

## 의약품 품목허가 보고서

|                              |                                                                                                                                    |                |                                                                                        |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>접수일자</b>                  | 2018-03-09                                                                                                                         | <b>접수번호</b>    | 20180041218<br>20180046256<br>20180046728<br>20180044832<br>20180049511<br>20180048295 |
| <b>신청구분</b>                  | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품, 개량신약                                                                                          |                |                                                                                        |
| <b>신 청 인 (회사명)</b>           | 한림제약(주)<br>광동제약(주)<br>동국제약(주)<br>대원제약(주)<br>삼아제약(주)<br>삼천당제약(주)                                                                    |                |                                                                                        |
| <b>제 품 명</b>                 | 베리온서방정(베포타스틴살리실산염)<br>베포큐서방정(베포타스틴살리실산염)<br>베포탄서방정(베포타스틴살리실산염)<br>베포스타서방정(베포타스틴살리실산염)<br>베포린서방정(베포타스틴살리실산염)<br>타리에스서방정(베포타스틴살리실산염) |                |                                                                                        |
| <b>주성분명<br/>(원료의약품등록 번호)</b> | 베포타스틴살리실산염<br>[DMF 등록번호 : 20180202-209-J-61]                                                                                       |                |                                                                                        |
| <b>제 조/수입 품목</b>             | <input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입                                                                 | <b>전 문/일 반</b> | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반                     |
| <b>제 형/함량</b>                | 속방층 : 이 약 1정(359.0mg) 중 베포타스틴살리실산염 7.5밀리그램(베포타스틴으로서 5.53mg)<br>서방층 : 이 약 1정(359.0mg) 중 베포타스틴살리실산염 11.78밀리그램(베포타스틴으로서 8.69mg)       |                |                                                                                        |
| <b>신 청 사 항</b>               | <b>효능효과</b>                                                                                                                        | 다년성 알레르기성 비염   |                                                                                        |
| <b>용법용량</b>                  | 성인 1일 1회 1정을 식후에 복용                                                                                                                |                |                                                                                        |
| <b>최 종 허 가 사 항</b>           | <b>허가일자</b>                                                                                                                        | 2018.07.30.    |                                                                                        |
| <b>효능·효과</b>                 | 불임 참조                                                                                                                              |                |                                                                                        |
| <b>용법·용량</b>                 | 불임 참조                                                                                                                              |                |                                                                                        |
| <b>사용상의 주의사항</b>             | 불임 참조                                                                                                                              |                |                                                                                        |
| <b>저장방법 및</b>                | 불임 참조                                                                                                                              |                |                                                                                        |

|              |          |            |                                                             |  |
|--------------|----------|------------|-------------------------------------------------------------|--|
|              | 사용기간     |            |                                                             |  |
|              | 허가조건     | 붙임 참조      |                                                             |  |
| 허가부서         | 의약품심사조정과 | 허가담당자      | 조성화, 도원임, 오정원                                               |  |
| 심사부서         | 종양약품과    | 심사담당자      | (안유) 전설희, 김소희, 박창원<br>(기시) 하성진, 김소희, 박창원                    |  |
| GMP*<br>평가부서 | 해당없음     | GMP<br>담당자 | 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항제2호, 제48조의 2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정 |  |

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제 조 품 목>

| 연번 | 제 품 명               | 신청인<br>(회사명) | 접 수 번 호     | 접 수 일 자     | 허 가 일 자     |
|----|---------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 1  | 베포큐서방정(베포타스틴살리실산염)  | 광동제약(주)      | 20180046256 | 2018.03.09. | 2018.07.30. |
| 2  | 베포탄서방정(베포타스틴살리실산염)  | 동국제약(주)      | 20180046728 | 2018.03.09. | 2018.07.30. |
| 3  | 베포스타서방정(베포타스틴살리실산염) | 대원제약(주)      | 20180044832 | 2018.03.09. | 2018.07.30. |
| 4  | 베포린서방정(베포타스틴살리실산염)  | 삼아제약(주)      | 20180049511 | 2018.03.09. | 2018.07.30. |
| 5  | 타리에스서방정(베포타스틴살리실산염) | 삼천당제약(주)     | 20180048295 | 2018.03.09. | 2018.07.30. |

\* 한림제약(주)을 포함한 6개사 공동개발 품목으로 5개사는 한림제약(주)의 '베리온서방정(베포타스틴살리실산염)' 자료  
 하여서 제출

## 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

다년성 알레르기성 비염

#### ○ 용법·용량

성인 1일 1회 1정을 식후에 복용

#### ○ 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 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 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 신기능장애가 있는 환자
- 2) 간기능장애가 있는 환자
- 3) 고령인 환자

##### 3. 이상반응

- 1) 베포타스틴 속방형 제제의 임상시험에서 총 증례 1,446명 중, 부작용이 137명(9.5%) 보고되었다.

정신신경계 : 졸음, 권태감, 두통, 두중감, 현기증

소화기계 : 구갈, 구내건조, 설염, 오심, 구토, 위통, 위부불쾌감, 설사

혈액계 : 백혈구수 변동, 호산구과다증

간장 : AST(GOT), ALT(GPT), r-GTP, LDH, 총빌리루빈 상승

신장 : 뇨단백, 뇨당, 뇨잠혈, 뇨우로빌리노겐

피부 : 발진, 종창의 과민반응

- 2) 베포타스틴 서방형 제제인 이 약에 대한 안전성은 알레르기성 비염 환자 271명을 대상으로 한 위약대조 임상 3상에서 평가되었다. 이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.58%), ALT 및 GGT 상승(1.11%), 졸음(1.85%)이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 졸음 4건, 상복부통증 2건, ALT상승 1건, AST상승 1건, 혈중빌리루빈상승 1건, 요중백혈구검출 1건, 임파선염 1건, 경추협착증 1건, 비건조 1건이었다. 이상반응의 중증도는 상복부통증 1건과 경추협착증 1건에서 중등증이었고, 이 외에는 모두 경증으로 나타났다.

<표 1> 임상 3상시험 동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

|               | 이 약 투여<br>군  | 위약 투여군       | 전체 투여군          |
|---------------|--------------|--------------|-----------------|
| 신체기관별<br>이상반응 | (N=133)<br>N | (N=138)<br>N | (N=271)<br>N(%) |
| 감염 및 침습       |              |              |                 |
| 비인두염          | 4            | 3            | 7(2.58%)        |
| 신경계 질환        |              |              |                 |
| 졸음            | 3            | 2            | 5(1.85%)        |
| 혈액검사          |              |              |                 |
| ALT 상승        | 1            | 2            | 3(1.11%)        |
| GGT 상승        | 1            | 2            | 3(1.11%)        |

3) 베포타스틴 속방형 제제의 국내 시판 후 조사 결과는 다음과 같다.

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,717명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.8%(68명/3,717명, 80건)로 보고되었다. 졸음 1.26%(47명/3,717명, 47건), 갈증 0.30%(11명/3,717명, 11건), 복부불쾌 0.27%(10명/3,717명, 10건), 권태 0.11%(4명/3,717명, 4건), 얼굴부종 0.05%(2명/3,717명, 2건), SGOT 상승, SGPT 상승, 두통, 두근거림, 얼굴홍조, 쓴맛 각 0.03%(1명/3,717명, 1건)순으로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.4%(52명/3,717명, 62건)로 보고되었다. 졸음 1.13%(42명/3,717명, 42건), 갈증 0.24%(9명/3,717명, 9건), 복부불쾌 0.11%(4명/3,717명, 4건), 권태 0.08%(3명/3,717명, 3건), 얼굴홍조, SGOT 상승, SGPT 상승 각각 0.03%(1명/3,717명, 1건)이었다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.13%(5명/3,717명, 5건)이었으며, 얼굴부종 0.05%(2명/3,717명, 2건), 두근거림, 얼굴홍조, 쓴맛 각각 0.03%(1명/3,717명, 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 얼굴홍조 1건이 보고되었다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례는 보고되지 않았다.

#### 4. 일반적 주의

- 1) 졸음을 유발할 수 있으므로, 이 약 투여중의 환자에게는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작 등에 대해 주의시켜야 한다.
- 2) 장기간스테로이드요법을 받고 있던 환자로, 이 약을 투여함에 따라 스테로이드제를 감량할 경우에는 충분한 관리하에서 서서히 한다.
- 3) 신장환자에서 이약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 또한 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있으므로 저용량(즉, 1회량 5밀리그램)부터 투여하는 등, 신중히 투여하고, 이상이 관찰되는 경우에는 감량, 휴약등의 적절한 처치가 필요하다.
- 4) 이 약은 계절성 알러지성 비염환자에 대하여 연구되지 않은바 주의하여 사용하여야 하며, 투여하는 경우에는 자주 발생하는 계절을 고려하여 그 직전부터 투여를 개시하고, 호발하는 계절 종료 시까지 계속하는 것이 바람직하다.
- 5) 이 약의 사용에 의해 효과가 확인되지 않는 경우에는 장기간 투여하지 않는다.

#### 5. 상호작용

다른 항히스타민제와 마찬가지로 과량의 알코올과 병용 투여하지 않는다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으며, 또한 동물실험에서 태아로 이행됨이 발견되고 있으므로, 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 투여하지 않을 수 없는 경우에는

치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 동물실험(랫트)에서 모유 중으로 이행된다는 보고가 있으므로, 수유중인 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 부득이하게 이 약을 투여할 경우에는 수유를 피하도록 한다.

#### 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

#### 8. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 신장으로 배설되며, 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있어 이 약을 고령자에게 사용할 경우 주의하여 투여한다.

#### 9. 임상검사치에의 영향

이 약은 알레르겐 피내반응을 억제하여 알레르겐 확인에 지장을 줄 수 있으므로 피내반응 검사 실시 전에 이 약을 투약하지 않는 것이 바람직하다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

### ○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 베포타스틴살리실산염

- DMF 등록번호 : 20180202-209-J-61

- 주성분 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)

- 제조원 소재지 : 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

### 1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (4년/자료제출의약품)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임

- 재심사 기간 : 2018.07.30. ~ 2022.07.29.(4년)

- 재심사 신청기간 : 2022.07.30. ~ 2022.10.29.

2. 「신약 등의 재심사 기준」 (식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

- 동 품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호 마목(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법·용량이 다른 전문의약품) 및 ‘개량신약 인정 및 우선신속심사제도 운영 지침’의 세부 인정기준 5에 따라 개량신약으로 지정.

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토
- 접수번호 : 20160034702(2016.03.08.) 적합, 완료 2016.06.07

1.8 검토이력

| 구 분        | 품목허가        | 기준및시험방법<br>관련 자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 제조및품질관리<br>기준 관련 자료 | 원료의약품등록<br>관련 자료 |
|------------|-------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자       | 2018.03.09. |                  |                  |                     | 2017.06.15.      |
| 보완요청<br>일자 |             | 2018.05.18       | 2018.05.18       |                     | 2017.10.17.      |
| 보완접수<br>일자 |             | 2018.07.03.      | 2018.07.03.      |                     | 2017.12.27       |
| 최종처리<br>일자 | 2018.07.30. |                  |                  |                     | 2018.02.02.      |

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정 별표1. II. 자료제출의약품
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)
  5. 새로운 용법·용량 의약품
  7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 제출자료<br>구분 |   | 자 료 번 호 <sup>주1)</sup> |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |   |   |
|------------|---|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|---|
|            |   | 1                      | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 3  |    |    |    | 4  |   |   |   | 5 |   |   |   | 6 |   | 7 | 8 | 비 고 |   |   |
|            |   |                        | 가  |    |    |    |    |    |    | 나  |    |    |    |    |    |    | 가  |    | 나  |    | 가  | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 |   |   |     | 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 | 바 | 가 | 나 | 다 |   |   |     | 라 | 가 |
| 3. 제출자료    | ○ | ※                      | ※  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | X  | X  | ○  | X  | ※  | X | X | X | X | △ | ○ | ※ | ※ | ※ | ○ | X | ○   | ○ |   |
| 5. 제출자료    | ○ | △                      | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | X  | X  | X  | X  | X  | X | X | X | X | △ | X | △ | X | ○ | X | ○ | ○   |   |   |
| 7. 제출자료    | ○ | △                      | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | △  | 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 | ○ | ○   |   |   |

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 항히스타민제 서방제(베포타스틴) 허가를 위해 ADME 자료 및 1, 3상 임상시험자료를 제출하였음.
  - 별표1의 주8의 나(동일 유효성분의 서방성 제제가 허가되어 있지 않은 경우)에 해당하며 1, 3, 5의 다(ADME), 6~8까지 자료를 제출해야 함, 제출 요건 충족
- 건강한 성인 남성을 대상으로 한 반복투여 1상 임상시험에서 시험약은 속방성 제제와 생물학적으로 동등함을 입증하였음.
- 위약 대조 3상 임상시험에서 시험약은 위약에 비해 28일 시점 반영적 총 비 증상 점수(Reflective TNSS) 평균 변화량에서 우월함을 입증하였음(변화량 차이 - 0.76).
  - 기타 2차 평가변수(14일 시점 비 증상 점수, 각 증상별 점수, 시험자가 평가한 개선도 등)에서도 위약대비 유의성 있는 우월성 결과를 나타냄.
  - 안전성 측면에서 베포타스틴 서방성 제제는 속방성 제제에서 나타난 졸음, 간효소치 상승, 복통, 두통 등이 보고되었으며 이상반응으로 인한 약물 투여 중단 및 중대한 이상반응이 나타나지 않아 내약성이 양호한 것으로 판단됨.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항히스타민제(141)
- 약리작용 기전 : 항히스타민제(H1 수용체 길항작용)
- 기타 약물의 간단한 설명 : 베포타스틴살리실산염 성분에 대해 서방성 제제로 개발된 품목임
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 베포타스틴살리실산염의 1일2회 투여해야 하는 속방성 제제에 비해 환자 순응도를 개선할 것으로 기대됨.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 한림제약(주)에서 개발한 베리온서방정(Bepotastine salicylate)은 속방성 제제의 유효성분을 천천히 장시간에 걸쳐 방출하여 속방성 제제보다 적은 투여횟수로 약물혈중농도를 유지하도록 설계된 서방성 제제로, 복용의 편의성을 높여 환자 순응도 개선 목적으로 개발되었으며, 물리화학적 성질 및 임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 :
  - 타리온정10밀리그램(베포타스틴베실산염), 동아에스티(주), 2002.10.05
  - 베리온정(베포타스틴살리실산염), 한림제약(주), 2013.03.22.

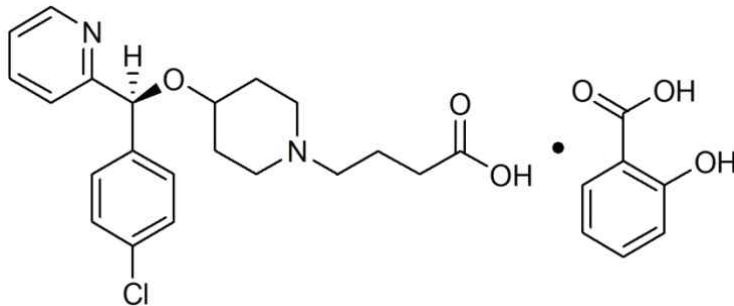
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 4-{4-[(4-chlorophenyl)(pyridin-2-yl)methoxy]piperidin-1-yl}butanoic acid(salicylate)
- 일반명 : 베포타스틴살리실산염
- 분자식 :  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3C_7H_6O_3$  (mw 527.01)

- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

|                                     |                               |                                   |        |                                    |      |                               |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------|------------------------------------|------|-------------------------------|
| ■ 성상                                | ■ 확인시험                        | 시정치 ( <input type="checkbox"/> pH | ■ 비선광도 | <input type="checkbox"/> 굴절률       | ■ 융점 | <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 ) |                               |                                   |        |                                    |      |                               |
| ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분     |                               |                                   |        |                                    |      |                               |
| <input type="checkbox"/> 특수시험       | <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 정량법                             |        | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |      |                               |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다               |                               |                                   |        |                                    |      |                               |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음.

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

|                                                                                                                                                                  |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------|--|--|
| ■ 성상                                                                                                                                                             | ■ 확인시험                        | 시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) |  |                                    |  |  |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분                                                                                     |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| <input type="checkbox"/> 특수시험                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 함량시험                                                                                      |  | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |  |  |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.                                                                                                                                           |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| 제제시험                                                                                                                                                             |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험                                                                                                 |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험                                                                                      |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험                                |                               |                                                                                             |  |                                    |  |  |
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 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

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|------------|---------|----|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | HDPE병   | 적합 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH |         | 적합 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
  - 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
  - 제출자료 : 12개월의 장기안정성시험자료 및 6개월 가속시험자료

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 12개월간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당없음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음.

### 5.2. 효력시험

- 해당없음.

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음.

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- Beagle dog에 시험물질(베리온서방정 1 정)과 대조물질(타리온정 10 mg 2 정)을 경구로 2 군 2기 교차투여하여 약물간 생체이용률을 비교하였다. 시험결과, 대조물질 대비 시험물질의 기하평균 AUC<sub>last</sub> 비율은 100.67 % 였고, 90 % 신뢰구간에서 하한값과 상한 값은 96.31-105.24 %로 두 물질은 생물학적으로 동등하였다.

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 비글견을 이용한 시험에서 시험물질은 대조물질과 생물학적으로 동등하였음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건
  - 임상약리 : 2건(약동학시험)
  - 안전성유효성 : 1건(3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HL151-301(3상) 시험 임.

### 6.3. 생물약제학시험

| 단계       | 시험<br>(번호/저<br>널명) | 시험목적                                                                                | 디자인                                 | 대상<br>환자                | 투여용량 및<br>방법                         | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                   | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 생물약제학 시험 |                    |                                                                                     |                                     |                         |                                      |          |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1상       | HL-BP<br>SR-101    | 건강한 성인<br>남성 대상자에<br>서 HL151의<br>약동학 특성<br>및 안전성/내<br>약성을 평가하<br>기 위한 단회<br>투여 임상시험 | 공개, 무<br>작위 배<br>정, 3x6<br>교차설<br>계 | 건강한<br>성인<br>남성,<br>29명 | 시험약 1일 1<br>회 경구<br>대조약 1일 2<br>회 경구 | 1 일<br>간 | 약동학 평가항목: 각<br>투약군별 베포타스<br>틴의 $C_{max}$ , $T_{max}$ ,<br>$AUC_{last}$ , $AUC_{inf}$ , $t_{1/2}$ ,<br>$CL/F$ , $V_d/F$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>제형간 약동학 동등<br/>성 평가: HL151 을<br/>공복상태에서 경구<br/>단회 투여시 타리온<br/>정보다 지연된<br/><math>T_{max}</math>(1vs.1.5시간)을<br/>보였으며, <math>C_{max}</math>의 경<br/>우 타리온정 투여시<br/>대비 대부분 50% 미<br/>만의 증가를 보여 유<br/>의한 대량방출(dose<br/>dumping)은 관찰되<br/>지 않았다.</li> <li>식이영향평가 :<br/>HL151 식후 단회 투<br/>여시 HL151 공복 단<br/>회 투여시에 비하여<br/><math>T_{max}</math>가 1.5시간 정도<br/>연장되었으며, <math>C_{max}</math>는<br/>약 40% 정도 증가하<br/>는 것에 비해 AUC<br/>는 유의한 차이를 보<br/>이지 않았다.</li> <li>안전성/내약성 : 중<br/>대한 이상반응은 발<br/>생하지 않음.</li> </ul> |
| 1상       | HL-BP<br>SR-102    | 건강한 성인<br>남성 대상자에<br>서 HL151의                                                       | 공개, 무<br>작위 배<br>정, 2x2<br>교차설      | 건강한<br>성인<br>남성,<br>27명 | 시험약 1일 1<br>회 경구<br>대조약 1일 2<br>회 경구 | 1 일<br>간 | 약동학 평가항목: 각<br>투약군별 베포타스<br>틴의 $C_{max}$ , $C_{min}$ ,<br>$T_{max}$ , $C_{av}$ , AUC                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>제형간 약동학 동등<br/>성 평가: 두 제형간<br/>AUC와 <math>C_{max,ss}</math> 모두<br/>약동학동등성 범위</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| 단계 | 시험<br>(번호/저널명) | 시험목적                                               | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량 및<br>방법  | 투여<br>기간 | 평가항목 | 결과                                            |
|----|----------------|----------------------------------------------------|-----|----------|---------------|----------|------|-----------------------------------------------|
|    |                | 약동학 특성<br>및 안전성/내<br>약성을 평가하<br>기 위한 반복<br>투여 임상시험 | 계   |          | 총 4일 간 투<br>여 |          |      | 이내임<br>• 안전성/내약성: 중대<br>한 이상반응은 발생<br>하지 않았다. |

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계 | 시험<br>(번호/저널명) | 시험목적                                                                                                                                          | 디자인                                                   | 대상<br>환자                                                 | 투여용량                             | 평가항목                                                                                                                                                            |
|----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3상 | HL151-301      | 다년성 알레르기성 비<br>염환자를 대상으로<br>HL151 투여군과 위약<br>투여군간 4주 치료 후<br>유효성 및 안전성 비<br>교 평가를 위한 다기<br>관, 무작위배정, 이중<br>눈가림, 위약대조, 평<br>행설계, 제 3상 임상<br>시험 | 무작위<br>배정, 이<br>중 눈가<br>림, 위약<br>대조, 평<br>행군, 다<br>기관 | 만 19세 이상<br>다년성 알레르<br>기 비염, 271명<br>시험약 133명<br>위약 138명 | 시험약 또는 위약,<br>1일 1회 1정<br>4주간 복용 | <ul style="list-style-type: none"> <li>일차 평가 변수<br/>: 베이스라인 대비<br/>임상시험용 의약품<br/>투여 후 28일 시점<br/>반영적 총 비 증상<br/>점수 (Reflective<br/>TNSS) 평균 변화<br/>량</li> </ul> |

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약 대조 3상 임상시험에서 시험약은 위약에 비해 28일 시점 반영적 총 비 증상 점수(Reflective TNSS) 평균 변화량에서 우월함을 입증하였음.
- 기타 2차 평가변수(14일 시점 비 증상 점수, 각 증상별 점수, 시험자가 평가한 개선도 등)에서도 위약대비 유의성 있는 우월성 결과를 나타냄.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 측면에서 서방형 베포타스틴 서방성 제제는 속방성 제제에서 나타난 졸음, 간효소치 상승, 복통, 두통 등이 보고되었으며 이상반응으로 인한 약물 투여 중단 및 중대한 이상반응이 나타나지 않아 내약성이 양호한 것으로 판단됨.

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

|      | 신청사항             | 시정사항 | 시정근거 |
|------|------------------|------|------|
| 효능효과 | 다년성 알레르기성 비염     | -    | -    |
| 용법용량 | 성인 1일 1회 1정을 식후에 | -    | -    |

|  |    |  |  |
|--|----|--|--|
|  | 복용 |  |  |
|--|----|--|--|

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

| 국가    | 일본                                                                                 |                                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 제품명   | 타리온정 5mg                                                                           | 타리온정 10mg                                |
| 성분·함량 | 1정 중<br>유효성분 : Bepotastine Besilate 5mg                                            | 1정 중<br>유효성분 : Bepotastine Besilate 10mg |
| 효능·효과 | 다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진.피부염, 피부소양증, 양진)                            |                                          |
| 용법·용량 | 통상, 성인 및 7세 이상 소아에게는 베포타스틴베실산염으로서 1회 10mg을 1일 2회 경구 투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다. |                                          |

### 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

| 항목   | 기허가품목(유사품목)                                             |                                                                        | 허가사항                |
|------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 제품명  | 베리온정(베포타스틴살리실산염)                                        | 타리온정10밀리그램<br>(베포타스틴 베실산염)                                             | 베리온서방정(베포타스틴살리실산염)  |
| 제약사  | 한림제약(주)                                                 | 동아에스티(주)                                                               | 한림제약(주)             |
| 성상   | 흰색의 원형 필름코팅정                                            | 이 약은 백색의 분할선이 있는 필름코팅정이다                                               | 흰색의 원형 필름코팅정        |
| 효능효과 | 다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진.피부염, 피부소양증, 양진) | 다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진.피부염, 피부소양증, 양진)                | 다년성 알레르기성 비염        |
| 용법용량 | 통상, 성인에게 1회 1정(베포타스틴으로서 7.11mg을 포함)을 1일 2회 경구투여한다.      | 통상, 성인에게는 베포타스틴베실산염으로서 1회 10mg을 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다. | 성인 1일 1회 1정을 식후에 복용 |