

# 안전성·유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2012년 05월 07일

담당자	연구관	과 장
원민정	오우용	김은정

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	국제약품공업(주)	② 문서번호	20130048174(2013.03.22)
③ 제품명	맥시그라구강봉해정50밀리그램 (실데나필시트르산염)	④ 분류번호	259(기타의 비뇨생식기관 및 항문용약), 전문, 제조
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(275mg) 중 실데나필시트르산염(별규) 70.23mg (실데나필로서 50mg)		
⑥ 성상	흰색의 오각형 구강봉해정		
⑦ 신청효능·효과	발기부전의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>성행위 약 1시간전에 권장용량 25~50밀리그램을 1일 1회 투여하며, 경우에 따라서는 성행위 4시간 전에서 30분전에 투여하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.</p> <p>이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용하거나, 또는 물과 함께 삼켜서 복용합니다.</p> <p>다음의 환자는 실데나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65세 이상 (AUC 40% 증가)</li> <li>- 간부전 (간경화 : 80%)</li> <li>- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하 : 100%)</li> <li>- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.</li> <li>- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하지 않도록 합니다.</li> </ul>		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및	새로운 제형(정제 → 구강봉해정)		

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

개발경위	
⑪ 약리작용기전	PDE 5 (phosphodiesterase 5) selective inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 국내 (정제) 비아그라정(구연산실테나필) 25, 50, 100mg. 한국화이자제약(주). 2004.05.03허가 (제형변경) 비아그라엘구강붕해필름 50,100mg. (주)서울제약. 2012.05.11허가 팔팔추정(실테나필) 25, 50, 100mg. 한미약품(주). 2012.05.31허가</li> <li>▶ 국외 미국, 유럽 등</li> </ul>
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2012-137호, 2012.12.28)</li> <li>- 제25조제2항제3호 가. 89년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품(제형이 다른 동일투여경로의 품목을 포함한다)</li> </ul>
⑭ 검토결과	<b>시정적합</b>

## 시정사항 - 맥시그라구강붕해정50mg(실테나필시트르산염, 국제약품공업(주))

### 1. 용법·용량을 다음과 같이 시정하였음.

성행위 약 1시간전에 권장용량 25~50밀리그램을 1일 1회 투여하며, 경우에 따라서는 성행위 4시간 전에서 30분전에 투여하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.

이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 삼키거나 또는 물과 함께 복용합니다.

다음의 환자는 실테나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.

- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.
- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하지 않도록 합니다. 끝.

<안전성 · 유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약청고시 제2011-82호)

-제5조제2항 [별표1]: II.자료제출의약품 1. 새로운염을 유효성분으로 함유한 의약품, 7. 새로운 제형

구분	제출자료	자료번호 <sup>주1)</sup>																				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	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	주 △	×	○	○	주8				
제출여부	○	-																×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 비아그라정50mg과 비교임상시험자료를 근거로 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 신청함.
  - ▶ 기허가 구강붕해정의 용법용량을 반영하여 용법용량 시정함.
- 비아그라정50mg과의 비교임상시험자료 약효동등성과 검토결과 : 적합

### 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 맥시그라구강붕해정은 구연산 실데나필의 쓴 맛을 차폐하고 종래의 필름코팅제제와는 달리 물 없이 복용할 수 있도록 설계되어 휴대 및 사용이 간편하여 복용의 편리성을 증대시킨 제품.

### 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기시결과통지서[제 소화계약품과 20110149115-405호(2012.03.30)]

### 안정성에 관한 자료

- 12개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료

### 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 발기부전의 치료
- 신청 용법·용량 : 성행위 약 1시간전에 권장용량 25~50밀리그램을 1일 1회 투여하며, 경우에 따라서는 성행위 4시간 전에서 30분전에 투여하여도 됩니다. 유효성과 내약성에 따라 용량을 증감할 수 있습니다.

이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고 녹여서 물 없이 복용하거나, 또는 물과 함께 삼켜서 복용합니다.

다음의 환자는 실데나필의 혈장농도를 상승시킬 수 있으므로 초회용량을 25mg으로 조절 하여야 합니다.

- 65세 이상 (AUC 40% 증가)
- 간부전 (간경화 : 80%)
- 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하 : 100%)
- CYP450 3A4 저해제 [케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신등(182%), 사퀴나버 (210%)]와 병용하는 경우 혈중농도가 높아지면 효과 및 이상반응 발현율을 증가시킬 수 있습니다.
- 리토나버를 병용투여하는 환자의 경우 48시간동안 최대단일투여용량으로 25mg을 초과하지 않도록 합니다.

- 검토의견 : 시정적합

### 4.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 건강한 남성 피험자를 대상으로 물 없이 맥시그라구강붕해정50mg (Sildenafil citrate) 경구투여시와 물

과 함께 비아그라 50 mg (Sildenafil citrate) 경구투여시 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2치료, 2순서군, 2기, 교차 임상시험

- 건강한 남성 피험자를 대상으로 맥시그라구강붕해정50mg (Sildenafil citrate) 경구투여시와 비아그라 50 mg (Sildenafil citrate) 경구투여시 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2치료, 2순서군, 2기, 교차 임상시험
- 건강한 남성 피험자를 대상으로 맥시그라구강붕해정 50 mg (Sildenafil citrate)의 구강점막흡수 여부를 평가하기 위한 임상시험

#### 4.1.1. 검토의견

- 한국화이자제약(주) “비아그라정50밀리그램(구연산실데나필)” 1정을 물과 함께 경구투여와 국제약품공업(주) “맥시그라구강붕해정50밀리그램(실데나필시트르산염)” 1정을 물 없이 또는 물과 함께 경구투여를 각각 교차시험한 결과, 통계학적으로 동등함
- 시험약 투여 대비 시험약을 구강에서 녹인 후 벨은 뒤의 실데나필의 Cmax는 0.33%이하, AUCt는 0.12% 이하 값으로 통상적으로 시험약 투여 후 Cmax와 AUCt 대비 5% 이내의 결과 값은 임상적으로 유의한 의미가 없으며, 약동학적으로 영향을 미치지 않을 것으로 사료됨

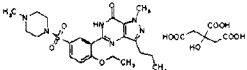
## 5. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

## 6. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출. 끝.

## 의약품 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	국제약품공업(주)	제품명	맥시그라구강봉해정													
성분명	실테나필시트르산염	제 형	구강봉해정													
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	259													
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.															
제출자료	구분 \ 제출자료 자료제출의약품 자료범위 제출여부 비고	자료 번호														
		2														
		1	가							나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	
○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	실테나필시트르산염	Sildenafil Citrate	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S·C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>													
주성분 시험항목	<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"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input 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															
제제 시험항목	<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															
	<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															
종합 검토의견	시정적합															

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등