

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 7월 7일

| | | |
|-------|-------|-------|
| 담당자 | 연구관 | 과장 |
| 이 하 나 | 이 윤 숙 | 박 상 애 |

| | |
|-----------|---|
| ① 신청자 | 명문제약(주) |
| ② 접수번호 | 20140206678(2014.11.26.) 20150081567(2015.5.11.) |
| ③ 제품명 | 명문리스페리돈정1mg 명문리스페리돈정2mg |
| ④ 원료약품 분량 | 1정(194.0mg) 중 리스페리돈(USP) 1.0mg 1정(194.0mg) 중 리스페리돈(USP) 2.0mg |
| ⑤ 효능·효과 | (정제)(구강정) 1. 정신분열병 2. 중등도에서 중증인 알츠하이머형 치매 환자의 초조, 공격성 또는 정신병 증상의 단기치료(6주까지) 3. 양극성장애와 관련된 조증삽화의 치료를 위한 기분안정제의 부가요법 4. 파괴적 행동 (공격성, 충동성 및 자해적 행동)이 두드러지는 정신지체 또는 평균 이하의 지적 능력을 갖는 소아, 청소년 및 성인의 행동장애 (conduct disorder)와 기타 과탄적 행동장애(disruptive behavior disorder)의 치료 |
| ⑥ 용법·용량 | (정제)(구강정) 이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다. 이 약을 혀 위에 놓고 몇 초 이내에 붕해되면 물 없이 삼키거나 물과 함께 삼키도록 한다(구강정에 한함). 1. 정신분열병 1) 성인 (1) 초기용량 : 리스페리돈으로서 1회 1 mg을 1일 2회 경구투여하고 서서히 증량한다. (2) 유지용량 : 1회 1~3 mg을 1일 2회 투여한다. 연령 증상에 따라 적절하게 증감한다. (3) 1일 10 mg 이상 투여 시 저용량 투여 시에 비해 추가적인 효과는 |

관찰되지 않았고 추체외로증상의 위험성을 증가시킬 수 있다. 1일 10 mg 이상은 개별 환자의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

- (4) 1일 16 mg 이상 투여는 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.
- (5) 추가적인 진정효과가 필요한 경우 벤조디아제핀계 약물을 병용투여할 수 있다.

2) 특이집단에서의 투여

- 고령자 및 저혈압 소인이 있는 환자

초기용량은 1회 0.5 mg 1일 2회 투여한다. 환자의 상태에 따라 1회 1~2 mg 1일 2회 투여가 될 때까지 0.5 mg 씩 1일 2회 증량한다. 1회 1.5 mg 이상 1일 2회 용량으로의 증량은 일반적으로 최소 1주 간격으로 한다.

- 소아 및 15세 미만의 청소년에 대한 임상 경험이 부족하다.

3) 기존의 항정신병 약물로부터 이 약으로 전환하는 경우

의학적으로 적당한 경우 기존 약물의 용량을 서서히 줄이면서 이 약의 투여를 시작하도록 한다. 또한 의학적으로 적당한 경우 기존의 데포 항정신병약물로부터 전환할 때에는 데포제제의 예정된 다음 주사를 대신하여 이 약의 투여를 시작한다. 병용중인 항파킨슨제의 투약을 지속할 필요가 있는지에 대해서는 정기적으로 재평가해야 한다.

2. 알츠하이머 형태의 치매 환자의 초조, 공격성 또는 정신병 증상

초기용량은 이 약으로서 1회 0.25 mg을 1일 2회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1회 0.25 mg을 1일 2회씩 증량할 수 있다. 대부분의 환자에서 최적용량은 1회 0.5 mg을 1일 2회 투여이지만 환자에 따라 1회 1 mg을 1일 2회까지 증량할 수 있다. 환자가 최적 용량에 도달하면 1일 1회 투여 요법도 고려할 수 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다.

3. 양극성장애의 조증 부가요법

- 초기 용량은 이 약으로서 1일 1회 2 mg 투여를 권장한다. 환자에 따라 24시간 이상의 간격으로 1일 1 mg까지 증량할 수 있다. 대부분의 환자에서 최적용량은 1일 2~6 mg 범위 내에 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다.
- 소아 및 15세 미만의 청소년에 대한 임상경험이 부족하다.

4. 행동장애와 기타 파탄적 행동장애

- 체중 50 kg 이상

초기용량은 이 약으로서 0.5 mg을 1일 1회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1일 0.5 mg씩 증량할 수 있다.

| | |
|--|--|
| | <p>대부분의 환자의 경우 최적 용량은 1 mg 1일 1회 투여이다. 환자에 따라 0.5~1.5 mg을 1일 1회 투여할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 체중 50 kg 미만 <p>초기용량은 0.25 mg을 1일 1회 투여한다. 환자에 따라 필요한 경우 최소한 2일 이상의 간격으로 1일 0.25 mg씩 증량할 수 있다. 대부분의 환자의 경우 최적 용량은 0.5 mg 1일 1회 투여이다. 환자에 따라 0.25~0.75 mg을 1일 1회 투여 할 수 있다. 대증요법과 마찬가지로 이 약의 지속적 사용에 대한 타당성이 평가되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5세 미만의 소아에 대한 임상 경험이 부족하다. <p>신장애 및 간장애 신기능 장애 혹은 간기능 장애 환자에게는 초기 용량과 유지 용량을 절반으로 투여하고 용량 조절을 더욱 서서히 한다. 이들 환자에게는 이 약을 투여하는 경우 주의한다 (5. 일반적 주의 참고)</p> |
| ⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간 | 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월 |
| ⑧ 관련조항 | <ul style="list-style-type: none"> · 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.) |
| ⑩ 제출자료 | <p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: (주)한국안센, 리스페달정2밀리그램(리스페리돈))</p> <p>비교용출시험결과보고서 (대조약: 명문제약(주), 명문리스페리돈정2mg)</p> |
| ⑪ 검토결과 | 적합 |
| <p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 리바록사반 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 미수재, '89년1월1일 이후 신약 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p> | |

<붙임 1> 생물학적동등성시험 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(의약품동등성시험 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 명문제약(주) 명문리스페리돈정1mg은 공고대조약인 (주)한국안센 리스페달정1밀리그램(리스페리돈)과 생물학적동등성을 입증하였음

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 명문리스페리돈정1mg(명문제약(주))과 대조약 리스페달정1밀리그램((주)한국안센)을 2x2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 리스페리돈을 측정하고, 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 _{0-24hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대조약 | 리스페달정1밀리그램 (주)한국안센 | 39.26±30.38 | 7.90±3.89 | 1.00±0.45 | 3.88±1.60 |
| 시험약 | 명문리스페리돈정1mg (명문제약(주)) | 40.83±29.91 | 8.30±3.39 | 1.08±0.32 | 3.96±1.62 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.98~1.13 | log 1.01~1.19 | - | - |

(평균값±표준편차, n=30)

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

- 근거문헌 상 치료용량 범위 내에서 리스페리돈의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.
- 'Risperidone tablet 1mg/2mg/3mg' PMDA (2013)

2) 비교용출시험자료

- 시험약 명문리스페리돈정2밀리그램(명문제약주)은 대조약 명문리스페리돈정1밀리그램(명문제약주)과의 의약품동등성시험기준 조건(시험액 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물, 패들법)에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.