생물학적동등성시험 심사결과

2017년 2월 27일

작성자	연구관	과 장
배수영	이경신	박상애

① 신청자	명인제약㈜
② 접수번호	20160325808(2016.12.23.), 20160325827(2016.12.23.)
③ 제품명	리스펜오디정1밀리그램(리스페리돈) 리스펜오디정2밀리그램(리스페리돈)
④ 원료약품 분량	1정(110.0 mg) 중 리스페리돈(EP) 1.0 mg 1정(110.0 mg) 중 리스페리돈(EP) 2.0 mg
⑤ 효능·효과	1. 정신분열병 2. 중등도에서 중증인 알츠하이머형 치매 환자의 초조, 공격성 또는 정신병 증상의 단기치료(6주까지) 3. 양극성장애과 관련된 조증삽화의 치료를 위한 기분안정제의 부가요법 4. 파괴적 행동 (공격성, 충동성 및 자해적 행동)이 두드러지는 정신지체 또는 평균 이하의 지적 능력을 갖는 소아, 청소년 및 성인의 행동장애(conduct disorder)와 기타 파탄적 행동장애(disruptive behavior disorder)의 치료
⑥ 용법·용량	이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다. 이 약을 혀 위에 놓고 몇 초 이내에 붕해되면 물 없이 삼키거나 물과 함께 삼키도록 한다(구강정에 한함.). **1. 정신분열병** 1) 성인 (1) 초기용량 : 리스페리돈으로서 1회 1 mg을 1일 2회 경구투여하고 서서히 증량한다. (2) 유지용량 : 1회 1~3 mg을 1일 2회 투여한다. 연령 증상에 따라 적절하게 증감한다. (3) 1일 10 mg 이상 투여 시 저용량 투여 시에 비해 추가적인 효과는 관찰되지 않았고 추체외로증상의 위험성을 증가시킬 수 있다. 1일 10 mg 이상은 개별 환자의 유익성이 위험성을 상회한다고

	판단되는 경우에만 투여해야 한다. (4) 1일 16 mg 이상 투여는 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다. (5) 추가적인 진정효과가 필요한 경우 벤조디아제핀계 약물을 병용 투여할 수 있다. 2) 특이집단에서의 투여 • 고령자 및 저혈압 소인이 있는 환자 초기용량은 1회 0.5 mg 1일 2회 투여한다. 환자의 상태에 따라 1회 1~2 mg 1일 2회 투여가 될 때까지 0.5 mg 씩 1일 2회 증량한다. 1회 1.5 mg이상 1일 2회 용량으로의 증량은 일반적으로 최소 1주 간격으로 한다. • 소아 및 15세 미만의 청소년에 대한 임상 경험이 부족하다. 3) 기존의 항정신병 약물로부터 이 약으로 전환하는 경우 의학적으로 적당한 경우 기존 약물의 용량을 서서히 줄이면서 이 약의 투여를 시작하도록 한다. 또한 의학적으로 적당한 경우 기존의 데포 항정신병약물로부터 전환할 때에는 데포제제의 예정된 다음 주사를 대신하여 이 약의 투여를 시작한다. 병용중인 항파킨슨제의 투약을 지속할 필요가 있는지에 대해서는 정기적으로 재평가해야 한다. **2. 알츠하이머 형태의 치매 환자의 초조, 공격성 또는 정신병 증상** 초기용량은 이 약으로서 1회 0.25 mg을 1일 2회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1회 0.25 mg을 1일 2회씩 증량할 수 있다. 대부분의 환자에서 최적용량은 1회 0.5 mg을 1일 2회 투여이지만 환자에 따라 1회 1 mg을 1일 2회까지 증량할 수 있다. 환자가 최적 용량에 도달하면 1일 1회 투여 요법도 고려할 수 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다. **3. 양극성장애의 조증 부가요법** • 초기 용량은 이 약으로서 1일 1회 2 mg 투여를 권장한다. 환자에 따라 24시간 이상의 간격으로 1일 1 mg까지 증량할 수 있다. 대부분의 환자에서 최적용량은 1일 2~6 mg 범위 내에 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다. • 소아 및 15세 미만의 청소년에 대한 임상경험이 부족하다. **4. 행동장애와 기타 파탄적 행동장애**

	- 체중 50 kg 이상 초기용량은 이 약으로서 0.5 mg을 1일 1회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1일 0.5 mg씩 증량할 수 있다. 대부분의 환자의 경우 최적 용량은 1 mg 1일 1회 투여이다. 환자에 따라 0.5～1.5 mg을 1일 1회 투여할 수 있다. - 체중 50 kg 미만 초기용량은 0.25 mg을 1일 1회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1일 0.25 mg씩 증량할 수 있다. 대부분의 환자의 경우 최적 용량은 0.5 mg 1일 1회 투여이다. 환자에 따라 0.25～0.75 mg을 1일 1회 투여 할 수 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다. • 5세 미만의 소아에 대한 임상 경험이 부족하다. 신장애 및 간장애 신기능 장애 혹은 간기능 장애 환자에게는 초기 용량과 유지 용량을 절반으로 투여하고 용량 조절을 더욱 서서히 한다. 이들 환자에게는 이 약을 투여하는 경우 주의한다 (5. 일반적 주의 참고)
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 30℃이하 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한미약품(주), 리스피돈오디정1밀리그램(리스페리돈)) 비교용출시험자료 (대조약: 명인제약㈜, 리스펜오디정1밀리그램(리스페리돈))
⑩ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청

- 리스페리돈: 의약품동등성확보 필요대상 의약품[별표 1]상용의약품_221번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
- 제17조제3항 및 제7조제2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 명인제약㈜ 리스펜오디정1밀리그램(리스페리돈)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한미약품(주) 리스피돈오디정1밀리그램(리스페리돈)과 생물학적동등성을 입증하였고, 리스펜오디정2밀리그램(리스페리돈)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 리스펜오디정1밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리스펜오디정1밀리그램(명인제약㈜)과 대조약 리스피돈오디정1밀리그램(한미약품(주))을 2×2 교차시험으로 각각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 혈중 리스페리돈를 측정한 결과, 34명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	리스피돈오디정1밀리그램 (한미약품(주))	42.01±32.08	7.125±2.902	1.00(0.50~4.00)	3.98±2.13
시험약	리스펜오디정1밀리그램 (명인제약㈜)	39.70±31.45	7.173±2.461	1.13(0.50~2.00)	4.06±2.20
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8872~ 0.9693	log 0.9725~ 1.0845	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=34)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 리스페리돈의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- RISPERIDONE Tablets 0.5, 1, 2, 3 mg, Fine Granules 1% [일본의약품집, Pfizer]

2) 비교용출시험자료

· 시험약 리스펜오디정2밀리그램(명인제약㈜)은 대조약 리스펜오디정1밀리그램(명인제약㈜)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.