

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 8월 31일

담당자	연구관	과 장
책임섭	정주연	박상애

① 신청자	㈜한독테마
② 접수번호	20150130789 (2015.7.28.), 20150130798(2015.7.28.), 20140145473(2014.8.21.)
③ 제품명	테바올란자핀정10밀리그램 테바올란자핀정5밀리그램 테바올란자핀정2.5밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(210mg) 중 올란자핀(별규) 10 mg 이 약 1정(105mg) 중 올란자핀(별규) 5 mg 이 약 1정(105mg) 중 올란자핀(별규) 2.5mg
⑤ 효능·효과	1. 정신분열병 2. 양극성장애 - 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료 - 올란자핀 투여로 조증삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서 양극성 장애의 재발방지 - 양극성장애 1형과 관련된 우울삽화의 급성 치료
⑥ 용법·용량	이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어야 한다. 일반적인 일일 권장용량 10 mg을 초과하는 용량증가는 적절한 임상평가 후에만 권고된다. 1. 성인 1) 정신분열병 (1) 초기 권장 용량은 올란자핀으로서 1일 1회 5~10 mg이다. (2) 유지치료: 이 약의 투약기간이 얼마나 오랫동안 지속되어야 하는지에 대해 명확한 답을 내리기는 어렵지만 약 8주간 이 약을 복용한 후 증상이 안정된 정신분열병 환자들을 대상으로 1일 10~20 mg의 용량으로 8개월 동안 유지 치료한 위약대조 연구에서 그 유효성이 입증되었다. 적정 용량의 유지치료의 필요성 여부는 간헐적으로 평가되어야 한다. 2) 양극성장애 (1) 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료

초기 용량으로 단독 요법 시에는 이 약으로서 1일 1회 15 mg을, 리튬 또는 발프로산의 보조요법 시에는 1일 1회 10 mg을 투여한다.

(2) 양극성 장애에 있어서 재발방지
초기 권장용량은 1일 1회 10 mg 이다. 조증의 치료를 위해 이 약을 투여 받은 환자의 경우에는 재발방지를 위해 동일한 용량을 계속 투여한다. 새로운 조증, 혼재성 또는 우울삽화가 나타나면 임상적 징후에 따라 기분 증상을 치료하기 위한 보조요법과 함께(필요한 용량을 최적화하여) 이 약의 투여가 지속되어야 한다.

3) 정신분열병과 양극성장애 1형과 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료, 양극성장애에 있어서 재발방지에 있어서 1일 투여량은 임상상태에 기초하여 1일 5 mg 에서 20 mg의 범위 내에서 계속하여 조정될 수 있다. 초기 권장용량을 초과한 용량의 증가는 적절한 임상적 평가가 있는 후에 한하여 추천되며, 일반적으로 24시간 이상의 간격을 두고 증량해야 한다. 이 약의 투여를 중단할 경우에는 신중하게 용량을 점차적으로 감량해야 한다.

4) 양극성장애 1형과 관련된 우울삽화의 급성 치료
올란자핀으로서 1일 1회 5mg으로 투여를 시작하여, 1일 1회 10mg으로 증량한다. 취침 전에 이 약을 투여하도록 하고 연령, 증상에 따라 적절하게 증감하되, 1일 투여량은 20mg을 초과하지 않도록 한다. 음식물이 약물 흡수에 영향을 주지 않으므로 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

2. 특이 집단에서의 투여

1) 고령자

임상요인의 충분한 근거가 있을 때 1일 5 mg 이하의 용량으로 시작하는 것이 고려될 수 있다.

2) 신장이나 간기능 장애 환자

초회 용량으로서 저용량(5 mg)을 고려해야 한다. 중증의 간부전(간경화, Child-Pugh 등급 A 또는 B)의 경우, 초회 용량은 5 mg 이며 주의하여 증량하여야 한다.

3) 이 약의 대사를 지연시키는 복합적 요인(여성, 고령, 비흡연상태)를 가진 환자의 경우도 낮은 용량으로 시작될 수 있다.

3. 주의할 점(구강장애 한함.)

이 약은 부서지기 쉬우므로 겉포장에서 꺼내어 블리스터(Blister) 뒤쪽의 금속박막(foil)을 벗겨서 개봉한다. 개봉 시 금속박막을 통해 정체를 누르지 않는다. 블리스터를 개봉한 즉시 건조한 손으로 정체를 꺼내어 그대로

	구강에 넣는다. 정제는 타액 중에서 빠르게 분해되므로 음료와 함께 또는 음료 없이 삼킬 수 있다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	밀폐용기, 15-30℃보관, 제조일로부터 24개월 (10 mg) 밀폐용기, 15-30℃보관, 제조일로부터 24개월 (5 mg) 밀폐용기, 15-30℃보관, 제조일로부터 24개월 (2.5 mg)
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1022호, 2013.3.23.) • 의약품의품목허가신고심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.) • 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약: 한국릴리(유) 자이프렉사정10밀리그램] 의약품동등성시험결과보고서 [대조약 : (주)한독테바 테바올란자핀정10밀리그램]
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 :</p> <p>1. 자료제출목적: 의약품 수입품목 허가(신고)를 위한 생물학적동등성시험 결과보고서 제출 -올란자핀 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표2] 고가의약품 118번</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 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험결과보고서(5mg, 2.5mg)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)한독테바 테바올란자핀정10밀리그램(올란자핀)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국릴리(유) 자이프렉사정10밀리그램(올란자핀)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 테바올란자핀정5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 테바올란자핀정10밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 테바올란자핀정2.5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 테바올란자핀정10밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 테바올란자핀정10밀리그램(주)한독테바)과 대조약 자이프렉사정10밀리그램(한국릴리(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 26명의 혈중 올란자핀을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-72hr}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자이프렉사정10밀리그램 (한국릴리(유))	592±124	19.3±4.28	3.79±1.37	33.31±5.3
시험약	테바올란자핀정10밀리그램 (주)한독테바)	614±111	19.4±3.33	3.13±1.24	33.02±5.94
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.98~1.03	log 0.93~1.03	-	-

(평균값±표준편차, n=26)

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

- 해당없음.

2) 비교용출시험자료

- 시험약 테바올란자핀정5밀리그램(주한독테바)은 대조약 테바올란자핀정10밀리그램(주한독테바)과의 기준 및 시험 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 테바올란자핀정2.5밀리그램(주한독테바)은 대조약 테바올란자핀정10밀리그램(주한독테바)과의 기준 및 시험 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.