

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 2월 13일

담당자	연구관	과 장
신보람	조창희	서경원

① 신청자	에스케이케미칼(주)
② 접수번호	20090428135(2009.9.16.), 20130174788(2013.10.28.)
③ 제품명	에스로틴정10밀리그램(로수바스타틴칼슘) 에스로틴정5밀리그램(로수바스타틴칼슘)
④ 원료약품 분량	1정(148mg) 중 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) 1정(74mg) 중 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
⑤ 효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족성 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 <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 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 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 또

	<p>는 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 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증</p> <p>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-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.</p> <p>2. 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 ~ 만17세)</p> <p>통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 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>

	7. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 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 제2013-238호, 2013.11.25.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2013-237호, 2013.11.25.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2013-236호, 2013.11.25.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국아스트라제네카(주) 크레스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)) 비교용출시험자료 (대조약 : 에스케이케미칼(주) 에스로틴정 10밀리그램(로수바스타틴칼슘))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 로수바스타틴 칼슘 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표1]상용의약품 224번	
※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2013-238호, 2013.11.25.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2013-237호, 2013.11.25.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2013-236호, 2013.11.25.)

○ 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 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 에스케이케미칼(주) 에스로틴정 10밀리그램은 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 크레스토정 10밀리그램(로수바스타틴칼슘)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 에스로틴정 5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 에스로틴정 10밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토 결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 에스로틴정 10밀리그램(에스케이케미칼(주))과 대조약 크레스토정 10밀리그램(한국아스트라제네카(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 53명의 혈중 로수바스타틴을 측정 한 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	크레스토정 10밀리그램 (한국아스트라제네카(주))	136.2±53.8	13.2±5.7	4.8±1.2	8.5±2.0
시험약	에스로틴정 10밀리그램 (에스케이케미칼(주))	129.6±52.3	12.6±5.9	4.5±1.4	8.7±2.1
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.91~1.01	log 0.88~1.02	-	-

(평균값±표준편차, 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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 에스로틴정 5mg(에스케이케미칼㈜)은 대조약 에스로틴정 10mg(에스케이케미칼㈜)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.