

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 5월 27일

담당자	연구관	과 장
신보람	정주연	박상애

① 신청자	(주)셀트리온제약
② 접수번호	20160011968(2016.1.20.) 20160013323(2016.1.22.)
③ 제품명	뉴로가펜캡슐400밀리그램(가바펜틴) 뉴로가펜캡슐100밀리그램(가바펜틴)
④ 원료약품 분량	이 약 1캡슐(633 mg) 중 가바펜틴(USP) 400밀리그램 이 약 1캡슐(184 mg) 중 가바펜틴(USP) 100밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 간질 1) 단독요법(새롭게 발작으로 진단된 환자의 치료 포함) : 만 13세 이상 청소년 혹은 성인에서의 2차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 단순/복합 부분발작 2) 부가요법 : 만 3세 이상 어린이 혹은 성인에서의 2차적 전신증상을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 2. 신경병증성 통증
⑥ 용법·용량	1. 간질 1) 만 13세 이상 환자의 단독요법 및 부가요법 유지 용량을 가바펜틴으로서 900 mg/day로 하기 위해 단계적 적응을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다. - 첫째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 1회 혹은 이 약 100 mg 1캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 300 mg/day) - 둘째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 2회 혹은 이 약 100 mg 2캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 600 mg/day) - 셋째날부터 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 3회 투여 혹은 이 약 100 mg 3캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 900 mg/day) 혹은 위의 방법 외에 시작용량으로 이 약 300 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 할 수도 있다(가바펜틴 900 mg/day). 가바펜틴으로서 1,200 mg/day까지 증량할 수 있으며, 1일 총 투여량은 가바펜틴으로서 2,400 mg을 초과할 수 없다.(가바펜틴으로서 2,400 mg/day 초과용량과 관련하여 안전성 및 유효성에 대한 자료가

충분치 않다.)

2) 만 3세 이상 만 12세 이하 어린이에 대한 부가요법

유지 용량을 가바펜틴으로서 체중 kg 당 30 mg/day로 하기 위한 단계적 적정을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다.

- 첫째날 : 가바펜틴으로서 10 mg/체중(kg) 투여
 - 둘째날 : 가바펜틴으로서 20 mg/체중(kg) 투여
 - 셋째날부터 : 가바펜틴으로서 30 mg/체중(kg) 투여
- 필요에 따라 1일 체중 kg 당 최대 40 mg까지 증량할 수 있다. 이 약 투여 시 1일 총 투여량은 3회로 나누어 투여한다.

2. 신경병증성 통증

성인(18세 이상) : 유지 용량을 가바펜틴으로서 900 mg/day로 하기 위한 단계적 적정을 투여의 처음 3일에 걸쳐 다음과 같이 시행한다.

- 첫째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 1회 혹은 이 약 100 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 (가바펜틴 300 mg/day)
 - 둘째날 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 2회 혹은 이 약 100 mg 2캡슐을 1일 3회 투여 (가바펜틴 600 mg/day)
 - 셋째날부터 : 이 약 300 mg 캡슐을 1일 3회 투여 혹은 이 약 100 mg 3캡슐을 1일 3회 투여(가바펜틴 900 mg/day)
- 혹은 위의 방법 외에 시작용량으로 이 약 300 mg 1캡슐을 1일 3회 투여 할 수도 있다(가바펜틴 900 mg/day).

필요시, 일주일내에 가바펜틴으로서 1,800 mg/day까지 증량할 수 있으며, 1일 총 투여량은 가바펜틴으로서 3,600 mg을 초과하지 않는다. 이 약 투여 시 1일 총 투여량은 3회로 나누어 투여하여야 한다.

3. 허약자 : 체중이 적은 허약자 혹은 이식수술 후 환자는 가바펜틴 용량을 100 mg 단위로 증량해야 한다.

4. 고령자 : 고령에 따른 신기능의 저하로 용량조절이 필요할 수 있다(표 참조).

5. 신기능 장애환자(크레아티닌청소율이 80 mL/min이하) 또는 혈액투석을 받고 있는 환자 : 다음의 표에 근거하여 용량조절이 필요하다.

1) 신기능 장애환자의 용량 :

신기능 크레아티닌청소율(mL/min)	총 1일 투여량 ^a (mg/일)
≥80	900~2,400
50~79	600~1,800
30~49	300~900
15~29	150 ^b ~600
<15	150 ^b ~300

a : 1일 총용량은 1일 3회로 나누어 투여한다.

b : 2일마다 3 × 100 mg으로 투여되어야 한다.

크레아티닌청소율이 15 mL/min미만 환자에서 복용량은 크레아티닌청소율에 비례해서 줄여야한다.

2) 혈액투석환자의 용량

초기용량 : 300~400 mg의 가바펜틴이 추천된다.

유지용량 : 4시간의 혈액투석 후 200~300 mg의 가바펜틴을 투여하고, 혈액투석을 시행하지 않는 날은 이 약을 투여하지 않는다.

6. 투약의 방법 및 기간

1) 이 약은 충분한 유동액과 함께 통째로 삼켜야 하며, 음식물과 병용 또는 단독 투여 할 수 있다. 1일 3회 투여 시 경련 재발을 방지하기 위해 투여간격이 12시간이상 되지 않도록 주의하여야 한다.

2) 만약 이 약의 투여를 걸렀을 경우는(가장 마지막 투여로부터 12시간이상 경과한 경우), 이후에 이것을 만회하기 위한 추가 용량의 투여여부는 의사의 판단에 의해 결정되어야 한다.

3) 마그네슘 또는 알루미늄을 함유하는 제산제와 병용하는 경우 최소한 제산제 투여의 2시간 후에 이 약을 투여하여야 한다. 이것은 이 약의 생체이용률 감소를 크게 줄일 수 있다.

4) 이 약의 투여 기간은 임상적 요구에 따라 달라져야 한다. 간질 치료에는, 일반적으로 장기간의 투여가 요구 된다. 반동현상(rebound phenomenon; 치료의 갑작스런 중단으로 인한 간질 발작의 빈도증가)이 나타나는 증거는 없지만, 간질 환자에게 항전간제의 갑작스런 중단은 간질 지속증을 유발할 수 있다. 이 약의 투여를 중단해야 하는 경우 및 다른 항전간제와 병용 투여 할 경우 적어도 1 주일 동안 점진적으로 변화시켜야 한다.

5) 신경병증성 통증의 치료에서 5개월 이상의 투여기간에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

	6) 졸음증, 어지러움, 피로감, 운동실조 등의 주된 부작용을 감소시키기 위해 투여 첫날 1차 투약은 취침 시 시행하여야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-36호, 2016.5.12.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국화이자제약(주), 뉴론틴캡슐400밀리그램(가바펜틴)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)셀트리온제약, 뉴로가펜캡슐400밀리그램(가바펜틴))
⑪ 검토결과	적 합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 가바펜틴 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 116번, [별표 2] 고가의약품 75번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<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
2. 비교용출시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)셀트리온제약 뉴로가펜캡슐400밀리그램(가바펜틴)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국화이자제약(주) 뉴론틴캡슐400밀리그램(가바펜틴)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 뉴로가펜캡슐100밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생물학적동등성을 인정받은 동일 제조업자의 뉴로가펜캡슐400밀리그램과 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 뉴로가펜캡슐400밀리그램((주)셀트리온제약)과 대조약 뉴론틴캡슐400밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 시험약 또는 대조약 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 가바펜틴을 측정된 결과, 30명의 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	뉴론틴캡슐400밀리그램 (한국화이자제약(주))	29900±7870	3170±830	2.77±1.24	5.78±1.67
시험약	뉴로가펜캡슐400밀리그램 ((주)셀트리온제약)	31800±8570	3380±912	3.12±1.36	5.55±0.56
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.99~1.15	log 0.98~1.16	-	-

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 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

- 해당사항 없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 뉴로가펜캡슐100밀리그램((주)셀트리온제약)은 대조약 뉴로가펜캡슐400밀리그램((주)셀트리온제약)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.