

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2016년 5월 24일

작성자	사무관	연구관	과 장
백지영	강신국	정주연	박상애

① 신청자	(주)한국파마
② 접수번호	20140230239(2014.12.30.), 20150036373(2015.3.2.), 20150036399(2015.3.2.), 20150036423(2015.3.2.), 20150036459(2015.3.2.)
③ 제품명	쿠에티서방정200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염) 쿠에티서방정50밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염) 쿠에티서방정150밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염) 쿠에티서방정300밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염) 쿠에티서방정400밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)
④ 원료약품 분량	1정(526.868mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(EP) 230.24mg(쿠에티아핀으로서 200mg) 1정(131.717mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(EP) 57.56mg(쿠에티아핀으로서 50mg) 1정(395.151mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(EP) 172.68mg(쿠에티아핀으로서 150mg) 1정(790.302mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(EP) 345.36mg(쿠에티아핀으로서 300mg) 1정(1053.736mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(EP) 460.48mg(쿠에티아핀으로서 400mg)
⑤ 효능·효과	(서방정) 1. 정신분열병 2. 양극성장애 - 양극성장애 I형과 관련된 조증 또는 혼재삽화의 급성 치료 - 양극성장애와 관련된 우울삽화의 급성 치료 - 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울삽화에 반응을 보인 환 자들에 있어서, 양극성 장애의 재발방지 3. 주요우울장애 치료의 보조요법
⑥ 용법·용량	(서방정) 이 약은 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 전체를 삼켜야 하며 쪼개거나 씹거나 부수어서는 안된다. 이 약은 음식과 함께 투여

하는 것을 피하거나 저지방식이(약 300칼로리)와 함께 투여할 수 있다.

1. 정신분열병

성인 : 쿠에티아핀으로서 300 mg으로 투여를 시작하며 용량은 개개 환자의 반응과 내약성에 따라 1일 400 ~ 800 mg에서 조절한다. 용량은 1일 간격으로 1일 최대 300 mg씩 증량할 수 있다. 임상시험에서 1일 800 mg을 초과하는 용량의 안전성에 대해서는 평가되지 않았다.

이 약을 16주간 투여 후 안정화된 정신분열병 환자를 대상으로 1년 또는 재발 시까지 투여한 치료적 확증임상시험에서 이 약은 정신분열병 환자의 재발 시간을 연장시키는데 유효하였다. 의사는 각각의 환자를 주기적으로 재평가하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다.

2. 양극성장애

- 양극성장애 I형과 관련된 조증 또는 혼재삽화의 급성 치료

성인 : 이 약은 단독요법제 또는 리튬이나 발프로산에 대한 보조요법제로서 1일째 쿠에티아핀으로서 300 mg으로 투여를 시작하여 2일째 600 mg으로 증량하고 3일째부터는 환자 개개인의 임상결과 및 약물내약성에 따라 용량을 1일 400 ~ 800 mg 내에서 조절할 수 있다.

권장 투약 스케줄

투약일	제1일	제2일	제3일
이 약의 투여 용량	300 mg	600 mg	400 ~ 800 mg

- 양극성장애와 관련된 우울삽화의 급성 치료

성인 : 이 약은 단독요법제로서 1일 투여 용량은 쿠에티아핀으로서 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이 되도록 한다.

권장 투약 스케줄

투약일	제1일	제2일	제3일	제4일
이 약의 투여 용량	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

	<p>- 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성 장애의 재발방지</p> <p>양극성장애와 관련된 조증, 혼재삽화, 우울증 재발방지를 위해 양극성장애의 급성 치료에서 쿠에티아핀에 반응하였던 환자는 동일 용량으로 유지되어야 한다. 임상 반응 및 각 환자의 내성에 따라 1일 300 ~ 800 mg의 범위로 조절 가능하다. 유지요법으로서 최소한의 유효 용량이 사용되는 것이 중요하다.</p> <p>3. 주요우울장애 치료의 보조요법</p> <p>성인 : 이 약은 1일째 50 mg으로 투여를 시작하여 3일째 150 mg으로 증량할 수 있다. 이 약의 유효성은 1일 150 ~ 300 mg에서 확립되었다. 이상반응은 용량 의존적으로 증가하였다. 1일 300 mg을 초과하는 용량에 대해서는 연구되지 않았다.</p> <p>○ 속방정에서의 전환 : 쿠에티아핀푸마르산염 속방정을 투여하고 있는 환자는 투여를 편리하게 하기 위하여 이 약으로 전환할 수 있으며, 동일한 1일 용량에서 1일 1회 투여가 가능하다. 환자 개인별 용량 조절이 필요할 수 있다.</p> <p>○ 고령자 : 다른 항정신병약과 같이, 이 약은 특히 초기 용량 투여시 고령자에서 주의하여 투여한다. 이 약은 서서히 증량할 필요가 있으며 1일 치료 용량이 성인 환자와 비교시 낮을 수 있다. 쿠에티아핀의 평균 혈장 청소율은 성인 환자와 비교시 노인 환자에서 30 ~ 50%만큼 감소할 수 있다. 고령자는 1일 50 mg의 용량으로 시작한다. 개개 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유효 용량에 도달할 때까지 1일 50 mg씩 증량한다.</p> <p>○ 소아 및 청소년 : 18세 이하 소아와 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>○ 신부전 환자 : 이 약의 경구투여 후 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율 10 ~ 30 mL/min/1.73 m²)에서 평균 경구크레아티닌청소율이 성인 환자와 비교하여 25% 감소되나, 일반적으로 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>○ 간부전 환자 : 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 이 약을 간부전 환자에게 투여시 특히 초기 용량 투여시 주의하여야 한다. 간부전 환자는 1일 50 mg의 용량으로 시작하며 개개 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유효 용량에 도달할 때까지 1일</p>
--	--

	50 mg씩 증량할 수 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(15~30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 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.)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국아스트라제네카(주), 쉐로켈서방정200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)한국파마, 쿠에티서방정200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염))
⑩ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가신청</p> <p>- 쿠에티아핀푸마르산염: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표2]고가의약품 137번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)한국파마 쿠에티서방정200밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 세로켈서방정 200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 쿠에티서방정50밀리그램, 쿠에티서방정150밀리그램, 쿠에티서방정300밀리그램, 쿠에티서방정400밀리그램은 의약품 동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 및 고함량 제제인 쿠에티서방정200밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 쿠에티서방정200밀리그램(주)한국파마)과 대조약 세로켈서방정200밀리그램(한국아스트라제네카(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여한 결과, 35명(공복) 및 39명(식후)의 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분(공복)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세로켈서방정200밀리그램 (한국아스트라제네카(주))	2156.58±1107.62	158.73±83.13	8.11±4.32	7.74±3.87

시험약	쿠에티서방정200밀리그램 (주)한국파마	1973.70±928.59	161.35±104.88	7.97±6.27	11.61±6.35
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.85~1.02	log 0.83~1.19	-	-

(평균값±표준편차, n=35)

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

구분(식후)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	썬로켈서방정200밀리그램 (한국아스트라제네카주)	2144.71±600.72	271.32±154.60	4.67±1.22	6.86±2.18
시험약	쿠에티서방정200밀리그램 (주)한국파마	2137.96±621.52	260.16±113.02	5.79±1.78	8.15±8.15
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.94~1.06	log 0.85~1.16	-	-

(평균값±표준편차, n=39)

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

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 상 치료용량 범위 내에서 쿠에티아핀의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications (Current Medical Research&opinion Vol. 29, No.7, 2013, 813-825)

2) 비교용출시험자료

- 시험약 쿠에티서방정50밀리그램(주)한국파마)은 대조약 쿠에티서방정200밀리그램(주)한국파마)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

- 시험약 쿠에티서방정150밀리그램(주한국파마)은 대조약 쿠에티서방정200밀리그램(주한국파마)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 쿠에티서방정300밀리그램(주한국파마)은 대조약 쿠에티서방정200밀리그램(주한국파마)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 쿠에티서방정400밀리그램(주한국파마)은 대조약 쿠에티서방정200밀리그램(주한국파마)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.