

# 안 전 성 유효 성 심 사

(■최초, □변경)

2012년 7월 5일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	라파문정 0.5밀리그램	② 문서번호	20110105854 (2011.9.9.)
③ 제 품 명	한국화이자제약(주)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 142
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중, 시롤리무스분산용액 3.3 밀리그램(시롤리무스로서 0.5mg)		
⑥ 성 상	삼각형의 옅은 갈색 당의정		
⑦ 신청효능·효과	<p>13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방.</p> <p>○ 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자: 초기에는 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장되며, 이식 후 2~4개월 이내에 사이클로스포린의 투여를 철회한다.</p> <p>○ 면역학적 위험이 높은 환자: 이식 후 첫 1년 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장된다.</p> <p>(※ 면역학적 위험이 높은 환자 : 흑인환자 또는 반복적인 신장 이식 환자로서 기존의 동종이식편을 면역학적 이유로 인해 상실하였거나 반응성 항체 패널이 높은 환자[PRA; peak Panel Reactive Antibodies level &gt;80%]로 정의됨)</p> <p>다음과 같은 경우에는 이 약의 사용이 제한된다 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 사이클로스포린 투여 철회는 투여 철회 이전에 Banff Grade 3의 급성 거부반응 또는 혈관 거부반응을 보인 환자로서, 투석 의존 환자, 혈청 크레아티닌이 &gt;4.5mg/dL인 환자, 흑인환자, 여러 장기 이식환자, 반응성 항체 패널이 높은 환자에 대해서는 연구되지 않았다.</li> <li>• 면역학적 위험이 높은 환자의 경우, 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법을 1년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12개월 이후의 면역억제</li> </ul>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>요법의 변경을 고려하여야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 소아환자의 경우, 13세 미만의 환자 또는 면역학적으로 위험이 높은 18세 미만의 신장이식환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</li> <li>• 신장이식 환자에서 사이클로스포린을 투여하지 않고 이 약을 처음으로 사용하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</li> <li>• 신장이식 환자의 유지요법으로서 칼시뉴린 억제제에서 이 약으로 전환하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</li> </ul>
<p>⑧ 신청용법·용량</p>	<p>이 약은 1일 1회 경구 투여한다. 이 약에 대한 노출 편차를 최소화하기 위해, 이 약은 일관되게 식사와 함께 투여하거나 또는 공복에 투여하도록 한다. 이 약은 부수거나 씹거나 잘라서 복용하지 않도록 한다. 이 약의 초기 용량은 이식 후 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약은 사이클로스포린 경구용액 및/또는 사이클로스포린 캡슐제 투여 4시간 후 투여하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여받는 모든 환자에 대한 치료약물농도모니터링(Therapeutic drug monitoring)이 권장된다.</p> <p>○ 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자에서 다음과 같이 투여하도록 한다:  <i>이 약과 사이클로스포린 병용요법:</i> 이 약은 초기에 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용투여하는 것이 권장된다. 새로운 신장 이식 수여자에게는 유지용량의 3배 용량인 부하용량을 투여하여야 한다. 신장 이식 환자에 있어서 초기부하용량으로 6mg/일, 유지용량으로 2mg/일이 권장된다. 치료약물농도모니터링을 통해 시롤리무스 농도를 목표범위 이내로 유지한다.</p> <p><i>사이클로스포린의 투여철회 후 이 약의 투여 :</i> 처음으로 사이클로스포린 투여를 철회하는 환자는 이 약과 사이클로스포린을 병용투여 하고 있는 상태이어야 한다. 사이클로스포린의 투여철회는 이식 후 2~4개월로 권장된다. 이식 후 2~4개월에, 사이클로스포린의 투여를 4~8주에 걸쳐 점차적으로 중단하여야 하며, 이식 후 최초 1년 동안 이 약의 혈중 최저농도(trough concentration)가 16~24ng/mL (크로마토그래피법) 이내에 도달하도록 이 약의 용량을 조절해야 한다. 그 후, 이 약의 목표 혈중 농도는 12~20 ng/mL (크로마토그래피법)이어야 한다. 사이클로스포린은 이 약의 대사 및 이동을 저해하므로, 사이클로스포린의 투여를 중단했을 때 이 약의 용량을 증가시키지 않으면 이 약의 농도가 감소할 것이다. 사이클로스포린을 투여하지 않을 경우, 약동학적 상호작용(약 2배 증량 필요)이 없고 면역억제에 대한 요구가 증가(약 2배 증량 필요)되기 때문에 이 약의 용량을 약 4배로 증가시킬 필요가 있다.</p> <p>○ 면역학적 위험이 높은 환자는 다음과 같이 투여하도록 한다:  면역학적 위험이 높은 환자는 이식 이후 12개월 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와의 병용요법이 권장된다. 면역학적 위험이 높은 환자에게 이같은 병용요법을 1년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라</p>

	<p>서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12개월 이후의 면역억제요법의 변경을 고려하여야 한다.</p> <p>이 약과 사이클로스포린을 병용하는 환자는 이식 후 당일에 15mg의 부하용량을 투여하여야 한다. 2일째부터는 5mg의 유지용량을 투여하여야 한다. 투여 5-7일째에 최저농도를 측정하여 이 약의 혈중 최저농도가 10-15ng/mL (크로마토그래피법)이내에 도달하도록 이 약의 이후 용량을 조절해야 한다. 사이클로스포린의 시작 용량은 7mg/kg/day를 분할투여 하여야 하며, 용량은 목표 전혈 최저 농도가 될 때까지 계속해서 조절하여야 한다. 목표 전혈 최저농도는 14일까지는 200-300ng/mL, 15일에서 26주까지는 150-200ng/mL, 27주에서 52주까지는 100-150ng/mL이다. 프레드니솔론은 적어도 5mg/day를 투여하여야 한다. 항체 유도 요법이 사용될 수 있다.</p> <p>(하락)</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 차광하여 실온보관(20~25℃), 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	-라파문정1밀리그램, 2밀리그램에서 이미 허가된 용법용량의 범위 내에서 저항량 제제인 라파문정0.5밀리그램을 허가신청하고자 함.
⑪ 약리작용기전	-mTOR의 억제
⑫ 국내외 사용현황	<p><b>*외국현황</b></p> <p>-호주: Rapamune sirolimus 0.5mg tablet blister pack(CPP 제출)</p> <p>-미국: Rapamune tablets 0.5, 1, 2mg</p> <p>-영국의약품집: Rapamune 0.5mg coated tablets 0.5, 1, 2mg</p> <p>-스위스의약품집: Rapamune 0.5, 1, 2mg</p> <p><b>*국내현황</b></p> <p>-라파문내복액: 2000.9.26.</p> <p>-라파문정 1mg: 2002.6.7.</p> <p>-라파문정 2mg: 2009.8.31.</p>
⑬ 관련조항	<p>*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-28호, 2011.6.30.)</p> <p>- 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품</p> <p>3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제)</p>
⑭ 검토결과	<u>적합</u>
붙임. 안전성·유효성 검토 요약	

# <붙임> 안전성·유효성 검토요약 - 라파문정0.5밀리그램, 한국화이자 제약(주)

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식약청고시 제2011-28호, 2011.6.30.) 제2조제8호  
 [별표1] II. 자료제출의약품  
 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제)

의약품	자료 번호	기원 및 개발경위	구조결정 물리화학적 성질	안정성				특성							약리			임상		인현	국내현황	
				가		나		단회	반복	유전	생식	발암	기타특성			효력	일반약리	ADME	임상			가교
				1)	2)	1)	2)						국소	의존성	비이온성/이온성							
				1)	2)	1)	2)															
자료 범위	○	-	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

주 4. 환자의 복용 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험관리규정」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교입상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100mg정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복용 순응도를 높이기 위하여 200mg정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

## ○ 제출자료 목록

### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(24개월), 가속시험자료(6개월)

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1. 건강한 피험자들을 대상으로 시롤리무스 1-mg 기준 제제와 비교하여 새로운 2개의 0.5-mg 정제 제제의 상대 생체이용률의 무작위배정, 라벨공개, 단회투여, 3-기간 교차시험

### 7. 외국사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 신청품목은 기허가된 용법용량의 범위내에서 저함량 제제를 개발하고자 하는 품목으로, [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감 주4)에 따라 생물학적동등성시험자료로 임상시험자료를 같음하였음
- 효능효과, 용법용량 및 사용상의주의사항은 라파문정1mg과 동일하게 설정하였음

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 시롤리무스는 *Streptomyces hygroscopicus*에서 생산되는 천연 발효제품으로, immunophilin FK-binding protein-12(FKBP-12)에 결합해 포유류 라파마이신 표적(mTOR, mammalian Target of Rapamycin)에 결합하거나 활성을 억제해 면역억제 복합체를 형성한다. mTOR의 억제는 사이토카인 유래 T-림프구의 증식을 억제하고 세포주기의 G1에서 S기로의 성장을 억제한다. 이 약은 미국, 캐나다, 호주, 남아프리카 그리고 유럽, 라틴아메리카, 아시아/태평양 지역의 많은 시장을 포함해 많은 나라들에서 신장 이식을 받은 환자들의 장기 거부 예방을 위해 허가되었다.
- 라파문정2mg은 생물학적 동등성자료에 근거하여 라파문정1mg의 기허가된 용법용량의 범위 내에서 2009년 8월 31일자로 국내 승인을 받은 바 있으며, 생물학적 동등성자료에 근거하여 라파문정 1mg, 2mg의 기허가된 용법용량의 범위 내에서 라파문정0.5mg을 허가받고자 한다.

### 1.2. 약리작용기전

- mTOR 억제제

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.2. 제품의 안정성시험

- 제품명: 라파문정 0.5mg
- 용기형태/재질: ① HDPE bottle ② Blister(Aclar/PE/PVC)

시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	batch scale	측정시기
장기보존	25℃/60% RH	D28601	2008.10.8.	1,100,000정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24(제출), 36개월(예정)
장기보존	30℃/75% RH	D28602	2008.10.11.		0, 3, 6, 9, 12, 18, 24(제출), 36개월(예정)
		D28603	2008.10.17.		
가속	40℃/75% RH				0, 3, 6개월
광독성		D28601	2008.10.8.		

- 시험결과: 시험기간동안 설정 기준에 적합함

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방(하략)
- 신청 용법·용량 :  
 이 약은 1일 1회 경구 투여한다. 이 약에 대한 노출 편차를 최소화하기 위해, 이 약은 일관되게 식사와 함께 투여하거나 또는 공복에 투여하도록 한다. 이 약은 부수거나 씹거나 잘라서 복용하지 않도록 한다. 이 약의 초기 용량은 이식 후 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약은 사이클로스포린 경구 용액 및/또는 사이클로스포린 캡슐제 투여 4시간 후 투여하는 것이 권장된다.  
 이 약을 투여받는 모든 환자에 대한 치료약물농도모니터링(Therapeutic drug monitoring)이 권장된다.(하략)

## 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

### 6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건
- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과																		
<b>§ Clinical Pharmacology</b>																						
<b>1. [CSR-76427]</b> 건강한 피험자들을 대상으로 시롤리무스 1-mg 기준 제제와 비교하여 새로운 2개의 0.5-mg 정제 제제의 상대 생체이용률의 무작위배정, 라벨공개, 단회투여, 3-기간 교차시험																						
1상	-18-50세의 정상 성인 남녀 -30명(등록) -24명(투여)	-시롤리무스 0.5mg 정제(formulation 1) -시롤리무스 0.5mg 정제(formulation 2) -시롤리무스 1mg 정제  -A: 0.5mg 정제(제제 1) × 10정 -B: 0.5mg 정제(제제 2) × 10정 -C: 1mg 정제 × 5정  -공복상태에서 단회투여	-시롤리무스의 PK 프로파일 -안전성	-제제 1과 기준 정제 간에 생동성 입증 -제제 2 투여후 AUC는 동등. Cmax는 대조약보다 16% 높으나, 이는 내약성 또는 TDM 결정과 관계는 적으며 두 제제는 임상적으로 동등하다고 판단됨  <table border="1"> <thead> <tr> <th>제형</th> <th></th> <th>relative BA(%)</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A/C</td> <td>AUC</td> <td>98.7</td> <td>92-106</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>108.2</td> <td>98-119</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B/C</td> <td>AUC</td> <td>101.6</td> <td>94-110</td> </tr> <tr> <td>Cmax</td> <td>116.1</td> <td>105-129</td> </tr> </tbody> </table> -TEAE 57%. 가장 흔한 AE는 비염(10%), 상기도감염(13%) -AE로 인한 투여중단: 3명(고혈압, 상기도감염) -SAE 및 사망 없음	제형		relative BA(%)	90% CI	A/C	AUC	98.7	92-106	Cmax	108.2	98-119	B/C	AUC	101.6	94-110	Cmax	116.1	105-129
제형		relative BA(%)	90% CI																			
A/C	AUC	98.7	92-106																			
	Cmax	108.2	98-119																			
B/C	AUC	101.6	94-110																			
	Cmax	116.1	105-129																			

### 6.1.2. 검토의견

- 신청품목은 기허가된 용법용량의 범위내에서 저함량 제제를 개발하고자 하는 품목으로, [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감 주4)에 따라 생물학적동등성시험자료로 임상시험자료를 갈음하였음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 호주: Rapamune sirolimus 0.5mg tablet blister pack(CPP 제출)

- 미국: Rapamune tablets 0.5, 1, 2mg
- 영국의약품집: Rapamune 0.5mg coated tablets 0.5, 1, 2mg
- 스위스의약품집: Rapamune 0.5, 1, 2mg

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 라파클린정 1, 2밀리그램(시롤리무스)과 비교

## 9. 기타

- 미국 제출자료증명서 제출. 끝.