

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 10월 25일

담당자	연구관	과 장
신보람	변정아	박상애

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20160249394(2016.10.5.) 20160249284(2016.10.5.) 20160249404(2016.10.5.)
③ 제품명	팔리스펜서방정6mg(팔리페리돈) 팔리스펜서방정3mg(팔리페리돈) 팔리스펜서방정9mg(팔리페리돈)
④ 원료약품 분량	1정(233.229 밀리그램) 중 팔리페리돈(별규) 6밀리그램 1정(233.229 밀리그램) 중 팔리페리돈(별규) 3밀리그램 1정(233.229 밀리그램) 중 팔리페리돈(별규) 9밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 정신분열증의 치료 2. 정신분열정동장애의 급성 치료
⑥ 용법·용량	<p>1. 정신분열증</p> <p>성인(만18세 이상)</p> <p>이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조절은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다.</p> <p>청소년(만12세-만17세)</p> <p>이 약은 팔리페리돈으로서 3mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 6-12mg의 용량범위에서 고용량이 유익할 수</p>

있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 5일 간격으로 1일 3mg씩 증량하여야 한다. 청소년 정신분열증 임상시험에서 고용량(51kg 미만: 6mg, 51kg 이상: 12mg) 투여군의 경우 이상반응은 용량과 관련된 반면 유효성이 명백히 향상되지 않았음을 주지해야 한다.

정신분열증 청소년 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 정기적으로 재평가 되어야 한다. 자살 증상 발현, 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달 등과 관련하여 장기 안전성이 확립되지 않았으므로 정기적으로 신중하게 모니터링해야 한다.

2. 정신분열정동장애 -성인

이 약은 팔리페리돈으로서 6mg을 1일 1회 아침에 경구투여한다. 이 약은 음식과 함께 투여 또는 공복에 투여를 일관되게 하고 바꾸어 투여하지 않는다. 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 일부 환자는 1일 1회 팔리페리돈으로서 3-12mg의 용량범위에서 저용량 또는 고용량이 유익할 수 있다. 용량 조정은 임상 재평가 후에만 실시해야 한다. 용량 증량이 필요한 경우 최소 4일 간격으로 1일 3mg씩 증량하는 것이 권장된다.

이 약은 액체와 함께 통째로 삼켜 복용해야 하며 씹거나 자르거나 분쇄해서는 안 된다. 약물은 조절 속도로 약물을 방출하도록 디자인된 비흡수성 막 안에 함유되어 있다. 불용성 core 성분과 함께 정제 모양의 막은 몸 밖으로 배설된다. 대변에서 정제 모양의 배설물을 발견하여도 염려할 필요가 없다.

3. 간장애 환자

경증 및 중등증의 간장애 환자에서(Child-Pugh Classification A and B) 용량조정은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았다.

4. 신장애 환자

약물 투약은 환자의 신기능 상태에 따라 개별화되어야 한다.

- 경증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 50ml/min 이상 80ml/min 미만): 초기 권장용량으로 3mg 1일 1회로 투여할 수 있다. 임상 재평가

	<p>후 1일 최대 6mg까지 증량할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 중등증 또는 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만): 초기 권장용량은 1.5mg 1일 1회 투여할 수 있다. 임상 재평가 후 1일 최대 3mg까지 증량할 수 있다. • 이 약은 크레아티닌 클리어런스가 10ml/min 미만인 환자에서는 연구되어 있지 않으므로, 이들 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. <p>5. 고령자</p> <p>고령자는 신기능이 감소될 수 있으므로, 신기능 상태에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. 일반적으로 정상 신기능의 고령자에 대한 권장 용량은 정상 신기능의 성인과 동일하다. 중등도 및 중증의 신장애 환자에서는(크레아티닌 클리어런스 10ml/min 이상 50ml/min 미만) 이 약의 최대 권장 용량은 3mg 1일 1회이다(용법·용량 중 '신장애 환자'항 참조).</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	밀폐용기, 15~30℃, 수분을 피해 보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) · 의약품동등성시험기준(식약처고시) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <p>[대조약 : (주)한국안센, 인베가서방정6밀리그램(팔리페리돈)]</p> <p>비교용출시험자료</p> <p>[대조약 : 명인제약(주), 팔리스펜서방정6mg(팔리페리돈)]</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 수입품목 허가 신청</p> <p>- 팔리페리돈 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 3] 그 밖의 의약품동등성 확보가 필요한 의약품 51번</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(함량고지)
- 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 명인제약(주) 팔리스펜서방정6mg(팔리페리돈)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 (주)한국얀센 인베가서방정6밀리그램(팔리페리돈)과 생물학적동등성을 입증하였고, 명인제약(주) 팔리스펜서방정3mg(팔리페리돈) 및 팔리스펜서방정9mg(팔리페리돈)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 제제인 팔리스펜서방정6mg(팔리페리돈)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 팔리스펜서방정6mg[명인제약(주)]과 대조약 인베가서방정6밀리그램[(주)한국얀센]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 54명(공복) 및 57명(식후)의 혈중 팔리페리돈을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<공복>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-96hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	인베가서방정6밀리그램 [한국얀센(주)]	416.1±159.7	10.90±4.07	24.00 (12.00~29.00)	20.36±3.73
시험약	팔리스펜서방정6mg	441.1±186.1	11.27±4.61	26.00	20.11±3.73

	[명인제약(주)]			(8.00~29.00)	
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9468 ~ 1.1588	log 0.9235 ~ 1.1175	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 54)

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 _{0-96hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	인베가서방정6밀리그램 (팔리페리돈) [한국얀센(주)]	420.4 ± 148.2	10.52 ± 3.62	24.00 (12.00~29.00)	21.39 ± 3.79
시험약	팔리스펜서방정6mg [명인제약(주)]	444.7 ± 153.3	11.06 ± 3.47	24.00 (12.00~29.00)	21.20 ± 3.76
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9679 ~ 1.1759	log 0.9701 ~ 1.1840	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 57)

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 팔리페리돈의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
- Invega EPAR-Scientific Discussion(EMEA, 2007.7.16.)

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 팔리스펜서방정3mg [명인제약(주)] 및 팔리스펜서방정9mg [명인제약(주)]은 대조약 팔리스펜서방정6mg [명인제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.