안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■ 최초, □ 변경)

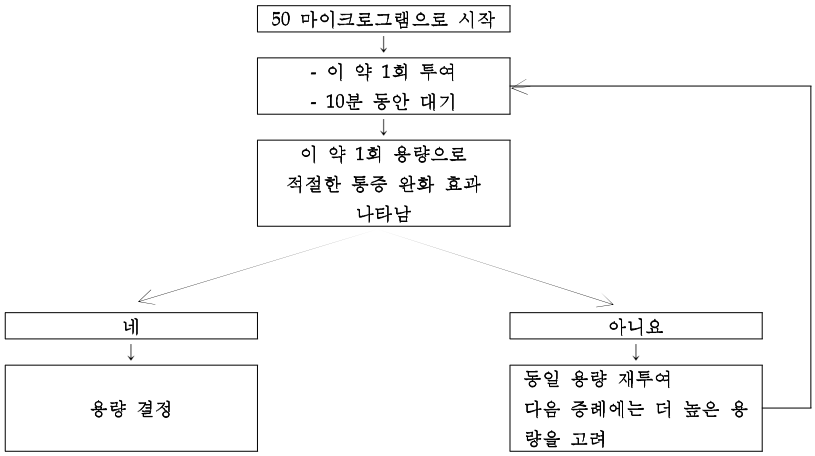
2013 년 11 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	손수정

종류[1]: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	(주)대웅제약	② 문서번호	20130000096 20130000103 20130000109(2013.01.03.)
③ 제 품 명	인스타닐나잘스프레이50, 100, 200㎍(펜타닐시트르산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 821
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1mL 중 주성분 펜타닐시트르산염(EP) 0.785mg		
⑥ 성 상	일정량씩 분무되는 측정 가능한 갈색유리병에 든 무색투명한 비강 분무액		
⑦ 신청효능·효과	만성 암성 통증에 아편양제제 약물 치료를 받고 있는 성인 환자에서 나타나는 돌발성 통증		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 암 환자의 아편양 제제 치료를 관리한 경험이 있는 임상의의 감독 하에 치료가 시작되고 유지 되어야 하며 임상의는 펜타닐의 남용 가능성에 대해 주의를 기울여야 한다. 각 환자의 상태에 따라 개별적으로 용량을 설정해야 하며, 용량 조절 과정 동안에는 환자를 신중하게 모니터링 하여야 한다. 의료 전문가의 판단 하에 더 높은 용량으로 적정이 이뤄져야 한다. [용법] 이 약은 비강용으로 이용되어야 한다. 이 약을 투여할 시 환자는 앉은 자세 또는 똑바로 선 자세에서 이용할 것이 권장되며 매회 이용 후 나잘스프레이의 팁을 세척한다. 이 약의 최초 사용 이전에 고른 입자가 분무될 수 있도록 나잘스프레이를 준비해 두어야 하며, 3 ~ 4회 작동시켜보는 것이 필요하다. 7일 이상 제품을 사용하지 않은 경우, 투여 이전에 잔여물을 제거하기 위하여 1회 작동시킨다. [용량] 최대 1일 용량: 4회까지의 돌발성 통증 증례에 사용하며, 각 증례당 최소 10분 이상의 간격으로 2회까지만 사용해야 한다. 적정 및 유지요법 기간 동안 또 다른 돌발성 통증 증례에 투여 할 시에는 이 약을 투여한 후 최소 4시간 뒤에 사용해야 한다.		

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

	1) 용량적정 이 약의 용량적정 이전에, 환자는 만성 아편양 제제 치료로 기본적인 지속성 통증이 조절되고 있으며, 1일 4회 이하의 돌발성 통증 증례를 나타내야 한다. 2) 적정 방법 초기 용량은 한 쪽 비공에 1회 50 ?g 1회 용량으로 해야 하며, 필요에 따라 이용 가능한 범위 용량 (50, 100, 200 ?g) 위로 적정한다. 적절한 진통 효과가 나타나지 않은 경우, 동일 용량의 재투여는 투여 후 최소 10분 이후에 이뤄져야 한다. 각 적정 단계(용량 강도)는 여러 증례를 통해 평가되어야 한다.  3) 유지요법 위에 기술된 단계에 따라 투여 용량이 확립된 후, 환자는 이 약의 해당 용량을 유지해야 한다. 만약 환자가 불충분한 통증 완화 효과를 나타내는 경우, 최소 10분 이후에 동일한 용량을 다시 투여 한다. 4) 용량조정 일반적으로, 환자가 여러 차례의 연속적인 돌발성 통증 증례에서 각 증례에 1회 용량 이상이 필요한 경우, 이 약의 유지 용량을 증량한다. 환자가 24시간 이내에 4회 이상의 돌발성 통증 증례를 지속적으로 나타낼 시에는 기본적인 아편양 제제 치료의 용량 조절이 필요하다. 만약 유해 반응이 견딜수 없거나 지속적으로 나타나는 경우, 그 용량을 감량하거나 이 약의 치료를 다른 진통제로 대체해야 한다. 5) 치료의 중단 만약 환자가 더 이상의 돌발성 통증 증례를 나타내지 않을 시 이 약의 투여를 즉각 중단한다. 지속적인 배경 통증의 치료는 처방으로 유지되어야 한다. 만약 모든 아편양 제제의 치료가 중단되어져야 할 시, 환자는 갑작스런 중단 효과를 피하기 위해 점차적인 하향 아편양 제제 적정과 같은 의사의 지시에 따라야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 36개월 *직접용기·포장의 재질 : 유리바이알 (glass type, EP), 비강분무기 (pump actuator)
⑩ 기원 및 개발경위	펜타닐시트르산염 비강분무제제
⑪ 약리작용기전	오피오이드 μ수용체 작용제

⑫ 국내외 사용현황	<국내> . 펜타닐경구제 - 액틱구강정 200, 400, 600, 800, 1200, 1600ug, 현대약품(주), 2006.05.24 <국외> - EMA : Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, solution, Nycomed Pharma AS, 09.07.20 - 영국 : Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, Dakeda UK, 09.07.20 Instanyl 50, 100, 200ug nasal spray, solution in single-dose container, 11.6.29 - 독일, 노르웨이 등 2009.7.20 허가
⑬ 관련조항	의약품 품목허가신고심사규정 제2조제8호 [별표1] Ⅱ.자료제출의약품 4. 새로운 투여경로
⑭ 검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항
2. 안전성유효성검토요약서

붙임 1. 시정사항 [대웅제약(주), 인스타닐나잘스프레이50마이크로그램 외 2건]

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

☐ **효능효과**

18세 이상 성인 : 현재 지속성통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증

☐ **용법용량**

[용법]

이 약은 비강으로만 투여해야 한다. 이 약은 앉은 자세 또는 똑바로 선 자세에서 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 처음 사용시 고른 입자가 분무될 수 있도록 사용 전에 공기 중으로 3 ~ 4회 분무하는 것이 필요하다. 7일 이상 사용하지 않은 경우, 잔여물을 제거하기 위하여 사용 전에 공기 중으로 1회 분무한다. 매회 투여 후 나잘스프레이의 팁을 세척한다.

[용량]

이 약은 암 환자 통증치료를 위한 아편양 제제 요법에 전문적인 지식 및 기술을 가지고 있는 임상의의 감독 하에 치료해야 한다. 임상의는 펜타닐의 남용 가능성에 대해 주의를 기울여야 한다.

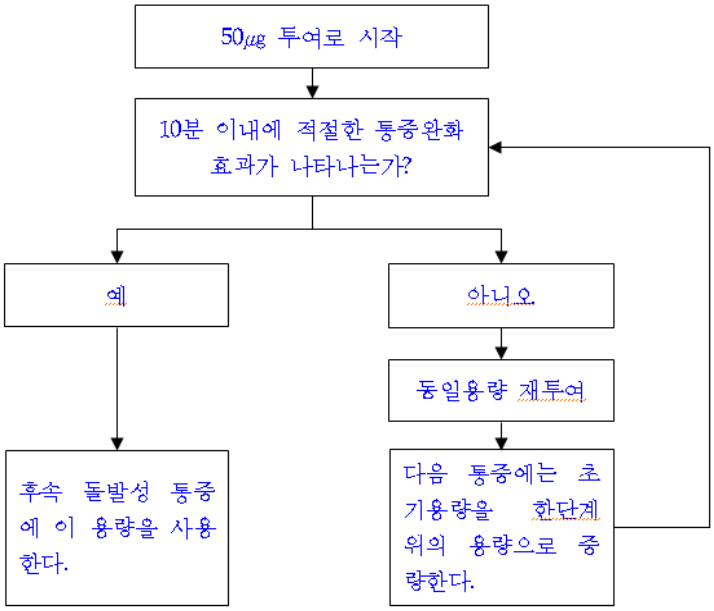
환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 반드시 설정해야 한다. 용량 적정시 환자를 신중하게 모니터링 하여야 한다. 용량적정은 의료 전문가의 판단 하에 이뤄져야 한다.

이 약은 1일 4회까지의 돌발성 통증에 투여할 수 있다. 1회의 돌발성 통증에 대해 이 약의 투여는 최소 10분이상의 간격으로 2회를 초과해서는 안된다. 또 다른 돌발성 통증에 대한 이 약의 투여는 최소 4시간 이후에 투여해야 한다.

1. 용량적정

이 약을 투여하기 전에 아편양 제제 약물 치료를 통해 지속성 통증이 조절되고 있으며, 돌발성 통증은 1일 4회 이하로 나타나야 한다.

초기 용량은 한 쪽 비공에 1회 50 ?g을 투여한다. 돌발성 통증 발생시 이 약의 단회 투여로 충분한 진통효과를 나타내고 이상반응을 최소화 할 수 있는 용량에 도달할 때까지 용량(50, 100, 200 ?g)을 적정한다. 만일 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 10분 후 재투여할 수 있다. 1회의 돌발성 통증에 대해 이 약의 투여는 2회를 초과해서는 안된다. 또 다른 돌발성 통증에 대한 이 약의 투여는 최소 4시간 이후에 투여해야 한다. 용량조절에 대한 적절성을 결정하기 위하여 환자는 여러 차례(일반적으로 1~2일)의 암성 돌발성 통증의 발생에 걸쳐 평가되어야 한다.



2. 유지요법

위에 기술된 단계에 따라 투여 용량이 확립된 후, 환자는 이 약의 해당 용량을 유지해야 한다. 적절한 진통 효과를 얻지 못하면 최소 10분 이후에 동일한 용량으로 재투여 할 수 있다. 1회의 돌발성 통증에 대해 이 약의 투여는 2회를 초과해서는 안된다. 또 다른 돌발성 통증에 대한 이 약의 투여는 최소 4시간 이후에 투여해야 한다.

3. 용량 조절

일반적으로, 여러 차례의 연속적인 돌발성 통증 발생 시 1회 용량 이상이 필요한 경우, 이 약의 유지 용량을 증량한다. 만약 돌발성 통증이 1일 4회를 초과하여 발생하는 경우, 지속적인 통증에 대해 기본적으로 투여하는 아편양 제제의 용량 조절이 필요하다. 이 약에 대한 내약성이 없거나 이상반응이 지속적으로 나타나는 경우, 그 용량을 감량하거나 이 약의 치료를 다른 진통제로 대체해야 한다.

4. 치료의 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, 환자는 갑작스러운 중단 효과를 피하기 위해 의사의 지시에 따라 단계적으로 감량해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 현재 지속성 통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증에 사용하는 제제이다. 아편양 제제 약물에 내약성이 있

는 환자는 적어도 모르핀 60 ㎎/일, 시간당 경피형 펜타닐 25 ㎍/시간, 옥시코돈 30 ㎎/일, 하이드로모르폰 경구제제 8 ㎎/일을 1주일 이상의 동등 진통 용량의 다른 아편양제제를 복용하고 있는 환자이다.

2) 이 약은 아편양 제제를 장기간 복용하지 않은 환자에서 어떠한 용량에서든 생명을 위협할 수 있는 호흡저하가 일어 날 수 있기 때문에 급성 또는 수술 후 통증 치료에는 사용해서는 안 된다. 이 약은 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에서 사용하여서는 안된다.
3) 이 약은 암 통증치료에 전문적 지식 및 기술을 가지고 있는 전문가에 의해 암 환자의 치료에만 사용되어야 한다.
4) 환자 및 이 약을 다루는 사람은 이 약이 어린이에게 치명적일 수 있는 양의 주성분을 함유하고 있으므로 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하고, 개봉하고 남은 의약품을 적절히 처리하여야 한다.
5) 이 약을 사용하는 동안 다른 아편양 제제, 진정, 수면제, 전신 마취제, 페노치아진계 약물, 정신 안정제, 근이완제, 진정 작용이 있는 항히스타민제, cytochrome P450 3A4 isoform의 강력한 저해제(예를 들어 에리스로마이신, 케토코나졸, 일부 프로테이제 저해제) 등을 포함한 다른 중추 신경 억제제를 병용하거나 또는 알코올을 섭취할 경우, 억제 작용이 증가될 수 있으며, 호흡 저하와 저혈압, 강한 진정 작용이 나타날 수 있다. 중추신경 억제제를 병용하는 환자에서는 아편양 제제의 효과 변화에 대해 모니터해야 한다. 타당한 경우, 이 약의 용량 조절이 고려되어야 한다.
6) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용(고혈압 또는 저혈압 위기가 동반되는 중추신경 흥분 또는 억제 등)이 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 펜타닐 또는 이 약의 구성성분에 대한 내약성이 없거나 과민증이 있는 환자
2) 아편양 제제에 내약성이 없거나 아편계 약물의 투여를 받은 적이 없는 환자
3) 중증의 호흡 억제 또는 중증 폐쇄성 폐질환 환자
4) 기존에 안면 방사선 치료를 받은 환자
5) 재발성 비출혈 증상 환자
6) 아편양 제제를 만성적으로 복용하는 환자가 아닌 경우의 급성 통증(두통/편두통 및 치통 등) 또는 수술 후 통증에 대한 투여

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 호흡억제환자

호흡저하는 이 약의 주성분인 펜타닐을 포함한 아편양 제제의 주요 위험요소이다. 호흡억제는 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에게 높은 초기용량을 투여하였을 때, 특히 노약자에게 나타나기 쉽고, 또는 아편양 제제를 다른 호흡저하 약물과 병용투여하였을 때 문제가 된

다. 아편양 제제로 인한 호흡저하는 호흡하는 힘이 약해지고 호흡수가 감소하는 것이 특징이며, '한숨'과 같은 호흡의 형태와도 관련이 있다(깊은 호흡 사이의 비정상적인 긴 호흡중지). 아편양 제제에 의한 호흡억제로 인한 CO_2 정체는 아편양 제제의 진정 효과를 악화시킬 수 있다. 이는 진정효과를 가진 약물 및 아편양 제제의 과량투여를 유발하므로 특히 위험하다.

2) 만성 폐질환 환자

강력한 아편양제제는 호흡 저하를 일으킬 수 있기 때문에, 만성 폐색성 폐질환을 가진 환자나 호흡 저하가 쉽게 발현될 수 있는 상태인 환자에게 이 약의 용량을 설정할 경우에는 주의가 요구된다. 그러한 환자의 경우, 이 약의 일상적인 투여 용량에 의해서도 호흡능 저하로 인한 호흡 부전이 나타날 수 있다.

3) 두부손상 및 뇌압상승 환자

이 약은 특히 뇌압의 증가 또는 의식 손상 등 CO_2 정체에 의한 두개내 효과가 나타날 가능성이 있는 환자의 경우에는 매우 조심스럽게 투여해야 한다. 아편양 제제는 두부 손상 환자의 임상 경과를 불명확하게 할 수 있으므로, 임상적으로 타당한 경우에만 투여하여야 한다.

4) 심장 질환 환자

펜타닐을 정맥 주사할 경우 서맥이 나타날 수 있다. 따라서, 이 약은 서맥성 부정맥이 있는 환자에게는 조심스럽게 투여해야 한다.

5) 신장애 또는 간장애 환자

신기능이나 간기능 장애가 있는 환자에서 이 약의 투여에 대한 정보는 충분하지 않다. 펜타닐은 주로 시토크롬 P450 3A4 동종효소계를 통해 대사되어 대부분이 소변으로 배설된다. 신장애나 간장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 펜타닐의 간대사 및 신배설로 인하여 주의가 필요하다.

6) 혈량저하증과 저혈압을 지닌 환자

7) 약물의존 또는 중독의 병력이 있는 환자 (의존성이 생길 수 있다.)

8) 고령자, 쇠약자

9) 임부 및 수유부

4. 이상반응

이 약은 아편양 제제의 이상반응이 나타날 수 있다. 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 임상시험은 돌발성 통증이 있는 암환자를 대상으로 실시되었다. 모든 환자들은 지속적인 통증치료를 위해 서방형 모르핀 또는 펜타닐경피흡수제과 같은 아편양 약물을 동시에 투여하고 있었다. 따라서, 이 약에 대한 이상반응만을 구분하여 기술할 수는 없다. 이 약에 대한 임상시험에서 약물과 인과관계가 있는 것으로 판단되는 이상반응은 아래표와 같다. 발생빈도는 다음과 같이 구분하였다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명

각각의 빈도에서는 중증도가 큰 순서대로 기술하였다.

발현기관	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
정신계		의존성, 불면	환각
신경계	졸음, 어지러움, 두통	진정, 간대성근경련증, 지각착오, 감각이상, 미각이상	
귀 및 미로	현훈	멀미	
심장계		저혈압	
혈관계	홍조, 안면홍조		
호흡기계, 흉부, 종격동	인후자극감	호흡저하, 코피, 코궤양, 비루	비중격천공
위장관계	구역, 구토	변비, 위염, 입마름	
피부 및 피하조직	다한증	피부통증, 가려움증	
전신 및 투여부위		발열	

5. 일반적 주의

1) 아편양진통제는 위험성이 있는 작업(예를 들어 자동차 운전 또는 기계 조작)을 수행하는 데 필요한 정신적, 신체적 기능을 저하시킨다, 이 약을 복용하는 환자는 이러한 위험성에 대하여 주의를 듣고, 그에 따른 적절한 조언을 받아야 한다.
2) 다른 목적으로 전환되는 것을 최소화하기 위해 이 약의 접근 제한 등이 필요하다. 남용, 중독(addiction) 및 전환되어 사용되는 것에 대한 우려가 통증의 적절한 조절을 막아서는 안 된다. 그러나 아편양 진통제는 적절하게 의료용으로 사용하더라도 중독의 위험성을 가지고 있기 때문에 이 약을 투여받는 모든 환자는 남용, 중독 증후에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 중독은 그 발달과 현상에 영향을 주는 유전적, 사회심리적 그리고 환경적 요소를 가진 기본적, 만성적, 신경생물학적 질환이다. 이는 약물 사용에 대한 조절 이상, 강박적인 사용, 피해에도 불구하고 지속된 사용, 갈망 중 하나 이상을 포함하는 행동에 의해 특징지어진다. 약물 중독은 종합적인 접근법을 사용하여 치료할 수 있는 질환이나 재발이 흔하다. 약물 추구는 약물 남용자와 중독자에게 매우 일반적인 행동이다. 이 약은 양극성장애 혹은 정신분열 환자를 포함하여 약물 남용 위험이 있는 환자에서 주의하여 처방되어야 한다. 만성 통증을 가진 환자는 자살 위험이 높을 수 있다. 남용과 중독은 신체적 의존성과 내성으로부터 구별되어야 한다. 의사는 모든 중독자에 있어 신체적 의존성과 내성이 함께 나타나는 것이 아님을 알아야 한다. 또한, 마약성 약물의 남용은 실제적인 중독증상이 없이도 발생할 수 있으며, 때로는 향정신성의약품과 함께 비의료적 목적으로 오용되기도 한다. 이 약은 비의학적 사용으로 전환될 수 있으므로 처방 수량, 빈도, 갱신요청을 포함한 처방정보를 주의깊게 기록 및 유지하여야 한다. 마약성 약물의 남용을 제한하기 위하여 환자를 적절히 평가하고, 처방행위를 적절히 하며, 치료법을 주기적으로 재평가하고 조제와 보관의 관리가 필요하다.
3) 이 약의 투여는 환자의 반응에 의해 조절되어야 한다. 신체적 의존성, 그 자체는 만성통증

을 가진 암환자를 치료할 때 대개 우려할 사항은 아니다. 내성 및 신체적 의존성에 대한 두려움이 통증을 적절히 경감시키는 용량의 투여를 방해해서는 안된다. 아편양 진통제는 신체적 의존성을 일으킬 수 있다. 신체적 의존성은 갑자기 약물을 중단하는 환자에서 금단 증상을 일으킨다. 금단증상은 날록손, 날메펜, 혹은 효현제/길항제가 혼합된 진통제(펜타조신, 부토파놀, 부프레놀핀, 날부핀)과 같은 아편양 제제 길항 효과를 가진 약물을 투여함으로 촉진될 수 있다. 신체적 의존성은 아편양 제제를 지속적으로 몇 주 사용한 후 까지는 보통 임상적으로 유의한 정도로는 나타나지 않는다. 내성은 동일한 진통효과를 위해 점차 고용량이 요구되는 것이며, 이는 초기에는 진통효과 지속시간의 단축으로 나타나고 이후에는 진통강도의 감소로 나타난다.

4) 이 약을 투여 하는 동안 반복되는 비출혈이나 비강불편감의 증상을 경험한 환자는 돌발성 통증에 대한 다른 치료 방법을 고려해야 한다.
5) 비강 혈관 수축제 치료를 받지 않은 감기 환자에서 이 약 투여시 전반적인 펜타닐의 노출 정도는 건강한 사람과 유사하였다.
6) 아편양 제제에 내약성이 있는 여성과 남성 암환자 모두에서 돌발성 암통증에 대해 연구가 되었다. 투여 요구량이나 관찰된 이상반응에서 임상적으로 의미 있는 성 차가 나타나지 않았다.

6. 상호작용

1) 펜타닐은 주로 사람 CYP3A4 동종효소에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 CYP3A4 활성에 영향을 주는 물질과 병용시 잠재적인 상호작용이 일어날 수 있다. 이 약과 CYP3A4 억제제(예. 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 아프레피탄트, 딜티아젬, 에리트로마이신, 플루코나졸, 자몽쥬스, 베라파밀, 시메티딘) 병용은 잠재적으로 위험한 펜타닐 혈중 농도 증가를 일으켜 약물 이상반응을 증가시키거나 연장시키고 잠재적으로 치명적인 호흡저하를 일으킬 수 있다. 이 약을 투여받으면서 CYP3A4 억제제 치료를 시작하거나 용량을 증가시키는 환자는 더 장기간 동안 아편양 제제의 독성 징후에 대해 면밀히 모니터해야 한다. 용량 증가는 주의해서 이루어져야 한다. 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용(예. 바르비튜레이트계, 카바마제핀, 에파비렌즈, 글루코코티코이드, 모다피닐, 네비라핀, 옥스카바제핀, 페노바비탈, 페니토인, 피오글리타존, 리파부틴, 리팜핀, 성요한 풀, 트로글리타존)은 펜타닐 혈중 농도를 감소시켜 이 약의 효과를 낮출 수 있다. 이 약을 투여받으면서 CYP3A4 유도제를 중단하거나 용량을 감소시키는 환자는 이 약의 활성 증가 징후에 대해 모니터하고 이 약의 용량을 그에 맞춰 조절해야 한다.
2) 다른 아편계 약물, 진정수면제, 전신마취제, 페노티아진계 약물, 신경안정제, 골격근 이완제, 진정작용이 있는 항히스타민제 같은 중추신경억제제와 이 약을 병용투여하면 추가적인 중추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정효과 또는 혼수가 나타날 수 있다.
3) 알코올은 모르핀 기반의 진통제의 진정 작용이 증가될 수 있으므로, 알코올과의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용(고혈압 또는 저혈압 위기가 동반되는 중추신경 흥분 또는 억제 등)이 보고된 바 있다.
5) 옥시메타졸린과 같은 비충혈제거제와 병용투여 시 이 약의 최대 혈장 농도는 감소하고 최대 혈장 농도에 도달하는 시간은 증가하여 이 약의 유효성을 감소시킬 수 있으므로 이러한 약물과 병용투여하지 않는다.
6) 부분적 아편양 수용체 작용제/길항제(부프레노르핀, 날부핀, 펜타조신)는 아편양 수용체에 대해 높은 친화성을 나타내면서 상대적으로는 낮은 활성을 보인다. 따라서, 이 약과 병용투여 시 이 약의 진통효과를 부분적으로 길항하고 금단증상을 일으킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
7) 옥시메타졸린 외의 비강투여제제와 이 약과의 병용투여에 대한 임상시험은 수행된 바 없다. 비강 투여를 통해 치료할 수 있는 동반질환의 경우 다른 치료 방법으로 대체하는 것이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 적절하고 적절히 통제된 연구자료는 없다. 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 위험을 정당화할 경우에만 임신 중에 투여되어야 한다. 이 약을 임신 중에 투여한 여성에서 태어난 신생아에서 선천적 기형이 보고된 역학조사 연구는 없다. 임신기간 중 펜타닐의 모체 만성 투여는 신생아에서 신생아 금단증상의 특징인 일시적인 호흡저하, 행동 변화, 발작과 관련이 있다. 선천성 호흡저하나 신경계 저하 증세는 진통 중에 펜타닐을 정맥이나 경막외로 급성 투여를 받은 여성에서 태어난 신생아에 대한 연구에서 예상된 것보다 더 흔하지는 않다. 펜타닐 정맥투여를 받은 임부에서 태어난 신생아에서 일시적인 신생아 근육강직이 관찰된 바 있다.

이 약의 배아독성(embryocidal)은 임신 랫드에 펜타닐 30 mcg/kg 정맥주사나 160 mcg/kg 피하주사시 배아의 흡수 증가에 의해 증명되었다. 인간에서 동등한 용량으로 환산시 이는 이 약의 권장 투여량 범위 내에 있다.

펜타닐 시트르산염은 임신 동물에 투여시 최기형성을 유발하지 않았다. 발표된 연구들은 임신한 쥐에 21일간의 임신 기간 중 7-21일간 주입된 미세 삼투 소형펌프를 통해 펜타닐 투여시(10, 100, or 500 mcg/kg/day) 최기형성을 유발하지 않았다(고용량은 mg/m2 기준으로 인간에서 통증 발생 당 1600mcg 투여 용량의 약 3배임).

임신 6-18일에 걸쳐 임신한 암컷 쥐에 펜타닐 정맥투여(10 or 30 mcg/kg)시 배아나 태아에 독성이 있었고 30 mcg/kg/day 투여 군에서 평균 출산 시간이 약간 증가했으나 최기형성을 유발하지 않았다.

이 약은 쉽게 태반을 통과하여 태아에 전달된다. 따라서 진통이나 출산시에 이 약을 진통제로 사용해서는 안된다(제왕절개 포함). 이는 태아나 신생아의 호흡저하를 일으킬 수 있

다.

2) 수유부

펜타닐은 모유로 분비된다. 따라서 임신한 여성은 신생아의 진정효과나 호흡저하 가능성으로 인해 이 약을 사용하지 않는다. 아편양 진통제 금단증상은 이 약을 사용하는 여성이 수유 중단시 수유를 받는 영아에서 발생할 수 있다. 펜타닐은 모자 둘다에 잠재적인 위험성보다 치료 유익이 명백히 상회하는 경우에 한하여 수유부에 사용될 수 있다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 65세 이상의 환자에서 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성 자료는 제한적이다. 고령 환자는 65세 미만의 환자에 비해 더 낮은 유효 용량으로 적정되는 경향이 있으므로 고령 환자에서 이 약을 적정할 시에는 특별한 주의를 기울여야 한다.

2) 펜타닐을 정맥 주사한 기존의 시험결과에 따르면, 고령의 환자는 청소율이 낮고, 반감기가 지연되며 젊은 환자에 비하여 펜타닐에 대한 감수성이 더 강한 것으로 보였다. 따라서, 고령자 또는 노약자는 펜타닐 독성에 대한 징후를 주의하여 관찰하여야 하며, 필요하면 복용량을 줄인다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 이 약 과량 투여시의 증후는 호흡억제, 의식불명, 혼수, 골격근 이완, 냉한 피부, 축동, 서맥, 저혈압 등이 나타날 수 있고, 심한 경우 무호흡, 순환기계 허탈, 심정지, 사망에 이를 수 있다. 이러한 증상은 펜타닐 정맥주사나 다른 아편양 제제를 투여한 경우와 사실상 유사할 것으로 예측된다. 가장 중증의 이상반응은 호흡저하이며 이와 함께 약물의 약리학적 반응이 연장될 것으로 예상된다.

2) 과량투여시 응급 치료 : 아편양 제제의 과량투여시 호흡억제 및 무호흡이 나타날 경우, 기도를 유지하고 환자의 신체적 및 언어 자극, 의식상태의 평가와 호흡계 및 순환기계 상태의 평가 등을 포함한다. 필요한 경우, 경구기도유지기 또는 기관내 관 삽입이 되어야 하며, 산소를 주입하고 기계적인 환기를 적절히 시켜준다. 적절한 체온과 비경구적 체액 보충을 유지시켜 준다.

3) 아편양 제제에 대한 내약성이 없는 환자에게 과량 투여시의 치료(사고로 인한 섭취) : 환기 보조와 정맥(내)접근, 임상 적응증에 따른 날록손 또는 다른 아편 길항제의 투여가 필요하다. 과용량 투여로 인한 호흡 억제 기간은 아편 길항제의 효과보다 더 길게 나타날 수도 있으므로(예 : 날록손의 반감기는 30~81분 사이임), 반복 투여가 필요할 수도 있다.

4) 아편양 제제에 대한 내약성이 있는 환자에게 과량 투여시의 치료 : 환기 보조와 임상 적응증에 따른 정맥(내)접근이 필요하다. 상황에 따라서는 날록손이나 다른 아편 길항제를 적절히 투여하는 것이 필요할 수도 있으나, 그러한 경우 급성 금단 증상이 축적될 위험성이 있

다.

5) 과용량 투여에 대한 일반적인 주의사항

호흡 저하 또는 무호흡증세가 있을 경우, 환기 보조 또는 환지 조절이 필요하며 지시사항에 따라 산소를 주입한다. 임상적 상태 조절이 잘 이루어질 때까지 신중하게 관찰하고 적절한 조치가 이루어져야 한다. 비록 이 약을 투여한 이후 호흡을 방해하는 근육 강직이 나타나지는 않았지만, 펜타닐과 다른 아편양 제제 투여시 그러한 증상이 나타날 가능성이 있다. 만약 그러한 증상이 나타난다면, 보조 환기 또는 환기 조절의 실시, 아편 길항제 투여로 조치하여야 하며, 대안으로 신경근 차단제를 투여하여야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 암 환자의 치료 목적으로만 투여할 수 있으며, 암성 통증 치료를 위한 아편양 제제의 투여에 대한 지식과 숙련된 기술을 가진 암 또는 통증 부문 전문가에 의해서만 투여가 이루어져야 한다.
2) 이 약은 처음 사용시 고른 입자가 분무될 수 있도록 사용 전에 공기 중으로 3 ~ 4회 분무하는 것이 필요하다.
3) 7일 이상 사용하지 않은 경우, 잔여물을 제거하기 위하여 사용 전에 공기 중으로 1회 분무한다.
4) 매회 투여 후 나잘스프레이의 팁을 세척한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 냉동 보관하지 말아야 한다.
3) 병을 똑바로 세워 보관해야 한다.
4) 사용한 후에는 반드시 어린이가 열기 힘든 이 약의 안전포장용기에 보관해야한다.
5) 펜타닐의 오용 및 용액이 남아 있을 가능성이 있기 때문에 사용하지 않은 이 약의 용액은 안전포장용기 상태로 약국이나 병원에 반납한다.

13. 기타

1) 펜타닐의 발암성에 대해 랫드에서 104주 투여 및 Tg.AC transgenic 마우스에서 6개월간 투여한 연구에서 평가되었다. 랫드 시험에서 수컷에서 50 mcg/kg 및 암컷에서 100 mcg/kg까지 피하로 투여되었으며 투여와 관련한 종양은 관찰되지 않았다(사람에서 발생한 통증에 대해 800 mcg 단회 투여시 AUC에 따른 비교시 각각 2.3배, 3.4배에 해당하는 용량임). 마우스에서는 50mcg까지 국소투여시 치료와 관련한 종양의 발생은 나타나지 않았다.
2) 변이원성

펜타닐 시트르산염은 Ames 복귀돌연변이 시험 혹은 마우스 림포마 시험에서 변이원성이 나타나지 않았다. 또한, 생체내 마우스 소핵시험에서도 염색체이상유발성이 없었다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [대웅제약(주), 인스타닐나잘스프레이50마이크로그램 외 2건]

<제출자료의 범위; [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 4. 새로운 투여경로>

자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
4	○	○	○	○	×	△	△	×	△	×	△	×	△	○	×	○	○	×	○	○
제출여부[2]	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○

<심사자 검토의견>

- 동 품목은 암성통증환자의 돌발성통증에 빠른 진통을 목적으로하는 비강스프레이제제로, 치료적 확증 임상시험결과 안전성 및 유효성이 입증되었음
- 위약대비 통계적으로 유의한 진통효과가 나타났고, 기허가 펜타닐경구제(액틱구강정)보다 진통발현시간이 더 빨랐으며, 환자 사용 선호도가 구강정에 비해 현저히 높았음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원, 발견 및 개발경위

1) 동 품목은 주성분 펜타닐시트르산염을 비강으로 투여하는 비강분무제제(코점막 흡수)로, 노르웨이 Nycomed Pharma AS사로부터 '만성 암성 통증에 아편양 제제 약물 치료를 받고 있는 성인 환자에게 나타나는 돌발성 통증 치료제'로 개발됨

2) 국내 기허가 돌발성 통증 치료제인 현대약품(주), 액틱구강정(구연산펜타닐)과 투여경로가 다른 품목으로 액틱구강정 대비 빠른 onset time 및 더 짧은 약효지속시간(돌발성통증 지속시간과 유사함)의 장점이 있음

3) 국외허가현황 :

- EMA : Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, solution, Nycomed Pharma AS, 2009.07.20
  10, 20, 40회/dose
- 영국의약품집 수재
  . Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, Dakeda UK, 2009.07.20
  . Instanyl 50, 100, 200ug nasal spray, solution in single-dose container, 2011.6.29
- 독일의약품집 수재

1.2. 약리기전

. opioid μ-receptor agonist

---

2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

1) 신청사항 : 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월
2) 제출자료 : 장기보존 36개월, 중간조건 36개월, 가속 6개월
3) 시험결과 : 시험기간내 모든 시험항목 기준내 적합하였음

4. 독성에 관한 자료

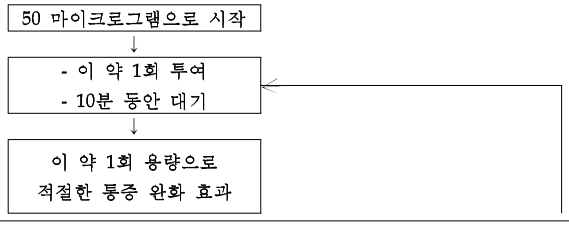
- 의약품 품목허가, 신고, 심사규정 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 3년 이내에 발간된 영국의약품집 및 독일의약품집에 수재된 품목에 해당되어 독성 및 약리작용에 관한 자료 면제 가능

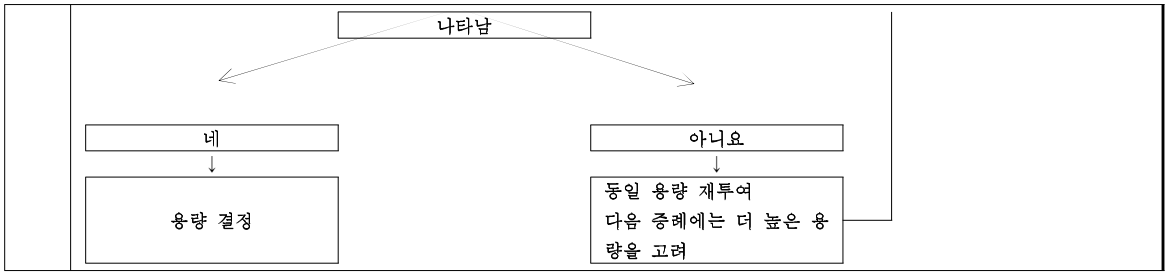
5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품 품목허가, 신고, 심사규정 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 3년 이내에 발간된 영국의약품집 및 독일의약품집에 수재된 품목에 해당되어 독성 및 약리작용에 관한 자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청사항

효능효과	만성 암성 통증에 아편양제제 약물 치료를 받고 있는 성인 환자에서 나타나는 돌발성 통증
용법용량	최대 1일 용량: 4회, 각 증례당 최소 10분 이상의 간격으로 2회까지만 사용. 적정 및 유지요법 기간 동안 또다른 돌발성 통증 증례에는 이 약을 투여한 후 최소 4시간 뒤에 사용해야 한다. 1) 용량적정 이 약의 용량적정 이전에, 환자는 만성 아편양 제제 치료로 기본적인 지속성 통증이 조절되고 있으며, 1일 4회 이하의 돌발성 통증 증례를 나타내야 한다. 2) 적정 방법 초기 용량은 한 쪽 비공에 1회 50 ?g 1회 용량으로 해야 하며, 필요에 따라 이용 가능한 범위 용량 (50, 100, 200 ?g) 위로 적정한다. 적절한 진통 효과가 나타나지 않은 경우, 동일 용량의 재투여는 투여 후 최소 10분 이후에 이뤄져야 한다. 각 적정 단계(용량 강도)는 여러 증례를 통해 평가되어야 한다. 



6.1. 제출 임상시험자료 : 1/2상 1편, 3상: 3편(유럽 허가당시제출자료증명서 제출)

단계	대상환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [FT-001-IN] 발치수술 후 통증환자에 대한 펜타닐의 정맥투여와 비강투여의 PK profile 및 통증완화 효과를 평가하기위한 pilot, 위약대조, 이중맹검, 단회투여, 교차시험				
I/II (00.8)	발치수술 4시간이내 중등도 이상의 통증환자 n=24	- 펜타닐 75, 100, 150, 200ug . 75ug : 5명, . 100ug : 7명, . 150ug : 6명 . 200ug : 6명	-PK변수: AUC0-3h, Cmax, Tmax, AUC0-∞ -통증강도(PI), 진통발현시간, 진통지속시간, 통증강도차이(PID), 통증강도차이의 합(SPID), 구제약 복용시간 등 -안전성	<PK> - AUC0-3h 정맥투여 대비 비강투여시 107% - AUC0-∞ 정맥투여 대비 비강투여시 116% - Cmax 정맥투여 대비 비강투여시 71% - Tmax 정맥투여 12.8min, 비강투여시 6min <유효성> -진통발현시간 : IV 1분, 비강투여 7분 -진통지속기간 : IV 49분, 비강투여 56분 -AE: 55건(주로 vertigo)
2. [FT-003-IN] 오피오이드 지속투여환자의 돌발성 통증에서 펜타닐 50, 100, 200, 400, 800 mcg의 비강투여에 대한 용량결정 및 안전성을 위한 무작위 이중맹검시험 [FT-011-IN] 용량결정시험 후 돌발성통증 치료에 대한 공개안전성 연구				
II	암성통증환자	-	-	- 환자등록이 지연되어 조기종료되었음 003: n=17 011: n=17
3. [FT-017-IN] 암 환자에서 돌발성 통증의 치료를 위한 비강내 펜타닐 투여: 8건의 돌발성 통증에서 50, 100, 200 μg 펜타닐투여에 대한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 교차 확인시험				
III (06.5~07.5)	- 최대 3회/w의 BTP (최대 4회/day) - 통증에 대한 안정적이고 만성적인 오피오이드 처치 -최소 기대수명이 3개월 이상의 성인 암 환자 n=175	- 0.5, 1.0, 2.0mg/mL spray - 분무당 100uL - 용량적정기 . 4회 돌발통증 중 3회 치료성공 용량을 유효용량으로 함 - 6건 시험약, 2건 위약	-첫 투여후 10분째 통증강도차이(PID_{10}) -60분까지의 통증강도차이의 합($SPID_{0-60}$)	- 첫 투여후 10분째 통증강도차이(PID_{10})에서 모든 용량에 대해 위약대비 우월함($P \leq 0.001$) - TEAE : 45명(29.6%) - 1%초과 TEAE : 구토, 구역, 변비, 호흡곤란, 두통, 현기증, 우울감 - TESAE : 12건(10명)
4. [FT-018-IN] 016, 017시험 등록한 돌발성 통증을 가진 암 환자 대상 펜타닐 50, 100, 200 μg 용량의 비강투여에 대한				

단계	대상환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
장기 안전성 공개시험				
III	- 최대 3회/w의 BTP (최대 4회/day) - 통증에 대한 안정적이고 만성적인 오피오이드 처치 -최소 기대수명이 3개월 이상의 성인 암 환자 n=120	- Fentanyl 50, 100, 200 mcg - 10개월 안전성추적기	-안전성 - 첫 투여후 10분째 통증강도차이(PID_{10})	- 첫 투여후 10분째 통증강도차이(PID_{10})에서 모든 용량에 대해 위약대비 우월함($P \leq 0.001$)
5. [FT-019-IN] 돌발성 통증을 가진 암 환자 대상 펜타닐비강투여 대한 활성약대조, 무작위배정, 공개시험				
III (07.2-08.9)	최대 3회/w의 BTP 증례 (최대 4회/day)를 보이고, 배경 통증에 대한 안정적이고 만성적인 오피오이드 처치를 받는, 최소 기대수명이 3개월 이상의 성인 암 환자 n=139	- 시험약 50, 100, 200 mcg - 대조약 Actiq 200~1600 μg - 용량적정기 . 4회 돌발통증 중 3회 치료성공 용량을 유효용량으로 함 . 시험약 약 5주, 대조약 약 8주 - 치료기 : 약 2주	-대조약 대비 의미있는 진통효과의 시작시간이 더 빠른 환자비율 - 진통효과시작시간	- 시험군에서 대조군 대비 의미있는 진통효과 시작시간이 더 빠른 환자비율이 통계적으로 유의하게 더 컸음 (65.7% vs 33.6%, $p<0.001$) - 투여방법에 대한 환자선호도 . 시험약 77%, 대조약 23%

6.2. 검토의견

- 동 품목은 암성통증환자의 돌발성통증에 빠른 진통을 목적으로하는 비강스프레이제제로, 치료적확증임상시험결과 위약대비 통계적으로 유의한 진통효과가 나타났고, 기허가 펜타닐경구제(액틱구강정)보다 진통발현시간이 더 빨랐으며, 환자 사용 선호도가 구강정에 비해 현저히 높았음.
- 치료적확증임상시험(018, 019)에서 1개 시험기관이 GCP미준수로 인해 대상피험자 19명이 분석에서 제외되었으나, 유효성 및 안전성에 대한 시험결과는 차이가 없었음

7. 외국사용현황에 관한 자료

•EMA : Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, solution, Nycomed Pharma AS, 09.07.20
•영국 : Instanyl 50, 100, 200ug/dose nasal spray, Dakeda UK, 09.07.20
Instanyl 50, 100, 200ug nasal spray, solution in single-dose container, 11.6.29
•독일, 노르웨이 등 2009.7.20 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료