<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2013년 1월 30일

담당자	연구관	과 장
정서정	안미령	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가변경)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20130004032 (2013.1.9.) 20130004033 (2013.1.9.) 20130004034 (2013.1.9.) 20130019011 (2013.1.30.)
③ 제 품 명	써티칸정0.25밀리그램(에베로리무스) 써티칸정0.5밀리그램(에베로리무스) 써티칸정0.75밀리그램(에베로리무스) 써티칸정1.0밀리그램(에베로리무스)	④ 분류번호	142(자격요법제), 전문, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	(전과동일) **써티칸정0.25밀리그램(에베로리무스)** 이 약 1정(80mg) 중 에베로리무스(별규) 0.25mg **써티칸정0.5밀리그램(에베로리무스)** 이 약 1정(125mg) 중 에베로리무스(별규) 0.5mg **써티칸정0.75밀리그램(에베로리무스)** 이 약 1정(187.5mg) 중 에베로리무스(별규) 0.75mg **써티칸정1.0밀리그램(에베로리무스)** 이 약 1정(250mg) 중 에베로리무스(별규) 1.0mg		
⑥ 성 상	(전과동일) **써티칸정0.25밀리그램(에베로리무스)** 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "C",다른 한면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제 **써티칸정0.5밀리그램(에베로리무스)** 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "CH",다른 한면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제 **써티칸정0.75밀리그램(에베로리무스)** 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는 "CL",다른 한면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제 **써티칸정1.0밀리그램(에베로리무스)** 백색에서 황색의 원형의 편평하고 빗각의 가장자리의 모양을 가지는 한쪽면에는		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	"CU",다른 한면에는 "NVR"이 새겨져 있는 정제
⑦ 신청효능・효과	**신장 및 심장 이식** 경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 이식 거부 반응의 예방. 신장 및 심장 이식에서 사용 시 이 약은 마이크로에멀젼 제형의 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용하여 투여한다. **간이식** 간 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 이식 거부 반응의 예방. 간 이식에서 사용 시, 이 약은 타크로리무스 및 코르티코스테로이드와 병용해서 투여한다.
⑧ 신청용법・용량	이 약의 투여는 장기이식후의 면역억제요법을 실시한 경험이 있으며 에베로리무스의 전체 혈중농도모니터링을 실시할 수 있는 의사에 의해서만 개시, 유지되어야 한다. 이 약은 마이크로에멀젼 제형의 사이클로스포린과 코르티코스테로이드 또는 타크로리무스와 코르티코스테로이드를 병용투여한다. 이 약과 사이클로스포린과의 장기간 병용투여에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 필요하며 환자의 임상적 반응을 고려하여 사이클로스포린의 용량을 감소시킬 필요가 있다. **성인** : 이 약은 신장과 심장이식 환자에게 이식 후 가능한 빠른 시간 내에 초기용량으로 1회 0.75mg을 1일 2회 경구투여(1일 총1.5mg) 한다. 간 이식 환자에게 이식 후 약 4주째에 초회 용량으로 1.0mg을 1일 2회(1일 총 2.0mg) 경구 투여한다. 이 약의 일일 용량은 식사와 관계 없이 일정하게 2회 분할 투여 되어야 하며, 마이크로에멀젼 제형의 사이클로스포린 또는 타크로리무스와 병용투여 한다. 이 약은 경구투여용으로만 사용한다. 이 약은 물과 함께 한꺼번에 삼켜야 하며, 투여 전에 분쇄해서는 안된다. 이 약을 투여받은 환자의 혈중농도, 내약성, 환자 개인반응, 병용약물의 변화, 임상상황에 따라 용량이 조정될 수 있다. 용량조정은 4-5일 간격으로 이루어질 수 있다. 신장이식 환자에게 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 미코페놀레이트 모페틸(MMF)을 대조로 한 2개의 임상시험[시험 B201(N=588) ; 시험 B251(N=583)]이 실시되었다. 2개의 임상시험에서 이식 후 6개월 때 유효성 실패율(생검으로 확증된 급성거부반응, 이식소실 및 사망, 이식소실, 사망, 추적실패율)은 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)에서 대조약(미코페놀레이트 모페틸, MMF) 투여군과 대등한 유효성을 나타내었고, 12개월 때 측정한 이식소실, 사망, 추적실패율은 3.0mg/day 투여군에서 대조약(MMF) 투여군과 대등한 효과를 나타내었으나, 한 개의 임상시험(시험B251)에서 1.5mg/day 투여군의 12개월 때 측정한 이식소실, 사망, 추적실패율은 대조약보다 유의하게 높았다. 신장이식 환자에서 에베로리무스 3.0mg/day 투여 시 1.5mg/day 용량에 대한 효력의 이점은 확립되지 않았으며 에베로리무스 3.0mg/day을 투여 받은 환자에서는 1.5mg/day 및 MMF를 투여 받은 환자보다 내약성이 좋지 않았다. 심장이식 환자를 대상으로 아자치오프린을(AZA)을 대조로 하여 실시된 이 약(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)의 임상시험(N=634)에서, 1차 유효성 평가변수[이

식 후 6개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응, 혈역학적 요소(hemodynamic compromise)와 관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서 이 약 투여군(에베로리무스 1.5mg/day, 3mg/day)이 대조약(아자치오프린, AZA) 투여군보다 우월함을 입증하였으나, 이식 후 6개월 때 생검으로 입증된 grade 3A 이상의 급성거부반응을 제외한 유효성 평가변수[혈역학적 요소(hemodynamic compromise)와 관련된 급성 거부반응, 이식소실, 사망, 추적실패율]에서는 대조군과 유사한 결과를 나타내었다. 심장이식 환자에서 에베로리무스 1.5mg/day 투여군보다 3.0mg/day 용량 투여군에서 효력의 이점이 있었으나 에베로리무스 3.0mg/day을 투여받은 환자에서는 1.5mg/day 및 아자치오프린을 투여받은 환자보다 내약성이 좋지 않았다(사용상의 주의사항 참조).

18세 미만의 소아 : 이 약은 18세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다.

노인환자(65세 이상) : 65세 이상의 환자에서의 임상경험이 제한적이긴 하지만, 65-70세 이상의 환자에서의 에베로리무스의 약동학에 있어서 건강한 성인 환자와 명백한 차이는 없다.

신기능장애환자 : 용량조정이 요구되지 않는다.

간기능장애환자 : 간기능장애 환자에서는 에베로리무스의 전혈 중 최저 농도를 면밀히 모니터링 해야 한다. 경증의 간기능장애 환자(Child-Pugh Class A)에서 용량은 정상 용량의 약 2/3로 감량되어야 한다. 중등도 간기능장애 환자(Child-Pugh B)에게 투여할 때는 정상 용량의 약 1/2까지 감량해야 하며 중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh C)에게 투여할 때는 정상 용량의 약 1/3까지 감량해야 한다. 이후 용량은 치료적 약물 모니터링을 통해 조절하여야 한다. 감량할 때는 아래 표를 참조하여 가장 근접한 함량의 정제로 투약이 가능하도록 한다.

<간기능 장애 환자에게 투여 시 이 약 용량의 감량>

	간기능 정상	경증 간기능 장애 (Child-Pugh A)	중등도 간기능 장애 (Child-Pugh B)	중증 간기능 장애 (Child-Pugh C)
신장 및 심장 이식	1일 2회 0.75 mg	1일 2회 0.5 mg	1일 2회 0.5 mg	1일 2회 0.25 mg
간 이식	1일 2회 1 mg	1일 2회 0.75 mg	1일 2회 0.5 mg	1일 2회 0.5 mg

치료적 약물 모니터링 : 에베로리무스의 전혈 중 치료약물농도에 대한 정기적인 모니터링이 요구된다. 노출-효능 및 노출-안전성 분석결과에 근거하여, 에베로리무스의 전혈 중 최저 농도(trough concentration)가 3.0ng/ml이상인 환자는 3.0ng/ml 미만의 혈중 최저농도를 보이는 환자에 비해 신장, 심장, 간이식 모두에서 생검으로 확인된 급성 거부반응의 발생율이 더 낮은 것으로 확인되었다. 치료범위의 상한치는 8ng/ml로 권장되며 12ng/ml를 초과하는 농도에 대해서는 연구되지 않았다. 에베로리무스에 대한 권장 혈중농도 범위는 크로마토그래프법(chromatographic method)에 근거를 두고 있다.

간기능 장애환자에서 강력한 CYP3A4 유도제와 저해제를 병용투여하는 동안에 이 약의 처방이 변경되고/거나 사이클로스포린의 용량이 현저하게 감소될 경우 에베로리무스의 혈중농도를 모니터링하는 것은 특히 중요하다.
이 약에 대한 최적의 용량조정은 이전 투여용량 변경 후 4-5일 이후 얻어진 혈중최저농도(trough concentration)에 근거하여야 한다. 사이클로스포린은 에베로리무스와 상호작용이 있으며 결과적으로 사이클로스포린의 노출이 현저하게 감소될 경우(예, 혈중최저농도<50ng/ml) 에베로리무스의 농도는 감소될 수 있다.
이 약의 용량을 조정하는데 치료적 약물 모니터링(Therapeutic Drug Monitoring)만을 바탕으로 해서는 안되며 임상적 증상/징후, 조직검사, 실험실적 검사결과에도 주의를 기울여야 한다.

신장이식에서 사이클로스포린의 권장용량 :
이 약은 정상용량(full dose)의 사이클로스포린과 함께 장기간 사용되어서는 안된다. 이 약이 투여된 신장이식환자에서 사이클로스포린의 노출감소는 신장기능을 개선시킨다.
시험 A2309에서 얻어진 경험에 근거하여, 사이클로스포린의 노출 감소는 다음의 권고되는 전혈 중 최저 농도 범위에 따라 이식 후 즉시 시작되어야 한다.

<신장이식 시 권고되는 사이클로스포린의 목표 혈중 최저 농도 범위>

목표사이클로스포린 혈중 최저농도 C_0(ng/ml)	1개월	2-3개월	4-5개월	6-12개월
이 약 투여군	100-200	75-150	50-100	25-50

사이클로스포린 용량을 감소하기 이전에, 안정상태에서 에베로리무스의 전혈 중 최저농도가 3ng/ml이상인지를 확인해야 한다.
신장이식 환자에서 12개월 이후에 최저농도 25-50ng/ml 의 사이클로스포린과 함께 이 약을 투여한 자료는 제한적이다.

심장이식에서 사이클로스포린의 권장용량 :
신장기능을 개선시키기 위해, 유지기에 있는 심장이식환자에서 사이클로스포린 용량이 감소되어야 한다. 신장기능 손상이 더 진행되거나 계산된 크레아티닌청소율(creatinine clearance)이 60ml/min 미만인 경우, 투여 용량이 조정되어야 한다.
심장이식환자에서, 사이클로스포린 용량은 사이클로스포린의 혈중 최저농도를 근거로 할 수 있다.
임상시험에서 이 약 3.0mg/day 투여군에서는 투여 후 1개월부터, 1.5mg/day 투여군에서는 투여 후 3개월부터 혈청 크레아티닌 수치가 아자치오프린 투여군에 비하여 3, 6, 9, 18, 24개월 때 유의하게 증가되었다. 이 약을 정상용량의 사이클로스포린과 병용투여시 모든 환자에 대하여 신기능을 정기적으로 면밀하게 모니터링해야 하며 혈청 크레아틴농도의 상승을 보이는 환자에서는 사이클로스포린 용량 감소가 고려되어야 한다.
심장이식환자에서, 첫 3개월에 사이클로스포린 혈중 최저농도가 175ng/ml 미만, 6개월에 135ng/ml미만, 6개월 후에는 100ng/ml미만일 때의 이 약의 투여와 관련된

	자료는 제한적이다. 사이클로스포린의 용량을 감소하기 이전에, 안정상태에서 에베로리무스의 전혈 중 최저농도가 3ng/ml이상인지를 확인해야 한다. **간 이식 시 타크로리무스의 권장 용량:** 간 이식 환자에서는 칼시뉴린과 연관된 신장 독성을 최소화할 수 있도록 타크로리무스의 투여량을 감소시켜야 한다. 이 약과 타크로리무스를 병용투여하기 시작한 후 약 3주가 지난 시점부터 타크로리무스의 최저 혈중 농도가 3-5ng/ml에 도달하도록 한다. 이 약을 타크로리무스의 정상 용량과 병용한 대조군 임상 시험은 없다. **흑인** : 신장 이식의 경우, 생검으로 입증된 급성거부반응의 발생율은 비흑인에 비해 흑인에서 유의하게 더 높았다. 비흑인과 유사한 효능을 얻기 위해서, 흑인은 비흑인에 비하여 더 고용량이 요구될 수 있다는 것을 시사하는 제한적인 정보가 있다. 현재 흑인에 있어서 유효성 및 안전성 자료가 너무 제한적이어서 에베로리무스에 대한 특별 사용상 권장사항을 적용할 수 없다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	(전과동일) 기밀용기,30℃이하에서 차광하여 습기를 피해 저장, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항 변경신청
⑪ 약리작용기전	Everolimus inhibits antigenic and interleukin (IL-2 and IL-15) stimulated activation and proliferation of T and B lymphocytes.
⑫ 국내외 사용현황	국외 허가사항 ① 미국 : 2010.4.20.(Zortress®, 0.25, 0.5, 0.75mg) ② 호주 : 2009.10.15.(허가시 제출서류로 확인) ③ 독일, 노르웨이, 덴마크, 프랑스, 스웨덴 등 유럽국가(Certican®) ※ EMA에서 간이식 효능효과 추가에 관한 심사완료. label update
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가・신고・심사규정(식약청고시 제2012-142호, 2012.12.31.) - 제25조 제2항 제7호 (이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 관한 사항(효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항) 변경)
⑭ 검토결과	**적합**
붙임 1. 안전성・유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성・유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시 제2012-142호, 2012.12.31.) 제25조제2항제7호 (용법용량, 사용상 주의사항 변경)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2															3				4							5				6		7	8	비고			
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																		
제출자료	○																														○		○	○				
제출여부	○																														○		○	○				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 제출자료를 근거로 신청한 효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항 변경은 타당한 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 새로운 임상 시험(Protocol No. CRAD001H2304) 결과를 바탕으로 간 이식에 대한 효능효과를 추가하고자 하며, 이에 따라 용법용량 및 사용상의 주의사항 함께 변경하고자 함

1.2. 약리작용기전

- Everolimus inhibits antigenic and interleukin (IL-2 and IL-15) stimulated activation and proliferation of T and B lymphocytes.

6. 임상시험성적에 관한 자료

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	de novo 간 이식	다기관, 공개	간이식 환자	투여군1: 타크로리무	24개월	복합적 효능	초기에 용량을

	환자를 대상으로 타크로리무스 중단 후 또는 저용량 타크로리무스와 함께 혈중농도 기반으로 투여된 에베로리무스 의 효능 및 안전성을 표준 용량 타크로리무스와 비교한 24개월, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 대조군 시험	라벨, 무작위 배정, 대조군 시험	719명	스 제거군 투여군2: 저용량 타크로리무스 병용군 투여군3: 표준용량 타크로리무스 투여군		실패(tBPAR, 이식 장기 소실 또는 사망)를 경험한 ① 피험자 수, 복합적 효능 실패(tBPAR, 이식 장기 소실 또는 사망) 발생정도의 ② Kaplan- Meier 추정치, ③ 사구체 여과율(eGFR)	감소시킨 타크로리무스와 에베로리무스의 병용요법은 표준 용량의 타크로리무스 투여군과 비교하여 간이식 후 효능, 특히 산술적으로 유의하게 적은 BPAR 발생과 우월한 신기능을 나타내었음.
1상	An open-label single-dose study to assess the pharmacokinetics of oral everolimus in subjects with impaired hepatic function.	공개 라벨, 단회투여	(1) 건강한 성인 13명 (2) 경증 간기능 장애 환자 7명 (3) 경증증 간기능 장애 환자 8명 (4) 증증 간기능 장애 환자 6명	10mg	단회 투여	AUC, Cmax, 반감기	Cmax 변화 없음. AUCinf는 모든 중증도의 간기능 장애에서 증가
	Table 3-1 Study X2102: pharmacokinetics in hepatic impairment Category / Cmax ratio (90%CI) / AUCinf ratio (90%CI) Child Pugh A / 1.12 (0.82 – 1.53) / 1.60 (1.20 – 2.14) Child Pugh B / 1.31 (1.00 – 1.73) / 3.26 (2.53 – 4.21) Child Pugh C / 1.00 (0.73 – 1.37) / 3.64 (2.72 – 4.86) Parameter ratios are hepatic impaired / normal liver function.						
1상	An open-label, two-period, fixed-sequence study to investigate the effect of everolimus on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers.	공개 라벨, 2기, 비무작위 배정	건강 성인 23명	(1) In period 1, 4 mg midazolam oral solution (2) in period 2, 10 mg everolimus once-daily for 5 days with a single 4 mg midazolam dose on day 5	5일	AUC, Cmax, 반감기	미다졸람 Cmax 1.25 배 (90%CI, 1.14-1.37), AUC 1.30 배 (90%CI, 1.22-1.39) 증가

Table 3-2	Study X2103: midazolam pharmacokinetics		
Parameter	Midazolam alone	Midazolam with everolimus	Geometric mean ratio (90%CI)
Midazolam:			
Cmax (ng/ml)	12.0 ± 4.0	15.3 ± 6.3	1.25 (1.14 – 1.37)
AUCinf (ng.h/ml)	56.8 ± 23.3	74.6 ± 32.3	1.30 (1.22 – 1.39)
1-hydroxy-midazolam:			
Cmax (ng/ml)	3.6 ± 1.7	4.4 ± 2.7	1.20 (1.07 – 1.34)
AUCinf (ng.h/ml)	14.5 ± 5.0	18.1 ± 6.4	1.25 (1.16 – 1.34)
Parameters are arithmetic mean ± standard deviation.			

3.1. 검토의견

- 본 임상시험 결과에서 간이식 후 24개월 시점에서 TAC control 대비 EVR/Reduced TAC의 일차 유효성 평가변수에 대한 비열등성을 확인할 수 있음. 이러한 임상시험 결과를 바탕으로 간이식 환자에 대한 효능효과 추가신청은 타당하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA Certican® 허가사항 (2012.10. Label update)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프로그랍캅셀 (타크로리무스수화물)과의 변경대비표 제출

끝.