

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 10월 14일

담당자	연구관	과 장
이주현	이경신	김호정

① 신청자	(주)한국파마
② 접수번호	20190115275(2019.07.10.) -
③ 제품명	니자티드정150밀리그램(니자티딘) 니자티드정(니자티딘)
④ 원료약품 분량	1정(400.6밀리그램) 중 니자티딘(USP) 150밀리그램 1정(200.3밀리그램) 중 니자티딘(USP) 75밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 활동성 위·십이지장 궤양 치료 및 십이지장 궤양 재발방지 2. 내시경상으로 진단된 미란성 및 궤양성 식도염, 위식도 역류질환(GERD)에 기인한 가슴쓰림(heartburn) 증상의 치료 3. 다음 질환의 위점막병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선: 급성위염, 만성위염의 급성 악화기
⑥ 용법·용량	1. 활동성 위·십이지장 궤양 치료 성인은 니타지틴으로서 1회 300mg을 1일 1회 취침시에 투여하거나, 1회 150mg을 1일 2회 아침, 저녁으로 경구 투여한다. 대부분 4주 이내에 치유되지만 필요한 경우 8주까지 투여한다. 활동성 위궤양의 경우 악성여부를 반드시 치료전에 확인해야 한다. 2. 십이지장 궤양 재발방지 성인은 십이지장 궤양 치유 후 1회 150mg을 1일 1회 취침시에 경구투여한다. 치료는 1년까지 계속될 수 있으며, 그 이상의 장기 투여에 대한 결과는 알려져 있지 않다. 3. 위식도 역류질환 성인은 1회 150mg을 1일 2회 아침, 저녁 경구투여한다. 치료는 12주까지 계속될 수 있다.

	<p>4. 위점막병변 개선 성인은 1회 150mg을 1일 2회 아침, 저녁으로 2주간 경구투여한다.</p> <p>5. 중증 신장기능 부전 환자를 위한 투여량 조정 신장기능 부전환자에 대한 투여량은 다음과 같이 감량하여 조정해야 한다.</p> <table border="1" data-bbox="443 548 1439 795"> <thead> <tr> <th></th> <th>크레아티닌 청소율</th> <th>투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>활동성 십이지장궤양</td> <td>20~50 ml/분</td> <td>1일 150mg</td> </tr> <tr> <td>위식도 역류질환(GERD)</td> <td rowspan="2">< 20 ml/분</td> <td rowspan="2">격일로 150mg</td> </tr> <tr> <td>양성 위궤양</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">유지요법</td> <td>20~50 ml/분</td> <td>격일로 150mg</td> </tr> <tr> <td>< 20 ml/분</td> <td>매 3일마다 150mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>일부 고령자는 크레아티닌 청소율이 50mL/분 미만으로 저하되어 있을 수 있으며, 신장기능 부전환자를 대상으로 한 약물동력학 자료에 근거하면 이와 같은 환자에서도 신장기능저하에 따른 투여용량을 감소시켜야 한다. 신장기능 부전환자에서 이와 같은 약물 투여용량 감소가 미치는 임상적 영향에 대해서는 평가된 바 없다.</p>		크레아티닌 청소율	투여량	활동성 십이지장궤양	20~50 ml/분	1일 150mg	위식도 역류질환(GERD)	< 20 ml/분	격일로 150mg	양성 위궤양	유지요법	20~50 ml/분	격일로 150mg	< 20 ml/분	매 3일마다 150mg
	크레아티닌 청소율	투여량														
활동성 십이지장궤양	20~50 ml/분	1일 150mg														
위식도 역류질환(GERD)	< 20 ml/분	격일로 150mg														
양성 위궤양																
유지요법	20~50 ml/분	격일로 150mg														
	< 20 ml/분	매 3일마다 150mg														
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) · 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시) 															
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <p>[대조약 : 경동제약(주), 자니틴정(니자티딘)]</p> <p>비교용출시험자료</p> <p>[대조약: 한국과마쥬, 니자티드정(니자티딘)]</p>															
⑪ 검토결과	시정적합															
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 니자티딘 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표1] 상용의약품186번</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)
- 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험 결과보고서
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)한국파마 니자티드정(니자티딘)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 경동제약(주) 자니틴정(니자티딘)과 생물학적동등성을 입증하였고, (주)한국파마 니자티드정150밀리그램(니자티딘)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 니자티드정(니자티딘)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 니자티드정[(주)한국파마]과 대조약 자니틴정[경동제약(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 23명의 혈중약물농도를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0~12hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자니틴정 (경동제약(주))	2.693±0.596	1.027±0.229	1.00 (0.50~4.00)	1.75±0.39

시험약	니자티드정 ((주)한국파마)	2.669±0.664	0.963±0.259	1.00 (0.50~3.00)	1.72±0.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8951 ~ 1.0770	log 0.8334 ~ 1.0225	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 23)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거자료를 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 니자티딘의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

- Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol.17, No. 2 (Feb. 1989) page. 495-508

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 니자티드정150mg[(주)한국파마]은 대조약 니자티드정[(주)한국파마]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.