

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.22.	접수번호	20160030013
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국팜비오		
제품명	도베인정500밀리그램(도베실산칼슘수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	도베실산칼슘수화물		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정(800mg) 중 도베실산칼슘수화물 500.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	향진된 모세혈관 파열과 투과장애를 수반하는 혈관손상, 당뇨병성모세혈관장애, 당뇨병성망막변증, 정맥기능부전, 혈전후 증후군, 말초울혈성부종, 치질	
	용법용량	성인 : 도베실레이트칼슘으로서 다음 용량을 경구투여한다. 1. 혈관손상 및 망막변증 : 1일 500 ~ 1000mg 2. 정맥질환 : 1일 750mg을 1~3주간 투여하고 그 후에는 1일 500mg을 투여한다. 식후에 충분한 음료와 함께 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017.02.15.	
	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, 고용석, 최영주

심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유, 기시) 주정훈, 김미조, 박재현, 최기환
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

항진된 모세혈관 파열과 투과장애를 수반하는 혈관손상, 당뇨병성모세혈관장애, 당뇨병성망막병증, 정맥 기능부전, 혈전후 증후군, 말초울혈성부종, 치질.

### ○ 용법·용량

성인 : 도베실산칼슘수화물로서 다음 용량을 경구투여한다.

1. 혈관손상 및 망막변증 : 1일 500~1000mg
2. 정맥질환 : 1일 750mg을 1~3주간 투여하고 그 후에는 1일 500mg을 투여한다.  
식후에 충분한 음료와 함께 투여한다.  
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 도베실산칼슘수화물이나 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 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) 신부전

신장애 환자를 대상으로 도베실산칼슘수화물의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 이 약은 뇨를 통해 배설되므로 신부전 환자에게 투여 시 주의해야 하며, 특히 투석을 필요로 하는 중증 신부전 환자에게 이 약 투여용량을 감량할 수 있다.

##### 2) 간부전

간장애 환자를 대상으로 도베실산칼슘수화물의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 간부전 환자에게 투여 시 주의해야 하며, 유의한 간수치 상승이 나타날 경우 치료 유익성에 대한 재

평가가 권고된다.

- 3) 이 약은 피로아황산나트륨을 함유하고 있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

### 3. 이상반응

이상반응은 빈도에 따라 다음과 같이 분류하였다.

매우 흔하게( $\geq 1/10$ ); 흔하게 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); 드물게( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); 매우 드물게 ( $\geq 1/100,000$ ,  $< 1/10,000$ ); 빈도 불명(이용 가능한 자료로 빈도 산출을 할 수 없음)

#### 1) 혈액 및 림프계 장애

- 매우 드물게 : 무과립구증
- 빈도 불명 : 호중구 감소증, 백혈구 감소증

#### 2) 면역계 장애

- 흔하지 않게 : 과민반응(피부 발진, 알러지성 피부염, 가려움증, 두드러기, 얼굴부종)
- 매우 드물게 : 아나필락시스 반응

#### 3) 신경계 장애

- 흔하게 : 두통

#### 4) 위장관계 장애

- 흔하게 : 복통, 구역, 설사, 구토

#### 5) 간담도계 장애

- 흔하게 : 알라닌 아미노 전이효소 증가

#### 6) 근골격, 결합 조직 및 뼈 장애

- 흔하게 : 관절통, 근육통

#### 7) 일반적 장애 및 투여부위 불편

- 흔하지 않게 : 발열, 오한, 무기력, 피로

이러한 반응은 일반적으로 치료 중단 시 회복될 수 있다.

위장장애가 있는 경우, 용량 감량 또는 일시적으로 치료를 중단한다. 피부 반응 및 발열, 관절통이나 혈구수가 변하는 경우, 과민반응일 수 있으므로 반드시 치료를 중단한다.

### 4. 일반적 주의

- 1) 매우 드물게, 도베실산칼슘수화물 투여 시 무과립구증이 나타날 수 있다(“이상반응”항 참조). 이러한 경우, 다음과 같은 증상이 발생할 수 있다 : 고열, 구내 감염(구협염), 인후

통, 항문생식기 염증, 흔한 감염 징후에 따른 증상.

환자는 경미한 감염 징후에 대해서도 즉시 의사에게 알려야 한다. 이러한 경우, 즉시 혈액검사를 통해 혈구수와 백혈구 분포를 검사하고 이 약 투여는 중단한다.

- 2) 이 약은 중증 과민반응(아나필락시스 쇼크 또는 아나필락시스 반응)을 야기할 수 있다. 과민반응이 나타나는 경우 즉시 투여를 중단한다.

### 5. 상호작용

- 1) 다른 약물과의 상호작용은 알려져 있지 않다.
- 2) 도베실산칼슘수화물은 혈청 크레아티닌의 분석(비색 시험법)을 방해하여 실제보다 수치가 낮게 나타날 수 있다.
- 3) 이 약 첫 투여 전 실험실 검사(예. 혈액검사)를 실시하여 실험실 검사와 이 약의 잠재적인 상호작용 위험을 최소화해야 한다.

### 6. 의약품동등성시험 정보

시험약 도베인정500밀리그램((주)한국팜비오) 1정과 대조약 일성독시움정(일성신약(주)) 2정을 2×2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 도베실산 농도를 측정된 결과, 28명의 비교평가 항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분 (공복)	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC <sub>t</sub> (ug · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ug/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	73.29±12.47	11.13±3.15	4.00 (2.00~7.000)	3.10±0.93
시험약	71.70±11.37	10.53±3.05	4.50 (2.00~10.00)	3.32±1.11
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)	log 0.9413~1.0199	log 0.8607~1.0317	-	-

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값±표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n=28)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

### ○ 저장방법 및 사용기간

차광한 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

**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)**

○ 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20160303193 (접수일: 2016.12.5.)

결과 : 시정적합 [관련; 의약품심사조정과-706호(2017.2.8.)]

**1.8 검토이력**

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.22.				
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2017.02.15.				

**<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과**

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→ 단일제)

제출자료 구분	자료번호																												비고					
	1	2								3				4					5			6		7	8									
		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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나			
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	○	○	○	△	△	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 :

※ 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품및분량이 유사한 경우에 한하여 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 유사하지 않은 경우 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예: 100mg 정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200mg 정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

○ 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
  8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
  9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목(도베인정500밀리그램)은 용법·용량 범위 내 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 허가받고자 하는 품목으로, 임상시험성적에 관한 자료로서 생물학적동등성시험자료(도베인정500밀리그램 1정 vs 일성독시움정 250밀리그램 2정)를 제출하였으며, 생물학적동등성을 입증하였음.
- 효능효과, 용법용량은 '일성독시움정' 허가사항을 준용하였고, 사용상의 주의사항의 경우 도베실산칼슘수화물에 대한 최신 국외 허가사항(스위스, 이탈리아, 프랑스)을 참고하여 최신 안전성 정보를 반영하였고, 이외 신청 품목 첨가제 배합목적 및 명칭은 첨가제정보방, 의약품 첨가제 가이드라인, 국내 기허가품목 등을 참고하여 수정하였음.

## [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 도베인정500밀리그램(도베실산칼슘수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 순환계용약 (219)
- 약리작용 기전 : 미세혈관의 삼투압 정상화, 혈소판 응집억제, 항산화 효과
- 기타 약물의 간단한 설명: 도베실산칼슘 약리작용
  - 내피세포 및 모세관 막에 작용하여 히스타민과 브래디키닌 유도성 과투과성을 억제하며, 내피세포의 NO를 증가시킴
  - platelet activation factor(PAF)를 저해하고 tissue plasminogen activator(tPA)의 방출을 촉진하여 항혈소판작용을 나타냄(혈류 개선)
  - 적혈구 막의 유연성을 증가시켜 모세관 파괴를 감소시킴
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 해당 없음

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 국내 기허가 품목인 일성신약의 '일성독시움정(도베실산칼슘수화물)'의 2배 함량인 '유효성분의 함량만의 증감-단일제'에 해당하는 자료제출의약품임.
- '일성독시움정(250mg)'을 대조약으로 하여, 자사 개발 품목 '도베인정500밀리그램'의 생물학적동등성시험을 실시하였으며, 생물학적으로 동등함 입증하였음.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당 없음

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

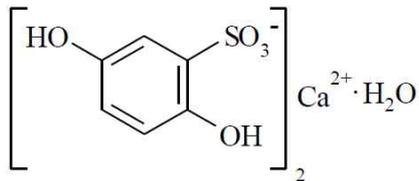
- 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토
- 접수번호 : 20160303193 (접수일: 2016.12.5.)
- 결과 : 시정적합 [관련; 의약품심사조정과-706 (2017.2.8.)]

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

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

##### 2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 도베실산칼슘수화물
- 분자식 :  $C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2 \cdot H_2O$  (MW 436.43)
- 구조 :



##### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 도베실산칼슘수화물 : 'KP'에 따름

#### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

##### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 대한민국약전 “도베실산칼슘 정(Dobesilate Calcium Tablets)항”에 따름

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험 12개월, 가속시험 6개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병/ HDPE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 가속시험 6개월 동안 유의적인 변화가 없었고, 장기보존, 가속시험자료에서 시간에 따른 변화가 없었으므로 장기보존 시험기간에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위내에서 장기보존 시험기간의 2배 기간까지 신청 가능함.
- 직접용기 재질, 용기 보관조건은 근거자료에 따라 시정 필요.
- 시정사항: 차광한 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월로 인정 가능  
\* 직접용기 재질 및 포장: HDPE 병

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 1건

### 6.3. 생물약제학시험

- 생물학적동등성시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
시험약인 ㈜한국팜비오 “도베인정 500밀리그램(도베실산칼슘수화물)” 과 대조약인 일성신약(주) “일성독시움정 (도베실레이트 칼슘)” 의 생물학적 동등성시험								
1상	HB 2016 -003BE	생물학적 동등성 평가	공개 단회 공복 교차	건강한 성인 남성 30명 (군당 15명)	- 시험약: 도베인정500mg(도베 실산칼슘수화물) - 대조약:	단회 휴약기 : 14일	<약동학> AUC,t Camx	<약동학> 동등 Cmax     0.9423(0.8607, 1.0317)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과		
			(2X2)	안전성 분석군: 30명 약동학 분석군: 28명	일성신약(주), 일성독시움정250mg 도베실산칼슘수화물)		<안전성> 이상반응 등	<table border="1"> <tr> <td>AUCt</td> <td>0.9798(0.9413, 1.0199)</td> </tr> </table> <안전성> - 이상반응: 없음	AUCt	0.9798(0.9413, 1.0199)
AUCt	0.9798(0.9413, 1.0199)									

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목 (주)한국팜비오 한국팜비오도베실산칼슘정(도베실산칼슘수화물)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 일성신약(주), 일성독시움정(도베실산칼슘수화물)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스위스의약품집(Arzneimittel-Kompendium) : DOXIUM® 500, OM Pharma SA
- 스위스 SPC(HCP-MEPPO-publishers of MEPPO and MODERN MEDICINE): DOXIUM 500, OM Pharma
- 이탈리아의약품집 : Doxium 500mg capsule rigide, OM Pharma SA

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)	허가사항
제품명	일성독시움정(도베실산칼슘수화물)	도베인정500밀리그램(도베실산칼슘수화물)
회사명	일성신약(주)	(주)한국팜비오
허가일	1988.01.19.	2017.02.15.
주성분	이 약 1정(400mg) 중 도베실산칼슘수화물 250.0밀리그램	이 약 1정(800mg) 중 도베실산칼슘수화물 500.0밀리그램
성상	흰색의 원형 정제	흰색의 타원형 정제
효능 효과	항진된 모세혈관 파열과 투과장애를 수반하는 혈관 손상, 당뇨병성모세혈관장애, 당뇨병성망막병증, 정 맥기능부전, 혈전후증후군, 말초울혈성부종, 치질	항진된 모세혈관 파열과 투과장애를 수반하는 혈관 손상, 당뇨병성모세혈관장애, 당뇨병성망막병증, 정 맥 기능부전, 혈전후증후군, 말초울혈성부종, 치질.