의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-10-14	접수번호	20240187174
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)비씨월드헬스케어		
제 품 명		시알라나액(글리코피로니움브롬화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		글리코피로니움브롬화물(20241007-211-J-1701)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(경구용액제) 글리코피로니움브롬화물 40밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-08-08		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA 허가(2016.09.15.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 주정흔 연구관, 김소희 과장 (기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원. 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박수진 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만성 신경 질환이 있는 소아(3세 ~ 18세 미만)의 중증 타액 분비(만성 중증 침흘림) 감소

○ 용법·용량

<용법>
이 약은 경구용으로만 사용한다.
이 약은 음식과 함께 투여하면 약물의 전신 노출이 현저하게 감소한다. 식사 1시간 전이나 적어도 식사 2시간 후 또는 음식 섭취와 관련하여 일정한 시간에 이 약을 복용 해야 한다. 고지방 음식은 피해야 하며 환자의 특정 요구에 따라 음식과 함께 투여가 필요하다고 판단되는 경우, 항상 음식 섭취 중에 이 약을 투여해야 한다.
이 약은 동봉된 투약 계량기를 통해 투여한다. 자세한 용법은 사용상의 주의사항 중 '13. 적용상의 주의'를 참조한다.

<용량>
투여 용량은 환자의 체중을 기준으로 하며 시작 용량은 약 12.8 μg/kg으로 하여 1일 3회, 7일마다 아래의 표 1에 표시된 용량만큼 증량한다. 이 약의 효과와 이상반응의 적절한 균형이 이루어질 때까지 투여량을 조절해야 하며, 필요에 따라 증감시킬 수 있다. 일일 최대 투여량은 1일 3회 체중 당 64 μg/kg 또는 총 6 mL(1.9 mg 글리코피로니움, 2.4 mg 글리코피로니움 브로마이드에 해당) 중 적은 양으로 제한된다.
투여량은 이 약의 효과와 이상반응을 평가하기 위해 보호자와의 상의하에 조절되어야 하며, 적절한 유지 용량에 도달할 때까지 진행해야 한다.

표 1. 정상적인 신장 기능을 가진 환자

체중	투여 레벨 1	투여 레벨 2	투여 레벨 3	투여 레벨 4	투여레벨 5
Kg	(~12.8 μg/kg[1])	(~25.6 μg/kg[1])	(~38.4 μg/kg[1])	(~51.2 μg/kg[1])	(~64 μg/kg[1])
	mL	mL	mL	mL	mL
13~17	0.6	1.2	1.8	2.4	3*
18~22	0.8	1.6	2.4	3.2	4*
23~27	1	2	3	4	5*
28~32	1.2	2.4	3.6	4.8	6*
33~37	1.4	2.8	4.2	5.6	6*
38~42	1.6	3.2	4.8	6*	6
43~47	1.8	3.6	5.4	6*	6
≥48	2	4	6*	6	6

1 글리코피로니움으로써 μg/kg
* 해당 체중에서 허용되는 최대 투여량

이상반응은 최저 유효 용량을 투여함으로써 최소화 시킬 수 있다. 보호자는 투여 전 투약 계량기의

용량을 확인하는 것이 중요하며 투여 계량기의 최대 용량은 6 mL 이다. 투여량을 증가시킬 때 알려진 항콜린제 이상반응이 발생하는 경우, 이전의 낮은 투여량으로 용량을 줄이고 환자를 모니터링해야 한다. 이상반응이 해결되지 않으면 치료를 중단하고 변비, 소변 정체 또는 폐렴이 발생한 경우 치료를 중단하고 의사와 상담해야 한다.

어린 환자는 이상반응에 더 취약할 수 있기 때문에 투여량을 조정할 때 이 점에 유의해야 한다.

투여량 조절 기간 이후에는 환자의 타액 분비량을 보호자와 함께 3개월 간격으로 모니터링하여 시간 경과에 따른 효과 및 내약성의 변화를 평가하고, 필요에 따라 투여량을 조절해야 한다.

경증에서 중증도 신장애 환자(사구체여과율 < 90 ~ ≥ 30 mL/min/1.73m^2)에게는 아래의 표 2와 같이 30% 적은 용량으로 투여해야 한다. 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자를 포함하여 중증 신장애 환자(사구체여과율 < 30 mL/min/1.73m^2)에게는 이 약을 투여할 수 없다.

표 2. 경증에서 중등도의 신장애 환자

체중	투여 레벨 1	투여 레벨 2	투여 레벨 3	투여 레벨 4	투여 레벨 5
Kg	(~8.8㎍/kg[1])	(~17.6㎍/kg[1])	(~27.2㎍/kg[1])	(~36㎍/kg[1])	(~44.8㎍/kg[1])
	mL	mL	mL	mL	L
13~17	0.4	0.8	1.2	1.7	2.1*
18~22	0.6	1.1	1.7	2.2	2.8*
23~27	0.7	1.4	2.1	2.8	3.5*
28~32	0.8	1.7	2.5	3.4	4.2*
33~37	1	2	2.9	3.9	4.2*
38~42	1.1	2.2	3.4	4.2*	4.2
43~47	1.2	2.5	3.8	4.2*	4.2
≥48	1.4	2.8	4.2*	4.2	4.2

1 글리코피로니움으로써 ㎍/kg

* 해당 체중에서 허용되는 최대 투여량

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 또는 수유부
3) 녹내장이 있는 환자
4) 소변정체, 폐쇄성 요로질환(예, 전립선비대로 인한 방광경부폐쇄증) 환자
5) 중증 신장애 환자(사구체여과율 < 30ml/min/1.73m^2), 투석이 필요한 말기 신장 질환자 포함
6) 장 폐쇄, 중증 궤양성 대장염 및 이에 합병된 거대결장, 궤양성 결장염, 마비성 장폐색증, 유문 협착, 중증 근육 무력증의 병력이 있는 환자
7) 경구용 염화칼륨 고형제와 항콜린제의 병용 치료 환자 ('5. 상호작용' 항 참조)
8) 심장혈관부전증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 궤양성 대장염 환자
2) 갑상샘기능항진증, 관동맥심장질환, 울혈심부전, 심장의 부정빈맥, 빈맥, 고혈압, 전립선비대 환자
3) 열공탈장 환자

3. 이상반응

글리코피로니움은 알려진 약력학적 항콜린성 작용으로 인해 이상반응이 흔하게 발생한다. 가장 흔한 이상반응은 입 건조(11%), 변비(20%), 설사(18%), 구토(18%), 소변 정체(15%), 홍조(11%), 코 막힘(11%)이다. 더 많은 용량과 장기간 사용 시 이상반응은 더 흔하게 발생한다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다: 매우 흔하게(≥10%(≥1/10); 흔하게 (≥1%(≥1/100), <10%(<1/10)); 흔하지 않게 (≥0.1%(≥1/1,000), <1%(<1/100)); 드물게 (≥0.01%(≥1/10,000), <0.1%(<1/1,000)); 매우 드물게 (<0.01%(<1/10,000)). 알려지지 않음.

1) 글리코피로니움 경구제제에서 알려진 이상반응 및 발현빈도

기관계 (SOC)	증상 및 증상별 발현빈도					
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	알려지지 않음
감염 및 기생충 감염		상기도 감염, 폐렴, 요로 감염				
각종 위장관 장애	변비, 설사, 구토, 입 건조		구취, 식도 칸디다증, 위장관 운동 장애, 장 가성-폐쇄			구역
신장 및 요로 장애	소변 정체					절박뇨
호흡, 흉곽 및 종격 장애	코 막힘, 기관지 분비물 감소	비출혈				부비동염
각종 정신 장애	자극 과민성	초조, 졸음				안절부절, 활동 과다, 짧은 집중력, 욕구 좌절, 기분 변동, 분노 발작, 간헐적 폭발성 장애, 소아기 및 청소년기에 특정된 민감성, 수줍음 및 사회적 위축 장애, 슬픈 느낌, 울음, 공포
각종 눈 장애			산동, 안진			급성 폐쇄-각 녹내장, 광선 공포증, 눈 건조
각종 심장 장애	홍조					일과성 서맥
피부 및 피하 조직 장애		발진				피부 건조, 발한 억제
각종 신경계 장애			두통			불면
전신 장애 및 투여 부위 병태		발열	탈수, 더운 날씨에 갈증			혈관 부종, 알레르기 반응

2) 항콜린성 제제와 연관된 알려진 이상반응으로는 소변 정체(15%), 폐렴(7.9%), 변비(30%)가 있으며

해당 이상반응이 발생하면 이상반응이 해결될 때 까지 이 약의 투여를 중단한다.

3) 글리코피롤리늄의 혈액 뇌 장벽을 투과하는 능력은 제한적이지만, 임상시험에서 중추신경계 관련 부작용(23%)이 보고되었다. 해당 이상반응이 발생하면 의사와 상의하고 용량 감소 등을 고려해야 한다.

4) 만성 타액 분비 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 이러한 증상이 발생하지 않았지만, 마취 중 글리코피로니움을 사용하였을 때 심박수와 혈압에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 투여 용량을 평가할 때 심혈관계에 미치는 영향을 고려하여 투여하여야 한다.

4. 일반적 주의

1) 항콜린성 작용

소변 정체, 변비, 발한 억제로 인한 고열과 같은 항콜린성 작용은 용량 의존적일 수 있으며 장애가 있는 환자에게서 평가하기 어려울 수 있다. 의사나 보호자의 모니터링이 필요하며, 아래의 관리 지침을 준수하여야 한다.

보호자는 다음과 같은 경우 치료를 중단하고 담당 의사와 상의하여야 한다.

(1) 변비
(2) 소변 정체
(3) 폐렴
(4) 알레르기 반응
(5) 발열
(6) 매우 더운 날씨
(7) 행동 변화

환자를 진료한 후 담당 의사는 치료를 중단해야 하는지 더 낮은 용량으로 투여하여 치료를 계속해야 할 지 결정해야 한다.

2) 장기 안전성 자료의 부족

24주를 초과한 치료기간에 대한 공개된 안전성 데이터는 없다. 이용 가능한 장기 안전성 데이터는 제한적이고 발암성 위험에 대한 불확실성이 있으므로, 총 치료 기간은 가능한 한 짧게 유지하여야 한다.

지속적인 치료가 필요하거나(예; 완화 치료 환경) 치료가 간헐적으로 반복되는 경우(예; 만성 질환을 치료하는 비완화적 환경)에는 사례 별로 유익성 및 위해성을 신중히 고려하여 지속 투여 여부를 판단하며, 치료기간 동안 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

3) 경증에서 중등도의 타액 분비 환자

이 약은 경증에서 중등도의 타액 분비 환자에게 유익성 가능성이 낮고 부작용이 알려져 있기 때문에, 경증에서 중등도의 타액 분비 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

4) 심장 장애

글리코피로니움은 급성 심근 경색, 고혈압, 관상 동맥 질환, 부정맥, 빈맥을 특징으로 하는 질환(갑상선 중독증, 심장 기능 부전, 심장 수술 포함)을 가진 환자에게 투여 시 심박수, 혈압 및 리듬 장애가 증가할 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다. 보호자는 환자의 상태가 좋지 않아 보이는 경우 맥박수를 을 측정하고 심박수가 매우 빠르거나 느린 경우에는 담당 의사와 상의하여야 한다.

5) 위장 장애

글리코피로니움과 같은 항무스카린제는 위 식도 역류 질환, 기존 변비와 설사가 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

6) 충치
타액 분비가 감소하면 구강 충치와 치주 질환의 위험성이 증가할 수 있으므로, 환자는 이 약 투여 후 일상에서의 적절한 치아 위생 관리와 정기적인 치과 검진이 중요하다.

7) 호흡기 질환
글리코피로니움은 기관지 분비물의 농도를 증가시켜 호흡기 감염 및 폐렴의 위험을 증가시킬 수 있다. 폐렴이 있는 경우 글리코피로니움의 투여를 중단해야 한다.

8) 중추신경계(CNS) 이상반응
임상시험에서 중추신경계 부작용 증가가 보고되었으며, 이러한 부작용으로는 자극 과민성, 졸림증, 안절부절, 활동 과다, 짧은 집중력, 욕구 좌절, 기분 변화, 화 표출 또는 폭발적 행동, 과도한 민감성, 심각성 또는 슬픔, 잦은 울음 및 두려움 등이 보고되었다('3. 이상반응' 항 참조). 이 약 투여 후 환자의 행동 변화를 모니터링 해야한다.
글리코피로니움은 혈액-뇌 장벽을 통과하는 능력이 제한적이지만 투과 정도는 잘 알려져 있지 않다. 뇌실 내 우회로, 뇌종양, 뇌염과 같은 혈액-뇌 장벽이 손상된 환자에게는 주의를 기울여야 한다.

9) 운전 및 기계 작동에 미치는 영향
이 약의 항콜린작용은 시야를 흐리게 하고 작업 수행 능력에 영향을 줄 수 있다. 따라서 운전이나 기계 작동 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 약을 복용 후 시각 및 조정 능력이 완전히 회복되기 전까지는 운전이나 기계 작동을 하지 않아야 한다.

5. 상호작용
이 약과 다른 의약품과의 상호 작용 연구가 수행되지 않았다. 다음은 글리코피로니움 경구제제로 수행된 상호작용 정보이다.
1) 병용 금지 제제
(1) 경구용 염화칼륨 고형제
글리코피로니움은 경구용 염화칼륨 고형제와 관련된 상부 위장관 손상의 위험을 강화시킬 수 있다. 이는 위장관 통과 시간이 증가하여 칼륨 이온의 국소 농도가 높아지기 때문이다. 상부 위장관 출혈 및 소장 궤양, 협착, 천공 및 폐쇄와의 연관성이 관찰되었다.
(2) 항콜린성 의약품
항콜린제를 동시에 사용하면 항콜린성 부작용의 위험을 증가시킬 수 있다. 항콜린제는 경구로 투여된 다른 항콜린제의 위장관 흡수를 지연시키고 항콜린제 부작용의 위험을 증가시킬 수 있다.
2) 병용 투여 시 주의가 필요한 제제
(1) 진경제
글리코피로니움은 돔페리돈 및 메토클로프라미드와 같은 위장관 운동 촉진 활성 물질의 약리학적 효과를 길항할 수 있다.
(2) 토피라메이트 제제
글리코피로니움은 토피라메이트 사용과 관련하여 땀을 적게 흘리는 증상(Oligohidrsis) 및 고열 증상을 악화시킬 수 있으며, 특히 소아 환자에서 위험성이 높다.
(3) 진정성 항히스타민제

진정성 항히스타민제는 항콜린 효과를 상가적으로 나타낼 수 있습니다. 항콜린제 및/또는 항히스타민제의 용량 감량이 필요할 수 있다.
(4) 신경이완제/항정신병증 제제
페노티아진, 클로자핀 및 할로페리돌과 같은 활성 물질의 효과가 강화될 수 있다. 항콜린제 및/또는 신경이완제/항정신병증 제제의 용량 감량이 필요할 수 있다.
(5) 근육이완제
보툴리눔 독소를 투여한 후 항콜린제를 사용하면 전신 항콜린제 효과가 강화될 수 있다.
(6) 삼환계 항우울제와 MAOIs 제제
삼환계 항우울제와 MAOIs 제제는 항콜린 효과를 상가적으로 나타낼 수 있다. 항콜린제 및/또는 삼환계 항우울제와 및 MAOIs 제제의 용량 감량이 필요할 수 있다.
(7) 오피오이드 제제
페티딘, 코데인과 같은 활성 물질은 중추신경계 및 위장관계 부작용을 가중시킬 수 있으며, 심한 변비 또는 마비성 장폐색증, 중추신경계 억제의 위험을 증가 시킬 수 있다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 환자의 중추신경계 억제와 변비가 과도하거나 장기간 지속되는지 모니터링해야 한다.
(8) 코르티코스테로이드 제제
스테로이드 유발 녹내장은 스테로이드를 국소, 흡입, 경구 또는 정맥 투여할 경우 발생할 수 있다. 병용투여 시 개방각 또는 폐쇄각 기전을 통해 안압이 상승할 수 있다.
3) 그 외
항콜린성 특성을 가진 의약품(예: 항히스타민제, 항우울제)은 입 건조, 소변정체, 변비 및 혼돈을 포함한 누적 부교감신경차단제 효과를 나타낼 수 있으며, 항콜린성 중독 증후군의 위험성을 증가시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약을 투여하기 전에 의사와 상의하여 환자의 임신 가능성 여부를 확인하여 적절한 피임법을 고려하여야 한다. 이 약이 임부에게 사용된 데이터는 존재하지 않는다. 임신 중에는 이 약을 투여하지 말아야 한다.('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

7. 수유부에 대한 투여
이 약의 수유부에 대한 안전성 데이터는 확립되지 않았다. 모유 수유 중에는 이 약을 투여하지 말아야 한다. ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

8. 소아에 대한 투여
3세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약은 소아 대상 의약품이다. 고령자에서는 소실 반감기가 길고 약물 청소율은 낮으며, 단기간 사용에 대한 효능을 뒷받침할 수 있는 데이터가 제한적이다. 따라서 65세 이상의 고령자에게는 이 약을 투여해서는 안된다.

10. 신장애에 대한 투여
경증에서 중증도 신장애 환자(사구체여과율 < 90 ~ ≥ 30 mL/min/1.73m^2)에게는 용법·용량 항과 같이 30% 적은 용량으로 투여해야 한다. 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자를 포함하여 중증 신장애 환자(사구체여과율 < 30 mL/min/1.73m^2)에게는 이 약을 투여하지 말아야 한다. ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

11. 간장애에 대한 투여

이 약은 간장애 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 글리코피로니움은 주로 신장을 통해 배설되므로, 간장애로 인해 글리코피로니움의 전신 노출이 임상적으로 유의미하게 증가하지 않을 것으로 판단된다.

12. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약을 과다 복용하면 무스카린 수용체 부위의 콜린성 신경 전달을 억제하여 항콜린성 증후군을 유발할 수 있다. 임상 증상은 중추신경계, 말초신경계 또는 둘 다에 의해 영향을 받아 유발한다. 흔하게 보고되는 증상으로는 홍조, 피부 및 점막 건조, 조절능력 상실을 동반한 산동, 의식 변화 및 발열을 포함한다. 추가적인 증상으로는 동성빈맥, 장음 감소, 기능성 장 폐색, 소변 정체, 고혈압, 떨림, 근간대성 경련을 포함한다.

2) 처치

항콜린성 독성을 보이는 환자는 가까운 응급 시설로 이송해야 한다. 병원 전단계에서 약용탄을 사용하여 위장관을 세척하는 것은 졸림 및 발작이 발생할 수 있고 폐 흡인의 위험이 증가하기 때문에 권장하지 않는다. 병원에서 환자의 기도가 적절히 보호될 수 있다면 약용탄을 투여할 수 있다. 피조스티그민 살리실산염은 이후 빈맥성 부정맥과 그에 따른 혈역학적 손상, 난치성 발작, 심한 초조 또는 정신병이 있는 경우 사용할 것이 권장된다.

환자 및/또는 부모/보호자는 투약 오류 또는 과다 복용으로 나타나는 글리코피로니움의 항콜린성 반응의 유해한 결과를 방지하기 위해 매번 정확한 복용량을 투여하도록 상담 받아야 한다.

13. 적용상의 주의

1) 투약 계량기를 병의 입구에 삽입한 뒤 단단히 고정시킨다. 병을 거꾸로 뒤집고 투약할 용량까지 주사기 플런저(밀대)를 천천히 당겨 적절한 용량에 맞춘다. 병을 다시 똑바로 세운 뒤, 투약 계량기를 제거하고 환자에게 투여한다.
2) 투약 계량기는 매 사용 후(즉, 하루 3회) 세척해야 하며, 따듯한 물로 부드럽게 세척한 후 건조시킨다. 식기세척기를 통해 세척하면 안된다.
3) 피딩튜브(feeding tube)를 통해 약을 투여하는 경우, 약 투여 후 10 mL의 물을 흘려보내 튜브를 씻어내야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 개봉 후 2달 이내에 이 약을 사용하여야 한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용기전

글리코피로니움은 아트로핀과 유사한 말초 효과를 나타내는 4차 암모늄 항콜린제이다.

항무스카린제는 부교감신경(콜린성 신경절후)의 지배를 받는 자율신경 효과기 부위의 무스카린 수용체에서 아세틸콜린의 작용을 경쟁적으로 억제한다.

② 약력학적 효과

침흘림은 주로 침샘의 부교감 신경 지배를 통해 매개된다.

글리코피로니움은 타액선과 기타 말초 조직의 콜린성 무스카린 수용체를 경쟁적으로 억제하여 타액 분비 속도를 간접적으로 감소시킨다.
복용량이 증가함에 따라 나타나는 주변 항콜린 효과로는 타액선, 기관지선, 땀샘의 분비물 생성 감소, 동공 확장(산동) 및 조절 마비(근육 위축증), 심박수 증가, 배뇨 억제 및 위장관 긴장도 감소, 위산 분비 억제가 있다.
2) 약동학적 정보
① 흡수
안과 수술을 한 7세 ~ 14세의 환자 6명을 대상으로 단회 경구 투여량 50μg/kg과 단회 정맥 투여량 5μg/kg을 비교한 결과, 글리코피로니움의 평균 절대 경구 생체 이용률은 약 3%(1.3~13.3%)로 매우 낮았는데, 이는 약물의 낮은 지질 용해도로 인한 것이다. 소아를 대상으로 한 제한적인 약동학 샘플링 데이터는 용량 비례적 약동학을 시사한다.
② 분포
성인의 경우, 글리코피로니움 6μg/kg을 단회 정맥주사 하였을 때의 분포 반감기는 2.2±1.3분으로 매우 빨랐다. 3H로 표지된 글리코피로니움을 투여 후 5분 뒤 방사성 표지 물질의 90% 이상이 혈장에서 사라졌고 투여 30분 이내에는 거의 100%가 사라져 빠른 분포를 나타냈다. 글리코피로니움(투여 경로 및 용량은 명시되지 않음)을 투여한 건강한 성인 및 만성 중등도에서 중증의 침흘림 증상이 있는 뇌성마비 소아를 대상으로 약동학 데이터를 분석한 결과, 약물의 약동학이 선형적이지 않은 것으로 나타났다.
성인의 분포 용적은 0.64±0.29L/kg으로 전체 신체 수분량과 유사하다. 소아의 분포 용적은 성인보다 높았는데 그 범위는 1.31~1.83L/kg이다.
0.19세~14세 사이의 소아에게 5μg/kg을 단회 정맥주사 시 글리코피로니움의 약동학은 연령에 거의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 1세에서 3세 사이의 유아에서 분포 용적(Vss)와 제거율(Cl)의 완만한 변화가 관찰되었으며 통계적으로 더 어린(<1세, p=0.037) 또는 그 이상(>3세, p=0.042)에서 관찰된 것보다 더 짧은 반감기가 나타났다.
건강한 성인을 대상으로 한 시험에서, 2000μg의 글리코피로니움 브롬화물을 단회 투여 하였을 때 AUC 결과값(금식)은 2.39μg.h/L이었다. 6μg/kg 정맥 투여 후 AUC0-6h는 8.64μg.h/L로 관찰되었다.
이론적 물리화학에 기초하여 4차 암모늄 화합물인 글리코피로니움은 중심 생체 이용률이 낮을 것이라고 예상된다. 마취 수술 환자 또는 제왕절개를 받은 환자에게 6-8μg/kg를 정맥주사 하였을 때 환자의 뇌척수액에서 글리코피로니움이 검출되지 않았다. 소아 환자에서 혈액 뇌 장벽이 손상된 경우(예, 션트 감염)을 제외하고는 5μg/kg를 정맥주사 하였을 때 중심 생체 이용률이 낮았다.
③ 제거
글리코피로니움의 주요 제거 경로는 신장 배설을 통한 것이며, 주로 미변화체 형태로 배설된다. 최초 정맥투여 24시간 이내로 약 65%가 신장을 통해 배설된다. 적은 비율(~5%)로 담즙에서 배설된다.
글리코피로니움의 제거 반감기는 투여경로에 따라 달라지는 것으로 보이며, 정맥투여 후 0.83±0.27시간, 근육 투여 후 75분, 경구(액제) 투여 후 2.5-4시간으로 매우 가변적이다. 후자의 2개의 반감기 중 특히 경구 투여에서 정맥 투여보다 반감기가 더 긴 것은 각 경로에 대한 글리코피로니움의 복잡한 흡수 및 분포가 반영되었기 때문일 것이다. 경구 투여 후 약물의 흡수가 길어지면, 배설이 흡수보다 더 빨라지는 경우(flip-flop 약동학, 흡수 속도 상수(Ka) < 배출 속도 상수(Ke))가 발생할 가능성이 있다.
정맥 투여 후 약물의 전체 체내 청소율은 0.54±0.14L/h/kg에서 1.14±0.31L/h/kg 사이로 비교적 높다. 사구체 여과율을 초과하고 용량의 50% 이상이 변하지 않고 소변으로 배설되는 것으로 보이기 때문에 글리코피로니움의 신장 배설에는 분비 매커니즘에 의한 사구체 여과와 근위세뇨관 분비가 모두 포함될 가능성이 있다.
경증 및 중등도의 신기능 장애를 가진 성인 환자(GFR≥30mL/min/1.73m^2)에서 최대 1.4배의 총 전신

노출(AUClast)의 평균 증가가 관찰되었으며 중증 또는 말기 신기능 장애 환자(GFR<30mL/min/1.73m^2 추정)에서 최대 2.2배의 증가가 관찰되었다.

④ 기타

나이, 몸무게, 성별 및 인종의 베이스라인 특징은 글리코피로니움의 약동학에 영향을 주지 않았다.

⑤ 간장애

대부분의 약물은 신장을 통해 배설되기 때문에 간기능이 손상된 환자는 글리코피로니움의 약동학에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.

⑥ 식이영향

글리코피로니움은 음식과 함께 투여하면 약물의 전신 노출이 현저하게 감소한다.

3) 임상시험 정보

① 글리코피로니움 경구제제의 위약 대조 임상시험 정보

글리코피로니움 경구제제의 위약 대조 임상시험 정보는 8주간 치료를 받은 환자를 포함한다. 8주를 초과하는 위약 대조 또는 시험약 대조 임상 데이터는 없다.

Zeller et al 2021a는 침흘림 관리가 어려운 뇌성마비 및 기타 신경학적 문제가 있는 환자를 대상으로 글리코피로니움브롬화물 경구제제(1mg/5mL)의 유효성을 평가하였다. 3~23세 및 최소 12.2kg 이상의 몸무게를 가진 중증 침흘림(옷이 축축할 정도의 침흘림이 1주일 중 5~7일 지속) 환자 38명은 8주간 하루 3번 복용으로 글리코피로니움(n=20) 20~100μg/kg (복용 총량이 3mg을 초과하지 않는 범위) 투여군과 위약(n=18) 투여군으로 각각 무작위 배정되었다. 시험 초기 4주는 환자의 반응에 따라 고정된 개별 적정용량 범위로 투여하는 기간이었고, 이후 4주 뒤에는 유지용량 치료가 진행되었다. 1차 유효성 평가 변수는 수정된 교사 침흘림 척도(mTDS)가 ≥3점 이상 증가하였을 때의 반응률로 평가하였다. 1차 분석 모집단은 3~16세의 글리코피롤레이트 경구제제 투여군은 19명, 위약 투여군은 17명의 환자로 수정되었다. 반응률은 수정된 교사 침흘림 척도(mTDS)가 최소 3점 이상 증가한 점수로 평가하였다.

8주간 반응률	수정된 교사 침흘림 척도(mTDS)가 3점 이상 증가한 환자	수정된 교사 침흘림 척도(mTDS)의 평균 증가 점수
글리코피로니움	19명 중 14명(73.7%)	3.94점 (SD:1.95; 95%, CI:2.97~4.91)
위약	17명 중 3명(17.6%)	0.71점 (SD:2.14; 95%, CI:-0.43~1.84)
p value	p = 0.0011	p < 0.001

또한, 84%의 임상의와 100%의 부모/보호자는 각각 글리코피롤레이트의 치료 효과가 있다고 간주하였다(위약의 경우 임상의 41%, 부모/보호자 56% (p≤0.014)). 가장 빈번히 보고된 치료 관련 이상반응(글리코피롤레이트 대 위약)은 입건조, 변비, 구토, 코막힘이었다.

글리코피로니움의 안전성과 유효성은 3세에서 18세의 환자를 대상으로 24주동안 대조군이 없는 오픈 라벨 시험으로 연구되었다. 24주차/종료 방문 시, 52.3%(95% 신뢰구간 43.7~60.9)의 환자(n=130)는 수정된 교사 침흘림 척도(mTDS)의 베이스라인보다 최소 3점이 감소하였고 글리코피롤레이트 경구제제를 사용한 치료에 대한 반응자로 분류되었다. 안전성 프로파일은 항콜린제에서 관찰된 것과 일치하였다.

② 이 약의 위약 대조 임상시험 정보

신경장애와 중증 침흘림(Modified Teachers Drooling Scale ≥6)을 가진 3~17세 소아 87명을 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험을 실시하여 이 약의 유효성을 평가하였다.

시험대상자는 이 약, 즉 320μg/mL 글리코피로니움 또는 위약을 비약물적 표준 치료와 병행하여 이 약의 용법·용량에 따라 12주간 투여받았다.

1차 평가변수인 침흘림 영향 척도(DIS) 총점 변화량(베이스라인 대비 84일째)은 글리코피로니움 투여군에서 위약군보다 유의한 개선이 관찰되었다.

[베이스라인 대비 84일째]

침흘림 영향 척도(DIS) 총점	이 약 투여군 (n=44)	위약 투여군(n=43)
중앙값(사분위수)	40(22, 62.5)	66(51, 85)
베이스라인 대비 **중앙값(사분위수)**	-29.5(-44.5, 0) (95% CI : –37 ~ -8)	-1(-16, 5) (95% CI : –13 ~ 0)
P value	< 0.001	

또한, 84일째 글리코피로니움 투여군에서 위약군 대비 하루 평균 사용된 턱받이/옷 개수가 유의하게 감소하였다.

[베이스라인 대비 84일째]

사용된 턱받이/옷 개수	이 약 투여군 (n=44)	위약 투여군(n=43)
중앙값(사분위수)	3(1, 5)	5(3, 9)
베이스라인 대비 **중앙값(사분위수)**	-2(-4, 0) (95% CI : –3 ~ 0)	0(-1, 0) (95% CI : –1 ~ 0)
P value	< 0.01	

해당 임상 시험을 통해 중증 침흘림이 있는 환자 및 가족의 삶에 미치는 영향에서도 글리코피로니움 투여군에서 유의미한 개선이 나타났다($p \leq 0.03$).

안전성 프로파일은 글리코피로니움 경구제제의 8주 위약 대조 임상시험 정보에서 관찰된 것과 유사하였다.

4) 독성시험 정보

이 약에 대한 유전독성 또는 발암성 연구를 포함한 비임상시험은 수행되지 않았다.

제한된 비임상 데이터는 안전약리시험, 반복투여독성시험에 대한 기존 연구를 기반으로 사람에 대한 특별한 위험이 없는 것으로 나타났다. 글리코피로니움의 단회투여독성은 다양한 연구에서 시험하였지만 제한된 시험의 세부사항만 이용가능하다. 경구 투여 용량에 대해서 마우스에서 550mg/kg, 랫드에서 1,000mg/kg 이상의 높은 LD50 값이 보고 되었다. 고용량(1,500~2,000mg/kg)을 투여한 랫드에서 호흡부전으로 인한 사망 전에 경련과 호흡곤란이 관찰되었다.

개에게 27주간 글리코피로니움의 만성 경구 투여 용량으로 4, 16 및 64mg/kg을 투여하였을 때 산동, 섬모체근 마비, 구강 건조증, 구토, 때때로 눈물 분비, 공막 내 주사 및 콧물이 발생하였다.

반복투여독성시험에서 얻은 노출 데이터가 없고 어린 동물에 대한 연구가 글리코피로니움으로 수행되지 않았기 때문에 소아 집단에 대한 안전마진 외삽법은 가능하지 않다.

글리코피로니움의 생식독성시험에 대한 데이터는 제한적이다. 암컷 랫드에게 글리코피로니움을 투여하였을 때 황체의 감소가 관찰되었다. 수컷 랫드에서의 생식능력 영향은 관찰되지 않았다. 글리코피로니움을 투여한 랫드의 생식능력은 수태율의 감소와 이유 시 생존율의 감소가 나타났다. 비임상시험 결과가 사람에게 미치는 영향은 명확하지 않으며 의약품에 대한 인체 데이터가 부족하기 때문에

임산부에게 글리코피로니움의 투여는 금지된다. 젊은 성인의 생식계에 미치는 영향을 충분히 평가할 수 있는 공개 데이터가 부족하며, 사람의 임신에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

-기밀용기, 25℃ 이하 보관 -제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자)	㈜비씨월드헬스케어 강원특별자치도 원주시 지정면 신평로 77 , 1층~3층
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Proveca Pharma Limited 2 Dublin Landings, North Wall Quay, Dublin 1, Ireland
전공정위탁제조(제조자)	Unither Liquid Manufacturing Zone Industrielle D En Sigal, Entree 1, 3, Allee De La Neste, Bp 70319, Colomiers, 31770, France

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 글리코피로니움브롬화물

- 등록번호: 20241007-211-J-1701
- 제조소 명칭: PCAS Finland Oy
- 소재지: Messukentankatu 8 FI-20210 Turku, Finland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)**

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것<붙임 2 참조>
2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

*「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제4호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024-10-14			
보완요청일자	2025-01-07	2025-01-07	2025-01-07	2024-11-11
보완접수일자	2025-03-21	2025-03-21	2025-03-21	2025-04-30
최종처리일자	2025-08-08	2025-08-08	2025-08-08	2025-08-08

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제7호 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	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)															
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증가	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
7. 새로운 제형	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

※ : 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
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. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 Proveca Pharma Limited(아일랜드)가 2016.9.15.자에 '만성 신경 질환이 있는 소아 및 청소년(만 3세 ~ 18세)의 중증 침흘림 치료'적응증으로 EMA에 허가받았으며, EU/EEA의 13개국(아일랜드, 덴마크, 스웨덴, 독일, 노르웨이, 네덜란드, 이탈리아, 핀란드, 오스트리아, 벨기에, 룩셈부르크, 프랑스, 영국(북아일랜드 포함))에서 판매되고 있는 품목으로, 허가 신청자료와 함께 EMA 자료제출증명서를 제출함(2024.09.27.자로 공증받음)

  - EMA 허가 신청 당시에 Sialanar(시알라나액)은 6편의 임상문헌 자료(pivotal 3편, supportive 3편)와 1상 임상시험자료를 제출하였으며, 이 중 핵심 임상문헌 중 2편은 2010.7.28. 자로 FDA에 허가를 득한 큐브포사(Cuvposa)의 NDA를 뒷받침하기 위해 수행된 3상 임상시험의 문헌자료임

· 신청사는 큐브포사(Cuvposa)의 3상 임상결과를 신청품목과 연결하기 위해 Sialanar(시알라나액)와 큐브포사(Cuvposa)의 BA를 비교하는 1상 임상시험(PRO/GLY/001)을 실시하였으며, 큐브포사(Cuvposa)의 용법·용량과 1상 임상시험 결과를 근거로 신청품목의 용법·용량을 결정함

  - 국내 허가 신청 시에는 EMA 허가 package에 추가적으로 신청 효능·효과와 용법·용량으로 수행된 4상 임상시험자료(위약 43명, 시알라나액 44명)를 제출하였으며, 동 자료를 토대로 신청 효능·효과와 용법·용량의 타당성은 인정 가능함

[약어 및 정의]

ADL	일상생활 활동(Activities of daily living)
ALT	알라닌 아미노전이효소(Alanine aminotransferase)
APPM	소아 완화 의학회(Association of Paediatric Palliative Medicine)
AUC	곡선하면적(Area under curve)
BA	생체이용률(Bioavailability)
BBB	뇌혈관장벽(Blood brain barrier)
BMRS	행동학적 및 의학적 평가 척도(Behaviour and Medical Rating Scale)
bpm	분당 박동수(Beats-per-minute)
CHMP	약물사용자문위원회(Committee for Medicinal Products for Human Use)
COPD	만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)
CP	뇌성마비(Cerebral Palsy)
CRF	증례기록서(Case report form)
CSF	뇌척수액(Cerebrospinal fluid)
CSR	임상시험보고서(Clinical study report)
GBOS	글리코피로니움 내용 액제(Glycopyrronium bromide oral solution)
GP	글리코피로니움브롬화물(Glycopyrronium bromide)
mBMRS	수정된 행동학적 및 의학적 평가 척도(modified Behavioural and Medical Rating Scale)
mTDS	수정된 교사 침흘림 척도(Modified Teacher's Drooling Scale)
P/C	부모/보호자(Parent/caregiver)
PIP	소아 연구 계획(Paediatric Investigational Plan)
PD	파킨슨병(Parkinson's disease)
PDCO	소아용의약품위원회(Paediatric Committee)
PUMA	소아용 시판허가(Paediatric Use Marketing Authorisation)
SOC	기관계 대분류(System organ class)
TDS	교사 침흘림 척도(Teacher's Drooling Scale)
tid	일일 3회[Ter in die (three times daily)]
TSH	갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone)
TQT	QT 정밀 평가 시험[Through QT (study)]
UPDRS	통합 파킨슨병 평가 척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
URTI	바이러스성 상기도 감염(Upper respiratory tract infection)
UTI	요로 감염(Urinary tract infection)
VAS	시각적 통증 척도(Visual Analogue Scale)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [123] 자율신경제
- 약리작용 기전 : 자율신경계의 무스카린성 수용체 길항제(antagonist)

- 타액선을 포함한 특정 말초조직에 있는 아세틸콜린 수용체의 경쟁적인 억제제임. 이러한 수용체의 자극을 간접적으로 억제함으로써 타액 분비의 속도를 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 글리코피로니움브롬화물(Glycopyrronium bromide, GP)의 새로운 경구용 제형 개발

- 글리코피로니움브롬화물은 신경 장애가 있는 소아의 중증 침흘림 치료를 위한 의료환경 내에서 적어도 한 국가[영국(UK)]에서 10년 이상 잘 확립된 사용 이력을 가지고 있음
- CHMP는 2012년 3월 12~15일에 소집된 회의에서 글리코피로니움브롬화물 내용 액제(GBOS)의 개발 프로그램에 대한 과학 자문(Scientific Advice)을 승인함. 그 후, 유럽 의약품청(EMA)은 2013년 7월 5일, 2~18세 미만의 소아 집단을 대상으로 한 중증 침흘림 치료를 위한 글리코피로니움브롬화물 내용 액제(GBOS) 개발과 관련된 소아 연구 계획(Paediatric Investigational Plan, PIP)을 승인함[PIP 2013년 7월 5일(결정 번호 P/0158/2013)]. 2014년 9월 26일, 소아 연구 계획(PIP) 변경이 유럽의약품청(EMA)에 의해 승인되었다[결정 번호 P/0240/2014].

- 외국에서의 사용 상황에 관한 자료

  - 미국(2010.07.28.), 유럽(2016.09.15.) 및 캐나다(2018.04.03.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 침흘림

- 침분비 과다(Sialorrhea)는 해부학적, 생리학적 이상 등으로 침이 과도하게 분비되는 것을 의미하며 임상에서는 침흘림(Drooling)과 같은 의미로 사용되고 있다.
- 침흘림은 입 밖으로 의도하지 않은 침의 소실이 일어나는 현상으로 일반적으로 생후 15개월에서 18개월 사이에 일어나는 신생아에서의 정상적인 현상이지만, 4세 이후에도 침흘림의 조절이 되지 않고 지속된다면 비정상적인 침흘림으로 간주된다.
- 이러한 비정상적인 침흘림은 신경학적 손상이 있는 다수의 아동 환자들에서 흔히 보고되며, 이러한 환자들은 구강운동기능이 미숙하여 구강 내에 침이 과다하게 저류되면서 더 흔하고 심하게 발생하는 것으로 알려져 있다.
- 침흘림으로 인하여 환자들은 1. 구강 위생 저하, 불쾌한 냄새, 입 주변의 자극에 따른 피부 손상, 호흡저하, 흡인 및 폐렴 등의 건강 문제 2. 침흘림으로 인한 감정적 스트레스, 창피함 등의 심리사회학적 문제에 직면하기도 하며, 환자를 돌보는 보호자들 역시 간병의 어려움으로 중증도 이상의 불편감과 경제적 부담 등을 감내하고 있다.
- 최근 발표된 침흘림을 보이는 아동 환자의 보호자 중 88%가 치료를 원한다는 국내 연구 결과와 해외의 침흘림의 치료에 대한 연구 및 의약품 승인 현황(6. 해외 허가 승인 이력 참고)을 고려하였을 때, 침흘림을 치료가 필요한 하나의 독립된 증상으로 보는 사회적 인식이 확대되고 있으며 이에 따른 의학적 요구도가 매우 높아지고 있음을 알 수 있다.

- 중증 침흘림 원인

- 주로 세 가지 침샘인 턱밑샘, 혀밑샘 및 귀밑샘이 부교감신경계의 무스카린성 M1, M3 및 M5 수용체(M) 아형의 활성화에 반응하여 타액 분비가 이루어진다(Fairhurst, 2011; Erasmus, 2009). 턱밑샘이 타액의 비자극성 생성의 65~70%를 차지하므로 이는 중증 침흘림에서 타액의 주요 공급원이다.
- 신경학적 장애가 있는 소아의 유의한 비율이 병리학적 침흘림을 나타낸다. 신경학적 장애와 흔히 동반되는 발

달 지연으로 인해 침흘림의 병리학적 상태 여부를 결정 짓는 연령 기준은 높아질 수 있다. 일부 소아는 적어도 6세까지 침흘림 중증도에서 추가적인 연령 관련 개선(즉, 구강운동 조절의 개선)을 이룰 수 있다(Tahmassebi, 2003a). 그럼에도 불구하고 의학적 치료의 부재로 인해, 신경학적 장애가 있는 많은 소아에서 청소년기 및 성년기에 이르러서도 침흘림이 지속된다(Squires, 2012).

- 병리학적 침흘림은 뇌성마비(CP)가 있는 소아와 성인에서 흔하지만 발달 장애가 있는 환자에게 가장 빈번하게 나타난다.(Parkes, 2010). 그 외에 근위축측삭경화증(Kiernan, 2011), 레트 증후군(Rett syndrome), 앙겔만 증후군(Angelman syndrome) 및 간질(Zeller, 2012a)을 포함하여 더 희귀하고 종종 더 심신을 약화시키는 신경학적 장애 및 신경퇴행성 질환 또한 중증 침흘림과 연관될 수 있다. 신경학적 장애가 있는 모든 소아에서 침흘림의 발생 및/또는 중증도 증가의 위해성은 이들 집단에 흔히 투여되는 여러 병용 약물[클로바잠(clobazam) 및 클로나제팜(clonazepam) 같은 항경련제와 신경이완제 포함]로 인해 악화될 수 있다(Fairhurst, 2011; Erasmus, 2012).

- 중증 침흘림의 현행 관리 및 치료 방법

- 현재 중증 침흘림 치료에 대한 가장 포괄적인 관리 가이드라인은 2011년에 영국(UK) 임상의들이 발표한 가이드라인이다(Fairhurst 2011). 이 가이드라인에서는 글리코피로니움브롬화물, 히오스신 패치, 벤즈헥솔을 포함하여 이용 가능한 각 치료 선택지를 검토하였으며, 이러한 약물 각각에 대한 용량이 포함되었다. 글리코피로니움브롬화물은 영국(UK)에서 10년 넘게 그리고 일부 기관(예를 들어, Alder Hey Children's Hospital)에서는 최대 21년 동안 사용되어 왔다.
- 이 가이드라인은 표준 참고서인 소아 완화 의학[Paediatric Palliative Medicine (2010)](Hain, 2010)과 2012년판 소아 완화 의학회(Association of Paediatric Palliative Medicine, APPM) 마스터 처방집(Master Formulary)(APPM, 2012)을 포함하여 최근 발간된 영국(UK) 소아 처방집에 의해 보완되었으며, 두 서적 모두 중증 침흘림 관리를 위해 글리코피로니움브롬화물을 권장한다.
- 글리코피로니움브롬화물은 영국(UK)에서 잘 확립되어 있을 뿐만 아니라, 보툴리눔 독소 치료나 수술에 적합하지 않은 침흘림 조절이 필요한 뇌성마비(CP) 환자를 위한 치료 선택지로 네덜란드의 한 집단이 발표한 전문가 권고안에 글리코피로니움브롬화물이 제안되어 있다(Erasmus, 2012).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

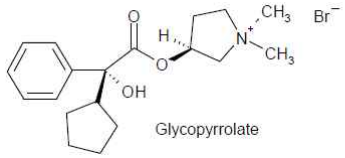
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 글리코피로니움브롬화물

- 명칭: Glycopyrronium Bromide
- 화학명: Pyrrolidinium, 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-,bromide
  또는
  3-Hydroxy-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide α-cyclopentylmandelate
- 분자식: $C_{19}H_{28}BrNO_3$
- 구조식:



and enantiomer

2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 글리코피로니움브롬화물: 유럽약전(EP)에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	갈색유리 바이알, HDPE 마개	기준 내 적합
중간조건시험	30℃/65% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
사용중 안정성시험	25℃/60% RH	갈색유리 바이알, HDPE 마개 LDPE 경구용 투여 시린지 및 어댑터	기준 내 적합
가혹시험	온도, 습도, 가수분해(pH),	노출	API의 주요 분해경로는 가수분해로서, 분해경로에

	산화, 광선		따른 분해산물의 증가 경향 확인됨. 온도, 습도, 빛에 대한 영향은 확인되지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 단회, 반복투여독성(마우스 7일 & 4주, 비글 27주), 국소독성(피부자극), 생식독성에 대한 문헌자료를 제출

4.3 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 기허가 제품인 '명문글리코피롤레이트정' 보다 1일 투여량이 낮으므로 독성시험 자료 제출 대상은 아님(문헌자료는 참고자료로 검토)
- 신청품목은 '소아 및 청소년(만 3세~18세)' 대상 치료제로 발육기 독성시험 자료 제출이 필요하나, 기허가 제품 중 수술 전 타액 분비 감소 등의 목적으로 투여되는 '명문모비눌주사1밀리리터'가 소아(생후 1개월~12세) 용법을 부여받았으며,

- 신청사가 제출한 PSUR(2016.9~2023.9.14.까지 이상사례 누적 요약표) 및 3-17세 소아 87명을 대상으로 안전성·유효성을 평가한 임상시험(SALIVA Study, 투여기간 12주)를 토대로 소아에서 보고된 이상사례가 기존 알려진 글리코피롤레이트의 안전성 프로파일과 유사한 것으로 판단되므로, 발육기 독성시험 자료의 제출은 면제 가능한 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 생체 외 효력시험(무스카린 수용체에 대한 결합 친화성 시험)과 생체 내 효력시험(비글에서 침 분비 억제) 관련 문헌자료 제출

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청품목의 용법·용량에 적절한 생체 내 효력시험자료는 제출되지 않음
- '의약품의 품목허가·신고·심사규정' 제7조 제5호(약리작용에 관한 자료)에 따라 효력시험자료는 임상시험결과로 갈음하고자 함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서(유럽) 제출

- 1상 임상시험결과보고서 1편 및 임상문헌자료 6편

* 4상 임상시험은 EMA 허가 이후에 실시된 임상으로 자료제출증명서에 포함되어 있지 않으나, 동 임상 결과는

과학논문인용색인에 등재된 전문학회지에 게재됨

6.2. 임상시험자료집 개요

1상(PRO/GLY/001)	Cuvposa와 새로운 액상 제제로부터의 글리코피로니움브롬화물의 약물동태 비교평가 - 투여용량: 큐브포사(Cuvposa) 2mg vs 신청품목(시알라나) 2mg	
핵심 임상시험	Zeller et al 2012a	뇌성마비, 정신지체 또는 다른 신경학적 증상 문제와 관련된 심각한 침흘림을 진단 받은 12.2kg 이상의 체중을 가진 3-16세의 소아 및 청소년 32명에서 유효성·안전성 확인(임상시험 기간 8주) - 투여용량: 큐브포사(Cuvposa) 0.15mg/kg(0.05mg/kg tid)
	Zeller et al 2012b	뇌성마비(CP), 정신지체 도는 기타 신경학적 증상과 관련하여 심하게 침을 흘리는 27lb(≒12.3kg) 체중의 3-18세 환자 137명에서 유효성·안전성 확인(임상시험 기간 24주) - 투여용량: 큐브포사(Cuvposa) 0.15mg/kg(0.05mg/kg tid)
	Mier et al 2000	발달 장애가 있으며 과도한(excessive) 성가신(bothersome) 정도의 침흘림증이 있는 어린이 39명(4-19세; 평균 10세)에서 유효성·안전성 확인(임상시험 기간 8주) - 투여용량: 글리코피로니움브롬화물 0.11 mg/kg(범위: 0.04~0.2 mg/kg)
보조적 임상시험	Blasco, 1996	만성 침흘림 환자(4~27세 40명, 평균 연령 12.5세))에서 유효성·안전성 확인(총 70%(28명/40명)의 시험대상자는 8개월에서 4년까지 추적 관찰하면서 장기간 약물치료 받음) - 투여용량: 글리코피로니움브롬화물 0.09 mg/kg(범위: 0.01~0.82 mg/kg)
	Stern, 1997	중등도에서 심각한 침흘림 환자(3~23세 24명, 평균 연령 13.4세)에서 유효성·안전성 확인(임상시험 기간 28개월) - 투여용량: 글리코피로니움브롬화물 0.04~0.1 mg/kg(최대: 0.175 mg/kg)
	Bachrach, 1998	뇌성마비 환자(9개월~20세 41명, 평균 연령 12.5세))에서 유효성·안전성 확인(21명의 환자가 18개월 이상 투여받음) - 투여용량: 글리코피로니움브롬화물 0.051 mg/kg(범위: 0.01~0.14 mg/kg)
4상(PRO/GLY/002)	<Fayoux et al. 2023> 프랑스의 13개 기관에서 3-17세의 연령의 환자 87명을 대상으로, 본 제품의 안전성, 유효성 및 환자의 삶의 질(QoL)에 미치는 영향 평가를 위한 위약 대조, 이중 눈가림 12주, 공개 연장 6개월 - 투여용량: 320ug/mL 글리코피로니움 경구 액제(시알라나) 또는 위약을 1일 3회 투여	

6.3. 생물약제학시험

- 신청사가 제출한 3편의 핵심 임상시험 문헌 중 Zeller et al 2012a와 Zeller et al 2012b는 큐브포사(Cuvposa)의 NDA를 뒷받침하기 위해 수행된 3상 임상시험이었으며, 신청사는 동 임상결과를 신청품목과 연결하기 위해 BA(PRO/GLY/001)를 실시함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[PRO/GLY/001] A two-staged open label, single dose, two period, two-sequence, crossover study to compare the bioavailability of 2mg glycopyrronium bromide from a new oral solution (2mg/ 5mL) (Test Product) with that of 2mg glycopyrronium bromide from Cuvposa® (1mg/5mL) solution (Reference Product) in at least 36 healthy male and female subjects under fasting conditions								
1상	PRO/GLY/001(2014)	Cuvposa와 새로운	공개 단회투여	건강한 지원자	· 시험약: 공복상태에서 치료기간에 2	단회	<약동학> 혈장	<약동학> · 시험약으로부터의 글리코피로니움

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		액상 제제로부터의 글리코피로니움브롬화물의 약물동태학을 비교 평가	2-way 교차시험	66명	mg 글리코피로니움 5 ml의 시험약 (2mg/5ml; BCM Ltd, UK) · 대조약: 공복상태에서 치료기간에 2 mg 글리코피로니움 10 ml의 Cuvposa ® (1mg/5ml; Merz Pharmaceuticals, USA)	(휴약기 7일~ 14일)	<안전성> 신체검사, 심전도, 혈액, 소변검사, 이상반응 평가 등	브롬화물 흡수속도(Cmax) 및 정도(AUCt)는 대조약 Cuvposa 보다 빠르고 컸다. 대조약 대비 시험약의 Cmax는 121.82(105.79~140.27), AUCt는 125.01(109.93~142.17)로 산출되었다. • 안전성: 대조약 및 시험약 모두 양호한 안전성을 보였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신청사가 제출한 3편의 핵심 임상시험 문헌 중 Zeller et al 2012a와 Zeller et al 2012b는 큐브포사(Cuvposa)의 NDA를 뒷받침하기 위해 수행된 3상 임상시험이었으며, 3편의 임상문헌을 통해 글리코피롤레이트가 침흘림 증상 개선에 효과가 있음을 설명함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[**Zeller et al 2012a**] Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions								
3상	Zeller et al 2012a	뇌성마비 및 기타 신경학적 증상과 관련된 문제를 해결하기 위해 글리코피롤레이트 경구액제 (1mg/5ml)의 효능을 평가	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	뇌성마비, 정신지체 또는 다른 신경학적 증상 문제와 관련된 심각한 침흘림을 (clothing damp 5-7 days/week) 진단 받은 12.2kg 이상의 체중을 가진 3~16세의 소아 및 청소년 32명	· 시험약 : Glycopyrrolate oral solution(1 mg/5 mL), Cuvposa(FDA; 2010.7.28. 허가) · 대조약: 위약 · 용법 : 1일 3회 투여(최소 식전 1시간 전이나, 식후 2시간이후에 복용(오전 7-8시, 오후 1-2시, 오후 7-8시))	8주	<유효성> 부모/간병인이 측정한 침하정도(심각도 및 빈도) 변화를 기준으로 한 반응자 비율 <안전성> 신체검사, 혈액, 소변검사, 이상반응 평가 등	<유효성> • 8주째, 글리코피롤레이트 경구액제의 시험군 19명 중 14명(73.7%)과 위약군 17명(17.6%) 중 3 명에서 mTDS점수가 적어도 3점 개선(p=0.0011) • 안전성: 양호한 안전성을 보임
[**Zeller et al 2012b**] Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for maangement of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions								
3상	Zeller	뇌성마비 및 기	무작위배정, 공개	뇌 성 마 비	· 시험약 : Glycopyrrolate oral	24주	<유효성> 부모/간병인에	<유효성> • 24주차 방문시, 환자의

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	et al 2012b	타 신경학적 증상과 관련된 만성 중등도-중증도 침하 소아환자에서 24주 동안 글리코피롤레이트 경구 액제 1mg/5ml의 안전성과 유효성을 평가		(CP), 정신지체 도는 기타 신경학적 증상과 관련하여 심하게 침을 흘리는 27lb(≒ 12.3kg) 체중의 3-18세 환자 137명	solution(1 mg/5 mL), Cuvposa(FDA; 2010.7.28. 허가) · 용법 : 초기 시작용량은 1일 3회 0.02mg/kg이었고, 최적의 유지용량 또는 0.1mg/kg의 최대 용량으로 4주간 (5-7일마다) 0.02mg/kg의 증량으로 투약하고, 1일 3회 3mg을 초과하지 않도록 하였다.		의해 평가된 기저값에서 24주까지의 mTDS 변화 <안전성> 신체검사, 혈액, 소변검사, 이상반응 평가 등	52.3%(95% CI: 43.7-60.9)는 기준선으로부터 mTDS가 적어도 3포인트 감소 • 안전성: 양호한 안전성을 보임
[**Mier et al 2000**] Treatment of Sialorrhea with Glycopyrrolate A Double-blind, Dose-Ranging Study								
2상	Mier et al 2000	침흘림증(sialorrhea)의 발달장애가 있는 어린이 치료에서 글리코피롤레이트의 안전성과 유효성을 평가(적정 용량 결정)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	발달 장애가 있으며 과도한(excessive) 성가신(botherso me) 정도의 침흘림증이 있는 어린이 39명(4-19세; 평균 10세)	· 시험약 : 캡슐화된 Robinul tablets (FDA; ROBINUL(glycopyrrolate 1mg) tablets, A-H. ROBINS COMPANY, '75.12.17. 허가) · 대조약: 위약 · 용법 : 1일 3회 투여 시작용량: 0.6mg 증가용량/주: 1.2mg, 1.8mg, 2.4mg	8주	<유효성> 부모가 측정한 침하정도(심각도 및 빈도)변화를 기준으로 한 반응자 비율 <안전성> 신체검사, 혈액, 소변검사, 이상반응 평가 등	<유효성> • 용량 비례적 개선 효과 관찰 - 4점 이상의 침상개선 0.6mg/주 : 12% 1.2mg/주 : 38% 1.8mg/주 : 54% 2.4mg/주 : 81% • 안전성: 양호한 안전성을 보임

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[PRO/GLY/002] Double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial comparing the efficacy and safety of Sialanar® plus oral rehabilitation against placebo plus oral rehabilitation for chIldren and adolescents with severe sialorrhoea and neurodisabilities								
4상	PRO/GLY/002 (2023)	소아를 위해 고안된 320ug/mL 글리코피로니움 경구제제의 유	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	3-17세의 만성 신경장애(뇌성마비, 엔젤만 증후군,	· 시험약 : Glycopyrrolate oral solution(1 mg/5 mL), Cuvposa(FDA; 2010.7.28. 허가)	12주	<유효성> 침흘림 영향척도(DIS) 총점 변화량	<유효성> • 베이스라인 대비 84일차에 DIS(Drooling Impact Scale, 침흘림 영향 척도) 점수 변화 - 시험약 -29.5(-44.5, 0) vs 위약

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		효성, 안전성, 삶의 질(QoL)에 미치는 영향을 평가		레트 증후군, 뇌전증, 근 위 축 성 측 삭 경 화증, 뇌병증, 지적 장애), 중증 침흘림 환자 87명	· 대조약: 위약 · 용법 : 1일 3회 투여 시작 용량은 약 12.8μg/kg으로 하여 7일마다 용량 증량 (신청 용법·용량과 동일)		<안전성> 신체검사, 혈액, 소변검사, 이상반응 평가 등	- 1(-16, 5), p〈0.001 • 안전성: 양호한 안전성을 보임

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 소아와 성인 대상으로 실시된 3편의 임상문헌을 통해 글리코피롤레이트가 침흘림 증상 개선 효과가 있음을 추가 설명

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 수집된 안전성 정보('22.09.15~'24.09.14) 제출하였으며, 동 기간동안 수집된 안전성 정보는 이미 예상된 이상반응이었으며, 시판 후 경험에서 새롭게 수집된 안전성 우려사항은 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청사는 3편의 핵심 임상문헌과 3편의 보조적 임상문헌을 제출하였으며, 핵심 임상문헌은 CUVPOSA(glycopyrrolate) oral solution과 ROBINUL(glycopyrrolate 1mg) 정제로 실시된 임상으로 글리코피롤레이트 제제가 만성 신경 질환이 있는 3세~19세 소아 및 청소년의 중증 침흘림 개선을 확인할 수 있었음

- 신청사는 신청품목과 큐브포사(Cuvposa)와의 BA 임상시험(PRO/GLY/001)을 통해 신청품목과 해당 임상문헌과의 결과를 연결하였으며, BA 임상결과를 토대로 설정한 용법용량으로 4상 임상시험(PRO/GLY/002)을 실시하였고, 4상 임상시험에서 신청품목을 투여 시에도 중증 침흘림이 개선됨을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청사는 3편의 핵심 임상문헌에서 보고된 이상사례를 분석해옴. 임상문헌 및 4상 임상시험 안전성 결과에서 확인된 신청품목의 주요 이상사례는 항콜린제의 알려진 이상사례와 일치함(변비, 소변 정체, 구강 건조 등)

- 임상문헌 결과를 토대로 용량이 증가함에 따라 이상사례 빈도가 증가함을 확인할 수 있었으며, 4상 임상시험 결과에서 용량과의 관련성은 제출되지 않았으나, 투여 용량을 토대로 대다수의 환자가 투여레벨 5까지 증량한 것으로 판단되므로 신청품목의 내약성은 우수한 것으로 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 항콜린성 약물인 글리코피로니움브롬화물(GP)은 중증 침흘림의 관리를 위한 치료 약제로서 용인되어 왔고 현재까지 공개된 모든 영국(UK) 치료 가이드라인에서 치료 방안으로 제시되어 있으며(m1.5.1) 영국(UK), 독일 및 네덜란드(NL)를 포함한 여러 국가의 처방집에서 글리코피로니움브롬화물(GP)은 중증 침흘림의 관리에 권장된다.
- 신경학적 장애가 있는 3세 이상 18세 미만의 소아 및 청소년의 중증 침흘림(중증 만성 침흘림) 대증 치료에 있어서 시알라나의 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일은 적절하게 규명되었다. 기저 질병이 있는 소아 모집단에서의 장

기 사용에 대한 안전성 프로파일을 뒷받침하는 데이터를 이용할 수 있다. 연령, 장기 사용, 심혈관계 영향, 발달 영향, 소변 정체 및 중추신경계(CNS) 영향의 위해성은 잘 파악되고 규명되어 있으며 지난 10년 넘게 축적된 임상 현장의 증거[임상시험 연구 데이터 링크(CPRD)]는 중증 침흘림이 이 집단에서 글리코피로니움브롬화물(GP)로 적절하게 관리됨을 보여준다. 제품 라벨에 제안한 금기사항, 경고 및 예방 수칙은 모든 알려진 데이터와 현행 임상 현장을 반영한다.

- 중등증 내지 중증의 병리학적 침흘림으로 인해 심하게 고통받는 소아의 치료에 대한 유익성은 위해성보다 크다고 간주된다. 왜냐하면 이러한 위해성은 임상시험 연구 데이터 링크(CPRD) 데이터베이스 등에서 잘 알려져 있고 일관되게 관찰되며 명확한 환자 정보에 기반하여 및 처방자와 보호자 간 논의를 통해 (필요에 따라 하향 적정 또는 치료 중단을 통해) 관리 가능하기 때문이다. 유효성과 부작용 간 균형을 달성하도록 체중에 기반하여 시작 용량부터 시작해 4주에 걸쳐 매주 단위로 용량을 증가하는 점진적 적정은 소아를 무력화하는(disabling) 중증 침흘림에 대한 안전하고 효과적인 치료를 가능하게 하며, 유럽 연합(EU) 내에서 필요한 치료를 허가된 경로로 제공할 수 있다는 점에서 환자의 삶의 질(QoL) 개선을 비롯한 전반적 유익성을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 회사가 제출한 임상문헌 중 Zeller et al의 2편은 FDA에서 큐브포사(Cuvposa) 허가의 근거가 된 임상이었으며, 신청사는 신청품목과 큐브포사(Cuvposa)와의 BA(PRO/GLY/001)를 실시하고, BA 임상시험 결과를 근거로 신청품목의 용법·용량을 설정함

  - EMA Assessment report를 참고할 때, EMA는 문헌 결과만으로 안전성 유효성을 평가하였으며, BA 임상시험 결과를 토대로 설정한 용법·용량을 타당한 것으로 평가했음을 확인할 수 있음

- 신청사는 EMA 허가 이후에 신청 효능·효과 및 용법·용량에 따른 4상 임상시험을 실시하였으며, 동 임상에서 위약 대비 '중증 침흘림'의 증상 개선을 평가함(동 임상시험의 IMP인 Sialanar®의 Composition과 Manufacturing company가 국내 신청사항과 동일함)

  - 큐브포사(Cuvposa) 임상 문헌에서는 유효성을 mTDS로 평가하였고, 신청품목 4상 임상시험에서는 DIS로 평가하여 직접적인 효과 비교는 어려우나, 임상 문헌과 신청품목의 4상 임상시험에서 위약군 대비 유의한 침흘림 증상 개선이 확인되며, 안전성은 큐브포사(Cuvposa)와 유사한 것으로 판단되므로,

  - 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정가능한 것을 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가(2016.09.15.) : Sialanar 320 ug/ml oral solution(400ug glycopyrronium bromide)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 명문글리코피롤레이트정(글리코피롤레이트), 명문모비눌주사1밀리리터(글리코피롤레이트)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)비씨월드헬스케어	허가일	2025-08-08
제품명	시알라나액 (글리코피로니움브롬화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (Ver 1.2)
주성분 및 함량	100밀리리터 중 글리코피로니움브롬화물 40밀리그램		
효능·효과	만성 신경 질환이 있는 소아(3세 ~ 18세 미만)의 중증 타액 분비(만성 중증 침흘림) 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 없음	- 해당사항 없음	- 해당사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 투약 오류로 인한 항콜린제 부작용(변비, 소변정체, 폐렴, 고열 위험, 심장 질환, 충치, CNS 효과)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료, 환자용 사용설명서
3. 부족정보		
- 24주 이상의 장기 사용 시 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서