

의약품 허가보고서

| | | | |
|------------------------------|------------------------------------|--|-------------|
| 접수일자 | 2015.5.6. | 접수번호 | 20150079604 |
| 신청구분 | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품 | | |
| 신청인 (회사명) | 부광약품(주) | | |
| 제품명 | 로나센정8밀리그램(블로난세린) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 블로난세린(2487-1-ND) | | |
| 제조/수입 품목 | 제조판매품목 | | |
| 제형/함량 | 이 약 1정 중 블로난세린 8.0밀리그램 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 정신분열증 | |
| | 용법용량 | <p>성인 : 1회 4mg, 1일 2회 식후에 경구투여하며 천천히 증량한다. 유지용량으로서 1일 8~16mg을 1일 2회, 식후 분할투여 한다.</p> <p>이 약의 흡수는 식사의 영향을 받기 쉬우므로 반드시 식후에 복용하도록 한다.</p> <p>투여량은 최소 필요량이 되도록 환자마다 신중하게 관찰하며 조절하고, 1일 최대용량으로 24mg이 넘지 않도록 한다.</p> | |
| | 허가일자 | 2015.6.29. | |
| 최종 허가 사항 | 효능·효과 | 붙임 참조 | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | |
| | 허가조건 | 해당 없음 | |

| | | | |
|----------------------|----------|----------------|---|
| 국외 허가현황 | 일본 허가 | | |
| 허가부서 | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 구민지, 김영주, 최영주 |
| 심사부서 | 순환계약품과 | 심사담당자 | (안유) 백주현, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환 |
| | 약효동등성과 | | 이하나, 김은희, 이윤숙 |
| GMP* 평가부서 | 해당없음 | GMP 담당자 | * 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 인정 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

정신분열증

○ 용법·용량

성인 : 1회 4mg, 1일 2회 식후에 경구투여하며 천천히 증량한다. 유지용량으로서 1일 8~16mg을 1일 2회, 식후 분할투여 한다.

이 약의 흡수는 식사의 영향을 받기 쉬우므로 반드시 식후에 복용하도록 한다.

투여량은 최소 필요량이 되도록 환자마다 신중하게 관찰하며 조절하고, 1일 최대용량으로 24mg이 넘지 않도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 외국에서 실시된 인지증에 관련된 정신병증상(승인 외 효능·효과)를 지닌 고령의 환자를 대상으로 한 17가지 임상 시험에서 비정형 항정신병약 투여군은 위약(placebo) 투여군과 비교하여 사망률이 1.6~1.7배 높았다는 보고가 있다. 또한 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

(2) 뇌혈관 질환 이상반응 위험 증가 : 일부 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매 환자에 대한 무작위, 위약대조 임상 시험 결과 뇌혈관 질환 발생 위험이 세 배 가량 증가하는 것으로 나타났다. 위험률이 높아지는 이유는 알려져 있지 않다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.

(3) 정맥혈전증 위험 : 항정신병 약물 사용시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- (1) 혼수상태의 환자[혼수상태가 악화될 우려가 있다]
- (2) 바르비탈산 같은 중추신경계(CNS) 억제제의 강한 영향 하에 있는 환자[중추신경억제 작용이 증강된다]
- (3) 아드레날린, 아즐계 항진균제(이트라코나졸, 보리코나졸, 미코나졸, 플루코나졸) 또는 HIV protease 억제제 (리토나비어, 로피나비어/리토나비어, 넬피나비어, 사퀴나비어, 다루나비어, 아타자나비어), 코비시스타트를 투여받는 환자 [“약물 상호작용”항 참고]
- (4) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- (5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- (1) 심혈관계 질환, 저혈압 또는 이런 증상이 의심되는 환자[혈압이 일시적으로 떨어질 수도 있다]
- (2) 파킨슨병 환자[추체외로 증상이 악화될 우려가 있다]
- (3) 간질 등의 경련성 질환 또는 이들 질환의 병력이 있는 환자[경련의 역치를 저하시킬 우려가 있다]
- (4) 자살시도 또는 자살 관념화 환자[증상을 악화시킬 우려가 있다]
- (5) 간장애 환자[약물의 혈중 농도가 증가할 수 있다]
- (6) 당뇨병, 당뇨병 병력, 당뇨병의 가족력, 고혈당 또는 비만과 같은 당뇨병의 위험 인자를 가진 환자 [혈당수치가 높아질 수도 있다]
- (7) 고령자[“고령자에 대한 투여”항 참고]
- (8) 저체중 신생아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아[“소아에 대한 투여”항 참고]
- (9) 약물 과민증 환자
- (10) 탈수증 또는 영양결핍으로 인한 신체적 피로상태의 환자[신경이완약성증후군이 발생할 수도 있다]
- (11) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부

4. 이상반응

실험실적 이상반응들을 포함한 이상반응은 이 약의 허가 이전에 실행된 임상시험에서 891명의 환자중 673명(75.5%)에게서 관찰되었다. 관찰된 주요 이상반응은 다음과 같다 : 떨림, 운동완만, 침분비 과다 등의 증상을 포함하는 파킨슨 증후군(35.0%); 정좌불능증

(24.1%); 불면증(22.4%); 프로락틴 상승(19.6%); 운동장애(14.0%); 졸음(11.8%); 불안/초조감/화를 잘냄(11.2%)

(1) 임상적으로 중요한 이상반응

1) 신경이완 약성증후군(5% 미만)

만약 무동성 무연증(움직이거나 말을 하지 못함), 심각한 근육 강직, 연하곤란, 빈맥, 혈압 변동, 발한 등의 증상이 열을 동반해서 나타나는 경우에는, 투여를 중단하고 몸을 냉각하고 손실된 수분을 보충하는 등의 방법으로 전신에 대한 신체 보호를 함께하면서 적절한 치료를 해야 한다. 신경이완약성증후군은 백혈구수 증가와 혈청 CK(CPK)의 상승에 의해 미오글로빈뇨를 동반하는 신장기능의 손상이 자주 나타난다. 의식장애, 호흡곤란, 순환 허탈, 탈수 또는 급성 신부전을 동반하여 고열이 계속되는 경우에는 사망할 수도 있다.

2) 지연성 운동장애(5% 미만)

장기투여는 비자발적인 입 주변 근육의 움직임일 일으킬 수도 있다. 만일 이러한 증상이 계속 된다면, 용량을 줄이거나 약의 투여를 중지하는 것을 고려해야 한다. 투여를 중단한 이후에도 증상이 계속되는 경우가 있다.

3) 마비성 장폐색(빈도는 알려지지 않음)

장의 마비(식욕감퇴, 구역/구토, 심한 설사, 복부 팽만, 무기력, 장내용물의 정체와 같은 징후와 증상을 포함)는 마비성 장폐색으로 발전될 수도 있기 때문에, 마비성 장폐색이 관찰되면 투여의 중단과 같은 적절한 치료가 이루어져야 한다. 또한, 개를 이용한 동물시험에서 이 약의 구토억제 작용으로 무증상의 구역/구토가 유발될 수도 있으므로 주의한다.

4) 항이노호르몬 분비이상 증후군(SIADH)(빈도는 알려지지 않음)

저나트륨혈증, 저삼투성, 뇨중 나트륨 과분비, 고장뇨, 경련, 의식장애 등의 징후와 증상을 동반하는 항이노호르몬 분비이상 증후군이 나타날 수 있다. 만약 이러한 징후와 증상들이 계속된다면, 이 약의 투여를 중단하고 수분섭취 제한과 같은 적절한 치료를 한다.

5) 횡문근융해증(빈도는 알려지지 않음)

횡문근융해증은 근육통, 허약한 느낌, CK(CPK) 상승, 혈중 미오글로빈 상승, 뇨중 미오글로빈 상승등이 관찰되었을때 나타날 수 있기 때문에 투여 중단과 같은 적절한 요법이 시행되어야 한다. 또한 관리는 횡문근융해증에 의한 급성 신부전의 발생을 피하도록 주의한다..

6) 무과립구증, 백혈구 감소(빈도는 알려지지 않음)

무과립구증, 백혈구 감소가 나타날 수 있으므로 주의깊게 모니터링한다. 이상이 관찰되면 투여 중단 등의 적절한 처치가 필요하다.

7) 간 기능 장애(빈도는 알려지지 않음)

AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP, 빌리루빈 상승 등을 동반하는 간 기능 장애가 나타날 수 있으므로 환자를 주의 깊게 관찰하고 이상이 나타나면 이 약의 투여를 중지하는

등 적절한 처치를 한다

(2) 유사약물에서의 중요한 이상반응

1) 고혈당, 당뇨병성 케토산증, 당뇨병 혼수

다른 항정신병약의 투여는 당뇨병성 케토산증과 혼수를 일으킬 수도 있는 고혈당, 당뇨병을 증대시킨다고 보고되어 왔다. 이 약의 투여는 혈당수치를 상승시킬 수 있다. 그러므로, 목 마름, 다음, 다뇨, 빈뇨증과 같은 징후와 증상에 대한 신중한 주의를 기울이고 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 또한 혈당수치 모니터링 또는 다른 방법으로 주의깊게 환자를 관찰하여야 한다. 만일 비정상이 관찰되면, 이 약의 투여를 중단하고 인슐린의 투여와 같은 적절한 처치를 한다[“신중투여와 일반적인 주의사항”항 참고]

(3) 그 외의 이상반응

다음의 이상반응이 관찰된다면, 환자의 상태에 따라 용량의 감소 또는 투여 중단과 같은 적절한 처치를 한다.

| 분류 | 5% 이상 또는 빈도가 알려지지 않음 (< > : 빈도가 알려지지 않은 경우) | <5% |
|-----------------------|--|---|
| 과민반응 ¹⁾ | | 발진, 습진, 가려움증 |
| 심혈관계 ²⁾ | | 혈압저하, 기립성 저혈압, 혈압 상승, 심전도 이상(QT간격의 지체와 T-wave의 변화들), 빈맥, 서맥, 부정맥, 심실성 기외수축, 상실성 기외수축, 가슴 두근거림, 심박수 감소 |
| 추체외로 증상 ³⁾ | 파킨슨 증후군 (떨림, 근육강직, 침분비과다, 운동불능증, 운동완만, 보행장애, 가면을 쓴 듯한 무반응한 얼굴), 정좌불능증, 운동이상증(구움장애, 연하곤란, 구강근육과 팔다리의 불수의 운동 등) | 근육긴장이상(경직사경, 얼굴연축, 인두연축, 자궁연축, 안구운동발작, 활모양강직) |
| 간 | | AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, LDH, ALP, 빌리루빈 상승, 간기능 이상 |
| 눈 | <광선공포증> | 조절장애, 시야흐림 |
| 소화기계 | 변비, 식욕저하, 구역 | 구토, 식욕증가, 설사, 상복부통증, 복부통증, 위장장애, 복부팽만, 입술염 |
| 내분비계 | 프로락틴 상승 | 월경 이상, 유즙분비장애, 사정장애, 여성형 유방, 발기부전 |
| 비뇨기계 | | 배뇨 곤란, 요정체, 요실금, 빈뇨증 |
| 정신신경계 | 불면증, 불안/초조/화, 졸음, 어지러움/현기증, 둔한 두통/두통, 흥분 <손발저림>, <자살 시도> | 과진정, 과억제, 우울, 환각/환청, 망상, 피해망상, 수면장애, 비정상적 행동, 운동과다증, 뇌파(EEG)이상, 조증 상태, 의식 장애, 감정이상, 언어장애, 수다스러움, 긴장, 경련 |
| 혈액 | | 백혈구 증가, 호중구 증가, 백혈구 감소, 림프구 |

| | | |
|-----|---------------------------------------|--|
| | | 감소, 적혈구 증가, 빈혈, 적혈구 감소, 헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소, 혈소판 증가, 혈소판 감소, 무정형 림프구 |
| 그 외 | 전신권태, 목마름, 허약한 느낌, <부중>, <물 중독>, <탈모> | 발한, 발열, 체중증가, 체중감소, 가슴통증, 기침, 다음, 안면 부종, 흡인성 폐렴, 저체온, CK(CPK) 상승, 트리글리세라이드 증가, 혈중 콜레스테롤 상승, 혈중 인슐린 증가, 혈중 인지질 증가, 혈당 증가, BUN증가, 혈중 총단백질 감소, 혈중 칼륨 증가, 혈중 칼륨 감소, 혈중 나트륨 감소, 뇨단백질 양성, 뇨 유로빌린 양성, 뇨당 양성 |

- 1) : 만약 비정상이 관찰될 경우, 약물 중단과 같은 적절한 조치가 이루어져야 한다.
 - 2) : 이 약을 투여받는 환자의 상태는 주의깊게 관찰되어야 한다.
 - 3) : 명시된 증상들 중 한가지라도 나타나면, 용량을 줄이거나 항과킨슨약을 복용하는 것과 같은 적절한 조치가 이루어져야 한다.
- (4) 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함, 빈도불명)이 나타날 수 있다.

5. 일반적인 주의

- (1) 졸음, 주의력 · 집중력 · 반사운동능력 등의 저하가 발생하는 경우가 있으므로, 이 약을 투여 중인 환자가 자동차 운전 등과 같은 위험한 기계를 조작할 때에는 주의해야 한다.
- (2) 흥분, 과대성, 적개심과 같은 정신분열증의 증상을 악화 시킬 가능성이 있으므로, 이 약을 복용한 환자들의 상태를 주의깊게 관찰해야 한다. 만약 이러한 증상이 악화되면, 대체요법 같은 적절한 조치가 이루어져야 한다.
- (3) 이 약은 간효소에 의해 즉시 대사되고, 약물 투여 후 혈중 농도가 급격하게 상승할 우려가 있으므로, CYP3A4를 강하게 억제하는 약제(아졸계 항진균제 또는 HIV protease 억제제)를 투여받는 환자에게는 투여하지 않는다(약물상호작용 참고). 간장애 환자(신중투여 참고), 노인 환자(노인에 대한 투여 참고), CYP3A4를 억제하는 약물을 투여받는 환자들은 혈중 약물의 농도가 상승할 가능성이 있으므로 신중하게 투여하고 주의깊게 모니터링 한다.
- (4) 이 약의 투여에 의한 혈당수치의 상승이 나타날 수 있고, 또한 유사한 약물의 투여에 의해 고혈당과 당뇨병이 악화되어 당뇨병성 케토산증 또는 당뇨병성 혼수에 이르는 일이 있다는 보고가 있다. 이에 따라, 이 약을 투여한 환자의 목마름, 다음, 다뇨, 빈뇨와 같은 증상에 대한 환자의 상태를 주의깊게 모니터링 한다. 특히, 당뇨병, 당뇨병 병력, 당뇨병에 대한 위험인자를 가진 환자들에 대해서는 혈당측정을 병행하면서 주의깊게 관찰 한다. [“신중투여, 본 약제와 비슷한 약물들(유사약)에서의 이상반응” 참고]
- (5) 투여하기 전에, 환자와 환자의 가족들에게 위의 (4)에 서술된 이상반응의 가능성을 충분히 설명해야 한다. 목마름, 다음, 다뇨, 빈뇨증과 같은 비정상적인 징후나 증상들에 대

한 주의를 기울이도록 환자에게 권고해야 하며, 만일 이러한 징후나 증상들이 악화된다면, 복용을 중단하고 의사와 상담하도록 지시해야 한다. [“신중투여, 유사약물에서의 중요한 이상반응”항 참고]

(6) 이 약은 공복시 투여하는 경우 식후 투여와 비교하여 흡수가 저하되어 작용이 줄거나 약해질 우려가 있다. 또한 공복시 투여를 시작하여 식후 투여로 바꾸었을 경우에는 혈중 농도가 큰 폭으로 상승할 우려가 있다. 따라서 이 약은 반드시 식후에 복용하도록 한다.

6. 약물 상호작용

이 약은 주로 약물 대사효소 CYP3A4에 의해 대사된다.

(1) 병용투여 금기

| 약물명 | 징후, 증상, 치료 | 기전과 위험 요인 |
|--|-------------------------------------|---|
| 아드레날린 | 심각한 혈압강하를 일으킬 수도 있는 아드레날린의 역전 효과 | 아드레날린은 아드레날린작용의 α -와 β -수용체 자극제이며, 이 약에 의한 α -수용체 차단 때문에, 혈압강하 효과를 증대시키는 β -수용체 자극 효과가 우세하게 된다. |
| CYP3A4를 강하게 억제하는 약물: 아졸계 항진균제(외용제 제외) -케토코나졸(경구제) -이트라코나졸 -보리코나졸 -미코나졸 -플루코나졸 HIV 프로테아제 억제제: -리토나비어 -로피나비어/리토나비어 -넬피나비어 -사퀴나비어 -다루나비어 -아타자나비어 코비시스타트 | 이 약의 혈중 약물 농도를 증가시켜 작용을 증대시킬 수도 있다. | 이 약의 주요 대사효소인 CYP3A4가 억제되어 경구클리어런스의 감소를 일으킬 수도 있다. 외국의 자료에 따르면, 케토코나졸과의 병용은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 17배와 13배 상승시켰다 |

(2) 병용투여시 주의

| 약물명 | 징후, 증상, 치료 | 기전과 위험 요인 |
|----------------------------------|---|--|
| 중추신경억제제 -알코올 | 두 약물의 작용이 모두 증대될 수도 있기 때문에, 병용약물을 감량하는 등 신중하게 투여한다. | 중추신경계에 대한 이 약과 병용약물들의 진정효과에 의한다. |
| 도파민성 제제 -레보도파 제제 -브로모크립틴 등 | 약물의 작용이 감소하거나 약해질 수 있다. | 이 약은 도파민수용체를 차단하여 도파민성 신경들에 대한 길항적 효과를 나타낼 수 있다. |
| 혈압강하제 | 혈압강하작용이 증대될 수도 있다. | 이 약 및 혈압강하제의 혈압강하작 |

| | | |
|---|---|---|
| | | 용에 의한다. |
| 에리스로마이신 | 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증강하는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하여 필요에 따라 감량하는 등 신중하게 투여한다. | 이 약의 주대사효소인 CYP3A4가 저해되어 경구클리어런스 감소를 유도할 수 있다. 외국의 연구에 따르면, 에리스로마이신과의 병용은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 2.7배와 2.4배로 상승시켰다. |
| 자몽 주스 | 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증강하는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하여 필요에 따라 감량하는 등 신중하게 투여한다. | 이 약의 주대사효소인 CYP3A4가 저해되어 경구클리어런스 감소를 유도할 수 있다. 외국의 연구에 따르면, 자몽 주스와의 병용은 이 약의 AUC와 Cmax를 1.8배 상승시켰다. |
| CYP3A4억제제 -클래리스로마이신 -싸이크로스포린 -딜티아젬 등 | 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증강하는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하여 필요에 따라 감량하는 등 신중하게 투여한다. | 이 약의 주요 대사효소인 CYP3A4가 억제되어, 경구클리어런스를 감소시킬 수도 있다. |
| CYP3A4유도제 -페니토인 -카르바마제핀 -바비트레이트 -리팜피신 등 | 이 약의 혈중 농도가 저하되어 작용이 약해질 수 있다. | 이 약의 주대사효소인 CYP3A4가 유도되어 경구클리어런스를 상승시킬 수도 있다. |

7. 고령자에 대한 투여

추체외로 증상과 같은 이상반응이 나타나기 쉽고 대체로 신체 기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여하고 주의깊게 모니터링한다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 떨림, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서 치료 요하였다. 그러므로 임부에게 이 약의 사용은 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다. [임산부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.]

(2) 이 약을 투여하는 동안 수유는 중단해야 한다.[랫드를 이용한 동물시험에서 이 약이 유즙으로 분비되는 것이 밝혀졌다.]

9. 소아에 대한 투여

저체중 신생아, 신생아, 영아, 유아, 또는 소아에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. [임상적 경험이 없다.]

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 9개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 블로난세린

* 주성분 제조원: Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. Suzuka Plant 1450,
Yasuzuka-cho, Suzuka-city, Mie 513-0818, 일본

- DMF 등록번호: 2487-1-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토

- 제출(사전검토-기타)

* (질의사항) 문헌자료를 근거로 치료용량범위 내에서 유효성분 블로난세린의 선형 소실 약물동태를 입증할 수 있는지의 가능 여부

* (회신사항) 제출된 자료는 동 품목의 블로난세린의 치료용량 범위 내(4~8mg)에서 선형소실 약물동태를 입증하는 자료로서 타당함

- 관련 : 의약품심사조정과-4990호(2014.10.06.)

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 함량만의 증감

| 구분 | 제출자료 | | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|------|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2 | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | 1 | 가 | 나 | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| 제출범위 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | - |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | - |

면제여부 : 주4에 의해 비교용출시험자료로 4, 5, 6 면제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 2009년 8월 26일에 제조품목허가를 득한 로나센정2밀리그램/4밀리그램은 “블로난세린”을 주성분으로 하는 제제로서, 강력한 D2 수용체 차단 작용 및 serotonin S2 수용체 차단작용을 통하여 정신분열증 치료제로 개발되었으며, 부작용을 나타내는 D1 및 adrenergic alpha 수용체에 대한 차단작용은 약하여 추체외로 증상, 과진정 등의 부작용 발현을 감소시키는 유용한 제제로 확인되었으며 물리화학적 성질 및 비임상 시험 자료를 통하여 안전성이 입증된 제제임.
- 로나센정은 일본 Sumitomo Dainippon Pharma사에서 1980년대 초에 새로운 정신병 치료 물질 개발을 위한 스크리닝을 대대적으로 시작하여 발명한 다양한 후보물질 중 기존 시판되고 있는 전형적인 정신병 치료제에 비해 낮은 추체외로 증상을 나타내고 다른 유의한 이상반응의 위험성이 없는 새로운 화합물인 cycloocta pyridine skeleton구조의 블로난세린이 선정되어 이의 약리학적 및 안전성 연구를 통해 그 효과와 안전성이 입증되었고, 다양한 임상시험을 통해 지난 2008년 1월 25일에 일본에서 전세계적으로 최초로 신약으로 허가를 득하여 현재까지 판매되고 있으며 2014년도 일본 의약품집에 로나센정 2mg, 4mg, 8mg 및 powder 2%가 수재되어 있음
- 현재 국내에서는 고함량제제인 8mg의 부재로 인해 유지용량(8~16mg/일)과 최대용량(24mg/일)을 복용하고 있는 환자의 경우 4mg 정제를 최대 6정까지 복용하게 되어 복용순응도에 좋지 않은 영향을 미치고 있음. 정신신경질환의 경우 복용순응도와 치료여부 사이에 밀접한 관련이 있다는 점을 고려했을 때, 이에 대한 대책이 시급하다고 판단하여 폐사에서는 로나센정8mg을 개발하게 되었음.
- 동 품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표1] II. 3. 함량만의 증감 및 주 4에 따라 환자의 복용순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량 범위 내에서 선형 소실 약물동태를 입증 후 비교용출시험자료가 타당하게 제출되었음.
- 허가사항은 다른 단위 함량의 기허가 품목과 외국의 최신 허가 사항 등을 참고하여 작성하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 로나센정8밀리그램(블로난세린)
- 신청사항
 - 효능효과 : 정신분열증
 - 용법용량 : 성인: 1회 4mg, 1일 2회 식후에 경구투여하며 천천히 증량한다. 유지용량으로서 1일 8~16mg을 1일 2회, 식후 분할투여한다.
이 약의 흡수는 식사의 영향을 받기 쉬우므로 반드시 식후에 복용하도록 한다. 투여량은 최소 필요량이 되도록 환자마다 신중하게 관찰하며 조절하고, 1일 최대용량으로 24mg을 넘지 않도록 한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 강력한 D2와 5-HT2 차단제
- 국내·외 개발현황에 관한 자료
 - 2014년 일본의약품집 수재(로나센정 2, 4, 8mg, 2% 산제)

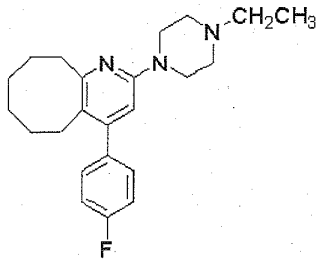
- 일본, 로나센정 2, 4mg, 2% 산제, Sumitomo Dinippon pharma('08.01. 허가)
- 일본, 로나센정 8mg, Sumitomo Dinippon pharma('12.03. 허가)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Blonanserin
- 분자식: C₂₃H₃₀N₃ : 367.50



2.1.2 원료의약품 시험항목

| | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|
| ■ 정상 | ■ 확인시험 | ■ 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 | ■ 용점 | <input type="checkbox"/> 기타) |
| ■ 순도시험 (| ■ 유연물질 | ■ 잔류용매시험 | ■ 중금속 | <input type="checkbox"/> 기타) |
| ■ 건조감량/강열감량/수분 | ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 | | | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 | <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 정량법 | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 | |

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| ■ 정상 | ■ 확인시험 | <input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input type="checkbox"/> 순도시험 (| <input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) | <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 |
| ■ 함량시험 | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 | |
| 제제시험 | | |
| ■ 봉해/용출시험 | ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 | <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 |
| <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 | <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 | <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 |
| <input type="checkbox"/> 점착력시험 | <input type="checkbox"/> 형상시험 | |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항
 - 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 12개월
- 제출자료
 - 용기형태 : HDPE병, PTP(PVC + aluminum foil)

| 시험명 | 온도 (°C) | 습도 (%RH) | 배치No | 보존형태 | 보존기간 | 결과 |
|-----|---------|----------|-------|------|--------------|-----------------------------------|
| 장기 | 25 | 60 | 14001 | PE병 | 0, 3, 6개월 | 기준에 적합함 |
| 가속 | 40 | 75 | 14002 | | 0, 2, 4, 6개월 | 기준에 적합하며, 유의적 변화 없음 용출 감소경향 있음 |
| | | | 14003 | | | |

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 6개월, 가속 6개월 안정성 자료를 제출하였으나, 가속 용출값의 감소경향이 3배치 중 2배치에서 약 6~8%로 나타났으며, 장기안정성 결과에 통계분석이 수행되지 않음
 - 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시)에 따라, 장기 안정성시험 수행기간의 2배를 넘지 않는 기간에서 1.5배(9개월) 까지 인정함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기허가 저함량 제제와의 비교용출시험자료 제출
 - 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료
 - 사전검토 결과 통지서 제출(관련 : 의약품심사조정과-4990호(2014.10.06.))
 - 2) 비교용출시험자료
 - 시험약 로나센정8밀리그램(부광약품주)은 대조약 로나센정4밀리그램(부광약품주)과의 기준 및 시험

방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출(블로난세린 2, 4밀리그램, 부광약품(주))