

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 30일

담당자	연구관	과 장
김지명	정주연	박상애

① 신청자	(주)유영제약
② 접수번호	20160161163(2016.6.23.)
③ 제품명	알토리톤플러스정
④ 원료약품 분량	이 약 1정(223.0 mg) 중 리세드론산나트륨2.5수화물(USP) 40.162 mg(리세드론산나트륨으로서 35 mg), 콜레칼시페롤농축물(분말형)(EP) 56 mg (콜레칼시페롤으로서 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 제2015-105호, 2015.12.24.) • 의약품동등성확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시 제2014-189호, 2014.11.26.) • 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한림제약(주), 리세넥스플러스정 (리세드론산나트륨, 콜레칼시페롤))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조품목허가 - 리세드론산나트륨 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 2]고가의약품 144번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
- 의약품동등성시험기준 (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

- 신청품목 (주)유영제약, 알토리톤플러스정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한림제약(주), 리세넥스플러스정과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 알토리톤플러스정((주)유영제약)과 대조약 리세넥스플러스정(한림제약(주))을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 53명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 리세드론산 및 콜레칼시페롤을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 리세드론산에서 AUC_t는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내이며, C_{max}는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25를 벗어났음. 다만, C_{max}의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.1 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조 제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다. 또한 콜레칼시페롤은 AUC_t와 C_{max}의 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내이므로 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<리세드론산>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} (hr)
대조약	리세넥스플러스정	47.202 ± 29.157	13.227 ± 8.240	1.00 (0.17~2.00)	10.73 ± 11.68
시험약	알토리톤플러스정	49.945 ± 36.829	15.121 ± 11.332	1.00 (0.33~2.00)	7.95 ± 9.24
90% 신뢰구간*		log0.85 ~ 1.15	log0.90 ~ 1.29	-	-
로그변환한 평균치의 차		log0.99	log1.08		

<콜레칼시페롤>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr}	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} (hr)
대조약	리세넥스플러스정	270.366 ± 57.695	7.204 ± 1.601	14.00 (8.00~36.00)	30.59 ± 9.73
시험약	알토리톤플러스정	299.763 ± 65.886	7.900 ± 1.949	14.00 (10.00~24.00)	32.57 ± 8.60
90% 신뢰구간*		log1.06 ~ 1.15	log1.04 ~ 1.14	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=53)

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

리세드론산의 경우에는 의약품동등성시험기준 제17조 제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 알토리톤플러스정((주)유영제약)과 대조약 리세넥스플러스정(한림제약(주))과의 의약품동등성 시험고시 조건에 따른 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등하다.