안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 11월 20일

담당자	연구관	과 장
신진선	김세은	한의식

① 회 사 명	콜마파마(주)	② 문서번호	접수번호 20130120128 접수일자 2013.07.22
③ 제 품 명	크라시에계지복령환엑스세립	④ 구분	소분제조, 일반의약품 253(통경제)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

○ 원료약품 및 그 분량: 이 약 1.0g 중

배합목적	원료명	활성물질용량	규격	분 량	단 위	제조원	DMF	반제여부	비고
주성분	계지복령환엑스		JP	383.33	밀리그램	Qingdao Huazhong Pharmaceuticals Co., Ltd.[중국] Kracie Pharma, Ltd. Takatsuki No.2 Factory[일본]		○	

○ 반제원료의 구성 성분 및 그 분량

반제원료명	기준량	원료명	배합목적	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	제조원	DMF	비고
계지복령환엑스	2300mg	계피	주성분		JP	4.0	그램			
계지복령환엑스	2300mg	복령	주성분		JP	4.0	그램			
계지복령환엑스	2300mg	목단피	주성분		JP	4.0	그램			
계지복령환엑스	2300mg	도인	주성분		JP	4.0	그램			
계지복령환엑스	2300mg	작약	주성분		JP	4.0	그램			

⑥ 성 상	담갈색 내지 갈색의 세립
⑦ 신청효능·효과	비교적 체력이 있고, 때로는 하복부통, 어깨결림, 머리 무거움, 어지러움, 상기(기혈이 머리 쪽으로 치밀어 오름)되어 발의 차가움 등을 호소하는 사람의 다음 증상 : 월경이상, 월경불순, 월경통, 갱년기장애, 어깨결림, 어지러움, 머리 무거움, 타박상, 동창, 기미
⑧ 신청용법·용량	보통 성인 1일 6.0g을 2~3회 나누어 식전 또는 식간에(식사 때와 식사 때 사이에) 복용한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및	일본의약품집 수재(전문의약품)

개발경위	
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	- 일본약전 수재(주성분 계지복령환엑스) - 일본의약품집 수재(전문의약품)
⑬ 관련조항	- 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제1호 - 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한규정 제24조제1항
⑭ 검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

붙임1. 시정사항　크라시에계지복령환엑스세립, 콜마파마(주)

시정사항 - 크라시에계지복령환엑스세립, 콜마파마(주)

한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식약처 고시)에 근거하여 다음 사항을 시정하였습니다.

1. 사용상의 주의사항에서 1항을 다음과 같이 시정하였습니다.

신청사항	시정사항
1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(이 약에 함유되어 있는 도인, 목단피에 의해 유·조산(조기분만)의 위험이 있다.) <추가>	1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(이 약에 함유되어 있는 도인, 목단피에 의해 유·조산(조기분만)의 위험이 있다.) 2) 이 약은 유당(젖당)을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당(젖당)분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

끝.

붙임2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록: 한약(생약)제제 >

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-23호, 2013.04.05.) [별표 1]II. 자료제출의약품 '7. 나. 한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우'>

제출자료 / 구분	자 료 번 호																																			
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	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.자료제출 의약품																																				
자료범위 II.7. 나.	○	기준 및 시험방법 검토서 참조															×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○	기준 및 시험방법 검토서 참조															×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	

○ 제출자료 목록(주1) 자료번호 1부터 8까지는 다음과 같다.)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

: 기준 및 시험방법 검토서 참조

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 자료제출의약품 중 '한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우'에 해당, 다음의 사유로 안전성·유효성이 충분히 입증된 것으로 판단되어, 독성, 효력시험 및 임상시험자료는 면제 가능함

- 신청 품목은 기허가 품목(청월과립)과 조성이 동일하나 1일 용량이 상이함

  * 청월과립은 신청품목의 '계피(JP)'가 아닌 '육계(KP)'로 구성되어 있으나, 육계(KP)는 계피(JP)와 기원 및 사용부위 동일 (약전9개정에서 계피 → 육계로 명칭 개정)

- 신청품목과 1일 분량이 동일한 기허가 품목(계령과립)이 있으나, 조성 생약이 다름(기허가 품목은 계지(KHP), 신청품목은 계피(JP) 함유)

- 계피와 계지는 동일 기원의 사용부위가 다른 생약으로 일본에서는 구분하지 않고 계피를 사용

  ·두 생약의 변경은 안전성·유효성 심사면에서 다르지 않다고 판단됨

• 안정성시험자료는 다음의 사유로 면제 가능함

- 동 품목은 기허가 품목과 조성 생약, 효능효과 등이 동일하여, 본질적으로 기허가와 동등한 품목으로서 사용기간 설정을 위한 별도의 안정성시험자료 제출이 필요하지 않음

• 허가사항 설정은 기허가 품목(2009년 한약제제 재평가 결과 반영)과 동일하게 설정함이 타당하며,

- 사용상의 주의사항 중 첨가제인 유당수화물 관련 주의사항 추가(시정처리)
- 용법·용량은 신청한 용법·용량인 "보통 성인 1일 6.0g을 2~3회 나누어 식전 또는 식간에(식사 때와 식사 때 사이에) 복용한다."로 설정 (일본의약품집(전문의약품) 수재현황 인정)

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 1980년 허가(크라시에 전신인 '가네보'의 '계지복령환료엑스세립')

• 1986년 일본후생성지침(의료용한방엑스제제의 취급, '85.5.31.)에 따라 표준탕제와의 비교자료를 첨부하여 허가 갱신하였음

• 일본의약품집 수재품목(전문의약품) ※ 일본약전 '계지복령환엑스(JP) 수재

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 제출

3. 안정성에 관한 자료

• 제품의 안정성시험 : 제출면제

※ 크라시에제약의 3개 로트(RKEIS_11D, RKEIS_12D, RKEIS_18D)에 대해 108개월(9년), 96개월(8년, 18D 배치)간의 장기보존시험결과기록서 제출

⇒ 3 로트의 장기보존시험 결과 안정성 시험 기간 동안 품질이 적합하였음

• 검토의견

- 신청사항 : "기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월"이 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 단회투여독성시험

• 제출 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 제출면제

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 비교적 체력이 있고, 때로는 하복부통, 어깨결림, 머리 무거움, 어지러움, 상기(기혈이 머리 쪽으로 치밀어 오름)되어 발의 차가움 등을 호소하는 사람의 다음 증상 : 월경이상, 월경불순, 월경통, 갱년기장애, 어깨결림, 어지러움, 머리 무거움, 타박상, 동창, 기미

• 신청 용법·용량 : 보통 성인 1일 6.0g을 2~3회 나누어 식전 또는 식간에(식사 때와 식사 때 사이에) 복용한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 제출면제

6.2. 가교자료

• 해당사항 없음

6.3. 검토의견 (신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성)

• 일본에서 1980년 허가, 1986년 허가 갱신되어 현재까지 판매되고 있는 품목

• 자료제출의약품 중 '한약서 외의 문헌에 기재된 처방을 근거로 하는 경우'에 해당, 다음의 사유로 안전성·유효성이 충분히 입증된 것으로 판단되어, 독성, 효력시험 및 임상시험자료는 면제 가능함

- 신청 품목은 기허가 품목(청월과립)과 조성은 동일하나 1일 용량이 상이함

  * 청월과립은 신청품목의 '계피(JP)'가 아닌 '육계(KP)'로 구성되어 있으나, 육계(KP)는 계피(JP)와 기원 및 사용부위 동일 (약전9개정에서 계피 → 육계로 명칭 개정)

- 신청품목과 1일 분량이 동일한 기허가 품목(계령과립)이 있으나, 조성 생약이 다름(기허가 품목은 계지(KHP), 신청품목은 계피(JP) 함유)

- 계피와 계지는 동일 기원의 사용부위가 다른 생약으로 일본에서는 구분하지 않고 계피를 사용

  · 두 생약의 변경은 안전성·유효성 심사면에서 다르지 않다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• CPP 제출(2012.9.4)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 제출