

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 12월 10일

작성자	연구관	과 장
백지영	이윤숙	서경원

① 신청자	한미약품(주)
② 접수번호	20140074927(2014.4.24.), 20140094793(2014.5.29.), 20140094784(2014.5.29.), 20140094776(2014.5.29.)
③ 제품명	카르베롤서방캡슐64밀리그램(카르베딜롤) 카르베롤서방캡슐32밀리그램(카르베딜롤) 카르베롤서방캡슐16밀리그램(카르베딜롤) 카르베롤서방캡슐8밀리그램(카르베딜롤)
④ 원료약품 분량	1캡슐(약 481.70mg) 중 카르베딜롤(BP) 64.00mg 1캡슐(약 256.34mg) 중 카르베딜롤(BP) 32.00mg 1캡슐(약 146.17mg) 중 카르베딜롤(BP) 16.00mg 1캡슐(약 88.085mg) 중 카르베딜롤(BP) 8.00mg
⑤ 효능·효과	<64mg> 1. 만성 안정협심증 2. 울혈심부전 이노제, 디기탈리스 제제, ACE억제제, 기타 혈관확장제 투여 시 보조치료 <8, 16, 32mg> 1. 만성 안정협심증
⑥ 용법·용량	<64mg> 이 약은 식사와 함께 경구 투여하며, 의사의 지시 없이 용량을 증가시키거나 투여를 중단하여서는 안 된다. 이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다. 참고로 카르베딜롤 일반제제에 상응하는 이 약(서방성 제제)의 1일

용량은 다음과 같다.

일반 제제의 1일 용량	서방성 제제의 1일 용량
1일 2회, 1회 3.125 mg	1일 1회, 1회 8 mg
1일 2회, 1회 6.25 mg	1일 1회, 1회 16 mg
1일 2회, 1회 12.5 mg	1일 1회, 1회 32 mg
1일 2회, 1회 25 mg	1일 1회, 1회 64 mg
1일 2회, 1회 50 mg	1일 1회, 1회 128 mg

1. 만성 안정협심증

- 1) 처음 이들은 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 32 mg을 투여하고, 이 후 1일 1회, 1회 64 mg을 투여한다.
- 2) 통상 1일 1회, 1회 64 mg을 2주간 투여하며 증량이 필요한 경우(고령자는 제외) 1일 1회, 1회 128 mg을 투여한다.

2. 울혈심부전

- 1) 일반적으로 초기치료에는 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 8 mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회, 1회 16 mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회, 1회 32 mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회, 1회 64 mg로 증량한다.
- 2) 각 용량마다 최소한 2주 이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다.
- 3) 이 약의 유효한 최소용량은 1일 1회, 1회 16 mg이며 최대용량은 체중이 85 kg 이하인 환자는 1일 1회, 1회 64 mg, 85 kg 이상인 환자는 1일 1회, 1회 128 mg이다.

<8, 16, 32mg>

이 약은 식사와 함께 경구 투여하며, 의사의 지시 없이 용량을 증가시키거나 투여를 중단하여서는 안 된다.

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.

참고로 카르베딜롤 일반제제에 상응하는 이 약(서방성 제제)의 1일 용량은 다음과 같다.

	일반 제제의 1일 용량	서방성 제제의 1일 용량
	1일 2회, 1회 3.125 mg	1일 1회, 1회 8 mg
	1일 2회, 1회 6.25 mg	1일 1회, 1회 16 mg
	1일 2회, 1회 12.5 mg	1일 1회, 1회 32 mg
	1일 2회, 1회 25 mg	1일 1회, 1회 64 mg
	1일 2회, 1회 50 mg	1일 1회, 1회 128 mg
	1. 만성 안정협심증 1) 처음 이들은 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 32 mg을 투여하고, 이 후 1일 1회, 1회 64 mg을 투여한다. 2) 통상 1일 1회, 1회 64 mg을 2주간 투여하며 증량이 필요한 경우(고령자는 제외) 1일 1회, 1회 128 mg을 투여한다.	
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월	
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)	
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: ㈜종근당, 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(카르베딜롤)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 한미약품㈜, 카르베롤서방캡슐64밀리그램(카르베딜롤))	
⑩ 검토결과	적합	
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 카르베딜롤 : 의약품동등성 확보 필요대상의약품 [별표1] 상용의약품 43번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서		

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 한미약품(주) 카르베롤서방캡슐64밀리그램(카르베딜롤)은 공고대조약인 (주)종근당 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(카르베딜롤)과 생물학적동등성을 입증하였고, 카르베롤서방캡슐32밀리그램(카르베딜롤), 카르베롤서방캡슐16밀리그램(카르베딜롤), 카르베롤서방캡슐8밀리그램(카르베딜롤)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 카르베롤서방캡슐64밀리그램(카르베딜롤)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 카르베롤서방캡슐64밀리그램(한미약품(주))과 대조약 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(주)종근당)을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 단회 경구투여하여 38명(공복) 및 40명(식후)의 혈중 카르베딜롤을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분 (공복)	비교평가항목	참고평가항목			
		AUC _{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	딜라트렌에스알캡슐 64밀리그램 (주)종근당)	370.32±158.18	45.88±21.18	1.84±1.56	10.81±6.14

시험약	카르베롤서방캡슐 64밀리그램 (한미약품(주))	354.15±141.29	46.17±17.50	1.45±1.32	10.18±6.09
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.91~1.05	log 0.94~1.15	-	-

(평균값±표준편차, n=38)

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 (식후)	비교평가항목	참고평가항목			
		AUC _{0-48hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	딜라트렌에스알캡슐 64밀리그램 (주)종근당	467.44±218.37	60.43±25.80	6.08±1.54	8.41±3.74
시험약	카르베롤서방캡슐 64밀리그램 (한미약품(주))	490.32±251.60	61.00±29.54	6.45±1.62	7.42±2.93
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.96~1.12	log 0.88~1.15	-	-

(평균값±표준편차, n=40)

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

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 카르베롤서방캡슐32밀리그램(한미약품(주))은 대조약 카르베롤서방캡슐64밀리그램(한미약품(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 카르베롤서방캡슐16밀리그램(한미약품(주))은 대조약 카르베롤서방캡슐64밀리그램(한미약품(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

- 시험약 카르베롤서방캡슐8밀리그램(한미약품주)은 대조약 카르베롤서방캡슐64밀리그램(한미약품주)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.