

첨부 1.

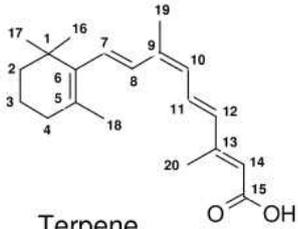
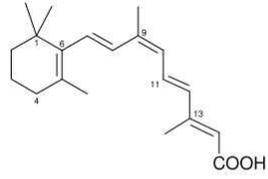
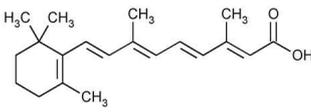
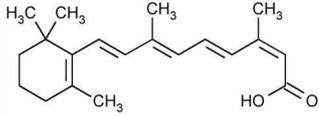
안전성·유효성 검토요약서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 7월 일
안전성유효성(의약품수입품목허가)

담당자	연구관	과 장

① 회사명	대웅제약(주)	② 문서번호	20110144181, 20110255282 (2011.12.22)
③ 제품명	알리톡연질캡슐10밀리그램, 30밀리그램(알리트레티노인)	④ 구분	311(비타민A및D제), 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	알리톡연질캡슐 10밀리그램 이 약 1정(335mg) 중 주성분 알리트레티노인 (별규) 10.00mg 알리톡연질캡슐 30밀리그램 이 약 1정(510mg) 중 주성분 알리트레티노인 (별규) 30.00mg		
⑥ 성상	알리톡연질캡슐 10밀리그램 : 갈색의 타원형 연질캡슐 알리톡연질캡슐 30밀리그램 : 적갈색의 타원형 연질캡슐		
⑦ 신청효능·효과	강력한 국소 스테로이드에 반응하지 않는 만성 중증 손습진의 치료		
⑧ 신청용법·용량	- 1일 1회 10~30mg 복용 (1일 1회 30mg 을 초기용량으로 투여하고, 이상반응이 높게 발현되는 환자는 1일 1회 10mg 투여로 감량한다.) - 치료기간은 반응에 따라 보통 12~24주 소요된다. 초기 12주 치료 이후에 심한 증 상이 지속되는 환자는 치료 중단을 고려해야 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 유효기간	차광 기밀용기, 30℃이하에서 보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원·개발 경위			
⑪ 국내외사용현황	외국허가현황 : 프랑스, 독일 등		
⑫ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 2011-5호, 2011.2.1.)		
⑬ 검토결과	시정적합		
※ 참고사항			
1. 신청제품 주성분 알리트레티노인, 국내 기허가와 비교시 새로운 이성체 * 구조 비교			

	알리트레티노인	tretinoin	Isotretinoin
 <p>Terpene</p>	 <p>Molecular formula: $C_{20}H_{28}O_2$ Relative molecular mass: 300.44 retinoic acid, 9-cis</p>	 <p>분자량 300.44 all trans-retinoic acid</p>	 <p>분자량 300.44 retinoic acid, 13-cis</p>

[붙임1] 시정사항

[붙임2] 안전성·유효성 검토요약

[붙임1] 시정사항 - 알리특연질캡슐, 대응제약(주)

효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였음.

□ 효능효과

최소 4주간의 강력한 국소 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 성인의 재발성 만성 중증 손습진 (PGA(physician's global assessment)따라 평가)

□ 용법용량

- 1일 1회 10~30mg을 식사와 함께 또는 식사 직후 복용한다.
- 초기용량으로 알리트레티노인으로서 30mg을 투여하고, 이상반응에 따라 10mg으로 감량한다.
- 당뇨, 비만, 심혈관계 위험요소가 있거나 이상지질혈증 환자 : 초기 용량으로 10mg을 투여하고 내약성과 효과에 따라 필요시 30mg으로 증량할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 주기적으로 혈중 지질 프로파일을 확인해야 한다.
- 손이 깨끗해지거나 거의 깨끗해지는 치료 목표에 도달하면 바로 투여를 중단한다.
초기 12주 치료 후에도 손습진의 정도가 중증일 경우 치료를 중단하고, 치료 24주까지 치료 목표에 도달하지 못한 경우에도 투여를 중단한다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 기형아 유발성(최기형성)이 매우 높으므로, 임부 또는 임신 가능성이 있는 모든 여성에게 금기이다. 이 약 치료도중 임신할 경우에는 투여용량이나 투여기간에 상관없이 기형아 유발 가능성이 매우 높다. 이 약물에 노출된 모든 태아는 잠재적으로 영향을 받을 수 있다.

가. 이 약은 환자가 다음의 모든 조건을 갖추지 않는 한, 임신 가능성이 있는 여성환자에게 금기이다.

(1) 최기형의 위험성을 잘 이해하고 있는 환자

(2) 이 약 치료개시 1개월 전부터 치료 도중 및 치료 종료 1개월 후까지 필수적이고 효과적인 피임대책(상보적인 2가지 피임법)을 지속적으로 실시할 수 있는 환자

(3) 치료개시 11일 이내의 임신검사서 음성으로 밝혀진 환자(임신검사 및 피임에 대한 상담은 치료종료 후, 5주까지 매월 반복하도록 한다. 이를 위해 의사는 1개월분 이상의 약을 처방하지 않아야 한다. 검사는 생리주기의 첫 3일 이내에 하고, 검사결과를 확인한 다음 치료를 시작한다)

(4) 이 약 치료 도중 및 치료 종료 후 1개월 이내에 임신할 경우의 위험성에 대하여 의사로부터 충분한 설명을 듣고, 피임실패 가능성에 대하여 경고를 받은 환자

(5) 우발적인 임신 가능성에 대해 잘 인지하고 있으며 임신의 위험이 있을 시에는 의사의 진찰을 받을 수 있는 환자

(6) 이 같은 사용상의 주의사항을 충분히 이해하고, 이해했는지 확인되고, 설명된 대로 신뢰할만한 피임대책을 실시할 의지가 있는 환자

(7) 무월경일지라도 피임의 경고를 준수해야 한다.

나. 이 약의 처방을 받기 전에 정상적인 생리주기의 첫 3일 이내에 실시한 소변이나 혈청 임신검사서 최소한 25 mIU/mL 감도의 음성결과 측정되어야 한다. 임신검사 시기는 환자 개인별 생리주기 및 성교 시기 등에 따라 결정되고, 피임하지 않은 성교 후 적어도 3주 후에 검사를 실시한다. 치료시 환자는 매월 소변

이나 혈청 임신검사서 음성결과가 확인되어야 한다. 임신검사는 매번 처방을 받기에 앞서 매월 반복되어야 한다. 처방과 조제는 같은 날 이루어지는 것이 이상적이며 처방전은 최장 7일 이내에 조제 되도록 한다.

- 2) 혈청 중성지방수치가 800 mg/dL(9 mmol/L)를 초과하면 치명적인 급성췌장염을 유발할 수 있으므로, 임상적으로 유의한 혈청 중성지방수치 상승은 조절하도록 권장된다. 고중성지방혈증이 조절되지 않거나 췌장염 증상이 나타나면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 3) 이 약은 전신 레티노이드 사용경험과 중증의 만성 손습진의 치료 경험이 있는 의사에 의해 처방되고 모니터링 되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 임부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 여성 환자
- 2) 간장애 환자
- 3) 중증의 신장애 환자
- 4) 갑상선기능저하증 환자
- 5) 비타민A 과다증 환자
- 6) 이 약과 이 약의 구성성분 및 다른 레티노이드 약물에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 7) 테트라사이클린을 복용하는자
- 8) 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 정신 질환을 경험한 환자. 전신 레티노이드 치료를 받은 환자에서 우울증, 우울증의 악화, 불안, 분노, 감정의 불안정, 정신과적 증상 및 드물게는 자살관념, 자살시도 및 자살이 보고되었다. 우울증의 병력이 있는 경우 주의가 요구되며, 우울증의 증후가 있는지 검진과 모니터링 하고 필요시 적절한 치료를 해야한다.
- 2) 혈중 지방의 농도가 높은 경우(콜레스테롤, 중성지방)
- 3) 갑상선 질환을 경험한 환자

4. 이상반응

- 1) 이 약의 치료에 따라 관찰된 가장 빈번한 약물 이상반응은 두통 (30mg : 21%, 10mg : 11%)이며, 홍조 (30mg : 5.9%, 10mg : 1.6%) 및 중성지방의 증가 (30mg : 35.4%, 10mg : 17.0%), 콜레스테롤 증가 (30mg : 27.8%, 10mg : 16.7%), 갑상선 자극 호르몬의 감소 (TSH, 30mg : 8.4%, 10mg : 6.0%)와 유리된 T4 감소 (30mg : 10.5%, 10mg : 2.9%) 등이 있다. 이러한 가역적 이상반응은 용량 의존적이고 용량 감소에 따라 완화된다.

2) 발현부위별 증상은 다음과 같다.

빈도 부위	매우 흔하게 (≥10%)	흔하게 (≥1%, <10%)	흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)	드물게 (≥0.01%, <0.1%)	빈도불명
혈액 및 림프계 이상		빈혈, 철결합력 증가, 단핵구 감소, 혈소판 증가			
내분비 이상		TSH 감소, T4 감소			

정신 질환					우울증, 감정 변화, 자살관념
신경계 이상	두통			양성 두개내압상승 ²⁾	
안과학적 이상		결막염, 건조성각막, 눈염증	시각 흐림, 백내장		
혈관 이상		홍조		맥관염	
호흡기 및 흉부 이상			코피		
간담즙 이상		아미노기전이효소 증가 ¹⁾			
피부 및 피하조직 이상		피부 및 입술 건조, 구순염, 습진 ¹⁾ , 피부염 ¹⁾ , 홍반, 탈모	가려움증, 발진, 피부 벗겨짐, 건조습진		
근골격 및 결합조직 이상		관절통 ¹⁾ , 근육통 ¹⁾	외골증(골비대증), 강직성 척수염		
조사	고중성지방혈증, HDL감소, 고콜레스테롤혈증	혈중 크레아티닌포스포키나제 증가			

1) 이상반응 발생율이 위약 투여군보다 높지 않다.

2) 이 약을 포함하여 전신 레티노이드 치료시 양성 두개내압 상승이 보고된바 있으며, 일부는 테트라사이클린과 병용시 나타났다. 두통, 구역 및 구토, 시각 이상 및 시신경유두부종 등의 양성 두개내압 상승의 증후 및 증상이 나타나면 이 약의 복용을 즉시 중단하여야 한다.

3) 다음의 이상반응은 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았으나, 다른 전신 레티노이드에서 보고되었다
가. 당뇨병

나. 색맹 및 콘택트렌즈 비내성

다. 조기골단폐쇄, 과골화증, 인대와 건의 석회화를 포함한 골변화

라. 각막 혼탁 또는 혼탁을 동반한 각막염증

마. 장질환 병력이 없는 환자에서 염증성 장질환

바. 피부 알러지 반응 및 국소 적용 이후 전신 적용한 일부 환자에서 아나필락시반응. 사지 및 피부 외에 종종 자반(타박상과 홍반)이 보고됨

사. 다형홍반, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해

5. 일반적 주의

1) 임상시험결과 각화증이 주된 증상인 손습진 환자에서 치료효과가 수포증이 주된 증상인 손습진 환자보다 좋았다.

2) 햇빛에 더욱 민감해지므로 일광 노출을 최소화 하고, 자외선 차단제를 사용한다.

3) 격렬한 운동을 삼간다.

4) 건조성 각막염의 경우 치료를 중단하면 정상으로 돌아간다. 콘택트렌즈 착용곤란으로 치료동안 및 치료 종료 후 안경을 착용해야 하는 경우도 있다.

5) 시력의 이상을 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.

6) 혈액을 동반한 설사를 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.

7) 이 약 및 다른 레티노이드계 치료시 야간에 시력이 감소하는 것이 보고된 바 있다. 어두운 곳에서 운전

및 기계조작을 하는 경우 이러한 문제가 생길 수 있다는 것을 환자에게 사전에 알려야 한다.

- 8) 이 약을 다른사람에게 양도해서는 안되며, 치료 종료 후 잔여 약물은 회수하도록 한다. 또한, 이 약을 복용하고 있거나 복용 중단 1개월 이내의 환자는 임부의 태아가 이 약에 노출되는 위험을 방지하기 위해 헌혈하지 않는다.
- 9) 이 약 투여시 혈중 콜레스테롤과 중성지방 증가 사례가 있다. 혈중 콜레스테롤과 중성지방 수치(공복 값)를 모니터링 한다.
- 10) 이 약이 피부 및 입술을 건조시킬 수 있으므로 환자에게 보습연고나 크림, 입술보호제를 사용하도록 지시한다.

6. 상호작용

- 1) 비타민 A와의 병용은 비타민 A 과다증을 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다.
- 2) 테트라사이클린류와 병용시 양성 두개내압 상승(가성뇌종양)이 보고되었으므로, 이 약과의 병용투여는 금기이다.
- 3) 호르몬 피임제와 상호작용의 가능성이 있으므로 St. John's wort로 자가 치료하지 않도록 주의한다. 호르몬 피임제와 St. John's wort 병용시 임신이 보고된 바 있다.
- 4) 케토코나졸과 이 약을 병용시 알리트리노인의 혈중농도가 상승될 수 있다.
- 5) 심바스타틴과 이 약을 병용시 심바스타틴의 효과가 감소될 수 있다.
- 6) 다른 약물을 복용중이거나 최근에 복용하였다면, 의사 또는 약사에게 통보하여야 한다.

7. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여

- 1) 임신부 및 임신 가능성이 있는 여성에게 금기이다.(경고항 참조)
- 2) 모유중으로 이행되므로 수유부에 금기이다.
- 3) 만 18세 미만에는 복용을 제한한다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약의 급성 독성(두통, 구토, 안면홍조, 구순염, 복통, 현기증, 조화운동불능)의 발현빈도는 낮으나 부주의한 과량투여시 비타민 A 과다증(두통, 구역, 구토, 졸음, 과민증 및 가려움)이 나타날 수 있다. 이들 증상은 가역적이다.
- 2) 과량 투여시에는 정액에서의 약물농도가 정상치보다 높을 것으로 예상되므로 남성환자는 과량투여 후 30일간 콘돔을 사용하거나, 임신 중 또는 임신 가능성이 있는 여성과의 성생활을 피해야 한다.

9. 적용상의 주의

이 약은 식사와 함께 또는 식사 직후 복용해야 한다. 약을 씹지 않고 물과 함께 삼킨다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 30℃ 이하에서 보관한다.
- 3) 직사광선을 피하여 보관한다.
- 4) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 5) 표시된 사용기한이 경과한 약은 투여하지 않는다. 끝.

[붙임2] 안전성·유효성 검토요약 - 알리특연질캡슐(알리트레티노인) 10mg, 30mg, 대웅제약(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제2조제8호 및 [별표 1] 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품

의약품	자료번호	기원	물리·화학·적질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	○	○	△	×	○	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
	제출여부	×	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 안정성에 관한 자료
 - 가. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가혹시험
3. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료
4. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
5. 국내유사제품과의 비교검토

<안전성유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 제출자료에 근거하여 효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 스위스 Basilea Pharmaceutica사에서 완제품 수입, 유럽에서 2009년 발매
- 국소 스테로이드에 반응하지 않는 환자에게 경구 투여하는 유일한 제제. 표준치료제 없음
- 주성분 알리트레티노인 : 9-cis Retinoid acid, 비타민 A 유도체
 - Retinoid acid Receptor 또는 Retinoid X Receptor에 결합하여 항염증 및 면역조절 효과를 냄
 - 국내 허가된 tretinoin과 isotretinoin과 비교시 새로운 이성체에 해당

2. 안정성시험자료

2.1. 완제 안정성시험 (장기보존시험 및 가속시험자료)

- 자료의 종류 : 외국시험자료
- 시험기간 : 장기 36개월, 가속 6개월

1. 3. 임상시험성적에 관한 자료

3.1. 임상시험자료

- 임상시험성적자료 : 총 14건
- 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목
BA	BAP00007	교차, 공개, 단일기관	건강한 성인 30명	40mg 경구 투여 1일 또는 8일째 공복 또는 식이 후 복용	단회	• 음식의 영향을 보기 위해 공복 또는 식이 후 PK 평가
BA	BAP00066	교차, 2파트 - reference 제형인 A 및 B, 조성은 유사하나 B제형의 용출이 낮음) - 새로운 제형으로 서로 다른 조성(C 및 D)	건강한 성인 18명	제형당 20mg 알리트레티노인 경구 투여 1파트와 2파트 사이 washout 기간 3주, 1파트와 2파트 내에서 제형변경시 washout기간 1주	단회	제형간 bioavailability 비교
BE	BAP0030	4개 용량군, 공개, 단일기관, 무작위, 4-way 교차	건강한 성인남성 140명 용량 10mg 및 30mg 각 군당 70명	임상시험에서 사용한 제형 (10mg 또는 30mg)과 상업 제조 제형(10mg 또는 30mg)	단회	임상시험에서 사용한 제형과 상업적으로 제조하고자 하는 제형간의 동등성평가
PK	BAP00012	multiple용량, 공개, 무작위, 단일기관	건강한 성인 남성 24명(군당 12명)	알리트레티노인 20mg과 40mg을 14일간 투여	14일	20mg과 40mg의 PK, PD 및 안전성
PK	BAP00035	단일용량, 공개, 단일기관	건강한 성인남성 6명	알리트레티노인 40mg과 14C-표지 알리트레티노인 단회 경구투여	단회	distribution, 대사 및 단회투여후 알리트레티노인의 mass balance
PK	BAP00117	multiple 용량, 공개, 무작위, 단일기관	건강한 성인 36명(군당 12명)	알리트레티노인 5mg, 10mg 및 20mg 경구투여	14일	5, 10, 20mg 용량군별 PK, PD 및 안전성
PK	BD14292	단회 용량증가, 이중맹검, 위약대조, 단일기관, 무작위	건강한 성인 40명(각 용량군당 시험군 6명 및 위약 2명씩)	경구 단회 투여 용량증가(5, 15, 40, 80, 150mg)	단회	MTD, PK, PD 및 안전성

PK (안전성 유효성)	BAP00200	multiple 용량, 무작위, 이중맹검, 평행군, 단일기관	중등도 또는 심각한 CHE 환자	10mg 또는 30mg 용량 하루 한번	1 2 또는 24주	10mg 또는 30mg QD 12주 또는 24주 투여시 PK, 안전성 및 유효성
약물 상호작용	BAP00033	multiple 용량, 공개, 단일기관	건강한 성인 16명	알리트리테티노인 40mg 하루 한번 투여 병용약 : 에치닐에스트라디올 피임제	21일	알리트리테티노인과 에치닐에스트라디올을 함유한 경구용 피임제의 약물상호작용 PK
약물상 호작용	BAP00134	단일/multiple 용량, 공개, 단일기관	건강한 성인 남성 54명(각 군당 18명)	알리트리테티노인 30mg 하루 한번 케토코나졸, 심바스타틴, 사이클로스포린 A	14일	알리트리테티노인 반복투여시 케토코나졸, 심바스타틴, 사이클로스포린 A와의 약물상호작용
안전성 유효성	BAP00089	이중맹검, 무작위, 위약대조, 평행군, 다기관	심한 CHE 환자 1032명	10mg 또는 30mg 하루 한번	12~24주	-PGA에 따라 위약대비 반응율의 우월성 -용량별 안전성 -재발시간 -이차유효성평가변수로 유효성 확인
	BAP00091	이중맹검, 무작위, 위약대조, 평행군, 다기관	재발한 심한 CHE 환자 360명 -국소 치료제에 난치성인 만성적인 손의 피부염을 가진 환자 -참여자 BAP00089에 참여한 환자	10mg 또는 30mg 하루 한번	12~24주	-알리트리테티노인으로 12~24주 치료시 안전성 유효성 확인
	BAP00003	이중맹검, 무작위, 활성대조, 평행군, 다기관	중등도 또는 심한 CHE 환자 319명 -국소적용 치료제로 잘 낫지않는 중등도 및 심한 손 피부염 환자	10mg 또는 20mg 또는 40mg 하루 한번	12주	안전성 유효성 확인
안전성	BAP00626	다기관, 공개, multiple 용량	심한 CHE 환자	30mg 하루 한번	24주	-알리트리테티노인의 안전성 -심하고 난치성인 CHE 환자에서 알리트리테티노인의 유효성

4. 외국사용현황에 관한 자료

- 의약품집수재현황: 독일, 스위스, 프랑스의약품집 수재
- 시판허가 : 호주, 캐나다, 덴마크, 영국 등

5. 국내유사제품과의 비교

- 국내 유사 기허가 제품 비교자료. 끝.