

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 8월 29일

담당자	연구관	과 장
이 윣 모	변 정 아	박 상 애

① 신청자	(주)셀트리온제약
② 접수번호	20160043835(2016.3.8.) 20170150822(2017.7.7.) 20170158024(2017.7.7)
③ 제품명	크로스틴정 10밀리그램(로수바스타틴칼슘) 크로스틴정 5밀리그램(로수바스타틴칼슘) 크로스틴정 20밀리그램(로수바스타틴칼슘)
④ 원료약품 분량	1정(154.5 mg) 중 로수바스타틴칼슘 (EP) 10.4 밀리그램 1정(77.25 mg) 중 로수바스타틴칼슘 (EP) 5.2 밀리그램 1정(309.0 mg) 중 로수바스타틴칼슘 (EP) 20.8 밀리그램
⑤ 효능·효과	<p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(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 분리 반출법)의 보조제</p> <p>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표수준으로 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	1. 원발성 고콜레스테롤혈증(type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중

	<p>아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 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. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀 용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <p>(대조약 : 한국아스트라제네카(주), 크레스토정 10밀리그램(로수바스타틴칼슘))</p> <p>비교용출시험결과보고서</p> <p>(대조약 : (주)셀트리온제약 크로스틴정 10밀리그램(로수바스타틴칼슘))</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 로수바스타틴 : 의동확보 필요 대상 의약품[별표1]_224 상용의약품 및 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조3항 및 제7조제2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)셀트리온제약 크로스틴정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 크레스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)과 생물학적동등성을 입증하였고, (주)셀트리온제약 크로스틴정20밀리그램(로수바스타틴칼슘) 및 크로스틴정5밀리그램(로수바스타틴칼슘)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 제제인 크로스틴정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 크로스틴정 10밀리그램 ((주)셀트리온제약)과 대조약 크레스토정 10밀리그램 (한국아스트라제네카(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 32명의 혈중 로수바스타틴을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 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	한국아스트라제네카(주) 크레스토정 10밀리그램	122.3±63.7	13.10±7.71	400 (1.50~5.00)	10.35±1.85
시험약	(주)셀트리온제약 크로스틴정 10밀리그램	124.2±61.6	13.37±7.82	4.00 (1.50~5.00)	10.58±1.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		0.9670~ 1.0935	0.9578~ 1.1135	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=32)

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

- 로수바스타틴 5~20 mg은 선형소실이 있음을 성분별 생물학적동등성시험 권고사항에서 공개 상태임.

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험 기준 제7조제2항에 따라, 시험약 크로스틴정20밀리그램 및 크로스틴정5밀리그램(주)셀트리온제약)은 대조약 크로스틴정 10밀리그램(주)셀트리온제약)과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.