

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■ 최초, □ 변경)

2013년 6월 19일

담당자	연구관	과 장
서현옥	임화경	손수정

종류1) : 안전성유효성심사(허가신청)

①회 사 명	한국메나리니(주)	②문서번호	20120061443, 20120061454, 20120061466, 20120061472
③제 품 명	앱스트랄설하정100,200,300,400마 이크로그램(펜타닐스트르산염)	④구분	의약품, 수입, 마약류 821(합성마약)
⑤원료약품분량	이 약 1정(70.0mg) 중 □ 앱스트랄설하정100마이크로그램 : 주성분 펜타닐스트르산염 (EP) 157.1마이크로그램(펜타닐로서 100mcg) □ 앱스트랄설하정200마이크로그램 : 주성분 펜타닐스트르산염 (EP) 314.2마이크로그램(펜타닐로서 200mcg) □ 앱스트랄설하정300마이크로그램 : 주성분 펜타닐스트르산염 (EP) 471.3마이크로그램(펜타닐로서 300mcg) □ 앱스트랄설하정400마이크로그램 : 주성분 펜타닐스트르산염 (EP) 628.4마이크로그램(펜타닐로서 400mcg)		
⑥성 상	·앱스트랄설하정100마이크로그램: 흰색의 원형 정제 ·앱스트랄설하정200마이크로그램: 흰색의 타원형 정제 ·앱스트랄설하정300마이크로그램: 흰색의 삼각형 정제 ·앱스트랄설하정400마이크로그램: 흰색의 다이아몬드형 정제		
⑦신청효능·효과	만18세이상 성인 : 현재 지속성통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증		
⑧신청용법·용량	[용법] 블리스터로부터 Abstral정을 꺼낸 후 혀 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 마시지 않도록 한다. 입이 마른 환자의 경우 정제 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다. [용량]		

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

1.투여 시작

암성 돌발성 통증 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100 μ g이다. PK 특성이 나 개인차가 있으므로 다른 Fentanyl 제제를 투여받던 환자라도 초기용량은 100 μ g이어야한다. Abstral은 다른 Fentanyl 제제와 동일함량이라도 흡수가 동등하지 않으므로 동일용량으로의 전환은 안된다.

2.통증 1회 발생 시의 재투여

만일 15분에서 30분 안에 적절한 진통효과를 얻지 못하였을 경우, 두번째 용량을 투여 받을 수 있다. 한 번의 돌발성통증에 대해 2회 투여를 초과하지 않도록 한다.

또 다른 돌발성통증에의 Abstral 투여는 최소 2시간 이후 이어야한다.

3.용량의 증량

초기용량인 100 μ g으로 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 적절한 진통효과를 얻기 위해 100 μ g 단위로 400 μ g까지 증량할 수 있으며, 이로써 충분하지 않으면 각각 600 μ g, 800 μ g이 다음 용량이다. 만일 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 30분 후 재투여할 수 있다.

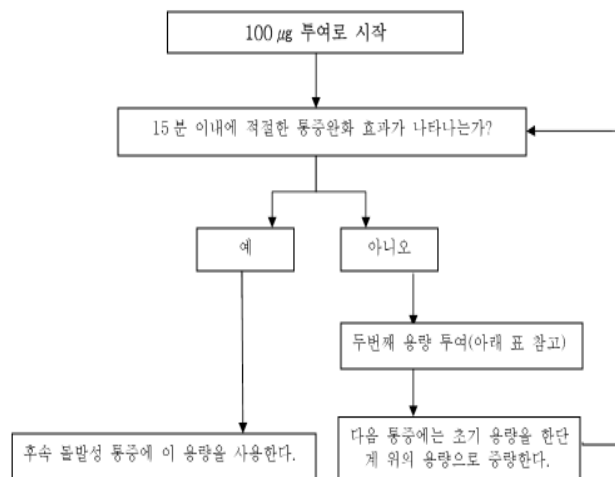
일단, 환자 개인에게 적절한 용량이 설정되면 설정된 용량으로 하나의 정제를 투여하도록 하여야 하며 적절한 진통효과를 얻지 못하면 30분 후 재투여를 할 수 있다. 그러나, 한 번의 돌발성통증에 2회 투여를 초과하지 않도록 하여야하며 또 다른 돌발성 통증에의 투여 시는 최소 2시간이후 투여한다.

4. 1일 제한량

하루 4번이상의 돌발성통증이 발생할 경우 지속적인 암성 통증에 사용되는 장시간 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조절 해야 한다.

Abstral의 투여는 1일 4번 이하로 제한되어야 한다.

초기 용량 설정 과정



돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량(μ g)	초기 복용 15~30분 후, 추가 복용할 용량(μ g)
100	100
200	100

	<table border="1"> <tr><td>300</td><td>100</td></tr> <tr><td>400</td><td>200</td></tr> <tr><td>600</td><td>200</td></tr> <tr><td>800</td><td>-</td></tr> </table>	300	100	400	200	600	200	800	-
300	100								
400	200								
600	200								
800	-								
	5. 복용의 중단 더 이상 진통제 치료가 필요하지 않은 경우, 중단에 따른 효과를 줄이기 위해 이 약은 점차적으로 감량되어야 한다. 돌발성 통증은 더 이상 없으며, 지속적 통증에 대해 만성적 진통제 치료를 계속 받는 환자는 즉시 중단이 가능하다.								
⑨신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 25℃ 이하보관 제조일로부터 36개월								
⑩기원 및 개발경위	액틱 구강정을 설하정으로 개발하여 용법용량 개선								
⑪약리작용기전	마약성 진통제								
⑫국내외 사용현황	<펜타닐 제제 국내 허가사항> ·주사제: 명문구연산펜타린주사(명문제약(주), 1986.9.17) ·패치제: - 펜타스패취50, 25μg/h(하나제약(주), 1999.6.29) - 듀로제식디트랜스패취50, 25μg/h(2004.12.27), 12μg/h((주)한국얀센, 2005.11.10) ·구강정: 액틱구강정200, 400, 600, 800, 1200, 1600μg(현대약품(주) 2006.5.24) <펜타닐 제제 국외 허가사항> ·구강정 - UK: Actiq 200, 400, 600, 800, 1200, 1600μg(2002.8.10) - FDA: Actiq oral transmucosal lozenge,CII 200, 400, 600, 800, 1200, 1600μg(1968) ·설하정 - UK: Abstral Sublingual Tablet 100, 200, 300, 400, 600, 800μg(2008.9.19) - FDA: Abstral Sublingual Tablet 100, 200, 300, 400, 600, 800μg(2011.1.7)								
⑬관련조항	·의약품의 품목허가신고심사규정 2011-82(2011.12.30). 제2조제8호 ·동 규정 [별표1] II.자료제출의약품 중 '3. 유효성분의 함량증감', '5. 새로운 용법용량' 및 '7. 새로운 제형'								
⑭검토결과	시정적합								
<참고사항> 붙임 1. 시정사항 2. 안전성 유효성 검토 요약									

<붙임1> 시정사항 - 앱스트랄설하정100,200,300,400마이크로그램(펜타닐시트르산염), 한국메나리니(주)

의약품의 품목허가·신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30)에 따라 효능 효과, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

- 다 음 -

○ 용법용량

[용법]

블리스터로부터 이 약을 꺼낸 후 허 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야 한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 음료를 마시지 않도록 한다. 입이 마른 환자의 경우 정제 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다.

[용량]

환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 반드시 설정해야 한다.

1) 용량 적정

1. 투여 시작

암성 돌발성 통증 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100 μ g이다. 약동학적 특성이나 개인차가 있으므로 다른 펜타닐 제제를 투여받던 환자라도 초기용량은 100 μ g으로 한다.

* 흡수패턴이 다르기 때문에 다른 펜타닐제제에서 이 약으로 변경할 경우, 함량을 1:1비율로 변경해서는 안 되며, 아래의 용량 적정을 따라야 한다.

2. 통증 1회 발생시의 재투여

적절한 용량에 도달할 때까지는, 통증단회 발생시에 환자에게 이 약을 추가로 더 투여해야 할 필요성이 생길 수 있다.

만일 30분 안에 적절한 진통효과를 얻지 못하였을 경우, 두번째 용량을 투여 받을 수 있다.

한 번의 돌발성통증에 대해 2회 투여를 초과하지 않도록 한다. 또 다른 돌발성통증에 대한 이 약의 투여는 최소 2시간 이후 이어야한다.

3. 용량의 증량

초기용량인 100 μ g으로 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 적절한 진통효과를 얻기 위해 100 μ g 단위로 400 μ g까지 증량할 수 있으며, 이로써 충분하지 않으면 각각 600 μ g, 800 μ g이 다음 용량이다. 만일 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 30분 후 재투여할 수 있다.

용량 적정 중에는 100 μ g 또는 200 μ g정제를 이용할 수 있으나 동시에 4정을 초과해서 사용해서는 안된다.

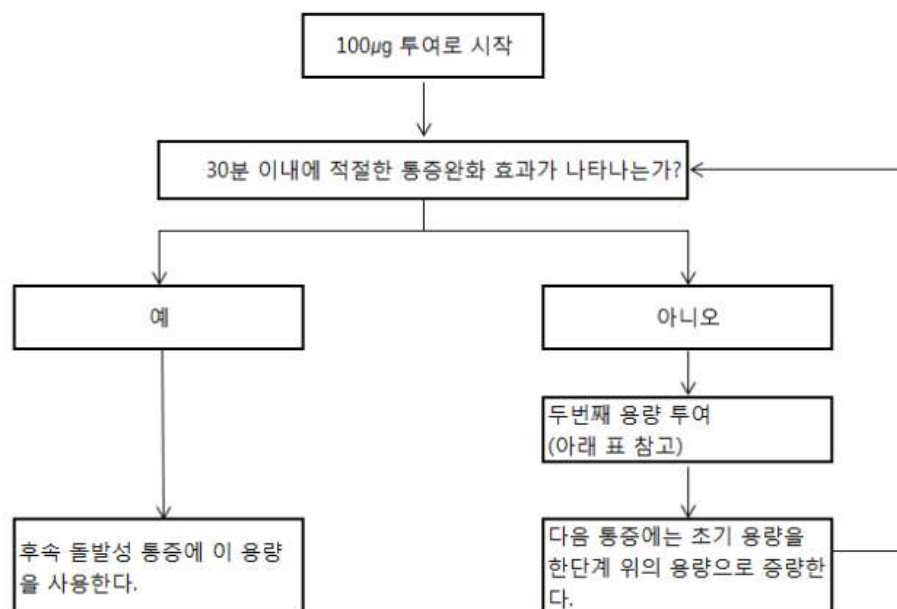
일단, 환자 개인에게 적절한 용량이 설정되면 설정된 용량으로 하나의 정제를 투여하도록 하여야 하며, 600 μg 및 800 μg 은 각각 300 μg 과 400 μg 을 2정 투여한다. 적절한 진통효과를 얻지 못하면 30분 후 재투여를 할 수 있다. 그러나, 한 번의 돌발성통증에 2회 투여를 초과하지 않도록 하여야하며 또 다른 돌발성 통증에의 투여 시는 최소 2시간 이후 투여한다.

4. 1일 제한량

1일 4회 이상의 돌발성통증이 발생할 경우 지속적인 암성 통증에 사용되는 장시간 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조절 해야 한다.

이 약의 투여는 1일 4회 이하로 제한되어야 한다.

초기 용량 설정 과정



돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량(μg)	초기 복용 30분 후, 추가 복용할 용량(μg)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

2) 용량 재조절

용량 조절된 이 약의 반응에 현저한 변화가 있을 경우 최적 용량을 확인하기 위한 용량조절이 필요할 수 있다. 만약 4일 연속된 어떤 기간 동안 4회 이상의 돌발성 통증을 경험한 경우 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량을 재평가 해야 한다. 또한, 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량에 변화가 있는 경우에도 이 약의 용량을 재평가하고 재조절해야 한다.

3) 복용의 중단

더 이상 진통제 치료가 필요하지 않은 경우, 중단에 따른 효과를 줄이기 위해 이 약은 점차적으로 감량되어야 한다. 돌발성 통증은 더 이상 없으며, 지속적 통증에 대해 만성적 진통제 치료를 계속 받는 환자는 즉시 중단이 가능하다

○ 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 있는 환자는 적어도 모르핀 60mg/일, 적어도 경피흡수형 펜타닐 25 μ g/시간, 적어도 1일 옥시코돈 30mg, 적어도 1일 하이드로모르폰 경구제제 8mg 또는 1주일 이상의 동등 진통 용량의 다른 아편양 제제를 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 프로테아제 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 모니터 해야 한다. 타당한 경우, 이 약의 용량 조절이 고려되어야 한다.
- 6) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.
- 7) 아편양 제제 치료를 받을 때 발생할 수 있는 잠재적인 심각한 이상반응 때문에, 환자 및 이 약을 다루는 사람은 이 약의 바른 복용법의 중요성과 과량 복용에 따른 증상을 미리 잘 파악해야 한다.
- 8) 이 약의 치료를 시작하기 전에 지속적 통증을 통제하기 위하여 환자의 지속적 통증에 대한 아편양 제제의 치료 설정을 해두는 것은 중요하다.
- 9) 펜타닐과 같은 아편양 제제의 반복 투여에 있어서, 내약성과 물리적, 심리적 관계가 설정될 수

있다. 아편양 제제의 치료적 사용에 따르는 의존성 중독은 드물다.

- 10) 이 약의 치료 중단에 따른 눈에 띄는 효과는 없으나 중단에 따른 금단증상으로 불안, 떨림, 발한, 창백, 구역, 구토가 있을 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 펜타닐 또는 이 약의 구성 성분에 대한 불내성이나 과민증이 있는 환자
- 2) 아편양 제제에 내약성이 없는 환자(생명을 위협하는 호흡 저하 위험)
- 3) 아편양 제제를 만성적으로 복용하는 환자가 아닌 경우의 급성 통증 또는 수술 후 통증에 대한 투여

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 호흡억제환자

호흡저하는 이 약의 주성분인 펜타닐을 포함한 아편효능약의 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 된다.

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 CO₂ 정체는 아편양 제제의 진정 효과를 악화시킬 수 있다. 이는 진정효과를 가진 약물 및 아편양 제제의 과량투여를 유발하므로 특히 위험하다.

2) 만성 폐 질환 환자

강력한 아편양 제제는 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 CO₂ 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) 신장장애 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. 신장장애나 간장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 펜타닐의 간대사 및 신배설로 인하여 주의가 필요하다.

6) 혈량저하증과 저혈압을 지닌 환자

7) 구강질환 환자

구강 내 상처나 점막염이 있는 환자에서 연구된 바 없다. 이러한 환자에서 약의 전신노출 증가의 위험이 있으므로 용량 설정 시에 추가적인 주의가 요구된다.

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 통증에 서방형 모르핀, 서방형 옥시코돈 혹은 경피흡수 펜타닐과 같은 아편양 약물을 동시에 투여하고 있었다. 따라서, 이 약에 대한 이상반응만을 구분하여 기술할 수는 없다.

가장 흔하게 관찰된 이상반응은 아편양 제제의 전형적인 이상반응인 구역, 변비, 졸음, 두통이었다.

임상시험과 외국의 시판후 조사에서 관찰된 이상약물반응을 기관계와 빈도에 따라 정리하면 다음과 같다. 각각의 빈도에서는 중증도가 큰 순서대로 기술하였다.

	빈도			
	매우 흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, <1/100	빈도 불명
면역계 이상			과민반응	
대사 및 영양 이상			식욕부진 식욕감퇴	
정신계 이상			우울 편집증 혼돈 방향감각 상실 정신상태의 변화 불안 도취감 불쾌감 정서적 불안정 주의산만	
신경계 이상		어지러움 두통 졸음	건망증 이상후각 미각이상 진전 무기력 지각감퇴	

	빈도			
	매우 흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, <1/100	빈도 불명
			불면증 수면장애 시야흐림	
안구 이상			빈맥 서맥	
심장 이상			고혈압	
혈관 이상				
호흡기, 흉부, 종격 이상		호흡저하	인두 통증 인두 경직	
소화기계 이상	구역	구내염 구토 변비 구강건조	구강 궤양 잇몸 궤양 입술 궤양 위배출 장애 복부통증 소화불량 위 불쾌감 혀 이상 아프타구내염	혀부종*
피부 및 피하조직계 이상		다한증	피부병변 발진 알레르기성 가려움증 가려움증 식은땀 명	
근골격계 이상			관절통 근골격 경직 관절 경직	
생식기 이상			발기부전	
일반적 증상 및 투여부위		피로	약물 중단 증후군 허약 한기	
부상, 중독, 처치 합병증			우발적 과량투여	

* 시판후조사에서 관찰됨

5. 일반적 주의

- 1) 돌발성 통증 발생시 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100 μ g으로 해야 한다. 개개인의 환자는 충분한 진통 효과가 나타나는 동시에 이상반응을 최소화 할 수 있는 용량으로 조절을 받아야 한다.
- 2) 펜타닐은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구가 수행된 바는 없으나, 위험성이 있는 작업(예를 들어 자동차 운전 또는 기계 조작)을 수행하는데 필요한 정신적, 신체

적 기능을 저하시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 졸음이나 나른함 또는 흐리게 보이거나 겹쳐 보이는 시각 효과를 경험할 수 있으므로 기계 조작 또는 운전을 하지 말아야 함을 숙지하고 있어야 한다.

- 3) 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 기본적인, 만성적, 신경생물학적 질환이다. 이는 다음 중 하나 이상을 포함하는 행동에 의해 특징지어진다.: 약물 사용에 대한 조절 이상, 강박적인 사용, 피해에도 불구하고 지속된 사용, 갈망. 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.

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 처방수량, 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.

- 4) 만성 통증을 가진 환자는 자살 위험이 높을 수 있다.
- 5) 이 약의 투여는 환자의 반응에 의해 조절되어야 한다. 신체적 의존성, 그 자체는 만성통증을 가진 암환자를 치료할 때 대개 우려할 사항은 아니다. 내성 및 신체적 의존성에 대한 두려움이 통증을 적절히 경감시키는 용량의 투여를 방해해서는 안 된다. 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 투여함으로써 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.
- 6) 아편양 제제에 내약성이 있는 여성과 남성 암환자 모두에서 돌발성 암통증에 대해 연구가 되었다. 투여 요구량이나 관찰된 이상반응에서 임상적으로 의미 있는 성 차이가 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, 자몽주스, 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. 바르비튜레이트제, 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 모르핀 유도제(진통제, 진해제), 전신마취제, 골격근이완제, 진정작용이 있는 항우울제, 진정 작용이 있는 H1 항히스타민제, 바르비트루산제제, 항불안제(예를 들어 벤조디아제핀), 수면제, 정신병 치료제, 클로니딘 또는 그 관련물질 같은 중추신경계 억제제의 부수적 사용은 중추신경계 억제제 효과의 증대를 일으킬 수 있다. 호흡 저하, 저혈압, 그리고 강한 진정 작용이 나타날 수 있다.
- 3) 알코올은 모르핀 기반의 진통제의 진정 작용이 증가될 수 있으므로, 알코올 음료나 약품과 이 약을 함께 섭취는 권장되지 않는다.
- 4) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.
- 5) 일부 진통 작용물질/길항제(예를 들어 부프레노르핀, 날부핀, 펜타조신)의 부수적 사용은 권장되지 않는다. 이 물질들은 상대적으로 낮은 내인성활성과 함께 아편양 제제 수용체와의 높은 결합력을 가지고 있으므로 부분적으로 펜타닐의 진통 작용에 대한 길항작용을 하고 아편양 제제에 의존하는 환자에서 금단 증상을 유도한다.

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 연구에

서 예상된 것보다 더 혼하지는 않다.

펜타닐 정맥투여를 받은 임부에서 태어난 신생아에서 일시적인 신생아 근육 강직이 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 초기형성을 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) 초기형성을 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 초기형성을 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 있다.

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. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량 투여시의 처치

- 1) 이 약 과량 투여시의 증후는 펜타닐 정맥주사나 다른 아편양 제제를 투여한 경우와 사실상 유사할 것으로 예측된다. 가장 중증의 이상반응은 호흡저하이며 이와 함께 약물의 약리학 적 반응이 연장될 것으로 예상된다.
- 2) 아편양 제제의 과량투여시의 응급치치법에는 만약 약물이 입안에 남아있을 경우 이 약을 제거하고, 기도를 유지하고 환자의 신체적 및 언어 자극, 의식상태의 평가와 호흡계 및 순

환기계 상태의 평가 등을 포함한다.

필요한 경우, 경구기도유지기 또는 기관내 관 삽입이 되어야 하며, 산소를 주입하고 기계적인 환기를 적절히 시켜준다. 적절한 체온과 비경구적 혈액 보충을 유지시켜 준다.

- 3) 아편양 제제에 대한 내약성이 없는 환자에게 과량 투여시의 치료(사고로 인한 섭취) : 환기 보조와 정맥(내)접근, 임상 적응중에 따른 날룩손 또는 다른 아편 길항제의 투여가 필요하다. 과용량 투여로 인한 호흡 억제 기간이 더 길게 지속되는 경우, 길항제의 반복 투여가 필요할 수 있다.
- 4) 아편양 제제에 대한 내약성이 있는 환자에게 과량 투여시의 치료 : 환기 보조와 임상 적응중에 따른 정맥(내)접근이 필요하다. 상황에 따라서는 날룩손이나 다른 아편 길항제를 적절히 투여하는 것이 필요할 수도 있으나, 그러한 경우 급성 금단 증상이 축적될 위험성이 있다.
- 5) 과용량 투여에 대한 일반적인 주의사항

환자의 기도 확보, 환기 보조 또는 조절, 정맥(내)보급 설치, 환자의 기도가 안전한 상태인 경우 체척과(또는) 활성탄을 통한 위장관의 오염 제거, 호흡 저하 또는 무호흡 증세가 있을 경우, 환기 보조 또는 환기 조절이 필요하며 지시사항에 따라 산소를 주입한다. 과량 복용한 환자의 경우, 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. 적응상의 주의

이약은 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.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 복용 이전까지 25 °C 이하에서 보관해야 하며, 결빙과 습기에 주의한다. 포장에 개봉된 상태의 제품은 복용하지 않는다.
- 2) 이 약에 함유된 분량의 펜타닐은 소아에게 치명적일 수 있다. 환자 및 보호자에게 이 약이 소아의 손이 닿지 않도록 지시해야 한다.

12. 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/kg 까지 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). 마

우스에서는 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

<붙임2> 안전성·유효성 검토요약 - 앱스트랄설하정 400, 300, 200, 100 마이크로그램(펜타닐시트르산염), 한국메나리니(주)

<제출자료의 범위; 「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제2조제8호, 제28조제2항, [별표 1] II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 함량 증감, 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형>

의약품	자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성			독성								약리			임상		외 국 현 황	국 내 현 황	
				장기	가속	가속	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반 약리	AD ME	임상			가교
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료 범위 ²⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	△	×	△	○	×	○
제출 여부 ³⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	○	○

* 동 규정 제28조제2항: 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도 포함하여 3년이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 5호의 자료를 면제할 수 있다.

<제출자료 목록>

1. 기원 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정 물리화학적 시험방법에 관한 자료
3. 안정성 시험 자료
 - 장기보존 시험자료, 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료 : 미제출
5. 약리작용에 관한 자료
 - 1) 효력시험자료
 - A safety pharmacology study of fentanyl citrate in conscious dogs
 - 2) 흡수분포대사배설에 관한 자료
 - Disposition of fentanyl after sublingual, oral or intravenous administration of fentanyl citrate to rats
 - Pharmacokinetic study of KW-2246
6. 임상시험 성적에 관한 자료
 - 1) 임상약리시험
 - ① suf-001: Fentanyl 설하정의 약동학
 - ② suf-003: 급성 통증의 치료에 있어 fentanyl 설하정의 생체이용률을 평가하기 위한 공개 무작위 배정 4-기 교차 임상 시험
 - ③ 2246-EU-001/RPL C02053: 일본인 및 백인 지원자에 대한 KW-2246 설하정의 안전성 및 내약성을 평가하고 약동학적 프로파일을 조사하기 위한 제 1상, 단일 기관, 용량 증량 단회 투여 임상 시험
 - ④ 2246-EU-002/RPL C03007: KW-2246 설하정의 반복 투여에 대한 안전성 및 내약성을 평가하고 건강한 남성 및 여성 일본인 지원자에서의 약물 동태학적 특성을 조사하기 위한 제 1상 임상 시험
 - ⑤ 2246-EU-003: 건강한 남성 백인 피험자에게 1정 또는 2정으로 형태로 100, 200 또는 400 µg의 KW-2246을 단회 설하 투여한 것의 생물학적 동등성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 제 I상, 단일 기관, 공개형, 교차 임상 시험
 - ⑥ 2246-EU-004: 건강한 남성 일본인 피험자에서의 KW-2246 설하정의 반복 투여에 대한 안전성 및

2) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

3) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

내약성을 평가하고 약동학적 특성을 조사하기 위한 제 1상 임상 시험

⑦ 2246-EU-005: 건강한 일본인 피험자에게 KW-2246 설하정을 단회 및 반복 투여한 것의 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 제 1상 임상 시험

⑧ EN3267-001: 건강한 성인 피험자에서 Fentanyl citrate 설하정의 생체 이용률을 비교하기 위한 무작위 배정, 단회 투여, 4-기간 교차 임상 시험

2) 치료적탐색 임상시험

① suf-002: Fentanyl 설하정의 유효성

3) 치료적확증 임상시험

① EN3267-005: 아편유사제 (opioid) 내성 암환자의 돌발 통증 치료를 위한 EN3267의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 임상시험 및 연이어 장기 안전성을 평가하기 위한 12개월 비-무작위 비정, 공개형 연장 시험

4) 치료적사용 임상시험

① 10th Periodic safety update report for : fentanyl sublingual tablets(abstral, lunaldin)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교

9. 기타 - 스웨덴 CPP 및 자료제출증명 제출

<심사자 종합적 검토의견>

- 신청 제품은 FDA에서 허가(2011.1.7)되었고, 영국의약품집(온라인, 2008.9.19. 허가)에서 확인되므로 동 규정 제28조제2항에 따라 독성, 약리시험 자료 면제
- 신청제제는 대조약으로 액틱 구강정에 비해 생물학적으로 약 2배의 생체이용률을 가지는 것으로 나타났으나, 용량별 생물학적 동등성을 입증하지는 못하였음. 참고로 액틱 구강정 200 μ g+1600 μ g과 신청제제 100 μ g+800 μ g의 combined 결과에서는 생물학적 동등성이 입증되었음. 1상 임상시험을 통하여 암환자 및 건강한 자원자에서 PK와 내약성을 확인하였으며, PK 파라미터가 100~800 μ g의 범위에서 용량비례적임을 확인
- 1상 임상시험에서 300, 800 μ g의 경우에는 300 μ g, 800 μ g제제를 투여하지 않고 300 μ g은 200+100 μ g, 800은 400 μ gX2정으로 시험이 실시되었으나, 3상 임상시험에서 300 μ g제제를 사용하였으므로 추가적인 생물학적동등성시험자료 없이 100, 200, 300, 400 μ g제제 신청이 가능함
- 환자대상의 2상(100~400 μ g) 및 3상시험 자료(100~800 μ g) 제출하였으며, 3상의 위약대조, 이중맹검 시험에서 돌발성 통증에 대해 30분 후 SPID의 유의적 개선효과를 입증하였고, 1년간의 연장연구를 통해 암환자에서 전반적인 안전성이 입증되었으므로 신청 효능효과는 타당함.

<약어>

- BTcP : Breakthrough Cancer Pain(돌발성 암성통증)
- SPID : the Sum of Pain Intensity Difference
- PR : Pain Relief

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 애프스트랄 설하정은 펜타닐시트르산염이 주성분이며 구강내에서 신속하게 분해되어 빠른 효과를 낼 수 있도록 설계된 설하정으로서 현재 지속성통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증을 적응증으로 한다.
- 기허가 제품인 액틱구강정과 동일한 투여경로로서 미국내에서는 구강내 적응제제로는 4번째로 승인된 제품이며 유럽의 여러 국가에도 등록 및 시판중이다.
- 액틱구강정은 정제를 buccal 점막에서 15분 - 30분에 걸쳐 녹여서 적용하는 제제로, 환자가 약물을 복용할 때 일정시간동안 약물을 삼키지 않고 특정부위에 적용시켜야하는 불편함이 있었다. 애프스트랄 설하정은 이를 해소하기 위해 개발된 제제로서 정제를 혀 밑에 적용시켜 30초 이내에 신속히 녹으며, 생체 이용율이 액틱구강정에 비해 개선되었다.

2. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 미제출

3.2. 완제의 안정성시험 : 장기보존(36개월), 가속시험

4. 독성시험에 관한 자료 : 면제

- 동 규정 제28조제2항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료 : 면제

- 동 규정 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험 성적에 관한 자료

·허가당시 제출자료: 스웨덴 자료제출증명 - Abstral 설하정 100, 200, 400 μg (2011.11.16)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료: 총 11건, 1상 8건, 2상 1건, 3상 1건, 4상 1건

시험 번호	임상시험제목 (번호/제일명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과																								
Clinical pharmacology																														
SUF-001 (2004)	펜타닐 설하투여에 대한 PK 연구	이중맹검 무작위배정 2-period 교차시험	국소진행성 또는 전신 암환자 11명	·펜타닐 100, 200 μg 을 2X2 교차시험으로 실시한 후, 400 μg 공개투여	<약동학> 펜타닐의 혈중농도 C_{max} , AUC, t_{max} <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 혈압, 심박동수, 호흡률, 산소포화도, 미각설문지	·AUC 및 C_{max} 는 투여용량과 비례하는 양상을 보임 <table><tr><td></td><td>100μg</td><td>200μg</td><td>400μg</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>0.24$\pm$0.14</td><td>0.47$\pm$0.16</td><td>0.96$\pm$0.44</td></tr><tr><td>AUC</td><td>74.26 $\pm$0.98</td><td>159.08 $\pm$9.21</td><td>290.84 $\pm$2.52</td></tr><tr><td>AUC/100μg</td><td>74.26 $\pm$0.98</td><td>79.54 $\pm$9.61</td><td>72.71 $\pm$3.13</td></tr></table> ·중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 모든 용량에서 양호한 내약성을 보임		100 μg	200 μg	400 μg	C_{max}	0.24 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.16	0.96 $\pm$ 0.44	AUC	74.26 $\pm$ 0.98	159.08 $\pm$ 9.21	290.84 $\pm$ 2.52	AUC/100 μg	74.26 $\pm$ 0.98	79.54 $\pm$ 9.61	72.71 $\pm$ 3.13								
	100 μg	200 μg	400 μg																											
C_{max}	0.24 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.16	0.96 $\pm$ 0.44																											
AUC	74.26 $\pm$ 0.98	159.08 $\pm$ 9.21	290.84 $\pm$ 2.52																											
AUC/100 μg	74.26 $\pm$ 0.98	79.54 $\pm$ 9.61	72.71 $\pm$ 3.13																											
2246-EU-001 (2003)	일본인 및 백인 지원자에 대한 KW-2246 설하정의 안전성 및 내약성을 평가하고 약동학적 프로파일을 조사하기 위한 제1상, 단일기관, 용량증량 단회투여 임상시험	공개 용량증가 단회투여	20~45세의 건강한남성 일본인10명 백인10명	·펜타닐 50, 100, 150, 200 μg 설하정을 순차적으로 공복 단회투여 ·각 기간당 3일 이상의 휴약기	<약동학> 펜타닐의 혈 및 뇨중 농도, AUC, C_{max} , T_{max} , Cl/F , Cl_r , $T_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·일본인과 백인에서 PK 파라미터는 모든 용량에 걸쳐 비교적 동등하였고, 용량 비례적인 양상을 보임																								
2246-EU-002 (2003)	KW-2246 설하정의 반복투여시 안전성 및 내약성을 평가하고, 일본인 남성 및 여성에서의 약물동태학적 특성을 조사하기 위한 제1상 임상시험	공개 반복투여	20~45세의 건강한 일본인 남성5명 여성5명	·펜타닐 50 μg 설하정을 4시간마다 총 12회 반복투여(44시간)	<약동학> 펜타닐의 혈 및 뇨중 농도 PK 파라미터 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·남성과 여성에서 PK 파라미터의 유의한 차이는 없었음 <table><tr><td></td><td>D1</td><td>D7</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>0.084$\pm$0.0176</td><td>0.105$\pm$0.0291</td></tr><tr><td>$C_{\text{max},ss}$</td><td>0.230$\pm$0.0543</td><td>0.235$\pm$0.0619</td></tr><tr><td>C_{ss}</td><td>0.180$\pm$0.0597</td><td>0.184$\pm$0.0791</td></tr><tr><td>AUC_{0-8h}</td><td>1.913$\pm$1.1975</td><td>1.891$\pm$0.9823</td></tr><tr><td>AUC_r</td><td>0.235$\pm$0.0572</td><td>0.251$\pm$0.0558</td></tr><tr><td>AUC_{r,ss}</td><td>0.719$\pm$0.2389</td><td>0.737$\pm$0.3168</td></tr><tr><td>$T_{1/2,ss}$</td><td>24.882$\pm$17.2653</td><td>11.923$\pm$5.7819</td></tr></table> SAE는 보고되지 않았으며, AE로 인해 시험을 중단한 피험자 없음 ·여성에서 AE의 발생을 및 중증도가 더 높았음		D1	D7	C_{max}	0.084 $\pm$ 0.0176	0.105 $\pm$ 0.0291	$C_{\text{max},ss}$	0.230 $\pm$ 0.0543	0.235 $\pm$ 0.0619	C_{ss}	0.180 $\pm$ 0.0597	0.184 $\pm$ 0.0791	AUC _{0-8h}	1.913 $\pm$ 1.1975	1.891 $\pm$ 0.9823	AUC _r	0.235 $\pm$ 0.0572	0.251 $\pm$ 0.0558	AUC _{r,ss}	0.719 $\pm$ 0.2389	0.737 $\pm$ 0.3168	$T_{1/2,ss}$	24.882 $\pm$ 17.2653	11.923 $\pm$ 5.7819
	D1	D7																												
C_{max}	0.084 $\pm$ 0.0176	0.105 $\pm$ 0.0291																												
$C_{\text{max},ss}$	0.230 $\pm$ 0.0543	0.235 $\pm$ 0.0619																												
C_{ss}	0.180 $\pm$ 0.0597	0.184 $\pm$ 0.0791																												
AUC _{0-8h}	1.913 $\pm$ 1.1975	1.891 $\pm$ 0.9823																												
AUC _r	0.235 $\pm$ 0.0572	0.251 $\pm$ 0.0558																												
AUC _{r,ss}	0.719 $\pm$ 0.2389	0.737 $\pm$ 0.3168																												
$T_{1/2,ss}$	24.882 $\pm$ 17.2653	11.923 $\pm$ 5.7819																												
2246-EU-003 (2005)	건강한 백인 남성에서의 100, 200, 400 μg 의 펜타닐을 1정 또는 2정의 형태로 단회 설하투여한 후 생물학적동등성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 제1상 임상시험	공개, 2-period 교차시험	건강한 백인남성 48명	·50, 100, 200, 400 μg 제제 이용 ·100, 200, 400 μg 을 1정 또는 2정으로 투여 G1: 50 μg X2 vs 100 μg + Pla G2: 100 μg X2 vs 200 μg +Pla G3: 200 μg X2 vs 400 μg + Pla	<약동학> 펜타닐의 혈중 농도 PK 파라미터 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG, 호흡률, 폐기능, 산소포화도	·동일용량에 대하여 1정과 2정으로 투여한 경우의 PK 파라미터는 모두 생물학적동등성 범위(0.8~1.25)내였음 SAE는 보고되지 않았으며, AE로 인해 시험을 중단한 피험자 없음 ·이상반응은 투여용량에 따라 증가																								
2246-EU-004 (2005)	건강한 일본 남성에서 KW-2246 설하정의 반복투여에 대한 안전성 및 내약성을 평가하고 약동학적 특성을 조사하기 위한 제1상 임상시험	공개 반복투여	건강한 일본남성 24명	·펜타닐 100, 200, 300(100+200), 400 μg 의 설하정을 4시간마다 총 20회 반복투여(72시간)	<약동학> 펜타닐, 노르펜타닐의 뇨 및 혈중 농도 PK 파라미터 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG, 호흡률, 폐기능, 산소포화도	·혈중 농도는 3일째에 항정상태에 도달하였으며, 용량 비례적인 양상을 보임 ·100 μg 의 단회투여기간을 제외하고 모든 기간에서 AE가 보고되었으나, SAE는 보고되지 않았음 ·반복투여시 가장 빈번히 보고된 이상반응은 오심, 두통, 졸음 및 피곤 ·200 μg 군에서 1명, 300 μg 군에서 2명, 400 μg 군 모두에서 산소포화도 감소(92%이하)가 보고됨																								

시험 번호	임상시험제목 (번/호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과																																																		
2246- EU-005 (2006)	건강한 일본인 피험자에게 KW-2246 설하정을 단회 및 반복투여한 것의 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 제1상 임상시험	공개 반복투여	20~45세의 건강한 일본인 48명 (여 24명 남 24명)	·설하정 100, 200, 400, 800 μg 을 단회 및 반복투여	<약동학> 펜타닐, 노르펜타닐의 노 및 혈중 농도 PK 파라미터 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG, 호흡률, 폐기능, 산소포화도	·혈중 농도는 항정상태에 도달함을 보였으며, 용량 비례적인 양상이었음 ·시험기간 동안 1건의 SAE가 발생하였다(중증의 구토) ·가장 빈번한 AE는 졸음, 어지러움, 호흡억제 및 오심임 ·800 μg 을 투여받은 12명의 피험자 모두에서 호흡억제를 보임																																																		
Biopharmaceutical																																																								
SUF-003 (2005)	펜타닐 설하정 400 μg 의 생체이용률을 평가하기 위한 공개 무작위배정 4기 교차 임상시험	공개, 무작위배정 4-period 교차시험	건강한 남성 16명	·시험약: 펜타닐 설하정 A, B, C ·대조약: 펜타닐 설하정 D ·구제약물: 날록손염산염을 펜타닐 투여 12시간 전에 투여 <table><tr><td></td><td>배치번호</td></tr><tr><td>A</td><td>D05008</td></tr><tr><td>B</td><td>D05010</td></tr><tr><td>C</td><td>D05012</td></tr><tr><td>D</td><td>D05011</td></tr></table>		배치번호	A	D05008	B	D05010	C	D05012	D	D05011	<약동학> 1차 평가변수: AUC_{0-4} 2차 평가변수: AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} C_{first} , T_{first} , $\text{T}_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 임상실험실적 검사	·PK 파라미터 <table><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td>AUC_t</td><td>167.66</td><td>156.72</td><td>148.09</td><td>164.73</td></tr><tr><td>AUC_∞</td><td>204.3</td><td>187.75</td><td>182.01</td><td>198.31</td></tr><tr><td>$\text{C}_{\text{max,u}}$</td><td>0.63</td><td>0.61</td><td>0.55</td><td>0.62</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>10.69</td><td>10.65</td><td>14.74</td><td>9.45</td></tr><tr><td>C_{first}</td><td>0.09</td><td>0.07</td><td>0.10</td><td>0.07</td></tr><tr><td>T_{first}</td><td>10.69</td><td>10.65</td><td>14.74</td><td>9.45</td></tr><tr><td>$\text{T}_{1/2}$</td><td>4.15</td><td>4.01</td><td>4.27</td><td>4.04</td></tr></table> ·제제 A, B는 모두 제제D와 생물학적 동등성을 입증(0.8-1.25) ·제제C와 제제D는 AUC에서는 동등성 범위에 들어왔으나, C_{max} 는 동등성을 입증하지는 못하였음(0.7714-0.9925) ·SAE은 발생하지 않았음 ·가장 흔한 AE는 두통		A	B	C	D	AUC_t	167.66	156.72	148.09	164.73	AUC_∞	204.3	187.75	182.01	198.31	$\text{C}_{\text{max,u}}$	0.63	0.61	0.55	0.62	T_{max}	10.69	10.65	14.74	9.45	C_{first}	0.09	0.07	0.10	0.07	T_{first}	10.69	10.65	14.74	9.45	$\text{T}_{1/2}$	4.15	4.01	4.27	4.04
	배치번호																																																							
A	D05008																																																							
B	D05010																																																							
C	D05012																																																							
D	D05011																																																							
	A	B	C	D																																																				
AUC_t	167.66	156.72	148.09	164.73																																																				
AUC_∞	204.3	187.75	182.01	198.31																																																				
$\text{C}_{\text{max,u}}$	0.63	0.61	0.55	0.62																																																				
T_{max}	10.69	10.65	14.74	9.45																																																				
C_{first}	0.09	0.07	0.10	0.07																																																				
T_{first}	10.69	10.65	14.74	9.45																																																				
$\text{T}_{1/2}$	4.15	4.01	4.27	4.04																																																				
EN3267 -001 (2006)	건강한 성인 피험자에서 펜타닐시트르산염 설하정의 생체이용률을 비교하기 위한 무작위배정, 단회투여, 4기 교차 임상시험	공개 무작위배정 단회투여 4-period 교차시험	건강한 성인 48명	·펜타닐 설하정 제제 A, B, C 각각 100 μg , 800 μg 을 액틱 구강붕해정에 대하여 200 μg , 1600 μg 투여 ·액틱구강붕해정 200 μg /1600 μg 에 대하여 각각 펜타닐 설하정 100 μg /800 μg 을 각각 비교 ·구제약물: 날트록손 50mg을 펜타닐 투여 12시간 전에 투여 <table><tr><td></td><td>100μg</td><td>800μg</td></tr><tr><td>A</td><td>D05013</td><td>D05008</td></tr><tr><td>B</td><td>D05014</td><td>D05010</td></tr><tr><td>C</td><td>D05015</td><td>D05012</td></tr></table>		100 μg	800 μg	A	D05013	D05008	B	D05014	D05010	C	D05015	D05012	<약동학> · AUC_{0-4} , C_{max} <안전성> 이상반응, 임상실험실적 검사, ECG	·펜타닐 설하정100 μg /800 μg 의 A, B 제제는 각각 200 μg /1600 μg 의 액틱과 유사한 혈중농도를 나타냈으며, 0.8~1.25 사이로 생물학적동등성 범위에 들었음 ·펜타닐 설하정 100 μg 과 800 μg 의 용량 비례적인 양상 ·SAE는 발생하지 않았으나, 5명의 피험자가 이상반응으로 인하여 시험을 중단하였음 ·활력징후의 변화가 관찰되었으나, 실험실적 검사, ECG, 신체검사소견에서 임상적으로 의미있는 변화는 없음																																						
	100 μg	800 μg																																																						
A	D05013	D05008																																																						
B	D05014	D05010																																																						
C	D05015	D05012																																																						
치료적 탐색 임상시험: 암성 통증																																																								
SUF-002 (2004)	펜타닐 설하정의 유효성 평가	이중눈가림 무작위배정 4-period 교차시험	국소진행성 또는 전신 암환자 38명	·Rapinyl 100, 200, 400 μg , 위약을 무작위 배정하여 설하 투여 <table><tr><td></td><td>배치번호</td></tr><tr><td>100μg</td><td>D02011, D03015</td></tr><tr><td>200μg</td><td>D02012, D03016</td></tr><tr><td>400μg</td><td>D02013, D03017</td></tr></table>		배치번호	100 μg	D02011, D03015	200 μg	D02012, D03016	400 μg	D02013, D03017	<유효성> 1st: Pain Intensity Difference(PID) 2nd: 60분 후 Global pain assessment, 30분 후 구제약물의 필요성 <안전성> 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG, 신경학적 검사	·통증 강도 차이(PID)를 위약과 비교하였을 때, 라피닐 400 μg 에서 통계학적으로 유의한 개선이 관찰됨 <table><tr><td></td><td>PID 개선</td><td>p-val</td></tr><tr><td>5분</td><td>3.86mm (2.76%)</td><td>0.1967</td></tr><tr><td>10분</td><td>5.07mm (6.75%)</td><td>0.0668</td></tr><tr><td>15분</td><td>9.63mm (14.47%)</td><td>0.0050</td></tr><tr><td>20분</td><td>11.97mm (18.97%)</td><td>0.0057</td></tr><tr><td>30분</td><td>12.31mm (21.28%)</td><td>0.0237</td></tr></table>		PID 개선	p-val	5분	3.86mm (2.76%)	0.1967	10분	5.07mm (6.75%)	0.0668	15분	9.63mm (14.47%)	0.0050	20분	11.97mm (18.97%)	0.0057	30분	12.31mm (21.28%)	0.0237																								
	배치번호																																																							
100 μg	D02011, D03015																																																							
200 μg	D02012, D03016																																																							
400 μg	D02013, D03017																																																							
	PID 개선	p-val																																																						
5분	3.86mm (2.76%)	0.1967																																																						
10분	5.07mm (6.75%)	0.0668																																																						
15분	9.63mm (14.47%)	0.0050																																																						
20분	11.97mm (18.97%)	0.0057																																																						
30분	12.31mm (21.28%)	0.0237																																																						

시험 번호	임상시험제목 (번화/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
						·모든 유효성 평가변수에 대하여 용량 로그 함수에서 통계적으로 유의한 직선 경향이 관찰됨 ·15건의 AE가 보고되었으며, 이 중 2건이 시험약물과 연관된 것으로 판단됨(400 μ g 투여 군)
치료적 확증 임상시험: 암성 통증						
EN3267-005 (2009)	아편유사제 내성 암환자의 돌발통증 치료를 위한 EN3267의 유효성 및 안전성 을 평가하기 위한 이중눈가 림, 무작위배정, 위약대조 임 상시험	위약대조 이중맹검 무작위배정 평행군시험	아편 유사제 내성을 가진 암환자 140명 ·공개 ·적정기: 131명 ·이중눈가 림기간: 64명(ITT)	* 펜타닐 설하정 100, 200, 300, 400, 600(300X2), 800(400X2) μ g 1) 2주간의 공개형 적정기 ·EN3267 100 μ g 투여 30분 후 PR이 불충분한 경우 구제약물이 사용될 수 있으며, 연이은 Breakthrough Cancer Pain(BTcP) 사건의 치료를 위해서 사용되는 EN3267의 용량은 다음으로 높은 200 μ g으로 증량 ·환자가 참을 수 없는 AE를 겪는 경우 용량을 감소하거나 시험을 중단 ·EN3267로 또다른 BTcP 사건을 치료하기 위해서는 적어도 2시간을 기다려야 함 ·연속 2일 동안 모든 BTcP 사건에 대해 단회 용량의 EN3267을 투여하면서 효과적인 통증 완화가 나타날 때까지 이러한 방식으로 투여 지속 ·2주의 마지막 날까지 적절한 단회 용량으로 BTcP 사건을 치료할 수 없는 환자는 시험 중단 2) EN3267 또는 위약으로 10건의 BTcP 사건을 치료하는 2주간의 무작위 배정, 위약대조, 이중눈가림 기간 ·공개 적정기 동안 확인된 적정 용량의 EN3267 7회분과 이에 상응하는 위약 3회분을 무작위 배정 방식으로 투여 ·시험약물 1회분을 투여하고, 통증 완화가 투여 30분 후에도 불충분한 경우 구제약물이 사용될 수 있음 ·또다른 BTcP 사건을 치료하기 위해서는 적어도 2시간을 기다려야 함	<유효성> 1st: ·베이스라인부터 BTcP 사건의 치료 후 30분까지 SPID 2nd ·베이스라인부터 투여 후 10, 15, 30m 60분에서의 통증 강도 차이(PID) 및 PR 점수 ·30분과 60분에서 총 통증 완화(TOTPAR) ·구제약물의 사용을 필요로하는 BPCP 사건의 치료 백분율 ·10, 15분에서 30, 50% 반응률의 백분율 및 시험약물에 대한 환자의 전반적 평가 <안전성> 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG, 병용약물 및 구강검사	<유효성> 1차 유효성 평가변수 : 시험약 투여가 투여 30분 후에 위약 대비 더 나은 SPID를 보임 (p=0.0004) ·2차 유효성 평가변수 : 10, 15, 30, 60분의 PID 및 PR값 30분과 60분에서의 총 통증완화에서 시험약은 위약보다 개선된 효과를 보임 ·시험 치료의 평균 만족도는 시험약에서 더 높게 나타남 <안전성> ·131명 중 96명에서 적어도 한 건의 AE를 경험하였으며 가장 빈번한 AE는 오심이었음
	장기 안전성을 평가하기 위 한 12개월 비무작위 공개 연 장시험	공개, 장기 연장시험	이중눈가림 치 료 단계를 완 료한 피험자 ·72명	·12개월간 EN3267 투여 ·계획된 환자의 약 75%가 달성되었을 때 중간분석 실시		

6.1.2. 임상요약

- 개발된 펜타닐 설하정은 백인과 일본인에서 약동학적 차이를 보이지 않았으며[2246-EU-001], 성별간 차이도 보이지 않았다.[2246-EU-002]
- 용량별 PK 시험결과 100~800 μ g 범위에서 용량 비례적인 양상을 보였으며[SUF-001, 2246-EU-003, 2246-EU-004, 2246-EU-005], 동일용량에 대하여 1정 또는 2정으로 복용하였을 때에도 PK 양상은 유사하였다[2246-EU-003].
- SUF-003 시험을 통하여, 400 μ g 제제에서 시판용 제제(Formulation A)와 임상약리시험 및 치료적 탐색 임상시험에 사용된 임상시험용의약품(1; Formulation D)의 생물학적동등성을 입증하였다.
- EN3267-001 시험에서 세 가지 제형의 펜타닐 설하정과 액틱 구강정의 단회투여 생체이용률을 비교하였을 때, 펜타닐 설하정은 액틱 구강정 용량의 절반 용량에서 액틱 구강정과 대략의 PK가 유사하였다.

Geometric Mean Ratio	Pharmacokinetic Parameter	Point Estimate ^a	90% Confidence Interval	
			Lower	Upper
A/D	AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	1.00	0.86	1.16
	AUC _{0-t} (h•ng/mL)	0.96	0.85	1.09
	C _{max} (ng/mL)	1.05	0.91	1.22
B/D	AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	1.00	0.86	1.17
	AUC _{0-t} (h•ng/mL)	0.96	0.85	1.09
	C _{max} (ng/mL)	1.06	0.91	1.24
C/D	AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	0.96	0.82	1.12
	AUC _{0-t} (h•ng/mL)	0.84	0.74	0.95
	C _{max} (ng/mL)	0.85	0.73	0.99

^aBased on least squares means from PROC MIXED analysis of variance model.
A=EN3267 (AcDiSol, 1%); B=EN3267 (Polyplasdone, 2.5%); C=EN3267 (Polyplasdone 2.5% + citric acid);
D=Actiq®.
Note: Analyses were conducted using dose-normalized data.

- SUF-002시험에서 펜타닐 설하정의 유효성을 38명의 암환자에서 확인하고자 하였으며, 100mm VAS를 이용한 통증 강도 차이(PID) 측정 결과 400 μ g 투여군에서 위약대비 유의적 차이가 나타났다.
- EN3267-005시험에서 140명의 아편 유사제에 내성을 가진 암환자를 대상으로 위약대비 치료적 확증 임상시험이 실시되었으며, 시험군이 일차 및 이차 유효성 평가변수에서 위약보다 통계적으로 유의적인 개선을 보였다. 시험기간 동안 10건의 사망이 발생하였으나, 질병 진행(N=6) 또는 상황 악화(N=4)의 결과로 시험약과는 관련이 없었다. 131명의 환자 중 14명(10.7%)에서 적어도 한 번은 구강점막염의 발생이 보고되었다. 시험약의 노출 증가에 따라 구강점막염의 발생 비율 또는 강도가 증가한다는 증거는 없었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 1968 허가
- 영국: Abstral Siblingal Tablets(2008.9.19. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 액틱구강정 vs 앱스트랄설하정

9. 기타

- 스웨덴 자료제출증명서: Abstral 설하정 100, 200, 400 μ g(2011.11.16)
- 스웨덴 제조판매증명서: Abstral 설하정 100, 200, 400 μ g(2011.10.24), 300 μ g(2012.2.15)