

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2016년 2월 22일

담당자	연구관	과장
김보라	정주연	박상애

① 신청자	한국유나이티드제약(주)
② 접수번호	20150180565(2015.10.16.)
③ 제품명	심페스듀오 정10/20mg
④ 원료약품 분량	이 약 1정(200mg) 중 에제티미브(별규) 10mg, 심바스타틴(USP) 20mg
⑤ 효능 · 효과	<p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 중 12. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 항 참조).</p> <p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progesterin,</p>

	<p>anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 레벨이 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는 데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
	<p>이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여한다.</p> <p>이 약의 용량범위는 1일 10/10mg~10/40mg이다. 일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/20mg이다. LDL-콜레스테롤 감소의 필요성이 적은 환자인 경우 1일 10/10mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후, 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인한 후 용량을 조절한다.</p> <p>횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성 증가로 인해, 특히 치료 첫해 동안, 이 약 10/80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 이 약 10/80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여한다 ('경고' 참조)</p>
<p>⑥ 용법 · 용량</p>	<p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg로, 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.</p> <p>간장애 환자에 대한 투여</p> <p>경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(‘일반적 주의 간기능 이상 환자’ 참조).</p> <p>신장애 및 만성 신장질환을 동반한 환자에 대한 투여</p> <p>경증의 신장애(추정 사구체여과율(GFR) \geq 60mL/min/1.73m²) 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 만성 신장 질환을 동반하고 추정 사구체 여과율 < 60mL/min/1.73m²인 환자의 경우, 이 약 10/20mg을 1일 1회 저녁에 투여한다. 이러한 환자에게 이 약을 더 높은 용량으로 투여</p>

	<p>여할 때에는 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터링 해야 한다(‘일반적 주의’ 참조).</p> <p>고령자에 대한 투여</p> <p>고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>다른 약물과 병용투여</p> <p>담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다.</p> <p>베라파밀, 딜티아젬 또는 드로네다론과 이 약을 동시에 투여받는 환자는 이 약 10/10mg/일의 용량을 초과해서는 안된다.(‘상호작용’ 참조)</p> <p>아미오다론, 암로디핀 또는 라놀라진과 이 약을 동시에 투여받는 환자는 이 약 10/20mg/일을 초과해서는 안된다.(‘상호작용’ 참조)</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<ul style="list-style-type: none"> 기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1.) 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) 생물학적동등성시험관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <ul style="list-style-type: none"> 대조약 : 한국엠에스디(유), 바이토린 정10/20(에제티미브, 심바스타틴)
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 에제티미브 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정[별표 2]고가의약품 66번 - 심바스타틴 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정[별표 1]상용의약품 229번 <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.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

- 생물학적동등성시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 한국유나이티드제약(주) 심페스듀오정10/20mg(에제티미브, 심바스타틴)은 공고대조약인 한국엠에스디(유) 바이토린정10/20(에제티미브, 심바스타틴)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 심페스듀오정10/20mg(한국유나이티드제약(주))과 대조약 바이토린정10/20(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 시메티딘을 측정한 결과, 55명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (에제티미브)	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-96hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	바이토린정10/20 (한국엠에스디(유))	73.562±29.511	4.242±2.423	3.049±4.568	19.990±13.995
시험약	심페스듀오정10/20mg (한국유나이티드제약(주))	74.758±23.626	4.357±2.367	3.341±4.374	18.476±14.239
90% 신뢰구간 (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.92~1.13	log 0.90~1.14	-	-	

(평균값±표준편차, n=55)

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 (심바스타틴)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	바이토린정10/20 (한국엠에스디(유))	12.379±6.860	4.206±3.025	1.725±1.256	3.016±1.192
시험약	심페스튜오정10/20mg (한국유나이티드제약(주))	12.323±6.392	4.013±2.291	1.552±1.180	2.455±1.523
90% 신뢰구간 (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.97~1.11	log 0.94~1.14	-	-

(평균값±표준편차, n=55)

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