

생물학적동등성시험 심사결과

2018년 3월 22일

담당자	연구관	과 장
명용	변정아	박상애

① 신청자	환인제약(주)
② 접수번호	20150196256(2015.11.10.) 20170271172(2017.12.22.)
③ 제품명	쿠에타핀정25밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염) 쿠에타핀정50밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(64.06mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) 28.78mg(쿠에타핀으로서 25mg) 이 약 1정(128.12mg) 중 쿠에티아핀푸마르산염(별규) 57.56mg(쿠에타핀으로서 50mg)
⑤ 효능·효과	1. 정신분열병 2. 양극성장애 - 양극성장애 1형과 관련된 조증삽화의 급성 치료 - 양극성장애의 우울삽화의 급성 치료 - 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울삽화에 반응을 보인 환 자들에 있어서, 양극성장애의 재발방지
⑥ 용법·용량	1. 정신분열병 - 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 처음 4일간 의 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이다. 4일 이후부터는 300 ~ 400 mg의 1일 상용유 효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내 약성에 따라 용량이 150 ~ 750 mg/일 내에서 조절될 수 있다. - 성인 정신분열병 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요 법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 받아야 한다. 2. 양극성장애 (1) 양극성장애 1형과 관련된 조증삽화의 급성 치료 : - 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 단독요법 으로서 또는 기분안정제(리튬이나 발프로산)의 보조요법으로

서 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 100 mg, 2일째 200 mg, 3일째 300 mg, 4일째 400 mg이다. 6일째까지 1일 총 용량 800 mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가하여야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 200 ~ 800 mg/일 내에서 조절될 수 있으며 1일 사용유효용량은 400 ~ 800 mg이다.

(2) 양극성장애와 관련된 우울증의 치료 :

- 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침 전 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째에 300 mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증 임상시험에서는 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg, 5일째 400 mg, 8일째 600 mg까지 투여하였다. 1일 권장용량은 300 mg 이다. 항우울 효과는 300 mg과 600 mg 모두에서 나타났으나, 600 mg에서 추가적인 이점은 없었다. 300 mg 이상의 증량은 양극성 장애 치료 경험이 있는 의사로부터 시작되어야 한다. 약에 대한 내약성이 있는 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200 mg 까지 감량 가능한 것으로 알려졌다.

(3) 양극성 장애의 재발방지 :

- 성인 : 양극성장애와 관련된 조증, 혼재삽화, 우울삽화 재발방지를 위하여, 양극성장애의 급성 치료에 쿼티아핀에 반응하였던 환자들은 동일용량으로 유지되어야 한다. 임상 반응 및 각 환자의 내약성에 따라 1일 2회 투여 용량으로서 300 ~ 800 mg/일의 범위로 조절 가능하다. 유지요법으로서 최소한의 유효 용량이 사용되는 것이 중요하다.

3. 고령자 : 다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여 시에 주의해서 투여해야 한다. 고령 환자는 이 약 25 mg/일로 투여를 시작하여 1일 25 ~ 50 mg씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일 수 있다.

4. 소아 및 청소년 : 이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.

5. 신장애 및 간장애 환자 : 쿼티아핀의 경구 투여 후 클리어런스는 신장애 및 간장애 환자에서 약 25% 감소된다. 쿼티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간기능 장애가 알려진 환자에서는 주의 깊게 투여해야 한다. 신장애 및 간장애 환자는 이 약 25 mg/day

	로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25 ~ 50 mg씩 점차적으로 증량한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 30℃ 이하 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	·생물학적동등성시험결과보고서 [대조약: 한국아스트라제네카(주), 쉐로켈정25밀리그램] ·비교용출시험결과보고서 [대조약: 환인제약(주), 쿠에타핀정25밀리그램]
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 쿠에티아핀 : 의동확보대상 별표2 고가의약품 137번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<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
 - 유효성분의 선형소실 약물동태
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 환인제약(주) 쿠에타핀정25밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)은 의약품의 품목허가· 신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 세로켈정25밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 환인제약(주) 쿠에타핀정50밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 환인제약(주) 쿠에타핀정25밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 쿠에타핀정25밀리그램[환인제약(주)]과 대조약 세로켈정25밀리그램[한국아스트라제네카(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 쿠에티아핀을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서, 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	썬로켈정25밀리그램 [한국아스트라제네카주]	221.0±86.50	80.60±39.50	0.75(0.50~3.00)	4.09±0.96
시험약	쿠에타핀정25밀리그램 [환인제약주]	222.0±92.40	72.20±35.0	0.75(0.50~4.00)	4.04±1.00
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9288 ~ 1.0557	log 0.8208 ~ 1.0163	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 47)

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 범위내에서 쿠에티아핀의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약의 쿠에타핀정50밀리그램(환인제약(주))은 대조약 쿠에타핀정25밀리그램(환인제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약 과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.