

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 12월 9일

담당자	연구관	과 장
한희선	홍정희	서경원

① 신청자	하나제약(주)
② 접수번호	20140138782(2014.8.11.), 20140138787(2014.8.11.), 20140138789(2014.8.11.)
③ 제품명	로스토정5밀리그램(로수바스타틴칼슘) 로스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘) 로스토정20밀리그램(로수바스타틴칼슘)
④ 원료약품 분량	1정(154.5mg) 중 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) 1정(154.5mg) 중 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) 1정(309.0mg) 중 로수바스타틴칼슘(별규) 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg)
⑤ 효능·효과	<p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제</p> <p>2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제</p> <p>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연</p> <p>4. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL) ○ LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C > 160 mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우 <p>5. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제</p> <p>6. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로</p>

	<p>고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의</p> <ul style="list-style-type: none"> - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
<p>⑥ 용법 · 용량</p>	<p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타 리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.</p> <p>2. 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 ~ 만17세) 통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아 환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여 용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>3. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>4. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.</p> <p>5. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>6. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.</p> <p>7. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의</p>

	권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.02.12.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.02.12.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.02.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국아스트라제네카(주), 크레스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)) 비교용출시험결과보고서 (대조약 : 하나제약(주), 로스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 로수바스타틴칼슘 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품, 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1] 상용의약품 224번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.02.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.02.12.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.02.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료(기준 및 시험방법, 의약품동등성시험기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 하나제약(주) 로스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)은 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 크레스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)과 생물학적동등성을 입증하였고, 로스토정5밀리그램 및 로스토정20밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 로스토정10밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 로스토정10밀리그램(하나제약(주))과 대조약 크레스토정10밀리그램(한국아스트라제네카(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 로수바스타틴을 측정된 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		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	크레스토정10밀리그램 (한국아스트라제네카(주))	207.46±84.28	19.67±8.52	3.97±1.27	9.60±1.82
시험약	로스토정정10밀리그램 (하나제약(주))	201.13±184.46	19.25±8.89	3.74±1.07	9.88±2.35
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.90~1.03	log 0.89~1.06	-	-

(평균값±표준편차, n=39)

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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 5mg ~ 20mg 용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태가 입증되었으므로, 비교 용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
[‘생동성시험을 위한 권고사항(약효동등성과)’ 참조]

2) 비교용출시험자료

- 시험약 로스토정5밀리그램(하나제약주)은 대조약 로스토정10밀리그램(하나제약주)과의 의약품 동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 로스토정20밀리그램(하나제약주)은 대조약 로스토정10밀리그램(하나제약주)과의 기준 및 시험방법에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.