

생물학적동등성시험 심사결과

2019년 2월 27일

담당자	연구관	과 장
이주현	이경신	박상애

① 신청자	고려제약(주)
② 접수번호	20180106459(2018.05.10.), 20180173362(2018.07.24.), 20180172714(2018.07.24.)
③ 제품명	로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염), 로피맥스피디정4밀리그램(로피니롤염산염), 로피맥스피디정8밀리그램(로피니롤염산염),
④ 원료약품 분량	이 약 1정(약 255 밀리그램) 중 로피니롤염산염(USP) 2.28밀리그램 (로피니롤로서 2mg) 이 약 1정(약 273 밀리그램) 중 로피니롤염산염(USP) 4.56밀리그램 (로피니롤로서 4mg) 이 약 1정(약 277 밀리그램) 중 로피니롤염산염(USP) 9.12밀리그램 (로피니롤로서 8mg)
⑤ 효능·효과	특발성 파킨슨씨병의 치료 · 특발성 파킨슨씨병 치료에 단독 요법으로 사용가능하다. · 레보도파와의 병용 투여는 on-off 현상을 억제하고 레보도파의 1일 투여량을 줄일 수 있다.
⑥ 용법·용량	1. 성인 효능 및 내약성을 고려하여 개인별 적정 용량이 권장된다. 이 약은 1일 1회 매일 같은 시각에 복용한다. 이 약은 음식물과 관계없이 복용할 수 있다. 이 약을 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜 복용하도록 한다. 1) 초기 요법 처음 1주간 이 약 (서방정) 2mg을 1일 1회 투여 한다. 치료 2주째부터 용량을 1일 1회 4mg까지 증량한다. 치료 반응은 1일 4mg에서부터 나타날 수 있다.

2) 유지 요법

이 약 (서방정)을 투여시 증상이 조절되는 최소 용량으로 투여를 지속해야 한다. 만약, 4mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 1일 투여 용량이 8mg에 도달할 때까지 매주(또는 그 이상의 기간에 걸쳐) 2mg씩 단계적으로 용량을 증량한다. 만약 8mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 2주 간격 또는 그 이상 간격으로 1일 용량을 2mg 또는 4mg씩 단계적으로 증량한다. 이 약의 1일 최대 용량은 24mg이다.

치료가 1일 또는 1일 이상 중단된 경우, 초기 요법의 용량에 따라 치료의 재시작이 고려되어야 한다.

로피니롤을 레보도파와 병용투여 할 때 레보도파의 용량을 임상 반응에 따라 서서히 감량할 수 있다. 임상 시험에서 이 약 (서방정)과 레보도파를 병용투여한 환자에서 레보도파의 용량을 약 30%까지 서서히 감량하였다. 진행성 파킨슨씨병 환자에서 레보도파와의 병용투여시, 이 약 (서방정)으로의 치료 초기에 운동이상증이 발생할 수 있다. 이러한 경우에 레보도파의 용량을 감량해야 한다.

로피니롤을 다른 도파민 효능약의 대체제로 사용하고자 하는 경우, 로피니롤 투여 시작 전에 다른 도파민 효능약을 해당 권장방법에 따라 투여 중지해야 한다.

다른 도파민 효능약과 마찬가지로, 로피니롤은 투여중지시 1주에 걸쳐 일일 용량을 서서히 줄이면서 중지하여야 한다.

3) 로피니롤 일반정에서 이 약 (서방정)으로의 전환

밤 사이에 로피니롤 일반정을 이 약 (서방정)으로 대체할 수 있다. 이 약의 용량은 다음 용량 표에 따라, 환자가 복용하고 있는 로피니롤 일반정의 1일 총 용량에 근거하여 선택되어야 한다.

로피니롤 일반정의 1일 총 용량(mg)	로피니롤 서방정의 1일 총 용량(mg)
0.75-2.25	2
3-4.5	4
6	6
7.5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

로피니롤 일반정에서 이 약 (서방정)으로의 대체 후, 치료 반응에

	<p>따라 용량을 조절해야 한다.</p> <p>2. 고령자에의 투여 65세 이상에서 로피니롤 청소율이 감소되므로, 임상반응에 따라 용량을 보다 서서히 증량하여 투여해야 한다. 매우 고령인 환자에서는 치료 초기 동안 용량을 더욱 서서히 증량하는 것을 고려하여야 한다.</p> <p>3. 신손상 환자 경등도 또는 중등도의 신기능 저하 환자(크레아티닌 청소율 30-50mL/min)에서 로피니롤 청소율이 변하지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<p>로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염) : 기밀용기, 25℃ 이하 보관 / 제조일로부터 24개월</p> <p>로피맥스피디정4밀리그램(로피니롤염산염), 로피맥스피디정8밀리그램(로피니롤염산염) : 기밀용기, 25℃ 이하 보관 / 제조일로부터 36개월</p>
⑧ 관련조항	<p>·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</p> <p>·의약품동등성시험기준(식약처고시)</p> <p>·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)</p> <p>·의약품동등성확보필요대상약품지정(식약처고시)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <p>[대조약: (주)글락소스미스클라인, 리킵피디정2밀리그램(로피니롤염산염)] 비교용출시험자료</p> <p>[대조약 : 고려제약(주), 로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염)]</p>
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청</p> <p>- 로피니롤염산염 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약, 의약품동등성 확보 필요대상 [별표1]상용의약품 222번, 특수제형(서방성)</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조3항 및 제7조2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료
 - 유효성분의 선형소실 약물동태

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 고려제약(주) 로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 (주)글락소스미스클라인 리킵피디정2밀리그램(로피니롤염산염)과 생물학적동등성을 입증하였고, 고려제약(주) 로피맥스피디정4밀리그램(로피니롤염산염) 및 로피맥스피디정8밀리그램(로피니롤염산염)은 의약품동등성시험기준 제 7조2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 저함량 제제인 로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염)[고려제약(주)]과 대조약 리킵피디정2밀리그램(로피니롤염산염)[(주)글락소스미스클라인]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구 투여하여 45명(공복) 및 48명(식후)의 혈중 로피니롤을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<공복>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리퀴피디정2밀리그램(로피니롤염산염) [(주)글락소스미스클라인]	25.70 ± 10.94	1.199 ± 0.467	5.00 (2.00~16.00)	10.84 ± 7.11
시험약	로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염) [고려제약(주)]	26.06 ± 11.78	1.283 ± 0.603	5.00 (2.00~24.00)	19.97 ± 34.80
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9233~ log 1.1064	log 0.9718~ log 1.1369		

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=45)

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

<식후>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리퀴피디정2밀리그램(로피니롤염산염) (로피니롤염산염) [(주)글락소스미스클라인]	34.35 ± 12.91	1.794 ± 0.614	10.00 (4.00~16.00)	6.83 ± 2.96
시험약	로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염) [고려제약(주)]	34.99 ± 11.13	1.948 ± 0.521	8.00 (2.00~12.00)	7.47 ± 2.48
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9811~ log1.1010	log1.0438~ log1.1745		

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=48)

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

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 로피니롤 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
 - US FDA Requip XL Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review Part 2

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 로피맥스피디정4밀리그램 및 로피맥스피디정8밀리그램(로피니롤염산염)은 대조약 로피맥스피디정2밀리그램(로피니롤염산염)[고려제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.