | 18.42±13.77                 | 1.00<br>(0.33~2.00)   | 4.31 ± 6.29           |
| 시험약                                    | 리세윈플러스정<br>(대원제약(주))  | 57.60±34.87                           | 16.33±10.06                 | 1.00<br>(0.33~4.00)   | 4.56 ± 6.43           |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) |                       | 0.8894~<br>1.1466                     | 0.8281~<br>1.0619           | —                     | —                     |

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 68)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## (2) 클레칼시페롤

| 구분                                     |                       | 비교평가항목                                |                             | 참고평가항목                 |                       |
|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                        |                       | AUC <sub>0~72hr</sub><br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr)  | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                    | 리세넥스플러스정<br>(한림제약(주)) | 373.1±82.7                            | 9.010±2.390                 | 14.00<br>(8.00~36.00)  | 26.15 ±<br>5.50       |
| 시험약                                    | 리세원플러스정<br>(대원제약(주))  | 416.6±100.0                           | 10.01±2.62                  | 14.00<br>(10.00~36.00) | 27.56 ±<br>6.31       |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) |                       | 1.0687~<br>1.1505                     | 1.0611~<br>1.1701           | —                      | —                     |

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 68)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간