

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.12.28.	접수번호	20150221218
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)		한국오츠카제약(주)		
제 품 명		프레탈서방캡슐200밀리그램(실로스타졸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		실로스타졸(미분화)(DMF공고번호: 20050831-28-C-16-02)		
제조/수입 품목		제조판매품목		
제형/함량		이 약 1캡슐(413.6밀리그램) 중 실로스타졸(미분화) 200.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초 혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개 선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제		
	용법용량	실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사 항 중 '5. 일반적 주의 6)항' 참조)		
최종 허가 사항	허가일자	2016.03.16.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국: PLETAL(실로스타졸 50, 100 mg), Otsuka, '99.1.15. 허가 - 유럽: PLETAL(실로스타졸 50, 100 mg), Otsuka, '00.3.21. 허가 - 일본: 실로스타졸 속방정 50,100mg, 실로스타졸 OD정 50,100mg		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 조일영, - , 최기환 (약동) 배수영, 김은희, 박상애

			(기시) 민정원, 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

- | |
|---|
| 1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상의 개선
2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제 |
|---|

○ 용법·용량

실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의 6)항' 참조)

○ 사용상의 주의사항

- | |
|---|
| 1. 경고
실로스타졸의 투여에 의해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현하는 경우가 있으므로 협심증의 증상(흉통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다. (뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸의 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다). |
| 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초자제출혈 등) 또는 그러한 소인(활동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
2) 울혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)
3) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 ('임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조) |
| 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘, 클로피도그렐 등), 혈전용해제 |

(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마 프로스트 알파텍스 등)를 투여중인 환자

- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 3) 출혈 경향 및 그 소인이 있는 환자(출혈시 이를 조장할 우려가 있다)
- 4) 관동맥 협착의 합병증 환자(실로스타졸의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)(‘1. 경고’, ‘5. 일반적 주의’ 중 3), ‘이상반응’ 중 1) 참조]
- 5) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $\leq 25\text{mL/분}$)(이 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘5. 일반적 주의’ 참조)
- 6) 중등도 또는 중증 간장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘5. 일반적 주의’ 참조)
- 7) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 이상반응이 발현하기 쉽다.)
- 8) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(악성고혈압 등)
- 9) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실이소성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자

4. 이상반응

(드물게: 0.1%미만, 때때로 : 0.1~5%미만)

1) 중대한 이상반응

① 출혈경향 :

뇌출혈 등의 두개내출혈(빈도불명^{*})(초기증상 : 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수, 편마비 등), 폐출혈(빈도불명^{*}), 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈(1% 미만), 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 혈액계 : 범혈구감소증, 무과립구증(빈도불명^{*}), 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

③ 간질성 폐렴(빈도불명^{*}) : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

④ 유행성심부전, 심근경색, 협심증^{주)}, 심실빈맥(빈도불명^{*}) 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑤ 간기능 장애(0.1~5%미만), 황달(빈도불명^{*}): 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승과 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑥ 급성 신부전(빈도불명^{*}) : 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 신장 기능검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처

치를 한다.

주): 뇌경색재발억제효과를 평가하는 시험에서 협심증 발현율이 (인과관계를 불문하고) 6/516(1.16%)로 보고되었다.

* : 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 빈도불명으로 표시

2) 기타의 이상반응

- ① 과민반응 : 광과민반응, 홍반(이상 빈도불명*), 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- ② 전신 : 등통증, 감염, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막뒤출혈이 나타날 수 있다.
- ③ 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상실성 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하(이상 빈도불명*), 체위성저혈압, 때때로 심계항진, 두근거림**, 빈맥, 얼굴화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다.
- ④ 정신신경계 : 실신·일과성의 의식소실(빈도불명*), 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통·두중감**, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 진전, 어깨 결림 등이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- ⑤ 소화기계 : 갈증(빈도불명*), 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ -GTP의 상승, 위염, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화궤양, 치주농양, 위궤양, 허부종, 때때로 복통, 구역·구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감, 드물게 미각이상 등이 나타날 수 있다. 때때로 AST(GOT), ALT(GPT), AL-P, LDH의 상승 등이 나타날 수 있다.
- ⑥ 혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가(빈도불명*), 드물게 빈혈, 백혈구 감소, 혈뇨, 때때로 피하출혈이 나타날 수 있다.
- ⑦ 대사 및 영양계 : 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지방혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- ⑧ 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤활낭염이 나타날 수 있다.
- ⑨ 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.
- ⑩ 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.
- ⑪ 피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부비대가 나타날 수 있다.
- ⑫ 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 결막염이 나타날 수 있다.
- ⑬ 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- ⑭ 신장 : 배뇨장애(빈도불명*), 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승, 빈뇨 등이 나타날 수 있다.
- ⑮ 기타 : 때때로 발한, 부종, 흉통, 드물게 혈당상승, 이명, 동통, 권태감, 발열, 탈력감,

결막염, 탈모, 근통이 나타날 수 있다.

* : 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 빈도불명으로 표시

** : 뇌경색 재발효과를 평가하는 시험에서 “두통·두중 느낌”과 “두근거림”의 발현빈도는 각각 63/520례(12.1%), 27/520례(5.2%)였다.

3) 실로스타졸 정제의 국내 재심사결과

국내에서 시판 후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

가. 중추 및 말초신경계 이상: 두통 2.77%(18례/650례), 불안(흥분) 0.15%(1례/650례)

나. 위장관계 이상: 설사 0.46%(3례/650례), 구역 0.31%(2례/650례), 소화불량증 0.15%(1례/650례), 구토 0.15%(1례/650례), 식욕부진 0.15%(1례/650례), 복통 0.15%(1례/650례)

다. 피부 및 부속기관 이상: 소양감 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)

라. 정신신경계 이상: 경면 0.15%(1례/650례)

마. 심박 이상: 심계항진 0.15%(1례/650례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 뇌경색 환자에 대한 투여는 뇌경색의 증상이 안정된 후에 시작한다.

2) 뇌경색 환자에 대한 투여시 다른 항혈소판제 등과의 상호작용에 주의함과 동시에 고혈압이 지속되는 환자에 대한 투여도 신중히 해야 하며, 투여 중에는 혈압을 충분히 조절해야 한다. [‘3. 신중투여’ 중 1) 및 ‘6. 상호작용’ 참조]

3) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 이 약 투여중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. [‘1. 경고’, ‘3. 신중투여’ 중 4), ‘4. 이상반응’ 중 1) 중대한 이상반응 ④ 참조]

4) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.

- 5) 실로스타졸은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주의시켜야 한다.
- 6) 이 약은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 강심제에 대해 울혈성심부전(NYHA 분류 III~IV) 환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여 비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 울혈성심부전을 나타내지 않는 환자에 있어, 이 약을 포함한 PDE III 저해제를 장기투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.
- 7) 신기능 장애 환자의 체내동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 일반정 100mg을 8일간 연속해서 경구투여 시, 건강한 성인에 비해 실로스타졸의 Cmax는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 활성대사체의 Cmax는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다. 중증 신기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 8) 간기능 장애 환자의 체내동태 : 경증 간장애 환자에게 실로스타졸 일반정 100mg을 단회 경구투여 시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(Cmax는 7% 감소, AUC는 8% 증가). 중등도 또는 중증 간기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 9) 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발병률 및 악화례가 많이 나타났다(실로스타졸군 11/520례, 위약대조군 1/523례).
- 10) 무증후성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된바 없다.
- 11) 이 약은 누워서 복용하지 않는다.

6. 상호작용

- 1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.
- 2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘, 클로피도그렐 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E₁ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트알파텍스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 병용투여시에는 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A4억제제나 CYP2C19억제제(시메티딘, 딜티아젬, 에리스로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. CYP3A4억제제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 Cmax는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 Cmax는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19억제제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dehydro-cilostazole이 69% 증가하였다. 병용하는 경우에는 감량, 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 하며, 또한 자몽주스와 동시 복용하지 않도록 주의한다.

- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 5) 실로스타졸은 반사빈맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.
- 6) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 억제약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 7) 음식물과 함께 실로스타졸을 복용하면 실로스타졸의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가될 수 있으므로 필요시 적절히 감량한다. 특히, 고지방식에서 실로스타졸의 흡수가 증가하여 Cmax는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫트)에서 이상태자의 증가 및 출생시의 저체중, 사망의 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫트)에서 유즙중으로의 이행이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영·유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에게 있어 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타졸이 높은 단백결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 실로스타졸의 경구 LD₅₀은 마우스와 랫트에서 >5.0g/kg, 개에서 >2.0g/kg 이다.

11. 기타

- 1) 비글개를 이용한 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글개의

경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실심내막, 우심방심외막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.

- 2) 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중이 발증하기 쉬운 고혈압자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 실로스타졸 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명 : 실로스타졸군 40.2주, 대조군 43.5주).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 실로스타졸(미분화)

* 주성분 제조원 : 한국오츠카제약(주)

- 주소 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 27

- DMF 등록번호 : 20050831-28-C-16-02

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)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제27조제1항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감

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

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 동 품목은 기허가된 자사의 저함량 캡슐제(프레탈서방캡슐)에 대한 고함량 캡슐제로서 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 비교용출시험자료가 제출되었으며 동 자료에 대해 약효동등성과 검토 결과, 적합함
- 신청사항 중 ‘효능·효과’, ‘용법·용량’ 및 ‘사용상의 주의사항’은 기허가된 자사의 저함량 캡슐제(프레탈서방캡슐)와 동일하게 신청한 바, 적합함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

○ 국내 실로스타졸 단일제 속방형 정제

품목명	한국오츠카제약 프레탈정 100밀리그램	한국오츠카제약 프레탈정 50밀리그램	한국오츠카제약 프레탈오디정 100밀리그램	한국오츠카제약 프레탈오디정 50밀리그램
허가일자	90.03.08.	90.03.08.	12.3.29.	12.3.29.
효능·효과	1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 괴양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상상의 개선 2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제			
용법·용량	실로스타졸로서 보통 성인 1회 100mg을 1일 2회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.			

○ 국내 실로스타졸 단일제 서방형 정제

품목명	한국오츠카제약(주)	한국유나이티드제약(주)
-----	------------	--------------

	프레탈서방캡슐	실로스타졸알정
허가일자	11.4.19.	13.2.28.
주성분	실로스타졸 100mg	실로스타졸 200mg
허가조건		<p>1. 품목허가일로부터 4년 이내에 「약사법시행규칙」 제32조제1항에 따라 실시한 시판 후 임상시험결과보고서를 제출할 것. 다만, 품목허가일로부터 6개월 이내에 관련 계획서를 제출하여 우리청의 승인을 받을 것.</p> <p>2. 만일, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.</p>
이행 여부	허가조건 이행으로 삭제	미제출, 3상 진행 중
효능·효과	<p>1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선</p> <p>2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제</p>	
용법·용량	<p>실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다.</p> <p>이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 ‘5. 일반적 주의 6)항’ 참조)</p>	

1.2. 기원 및 개발경위

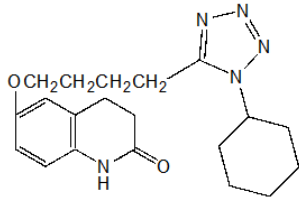
- 자사의 기허가된 ‘프레탈서방캡슐(실로스타졸 100mg)’의 고함량 제형으로서 저함량 제형인 100mg은 2캡슐을 복용해야 하는 바, 복용편의성을 증대시키기 위한 노력으로 1회 1캡슐 복용할 수 있는 200mg 고함량 제형을 개발함

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명): 실로스타졸(미분화)
- 일반명 Cilostazol (micronized)
- 분자식 $C_{20}H_{27}N_5O_2$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☒ 융점 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☐ 기타)
☒ 건조감량 ☒ 강열잔분
☐ 특수시험 ☒ 기타시험(입도시험) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

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

제제시험
☒ 용출시험 ☒ 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. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존 시험	25℃/60% RH	HDPE병+ LDPE캡+	0, 3, 6개월 (9, 12, 24, 36개월 수행예정)	유의적인 변화없이 기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	실리카겔3g	0, 3, 6개월	

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 장기 6개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과, 유의적인 변화없이 기준 내 적합하였으므로, ‘의약품등의 안정성시험기준’ [별표3]에 따라 제조일로부터 12개월 사용기간이 인정됨

