<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 11월 일

담당자	연구관	과 장
장정인	김세은	한의식

① 회 사 명	한화제약㈜	② 문서번호	20120028023 (2012.3.6.)
③ 제 품 명	움카민정(펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1:8-10)·말토덱스트린혼합물(1:8.5))	④ 구분	의약품 (제조품목) 229(기타의 호흡기관용약) 전문의약품

⑤ 원료약품분량 (주성분)

○ **원료약품 및 그 분량**

전체단위	이 약 1정 (400mg) 중									
세부구성	배합목적	원료명	활성물질용량	규격	분 량	단 위	제조원	DMF	변경여부	비고
	주 성분	펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1:8-10).말토덱스트린혼합물(1:8.5)	펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1:8-10)로서 20mg	별규	111.111	밀리그램	Schwabe Extracta GmbH & Co. KG Willmar-Schwabe-Straße 4 D-76227 Karlsruhe Germany		×	
	부 형제	말토덱스트린		EP	58.889	밀리그램			×	
	부 형제및결합제	미결정셀룰로오스		EP	178	밀리그램			×	
	부 형제및결합제	유당수화물		EP	20	밀리그램			×	
	붕 해제	크로스카르멜로오스나트륨		EP	5	밀리그램			×	
	활 택제	함수이산화규소		DAB	3	밀리그램			×	
	윤 활제	스테아르산마그네슘		EP	4	밀리그램			×	

<table>
<tr><td></td><td>
○ 원료약품 및 그 분량
<table>
<tr><td>전체단위</td><td colspan="10">이 약 1정 (400mg) 중</td></tr>
<tr><td>세부구성</td><td>배합목적</td><td>원료명</td><td>활성물질용량</td><td>규격</td><td>분 량</td><td>단 위</td><td>제조원</td><td>DMF</td><td>반추부</td><td>비고</td></tr>
<tr><td></td><td>코 팅 제</td><td>히프로멜로오스 5mPas</td><td></td><td>EP</td><td>14</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>가 소 제</td><td>폴리에틸렌글리콜1500</td><td></td><td>EP</td><td>2.8</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>착 색 제</td><td>황 색 산 화 철 E172</td><td></td><td>별 규</td><td>1.16</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>착 색 제</td><td>적 색 산 화 철 E172</td><td></td><td>별 규</td><td>0.72</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>착 색 제</td><td>산화티탄E171</td><td></td><td>EP</td><td>0.24</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>접 착 방 지 제</td><td>탤크</td><td></td><td>EP</td><td>1.06</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>소 포 제</td><td>시메티콘에멀젼</td><td></td><td>U S P</td><td>0.02</td><td>밀 리 그램</td><td></td><td></td><td>×</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>⑥ 성 상</td><td>적갈색의 원형 필름코팅정</td></tr>
<tr><td>⑦ 신청효능·효과</td><td>급성 기관지염의 치료</td></tr>
<tr><td>⑧ 신청용법·용량</td><td>성인 및 12세 이상: 1일 3회, 1회 1정

소량의 액체(가급적 물 한 컵)와 함께 아침, 정오, 저녁에 복용한다.
누워있는 자세에서는 복용하지 않는다.
증상이 완화된 후에도 재발방지를 위하여 수일동안 치료를 지속할 것을 추천한다.
치료기간은 3주를 초과하지 않는다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>기밀용기, 실온보관 (1-30℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>동일 성분(펠라고니움시도이데스추출액)의 움카민액의 제형변경
* 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1:8~10)에 부형제로서 말토덱스트린을 첨가하여 펠라고니움시도이데스11%추출물(1:8~10) 말토덱스트린혼합물(1:8.5)을 만들어 필름코팅정으로 만듬</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>-</td></tr>
</table>

⑫ 국내외 사용현황	독일의약품집(2010) * 동일성분으로 움카민액(카로아액)/움카민시럽이 허가되어 있음 * 액제 : 신약, 재심사기간 부여(6년) * 시럽제 : 재심사기간 부여(잔여기간) - 액제·시럽제 재심사 신청서 검토 결과로서 변경지시 완료(2012.9.14)
⑬ 관련조항	약사법 시행규칙 제24조(제조판매·수입품목의 허가신청) 및 의약품 등의 품목허가·신고·심사규정 제5조(심사자료의 종류) 별표2 Ⅱ. 8. 동일 투여경로의 새로운 제형
⑭ 검토결과	시정적합(효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항)

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 움카민정, 한화제약(주)

□ 효능·효과
“급성 기관지염의 치료”에서 “급성 기관지염”으로

□ 용법·용량
“성인 및 12세 이상: 1일 3회, 1회 1정

소량의 액체(가급적 물 한 컵)와 함께 아침, 정오, 저녁에 복용한다.
누워있는 자세에서는 복용하지 않는다.
증상이 완화된 후에도 재발방지를 위하여 수일동안 치료를 지속할 것을 추천한다.
치료기간은 3주를 초과하지 않는다.“에서

“성인 및 12세 이상: 1회 1정, 1일 3회, 소량의 물과 함께 복용한다” 로

□ 사용상의 주의사항
사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

- 다 음 -

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 임부 및 수유부
2) 출혈경향의 증가 환자, 응고억제제 복용환자
3) 중증의 간질환 및 신질환 환자
4) 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
5) 유전성 갈락토오스 불내증, 유당분해효소 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수 장애 환자
6) 12세 미만의 소아

2. 이상반응
1) 때때로 위통, 속쓰림, 구역, 설사와 같은 위장장애가 발생할 수 있다.
2) 드물게 가벼운 잇몸출혈 또는 비출혈이 발생할 수 있다.
3) 드물게 발진, 두드러기, 피부 및 점막의 가려움 등의 과민반응이 발생할 수 있다.
4) 매우 드물게 안면부종, 호흡곤란, 혈압강하와 같은 중증의 과민반응이 발생할 수 있다.
5) 때때로 간수치 증가가 발생할 수 있고, 일부 환자에서 염증 관련 간질환을 나타내기도 하였다.
6) 이 약을 복용하는 동안 혈소판수치 감소가 관찰되었다. 그러나 이것은 기저질환에 의해 야기된 것일 수 있다.
7) 동일 성분의 액제 및 시럽제에 대한 국내 시판 후 조사 결과는 다음과 같다.
: 국내에서 시판 후 조사기간 동안 641명을 대상으로 실시한 안전성 평가 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.47%(3명/641명, 3건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 없었다. 보고된 유해사례 중 중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응은 없

었다.
8) 동일 성분의 액제 및 시럽제에 대한 국외 약물유해반응 보고사례는 다음과 같다.
: 외국에서 이 약의 복용과 관련하여 간손상과 간염사례가 보고되고 있다. 이러한 사례들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 발생빈도는 도출되지 않았다.

3. 일반적 주의
1) 이 약의 복용과 관련하여 간손상 징후(황달, 짙은 색 소변, 심한 상복부 통증, 식욕감퇴)가 나타나는 경우 즉시 복용을 중지한다.
2) 1주일 이내에 상태가 호전되지 않거나 수일동안 발열이 지속되거나 호흡곤란, 혈담 등의 상태가 호전되지 않을 경우에는 복용을 중지한다.
3) 누워있는 자세에서는 복용하지 않는다.

4. 상호작용
현재까지 다른 약물과의 상호작용이 보고된 바 없다. 이 약이 응고인자에 영향을 미칠 수 있기 때문에 Phenprocoumon, Wafarin과 같은 쿠마린계와의 병용투여시 응고저해 증강효과를 배제할 수 없다. 건강한 피험자들을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 penicillin V 간의 상호작용은 나타나지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부·수유부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 임부·수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다

6. 과량투여시의 처치
아직까지 과량투여에 대한 사례는 보고된 바는 없으나, 이상반응이 증가될 가능성이 있으므로 과량 복용 시에는 의사와 상의할 것.

7. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 놓는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.
3) 운전 및 기계조작에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정

- 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-23호, 2013.04.05.) [별표 1] II.자료제출의약품 8.동일 투여경로의 새로운 제형(액제-고형제) 한 성분이라도 고형제로 사용된 예가 없을 때

심사대상	면제근거(국내 사용례)	첨부자료의 범위1)																			
		1	2															3		4	5
			가(원료)								나(완제)							가	나		
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)				
내용고형제	내용 액제																				
· 모든 성분이 고형제로 사용된 예가 있을 때		○	x	x	x	△	△	△	△	x	△	△	○	○	○	△	x	×	○		
· 한 성분이라도 고형제로 사용된 예가 없을 때		○	x	x	x	△	△	△	△	x	△	△	○	○	○	△	x	△	○		○
제출여부		○																○	○		○

주1) : 자료번호 1부터 5까지는 다음과 같다.

1. 제형개발사유
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(제5조제1항제2호의 자료)
3. 경시변화 등 안정성시험자료
   가. 원료의약품의 장기보존시험 또는 가속시험자료
   나. 완제의약품의 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 용출시험자료("△"는 비교용출시험자료로서 "산제·과립제 → 정제·캅셀제·환제, 환제 → 정제·캅셀제, 정제 ↔ 캅셀제, 경질캅셀제 ↔ 연질캅셀제"의 경우에 한한다). 다만, 용출시험이 불가능한 때에는 그 사유서를 작성하고, 이화학적동등성시험자료 또는 그 이상의 자료로 갈음할 수 있다.
5. 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료. 다만, 비교임상시험 또는 생물학적동등성시험의 실시가 무의미하거나 기술적으로 불가능한 일반의약품에 해당하는 품목의 경우에는 비교효력시험자료로 갈음할 수 있다.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 자사의 액제에 대한 정제 개발[경구동일 투여경로의 새로운 제형(액제-고형제) 한 성분이라도 고형제로 사용된 예가 없을 때]에 대하여 안전성유효성을 검토함
- 움카민정은 급성기관지염에 대하여 안전성·유효성을 입증하였고, 효능효과·용법용량·사용상의 주의사항을 시정하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 기원

- 펠라고니움시도이데스 제제는 남아프리카의 전통적 약물로서 광범위한 용도로 사용되어왔다. (예를 들어, 설사, 위장장애, 생리통과 간질환 등) 그러나 주요 용도는 호흡기 질환, 그 중에서도 폐결핵에 사용되고 있다.
- 유럽에서는 20세기부터 사용하였으며, 펠라고니움시도이데스 추출물을 포함한 의약품은 결핵의 보조요법과 널리 사용되었으며, Steven 치료법으로 알려졌다.
- 그 이후, 유럽의 여러 국가에서 호흡기 감염의 치료를 위한 의약품으로 사용되었다. (Helmstädter 1996, König 1995, Sechehaye 1937, Kolodziej 2008).

• EPs® 7630 필름코팅정 (움카민®정)은 경구 투여 내용 고형제

- 펠라고니움시도이데스 뿌리로부터 추출액 건조물 20mg을 포함하고 있으며, 추출액의 생약/추출물 비율은 1:8-10 임.
- 정제에 포함시키기 위하여, 액체 상태의 생약제제를 말토덱스트린에 흡착, 건조시킴.
- 펠라고니움시도이데스 추출물의 약효 성분 : 식물유래유용성분(Phytochemical)으로서 Polyphenols, 7-hydroxy-coumarins 함유

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 제출

3. 안정성에 관한 자료

• **원료의 안정성시험** : 36개월 장기보존시험자료 및 6개월 가속시험자료 제출

• **제품의 안정성시험 :**

- PTP 포장 : 60개월 장기보존시험, 60개월 중간조건시험 및 6개월 가속시험자료 제출

- PE 포장 : 다음의 자료를 제출함

· 원개발사인 Schwabe 에서 실시한 반제품 PE 포장 18개월 장기보존 안정성시험결과

· 제조사인 한화제약에서 실시한 직접용기 PE bottle에 대한 6개월 가속시험 결과

· 주성분인 PMM의 PE bag 18개월 안정성시험결과

- 검토결과 :

· PTP 용기에 대한 60개월 장기보존·중간조건 및 6개월 가속시험 결과 품질과 관련한 특이 사항이 관찰되지 않았으며

· 원개발사인 Schwabe 에서 실시한 반제품 PE 포장 18개월 장기보존시험 및 제조사에서 실시한 직접용기인 PE bottle에 대한 6개월 가속시험 결과를 PTP 용기에 대한 안정성시험결과와 비교시 품질과 관련하여 차이가 없음이 확인되었음

⇒ 본 품목에 대한 저장방법 및 사용기간 설정은 PTP 용기에 대한 결과를 고려하여 PE bottle과 품질과 관련하여 차이가 없을 것으로 사료되어 “기밀용기, 사용기간 36개월 설정”

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 허가당시 제출자료

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 2상/3상 임상자료 1건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	2/3상	701003.01.003 701003.01.002	무작위배정, 이중맹검, 다기관, 위약대조	급성 기관지염	406명	1일 3회	7일 투여 후 BSS 변화량은 위약대비 모든 시험군에서 유의성 있게 감소됨(p<0.0001)

6.1.2. 검토의견

• 자사의 액제에 대한 정제 개발[경구동일 투여경로의 새로운 제형(액제-고형제) 한 성분이라도 고형제로 사용된 예가 없을 때]에 대하여 안전성유효성을 검토함

• 자사의 움카민액이 신약으로 구분되어 있으며, 본 신청은 동일투여경로의 제제개발로서 임상시험자료를 제출하여야 함에 따라, 단독임상시험자료를 제출하였고 이를 검토하였음

• 용량탐색 임상시험이나 중간분석을 통하여 치료적 확증임상시험으로 디자인 변경

• 중간분석의 이유, 피험자수 산출 근거 등 전반적인 통계분석방법을 설명할 수 있는 자료 (임상시험계획서, 통계분석 계획 및 임상시험결과보고서 등)를 제출받아 검토

• 검토결과, 임상시험계획서에 계획된 대로 임상시험이 수행되었으며, 임상시험결과에 대하여도 통계적인 타당성 및 유의성이 인정됨

6.2. 가교자료

• 해당사항없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 독일의약품집 수재('10)

• 14개국 허가 : 오스트리아, 벨기에, 칠레, 독일, 인도네시아, 이탈리아, 말레이시아, 멕시코, 네덜란드, 필리핀, 스페인, 터키, 영국, 싱가포르(신청중)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 제출

9. 기타

• 원개발사 제조판매증명서 제출