식품의약품안전처

청렴韓세상

의약품 허가·심사 및 갱신제도 민원설명회

알츠하이머 치매 치료 복합제 심사방향

2018. 5. 17.

의약품심사부 순환계약품과
정 주 연

목 차

I. 복합제 관련 규정 및 가이드라인 현황
   A. 국내
   B. 국외

II. 제출자료 및 심사방향
   A. 개발계획
   B. 비임상시험
   C. 임상시험

III. 외국의 심사 사례

IV. 사전질의사항

복합제 관련 규정(1)

- **의약품의 품목허가신고심사규정 [별표1]**
  - I. 신약
    - 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 함유 복합제 의약품
  - **II. 자료제출의약품**
    - **3. 유효성분의 새로운 조성(단일제 → 복합제)**

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다주8)9)	라주8)9)	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
Ⅱ.자료제출의약품																																					
1.새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	△	△	△	△	△	○	×	○	○	
2. 새로운 효능군 의약품	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감																																					
심사대상 새로운조성 (복합제)	면제근거 (국내사용예) 단일제 또는 복합제	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주3,4

복합제 관련 규정(2)

- **의약품 임상시험계획승인에 관한 규정 [별표]**

  1. 개발 중인 신약

  2. 신조성 의약품

임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위
(제4조 관련)

구분 \ 제출자료	개발계획	임상시험자료집	임사시험용의약품관련제조및품질에관한자료	비임상시험성적에 관한 자료									삭제 <2017.04.11>	삭제 <2017.04.11>
				약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료							
				효력시험자료	일반약리시험자료또는안전성약리시험자료	흡수분포대사배설에관한자료	단회독성	반복독성	유전독성	생식발생독성	발암성	기타독성		
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△		
2. 새로운염(이성체)를 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△		
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△		

복합제 관련 가이드라인(국내)

- (2009) 복합제 개발시 고려해야 할 사항(고혈압 복합제를 중심으로)
- (2011) 순환계의약품 복합제 심사지침
- (2012) NSAID-PPI 복합제 개발 관련 자주묻는 질의응답집(제품화지원센터 FAQ)
- (2011) 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침
- (2012) 이상지질혈증 치료목적 복합제 심사지침
- **(2014) 복합제 비임상시험 가이드라인**
- **(2014) 복합제 임상시험 가이드라인**
- (2014) 순환계의약품 복합제 심사지침
- (2015) 당뇨병과 이상지질혈증 치료 복합제 질의응답집
- **(2017) 알츠하이머형치매치료 복합제 개발 관련 질의응답집**

복합제 관련 가이드라인(국외)

- **FDA**
  - 21 CFR 300.50 (the combination rule)
  - **Guidance for Industry, Hypertension: Developing Fixed-Dose Combination Drugs for Treatment (draft) (2018.1)**
- **EMA**
  - EMEA/CVMP/83804/2005 **Guideline on pharmaceutical fixed combination products (2005)**
  - EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 **Guideline on the Non-clinical development of fixed combinations of medical products (2008)**
  - EMA/CHMP/158268/2017 **Guideline on Clinical development of fixed combination medical products (2017)**

FDA 21 CFR 300.50 (the combination rule)

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

SUBCHAPTER D--DRUGS FOR HUMAN USE
PART 300 – GENERAL
Subpart B--Combination Drugs

Sec. 300.50 Fixed-combination prescription drugs for humans.

The Food and Drug Administration's policy in administering the new-drug, antibiotic, and other regulatory provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act regarding fixed combination dosage form prescription drugs for humans is as follows:

(a) Two or more drugs may be combined in a single dosage form when each component makes a contribution to the claimed effects and the dosage of each component (amount, frequency, duration) is such that the combination is safe and effective for a significant patient population requiring such concurrent therapy as defined in the labeling for the drug. **Special cases of this general rule are where a component is added:**

(1) To enhance the safety or effectiveness of the principal active component; and

(2) To minimize the potential for abuse of the principal active component.

(b) If a combination drug presently the subject of an approved new-drug application has not been recognized as effective by the Commissioner of Food and Drugs based on his evaluation of the appropriate National Academy of Sciences-National Research Council panel report, or if substantial evidence of effectiveness has not otherwise been presented for it, then formulation, labeling, or dosage changes may be proposed and any resulting formulation may meet the appropriate criteria listed in paragraph (a) of this section.

(c) A fixed-combination prescription drug for humans that has been determined to be effective for labeled indications by the Food and Drug Administration, based on evaluation of the NAS-NRC report on the combination, is considered to be in compliance with the requirements of this section.

[40 FR 13496, Mar. 27, 1975, as amended at 64 FR 401, Jan. 5, 1999]

EMA 복합제 임상 개발 가이드라인

Guideline on Clinical development of fixed combination medical products (2017)

- Potential advantages for combinations of medicinal products compared to treatment with monotherapy could be that:
  - The combination improves response in those with inadequate response to monotherapy, has a greater overall effect and/or is more rapidly effective;
  - The combination improves safety due to one active substance counteracting the adverse drug reactions of another or by combining doses that are sub-therapeutic when used in monotherapy.
- 3 therapeutic scenario :
  - add-on treatment
  - Substitution therapy
  - Initial combination treatment

새로운 조성 복합제 허가시 안전성유효성 제출자료

- 개발경위(개발계획)
- 비임상시험자료
  - 독성 : 1종 이상에서 단회투여, 3개월 이상(13주) 반복투여
  - 약리 : 효력시험(동일 효능 범위 내 복합제 개발시 면제가능)
- 임상시험자료
  - 임상약리시험 : PK 약물상호작용, 복합제의 생체이용률 평가
  - 치료적탐색시험 : 복합제의 유효용량(최저, 상용) 결정 목적 (필요시)
  - 치료적확증시험 : 복합제 개발 목적에 따라 디자인 상이

개발계획 - 복합제 개발의 목적

- 유효성 개선
  - **단독요법에 대한 추가요법(이차요법)**
  - 초기 병용요법(일차요법)
- 안전성 개선
- 복약순응도 개선
  - 동반질환치료 복합제
  - 병용요법의 대체요법

해당 적응증에서 개개 주성분의 조합에 대한 타당성 여부

- 객관적으로 입증된 임상적 치료원칙에 근거
- 병용투여시 안전성·유효성 측면의 타당성 입증

비임상시험자료(독성시험자료)

- 제출자료: 복합제에 대한 1종이상의 단회, 반복투여 독성(3개월 이상)
- 다음의 경우 제출 면제 고려 :
  - 이미 병용요법이 확립되어 개개 주성분의 병용투여에 대한 상당한 임상적 경험이 있음
  - 저독성 약물 입증
- 단일제 투여군에 비해 복합제 투여군에서 특이적으로 발현되는 독성 증상 및 징후 발현 여부 평가

복합제 개발 목적별 임상시험 자료 범위

구분	목 적	유효성 개선	안전성 개선	복약순응도 개선	
				동반질환 치료	대체요법
임상약리(DDI)	약동학적 약물상호 작용 평가	○	○	○	X
임상약리(BE)	복합제 vs 단일제 병용투여 간 BE 입증	○	○	○	○
치료적탐색	복합제 투여시 용량-반응관계 평가	필요시	필요시	필요시	X
치료적확증	복합제 투여시 안전성·유효성 평가	○	○	○	필요시

알츠하이머 치매(AD) 치료 복합제 개발 예시

- 도네페질
  - 선택적, 가역적인 아세틸콜린 분해효소 억제제(AChEI)
  - 경증~중증 AD 증상개선 목적으로 1일 1회 (5mg, 10mg, 23mg)

- 메만틴
  - Voltage-dependent, 중등도 친화성의 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제
  - 중등도~중증의 AD 증상개선 목적으로 1일 2회, 1회 10mg (1일 20mg)

상이한 작용기전으로 AD에 대한 유효성 개선을 위한 복합제 개발

AD복합제 개발 방향에 따른 자료 제출 범위

제출자료	FDC 1 (QD)	FDC 2 (QD)
	DPZ IR + MEM 20mg 상당 ER	DPZ IR + MEM 20mg IR
13주 반복독성시험 자료	O	O
약물상호작용시험 자료	O	O
복합제 vs 단일제(병용) 간 생체이용률 비교 자료	O (단회 및/또는 반복*)	O (반복**)
식이영향 시험자료	O	X
안전성유효성 입증시험	O	O

DPZ : donepezil 10mg MEM : memantine 20mg QD: 1일 1회
IR : Immediate release FDC : fixed dose combination(고정용량 복합제)

* MEM의 경우 국내 허가제형은 10mg IR이므로 MEM 20mg 상당 ER 제제 개발을 위하여 임상 약리시험에서 MEM 10mg IR BID vs MEM 20mg ER QD 생체이용률 비교 후 용량 설정 필요
** MEM의 경우 현재 국내에서 10mg BID에 대해 허가되어 있으므로 "병용요법의 대체" 효능을 위해서는 FDC(DPZ IR/ MEM 20mg IR) QD vs 병용투여(DPZ IR QD + MEM 10mg IR BID) 간 반복투여시 생물학적동등성 입증 필요

임상약리시험

- 약물상호작용 평가
  - 병용투여시 유의적인 약물상호작용 발현 여부 및 안전성 측면의 유의적 변화 유무
- 제제개선(서방성 제제 등)에 대한 생물약제학시험자료
  - MEM 10mg IR BID vs MEM 20mg 상당 ER QD 생체이용률 비교시 유의한 차이가 있는지 여부 평가
- 병용투여 vs 복합제(FDC) 생체이용률 평가
  - 병용투여와 복합제 투여간 생물학적동등성 입증 여부 평가
- 식이영향 시험자료
  - 식이에 의한 영향이 있는 것으로 알려진 주성분
  - 서방성 제제

안전성·유효성 입증시험

- 목적 : 도네페질과 메만틴의 복합제 또는 병용투여시 유효성이 도네페질 단독투여보다 우월함 입증, 안전성 프로파일 차이 확인
- 시험대상자 : 도네페질을 안정적으로 투여받고 있으면서 메만틴 추가 투여가 필요한 중등도~중증 AD환자(DSM-IV 및 NINCDS-ADRDA)
- 디자인: 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군
- 시험군
  - 도네페질+메만틴 복합제(FDC) 또는 병용투여
  - 도네페질 단독투여(+PBO)
- 투여기간 : 최소 6개월(유효성)+ 6개월(안전성)
- 평가변수 : 인지능력, 일상생활 활동, 전반적 임상반응(인지능력 평가를 포함한 2개의 1차 평가변수)

외국 개발 사례

- FDA
  - Namenda XR : memantine 28, 21, 14, 7mg ER Capsule (2010)
    - 도네페질을 안정적으로 복용하고 있는 AD 환자에서 DPZ과 병용의 타당성 입증
  - Namzaric ER Capsule : donepezil 10mg + memantine 28mg ER QD
    (2014) donepezil 10mg + memantine 21mg ER QD
    donepezil 10mg + memantine 14mg ER QD
    donepezil 10mg + memantine 7mg ER QD
- EMA
  - Acrescent tablet(IR) : donepezil 10mg + memantine 20mg QD
  - 유효성 부족으로 허가 거절(2013)

사전 질의

질의 1 알츠하이머 치매 치료 복합제 심사방향

✓ 알츠하이머 치매 치료 복합제 심사방향 중 메만틴 서방복합제 개발시의 허가요건 3상 임상시험 디자인 요건은 어떻게 되는지요?

• 유효성 개선 목적으로 개발하는 복합제에 해당하여 기존 도네페질 또는 AChEI 단일 요법으로 유효성이 충분하지 않은 환자에 도네페질+메만틴서방 복합제를 투여시 단일요법 투여군보다 인지기능과 일상 생활 활동 평가시 우월함을 입증하는 이중맹검 디자인으로 진행하는 것이 권장됩니다.

경청해주셔서 감사합니다!

