

# 안 전 성 유 효 성 심 사

(■최초, □변경)

2011년 11월 4일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(단독심사)

① 회 사 명	베리온정(베포타스틴살리실산염)	② 문서번호	20110106769 (2011.9.15.)						
③ 제 품 명	한림제약(주)	④ 구분	제조, 전문, 141						
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 베포타스틴살리실산염 9.64 mg (베포타스틴으로서 7.11 mg)								
⑥ 성 상	흰색의 분할선을 가진 필름코팅정								
⑦ 신청효능·효과	다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진,피부염, 피부소양증, 양진)								
⑧ 신청용법·용량	통상, 성인에게는 베포타스틴살시실산염으로서 1회 9.64mg(베포타스틴으로서 7.11mg)을 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.								
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월								
⑩ 기원 및 개발경위	-이미 허가된 신약과 동일한 유효성분의 새로운 염(베포타스틴베실산염 -> 베포타스틴살리실산염)								
⑪ 약리작용기전	-항히스타민제								
⑫ 국내외 사용현황	<p><b>*국내</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">제품명</td> <td style="width: 45%;">타리온정 10밀리그램</td> <td style="width: 30%;">포타스틴오디정</td> </tr> <tr> <td>제조원</td> <td>동아제약</td> <td>한미약품</td> </tr> </table>			제품명	타리온정 10밀리그램	포타스틴오디정	제조원	동아제약	한미약품
제품명	타리온정 10밀리그램	포타스틴오디정							
제조원	동아제약	한미약품							

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

	허가일	2002.10.5.	2010.2.11.
	재심사	2003.11.28.~2009.11.27.	
	성상	백색의 분할선이 있는 필름코팅정	흰색 내지 미백색의 원형 구강붕해정
	성분/함량	1정 중 베실산 베포타스틴 10mg	1정 중 베포타스틴칼슘이수화물 7.79mg (베포타스틴으로서 7.11mg)
	용법/용량	통상, 성인에게는 베실산베포타스틴으로서 1회 10mg을 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.	통상, 성인에게 1회 1정(이 약은 칼슘염이며 베포타스틴으로서 7.11mg을 포함한다)을 1일 2회 경구투여한다. 이 약은 구강 내에서 타액으로 신속하게 붕해되나 구강 점막 흡수에 의한 효과 발현을 기대하는 약은 아니기 때문에 혀 위에 놓고 녹여서 물과 함께 복용하거나 물 없이 복용할 수 있다.
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-28호, 2011.6.30.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체)을 유효 성분으로 함유한 의약품		
⑭ 검토결과	<b>시정적합</b>		
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약			

## <붙임 1> 시정사항

가. 제조방법 중, 직접용기·포장의 재질을 “병(HDPE)” 으로 시정하였음  
나. 용법용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

### ■ 용법용량

통상, 성인에게 1회 1정(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 총중례 1446례 중, 부작용이 137례(9.5%) 보고되었다

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

#### 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 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 또한 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있으므로 저용량(예를 들어, 1/2 용량)부터 투여하는 등, 신중히 투여하고, 이상이 관찰되는 경우에는 감량, 휴약 등의 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 계속 하는 것이 바람직하다.
- 5) 본제의 사용에 의해 효과가 확인되지 않는 경우에는 장기간 투여하지 않는다.

## 5. 상호작용

다른 항히스타민제와 마찬가지로 과량의 알코올과 병용투여하지 않는다.

## 6. 임부 및 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 모유중으로 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 실시전에 이 약을 투약하지 않는 것이 바람직하다.

## 10. 적용상의 주의

**PTP포장**의 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. 끝.

# 안전성 · 유효성 검토요약 - 베리온정(베포타스틴살리실산염), 한림제약(주)

- 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약청고시 제2011-28호, 2011.6.30.)
  - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품
    - 1. 새로운염(이성체)을 유효 성분으로 함유한 의약품

의약품	자료 번호	기원 및 개발경위	구조결정 물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		인원	국내외	
				가		나		단회투여	반복투여	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상			가교
				1)	2)	1)	2)						국소	의존성	배위성/비배위성							
				○	×	○	×															
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출 여부	○	-	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	×	○	○	

## ○ 제출자료 목록

### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(12개월), 가속시험자료(6개월)

### 4. 독성에 관한 자료

#### 4.가. 단회투여독성시험자료

4.가.1 Bepotastine salicylate의 SD 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

### 5. 약리작용에 관한 자료

#### 5.가. 효력시험

5.가.1 Bepotastine salicylate 등 2종의 Hartley계 기니픽을 이용한 히스타민 유발 쇼크억제 작용시험

#### 5.다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

5.다.1 베리온정과 타리온정의 Beagle dog을 이용한 경구투여 약물동태시험

### 6. 임상시험에 관한 자료

#### 6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1 건강한 성인 피험자에서 베리온정의 약동학적 특성을 파악하기 위한 임상시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

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

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 기허가된 베포타스틴베실산염에서 새로운 염(살리실산염)을 함유한 의약품을 개발하기 위하여, 베리온정(한림제약(주): 신청품목)과 타리온정(동아제약(주): 대조약)을 단회, 교차 투여한 결과 생물학적 동등성을 입증하였음
- 신청 허가사항 중, 염변경(베실산염 → 살리실산염)에 따른 용법용량을 수정하였음

### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 베포타스틴살리실산염은 기허가된 베포타스틴베실산염과 활성성분은 베포타스틴으로서 동일하고 베실산염을 살리실산염으로 변경한 신규염으로 경구투여시 소화기관내에서 분해되어, 활성성분인 베포타스틴으로서 흡수되며, 염성분으로 사용된 살리실산염 또한 의약품으로 빈번하게 사용되는 물질로서 안전성이 확보된 물질이다.

#### 제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등)

⑤ 제27조제1항에도 불구하고 제2조제9호라목에 해당하는 의약품으로서 국내에서 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일(예: 이성체 및 염류)하고, 효능·효과, 용법·용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염이 의약품으로 자주 사용되는 것은 임상시험성적에 관한 자료로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있다.

### 1.2. 약리작용기전

- 항히스타민제, 히스타민 H1 수용체 억제

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.2. 제품의 안정성시험

- 제품명: 베리온정
- 제조원: 한림제약(주)
- 시험기관: 한림제약(주)
- 시험 용기 형태 및 재질: HDPE/Bottle (30정/Bottle)
- 시험개요

배치번호	제조일자	장기보존	가속
		25°C/60% RH	40°C/75% RH
BPT01	2010.7.5.	0, 3, 6, 9, 12 개월	0, 1, 3, 6 개월
BPT02	2010.7.6.		
BPT03	2010.7.7.		

- 시험항목: 성상, 확인, 함량, 용출, 이성질체, 유연물질
- 시험결과: 시험기간동안 설정 기준에 적합하고 유의한 변화 없음
- 시험자결론: 24개월간 안정할 것이다.

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월  
 ☞ 직접용기 · 포장재질- 폴리에틸렌 용기 및 캡

### 3.4. 검토의견

- 장기 12개월, 가속 6개월 제출하고, 24개월 신청하였으므로, 외삽하여 24개월 인정 가능
- “직접용기 · 포장재질- 병(HDPE)”으로 시정

## 4. 독성에 관한 자료

- 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여	10-RA-287	랫드 (n=10/군)	경구	단회투여	베포타스틴살리실산염 677.6, 1355.2, 2710.3 mg/kg (베포타스틴으로서 500, 1000, 2000 mg/kg)	○	-시험물질 Bepotastine salicylate를 암수 랫드에 단회 경구투여하였을 때, Bepotastine(Bepotastine salicylate)의 LD <sub>50</sub> 는 수컷에서는 1137.78(1540.03) mg/kg, 암컷에서는 1825.92(2474.37) mg/kg 으로 산출되었고, 개략의 치사량(approximate lethal dose, ALD)은 암수 모두 1,000-2,000 (1355.2-2710.3) mg/kg 사이인 것으로 판단됨

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.2.1. 효력시험

- Bepotastine salicylate 등 2종의 Hartley계 기니피그를 이용한 히스타민 유발 쇼크억제 작용시험 (10-GE-520N)
- bepotastine salicylate와 대조물질 bepotastine besilate의 경구투여에 의한 항히스타민 작용의 동등성을 평가하기 위하여, 두 물질을 각각 0.03, 0.06, 0.12mg/kg으로 기니피그에 투여하고 60분 후에 히스타민을 정맥내에 투여하여 사망률을 관찰하였다.  
 두 물질의 쇼크사 50% 억제 농도(ID<sub>50</sub>)는 각각 0.075mg/kg, 0.076mg/kg으로 산출되어 두 물질의 큰 차이는 관찰되지 않았다. 히스타민 투여 직후 나타난 호흡곤란, 경련, 배뇨, 배변 등의 발생빈도에서도 두 물질의 발생률의 차이가 크지 않았다.  
 이상의 결과로 보아, bepotastine salicylate와 bepotastine besilate의 히스타민 유도 쇼크사에 대한 억제효과는 차이가 없는 것으로 판단된다.

### 5.2.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 베리온정과 타리온정의 Beagle dog을 이용한 경구투여 약물동태시험(10-DK-289N)
- Beagle dog에서 시험물질은 대조물질과 유사한 혈중 프로파일을 보였고 약물동태 파라미터는 통

계학적으로 유의한 차이가 없었다. 시험물질 투여군과 대조물질 투여군의 기하평균 AUClast와 Cmax 비율은 각각 0.99 및 0.94였다. 결론적으로, 두 약물은 약물동태학적으로 유사한 거동을 보인다고 판단된다.

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 다년성 알레르기성 비염, 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진·피부염, 피부소양증, 양진)
- 신청 용법·용량 : 통상, 성인에게는 베포타스틴살리실산염으로서 1회 9.64mg(베포타스틴으로서 7.11mg)을 1일 2회 경구투여한다. 또한 연령, 증상에 따라 적절하게 증감한다.

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

#### 6.1.1. 개요

- 건강한 성인 피험자에서 베리온정의 약동학적 특성을 파악하기 위한 임상시험
  - 시험약 : 베리온정(베포타스틴살리실산염) 1정
  - 대조약 : 타리온정(베포타스틴베실산염) 1정
  - 단회투여(휴약기간 7일 후 교차투여)
  - 시험결과: 두 제제의 bepotastine에 대한 약동학적 동등성을 평가하였을 때 두 제제는 Cmax 및 AUC 모두에서 약동학적으로 동등함
- 신청품목은 염변경 의약품으로서, 경구투여시 소화기관내에서 분해되어 기허가 된 약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확하여 약동학 시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음함

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

<유사품목>

- Bepotastine besilate 제품의 일본의약품집 수재사항 제출

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

- 타리온정 및 포타스틴오디정과의 비교표 제출 끝.