

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 8월 9일

담당자	연구관	과 장
유혜경	이경신	김호정

① 신청자	영일제약(주)
② 접수번호	20120152831(2012.11.12.) 20190097162(2019.6.14.)
③ 제품명	자라탄정(로사르탄칼륨) 자라탄정100밀리그램(로사르탄칼륨)
④ 원료약품 분량	1정(156mg) 중 로사르탄칼륨(USP) 50.0mg(로사르탄으로서 45.8mg) 1정(312mg) 중 로사르탄칼륨(USP) 100.0mg(로사르탄으로서 91.6mg)
⑤ 효능·효과	1. 고혈압 2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병
⑥ 용법·용량	이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있지만 매일 같은 시간에 복용할 것을 권장한다. 1. 고혈압 1) 성인 초회량과 유지량은 로사르탄칼륨으로서 1일 1회 50 mg 경구투여 하는 것이 권장된다. 치료 시작 후 3 ~ 6주 후에 최대 혈압 강하 효과가 나타난다. 치료효과가 불충분한 경우 같은 용량을 1일 2회로 분할 경구투여하거나 필요한 경우 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 2) 고령자 75세 이하의 고령자에 있어 초회량 조절은 필요하지 않으며, 75세가 넘는 고령자의 경우 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다. 3) 신장애 환자 (1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 초회량 조절은 필요하지 않다. (2) 크레아티닌청소율 <20 mL/min 과 투석 중인 환자 : 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다. 4) 혈관내 유효 혈액량 감소 환자 혈관내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제로 치료중인 환자들)의 초회량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg을 권장한다(‘사용상의 주의사항’ 항 참조).

	5) 간장애 환자 간장애 병력 환자들은 소량 투여를 고려해야 한다. 중증 간장애 환자에게 투여하지 않는다. 6) 만 6세 이상의 소아 및 청소년 (1) 체중이 20 kg 이상 50 kg 미만으로 정제를 삼킬 수 있는 환자 추천용량은 이 약으로서 1일 1회 25 mg이며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 50mg까지 증량할 수 있다. (2) 체중이 50 kg 이상인 환자 보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이 권장되며, 환자의 혈압 반응에 따라 최대 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. (3) 6세 미만 소아환자, 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m² 미만인 소아 환자, 간장애 소아환자에게 권장되지 않는다. 7) 이 약 단독으로 혈압이 조절되지 않는 경우 다른 고혈압 치료제(예, 저용량의 이뇨제)와 병용투여 할 수 있다. 히드로클로로티아지드와 병용투여시 상승작용이 나타났다. 2. 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병 보통 이 약으로서 1일 1회 50 mg이다. 혈압에 따라 1일 1회 100 mg까지 증량할 수 있다. 그러나 과도한 혈압강하의 우려가 있는 환자에게는 초회량으로 25 mg이 권장된다. 이 약은 인슐린, 상용되는 혈당강하제(예, 설포닐우레아, 글리타존, 글루코시다아제 억제제)와 병용 투여할 수 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1-30℃) / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 (대조약: 한국엠에스디(유), 코자정(로사르탄칼륨)) 비교용출시험자료 (대조약 : 영일제약(주), 자라탄정(로사르탄칼륨))
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 로사르탄칼륨 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 1] 상용의약품 153번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험 결과보고서
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 영일제약(주) 자라탄정(로사르탄칼륨)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 코자정(로사르탄칼륨)(한국엠에스디(유))과 생물학적동등성을 입증하였고, 영일제약(주) 자라탄정100밀리그램(로사르탄칼륨)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 체제인 자라탄정(로사르탄칼륨)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 자라탄정(영일제약(주))과 대조약 코자정(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 55명의 혈중 로사르탄을 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_{0-12hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	코자정 [한국엠에스디(유)]	465.4±180.3	269.3±158.8	1.00 (0.50~4.00)	1.86±0.44
시험약	자라탄정 [영일제약(주)]	450.4±186.5	244.5±132.1	1.00	1.95±0.45

				(0.50~3.00)	
90% 신뢰구간*	log 0.9228~ log 0.9956	log 0.8042~ log 1.0767		—	—
(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)					

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 55)

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

- 근거자료를 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 로사르탄의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- 일본 PMDA 의약품정보, Losartan Potassium Tablets 25mg, 50mg, 100mg (SANDOZ) (2016년 4월, 제6판)

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 자라탄정100밀리그램(영일제약(주))은 대조약 자라탄정(영일제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.