

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014년 월 일

담당자	연구관	과장

종류1): 안전성·유효성심사(허가신청)

① 회사명	제이더블유중외제약(주)		② 문서번호	20130187709호(2013.11.18)		
③ 제품명	트루패스정4밀리그램			④ 구분	의약품, 제조, 전문, 259 (기타비뇨생식기관 및 항문용약)	
⑤ 원료약품분량 (주성분)	전체단위 세부구성			0이 약 1정 중 원료명	규격	분량 단위
	주성분	실로도신		별규	4.0	밀리그램
⑥ 성상	흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정					
⑦ 신청효능·효과	전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애					
⑧ 신청용법·용량	성인에게 1회 4mg 1정을 1일 2회 아침, 저녁 식후 또는 1회 4mg 2정(8mg)을 1일 1회 식사와 함께 경구투여한다. 단, 신기능 장애 환자에서 실로도신의 혈장 중 농도가 상승하는 것이 보고되었고, 간기능 장애 환자도 혈장 중 농도가 상승할 가능성이 있기 때문에, 환자 상태를 관찰하면서 저용량(1회 2mg, 1일 2회)부터 투여를 개시하는 등 증상에 따라 적당히 감량한다.					
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월					
⑩ 기원 및 개발경위	기허가 캡슐(트루패스캡슐4밀리그램)에 정제 제형 추가					
⑪ 약리작용기전	α _{1A} -blocker					
⑫ 국내외 사용현황	국내: 트루패스캡슐4밀리그램 국외: 미국(캡슐, 4/8밀리그램), 일본(캡슐/정제, 2/4mg), 프랑스(캡슐, 4/8mg), 이태리(캡슐, 4mg), 독일(캡슐, 4/8mg)					

- 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

⑬ 관련조항	의약품 등의 �品种허가·신고·심사규정(별표1. II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) 캡슐제 → 정제)
⑭ 검토결과	적합
<참고사항>	
1) 동성분 캡슐제 신약허가(2008.04.23) - 재심사기간(2008.04.23~2014.4.22)	
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 2. 약효동등성과 검토서	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 - 제이더블유중외제약(주) 트루 패스정4밀리그램

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품 등의 품목허가·신고·심사규정(별표1. II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) 캡슐제 → 정제)

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																		
		1	2		3		4						5		6		7	8	비고	
			가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	품질	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	△	x	○	○
제출여부	○	품질	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	○
면제사유																				

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료(제출)
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료(장기안전성시험 24개월, 가속시험 6개월)
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료(일본 허가사항)
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료(캡슐제 비교표)
- 기타(생물학적 동등성 시험에 관한 자료)

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견>

- 캡슐제에서 정제로 새로운 제형을 신청하는 건으로, 두 제형간 생동성시험자료 및 안정성 시험자료(정제) 제출함(일본 허가 당시 제출자료)
 - 일본은 이미 2008년에 정제 제형 허가를 득함
 - 의약품동등성시험자료 제출: 약동과 검토 적합 회신
 - 생동성시험: 일본 캡슐제(대조약) vs 일본 정제(시험약)
 - 비교용출시험*: 일본 정제(대조약) vs 국내 정제(시험약)
- * 의동기준 변경 C수준에 따라 실시

- 일본에 허가된 정제 제품과 신청 품목의 원료약품 및 그 분량은 동일함(CPP 확인)
- 의동규정에 따른 4가지 조건에서 시험한 비교용 출시험 자료 제출(약동과 검토의뢰 적합 회신)
- 일본 생산 제품으로 실시한 안정성시험자료 제출함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 트루패스정 4밀리그램(실로도신)은 일본에서 처음 개발되어 양성전립선 비대증과 관련된 배뇨장애 치료제로서 2008년 7월 허가되었음
- 국내에서는 캡슐제로 허가(2008.4.23)되었으나, 연하곤란을 개선하기 위하여 크기가 작은 정제를 개발하여 복약순응도를 개선하고자 함

1.2. 약리작용기전

- α_{1A} -blocker

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PTP(Alu)	-	-	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ¹⁾ , 30, 36	기준 내 적합 24개월간 안정
가속시험	40°C/75% RH	PTP(Alu)	-	-	0, 2, 4, 6	기준 내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정

1) 현재 24개월까지 실시함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- 일본 의약품집 : 3년, 기밀용기, 차광실온저장

3.4. 검토의견

- 신청한 보관조건 및 사용기간 내에서 안정함을 입증하였음
- '차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월'로 인정

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본의약품집 (2012)

구분	신청품목	일본의약품집
제품명	트루패스정4밀리그램	유리에프(Urief) 4mg
회사명	제이더블유중외제약(주)	킷세이약품공업
원료약품 분량	이 약 1정 중 배합 목적 원료명 규격 분량 단위 주성분 실로도신 별규 4.0 밀리그램	이 약 1정 중 배합 목적 원료명 규격 분량 단위 주성분 실로도신 별규 4.0 밀리그램
효능·효과	전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애	전립선 비대증에 따른 배뇨 장애

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	기허가 제품	신청 제품
	트루패스캡슐4밀리그램(실로도신) - JW중외제약(주)	트루패스정4밀리그램(실로도신) - JW중외제약(주)
성분	실로도신 4mg	실로도신 4mg
효능·효과	전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애	전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애

붙임 2. 약효동등성과 검토서

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 12월 19일

담당자	연구관	과 장

종류²⁾: 안전성유효성심사

① 회 사 명	제이더블유중외제약(주)		② 문서번호	20130048170('13.11.18) (과처리기한:'13.12.20, 총처리기한:'14.3.8)											
③ 제 품 명	트루패스정4밀리그램(실로도신)		④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호 : 2590(기타 비뇨생식기관 및 항문용약)											
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(208mg) 중 <table border="1"><thead><tr><th>배합 목적</th><th>원료명</th><th>규격</th><th>분 량</th><th>단 위</th></tr></thead><tbody><tr><td>주성분</td><td>실로도신</td><td>별규</td><td>4.0</td><td>밀리그램</td></tr></tbody></table>					배합 목적	원료명	규격	분 량	단 위	주성분	실로도신	별규	4.0	밀리그램
배합 목적	원료명	규격	분 량	단 위											
주성분	실로도신	별규	4.0	밀리그램											
⑥ 성 상	흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정														
⑦ 신청효능·효과	전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애														
⑧ 신청용법·용량	성인에게 1회 4mg 1정을 1일 2회 아침, 저녁 식후 또는 1회 4mg 2정(8mg)을 1일 1회 식 사와 함께 경구투여한다. 단, 신기능 장애 환자에서 실로도신의 혈장 중 농도가 상승하는 것 이 보고되었고, 간기능 장애 환자도 혈장 중 농도가 상승할 가능성이 있기 때문에, 환자 상 태를 관찰하면서 저용량(1회 2mg, 1일 2회)부터 투여를 개시하는 등 증상에 따라 적당히 감량한다.														
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월														
⑩ 기원 및 개발경위	제이더블유중외제약(주) 트루패스캡슐4밀리그램(실로도신)(2008.4.23 허가)와 유효성분의 종 류, 분량, 투여경로, 효능효과 및 용법용량이 동일한 품목														
⑪ 약리작용기전	α_1 adrenergic receptor 차단, 전립선의 긴장과 방광출구폐색을 감소시킴														
⑫ 국내외 사용현황	<국내 허가현황> 제이더블유중외제약(주) 트루패스캡슐4밀리그램(실로도신)(2008.4.23 허가) 재심사기간 : 2008.04.23~2014.4.22, 신약 <국외>														

- 2) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “[안전성유효성\(허가신청\)](#)” 허가신청서중 안유심사시, ② “[안전성유효성
심사제외\(허가신청\)](#)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “[안전성유효성\(단독심사\)](#)” 안전성유효
성심사의뢰서만 접수시

	일본 1) 2012 일본의약품집 유리도프정(실로도신)2mg, 4mg(2008.7)
⑬ 관련조항	◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처고시 제2013-238호, 2013.11.25) 별표1의 II. 자료제출 의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)
⑭ 검토결과	적합
<p>1. 자료제출목적 : 제조품목허가</p> <p>2. 제출자료 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 일본생동성시험자료(외국생동) : KMD-3213 정제 vs. 캡슐 2) In vitro study : 제조원 변경에 따른 (비교용출시험자료) 3) 안정성시험자료 <p>붙임 1. 검토의견 2. 임상시험자료 요약서</p>	

생동성시험보고서 검토의견

● Clinical study

1. 시험제목, 시험목적, 시험결과 요약

1) 시험제목 : 건강한 성인을 대상으로 하여 실로도신(KMD-3213) 캡슐 및 정제와의 생물학적동등성을 평가한 공개라벨, 공복시험, 무작위 배정, 단일 용량 교차시험(2*2), 생동성시험 (일본에서 수행)

2) 시험목적 및 시험결과 요약 :

이 시험은 대조약인 유리프캡슐과 시험약(유리프정)의 생물학적동등성 및 안전성 프로파일을 비교하여, 복약순응도를 높이기 위하여 제형변경하여 개발한 (캡슐제→정제) 이 약이 대조약과 동등함을 입증하기 위함이다. 이 약의 **안전성은 이상반응, 활력징후, 심전도 및 시험 후 검사 결과를 검토해 볼 때 시험약과 대조약군 사이에 유의한 차이는 발견되지 않았다.**

모체성분(실로도신)에 대한 Cmax, AUC₀₋₄₈ 을 비교한 바 95% 신뢰수준에서 80.00 ~ 125.00%의 범위에 포함되어 동등함이 입증되었다.

2. 대조약 및 시험약 정보,

○ 대조약 및 시험약 정보

- 대조약: 실로도신 4mg 캡슐제
- 시험약: 실로도신 4mg 캡슐제

3. 시험결과

□ 생물학적 동등성 시험 결과

평가 파라메타	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)		Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)	
평균치	대조약	125.44 ± 40.05	대조약	28.919 ± 14.685	대조약	1.30 ± 0.89
	시험약	122.91 ± 39.34	시험약	29.309 ± 13.856	시험약	0.89 ± 0.66
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	0.9293–1.0513 (0.98846)		0.9152–1.1661 (1.0331)			
신뢰구간	0.05		AUC _{0-t} /AUC _{0-inf} (%)		대조약	99%
결론	- 세가지 평가 파라미터 (AUC _{0-t} , Cmax, AUC _{0-inf}) 모두 신뢰수준 90%에서 80.00~125.00% 범위 내에 있어 동등 기준에 적합하므로 시험약과 대조약은 동등함 - 반감기 : 시험약 5.772 hr, 대조약 5.850 hr				시험약	99%

<자료제출증명>

TOC, COPP 제출함(일본 규제당국기관 MHLW)

비교용출시험보고서 검토의견

1. 품질관리시험성적서(완제시험 규격 : 자사기준)

- * 검토의견 : 대조약과 시험약 모두 규격(자사기준)에 적합한 품질관리시험성적서를 제출하였으며, 시험약과 대조약의 함량 차이가 5% 이내로 시험약으로서 적합함.

2. 원료시험성적서(원료규격 : 별규)

- * 검토의견 : 시험약은 규격(별규)에 적합한 원료를 사용함. 시험약 제조에 투입된 주성분의 시험번호 확인함.

3. 제조공정에 관한 상세자료 : 제출함

4. 비교용출시험

- 가. 결과요약 : 모든 용출액에서 15분 이내에 대조약 및 시험약의 평균용출률이 85% 이상 도달하였으며, 물의 경우, 주성분이 용해되지 않으므로 기시법(0.1N HCl)에 따라 밸리데이션 및 시험함
- * 검토의견 : 비교용출시험 결과가 최근 기존의 자료(기시액의 경우)와 유사한 경향이 관찰되는 바, 신청 품목의 비교용출 시험은 적합하다고 사료됨.

5. 종합의견 : 적합