

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 6월 4일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(단독심사)

① 신청자	(주)태준제약, 이태영	② 접수번호	20110134367(2011.11.23)
③ 제품명	가스론엔구강붕해정2mg(말레인산이르소글라딘)	④ 분류번호	의약품, 수입, 전문, 232 (소화성궤양용제)
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1정 중 말레인산이르소글라딘 2mg		
⑥ 성 상	요쿠르트 향이 있는 흰색의 원형 정제		
⑦ 신청 효능·효과	1. 위궤양 2. 하기 질환의 위점막병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염 및 만성위염의 급성악화기		
⑧ 신청 용법·용량	통상 성인 이르소글라딘말레인산염으로서 1일 4mg (가스론엔 OD정 2mg, 2정)을 1~2회로 분할 경구 투여한다. 또한, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
⑨ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 습기를 피해서 실온보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원및개발 의 경위	-		
⑪ 약리작용 기전	-		
⑫ 국내외사용 현황	일본의약품집 2011 (처방품) 수재 신약 : 가스론엔정(이르소글라딘말레이트)		
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시) 제2조제8호 II.자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)		
⑭ 검토결과	시정적합		

※ 참고사항	<붙임 1> 시정사항 <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약
--------	------------------------------------

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

<붙임 1> 시정사항

1. 용법용량, 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였음.

□ 용법 · 용량

~~통상 성인 이르소글라딘말레인산염으로서 1일 4mg (가스론엔 OD정 2mg, 2정)을 1~2회로 분할 경구 투여한다. 또한, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.~~

하기 질환별로 다음과 같이 사용한다. 단, 증상에 따라 적절히 증감한다.

1) 위궤양

(성인) 말레인산 이르소글라딘으로서 4mg, 1일 1회 경구 투여한다.

2) 하기 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성 악화기

(성인) 말레인산 이르소글라딘으로서 4mg, 1일 1~2회 분할 경구 투여한다.

~~본 제제는 구강 내에서 분해하지만, 구강점막으로부터 흡수되는 것은 아니기 때문에 타액 또는 물로 복용할 것. (“적용상의 주의”의 항목 참조)~~

이 약은 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 삼키거나 또는 물과 함께 복용한다.

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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 투여하면 안된다.

2. 이상반응

일본에서 실시된 말레인산 이르소글라딘의 재심사 종료시까지의 결과, 총 증례 10,176례 중 64례 (0.63%)에서 임상검사치의 이상을 포함한 이상반응을 확인할 수 있었고, 주된 이상반응은 간기능 이상 12건 (0.12%), ALT (GPT) 상승 12건 (0.12%), AST (GOT) 상승 7건 (0.07%), 변비 6건 (0.06%), 발진 5건 (0.05%), 소양감, 설사, ALP 상승은 각 3건 (0.03%) 이었다. [가스론엔 정 재심사 종료 시]

빈도종류	0.1%~1% 미만	0.1%미만	빈도불명
소화기		변비, 설사, 구역, 구토	

간장	AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LDH의 상승		Y-GTP, 빌리루빈 등의 상승
피부*	삼출	발진, 소양감	발적, 습진, 다형삼출성홍 반, 부종성홍반
기타		흉부압박감	발열

* 투여를 중지할 것

그 밖에 추가로 어지러움, 졸음, 복부팽만감, 식욕부진, 구갈, 혈청 CI 상승, 백혈구 증가, BUN의 경미한 상승, 총 빌리루빈의 경미한 상승, 잠혈 양성등의 이상반응이 드물게 발견되었다.

3. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리 기능이 저하되어 있기 때문에 저용량(예를 들면 2mg/일)부터 투여를 개시하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

4. 임신부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여할 것.(임신 중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.)
- 2) 동물시험에서 유즙으로의 이행이 약간 일어난다고 보고되었으므로, 수유중인 부인에게는 투여를 피하는 것이 바람직하다. 또한 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.

5. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 적다.)

6. 적용상의 주의

복용 시 본 제제는 혀 위에 놓고 타액을 침윤시키면 봉해하기 때문에 물 없이 복용이 가능하다. 또한 물과 함께 복용하는 것도 가능하다.

7. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

8. 기타

- 1) 건강한 사람에 있어서 이 약말레인산 이르소글라딘의 혈장으로부터의 소실반감기는 약 150시간이다.
- 2) 랫트를 이용한 생식독성시험결과 임신 전, 임신초기 경구투여시 30mg/kg/day에서 교미율의 저하경향이 나타났으며, 주산·수유기 시험에서 8mg/kg/day 이상을 경구투여시 출생자의 생존율 저하, 30mg/kg/day 투여시 출생자 체중억제가 나타났다.
- 3) 동물을 이용한 발암성시험은 수행되지 않았다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.6.30) 제 5조제2항 [별표1] II.자료제출의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

의약품	자료번호	기원	3. 안정성 (완제)		4. 독성									5. 약리			6. 임상		외국현황	국내현황	
			장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	약리	ADME	상호작용	임상			가교
										국소	의존성	항원성	면역								
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	자료범위	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○
	제출여부	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	○	○

<심사자 종합적 검토의견> 보완 후 시정적합

- 본 제제는 일본에서 개발되고 일본에서 허가된 약으로 일본의약품집에 수재되어있음. 기존 말레인산 이르소글라딘 정제(가스론엔정 2밀리그램 제제)와 물과 함께 및 물없이 복용시 생물학적동등성을 입증하였으며, 구강내 흡수여부 평가시험을 실시하였음. 기존 정제와 동일한 효능효과를 신청하였으나, 용법용량은 상이하게 신청(일본 허가사항을 신청함)하여 기존 정제와 동일한 용법용량으로 시정하고, 구강 봉해정으로서의 용법용량에 맞게 해당 내용을 추가함. 사용상의 주의사항은 기허가 가스론엔정(2007년 허가, 현재 재평가 기간 중)의 사용상의 주의사항과 일본 허가사항을 반영하여 시정함.

- 자료의 요건

: 의약품의 품목허가신고심사규정 제25조제2항제5호(이미 허가·신고된 품목과 용법·용량은 동일하나 제제기술의 변화로 인해 약물의 방출 또는 용출기전이 상이하여 체내 흡수량 또는 흡수속도의 변화를 확인할 필요가 있는 경우 등 제형의 특수성이 인정되는 제제(예: 구강봉해정)에 해당. 동 규정 제27조제5항에 따라 ① 생물학적 동등성시험자료, ② 안정성에 관한자료를 제출해야 함.

- 제출 자료

- ① 임상시험자료
- ② 안정성에 관한 자료
- ③ 구강점막흡수검증시험 제출

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1.1.1 가스론N 정(기 승인 제제)의 기원 또는 발견의 경위

- 가스론N 정(말레인산 이르소글라딘)은 일본신약(주)에서 신규로 합성, 개발된 점막 방어성 위염, 위궤양 치료제임.
- 국내 현재 태준제약의 '가스론엔정' 2mg, 4mg 정제가 2007.1.17 허가, 현재 재심사 기간임.

1.1.2 가스론N 2mg OD 정 개발의 경위

- 고령자에 대한 투여에서는 용량이 적절하게 증감되는 점을 고려하여 2mg 제제에 대해 구강 내 봉해정을 개발하기로 결정함.

1.1.3 국내의 허가현황에 관한 자료

- 일본의약품집 2011 (처방품) 수재

1.2. 약리작용기전

- 점막 방어성 위염, 위궤양 치료제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 가스론엔 구강봉해정 2mg에 사용되는 원료의약품은 말레인산이르소글라딘(별규)로서 국내에서 기승인된 가스론엔정 2mg, 4mg과 동일한 원료임 (DMF신고수리번호: 수17-1-ND)

2.2. 기준 및 시험방법

- 제품에 관한 사항 : 2011.11.25, 접수번호 20110135070, 기시단독심사 신청 및 동시 진행 중

2.3. 기타

- 심사대상품목의 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는 기준 및 시험방법, 국내외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 사본 등을 첨부한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 장기보존시험(36개월)
- 신청사항 : 기밀용기, 습기를 피해서 실온보관, 제조일로부터 36개월
- 자료의 종류: 장기보존시험

4. 독성에 관한 자료

- 제28조제2항에 따라 면제

5. 독성에 관한 자료

- 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능효과: 기허가 가스론엔정2mg, 4mg과 동일

- 최초 신청 용법용량: 통상 성인 이르소글라딘말레인산염으로서 1일 4mg (가스론엔 OD정 2mg, 2정)을 1~2회로 분할 경구 투여한다. 또한, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

6.1.1. 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목
§ Clinical Pharmacology						
1상	(GAS-D-MA) 구강 점막 흡수 검증 시험	1-treatment 1-period	건강한 성 인 남성 피험자	2mg 1정을 경구투여(삼키지 않고 투여)	단회	이르소글라딘의 회수율 산 출 시, 회수율 90% 이상
1상	기 승인된 제형 과 GAS-D(물과 상관없이)사이의 생물학적 동등성 을 검증하기 위 해 수행	2-treatment 2-period cross-over	건강한 성 인 남성 피험자	1) 물로 복용하는 시험 • 시험약: GAS-D 2mg 1 정, 경구, 물과 함께 투여 • 대조약: 가스론N 2mg 일 반정제, 경구, 물과 함께 투여 2) 물없이 복용하는 시험 • 시험약: GAS-D 2mg 1 정, 경구, 물없이 구강 내 봉해 • 대조약: 가스론N 2mg 일 반정제, 경구, 물과 함께 투여	단회	로그 변환된 AUC _{506hr} 및 Cmax의 비교 시, Log 0. 8~1.25 이내

6.1.2. 비교용출시험

- 기허가 가스론N 2mg 과 GAS-D 2mg 간의 의동 조건에서 비교용출시험 결과 : 동등함

6.1.3. 약동학

- GAS-D 2mg은 기허가 가스론N 2mg과 물없이 복용 및 물과 함께 복용 시 생물학적으로 동등함.
구강 내 흡수는 일어나지 않음.

6.1.4. 안전성

- 차이 없음

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 일본의약품집 2011 (처방품) 수재

8. 국내유사제품과의 비교

	신청 품목	기허가 제품																								
주성분	말레인산이르소글라딘	말레인산이르소글라딘																								
판매명	가스론엔2mgOD정 (일본허가사항 근거)	가스론엔정2mg, 4mg																								
제형 (함량)	정제(2mg)	정제(2mg, 4mg)																								
효능·효과	1) 위궤양 2) 하기 질환의 위점막 병변 (미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성위염, 만성위염의 급성악화기																									
용법·용량	<p>통상 성인 이르소글라딘말레인산염으로서 1일 4mg (가스론엔 OD정 2mg, 2정)을 1~2회로 분할 경구 투여한다.</p> <p>또한, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.</p> <p>본 제제는 구강 내에서 봉해하지만, 구강점막으로부터 흡수되는 것은 아니기 때문에 타액 또는 물로 복용할 것. (“적용상의 주의”의 항목 참조)</p>	<p>하기 질환별로 다음과 같이 사용한다. 단, 증상에 따라 적절히 증감한다.</p> <p>1) 위궤양 (성인) 말레인산 이르소글라딘으로서 4mg, 1일 1회 경구 투여한다.</p> <p>2) 하기 질환의 위점막 병변(미란, 출혈, 발적, 부종)의 개선 : 급성 위염, 만성 위염의 급성악화기 (성인) 말레인산 이르소글라딘으로서 4mg, 1일 1~2회 분할 경구 투여한다.</p>																								
사용상의 주의	<p>1. 이상반응</p> <p>총 증례 10,176례 중 64례 (0.63%)에서 임상검사치의 이상을 포함한 이상반응을 확인할 수 있었고, 주된 이상반응은 간기능 이상 12건 (0.12%), ALT (GPT) 상승 12건 (0.12%), AST (GOT) 상승 7건 (0.07%), 변비 6건 (0.06%), 발진 5건 (0.05%), 소양감, 설사, ALP 상승은 각 3건 (0.03%) 이었다. [가스론엔 정 재심사 종료시]</p> <table border="1" data-bbox="271 1758 845 1993"> <tr> <td>빈도종류</td> <td>0.1%~1% 미만</td> <td>0.1%미만</td> <td>빈도불명</td> </tr> <tr> <td>소화기</td> <td></td> <td>변비,설사, 구역,구토</td> <td></td> </tr> <tr> <td>간장</td> <td>AST (GOT),</td> <td></td> <td>Y-GTP,빌리루빈</td> </tr> </table>	빈도종류	0.1%~1% 미만	0.1%미만	빈도불명	소화기		변비,설사, 구역,구토		간장	AST (GOT),		Y-GTP,빌리루빈	<p>2 이상반응</p> <p>일본에서 실시된 재심사 종료시까지의 결과, 총 증례 10,176례 중 64례 (0.63%)에서 임상검사치의 이상을 포함한 이상반응을 확인할 수 있었고, 주된 이상반응은 간기능 이상 12건 (0.12%), ALT (GPT) 상승 12건 (0.12%), AST (GOT) 상승 7건 (0.07%), 변비 6건 (0.06%), 발진 5건 (0.05%), 소양감, 설사, ALP 상승은 각 3건 (0.03%) 이었다. [가스론엔 정 재심사 종료시]</p> <table border="1" data-bbox="861 1758 1436 1993"> <tr> <td>빈도종류</td> <td>0.1%~1% 미만</td> <td>0.1%미만</td> <td>빈도불명</td> </tr> <tr> <td>소화기</td> <td></td> <td>변비,설사, 구역,구토</td> <td></td> </tr> <tr> <td>간장</td> <td>AST (GOT),</td> <td></td> <td>Y-GTP,빌리루빈</td> </tr> </table>	빈도종류	0.1%~1% 미만	0.1%미만	빈도불명	소화기		변비,설사, 구역,구토		간장	AST (GOT),		Y-GTP,빌리루빈
빈도종류	0.1%~1% 미만	0.1%미만	빈도불명																							
소화기		변비,설사, 구역,구토																								
간장	AST (GOT),		Y-GTP,빌리루빈																							
빈도종류	0.1%~1% 미만	0.1%미만	빈도불명																							
소화기		변비,설사, 구역,구토																								
간장	AST (GOT),		Y-GTP,빌리루빈																							

	ALT (GPT), ALP, LDH의 상승		등의 상승		ALT (GPT), ALP, LDH의 상승		등의 상승
피부*	삼출	발진,소양감	발적,습진, 다형삼출성 홍반,부종성홍반	피부*		발진,소양감	발적,습진, 다형삼출성 홍반,부종성홍반
기타		흉부압박감	발열	기타		흉부압박감	발열
* 투여를 중지할 것				* 투여를 중지할 것			
				<p>그 밖에 추가로 어지러움, 졸음, 복부팽만감, 식욕부진, 구갈, 혈청 CI 상승, 백혈구 증가, BUN의 경미한 상승, 총 빌리루빈의 경미한 상승, 잠혈 양성등의 이상반응이 드물게 발견되었다.</p>			
<p>고령자에 대한 투여 일반적으로 고령자에서는 생리 기능이 저하되어 있기 때문에 저용량 (예를 들면 2mg/일)부터 투여를 개시하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.</p>				<p>3. 고령자에 대한 투여 일반적으로 고령자에서는 생리 기능이 저하되어 있기 때문에 저용량 (예를 들면 2mg/일)부터 투여를 개시하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.</p>			
<p>임산부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여할 것 (임신 중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.).</p>				<p>4. 임산부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여할 것 (임신 중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.).</p> <p>2) 동물시험에서 유즙으로의 이행이 약간 일어난다고 보고되었으므로, 수유중인 부인에게는 투여를 피하는 것이 바람직하다. 또한 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.</p>			
<p>소아에 대한 투여</p> <p>소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 적다.).</p>				<p>5. 소아에 대한 투여</p> <p>소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 적다.).</p>			
<p>적용상의 주의</p> <p>복용 시</p> <p>본 제제는 혀 위에 놓고 타액을 침윤시키면 붓</p>							

<p>해하기 때문에 물 없이 복용이 가능하다. 또한 물과 함께 복용하는 것도 가능하다.</p>	
	<p>6. 보관 및 취급상의 주의</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
<p>기타</p> <p>건강한 사람에 있어서 이 약물의 혈장으로부터의 소실반감기는 약 150시간이다.</p>	<p>7. 기타</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 건강한 사람에 있어서 이 약물의 혈장으로부터의 소실반감기는 약 150시간이다. 2) 랫트를 이용한 생식독성시험결과 임신전. 임신초기 경구투여시 30mg/kg/day에서 교미율의 저하경향이 나타났으며, 주산.수유기 시험에서 8mg/kg/day 이상을 경구투여시 출생자의 생존율 저하, 30mg/kg/day 투여시 출생자 체중억제가 나타났다. 3) 동물을 이용한 발암성시험은 수행되지 않았다.