

생물학적동등성시험 심사결과

2018년 11월 30일

담당자	연구관	과 장
이윳모	이경신	박상애

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20180213192(2018.9.4.) 20180243656(2018.10.19.)
③ 제품명	큐팜엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐) 큐팜엑스알서방정750밀리그램(레비티라세탐)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(660밀리그램) 중 레비티라세탐(USP) 500.0밀리그램 이 약 1정(990밀리그램) 중 레비티라세탐(USP) 750.0밀리그램
⑤ 효능·효과	부가요법 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)
⑥ 용법·용량	이약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다. 이약은 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 1회 복용한다. 부가요법 1. 부분발작 성인(18세 이상) 및 체중이이상인청소년(12~17세) 이약은 1일1회 1,000 mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1회 1,000 mg씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000 mg이다. 2. 신 장애환자 레비티라세탐청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의

	신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를이용하기위해서환자의크레아티닌청소율(CLCr mL/min)값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl)수치로부터 얻을 수 있다. $CL_{Cr}(ml/min) = \frac{[140 - 나이(연령)] \times 체중(kg)}{72 \times \text{혈청크레아티닌}(ma/dl)} \left(\times 0.85: \text{여성의 경우} \right)$ 이후, CLcr은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다. $CL_{Cr} (ml/min/1.73m^2) = \frac{CLCr(mL/min) \times 1.73}{\text{체표면적}(BSA, m^2)}$ 신 장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법 <table><tr><th>군</th><th>크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m²)</th><th>1회 용량</th><th>용 법</th></tr><tr><td>정상</td><td>≥ 80</td><td>1,000-3,000mg</td><td>1일 1회 (24시간 간격)</td></tr><tr><td>경증</td><td>50-79</td><td>1,000-2,000mg</td><td>1일 1회 (24시간 간격)</td></tr><tr><td>중등증</td><td>30-49</td><td>500-1,500mg</td><td>1일 1회 (24시간 간격)</td></tr><tr><td>중증</td><td>< 30</td><td>500-1,000mg</td><td>1일 1회 (24시간 간격)</td></tr></table> 3. 간 장애 환자 경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가 할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60 mL/min/1.73 m² 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량 하는 것이 좋다. 4. 고령자 (65세 이상) 신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.	군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량	용 법	정상	≥ 80	1,000-3,000mg	1일 1회 (24시간 간격)	경증	50-79	1,000-2,000mg	1일 1회 (24시간 간격)	중등증	30-49	500-1,500mg	1일 1회 (24시간 간격)	중증	< 30	500-1,000mg	1일 1회 (24시간 간격)
군	크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73m ²)	1회 용량	용 법																		
정상	≥ 80	1,000-3,000mg	1일 1회 (24시간 간격)																		
경증	50-79	1,000-2,000mg	1일 1회 (24시간 간격)																		
중등증	30-49	500-1,500mg	1일 1회 (24시간 간격)																		
중증	< 30	500-1,000mg	1일 1회 (24시간 간격)																		
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(15~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월																				
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)																				
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국유씨비제약(주), 케프라엑스알서방정500밀리그램(레비티																				

	라세탐)) 비교용출시험자료 (대조약: 명인제약(주), 큐팜엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 서방정 : 제형의 특수성이 인정되는 제제로 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제25조제2항제5호 및 동 규정 제27조제5항에 해당 (생물학적동등성시험자료 제출 대상)	
※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 명인제약(주) 큐팜엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제5호에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국유씨비제약(주) 케프라엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)과 생물학적동등성을 입증하였고, 큐팜엑스알서방정750밀리그램(레비티라세탐)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 큐팜엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

가. 공복시험

시험약 큐팜엑스알서방정500밀리그램(명인제약(주))과 대조약 케프라엑스알서방정500밀리그램(한국유씨비제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 레비티라세탐을 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함

을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	케프라엑스알서방정 500밀리그램(한국유씨 비제약(주))	122.1±20.2	7.419±1.322	3.75 (2.00~7.00)	8.23± 0.88
시험약	큐팜엑스알서방정500밀리 그램(명인제약(주))	123.5±18.6	7.702±1.524	4.00 (2.00~5.50)	8.16± 0.75
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9674 ~ 1.0612	log 0.9891 ~ 1.0809	-	-

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

나. 식후시험

시험약 큐팜엑스알서방정500밀리그램(명인제약(주))과 대조약 케프라엑스알서방정500밀리그램(한국유씨비제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 레비티라세탐을 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	케프라엑스알서방정 500밀리그램(한국유씨 비제약(주))	121.2±16.1	7.635±0.797	5.50 (4.00~7.00)	7.90± 0.95
시험약	큐팜엑스알서방정500밀리 그램(명인제약(주))	121.3±14.9	8.427±1.187	5.00 (2.00~7.00)	7.77±1.11
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9808 ~ 1.0244	log 1.0649 ~ 1.1356	-	-

(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

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 레비티라세탐 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
 - Clinical pharmacology and biopharmaceutics review_Keppra tablet
 - Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018;43(4):405-413.
 - Epilepsia. 2008;49(S7):446
 - 국내 기 허가 품목의 약동학적 자료

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 큐팜엑스알서방정750밀리그램(명인제약주)은 대조약 큐팜엑스알서방정500밀리그램(명인제약주)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.