의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.07.11.	접수번호	20160172732
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		부광약품(주)		
제 품 명		씬지로이드정0.075밀리그램(레보티록신나트륨수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레보티록신나트륨수화물		
제조/수입 품목		제조판매품목		
제형/함량		이 약 1정(112.5mg) 중 레보티록신나트륨수화물 0.075밀리그램		
신청 사항	효능효과	갑상선기능저하증, 점액부종, 크레틴병, 단순성 갑상선종(기허가 다른 함량과 동일)		
	용법용량	성인 : 레보치록신나트륨으로서 보통 1일 1회 25-400㎍ 경구투여한다. 일반적인 초회 투여량은 25-100㎍이며 유지량은 100-400㎍ 이다. 단, 연령 및 증상에 따라 적절히 증감한다(기허가 다른 함량과 동일)		
최종 허가 사항	허가일자	2016.08.31.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		0.075mg 등 다양한 함량제제 허가(미국, 캐나다, **일본** 등)		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 안미령, 김정미 (기시) 정재원, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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**

갑상선기능저하증, 점액부종, 크레틴병, 단순성 갑상선종

○ **용법·용량**

성인 : 레보치록신나트륨으로서 보통 1일 1회 25-400㎍ 경구투여한다. 일반적인 초회 투여량은 25-100㎍이며 유지량은 100-400㎍ 이다. 단, 연령 및 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 갑상선 기능이 정상인 사람이 체중감소를 위해 갑상선 호르몬제를 단독 또는 다른 약물과 병용투여하는 것은 적절하지 않으며 효과가 없다. 특히 식욕감퇴 효과가 있는 교감신경흥분성 아민과 병용투여시 생명을 위협할 정도의 심각한 독성이 발생할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 급성 심근경색 환자(기초대사항진으로 심부하가 증대되어 병세가 악화될 수 있다) 2) 중증 협심증 환자 3) 빈맥을 동반한 심부전 환자 4) 심근염 환자 5) 갑상선기능항진증 환자 6) 치료 전 부신기능부전증 환자 7) 갑상선중독증 환자 8) 고혈압 환자 9) 이 약에 과민증 환자 10) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 협심증, 진구성 심근경색, 동맥경화증, 관상동맥질환 등 심혈관계 질환 환자(기초대사항진으로 심부하가 증대되어 병세가 악화될 수 있으므로 투여할 필요가 있는 경우에는 투여개시량을 소량으로 하고 보통보다 장기간에 걸쳐 증량하며 유지량은 최소필요량으로 한다)

2) 부신피질기능부전, 뇌하수체기능부전 환자(부신발증, 쇽 등을 유발할 수 있으므로 부신피질기능부전의 개선을 충분히 고려하여 투여한다)

3) 당뇨병 환자(혈당조절조건이 변화될 수 있으므로 충분히 고려하여 신중히 투여한다)

4) 고령자

5) 중증 또는 장기간 지속된 갑상선기능저하증 환자

6) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 부작용

1) 이 약은 과량투여로 다음과 같은 부작용이 나타날 수 있으므로 감량 또는 휴약 등 적절한 처치를 한다.

① 순환기계 : 심계항진, 맥박증가, 부정맥, 협심증, 맥압의 상승

② 정신신경계 : 진전, 불면, 두통, 어지러움, 발한, 신경과민, 흥분, 불안, 조울 등의 정신질환, 경련

③ 소화기계 : 식욕부진, 구토, 설사, 복부경련

④ 기타 : 근육통, 월경장애, 체중감소, 무력감, 다한증, 피부의 홍조

2) 과민증 : 발진 등이 나타날 수 있으며 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

3) 간 : 간기능 장애가 나타날 수 있으며 발열, 권태감, 간기능 검사치의 이상 등이 나타난 경우에는 감량 또는 휴약 등 적절한 처치를 한다.

4) 기타 : 동공산대, 소아의 고칼슘뇨증, 발작성향 증가(발작질환이 있는 소아의 경우)가 나타날 수 있다.

5. 일반적주의

1) 갑상선기능저하증 및 점액부종 환자에게는 소량부터 시작하여 투여하고 충분히 관찰하면서 점차 증량하여 유지량으로 하는 것이 바람직하다.

2) 당뇨병 환자에 갑상선 호르몬 요법을 병용시 인슐린 또는 경구용 혈당강하제의 용량을 증량한다.

3) 고혈압을 포함한 심혈관계 질환 환자에게 이 약을 투여할 경우 흉통의 발전 또는 다른 심혈관계 질환의 악화가 있을 경우 이 약을 감량하는 등 주의한다.

4) 당뇨병, 요붕증 또는 부신피질부전 환자에게 갑상선호르몬 요법시 그 증상의 강도를 심

화시키므로 이러한 병행하는 내분비 질환에 대한 다양한 치료적 조치를 적절히 한다.

5) 점액부종 혼수에 있어 당질코르티코이드의 병용투여가 필요하다.

6. 상호작용

1) 쿠마린계 항응고제와 병용투여시 갑상선호르몬이 비타민K의존성 응고인자의 이화를 촉진하여 상승작용이 나타날 수 있으므로 프로트롬빈시간을 측정하는 등 충분히 관찰하고 쿠마린계 항응고제의 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.

2) 에피네프린, 노르에피네프린, 에페드린 및 메칠에페드린 함유제제 등 교감신경효능약과 병용투여시 교감신경효능약의 작용이 증강되어 관상동맥질환 환자에서 관부전의 위험이 증대되므로 신중히 투여한다.

3) 디곡신, 디기톡신 등 강심배당체와 병용투여시 갑상선 기능 항진상태에서의 혈청 디곡신 농도가 저하되어 갑상선기능항진 상태가 상승된다는 보고가 있으므로 갑상선 기능항진 상태에는 보통 다량, 갑상선 기능 저하 상태에는 보통 소량의 강심배당체를 투여한다. 병용투여시 강심배당체의 혈중농도를 측정하면서 신중히 투여한다.

4) 인슐린 등 혈당강하제를 투여받는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 혈당조절 조건이 변화될 수 있으므로 병용투여시 혈당치 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 두 약물의 투여량을 조절하는 등 신중히 투여한다.

5) 콜레스티라민, 철분제제, 알루미늄 함유 제산제와 병용투여시 이 약의 흡수가 지연 또는 감소될 수 있으므로 투여간격에 주의하며 신중히 투여한다.

6) 항전간제(페니토인, 카르바마제핀 등), 바르비탈계 약물, 리팜피신 등의 효소유도약물은 이 약의 신진대사를 증가시켜 이 약의 혈중농도를 저하시킬 수 있으므로 병용투여시 이 약을 증량하는 등 신중히 투여한다.

7) 페니토인 및 카르바마제핀은 이 약을 혈장 단백 결합에서 해리함으로써 이 약의 효능을 상승시킬 수 있다.

8) 에스트로겐 또는 에스트로겐을 함유하는 경구용 피임약과 병용투여시 치록신결합글로불린의 양이 증가되어 이 약의 수요가 증가될 수 있다.

9) 아미오다론 및 프로프라놀롤은 이 약의 분해를 늦춰 효능발현기간을 연장할 수 있다.

10) 이 약은 삼환계 항우울약의 작용발현개시를 촉진할 수 있다.

11) 살리실산, 푸로세미드, 클로피브레이트 등은 이 약의 혈장 함유율을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 갑상선 호르몬은 태반 관문을 쉽게 통과하지 않는다. 현재까지의 임상 경험 결과 임부에 갑상선 호르몬을 투여했을 때 태아에 대한 부작용이 나타나지 않았으므로 임신 중에도 치료를 중단하지 않는다.

2) 갑상선 호르몬은 소량 유즙으로 분비된다. 갑상선호르몬은 심각한 부작용과 관련이 없

으며 종양을 발생시키지 않으나 이 약을 수유부에 투여시 주의한다.

8. 소아에 대한 투여

크레틴병에 대한 진단 및 치료의 시작은 발육결핍을 방지하기 위하여 가능한 한 출생 후 바로 시작한다. 혈장 레보치록신(T_4) 및 갑상선자극호르몬(TSH) 농도의 선별검사를 하여 신생아 중 이런 집단을 구분할 수 있다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 이 약을 투여시 기초대사항진으로 심부하가 증대되어 협심증 등의 증상이 나타날 수 있고 일반적으s로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 투여 개시량을 소량으로 하고 보통보다 장기간에 걸쳐 증량하며 유지량은 최소 필요량으로 한다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 갑상선결합글로불린(TBG)의 농도 변화를 T_4 및 T_3치의 해석에 있어 고려한다. 그런 경우에는 비결합 호르몬의 농도치를 측정한다. 임신, 에스트로겐, 에스트로겐 함유 경구용 피임약 및 전염성 간염은 티록신결합글로불린의 농도를 증가시키는 반면 신증, 선단비대증 및 안드로겐 또는 코르티코이드 요법 동안에는 감소된다. 가족성 티록신결합 저글로불린혈증 및 고글로불린혈증이 보고되었다. 티록신결합글로불린 결핍의 확률은 약 1/9,000이다. 알부민과 치록신의 결합은 살리실산에 의해 억제된다.

2) 의약용 또는 식이성 요오드는 모든 방사선 요오드 흡착 생체내 (in vivo) 시험을 방해하여 낮은 흡착율을 보이는데, 이것은 호르몬 생합성이 실제로 감소함을 반영하는 것은 아니다.

3) 적절한 용량 대체에도 불구하고 갑상선기능저하증의 지속이 임상적 및 실험실적 증거로 나타나는 것은 환자의 낮은 순응성, 낮은 흡수율, 변으로의 배출과다 또는 제제의 비활성화를 의미하며 갑상선 호르몬에 대한 세포내 저항은 매우 드물다.

11. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 심계항진, 맥박증가, 부정맥, 협심증, 울혈성 심부전, 진전, 불면, 두통, 어지러움, 발한, 신경과민, 흥분, 불안, 조울 등의 정신증상, 식욕부진, 구토, 설사, 근육통, 월경장애, 체중감소, 무력감, 피부의 홍조

2) 처치

① 1회의 과량투여시 구토유발, 위세척, 콜레스티라민 또는 활성탄을 투여하여 이 약의 흡수를 억제하거나 대증요법을 실시한다.

② 처치 : 환기유지를 위해 산소를 공급한다. 교감신경흥분증상에는 프로프라놀롤 등 베타차단제를, 울혈성 심부전에는 강심배당체를 투여하며 발열, 저혈당 및 체액손실에 대해서는 적절한 처치를 한다. 티록신의 흡수를 억제하기 위해 콜레스티라민을 투여하거나 T_4의 T_3로의 전환을 억제하기 위해 당질코르티코이드를 적용하는 등 다른 보조적인 방법이 있다.

12. 기타

유사약물 (리오치로닌나트륨)의 투여에 의해 드물게 쇽, 울혈성 심부전이 나타날 수 있다는 보고가 있다. 과량투여에 의해 이러한 증상이 나타날 수 있으므로 감량 또는 휴약하는 등 적절한 처치를 한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 그 밖에 의약품등의 품목허가・신고, 임상시험계획 승인 또는 생물학적 동등성시험계획 승인등에 관한 자료

• 접수번호 : 20160038119 (접수일:2016.02.29.)

결과: 적합 [관련; 의약품심사조정과-MFDS-2151, (2016.04.06.)]

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)

제출자료 \ 구분	자료번호																																		
	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)								
2.제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	

면제여부 : - 「의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정」[별표1] 주4. 환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법・용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할수 있다.

- 신청 품목의 의약품등의 안정성시험기준제4조제1항관련 별표1(브래케팅디자인)에 따른 안정성 시험자료 면제 가능함(접수번호 20160038119)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 가. 원료의약품에 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
 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
3. 안정성에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 (비교용출)

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 기허가 제품의 용법용량 범위 내에서 환자 복약순응도 향상을 위한 목적으로 새로운 함량제제 개발
- [별표1] II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제). 주4에 의거하여 독성, 약리, 임상시험 자료 제출 면제됨
  - 독성, 약리, 임상시험 자료에 대해 기허가 0.1mg과 실시한 비교용출시험자료로 갈음
- 해당 비교용출시험자료는 약효동등성과에서 검토하였으며, 적합 회신되었음(약효동등성과-1779(2016.08.12))

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 씬지로이드정0.075밀리그램(레보티록신나트륨수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 갑상선, 부갑상선호르몬제 (243)
- 약리작용 기전 : 갑상샘 호르몬인 thyroxine(T4)의 합성 화합물로 TSH 분비 억제

1.2. 기원 및 개발경위

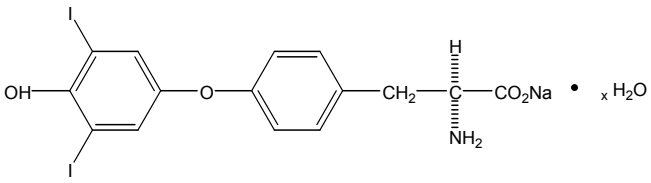
- 신청사는 레보티록신나트륨수화물을 주성분으로하는 갑상선기능저하증, 점액부종, 크레틴병, 단순성 갑상선종을 적응증으로 하는 기허가 품목인 씬지로이드정 0.05 밀리그램, 씬지로이드정 0.1 밀리그램, 씬지로이드정 0.15 밀리그램의 허가를 보유
- 현재 레보티록신나트륨수화물 정제의 용법・용량이 레보티록신나트륨으로서 1 일 1 회 25-400 ㎍를 경구투여하도록 되어 환자들의 복약순응도 향상을 위해 레보티록신나트륨수화물 0.075mg 를 함유하는 씬지로이드정 0.075 밀리그램을 개발
- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표 1] 주 4 에 따라, 4, 5 및 6 의 자료를 비교용출시험자료로 갈음
  * 참고로 0.075mg 함량은 2001.04.06에 머크(주)의 유싸이록스75정이 허가 받은바 있음(취하 2008.02.20)
- 유싸이록스정는 0.025, 0.050, 0.075, 0.100, 0.125, 0.150, 0.175, 0.200mg이 2001년에 허가되었으나, 2008년에 모두 취하됨

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 레보티록신나트륨수화물
- 화학명 : Sodium (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy -3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoate hydrate
- 분자식 : $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot \chi H2O$ ($C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ MW : 798.85)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 레보티록신나트륨수화물 : KP 규격

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- BP 'levothyroxine tablets'에 따름

■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 주성분과 첨가제의 원약분량이 비율적으로 유사한 바, 의약품등의 안정성시험기준제4조제1항관련 별표1(브래케팅디자인)에 따라 최고 분량 및 최저 분량의 안정성 시험자료로 중간분량인 신청품목의 저장방법 및 사용기간 설정함.

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 최고 분량 및 최저 분량의 안정성 시험자료로 중간분량인 신청품목의 저장방법 및 사용기간 설정함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」[별표1] 주4. 환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.

- 기존 씬지로이드정0.1mg과의 비교용출시험자료로 갈음
- 약효동등성과 검토결과 적합회신함(약효동등성과-1779(2016.08.12))