생물학적동등성시험 심사결과 공개

2017년 10월 12일

담당자	담당자	연구관	과 장
윤한나	김유경	이경신	박상애

① 신청자	광동제약(주)
② 접수번호	20170170166(2017.7.25.)
③ 제품명	에리니토정10mg(에베로리무스)
④ 원료약품 분량	1정(500.0 밀리그램) 중 에베로리무스(별규) 10.0밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 비스테로이드성 아로마타제 저해제에 불응성인, 에스트로겐 수용체 양성, HER-2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서 엑스메스탄과 병용투여 2. 췌장에서 기원한 진행성 신경내분비종양 (pNET) 3. 위장관 또는 폐 기원의 진행성(절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성)의 고도로 분화된 비기능적 신경내분비종양 (GI/Lung NET) 4. VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 5. 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증 (TSC)과 관련된뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA) 이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다. 6. 즉각적인 수술이 요구되지 않는, 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 이 약의 유효성은 반응률에 근거하였다.
⑥ 용법·용량	이 약은 1일 1회 매일 일정한 시간에 복용하며, 계속해서 식사와 함께 복용하거나 또는 계속해서 공복 시에 복용한다. 이 약은 물 한 컵과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수지 말아야 한다. 약을 삼키기 어려운 경우, 이 약을 물(약 30 mL)에 넣고 잘 저어 완전히 분산시킨 후(약 7분), 즉시 마신다. 마신 후, 컵에 같은 양의 물을 넣어 헹구고, 그 물을 다 마셔 약을 완전히 복용해야 한다.

	이 약의 투여는 항암 요법에 대한 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다. 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. 1. 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 권장용량 성인 환자 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg 경구 투여이다. 2. 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA) 용량은 Dubois 계산식을 이용, 체표면적(Body Surface Area; BSA, m^2)에 근거하여 개인화된다. (W; 체중(kg), H; 신장(cm)) BSA = $(W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$ 시작용량 및 최저 혈중 농도 TSC와 관련된 SEGA환자 치료시 이 약의 권장 시작 용량은 4.5 mg/m^2 이다.(가장 근접한 용량(n)정을 투여한다) 약은 이 약의 다른 용량과 혼합하여 총 투여 용량을 맞출 수 있다. 최저 혈중 농도 5-15 ng/mL에 도달하기 위해 용량은 적정되어야 한다. 최적의 임상적 반응을 위한 최저 혈중 농도에 도달하도록 2.5 mg 씩 증량함으로써 용량을 적정해야 한다. 용량을 적정할 때에는 유효성, 안전성, 병용 약물, 그리고 현재 최저 혈중 농도를 고려하여야 한다. 용량 적정은 간단한 비례식으로 계산될 수 있다: 새로운 에베로리무스 용량 = 현재 용량 x (목표 농도/현재 농도) 예를 들어, 현재 BSA를 바탕으로 항정상태농도(steady status concentration)가 4 ng/mL인 환자의 용량이 2.5 mg인 경우, 최저 농도를 5 ng/mL 이상(예.8 ng/mL)으로 도달하기 위한 새로운 에베로리무스 용량은 5 mg이 된다(현재 일일 용량에서 2.5 mg 증량). 용량 변경 이후 1-2주 내에 최저 혈중 농도가 평가되어야

한다. 변경된 용량이 2.5 mg의 배수가 되지 않을 경우, 가장 근접한 용량을 투여한다.

용량 모니터링
치료 시작 또는 용량 변경 후 약 1-2주 내에 에베로리무스의 전체 혈중 농도가 평가되어야 한다.
SEGA 부피를 이 약의 투여 시작 약 3개월 후에 평가하고, SEGA 부피의 변화, 상응하는 최저 혈중 농도 및 내약성을 고려하여 용량을 조정한다.
일단 안정된 용량이 얻어지면, 체표면적이 바뀐 환자는 매 3-6개월마다, 체표면적이 안정적인 환자는 매 6-12개월마다 최저혈중농도를 모니터링 해야 한다.

3. 용량 조정

(1)이상반응: 중증 또는 견딜 수 없는 약물 이상반응이 나타날 경우, 일시적 용량 감소나 투약 중단이 필요할 수 있다. 용량 감량이 필요한 경우, 기존에 투여하던 용량의 약 50%의 용량이 권장된다. 이 약 한 정의 최저 용량보다 낮은 용량으로 감량시, 2일마다 투여하는 것을 고려한다.

다음 표에는 약물이상반응 관리시 권장되는 이 약의 용량 감량 및 투약 중단에 대해 요약되어 있다. 일반적인 관리에 대한 권장도 제시하고 있다. 개인에 대한 유익성/위험성 평가에 근거하여 의사의 임상적인 판단에 의해 관리 계획이 세워져야 한다.

[표] 약물이상반응시 용량 조정 및 권장되는 관리

약물이상반응	중증도[a]	용량조정[b] 및 권장되는 관리
비감염성 폐렴	1등급 무증상, 중재가 필요하지 않은 임상적 또는 진단적 소견만 보이는 경우	용량조정이 필요하지 않음 적절한 모니터링을 시작함
	2등급 일상생활(ADL[c])에 영향을 미치지 않을 정도의 증상	투약 중단을 고려, 감염을 배제하고 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 코르티코스테로이드 투약 고려 저용량에서 투약 재시작 4주 이내에 회복되지 않으면 투약 중단
	3등급 일상생활(ADL[c])에 영향을 미칠정도의 중증의 증상 및 산소처방	증상이 1등급 미만으로 해결될 때까지 투약 중단, 감염을 배제하고 증상이 1등급 미만으로 해결될 때까지 코르티코스테로이드 투약 고려 저용량에서 투약 재시작 비감염성 폐렴이 3등급으로 재발하면 투약중단 고려
	4등급 긴급한 중재가 필요한 (예, 기관절개 또는 삽관) 생명을 위협하는 호흡기계 증상	투약 중단, 감염을 배제하고, 코르티코스테로이드 투약 고려

	구내염	1등급 무증상, 또는 중재가 필요하지 않은 경증의 증상	용량조정이 필요하지 않음 비알콜성물 또는 소금물(0.9%)로 하루에 여러 번 입안을 헹군다.
		2등급 경구 섭취를 방해하지 않으며 조절식단 처방이 필요한 중등도의 통증	1등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작 구내염이 2등급으로 재발한다면 1등급 이하로 회복될 때까지 투약을 중단. 저용량에서 투약 재시작 국소 코르티코스테로이드(트리암시놀론 구강 연고)와 병용하거나 병용하지 않고, 국소 진통 입안 치료제(예, 벤조카인, 부틸아미노벤조에이트, 테트라카인 염산염, 멘톨 또는 페놀)로 치료[d]
		3등급 경구 섭취를 방해하는 중증의 통증	1등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작 국소 코르티코스테로이드(트리암시놀론 구강 연고)와 병용하거나 병용하지 않고, 국소 진통 입안 치료제(예, 벤조카인, 부틸아미노벤조에이트, 테트라카인 염산염, 멘톨 또는 페놀)로 치료[d]
		4등급 긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과	투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료
	기타 비혈액학적 독성 (대사적 반응 제외)	1등급	독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함
		2등급	독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함 독성이 내약되지 않는다면 1등급 이하로 회복될 때까지 투약 중단, 같은 용량에서 투약 재시작 독성이 2등급으로 재발한다면 1등급 이하로 회복될 때까지 투약 중단. 저용량에서 투약 재시작
		3등급	1등급 이하로 회복 될 때까지 일시적으로 투약 중단, 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함 저용량에서 투약 재시작 고려 기타 비혈액학적 독성이 3등급으로 재발한다면 투약을 중단.
		4등급	투약을 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함
	대사적 반응 (예, 고혈당증, 이상지질혈증)	1등급	용량조정이 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함
		2등급	용량조정이 필요하지 않음 적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함
		3등급	일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작 적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함
		4등급	투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함
	저혈소판증 (혈소판 수 감소)	1등급 (< 정상하한[e] - 75,000/mm^3; <정상하한[e] - 75.0 x 10^9/L)	용량조정이 필요하지 않음
		2등급 (< 75,000-50,000/mm^3; < 75.0 – 50.0 x 10^9/L)	1등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작
		3등급 (< 50,000-25,000/mm^3; < 50.0 – 25.0 x 10^9/L) 또는 4등급 (< 25,000/mm^3; < 25.0 x 10^9/L)	1등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작

호중구감소증 (중성구 수 감소)	1등급 (< 정상하한[e] - 1,500/mm³; < 정상하한[e] - 1.5 x 10⁹/L) 또는 2등급 (< 1,500-1,000/mm³; < 1.5 – 1.0 x 10⁹/L)	용량조정이 필요하지 않음
	3등급 (< 1,000-500/mm³; < 1.0 – 0.5 x 10⁹/L)	2등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작
	4등급 (< 500/mm³; < 0.5 X 10⁹/L)	2등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작
열성 호중구감소증	3등급 단 회 체온 > 38.3 ℃ 또는 1시간 이상의 지속적 체온≥ 38 ℃를 동반한 절대호중구수[f] < 1,000/mm³	2등급으로 회복되고 열이 사라질 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작
	4등급 긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과	투약 중단

a 중증도 등급 기술: 1=경증의 증상; 2=중등도의 증상; 3= 중증의 증상; 4=생명을 위협하는 증상
NCI-CTCAE에 따른 등급
b 용량 감량이 필요하면 권장 용량은 기존 투약 용량의 약 50% 용량이다.
c Activities of daily living(ADL)
d 구내염 치료시 입안 궤양을 악화시킬 수 있으므로 알코올, 과산화수소, 요오드, 타임 유도체를 포함하는 제제의 사용은 피해야 한다.
e 정상하한(Lower limit of normal, LLN)
f 절대호중구수(Absolute Neutrophil Count, ANC)

소아 환자
- 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 : 만 18세 미만의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA) : 1세 이상의 소아 환자에서 이 약의 권장 용량은 성인

	환자에서와 일치한다. 이 약은 1세 미만의 TSC와 관련된 SEGA 환자와 간장애가 있는 18세 미만의 TSC와 관련된 SEGA 환자에서 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 고령 환자 (만 65세 이상) 고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애 환자 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애 환자 - 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종: • 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 1일 7.5mg 이다. 내약하지 못하는 경우, 5mg까지 감량할 수 있다. • 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 1일 5mg 이다.내약하지 못하는 경우, 2.5mg까지 감량할 수 있다. • 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다. 치료상의 이익이 위험성을 상회할 경우에만 투여하되, 1일 2.5mg을 넘지 않도록 한다. 환자의 간 상태(Child-Pugh)가 치료 도중 변화하였을 경우 용량을 조절해야한다. - 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA) (1) 18세 이상 환자 • 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 BSA에 근거해 계산된 용량의 75% 이다.(가장 근접한 용량(1정)을 투여한다.) • 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 BSA에 근거해 계산된 용량의 50% 이다.(가장 근접한 용량(1정)을 투여한다.) • 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다. 에베로리무스의 전체 혈중 최저 농도가 투약 시작 1 - 2주 후 또는 간상태(Child-Pugh)의 변화 후에 측정되어야 한다. 용량은 최저 농도 5-15ng/mL 도달을 위해 적정되어야 한다. 치료기간동안

	환자의 간상태(Child-Pugh)가 변하면 용량을 조정해야한다. (2) 18세 미만 환자 이 약은 간장애를 보유한 18세 미만의 TSC와 관련된 SEGA환자에게 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 1-30℃에서 습기를 피해 차광 보관 제조일로부터 30개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (10.0밀리그램) (대조약: 한국노바티스(주), 아피니토정10.0밀리그램(에베로리무스))
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 에베로리무스: 1989년 1월 1일 이후 허가받은 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제3항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 광동제약㈜ 에리니토정10mg(에베로리무스)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국노바티스㈜ 아피니토정10밀리그램(에베로리무스)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 에리니토정10mg(광동제약㈜)과 대조약 아피니토정10밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 에베로리무스를 측정한 결과, 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	
		$AUC_{0-120hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	아피니토정10밀리그램 (한국노바티스㈜)	649.0±227.8	91.84±21.69	1.00(0.50~4.00)	35.83±6.35
시험약	에리니토정10mg (광동제약㈜)	619.9±181.3	99.54±24.26	0.75(0.50~3.00)	36.83±5.11
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9165~ 1.0239	log0.9789~ 1.2030	-	-

(평균값±표준편차, n=31)

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