

생물학적동등성시험 심사결과

2022년 07월 07일

담당자	연구관	과 장
정세영	박소라	김소희

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20220058738(2022.03.31.) 20220059375(2022.03.31.)
③ 제품명	레피졸정2밀리그램(아리피프라졸) 레피졸정1밀리그램(아리피프라졸)
④ 원료약품 분량	1정(95.0mg) 중 아리피프라졸(USP) 2mg 1정(47.5mg) 중 아리피프라졸(USP) 1mg
⑤ 효능·효과	1. 조현병 2. 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 혼재 삽화의 치료 3. 주요우울장애 치료의 부가요법제 4. 자폐장애와 관련된 과민증 5. 뚜렛장애
⑥ 용법·용량	1. 조현병 1) 성인 - 권장 초기 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 10 mg 또는 15 mg입니다. 이 약은 조현병의 치료시, 1일 10-30 mg의 용량범위에서 조정될 수 있습니다. 투여량은 항정상태에 도달하는 데에 필요한 2주가 되기 전에 증가시켜서는 안됩니다. - 유지요법: 이 약의 조현병에서 유지요법은 3개월 이상 다른 항정신병약물 투여로 안정화된 조현병 환자를 대상으로 위약 대비 1일 15 mg 용량에서 재발 여부에 대한 임상시험을 통해 유효성이 입증되었습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자들은 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

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.

- 조현병 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.

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.

2. 양극성 장애와 관련된 조증 및 혼재삽화의 치료

1) 성인

- 단독요법 및 리튬이나 발프로산의 보조요법으로서 권장 초기용량은 식사와 관계없이 1일 1회 15 mg입니다. 임상반응에 따라 1일 30 mg까지 증량할 수 있습니다. 임상시험에서 1일 30 mg 초과 용량은 평가되지 않았습니다.

- 유지요법: 양극성 장애 I형에서 유지요법은 최소 6주 이상 이약(단독요법으로써 1일 15 mg 또는 30 mg) 투여로 안정화된 환자를 대상으로 한 임상시험을 통해 유효성이 입증되었습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가되어야 합니다.

2) 소아(10-17세)

- 단독요법으로서 권장용량은 식사와 관계없이 1일 10 mg 입니다. 양극성 장애 I형을 가진 소아(10-17세) 환자에 대해 1일 10 mg 또는 30 mg 용량에서 유효성이 입증되었습니다. 초기용량은 1일 2 mg이고, 2일 후에 5 mg, 다시 2일 후에 10 mg으로 증량합니다. 그 이후는 5 mg 단위로 증량해야 합니다.

- 양극성장애 1형의 소아 환자에서 유지요법은 평가되지 않았습니

다. 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.

3. 주요우울장애 치료의 부가요법제 - 성인

- 기존의 항우울제를 복용하는 성인 환자에 대한 권장 초기용량은 식사와 관계없이 1일 1회 2~5mg 입니다. 주요우울장애 치료의 부가요법제로서 이 약의 유효성은 1일 2~15mg에서 확립되었습니다. 이 약은 1주일 이상의 간격으로 5mg 이하의 용량 범위에서 점진적으로 증량하여야 합니다.

- 유지요법: 주요우울장애 치료의 부가요법에 대한 유지요법은 평가되지 않았습니다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 되어야 합니다.

4. 자폐장애와 관련된 과민증 - 소아(6-17세)

- 이 약은 소아(6-17세) 자폐장애 환자에 대해 1일 5 mg부터 15 mg 용량에서 유효성이 입증되었습니다. 초기용량은 1일 2 mg이고, 1일 5 mg까지 증량해야 하며, 필요하다면 그 이후에 1일 10 mg 또는 15 mg까지 증량합니다. 1일 5 mg까지의 용량조절은 적어도 1주 이상 간격을 두고 점차적으로 이루어져야 합니다. 이 약의 용량은 내약성과 반응에 따라 개별적으로 적용되어야 합니다.

- 자폐장애 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.

5. 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 5mg 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.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	(2mg) 기밀용기, 실온(1-30℃)보관 / 제조일로부터 36개월 (1mg) 기밀용기, 실온(1-30℃)보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약 : 한국오츠카제약(주), 아빌리파이정2밀리그램(아리피프라졸)] 비교용출시험자료 [대조약 : 명인제약(주), 레피졸정2밀리그램(아리피프라졸)]
⑪ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 아리피프라졸 : '89년 1월 1일 이후 신약 및 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 2] 고가의약품 11</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

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

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 명인제약(주) 레피졸정2밀리그램(아리피프라졸)은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목 및 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국오츠카제약(주) 아빌리파이정2밀리그램(아리피프라졸)과 생물학적동등성을 입증하였고, 명인제약(주) 레피졸정1밀리그램(아리피프라졸)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 레피졸정2밀리그램(아리피프라졸)의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 레피졸정2밀리그램(아리피프라졸)[명인제약(주)]과 대조약 아빌리파이정2밀리그램(아리피프라졸)[한국오츠카제약(주)]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 아리피프라졸을 측정하여 얻은 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.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	아빌리파이정2밀리그램 (아리피프라졸) [한국오츠카제약(주)]	274.0±50.73	8.811±2.027	2.00 (1.00~5.00)	87.53±36.08

시험약	레피졸정2밀리그램 (아리피프라졸) [명인제약(주)]	274.6±57.72	8.769±2.232	2.00 (1.00~5.00)	84.38±34.45
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9760~ 1.0178	log0.9291~ 1.0588	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 35)

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

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레피졸정1밀리그램(아리피프라졸)[명인제약(주)]은 대조약 레피졸정2밀리그램(아리피프라졸)[명인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.