

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 27일

담당자	연구관	과 장
엄소영	김은희	박상애

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20110033885(2011.3.25.), 20110063971(2011.6.8.), 20110089574(2011.8.1.), 20160049298(2016.3.14.)
③ 제품명	레피졸정15밀리그램(아리피프라졸) 레피졸정10밀리그램(아리피프라졸) 레피졸정5밀리그램(아리피프라졸) 레피졸정30밀리그램(아리피프라졸)
④ 원료약품 분량	1정(100.0mg) 중 아리피프라졸(별규) 15.0밀리그램 1정(95.0mg) 중 아리피프라졸(별규) 10.0밀리그램 1정(95.0mg) 중 아리피프라졸(별규) 5.0밀리그램 1정(199.64mg) 중 아리피프라졸(별규) 30.0밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 정신분열병 2. 뚜렛장애
⑥ 용법·용량	1. 정신분열병 1) 성인 - 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10 mg 또는 15 mg 입니다. 이 약은 정신분열병의 치료 시, 1일 10-30 mg의 용량범위 에서 조정될 수 있습니다. 투여량은 항정상태에 도달하는 데에 필 요한 2주가 되기 전에 증가시켜서는 안 됩니다. - 유지요법: 이 약의 정신분열병에서 유지요법은 3개월 이상 다른 항정신병약물 투여로 안정화된 정신분열병 환자를 대상으로 위약 대비 1일 15 mg 용량에서 재발 여부에 대한 임상시험을 통해 유효 성이 입증되었습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자들 은 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 2) 청소년(13-17세) - 권장용량은 식사와 관계없이 1일 10 mg입니다. 청소년(13-17세) 환자에 대해 1일 10 mg 과 30 mg 용량에서 연구되었습니다. 이

	<p>때, 초기 1일 용량은 2 mg이었으며, 2일 이후에 5 mg, 다시 2일 이후에 10 mg으로 증량하였습니다. 그 이후는 5 mg 단위로 증량하였습니다. 그러나, 1일 30 mg 용량은 1일 10 mg 용량보다 효과적이지 않았습니다.</p> <p>- 정신분열병 청소년 환자에서 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 합니다.</p> <p>3) 다른 항정신병약제에서 변경 기존의 항정신병약제로부터 이 약으로 전환하는 경우 기존제제의 용량을 서서히 줄이면서 이 약의 투여를 시작 하는 것이 가장 적당합니다. 대부분 항정신병약의 중복 투여기간을 최소화해야 합니다.</p> <p>2. 뚜렛장애 - 소아(6-18세) - 이 약은 소아(6-18세) 뚜렛장애 환자에 대해 1일 2 mg부터 20 mg 용량에서 유효성이 입증되었습니다. 초기용량은 1일 2 mg이고, 2주 이상 간격을 두고 5 mg 단위로 점진적으로 증량합니다. 이 약의 용량은 내약성과 반응에 따라 개별적으로 적용되어야 합니다. - 뚜렛장애 소아 환자에서 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 합니다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 합니다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<p>레피졸정15밀리그램, 레피졸정5밀리그램, 레피졸정10밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p> <p>레피졸정30밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월</p>
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)</p> <p>· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</p> <p>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국오츠카제약(주), 아빌리파이정15밀리그램(아리피프라졸)) 비교용출시험자료 (대조약: 명인제약(주), 레피졸정15밀리그램(아리피프라졸))</p>
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가	

- 아리피프라졸: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표2]고가의약품_11번, '89년1월1일 신약

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건 및 의동기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서, 명인제약(주) 레피졸정15밀리그램(아리피프라졸)은 공고대조약인 한국오츠카제약(주) 아빌리파이정15밀리그램(아리피프라졸)과 생물학적동등성을 입증하였고, 레피졸정5밀리그램, 레피졸정10밀리그램, 레피졸정30밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 레피졸정15밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 레피졸정15밀리그램(명인제약(주))과 대조약 아빌리파이정15밀리그램(한국오츠카제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 아리피프라졸을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-24hr}, 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	아빌리파이정15밀리그램 (한국오츠카제약(주))	3804±1247	59.71±20.39	3.00 (1.00~8.00)	80.52±28.21
시험약	레피졸정15밀리그램 (명인제약(주))	3942±1270	64.40±18.98	2.00 (1.00~24.00)	73.38±25.28
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9996 ~ log 1.0834	log 1.0165 ~ log 1.1856	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=32)

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

2-1. 레피졸정5밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 레피졸정5밀리그램(명인제약(주))은 대조약 레피졸정15밀리그램(명인제약(주))과의 의동고시조건(pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물)에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-2. 레피졸정10밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 레피졸정10밀리그램(명인제약(주))은 대조약 레피졸정15밀리그램(명인제약(주))과의 의동고시조건(pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물)에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

2-3. 레피졸정30밀리그램

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 자료 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 아빌리파이의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
- FDA NDA 21-713 Aripiprazol(Abilify™) Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review

2) 비교용출시험자료

- 시험약 레피졸정30밀리그램(명인제약(주))은 대조약 레피졸정15밀리그램(명인제약(주))과의 기준 및 시험방법에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.