생물학적동등성시험 심사결과

2016년 4월 20일

담당자	연구관	과 장
장정인	이경신	박상애

① 신청자	이니스트바이오제약(주)
② 접수번호	20170023950(2017.2.1.) 20170023993(2017.2.1.) 20170024008(2017.2.1.)
③ 제품명	셀타플루캡슐75mg(오셀타미비르인산염) 셀타플루캡슐45mg(오셀타미비르인산염) 셀타플루캡슐30mg(오셀타미비르인산염)
④ 원료약품 분량	이 약 1캡슐(229mg) 중 오셀타미비르인산염(USP) 98.5mg(오셀타미비르로서 75mg) 이 약 1캡슐(139mg) 중 오셀타미비르인산염(USP) 59.1mg(오셀타미비르로서 45mg) 이 약 1캡슐(106mg) 중 오셀타미비르인산염(USP) 39.4mg(오셀타미비르로서 30mg)
⑤ 효능·효과	1. 만기 2주 이상 신생아를 포함한 소아 및 성인의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다.) 2. 1세 이상의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방(인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차요법은 백신요법이므로 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용하며 이 약은 예방접종을 대체할 수 없다.)
⑥ 용법·용량	1. 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증 : 인플루엔자 증상이 발현된 첫째 또는 둘째 날에 치료를 시작한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있으며 일부 환자에서는 음식물과 함께 복용 시 내약성이 호전될 수 있다. 1) 성인 및 13세 이상의 청소년 :

오셀타미비르로서 75mg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.

2) 1세 이상 12세 이하의 소아 :

캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 현탁액 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 2회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 2회 복용할 수 있다.

다음 용량표에 따라 투여한다.

체중	5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
≤ 15kg	30mg 씩 1일 2회	5.0mL 씩 1일 2회
15kg<, ≤ 23kg	45mg 씩 1일 2회	7.5mL 씩 1일 2회
23kg<, ≤ 40kg	60mg 씩 1일 2회	10.0mL 씩 1일 2회
> 40kg	75mg 씩 1일 2회	12.5mL 씩 1일 2회

3) 2주 이상 1세 미만 소아:

2주에서 12개월 소아 환자에 대한 권장 용량은 이 약으로서 3mg/kg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다.

다음 용량표에 따라 투여한다*.

체중	5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
3kg	9mg 씩 1일 2회	1.5mL 씩 1일 2회
4kg	12mg 씩 1일 2회	2.0mL 씩 1일 2회
5kg	15mg 씩 1일 2회	2.5mL 씩 1일 2회
6kg	18mg 씩 1일 2회	3.0mL 씩 1일 2회
7kg	21mg 씩 1일 2회	3.5mL 씩 1일 2회
8kg	24mg 씩 1일 2회	4.0mL 씩 1일 2회
9kg	27mg 씩 1일 2회	4.5mL 씩 1일 2회
10kg	30mg 씩 1일 2회	5.0mL 씩 1일 2회

* 이 표는 이 환자군의 모든 가능한 체중을 포함하고 있지 않다. 1세 미만 소아는 이 약 3mg/kg을 복용하는 것이 권장된다.

환자에게 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다.

4) 신기능장애 환자

크레아티닌 청소율이 60mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30~60 mL/min인 환자는 1일 2회 30mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10~30mL/min인 환자는 1일 1회 30mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 주기적으로

혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 하며 투여기간은 5일을 초과해서는 안된다. 만약 인플루엔자 증상이 투석 기간 사이 48시간 동안에 발생한다면 투석 시작 전 투여할 수도 있다. 복막투석의 경우 투석 후 이 약 30mg를 단회 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다.

5) 간기능장애 환자

경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 치료 시 용량조절은 필요하지 않다.

2. 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방

1) 성인 및 13세 이상의 청소년 :

감염된 사람과 가까운 접촉관계에 있는 경우, 오셀타미비르로서 75mg을 1일 1회, 10일간 경구투여한다. 감염된 사람과 접촉한지 2일내에 투여를 시작한다.

인플루엔자가 유행하는 동안 예방을 위한 권장용량은 75mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약의 안전성 및 유효성은 6주까지 증명되어 있다. 이 약물을 복용하는 동안 예방효과가 지속된다.

2) 1세 이상 12세 이하의 소아 :

캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 현탁액 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 1회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 1회, 10일간 복용할 수 있다.

다음 용량표에 따라 투여한다.

체중	10일간의 권장용량 (오셀타미비르로서)	현탁액(6mg/mL) 용량
≤ 15kg	30mg 씩 1일 1회	5.0mL 씩 1일 1회
15kg<, ≤ 23kg	45mg 씩 1일 1회	7.5mL 씩 1일 1회
23kg<, ≤ 40kg	60mg 씩 1일 1회	10.0mL 씩 1일 1회
> 40kg	75mg 씩 1일 1회	12.5mL 씩 1일 1회

환자에게 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다.

※ 1세 미만 소아에 대한 인플루엔자 A 및 B 바이러스 감염증 예방의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

3) 신기능장애 환자

크레아티닌청소율이 60mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하

	지 않으며, 30~60 mL/min인 환자는 1일 1회 30mg으로 감량하여 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10~30mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 격일 투여가 권장된다. 주기적으로 혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 2번의 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 한다. 초회 용량은 투석 시작전 투여할 수도 있다. 복막투석의 경우 주 1회 투석 후 이 약 30mg를 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다. 4) 간기능장애 환자 경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 예방시 용량조절은 필요하지 않다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 25° C 이하 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) 제25조제2항제3호 • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) • 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: (주)한국로슈 타미플루캡슐75mg(인산오셀타미비르))(공고대조약) 비교용출시험자료 (대조약: 이니스트바이오제약(주), 셀타플루캡슐75mg(오셀타미비르인산염))
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 오셀타미비르인산염 : 의동 확보 필요 대상 의약품 [별표2] 고가의약품 _120, 89년 1월 이후 신약 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
·의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시 제2016-136호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 이니스트바이오제약(주) 셀타플루캡슐75mg(오셀타미비르인산염)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 ㈜한국로슈 타미플루캡슐75밀리그램(인산오셀타미비르)과 생물학적동등성을 입증하였고, 셀타플루캡슐45mg(오셀타미비르인산염) 및 셀타플루캡슐30mg(오셀타미비르인산염)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 제제인 셀타플루캡슐75mg(오셀타미비르인산염)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 셀타플루캡슐75mg(이니스트바이오제약(주))과 대조약 타미플루캡슐75밀리그램((주)한국로슈)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 56명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 오셀타미비르를 측정하고, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim8hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	타미플루캡슐75밀리그램(인산오셀타미비르) ((주)한국로슈)	113.3± 24.2	72.97± 35.10	0.50 (0.33~4.00)	1.44 ± 0.26

시험약	셀타플루캡슐75mg(오셀타미비르인산염) (이니스트바이오제약(주))	112.2± 25.2	78.97± 43.00	0.50 (0.33~3.00)	1.58 ± 0.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9603 ≤ δ ≤1.0189	log 0.9295≤ δ ≤1.1897	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 56)

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

· 해당사항없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 셀타플루캡슐45mg 및 셀타플루30mg(이니스트바이오제약(주))은 대조약 셀타플루캡슐75mg(이니스트바이오제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였음. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.