

# 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2022.09.19	<b>접수번호</b>	20220177824
<b>신청구분</b>	자료제출의약품 3. 유효성분의 함량 증감		
<b>신청인 (회사명)</b>	명인제약(주)		
<b>제품명</b>	명도파정12.5/50밀리그램(벤세라지드, 레보도파)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	벤세라지드염산염(20191120-211-J-480) 레보도파(20191021-209-J-458)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	정제 / 벤세라지드염산염 14.25밀리그램(벤세라지드로서 12.5밀리그램) 레보도파 50밀리그램		
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2023. 05. 17	
	<b>효능·효과</b>	붙임 참조	
	<b>용법·용량</b>	붙임 참조	
	<b>사용상의 주의사항</b>	붙임 참조	
	<b>저장방법 및 사용기간</b>	붙임 참조	
	<b>제조원</b>	붙임 참조	
	<b>허가조건</b>	해당 없음	
<b>국외 허가현황</b>	7. 외국의 사용현황에 관한 자료 참조		
<b>허가부서</b>	허가총괄담당관	<b>허가담당자</b>	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
<b>심사부서</b>	순환신경계약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	<b>심사담당자</b>	(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 백지영 심사원, 안충렬 연구관, 김소희 과장 (기시) 이민지 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장
<b>GMP* 평가부서</b>	-	<b>GMP 담당자</b>	-

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

## 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

파킨슨증후군(약물로 인한 파킨슨병 제외)

### ○ 용법·용량

○ 이 약을 사용한 치료는 일반적인 레보도파 치료시와 마찬가지로 가능한 한 저용량으로 치료를 개시하여 천천히 증량한다. 질환이 어느 단계이든 용법·용량은 개인별로 결정되어야 한다. 레보도파에 대한 식이단백질의 경쟁효과를 방지하고 보다 신속한 작용발현을 촉진하기 위해 가능하다면 식전 30분 또는 식후 1시간에 이 약을 복용하는 것이 권고된다. 치료 초기에 위장관계 이상반응이 발생할 수 있으나, 이는 저단백 식이 또는 음료와 함께 이 약을 복용하거나 천천히 용량을 증가시킴으로써 조절할 수 있다.

○ 다음 투여방법을 용법·용량의 지침으로 이용할 수 있다.

#### 1. 초기요법

초기단계의 파킨슨병 환자는 이 약(레보도파 50mg/벤세라짓 12.5mg)으로서 1회 1정 1일 3-4회 투여로 치료를 개시하는 것이 바람직하다. 질환이 좀 더 진행된 환자는 상기량의 2배(1회 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg)로서 1일 3-4회 투여로 치료를 개시한다.

초기요법에 대한 내약성이 확인되면 즉시 1주 간격으로 1일 투여횟수를 1회 더 증가시킨다(예 : 1일 3회 대신 1일 4회). 환자를 면밀히 관찰할 수 있는 경우에는 2-3일 간격으로 용량을 조절할 수도 있다. 1일량으로 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg 4~8정을 3-4회 분할투여시 대개 최적효과가 나타난다. 1일 용량을 더 증가시켜야 할 경우에는 1개월 간격으로 증량한다. 최적용량 도달에 4-6주가 소요될 수도 있다.

#### 2. 유지요법

평균유지량으로는 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg 1정을 1일 4-6회 투여한다. 1일 투여횟수(1일 3회 이상) 및 투여간격은 환자에 따라 결정, 조절한다.

#### 3. 특수용법·용량

레보도파 이외의 파킨슨병 치료제는 이 약의 치료효과가 완전히 나타날 때까지 계속 투여할 수 있으나, 이 약에 의한 작용발현 후 흔히 이들 약물의 용량을 점차적으로 감소시킬 수 있다. 치료도중 치료효과에 현저한 변동(on-off현상)이 나타날 경우에는 이 약(레보도파 50mg/벤세라짓 12.5mg)으로 1회 투여량을 적게 하고 투여횟수를 늘리거나 HBS캡슐(레보도파/벤세라짓)의 투여가 권장된다.

### ○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 중증의 내분비장애 환자
- 2) 중증의 간장애 및 신장애 환자

- 3) 중증의 심질환 환자
- 4) 정신질환 또는 중증의 정신신경증 환자
- 5) 25세 미만의 환자(골격발달이 완전하여야 함)
- 6) 임부(투여중 임신이 되면 투여를 중지한다.)
- 7) 악성 흑색종 또는 그 병력이 있는 환자
- 8) 폐쇄각 녹내장 환자
- 9) 레보도파 또는 벤세라짓 및 그 구성성분에 과민증인 환자
- 10) 비선택적 MAO 저해제를 투여중인 환자

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 및 신장애 환자('4. 일반적 주의' 항 참조)
- 2) 개방각 녹내장 환자(정기적인 안내압 측정이 필요하다.)
- 3) 심근경색, 관동맥부전 또는 심부정맥의 병력이 있는 환자[정기적인 심혈관계 기능검사(심전도검사 포함)를 실시한다.]
- 4) 금연화증 환자
- 5) 소화성 궤양의 병력이 있는 환자
- 6) 당뇨 환자(혈당 검사를 자주 하여 혈당량에 따라 당뇨병약의 용량을 조정해야 한다.)

## 3. 이상반응

- 1) 혈액 및 림프계 : 용혈성 빈혈, 일과성 백혈구 감소, 혈소판 감소 등이 드물게 보고되어 있으므로 특히 장기투여시에는 정기적인 혈구수 측정 및 간·신기능 검사를 실시한다.
- 2) 대사 및 영양 : 식욕부진
- 3) 정신계 : 우울증은 파킨슨씨병 환자의 임상 증상의 일부일 수 있으며 이 약을 투여한 환자에서 발생할 수 있다. 초조, 불안, 불면, 환각, 망상, 일과성 방향감각 상실이 특히 고령자나 이러한 병력이 있는 환자에서 나타날 수 있다. 시판 후 조사에서 도파민 조절곤란 증후군(DDS : Dopamine dysregulation syndrome)이 보고되었다.
- 4) 신경계 : 미각 소실 또는 미각이상 이 몇 례 보고되었다. 치료 후기에 운동 이상증(무도병 또는 무정위 운동)이 나타날 수 있다. 이 증상은 용량 감소로 사라지거나 감소될 수 있다. 치료 지속 시 치료 반응 변동이 발생할 수 있다. 이는 동작동결, 약효소실, on-off 현상을 포함한다. 이 증상은 용량 조절 및 적은 용량을 더 자주 투여함으로써 증상이 사라지거나 감소될 수 있다. 그 후 치료 효과를 강화시키기 위해 용량을 다시 증가시킬 수 있다. 이 약은 졸음과 관련이 있으며 매우 드물게 낮 시간 동안의 졸음 및 기면과 관련이 있었다.
- 5) 심장 : 심부정맥이 때때로 발생할 수 있다.
- 6) 혈관 : 기립성 저혈압이 때때로 나타날 수 있으며 보통 용량감소에 의해 개선된다.
- 7) 위장관계 : 이 약 투여시 구역, 구토, 설사가 보고되었다. 위장관계 이상반응은 보통 치료 초기 단계에서 나타나며 이 약을 음료 또는 저단백 식이와 같이 복용하거나 용량을 천천히 증가시킴으로써 조절한다.
- 8) 피부 및 부속기계 : 드물게 소양증, 발진 같은 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.
- 9) 기타 : 때때로 위장관출혈, 홍조, 발한, 혈청 요산, BUN 상승, 드물게 경미한 트랜스아미나제(ALT, AST), ALP 상승이 나타날 수 있으며 gamma-Glutamyltransferase 상승이 보고되었다. 요가 붉게 변색될 수 있다. 침, 혀, 치아 또는 구강점막을 포함한 다른 체액 또는 조직이 변색(흑색 등)될 수 있다.

## 4. 일반적 주의

- 1) 전신마취가 필요한 환자의 경우(할로탄 제외), 가능한 한 수술시간에 근접하여 이 약의 투여를 중지한다. 할로탄으로 전신마취를 하는 경우에는 이 약 투여 환자에서 혈압 변동 및/또는 부정맥이 발생할 수 있으므로 수술 12-48시간 전에 투여를 중지해야 한다. 수술 후 치료 재개 시에는 서서히 수술 전 용량까지 증량한다.
- 2) 이 약 투여를 중지하지 않은 상태에서 수술시(응급시 등)에는 시클로프로판이나 할로탄에 의한 마취는 피한다.
- 3) 이 약 투여 중에 이상반응이 나타나지 않을 경우에는 치료효과를 증강시키기 위하여 계속적인 용량 증가를 시도해 볼 수 있다.

- 4) 이 약의 투여를 갑자기 중지하는 경우에는 고열, 근강직, 심리변화, 혈청 크레아티닌 포스포키나제 증가 등을 수반한 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) 유사증상이 나타날 수 있으므로 점차적으로 감량한다. 위 증상이 복합적으로 나타나는 경우 필요하면 입원을 하고 즉시 적절한 대응요법을 실시해야 한다. 적절한 평가 후 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
- 5) 우울증은 파킨슨씨병 환자의 임상 증상의 일부일 수 있으며 이 약을 투여한 환자에서 발생할 수 있다.
- 6) 일상생활에서 기면증이 매우 드물게 보고되었다. 따라서 이 약의 투여시 운전이나 기계조작에 주의를 요한다. 졸음 및/또는 기면을 경험했던 환자는 운전이나 기계조작을 삼가야 한다. 심할 경우 용량감소나 이 약의 투여 중단을 고려할 수 있다.
- 7) 이 약을 투여 받은 환자에서 충동조절장애가 나타나는지 모니터링하여야 한다. 환자 및 보호자는 이 약을 비롯하여 레보도파를 함유하는 도파민 효능약의 투여로 인해 병적인 도박, 성욕증가, 성행동과잉, 충동구매, 대식증 또는 강박적 식사 등의 충동조절장애와 관련된 행동증상이 나타날 수 있음을 알고 있어야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 치료의 재검토가 권장된다.
- 8) 도파민 조절곤란 증후군(Dopamine dysregulation syndrome, DDS) : 파킨슨씨 병 환자 중 일부에서 이 약의 과량 투여로 인한 인지 및 행동 장애를 경험하였다. 시판 후 조사에서 환자 중 일부에서 이 약의 권장투여용량을 초과하여 증량하거나 또는 행동장애를 치료하기 위해 필요한 용량보다 과량을 투여한 경우 인지 및 행동장애를 경험하였다.
- 9) 레보도파와 벤세라짓 둘 다 대부분 대사되고 10% 미만의 레보도파가 그대로 신장을 통해 배설된다. 따라서 경증 또는 중등도 신부전의 경우 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 신장애 환자에 대한 레보도파의 약동학 자료는 없다.
- 10) 레보도파는 장관, 신장, 심장 및 간에 충분히 존재하는 방향성 아미노산 탈탄산효소에 의해 주로 대사된다. 간장애 환자에 대한 레보도파의 약동학 자료는 없다. 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

#### 5. 상호작용

- 1) 비선택적 MAO저해제와 병용투여해서는 안되며, 비선택적 MAO 저해제 투여중지후 적어도 2주후에 이 약을 투여해야 한다. 그러지 않을 경우, 고혈압 위기와 같은 이상반응이 발생할 수 있다. 선택적 MAO-A 저해제(모클로베미드 등)나 선택적 MAO-B 저해제(세레길린, 라사길린 등)와는 병용투여가 가능하다. 단, 선택적 MAO-A 저해제와 선택적 MAO-B 저해제를 동시에 투여할 경우 비선택적 MAO 저해제를 투여한 것과 똑같은 영향을 나타내므로 이는 피한다.
- 2) 이 약과 교감신경흥분약(에페드린, 노르에페드린, 이소프로테레놀, 암페타민 등)의 병용투여시 교감신경흥분약의 작용(특히 심혈관계)이 증강되므로 이러한 경우에는 교감신경흥분약의 용량을 감량하고 환자의 심혈관상태를 면밀히 관찰하면서 투여한다.
- 3) 이 약은 혈압강하제와 병용투여시 상가작용이 나타날 수 있으므로 병용시에는 정기적으로 혈압을 측정한다.
- 4) 항정신병약은 이 약의 약효에 길항적으로 작용한다. 도파민수용체를 차단하는 특성의 항정신병약, 특히 D2 수용체 길항제와 병용 투여 시 이 약의 항파킨슨효과를 길항할 수 있다. 또한 레보도파는 이런 항정신병약의 효과를 감소시킬 수 있으므로 항정신병약과의 병용투여는 주의 해야 한다.
- 5) 신경이완제, 마약류, 항고혈압 약물(레저핀 등)은 이 약의 작용을 저해한다.
- 6) 레보도파의 효과는 비타민B6에 의해 길항될 수 있으나 탈탄산효소저해제와 병용하면 이러한 길항작용은 나타나지 않는다. 따라서 이 약은 저용량의 비타민B6를 함유하는 종합비타민제와 동시에 복용할 수 있다.
- 7) 이 약은 다른 항파킨슨제(부교감신경차단제, 아만타딘, 세레길린, 브로모크립틴, 도파민효능약)와 병용투여 시 약효와 더불어 이상반응도 증강될 수 있음을 고려한다(이 약의 치료효과가 명백한 경우에는 다른 약의 용량감소 및 투여중지를 점차적으로 실시한다.). COMT 저해제를 보조요법으로 병용투여하는 경우 이 약의 용량 감소가 필요할 수 있다. 이 약 치료를 시작할 때 일정기간 동안 레보도파 효과가 나타나지 않으므로 부교감신경차단제 투여를 갑자기 중단해서는 안된다.
- 8) 제산제와 동시 투여시 레보도파의 흡수율이 감소한다. 마도파 HBS의 경우 제산제와 동시 투여시 흡수율이 32% 감소하였다.
- 9) 이 약을 부교감신경억제제인 트리헥스페니딜과 병용투여시 레보도파의 흡수속도가 감소한다(흡수량은 감소하지 않는다), 그러나 마도파 HBS는 레보도파의 약동학에 영향을 미치지 않는다.
- 10) 황산 제1철은 레보도파의 최대 혈장 농도와 혈중 곡선하 면적을 30-50% 감소시킨다. 황산 제1철

과의 병용투여로 인한 약동학적 변화는 일부 환자에서 임상적으로 유의했다.

- 11) 메토클로프라미드는 레보도파의 흡수율을 증가시킨다.
- 12) 돔페리돈은 장관 내 레보도파의 흡수를 증가시켜 레보도파의 생체이용율을 증가시킬 수 있다.
- 13) 이 약을 단백질이 풍부한 음식과 함께 투여할 경우 효과가 감소될 수 있다. 레보도파는 분자량이 큰 중성 아미노산으로서 상부 소장 및 혈액-뇌 관문을 통해 흡수될 때 식이단백질과 경쟁할 수 있다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(토끼)에서 임부에 유해한 작용이 나타났고 랫트에서 벤세라짓에 의해 골격기형이 나타났다는 보고가 있으므로 임부 또는 적절한 피임을 하고 있지 않은 가임 여성에는 투여하지 않는다. 임신 가능성을 배제하기 위해 이 약 투여 전 임신검사가 권고되며 치료 중 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 중 임신이 되면 이 약을 중단해야 한다.
- 2) 수유중에는 이 약을 투여하지 않는다. 수유 중 이 약의 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

#### 7. 임상검사치에의 영향

- 1) 요중 포도당, 케톤체, 카테콜아민 및 혈중 포도당, 요산, 크레아티닌에 화학적으로 영향을 미친다. 요검사 (예, 나이트로프루시드나트륨 반응 검사)결과 케톤체에 대해 위양성이 나타날 수 있다.
- 2) 갑상선기능검사에서 프로티렐린의 반응을 저해할 수 있다.
- 3) 이 약 투여중 콧수 시험에서 위양성을 나타낼 수 있다.

#### 8. 과량투여시의 처치

##### 1) 증상 및 징후

과량투여시의 증상 및 징후는 이 약의 치료 용량시 나타나는 이상반응과 유사하나 정도가 더 심할 수 있다. 과량투여로 인해 심혈관계 이상반응(예, 심부정맥), 정신장애(예, 착란, 불면), 위장관계(예, 구역, 구토) 및 이상 불수의운동이 일어날 수 있다.

마도파 HBS 캡슐과 같은 제어방출제제를 과량 복용했을 경우 위장에서 주성분 흡수가 지연되기 때문에 증상 및 징후가 늦게 나타날 수 있다.

##### 2) 처치

환자의 vital sign을 모니터하고 임상적 상태에 따라 보조요법을 실시한다. 일부 환자의 경우 심혈관계 효과(예, 항부정맥) 또는 중추신경계 효과(예, 호흡억제, 신경이완제)에 대한 대증요법이 필요할 수 있다. 제어방출제제의 경우 적절한 방법으로 추가 흡수를 방지해야 한다.

#### 9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것
- 3) 이 약은 습기에 민감하므로, 원래의 용기에 밀폐하여 보관할 것.

#### 10. 전문가를 위한 정보

가. 시험약 명도과정50/200mg[명인제약(주)]과 대조약 마도과정[(주)한국로슈]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 57명의 혈중 레보도파를 측정된 결과, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 등등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-12hr (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	마도과정 [(주)한국로슈]	5518±1201	4226±1978	0.75 (0.33~4.00)	1.53±0.25
시험약	명도과정50/200mg [명인제약(주)]	5491±1117	4283±1849	0.75 (0.33~3.00)	1.51±0.18
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9627 ~ log 1.0403	log 0.8991 ~ log 1.1912	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=57)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

### ○ 저장방법 및 사용기간

차광밀폐용기, 습기를 피하고 25℃이하 보관, 제조일로부터 18개월

### ○ 제조원

자사제조, 명인제약(주), 경기도 화성시 팔탄면 노하길 361-12

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

### ○ 레보도파(DMF 등록번호 20191021-209-J-458)

- 제조소 명칭 : Divi's Laboratories Limited(Unit-2)

- 소재지 : Chippada Village Annavaram Post Bheemunipatnam Mandal,  
Visakhapatnam District - 531 162, Andhra Pradesh, India

### ○ 벤세라지드염산염 (DMF 등록번호 20191120-211-J-480)

- 제조소 명칭 : Nexchem Pharmaceutical Co., Ltd.

- 소재지 : No. 1318 Jinsha street, Linjiang industrial zone, Wucheng area, Jinhua  
city, zhejiang, china

1.4 허가조건 (해당 없음)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당 없음)

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당 없음)

1.7 사전검토 (해당 없음)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료
신청일자	2022.09.19			-
보완요청일자	2022.12.13	2022.12.07	2022.12.08	-
보완접수일자	2023.04.04			-
최종처리일자	2023.05.17.	2023.05.02	2023.05.15	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과



4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
  - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  - 2) 의존성
  - 3) 항원성 및 면역독성
  - 4) 작용기전독성
  - 5) 대사물
  - 6) 불순물
  - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  - 2) 흡수
  - 3) 분포
  - 4) 대사
  - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
  - 1) 생물약제학 시험보고서
  - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  - 3) 약동학(PK) 시험보고서
  - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
  - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

**[심사자 종합의견]**

- 신청 품목은 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감 (단일제→단일제)에 해당하며, 주4에 따라 독성, 약리, 임상자료를 같음하여 비교용출시험자료를 제출함.
- 명도과정50/100mg은 공고된 대조약((주)한국로슈, 마도과정)과 생물학적동등성시험을 통해 허가받은 품목임. 신청 품목과 명도과정50/100mg은 기준 및 시험방법 조건에서 비교용출시험 결과 동등함이 확인됨
- 레보도파/염산벤세라짓 복합제는 가능한 저용량으로 치료를 개시하여 천천히 증량하는 용량 적정단계가 필요한 약물로서, 초기요법으로 1회 레보도파50mg/벤세라짓 25mg, 1일 3-4회 투여로 치료를 개시하게 됨. 용량 적정 시 치료반응에 대한 변동성으로 좀 더 작은 용량, 많은 횟수로의 분할 투여가 필요한 일부 환자에서도 저함량 제제가 필요함에 따라 기허가된 레보도파/염산벤세라짓 복합제 용법용량 범위내에서 신청 품목의 필요성이 인정됨
- 다양한 함량 제제에 대하여 혼동되지 않도록 주성분 함량을 기재하고 저함량 제제는 치료를 개시하는 경우나 개별 환자에서 세분화된 용량 조절이 필요한 경우 사용토록 명확히 하여 용법용량 시정함

## [약어 및 정의]

- 해당없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : 레보도파는 도파민의 전구물질이며, 벤세라지드 대사체 Trihydroxybenzylhydrazine은 탈탄산 억제효과(DOPA decarboxylase inhibitor (DDCI))로 레보도파 혈장 농도 증가시킴
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 초기요법에서의 분할 투여를 대체할 수 있으며 개별환자의 반응에 따른 용량 및 투여횟수 조절을 용이하게 하여 복용편이성 증가

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 레보도파, 벤세라지드염산염 복합제의 기허가된 용법·용량 범위내에서 각 주성분의 함량을 1/2로 감량한 품목임. 대상 적응증 파킨슨증후군 특성 상 개별 환자에서의 용량 적정, 치료 도중 변동현상이 나타나는 경우 투여량을 감량하거나 나누어 투여하기 위한 목적으로 개발

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 파킨슨증후군(약물로 인한 파킨슨병 제외)
- 약물 치료제로는 레보도파와 도파민 작용제, 도파민 분해효소 억제제(COMT 저해제, MAO-B 저해제), 비도파민성 약물 등이 증상 완화 목적으로 사용됨. 적은 용량부터 시작하여 약에 대한 반응이나 이상반응을 관찰하면서 서서히 조절하며 일상생활에 지장이 없는 최소한의 약물 용량을 유지하는 것을 목표로 함.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 치료 지속 시 치료 반응 변동(동작중절, 약효소실, on-off 현상 등), 도파민 조절곤란 증후군, 투여를 갑자기

중지하는 경우 신경이완제약성증후군 유사증상 등

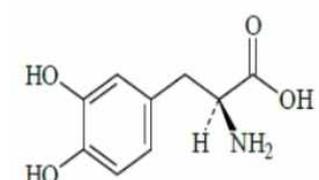
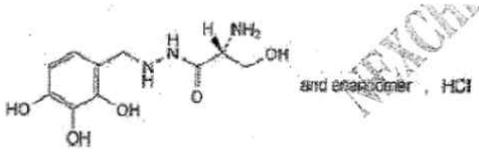
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	레보도파	Levodopa	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (197.19)	
	벤세라지드염산염	Benserazide Hydrochloride	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·HCl (293.71)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 레보도파

■ 정상    ■ 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH    ■ 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점    ■ 기타(용해도) 순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험    ■ 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) ■ 건조감량/강열감량/수분    ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i>
---

- 벤세라지드염산염

■ 정상    ■ 확인시험 시성치 ( ■ pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속    ■ 기타(용해상태)) ■ 건조감량/강열감량/수분    ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i>
---

2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상    <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시정치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비중   <input type="checkbox"/> 기타 )            순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질   <input checked="" type="checkbox"/> 기타(잔류용매, 금속불순물))   <input type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험   <input type="checkbox"/> 기타시험    <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험        <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p>           제제시험  <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험   <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험   <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험  <input type="checkbox"/> 금속성이물시험   <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험  <input type="checkbox"/> 무균시험        <input type="checkbox"/> 미생물한도시험   <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험   <input type="checkbox"/> 불용성이물시험  <input type="checkbox"/> 알코올수시험   <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험        <input type="checkbox"/> 기타시험  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	LDPE Bag	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	병(갈색유리), 마개(Polypropylene)	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합
가혹시험	1,200,000 lux		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광밀폐용기, 습기를 피하고 25°C보관, 제조일로부터 18개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 18개월)은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

#### 4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

##### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

##### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

##### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

##### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

##### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

##### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

##### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

##### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

##### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

#### 5. 약리작용에 관한 자료

##### 5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

##### 5.2. 효력시험

- 해당 없음

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당 없음

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 비교용출시험자료
  - 신청 품목은 대조약 명도과정50/200밀리그램과 기준 및 시험방법 조건하에서 비교용출시험 결과 동등함을 확인함

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

#### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당 없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당 없음

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 해당 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	영국	호주	일본
제품명	· Madopar 50mg/12.5 mg Dispersible Tablets 등 6품목	· Madopar 50mg/12.5 mg Dispersible Tablets 등 8품목	· MODOPAR <sup>®</sup> Combination Tablets
회사명	Roche Products Ltd	Roche Products Ltd	Taiyo Pharma Co., Ltd.
주성분	Levodopa 50mg, Benserazide 12.5mg	Levodopa 50mg, Benserazide 12.5mg	Levodopa 100mg, Benserazide 25mg

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	신청품목 명도파정12.5/50밀리그램 (벤세라지드, 레보도파)	명도파정25/100밀리그램 (벤세라지드, 레보도파)
업소명	명인제약(주)	명인제약(주)
허가일	-	2021.06.03.
주성분	1정 중 벤세라지드염산염 14.25mg(벤세라지드로서 12.5mg), 레보도파 50mg	1정 중 벤세라지드염산염 28.5mg(벤세라지드로서 25.0mg), 레보도파 100mg
효능효과	파킨슨증후군(약물로 인한 파킨슨병 제외)	파킨슨증후군(약물로 인한 파킨슨병 제외)
용법용량	○ 이 약을 사용한 치료는 일반적인 레보도파 치료시와 마찬가지로 가능한 한 저용량으로 치료를 개시하여 천천히 증량한다. 질환이 어느 단계이든 용법·용량은 개인별로 결정되어야 한다. 레보도파에 대한 식이단백질의 경쟁효과를 방지하고 보다 신속한 작용발현을 촉진하기 위해 가능하다면 식전 30분 또는 식후 1시간에 이 약을 복용하는 것이 권고된다.  치료 초기에 위장관계 이상반응이 발생할 수 있으나, 이는 저단백 식이 또는 음료와 함께 이 약을 복용하거나 천천히 용량을 증가시킴으로써 조절할 수 있다.  ○ 다음 투여방법을 용법·용량의 지침으로 이용할	○이 약을 사용한 치료는 일반적인 레보도파 치료시와 마찬가지로 가능한 한 저용량으로 치료를 개시하여 천천히 증량한다. 질환이 어느 단계이든 용법·용량은 개인별로 결정되어야 한다. 레보도파에 대한 식이단백질의 경쟁효과를 방지하고 보다 신속한 작용발현을 촉진하기 위해 가능하다면 식전 30분 또는 식후 1시간에 이 약을 복용하는 것이 권고된다.  치료 초기에 위장관계 이상반응이 발생할 수 있으나, 이는 저단백 식이 또는 음료와 함께 이 약을 복용하거나 천천히 용량을 증가시킴으로써 조절할 수 있다.  다음 투여방법을 용법·용량의 지침으로 이용할 수

<p>수 있다.</p> <p>1. 초기요법</p> <p>초기단계의 파킨슨병 환자는 이 약(레보도파 50mg/벤세라짓 12.5mg)으로서 1회 1정 1일 3~4회 투여로 치료를 개시하는 것이 바람직하다. 질환이 좀 더 진행된 환자는 상기량의 2배(1회 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg)로서 1일 3~4회 투여로 치료를 개시한다.</p> <p>초기요법에 대한 내약성이 확인되면 즉시 1주 간격으로 1일 투여횟수를 1회 더 증가시킨다(예 : 1일 3회 대신 1일 4회). 환자를 면밀히 관찰할 수 있는 경우에는 2~3일 간격으로 용량을 조절할 수도 있다. 1일량으로 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg 4~8정을 3~4회 분할투여시 대개 최적효과가 나타난다. 1일 용량을 더 증가시켜야 할 경우에는 1개월 간격으로 증량한다. 최적용량 도달에 4~6주가 소요될 수도 있다.</p> <p>2. 유지요법</p> <p>평균유지량으로는 레보도파 100mg/벤세라짓 25mg 1정을 1일 4~6회 투여한다. 1일 투여횟수(1일 3회 이상) 및 투여간격은 환자에 따라 결정, 조절한다.</p> <p>3. 특수용법·용량</p> <p>레보도파 이외의 파킨슨병 치료제는 이 약의 치료 효과가 완전히 나타날 때까지 계속 투여할 수 있으나, 이 약에 의한 작용발현 후 흔히 이들 약물의 용량을 점차적으로 감소시킬 수 있다. 치료도중 치료효과에 현저한 변동(on-off현상)이 나타날 경우에는 이 약(레보도파 50mg/벤세라짓 12.5mg)으로 1회 투여량을 적게 하고 투여횟수를 늘리거나 HBS캡슐(레보도파/벤세라짓)의 투여가 권장된다.</p>	<p>있다.</p> <p>1. 초기요법</p> <p>초기단계의 파킨슨병 환자는 1회 1/2정 1일 3~4회 투여로 치료를 개시하는 것이 바람직하다. 질환이 좀 더 진행된 환자는 상기량의 2배를 투여한다.</p> <p>초기요법에 대한 내약성이 확인되면 즉시 1주 간격으로 1일 투여횟수를 1회 더 증가시킨다(예 : 1일 3회 대신 1일 4회). 환자를 면밀히 관찰할 수 있는 경우에는 2~3일 간격으로 용량을 조절할 수도 있다. 1일량으로 이 약 4~8정을 3~4회 분할투여시 대개 최적효과가 나타난다. 1일 용량을 더 증가시켜야 할 경우에는 1개월 간격으로 증량한다. 최적용량 도달에 4~6주가 소요될 수도 있다.</p> <p>2. 유지요법</p> <p>평균유지량으로는 1정을 1일 4~6회 투여한다. 1일 투여횟수(1일 3회 이상) 및 투여간격은 환자에 따라 결정, 조절한다.</p> <p>3. 특수용법·용량</p> <p>레보도파 이외의 파킨슨병 치료제는 이 약의 치료 효과가 완전히 나타날 때까지 계속 투여할 수 있으나, 이 약에 의한 작용발현 후 흔히 이들 약물의 용량을 점차적으로 감소시킬 수 있다. 치료도중 치료효과에 현저한 변동(on-off현상)이 나타날 경우에는 1회량을 적게 하고 투여횟수를 늘리거나 HBS캡슐(레보도파/벤세라짓)의 투여가 권장된다.</p>
---	---