

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 4월 28일

작성자	연구관	과 장
백지영	이경신	박상애

① 신청자	명인제약(주)
② 접수번호	20160056560(2016.3.18.), 20160056566(2016.3.18.)
③ 제품명	트리레보정200/50/200mg, 트리레보정150/37.5/200mg
④ 원료약품 분량	1정(825.0mg) 중 레보도파(USP) 200.0mg, 카르비도파수화물(USP) 54.1mg (카르비도파무수물로서 50.0mg), 엔타카폰(EP) 200mg 1정(705.0mg) 중 레보도파(USP) 150.0mg, 카르비도파수화물(USP) 40.5mg (카르비도파무수물로서 37.5mg), 엔타카폰(EP) 200mg
⑤ 효능·효과	레보도파/도파탈탄산효소(Dopadecarboxylase ; DDC) 억제제 표준치료제로 개선되지 않는 파킨슨씨병 환자의 운동 동요 증상(end-of-dose motor fluctuations)의 치료
⑥ 용법·용량	트리레보는 1회 1정, 음식물과 함께 또는 단독으로 경구투여 한다. 1정은 1회복용량이며 분할하거나 부수지 말고 온전한 상태로 복용한다. 환자별 1일 적정용량은 레보도파의 용량을 조절하여 주의 깊게 결정되어야 한다. 트리레보의 일일 용량은 시판되는 트리레보의 용량(각각 레보도파/카비도파/엔타카폰으로 50/12.5/200mg, 75/18.75/200mg, 100/25/200mg, 125/31.25/200mg, 150/37.5/200mg, 200/50/200mg)중 하나를 선택, 1정을 복용하는 것이 바람직하다. 환자가 1회 1정만 복용하도록 복약지도한다. 1일 70mg~100mg 이하의 카비도파를 복용하는 환자에는 구역, 구토가 나타나기 쉽다. 카비도파 경우 일일 총 용량으로 200mg 이상에 대한 경험이 한정

	적인 반면, 엔타카폰 일일 최대 권장용량은 2000mg이고, 레보도파 일일 최대 권장용량은 1500mg이다. 따라서 트리레보 50/12.5/200mg, 75/18.75/200mg, 100/25/200mg, 125/31.25/200mg 및 150/37.5/200mg의 일일 최대 권장용량은 10정이며, 트리레보 200/50/200mg의 일일 최대 권장용량은 7정이다. 일반적으로 트리레보는 트리레보의 용량과 동일한 레보도파/도파 탈탄산효소억제제 표준 제제와 엔타카폰으로 현재 치료 중인 환자에게 사용할 수 있다. 1. 기존에 레보도파/도파탈탄산효소억제제(카비도파 혹은 benserazide)와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자를 트리레보로 변경할 경우 : 1) 현재 트리레보의 용량과 동일한 레보도파/카비도파 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자의 경우 바로 트리레보로 변경이 가능하다. 예를 들어, 레보도파/카비도파 50/12.5mg과 엔타카폰 200mg을 1일 4회 복용하고 있는 환자의 경우 이 대신 트리레보 50/12.5/200mg 1정을 1일 4회 복용할 수 있다. 2) 현재 트리레보의 용량과 동일하지 않은 레보도파/카비도파 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자의 경우 최적의 임상 효과를 위해 주의깊게 용량을 적정한다. 트리레보의 초기 투여량은 현재 투여받고 있는 일일 총 레보도파의 양에 가장 근접하도록 설정한다. 3) 레보도파/benserazide 표준제제와 엔타카폰을 투여받고 있는 환자를 트리레보로 변경할 경우 투여 시작 전날 밤에 레보도파/benserazide를 복용 중지하고, 다음날 아침에 트리레보 복용을 시작한다. 기존에 투여받고 있던 레보도파의 양과 동일하거나 약간(5~10%) 많은 정도의 양에 해당하는 트리레보의 용량으로 투여를 시작한다. 2. 현재 엔타카폰을 복용하고 있지 않은 환자들을 트리레보로 변경할 경우 : 파킨슨씨 병이 있는 환자들 중 레보도파/도파탈탄산효소억제제 표준요법으로 운동동요증상(end-of-dose motor fluctuation)이 개선되지 않는 경우 현재 치료제와 동일한 용량의 트리레보 투여를 고려
--	--

해 볼 수 있다. 하지만 운동 이상증이 있거나 레보도파 1일 용량이 800mg이상인 환자에서 레보도파/도파탈탄산효소억제제 표준요법에 서 트리레보로 바로 변경하는 것은 권장되지 않는다. 이러한 환자에서는 트리레보로 변경하기 전에, 엔타카폰을 별도의 정제로 투약 하고 필요한 경우 레보도파의 투여량을 조정(감량)하는 것이 바람 직하다.

엔타카폰은 레보도파의 효과를 증강시킨다. 따라서 특히 운동이상 증을 가진 환자에서 트리레보 투여 개시 후 1일에서 1주일 이내에 레보도파 용량을 약 10-30% 정도 감소시키는 것이 필요할 수 있다. 레보도파의 1일 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 투여 간격을 연 장하거나 1회 레보도파 용량을 감소시킴으로써 감소시킬 수 있다.

3. 복용중의 용량 조절

레보도파의 증량이 필요한 경우, 앞서 언급한 용법/용량에 따라 트 리레보 투여 횟수를 증가시키거나 권장 용량 내에서 용량 증가를 고려하여야 한다.

레보도파의 감량이 필요한 경우, 투약 간격을 늘려 투약 횟수를 줄 이거나, 투여되는 트리레보 용량을 줄임으로써 트리레보 1일 총량 을 감소시키도록 한다.

트리레보와 함께 다른 레보도파 약제가 병용 투여될 경우, 최대 권 장 용량을 준수하도록 한다.

- 트리레보의 중단 : 트리레보 투약(레보도파/카비도파/엔타카폰) 을 중단하고 환자를 레보도파/도파탈탄산효소억제제로 전환할 경우 파킨슨씨병 증상의 조절을 위해 타 항파킨슨병 약제, 특 히 레보도파의 용량의 조절이 필요하다.
- 소아: 18세 이하 환자에서의 트리레보의 안전성 및 유효성은 평 가된 바가 없다. 따라서 18세 이하 환자에 대해 트리레보의 투 여는 권장되지 않는다.
- 고령자 : 고령자에 대한 트리레보 용량 조절은 요구되지 않는 다.
- 간기능 장애 환자 : 트리레보는 경증 및 중등도의 간기능 장애 환자에게 투여 시 주의를 요한다. 용량 조절(감량)이 필요할 수 있다.
- 신부전 : 신부전은 엔타카폰의 약동력학에 영향을 미치지 않는

	다. 신부전 환자에서 레보도파 및 카비도파의 약동력학에 대해서는 특별히 보고된 바 없다. 트리레보는 투석 환자를 포함하여 중증 신기능 장애 환자에게는 주의깊게 투여하도록 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑨ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국노바티스㈜, 스타레보필름코팅정200/50/200밀리그램) 비교용출시험결과보고서 (대조약: 명인제약㈜, 트리레보정200/50/200밀리그램)
⑩ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 레보도파: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표3]그 밖의 의약품동등성확보가 필요한 의약품_20 - 엔타카폰: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표2]고가의약품_59 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2015-27호, 2015.5.1.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료(의동고시 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 명인제약(주) 트리레보정200/50/200mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조 제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국노바티스(주) 스타레보필름코팅정 200/50/200밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 트리레보정150/37.5/200mg은 의약품 동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 트리레보정200/50/200mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 트리레보정200/50/200mg(명인제약(주))과 대조약 스타레보필름코팅정200/50/200밀리그램(한국노바티스(주))을 레보도파 2×2 교차시험, 카르비도파 및 엔타카폰 2×4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 레보도파, 카르비도파 및 엔타카폰을 측정 한 결과, 35명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<레보도파>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	스타레보필름코팅정200/50/200mg (한국노바티스(주))	5168±1365	1919±524	2.00 (0.75~4.00)	1.79±0.38
시험약	트리레보정200/50/200mg (명인제약(주))	5225±1271	1895±604	2.00 (0.33~3.67)	1.74±0.24

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9626~1.0693	log 0.8771~1.0782	-	-
--	-------------------	-------------------	---	---

(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

<카르비도파>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	스타레보필름코팅정200/50/200mg (한국노바티스(주))	1128±363	243.1±82.9	3.33 (1.67~6.00)	1.68±0.20
시험약	트리레보정200/50/200mg (명인제약(주))	1093±350	232.7±84.5	3.33 (1.33~8.00)	1.78±0.59
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9109~1.0278	log 0.8918~1.0156	-	-

(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

<엔타카폰>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	스타레보필름코팅정200/50/200mg (한국노바티스(주))	2113±694	1515±736	0.75 (0.17~8.00)	1.37±0.96
시험약	트리레보정200/50/200mg (명인제약(주))	2021±657	1425±680	1.00 (0.17~6.00)	1.33±0.83
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8812~1.0146	log 0.8250~1.0726	-	-

(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 트리레보정150/37.5/200mg(명인제약주)은 대조약 트리레보정200/50/200mg(명인제약주)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.