

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.10.06	접수번호	20160245760 20160244508
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인(회사명)	한미약품(주)		
제품명	베시금정5.33밀리그램(솔리페나신타르타르산염) 베시금정10.66밀리그램(솔리페나신타르타르산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	솔리페나신타르타르산염[DMF등록번호 : 1444-5-ND]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정(약 77.0, 154.0mg) 중 솔리페나신타르타르산염 5.33, 10.66밀리그램		
신청사항	효능효과	절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료	
	용법용량	<p>통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 5.33mg(솔리페나신 속신산염으로서 5mg)을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10.66mg(솔리페나신 속신산염으로서 10mg)까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한번에 삼키도록 한다.</p> <p>다음의 환자에게는 용법·용량의 조절이 필요하다.</p> <p>1. 신장질환자: 경증 및 중등도 신장질환자(creatinine clearance&gt;30ml/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장질환자(creatinine clearance≤30ml/min)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5.33mg(솔리페나신속신산염으로서 5mg)을 초과하지 않도록 한다.</p> <p>2. 간장질환자: 경증의 간장질환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간장질환자(Child-Pugh 등급B)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5.33mg(솔리페나신 속신산염으로서 5mg)을 초과하지 않도록 한다.</p> <p>3. 강력한 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 저해제를 투약하고 있는 환자: 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 투약하고 있는 환자의 경우 1일 최대용량을 5.33mg(솔리페나신 속신산염으로서 5mg)으로 제한한다.</p>	

최종 허가 사항	허가일자	2017.01.24.	
	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	조철호, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 변영준, 안미령, 김정미 (기시) 정재원, 홍정희, 안미령
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

절박성 요실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료

#### ○ 용법·용량

통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 5.33mg(솔리페나신 숙신산염으로서 5mg)을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10.66mg(솔리페나신 숙신산염으로서 10mg)까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한번에 삼키도록 한다.

다음의 환자에게는 용법·용량의 조절이 필요하다.

1. 신장애환자: 경증 및 중등도 신장애환자(creatinine clearance>30ml/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30ml/min)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5.33mg(솔리페나신 숙신산염으로서 5mg)을 초과하지 않도록 한다.
2. 간장애환자: 경증의 간장애환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간장애환자(Child-Pugh 등급B)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5.33mg(솔리페나신 숙신산염으로서 5mg)을 초과하지 않도록 한다.
3. 강력한 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 저해제를 투약하고 있는 환자: 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 투약하고 있는 환자의 경우 1일 최대용량을 5.33mg(솔리페나신 숙신산염으로서 5mg)으로 제한한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
  - 1) 요폐 증상이 있는 환자
  - 2) 중독성 거대결장을 포함한 중증의 위장관 상태를 가진 환자
  - 3) 중증근무력증 환자
  - 4) 협우각 녹내장 환자

- 5) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민성이 있는 환자
- 6) 혈액투석중인 환자
- 7) 중증의 간장애환자(Child-Pugh 등급C)
- 8) 중증의 신장애환자이거나 중등도의 간장애 환자이면서 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 투약하고 있는 환자
- 9) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍, 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제를 가진 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 요폐의 위험이 있는 현저한 방광출구폐색 환자
- 2) 위장관 폐쇄성 질환자
- 3) 위장관 운동성 감소의 위험성이 있는 환자
- 4) 중증의 신장애환자(creatinine clearance  $\leq$  30ml/min) : 1일 최대용량 5.33mg(솔리페나신속신산염으로서 5mg)을 초과해서는 안된다.
- 5) 중등도의 간장애환자(Child-Pugh 등급B): 1일 최대용량 5.33mg(솔리페나신속신산염으로서 5mg)을 초과해서는 안된다.
- 6) 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 병용투여중인 환자
- 7) 열공허니아(틈새탈장, hiatus hernia) 환자, 위식도역류 환자 및 식도염을 일으키거나 악화시킬 수 있는 비스포스포네이트와 같은 약을 현재 투여중인 환자
- 8) 자율신경병증 환자

3. 이상반응

1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응(솔리페나신속신산염)

무작위, 위약대조 시험을 통해 1,811명의 환자에 대한 이 약과 활성성분이 동일한 솔리페나신속신산염의 안전성을 평가하였다. 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구강건조, 변비, 시야흐림(조절이상), 요저류, 안구건조이다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조와 변비였으며 이 두 가지 이상반응의 발현율은 5mg 투여군에 비해 10mg 투여군에서 더 높았다. 4건의 12주 이중맹검 임상시험에서 3건의 위장관련 중대한 이상반응이 있었으며, 모두 이 약 10mg을 투여받은 환자에서 나타났다(대변막힘 1건, 결장폐쇄, 1건, 장폐쇄 1건). 이중맹검시험에서 중대한 이상반응의 전체비율은 2%였다. 이 약 5mg을 투여받은 환자에서 혈관신경성부종 1건이 보고되었다. 이 약을 12개월 동안 투여받은 환자에 대한 이상반응의 발현율과 중증도는 이 약을 12주 동안 투여받은 환자와 비교하여 유사하였다. 이상반응으로 인해 이 약을 중단하게 된 가장 흔한 원인은 구강건조로 1.5%였다. 12주, 무작위, 위약대조 임상시험에서 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 인과관계와 상관없이 위약군에 비해 발현율이 더 높고 1% 이상 발생한 이상반응은 [표1]과 같다.

[표 1] 외국임상시험에서 위약보다 높은 1% 이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	위약 (1,216명)	솔리페나신속신산염 5mg (578명)	솔리페나신속신산염 10mg (1,233명)
이상반응이 발생한 환자 수	634 명	265 명	773 명
<b>위장관계</b>			
구강건조	4.2	10.9	27.6
변비	2.9	5.4	13.4
오심	2.0	1.7	3.3
소화불량	1.0	1.4	3.9
상복부통	1.0	1.9	1.2
구토 NOS	0.9	0.2	1.1
<b>감염</b>			
요로감염 NOS	2.8	2.8	4.8
인플루엔자	1.3	2.2	0.9
인두염 NOS	1.0	0.3	1.1
<b>정신신경계</b>			
어지러움	1.8	1.9	1.8
우울증 NOS	0.8	1.2	0.8
<b>시계이상</b>			
시야흐림	1.8	3.8	4.8
안구건조 NOS	0.6	0.3	1.6
<b>신장 및 비뇨기계</b>			
요저류	0.6	0	1.4
<b>전신 및 투여부위</b>			
하지부종	0.7	0.3	1.1
피로	1.1	1.0	2.1
<b>호흡기계</b>			
기침	0.2	0.2	1.1
<b>심혈관계</b>			
고혈압	0.6	1.4	0.5

\* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

2) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응

국내에서 실시된 무작위배정, 이중맹검, 플라시보 대조, 임상시험을 통해 354명의 환자에 대한 안전성을 평가하였다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조, 시야흐림, 변비였다. 인과관계와 상관없이 2%이상 발생한 이상반응은 [표 2]와 같다.

[표 2] 국내임상시험에서 2%이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	플라시보	솔리페나신속신산염	솔리페나신속신산염
-----------	------	-----------	-----------

	(118명)	5mg (118명)	10mg (118명)
<b>이상반응이 발생한 환자 수</b>	59명	49 명	72 명
<b>위장관계</b>			
구강건조	18.6	7.6	19.5
변비	2.5	6.8	14.4
소화불량	1.7	2.5	3.4
상복부통	0.9	1.7	3.4
<b>시계이상</b>			
시야흐림	10.2	13.6	17.0
안구건조 NOS	2.5	0.0	0.9
<b>신장 및 비뇨기계</b>			
배뇨곤란	5.1	0.9	5.1
요속감소	2.5	2.5	2.5
방광후중(방광이 묵직한 느낌, vesical tenesmus)	2.5	0.9	0.9
<b>감염</b>			
방광염	1.7	2.5	1.7
코인두염	2.5	0.9	0.9

\* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

### 3) 외국에서의 시판 후 경험(솔리페나신속신산염)

다음의 이상반응은 전세계에서 시판 후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도를 평가할 자료는 없다.

- ① 위장관계 : 구토, 위식도역류질환, 장폐색
- ② 전신 및 투여부위 : 말초부종
- ③ 정신신경계 : 두통, 환각, 어지러움, 졸림, 섬망
- ④ 신장 및 비뇨기계 : 요저류, 신장에
- ⑤ 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 두드러기, 혈관부종, 다형홍반, 박탈성 피부염
- ⑥ 심혈관계 : 심방세동, 심계항진, 빈맥, 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트), 심전도상 QT 연장
- ⑦ 간장 : 간기능 검사(AST, ALT, GGT) 이상
- ⑧ 대사 및 영양 : 식욕감퇴, 고칼륨혈증
- ⑨ 호흡기계 : 발성장애
- ⑩ 면역계 : 아나필락시스 반응
- ⑪ 눈 : 녹내장
- ⑫ 근골격계 및 결합조직 : 근위약

### 4) 국내 시판 후 조사(솔리페나신속신산염)

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 8,616명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.62%(1,087/8,616명)[1,245건]로 보고되었고, 이 중 솔리페나신속신산염과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.46%(987/8,616명) [1,119건]로 보고되었다.

중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(23/8,616명)[24건]로 요저류 8건, 혈중크레아티닌증가 3건, 천공성십이지장궤양, 배뇨불능, 급성신부전, 방광경부폐쇄, 신기능장애악화, 폐렴, 전립샘특이항원증가, 난소암중, 담관암, 자궁암, 심근경색증, 심박출량감소, 연조직염이 각 1건 순으로 보고되었으며, 이중 이약과 인과 관계를 배제할 수 없는 약물유해반응발현율은 0.1%(9/8,616명)[9건]로 요저류 7건, 배뇨불능, 급성신부전 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 0.77%(66/8,616명)[70건]로 혈중크레아티닌증가 5건, 빈뇨, 얼굴부종 각 4건, 배뇨장애, 전립샘특이항원증가 각 3건, 설사, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림, 전신부종, 남성이음부통증, 불면증 각 2건, 천공성십이지장궤양, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 요로결석, 요실금, 감각이상, 보행곤란, 사지떨림, 가슴긴장, 가슴통증, 눈주위부종, 부종, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기감소, 발기부전, 비정상오르가즘, 역행성사정, 혈정액, 폐렴, 각화증, 탈모, 가라앉는느낌, 불안, 성욕감소, 난소암중, 담관암, 자궁암, 등통증, 질출혈, 심근경색증, 심박출량감소, 실신, 청력장애, 연조직염 각 1건 순으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.35% (30/8,616명)[32건]로 얼굴부종 4건, 빈뇨, 배뇨장애 각 3건, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림 각 2건, 설사, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 감각이상, 전신부종, 가슴긴장, 눈주위부종, 부종, 남성이음부통증, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기부전, 불면증, 불안 각 1건이 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양질환 : 갈증
- 생식기계 : 발기부전

#### 4. 일반적 주의

- 1) QT연장 증후군, 고칼륨혈증 등의 위험요인이 동반된 환자에게서 QT 연장 및 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트)가 관찰되었다.
- 2) 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 기도폐색이 동반된 혈관부종이 보고되었다. 이 약의 투여 중 혈관 부종이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및 처치를 취해야 한다.
- 3) 이 약을 투여 받은 몇몇 환자에게서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응이

나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및/또는 처치를 취해야 한다.

- 4) 이 약을 투여하기 전에 빈뇨의 다른 원인들(예 : 심부전, 신질환)에 대해서도 평가되어야 한다. 요로감염이 있을 경우에는 적절한 항균치료를 실시해야 한다.
- 5) 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
- 6) 이 약의 최대효과는 4주 후에 나타난다.
- 7) 다른 항콜린성 약물들처럼 이 약에 의해 시야흐림, 졸림, 피로가 드물게 나타날 수 있으므로 운전 및 기계조작능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.

## 5. 상호작용

### 1) 약리학적 상호작용

- ① 항콜린성 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 치료 효과를 증대시키거나 바람직하지 않은 효과가 나타날 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 후 다른 항콜린성 약물로 치료를 할 경우 약 1주일 정도의 휴약기가 필요하다. 콜린 수용체 효능약을 병용 투여할 경우 이 약의 치료효과가 감소될 수 있다.
- ② 이 약은 메토클로프라마이드, 시사프라이드와 같은 위장관 운동성을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.

### 2) 약물동력학적 상호작용

시험관내(*in vitro*) 실험 결과, 솔리페나신속신산염은 치료 농도에서 사람 간 마이크로솜에서 추출된 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 변화시키지 않을 것 같다.

### 3) 솔리페나신속신산염의 약물동력학에 대한 다른 약물들의 영향

- ① 솔리페나신속신산염은 CYP3A4에 의해 대사된다. 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 200mg/day을 병용 투여한 경우 솔리페나신속신산염의 AUC는 2배 증가되었고, 케토코나졸 400mg/day를 투여한 경우에는 솔리페나신속신산염의 AUC가 3배 증가되었다. 따라서, 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 솔리페나신속신산염과 병용 투여하는 경우에는 솔리페나신속신산염의 1일 최대용량을 5mg으로 제한해야 한다.
- ② 중증의 신장에 환자 또는 중등도 간장애 환자에게는 솔리페나신속신산염을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여하지 말아야 한다.
- ③ 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질이 솔리페나신속신산염에 미치는 영향과 효소유도가 솔리페나신속신산염과 그 대사체의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 솔리페나신속신산염은 CYP3A4에 의해 대사가 이루어지기 때문에, 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질(예 : 베라파밀, 딜티아젠펜) 및 CYP3A4 유도제(예 : 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀)와 약물동력학적 상호작용이 일어날 가능성이 있다.

### 4) 다른 약물들의 약물동력학에 대한 솔리페나신속신산염의 영향

- ① 경구피임약 : 솔리페나신속신산염은 복합 경구피임약(에치닐에스트라디올/레보논게스트렐)과 약물동력학적 상호작용을 나타내지 않았다.



- ② 와파린 : 솔리페나신속신산염은 R-와파린 또는 S-와파린의 약물동력학에 변화를 주지 않았다. 또한 와파린에 의한 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대해서도 이 약은 영향을 미치지 않았다.
- ③ 디곡신 : 솔리페나신속신산염은 건강한 피험자를 대상으로 한 디곡신의 약물동력학에 대해 영향을 미치지 않았다.

6. 임부에 대한 투여

임부 치료에 대한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과 생식능력, 배자/태자 생성, 분만에 직접적인 영향은 없었다. 그러나 임신한 여성에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로 임부에 이 약을 투여할 경우 주의가 요구된다.

7. 수유부에 대한 투여

모유로의 이행에 대한 자료는 없다. 마우스에서 솔리페나신속신산염과 그 대사체는 유즙으로 분비되었고 농도 의존적으로 신생자의 사망을 일으켰다. 따라서 수유중 이 약의 사용은 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 따라서 이 약을 소아 환자에게 투여하지 말아야 한다.

9. 과량 투여시의 처치

- 1) 건강한 지원자에게 투여된 솔리페나신속신산염의 최대용량은 1회 용량으로서 100mg이었다. 이 용량에서 가장 흔한 이상반응은 두통(경증), 구갈(중등도), 어지러움(중등도), 졸음(경증), 시야흐림(중등도)이었다.
- 2) 환자에게 사고로 투여된 솔리페나신속신산염의 최대용량은 5시간 동안 280mg이었다. 의식수준의 변화는 있었으나 입원을 필요로 하지는 않았다.
- 3) 이 약의 과량 투여시에는 활성탄으로 치료해야 한다. 위세척을 실시할 수 있으나 구토를 유도하지는 말아야 한다.
- 4) 다른 항콜린성 약물들처럼 과량투여시 관련 증상은 다음과 같이 처치한다.
  - ① 중증의 중추성 항콜린 효과(예 : 환각, 과도한 흥분)가 현저할 경우에는 피조스티그민 또는 카바콜로 치료한다.
  - ② 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다.
  - ③ 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
  - ④ 빈맥은 베타-차단제로 치료한다.
  - ⑤ 요저류는 카테터삽입법으로 치료한다.
  - ⑥ 동공산대는 필로카르핀 점안액으로 치료하고 환자를 암실에 있게 한다.
- 5) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 연장의 위험성이 있는 환자(예 : 저

칼륨혈증, 서맥, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여) 및 심장질환 병력(예 : 심근허혈, 부정맥, 울혈성심부전)이 있는 환자에 대해서 특별한 주의가 필요하다.

#### 10. 기타

- 1) 솔리페나신속신산염은 다음 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다 : *Salmonella typhimurium* 또는 *Escherichia coli*을 이용한 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구세포에서 염색체이상시험 등 체외시험, 랫드 소핵시험 등 체내시험
- 2) 솔리페나신속신산염을 수컷과 암컷 마우스에게 200mg/kg/day(최대임상권장용량[MRHD]의 5배 및 9배에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우 및 수컷과 암컷 랫드에게 각각 20, 15mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량)까지 104 주간 투여한 경우, 종양의 증가는 나타나지 않았다.
- 3) 솔리페나신속신산염은 수컷과 암컷 마우스에게 250mg/kg/day(MRHD의 13배 미만에 해당하는 용량), 수컷 랫드에게 50mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량), 암컷 랫드에게 100mg/kg/day(MRHD의 1.7배에 해당하는 용량)을 투여한 경우 생식능, 수태능, 초기배발생에 영향을 미치지 않았다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 솔리페나신타르타르산염

- \* 주성분 제조원 : 한미정밀화학
- 주소 : 경기도 시흥시 경제로 59
- DMF 등록번호 : 1444-5-ND

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (기타) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제10호에 따른 특허관계 확인

이 의약품은 등재의약품 ‘베시케어정(솔리페나신속신산염)’에 관한 특허 제0386487호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.10.06.				2016.03.25.
보완요청 일자		2016.12.06.			2016.07.08. 2016.09.22.
보완접수 일자		2016.12.20.			2016.09.05. 2016.10.05.
최종처리 일자	2017.01.24.				2016.11.24.

<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) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품, 제25조제2항제5호

제출자료	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)	가	나	다	가	나
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」 제28조 제5항에 따라 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 6) 시험성적에 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
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

### [심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가된 솔리페나신 숙신산염 필름코팅정에서 솔리페나신 주활성성분은 유지한채 숙신산염을 타르타르산염으로 변경한 염변경 제품으로 베시케어정(솔리페나신 숙신산염)과의 생물학적 동등성을 시험을 통하여 입증한 결과보고서 제출.
- 기허가된 솔리페나신숙신산염과 화학적 기본골격이 동일하고 효능효과 용법용량 부작용 약리작용 등이 거의 동등하다고 추정되며 신규염의 형태인 타르타르산염은 의약품으로 흔히 쓰이는 염류인 것으로 확인됨에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료는 면제됨.
- 신청 용법·용량 및 사용상의 주의사항 검토 후 오기 등에 대한 시정의견 전달.

### [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 베시금정5.33밀리그램(솔리페나신타르타르산염), 베시금정10.66밀리그램(솔리페나신타르타르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 비노생식기관 및 항문용약 (259)
- 약리작용 기전 : 방광선택적인 항콜린(무스카린 수용체 길항)작용

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신규염을 통한 염변경 개량신약을 개발
- 국내 허가 유사 기전 치료제 : 베시케어정(솔리페나신 속신산염)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당사항없음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항없음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

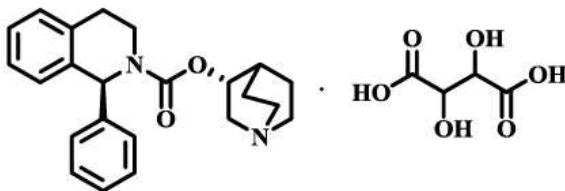
- 해당사항없음

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : (R)-quinuclidin-3-yl (S)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate tartrate
- 일반명 : 솔리페나신타르타르산염(Solifenacin tartrate)
- 분자식 :  $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6$ (MW 512.54)
- 구조식 :



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	■ 기타 )
순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 중금속	■ 기타 )		

건조감량/강열감량/수분     강열잔분/회분/산불용성회분  
 특수시험     기타시험     정량법     표준품/시약·시액  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

성상     확인시험    시성치 (  pH    비중    기타 )  
 순도시험 (  유연물질    기타 )     건조감량/수분  
 특수시험    기타시험     함량시험     표준품/시약·시액  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

#### 제제시험

봉해/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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃ / 60±5% RH	PTP	적합
가속시험	40±2℃ / 75±5% RH		적합

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 사용기간 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제5항

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제5항

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 1상 1건
- HIP1503(솔리페나타르타르산염)의 생물학적 동등성시험

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Pharmacology								
HIP1503(솔리페나신타르타르산염) 생물학적 동등성시험								
1상	HM-SOLT-101	무작위배정, 공개, 단회 투여, 2-way 교차 임상시험	[대상환자] 건강한 성인 남성 지원자 36명 [투여용량 및 기간] 베시케이정(solifenacin succinate 10mg) 단회 투여, HIP1503(solifenacin tartrate 10.66mg) 단회 투여 (제조번호 22311, 비교용출시험약과 동일 제조일자) [결과] ·Pharmacokinetic Results					<p>Figure 11.1. Solifenacin Plasma Concentration vs. Time profiles (geometric mean +/- 95% CI)</p>



**Table 11.1. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Solifenacin**

Pharmacokinetic Parameter (unit)	N	Statistics								
		Geometric Mean	95% CI lower	95% CI upper	Geometric CV (%)	Arithmetic Mean	Arithmetic SD	Median	Min	Max
<b>HIP1503</b>										
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	33	469.87	427.11	516.92	27.41	486.98	138.47	438.77	245.55	963.37
C <sub>max</sub> (ng/mL)	33	14.19	12.95	15.55	26.22	14.66	3.85	14.10	7.68	27.00
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	33	609.44	544.74	681.82	32.46	640.34	213.84	595.04	283.49	1324.61
T <sub>max</sub> (h)	33	4.62	4.27	5.01	22.84	4.73	0.94	5.00	3.00	6.00
t <sub>1/2</sub> (h)	33	32.53	30.02	35.24	22.91	33.38	8.06	30.61	23.91	55.70
CL/F (L/h)	33	12.31	11.00	13.77	32.46	12.91	4.13	12.60	5.66	26.46
Vd/F (L)	33	577.50	527.99	631.65	25.69	595.88	156.20	568.92	308.96	1076.67
<b>HGP1103</b>										
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	33	453.34	412.82	497.84	26.87	469.07	128.29	443.48	258.05	880.75
C <sub>max</sub> (ng/mL)	33	13.72	12.60	14.93	24.24	14.10	3.37	13.80	7.82	23.30
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	33	582.80	524.15	648.01	30.60	609.05	190.66	596.27	307.57	1232.66
T <sub>max</sub> (h)	33	4.91	4.63	5.20	16.54	4.97	0.77	5.00	3.00	6.00
t <sub>1/2</sub> (h)	33	31.85	29.84	34.00	18.53	32.40	6.29	30.79	25.48	51.02
CL/F (L/h)	33	12.87	11.57	14.31	30.60	13.43	4.01	12.58	6.08	24.38
Vd/F (L)	33	591.35	542.49	644.62	24.69	608.70	152.44	605.36	345.91	1080.93

PK 파라미터 비교

**Table 11.2. Bioequivalence Analysis of Solifenacin**

Pharmacokinetic parameter (unit)	Geometric LSMean		Geometric LSMean Ratio (HIP1503 / HGP1103)	
	HIP1503 (N=33)	HGP1103 (N=33)	Point Estimate	90% confidence interval
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	470.48	453.42	1.0376	0.9702 - 1.1097
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14.23	13.72	1.0369	0.9779 - 1.0993

Solifenacin 기하평균의 HIP1503/HGP1103비는 AUC<sub>0-24</sub> 의 경우 1.0376 이었으며, C<sub>max</sub>에서 1.0369으로 나타났다. 90% 신뢰구간은 AUC<sub>0-24</sub> 의 경우 0.9702 - 1.1097이었으며, C<sub>max</sub>에서 0.9779 - 1.0993으로 나타났다. Solifenacin의 AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> 를 1차 평가항목으로 설정하여 기하평균 비(시험약/대조약)의 90% 신뢰구간을 구함으로써 HGP1103 및 HIP1503 단회 경구투여시 약동학적 특성에 유의한 차이가 있는지를 비교 분석하였다. 그 결과, HGP1103 및 HIP1503 단회 경구투여시 solifenacin의 AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> 의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25 사이에 모두 포함되어 약동학적 특성이 동등한 것으로 평가하였다.

Safety Results:

임상시험용의약품 투여 후 36명의 시험대상자 중 11명의 시험대상자에서 총 15건의 이상반응이 발생하였으나 대부분(14건)의 이상반응은 경증(mild)으로 평가하였다. 1건의 중등증(moderate)의 ~~R01029 시험대상자에서 보고된 Radius fracture.~~

각 치료군 별로는 HIP1503 단회투여시 10명의 시험대상자에서 14건, HGP1103 단회투여시 1명의 시험대상자에서 1건이 보고되었다. 임상시험용의약품과의 인과관계 평가상 이상약물반응으로 분류된 이상반응은 2명의 시험대상자에서 5건이 발생하였고, 이는 HIP1503 단회투여시에 발생하였다. 전 시험기간 동안 중대한 이상반응(SAE)은 발생하지 않았으며, 그 외의 검사실검사, 활력징후, 신체검사, 심전도 결과를 평가할 때, HIP1503 및 HGP1103 단회 경구투여시 유의한 차이는 없었다.

시험약(HIP1503: solifenacin tartrate 10.66 mg)과 관련하여 발생한 이상반응은 대조약 (solifenacin succinate 10 mg)과 비교해 봤을 때 발생 빈도가 다소 높게 나타났으나, 시험약의 안전성은 문제가 되지 않을 것으로 판단된다

※ 검토의견

- 베시케어정(solifenacin succinate 10mg) 및 HIP1503(solifenacin tartrate 10.66mg) 투여시의 대수변환 한 주요 파라미터에서의 평균값의 차이에 대한 90% 신뢰구간은 C<sub>max</sub> : 0.9779-1.0993, AUC<sub>0-24</sub> : 0.9702-1.1097로, 모든 결과는 생물학적 동등성의 판정기준(log0.8-log1.25)을 만족.
- 대조약(베시케어정 10mg)과 HIP1503(solifenacin tartrate 10.66mg)과 관련하여 발생한 이상반응은 모두 경증(mild) 이거나 중등증 (moderate) 이었음.

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- HIP1503(solifenacin tartrate 10.66mg) 생물학적 동등성시험 결과 검토시 solifenacin의 제제별 비교에서 AUClast 와 Cmax 모두 시험약과 대조약의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 생물학적 동등성 기준인 0.80과 1.25 사이에 포함되어 의약품 동등성 시험기준을 만족하므로 동등으로 판정은 타당함.
- K-BE를 통한 동등성 재검토시 동등범위내로 확인.
- 베시케어정(solifenacin succinate 10mg) 대비 HIP1503(solifenacin tartrate 10.66mg)에서 높은 빈도로 나타난 이상반응들은 예상 및 설명 가능한 이상반응. 특이하게 주의할 새로운 유해반응의 출현은 없음.

#### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

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

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	베시금정	베시케어정	비유포-4정	디투루시톨SR캡슐	토비아즈서방정
국내 허가 신고일	2017.01.24.	2007.03.30.	1995.10.30.	2006.09.11. (일반캡슐제 2003.08.11.)	2008.10.02.
주성분	솔리페나신타르타르산염	솔리페나신속신산염	프로피베린염산염	톨테로딘주석산염	페소테로딘푸마르산염
성상	베시금정5.33밀리그램: 연한 노란색의 원형 필름코팅정 베시금정10.66밀리그램: 연한 분홍색의 원형 필름코팅정	밝은 분홍색의 원형 필름코팅정	백색의 편평구형의 필름코팅정	유백색의 과립이 든 상하부 청색 의 캡셀	얇은 파란색의 양면이 불록한 타 원형 필름코팅정
효능군	복지부 분류: 기타의 비뇨생식기 관 및 항문용약 (259) KIMS 분류: 방광 및 전립선 질환 치료제 ATC 코드: G04BD08 (solifenacin)	복지부 분류: 기타의 비뇨생식기 관 및 항문용약 (259) KIMS 분류: 방광 및 전립선 질환 치료제 ATC 코드: G04BD08 (solifenacin)	복지부 분류: 기타의 비뇨생식기 관 및 항문용약 (259) KIMS 분류: 방광 및 전립선 질환 치료제 ATC 코드: G04BD06 (propiverine)	복지부 분류: 기타의 비뇨생식기 관 및 항문용약 (259) KIMS 분류: 방광 및 전립선 질환 치료제 ATC 코드: G04BD07 (tolterodine)	복지부 분류: 기타의 비뇨생식기 관 및 항문용약 (259) KIMS 분류: 방광 및 전립선 질환 치료제 ATC 코드: G04BD11 (fesoterodine)
효능/효과	절박성 요실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광증상의 치료	절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성 방광증상의 치료	1. 하기질환 또는 아래 상태에 의 한 빈뇨, 요실금: 신경인성방광, 신경성빈뇨, 불안 정방광, 방광자극상태(만성방광염, 만성전립샘염). 2. 과활동 방광의 소변 절박감, 빈뇨 및 절박성 요실금.	절박뇨, 빈뇨 또는 절박성 요실금 과 같은 증상의 과활동성 방광의 치료.	절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금과 같은 과민성방광 증상의 치료