

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 11월 2일

담당자	연구관	과 장
엄소영	정주연	박상애

① 신청자	(주)한국파마
② 접수번호	20160052269(2016.3.16.)
③ 제품명	파마날트렉손정50밀리그램(날트렉손염산염)
④ 원료약품 분량	1정 (310.0밀리그램) 중 날트렉손염산염(USP) 50.0밀리그램
⑤ 효능·효과	적정 관리 프로그램과 병행하여 알코올 의존성 치료 및 외인성 아편류의 효과 차단
⑥ 용법·용량	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 순응도 가 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 안된다. 단, 날록손 유발검사는 24시간 후 재개할 수 있다. 3) 치료는 신중히 시작해야 하고 서서히 증량하며 투여하여야 한다. 초회용량은 25 mg이다. 이후 한시간동안 관찰한 후 금단증상이 나타나지 않는다면 1일용량(50 mg)의 나머지(25 mg)를 투여할 수 있다. 4) 1일 1회 50 mg 투여로 정맥투여된 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, 남
--	--

	아있는 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 재 실시한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광, 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑧ 관련조항	· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 제일약품(주), 레비아정(날트렉손염산염))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 날트렉손염산염: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표2]고가의약품_113 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)한국파마 파마날트렉손정50밀리그램(날트렉손염산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 제일약품(주) 레비아정(날트렉손염산염)과 생물학적동등성을 입증하였음

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 파마날트렉손정50밀리그램((주)한국파마)과 대조약 레비아정(제일약품(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 날트렉손을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 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(주))	22.86±12.17	9.998±6.125	0.75 (0.50~4.00)	2.32±1.30
시험약	파마날트렉손정50밀리그램 ((주)한국파마)	21.09±10.39	9.540±4.129	0.75 (0.75~2.00)	2.35±1.03
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8807 ~ log 1.0058	log 0.8847 ~ log 1.1020	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=31)

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