# 생물학적동등성시험 심사결과

2020년 2월 19일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 신보람 | 이경신 | 김호정 |

| | |
|---|---|
| ① 신청자 | 광동제약(주) |
| ② 접수번호 | 20190183898(2019.11.28.) |
| ③ 제품명 | 에리니토정5밀리그램(에베로리무스) |
| ④ 원료약품 분량 | 1정(250밀리그램) 중 에베로리무스(별규) 5.00밀리그램 |
| 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<br>2. 췌장에서 기원한 진행성 신경내분비종양 (pNET)<br>3. 위장관 또는 폐 기원의 진행성(절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성)의 고도로 분화된 비기능적 신경내분비종양 (GI/Lung NET)<br>4. VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암<br>5. 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)<br>이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다.<br>6. 즉각적인 수술이 요구되지 않는, 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종<br>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.<br>이 약의 투여는 항암 요법에 대한 사용경험이 있는 의사에 의해 시작 |

| | |
|---|---|
| | 되어야 한다.<br>약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.<br>1. 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종<br>권장용량<br>성인 환자<br>이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg 경구 투여이다.<br>2. 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)<br>용량은 Dubois 계산식을 이용, 체표면적(Body Surface Area; BSA, $m^2$)에 근거하여 개인화된다. (W; 체중(kg), H; 신장(cm))<br>BSA = ($W^{0.425}$ x $H^{0.725}$) x 0.007184<br>시작용량 및 최저 혈중 농도<br>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.<br>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:<br>새로운 에베로리무스 용량 = 현재 용량 x (목표 농도/현재 농도)<br>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.<br>용량 모니터링<br>치료 시작 또는 용량 변경 후 약 1-2주 내에 에베로리무스의 전체 혈중 농도가 평가되어야 한다.<br>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 약한 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<br>무증상, 중재가 필요하지 않은 임상적 또는 진단적 소견만 보이는 경우 | 용량조정이 필요하지 않음<br>적절한 모니터링을 시작함 |
| | 2등급<br>일상생활(ADL[c])에 영향을 미치지 않을 정도의 증상 | 투약 중단을 고려, 감염을 배제하고 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 코르티코스테로이드 투약 고려<br>저용량에서 투약 재시작<br>4주 이내에 회복되지 않으면 투약 중단 |
| | 3등급<br>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<br>저용량에서 투약 재시작<br>비감염성 폐렴이 3등급으로 재발하면 투약중단 고려 |
| | 4등급<br>긴급한 중재가 필요한 (예. 기관절개 또는 삽관) 생명을 위협하는 호흡기계 증상 | 투약 중단, 감염을 배제하고, 코르티코스테로이드 투약 고려 |
| 구내염 | 1등급<br>무증상, 또는 중재가 필요하지 않은 경증의 증상 | 용량조정이 필요하지 않음<br>비알콜성물 또는 소금물(0.9%)로 하루에 여러 번 입안을 헹군다. |
| | 2등급<br>경구 섭취를 방해하지 않으며 조절식단 처방이 필요한 중등도의 통증 | 1등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>같은 용량에서 투약 재시작<br>구내염이 2등급으로 재발한다면 1등급 이하로 회복될 때까지 투약을 중단. 저용량에서 투약 재시작<br>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<br>경구 섭취를 방해하는 중증의 통증 | 1등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>저용량에서 투약 재시작<br>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<br>긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과 | 투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료 |
| | 기타 비혈액학적 독성 (대사적 반응 제외) | 1등급 | 독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음<br>적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함 |
| | | 2등급 | 독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음<br>적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함<br>독성이 내약되지 않는다면 1등급 이하로 회복될 때까지 투약 중단, 같은 용량에서 투약 재시작<br>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<br>저용량에서 투약 재시작 고려<br>기타 비혈액학적 독성이 3등급으로 재발한다면 투약을 중단. |
| | | 4등급 | 투약을 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함 |
| | 대사적 반응 (예, 고혈당증, 이상지질혈증) | 1등급 | 용량조정이 필요하지 않음<br>적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함 |
| | | 2등급 | 용량조정이 필요하지 않음<br>적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함 |
| | | 3등급 | 일시적으로 투약 중단<br>저용량에서 투약 재시작<br>적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함 |
| | | 4등급 | 투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함 |
| | 저혈소판증 (혈소판 수 감소) | 1등급<br>(< 정상하한[e] – 75,000/$mm^3$;<br><정상하한[e] – 75.0 x $10^9$/L) | 용량조정이 필요하지 않음 |
| | | 2등급<br>( < 75,000–50,000/$mm^3$;<br>< 75.0 – 50.0 x $10^9$/L) | 1등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>같은 용량에서 투약 재시작 |
| | | 3등급<br>( < 50,000–25,000/$mm^3$;<br>< 50.0 – 25.0 x $10^9$/L)<br>또는<br>4등급<br>(< 25,000/$mm^3$; <25.0 x $10^9$/L) | 1등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>저용량에서 투약 재시작 |
| | 호중구감소증 (중성구 수 감소) | 1등급<br>(< 정상하한[e] – 1,500/$mm^3$; | 용량조정이 필요하지 않음 |

| | | |
|---|---|---|
| | < 정상하한[e] – 1.5 x $10^9$/L)<br>또는<br>2등급<br>(< 1,500–1,000/$mm^3$;<br>< 1.5 – 1.0 x $10^9$/L)<br><br>3등급<br>(< 1,000–500/$mm^3$;<br>< 1.0 – 0.5 x $10^9$/L)<br><br>4등급<br>(< 500/$mm^3$; <0.5 X $10^9$/L) | <br><br><br><br><br>2등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>같은 용량에서 투약 재시작<br><br><br><br>2등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단<br>저용량에서 투약 재시작 |
| 열성 호중구감소증 | 3등급<br>단 회 체온 >38.3 ℃<br>또는<br>1시간 이상의 지속적 체온≥ 38 ℃를 동반한 절대호중구수[f] < 1,000/$mm^3$<br><br>4등급<br>긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과 | 2등급으로 회복되고 열이 사라질 때까지 일시적으로 투약 중단<br>저용량에서 투약 재시작<br><br><br><br>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)<br>고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.<br>신장애 환자<br>신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.<br>간장애 환자<br>- 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종:<br>• 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 1일 7.5mg 이다. 내약하지 못하는 경우, 5mg까지 감량할 수 있다.<br>• 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 1일 5mg 이다.내약하지 못하는 경우, 2.5mg까지 감량할 수 있다.<br>• 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다. 치료상의 이익이 위험성을 상회할 경우에만 투여하되, 1일 2.5mg을 넘지 않도록 한다.<br>환자의 간 상태(Child-Pugh)가 치료 도중 변화하였을 경우 용량을 조절해야한다.<br>- 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)<br>(1) 18세 이상 환자<br>• 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 BSA에 근거해 계산된 용량의 75% 이다.(가장 근접한 용량(1정)을 투여한다.)<br>• 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 BSA에 근거해 계산된 용량의 50% 이다.(가장 근접한 용량(1정)을 투여한다.)<br>• 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다.<br>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.<br>(2) 18세 미만 환자<br>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 18개월 |
| ⑧ 관련조항 | ·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)<br>·의약품동등성시험기준(식약처고시) |

| | |
|---|---|
| ⑩ 제출자료 | 생물학적동등성시험결과보고서<br>[대조약: 한국노바티스(주), 아피니토정10밀리그램(에베로리무스)]<br>비교용출시험자료<br>[대조약: 광동제약(주), 에리니토정10mg(에베로리무스)) |
| ⑪ 검토결과 | 시정적합 |
| ※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가 신청<br>- 에베로리무스 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약<br><br>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서 | |

# <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료
   - 비교용출시험자료

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 광동제약(주) 에리니토정10mg(에베로리무스)는 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국노바티스(주) 아피니토정10밀리그램(에베로리무스)와 생물학적동등성을 입증하였고, 에리니토정5밀리그램(에베로리무스)는 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 에리니토정10mg(에베로리무스)와의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 에리니토정10mg[광동제약(주)]과 대조약 아피니토정10밀리그램[한국노바티스(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 에베로리무스를 측정한 결과, 비교평가 항목치($AUC_t$, $C_{max}$)를 로그 변환하여 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) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 아피니토정10밀리그램 [한국노바티스(주)] | 649.0±227.8 | 91.84±21.69 | 1.00 (0.50~4.00) | 35.83±6.35 |
| 시험약 | 에리니토정10mg [광동제약(주)] | 619.9±181.3 | 99.54±24.26 | 0.75 (0.50~3.00) | 36.83±5.11 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | log 0.9165 ~<br>1.0239 | log 0.9789 ~<br>1.2030 | - | - |

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

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

### 2) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 에리니토정5밀리그램[광동제약(주)]은 대조약 에리니토정10mg[광동제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.