

## 생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 30일

담당자	연구관	과 장
김지명	정주연	박상애

① 신청자	(주)한국파마
② 접수번호	20160054966(2016.3.18.), 20160054976(2016.3.18.)
③ 제품명	몬스티캡슐1.5mg(리바스티그민타르타르산염) 몬스티캡슐3mg(리바스티그민타르타르산염)
④ 원료약품 분량	1캡슐 160.0mg 중 리바스티그민타르타르산염(USP) 2.4밀리그램 (리바스티그민으로서 1.5mg) 1캡슐 234.0mg 중 리바스티그민타르타르산염(USP) 4.8밀리그램 (리바스티그민으로서 3.0mg)
⑤ 효능·효과	1. 경증~중등도 알츠하이머형 치매증상의 치료 2. 경증~중등도 파킨슨병 관련 치매증상의 치료
⑥ 용법·용량	<p>복용방법: 리바스티그민은 1일 2회 아침, 저녁 식사와 함께 경구투여한다.</p> <p>○ 성인:</p> <p>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.</p> <p>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,</p>

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 의약품의 품목 허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)</li> <li>• 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)</li> <li>• 생물학적동등성시험관리기준 (식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</li> </ul>
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 면제자료 제출 (의동기준 별표5에 해당함을 입증하는 자료)
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 리바스티그민 : 1989년 1월 1일 이후 제조(수입) 품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품, 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표 2] 고가의약품 147번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

## <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)한국파마 몬스티캡슐1.5밀리그램과 (주)한국파마 몬스티캡슐3밀리그램은 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 몬스티캡슐1.5밀리그램((주)한국파마)과 대조약 엑셀론캡슐3.0밀리그램(한국노바티스(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 85%이상 용출되어 동등함을 입증하였음.
- 의약품동등성시험기준 [별첨 3]에 따라, 시험약 몬스티캡슐3밀리그램((주)한국파마)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)