

# 생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 1월 3일

담당자	연구관	과 장
이웃모	홍정희	서경원

① 신청자	현대약품(주)												
② 접수번호	20120140893(2012.10.17), 20130106041 (2013.6.25.)												
③ 제품명	미라프서방정0.75밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 미라프서방정1.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)												
④ 원료약품 분량	1정(330.0mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.75mg 1정(345.0mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 1.5mg												
⑤ 효능·효과	특발성 파킨슨증: 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법												
⑥ 용법·용량	<p><b>특발성파킨슨증</b></p> <p>이 약은 1일 1회 같은 시간에 물과 함께 복용하되, 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고 전체를 복용한다. 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다.</p> <p>복용을 잊었을 경우, 이 약은 예정된 복용 시간 후 12시간안에 복용해야 한다. 12시간이 지나면, 잊은 복용은 빼고 다음 예정된 복용계획에 따라 복용해야 한다.</p> <p>1. 신기능 정상 환자</p> <p>1) 개시요법</p> <p>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. 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다.</p> <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> <p>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.</p> <p>2) 유지요법</p>	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											

	<p>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.</p> <p>2. 신기능 장애 환자</p> <p>프라미펙솔의 소실은 신기능에 따라 달라지며 개시요법일 경우 다음용량 계획이 제안된다;</p> <table><tr><th>신기능 상태</th><th>개시용량(mg)</th><th>최대용량(mg)</th></tr><tr><td>creatinine CL&gt;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&lt;30ml/min</td><td colspan="2">이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 적절하게 연구된 바 없으므로, 프라미펙솔 일반정의 복용을 고려해야 한다.</td></tr></table> <p>유지요법 중 신기능이 저하될 경우 상기 권장사항을 따라 투약해야 한다.</p> <p>3. 투여중단</p> <p>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.</p>	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)
  - 유효성분의 선행소실 약물동태

### <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 입증하였고, 미라프서방정1.5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 미라프서방정0.75밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 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<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분(공복)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

구분(식후)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	미라펙서방정0.75밀리그램 (한국베링거인겔하임㈜)	13.9±2.9	0.8±0.2	6.8±1.8	9.6±3.3
시험약	미라프서방정0.75밀리그램 (현대약품㈜)	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<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 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
- Pharmacokinetics of a Once-Daily Extended-Release Formulation of Pramipexole in Healthy Male Volunteers: Three Studies (Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 11, 2009)
- FDA Review (NDA)

### 2) 비교용출시험자료

- 시험약 미라프서방정1.5밀리그램(현대약품㈜)은 대조약 미라프서방정0.75밀리그램(현대약품㈜)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.