생물학적동등성시험 심사결과

2019년 3월 15일

담당자	연구관	과 장
김동진	이경신	박상애

① 신청자	삼일제약(주)
② 접수번호	20180317851 (2018.12.27.)
③ 제품명	엔타폰정200밀리그램(엔타카폰)
④ 원료약품 분량	1정(729.0 밀리그램) 중 엔타카폰(EP) 200.0밀리그램
⑤ 효능·효과	레보도파/도파 탈탄산효소억제제 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 파킨슨 증후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제의 보조치료제
⑥ 용법·용량	이 약은 각 레보도파/도파 탈탄산효소억제제(benserazide 또는 carbidopa)와 동시에 경구 투여 한다. 이 약은 레보도파 표준제제와 사용할 수 있다. 레보도파/도파 탈탄산효소억제제 서방 제제의 병용제로서 이 약의 효능은 입증되지 않았다. 이 약은 음식물과 함께 또는 단독으로 투여할 수있다. 이 약 200mg정 1정을 각 레보도파/도파 탈탄산효소억제제 용량과 투여한다. 이 약의 최고 권장 용량은 1회 200mg 1일 10회 즉 2000mg이다. 이 약은 레보도파의 효능을 증강시킨다. 그러므로 레보도파 관련 도파민성 부작용 즉 운동장애, 구역, 구토 및 환각을 감소시키기 위해서는 이 약 투여초기 1일에서 1주일이내에 간혹 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다. 레보도파의 1일 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 투여간격을 연장하거나 1회 용량을 감소함으로써 약 10 ~ 30%감소시켜야 한다. 이 약 투여를 중단할 경우 파킨슨 증상의 조절을 위하여 다른 항파킨슨 질환제, 특히 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다. 이 약은 levodopa/carbidopa 표준제제에서의 levodopa의 생체내이용율 보다 levodopa/benserazide 표준제제의 levodopa의 생체내 이용율을 약간 더(5-10%)증가시킨다. 그러므로 levodopa/benserazide 표준제제를 투여받는 환자는 이 약 투여초기 levodopa용량의 더 많은 감소가 필요할 수 있다. 신부전은 이약의 약물동력학에 영향을 미치지 않으므로 용량조절의 필요성이 없다. 그러나 투석을 받는 환자는 투여간격의 연장을 고

	려할 수 있다. 고령자 : 고령자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다. 소 아 : 18세 이하의 환자에 대한 연구는 시행되지 않았으므로 이 연령이하의 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	밀폐용기, 실온(1 ~ 30℃)보관, 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 [대조약 : 한국노바티스(주), 콤탄정200mg(엔타카폰)]
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 엔타카폰 : '89.1.1.이후 신약, 의동확보고시 [별표2] 59 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준(식약처고시)
- 제17조제4항(고변동성 약물)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
- 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 삼일제약(주) 엔타폰정200밀리그램(엔타카폰)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국노바티스(주) 콤탄정 200밀리그램(엔타카폰)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 엔타폰정200밀리그램[삼일제약(주)]과 대조약 콤탄정200밀리그램[한국노바티스(주)]을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 엔타카폰을 측정한 결과, 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 42% 이었음.

비교평가 항목치(AUC_t)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목치(C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 42%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7362~1.3584 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim6hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	콤탄정200밀리그램 [한국노바티스(주)]	2038±544	1743±971	1.33 (0.17~4.00)	1.06±1.66
시험약	엔타폰정200밀리그램 [삼일제약(주)]	2003±478	1623±551	1.33 (0.17~4.00)	1.00±0.77

기준	90% 신뢰구간*		log 0.9472 ~ 1.0228	log 0.8956 ~ 1.0800	–	–
	AUC_t	log 0.8~log 1.25				
	C_{max}	log 0.7362~log 1.3584 (변동계수** 42%)				
로그변환한 평균치의 차			log 0.9843	log 0.9835	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 37)

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

** 대조약 C_{max}의시험대상자 개체 내 변동계수(%) $= 100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } Cmax\text{의 개체내 표준편차})^2]-1}$