생물학적동등성시험 심사결과

2017년 11월 6일

담당자	연구관	과 장
박고우니	이 경 신	박 상 애

① 신청자	유니메드제약(주)
② 접수번호	20170164925(2017.7.20.)
③ 제품명	미스림정25밀리그램(날트렉손염산염)
④ 원료약품 분량	1정(155.0밀리그램) 중 날트렉손염산염(EP) 25.0밀리그램
⑤ 효능·효과	(정제) 적정 관리 프로그램과 병행하여 알코올 의존성 치료 및 외인성 아편류의 효과 차단
⑥ 용법·용량	(정제) 치료 전 7 ~ 10일 내에 아편류를 사용하지 않았다고 의사가 판단할 경우에만 날트렉손염산염의 투여를 시작할 수 있다. 만약 환자의 아편류 의존성이 의심된다면 날록손 유발검사를 실시해야 한다. 1. 알코올의존 치료요법 성인 : 날트렉손염산염으로서 1일 1회 50 mg을 경구투여한다. 이 용량을 12주까지 투여한 위약대조군 연구는 있으나, 이 연구에서 다른 용량 또는 치료기간에 대한 평가는 이루어지지 않았다. 이 약은 알코올중독치료의 성공여부를 결정하는데 많은 변수들 중 하나로 간주되어야 한다. 이 약의 임상시험에서 산출된 좋은 결과들과 관련된 요인들로는 1) 치료유형, 치료강도 그리고 치료기간 2) 병발상태의 적절한 관리 3) 지역사회를 근간으로 하는 단체를 이용 4) 우수한 약물 순응도가 이에 포함된다. 최선의 치료 결과를 얻기 위해서는 적절한 순응도를 증진시킬 수 있는 방법이 치료프로그램의 모든 구성요건들에서 활용되어야 하는데, 특히 약물순응도에서 더욱 필요하다. 2. 외인성 아편류의 효과 차단

	1) 소변검사를 실시하여 환자가 치료 전 최소 7 ~ 10일 이상 아편류를 사용하지 않았음을 확인 한 다음 치료를 시작해야 한다. 2) 만약 환자의 아편류 의존성이 의심된다면 다음의 날록손 유발검사를 실시한다. 검사 결과 아편류 금단증상이 계속 관찰된다면 이 약을 투여해서는 안 된다. 단, 날록손 유발검사는 24시간 후 재개할 수 있다. 3) 치료는 신중히 시작해야 하고 서서히 증량하며 투여하여야 한다. 초회용량은 25mg이다. 이후 한 시간 동안 관찰한 후 금단증상이 나타나지 않는다면 1일 용량(50mg)의 나머지(25 mg)를 투여할 수 있다. 4) 1일 1회 50 mg 투여로 정맥 투여된 마약류의 작용을 적절히 차단할 수 있다(이 용량으로 정맥투여 된 헤로인 25 mg의 효과를 차단). 환자의 약물복용준수를 개선하기 위해 투약 일정을 다음과 같이 조정할 수 있다. ○ 주중에는 매일 50 mg, 토요일 100 mg ○ 2일에 1회씩 100 mg ○ 3일에 1회씩 150 mg 그러나 1회 50 mg 초과투여로 간세포 손상 위험이 증가할 수 있으므로 이 경우는 약물복용준수에 따른 이익이 간세포 독성에 따른 위험을 상회할 경우에만 적용한다. 또한 한번에 150 mg을 초과하여 투여하는 것은 이상반응 발생 가능성이 증가하므로 권장되지 않는다. <날록손 유발검사> 아편류 금단증상·징후를 보이는 환자나 소변검사에서 아편류가 검출된 환자는 실시해서는 안된다. 날록손 유발검사는 정맥주사 또는 피하주사의 두가지 경로를 통해 실시할 수 있다. 1. 검사방법 1) 정맥주사를 통한 유발검사 멸균실린지에 날록손 0.8 mg을 취한다. 날록손 0.2 mg을 주사하고 주사바늘을 환자의 정맥에 꽂은 상태에서 약 30초간 금단증상이나 징후를 관찰한다. 금단증상이 나타나지 않으면, 남아있는 0.6 mg을 주사한뒤 20분간 금단증상이 나타나는지 환자의 상태를 관찰한다. 2) 피하주사를 통한 유발검사 날록손 0.8 mg을 피하주사하고 약 20분간 금단증상·징후가 나타나는지 환자의 상태를 관찰한다. 2. 환자를 관찰하는 조건과 기간동안 환자의 생명징후와 금단증상을 관찰한다. 환자에게 신중하게 물어보는 것도 중요하다. 금단증상이나 징후는 다음을 포함하지만, 여기에 국한되어있지는 않다. 1) 금단징후 : 코막힘, 콧물, 눈물, 하품, 발한, 진전, 구토, 입모(立毛) 2) 금단증상 : 체온 변화를 느낌, 관절·골·근육의 통증, 복부경련, 소름(벌레가 기어다니는 것 같은 느낌) 등

	3. 결과해석 위의 증상이나 징후가 없으면 이 약으로 치료를 시작하고, 나타난다면 이 약을 사용한 치료를 연기하고 24시간 후에 날록손 유발검사를 재실시한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 제일약품(주), 레비아정(날트렉손염산염))
⑪ 검토결과	시정적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 날트렉손염산염 : 의약품동등성확보 필요대상 [별표2]고가의약품 113번 ※ 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 유니메드제약㈜ 미스림정25밀리그램(날트렉손염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 제일약품㈜ 레비아정(날트렉손염산염)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 미스림정25밀리그램(유니메드제약㈜)과 대조약 레비아정50밀리그램(제일약품㈜)을 2×2 교차시험으로 시험약 2정, 대조약 1정을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 44명의 혈중 날트렉손을 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_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레비아정 (제일약품㈜)	24.31 ± 17.59	10.36 ± 8.66	1.00 (0.50 ~ 6.00)	4.29 ± 2.74
시험약	미스림정25밀리그램 (유니메드제약㈜)	22.73 ± 14.10	10.09 ± 6.57	0.88 (0.50 ~ 3.00)	3.88 ± 1.88
90% 신뢰구간* (기준 log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9013 ~ log1.0253	log0.8971 ~ log1.1524	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=44)

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