

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

| | | | |
|------------------------------|---|--|--|
| 접수일자 | 2020-02-26 2020-07-31 | 접수번호 | 20190166133 20200115898 |
| 신청구분 | 제네릭의약품 | | |
| 신청인 (회사명) | (주)한국유니팜 | | |
| 제품명 | 푸로골서방캡슐120밀리그램(딜티아젬염산염) 푸로골서방캡슐180밀리그램(딜티아젬염산염) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 딜티아젬염산염(DMF 등록번호 20200302-209-J-279) | | |
| 제조/수입 품목 | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반 | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 |
| 제형/함량 | 캡슐제 푸로골서방캡슐120밀리그램(딜티아젬염산염) : 딜티아젬염산염120밀리그램 푸로골서방캡슐180밀리그램(딜티아젬염산염) : 딜티아젬염산염180밀리그램 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 협심증, 본태성고혈압(경증-중등도) | |
| | 용법용량 | (경구 : 서방형 캡슐제) 1. 성인 : 염산딜티아젬염산염으로서 1일 1회 180mg을 경구투여한다. 증상에 따라 1회 360mg까지 증량할 수 있다. 2. 노인 및 간·신장장애 환자 : 초회량으로 1일 1회 90-120mg을 투여한다. 투여중에 심박동수를 측정하여 50회 이하로 저하된 경우에는 증량하지 않는다.연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | '21.9.29 | |
| | 효능·효과 | 협심증, 본태성고혈압(경증-중등도) | |
| | 용법·용량 | 1. 성인 : 초회량으로 딜티아젬염산염으로서 1일 1회 180mg을 경구투여한다. 용량은 증상에 따라 2-4주 간격으로 증량할 수 있으며, 통상적인 유지용량은 1일 1회 240-360mg 이다. 1일 최대투여용량은 360mg 이다. 2. 노인 및 간·신장장애 환자 : 초회량으로 1일 1회 120mg을 투여한다. 투여중에 심박동수를 측정하여 50회 이하로 저하된 경우에는 증량하지 않는다. | |
| 사용상의 주의사항 | 첨부 참조 | | |

| | | | | |
|-----------|--|--------------------------------|--|--|
| | 저장방법 및 사용기간 | 기밀용기, 실온(1~25℃)보관, 제조일로부터 36개월 | | |
| | 허가조건 | 해당사항 없음 | | |
| 국외 허가현황 | | - | | |
| 허가부서 | 허가총괄담당관 | 허가담당자 | 김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장 | |
| 심사부서 | (안유) ①약효동등성과 ②순환신경계약품과 (품질) 의약품규격과 | 심사담당자 | (안유) ①약효동등성과 강진아 심사관, 김자영 연구관, 김소희 과장 ②순환신경계약품과 남지연 심사관, 정주연 연구관, 오호정 과장 (품질) 의약품규격과 하성진 주무관, 김영림 연구관, 김미정 과장 | |
| GMP* 평가부서 | 의약품품질과 | GMP 담당자 | 이영재 심사관, 박미자 사무관, 강영아 과장 | |

* 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

협심증, 본태성고혈압(경증-중등도)

- 용법·용량

1. 성인 : 초회량으로 딜티아젬염산염으로서 1일 1회 180mg을 경구투여한다. 용량은 증상에 따라 2-4주 간격으로 증량할 수 있으며, 통상적인 유지용량은 1일 1회 240-360mg 이다. 1일 최대투여용량은 360mg 이다.

2. 노인 및 간·신장애 환자 : 초회량으로 1일 1회 120mg을 투여한다. 투여 중에 심박동수를 측정하여 50회 이하로 저하된 경우에는 증량하지 않는다.

- 사용상의 주의사항

첨부 참조

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~25℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

딜티아젬염산염 : DMF 등록번호: 20200302-209-J-279

- 제조원 : TEVA API INDIA Private Ltd.

- 소재지 : Plot Nos, A-2, A-2/1, A-2/2, UPSIDC Industrial Area, Bijnor Road, Gajraula - 244 235 Distt. Amroha (Uttar Pradesh) India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 해당사항 없음

- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 해당사항 없음

○ (기타) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

(120mg)

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기 준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------|
| 신청일자 | '20.2.26(120mg) | | | | (기 등록된 원료 의약품) |
| 보완요청 일자 | | '20.4.29(1차) '21.7.9(2차) | '20.4.29(1차) '21.7.9(2차) | '20.5.8 | |
| 보완접수 일자 | | '21.6.28(1차) '21.7.19(2차) | '21.6.28(1차) '21.7.19(2차) | '21.2.17 | |
| 최종처리 일자 | '21.9.29 | | | | |

(180mg)

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기 준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|-----------------|------------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| 신청일자 | '20.7.31(180mg) | | | | (기 등록된 원료 의약품) |
| 보완요청 일자 | | '20.10.6(1차) '21.7.9(2차) | | '20.10.14 | |
| 보완접수 일자 | | '21.6.29(1차) '21.7.19(2차) | | '21.8.30 | |
| 최종처리 일자 | '21.9.29 | | | | |

[별첨] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 중증의 울혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있다.)
- 2) 동기능부전증후군, 동방블록, 방실블록(2, 3도) 환자(인공심실박동기를 착용중인 환자는 제외)
- 3) 저혈압(수축기압 90mmHg 미만) 또는 속 환자
- 4) 이 약에 과민증의 병력이 있는 환자
- 5) X선 소견상 급성 심근경색 환자 및 폐울혈 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 7) 이바브라딘을 병용투여하는 환자('5. 상호작용' 항 참조)
- 8) 과당불내증, 글루코오스-갈락토오스 흡수 장애 또는 자당분해효소(sucrase-isomaltase) 부족의 희귀 유전 문제가 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 울혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있다.)
- 2) 중증의 간·심부전 환자(약물대사, 배설이 지연되어 작용이 증강될 수 있다.)
- 3) 방실블록(1도) 환자
- 4) 위장관 통과 시간이 비정상적으로 짧은 상태(예: 크론병이나 궤양성대장염에서의 만성 설사)는 캡슐 내용물의 불완전한 방출을 초래할 수 있다.
- 5) 베타-아드레날린성 수용체 차단약물로 치료받는 환자 및 전도 장애 (서맥, 각차단, PR 간격 연장) 환자는 중증의 서맥성 부정맥의 위험이 있으므로 신중히 고려해야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서 총 256명의 고혈압환자가 4~8주간 위약 또는 이 약을 투여 받았으며, 만성협심증환자 207명이 1일1회 120~540mg의 용량으로 3주간 투여받았다. 540mg을 투여받은 2명에서 1도 방실결절(AV block)이 보고되었다.

이 약 및 다른 딜티아제프제의 임상 시험에서 중증의 이상반응들은 드물었다. 심실기능 및 심전도이상 환자는 일반적으로 임상시험에서 제외되었다는 점을 고려해야한다.

위약, 360mg, 540mg을 투여한 환자에서 약물관련성과 상관없이 보고된 가장 흔한 이상반응을 아래 표에 기재하였다.

표 1. 이중눈가림, 위약대조 고혈압임상시험에서 보고된 흔한 이상반응*

| 용량군(위약/딜티아제프);환자수 | 위약 N:57 | | 360mg N:149 | | 540mg N:48 | |
|-------------------|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|
| | 환자수 | (%) | 환자수 | (%) | 환자수 | (%) |
| 말초부종 | 1 | 2 | 8 | 5 | 7 | 15 |
| 어지러움 | 4 | 7 | 6 | 4 | 2 | 4 |
| 혈관확장 | 1 | 2 | 5 | 3 | 1 | 2 |
| 인두염 | 2 | 4 | 3 | 3 | 3 | 6 |
| 감염 | 2 | 4 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| 설사 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 심계항진 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 신경과민 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| 발진 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |

* 위약군 보다 높은 빈도로 보고되거나 치료군의 2% 이상 보고된 이상반응

표 2. 이중눈가림, 위약대조 협심증임상시험에서 보고된 흔한 이상반응*

| 용량군(위약/덜티아젠프);환자수 | 위약 N:50 | | 360mg N:158 | | 540mg N:49 | |
|-------------------|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|
| | 환자수 | (%) | 환자수 | (%) | 환자수 | (%) |
| 두통 | 1 | 2 | 13 | 8 | 4 | 8 |
| 말초부종 | 1 | 2 | 3 | 2 | 5 | 10 |
| 통증 | 1 | 2 | 10 | 6 | 3 | 6 |
| 어지러움 | 0 | 0 | 5 | 3 | 5 | 10 |
| 무력증 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 소화불량 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 5 |
| 호흡곤란 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 5 |
| 기관지염 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 방실차단 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| 감염 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 감기증상 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 기침증가 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 기외수축 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 통풍 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 근육통 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 발기부전 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 결막염 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 발진 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 복부확장증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |

* 위약군 보다 높은 빈도로 보고되거나 치료군의 2% 이상 보고된 이상반응

2) 다른 덜티아젠프 제제들의 임상 시험에서 드물게 보고된 이상사례는 다음과 같다(2 % 미만).

- 순환기계 : 협심증, 부정맥, 방실차단 (2~3도), 각차단, 울혈성 심부전, ECG 이상, 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥, 심실성기외수축.
- 정신신경계 : 혼몽, 기억상실, 우울증, 보행장애, 환각, 불면증, 신경과민, 감각이상, 성격변화, 졸음, 이명, 진전.
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 설사, 구강건조, 미각이상, SGOT, SGPT, LDH 및 알칼리성 포스파타제의 경도상승 (경고항의 급성 간 손상 참조), 메스꺼움, 갈증, 구토, 체중 증가.
- 피부 : 점상출혈, 감광과민, 소양증.
- 기타 : 알부민뇨, 알레르기반응, 약시, 무력증, CPK 증가, 결석뇨, 호흡 곤란, 부종, 비출혈, 눈자극, 두통, 고혈당, 고노산혈증, 발기부전, 근육경련, 코막힘, 목경직, 야간빈뇨, 골관절통증, 통증, 다뇨, 비염, 성기능장애, 여성형 유방.

3) 또한, 덜티아젠프염산염을 복용하는 환자들에서 다음과 같은 시판후 이상반응이 드물게 보고되었다: 급성범발성발진성농포증, 탈모, 다발성홍반, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 중독성표피괴사증, 추체외로증후군, 치욕과형성, 용혈성빈혈, 증가된 출혈시간, 광민감증(일광노출 피부부위에 태선양각화증 및 과색소침착 포함), 백혈구감소증, 자반병, 망막증 및 혈소판 감소증.

또한 심근경색과 같은 사항들이 보였는데, 이것들은 이들 환자의 자연경과와 쉽게 구별되지 않는다. 백혈구과괴성혈관염으로 특징지어지는 범발성 발진의 사례들이 보고되었다.

그러나, 이 증상들과 덜티아젠프염산염과의 명확한 인과관계는 아직 확립되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 칼슘길항제의 투여를 갑자기 중지할 경우 증상이 악화될 수 있으므로 휴약을 요하는 경우에는 천천히 감량하면서 관찰을 충분히 한다.

2) 심전도 : 이 약은 동기능부전증후군 환자를 제외하고는 동방결절 회복시간을 크게 지연시키지 않으면서 방실결절 복귀는 연장시킨다. 이 효과는 드물게 비정상적인 서맥(특히 동기능부전증후군 환자), 때때로 방실블록(2, 3도)을 유발할 수 있다. 베타차단제 또는 디기탈리스와 딜티아젠크를 병용하면 심전도상 상가적인 효과가 유발될 수 있다.

3) 울혈성 심부전 : 이 약은 동물의 적출조직에서 음성 근변력 작용을 나타내었음에도 불구하고 정상적인 심실기능을 가진 인체의 혈액동력연구에서는 심기능의 감소나 수축력(dp/dT)에 대한 음성작용을 나타내지 않았다. 좌심실 기능부전(박출계수 $24 \pm 6\%$) 환자에 대한 경구투여의 급성연구는 수축기능의 특별한 감소없이 심실기능계수 증가를 보여주었다. 이미 심실기능 손상이 있었던 환자에게서 울혈성 심부전증의 악화가 보고되었다. 심실기능부전 환자에게 딜티아젠크와 β -차단제를 병용투여하는 것은 제한되어 있으므로 병용투여시 주의한다.

4) 저혈압 : 이 약의 투여로 인한 혈압감소는 때때로 증후성 저혈압을 유발할 수 있다.

5) 이 약은 대부분이 간에서 대사되고 신장과 담즙을 통해 배설되므로 지속적으로 다른 약물과 병용투여하는 경우에는 규칙적인 관찰이 필요하다. 특히 간·신기능부전 환자에 투여하는 경우에는 주의한다. 아급성·만성 독성시험(개, 랫트)에서 고용량 투여시 간손상이 나타났다.

6) 이 약은 지속성 방출형 매트릭스로 이미 협착이 있는 환자에서 이 약 투여에 의한 폐색증상이 보고된 바는 없으나 중증의 위장관 협착이 있는 환자에 투여하는 경우에는 주의한다.

7) 혈압강하 효과에 의해 현기증 등이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등 위험을 동반하는 기계조작시에는 주의해야 한다.

차량이나 기계를 운전할 때 딜티아젠크의 효과에 대해 연구한 것은 없다. 때때로 무력증 / 피로감 및 현기증이 발생할 수 있음을 고려해야한다. 이 약으로 고혈압을 치료하려면 정기적인 모니터링이 필요하다. 개별적으로 다른 반응들이 운전하는 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 위험은 특히 치료 시작, 약물 변경 또는 알코올과의 병용시 고려해야 한다.

8) 딜티아젠크의 사용은 특히 이전에 기관지 과다활동 병력이 있는 환자에서 기관지경련(천식악화 포함)을 유발할 수 있다. 용량 증가 이후에 해당 사례들이 보고되었다. 딜티아젠크 치료를 받는 환자의 경우 호흡이상에 대한 증상 및 징후가 관찰되어야 한다.

9) 급성 간손상 : 트랜스아미나제(transaminase)의 경미한 상승(alkaline phosphatase 및 빌리루빈 동반상승 및 비동반상승)이 임상시험에서 관찰되었다. 이러한 상승은 보통 일시적이었고, 계속 투여시에도 해소되었다. 드물게 alkaline phosphatase, LDH, SGOT, SGPT와 같은 효소의 유의한 상승과 급성 간손상에서 나타나는 다른 현상들이 관찰되었다. 이러한 반응은 치료 시작 후 (1-8 주) 초기에 발생하는 경향이 있으며 약물 치료를 중단하면 회복되었다. 어떤 경우에는 딜티아젠크염산염과 관련성이 불확실하지만 일부경우에는 가능할 수 있다.

10) 노인에서의 사용 : 딜티아젠크의 임상시험들에 65세 이상의 시험대상자가 젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지를 평가하기에 충분한 수가 포함되지 않았다. 다른 보고된 임상에서 노인과 젊은 시험대상자 간의 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로 노인 환자에 대한 용량선정은 일반적으로 용량범위의 최저량에서 시작하면서, 간, 신장 또는 심장기능의 저하가 더 많고, 동반 질환 또는 다른 약물요법의 빈도가 더 많음을 고려하여 신중히 해야 한다.

5. 상호작용

심장 수축력 및/또는 진도에 영향을 미치는 다른 약물과 함께 딜티아젠크염산염을 투여받는 환자에게는 잠재적인 상가효과에 주의하여 세심한 용량 걱정이 필요하다(4. 일반적 주의 참조). 약리학적 연구에 따르면 이 약과 함께 베타차단제나 디기탈리스를 사용하는 경우 AV 전도를 연장하는 상가효과가 있을 수 있다(일반적주의 참조). 모든 약물과 마찬가지로, 여러 약물로 환자를 치료할 때는 주의해야 한다. 딜티아젠크는 시토크롬 P450 3A4 효소 시스템의 기질이자 억제제이다. 효소 시스템의 특정 기질, 저해제 또는 유도제는 딜티아젠크의 효능 및 부작용 프로파일에 유의

한 영향을 미칠 수 있다. CYP450 3A4의 기질인 약물을 복용하는 환자, 특히 신·간장애 환자는 최적의 치료 혈중 농도를 유지하기 위해 함께 투여되는 딜티아젬을 시작 또는 중지 할 때 용량 조절이 필요할 수 있다.

- 1) 테르페나딘, 아스테미졸 : 다른 항부정맥약(인산디소피라미드)과 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 2) 단트롤렌(주입액) : 심실세동이 나타날 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 3) 혈압강하제, 질산염제제 : 혈압강하 효과를 증강시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 4) β -차단제, 라우올피아제제, 부정맥용제(아미오다론 등) : 서맥이 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 프로프라놀롤과 병용투여의 경우, 치료 개시 및 투여 중단 시에 프로프라놀롤의 투여량을 조정해야 한다. 베타 차단제 주사제와 딜티아젬의 동시 투여는 SA 및 AV 전도 및 심실 기능에 대한 상가적인 효과가 발생하기 때문에 피해야한다. 특히 치료시작 시 ECG 모니터링이 필요하다. 다른 칼슘 길항제와 마찬가지로, 서맥을 유발할 수 있는 약물이나 항부정맥 약 (예 : 아미오다론) 또는 다른 항고혈압제와 함께 딜티아젬을 사용하는 경우, 상가 효과의 가능성을 염두에 두어야 한다.
- 5) 디기탈리스제제(디곡신, 메칠디곡신) : 디기탈리스제제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬염산염으로 치료를 시작하거나, 용량 조정, 및 투여 중지시 디곡신 농도를 모니터링하여, 과도하거나 불충분한 디기탈리스화를 피해야 한다.
- 6) 아프린딘 : 두 약물의 혈중농도를 서로 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 7) 시클로스포린 : 시클로스포린의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 신장 및 심장기능환자를 포함한 임상시험에서 딜티아젬과 시클로스포린의 약물동태학적 상호작용이 관찰되었다. 딜티아젬 병용 투여 전에 관찰된 시클로스포린 농도를 유지하기 위해, 시클로스포린 용량을 15%~48%의 범위에서 감소시킬 필요가 있었다. 두 약물을 동시에 투여하는 경우(특히 딜티아젬 투여 개시, 용량조정, 또는 중지)에 시클로스포린농도를 모니터링할 필요가 있다. 딜티아젬 혈장농도에 대한 시클로스포린의 효과는 평가되지 않았다.
- 8) 리팜피신 : 이 약의 작용을 저하시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬염산염과 리팜피신을 병용투여시 딜티아젬의 혈중농도가 측정할 수 없는 수치까지 저하되었다. 딜티아젬과 리팜피신 또는 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 가능하면 피하도록 하고, 대체요법을 고려해야 한다.
- 9) 미다졸람, 트리아졸람, 페니토인 : 미다졸람, 페니토인의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 10) 시메티딘 : 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬으로 치료를 받고 있는 환자에게 시메티딘 투여를 시작하거나 중지할 때, 약리학적 효과를 주의 깊게 감시할 필요가 있으며, 딜티아젬 용량 조정이 필요할 수 있다.
- 11) 테오필린 : 테오필린의 대사, 배설이 지연될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 12) 마취제 : 심자극생성 억제작용, 심전도 억제작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다. 칼슘 채널 차단제와 병용시 마취제에 의해 수반되는 심장수축성, 전도율 및 자동성의 저하 및 혈관확장이 증강될 수 있다. 마취제와 칼슘 채널 차단제를 동시에 사용하는 경우, 두 약물의 용량을 신중하게 적정할 필요가 있다. 딜티아젬은 큐라레양(curare-like) 및 탈분극성 신경근 차단제의 활성을 증가시킬 수 있으므로, 마취과 의사에게 환자가 칼슘길항제를 투여 받고 있음을 알려야 한다. 딜티아젬 투여 중에 흡입마취는 주의해서 사용되어야 한다.
- 13) 디히드로피리딘계 칼슘차단제(니페디핀, 암로디핀베실산염 등) : 디히드로피리딘계 칼슘차단제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 14) 카르바마제핀 : 카르바마제핀의 혈중농도를 상승시켜 중독증상(졸음, 구역, 구토, 어지러움 등)이 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 이 약물을 동시에 복용하는 환자는, 잠재적인 약물상호작용에 대해 모니터링 하여야 한다.
- 15) 타크롤리무스 : 타크롤리무스의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 16) Tri/tetracyclic 항우울제와 신경 이완제 : Tri/tetracyclic 항우울제와 신경 이완제는 딜티아젬의 항 고혈압 효

과를 증가시키는 반면 딜티아젠프와 리튬의 병용은 신경 독성(추체외로 작용)을 유발할 수 있다.

17) 고용량의 비타민 D 및/또는 혈장칼슘치를 높이는 칼슘염의 과량 섭취는 딜티아젠프에 대한 반응성을 감소시킬 수 있다.

18) 부스피론 : 부스피론의 효과가 증가하고 독성이 증가 될 수 있다. 병용투여동안 임상적인 평가에 근거해서 용량조절이 필요할 수 있다.

19) 이바브라딘 : 심박수를 감소시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다. 딜티아젠프은 이바브라딘의 노출을 증가시키고 서맥과 전도장애를 악화시킬 수 있다.

20) 퀴니딘 : 퀴니딘의 노출이 증가하므로 퀴니딘 부작용에 대한 모니터링을 실시해야 하며, 용량조정이 필요 할 수 있다.

21) 클로니딘 : 클로니딘과 딜티아젠프의 병용 투여시, 입원 및 맥박 조정기 삽입을 초래한 동성서맥 (sinus bradycardia)이 보고되었다. 딜티아젠프과 클로니딘을 병용하는 환자는 심박수를 모니터링 해야 한다.

22) 딜티아젠프은 이노제, ACE 억제제 및 기타 항 고혈압제와 함께 안전하게 사용되었다. 이러한 병용투여를 받는 환자는 정기적으로 모니터링 해야 한다. 프라조신과 같은 알파 차단제와 딜티아젠프의 병용 투여는 저혈압의 상승효과 때문에 엄격하게 모니터링해야한다.

23) 핀골리모드 염산염 : 핀골리모드염산염의 투여 개시 시에 딜티아젠프염산염을 병용하면, 중등도의 서맥이나 심블록이 일어날 우려가 있다.

24) 스타틴 : 딜티아젠프은 CYP3A4의 억제제이며, 일부 스타틴제제들의 노출을 유의하게 증가시켰다. CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴의 경우 딜티아젠프과 병용시 근육 병증 및 횡문근 용해증의 위험이 증가한다. 딜티아젠프과 병용시, 가능하면 비-CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴제제를 투여하고, 그렇지 않으면, 딜티아젠프과 스타틴제제 모두 용량을 줄이고 근육 독성의 징후들과 증상을 모니터링해야 한다.

심바스타틴과 딜티아젠프의 동시 투여가 필요한 경우, 심바스타틴의 1 일 투여량을 10mg으로, 딜티아젠프을 240mg으로 제한해야 한다.

25) 셀레길린염산염 : 셀레길린염산염의 작용이나 독성이 증가할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

26) 실로스타졸 : 실로스타졸의 작용이 증가 할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

27) 아픽사반: 아픽사반의 작용이 증가 할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

28) 비노렐빈주석산염: 비노렐빈주석산염의 작용이 증가할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 골격, 심장, 망막 및 혀에 기형을 나타내는 경향을 보였으며 또한 출생자에 있어서 체중감소 및 생존수의 감소, 분만지연, 사산수의 증가도 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

2) 이 약의 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여:

딜티아젠프의 임상시험에서 65세 이상 고령자와 젊은 시험 대상자에서의 차이를 평가하기에 충분한 수가 포함되지

않았다. 다른 보고된 임상시험에서는 고령자와 젊은 대상자들 간의 반응에서 차이가 없는 것으로 확인되었다. 일반적으로 고령 환자에서는 용량범위의 최저량에서 시작하면서, 간, 신장 또는 심장기능이 저하되는 빈도가 많고, 동반된 질환 또는 병용 약물이 빈번함을 고려하여 신중히 투여 해야한다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여시에는 초기 처치로 토근을 투여하여 구토를 유발시키나 약물의 흡수를 감소시키기 위해 활성탄을 투여한다. 딜티아젠클은 복막투석이나 혈액 투석에 의해 제거되는 양은 것으로 보고되었다. 위세척과 함께 다음과 같은 방법들도 고려할 수 있다.

- 1) 서맥 : 아트로핀(0.6-1.0mg)을 투여한다. 만약 미주신경이 차단되는 반응이 없으면 이소프로테레놀을 주의깊게 투여한다.
- 2) 고도의 방실블록 : 위의 서맥과 같은 방법으로 치료한다. 고도의 방실블록이 고정적인 경우에는 심박동(pacing)과 함께 치료해야 한다.
- 3) 심부전 : 근변력성 약물(도파민 또는 도부타민)과 이노제를 병용투여한다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있다.
- 4) 저혈압 : 혈관수축제(도파민 또는 주석산노르에피네프린)를 투여한다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있다. 실제 치료와 용량은 담당의사의 판단, 경험 및 임상적인 상태의 정도에 따라 결정한다. 이 약은 광범위한 대사로 인해 상용량 투여 후에 10배 이상의 혈중농도 변화가 관찰되므로 과량투여 진단시 신중을 기한다. 활성탄의 혈액 환류는 약물배설을 촉진시키기 위한 보조치료요법으로 사용되고 있다.
- 5) 이 약을 경구로 10.8g까지 과량 투여한 경우에 활성탄을 이용한 적절한 처치로 성공적으로 치료한 예가 보고되어 있다.

10. 적용상의 주의(캡셀제에 한함.)

이 약 투여시에는 캡셀을 개봉하거나 씹지 않도록 주의한다.

11.보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

딜티아젠클은 위장관에서 잘 흡수되지만 상당한 간장 초회통과효과를 거친다. 속방경구제제의 (정맥투여에 비교한) 절대생체이용율은 약40%이다. 미변화 딜티아젠클의 2~4%만이 뇨에서 나타났다. 딜티아젠클의 혈장 제거 반감기는 약 3.0~4.5 시간이다.

간 마이크로솜 효소를 유도하거나 억제하는 약물들은 딜티아젠클 분포를 변화시킬 수 있다. 딜티아젠클의 치료적 혈중 농도는 40 ~ 200ng/mL의 범위로 나타난다. 용량 증가시 비선형성이 나타난다 ; 반감기는 복용량에 따라 약간 증가된다.

딜티아젠클의 두 가지 주요대사체는 데스아세틸딜티아젠클 및 데스메틸딜티아젠클이다. 데스아세틸대사체는 딜티아젠클 관상동맥확장능의 약 25~50%이며 모딜티아젠클(parent diltiazem)의 10%~20% 농도로 혈장에 존재한다.

시험관내 시험에서 딜티아젠클염산염의 혈장단백결합율은 70%~80%이다. 시험관내 시험에서 딜티아젠클염산염 결합은 디곡신, 히드로클로르치아자이드, 페닐부타존, 푸로프라놀올, 살리실릭에시드, 또는 와파린의 치료농도에 의해 변하지 않음이 확인되었다. 간기능이 정상인 환자를 속방성딜티아젠클을 투여한 간경변증환자와 비교한 연구에서 간손상 환자들이 딜티아젠클제거반감기의 증가 및 생체이용율의 69%증가를 보였다. 속방성딜티아젠클을 투여받은 심하게 신기

능이 손상된(크레아티닌청소율 <50mL/min)환자들은 정상 신기능환자에 비하여 딜티아젠폰도가 약간 증가되었다.

2) 임상시험 정보

고혈압 : 경증~중등도 고혈압 환자 대상, 이중눈가림, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험에서 이 약은 용량 관련된 항 고혈압 반응이 입증되었다. 198 명의 환자에 대한 평행군 연구에서 위약, 90mg, 180mg, 360mg 및 540mg을 4주간 투여후 24시간에 걸쳐서 측정된 이완기 혈압의 변화는 각각 -5.4, -6.3, -6.2, -8.2 및 -11.8mmHg이었다. 양와위 이완기 혈압은 물론 기립확장기 및 수축기 혈압 역시 유의한 선형의 용량반응효과를 보였다.

다른 용량 증량 임상시험에서 선형성용량 관련방식으로 혈압 감소가 나타났다. 2주 간격으로 측정된 양와위 확장기 혈압은 위약대비, 120mg 용량에서, -3.7/-2.0, 240mg용량에서 -7.6mmHg/-2.3mmHg, 360mg용량에서 -8.1 mmHg/-0.9 mmHg, 480/540 mg/day에서 -10.8 mmHg/-2.2 mmHg 감소했다.

협심증 : 만성안정협심증환자 대상, 이중눈가림, 평행군, 위약대조시험 에서 이 약은 120~540mg/day 용량에서 운동내성시간을 증가시켰다. 투약 24 시간 후, Bruce exercise protocol을 사용한 운동내성 시간은 베이스라인대비 120 mg, 240 mg, 360 mg 및 540 mg의 투여군에서 각각 14, 26, 41, 33 및 32초 증가했다. 투여 8 시간 후 피크시, 운동내성 시간은 위약 및 120mg, 240mg, 360mg 및 540mg 투여군에서 각각 13, 38, 64, 55 및 42초로서 통계적으로 유의하게 증가했다. 이 약 치료군은 위약군과 비교시 베이스라인대비, 협심증 발작이 통계적으로 유의하게 감소하고 니트로글리세린 요구량이 감소했다.

3) 독성시험 정보

딜티아젠폰이 랫트의 생식력을 감소시키고 마우스, 랫드 및 토끼에서 최기형성이 나타났다. 임신 후반기에 이 약에 노출되면 난산이 유발되고 출생자의 수가 감소하였다.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료 번호 ^{주1)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 | | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | 1 | 2 | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | | | | | | | | |
| | | 가 | | | | 나 | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | | 나 | 다 | | | 라 | 가 | 나 | | | | | |
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (1) | (2) | (1) | (2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ○ | - | ○ | ○ | 주2 |
| 제출여부 | ○ | 기 등록된 DMF 원료사용 | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | x | ○ | x | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ○ | - | ○ | ○ | |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록(제출한 자료에 밑줄로 구분 표기)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 딜티아젬염산염은 「의약품동등성확보 필요대상 의약품지정」(식약처고시) [별표3] 성분으로 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제25조제3항, 제27조제3항에 따라 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험 자료를 제출하여야 하나, 신청품목은 특수제형(서방형 캡슐) 제네릭 의약품으로 수입품목 허가신청 하였으며, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항제5호에 따른 제형의 특수성이 인정되는 제제에 해당되어 제27조제5항에 따라 다음의 임상시험성적에 관한 자료를 제출함.
- 전문가 자문 결과, 신청품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제25조제2항제5호에 따라 '임상시험성적에 관한 자료'를 제출받아 허가·심사 가능하다고 판단되었음.

<제출된 임상시험 목록>

| 시험번호 | 시험설계 |
|---------------------------|---|
| 192538 | 식이영향(300mg), 단회투여, 교차, 건강한 성인 24명 대상 |
| SDSS053 | PROGOR 200mg(개발품목) vs TILDIEM XR 200mg(유럽)* 생체이용률 평가, 단회/반복투여, 교차, 건강한 성인 36명 대상 * 대조약: 유럽에 허가된 딜티아젬서방제제(1일 1회)이며, 국내 미허가 의약품임. |
| T90-145 PK-100 | - 용량비례성: Diltiazem SR 120, 240, 360mg - 용량내약성: 540mg (Diltiazem SR 180+360mg) |
| T91-103C-G01 | - 이중눈가림, 위약대조, 경증~중등증 고혈압 환자 198명 - A 연구: Diltiazem OD ER (180mg → 360mg → 540mg), 위약군 - B 연구: Diltiazem OD ER 90, 180, 360mg |
| T91-104C-G01 | - 이중눈가림, 위약대조, 경증~중등증 고혈압 환자 56명 대상, 위약 및 딜티아젬 OD ER 120mg, 240mg, 360, 480(240mg x2), 540mg(180+360mg) 1일 1회 8주 투여 |
| HR/1321A/8/U SA/301/AP | - 이중눈가림, 위약대조, 용량반응, 만성 안정형 협심증 환자 257명 대상 위약 및 딜티아젬 OD ER 120mg, 240mg, 360, 540mg 1일 1회 3주 투여 |

- “신규 서방성 제제”의 안전성·유효성을 입증하기 위한 임상시험자료로서 단회 또는 반복투여 시험, 식이영향, 치료적 확증 시험자료가 요구되며, 신청품목은 단회/반복투여시험(120, 240, 360mg)과 식이영향 평가자료 (300mg), 치료적 확증 임상시험자료(고혈압: 90~540mg, 협심증: 120~540mg)를 제출하였음.

※ 「신규 서방성 제제 심사 가이드라인」 (2015.12.)

<임상시험성적에 관한 자료 제출 범위>

* 생물학적동등성시험 자료인 경우: 단회투여시험, 반복투여시험, 식이영향에 관한 자료

* 임상시험성적에 관한 자료인 경우: 단회 또는 반복투여시험, 식이영향, 치료적 확증 임상시험자료

· 제출된 임상시험자료를 근거로 적응증 부여: 원칙적으로 제출된 임상시험에 따라 적응증을 부여하되, 일반제제의 기허가 효과·효과 중 치료기전 등이 동일하여 유사 효능군에 속하는 적응증에 대해서는 모두 인정할 수 있다.

- 고혈압 및 협심증의 임상시험성적 자료와 국내외 허가사항 등을 종합적으로 판단하여 용법용량 및 사용상의 주의사항 시정 필요함.
- 제출된 임상시험성적 자료에 의하면, 고혈압과 협심증에 대해 각각 240~540mg과 240~360mg의 1일1회 용량에서 유효성이 입증되었으나, 고용량에서 약물 이상반응이 유의하게 증가하였으므로, 고혈압 및 협심증 모두 초회량으로 1일 1회 180mg, 유지량으로 1일 1회 240~360mg의 용량으로 설정함이 타당할 것으로 판단됨.

* 임상시험결과 120-180mg에서 고혈압과 협심증의 1차 평가 변수가 유의하지 않았으나, 180mg 용량에서 고혈압의 2차 평가변수 일부가 유의하였으므로, 초회량으로 180mg을 투여할 수 있을 것으로 판단되며, 240~360mg에서 고혈압과 협심증에서 모두 유의한 개선이 관찰되었으므로, 유지량으로 설정.

- 노인 및 간·신장애 환자에서의 용량·용법 설정에 관한 근거 자료는 제출되지 않았으나, 국내 허가품목의 허가사항 및 동일 품목의 영국 허가사항에 근거하여 해당 환자군에서의 용법용량의 설정은 인정하되, 신청 품목(120mg 및 180mg)으로 투여 가능한 용법용량에 대해서 인정 가능함.
- 사용상의 주의사항에 “1. 다음 환자에는 투여하지 말 것”항 내 신청 품목과 관련된 첨가제 정보(과당 불내성)를 추가하고 “이상반응” 및 “상호작용”에 국외 허가사항의 최신 정보를 추가하고, “전문가 정보”항의 문구 수정 필요함.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : calcium channel blockers (CCBs)
- 약리작용 기전 : 세포막의 칼슘통로를 차단하여 심장 근육세포 및 혈관 평활근 세포 내로의 칼슘 유입을 억제하는 효과를 통해, 혈관을 확장시키고 말초 저항을 감소시키며 심근 수축력을 감소시키는 약물. 이 약물군은 모두 칼슘통로를 차단하는 효과가 있지만 약제에 따라 화학구조가 다를 뿐 아니라 작용하는 부위가 다름. 1960년대부터 임상에 도입되어 현재 많은 칼슘통로 차단제가 개발되었으며 주요 적응증은 협심증과 심부정맥, 고혈압 등과 같은 심혈관계 질환이다. 또한 비후성 심근병증, 편두통, 레이노증후군(Raynaud's syndrome)과 죽상동맥경화증에서도 효과를 보이고 있음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목(푸로골서방캡슐120밀리그램)은 특수제형(서방캡슐) 제네릭 의약품임. 수입품목허가를 위해 「의약품의 품목허가신고심사규정」 제25조제2항제5호 및 제27조제5항에 따른 '임상시험성적에 관한 자료'를 제출함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 협심증, 본태성고혈압(경증-중등도)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약의 1일 용량을 540mg까지 투여한 결과 가장 흔한 부작용은 비염, 두통, 인후염, 변비, 기침증가, 인플루엔자 증상, 말초성 부종, 근통, 설사, 구토, 부비강염, 무력감, 요통, 구역, 소화불량, 혈관확장, 사고에 의한 상해, 복통, 관절, 불면, 무호흡, 피진, 이명 등임.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

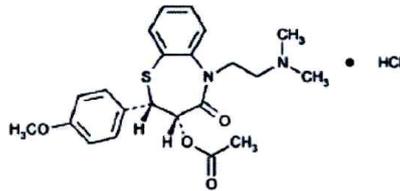
- 국외 임상시험자료를 제출하여 임상시험계획서 제출되지 않음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)(120mg정, 180mg정 동일)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 딜티아젬염산염
- 일반명 Diltiazem Hydrochloride
- 분자식 C₂₂H₂₇ClN₂O₄S
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목(120mg정, 180mg정 동일)

| |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <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 type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |

*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

제제시험

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 방해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/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 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료(120mg정, 180mg정 동일)

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|---------------|--|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | PTP Blister Pack, aluminium foil, PVC | 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36개월결과 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | PTP Blister Pack, aluminium foil, PVC | - |
| 가혹시험 | 1,200,000 lux | PTP Blister Pack, aluminium foil, PVC | - |

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~25 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청사항과동일한 처방과 보관조건에서 실시한 장기 36개월의 안정성 자료가 기준에 적합하여 신청한 저장방법 및 사용기간으로 설정 타당한 것으로 검토하였음.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제2항 및 [별표14]에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제2항 및 [별표14]에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 업체의 요청에 따른 비공개

6.2. 임상시험자료집 개요

업체의 요청에 따른 비공개

6.3. 생물약제학시험

업체의 요청에 따른 비공개

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 업체의 요청에 따른 비공개

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 업체의 요청에 따른 비공개

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 벨기에: Progor 120, 180, 240, 300, 360mg, Laboratories SMB, 1996.7.29. 허가

- 딜티아젼염산염의 PR(prolonged release) 제형은 유럽에서 협심증과 경증 ~ 중등도 고혈압 치료목적으로 20년 넘게 사용되어 왔으며, 1일 2회 또는 1일 1회 제형으로 시판 중임.
- PROGOR(딜티아젼염산염) 120mg/180mg/240mg/300mg 및 360mg PR(prolonged release) capsule은 Laboratories SMB S.A.사가 벨기에에서 허가받음.

- 영국: Viazem XL capsules, 120, 180, 240, 300, 360mg, Thornton & Ross Ltd, 2009.6.30.허가

- Viazem XL capsule의 원료약품 조성이 신청품목과 동일함.

- 미국: Tiazac(diltiazem hydrochloride) Extended-Release Capsules 120, 180, 240, 300, 360, 420mg, Valeant Pharmaceuticals North America LC, 1995.9.11. 허가

- 1995년에 고혈압에 대하여 new formulation으로 NDA 승인되었고, 이후 1998년 협심증의 적응증을 추가하였음. 당시 허가권자는 Biovail사로, 이 회사는 제출된 고혈압 및 협심증 임상시험을 수행한 sponsor이며 이번 제출된 자료는 NDA 신청자료와 동일함.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 딜테란서방캡슐(90mg, 180mg) vs 헤르벤서방캡슐(180mg) vs 신청품목(푸로골서방캡슐 120mg)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

해당사항 없음