

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성·유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	제이더블유중외제약(주)	② 문서번호	20130187709호(2013.11.18)																					
③ 제 품 명	트루패스정4밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 259 (기타비노생식기관 및 항문용약)																					
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table><tr><td>전체단위</td><td colspan="5">이 약 1정 중</td></tr><tr><td>세부구성</td><td>배합 목적</td><td>원료명</td><td>규 격</td><td>분 량</td><td>단 위</td></tr><tr><td></td><td>주성분</td><td>실로도신</td><td>별규</td><td>4.0</td><td>밀리그램</td></tr></table>						전체단위	이 약 1정 중					세부구성	배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위		주성분	실로도신	별규	4.0	밀리그램
전체단위	이 약 1정 중																							
세부구성	배합 목적	원료명	규 격	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 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℃)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 품목허가·신고·심사규정(별표1. II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) 캡슐제 → 정제)
⑭ 검토결과	적합
<p><참고사항></p> <p>1) 동성분 캡슐제 신약허가(2008.04.23)</p> <p>- 재심사기간(2008.04.23~2014.4.22)</p> <p>붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약</p> <p>2. 약효동등성과 검토서</p>	

<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		자 료 번 호 ^{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			
			1)	1)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	품질		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○	주8	
제출여부	○	품질		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○		
면제사유																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료(제출)
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료(장기안전성시험 24개월, 가속시험 6개월)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료(일본 허가사항)
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료(캡슐제 비교표)
9. 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 원료약품및그분량은 동일함(CPP 확인)
- 의동규정에 따른 4가지 조건에서 시험한 비교용출시험 자료 제출(약동과 검토의 회 적합 회신)
- 일본 생산 제품으로 실시한 안정성시험자료 제출함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 트루패스정4밀리그램(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					이 약 1정 중								
	배합 목적		원료명		규격	분량	단위	배합 목적		원료명		규격	분량	단위
	주성분		실로도신		별규	4.0	밀리그램	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 비노생식기관 및 향문용약)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(208mg) 중				
	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 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℃)보관, 제조일로부터 36개월				
⑩ 기원 및 개발경위	제이더블유중외제약(주) 트루패스캡슐4밀리그램(실로도신)(2008.4.23 허가)와 유효성분의 종류, 분량, 투여경로, 효능효과 및 용법용량이 동일한 품목				
⑪ 약리작용기전	α1 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 “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	일본 1) 2012 일본 의약품집 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
1. 자료제출목적 : 제조품목허가 2. 제출자료 : 1) 일본생동성시험자료(외국생동) : KMD-3213 정제 vs. 캡슐 2) In vitro study : 제조원 변경에 따른 (비교용출시험자료) 3) 안정성시험자료 붙임 1. 검토의견 2. 임상시험자료 요약서	

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%
					시험약	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					

<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