<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 4월 22일

담당자	연구관	과 장
권윤희	홍정희	서경원

① 신청자	한국유나이티드제약(주)
② 접수번호	20130167795(2013.10.14.) 20130167703(2013.10.14.)
③ 제품명	케비란정0.5밀리그램(엔테카비르) 케비란정1밀리그램(엔테카비르)
④ 원료약품 분량	1정(206mg) 중 엔테카비르(별규) 0.53mg(엔테카비르수물로 0.50mg) 1정(412mg) 중 엔테카비르(별규) 1.06mg(엔테카비르수물로 1.00mg)
⑤ 효능·효과	활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료
⑥ 용법·용량	• 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여한다. • 이 약은 1일 1회 엔테카비어로서 0.5mg (시럽제의 경우 10 mL)을 경구투여한다. 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비어로서 1mg (시럽제의 경우 20mL) • 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비어 용량	라미부딘 저항성 환자에서의 엔테카비어 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 - <50	1일1회 0.25 mg [a] 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>10 - <30</td><td>1일1회 0.15 mg [a]
또는
72시간마다 0.5 mg</td><td>1일1회 0.3 mg [a]
또는
72시간마다 1 mg</td></tr>
<tr><td><10, 혈액투석 [b] 또는 CAPD</td><td>1일1회 0.05 mg [a]
또는
7일마다 0.5 mg</td><td>1일1회 0.1 mg [a]
또는
7일마다 1 mg</td></tr>
</table>
a : 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.
b : 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다 (신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중“8. 신부전 환자에 대한 투여 참조”)
</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>밀폐용기, 실온보관(15~30℃), 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>• 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
• 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
• 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
(대조약: (유)한국비엠에스제약, 바라크루드정1.0밀리그램)
비교용출시험자료
(대조약: 한국유나이티드제약(주), 케비란정1밀리그램)</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항: 의약품 제조판매품목 허가 신청
- 엔테카비르 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입) 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
   - 케비란정1밀리그램(엔테카비르): 생물학적동등성시험결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
   - 케비란정0.5밀리그램(엔테카비르): 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 한국유나이티드제약(주) 케비란정1밀리그램은 공고대조약인 (유)한국비엠에스제약 바라크루드정1.0밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였으며, 케비란정0.5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 케비란정1밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 케비란정1밀리그램(한국유나이티드제약(주))과 대조약 바라크루드정1.0밀리그램((유)한국비엠에스제약)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 엔테카비르를 측정한 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	
		$AUC_{0\text{-}120hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	바라크루드정1.0밀리그램 ((유)한국비엠에스제약)	28.24±4.87	11.16±2.60	0.69±0.24	51.22±10.51
시험약	케비란정1밀리그램 (한국유나이티드제약(주))	27.91±5.92	10.73±2.35	0.75±0.16	60.05±24.77

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.96~1.01	log 0.92~1.02	-	-

(평균값±표준편차, n=36)

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 케비란정0.5밀리그램(한국유나이티드제약(주))은 대조약 케비란정1밀리그램(한국유나이티드제약(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.