

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 4월 29일

작성자	사무관	과 장 (직무대리)
백지영	강신국	이윤숙

① 신청자	(주)현대약품
② 접수번호	20130158519(2013.9.27.) 20150001976(2015.1.6.) 20150001986(2015.1.6.)
③ 제품명	미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 미라프정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 미라프정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(105mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.25mg 이 약 1정(86mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.125mg 이 약 1정(210mg) 중 프라미펙솔염산염일수화물(별규) 0.5mg
⑤ 효능·효과	. 특발성 파킨슨증: 초기 파킨슨병 환자의 치료에 단독요법, 레보도파와 병용한 진행된 파킨슨병 환자의 병용요법
⑥ 용법·용량	특발성파킨슨증 용량은 과도의 부작용 및 기립성 저혈압을 피하기 위해 모든 임상 시험에서 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. 1. 신기능 정상 환자 1) 개시용법 개시용량은 1일 총 0.375mg/day의 용량을 1일 3회 분복하며 점차 증량한다.

증량의 빈도는 5-7일 마다 1회 정도로 하며 이 보다 더욱 빈번히 증량하지 않는다. 임상시험을 통해 권장되는 증가량은 다음과 같다.

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 개시직전 (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 차광보관, 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.)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국베링거인겔하임(주), 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔 염산염일수화물)) 비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)현대약품, 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물))
⑩ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 프라미펙솔염산염일수화물: 의약품동등성 확보 필요대상의약품 [별표2] 고가의약품 133번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 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
 - 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물): 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 미라프정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물): 비교용출시험자료(의약품동등성시험기준 조건)
 - 미라프정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물): 비교용출시험자료(기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 현대약품(주) 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)은 공고대조약인 한국베링거인켈하임(주) 미라펙스정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)과 생물학적동등성을 입증하였고, 미라프정0.125밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물) 및 미라프정0.5밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 및 저함량 제제인 미라프정0.25밀리그램(프라미펙솔염산염일수화물)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미라프정0.25밀리그램(현대약품(주))과 대조약 미라펙스정0.25밀리그램(한국베링거인켈하임(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 프라미펙솔을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 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㈜)	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 상 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 미라프정0.125밀리그램(현대약품(주))은 대조약 미라프정0.25밀리그램(현대약품(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 미라프정0.5밀리그램(현대약품(주))은 대조약 미라프정0.25밀리그램(현대약품(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.