[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020-07-31	접수번호	20200157932
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		부광약품(주)		
제 품 명		부광메티마졸정2.5밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		메티마졸		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제/2.5mg		
신청 사항	효능효과	1. 갑상선기능항진증 2. 아전 갑상선 절제술과 방사선 요오드 요법을 시행하려고 하는 갑상선기능항진증		
	용법용량	1. 성인 : 메티마졸로서 1일 초기량을 경증인 경우에는 15mg, 중등도인 경우에는 30-40mg, 중증인 경우에는 60mg을 8시간 간격으로 1일 3회 분할 경구투여한다. 기능항진이 소실함에 따라 유지용량으로는 1일 5-15mg을 1-2회 분할 투여한다. 2. 소아 : 이 약으로서 1일 초기량은 체중 kg당 0.4mg을 8시간 간격으로 1일 3회 분할 투여하며, 기능항진이 소실함에 따라 유지량으로는 초기량의 1/2을 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.01.20.		
	효능·효과	신청사항과 동일		
	용법·용량	신청사항과 동일		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월		
	허가조건	해당사항 없음		
국외 허가현황		-		

허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김성란 주무관
심사부서	종양항생약품과, 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 지정은 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장 신보람 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장 (기시) 이희진 주무관, 강진욱 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 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

1. 갑상선기능항진증

2. 아전 갑상선 절제술과 방사선 요오드 요법을 시행하려고 하는 갑상선기능항진증

○ 용법·용량

1. 성인 : 메티마졸로서 1일 초기량을 경증인 경우에는 15mg, 중등도인 경우에는 30-40mg, 중증인 경우에는 60mg을 8시간 간격으로 1일 3회 분할 경구투여한다. 기능항진이 소실함에 따라 유지용량으로는 1일 5-15mg을 1-2회 분할 투여한다.

2. 소아 : 이 약으로서 1일 초기량은 체중 kg당 0.4mg을 8시간 간격으로 1일 3회 분할 투여하며, 기능항진이 소실함에 따라 유지량으로는 초기량의 1/2을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항 : 붙임2 참조

○ 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

○ 2020.07.31. 민원 접수	민원인 → 융복합혁신제품지원단
○ 2020.08.06. 협의 의뢰	융복합혁신제품지원단 → 종양약품과
○ 2020.08.06. 검토 의뢰	종양약품과 → 소화계약품과
○ 2020.09.03. 검토 의뢰	종양항생약품과 → 약효동등성과
○ 2020.09.25. 검토 회신	약효동등성과 → 종양항생약품과
○ 2020.10.07. 검토 회신	첨단의약품품질심사과 → 종양항생약품과
○ 2020.10.08. 협의 회신	종양항생약품과 → 허가총괄담당관
○ 2020.10.13. 보완 요청	-
○ 2020.12.21. 보완 자료 제출	-
○ 2020.12.21. 협의 의뢰	허가총괄담당관 → 종양항생약품과
○ 2020.12.22. 검토 의뢰	종양항생약품과 → 첨단의약품품질심사과
○ 2021.01.08. 검토 회신	첨단의약품품질심사과 → 종양항생약품과
○ 2020.01.12. 협의 회신	종양항생약품과 → 허가총괄담당관

[붙임 1] 안전성·유효성 등 심사 결과

[붙임 2] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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 기허가된 자사의 부광메티마졸 5밀리그램을 새로운 용량(2.5mg)으로 개발한 품목으로, 두 제제간의 비교용출시험자료를 통하여 동등함을 입증하였으므로 5mg 정제와 동등한 안전성·유효성을 나타낼 것으로 사료되어 적합함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 부광메티마졸정2.5밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 243 갑상선, 부갑상선호르몬제
- 약리작용 기전 : 갑상선호르몬 생성 저해

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가된 부광메티마졸정5밀리그램의 저함량 제형(2.5밀리그램)으로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 부광메티마졸정5밀리그램과 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

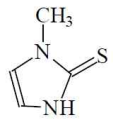
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 메티마졸

- 일반명: Methimazole
- 분자식: $C_4H_6N_2S$
- 구조식: 

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 미국약전 '메티마졸'항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 미국약전 '메티마졸정'항에 따름

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE, LDPE)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합, 유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 실온(1~30℃)에서 보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 6개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」 [별표1] 주4. 환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료로 4,5,6의 자료를 갈음할 수 있다.
- 기존 부광메티마졸정5mg과의 비교용출시험자료로 갈음
- 약효동등성과 검토결과 적합회신함(약효동등성과-4846)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 확인되지 않음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가된 부광메티마졸정5밀리그램과 동일함

[붙임 2] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 무과립구증, 백혈구감소증 및 혈소판감소증 환자
2) 이 약에 과민증 환자
3) 수유부
4) 메티마졸(티아마졸) 또는 전구체인 카르비마졸 투여 후 급성 췌장염의 병력이 있는 환자
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 간장애 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
3) 기타의 혈액장애 환자

3. 부작용
1) 혈액 : 때때로 무과립구증, 백혈구감소증, 저프로트롬빈혈증, 제7인자 결핍증, 혈소판감소증, 혈소판감소성 자반병, 재생불량성 빈혈의 발현 유무를 충분히 관찰하며 이상이 인정되는 경우에 투여를 중지한다.
2) 간장 : 드물게 간장애, 담즙울체성 간염, 황달이 나타날 수 있다. 간기능 이상이 나타날 경우 투여를 중지한다.
3) 피부 : 때때로 모발의 탈락, 피부 색소침착, 가려움, 홍반 등이 나타날 수 있다.
4) 소화기계 : 구역, 구토, 설사, 식욕부진, 상복부 통증・불쾌감, 급성 췌장염이 나타날 수 있다.
5) 중추신경계 : 두통, 어지러움, 말초신경이상, 권태, 졸음이 나타날 수 있다.
6) 과민증 : 가려움, 발진, 두드러기, 발열 등이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나면 다른 액제로 바꾼다. 경증일 경우 항히스타민제를 병용하고 경과를 관찰하면서 신중히 투여한다.
7) 과량투여 : 갑상선종, 갑상선기능저하증, 무과립구증, 간염, 박탈성 피부염, 신경염, 중추신경의 자극 또는 억제, 동맥주위염, 루푸스(lupus)성 증후군이 나타날 수 있다.
8) 인슐린 자가면역 증후군 : 저혈당성 혼수가 나타날 수 있다.
9) 기타 : 때때로 림프절 종대, 관절통, 근육통, 타액선 비대, 부종, 약물열(drug fever), 감각이상, 미각소실, 드물게 신장염 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적주의
1) 이 약 투여 후 인후통, 전신권태, 피부 발적, 발열, 두통, 불쾌감과 같은 무과립구증이 나타나면 즉시 의사에게 알린다. 또한 백혈구감소증, 혈소판감소증, 재생불량성 빈혈 (범혈구 감소증), 간염 또는 박탈성 피부염이 나타날 수 있으며 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 골수 기능 및 백혈구 수를 검사한다.
2) 이 약 투여로 인해 드물게 전격성(fulminant) 간염, 간성 괴사, 뇌병증 및 사망이 나타날 수 있다. 식욕부진, 가려움, 우(右)상복부 통증과 같은 간기능 장애가 나타나면 즉시 간기능 검사를 하여 트란스아미나제 수치가 정상 상한치의 세 배를 초과할 경우에 투여를 중지한다.
3) 이 약은 갑상선 기능 저하증 및 출혈을 일으킬 수 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 특히 수술 전에 프로트롬빈 시간을 모니터링하며 주기적으로 갑상선 기능 검사를 하여 TSH의 상승이 나타나면 투여량을 감소한다.
4) 시판 후 보고에서 메티마졸(티아마졸) 또는 전구체인 카르비마졸을 투여 받은 환자에서 급성

췌장염이 있었다. 급성 췌장염 발생 시 즉시 메티마졸을 중단해야 한다. 메티마졸은 메티마졸(티아마졸) 또는 전구체인 카르비마졸 투여 후 급성 췌장염의 병력이 있는 환자에게 투여해서는 안된다. 재투여는 짧은 시간 안에 급성 췌장염의 재발을 야기할 수 있다.
5) 임신 가능성이 있는 여성은 치료기간 동안 효과적으로 피임해야 한다. 임신한 여성에서 메티마졸의 사용은 개인적인 유익성-위해성을 고려해야 한다. 만약 임신기간 동안 메티마졸을 사용한다면 추가적인 갑상선호르몬 투여 없이 최소 유효 용량으로 투여해야 한다. 임부, 태아 및 신생아의 면밀한 관찰이 요구된다.('6. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

5. 상호작용
이 약은 항비타민K 작용이 있으므로 항응고제와 병용투여시 항응고제의 효력이 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약 투여 중에는 임신하지 않도록 주의하며 부득이 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게 투여시 용법, 용량에 주의하고 가능한 소량을 투여한다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료기간 동안 효과적으로 피임해야 한다.
2) 태아에 갑상선종, 갑상선기능억제를 일으킬 수 있고 임신중 이 약을 투여 받은 여성에서 태어난 영아에서 드물게 두피결손을 비롯한 피부 무형성증이 나타날 수 있다.
3) 신생아에서 출생 후 일시적인 갑상선기능억제 또는 그 후 갑상선기능항진이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한다.
4) 임부의 갑상선기능항진증은 임부 및 태아의 심각한 합병증 발생 예방을 위해 적절히 치료해야 한다. 역학 연구 및 자발 보고에 따르면 메티마졸은 임신기간 동안 특히 임신 초기(14주) 및 고용량 투여 시 선천성 기형 유발이 의심된다. 보고된 기형은 선천성 피부 무형성, 두개안면 기형(후비공 폐쇄; 안면기형), 배꼽탈장, 식도폐쇄증, 배꼽창자간막관 기형, 심실사이막결손이 포함된다. 메티마졸은 임신기간 동안 개인적인 유익성-위해성 평가 후에 추가적인 갑상선호르몬 투여 없이 최소 유효 용량으로 투여해야 한다. 만약 임신기간 동안 메티마졸을 사용해야 한다면 임부, 태아 및 신생아의 면밀한 관찰이 요구된다.('4. 일반적 주의'항 참조)
5) 이 약은 유즙으로 이행되어 영아의 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 구역, 구토, 상복부 불쾌감, 두통, 발열, 관절통, 가려움, 부종, 재생불량성 빈혈 (범혈구감소증) 또는 무과립구증이 나타날 수 있다. 드물게 간염, 신증후군, 박탈성 피부염, 신경병증, 중추신경의 자극 또는 억제가 나타날 수 있다. 이 약의 평균 치사량과 독성 및 사망과 관련있는 생체내 농도에 대한 정보는 알려져 있지 않다.
2) 처치 : 약용탄 또는 구토, 위세척 등을 이용하여 이 약의 위장관 흡수를 감소시킬 수 있다. 반복적인 약용탄의 사용과 추가적으로 위세척을 실시하면 흡수된 약물을 더 빨리 제거할 수 있다. 이 때 환자의 기도와 환기, 관류를 방해하지 않도록 주의한다. 환자의 활력징후, 혈액가스, 혈청 전해질 등에 대해 정확하게 모니터링하며 허용한계치를 유지한다.

8. 기타
2년 간의 연구에서 이 약을 랫트에 1일 체중 kg당 0.5, 3, 18mg [표면적으로 비교해 본 경우 사람의 최대 유지 용량(15mg/일)의 0.3, 2, 12배에 해당함]을 투여한 경우에, 1일 체중 kg당 3mg과 18mg의 투여량에서 갑상선 과형성, 갑상선종 및 갑상선암이 나타났다.