

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 2월 13일

담당자	연구관	과 장
김미희	조창희	서경원

① 신청자	(주)바이넥스
② 접수번호	20130055158(2013.4.2.)
③ 제품명	토피라메이트
④ 원료약품 분량	1정(335mg) 중 토피라메이트(USP) 100mg
⑤ 효능·효과	<p>1. 간질</p> <p>1) 단독요법 : 6세 이상의 소아 및 성인에서의 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료</p> <p>2) 부가요법 : 기존 1차 항전간제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2세 이상의 소아 및 성인에게서 다음 질환에 사용된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 - 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작 - 1차성 강직성/간대성 전신발작 <p>2. 편두통의 예방</p>
⑥ 용법·용량	<p>1. 간질</p> <p>1) 단독요법 : 단독요법으로 토피라메이트를 투여하기 위해 병용중인 다른 항전간약물을 중단할 경우, 발작조절에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다. 안전성 문제로 다른 항전간약물을 즉시 중단해야 하는 경우를 제외하고는 2주 간격으로 다른 항전간약물을 1/3 정도로 단계적으로 감량 중단하도록 한다.</p> <p>약물대사 효소 유도 약물을 중단시, 토피라메이트 농도가 상승할 수 있다. 만약 임상적으로 토피라메이트의 농도 상승이 나타날 경우 이 약의 용량을 감량할 필요가 있다.</p> <p>성인 (17세 이상)</p>

: 처음 1주일 동안 저녁에 25mg씩 투여를 시작한다. 이후, 1-2주 간격으로 1일 25 또는 50mg 증량하여 1일 2회로 나누어 투여하도록 하며, 만약 환자가 이러한 증량 경과를 견디기 어려워지면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 용량이나 증량속도는 임상적 반응에 따라 결정한다. 성인에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 100~200mg이다. 최대 권장용량은 1일 500mg다. 재발된 간질 환자 중 일부는 토피라메이트 단독요법시 1일 1,000mg까지 내약성이 있었다.

소아 (6-16세)

: 처음 1주일 동안은 저녁에 0.5-1mg/kg으로 투여를 시작한다. 이후 1-2주 간격으로 1일 0.5-1mg/kg씩 증량하여 1일 2회 투여하도록 하며, 만약 환자가 증량을 견디기 어려워하면, 증량단위를 줄이거나, 증량간격을 늘리도록 한다. 용량이나 증량정도는 임상반응에 따라 결정한다.

소아에 대한 단독요법으로서의 권장용량은 1일 3-6mg/kg이다. 부분발작으로 진단된 소아의 경우 1일 500mg까지 투여한 경험이 있다.

2) 부가요법

성인(17세 이상)

: 최소유효량은 1일 200mg이며 통상 1일 200-400mg을 2회로 나누어 투여한다. 환자에 따라 최대 권장용량인 1일 800mg까지 투여할 수 있다. 본제는 낮은 용량에서 시작하여 유효용량까지 증량하는 것이 바람직하다. 처음 1주일 동안은 저녁에 25-50mg씩 투여하는 것으로 치료를 시작하며, 더 낮은 용량에서 시작하는 것도 가능하다. 이후에는 1-2주 간격으로 용량은 25-50mg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 만약 환자가 증가용량을 견디기 어렵다면 더 적은 용량을 증가시키거나 증량 간격을 연장시킬 수 있다. 투여량은 임상효과에 따라 결정하여야 한다.

소아(2세-16세)

: 1일 권장용량은 약 5-9mg/kg이며, 1일 2회로 나누어 투여한다. 처음 1주일 동안은 25mg(또는 그 이하, 1일 1-3mg/kg을 기준으로

	<p>함)을 저녁에 투여하고, 이후에는 적절한 임상효과가 나타날 때까지 1-2주 간격으로 1일 1-3mg/kg씩 증량하여 1일 2회로 나누어 투여한다. 용량 적정은 임상효과에 따라 결정하여야 한다. 1일 30mg/kg까지 투여된 경우도 있으며, 이 경우 일반적으로 내약성이 좋았다.</p> <p>본 정제는 적량의 음료와 함께 분할하지 않고 투여하도록 한다. 식사와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>본제 투여를 최적화하기 위해 혈중농도를 모니터할 필요는 없다.</p> <p>본 권장용량은 신장질환이 없는 경우, 노인을 포함한 모든 성인 및 소아에게 그대로 적용한다.</p> <p>2. 편두통의 예방</p> <p>성인 : 처음 1주일 동안은 저녁에 이 약 25mg으로 투여를 시작한다. 이후 1주 간격으로 25mg/일 씩 증량한다. 만약 환자가 이러한 증량을 견디기 어려워하면, 증량간격을 길게 하도록 한다. 1일 권장용량은 100mg으로 1일 2회로 분할하여 투여하도록 한다. 일부 환자에서는 1일 50mg 용량에서도 효과를 나타낼수 있다. 1일 200mg 까지 투여할수 있으며, 용량 및 증량 속도는 임상반응에 따라 결정하도록 한다.</p> <p>3. 신장애 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 중등도 및 중증 (CLcr < 70mL/min/1.73m²)의 신장애 환자는 시작용량 및 유지용량의 약 1/2로 감량하는 것이 권장된다. - 혈액투석환자 : 이 약은 혈액투석으로 혈장에서 제거되기 때문에 혈액투석환자는 투여용량을 증량한다. 투석에 걸리는 시간, 투석장치의 청소율 및 투석환자의 신장소율 등을 고려하여 투여량을 증량하고, 혈액투석의 시작과 종료 시에 분할 투여한다. <p>4. 간장애 환자</p> <p>간장애 환자들은 이 약의 클리어런스가 감소될 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<ul style="list-style-type: none"> • 기밀용기, 25℃ 이하, 건조보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : (주)한국얀센 토파맥스정 100밀리그램)
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조품목허가 미르타자핀 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1] 상용의약품-254번, [별표2] 고가의약품-172번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)바이넥스 토파씬정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 (주)한국안센 토파맥스정 100밀리그램(토피라메이트)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 토파씬정((주)바이넥스)과 대조약 토파맥스정 100밀리그램((주)한국안센)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 토피라메이트를 측정된 결과, 비교 평가항목치(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 _{0-120hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	토파맥스정 100밀리그램 (주)한국안센	74234.3±11821.7	2396.2±647.8	1.6±1.3	37.0±9.4
시험약	토파씬정 (주)바이넥스	74551.0±12480.0	2499.5±773.6	1.6±1.6	36.8±8.1
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.96~1.03	log 0.87~1.0	-	-

(평균값±표준편차, n=27)

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