

# 안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 11월 28일

담당자	연구관	과 장

종류1: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	(주)대웅제약	② 문서번호	20120105896(2012.08.01) 20120107088(2012.08.01)
③ 제품명	누리그라추정 100밀리그램(실테나필시트르산염), 50밀리그램(실테나필시트르산염)	④ 분류번호	259(기타의 비노생식기관 및 항문용약), 전문, 제조
⑤ 원료약품분량 (주성분)	(100mg) 이 약 1정(802mg) 중 주성분 실테나필시트르산염 140.45mg (별규), 실테나필로서 100mg (50mg) 이 약 1정(401mg) 중 주성분 실테나필시트르산염 70.225mg (별규), 실테나필로서 50mg		
⑥ 성상	분할선을 가진 흰색의 모서리가 둥근 나비넥타이 모양의 씹어먹는 정제		
⑦ 신청효능·효과	발기부전의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>성행위 약 1시간전에 권장용량 25-50밀리그램을 1일 1회 씹어 삼킨 후, 이물감 제거를 위해 물을 복용할수도 있습니다. 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 씹어서 복용하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.</p> <p>다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65세 이상 (AUC 40% 증가)</li> <li>- 간부전 (간경화 : 80%)</li> <li>- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이하 : 100%)</li> <li>- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.</li> <li>- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 합니다.</li> </ul>		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	1.1.1.1.1.1. 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및	새로운 제형(정제 → 저작정)		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

개발경위	
⑪ 약리작용기전	PDE 5 (phosphodiesterase 5) selective inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	<p>▶ 국내 (정제) 비아그라정 25mg, 50mg, 100mg(실테나필 시트르산염) 한국화이자제약(주), 2004년5월3일 허가 (제형변경) 팔팔츄정(실테나필) 25mg, 50mg, 100mg 한미약품(주)</p> <p>▶ 국외 미국, 유럽 등</p>
⑬ 관련조항	<p>▶ 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-69호, '11.11.18.) 제2조제8호 및 [별표 1] 자료제출의약품 7.새로운 제형(정제 → 저작정) 제25조제2항제3호 가. 89년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다) 제25조제2항제5호 제형의 특수성이 인정되는 제제(구강붕해정) 및 제27조제5항 생동시험자료, 생동시험계획서 또는 임상시험성적에 관한 자료</p>
⑭ 검토결과	<u>시정적합</u>

## <시정사항> - (주)대웅제약, “누리그라츄정 50, 100mg”

### 1. 용법·용량을 다음과 같이 수정하였음.

성행위 약 1시간전에 권장용량 25-50밀리그램을 1일 1회 씹어 삼킵니다. 필요시 이물감 제거를 위해 물을 복용합니다. 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 씹어서 복용하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.

다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.

- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이하 : 100%)
- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.
- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 합니다. 끝.

## <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

<관련규정; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제2조제8항 및 별표1 자료제출의약품 중 7. 새로운 제형(정제→저작정)

제25조제2항제3호 가. 89년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다)

제25조제2항제5호 제형의 특수성이 인정되는 제제(구강붕해정) 및 제27조제5항>

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성				독성							약리			임상		외국현황	국내현황	
				원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상			가교
				장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성							
자료범위	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	

\* 제25조제2항제5호에 따른 자료제출의약품, 제형변경(정제 → 저작정)

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 기타. 비교용출시험자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 누리그라추정100mg은 비아그라정100mg과의 비교임상시험을 통해 새로운 제형(저작정)에 따른 안정성, 유효성이 동일함을 입증함.
- 누리그라추정50mg은 누리그라추정100mg과의 비교용출시험결과 두 제제가 동등한 것으로 사료됨.
- 임상시험시의 복용법에 준하여 용법용량 시정함.

#### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 기허가된 비아그라(구연산 실데나필)에 근거, 추정 개발
- 실데나필 구연산염의 쓴맛을 차폐하기 위해 특정 부형제 사용
- 필요시 즉시 씹어서 복용할 수 있도록 저작정으로 개발

#### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- **(100mg)** 기준 및 시험방법 결과통지 : 제 소화계약품과 20120014661-688호 (2012.05.30)
- **(50mg)** 기시심사 동시진행

#### 3. 안정성에 관한 자료

- 12개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료

#### 4. 임상시험에 관한 자료

- **신청 효능·효과** : 발기부전의 치료

- **신청 용법·용량** : 성행위 약 1시간전에 권장용량 25-50밀리그램을 1일 1회 씹어 삼킨 후, 이물감 제거를 위해 물을 복용할수도 있습니다. 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 씹어서 복용하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.

다음의 환자는 실데나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.

- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.
- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 합니다.

- 검토의견 : **시정적합**

임상시험시의 복용법에 준하여 용법용량 시정함.

※시정사항 비교표

	최종 신청사항	시정사항
용법용량	<p>성행위 약 1시간전에 권장용량 25-50밀리그램을 1일 1회 씹어 삼킨 후, 이물감 제거를 위해 물을 복용할수도 있습니다. 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 씹어서 복용하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.</p> <p>다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65세 이상 (AUC 40% 증가)</li> <li>- 간부전 (간경화 : 80%)</li> <li>- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이하 : 100%)</li> <li>- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.</li> <li>- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간 동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 합니다.</li> </ul>	<p>성행위 약 1시간전에 권장용량 25-50밀리그램을 1일 1회 씹어 삼킵니다. 필요시 이물감 제거를 위해 물을 복용합니다. 경우에 따라서는 성행위 4시간전에서 30분전에 씹어서 복용하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.</p> <p>다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65세 이상 (AUC 40% 증가)</li> <li>- 간부전 (간경화 : 80%)</li> <li>- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이하 : 100%)</li> <li>- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.</li> <li>- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간 동안 최대단일투여용량으로 25 mg을 초과하지 않도록 합니다.</li> </ul>

4.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- (100mg) 건강한 남성 자원자에서 누리그라추정 100mg과 비아그라정 100mg 단회투여시 실테나필의 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 교차 임상시험 1건 제출

4.1.1. 검토의견

- (100mg) 제제간 생동성 시험에서 Cmax, AUClast가 90% 신뢰구간에 들어오므로 제출한 비교임상시험자료는 새로운 제형(저작정)에 따른 안정성.유효성이 동일함을 입증하기에 타당함.

5. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 

6. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

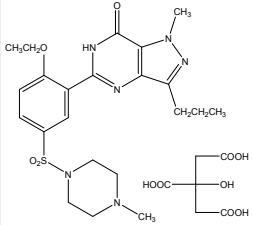
- 비아그라정 25,50,100mg, 한국화이자(주).
- 팔팔추정 25,50,100mg, 한미약품(주).

기타. 비교용출시험자료

- (50mg) 임상시험성적에 관한 자료를 같음하고자 누리그라추정100mg과의 비교용출시험자료 제출.

- 검토의견 : 시험약과 대조약의 비교용출시험결과 판정시점에서 동등성판정기준에 적합하여 두 제제가 동등한 것으로 사료됨. 끝.

## 의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	(주)대웅제약	제품명	누리그라추정50밀리그램 누리그라추정100밀리그램 (실테나필시트르산염)													
성분명	실테나필시트르산염	제 형	저작정													
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	259													
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>															
제출자료	구분 \ 제출자료	자 료 번 호														
		2														
		가								나						
		1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)	1) 2) 3) 4) 5) 6) 7)													
신약																
자료범위	○ △ △ × ○ ○ ○ △ × △ △ ○ ○ ○ △ ×															
제출여부	○ × × ○ ○ ○ ○ × ○ ○ ○ ○ × ×															
비고																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	실테나필시트르산염	Sildenafil Citrate	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>													
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액															
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액															
	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"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험															
종합 검토의견	시정적합															

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등