생물학적동등성시험 심사결과

2017년 10월 17일

담당자	연구관	과 장
이윷모	이경신	박상애

① 신청자	㈜비씨월드제약
② 접수번호	201600303137(2017.1.6.)
③ 제품명	나르코설하정100마이크로그램
④ 원료약품 분량	이 약 1정(82.1571밀리그램) 중 펜타닐시트르산염(USP) 157.1 마이크로그램(펜타닐로서서 100 마이크로그램)
⑤ 효능·효과	만 18세이상 성인 : 현재 지속성통증에 대한 아편양제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증
⑥ 용법·용량	**[용법]** 블리스터로부터 이 약을 꺼낸 후 혀 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야 한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 음료를 마시지 않도록 한다. 입이 마른 환자의 경우 정제 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다. **[용량]** 환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 반드시 설정해야 한다. **1) 용량 적정** 1. 투여 시작 암성 돌발성 통증 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100㎍이다. 약동학적 특성이나 개인차가 있으므로 다른 펜타닐 제제를 투여받던 환자라도 초기 용량은 100㎍으로 한다. * 흡수패턴이 다르기 때문에 다른 펜타닐제제에서 이 약으로 변경할 경우, 함량을 1:1비율로 변경해서는 안 되며, 아래의 용량 적정을 따라야 한다. 2. 통증 1회 발생시의 재투여 적절한 용량에 도달할 때까지는, 통증단회 발생시에 환자에게 이 약을 추가로 더 투여해야 할 필요성이 생길 수 있다. 만일 30분 안에 적절한 진통효과를 얻지 못하였을 경우, 두번째 용량을 투여 받을 수 있다. 한 번의 돌발성통증에 대해 2회 투여를 초과하지 않도록 한다. 또 다른 돌발성통증에 대한 이 약의 투여는 최소 2시간 이후 이어야한다.

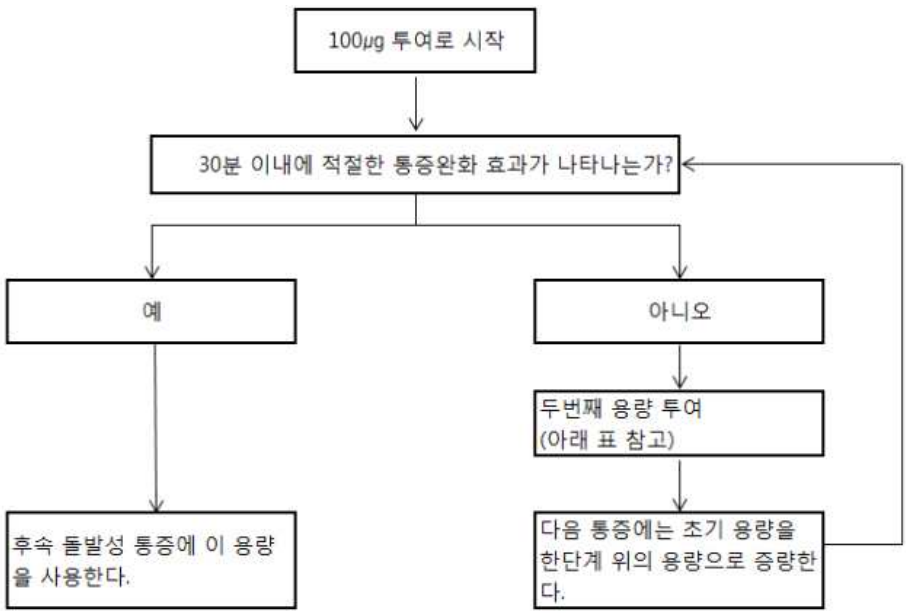
3. 용량의 증량

초기용량인 100㎍으로 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 적절한 진통효과를 얻기 위해 100㎍ 단위로 400㎍까지 증량할 수 있으며, 이로써 충분하지 않으면 각각 600㎍, 800㎍이 다음 용량이다. 만일 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 30분 후 재투여할 수 있다.

용량 적정 중에는 100㎍ 또는 200㎍정제를 이용할 수 있으나 동시에 4정을 초과해서 사용해서는 안된다.

일단, 환자 개인에게 적절한 용량이 설정되면 설정된 용량으로 하나의 정제를 투여하도록 하여야 하며, 600 ㎍ 및 800㎍은 각각 300㎍과 400㎍을 2정 투여한다. 적절한 진통효과를 얻지 못하면 30분 후 재투여를 할 수 있다. 그러나, 한 번의 돌발성통증에 2회 투여를 초과하지 않도록 하여야하며 또 다른 돌발성 통증에의 투여 시는 최소 2시간 이후 투여한다.

초기 용량 설정 과정



돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량(㎍)	초기 복용 30분 후, 추가 복용할 용량(㎍)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

4. 1일 제한량

1일 4회 이상의 돌발성통증이 발생할 경우 지속적인 암성 통증에 사용되는 장시간 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조절 해야 한다.

이 약의 투여는 1일 4회 이하로 제한되어야 한다.

	2) 용량 재조절 용량 조절된 이 약의 반응에 현저한 변화가 있을 경우 최적 용량을 확인하기 위한 용량조절이 필요할 수 있다. 만약 4일 연속된 어떤 기간 동안 4회 이상의 돌발성 통증을 경험한 경우 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량을 재평가 해야 한다. 또한, 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량에 변화가 있는 경우에도 이 약의 용량을 재평가하고 재조절해야 한다. **3) 복용의 중단** 돌발성 통증이 더 이상 나타나지 않을 경우 이 약의 투여는 즉각 중단한다. 지속적인 배경 통증의 치료는 유지되어야 한다. 만약 모든 아편양 제제 투여를 중단할 필요가 있는 경우, 갑작스러운 금단효과를 피하기 위해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 25℃ 이하보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국메나리니(주), 앱스트랄설하정100마이크로그램(펜타닐시트르산염))
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제25조제2항제5호 : 제형의 특수성이 인정되는 제제 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
- 제17조제3항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 ㈜비씨월드제약 나르코설하정100마이크로그램(펜타닐시트르산염)은 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제5호에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국메나리니㈜앱스트랄설하정100마이크로그램(펜타닐시트르산염)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 나르코설하정100마이크로그램(㈜비씨월드제약)과 대조약 앱스트랄설하정100마이크로그램(한국메나리니㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 42명의 혈중 펜타닐을 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (pg・hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	앱스트랄설하정100마이크로그램(한국메나리니(주))	1426±397	282.4±71.6	0.50 (0.17~3.00)	13.51±5.00
시험약	나르코설하정100마이크로그램(㈜비씨월드제약)	1308±403	238.4±53.2	0.83 (0.33~3.00)	14.05±6.26
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8809~ 0.9438	log0.8054~ 0.8960	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 42)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간