<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

담당자	연구관	과 장
엄소영	이경신	박상애

① 신청자	고려제약(주)
② 접수번호	20170008529(2017.1.11.) 20170008686(2017.1.11.)
③ 제품명	라사로틴정50밀리그램(라코사미드) 라사로틴정100밀리그램(라코사미드)
④ 원료약품 분량	1정(125.021 mg) 중 라코사미드(별규) 50.00 밀리그램 1정(250.8 mg) 중 라코사미드(별규) 100.0 밀리그램
⑤ 효능·효과	16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법
⑥ 용법·용량	이 약은 1일 2회 복용해야 한다. 초회 권장량은 1일 2회, 1회 50mg이며, 1주 후 1일 2회, 1회 100mg으로 증량해야 한다. 임상반응 및 내약성에 따라, 유지량은 매주 1일 2회, 1회 50mg씩 증량할 수 있으며, 최대 권장투여량은 1일 400mg(1일 2회, 1회 200mg) 이다. 이 약의 투여를 중단해야 하는 경우 점차적으로 감량하는 것이 권장된다. (예 : 1일 투여량을 매주 200mg씩 점차 감량투여함) 이 약은 식사여부와 관계없이 복용이 가능하다. <u>신장애 환자</u> 경증 및 중등증의 신장애 환자(CL_{CR}>30mL/분)에서 이 약의 용량조정은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(CL_{CR}≤30mL/분)와 말기 신질환 환자에서는 1일 300mg의 최대투여량이 권장된다. 이 약은 혈액투석에 의해 혈장에서 제거되므로, 혈액투석환자는 혈액투석 직후 1회 투여량의 최대 50%까지 추가용량 투여가 권장된다. 말기

	신질환 환자의 치료는 임상 경험이 적고 대사체(약리학적 활성이 알려지지 않은)의 축적이 있으므로 주의해야 한다. 모든 신장애 환자에서 용량 조절은 신중히 해야 한다. 간장애 환자 간장애 환자에서 용량은 신중히 해야 한다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자에서는 1일 300mg의 최대투여량이 권장된다. 중증의 간장애 환자에서 사용은 권장되지 않는다. 고령자 고령자에서 용량 감소는 필요하지 않다. 간질이 있는 고령자에서의 라코사미드의 사용경험은 제한적이나, 신 청소율 감소 및 AUC 수치 증가는 나이와 관련이 있으므로 고령자에서 고려되어야 한다. ('신장애 환자'항 참조) 소아 이 약은 소아 및 16세 미만의 청소년에 대한 안전성 및 유효성에 관한 자료가 없으므로 이들 연령대에서의 사용은 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) [별표5] 경구용 정제 또는 캡슐제의 생물학적동등성시험 면제기준
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 면제자료 제출 (의동기준 별표5에 해당함을 입증하는 자료)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 라코사미드 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 미지정

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
 - 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1)
· 생물학적동등성시험 관리기준 (식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당함을 입증하는 자료
  1) 제출자료 전반에 대한 요약자료
  2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료
  3) 주성분의 용해도에 대한 자료
  4) 주성분의 투과도에 대한 자료
  5) 제제의 용출에 관한 자료
  6) 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 고려제약(주) 라사로틴정50밀리그램(라코사미드), 라사로틴정100밀리그램(라코사미드)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당되어, 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음하였으며, 제출자료 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 제출자료 전반에 대한 요약자료

· 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따라 분류 시 계열 1 (높은 용해도-높은 투과도)에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 정제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되었으며, 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않음.

2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료

· LD50은 rat 383 mg/kg, ED50는 rat 3.9 mg/kg으로서 주성분 라코사미드의 LD50/ED50가 2배 이상으로 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증함.

- Vimpat tablet Pharmacology review(s) (FDA Application No. 22-253 & 22-254)

3) 주성분의 용해도에 대한 자료

· 의약품동등성시험기준 [별첨 1]에 따른 용해도 시험자료를 제출함.

· pH 1.0~7.5 범위에서 국내 기허가 최고 함량(라코사미드 200 mg)을 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 입증함.

4) 주성분의 투과도에 대한 자료

· 생체이용률이 90% 이상으로 주성분의 투과도가 높음을 입증함.

- Vimpat tablet Biopharmaceutics Review (FDA Application No. 22-253 & 22-254)

5) 제제의 용출에 관한 자료

· 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 라사로틴정50밀리그램(고려제약(주))과 대조약 빔팻정50mg(한국유비씨제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.

· 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 라사로틴정100밀리그램(고려제약(주))과 대조약 빔팻정100mg(한국유비씨제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.

6) 첨가제가 용출의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

· 신청품목에 사용된 첨가제는 모두 기 허가 일반 경구고형제제에서 사용례가 있으며, 일반적으로 사용되는 분량임. (폴리소르베이트 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제를 사용하지 않았음)