

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 12월 26일

담당자	연구관	과 장
홍윤미	이경신	김호정

① 신청자	동광제약(주)
② 접수번호	20190159460(2019.10.11.) 20190163185(2019.10.18.) 20190163205(2019.10.18.) 20190163250(2019.10.18.) 20190164077(2019.10.18.)
③ 제품명	브이알정20/160mg 브이알정5/80밀리그램 브이알정10/80밀리그램 브이알정10/160밀리그램 브이알정20/80밀리그램
④ 원료약품 분량	· 1정(370.0밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(EP) 20.8밀리그램(로수바스타틴으로서 20밀리그램), 발사르탄(USP) 160밀리그램 · 1정(180.0밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(EP) 5.2밀리그램(로수바스타틴으로서 5밀리그램), 발사르탄(USP) 80밀리그램 · 1정(185.0밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(EP) 10.4밀리그램(로수바스타틴으로서 10밀리그램), 발사르탄(USP) 80밀리그램 · 1정(360.0밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(EP) 10.4밀리그램(로수바스타틴으로서 10밀리그램), 발사르탄(USP) 160밀리그램 · 1정(195.0밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(EP) 20.8밀리그램(로수바스타틴으로서 20밀리그램), 발사르탄(USP) 80밀리그램
⑤ 효능·효과	이 약은 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ◆ 발사르탄 1. 본태고혈압 2. 심부전

	<p>ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class II ~ IV)</p> <p>3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소</p> <p>증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소</p> <p>◆ 로수바스타틴</p> <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. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제</p> <p>5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 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
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 발사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.</p> <p>◆ 발사르탄</p> <p>1. 본태고혈압</p> <p>식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구투여가 권장된다.</p> <p>혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다.</p> <p>혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나</p>

이노제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.

2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

3) 신장애 환자 :

(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.

(2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

(3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우 (예, 고용량의 이노제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

2. 심부전

성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40 mg 경구투여가 권장되며, 1회 80 mg 또는 160 mg까지 증량할 수 있다. 이노제 병용투여 시 이노제의 용량감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여 용량은 320 mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다.

3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소

성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20 mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다. 저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다.

심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.

5. 간장애 환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80 mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.

6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

◆ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포 단백질혈증(type III) 및 동형집합 가족성 고콜레스테롤혈증

이 약을 투여 전 및 투여 중인 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-콜레스테롤치 감소가 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.

2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.

3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다.

4. 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.

5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

발사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우,

	복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	· 생물학적동등성시험결과보고서 (브이알정20/160mg) [대조약 : (주)엘지화학, 로바티탄정20/160밀리그램] · 비교용출시험자료 (브이알정5/80, 10/80, 10/160, 20/80밀리그램) [대조약 : 동광제약(주), 브이알정20/160mg]
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 발사르탄 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 266 - 로수바스타틴칼슘 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 224	
※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 동광제약(주), 브이알정20/160mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공과대조약인 (주)엘지화학, 로바티탄정20/160밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 동광제약(주), 브이알정5/80밀리그램, 브이알정10/80밀리그램, 브이알정10/160밀리그램 및 브이알정20/80밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 고품량 제제인 브이알정20/160mg과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 브이알정20/160mg[동광제약(주)]과 대조약 로바티탄정20/160밀리그램[(주)엘지화학]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여 하여 58명의 혈중 발사르탄과 로수바스타틴을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<로수바스타틴>

구분	비교평가항목	참고평가항목			
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	로바티탄정20/160밀리그램 [(주)엘지화학]	199.0±75.5	20.00±8.93	4.50 (1.50-5.00)	9.84±1.73

시험약	브이알정20/160mg [동광제약㈜]	198.9±69.9	19.32±8.68	4.50 (2.00-6.00)	9.73±1.87
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9636 ~ 1.0583	log 0.9075 ~ 1.0252	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=58)

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

<발사르탄>

구분	비교평가항목	참고평가항목			
		AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	로바티탄정20/160밀리그램 [주엘지화학]	24.57±10.70	3.751±1.968	3.00 (1.50-8.00)	6.69±1.38
시험약	브이알정20/160mg [동광제약㈜]	23.57±8.77	3.551±1.490	3.00 (1.00-5.00)	6.76±2.10
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9207 ~1.0552	log 0.9056 ~1.0736	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=58)

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

· 해당 없음

2) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 브이알정5/80밀리그램, 브이알정10/80밀리그램, 브이알정10/160밀리그램 및 브이알정20/80밀리그램[동광제약㈜]은 대조약 브이알정20/160mg [동광제약㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.