생물학적동등성시험 심사결과

2016년 11월 10일

담당자	연구관	과 장
김지명	정주연	박상애

① 신청자	㈜일화
② 접수번호	20160057023(2016.3.18.)
③ 제품명	리스티캡슐3.0밀리그램(리바스티그민타르타르산염)
④ 원료약품 분량	1캡슐(224.0 mg) 리바스티그민타르타르산염(USP) 4.8 mg (리바스티그민으로서 3.0 mg)
⑤ 효능·효과	1. 경증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료 2. 경증~중등도 파킨슨병 관련 치매증상의 치료
⑥ 용법·용량	복용방법: 리바스티그민은 1일 2회 아침, 저녁 식사와 함께 경구투여한다. ○ 성인: 1. 경증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료 초기용량은 리바스티그민으로서 1일 3mg이며 각 환자별로 2주 이상의 간격을 두고 최고내성용량 혹은 최대 권장용량인 1일 12mg으로 증량시키도록 한다. 이 약은 임상시험에서 1일 6mg 및 그 이상의 용량에서 더 큰 효력을 보였기 때문에 대부분 환자들에 대한 목표용량 범위는 1일 6~12mg이 추천된다. 권장되는 용량 적정법 이 약으로서 1회 1.5mg을 1일 2회 최소 2주 동안 투여 후내성이 좋으면 용량을 3mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 연이은 증량은 1회 4.5mg을 1일 2회 투여하고 내성이 좋다면 최소 2주 투여후 1회 6mg을 1일 2회로 증량할 수 있다. 이상반응(예: 구역, 구토, 복통 혹은 식욕감퇴)이나 체중감소가 관찰되면 1회 혹은 그 이상 용량을 생략할 수 있다. 하지만 이상반응이나 체중감소가 지속되면

	1일 용량을 이전의 양호한 내약성을 보인 용량으로 감소시키도록 한다. 2. 경증~중등도 파킨슨병 관련 치매증상의 치료 파킨슨병과 관련된 치매 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 리바스티그민으로서 1일 3~12mg을 1일 2회 투여하였다. (1회 1.5~6mg을 1일 2회 투여하였다.). 초기용량은 이 약으로서 1회 1.5mg을 1일 2회 투여하며 각 용량간 최소 4주의 간격을 두고 환자의 내약성에 따라 이후 연속적으로 1회 3mg을 1일 2회 투여한 후, 1회 4.5mg을 1일 2회, 이후 1회 6mg을 1일 2회로 증량할 수 있다. 이상반응(예를 들면, 구역, 구토, 복통 또는 식욕감퇴), 체중증가 또는 추체외로 증상(예를 들면, 진전)이 치료 중 관찰되는 경우, 투여를 1회 또는 여러번 중지하면, 이런 증상이 감소될 수 있다. 만약 이상반응이 지속된다면 1일 용량을 일시적으로 이전의 내성이 잘 유지된 용량으로 감량하거나 치료의 중단을 고려 할 수 있다. 3. 최대권장용량 이 약으로서 1회 6 mg을 1일 2회 경구투여한다. 4. 재투여 이상반응의 발생빈도와 중증도는 일반적으로 고용량에서 증가한다. 3일 이상 동안 투여가 중단되면 1일 최저용량으로 투여를 다시 시작하고 위에서 언급한 대로 적정되어야 한다. ○ 간장애 및 신장애 환자: 1. 중등도 신장애 및 경증~중등도 간장애 환자에서는 노출이 증가되므로 더 많은 이상반응이 나타날 수 있다. 따라서 개별 내약성에 따라 용량 적정에 특히 주의한다. 2. 중증 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았으므로 투여하지 않는다. ○ 소아: 이 약은 소아를 대상으로 시험된 적이 없으므로 소아에게 투여를 권장하지 않는다.

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목 허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) [별표5] 경구용 정제 또는 캡슐제의 생물학적동등성시험 면제기준
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 면제자료 제출 (의동기준 별표5에 해당함을 입증하는 자료)
⑪ 검토결과	적합

※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가

- 리바스티그민 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입) 품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품, 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표 2] 고가의약품 147번

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
- 제7조제3항(생물약제학적 분류체계 계열 1)
·생물학적동등성시험 관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
- 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당함을 입증하는 자료
  1) 제출자료 전반에 대한 요약자료
  2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료
  3) 주성분의 용해도에 대한 자료
  4) 주성분의 투과도에 대한 자료
  5) 제제의 용출에 관한 자료
  6) 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 (주)일화 리스티캡슐3.0밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로 생물학적동등성시험자료를 제출해야 하나, 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 생물약제학적 분류체계 계열 1에 해당되어, 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음하였으며, 제출자료 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 제출자료 전반에 대한 요약자료

· 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따라 분류 시 계열 1 (높은 용해도-높은 투과도)에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 정제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되었으며, 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않음.

2) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료

· LD50은 mice 9~15 mg/kg, rat 13~22 mg/kg, ED50는 mice 0.70 mg/kg, rat 4.1 mg/kg 으로서 주성분 리바스티그민의 LD50/ED50가 2배 이상으로 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증함.

- *J. Pharmacol Sci.* 93, 95-105 (2003)
- Exelon capsule Chemistry review (FDA Application No. 20-823)

3) 주성분의 용해도에 대한 자료

· 의약품동등성시험기준 [별첨 1]에 따른 용해도 시험자료를 제출함.

· pH 1.2~7.5 범위에서 국내 기허가 최고 함량(리바스티그민 6 mg)을 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 입증함.

4) 주성분의 투과도에 대한 자료

· 생체이용률이 90% 이상으로 주성분의 투과도가 높음을 입증함.

- Exelon NDA 20-823, Biopharmaceutics Review FDA (1997)

5) 제제의 용출에 관한 자료

· 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 리스티캡슐3.0밀리그램((주)일화)과 대조약 엑셀론캡슐3.0밀리그램(한국노바티스(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.

6) 첨가제가 용출의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

· 신청품목에 사용된 첨가제는 모두 기 허가 일반 경구고형제제에서 사용례가 있으며, 일반적으로 사용되는 분량임. (폴리소르베이트 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제를 사용하지 않았음)