

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경) 2차보완후

2012년 03월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)엘지생명과학, 정일재	② 문서번호	20110088671(2011.7.28)												
③ 제 품 명	애플이스트롤ES내복현탁액(메게스트롤아세테이트)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호: 421(항암성종양제)												
⑤ 원료약품분량 (주성분)	100ml 중 메게스트롤아세테이트 (USP) 12.5g (12.5%)(w/v)														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 20%;">원료명</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 10%;">단위</th> <th style="width: 35%;">제조원</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>메게스트롤아세테이트</td> <td>USP</td> <td>12.5</td> <td>그램</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	규격	분량	단위	제조원	주성분	메게스트롤아세테이트	USP	12.5	그램	
배합 목적	원료명	규격	분량	단위	제조원										
주성분	메게스트롤아세테이트	USP	12.5	그램											
⑥ 성 상	이 약은 불투명한 알루미늄호일 포장에 들어있는 흰색 또는 미황색의 우유같은 현탁액이며, 흔들어 섞으면 쉽게 분산된다. 레몬-라임 또는 레몬향과 맛이 있다.														
⑦ 신청효능효과	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 약액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료														
⑧ 신청용법용량	메게스트롤아세테이트로서 1일 650 mg(5.2 mL)을 잘 흔들어서 복용한다.														
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월														
⑩ 기원 및 개발경위	제제개선을 통하여 공복 생체이용율을 개선하여 기존 투여량의 1/4로 복용량을 줄여 환자의 복용편의성을 개선하고자 함(미국 FDA 허가품목 메게이스스ES suspension에 근거)														
⑪ 약리작용기전	메게스트롤 아세테이트는 progesterone 합성 유도체로 estrogen 수용체의 치환을 방해하는 항 estrogen 작용을 하여 에스트로겐 의존성 유방암, 자궁내막암의 완화요법에 사용. 식욕증진 및 체중 증가의 이상반응이 나타나자, 현탁액으로의 제형 변경을 통하여 식욕 증진제 및 약액질 개선제로 추가 개발됨(기전 불명)														
⑫ 국내외 사용현황	국내 : 메게이스스[보령제약(주), 800mg/20ml], 애플이스트롤(엘지, 800mg/20ml)														

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

<p>⑬ 관련조항</p>	<p>국외 : 메게이스ES(FDA), 의약품의 품목허가신고심사규정 제5호제2항 관련 별표1, II. 자료제출의약품, 5. 새로운 용법용량 의약품 동 규정 제2조제9호마목, 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법용량이 다른 전문의약품</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p>
<p><참고사항></p> <p>1) 국내 2편의 식전, 식후 약동학 임상시험 수행 후 개량신약으로 허가신청</p> <p>2) 임상시험계획승인현황 : LG-ESCL001(2010.4.15), LG-ESCL002(2011.2.9)</p> <p>3) 제출자료</p> <ul style="list-style-type: none"> • 기원 및 개발경위 • 안정성시험자료 : 장기 9개월, 가속 6개월 • 임상시험성적에 관한 자료 - 임상약리시험자료 2편(대조약: 메게이스현탁액) <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 애피트롤ES내복현탁액, (주)엘지생명과학

용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음

□ 용법 · 용량

성인 : 메게스트롤아세트산염으로서 1일 1포[메게스테롤아세트산염으로서 650 mg (5.2 mL)]을 잘 흔들어 복용한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 임부에게 투여 시 태아에 치명적인 위해를 가할 수 있다.
- 2) 이 약의 장기투여로 당뇨병이 발병되거나 기존 당뇨병의 악화, 현성 쿠싱증후군이 나타날 수 있다.
- 3) 이 약을 투여하거나 장기투여를 중단한 환자에서 부신기능이 저하된 사례가 있으며, ACTH 자극시험결과 무증상의 뇌하수체-부신억제가 장기투여 환자에서 자주 발생하였다. 저혈압, 구역, 구토, 어지러움, 쇠약 등의 부신기능부전 증상이나 징후가 있는 이 약 투여 또는 장기투여 중단 환자는 부신기능저하 가능성을 고려해야 한다. 이러한 경우 부신기능저하에 대한 실험실적 평가와 비상용량의 속효성 당질코르티코이드 투여가 고려되어야 한다. 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제를 인지하지 못할 경우 사망을 초래할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 혈전색전질환의 병력이 있는 환자
- 2) 당뇨병 환자(이 약의 투여로 인슐린의존당뇨병이 악화될 수 있다.)

4. 이상반응

- 1) 메게스트롤아세트산염으로 수행한 2개의 유효성평가 임상시험과 개방표지시험(open label trial) 중 치료군의 5% 이상에서 나타난 이상반응은 다음 표와 같다.

	발현율(%)						
	임상시험 1 (n=236)			임상시험 2 (n=87)			개방표지 시험
메게스트롤아세트산염 투여량(mg/일)	위약	100	400	800	위약	800	

환자수	N=34	N=68	N=69	N=65	N=38	N=49	N=176
설사	15	13	8	15	8	6	10
발기부전	3	4	6	14	0	4	7
발진	9	9	4	12	3	2	6
복부팽만감	9	0	1	9	3	10	6
고혈압	0	0	0	8	0	0	4
무력증	3	2	3	6	8	4	5
불면증	0	3	4	6	0	0	1
구역	9	4	0	5	3	4	5
빈혈	6	3	3	5	0	0	0
발열	3	6	4	5	3	2	1
성욕감퇴	3	4	0	5	0	2	1
소화불량	0	0	3	3	5	4	2
고혈당증	3	0	6	3	0	0	3
두통	6	10	1	3	3	0	3
통증	6	0	0	2	5	6	4
구토	9	3	0	2	3	6	4
폐렴	6	2	0	2	3	0	1
빈뇨	0	0	1	2	5	2	1

2) 2개의 유효성평가 임상시험 중 1~3%에서 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 감각기계 : 약시
- (2) 소화기계 : 변비, 구강건조, 간비대, 타액분비증가, 구강칸디다증
- (3) 순환기계 : 심근병증, 심계항진
- (4) 호흡기계 : 호흡곤란, 기침, 인두염, 폐기능장애
- (5) 혈액계 : 백혈구감소증
- (6) 비뇨기계 : 단백뇨, 요실금, 요로감염, 여성형유방
- (7) 신경계 : 감각이상, 혼란, 경련, 우울, 신경병증, 감각저하, 비정상적인 생각
- (8) 피부 : 탈모증, 헤르페스, 가려움, 대수포성 발진, 발한, 피부장애
- (9) 대사계 : LDH 상승, 부종 및 말초부종
- (10) 전신 : 흉통, 복통, 감염, 칸디다증, 육종

3) 임상시험에 참가한 10명의 HIV 감염 여성 환자에서 돌발출혈이 보고되었다.

4) 기타 : 청각손실, 심부전, 정서변화, 홍조, 쿠싱양 얼굴, 종양발적(고칼슘혈증을 동반하거나 동반하지 않는), 손목굴증후군, 졸음이 보고되었다.

5) 시판후 조사에서 보고된 이상반응

- (1) 시판후 조사에서 혈전성정맥염을 포함하는 혈전색전증상과 폐색전증 및 당불내성이 보고되었다.
- (2) 국내에서 5년 동안 694명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 추가로 나타난 이상반응 중 2건 이상 보고된 이상반응은 다음과 같으며 이 약과의 인과관계는 분명하지 않다. : 불안, 구내염, 점막염, 어깨통증

5. 일반적 주의

- 1) 체중감소의 치료는 치료가능한 체중감소의 원인을 찾은 후 설정해야 한다.
- 2) 장기투여 시 호흡기감염의 위험성이 증가된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 태아에게 치명적인 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. 가임여성의 경우, 이 약으로 치료하는 동안에는 피임하도록 한다.
- 2) 이 약은 모유로 이행되어 영아에게 치명적인 이상반응을 일으킬 수 있으므로 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중지시킨다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

메게스트롤아세트산염으로서 1일 1,600 mg의 고용량을 투여한 임상시험에서도 예기치 못한 중증 이상반응은 나타나지 않았다.

2) 처치

이 약은 용해도가 낮아 과량투여시의 처치로서 투석은 효과적이지 못하다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 기타

동물실험(랫트)에서 수컷 새끼의 번식능력 손상, 태자의 체중감소, 생존출생 태자수의 감소, 수컷 태자의 여성화가 나타났다.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 에피트를ES내복현탁액, (주)엘지생명과학

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품,
5. 새로운 용법·용량의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고												
		1	2								3				4				5				6		7	8								
			가				나				가		나		가		나		가		나													
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)		가	나			다	라	가	나	다	라	가	나
제출자료	○	△	△					△	△	△					X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	○	X	○	○	주2
제출여부	○														X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록 (보완 후 제출)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 제제개선을 통하여 공복생체이용율을 개선하여 기존 투여량의 1/4로 복용량을 줄여 환자의 복용편의성을 개선하고자 함.

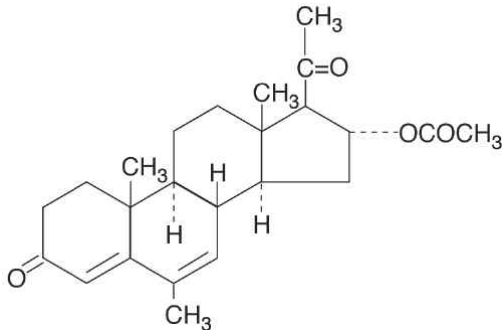
1.2. 약리작용기전

- 메게스트롤 아세테이트는 progesterone 합성 유도체로 estrogen 수용체의 치환을 방해하는 항 estrogen 작용을 하여 에스트로겐 의존성 유방암, 자궁내막암의 완화요법에 사용

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정 · 물리화학적 성질

- 일반명 : 메게스트롤아세테이트(Megestrol acetate)
- 화학명: 17-Hydroxy-6-methyl pregna-4,6-diene-3,20dione acetate
- 화학구조 :



3. 안정성에 관한 자료

3.1 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	측정시기 (month)
장기보존시험	25 ± 2 °C / 60 ± 5 % RH	0, 3, 6, 9, (12, 18, 24개월)
가속시험	40 ± 2 °C / 75 ± 5 % RH	0, 2, 4, 6개월

4. 독성에 관한 자료

해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료
- 신청 용법·용량 : 메게스트롤아세테이트로서 1일 650 mg(5.2 mL)을 잘 흔들어 복용한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 1상 임상시험자료 2편 제출

명칭	구분	디자인	목적	시험약	대조약	평가변수	결과
LG-ES CL001	1상	무작위 배정, 공개, 2×2 교차	단회 경구투여 시 ApetrolES와Megace® 의 안전성 및 약동학 비교 (Part1:공복, Part2: 식후)	ApetrolES(ES81)A	보령제약 Megace®800mg/20m L (1mL 중 초산메게스트롤40mg)	AUC _{last} , C _{max}	식전투여시 시험약과 대조약간의 유의한 차이발생
LG-ES CL002	1상	무작위 배정, 공개, 2×2 교차	식후 단회 경구투여 시 Apetrol ES와 Megace®의 안전성 및 약동학 평가	-ApetrolES B -ApetrolES C	보령제약 Megace®800mg/20m L (1mL 중 초산메게스트롤40mg)	AUC _{last} , C _{max}	시험약과 대조약의 생물학적 동등성입증

6.1.2. Efficacy

- 신청품목은 대조약인 메게이스현탁액과 식후투여시 생물학적으로 동등함을 입증하였음

6.1.3. Safety

- 안전성 프로파일에 있어서 두 제제에 유의한 차이는 관찰되지 않음

6.1.4. 검토의견 : 적합







7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- PDR (2005.7.5) MEGACE ES[®], PAR Pharmaceuticals Inc. 125mg/ml

※ Megace BMS (1993.9) 40mg/ml

※ 영국 Megace 160 mg Tablets for breast cancer

구분	신청품목	FDA (2005)
제품명	에피트롤ES 650mg/5.2mL	Megace ES
회사명	(주)엘지생명과학	Par Pharmaceutical Inc.
원료약품분량	100ml 중 메게스트롤아세테이트 (USP) 12.5g	1ml 중 메게스트롤아세테이트 125mg * 부형제 alcohol (max 0.06% v/v from flavor), artificial lime flavor, citric acid monohydrate, docusate sodium, hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose), natural and artificial lemon flavor, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate, and sucrose.
성상	이 약은 불투명한 알루미늄호일 포장에 들어 있는 흰색 또는 미황색의 우유같은 현탁액이며, 흔들어 섞으면 쉽게 분산된다. 레몬-라임 또는 레몬향과 맛이 있다.	milky white, lemon-lime flavored oral suspension

구분	신청품목	FDA (2005)												
효능효과	암또는AIDS환자의 식욕부진, 약액질또는원인불명의현저한체중감소의치료	AIDS로 진단된 환자에서 식욕부진, 약액질 또는 설명되지 않는 유의한 체중감소의 치료												
용법용량	<p>초산메게스트롤로서 1일 650 mg(5.2 mL)을 잘 흔들어 복용</p> <p>시정사항</p> <p>성인 : 메게스트롤아세트산염으로서 1일 1포 [메게스테롤아세트산염으로서 650 mg (5.2 mL)]을 잘 흔들어 복용한다.</p>	<p>권장 성인 초기 용량으로 625mg/day(5ml/day 또는 1일 1티스푼)이다.</p> <p>사용 전 용기를 잘 흔들 것.</p> <p>Table 1: Differences in Dosing between Megace ES and Megace oral suspension</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Megace® ES Oral Suspension</th> <th>Megace® and other megestrol acetate oral suspensions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mg/mL</td> <td>125 mg/mL</td> <td>40 mg/mL</td> </tr> <tr> <td>Recommended Daily Dose</td> <td>625 mg</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>Daily Volume Intake</td> <td>5 mL (teaspoon) </td> <td>20 mL (dosing cup) </td> </tr> </tbody> </table>		Megace® ES Oral Suspension	Megace® and other megestrol acetate oral suspensions	mg/mL	125 mg/mL	40 mg/mL	Recommended Daily Dose	625 mg	800 mg	Daily Volume Intake	5 mL (teaspoon) 	20 mL (dosing cup) 
	Megace® ES Oral Suspension	Megace® and other megestrol acetate oral suspensions												
mg/mL	125 mg/mL	40 mg/mL												
Recommended Daily Dose	625 mg	800 mg												
Daily Volume Intake	5 mL (teaspoon) 	20 mL (dosing cup) 												

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	에피트랄ES 650mg/5.2mL (신청품목)	메게이스내복현탁액 800mg/20mL	메게를현탁액 4g/100ml
주성분명	메게스트롤아세테이트	메게스트롤아세테이트	메게스트롤아세테이트
회사명	(주)엘지생명과학	보령제약(주)	한미약품(주)
최초허가		2011.4.29	2006.12.27
효능효과	암또는AIDS환자의 식욕부진, 약액질또는원인불명의현저한체중감소의치료	암또는AIDS환자의 식욕부진, 약액질또는원인불명의현저한체중감소의치료	의약품관리과-54호('08.1.2.) (현탁제) 암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 약액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료
용법용량	메게스,테롤아세테이트로서 1일 650 mg(5.2 mL)을 잘 흔들어 복용	메게스트롤아세테이트로서 1일 800mg(20mL)을 잘흔들어 복용. 임상시험에서 이 약으로서 1일 400~800mg(10~20mL) 복용으로 임상적효과를 나타냄.	초산메게스트롤로서 1일 800 mg(20 mL)을 잘 흔들어 복용한다. 임상시험에서 이 약으로서 1일 400~800 mg(10~20 mL) 복용으로 임상적 효과를 나타내었다.