생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 1일

담당자	연구관	과 장
엄소영	김은희	박상애

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20130080417(2013.5.13.), 20140174290(2014.10.14.), 20160053875(2016.3.17.)
③ 제품명	옥사제핀정300mg(옥스카르바제핀) 옥사제핀정150mg(옥스카르바제핀) 옥사제핀정600mg(옥스카르바제핀)
④ 원료약품 분량	1정(415mg) 중 옥스카르바제핀(USP) 300밀리그램 1정(207.50mg) 중 옥스카르바제핀(USP) 150.00밀리그램 1정(829.1mg) 중 옥스카르바제핀(USP) 600.00밀리그램
⑤ 효능・효과	간질 1. 부분발작(이차적인 전신발작을 수반하는 경우 포함) 2. 전신 강직간대발작
⑥ 용법・용량	이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법에 모두 적합하다. 단독 혹은 부가요법의 어느 경우에나 임상적 유효 용량을 1일 2회 분할 투여하고, 그 용량을 임상적 증상에 따라 증감할 수 있다. 부가 요법 시 환자의 총 항전간제의 부하가 증가하기 때문에, 병용 약물의 용량을 감소시키거나 이 약의 용량을 좀 더 서서히 증가시킬 필요가 있을 수 있다. 이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다. 혈중약물농도 모니터링 옥스카르바제핀의 치료효과는 옥스카르바제핀의 약리적 활성대사체인 MHD(10-monohydroxy deriviative)에 의해 주로 나타난다. 옥스카르바제핀 또는 MHD의 혈장농도 모니터링은 일반적으로 권장되지 않는다. 하지만 복약순응도의 확인 또는 다음과 같이 MHD 청소율의 변화가 예상되는 경우 이 약 복용 기간 중 혈장농도 모니터링을 고려할 수 있다. · 신기능 변화(신장애 환자에서의 용량조절 참조) · 임신(임부 및 수유부항 참조) · 간효소 유도 약물(상호작용항 참조)

	이러한 경우에는 MHD 혈장농도를 최대 35mg/L 미만으로 유지하도록 이 약의 용량을 조절해야 한다. (이 약 복용 2~4시간 후 측정한 혈장농도 기준) 1. 성인 1) 단독요법 이전에 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자 또는 항전간제로 치료받고 있지 않은 환자의 경우 이 약의 초기 용량은 1일 600 mg(8～10 mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자의 경우 병용하는 항전간제 투여를 3～6주에 걸쳐 완전하게 중지함과 동시에, 이 약은 약 2～4주에 걸쳐 최고 용량에 도달하도록 한다. 적정한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 일주일 간격으로 1일 600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있으며 유지용량은 1일 600～2,400 mg이다. 한 임상시험에서 이 약 단독요법으로 투여를 시작한 피험자에게 1일 1,200 mg의 용량에서 유효함을 입증하였다. 이전에 항전간제로 치료받았던 환자의 단독요법 대조 임상시험결과 1일 1,200 mg의 용량에서 유효하였다. 치료하기 어렵거나 다른 항전간제에서 이 약 단독요법으로 전환한 환자는 1일 2,400 mg 용량에서 유효하였다. 2) 부가요법 이 약의 초기용량은 1일 600 mg(8～10 mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 적정한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 1주일 간격으로 1일 600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있다. 유지용량은 1일 600～2,400 mg이다. 부가요법으로 투여한 대조 임상시험에서 이 약은 1일 600～2,400 mg 용량은 유효하였다. 그러나 일차적으로 중추신경계와 관련된 이상반응 때문에 대부분의 환자는 병용하는 다른 항전간제의 용량 감소 없이는 1일 2,400 mg 용량에서 내약성을 나타내지 않았다. 1일 2,400 mg이 넘는 용량에 대해서는 적절히 평가되지 않았다. 2. 소아 소아에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이며, 특히 3세 이하의 유아에 대한 임상경험은 없다. 소아에게 개인용량에 따라 정제를 2～3회로 나누어 복용시키기 어렵기 때문에 유아에 대한 권장은 바람직하지 않다. 3세 이하의 유아에 대해서는 복용을 피하는 것이 바람직하다. 3. 고령자(65세 이상) 개인별로 이 약의 치료용량을 조정하며, 약동학 시험 결과 고령자

	에서는 젊은 성인에 비해 MHD의 AUC값이 약 30~60% 증가하였다. 또한 저나트륨혈증의 위험이 있는 환자에서는 나트륨농도의 면밀한 모니터링이 요구되며, 신장애(크레아티닌 청소율<30ml/min)를 동반한 고령자에서는 용량 조절이 추천된다. 4. 간기능 장애 환자 경증 내지 중등도의 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다. 따라서 중증의 간장애 환자에게 투약 시 주의해야한다. 5. 신기능 장애 환자 신장애 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)에게 이 약은 상용량의 절반(300 mg/day)으로 시작해야하고 1주일 이상의 간격으로 원하는 임상반응이 나타날 때까지 증량해야 한다. 이 때 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국노바티스(주), 트리렙탈필름코팅정300밀리그램(옥스카르바제핀)) 비교용출시험자료 (대조약: 명인제약㈜, 옥사제핀정300mg(옥스카르바제핀))
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 옥스카르바제핀: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표1]상용의약품_195번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
· 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 및 의동기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 명인제약㈜ 옥사제핀정300mg(옥스카르바제핀)은 공고대조약인 한국노바티스(주) 트리렙탈필름코팅정300밀리그램(옥스카르바제핀)과 생물학적동등성을 입증하였고, 옥사제핀정150mg과 옥사제핀정600mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 옥사제핀정300mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 옥사제핀정300mg(명인제약㈜)과 대조약 트리렙탈필름코팅정300밀리그램(한국노바티스(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 45명의 혈중 옥스카르바제핀을 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_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	트리렙탈필름코팅정300밀리그램 (한국노바티스(주))	1873±508	817.9±359.2	1.00 (0.33~4.00)	7.13±3.27
시험약	옥사제핀정300mg (명인제약㈜)	1833±495	783.4±313.8	1.50 (0.33~6.00)	6.42±2.27
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.9013 ~ log 1.0293*	*log 0.8359 ~ log 1.1322*	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=45)

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

2-1. 옥사제핀정150mg

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 옥사제핀정150mg(명인제약㈜)은 대조약 옥사제핀정300mg(명인제약㈜)과의 기준 및 시험방법에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-2. 옥사제핀정600mg

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 근거 자료 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 옥스카르바제핀의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- FDA NDA 21-014 Oxcarbazepine(Trileptal™) Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review

2) 비교용출시험자료

· 시험약 옥사제핀정600mg(명인제약㈜)과 대조약 옥사제핀정300mg(명인제약㈜)과의 의동고시 조건에 따른 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물 비교용출시험자료와 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건에서 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.