

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2015년 2월 10일

담당자	연구관	과 장
조일영	강주혜	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	유니메드제약(주)	② 문서번호	20140208166(14.12.1.)		
③ 제 품 명	유니버저에프정0.04밀리그램 (베라프로스트나트륨)	④ 구분	의약품, 수입, 전문(339)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(166밀리그램) 중,				
	배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위
	주성분	베라프로스트나트륨	JP	0.04	밀리그램
⑥ 성 상	· 흰색의 원형 필름코팅정				
⑦ 신청효능·효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감의 개선 2. 원발성 폐고혈압증				
⑧ 신청용법·용량	<p>만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선 : 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.12mg을 3회 분할해서 식후에 경구투여한다.</p> <p>원발성 폐고혈압증 :</p> <p>1) 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.06mg을 3회 분할해서 식후에 경 구투여하기 시작하여 증상(이상반응)을 충분히 관찰하면서 점차 증량한다, 증량할 경우에는 투여회수를 1일 3-4회, 최고용량을 1일 0.18mg으로 한다.</p> <p>2) 환자에 따라 약물에 대한 내성이 다양하게 나타나므로 본제의 투여 시 소량으로 시작하며, 증량하는 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰한다.</p> <p>3) 본제는 경구 투여 제제이므로 중증의 증상을 갖는 환자 등에서는 효과가 없을 수 있다. 혈류역학적 지표 그리고/또는 임상 증상이 충분히 개선되지 않는 경우, 주사제나 다른 치료로 전환하는 등의 적절한 치료를 실시해야 한다.</p>				
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	· 기밀용기, 실온(1-30℃)보관 · 제조일로부터 30개월				

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

⑩ 기원 및 개발경위	· 자사의 '유니버저정0.02mg(베라프로스트나트륨)'에 대한 주성분 함량 증가(0.02mg → 0.04mg) 품목으로 환자의 복약 순응도를 높일 목적으로 개발																		
⑪ 약리작용기전	· prostacyclin PGI ₂ 의 유사체로 혈관을 이완시키고 혈소판 응집을 억제함																		
⑫ 국내외 사용현황	<p><국내 허가 현황></p> <p>① 제일약품(주), 베라실정(허가 94.1.17.) ② 유니메드제약(주), 유니버저정(허가 04.06.11.)</p> <table border="1" data-bbox="424 568 1433 1440"> <tr> <td>주성분</td> <td colspan="2">베라프로스트나트륨 0.02mg</td> </tr> <tr> <td>효능·효과</td> <td colspan="2">만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선, 원발성 폐고혈압증</td> </tr> <tr> <td>용법·용량</td> <td colspan="2"> <p>만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선 : 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.12mg(6정)을 3회 분할해서(1회 2정씩 복용) 식후에 경구투여한다.</p> <p>원발성 폐고혈압증 :</p> <p>1) 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.06mg(3정)을 3회 분할해서(1회 1정씩 복용) 식후에 경구투여하기 시작하여 증상(이상반응)을 충분히 관찰하면서 점차 증량한다, 증량할 경우에는 투여회수를 1일 3-4회, 최고용량을 1일 0.18mg(9정)으로 한다.</p> <p>2) 환자에 따라 약물에 대한 내성이 다양하게 나타나므로 본제의 투여 시 소량으로 시작하며, 증량하는 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰한다.</p> <p>3) 본제는 경구 투여 제제이므로 중증의 증상을 갖는 환자 등에서는 효과가 없을 수 있다. 혈류역학적 지표 그리고/또는 임상 증상이 충분히 개선되지 않는 경우, 주사제나 다른 치료로 전환하는 등의 적절한 치료를 실시해야 한다."</p> </td> </tr> </table> <p><국외 허가 현황></p> <p>① 일본</p> <table border="1" data-bbox="424 1585 1433 1753"> <tr> <td>주성분</td> <td>베라프로스트나트륨 0.02, 0.04mg</td> <td>베라프로스트나트륨 0.06mg</td> </tr> <tr> <td>효능·효과</td> <td>국내와 동일</td> <td>폐동맥 고혈압</td> </tr> <tr> <td>용법·용량</td> <td>국내와 동일</td> <td>1일 0.12~0.36mg을 2회 분할하여 아침 및 저녁 식후에 투여</td> </tr> </table> <p>② 미국 및 유럽은 동 성분의 허가 품목 없음</p>	주성분	베라프로스트나트륨 0.02mg		효능·효과	만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선, 원발성 폐고혈압증		용법·용량	<p>만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선 : 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.12mg(6정)을 3회 분할해서(1회 2정씩 복용) 식후에 경구투여한다.</p> <p>원발성 폐고혈압증 :</p> <p>1) 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.06mg(3정)을 3회 분할해서(1회 1정씩 복용) 식후에 경구투여하기 시작하여 증상(이상반응)을 충분히 관찰하면서 점차 증량한다, 증량할 경우에는 투여회수를 1일 3-4회, 최고용량을 1일 0.18mg(9정)으로 한다.</p> <p>2) 환자에 따라 약물에 대한 내성이 다양하게 나타나므로 본제의 투여 시 소량으로 시작하며, 증량하는 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰한다.</p> <p>3) 본제는 경구 투여 제제이므로 중증의 증상을 갖는 환자 등에서는 효과가 없을 수 있다. 혈류역학적 지표 그리고/또는 임상 증상이 충분히 개선되지 않는 경우, 주사제나 다른 치료로 전환하는 등의 적절한 치료를 실시해야 한다."</p>		주성분	베라프로스트나트륨 0.02, 0.04mg	베라프로스트나트륨 0.06mg	효능·효과	국내와 동일	폐동맥 고혈압	용법·용량	국내와 동일	1일 0.12~0.36mg을 2회 분할하여 아침 및 저녁 식후에 투여
주성분	베라프로스트나트륨 0.02mg																		
효능·효과	만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선, 원발성 폐고혈압증																		
용법·용량	<p>만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선 : 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.12mg(6정)을 3회 분할해서(1회 2정씩 복용) 식후에 경구투여한다.</p> <p>원발성 폐고혈압증 :</p> <p>1) 보통 성인은 베라프로스트나트륨으로서 1일 0.06mg(3정)을 3회 분할해서(1회 1정씩 복용) 식후에 경구투여하기 시작하여 증상(이상반응)을 충분히 관찰하면서 점차 증량한다, 증량할 경우에는 투여회수를 1일 3-4회, 최고용량을 1일 0.18mg(9정)으로 한다.</p> <p>2) 환자에 따라 약물에 대한 내성이 다양하게 나타나므로 본제의 투여 시 소량으로 시작하며, 증량하는 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰한다.</p> <p>3) 본제는 경구 투여 제제이므로 중증의 증상을 갖는 환자 등에서는 효과가 없을 수 있다. 혈류역학적 지표 그리고/또는 임상 증상이 충분히 개선되지 않는 경우, 주사제나 다른 치료로 전환하는 등의 적절한 치료를 실시해야 한다."</p>																		
주성분	베라프로스트나트륨 0.02, 0.04mg	베라프로스트나트륨 0.06mg																	
효능·효과	국내와 동일	폐동맥 고혈압																	
용법·용량	국내와 동일	1일 0.12~0.36mg을 2회 분할하여 아침 및 저녁 식후에 투여																	
⑬ 관련조항	<p>▶ 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1022호, 2013.3.23)</p> <p>· 제4조제1항제1호 및 제9조(안전성·유효성의 심사)</p> <p>· 제4조제1항제2호에 따라 <u>기준및시험방법에 관한 자료 면제(완제 JP 수제)</u></p> <p>▶ 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제2014-151호, 2014.9.2.)</p>																		

	· 제2조제8호 및 제5조제2항 관련 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 '3. 함량만의 증감(단일제→단일제)'
⑭ 검토결과	적합
<참고사항>	
붙임 1. 안전성·유효성 검토요약	

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

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

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감(단일제→단일제)

제출자료 구분	자료번호																		비고			
	1	2		3				4				5				6		7		8		
		가	나	가 1)	나 2)	가 1)	나 2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	△	×	×	×	×	×	※	※	※	-	○	×	○	○	주4
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	-	○	×	○	○	

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 동 품목은 기허가 자사의 저함량 제제(유니버저정)에 대한 고함량 제제로서 자료제출의약품 중 ‘함량만의 증감’에 해당하며 ‘의약품의 품목허가신고심사규정’ [별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 ‘4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료’를 갈음할 수 있음
- 동 품목허가를 위한 안전성·유효성 심사 자료로 비교용출시험자료 및 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태를 입증할 수 있는 근거자료가 제출되었으며 동 자료에 대해 약효동등성과 검토 결과, 적합함
- ‘효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항’은 자사 저함량 제제인 ‘유니버저정’과 동일하게 신청하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 자사 기허가 ‘유니버저정0.02mg(베라프로스트나트륨)’에 대한 주성분 함량 증가(0.02mg → 0.04mg) 품목으로 환자의 복약 순응도를 높일 목적으로 개발

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

- 해당 없음(완제 일본약전 수재)
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제2호 가목에 따라 미제출

3. 안정성에 관한 자료

- 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 30개월
- 용기형태 : 병포장(HDPE, 뚜껑 LDPE)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기(month)	시험결과
장기	25°C/60% RH	HDPE병(뚜껑: LDPE)	13001	0, 3, 6, 9, 12, 18 개월	적합
가속	40°C/75% RH		13002 13003		

- 3배치에 대해 안정성 시험계획에 따라 안정성 시험을 수행 중이며, 현재 장기 18개월 가속 6개월이 완료됨. 안정성 시험기간동안 모든 시험항목은 기준에 적합하였으며, 유의적인 함량 변화 없이 안정함. 따라서 신청한 사용기간(제조일로부터 30개월)은 인정가능하다고 사료됨

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 비교용출시험자료(최종 변경수준: C)
 - 원료약품 및 그 분량 변경수준 : 변경수준 C
 - 제조방법 : 변경수준 B
 - 제조소 : 유니버저정과 유니버저-에프정 모두 자사제조, 유니메드제약(주)

- 비교용출시험보고서 평가서

	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량(%)
대조약	유니메드제약(주)	유니버저정	14006	2014.6.11	700,000	100.08
시험약	유니메드제약(주)	유니버저-에프정	14001	2014.5.30	400,000	100.10
주성분명	베라프로스트나트륨		주성분 표시량		0.02 mg (대조약)/ 0.04 mg (시험약)	
시험기관	유니메드제약(주)		시험책임자		윤성준	
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (ml)	온도 (°C)	기타
	제2법(패들법)	50rpm	12	900	37.0± 0.5	-
분석법	함량시험	HPLC법(UV, 285nm)		근거	JP	
	용출시험	HPLC법(UV, 285nm)			JP	

분석법 검증	합량시험:- 용출: 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계									
용출률 계산	검량선				첨가제중 방해인자				-	
제제종류	-	제형특성			필름코팅정			Lag time	-	
시험결과	평 균 용 출 률 (%)									
용출액	최 종 시 험시간 (분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	관정시점		비교시점 1		비교시점 2		관정 기준 (%)	관정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
pH1.2	30	15	85	15	87.2	80.8			±10	동등
pH4.0	30	15	85	15	87.5	88.0			≥85	동등
pH6.8	30	15	85	15	90.9	95.0			≥85	동등
물	30	15	85	15	86.5	97.7			≥85	동등
용출액	대조약의 평균용출률 85%이상시점(분) (최종비교시점)		시험약 평균용출률		시험약 개별용출률범위		평균용출률 기준(%)	초과 개수	관정	
pH1.2	15		80.8(65.8~95.8)		70.7 ~ 85.3		±15	0	동등	
pH4.0	15		88.0(73.0~103.0)		77.5 ~ 94.8		±15	0	동등	
pH6.8	15		95.0(80.0~110.0)		91.9 ~ 97.0		±15	0	동등	
물	15		97.7(82.7~112.7)		93.0 ~ 101.4		±15	0	동등	
검토의견	판정 : 의동4조건에서 용출시험을 실시한 결과, ① pH1.2, pH4.0, pH6.8. 물에서 대조약의 평균용출률이 15분 이내에 85%를 도달하는 경우로, 대조약의 평균용출률 85% 부근에서 비 교하였을 때, ±10 이내이므로 동등하고, ② 개별용출률에서도 기준을 초과하는 개수가 없으므로 적합함									
※ 참고사항	* 검액 : 대조약과 시험약의 용출액을 시간별로 5mL씩 취해 pH1.2, pH4.0, pH6.8은 이동상 5mL로, 물은 물 5mL로 희석하여 검액으로 함 (용출률 계산 시 유효성분으로 보정해줌) * 검량선 : 0.002, 0.012, 0.019, 0.024, 0.029ug/mL(대조약 18~263%, 시험약 9~131%) * 시험조건(자사기준) : 제2법(패들법), 물 900mL, 50rpm, 30분에 용출률 85% 이상									

● 심사자 검토의견

- 품질관리시험성적서(시험 규격: JP): 대조약과 시험약 모두 규격(JP)에 적합한 품질관리시험 성적서를 제출하였으며, 시험약과 대조약의 함량 차이가 5% 이내로 시험약으로서 적합함
- 시험약 원료시험성적서(규격: JP): 시험약에 사용된 원료는 규격(JP) 기준에 적합한 원료를 사용함
- 제조지시서: 제조방법 변경의 최고 수준이 C 수준이며, 이때 제출되어야 하는 자료는 의동 4조건 비교용출시험자료임. 신청품목은 의동 4조건의 비교용출시험자료를 제출하였음
- 비교용출시험의 밸리데이션: 각 용출액에서 특이성, 직선성(n=3), 정확성(n=3), 정밀성 (n=3), 정량한계 모두 만족하였음. 다만, 정량한계가 다소 높은 경향을 보이나, 신청품목의

함량이 낮은 점을 감안할 때 적합하다고 사료됨

- 비교용출시험: 용출시험 결과가 기존의 자료와 유사한 경향이 관찰되는 바, 신청 품목의 용출시험 결과는 타당하다고 사료됨
- 선형소실 입증자료: 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태를 입증할 수 있는 타당한 근거자료를 제출하였으므로, 동 성분은 치료용량범위에서 선형 소실 약물동태가 있다고 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유니메드제약(주), 유니버저정(허가 04.06.11.)