

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.11.23.	접수번호	20230201421
신청구분	신약		
신청인(회사명)	(주)비보존제약		
제품명	어나프라주(오피란제린염산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	오피란제린염산염() (업체에서 비공개 요청)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	용액주사제, 이 약 1mL 중 오피란제린염산염(별규) 10밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.12.12.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	순환신경계약품과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 변지영 주무관, 주정훈 연구관, 김소희 과장, 김영림 부장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 권혁진 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이현우 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 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

성인에서 수술 후 중등도에서 중증의 급성통증 조절을 위한 단기요법

○ 용법·용량

이 약은 성인에서 수술 후 중등도에서 중증의 급성통증 조절을 위해 단회투여한다. 필요시, 수술 후 초기 통증 조절을 위해 통증자가조절법(patient-controlled analgesia: PCA)을 사용할 수 있다. 부하용량으로 160 mg을 30분간 정맥 점적투여하고, 유지용량으로 840 mg을 9시간 30분간 정맥 점적투여한다. 최대 1,000 mg을 초과해서는 안 된다.

이 약 1,000 mg에 해당하는 100 mL을 생리식염주사액 400 mL에 희석하여 총 500 mL을 10시간 동안 말초 정맥을 통해 점적주입한다. 조제된 정맥주입용액은 48시간 이내에 사용해야 한다.

경막외 및 척수투여는 하지 않으며, 재투여에 대한 안전성·유효성은 평가된 바 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민반응이 있는 환자
- 2) 불안정 협심증, 울혈성 심부전 환자, 심전도 측정치 중 QRS > 200msec 이거나 QTcF > 450msec(남성) 또는 QTcF > 470msec(여성)인 자
- 3) 중등도-중증의 신장애 환자
- 4) 중등도-중증의 간장애 환자
- 5) 18세 미만 소아 환자
- 6) 임부 및 수유부
- 7) PR 또는 QRS 간격을 증가시킨다고 알려진 약물을 투여한 환자
- 8) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여한 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증의 신장애 환자
- 2) 경증의 간장애 환자
- 3) 심기능 장애가 있거나 의심되는 자
- 4) OCT2 및 MATE1/2K 기질을 투여한 환자

3. 이상반응

복강경 대장절제술 환자를 대상으로 진행된 3상 임상시험(K301시험)에서 총 284명(이 약 투여군 141명, 위약군 143명)을 대상으로 이 약 1,000 mg을 10시간 동안 정맥 점적투여하여 안전성을 평가한 결과, 이 약 1,000 mg을 투여받은 환자 중 101명(71.6%), 위약을 투여받은 환자 중 98명(68.5%)에서 이상반응이 확인되었다. 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역(34.0%), 시술 후 열(31.9%), 구토(13.5%)였다.

다음 표 1에 3상 임상시험에서 이 약에 대해 2% 이상 보고된 이상반응을 국제의약용어(MedDRA) 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도 별로 정리하였으며 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다.

표 1. 3상 임상시험에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응 건수(%)	이 약 (N=141)	위약 (N=143)
위장관 장애		
구역	48(34.0)	44(30.8)
구토	19(13.5)	10(7.0)
혈변 배설	10(7.1)	9(6.3)
입 건조	5(3.5)	4(2.8)
상복부 통증	3(2.1)	
손상, 중독 및 시술 합병증		
시술 후 열	45(31.9)	41(28.7)
혈관 장애		
고혈압	12(8.5)	11(7.7)
정맥염	10(7.1)	5(3.5)
신경계 장애		
두통	7(5.0)	6(4.2)
어지러움	4(2.8)	4(2.8)
근골격 및 결합 조직 장애		
등허리 통증	5(3.5)	12(8.4)
관절통	3(2.1)	3(2.1)
임상 검사		
혈압 상승	5(3.5)	3(2.1)
피부 및 피하 조직 장애		
가려움증	3(2.1)	1(0.7)

이 약을 투여받은 수술 후 통증 환자(이 약 투여군 468명, 위약군 409명) 대상 안전성 분석 결과, 이 약을 투여받은 환자 중 364명(77.8%), 위약을 투여받은 환자 중 290명(70.9%)에서 이상반응이 확인되었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역(45.1%), 구토(15.6%), 두통(14.5%), 시술 후 열(11.5%), 어지러움(10.5%), 졸림(6.0%)이었다. 흔하지는 않지만 심전도 PR 연장(1.3%)과 QRS 복합 연장(0.9%)이 보고되었다.

표 2. 수술 환자 통합 집단에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응 건수(%)	이 약 (N=468)	위약 (N=409)
위장관 장애		
구역	211(45.1)	156(38.1)
구토	73(15.6)	36(8.8)
변비	25(5.3)	21(5.1)
혈변 배설	10(2.1)	9(2.2)
신경계 장애		

두통	68(14.5)	55(13.4)
어지러움	49(10.5)	23(5.6)
졸림	28(6.0)	12(2.9)
손상, 중독 및 시술 합병증		
시술 후 열	54(11.5)	49(12.0)
피부 및 피하 조직 장애		
가려움증	24(5.1)	12(2.9)
혈관 장애		
고혈압	21(4.5)	16(3.9)
저혈압	11(2.4)	10(2.4)
정맥염	10(2.1)	5(1.2)
근골격 및 결합 조직 장애		
등허리 통증	21(4.5)	22(5.4)

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 각 환자의 치료 목적과 일치하도록 가능한 최단기간동안 최소 유효용량으로 투여한다.
- 2) 의사는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응의 발현을 모니터링 한다. 특히 이 약에서 PR 및 QRS 연장이 관찰되었으므로, 심기능을 주의깊게 모니터링한다.
- 3) 심장 전도 이상
이 약 투여 시 정상범위 내에서 PR 연장 및 QRS 연장이 관찰되었으며, 이 약 투여 후 24시간 이내 회복되었다.

5. 상호작용

- 1) 이 약에 대한 약동학적 상호작용 평가를 위한 임상시험은 수행되지 않았다.
- 2) 이 약은 사이토크롬 P450(CYP) 3A4/5에 의해 주로 대사된다. 이 약과 활성대사체(VVZ-368)는 CYP3A4 와 OCT2, MATE1/2K에 대해 약하거나 중간 정도 억제능을 가진다.
생체 외(*in vitro*)에서, 이 약과 활성대사체(VVZ-368)는 CYP 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5)를 억제하지 않았다.
생체 외(*in vitro*)에서, 이 약과 활성대사체(VVZ-368)는 P-gp, BCRP, MRP1/2 및 OATP1B1, OATP1B3, OAT1/3 수송체의 기질이 아니었고 이들을 저해하지도 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임부
임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 수행된 바 없으며, 임신 중 이 약의 사용에 관한 정보가 충분하지 않으므로 임부 또는 임신을 계획 중인 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
랫드 동물 시험에서 초기배 발생과 관련하여 유해한 영향은 보이지 않았으나, 배·태자 발생시험에서는 체중 및 체중증가량 감소, 태자 및 태반 무게 감소가 관찰되었다. 랫드의 출생 전후 발생 및 모체기능 시험에서 이 약과 관련한 모체 체중감소 및 임신에 따른 체중증가량

억제가 관찰되었고 수유기 동안 체중감소를 보였으며 충분히 회복되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람 및 동물에서 모유를 통해 분비되는지에 대해 연구된 바 없다.

따라서 이 약을 수유부에게 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여받은 환자를 대상으로 발생한 이상반응을 연령별로 비교한 결과 전반적으로 안전성에 차이가 없었으나, 일부 고령자에서 민감성이 더 크게 나타날 수 있으므로 면밀히 모니터링 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 신장애 환자에서 정상 환자군 대비 유의미한 이상사례가 관찰되지 않았으나, 경증 신장애 환자에 대한 임상자료는 제한적이므로 신중히 투여한다.

중등증 및 중증 신장애 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 정상 환자군 대비 유의미한 이상사례가 관찰되지 않았으나, 경증 간장애 환자에 대한 임상자료는 제한적이므로 신중히 투여한다.

중등증 및 중증 간장애 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료법이나 해독제는 알려져있지 않다.

과량 투여가 발생하는 경우, 어떠한 명백한 증상이나 징후가 없더라도 투여를 중지하고, 신속하게 의학적 처치를 해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 조제시

(1) 이 약은 항상 엄격한 무균상태에서 취급하며, 희석 후 48시간 이내에 사용한다.

(2) 이 약은 생리식염주사액 외 다른 주사액과 혼합 시 안정성은 연구된 바 없다.

(3) 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 불투명한 입자, 기타 오염물질 또는 변색이 관찰된 경우, 절대 사용해서는 안된다.

2) 투여시

(1) 이 약은 정맥으로만 투여한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 글라이신 수송체 2형(GlyT2)과 세로토닌 수용체 2A형(5-HT_{2A})의 저해제로 중추와 말초신경계에서 진통 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약을 건강한 성인에게 4 시간동안 정맥 점적 투여한 결과, 혈중 농도는 지속적으로 증가하여 투여가 완료된 3~4.3 시간 쯤에 최대 혈장 농도(C_{max})에 도달하고 투여종료 후 1.5~2.1 시간에 소실반감기($t_{1/2}$)에 도달하였다. 이 약과 활성대사체인 VVZ-368의 전신 노출은 0.25mg/kg ~ 8mg/kg 용량에서 비례하여 증가하였다. 반복 투여 시 C_{max} 및 AUC의 누적 또는 증가는 확인되지 않았다.

이 약 1,000 mg을 수술 후 통증 환자에게 단회로 10시간 동안 정맥 점적 투여 시 오피란제린의 평균(표준편차) C_{max} 는 1684.72(601.15) ng/mL이며 활성대사체인 VVZ-368의 평균(표준편차) C_{max} 는 669.18(383.20) ng/mL으로 확인되었다.

연령에 따라 오피란제린 및 활성대사체인 VVZ-368의 약동학적 특성을 분석한 결과 연령에 따른 약동학적 프로파일의 차이는 없었다.

(2) 분포

오피란제린의 1 - 10 μ g/mL에서 혈장 단백질 결합률은 64%~78%이었고, 활성대사체(VVZ-368)는 63~69%였다. 사람의 뇌조직을 이용하여 뇌조직 결합률을 확인한 결과, 이 약의 결합률은 92.92%였으며 활성대사체인 VVZ-368은 93.02%였다.

랫트를 이용한 분포시험에 따르면 이 약은 대부분의 조직에 광범위하게 분포하였으며 최대 농도는 대장에서 관찰되었고 그 다음으로는 소장 및 신장으로 확인되었다. 신장, 간, 소장 및 대장과 같이 고도의 관류나 배설 관련 장기를 제외하고 투여 후 1-2시간에 최대 농도에 도달하였으며, 8시간 후에는 대부분의 조직에서 정량한계 이하로 감소하였다.

(3) 대사

이 약의 주된 소실 기전은 간 대사이다. 이 약의 대사 경로는 CYP3A4에 의한 디메틸화로 활성대사체(VVZ-368)로 대사된다. 하이드록실화와 디메틸화는 글루쿠로니드화하여 배설된다.

이 약은 CYP 동종효소를 억제하지 않았다.

(4) 배설

방사성 동위원소로 표지된 오피란제린염산염을 건강한 성인에게 1,000 mg을 10시간 동안 정맥 점적투여 했을 때, 투여 후 144시간 동안 뇨 및 변 배설비는 각각 68.3% 및 22.4%(총 90.7%)였고, 이를 통해 투여된 거의 모든 방사능이 뇨 또는 변으로 배설되었음이 확인되었다. 따라서 이 약의 투여 후 배설의 주된 경로는 신장 배설로 예상된다.

3) 임상시험 정보

복강경 대장절제술 환자를 대상으로 진행된 3상 임상시험(K301 시험)은 총 284명(이 약 투여군 141 명, 위약군 143 명)을 대상으로 이 약 1,000 mg을 10시간 동안 정맥 점적투여하여 유효성 및 안전성을 평가하였다.

이 약은 성인에서 단회투여하였으며, 재투여에 대한 안전성·유효성은 평가된 바 없다. 환자의 상태에 따라 통증자가조절법(patient-controlled analgesia, PCA)을 사용하였다.

이 약 투여군에서 투여개시 후 12시간 동안의 통증강도 차이의 합(Sum of pain intensity differences, SPID)은 평균 26.832였으며 위약군의 평균은 19.893으로 이 약 투여군이 위약군에 비하여 유의하게 높았다($P=0.0047$).

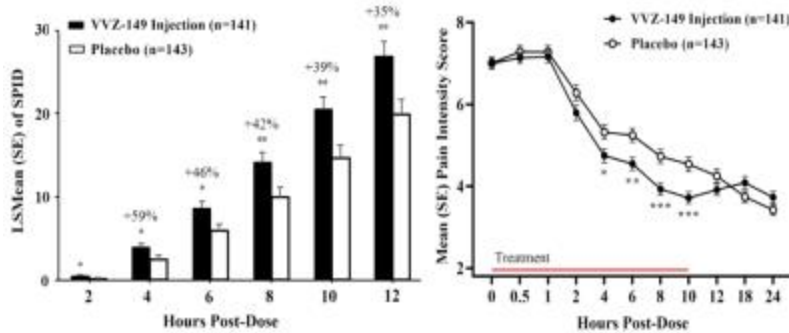


그림 1. 이 약 및 위약 투여 후 각 시점 별 SPID 및 시점 별 통증 강도

통증자가조절법(PCA) 요청 횟수 및 구제약물 소모량을 확인한 결과, 투여 후 2시간 동안에는 두 군 모두 높은 빈도로 통증자가조절법(PCA)을 요청하였으며, 투여 후 4시간째부터 10시간째까지 두 군간 유의한 차이가 나타났다.

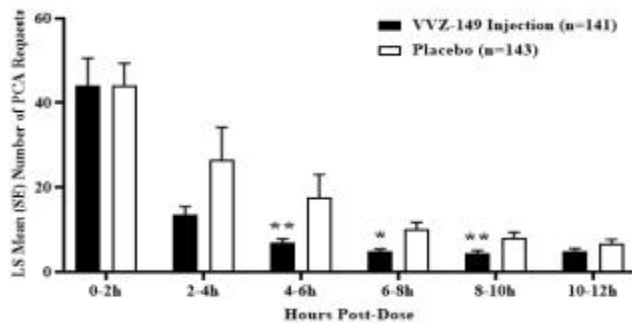


그림 2. 이 약 및 위약 투여 후 12시간 동안의 PCA 요청 횟수

구제약물 소모량의 경우, 이 약 및 위약의 투여 개시 후 12시간 동안 2시간 간격으로 측정된 결과, 이 약 투여군은 위약군에 비하여 투여 후 0-2시간째, 4-6시간째, 6-8시간째, 8-10시간째 구제약물 소모량이 유의하게 낮았다.

4) 비임상시험 정보

(1) 유전독성

이 약의 복귀돌연변이 시험, 랫드 소핵시험에서 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다. 체외 염색체이상시험(대사활성 조건)에서 시험 농도(92.5, 185, 310, 370 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 중 310 및 370 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 염색체의 구조적 변이가 각각 5.5%와 9% 나타났다. 체내 코멧시험(최대 용량 180 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)에서는 염색체 손상이 나타나지 않았다.

활성대사체(VVZ-368)는 복귀돌연변이시험, 체외 염색체이상시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다.

(2) 생식발생독성

수태능 및 초기배 발생시험에서 이 약에 의하여 랫드의 수태능과 황체 발생, 착상 위치, 태아 사망률, 태아 흡수와 같은 초기 배아 발달과 관련된 어떠한 영향도 관찰되지 않았다.

랫드의 배태자 발생시험에서 오피란제린(0, 20, 40, 60 mg/kg/day)과 활성대사체(VVZ-368; 0, 8, 16, 24 mg/kg/day)를 혼합하여 투여했을 때, 모체 체중 감소 및 임신에 따른 체중증가량 억제, 태자 및 태반 중량 감소 등이 나타났다. 따라서 임신한 랫드 및 태자에서 오피란제린 및 활성대사체(VVZ-368)의 무독성용량(NOAEL)은 각각 40 mg/kg과 16 mg/kg이었다(사람 투여 용량으로 환산 시 각각 6.5 mg/kg 및 2.6mg/kg).

토끼의 배태자 발생시험에서 오피란제린(0, 10, 15, 20 mg/kg/day)과 활성대사체(VVZ-368; 0, 5, 7.5, 10 mg/kg/day)를 혼합하여 투여했을 때, 암컷이 임신 18일차에 사망한 1례가 있었으나, 토끼 태자의 경우 이 약에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에서의 오피란제린 및 활성대사체(VVZ-368)의 무독성용량(NOAEL)은 각각 15 mg/kg 과 7.5 mg/kg이었고(사람 투여 용량으로 환산 시 각각 4.8 mg/kg 및 2.4mg/kg), 태자의 경우 각각 20 mg/kg과 10 mg/kg이었다.

랫드에서의 출생 전후 발생 및 모체기능시험 결과, 오피란제린(0, 20, 35, 50 mg/kg/day)과 활성대사체(VVZ-368; 0, 8, 14, 20 mg/kg/day)를 혼합하여 투여했을 때, 모체 체중 감소 및 체중증가량 억제 등이 나타났고, 차세대 동물에서 암수 체중 감소 및 천골 및 꼬리 척추의 골화 부위 수 감소 등이 관찰되었으나, 이유식, 신체 및 기능 발달 및 생식 발달에 관한 이상은 발견되지 않았다. 랫드의 출생 전후 발생 독성에 대한 무독성용량(NOAEL)은 각각 35 mg/kg와 14 mg/kg이었다.

(3) 안전성약리시험

중추신경계에 대한 영향 평가 시험에서 랫드에 오피란제린 30 mg/kg 및 60 mg/kg 투여 시 자발운동량 감소 및 투여 후 15분과 1시간 쯤 체온의 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 호흡기계에 대한 영향 평가 시험에서는 오피란제린 투여군에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. 심혈관계에 대한 영향 평가 시험에서 CHO세포를 이용한 hERG시험 결과, 오피란제린의 IC₅₀는 20.9μM이었다. 원격측정장치를 부착한 비글견에 오피란제린을 1주간격으로 증량(0, 10, 15, 20 mg/kg)을 4시간 정맥투여하여 심혈관계에 미치는 영향을 평가한 결과, 20 mg/kg 투여군에서 투여 후 4시간 쯤 QRS 간격이 증가하였으나 2시간 이내 회복되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), (주)비보존제약, 대한민국, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 34-40

전공정위탁제조(제조의뢰자), (주)비보존제약, 대한민국, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 34-40

전공정위탁제조(제조사), Jubilant HollisterStier LLC, 미국, 3525 N. Regal Street, Spokane, WA 99207, USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 오피란제린염산염(DMF 등록번호: [REDACTED])

- 제조원 : [REDACTED]

- 소재지 : [REDACTED]
[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2 제1항 제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토([REDACTED]) (업체에서 비공개 요청)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.11.23.	-	-	-	2023.11.23.

보완요청 일자	2024.2.15.	2024.2.15.	2024.2.15.	2024.8.7.	2024.2.15.
보완접수 일자	2024.9.2.	2024.9.2.	2024.9.2.	2024.9.30.	2024.8.9.
최종처리 일자	2024.12.12.	-	-	-	2024.12.12.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고													
	1	2								3				4				5				6		7	8									
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			라	가	나						
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(1)	(2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	· 단위 투여 약물이므로 발암성시험 면제 가능함 · 치료적 확증임상시험 자료로 국내 3상 임상시험 결과를 제출한 신약이므로, 가교자료 및 외국의 사용현황 등에 관한 자료는 해당사항 없음																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(어나프라주)은 급성 통증의 통증 조절 목적으로 개발된 비마약성 진통제임
- 비임상시험 자료로 독성시험자료, 약리작용에 관한 자료를 제출함
 - 독성: 단회, 반복, 유전독성, 생식·발생(Seg I, II, III), 국소내성, 기타독성시험(항원성, 용혈성, 의존성)
 - 약리: 효력, 안전성약리(중추신경계, 호흡기계, 심혈관계), ADME에 관한 자료, 약물상호작용에 관한 자료
- 신청 품목은 단회투여 제제로 발암성시험자료는 면제 가능하였음. 임신한 동물을 사용한 이 약의 분포시험(유즙으로의 분비 여부, 유즙/혈청 비율)은 수행되지 않았으므로 사용상의 주의사항에 반영하였음. 또한 안전성약리에서 QRS 간격 연장이 관찰되었고, 주로 CYP3A4 및 CYP3A5에 의해 대사되는 것으로 나타났으나 약물상호작용 임상시험이 수행되지 않았으므로 사용상의 주의사항에 반영하였음
- 신청 품목(어나프라주)은 임상시험 자료로 1상 3건, 2상 5건([REDACTED] (업체에서 비공개 요청)), 3상 2건을 제출하였음
 - 치료적 확증임상시험은 국내에서 수행된 복강경 대장절제 수술 후 통증 환자 대상 임상시험자료를 제출하였음(K301). 치료적 확증임상시험(K301)에서 일차 유효성 평가변수(투여개시 후 12시간 동안 통증강도차이합(SPID12))는 시험군에서 평균 26.8, 위약군에서 평균 19.9로 시험군에서 유의하게 높았음
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
 - 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였으며, 중증으로는 시험군 2명(장폐쇄, 문합부 누출), 위약군 1명(수술 후 장폐색증)이 보고되었으나, 시험약과의 관련성은 관련없음(not related) 또는 관련성이 적음(unlikely related)으로 평가되었음. 시험약 투여 중단을 일으키는 이상사례 또는 중대한 이상사례, 사망에 이르는 이상사례는 발생하지 않았음. 두 군 모두에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 구역, 처치 후 발열, 구토 등이었음. 약물이상반응으로는 구역 및 구토가 보고되었음(구역: 시험군 2.8%, 위약군 2.1%, 구토: 시험군 0.7%, 위약군 0.7%)
 - 심전도 검사에서 두 군 간 기저치 대비 QT 또는 QTcF 간격의 유의미한 차이는 없었으나, 정상범위 내에서 PR 및 QRS 간격 연장이 나타났고, 농도 의존적인 심전도의 PR 및 QRS 연장이 관찰되었음. 비임상 및 임상시험에서 관찰된 PR 및 QRS 연장과 관련한 전문가 자문회의 결과, 임상시험에 포함되지 않은 '불안정 협심증, 울혈성 심부전 환자, 심전도 측정치 중 QRS > 200msec 이거나 QTcF > 450msec(남성 또는 QTcF > 470msec(여성)인 자' 및 '강력한 CYP3A4 억제제를 투여한 환자'를 투여금기항에 반영하였음. 또한 심기능 장애가 있거나 의심되는 자는 신중투여항에 반영하였고, PR 또는 QRS 간격을 증가시킨다고 알려진 약물을 투여한 환자도 금기에 포함하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에나프라주(오피란제린염산염)

- 약리작용에 따른 분류 : [114] 해열·진통·소염제
- 최초 신청 효능·효과: 중등도 및 중증의 급성통증(수술후 통증 포함)에 대한 단기요법

1.2. 기원 및 개발경위

- 회사는 어나프라주(오피란제린염산염)를 수술 통증을 포함한 급성통증에 사용하는 다중 표적의 비마약성 진통제로서 개발하였음. 주성분 오피란제린염산염은 다중-타겟 신약 발굴 방법론(Pang et al., 2012)을 활용하여 개발한 이중-타겟 길항제로, 글라이신 수송체 2형(GlyT2)을 타겟으로 삼아 그 타겟과 시너지 효과를 보이는 또다른 타겟인 세로토닌 수용체 2A형 (5HT2A)을 찾아내었음. 오피란제린은 두 타겟을 동시에 억제함으로써 시너지 효과를 일으키며 진통 기전을 지니는 것으로 추정됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 통증의 분류 기준에는 지속 기간, 원인, 중증도가 있음. 지속 기간에 따라 급성 또는 만성 통증으로 분류할 수 있음. 급성 통증은 원인이 되는 손상이 회복되면 통증이 감소하며, 일반적으로 수주 이내의 치료가 필요한 통증으로 정의됨(예: 수술 후 통증 또는 급성 근골격 통증). 통증은 원인에 따라 통각수용기성 통증, 신경병증성 통증, 또는 혼합형(통각수용기성/신경병증성) 통증으로 세분할 수 있음. 통각수용기성 통증(nociceptive pain)은 체성(somatic) 또는 내장성(visceral) 통각수용체가 자극되어 나타나는 통증을 의미하며, 내장 통증(visceral pain)과 비내장 통증(nonvisceral pain)으로 나눌 수 있음. 내장 통증 모델에는 췌장염(pancreatitis), 신산통(renal colic), 수술후 내장 통증(postoperative visceral pain)이 있고, 비내장 통증 모델에는 수술후 정형외과적 통증(postoperative orthopedic pain), 골절(fractures), 기타 근골격 통증(other musculoskeletal pain) 등이 있음. 급성 통증은 일반적으로 통각수용기성 통증임.
- 수술 후 통증에 사용되는 약물로는 아편유사제, 비스테로이드성 소염진통제, 보조진통제(항우울제, 항전간제, 경구 및 도포용 국소마취제) 등이 있으며, 수술 후 통증의 치료방법으로는 전신적 아편유사제의 투여 정맥로를 이용한 자가통증 조절법(PCA), 국소마취법, 척수강내 투여, 경막외 자가통증 조절법이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 비임상시험(안전성약리시험) 및 임상시험에서 심전도 이상(정상범위 내 PR 및 QRS 간격 연장)이 나타남. 이에 대한 전문가 자문회의를 실시한 결과, 정상범위 내에서 연장되었으며, 단회 투여 약물인 점 등을 고려하여 위해성이 높지 않은 것으로 판단하였으며, 임상시험에 포함되지 않은 불안정 협심증, 울혈성 심부전 환자 등을 투여금지항에 반영하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

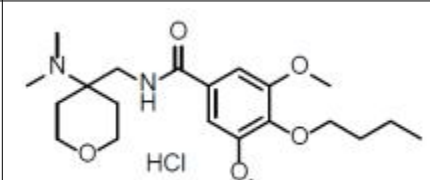
- 국내 임상시험계획 승인

연번	승인일	임상시험제목
1	2013.4.29.	[PT-VVZ149-01] 건강한 성인 남성을 대상으로 VVZ-149 injection의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회 및 반복투여, 단계적 증량 임상시험
2	2014.4.30.	[PT-VVZ149-02] 건강한 장노년 남성을 대상으로 VVZ-149 injection의 안전성 및 약동학 평가를 위한 단회투여, 단계적 증량 임상시험
3	2015.2.26.	[PT-VVZ149-04] 초기 위암 환자의 복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 Injection의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
4	2016.5.11.	[PT-VVZ149-05] 복강경 및 로봇-복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 Injection의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
5	2021.2.22.	[VVZ149-POP-P3-K301] 복강경 대장절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상 3상 시험

- 사전검토() : 신청 허가사항에 대한 안전성·유효성 자료의 적정성(업체에서 비공개 요청)

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

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
오피란제린염산염	Opiranserin hydrochloride	C ₂₁ H ₃₅ ClN ₂ O ₅ (MW : 430.97)	

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- 오피란제린염산염 (별규)

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 주사용수(USP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험(재용해 용액, 용해시간) <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 오피란제린염산염

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	LDPE bag + Alu pouch	기준 내 적합
가속시험	40°C/75%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	Type I glass vial +	기준 내 적합
가속시험	40°C/75%RH	Chlorobutyl rubber stopper	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 오피란제린(VVZ-149)은 벤즈아마이드 계열의 저분자 화합물로서 글라이신 수송체 2형(GlyT2)과 세로토닌 수송체 2A형(5HT2A)을 동시에 억제하여 진통 효능을 나타냄.
- 오피란제린의 임상 투여경로인 정맥으로 랫드와 비글견에 ██████████ (업체에서 비공개 요청) 4주

투여하여 독성을 평가하였으며, 활성대사체(VVZ-368)의 충분한 전신 노출을 모방하기 위하여 생식발생독성시험의 경우 활성대사체를 혼합하여 피하투여시험을 수행함.

- 개 4주 반복투여독성시험의 활성대사체(VVZ-368) 노출은 임상 노출 비율보다 높게 나타나 반복투여시험에서 활성대사체의 독성이 함께 평가됨

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여, 반복투여, 유전독성, 생식발생, 국소내성(귀정맥), 기타 독성시험(항원성, 용혈성, 의존성)을 수행함.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과	
단회투여독성시험	SD 랫드	정맥	단회	0, 100, 200, 300	○	모든 용량에서 자발운동 감소, 호흡수 감소, 웅크린자세 및 근긴장도 저하 등 진정 증상	
	SD 랫드	정맥	단회	0+0, 25+108, 50+144	○	시험약 관련 증상이 관찰되지 않아 ALD 압수 모두 ≥ 50+144mg/kg로 결정	
	비글견	정맥	단회	0, 40, 60	○	시험약 관련 증상이 관찰되지 않아 ALD 압수 모두 ≥ 60mg/kg로 결정	
반복투여독성시험	SD 랫드	정맥	7일	0, 60, 100, 160	×	160mg/kg에서 체온 하강, 입모, 다뇨, 체중감소, ≥100mg/kg 이완, ≥60mg/kg 자발운동 감소, 호흡수 감소, 웅크린 자세, 안검하수 관찰됨 MTD: 160mg/kg	
	SD 랫드	정맥	2주	0, 30, 60, 120	○	≥120mg/kg에서 체온하강, 이완, 사료섭취 감소, ≥60mg/kg에서 웅크린자세, 호흡수 감소, 입모, ≥30mg/kg 자발운동 감소, 안검하수 관찰됨 NOAEL: 60mg/kg	
	SD 랫드	정맥	4주	0+0, 30+60, 37.5+75, 45+90	○	NOAEL: 45+90mg/kg	
	비글견	정맥	7일	0, 25, 30	○	30mg/kg에서 유연, 25mg/kg에서 구토, 모든 용량군에서 떨림이 관찰됨 MTD: ≥30mg/kg	
	비글견	정맥	14일	0, 10, 17, 30	○	30mg/kg에서 신전, 유연, 산발적구토 관찰됨 NOAEL: 17mg/kg	
	비글견	정맥	4주	0+0, 5+18.75, 6+22.5, 7+26.25	○	고용량 (7+26.25 mg/kg/day) 군에서 PR과 QRS 간격이 투여 후에 위약군에 비하여 증가하였고 이는 시험물질과 관련된 변화로 여겨짐 NOAEL: 6+22.5mg/kg	
	비글견	정맥	4주	0+0, 5+18.75, 6+22.5, 7+26.25	○	NOAEL: 6+22.5mg/kg	
유전독성 시험	복귀 돌연변이	<i>S typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	50-5000 μg/plate	○	음성	
	염색체 이상	CHL세포	<i>in vitro</i>	(-S9)25~430 μg/mL (+S9)92.5~370 μg/mL	○	(+S9)>300 μg/mL에서 구조적 이상이 관찰됨	
		CHL세포	<i>in vitro</i>	(+S9)150~360 μg/mL (+S9)140~270 μg/mL	○	(+S9)>260 μg/mL에서 구조적 이상이 관찰됨	
		CHL세포	<i>in vitro</i>	VVZ-368 (-S9)12.5~200 μg/mL (+S9)62.5~250 μg/mL	○	음성	
	소핵	SD 랫드	정맥	2일	0, 45, 90, 180	○	음성
	코멧시험	SD 랫드	정맥	3일	0, 180	○	음성

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과	
생식·발생 독성시험		SD 랫드	정맥	2일	0+0, 30+90, 50+150, 70+120	○	음성
	Seg I	SD 랫드	피하	임신했 교배2주전~임신6일째 수컷 교배4주전~부검전	0, 10, 20, 40	○	독성, 생식력, 초기 배아 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않음 수태능 및 초기배발생 NOAEL: 40mg/kg
	Seg II	SD 랫드	피하	임신6~18일	VVZ149+VVZ368 0+0, 20+8, 40+16, 60+24	○	60+24mg/kg에서 모체 체중 및 증체량 감소, 이에 따른 태자 및 태반무게 감소, 태자 후지골의 골화부위 감소, 흉추 중심의 아령형 골화 관찰됨 NOAEL: 40+16mg/kg
		NZW 토끼	피하	임신6~18일	VVZ149+VVZ368 0+0, 10+5, 15+7.5, 20+10	○	모체 NOAEL: 15+7.5mg/kg 태자 외관, 골격, 내장 조건에서 시험약 투여에 의한 이상반응 관찰되지 않음 배태자발생 NOAEL: 20+10mg/kg
Seg III	SD 랫드	피하	임신6~수유21일	VVZ149+VVZ368 0+0, 20+8, 35+14, 50+20	○	모체 체중 및 증체량 감소로 인하여 모체 NOAEL은 35+14mg/kg로 결정됨 모든 시험군에서 수유기 동안 체중 및 증체량 감소가 관찰됨 (50+20mg/kg를 제외하고 회복됨) 50+20mg/kg에서 영치뼈와 꼬리뼈의 골화 둔화, 약력의 약화, 청각 놀람 반사의 지연 등 관찰됨 FI 발달 NOAEL: 35+14mg/kg	
국소내성 시험	국소내성	NZW 토끼	귀정맥	8일 (bid)	0.1mg/0.1mL/head/day	×	오피란제린 투여에 의한 이상이나 병변은 관찰되지 않음
기타 독성시험	복귀 돌연변이	<i>S typhimurium</i> <i>E. coli</i>	in vitro		VVZ368 15-1000 μg/plate	○	음성
	항원성 (아나필락시스 쇼크반응 및 수동피부 아나필락시스)	기니픽	피하 (감작) 정맥 (야기)	감작 3회/주 총 2주	감작: 3, 30, 30+면역보조제 야기: 15	○	아나필락시스쇼크반응 및 항원성은 관찰되지 않음
	용혈성 시험	NZW 토끼 혈액	in vitro		0.075, 0.15, 0.3, 0.6, 1.2, 2.4mg/mL	×	0.3mg/mL 이하에서 비용혈, 0.6mg/mL에서 약한 용혈, 1.2, 2.4mg/mL에서 용혈을 나타냄
	의존성 시험	SD 랫드	정맥		0.1, 0.28, 0.74, 2.0mg/kg/injection 양성대조군 헤로인 0.015mg/kg iv	○	오피란제린 모든 용량군에서 헤로인군에 비해 자가투여 반응율이 유의하게 낮았으며 소거 기간 동물의 반응률과 유사한 수준으로 나타남
		Lister hooded 랫드	피하		2, 6, 20, 60 양성대조군 모르핀 3mg/kg ip	○	오피란제린은 모든 용량에서 변별 반응에 대한 일반화를 보이지 않음 오피란제린 60 mg/kg군 8마리 중 4마리가 진정작용 (오피란제린의 약리 작용)으로 인하여 레버누르기 반응이 와해되어 (10분동안 레버 누르기 10회 미만) 분석에서 제외됨

(업체에서 비공개 요청)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 [redacted] 정맥점적투여 후 [redacted]

[redacted] (업체에서 비공개 요청)

- 모든 투여군에서 자발운동 감소, 호흡수 감소, 웅크린 자세 및 근긴장도 저하와 같은 진정 증상이

용량상관성 있게 관찰됨.

- $\geq 200\text{mg/kg}$ 에서 체온 하강, 다뇨 및 입모, 300mg/kg 에서 유루, 종말호흡 및 엎드린자세 관찰되었으나, 모든 임상 증상은 투여 3일 이내에 회복됨.

- 부하 및 유지요법으로 오피란제린을 랫드에 [REDACTED] 정맥점적투여한 결과, 시험약 관련 변화가 관찰되지 않음.
- 비글견에 오피란제린 [REDACTED] 정맥점적투여 후 시험약 관련 변화가 나타나지 않아 ALD를 암수 모두 60mg/kg 이상으로 설정함. (업체에서 비공개 요청)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 7일 반복투여시험 오피란제린 [REDACTED] 정맥점적투여 160mg/kg 에서 체온 하강, 입모, 다뇨, 체중 감소가 관찰되었으며 $\geq 100\text{mg/kg}$ 에서 이완, $\geq 60\text{mg/kg}$ 에서 자발운동 감소, 호흡수 감소, 웅크린자세 및 안검하수가 관찰되어 MTD는 160mg/kg 로 결정됨.

- 14일 반복투여시험 오피란제린 [REDACTED] 정맥점적투여 120mg/kg 에서 체온 하강, 이완, 사료섭취 감소, 증체량 감소 등이 관찰되었으며, $\geq 60\text{mg/kg}$ 에서 웅크린자세, 호흡수 감소, 입모, $\geq 30\text{mg/kg}$ 에서 자발운동 감소 및 안검하수가 관찰됨. (업체에서 비공개 요청)

- $\geq 60\text{mg/kg}$ 에서 나타난 조직병리학적 변화로 흉선 위축, 포말큰포식세포 증가, 비장의 적비수 위축 및 적혈구계 조혈감소, 골수 저혈감소가 관찰됨.

- 상기 변화는 수시간에 걸친 정맥투여 과정에서 유발된 스트레스 반응으로 간주되었으며 회복성이 관찰되어 유해하지 않다고 판단함.

- NOAEL은 60mg/kg 로 결정됨.

- 4주 반복투여시험에서 오피란제린을 부하 및 유지용법으로 0+0, 30+60, 37.5+75, 45+90 mg/kg 을 [REDACTED] 4주 동안 정맥투여한 결과, 시험물질과 관련된 임상적 소견으로는 투여기간 동안 활동 감소, 체온저하, 입모, 가쁜 호흡이 관찰되었으나 이러한 증상들은 투여 후 바로 사라지고 회복군에서 발견되지 않음.(업체에서 비공개 요청)

- 장기 중량에서 시험물질과 관련된 변화로 흉선 무게가 감소하였으나 조직학적 관련성은 발견되지 않았고 회복군에서 완전히 회복됨.

- VVZ-149를 VAB으로 [REDACTED] 투여하였을 때 랫드에서 내약성이 확인되었으며 여러 비임상 결과에 기반하여 NOAEL은 $45+90\text{mg/kg}$ 로 설정함.(업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

4.2.2.1 개 반복투여독성시험

- 비글견 7일 반복투여시험 [REDACTED] 정맥점적투여 30mg/kg 에서 유연, 25mg/kg 에서 구토, $\geq 25\text{mg/kg}$ 에서 모든 동물의 떨림이 관찰되었으며, MTD는 $\geq 30\text{mg/kg}$ 로 결정됨.

- 14일 반복투여시험 [REDACTED] 정맥점적투여 30mg/kg 에서 신진, 유연, 산발적구토 관찰되어 NOAEL은 17mg/kg 로 결정됨.(업체에서 비공개 요청)

- 오피란제린의 혈중 농도는 용량 상관성을 나타내었으며, 암수 노출 수준이 거의 유사하였고 모체 대비

대사체의 비율은 C_{max} 44~56%, AUC_{all} 23~36%로 관찰됨.

- 4주 반복투여시험에서 오피란제린을 부하 및 유지용법으로 0+0, 5+18.75, 6+22.5, 7+26.25mg/kg을 [REDACTED] [REDACTED] 4주 동안 정맥투여한 결과, 고용량 군에서 PR과 QRS 간격이 투여 후에 위약군에 비하여 증가하였고 이는 시험물질과 관련된 변화로 여겨짐.(업체에서 비공개 요청)
 - 고용량군의 ECG 변화는 가역적이며 회복군의 ECG에서는 차이가 발견되지 않음.
 - [REDACTED] [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
 - PR 및 QRS 간격 연장을 고려하여 NOAEL은 6+22.5mg/kg로 설정함.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 오피란제린은 대사활성계 유무에 상관없이 최대 5000 μ g/plate까지 돌연변이를 유발하지 않음.
 - 활성대사체(VVZ-368)의 경우 최대 1000 μ g/plate까지 돌연변이를 유발하지 않음.
- CHL세포를 이용한 염색체이상시험에서 오피란제린은 대사활성계를 적용한 조건 310, 370 μ g/mL에서 염색체 구조적 변이가 관찰됨.
 - 활성대사체(VVZ-368)의 염색체이상 여부를 평가한 결과, 구조적 및 수적 이상을 야기하지 않음.
- 랫드를 이용한 소핵시험에서 2일간 오피란제린을 [REDACTED] 정맥점적투여(최대 180mg/kg) 후 최종 투여 24시간 시점에 골수를 수집하여 다염성적혈구에서 소핵의 존재를 평가하였으나, 대조군 대비 소핵의 증가를 나타내지 않음. (업체에서 비공개 요청)
- 오피란제린을 3일 동안 [REDACTED] 정맥점적투여하거나 2일 동안 [REDACTED] (부하+유지) 정맥점적투여 후 랫드의 간세포 및 폐세포를 채취하여 염색체에 미치는 영향을 평가한 결과, % tail DNA 값이 모든 용량군에서 부형제 대조군과 유사하게 나타남. (업체에서 비공개 요청)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에 오피란제린을 최대 40mg/kg 피하투여하였을 때, 수태능 및 초기 배아발달에 미치는 영향이 관찰되지 않아 수태능 및 배아독성에 대한 NOAEL은 40mg/kg로 결정됨.
 - 40mg/kg에서 부형제군 대비 증체량 감소가 간헐적으로 나타났으나, 전신 반응은 관찰되지 않음.
 - 대부분의 임상 증상은 투여부위에서 발생한 것으로 탈모, 피부경화, 소창, 가피형성이 관찰됨.
 - 수컷에서 생식기관 중량, 고환 및 부고환 내 정자수와 정자 운동성, 정자 형태 이상과 같은 변화는 관찰되지 않음.
 - 임신 암컷에서 황체수, 착상수, 착상 위치, 생존 배(태)자수 등 초기 배아발달과 관련된 영향 또한 관찰되지 않음.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368)를 혼합하여 임신한 랫드에 임신일 6~18일까지 [REDACTED] 피하주사한 결과, 60+24mg/kg에서 체중 감소, 증체량 감소가 관찰되었으며 태자 및 태반 무게 감소, 뒷다리 지골 골화 부위 감소, 흉추 중심의 아령형 골화가 관찰됨. (업체에서 비공개 요청)

- 모든 용량군 투여부위에서 간헐적으로 붉은 변색, 부종, 가피형성, 탈모, 미란이 관찰됨.
- 모체의 전신 독성 및 생식 능력, 그리고 초기 배발생(EFD)에 대한 오피란제린의 NOAEL은 40+16mg/kg으로 결정됨.

- 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368)를 혼합하여 임신한 토끼에 임신일 6~18일까지 [REDACTED] 피하주사한 결과, [REDACTED] 모체 독성에 대한 NOAEL은 15+7.5mg/kg로 결정됨. (업체에서 비공개 요청)
 - 20+10mg/kg에서 착상 후 손실 증가가 관찰되었으나, 산자수에 유의한 변화가 없고, 과거 대조군의 자료 범위 내의 결과로서 시험약과 관련 없다고 판단함.
 - 15+7.5mg/kg에서 1마리 임신 23일에 유산 발생하였으나, 토끼 평균 유산율 2%임을 고려하여 독성으로 간주되지 않음.
 - 태자의 경우 외관, 골격, 내장 소견에서 오피란제린 투여에 의한 변화는 관찰되지 않아 배태자 발생에 대한 NOAEL은 20+10mg/kg로 결정됨.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 오피란제린과 VVZ-368을 혼합하여 임신한 랫드에 착상부터 이유까지 [REDACTED] 피하투여한 결과, 모든 용량군에서 투여부위 이상반응이 관찰되었으며 50+20mg/kg에서 체중 및 증체량 감소로 인하여 모체에 대한 NOAEL은 35+14mg/kg로 결정됨. (업체에서 비공개 요청)
 - F1 수유기 동안 체중 및 증체량 감소가 관찰되었으며, 고용량군을 제외하고 PND28 이후에 회복되었으나, 고용량군의 체중 감소는 엉치뼈와 꼬리뼈 골화 부위 수 감소나 약력의 약화, 청각 놀람 반사의 지연 등을 동반함(생식발달에는 영향 없음).
 - 출생 전후 발생에 대한 NOAEL은 35+14mg/kg로 결정됨.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 오피란제린은 유전독성을 나타내지 않고 임상에서 단회로 사용되는 점을 고려할 때 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제4호 및 ICH S1A 가이드라인에 따라 면제 가능

4.2.6. 국소내성시험(CTD 4.2.3.6)

- 토끼에 오피란제린(0.1mg/head/day) 또는 양성 대조물질을 1일 2회 8일 동안 오른쪽 이정맥에 투여하고 주사부위 병변을 관찰한 결과, 오피란제린 투여에 의한 이상이나 병변은 관찰되지 않았고, 양성 대조군(5% sulfobromophthalein)에서는 주사부위 붉어짐, 부종, 내막 증식과 조직병리학적 검사에서 만성 활성 염증 및 혈전이 관찰됨.

4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.7.1. 아나필락시스 쇼크 및 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험

- 오피란제린(3, 30mg/kg, 30mg/kg+adjuvant)을 투여하여 감작(3, 30mg/kg: 주 3회, 2주, 총 6회, 30mg/kg+adjuvant: 주 1회, 3주, 총 3회)을 일으킨 기니피크에 감작을 일으킨 항원을 재투여하고 전신의 증상을 관찰하고 부검한 결과, 쇼크 반응은 관찰되지 않음.
 - 양성대조군(ovalbumin+adjuvant)의 혼합투여군에서는 과호흡, 배뇨 및 배변을 비롯하여 보행불안,

혈떡거리고 몸부림침 및 횡화가 관찰되어 Severe 등급의 심한 아나필락시스 쇼크반응이 나타나는 것으로 판정됨.

- 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 결과, 부형제대조군, 저용량군, 고용량군, 고용량군+adjuvant군에서는 청색반이 관찰되지 않았으며, 양성대조군(ovalbumin+adjuvant)에서는 5120배의 항체 생성률이 관찰되어 강한 항원성이 관찰됨.

4.2.7.2. in vitro 용혈성시험

- 토끼 defibrinated(fibrin을 불활성화시킴) 혈액에서 오피란제린의 용혈 가능성을 평가하기 위하여 2% RBC 현탁액에 0.075~2.4mg/mL의 오피란제린을 처리하여 3시간 동안 배양하고 흡광도를 측정한 결과, 0.3mg/mL 이하에서 비용혈, 0.6mg/mL에서 약한 용혈, 1.2, 2.4mg/mL에서 용혈을 나타냄.

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

4.2.7.3. 의존성시험

4.2.7.3.1. 자가투여시험

- 오피란제린의 강화 효과를 평가하기 위해 헤로인을 정맥투여(bolus)하면서 고정비율 강화 스케줄로 자가투여를 훈련시킨 랫드에 오피란제린(0.1~2.0mg/kg) 또는 헤로인을 투여하여 자가투여 반응 여부를 관찰한 결과, 오피란제린 모든 용량군에서 헤로인군에 비해 자가투여 반응율이 유의하게 낮았으며 소거 기간 동물의 반응률과 유사한 수준으로 나타남.

- 이후 점진적 강화 스케줄로 한계 수준을 확인한 결과, 오피란제린 모든 용량에서 헤로인군과 반응의 유의하게 달랐고 부형제군과 유사한 수준을 나타냄.

- [REDACTED]
[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

4.2.7.3.2. 약물구별시험

- 랫드 약물구별시험을 통하여 평가함.
 - 이후 오피란제린 2, 6, 20, 60mg/kg을 랫드에게 투여하고 모르핀 구별 반응이 일반화되는지 검사한 결과, 오피란제린은 모든 용량에서 구별 반응에 대한 일반화를 보이지 않음.
 - 오피란제린 60mg/kg군 8마리 중 4마리가 진정작용(오피란제린의 약리작용)으로 인하여 레버누르기 반응이 와해되어(10분 동안 레버 누르기 100회 미만) 분석에서 제외됨.

- [REDACTED]
[REDACTED]
(업체에서 비공개 요청)

4.2.8. 독성동태

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

[REDACTED]

(업체에서 비공개 요청)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 개를 대상으로 한 4주 반복투여시험을 제출하였으며, 개 고용량 투여군에서 PR 및 QRS간격 증가, 고용량 수컷에서 QTcV 증가가 관찰되었으나 회복기(2주) 후 회복됨. 투여 전 QRS간격([REDACTED])을 차감한 후 QTcV간격([REDACTED])을 산출한 결과 QT간격 연장은 QRS간격 연장에 의한 것으로 확인됨.
 - 안전성약리시험 심혈관계 평가를 위한 개 시험에서도 유사하게 관찰되었으나, 2시간 이내에 회복됨.
 - 개 시험에서 관찰된 시험약에 의한 영향이 핵심 임상시험에도 관찰되었으며 관련하여 검토됨.
- 임상 노출의 안전역을 산출하기 위해 사용된 근거자료(VVZ149-POP-P3-US003)에서 이 약의 활성대사체(VVZ-368)의 모체 대비 노출 비율은 Cmax 및 AUClast 각각 28.6% 및 30%에 해당됨.

- [REDACTED]
[REDACTED], 활성대사체의 독성 프로파일이 랫드 [REDACTED] 및 개에서 평가되었다고 할 수 있음.

(업체에서 비공개 요청)

- 그 외 AMES 및 염색체이상시험에서 활성대사체의 유전독성이 없는 것으로 평가되었으며, 생체내 시험의 경우 [REDACTED] 활성대사체의 유전독성 평가는 음성으로 규명됨.

(업체에서 비공개 요청)

- 오피란제린은 단회투여 의약품으로서 발암성시험자료 제출은 요구되지 않음.
- 발생독성시험의 경우 활성대사체 비율이 임상 노출비 보다 낮지만 오피란제린+활성대사체(VVZ-368)를 혼합하여 랫드에 피하투여로 시험을 수행하였으므로 활성대사체(VVZ-368)를 포함하여 독성평가가 적절히 수행되었다고 간주할 수 있음.
 - ⇒ '임부 및 수유부'를 투여금지 항에 반영하였으며, 발생독성시험 결과를 전문가를 위한 정보 항에 반영함.
- 토끼 혈액을 이용한 용혈성시험에서 0.3mg/mL 이하의 오피란제린 농도에서 용혈을 나타내지 않았으며,

[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

- 오피란제린의 의존성시험은 랫드를 대상으로 실시한 자가투여 및 약물구별시험을 실시함.

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

[REDACTED]
[REDACTED]

5. 약리작용에 관한 자료

- 오피란제린(VVZ-149)은 글라이신 수용체 2형(GlyT2)과 세로토닌 수용체 2A형(5HT2A)을 동시에 억제하는 benzamide 계열의 저분자 화합물임.
- 오피란제린은 hERG 채널을 IC₅₀ 8.4μM로 억제하지만, 개를 이용한 telemetry 시험에서 QT를 연장시키지 않음.
- 오피란제린은 주로 CYP3A4에 의해 활성 대사체인 [redacted], VVZ-368)로 대사됨. (업체에서 비공개 요청)

5.1. 약리작용시험 개요

- 오피란제린은 글라이신 수용체 2형(GlyT2, IC₅₀=0.86μM)과 세로토닌 수용체 2A형(5HT2A, IC₅₀ =1.3μM)을 동시에 억제하는 비마약성 진통제임.
- 발바닥절개모델, 포르말린통증모델 및 척추신경결찰모델에서 오피란제린의 진통 효력을 확인하였으며, 3가지 통증모델 모두에서 혈중농도와 반응 간의 PK/PD 상관관계가 확인됨.

5.2. 효력시험

- 요약표

(1) 생체 외 시험					
시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
GPCR Profiler Screening	형질전환세포	in vitro		효현제: 3.75 μM 길항제: 3 μM	오피란제린(VVZ-149) - 5HT2A IC ₅₀ : 1.3 μM - 5HT2B IC ₅₀ : 17.3 μM - 5HT2C IC ₅₀ : 3.0 μM
hGlyT2 억제시험	형질전환세포	in vitro		0.003-10 μM	오피란제린(VVZ-149) IC ₅₀ : 0.86 μM (양성)ALX-1393 IC ₅₀ : 83.95nM
hGlyT2 길항작용의 가역성	형질전환세포	in vitro		0.003-10 μM	오피란제린(VVZ-149) IC ₅₀ : 0.847 μM으로 가역적 길항제로 확인됨 (양성)비가역적 GlyT2 길항제 ORG-25543 IC ₅₀ : 16nM
5HT2A에 대한 길항작용	형질전환세포	in vitro		0.003-10 μM	오피란제린(VVZ-149)은 3 μM의 농도에서 5HT2A를 기준 물질인 Katanserin EC ₈₀ 대비 82.3% 억제하였고, 이후 농도-반응 곡선에서 IC ₅₀ 는 1.3 μM로 판명됨
(2) 생체 내 시험					
시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
진통	Brennan 발바닥절개 모델	in vivo SD랫드 피하주사		오피란제린: 0, 12.5, 25, 50mg/kg (양성) 모르핀: 2mg/kg	오피란제린군의 통증 민감도는 유의미하게 용량 의존적으로 낮아져 (p<0.01, ED ₅₀ =24.7mg/kg, 고용량군 (50mg/kg)에서는 모르핀에 필적하는 진통 효력이 입증됨
진통	포르말린	in vivo		오피란제린:	오피란제린군의 통증행동 누적시

	통증모델	랫드 피하주사		0, 12.5, 25, 50mg/kg (양성) 모르핀: 3mg/kg	간은 유의미하게 용량 의존적으로 감소하였고(ED ₅₀ =20.9mg/kg), 고용량군(50mg/kg)의 진통효력은 모르핀에 필적함
진통	신경병성 통증모델	in vivo 랫드 피하주사		오피란제린: 0, 12.5, 25, 50mg/kg (양성) 가바펜틴: 65mg/kg	오피란제린은 용량 의존적으로 이질통을 개선시킴(ED ₅₀ : 23mg/kg)

⇒ **Brennan 발바닥절개모델** : 자주 사용되는 동물모델 중 하나로, 인간의 수술 후 통증상태와 유사하다고 생각되고 있음 (국내 Reveiw 문헌 : 동물통증모델과 행동관찰실험, 2011년)

5.2.1. 생체 외 시험

5.2.1.1. GlyT2와 5HT2A 이중 길항작용

- in vitro 전기생리학 시험을 이용한 functional assay를 통하여 오피란제린의 수용체 활성을 평가한 결과, 매우 선택적으로 GlyT2에 대한 길항작용(IC₅₀: 0.86μM)과 5HT2A에 대한 길항작용(IC₅₀: 1.3μM)을 나타냄.
 - 그 외 5HT2B IC₅₀ 17.3μM, 5HT2C IC₅₀ 3μM 길항작용과, OPRD1 EC₅₀ 6.2μM 효현작용을 나타냄.
- 활성대사체 VVZ-368은 5HT2A와 5HT2B에 대해 길항작용이 관찰됨(각각 IC₅₀=1.3μM과 0.97μM).
 - 랫드 GlyT2 유전자가 삽입된 세포주를 이용하여 VVZ-149 및 VVZ-368의 억제 효과(IC₅₀)를 평가한 결과, 각각 3.14 및 3.78μM로 관찰되었으며,
 - VVZ-149의 사람 GlyT2에 대한 억제 효과를 랫드 대비 비율로 산출하여 VVZ-368의 억제 효과를 1.03μM로 추정함.

5.2.1.2. GlyT2에 대한 길항작용

- 사람 GlyT2가 발현된 HEK293 세포에 오피란제린 또는 양성대조군 ALX1393을 4분 동안 처리한 후 글라이신을 첨가하여 유도된 신호를 측정된 결과, 오피란제린과 ALX1393의 hGlyT2에 대한 IC₅₀는 각각 0.86μM 및 83.95nM으로 확인됨.

5.2.1.3. GlyT2에 대한 길항작용의 가역성

- 대뇌 전반에 분포하는 GlyT1과는 달리 GlyT2는 소뇌와 뇌간, 그리고 척수에 지엽적으로 분포하여 통증 신호 전달을 담당하는 부위에 국소적으로 영향을 미침.
 - 매우 강력한 GlyT2 억제제(IC₅₀ 16nM)인 ORG-25543의 경우 비가역적 길항작용으로 인한 심각한 이상반응으로 비임상시험 단계에서 개발이 중단됨. ⇒ 흥분독성(떨림, 과다발작)
- 오피란제린은 그에 비해 비교적 중등도(moderate) 강도를 지니면서(IC₅₀ 0.86μM) GlyT2 억제기능이 가역적인 것으로 관찰됨.

5.2.1.4. 5HT2A에 대한 길항작용

- Cellular calcium flux 분석을 기반으로 FLIPR^{TETRA}를 이용하여 각 GPCR 참조물질 활성에 대비한 효현작용과 길항작용을 분석한 결과, 오피란제린은 3μM의 농도에서 5HT2A를 기준 물질인 Katanserin EC₈₀ 대비 82.3% 억제하였고, 이후 농도-반응 곡선에서 IC₅₀는 1.3μM로 평가됨.

5.2.2. 생체 내 시험

5.2.2.1. 랫드 수술 후 통증모델에서 진통효력

- Brennan의 발바닥 절개모델을 기반으로 SD랫드에 수술 후 통증을 유도하기 위하여 뒷발바닥을 절개하여 근육에 물리적 자극을 준 뒤 봉합함.

- 오피란제린(0, 12.5, 25, 50mg/kg) 또는 양성대조군(모르핀 2mg/kg)을 피하주사하고 von Frey 방법을 사용하여 강도가 낮은 필라멘트부터 순차적으로(0.6g에서 26g까지) 수술 부위와 근접한 발꿈치 부분을 자극하여 가장 먼저 발을 철회하는 강도(PWT(g), paw-withdrawal threshold)를 측정하고 통증지표로 사용함.
- 시험 결과 오피란제린군의 통증 민감도는 유의미하게 용량 의존적으로 낮아졌음($p < 0.01$, ED_{50} 24.7mg/kg).
 - 통증 평가 직후 혈액 검체를 수집하여 오피란제린과 활성대사체 VVZ-368의 혈장 농도를 구하여 노출-반응 간의 PK/PD 상관관계를 분석한 결과, R^2 이 0.412로 나타남 (업체에서 비공개 요청)

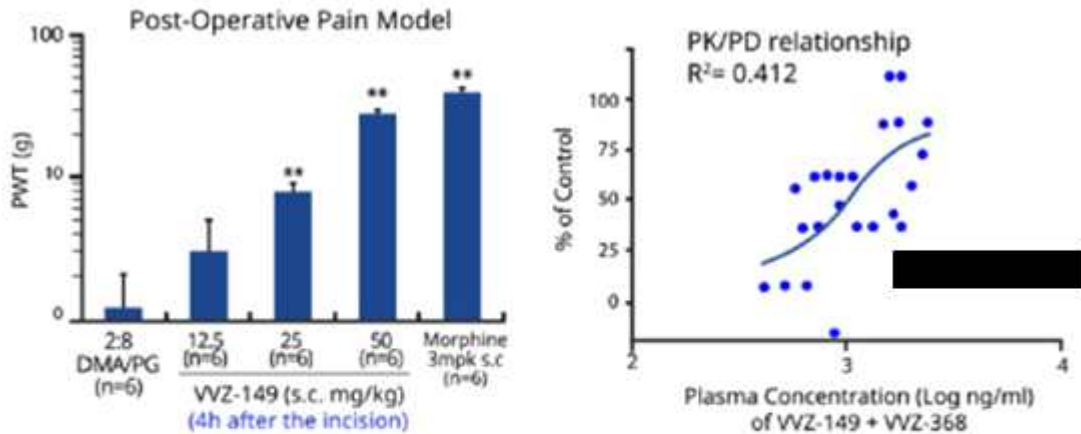


그림 2.6.2.4 랫드 수술 후 통증 모델에서 용량-반응 상관성과 혈중농도-반응 상관성

출처: 4.2.1.1 VVZ_POsc_120216 Figure 1, 4
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

- 오피란제린의 진통 효력은 임상 투여경로인 정맥투여시에도 동일하게 확인됨.
 - 오피란제린(0, 30, 60mg/kg)를 수술 직후부터 미정맥에 투여하고(0.75mL/h), 양성대조군은 부형제를 정맥투여하면서 통증 평가 30분 전에 모르핀을 피하주사함.(업체에서 비공개 요청)
 - 발 철회강도(PWT)를 약물 주입 시작 후 1, 2, 4시간에 측정한 결과 오피란제린군에서 유의미하게 용량 의존적으로 낮아짐($p < 0.05$, ED_{50} 31.5mg/kg).
 - 노출-반응 간의 상관관계 또한 유의하게 높게(R^2 0.414,) 나타남. (업체에서 비공개 요청)

5.2.2.2. 랫드 포르말린 통증모델에서 진통효력

- 포르말린에 의해 유도된 통증은 일반적으로 2단계(biphasic) 패턴을 보이는데 1차 단계는 포르말린 주입 후 즉각 유발되는 통증이며, 2차 단계는 포르말린 주입 후 약 15분 이후부터 시작되는데 수술 후 통증의 임상 증상과 유사한 2차 단계의 통증에서 오피란제린의 진통 효과를 평가함.
- 랫드 뒷발바닥에 5% 포르말린 50 μ L를 주입한 후 15분에서 40분 사이에 뒷발을 흔들고 핏는데 소요된 누적시간을 통증 지표로 평가함.
- 오피란제린(0, 12.5, 25, 50mg/kg) 또는 양성대조군(모르핀 3mg/kg)은 포르말린 투여 40분 전, 10분 전에 피하주사한 결과, 오피란제린군의 통증행동 누적시간을 유의미하게 용량 의존적으로 감소시켰고(ED_{50} 20.9mg/kg), 높은 노출-반응 PK/PD 상관관계를 나타내었으며 (업체에서 비공개 요청)

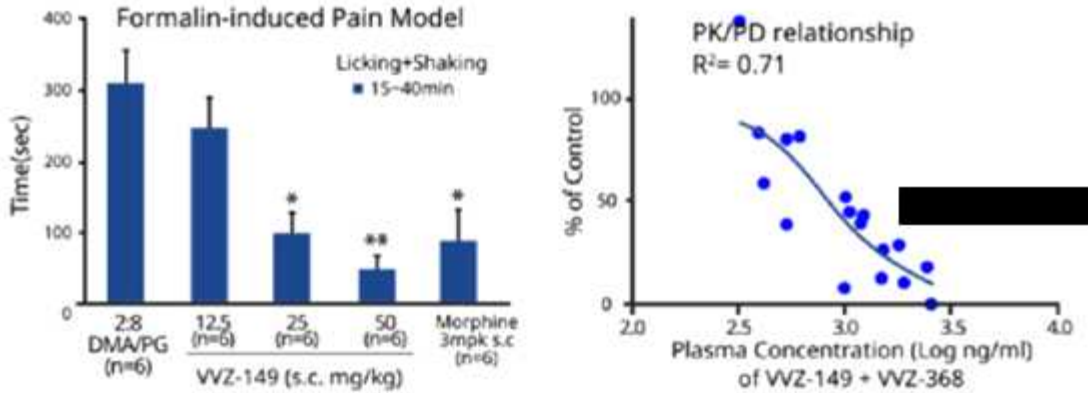


그림 2.6.2.5 랫드 포르말린 통증 모델에서 용량-반응 상관성과 혈중농도-반응 상관성

출처: 4.2.1.1 VVZ-FOsc_100901 Figure 1, 2

*p<0.05, **p<0.01

(업체에서 비공개 요청)

5.2.2.3. 랫드 신경병성 통증모델에서 진통효력

- 전신 마취하에 좌측 요추신경 L5와 L6를 결찰하여 회복 후 무해한 접촉자극에도 통증을 보이는 이질통(allodynia)을 유발함.
- * 이질통 : 정상상태에서는 통증을 일으키지 않는 자극에 대하여 통증을 느끼는 것(옷스침, 바람, 만질 때)
- 오피란제린(0, 12.5, 25, 50mg/kg) 또는 양성대조군(가바펜틴 65mg/kg)을 피하주사하고 투여 30분과 60분 후에 von Frey 방법을 사용하여 발철회강도(PWT)를 측정한 결과,
 - 오피란제린은 용량 의존적으로 이질통을 개선시켰으며 노출-반응 간 PK/PD 상관관계($R^2=0.32$)가 입증됨

(업체에서 비공개 요청)

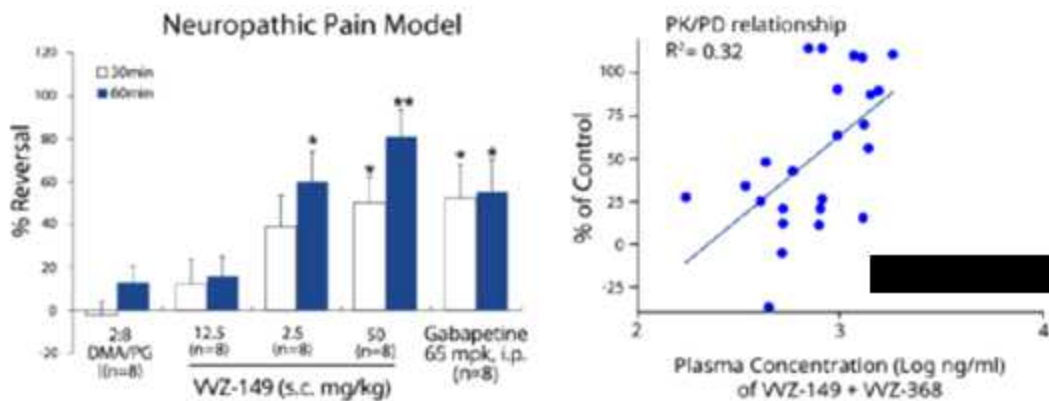


그림 2.6.2.6 랫드 신경병성 통증 모델에서 용량-반응 상관성과 혈중농도-반응 상관성

출처: 4.2.1.1 VVZ_SNLsc_100906 Figure 1, 3

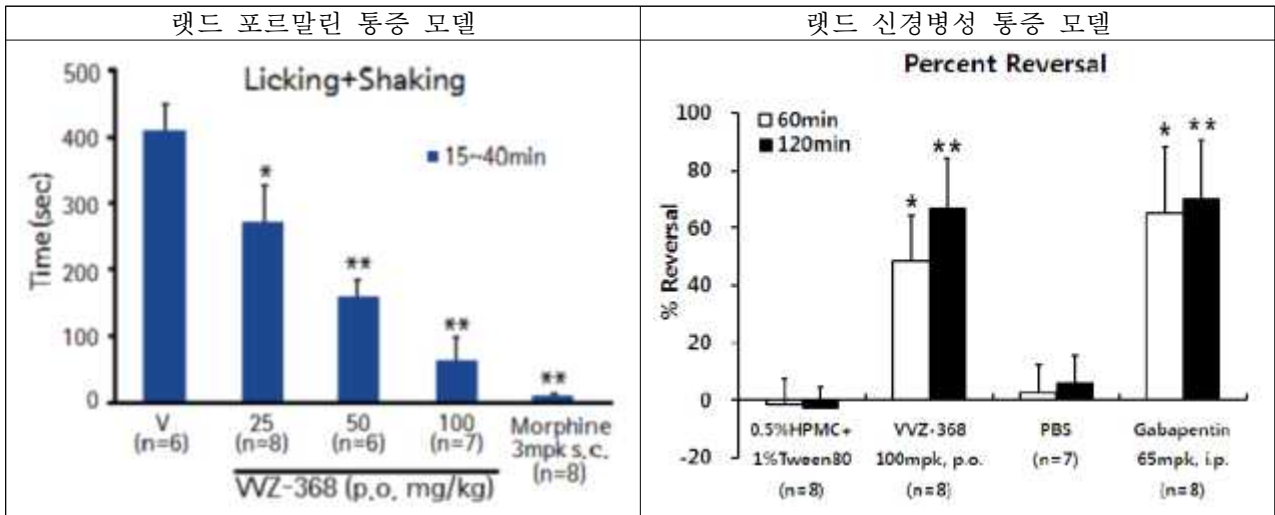
% Reversal = (투약 후 log PWT - 투약 전 log PWT) / (Sham 군의 평균 log PWT - 투약 전 log PWT) x 100.

*p<0.05, **p<0.01

5.2.2.4. 활성대사체 VVZ-368의 랫드 모델에서 진통효력

- 오피란제린의 활성대사체 VVZ-368은 포르말린 통증모델에서 오피란제린과 매우 유사한 수준의 통증 효력을 나타내었으며, 유의한 노출-반응 간의 PK/PD 상관관계를 나타냄.

- 오피란제린의 활성대사체 VVZ-368은 가바펜틴과 유사한 항이질통 효과를 나타내었으므로 오피란제린의 활성대사체로 간주됨.



5.2.2.5. 랫드 포르말린 통증 모델에서 말초투여시 진통효력

- 왼쪽 발바닥에 3% 포르말린 용액 50 μ L를 주입하여 통증을 유발하고 10분 후에 오피란제린을 반대쪽(오른쪽) 발바닥에 국소주사(발바닥피내주사 500 μ g/50 μ L)한 대조군을 추가하고, 오피란제린(발바닥피내주사 125, 250, 500 μ g/50 μ L)과 양성대조군인 모르핀은 포르말린 주입 10분 후에 왼쪽 발바닥에 국소주사하거나(25mM/50 μ L) 15분 전에 전신투여함(3mg/kg, sc).
- 오피란제린군은 통증을 유발한 발바닥에 투여한 경우에 용량 의존적으로 진통 효력을 나타내었으며, 반대측 발바닥에 투여한 경우에는 효과가 없어서 오피란제린의 말초효력이 직접 투여부위에서 발휘되었음을 알 수 있음.

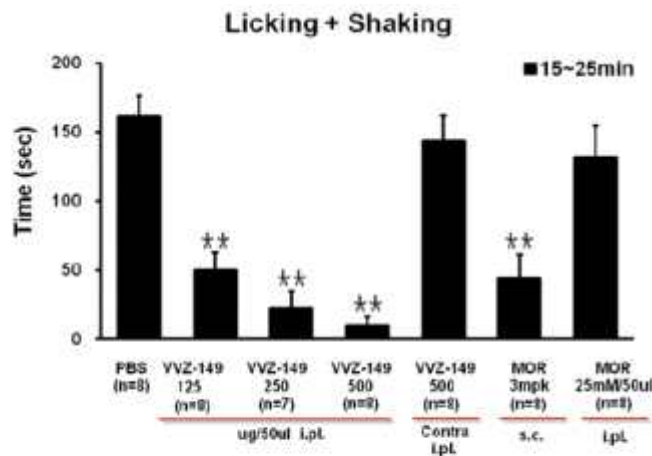


그림 2.6.2.7 포르말린 모델에서 오피란제린의 말초 진통 효과

출처: 4.2.1.1 VVZ_FOpen_111130 Figure 2

**p<0.01

5.2.2.6. GlyT2와 5HT2A 동시 길항작용의 시너지 효과

- 랫드 신경병성 통증모델에서 GlyT2와 5HT2A 각각의 길항제인 ORG25543(IC₅₀: 16nM)과 MDL11,939 (랫드 Ki: 2.89nM)를 이용하여 각각 단독으로 투여하였을 때에는 전혀 진통 효력을 나타내지 않는 용량을

병용투여하였을 때 유의미한 용량 의존적 진통 효과가 나타남.

- GlyT2와 5HT2A를 동시에 억제하면 각각을 단독으로 억제하였을 때에는 나타나지 않던 효능이 동시 억제의 시너지 효과에 기인하여 나타나게 됨.
- 단독 투여와 병용 투여 간에 개별 혈장 약물 농도에서 차이가 없었으므로 병용투여에 의한 약물상호작용의 영향은 배제됨.

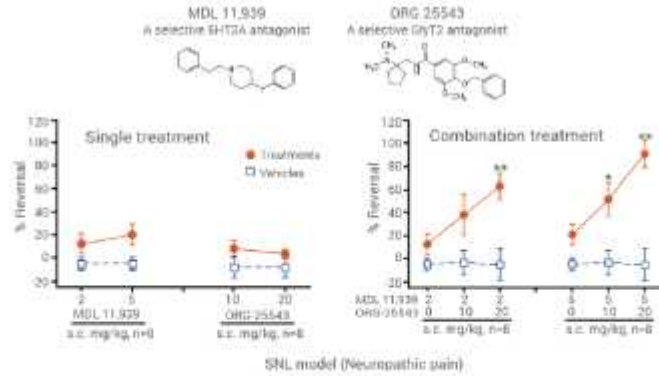


그림 2.6.2.8 랫드 신경병성 통증 모델에서 GlyT2와 5HT2A 동시 길항작용의 시너지 효과

출처: 4.2.1.1 VVZ_SNLsyn_100930 Figure 5

*p<0.05, **p<0.01

- 랫드 포르말린 통증모델에서 GlyT2와 5HT2A 동시 억제의 효과를 확인하고자 ORG25543(20mg/kg)와 MDL11,939(1, 2, 5mg/kg)를 각각 단독투여 또는 병용투여한 뒤 통증 수준을 측정된 결과,
 - 단독투여시에 이미 MDL11,939는 용량 의존적 반응을 보이고, ORG25543 20mg/kg는 36%의 회복률을 보였는데, 병용투여시 이들의 단독투여시 회복률을 합산한 것과 유사한 수준의 용량 의존적 진통 효력이 나타남.
 - GlyT2와 5HT2A 동시 억제로 인한 부가 효과를 확인함.

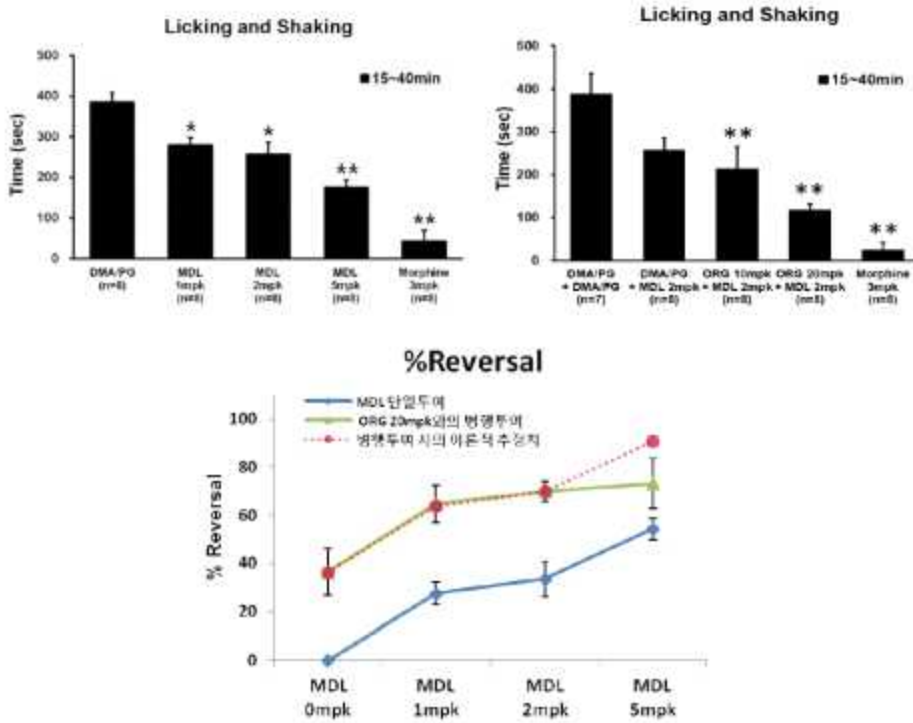


그림 2.6.2.9 랫드 포르말린 통증 모델에서 GlyT2 와 5HT2A 동시 길항작용의 부가 효과

출처: 4.2.1.1 VVZ_FOsyn_120502 Figure 1. 2. 4

*p<0.05, **p<0.01

5.2.2.7. 오피로란제린의 비마약성, 비NSAID성 진통 기전

- 랫드 포르말린 모델에서 날록손을 전처리한 후 오피로란제린과 모르핀을 각각 피하투여시 모르핀의 진통 효과는 거의 사라진 반면(70~80% 감소), 오피로란제린의 진통 효과는 날록손을 투여하지 않았을 경우와 동일하게 그대로 유지됨.

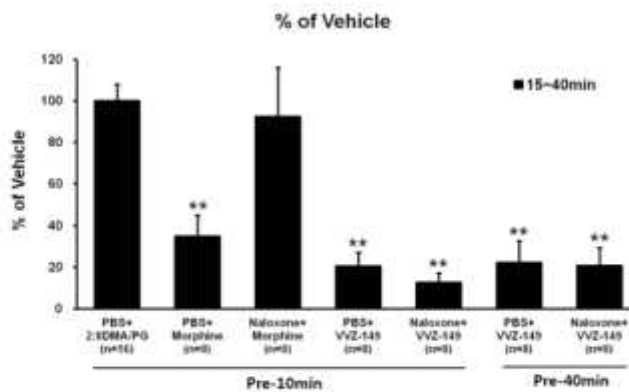


그림 2.6.2.10 랫드 포르말린 통증 모델에서 VVZ-149 의 비마약성 진통 기전

출처: 4.2.1.1 VVZ_FOnon_120424 Figure 3

**p<0.01

- 오피로란제린과 VVZ-368이 COX 활성에 미치는 영향을 평가한 결과, 두 약물 모두 100μM 처리 시 COX 활성에 영향이 없었으며, COX-2 저해제 Dup-697 3μM은 부형제군 대비 53.3% 감소를 나타냄.
 - 오피로란제린과 VVZ-368은 COX 활성에 영향을 미치지 않으며 NSAID 작용기전과 관련 없음.
- 통증 관련 양이온 채널인 TRPA1, TRPV1, TRPV3에 대한 오피로란제린의 활성을 평가하기 위해

FLIPR^{TETRA}(Millipore, US)를 이용한 cellular calcium flux 분석을 수행한 결과, 오피란제린은 12.5 또는 10.0 μ M의 농도에서 해당 TRP 이온 채널들을 활성화하거나 억제하지 않음.

5.2.3. 2차 효력시험

- 요약표

시험 종류	시험 설계	주요 결과
GPCRProfiler [®] Screening Enzyme Profiling CardiacProfiler TM Panel	76 GPCR, 40 Kinases, 2 phosphatase, 8 ion channels at 3 μ M	No activities except 5HT2A 82% inhibition
GPCRProfiler [®] Screening	8 GPCR Dose Response A3, CB2, OPRD1, OPRM1, 5HT1A, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, NK1	5HT2A IC ₅₀ =1.3 μ M 5HT2B IC ₅₀ =17.3 μ M 5HT2C IC ₅₀ =3.0 μ M OPRD1 EC ₅₀ =6.2 μ M
GPCR Screening Panel	168 GPCR at 10 μ M	5HT2A 67% inhibition 5HT2C 89% inhibition DRD4 79% inhibition OPRD1 0.4% activation

- In vitro 전기생리학 시험을 이용한 functional assay를 통하여 GPCR 76종, 심장 이온채널 8종, kinase 40종, phosphatase 2종에 대한 오피란제린 3 μ M의 활성을 평가한 결과, 오피란제린은 매우 선택적으로 GlyT2에 대한 길항작용 (IC₅₀=0.86 μ M) 과 5HT2A에 대한 길항작용 (IC₅₀=1.3 μ M)을 나타냄.
 - 그 외에는 5HT2B IC₅₀=17.3 μ M, 5HT2C IC₅₀=3.0 μ M, Nav1.5 IC₅₀=51 μ M 수준의 길항작용과 OPRD1 EC₅₀=6.2 μ M 수준의 효현작용이 나타냄.
- GPCR 168종에 대한 오피란제린 10 μ M의 활성을 추가로 분석한 시험에서 오피란제린은 지난 결과와 동일하게 5HT2A와 5HT2C에 길항작용(10 μ M에서 67%와 89% 억제)이 재확인되었으며, DRD4 (10 μ M에서 79% 억제)를 제외한 다른 수용체에는 활성이 없음이 재확인됨.
 - 기존 시험과 달리 OPRD1에 대한 효현 활성은 전혀 나타나지 않음(10 μ M에서 0.4% 활성화).

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 압수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	기능관찰종합평가 (FOB)	랫드	피하	0, 15, 30, 60mg/kg	30, 60mg/kg에서 자발운동량 감소	○	BL1852
호흡기계	in vivo (plethysmography)	랫드	정맥	0, 30, 60, 120mg/kg	유의한 호흡기계 파라미터의 변화 관찰되지 않음	○	BL1853
순환기계	in vitro (hERG assay)	hERG CHO세포		1, 10, 30, 100 μ M	IC ₅₀ : 20.9 μ M	○	G12041
	CiPA	hERG, Nav1.5, Cav1.2 HEK293세포		0.1, 1, 10, 100 μ M	hERG IC ₅₀ : 8.4 μ M 100 μ M에서 peak Nav1.5 66.2% late Nav1.5 59% Cav1.2(step-pulse) 37%	○	VZI-20-01

					Cav1.2(ramp-pulse) 56% 억제		
	in vivo (telemetry)	비글견	정맥 ████	0, 10, 15, 20mg/kg	20mg/kg 투여 █████ QRS 간격이 증가되었으나 2시간 이내에 회복됨	○	B11854

(업체에서 비공개 요청)

5.3.1. 중추신경계에 대한 영향

- 랫드에 오피란제린 15, 30, 60mg/kg 피하투여 후 FOB 평가(cage내, open-field, hand held 관찰), 감각운동기능검사, 직장 체온 측정을 투여 후 15분, 1, 3, 6, 24시간 시점에 실시한 결과,
 - 투여 15분 후에 30 및 60mg/kg에서 이동구획 수, 60mg/kg에서 일어서기 횟수가 부형제군 대비 유의하게 감소하였으나, 1시간 이후부터 회복됨.
 - 30 및 60mg/kg에서 자발운동량 감소가 관찰되었으며 이는 5HT2A와 GlyT2 길항작용으로 인한 약리적 효과에 기인한 진정작용에 의한 것으로 간주됨.
 - 30 및 60mg/kg에서 투여 후 15분과 1시간에 체온의 용량 의존적 감소가 관찰되었으나, 이후 3시간 이내에 모두 회복됨.

5.3.2. 호흡기계에 대한 영향

- 오피란제린을 0, 30, 60, 120mg/kg 용량으로 랫드에게 █████ 정맥 투여한 후, Whole body plethysmography chambers를 이용하여 무마취·무구속 상태에서 호흡기계(분당 호흡수, 1회 호흡량, 분당 호흡량)에 미치는 영향을 평가한 결과, 시험 용량 어느 군에서도 오피란제린 투여에 의해 유의하거나 의미 있는 호흡기계 파라미터의 변화가 관찰되지 않음. (업체에서 비공개 요청)
⇒ 1상~3상 임상시험에서 오피란제린(VVZ-149) 투여로 인한 호흡량 이상반응은 보고된 바 없음.

5.3.3. 심혈관계에 대한 영향

- hERG CHO 세포를 이용하여 오피란제린 1, 10, 30, 100μM이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, IC₅₀ 20.9μM로 평가됨.
- hERG 채널과 QT data 이외에 심혈관계 위험 인자를 더 명확하게 분석하기 위하여 심장 action potential 탈분극 재분극에 중요한 역할을 담당하는 주요 이온채널을 분석하는 CiPA (Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay)를 실시함.
 - HEK-293에 발현시킨 hERG, Nav1.5, Cav1.2 세포주를 이용하여 오피란제린 0.1, 1, 10, 100μM로 hERG current, peak Nav1.5와 late Nav1.5, step-pulse 동안의 Cav1.2 또는 ramp pulse 동안의 Cav1.2 current를 억제하는 정도를 각각 측정함.
 - hERG current에 대한 IC₅₀는 8.4μM, 오피란제린 100μM에서 peak Nav1.5를 66.2±1.3%, late Nav1.5를 59.2±4.2% 억제하였고, Cav1.2(step-pulse)는 37.1±2.7%, Cav1.2(ramp pulse)는 56.9±4.2%를 억제함. Cav1.2(ramp pulse)에 대한 IC₅₀는 68.9μM으로 평가됨.
- 원격측정장치를 부착한 마취하지 않은 비글견에 오피란제린을 1주 간격으로 증량(0, 10, 15, 20mg/kg)을 █████ 정맥투여하여, 심혈관계(혈압, 심박수, 심전도)에 미치는 영향을 평가한 결과, (업체에서 비공개 요청)
 - QRS 간격의 경우 고용량(20mg/kg) 투여 개시 후 █████ 부형제군 대비하여 증가하는 양상을 나타내었으나(47.6±3.5ms vs. 40.1±1.8ms) 2시간 이내에 회복됨. (업체에서 비공개 요청)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 오피란제린은 CYP3A4에 의해 활성대사체 VVZ-368으로 대사되어 경구투여 시 생체이용률은 매우 낮지만 피하투여시 생체이용률이 80% 이상으로 대사과정 없이 혈액으로 바로 흡수됨.
- 오피란제린 50 μ M은 CYP3A4 및 3A5 mRNA 발현을 4~8배 증가시켰으며, VVZ-368 또한 50 μ M에서 CYP3A5의 mRNA 발현을 8.3배 증가시킴.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드에 오피란제린 100mg/kg 경구투여했을 때 생체이용률은 2.7%로, 경구투여된 오피란제린은 빠르게 대사되어 전신 순환에 거의 도달하지 못하는 것으로 나타남.
 - 오피란제린 대부분이 [REDACTED] VVZ-368로 대사됨. (업체에서 비공개 요청)
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
- 랫드에 오피란제린 50mg/kg를 피하투여했을 때 생체이용률은 83.5%로 오피란제린이 직접 혈액으로 흡수되어 간 대사의 영향을 적게 받는 것으로 추정됨.
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

[REDACTED]


(업체에서 비공개 요청)

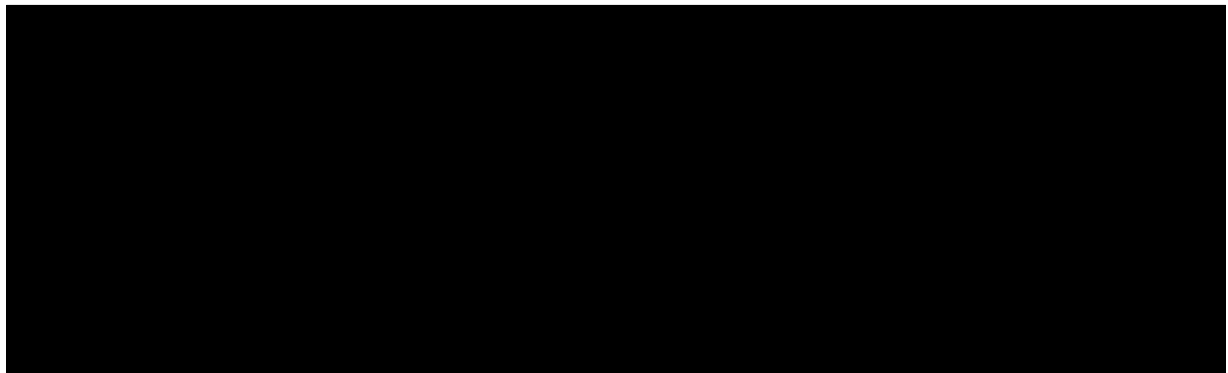
- [¹⁴C]VVZ-149 피하투여시 [REDACTED] 혈장 농도의 추세는 위의 cold 화합물 피하투여시와 유사하게 나타남. (업체에서 비공개 요청)
 - 전혈 농도와 혈장 농도는 유사하게 관찰되어 전혈-혈장 간 고르게 분포됨을 확인함.
- 랫드에 오피란제린을 30, 60, 120mg/kg [REDACTED] 정맥투여하였을 때 전신 노출(AUC_{all} 및 C_{max})은 용량 증가에 따라 증가함. (업체에서 비공개 요청)
 - 모체 전신 노출 대비 대사체 비율은 수컷 랫드에서 C_{max} 13~27%, AUC_{all} 및 11~37%를 나타냄.
- 비글견에 오피란제린을 10, 17, 30mg/kg [REDACTED] 정맥투여하였을 때 전신 노출(AUC_{all} 및 C_{max})은 용량 증가에 따라 증가함. (업체에서 비공개 요청)
 - 모체 전신 노출 대비 대사체 비율은 C_{max} 30~55%, AUC_{all} 및 80~126%를 나타냄.



(업체에서 비공개 요청)


- 


랫드, 비글견 및 토끼에  오피란제린을 부하/유지 용량으로 정맥투여하고 약물 동태를 분석한 결과, 모든 종에서 전형적인 부하/유지 양상으로 용량의존적으로 전신 노출이 증가함. 이는 사람과 유사한 노출 양상임. (업체에서 비공개 요청)



(업체에서 비공개 요청)

- 

 (업체에서 비공개 요청)

-  대사체 VVZ-368의 비율이 46~63%로 임상시험에서 밝혀진 사람 대사체 비율과 유사하거나 높은 수준임. (업체에서 비공개 요청)
- VVZ-368은 사람 전체 혈중 농도의 10% 이상 분포하는 대사체이지만 오피란제린에 대한 비임상시험을 통해 유사하거나 더 높은 수준의 대사체 노출을 확인하였음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. in vitro 혈장 단백질 결합률

- 랫드, 비글견, 사람 혈장에서 신속평형투석법(rapid equilibrium dialysis, RED)을 이용하여 1~10µg/mL의 다양한 농도의 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368)에 대한 혈장 단백 결합률을 분석한 결과, 오피란제린은 랫드 60~65%, 비글견 70~80%, 사람 70~80%이며 활성대사체(VVZ-368)는 랫드 40~45%, 비글견 60~70%, 사람 60~70%로 나타남.

5.4.2.2. in vitro 뇌조직 결합률

- 사람과 비글견의 균질화된 뇌조직에 시험물질 10μM을 처리하여 배양한 후 남은 시험물질을 정량하여 뇌조직의 비결합 분획을 계산한 결과, 사람 뇌조직의 경우 오피란제린 7.08%, 활성대사체(VVZ-368) 6.97%로 관찰됨.

표 2.6.4.5 VVZ_149 와 VVZ-368 의 In vitro 혈장 단백질 결합률과 뇌조직 결합률

Species	VVZ-149		VVZ-368	
	Protein Binding (fu, %)	Brain Tissue Binding (fu, %)	Protein Binding (fu, %)	Brain Tissue Binding (fu, %)
Rat	35~40	7.44	55~60	6.48
Dog	20~30	7.57	30~40	7.74
Human	20~30	7.08	30~40	6.97

출처: 4.2.2.3 DM-1165-PPB-001 Table 1, 2; 4.2.2.3 DM-11F5-PPB-UN-001 Table 1; 4.2.2.3 DM-1195-BTB-001 Table 1, 2, 3
fu, unbound fraction

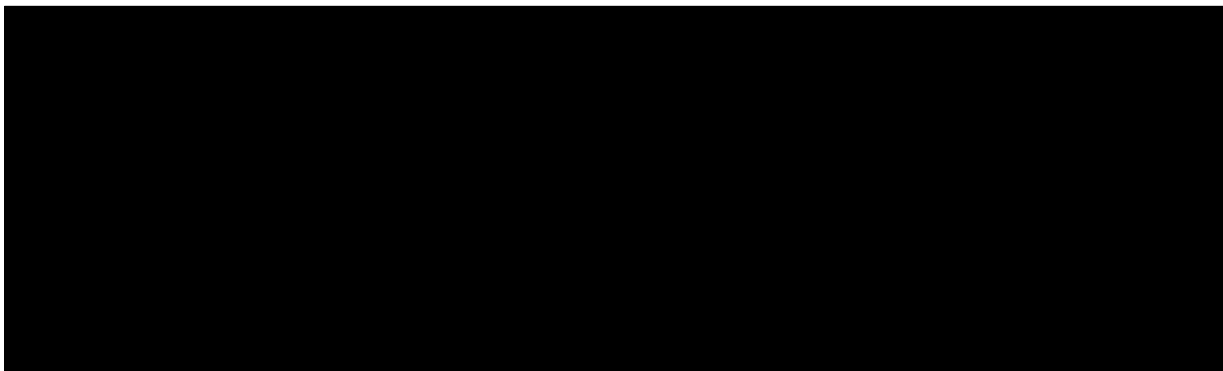
5.4.2.3. [¹⁴C]VVZ-149 피하투여시 방사능 조직 분포

- 수컷 랫드에 [¹⁴C]VVZ-149 50mg/kg을 피하투여한 후 방사능 전신분포정량법(QWBA, Quantitative Whole Body Autoradioluminograms)으로 분석한 결과, 대부분의 조직에 광범위하게 분포하였으며, 신장, 간, 소장 및 대장과 같이 고도의 관류나 배설과 관련이 있는 장기를 제외하고 투여 후 1~2시간에 T_{max}, 8시간에 대부분의 조직에서 LLOQ(0.0547μg eq./mL) 이하로 감소함.
 - [¹⁴C]VVZ-149의 최대 농도는 대장에서 관찰되었고 그다음으로 소장 및 신장(수질)에서 관찰되었으며 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
 - 대장에서 T_{max}가 8시간에 관찰된 것은 피하투여후 [¹⁴C]VVZ-149의 배설과 관련된 것으로 보이며, 이는 배설된 용량의 대부분(75%)이 대변에 존재한다는 결과와 일치함.
 - 신장과 고환에서 T_{1/2} 값이 각각 21시간 및 23시간으로 추정된 것을 제외하면 대부분 조직에서 T_{1/2}가 0.7~8.8시간으로 조직에서 비교적 빠르게 제거됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1. 시험관내 대사

- 사람 마이크로솜에서 오피란제린은 demethylation에 의해 주로 [redacted] 대사됨. (업체에서 비공개 요청)
 - 또한 hydroxylation에 의해 [redacted] 으로 대사되었으며, demethylation과 hydroxylation에 의해 [redacted] 로 대사됨.(업체에서 비공개 요청)



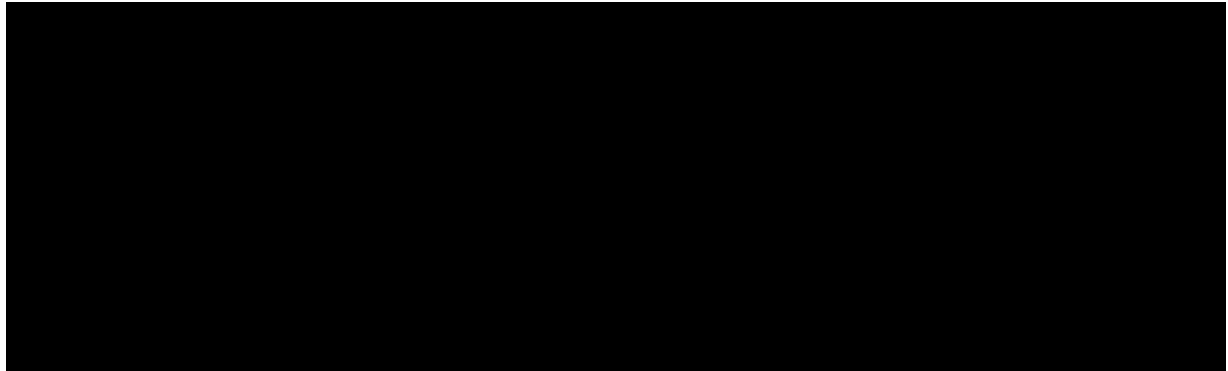
(업체에서 비공개 요청)

5.4.3.2. [¹⁴C]VVZ-149 피하투여시 in vivo 약물대사

- 수컷 랫드에 [¹⁴C]VVZ-149(50mg/kg)를 피하투여시 6시간 동안 혈장의 방사성 총 노출의 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
- [redacted] (업체에서 비공개 요청)

5.4.3.3. [redacted] 정맥투여 대사체 규명(업체에서 비공개 요청)

- 랫드, 비글견, 토끼에 오피란제린을 [redacted] 정맥투여한 결과 [redacted] 사람 대사체 규명 연구 결과와 매우 유사하게 나타남.(업체에서 비공개 요청)



(업체에서 비공개 요청)

5.4.3.4. 대사에 관여하는 CYP 효소

- 오피란제린과 VVZ-368(1μM)은 주로 CYP3A4와 CYP3A5에 의해 대사됨.
 - 오피란제린의 반감기는 각각 22.9분과 20.3분이었으며, VVZ-368의 반감기는 각각 159.3분과 148.7분으로 관찰됨.

5.4.3.5. CYP 억제 및 유도에 미치는 영향

- 사람의 주요 CYP isoforms 활성화에 대한 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368)의 억제 영향을 평가한 결과, 오피란제린은 CYP3A4 활성화만 미약하게 억제하는 것으로 나타남.
- CYP 효소 활성 유도에 대한 오피란제린과 VVZ-368의 영향을 평가한 결과, 50μM에서 CYP1A2와 2B6, 3A4의 활성을 2~4배 가량 증가시켰으며, CYP3A5의 경우에는 오피란제린 5μM 및 50μM에서 4.65배와 7.65배의 mRNA 발현을 증가시켰음.
 - VVZ-368 또한 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4의 활성화에는 영향을 미치지 않았으나 CYP3A5의 경우 50μM에서 8.3배의 mRNA 발현이 증가됨.

5.4.3.6. in vitro transporters 대사 시험

- 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368) 각각 5, 50μM를 각 수송체를 과발현시킨 세포에 처리하여 양방향 수송비율(efflux ratio)과 흡수비율(uptake ratio)을 측정된 결과, MDR1(P-gp), BCRP, MRP1, MRP2에서 유출비율이 모두 2배 이하였고, 흡입수송체(OATP1B1/1B3, OAT1/3, OCT2 및 MATE1/2K)에서 오피란제린과 VVZ-368의 흡입 속도는 과발현시키지 않은 모의 세포와 유사하게 나타남.

- 오피란제린과 VVZ-368이 해당 수송체들로 대사되는 기질이 아님을 의미함.

- 오피란제린과 VVZ-368의 수송체 활성 억제 가능성을 평가한 결과, 오피란제린과 VVZ-368은MDR1(P-gp), BCRP, MRP1/2, OATP1B1/1B3 및 OAT1/3의 수송체 활성에는 영향을 미치지 않았으나 OCT2 및 MATE1/2K에 대해서는 활성을 억제하는 경향을 나타냄.
 - 오피란제린과 VVZ-368의 OCT2 및 MATE1/2K에 대한 IC₅₀는 각각 13.04μM, 11.07μM, 6.54μM와 29.89μM, 14.56μM, 3.12μM으로 나타남.

표 2.6.4.11 VVZ-149 와 VVZ-368 이 Transporter 억제에 미치는 영향

Inhibitory effects on transporters		Substrate	IC ₅₀ values (μM)	
			VVZ-149	VVZ-368
ABC transporters	MDR1 (P-gp)	[³ H]Digoxin	> 50	> 50
	BCRP	Rhodamine 123	> 50	> 50
	MRP1	Calcein AM	> 100	> 100
	MRP2	Calcein AM	> 100	> 100
SLC transporters	OATP1B1	[³ H]Estrone-3-sulfate	> 100	> 100
	OATP1B3	[³ H]Estradiol 17β-D-glucuronide	> 100	> 100
	OAT1	[³ H]PAH	> 100	> 100
	OAT3	[³ H]Estrone-3-sulfate	> 100	> 100
	OCT2	[¹⁴ C]Metformin	13.04	29.89
	MATE1	[¹⁴ C]Metformin	11.07	14.56
	MATE2K	[¹⁴ C]Metformin	6.54	3.12

- 오피란제린과 VVZ-368을 40시간 동안 1, 5, 50μM 처리하여 cryopreserved human hepatocytes에서 MDR1, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OCT1의 mRNA 발현을 유도하는 가능성을 평가한결과, 최고 농도(50μM)에서 BCRP와 MRP2에는 약 2배 가량의 mRNA 발현을 증가시키는 이외에 MDR1, BSEP, OATP1B1 및 OCT1의 mRNA 발현 수준에는 영향을 미치지 않음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 수컷 랫드에 [¹⁴C]VVZ-149 50mg/kg을 단회 피하투여 시 대부분 대변을 통해 배설됨.
 - 투여한 방사능의 75.1%는 대변으로, 26.5%는 소변으로 배설됨.

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- 오피란제린과 활성대사체(VVZ-368)는 주로 CYP3A(3A4와 3A5)로 대사되며, 임상 최대 노출 범위 내에서 주요 CYP isoform(1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5) 활성을 억제하거나 유도하는 경향은 없음.
 - 오피란제린은 CYP3A4의 midazolam 대사 작용을 미약하게 억제하였으며(IC₅₀=67.0μM) 고농도(50μM)를 처리하면 CYP3A4와 CYP3A5 mRNA 발현을 4~8배 증가시킴.
- CYP3A4의 민감한 기질인 midazolam에 대한 효소 활성에 미치는 오피란제린의 Time-dependent inhibitory potential을 평가하고 R² 값을 계산한 결과, 오피란제린은 15~240μM 범위에서 어떠한 농도 의존적 영향을 보이지 않았으며, 오피란제린의 R² 값은 1.01로 산출됨.
- 오피란제린이 CYP3A 활성에 미치는 in vitro 억제 효과를 예측하는 static mechanistic 모델을 이용하여 DDI 가능성을 평가한 결과, 오피란제린의 CYP3A4(midazolam)에 대한 in vitro 억제 효과를 나타내는 AUCR이 1.1089~1.1752로 산출됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 오피란제린은 글라이신 수송체 2형(GlyT2, IC₅₀=0.86μM)과 세로토닌 수송체 2A형(5HT2A, IC₅₀=1.3μM)을

동시에 억제하는 비마약성 진통제이며, 활성대사체(VVZ-368)의 경우 5HT2A에 대한 길항 효력(IC₅₀=1.3μM)이 확인됨.

- 랫드 포르말린 통증 및 신경병성 통증 모델을 이용한 효력시험에서 VVZ-368은 VVZ-149와 유사한 효력을 나타냄(동일 실험 내에서 모화합물과 대사체의 효력을 함께 비교하지 않음).
- 랫드 수술 후 통증, 포르말린 통증 및 신경병성 통증모델을 이용한 오피란제린의 효력시험은 피하주사로 진행됨(CTD에 기록된 그래프는 모두 피하주사임).
 - 수술 후 통증 모델에서 오피란제린의 정맥투여에서 유사한 효과가 관찰됨.
- GlyT2와 5HT2A의 길항제를 탐색하는 과정에서 2차 효력시험이 수행된 것으로 확인됨.
 - GPCR 수용체 screening 시험 결과, 오피란제린은 OPRD1(오피오이드 수용체 δ)에 대해 EC₅₀ 값이 6.2μM(2.67μg/mL)으로 확인되었으며 임상 노출 C_{max} 기준 약 2μg/mL과 유사하나 혈장단백 결합률로 보정할 경우 0.158μg/mL로서 약 17배의 안전역을 가짐.
 - VVZ-368의 경우, 오피오이드 수용체 δ, κ, μ형에 결합하지 않음.
- 오피란제린은 hERG 채널을 IC₅₀ 20μM 또는 8.4μM로 저해하였으나, 원격측정장치를 장착한 비글견 20mg/kg에서 ██████████ QRS 간격이 부형제군 대비 증가시키는 것으로 나타났으나 2시간 이내에 회복됨(유사 징후가 4주 반복투여시험에서 관찰됨). (업체에서 비공개 요청)
- 임신한 동물을 사용한 이 약의 분포시험(유즙으로의 분비 여부, 유즙/혈청 비율)은 수행되지 않음.
⇒ '임부, 수유부에 대한 투여' 항에 반영함.
- 배설시험은 단회 피하투여로 수행되었으며, 투여된 방사능은 대변으로 75.1%, 소변으로 26.5% 배설됨(모체 및 대사체 구분 없음).
- 오피란제린은 주로 CYP3A4 및 CYP3A5에 의해 대사되는 것으로 나타났으며, 약물상호작용 임상시험이 수행되지 않아 사용상의 주의사항에 반영하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험 실시기관에서 수행되었으며, 실태조사 결과 적합함
- 임상시험성적자료 : 10건 (1상 3건, 2상 5건, 3상 2건)
 - 생물약제학시험: 개발 임상시험 단계부터 시판용 제제 모두 용액주사 제제로서 제형 변경이 없음. 주성분, 주사용수 외의 첨가제(보존제, 완충제, 항산화제 pH조절제)는 없음. 주요 임상시험용의약품의 제조소와 시판용 완제의약품의 제조소가 상이함. 이에 두 제조소의 품목으로 수행한 동등성시험 자료(OPI-AT-INJ-PET-001-01)를 제출하였음
 - 임상약리시험: 이중눈가림 단계적 증량 1상 2건, 공개 1상 1건
 - 안전성·유효성 임상시험: 2상 5건, 3상 2건을 제출하였으며, 치료적확증임상시험 자료로 국내 복강경 대장절제술 환자 대상 위약 대조 3상 임상시험자료(VVZ149-POP-P3-K301) 1건을 제출함. ██████████ (업체에서 비공개 요청)

임상시험단계	시험번호	시험제목
1상 임상시험		

한국 건강한 성인	PT-VVZ149-01 (PT-01)	건강한 성인 남성을 대상으로 VVZ-149 injection의 안전성, 내약성, 약동학 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회 및 반복투여, 단계적 증량 임상시험
한국 건강한 성인	PT-VVZ149-02 (PT-02)	건강한 장노년 남성을 대상으로 VVZ-149 injection의 안전성 및 약동학 평가를 위한 단회투여, 단계적 증량 임상시험
미국 건강한 성인	VVZ149-HMB-P1-US101 (US101)	건강한 성인 남성 대상으로 VVZ-149 injection 투여 시, 방사능 표지화합물을 이용한 약물 동태와 Mass balance 평가
2상 임상시험		
한국 복강경 위절제술 환자	PT-VVZ149-04 (PT-04)	초기 위암 환자의 복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 Injection의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
한국 복강경 위절제술 환자	PT-VVZ149-05 (PT-05)	복강경 및 로봇-복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 Injection의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
미국 복강경 대장절제술환자	VVZ149-POP-P2-US001(US001)	복강경 대장 절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
미국 복강경 대장절제술환자	VVZ149-POP-P2-US002(US002)	복강경 대장 절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조, 용량선정 임상시험 [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
미국 엄지건막류 절제술 환자	VVZ149-POP-P2-US004(US004)	엄지건막류절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
3상 임상시험		
미국 복부성형술 환자	VVZ149-POP-P3-US003(US003)	복부성형술 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
한국 복강경 대장절제술 환자	VVZ149-POP-P3-K301 (K301, Pivotal)	복강경 대장절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상 3상 시험

6.3. 생물약제학시험

- 어나프라주 (오피란제린염산염)는 이 약 1mL 중 오피란제린염산염 (별규) 10 mg이 용해되어 있으며 첨가제는 주사용수임. 무색투명한 바이알에 든 무색투명한 액상주사제임
- 최초의 1상 임상시험 (PT-01)부터 주요 3상 임상시험 (K301)에 이르기까지 모든 임상시험에 동일한 제형이 사용되었고, 신청 제형 또한 동일하여 제제학적 변화가 없었음.
- 주요 3상 임상시험에 사용된 임상시험용의약품 제조소와 실제 시판하기 위한 어나프라주의 제조소가 상이하여, 두 제조소에서 제조한 제품 간의 동등성과 관련하여 동등성시험자료(OPI-AT-INJ-PET-001-01)를 제출함

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	선정 기준	투여방법	투여 기간	평가 항목	결과
1	PT-VVZ-149-01	4시간 IV infusion 단회증량(SAD) 다회증량(MAD) 안전성, 내약성 및 혈장 PK 비교	무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조, 단회 및 반복투여, 단계적 증량	건강한 성인 남성 (만 20세 이상, 만 45세 미만) 목표 시험대상자수 SAD 46/ MAD 20 등록 47/20 무작위 배정 47/20 (투약전 1명 탈락) SS 46/20 PK 46/19	<p>건강한 성인 남성</p> <p>(만 20세 이상, 만 45세 미만)</p> <p>목표 시험대상자수 SAD 46/ MAD 20 등록 47/20 무작위 배정 47/20 (투약전 1명 탈락) SS 46/20 PK 46/19</p> <p>1) Single Ascending-Dose (SAD) Study (시험약: 위약) 0.25 mg/kg 3 : 0 0.5 mg/kg 3 : 0 1 mg/kg 6 : 2 2 mg/kg 6 : 2 4 mg/kg 6 : 2 6 mg/kg 6 : 2 8 mg/kg 6 : 2</p> <p>2) Multiple Ascending-Dose (MAD) Study (시험약: 위약) 4 mg/kg 7 : 3 7 mg/kg 7 : 3</p> <p>- 약동학 평가 1) SAD Cmax, AUClast, AUCinf, Vd, MRT, T1/2, CL, fe 및 CLR - 채혈 - 집뇨</p> <p>2) MAD AUCinf, AUCτ, Cmax, Cmax,ss, Cmin,ss, Cav,ss, Tmax, Tmax,ss, T1/2, peak-to-trough fluctuation (PTF) ratio and R (accumulation ratio) - 채혈 - 집뇨</p> <p>- 안전성 : 이상반응(AEs) 신체검사, 활력징후, 12-ECGs, 연속 ECG 및 SpO2모니터링, 임상실험실적 검사(혈액학, 임상화학, 간기능 검사, 감성 선기능검사, 혈액응고 및 뇨 검사)</p>	<p>남성피험자에서 4시간 IV infusion(점적정맥투여)</p> <p>- 투여기간 증량 시 최소 1주일 간격</p> <p>· 단회투여 · 반복투여(1일 2회씩(0, 8h) 3일)</p> <p>- 투여용량</p>	<p>4시간 IV infusion(점적정맥투여)</p> <p>3일</p>	<p><약동학적 결과></p> <ul style="list-style-type: none"> • SAD <ul style="list-style-type: none"> - 오피란제린(VVZ-149) 및 활성대사체(VVZ-368)의 Cmax와 AUClast가 투여량 증가에 따라 증가함. - 제거율은 용량의존적이지 않음 • MAD <ul style="list-style-type: none"> - 반복 투여 시험에서 VVZ-149의 평균 Cmax 와 AUC0-8h는 반복 투여에 따른 누적 증가를 보이지 않았음. - VVZ-149 의 Vd, CL, T1/2는 용량 또는 투여 횟수에 따른 변화가 관찰되지 않았음. VVZ-368의 평균 Cmax 와 AUC0-8h는 투여 횟수에 비례하여 소폭 누적되는 경향이 있었음 - VVZ-368의 평균 최고-최저 농도 변동 비율은 35.45-94.27% 범위. VVZ-149의 반복투여 후 VVZ-368의 Vd/F 및 CL/F는 약간 감소하였음. <p><안전성 결과></p> <p>단회투여 시험에서 28.26%(13명/46명)에게 총 21건의 이상사례 보고되었고, 이중 4건은 위약군, 17건은 VVZ-149군이었음.</p> <p>반복투여 시험에서 30%(6명/30명)이 최소 1건의 이상사례를 경험하였고, 총 9건이 보고되었음. 1건은 위약군이요, 8건은 VVZ-149군이었음.</p> <p>VVZ-149주사제와 관련된 것으로 판단된 이상사례는 단회투여에서 15건, 반복투여에서 8건이었음. 이상사례 대부분은 일시적으로 경증이었음.</p> <p>일부 시험대상자의 갑상선 기능 검사에서 정상범위 밖의 결과가 보고되었으나, 일시적이었고, 다른 검사항목은 임상적으로 유의하지 않았음.</p> <p>사망, 중대한 약물이상사례는 발생하지 않았음.</p>
1	PT-VVZ-149-02	4시간 IV infusion 단회투여 단계적 증량 시험 안전성, PK	무작위 배정, 공개, 위약대조 (코호트A 만)	건강한 장노년 남성 코호트 A	1)단회증량 4시간 IV infusion 총 24명 (일주일 휴약기) 2)부하/유지용량 투여 총 12명 : 부하용량 30분, 유지용량 9		<p><인구학적 특성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 코호트 A : 평균 연령 57.9세 [52-63] - 코호트 B : 평균 연령 68.8세 [65-79] 	

비교		<p>만 50세 이상 65세 미만 (시험약 위약 = 4:2) 용량당 6명</p> <p>코호트 B 만 65세 이상 85세 미만 (시험약 용량당 6명)</p> <p>목표 시험대상자수 총 24명 코호트 A 12명 코호트 B 12명</p> <p>등록 PK 안전성 모두</p> <p>코호트 당 12명</p>	<p>시간 30분 지속주입</p> <p>- 투여기간 · 단회투여로 다음용량 진행은 각 용량군별로 시험대상자 중 2명 이상의 시험대상자가 WHO 독성기준 Grade 3 이상의 이상반응 경험 시, 다음 단계로의 진행 중단됨.</p> <p>- 투여용량 코호트 A</p> <table border="1" data-bbox="683 573 986 954"> <thead> <tr> <th>단회 정주용량</th> <th>부하/유지 용량</th> <th>대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5 mg/kg</td> <td>0.75 mg/kg 부하용량 + 0.55 mg/kg/h 유지용량</td> <td>6 (4+2)</td> </tr> <tr> <td>5 mg/kg</td> <td>1.5 mg/kg 부하용량 + 1.1 mg/kg/h 유지용량</td> <td>6 (4+2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>코호트 B</p> <table border="1" data-bbox="683 1021 986 1146"> <thead> <tr> <th>용량</th> <th>대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5 mg/kg</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>5 mg/kg</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 약동학 평가 [Single Dose Trial] ◆ 채혈 ◆ 채뇨 ◆ 평가변수 : Cmax, AUClast, AUCinf, Tmax, Vz, MRT, T1/2, CL, fe, CLR</p> <p>[Loading/Maintenance Dose Trial] ◆ 채혈 ◆ 채뇨 ◆ 평가변수 : Cmax, AUClast, AUCinf, Tmax, Vz, MRT, T1/2, CL, fe, CLR</p> <p>- 안전성 : AEs, 신체검사, 활력징후, 12-ECGs, 임상실험실적 검사(혈액화, 임상화학, 간기능 검사, 감성선기능검사, 혈액응고 및 뇨 검사)</p>	단회 정주용량	부하/유지 용량	대상자 수	2.5 mg/kg	0.75 mg/kg 부하용량 + 0.55 mg/kg/h 유지용량	6 (4+2)	5 mg/kg	1.5 mg/kg 부하용량 + 1.1 mg/kg/h 유지용량	6 (4+2)	용량	대상자 수	2.5 mg/kg	6	5 mg/kg	6	<p><약동학적 결과></p> <ul style="list-style-type: none"> • 코호트 A 단회투여 <ul style="list-style-type: none"> - 오피란제린(VVZ-149) 및 활성대사체(VVZ-368)의 Cmax와 AUClast가 투여량 증가에 따라 증가함. - 2.5 및 5 mg/kg 용량군에서, 혈장 VVZ-149의 평균 Cmax는 608.2 및 1210.9ng/mL이었고, AUClast는 2897.0 및 6558.3 ng·h/mL이었음. Tmax 평균중앙값은 3.77h 또는 3.61h 이었고, 반감기도 1.9h 또는 2.4h으로 유사한 범위로 용량의존성은 없었음. 그외 Vd, CL은 용량에 따른 변화 없었음. 혈장 VVZ-368의 평균 Cmax는 85.3 및 164.5ng/mL이었고, AUClast는 956.5 및 2159.3 ng·h/mL이었음. Tmax 평균중앙값은 5.33h 또는 4.76h이었고, 반감기도 6.49h 또는 7.17h로 용량의존성은 없었음. • 코호트 B 단회투여 <ul style="list-style-type: none"> -VVZ-149 및 VVZ-368의 Cmax와 AUClast가 투여량 증가에 따라 증가함. - 2.5 및 5 mg/kg 용량군에서, 혈장 VVZ-149의 평균 Cmax는 691.0 및 1327.3ng/mL이었고, AUClast는 3975.4 및 8248.4 ng·h/mL이었음. Tmax 평균중앙값은 3.75h 또는 3.77h 이었고, 반감기도 3.02h 또는 2.95h으로 유사한 범위로 용량의존성은 없었음. 그외 Vd, CL은 용량에 따른 변화 없었음. 혈장 VVZ-368의 평균 Cmax는 93.64 및 197.46ng/mL이었고, AUClast는 1411.52 및 3364.28 ng·h/mL이었음. Tmax 평균중앙값은 5.07h 또는 7.33h 이었고, 반감기도 8.8h 또는 10.23h로 용량의존성은 없었음. • 코호트 A 부하/유지 용량 투여 <ul style="list-style-type: none"> -VVZ-149 및 VVZ-368의 Cmax와 AUClast가 투여량 증가에 따라 증가함. - 0.75 mg/kg + 0.55 mg/kg/h 및 1.5 mg/kg + 1.1 mg/kg/h 용량에서 오피란제린 의 평균 Cmax는 각각 658.5 및 1480.2 ng/mL, 그리고 AUClast는 각각 7424.0 및 14378.9 ng·h/mL이었음. VVZ-368의 평균 Cmax는 각각 154.6 및 313.3 ng/mL, 그리고 AUClast는 각각 2326.3 및 4711.8 ng·h/mL이었음. Vd, CL, T1/2에서는 용량에 따른 변화가 관찰되지 않았음. <p><안전성 결과> 단회투여 시험에서 33.33%(8명/24명)이 최소 1가지 이상의 이상반응을 경험하였으며, 이중 9건은 VVZ-149 투여군에</p>
단회 정주용량	부하/유지 용량	대상자 수																	
2.5 mg/kg	0.75 mg/kg 부하용량 + 0.55 mg/kg/h 유지용량	6 (4+2)																	
5 mg/kg	1.5 mg/kg 부하용량 + 1.1 mg/kg/h 유지용량	6 (4+2)																	
용량	대상자 수																		
2.5 mg/kg	6																		
5 mg/kg	6																		

					<p>서 보고됨. 9건 AE 중 2건은 VVZ-149와 연관있는 것으로 판단되었음.</p> <p>부하/유지용량투여에서 16.67%(2명/12명)이 최소 1건의 이상사례를 경험하였고, 총 2건이 보고되었으며 이는 모두 위약군이었음.</p> <p>이상사례 대부분은 경증으로, 용량 의존적인 경향을 나타내는 이상사례는 없었음.</p> <p>사망, 중대한 약물이상사례는 발생하지 않았음.</p> <p>그 외 안전성 평가항목에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었음.</p>
1	VVZ149-HMB-P1_US101	방사능 표지화합물을 이용한 약물 동태와 Mass balance 평가	공개, 단회투여	건강한 성인 남성 6명 등록 및 완료 : 6명	<p>단회 1,000 mg (~100 μCi) [14C]VVZ-149 10h IV Infusion</p> <p>부하용량 200 mg for 0.5h + 유지용량 800 mg for 9.5h</p> <p>전혈, 혈장, 소변 및 대변 검체에서 TRA (Total radioactivity)를 분석하였고, 혈장에서 오피란제린 및 VVZ-368 농도를 측정</p> <ul style="list-style-type: none"> • 약동학적 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 오피란제린(VVZ-149)의 최대 혈장 농도는 투여 후 0.546 시간에 1654 ng/mL이었으며 T1/2는 2.165 시간이었고 총 노출 (AUClast)은 15170ng · h/mL이었음. - 활성대사체(VVZ-368)의 최대 혈장 농도는 투여 후 10.503 시간에 381.3 ng/mL이었으며 T1/2는 6.438 시간이었고 총 노출(AUClast)은 6627 ng · h/mL이음. - TRA의 최대 혈장 농도는 투여 후 9.818 시간에 3718 ng/mL이었으며 T1/2는 6.913 시간이었고 총 노출 (AUClast)은 53010 ng · h/mL이었음. - 혈장 대비 전혈의 TRA 분포는 투여 후 0.5h 시점에서 0.6702로 다른 시점 대비 (0.7636에서 0.8013 범위 내) 낮았음. 이는 오피란제린과 대사체들이 전혈 대비 혈장에 더 많이 분포함을 의미함. 측정된 전혈 내 TRA의 15 ~ 29%는 적혈구에 분포하였음. - 투여된 방사성 물질의 평균 총 회수율은 평균 90.7%로 (85.15-94.24%), 이 중 약 68.3%는 소변에서 회수되었으며, 22.4%는 대변에서 회수되었음. 이는 인체에서 [14C]VVZ-149와 관련된 TRA의 주요 소실 경로가 소변과 대변임을 나타냄. - 소변에서의 회수는 투여 후 72시간 이내에 대부분 완료되었으며, 대변에서의 회수는 투여 후 144시간 이내에 대부분 완료 • 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 사망, SAE, 투여중단에 이르는 AE 없었음. - 총 4명에서 8건의 TEAE가 보고됨. 대부분은 경증이었으며 회복되었음. - 구역, 발열감, 등허리 통증, 어지러

						움, 비출혈, 피부건조감, 등이 보고되었음, 다한증, 창백이 보고됨.
--	--	--	--	--	--	--

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령의 영향 : 건강한 성인 대상 1상 임상시험 (PT-VVZ149-01 및 PT-VVZ149-02)에서 연령 (청장년: 20~40세, 중장년: 52~63세, 노년: 65~79세) 간의 오피란제린(VVZ-149) 및 활성대사체(VVZ-368) 혈장 노출의 특이적인 차이는 관찰되지 않았음. 수술 후 통증 환자군은 투여방법은 상이하나, 2상 및 3상 임상시험 (VVZ149-POP-P3-K301, VVZ149-POP-P3-US003, VVZ149-POP-P2-US004) 결과를 통합하여 분석한 결과, 연령에 따른 노출 수준은 차이가 없었음.
- 성별의 영향 : 2상 및 3상 임상시험 (VVZ149-POP-P3-K301, VVZ149-POP-P3-US003, VVZ149-POP-P2-US004) 결과를 통합하여 분석한 결과, 노출 차이는 관찰되지 않았음.
- 인종의 영향 : 2상 및 3상 임상시험 (VVZ149-POP-P3-K301, VVZ149-POP-P3-US003, VVZ149-POP-P2-US004) 결과를 통합하여 분석한 결과, 아시아인과 백인 간의 노출 차이는 관찰되지 않았음.
- 신장에 환자 : 3상 임상시험의 환자를 eGFR에 따라 정상, 경증, 중등증, 중증으로 분류하여 이상사례 발생을 비교하였을 때, 시험약 투여에 의한 유의미한 변화가 관찰되지 않았고, 약동학 파라미터에서도 유의한 차이가 나타나지 않았음
 ⇒ 경증 신장에 환자에 대한 임상자료가 제한적이므로 신중투여항에 반영하였고, 중등증 및 중증 신장에 환자에 대한 투여는 연구된 바 없으므로, 투여금기항에 반영하였음
- 간장에 환자 : 3상 임상시험의 환자를 총 빌리루빈과 ALT 수치에 따라 정상, 경증, 중등증, 중증으로 분류하여 이상사례 발생을 비교하였을 때, 시험약 투여에 의한 유의미한 변화가 관찰되지 않았고, 약동학 파라미터에서도 유의한 차이가 나타나지 않았음
 ⇒ 경증 간장에 환자에 대한 임상자료가 제한적이므로 신중투여항에 반영하였고, 중등증 및 중증 간장에 환자에 대한 투여는 연구된 바 없으므로, 투여금기항에 반영하였음
- 심혈관계 환자 : 3상 임상시험에서는 협심증, 심방세동, 관상동맥질환, 부정맥, 빈맥 등의 환자가 포함되었으며, 병력에 관계없이 모든 대상자에서 심장 관련 이상사례가 보고된 대상자는 총 3명으로 시험약군 2명(1.4%)에서 경도의 빈맥 발생 후 회복되었고 약물과의 관련성은 적음으로 평가되었으며, 위약군 1명(0.7%)에서 부정맥이 보고되었음. PR 및 QRS 간격은 시험약 투여 종료 시점(투여 후 10시간째)에 정상범위 내에서 기저치 대비 증가하였다가 투여 후 24시간째 회복되었음. 수술 직후인 투약 전 시점에 수술 시 투여되는 약물(마취제 등)의 영향으로 QTc 연장이 나타났으나, 투여 후 24시간째 회복되었음. 약물 노출과 심박수, PR 및 QRS 변화, QT 및 QTcF 변화를 분석하였을 때, 약물 노출과 심박수, PR 및 QRS 변화는 양의 상관관계를 보였음
 ⇒ 시험군에서 정상범위 내이나 유의한 PR 및 QRS 간격 연장이 관찰되었고, 전문가 자문 결과를 반영하여 임상시험에서 포함되지 않은 불안정 협심증, 울혈성 심부전 환자, 심전도 측정치 중 QRS > 200msec 이거나 QTcF > 450msec(남성 또는 QTcF > 470msec(여성)인 자는 투여금기항에 포함하였음. 또한 심기능 장애가 있거나 의심되는 자는 신중투여항에 반영하였음. PR 및 QRS 간격 연장이 약물 노출과 양의 상관관계에 있으므로, 약물 노출을 증가시킬 수 있는 강력한 CYP3A4 억제제는 투여금기항에 반영하였음. 아울러, PR 또는 QRS 간격을 증가시킨다고 알려진 약물을 투여한 환자도 금기에 포함하였음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음(미제출)

[VVZ149-POP-P2-US004 (US004)] 엄지건막류절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험								
2상	[VVZ149-POP-P2-US004 (US004)]	무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조	엄지건막류절제 수술 후 통증 환자 60명		단회		투여개시 후 12시간 동안 통증강도면적합(AUC 12) 등	통증강도차이합(SPID 12)에는 유의한 차이가 없었으나, 통증완화 지각시점이 시험군에서 유의하게 빨랐음
[PT-VVZ149-05 (PT-05)] 복강경 및 로봇-복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험								
2상	[PT-VVZ149-05 (PT-05)]	무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조	복강경 및 로봇-복강경 위절제 수술 후 통증 환자 59명		단회		PCA 개시 후 24시간 동안 측정된 통증 강도 등	PCA 개시 후 24시간 동안 측정된 통증 강도는 투여 후 4시간째만 시험군에서 유의하게 감소하였으나, 투여 후 10시간째 총 마약성 진통제 소모량 및 PCA 요청횟수(투여후 2시간, 4시간, 8시간, 10시간)는 시험군에서 유의하게 감소하였음
[VVZ149-POP-P3-US003 (US003)] 복부성형술 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험								
3상	[VVZ149-POP-P3-US003 (US003)]	다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조	복부성형술 수술 후 통증 환자 307명		단회		마취에서 깬 후 12시간 동안 통증강도면적합(AUC 12) 등	마취에서 깬 후 12시간 동안 통증강도면적합(AUC 12)은 기간 유의한 차이가 없었으나, 마취에서 깬 후 24시간 동안 구제약물 요청횟수 및 12시간 동안 구제약물 소모량은 기간 유의한 차이가

(업체에서 비공개

요청)

- 시험대상자는 48시간 평가를 모두 완료 후, 안전성 문제가 없다면 퇴원하였음. 안전성을 위한 추가적인 추적 평가(예: 이상반응, 병용약물)는 시험약 투여 후 20일(+7일)에 수행됨
- 시험대상자: 복강경 대장절제술을 받을 예정인 최소 18세 이상의 남성 및 여성으로 American Society Anesthesiologist (ASA) 위험도 등급이 I 또는 II인 사람으로 수술 후 통증강도 평가 시, NRS 점수가 5 이상인 환자(총 284명)

모집단(명)	VVZ-149	위약	총 인원
스크리닝			317
무작위 배정	142	143	285
시험완료	136	135	271
mITT	141	143	284
FAS	141	143	284
PP	137	137	274
SS	141	143	284

• 유효성 평가

- 1차 유효성 평가변수 : 임상시험용의약품 투여개시 이후 기저치(NRS, 0-10)로부터 최초 12시간 동안의 통증강도차이의 합 (SPID 12; sum of pain intensity difference)은 시험약 투여군은 26.83(1.73), 위약군은 19.89(1.72)으로, 시험약 투여군이 위약군 보다 6.938(2.43)(LS mean(SE))만큼 통계적으로 유의하게 높았음(p-value = 0.0047)

- 2차 유효성 평가변수:

- ① 임상시험용의약품 투여개시 이후 12시간 동안의 총 PCA 요청 횟수: 각 시간구간별 (0-0.5시간, 0.5-1시간, 1-2시간, 2-4시간, 4-6시간, 6-8시간, 8-10시간, 10-12시간)로 분석하였음. 시험약 투여군의 투여후 4-6시간, 6-8시간, 8-10시간 동안의 평균 PCA 요청 횟수는 위약 대비 통계적으로 유의하게 낮았음
- ② 임상시험용의약품 투여개시 이후 12시간 동안의 PCA와 구제약 소모량의 총량: 임상시험용약 투여 후 12시간 동안 각 시간구간별 (0-0.5시간, 0.5-1시간, 1-2시간, 2-4시간, 4-6시간, 6-8시간, 8-10시간 및 10-12시간)로 분석하였음. 시험약 투여군의 투여후 2-4시간, 4-6시간, 6-8시간 및 8-10시간 동안의 총 PCA 및 구제약물 소비량은 요청 횟수는 위약 대비 통계적으로 유의하게 낮았음.
- ③ 임상시험용의약품 투여 전 통증강도의 최대통증면적과 대비하여, 투여 후 6시간째의 통증면적이 40% 이상 감소한 시험대상자의 비율(proportion): 시험약 투여군이 17.7%로 위약군 11.9% 보다 높았으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
- ④ 임상시험용의약품 투여개시 이후 24시간 통증강도 차이의 합 (SPID24): 투여군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 투여 후 12시간째 통증강도가 두 군 모두에서 4 이하의 수준이었음

- 탐색적 유효성 평가:

- ① 투여 후 6시간 통증강도차이합(SPID6): 시험약 투여군은 8.58로 위약군(5.88) 대비 높았으며, 차이값은 2.70 (95% CI: 0.44, 4.97; p-value = 0.0193) 였음.

- ② 투여 후 24시간, 48시간 동안의 PCA 총 요청횟수: 24시간 동안의 PCA 총 요청횟수는 6-12h에서만 통계적으로 유의하게 시험군이 위약군 대비 낮았음(시험군: 14.6, 위약군 24.9, p=0.0324)
- ③ 투여 후 24시간, 48시간 동안 PCA 및 구제약물의 총 소모량: 시간 0-6h 구간에서 VVZ-149 투여군(160.8)이 위약군(183.3) 대비 낮았으며(p=0.0096), 시간 6-12h 구간에서 VVZ-149 투여군이 위약군 대비 유의하게 낮았음(55.9 vs 74.1, p=0.0040). 그 외 시점은 유의하지 않음. 투여 후 48시간 동안의 PCA 및 구제약물 opioid의 총 사용량은 시간 0-12h 구간에서만 VVZ-149 투여군(216.8)이 위약군(258.4) 대비 통계적으로 유의하게 낮았음(p=0.0027).
- ④ 임상시험용의약품 투여 전 baseline 기준 최대 통증면적에 대비하여 투여 후 12h, 24h, 48h까지 통증면적이 40%, 60%, 80% 이상 감소한 대상자 비율: 기저치 최대 통증면적 대비 40% 이상 감소한 대상자는 12시간 시점에서 시험약 투여군(50명/141명, 35.5%)이 위약군(34명/143명, 23.8%)보다 통계적으로 유의하게 많았으며(p=0.0310), 이후 24시간, 48시간 시점에서는 두 투여군간 대상자 비율이 유사하였음. 기저치 최대 통증면적 대비 60% 이상 감소한 대상자는 12시간 시점에서 VVZ-149 투여군(6명/141명, 4.3%)이 위약군(3명/143명, 2.1%)보다 높았으나, 반응자 수가 제한적이고, 통계적으로 유의성 없었음(p=0.3333), 이후 24시간, 48시간 시점에서도 두 투여군간 대상자 비율이 유사하였음. 기저치 최대 통증면적 대비 80% 이상 감소한 대상자는 두 투여군 모두 나타나지 않았음.
- ⑤ 투약 후 0-2 h, 2-6 h, 6-12 h, 12-24 h, 24-48 h 사이에 구제약물을 요청하지 않은 대상자 비율: 투약 후 구제약물을 요청하지 않은 대상자 비율의 시간구간 2-6h은 VVZ-149 투여군(63.3%)이 위약군(45.3%)보다 유의하게 높았으며(p=0.0026), 시간구간 6-12h은 VVZ-149군(75.4%)이 위약군(58.1%)보다 유의하게 높았음(p=0.0024). 나머지 시간 구간은 유의한 차이가 없었음.
- ⑥ 첫 번째 구제약물 및 두 번째 구제약물을 요청할 때까지 걸린 시간: 첫 번째 구제약물 및 두 번째 구제약물 요청할 때까지 걸린 시간 중앙값은 두 투여군간 유사하였으며, 유의한 차이 없었음. 첫 번째 구제약물 요청까지 걸리는 시간은 VVZ-149 투여군이 0.12h, 위약군이 0.10 h으로 유의성 없었으며(p=0.5121), 두 번째 구제약물 요청까지 걸리는 시간도 VVZ-149 투여군이 0.47h, 위약군이 0.38h으로 유의성 없었음(p=0.1863).
- ⑦ 약동학 평가: [REDACTED]

[REDACTED] (업체에서 비공개 요청) VVZ-149의 평균 Cmax(SD)는 1685(601)ng/mL 이었으며, Tmax 중앙값은 10h이었음. 주요 대사체인 VVZ-398 Cmax(SD)는 669(383)ng/mL로 Tmax 중앙값은 10.5h 이었음.

• 안전성 평가

- 안전성 모집단(safety set)에서 수술 후 메스꺼움 및 구토 검사, 12-lead 심전도, 활력징후, 임상실험실 검사(혈액학, 혈액화학, 혈액응고, 갑상선 검사), 산소 포화도, 신체 검사, 임상시험 중 보고된 이상반응을 평가하였음.
- 최소 1개 이상의 TEAE를 보고한 시험대상자는 전체의 70%정도 였고, VVZ-149군에서는 71.6%, 위약군에서는 68.5%였음. 시험약과 연관된 것으로 여겨지는 TEAE는 시험군은 2.8%, 위약군은 3.5%였음.
- 대부분의 TEAE 중증도는 경증(60%)이었고(시험군 63.1%, 위약군 58.7%), 중등도는 대략 8%(시험군 7.1%, 위약군 9.1%)였음. 중증 TEAE는 시험군 2명과 위약군 1명에서 보고되었으며, 중증 이상사례는 시험군에서 장폐쇄(intestinal obstruction), 문합부 누출(anastomotic leak), 위약군에서 장폐색증(ileus)이었음. 장폐쇄의 경우 수술 후 합병증으로서 시험약과 연관없으며(not related), 최종 회복되었음. 문합부 누출의

경우에도 시험약과의 연관성이 적음으로(unlikely related), 최종 회복되었음. 위약군에서는 수술 후 장 폐색증(postoperative ileus)으로 시험약과 연관성이 없으며(not related), 최종 회복되었음.

사망에 이르는 TEAE, 중대한 TEAE, 또는 치료중단 또는 시험약의 점적투여 중지를 일으키는 TEAE는 없었음.

- 시험군에서 가장 흔한 TEAE (5% 이상)는 구역(34.0%), 처치 후 발열(31.9%), 구토(13.5%), 고혈압(8.5%), 혈변 배설(haematochezia)(7.1%), 정맥염(phlebitis)(7.1%) 및 두통(5.0%) 이었음.
- 위약군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 구역(30.8%), 처치 후 발열(28.7%), 등허리 통증(back pain)(8.4%), 고혈압(7.7%), 구토(7.0%) 및 혈변 배설(6.3%)이었음.
- 두 투여군 간 가장 흔한 TEAE의 빈도는 대체로 유사하였으나, 위약군 대비 VVZ-149군에서 더 빈번하게 보고된 TEAE는 구토(13.5% vs 7.0%)와 정맥염(7.1% vs 3.5%)이었음. 정맥염은 시험약과 연관성이 없는 것(not related)으로 평가되었음.
- 약물이상반응은 시험군과 위약군 각각 2.8%, 3.5%로 보고되었으며, 두 투여군에서 공통적인 약물이상반응은 구역과 구토였음.
- 임상실험실 검사 및 활력징후에서 시험약 투여와 연관된 경향은 나타나지 않았으며, 산소포화도에서 시험약과 관련된 호흡억제는 나타나지 않았음
- 심전도 검사: QT 또는 QTcF 간격의 평균 및 중앙값은 기저치 대비 두 투여군 간 임상적으로 유의미한 차이는 없었음. Ventricular rate 평균값(SD)은 투여 후 10시간 시점에서 시험군이 위약군 보다 더 높았으며(85.4[12.02] beats/min vs. 77.2[12.99] beats/min), 기저치 대비 변화율이 시험군은 13.6%, 위약군은 6.2%였음. 다만 이는 임상적으로 유의하지는 않은 것으로 판단되었으며, 투여 후 24시간 시점에서 위약 수준으로 회복되었음.
PR interval 평균값(SD)은 투여 후 10시간 시점에서 시험군이 위약군 보다 더 길었으며(192.8[30.17] msec vs. 166.0 [30.31] msec), 기저치 대비 변화율이 시험군은 20.4%, 위약군은 5.3%였으나, 정상범위 내였으며 투여 후 24시간 시점에 위약 수준으로 회복되었음
QRS interval 평균값(SD)은 투여 후 10시간 시점에서 시험군이 위약군 보다 더 길었으며(105.3[14.44] msec vs. 90.5[10.04] msec), 기저치 대비 변화율이 시험군은 12.3%, 위약군은 -3.2%였으나 정상범위 내였으며, 투여 후 24시간째에 위약군 수준으로 회복되었음.
- 수술 후 구역 및 구토 분석 결과, 투여 후 0-1h 시점에서 구역은 시험군 19명(13.5%), 위약군 12명(8.4%)이었으나, 투여 후 4시간 시점부터는 두 군 간 유사하였음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- [PT-VVZ149-04 (PT-04)] 초기 위암 환자의 복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
 - [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)
- 유효성 평가변수: (일차) 투여개시 후 24시간 동안 측정된 안정 시 통증 강도, (이차) 투여개시 후 24시간 동안 PCA 소모량 및 요청 횟수, 투여개시 후 24시간 동안 구제약물의 소모량 및 요청 횟수, 투여개시 후

24시간 동안 움직임 시 통증 강도, 투여개시 후 24시간 동안 통증 완화 척도, 투여개시 후 24시간 동안 통증강도차이 및 통증강도차이합, 전반적인 환자 만족도, 수술 후 메스꺼움과 구토(PONV) 및 진정작용(RASS)

- 결과: 통증 강도에는 유의한 차이가 없었으나, PCA 요청횟수는 투여 후 4, 6, 8시간째 시험군에서 유의하게 감소하였음

- [VVZ149-POP-P2-US001 (US001)] 복강경 대장 절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험

- [REDACTED]
(업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

- 유효성 평가변수: (일차) 투여개시 후 8시간 동안 통증강도차이합 (SPID 8), (이차) 투여개시 후 24 시간 동안 각 시점별 통증강도, 투여개시 후 24 시간 동안 PCA 및 구제약물 마약성 진통제 소모량, 투여개시 후 24 시간 동안 PCA 및 구제 약물 요청 횟수, 첫 번째 구제 약물 요청 시점, 통증 완화척도합 (TOPAR-8h, TOPAR-24h), 전반적인 환자 만족도, 수술 후 메스꺼움과 구토(PONV) 및 진정작용(RASS)

- 결과: 통증강도차이합(SPID 8)에는 유의한 차이가 없었으나, PCA 요청횟수는 투여 후 4시간째, 8시간째 시험군에서 유의하게 감소하였음

- [VVZ149-POP-P2-US004 (US004)] 엄지건막류절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험

- [REDACTED]
(업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

- 유효성 평가변수: (일차) 투여개시 후 12시간 동안 통증강도면적합 (AUC 12), (이차) 투여개시 후 24 시간 동안 통증강도면적합, 투여개시 후 12 시간 동안 총 마약성 진통제 소모량, 투여개시 후 24 시간 동안 총 마약성 진통제 소모량, 구제약물 투여한 환자 비율, 첫 번째와 두 번째 구제 약물 요청 시점, 통증완화 지각시점 및 통증해소 지각시점 (Two stopwatches)

- 결과: 통증강도차이합(SPID 12)에는 유의한 차이가 없었으나, 통증완화 지각시점이 시험군에서 유의하게 빨랐음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- [PT-VVZ149-05 (PT-05)] 복강경 및 로봇-복강경 위절제 수술 후 통증 환자를 대상으로 VVZ-149 주사의 진통 효능 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험

- [REDACTED]
(업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

- [REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

임상시험에서 PCA 요청횟수 및 소모량 감소 등이 확인되었음

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (업체에서 비공개 요청)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였으며, 중증으로는 시험군 2명(장폐쇄, 문합부 누출), 위약군 1명(수술 후 장폐색증)이 보고되었으나, 시험약과의 관련성은 관련없음(not related) 또는 관련성이 적음(unlikely related)으로 평가되었음. 시험약 투여 중단을 일으키는 이상사례 또는 중대한 이상사례, 사망에 이르는 이상사례는 발생하지 않았음. 두 군 모두에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 구역, 처치 후 발열, 구토 등이었음. 약물이상반응으로는 구역 및 구토가 보고되었음(구역: 시험군 2.8%, 위약군 2.1%, 구토: 시험군 0.7%, 위약군 0.7%)
- 심전도 검사에서 두 군 간 기저치 대비 QT 또는 QTcF 간격의 유의미한 차이는 없었으나, 정상범위 내에서 PR 및 QRS 간격 연장이 나타났으므로, 사용상의 주의사항에 반영하였음.
임상시험에서 포함되지 않은 불안정 협심증, 울혈성 심부전 환자, 심전도 측정치 중 QRS > 200msec 이거나 QTcF > 450msec(남성 또는 QTcF > 470msec(여성)인 자는 투여금지항에 포함하였음. 또한 심기능 장애가 있거나 의심되는 자는 신중투여항에 반영하였음. PR 및 QRS 간격 연장이 약물 노출과 양의 상관관계에 있으므로, 약물 노출을 증가시킬 수 있는 강력한 CYP3A4 억제제는 투여금지항에 반영하였음. 아울러, PR 또는 QRS 간격을 증가시킨다고 알려진 약물을 투여한 환자도 금기에 포함하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성: 신청 품목(어나프라주)은 비마약성 진통제로 수술 후 통증 환자를 대상으로 한 치료적 확증임상시험에서 위약군 대비 시험군에서 투여개시 후 12시간 동안 통증강도차이합(SPID12)이 유의하게 높았으며, 비핵심 임상시험 및 기타 임상시험에서 일차 유효성 평가변수에서 군 간 통계적으로 유의한 차이를 입증하지 못하였으나 PCA 요청횟수 및 사용량 감소, 구제약물 사용량 감소 등이 확인되었음.
안전성 분석 결과, 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였으며, 위약군과 시험군 간 안전성 프로파일은 유사하였음
- 위해성: 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였으며, 약물이상반응으로는 구역 및 구토가 보고되었음. 심전도 검사에서는 두 군 간 기저치 대비 QT 또는 QTcF 간격의 유의미한 차이는 없었으나, PR 및 QRS 간격 연장이 보고되었음. 다만 신청 품목이 단회 투여 품목이며 정상 범위 내에서 연장된 점, 전문가 자문결과를 반영하여 위해성이 높지 않은 것으로 판단하였음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(국내 임상시험자료 제출)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 치료적 확증임상시험(K301)에서 시험군에서 위약군 대비 투여개시 후 12시간 동안 통증강도 차이합(SPID 12)이 유의하게 높았고, 이상사례는 대부분 경증 및 중등도였음. 약물이상반응으로는 구역 및

구토가 보고되었으며, 시험약 투여 중단을 일으키는 이상사례 또는 중대한 이상사례, 사망에 이르는 이상사례는 발생하지 않았으므로, 위험성이 높지 않은 것으로 판단됨. 다만, 임상시험 결과에 근거하여 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 시정하였음

	최초 신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	<p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p> <p>██████████(업체에서 비공개 요청)</p>	<p>성인에서 수술 후 중등도에서 중증의 급성통증 조절을 위한 단기요법</p>	CTD 제2부 및 제5부
용법용량	<p>오피란제린염산염으로서 정맥주사시 부하용량으로 160 mg을 30분간 점적투여하고, 유지용량으로 840 mg을 9시간 30분간 점적투여한다. 최대 1,000 mg을 초과해서는 안 된다. 경막외 및 척수투여는 하지 않는다. 이 약 1,000 mg에 해당하는 100 mL을 생리식염주사액 400 mL에 희석하여 총 500 mL을 10시간 동안 말초 정맥을 통해 점적주입한다. 일단 재구성한 희석은 48시간 이내에 사용해야 한다. 증상 및 통증발현 정도에 따라 유지용량의 투여량 또는 투여시간을 조정할 수 있다. 유지용량 투여 속도를 90 mg/h 이하로 유지한 채로 총 투여시간을 조정할 수 있다.</p>	<p>이 약은 성인에서 수술 후 중등도에서 중증의 급성통증 조절을 위해 단회투여한다. 필요시, 수술 후 초기 통증 조절을 위해 통증자가조절법(patient-controlled analgesia: PCA)을 사용할 수 있다. 부하용량으로 160 mg을 30분간 정맥 점적투여하고, 유지용량으로 840 mg을 9시간 30분간 정맥 점적투여한다. 최대 1,000 mg을 초과해서는 안 된다. 이 약 1,000 mg에 해당하는 100 mL을 생리식염주사액 400 mL에 희석하여 총 500 mL을 10시간 동안 말초 정맥을 통해 점적주입한다. 조제된 정맥주입용액은 48시간 이내에 사용해야 한다. 경막외 및 척수투여는 하지 않으며, 재투여에 대한 안전성·유효성은 평가된 바 없다.</p>	CTD 제2부 및 제5부

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음(신약)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)비보존제약	허가일	2024.12.
제품명	어나프라주(오피란제린염산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	- (위해성관리계획 개요 제출)
주성분 및 함량	이 약 1mL 중 오피란제린염산염 10밀리그램		
효능·효과	성인에서 수술 후 중등도에서 중증의 급성통증 조절을 위한 단기요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 신경계 이상반응(어지러움, 졸림) · 위장관 장애(구역, 구토)	· 사용성적조사 · 일반적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 심전도 이상(PR연장/QRS 복합 연장)	· 사용성적조사 · 일반적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
· 간장애 환자 · 신장애 환자 · 18세 미만 소아 및 청소년 · 임부 및 수유부 · 심기능 장애가 있거나 질환이 있는 환자	· 사용성적조사 · 일반적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료

· CYP3A억제제 및 유도제 또는 신장 수송체 OCT2 및 MATE1/2K의 기질로 알려진 약물을 투여받은 환자 · 고령자		
---	--	--

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)