

## 의약품 품목허가 보고서

|                      |  |   |  |
|----------------------|--|---|--|
| 접수일자                 | 2015.12.23.                              | 접수번호  | 20150224811  |
| 신청구분                 | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품      |   |  |
| 신청인 (회사명)            | 삼아제약(주)                                  |   |  |
| 제품명                  | 씨투스정50mg(프란루카스트수화물)                      |   |  |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | 프란루카스트수화물[DMF등록번호:20120830-171-I-152-02] |   |  |
| 제조/수입 품목             | 제조판매의약품(자사제조)                            |   |  |
| 제형/함량                | 이 약 1정(270mg) 중<br>프란루카스트수화물 50 밀리그램     |   |  |
| 신청 사항                | 효능효과                                     | 1. 기관지 천식<br>2. 알레르기성 비염  |  |
|                      | 용법용량                                     | 성인 : 프란루카스트수화물로서 1회 50mg을 1일 2회 아침, 저녁 식후 경구투여한다.<br>증상에 따라 적절히 증감한다. |  |
| 최종 허가 사항             | 허가일자                                     | 2016.03.18.   |  |
|                      | 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   | 정명아, 이윤숙, 최영주  |
| 심사부서                 | 중앙계약품과                                   | 심사담당자   | (안유) 전설희, 김소희, 한의식<br>(기시) 김동환, 윤경은, 한의식<br>(생동) 한희선, 김은희, 박상애 |
| GMP*<br>평가부서         | 해당없음                                     | GMP<br>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

- |                          |
|--------------------------|
| 1. 기관지 천식<br>2. 알레르기성 비염 |
|--------------------------|

### ○ 용법·용량

|  |
|--|
| 성인 : 프란투카스트수화물로서 1회 50mg을 1일 2회 아침, 저녁 식후 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다. |
|--|

### ○ 사용상의 주의사항

- |  |
|--|
| 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.<br>1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자<br>2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.  |
| 2. 이상반응<br>1) 쇼크 : 쇼크 또는 아나필락시스모양 증상(빈도불명)이 나타날 수 있으므로 주의깊게 관찰한다. 혈압저하, 의식장애, 호흡곤란, 발진 등의 증상이 나타나면, 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.<br>2) 혈액계 : 백혈구감소(초기증상 : 발열, 인후통, 전신권태감 등), 혈소판감소(초기증상 : 자반, 코피, 치욕출혈 등의 출혈경향)가 나타날 수 있으므로, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.<br>3) 간장 : 황달, AST, ALT의 상승 등을 동반하는 간기능장애가 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하여 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 때때로 빌리루빈 상승, 드물게 ALP 상승 등이 나타날 수 있다.<br>4) 호흡기계 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 비정상, 호산구증가 등을 수반한 간질성 폐렴과 호산구성 폐렴(0.02%)이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 발현될 경우에는 투약을 중지하고 부신피질호르몬 투여와 같은 적절한 처치를 한다.<br>5) 근골격계 : 횡문근융해가 나타날 수 있다. 근육통, 무력감, CK(CPK) 상승, 마이오글로빈 상승 등의 증상이 발현될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한, 횡문근융해로 인한 급성신장장애의 발생에도 주의해야 한다. 드물게 관절통이 나타날 수 있다. |

6) 과민반응 : 때때로 발진, 두드러기, 드물게 가려움, 다형삼출성홍반 등이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

7) 정신신경계 : 진전, 경련, 흥분, 불안, 때때로 두통, 졸음, 어지러움, 드물게 불면, 저림, 미각이상 등이 나타날 수 있다.

8) 소화기계 : 때때로 구역, 복통, 위부불쾌감, 설사, 드물게 구토, 속쓰림, 식욕부진, 변비, 복부팽만감, 구내염, 혀염, 혀마비가 나타날 수 있다.

9) 순환기계 : 드물게 부정맥(빈맥·심방세동·기외수축 등), 심계항진, 흉조가 나타날 수 있다.

10) 비뇨기계 : 드물게 단백뇨, 요잠혈, 빈뇨 빈도불명의 요량감소 및 배뇨장애가 나타날 수 있다.

11) 기타 : 경직, 무력, 체중증가, 유루증, 수전증, 객담증가, 기침, 위장염, 탈모, 월경불순, 드물게 흥부교액감, 부종, 권태감, 트리글리세라이드 상승, 출혈, 호산구증가증, 인두불쾌감, 구갈, 이명이 나타날 수 있다.

#### 12) 기관지천식에 사용시

(1) 국외(일본)에서 승인시 조사부터 시판후 조사까지 이상반응집계의 대상이 된 4963례중 174례(3.5%)에서 216건의 이상반응(임상검사치 이상 포함)이 나타났다. 주요한 것은 발진·가려움이 30례(0.6%), 복통·위부불쾌감이 29례(0.6%), 설사 19례(0.4%), 구역 15례(0.3%), AST·ALT 상승 등의 간기능이상 17례(0.3%), 빌리루빈 상승이 7례(0.1%) 등이다.

(2) 국내에서 6년 동안 3,271례를 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 160례(4.9%)에서 이상반응이 보고되었고 주된 이상반응은 소화불량 34례(1.0%), 가려움 30례(0.9%) 등이었다.

#### 13) 알레르기성 비염에 사용시

(1) 국외(일본)에서 승인시 조사부터 시판후 조사까지 이상반응집계의 대상이 된 4277례중 200례(4.7%)에서 258건의 이상반응(임상검사치 이상 포함)이 나타났다. 주요한 것은 설사 42례(1.0%), 복통·위부불쾌감 35례(0.8%), 발진·가려움 24례(0.6%), 졸음 17례(0.4%), 구역 13례(0.3%), AST·ALT 상승 등의 간기능이상 8례(0.2%), 빌리루빈 상승 8례(0.2%) 등 이다.

(2) 국내에서 4년동안 696례를 대상으로 실시한 시판후조사 결과 4례(0.6%)의 이상반응이 보고되었고, 주된 것은 가려움 2례(0.3%)였다.

### 3. 일반적 주의

1) 이 약은 기관지확장제, 스테로이드제 등과는 달리 이미 일어나고 있는 천식발작을 경감시키는 약물이 아니므로, 이것을 환자에게 충분히 설명할 필요가 있다.

2) 이 약의 투여중에 대발작이 일어난 경우는 기관지확장제 또는 스테로이드제를 투여할 필요가 있다.

3) 장기 스테로이드요법을 받고 있는 환자 중, 이 약의 투여에 의해 스테로이드를 감량하는 경우에는 충분한 관리하에 천천히 한다.

4) 이 약의 투여에 의해 스테로이드 유지량을 감량한 환자 중 이 약의 투여를 중지하는 경우에는 원 질환 재발의 우려가 있으므로 주의한다.

5) 이 약을 포함하여 류코트리엔길항제 사용시에 Churg-Strauss 증후군과 같은 혈관염이 나타났다는 보고가 있다. 이들 증상은 대체로 경구스테로이드제의 감량·중지시에 나타나고 있다. 이 약 사용시

는 호산구수, 혈관염증상(저림, 사지약화, 발열, 관절통, 폐의 침윤 등) 등의 주이에 주의한다.

6) 다른 류코트리엔 길항제를 투여 받은 환자에서 인과관계는 명확하지 않으나 우울증, 자살생각, 자살 및 공격적 행동 등의 정신 증상이 보고되었으므로 이 약을 투여한 후 환자의 상태를 주의 깊게 관찰해야 한다.

7) 이 약의 투여에 의해 효과가 나타나지 않을 경우에는, 장기간에 걸쳐 투여하지 않도록 주의한다.

#### 4. 상호작용

1) 이 약은 in vitro 시험에서 CYP3A4에 의해 대사되어, 이들 약물의 대사를 경합적으로 저해하므로 주로 CYP3A4에 의해 대사되는 약물과 병용투여시 주로 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다.

2) 이 약의 대사는 in vitro 시험 및 in vivo 시험에서 CYP3A4를 저해하는 약물에 의한 이 약의 대사가 저해된다는 보고가 있으므로 CYP3A4를 저해하는 약물(이트라코나졸, 에리트로마이신 등)과 병용투여시 이 약의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다.

#### 5. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는, 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다(임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않다.).

#### 6. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영아 또는 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 많지 않다.).

#### 7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량(예를 들어, 1회 성인 용량의 1/2을 1일 2회)하는 등 주의한다.

#### 8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 프란루카스트수화물

\* 주성분 제조원 : (주) 에스텍과마

- 주소 : 경기도 화성시 향남읍 발안공단로 25

- DMF 등록번호 : 20120830-171-I-152-02

**1.4 허가조건 (해당하는 경우)**

○ 특허관계5

1. 이 의약품은 등재의약품 ‘오논캡슐(프란루카스트수화물)’에 관한 특허번호 제0389606호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 ‘특허관계 확인서’에 근거하여 허가된 의약품임

- 이와 관련하여 소송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사실을 지체 없이 우리처에 통보할 것

2. 위 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 또는 정당한 사유 없이 위 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

○ 해당없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

○ 해당없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20150123238 (접수일:2015.07.15)

결과: 적합 [관련; 의약품심사조정과-8107, (2015.11.27)]

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식약청고시 제2015-63호, 2015.09.21) [별표1]

2. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

5. 새로운 용법용량 의약품

| 의약품        | 자료<br>번호 | 기원 | 물리<br>화학적<br>성질 | 안정성    |        |        | 독성     |        |        |        |        |        |             |             | 약리     |        |                  | 임상※      |        | 외<br>국<br>현<br>황 | 국<br>내<br>현<br>황 |        |
|------------|----------|----|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------|-------------|--------|--------|------------------|----------|--------|------------------|------------------|--------|
|            |          |    |                 | 장<br>기 | 가<br>속 | 가<br>혹 | 단<br>회 | 반<br>복 | 유<br>전 | 생<br>식 | 발<br>암 | 기타독성   |             |             |        | 효<br>력 | 일<br>반<br>약<br>리 | AD<br>ME | 임<br>상 |                  |                  | 가<br>교 |
|            |          |    |                 |        |        |        |        |        |        |        |        | 국<br>소 | 의<br>존<br>성 | 항<br>원<br>성 | 면<br>역 |        |                  |          |        |                  |                  |        |
| 자료<br>범위3. | ○        | ×  | ○               | ○      | ×      | ※      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | △      | ×           | ×           | ×      | ○      | ※                | ※        | ○      | ×                | ○                | ○      |
| 자료<br>범위5. | ○        | ×  | ○               | ○      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×           | ×           | △      | ×      | △                | ○        | ×      | ○                | ○                | ○      |
| 제출<br>여부   | ○        | ×  | ○               | ○      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×      | ×           | ×           | ×      | ×      | ○                | ○        | ×      | ○                | ○                | ○      |

### <심사자 종합적 검토의견>

- 동규정 제28조 제6항의 규정에 따라 제출한 임상약리시험자료는 ‘기관지천식, 알레르기비염’의 적응 증을 입증하기에 타당함
- 국내에서 허가된 의약품(오논캡슐)과 1상 임상시험을 통해 동등함을 입증하였음

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

| 제품명         | 오논캡슐  | 프라네어캡슐  | 프라카논정75mg  |
|-------------|---|---|--|
| 주성분 및<br>분량 | 프란루카스트수화물<br>112.5mg  | 프란루카스트수화물<br>112.5mg  | 프란루카스트수화물<br>75mg  |
| 제조사         | 동아ST(주)   | 에스케이케미칼(주)  | (주)유한양행  |
| 효능효과        | 1.기관지천식<br>2. 알레르기비염  | 1.기관지천식<br>2. 알레르기비염  | 1.기관지천식<br>2. 알레르기비염   |
| 용법용량        | 성인 : 프란루카스트수화물로서 <b>1회 225mg을 1일 2회</b> 아침, 저녁 식후 경구투여한다.<br>증상에 따라 적절히 증감한다. | 성인 : 프란루카스트수화물로서 <b>1회 112.5mg을 1일 2회</b> 아침, 저녁 식후 경구투여한다.<br>증상에 따라 적절히 증감한다. | 성인 : 프란루카스트수화물로서 <b>1회 75mg을 1일 2회</b> 아침, 저녁 식후 경구투여한다.<br>증상에 따라 적절히 증감한다. |

† Keam, Susan J., Katherine A. Lyseng-Williamson, and Karen L. Goa. "Pranlukast." Drugs 63.10 (2003): 991-1019

당사에서는 프란루카스트의 생체이용율을 향상시키는 제제연구를 통해 1회 투약 용량을 50mg까지 감소시켜 환자의 복용순응도 향상 및 약물의 고용량 투여에 대한 부작용 개선 약물을 개발하였습니다.

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

일본약전 ‘프란루카스트수화물’ 항에 따름

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

해당없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상    ■ 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    엔도독신/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 사용(유효)기간

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 18개월

○ 제출자료

장기: 9개월 간 안정성자료, 가속: 6개월 간 안정성자료

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 18개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성시험자료, 5. 약리작용에 관한 자료 : 면제 사유서 제출

제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등)  
 ⑥ 제2조제9호마목(유효성분 및 투여경로는 동일하나 제제개선을 통해 제형, 함량 또는 용법용량이 다른 전문의약품)에 해당하는 품목으로서 이미 허가된 품목과 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험(생체이용률시험, 임상약리시험 또는 치료적확증임상시험 등)을 통해 동등함을 입증할 수 있는 경우, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험자료로 제7조 제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있다.

→ 면제사유서를 제출하였으나 제형개선에 따른 용법용량변경이 필요한 의약품이므로 임상약리시험계획서 제출 시 비글건을 이용한 ADME 보고서를 제출한 바 있으며 검토하였음

기준에 오논캡슐과 생물학적동등성이 입증된 유한양행 프라카논정(프란루카스트 75mg/정, 1회 1정 복용, 유한양행) 대조군으로 설정하여 군당 6~12마리를 대상으로 비임상 시험을 진행

|         | 대조군<br>(유한 프라카논정<br>75mg/정) | 시험군<br>(삼아 씨투스정<br>70mg/정) | T/R<br>Ratio (%) | 예상<br>1회투여<br>용량 (mg) |
|---------|-----------------------------|----------------------------|------------------|-----------------------|
| AUClast | 130.3                       | 189.2                      | 145.2%           | 48.2mg                |
| Cmax    | 94.4                        | 115.0                      | 121.8%           | 57.5mg                |

표1. 수컷 비글건에서 약물동태학적 변수 비교평가 결과(K-BE Test)

Beagle건에서 생체이용률 비교 연구 결과 대조군인 유한 프라카논정(75mg/정)보다 시험군인 삼아 씨투스정(70mg/정)이 AUClast는 145.2%, Cmax는 121.8%로 모두 높은 결과를 얻었음

삼아 씨투스정은 50mg/정~55mg/정 범위에서 대조군과 동등수준의 생체이용률을 나타낼 것으로 판단되었고, 상기 실험결과들을 종합하여 판단하건대 동일한 제형에서 투약용량을 감소시킬 경우 상부위장관에서 자연스럽게 용해도가 증가되는 결과가 도출되기 때문에 삼아 씨투스정의 개발목표용량은 50mg/정으로 설정함

6. 임상시험에 관한 자료 : 약효동등성과 검토

- 국내에서 허가된 의약품(오논캡슐)과 임상약리시험을 통해 동등함을 입증하였음