

안전성유효성검토서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 9월 14일

담당자	연구관	과장

① 회사명	한미약품(주)	② 문서번호	접수: 2012007720 (2012.6.20)
③ 제품명	페노시드캡슐(페노피브릭산)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호: 218(동맥경화용 제)
⑤ 원료약품분량	이 약 1캡슐 당 페노피브릭산 135밀리그램		
⑥ 성상	엷은 황색의 펠렛이 들어있는 상부 암청색, 하부 노란색의 경질캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	원발성고지혈증의 치료: 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증 과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형), 고트리글리세라이드혈 증(IV형)		
⑧ 신청용법·용량	성인: 페노피브릭 산으로서 1일 1회 135mg(1캡슐)을 경구투여 하되, 반드시 식이요법을 병행한다. 이 약은 식사와 무관하게 투여할 수 있으며, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	◦ 기밀용기, 실온(1-30°C)보관 ◦ 사용기간 : 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	◦ 기허가 페노피브레이트제제의 활성대사체인 페노피브릭산 제제를 개발하고자 함.		
⑪ 약리작용기전	◦ PPAR α의 활성화, 지단백 리파아제를 활성화하고 아포 지단백 CIII (지단백 리파아제 활성 저해제) 합성을 감소시킴으로써 지질 분해 및 VLDL-C의 혈장으로부터의 배설을 증가시켜 중성지방을 감소시킴.		
⑫ 국내외 사용현황	<국내 유사제제 허가현황> ◦ 녹십자(주) “리피딜캡슐 (미세화페노피브레이트혼합분말)” (주성분 : 페노피브레이트로서 200mg, 2004.4.27. 취하) ◦ 녹십자(주) “리피딜슈프라정 (페노피브레이트)” (주성분 : 페노피브레이트 160mg, 2003.11.29. 허가)		

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 녹십자(주) “리피딜엔티정 (페노피브레이트)” (주성분 : 페노피브레이트 145mg, 2007.6.28. 허가) <p><미국 허가현황></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ AR Holding "FEBRICOR (fenofibric acid 105mg) (허가일: 2009.08.14) ○ Abbott "Trilipix capsule, delayed release for oral use" (주성분 : choline fenofibric acid 59.6mg, 178.8mg(fenofibric acid로서 45mg, 135mg), 허가일 : 2008.12.15.)
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ○ 의약품의 품목허가 · 신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제 2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 <ul style="list-style-type: none"> 1. 새로운 염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품 ○ 에스테르화합물의 심사대상 처리방안 (허가심사조정과-2708호, 2011.8.9)
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <p>붙임.</p>

<붙임1> 시정사항 [한미약품(주)-페노시드캡슐(페노피브릭산)]

○ 사용기간, 용법용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

1. 사용기간을 '제조일로부터 24개월'로 수정하였음.
2. 용법용량을 다음과 같이 수정하였음.

	신청사항	시정사항
용법·용량	성인: 페노피브릭 산으로서 1일 1회 135mg(1캡슐)을 경구투여 하되, 반드시 식이요법을 병행한다. 이 약은 식사와 무관하게 투여할 수 있으며, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	성인: 페노피브릭 산으로서 1일 1회 135mg(1캡슐)을 경구투여 하되, 반드시 식이요법을 병행한다. 이 약은 식사와 무관하게 투여할 수 있다.

3. 사용상의 주의사항 '다음 환자에는 투여하지 말 것'항 중 '5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.'를 삭제하였음.

<붙임 2> 안전성 · 유효성 검토요약

- 의약품의 품목허가 · 신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조 제1항 및 별표1의 Ⅱ. 자료제출의약품 중
 - 새로운 염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품
- 에스테르화합물의 심사대상 처리방안 (허가심사조정과-2708호, 2011.8.9)

자료 번호	기원	구조 결정, 물리 화학 적성 질	안정성				독성							약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출 여부	○		×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

- 페노피브레이트는 위장관에서 에스테라제에 의한 가수분해로 페노피브릭산으로 전량 변환되며, 페노피브릭산에 의해 활성이 나타남이 밝혀져 있음.

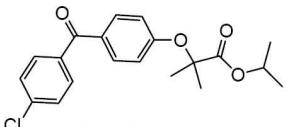
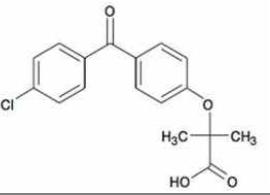
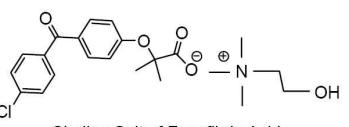
동 품목은 페노피브레이트의 활성대사체인 페노피브릭산을 주성분으로 하는 캡슐제로, '에스테르화합물의 심사대상 처리방안'을 준용하여 신약의 대상에 해당하지 않는 것으로 검토하였으며, 체내에서 활성성분으로 전환되는 장소, 관련 효소와 전환속도, 신청성분의 혈중농도 및 지속시간, 신청성분이 분해하여 생성되는 물질의 독성정도 등을 고려시 제출된 반복투여독성시험자료 및 2건의 1상 임상시험성적에 관한 자료로 동 품목의 안전성 · 유효성이 인정됨.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 기허가 성분인 페노피브레이트의 활성물질인 페노피브릭산을 주성분으로 하는 캡슐제를 개발하고자 함.

※ 참고사항 (페노피브레이트, 페노피브릭산의 구조 및 콜린 페노피브레이트의 구조 및 분자량

	페노피브레이트	페노피브릭산	콜린페노피브레이트
구조	 <p>Fenofibrate</p>		 <p>Choline Salt of Fenofric Acid</p>
분자량	360.83	318.75	421.91
해당제품	녹십자(주) 리피딜슈프라정 등	국외: Febricor	국외: Trilipix capsule

- 작용기전 : PPAR α 의 활성화, 지단백 리파아제를 활성화하고 아포 지단백 CIII (지단백 리파아제 활성 저해제) 합성을 감소시킴으로써 지질 분해 및 VLDL-C의 혈장으로부터의 배설을 증가시켜 중성지방을 감소시킴.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기준및시험방법 별도 심사

3. 안정성시험자료

3.1 완제 안정성시험 (장기보존시험 및 가속시험자료)

- 자료의 종류 : 국내시험자료 (장기보존시험 24개월, 가속시험 6개월)
- 안정성 시험항목 : 성상, 확인시험, 용출시험, 제제균일성시험, 함량시험, 유연물질시험
- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

3.2. 검토의견 : 기준및시험방법의 변경에 따른 (보완 후) 추가 안정성시험자료 (29개월) 검토 후, 24개월로 시정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1 반복투여독성시험자료

- ① Fenofibric acid와 Fenofibrate의 랫드를 이용한 5주 반복 경구투여 비교독성시험 및 독성동태시험
- ② Fenofibric acid와 Fenofibrate의 비글견을 이용한 5주 반복 경구투여 비교독성시험 및 독성동태시험

5. 임상시험성적에 관한 자료

5.1 1상 임상시험자료 (2건)

- ① 건강한 성인 남성 피험자에서 리피딜슈프라 정과 HIP0901 캡슐의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 비교 임상시험 (HM-FEN-101)
- ② 건강한 성인 남성 피험자에서 페노피브릭산 제제인 HIP0901 캡슐의 약동학적 특성에 대한 식이효과를 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 비교 임상시험 (HM-FEN-102)

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	식이요법 ¹⁾ (주)	피험자수 (N)
HM-FEN-101 ※	공개, 무작위배정, 2X2 교차시험	건강한 남성 지원자	단회	- 고지방 식사시작 30분 후 - 공복	28명
HM-FEN-102	공개, 무작위배정, 2X2 교차시험	건강한 남성 지원자	단회	- 고지방 식사시작 30분 후	45명

※ 대조약: (주)녹십자 리피딜슈프라 정 (페노피브레이트 160 mg)

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<별지2>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회사	한미약품(주)	제품명	페노시드캡슐																																																																																																										
성분명	페노시드캡슐	제형	캡슐제																																																																																																										
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	218																																																																																																										
신청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타	*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 합량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.																																																																																																											
제출자료	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">구분</td> <td rowspan="3">제출자료</td> <th colspan="14">자료번호</th> </tr> <tr> <th colspan="7">1</th> <th colspan="7">2</th> </tr> <tr> <th colspan="4">가</th> <th colspan="3">나</th> </tr> <tr> <td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td> </tr> <tr> <td>자료범위</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td> </tr> <tr> <td>제출여부</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> </table>	구분	제출자료	자료번호														1							2							가				나			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
구분	제출자료			자료번호																																																																																																									
				1							2																																																																																																		
		가				나																																																																																																							
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																															
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×																																																																																												
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×																																																																																												
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																												
주성분에 대한 정보	<p>명칭 2-[4-(4-Chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid</p> <p>일반명 Fenofibric acid</p> <p>분자식 $C_{17}H_{15}ClO_4$</p> <p>구조식 </p>																																																																																																												
주성분 시험항목	<p><input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용접 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액</p> <p>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</p>																																																																																																												
제제 시험항목	<p><input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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</p> <p>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</p> <p>제제시험</p> <p><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 <input type="checkbox"/> 기타시험</p> <p>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</p>																																																																																																												
종합 검토의견	적합																																																																																																												

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등