

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 3월 12일

담당자	연구관	과 장
신보람	이윤숙	서경원

① 신청자	명문제약(주)
② 접수번호	20140174387(2014.10.13.) 20140174375(2014.10.13.) 20140174370(2014.10.13.)
③ 제품명	레티람정250밀리그램(레비티라세탐) 레티람정500밀리그램(레비티라세탐) 레티람정1000밀리그램(레비티라세탐)
④ 원료약품 분량	1정(285.00밀리그램) 중 레비티라세탐(USP) 250.0밀리그램 1정(570.0밀리그램) 중 레비티라세탐(USP) 500.0밀리그램 1정(1140.0밀리그램) 중 레비티라세탐(USP) 1000.0밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 단독요법 처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상) 2. 부가요법 - 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신 발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(4세 이상) - 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근 간대성 발작의 치료(12세 이상) - 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(12세 이상)
⑥ 용법·용량	필름코팅정제와 액제는 경구투여 하며 식사와 관계없이 투여할 수 있고, 충분한 양의 물과 함께 복용한다. 1일 용량은 1일 2회 균등한 용량으로 나누어 투여한다. 레비티라세탐 치료는 정맥 또는 경구 투여로 시작할 수 있다. 경구에서

정맥 또는 그 반대로 투여경로를 바꾸는 경우, 용량적정 없이 바로 투여할 수 있으며, 1일 총 투여량 및 투여횟수는 동일하게 유지하여야 한다.

단독요법

성인 및 16세 이상의 청소년

초회량은 1일 2회, 1회 250mg으로 시작하여, 2주 후 1일 2회, 1회 500mg으로 증량 투여하도록 한다. 임상적 반응에 따라, 2주마다 1일 500mg[1회 250mg, 1일 2회] 씩 증량할 수 있으며, 최대투여량은 1일 3000mg[1일 2회, 1회 1500mg] 이다.

부가요법

1.부분발작

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg이상인 청소년(12~17세)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 2주 내지 4주마다 1일 1000mg[1회 500mg, 1일 2회] 씩 증량 혹은 감량할 수 있으며, 최대권장용량은 1일 3000mg이다.

4세~11세의 소아 및 체중이 50kg 미만인 12~17세의 청소년

초회량은 1일 2회, 1회 10mg/kg으로 시작한다.

임상적 반응과 내약성에 따라 1일 60mg/kg[1회 30mg/kg, 1일 2회]까지 증량할 수 있으며 용량변경은 2주마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회] 초과하여 증량 혹은 감량해서는 안된다. 유효한 최저 용량을 복용한다. 체중이 50kg 이상인 소아의 용량은 성인 용량과 같다.

소아와 청소년을 위한 권장용량은 아래 표와 같다.

체중	1일 용량		
	20mg/kg/일 (1일2회)	40mg/kg/일 (1일2회)	60mg/kg/일 (1일2회)
15-20kg ⁽¹⁾	300mg-400mg/일 [1회 150-200mg씩 1일 2회]	600mg-800mg/일 [1회 300-400mg씩 1일 2회]	900mg-1,200mg/일 [1회 450-600mg씩 1일 2회]
20.1-40kg	500mg/일 [1회 250mg, 1일 2회]	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	1,500mg/일 [1회 750mg, 1일 2회]
40.1-50kg ⁽²⁾	1,000mg/일 [1회 500mg, 1일 2회]	2,000mg/일 [1회 1,000mg, 1일 2회]	3,000mg/일 [1회 1,500mg, 1일 2회]

(1) 체중이 20kg 이하인 소아의 경우, 100mg/mL 경구용 액제로 치료를 시작하는 것이 권장된다.

(2) 체중이 50kg 이상인 소아와 청소년의 용법·용량은 성인과 동일하다.

2. 소아 환자에서의 근간대성 발작(12세 이상)

이 약은 1일 2회, 1회 500mg으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 연구되지 않았다.

3. 1차성 전신 강직-간대 발작(12세 이상)

성인(18세 이상) 및 체중이 50kg이상인 청소년(12-17세)

이 약은 1일 1,000mg[1일 2회, 1회 500mg]으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 1,000mg[1회 500mg, 1일 2회]씩 증량하여 권장 1일 용량인 3,000mg[1회 1,500mg, 1일 2회]까지 증량한다. 1일 3,000mg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

체중이 50kg 미만인 12-17세의 청소년

이 약은 1일 20mg/kg [1회 10mg/kg, 1일 2회]으로 투여를 시작한다. 용량은 2주마다 1일 20mg/kg[1회 10mg/kg, 1일 2회]씩 증량하여 권장 1일 용량인 60mg/kg[1회 30mg/kg, 1일 2회]까지 증량한다. 1일 60mg/kg 미만의 용량에서 유효성은 적절히 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

레비티라세탐 청소율이 신기능과 관련되어 있으므로 환자의 신장기능에 따라 개별적으로 투여한다. 성인에서의 용량조절은 아래 표를 참조한다. 표를 이용하기 위해서 환자의 크레아티닌 청소율(CL_{Cr} , mL/min) 값이 필요하며, 성인에서는 아래 공식을 이용하여 혈청크레아티닌 (mg/dl) 수치로부터 얻을 수 있다.

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{나이(연령)}] \times \text{체중(kg)}}{72 \times \text{혈청크레아티닌(mg/dl)}} \quad (\times 0.85: \text{여성의 경우})$$

신장장애를 가진 성인 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (mL/min)	1회 용량	용 법
정상	> 80	500-1,500mg	1일 2회(12시간간격)
경증	50-80	500-1,000mg	1일 2회(12시간간격)
중등증	30-50	250-750mg	1일 2회(12시간간격)
중증	< 30	250-500mg	1일 2회(12시간간격)
말기신질환투석환자 ⁽¹⁾	-	500-1,000mg	1일 1회 ⁽²⁾

(1) 투여 첫째날에는 초기부하용량 750mg의 투여가 권장된다.

(2) 투석 후, 250-500mg의 추가용량 투여가 권장된다.

영아, 소아 및 청소년은 아래 공식을 사용한다.

$$CL_{Cr} (ml/min/1.73 m^2) = \frac{\text{키}(cm) \times ks}{\text{혈청크레아티닌}(mg/dl)}$$

ks= 0.45 (1세미만 영아) ; ks= 0.55 (13세미만 소아 및 청소년 여성)

ks= 0.7 (청소년 남성)

신장장애를 가진 소아 및 50kg미만의 청소년 환자의 용량 조정법

군	크레아티닌 청소율 (ml/min/1.73m ²)	1회 용량 및 용법
정상	> 80	10-30mg/kg(0.10-0.30 ml/kg) 1일 2회
경증	50-80	10-20mg/kg(0.10-0.20 ml/kg) 1일 2회
중등증	30-50	5-15mg/kg (0.05-0.15ml/kg) 1일 2회
중증	< 30	5-10 mg/kg (0.05-0.10ml/kg) 1일 2회
말기신질환투석환자	--	10-20mg/kg(0.10-0.20 ml/kg) 1일 1회 ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) 투여 첫째날에는 15 mg/kg(0.15ml/kg)의 부하용량투여가 권장된다.

(2) 투석 후, 5-10 mg/kg(0.05-0.10ml/kg)의 추가용량 투여가 권장된다.

5. 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.

	<p>6. 소아 경구용 제제는 안전성과 유효성 자료의 불충분으로 1개월 미만의 영아에게 권장되지 않는다. 4세 이하의 소아에서의 정제 투여는 적용되지 않으며 1개월 이상의 영아에서는 액제를 투여하여야 한다. 주사제는 16세 미만의 소아에 대해 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.</p> <p>7. 노인(65세 이상) 신기능이 약화된 노인 환자에서 용량조정이 권장된다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국유씨비제약(주), 케프라정500밀리그램(레비티라세탐)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 명문제약(주), 레티람정500밀리그램(레비티라세탐))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 레비티라세탐 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입) 품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료(기준 및 시행방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 명문제약(주) 레티람정500밀리그램(레비티라세탐)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국유씨비제약(주) 케프라정500밀리그램(레비티라세탐)과 생물학적동등성을 입증하였고, 레티람정250밀리그램 및 레티람정1000밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 레티람정500밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 레티람정500밀리그램(명문제약(주))과 대조약 케프라정500밀리그램(한국유씨비제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 레비티라세탐을 측정된 결과, 30명의 비교평가항목치(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_{0-36hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{max}(\text{hr})$	$t_{1/2}(\text{hr})$
대조약	케프라정500밀리그램 (한국유씨비제약(주))	116.37 ± 18.5	13.08 ± 2.5	0.8 ± 0.4	7.4 ± 0.8

시험약	레티람정500밀리그램 (명문제약(주))	114.92±18.4	12.95±2.6	0.7±0.3	7.4±1.1
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.97~1.00	log 0.94~1.05	-	-

(평균값±표준편차, 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

2-1. 레티람정250밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 레티람정250mg(명문제약(주))은 대조약 레티람정500mg(명문제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-2. 레티람정1000밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 상 치료용량 범위 내에서 레비티라세탐의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
- "KEPRA(UCB, Brand name)" FDA Review(1999) 참고

2) 비교용출시험자료

- 시험약 레티람정1000mg(명문제약(주))은 대조약 레티람정500mg(명문제약(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.