

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 12월 13일

담당자	연구관	과 장
김숙진	안충열	김소희

① 신청자	(주)종근당
② 접수번호	20220174598 (2022.09.20.)
③ 제품명	종근당토파시티닙시트르산염정10밀리그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(350mg) 중 토파시티닙시트르산염(별규) 16.156mg (토파시티닙으로서 10mg)
⑤ 효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 궤양성 대장염 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린(6-MP)을 포함한 통상적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.
⑥ 용법·용량	1. 투여 시 주의사항 1) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm³미만, 또는 헤모글로빈 수치가 9 g/dL 미만인 환자에서는 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다. 3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이

	약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다. 4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다. 2. 궤양성 대장염의 권장용량 CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표1와 같다. [표 1] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량 <table> <tr> <td>성인</td><td>1회 10 mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.</td></tr> <tr> <td>다음과 같은 약물을 투여중인 환자: • 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 • 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)</td><td>이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.</td></tr> <tr> <td>다음의 환자에서: • 중등증 또는 중증의 신장애 환자 • 중등증의 간장애 환자* [5. 일반적 주의 참조]</td><td>이 약 1회 10 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.</td></tr> <tr> <td>ALC 500 cells/mm³미만 (반복검사로 확인)</td><td>투여 중단</td></tr> <tr> <td>ANC 500-1,000 cells/mm³</td><td>이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000 cells/mm³초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000 cells/mm³초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.</td></tr> <tr> <td>ANC 500 cells/mm³ 미만</td><td>투여 중단</td></tr> <tr> <td>헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만</td><td>헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여 잠정 중단</td></tr> </table> 정맥혈전색전증(VTE) 위험 인자가 있는 환자의 경우 이용 가능한 치료제 유무에 상관없이 유지요법으로 10mg은 권장하지 않는다.	성인	1회 10 mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.	다음과 같은 약물을 투여중인 환자: • 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 • 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.	다음의 환자에서: • 중등증 또는 중증의 신장애 환자 • 중등증의 간장애 환자* [5. 일반적 주의 참조]	이 약 1회 10 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.	ALC 500 cells/mm ³ 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단	ANC 500-1,000 cells/mm ³	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.	ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여 중단	헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여 잠정 중단
성인	1회 10 mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.														
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: • 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 • 중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.														
다음의 환자에서: • 중등증 또는 중증의 신장애 환자 • 중등증의 간장애 환자* [5. 일반적 주의 참조]	이 약 1회 10 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.														
ALC 500 cells/mm ³ 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단														
ANC 500-1,000 cells/mm ³	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.														
ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여 중단														
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여 잠정 중단														
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관 / 제조일로부터 36개월														
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시)														

	·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 [대조약 : 한국화이자제약(주), 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)] 비교용출시험자료 [대조약 : (주)종근당, 종근당토파시티닙시트르산염정5밀리그램]
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 토파시티닙시트르산염: '89년 1월 1일 이후 신약 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- (주)종근당 종근당토파시티닙시트르산염정5밀리그램은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주), 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 종근당토파시티닙시트르산염정10밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 종근당토파시티닙시트르산염정5밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 종근당토파시티닙시트르산염정5밀리그램[(주)종근당]과 대조약 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 토파시티닙을 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	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC_{0-12hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)

대조약	셀잔즈정5밀리그램 (토파시티닙시트르산염) [한국화이자제약(주)]	132.1±27.0	58.57±15.24	0.50 (0.33~1.50)	2.43±0.28
시험약	종근당토파시티닙시트르 산염정 5밀리그램 [㈜종근당]	133.0±26.3	60.31±18.63	0.50 (0.33~1.50)	2.42±0.28
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9865 ~ log 1.0336	log 0.9424 ~ log 1.0955	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 39)

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

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 토파시티닙시트르산염의 선형소실 약물 동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
 - FDA CDER Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) Report - Application No.: 203214Orig1s000
 - Clinical pharmacology in drug development 4(2), 83-88 (2015)

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 종근당토파시티닙시트르산염정10밀리그램[㈜종근당]은 대조약 종근당토파시티닙시트르산염정5밀리그램[㈜종근당]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증함.