생물학적동등성시험 심사결과

2020년 11월 19일

담당자	연구관	과 장
윤은주	이경신	김호정

① 신청자	환인제약(주)
② 접수번호	20200206283(2020.9.29.) 20200206139(2020.9.29.) 20200204831(2020.9.29.)
③ 제품명	라미펙솔정1.0밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 라미펙솔정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 라미펙솔정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)
④ 원료약품 분량	1정(210mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 1.0mg(프라미펙솔로서 0.7mg) 1정(210mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 0.5mg(프라미펙솔로서 0.35mg) 1정(85mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(EP) 0.125mg(프라미펙솔로서 0.088mg)
⑤ 효능・효과	1. 특발성 파킨슨증 : 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법 2. 특발성 하지 불안 증후군 : 중등증 및 중증의 특발성 하지 불안 증후군 환자의 증상 치료
⑥ 용법·용량	특발성파킨슨증 용량은 과도의 부작용 및 기립성 저혈압을 피하기 위해 모든 임상시험에서 치료용량보다 저용량(subtherapeutic level)에서 시작하였다. 모든 환자에서 이 약은 점진적으로 증량되어야 한다. 최대의 치료 효과를 나타내면서 주된 부작용인 운동이상증, 환각, 졸음, 구갈에 대한 균형을 이룰 수 있는 용량으로 증량하여야 한다. 1. 신기능 정상 환자 1) 개시용법 개시용량은 1일 총 0.375mg/day의 용량을 1일 3회 분복하며 점차 증량한다.

주	용량 (mg)	총 1일 용량 (mg)
1	0.125mg 1일 3회	0.375
2	0.25mg 1일 3회	0.75
3	0.5mg 1일 3회	1.5
4	0.75mg 1일 3회	2.25
5	1.0mg 1일 3회	3
6	1.25mg 1일 3회	3.75
7	1.5mg 1일 3회	4.5

증량의 빈도는 5-7일 마다 1회 정도로 하며 이 보다 더욱 빈번히 증량하지 않는다. 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다.

2) 유지용법

이 약 1일 총 1.5~4.5mg/day 용량을 1일 3회 분복으로 단독투여하거나 레보도파(약 800mg/day)와 병용투여할 때 유효하며 내성이 우수하였다.

초기 파킨슨병 환자에 실시한 임상시험에 의하면, 이 약을 1일 총 3mg, 4.5mg, 6mg의 용량으로 투여시의 효과는 1.5mg/day 투여시와 비교하여 유의한 이점을 나타내지 않았다. 그러나, 같은 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 용량과 관련되어 나타났다: 체위성 저혈압, 구역,변비, 졸음, 건망증.

이 약 3mg/day 이상의 용량에서 이러한 이상반응의 발생빈도는 일반적으로 위약보다 2배정도 더 높았다. 이 약 1.5mg/day 용량으로 보고된 졸음의 발생빈도는 위약과 유사하였다.

이 약을 레보도파와 병용할 경우 레보도파의 감량을 고려해야 한다.

진행된 파킨슨병 환자에 실시한 임상시험에서는이 약 투여 개시직전(baseline)보다 레보도파의 투여 용량을 평균 27% 감소시켰다.

2. 신기능 장애 환자

신기능 상태	개시용량(mg)	최대용량(mg)
creatinine CL>50ml/min	1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음.	
creatinine CL=20~50ml/min	0.125mg정 1일 2회	1일 2.25mg
creatinine CL<20ml/min	0.125mg정 1일 1회	1일 1.5mg

3. 투여중단

이 약은 1일 용량이 0.75 mg으로 감소될 때 까지 0.75 mg/day 씩 감량하고, 이후에는 0.375 mg/day 씩 감량해야 한다.

<table>
<tr><td></td><td>특발성 하지불안증후군
1. 권장되는 개시용량으로 0.125mg을 1일 1회 취침 2~3시간 전에 복용한다. 추가적인 증상완화가 필요할 경우 4~7일마다 다음 계획에 따라 증량할 수 있다. 이 약에 대한 장기간의 공개 임상시험에서 몇 명의 환자에게 0.75mg까지 증량 투여되기는 했지만, 0.75mg을 투여했을 경우 0.5mg을 투여한 경우에 비해 추가적으로 유익하다는 것을 입증하는 증거는 없다.
<table>
<tr><td>투여단계</td><td>1일 투여용량(mg)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>0.125</td></tr>
<tr><td>2*</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>3*</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td colspan="2">*필요시</td></tr>
</table>
2. 신기능 장애 환자
중증 및 중등증의 신기능 장애(크레아티닌청소율 20~60mL/min)를 가진 하지불안증후군 환자의 경우에는 14일마다 증량하여야 한다.

3. 치료의 중단
하지불안증후군 환자에게 1일 1회 0.75mg까지 투여한 임상시험에서 이 약은 감량없이 중단되었다.</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 실온(1~30℃)에서 차광 보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준(식약처고시)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
(대조약 : 한국베링거인겔하임(주), 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물))
비교용출시험자료
(대조약 : 환인제약(주), 라미펙솔정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물))</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청
- 프라미펙솔염산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 2] 고가의약품 133번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<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
- 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
- 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 환인제약(주) 라미펙솔정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)과 생물학적동등성을 입증하였고, 신청품목 환인제약(주) 라미펙솔정1.0밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물), 라미펙솔정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 및 라미펙솔정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 라미펙솔정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 라미펙솔정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)[환인제약(주)]과 대조약 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)[한국베링거인겔하임(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 39명의 혈중 프라미펙솔을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC_{0-36hr} (pg · hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)

대조약	미라펙스정0.25밀리그램 (프라미펙솔염산염일수화물) [한국베링거인겔하임(주)]	6321±1004	657.5±114.9	1.00 (0.33~3.00)	7.71±0.65
시험약	라미펙솔정0.25밀리그램 (프라미펙솔염산염일수화물) [환인제약(주)]	6576±1218	674.1±108.8	1.00 (0.67~4.00)	7.67±0.65
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0129~ 1.0618	log 0.9842~ 1.0724	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=39)

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

· 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 프라미펙솔의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

- [redacted][해당업체 요청으로 비공개]

2) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 라미펙솔정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물), 라미펙솔정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 및 라미펙솔정1.0밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)[환인제약㈜]은 대조약 라미펙솔정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)[환인제약㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.