

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 6월 14일

담당자	연구관	과 장
김숙진	김자영	김소희

① 신청자	(주)제뉴파마
② 접수번호	20210086194 (2021.04.28)
③ 제품명	자크문정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)
④ 원료약품 분량	1정(206mg) 중 토파시티닙시트르산염(별규) 8.078mg(토파시티닙으로서 5mg)
⑤ 효능·효과	<p>1. 류마티스 관절염</p> <p>메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료.</p> <p>이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다.</p> <p>이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.</p> <p>2. 건선성 관절염</p> <p>이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료.</p> <p>이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.</p> <p>이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다.</p>
⑥ 용법·용량	<p>1. 투여시 주의사항</p> <p>1) 절대 림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³ 미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm³ 미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다.</p>

	<p>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.</p> <p>3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.</p> <p>4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.</p> <p>2. 류마티스 관절염 및 건선성 관절염의 권장용량</p> <p>이 약의 권장용량은 1회 5mg, 1일 2회 투여이다.</p> <p>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 표 1과 같다.</p> <p>표 1: 류마티스 관절염¹ 및 건선성 관절염² 환자에 대한 이 약의 권장용량</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>이 약</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>성인</td><td>1회 5 mg, 1일 2회 투여</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>1회 5 mg, 1일 1회 투여</td></tr> <tr> <td>다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* [‘5. 일반적주의’ 항 참조]</td><td>1회 5 mg, 1일 1회 투여</td></tr> <tr> <td>ALC 500 cells/mm³ 미만(반복검사로 확인)</td><td>투여중단</td></tr> <tr> <td>ANC 500-1,000 cells/mm³</td><td>투여 잠정 중단. ANC가 1,000 cells/mm³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.</td></tr> <tr> <td>ANC 500 cells/mm³ 미만</td><td>투여중단</td></tr> <tr> <td>헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과 감소 또는 8.0 g/dL 미만</td><td>헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단</td></tr> </tbody> </table> <p>¹ 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토티렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용투여한다.</p>		이 약	성인	1회 5 mg, 1일 2회 투여	다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	1회 5 mg, 1일 1회 투여	다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* [‘5. 일반적주의’ 항 참조]	1회 5 mg, 1일 1회 투여	ALC 500 cells/mm ³ 미만(반복검사로 확인)	투여중단	ANC 500-1,000 cells/mm ³	투여 잠정 중단. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.	ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여중단	헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단
	이 약																
성인	1회 5 mg, 1일 2회 투여																
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	1회 5 mg, 1일 1회 투여																
다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* [‘5. 일반적주의’ 항 참조]	1회 5 mg, 1일 1회 투여																
ALC 500 cells/mm ³ 미만(반복검사로 확인)	투여중단																
ANC 500-1,000 cells/mm ³	투여 잠정 중단. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.																
ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여중단																
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단																

	² 건선성 관절염 환자에 이 약은 비생물학적 항류마티스제제 (DMARDs)와 병용투여한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관 / 제조일로부터 12개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약 : 한국화이자제약(주), 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)]
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

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)제뉴파마 자크문정5밀리그램(토파시티넵시트르산염)은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한한국화이자제약(주), 젤잔즈정5밀리그램(토파시티넵시트르산염)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 자크문정5밀리그램[제뉴파마(주)]과 대조약 젤잔즈정5밀리그램[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 토파시티넵를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 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	젤잔즈정5밀리그램 [한국화이자제약(주)]	142.5±27.5	68.34±18.16	0.50 (0.33~1.50)	2.38±0.23
시험약	자크문정5밀리그램 [제뉴파마(주)]	137.6±27.2	64.22±20.22	0.50 (0.33~2.00)	2.43±0.26
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9381~ 0.9931	log 0.8573~ 1.0042	-	-

(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