생물학적동등성시험 심사결과

2016년 7월 15일

담당자	연구관	과 장
신보람	정주연	박상애

① 신청자	대원제약(주)
② 접수번호	20160031252(2016.2.18.) / 20160031250(2016.2.18.) / 20160031199(2016.2.18.)
③ 제품명	오셀타원캡슐30mg(오셀타미비르인산염) 오셀타원캡슐45mg(오셀타미비르인산염) 오셀타원캡슐75mg(오셀타미비르인산염)
④ 원료약품 분량	• 이 약 1캡슐(106.0 mg) 중 오셀타미비르인산염(별규) 39.40밀리그램(오셀타미비르로서 30 mg) • 이 약 1캡슐(139.0 mg) 중 오셀타미비르인산염(별규) 59.10밀리그램(오셀타미비르로서 45 mg) • 이 약 1캡슐(229.0 mg) 중 오셀타미비르인산염(별규) 98.5밀리그램(오셀타미비르로서 75 mg)
⑤ 효능·효과	1. 1세 이상의 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 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다. 2) 1세 이상 12세 이하의 소아 : 다음 용량표에 따라 투여한다.

체중	5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)

≤ 15 kg	30 mg 씩 1일 2회
15 kg<, ≤ 23 kg	45 mg 씩 1일 2회
23 kg<, ≤ 40 kg	60 mg 씩 1일 2회
> 40 kg	75 mg 씩 1일 2회

캡슐을 삼키기 어려운 1세 이상의 소아는 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.

3) 신기능장애 환자

크레아티닌청소율이 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 신부전 말기 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 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 접촉한지 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.

캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.

2) 1세 이상 12세 이하의 소아 :

다음 용량표에 따라 투여한다.

체중	10일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)
≤ 15 kg	30 mg 씩 1일 1회
15 kg<, ≤ 23 kg	45 mg 씩 1일 1회

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>23 kg<, ≤ 40 kg</td><td>60 mg 씩 1일 1회</td></tr>
<tr><td>> 40 kg</td><td>75 mg 씩 1일 1회</td></tr>
</table>
캡슐을 삼키기 어려운 1세 이상의 소아는 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.
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 않는 신부전 말기 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 예방 시 용량조절은 필요하지 않다.
</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 25℃ 이하 보관 / 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
(대조약: ㈜한국로슈, 타미플루캡슐75밀리그램(오셀타미비르인산염))
비교용출시험자료
(대조약: 대원제약(주), 오셀타원캡슐75mg(오셀타미비르인산염))</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청
- 오셀타미비르인산염 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품지정 [별표 2] 고가의약품 120번

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

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
·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)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 대원제약(주) 오셀타원캡슐75mg(오셀타미비르인산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 ㈜한국로슈 타미플루캡슐75밀리그램(오셀타미비르인산염)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 오셀타원캡슐30mg 및 오셀타원캡슐45mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 오셀타원캡슐75mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 오셀타원캡슐75mg(대원제약(주))과 대조약 타미플루캡슐75밀리그램((주)한국로슈)을 2×2 교차시험으로 시험약 또는 대조약 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 오셀타미비르를 측정한 결과, 56명의 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	
		$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	타미플루캡슐75밀리그램 ((주)한국로슈)	*124.50±29.85*	*76.76±40.88*	*0.64±0.37*	*1.53±0.63*
시험약	오셀타원캡슐75mg (대원제약(주))	*121.99±30.85*	*74.52±36.29*	*0.73±0.52*	*1.57±0.43*
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.95~1.00*	*log 0.87~1.09*	-	-

(평균값±표준편차, n=56)

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

· 시험약 오셀타원캡슐30mg(대원제약(주))은 대조약 오셀타원캡슐75mg(대원제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

· 시험약 오셀타원캡슐45mg(대원제약(주))은 대조약 오셀타원캡슐75mg(대원제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.