

등록번호

안내서-0169-02



가교자료 심사사례집

[민원인 안내서]

2024. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

가교자료 심사사례집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2024 년 11 월 29 일		
담당자 확 인(부서장)		김 정 현 김 소 희

이 안내서는 의약품 신약 품목허가를 위한 가교자료 심사사례에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 11월 29일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3002, 3011

팩스번호: 043-719-3100

목 차

I. 서론	1
1. 목적	1
2. 배경	1
II. 일반적 사항	5
1. 자료의 형태	5
2. 연구 대상자 수	5
3. 외국인과 한국인 비교분석	6
III. 신약 가교자료 심사현황	7
1. 신약 가교자료 제출현황	7
2. 가교자료 제출면제	8
3. 가교자료에 포함된 임상시험자료 종류	10
IV. 신약 가교자료 심사사례	11
V. 맺음말	116

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	C0-2015-2-001	2015.01	제정
2	C0-2015-2-020	2015.12.	법적효력 문구 통일, 양식 표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0169-01		「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16)
4	안내서-0169-02	2024.11.29	가교자료 심사현황 현행화 및 심사사례 추가

I. 서론

1. 목적

‘가교자료 심사사례집’은 신약 품목허가를 위하여 제출하는 가교자료에 대하여 쉽게 이해하도록 심사사례를 소개함으로써 외국임상자료의 국내 적용을 위한 민족적 요인 평가에 대한 최신 정보를 공유하고 관련 업무에 실질적인 도움을 주기 위하여 마련하였다.

2. 배경

1998년 ICH(국제의약품규제조화위원회)에서 ICH E5 가이드라인이 채택된 이후 우리나라도 외국에서 개발된 신약의 경우 외국임상자료를 받아들일 때 민족적 요인을 고려하게 되었다¹⁾. 우리나라에서는 1999년부터 가교제도를 도입하였으며 신약 허가를 신청할 경우 외국임상자료 이외에 한국인을 대상으로 얻어진 자료와 설명서를 제출하도록 하고 있다²⁾.

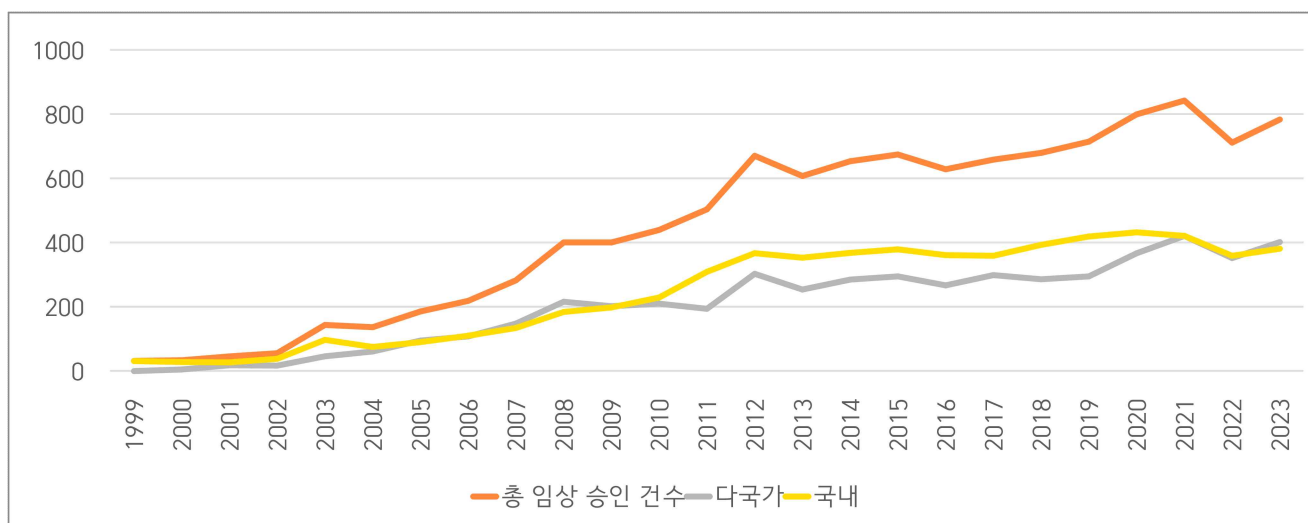
가교제도 도입 초기에는 의약품 개발 단계에 참여하는 경우가 적어 가교자료 작성을 위해 한국인 대상으로 국내 임상시험을 수행하는 경우가 있어 외국보다 국내로 제품 도입 시기가 상당기간(수년) 늦어지는 문제가 생길 수 있었다. 하지만 2002년 우리나라가 임상시험계획승인신청(IND)을 품목허가신청(NDA)과 분리 이후 우리나라가 참여하는 다국가 임상시험(한국을 포함하여 2개국 이상에서 실시하는 임상시험)이 꾸준히 증가하였고(그림 1), 우리나라 임상시험 전 세계 점유율(‘15년 7위 → ‘19년 8위 → ‘23년 4위) 및 다국가 임상시험 순위(‘15년 12위 → ‘19년 12위 → ‘23년 10위) 현황을 통해서도 임상시험 선도 국가로 성장하고 있음을 보여준다. 참고로, ‘23년도 전 세계 제약사 주도 다국가 임상시험의 국가별 순위* 분석자료에서 우리나라는 10위로 아시아 국가 중 가장 높은 순위를 기록하였다. <출처: 식약처 임상시험계획 승인 현황 및 국가임상시험지원재단 (KoNECT) 분석>

* ‘미국(1위), 스페인, 캐나다, 독일, 영국, 호주, 프랑스, 이탈리아, 폴란드, 한국(10위)

- 1) ICH E5 가이드라인에 따르면, 새로운 지역의 규제 당국은 외국의 임상자료를 새로운 지역에 외삽 할 수 있는지를 평가하는데 필요한 추가 자료만을 요구할 것으로 기대한다고 기술하고는 있으나, 요구되는 추가 자료의 양은 규제 당국에서 판단하는 문제라고 기술하고 있다.
- 2) 가교제도 도입이후 마련된 가이드라인 : ‘가교자료제출면제사유서 작성요령’, ‘가교자료제출시 필요한 설명서’, ‘외국임상자료의 평가, 가교자료 평가 및 가교시험 결정을 위한 가이드라인’ (2000년), ‘가교시험 질의응답집’ (2006년), ‘가교자료 가이드라인’ (2008년), ‘가교자료 심사사례집’ (2015년)

글로벌 임상시험에 우리나라의 참여가 높아짐에 따라 다국가 임상시험에서 얻어진 한국인 자료를 이용하여 가교자료로 활용하는 사례 역시 증가하였고, 이처럼 의약품 개발이 세계화됨에 따라 글로벌 임상시험을 통해 얻어진 임상시험자료가 신약 품목허가 시 제출 요구사항인 가교자료를 생성하기 위한 주요 근거자료로서 받아들여질 수 있는지가 중요해졌다. ICH E5 가이드라인에서 한 지역에서 다른 지역으로 시험 결과를 적용하는 가교 관련 사항을 제시하고 있지만 가교자료로 활용하는 다지역임상시험 계획 및 설계 등에 대해서는 다루고 있지 않다. 이에 ICH는 전 세계 환자에게 의약품을 신속하게 제공하고자 규제당국에 제출된 다지역임상시험자료(Multi-Regional Clinical Trial, MRCT)의 수용 가능성을 높이기 위한 ICH E17 가이드라인을 2017년 11월 도입하였다. 우리나라에서도 글로벌 개발 신약의 접근성 제고를 위하여 ‘다지역임상시험의 계획 및 설계에 관한 일반원칙 가이드라인’을 2018년 10월에 마련하였다.

<그림 1> 국내 임상시험계획 승인 현황 (1999년~2023년)



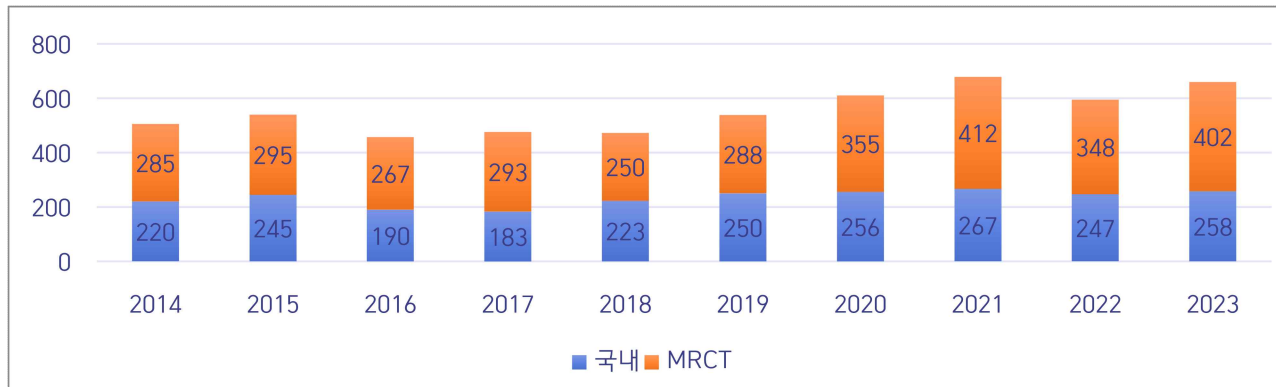
연도별	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	'17	'18	'19	'20	'21	'22	'23
임상시험 승인 건수	31	33	45	55	143	136	185	218	282	400	400	439	503	670	607	653	674	628	658	679	714	799	842	711	783
MRCT	0	5	18	17	46	61	95	108	148	216	202	210	194	303	254	285	295	267	299	286	295	367	421	352	402
국내	31	28	27	38	97	75	90	110	134	184	198	229	309	367	353	368	379	361	359	393	419	432	421	359	381

* 국내 임상시험계획 승인 건수에는 연구자 임상시험(연구자가 외부의 의뢰 없이 주로 학술연구 목적으로 수행하는 임상시험)을 포함하고 있음

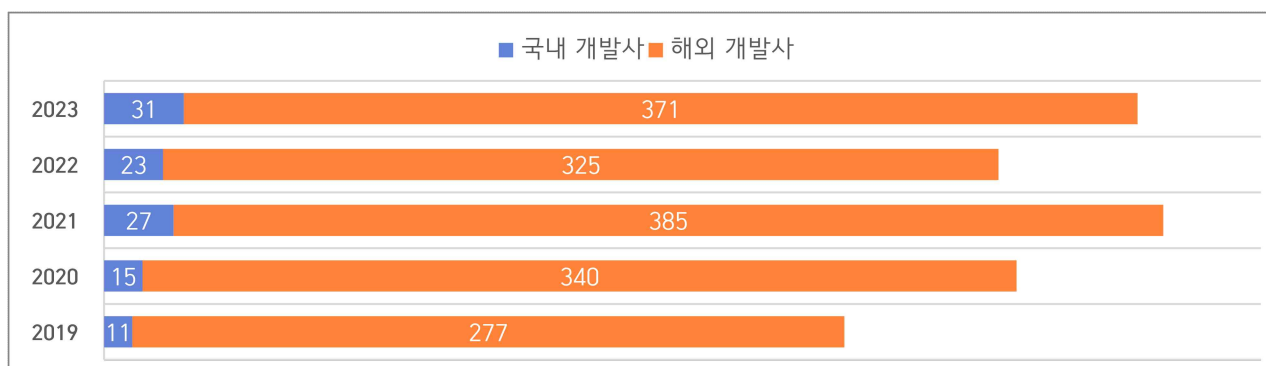
2015년 1월에 마련된 ‘가교자료 심사사례집’을 통해 2009년부터 2013년까지 5년 동안 허가된 신약(127품목, 한약(생약)제제, 세포치료제 및 유전자치료제, 백신·혈장분획제제를 제외한 화학의약품 및 생물의약품) 중 가교자료 심사 현황(가교자료 제출 85품목, 가교면제 42품목) 및 심사 사례(7건, 화학의약품 5건, 유전자재조합의약품 2건)를 소개한 바 있다. 사례집 마련 이전에는 가교자료 작성을 위한 민족적 요인 평가 방법이나 임상시험 설계에 대한 이해가 부족한 실정이었고, 신약의 품목허가·심사 결과에 대한 정보공개 등 참고할 수 있는 정보 역시 충분하지 않았다.

하지만, 지난 10년(2014~2023년)간 국내 승인된 제약사 주도 임상시험(제약사, 임상시험수탁기관 등 의뢰자가 의약품 개발을 목적으로 실시하는 임상시험) 중 다국가 임상시험이 차지하는 비중은 50~60%로 10년 평균은 약 57%였다(그림 2). 아울러 우리나라는 임상시험의 지속적인 성장 및 국제 조화된 규제 환경 조성 등 임상시험 인프라 개선으로 임상시험 선도 국가로 자리매김하고 있고, 국내 개발사 주도 다국가 임상시험(2019년 3.8% → 2023년 7.7%)도 증가하는 추세이다(그림 3).

<그림 2> 제약사 주도 임상시험 승인 현황 (2014년~2023년)



<그림 3> 제약사 주도 다국가 임상시험 승인 현황 (2019년~2023년)



이번 개정된 ‘가교자료 심사사례집’에는 ‘15년 제정 이후 축적된 10년간(2014년~2023년) 허가된 신약을 포함하여 총 15년간(2009년~2023년) 허가된 신약의 가교자료 심사 현황과 최근 허가된 신약의 가교자료 심사 사례 8건을 추가로 제시하여 글로벌 신약 개발 및 가교자료 준비 시 참고할 수 있도록 최신 가교 관련 정보를 제공하고자 하였다. 제시된 심사 사례 이외 신약의 품목허가·심사 결과는 ‘의약품안전나라(의약품통합정보 시스템)(<https://nedrug.mfds.go.kr>) > 의약품 등 정보 > 의약품 등 심사결과정보 공개’ 검색을 통해 확인 가능하다. 본 ‘가교자료 심사사례집’이 신약을 개발하는 제약업계 담당 뿐만 아니라 심사자의 이해를 높이고, 실질적인 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

II. 일반적 사항

1. 자료의 형태³⁾

외국임상자료를 국내 적용 시 임상시험 단계에서 평가된 민족과 한국인 간의 민족적 차이(ethnic difference)를 평가하기 위한 한국인 자료는 외국의 개발 단계 임상시험과 유사한 설계 및 시험대상자로 별도의 국내 임상시험을 통해 얻거나 다국가 임상시험 자료에서 발췌할 수 있다.

2. 연구 대상자 수

외국임상시험자료와의 가교를 위해서 가능한 한 외국에서 실시된 임상시험과 유사한 설계로 수행된 경우, 단일시험으로써 결과의 유의성을 만족시킬 수 있음이 바람직하나 외국의 임상시험에서 사용된 임상시험 결과변수를 사용함으로써 시험대상자 수가 지나치게 많아질 경우, 적절한 약력학적 결과변수(pharmadynamic endpoint)나 대리결과변수(surrogate marker)를 사용하여 시험대상자 수를 통계적으로 의미 있도록 재산정할 수 있다. 또한 이러한 가교시험은 민족적 요인 평가를 위해 외국임상자료와의 비교를 전제로 하는 것이므로, 외국임상자료와 비교 가능해야 한다.

다국가 임상시험을 활용하여 민족적 요인을 평가하고자 하는 경우 민족간 차이와 그 경향을 비교할 수 있는 충분한 수의 시험대상자를 포함하는 것을 권고한다. 다국가 임상시험은 글로벌 의약품 개발을 동시에 촉진하고 각 지역에서 별도로 수행되는 임상시험 횟수를 줄여 불필요한 연구 중복을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 다만 규제기관과의 협의 없이 수행된 다국가 임상시험 결과가 가교자료로 적절하지 않은 경우 새로운 가교시험이 필요할 수도 있다. 따라서 의약품 개발 효율성을 높이기 위해서는 다국가 임상시험 계획 및 설계를 의약품 개발 프로그램에 전략적으로 활용할 필요가 있다. ‘다지역 임상시험의 계획 및 설계에 관한 일반원칙 가이드라인’을 참고하여 다국가 임상시험 자료를 허가를 뒷받침할 수 있는 가교자료의 주요 근거로 활용하기 위해 개발 품목 심사 부서와 사전에 과학적 협의를 통해 가교자료로서 수용 가능성을 논의하기를 권고한다.

3) 가교자료 : 국내·외에 거주하는 한국인을 대상으로 얻어진 시험자료로써 임상시험자료집에서 발췌하거나 선별한 자료 또는 가교시험으로부터 얻어진 자료

- 가교시험 : 의약품의 안전성·유효성에 관한 민족적 요인에 차이가 있어 외국임상자료를 그대로 적용하기가 어려운 경우 국내에서 한국인을 대상으로 가교자료를 얻기 위하여 실시하는 시험
- 민족적 요인 : 의약품의 안전성·유효성의 민족간 차이에 영향을 미치는 요인으로써 유전적, 생리적 소인 등의 내적요인과 문화, 환경 등의 외적요인

참고로, 2006년부터 2008년까지 국내 허가된 신약의 가교자료 중 다국가 임상시험을 통하여 한국인 자료를 얻은 임상시험의 시험대상자 중 한국인은 평균 24.3% (6.1%~67.5%) 포함되었으며 해당 약물의 특성, 적응증, 평가변수 등에 따라 다양하였다. 2009년부터 2013년까지(5년)의 자료에서 한국인 참여 비율은 평균 15.9%(0.6~50.5%) 이었다. 2014년부터 2023년(10년) 동안 가교자료로 활용한 다국가 임상시험에 참여한 한국인 시험대상자 비율은 최소 1.1%에서 최대 59.7%까지 다양하였다. 일례로 1.1%는 심방세동 환자에서 혈전 예방, 색전증 재발 위험 감소 등을 평가한 항응고제에 대한 3상 임상시험에 참여한 환자 약 3만명 중 한국인이 320여명이 참여한 것이며, 59.7%는 만성 C형 간염 치료제에 대해 아시아에서 실시한 3상 임상시험에 참여한 환자 총 210여명 중 한국인이 약 130명 참여한 비율이다. 최근 10년 동안(2014년~2023년) 다국가 임상시험 중 한국인 시험대상자 수 중앙값은 9.3%(82명)이었다.

3. 외국인과 한국인 비교분석

다국가 임상시험을 통해 민족적 요인을 평가 시 소그룹 분석자료를 이용하는데 각 지역별(인종별) 신뢰구간을 이용하여 임상시험 전체의 전반적인 경향과 비교하였다. 이 때 한국인 대상 소그룹 분석결과가 전체뿐만 아니라 인종별 경향에서 벗어나지 않으면 유사한 것으로 판단할 수 있었다. 다만, 지역별(인종별) 연구 대상자의 수가 적어 통계적 유의성을 확보하는데 어려움이 있었다(2. 연구 대상자 수 참조).

Ⅲ. 신약 가교자료 심사현황

1. 신약 가교자료 제출현황

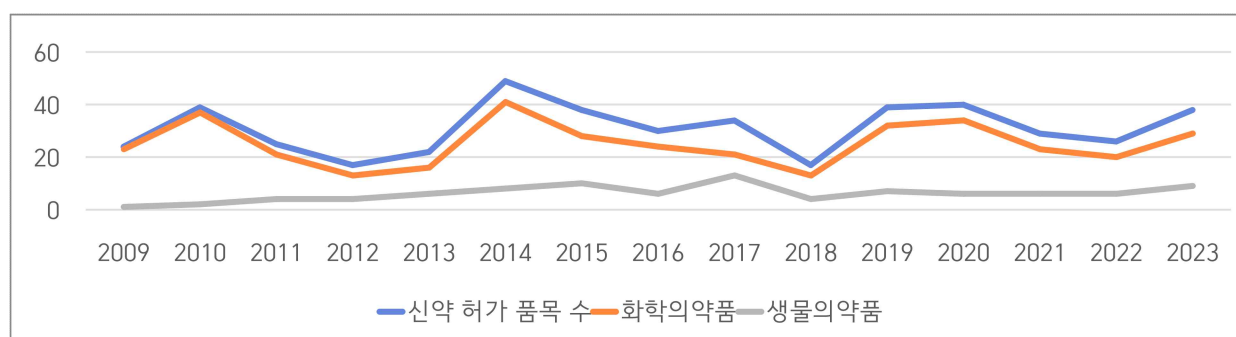
한약(생약)제제, 첨단바이오횰약품, 백신·혈액제제 등을 제외한 화학의약품 및 생물의약품(유전자재조합의약품)에 대한 신약 가교자료 심사현황을 제공한다.

2009년부터 2023년까지 15년 동안 국내에서 허가된 신약의 품목수는 <표 1>과 같다. 신약 허가 품목 수에는 변경허가 신약(회귀해제) 및 회귀신약(신약 지위를 부여받은 회귀 의약품)을 포함한다. 15년간 허가 현황을 살펴보면 화학의약품이 80.3%, 생물의약품이 19.7%를 차지하였으며, 전체 신약 허가 품목 중 가교자료 제출 품목은 66.8%(화학의약품 54.4%, 생물의약품 12.4%), 가교면제 품목은 33.2%(화학의약품 25.9%, 생물의약품 7.3%) 이었다.

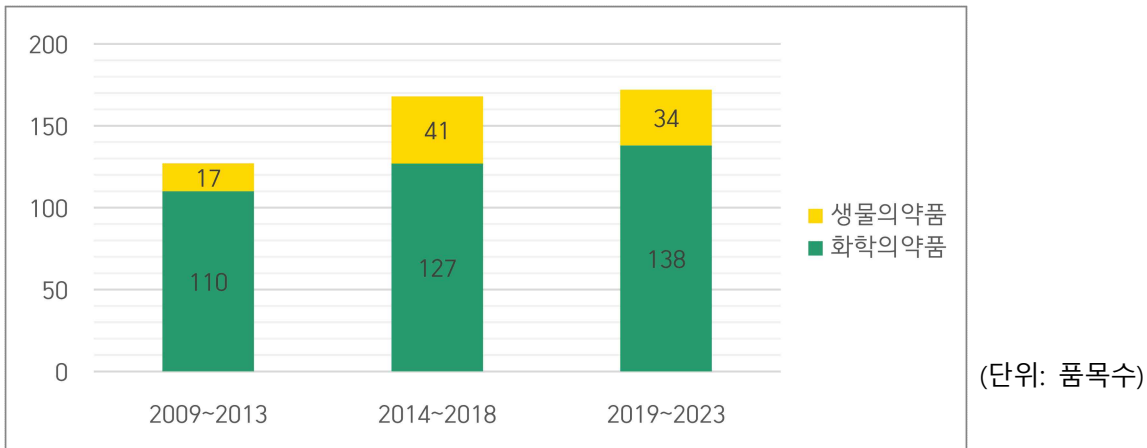
<표 1> 신약 허가 품목수, 가교자료 제출 및 면제 품목수

연도	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	'17	'18	'19	'20	'21	'22	'23
신약 품목수	24 (23)	39 (37)	25 (21)	17 (13)	22 (16)	49 (41)	38 (28)	30 (24)	34 (21)	17 (13)	39 (32)	40 (34)	29 (23)	26 (20)	38 (29)
가교 자료 제출	16 (15)	28 (26)	18 (14)	8 (5)	15 (11)	40 (33)	28 (19)	16 (13)	21 (13)	6 (4)	28 (23)	24 (24)	17 (15)	15 (14)	32 (25)
가교 자료 면제	8 (8)	11 (11)	7 (7)	9 (8)	7 (5)	9 (8)	10 (9)	14 (11)	13 (8)	11 (9)	11 (9)	16 (10)	12 (8)	11 (6)	6 (4)
회귀 신약	-	-	-	-	-	-	-	7 (4)	3 (0)	4 (3)	3 (1)	4 (0)	2 (1)	4 (1)	2 (0)

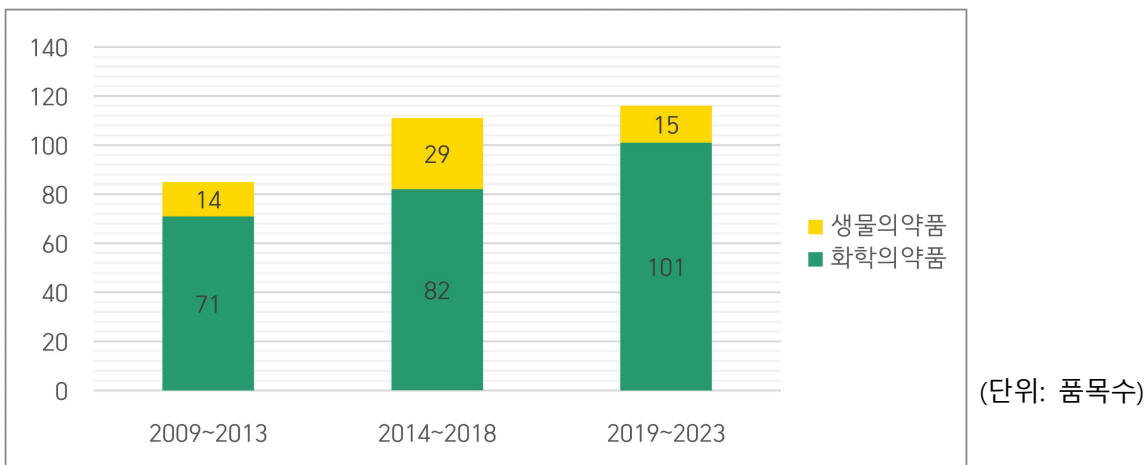
* 괄호()는 화학의약품 품목수



<그림 4> 신약 허가 현황 (2009년~2023년)



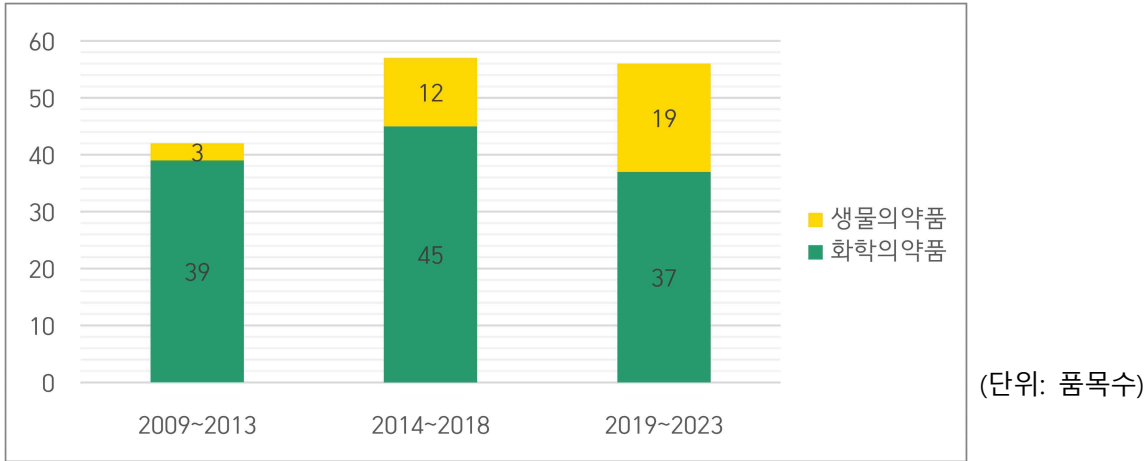
<그림 5> 가교자료 제출 현황 (2009년~2023년)



2. 가교자료 제출면제

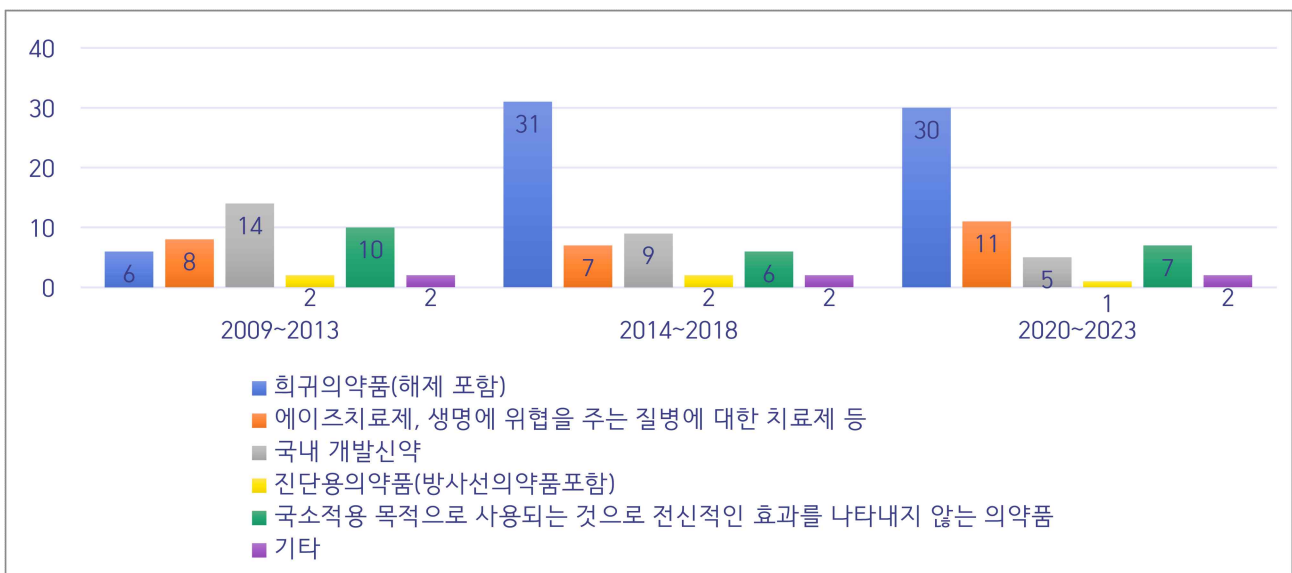
15년 통합(2009년~2023년)된 자료의 가교자료 제출면제 사유를 <표 2>에 제시하였다. 주요 면제요건은 희귀의약품, 에이즈치료제 및 생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제 (표준요법이 없는 경우 또는 표준 요법 등에 실패한 경우), 국내 개발신약, 국소적용 의약품 순으로 면제요건에 해당하여 가교자료 제출을 면제받았다. 2009년~2013년에는 국내 개발신약과 국소적용 의약품이 높은 비중으로 가교자료 제출이 면제되었으나, 2014년~2023년에는 희귀의약품이 가교자료 제출면제 품목의 절반 이상을 차지하였다.

<그림 6> 가교자료 면제 현황 (2009년~2023년)



<표 2> 신약 가교자료 제출면제요건 품목수 (2009년~2023년)>

가교자료 제출 면제 요건	품목수
희귀의약품 지정이 해제된 품목	67
에이즈치료제 및 생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제 (표준요법이 없는 경우 또는 표준요법 등에 실패한 경우)	26
국내 개발신약	28
진단용의약품	5
국소적용 목적으로 전신효과를 나타내지 않는 의약품	23
기타	6
총	155개 품목



3. 가교자료에 포함된 임상시험자료 종류

2009년부터 2023년까지 가교자료가 제출된 경우, 한국인에 대한 가교자료를 작성하기 위하여 활용한 주요 임상시험자료 종류를 다국가임상시험에 참여한 경우와 국내 임상시험을 실시한 경우로 구분하여 <표 3>에 제시하였다. 최근 10년간(2014년~2023년) 다국가 임상시험 자료를 가교자료로 활용한 경우가 73.1%, 국내 가교 임상시험을 실시한 경우가 26.9%로 나타났다. 5년 단위로 구분하여 검토한 결과, 다국가 임상시험에 참여하여 가교자료를 제출하는 경우가 지속 증가하고 있음이 확인되었다(2009년~2013년 : 46% → 2014년~2018년 : 70% → 2019~2023년 : 76%).

<표 3> 신약 가교자료 제출 임상시험자료 종류

가교자료 형태		2009년~2013년		2014년~2018년		2019년~2023년	
다국가 임상시험		46.3%		70.3%		75.9%	
가교 시험	1상, 1/2상	53.7%	44.8%	29.7%	45.5%	24.1%	39.3%
	3상		51.7%		54.5%		60.7%

IV. 신약 가교자료 심사사례

실제적인 가교자료 심사에 대한 이해를 돕고자 개별 품목에 대한 다양한 심사사례에 대한 검토요약을 제시하였다. 검토요약은 심사사례에 대한 정보제공 목적이며 가교자료 작성에 대한 가이드라인은 아니다. 실제 가교자료에는 상세하고 다양한 방법으로 임상 자료 등을 분석하고 통계처리하여 기술하고 있으며, 활용 가능한 추가 자료들도 가교자료에 포함하여 제출하고 있다.

화학의약품 11품목과 유전자재조합의약품 4품목으로 총 15품목의 가교자료 심사사례를 담고 있으며, 효능군별로 구분하여 제시하고 있다. 효능·효과, 용법·용량은 최신 허가사항이 아닌 가교자료를 제출하여 최초 허가된 효능·효과, 용법·용량으로 작성하였다.

<표 4> 신약 가교자료 심사사례 목록

연번	효능군	성분명	비고
1	항전간제	• 라코사미드	
2		• 에슬리카르바제핀세테이트(미분화)	추가
3	진통제	• 라스미디탄헤미숙신산염	추가
4	자격요법제	• 아브로시티닙	추가
5		• 트랄로키누맙	추가
6		• 토실리주맙	
7	동맥경화용제	• 프라수그렐염산염	
8	소화기관용제	• 보노프라잔푸마르산염	추가
9		• 포스네투피탄트염화물염산염	추가
10	당뇨병용제	• 알로글립틴벤조산염	
11		• 다파글리플로진프로판디올수화물	
12		• 세마글루티드	추가
13	항악성종양제	• 엑시티닙	
14		• 트리플루리딘, 티피라실염산염	추가
15		• 퍼투주맙	

<항전간제>

■ 가교자료 심사사례 (1)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	빔팻정50mg(라코사미드) 빔팻정100mg(라코사미드) 빔팻정150mg(라코사미드) 빔팻정200mg(라코사미드)
② 회사명	한국유씨비제약(주)
③ 허가일	2010-08-06
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 라코사미드 50mg 1정 중 라코사미드 100mg 1정 중 라코사미드 150mg 1정 중 라코사미드 200mg
⑤ 성상	분홍색의 타원형 필름코팅정 암황색의 타원형 필름코팅정 살구색의 타원형 필름코팅정 청색의 타원형 필름코팅정
⑥ 효능·효과	16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법
⑦ 용법·용량	<p>이 약은 1일 2회 복용해야 한다. 초회 권장량은 1일 2회, 1회 50mg이며, 1주 후 1일 2회, 1회 100mg으로 증량해야 한다.</p> <p>임상반응 및 내약성에 따라, 유지량은 매주 1일 2회, 1회 50mg씩 증량할 수 있으며, 최대 권장투여량은 1일 400mg(1일 2회, 1회 200mg) 이다.</p> <p>최근의 임상적 사용에 따라, 이 약의 투여를 중단해야 하는 경우 점차적으로 감량하는 것이 권장된다. (예 : 1일 투여량을 매주 200mg씩 점차 감량투여함)</p> <p>이 약은 식사여부와 관계없이 복용이 가능하다.</p> <p><u>신장장애 환자에서의 사용</u> 경도 및 중등도의 신장장애 환자($CL_{CR} > 30\text{mL/분}$)에서 이 약의 용량조정은 필요 하지 않다. 중증의 신장장애 환자($CL_{CR} \leq 30\text{mL/분}$)와 말기 신질환 환자에서는 1일 300mg의 최대투여량이 권장된다. 혈액투석환자는 혈액투석 직후 1회 투여량의 최대 50%까지 추가용량 투여가 권장된다. 말기 신질환 환자의</p>

	<p>치료는 임상 경험이 적고 대사체(약리학적 활성이 알려지지 않은)의 축적이 있으므로 주의해야 한다. 모든 신장애 환자에서 용량 조절은 신중히 해야 한다.</p> <p><u>간장애 환자에서의 사용</u> 경도 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조정은 필요하지 않다. 이들 환자에서의 용량 조절은 공존하는 신장애를 고려하여 신중히 실시해야 한다. 이 약의 약동학은 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.</p> <p><u>노인에서의 사용</u> 노인 환자에서 용량 감소는 필요하지 않다. 간질이 있는 노인 환자에서의 라코사미드의 사용경험은 제한적이다. 신 청소율 감소 및 AUC 수치 증가는 나이와 관련이 있으므로 노인 환자에서 고려되어야 한다. (‘신장애 환자에서의 사용’ 참조)</p> <p><u>소아 환자</u> 이 약은 소아 및 16세 미만의 청소년에 대한 안전성 및 유효성에 관한 자료가 없으므로 이들 연령대에서의 사용은 권장되지 않는다.</p>																
⑧ 약리작용기전	slow inactivation of VGSC(voltage-gated sodium channels), bind to CRMP-2																
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2008.10.28. 허가, 유럽 : 2008.08.29. 허가																
2. 가교자료																	
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가																	
	<table><tr><th></th><th>Less</th><th>More likely</th><th>Comments</th></tr><tr><td>Pharmacokinetic</td><td><u>Linear</u></td><td>Non-linear</td><td>• 100~800mg 단회 투여시 및 100~400mg 1일 2회 반복 투여시 AUC, Cmax 모두 용량-비례적 PK양상을 나타냄</td></tr><tr><td>Pharmacodynamic</td><td>Flat</td><td>Steep</td><td>• 고용량(400~600mg/day)에서 완만함을 보이거나 치료용량범위(200~400mg/day)에서 유효성에 대한 분명한 용량-반응 상관관계 나타남</td></tr><tr><td>Therapeutic range</td><td><u>Wide</u></td><td>Narrow</td><td>• 200~600mg/day 용량의 임상시험에서 대체적으로 내약성 양호하였음. 600mg/day에서의 가능한 이상반응은 예측 및 관리가능함</td></tr></table>		Less	More likely	Comments	Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	• 100~800mg 단회 투여시 및 100~400mg 1일 2회 반복 투여시 AUC, Cmax 모두 용량-비례적 PK양상을 나타냄	Pharmacodynamic	Flat	Steep	• 고용량(400~600mg/day)에서 완만함을 보이거나 치료용량범위(200~400mg/day)에서 유효성에 대한 분명한 용량-반응 상관관계 나타남	Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	• 200~600mg/day 용량의 임상시험에서 대체적으로 내약성 양호하였음. 600mg/day에서의 가능한 이상반응은 예측 및 관리가능함
	Less	More likely	Comments														
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	• 100~800mg 단회 투여시 및 100~400mg 1일 2회 반복 투여시 AUC, Cmax 모두 용량-비례적 PK양상을 나타냄														
Pharmacodynamic	Flat	Steep	• 고용량(400~600mg/day)에서 완만함을 보이거나 치료용량범위(200~400mg/day)에서 유효성에 대한 분명한 용량-반응 상관관계 나타남														
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	• 200~600mg/day 용량의 임상시험에서 대체적으로 내약성 양호하였음. 600mg/day에서의 가능한 이상반응은 예측 및 관리가능함														

	Less	More likely	Comments
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 투여량의 95%가 뇨로 배설되는데, 라코사미드의 40%가 미변화체로, 30%가 CYP2C19에 의한 주 대사체(O-데스메틸 라코사미드)로 배설됨 유전적 다형성이 알려진 CYP2C19는 주요 대사체의 대사에 영향을 주지만, CYP2C19의 저해가 라코사미드의 혈장농도에 임상적으로 관련 있는 영향은 없음
Bioavailability	<u>High</u>	Low	• 높은 생체이용률(약 100%), 음식 영향 없음
Protein binding	<u>Low</u>	High	• 혈장 단백결합은 15% 미만
Drug interaction	<u>Little</u>	High	• 상호작용 가능성 낮음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	• 전신적 작용기전
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	• 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	• 다제 병용투여 가능성은 높으나, 약물-약물간 상호작용이 낮음

2-2. 가교자료평가

① 구분	국내 임상시험 (1상)		
② 시험대상자	건강한 성인 남성		
③ 임상시험용 의약품	위약 : 라코사미드 50mg : 라코사미드 100mg : 라코사미드 200mg		
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none">• 단회투여<ul style="list-style-type: none">- 위약, 라코사미드 50, 100, 200mg• 반복투여<ul style="list-style-type: none">- 위약, 라코사미드 100, 200mg- 1일 2회(아침, 저녁), 5일간 투여 <p><표 Treatment administered by group></p>		
		Single-dose treatment	Repeated-dose treatment
		Day 1, in the morning	Day 5-8 bid, in the morning, evening Day 9, in the morning
	50mg (Group A)	Lacosamide tablet or matching placebo (only Day 1)	-
	100mg (Group B)	Lacosamide tablet or matching placebo	Lacosamide tablet or matching placebo
	2 x 100mg (Group C)	Lacosamide tablet or matching placebo	Lacosamide tablet or matching placebo

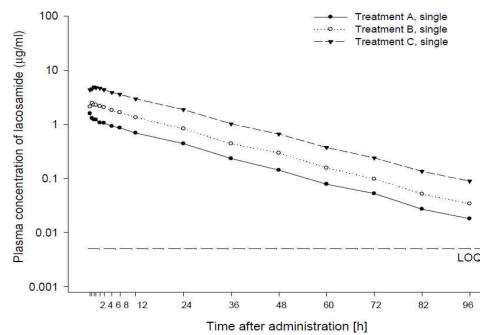
⑤ 시험대상자 분석세트	안전성분석세트			
		전체	한국인	비한국인
	시험대상자 수(N)	48	48	-
	시험완료 시험대상자 수(N)	48	48	-
⑥ 약동학	<ul style="list-style-type: none"> 일차 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> 단회투여시 라코사미드의 $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{(0-96),\text{norm}(BW)}$, C_{max}, $C_{\text{max},\text{norm}(BW)}$ 반복투여시 라코사미드의 $AUC_{(0-96),\text{ss}}$, $AUC_{(0-96),\text{ss},\text{norm}(BW)}$, $C_{\text{max},\text{ss}}$, $C_{\text{max},\text{ss},\text{norm}(BW)}$ * norm(BW) : normalized by body weight 시험결과 <ul style="list-style-type: none"> 단회투여 결과 <p><표 Pharmacokinetic parameters (geometric mean and CV [%]) of lacosamide after single-dose lacosamide for Treatment A, B and C -PKS></p>			
	Parameter (unit)	Treatment A (N=12)	Treatment B (N=12)	Treatment C (N=12)
	$AUC_{(0-96)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	27.15	51.95	114.65
	$AUC_{(0-96),\text{norm}(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	1901.40	3656.52	7907.85
	$AUC_{(0-96),\text{norm}(BW, \text{dose})}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	38.03	36.57	39.54
	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	27.55	52.71	116.69
	$AUC_{(0-\infty),\text{norm}(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	1929.69	3710.04	8048.26
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.63	2.85	5.84
	$C_{\text{max},\text{norm}(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}$)	114.42	200.39	402.92
	$C_{\text{max},\text{norm}(BW, \text{dose})}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	2.29	2.00	2.01
	t_{max} (h) ^a	0.5 (0.5-1.5)	0.75 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-4.0)
	$t_{1/2}$ (h)	15.34	15.04	15.93
	CL/f (L/h)	1.81	1.90	1.71
	$Ae_{(0-96)}$ (mg) ^b	16.38	34.24	67.90
	CL _R (L/h)	0.60	0.65	0.59
	fe (%)	32.8	34.2	34.0
	<p>$AUC_{(0-96)}$=Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours, $AUC_{(0-96), \text{norm}(BW)}$=Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours normalized by body weight, $AUC_{(0-\infty)}$=$AUC(0-t_z)$ extrapolated to infinity, $AUC_{(0-\infty)\text{norm}(BW)}$=Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity normalized</p>			

by body weight, C_{max} =Maximum plasma concentration, $C_{max, nom(BW)}$ =Maximum plasma concentration normalized by body weight, $C_{max, nom(BW, dose)}$ =Maximum plasma concentration normalized by body weight and dose, CV=coefficient of variation, PKS=Pharmacokinetic Set, t_{max} =Time to reach maximum plasma concentration, $t_{1/2}$ =Terminal half-life, CL/f =Apparnt total body clearance, $Ae_{(0-96)}$ =Amount excreted into urine from zero to 96 hours, CL_R =Renal clearance, f_e =fraction of administered drug that is excreted unchanged

^a. Median (range)

^b. Arithmetic mean \pm standard deviation

Figure 8.2: Mean plasma concentration-time curves of lacosamide over 0-96 hours for single-dose (Day 1, semilogarithmic scale): Treatment A (N=12), Treatment B (N=12) and Treatment C (N=12) – PKS



PKS=Pharmacokinetic Set, LOQ=lower limit of quantification

Data source: Table 3.1.1, Table 3.1.2, and Table 3.1.3 (arithmetic mean \pm SD) and Figure 2.1

- 반복투여 결과

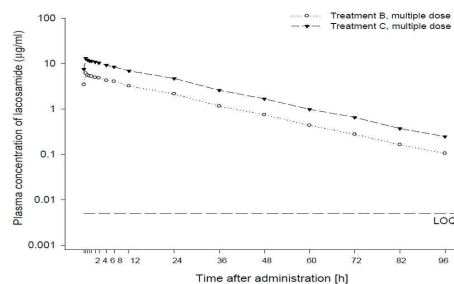
<표. Pharmacokinetic parameters (geometric mean and CV [%]) of lacosamide after single-dose lacosamide for Treatment B and C -PKS>

Pharameter (unit)	Treatment B (N=12)	Treatment C (N=12)
$AUC_{T,SS}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	52.10 [REDACTED]	112.35 [REDACTED]
$AUC_{T,SS,nom(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	3667.13 [REDACTED]	7748.98 [REDACTED]
$AUC_{T,SS,nom(BW, dose)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg/mg}$)	36.67 [REDACTED]	38.745 [REDACTED]
$C_{max,SS}$ ($\mu\text{g/mL}$)	6.23 [REDACTED]	13.13 [REDACTED]
$C_{max,SS,nom(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}$)	438.39 [REDACTED]	905.25 [REDACTED]
$C_{max,SS,nom(BW, dose)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg/mg}$)	4.38 [REDACTED]	4.53 [REDACTED]
$t_{max,SS}$ (h) ^a	0.5 (0.50-2.00)	0.5 (0.50-1.00)
$t_{1/2,SS}$ (h)	15.96 [REDACTED]	16.68 [REDACTED]
CL_{SS}/f (L/h)	1.92 [REDACTED]	1.78 [REDACTED]
$Ae_{(0-12)SS}$ (mg) ^b	41.31 [REDACTED]	87.18 [REDACTED]
$CL_{R,SS}$ (L/h)	0.75 [REDACTED]	0.75 [REDACTED]
f_e (%)	41.3	43.6

$AUC_{T,SS}$ =Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval T at steady-state, normalized by body weight,
 $AUC_{T,SS,nom(BW,dose)}$ =Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval T at steady-state, normalized by body weight and dose, $C_{max,SS}$ =Maximum plasma concentration at steady state, $C_{max,SS,nom(BW,dose)}$ =Maximum plasma concentration at steady-state, normalized by body weight and dose, $t_{max,SS}$ =Time to reach maximum plasma concentration during a dosing interval at steady-state, $t_{1/2,SS}$ =Terminal half-life at steady state, CL_{SS}/f =Apparent total body clearance at steady-state, $Ae_{(0-12),SS}$ =Amount excreted into urine from zero th 12 hours at steady-state, $CL_{R,SS}$ =Renal clearance at steady state, f_e =fraction of administered drug that is excreted unchanged in urine, CV =coefficient of variation, PKS =Pharmacokinetic Set

^a. Median (range)
^b. Arithmetic mean±standard deviation

Figure 8:4. Mean plasma concentration-time curves of lacosamide over 0-96 hours for repeated-dose (Day 9, semilogarithmic scale): Treatment B (N=12) and Treatment C (N=12) – PKS



PKS=Pharmacokinetic Set, LOQ=lower limit of quantification
 Data source: Table 3.1.1, Table 3.1.2, and Table 3.1.3 (arithmetic mean±SD) and Figure 2.2

- 50, 100, 200mg 단회투여시 AUC 및 Cmax에서 용량비례성을 보였다.

Figure 8:9. Dose proportionality of lacosamide after single dose of 50mg, 100mg and 200mg in Korean subjects – $AUC_{(0-96)}$

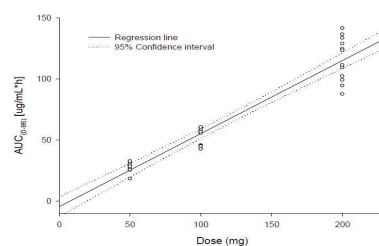
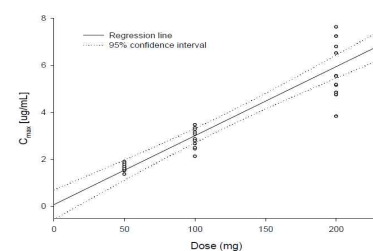


Figure 8:10. Dose proportionality of lacosamide after single dose of 50mg, 100mg, 200mg in Korean subjects – C_{max}



⑦ 안전성

• 평가변수

- 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서의 변화

• 시험결과

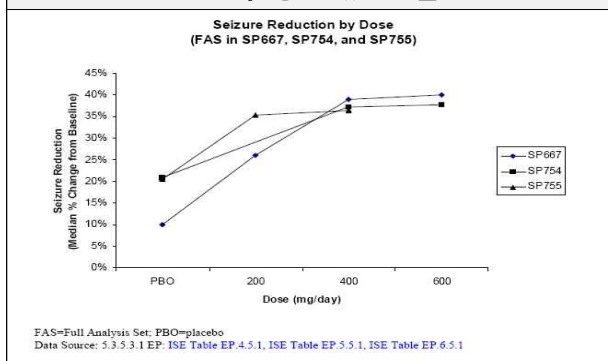
- 시험약 투여군의 25%(9명, 20건), 위약군의 24.1%(3명, 8건)에서 약물 관련 이상반응이 관찰되었고, 이 중 시험약 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 이상반응은 어지러움, 두통, 소양증으로 모두 경증이었다.

- 사망이나 중대한 이상반응은 보고되지 않았으며, 이상반응으로 인한 시험중단도 발생하지 않았다.
- 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG 결과 임상적으로 의미가 있는 변화는 관찰되지 않았다.

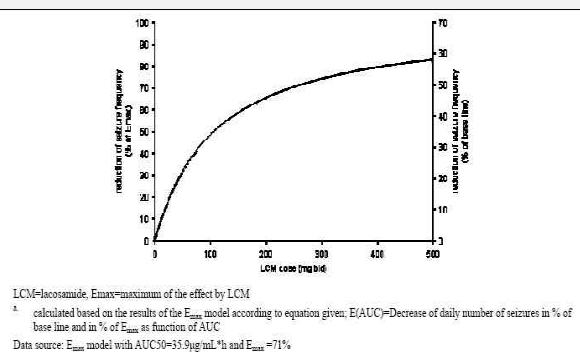
3. 결론

- 라코사미드는 합성 아미노산으로 내인성 아미노산과 D-세린 유사물질로, R-체와 S-체가 공존하는 라세메이트이며 이 중 R-체가 활성형으로 알려져 있다. 전압-의존성 나트륨 채널 (voltage-gated sodium channel; VGSC)을 불활성화(slow-inactivation)하여 항간질 및 진통 효과를 가진다.
- 간질을 특별한 유발요인 없이 2회 이상 발생하는 발작으로 정의할 때, 간질의 발생률은 평균 0.3~0.5% 정도이며 유병률은 1,000명당 5~10명 정도로 추정되며(해리슨내과학 제17판 (대한내과학회)), 인종이나 지리적 조건에 따라 발생빈도가 상이한 질환이라고 알려져 있지는 않다.
- 라코사미드는 전신작용을 갖는 약물로 병용 가능성은 높으나, 생체이용률이 매우 높고 혈장 단백질결합이 낮으며 약물상호작용 가능성이 낮은 점 등을 고려할 때 민족적 요인에 감수성이 높지는 않은 것으로 판단된다.
- 약물의 용량-반응 관계를 평가하기 위하여 치료적 확증 임상시험(SP667, SP784, SP755)에서 수집된 혈중 라코사미드의 농도와 일일 발작횟수를 바탕으로 PK-PD 모델링(E_{max} 모델)을 실시하였다. 1일 400mg을 초과하는 용량에서는 추가적인 효과를 기대하기 어려우나, 신청한 치료 용량 범위(200~400mg)에서 유효성에 대한 분명한 용량 상관관계를 보였다.

기저기에서 유지기까지 28일당 발작 발생 빈도의 중간값 % 감소



용량-발작 발생빈도 감소간 상관관계



- 가교시험으로 한국인에서의 약동학 시험을 실시하였는데, 시험결과 한국인에서도 투여용량에 따른 PK의 선형성을 확인하였다. 한국인에서 라코사미드의 AUC_{0-∞},τ와 C_{ss,max}가 백인에 비하여 약간 증가하였으나, 기 실시된 임상시험의 흑인 및 아시아인과 유사한 정도의 차이로 임상적 효과에 미치는 영향은 크지 않을 것으로 판단하였다(기하평균비 1.30 이하). 이 외에 소실반감기 등 다른 파라미터에서는 SP661의 시험결과와 차이가 없었으며, 안전성 프로파일도 전반적으로 유사하였다.

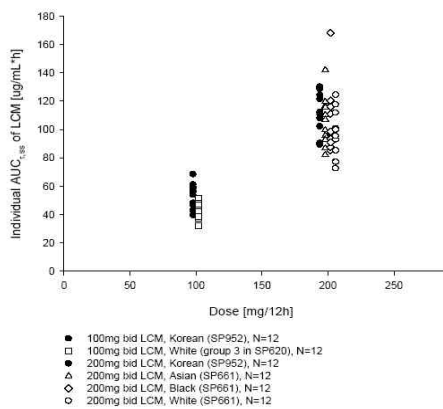
<표 한국인과 다른 민족 간 약동학 비교>

Dose	Trial number	Ethnic group	AUC _{T,ss} ^a (µg/mL·h)	C _{max,ss} ^a (µg/mL)	Ratio ^b AUC	Ratio ^b C _{max}
100mg bid	SP952	Korean (N=12)	52.1 ■	6.23 ■	-	-
	SP620 (group 3: young males)	White (N=12)	41.2 ■	4.82 ■	1.263 (1.135, 1.406)	1.293 (1.182, 1.413)
200mg bid	SP952	Korean	112.4 ■	13.13 ■	-	-
	SP661	Asian	105.9 ■	12.03 ■	1.061 (0.949, 1.187)	1.091 (0.973, 1.223)
		Black	104.8 ■	11.82 ■	1.072 (0.959, 1.199)	1.110 (0.990, 1.245)
		White	95.0 ■	11.70 ■	1.183 (1.058, 1.323)	1.122 (1.000, 1.258)

ANOVA = analysis of variance, LCM=lacosamide

a. Data presented geometric mean (% CV)

b. Data presented as ratio of least means (Korean/other ethnic group) and 95% confidence interval



LCM=lacosamide, group 3=healthy male, N=number of subjects
Data source: SP952 Table 3.3.2 and Table 3.3.3, BR Table 2.1, BR Table 3.2

- 본 약물은 민족적 감수성이 크지 않고 약물의 용량-반응관계가 잘 정립되어 있어, 약동학 시험 자료를 바탕으로 외국임상시험 결과 및 허가사항에 대한 국내 적용이 가능하다고 판단하였다.

■ 가교자료 심사사례 (2)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	제비닉스정200밀리그램(에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화)) 제비닉스정400밀리그램(에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화)) 제비닉스정600밀리그램(에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화)) 제비닉스정800밀리그램(에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화))
② 회사명	환인제약(주)
③ 허가일	2020-11-10
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화) 200mg 1정 중 에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화) 400mg 1정 중 에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화) 600mg 1정 중 에슬리카르바제 핀아세테이트(미분화) 800mg
⑤ 성상	흰색의 장방형 정제 흰색의 양면이 볼록한 원형 정제 흰색의 장방형 정제 흰색의 장방형 정제
⑥ 효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> • 처음 뇌전증으로 진단된 성인에서 2 차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법 • 만 6 세 이상의 소아 및 성인에서 2 차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법
⑦ 용법·용량	<p>이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 옥스카르바제핀을 사용하는 경우 이 약을 부가요법으로 사용하지 않도록 한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법으로 투여할 수 있다. 권장 초기 용량은 400 mg 1 일 1 회로, 1 주 또는 2 주 후에 800 mg 1 일 1 회로 증량한다. 일반적인 유지용량은 800 mg 1 일 1 회이며, 개인별 반응에 따라 용량을 1,200 mg 1 일 1 회로 증량할 수 있다.</p> <p>단독요법을 받는 일부 환자에서는 1,600 mg 1 일 1 회 용량으로 유익성을 얻을 수 있다.</p>

	<p>2. 소아 체중 60kg 미만인 만 6 세 이상 소아 권장 초기 용량은 1 일 1 회 10 mg/kg 이다. 개인별 반응에 따라 1 주 또는 2 주에 1 일 1 회 10 mg/kg씩 최대 30 mg/kg 까지 용량을 증량한다. 최대 용량은 1 일 1 회 1,200 mg 이다.</p> <p>체중 60 kg 이상인 만 6 세 이상 소아 체중이 60 kg 이상인 소아는 성인과 동일한 용량을 투여한다.</p> <p>3. 고령자 (만 65 세 이상) 신기능이 정상인 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 1,600 mg 단독요법의 치료 경험이 매우 제한적이므로, 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>4. 신장애 환자 신장애가 있는 성인 및 만 6 세 이상 소아 환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율(CLCR)에 따라 다음과 같이 용량을 조절해야 한다: - CLCR >60 ml/min: 용량 조절이 필요하지 않다. - CLCR 30-60 ml/min: 초기 용량으로 1 일 1 회 200 mg (만 6 세 이상 소아의 경우 5 mg/kg) 또는 400 mg (만 6 세 이상 소아의 경우 10 mg/kg) 2 일 1 회를 2 주 동안 투여한 후, 400 mg (만 6 세 이상 소아의 경우 10 mg/kg)을 1 일 1 회 투여한다. 개인별 반응에 따라 용량을 조절할 수 있다. - CLCR <30 ml/min: 중증 신장애 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>5. 간장애 환자 경증 내지 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서는 이 약은 평가되지 않았으므로 중증 간장애 환자에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.</p>
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage-gated Na⁺ 채널 차단제 • 체내 대사되어 약리 효과를 나타내는 에슬리카르바제핀으로 전환되는 전구약물이며, 에슬리카르바제핀은 옥스카르바제핀의 활성대사체임
⑨ 국내·외 사용현황	<p>미국 : 2013.11.08. 허가, 유럽 : 2009.04.21. 허가</p>

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> 건강인 대상 단회 투여 시험에서 20~2400mg/일 범위에서 전신노출은 용량비례적임 건강인 대상 반복 투여 시험에서 200~2400mg/일 범위에서 전신 노출은 용량 비례적임
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 3건의 핵심 3상 임상시험의 발작횟수 감소에 대한 노출-반응 평가 결과 권장 치료 유지용량범위인 800~1200mg QD에서 완만하였음.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 뇌전증 부가요법 핵심임상시험에서 사용량은 400mg~1200mg/일임. 단독요법 임상시험에서 최대 1600mg/일까지 투여하였음
Metabolism	Minimal <u>Multiple pathways</u>	<u>Extensive</u> Single pathway <u>Genetic polymorphism</u>	<ul style="list-style-type: none"> 경구투여 후 가수분해 초회통과 대사에 의해 에슬리카르바제핀(91%)으로 전환되며, R-리카르바제핀(5%), 옥스카르바제핀(1%)과 함께 글루쿠론산 포합반응 거쳐 뇨로 배설됨. 에슬리카르바제핀으로 전환시 효소가 관여하지 않으며, 포합반응에는 UGT가 관여함.
Bioavailability	<u>High</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 랫드에서 경구투여 생체이용률은 약 90% 이상이며, 식이에 의해 영향받지 않음.
Protein binding	<u>Low</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 혈장 단백 결합률은 40% 이하로 낮음
Drug interaction	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 와파린, 경구 피임제 병용투여시 S-와파린 및 경구 피임제의 전신 노출 감소하였으며, 페니토인 병용 투여시 혈장 페니토인 농도 증가하였음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 부분발작의 부가요법제로서 다른 약물과 병용 투여 가능성 매우 높음

2-2. 가교자료평가	
① 구분	다국가 임상시험(1상, 3상) 참여
② 시험대상자	<ul style="list-style-type: none"> • 다국가 약동학 1상(WID-ESL-18-P1) : 건강한 성인 • 다국가 3상(BIA 2093-304) : 만 16세 이상 불응성 부분발작 환자
③ 임상시험용 의약품	<ul style="list-style-type: none"> • 다국가 약동학 1상(WID-ESL-18-P1) : 위약 : 에슬리카르바제핀아세테이트 400mg : 에슬리카르바제핀아세테이트 800mg : 에슬리카르바제핀아세테이트 1600mg • 다국가 3상(BIA 2093-304) : 위약 : 에슬리카르바제핀아세테이트 800mg : 에슬리카르바제핀아세테이트 1200mg
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> • 다국가 약동학 1상(WID-ESL-18-P1) : 단회투여, 7일 반복투여 • 다국가 3상(BIA 2093-304) : (파트1) 위약 800mg군(2주 400mg 적정, 이후 12주 동안 800mg) 1200mg군(2주 800mg 적정, 이후 12주 동안 1200mg) (파트2) 파트1 완료 환자 대상 1년 공개 라벨 확장. 시작용량 800mg qd, 400~1600mg 범위에서 400mg씩 증량 또는 감량 가능
⑤ 시험대상자 분석세트	<ul style="list-style-type: none"> • 다국가 약동학 1상(WID-ESL-18-P1) : 전체 50명 - 한국인 : 400, 800, 1600mg 각 용량군별 8명, 각 용량별 위약군 각 2명 - 코카시아인 : 400, 1600mg 각 용량군별 8명, 각 용량별 위약군 각 2명 • 다국가 3상(BIA 2093-304) : 전체 653명 중 한국인 58명
⑥ 약동학	<p><집단 약동학 분석></p> <ul style="list-style-type: none"> • ESL에 대해 진행된 14개의 임상시험에서 확보된 1,351명의 자료로 집단 약동학 분석을 실시하였으며, 에슬리카르바제핀의 약동학적 가변성을 예측하는 요인으로 인종(국가)은 유효한 공변량으로 포함되지 않았음 <p><다국가 약동학 1상 임상시험(WID-ESL-18-P1)></p> <ul style="list-style-type: none"> • 한국인 및 코카시아인의 약동학은 단회 및 반복투여시 Eslicarbazepine, (R) icarbazepine, Oxcarbazepine에 대하여 용량 비례적이었음 • 코카시아인과 한국인 사이 약동학은 각 용량에서 전반적으로 유사하였음 • 한국인에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 이상반응, ADR 발생률은 인종, 용량군, 투여군 사이 유의한 차이는 없었음. 활력징후, 심전도, 신체검사에서의 임상적 유의한 변화는 없었음.

⑦ 유효성

<다국가 3상 임상시험(BIA 2093-304)>

• 1차 유효성 평가 : 12주 유지용량 기간의 표준발작빈도

	전체 (640명)			비한국인 (582명)			한국인 (58명)		
	위약	800mg	1200mg	위약	800mg	1200mg	위약	800mg	1200mg
N	■	215	205	■	198	187	■	17	18
평균	■	5.56	5.49	■	6.00	5.35	■	4.17	9.33
LS mean (시험군-위약)		■	■	-	-0.15	-0.30	-	-0.47	0.16

⑧ 안전성

<다국가 3상 임상시험(BIA 2093-304)>

• 안전성 분석군

전체 (650명)			한국인 (58명)		
위약	800mg	1200mg	위약	800mg	1200mg
224명	216명	210명	23명	17명	18명

• 한국인에서 더 많이 나타난 잠재적으로 관련있는 TEAE는 어지러움, 두통이었으며, 한국인과 비한국인 모두 전반적인 TEAE는 용량과 상관성이 있게 나타났으며, 핵심임상시험의 안전성 결과와 유사하였음

3. 결론

• 약물의 민족간 차이를 평가하기 위한 예측지표로서, ICH E5 부록 D에 따라 약물의 민족적 감수성을 평가하였을 때, 민족적 감수성은 작을 것으로 판단됨.

• 결론적으로 1) 신청 약물의 약동학적 선형성이 확인되었으며, 2) 노출-임상효과의 상관성 분석결과, ESL 용량에 따른 예측되는 반응자율 간에 상관성이 있는 것으로 나타났고, 3) 한국인 약동학 평가에서 코카시아인과 유사한 양상을 보였고, 한국인에서도 주 활성대사체인 에슬리카르바지핀의 용량 선형성이 확인되었으며, 4) 한국인이 포함된 다국가 3상 시험 및 한국인 대상 약동학 평가 1상 시험에서 한국인에서의 새로운 안전성 이슈는 없었고, 5) 대상 질환의 민적외적요인(유병률, 진료환경, 치료법 등)은 국가별 차이가 없었으며, 6) 집단 약동학 분석에서 인종은 유의한 공변량이 아니었음을 고려하였을 때, 신청 자료는 가교자료로서 인정 가능하며 비록 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 유효성 측면에서는 용량 반응의 경향이 전체 집단과 다르게 나타났으나(이는 대상자수의 제한성을 고려할 필요 있음) 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 예측 가능 할 것으로 사료되며, 한국인에서의 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨

<진통제>

■ 가교자료 심사사례 (3)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	레이보우정50밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염) 레이보우정100밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염)
② 회사명	일동제약(주)
③ 허가일	2022-05-11
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 라스미디탄헤미숙신산염 57.824mg(라스미디탄으로서 50mg) 1정 중 라스미디탄헤미숙신산염 115.65mg(라스미디탄으로서 100mg)
⑤ 성상	밝은 회색의 타원형 필름코팅정제 밝은 보라색의 타원형 필름코팅정제
⑥ 효능·효과	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료
⑦ 용법·용량	<p>이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않는다.</p> <p>○ 성인 이 약의 권장 복용량은 필요에 따라 경구로 1회 50mg, 100mg 또는 200mg이다. 24 시간 내에 한 번을 초과하여 복용해서는 안 되며, 이 약 복용 후 8 시간 이내에 운전 또는 기계 작동을 해서는 안 된다. 동일한 편두통 발작에 이 약의 두 번째 투여는 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 30일 동안 평균 4회를 초과하는 편두통 발작에 대한 투여 시의 안전성은 확립되지 않았다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>신장애 환자 신기능에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>간장애 환자 경증 또는 중등도의 간 장애가 있는 환자(Child-Pugh A 또는 B)에는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애 환자(Child-Pugh C)에서 연구되지 않았으며 이러한 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.</p>

⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> 선택적 세로토닌 1F(5HT1F) 수용체 작용제 혈액-뇌 장벽을 통과하며 세로토닌 1F 수용체에 선택적으로 결합하여 중추에서의 통증 신호전달을 억제하고, 말초에서는 삼차 신경으로부터의 통증 관련 신경전달물질(CGRP나 글루탐산)을 억제하여 편두통을 억제
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2019.10.11. 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> 50~400mg 용량 범위에서 약동학적 선형성을 확인함(Study 103/LAHQ).
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량 및 전신노출 대비 유효성 평가항목의 개선이 매우 완만하며, 용량 비례성을 나타내지 않음 (Study 201/LAHM, 202/LAHO) 허가 목표 용량범위 (50~200mg)에서 라스미디탄의 용량-반응관계는 완만하게 상승하나 용량 비례성을 나타내지 않음(Study 301/LAHJ, 302/LAHK)
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 핵심임상시험에서 임상 사용량은 50mg~200mg/일이며, 2상 임상시험에서 최대 400mg/일까지 투여하였음(Study 301/LAHJ, 302/LAHK)
Metabolism	<u>Minimal Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 주로 간에서 대사되며, 간에서 대사 경로가 다양함 주요 대사체(M8)로 대사되는 데에 CYP1A2와 CYP3A4가 모두 관여하고 있음 라스미디탄은 급속히 배설됨 CYP3A4는 한국인에서 유전변이(CYP3A*22)가 발견된 바 없으며 해당 유전변이는 코카시안에서도 빈도가 드물어(5% 미만) 유전적 다형성에 의한 민족적 감수성이 높지는 않을 것으로 판단됨
Bioavailability	<u>High</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 임상 투여 범위 50~200mg에서 절대 생체이용률은 50-58%임. 라스미디탄의 청소율 변이가 상대적으로 적다는 점과 대사경로 고려 시 특정 제거 경로의 유전적 다형성에 의해

	Less	More likely	Comments
			<p>생체이용률에 유의한 변화가 나타날 가능성은 낮음 (Study LACA, Study 102/LAHS PK report).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 식이는 라스미디탄의 노출에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> • 사람 혈장에서 라스미디탄 단백결합률은 55-60%임
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • 편두통 치료에 주로 사용하는 약물과의 DDI 시험에서 PK 또는 PD 상호작용은 확인되지 않았음(Study LAHD, LAHI, LAHU, LAHT)
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> • 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	Little potential	High	<ul style="list-style-type: none"> • 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용 • 매일 라스미디탄 만성 투여 후 중단 및 의존에 대한 임상 평가에서 금단현상이 관찰되지 않았음(Study LAHE). • 핵심임상시험에서 약물오남용, 금단현상 등의 이상반응은 관찰되지 않았음(Study 301/LAHJ, 302/LAHK).
Multiple co-medications	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • 타 편두통 치료 약물과 병용 가능성이 있으나 기전 상 약물 간 상호작용 가능성은 낮음

2-2. 가교자료평가

① 구분	한국인 대상 가교시험(3상) 실시			
② 시험대상자	전조증상이 있거나 없는 편두통 환자			
③ 임상시험용 의약품	위약 : 라스미디탄 50mg : 라스미디탄 100mg			
④ 투여방법 및 기간	중등증 및 중증의 편두통 발생 후 4시간 이내에 위약 또는 이 약을 복용			
⑤ 시험대상자 분석세트	전체	위약	라스미디탄 50mg	라스미디탄 100mg
	294명	96명	98명	100명

⑥ 유효성

- 1차 유효성 평가 변수 : 임상시험용의약품 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소(Pain Free)된 대상자*의 비율
- * 베이스라인에서 중등증 또는 중증에서 임상시험용 의약품 투여 2시간 후 없음이 된 경우

mITT군	50mg (N=88)	100mg (N=97)	위약 (N=89)
반응자수(%)	17명 (19.32%)	28명 (28.87%)	15명 (16.85%)
Odds ratio	1.17	2.02	-
Odds ratio의 95% CI	0.54, 2.54	0.99, 4.12	-

- 외국 임상시험 결과와 유사성 평가* 결과, 유사성을 충족하였음
- * Global method(코크란 Q 검정) 및 local specific region of interest method (JPMDA method 1) 방법으로 분석

<참고> 외국에서 수행된 3상 시험(302) 결과

- 임상시험용의약품 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소된 대상자의 비율

	50mg (N=544)	100mg (N=523)	200mg (N=521)	위약 (N=534)
대상자수	544	523	521	534
반응자%	28.3	31.4	38.8	21.0
위약과의 차이(%)	7.3	10.4	17.8	-
p-값	0.006	<0.001	<0.001	-

- 2차 유효성 평가
 - 위약 대비 증상 개선, 통증 완화, 일상생활 방해 정도 개선 경향이 확인되었음
 - 위약 대비 재발로 인한 구제약물 복용 대상자 비율이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 치료만족도는 통계적으로 유의하게 높았음
 - 편두통 증상은 모든군에서 시간에 따라 감소하였으며, 일부 대상자에 서만 편두통 발작 재발이 관찰되었음
- 심혈관계 질환 위험인자*는 유효성에 영향을 미치지 않았음
- * 심혈관계 질환 위험인자(고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 흡연자, CAD 가족력, 비만(BMI>30), 폐경 여성, 40세 이상 남성)

⑦ 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 3% 이상의 발생률이 보고된 이상반응(TEAE)은 어지러움, 졸림, 무력증, 근육 쇠약, 피로, 감각 저하였으며, 대부분 경증 또는 중등증이었음 • 가장 흔하게 발생한 이상반응인 어지러움에서 용량에 따른 경향성은 확인되지 않았음 • 심혈관계 사건의 위험 증가를 시사하는 TEAE는 없었음 • 중증 1건(구토) 발생하였으나, 약물투여 후 회복되었음 • 사망을 포함한 중대한 이상반응은 발생하지 않았음 • 중도탈락을 초래한 이상반응 발생하지 않았음 • 임상시험실 검사 평가, 신체검진, 활력징후, 12-lead 심전도(ECGs)에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았음 • 임상시험 기간 동안 컬럼비아 자살척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS])에서 양성인 대상자는 없었음
3. 결론	
<ul style="list-style-type: none"> • 편두통의 전세계 유병률(14.7%)과 국내 유병률(15%)은 유사하며, 우리나라에서도 국제 지침을 반영한 국내 지침에 따라 편두통 환자를 진단하여 치료하고 있음 • 국외에서 수행한 2건의 3상 임상시험 자료(301, 302)에서 신청된 적응증 (편두통의 급성 치료)에 대한 효과를 입증하였으며, 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨 • 국내 3상 가교시험을 수행하였으며, 외국에서 수행된 3상 시험(302)와 동일한 1차 평가변수 (투여 2시간 후 편두통 통증 해소 비율)를 설정하였음. 모시험 자료와 국내 가교시험 결과와의 유사성을 입증하였으며, 안전성 측면에서 중대한 이상반응(사망 포함)은 나타나지 않았고, 한국인에서 특이적으로 발생한 이상반응은 없었으며, 주요 이상반응(어지럼증, 졸림)은 모시험 결과와 유사하였으므로, 외국의 허가사항을 한국인에게 용량조정 없이 적용 가능하다고 사료됨 	

<자격요법제>

■ 가교자료 심사사례 (4)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	시빈코정50밀리그램(아브로시티닙) 시빈코정100밀리그램(아브로시티닙) 시빈코정200밀리그램(아브로시티닙)
② 회사명	한국화이자제약(주)
③ 허가일	2021-11-23
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 아브로시티닙 50mg 1정 중 아브로시티닙 100mg 1정 중 아브로시티닙 200mg
⑤ 성상	한 면에 "ABR50", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정 한 면에 "ABR100", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 원형의 필름코팅정 한 면에 "ABR200", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정
⑥ 효능·효과	전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피 피부염의 치료
⑦ 용법·용량	<p>아토피피부염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료전문가에 의해 투여가 시작되고 감독되어야 한다.</p> <p>1. 권장용량 대부분의 환자에서 권장 시작용량은 200mg이다. 만 65세 이상 환자, 청소년(만 12 - 17세) 및 이 약의 이상반응 발생 위험인자가 있거나 내약성이 낮은 환자의 권장 시작용량은 1일 1회 100mg이다. 시작용량으로 100mg이 유익한 환자에 대한 정보는 3. 이상반응 및 4. 일반적 주의를 참조한다. 내약성 및 유효성에 근거하여 용량을 조절할 수 있다. 일부 환자는 용량감소 후 질환 악화(disease flare)를 경험할 수 있다. 감량 후 질환 악화가 발생할 위험도의 증가는 아토피피부염의 전신치료 병력 및 체표면적(BSA) 50% 초과와 광범위한 질환과 관련이 있다. 이 약의 지속 투여 용량은 가장 낮은 유효한 용량이 고려되어야 하며 1일 최대용량은 200mg이다. 이 약은 국소 코르티코스테로이드와 관계없이 사용할 수 있다. 얼굴, 목, 간찰진(intertriginous) 부위 및 생식기 부위 등 민감한 부위에는 국소 칼시뉴린 억제제를 사용할 수 있다.</p>

	<p>12주 후 효과가 없는 환자는 투여중단을 고려해야 한다. 초기에 부분적인 반응을 보인 일부 환자는 12주 이상의 지속적인 투여로 개선될 수 있다.</p> <p>1) 투여의 시작 혈소판 수 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만, 절대림프구수(ALC) $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만 절대호중구수(ANC) $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만 또는 헤모글로빈 수치 8 g/dL미만인 환자는 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.</p> <p>2) 복용을 잊은 경우 투여를 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 12시간 이상이면 가능한 빨리 복용하고, 12시간 미만이면 복용하지 않는다. 이후에는, 예정된 시간에 투여를 재개한다.</p> <p>3) 투여의 중단 만약 환자에게 중대한감염, 패혈증 또는 기회감염이 발생하면, 감염이 통제 될 때까지 이 약 투여중단을 고려해야 한다. 실험실검사 이상치 관리를 위해, 표 2에서와 같이 투여중단이 필요할 수 있다.</p> <p>4) 약물상호작용 시토크롬 P450(CYP) 2C19의 강력한 억제제(예: 플루복사민, 플루코나졸, 플루옥세틴, 티클로피딘)를 투여중인 환자는, 이 약의 권장 시작용량을 절반인 1일 1회 100 mg 또는 50 mg으로 줄여야 한다. 중등증 또는 강력한 CYP2C19/CYP2C9효소 유도제(예: 리팜피신, 아팔루타마이드, 에파비렌즈, 엔잘루타마이드, 페니토인)와 이 약의 병용은 권장되지 않는다.</p> <p>2. 투여방법</p> <p>1) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 매일 거의 같은 시간에 1일 1회 경구 투여 한다.</p> <p>2) 구역을 경험하는 환자의 경우, 음식물과 함께 투여하면 구역이 개선될 수 있다.</p> <p>3) 정제는 통째로 물과 함께 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹지 않는다. 이러한 방법의 투여는 임상시험에서 연구되지 않았다.</p> <p>3. 특수 모집단</p> <p>1) 신장장애 경증 신장장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다(예: 추정 사구체여과율</p>
--	--

	<p>(eGFR) 60 mL/min 이상 90 mL/min 미만). 중등증(eGFR 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만)신장애 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 절반으로 줄여 1일 1회 100 mg 또는 50 mg이다.</p> <p>중증(eGFR 30mL/min 미만) 신장애 환자의 경우, 이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 50 mg이며, 일일 최대용량은 100 mg이다.</p> <p>이 약은 신대체요법의 말기 신질환(ESRD) 환자에서 연구되지 않았다.</p> <p>2) 간장애</p> <p>경증(Child Pugh A) 또는 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에 사용해서는 안된다.</p>
⑧ 약리작용기전	JAK 저해제
⑨ 국내·외 사용현황	영국 : 2021.09.08. 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	아브로시티닙과 활성성분 노출은 100mg에서 200mg으로의 용량 증가에 비례하여 증가.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	두 용량군(100mg 및 200mg)은 모두 임상적으로 의미있는 유효성 개선을 보였으며, 치료 효과의 용량 의존적 반응 관계가 관찰되었음. 안전성 측면에서 혈소판 감소, 림프구수 감소 등에서 용량 의존성이 관찰되었음.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	≥만 12세 중등도-중증 AD 환자의 치료를 위한 아브로시티닙의 제안된 권장 용량은 100 또는 200mg QD임
Metabolism	Minimal <u>Multiple pathways</u>	<u>Extensive</u> Single pathway Genetic polymorphism	아브로시티닙은 주로 여러 CYP 효소, 즉 CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6에 의해 대사되며, CYP2C19 및 CYP2C9가 아브로시티닙 대사에 관여하는 주요 효소임. CYP2C19 및 CYP2C9 표현형별 아브로시티닙 또는 활성성분의 노출에는 차이가 있었음.
Bioavailability	High	Low	방사성 표지된 아브로시티닙의 뇨배설로 평가한 흡수분율은 >85%이며 절대 경구 생체이용률은 60%로 추정

	Less	More likely	Comments
Protein binding	<u>Low</u>	High	아브로시티닙 및 대사체(M1, M2, M4)의 단백결합률은 각각 0.36, 0.63, 0.71, 0.83이었음. 아브로시티닙과 그 대사체는 단백결합력이 높지 않으므로 단백결합력이 높은 약물과의 상호작용이 예상되지 않음
Drug interaction	Little	<u>High</u>	강력한 CYP2C19 억제제인 약물을 투여 중인 환자에서 용량 조절이 권장됨. 아브로시티닙 또는 그 대사체는 CYP 효소의 억제제 또는 유도제가 아님. 약물 수송체와의 상호작용은 예상되지 않음.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	전신 작용 약물임
Inappropriate use	<u>Low</u>	High	전문가의 감독하에 처방·사용되며 부적절한 사용 대상임을 시사하는 증거는 존재하지 않음

2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여									
② 시험대상자	<ul style="list-style-type: none">단독요법(B7451013 시험) : 중등도 내지 중증의 아토피성 피부염이 있는 12세 이상 시험대상자병용요법(B7451029 시험) : 중등도 내지 중증의 아토피성 피부염이 있는 배경 국소 요법을 사용 중인 성인 시험대상자									
③ 임상시험용 의약품	<ul style="list-style-type: none">단독요법 : 위약, 아브로시티닙병용요법 : 위약 또는 아브로시티닙과 국소요법의 병용투여									
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none">단독요법 : 위약, 아브로시티닙 100mg QD, 아브로시티닙 200mg QD병용요법 : 위약 또는 아브로시티닙 100mg QD 또는 아브로시티닙 200mg QD과 국소요법의 병용투여									
⑤ 시험대상자 분석세트	<ul style="list-style-type: none">단독요법									
		한국인 (N=35)			아시아인 (N=129)			전체 (N=391)		
		위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg
	대상자수	8	13	14	29	46	54	78	158	155
	<ul style="list-style-type: none">병용요법									
	한국인 (N=25)			아시아인 (N=132)			전체 (N=595)			
	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	
대상자수	5	9	11	31	48	53	131	238	226	

⑥ 약동학	<ul style="list-style-type: none">가용 가능한 약동학 자료가 있는 모든 임상시험의 집단약동학 분석 결과, 항정상태까지 200mg QD를 투여하였을 때 아시아인 노출도는 상응하는 서양인의 전체 노출도 분포 이내였음건강한 일본인 및 코카시아인 대상 1상 임상시험에서 반복투여 후 일본인에서의 노출도는 코카시아인의 노출도 범위 이내였음.																																																																																																				
⑦ 유효성	<ul style="list-style-type: none">공동 1차 유효성 평가변수 : 12주차 IGA 반응자 비율, 12주차 EASI-75 반응자 비율단독요법 <table><tr><th></th><th colspan="3">한국인</th><th colspan="3">아시아인</th><th colspan="3">전체</th></tr><tr><th>군</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th></tr><tr><td>n</td><td>8</td><td>13</td><td>14</td><td>29</td><td>45</td><td>54</td><td>77</td><td>155</td><td>155</td></tr><tr><td>12주차 IGA (%)</td><td>0</td><td>23.1</td><td>21.4</td><td>10.3</td><td>24.4</td><td>35.2</td><td>9.1</td><td>28.4</td><td>38.1</td></tr><tr><td>12주차 EASI 75 (%)</td><td>0</td><td>38.5</td><td>50.0</td><td>13.8</td><td>42.2</td><td>61.1</td><td>10.4</td><td>44.5</td><td>61.0</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none">병용요법 <table><tr><th></th><th colspan="3">한국인</th><th colspan="3">아시아인</th><th colspan="3">전체</th></tr><tr><th>군</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th><th>위약</th><th>100mg</th><th>200mg</th></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>9</td><td>11</td><td>31</td><td>48</td><td>52</td><td>129</td><td>235</td><td>219</td></tr><tr><td>12주차 IGA (%)</td><td>0</td><td>33.3</td><td>45.5</td><td>6.5</td><td>31.3</td><td>50.0</td><td>14.0</td><td>36.6</td><td>48.4</td></tr><tr><td>12주차 EASI 75 (%)</td><td>0</td><td>77.8</td><td>81.8</td><td>9.7</td><td>51.5</td><td>75.0</td><td>27.1</td><td>58.7</td><td>70.3</td></tr></table>		한국인			아시아인			전체			군	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	n	8	13	14	29	45	54	77	155	155	12주차 IGA (%)	0	23.1	21.4	10.3	24.4	35.2	9.1	28.4	38.1	12주차 EASI 75 (%)	0	38.5	50.0	13.8	42.2	61.1	10.4	44.5	61.0		한국인			아시아인			전체			군	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	n	5	9	11	31	48	52	129	235	219	12주차 IGA (%)	0	33.3	45.5	6.5	31.3	50.0	14.0	36.6	48.4	12주차 EASI 75 (%)	0	77.8	81.8	9.7	51.5	75.0	27.1	58.7	70.3
	한국인			아시아인			전체																																																																																														
군	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg																																																																																												
n	8	13	14	29	45	54	77	155	155																																																																																												
12주차 IGA (%)	0	23.1	21.4	10.3	24.4	35.2	9.1	28.4	38.1																																																																																												
12주차 EASI 75 (%)	0	38.5	50.0	13.8	42.2	61.1	10.4	44.5	61.0																																																																																												
	한국인			아시아인			전체																																																																																														
군	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg	위약	100mg	200mg																																																																																												
n	5	9	11	31	48	52	129	235	219																																																																																												
12주차 IGA (%)	0	33.3	45.5	6.5	31.3	50.0	14.0	36.6	48.4																																																																																												
12주차 EASI 75 (%)	0	77.8	81.8	9.7	51.5	75.0	27.1	58.7	70.3																																																																																												
⑧ 안전성	<ul style="list-style-type: none">전체 모집단과 일관되게, 아브로시티닙은 아시아인 및 한국인에서 내약성이 우수하였음. 가장 흔한 이상사례는 구역, 비인두염, 두통 단순포진 등이었으며, 관리가능한 수준이었음. 한국인에서의 안전성 프로파일은 아시아인, 비한국인, 전체 모집단과 유사하였으며, 한국인에서 새로운 안전성 이슈는 없었음.																																																																																																				
3. 결론																																																																																																					
<ul style="list-style-type: none">가교자료로서 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험을 제출하였음<ul style="list-style-type: none">유효성 측면에서 한국인과 전체 모집단은 100, 200mg 용량 모두 위약 대비 유효성을 입증하였으며 두 집단간 유사한 경향을 보였음안전성 측면에서 한국인에서의 중증 이상반응은 보고되지 않았고 전체 모집단과 이상반응 발생빈도 및 종류에서 유사한 양상을 보였음약동학적 측면에서 인종차를 나타내지 않았음																																																																																																					

■ 가교자료 심사사례 (5)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	아트랄자프리필드시린지150밀리그램(트랄로키누맵)
② 회사명	레오파마(유)
③ 허가일	2023-08-31
④ 원료약품 분량(주성분)	1mL 중 트랄로키누맵 150mg
⑤ 성상	무색 또는 노란색의 투명 내지 불투명한 용액이 유리 프리필드시린지에 들어 있는 주사제이다.
⑥ 효능·효과	전신요법의 대상이 되는 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세~17세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
⑦ 용법·용량	<p>치료는 아토피 피부염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료인에 의해 시작되어야 한다.</p> <p>성인(만 18세 이상)과 청소년 (만 12~17세) 환자에서 이 약은 초회 용량으로 600mg (150mg 주사 4회) 투여하고 이후 2주 간격으로 300mg(150mg 주사 2회)을 피하투여한다.</p> <p>전문가의 판단에 따라 치료 16주 후 피부가 깨끗하거나 거의 깨끗한 환자에 대해 4주간격으로 투여할 수 있다.</p> <p>초기 부분 반응을 보인 일부 환자는 16주 이후에 2주 간격으로 치료를 계속하면 추가로 개선될 수 있다.</p> <p>이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 이 약은 국소 칼시뉴린 억제제와 함께 사용할 수 있다.</p> <p>정해진 투여를 놓친 경우 가능한 빨리 투여한다. 그 후 정기적으로 예정된 시간에 투여를 재개한다.</p>
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> IL-13* 수용체와의 상호작용을 억제하여 IL-13 사이토카인을 특이적으로 중화시키는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체 <p>* 아토피 피부염에서 염증반응에 관여하는 주요 제2형 사이토카인</p>

⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2021.12.27. 허가, 유럽 : 2021.06.17. 허가		
2. 가교자료			
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가			
	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	트랄로키누맙은 광범위한 용량에 걸쳐 전신 노출에서 용량 비례적 또는 대략적인 용량 비례적 증가와 함께 선형 PK를 나타냄 popPK 모델링에 사용된 모델은 선형 모델이었고 다양한 용량 수준을 잘 설명함
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	트랄로키누맙에 대한 용량-반응 관계는 600mg의 용량이 내약성이 우수하고 150mg의 용량이 300 mg 용량보다 약간 낮은 유효성만을 갖기 때문에 상대적으로 비슷한 것으로 간주됨
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	용량 범위는 12주 동안 최대 600mg Q2W 및 최대 30mg/kg의 단일 IV 용량으로 치료하는 것과 같이 비교적 넓은 것으로 간주됨
Metabolism	<u>Minimal Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	단백질이므로 세망내피계에 의한 단백질 분해에 의해 대사될 것으로 예상
Bioavailability	<u>High</u>	Low	일반적으로 popPK 분석을 기반으로 한 절대 생체이용률 76%로 SC 투여 후 흡수됨
Protein binding	Low	High	해당없음
Drug interaction	<u>Little</u>	High	트랄로키누맙과 동시에 투여된 비생백신(파상풍 함유 Tdap 백신 및 수막구균 백신)에 대한 면역반응이 ECZTRA 5에서 수행되었으며, 면역반응을 손상시키지 않음(항체 생성이 유사함)을 확인 CYP와의 상호작용 가능성은 낮을 것으로 간주
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	AD은 주로 피부에 영향을 미치는 염증성 질환임. 그러나 질병의 전신 증상이 있음 IL-13은 피부와 순환 혈액 세포 모두에서 발현되는 것으로 알려져 있음. 트랄로키누맙의 작용 기전은 IL-13이 존재하는 모든 조직에서 IL-13을 중화하는 것임

	Less	More likely	Comments
Inappropriate use	Little potential	High	트랄로키누맵 과량투여에 대한 특별한 치료법은 없음. 임상시험에서 트랄로키누맵 과량투여가 보고되지 않음. 트랄로키누맵 단독 또는 다른 약물과의 병용에 대한 의존, 남용 또는 오용의 가능성에 대한 증거는 없음
Multiple co-medications	Little	High	AD의 치료는 종종 다중 약물 환경에서 수행되며 트랄로키누맵은 다른 약물과 병용투여될 것으로 예상됨. 트랄로키누맵 치료가 5가지 선택된 CYP 기질의 대사에 제한적이거나 전혀 영향을 미치지 않는다는 것을 임상시험(1상)에서 확인함

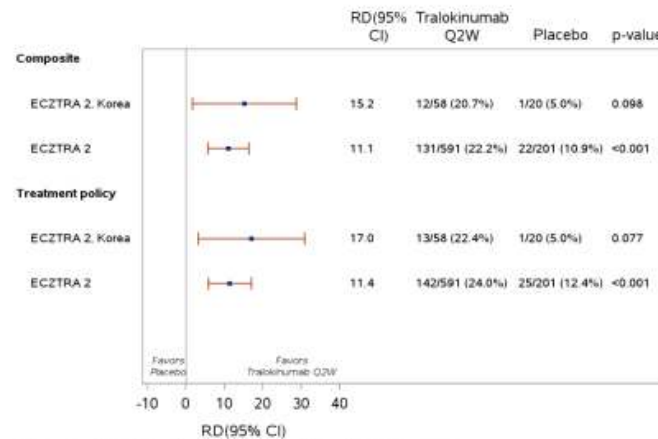
2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여										
② 시험대상자	중등도에서 중증 AD(아토피피부염)가 있는 성인(≥ 18 세), 전신요법 대상자										
③ 임상시험용 의약품	위약, 트랄로키누맵										
④ 투여방법 및 기간	<p><u>초기 치료(16주)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 트랄로키누맵 300mg, SC, Q2W, 600mg 초기 로딩 후 위약 2mL, SC, Q2W, 4mL 초기 로딩 후 <p><u>유지 관리 및 공개 라벨 치료(36주)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 트랄로키누맵 반응자 재무작위화(2:2:1) <ul style="list-style-type: none"> 트랄로키누맵 300mg, SC, Q2W 트랄로키누맵 300mg, SC, Q4W 위약 2mL, SC, Q2W 위약 반응자 <ul style="list-style-type: none"> 위약 2mL, SC, Q2W 공개 라벨(무반응자) 트랄로키누맵 300mg, SC, Q2W+선택적 TCS 										
⑤ 시험대상자 분석세트	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ECZTRA 2 전체 모집단</th><th colspan="2">ECZTRA 2 한국 하위그룹</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>트랄로키누맵 Q2W (n=593)</td><td>위약 Q2W (n=201)</td><td>트랄로키누맵 Q2W (n=58)</td><td>위약 Q2W (n=20)</td></tr> </tbody> </table>			ECZTRA 2 전체 모집단		ECZTRA 2 한국 하위그룹		트랄로키누맵 Q2W (n=593)	위약 Q2W (n=201)	트랄로키누맵 Q2W (n=58)	위약 Q2W (n=20)
ECZTRA 2 전체 모집단		ECZTRA 2 한국 하위그룹									
트랄로키누맵 Q2W (n=593)	위약 Q2W (n=201)	트랄로키누맵 Q2W (n=58)	위약 Q2W (n=20)								

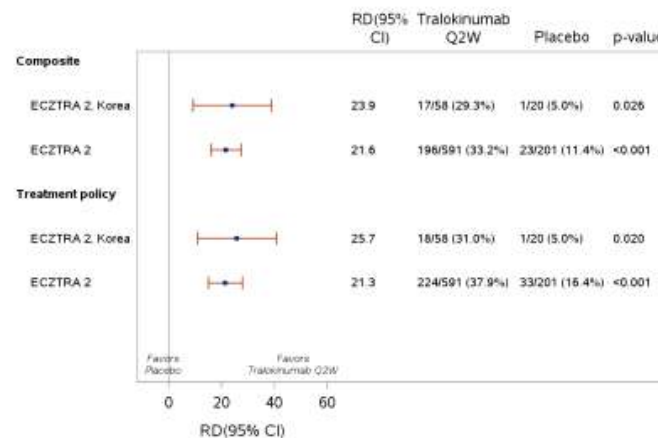
⑥ 유효성

- 16주 IGA0/1 도달 및 EASI 75 도달 대상자 비율 :전반적으로, 한국 하위 그룹에서 트랄로키누맙의 치료 효과는 전체 시험 모집단에서의 치료 효과와 일치함

- 16주차의 IGA 0/1



- 16주차의 EASI75



⑦ 안전성

이상반응에 대한 발현율은 군 간 유사하게 나타났고, 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도에 해당했음. 이 중 가장 흔하게 나타난 이상반응은 SOC 분류 중 감염으로 확인됨

3. 결론

- 제출된 핵심임상시험 중 한국인 자료와 전체 및 아시아인 결과의 비교 자료에서 표본 수는 적으나 한국인 결과는 전체 결과와 비교하여 1차 유효성 평가변수에서 큰 차이가 없음이 확인되었음
- 안전성 측면에서의 프로파일 측면에서도 추가 고려될 사항은 확인되지 않았음
- 따라서 트랄로키누맙은 민족적 요인에 의한 차이가 확인되지 않아 외국 임상자료의 국내 적용이 가능할 것으로 판단됨

■ 가교자료 심사사례 (6)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)
② 회사명	제이더블유중외제약(주)
③ 허가일	2012-04-06
④ 원료약품 분량(주성분)	1바이알 중 토실리주맙 80mg/4mL, 200mg/10mL, 400mg/20mL
⑤ 성상	투명한 바이알에 든 무색 또는 미황색의 액체 주사제
⑥ 효능·효과	<p>○ 류마티스 관절염</p> <ul style="list-style-type: none"> - 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 - 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정 결과)와 신체 기능의 향상
⑦ 용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100kg 이상의 환자에 대해서는 정맥투여 시 800mg을 초과해서는 안 된다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.
⑧ 약리작용기전	혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2010.01.08. 허가, 유럽 : 2009.01.16. 허가, 일본 : 2005.04.11 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	<u>Non-linear</u>	<ul style="list-style-type: none"> 비선형적 약동학 집단 약동학 분석 결과, 류마티스 관절염 환자, 건강한 자원자, 나이, 성별, 인종 및 민족성에 따른 차이가 약동학에 영향을 주지 않았음
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 용량 증가에 따른 효과는 완만하게 증가함.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 치료용량 범위는 넓은 편임.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 해당 사항 없음
Bioavailability	High	Low	<ul style="list-style-type: none"> 해당 사항 없음 (정맥 내 투여 제제임)
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> 해당 사항 없음
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> 집단 약동학 분석 결과, 다른 류마티스 관절염 치료제들과의 병용 투여가 시험약의 약물 동태에 영향을 미치지 않았음. 시험약의 표적은 CYP450 효소의 발현을 억제시킬 수 있어, 시험약에 의해 CYP450 발현이 역전될 수 있음. CYP450 효소에 의해 조절되거나 대사되는 의약품을 투여 중인 환자에서는 치료 효과 유지를 위해 용량을 증가시켜야 할 필요가 있을 수도 있으므로 모니터링이 필요함.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> 전신 작용을 나타냄
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 오용 가능성 낮음
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 병용투여 가능성은 높으나, 생물의약품이기 때문에 간이나 신장으로 배설되는 다른 의약품의 약물 동태에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨

2-2. 가교자료평가

① 구분	한국인 대상 가교시험
② 시험대상자	DMARDs에 불충분한 반응 보이는 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자
③ 임상시험용 의약품	위약+DMARDs 투여군 또는 시험약+DMARDs

④ 투여방법 및 기간	4주 간격 정맥 주입, 24주간 시험																																																																																											
⑤ 시험대상자 분석세트	한국인 대상 가교시험		모시험																																																																																									
	99명		1220명																																																																																									
⑥ 유효성	한국인 대상 가교시험		모시험																																																																																									
	시험약군은 위약군에 비해 임상적, 실험실적 검사에서 1차 유효성 평가 변수를 만족시켰음		1차 평가변수인 24주째 ACR20 반응률은 위약군 24.5%, 시험약군 60.8%으로 시험약군이 통계적으로 유의하게 (p<0.0001) 임상적 징후의 개선을 보였음. 또한 주요 이차 유효성 평가 변수에서도 시험약군은 위약군에 비해 통계적으로 유의한 개선을 보였음																																																																																									
	<표 ACR20 Response at Week 24 (ITT Population)>		<표 ITT population results at week 24>																																																																																									
	<table><tr><td></td><td>Placebo (N=48)</td><td>TCZ (N=47)</td></tr><tr><td>ACR20 Responders</td><td>8 (16.67%)</td><td>29 (61.70%)</td></tr><tr><td>p-value</td><td></td><td><.0001</td></tr></table> <p>The p-value is computed from Chi-square test</p>			Placebo (N=48)	TCZ (N=47)	ACR20 Responders	8 (16.67%)	29 (61.70%)	p-value		<.0001	<table><tr><td></td><td>Placebo+ DMARDs N=413</td><td>MRA+ DMARDs N=803</td></tr><tr><td>Primary endpoint</td><td></td><td></td></tr><tr><td>ACR20(5)</td><td>24.5%</td><td>60.8%</td></tr><tr><td>p-value*</td><td></td><td><0.0001</td></tr></table>			Placebo+ DMARDs N=413	MRA+ DMARDs N=803	Primary endpoint			ACR20(5)	24.5%	60.8%	p-value*		<0.0001																																																																			
	Placebo (N=48)	TCZ (N=47)																																																																																										
ACR20 Responders	8 (16.67%)	29 (61.70%)																																																																																										
p-value		<.0001																																																																																										
	Placebo+ DMARDs N=413	MRA+ DMARDs N=803																																																																																										
Primary endpoint																																																																																												
ACR20(5)	24.5%	60.8%																																																																																										
p-value*		<0.0001																																																																																										
⑦ 안전성	한국인 대상 가교시험		모시험																																																																																									
	이상반응의 발생률은 위약군 (60.78%)에 비해 시험약군(89.58%)에서 더 높게 나타났음. 안전성 프로파일은 이미 알려진 시험약의 결과와 일관되게 나타났음		위약군의 이상반응 발생률은 61.1%, 시험약군은 72.8%으로 시험약군이 더 높게 나타났으며 대부분의 이상반응은 경증이거나 중증도였음																																																																																									
	표. Summary of Adverse Events (Safety Population)																																																																																											
	<table><tr><td></td><td>Placebo (N=51)</td><td>TCZ (N=48)</td><td>Total (N=99)</td></tr><tr><td colspan="4">임상시험 중 발생한 이상반응</td></tr><tr><td>발생시험대상자수</td><td>21</td><td>43</td><td>74</td></tr><tr><td>N(%)*</td><td>(60.78)</td><td>(89.58)</td><td>(74.75)</td></tr><tr><td>P-value</td><td>0.0010</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>발생 건수:N</td><td>66</td><td>166</td><td>232</td></tr><tr><td colspan="4">약물이상반응</td></tr><tr><td>발생시험대상자수</td><td>15</td><td>33</td><td>48</td></tr><tr><td>N(%)*</td><td>(29.41)</td><td>(68.75)</td><td>(48.48)</td></tr><tr><td>P-value</td><td><.0001</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>발생 건수:N</td><td>27</td><td>112</td><td>139</td></tr></table>			Placebo (N=51)	TCZ (N=48)	Total (N=99)	임상시험 중 발생한 이상반응				발생시험대상자수	21	43	74	N(%)*	(60.78)	(89.58)	(74.75)	P-value	0.0010		-	발생 건수:N	66	166	232	약물이상반응				발생시험대상자수	15	33	48	N(%)*	(29.41)	(68.75)	(48.48)	P-value	<.0001		-	발생 건수:N	27	112	139	<table><tr><td>환자수(%):</td><td colspan="2">위약+ DMARDs N=414</td><td colspan="2">MRA+ DMARDs N=802</td></tr><tr><td>부작용</td><td>253</td><td>(61.1)</td><td>584</td><td>(72.8)</td></tr><tr><td>중증 부작용</td><td>35</td><td>(8.5)</td><td>62</td><td>(7.7)</td></tr><tr><td>관련 부작용</td><td>130</td><td>(31.4)</td><td>373</td><td>(46.5)</td></tr><tr><td>심각한 부작용</td><td>18</td><td>(4.3)</td><td>54</td><td>(6.7)</td></tr><tr><td>관련 심각한 부작용</td><td>6</td><td>(1.4)</td><td>23</td><td>(2.9)</td></tr><tr><td>사용 중지 유도 부작용</td><td>8</td><td>(1.9)</td><td>31</td><td>(3.9)</td></tr><tr><td>투여량 수정 유도 부작용</td><td>30</td><td>(7.2)</td><td>111</td><td>(13.8)</td></tr><tr><td>사망</td><td>2</td><td>(<1)</td><td>2</td><td>(<1)</td></tr></table>		환자수(%):	위약+ DMARDs N=414		MRA+ DMARDs N=802		부작용	253	(61.1)	584	(72.8)	중증 부작용	35	(8.5)	62	(7.7)	관련 부작용	130	(31.4)	373	(46.5)	심각한 부작용	18	(4.3)	54	(6.7)	관련 심각한 부작용	6	(1.4)	23	(2.9)	사용 중지 유도 부작용	8	(1.9)	31	(3.9)	투여량 수정 유도 부작용	30	(7.2)	111	(13.8)	사망	2	(<1)	2
	Placebo (N=51)	TCZ (N=48)	Total (N=99)																																																																																									
임상시험 중 발생한 이상반응																																																																																												
발생시험대상자수	21	43	74																																																																																									
N(%)*	(60.78)	(89.58)	(74.75)																																																																																									
P-value	0.0010		-																																																																																									
발생 건수:N	66	166	232																																																																																									
약물이상반응																																																																																												
발생시험대상자수	15	33	48																																																																																									
N(%)*	(29.41)	(68.75)	(48.48)																																																																																									
P-value	<.0001		-																																																																																									
발생 건수:N	27	112	139																																																																																									
환자수(%):	위약+ DMARDs N=414		MRA+ DMARDs N=802																																																																																									
부작용	253	(61.1)	584	(72.8)																																																																																								
중증 부작용	35	(8.5)	62	(7.7)																																																																																								
관련 부작용	130	(31.4)	373	(46.5)																																																																																								
심각한 부작용	18	(4.3)	54	(6.7)																																																																																								
관련 심각한 부작용	6	(1.4)	23	(2.9)																																																																																								
사용 중지 유도 부작용	8	(1.9)	31	(3.9)																																																																																								
투여량 수정 유도 부작용	30	(7.2)	111	(13.8)																																																																																								
사망	2	(<1)	2	(<1)																																																																																								

3. 결론

- 약물특성
 - 혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해하는 류마티스관절염 치료제임
- E5 평가
 - 단백질 의약품의 특성상 인종간 약물 감수성 차이는 없을 것으로 예상됨
 - 시험약에 의해 CYP450의 발현이 감소될 수 있으므로 이 효소에 의해 대사되는 의약품은 용량 조절이 필요할 수 있음
- 한국인 임상평가
 - 중등도 내지 중증 활성 관절염 한국인 환자 99명을 대상으로, 외국에서 진행된 3상 시험과 동일 용법·용량에 대한 안전성 및 유효성에 관한 치료적 확증시험 1건 실시하였음.
외국인과 유사하게 위약군 대비 투여군에서 유의하게 일차 평가변수가 개선되었고 안전성 평가결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타남
- 전반의견
 - 외국에서 진행된 3상 시험과 동일한 환자군 및 용법·용량에 대한 한국인 임상시험을 실시한 결과 안전성 및 유효성에 관한 평가 결과가 모임상시험과 유사하게 나타났으므로, 외국의 허가사항을 한국인에게 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨

<동맥경화용제>

■ 가교자료 심사사례 (7)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	에피언트정5밀리그램(프라수그렐염산염) 에피언트정10밀리그램(프라수그렐염산염)
② 회사명	한국릴리(주)
③ 허가일	2010-07-29
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 프라수그렐염산염 5.49mg(프라수그렐으로서 5mg) 1정 중 프라수그렐염산염 10.98mg(프라수그렐으로서 10mg)
⑤ 성상	황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제 미황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제
⑥ 효능·효과	이 약은 아스피린과 병용 투여되며, 일차적 또는 지연 관상중재시술(PCI)로 조절된 급성관상동맥증후군(ACS) 환자(즉, 불안정성 협심증, 비ST 분절 상승 심근경색[UA/NSTEMI] 또는 ST 분절 상승 심근경색[STEMI])에 대하여 스텐트 혈전증을 포함하여 죽상동맥경화성 사건(심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 통합결과변수)의 예방에 사용된다.
⑦ 용법·용량	<p>1) 성인</p> <p>이 약은 60kg 이상, 75세 미만 성인에 대해서 단회 60mg 부하 용량으로 시작한 후 1일 1회 10mg으로 계속 투여해야 한다. 의사의 판단하에 따라 환자 개별의 유익성/안전성 평가 후에 감량된 유지용량인 5mg이 고려될 수 있다.</p> <p>이 약을 투여하는 환자들은 매일 아스피린도 투여해야 한다(75mg~325mg). 관상동맥중재시술(PCI)로 조절되는 급성관상동맥증후군(ACS) 환자에서, 이 약을 포함한 항 혈소판제의 조기 중단은 혈전증, 심근경색 또는 환자의 기저 질환으로 인한 사망의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약의 중단이 임상적으로 필요한 경우가 아니라면 12개월간 치료를 계속할 것을 권장한다.</p> <p>2) 신부전 환자에 대한 사용</p> <p>말기 신질환자를 포함하여 신부전 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 신부전 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.</p>

	<p>3) 간부전 환자에 대한 사용 경증 내지 중등증의 간부전(Child Pugh Class A 및 B) 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 경증 및 중등증의 간부전 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.</p> <p>4) 소아 및 청소년 이 약은 안전성 및 유효성에 대한 자료의 부족으로 인해 18세 미만의 소아에 대해 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>투여 방법 경구투여할 것. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 공복 상태에서 60mg 에피엔트 부하 용량을 투여할 때 가장 신속하게 작용이 발현될 수 있다. 정제를 으깨거나 부수지 않는다.</p> <p>ACS의 최초발현 이후 수 시간 이내에 여러 가지 심혈관계 사건이 발생하기 때문에, ACS 조절을 위해 일반적으로 항혈소판 요법을 신속하게 투여하기를 권장한다. 에피엔트의 유효성을 확립한 임상 시험에서 에피엔트와 대조약은 관상동맥에 대한 해부학적 검토가 확립되기 전까지는 UA/NSTEMI 환자에게 투여되지 않았다. 에피엔트 치료 후 긴급 CABG가 필요했던 소수의 환자들의 경우 중대한 출혈 위험이 상당했다(사용상의 주의사항 참조). 그러나 대부분의 환자가 CABG 없이 조절되므로 CABG가 필요하지 않다고 판단되면 관상 해부학을 결정하기 전에 치료를 고려할 수 있다. 에피엔트 조기 치료의 이점은 긴급 CABG를 받아야 하는 환자의 출혈 비율 증가와 비교 평가되어야 한다.</p>												
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none">• Thienopyridine adenosine diphosphate(ADP) 수용체 길항제- P2Y12 수용체에 의해 매개되는 혈소판 활성화 및 응집을 비가역적으로 저해												
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2009.07.10. 허가, 유럽 : 2009.02.25. 허가												
2. 가교자료													
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가													
	<table><tr><th></th><th>Less</th><th>More likely</th><th>Comments</th></tr><tr><td>Pharmacokinetic</td><td>Linear</td><td>Non-linear</td><td>• 투여용량과 활성 대사체의 AUC(0-4) 및 Cmax는 선형성을 보임(5~60mg 범위)</td></tr><tr><td>Pharmacodynamic</td><td>Flat</td><td>Steep</td><td>• 3개의 임상시험(TAAJ, TAAD, TABR)의 모집단 PK/PD를 분석하여 혈소판 응집(IPA; inhibition of platelet aggregation)과 활성대사체의 노출과의</td></tr></table>		Less	More likely	Comments	Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	• 투여용량과 활성 대사체의 AUC(0-4) 및 Cmax는 선형성을 보임(5~60mg 범위)	Pharmacodynamic	Flat	Steep	• 3개의 임상시험(TAAJ, TAAD, TABR)의 모집단 PK/PD를 분석하여 혈소판 응집(IPA; inhibition of platelet aggregation)과 활성대사체의 노출과의
	Less	More likely	Comments										
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	• 투여용량과 활성 대사체의 AUC(0-4) 및 Cmax는 선형성을 보임(5~60mg 범위)										
Pharmacodynamic	Flat	Steep	• 3개의 임상시험(TAAJ, TAAD, TABR)의 모집단 PK/PD를 분석하여 혈소판 응집(IPA; inhibition of platelet aggregation)과 활성대사체의 노출과의										

	Less	More likely	Comments
			관계를 평가하였을 때, 약물의 혈소판 응집억제 효과는 유지 용량에 따라 증가하는 경향을 보이거나, 임상 상용량인 10mg 이상의 용량 및 초기 부하 용량 투여시 추가적인 약효의 증대는 상대적으로 완만함
Therapeutic range	Wide	<u>Narrow</u>	<ul style="list-style-type: none"> 건강한 시험대상자에 대한 임상약리시험에서 프라스그렐이 단회투여시 최대 80mg까지, 1개월간 반복투여시 최대 15mg까지의 용량에서 내약성이 양호하나, TAAH시험에서 PCI를 받는 시험대상자에서 3개의 프라스그렐 요법(LD/MD: 40-/7.5-mg, 60-/10-mg, 60-/15-mg)을 기승인된 클로피도그렐 요법(LD/MD: 300-/75-mg)과 비교하였을 때, 15-mg MD투여군에서 출혈 발생률 및 출혈 이상반응으로 인한 시험약 중단율이 더 높게 나타남
Metabolism	Minimal <u>Multiple pathways</u>	<u>Extensive</u> Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 프라스그렐은 전구 약물로서 신속하게 흡수되어 광범위하게 대사되며, 활성 대사체로의 전환에는 두 단계의 대사과정이 관여함 <ul style="list-style-type: none"> 첫 번째 단계: carboxylesterase에 의한 thiolactone, R-95913으로의 가수분해 두 번째 단계: R-95913가 CYP3A4, 2B6, 2C9, 2C19에 의한 R-138727로의 산화 동일한 약물 작용기전을 갖는 약물인 클로피도그렐은 두 단계 모두에 민족적 감수성의 차이가 큰 CYP2C19이 주요대사효소로 작용하나, 프라스그렐은 CYP 효소에 의한 대사과정이 두 번째 단계에서만 이루어지며, CYP3A4와 CYP2B6등 다양한 대사효소에 의해 매개되므로 활성대사체 생성까지의 대사 경로가 상대적으로 안정적임
Bioavailability	High	Low	<ul style="list-style-type: none"> 평균 ^{14}C-prasugrel의 79% 이상이 매우 신속하게 흡수됨 절대 생체 이용률 시험은 수행되지 않았음 <ul style="list-style-type: none"> 경구투여시만 활성대사체로 대사되며, 활성대사체가 매우 불안정하여, 정맥조제용 용액의 조제가 불가능함
Protein binding	Low	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 활성 대사체 R-138727 은 혈장에서 불안정하여 혈장 단백질에 대한 결합을 확인할 수 없음 하지만, R-138727결합은 pH 7.4의 인산 완충액내

	Less	More likely	Comments
			<p>4% 사람 혈청 알부민 용액에서 100 및 500 ng/mL의 농도에서 98%로 높게 나타남</p> <ul style="list-style-type: none"> R-138727의 단백질결합은 pH 7.4 의 인산 완충액내 4% 사람 혈청 알부민 용액에서 100 및 500 ng/mL의 농도에서 98%로 높게 나타나지만, 인체 투여시 혈소판과 결합하지 않은 대부분의 활성 대사체가 신속하게 비활성 대사체로 대사되므로 혈장 단백질결합의 생리적 의의는 상대적으로 미미함
Drug interaction	<u>Little</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 프라수그렐과 아스피린, 케토코나졸, 리팜피신, 아토르바스타틴, 란소프라졸, 라니티딘을 이용한 약물 상호작용 시험에서 유의적인 약물상호작용이 관찰되지 않았음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> 전신적으로 흡수됨
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 가능성이 낮음
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 가능성이 있음

2-2. 가교자료평가

① 구분	<ul style="list-style-type: none"> 다국가 임상시험(1상 약력학) 참여 국내 임상시험(1상 약력학) 실시
② 시험대상자	<ul style="list-style-type: none"> 다국가 임상시험(1상 약력학, TABZ) <ul style="list-style-type: none"> 건강한 성인(중국인, 일본인, 한국인, 백인) 국내 임상시험(1상 약력학, TAQC) <ul style="list-style-type: none"> 건강한 성인(한국인)
③ 임상시험용 의약품	프라수그렐
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 다국가 임상시험(1상 약력학, TABZ) <ul style="list-style-type: none"> 부하용량으로 60mg을 단회투여 → 유지용량으로 1일 1회 10mg을 7일간 투여하고 이후 1일 1회 5mg을 10일간 투여 국내 임상시험(1상 약력학, TAQC) <ul style="list-style-type: none"> 처방 1: 60mg을 단회투여(부하용량) → 1일 1회 10mg(유지용량)을 10일간 반복투여 처방 2: 30mg을 단회투여(부하용량) → 1일 1회 7.5mg(유지용량)을 10일간 반복투여 처방 1: 30mg을 단회투여(부하용량) → 1일 1회 5mg(유지용량)을 10일간 반복투여

⑤ 시험대상자
분석세트

- 다국가 임상시험(1상 약력학, TABZ)

안전성분석세트				
	전체	한국인	비한국인	아시아 (한국인제외)
시험대상자 수(N)	89	22	67	45
치료완료 시험대상자 수(N)	87	21	66	44

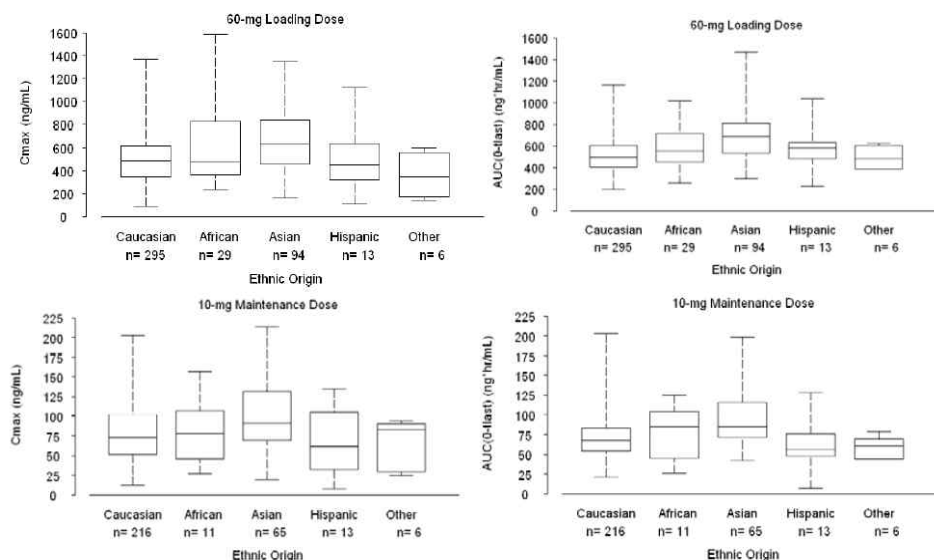
- 국내 임상시험(1상 약력학, TAQC)

안전성분석세트				
	전체	한국인	비한국인	아시아 (한국인제외)
시험대상자 수(N)	30	30	-	-
치료완료 시험대상자 수(N)	30	30	-	-

⑥ 약동학 및
약력학

<아시아인이 포함된 임상시험의 통합 분석 자료>

- 인종의 영향은 16개의 임상약리시험의 PK 메타 분석에서 평가되었다.
 - PK 메타 분석에 포함된 대부분의 아시아인은 프라수그렐 PK 및 PD 에 대한 아시아 인종의 영향을 평가하기 위한 3개의 임상약리시험(TAAQ, TACF, TABZ)에 포함되었다. 이 중 영국에 1년 미만의 기간 동안 거주 하는 1세대 한국인이 TABZ에 포함되었으며, TAAQ 및 TACF는 대부분 중국인을 포함하고 있다.
- 약동학 비교
 - PK 메타 분석 결과, 아시아인에서의 AUC(0-tlast)는 MD 기간 중 40% 더 높았으며, 체중 보정시 19% 정도 더 높게 나타났다.
 - TABZ에서 활성 대사체 노출은 60mg LD 투여 후 및 10mg 와 5mg MD 투여 후 중국인, 일본인, 한국인에서 유사하였다.



<표. Statistical Comparison of T-138727 Pharmacokinetic Parameter Estimates in Chinese, Japanese, Korean, and Caucasian Subjects Following a 60-mg LD of Prasugrel on Day 1, 10-mg MDs of Prasugrel on Day 8, and 5-mg MDs of Prasugrel on Day 18>

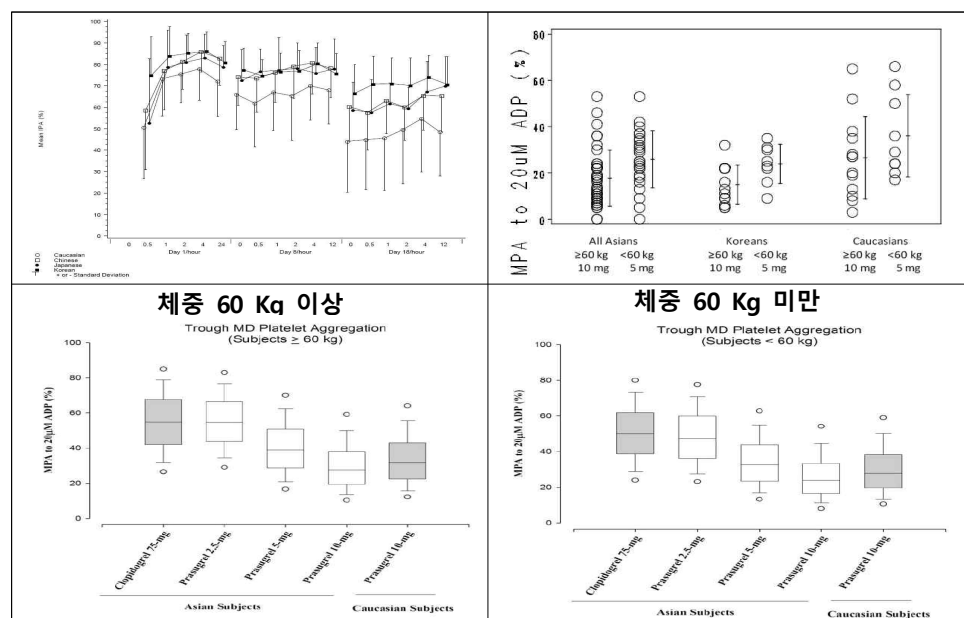
Dosing Regimen	Parameters (units)	Race	Geometric LS means (90% CI)	Asian / Caucasian ratio (90% CI)
60mg LD	AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	Caucasian	486 (427, 553)	
		Chinese	653 (583, 733)	1.34 (1.13, 1.60) ^a
		Japanese	643 (567, 730)	1.32 (1.10, 1.58) ^a
		Korean	611 (533, 700)	1.26 (1.04, 1.52) ^a
	C _{max} (ng/mL)	Caucasian	476 (405, 560)	
		Chinese	614 (531, 710)	1.29 (1.04, 1.60) ^a
		Japanese	565 (478, 668)	1.19 (0.94, 1.49) ^a
		Korean	586 (477, 719)	1.23 (0.94, 1.59) ^a
10mg MD	AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	Caucasian	69.6 (61.1, 79.2)	
		Chinese	97.9 (86.8, 111)	1.41 (1.18, 1.68) ^a
		Japanese	89.9 (79.3, 102)	1.29 (1.08, 1.55) ^a
		Korean	83.9 (73.9, 96.2)	1.21 (1.00, 1.46) ^a
5mg MD	AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	Caucasian	30.3 (26.7, 34.5)	
		Chinese	42.4 (37.8, 47.6)	1.40 (1.18, 1.66) ^a
		Japanese	41.6 (36.7, 47.2)	1.37 (1.15, 1.64) ^a
		Korean	40.4 (35.2, 46.3)	1.33 (1.10, 1.61) ^a

AUC(0-t_{last})=are under the plasma concentration-time curve from time zero through the sampling time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CI:confidence interval; LD=loading dose; LS=least squares; MD=maintenance dose.

^a Not equivalent because 90% CIs are outside limits of 0.72 to 1.38 for AUC and 0.7 to 1.43 for C_{max}

• 약력학 비교

- 아시아인에서 노출이 증가하여, 혈소판응집 억제능 평가 결과도 대부분의 IPA가 아시아인에서 백인보다 더 높게 나타났다.



<국내 임상시험 결과>

- 건강한 한국인을 대상으로 실시한 TACQ 임상시험(서울대병원 실시)결과 영국에서 실시한 아시아 임상자료인 TABZ에 참여한 한국인과 약동학 및 약력학 프로파일이 유사하였다.

<표 Comparison of Prasugrel's Active Metabolite Exposure in Korean Subjects in the Present Study and Study TABZ>

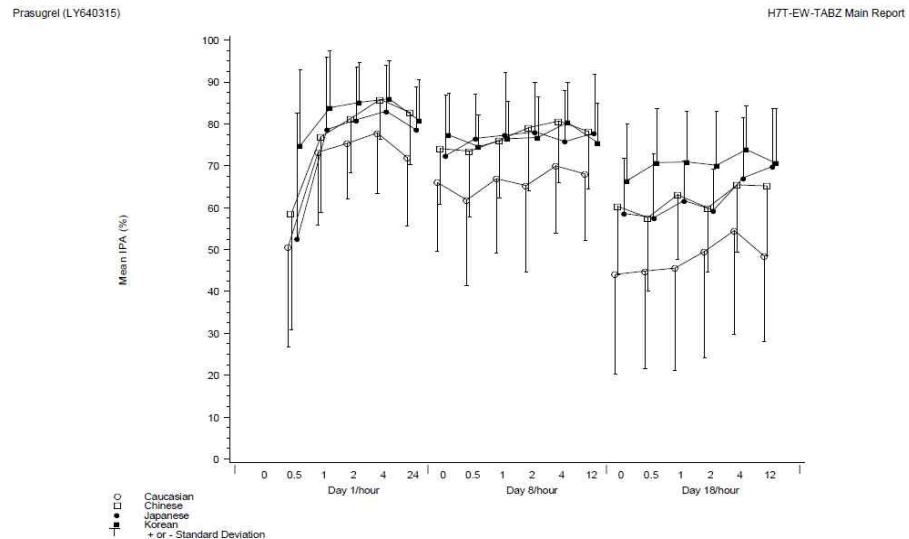
Geometric mean (CV%) for prasugrel's active metabolite in plasma					
Treatment	60mg LD	30mg LD	10mg LD	7.5mg LD	5mg LD
Reported in present study, Study TACQ					
N	10	20	10	10	10
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	600	28.3	78.1	58.4	38.3
C _{max} (ng/mL)	498	271	92.3	61.9	41.0
Previously reported in healthy Korean subjects, Study TABZ					
N	22	NA	22	NA	21
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	611	NA	83.9	NA	40.6
C _{max} (ng/mL)	586	NA	74.4	NA	38.5

<표 Summary of Arithmetic Mean (SD) VN-P2Y12 Device-Reported % Inhibition of PRU Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing>

Timepoint	Mean (SD) % inhibition of PRU		
	Prasugrel (60/10mg)	Prasugrel (30/7.5mg)	Prasugrel (30/5mg)
	(N=10)	(N=10)	(N=10)
Day 1, predose	9.90	6.80	9.90
Day 1, 0.5 hours	64.9	66.9	48.8
Day 1, 1hour	95.8	94.2	86.9
Day 1, 2hours	98.9	97.7	94.0
Day 1, 4hours	99.2	99.1	96.8
Day 1, 24hours	97.8	98.3	92.0
Day 10, predose	89.3	87.6	63.6
Day 11, predose	88.5	91.2	64.8
Day 11, 24hours	92.5	91.0	67.0

<다국가 임상시험(1상 약력학, TABZ)>

- 약력학 평가변수 : 1, 8, 18일에서의 혈소판 응집력
 - 코카시안에 비하여 한국인에서 혈소판 응집 저해능이 높게 나타났다.



- 약동학 평가변수 : 혈장 중 활성대사체 및 비활성대사체의 AUC, Cmax, Tmax
 - 코카시안과 한국인을 비교하였을 때, Tmax는 유사하나 AUC 및 Cmax는 증가하는 양상을 나타냈다.

<표 Summary of Geometric Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of R-138727 following a 60-mg LD of Prasugrel on Day 1>

Parameters	Caucasian	Chinese	Japanese	Korean
N	22	25	19	22
Cmax (ng/mL)	476	614	565	586
t _{max} ^a (h)	0.54 (0.25-1.02)	0.50 (0.25-2.02)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-1.00)
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	486	653	643	611
AUC(0-2) (ng.h/mL)	393	499	495	477
AUC(0-4) (ng.h/mL)	444	594	590	563

N=Number of subjects

^a Median (range)

<표 Summary of Geometric Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of R-138727 Following 10-mg MDs of Prasugrel on Day 8>

Parameters	Caucasian	Chinese	Japanese	Korean
N	22	17	19	22
C _{max} (ng/mL)	69.3 ■	101 ■	98.7 ■	74.4 ■
t _{max} ^a (h)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-2.00)
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	69.6 ■	94.7 ■	89.9 ■	83.9 ■
AUC(0-2) (ng.h/mL)	55.4 ■	76.7 ■	75.0 ■	62.9 ■
AUC(0-4) (ng.h/mL)	64.6 ■	87.8 ■	84.8 ■	76.5 ■

N=Number of subjects

a Median (range)

<표 Summary of Geometric Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of R-138727 Following 5-mg MDs of Prasugrel on Day 18>

Parameters	Caucasian	Chinese	Japanese	Korean
N	22	25	19	21
C _{max} (ng/mL)	30.4 ■	47.9 ■	49.3 ■	38.5 ■
t _{max} ^a (h)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-1.00)
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	30.3 ■	42.4 ■	41.6 ■	40.6 ■
AUC(0-2) (ng.h/mL)	25.5 ■	35.7 ■	36.1 ■	32.2 ■
AUC(0-4) (ng.h/mL)	32.2 ^b ■	41.4 ^c ■	41.6 ^d ■	38.9 ■

N=Number of subjects

a Median (range)

bN=19;R-138727 concentrations were only quantifiable up to 2 hours in 3 subjects

cN=24;R-138727 concentrations were only quantifiable up to 2 hours in 1 subject

dN=18;R-138727 concentrations were only quantifiable up to 2 hours in 1 subject

<국내 임상시험(1상 약력학, TAQC)>

- 약력학 평가변수 : 혈소판 응집력

<표 Summary of Arithmetic Mean (SD) VN-P2Y12 PRU Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing>

Timepoint	Mean (SD) PRU		
	Prasugrel (60/10mg) (N=10)	Prasugrel (30/7.5mg) (N=10)	Prasugrel (30/5mg) (N=10)
Day 1, predose	290	273	297
Day 1, 0.5 hours	118	107	172
Day 1, 1 hour	13.5	19.0	46.0
Day 1, 2 hours	3.30	7.00	20.1
Day 1, 4 hours	2.70	3.10	12.1
Day 1, 24 hours	7.10	5.10	26.9
Day 10, predose	34.8	35.1	121
Day 11, predose	39.6	26.4	123
Day 11, 24 hours	24.4	27.2	107

Abbreviations; N=number of subjects; PRU=P2Y12 reaction units; SD=standard deviation.

<표 Summary of Arithmetic Mean (SD) VN-P2Y12 Device-Reported % Inhibition of PRU Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing>

Timepoint	Mean (SD) % inhibition of PRU		
	Prasugrel (60/10mg) (N=10)	Prasugrel (30/7.5mg) (N=10)	Prasugrel (30/5mg) (N=10)
Day 1, predose	9.90	6.80	9.90
Day 1, 0.5 hours	64.9	66.9	48.8
Day 1, 1 hour	95.8	94.2	86.9
Day 1, 2 hours	98.9	97.7	94.0
Day 1, 4 hours	99.2	99.1	96.8
Day 1, 24 hours	97.8	98.3	92.0
Day 10, predose	89.3	87.6	63.6
Day 11, predose	88.5	91.2	64.8
Day 11, 24 hours	92.5	91.0	67.0

Abbreviations; N=number of subjects; PRU=P2Y12 reaction units; SD=standard deviation.

- 약동학 평가변수 : 혈장 중 활성대사체 및 비활성대사체의 AUC, C_{max}, T_{max}

<표 Comparison of Prasugrel's Active Metabolite Exposure in Korean Subjects in the Present Study and Study TABZ>

Gremetric mean (CV%) for prasugrel's active metabolite in plasma					
Treatment	60mg LD	30mg LD	10mg MD	7.5mg MD	5mg MD
Reported in present study, study TACQ					
N	10	20	10	10	10
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	600	283	78.1	58.4	38.3
C _{max} (ng/mL)	498	271	92.3	61.9	41.0
Previously reported in healthy Korean subjects, Study TABZ					
N	22	NA	22	NA	21
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	611	NA	83.9	NA	40.6
C _{max} (ng/mL)	586	NA	74.4	NA	38.5

Abbreviations; CV=coefficient of variation; LD=loading dose; MD=maintenance dose; N=number of subjects; NA=not assessed in Study TABZ

<표 Summary of Pharmacokinetic Parameter Estimates of R-138727 in Plasma Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing>

Geometric Mean (CV%)					
Treatment	Prasugrel 60mg LD (Day 1)	Prasugrel 360mg LD (Day 1)	Prasugrel 10mg MD (Day 11)	Prasugrel 7.5mg MD (Day 11)	Prasugrel 5mg MD (Day 11)
N	10	20	10	10	10
C _{max} (ng/mL)	498	271	92.3	61.9	41.0
t _{max} ^a (hr)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-1.00)	0.50 (0.25-0.50)	0.50 (0.25-0.52)	0.38 (0.25-1.00)
AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	600	283	78.1	58.4	38.3
AUC(0-4h) (ng.h/mL)	550	265	73.2	56.5	37.5
AUC(0-6h) (ng.h/mL)	567	273	75.7	63.3 ^c	37.6 ^b
AUC(0-8h) (ng.h/mL)	576	277	80.8 ^d	61.5 ^e	NC
AUC(0-12h) (ng.h/mL)	587	285 ^g	93.2 ^f	NC	NC

Abbreviations; CV=coefficient of variation; LD=loading dose; MD=maintenance dose; NC=not calculable.

aMedian (range)

^bn=5; ^cn=8; ^dn=3; ^fn=2; ^gn=19

⑦ 안전성

<다국가 임상시험(1상 약력학, TABZ)>

- 평가변수 : 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서의 변화
- 코카시안에 비하여 한국인에서 이상반응의 발생빈도가 높게 나타났다.

<표 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events>

Race	Subjects[%] with adberse events (all causalities)	Number of adverse events and severity (all causalities)		Subjects [%] with adberse events (drug-related ^a)	Number of adverse events and severity (drug-related ^a)	
Caucasian (N=22)	16[73%]	Mild	54	12[55%]	Mild	25
		Moderate	4		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	58		Total	26
Chinese (N=25)	20[80%]	Mild	50	13[52%]	Mild	25
		Moderate	2		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	52		Total	25
Japanese (N=20)	15[75%]	Mild	38	8[40%]	Mild	13
		Moderate	2		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	40		Total	14
Korean (N=22)	21[95%]	Mild	99	18[82%]	Mild	49
		Moderate	4		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	103		Total	49

N=Number of subjects

^aAdverse events considered to be possibly or probably related to study drug

<표 Frequency of Drug-Related Adverse Events in Korean Subjects>

MedDRA preferred term	Number of subjects with adverse events [number of adverse events]			
	60-mg LD	10-mg MD	5mg MD	Total
	Day 1	Days 2 to 8	Day 9 onwards	(N=22)
Contusion	1 [1]	12 [13]	4 [4]	14 [18]
Post procedural haemorrhage	1 [1]	1 [1] 3 [3]	1 [1] 1 [1]	2 [3] 4 [4]
Headache	1 [1]	3 [3]	1 [1]	4 [5]
Somnolence		2 [2]		2 [2]
Menorrhagia		1 [1]	2 [2]	3 [3]
Wound haemorrhage		2 [2]		2 [2]

MedDRA preferred term	Number of subjects with adverse events [number of adverse events]																															
	60-mg LD	10-mg MD	5mg MD	Total																												
	Day 1	Days 2 to 8	Day 9 onwards	(N=22)																												
Dizziness			2 [2]	2 [2]																												
Dyspepsia	2 [2]			2 [2]																												
Acne			1 [1]	1 [1]																												
Chest pain			1 [1]	1 [1]																												
Decreased appetite	1 [1]			1 [1]																												
Hot flush			1 [1]	1 [1]																												
Joint injury			1 [1]	1 [1]																												
Metrorrhagia	1 [1]			1 [1]																												
Mouth ulceration	1 [1]			1 [1]																												
Pain		1 [1]		1 [1]																												
Procedural pain																																
Overall total	4 [8]	13 [26]	12 [15]	18 [49]																												
N=Number of subjects																																
<p><국내 임상시험(1상 약력학, TAQC)></p> <ul style="list-style-type: none"> 평가변수 : 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서의 변화 60/10mg, 30/7.5mg, 30/5mg 투여군에서 각각 30.0, 40.0, 30.0%의 이상반응이 보고되었고, 그 중 약물과의 관계를 배재할 수 없는 이상반응은 다음과 같다. 																																
<p><표 Frequency of Drug-Related Adverse Events></p> <table> <tr> <th rowspan="3">MedDRA preferred term</th><th colspan="4">Number of adverse events [number of subjects with adverse events]</th></tr> <tr> <th>Prasugrel (60/10mg)</th><th>Prasugrel (30/7.5mg)</th><th>Prasugrel (30/5mg)</th><th>Total</th></tr> <tr> <th>(N=10)</th><th>(N=10)</th><th>(N=10)</th><th>(N=30)</th></tr> <tr> <td>Contusion</td><td>1 [1]</td><td>1 [1]</td><td>2 [2]</td><td>4 [4]</td></tr> <tr> <td>Epistaxis</td><td>1 [1]</td><td></td><td></td><td>1 [1]</td></tr> <tr> <td>Overall total</td><td>2 [1]</td><td>1 [1]</td><td>2 [2]</td><td>5 [4]</td></tr> </table> <p>Abbreviations; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects</p>					MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]				Prasugrel (60/10mg)	Prasugrel (30/7.5mg)	Prasugrel (30/5mg)	Total	(N=10)	(N=10)	(N=10)	(N=30)	Contusion	1 [1]	1 [1]	2 [2]	4 [4]	Epistaxis	1 [1]			1 [1]	Overall total	2 [1]	1 [1]	2 [2]	5 [4]
MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]																															
	Prasugrel (60/10mg)	Prasugrel (30/7.5mg)	Prasugrel (30/5mg)	Total																												
	(N=10)	(N=10)	(N=10)	(N=30)																												
Contusion	1 [1]	1 [1]	2 [2]	4 [4]																												
Epistaxis	1 [1]			1 [1]																												
Overall total	2 [1]	1 [1]	2 [2]	5 [4]																												
<p>3. 결론</p> <ul style="list-style-type: none"> 프라수그렐은 티에노피리딘 계열의 항혈소판제로 경구투여시 체내에서 다양한 CYP450에 의하여 대사되어 활성대사체인 R-138727로 전환되고, R-138727는 P2Y12 수용체에 의해 매개되는 혈소판 활성 및 응집을 비가역적으로 저해한다. 																																

- 이 약은 아스피린과 병용투여하여 일차적 또는 지연 관상중재시술(PCI)로 조절된 급성관상 동맥증후군(ACS) 환자에서 죽상동맥경화성 사건의 예방에 사용된다.
- 혈장 단백결합율이 높고 유지용량을 7.5mg에서 15mg으로 증가함에 따라 출혈 발생률 및 출혈과 관련된 약물이상반응으로 인한 시험 중단율이 증가하여 약물의 감수성이 낮다고 판단하기에는 어려움이 있다.
- PK/PD 모델을 통하여 활성 대사체의 농도와 혈소판 응집과의 관계가 인정되어 약동학 시험 자료를 바탕으로 작성한 가교자료를 제출하였다.
- 제출된 가교자료에서 코카시안과 아시아인에 대한 약동학 및 약력학(혈소판 응집능) 결과에서 코카시안에 비해 아시아인에서 전반적으로 유의한 증가가 관찰되어, 한국인에서의 안전성·유효성에 대한 추가적인 평가가 요구되었다.
 - 체중 $\geq 60\text{Kg}$ 및 연령 < 75 세인 환자군에서는 체중 보정시 프라수그렐의 활성대사체에 대한 외국인과의 체내 노출정도가 유사하였으나,
 - 제출된 치료적 확증 임상시험에서 대조군인 클로피도그렐 투여군에 비하여 유의하게 높은 출혈 경향성이 보고된 체중 60Kg 미만인 환자군에서 한국을 포함한 아시아인에서 프라수그렐의 활성대사체에 대한 노출도(AUC)가 유의하게 높았다.
- 한국인을 대상으로 실시한 임상약리시험자료가 추가로 제출되었으며, 그 결과 한국인에서의 노출도 기 실시된 아시아인에서와 유사한 경향을 나타내었다. 따라서 가교자료를 바탕으로 국내 허가사항에 다음의 내용을 용법·용량에 반영하였다.
 - 75세 이상의 노인 및 60kg 이하의 환자군에 대해 이 약의 투여를 권장하지 않으며
 - 60kg 이상, 75세 미만 성인에 대해서는 환자 개별의 유익성/안전성에 따라서 의사의 판단 하에 5mg 으로 감량이 가능하다.

<소화기관용제>

■ 가교자료 심사사례 (8)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	보신티정10밀리그램(보노프라잔푸마르산염) 보신티정20밀리그램(보노프라잔푸마르산염)
② 회사명	한국다케다제약(주)
③ 허가일	2019-03-29
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 보노프라잔으로서 10mg 1정 중 보노프라잔으로서 20mg
⑤ 성상	연한 노란색의 타원형 필름코팅정제 연한 빨간색의 타원형 필름코팅정제
⑥ 효능·효과	위궤양, 미란성 위식도역류질환, 미란성 위식도역류질환 치료후 유지요법, 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지
⑦ 용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> • 위궤양 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg을 1일 1회 경구투여한다. 그리고 통상 위궤양에서는 최대 8주까지 투여한다. • 미란성 위식도역류질환의 치료 및 치료후 유지요법 성인에게 보노프라잔으로서 1회 20mg 1일 1회 경구투여로 4주까지 투여한다. 효과가 충분하지 않은 경우 8주까지 투여할 수 있다. 또한 미란성 위식도역류질환의 치료후 유지요법에서는 1회 10mg을 1일 1회 경구투여하며, 효과가 충분하지 않은 경우 1회 20mg을 1일 1회 경구투여 할 수 있다. • 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 투여 시 위궤양 또는 십이지장궤양 재발 방지 성인에게 보노프라잔으로서 1회 10mg을 1일 1회 경구투여한다.
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> • 칼륨경쟁적 위산분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB) * 이 약은 산에 의한 활성화를 필요로 하지 않고, 가역적 및 칼륨 경쟁적 방식으로 H⁺/K⁺-ATPase를 억제한다. 이 약은 염기성이 강하여 위벽세포의 산 생성부위에 장시간 잔존해서 위산 생성을 억제한다. 소화관 상부의 점막 손상 형성에 대해서 이 약은 강한 억제작용을 보인다.
⑨ 국내·외 사용현황	일본 : 2014.12.26. 허가, 미국 : 2023.11.01. 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	<u>Non-linear</u>	<ul style="list-style-type: none"> 비선형성은 일본인과 비-일본인에서 비슷하였다. 10-40 mg의 치료상 유의미한 용량 범위에서 용량의 4배 증가 시, dose normalized Cmax 및 AUClast 값은 일본인 시험대상자에서 1.9-2배 및 비-일본인 시험대상자에서 1.6-2.1배 증가되었다
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 용량과 pH ≥ 4 유지시간 비 (HTR)를 비교한 결과, 10-40 mg 용량 범위에서 명백하게 용량 의존적으로 증거를 나타냈고, 단회투여 시 40mg에서 92% (일본인) 및 87% (비-일본인)가 plateau을 나타낸다.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg 용량에서 반복 경구투여 후 7일 후 인간에서 확인된 노출량 (Cmax 값 of 59.89 ng/mL)과 인간에 서 보노프라잔의 혈장 단백질 결합율이 85.2% - 88.0%라는 사실에 근거하여, free drug에 근거한 안전성 마진은 >550배로 계산된다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive Single pathway Genetic polymorphism</u>	<ul style="list-style-type: none"> 보노프라잔은 주로 간내 CYP3A4/5에 의해 그리고 부분적으로 CYP2B6, CYP2C19, 및 CYP2D6에 의해 빠르고 광범위하게 대사된다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 사용한 임상적 약물간 상호작용 시험에서 보노프라잔 노출량은 1.5배 증가되었고, 이는 임상적으로 유의미하지 않았다. 전체적으로 보노프라잔 대사에 대한 이러한 효소 억제의 효과는 최소 수준으로 판단되었다. 보노프라잔은 주로 다형성이 단일 방식으로 분포되는 것으로 알려진 효소인 CYP3A4/5에 의해 대사되지만, 다형성이 이중으로 분포되는 (느린 및 빠른 대사자 표현형) 것으로 알려진 CYP2C19는 보노프라잔 PK파라미터에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.
Bioavailability	High	<u>Low</u>	<ul style="list-style-type: none"> 최소 생체이용률은 67%이며, 방사능 시험에서 시험대상자간 변이도는 낮은 것으로 확인되었다.
Protein binding	Low	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 사람 혈장 단백질 결합률 : 85.2 ~ 88.0%

	Less	More likely	Comments
Drug interaction	<u>Little</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> • 보노프라잔은 다른 병용약물과 함께 사용될 가능성이 높다. DDI 시험에서 강력한 CYP3A4/5 억제제는 보노프라잔 노출량에 대해 미미한 효과가 있는 것으로 입증되었다. 그에 따라, 다른 약물과의 병용투여가 임상적으로 유의하게 보노프라잔 노출량에 영향을 미칠 가능성이 없다.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 최소 생체이용률은 67%이며, 방사능 시험에서 시험대상자간 변이도는 낮은 것으로 확인되었다
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> • 보노프라잔은 전문의약품으로 부적절하게 사용될 가능성이 적다.
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 보노프라잔은 다른 병용약물과 함께 사용될 가능성이 높다. DDI 시험에서 강력한 CYP3A4/5 억제제는 보노프라잔 노출량에 대해 미미한 효과가 있는 것으로 입증되었다. 그에 따라, 다른 약물과의 병용투여가 임상적으로 유의하게 보노프라잔 노출량에 영향을 미칠 가능성이 없다.

2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여
② 시험대상자	내시경 소견상 (LA 분류상 A-D 등급인) 미란성 식도염으로 확진된 시험 대상자 *LA A/B 또는 C/D에 따라 층화
③ 임상시험용 의약품	보노프라잔(P-CAB제제), 란소프라졸(PPI제제)
④ 투여방법 및 기간	<p>Figure 9.a Schematic of Study Design</p> <p>1-28 days (Obser. Phase: 3-7 days prior to rand.)</p> <p>Screening Phase</p> <p>Treatment Phase* 2, 4 or 8 weeks</p> <p>TAK-438 20mg once daily</p> <p>Lansoprazole 30mg once daily</p> <p>No Endoscopic Healing at 8 weeks</p> <p>Complete</p> <p>Endoscopic healing after 2, 4 or 8 weeks</p> <p>TAK-438_305 Study (long-term maintenance study)*</p> <p>Usual Clinical Care**</p> <p>IC</p> <p>Randomization</p> <p>Intervention Starts</p> <p>*: Subjects with endoscopic healing will complete the study at the timepoint at which such endoscopic healing has been confirmed and will be eligible with informed consent for the ensuing long-term maintenance study TAK-438_305. **: For those subjects with endoscopic healing after 2, 4 or 8 weeks treatment who are not eligible for TAK-438_305 study or unwilling to participate the long-term maintenance study, investigator should treat them with usual clinical care.</p> <p>IC=informed consent, Obser.=Observation, rand.=randomization.</p>

⑤ 시험대상자 분석세트	가교시험3상		TAK-438 303	
	구분	전체	한국인	
	시험대상자수	481명	107명	
*TAK-438 보노프라잔				
⑥ 유효성	<ul style="list-style-type: none">TAK-438 303 연구에서 전체 481명(아시아인 481명, 100%) 중 한국인 시험대상자 107명이 포함된 자료를 비교분석하여 제출하였다.1차 유효성 평가변수인 8주 동안 내시경으로 미란성 식도염을 치료한 시험 대상자의 비율은 보노프라잔 20mg에 대해 92.4% 및 란소프라졸 30mg에 대해 91.3%였으며, 란소프라졸과 비교하여 보노프라잔의 치료 효과는 통계적으로 비열등성하였다(치료 차이 1.1%, 95% CI: -3.822%, 6.087%).<ul style="list-style-type: none">한국인 환자 집단에서 치료시작 8주 후 미란성 식도염이 치유된 것으로 판단된 시험대상자 비율은 보노프라잔에 대해 94.2% 및 란소프라졸에 대해 98.2%였으며, 군간 치료 효과는 전체 시험대상군에서 관찰된 것과 비슷했다. 치료 차이 -4.0% [95% CI: -11.206% ~3.304%]는 0을 포함하였고 이는 보노프라잔 치료군과 란소프라졸 치료군 간에 유효성이 비슷함을 제시하였다.2차 평가변수인 2주간 미란성 식도염의 내시경적 치유율 및 4주간 미란성 식도염의 내시경적 치유율에 대해 한국인 및 비-한국인에서 얻은 결과는 TAK-438_303의 전체 시험대상군과 일치하였다.			
⑦ 안전성	한국인 집단에서 보노프라잔에 대한 안전성 프로파일은 전체 환자 집단과 일치하였다.			
3. 결론				
<ul style="list-style-type: none">가교시험자료는 아시아(중국, 한국, 말레이시아, 대만)인에 대한 임상3상으로, 미란성 식도염을 가진 환자들에 대한 활성대조 임상시험(TAK-438 303)을 제출하였음.한국인과 전체 모집단간 유효성 평가결과 비교 시 한국인과 전체 집단 간 유효성 결과는 유사하였고, 이상반응 발현율은 유사하게 나타났으며, 가교임상에서 새로운 안전성 정보는 확인되지 않았음.보노프라잔의 특성을 고려해 볼 때 민족적 요인에 민감할 가능성이 낮다고 판단되며, 한국인 대상 별도의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 판단됨.				

■ 가교자료 심사사례 (9)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	아킨지오주
② 회사명	에이치케이이노엔(주)
③ 허가일	2022-10-31
④ 원료약품 분량(주성분)	1mL 중 포스네투피탄트염화물염산염 13.00mg (포스네투피탄트로서 11.75mg) 팔로노세트론염산염 0.01404mg (팔로노세트론으로서 0.0125mg) * 포장단위 : 20mL/바이알
⑤ 성상	무색에서 약간 노란색의 투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제
⑥ 효능·효과	성인 1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방
⑦ 용법·용량	성인 화학요법 시작 약 30분전에 이 약을 1회 30분 이상에 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 이 약과 텍사메타손을 병용투여하는 경우 경구용 텍사메타손의 용량을 약 50%로 감량한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 항 및 10. 전문가를 위한 정보 항 참조). 신장장애 환자 경증 내지 중등증의 신장장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 임상 자료는 없으므로 이 약의 사용을 피한다. 간장애 환자 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~8)에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score ≥9)에 대한 임상 자료는 제한적이므로 이러한 환자에게 이 약을 투여시 주의해야 한다. <이 약의 조제법> 1. 5% 포도당 주사액 또는 0.9% 염화나트륨 주사액 30mL가 들어있는 바

	<p>이알 또는 백을 무균상태로 준비한다.</p> <p>2. 이 약의 바이알에 있던 전량(20mL)을 바이알 또는 백으로 옮겨 총량이 50mL가 되도록 한다. 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다.</p> <p>3. 주사 용액은 투여 전 이물 및 변색 여부를 육안으로 관찰하여야 한다.</p>
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> • 포스네투피탄트 : 네투피탄트의 수용성, 인산화 prodrug으로 정맥투여 후 빠르게 네투피탄트로 전환(가수분해)됨 - 네투피탄트 : substance P/NK1 수용체 선택적 길항제(연수에 위치한 구토 중추가 미주 신경을 자극하면 substance P가 NK 수용체를 활성화시킴) • 팔로노세트론: 5-HT3 수용체 길항제
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2020.05.27. 허가, 유럽 : 2021.11.12. 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	• 포스네투피탄트염화물염산염 19.5~390mg의 용량 범위에서 노출(AUC)과 Cmax의 용량 비례 증가를 나타내며, 권장 용량인 포스네투피탄트로서 235mg은 이 범위 내에 있음.
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	• 100mg, 300mg, 450mg 단회투여 후 시간에 따른 평균 NK1 수용체 점유율을 확인한 결과, 모든 용량에서 높은 MK1 수용체 점유율을 보여 100mg 이상에서 수용체가 포화되어 유효성에 대한 노출 반응 곡선의 평평한 부분에 있음.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	• 포스네투피탄트염화물염산염 250mg을 투여하는 것과 네투피탄트 300mg을 경구투여하는 것이 동등한 AUC를 나타내므로 동일한 치료용량 범위를 갖음. 네투피탄트는 600mg 고용량 단회 투여와 450mg 용량 7일간 반복투여, 200mg 8주 투여 시 300mg 단회투여 시보다 높은 노출을 나타내었으나, 모두 안전성 이슈는 없었음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive</u> Single pathway Genetic polymorphism	• 포스네투피탄트는 체내에서 신속하게 가수분해되어 활성대사체로 전환되며 CYP450 isoenzyme이 관여하지 않음을 확인하였음. 포스네투피탄트가 활성체로 전환된 이후에는 네투피탄트와 동일한 대사경로를 거침.

	Less	More likely	Comments
			<ul style="list-style-type: none"> 건강인을 대상으로 14C-네투피탄트를 투여한 임상 시험(NETU-09-21)은 네투피탄트가 광범위하게 대사되어 phase1, phase2 대사체를 모두 형성함. 네투피탄트는 약 50%가 주로 CYP3A4에 의해 M1, M2, M3로 대사됨. 다른 두 개의 이성체(예: CYP2C9, CYP2D6)에 의해서도 적지만 유의하게 대사됨
Bioavailability	<u>High</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 아킨지오주는 정맥으로 투여되는 주사제이므로 절대 생체이용률은 100%임.
Protein binding	Low	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 포스네투피탄트의 혈장 단백 결합은 1μM일 때 92.14%, 10μM에서 94.86%, free fraction 5-8%이었음 네투피탄트의 단백결합률이 높은 편이고, 비결합률은 1% 미만임 - 10-1500 ng/mL 농도에서 네투피탄트와 M1의 혈중 단백결합률은 99%를 초과하였음
Drug interaction	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 포스네투피탄트는 정맥으로 투여되며, phosphatase나 esterase와 같이 포화되지 않는 효소의 작용에 의해 가수분해되므로, 포스네투피탄트와 CYP450 억제제/유도제로 알려진 병용 약물 간의 상호작용은 없을 것으로 예상됨. <i>In vitro</i>에서, 포스네투피탄트는 CYP2C9 및 CYP2C19 효소의 중등도 억제제, OATP1B1 및 OATP1B3 수송체의 기질 및 억제제였으나, 포스네투피탄트와 CYP2C9 및 CYP2C19 기질, OATP1B1, OATP1B3 및 P-gp 기질 간 상호작용이 없음을 확인하였음. 네투피탄트는 간에서 주로 CYP3A4 대사됨. CYP3A4 억제제와 네투피탄트의 병용투여는 네투피탄트의 축적을 유발하며, 반대로 CYP3A4 유도제의 병용투여는 네투피탄트 노출 감소를 야기함 네투피탄트와 팔로노세트론, 네투피탄트와 P-glycoprotein 기질인 디곡신 사이에 약동학적 상호작용은 없었음 네투피탄트의 약물동태는 CYP3A4 기질인 에리트로마이신이나 미다졸람의 병용투여에 의해 영향 받지 않았음.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> 전신작용을 나타냄

	Less	More likely	Comments
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> • 신청품목은 전문의약품임 • 신청품목의 약리학적 특성은 오용의 가능성이 없음 • 현재 투약 오류의 가능성은 낮은 것으로 판단되며, 안전역이 넓기 때문에 과다복용으로 이어지는 투약오류에 의한 안전성 문제도 없을 것으로 판단됨
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 아킨지오주는 항암 화학요법의 초기 및 반복 투여 시의 급성 및 지연형 구역구토를 예방하는 항암 보조요법으로 사용되는 약물이므로 다른 약물과 병용 투여 가능성이 높음. • 항암 화학요법은 NCCN 가이드라인을 포함한 전세계 치료 가이드라인에 언급된 표준요법 주기로 예측됨

2-2. 가교자료평가

① 구분	국내 임상시험(1상) 실시
② 시험대상자	건강한 성인(한국인)
③ 임상시험용 의약품	<ul style="list-style-type: none"> • 대조약 : 아킨지오캡슐(네투피탄트 300mg/팔로노세트론 0.5mg) • 시험약 : 아킨지오주(포스네투피탄트염화물염산염 260mg/팔로노세트론 0.25mg)
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> • 공복, 단회(1일 1회), 2x2 교차설계 - 시험약 : 아킨지오주 1바이알(20mL) 30분간 점적투여 - 대조약 : 아킨지오캡슐 1캡슐 공복 경구투여 - 휴약기 28일 이상
⑤ 시험대상자 분석세트	44명 (순서군A : 22명, 순서군 B : 20명)
⑥ 약동학	<ul style="list-style-type: none"> • 건강한 성인(한국인)에서 IN-A012(IV NEPA FDC)와 아킨지오캡슐의 약동학 특성 및 안전성을 비교평가하는 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2x2 교차 설계 임상시험(IN-FNP-101)을 수행하였음 - 일차 유효성 평가변수는 네투피탄트의 약동학평가(AUC_{0-t})였고, 총 39명을 대상으로 약동학 평가를 수행한 결과, 포스네투피탄트는 T_{max} 0.5h으로 체내에서 빠르게 네투피탄트로 전환됨을 확인할 수 있었음 - 혈중 네투피탄트의 대조약 대비 시험약의 기하평균비의 점추정치(90% 신뢰구간) 중 0.8-1.25 기준을 만족하여 동등성이 확인되었음 - 안전성 평가는 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받은 44명을 대상으로 평가하였고, 총 25건의 이상반응이 발생하였으며 의약품과의 연관성이 있다고 판단되는 이상반응은 변비, 구역, 어지러움증, 백혈구수 증가, QT지연으로 아킨지오캡슐간의 발현율과 발현율은 유사하였음

3. 결론

- 항암제 투여후 지연형 구토는 substance P에 의한 타키키닌계 NK1 수용체의 활성화와 관련 있다고 알려져 있음. 네투피탄트는 neurokinin 1 (NK1) 수용체의 선택적 길항제로 작용하여 substance P 매개 반응을 억제할 것으로 예측되고, 네투피탄트 100mg 이상에서 NK1수용체의 포화도는 80% 이상으로 평평한 약력학적 효과를 나타냄
- 포스네투피탄트는 네투피탄트의 prodrug(네투피탄트 인산유도체)으로 경구제 복용이 불가능한 환자를 위하여 네투피탄트의 용해도를 향상시킨 정맥주사용 제형을 제작하기 위한 목적으로 개발되었음
 - 비임상연구를 통해 포스네투피탄트가 *in vivo* 환경에서 정맥으로 주사되었을 때 네투피탄트로 빠르게 전환된다는 것을 확인하였음
- 포스네투피탄트/팔로노세트론 점적정맥주사제의 임상 효능 및 안전성을 확인하기 위해 2건 (치료적 확증임상시험 1건, 임상약리시험 1건)의 핵심 임상시험이 수행되었으며,
 - 포스네투피탄트의 효능은 임상 1상을 통해 아킨지오캡슐과의 동일한 생체이용률을 나타내는 포스네투피탄트의 용량을 탐색하였음
- 한국인에게 아킨지오주와 아킨지오캡슐 투여 시의 약동학평가(네투피탄트 노출(AUC))를 통해 생물학적 동등성을 입증하는 임상시험을 수행하였음
 - 약동학적 평가 결과, 일차 유효성 평가변인 네투피탄트 AUC0-t의 기하 평균비(90% 신뢰 구간)이 동등성 범위 0.8-1.25안에 포함되었음
 - 팔로노세트론은 경구투여 복합제(네투피탄트 300mg/팔로노세트론 0.5mg)에서 점적정맥 투여 복합제(포스네투피탄트염화물염산염 260mg/팔로노세트론 0.25mg)보다 약 두 배 높은 AUC0-t와 AUC0-inf를 보였으나 용량비로 환산하면 유사한 것으로 확인되며, Cmax는 시험약이 높았으나 제형적 특성에 기인한 것으로 여러 임상시험에서 확인된 안전역 범위에 포함되었음
 - 안전성 평가 결과, 시험약 투여 시와 대조약 투여 시 발생한 이상반응 발생률 및 약물이상 반응 발생률은 시험약과 대조약 간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었음. 약물이상반응 발생률의 경우, 시험약과 대조약과의 유의한 차이가 없었으며 모두 경증의 이상반응이었음
- 국내 가교 시험(1상)은 30분간 점적 정맥주사 복합제(아킨지오주)와 경구투여 복합제(아킨 지오캡슐)의 공복 경구 투여 시 1차 약동학 평가변수인 네투피탄트의 AUC0-t의 기하평균비 점추정치의 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25 이내에 포함되어 동등 범위를 나타내어 주사제와 경구 복합제 간의 유효성이 유사할 것으로 판단됨

<당뇨병용제>

■ 가교자료 심사사례 (10)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	네시나정6.25밀리그램(알로글립틴벤조산염) 네시나정12.5밀리그램(알로글립틴벤조산염) 네시나정25밀리그램(알로글립틴벤조산염)
② 회사명	한국다케다제약(주)
③ 허가일	2013-05-31
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 알로글립틴벤조산염 8.5mg(알로글립틴으로서 6.25mg) 1정 중 알로글립틴벤조산염 17mg(알로글립틴으로서 12.5mg) 1정 중 알로글립틴벤조산염 34mg(알로글립틴으로서 25mg)
⑤ 성상	밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정 밝은 노란색의 타원형 필름코팅정 연노란색의 타원형 필름코팅정
⑥ 효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. <ul style="list-style-type: none"> • 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 • 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 • 치아졸리딘디온 및 메트포르민 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 • 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
⑦ 용법·용량	이 약의 권장 용량은 1일 1회 25mg 이다. 식사에 관계없이 투여할 수 있다. 신장애회환자 : - 경증의 신장애회환자(크레아티닌 청소율 $\geq 50\text{mL/min}$) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도의 신장애회환자(크레아티닌 청소율 $30 \leq \sim < 50\text{mL/min}$) : 이 약 12.5mg을 1일 1회 투여한다.

	<ul style="list-style-type: none"> - 중증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장장애 환자(ESRD) : 이 약 6.25mg을 1일 1회 투여한다. <p>이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다. 신기능에 따라 용량 조절이 필요하기 때문에 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.</p>
⑧ 약리작용기전	<p>DPP-4 억제제</p> <ul style="list-style-type: none"> - DPP-4 억제제는 췌장 인슐린 분비를 촉진시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다.
⑨ 국내·외 사용현황	미국 2013.01.25. 허가, 일본의약품집(2011) 수재

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	• 건강한 시험대상자 대상 6.25mg~100mg 단회 투여, 제2형 당뇨병 환자 대상 25mg~400mg 반복투여 시 AUC, Cmax에 대한 용량-비례성이 확인됨
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	• 건강한 시험대상자 대상 25mg~800mg 단회투여, 제2형 당뇨병 환자 대상 25mg~400mg 반복투여 시 완만한 선형 약력학(DPP-4 억제정도 ; Emax, E24h (% inhibition)) 직선이 나타남
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	• 2상 임상시험에서 12주 동안 12.5mg~100mg 반복투여군에서 위약군 대비 유의한 치료효과가 관찰되었으며, 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 2주 동안 최대 400mg 1일 1회 반복 투여시에 유효성과 안전성이 확인됨
Metabolism	<u>Minimal</u> Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약물은 잘 대사되지 않으며, 두가지 중요하지 않은 대사체(CYP2D6을 통해 형성되는 M-1 <1%, CYP3A4에 의해 형성되는 M-II <6%)는 모약물에 비해 낮은 약리적 활성을 나타냄 • 백인 및 아시아인 모집단에서 CYP2D6의 poor-대사자 비율이 각각 약 7-10% 및 1% 미만인 점을 고려 시, 대사 효소의 유전적 다형성에 의해 영향을 받을 가능성이 낮음

	Less	More likely	Comments
Bioavailability	High	Low	<ul style="list-style-type: none"> 알로글립틴 25mg은 절대 생체이용율은 거의 100%로서, 알로글립틴은 중등도 또는 높은 투과성을 가지는 것으로 알려져 있음 음식물은 알로글립틴 약동학(AUC, Cmax)에 영향을 주지 않았음
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> 인체에서 20% 정도의 낮은 단백 결합이 확인되었음
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> 건강한 시험대상자에서 CYP 억제제, CYP 기질, Pgp 기질 및 OCT2 기질을 포함한 약물-약물 상호작용 임상시험에서 유의한 상호작용이 관찰되지 않았음
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> 전신적 작용기전임(DPP-4 저해제)
Inappropriate use	Little potential	High	<ul style="list-style-type: none"> 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음
Multiple co-medications	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> 당뇨병이 있는 환자에서 다양한 약물과 병용하여 투여할 가능성이 많음

2-2. 가교자료평가

① 구분	국내 임상시험 (1상 약동-약력학 임상시험)																								
② 시험대상자	건강한 한국인																								
③ 임상시험용 의약품	위약, 이 약 12.5mg, 이 약 25mg, 이 약 50mg																								
④ 투여방법 및 기간	<ul style="list-style-type: none">• 단회투여• 반복투여 (7일간 1일 1회 투여)																								
⑤ 시험대상자 분석세트	<table><tr><th>구분</th><th>위약</th><th>12.5mg</th><th>25mg</th><th>50mg</th></tr><tr><td>단회투여</td><td>12명</td><td>12명</td><td>12명</td><td>12명</td></tr><tr><td>반복투여</td><td>12명</td><td>12명</td><td>12명</td><td>11명</td></tr><tr><td>안전성</td><td>12명</td><td>12명</td><td>12명</td><td>12명</td></tr></table>					구분	위약	12.5mg	25mg	50mg	단회투여	12명	12명	12명	12명	반복투여	12명	12명	12명	11명	안전성	12명	12명	12명	12명
구분	위약	12.5mg	25mg	50mg																					
단회투여	12명	12명	12명	12명																					
반복투여	12명	12명	12명	11명																					
안전성	12명	12명	12명	12명																					
⑥ 약동학	<ul style="list-style-type: none">• 평가변수 : $AUC_{(0\sim 24)}$, $AUC_{(0\sim inf)}$, C_{max}, CL/F, $T_{1/2}$, T_{max}• 건강한 미국인 및 일본인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg 단회 혹은 반복 용량을 투여한 이전 임상시험으로부터 미국인 및 일본인 자료를 통합하여, 한국인 임상시험 결과와 비교																								

<표> 단회투여 후 약동학 파라미터 요약

파라미터	용량 군	한국 (a)		일본 (b)		미국 (c)		일본 + 미국	
		N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)
C _{max} (ng/mL)	12.5	12	55.3	31	68.4	34	53.0	65	60.3
			██████		██████		██████		██████
	25	12	114.1	40	152.2	97	129.5	137	136.2
			██████		██████		██████		██████
	50	12	246.0	18	387.1	29	245.9	47	299.9
			██████		██████		██████		██████
AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	12.5	12	895.3	31	892.5	34	820.3	65	854.7
			██████		██████		██████		██████
	25	12	1674.9	40	1636.9	97	1585.5	137	1600.5
			██████		██████		██████		██████
	50	12	3306.7	18	3255.6	29	3292.3	47	3278.2
			██████		██████		██████		██████
C _{max} /체중 (ng/mL/kg)(d)	12.5	12	0.9	31	1.1	34	0.8	65	0.9
			██████		██████		██████		██████
	25	12	1.9	40	2.4	97	1.8	137	2.0
			██████		██████		██████		██████
	50	12	4.1	18	6.2	29	3.2	47	4.3
			██████		██████		██████		██████
AUC(0-inf)/체중 (ng/mL/kg)(d)	12.5	12	13.9	31	14.8	34	11.8	65	13.2
			██████		██████		██████		██████
	25	12	27.6	40	26.4	97	21.9	137	22.8
			██████		██████		██████		██████
	50	12	55.0	18	52.4	29	41.8	47	45.9
			██████		██████		██████		██████
C _{max} /용량 (ng/mL/mg)(e)		36	4.6	89	6.2	160	4.9	249	5.4
AUC(0-inf)/용량 (ng.hr.mL/mg)(e)		36	68.3	89	67.5	160	64.3	249	65.4
C _{max} /용량/체중 (ng/mL/mg/kg)(f)		36	0.076	89	0.101	160	0.067	249	0.079
AUC(0-inf)/용량/체중 (ng.hr.mL/mg/kg)(f)		36	1.107	89	1.100	160	0.869	249	0.952

(a) 임상시험 106

(b) 임상시험 CPH-001, CPH-003, CPH-006 및 CPH-007DML 통합 데이터

(c) 임상시험 001, 006, 022, 023, 026 및 027의 통합 데이터

(d) 체중 보정

(e) 용량 표준화

(f) 용량 표준화 및 체중 보정

<표> 반복투여 후 약동학 파라미터 요약

파라미터	용량 군	한국 (a)		일본 (b)		미국 (c)		일본 + 미국	
		N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)
Cmax (ng.mL)	12.5	12	75.4 [REDACTED]						
	25	12	154.8 [REDACTED]	8	199.6 [REDACTED]	25	144.3 [REDACTED]	33	157.7 [REDACTED]
	50	11	335.4 [REDACTED]	8	431.5 [REDACTED]				
AUC(0-24) (ng.hr/mL)	12.5	12	842.2 [REDACTED]						
	25	12	1625.6 [REDACTED]	8	1400.3 [REDACTED]	25	1362.2 [REDACTED]	33	1371.5 [REDACTED]
	50	11	3389.2 [REDACTED]	8	3052.4 [REDACTED]				
Cmax/체중 (ng/mL/kg)(d)	12.5	12	1.2 [REDACTED]						
	25	12	2.6 [REDACTED]	8	3.0 [REDACTED]	25	1.9 [REDACTED]	33	2.1 [REDACTED]
	50	11	5.6 [REDACTED]	8	7.1 [REDACTED]				
AUC(0-24)/체중 (ng/mL/kg)(d)	12.5	12	13.2 [REDACTED]						
	25	12	27.0 [REDACTED]	8	21.3 [REDACTED]	25	17.3 [REDACTED]	33	18.3 [REDACTED]
	50	11	56.4 [REDACTED]	8	49.5 [REDACTED]				
Cmax/용량 (ng/mL/mg)(e)		35	6.299 [REDACTED]	16	8.308 [REDACTED]	25	5.770 [REDACTED]	41	6.760 [REDACTED]
AUC(0-24)/용량 (ng.hr.mL/mg)(e)		35	66.697 [REDACTED]	16	58.531 [REDACTED]	25	54.489 [REDACTED]	41	56.066 [REDACTED]
Cmax/용량/체중 (ng/mL/mg/kg)(f)		35	0.1 [REDACTED]	16	0.1 [REDACTED]	25	0.1 [REDACTED]	41	0.1 [REDACTED]
AUC(0-24)/용량/체중 (ng.hr.mL/mg/kg)(f)		35	1.1 [REDACTED]	16	0.9 [REDACTED]	25	0.7 [REDACTED]	41	0.8 [REDACTED]

- (a) 임상시험 106
 (b) 임상시험 CPH-002
 (c) 임상시험 101
 (d) 체중 보정
 (e) 용량 표준화
 (f) 용량 표준화 및 체중 보정

- 용량-보정 약동학 파라미터에 대해 국가를 고정 효과로 한 분산분석 수행
<표> 단회투여 후 국가 간 용량 보정 C_{max} 및 $AUC_{(0-inf)}$ 의 비교

파라미터	LS 평균			한국 VS 일본	한국 VS 미국	한국 VS (일본+미국)
	한국	일본	미국	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)
C_{max} /용량 (ng/mL/mg)	4.479	5.93	4.714	0.755 (0.685-0.833)	0.950 (0.867-1.041)	0.847 (0.775-0.926)
$AUC_{(0-inf)}$ /용량 (ng.hr/mL/mg)	67.581	66.827	63.035	1.011 (0.957-1.069)	1.072 (1.018-1.129)	1.041 (0.990-1.095)

GMR=기하 평균비

- <표> 반복투여 후 국가 간 용량 보정 C_{max} 및 $AUC_{(0-inf)}$ 의 비교

파라미터	LS 평균			한국 VS 일본	한국 VS 미국	한국 VS (일본+미국)
	한국	일본	미국	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)
C_{max} /용량 (ng/mL/mg)	6.174	8.102	5.579	0.762 (0.677-0.858)	1.107 (0.998-1.227)	0.918 (0.838-1.006)
$AUC_{(0-inf)}$ /용량 (ng.hr/mL/mg)	65.949	58.219	53.556	1.133 (1.046-1.227)	1.231 (1.149-1.320)	1.181 (1.110-1.256)

GMR=기하 평균비

⑦ 약력학

- 평가변수 : 단회 투여 및 반복 투여 후 혈장 DPP-4 억제 약력학 평가
 - AUEC(0-24)(시간 0부터 투여 후 24시간까지 약력학 효과 곡선하면적)
 - E_{max} (관찰된 최대 효과), E_{24} (투여 후 24시간에 관찰된 효과)
 - T_{max} (관찰된 최대 효과에 도달하는 시간)
- 건강한 미국인 및 일본인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg 단회 혹은 반복 용량을 투여한 이전 임상시험으로부터 미국인 및 일본인 자료를 통합하여, 한국인 임상시험 결과와 비교

- <표> 단회투여 후 약력학 파라미터 요약

파라미터	용량 단위	한국 (a)		일본 (b)		미국 (c)		일본+미국	
		N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)
E_{max} (%억제)	12.5	12	86.4	31	92.5	53	93.2	101	94.5
	25	12	92.1	48	95.9	53	93.2	101	94.5
	50	12	95.7	13	97.7	5	96.4	18	97.4
E_{24} (%억제)	12.5	12	60.2	31	76.4	53	77.3	101	78.9
	25	12	68.4	48	80.6	53	77.3	101	78.9
	50	12	81.3	16	85.4	5	84.4	21	85.1
$AUC_{(0-24)}$ (hr.%억제)	25	12	1921.2	40	2085.6	48	1946.2	88	2009.5

<표> 반복투여 후 약력학 파라미터 요약

파라미터	용량 mg	한국 (a)		일본 (b)		US (c)		일본+미국	
		N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)
Emax (%억제)	12.5	12	89.8						
	25	12	93.3	8	96.2	25	94.4	33	94.8
	50	11	96.5	8	97.8				
E24 (%억제)	12.5	12	66.9						
	25	12	74.2	8	83.5	25	80.3	33	81.1
	50	11	85.6	8	88.4				
AUC(0-24) (hr.%억제)	25	12	2030.7	8	2142.1	25	2093.6	33	2105.4

- 약력학 파라미터에 대해 국가를 고정 효과로 한 분산분석 수행

<표> 단회투여 후 국가 간 약력학 파라미터 비교

파라미터	용량 mg	한국 (a)	일본 (b)	미국 (c)	한국 VS 일본	한국 VS 미국	한국 VS (일본+미국)
					차이 (90% CI)	차이 (90% CI)	차이 (90% CI)
Emax (%억제)	12.5	86.4	92.535		-6.135 (-7.682, -4.589)		
	25	92.125	95.935	93.165	-3.810 (-4.522, -3.099)	-1.040 (-1.745, -0.335)	-2.425 (-3.099, -1.752)
	50	95.733	97.731	96.398	-1.997 (-2.657, -1.338)	-0.665 (-1.542, 0.212)	-1.331 (-1.975, -0.688)
E24 (%억제)	12.5	60.175	76.361		-16.18 (-20.094, -12.279)		
	25	68.367	80.635	77.306	-12.26 (-15.020, -9.517)	-8.939 (-11.665, -6.214)	-10.60 (-13.207, -8.001)
	50	81.275	85.363	84.396	-4.087 (-6.973, -1.202)	-3.121 (-7.143, 0.900)	-3.604 (-6.520, -0.689)
AUEC(0-24) (hr.%억제)	25	1921. 229	2085. 618	1946. 158	-164.3 (-205.21, -123.57)	-24.92 (-64.961, 15.101)	-94.65 (-132.85, -56.472)

(a) 임상시험 106

(b) 임상시험 CPH-001, CPH-002, CPH-003 및 CPH-007의 통합 데이터

(c) 임상시험 001 및 002의 통합 데이터

<표> 반복투여 후 국가 간 약력학 파라미터 비교

파라미터	용량 mg	한국 (a)	일본 (b)	미국 (c)	한국 VS 일본	한국 VS 미국	한국 VS (일본+미국)
					차이 (90% CI)	차이 (90% CI)	차이 (90% CI)
Emax (%억제)	25	93.308	96.200	94.416	-2.891 (-4.062, -1.721)	-1.107 (-2.008, -0.207)	-1.999 (-2.905, -1.095)
	50	96.500	97.838		-1.337 (-2.042, -0.633)		
E24 (%억제)	25	74.175	83.500	80.300	-9.325 (-13.057, -5.593)	-6.125 (-8.997, -3.253)	-7.725 (-10.611, -4.839)
	50	85.600	88.363		-2.762 (-5.648, 0.123)		
AUEC(0-24) (hr.%억제)	25	2030. 657	2142. 050	2093. 626	-111.3 (-165.55, -57.233)	-62.96 (-104.64, -21.298)	-87.18 (-129.06, -45.299)

(a) 임상시험 106

(b) 임상시험 CPH-002

(c) 임상시험 101

<p>⑧ 안전성</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 평가변수 : 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서의 변화 • 시험결과 <ul style="list-style-type: none"> - 건강한 한국인 시험대상자에 대한 알로글립틴 임상시험에서 중대한 이상 반응을 경험한 시험대상자는 없었음 - 임상시험 도중에 적어도 1건의 이상반응을 경험한 시험대상자의 수는 알로글립틴과 위약군에서 비슷하였음 - 총 48명의 시험대상자 중 8명의 시험대상자(16.7%)가 시험약(위약 포함)과 관련된 것으로 간주된 16건의 이상반응을 경험하였음 - 관련된 이상반응은 각각 위약군에서 2명의 시험대상자 (16.7%, 7건), 알로글립틴 12.5mg 군에서 2명의 시험대상자 (16.7%, 2건), 25mg군에서 1명의 시험대상자 (8.3%, 2건), 그리고 50mg군에서 3명의 시험대상자 (25.0%, 5건)에서 발생하였음 - 어느 치료군에서든 2명이 넘는 유일한 이상반응은 알로글립틴 50mg군에서 2명의 시험대상자가 보고한 오심이었으며, 위약군에서도 1명의 시험대상자가 오심을 보고하였음 - 용량-의존적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, ECG, 임상검사실 검사, 활력징후 및 신체 검사 소견에서 기타 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
--------------	--

3. 결론

- 알로글립틴은 DPP-4 억제제로 췌장 인슐린 분비를 촉진하고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬의 신속한 분해를 억제하여 몸의 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다. 포도당-자극성 인슐린 분비를 강화함으로써 혈당을 조절하는 효과적인 약물이다.
- 알로글립틴의 유효성 및 안전성을 평가한 제 2상 및 3상 임상시험에는 일본에서 수행된 임상시험 및 미국에서 수행된 임상시험이 포함되었다. 3상 임상시험 용량으로 12.5mg과 25mg 용량이 평가되었다. 외국에서 수행된 임상시험을 근거로 일본 및 미국에서 허가된 알로글립틴의 치료 용량은 25mg이다.
- 한국에서 DPP-4 억제제로서 허가된 동일한 작용 기전을 가진 의약품은 자누비아정(시타글립틴), 가브스정(빌다글립틴) 등이 있다.
- ICH E5 특성에 따라 알로글립틴은 민족적 감수성이 낮은 약물로 판단된다. (선형 약동학 프로파일, 완만한 용량-약력학 관련성, 넓은 치료적 범위, 높은 생체이용률, 낮은 단백 결합, 최소의 간 대사, 약물-약물 상호작용의 낮은 가능성 등)
- 알로글립틴의 작용 기전에 근거할 때 DPP-4 억제 활성의 평가가 유효성에 대한 생체표지자 역할을 할 수 있기 때문에, 알로글립틴의 약동학 및 약력학 특성에 기반하여 가교시험으로서 건강한 한국인 시험대상자에서 약동학/약력학 시험을 수행하였다. 일본인 및 미국인 모집단에 대한 자료와 비교하여 알로글립틴의 전신 노출과 DPP-4 억제 활성을 평가하였다.

- 한국인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 및 50 mg 의 단회 용량 및 반복 용량을 투여한 임상시험 결과에서, 알로글립틴에 대한 전신 노출 및 최고 노출 (각각 AUC 및 Cmax)은 용량 비례적인 양상으로 증가하였다.
 - 평가한 용량 범위에 걸쳐서 (12.5, 25 및 50 mg) 알로글립틴은 혈장 DPP-4 활성의 신속하고 지속적인 억제를 야기하였으며, 최대 억제는 단회 투여 후에 >86%였고, 반복투여 후에는 >89%였다.
 - 건강한 한국인 시험대상자에서 알로글립틴 12.5, 25 또는 50 mg 의 단회 용량 및 반복 용량은 내약성이 우수하였다.
 - 미국과 일본에서 수행된 약동학과 비교시 임상적으로 유의한 약동학(Cmax, AUC) 차이를 보이지 않았다. 단회 및 반복-투여 임상시험에서 Cmax/용량이 일본인 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 낮은 것으로 관찰되었으나, 이 차이가 임상적으로 의미가 있을 가능성이 낮다. 일본 및 US 에서 수행된 임상시험 데이터에 비해 한국인 시험대상자에서 약 23% 높은 AUC(0-24)/용량이 관찰되었지만, 임상적으로 의미가 있을 가능성이 낮다.
 - 일본 임상 1상시험에서 알로글립틴 25mg는 최적의 임상적 유효성과 연관되었을 가능성이 높은 80%의 DPP-4 억제를 나타냈다. 한국 PK 연구에서는 알로글립틴 25mg의 용량이 E24에서 DPP-4 억제의 74.2% ████████에 도달하였다. 이는 목표인 80% 억제에 가깝고, 알로글립틴 12.5mg의 억제는 66.9%였다. 이 두 용량의 E24에서의 억제 차이는 (7.4%) 일본에서의 시험(CPH001)에서 관찰된 차이와 유사함을 보였다.
 - ※ E24에서 DPP-4 억제가 80%일 때 동물과 사람 모두에서 최대 혈당 저하 효과에 가까운 결과가 나온다는 것을 시타글립틴 연구에서 알려져 있음(Bergman et al. 2006; Herman et al. 2006)
- 결론적으로 알로글립틴은 민족적 감수성이 낮을 것이며, 한국인 시험대상자에서 약동학/약력학 자료는 외국(일본/미국)에서 수행된 결과와 비슷하다. 또한, 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg의 단회 투여 및 반복투여는 건강한 한국인 시험대상자에서 내약성이 우수하였다. 알로글립틴에 대한 외국 임상자료는 용량 조절 없이 국내에 적용 가능할 것으로 판단된다.

■ 가교자료 심사사례 (11)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	한국아스트라제네카(주)
② 회사명	포시가정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물) 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)
③ 허가일	2013-11-26
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 다파글리플로진프로판디올수화물 6.15mg(다파글리플로진으로서 5mg) 1정 중 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3mg(다파글리플로진으로서 10mg)
⑤ 성상	노란색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정제 노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제
⑥ 효능·효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 (시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
⑦ 용법·용량	<p><u>단독 요법 및 추가 병용요법</u></p> <p>이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p><u>초기 병용요법</u></p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.</p>

	<p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p> <p><u>특수 집단</u></p> <p><u>신장애</u></p> <p>이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등증 내지 중증의 신부전 환자에게 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 ml/min이거나, 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 ml/min/1.73 m2인 환자) 사용하지 않는다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><u>간장애</u></p> <p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p><u>고령자 (≥ 65세)</u></p> <p>일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.</p>		
⑧ 약리작용기전	신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제		
⑨ 국내·외 사용현황	유럽 : 2012.11.12		
2. 가교자료			
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가			
	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	• 다파글리플로진의 Cmax와 AUC 용량에 비례적으로 증가하였다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	• PD(노 글루코스 배설량) 곡선이 가파르지 않다. - 10mg은 2.5mg 및 5mg과 비교하여 PD에 대한 점증적 영향을 나타내었으며, 유효성 평가변수

	Less	More likely	Comments
			측면에서는 작지만 임상적으로 의미있는 변화가 있었다.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 3상 임상시험에서 치료 용량 범위 2.5~10mg, 1상 임상시험에서 최고 500mg까지 단회투여 및 환자에게 2주 동안 100mg 또는 12주 동안 50mg을 1일 1회 투여 시 용량 제한적 독성은 발견되지 않았다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> UGT1A9에 의해 대사되어 비활성 대사체 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드로로 대사된다. - UGT1A9 대사 경로를 거치는 약물이 많지 않으므로 약물-약물 상호작용의 가능성이 낮다. 대사적 다형(예, UGT1A9)을 시사할 만큼 약동학 파라미터가 이중 또는 다중 분포를 보인다는 증거는 없었으며, C_{max} 또는 AUC 파라미터의 극단적 특이 수치도 관찰되지 않았다.
Bioavailability	<u>High</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 경구 생체이용률은 높은 편이고(78%), CV는 9%로 좁다. 식이 영향 : AUC는 유사하고, 음식섭취시 C_{max}가 감소하나, 임상적 의미는 크지 않다.
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> 다파글리플로진의 <i>in vitro</i> 혈장단백 결합률은 91%이지만 특수 환자 집단의 PK에 임상적으로 의미 있는 차이를 초래하거나 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성은 거의 없다. 건강한 지원자에서 다파글리플로진의 <i>ex vivo</i> 혈장단백결합률은 약 92%였으며, 신장장애가 있거나 없는 당뇨병 환자와 간장애가 있는 환자에서도 비슷하였다.
Drug interaction	<u>Little</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 임상적으로 유의한 CYP450-기반 PK 상호작용 가능성은 낮은 것으로 보인다.
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	<ul style="list-style-type: none"> 전신적 작용기전(SGLT-2 저해제)을 나타낸다.
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 다파글리플로진은 체중감량제로 오용될 가능성이 다소 있지만, 관찰된 다파글리플로진의 체중 감소 효과가 체중감량제로서 예상되는 수준보다 작고 잠재적 위험이 관리 가능한 수준이다.
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 환자는 여러 약물을 병용하여 사용하게 될 확률이 높다.

2-2. 가교자료평가				
① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여			
② 시험대상자	제2형 당뇨병 환자 - 글리메피리드(4 mg/day) 투여하면서 HbA1c 7% 이상 ~ 10% 이하			
③ 임상시험용 의약품	위약 : 이 약 2.5mg : 이 약 5mg : 이 약 10mg			
④ 투여방법 및 기간	1일 1회, 24주 투여, 설포닐우레아와 병용투여			
⑤ 시험대상자 분석세트	안전성분석세트			
		전체	한국인	비한국인
	시험대상자 수(N)	596	111	485
	치료완료 시험대상자 수(N)	519	95	424
	아시안인 (한국인제외) - 전체 : 치료집단전체 - 비한국인 : 전체치료집단에서 한국인 제외 - 아시안인 : 한국인 제외한 필리핀과 태국의 아시안인 (아시아 지역기준은 한국을 포함 아시아 지역임)			
⑥ 약동학	• 건강한 지원자 대상의 단회투여 임상시험 - 건강한 지원자의 단회투여 평가가 미국임상시험과 일본임상시험 및 중국임상시험에서 실시되었다. <표. 다파글리플로진 PK 파라미터의 요약통계>			
	PK Parameter	Dapagliflozin Dose		Statistic
	Cmax (ng/mL)	2.5mg (US SAD)		32
	Geometric Mean (CV%)	2.5mg (Japan)		29
		5mg (US SAD)		67
		5mg (China)		94
		10mg (US SAD)		116
		10mg (US BE)		172
		10mg (Japan)		124
		10mg (China)		173
		20mg (US SAD)		269
		20mg (Japan)		265
		50mg (US SAD)		600
		50mg (Japan)		610

PK Parameter	Dapagliflozin Dose	Statistic
AUC(INF) (ng·h/mL) Geometric Mean (CV%)	2.5mg (US SAD)	81 ■■■
	2.5mg (Japan)	103 ■■■
	5mg (US SAD)	185 ■■■
	5mg (China)	324 ■■■
	10mg (US SAD)	368 ■■■
	10mg (US BE)	663 ■■■
	10mg (Japan)	489 ■■■
	10mg (China)	605 ■■■
	20mg (US SAD)	977 ■■■
	20mg (Japan)	939 ■■■
	50mg (US SAD)	2004 ■■■
	50mg (Japan)	2093 ■■■
AUC(0-T) (ng·h/mL) Geometric Mean (CV%)	2.5mg (Japan)	89 ■■■
	5mg (China)	315 ■■■
	10mg (Japan)	464 ■■■
	10mg (China)	590 ■■■

• 다회투여 임상시험

- 다회투여(환자, 건강한 시험대상자 포함) 평가가 미국임상시험과 일본 임상시험 및 중국임상시험에서 실시되었다.

<표. 다파글리플로진 PK 파라미터의 요약통계>

PK Parameter	Dapagliflozin Dose	Study Day	
		Day 1	Steady state
Cmax (ng/mL) Geometric Mean (CV%)	2.5mg (Japan)	43 ■■■	48 ■■■
	2.5mg (US-02)	27 ■■■	30 ■■■
	5mg (US-03)	66 ■■■	68 ■■■
	5mg (China)	94 ■■■	96 ■■■
	10mg (Japan)	188 ■■■	191 ■■■
	10mg (China)	173 ■■■	200 ■■■
	10mg (US-02)	106 ■■■	119 ■■■
	10mg (US DDI)	-	208 ■■■
	20mg (US-02)	236 ■■■	202 ■■■
	20mg (Japan)	298 ■■■	305 ■■■
	25mg (US-03)	279 ■■■	288 ■■■

	PK Parameter	Dapagliflozin Dose	Study Day																
			Day 1	Steady state															
	AUC(TAU) (ng·h/mL)	2.5mg (Japan)	123	157															
	Geometric Mean (CV%)	2.5mg (US-02)	98	126															
		5mg (US-03)	220	281															
		5mg (China)	291	329															
		10mg (Japan)	602	727															
		10mg (China)	540	604															
		10mg (US-02)	420	506															
		10mg (US DDI)	-	835															
		20mg (US-02)	725	910															
		20mg (Japan)	1027	1225															
		25mg (US-03)	1037	1373															
⑦ 약력학	<ul style="list-style-type: none">아시아와 비아시아 시험대상자 간의 약력학 비교(노중 포도당 배출)<ul style="list-style-type: none">몇몇 임상시험에서 건강한 시험대상자에게 다파글리플로진 10mg을 투여한 후 24시간 누적 노중 포도당 배출에 대한 정보를 얻을 수 있었다. <p><표. 건강한 시험대상자에게 다파글리플로진 10mg 처음 또는 단회투여 후 노중 포도당의 24시간 누적량에 대한 통계적 요약></p>																		
	<table><tr><th>Study</th><th>Urinary glucose amount [mean (SD)]</th></tr><tr><td>Healthy US (n=6, SAD)</td><td>51</td></tr><tr><td>Healthy US (n=6, MAD)</td><td>40</td></tr><tr><td>Healthy US (n=14, Bumetanide DDI)</td><td>37</td></tr><tr><td>Healthy US (n=14, Rifampin DDI)</td><td>51</td></tr><tr><td>Healthy US (n=16, Mefenamic Acid DDI)</td><td>44</td></tr><tr><td>Healthy Chinese (n=14)</td><td>47</td></tr><tr><td>Healthy Japanese (n=6, Japan SAD)</td><td>63</td></tr></table>	Study	Urinary glucose amount [mean (SD)]	Healthy US (n=6, SAD)	51	Healthy US (n=6, MAD)	40	Healthy US (n=14, Bumetanide DDI)	37	Healthy US (n=14, Rifampin DDI)	51	Healthy US (n=16, Mefenamic Acid DDI)	44	Healthy Chinese (n=14)	47	Healthy Japanese (n=6, Japan SAD)	63		
Study	Urinary glucose amount [mean (SD)]																		
Healthy US (n=6, SAD)	51																		
Healthy US (n=6, MAD)	40																		
Healthy US (n=14, Bumetanide DDI)	37																		
Healthy US (n=14, Rifampin DDI)	51																		
Healthy US (n=16, Mefenamic Acid DDI)	44																		
Healthy Chinese (n=14)	47																		
Healthy Japanese (n=6, Japan SAD)	63																		
⑧ 유효성	<ul style="list-style-type: none">1차 유효성 평가변수<ul style="list-style-type: none">: 베이스라인 대비 24주 당화혈색소(HbA1C, %) 변화량 <p>1) 전체 모집단과 비한국인, 한국인, 아시아인 하위집단에 대하여 시험약과 위약의 효과 차이 비교</p> <p><표. 구제요법 사용 후 데이터를 제외한 제 24주(LOCF)의 베이스라인과 비교한 HbA1c(%) 변화 - 전체 분석 세트></p>																		

Treatment	Overall	Non-Korean	Korean	Asian
Placebo				
N#	143	116	27	16
Baseline mean (SD)	8.15 (0.741)	8.08 (0.715)	8.43 (0.741)	8.26 (0.697)
Mean at Week 24 (SD)	8.00 (0.928)	7.87 (0.880)	8.55 (0.928)	7.88 (0.971)
Adj. mean change (SE)	-0.13 (0.0625)	-0.22 (0.0692)	0.24 (0.1440)	-0.33 (0.1864)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	154	127	27	19
Baseline mean (SD)	8.11 (0.749)	8.07 (0.756)	8.32 (0.693)	8.21 (0.738)
Mean at Week 24 (SD)	7.54 (0.871)	7.48 (0.859)	7.84 (0.926)	7.65 (1.027)
Adj. mean change (SE)	-0.58 (0.0602)	-0.60 (0.0662)	-0.40 (0.1437)	-0.52 (0.1711)
Difference vs PLA	-0.44	-0.39	-0.64	-0.19
(95% CI)	(-0.61, -0.27)	(-0.57, -0.20)	(-1.03, -0.24)	(-0.69, 0.31)
p-value vs PLA	<0.0001	<0.0001	0.0018	0.4512
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	142	115	27	19
Baseline mean (SD)	8.12 (0.781)	8.11 (0.799)	8.16 (0.712)	8.29 (0.883)
Mean at Week 24 (SD)	7.49 (0.924)	7.50 (0.967)	7.47 (0.734)	7.90 (0.865)
Adj. mean change (SE)	-0.63 (0.0627)	-0.61 (0.0695)	-0.67 (0.1435)	-0.32 (0.1712)
Difference vs PLA	-0.49	-0.39	-0.90	0.00
(95% CI)	(-0.67, -0.32)	(-0.79, -0.41)	(-1.03, -0.24)	(-0.49, 0.50)
p-value vs PLA	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.9862
Dapagliflozin 10mg/day				
N#	150	123	27	17
Baseline mean (SD)	8.07 (0.792)	8.07 (0.794)	8.06 (0.802)	7.96 (0.821)
Mean at Week 24 (SD)	7.27 (0.843)	7.27 (0.851)	7.26 (0.822)	7.16 (0.675)
Adj. mean change (SE)	-0.82 (0.0610)	-0.82 (0.0672)	-0.82 (0.1435)	-0.86 (0.1809)
Difference vs PLA	-0.68	-0.60	-1.06	-0.54
(95% CI)	(-0.86, -0.51)	(-0.79, -0.41)	(-1.43, -0.66)	(-1.05, 0.02)
p-value vs PLA	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0399
<p>N is the number of subjects in the full analysis set.</p> <p>N# if the number of subjects in the efficacy data set with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values.</p> <p>- 베이스라인과 비교한 변화 보정평균은 다파글리플로진 투여 하위집단들 간에 비슷하였으며(시험대상자 수가 적었음), 위약 보정 수치의 차이는 주로 하위집단에서 위약 효과가 다르게 관찰되었기 때문인 것으로 보인다.</p> <p>2) 각각의 투여군 내에서 1차 유효성 평가변수(베이스라인과 비교한 변화량 보정평균)의 인종 간 비교</p>				

<표. 1차 유효성 평가변수의 하위군 간 비교>

	PLA	Dapa 2.5mg	Dapa 5mg	Dapa 10mg
Korean vs. Non-Korean				
Difference (95% CI)	0.45 (0.14, 0.77)	0.20 (-0.11, 0.51)	-0.05 (-0.37, 0.26)	-0.00 (-0.32, 0.31)
p-value	0.0047	0.1986	0.7354	0.9805
Korean vs. Asian				
Difference (95% CI)	0.56 (0.10, 1.03)	0.12 (-0.32, 0.56)	-0.35 (-0.78, 0.09)	0.04 (-0.41, 0.49)
p-value	0.0170	0.5980	0.1228	0.8644

- 다파글리플로진 투여군에서 통계적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.

• 2차 유효성 평가변수

: Total body weight(kg), 2-h post-challenge plasma glucose level(mg/dL), Subjects with HbA1c<7%, Total body weight(kg) in subjects with baseline BMI≥27kg/m², FPG(mg/dL)

1) 전체 모집단과 비한국인, 한국인, 아시아인 하위집단에 대하여 시험약과 위약의 효과 차이 비교

<표. 구제요법 사용 후 데이터를 제외한 제 24주 (LOCF)의 주요 2차 유효성 평가변수 - 전체 분석 세트>

Treatment	Overall	Non-Korean	Korean	Asian
Total body weight (kg)				
Placebo				
N#	145	117	28	16
Baseline mean (SD)	80.94 (15.773)	84.18 (15.286)	67.40 (9.339)	67.3 (12.941)
Mean at Week 24 (SD)	80.22 (15.516)	83.45 (14.972)	66.75 (9.362)	67.17 (12.657)
Adj. mean change (SE)	-0.72 (0.2263)	-0.74 (0.2543)	-0.59 (0.4776)	-0.09 (0.4134)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	154	127	27	19
Baseline mean (SD)	81.89 (19.003)	85.04 (18.793)	67.04 (11.657)	63.95 (10.875)
Mean at Week 24 (SD)	80.69 (19.302)	83.94 (18.934)	65.40 (12.670)	63.28 (10.876)
Adj. mean change (SE)	-1.18 (0.2196)	-1.09 (0.2441)	-1.59 (0.4857)	-0.74 (0.3803)
Difference vs PLA (95% CI)	-0.46 (-1.08, 0.15)	-0.35 (-1.04, 0.34)	-1.01 (-2.35, 0.34)	-0.65 (-1.78, 0.47)
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	142	115	27	19
Baseline mean (SD)	81.00 (18.635)	85.31 (17.473)	62.66 (10.631)	66.71 (12.242)
Mean at Week 24 (SD)	79.44 (18.363)	83.82 (17.068)	60.77 (10.238)	66.64 (11.717)
Adj. mean change (SE)	-1.56 (0.2286)	-1.47 (0.2566)	-1.99 (0.4897)	-0.04 (0.3790)
Difference vs PLA (95% CI)	-0.84 (-1.47, -0.21)	-0.73 (-1.44, -0.02)	-1.40 (-2.77, -0.04)	0.05 (-1.07, 1.17)

Treatment	Overall	Non-Korean	Korean	Asian
Dapagliflozin 10mg/day				
N#	151	123	28	17
Baseline mean (SD)	80.56 (17.869)	83.93 (17.304)	65.76 (11.914)	66.46 (14.977)
Mean at Week 24 (SD)	78.31 (17.804)	81.88 (17.159)	62.62 (10.837)	64.09 (14.569)
Adj. mean change (SE)	-2.26 (0.2217)	-2.07 (0.2481)	-3.13 (0.4761)	-2.36 (0.4006)
Difference vs PLA	-1.54	-1.33	-2.55	-2.27
(95% CI)	(-2.17, -0.92)	(-2.03, -0.63)	(-3.88, -1.21)	(-3.42, -1.12)
2-h post-challenge plasma glucose level (mg/dL)				
Placebo				
N#	109	90	19	15
Baseline mean (SD)	158.6 (58.75)	156.6 (60.67)	168.1 (48.93)	162.9 (51.98)
Mean at Week 24 (SD)	149.6 (68.82)	143.1 (70.10)	180.1 (54.09)	116.7 (100.14)
Adj. mean change (SE)	-6.0 (5.016)	-9.7 (5.668)	11.5 (9.711)	-47.6 (18.760)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	126	103	23	16
Baseline mean (SD)	140.4 (68.18)	133.6 (69.341)	171.1 (53.59)	156.8 (55.36)
Mean at Week 24 (SD)	107.9 (58.37)	109.6 (61.57)	100.3 (41.36)	111.7 (60.38)
Adj. mean change (SE)	-37.5 (4.678)	-29.9 (5.318)	-69.7 (8.828)	-48.9 (18.239)
Difference vs PLA	-31.5	-20.3	-81.3	-13
(95% CI)	(-45.0, -18.0)	(-35.6, -4.9)	(-107.3, -55.2)	(-53.5, 51.0)
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	117	93	24	19
Baseline mean (SD)	151.2 (64.21)	147.2 (67.92)	166.7 (45.06)	175.4 (47.09)
Mean at Week 24 (SD)	119.4(63.33)	117.6 (66.19)	126.4 (51.40)	121.8 (75.65)
Adj. mean change (SE)	-32.0 (4.836)	-29.8 (5.565)	-41.5 (8.642)	-50.0 (16.742)
Difference vs PLA	-26.0	-20.1	-53.1	-2.4
(95% CI)	(-39.7, -12.3)	(-35.7, -4.5)	(-78.9, -27.3)	(-52.8, 47.9)
Dapagliflozin 10mg/day				
N#	132	106	26	16
Baseline mean (SD)	157.3 (69.03)	154.2 (73.70)	170.1 (44.12)	168.5 (46.96)
Mean at Week 24 (SD)	120.0 (65.17)	114.8 (68.39)	141.0 (45.19)	112.1 (73.52)
Adj. mean change (SE)	-34.9 (4.557)	-36.6 (5.219)	-28.5 (8.301)	-55.6 (18.158)
Difference vs PLA	-28.9	-26.9	-40.0	-8.0
(95% CI)	(-42.2, -15.6)	(-42.0, -11.8)	(-65.4, -14.6)	(-60.2, 44.2)
Subjects with HbA1c<7%				
Placebo				
N#	18/143	17/116	1/27	2/16
Percent	12.6	14.7	3.7	12.5
Percent adjusted (SE)	13.0 (2.742)	14.8 (3.256)	4.4 (3.603)	19.0 (7.320)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	41/154	39/127	2/27	5/19
Percent	26.6	30.7	7.4	26.3
Percent adjusted (SE)	26.8 (3.331)	30.3 (3.848)	10.8 (4.670)	26.7 (9.974)
Difference vs PLA	13.7	15.5	6.4	7.7
(95% CI)	(5.4, 22.1)	(5.8, 25.3)	(-5.0, 17.7)	(-15.7, 31.2)
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	43/142	36/115	7/27	3/19
Percent	30.3	31.3	25.9	15.8
Percent adjusted (SE)	30.3 (3.499)	31.6 (3.885)	24.7	16.4 (7.613)
Difference vs PLA	17.3	16.8	20.3	-2.6
(95% CI)	(8.7, 25.9)	(7.0, 26.7)	(3.4, 37.2)	(-22.2, 17.1)

Treatment	Overall	Non-Korean	Korean	Asian
Dapagliflozin 10mg/day				
N#	49/150	37/123	12/27	5/17
Percent	32.7	30.1	44.4	29.4
Percent adjusted (SE)	31.7 (3.574)	29.9 (3.839)	38.7 (8.955)	20.9 (9.160)
Difference vs PLA	18.7	15.1	34.3	2.0
(95% CI)	(9.9, 27.4)	(5.4, 24.9)	(15.5, 53.2)	(-19.6, 23.5)
Total body weight (kg) in subjects with baseline BMI≥27kg/m²				
Placebo				
N#	103	94	9	10
Baseline mean (SD)	86.81 (13.632)	87.90 (13.632)	75.44 (7.040)	74.32 (9.968)
Mean at Week 24 (SD)	86.06 (13.292)	87.12 (13.285)	74.91 (6.912)	74.03 (9.696)
Adj. mean change (SE)	-0.80 (0.2949)	-0.82 (0.2971)	-0.59 (1.4133)	-0.30 (0.5270)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	104	96	8	7
Baseline mean (SD)	89.92 (17.031)	90.80 (17.196)	79.31 (10.765)	70.13 (7.648)
Mean at Week 24 (SD)	88.74 (17.421)	89.64 (17.469)	77.86 (13.324)	69.13 (7.631)
Adj. mean change (SE)	-1.17 (0.2979)	-1.14 (0.2934)	-1.44 (1.4628)	-1.11 (0.6440)
Difference vs PLA	-0.37	-0.32	-0.85	-0.82
(95% CI)	(-1.19, 0.45)	(-1.14, 0.50)	(-5.07, 3.38)	(-2.52, 0.89)
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	97	93	4	8
Baseline mean (SD)	90.09 (14.606)	90.48 (14.630)	80.90 (12.059)	75.48 (8.714)
Mean at Week 24 (SD)	88.33 (14.455)	88.75 (14.499)	78.63 (10.417)	75.14 (8.676)
Adj. mean change (SE)	-1.74 (0.3031)	-1.72 (0.2981)	-2.23 (2.0784)	-0.31 (0.5897)
Difference vs PLA	-0.94	-0.90	-1.64	-0.02
(95% CI)	(-1.78, -0.11)	(-1.73, -0.08)	(-6.90, 3.61)	(-1.64, 1.60)
Dapagliflozin 10mg/day				
N#	99	92	7	7
Baseline mean (SD)	89.85 (13.481)	90.54 (13.685)	80.77 (12.059)	78.36 (14.377)
Mean at Week 24 (SD)	87.37 (13.718)	88.31 (13.717)	75.00 (5.274)	75.74 (14.256)
Adj. mean change (SE)	-2.47 (0.2999)	-2.22 (0.2997)	-5.73 (1.5759)	-2.52 (0.6401)
Difference vs PLA	-1.67	-1.40	-5.14	-2.22
(95% CI)	(-2.50, -0.84)	(-2.23, -0.57)	(-9.58, 0.70)	(-3.93, -0.52)
FPG (mg/dL)				
Placebo				
N#	145	117	28	16
Baseline mean (SD)	172.7 (37.31)	175.0 (37.59)	163.0 (35.08)	145.8 (33.16)
Mean at Week 24 (SD)	170.8 (44.56)	172.2 (43.200)	165.0 (50.32)	141.8 (32.73)
Adj. mean change (SE)	-2.0 (2.528)	-3.8 (2.851)	4.2 (5.291)	-12.1 (5.623)
Dapagliflozin 2.5mg/day				
N#	154	127	27	19
Baseline mean (SD)	172.2 (38.42)	176.2 (39.16)	153.7 (28.75)	159.6 (45.80)
Mean at Week 24 (SD)	155.7 (31.43)	158.1 (29.84)	144.7 (36.67)	143.9 (26.16)
Adj. mean change (SE)	-16.8 (2.453)	-18.4 (2.736)	-9.6 (5.352)	-14.6 95.097)
Difference vs PLA	-14.9	-14.7	-13.9	-2.5
(95% CI)	(-21.8, -7.9)	(-22.4, -6.9)	(-28.8, 1.1)	(-17.7, 12.7)
Dapagliflozin 5mg/day				
N#	142	115	27	19
Baseline mean (SD)	174.5 (38.19)	179.3 (38.60)	153.8 (28.81)	163.8(36.80)
Mean at Week 24 (SD)	152.4 (33.90)	156.8 (35.13)	133.2 (18.99)	137.1 (19.75)
Adj. mean change (SE)	-21.2 (2.555)	-21.1 (2.877)	-21.1 (5.352)	-22.8 (5.114)
Difference vs PLA	-19.3	-17.3	-25.4	-10.7
(95% CI)	(-26.3, -12.2)	(-25.3, -9.4)	(-40.3, -10.4)	(-26.0, 4.6)

	Treatment				
	Overall	Non-Korean	Korean	Asian	
	Dapagliflozin 10mg/day				
	N#	150	123	27	17
	Baseline mean (SD)	172.4 (36.82)	176.9 (36.13)	151.8 (33.33)	160.6 (27.80)
	Mean at Week 24 (SD)	144.2 (31.79)	147.7 (31.76)	128.0 (27.00)	125.3 (21.24)
	Adj. mean change (SE)	-28.5 (2.485)	-29.1 (2.780)	-24.9 (5.360)	-33.5 (5.391)
	Difference vs PLA	-26.5	-25.4	-29.2	-21.5
	(95% CI)	(33.5, -19.5)	(-33.2, 17.5)	(-44.2, -14.2)	(-37.1, -5.9)
⑨ 안전성	<p>- 모든 주요 2차 유효성 평가변수의 결과는 전반적으로 하위집단에 걸쳐 일관적이었다. 주목할 만한 것은 한국인 하위집단의 체중 감소가 전체 모집단이나 아시아인 하위집단에 비해 수치상으로 더 컸다. 그 밖의 차이들은 다파글리플로진의 작용기전과 관련이 있다. 투여 후 2시간째 혈당 수치는 한국인 및 아시아인 하위집단의 베이스라인 수치가 전체 모집단보다 상당히 높았다는 점에서 예상되는 대로 감소폭도 수치상으로 더 컸다.</p>				
	<ul style="list-style-type: none"> 전체 모집단과 비한국인, 한국인, 아시아인 위집단에 대한 시험약 노출 (일수)은 전체적으로 비슷하였다. 이상반응, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 영구중단의 개요 				
	<표. 전체 이상반응 요약 - 단기+장기(48주) 치료 기간 - 안전성 분석 세트>				
	시험대상자 수 (백분율)				
	Overall	Non-Korean	Korean	Asian	
	Placebo	N=146	N=118	N=28	N=16
	Dapa 2.5mg	N=154	N=127	N=27	N=19
	Dapa 5mg	N=145	N=117	N=28	N=19
	Dapa 10mg	N=151	N=123	N=28	N=17
	At least one adverse event				
	Placebo	81 (55.5)	63 (53.4)	18 (64.3)	10 (62.5)
	Dapa 2.5mg	90 (58.4)	69 (54.3)	21 (77.8)	11 (57.9)
	Dapa 5mg	88 (60.7)	68 (58.1)	20 (71.4)	9 (47.4)
	Dapa 10mg	89 (58.9)	69 (56.1)	20 (71.4)	11 (64.7)
	At least one adverse event				
	Placebo	10 (6.8)	8 (6.8)	2 (7.1)	2 (12.5)
	Dapa 2.5mg	15 (9.7)	10 (7.9)	5 (18.5)	1 (5.3)
	Dapa 5mg	15 (10.3)	11 (9.4)	4 (14.3)	3 (15.8)
	Dapa 10mg	17 (11.3)	13 (10.6)	4 (14.3)	2 (11.8)
	At least one adverse event or hypoglycemia				
	Placebo	81 (55.5)	63 (53.4)	18 (64.3)	10 (62.5)
	Dapa 2.5mg	94 (61.0)	71 (55.9)	23 (85.2)	11 (57.9)
	Dapa 5mg	91 (62.8)	71 (60.7)	20 (71.4)	10 (52.6)
	Dapa 10mg	93 (61.6)	73 (59.3)	20 (71.4)	12 (70.6)

시험대상자 수 (백분율)				
	Overall	Non-Korean	Korean	Asian
At least one related adverse event				
Placebo	8 (5.5)	7 (5.9)	1 (3.6)	0
Dapa 2.5mg	12 (7.8)	11 (8.7)	1 (3.7)	0
Dapa 5mg	12 (8.3)	10 (8.5)	2 (7.1)	0
Dapa 10mg	16 (10.6)	14 (11.4)	2 (7.1)	1 (5.9)
Deaths				
Placebo	0	0	0	0
Dapa 2.5mg	2 (1.3)	2 (1.6)	0	1 (5.3)
Dapa 5mg	0	0	0	0
Dapa 10mg	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
At least one SAE				
Placebo	13 (8.9)	8 (6.8)	5 (17.9)	1 (6.3)
Dapa 2.5mg	16 (10.4)	10 (7.9)	6 (22.2)	2 (10.5)
Dapa 5mg	16 (11.0)	9 (7.7)	7 (25.0)	0
Dapa 10mg	13 (8.6)	10 (8.1)	3 (10.7)	0
At least one related SAE				
Placebo	0	0	0	0
Dapa 2.5mg	0	0	0	0
Dapa 5mg	0	0	0	0
Dapa 10mg	0	0	0	0
SAE leading to discontinuation of study medication				
Placebo	3 (2.1)	3 (2.5)	0	0
Dapa 2.5mg	3 (1.9)	2 (1.6)	1 (3.7)	0
Dapa 5mg	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
Dapa 10mg	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
AE leading to discontinuation of study medication				
Placebo	5 (3.4)	4 (3.4)	1 (3.6)	1 (6.3)
Dapa 2.5mg	5 (3.2)	4 (3.1)	1 (3.7)	0
Dapa 5mg	5 (3.4)	5 (4.3)	0	0
Dapa 10mg	4 (2.6)	3 (2.4)	1 (3.6)	0

- 다음 각 내용에 대하여 이상반응 평가
 - 권장용어(Preferred term)별 이상반응 (전체모집단과 각 하위집단)
 - SOC(System organ class)별 이상반응 (전체모집단과 각 하위집단)
 - 사망 (전체모집단)
 - SOC별 중대한 이상반응
 - 영구중단을 초래한 이상반응
 - 특별 관심대상 이상반응 (저혈당, 생식기감염, 요로감염, 신장애, 체액고갈, 골절, 간장애, 헤마토크릿, 간검사 수치 상승, 악성종양, 지질)

3. 결론

- 다파글리플로진은 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대한 선택적이며, 가역적인 저해제로 신세뇨관에서 포도당 재흡수를 억제하여 뇨로 포도당을 배출시키는 작용기전을 가지고 있다.
- ICH E5 부록 D에 의하여 다파글리플로진의 특성을 고려해 볼 때 다파글리플로진은 민족적 요인에 민감할 가능성이 낮다고 판단된다.
 - 다파글리플로진의 C_{max}와 AUC 용량에 비례적으로 증가하였고, PD(뇨 글루코스 배설량) 곡선이 가파르지 않았다.
 - 다파글리플로진은 3상 임상시험(2.5~10mg)에서 평가된 넓은 용량 범위에서 내약성이 좋았다.
- 아시아인 임상약리학시험 결과, 일본인과 중국인으로부터 얻어진 약동학과 약력학(뇨 글루코스 배설량) 자료는 글로벌 코카시안 자료와 비교시 임상적으로 의미있는 차이가 나타나지 않았으므로, 민족적 감수성이 낮을 것으로 판단된다.
 - 참고로, 일본인 임상약리학시험에서 50mg까지의 단회투여와 20mg까지의 반복투여에서 다파글리플로진의 내약성이 우수하여 다파글리플로진의 치료범위가 충분히 넓었다. 또한 일본에서 실시한 당뇨병 환자를 대상으로 2상 임상시험 결과 치료 효과도 용량의존적으로 나타났으며, 내약성도 좋게 나타났다.
- 한국인이 참여한 다국가임상시험의 전반적인 검토에서 비한국인, 한국인, 아시아인 하위집단에서의 다파글리플로진의 치료 효과는 전체 모집단 결과와 유사하다고 판단된다.
 - 한국인이 참여한 다국가임상시험의 하위분석 결과, 일차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 24주 HbA1c 변화량)에 대하여 각 시험군(다파글리플로진 2.5mg, 5mg, 10mg)에서 인종(한국인 vs 비한국인, 한국인 vs 아시아인)간 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
 - 한국인 하위집단은 다른 집단들에 비해 유효성 결과가 더 좋아보이나, 이는 위약 효과의 영향인지, 한국인 시험대상자 수가 적었기 때문인지는 불분명하다.
 - 한국인 시험대상자 수가 적으므로, 치료효과 점추정치의 신뢰구간(CI)이 넓어지고, 전체 모집단의 신뢰구간과 중복되는 경우가 있으므로 수치만으로 결론을 내리기는 어려우나, 전반적으로 민족적 요인이 다파글리플로진에 임상적으로 유의한 영향을 미친다는 신호는 나타나지 않았다.
 - 안전성 평가는 대부분 다파글리플로진군과 위약군 각각에서 차이가 비슷하게 관찰되었고, 용량에 따른 이상반응 증가도 관찰되지 않았다.
- 결론적으로 다파글리플로진에 대한 외국 임상자료는 용량 조절 없이 국내에 적용 가능할 것으로 판단된다.

■ 가교자료 심사사례 (12)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	오젠폭프리필드펜(세마글루티드)
② 회사명	노보노디스크제약(주)
③ 허가일	2022-04-28
④ 원료약품 분량(주성분)	1mL 중 세마글루티드 1.34mg
⑤ 성상	무색 또는 거의 무색의 투명한 액이 든 무색투명한 카트리지가 장착된 용량 조절이 가능한 프리필드펜
⑥ 효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> · 이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동 요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. <ul style="list-style-type: none"> - 단독 투여 - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여 · 제2형 당뇨병과 확진된 심혈관계 질환 성인환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 위험성을 감소시키기 위해 투여한다.
⑦ 용법·용량	<p>이 약의 시작 용량은 주 1회 세마글루티드 0.25 mg이다. 4주 이후, 용량을 주 1회 0.5 mg으로 증가시킨다. 주 1회 0.5 mg으로 최소 4주 동안 투여한 후 추가적인 혈당 조절이 필요한 경우 용량을 주 1회 1 mg으로 증가시킬 수 있다. 주 1회 1 mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>이 약을 기존의 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 요법 또는 나트륨-글루코스 공동수송체 2(SGLT2) 저해제와 병용하여 사용할 수 있으며, 투여 중인 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 또는 SGLT2 저해제의 용량은 변화 없이 유지할 수 있다.</p> <p>이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용할 수 있으며, 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 4. 이상사례 항 참고).</p> <p>이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다. 다만, 이 약의 투여를 시작하고 인슐린 용량을 감량하는 경우 설포닐우레아 및</p>

	<p>인슐린의 용량 조절을 위해 자가혈당모니터링이 필요하다. 인슐린 용량 감량에 대한 단계별 접근이 권장된다.</p> <p>[투여방법]</p> <p>피하주사용</p> <p>이 약은 복부, 대퇴부, 상완부에 피하주사한다. 이 약은 정맥주사 또는 근육 주사로 투여해서는 안 된다. 주사 부위는 용량 조절 없이 바뀔 수 있다. 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.</p> <p>투여방법과 관련된 추가적인 정보는 사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의항을 참고한다.</p> <p>· 투여를 잊은 경우</p> <p>투여를 잊은 경우, 투여 예정일로부터 5일 이내인 경우 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 만약 5일을 초과하였다면, 놓친 용량은 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 날에 투여하여야 한다.</p> <p>· 투여 요일을 변경하고자 하는 경우</p> <p>필요시 일주일 중 투여하는 요일을 바꿀 수 있으나, 직전 투여와 다음 투여와의 간격이 최소 3일 이상(72시간 초과)이어야 한다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.</p>
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 수용체 효능제 리라글루티드에 알부민을 결합시켜 분자 변형을 통해 신장 클리어런스 감소로 반감기를 늘려 주1회 투여하도록 개선
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2017.12.05. 허가, 유럽 : 2018.02.08. 허가

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	선형
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	완만한 PD
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	넓음
Metabolism	<u>Minimal</u> <u>Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	여러 경로에 분포되어 있어 민족적 요인에 민감하게 작용하지 않음

	Less	More likely	Comments
Bioavailability	<u>High</u>	Low	89%의 생체이용률
Protein binding	Low	<u>High</u>	알부민과 결합할 것으로 예상됨
Drug interaction	<u>Little</u>	High	약물-약물, 약물-식이 및 약물-질병 상호작용의 가능성은 낮으며, 신장 또는 간기능 저하에도 영향 없음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	전신작용 기전
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	임상시험 결과, 과용량, 투약오류 등에 의한 오용 거의 없었음
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	상당히 많은 다른 당뇨약물과 병용됨

2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여													
② 시험대상자	제2형 당뇨병 환자													
③ 임상시험용 의약품	위약, 시타글립틴, 세마글루티드													
④ 투여방법 및 기간	<table><tr><th>non-pivotal 3상 (NN9535-4114)</th><th>pivotal 3상 (NN9535-3626)</th></tr><tr><td><p>Trial 4114</p><p>Randomisation (2:2:1:1)</p><ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo<p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 22-26 weeks</p><p>Treatment duration 30 weeks</p></td><td><p>Trial 3626</p><p>Randomisation (2:2:1:1)</p><ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo<p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 48-52 weeks</p><p>Treatment duration 56 weeks</p></td></tr></table>			non-pivotal 3상 (NN9535-4114)	pivotal 3상 (NN9535-3626)	<p>Trial 4114</p> <p>Randomisation (2:2:1:1)</p> <ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo <p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 22-26 weeks</p> <p>Treatment duration 30 weeks</p>	<p>Trial 3626</p> <p>Randomisation (2:2:1:1)</p> <ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo <p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 48-52 weeks</p> <p>Treatment duration 56 weeks</p>							
non-pivotal 3상 (NN9535-4114)	pivotal 3상 (NN9535-3626)													
<p>Trial 4114</p> <p>Randomisation (2:2:1:1)</p> <ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo <p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 22-26 weeks</p> <p>Treatment duration 30 weeks</p>	<p>Trial 3626</p> <p>Randomisation (2:2:1:1)</p> <ul style="list-style-type: none">Semaglutide 1.0 mg + sitagliptin placeboSemaglutide 0.5 mg + sitagliptin placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 1.0 mg placeboSitagliptin 100 mg + semaglutide 0.5 mg placebo <p>Dose escalation* 4-8 weeks Treatment maintenance 48-52 weeks</p> <p>Treatment duration 56 weeks</p>													
⑤ 시험대상자 분석세트	<table><tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">non-pivotal 3상 (NN9535-4114)</th><th>pivotal 3상 (NN9535-3626)</th></tr><tr><th>한국인</th><th>전체</th><th>전체</th></tr><tr><td>시험대상자수</td><td>110명</td><td>868명</td><td>1231명</td></tr></table>			구분	non-pivotal 3상 (NN9535-4114)		pivotal 3상 (NN9535-3626)	한국인	전체	전체	시험대상자수	110명	868명	1231명
구분	non-pivotal 3상 (NN9535-4114)		pivotal 3상 (NN9535-3626)											
	한국인	전체	전체											
시험대상자수	110명	868명	1231명											
⑥ 약동학	<ul style="list-style-type: none">• 약물에 투여에 대한 PK 자료는 제출되었으나 한국인에 대한 분석자료는 따로 제출된바 없음• 다만, 외국인 자료 및 일본인 비교자료가 있으며, 건강한 성인 남성에서 약동학적으로 동등함을 입증하였음• 세마글루티드의 항정 상태 노출 (AUC0-168h,sema,SS): 두 용량군에서 일본인 및 코카시아인 간 유사하였음													

	<p>추정 인종비 (일본인/코카시아인):</p> <ul style="list-style-type: none">- 0.5 mg 세마글루티드: 1.06 [0.92; 1.23]95%CI- 1.0 mg 세마글루티드: 0.99 [0.85; 1.16]95%CI																								
⑦ 약력학	치료지수가 높은 약물로 민족적 영향에 영향을 많이 받지 않을 것으로 예상되었음																								
⑧ 유효성	<p>HbA1C 변화율 (4114 : 30주, 3626 : 56주)</p> <table><thead><tr><th>Trial</th><th>Weeks</th><th>Baseline</th><th>Sema 0.5 mg</th><th>Sema 1.0 mg</th><th>Sita</th></tr></thead><tbody><tr><td>Trial 4114 Korean Cohort</td><td>30 weeks</td><td>8.0%</td><td>-1.6</td><td>-1.8</td><td>-0.9</td></tr><tr><td>Trial 4114 Total population</td><td>30 weeks</td><td>8.1%</td><td>-1.4</td><td>-1.7</td><td>-0.9</td></tr><tr><td>Trial 3626 Total population</td><td>56 weeks</td><td>8.1%</td><td>-1.3</td><td>-1.6</td><td>-0.5</td></tr></tbody></table>	Trial	Weeks	Baseline	Sema 0.5 mg	Sema 1.0 mg	Sita	Trial 4114 Korean Cohort	30 weeks	8.0%	-1.6	-1.8	-0.9	Trial 4114 Total population	30 weeks	8.1%	-1.4	-1.7	-0.9	Trial 3626 Total population	56 weeks	8.1%	-1.3	-1.6	-0.5
Trial	Weeks	Baseline	Sema 0.5 mg	Sema 1.0 mg	Sita																				
Trial 4114 Korean Cohort	30 weeks	8.0%	-1.6	-1.8	-0.9																				
Trial 4114 Total population	30 weeks	8.1%	-1.4	-1.7	-0.9																				
Trial 3626 Total population	56 weeks	8.1%	-1.3	-1.6	-0.5																				
⑨ 안전성	한국 코호트에서 주1회 세마글루티드 피하주사의 안전성은 전체 환자군과 일치하였음																								
3. 결론																									
<ul style="list-style-type: none">제2형 당뇨 환자를 대상으로 주1회 세마글루티드 SC 투여한 임상시험에서 총 868명 환자 중 한국인 시험대상자 110명의 안전성 및 유효성이 평가되었음(NN9535-4114). 이 임상시험과 유사한 디자인의 NN9535-3626 (총 1231명 투여) 임상시험과도 비교되었음약물의 감수성 평가 : 민족에 따른 약물 감수성 차이를 나타낼 가능성이 적다고 판단됨유효성 평가결과 혈당감소가 대조군에 비해 우월성을 보이는 전체임상 결과와 일치하였으며, 참여자가 소수이기는 하나 0.5mg에서 이상반응 및 중대한 이상반응의 발생비율은 전체 발생율에 비해 낮았음																									

<항악성종양제>

■ 가교자료 심사사례 (13)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	인라이타정1밀리그램(엑시티닙) 인라이타정5밀리그램(엑시티닙)
② 회사명	한국화이자제약(주)
③ 허가일	2012-08-22
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 엑시티닙 1mg 1정 중 엑시티닙 5mg
⑤ 성상	빨간색 타원형모양의 필름코팅정제 빨간색 삼각형모양의 필름코팅정제
⑥ 효능·효과	이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암
⑦ 용법·용량	<p>성인에게 이 약의 권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여이다. 이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있으며, 약 12시간 간격으로 복용한다. 정제를 형태 그대로 물과 함께 삼켜 복용하여야 한다.</p> <p>환자가 이 약 복용 후 구토하였거나 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 한다.</p> <p>용량 조절</p> <p>환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여용량의 증량 또는 감량이 권장된다.</p> <p>치료기간 동안 적어도 연속 2주간 2등급을 초과하는 이상반응(이상반응 표준 용어 기준 Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]에 따름)이 없고, 정상 혈압을 유지하고 있으며, 고혈압 치료제를 복용하지 않는 환자는 용량을 증량할 수 있다. 5 mg 1일 2회 투여에서 증량이 권장되면, 7 mg 1일 2회 투여로 증량 가능하며, 동일한 기준에 따라 최대 10 mg 1일 2회 투여까지 추가 증량할 수 있다.</p> <p>치료기간 동안 일부 이상반응의 조절을 위해 이 약 치료의 일시적 또는 영구 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있다. 일반적으로, CTCAE 3등급의 이상반응 발생 시, 이 약을 한 단계 낮은 용량으로 감량하며, 4등급 이상</p>

	<p>반응 발생 시는 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 치료를 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량에서 재시작한다. 만약 5mg 1일 2회 투여에서 감량이 필요할 경우, 3 mg 1일 2회 투여로 감량이 권장된다. 만약 추가 감량이 필요할 경우, 2 mg 1일 2회 투여까지 감량할 수 있다.</p> <p>강력한 CYP3A4/5 저해제와의 병용 투여: 강력한 CYP3A4/5 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4/5 억제 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 강력한 CYP3A4/5 저해제를 투여받는 환자에서 이 약의 용량 조절이 연구된 바는 없으나, 만약 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 약 절반까지 감량하는 것이 권장된다. 이 감량은 엑시티닙의 AUC(시간-혈장농도 곡선하면적)가 저해제를 병용하지 않았을 때의 범위로 조절될 것으로 예측되는 수준이다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 강력한 CYP3A4/5 저해제의 병용투여가 중지되면, 이 약 투여 용량을 저해제 병용투여 이전으로 변경하여야 한다(저해제 반감기의 3-5배 시간이 지난 이후)(사용상주의사항 중 '5. 상호작용' 항 참조).</p> <p>간장애: 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에 대해 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 약동학 자료에 따라, 베이스라인에서 중등도의 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게는, 이 약의 시작용량을 약 절반으로 감량할 것이 권장된다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없다(사용상주의사항 중, '4. 일반적주의 11) 항 참조).</p>		
⑧ 약리작용기전	치환된 인다졸(indazole) 유도체로서, 혈관 내피 성장 인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-1, -2, -3에 대한 강력한 경구용, 선택적 티로신 키나제 억제제 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)		
⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2012.01.27. 허가		
2. 가교자료			
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가			
	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	• 5-20mg bid에서 선형적 약동학 나타냄.

	Less	More likely	Comments
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> • 엑시티닙은 유효성과 안전성 면에서 노출-반응 관계를 보임. • 더 높은 AUC를 나타낸 환자에서 PFS가 보다 긴 경향을 보였음. • 엑시티닙 및 신세포암 치료제로 허가된 다른 VEGFR 티로신 키나제 억제제에 대하여 나타난 흔한 AE 중 고혈압을 제외한 대부분의 AE가 정도 차가 있는 노출 반응 관계를 보임.
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> • 임상 권장 추천 시작용량 5mg bid는 최대 내약 용량과 동일함. 약물에 내약성이 좋은 환자의 하위군은 시작용량 5mg bid를 최대 10mg bid 까지 증량할 수 있음.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> • multiple pathways[CYP3A4/5(주요대사), CYP1A2(경미), CYP2C19(경미), UGT1A1(경미)]가 관여함. CYP2C19, UGT1A1가 genetic polymorphism이 알려져 있으나 11건의 건강한 사람 대상 시험(n=389)의 메타분석 결과 genetic polymorphism은 엑시티닙의 혈장노출에 유의한 영향을 미치는 예측변수가 아니었음. • 엑시티닙 PK는 경등도 간장애에 영향을 받지 않음. 중등도 간장애시 엑시티닙 노출에 어느 정도 영향(2배 증가)이 있음. 신장장애는 엑시티닙 PK에 영향을 미치지 않음.
Bioavailability	High	Low	<ul style="list-style-type: none"> • 경구 투여시 생체이용률은 58%임. 음식은 엑시티닙의 노출에 거의 영향을 미치지 않음
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> • 혈장 단백 결합률은 99.5%임.
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • 엑시티닙은 중등도의 약물-약물 상호작용 가능성이 있음. 강력한 CYP3A4억제제(케토코나졸) 또는 유도제(리팜핀) 병용시 엑시티닙의 혈장노출이 각각 2배 증가 또는 79%까지 감소하였음.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> • 강력하고 선택적인 혈관내피성장인자 수용체 1,2,3의 억제제임.
Inappropriate use	Little potential	High	<ul style="list-style-type: none"> • 처방에 의해서만 투여되는 약물이며, 용량제한 독성반응이 나타나므로 약물남용이나 약물의존 가능성 없음.
Multiple co-medications	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> • 여러 병용약물과 투여될 가능성은 있으나, 대부분의 환자에서 병용약물과 임상적으로 연관된 상호작용은 기대되지 않음.

2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여																																																																																		
② 시험대상자	한가지 이전 전신 일차 요법*에 실패한 전이성 신세포암 환자 * 수니티닙, 베바시주맙 + IFN-, 템시로리무스, 또는 사이토카인																																																																																		
③ 임상시험용 의약품	이 약 5mg bid로 시작 최대 10mg bid 내약성 있을 경우 최대 10mg bid : 대조약(소라페닙) 400mg bid																																																																																		
④ 투여방법 및 기간	5mg 1일 2회로 시작하여 내약성이 있을 경우 최대 10mg 1일 2회 투여, 1주기 4주로, 질병 진행, 내약할 수 없는 이상약물반응 또는 동의 철회가 발생할 때까지 지속																																																																																		
⑤ 시험대상자 분석세트	<table><tr><th colspan="4">안전성분석세트</th></tr><tr><th></th><th>전체</th><th>한국인</th><th>아시안(한국인포함)</th></tr><tr><td>시험대상자 수(N)</td><td>723</td><td>27</td><td>158</td></tr><tr><td>안전성 분석군(N)</td><td>714</td><td>27</td><td>156</td></tr></table>						안전성분석세트					전체	한국인	아시안(한국인포함)	시험대상자 수(N)	723	27	158	안전성 분석군(N)	714	27	156																																																													
안전성분석세트																																																																																			
	전체	한국인	아시안(한국인포함)																																																																																
시험대상자 수(N)	723	27	158																																																																																
안전성 분석군(N)	714	27	156																																																																																
⑥ 유효성	<div>• 일차 유효성 평가결과 : 무진행생존기간(PFS)</div> <div><전체분석세트> 각 인종에 대하여 시험약 및 대조약의 PFS 비교(ITT군)</div> <div><표. Progression=Free Survival: All Subjects, Korean Subjects and Asian Subjects, Unstratified Analysis, IRC Assessment Full Analysis Set (ITT Population): Study 4061032></div> <table><tr><th></th><th colspan="2">All Subjects n=723</th><th colspan="2">Korean Subjects N=27</th><th colspan="2">Asian Subjects N=158</th></tr><tr><th>Number(%) of subjects</th><th>Axitinib</th><th>Sorafenib</th><th>Axitinib</th><th>Sorafenib</th><th>Axitinib</th><th>Sorafenib</th></tr><tr><td>Overall ITT Population</td><td>N=361</td><td>N=362</td><td>N=11</td><td>N=16</td><td>N=77</td><td>N=81</td></tr><tr><td>Disease progression or death from any cause</td><td>192 (53.2)</td><td>210 (58.0)</td><td>5 (45.5)</td><td>9 (56.3)</td><td>32 (41.6)</td><td>43 (53.1)</td></tr><tr><td> Objective progression</td><td>180 (93.8)</td><td>200 (95.2)</td><td>4 (80.0)</td><td>8 (88.9)</td><td>30 (93.8)</td><td>39 (90.7)</td></tr><tr><td> Death without objective progression</td><td>12 (6.3)</td><td>10 (4.8)</td><td>1 (20.0)</td><td>1 (11.1)</td><td>2 (6.3)</td><td>4 (9.3)</td></tr><tr><td>Censored</td><td>169 (46.8)</td><td>152 (42.0)</td><td>6 (54.5)</td><td>7 (43.8)</td><td>45(58.4)</td><td>38 (46.9)</td></tr><tr><td>Kaplan-Meier estimates for PFS, months Median (96% CI)</td><td>6.7 (6.3, 8.0)</td><td>4.7 (4.6, 5.0)</td><td>NE(2.6, NE)</td><td>4.7 (2.7, 8.3)</td><td>10.3 (8.2, NE)</td><td>4.7 (2.8, 6.5)</td></tr><tr><td>Axitinib vs. Sorafenib</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr><tr><td> Hazard ratio (95% CI)</td><td colspan="2">0.684 (0.562, 0.834)</td><td colspan="2">0.542 (0.18, 1.632)</td><td colspan="2">0.544 (0.342, 0.864)</td></tr><tr><td> p-value</td><td colspan="2">0.0001</td><td colspan="2">0.1346</td><td colspan="2">0.0044</td></tr></table>							All Subjects n=723		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=158		Number(%) of subjects	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib	Overall ITT Population	N=361	N=362	N=11	N=16	N=77	N=81	Disease progression or death from any cause	192 (53.2)	210 (58.0)	5 (45.5)	9 (56.3)	32 (41.6)	43 (53.1)	Objective progression	180 (93.8)	200 (95.2)	4 (80.0)	8 (88.9)	30 (93.8)	39 (90.7)	Death without objective progression	12 (6.3)	10 (4.8)	1 (20.0)	1 (11.1)	2 (6.3)	4 (9.3)	Censored	169 (46.8)	152 (42.0)	6 (54.5)	7 (43.8)	45(58.4)	38 (46.9)	Kaplan-Meier estimates for PFS, months Median (96% CI)	6.7 (6.3, 8.0)	4.7 (4.6, 5.0)	NE(2.6, NE)	4.7 (2.7, 8.3)	10.3 (8.2, NE)	4.7 (2.8, 6.5)	Axitinib vs. Sorafenib							Hazard ratio (95% CI)	0.684 (0.562, 0.834)		0.542 (0.18, 1.632)		0.544 (0.342, 0.864)		p-value	0.0001		0.1346		0.0044	
	All Subjects n=723		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=158																																																																														
Number(%) of subjects	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib																																																																													
Overall ITT Population	N=361	N=362	N=11	N=16	N=77	N=81																																																																													
Disease progression or death from any cause	192 (53.2)	210 (58.0)	5 (45.5)	9 (56.3)	32 (41.6)	43 (53.1)																																																																													
Objective progression	180 (93.8)	200 (95.2)	4 (80.0)	8 (88.9)	30 (93.8)	39 (90.7)																																																																													
Death without objective progression	12 (6.3)	10 (4.8)	1 (20.0)	1 (11.1)	2 (6.3)	4 (9.3)																																																																													
Censored	169 (46.8)	152 (42.0)	6 (54.5)	7 (43.8)	45(58.4)	38 (46.9)																																																																													
Kaplan-Meier estimates for PFS, months Median (96% CI)	6.7 (6.3, 8.0)	4.7 (4.6, 5.0)	NE(2.6, NE)	4.7 (2.7, 8.3)	10.3 (8.2, NE)	4.7 (2.8, 6.5)																																																																													
Axitinib vs. Sorafenib																																																																																			
Hazard ratio (95% CI)	0.684 (0.562, 0.834)		0.542 (0.18, 1.632)		0.544 (0.342, 0.864)																																																																														
p-value	0.0001		0.1346		0.0044																																																																														

	All Subjects n=723		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=158	
Number(%) of subjects	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib
Sunitinib-refractory subgroup	N=194	N=195	N=9	N=12	N=31	N=34
Disease progression or death from any cause	117 (60.3)	120 (61.5)	5 (55.6)	7 (58.3)	18 (58.7)	22 (64.7)
Objective progression	109 (93.2)	114 (95.0)	4 (80.0)	6 (85.7)	17 (94.4)	19 (86.4)
Death without objective progression	8 (6.8)	6 (5.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (5.6)	3 (13.6)
Censored	77 (39.7)	75 (38.5)	4 (44.4)	5 (41.7)	13 (41.9)	12 (35.3)
Kaplan-Meier estimates for PFS, months Median (95% CI)	48 (45, 64)	34 (28, 47)	47 (26, NE)	47 (15, 83)	45 (27, NE)	47 (15, 64)
Axitinib vs. Sorafenib						
Hazard ratio (95% CI)	0.741 (0.574, 0.958)		0.781 (0.246, 2.474)		0.757 (0.405, 1.413)	
p-value	0.0109		0.3366		0.1881	
Cytokine-refractory subgroup	N=126	N=125	N=2	N=3	N=43	N=42
Disease progression or death from any cause	50 (39.7)	69 (55.2)	0	2 (66.7)	13 (30.2)	20 (47.6)
Objective progression	47 (94.0)	65 (94.2)	0	2 (100)	12 (92.3)	19 (95.0)
Death without objective progression	3 (6.0)	4 (5.8)	0	0	1 (7.7)	1 (5.0)
Censored	76 (60.3)	56 (44.8)	2 (100)	1 (33.3)	30 (69.8)	22 (52.4)
Kaplan-Meier estimates for PFS, months Median (95% CI)	121 (101, 139)	65 (63, 83)	NE (NE, NE)	27 (27, 28)	121 (86, NE)	64 (28, 89)
Axitinib vs. Sorafenib						
Hazard ratio (95% CI)	0.462 (0.318, 0.673)		0 (0, 0)		0.367 (0.178, 0.753)	
p-value	<0.0001		0.0448		0.0023	

- 전체 집단 : 엑시티닙 vs 소라페닙 PFS(month, median)(95%CI) 6.7(6.3, 8.6) vs. 4.7(4.6, 5.6), Hazard ratio(95% CI) 0.684(0.562, 0.834)(p, 0.0001) PFS의 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음. 엑시티닙 vs 활성대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험비에 있어서 HR = 0.684으로(p-값 <0.0001)는 임상적으로 의미 있음
- 이전-수니티닙 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 vs 활성대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0.741(p-값 <0.0109)임
- 이전-사이토카인 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 vs 활성대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0.464(p-값 <0.0001)임
- 한국인 하위집단 : 엑시티닙 vs. 소라페닙 PFS(month, median)(95%CI) NE(2.6, NE) vs. 4.7(2.7, 8.3), Hazard ratio(95% CI) 0.542(0.18, 1.632)(p-값, 0.1346)
- 이전-수니티닙 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 vs 활성대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0.781(p-값 0.3366)임

- 이전-사이토카인 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 vs 활성대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0(p-값 0.0448)임
- 아시아인 분석(한국인 포함) : 엑시티닙 vs. 소라페닙 PFS(month, median)(95%CI) 10.3(8.2, NE) vs. 4.7(2.8, 6.5), Hazard ratio(95% CI) 0.544(0.342, 0.864)(p-값, 0.0044)

• 이차 유효성 평가결과

: 각 인종에 대하여 시험약 및 대조약의 객관적 반응률(ORR, CR+PR) 비교

	All Subjects N=723		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=158	
Number(%) of subjects	Axitinib	Soragenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib
Overall ITT Population	N=361	N=362	N=11	N=16	N=77	N=81
Subjects with baseline assessment	360 (99.7)	359 (99.2)	11 (100)	16 (100)	77 (100)	80 (98.8)
Subjects with measurable disease at baseline	350 (97.0)	349 (96.4)	11 (100)	15 (93.8)	76 (98.7)	78 (96.3)
Best Overall Response						
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	70 (19.4)	34 (9.4)	2 (18.2)	1 (6.3)	24 (31.2)	6 (7.4)
Stable disease \geq 20weeks	96 (26.6)	77 (21.3)	4 (36.4)	3 (18.8)	17 (22.1)	19 (23.5)
Stable disease<20weeks	84 (23.3)	120 (33.1)	3 (27.3)	6 (37.5)	20 (26.0)	26 (32.1)
Progressive disease	78 (21.6)	76 (21.0)	2 (18.2)	2 (12.5)	11 (14.3)	15 (18.5)
Not assessed/indeterminate	22 (6.1)	42 (11.6)	0	3 (18.8)	4 (5.2)	12 (14.8)
Objective response rate(95% CI), %	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	18.2 (2.3, 51.8)	6.3 (0.2, 30.2)	31.2 (21.1, 42.7)	7.4 (2.8, 15.4)
Treatment Comparison						
Treatment difference (95% CI), %	10 (4.9, 15.1)		12 (13.8, 37.6)		23.8 (11.9, 35.6)	
p-value	0.001		0.1662		0.0001	
Sunitinib-refractory subgroup	N=194	N=195	N=9	N=12	N=31	N=34
Subjects with baseline assessment	194 (100)	195 (100)	9 (100)	12 (100)	31 (100)	34 (100)
Subjects with measurable disease at baseline	188 (96.9)	189 (96.9)	9 (100)	11 (91.7)	30 (96.8)	33 (97.1)
Best Overall Response						
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	22 (11.3)	15 (7.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	2 (6.5)	2 (5.9)
Stable disease \geq 20 weeks	49 (25.3)	26 (13.3)	3 (33.3)	3 (25.0)	7 (22.6)	5 (14.7)
Stable disease<20 weeks	53 (27.3)	70 (35.9)	3 (33.3)	3 (25.0)	12 (38.7)	11 (32.4)
Progressive disease	51 (26.3)	51 (26.2)	2 (22.2)	2 (16.7)	7 (22.6)	7 (20.6)
Not assessed/indeterminate	13 (6.7)	27 (13.8)	0	2 (16.7)	2 (6.5)	8 (23.5)
Objective response rate(95% CI), %	11.3 (7.2, 16.7)	7.7 (4.4, 12.4)	11.1 (0.3, 48.2)	8.3 (0.2, 38.5)	6.5 (0.8, 21.4)	5.9 (0.7, 19.7)
Treatment Comparison						
Treatment difference (95% CI), %	3.6 (-2.2, 9.5)		2.8 (-23, 28.6)		0.6 (-11.1, 12.3)	
p-value	0.1101		0.4150		0.4620	

	All Subjects N=723		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=158		
	Number(%) of subjects	Axitinib	Soragenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib
	Cytokine-refractory subgroup	N=126	N=125	N=2	N=3	N=43	N=42
	Subjects with baseline assessment	126 (100)	123 (98.4)	2 (100)	3 (100)	43 (100)	41 (97.6)
Subjects with measurable disease at baseline	123 (97.6)	120 (96.0)	2 (100)	3 (100)	43 (100)	40 (95.2)	
Best Overall Response							
Complete response	0	0	0	0	0	0	
Partial response	41 (32.5)	17 (13.6)	1 (50)	0	20 (46.5)	4 (9.5)	
Stable disease≥20weeks	39 (31.0)	44 (35.2)	1 (50)	0	10 (23.3)	12 (28.6)	
Stable disease<20weeks	20 (15.9)	33 (26.4)	0	2 (66.7)	8 (18.6)	13 (31.0)	
Progressive disease	16 (12.7)	15 (12.0)	0	0	3 (7.0)	7 (16.7)	
Not assessed/indeterminate	7 (5.6)	11 (8.8)	0	1 (33.3)	2 (4.7)	4 (9.5)	
Objective response rate(95% CI), %	32.5 (24.5, 41.5)	13.6 (8.1, 20.9)	50 (1.3, 98.7)	0 (0, 70.8)	46.5 (31.2, 62.3)	9.5 (2.7, 22.6)	
Treatment Comparison							
Treatment difference (95% CI), %	19 (8.8, 29.1)		50 (-19.3, 100)		37 (19.6, 54.3)		
p-value	0.0002		0.0855		0.0001		
⑦ 안전성	• 분석세트						
	- 전체 : 치료집단전체						
	- 아시아인 : 한국인 포함한 인도 아대륙, 중국, 일본의 아시아인						
⑦ 안전성	• 약물 관련 이상반응 요약(안전성 분석군)						
	- (전체분석세트) AE는 전반적으로 내약 가능하고 임상적으로 관리 가능하였다. 소라페닙 군과 비교했을 때 엑시티닙 군의 환자에서 고혈압, 오심, 발성 장애, 및 갑상선 기능저하증의 발생률이 증가하였으며, 엑시티닙 군과 비교했을 때 소라페닙 군의 환자에서 손발바닥 홍반성 감각 둔감 증후군, 발진, 및 탈모의 발생률이 증가하였다.						
	- (한국인하위집단) 엑시티닙군과 소라페닙군에서 AE, SAE 등 이상반응 차이 없으며, 인종간 차이 없음.						
⑦ 안전성	<표. Overview of Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Event>						

• 10% 이상 대상자에서 발생한 약물관련 이상반응 요약(안전성 분석세트)

Preferred Term	All Subjects N=714		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156	
Number(%) of subjects	Axitinib n=359	Sorafenib n=355	Axitinib n=11	Sorafenib n=16	Axitinib n=77	Sorafenib n=79
Any AE, Drug Related	325 (90.5)	336 (94.6)	10 (90.9)	14 (87.5)	71 (92.2)	76 (96.2)
Diarrhea	184 (51.3)	179 (50.4)	7 (63.6)	7 (43.8)	40 (51.9)	33 (41.8)
Hypertension	141 (39.3)	103 (29.0)	2 (18.2)	1 (6.3)	40 (51.9)	27 (34.2)
Fatigue	125 (34.8)	93 (26.2)	6 (54.5)	0	33 (42.9)	10 (12.7)
Nausea	103 (28.7)	65 (18.3)	2 (18.2)	3 (18.8)	9 (11.7)	6 (7.6)
Decreased appetite	102 (28.4)	88 (24.8)	5 (45.5)	3 (18.8)	25 (32.5)	17 (21.5)
Dysphonia	101 (28.1)	42 (11.8)	3 (27.3)	1 (6.3)	26 (33.8)	9 (11.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	98 (27.3)	181 (51.0)	5 (45.5)	9 (56.3)	36 (46.8)	55 (69.6)
Hypothyroidism	66 (18.4)	24 (6.8)	3 (27.3)	2 (12.5)	23 (29.9)	9 (11.4)
Asthenia	63 (17.5)	44 (12.4)	1 (9.1)	1 (6.3)	1 (1.3)	2 (2.5)
Vomiting	60 (16.7)	44 (12.4)	1 (9.1)	1 (6.3)	11 (14.3)	4 (5.1)
Weight decreased	59 (16.4)	54 (15.2)	0	0	6 (7.8)	2 (2.5)
Mucosal inflammation	54 (15.0)	43 (12.1)	3 (27.3)	1 (6.3)	10 (13)	6 (7.6)
Stomatitis	52 (14.5)	42 (11.8)	3 (27.3)	3 (18.8)	17 (22.1)	14 (17.7)
Constipation	44 (12.3)	45 (12.7)	1 (9.1)	0	6 (7.8)	8 (10.1)
Rash	42 (11.7)	109 (30.7)	0	2 (12.5)	12 (15.6)	22 (27.8)
Headache	38 (10.6)	24 (6.8)	1 (9.1)	1 (6.3)	6 (7.8)	2 (2.5)
Dysgeusia	37 (10.3)	29 (8.2)	0	0	8 (10.4)	3 (3.8)
Proteinuria	37 (10.3)	23 (6.5)	0	2 (12.5)	16 (20.8)	7 (8.9)
Dry skin	36 (10.0)	35 (9.9)	0	0	4 (5.2)	1 (1.3)
Pruritus	21 (5.8)	43 (12.1)	0	0	1 (1.3)	3 (3.8)
Epistaxis	19 (5.3)	10 (2.8)	3 (27.3)	1 (6.3)	8 (10.4)	3 (3.8)
Alopecia	12 (3.3)	112 (31.5)	1 (9.1)	4 (25.0)	4 (5.2)	24 (30.4)
Pyrexia	10 (2.8)	15 (4.2)	1 (9.1)	1 (6.3)	2 (2.6)	9 (11.4)
Lipase increased	8 (2.2)	18 (5.1)	1 (9.1)	0	4 (5.2)	8 (10.1)
Alanine aminotransferase increased	7 (1.9)	11 (3.1)	0	1 (6.3)	2 (2.6)	8 (10.1)
Abdominal discomfort	5 (1.4)	3 (0.8)	1 (9.1)	2 (12.5)	4 (5.2)	2 (2.5)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.1)	12 (3.4)	0	1 (6.3)	2 (2.6)	9 (11.4)
Ear disorder	3 (0.8)	0	3 (27.3)	0	3 (3.9)	0

- 3% 이상 대상자에서 발생한 3등급 이상의 약물 관련 이상반응 요약
(안전성 분석세트)

Preferred Term	All Subjects N=74		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156	
Number(%) of subjects	Axitinib n=359	Sorafenib n=355	Axitinib n=11	Sorafenib n=16	Axitinib n=77	Sorafenib n=79
Any Grade 3 or Higher AE, Drug Related	177 (49.3)	189 (53.2)	5 (45.5)	9 (56.3)	46 (59.7)	45 (57.0)
Hypertension	56 (15.6)	39 (11.0)	0	0	20 (26.0)	14 (17.7)
Diarrhea	36 (10.0)	25 (7.0)	0	1 (6.3)	3 (3.9)	4 (5.1)
Fatigue	35 (9.7)	13 (3.7)	3 (27.3)	0	10 (13.0)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	18 (5.0)	57 (16.1)	1 (9.1)	4 (25.0)	10 (13.0)	15 (19.0)
Asthenia	15 (4.2)	8 (2.3)	1 (9.1)	0	1 (1.3)	0
Decreased appetite	13 (3.6)	6 (1.7)	0	0	8 (10.4)	2 (2.5)
Proteinuria	11 (3.1)	4 (1.1)	0	0	7 (9.1)	2 (2.5)
Mucosal inflammation	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (9.1)	1 (6.3)	3 (3.9)	1 (1.3)
Lipase increased	2 (0.6)	11 (3.1)	0	0	2 (2.6)	6 (7.6)
Rash	1 (0.3)	13 (3.7)	0	1 (6.3)	0	3 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.3)	5 (1.4)	0	1 (6.3)	0	3 (3.8)
Renal failure acute	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Hyperglycemia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Thrombocytopenia	1 (0.3)	0	1 (9.1)	0	1 (1.3)	0
Erythema multiforme	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (3.8)
Hyponatremia	0	3 (0.8)	0	1 (6.3)	0	2 (2.5)
Hypotension	0	2 (0.6)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Leukopenia	0	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Hemoglobin	0	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Neutrophil count decreased	0	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)
Oliguria	0	1 (0.3)	0	1 (6.3)	0	1 (1.3)

⑧ 참고자료

- 한국인에 대한 용량 노출자료(용량증량 및 감량에 대한 자료)
 - 한국인 환자가 시작용량 5mg BID에서 증량한 사례가 다수 있으며, 최대 허용량인 10mg BID까지 증량하여 484일간 투여받은 사례가 있다(전체 시험에서 최장 투여 기간임). 한국에서 엑시티닙 용량 조절 경험은 아시아 및 전세계 환자군에서 나타난 것과 유사하였으며, 이는 한국인 환자에서 5mg BID로 시작하여 용량을 증량, 감량하는 데에 대한 실질적인 경험이 있음을 의미한다.

<용량증감패턴>

	한국인 환자	아시아인 환자 (한국인 포함)	전체 환자
시작용량 5mg BID에서 증량	5/11명(45%)	23/77명(30%)	132/359명(37%)
7mg BID에 노출된 환자 개개인의 노출기간	11-110일	7-395일	3-470일
최대허용량인 10mg BID까지 증량	1명(9%) (노출기간 484일)	11명(14%) (노출기간 8-484일)	20% (노출기간 6-484일)
시작용량 5mg BID에서 감량	4/11명(36%)	21/77명 (27%)	88/359명(25%)
3mg BID에 노출된 환자 개개인의 노출기간	20-341일	10-343일	7-415일
최저허용량인 2mg BID까지 감량	1명(9%) (노출기간 131일)	8명(10%) (노출기간 29-252일)	8.4% (노출기간 6-502일)

- 참고임상
 - 1) 고탄압 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061022
임상시험제목 : 진행성 고탄압 일본 환자를 대상으로 한 AG-013736 1상 임상시험으로 1차 목적은 AG-013736 단회 및 1일 2회 반복투여시 안전성을 검토하여 일본 환자에서 임상적으로 적절한 용량 평가임
 - 2) 고탄압 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061044
임상시험제목 : 진행성 고탄압 환자를 대상으로 5mg, 7mg, 10mg 단회 투여 및 다회 투여 시 AG-013736의 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 제1상 임상시험으로 1차 목적은 5mg, 7mg, 10mg 단회 투여 후 AG-013736의 혈장 약동학 평가임
 - 3) 건강한 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061026
임상시험제목 : 건강한 백인 및 일본인 시험대상자를 대상으로 AG-013736와 리팜핀(Rifampin)의 약동학적 상호작용을 연구하기 위한 무작위배정, 공개, 1상 임상시험으로 1차 목적은 건강한 자원자에서 AG-013736 단독 투여 대비 CYP3A4 강력한 유도제인 리팜핀과 병용 투여시 약동학적 상호작용 가능성 평가임

	<p>4) 건강한 중국인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061050 임상시험제목 : 건강한 중국인 지원자를 대상으로 AG-013736의 약동학을 평가하는 공개형 제 1상 임상시험으로 1차 목적은 건강한 중국인 지원자를 대상으로 식후 상태에서 AG-013736 5mg, 7mg, 10mg의 단회 경구 투여의 혈장 약동학 (PK) 평가임</p> <p>5) 집단약동학 분석 PMAR-00079 17건의 임상시험(아시아인, 백인)에서의 건강한 대상자 및 진행성 신세 포함을 포함한 진행성 고형암 환자의 PK 자료를 이용하여 집단약동학 분석을 실시하여 민족적 요인을 비교함</p>
--	---

3. 결론

- 엑시티닙은 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)-1, -2, -3에 대한 강력한 경구용 선택적 티로신 키나제 억제제로서 신청 효능효과 및 용법용량은 이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암에서 개시용량은 5mg 1일 2회 투여된다.
- ICH E5 부록D에 따른 약물 감수성 평가 결과, 요인들 대다수는 민족적 감수성을 나타내지 않는다고 결론 내릴 수 있다.
- 엑시티닙의 시험 용량범위 내에서 PK는 선형성을 보이며 인종에 따라 차이가 나타나지 않았다. 참고로 임상약리학 시험에 참여한 일본인 및 중국인 시험대상자에서 엑시티닙의 PK는 백인 시험대상자와 임상적으로 의미있는 차이가 나타나지 않았다.
- 건강한 및 진행성 고형암의 아시아인 및 백인 대상 17건의 임상시험의 집단약동학 분석에서 공변량 검증 결과 일본인에서만 엑시티닙의 CL가 감소와 관련되고 높은 엑시티닙 노출을 유발하는 것으로 나타났다. 그러나 CL의 감소(25%) 정도는 개인간 변동성 미만이었으며, 통제된 일본인 대상 임상약리학 시험 결과 PK는 기타 인종과 차이가 없었다.
- 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 한국인 시험대상자 수가 적어서 통계학적으로 의미 있는 추정치는 어려우나, 일차 유효성 평가변수의 하위 군 분석에 기반할 때, 한국인 및 아시아인, 전체 모집단에서 소라페닙 대비 유사하게 유효성이 개선되었으며, 안전성 프로파일 또한 각 인종 간 유사하였다. 또한 아시아인과 백인 대상 집단약동학 분석 결과 민족간 의미있는 차이가 나타나지 않았으며 본 약제 투여시 내약성 등에 따라 용량조절이 가능한 점을 고려하였을 때 한국인에 대한 유효성 및 안전성에 따라 특별한 우려사항이 없을 것으로 사료된다. 다만, 향후 가교자료 평가시 인종간 차이의 비교평가가 가능하도록 충분한 한국인 시험대상자수를 포함한 시험 수행이 필요할 것으로 사료된다.
- 현재 신세포암에 대하여 전세계 치료 환경이 유사하고, 동일 기전의 다른 약물에서도 아시아인에서 별도 용량 조절 없으며 따라서 한국인 환자에 대한 별도의 용량조절은 필요하지 않은 것으로 사료된다.

■ 가교자료 심사사례 (14)

1. 품목개요 및 허가사항																																																																
① 제품명	론서프정15 론서프정20																																																															
② 회사명	제일약품(주)																																																															
③ 허가일	2019-10-17																																																															
④ 원료약품 분량(주성분)	1정 중 트리플루리딘 15mg, 티피라실염산염 7.065mg(티피라실로서 6.14mg) 1정 중 트리플루리딘 20mg, 티피라실염산염 9.420mg(티피라실로서 8.19mg)																																																															
⑤ 성상	흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정 연한 적색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정																																																															
⑥ 효능·효과	이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있고, 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형 (wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있거나 치료할 수 없는 전이성 결장직장암 환자의 치료																																																															
⑦ 용법·용량	<p>이 약은 경구 투여하며 아침, 저녁 식후 1시간 이내에 물과 함께 복용한다. 보통, 성인에게 초기용량(1회량으로 트리플루리딘 약 35 mg/m²/회)을 체표면적에 따라 다음 표 1과 같이, 1일 2회 아침, 저녁 식후 5일간 연속투여하고 그 이후 2일간 휴약한다. 이를 2번 반복한 후 14일간 휴약한다. 이것을 1사이클로 하고 반복투여 한다. 이 약의 투여는 질병이 진행하거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되어야 한다. 트리플루리딘 최대 1회 투여용량은 80 mg을 넘지 않도록 한다.</p> <p>복용을 잊은 경우 투여량을 보충하기 위해 추가 용량을 복용해서는 안 된다.</p> <p>표 1. 체표면적에 따른 초기용량 계산</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">초기용량 (트리플루리딘 1회량)</th><th rowspan="2">체표면적 (m²)</th><th rowspan="2">용량 (mg) (1일 2회)</th><th colspan="2">1회 복용량당 정제 (1일 2회)</th><th rowspan="2">1일 투여용량 (mg)</th></tr> <tr> <th>론서프®정15 (15mg/6.14mg)</th><th>론서프®정20 (20mg/8.19mg)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="10">35 mg/m²</td><td>< 1.07</td><td>35</td><td>1</td><td>1</td><td>70</td></tr> <tr> <td>1.07 - 1.22</td><td>40</td><td>0</td><td>2</td><td>80</td></tr> <tr> <td>1.23 - 1.37</td><td>45</td><td>3</td><td>0</td><td>90</td></tr> <tr> <td>1.38 - 1.52</td><td>50</td><td>2</td><td>1</td><td>100</td></tr> <tr> <td>1.53 - 1.68</td><td>55</td><td>1</td><td>2</td><td>110</td></tr> <tr> <td>1.69 - 1.83</td><td>60</td><td>0</td><td>3</td><td>120</td></tr> <tr> <td>1.84 - 1.98</td><td>65</td><td>3</td><td>1</td><td>130</td></tr> <tr> <td>1.99 - 2.14</td><td>70</td><td>2</td><td>2</td><td>140</td></tr> <tr> <td>2.15 - 2.29</td><td>75</td><td>1</td><td>3</td><td>150</td></tr> <tr> <td>≥ 2.30</td><td>80</td><td>0</td><td>4</td><td>160</td></tr> </tbody> </table>					초기용량 (트리플루리딘 1회량)	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여용량 (mg)	론서프®정15 (15mg/6.14mg)	론서프®정20 (20mg/8.19mg)	35 mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70	1.07 - 1.22	40	0	2	80	1.23 - 1.37	45	3	0	90	1.38 - 1.52	50	2	1	100	1.53 - 1.68	55	1	2	110	1.69 - 1.83	60	0	3	120	1.84 - 1.98	65	3	1	130	1.99 - 2.14	70	2	2	140	2.15 - 2.29	75	1	3	150	≥ 2.30	80	0	4	160
초기용량 (트리플루리딘 1회량)	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여용량 (mg)																																																											
			론서프®정15 (15mg/6.14mg)	론서프®정20 (20mg/8.19mg)																																																												
35 mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70																																																											
	1.07 - 1.22	40	0	2	80																																																											
	1.23 - 1.37	45	3	0	90																																																											
	1.38 - 1.52	50	2	1	100																																																											
	1.53 - 1.68	55	1	2	110																																																											
	1.69 - 1.83	60	0	3	120																																																											
	1.84 - 1.98	65	3	1	130																																																											
	1.99 - 2.14	70	2	2	140																																																											
	2.15 - 2.29	75	1	3	150																																																											
	≥ 2.30	80	0	4	160																																																											

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 적절히 감량한다.
 최대 3회 감량이 허용되며, 최소 1회 트리플루리딘 20 mg/m²를 1일 2회 복용한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.
 전혈구 검사는 치료를 시작하기 전과 각 주기의 15일째에 시행되어야 한다 (사용상의 주의사항 1. 경고 항 참조). 혈액학적 및/또는 비혈액학적 독성이 나타난 경우 표 2, 표 3 및 표 4의 일시 중단, 재개, 감량기준을 따라야 한다.

표 2. 골수억제와 관련된 혈액학적 독성에 대한 일시중단 및 재개기준

항목	일시중단 기준	재개기준 ^{a)}
호중구수	0.5 × 10 ⁹ /L 미만	1.5 × 10 ⁹ /L 이상
혈소판수	50 × 10 ⁹ /L 미만	75 × 10 ⁹ /L 이상

a) 일시중단기준 충족 여부와 관계 없이 모든 환자에서 다음 주기 시작에 적용되는 재개기준

표 3. 혈액학적, 비혈액학적 약물이상반응이 나타난 경우의 용량조절

약물이상반응	권장되는 용량조절
·발열성호중구감소증 ·CTCAE* Grade 4 호중구감소증 (< 0.5 × 10 ⁹ /L) 또는 혈소판감소증 (< 25 × 10 ⁹ /L)으로 인해 다음 주기의 시작이 1주일 이상 지연 ·CTCAE* Grade 3 또는 Grade 4의 비혈액학적 약물이상반응(Grade 3의 항구토제로 조절되는 오심 및/또는 구토, 혹은 지사제에 반응하는 Grade 3의 설사는 제외)	·독성이 Grade 1 ^{a)} 이하 또는 기저수준으로 회복될 때까지 투약은 일시 중단한다. ·회복 후 투약재개 시 이전 투여용량에서 5 mg/m ² /회 감량한다. (표 4 참조) ·1일 2회, 최소 트리플루리딘 20 mg/m ² /회까지 감량이 허용된다. ·감량 이후 증량하지 않는다.

* 이상반응 표준 용어 기준(Common terminology criteria for adverse events)

a) 호중구 감소증의 경우(1.5 × 10⁹/L 이상으로 회복 될 때까지) 또는 혈소판 감소증의 경우(75 × 10⁹/L 이상으로 회복 될 때까지)를 의미한다.

표 4. 체표면적에 따른 감량

감량된 용량	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여용량 (mg)
			론서프®정15 (15mg/6.14mg)	론서프®정20 (20mg/8.19mg)	
Level 1: 35 mg/m ² → 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1.09	30	2	0	60
	1.09 - 1.24	35	1	1	70
	1.25 - 1.39	40	0	2	80
	1.40 - 1.54	45	3	0	90
	1.55 - 1.69	50	2	1	100
	1.70 - 1.94	55	1	2	110
	1.95 - 2.09	60	0	3	120
	2.10 - 2.28	65	3	1	130

		≥ 2.29	70	2	2	140
	Level 2: 30 mg/m ² → 25 mg/m ²					
	25 mg/m ²	< 1.10	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50a
		1.10 - 1.29	30	2	0	60
		1.30 - 1.49	35	1	1	70
		1.50 - 1.69	40	0	2	80
		1.70 - 1.89	45	3	0	90
		1.90 - 2.09	50	2	1	100
		2.10 - 2.29	55	1	2	110
		≥ 2.30	60	0	3	120
	Level 3: 25 mg/m ² → 20 mg/m ²					
	20 mg/m ²	< 1.14	20	0	1	40
		1.14 - 1.34	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50a
		1.35 - 1.59	30	2	0	60
		1.60 - 1.94	35	1	1	70
		1.95 - 2.09	40	0	2	80
		2.10 - 2.34	45	3	0	90
		≥ 2.35	50	2	1	100
	a) 1일 50 mg을 투여하는 경우, 아침식후에 론서프정20(20mg/8.19mg) 1정, 저녁식후에 론서프정15(15 mg/6.14 mg) 2정을 투여한다.					
	<특수 환자군>					
	1) 신장장애환자					
	<ul style="list-style-type: none"> 경증의 신장장애(CLcr 60 ~ 89 mL/min) 또는 중등증의 신장장애(CLcr 30 ~ 59 mL/min) 환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 중등증의 신장장애를 가진 환자는 독성 증가로 인한 용량 조절이 필요할 수 있다. 중증의 신장장애(CLcr < 30 mL/min) 또는 말기 신질환 환자에서 사용 경험이 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다. 					
	2) 간장애환자					
	<ul style="list-style-type: none"> 경증의 간장애환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 간장애(총빌리루빈 >1.5xULN 인 NCI 기준 Group C, D) 환자에서 이 약의 투약은 권장되지 않는다. 매우 제한된 자료에 근거하나, 중등증의 기저 간장애가 있는 환자에서 Grade 3 또는 4 고빌리루빈혈증의 빈도가 높아졌다. 					
⑧ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> 트리플루리딘 : DNA synthesis inhibitor <ul style="list-style-type: none"> 암세포로 흡수되어 thymidine kinase에 의해 인산화되고, 세포에서 DNA 기질로 대사됨. DNA에 직접 결합해 DNA 기능을 방해하여 세포 증식을 억제함 티피라실염산염 : Thymidine phosphorylase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> thymidine phosphorylase (TPase)를 억제함으로써 트리플루리딘이 분해되는 것을 억제하여, 트리플루리딘과 함께 복용 시 트리플루리딘의 전신 노출을 증가시킴 					

⑨ 국내·외 사용현황	미국 : 2015.09.22. 허가, 유럽 : 2016.05.12. 허가																																													
2. 가교자료																																														
2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가																																														
민족적 요인에 차이가 적은 (less likely ethnically insensitive) 약물로 판단됨																																														
2-2. 가교자료평가																																														
① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여																																													
② 시험대상자	전이성 CRC로 이전 표준화학요법 치료를 받았으며 이에 불응하거나 실패한 만 18세 이상의 남녀 환자 (이전요법은 플루오로피리미딘, 이리노테칸, 옥살리플라틴 모두 포함해야함)																																													
③ 임상시험용 의약품	위약, 트리플루리딘/티피라실염산염																																													
④ 투여방법 및 기간	각 치료 주기는 28일 이약 또는 위약을 2주 동안 주 5일 bid/2일 휴약 -> 2주 휴약 이 약 투여량 = 35mg/m ² /용량																																													
⑤ 시험대상자 분석세트	<div>• RECURSE: 다국가 3상 임상시험</div> <div>• TERRA: 한국인이 포함된 아시아인(한국, 중국, 태국인) 대상 3상 임상시험</div> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">RECURSE</th><th colspan="2">TERRA</th></tr><tr><th>전체</th><th></th><th>전체</th><th>한국</th></tr><tr><td>시험대상자수(명)</td><td>800</td><td></td><td>406</td><td>81</td></tr></table>							RECURSE		TERRA		전체		전체	한국	시험대상자수(명)	800		406	81																										
	RECURSE		TERRA																																											
	전체		전체	한국																																										
시험대상자수(명)	800		406	81																																										
⑥ 약동학	<div>• 집단약동학 자료에서 인종간 차이 없음</div>																																													
⑦ 유효성	<div>• 아시아인 대상 3상 임상시험에서 OS 중앙값은 7.8 vs 7.1(HR=0.79), 한국인 OS 중앙값은 8.1 vs 5.9(HR=0.77)로 위약 대비 유효성을 확인하였으며, 다국가 3상 시험의 결과와도 유사하였음.</div> <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="2">RECURSE</th><th colspan="4">TERRA</th></tr><tr><th colspan="2">전체</th><th colspan="2">전체</th><th colspan="2">한국</th></tr><tr><th>시험약</th><th>위약</th><th>시험약</th><th>위약</th><th>시험약</th><th>위약</th></tr><tr><td>대상자수(명)</td><td>534</td><td>266</td><td>271</td><td>135</td><td>55</td><td>26</td></tr><tr><td>OS (개월, 중앙값)</td><td>7.1</td><td>5.3</td><td>7.8</td><td>7.1</td><td>8.1</td><td>5.9</td></tr><tr><td>HR</td><td colspan="2">0.68 (0.58-0.81)</td><td colspan="2">0.79 (0.62-0.99)</td><td colspan="2">0.77 (0.48-1.26)</td></tr></table>							RECURSE		TERRA				전체		전체		한국		시험약	위약	시험약	위약	시험약	위약	대상자수(명)	534	266	271	135	55	26	OS (개월, 중앙값)	7.1	5.3	7.8	7.1	8.1	5.9	HR	0.68 (0.58-0.81)		0.79 (0.62-0.99)		0.77 (0.48-1.26)	
	RECURSE		TERRA																																											
	전체		전체		한국																																									
	시험약	위약	시험약	위약	시험약	위약																																								
대상자수(명)	534	266	271	135	55	26																																								
OS (개월, 중앙값)	7.1	5.3	7.8	7.1	8.1	5.9																																								
HR	0.68 (0.58-0.81)		0.79 (0.62-0.99)		0.77 (0.48-1.26)																																									

⑧ 안전성

- 한국인에서의 전반적인 이상반응 양상은 아시아인 대상 3상 임상시험 및 다국가 3상 임상시험의 전체 집단, 비한국인 집단과 유사하거나 발생빈도가 낮은 수준이었음.
- grade 3 이상의 AE로 비교하면 인종간 차이는 크지 않았음. 낮은 중증도의 호중구 감소증 및 백혈구 감소증의 경우, G-CSF 등으로 관리하며 투약 가능함.
- TERRA study에서, 전체 환자군에서 높게 나타난 이상반응(AE)인 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판수 감소, 혈중빌리루빈 증가, 구토 등이 한국인에서 더 적게 나타남

이상반응	전체(271명)	한국인(55명)
빈혈	36.5%	16.4%
백혈구감소증	17.0%	0.0%
혈소판수 감소	14.8%	5.5%
혈중빌리루빈 증가	10.3%	0.0%

3. 결론

- 가교자료로서 아시아인 대상 위약 대조 3상 임상시험(TERRA)과 다국가 3상 임상시험(RECOURSE)과의 비교 고찰자료를 제출하였음.
 - TERRA 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 OS 중앙값은 위약군 7.1개월 대비 이 약 투여군에서 7.8개월로 사망률은 위약대비 21% (HR : 0.79)의 통계적 유의한 개선을 입증하였음. 한국인에서의 OS 중앙값은 이 약 투여군 8.1개월 대비 위약군 5.9개월(HR=0.77)로 전체 모집단 결과와 유사한 경향을 보였음.
 - 또한, 다국가 3상 임상시험(RECOURSE) 시험에서 1차 유효성 평가결과 OS 중앙값은 이 약 투여군 7.1개월 vs 위약군 5.3개월(HR 0.68, P<0.0001)로 TERRA 시험 결과와 유사한 경향을 보였음
 - 한국인 모집단의 인구학적 특성, 질환 베이스라인 특성 등은 TERRA 시험 및 RECOURSE 시험과 유사하였음.
- 가장 흔하고 이 약 치료와 관련된 AEs는 TERRA와 RECOURSE 임상시험에서 나타난 골수억제와 위장독성임. 골수억제 사례는 일반적으로 용량감소, cycle 개시지연 및 G-CSF 사용으로 관리 가능하였음. 그 외 오심, 식욕감소, 설사 및 구토 등 이상사례는 일반적으로 3등급 미만이었음. 전반적인 안전성 프로파일은 수용 가능함. 한국인에서의 안전성과 관련하여 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 각 시험에서의 비한국인 및 전체 모집단과 유사하거나 낮은 수준이었음.
- 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 모집단과 유사할 것으로 예측 가능함.

■ 가교자료 심사사례 (15)

1. 품목개요 및 허가사항	
① 제품명	퍼제타주(퍼투주맙)
② 회사명	(주)한국로슈
③ 허가일	2013-05-29
④ 원료약품 분량(주성분)	1mL 중 퍼투주맙 30mg
⑤ 성상	무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제
⑥ 효능·효과	<p>○ 전이성 유방암 전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여</p> <p>○ 유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant) 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여</p>
⑦ 용법·용량	<p>이 약은 제한된 의사 처방에 따라, 항암제 주사요법에 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 소생술이 즉시 가능한 환경에서 아나필락시스를 처치할 수 있는 전문의료인에 의해 이 약이 투약 되어야한다.</p> <p>이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 ISH>2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다.</p> <p>● 허셉틴, 도세탁셀과 병용투여하는 이 약의 용량</p> <p>전이성 유방암 이 약의 초기용량으로 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다. 허셉틴은 초기용량으로 8mg/kg을 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6mg/kg을 정맥 주입한다. 도세탁셀은 초기용량으로 75mg/m²을 3주 주기로 투여한다. 초기용량 투여 시</p>

	<p>내약성이 우수한 경우에는 도세탁셀의 용량을 100mg/m²까지 점차적으로 증량할 수 있다.</p> <p>약물을 순서대로 투약해야 하며, 이 약과 허셉틴은 임의의 순서대로 투약할 수 있다. 도세탁셀을 투여 받는 환자의 경우에는, 이 약과 허셉틴 투여 후에 도세탁셀을 투여한다. 이 약의 주입 후, 허셉틴 또는 도세탁셀 주입 시작 전에는 30-60분간의 관찰시간을 갖는 것이 권장된다.</p> <p>질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다.</p> <p>유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant)</p> <p>다음의 요법 중 하나로서 이 약과 허셉틴, 도세탁셀을 '전이성 유방암' 용법 용량과 동일하게 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 후 3주기 동안 투여 · 4주기 동안 투여 후 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 투여 · 카보플라틴과 함께 6주기 동안 투여(75mg/m²을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음) <p>안트라사이클린과 이 약의 병용 투여를 권장할만한 충분한 자료는 없다. 선택한 요법에 따라 3주기에서 6주기까지 이 약을 투여할 수 있다.</p> <p>● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우</p> <p>만약 연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우에는, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 420mg 용량으로 투여 하여야 한다.</p> <p>만약 연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우에는, 다시 초회용량 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.</p> <p>● 용량조절</p> <p>이 약은 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>화학요법으로 인한 가역적 골수억제 기간 동안 치료를 지속할 수 있지만, 이 기간에는 호중구감소증 합병증에 대하여 면밀히 모니터링해야 한다. 도세탁셀과 다른 화학요법제의 용량조절은 해당 제품의 허가사항에 따른다.</p> <p>허셉틴에 대해서는 감량이 권장되지 않으며, 허셉틴의 허가사항에 따른다.</p> <p>허셉틴 투여를 중단한 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 전이성 요법에서 도세탁셀 투여를 중단한 경우에는, 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 허셉틴과 이 약의 투여를 지속할 수 있다.</p>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ● 과민반응/아나필락시스 만약 환자가 중대한 과민반응을 경험하면, 즉시 투여를 중지한다. ● 좌심실 기능부전 아래의 경우에는, 허셉틴 및 이 약의 투여를 적어도 3주간 보류한다. <ul style="list-style-type: none"> - 울혈성 심부전을 연상시키는 증상 및 징후(증후성 심부전이 확진된 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.) - 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 미만으로 감소한 경우 - 투여 전 수치보다 10% 초과 감소하여 LVEF가 40-45% 이거나 그 미만인 경우 LVEF 수치가 45%를 초과하여 회복하거나, 치료전 수치 보다 10% 미만으로 감소하여 40-45%로 회복한 경우에는 허셉틴 및 이 약의 투여를 재개할 수 있다. <p>약 3주 내로 반복 평가를 한 후 LVEF가 개선되지 않거나 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 허셉틴 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 주입관련반응 주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며, 증상이 경감되면 주입을 재개할 수 있다. 산소, 베타-작용제, 항히스타민, 신속 정맥 주입액 또는 해열제를 포함하는 치료가 증상을 완화하는 데 도움이 될 수 있다. NCI-CTCAE 4등급 반응(아나필락시스), 기관지연축 또는 급성호흡곤란 증후군이 발생한 경우에는 즉시 투약을 중단해야 한다. ● 주입방법 이 약은 정맥 주입하며, 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 초회용량은 60분간 주입하고, 초회주입 시 내약성이 우수한 경우에는 이후 투여부터 30-60분에 걸쳐 투여한다.
⑧ 약리작용기전	<p>항 HER2 단클론항체</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2의 이합체화 억제 - 항체의존 세포매개 세포독성(ADCC)
⑨ 국내·외 사용현황	<p>미국 : 2012.06.08. 허가, 유럽 : 2013.03.04. 허가</p>

2. 가교자료

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	• 선형적
Pharmacodynamic	Flat	Steep	
Therapeutic range	Wide	<u>Narrow</u>	• 넓음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	• 신장이나 CYP450 enzyme에 의해 제거되지 않음
Bioavailability	High	Low	• 정맥투여 제제
Protein binding	Low	High	• 이 약은 단클론항체로 타겟 이외의 단백질 결합은 예상되지 않음에 따라 별도의 단백질 결합 시험은 수행되지 않았음
Drug interaction	Little	High	• 별도의 drug-drug interaction 시험은 수행되지 않았으나 다른 항암제와 병용한 여러 임상시험 결과에서 이 약은 다른 약물 PK에 유의한 변화를 나타내지 않았음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	• 전신적
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	• 오용가능성 낮음
Multiple co-medications	Little	<u>High</u>	• 해당 질환에서 투여되는 항암제와 병용 예정임

2-2. 가교자료평가

① 구분	다국가 임상시험(3상) 참여
② 시험대상자	HER2 양성 전이성 유방암 환자
③ 임상시험용 의약품	시험군 : 이 약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 대조군 : 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀
④ 투여방법 및 기간	시작용량 840mg 투여 후 3주 간격으로 420mg 투여. 정맥점적 투여. 질병 진행까지 투여.

⑤ 시험대상자
분석세트

안전성분석세트(ITT)			
	전체	한국인	아시아인(한국인포함)
시험대상자 수(N)	808	94	253

⑥ 약동학

• 아시아인 임상약리학

1) 집단 약동학 분석에서 일본인(22명)과 비일본인(459명)간에 유의한 차이 없었음

2) 일본인 및 서양인의 단회투여 용량 증량 1상 임상시험 결과 비교 시

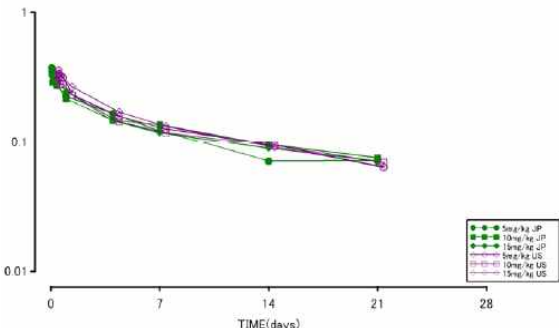
- 일본인에서 퍼투주맙의 노출이 약간 낮았음. 이는 체중기반 투여에 의한 것일 수 있음(일본인 평균 57.9kg, 서양인 평균 69.0kg)

<표. Mean Cmax (±SD) Values for Single-Ascending Dose Studies with Pertuzumab>

Dose Group (mg/kg)	Study TOC2297g			Study JO17076		
	n	Cmax (±SD)	AUC (±SD)	n	Cmax (±SD)	AUC (±SD)
		μg/mL	day* μg/mL		μg/mL	day* μg/mL
0.5	3	12	43		nt	nt
2.0	3	55	569		nt	nt
5.0	4	126	1478	3	105	608
10.0	3	259	3959	3	181	1400
15.0	8	359	4503	3	320	2350
20.0		nt	nt	3	340	2640
25.0		nt	nt	6	498	3730

- 절대 투여량으로 normalize할 경우 혈청 농도는 일본인과 서양인간에 동등하였음

Serum Pertuzumab Conc / Dose per Subject (μg/mL/mg)
(Mean)



3) 3개의 2/3상 임상시험에서 아시아인(9명)과 비아시아인(166명)의 시험약 농도 분포를 비교했을 때 유의한 차이 없었음

⑦ 유효성

• 일차 유효성 평가 : 무진행생존(PFS)를

- 한국인과 비한국인간의 무진행생존(PFS)률은 유사함

<표 Study WO20698/TOC4129g: Summary of IRF-Assessed Progression-Free Survival by Region and Trial Treatment (Unstratified Analysis, ITT Population)>

		Global		Asian		Korea	
		Pla+T+D N=406	Ptz+T+D N=402	Pla+T+D N=128	Ptz+T+D N=125	Pla+T+D N=46	Ptz+T+D N=48
	Patients included in the analysis ¹	406 (100.0%)	402 (100.0%)	128 (100.0%)	125 (100.0%)	46 (100.0%)	48 (100.0%)
	Patients with event	242 (59.6%)	191 (47.5%)	73 (57.0%)	62 (49.6%)	29 (63.0%)	26 (54.2%)
	Patients without event ²	164 (40.0%)	211 (52.5%)	55 (43.0%)	63 (50.4%)	17 (37.0%)	22 (45.8%)
	Time to event (months)						
	Median ³	12.4	18.5	13.2	18.6	14.4	18.7
	95% CI	[10;13]	[15;23]	[10;17]	[13.29]	[8;21]	[13;]
	p-value	<.0001					
	Hazard ratio	0.63		0.68		0.67	
	95% CI	[0.52;0.76]		[0.48;0.95]		[0.39;1.14]	
	p-value	<.0001					
	¹ Number of patients in the respective treatment arm who are actually included in the analysis (patients for which records in the event data set are available, time-to-event is non-negative and non-missing and censoring variable is non-missing); ² censored; ³ Kaplan-Meier estimates.						
	<div>• 이차 유효성 평가</div> <div>- OS : 아직 분석시점에 도달하지 않았으나 한국인과 비한국인간 유사한 경향을 나타냄</div> <div>- ORR : 완전반응률을 포함한 전반적인 반응률은 한국인과 비한국인간 유사한 경향을 나타냄</div>						

⑧ 안전성	<표 Study WO20698/TOC4129g: Overview of Adverse Events during the Overall Study Treatment Period by Trial Treatment and Region (Safety Analysis Population)>						
		Global		Asian		Korea	
		Ptz+T+D N=397	Ptz+T+D N=407	Ptz+T+D N=128	Ptz+T+D N=125	Ptz+T+D N=46	Ptz+T+D N=48
	Number of patients with AEs						
	Any AE	391 (98.5%)	406 (99.8%)	127 (99.2%)	125 (100.0%)	46 (100.0)	48 100.0%)
	NCI CTCAE Grade≥3	289 (72.8%)	302 (74.2%)	95 (74.2%)	103 (82.4%)	28 (60.9%)	40 (83.3%)
	Related	382 (96.2%)	396 (97.3%)	127 (99.2%)	125 (100.0%)	46 (100.0%)	48 (100.0%)
	Serious AE	104 (26.2%)	140 (34.4%)	35 (27.3%)	58 (46.4%)	9 (19.6%)	26 (54.2%)
	AE leading to discontinuation of study medication	110 (27.7%)	119 (29.2%)	57 (44.5%)	53 (42.4%)	21 (45.7%)	17 (35.4%)

	Global		Asian		Korea	
	Ptz+T+D N=397	Ptz+T+D N=407	Ptz+T+D N=128	Ptz+T+D N=125	Ptz+T+D N=46	Ptz+T+D N=48
AE leading to dose interruption/modification	211 (53.1%)	244 (60.0%)	84 (65.6%)	97 (77.6%)	29 (63.0%)	38 (79.2%)
AE resulting in death	10 (2.5%)	8 (2.0%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	-	-
AE during pertuzumab infusion	20 (5.0%)	36 (8.8%)	5 (3.9%)	5 (4.0%)	1 (2.2%)	1 (2.1%)
NCI CTCAE Grade \geq 3	1 (0.3%)	1 (0.2%)	-	-	-	-

- 중증 위해사례 발생은 시험군군에서 대조군보다 높게 나타났으며, 두 군간 발생률의 차이는 아시아인에서 도드라졌다. 이는 3 등급이상의 혈액 및 림프계 질환(주로 호중구 감소증 및 열성 호중구 감소증)의 높은 발생에 기인함
 - 다른 퍼제타 임상(NEOSPHERE)의 자료 분석결과 아시아인에서 열성호중구 감소증 발생이 높았으나 이는 도세탁셀 포함 여부와 관련이 있었음

% of patients experiencing an event								
	White				Asian			
	T+D n=80	Ptz+T+D n=77	Ptz+T n=79	Ptz+D n=60	T+D n=25	Ptz+T+D n=24	Ptz+T n=23	Ptz+D n=24
Leukopenia (SMQ)	71%	48%	0	58%	84%	83%	4.3%	92%
Febrile neutropenia (PT)	9%	8%	0	7%	4%	8%	0	13%

- WO20698/TOC4129g 임상에서 나타난 차이는 아시아인의 낮은 체표면적으로 인한 도세탁셀 노출도와 관련이 있는 것으로 사료됨. 분석결과 낮은 체중 및 BMI군에서 시험군과 대조군간 열성 호중구감소증 차이가 도드라짐. 여러 문헌에 따르면 BMI가 항암요법의 독성 차이의 원인으로 보고되고 있음.
- WO20698/TOC4129g 임상에서 도세탁셀 투여용량 분석 시
 - : 도세탁셀 용량은 75mg/m²에서 100mg/m²으로 증량할 수 있도록 되어 있었으나 아시아인중 6명만 100mg/m²으로 증량하였고, 대부분의 아시아 시험대상자는 75mg/m² (또는 그 이하) 용량으로 투여하였음.
- 시험 중단에 이르게 한 위해반응 비율은 아시아인에서 높았으나 전체적으로 시험군과 대조군간 비슷하였으며, 사망에 이르는 위해반응 및 퍼제타 주입 중 위해반응은 아시아인에서 낮았음

3. 결론

- 약물특성
 - 유방암 환자에서 발현되는 HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)를 표적으로 하는 단클론항체임
- ICH E5에 따른 평가
 - ICH E5에 따른 전반적인 약물 감수성 평가 결과, 단백질 의약품의 특성에 따른 인종 간 약물 감수성 차이는 없을 것으로 예상됨
- 약리평가
 - 일본인과 서양인의 단회투여 용량증량 1상 임상시험 결과 일본인에서 약간 낮은 노출도를 보였으나 절대 투여량으로 보정한 경우 유사하였음
- 한국인 임상평가
 - 도세탁셀 용량은 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 에서 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 증량할 수 있도록 되어있었으나 대부분의 아시아 시험대상자는 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (또는 그 이하) 용량으로 투여하였음
 - 열성 호중구 감소증을 경험한 비율이 아시아 시험대상자에서 높았으며 위약 투여군과 비교하여 시험약 투여군에서 높았음
- 전반적인 의견
 - 도세탁셀의 투여 용량과 관련하여, 아시아인에서 도세탁셀 투여용량에 대한 정보를 사용상의 주의사항에 다음과 같이 반영하였음
 - * 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 아시아인의 경우 도세탁셀 용량을 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 으로 증량한 피험자는 적었다(이 약-투여군 1%, 위약-투여군 4%)
 - 사용상의 주의사항에 다음 내용을 추가하도록 하였음
 - * 열성 호중구감소증: 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 두 투여군의 시험대상자 대부분은 적어도 한 번의 백혈구 감소를 경험하였으며 (이 약-투여군에서 62.4%, 위약-투여군에서 58.2%), 이들 중 대부분은 호중구 감소였다. 열성 호중구감소증은 이 약-투여군의 13.8%, 위약-투여군의 7.6% 환자에서 발생했다. 두 투여군에서, 열성 호중구감소증을 경험한 환자의 비율은 치료의 최초 주기에서 가장 높았으며, 그 이후에는 점진적으로 감소하였다. 열성 호중구감소증은 다른 인종 및 다른 지역의 시험대상자와 비교할 때 두 투여군에서 아시아 환자의 빈도가 높았다. 아시아 시험대상자 중에서, 열성 호중구감소의 빈도는 위약-투여군(12%)과 비교하여 이 약-투여군(26%)이 높았다.

IV. 맺음말

우리나라는 품목허가신청(NDA)과 분리하여 임상시험계획승인신청(IND) 제도를 도입한 이후로 우리나라가 참여하는 다국가임상시험이 꾸준히 증가하였다.

ICH E5 가이드라인의 기본 취지는 중복적인 임상시험을 최소화하여 의약품의 신속한 공급을 목적으로 하고 있다. 이에 가교시험을 결정할 때는 한국인에서의 적정 약물요법을 위해 가장 적절한 정보를 얻을 수 있는 과학적이고 합리적인 내용의 임상시험을 선택하는 것이 필요하다. ‘가교자료 평가 가이드라인’은 외국임상자료와 가교자료에서 약물의 특성, 약동학, 약력학, 용량반응 시험, 안전성·유효성 평가, 민족적 감수성 비교 등을 통해 한국인에서의 적절한 용량을 결정을 제안하고 있다. 따라서, 다국가임상시험자료 등의 타당한 근거자료(예컨대, 백인과 일본 등 아시아 인종간의 약동학 파라미터 비교 결과 등 참고할 수 있는 자료)를 통해 민족간 약물 반응차이를 사전에 고려하여 한국인에서의 약동학·약력학시험, 용량반응시험 등의 가교시험 필요여부를 결정하고 한국인에서 적절한 용량 적용이 평가되도록 관련 규정을 명확히 할 필요가 있다.

ICH E5를 통해 가교제도가 도입되었음에도 불구하고 여전히 가교시험 또는 가교자료의 분석에 대한 일반화된 통계적 방법론에 대한 일치된 논의가 없는 실정이다. 하지만 외국 자료를 통해 국내 적용 시 민족간 비교가 가능한 충분한 시험대상자 수를 확보하는 것은 필요하므로, 규제 당국과 사전에 임상시험설계에 대하여 논의의 기회를 가질 것을 권고한다.

앞으로 보다 발전된 방향으로 다국가 임상시험자료를 이용하여 가교자료에 활용하기 위해서는 규제당국뿐만 아니라 학계와 업계가 함께 노력을 기울여야 하겠다.

“가교자료 심사사례집”

발행일	2024년 11월
발행인	식품의약품안전평가원장 강 석 연
편집위원장	의약품심사부장 김 영 립
편집위원	의약품심사부 순환신경계약품과 김소희, 주정훈, 서현옥, 김정현, 김지명, 현양진, 배수영, 변지영, 조혜영, 강선경
도움주신분	식품의약품안전평가원 중앙항생약품과, 약효동등성과, 유전자재조합의약품과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부



【공직자 부조리 및 공익신고안내】

**** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.**

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너