

# 안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2011년 8월 16일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국오츠카제약(주)	② 문서번호	20110018289, 20110018334 (2011.2.17.)
③ 제품명	삼스카정15밀리그램(톨맵탄분무건조분말) 삼스카정30밀리그램(톨맵탄분무건조분말)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 218
⑤ 원료약품분량 (주성분)	15밀리그램: 1정 중 톨맵탄분무건조분말 (별규) 22.5mg 30밀리그램: 1정 중 톨맵탄분무건조분말 (별규) 45mg		
⑥ 성상	청색의 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 발생하는 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 저나트륨혈증 또는 정상혈량성(euvolemic) 저나트륨혈증 (혈중 나트륨의 농도가 125mEq/L 이하이거나 증상이 있고 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 경증의 저나트륨혈증)의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 상용량-성인 권장 초기용량은 식사와 무관하게 1일 1회 15mg 입니다. 혈중 나트륨 농도를 높일 필요가 있을 경우, 적어도 24시간 이상 간격으로 1일 1회 30mg, 최대 1일 1회 60mg로 증량할 수 있습니다.</p> <p>2. 약물 사용 중단 이 약을 중단한 후, 수분 제한을 다시 시작하도록 하고, 혈중 나트륨 농도와 혈액양 상태의 변화를 관찰 하여야 합니다.</p> <p>3. CYP 3A 억제제, CYP 3A 유도제 및 P-gp 억제제와의 병용 시 (1) CYP 3A 억제제</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>이 약은 CYP 3A에 의해 대사되며, 강력한 CYP 3A 억제제는 두드러지는 노출 증가(5배)를 초래합니다. 중등도의 CYP 3A 억제제가 이 약의 노출에 미치는 영향은 평가되지 않았습니다. 이 약과 중등도의 CYP 3A 억제제와의 병용은 피하여야 합니다.</p> <p>(2) CYP 3A 유도제 이 약과 잠재적인 CYP 3A 유도제와의(예. 리팜핀) 병용 투여 시 이 약의 혈중 농도가 85%로 감소합니다. 따라서 예측되는 임상적 유효성이 권장 용량에서 나타나지 않을 수 있습니다. 환자의 반응은 관찰되어야 하며, 이에 따라 용량이 조절되어야 합니다.</p> <p>(3) P-gp 억제제 이 약은 P-gp의 기질(substrate)입니다. 이 약과 P-gp 억제제 (예. 사이클로스포린)와의 병용 투여 시 이 약의 용량을 감소시켜야 할 수도 있습니다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	신약
⑪ 약리작용기전	선택적 알기닌 바소프레신(AVP) V2 수용체 억제제
⑫ 국내외 사용현황	<p>&lt;국내&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품</li> </ul> <p>&lt;국외허가현황&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 미국 (2009.5.19.허가)-Samsca tablets 15mg, 30mg</li> <li>○ 유럽 (2009.8.3.허가)-Samsca tablets 15mg, 30mg</li> <li>○ 일본 (2010.10.27 허가)-Samsca tablets 15mg</li> </ul>
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제2조제1항제7호 [별표1] I. (신약)
⑭ 검토결과	시정적합
<p>&lt;참고사항&gt;</p> <p><b>붙임 1. 시정사항</b> <b>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</b></p>	

## <붙임 1> 시정사항 - 삼스카정(톨밥탄분무건조분말), 한국오츠카제약(주)

1. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

### □ 효능·효과

심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이거나, 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료

### □ 용법·용량

이 약으로의 치료 시작 및 용량 조절 기간 동안에 혈청 중 전해질 및 체액량 변화를 면밀히 모니터링하도록 한다.

성인에서의 권장 초기용량은 1일 1회 15mg이다. 목표 혈청 나트륨 농도에 도달하기 위하여, 최소 24시간 이상 간격으로 1일 1회 30mg로 증량하며, 최대 1일 1회 60mg로 증량한다.

이 약은 주로 아침에 복용하며, 식사와 관계없이 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안에는 수분 제한을 하지 않도록 하며, 갈증이 나타나는 경우에는 수분 섭취를 지속하도록 한다.

이 약을 중단하는 경우에는 중단 후 수분 제한을 다시 시작하도록 하고, 혈청 나트륨 농도 및 체액량 변화를 관찰하도록 한다.

### □ 사용상의주의사항

#### 1. 경고

(1) 이 약의 최초 투여 및 투여 재개는 병원에서 이루어져야 하며, 혈청 나트륨 농도를 관찰하여야 한다.

이 약은 혈청 나트륨 농도의 급속한 증가를 초래할 수 있으므로 이 약으로 치료 시작 후 혈청 나트륨 농도와 체액량을 정기적으로 면밀히 모니터링해야 한다.

(2) 저나트륨혈증의 갑작스러운 교정 시 (예. >12mEq/L/24시간) 삼투압성 탈수초 증후군 (Osmotic demyelination syndrome)을 초래할 수 있으며, 결과적으로 조음곤란증, 무연증, 삼킴곤란, 졸음증, 정동변화, 사지불완전마비를 유발할 수 있다. 저산소증, 심각한 영양실조, 알코올중독 또는 진행된 간질환 환자 등과 같이 민감한 환자에서는 교정 속도를 늦추는 것이 권장된다.

톨밥탄 15mg을 1일 1회 투여한 비교임상시험에서, 톨밥탄을 투여 받은 혈청 중 나트륨 농도가 130 mEq/L 미만인 환자의 7%에서 약 8시간 시점에 혈청 중 나트륨 농도 8

mEq/L 초과 증가가 관찰되었고, 2%는 24시간 시점에서 12mEq/L 이상의 증가가 관찰되었다. 위약을 투여 받은 피험자에서는 혈청 중 나트륨 농도가 130mEq/L 미만인 환자의 약 1%가 8시간 시점에서 혈중 나트륨 농도 8mEq/L 이상 증가하였고, 24시간 시점에서 12mEq/L 이상의 증가를 보인 환자는 없었다. 이 임상시험에 참여한 어떠한 환자들도 혈청 중 나트륨 농도의 지나치게 빠른 교정 이후에 나타나는 것으로 알려진 삼투압성 탈수초 증후군이나 이와 관련된 신경학적 후유증은 나타나지 않았다.

이 약을 투여 받는 환자들은 특히 치료 시작 및 용량 조절 후 혈청 중 나트륨 농도와 신경학적 상태를 관찰하여야 한다. 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군 환자 또는 혈청 중 나트륨 농도의 기저치가 매우 낮은 환자들은 혈청 중 나트륨이 지나치게 빠르게 교정될 위험이 더 클 수 있다. 이 약을 투여 받으면서 혈청 중 나트륨 농도가 지나치게 빠르게 상승되는 환자들(>12mEq/L/24시간)에게는 이 약의 투여를 중단하고 저장성 수액의 투여를 고려하여야 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안 수분공급 제한을 병행하면, 혈중 나트륨이 지나치게 빨리 교정되는 위험이 증가될 수 있으므로, 일반적으로 수분 제한은 피해야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

(1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자

(2) 혈청 나트륨 농도를 긴급히 올릴 필요가 있는 환자

이 약은 혈중 나트륨 농도를 긴급히 올릴 필요가 있는 경우에 대해서는 연구되지 않았다.

(3) 갈증을 느끼지 못하거나 적절히 반응할 수 없는 환자

스스로 체액 평형 조절을 할 수 없는 환자는 혈청 중 나트륨 농도의 지나치게 빠른 교정이 나타나거나 고나트륨혈증, 혈량저하증의 위험이 상당히 높아진다.

(4) 저혈량성(hypovolemic) 저나트륨혈증 환자

혈량저하증 악화와 관련된 위험성(저혈압과 신기능부전과 같은 합병증을 포함)이 유익성보다 크다.

(5) 강력한 CYP 3A 억제제를 투여받는 환자

톨باط탄과 케토코나졸 200mg 병용 시 톨باط탄에 대한 노출이 5배 높아진다. 보다 고용량을 투여 시 톨باط탄의 노출이 더 많이 증가할 것으로 예상된다. 클래리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 사퀴나비어, 네파조돈 및 텔리스로마이신과 같은 강력한 CYP 3A 억제제와 톨باط탄 병용 시 안전한 사용을 위하여 용량 조절을 결정할 수 있는 적절한 경험은 없다.

(6) 무뇨증 환자

소변을 생성할 수 없는 환자에게 임상적 유익성이 예상되지 않는다.

(7) 체액 고갈 환자

(8) 고나트륨혈증 환자

(9) 임부, 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부

(10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지

않아야 한다.

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

#### (1) 간경화 환자

간경화를 가진 저나트륨혈증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 63명의 톨밥탄 투여군 중 6명(10%)과 57명의 위약 투여군 중 1명(2%)에서 위장관 출혈이 보고되었다. 이 약은 간경화 환자에게는 치료의 필요성이 위험성을 상회할 때에만 투여하여야 한다.

#### (2) 탈수 및 혈량저하증 환자

이 약으로 치료 시 전해질 손실이 없는 수분 배출을 유도할 수 있으며, 이는 일반적으로 수분 섭취에 의해 부분적으로 상쇄된다. 특히 이뇨제를 투여 받는 잠재적으로 체액이 고갈된 환자나 수분 섭취가 제한된 환자에서 탈수 및 혈량저하증이 나타날 수 있다. 반복 투여, 위약 대조 임상시험에서 607명의 저나트륨혈증 환자 중 톨밥탄 투여군의 3.3%, 위약 투여군의 1.5%에서 탈수가 나타났다. 이 약을 투여 받은 환자 중 의학적으로 유의한 혈량저하증 증상이나 징후가 발견된 환자에게는, 이 약의 투여를 중단하고 활력 징후, 체액 균형과 전해질에 대한 주의 깊은 관리와 더불어 추가적인 조치를 하여야 한다. 이 약 투여 시 수분 제한은 탈수 및 혈량저하증의 위험을 높일 수 있으므로 이 약을 복용하는 환자는 갈증 시 수분 섭취를 하여야 한다.

#### (3) 당뇨 환자

포도당 농도가 증가된 당뇨 환자 (예: 300 mg/dL 초과)는 가성저나트륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 환자는 이 약 투여 전과 투여 중에 제외시켜야 한다.

톨밥탄은 고혈당증을 유발할 수 있으므로 톨밥탄을 투여받는 당뇨 환자, 특히 적절히 조절되는 제2형 당뇨병 환자는 주의하여 관리해야 한다.

#### (4) 심각한 관상 동맥 질환이나 뇌혈관 질환이 있는 환자 및 고령자

급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 순환 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전 색전증을 유발할 수 있다.

#### (5) 고칼륨혈증 또는 혈청 중 칼륨 농도를 증가시키는 약물을 복용하는 환자

톨밥탄 치료는 세포외액의 급작스러운 감소를 유발할 수 있으며, 이로 인하여 혈청 중 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 혈청 중 칼륨을 증가시키는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자 뿐만 아니라, 혈청 중 칼륨 농도가 5mEq/L를 초과하는 환자에서는 톨밥탄 치료 시작 후 혈청 중 칼륨 농도를 관찰하여야 한다.

#### (6) 뇨 배출 폐쇄 환자

뇨 배출의 부분적 폐쇄가 있는 환자 (예: 전립선비대, 배뇨장애 환자 등)는 급성 저류의 위험이 증가할 수 있다.

#### (7) 신장장애 환자

이 약은 신장장애 환자 및 만성적인 투석 환자에 대한 톨밥탄의 노출 및 반응은 연구되지 않았다.

### 4. 이상반응

#### (1) 임상시험

반복투여, 위약대조 임상시험에서 607명의 저나트륨혈증 환자 (혈청 중 나트륨 농도 135mEq/L 미만)가 이 약을 투여 받았다. 피험자들의 평균 연령은 62세이고, 70%는 남성, 82%가 코카시안이었다. 톨밥탄 투여 군의 189명은 혈청 중 나트륨 농도가 130mEq/L 미만이었고, 52명은 혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이었다. 저나트륨혈증은 17%의 환자가 간경화에 의한 것이었으며, 심부전은 68%, 항이노호르몬분비이상환자 및 기타는 16% 이었다. 이러한 환자 중, 223명이 권장 용량(15mg에서 혈중 나트륨 농도를 높일 필요가 있을 때 60mg까지 조절)으로 치료받았다.

종합적으로, 4,000명 이상의 피험자들이 톨밥탄을 공개 또는 위약 대조 임상시험에서 투여 받았습니다. 이러한 환자들 중 약 650명이 저나트륨혈증이었으며, 약 219명의 저나트륨혈증 환자들이 6개월 이상 톨밥탄을 투여 받았다.

30일 간의 이중눈가림, 위약대조, 용량조절(1일 1회, 15mg~60mg), 저나트륨혈증 임상시험에서 가장 흔한 이상반응 (발생률이 위약보다 5% 이상 높은 반응)은 갈증, 입 마름, 무력증, 변비, 빈뇨, 다뇨증, 고혈당증이었다. 이 임상시험에서, 톨밥탄 투여 군의 10% (23/223) 및 위약 투여군의 12%(26/220)가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다. 톨밥탄 투여 군에서 1%를 초과하여 투약을 중단하도록 하는 이상 반응은 나타나지 않았다.

표 1은 두 개의 30일간, 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서 톨밥탄을 투여 받은 저나트륨혈증(혈중 나트륨 135mEq/L 미만) 피험자에서 위약 투여군 보다 2% 초과 비율로 발생한 이상반응을 나타낸 것이다. 이 시험들에서는 223명의 피험자가 톨밥탄을 투여 받았으며 (초기용량 15mg으로 하여, 혈중 나트륨 농도를 높일 필요가 있을 때에 따라 30mg 및 60mg으로 용량 조절), 사망에 이르게 한 이상반응은 톨밥탄 투여군의 경우 6%, 위약 투여군의 경우 6% 이었다.

표 1. 이중눈가림, 위약대조 저나트륨혈증 임상시험에서 톨밥탄을 투여 받은 피험자의 이상반응 (위약보다 2% 초과 발생)

기관별 이상반응	톨밥탄 15 mg-60 mg/일 (N = 223) n (%)	위약 (N = 220) n (%)
<b>위장관계</b>		
입마름	28 (13)	9 (4)
변비	16 (7)	4 (2)
<b>전신 및 투여부위</b>		
갈증 <sup>a</sup>	35 (16)	11 (5)
무력증	19 (9)	9 (4)
발열	9 (4)	2 (1)
<b>대사 및 영양</b>		
고혈당증 <sup>b</sup>	14 (6)	2 (1)
식욕부진 <sup>c</sup>	8 (4)	2 (1)
<b>신장 및 요로계</b>		
빈뇨 또는 다뇨 <sup>d</sup>	25 (11)	7 (3)

다음 용어는 표 1의 이상반응에 포함된다.

<sup>a</sup> 다음증; <sup>b</sup> 당뇨병; <sup>c</sup> 식욕 감소; <sup>d</sup> 뇨배출량 증가, 긴박성 배뇨, 야뇨증

이중눈가림, 위약대조 임상시험(평균 치료기간 9개월)에 참여한 저나트륨혈증을 가진 심부전 환자(N = 475, 혈청 중 나트륨 <135 mEq/L)에서 위약 투여군보다 2% 초과하여 높게 발생한 이상반응은 다음과 같다; 사망(톨باط(42%), 위약(38%)), 구토 (톨باط(21%), 위약(16%)), 갈증(톨باط(12%), 위약(2%)), 입마름 (톨باط(7%), 위약(2%)) 및 다뇨 또는 빈뇨 (톨باط(4%), 위약(1%)).

다음은 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서 이 약으로 치료받은 저나트륨혈증 환자 중 2% 미만으로 나타났으며, 위약 투여군보다는 높은 비율로 나타난 이상반응 (톨باط(n=607), 위약(n=518)) 또는 비비교 임상시험에서 저나트륨혈증 (n=111) 환자 중 2% 미만으로 나타난 이상반응이다.

- \* 혈액 및 림프계: 파종혈관내응고
- \* 심장 : 심장내혈전, 심실세동
- \* 실험실수치: 프로트롬빈 시간 연장
- \* 위장관계: 허혈결장염
- \* 대사 및 영양: 당뇨병성 케톤산증
- \* 근골격계 및 결합조직: 횡문근융해증
- \* 신경계: 뇌혈관 사건
- \* 신장 및 요로계: 요도출혈
- \* 생식기계(여성): 질출혈
- \* 호흡기계: 폐동맥색전증, 호흡부전증
- \* 혈관 질환: 깊은정맥혈전증

## 5. 일반적 주의

- (1) 심각한 신경학적 증상을 예방하거나 치료하기 위해 혈청 중 나트륨 농도 증가가 필요한 환자는 이 약으로 치료하지 않도록 한다.
- (2) 이 약으로 인한 혈청 중 나트륨 농도의 증가가 환자의 증상 개선에 도움이 된다는 것은 입증되지 않았다.
- (3) 이 약은 때때로 졸음, 무력증, 실신을 일으킬 수 있으므로 운전 및 기계 조작 시 주의하도록 한다.

## 6. 약물상호작용

- (1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

- 케토코나졸 등 강력한 CYP 3A 억제제

이 약은 주로 CYP 3A에 의해 대사된다. 케토코나졸은 강력한 CYP 3A 억제제이며, P-gp 억제제이다. 이 약과 케토코나졸 200mg/일을 병용 투여 시 톨باط탄의 노출은 5배 증가한다. 이 약을 케토코나졸 400mg/일 또는 다른 강력한 CYP 3A 억제제의 허가된 최대 용량과 병용 (예. 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 사퀴나비어, 네피나비어, 리토나비어 및 네파조돈) 시 톨باط탄의 노출이 더 증가될 것으로 예측된다. 따라

서 이 약과 강력한 CYP 3A 억제제는 병용하지 않아야 한다.

- 중등도의 CYP 3A 억제제

중등도의 CYP 3A 억제제(예. 에리스로마이신, 플루코나졸, 아프레피탄트, 딜티아젬 및 베라파밀)를 톨밥탄과 병용시 노출에의 영향은 평가되지 않았다. 중등도의 CYP 3A 억제제와 병용 투여 시 이 약의 노출은 상당히 증가할 것으로 예측된다. 따라서 이 약과 중등도의 CYP 3A 억제제와의 병용은 일반적으로 피해야 한다.

- 자몽 주스

자몽 주스와 이 약의 병용 투여 시 톨밥탄의 노출은 1.8배 증가한다.

- P-gp 억제제

P-gp 억제제 (예. 사이클로스포린)와 이 약을 병용 시 임상적 반응에 따라 이 약의 용량 감소가 필요할 수 있다.

- 리팜핀 및 다른 CYP 3A 유도제

리팜핀은 CYP 3A 및 P-gp 유도제이다. 리팜핀과 이 약의 병용 시 톨밥탄의 노출은 85%로 감소한다. 따라서 리팜핀 및 다른 유도제(예. 리파부틴, 리파펜틴, 바르비탈류, 페니토인, 카르바마제핀 및 세인트 존스 워트 (St. John's Wort))를 병용 시 이 약의 일반적인 용량 수준이 관찰되지 않아 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있으므로 환자의 반응에 대하여 면밀히 모니터링해야 한다.

- 로바스타틴, 디곡신, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드

로바스타틴, 디곡신, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드를 이 약과 병용 시 톨밥탄의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없다.

(2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- 디곡신

디곡신은 P-gp의 기질이고 이 약은 P-gp의 억제제이다. 이 약과 디곡신의 병용 시 디곡신의 노출이 1.3배 증가하였다.

- 와파린, 아미오다론, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드

톨밥탄과 와파린, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드 및 아미오다론(또는 활성 대사체인 데스에틸아미오다론)의 병용 시 임상적으로 유의한 약동학 변화를 나타내지 않았다.

- 로바스타틴

이 약은 약한 CYP 3A 억제제이다. 로바스타틴과 이 약의 병용 시 로바스타틴과 그 활성 대사체인 로바스타틴-베타 히드록시산은 각각 1.4배 및 1.3배 노출이 증가하는데, 이는 임상적으로 현저한 변화는 아니다.

(3) 약력학적 상호작용

톨밥탄은 푸로세미드나 히드로클로로티아지드보다 더 큰 24시간 소변량과 배설속도를 나타낸다. 톨밥탄과 푸로세미드 또는 히드로클로로티아지드의 병용 투여 시 24시간 소변량과 배설속도는 톨밥탄 단독 투여시의 소변량과 배설속도와 유사하다.

비록 별도의 상호작용 연구는 실시되지 않았지만, 임상시험에서 톨밥탄은 베타차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 변환 효소 억제제 및 칼륨 보존성 이뇨제와 병용하였다. 고칼륨혈증 이상반응은 안지오텐신 수용체 차단제 및 안지오텐신 변환 효소 억제제, 칼륨 보존성 이뇨제와 톨밥탄의 병용 시 위약의 투여에 비해 약 1~2% 높았다. 병용 약물

치료 시 혈청 중 칼륨 수치가 관찰되어야 한다.

- (4) 이 약과 고장성 생리식염액과의 병용에 대한 경험이 없으므로 고장성 생리식염액을 투여 받는 환자에서 이 약과의 병용 투여는 권장되지 않는다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### (1) 임부 및 가임여성에 대한 투여

임부 분류 (Pregnancy Category) C에 해당하는 약물로, 이 약을 임신한 여성에게 사용한 적절한 비교임상시험은 없다. 동물시험에서, 구개열, 소지증, 소안구증, 골격 기형, 태아 체중 감소, 태아 골화 지연, 배·태자 사망이 나타났다. 따라서, 이 약은 임신기간 동안 복용하지 않아야 한다.

배·태자 발생 연구에서, 임신한 랫트 및 토끼에 대하여 기관 형성 시에 톨बाट탄을 경구투여 하였다. 랫트는 사람 사용 최대추천농도(maximum recommended human dose, MRHD)의 체표면적 기준으로 2~162배의 용량을 투여 받았다. MRHD의 162배 용량 사용 시 태아 무게 감소 및 태아 골화 지연이 나타났다. 모체독성(체중 증가 감소 및 섭취량 감소)의 증상은 MRHD의 16배 및 162배 용량에서 나타났다. 임신한 토끼에 MRHD의 32~324배 용량(체표면적 기준)의 톨बाट탄을 경구투여 시, 모체의 체중 증가 감소 및 섭취량 감소가 모든 용량에서 나타났고, 유산은 중간 및 높은 용량(MRHD의 97~324배)에서 증가하였다. MRHD의 324배에서는, 배·태자 사망 비율 증가, 태자 소안구증, 안검열림, 구개열, 소지증 및 골격기형이 나타났다.

### (2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람의 유즙으로 분비되는 지는 알려져 있지 않다. 톨बाट탄은 랫트의 유즙으로 분비됩니다. 많은 약물들이 사람의 유즙으로 분비되고, 수유 받는 영아에게 잠재적인 중대한 이상반응을 야기할 수 있으므로, 수유부에게는 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유 또는 이 약의 투여 중단을 결정하여야 한다.

### (3) 분만에 미치는 영향

이 약은 사람에서 분만에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

## 8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

임상 시험에서 이 약을 투여 받은 저나트륨혈증 환자 전체 중, 42%는 65세 이상이었고, 19%는 75세 이상이었다. 고령자와 보다 젊은 연령의 환자 간 전반적인 안전성 및 유효성의 차이는 없었으며, 보고된 다른 임상적 경험에서 또한 고령자와 젊은 연령의 환자 간 반응의 차이는 나타나지 않았다. 그러나 일부 고령의 환자에게서 민감성이 더 컸던 것은 고려되어야 한다. 연령 증가가 톨बाट탄의 혈중 농도에 미치는 영향은 없다.

## 10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 및 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 A 및 B)에 투여 시 톨बाट탄 노출에 임상적

으로 유의한 정도의 영향을 나타내지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 환자 (Child-Pugh 등급 C)에 대해서는 정보가 없으므로 전해질 및 체액량을 면밀히 모니터링하도록 한다.

#### 11. 울혈성심부전 환자에 대한 투여

울혈성심부전 환자에 대한 투여 시 톨바탄 노출이 임상적으로 유의한 정도로 증가하지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 12. 과량투여 시 처치

1일 480mg 단회 투여 및 5일 간 300mg 반복 투여 시, 건강한 피험자에게서 내약성은 좋았다. 톨바탄의 독성에 대한 특별한 해독제는 없다. 급성 과량 투여 시 혈청 중 나트륨 농도 증가, 다뇨, 갈증, 탈수/혈량저하증과 같은 과도한 약리 작용이 예상된다.

랫트와 개에서 경구 투여 시 톨바탄의 LD<sub>50</sub>은 2,000mg/kg 이상이였다. 투여 가능한 최대 용량인 2,000mg/kg을 단회 경구 투여 시 랫트 또는 개의 폐사는 관찰되지 않았다. 단회 경구 투여 2,000mg/kg 용량은 마우스에서의 치사량이었고, 독성 증상은 운동 활동 감소, 비틀걸음, 진전 및 저체온증이였다.

과량 투여 시 중독의 중증도에 대한 예측이 우선 중요하다. 과량투여에 대한 정확한 이력과 세부사항을 파악하여야 하며, 신체 검진을 실시하여야 한다. 여러 약물이 연관되었을 가능성 또한 고려하여야 한다.

과량 투여 시 치료는 호흡, 심전도, 혈압 관찰과 필요 시 수분/전해질을 보충하는 등 증상에 적합한 치료를 진행하여야 한다. 과다하고 지속적인 전해질이 없는 수분 손실이 예상되며, 이는 경구를 통한 수분 섭취로 교정되지 않는다면, 전해질과 수분 균형을 면밀히 관찰하면서 저장성 수액의 정맥 투여로 치료 방법을 변경하여야 한다.

심전도 관찰은 즉시 시작하여야 하고, 정상 범위에 들 때까지 계속하여야 한다. 투석은 톨바탄을 제거하는 데 효과적이지 않을 수 있는데, 이는 사람 혈장 단백질과 강하게 결합(>99%)하기 때문이다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 감독과 관찰이 계속되어야 한다.

#### 13. 기타

(1) 랫트에 1000mg/kg/day (체표면적에 근거한 MRHD의 162배)까지 2년간 경구투여하고, 수컷 마우스에 60mg/kg/day (MRHD의 5배) 및 암컷 마우스에 100mg/kg/day (MHRD의 8배)까지 경구투여한 결과 종양의 빈도를 증가시키지 않았다.

(2) 복귀돌연변이시험 및 염색체이상시험, 소핵시험에서 유전독성은 음성으로 나타났다.

(3) 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 랫트에서 100, 300, 1000 mg/kg/day 경구투여한 결과, 고용량은 대조군보다 유의적으로 적은 황체 및 착상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 임신한 랫트에서 기관형성기에 톨바탄 10, 100, 1000mg/kg/day를 경구투여한 결과, 100, 1000mg/kg/day용량에서 모체 체중 증가 감소 및 섭취량 감소가 나타났으며, 1000mg/kg/day 용량에서 태자 체중 감소 및 태자 골화 지연을 나타냈다. 톨바탄 100, 300, 1000 mg/kg/day을 임신한 토끼에서 기관형성기에 경구투여한 결과, 모든 용량에서 모체 체중 증가 감소 및 사료 섭취량 감소가 나타났으며, 중등~고용량에서 유산이 나

타났다. 1000mg/kg/day (MRHD의 324배)에서 배·태자 사망 비율 증가, 태자 소안구증, 안검열림, 구개열, 소지증 및 골격기형이 나타났다. 끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제2조제1항제7호 [별표1] I. 신약

구분	제출자료	자료 번호 <small>주1)</small>																				비고															
		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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나							
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유		제28조제2항에 의거 독성 및 약리작용에 관한 자료 면제																																			

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료

- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
  - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 저나트륨혈증 환자를 대상으로 혈청 나트륨 감소를 위약군과 비교하여 톨밧탄군이 유의하게 감소시켰으며, 한국인과 비한국인 간에 유의한 차이가 없음을 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 시정하였음

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 저나트륨혈증은 일반적으로 혈청 나트륨 농도가 135mEq/L 미만인 경우이며, 현재의 치료는 수분제한과 고장성 생리식염수 등이 사용됨. 개발 약물인 톨밧탄은 선택적으로 AVP V2 수용체를 억제함으로써 원위 네프론에 작용하여 나트륨 등의 전해질 소실 없이 수분만을 몸에서 소실시키는 약제로 개발됨
- 국외현황: 미국 (2009.5.19.허가), 유럽 (2009.8.3.허가), 일본 (2010.10.27.허가)

### 1.2. 약리작용기전

- 선택적으로 AVP V2 수용체를 억제하여 전해질 소실 없이 수분을 배설시킴

## 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

## 3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존시험자료 (15mg 24개월, 30mg 48개월)
- 가속시험자료 (6개월)
- 가혹시험자료

## 4. 독성에 관한 자료

- 면제사유서 (제28조제2항에 의거)

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 면제사유서 (제28조제2항에 의거)

## 6. 임상시험에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

- 임상약리시험자료
  - 정상 건강 피험자에서 30mg 톨밧탄정의 경구투여에 따른 톨밧탄의 절대 생체이용률의 측정을 위한 오픈라벨 순차연구
  - 건강한 남성 코카시안 피험자에서 OPC-41061의 3가지 처방의 상태 생체이용률을 조사하기 위한 연구
  - 톨밧탄 경구용 제제 15, 30, 60mg 함량 간 동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차시험

- 정상 피험자에서 60mg 톨밥탄 60mg 정 투여에 따른 표준 FDA 고지방 식이가 톨밥탄의 약동학에 미치는 영향에 대한 오픈라벨, 무작위배분, 교차 시험
- 건강한 남성 코카시안 피험자에서 OPC-41061 28일 1일 1회 경구 투여에 따른 안전성, 내약성 조사를 위한 연구
- 건강 피험자에서 경구투여에 다른 <sup>14</sup>C-OPC-41061의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 연구
- 건강성인 남성 및 여성 피험자에 있어 OPC-41061 정제의 경구투여의 약동학, 약력학 및 안전성 용량을 산출하기 위한 단일기관, 위약대조, 이중맹검, 교차, 무작 위대조 용량상승 연구
- 건강한 남녀 성인 피험자에서 경구투여된 톨밥탄(OPC-41061)의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 단일기관, 위약-대조, 이중눈가림, 무작위배정, 용량증가 단회투여시험
- 성인과 고령의 남성 및 여성 건강 피험자에서 경구투여한 OPC-41061의 안전성, 약동학 및 약력학의 오픈라벨, 단회/반복 용량 연구
- 코카시안과 일본인 피험자에서 공복과 비공복 상태에서 경구용 Tolvaptan 정제의 PK와 PD를 보기 위한 공개, 3기, 교차설계 임상시험
- 정상 남성 피험자에서 이뇨제인 푸로세미드 및 히드로클로로치아지드와 OPC-41061과의 약력학 및 약동학적 상호작용의 가능성을 평가하기 위한 단독기간, 무작위배정, 오픈라벨 안전성 연구
- 건강한 성인 남성 및 여성 피험자에서 케토코나졸과 OPC-41061을 경구 병용투여 시 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정 이중맹검 시험
- 건강한 남녀 피험자에서 OPC-41061 단회투여가 로바스타틴의 단회투여 시 약동학적 프로파일에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험
- 건강한 남녀 피험자에서 톨밥탄(OPC-41061)과 와파린의 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 위약대조, 교차시험
- 심부정맥을 가진 환자에서 톨밥탄(OPC-41061)이 경구 아미오다론의 유지요법의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 단일군, 연속투여 약물상호시험
- 건강한 남녀에서 반복 경구투여 후 톨밥탄과 디곡신 간의 약동학적 상호작용을 위한 공개 시험
- 건강한 자원자에서 리팜핀의 투여가 톨밥탄의 약동학 및 약력학에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개 임상시험
- 건강한 남녀에서 톨밥탄 60mg 단회 경구투여한 후 톨밥탄과 자몽주스 간에 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 두-기간 교차시험
- 건강한 남녀에서 톨밥탄 정제와 목시플록사신 정제의 반복 경구투여가 심전도 QTc Interval에 미치는 영향을 평가하기 위한 평행군, 이중눈가림, 위약대조 임상시험
- OPC-41061의 제 1상 임상시험 : 남성 건강 피험자에 OPC-41061 단회 경구투여의 안전성, 약동학, 약력학 및 내약성
- OPC-41061의 제 1상 임상시험 : 건강남성 피험자에 있어 단회 경구투여에 의한 OPC-41061의 안전성, 약동학, 약력학에 미치는 음식의 영향
- 건강한 남성 코카시안 피험자를 대상으로, OPC-41061의 두 가지 처방의 안전성, 내약성 및 약물동력학 연구
- 건강한 남성 코카시안 피험자를 대상으로, OPC-41061의 단회 증량시의 안전성, 내약성 및 약동학의 조사를 위한 연구
- 건강한 남성 코카시안 피험자를 대상으로, 공복 및 비공복 조건하에서의 OPC-41061의 단회투여시의 안전성, 내약성, 약동학 조사를 위한 연구
- 건강한 남성 코카시안 피험자에서 OPC-41061 반복투여에 따른 안전성, 내약성 및 약동학 조사를 위한 예비 연구
- 건강한 남녀 피험자에서 최신 임상 정제 처방 60mg와 비교하여 제트밀 정제 처방 150mg 경구투

여에 따른 톨바탄의 예비, 순차, 오픈라벨 및 수회투여 상대 생체이용률 연구

- 정상 건강 피험자에서 제트밀 톨바탄의 경구 단회 50mg 및 150mg 용량 (strength) 용량강도 동등성을 평가하고, 제트밀 톨바탄의 단회 300mg 및 450mg 경구투여 용량에서의 안전성, 약력학 및 약동학을 평가하기 위한 예비, 오픈라벨, 무작위배정, 교차연구

● 치료적탐색 및 치료적확증 임상시험

- 경증 또는 중등증의 울혈성 심부전을 가진 환자에서 신기능 및 신장 혈액역학에 미치는 Tolvaptan(OPC-41061)정제와 푸로세마이드(라식스<sup>®</sup>)정제의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 위약-대조, 교차시험
- 경증 또는 중등증의 울혈성 심부전을 가진 환자에서 신기능 및 신장 혈액역학에 미치는 Tolvaptan(OPC-41061)정제와 푸로세마이드(라식스<sup>®</sup>)정제의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 위약-대조, 교차시험
- 울혈성 심부전 환자에서 톨바탄(OPC-41061)의 30mg 1일1회 vs 15mg 1일2회 경구투여의 효과를 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험
- 세포외액량 증대가 있는 울혈성심부전 환자를 대상으로 OPC-41061 정제의 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 경구, 용량-범위, 유효성, 안전성 및 약동학 연구
- 세포외액량 증대가 있는 울혈성심부전 환자를 대상으로 OPC-41061 정제의 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 경구, 용량-정의, 유효성, 안전성연구
- 악화되고 있는 울혈성 심부전을 가지는 입원 환자에서 급성 및 만성 결과에 있어 OPC-41061의 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 연구
- 울혈성 심부전 환자의 만성적인 결과에서 톨바탄(OPC-41061)의 효능을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 유효성, 안전성 시험
- 울혈성 심부전을 가진 환자에서 푸로세마이드 및 톨바탄과 푸로세마이드의 합제와 비교하였을 때, OPC-41061)의 경구투여의 효과를 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 유효성 및 안전성 시험
- 심부전과 좌심실 수축기 기능이상을 가진 환자에서 좌심실 확장과 기능에 있어서 톨바탄의 효과를 확인하는 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 유효성 시험
- 심부전을 가진 피험자에서 톨바탄 정제의 단회 경구투여가 혈류역학적(Hemodynamic) 평가변수에 미치는 영향을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험
- 저나트륨혈증 입원환자에서 OPC-41061의 다기관, 무작위 배정, 오픈라벨, 활성약 대조, 용량 titration, 유효성 및 안전성 연구
- 간질환에 수반하는 저나트륨혈증 입원환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 용량상승 OPC-41061의 유효성, 안전성 및 약물동력학 연구
- 상염색체 우성 다낭성 신질환(ADPKD)로 진단된 남성 및 여성에서 톨바탄 정제를 경구투여하였을 때 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 임상 제 2상, 무작위배분, 이중맹검, 위약대조, 용량 증가 연구
- 저나트륨 혈증 환자를 대상으로 적정한 Tolvaptan 정제 경구 투여 시의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
- 저나트륨 혈증 환자를 대상으로 적정한 Tolvaptan 정제 경구 투여 시의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다국적, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
- 만성 저나트륨혈증을 가진 환자에서 톨바탄을 경구투여하는 다국가, 다기관, 1년, 공개, 용량조절 시험 : 1년의 안전성 평가를 위한 156-02-235 및 156-03-238 시험의 연장시험
- 울혈성심부전 악화로 입원한 환자에서 경구용 톨바탄 정의 장기간 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조시험

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수	시험군	대조군	시험군 용법용량
156-02-235	다기관 무작위 이중눈가림 위약대조	18세 이상 정상혈량 또는 고혈량 상태의 저나트륨혈증 환자	30일	205명	102명	103명	1일 1회 15mg, 30mg, 60mg으로 증량 가능
156-03-238	다기관 무작위 이중눈가림 위약대조	18세 이상 정상혈량 또는 고혈량 상태의 저나트륨혈증 환자	30일	243명	123명	120명	1일 1회 15mg, 30mg, 60mg으로 증량 가능
156-03-244	다기관 공개 연장	156-02-235 및 156-03-238 시험에 참여한 환자	214주	111명	56명	55명	1일 1회 15mg, 30mg, 60mg으로 증량
156-03-236	다기관 무작위 이중눈가림 위약대조	울혈성심부전 약화로 입원한 18세 이상 환자	약 24개월	4,118명	2,063명	2,055명	1일 1회 30mg

### 6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적확증 임상시험에 근거하여 효능·효과, 용법·용량을 다음과 같이 시정하였음

- **효능·효과:** 심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이거나, 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료

- **용법·용량:**

이 약으로의 치료 시작 및 용량 조절 기간 동안에 혈청 중 전해질 및 체액량 변화를 면밀히 모니터링하도록 한다.

성인에서의 권장 초기용량은 1일 1회 15mg이다. 목표 혈청 나트륨 농도에 도달하기 위하여, 최소 24시간 이상 간격으로 1일 1회 30mg로 증량하며, 최대 1일 1회 60mg로 증량한다.

이 약은 주로 아침에 복용하며, 식사와 관계없이 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안에는 수분 제한을 하지 않도록 하며, 갈증이 나타나는 경우에는 수분 섭취를 지속하도록 한다.

이 약을 중단하는 경우에는 중단 후 수분 제한을 다시 시작하도록 하고, 혈청 나트륨 농도 및 체액량 변화를 관찰하도록 한다.

## 6.2. 가교자료

### 6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.2. **가교시험 :** 건강한 한국인 남성 피험자를 대상으로 Tolvaptan을 경구 투여 후, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회투여, 단계적 증량 임상시험

### 6.2.3. 검토의견

- 한국인, 서양인, 일본인을 비교한 결과 한국인과 서양인, 일본인간의 전반적인 유효성 및 안전성은 비교적 유사한 것으로 나타나 한국인에서의 용량조정없이 적용가능하다고 사료됨.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

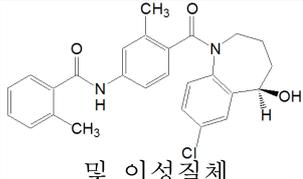
- 미국 (2009.5.19.허가), 유럽 (2009.8.3.허가), 일본 (2010.10.27.허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사제품 없음. 미국 허가성분으로 코니밥탄이 있음

<별지2>

## 의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	한국오츠카제약(주)	제품명	삼스카정 15밀리그램 삼스카정 30밀리그램														
성분명	톨바탄분무건조분말 (톨바탄)	제 형	정제														
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	219														
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																
제출자료	구분 \ 제출자료	자료 번호															
		1	가							나							
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																
자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)																
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식													
	(±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1H-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-o-tolu-m-toluidide	Tolvaptan	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (MW 448.94)	 및 이성질체													
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
제제 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 type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
종합 검토의견	시정적합																

- \* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- \* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등