

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2015 년 3 월 27 일

담당자	연구관	연구관	과 장
주정훈	강주혜	박재현	최기환

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	아주약품(주) 명문제약(주) 에스케이케미칼(주) 제일약품(주) 대원제약(주)	② 문서번호	20140202220 20140201631 20140202018 20140202398 20140202092(2014.11.21.)										
③ 제 품 명	엑손SR정(에페리손염산염) 에페신SR정(에페리손염산염) 엑소닌CR서방정(에페리손염산염) 에페리날서방정(에페리손염산염) 네렉손서방정(에페리손염산염)	④ 구분	<input checked="" type="checkbox"/> 의약품 <input type="checkbox"/> 의약외품 <input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조판매 <input checked="" type="checkbox"/> 122(골격근이완제)										
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(207.0mg) 중 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 45%;">원료명</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 10%;">단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>에페리손염산염</td> <td>별규</td> <td>75.0</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	규격	분량	단위	주성분	에페리손염산염	별규	75.0	밀리그램
배합 목적	원료명	규격	분량	단위									
주성분	에페리손염산염	별규	75.0	밀리그램									
⑥ 성 상	흰색 내지 거의 흰색의 원형 서방성 필름코팅정												
⑦ 신청효능·효과	근골격계질환에 수반하는 동통성 근육연축 : 경건완중후군, 건관절주위염, 요통												
⑧ 신청용법·용량	이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다. 성인 : 1일 2회, 1회 1정(에페리손염산염으로서 75mg) 식후 경구 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.												
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월												
⑩ 기원 및 개발 경위	복약순응도 증진을 위한 서방정 개발												
⑪ 약리작용기전	centrally acting skeletal muscle relaxant												
⑫ 국내외 사용현황	<국내> - 류렉스정(에페리손염산염)(초당약품공업(주), '89.05.22 허가) → 당의정 ※ '90.02.06 제품명칭 변경: 미오날정→류렉스정												

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

	<ul style="list-style-type: none"> - 미오날정(씨제이헬스케어(주), '06.5.11 허가) → 필름코팅정 ※ 엘지미오날정('92.9.18 허가 → '06.5.11 취하)을 양도양수한 품목임 - 뮤렉스과립(초당약품공업(주), '01.10.13 허가) → 과립 <p><국외></p> <ul style="list-style-type: none"> - 일본: Myonal정 50mg, Myonal과립 10%('83.2 허가) - 이탈리아의약품집: Myonal 100mg(Eisai), Expose 100mg compresse rivestite con film(Alfa Wassermann) - 마틴달: 일본, 이탈리아, 중국, 인도네시아, 말레이시아, 필리핀, 싱가포르, 태국
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>약사법 제31조 의약품등의 안전에 관한 규칙 제4조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제3조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제27조제1항, [별표 1] 자료제출의약품</p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p>
<p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

붙임 1. 시정사항

1. 사용기간 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 저장방법 및 사용(유효)기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증 환자
- 2) 중증의 근무력증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 약물과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 간장애 환자(간기능을 악화시킬 수 있다)

3. 이상반응

3.1 에페리손염산염 일반정에서 보고된 이상반응

- 1) 속 및 아나필락시양 반응 : 드물게 속 및 아나필락시양 반응을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 증상(예 : 발적, 가려움, 두드러기, 부종, 호흡곤란 등) 이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 2) 중독성표피괴사용해(리엘증후군) 및 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) : 에페리손염산염은 중독성표피괴사용해 및 피부점막안증후군 등 심각한 피부 이상을 유발할 수 있기 때문에, 발열, 홍반, 물집, 가려움, 안구 충혈, 구내염 등의 증상이 나타나는지 잘 관찰하여야 하고, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 3) 다른 이상반응

	때때로(0.1~5%미만)	드물게(0.1%미만)	빈도불명
간장 ¹⁾		ALT, AST, ALP 상승	
신장 ¹⁾		단백뇨, BUN의 상승	
혈액 ¹⁾		빈혈	
과민증 ²⁾	발진	가려움	다형삼출성 홍반
정신신경계	불면, 졸음, 두통, 사지마비	몸의 굳어짐, 사지떨림	
소화기계	구역, 구토, 식욕부진, 위부불쾌감, 구갈, 변비,	복부팽만감, 구내염	

	설사, 복통		
비뇨기계		요폐, 요실금, 잔뇨감	
전신증상	무력감, 비틀거림, 전신권태감	어지러움, 근긴장저하	
기타	안면홍조	발한, 부종, 가슴두근거림	딸꾹질

- 1) 관찰을 충분히 하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 2) 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중지한다.

3.2 에페리손염산염 서방정의 이상반응

급성 요통을 동반한 근골격계 근육연축 증상이 있는 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군 임상시험(n=238)에서, 총 12명에서 이상반응이 발생하였고, 발현율은 시험군(서방정)에서 5.26% (6/114명, 6건), 대조군(일반정)은 4.84% (6/124명, 6건)로 조사되었다. 시험군과 대조군 모두에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 임상약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 1.75% (2/114명, 2건), 대조군은 0.81% (1/124명, 1건)로 조사되었다.

2% 이상의 발현빈도를 나타낸 이상반응은 어지러움(2.63%) 뿐이었다.

임상시험 중 이 약 투여군 및 대조군에서 보고된 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다.

<이상반응 종류별 발현 현황>

	시험군(n=114)			대조군(n=124)		
	에페리손염산염 서방정			에페리손염산염 일반정		
	발현율		발현건수	발현율		발현건수
	n	(%)	n	n	(%)	n
신경계 장애						
어지러움	3	(2.63)	3	2	(1.61)	2
두통	0	(0.00)	0	1	(0.81)	1
졸음	0	(0.00)	0	1	(0.81)	1
소화기계						
소화불량	2	(1.75)	2	1	(0.81)	1
설사	1	(0.88)	1	1	(0.81)	1
1	1	(0.88)	1	0	(0.00)	0
감염 및 침입						
비인두염	0	(0.00)	0	2	(1.61)	2
상기도 감염	0	(0.00)	0	1	(0.81)	1
1	0	(0.00)	1	1	(0.81)	1
일반장애 및 투여부위 상태						
국소부종	1	(0.88)	1	0	(0.00)	0
1	1	(0.88)	1	0	(0.00)	0

손상, 중독, 절차상 합병증	0	(0.00)	0	1	(0.81)	1
인대 염좌	0	(0.00)	0	1	(0.81)	1

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여중에 무력감, 비틀거림, 졸음 등이 나타날 수 있으므로, 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.
- 2) 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 등의 저하가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

5. 상호작용

이 약의 유사약물인 염산톨페리손과 메토카르바몰을 병용시 시조절장애가 나타났다는 보고가 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 2) 수유부에는 투여를 피하는 것이 바람직하나 부득이하게 투여할 경우에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다. 끝.

붙임2. 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; 의약품의 품목허가·신고심사규정 [별표 1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여 경로)>

구분 \ 제출자료	자료번호																			
	1	2		3		4				5				6		7	8	비고		
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
제출범위	○	품질	품질	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	△	-	○	×	○	○	주8
제출여부	○	품질	품질	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	○	

○ 검토 자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

- 엑손서방정(에페리손염산염 75mg)은 이미 허가받은 에페리손일반정(에페리손염산염 50mg)과 유효 성분은 동일하나 투여횟수를 줄이고 약효를 지속함으로써 사용의 편리성을 제공하기 위해 제형, 함량 및 용법·용량이 달리 개발된 품목임
- 급성 요통환자를 대상으로 7일간 실시한 다기관, 무작위배정, 활성대조, 이중눈가림 3상 임상시험에서 근육이완효과(FFD, finger-to floor distance) 및 안전성을 평가한 결과, 에페리손서방정이 에페리손일반정에 비해 임상적으로 열등하지 않음이 입증됨

1. 기원 및 개발경위

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

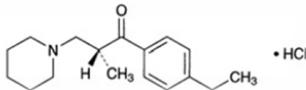
- 약리작용기전: centrally acting skeletal muscle relaxant
- 중추성 근이완제. 근신경계 질환 환자에서 근육 경련이나 경직 상태의 치료
- 운동신경에 직접 작용하여 활동전위를 과분극시켜 신경전달을 차단하고 근긴장을 완화시키며, 척수의 통각전달물질 중 하나인 substance P의 작용을 억제하여 통증 전달을 감소시켜 진통작용을 나타내며, Ca²⁺ 길항작용과 교감신경 흥분 억제작용으로 혈관을 확장, 근혈류 장애를 개선시켜 근 경축 상태로의 진행을 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- 신정품목(엑손서방정)은 에페리손염산염을 주성분으로 한 중추성 골격근 이완제로써, (주)네비팜에서 연구를 진행하였고, 아주약품(주)을 비롯한 대원제약(주), 명문제약(주), 제일약품(주), SK케미칼(주)이 공동으로 개발한 제품임
- 1983년 일본 에자이사에서 미오날정(1회 50mg, 1일 3회 투여)으로 시판허가 후 근골격계질환에 수반하는 동통성 근육연축과 신경계질환에 의한 경직성 마비 등의 근육긴장증상을 개선하는데 사용
- 속방성제제(1일 3회 요법)를 1일 2회 투여요법으로 투여횟수를 줄이고 약효를 지속함으로써 환자에게 사용의 편리성을 제공하기 위한 목적으로 서방성제제를 개발하였음

2. 구조결정·물리화학적 성질

- 엑손서방정(에페리손염산염)
- 구조식, 분자식: C₁₇H₂₅NO·HCl(m.w. 295.85)



((2RS)-1-(4-Ethylphenyl)-2-methyl-3-piperidin-1-ylpropan-1-one monohydrochloride)

3. 안정성시험자료

- 제출자료 : 장기보존(25℃/60%) 12개월, 가속(40℃/75%) 6개월
- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
*직접포장용기 재질 : 병포장(HDPE)
- 검토의견 : 제출된 근거자료에 따라 '제조일로부터 24개월'로 사용기간을 시정함

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요

• 약리작용시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #	GLP 준수
약물동태 시험	비글견 수컷 12마리 (군당 6마리)	경구	1일	* 비글견에 에페리손염산염 서방정 75mg과 미오날정 50mg을 각각 2정씩 2기에 걸쳐 단회 경구투여. 각 시간대별로 채혈하여 혈장중 약물 농도 측정 * 채혈시간 - 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12h * PK 분석: Phoenix Winnolin 6.1, LC-MS/MS	12-DK-22 9N	

5.2. 약리에 대한 심사자의견

- 에페리손염산염서방정 75mg, 2정과 미오날정 50mg, 2정을 각 군당 6마리의 수컷 비글견에 물 30ml과 함께 경구투여(2군, 2기 교차투여)하여 약동학 분석 결과, Tmax 및 MRT(평균체류시간)가 연장되었음.
- 시험물질인 에페리손염산염 서방정 75mg은 대조약물인 미오날정 50mg에 비하여 약물의 흡수 및 생체이용률에 있어서는 다소 높았으며, 반면 투여 후 혈장 중 최고농도 값은 다소 낮게 나타났으나 두 파라미터 모두 큰 차이를 나타내지는 않음
- 시험물질인 에페리손염산염 서방정 75mg은 대조약물인 미오날정 50mg에 비하여 약물의 흡수 및 생체이용률에 있어서는 다소 높았으며, 반면 투여 후 혈장 중 최고 농도값은 다소 낮게 나타났으나 두 파라미터 모두 큰 차이를 나타내지는 않았음. 또한 평균 혈장 중 에페리손의 농도-시간 곡선, Tmax, MRT 등을 종합적으로 고려하였을 때, 시험물질인 에페리손염산염 서방정 75mg은 전형적인 서방형 제제의 약물동태를 나타내는 것으로 판단됨.
- 시험물질의 투여로부터 기인되는 이상반응은 나타나지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

6.2 임상시험

- 요약표
- 1상 2편

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
생물약제학 시험							
1상	NVP-E	미오날정 vs	공개	건강한 성인	- 대조약:	5일	<약동학>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
	PT-PK-01	에페리손염산염 서방정 의 단회 및 반복투여 시 PK	단일기관 무작위 단회 및 반복투여 교차	남성 25명	미오날정 1일 3회, 5일 반복 - 시험약: 에페리손염산염 서방정 1일 2회, 5일 반복 * 휴약기: 10일 * 채혈: 1, 5, 15, 19일		· 단회투여 후 C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} T_{max} $t_{1/2}$ · 반복투여 후 $C_{ss,max}$, AUC_{tau} $C_{ss,min}$, AUC_{inf} $T_{ss,max}$ $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응 등
1상	NVP-EPT-PK-02	식이영향 평가	공개 단일기관 무작위 단회투여 교차	건강한 성인 남성 27명	에페리손염산염서방정 75mg 단회. 공복 vs 고지방식이 * 휴약기: 7일	단회	<약동학> C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} T_{max} $t_{1/2}$ <안전성> 이상반응 등

- 3상 1편

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
안전성·유효성시험							
3상	DW-10 30_301	에페리손염산염 서방정 vs 미오날정 유효성 및 안전성 비교	이중눈가림 다기관 무작위 활성대조 평행군	▶ 급성 요통환자 대상 ▶ 무작위 배정시 통증 VAS ≥ 40 mm ▶ 계획: 238명(군당 119명)	- 시험약: 1일 2회 1회 1정 - 대조군 : 1일 3회 1회 1정 - 구제약: 타이레놀(아세트아미노펜 650mg) <피험자수> 무작위배정: 241명 - 안전성: 238 - FA: 238명(시험군114, 대조군124) - PP: 230명(시험군113, 대조군117)	7일	<유효성> - 1차: 7일째 FFD 변화 - 2차: VAS, ODI, PGA <안전성> 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사

6.3 검토의견

- 임상 1상 NVP-EPT-PK-01 시험이 시험약의 약동학적 특성을 확인하기 위한 탐색적인 시험이었으나, 통계적인 검토를 병행하여 수행하였고, 그 결과, 단회투여 시, 시험약과 대조약의 약동학적 평가변수 통계분석 결과, 로그변환한 AUC_{last} 및 C_{max} 의 90% 신뢰구간은 동등성의 기준이 되는 $\log 0.8$ - $\log 1.25$ 범위를 벗어나 1차 평가변수인 AUC_{last} 및 C_{max} 에 있어서 시험약과 대조약의 약동학적 동등성이 확인되지 않음. 반복투여 시, 시험약과 대조약의 약동학적 평가변수 통계분석

결과, 로그변환한 AUCtau 및 $C_{ss,max}$ 의 90% 신뢰구간은 log 0.8 에서 log 1.25 범위를 벗어남

- 임상 1상 NVP-EPT-PK-02 시험의 약동학적 평가변수 통계분석 결과, 로그변환한 AUClast 및 C_{max} 의 90% 신뢰구간은 log 0.8 - log 1.25 범위를 벗어나 시험약은 1차 평가변수인 AUClast 및 C_{max} 에 있어 음식물의 영향을 배제할 수 없으나, 약동학적 평가변수에 대해 치료군간(식후 투여군과 공복 투여군) 통계분석(정규성 검정 후 모수적 또는 비모수적 방법을 이용)을 실시한 결과, 치료군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않음.
- 임상 3상 DW-1030_301 시험 결과 급성 요통 환자에게 근육이완 효과를 목적으로 DW-1030(시험약)을 투여하였을 때, 미오날정(에페리손염산염)과 비교하여 열등하지 않은 것이 입증되었으며, 안전성에도 특이사항은 발견되지 않음. 중대한 이상반응은 보고되지 않았으며, 보고된 이상반응 모두 mild 하였음. 임상병리 검사나 활력 징후에서 변화량이 통계적으로 유의한 항목이 있었으나, 정상 범위 이내의 변화로 임상적 유의성은 없었음.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교자료

- 미오날정 vs 엑손서방정(개발품목)