

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 8월 14일

| | | |
|-----|-----|-----|
| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
| 김미애 | 조창희 | 서경원 |

| ① 신청자 | 현대약품(주) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|---------|--------------|---|---------------|-------|---|--------------|------|---|-------------|------|---|--------------|------|---|-------------|-----|
| ② 접수번호 | 20130158519(2013.9.27), 20140008561(2014.1.15.) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ③ 제품명 | 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 미라프정1.0밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ④ 원료약품 분량 | 1정(105mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.25mg 1정(210mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 1.0mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ⑤ 효능·효과 | 1. 특발성 파킨슨증: 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ⑥ 용법·용량 | <p>특발성파킨슨증</p> <p>용량은 과도의 부작용 및 기립성 저혈압을 피하기 위해 모든 임상시험에서 치료용량보다 저용량(subtherapeutic level)에서 시작하였다. 모든 환자에서 이 약은 점진적으로 증량되어야 한다. 최대의 치료 효과를 나타내면서 주된 부작용인 운동이상증, 환각, 졸음, 구갈에 대한 균형을 이룰 수 있는 용량으로 증량하여야 한다.</p> <p>1. 신기능 정상 환자</p> <p>1) 개시용법</p> <p>개시용량은 1일 총 0.375mg/day의 용량을 1일 3회 분복하며 점차 증량한다.</p> <p>증량의 빈도는 5-7일 마다 1회 정도로 하며 이 보다 더욱 빈번히 증량하지 않는다. 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>주</th> <th>용량 (mg)</th> <th>총 1일 용량 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.125mg 1일 3회</td> <td>0.375</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.25mg 1일 3회</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.5mg 1일 3회</td> <td>1.50</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.75mg 1일 3회</td> <td>2.25</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1.0mg 1일 3회</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table> | 주 | 용량 (mg) | 총 1일 용량 (mg) | 1 | 0.125mg 1일 3회 | 0.375 | 2 | 0.25mg 1일 3회 | 0.75 | 3 | 0.5mg 1일 3회 | 1.50 | 4 | 0.75mg 1일 3회 | 2.25 | 5 | 1.0mg 1일 3회 | 3.0 |
| 주 | 용량 (mg) | 총 1일 용량 (mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.125mg 1일 3회 | 0.375 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 0.25mg 1일 3회 | 0.75 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 0.5mg 1일 3회 | 1.50 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 0.75mg 1일 3회 | 2.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 1.0mg 1일 3회 | 3.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|---|--------------|------|
| 6 | 1.25mg 1일 3회 | 3.75 |
| 7 | 1.5mg 1일 3회 | 4.50 |

2) 유지용법

이 약 1일 총 1.5~4.5mg/day 용량을 1일 3회 분복으로 단독투여하거나 레보도파(약 800mg/day)와 병용투여할 때 유효하며 내성이 우수하였다.

초기 파킨슨병 환자에 실시한 임상시험에 의하면, 이 약을 1일 총 3mg, 4.5mg, 6mg의 용량으로 투여시의 효과는 1.5mg/day 투여시와 비교하여 유의한 이점을 나타내지 않았다. 그러나, 같은 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 용량과 관련되어 나타났다: 체위성 저혈압, 구역, 변비, 졸음, 건망증.

이 약 3mg/day 이상의 용량에서 이러한 이상반응의 발생빈도는 일반적으로 위약보다 2배정도 더 높았다. 이 약 1.5mg/day 용량으로 보고된 졸음의 발생빈도는 위약과 유사하였다.

이 약을 레보도파와 병용할 경우 레보도파의 감량을 고려해야 한다.

진행된 파킨슨병 환자에 실시한 임상시험에서는이 약 투여 개시직 전(baseline)보다 레보도파의 투여 용량을 평균 27% 감소시켰다.

2. 신기능 장애 환자

| 신기능 상태 | 개시용량(mg) | 최대용량(mg) |
|---------------------------|--------------------------|-----------|
| creatinine CL>50ml/min | 1일 투여용량 및 투여빈도 조절 필요 없음. | |
| creatinine CL=20~50ml/min | 0.125mg정 1일 2회 | 1일 2.25mg |
| creatinine CL<20ml/min | 0.125mg정 1일 1회 | 1일 1.5mg |

3. 투여중단

이 약은 1일 용량이 0.75 mg으로 감소될 때 까지 0.75 mg/day 씩 감량하고, 이후에는 0.375 mg/day 씩 감량해야 한다.

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간

기밀용기, 1-30℃에서 차광 보관, 제조일로부터 36개월

⑧ 관련조항

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

| | |
|---|---|
| ⑩ 제출자료 | 생물학적동등성시험 결과보고서 (대조약: 한국베링거인겔하임(주) 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)) 비교용출시험자료 (대조약: 현대약품(주) 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)) |
| ⑪ 검토결과 | 적합 |
| ※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 프라미펙솔염산염: 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품, 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표2]고가의약품 133번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서 | |

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 현대약품(주) 미라프정0.25밀리그램은 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 미라펙스정0.25밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 미라프정1.0밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생물학적동등성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 미라프정0.25밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미라프정0.25밀리그램(현대약품(주))과 대조약 미라펙스정0.25밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 프라미펙솔을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|-----|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0-36hr} (pg·hr/mL) | C _{max} (pg/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 미라펙스정0.25밀리그램 (한국베링거인겔하임(주)) | 5218.9±1262.6 | 562.5±138.1 | 1.6±1.1 | 7.7±1.2 |

| | | | | | |
|--|---------------------------|---------------|---------------|---------|---------|
| 시험약 | 미라프정0.25밀리그램 (현대약품(주)) | 4995.8±1039.8 | 538.4±153.4 | 1.6±1.3 | 7.7±1.4 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.92~1.00 | log 0.93~1.03 | - | - |

(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

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 프라미펙솔의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers (The Journal of Clinical Pharmacology/Volume 37, 520-525, 1997)

2) 비교용출시험자료

- 시험약 미라프정1.0밀리그램(현대약품(주))은 대조약 미라프정0.25밀리그램(현대약품(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.