

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 7월 15일

담당자	연구관	과 장
신보람	정주연	박상애

① 신청자	유니메드제약(주)
② 접수번호	20090395211(2009.6.19.) 20160044939(2016.3.9.)
③ 제품명	<ul style="list-style-type: none"> • 발산정80밀리그램(발사르탄) • 발산정160밀리그램(발사르탄)
④ 원료약품 분량	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약 1정(157.5 밀리그램) 중 발사르탄(USP) 80.0밀리그램 • 이 약 1정(315.0 밀리그램) 중 발사르탄(USP) 160.0밀리그램
⑤ 효능·효과	<p>1. 본태고혈압</p> <p>2. 심부전 ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class II ~ IV)</p> <p>3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소 증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소</p>
⑥ 용법·용량	<p>1. 본태고혈압 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 경구 투여가 권장된다. 혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이노제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.</p> <p>2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.</p> <p>3) 신장애 환자 :</p> <p>(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>(2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.</p>

- (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 이뇨제 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. 이뇨제 병용 투여시 이뇨제의 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 수 주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다.
저혈압 증상 또는 심부전이 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
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 열과 습기를 피해 30℃ 이하에서 저장 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.) ·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국노바티스(주), 디오반필름코팅정80밀리그램(발사르탄)) 비교용출시험자료 (대조약: 유니메드제약(주), 발산정80밀리그램(발사르탄))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 발사르탄 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품지정 [별표 1] 상용의약품 266번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건)
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 유니메드제약(주) 발산정80밀리그램(발사르탄)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국노바티스(주) 디오반필름코팅정80밀리그램(발사르탄)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 발산정160밀리그램(발사르탄)은 의약품동등성 시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 발산정80밀리그램(발사르탄)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 발산정80밀리그램(유니메드제약(주))과 대조약 디오반필름코팅정80밀리그램(한국노바티스(주))을 2×2 교차시험으로 시험약 또는 대조약 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 발사르탄을 측정된 결과, 34명의 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 _{0-36hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	디오반필름코팅정 80밀리그램 (한국노바티스(주))	14.36±5.35	2.36±0.97	2.87±1.00	5.45±2.18
시험약	발산정80밀리그램 (유니메드제약(주))	12.78±5.53	2.11±0.93	2.78±0.90	5.19±1.66

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	<i>log 0.88~1.10</i>	<i>log 0.86~1.13</i>	-	-
--	----------------------	----------------------	---	---

(평균값±표준편차, n=34)

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

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 발사르탄의 선형소실약물동태 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
- 일본의약품집(NOVARTIS, DIOVAN Tablets 20mg, 40mg, 80mg, 160mg)

2) 비교용출시험자료

- 시험약 발산정160밀리그램(유니메드제약(주))은 대조약 발산정80밀리그램(유니메드제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.