

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 1월 9일

담당자	연구관	과 장
한희선	이경신	박상애

① 신청자	환인제약(주)
② 접수번호	20180223927(2018.9.19.), 20180223867(2018.9.19.)
③ 제품명	케프렙톨서방정750밀리그램(레비티라세탐), 케프렙톨서방정500밀리그램(레비티라세탐)
④ 원료약품 분량	1정(1,020mg) 중 레비티라세탐(USP) 750.00mg 1정(680mg) 중 레비티라세탐(USP) 500.00mg
⑤ 효능·효과	부가요법 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(12세 이상)
⑥ 용법·용량	이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 1회 복용한다. 부가요법 1. 부분발작 성인(18세 이상) 및 체중이 50kg 이상인 청소년(12~17세) 이 약은 1일 1회 1,000mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1회 1,000mg 씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3,000mg이다. 2. 신장애 환자 레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장 기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(CLCr, mL/min) 값이

	필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌(mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다. $CL_{Cr}(ml/min) = \frac{[140 - \text{나이(연령)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \quad (\times 0.85: \text{여성의 경우})$ 이후, CLcr은 체표면적(BSA)에 따라 아래와 같이 조정한다. $CL_{Cr} (ml/min/1.73m^2) = \frac{CL_{Cr}(mL/min) \times 1.73}{\text{체표면적(BSA, m}^2)}$ 신장장애를 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. 간장애 환자 경증에서 중등증의 간장애 환자에는 용량조절이 필요치 않다. 중증의 간장애 환자의 경우, 크레아티닌 청소율은 신부전을 과소평가할 수 있다. 따라서 크레아티닌 청소율이 60mL/min/1.73m² 미만일 경우 1일 유지량을 50% 감량하는 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(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월																				
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)																				
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 [대조약 : 한국유씨비제약(주), 케프라엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)] 비교용출시험자료 [대조약 : 환인제약(주), 케프렘톨서방정500밀리그램(레비티라세탐)]																				

⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 레비티라세탐 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약	
※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)
- 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 환인제약(주) 케프렙톨서방정500밀리그램(레비티라세탐)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 제25조제2항제5호에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국유씨비제약(주) 케프라엑스알서방정500밀리그램(레비티라세탐)과 생물학적동등성을 입증하였고, 케프렙톨서방정750밀리그램(레비티라세탐)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 케프렙톨서방정500밀리그램(레비티라세탐)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 케프렙톨서방정500밀리그램[환인제약(주)]과 대조약 케프라엑스알서방정500밀리그램[한국유씨비제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 29명(공복) 및 28명(식후)의 혈중 레비티라세탐을 측정한 결과, 비교평가항목치 (AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<공복>

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC_{0-36hr}	C_{max}	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)

		(ug · hr/mL)	(ug/mL)		
대조약	케프라엑스알서방정 500밀리그램 [한국유씨비제약(주)]	107.9±15.6	6.529±0.900	4.00 (2.00~7.00)	8.51±1.11
시험약	케프렘톨서방정 500밀리그램 [환인제약(주)]	110.7±13.8	7.522±1.265	3.50 (1.00~8.00)	7.95±0.87
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9991 ~ 1.0608	log 1.0918 ~ 1.2055	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 29)

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

<식후>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ug · hr/mL)	C _{max} (ug/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	케프라엑스알서방정 500밀리그램 [한국유씨비제약(주)]	106.8±11.4	6.927±0.610	5.50 (4.00~8.00)	8.01±0.84
시험약	케프렘톨서방정 500밀리그램 [환인제약(주)]	108.4±10.0	8.119±1.052	5.00 (4.00~6.00)	7.63±0.61
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9976 ~ 1.0340	log 1.1205 ~ 1.2154	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 28)

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.

- [REDACTED]

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 케프렘톨서방정750밀리그램[환인제약(주)]은

대조약 케프렙톨서방정500밀리그램[환인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.