

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2016년 5월 24일

작성자	사무관	연구관	과장
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 환자들에 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 임상 결과 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

- 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성 장애의 재발방지
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.

3. 주요우울장애 치료의 보조요법

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.

- 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.
- 고령자 : 다른 항정신병약과 같이, 이 약은 특히 초기 용량 투여 시 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.
- 소아 및 청소년 : 18세 이하 소아와 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 신부전 환자 : 이 약의 경구투여 후 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율 10 ~ 30 mL/min/1.73 m²)에서 평균 경구크레아티닌 청소율이 성인 환자와 비교하여 25% 감소되나, 일반적으로 용량 조절이 필요하지 않다.
- 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

	50 mg씩 증량할 수 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(15~30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국아스트라제네카(주), 쎄로켈서방정200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염))</p> <p>비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)한국파마, 쿠에티서방정200밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염))</p>
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) 쎄로켈서방정 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 쎄로켈서방정200밀리그램(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_{0-36hr} , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 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 쎄로켈서방정200밀리그램 (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 : $\log 0.8 \sim \log 1.25$)	$\log 0.85 \sim 1.02$	$\log 0.83 \sim 1.19$	-	-

(평균 \pm 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	쎄로켈서방정200밀리그램 (한국아스트라제네카㈜)	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 : $\log 0.8 \sim \log 1.25$)	$\log 0.94 \sim 1.06$	$\log 0.85 \sim 1.16$	-	-

(평균 \pm 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 용출 양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

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