

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.03.	접수번호	20150095697
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	명인제약(주)		
제품명	명인탄산리튬정150밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	탄산리튬		
제조/수입 품목	제조판매품목(자사제조)		
제형/함량	이 약 1정(210.0mg) 중 탄산리튬 150.0밀리그램(역가)		
신청 사항	효능효과	조증·조울증의 예방과 치료	
	용법용량	성인 : 탄산리튬으로서 1일 0.6-1.8g을 1일 3회 분할 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2015.10.27.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	- 미국: LITHUM CARBONATE Tablet 300mg, LITHUM CARBONATE Capsule 150, 300, 600mg - 일본 : LIMAS [®] Tablet100/200, 다이쇼도야마의약품(주)(‘80.2.)		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 김영주, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 강주혜, 최기환 (약동) 백지영, 김은희, 박상애 (기시) 이희진, 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

조증·조울증의 예방과 치료

○ 용법·용량

성인 : 탄산리튬으로서 1일 0.6-1.8g을 1일 3회 분할 경구투여한다.
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 리튬의 독성은 혈중 리튬의 농도와 밀접한 관계가 있고 치료농도에서도 독성이 발생할 수 있으므로 치료중 혈중 리튬의 농도를 신속하고 정확하게 측정할 수 있는 시설을 갖추어야 한다.
- 2) 이 약의 사용으로 브루가다 증후군의 특징적인 심전도 변화(우각차단 및 ST 커브의 지속적인 상승)가 나타났다는 보고가 있었다. 또한, 그에 따른 심실세동, 심실빈맥, 심실성 기외수축 등이 발현되는 경우가 있으므로, 브루가다형 심전도가 의심되는 환자에 투여하는 경우에는 순환기 전문의와 상담하는 등 투여 여부를 신중히 검토하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 기질성 뇌장애 또는 뇌파이상 환자
- 2) 심혈관질환 환자
- 3) 리튬체내저류를 일으키기 쉬운 상태의 환자
 - (1) 신장애 환자
 - (2) 쇠약 또는 탈수상태의 환자
 - (3) 발열, 발한 또는 설사를 수반하는 질환이 있는 환자
 - (4) 나트륨섭취제한 환자
 - (5) 치아잇몸 이노제를 복용하고 있는 환자
 - (6) 세로토닌 효현제를 복용하고 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

5) 애디슨병 환자

6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 심질환의 병력이 있는 환자

2) 리튬체내저류를 일으킬 위험이 있는 환자

(1) 신장애의 병력이 있는 환자

(2) 식사 및 수분섭취량이 부족한 환자

3) 고령자

4) 간장애 환자

5) 갑상선기능항진 또는 저하증 환자(갑상선기능저하증이 나타날 수 있으므로 갑상선기능 항진증의 병발시에는 진단에 영향을 줄 수 있으며 또한 갑상선기능저하증을 악화시킬 수 있다.)

6) 리튬에 이상적으로 감수성을 나타내는 환자(혈청 리튬농도 1.5 mEq/ℓ 이하에서도 증독증상이 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

1) 리튬중독

(1) 중독의 초기증상은 구역, 구토, 설사, 식욕부진, 연하곤란, 조대진전, 근육연축, 운동장애, 운동실조, 무력감, 운동과소, 경면, 어지러움, 발열, 발한, 언어장애, 착란 등이 있다. 이러한 증상이 나타날 경우에는 과량투여의 위험이 있으므로 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

(2) 중독이 진행되면 위의 증상이 증강되고 두통, 이명, 시야흐림, 주시발증, 안진, 긴장항진·저하, 건반사항진, 불안, 헛소리, 의식장애, 기억장애, 실금, 경련발작, 뇌파이상, 부정맥, 혈압저하, ECG이상, 백혈구증가, 저장뇨 또는 핏뇨, 탈수, 혼미, 혼수 등이 나타난다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 감염의 예방, 심·호흡기능의 유지와 동시에 보액(補液), 이뇨제(치아짓계는 부적) 등에 의한 혈중 리튬량을 저하시켜 전신의 전해질평형의 회복을 도모한다.

2) 정신신경계 : 때때로 뇌파이상, 어지러움, 발열, 두통, 감각이상, 경면, 불면, 언어장애, 건망, 기억장애, 초조감, 요실금, 드물게 일시적인 암점, 오한, 이명, 졸음, 배뇨곤란, 경련 발작, 운동과소, 정동불안, 착란, 혼미, 혼수 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

3) 근육신경계 : 때때로 진전, 긴장항진 또는 저하, 건반사항진, 운동실조, 드물게 근연축, 무도병성 아테토시스 등이 나타날 수 있다.

- 4) 순환기계 : 때때로 ECG이상, 혈압저하, 드물게 빈맥, 부정맥, 말초순환장애 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 휴약한다.
- 5) 비뇨기계 : 때때로 다뇨, 드물게 배뇨곤란, 핏뇨, 빈뇨, 단백뇨, 당뇨, 신기능이상 등이 나타날 수 있다. 핏뇨가 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
- 6) 간장 : 때때로 간기능이상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 신중히 투여한다.
- 7) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 구갈, 식욕부진, 복통, 위장장애, 설사, 변비, 타액분비과다 등이 나타날 수 있다.
- 8) 혈액 : 때때로 백혈구증가가 나타날 수 있다.
- 9) 피부 : 때때로 피진, 드물게 가려움, 모낭염, 하지궤양, 무감각증, 모발의 건조 및 세모화 등이 나타날 수 있다.
- 10) 갑상선 : 때때로 T_3 , T_4 및 PBI(단백결합요오드)의 저하, 갑상선 ^{131}I 섭취율의 증가 및 TRH 부하 후의 TSH분비반응의 증대가 나타날 수 있다. 일과성인 경우에는 갑상선제제의 투여에 의하여 회복되는 경우가 많지만, 드물게 비중독성 갑상선종, 점액수종, 갑상선중독증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다(갑상선중독증이 나타나는 경우에는 급격한 중지에 의하여 중독증상이 악화될 수 있다.).
- 11) 부갑상선 : 부갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 혈청 칼슘 농도를 측정하는 등 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 12) 자율신경계 : 시야몽롱이 나타날 수 있다.
- 13) ECG 변화 : 기본파의 혼란, 서파의증가, 가역적인 둔마 및 T파의 역전이 나타날 수 있다.
- 14) 기타 : 때때로 무력, 권태감, 체중증가 또는 감소, 부종, 압점, 드물게 성욕감퇴, 혈당상승, 탈수가 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 2) 과량투여에 의해 중독을 일으킬 수 있으므로 투여초기 또는 용량을 증량하는 경우에는 1주 1-2회, 유지량을 투여하는 경우에는 1개월에 1회 정도 아침 투여 전의 혈청 리튬농도를 측정하면서 투여한다.
 - (1) 혈청 리튬농도가 $1.5\text{mEq}/\ell$ 을 초과하는 경우에는 임상증상의 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 감량 또는 휴약 등의 처치를 한다.
 - (2) 혈청 리튬농도가 $2\text{mEq}/\ell$ 을 초과하는 경우에는 과량투여에 의한 중독을 일으킬 수 있으므로 감량 또는 휴약한다.
- 3) 증상의 개선이 나타나면 증상을 관찰하면서 유지량을 천천히 감량한다.
- 4) 다른 항정신성 약물(페노치아진계, 부티로페논계 약물 등)과 병용투여중에 중독증상이 발현하면, 비가역성 소뇌증상 또는 추체외로증상을 일으킬 수 있으므로 이러한 약물과 병용투

여하는 경우에는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여한다.

- 5) 이 약에 의한 중독에 대하여 환자 및 가족에게 충분히 주의를 시킨다.
- 6) 리튬의 내성감소는 설사 후에 나타나므로 이러한 증상이 나타나면 유동식 소금을 먹도록 하고 발한, 설사와 더불어 체온이 상승하면 약물의 감량 또는 투여를 중지한다.

6. 상호작용

- 1) 치아짓게 이뇨제는 리튬의 신장에서의 재흡수를 촉진하여 독성을 증강시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 2) 카르바마제핀과 병용투여시 정신신경계 증상(착란, 조대진전, 방향감각상실 등)이 나타날 수 있다.
- 3) 할로페리돌 및 다른 항정신성 약물과 병용투여시 심전도변화, 심한 추체외로증상, 지발성 운동장애, 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome), 비가역성 뇌장애, 뇌손상에 의한 뇌병증(허약, 졸음, 착란, 백혈구감소, 혈청효소, BUN 및 FBS의 증가), 치아이상을 일으켰다는 보고가 있으므로 병용투여하는 경우에는 관찰을 충분히 하여 신중히 투여한다.
- 4) ACE저해제, 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여시 리튬의 혈중농도가 상승하여 리튬 독성을 나타냈다는 보고가 있으므로 병용투여하는 경우에는 관찰을 충분히 하여 신중히 투여한다.
- 5) 플루옥세틴과 병용투여시 리튬농도의 증가 및 감소에 대한 보고가 있으므로 이러한 약물들과 병용투여하는 경우에는 혈청 리튬농도를 관찰한다. 이 약을 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI)(예: 플루복사민, 플루옥세틴), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 세로토닌 효현제(트립탄류)와 병용투여할 경우 치명적인 세로토닌 증후군이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫트, 마우스)에서 기형발생, 사람에서 심장기형의 발현빈도증가가 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.
- 2) 분만직전에 혈청 리튬농도의 비정상적인 상승을 일으킬 수 있으므로 임신말기의 부인에는 투여하지 않는다.
- 3) 리튬은 모유중으로 이행되므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 신기능 등의 생리기능이 저하되어 있어서 혈청 리튬농도가 높게 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

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

○ 제출자료: ‘의약품의 품목허가 신고 심사 규정 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료 번호 ^{주1)}															비고						
	1	2		3				4						5			6					
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바			가	나		다	가	나	7	8	
											(1)	(2)	(3)									
3. 유효성분의 함량증감 (단일제→단일제)	○	품질	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	○	×	○	○	
제출자료	○	품질	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 주4에 의해 비교용출시험자료로 4, 5, 6 면제

○ 관련규정

- 「의약품의 품목허가신고심사규정」(식품의약품안전처고시 제2015-27호, 2015.5.1) [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

주4. 환자의 복용 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100mg정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복용 순응도를 높이기 위하여 200mg정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

○ 제출자료

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 완제의약품에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 동 품목은 기허가 된 자사의 고함량 제제(300밀리그램)에 대한 저함량(150밀리그램) 제제로 자료제출의약품 중 '함량만의 증감'에 해당하며 '150mg 처방 빈도가 높아 대한의사협회 및 대한약사회로부터 의료현장에서 우선 필요로 하는 의약품 생산협조 요청하여 신청함
- 안정성시험 자료의 경우 장기보존 6개월 및 가속 6개월 자료로 신청 사용기간 12개월을 입증하였으며, 그 내용은 타당함
- 동 품목허가를 위한 안전성·유효성 심사 자료로서 비교용출시험자료가 제출되었으며 동 자료에 대해 약효동등성과 검토 결과(약효동등성과-1247호, 2015.6.30.), 시험약과 대조약은 자사 기시조건(KP '탄산리튬 정')에 따른 비교용출시험 결과 동등함(동 품목은 기허가 고함량 제제 '명인탄산리튬정 300mg'와 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하므로 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 같음함(허가규정 [별표1]의 주4)
- 신청 단위함량의 타당성 또는 「의약품의 품목허가?신고?심사규정」 [별표1]II. 3.에 해당되는 효력 시험자료 제출 필요하나, 해당 약품의 특성(치료영역이 좁은 약물), 의료현장에서 저함량 제제의 필요성 및 외국 사용례(미국) 등을 고려하여 판단하였을 때 추가의 자료는 필요 없을 것으로 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 명인탄산리튬정150밀리그램

1.2. 기원 및 개발경위

- 의사협회에서 받은 요청에 따르면 150mg는 사용빈도가 '상' 수준임.
- 150mg처방빈도가 높으나 현재 300mg품목만 시판되고 있으므로 조제 또는 복용시에 300mg품목을 일일이 반으로 쪼개서 사용해야하는 불편함이 있으며, 임의적으로 반으로 분할하여 복용시 정확한 150mg 투여가 어려움.
- 탄산리튬제제는 치료영역이 좁은 약물로써, 용량 또는 농도의 작은 차이가 다른 약물과 비교하여 상대적으로 심각한 치료실패 및 부작용을 나타내게 되는 성분이므로 용량조절이 세세히 필요함.
- 외국에서는 이미 150mg 용량 품목이 시판되고 있음.
- 탄산리튬제제 용법용량(=성인:탄산리튬으로서 1일 0.6~1.8g을 1일 3회 분할 경구투여한다.)에 따르면 1회 투여량은 0.2~0.6g씩이므로 보다 안정적인 조제 및 복용을 위해 150mg 용량이 필요함.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 탄산리튬 (공정서 수재)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 대한민국약전 '탄산리튬'항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 대한민국약전 '탄산리튬정'항에 따름

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장	6개월 시험결과 신청기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH	(HDPE/LDPE)	6개월 시험결과 신청기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 6개월, 가속 6개월 안정성 자료를 제출하였으며, 제출된 안정성시험자료가 기준 내 적합
- 「의약품등의 안정성시험 기준」(식약처 고시) 제5조 및 [별표3]에 따라 가속시험결과 유의한 경시 변화가 없으며 장기보존시험결과에서 기준 범위 내에 적합하므로, 장기보존시험기간의 2배인 12개월 까지 사용기간이 가능함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 경구투여제제이므로 국소독성시험자료는 면제가능

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 신청 단위함량의 타당성 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표1]III.3.에 해당되는 효력시험자료 제출 필요하나, 해당 약품의 특성(치료영역이 좁은 약물), 의료현장에서 저함량 제제의 필요성 및 외국 사용례(미국) 등을 고려하여 판단하였을 때 추가의 자료는 필요 없을 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 단위함량의 타당성 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1]III.3.에 해당되는 임상시험자료 제출 필요하나, 해당 약품의 특성(치료영역이 좁은 약물), 의료현장에서 저함량 제제의 필요성 및 외국 사용례(미국) 등을 고려하여 판단하였을 때 추가의 자료는 필요없을 것