안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012 년 08 월 30 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)비씨월드제약	② 문서번호	20120034034(2012.3.21.)
③ 제 품 명	그라트릴오디정 (그라니세트론염산염)	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 □ 수입 ■ 제조판매 ■ 분류번호 (235, 최토제, 진토제)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

이 약 1정(80.0mg) 중,

배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위
주성분	그라니세트론염산염	그라니세트론으로서 1mg	EP	1.12	밀리그램
부형제	프로솔브오디티		별규	55.54	밀리그램
부형제	미결정셀룰로오스		KP	7.94	밀리그램
감미제	아스파탐		NF	1.00	밀리그램
감미제	아세설팜칼륨		EP	1.20	밀리그램
착향제	바나나향코튼		별규	0.80	밀리그램
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스		KP	6.20	밀리그램
붕해제	크로스포비돈		NF	5.20	밀리그램
활택제	스테아르산칼슘		KP	1.00	밀리그램

⑥ 성 상	흰색의 사각형 구강붕해정
⑦ 신청효능·효과	화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역 및 구토
⑧ 신청용법·용량	1. 성인 1) 화학요법 화학요법을 받는 동안 (화학요법 치료 후 최대 일주일까지) 1회 1정, 1일 2회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용, 또는 1회 2정, 1일 1회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용하도록 한다. 초회용량은 화학요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	9mg을 초과하지 말아야 한다. 2) 방사선요법 방사선요법을 받는 동안 1회 2정, 1일 1회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용한다. 초회용량은 방사선요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다. 2. 고령자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다. 3. 신장애 및 간장애 환자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 24개월, 밀폐용기, 실온보관(1-30℃)
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	-
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30) [별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) ※ 그라니세트론(염산염): 의동확보고시 수재 성분(별표 2. 고가의약품 81)
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1. 안유단독 생동결과보고서 적합 회신 : 약효동등성과-2631(2011.12.21.)호
2. 안유단독 생동계획서 적합 회신 : 약효동등성과-1149(2011.05.20.)호
   소화계약품과-668(2011.06.03.)호

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 그라트릴오디정, (주)비씨월드제약

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것.

※1일 허용량제한

아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정(가능한한 최소량 사용)할 것.
60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약과 관련된 물질에 의하여 과민반응을 나타내는 환자
2) 이 약은 유당이 포함되어 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 하부 장운동을 억제시킬 수 있으므로, 아급성의 장폐색의 징후가 있는 환자의 경우에는 투여 후에 주의깊게 관찰해야 한다.
2) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있다. 그러므로 심장관련 동반질환, 심장독성 화학요법 및/또는 전해질 이상을 수반하는 환자는 주의해야 한다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 내약성이 양호하였으며 의식상태에 유해효과를 나타낸다는 증거는 발견되지 않았다.
2) 이 계열에 속하는 다른 약물에서 보고된 바와 같이 두통과 변비가 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응이나 대부분의 경우 경미하거나 중등도였다.
3) 임상시험에서 간 transaminase치의 일과성 증가가 관찰되었으나 정상범위내였다. 전신적 증상으로 열 및 오한을 포함하는 인플루엔자유사증상이 때때로 발생하였다.
4) 아주 드물게 과민성 반응(때로는 중증의 반응(예 : 아나필락시스)) 및 경미한 피부발적을 포함한 기타 알레르기 반응이 보고 된 바 있다. 발진, 부종/안면부종이 매우 드물게 보고되었다.

5) 저혈압, 심장 부정맥 등과 같은 중증 이상반응이 단독으로 보고되었다.
6) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다.
7) 2년간의 발암성 시험자료에 의하면 암수의 마우스와 랫트에게 이 약 50mg/kg을 투여했을 때(랫트는 59주째에 1일 25mg/kg로 감량) 간세포암종 및 선종의 증가가 나타났다. 간세포신생물의 증가는 5mg/kg을 투여한 수컷의 랫트에서도 관찰되었다. 양자 모두 저용량투여군(1mg/kg)에서는 약물에 의한 간세포신생물의 형성이 관찰되지 않았다.
8) 수종의 in vivo 및 in vitro 시험결과 포유동물세포에 대해 유전자 독성을 나타내지 않는다.
9) 국내 시판 후 조사결과(조사증례수 : 주사제:3,006명, 정제:609명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 설사, 구역, 구토, 발열, 딸꾹질
10) 해외 400만명 이상 환자에서 보고된 시판 후 조사의 안전성 정보는 임상시험 안전성 정보와 일관되었다.

5. 일반적 주의
1) 이 약이 운전 능력이나 기계조작에 미치는 영향에 관한 데이터는 없다. 이 약과의 관련성은 밝혀지지 않았으나, 임상시험 중 기면증이 때때로 보고되었으므로 주의해야 한다.

6. 상호작용
1) 건강한 피험자를 대상으로 한 시험결과 이 약과 cimetidine 또는 lorazepam간의 상호작용은 나타나지 않았다.
2) 임상시험에서 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.
3) 마취된 환자를 대상으로 특정 약물 상호작용에 대해 시험된 바는 없으나, 이 약은 통상적으로 투여되는 마취, 진통제와 병용시 안전하였다. 또한, in vitro사람 간효소 시험에 의하면 cytochromeP450의 아계열인 3A4(주로 마약성 진통제 중 일부의 대사에 관여함)는 이 약물에 의해 변화되지 않았다.
4) 화학요법 전 정맥 투여된 덱사메타손에 의해 이 약의 효능이 강화될 수 있다.
5) In-Vitro 시험에서 카이트릴의 대사는 케토코나졸에 의해 억제되었다. 이는 Cytochrome P450 3A 동종효소가 관여됨을 암시한다.
6) 벤조디아제핀계열 약물, 신경이완제, 항궤양용제 등 항구토제와 흔히 병용되는 약물을 복용한 환자에서 이 약은 안전하였다. 이와 유사하게, 구토유발성 세포증식억제제와의 상호작용은 관찰되지 않았다.
7) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있다.

7. 임산부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물시험에서는 기형발생효과는 나타나지 않았으나 임신한 사람에게 투여한 경험이 없으므로 불가피한 임상적 이유가 있는 경우가 아니면 사용해서는 안된다.
2) 이 약이 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 따라서 치료기간 중에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

12세 이하 소아에 대한 적절한 용법에 관련된 자료는 충분하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여의 경우에는 대증요법을 실시해야 한다. 권장량의 10배를 투여 받았던 한 환자의 경우 가벼운 두통이 있었으나 다른 후유증은 관찰되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

□ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) [별표 1] Ⅱ. 자료제출 의약품. 7. 새로운 제형

의약품		기원	물리화학적 성질	안정성				독성						약리			임상		외국현황	국내현황
				원료		제제		단회	반복	유전	생식	발암	기타	효력	일반약리	ADME	임상	가교		
				장기 or 가속	가혹	장기 or 가속	가혹													
	자료제출	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
	제출여부	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×

○ 제출자료 목록

1. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

5) 생물학적동등성시험결과보고서

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 생물학적동등성시험 결과, 시험약(구강붕해정)과 대조약(필름코팅정)이 동등함을 확인하였고, 시험약(구강붕해정)은 구강 내에서 거의 흡수되지 않는 것으로 판단됨

1. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역 및 구토

- 신청 용법·용량 :

1. 성인 1) 화학요법 화학요법을 받는 동안 (화학요법 치료 후 최대 일주일까지) 1회 1정, 1일 2회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용, 또는 1회 2정, 1일 1회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용하도록 한다. 초회용량은 화학요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야

한다.

2) 방사선요법
방사선요법을 받는 동안 1회 2정, 1일 1회를 혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용한다.
초회용량은 방사선요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다.

2. 고령자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다.

3. 신장애 및 간장애 환자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다.

1.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

1.1.1. 개요

• 생물학적동등성시험자료 제출

•기본시험내용

- 의약품
  시험약 : 그라트릴오디정 ((주)비씨월드제약, 제조번호 : BCT1041), 구강붕해정
  대조약 : 카이트릴정 1밀리그램 ((주)한국로슈, 제조번호 : B1083), 필름코팅정

- 투여방법
  시험약 : 공복 시 1정을 혀 위에 놓고 수초내 녹으면 삼켜 물 없이 복용
  대조약 : 공복 시 1정을 물 240mL와 함께 경구 투약

- 채혈시간 : 0, 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 hr (총 15시점)

- 피험자 : 40명(군당 20명) 참여하여 36명 완료

- 결과

	시험약	대조약	동등성
Cmax (ng/mL)	2.75±1.07	2.94±1.10	0.8628≤δ≤0.9862
AUC (ng·hr/mL)	23.36±15.67	23.93±16.14	0.8585≤δ≤1.0358

- 분석
a. 시험물질: Granisetron. IS : ondansetron
b. 조건 : LC/MS/MS 재단백
c. 검량선 : 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 ng/mL

1.1.2. 검토의견

• 신청 효능·효과 및 용법·용량 타당함

• 생물학적동등성시험 결과 동등함을 확인함
• 대조약(필름코팅정) 및 시험약(구강붕해정)의 투약 후 평균 혈중 농도 및 Cmax 대비 %값을 비교한 결과, 10분에는 시험약의 경우 0.4%, 대조약의 경우 0%였으며 15분에는 시험약의 경우 3.0%, 대조약의 경우 0.4%로 두 제제 모두 평균 혈중 농도가 Cmax 대비 5% 미만임. 또한 30분에서의 Cmax 대비 %값은 시험약과 대조약이 각각 27.2%, 20.7%로 서로 유사한 패턴으로 혈중 농도가 증가함. 이를 통해 시험약(구강붕해정)은 구강 내에서 거의 흡수되지 않는 것으로 판단됨.

	5분	10분	15분	30분
시험약(구강붕해정) 농도 평균	0	0.011	0.080	0.749
Cmax(2.75 ng/mL) 대비 %	0	0.4	3.0	27.2
대조약(필름코팅정) 농도 평균	0	0.000	0.011	0.609
Cmax(2.94 ng/mL) 대비 %	0	0	0.4	20.7

2. 안정성에 관한 자료

2.1. 장기보존시험

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	보존기간
장기	25	60	0, 3, 6, 9, 12개월

2.2. 가속보존시험

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	보존기간
가속	40	75	0, 3, 6개월

3. 국내 유사제품과의 비교

품명	그라트릴정	카이트릴정1밀리그램
회사명	(주)비씨월드제약	(주)한국로슈
주성분 및 함량	1정(80.0mg) 중 그라니세트론염산염 1.12mg (그라니세트론으로서 1mg)	1정(103.0mg) 중 그라니세트론염산염 1.1mg (그라니세트론으로서 1mg)
성상	흰색의 사각형 구강붕해정	양면이 볼록한 삼각형의 흰색 필름코팅정
저장방법	밀폐용기, 실온보관, 제조일로부터 3개월	밀폐용기, 실온보관, 제조일로부터 60개월
효능효과	화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역및 구토	화학요법, 방사선요법에 의해 유발되는 구역및 구토
용법용량	1. 성인 1) 화학요법 화학요법을 받는 동안 (화학요법 치료 후 최대 일주일까지) 1회 1정, 1일 2회를 **혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용**, 또는 1회 2정, 1일 1회를 **혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용하도록 한다**. 초회용량은 화학요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다. 2) 방사선요법 방사선요법을 받는 동안 1회 2정, 1일 1회를 **혀 위에 놓고 붕해되면 물 없이 복용한다.** 초회용량은 방사선요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다. 2. 고령자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다. 3. 신장애 및 간장애 환자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다.	1. 성인 1) 화학요법 화학요법을 받는 동안 (화학요법 치료 후 최대 일주일까지) 1회 1정, 1일 2회 **투여하거나**, 또는 1회 2정, 1일 1회 **투여 한다.** 초회용량은 화학요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다. 2) 방사선요법 방사선요법을 받는 동안 1회 2정, 1일 1회 **투여 한다.** 초회용량은 방사선요법을 시작하기 전 1시간 이내에 투여하며, 1일 최대용량은 9mg을 초과하지 말아야 한다. 2. 고령자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다. 3. 신장애 및 간장애 환자 : 특별한 용법·용량의 변경은 필요치 않다.
사용상의 주의사항	**1. 경고** **1) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는**	

	투여하지 말 것. **※1일 허용량제한** **아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정 (가능한한 최소량 사용)할 것.** **60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g** **2.** 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 및 이 약과 관련된 물질에 의하여 과민반응을 나타내는 환자 **2) 이 약은 유당이 포함되어 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.** **3.** 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 이 약은 하부 장운동을 억제시킬 수 있으므로, 아급성의 장폐색의 징후가 있는 환자의 경우에는 투여 후에 주의깊게 관찰해야 한다. 2) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있다. 그러므로 심장관련 동반질환, 심장독성 화학요법 및/또는 전해질 이상을 수반하는 환자는 주의해야 한다. **4.** 이상반응 1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 내약성이 양호하였으며	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 및 이 약과 관련된 물질에 의하여 과민반응을 나타내는 환자 2) 유당이 포함되어 있으므로, 갈락토오스 불내성의 유전적 소인이 있는 환자(Lapp Lactase 결핍증, 글루코스-갈락토오스 흡수장애)는 이 약을 복용해서는 안된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 이 약은 하부 장운동을 억제시킬 수 있으므로, 아급성의 장폐색의 징후가 있는 환자의 경우에는 투여 후에 주의깊게 관찰해야 한다. 2) 다른 5-HT_3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있다. 그러므로 심장관련 동반질환, 심장독성 화학요법 및/또는 전해질 이상을 수반하는 환자는 주의해야 한다. 3. 이상반응 1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 내약성이 양호하였으며 의식

	의식상태에 유해효과를 나타낸다는 증거는 발견되지 않았다. 2) 이 계열에 속하는 다른 약물에서 보고된 바와 같이 두통과 변비가 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응이나 대부분의 경우 경미하거나 중등도였다. 3) 임상시험에서 간 transaminase치의 일과성 증가가 관찰되었으나 정상범위내였다. 전신적 증상으로 열 및 오한을 포함하는 인플루엔자유사증상이 때때로 발생하였다. 4) 아주 드물게 과민성 반응(때로는 중증의 반응(예 : 아나필락시스)) 및 경미한 피부발적을 포함한 기타 알레르기 반응이 보고 된 바 있다. 발진, 부종/안면부종이 매우 드물게 보고되었다. 5) 저혈압, 심장 부정맥 등과 같은 중증 이상반응이 단독으로 보고되었다. 6) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 7) 2년간의 발암성 시험자료에 의하면 암수의 마우스와 랫트에게 이 약 50mg/kg을 투여했을 때(랫트는 59주째에 1일 25mg/kg로 감량) 간세포암종 및 선종의 증가가 나타났다. 간세포신생물의 증가는 5mg/kg을 투여한 수컷의 랫트에서도 관찰되었다. 양자 모두 저용량투여군(1mg/kg)에서는 약물에 의한 간세포신생물의 형성이 관찰되지 않았다. 8) 수종의 in vivo 및 in vitro 시험결과 포유동물세포에 대해 유전자 독성을 나타내지 않는다. 9) 국내 시판 후 조사결과(조사증례수 : 주사제:3,006명, 정제:609명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 설사, 구역, 구토, 발열, 딸꾹질	상태에 유해효과를 나타낸다는 증거는 발견되지 않았다. 2) 이 계열에 속하는 다른 약물에서 보고된 바와 같이 두통과 변비가 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응이나 대부분의 경우 경미하거나 중등도였다. 3) 임상시험에서 간 transaminase치의 일과성 증가가 관찰되었으나 정상범위내였다. 전신적 증상으로 열 및 오한을 포함하는 인플루엔자유사증상이 때때로 발생하였다. 4) 아주 드물게 과민성 반응(때로는 중증의 반응(예 : 아나필락시스)) 및 경미한 피부발적을 포함한 기타 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 발진, 부종/안면부종이 매우 드물게 보고되었다. 5) 저혈압, 심장 부정맥 등과 같은 중증 이상반응이 단독으로 보고되었다. 6) 다른 5-HT_3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 7) 2년간의 발암성 시험자료에 의하면 암수의 마우스와 랫트에게 이 약 50mg/kg을 투여했을 때(랫트는 59주째에 1일 25mg/kg로 감량) 간세포암종 및 선종의 증가가 나타났다. 간세포신생물의 증가는 5mg/kg을 투여한 수컷의 랫트에서도 관찰되었다. 양자 모두 저용량투여군(1mg/kg)에서는 약물에 의한 간세포신생물의 형성이 관찰되지 않았다. 8) 수종의 in vivo 및 in vitro 시험결과 포유동물세포에 대해 유전자 독성을 나타내지 않는다. 9) 국내 시판 후 조사결과(조사증례수 : 주사제:3,006명, 정제:609명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 설사, 구역, 구토, 발열, 딸꾹질 10) 해외 400만명 이상 환자에서 보고된 시판 후 조사의 안전성 정보는 임상시험 안전성 정보와 일관되었다.

	10) 해외 400만명 이상 환자에서 보고된 시판 후 조사의 안전성 정보는 임상시험 안전성 정보와 일관되었다. 5. 일반적 주의 1) 이 약이 운전 능력이나 기계조작에 미치는 영향에 관한 데이터는 없다. 이 약과의 관련성은 밝혀지지 않았으나, 임상시험 중 기면증이 때때로 보고되었으므로 주의해야 한다. 6. 상호작용 1) 건강한 피험자를 대상으로 한 시험결과 이 약과 cimetidine 또는 lorazepam간의 상호작용은 나타나지 않았다. 2) 임상시험에서 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다. 3) 마취된 환자를 대상으로 특정 약물 상호작용에 대해 시험된 바는 없으나, 이 약은 통상적으로 투여되는 마취, 진통제와 병용시 안전하였다. 또한, in vitro사람 간효소 시험에 의하면 cytochromeP450의 아계열인 3A4(주로 마약성 진통제 중 일부의 대사에 관여함)는 이 약물에 의해 변화되지 않았다. 4) 화학요법 전 정맥 투여된 덱사메타손에 의해 이 약의 효능이 강화될 수 있다. 5) In-Vitro 시험에서 카이트릴의 대사는 케토코나졸에 의해 억제되었다. 이는 Cytochrome P450 3A 동종효소가 관여됨을 암시한다. 6) 벤조디아제핀계열 약물, 신경이완제, 항궤양용제 등 항구토제와 흔히 병용되는 약물을 복용한 환자에서 이 약은 안전하였다. 이와 유사하게, 구토유발성 세포증식억제제와의 상호작용은 관찰되지 않았다. 7) 다른 5-HT3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을	4. 일반적 주의 1) 이 약이 운전 능력이나 기계조작에 미치는 영향에 관한 데이터는 없다. 이 약과의 관련성은 밝혀지지 않았으나, 임상시험 중 기면증이 때때로 보고되었으므로 주의해야 한다. 5. 상호작용 1) 건강한 피험자를 대상으로 한 시험결과 이 약과 cimetidine 또는 lorazepam간의 상호작용은 나타나지 않았다. 2) 임상시험에서 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다. 3) 마취된 환자를 대상으로 특정 약물 상호작용에 대해 시험된 바는 없으나, 이 약은 통상적으로 투여되는 마취, 진통제와 병용시 안전하였다. 또한, in vitro사람 간효소 시험에 의하면 cytochromeP450의 아계열인 3A4(주로 마약성 진통제 중 일부의 대사에 관여함)는 이 약물에 의해 변화되지 않았다. 4) 화학요법 전 정맥 투여된 덱사메타손에 의해 이 약의 효능이 강화될 수 있다. 5) In-Vitro 시험에서 카이트릴의 대사는 케토코나졸에 의해 억제되었다. 이는 Cytochrome P450 3A 동종효소가 관여됨을 암시한다. 6) 벤조디아제핀계열 약물, 신경이완제, 항궤양용제 등 항구토제와 흔히 병용되는 약물을 복용한 환자에서 이 약은 안전하였다. 이와 유사하게, 구토유발성 세포증식억제제와의 상호작용은 관찰되지 않았다. 7) 다른 5-HT_3 길항제와 마찬가지로 이 약 투여시 QT 연장을 포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있

	포함하는 ECG 변화가 보고되었다. 이러한 ECG 변화는 미미하였고 일반적으로 임상적 유의성도 없었으며 특히 부정맥 유발성에 대한 증거도 없었다. 그러나 부정맥이 있는 환자나 심전도 장애 환자에서는 이러한 증상이 중대한 임상적 결과로 이어질 수 있다. **7.** 임산부 및 수유부에 대한 투여 1) 동물시험에서는 기형발생효과는 나타나지 않았으나 임신한 사람에게 투여한 경험이 없으므로 불가피한 임상적 이유가 있는 경우가 아니면 사용해서는 안된다. 2) 이 약이 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 따라서 치료기간 중에는 수유를 중단해야 한다. **8.** 소아에 대한 투여 12세 이하 소아에 대한 적절한 용법에 관련된 자료는 충분하지 않다. **9.** 과량투여시의 처치 이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여의 경우에는 대증요법을 실시해야 한다. 권장량의 10배를 투여 받았던 한 환자의 경우 가벼운 두통이 있었으나 다른 후유증은 관찰되지 않았다. **10.** 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것	다. 6. 임산부 및 수유부에 대한 투여 1) 동물시험에서는 기형발생효과는 나타나지 않았으나 임신한 사람에게 투여한 경험이 없으므로 불가피한 임상적 이유가 있는 경우가 아니면 사용해서는 안된다. 2) 이 약이 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 따라서 치료기간 중에는 수유를 중단해야 한다. 7. 소아에 대한 투여 12세 이하 소아에 대한 적절한 용법에 관련된 자료는 충분하지 않다. 8. 과량투여시의 처치 이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여의 경우에는 대증요법을 실시해야 한다. 권장량의 10배를 투여 받았던 한 환자의 경우 가벼운 두통이 있었으나 다른 후유증은 관찰되지 않았다. 9. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

<별지2>

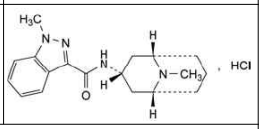
의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	(주)비씨월드제약	제품명	그라트릴오디정
성분명	그라니세트론염산염	제 형	구강붕해정
구분	□ 수입 ■ 제조	분류번호	235
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품* □ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 □ 4) 기타 **1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료제출의약품																
자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
그라니세트론염산염	Granisetron hydrochloride	$C_{18}H_{25}ClN_4O$	

주성분 시험항목	공정서(EP)
제제 시험항목	■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
	제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험
종합 검토의견	적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등