생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2018년 6월 1일

담당자	연구관	과 장
윤한나	이경신	박상애

① 신청자	㈜종근당
② 접수번호	20180015784(2018.01.18.)
③ 제품명	라파로벨정2밀리그램(시롤리무스)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(약 260.0 밀리그램) 중 시롤리무스(별규) 2밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방. ○ 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자: 초기에는 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장되며, 이식 후 2~4개월 이내에 사이클로스포린의 투여를 철회한다. ○ 면역학적 위험이 높은 환자: 이식 후 첫 1년 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장된다.(※ 면역학적 위험이 높은 환자 : 흑인환자 또는 반복적인 신장 이식 환자로서 기존의 동종이식편을 면역학적 이유로 인해 상실하였거나 반응성 항체 패널이 높은 환자[PRA; peak Panel Reactive Antibodies level >80%]로 정의됨) 2. 신장이식 환자에서 다음과 같은 경우에는 이 약의 사용이 제한된다 : · 사이클로스포린 투여 철회는 투여 철회 이전에 Banff Grade 3의 급성 거부반응 또는 혈관 거부반응을 보인 환자로서, 투석 의존 환자, 혈청 크레아티닌이 >4.5mg/dL인 환자, 흑인환자, 여러 장기 이식환자, 반응성 항체 패널이 높은 환자에 대해서는 연구되지 않았다. · 면역학적 위험이 높은 환자의 경우, 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법을 1년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12개월 이후의 면역억제요법의 변경을 고려하여야 한다.

	· 소아환자의 경우, 13세 미만의 환자 또는 면역학적으로 위험이 높은 18세 미만의 신장이식환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. · 신장이식 환자에서 사이클로스포린을 투여하지 않고 이 약을 처음으로 사용하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. · 신장이식 환자의 유지요법으로서 칼시뉴린 억제제에서 이 약으로 전환하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 3. 림프관평활근종증 환자의 치료 · 이 약은 림프관평활근종증 환자의 치료에 사용된다. 이 약을 투여받는 모든 환자에서 치료약물농도 모니터링(Therapeutic drug monitoring)이 권장된다.
⑥ 용법·용량	이 약은 1일 1회 경구 투여한다. 이 약에 대한 노출 편차를 최소화하기 위해, 이 약은 일관되게 식사와 함께 투여하거나 또는 공복에 투여하도록 한다. 이 약은 부수거나 씹거나 잘라서 복용하지 않도록 한다. 1. 신장이식 환자에서 일반적인 용법 이 약의 초기 용량은 이식 후 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약은 사이클로스포린 경구용액 및/또는 사이클로스포린 캡슐제 투여 4시간 후 투여하는 것이 권장된다. 이 약을 투여받는 모든 환자에 대한 치료약물농도모니터링이 권장된다. 이 약은 반감기가 길기 때문에, 비항정상태(non-steady-state)에서의 농도를 바탕으로 이 약의 용량을 자주 설정하는 것은 용량과다 또는 용량미달을 초래할 수 있다. 일단 이 약의 유지용량이 조절되면, 혈중농도 모니터링으로 용량을 재조절하기 전에, 최소한 7~14일 동안은 그 유지용량을 유지하도록 한다. 대부분의 환자에서의 용량조절시 다음 식을 이용할 수 있다 : 새로운 이 약 용량 = 현재 용량X (목표 혈중농도 / 현재의 혈중농도) 이 약의 최저 혈중농도를 상당량 증가시키고자 할 경우 새로운 유지용량 외에 부하용량도 고려해야 한다. : 이 약의 부하용량 = 3 X (새로운 유지용량 - 현재 유지용량) 이 약의 1일 최대용량은 40mg을 초과해서는 안 된다. 만약 부하용량의 투여로 인해 예정된 1일 용량이 40mg을 초과한다면, 부하용량을 2일에 걸쳐 투여하도록 해야 한다. 이 약 최저농도는 부하용량 투여 후 적어도 3-4일에 모니터링 해야 한다. 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자를 대상으로 한 임상시험 결과, 이 약으로 2mg을 복용하는 것은 시롤리무스 내복액을 2mg 투여하는 것과 임상적으로 동등함이 입증되었으므로, 내복액과 정제를 교

	체하여 투여하는 것은 가능하다. 그러나 2mg 초과의 고용량 투여시 내복액과정제가 임상적으로 동등한 지의 여부는 알려지지 않았다. 2. 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 신장이식 환자 이 약과 사이클로스포린 병용요법: 이 약은 초기에 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용투여하는 것이 권장된다. 새로운 신장 이식 수여자에게는 유지용량의 3배 용량인 부하용량을 투여하여야 한다. 신장 이식 환자에 있어서 초기부하용량으로 6mg/일, 유지용량으로 2mg/일이 권장된다. 치료약물농도모니터링을 통해 시롤리무스 농도를 목표범위 이내로 유지한다. 사이클로스포린의 투여철회 후 이 약의 투여 : 처음으로 사이클로스포린 투여를 철회하는 환자는 이 약과 사이클로스포린을 병용투여 하고 있는 상태이어야 한다. 사이클로스포린의 투여철회는 이식 후 2~4개월로 권장된다. 이식 후 2-4개월에, 사이클로스포린의 투여를 4-8주에 걸쳐 점차적으로 중단하여야 하며, 이식 후 최초 1년 동안 이 약의 혈중 최저농도(trough concentration)가 16-24ng/mL (크로마토그래피법) 이내에 도달하도록 이 약의 용량을 조절해야한다. 그 후, 이 약의 목표 혈중 농도는 12-20 ng/mL (크로마토그래피법)이어야 한다. 사이클로스포린은 이 약의 대사 및 이동을 저해하므로, 사이클로스포린의 투여를 중단했을 때 이 약 의 용량을 증가시키지 않으면 이 약의 농도가 감소할 것이다. 사이클로스포린을 투여하지 않을 경우, 약동학적 상호작용(약 2배 증량 필요)이 없고 면역억제에 대한 요구가 증가(약 2배 증량필요)되기 때문에 이 약의 용량을 약 4배로 증가시킬 필요가 있다. 3. 면역학적 위험이 높은 신장이식 환자 면역학적 위험이 높은 환자는 이식 이후 12개월 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와의 병용요법이 권장된다. 면역학적 위험이 높은 환자에게 이같은 병용요법을 1년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12개월 이후의 면역억제요법의 변경을 고려하여야 한다. 이 약과 사이클로스포린을 병용하는 환자는 이식 후 당일에 15mg의 부하용량을 투여하여야 한다. 2일 째부터는 5mg의 유지용량을 투여하여야 한다. 투여 5-7일 째에 최저농도를 측정하여 이 약의 혈중 최저농도가 10-15ng/mL (크로마토그래피법)이내에 도달하도록 이 약의 이후 용량을 조절해야 한다. 사이클로스포린의 시작용량은 7mg/kg/day를 분할투여 하여야 하며, 용량은 목표 전혈 최저 농도가 될 때까지 계속해서 조절하여야 한다. 목표 전혈 최저농도는 14일까지는

	200-300ng/mL, 15일에서 26주까지는 150-200ng/mL, 27주에서 52주까지는 100-150ng/mL이다. 프레드니솔론은 적어도 5mg/day를 투여하여야 한다. 항체 유도 요법이 사용될 수 있다. 4. 림프관평활근종증 환자에서의 용법 림프관평활근종증 환자에서 이 약의 초기 용량은 1일 2 mg이다. 이 약의 전혈 중 최저농도는 10-20일차에 측정되어야 하며, 용량조절을 통해 농도가 5-15 ng/mL 내로 유지되어야 한다. 대부분의 환자에서 용량조절시 다음 식을 이용할 수 있다: 새로운 이 약 용량=현재 용량X(목표 혈중농도/현재의 혈중농도). 이 약은 반감기가 길기 때문에, 비항정상태(non-steady-state)에서의 농도를 바탕으로 이 약의 용량을 자주 설정하는 것은 용량과다 또는 용량미달을 초래할 수 있다. 일단 이 약의 유지용량이 조절되면, 혈중농도 모니터링으로 용량을 재조절하기 전에, 최소한 7-14일 동안은 해당 용량을 유지하도록 한다. 안정적인 용량이 설정되면, 적어도 3개월에 한번씩 치료약물농도 모니터링을 실시해야 한다. 5. 용량조절 체중 40kg 미만인 13세 이상의 환자들의 경우 체표면적을 기본으로 하여 기부하용량은 3mg/m2/일, 유지용량은 1mg/m2/일 까지 조절한다. 간장애 환자의 경우 경도 내지 중등도 간장애 환자는 유지용량을 정상 간기능 환자의 약 2/3 용량을 투여하는 것이 권장된다. 중증 간장애 환자는 유지용량을 정상 간기능 환자의 약 1/2용량을 투여하는 것이 권장된다. 부하용량을 변경할 필요는 없다. 신장애 환자의 경우 용량조절은 요구되지 않는다. 6. 치료약물농도모니터링 (사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의, 12) ‘크로마토그래피법 및 면역학적 분석법에서 보고된 이 약의 최저농도 차이’ 참조) 이 약의 용량을 조절하는데 치료약물모니터링만을 바탕으로 해서는 안 된다. 임상적 증상/징후, 조직검사, 실험실적 요소에도 주의를 기울여야 한다. 이 약으로 혈중농도조절요법을 받고 있는 환자는 이 약의 전혈 중 최저농도를 모니터링해야 한다. 특히 약물대사가 변화될 가능성이 있는 환자, 13세 이상의 체중이 40kg 미만인 환자, 간장애 환자, 강력한 CYP3A4 및/또는 P-glycoprotein(P-gp) 유도제 및 억제제를 병용투여 받는 환자, 그리고/또는 사이클로스포린 용량이 크게 변동되거나 투여를 중단하는 경우 모니터링이 필요하다

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	밀폐용기, 차광하여 실온(20~25℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국화이자제약(주), 라파뮨정2밀리그램(시롤리무스))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 시롤리무스 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 미수재 ※ 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 (주)종근당 라파로벨정2밀리그램(시롤리무스)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주) 라파뮨정2밀리그램(시롤리무스)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 라파로벨정2밀리그램(㈜종근당)과 대조약 라파뮨정2밀리그램(한국화이자제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 시롤리무스를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-144hr}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	라파뮨정2밀리그램 (한국화이자제약(주))	*130.3±40.4*	*4.545±1.510*	*2.50 (1.50~8.00)*	*73.30±10.53*
시험약	라파로벨정2밀리그램 ((주)종근당)	*142.3±49.7*	*4.910±1.700*	*4.00 (2.00~8.00)*	*74.87±11.15*
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.9825 ~ 1.1378*	*log 0.8557 ~ 1.1676*	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 28)

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