

안전성·유효성 심사결과 공개

(■최초, □변경)

2012년 8 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	보령제약(주)			② 문서번호	20120059163 (2012.05.07)						
③ 제 품 명	메게이스에프내복현탁액(메게스트롤아세테이트)			④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421						
⑤ 원료약품분량 (주성분)	○ 원료약품 및 그 분량										
	전체 단위	100mL 중									
	세부 구성	배합 목적	원료명	활성물 질용량	규 격	분 량	단 위	제조원	DMF	반제 여부	비고
		주성분	메게스트롤아세테이트		USP	12,500	밀리그램			×	
	제조원 자사제조, 보령제약(주), 한국, 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109										
⑥ 성 상	이 약은 흰색 ~ 크림색의 우유 같은 현탁액이며 진탕하면 쉽게 분산된다. 레몬-라임~레몬 향과 맛이 있다.										
⑦ 신청효능·효과	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료										
⑧ 신청용법·용량	1일 1포[메게스트롤아세테이트로서 625mg(5mL)]를 잘 흔들어 복용한다.										
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃) 5mL 포 : 제조일로부터 30개월 150mL 병 : 제조일로부터 18개월										
⑩ 기원 및 개발경위	나노크리스탈 기술을 적용하여 메게스트롤아세테이트의 흡수율을 개선하고 공복시의 생체이용율을 개선한 Megace ES를 개발										
⑪ 약리작용기전	1971년에 자궁내막암, 유방암 치료를 위해 정제형태로 개발되었던 메게스트롤아세테이트 (megestrol acetate) [17α-(acetyloxy) -6- methylpregna -4,6- diene -3,20-dione]는 Bristol-Myers Squibb 제약에서 Megace® 라는 제품명으로 합성 개발한 progesterone 유도체. 임상 과정에서 식욕개선과 체중 증가 효과가 관찰되면서 식욕부진(anorexia)과 악액질(cachexia) 치료제로 1993년 9월에 현탁액제에 대한 FDA 승인을 받아 발매됨										
⑫ 국내외	국내 : 1) 애플트롤ES내복현탁액(650mg/5.2mL)										

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

사용현황	2) 메게이스[보령제약(주), 800mg/20ml] 3) 애피트롤 (엘지, 800mg/20ml) 국외 : 메게이스ES(FDA),
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제5호제2항 관련 별표1, II. 자료제출의약품, 5. 새로운 용법용량 의약품 동 규정 제2조제9호마목, 유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법용량이 다른 전문의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> ○ 소화계약품과 검토의뢰 : 소화계약품과-997호(2012.08.13)에 의함 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 보령제약, 메게이스에프내복현탁액

용법·용량을 다음과 같이 시정하였습니다.

☐ 용법·용량

메게스트롤아세테이트로서 1일 1회 625mg(5mL)를 잘 흔들어 복용한다.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

<제출자료의 범위; [별표 1] II. 자료제출 의약품. 5. 새로운 용법용량 의약품>

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																
		1	2														3				4					5				6		7	8	
			가							나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)														
제출자료		○	△	△					△		△	△				△		X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부		○																X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X	○	○
면제사유																																		

<심사자의 종합적 검토의견>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록(보완후 제출)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 개발경위

- 제제개선으로 OS 20mL를 복용하던 환자는 복용량이 5mL로 줄어들기 때문에 복용 편의성이 크게 개선하고자 함.

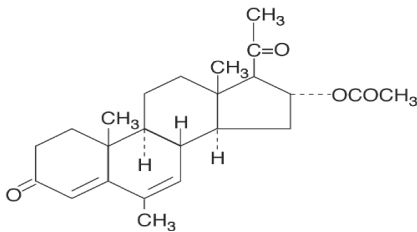
1.2. 약리작용기전

- 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

- 일반명 : 메게스트롤아세테이트(Megestrol acetate)
- 화학식 : 17-Hydroxy-6-methyl pregna-4,6-diene-3,20dione acetate
- 분자식 및 분자량 : $C_{24}H_{32}O_4$ (384.52)
- 구조식



- 제조원 : Sicor de Mexico S.A. de C.V. : Av. San Rafael 35, Parque Industrial Lerma, 52000 Lerma, Estado de Mexico

3. 안정성시험자료

3.1. 제제의 안정성시험

- 용기형태 및 재질 : 1) Sachet
2) HDPE

3.2. 신청사항 및 외국현황

- 신청사항
기밀용기, 실온보관($1\sim 30^{\circ}\text{C}$)
5mL 포 : 제조일로부터 30개월
150mL 병 : 제조일로부터 18개월

3.3. 검토의견: 적합

4. 독성시험자료

- 해당사항없음

5. 약리시험자료

5.1. 효력시험

5.2. 안전성약리시험

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.3.1 약물동태시험

	시험동물	마리수	투여약물	투여량	채혈량	결과
동태 시험	beagle dog	12마리 (암 : 6 수: 6)	보령메게이스 F 보령메게이스 OS	F : 2.5mL (125mg/mL) OS: 10mL (40mg/mL)	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 hr (총 12회)	동등성입증

5.4. 검토의견: 적합

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료
- 신청 용법·용량 : 1일 1포[메게스트롤아세이트로서 625mg(5mL)]를 잘 흔들어 복용한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 1상 임상시험자료 제출

구분	디자인	목적	내용	의약품	평가변수	결과
1상	무작위 배정, 원자에서 공개, Megace F와 Megace OS의 공복 및 식후 단회 경구 투 여시 안전성과 약동학적 특성 을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 교 차설계, 1상 임상시험	건강한 남성 자 원자에서 Megace F와 Megace OS의 공복 및 식후 단회 경구 투 여시 안전성과 약동학적 특성 을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 교 차설계, 1상 임상시험	Part 1 Megace F 의 음식물 영향시험	Megace F (625mg/5mL)	약동학 AUC _{last} , Cmax ANOVA	음식물과 관련한 영향을 확인함
			Part 2 식사 후 Megace F- Megace OS 비교약동 학 시험	Megace F (625mg/5mL)/ Megace OS (800mg/20mL)	약동학 AUC _{last} , Cmax	시험약과 대조약의 생물학적동등성입증
			Part 3 공복시 Megace F- Megace OS 비교약동 학 시험	Megace F (625mg/5mL)/ Megace OS (800mg/20mL)	약동학 AUC _{last} , Cmax	공복시 시험약과 대조약간의 유의한 차이 발생

6.1.2. Efficacy

- 고지방식사 후 대조약과 시험약간 비교약동학 결과 Cmax 와 AUC의 90% 신뢰구간이 생물학적동등성 시험기준인 0.80 - 1.25 이내의 범위를 만족하였다. : 생물학적으로 동등함

6.1.3. Safety

- 두제제의 유의한 차이는 관찰되지 않았음

6.1.4. 검토의견 : 적합

6.1.2.1 임상약리시험자료 : 식전투여시 대조약과 시험약 간에 유의한 차이 발생, 식후투여시 동등함

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성 : 용법용량 시정

☞ 메게스트롤아세테이트로서 1일 1회 625mg(5mL)를 잘 흔들어 복용한다.

- 신청 효능·효과 :

암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료

- 신청 용법·용량 :

1일 1포[메게스트롤아세테이트로서 625mg(5mL)]를 잘 흔들어 복용한다.

7. 외국사용현황에 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

	메게이스에프내복현탁액(신청품목) 보령제약(주)	Megace ES(FDA) Par Pharmaceutical Inc.
원료약품 분량	메게스트롤아세테이트(USP) 12.5g/100mL (625mg/5mL)	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 흰색~크림색의 우유 같은 현탁액이 며 진탕하면 쉽게 분산된다. 레몬-라임~레몬 향과 맛이 있다.	milky white, lemon-lime flavored oral suspension
효능효과	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료	AIDS로 진단된 환자에서 식욕부진, 악액질 또 는 설명되지 않는 유의한 체중감소의 치료
용법용량	1일 1포[메게스트롤아세테이트로서 625mg(5mL)]를 잘 흔들어 복용한다.	권장 성인 초기 용량으로 625mg/day(5ml/day 또는 1일 1티스푼)이다. 사용 전 용기를 잘 흔들 것.

		Table 1: Differences in Dosing between Megace ES and Megace oral suspension
	Megace® ES Oral Suspension	Megace® and other megesterol acetate oral suspensions
mg/mL	125 mg/mL	40 mg/mL
Recommended Daily Dose	625 mg	800 mg
Daily Volume Intake	5 mL	20 mL
	(teaspoon) 	(dosing cup) 

8. 국내 유사제품과의 비교

	메게이스에프내복현탁액	애피트롤이에스내복현탁액	메게이스내복현탁액
원약분량	메게스트롤아세테이트 12.5g/100mL (625mg/5mL)	메게스트롤아세테이트 12.5g/100mL (650mg/5.2mL)	메게스트롤아세테이트 4g/100mL (800mg/20mL)
효능효과	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료	암 또는 AIDS 환자의 식욕부진, 악액질 또는 원인불명의 현저한 체중감소의 치료
용법용량	1일 1포[메게스트롤아세테이트로서 625mg(5mL)]를 잘 흔들어 복용한다.	메게스트롤아세테이트로서 1일 1포[메게스테롤아세테이트로서 650mg(5.2 mL)]을 잘 흔들어 복용한다.	메게스트롤아세테이트로서 1일 800 mg(20 mL)을 잘 흔들어 복용한다. 임상시험에서 이 약으로서 1일 400~800 mg(10~20 mL) 복용으로 임상적 효과를 나타내었다.