생물학적동등성시험 심사결과

2016년 6월 14일

담당자	연구관	과 장
김자영	김은희	박상애

① 신청자	(주)종근당
② 접수번호	20160057293(2016.03.25.)
③ 제품명	보리코주200밀리그램(보리코나졸)
④ 원료약품 분량	1 바이알(4g) 중 보리코나졸(EP) 200.0밀리그램
⑤ 효능·효과	다음과 같은 진균 감염에 대한 치료에 사용된다. - 침습성 Aspergillus 감염에 대한 치료 임상시험에서 얻은 분리균주의 대부분은 Aspergillus fumigatus이었다. 균배양을 통해 A. fumigatus 이외의 다른 Aspergillus 균주에 대한 질환인 것으로 확인된 예도 소수 있었다. - 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 - 식도 칸디다증 - Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii의 무성생식형)과 Fusarium 속(Fusarium solani 포함)에 의한 중증 진균감염 중 다른 치료법에 대해 내약성이 나쁘거나 불응성인 환자에 대한 치료 급성백혈병, 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로 인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방
⑥ 용법·용량	이 약은 주사용 증류수에 10 mg/mL로 일단 녹인 후, 투여 전에 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 정맥내 점적 투여한다 (bolus로 주사하지 않는다). 1시간 내지 3시간에 걸쳐 시간당 최대 3 mg/kg의 속도로 투여할 것을 권장한다. 1. 성인환자 (18세 이상) 및 청소년 (체중 50kg 이상의 12세부터 15세 미만의 청소년 및 모든 체중의 15세부터 18세 미만의 청소년)에 대한 투여 1) 침습성 Aspergillus 감염 및 Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii의 무성생식형)과 Fusarium 속(Fusariumsolani 포함)에 의한 중증 진균감염 : 투여 첫날 적절한 혈장 농도에 도달할 수

있도록 주사제의 정해진 부하 용량 (loading dose)으로 투여를 시작하여야 한다. 경구제로 전환하기 전 적어도 7일간은 정맥투여가 지속되어야 한다. 환자가 임상적으로 호전되고, 경구투여요법을 견딜 수 있다면, 이 약의 경구 정제 또는 경구 시럽제가 사용될 수 있다. 이 약은 경구 투여 시의 높은 생체이용률 (96%)을 나타내므로, 임상적으로 필요한 경우 주사제와 경구제를 서로 교체하여 투여 가능하다.

만일, 환자가 경구투여가 가능하면 정제로 바꾸어 투여할 수 있다 (권장용량표 참조).

2) 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 (권장용량표 참조)

: 증상이 소실된 이후 최소 14일간의 기간과 배양상 양성결과가 마지막으로 확인된 이후 최소 14일간의 기간을 비교하여 더 긴 기간 동안 투여해야 한다.

3) 급성백혈병, 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로 인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방 (권장용량표 참조)

적응증	부하용량	유지용량	
	주사제	주사제	경구제1)
침습성 Aspergillus 감염 및 Scedosporium apiospermum과 Fusarium 속에 의한 중증 진균감염	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안)	4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	200 mg (5 mL)을 12시간 간격으로 투여
호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다른 심부조직의 칸디다 감염	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안)	3~4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여2)	200 mg(5 mL)을 12시간 간격으로 투여
급성백혈병, 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동	4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	200 mg (5 mL)을 12시간 간격으로 투여

인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방	안)		

<권장 용량>

1) 체중이 40 kg 이상인 환자는 200 mg(5 mL) 을 12시간 간격으로 투여하고, 40 kg 미만인 환자는 100 mg(2.5 mL) 을 12시간 간격으로 투여한다.

2) 임상시험에서 칸디다혈증 환자는 1차 요법으로서 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받은 데에 비해 다른 심부 조직의 칸디다 감염 환자의 경우는 구제 요법 (salvage therapy)으로서 4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받았다. 감염의 정도와 특성에 따라 적절한 용량을 투여해야 한다.

<용량조절>

1회 4 mg/kg씩 12시간 간격으로 정맥주사로 투여되는 용량을 환자가 견뎌내지 못할 경우 1회 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여하는 것으로 감량한다.

유지 용량을 1회 5 mg/kg씩 12시간 간격으로 투여하는 것으로 증량할 경우, 페니토인을 보리코나졸과 병용 투여할 수 있다.

약물 투여 기간은 환자의 기존 병력, 면역억제제로부터의 회복 및 임상적 반응에 따라 결정한다.

2. 노인 환자에 대한 투여

용량 조절이 필요하지 않다.

3. 간기능 장애 환자에 대한 투여

임상시험에서, ALT, AST와 같은 간기능 검사치가 정상수치의 5배까지 상승한 환자들이 포함되었다. 이 정도의 비정상적인 간기능을 나타내는 환자들에 대해서 용량조절이 필요하지 않지만 간기능 검사치가 더 상승하는 지에 대해 계속해서 모니터링할 것이 권장된다.

경도내지 중등도의 간경화 환자 (Child-Pugh A, B)의 경우 부하 용량(loading dose)은 표준 용량으로 투여하고 유지 용량은 표준 용량의 반을 투여하도록 권장한다.

보리코나졸은 중증의 간경화 환자 (Child-Pugh C), 만성 B형 간염 또는 만성 C형 간염 환자를 대상으로는 연구되지 않았다.

보리코나졸은 간기능 검사치의 상승과 간 손상 시 나타나는 임상적 징후 (예, 황달 등)와 연관성이 있다. 따라서 중증의 간기능 장애 환자에 대해서는 보리코나졸로 기대할 수 있는 이득이 예상되는 위험성을 상회

할 경우에 한해서만 투여해야 한다. 간장애 환자는 약물로 인한 독성에 대해 주의하여 모닝터링해야 한다.

4. 신기능 장애 환자에 대한 투여
중등도 내지 중증도의 신기능 장애 환자(creatinine clearance < 50 ml/min)의 경우 혈청 크레아티닌 농도를 주의하여 모니터링 해야 하며, 만약 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 경우, 정제로 교체 투여할 것을 고려해야 한다.
보리코나졸은 혈액투석 시 121 ml/min의 속도로 제거된다.
4시간에 걸친 혈액투석으로는 용량 조절이 필요할 정도로 많은 양의 보리코나졸이 제거되지는 않는다.

5. 소아 (2세부터 12세 미만) 및 청소년 (체중 50kg 미만의 12세부터 15세 미만의 청소년)에 대한 투여
추천되는 용량은 다음과 같다:

	주사제	**건조시럽제**
부하용량 (첫 24시간 동안)	9 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	권장되지 않음
유지용량 (첫 24시간 이후)	8 mg/kg을 1일 2회 투여	9 mg/kg을 1일 2회 투여 (최대투여용량: 350mg을 1일 2회 투여)

주: 2~12세 미만의 면역이 저하된 112명의 소아 환자 및 12~17세 미만의 면역이 저하된 26명의 청소년을 대상으로 한 집단 약동학 분석을 근거로 하였다.
치료를 주사제로 시작하는 것이 권장되며, 유의한 임상적 호전이 있는 경우에만 경구제를 고려하여야 한다. 8 mg/kg을 정맥투여했을 때의 노출은 9mg/kg를 경구투여했을 때의 노출보다 약 2배 정도 크다.
이러한 소아에 대한 용량요법은 이 약의 경구건조시럽제 투여시의 임상시험에 근거하였다. 경구건조시럽제와 정제의 생물학적 동등성은 연구되지 않았다. 소아에서의 위-장관 통과시간 제한의 가능성을 고려할 때, 소아에서 정제의 흡수는 성인과 다를 수 있다.
보리코나졸은 2세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 2세 미만의소아에 대한 사용은 권장되지 않는다. 간 및 신기능 장애를 가진 2~12세 미만의 소아 환자에대한 사용에 대해서는 연구되지 않았다.
<용량조절>
환자의 치료가 적절하지 않을 경우, 1mg/kg씩 증량을 고려할 수 있다. 만약 환자가 치료를 견디지 못할 경우 1mg/kg씩 감량을 고려할 수 있

	다. 제안된 용량조절은 소아환자에서의 약물 노출 변동이 성인보다 더 큰 점을 고려하여 임상적 편이성에 따라 제안한 것이며 안전성 및 유효성이나 약동학 평가는 이루어지지 않았다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	밀봉용기, 실온보관(25℃이하), 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.05.01.) 제25조제2항제3호 • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	임상시험결과보고서 (대조약: 한국화이자제약(주), 브이펜드주사200밀리그람)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 보리코나졸 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표2] 고가의약품 182번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1)
·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 ㈜종근당 보리코주200밀리그램(보리코나졸)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, ㈜종근당 보리코주200밀리그램은 공고대조약인 한국화이자제약㈜ 브이펜드주사200밀리그람과 생물학적 동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 보리코주200밀리그램(㈜종근당)과 대조약 브이펜드주사200밀리그람(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단회 투여하여 24명의 혈중 보리코나졸을 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

보리코나졸		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	브이펜드주사200밀리그람 (한국화이자제약(주))	6.966±2.856	2.434±2.457	1.57 (1.50~1.60)	8.42±4.61
시험약	보리코주200밀리그램 (㈜종근당)	7.470±3.126	1.997±0.406	1.58 (1.5~1.67)	7.96±2.94
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 1.0261~1.1198*	*log 0.8178~1.1198*	-	-

(평균값±표준편차, n=24)

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