

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 3월 6일

작성자	연구관	과 장
윤한나	이경신	박상애

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20160340609(2017.1.2.)
③ 제품명	한국콜마에제티브정10밀리그램(에제티미브)
④ 원료약품 분량	1정(100.0 mg) 중 에제티미브(별규) 10.0 mg
⑤ 효능·효과	<p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다.</p> <p>혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이 약을 페노피브레이트와 병용투여한다.</p> <p>2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 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 14. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조) 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤</p>

	<p>(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid 및 corticosteroid]을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
<p>⑥ 용법 · 용량</p>	<p>이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다. 이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다.</p> <p>HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.</p> <p>이 약을 페노피브레이트와 병용투여하는 경우(혼합형 고지혈증 환자), 1일 1회 160mg 또는 1일 1회 200mg 페노피브레이트와 병용투여한다(사용상의 주의사항 4. 일반적주의).</p> <p>간장애 환자에 대한 투여 경증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것).</p> <p>신부전 환자에 대한 투여 신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>고령자에 대한 투여 고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>담즙산결합수지와의 병용투여 담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).</p>
<p>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)이하 보관 / 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑧ 관련조항</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)

	· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국엠에스디(유), 이지트롤정(에제티미브)) (공고대조약)
⑩ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 에제티미브 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성확보 필요대상 의약품 [별표 2] 고가의약품_66번	
※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
 - 제17조제3항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한국콜마(주) 한국콜마에제티브정10밀리그램(에제티미브)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국엠에스디(유) 이지트롤정(에제티미브)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 한국콜마에제티브정10밀리그램(한국콜마(주))과 대조약 이지트롤정(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 혈중 에제티미브를 측정된 결과, 57명의 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 _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	이지트롤정 (한국엠에스디(유))	67.14±22.42	4.182±2.045	2.00 (0.33~24.0)	15.86±8.52
시험약	한국콜마에제티브정 10밀리그램 (한국콜마(주))	73.12±28.10	3.938±2.196	5.00 (0.33~24.0)	17.98±12.91
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0101 ~ 1.1467	log 0.8054 ~ 1.0083	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=57)

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