

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 1월 3일

담당자	연구관	과 장
김미애	홍정희	서경원

① 신청자	현대약품(주)												
② 접수번호	20120140893(2012.10.17), 20130106027(2013.6.25)												
③ 제품명	미라프서방정0.75밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 미라프서방정0.375밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)												
④ 원료약품 분량	1정(330.0mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.75mg 1정(250.0mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.375mg												
⑤ 효능·효과	특발성 파킨슨증: 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법												
⑥ 용법·용량	특발성파킨슨증 이 약은 1일 1회 같은 시간에 물과 함께 복용하되, 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고 전체를 복용한다. 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우, 이 약은 예정된 복용 시간 후 12시간안에 복용해야 한다. 12시간이 지나면, 잊은 복용은 빼고 다음 예정된 복용계획에 따라 복용해야 한다. 1. 신기능 정상 환자 1) 개시요법 개시용량은 1일 총 0.375mg/day부터 점차 증량하되, 증량의 빈도는 5-7일 마다 1회 정도로 하며 이 보다 더욱 빈번히 증량하지 않는다. 참을 수 없는 이상반응이 나타나지 않는다면, 최고 치료용량까지 증량할 수 있다. <table><tr><td>주</td><td>총 1일 용량 (mg)</td><td>용량 (mg)</td></tr><tr><td>1</td><td>0.375</td><td>0.375</td></tr><tr><td>2</td><td>0.75</td><td>0.75</td></tr><tr><td>3</td><td>1.50</td><td>1.50</td></tr></table> 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다. 이 이상의 증량이 필요할 경우 1주 간격으로 0.75mg씩 증량하여 1일 최대 4.5mg까지 증량할 수 있다. 이미 프라미펙솔 일반정을 복용 중인 환자의 경우 하룻밤 간격으로 동일 1일 용량의 이 약으로 대체할 수 있다. 2) 유지요법	주	총 1일 용량 (mg)	용량 (mg)	1	0.375	0.375	2	0.75	0.75	3	1.50	1.50
주	총 1일 용량 (mg)	용량 (mg)											
1	0.375	0.375											
2	0.75	0.75											
3	1.50	1.50											

	1회 투여용량은 1일 0.375mg부터 최대 4.5mg까지로 한다. 주요 임상시험에서 초기 및 진행된 파킨슨병 모두에서 용량 증량 시 1일용량 1.5mg에서부터 유효성이 관찰되었으며, 환자에 따라서는 1.5mg보다 고용량에서 추가적인 치료효과를 보일 수 있다. 이 요법은 특히 레보도파 용량을 감량할 계획이 있는 진행된 파킨슨병 환자에 적용된다. 이 약을 레보도파와 병용하는 환자에서는 프라미펙솔의 용량 증가 및 유지요법 중에 레보도파의 감량을 고려해야 하는데, 이는 과도한 도파민성 자극을 피하기 위해 필요하다. 2. 신기능 장애 환자 프라미펙솔의 소실은 신기능에 따라 달라지며 개시요법일 경우 다음용량 계획이 제안된다; <table><tr><th>신기능 상태</th><th>개시용량(mg)</th><th>최대용량(mg)</th></tr><tr><td>creatinine CL>50ml/min</td><td colspan="2">1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음.</td></tr><tr><td>creatinine CL=30~50ml/min</td><td>2일 1회 0.375mg</td><td>1일 1회 2.25mg</td></tr><tr><td>creatinine CL<30ml/min</td><td colspan="2">이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 적절하게 연구된 바 없으므로, 프라미펙솔 일반정의 복용을 고려해야 한다.</td></tr></table> 유지요법 중 신기능이 저하될 경우 상기 권장사항을 따라 투약해야 한다. 3. 투여중단 이 약은 1일 용량이 0.75 mg 으로 감소될 때 까지 0.75 mg/day 씩 감량하고, 이후에는 매일 0.375 mg/day 씩 감량해야 한다.	신기능 상태	개시용량(mg)	최대용량(mg)	creatinine CL>50ml/min	1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음.		creatinine CL=30~50ml/min	2일 1회 0.375mg	1일 1회 2.25mg	creatinine CL<30ml/min	이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 적절하게 연구된 바 없으므로, 프라미펙솔 일반정의 복용을 고려해야 한다.	
신기능 상태	개시용량(mg)	최대용량(mg)											
creatinine CL>50ml/min	1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음.												
creatinine CL=30~50ml/min	2일 1회 0.375mg	1일 1회 2.25mg											
creatinine CL<30ml/min	이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 적절하게 연구된 바 없으므로, 프라미펙솔 일반정의 복용을 고려해야 한다.												
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1-30℃) 및 건조 보관, 제조일로부터 36개월												
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)												
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국베링거인겔하임(주) 미라펙스서방정0.75밀리그램) 비교용출시험자료 (대조약 : 현대약품(주), 미라프서방정0.75밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물))												
⑪ 검토결과	적합												
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 프라미펙솔염산염 : 의약품동등성 확보 필요대상의약품 [별표2]고가의약품 133번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서													

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제2항, 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목 및 제5호에 해당하는 품목으로서 현대약품(주) 미라프서방정0.75밀리그램은 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 미라펙스서방정0.75밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였으며, 미라프서방정0.375밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고품량 제제인 미라프서방정0.75밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하여, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미라프서방정0.75밀리그램(현대약품(주))과 대조약 미라펙스서방정0.75밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 단회 경구투여하여 37명(공복) 및 33명(식후)의 혈중 프라미펙솔을 측정된 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(공복)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	미라펙스서방정0.75밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	12.3±4.6	0.7±0.3	6.5±2.4	15.8±10.1
시험약	미라프서방정0.75밀리그램 (현대약품(주))	11.2±3.7	0.7±0.2	5.9±2.0	12.6±6.6
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.84~1.01	log 0.94~1.09	-	-

(평균값±표준편차, n=37)

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

구분(식후)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	미라프서방정0.75밀리그램 (한국베링거인겔하임주)	13.9±2.9	0.8±0.2	6.8±1.8	9.6±3.3
시험약	미라프서방정0.75밀리그램 (현대약품주)	13.4±2.4	0.9±0.1	6.8±1.5	9.4±4.3
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.93~1.03	log 1.00~1.12	-	-

(평균값±표준편차, n=33)

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

- 시험약 미라프서방정0.375밀리그램(현대약품주)은 대조약 미라프서방정0.75밀리그램(현대약품주)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.