의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.08.20.	접수번호	20150143947
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜비씨월드제약		
제 품 명		튜톨정800밀리그램(에탐부톨염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에탐부톨염산염		
제조/수입 품목		제조판매품목(자사제조)		
제형/함량		이 약 1정(1047.0밀리그램) 중 에탐부톨염산염 800.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	○ 유효균종 결핵균 ○ 적응증 폐결핵 및 기타 결핵증		
	용법용량	1. 초기치료 염산에탐부톨로서 1일 체중 kg당 15 mg을 24시간마다 1회 경구투여한다. 2. 재치료 이 약으로서 1일 체중 kg당 25 mg을 24시간마다 1회 투여한다. 60일 투여 후에는 1일 체중 kg당 15 mg을 24시간마다 1회 투여한다. 25 mg씩 투여할 때는 월 1회 안과검사를 받는다. 원칙적으로 다른 항결핵제와 병용투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.10.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		

허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 이윤숙, 최영주
심사부서	종양계약품과	**심사담당자**	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (안유-사용기간) 김동환, 윤경은, 한의식 (의동) 이하나, 김은희, 박상애
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

(정제) ○ 유효균종 결핵균 ○ 적응증 폐결핵 및 기타 결핵증

○ 용법·용량

(정제) 1. 초기치료 염산에탐부톨로서 1일 체중 kg당 15 mg을 24시간마다 1회 경구투여한다. 2. 재치료 이 약으로서 1일 체중 kg당 25 mg을 24시간마다 1회 투여한다. 60일 투여 후에는 1일 체중 kg당 15 mg을 24시간마다 1회 투여한다. 25 mg씩 투여할 때는 월 1회 안과검사를 받는다. 원칙적으로 다른 항결핵제와 병용투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

(정제) 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자 2) 시신경염 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 당뇨병 또는 알코올 중독 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여한다. 2) 영·유아에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여한다(시력장애의 조기발견이 어렵다.).

3) 신장애 환자(축적을 일으킨다는 보고가 있다.)
4) 고요산혈증, 통풍 환자

3. 이상반응
1) 말초신경계
(1) 시신경 : 시신경 장애에 의해 시력저하, 중심암점, 시야협착, 색감각이상 등의 시력장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지한다.
(2) 지각신경 : 하지의 마비감이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 계속적인 투여가 불가피할 경우에는 신중히 투여한다.
(3) 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있다.
2) 중추신경계 : 환각, 불안, 불면, 두통, 어지러움 등의 정신증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
3) 과민반응 : 드물게 발열, 발진, 가려움, 권태감, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군) 등의 과민반응이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
4) 소화기계 : 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 위부불쾌감, 위통, 금속성 맛 등의 증상이 나타날 수 있다.
5) 간장 : 드물게 중증 간장애, 일과성의 AST/ALT의 상승, 간염, 황달 등이 나타날 수 있으므로 정기적으로 간기능 검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
6) 쇽, 아나필락시양 증상 : 쇽, 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 호흡곤란, 전신홍조, 맥관부종(안면부종, 인후부종 등), 두드러기 등의 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
7) 호흡기계 : 간질성폐렴, 호산구성 폐렴이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 코르티코이드 투여 등의 적절한 처치를 한다.
8) 혈액계 : 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소 등이 나타날 수 있다.
9) 신장 : 드물게 간질성신염, 신독성 등이 나타날 수 있다.
10) 기타 : 드물게 고요산혈증, 통풍, 관절통, 피부염 등이 나타난다.
11) 국내 부작용 보고자료의 분석·평가에 따라 다음의 이상반응을 추가한다.
· 전신: DRESS(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) 증후군
· 피부: 반점구진 발진
· 혈액계: 호산구 증가증

4. 일반적 주의
1) 때때로 시력장애가 나타날 수 있으므로 투여 중에는 환자를 항상 관찰하고 복약지도를 충분히 하여 시력장애의 징후가 발견되는 경우에는 즉시 투여를 중지한다. 시력장애는 주로

시신경염에 의한다고 하며 초기증상으로는 흐려보임, 주시하는 대상물이 갑자기 보기 힘들어지며 검게 보이고, 색조가 바뀌어 보이는 등의 호소가 많다. 일반적으로 시력장애는 조기에 발견하여 신속히 투여를 중지한다면 비교적 단기간 내에 회복되지만, 발견이 늦어져 중증 시력장애인 경우는 회복이 늦어지거나 회복되지 않았다는 보고가 있다. 이 약에 의한 시력장애의 예를 추적 조사한 보고에 따르면 고령자에서 체중에 따른 투여량이 많은 환자, 신기능이 저하된 환자 또는 당뇨병 환자에서 이상반응이 발현되기 쉬운 경향이 있다고 한다.

2) 시력장애는 한쪽 눈씩 일정한 거리에서 매일 아침 읽는 것으로 조기발견이 가능하다.

3) 투여개시 전에 반드시 시력검사 및 외안검사를 실시한다. 투여 중에는 정기적으로 안과검사를 실시하고 이상이 발견된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 정밀검사를 실시한다. 간단한 안과검사로는 다음과 같은 방법이 있다.

(1) 시력검사표를 이용한 시력검사

(2) 손가락을 이용한 시야협착검사

(3) 중심암점계를 이용한 검사

(4) 안저검사

(5) 색맹표를 이용한 검사

4) 고령자에 투여하는 경우에는 시력검사를 특히 신중히 한다.

5) 약물축적에 따른 신기능 저하가 나타나는 경우에는 신손상 정도에 따라 투여간격을 연장한다.

5. 상호작용

1) 시력장애는 리팜피신에 의해 증강될 수 있으므로 병용할 경우는 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 이 약은 모유 중으로 이행하므로 수유부에 투여하는 것을 피하고 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

7. 소아에 대한 투여

1) 영아, 유아에 대한 투여는 안전성이 확립되어 있지 않으므로 원칙적으로 투여하지 않는다.

2) 12세 미만의 소아에는 투여하지 않는 것이 바람직하다(시력장애의 조기발견이 어렵다.).

8. 고령자에 대한 투여

1) 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많아 이상반응이 발현되기 쉬우므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
2) 고령자에게는 시력장애가 나타나기 쉬우므로 정기적으로 안과검사를 실시하고 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 식욕부진, 구역, 구토, 복통, 발열, 권태감, 두통, 어지러움, 정신혼동, 방향성 상실, 환각 등이 나타날 수 있다.
2) 처치 : 특별한 해독제는 없다. 투여를 중지하고 구토 및 위세척을 실시하며 아나필락시양 증상에는 응급처치를 한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2015-27호, 2015.05.01)
제5조제2항 별표 II.자료제출의약품
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(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)									
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	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	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : - 의약품의 품목허가・신고・심사규정 [별표1] 주4.에 따른 이미 허가된 용법용량 범위내에서 비교용출시험자료로 4,5 및 6의 자료를 갈음.
- 의약품등의 안전에 관한규칙 제4조 제1항 제2호 가목에 따른 공정서 수재품목으로 기준 및 시험방법에 관한 자료 면제

[심사자 종합적 검토의견]

- 자료제출의약품에 대한 품목허가 신청 건으로 신청품목과 저함량 제제의 비교용출시험자료를 근거로 신청하였음

→ (비교용출시험자료, 선형소실시험자료) 약효동등성과 검토의뢰, 적합회신

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

에탐부톨 고함량제제(400mg→800mg)를 개발하고자 함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당없음(공정서 수재품목)

3. 안정성에 관한 자료

- 신청 저장방법 및 사용(유효)기간
기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 24개월

- 제출자료
장기: 18개월 간 안정성자료, 가속: 6개월 간 안정성자료

- 검토의견
「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화・변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성시험자료 : 해당사항 없음

5. 약리시험자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기 허가 품목의 함량증감 자료제출의약품으로서 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1]의 주 4에 근거하여 비교용출시험자료로 갈음.
- 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음 : 적합