

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 7월 15일

작성자	연구관	과 장
홍윤미	정주연	박상애

① 신청자	콜마파마(주)
② 접수번호	20160051930(2016.3.17)
③ 제품명	제로피온서방정150mg(부프로피온염산염)
④ 원료약품 분량	1정(434mg) 중 부프로피온염산염(USP) 150.0 mg
⑤ 효능·효과	- 금연시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법 - 우울증
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 그대로 삼켜서 복용하여야 하며, 으깨거나 분할하거나, 씹어서 복용하지 않도록 한다. 이러한 경우, 발작을 포함한 이상반응의 위험이 증가할 수 있다.</p> <p>- 금연 시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법</p> <p>1. 성 인</p> <p>환자가 흡연 중일 때 이 약의 투여를 시작하고 “목표 금연일“을 이 약 투여 후 첫 2주 이내에, 대부분 2주째에 설정하는 것이 권장된다. 초기 용량으로 6일간 150mg을 1일 1회 투여한 후, 150mg 1일 2회로 증량한다. 투여간격은최소 8시간이 되어야 한다. 1회 최대 투여량이 150mg을 초과해서는 안 되고, 1일 총 투여량이 300mg을 초과해서는 안 된다.</p> <p>최소 7주간 환자에게 이 약을 투여해야 한다. 만약 투여 7주까지 환자 상태가 금연하는 방향으로 유의성 있게 진행되지 않았다면 해당하는 금연 시도중에 흡연을 중지할 것으로 보이지 않으므로 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다.</p> <p>· 치료의 개인화</p> <p>만약 환자가 상담을 받는다면 금연이 더 수월할 것이다. 이 약을 처방</p>

할 때, 의사는 환자의 전체적인 금연 프로그램을 검토해야 한다. 병원을 방문할때마다 흡연 상태를 질문하고, 금연하도록 환자에게 조언하며, 다음 방문을 예약하는 것을 포함하여 매 방문시마다 간략하지만 효과적으로 환자와 상담하는 것이 중요하다.

흡연 유발 요인을 확인하고 피할 수 있도록 환자를 격려해야 하고, 금연 하고자 하는 결심을 가족, 친구 및 직장동료에게 알려서 적절한 지원을 받을 수 있도록 조언해야 한다.

· 이 약과 니코틴 패치와의 병용요법

니코틴 의존을 치료하기 위해 이 약을 니코틴 패치와 병용 투여할 때 용법용량을 변경할 필요는 없다. 니코틴 패치와 병용투여 시작 시점은 목표 금연일로 하되, 의사는 병용 치료 전에 이약과 니코틴 패치에 대한 처방정보를 완벽하게 숙지해야 한다.

2. 소아 및 청소년

18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

- 우울증

이 약은 발작의 위험성을 최소화할 수 있는 방법으로 투여하는 것이 특히 중요하다. 투여 초기에 자주 관찰되는 초조, 극도로 산만한 행동, 불면을 최소화하도록 용량을 단계적으로 증가시키는 것도 중요하다. 필요하다면 용량을 일시적으로 감소시키거나 중~장시간 작용하는 진정수면제를 단기간 투여하여 이러한 영향을 조절할 수 있으나 보통 투여 첫 주 이후에는 진정수면제를 투여할 필요가 없다. 취침시간을 피해 투여하면 불면을 최소화할 수 있고, 계속된 이상반응으로 고통을 호소할 경우에는 증량을 중지해야 한다.

1. 초기 용량

성인에 있어서 이 약의 목표 상용량은 150mg씩 1일 2회(300mg/day)이다. 최소 4일간 이 약 1정을 오전에 1회(150mg/day, 150mg 1일 1회) 투여하고 환자의 내약성이 적절하면 1정씩 1일 2회(300mg/day, 150mg 1일 2회)로 증량하되 최소 8시간 이상의 투여간격을 두도록 한다.

2. 300mg/day 이상으로 용량 증가

다른 항우울제와 마찬가지로 이 약의 항우울 작용은 4주 이상 확연하

	<p>게 나타나지 않을 수 있다. 300mg/day 용량으로 수주간 투여 후에도 증상이 개선되지 않는 환자에서는 최대 400mg/day(1일 2회, 200mg씩)까지 증량을 고려할 수 있다.</p> <p>3. 유지용량</p> <p>우울증의 급성 에피소드에 대한 약물요법은 급성 에피소드의 치료 후에도 수개월 또는 그 이상 지속해야 한다는 것이 일반적인 견해이다. 이 약의 8주간 급성 치료에 반응했던 재발성 주요 우울증 환자를 무작위 배정하여 위약 또는 같은 용량(150mg을 1일 2회)의 이 약을 유지요법으로 44주간 투여하였을 때 장기간 동안의 효능이 입증되었다. 제한된 이 시험 결과로, 유지요법에 요구되는 이 약의 용량이 초기 반응을 달성하는데 필요한 용량과 동일한 지를 확인할 수는 없다. 따라서 유지요법의 필요성 여부와 유지요법에 적합한 용량을 결정하기 위해 정기적으로 환자들을 재평가해야 한다.</p> <p>· 간기능 장애 환자</p> <p>중증 간경변증 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 매우 주의해야 하며 이들 환자에서는 1일 100mg 또는 2일에 150mg을 초과하지 않아야 한다. 이 약은 간기능 장애 환자(경증~중등증의 간경변 포함)에게 주의하여 투여해야하며 경증~중등증의 간경변증 환자의 경우에는 투여횟수및/또는 투여용량 감소를 고려해야 한다.</p> <p>· 신기능 장애 환자</p> <p>이 약은 신기능 장애 환자에게 주의하여 투여해야 하며, 투여횟수 및/또는 투여용량 감소를 고려해야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 25℃ 이하 보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	<p>·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)</p> <p>·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</p> <p>·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>
⑨ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <p>(대조약: (주)글락소스미스클라인, 웰부트린서방정150mg(부프로피온염산염))</p>
⑩ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청	

- 부프로피온염산염 : 1989.1.1. 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 2] 고가의약품 24번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

- 생물학적동등성시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 콜마파마(주) 제로피온서방정150mg(부프로피온염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 (주)글락소스미스클라인 웰부트린서방정150mg(부프로피온염산염)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 공복시험

시험약 제로피온서방정150mg(콜마파마(주))과 대조약 웰부트린서방정150mg(주)글락소스미스클라인)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 부프로피온을 측정된 결과, 32명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	웰부트린서방정150mg (주)글락소스미스클라인)	878.6±212.1	105.2±30.36	2.5 (1.0~4.0)	18.45±5.65
시험약	제로피온서방정150mg (콜마파마(주))	935.9±197.9	106.6±28.34	2.0 (1.0~5.0)	19.30±5.54
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0465~1.1008	log 0.9409~1.1074	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=32)

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) 식후시험

시험약 제로피온서방정150mg(콜마파마㈜)과 대조약 웰부트린서방정150mg(㈜글락소스미스클라인)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 단회 경구투여하여 혈중 부프로피온을 측정된 결과, 30명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	웰부트린서방정150mg (㈜글락소스미스클라인)	1,106±308.5	157.5±48.25	4.0 (2.0~5.0)	17.51±4.77
시험약	제로피온서방정150mg (콜마파마㈜)	1,153±278.9	146.3±39.35	4.0 (2.0~6.0)	18.36±5.33
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9991~1.0999	log 0.8790~1.0156	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=30)

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