안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 2월 24일

담당자	연구관	과 장
서현옥	강주혜	손수정

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	㈜서울제약	② 문서번호	20130160958호(2013.10.8)
③ 제 품 명	아트페질구강붕해필름5밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문(119)
⑤원료약품분량 (주성분)	이 약 1매 중 도네페질염산염일수화물 5.22 밀리그램		
⑥성 상	· 직사각형의 황색 내지 미황색의 구강붕해필름		
⑦신청효능 · 효과	· 알츠하이머형 치매증상의 치료		
⑧신청용법 · 용량	○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 5 mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5 mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10 mg까지 증량할 수 있다. 1일 10 mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약의 최대 투여량은 10 mg이다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다. ○ 이 약은 구강붕해필름으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있다. (구강붕해필름에 한함.) ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5 mg을 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.		
⑨신청저장방법 및 사용기간	· 기밀용기, 습기 및 빛을 피하여 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월 (직접용기: 5중지 파우치 포장 PET+PE+Alu-foil+PE+LLD-PE)		
⑩ 기원 및 개발경위	· 이미 허가된 용법용량 범위내에서 주성분의 함량을 감소하여 허가받고자 하는 품목		
⑪약리작용기전	· AchE inhibitor		
⑫국내외 사용현황	▶ **국내:** - 아리셉트정, 아리셉트정10mg		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성·유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사 시, ② "안전성·유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ "안전성·유효성(단독심사)" 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

	(염산도네페질, 대웅제약, 2000.1.17.최초허가) → 필름코팅정 - 아리셉트에비스정, 아리셉트에비스정10mg (염산도네페질, 대웅제약, 2008.3.19.허가) → 구강붕해정 ▶ **국외:** - 미국: Aricept tablet 5mg, 10mg('96.11.25), 23mg('10.7.23), Aricept ODT 5mg, 10mg('04.10.18) - 영국: Aricept 5mg, 10mg film coated tablet('97.2.14), Aricept Evess 5mg, 10mg ODT('05.5.17)
⑬관련조항	▶「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시)」제2조제8호, [별표I] II.자료제출의약품 중 '7. 동일투여경로 새로운 제형(구강붕해정→구강붕해필름)' ▶「의약품동등성시험기준(식약처고시)」
⑭검토결과	시정적합
<참고사항> 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 시정사항 - 아트페질구강붕해필름5밀리그램, 서울제약(주)

서울제약(주) "아트페질구강붕해필름5밀리그램"의 의약품 제조품목 허가 신청건과 관련하여, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음을 알려드립니다.

1. **용법용량** 중 “이 약은 구강붕해필름으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있다.(구강붕해필름에 한함)”를 “이 약은 구강붕해필름으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있다.”로 시정하였음
2. **사용상의 주의사항** 중
   가. ‘10. 적용상의 주의’를 “구강붕해필름은 구강내에서 붕해되지만 구강 점막으로 흡수되지 않는다. 혀에서 이 약을 녹인 후 물없이 복용한다.”로 시정하였으며
   나. ‘11. 보관 및 취급상의 주의사항’ 중 “3) 빛에 의해 변색되는 경우가 있기 때문에 개별포장에서 꺼내지 않고 보관해야 한다(구강정에 한함.)”를 “3) 빛에 의해 변색되는 경우가 있기 때문에 개별포장에서 꺼내지 않고 보관해야 한다.”로 시정하였음. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 서울도네페질염산염구강붕해필름10밀리그램, ㈜서울제약

<제출자료의 범위; 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」II. 자료제출의약품 중 '3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)'>

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성(완제)		독성									약리				임상		외국현황	국내현황
			장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용	임상	가교		
										국소	의존성	항원성	면역								
4.새로운 함량	○	○	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○*1	×	○	○

*1 주4를 적용: 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하여「의약품동등성시험관리규정」에 따른 비교용출시험자료로 독성, 약리 및 임상시험자료를 갈음

<제출자료 목록>

1. **기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료**
2. **구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료**
3. **안정성에 관한 자료**
4. **독성에 관한 자료**: 해당없음
5. **약리작용에 관한 자료**: 해당없음
6. **임상시험성적에 관한 자료**
   (1) 비교용출시험자료: 서울도네페질구강붕해필름10mg Vs. 아트페질구강붕해필름5mg
7. **외국의 사용현황 등에 관한 자료**
8. **국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료**

<심사자 종합의견>

- 기허가 구강붕해정을 근거로 구강붕해필름을 개발한 품목이나, 기검토된 고함량제제(서울도네페질구강붕해필름10mg)와 원료약품 및 분량이 비율적으로 유사한 저함량제제로 국내에서 두 제제간 비교용출시험을 실시함
- 제출된 자료는 품목 허가에 적합하며, 서울도네페질구강붕해필름10mg과 동일하게 사용상의 주의사항을 시정함

<안전성·유효성 검토요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

· 복용의 편의성 증대를 위하여 물 없이 녹여서 복용할 수 있는 제형으로 구강붕해정을 개발하였고,

· 2013.8.21. 제출된 서울도네페질염산염구강붕해필름10밀리그램과 원료약품 및 그 분량이 비율적으로 유사한 5mg 제제 개발

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

· 이 약 1매 중 도네페질염산염일수화물 5.22밀리그램

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료: 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료: 해당없음

6. 임상시험에 관한 자료

(1) 비교용출시험자료

- 기검토된 아트페질구강붕해필름10mg과 아트페질구강붕해필름5mg의 동등성 검토

· 원료약품 및 분량 변경 수준 계산 : A

- 의약품의품목허가신고심사규정 [별표1] 자료제출의약품의 주4. 및 의약품동등성시험기준에 따라, 시험약 아트페질구강붕해필름5mg(서울제약㈜)은 대조약 아트페질구강붕해필름10mg(서울제약㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상 및 비교용출시험결과 동등함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료:

· 영국 Medicines Compendium, Aricept Evis 5mg, 10mg 제출(2010)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가현황	신청품목
제품명	아리셉트에비스정 5밀리그램	서울도네페질염산염구강붕해필름 5밀리그램
회사명	㈜대웅제약	서울제약㈜
효능효과	· 알츠하이머형 치매증상의 치료 · 혈관성 치매(뇌혈관질환을 동반한 치매)증상의 개선☆ ☆:국내임상시험결과 추가제출	· 알츠하이머형 치매증상의 치료
용법용량	○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 5 mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5 mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10 mg까지 증량할 수 있다. 1일 10 mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약의 최대 투여량은 10 mg이다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다.	○ 성인 : 도네페질염산염으로서 1일 1회 5 mg씩 취침전 투여한다. 도네페질의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 4~6주간은 5 mg 용량을 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 임상적 반응을 평가한 후 10 mg까지 증량할 수 있다. 1일 10 mg으로 증량하는 경우 소화기계 이상반응에 주의하면서 투여한다. 이 약의 최대 투여량은 10 mg이다. 이 약 투여를 중단시 서서히 효과가 감소하며 갑작스러운 투여중단에 의한 반동효과는 나타나지 않는다.

구분	기허가현황	신청품목
제품명	아리셉트에비스정 5밀리그램	서울도네페질염산염구강붕해필름 5밀리그램
	이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다(구강정에 한함.). ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5 mg을 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.	이 약은 구강붕해필름으로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용할 수 있다(구강붕해필름에 한함.). ○ 저체중인 85세 이상 여성 환자 : 이상반응이 많이 나타나므로 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 저체중 고령 여성은 1일 5 mg을 넘지 않아야 한다. ○ 소아 : 소아에 대한 사용경험이 없다.

* 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 “허가사항 변경지시(재평가)(의약품관리과-4270호, 2012.8.30)”에 따라 작성하되, 구강붕해정을 구강붕해필름으로 수정하여 제출