<별지3>

# 생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 7월 7일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 이 하 나 | 이 윤 숙 | 박 상 애 |

| | |
|---|---|
| ① 신청자 | 명인제약(주) |
| ② 접수번호 | 20140206678(2014.11.27.)<br>20150045918(2015.3.16.) |
| ③ 제품명 | 트리레보정125/31.23/200mg<br>트리레보정100/25/200mg |
| ④ 원료약품 분량 | * 1정(660.0mg) 중 레보도파(USP) 125mg, 카르비도파수화물(USP) 33.8mg(카르비도파무수물로서 31.25mg), 엔타카폰(EP) 200mg<br>* 1정(603mg) 중 레보도파(USP) 100mg, 카르비도파수화물(USP) 27.0mg(카르비도파무수물로서 25.0mg), 엔타카폰(EP) 200mg |
| ⑤ 효능·효과 | 레보도파/도파탈탄산효소(Dopadecarboxylase ; DDC) 억제제 표준 치료제로 개선되지 않는 파킨슨씨병 환자의 운동 동요 증상(end-of-dose motor fluctuations)의 치료 |
| ⑥ 용법·용량 | 트리레보는 1회 1정, 음식물과 함께 또는 단독으로 경구투여 한다. 1정은 1회복용량이며 분할하거나 부수지 말고 온전한 상태로 복용한다.<br>환자별 1일 적정용량은 레보도파의 용량을 조절하여 주의 깊게 결정되어야 한다. 트리레보의 일일 용량은 시판되는 트리레보의 용량(각각 레보도파/카비도파/엔타카폰으로 50/12.5/200mg, 75/18.75/200mg, 100/25/200mg, 125/31.25/200mg, 150/37.5/200mg, 200/50/200mg)중 하나를 선택, 1정을 복용하는 것이 바람직하다.<br>환자가 1회 1정만 복용하도록 복약지도한다. 1일 70mg~100mg 이하의 카비도파를 복용하는 환자에는 구역, 구토가 나타나기 쉽다. 카비도파 경우 일일 총 용량으로 200mg 이상에 대한 경험이 한정적인 반면, 엔타카폰 일일 최대 권장용량은 2000mg이고, 레보도파 일일 최대 권장용량은 1500mg이다. 따라서 트리레보 50/12.5/200mg, 75/18.75/200mg, 100/25/200mg, 125/31.25/200mg 및 150/37.5/200mg의 일일 최대 권장용량은 10정이며, 스타레보 200/50/200mg의 일일 최대 권장용량은 7정이다.<br>일반적으로 트리레보는 트리레보의 용량과 동일한 레보도파/도파탈탄산효소억제제 표준 제제와 엔타카폰으로 현재 치료 중인 환자 |

| | |
|---|---|
| | 에게 사용할 수 있다.<br><br>1. 기존에 레보도파/도파탈탄산효소억제제(카비도파 혹은 benserazide)와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자를 스타레보로 변경할 경우 :<br>1) 현재 트리레보의 용량과 동일한 레보도파/카비도파 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자의 경우 바로 트리레보로 변경이 가능하다. 예를 들어, 레보도파/카비도파 50/12.5mg과 엔타카폰 200mg을 1일 4회 복용하고 있는 환자의 경우 이 대신 트리레보 50/12.5/200mg 1정을 1일 4회 복용할 수 있다.<br>2) 현재 트리레보의 용량과 동일하지 않은 레보도파/카비도파 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자의 경우 최적의 임상 효과를 위해 주의깊게 용량을 적정한다. 트리레보의 초기 투여량은 현재 투여받고 있는 일일 총 레보도파의 양에 가장 근접하도록 설정한다.<br>3) 레보도파/benserazide 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자를 트리레보로 변경할 경우 투여 시작 전날 밤에 레보도파/benserazide를 복용 중지하고, 다음날 아침에 트리레보 복용을 시작한다. 기존에 투여받고 있던 레보도파의 양과 동일하거나 약간(5~10%) 많은 정도의 양에 해당하는 트리레보의 용량으로 투여를 시작한다.<br><br>2. 현재 엔타카폰을 복용하고 있지 않은 환자들을 트리레보로 변경할 경우 :<br>파킨슨씨 병이 있는 환자들 중 레보도파/도파탈탄산효소억제제 표준요법으로 운동동요증상(end-of-dose motor fluctuation)이 개선되지 않는 경우 현재 치료제와 동일한 용량의 트리레보 투여를 고려해 볼 수 있다. 하지만 운동 이상증이 있거나 레보도파 1일 용량이 800mg이상인 환자에서 레보도파/도파탈탄산효소억제제 표준요법에서 트리레보로 바로 변경하는 것은 권장되지 않는다. 이러한 환자에서는 트리레보로 변경하기 전에, 엔타카폰을 별도의 정제로 투약하고 필요한 경우 레보도파의 투여량을 조정(감량)하는 것이 바람직하다.<br>엔타카폰은 레보도파의 효과를 증강시킨다. 따라서 특히 운동이상증을 가진 환자에서 트리레보 투역 개시 후 1일에서 1주일 이내에 레보도파 용량을 약 10-30% 정도 감소시키는 것이 필요할 수 있다. 레보도파의 1일 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 투여 간격을 연장하거나 1회 레보도파 용량을 감소시킴으로써 감소시킬 수 있다.<br><br>3. 복용중의 용량 조절 |

| | |
|---|---|
| | 레보도파의 증량이 필요한 경우, 앞서 언급한 용법/용량에 따라 트리레보 투여 횟수를 증가시키거나 권장 용량 내에서 용량 증가를 고려하여야 한다.<br>레보도파의 감량이 필요한 경우, 투약 간격을 늘려 투약 횟수를 줄이거나, 투여되는 트리레보 용량을 줄임으로써 트리레보 1일 총량을 감소시키도록 한다.<br>트리레보와 함께 다른 레보도파 약제가 병용 투여될 경우, 최대 권장 용량을 준수하도록 한다.<br>- 트리레보의 중단 : 트리레보 투약(레보도파/카비도파/엔타카폰)을 중단하고 환자를 레보도파/도파탈탄산효소억제제로 전환할 경우 파킨슨씨병 증상의 조절을 위해 타 항파킨슨병 약제, 특히 레보도파의 용량의 조정이 필요하다.<br>- 소아: 18세 이하 환자에서의 트리레보의 안전성 및 유효성은 평가된 바가 없다. 따라서 18세 이하 환자에 대해 트리레보의 투여는 권장되지 않는다.<br>- 고령자 : 고령자에 대한 트리레보 용량 조절은 요구되지 않는다.<br>- 간기능 장애 환자 : 트리레보는 경증 및 중등도의 간기능 장애 환자에게 투여 시 주의를 요한다. 용량 조절(감량)이 필요할 수 있다.<br>- 신부전 : 신부전은 엔타카폰의 약동력학에 영향을 미치지 않는다. 신부전 환자에서 레보도파 및 카비도파의 약동력학에 대해서는 특별히 보고된 바 없다. 트리레보는 투석 환자를 포함하여 중증 신기능 장애 환자에게는 주의깊게 투여하도록 한다. |
| ⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간 | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 |
| ⑧ 관련조항 | ·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-12호, 2015.3.20.)<br>·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)<br>·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.) |
| ⑩ 제출자료 | 생물학적동등성시험결과보고서<br>(대조약 : 한국노바티스㈜ 스타레보필름코팅정125/31.25/200밀리그램)<br>비교용출시험결과보고서<br>(대조약 : 명인제약(주), 트리레보정125/31.23/200mg) |
| ⑪ 검토결과 | 적합 |

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 레보도파 : 의약품동등성확보필요대상 [별표 3] 그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품 20
- 엔터카폰 : 의약품동등성확보필요대상 [별표 2] 고가의약품 59
- 카비도파 : 의약품동등성확보필요대상 의약품 미지정

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

# <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제17조제2항 및 제7조2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

### ○ 제출자료 목록

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

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 명인제약(주) 트리레보정125/31.23/200mg은 공고대조약인 한국노바티스㈜ 스타레보필름코팅정125/31.25/200밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였음

## 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 트리레보정125/31.23/200mg(명인제약(주))과 대조약 스타레보필름코팅정125/31.25/200밀리그램(한국노바티스(주))을 레보도파 2x2 교차시험, 카비도파 및 엔타카폰 2x4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 레보도파, 카비도파, 엔타카폰을 측정한 결과, 비교평가항목치($AUC_t$, $C_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

| 구분 (레보도파) | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 스타레보필름코팅정 125/31.25/200밀리그램 (한국노바티스(주)) | 2846.38±752.9 | 1035.07±272.0 | 1.9±0.7 | 1.8±0.2 |
| 시험약 | 트리레보정125/31.23/200mg (명인제약(주)) | 2868.79±694.7 | 1104.76±248.5 | 1.5±0.8 | 1.8±0.2 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | *log 0.97~1.05* | *log 1.01~1.15* | - | - |

(평균값±표준편차, n=37)

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

| 구분 (카비도파) | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-12hr}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 스타레보필름코팅정 125/31.25/200밀리그램 (한국노바티스(주)) | 634.44±263.45 | 136.44±60.06 | 3.12±0.85 | - |
| 시험약 | 트리레보정125/31.23/200mg (명인제약(주)) | 627.32±234.25 | 127.33±48.24 | 3.06±0.79 | - |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | *log 0.93~1.08* | *log 0.89~1.01* | - | - |

(평균값±표준편차, n=37)

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

| 구분 (엔타카폰) | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-12hr}$ (ng·hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 스타레보필름코팅정 125/31.25/200밀리그램 (한국노바티스(주)) | 1665.87±443.89 | 1034.16±403.59 | 1.82±1.23 | - |
| 시험약 | 트리레보정125/31.23/200mg (명인제약(주)) | 1732.73±462.10 | 1213.68±631.44 | 1.73±1.16 | - |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | *log 0.98~1.09* | *log 1.02~1.24* | - | - |

(평균값±표준편차, n=37)

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

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

### 2) 비교용출시험자료

· 시험약 트리레보정100/25/200mg(명인제약㈜)은 대조약 트리레보정125/31.25/200mg(명인제약㈜)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.