

안전성유효성심사

(■최초, □변경)

2013년 7월 1일

담당자	연구관	과장

종류¹⁾: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	성광제약(주)	② 문서번호	20130044568 (2013.03.18)
③ 제품명	스웨트롤패드액(글리코피롤레이트)	④ 구분	일반, 제조, 125(발한제, 지한제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1매 (지름 : 54.0 mm, 약액 1.17 mL) 중 글리코피롤레이트 23.4mg		
⑥ 성상	에탄올 냄새가 나는 무색투명한 액이 흡착되어 있는 원형부직포패드		
⑦ 신청효능·효과	안면 등 국소다한증		
⑧ 신청용법·용량	1일 1매, 환부를 깨끗이 씻고 충분히 건조시킨 후 1매를 꺼내어 눈, 코, 입을 제외한 환부에 가볍게 5회 이상 문지른다. 적용 후 4시간 이내에는 씻지 말아야 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30 °C)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	-		
⑪ 약리작용기전	-글리코피롤레이트: 항콜린제(anticholinergic drug)		
⑫ 국내외 사용현황	<p>*국외 -캐나다 : Secure 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0% (Schedule II Drug)</p> <p>※국소용 글리코피롤레이트 국내 사용 현황 -국내 허가 없음</p> <p>참고) 국소용 글리코피롤레이트 (제품명 : SecureTM 1.5%, 2%): 희귀의약품센터에서 자가치료용 의약품으로 공급 중</p> <p>※유사품목 국외 허가현황</p>		

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

	-Robinul 3g, 5g, 10g Powder for Solution for Iontophoresis
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.01.16) -제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 4. 새로운 투여 경로 의약품(경구 또는 주사→외용)
⑭ 검토결과	<u>시정적합</u>
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 시정사항 - 스웨트롤패드액, 성광제약(주)

1. **효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항**을 다음과 같이 시정하였음

■ 효능효과

안면 다한증(땀과다증)

■ 용법용량

성인 1일 1회, 이 약 1매를 눈, 코, 입을 제외한 환부(질환부위)에 가볍게 5회 정도 문지른다. 이 약은 적용하기 전에 환부를 깨끗이 씻고 충분히 건조시켜야 하며, 적용 후 4시간 이내에는 환부를 씻지 말아야 한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것

- 1) 이 약 또는 항콜린제에 과민반응 및 병력이 있는 환자
- 2) 녹내장 환자

2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것

- 1) 폐쇄성 요로질환(예 : 전립선비대로 인한 방광경부폐쇄증) 환자
- 2) 폐쇄성 위장관질환 환자
- 3) 마비성 장폐색증 환자
- 4) 장관이완증 환자(고령자나 허약한 환자의)
- 5) 심장혈관부전증 환자
- 6) 중증 궤양성 대장염 및 이에 합병된 거대결장 환자
- 7) 중증 근무력증 환자
- 8) 임부: 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 9) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지 알려지지 않았으므로 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

3. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것

- 1) 눈: 동공확대, 시야흐림
- 2) 신경계: 어지러움, 두통
- 3) 피부: 발진, 자극감
- 4) 기타: 입마름증

4. 기타 이 약의 복용(사용)시 주의할 사항

- 1) 이 약에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법(증상치료)이다
- 2) 과도한 땀의 분비가 최근에 발생한 경우에는, 이 약을 사용하기 전에 땀의 분비가 다른 질병(예. 갑상선 기능亢진증, 결핵 등)으로 인한 것이 아닌가를 확인해야 한다.
- 3) 치료 대상 부위에만 사용하여야 한다.

5. 적용상의 주의사항

- 1) 눈, 코 또는 입 점막에는 사용하지 않으며, 약액이 묻지 않도록 주의한다.
- 2) 이 약은 벗겨지거나 손상된 피부 또는 최근에 면도한 부위에는 적용하지 않는다.
- 3) 콘택트 렌즈를 착용해야 하는 경우에는 렌즈를 먼저 착용하고 난 후에 이 약을 사용하거나, 이 약을 사용하고 난 후 손을 깨끗이 씻고 렌즈를 착용한다.
- 4) 적용 후 4시간 이내에는 씻지 말아야 한다.

6. 저장상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약 품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 보관한다. 끝.

안전성·유효성 검토요약 - 스웨트롤패드액, 성광제약(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2013-2호, 2013.01.16)

- 제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품

2. 새로운 효능군 의약품

4. 새로운 투여경로 의약품(경구 또는 주사→외용)

자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성				독성								약리			임상		외국 현황	국내 현황		
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반 약리	AD ME	임상	가교			
			장기/ 가속	가혹	장기/ 가속	가혹						국소	의존 성	항 원 성	면역								
제출자료 2.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출자료 4.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○		×	×	○	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	△	×	×	○	×	○	○	

[심사자 종합적 검토의견]

- 기존에 정제 또는 주사제로 사용되던 항콜린제 글리코피롤레이트를 국소 적용하여 다한증 증상 개선을 목적으로 하는 품목임. 일차성 안면다한증 환자를 대상으로 3상 임상시험을 실시하여 효능효과, 용법용량을 입증하였음

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 다한증(hyperhidrosis)은 체온조절을 목적으로 한선에서 분비되고 피부모공을 통하여 배출되는 생리적인 현상이외의 병리적인 상태의 과도한 땀 분비가 일어나는 것으로 원인에 따라 본태성(일차성)과 속발성(이차성)으로 분류할 수 있다. 본태성(일차성) 다한증은 주로 국소적이고 대칭적이며 겨드랑이, 손바닥, 발바닥, 안면부에서 많이 나타나고 이에 대한 원인은 아직 정확하게 알려진 것은 없으며 콜린성 교감신경 섬유에 의한 에크린 한선의 과도한 자극으로 인한 것으로 추정하고 있다. 글리코피롤레이트는 국소다한증의 치료를 위해 경구용 및 국소용으로 임상적으로 사용되었으나, 전자의 경우는 구갈 등 부작용으로 인해 다한증의 치료효과를 보기 위한 지속적 사용이 어렵기 때문에, 이를 극복하기 위해 국소투여가 선호되고 있다. 신청품목은 2% 글리코피롤레이트를 주성분으로 함유한 원형 부직포 패드형태의 외용제로서 안면다한증의 치료목적으로 개발된 제품이다.

1.2. 약리작용기전

- 글리코피롤레이트: 4급 암모늄 항콜린제(anticholinergic). acetylcholine에 반응하는 신경절후 콜린성 신경세포의 화학구조와 평활근의 acetylcholine을 억제

2. 3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 장기보존 36개월 자료 제출
- 이희진 연구사 검토

3. 4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 제출자료

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
국소독성	KG-2008-09 2	토끼	O	1일	폐쇄 침포	글리코피롤레이트 2% 패드 또는 위약 패드 2.5×2.5cm로 적용	찰과부위에서 미약한 홍반만이 관찰되어, 일차피부자극지수(P.I.I.)는 시험물질이 0.17, 대조물질이 0.21로, 비자극성임
	KG-2008-09 3	토끼	O	단회	Ocular	글리코피롤레이트 용액 2%, 0.1mL/1안 세척(N/S) 또는 비 세척	시험약은 비세척군과 세척군에서 급성 안자극지수(AOI) 2.00으로, 비자극성임
기타독성 (항원성 시험)	KG-2008-09 1	기니피	O	1) 감작유도: 6 시간/1 회 (3회: 0, 7, 14 일) 2) 감작야기: 6시간(최종유 도 2주 후=28 일)	폐쇄 침포	글리코피롤레이트 2% 패드 또는 위약 패드 6.2 cm ²	Buehler 방법으로 평가 시, 시험약은 감작지수 0%로 피부감작성이 매우 약 한 물질임

4. 5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 효력시험자료는 글리코피롤레이트의 임상문헌자료로 갈음함

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. A randomized controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating, J.E Shaw, et al. (Diabetologia. 1997; 40(3):299-301)(sci)				
?	-식이성 땀한이 있는 당뇨 환자 -13명	-Cetamacrogol A 를 이용한 글리코피롤레이트 크림 0.5% 또는 위약 -2주간 투여 후, 교차시험(1주 wash-out) -격일 투여. 눈, 코 및 입을 피 하고 적용 후 4시간 동안은 세 척하지 말 것	-유효성 -안전성	<유효성> -Sweat challenge: -diary score: 시험약은 0.84, 위약은 2.00(p=0.004) 로 식이성 땀한 절수 감소
2. Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis, Kim WO. et al. (Br J Dermatol. 2008 May;158(5):1094-7)(sci)				
?	-안면다한증 환자 -25명	-2% topical glycopyrrolate pads (Secure TM) -placebo(saline) pad -단회투여(?) -이마의 절반은 시험약, 나머지 절반은 위약으로 처치	-유효성 -안전성	<유효성> -Sweat production rate: 시험약에서 37.6±2.8 mg/min로, 위약 102.2±5.5 mg/min 에 비해 유의 하게 감소
3. Craniofacial hyperhidrosis successfully treated with topical glycopyrrolate, Luh JY. et al. (South Med J. 2002 Jul;95(7):756-8)(sci) - case report				
?	-두개안면부 다한 증 환자 1명	-0.5% glycopyrrolate solution -얼굴 및 이마에 적용	-유효성	<유효성> -facial sweating이 유의하게 감소함

4. A medical alternative to the treatment of compensatory sweating, Cladellas E. et al. (Dermatol Ther. 2008 Sep-Oct;21(5):406-8)(sci)

?	<ul style="list-style-type: none"> -교감신경절제술 후 보상성 다한증 환자 -10명 	<ul style="list-style-type: none"> -2% topical glycopyrrolate solution, 1mL -1일 2회, 적용 후 30초간 마사지 -6주간 투여 	<ul style="list-style-type: none"> -유효성 -안전성 	<유효성> <ul style="list-style-type: none"> -VAS(0(no effect) to 10(total dryness) of satisfaction) 평균값: 7.8 -2명은 이상반응으로 인해 중도탈락(초점 조절 실패, 구강건조)

5.

6.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 글리코피롤레이트는 4급 아민으로, 위장관에서 잘 흡수되지 않고, BBB도 통과하지 못함. 또한 피부 점막을 통한 전신흡수는 매우 적은 것으로 알려져 있으므로, 이를 고려하여 ADME 자료 면제

7. 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 안면 등 국소다한증
- 신청 용법·용량 : 1일 1매, 환부를 깨끗이 씻고 충분히 전조시킨 후 1매를 꺼내어 눈, 코, 입을 제외 한 환부에 가볍게 5회 이상 문지른다. 적용 후 4시간 이내에는 씻지 말아야 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료집: 3상 1편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [SKP-001] 안면다한증 환자에 대한 시큐어(SECURE)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관 이중맹검, 위약대조, 제3상 임상시험				
3상	<ul style="list-style-type: none"> -본태성 안면다한증 환자(20~65세) -78명 	<ul style="list-style-type: none"> -2% 글리코피롤레이트 또는 위약 원형 부직포 패드 -시험약 및 대조약 부직포 패드 1매씩을 피험자의 양쪽 전두[왼쪽/오른쪽]에 각각 적용 -1일 1회 투여 -투여기간: 9일 	<ul style="list-style-type: none"> -유효성 -안전성 	<유효성> <ul style="list-style-type: none"> -gatekeeping 방법에 의한 4 번의 가설검정에서 ① 표준효과(시험약 투여 150분 후 발한량 감소율 20% 이상) 및 ② 표준효과의 24시간 지속효과(1차)를 입증 -2회 투약 후 24시간 지속효과: 표준효과 및 초과효과의 지속성 입증 -1주일 자가 투약후 24시간 지속효과: 표준효과 및 초과효과의 지속성 입증 -발한량 감소율(%): 시험약에서 위약대비 유의하게 감소함 -HDSS: 시험약에서 위약대비 유의하게 감소함 <안전성> <ul style="list-style-type: none"> -사망: 없음 -AE: 2명(어지러움, 두통) -SAE: 없음 -활력징후 이상 없음

8.

9. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 캐나다 : Secure 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0% (Schedule II Drug)

10. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 희귀의약품센터 공급품인 Secure 2.0%와의 비교표 제출. 끝.

의약품 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	성광제약(주)		제 품 명	스웨트롤패드액																																																																																																																																									
성분명	글리코피롤레이트		제 형	용액																																																																																																																																									
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조		분류번호	125																																																																																																																																									
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량제형이 동일한 의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 * 1)과 3) 항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.																																																																																																																																												
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구분</th> <th rowspan="2">제출자료</th> <th colspan="12">자료번호</th> </tr> <tr> <th colspan="6">1</th> <th colspan="6">2</th> </tr> <tr> <th colspan="6">가</th> <th colspan="6">나</th> </tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>자료제출의약품</td><td></td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td></tr> <tr> <td>자료범위</td><td></td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td></tr> <tr> <td>제출여부</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>비고</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>																구분	제출자료	자료번호												1						2						가						나						1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	자료제출의약품		○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	자료범위		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	제출여부																		비고																	
구분	제출자료	자료번호																																																																																																																																											
		1						2																																																																																																																																					
가						나																																																																																																																																							
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																																															
자료제출의약품		○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																																												
자료범위		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																																																												
제출여부																																																																																																																																													
비고																																																																																																																																													
주성분에 대한 정보	명칭	일반명		분자식		구조식																																																																																																																																							
	글리코피롤레이트(USP)	-		-		-																																																																																																																																							
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" 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																																																																																																																																												
	제제시험 <input 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 checked="" type="checkbox"/> 형상시험																																																																																																																																												
종합 검토의견	적합																																																																																																																																												

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등