<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 3월 25일

담당자	연구관	과 장
신보람	홍정희	서경원

① 신청자	(주)삼양바이오팜
② 접수번호	20130189737(2013.11.20.), 20130190127(2013.11.20.)
③ 제품명	디멘큐어패취10 디멘큐어패취5
④ 원료약품 분량	1매(10제곱센티미터, 280mg) 중 리바스티그민(EP) 12밀리그램 1매(5제곱센티미터, 140mg) 중 리바스티그민(EP) 6밀리그램
⑤ 효능·효과	● 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료 ● 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료
⑥ 용법·용량	리바스티그민 패취의 단위 면적에 따른 24시간 당 방출량은 다음과 같다. 단위 면적(cm^2) / 주성분의 함량 / 24시간 당 방출량 5 / 6mg / 4.6mg 10 / 12mg / 9.5mg **1. 용량** 1) 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료 · 시작용량: 1일 1회 이 약 패취 5 로 투여를 시작한다. 최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 이 약 패취 10 으로 증량하도록 해야 한다. · 유지용량: 권장되는 1일 유지 용량은 이 약 패취 10 이다. 초기 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량하며, 치료적 유익성이 있는 한 이 약 패취 10 의 투여를 지속한다. 이

	약 패취 10 을 투여하는 동안 의미있는 인지능 및/또는 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15 까지 증량할 수 있다. 2) 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료 · 1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작한다. 이후 이 약 패취 10으로 증량하며, 계속하여 이 약 패취 15까지 증량하여야 한다. 현재 용량에 대해 내약성이 좋은 경우에 한해 증량 하고, 이전 용량을 최소 4주 투여한 후 증량을 고려할 수 있다. · 중증 알츠하이머형 치매에 대한 유효 용량은 이 약 패취 15이다. 3) 투약의 중단 위장관계 이상반응(예, 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 및/또는 추체외로계 증상의 악화(예, 떨림)가 관찰되는 경우, 이들 이상반응이 소실될 때 까지 투여를 일시 중단해야 한다. 투여가 수일 동안 중단되었다면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 투여가 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다. 투여 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우, 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투여해야 한다. 4) 캡슐에서 전환 리바스티그민 캡슐을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여 한 다음 날부터 패취를 사용하도록 한다. · 1일 6mg 미만 용량의 경구용 리바스티그민: 이 약 패취 5 · 1일 6mg ~ 12mg 용량의 경구용 리바스티그민: 이 약 패취 10 **2. 투여방법** 이 약은 1일 1회 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 상부 또는 하부, 팔의 상부 또는 가슴의 털이 없으며 깨끗

	하고 상처 없는 건조한 부위에 부착한다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 한다. **이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다.** · 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다. · 부착된 패취는 24시간 후에 새로운 것으로 교체되어야 한다. 1회에 1매의 패취만 적용한다. · 패취를 홍반, 자극 또는 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. 패취를 연속적으로 같은 해부학적 위치에 붙일 수는 있으나 잠재적인 자극을 피하기 위해 매일 다른 부위에 붙이는 것이 권장된다. (예: 등 상부의 다른 위치) · 한 번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않는다. · 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 30초간 눌러준다. · 패취가 떨어진 경우, 하루 중 남은 시간 동안 새로운 패취를 붙인 후 다음 날 평소와 같은 시간에 교체해야 한다. · 패취는 목욕이나 더운 날씨를 포함한 일상적인 상황에서 투여될 수 있다. · 패취는 외부의 발열원(예: 과다한 햇빛, 사우나, 일광욕 등)에 장시간 노출 되어서는 안된다. · 패취를 잘라 사용하지 않는다. **3. 체중 50 kg 미만 환자에 대한 투여** 더 많은 이상 반응을 경험할 수 있으므로 용량 증량 시 주의해야 한다. 주의하여 증량하고 이상 반응 발생 (예. 심한 구역 또는 구토)에 대해 모니터하며 이러한 이상 반응이 발생했을 경우 용량의 감소를 고려한다. **4. 신장애 환자에 대한 투여**

	용량 조정은 필요치 않다. **5. 간장애 환자에 대한 투여** 임상적으로 유의미한 간기능 장애가 있는 환자들은 더 많은 이상반응을 경험할 수 있다. 이런 환자들을 대상으로 유지용량인 이 약 패취 10 보다 높은 용량으로 조정할 때는 주의해야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 30℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국노바티스(주) 엑셀론패취10) 비교용출시험자료 (대조약 : ㈜삼양바이오팜 디멘큐어패취10)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 리바스티그민 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표2]고가의약품 147번 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제2항 및 제7조제2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 나목에 해당하는 품목으로서, ㈜삼양바이오팜 디멘큐어패취10은 공고대조약인 한국노바티스(주) 엑셀론패취10과 생물학적동등성을 입증하였고, 디멘큐어패취5는 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 디멘큐어패취10과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 디멘큐어패취10(㈜삼양바이오팜)과 대조약 엑셀론패취10(한국노바티스(주))을 2×2 교차시험으로 각 1매씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 흉부에 부착하여 39명의 혈중 리바스티그민을 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_{0-48hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엑셀론패취10 (한국노바티스(주))	90.70±38.41	4.64±2.02	13.49±5.25	2.97±0.84
시험약	디멘큐어패취10 (㈜삼양바이오팜)	99.70±43.06	5.46±2.63	10.62±3.35	3.42±1.60
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 1.03~1.17*	*log 1.09~1.23*	-	-

(평균값±표준편차, n=39)

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 디멘큐어패취5(㈜삼양바이오팜)는 대조약 디멘큐어패취10(㈜삼양바이오팜)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.