안 전 성 유 효 성 심사결과

(■ 최초, □ 변경)

2012년 3월 6일

안전성·유효성심사(허가)

연구관	과 장
최선옥	신원

① 신청자	(주)한독약품	② 문서번호	20110090051(2011.08.01)
③ 제품명	악토넬EC정35밀리그램	④ 분류번호	의약품, 수입, 전문, 399번(따로 분류되지 않는 대사성 의약품)

⑤원료약품분량 (주성분)

○ 원료약품 및 그 분량

전체 단위	이 약 1정 (350 밀리그램) 중						
세부 구성	**배합 목적**	**원료명**	**활성물질용량**	**규 격**	**분 량**	**단 위**	**제조원**
내핵	주성분	리세드론산나트륨	리세드론산으로서 32.48밀리그램	별규	35.0	밀리그램	

⑥ 성상	한면에 'EC 35'가 새겨진 노란색의 타원형 필름코팅정
⑦ 효능·효과	1. 골다공증의 치료와 예방 2. 장기적으로 전신적인 부신피질 호르몬치료(systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자의 골밀도 유지 또는 증가
⑧ 용법·용량	1.성인: 이 약 1정을 매주 1회 아침에 경구 투여 2.고령자: 고령자(60세이상)에서 용량을 조절할 필요가 없다. 3.소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4.신장애 환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 중증 신장애 환자에서는 금기이다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.
⑨ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 36개월

⑪ 기원 및 개발경위	새로운 제형(장용정) 개발
⑪ 약리작용 기전	비스포스페이트제제-파골세포 억제
⑫ 국내외 사용현황	국내허가현황: 악토넬정5밀리그람, (주)한독약품, 2000.07.25 악토넬정35밀리그람, (주)한독약품, 2002.12.30 악토넬정150밀리그람, (주)한독약품, 2008.07.30 국외허가현황: 호주- ACTONEL EC, 사노피아벤티스, 2011.02.23
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (제2010-71호, 2010.10.19.)
⑭ 검토결과	**시정적합**
[붙임1] 시정사항 [붙임2] 안전성유효성자료 요약	

<붙임> 시정사항 - 시알리스정, 한국릴리(주)

1. 효능효과, 용법용량을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능효과

폐경 후 여성의 골다공증 치료

□ 용법용량

1. 성인 : 이 약 1정을 매주 1회 식사와 관계없이 아침에 경구 투여
2. 고령자 : 고령자(60세이상)에서 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. 신장애 환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 중증 신장애 환자에서는 금기이다.

이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.
환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다. 끝.

[붙임] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정; 품목허가신고심사규정 [별표 1] II. 자료제출 의약품, (5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로))

의약품	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성		독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기 or 가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
	제출여부	○	-	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 임상시험성적에 관한 자료

   가. 임상시험자료
5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
6. 국내유사제품과의 비교검토

<안전성유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

• 제출자료에 근거하여 효능효과, 용법용량을 시정하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 리세드론산나트륨 작용기전

1.2. 제형개발사유

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질)

3. 안정성시험자료

3.1. 완제의약품의 장기보존 및 가속시험

• 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 36개월

• 포장용기: Blister: PVC/알루미늄 호일

• 시험 용기재질: 투명 PVC/알루미늄 호일 블리스터

• 시험기관: 외국시험자료(Norwich Pharmaceuticals. Inc.)

• 장기 36개월, 가속 6개월 제출

4. 임상시험성적에 관한 자료

4.1. 개요

• 호주 자료제출증명서 제출

4.2. 제출한 임상시험 개요

• 주요임상: 1상 9건, 2상 1건, 3상 1건

시험단계	시험번호	목적	디자인	대상환자	환자수	투여기간	투여용량	1st 평가변수
1	2003066	pK 내약성	단일기관 공개 무작위	건강한 성인 남성 18-45세	27	단회	1) 시험군: - 리세드론산 enterion 캡슐 50mg (속효성) - 리세드론산 enterion 캡슐 50mg (속효성) + EDTA 100mg 2) 대조군: 리세드론산 속방정 50mg	-scintigraphic -약동학:뇨배설 -안전성
1	2004035	pK 음식영향 내약성	단일기관 공개 무작위	건강한 성인 남성 및 여성 18-45세	79	단회	1) 시험군: - 리세드론산 enterin 캡슐 35mg + EDTA - 공복 및 식후 -공장/회장말단/상행결장/하행결장에서 활성화되도록 2) 대조군:	-scintigraphic -약동학:뇨배설 -안전성

							리세드론산 속방정 35mg 공복	
1	2004132	pK 음식영향	다기관 공개 무작위	건강한 성인 남성 및 여성 40-70세	160	단회	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 35mg, low coating, pH5.5 - 리세드론산 DR정 35mg, high coating, pH5.5 - 리세드론산 DR/SR정 35mg, high coating, pH5.5 - 리세드론산 DR정 35mg, high coating, pH7.0 - + 100mg EDTA - 공복 및 식후 2) 대조군: 리세드론산 속방정 35mg 공복	-scintigraphic -약동학:뇨배설 -안전성
1	2007120	pK 음식영향 내약성	공개 무작위 교차	건강한 폐경 후 여성 40-70세	76	단회	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 35mg, l - 공복 및 fed(식후) 2) 대조군: - 리세드론산 속방정 35mg - 공복 및 fed(식전)	-약동학:뇨배설 -안전성
1	2008052	pK 음식영향 내약성	공개 무작위 교차	건강한 폐경 후 여성 40-70세	94	단회	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 20mg, 공복 및 fed(식후) - 리세드론산 DR정 35mg, fed(식후) 2) 대조군: - 리세드론산 속방정 35mg - fed(식전)	-약동학:뇨배설 -안전성
1	2008119	pK 동등성	다기관 이중맹검 무작위 교차	건강한 성인 남성 및 폐경 후 여성 18-65새	579 (453명 완료)	단회	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 35mg (시판용) 2) 대조군: - 리세드론산 DR정 35mg (임상용) * 공복투여	-약동학:뇨배설, 혈중농도 -안전성
1	2008076	pK 음식영향 내약성	다기관 부분맹검 무작위	건강한 폐경 후 여성 40-70세	112	단회	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 75mg - 리세드론산 DR정 100mg - 공복 및 fed(식후) 2) 대조군:	-약동학:뇨배설 -안전성

							- 리세드론산 속방정 150mg - fed(식전)	
1	2007027	pK pH영향	다기관 공개 무작위 교차	건강한 폐경 후 여성 40-70세	87	8일 (리세드론산 은 단회)	1) 시험군 - 위약/위약 - 위약/에스오메프라졸 40mg - 에스오메프라졸/위약 + 6일째 리세드론산 DR정 35mg. 아침식후 15분이내 복용 * 아침식전 1시간 및 저녁식전 1시간에 위약 및 에스오메프라졸 복용	-약동학:뇨배설 -안전성
1	2008138	pK 내약성	다기관 공개 무작위 교차	건강한 폐경 후 여성 40-70세	106	단회	1) 시험군 - 리세드론산 DR정 35mg + 칼슘/vit.D 복합. fed(아침식후) - 리세드론산 DR정 35mg. fed(아침식후) - 리세드론산 DR정 35mg. fed(저녁식후)	-약동학:뇨배설 -안전성
2	2005107	유효성 안전성 치료탐색	다기관 이중맹검 무작위 활성대조	건강한 폐경 후 여성 45-80세	181 (168완료)	13주	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 35mg. 아침식후 즉시(DRFB 35mg) - 리세드론산 DR정 50mg. 아침식후 즉시(DRFB 50mg) - 리세드론산 DR정 50mg. 아침 30분전(DRBB 50mg) 2) 대조군: - 리세드론산 IR정 35mg, 아침 30분전(IRBB 35mg) * 1주 1회 투여	- DR제형 50mg 대비 IR제형 35mg의 CTX 변화량 비교
3	2007008	유효성 안전성 치료확증 비열등성	다기관 이중맹검 무작위 활성대조	폐경 후 골다공증 여 50세 이상	922	2년 (104주)	1) 시험군: - 리세드론산 DR정 35mg. 아침식후 즉시(DRFB) - 리세드론산 DR정 35mg. 아침 30분전(DRBB) * 1주 1l회 2) 대조군: - 리세드론산 IR정 5mg, 아침 30분전(IRBB) * 1일 1회	- 52주(1년)후 요추 BMD 변화에 대한 비열등성(DRFB vs. IRBB) - 만약, DRFB vs. IRBB의 비열등성이 입증되면, DRBB vs. IRBB의 비열등성을 입증함.

5. 외국사용현황에 관한 자료

- 호주: ACTONEL EC, 사노피아벤티스, 2011.02.23
- 미국: Atelvia delayed-release tablets, WARNER CHILCOTT, 2010.08.10

* 참고로 호주와 미국의 제품은 동일하나 용법용량이 상이함.

6. 국내 유사제품과의 비교

- 악토넬정35밀리그람, (주)한독약품, 2002.12.30
- 악토넬정5밀리그람, (주)한독약품, 2000.07.25
  악토넬정150밀리그람, (주)한독약품, 2008.07.30