

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.02.10.	접수번호	20150026213
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	영진약품공업(주)		
제품명	타리민정(베포타스틴니코틴산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베포타스틴니코틴산염		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정 중 베포타스틴니코틴산염 9.36밀리그램		
신청 사항	효능효과	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)	
	용법용량	통상, 성인에게 1회1정(베포타스틴으로서 7.11mg을 포함)을 1일 2회 경구투여한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2015.05.29.	
	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	송주경, 김영주, 최영주
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
	약효동등성과		(동등성) 이하나, 김은희, 서경원
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)

○ 용법·용량

통상, 성인에게 1회1정(베포타스틴으로서 7.11mg을 포함)을 1일 2회 경구투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말것

이 약 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 신기능장애가 있는 환자
- 2) 간기능장애가 있는 환자
- 3) 고령인 환자

3. 이상반응

임상시험에서 총 증례 1,446명 중, 부작용이 137명(9.5%) 보고되었다

- 1) 정신신경계 : 졸음, 권태감, 두통, 두중감, 현기증
- 2) 소화기계 : 구갈, 구내건조, 설염, 오심, 구토, 위통, 위부불쾌감, 설사
- 3) 혈액계 : 백혈구수 변동, 호산구과다증
- 4) 간장 : AST(GOT), ALI(GPT), r-GTP, LDH, 총빌리루빈 상승
- 5) 신장 : 뇨단백, 뇨당, 뇨잠혈, 뇨우로빌리노젠
- 6) 피부 : 발진, 종창의 과민반응

국내 시판 후 조사 결과(정제)

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,717명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.8%(68명/3,717명, 80건)로 보고되었다. 졸음 1.26%(47명/3,717명, 47건),

갈증 0.30%(11명/3,717명, 11건), 복부불쾌 0.27%(10명/3,717명, 10건), 권태 0.11%(4명/3,717명, 4건), 얼굴부종 0.05%(2명/3,717명, 2건), SGOT 상승, SGPT 상승, 두통, 두근거림, 얼굴홍조, 쓴맛 각 0.03%(1명/3,717명, 1건)순으로 조사되었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.4%(52명/3,717명, 62건)로 보고되었다. 졸음 1.13%(42명/3,717명, 42건), 갈증 0.24%(9명/3,717명, 9건), 복부불쾌 0.11%(4명/3,717명, 4건), 권태 0.08%(3명/3,717명, 3건), 얼굴홍조, SGOT 상승, SGPT 상승 각각 0.03%(1명/3,717명, 1건)이었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.13%(5명/3,717명, 5건)이었으며, 얼굴부종 0.05%(2명/3,717명, 2건), 두근거림, 얼굴홍조, 쓴맛 각각 0.03%(1명/3,717명, 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 얼굴홍조 1건이 보고되었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례는 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

- 1) 졸음을 유발할 수 있으므로, 본제 투여중의 환자에게는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작 등에 대해 주의시켜야 한다.
- 2) 장기간스테로이드요법을 받고 있던 환자로, 본제를 투여함에 따라 스테로이드제를 감량할 경우에는 충분한 관리하에서 서서히 한다.
- 3) 신장애환자에서 이약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 또한 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있으므로 저용량(즉, 1회량 5밀리그램)부터 투여하는 등, 신중히 투여하고, 이상이 관찰되는 경우에는 감량, 휴약등의 적절한 처치가 필요하다.
- 4) 본제는 계절성 알러지성 비염환자에 대하여 연구되지 않은바 주의하여 사용하여야 하며, 투여하는 경우에는 호발하는 계절을 고려하여 그 직전부터 투여를 개시하고, 호발하는 계절 종료시까지 계속하는 것이 바람직하다.
- 5) 본제의 사용에 의해 효과가 확인되지 않는 경우에는 장기간 투여하지 않는다.

5. 상호작용

다른 항히스타민제와 마찬가지로 과량의 알코올과 병용투여하지 않는다.

6. 임부, 산부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으며, 또한 동물실험에서 태아로 이행됨이 발견되고 있으므로, 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 투여하지 않을 수 없는 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 동물실험(랫트)에서 모유 증으로 이행된다는 보고가 있으므로, 수유중인 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 부득이하게 본제를 투여할 경우에는 수유를 피하도록 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

본제는 주로 신장으로 배설되며, 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있어 본제를 고령자에게 사용할 경우 주의하여 투여한다.

9. 임상검사치에의 영향

이 약은 알레르겐 피내반응을 억제하여 알레르겐 확인에 지장을 줄 수 있으므로 피내반응 검사 실시 전에 이 약을 투약하지 않는 것이 바람직하다.

10. 적용상의 주의

약제 교수시, PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복용하도록 지도한다.

(PTP시트를 잘못 삼켜서, 딱딱하고 뽀족한 부분이 식도 점막을 자극하여, 심각한 경우, 천공을 일으켜 종격동염 등의 중대한 합병증을 일으킨 예가 보고되고 있다.)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 습기를 피하여 30℃이하에서 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ 특허

이 의약품은 등재의약품 '타리온정10밀리그램'에 관한 특허번호 제0515227호의 특허권이 무효이거나

해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임

1. 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음
2. 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사실을 지체 없이 우리처에 통보할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 2의 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

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 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 2. 자료제출의약품, 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품

구분	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			
제출범위	○	○	○	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	△	△	△	○	X	○	○		
제출여부	○	○	○	X	X	○	X	○	X	X	X	X	X	○	X	○	○	X	○	○		

면제여부 : 동규정 제28조 제5항에 따라 국내에서 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일하고, 효능 효과, 용법용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며 경구투여제로 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염류 등이 의약품으로 자주 사용되는 것은 임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 6의 자료를 같음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상약리시험자료(1상)
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 제5항에 따라 제출한 임상약리시험자료는 ‘다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진, 피부염, 피부소양증, 양진)’의 적응증을 입증하기에 타당함
- 국내에서 허가된 의약품(타리온정)과 화학적 기본골격이 동일(예 : 이성체 및 염류)하고, 효능·효과, 용법·용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정됨
- 경구투여제로서 소화기관내에서 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분(베포타스틴)으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것 : 비임상 및 임상약리시험에서 베포타스틴의 약동학 동등함
- 염이 의약품으로 자주 사용되는 것 : 니코틴산염은 의약품에 사용되고 있음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

1.2. 기원 및 개발경위

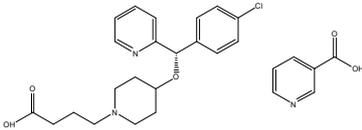
- 기 허가된 의약품과 염이 상이한 의약품(베포타스틴 베실산염 → 베포타스틴 니코틴산염)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 베포타스틴니코틴산염
- 일반명 Bepotastine Nicotinate
- 분자식 $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot C_6H_5NO_2$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input checked="" type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input checked="" type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질	<input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험	<input checked="" type="checkbox"/> 중금속	<input checked="" type="checkbox"/> 기타)		
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다						

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타)		
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질	<input checked="" type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 수분			
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다						
제제시험						
<input checked="" type="checkbox"/> 용출시험	<input checked="" type="checkbox"/> 제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험				
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험					
<input type="checkbox"/> 무균시험	<input type="checkbox"/> 미생물한도시험	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험	<input type="checkbox"/> 불용성이물시험			
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험	<input type="checkbox"/> 형상시험	<input type="checkbox"/> 기타시험		
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다						

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

- (신청사항) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병(HDPE)	적합
가속시험	40℃/75% RH	병(HDPE)	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 동 품목은 자료제출의약품(새로운 염)으로서 장기보존(25℃/60% RH) 12개월, 가속보존(40℃/75% RH) 6개월 안정성자료를 제출하였음. 제출한 자료를 검토한 결과 유의적인 변화 없이 기준에 적합하였으므로 의심하여 장기보존 시험기간의 2배 기간인 제조일로부터 24개월 까지 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

- 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여	11-RA-605	랫드 (n=10/군)	경구	단회투여	베포타스니코틴산염 658.3, 1316.6, 2633.1 mg/kg (베포타스틴으로서 500, 1000, 2000 mg/kg)	○

- 심사자 검토의견 : 단회독성결과, 베실산, 살리실산염과 LD50가 유사하므로 염에 따른 차이가 없는 것으로 판단

5. 약리작용에 관한 자료

- 효력시험자료 : 히스타민 유발 쇼크억제 작용시험
- 심사자 검토의견 : 베포타스틴 베실산염과 베포타스틴 니코틴산염의 히스타민 유도 쇼크증상에 대한 억제효과가 유사하였음. 따라서 염변경 시 니코틴산염이 '베포타스틴'의 약리작용에 영향이 주지 않을 것으로 판단됨
- 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 : 베포타스틴 베실산염 정제와 베포타스틴 니코틴산염 정제의 비글견을 이용한 경구투여 약물동태시험
- 심사자 검토의견 : 두 약물은 동물시험에서 유사한 약물동태학적 특성을 나타낸다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험 자료(1상)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목
1상	YJ6-102(Ver. 1.1)	단일제 공복 단회 경구투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 평가	무작위 배정, 공개, 단회	-건강한 성인 -24명	-단회, 1정, 공복 -A: 대조약(타리온정) -B: 시험약(베포타스틴니코틴산염 정제)	-약동학 -안전성

- 심사자 검토의견 : 시험약은 경구투여시 소화기관내에서 분해되어 기허가 된 약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 염이 상이한 의약품에 해당하고, 시험약과 대조약의 약동학적시험 검토 결과 시험약은 대조약 타리온정 10밀리그램과 유사한 임상적 효과를 기대할 수 있을 것으로 판단됨.