

# 안전성유효성검토서

(□최초, ■변경)

2012년 11월 일

담당자	연구관	과장

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회사명	광동제약(주)	② 문서번호	20120130992(2012.9.23.)
③ 제품명	티자리드정2mg (티자니딘염산염)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 122
⑤ 원료약품분량 (주성분)	* 1정 당 주성분 티자니딘염산염(USP) 2.288mg		
⑥ 성상	흰색의 원형 정제		
⑦ 효능·효과	1. 근골격계 질환에 수반하는 근육연축: 경건완증후군, 요통, 추간판해르니아 2. 신경계 질환에 의한 경직성 마비: 뇌혈관장애, 경직성 척수마비, 경부척추증, 뇌성마비, 외상후유증(척수손상, 두부외상), 척수소뇌변성증, 다발성 경화증, 근위축성 축색 경화증		
⑧ 용법·용량	성인 1. 근육연축: 티자니딘으로서 1회 1~2mg, 1일 3회 식후에 경구투여한다. 2. 경직성마비: 티자니딘으로서 초기에는 1회 1~2mg, 1일 3회 식후에 경구투여하고 효과가 나타나면 1일 6~9mg까지 점차 증량하여 1일 3회 식후에 분할 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.		
⑨ 저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1~30℃)보관. 제조일로부터 36 개월		
⑩ 기원 및 개발경위	기허가 1mg 제제의 고함량 제제		
⑪ 약리작용기전	$\alpha_2$ -adrenergic agonist		
⑫ 국내외 사용현황	○국내 - 티자니딘염산염 제제(1mg) : 총 4품목 . 실다루드정1mg, 한국노바티스(주), 2003.2.12 . 티자리드정1mg, 광동제약(주), 2010.2.26 등		

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

	<input type="radio"/> 국외 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 미국: tizanidine 2, 4mg, Mylan pharmaceutical Inc.</li> <li>- 영국 : zanaflex tablet, Norvatis Farma</li> <li>- 이태리: Sirdalud 2, 4, 6mg 정, Norvatis Farma</li> </ul>
⑬ 관련조항	<input type="radio"/> 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성 · 유효성 검토요약서	

## <붙임 1> 안전성·유효성 검토요약

### <제출자료의 범위>

- 의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)

의약품 ( ) <sup>2)</sup>	자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성						기타독성			약리		임상		외국 현황	국내 현황	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	국소	의존성	항원성	효력	일반약리	AD ME	임상	가교			
				자료 범위 <sup>3)</sup>	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	
				제출 여부 <sup>4)</sup>	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

- 주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 ‘의약품동등성시험관리규정’에 따른 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음

### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 1.1. 기원 및 개발경위

- 1) 기허가품목 1mg의 고함량 제제(2mg)로 주성분과 첨가제의 원료약품 및 분량 비율이 동일한 품목
- 2) 국외허가현황

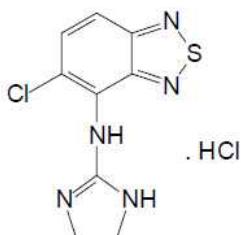
- 미국: tizanidine 2, 4mg, Mylan Pharmaceutical Inc
- 이태리: Sirdalud 2, 4, 6mg 정, Norvatis Farma

#### 1.2. 약리작용기전

- 중추신경계(척수)의  $\alpha_2$ -adrenergic agonist → inhibition of spinal polysynaptic reflex activity.

### 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

#### 2.1. 주성분(tizanidine hydrochloride)



C9H8ClN5S.HCl (mw. 290.21)

2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.

3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

5-Chloro-4-(2-imidazoli-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazole hydrochloride or  
5-Chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2,1,,3 benzothiadiazol-4-amine hydrochloride

## 2.2. 기준 및 시험방법

- USP : Tizanidine Tablets  
성상, 확인(HPLC RT),  
용출(15분 80.0%이상), 함량(90.0~110.0%), 함량균일성시험,  
순도(유연물질A,B,C 각 0.2%, 미지물질 각 0.2%, 총유연물질 0.5%)

## 3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 가속 6개월, 장기보존 24개월, 각 3배치
- 배치정보 : SU-1(09.3.30제조), SU-2(09.3.31제조), SU-3(09.4.1제조)
- 시험항목 : 기준 및 시험방법(USP)과 동일
- 시험결과

	시험조건			결과
	보존조건	저장용기	기간	
가속시험	40°C, 75%RH	HDPE병	0, 2, 4, 6	가속시험 6개월 기간내 시험항목 모두 기준내 적합함
장기보존시험	25°C, 60%RH	HDPE병	0, 3 6, 9, 12, 18, 24	장기보존시험 24개월 기간내 시험항목 모두 기준내 적합함

## 4. 독성에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)  
주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 ‘의약품동등성시험관리규정’에 따른 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)  
주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 ‘의약품동등성시험관리규정’에 따른 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사규정 [별표1]의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제)

주4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 ‘의약품동등성시험관리규정’에 따른 따른 비교용출시험자료로 4, 5, 6의 자료를 갈음

### 6.1. 비교용출시험자료

- 1)원료약품 및 분량 변경수준 : A
- 2) 기준 : 의약품동등성시험기준 제21조제3항에 따라 판정
  - . 평균용출율 : 대조약 평균용출률이 15분이내에 85%에 도달하는 경우 대조약 평균용출률 85%시험에서 시험약과  $\pm 15\%$ 이내
  - . 개별용출율 : 평균용출율 15%초과하는 것이 12개 중 1개 이하
- 3) 결과 :
  - . 평균용출율 : 시험약 95.2% vs 대조약 91.2%
  - . 개별용출율 : 평균용출율 15%초과 없음

### 6.2. 선형소실동태 자료

(영국) Linearity : Tizanidine has linear pharmacokinetics over the dose range 4 to 20 mg. The low intraindividual variation in pharmacokinetic parameters (Cmax and AUC) enables reliable prediction of plasma levels following oral administration.

#### (미국) Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion

Tizanidine has linear pharmacokinetics over a dose of 1 to 20 mg. Tizanidine has a half-life of approximately 2.5 hours (CV=33%). Approximately 95% of an administered dose is metabolized. The primary cytochrome P450 isoenzyme involved in tizanidine metabolism is CYP1A2. Tizanidine metabolites are not known to be active; their half-lives range from 20 to 40 hours.