[붙임 3] 생물학적동등성시험 심사결과 공개 양식

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 5월 10일

담당자	연구관	과 장
이주현	이경신	박상애

① 신청자	(주)유한양행
② 접수번호	20170046647(2017.03.14.)
③ 제품명	오셀비어현탁용분말6mg/mL(오셀타미비르인산염)
④ 원료약품 분량	이 약 100g 중 오셀타미비르인산염(USP) 3.94 그램 (오셀타미비르로서 3g)
⑤ 효능·효과	1. 생후 2주 이상 신생아(수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다)를 포함한 소아 및 성인의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다.) 2. 1세 이상의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방(인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차요법은 백신요법이므로 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용하며 이 약은 예방접종을 대체할 수 없다.)
⑥ 용법·용량	1. 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증 : 인플루엔자 증상이 발현된 첫째 또는 둘째 날에 치료를 시작한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있으며 일부 환자에서는 음식물과 함께 복용 시 내약성이 호전될 수 있다. 1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 오셀타미비르로서 75 mg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약을 이용하여 투약한다. 2) 1세 이상 12세 이하의 소아 : 캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40 kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 2회 또는 30mg 캡슐과 45mg

캡슐을 1일 2회 복용할 수 있다.
다음 용량표에 따라 투여한다.

체중	5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
≤ 15 kg	30 mg 씩 1일 2회	5.0 mL 씩 1일 2회
15 kg<, ≤ 23 kg	45 mg 씩 1일 2회	7.5 mL 씩 1일 2회
23 kg<, ≤ 40 kg	60 mg 씩 1일 2회	10.0 mL 씩 1일 2회
> 40 kg	75 mg 씩 1일 2회	12.5 mL 씩 1일 2회

3) 2주 이상 1세 미만 소아:
2주에서 12개월 소아 환자에 대한 권장 용량은 이 약으로서 3mg/kg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다.
다음 용량표에 따라 투여한다*.

체중	5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
3 kg	9 mg 씩 1일 2회	1.5 mL 씩 1일 2회
4 kg	12 mg 씩 1일 2회	2.0 mL 씩 1일 2회
5 kg	15 mg 씩 1일 2회	2.5 mL 씩 1일 2회
6 kg	18 mg 씩 1일 2회	3.0 mL 씩 1일 2회
7 kg	21 mg 씩 1일 2회	3.5 mL 씩 1일 2회
8 kg	24 mg 씩 1일 2회	4.0 mL 씩 1일 2회
9 kg	27 mg 씩 1일 2회	4.5 mL 씩 1일 2회
10 kg	30 mg 씩 1일 2회	5.0 mL 씩 1일 2회

* 이 표는 이 환자군의 모든 가능한 체중을 포함하고 있지 않다. 1세 미만 소아는 이 약 3mg/kg을 복용하는 것이 권장된다. 환자에게 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다.

4) 신기능장애 환자
크레아티닌 청소율이 60 mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30 ~ 60 mL/min인 환자는 1일 2회 30 mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10 ~ 30 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 주기적으로 혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 하며 투여기간은 5일을 초과해서는 안된다. 만약 인플루엔자 증상이 투석 기간 사이 48시간 동안에 발생한다면 투석 시작 전 투여할 수도 있다. 복막투석의 경우 투석 후 이 약 30mg를 단회 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으

	므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다. 5) 간기능장애 환자 경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 치료 시 용량조절은 필요하지 않다. 2. 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방 1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 감염된 사람과 가까운 접촉관계에 있는 경우, 오셀타미비르로서 75 mg을 1일 1회, 10일간 경구투여한다. 감염된 사람과 접촉한 지 2일내에 투여를 시작한다. 인플루엔자가 유행하는 동안 예방을 위한 권장용량은 75 mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약의 안전성 및 유효성은 6주까지 증명되어 있다. 이 약물을 복용하는 동안 예방효과가 지속된다. 2) 1세 이상 12세 이하의 소아 : 캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40 kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 1회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 1회, 10일간 복용할 수 있다. 다음 용량표에 따라 투여한다. 환자에게 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다. ※ 1세 미만 소아에 대한 인플루엔자 A 및 B 바이러스 감염증 예방의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 3) 신기능장애 환자 크레아티닌청소율이 60 mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30 ~ 60 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10 ~ 30 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 격일 투여가 권장된다. 주기적으로 혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 2번의 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 한다. 초회 용량은 투석 시작전 투여할 수도 있다. 복막투석의 경우 주 1회 투석 후 이 약 30mg를 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않

체중	10일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
≤ 15 kg	30 mg 씩 1일 1회	5.0 mL 씩 1일 1회
15 kg<, ≤ 23 kg	45 mg 씩 1일 1회	7.5 mL 씩 1일 1회
23 kg<, ≤ 40 kg	60 mg 씩 1일 1회	10.0 mL 씩 1일 1회
> 40 kg	75 mg 씩 1일 1회	12.5 mL 씩 1일 1회

	는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다. 4) 간기능장애 환자 경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 예방시 용량조절은 필요하지 않다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 25℃이하에서 보관, 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: ㈜한국로슈, 타미플루현탁용분말6mg/mL(인산오셀타미비르))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 오셀타미비르인산염 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품지정 [별표 2] 고가의약품 120번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
- 제17조제3항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 (주)유한양행 오셀비어플루현탁용분말6mg/mL(오셀타미비르인산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 ㈜한국로슈 타미플루현탁용분말6mg/mL(인산오셀타미비르)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 오셀비어현탁용분말6mg/mL((주)유한양행)과 대조약 타미플루현탁용분말6mg/mL(㈜한국로슈)을 2×2 교차시험으로 75mg씩 건강한 성인 57명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 오셀타미비르를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	타미플루현탁용분말6mg/mL (㈜한국로슈)	118.7±25.8	44.15±16.02	1.00 (0.25~5.00)	1.73±0.58
시험약	오셀비어플루현탁용분말6mg/mL ((주)유한양행)	102.6±21.3	38.54±12.65	1.00 (0.25~5.00)	1.84±0.55
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.8408 ~ log 0.8922*	*log 0.8258 ~ log 0.9385*	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=57)

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