생물학적동등성시험 심사결과

2018년 4월 12일

담당자	연구관	과 장
이주현	이경신	박상애

① 신청자	(주)한국파마
② 접수번호	17814호(2005.08.09.)[고객지원담당관실 접수] **20180037931(2018.02.13.)**
③ 제품명	리스돈정(리스페리돈) **리스돈정0.5밀리그램(리스페리돈)**
④ 원료약품 분량	1정(200.0mg) 중 리스페리돈(EP)2밀리그램 **1정(200.0mg) 중 리스페리돈(EP)0.5밀리그램**
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. 1

	일 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 병용투여할 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, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험자료 [대조약 : ㈜한국얀센, 리스페달정2밀리그람(리스페리돈)] 비교용출시험자료 [대조약 : (주)한국파마, 리스돈정(리스페리돈)]
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 리스페리돈 : 의동확보고시[별표1]상용의약품221 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 ㈜한국파마 리스돈정(리스페리돈)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 ㈜한국얀센 리스페달정2밀리그람(리스페리돈)과 생물학적동등성을 입증하였고, 리스돈정0.5밀리그램(리스페리돈)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 리스돈정(리스페리돈)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리스돈정[(주)한국파마]과 대조약 리스페달정2밀리그람[(주)한국얀센]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 리스페리돈을 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		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	리스페달정2밀리그람 [㈜한국얀센]	63.15±43.66	12.37±5.66	1.50 (0.67~3.00)	3.50±1.38
시험약	리스돈정 [(주)한국파마]	63.63±41.75	12.74±5.26	1.50 (0.33~3.00)	3.33±1.42
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9446~ 1.0870	log0.9621~ 1.1653	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=30)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 리스돈정0.5밀리그램[(주)한국파마]은 대조약 리스돈정2밀리그램[(주)한국파마]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.