

**알츠하이머형 치매 치료를 위한 경피흡수제  
개발 관련 질의·응답집  
[민원인 안내서]**

2018. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부

## 지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

알츠하이머형 치매 치료를 위한 경피흡수제 개발 관련 질의·응답집

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ <b>지침</b> ) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ <b>안내서</b> ) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 10 월 30 일

담당자  
확 인(부서장)

장 정 윤

이 안내서는 알츠하이머형 치매 치료를 위한 경피흡수제 개발 시 고려 사항에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 10월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3002~3017

팩스번호: 043-719-3000

# 목 차

I. 배경 및 목적 .....	1
------------------	---

II. 경피흡수형 치매치료제 허가·심사 질의응답 .....	2
----------------------------------	---

1. 일반사항 .....	2
---------------	---

Q1. 경피흡수제와 첩부제의 사용목적은 어떻게 다른가요?

Q2. 경피흡수제의 유형(type)에는 어떠한 것이 있을까요?

2. 품질심사 관련 .....	3
------------------	---

Q1. 경피흡수제의 경우 제제개발경위와 관련한 자료 제출 시 필수적으로 고려하여야 할 사항은 무엇인가요?

Q2. 경피흡수제의 원료약품 및 그 분량 작성시 기준단위는 어떻게 하여야 하며, 유의사항은 무엇일까요?

Q3. 도네페질을 주성분으로 하는 서방성치매치료 경피흡수제를 개발할 때에도 원료의약품등록(DMF)을 하여야 하나요 ?

Q4. 경피흡수제에 사용하게 되는 지지체, 점착제, 박리지 등 첨가제의 규격 설정은 어떻게 하나요?

Q5. 경피흡수제 품질 규격 설정시 반드시 포함되어야 하는 시험항목이 무엇인가요?

Q6. 유연물질 기준 설정과 관련하여 제출해야하는 자료 수준과 1일 최대 투여량은 어떻게 결정하여야 할까요?

Q7. 경피흡수제의 용출기준 설정시 고려할 사항은 무엇일까요?

Q8. 경피흡수제의 용출 시험방법은 어떻게 설정해야 하나요?

Q9. 경피흡수제의 점착력시험의 기준 및 시험방법은 어떻게 설정하나요?

### **3. 안전성 · 유효성 심사 관련 .....9**

Q1. 도네페질을 주성분으로 하는 경피흡수제를 개발할 때 안전성·유효성 자료 제출범위는 어떻게 되나요?

Q2. (비임상) 도네페질 경피흡수제 개발시 제출이 필요한 비임상시험의 종류는 무엇인가요?

Q3. (비임상) 도네페질 경피흡수제 개발시 반복독성시험 면제가 가능한가요?

#### **① 개발방향 1 [경구제와 약동학 프로파일이 상이할 경우] .....11**

Q4. (임상) 개발 중인 도네페질 경피흡수제의 약동학 프로파일이 경구제와 상이한 경우에는 어떤 임상시험 자료를 제출해야 하나요?

#### **② 개발방향 2 [경구제와 생물학적동등성 입증시] .....12**

Q5. (임상) 도네페질 경구제에 대한 PK/PD 상관관계 입증자료가 있으면 1상 임상시험자료로 3상 임상시험자료의 갈음이 가능한가요?

Q6. (임상) 경피흡수제와 경구제간 생물학적동등성 입증을 위한 시험에서 주요 고려사항은 무엇입니까?

Q7. (임상) 안전성 확인을 위한 임상시험에서 주요 고려사항은 무엇입니까?

### **4. 참고자료 .....14**

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0905-01	2018.10.30.	제정

최근 고령화로 인하여 치매 질환이 급증하고 있으며, 환자뿐만 아니라 보호자를 포함한 가족 모두의 삶의 질을 저하시켜 중요한 사회적 문제로 대두되고 있습니다. 이에 따라, 많은 의약품 제조업체들은 새로운 치료제 개발 또는 기존 치료제의 개선에 노력하고 있습니다.

치매는 질병의 특성상, 환자들의 자발적인 복약 준응도가 떨어지고 보호자 중심의 투약이 필요한 바, 새로운 제형의 의약품 개발 필요성이 요구되고 있습니다. 이에 따라, 많은 의약품 제조업체들이 피부에 적용하여 오랜기간 약효를 나타낼 수 있는 경피흡수형 제제를 개발 중에 있으며, 임상시험 및 허가심사 관련 민원도 지속적으로 증가 하는 추세입니다.

특히, 경피흡수제는 특수제형으로써, 사례가 적어 정보가 제한적이고, 서방성 방출제어 기능을 포함하는 제품은 제품 개발에 높은 수준의 기술을 요하기 때문에 제품 개발과 허가 진행에 대한 질의가 점점 늘어나고 있습니다.

이번 ‘경피흡수형 치매치료제 질의 응답집’은 국내외 의약품 제조업체 및 수입업체의 의약품 개발 및 허가심사의 편의를 도모하기 위하여 마련되었으며, 제제 및 제형 특성에 따른 다빈도 질의를 중심으로, 보다 쉽고 명확하게 제품 개발과 허가를 진행할 수 있도록 사례별 실례와 답변을 정리하였습니다.

이 안내서는 도네페질을 주성분으로 경피흡수제를 개발하는 경우를 고려하여 마련하였으니, 다른 성분으로 알츠하이머형 치매 치료 경피흡수제를 개발하는 경우에는 우리원과 상담을 통해 진행하시기 바랍니다.

## 1 일반사항

## Q&amp;A 1

**Q** 경피흡수제와 첩부제의 사용목적은 어떻게 다른가요?

**A** 경피흡수제(經皮吸收劑)와 첩부제(貼付劑)는 모두 피부에 적용하여 효과를 나타내는 제제입니다. 그러나 **경피흡수제**는 주성분이 피부에 적용하여 피부를 통하여 **전신순환혈류**에 송달될 수 있도록 설계된 제제를 의미하는 반면 **첩부제**는 피부표면의 **환부** 또는 피부를 통하여 **국소환부**에 주성분이 도달할 수 있도록 점착시켜 쓰는 **국소에 작용하는 외용제**의 하나입니다.  
경피흡수제는 흔히 **패취제(Patches)** 라고도 하며, 첩부제는 흔히 **플라스터(Plasters)**라고도 합니다.

## Q&amp;A 2

**Q** 경피흡수제의 유형(type)에는 어떠한 것이 있을까요?

**A** 경피흡수 패취제는 일반적으로 크게 약물 저장층을 포함하는 **저장소(reservoir) 유형**과 약물이 점착제층에 분산되어 있는 **매트릭스(matrix) 유형**으로 구분할 수 있습니다.

저장소(reservoir) 유형은 보통 주성분과 기재 또는 첨가제로 된 혼합물을 방출 조절막 및 지지체로 된 방출제에 봉입하여 제조합니다.

매트릭스(matrix) 유형은 보통 수용성 또는 비수용성의 천연 또는 합성고분자 화합물 또는 이들의 혼합물을 기재로 하고 이들에 주성분을 녹이거나 현탁시킨 혼합물에 필요에 따라 점착제, 용제, 흡수촉진제 등을 넣어 지지체에 전연하여 제조합니다. **경피흡수 패취제는 유형에 따라 약물 방출특성이 달라지므로 제제 개발시 이를 고려하여야 합니다.**



## Q&amp;A 1

**Q** 경피흡수제의 경우 제제개발경위와 관련한 자료 제출 시 필수적으로 고려하여야 할 사항은 무엇인가요?

**A** 의약품 개발 부분에서는 선정된 제형과 조성이 목적하는 용도에 타당함을 입증하는 정보를 기술하여야 하며, 다음과 같은 사항을 고려하여야 합니다.

- **원료의약품:** 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 원료의약품의 중요한 물리화학적 특성
  - 분자량, 분배계수, 녹는점, pKa, 용해도, 입자크기, 결정다형, 저장 온도변화에 따른 침전형성 가능성 등
- **첨가제:** 배합목적과 연관된 첨가제의 선택사유 및 분량설정 근거
  - 경피흡수 또는 생체이용율에 영향을 미치는 첨가제의 영향 등
  - 방출조절막, 지지체, 점착제 등에 대한 상세 정보
  - 첨가제와 원료의약품간의 배합적합성
- **제제개발:** 완제의약품의 품질과 관련된 개발 과정에 대한 상세 설명
  - 생체외 시험(용출시험, *in vitro* skin permeation 등) 및 생체내 시험(생물학적 동등성시험 결과 등)
  - 완제의약품의 특성(예: 패취 크기, 두께, cold flow 형성 가능성, 점착력 등)

## Q&A 2

**Q** 경피흡수제의 원료약품 및 그 분량 작성시 기준단위는 어떻게 하여야 하며, 유의사항은 무엇일까요?

**A** 경피흡수제의 원료약품 및 그 분량은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제12조 및 「별표8의 2」 ‘의약품 제형별 원료약품 및 그 분량 작성 기준 단위’에 따라 1매를 기준단위로 작성하시면 됩니다. 기준단위 옆에는 면적 및 질량을 괄호로 병기하여야 하고, 매의 크기를 함께 기재하는 것이 권고 됩니다. 또한, 유효성분과 부형제 등 성분의 배합목적은 명시하여 주성분부터 첨가제의 순서로 기재하되, 성분명, 규격, 분량을 기재하여야 합니다.

참고로, CTD 3.2.P.1. 「완제의약품의 개요와 조성」에는 상기 내용 이외에 단위시간 당 평균전달량 (일반적으로 24시간 당 생체 내 약물 전달량), 패취 면적 당 생체 내 방출률 등(예: 단위시간, 단위면적 당 생체 내 약물전달량)에 대한 상세 정보의 제출이 권고됩니다.

**예시> 이 약 1매 (24.0 cm<sup>2</sup>, 40 mm X 60 mm, 800 mg) 중,**

세부구성	배합목적	원료명	활성물질 용량	규격	분량	단위	비고
	주성분	도네페질염산염		별규	10	밀리그램	
	점착제	○○○		별규	600	밀리그램	
	항산화제	□□□		EP	20	밀리그램	
	용해보조제	◇◇◇		NF	20	밀리그램	
	안정화제	■ ■ ■		KP	10	밀리그램	
	⋮						
	지지체	XXX		별규	24.0	평방센티미터	
	박리지	YYY		별규	24.0	평방센티미터	

## Q&A 3

**Q** 도네페질을 주성분으로 하는 서방성치매치료 경피흡수제를 개발할 때에도 원료의약품등록(DMF)을 하여야 하나요 ?

**A** 도네페질과 그 염류 및 수화물은 「원료의약품 등록에 관한 규정」에 따라 [별표1] 등록대상 원료의약품으로 지정되어 있는 성분으로 원료의약품등록을 하셔야 합니다.

## Q&A 4

**Q** 경피흡수제에 사용하게 되는 지지체, 점착제, 박리지 등 첨가제의 규격 설정은 어떻게 하나요?

**A** 경피흡수제의 원료약품의 성분 및 규격은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제12조제3항에 적합하여야 합니다. 다만, 외용제의 첨가제는 「의약외품에 관한 기준 및 시험방법」(식품의약품안전처 고시) 의약외품 각 조 제4부 첨가제, 일본의약부의약품원료규격, 일본의약품첨가물규격, CTFA(Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) 규격집 등에 등재되어 있는 성분으로 그 규격이 정하여 있는 성분은 “해당규격”으로 각각 기재할 수 있습니다.

이에 해당하지 않은 경우, 국내에 사용례가 있는 첨가제인지를 확인한 후 새로운 첨가제를 포함하지 않을 때 신청사에서 직접 작성한 성분규격: ‘별첨규격’으로 설정할 수 있습니다. 참고로 해당첨가제가 여러성분의 혼합물인 경우, 별첨규격에는 각 첨가제의 세부 조성(조성성분, 비율, 규격 등)이 명시되어야 합니다. 또한 신청한 별첨규격 관련하여, 관련 근거자료(CTD 3.2.P.4 참조)를 제출하여야 합니다.

**\* 국내에 사용례가 없는 새로운 첨가제의 경우: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제1호, 제27조제2항에 따라 관련 자료를 제출하여야 합니다.**

제25조(안전성·유효성 심사대상)

② 제1항 단서에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 의약품의 경우에는 제5조 또는 제8조에서 정한 자료를 첨부하여 안전성·유효성에 대한 심사를 받아야 한다.

1. 국내에서 사용례가 없는 새로운 첨가제를 배합하는 경우. 다만, 「대한민국약전」 또는 공정서에 수재된 성분 및 국내에서 사용례가 있는 성분과 이들 성분들로 조합된 혼합물질(착향제 포함), 「식품첨가물의 기준 및 규격」, 제4조제4항에서 정한 외국 의약품집 또는 일본의약품첨가물규격 등 외국의 공인할 수 있는 자료 등에 의하여 사용예를 인정할 수 있는 성분은 제외한다.

제27조(안전성·유효성 심사자료 제출범위)

② 제25조제2항제1호에 따른 새로운 첨가제의 경우에는 다음 각 호의 자료를 제출하여야 한다.

1. 기원 및 발견의 경위(배합목적 및 용도에 관한 자료 포함한다)
2. 물리화학적 성질, 규격에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료(완제품에 대한 시험자료도 가능하다)
4. 독성에 관한 자료(보존제 및 타르색소의 경우에는 신약의 첨부자료에 준하며 그 외에는 단회 투여독성, 반복투여독성, 기타 필요한 독성시험자료) 다만, 착향료는 이를 면제한다

## Q&A 5

**Q** 경피흡수제 품질 규격 설정시 반드시 포함되어야 하는 시험항목이 무엇인가요?

**A** 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제34조 및 「별표13」 제제학적 시험항목에 따라 **성상, 확인시험, 함량시험, 제제균일성, 용출시험, 점착력시험**을 포함하여야 하며, 개개 품목의 제제특성, 제조방법에 따라 **형상시험, 순도시험 중 유연물질, 잔류용매시험**(완제의약품의 제조시 유기용매를 사용한 경우)을 포함하여야 합니다. 필요시 **박리강도, 미생물한도, 입자도, 결정화(crystal formation) 및 cold flow** 등의 시험을 포함할 수 있습니다.

입자도는 주성분이 현탁된 형태의 제제에서 고려하여야하며, 제품개발단계 및 안정성시험 시 주성분의 입자 변화 (예: 모양, 크기, 형태, 응집 등)가 품질에 미치는 영향을 고려하여야 합니다.

결정화(crystal formation)는 주성분이 용해된 형태의 제제에서 고려하여야하며, 이 경우 보관하는 동안 주성분의 결정화형성이 품질에 영향을 미칠 수 있으므로 제품개발단계 및 안정성시험 시 이를 고려하여야 합니다. (예: 주성분이 무정형에서 결정형으로 변화되는 경우)

cold flow는 매트릭스 유형 패취에서 나타날 수 있는 형태 변형의 일종으로 점착제층의 점착력(adhesive force)와 응집력(cohesive force)의 균형이 적절하지 않은 경우 제조공정 중 또는 보관 중에 발생할 수 있으므로 제품개발단계 및 안정성시험 시 이를 고려하여야 합니다.

## Q&A 6

**Q** 유연물질 기준 설정과 관련하여 제출해야하는 자료 수준과 1일 최대 투여량은 어떻게 결정하여야 할까요?

**A** 경피 흡수제의 유연물질의 기준설정은 다른 제제와 같이 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조2호나,다에 따라 1일 최대 투여량을 고려하여 자료제출 수준을 결정하여야 합니다. 다만, 1일 최대 투여량은 경피흡수제의 특성을 고려하여, 완제의약품의 주성분의 분량이 아니라 주성분의 1일 최대 전신 노출량(예, 평균방출율/일)을 고려하여 정할 수 있습니다.

## Q&A 7

**Q** 경피흡수제의 용출기준 설정시 고려할 사항은 무엇일까요?

**A** 경피흡수제의 용출시험 기준은 서방성제제에 준하여 설정하여야 합니다. 따라서, 최소 3 시점(초기, 중기, 말기)을 선정하는 것이 권장됩니다. 초기시점은 보통 약물의 20~30 % 정도가 용출되는 시점, 중간시점은 약물의 약 50 % 용출되는 시점 한 시점, 그리고 대부분의 주성분이 용출되는 시점(보통 약물의 80%)을 선정합니다.

용출양상을 확인하기 위한 샘플 수는 보통 3롯트에 대하여 적어도 각 롯트당 12개를 가지고 시험하여야 합니다.

또한, 용출프로파일은 각 용출시간별로 표면적당 용출된 주성분의 양(mg 또는 µg)이 설정되어야 하며, 전체 약물의 양에 대한 용출율(%)도 함께 설정하는 것을 권고합니다.

## Q&A 8

**Q** 경피흡수제의 용출 시험방법은 어떻게 설정해야 하나요?

**A** 경피흡수제(패취제)의 용출 시험방법은 유럽약전 <2.9.4. 경피흡수제의 용출시험법> 또는 미국약전 <724 용출시험법> 중 제5법(Paddle over Disk법), 제6법(Cylinder법), 제7법(Reciprocating Holder법)을 참고하여 설정할 수 있습니다.

이때 용출 시험방법은 패취 성능에 손상을 주지 않는 방법을 사용하고 제품 전체를 사용할 수 있는 방법의 선택이 우선적으로 고려되어야 합니다. 다만, 부득이하게 다른 크기의 샘플을 사용 하여야 하는 경우(패취의 크기가 너무 커서 표준 용출 시험 장치를 사용하기 어렵거나 전체 패취를 사용하면 싱크 조건을 만족할 수 없을 때와 같은 경우 등)에는 이에 대한 타당한 근거자료가 제출되어야 합니다.

## Q&A 9

**Q** 경피흡수제의 점착력시험의 기준 및 시험방법은 어떻게 설정하나요?

**A** 점착력시험은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제32조제2항제8호에 의하면, 첩부제 및 카타플라스마제의 경우 「대한민국약전」 반창고항의 점착력 시험에 따라 시험하고 폭 12mm 당 42g 이상이어야 합니다. 경피흡수제의 경우에도 이를 준용하여 기준 및 시험방법을 설정할 수 있습니다.

## Q&amp;A 1

**Q** 도네페질을 주성분으로 하는 경피흡수제를 개발할 때 안전성·유효성 자료 제출범위는 어떻게 되나요?

**A** 도네페질은 경구제로 기허가되어있는 성분으로서 새로운 투여경로인 경피흡수제로 개발할 때에는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제5조 제1항 및 [별표1]의 'II. 자료제출의약품 중 4. 새로운 투여경로 의약품(기타) 및 5. 새로운 용법·용량 의약품'에 해당됩니다. 이때 제출자료는 개발경위, 안정성자료, 독성(단회 및 반복 투여, 국소독성), 약리(효력, 흡수배설시험), 임상시험자료를 제출해야 합니다.

이때 도네페질 경피흡수제의 유효성 입증 전략에 따라 임상시험자료의 종류가 달라지며, 이에 따른 구체적인 제출 자료는 다음과 같습니다.

제출자료	개발방향 1	개발방향 2
	도네페질 경피흡수제가 경구제와 약동학 프로파일이 상이할 경우	도네페질 경피흡수제가 경구제와 항정상태에서 생물학적 동등성이 입증될 경우
생체이용률 비교자료 (단회, 반복, 적용부위별)	○	○
치료적 확증 임상시험자료	○	생물학적동등성시험자료(항정상태) + PK/PD 상관관계 입증자료로 갈음 가능
유의사항	도네페질 경구제와 약동학 프로파일이 상이한 경우에는 유효성 입증을 위한 치료적확증 임상시험 실시 필요	경피흡수제가 이미 유효성이 확립된 경구제와 생물학적 동등성을 입증하는 경우에는 별도의 치료적 유효성 입증을 위한 치료적 확증 임상시험은 필요하지 않음. 다만, 안전성 평가를 위한 별도의 환자 대상 3상 임상시험 실시 필요함



## Q&A 2

**Q 도네페질 경피흡수제 개발 시 제출 필요한 비임상시험 자료의 종류는 무엇인가요?**

**A** 도네페질 경피흡수제는 새로운 투여경로 의약품에 해당되므로 이때 필요한 비임상시험 자료의 제출범위는 아래와 같습니다.

다만, 신규 투여경로에서 기허가된 도네페질 경구 투여와 비교한 전신노출도, 예상 임상 사용기간 등에 따라 비임상시험 자료의 제출범위는 변경될 수 있습니다.

- 독성에 관한 자료 : 단회/반복독성, 생식발생독성, 국소독성, 항원성(피부감작성)

· 변경 전의 투여경로에 비하여 의약품의 전신노출도가 증가하지 않는 경우에는 원칙적으로 반복독성, 생식발생독성, 발암성시험을 생략할 수 있으나, 개발하고자 하는 의약품이 장시간 사용되는 점을 고려할 때, 반복독성시험을 실시하는 것이 바람직함. 또한, 반복독성시험에서 국소독성 여부를 관찰한다고 하면, 국소독성시험은 면제 가능함

- 약리에 관한 자료 : 효력시험, 흡수·배설에 관한 자료

## Q&A 3

**Q 도네페질 경피흡수제 개발 시 반복독성시험 면제가 가능한가요?**

**A** 도네페질 경피흡수제는 새로운 투여경로 의약품에 해당되며, 비임상시험에서 새로운 투여경로로 단회 및 반복 투여하여 시험한 독성시험자료가 요구될 수 있습니다. 이때, 신규 투여경로(피부)를 통하여 얻어진 도네페질의 전신노출도가 기허가된 도네페질 경구 투여시보다 낮다 하더라도, 해당 의약품이 장기간 사용되는 경우에는 사용기간에 따른 반복투여독성시험자료 제출이 필요합니다.

1상 IND 신청 요건으로서, 단회투여 임상시험에서는 단회독성시험자료와 최소 2~4주 반복 독성시험자료를, 반복투여 임상시험에서는 시험기간에 따른 반복독성시험자료 제출이 필요합니다.

- 독성에 관한 자료 : 단회/반복독성, 생식발생독성, 국소독성, 항원성

· 변경 전의 투여경로에 비하여 의약품의 전신노출도가 증가하지 않는 경우에는 원칙적으로 반복독성, 생식발생독성, 발암성시험을 생략할 수 있으나, 개발하고자 하는 의약품이 장시간 사용되는 점을 고려할 때, 반복독성시험을 실시하는 것이 바람직함. 또한, 반복독성시험에서 국소독성 여부를 관찰한다고 하면, 국소독성시험은 면제 가능함



## ① 개발 방향 1 [경구제와 약동학 프로파일이 상이]

### Q&A 4

**Q** 개발 중인 경피흡수제의 약동학 프로파일이 경구제와 상이한 경우에는 어떤 임상시험 자료를 제출해야 하나요?

**A** 개발 중인 경피흡수제의 임상약리시험 결과 약동학 프로파일이 경구제와 상이한 경우에는 새로운 투여경로 제제(경피흡수제)의 유효성 입증에 위한 치료적 확증 임상시험 자료를 제출해야 합니다.

이때 경피흡수제와 경구제 간 생체이용률을 비교한 자료는 치료적 확증 임상시험에서의 시험약 투여 용량 설정의 타당성을 평가하는 자료로 활용할 수 있습니다.

추가적으로, 용법·용량 항에 경피흡수제를 부착할 다수의 신체 부위를 설정할 경우에는 경피흡수제 부착부위별 생체이용률 비교자료가 요구될 수 있습니다.

### 참고자료

「알츠하이머병 치료제 임상시험 가이드라인」(2018.5. 식약처 발간)

#### 4.1. 임상약리시험: 초기 약리학 및 약동학 시험

치매 치료약물 개발의 초기 단계에서, 약물의 효과에 대한 약리학적인 이론적 근거를 수립하는 것이 중요하다. 자원자들에게서 관찰된 이상반응과 가능성 있는 약리학적 활성의 대리변수는 임상적으로 연관이 있는 경우 적절한 용량의 추정을 가능하게 할 수 있다.

일반적인 약동학 시험을 통하여 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 패턴을 파악해야 한다.

## ② 개발 방향 2 [경구제와 BE 입증시]

### Q&A 5

**Q** 도네페질 경구제에 대한 PK/PD 상관관계 입증자료가 있으면 1상 임상 시험자료로 3상 임상시험자료의 갈음이 가능한가요?

**A** 도네페질의 혈중 약동학 평가변수(AUC, C<sub>max</sub> 등)와 임상적 평가변수와의 상관관계가 잘 입증되어 있고, 도네페질 경피흡수제와 경구제 간 반복투여시 항정 상태에서 생물학적동등성이 입증되는 경우, 유효성 입증에 위한 별도의 3상 임상시험 실시는 필요하지 않을 것으로 사료됩니다. 다만, 경피흡수제 투여시 환자에서 장기간 부착시 피부자극 등 안전성을 확인할 수 있는 임상시험 자료는 추가로 요구됩니다.

### Q&A 6

**Q** 경피흡수제와 경구제간 생물학적동등성 입증에 위한 시험에서 주요 고려사항은 무엇입니까?

- A**
- (시험대상자) 건강한 성인을 대상으로 시험할 경우 소화기계 등 이상반응에 주의하면서 저용량 경피흡수제부터 투여하는 것이 가능합니다.
  - (용법·용량) 경피흡수제는 부착하는 부위에 따라 흡수율에 차이가 있을 수 있으므로, 이를 고려하여 설정한 예상 용법에 따라 실시하시기 바랍니다.
  - (시험기간) 충분한 기간 동안 반복투여를 실시한 후에 정제와 경피흡수제 간의 생물학적 동등성을 평가하시기 바랍니다.
  - (평가항목) 약동학적 평가 : AUC<sub>T</sub>, C<sub>max,ss</sub>, C<sub>min,ss</sub> 등  
안전성 평가 : 이상반응, 신체검사, 활력징후, 임상실험실검사 등  
제제관련 평가 : 피부자극지수 평가, 패취부착지수 확인 등

## Q&A 7

**Q** 안전성 확인을 위한 임상시험에서 주요 고려사항은 무엇입니까?

**A**

- **(시험대상자)** 실제 투약 대상 환자군인 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 실시하는 것이 바람직합니다. 치매에 걸리지 않은 건강한 노인 또는 성인에게 장기간 약물이 방출되는 도넛폐질 경피흡수제를 적용하는 것은 시험대상자의 윤리적인 면에서도 타당하지 않습니다.
- **(시험 예수)** 경피흡수제의 생체이용률 확인 등을 위해 실시한 임상약리시험에서 확인된 피부 자극 관련 이상반응을 참고하여, 경피흡수제 투여로 인한 안전성을 확인하기에 충분한 시험 예수로 실시하는 것이 바람직합니다.
- **(용법·용량)** 해당 적응증에 대해 허가받고자 하는 예상 용법·용량에 따라 실시하기 바랍니다.
- **(시험기간)** 경피흡수제의 장기 피부 부착시 안전성을 확인할 수 있는 충분한 기간 동안 실시하는 것이 바람직합니다. 시험기간은 타당한 근거자료를 바탕으로 안전성을 확인하기 위해 설정한 시험방법 등을 고려해서 설정되어야 합니다.
- **(평가항목)** 주요 평가항목은 피부자극에 대한 평가로 가려움/홍반/부종/구진/발진 등에 대한 이상반응입니다. 동 항목에 대한 중증도 평가 시 타당한 근거자료에 따라 구체적인 등급 점수 등 판정기준을 설정하여 평가하시기 바랍니다.
- **(대조군)** 경피흡수제에 함유된 주성분과 첨가제의 안전성 평가가 가능하도록 위약 대조군을 설정하는 것이 바람직합니다.

## 참고자료

「알츠하이머병 치료제 임상시험 가이드라인」(2018.5. 식약처 발간)

### 4.3. 치료적 확증시험: 대조 임상 시험

(중략) 장기간의 안전성을 증명하기 위해서는 12개월 이상의 공개 추적관찰시험이 권장된다. 이 시험은 반응자로 간주된 피험자 및/또는 치료지속을 요청한 피험자를 대상으로 당초에 계획된 시험기간 이상으로 연장함으로써 수행될 수 있을 것이다. 이러한 시험은 윤리적 문제에 적절하게 대응하는 것 외에도, 약물의 중기/장기간 안전성에 대한 자료를 축적하고, 증상학적 영향의 최대 지속시간을 측정할 수 있다.

(중략)

유럽에서는 안전성 평가시 연장 투여를 위하여 설계된 약물의 경우와 같이, 100례 이상의 피험자에서 1년 또는 그 이상의 기간 동안 추적관찰 하도록 하고 있다. (생략)

1. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(제2017-77호, 2017.9.29.)
2. 「의약품등의 독성시험기준」(제2017-71호, 2017.8.30.)
3. 「의약품 임상시험 등 계획 승인에 관한 규정」(제2018-42호, 2018.6.4.)
4. 「원료의약품 등록에 관한 규정」(제2018-64호, 2018.8.23.)
5. 「대한민국약전」(제11개정)
6. 「알츠하이머병 치료제 임상시험 가이드라인」(2018.5. 식약처 발간)
7. Guideline on quality of transdermal patches(EMA, 23 October 2014)
8. Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems(FDA CDER, August 2011)
9. United States Pharmacopia 41 (<3> Topical and transdermal drug products-product quality tests, <724> Drug release)
10. European Pharmacopia 9.0(Dosage forms\_ Patches, Transdermal), <2.9.4.> Dissolution test for transdermal parches)

## “알츠하이머형 치매 치료를 위한 경피흡수제 개발 관련 질의·응답집”

---

발 행 일 2018 년 10 월 30 일

발 행 인 이 선 희

편 집 위 원 장 김 나 경

편 집 위 원 의약품심사부 순환계약품과

장정윤, 박재현, 정주연, 서현옥, 주정훈, 이희진, 김지명,  
최란, 유선애, 민정원, 이나영

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환계약품과

---