

등록번호
C0-2015-2-001



가교자료 심사사례집

2015.1



식품의약품안전평가원
의약품심사부, 바이오생약심사부

본 심사사례집은 의약품 신약 품목허가 시 제출하는 가교자료에 대하여 쉽게 이해하도록 심사사례를 소개한 것으로써 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

또한, 본 사례집은 현재의 의약품 신약 품목허가 시 개별적인 가교자료 심사에 대한 내용을 기술하고 있는 것으로써 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 개별 사항에 따라 다르게 평가될 수 있음을 알려드립니다.

목 차

I. 서론	1
1. 목적	1
2. 배경	1
II. 일반적 사항	2
1. 자료의 형태	2
2. 연구 대상자 수	2
3. 외국인과 한국인 비교분석	3
III. 신약 가교자료 심사현황	4
1. 신약 가교자료 제출현황	4
2. 가교자료 제출면제 (5년 통합)	4
3. 가교자료에 포함된 임상시험자료 종류	5
4. 다국가임상시험 참여 시험대상자 수	6
IV. 신약 가교자료 심사사례	7
1. 가교자료 심사사례 (1)	8
2. 가교자료 심사사례 (2)	21
3. 가교자료 심사사례 (3)	31
4. 가교자료 심사사례 (4)	46
5. 가교자료 심사사례 (5)	60
6. 가교자료 심사사례 (6)	72
7. 가교자료 심사사례 (7)	80
V. 맺음말	84

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 정보를 공유하고 관련 업무에 실질적인 도움을 주기 위하여 마련하였다.

2. 배경

1998년 미국, 유럽연합, 일본으로 구성된 ICH에서 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. 그런데, 2002년 우리나라가 임상시험계획승인신청(IND)을 품목허가신청(NDA)과 분리함에 따라 우리나라가 참여하는 다국가임상시험이 꾸준히 증가하고 있으며, 또한 최근에는 개발 초기 단계의 임상시험 참여도 늘어나고 있다. 이에 따라 다국가임상시험에서 얻어진 한국인 자료를 이용하여 가교자료로 활용하고 있다.

그러나, 현재까지 민족적 요인에 대한 평가를 위한 통계적 방법론이 미흡하고 임상시험 설계에 대한 이해가 부족한 실정이다.

-
- 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 질의 및 응답’ (2006년), ‘가교자료평가 가이드라인’ (2008년)

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 다국가임상시험 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 시험 대상자 수가 지나치게 많아질 경우, 적절한 약력학적 결과변수(pharmacodynamic 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.

다국가임상시험을 활용하여 민족적 요인을 평가하고자 하는 경우 민족간 차이와 그 경향을 비교할 수 있는 충분한 수의 시험대상자가 포함되어야 한다. 그러나 통계적 방법론이 실제적으로 많이 개발되어 있지 않기 때문에 다국가임상시험에서 민족적 요인을 평가하기 위한 임상시험 설계에 대한 이해가 부족한 실정이며 연구 대상자 수를 정하기 위한 접근 방법도 명확하지 않다.

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

다만, 2006년부터 2008년까지 국내 허가된 신약의 가교자료 중 다국가임상시험을 통하여 한국인 자료를 얻은 임상시험의 시험대상자 중 한국인은 평균 24.3%(6.1%~67.5%) 포함되었으며 해당 약물의 특성, 적응증, 평가변수 등에 따라 다양하였다. 최근 5년(2009년 ~ 2013년)간의 자료에서 한국인 참여비율은 평균 15.9% 이었다.

3. 외국인과 한국인 비교분석

다국가임상시험을 통해 민족적 요인을 평가 시 소그룹분석자료를 이용하는데 각 지역별(인종별) 신뢰구간을 이용하여 임상시험 전체의 전반적인 경향과 비교하였다. 이 때 한국인 대상 소그룹분석결과가 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, 세포치료제 및 유전자치료제를 제외한 화학의약품, 생물학적제제, 유전자재조합의약품에 대한 신약 가교자료 심사현황을 제공한다.

2009년 이후 5년 동안 국내에서 허가된 신약의 품목수는 <표 1>과 같다. 2009년 24개, 2010년 39개, 2011년 25개, 2012년 17개, 2013 22개 품목이 신약으로 허가되었다. 희귀의약품지정이 해제된 품목도 신약으로 지정됨으로 신약 품목수에 포함하였다.

<표 1. 신약 허가 품목수¹, 가교자료 제출 및 면제 품목수>

신약 허가 품목수	'09	'10	'11	'12	'13
계	24 (23)	39 (37)	25 (21)	17 (13)	22 (16)
가교자료 제출 품목수	16 (15)	28 (26)	18 (14)	8 (5)	15 (11)
가교자료 제출면제 품목수	8 (8)	11 (11)	7 (7)	9 (8)	7 (5)

¹ 신약 허가 이후 취하된 품목 포함 ('09년 4품목 허가 후 취하)

희귀의약품 지정이 해제된 신약 품목 포함 ('09 희귀해제 신약 4품목, '10년 희귀해제 신약 2품목)
괄호()는 일반화학의약품 품목

2. 가교자료 제출면제 (5년 통합)

5년 통합된 자료의 가교자료 제출면제 사유를 <표 2>에 제시하였다. 주요 면제요건은 국내 개발신약, 국소적용 의약품이었고, 희귀의약품 지정이 해제된 품목, 표준요법 등에 실패한 경우 사용하는 항암제, 에이즈치료제 순으로 면제요건에 해당하여 가교자료 제출을 면제받았다.

<표 2. 신약 가교자료 제출면제요건 품목수>

가교자료 제출면제요건	품목수
희귀의약품 지정이 해제된 품목	6
에이즈치료제	3
항암제 (표준요법이 없는 경우 또는 표준요법 등에 실패한 경우)	5
국내 개발신약	14
진단용의약품	2
국소적용 목적으로 전신효과를 나타내지 않는 의약품	10
기타	2
총	42개 품목

3. 가교자료에 포함된 임상시험자료 종류

가교자료에 포함된 임상시험자료 종류를 알아보기 위하여 함량과 제형이 다른 품목이지만 동일한 가교자료를 제출한 경우는 1건의 가교자료제출로 표시하였다. 가교자료가 제출된 경우 한국인에 대한 가교자료를 작성하기 위하여 활용한 주요 임상시험자료 종류를 다국가임상시험에 참여한 경우와 국내 임상시험을 실시한 경우로 구분하고 해당 임상시험 단계를 <표 3>에 제시하였다. 2009년에는 국내에서 실시한 임상시험으로 가교자료를 제출한 경우가 많았으나, 이후 다국가임상시험에 참여하여 가교자료를 제출한 경우가 늘어나고 있다.

<표 3. 신약 가교자료 제출 임상시험자료 종류¹⁾>

가교자료 형태		'09	'10	'11	'12	'13
계		13 ²⁾ (11)	13 ³⁾ (11)	13 (11)	6 (3)	9 (6)
다국가 임상시험 참여	3상					
	pivotal	2 (2)	3 (3)	7 (6)	2 (1)	3 (1)
	non-pivotal	1 (1)	2 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
	1상		1 (1)			
국내 임상시험 실시	3상	7 (6)	2 (1)		3 (1)	3 (2)
	1상	3 (3)	5 (5)	3 (3)		1 (2)

¹⁾ 다수의 다국가임상시험 3상시험에 참여한 경우 1건으로 표시함

괄호()는 일반화학의약품 품목

²⁾ 2009년 1품목의 경우 국내1상과 국내3상을 모두 제출

³⁾ 2010년 1품목의 경우 국내1상과 다국가1상을 모두 제출, 1품목의 경우 국내1상과 국내3상을 모두 제출

4. 다국가임상시험 참여 시험대상자 수

4.1. 다국가임상시험 참여 한국인 비율

가교자료 작성을 위하여 임상시험자료로 활용한 다국가 3상임상시험에 참여한 한국인 시험대상자 수 비율을 <표 4>에 제시하였다. 가교자료로 활용한 개개의 다국가임상시험에 참여한 한국인 시험대상자 비율은 15.9%이며, pivotal 임상시험에 참여한 비율은 10.0%, non-pivotal 임상시험에 참여한 비율은 26.8%였다. non-pivotal 임상시험은 주로 아시아에서 실시한 임상시험이었다. 한국인 시험대상자 수 비율은 개별 임상시험에 대한 것으로, 실제 가교자료 제출 시 여러개의 임상시험을 제출한 경우가 포함되어 있다.

<표 4. 다국가 3상임상시험 참여 한국인 시험대상자 수 비율>

다국가 3상임상시험 참여	한국인 시험대상자 수 비율(%) ¹ (min, max)
계	15.9% (0.6, 50.5)
pivotal 시험	10.0% (0.6, 42.3)
non-pivotal 시험	26.8% (2.3, 50.5)

¹ 각 개별 임상시험의 한국인 참여비율 평균

IV. 신약 가교자료 심사사례

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

화학의약품 5품목과 유전자재조합의약품 2품목으로 총 7품목의 가교자료 심사 사례를 제시하고 있다.

■ 가교자료 심사사례 (1)

1. 제품개요

- 분류번호 : 396(당뇨병용제)
- 효능효과 : 제2형 당뇨병 치료제

① 회사명	한국다케다제약(주)		
② 제품명	네시나정6.25밀리그램 네시나정12.5밀리그램 네시나정25밀리그램(알로글립틴벤조산염)	③ 구분	396(당뇨병용제)
④ 원료약품분량 (주성분)	<ul style="list-style-type: none"> • 6.25mg 정제 : 1정 중 알로글립틴벤조산염 8.5 밀리그램 (알로글립틴으로서 6.25밀리그램) • 12.5mg 정제 : 1정 중 알로글립틴벤조산염 17 밀리그램 (알로글립틴으로서 12.5밀리그램) • 25mg 정제 : 1정 중 알로글립틴벤조산염 34 밀리그램 (알로글립틴으로서 25밀리그램) 		
⑤ 성상	<ul style="list-style-type: none"> • 6.25mg 정제 : 밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정 • 12.5mg 정제 : 밝은 노란색의 타원형 필름코팅정 • 25mg 정제 : 연노란색의 타원형 필름코팅정 		
⑥ 효능·효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 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.		

	<p>신장애환자 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 50\text{mL/min}$) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $30 \leq \sim < 50\text{mL/min}$) : 이 약 12.5mg을 1일 1회 투여한다. - 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $< 30\text{mL/min}$) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장애 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 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 사용현황</p> <ul style="list-style-type: none"> · 일본의약품집 수재 (2011) · NESINA FDA 승인 (2013.01.25) <p>※ 참고 : 일본 허가 근거로 국내 수입품목 허가 신청</p>

2. 가교자료평가

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 건강한 시험대상자에게 6.25mg부터 최대 100mg 단회 투여, 제2형 당뇨병 환자에게 25mg부터 최대 400mg 반복 투여 후에 선형 약동학(AUC 및 Cmax)에 대한 용량-비례성이 확인됨
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 건강한 시험대상자에게 단회 투여시 25mg부터 최대 800mg까지 그리고 제2형 당뇨병 환자에게 반복 투여시 25mg부터 최대 400mg까지 완만한 선형 약력학(DPP-4 억제정도 ; Emax, E _{24h} (%inhibition)) 직선이 나타남
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 제2상 임상시험에서 12주 동안 12.5mg부터 100mg까지 반복 투여한 치료군에서 위약에 비해 유의한 치료효과가 관찰되었으며, 제2형 당뇨병이 있는 환자에서 2주 동안 최대 400mg 1일 1회 반복 투여시에 유효성과 안전성이 확인됨

	Less	More likely	Comments
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 가진다. 백인 및 아시아인 모집단에서 CYP2D6의 poor-대사자 비율이 각각 약 7-10% 및 1% 미만인 점을 고려시, 대사 효소의 유전적 다형성에 의해 영향을 받을 가능성이 낮다.
Bioavailability	<u>high</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 알로글립틴 25mg은 절대 생체이용율은 거의 100%로서, 알로글립틴은 중등도 또는 높은 투과성을 가지는 것으로 알려져 있다. 음식물은 알로글립틴 약동학(AUC, Cmax)에 영향을 주지 않았다.
Protein binding	<u>Low</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 인체에서 20% 정도의 낮은 단백 결합이 확인되었다.
Drug interaction	<u>Little</u>	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 않았다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> 전신적 작용기전(DPP-4 저해제)
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음
Multiple co-medication	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> 당뇨병이 있는 환자에서 다양한 약물과 병용하여 투여할 가능성이 많음

2-2. 한국인 참여 임상시험

구분	국내 임상시험 (1상 약동-약력학 임상시험)
pivotal 여부	non-pivotal
대상환자	건강한 한국인
대상약물	위약 : 이 약 12.5mg : 이 약 25mg : 이 약 50mg
투여방법 및 기간	단회투여 7일간 반복투여 (1일 1회 투여)
시험대상자 분석 세트	48명 (군당 16명)

약동학 평가결과	1. 일차 평가변수				
	- $AUC_{(0-24)}$, $AUC_{(0-inf)}$, C_{max} , CL/F , $T_{1/2}$, T_{max}				
	2. 시험결과				
	- 단회투여 결과				
	<건강한 한국인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg의 단회용량 투여 후에 알로글립틴 약동학 파라미터의 요약>				
	알로글립틴 12.5mg 알로글립틴 25mg 알로글립틴 50mg				
	파라미터 (단위)	통계량^(a)	n=12	n=12	n=12
	혈장				
	Tmax (hr)	중앙값	1.49	1.01	3.00
		범위	1.00-6.00	0.52-3.03	0.52-6.08
	Cmax (ng/mL)	평균 (SD)	55.28 █████	114.08 █████	246.00 █████
		기하 평균	54.35	109.71	235.47
		%CV	█	█	█
	AUC(0-t _{lqc}) (ng-hr/mL)	평균 (SD)	837.78 █████	1587.16 █████	3194.25 █████
		기하 평균	834.72	1568.57	3160.37
		%CV	█	█	█
	AUC(0-inf) (ng-hr/mL)	평균 (SD)	895.28 █████	1674.88 █████	3306.68 █████
		기하 평균	892.11	1652.75	3270.89
		%CV	█	█	█
	AUC(0-24) (ng-hr/mL)	평균 (SD)	601.65 █████	1174.76 █████	2488.48 █████
		기하 평균	597.14	1162.65	2458.99
		%CV	█	█	█
	T1/2 (hr)	평균 (SD)	20.67 █████	19.45 █████	17.00 █████
		%CV	█	█	█
	CL/F (L/hr)	평균 (SD)	14.06 (1.241)	15.30 (2.291)	15.44 (2.214)
%CV		█	15	14	
Vz/F (L)	평균 (SD)	419.06 █████	427.05 █████	377.76 █████	
	%CV	█	█	█	
뇨					
Ae(0-24) (mg)	평균 (SD)	5.11 █████	12.55 █████	25.91 █████	
	%CV	█	█	█	
Ae(0-72) (mg)	평균 (SD)	6.73 █████	16.04 █████	32.30 █████	
	%CV	█	█	█	
Fe(0-24) (%)	평균 (SD)	40.84 █████	50.20 █████	51.82 █████	
	%CV	█	█	█	
Fe(0-72) (%)	평균 (SD)	53.80 █████	64.14 █████	64.61 █████	
	%CV	█	█	█	
CLr(0-24) (L/hr)	평균 (SD)	8.56 █████	10.94 █████	10.54 █████	
	%CV	█	█	█	
(a) 달리 언급하지 않는 한, 산술 평균을 제시					

- 반복투여 결과

<건강한 한국인 시험대상자에게 7일간 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg QD 투여 후에 알로글립틴 약동학 파라미터의 요약>

파라미터 (단위)	통계량 ^(a)	알로글립틴 12.5mg n=12	알로글립틴 25mg n=12	알로글립틴 50mg n=12
혈장				
Tmax (hr)	중앙값	1.02	2.00	1.02
	범위	0.97-6.00	0.98-6.00	0.48-4.00
Cmax (ng/mL)	평균 (SD)	75.38	154.83	335.36
	기하 평균	74.01	151.25	330.33
	%CV			
Cavg (ng/mL)	평균 (SD)	35.09	67.73	141.22
	기하 평균	34.93	66.27	140.30
	%CV			
Cmin (ng/mL)	평균 (SD)	14.22	27.02	46.74
	기하 평균	14.07	25.48	46.29
	%CV			
AUC(0-24) (ng·hr/mL)	평균 (SD)	842.17	1625.58	3389.21
	기하 평균	838.35	1590.44	3367.11
	%CV			
R (Cmax)	평균 (SD)	1.37	1.40	1.49
	%CV			
R (AUC)	평균 (SD)	1.41	1.37	1.37
	%CV			
CLss/F (L/hr)	평균 (SD)	14.98	16.00	14.95
	%CV			
뇨				
Ae(0-24) (mg)	평균 (SD)	8.27	15.40	34.05
	%CV			
Fe(0-24) (%)	평균 (SD)	66.14	61.60	68.09
	%CV			
CLr(0-24) (L/hr)	평균 (SD)	9.92	9.81	10.17
	%CV			

(a) 달리 언급하지 않는 한, 산술 평균을 제시

1. 평가변수

- 단회 투여 및 반복 투여 후 혈장 DPP-4 억제 약력학 평가 :
 AUEC(0-24)(시간 0 부터 투여 후 24 시간까지 약력학 효과 곡선하면적),
 Emax(관찰된 최대 효과), E24(투여 후 24 시간에 관찰된 효과),
 Temax(관찰된 최대 효과에 도달하는 시간)

**약력학
평가결과**

2. 시험결과

- 단회투여 및 반복투여 결과

<건강한 한국인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg 단회 및 반복용량 투여 후 약력학 파라미터의 요약>

파라미터 (단위)	통계량	단회·투여 알로글립틴			반복·투여 알로글립틴		
		12.5mg n=12	25mg n=12	50mg n=12	12.5mg n=12	25mg n=12	50mg n=12
AUEC(0-24) (%억제·시간)	평균	1757.48	1921.23	2125.22	1907.30	2030.66	2208.20
	SD	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	%CV	█	█	█	█	█	█
Emax (%억제)	평균	86.40	92.13	95.73	89.83	93.31	96.50
	SD	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	%CV	█	█	█	█	█	█
E24 (%억제)	평균	60.18	68.37	81.28	66.92	74.18	85.60
	SD	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	%CV	█	█	█	█	█	█
Temax (hr)	중앙값	1.98	1.00	3.01	1.00	2.00	1.02
	범위	1.00-6.00	0.50-3.00	0.50-6.00	0.52-6.00	0.98-6.00	0.48-6.02

· 혈장 DPP-4 활성 억제 백분율은 단회투여에 비해 반복투여 후에 더 높았으며, 두 치료요법 모두에서 용량 증가에 따라 증가하였다. 알로글립틴의 단회용량 투여 후에 평균 Emax 수치는 86.4%~95.7% 범위였고, 반복용량 투여 후에는 89.8%~96.5% 범위였다. 혈장 DPP-4 활성의 억제는 투여 후 24 시간에 > 60%였고, E24는 알로글립틴의 단회용량 투여 후에 60.2%~81.3% 범위, 반복용량 투여 후에 66.9%~85.6% 범위였다.

**안전성
평가결과**

1. 평가변수

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

2. 시험결과

· 건강한 한국인 시험대상자에 대한 알로글립틴 임상시험에서 중대한 이상반응을 경험한 시험대상자는 없었다. 임상시험 도중에 적어도 1 건의 이상반응을 경험한 시험대상자의 수는 알로글립틴과 위약군에서 비슷하였다. 총 48명의 시험대상자 중에서, 8명의 시험대상자(16.7%)가 시험약(위약 포함)과 관련된 것으로 간주된 16건의 이상반응을 경험하였다. 관련된 이상반응은 각각 위약군에서 2명의 시험대상자 (16.7%, 7건), 알로글립틴 12.5mg 군에서 2명의 시험대상자 (16.7%, 2건), 25mg 군에서 1명의 시험대상자 (8.3%, 2건), 그리고 50mg군에서 3명의 시험대상자 (25.0%, 5건)에서 발생하였다. 어느 치료군에서든 2명이 넘는 유일한 이상반응은 알로글립틴 50mg군에서 2명의 시험대상자가 보고한 오심이었지만, 위약군에서도 1명의 시험대상자가 오심을 보고하였다. 용량-의존적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, ECG, 임상검사실 검사, 활력징후 및 신체 검사 소견에서 기타 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

2-3. 가교자료에서 사용된 임상시험 약동학 및 약력학 결과 비교

- 건강한 US 및 일본인 시험대상자에게 알로글립틴 12.5, 25 또는 50mg 단회 혹은 반복 용량을 투여한 이전 약동학 및 약력학 임상시험으로부터 US 및 일본인 자료를 통합하여, 한국인 임상시험 결과와 비교하였다.

1) 국내 임상시험의 결과와 일본 및 US 에서 수행된 임상시험의 주요 약동학 결과 비교

<표. 단회투여 후에 가교자료의 약동학 파라미터 요약>

파라미터	용량군	한국 (a)		일본 (b)		US (c)		일본 + US	
		N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)
Cmax (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
Cmax/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·hr/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
Cmax/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
Cmax/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. 반복 투여 후에 가교 자료의 약동학 파라미터 요약>

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

(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 모델을 수행하였다.

<표. 한국, 일본 및 US모집단 간에 알로글립틴 단회 경구 투여 후에 용량 보정 Cmax 및 AUC(0-inf)의 비교>

파라미터	LS평균			한국 Vs. 일본	한국 Vs. US	한국 Vs. (일본+US)
	한국	일본	US	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)
Cmax/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

- 단회-용량 투여 후에, 용량-표준화 Cmax 는 일본인 시험대상자에 비해 한국인에서 약 24% 낮았으며, 일본인 및 US 시험대상자 통합 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 15% 낮았지만, 한국인 시험대상자와 US 시험대상자 간에는 비슷하였다. 용량-표준화 AUC(0-inf) 는 한국인 시험대상자와 일본, US 및 일본인과 US 통합 시험대상자 간에 비슷하였다.

<표. 한국, 일본 및 US모집단 간에 알로글립틴 반복 경구 투여 후에 용량 보정 Cmax 및 AUC(0-24)의 비교>

파라미터	LS평균			한국 Vs. 일본	한국 Vs. US	한국 Vs. (일본+US)
	한국	일본	US	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)	GMR (90% CI)
Cmax/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(0-24)/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

- 반복-용량 투여 후에, 용량-표준화 Cmax 는 일본인 시험대상자에 비해 한국인에서 약 24% 낮았지만, 한국인과 US 시험대상자, 그리고 한국인 시험대상자와 일본인 및 US 통합 시험대상자 간에는 비슷하였다. 용량-표준화 AUC(0-24)는 한국인과 일본인 시험대상자, 한국인 시험대상자와 일본인 및 US 통합 시험대상자 간에는 비슷했지만, 한국인 시험대상자에서 US 시험대상자보다 약 23% 높았다.
- 상기 결과를 모두 고려하여, 시험약인 알로글립틴은 한국인, 일본인 및 US 모집단에서 12.5 - 50 mg 용량 범위에서 비슷한 약동학 특성을 나타내는 것으로 결정되었다.

2) 가교자료 임상시험의 약력학 평가 결과 비교

- 건강한 한국인 시험대상자에서 수행된 임상시험에서 측정된 약력학 생체표지자를 건강한 일본인 및 US 시험대상자에서 수행된 임상시험에서 측정된 생체표지자와 비교하였다.

<표. 단회 투여 후에 가교 자료의 약력학 파라미터 요약>

파라미터	용량군	한국 (a)		일본 (b)		US (c)		일본 +US	
		N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)	N	(SD)
Emax (%억제)	12.5	12	86.4	31	92.5				
	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
E24 (%억제)	12.5	12	60.2	31	76.4				
	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. 반복 투여 후에 가교 자료의 약력학 파라미터 요약>

파라미터	용량군	한국 (a)		일본 (b)		US (c)		일본 +US	
		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

- PD 파라미터에 대해 국가를 고정 효과로 한 분산분석 모델을 수행하였다.

<표4.k 한국, 일본 및 US모집단 간에 알로글립틴 단회 경구 투여 후에 약력학 파라미터 비교>

파라미터	용량군				한국 Vs. 일본	한국 Vs. US	한국 Vs. (일본+US)
		한국 (a)	일본 (b)	US (c)	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. 한국, 일본 및 US모집단 간에 알로글립틴 반복 경구 투여 후에
약력학 파라미터 비교>**

파라미터	용량 군	한국 (a)	일본 (b)	US (c)	한국 Vs. 일본	한국 Vs. US	한국 Vs. (일본+US)
					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

- 단회 (>86% 억제) 및 1 일 1 회 용량 (93% 억제) 투여 후에 DPP-4 활성의 최대 억제(Emax)는 한국, US 및 일본인 시험대상자 간에 비슷하였다. AUEC(0-24) 수치 또한 세 모집단간에 비슷하였다. 투여 후 24 시간에 DPP-4 억제 (E24)는 단회 투여 후에 60%를 초과했으며, US 또는 일본인 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 ~3% - 16% 낮았다. 반복 투여 후에 E24는 74%를 초과했으며 US 또는 일본인 시험대상자에 비해 한국인 시험대상자에서 ~3 - 9% 낮았다. 그러나 이러한 차이는 임상적으로 유의한 것으로 여겨지지 않는다.
- 상기 결과를 모두 고려하여, 시험약인 알로글립틴은 한국인, 일본인 및 US 모집단에서 12.5 - 50 mg 용량 범위에서 비슷한 약력학 특성을 나타내는 것으로 결정되었다.

3. 종합적 검토의견

- 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 25mg 이다.
- 한국에서 DPP-4 억제제로서 허가된 동일한 작용 기전을 가진 의약품은 자누비아정(시타글립틴), 가브스정(비다글립틴) 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 억제제가 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 50 mg 의 단회 투여 및 반복투여는 건강한 한국인 시험대상자에서 내약성이 우수하였다. **알로글립틴에 대한 외국 임상자료는 용량 조절 없이 국내에 적용 가능할 것으로 판단된다.**

■ 가교자료 심사사례 (2)

1. 제품개요

- 분류번호 : 113(항전간제)
- 효능효과 : 부분발작의 부가요법

① 회사명	한국유씨비제약(주)		
② 제품명	빔팻정 50mg, 100mg, 150mg, 200mg (라코사미드)	③ 구분	113(항전간제)
④ 원료약품분량 (주성분)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 50mg 정제 : 1정 중 라코사미드 50mg ▪ 100mg 정제 : 1정 중 라코사미드 100mg ▪ 150mg 정제 : 1정 중 라코사미드 150mg ▪ 200mg 정제 : 1정 중 라코사미드 200mg 		
⑤ 성상	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 50mg 정제 : 타원형의 분홍색 필름코팅정 ▪ 100mg 정제 : 타원형의 암황색 필름코팅정 ▪ 150mg 정제 : 타원형의 살구색 필름코팅정 ▪ 200mg 정제 : 타원형의 청색 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>신장애 환자에서의 사용</u></p> <p>경도 및 중등도의 신장애 환자($CL_{CR} > 30\text{mL/분}$)에서 이 약의 용량조정은 필요하지 않다. 중증의 신장애 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 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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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 국내외 사용현황	<p>▷ 국외</p> <ul style="list-style-type: none"> · 미국 2008.10.28. 허가 · EMEA: 2008.08.29. 허가 - 필름코팅정: Vimpat 50mg, 100mg, 150mg, 200mg - 주사제: 10mg/ml solution for IV infusion x 20ml - 시럽제: Vimpat 15mg/ml x 200ml(EMEA), VIMPAT solution 10mg/ml('10.04.20. 허가, 미국)

2. 가교자료평가

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	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

	Less	More likely	Comments
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 200~600mg/day 용량의 임상시험에서 대체적으로 내약성 양호하였음. 600mg/day에서의 가능한 이상반응은 예측 및 관리가능함
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 투여량의 95%가 뇨로 배설되는데, 라코사미드의 40%가 미변화체로, 30%가 CYP2C19에 의한 주 대사체(O-테스메틸 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-medication	Little	<u>High</u>	· 다제 병용투여 가능성은 높으나, 약물-약물간 상호작용이 낮음

2-2. 아시아인 임상약리학

- 인종에 따른 약동학 차이를 확인하기 위한 임상시험(SP661)에서 라코사미드 200mg을 1일 2회 반복투여한 후 라코사미드(LCM)과 대사체(SPM12809)의 약동학적 파라미터를 비교하였다.
 - 라코사미드의 $AUC_{ss,\tau}$ 는 백인에 비하여 아시아인과 흑인에서 10%정도의 증가를 나타내었고 $C_{ss,max}$ 에서는 차이가 나타나지 않았다. 이외 다른 약동학적 파라미터에서도 인종에 따른 차이는 관찰되지 않았다.
 - 대사체인 SPM12809에서는 $AUC_{ss,\tau}$, $C_{ss,max}$ 가 백인에 비하여 30~50% 낮게 나타났으나, SPM12809는 약리학적 활성을 갖지 않으므로 SPM12809의 노출도 차이가 임상적 치료효과에 미치는 영향은 크지 않을 것으로 판단된다.
 - 안전성 평가에서도 인종에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

Parameter (unit)	Statistic	LCM(lacosamide)			SPM12809		
		Asian (N=12)	Black (N=12)	White (N=12)	Asian (N=12)	Black (N=12)	White (N=12)
AUC _{T,ss} (µg/mL·h)	Geometric Mean (CV%)	105.87	104.79	94.95	5.30	5.69	8.35
AUC _{T,ss,norm} (µg/mL·h·kg)		7358	7327	7322	368.6	397.5	643.8
C _{max,ss} (µg/mL·kg)		12.03	11.82	11.70	0.480	0.516	0.814
C _{max,ss,norm} (µg/mL)		836.27	826.41	902.36	33.35	36.10	62.73
t _{1/2} (h)		15.82	15.99	15.97	20.26	20.44	20.21
t _{max} (h)	Median (range)	0.8 (0.5-4)	0.5 (0.5-4)	0.8 (0.5-1.5)	2.0 (0.5-4)	2.5 (1.5-6)	1.8 (0.5-6)
Ae ₍₀₋₁₂₎ (mg)	Arithmetic mean ± SD	82.45 ^a	91.69 ^b	81.59	17.45 ^a	24.07 ^b	32.76

^a N=8

^b N=11

2-3. 한국인 참여 임상시험

구분	국내 임상시험 (1상)		
pivotal 여부	non-pivotal		
대상환자	건강한 성인 남성		
대상약물	위약 : 라코사미드 50mg : 라코사미드 100mg : 라코사미드 200mg		
투여방법 및 기간	단회투여 · 위약, 라코사미드 50, 100, 200mg		
	반복투여 · 위약, 라코사미드 100, 200mg · 1일 2회(아침, 저녁), 5일간 투여		
	<Table. Treatment administered by group>		
		Single-dose treatment Day 1, in the morning	Repeated-dose treatment 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	

시험대상자 분석 세트	안전성분석세트			
	전체	한국인	비한국인	아시아인 (한국인 제외)
	시험대상자 수(N)	48	48	-
	시험완료 시험대상자 수(N)	48	48	-
약동학 평가결과	1. 일차 평가변수 - 단회투여시 라코사미드의 $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{(0-96),norm(BW)}$, C_{max} , $C_{max,norm(BW)}$ - 반복투여시 라코사미드의 $AUC_{(0-96),ss}$, $AUC_{(0-96),ss,norm(BW)}$, $C_{max,ss}$, $C_{max,ss,norm(BW)}$ * norm(BW) : normalized by body weight			
	2. 시험결과 - 단회투여 결과			
	<Table. Pharmacokinetic parameters (geometric mean and CV [%]) of lacosamide after single-dose lacosamide for Treatment A, B and C -PKS>			
	Pharameter (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 █████
	$AUC_{(0-96),norm(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	1901.40 █████	3656.52 █████	7907.85 █████
	$AUC_{(0-96),norm(BW, dose)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	38.03 █████	36.57 █████	39.54 █████
	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	27.55 █████	52.71 █████	116.69 █████
	$AUC_{(0-\infty),norm(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	1929.69 █████	3710.04 █████	8048.26 █████
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.63 █████	2.85 █████	5.84 █████
	$C_{max,norm(BW)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}$)	114.42 █████	200.39 █████	402.92 █████
	$C_{max,norm(BW, dose)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	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	

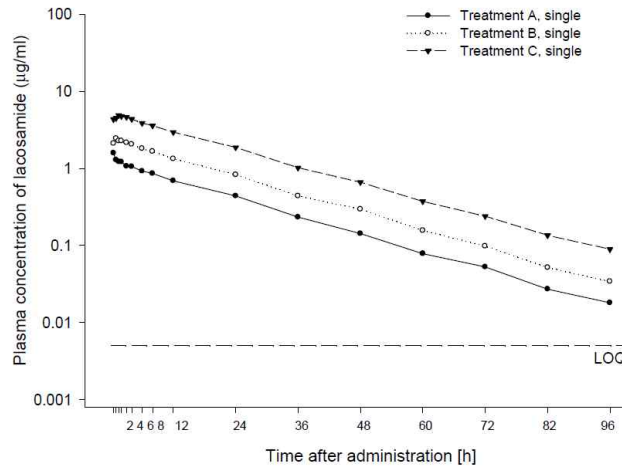
$AUC_{(0-96)}$ =Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 96 hours, $AUC_{(0-96), nom(BW)}$ =Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 96 hours normalized by body weight, $AUC_{(0-\infty)}$ = $AUC(0-t_z)$ extrapolated to infinity, $AUC_{(0-\infty), nom(BW)}$ =Area under the plasma concentration–time curve from 0 to infinity normalized 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

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

Parameter (unit)	Treatment B (N=12)	Treatment C (N=12)
$AUC_{T,SS}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	52.10 [REDACTED]	112.35 [REDACTED]
$AUC_{T,SS, nom(BW)}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}$)	3667.13 [REDACTED]	7748.98 [REDACTED]
$AUC_{T,SS, nom(BW, dose)}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	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]
$C_{max,SS,nom(BW, dose)}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{kg}/\text{mg}$)	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]
fe (%)	41.3	43.6

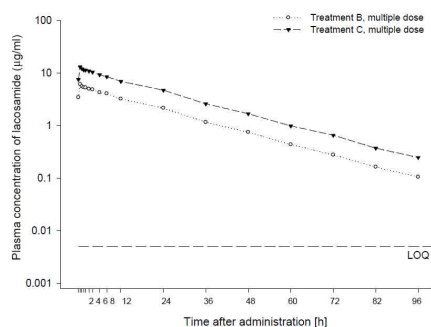
$AUC_{\tau,SS}$ =Area under the plasma concentration–time curve over a dosing interval τ at steady–state, normalized by body weight,

$AUC_{\tau,SS,nom(BW,dose)}$ =Area under the plasma concentration–time curve over a dosing interval τ 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, fe=fraction of administered drug that is excreted unchanged in urine, CV=coefficient of variation, PKS=Pharmacokinetic Set

^a. Median (range)

^b. Arithmetic mean \pm 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 \pm SD) and Figure 2.2

	<p>- 50, 100, 200mg 단회투여시 AUC 및 Cmax에서 용량비례성을 보였다.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="389 376 863 734"> <p>Figure 8:9. Dose proportionality of lacosamide after single dose of 50mg, 100mg and 200mg in Korean subjects –AUC₍₀₋₉₆₎</p> </div> <div data-bbox="895 376 1369 734"> <p>Figure 8:10. Dose proportionality of lacosamide after single dose of 50mg, 100mg, 200mg in Korean subjects –C_{max}</p> </div> </div>
<p style="text-align: center;">안전성 평가결과</p>	<p>1. 평가변수</p> <p>- 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서의 변화</p> <p>2. 시험결과</p> <p>- 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.</p> <p>- 사망이나 중대한 이상반응은 보고되지 않았으며, 이상반응으로 인한 시험중단도 발생하지 않았다.</p> <p>- 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG 결과 임상적으로 의미가 있는 변화는 관찰되지 않았다.</p>

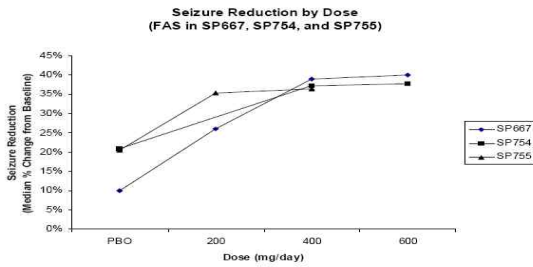
3. 종합적 검토의견

- 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 진통효과를 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,4) 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.

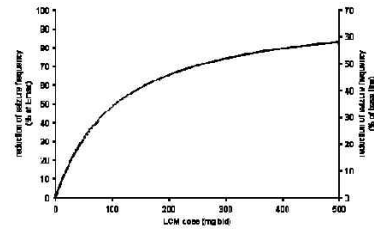
4) 해리슨내과학 제17판(대한내과학회)

- 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 <용량-발작 발생빈도 감소간 상관관계> 빈도의 중간값 % 감소>



FAS=Full Analysis Set; PBO=placebo
Data Source: 5.3.5.3.1 EP: ISE Table EP.4.5.1, ISE Table EP.5.5.1, ISE Table EP.6.5.1



LCM=lacosamide, E_{max}=maximum of the effect by LCM
* calculated based on the results of the E_{max} model according to equation given: E(AUC)=Decrease of daily number of seizures in % of base line and in % of E_{max} as function of AUC
Data source: E_{max} model with AUC50=35.9µg/mL·h and E_{max}=71%

- 가교시험으로 한국인에서의 약동학 시험을 실시하였는데, 시험결과 한국인에서도 투여용량에 따른 PK의 선형성을 확인하였다. 한국인에서 라코사미드의 AUC_{ss,t}와 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.

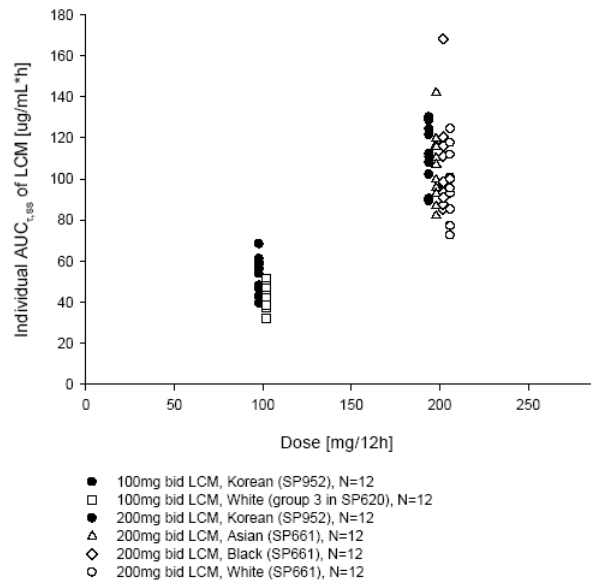
<한국인과 다른 민족 간 약동학 비교>

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 (3)

1. 제품개요

- 분류번호 : 218(동맥경화용제)
- 효능효과 : 죽상동맥경화성 사건의 예방

① 회사명	한국릴리(주)		
② 제품명	에피엔트정5, 10밀리그램 (프라수그렐염산염)	③ 구분	218(동맥경화용제)
④ 원료약품분량 (주성분)	<ul style="list-style-type: none"> • 5mg 정제 : 1정 중 프라수그렐염산염 5.49mg (프라수그렐로서 5mg) • 10mg 정제 : 1정 중 프라수그렐염산염 10.98mg (프라수그렐로서 10mg) 		
⑤ 성상	<ul style="list-style-type: none"> • 5mg 정제 : 황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제 • 10mg 정제 : 미황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제 		
⑥ 효능·효과	<p>이 약은 아스피린과 병용 투여되며, 일차적 또는 지연 관상중재시술[PCI]로 조절된급성관상동맥증후군(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.</p>		
⑦ 용법·용량	<p>1) 성인 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. 이 약을 투여하는 환자들은 매일 아스피린도 투여해야 한다(75 mg~325 mg). 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 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 제</p>		

	<p>한적이다.</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 검토키가 확립되기 전까지는 UA/NSTEMI 환자에게 투여되지 않았다. 에피엔트 치료 후 긴급 CABG가 필요했던 소수의 환자들 의 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	Thienopyridine adenosine diphosphate(ADP) 수용체 길항제로 P2Y12 수용체 에 의해 매개되는 혈소판 활성화 및 응집을 비가역적으로 저해
⑨ 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 사용현황</p> <ul style="list-style-type: none"> · EMA 허가: 2009.2.25. * 영국의약품집 수재(Efient 5, 10mg film coated tablets) · 미국 허가: 2009.7.10.

2. 가교자료평가

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 투여용량과 활성 대사체의 AUC(0-4) 및 Cmax는 선형성을 보임(5~60mg 범위)

	Less	More likely	Comments														
			<p>Dose Proportionality Analysis between 5, 10, 30, and 60 mg Prasugrel (Study TAAW)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Metabolite</th> <th>Parameters</th> <th>Power model equation</th> <th>95% CI of exponent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">R-138727</td> <td>AUC(0-t_{last}) (ng.h/mL)</td> <td>(e^{1.75})*(dose^{1.12})</td> <td>(1.09, 1.14)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-4h) (ng.h/mL)</td> <td>(e^{1.79})*(dose^{1.07})</td> <td>(1.04, 1.10)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>(e^{2.05})*(dose^{1.02})</td> <td>(0.954, 1.08)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CI: confidence interval Source: TAAW study report, Table TAAW.7.7</p>	Metabolite	Parameters	Power model equation	95% CI of exponent	R-138727	AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	(e ^{1.75})*(dose ^{1.12})	(1.09, 1.14)	AUC(0-4h) (ng.h/mL)	(e ^{1.79})*(dose ^{1.07})	(1.04, 1.10)	C _{max} (ng/mL)	(e ^{2.05})*(dose ^{1.02})	(0.954, 1.08)
Metabolite	Parameters	Power model equation	95% CI of exponent														
R-138727	AUC(0-t _{last}) (ng.h/mL)	(e ^{1.75})*(dose ^{1.12})	(1.09, 1.14)														
	AUC(0-4h) (ng.h/mL)	(e ^{1.79})*(dose ^{1.07})	(1.04, 1.10)														
	C _{max} (ng/mL)	(e ^{2.05})*(dose ^{1.02})	(0.954, 1.08)														
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 3개의 임상시험(TAAJ, TAAD, TABR)의 모 집단 PK/PD를 분석하여 혈소판 응집(IPA; inhibition of platelet aggregation)과 활성대사체의 노출과의 관계를 평가하였을 때, 약물의 혈소판 응집억제효과는 유지 용량에 따라 증가하는 경향을 보이나, 임상 상용량인 10mg 이상의 용량 및 초기 부하용량 투여시 추가적인 약효의 증대는 상대적으로 완만함 														
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 건강한 시험대상자에 대한 임상약리시험에서 프라수그렐이 단회투여시 최대 80mg까지, 1개월간 반복투여시 최대 15mg까지의 용량에서 내약성이 양호하나, TAAH시험에서 PCI를 받는 시험대상자에서 3개의 프라수그렐 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 Multiple	Extensive Single pathway	<ul style="list-style-type: none"> 프라수그렐은 전구 약물로서 신속하게 흡수되어 광범위하게 대사되며, 활성 대사체로의 전환에는 														

	Less	More likely	Comments
	<u>pathways</u>	Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 두 단계의 대사과정이 관여함 - 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 ¹⁴C-prasugrel의 79% 이상이 매우 신속하게 흡수됨 · 절대 생체 이용률 시험은 수행되지 않았음 : 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 7.4 의 인산 완충액내 4% 사람 혈청 알부민 용액에서 100 및 500 ng/mL의 농도에서 98%로 높게 나타남 · R-138727의 단백결합은 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 단백결합의 생리적 의의는 상대적으로 미미함
Drug interaction	<u>Little</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> · 프라스그렐과 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-medication	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> · 가능성이 있음

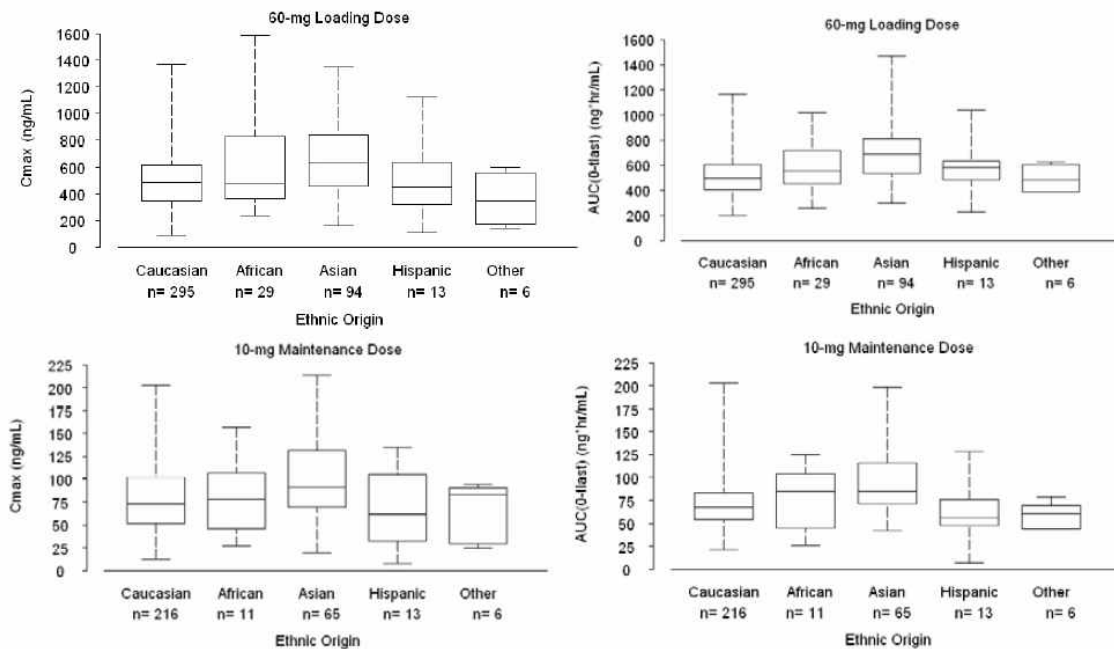
2-2. 가교자료에서 사용된 임상시험 약동학 및 약력학 결과 비교

1) 아시아인이 포함된 임상시험의 통합 분석 자료

- 인종의 영향은 시험한 16 개의 임상 약리 시험의 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 거주하는 1세대 한국인이 TABZ에 포함되었으며, TAAQ 및 TACF는 대부분 중국인을 포함하고 있다.

(1) 약동학 비교

- PK 메타 분석 결과, 아시아인에서의 $AUC_{(0-t_{last})}$ 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.



<Table. 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>

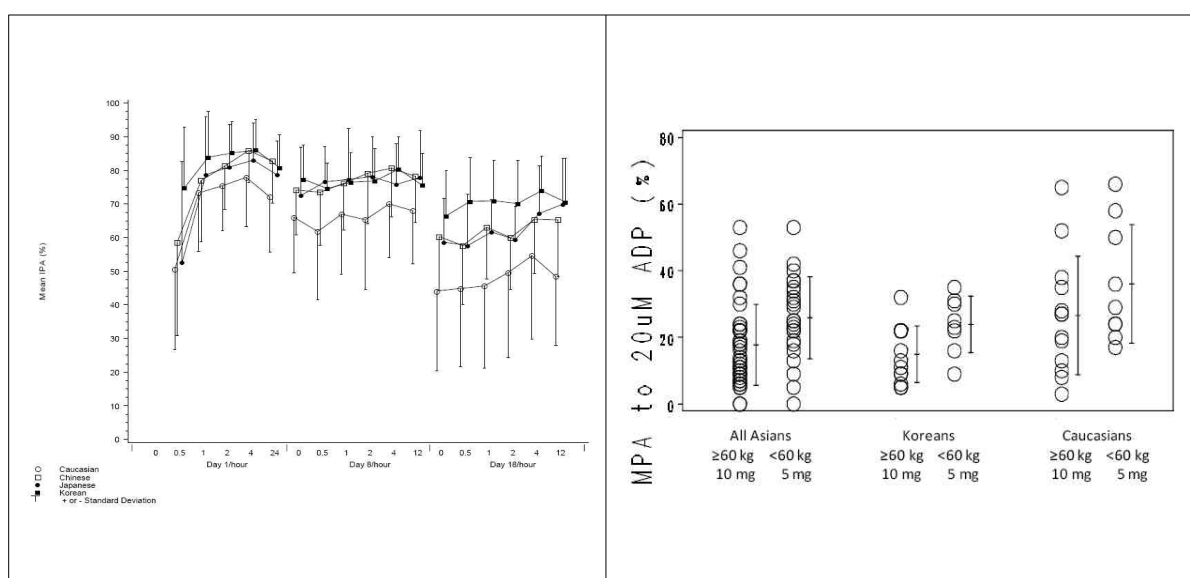
Dosing Regimen	Parameters (units)	Race	Geometric LS means (90% CI)	Asian / Caucasian ratio (90% CI)
60-mg LD	AUC(0-t _{last}) (ng·h/mL)	Caucasian	486 (427, 553)	1.34 (1.13, 1.60) ^a
		Chinese	653 (583, 733)	
		Japanese	643 (567, 730)	
		Korean	611 (533, 700)	
	C _{max} (ng/mL)	Caucasian	476 (405, 560)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

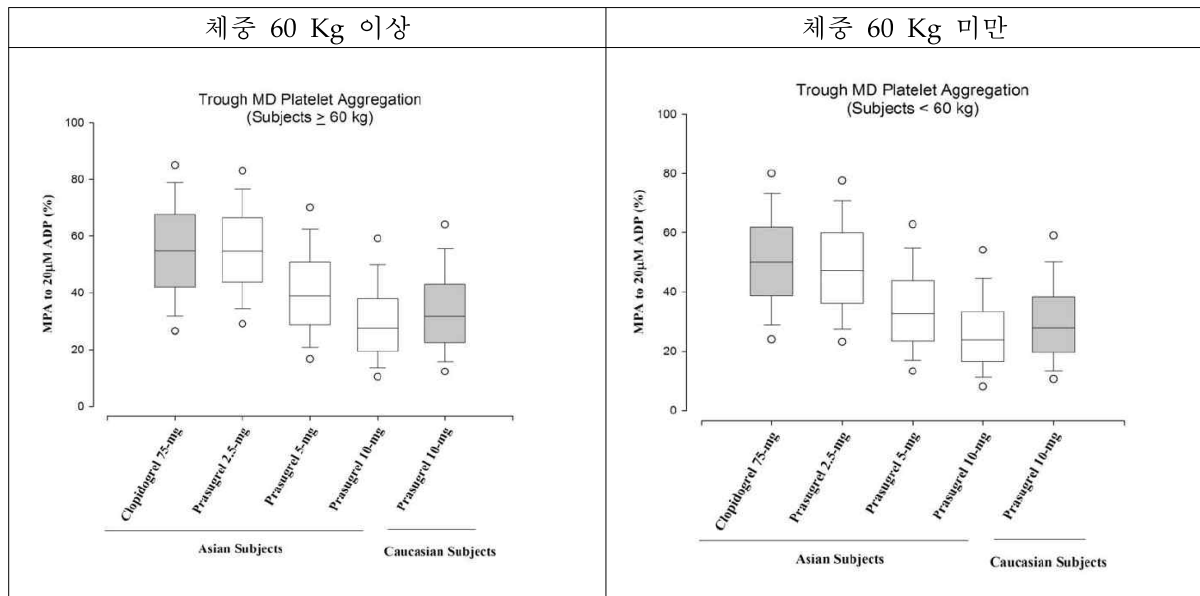
AUC(0-t_{last})=area under the plasma concentration-time curve from time zero through the sampling time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CI:confidence interval; LD=loading dose; LS=least squares; MD=maintenance dose.

^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}.

(2) 약력학 비교

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





2) 국내 임상시험 결과

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

<Table. 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

Abbreviations: CV=coefficient of variation

<Table. 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, 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

Abbreviations: N=number of subjects; PRU=P2Y₁₂reaction units; SD=standard deviation.

2-3. 한국인 참여 임상시험

1) 다국가 임상시험

구분	한국인이 포함된 다국가 임상시험 (1상)				
pivotal 여부	non-pivotal				
대상환자	건강한 성인(중국인, 일본인, 한국인, 백인)				
대상약물	프라수그렐				
투여방법 및 기간	부하용량으로 60mg을 단회투여 → 유지용량으로 1일 1회 10mg을 7일간 투여하고 이후 1일 1회 5mg을 10일간 투여				
시험대상자 분석 세트	안전성분석세트				
		전체	한국인	비한국인	아시아인 (한국인제외)
	시험대상자 수(N)	89	22	67	45
	치료완료 시험대상자 수(N)	87	21	66	44
유효성 평가결과	<p><약력학 평가></p> <p>1. 평가변수</p> <p>- 1, 8, 18일에서의 혈소판 응집력</p>				

2. 시험결과

- 코카시안에 비하여 한국인에서 혈소판 응집 저해능이 높게 나타났다.

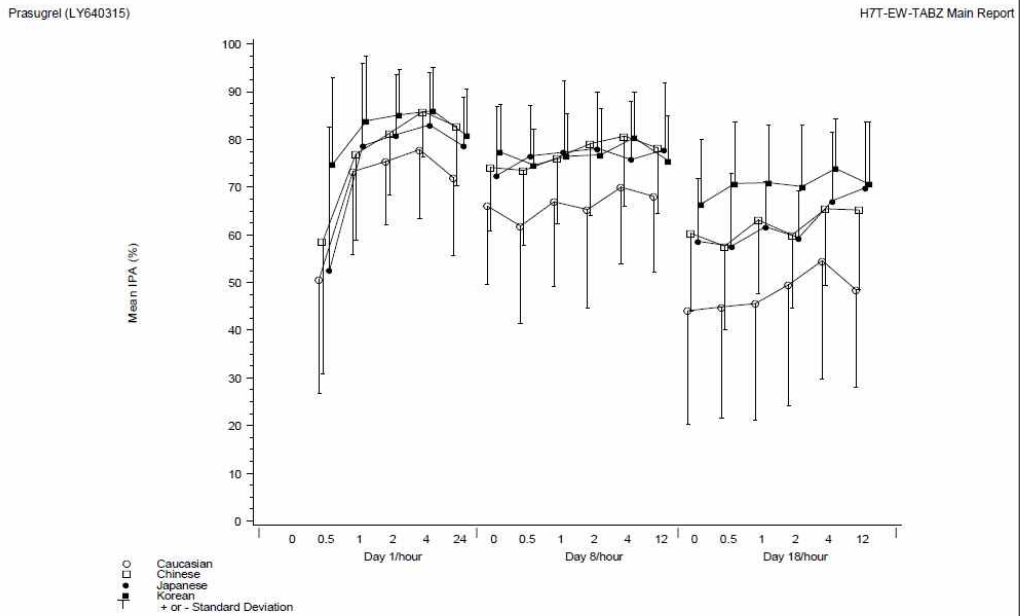


Figure TABZ.7.8. Mean IPA to 20 μM ADP (LTA) following a 60-mg LD (Day 1), 10-mg MD (Day 8), and 5-mg MD (Day 18) of prasugrel in Caucasian, Chinese, Japanese and Korean subjects.

1. 평가변수

- 혈장 중 활성대사체 및 비활성대사체의 AUC, Cmax, Tmax

2. 시험결과

- 코카시안과 한국인을 비교하였을 때, Tmax는 유사하나 AUC 및 Cmax는 증가하는 양상을 나타냈다.

Table TABZ. 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)

약동학
평가결과

Table TABZ. 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)

Table TABZ. 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

**안전성
평가결과**

1. 평가변수

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

2. 시험결과

- 코카시안에 비하여 한국인에서 이상반응의 발생빈도가 높게 나타났다.

Table TABZ. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events

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

N=Number of subjects

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

Table TABZ. 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				
Post procedural	1 [1]	12 [13]	4 [4]	14 [18]
haemorrhage	1 [1]	1 [1]	1 [1]	2 [3]
Headache		3 [3]	1 [1]	4 [4]
Somnolence	1 [1]	3 [3]	1 [1]	4 [5]
Menorrhagia		2 [2]		2 [2]
Wound haemorrhage		1 [1]	2 [2]	3 [3]
Dizziness		2 [2]		2 [2]
Dyspepsia			2 [2]	2 [2]
Acne	2 [2]			2 [2]
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		1 [1]		1 [1]
Overall total	4 [8]	13 [26]	12 [15]	18 [49]

N=Number of subjects

2) 국내 임상시험

구분	국내 임상시험 (1상)				
pivotal 여부	non-pivotal				
대상환자	건강한 성인(한국인)				
대상약물	프라수그렐				
투여방법 및 기간	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				
시험대상자 분석 세트	안전성분석세트				
		전체	한국인	비한국인	아시아 (한국인 제외)
	시험대상자 수(N)	30	30	-	-
	치료완료 시험대상자 수(N)	30	30	-	-
유효성 평가결과	<약리학 평가>				
	1. 평가변수				
	- 혈소판 응집력				
	2. 시험결과				
	Table TAQC. Summary of Arithmetic Mean (SD) VN-P2Y₁₂ PRU Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing				
		Mean (SD) PRU			
		Prasugrel (60/10mg) (N=10)	Prasugrel (30/7.5mg) (N=10)	Prasugrel (30/5mg) (N=10)	
	Timepoint				
	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=P2Y ₁₂ reaction units; SD=standard deviation.					
Table TAQC. 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
평가결과

1. 평가변수

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

2. 시험결과

Table TAQC. Comparison of Prasugrel's Active Metabolite Exposure in Korean Subjects in the Present Study and Study TABZ.

Treatment	Gremetric mean (CV%) for prasugrel's active metabolite in plasma				
	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

Table TAQC. Summary of Pharmacokinetic Parameter Estimates of R-138727 in Plasma Following a Prasugrel Loading Dose and During Prasugrel Maintenance Dosing

Treatment	Geometric Mean (CV%)				
	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

안전성
평가결과

1. 평가변수

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

2. 시험결과

- 60/10mg, 30/7.5mg, 30/5mg 투여군에서 각각 30.0, 40.0, 30.0%의 이상반응이 보고되었고, 그 중 약물과의 관계를 배제할 수 없는 이상반응은 다음과 같다.

Table TAQC. Frequency of Drug-Related Adverse Events

MedDRA preferred term	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]			Total (N=30)
	Prasugrel (60/10mg) (N=10)	Prasugrel (30/7.5mg) (N=10)	Prasugrel (30/5mg) (N=10)	
Contusion	1 [1]	1 [1]	2 [2]	4 [4]
Epistaxis	1 [1]			1 [1]
Overall total	2 [1]	1 [1]	2 [2]	5 [4]

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities;

N=number of subjects

3. 종합적 검토의견

- 프라수그렐은 티에노피리딘 계열의 항혈소판제로 경구투여시 체내에서 다양한 CYP450에 의하여 대사되어 활성대사체인 R-138727로 전환되고, R-138727는 P2Y12 수용체에 의해 매개되는 혈소판 활성화 및 응집을 비가역적으로 저해한다.
- 이 약은 아스피린과 병용투여하여 일차적 또는 지연 관상중재시술(PCI)로 조절된 급성관상 동맥증후군(ACS) 환자에서 죽상동맥경화성 사건의 예방에 사용된다.
- 혈장 단백질결합율이 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 외국인과 아시아인의 체내 노출정도가 유사하였으나,
 - 제출된 치료적 확증 임상시험에서 대조군인 클로피도그렐 투여군에 비하여 유의하게 높은 출혈경향성이 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 용법용량에 반영하였다.**
 - 75세 이상의 노인 및 60kg 이하의 환자군에 대해 이 약의 투여를 권장하지 않으며
 - 60kg 이상, 75세 미만 성인에 대해서는 환자 개별의 유의성/안전성에 따라서 의사의 판단 하에 5mg 으로 감량이 가능하다.

■ 가교자료 심사사례 (4)

1. 제품개요

- 분류번호 : 396(당뇨병용제)
- 효능효과 : 제2형 당뇨병 치료제

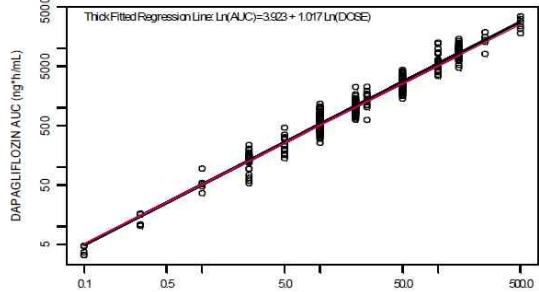
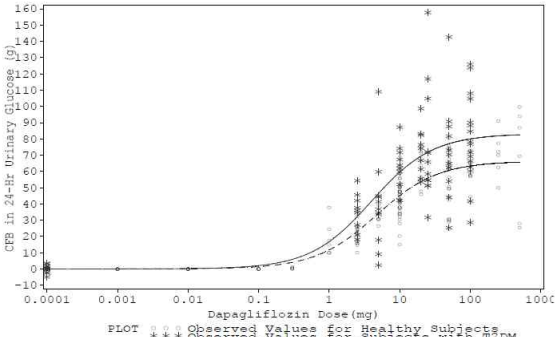
① 회사명	한국아스트라제네카(주)		
② 제품명	포시가정5밀리그램 포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물)	③ 구분	396(당뇨병용제)
④ 원료약품분량 (주성분)	<ul style="list-style-type: none"> • 5mg 정제 : 1정 중 다파글리플로진프로판디올수화물 6.15 밀리그램 (다파글리플로진으로서 5mg) • 10mg 정제 : 1정 중 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3 밀리그램 (다파글리플로진으로서 10mg) 		
⑤ 성상	<ul style="list-style-type: none"> • 5mg 정제 : 노란색의 양면이 불록한 원형의 필름코팅정제 • 10mg 정제 : 노란색의 양면이 불록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제 		
⑥ 효능·효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 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>단독 요법 및 추가 병용요법</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>초기 병용요법</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>특수 집단</p> <p>신장애</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>간장애</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>고령자 (>= 65세)</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 국내외 사용현황	▷ 국외 사용현황 · EMEA 2012.11.12

2. 가교자료 평가

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 다파글리플로진 PK 선형 - 다파글리플로진의 Cmax와 AUC 용량에 비례적으로 증가하였다.

	Less	More likely	Comments
			<p>그림 2 다파글리플로진 AUC의 용량 비례성 그래프</p> 
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> · PD(노 글루코스 배설량) 곡선이 가파르지 않다. - 10mg은 2.5mg 및 5mg과 비교하여 PD에 대한 점증적 영향을 나타내었으며, 유효성 평가 변수 측면에서는 작지만 임상적으로 의미있는 변화가 있었다. <p>그림 3 건강한 지원자와 제 2형 당뇨병 환자에서 24시간 노 글루코스 배설량의 베이스라인과 비교한 변화에 대한 다파글리플로진 용량에 따른 산포도와 적합곡선(세미로그 그래프)</p> 
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-글루쿠로니드로 대사된다. - UGT1A9 대사 경로를 거치는 약물이 많지 않으므로 약물-약물 상호작용의 가능성이 낮다. · 대사적 다형(예, UGT1A9)을 시사할 만큼 약동학 파라미터가 이종 또는 다중 분포를 보인다는 증거는 없었으며, Cmax 또는 AUC 파라미터의 극단적 특이 수치도 관찰되지 않았다.

	Less	More likely	Comments
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 Cmax가 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-medication	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 제2형 당뇨병 환자는 여러 약물을 병용하여 사용하게 될 확률이 높다.

2-2. 아시아인 임상약리학

1) 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)
	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	■
AUC(INF) (ng·h/mL)	2.5mg (US SAD)	81	■
Geometric Mean (CV%)	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)	2.5mg (Japan)	89	■
Geometric Mean (CV%)	5mg (China)	315	■
	10mg (Japan)	464	■
	10mg (China)	590	■

2) 다회투여 임상시험

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

<표. 다파글리플로진 PK 파라미터의 요약통계>

PK Parameter	Dapagliflozin Dose	Study Day	
		Day 1	Steady state
Cmax (ng/mL)	2.5mg (Japan)	43	48
Geometric Mean (CV%)	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

AUC(TAU) (ng·h/mL)

Geometric Mean (CV%)	2.5mg (Japan)	123	157
	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

3) 아시아와 비아시아 시험대상자 간의 약력학 비교(뇨중 포도당 배출)

- 몇몇 임상시험에서 건강한 시험대상자에게 다파글리플로진 10mg을 투여한 후 24시간 누적 뇨중 포도당 배출에 대한 정보를 얻을 수 있었다.

<표. 건강한 시험대상자에게 다파글리플로진 10mg 처음 또는 단회투여 후 뇨중 포도당의 24시간 누적량에 대한 통계적 요약>

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

2-3. 한국인 참여 임상시험

구분	한국인이 포함된 다국가임상시험				
pivotal 여부	pivotal 3상 임상시험 참여				
대상환자	제2형 당뇨병 환자 - 글리메피리드(4 mg/day) 투여하면서 HbA1c 7% 이상 ~ 10% 이하				
대상약물	위약 : 이 약 2.5mg : 이 약 5mg : 이 약 10mg				
투여방법 및 기간	1일 1회, 24주 투여, 설포닐우레아와 병용투여				
시험대상자 분석 세트	안전성분석세트				
		전체	한국인	비한국인	아시아인 (한국인제외)
	시험대상자 수(N)	596	111	485	71
	치료완료 시험대상자 수(N)	519	95	424	65
	<p>* 분석세트</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전체 : 치료집단전체 - 비한국인 : 전체치료집단에서 한국인 제외 - 아시아인 : 한국인 제외한 필리핀과 태국의 아시아인 (아시아 지역기준은 한국을 포함 아시아 지역임) 				
유효성 평가결과	<p>1. 1차 유효성 평가변수</p> <p>- 1차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 24주 당화혈색소(HbA1C, %) 변화량</p> <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

N is the number of subjects in the full analysis set.
 N# if the number of subjects in the efficacy data set with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values.

- 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.

2) 각각의 투여군 내에서 1차 유효성 평가변수(베이스라인과 비교한 변화량 보정평균)의 인종 간 비교

<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.

2. 2차 유효성 평가변수

- 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 1. 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)
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 (95% CI)	-1.54 (-2.17, -0.92)	-1.33 (-2.03, -0.63)	-2.55 (-3.88, -1.21)	-2.27 (-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 (69.34)	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 (83642)	-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)
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)
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)
- 모든 주요 2차 유효성 평가변수의 결과는 전반적으로 하위집단에 걸쳐 일관적이 었다. 주목할 만한 것은 한국인 하위집단의 체중 감소가 전체 모집단이나 아시아				

	<p>인 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>																																																																																																																																																																										
안전성 평가결과	<p>1. 전체 모집단과 비한국인, 한국인, 아시아인 위집단에 대한 시험약 노출(일수)은 전체적으로 비슷하였다.</p> <p>2. 이상반응, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 영구중단의 개요 <표. 전체 이상반응 요약 - 단기+장기(48주) 치료 기간 - 안전성 분석 세트></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center;">시험대상자 수 (백분율)</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Overall</th> <th style="text-align: center;">Non-Korean</th> <th style="text-align: center;">Korean</th> <th style="text-align: center;">Asian</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">N=146</td> <td style="text-align: center;">N=118</td> <td style="text-align: center;">N=28</td> <td style="text-align: center;">N=16</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">N=154</td> <td style="text-align: center;">N=127</td> <td style="text-align: center;">N=27</td> <td style="text-align: center;">N=19</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">N=145</td> <td style="text-align: center;">N=117</td> <td style="text-align: center;">N=28</td> <td style="text-align: center;">N=19</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">N=151</td> <td style="text-align: center;">N=123</td> <td style="text-align: center;">N=28</td> <td style="text-align: center;">N=17</td> </tr> <tr> <td colspan="5">At least one adverse event</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">81 (55.5)</td> <td style="text-align: center;">63 (53.4)</td> <td style="text-align: center;">18 (64.3)</td> <td style="text-align: center;">10 (62.5)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">90 (58.4)</td> <td style="text-align: center;">69 (54.3)</td> <td style="text-align: center;">21 (77.8)</td> <td style="text-align: center;">11 (57.9)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">88 (60.7)</td> <td style="text-align: center;">68 (58.1)</td> <td style="text-align: center;">20 (71.4)</td> <td style="text-align: center;">9 (47.4)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">89 (58.9)</td> <td style="text-align: center;">69 (56.1)</td> <td style="text-align: center;">20 (71.4)</td> <td style="text-align: center;">11 (64.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">At least one adverse event</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">10 (6.8)</td> <td style="text-align: center;">8 (6.8)</td> <td style="text-align: center;">2 (7.1)</td> <td style="text-align: center;">2 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">15 (9.7)</td> <td style="text-align: center;">10 (7.9)</td> <td style="text-align: center;">5 (18.5)</td> <td style="text-align: center;">1 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">15 (10.3)</td> <td style="text-align: center;">11 (9.4)</td> <td style="text-align: center;">4 (14.3)</td> <td style="text-align: center;">3 (15.8)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">17 (11.3)</td> <td style="text-align: center;">13 (10.6)</td> <td style="text-align: center;">4 (14.3)</td> <td style="text-align: center;">2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">At least one adverse event or hypoglycemia</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">81 (55.5)</td> <td style="text-align: center;">63 (53.4)</td> <td style="text-align: center;">18 (64.3)</td> <td style="text-align: center;">10 (62.5)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">94 (61.0)</td> <td style="text-align: center;">71 (55.9)</td> <td style="text-align: center;">23 (85.2)</td> <td style="text-align: center;">11 (57.9)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">91 (62.8)</td> <td style="text-align: center;">71 (60.7)</td> <td style="text-align: center;">20 (71.4)</td> <td style="text-align: center;">10 (52.6)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">93 (61.6)</td> <td style="text-align: center;">73 (59.3)</td> <td style="text-align: center;">20 (71.4)</td> <td style="text-align: center;">12 (70.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">At least one related adverse event</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">8 (5.5)</td> <td style="text-align: center;">7 (5.9)</td> <td style="text-align: center;">1 (3.6)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">12 (7.8)</td> <td style="text-align: center;">11 (8.7)</td> <td style="text-align: center;">1 (3.7)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">12 (8.3)</td> <td style="text-align: center;">10 (8.5)</td> <td style="text-align: center;">2 (7.1)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">16 (10.6)</td> <td style="text-align: center;">14 (11.4)</td> <td style="text-align: center;">2 (7.1)</td> <td style="text-align: center;">1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Deaths</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">2 (1.3)</td> <td style="text-align: center;">2 (1.6)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 5mg</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Dapa 10mg</td> <td style="text-align: center;">1 (0.7)</td> <td style="text-align: center;">1 (0.8)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">At least one SAE</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td style="text-align: center;">13 (8.9)</td> <td style="text-align: center;">8 (6.8)</td> <td style="text-align: center;">5 (17.9)</td> <td style="text-align: center;">1 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>Dapa 2.5mg</td> <td style="text-align: center;">16 (10.4)</td> <td style="text-align: center;">10 (7.9)</td> <td style="text-align: center;">6 (22.2)</td> <td style="text-align: center;">2 (10.5)</td> </tr> </tbody> </table>	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)	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)
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)																																																																																																																																																																							
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
3. 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. 참고자료

1) 일본인 시험대상자 대상의 제2b상 임상시험

- 임상시험 제목 : 식이요법 및 운동요법만으로는 혈당이 적절하게 조절되지 않는(무작위배정 1주 전 HbA1c $\geq 7.0\% \sim \leq 10\%$ 인 경우로 정의) 일본인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제2b상, 다기관, 무작위배정, 5가지 평행군, 이중맹검, 위약대조 임상시험
- 위약(54명) : 다파글리플로진 1mg(59명) : 다파글리플로진 2.5mg(56명) : 다파글리플로진 5mg(58명) : 다파글리플로진 10mg (52명)
- 투여기간 : 12주

4. 종합적 검토의견

- 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 Cmax와 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 (5)

1. 제품개요

- 분류번호 : 421
- 효능효과 : 이전 한 가지 전신요법에 실패한 진행성 신세포암

① 회사명	한국화이자제약(주)		
② 제품명	인라이타정1밀리그램(엑시티닙) 인라이타정5밀리그램(엑시티닙)	③ 구분	421(항악성종양제)
④ 원료약품분량 (주성분)	<ul style="list-style-type: none"> • 1mg 정제 : 1정 중 엑시티닙 1mg • 5mg 정제 : 1정 중 엑시티닙 5mg 		
⑤ 성상	<ul style="list-style-type: none"> • 1mg 정제 : 빨간색 타원형모양의 필름코팅정제 • 5mg 정제 : 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 표준용어 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 이상반응 발생 시는 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 치료를 일시 중단</p>		

	<p>한 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, 클레리트로마이신, 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 국내외 사용현황	▷ 국외 사용현황 · 미국 12.1.27 허가

2. 가교자료평가

2-1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments																																																								
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<p>· 5-20mg bid에서 선형적 약동학 나타냄.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Fed</th> <th>n</th> <th>Single Dose (mg)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>AUC_{0-∞} (ng·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">A4060010</td> <td rowspan="5">Fed</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>20.7</td> <td>94.0</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>10</td> <td>88.01</td> <td>511</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>15</td> <td>88.2</td> <td>542</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>20</td> <td>97.8</td> <td>649</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>30</td> <td>314</td> <td>2049</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">A4061044</td> <td rowspan="3">Fed</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>17.0</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>7</td> <td>23.3</td> <td>181</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>10</td> <td>34.9</td> <td>288</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">A4061050</td> <td rowspan="3">Fed</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>33.5</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>7</td> <td>51.1</td> <td>251</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>10</td> <td>69.4</td> <td>321</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Fed	n	Single Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	A4060010	Fed	6	5	20.7	94.0	6	10	88.01	511	5	15	88.2	542	4	20	97.8	649	6	30	314	2049	A4061044	Fed	6	5	17.0	142	6	7	23.3	181	6	10	34.9	288	A4061050	Fed	14	5	33.5	150	14	7	51.1	251	14	10	69.4	321
			Study	Fed	n	Single Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)																																																			
A4060010	Fed	6	5	20.7	94.0																																																						
		6	10	88.01	511																																																						
		5	15	88.2	542																																																						
		4	20	97.8	649																																																						
		6	30	314	2049																																																						
A4061044	Fed	6	5	17.0	142																																																						
		6	7	23.3	181																																																						
		6	10	34.9	288																																																						
A4061050	Fed	14	5	33.5	150																																																						
		14	7	51.1	251																																																						
		14	10	69.4	321																																																						
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<p>· 엑시티닙은 유효성과 안전성 면에서 노출-반응 관계를 보임.</p> <p>· 더 높은 AUC를 나타낸 환자에서 PFS가 보다 긴 경향을 보였음.</p> <p>· 엑시티닙 및 신세포암 치료제로 허가된 다른 VEGFR 티로신 키나제 억제제에 대하여 나타난 흔한 AE 중 고혈압을 제외한 대부분의 AE가 정도차가 있는 노출 반응 관계를 보임.</p>																																																								

	Less	More likely	Comments
Therapeutic range	Wide	<u>Narrow</u>	· 임상 권장 추천 시작용량 5mg bid는 최대 내약용량과 동일함. 약물에 내약성이 좋은 환자의 하위군은 시작용량 5mg bid를 최대 10mg bid까지 증량할 수 있음.
Metabolism	<u>Minimal Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 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. 신장애는 엑시티닙 PK에 영향을 미치지 않음.
Bioavailability	<u>high</u>	Low	· 경구 투여시 생체이용률은 58%임. 음식은 엑시티닙의 노출에 거의 영향을 미치지 않음.
Protein binding	Low	<u>High</u>	· 혈장 단백 결합률은 99.5%임.
Drug interaction	Little	High	· 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	<u>Systemic</u>	· 강력하고 선택적인 혈관내피성장인자 수용체 1,2,3의 억제제임.
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	· 처방에 의해서만 투여되는 약물이며, 용량제한 독성반응이 나타나므로 약물남용이나 약물 의존 가능성 없음.
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	· 여러 병용약물과 투여될 가능성은 있으나, 대부분의 환자에서 병용약물과 임상적으로 연관된 상호작용은 기대되지 않음.

2-2. 한국인 참여 임상시험

구분	한국인이 포함된 다국가임상시험						
pivotal 여부	pivotal 3상 임상시험 참여						
대상환자	1가지 이전 전신 일차 요법(수니티닙, 베바시주맙 + IFN-, 템시로리무스, 또는 사이토카인)에 실패한 전이성 신세포암 환자						
대상약물	이 약 5mg bid로 시작 최대 10mg bid 내약성 있을 경우 최대 10mg bid : 대조약 (소라페닙) 400mg bid						
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						
시험대상자 분석 세트	안전성분석세트						
		전체	한국인	아시아인(한국인포함)			
	시험대상자 수(N)	723	27	158			
	안전성 분석군(N)	714	27	156			
유효성 평가결과	1. 일차 유효성 평가결과						
	- 일차 유효성 평가변수 : 무진행생존기간(PFS)						
	<전체분석세트>						
	각 인종에 대하여 시험약 및 대조약의 PFS 비교(ITT 군)						
	<Table. Progression=Free Survival: All Subjects, Korean Subjects and Asian Subjects, Unstratified Analysis, IRC Assessment Full Analysis Set (ITT Population): Study 4061032)>						
		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, 8.6)	4.7 (4.6, 5.6)	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		
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)	4.8 (4.5, 6.4)	3.4 (2.8, 4.7)	4.7 (2.6, NE)	4.7 (1.5, 8.3)	4.5 (2.7, NE)	4.7 (1.5, 6.4)
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 군 vs 활성 대조약인 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 군 vs 활성 대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0.741(p-값 <0.0109)임.

- 이전-사이토카인 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 군 vs 활성 대조약인 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 군 vs 활성 대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 HR = 0.781(p-값 0.3366)임.

- 이전-사이토카인 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 군 vs 활성 대조약인 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)

2. 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	
	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib	Axitinib	Sorafenib
Number(%) of subjects						
Overall ITT Population	N=361	N=362	N=11	N=16	N=77	N=81
Subjects with baseline	360 (99.7)	359 (99.2)	11 (100)	16 (100)	77 (100)	80 (98.8)

assessment							
Subjects with							
measurable disease at	350 (97.0)	349 (96.4)	11 (100)	15 (93.8)	76 (98.7)	78 (96.3)	
baseline							
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 ≥20							
weeks	96 (26.6)	77 (21.3)	4 (36.4)	3 (18.8)	17 (22.1)	19 (23.5)	
Stable disease <20							
weeks	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	19.4 (15.4,	9.4 (6.6,	18.2 (2.3,	6.3 (0.2,	31.2 (21.1,	7.4 (2.8,	
rate(95% CI), %	23.9)	12.9)	51.8)	30.2)	42.7)	15.4)	
Treatment Comparison							
Treatment difference	10 (4.9,		12 (13.8,		23.8 (11.9,		
(95% CI), %	15.1)		37.6)		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	188 (96.9)	189 (96.9)	9 (100)	11 (91.7)	30 (96.8)	33 (97.1)	
baseline							
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 ≥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	11.3 (7.2,	7.7 (4.4,	11.1 (0.3,	8.3 (0.2,	6.5 (0.8,	5.9 (0.7,	
rate(95% CI), %	16.7)	12.4)	48.2)	38.5)	21.4)	19.7)	
Treatment Comparison							
Treatment difference	3.6 (-2.2,		2.8 (-23,		0.6 (-11.1,		
(95% CI), %	9.5)		28.6)		12.3)		
p-value	0.1101		0.4150		0.4620		
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	123 (97.6)	120 (96.0)	2 (100)	3 (100)	43 (100)	40 (95.2)	
baseline							
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 ≥20							
weeks	39 (31.0)	44 (35.2)	1 (50)	0	10 (23.3)	12 (28.6)	
Stable disease <20							
weeks	20 (15.9)	33 (26.4)	0	2 (66.7)	8 (18.6)	13 (31.0)	

	<table border="1"> <tr> <td>Progressive disease</td> <td>16 (12.7)</td> <td>15 (12.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (7.0)</td> <td>7 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>Not assessed/indeterminate</td> <td>7 (5.6)</td> <td>11 (8.8)</td> <td>0</td> <td>1 (33.3)</td> <td>2 (4.7)</td> <td>4 (9.5)</td> </tr> <tr> <td>Objective response rate(95% CI), %</td> <td>32.5 (24.5, 41.5)</td> <td>13.6 (8.1, 20.9)</td> <td>50 (1.3, 98.7)</td> <td>0 (0, 70.8)</td> <td>46.5 (31.2, 62.3)</td> <td>9.5 (2.7, 22.6)</td> </tr> <tr> <td>Treatment Comparison Treatment difference (95% CI), %</td> <td>19 (8.8, 29.1)</td> <td></td> <td>50 (-19.3, 100)</td> <td></td> <td>37 (19.6, 54.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>0.0002</td> <td></td> <td>0.0855</td> <td></td> <td>0.0001</td> <td></td> </tr> </table> <p>* 분석세트</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전체 : 치료집단전체 - 아시아인 : 한국인 포함한 인도 아대륙, 중국, 일본의 아시아인 	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																																																							
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																																																																																					
안전성 평가결과	<p>1. 약물 관련 이상반응 요약(안전성 분석군)</p> <ul style="list-style-type: none"> - (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 감각둔감 증후군, 발진, 및 탈모의 발생률이 증가하였다. - (한국인하위집단) 엑시티닙군과 소라페닙군에서 AE, SAE 등 이상반응 차이 없으며, 인종간 차이 없음. <p><Table. Overview of Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Event></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Drug Related</th> <th colspan="2">All Subjects N=714</th> <th colspan="2">Korean Subjects N=27</th> <th colspan="2">Asian Subjects N=156</th> </tr> <tr> <th>Axitinib n=359</th> <th>Sorafenib n=355</th> <th>Axitinib n=11</th> <th>Sorafenib n=16</th> <th>Axitinib n=77</th> <th>Sorafenib n=79</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adverse events</td> <td>325 (90.5)</td> <td>336 (94.6)</td> <td>10 (90.9)</td> <td>14 (87.5)</td> <td>71 (92.2)</td> <td>76 (96.2)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>44 (12.3)</td> <td>43 (12.1)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>3 (18.8)</td> <td>12 (15.6)</td> <td>13 (16.5)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or grade 4 adverse events</td> <td>177 (49.3)</td> <td>188 (53.0)</td> <td>5 (45.5)</td> <td>9 (56.3)</td> <td>46 (59.7)</td> <td>45 (57.0)</td> </tr> <tr> <td>Grade 5 adverse events</td> <td>4 (1.1)</td> <td>3 (0.8)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>0</td> <td>2 (2.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Discontinued due to adverse event</td> <td>14 (3.9)</td> <td>29 (8.2)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>1 (6.3)</td> <td>5 (6.5)</td> <td>7 (8.9)</td> </tr> <tr> <td>Dose reduced due to adverse event</td> <td>92 (25.6)</td> <td>70 (19.7)</td> <td>3 (27.3)</td> <td>4 (25.0)</td> <td>20 (26.0)</td> <td>15 (19.0)</td> </tr> <tr> <td>Temporary Discontinued due to adverse event</td> <td>168 (46.8)</td> <td>195 (54.9)</td> <td>6 (54.5)</td> <td>8 (50.0)</td> <td>45 (58.4)</td> <td>44 (55.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 10% 이상 대상자에서 발생한 약물관련 이상반응 요약(안전성 분석세트)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Preferred Term</th> <th colspan="2">All Subjects N=714</th> <th colspan="2">Korean Subjects N=27</th> <th colspan="2">Asian Subjects N=156</th> </tr> <tr> <th>Axitinib n=359</th> <th>Sorafenib n=355</th> <th>Axitinib n=11</th> <th>Sorafenib n=16</th> <th>Axitinib n=77</th> <th>Sorafenib n=79</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE, Drug Related</td> <td>325 (90.5)</td> <td>336 (94.6)</td> <td>10 (90.9)</td> <td>14 (87.5)</td> <td>71 (92.2)</td> <td>76 (96.2)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>184 (51.3)</td> <td>179 (50.4)</td> <td>7 (63.6)</td> <td>7 (43.8)</td> <td>40 (51.9)</td> <td>33 (41.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Drug Related	All Subjects N=714		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156		Axitinib n=359	Sorafenib n=355	Axitinib n=11	Sorafenib n=16	Axitinib n=77	Sorafenib n=79	Adverse events	325 (90.5)	336 (94.6)	10 (90.9)	14 (87.5)	71 (92.2)	76 (96.2)	Serious adverse events	44 (12.3)	43 (12.1)	2 (18.2)	3 (18.8)	12 (15.6)	13 (16.5)	Grade 3 or grade 4 adverse events	177 (49.3)	188 (53.0)	5 (45.5)	9 (56.3)	46 (59.7)	45 (57.0)	Grade 5 adverse events	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (9.1)	0	2 (2.6)	0	Discontinued due to adverse event	14 (3.9)	29 (8.2)	1 (9.1)	1 (6.3)	5 (6.5)	7 (8.9)	Dose reduced due to adverse event	92 (25.6)	70 (19.7)	3 (27.3)	4 (25.0)	20 (26.0)	15 (19.0)	Temporary Discontinued due to adverse event	168 (46.8)	195 (54.9)	6 (54.5)	8 (50.0)	45 (58.4)	44 (55.7)	Preferred Term	All Subjects N=714		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156		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)
Drug Related	All Subjects N=714		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156																																																																																					
	Axitinib n=359	Sorafenib n=355	Axitinib n=11	Sorafenib n=16	Axitinib n=77	Sorafenib n=79																																																																																				
Adverse events	325 (90.5)	336 (94.6)	10 (90.9)	14 (87.5)	71 (92.2)	76 (96.2)																																																																																				
Serious adverse events	44 (12.3)	43 (12.1)	2 (18.2)	3 (18.8)	12 (15.6)	13 (16.5)																																																																																				
Grade 3 or grade 4 adverse events	177 (49.3)	188 (53.0)	5 (45.5)	9 (56.3)	46 (59.7)	45 (57.0)																																																																																				
Grade 5 adverse events	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (9.1)	0	2 (2.6)	0																																																																																				
Discontinued due to adverse event	14 (3.9)	29 (8.2)	1 (9.1)	1 (6.3)	5 (6.5)	7 (8.9)																																																																																				
Dose reduced due to adverse event	92 (25.6)	70 (19.7)	3 (27.3)	4 (25.0)	20 (26.0)	15 (19.0)																																																																																				
Temporary Discontinued due to adverse event	168 (46.8)	195 (54.9)	6 (54.5)	8 (50.0)	45 (58.4)	44 (55.7)																																																																																				
Preferred Term	All Subjects N=714		Korean Subjects N=27		Asian Subjects N=156																																																																																					
	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)
Any AE, Drug Related	325 (90.5)	336 (94.6)	10 (90.9)	14 (87.5)	71 (92.2)	76 (96.2)
Ear disorder	3 (0.8)	0	3 (27.3)	0	3 (3.9)	0

3. 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	
	Axitinib n=359	Sorafenib n=355	Axitinib n=11	Sorafenib n=16	Axitinib n=77	Sorafenib n=79
Number(%) of subjects						
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)
M u c o s a l inflammation	5 (1.4)	2 (0.6)	1 (9.1)	1 (6.3)	3 (3.9)	1 (1.3)
L i p a s e 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)
A l a n i n e aminotransferas e 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)
Thrombocytopo nia	1 (0.3)	0	1 (9.1)	0	1 (1.3)	0
E r y t h e m a 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)
N e u t r o p h i l c o u n t 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)

※ 한국인에 대한 용량 노출자료(용량증량 및 감량에 대한 자료)

: 한국인 환자가 시작용량 5mg BID 에서 증량한 사례가 다수 있으며, 최대허용량인 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 BID 에서 증량	5/11명(45%)	23/77명(30%)	132/359명(37%)
7mg BID에 노출된 환자 개개인의 노출기간	11-110일	7-395일	3-470일
최대허용량인 10mg BID 까지 증량	1명(9%) (노출기간 484일)	11명(14%) (노출기간 8-484일)	20% (노출기간 6-484일)
시작용량 5mg BID 에서 감량	4/11명(36%)	21/77명 (27%)	88/359명(25%)
3mg BID에 노출된 환자 개개인의 노출기간	20-341일	10-343일	7-415일
최저허용량인 2mg BID 까지 감량	1명(9%) (노출기간 131일)	8명(10%) (노출기간 29-252일)	8.4% (노출기간 6-502일)

3. 참고자료

1) 고형암 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061022

임상시험제목 : 진행성 고형암 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) 고형암 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061044

임상시험제목 : : 진행성 고형암 환자를 대상으로 5 mg, 7 mg, 10 mg 단회 투여 및 다회 투여시 AG-013736의 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 제 1상 임상시험으로 1차 목적은 5 mg, 7 mg, 10 mg 단회 투여 후 AG 013736의 혈장 약동학 평가임.

3) 건강한 일본인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061026

임상시험제목 : 건강한 백인 및 일본인 시험대상자를 대상으로 AG-013736 와 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.

4) 건강한 중국인 시험대상자 제1상 임상시험 A4061050

임상시험제목 : 건강한 중국인 지원자를 대상으로 AG 013736 의 약동학을 평가하는 공개형 제 1상 임상시험으로 1차 목적은 건강한 중국인 지원자를 대상으로 식후 상태에서 AG 013736 5 mg, 7 mg, 10 mg의 단회 경구 투여의 혈장 약동학 (PK) 평가임.

5) 집단약동학 분석 PMAR-00079

17건의 임상시험(아시아인, 백인)에서의 건강한 대상자 및 진행성 신세포암을 포함한 진행성 고형암 환자의 PK 자료를 이용하여 집단약동학 분석을 실시하여 민족적 요인을 비교함.

4. 종합적 검토의견

- 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 추정은 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 의미 있는 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 (6)

1. 제품개요

- 분류번호 : 421(항악성종양제)
- 효능효과 : 전이성 유방암

① 회사명	(주)한국로슈		
② 제품명	퍼제타주(퍼투주맵)(유전자재조합)	③ 구분	421(항악성종양제)
④ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 밀리리터 중 퍼투주맵 30 밀리그램		
⑤ 성상	무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제		
⑥ 효능·효과	<p>○ 전이성 유방암</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>이 약의 초기용량으로 840 mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 420 mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.</p> <p>허셉틴은 초기용량으로 8 mg/kg을 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6 mg/kg을 정맥 주입한다.</p>		

도세탁셀은 초기용량으로 75 mg/m²을 3주 주기로 투여한다. 초기용량 투여 시 내약성이 우수한 경우에는 도세탁셀의 용량을 100 mg/m²까지 점차적으로 증량할 수 있다.

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.

질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다.

유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant)

다음의 요법 중 하나로서 이 약과 허셉틴, 도세탁셀을 '전이성 유방암' 용법 용량과 동일하게 투여한다.

- 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 후 3주기 동안 투여
- 4주기 동안 투여 후 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 투여
- 카보플라틴과 함께 6주기 동안 투여(75 mg/m²을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음)

안트라사이클린과 이 약의 병용 투여를 권장할만한 충분한 자료는 없다.

선택한 요법에 따라 3주기에서 6주기까지 이 약을 투여할 수 있다.

● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

만약 연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우에는, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 420 mg 용량으로 투여 하여야 한다.

만약 연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우에는, 다시 초회용량 840 mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 420 mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.

● 용량조절

이 약은 용량 조절이 필요하지 않다.

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.

허셉틴에 대해서는 감량이 권장되지 않으며, 허셉틴의 허가사항에 따른다.

	<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. 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. ● 주입관련반응 주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며, 증상이 경감되면 주입을 재개할 수 있다. 산소, 베타-작용제, 항히스타민, 신속 정맥주입액 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 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 허가현황</p> <ul style="list-style-type: none"> · EMEA 2013.03.04. · FDA 2012.06.08.

2. 가교자료평가

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 변경을 나타내지 않았음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	· 전신적
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	· 오용가능성 낮음
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	· 해당 질환에서 투여되는 항암제와 병용 예정임

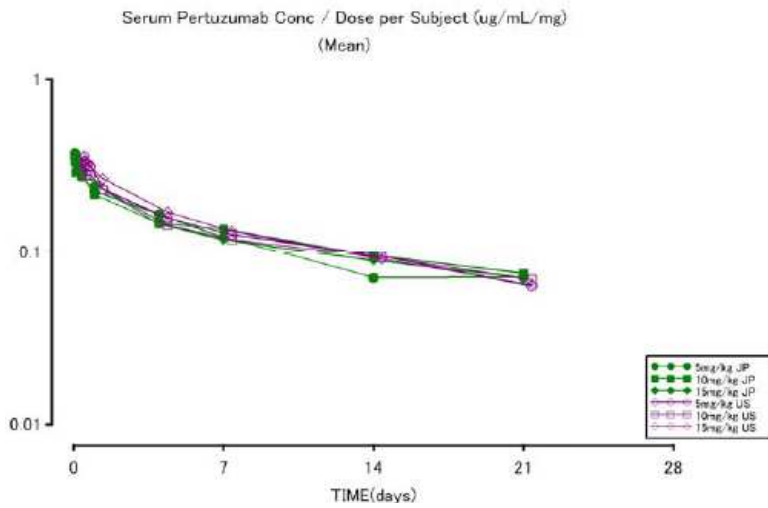
2-2. 아시아인 임상약리학

- 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)

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

Dose Group (mg/kg)	n	Study TOC2297g		n	Study JO17076	
		Cmax (±SD) µg/mL	AUC (±SD) day*µg/mL		Cmax (±SD) µg/mL	AUC (±SD) 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



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

2-3. 한국인 참여 임상시험

구분	한국인이 포함된 다국가 임상시험			
pivotal 여부	pivotal 임상시험 참여			
대상환자	HER2 양성 전이성 유방암 환자			
대상약물	시험군 : 이 약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 대조군 : 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀			
투여방법 및 기간	시작용량 840mg 투여 후 3주 간격으로 420mg 투여. 정맥점적 투여. 질병 진행까지 투여.			
시험대상자 분석 세트	안전성분석세트(ITT)			
		전체	한국인	아시아인(한국인포함)
	시험대상자 수(N)	808	94	253

유효성 평가결과	1. 일차 유효성 평가결과							
	- 일차 유효성 평가변수(PFS): 한국인과 비한국인간의 무진행생존(PFS)률은 유사함							
	<Table. Study WO20698/TOC4129g: Summary of IRF-Assessed Progression-Free Survival by Region and Trial Treatment (Unstratified Analysis, ITT Population)>							
			Global		Asian		Korea	
			Plat+T+D N=406	Ptz+T+D N=402	Plat+T+D N=128	Ptz+T+D N=125	Plat+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.								
- 이차 평가변수								
<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS : 아직 분석시점에 도달하지 않았으나 한국인과 비한국인간 유사한 경향을 나타냄 ▪ ORR : 완전반응률을 포함한 전반적인 반응률은 한국인과 비한국인간 유사한 경향을 나타냄 								
안전성 평가결과	<Table. 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%)
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≥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 열성호중구감소증 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+D n=79	Ptz+T+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 BMI 군에서 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 75 mg/m²에서 100 mg/m²으로 증량할 수 있도록 되어있었으나 아시아인중 6명만 100mg/m²으로 증량하였고, 대부분의 아시아 시험대상자는 75 mg/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 낮았다.

3. 종합적 검토의견

- 약물특성

- 유방암 환자에서 발현되는 HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)를 표적으로 하는 단클론항체

- ICH E5에 따른 평가

- ICH E5에 따른 전반적인 약물 감수성 평가 결과, 단백질 의약품의 특성에 따른 인종 간 약물 감수성 차이는 없을 것으로 예상되었다.

- 약리평가

- 일본인과 서양인의 단회투여 용량증량 1상 임상시험 결과 일본인에서 약간 낮은 노출도를 보였으나 절대 투여량으로 보정한 경우 유사하였다.

- 한국인 임상평가

- 도세탁셀 용량은 75 mg/m²에서 100 mg/m²으로 증량할 수 있도록 되어있었으나 대부분의 아시아 시험대상자는 75 mg/m² (또는 그 이하) 용량으로 투여하였음.
- 열성 호중구 감소증을 경험한 비율이 아시아 시험대상자에서 높았으며 위약 투여군과 비교하여 시험약 투여군에서 높았다.

- 전반적인 의견

- 도세탁셀의 투여 용량과 관련하여, 아시아인에서 도세탁셀 투여용량에 대한 정보를 사용상의 주의사항에 다음과 같이 반영하도록 하였다.

“주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 아시아인의 경우 도세탁셀 용량을 100mg/m²으로 증량한 피험자는 적었다(이 약-투여군 1%, 위약-투여군 4%)”

- 사용상의 주의사항에서다음 내용을 추가하도록 하였다.

“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”

■ 가교자료 심사사례 (7)

1. 제품개요

- 분류번호 : 142(자격요법제)
- 효능효과 : 류마티스 관절염

① 회사명	제이더블유중외제약(주)		
② 제품명	악템라주(토실리주맵)(유전자재조합)	③ 구분	142(자격요법제)
④ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 중 토실리주맵 80mg/4ml, 200mg/10ml, 400mg/20ml		
⑤ 성상	투명한 바이알에 든 무색 또는 미황색의 액체 주사제		
⑥ 효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 류마티스 관절염 - 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 측정결과)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 8 mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다. 		
⑧ 약리작용기전	혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해		
⑨ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 국외 사용현황 · 미국 2010.1.8 품목허가 · 유럽 2009.1.16 품목허가 · 일본 2005.4.11 허가 		

2. 가교자료평가

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. · 치료용량 범위는 넓은 편임.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	
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 투여중인 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-medication	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> · 병용 투여 가능성은 높으나, 생물의약품이기 때문에 간이나 신장으로 배설되는 다른 의약품의 약물 동태에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨.

2-2. 한국인 참여 임상시험

구분	한국인 대상 가교시험	모시험																																																															
대상환자	DMARDs에 불충분한 반응 보이는 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자 99명	DMARDs에 불충분한 반응 보이는 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자 1,220명																																																															
대상약물	위약+DMARDs 투여군 또는 시험약+DMARDs	위약+DMARDs 투여군 또는 시험약+DMARDs																																																															
투여방법 및 기간	4주 간격 정맥 주입, 24주간 시험	4주 간격 정맥 주입, 24주간 시험																																																															
유효성 평가결과	<p>시험약군은 위약군에 비해 임상적, 실험실적 검사에서 1차 유효성 평가변수를 만족시켰음.</p> <p><Table 20. ACR20 Response at Week 24 (ITT Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (N=48)</th> <th>TCZ (N=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>The p-value is computed from Chi-square test. LOCF used for tender and swollen joint counts, no imputation used for missing HAQ Score, CRP, EST and</p>		Placebo (N=48)	TCZ (N=47)	ACR20 Responders	8 (16.67)	29 (61.70)	p-value		<.0001	<p>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 평가변수들에서도 시험약군은 위약군에 비해 통계적으로 유의한 개선을 보였음.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ITT population results at week 24</th> <th>Placebo+ DMARDs N=413</th> <th>MRA+DMARDs N=803</th> <th>p-value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary endpoint ACR20(5)</td> <td>24.5</td> <td>60.8</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	ITT population results at week 24	Placebo+ DMARDs N=413	MRA+DMARDs N=803	p-value*	Primary endpoint ACR20(5)	24.5	60.8	<0.0001																																														
	Placebo (N=48)	TCZ (N=47)																																																															
ACR20 Responders	8 (16.67)	29 (61.70)																																																															
p-value		<.0001																																																															
ITT population results at week 24	Placebo+ DMARDs N=413	MRA+DMARDs N=803	p-value*																																																														
Primary endpoint ACR20(5)	24.5	60.8	<0.0001																																																														
안전성 평가결과	<p>이상반응의 발생률은 위약군(60.78%)에 비해 시험약군(89.58%)군에서 더 높게 나타났다. 안전성 프로파일은 이미 알려진 시험약의 결과와 일관되게 나타났다.</p> <p>Table 34. Summary of Adverse Events (Safety Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Placebo (N=51)</th> <th>T C Z (N=48)</th> <th>Total (N=99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">임상시험 중 발생한 이상반응</td> </tr> <tr> <td>발생 시험 대상 자수:N(%)*</td> <td>21 (60.78)</td> <td>43 (89.58)</td> <td>74 (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">이상약물반응</td> </tr> <tr> <td>발생 시험 대상 자 수:N(%)*</td> <td>15 (29.41)</td> <td>33 (68.75)</td> <td>48 (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> </tbody> </table>	Category	Placebo (N=51)	T C Z (N=48)	Total (N=99)	임상시험 중 발생한 이상반응				발생 시험 대상 자수:N(%)*	21 (60.78)	43 (89.58)	74 (74.75)	P-value	0.0010		-	발생 건수:N	66	166	232	이상약물반응				발생 시험 대상 자 수:N(%)*	15 (29.41)	33 (68.75)	48 (48.48)	P-value	<.0001		-	발생 건수:N	27	112	139	<p>위약군의 이상반응 발생률은 61.1%, 시험약군은 72.8%으로 시험약군이 더 높게 나타났으며 대부분의 이상반응은 경증이거나 중증도였음.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>환자수(%):</th> <th>위약+DMARDs N=414</th> <th>MRA+DMARDs N=802</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>부작용</td> <td>253 (61.1)</td> <td>584 (72.8)</td> </tr> <tr> <td>중증 부작용</td> <td>35 (8.5)</td> <td>62 (7.7)</td> </tr> <tr> <td>관련 부작용</td> <td>130 (31.4)</td> <td>373 (46.5)</td> </tr> <tr> <td>심각한 부작용</td> <td>18 (4.3)</td> <td>54 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>관련 심각한 부작용</td> <td>6 (1.4)</td> <td>23 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>사용 중지 유도 부작용</td> <td>8 (1.9)</td> <td>31 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>투여량 수정 유도 부작용</td> <td>30 (7.2)</td> <td>111 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>사망</td> <td>2 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> </tr> </tbody> </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 (<1)
Category	Placebo (N=51)	T C Z (N=48)	Total (N=99)																																																														
임상시험 중 발생한 이상반응																																																																	
발생 시험 대상 자수:N(%)*	21 (60.78)	43 (89.58)	74 (74.75)																																																														
P-value	0.0010		-																																																														
발생 건수:N	66	166	232																																																														
이상약물반응																																																																	
발생 시험 대상 자 수:N(%)*	15 (29.41)	33 (68.75)	48 (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. 종합적 검토의견

- **약물특성**

- 혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해하는 류마티스관절염 치료제

- **E5 평가**

- 단백질 의약품의 특성상 인종간 약물 감수성 차이는 없을 것으로 예상되었다.

- 시험약에 의해 CYP450의 발현이 감소될 수 있으므로 이 효소에 의해 대사되는 의약품은 용량 조절이 필요할 수 있다.

- **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 실시하였다. 외국인과 유사하게 위약군 대비 투여군에서 유의하게 일차 평가변수가 개선되었고 안전성평가결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타났다.

- **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 사료된다.**

IV. 맺음말

우리나라는 품목허가신청(NDA)과 분리하여 임상시험계획승인신청(IND) 제도를 도입한 이후로 우리나라가 참여하는 다국가임상시험이 꾸준히 증가하고 있다. 하지만, 외국 개발 의약품의 국내 품목 허가 시 이러한 임상시험으로 얻은 한국인 자료는 증가하지 않고 있다.

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 비교결과 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 통계적 방법론이 많이 개발되어 있지 못하여 실제 적용할 수 있는 방법에 대한 일치된 논의가 없는 실정이다. 하지만 외국자료를 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 다국가임상시험자료를 이용하여 가교자료에 활용하기 위해서는 규제당국뿐만 아니라 학계와 업계가 함께 노력을 기울여야 하겠다.

가교자료 심사사례집

발 행 일 2015년 1월

발 행 인 의약품심사부장 이선희

발행위원 박인숙, 송영미, 오우용, 승호선, 안충열, 임종미, 정재원, 김송이, 김소희,
강주혜, 김도근, 정지원, 서현옥, 박소라, 박봉서, 오상연, 백대현

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

연 락 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과

Tel : 043-719-3101-15, Fax : 043-719-3100
