[붙임 3] 생물학적동등성시험 심사결과 공개 양식

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 11월 28일

담당자	연구관	과 장
박고우니	이경신	박상애

① 신청자	알보젠코리아(주)
② 접수번호	20170103803(2017.5.10.)
③ 제품명	알보젠레날리도마이드캡슐25밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1캡슐(496밀리그램) 중 레날리도마이드(별규) 25.0밀리그램
⑤ 효능·효과	다발골수종 이전의 한 가지 이상 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과의 병용요법, 또는 멜팔란 및 프레드니솔론과의 병용요법
⑥ 용법·용량	이 약은 위해관리프로그램 (사용상의 주의사항 중 '5. 일반적 주의사항 참조')에 규정된 사항을 따르는 것에 동의한 환자에게만 투여되어야 한다. 또한 이 약은 위해관리프로그램에 등록된 의사들에 의해서만 처방되어야 하고, 등록된 약사들에 의해서만 조제되어야 한다. 임신가능성이 있는 여성에게 처방될 경우, 본 프로그램에서 정하고 있는 일정에 따라 지속적으로 임신테스트의 음성결과를 확인하여야 한다. 1. 다발골수종 1) 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg이다. 28일 주기로 1~21일 동안 25 mg 캡슐을 복용한다. 덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 처음 4주기 동안 매 1~4, 9~12, 17~20일 동안 1일 1회 40 mg을 투여한다. 4주기 이후에는 28일 주기마다 매 1~4일 동안에만 1일 1회 40 mg을 투여한다.

치료 중 용량의 조절

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표1.

혈소판수	권장 용량
<30,000/㎕로 감소시 ≧30,000/㎕로 회복시	투약 중지하고 매주 전혈구수 관찰 1일 15mg 투여 재개
매<30,000/㎕로 감소시 ≧30,000㎕로 회복시	투약 중지 투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개 15mg 이하로 감량하지는 않는다.

②절대 호중구수 (Absolute Neutrophil Count : ANC)에 따른 용량조절

표2.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	투약 중지하고 G-CSF 추가 투여하고, 매주 전혈구수 관찰
≧500/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	1일 25mg로 투여 재개
≧500/㎕로 회복하고 다른 독성이 나타난 경우	1일 15mg로 투여 재개
매<500/㎕로 감소시	투약 중지
≧500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개 1일 5mg 이하로 감량하지는 않는다.

2) 새롭게 진단된 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법

권장 초회 용량은 1일 1회 25mg이다. 28일 주기로 1~21일 동안 25 mg 캡슐을 복용한다.

덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 40 mg을 투여한다. 75세 이상의 경우 덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 20 mg을 투여한다. 치료는 질병이 악화되거나 수용하기 어려운 독성이 나타날 때까지 지속한다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	이 약	덱사메타손
초회 용량	25 mg	40 mg
1단계 감량	20 mg	20 mg
2단계 감량	15 mg	12 mg
3단계 감량	10 mg	8 mg
4단계 감량	5 mg	4 mg
5단계 감량	2.5 mg	N/A

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표3.

혈소판수	권장 용량
<25,000/㎕로 감소시	투약 중지
≧50,000㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한단계 감량하여 재개

②절대 호중구수 (Absolute Neutrophil Count : ANC)에 따른 용량조절

표4.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	투약 중지
≧1,000/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	시작용량으로 투여 재개
≧500/㎕로 회복하고 호중구 감소증 이외의 용량 의존적 혈액학적 독성이 나타난 경우	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개
매 <500/㎕로 감소시	투약 중지
≧500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한단계 감량하여 재개

호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 한다.

3) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 멜팔란, 프레드니손과 병용요법 권장 초회 용량은 1일 1회 10mg이다. 28일 주기로 1~21일 동안 10 mg 캡슐을 복용한다.

9주기까지 멜팔란은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1~4일에 0.18mg/kg의 용량으로 경구투여하고, 프레드니손은 28일 주기를 기준으로 매 1~4일에 2mg/kg의 용량으로 경구투여한다. 9주기를 완료하였거나 내약성 때문에 병용요법을 완료할 수 없는 환자의 경우 이 약 단독용법으로 1일 1회 10mg을 28일 주기의 1~21일 동안 질병이 악화될 때까지 복용한다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	이 약	멜팔란	프레드니손
초회 용량	10 mg	0.18 mg/kg	2 mg/kg
1단계 감량	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
2단계 감량	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
3단계 감량	2.5 mg	N/A	0.25 mg/kg

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표5.

혈소판수	권장 용량
<25,000/㎕로 감소시	투약 중지
≧25,000㎕로 회복시	한 단계 감량한 용량으로 투여 재개
매 <30,000/㎕로 감소시	투약 중지
≧30,000㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개

②절대 호중구수 (Absolute Neutrophil Count : ANC)에 따른 용량조절

표6.

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>호중구수</th><th>권장 용량</th></tr>
<tr><td><500/㎕로 감소시</td><td>투약 중지</td></tr>
<tr><td>≧500/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우</td><td>시작용량으로 투여 재개</td></tr>
<tr><td>≧500/㎕로 회복하고 호중구 감소증 이외의 용량 의존적 혈액학적 독성이 나타난 경우</td><td>투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개</td></tr>
<tr><td>매 <500/㎕로 감소시</td><td>투약 중지</td></tr>
<tr><td>≧500/㎕로 회복시</td><td>투여하던 용량에서 한단계 감량하여 재개</td></tr>
</table>
호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 한다.

2. 기타의 등급 3/4의 독성에 따른 용량조절
이 약과 관련된 등급 3/4의 독성 발현 시에는 치료를 중단하고, 등급 2 이하의 독성으로 완화되면 처방의의 판단 하에 투여 용량 보다 한 단계 낮은 용량으로 감량하여 치료를 재개한다.
3. 신기능 저하 환자에서의 용량
이 약은 신장을 통하여 배설되므로 신기능 저하 환자에서는 독성이 더욱 크게 나타날 수 있다. 노령 환자일수록 신기능 저하가 있으므로 용량 선택 시 주의가 필요하고 신중한 신기능 모니터링이 필요하다. 신기능 저하 환자의 초기용량은 다음과 같다. 크레아티닌 청소율이 11 mL/min 미만의 비 투석환자와 크레아티닌 청소율이 7 mL/min 미만의 환자에서는 연구되지 않았다.
표7. 신기능 저하 환자에서의 초기 용량 (각 28일 사이클 중 1일 ~ 21일)
<table>
<tr><th>분류</th><th>신기능
(Cockcroft-Gault CLcr)</th><th>다발골수종에서의 용량조절</th></tr>
<tr><td>중등도 신장애</td><td>30 ≤ CLcr < 50mL/min</td><td>24시간 마다 10mg*</td></tr>
<tr><td rowspan="2">중증 신장애</td><td>CLcr < 30mL/min
(비투석 환자)</td><td>48시간 마다 15mg</td></tr>
<tr><td>CLcr < 30mL/min
(투석 환자)</td><td>1일 5mg
투석일에는 투석후 투여</td></tr>
</table>
* 2치료주기 후에 환자가 치료에 반응이 없고 내약성을 보이는 경우 용량을 1일 15mg로 증량할 수 있다.
4. 물과 함께 복용하며, 캡슐을 부수거나 씹거나 개봉하면 안 된다. 투여 용량은 임상적 또는 실험실적 검사 결과에 따라 조절될 수 있다.</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서</td></tr>
</table>

	(대조약: 세엘진(유), 레블리미드캡슐25밀리그램(레날리도마이드))
⑪ 검토결과	시정 적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 레날리도마이드 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약

※ 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 알보젠코리아(주) 알보젠레날리도마이드캡슐25밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 세엘진(유) 레블리미드캡슐25밀리그램(레날리도마이드)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 알보젠레날리도마이드캡슐25밀리그램[알보젠코리아(주)]과 대조약 레블리미드캡슐25밀리그램[세엘진(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 41명의 혈중 레날리도마이드를 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_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레블리미드캡슐25밀리그램 (세엘진(유))	1416 ± 256	540.8 ± 120.6	0.75 (0.50 ~ 2.50)	2.90 ± 0.60
시험약	알보젠레날리도마이드캡슐 25밀리그램(알보젠코리아㈜)	1409 ± 261	547.0 ± 129.0	0.75 (0.33 ~ 2.00)	2.90 ± 0.60
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9757 ~ log1.0125	log0.9304 ~ log1.0961	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=41)

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