생물학적동등성시험 심사결과

2017 년 1월 26일

담당자	연구관	과 장
김지명	정주연	박상애

① 신청자	㈜종근당
② 접수번호	20160208383(2016.8.17.), 20160208601(2016.8.17.), 20160210015(2016.8.17.)
③ 제품명	타크로벨서방캡슐5밀리그램(타크로리무스), 타크로벨서방캡슐1밀리그램(타크로리무스) , 타크로벨서방캡슐0.5밀리그램(타크로리무스)
④ 원료약품 분량	이 약 1캡슐(597 mg) 중 타크로리무스수화물(USP) 5.1 mg (타크로리무스로서 5.0 mg) 이 약 1캡슐(140 mg) 중 타크로리무스수화물(USP) 1.020 mg (타크로리무스로서 1.0 mg) 이 약 1캡슐(78 mg) 중 타크로리무스수화물(USP) 0.510 mg (타크로리무스로서 0.5 mg)
⑤ 효능·효과	(서방캡슐제) 1. 신장이식 : 동종의 신장이식 환자에 대한 거부반응 방지 2. 간이식 : 동종의 간이식 환자에 대한 거부반응 방지
⑥ 용법·용량	(서방캡슐제) 1. 신장이식 성인 : 보통 초기에는 타크로리무스로서 체중 kg당 0.20 ~ 0.30 mg을 1일 1회 아침에 경구투여하고, 이후 서서히 감량한다. 유지량은 '권장 최저약물혈중농도'를 참고하여 증상에 따라 적절히 증감한다. 2. 간이식 성인 : 보통 초기에는 타크로리무스로서 체중 kg당 0.10 ~ 0.20 mg을 1일 1회 아침에 경구투여하고, 이후 서서히 감량한다. 유지량은 '권장 최저약물혈중농도'를 참고하여 증상에 따라 적절히 증감한다. 신장이식 및 간이식에서 일반적인 고려사항 앞에서 제시한 초기용량은 단지 지침으로 사용된다. 이 약의 투여는

	각 환자별 혈중농도 측정과 함께 거부반응과 내성의 임상적 평가에 기초한다(아래의 '권장 최저혈중약물농도' 참고). 거부반응에 대한 임상적 증상이 분명한 경우, 면역억제제 투여계획의 변경이 고려되어야 한다. 투여방법 1일 1회 아침에 이 약을 투약하는 것을 권장한다. 이 약은 블리스터에서 꺼낸 후 바로 복용하여야 한다. 건조제를 삼키지 않도록 지도한다. 캡슐은 액제(가급적 물)와 함께 삼킨다. 이 약은 일반적으로 최대 흡수를 위해 공복상태 또는 식전 1시간 또는 식후 2~3시간에 투여한다. 복용하지 못한 아침 투여분은 가능한 그 날 복용한다. 다음날 아침에 2배 용량을 복용해서는 안 된다. 권장용량-타크로리무스의 일반형제제에서 이 약으로의 전환 1일 2회 타크로리무스의 일반형제제(프로그랍 캡슐)를 복용해 왔던 이식환자가 1일 1회 복용하는 이 약으로 전환하는 경우 1일 총투여량을 1 : 1(mg : mg)로 전환하여야 한다. 이 약은 아침에 투여하여야 한다. 전환 이후 2주동안 타크로리무스 최저혈중농도를 측정해야 하고 유사한 전신 노출량을 유지하기 위해 필요한 경우 투여용량을 조절한다. 특정환자군의 용량 조정 1) 간장애 환자 최저혈중농도를 권장 목표 범위내에 유지하기 위해 중증의 간장애 환자의 경우 용량을 낮출 수 있다. 2) 신장애 환자 타크로리무스의 약동학이 신기능에 의해 영향을 받지 않기 때문에, 용량 조절은 할 필요가 없다. 그러나 타크로리무스의 신독성 가능성 때문에 신기능의 신중한 모니터링이 권장된다(연속적인 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율 산출, 소변배출량 모니터링 포함). 3) 성별 유사한 최저혈중농도를 얻기 위해 남성과 여성이 다른 용량이 요구된다는 근거는 없다. 4) 고령자 고령자에서 용량조절이 필요하다는 근거는 없다. 신장이식 및 간이식에서 권장 최저혈중약물농도(Whole blood trough level) 투여용량을 최적화하기 위한 타크로리무스 전혈농도(whole blood

	level) 모니터링에는 여러 면역분석방법(immuno assay)이 이용가능하다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 실제 임상에서 측정한 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 한다. 최근 임상 현장에서는 면역분석방법을 사용하여 전혈농도를 모니터링한다. 타크로리무스 최저혈중약물농도(C24)와 전신노출량(AUC0-24)의 상관관계는 이 약과 타크로리무스의 일반형제제, 두 제형에서 유사하다. 타크로리무스 최저혈중약물농도는 지속적으로 모니터링 되어야 한다. 이 약의 최저혈중약물농도는 다음 약물 투여 바로 직전에(이전 약물 투여 후 약 24시간째) 측정하여야 한다. 이식 후 초기 2주 동안은 자주 최저혈중농도를 측정하고, 이후 유지기간에는 정기적인 모니터링을 하는 것이 권장된다. 타크로리무스의 일반형제제에서 이 약으로의 전환, 투여용량 조정, 면역억제 치료 변경 및 타크로리무스 전혈농도에 영향을 줄 수 있는 약물과의 병용투여시에는 최저혈중약물농도를 모니터링 하여야 한다(‘상호작용’ 참조). 혈중농도 측정의 횟수는 임상적 필요에 따른다. 타크로리무스는 청소율이 낮으므로, 약물 투여량 조정 후 혈중약물농도에서의 변화가 나타나기까지 수 일이 걸릴 수 있다. 임상시험의 분석결과에 따르면, 대다수 환자에서 타크로리무스 최저혈중농도가 20ng/mL 아래로 유지되는 경우 성공적인 결과를 얻었다. 혈중농도를 해석할 때에는 환자의 임상적 상태를 고려하여야 한다. 일반적으로 임상 현장에서 이식 후 초기의 최저혈중농도는 간이식환자의 경우 5~20 ng/mL, 신장이식 및 심장이식 환자의 경우 10~20ng/mL이었다. 이후 유지 기간 동안의 최저혈중농도는 간이식, 신장이식 및 심장이식 환자에서 5~15ng/mL이었다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온보관(1~30° C), 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30) ·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국아스텔라스제약㈜, 아드바그랍서방캡슐5밀리그램(타크로리무스)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: ㈜종근당, 타크로벨캡슐5밀리그램(타크로리무스))
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 · 타크로리무스 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표2]고가의약품 163번 및 1989.1.1. 이후 품목허가를 받은 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서
<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제17조제2항 및 제7조제2항
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 (주)종근당 타크로리무스서방캡슐5밀리그램(타크로리무스)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국아스텔라스(주) 아드바그랍서방캡슐5밀리그램(타크로리무스)과 생물학적동등성을 입증하였고, 타크로리무스서방캡슐1밀리그램과 타크로리무스서방캡슐0.5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 타크로리무스서방캡슐5밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 공복시험

시험약 타크로리무스서방캡슐5밀리그램((주)종근당)과 대조약 아드바그랍서방캡슐5밀리그램(한국아스텔라스(주))을 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인 47명에게 공복시 단회 경구투여하여 혈중 타크로리무스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	$AUC_{0-120hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)

대조약	아드바그랍서방캡슐 5밀리그램(한국아스텔라스㈜)	216.4±87.3	11.48±4.10	2.0(1.0~6.0)	37.62±7.25
시험약	타크로리무스서방캡슐 5밀리그램(㈜종근당)	211.2±91.8	10.72±3.92	2.0(1.0~6.0)	37.51±7.85
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8981~ 1.0250	log0.8566~ 1.0173	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=47)

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) 식후시험

시험약 타크로리무스서방캡슐5밀리그램((주)종근당)과 대조약 아드바그랍서방캡슐5밀리그램(한국아스텔라스(주))을 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인 45명에게 식후 시 단회 경구투여하여 혈중 타크로리무스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-120hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	아드바그랍서방캡슐 5밀리그램(한국아스텔라스㈜)	118.8±48.0	6.015±2.234	4.0(2.0~10.0)	32.67±9.80
시험약	타크로리무스서방캡슐 5밀리그램(㈜종근당)	125.8±43.7	5.832±1.752	5.0(2.0~12.0)	33.54±8.58
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log1.0287~ 1.1356	log0.9154~ 1.0363	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=45)

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 타크로리무스서방캡슐1밀리그램((주)종근당)은 대조약 타크로리무스서방캡슐5밀리그램((주)종근당)과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 타크로리무스서방캡슐0.5밀리그램((주)종근당)은 대조약 타크로리무스서방캡슐5밀리그램((주)종근당)과의 비교용출시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.