

안 전 성 · 유 효 성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2013 년 12 월

담당자	연구관	과 장
김송이	오우용	김은정

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	보령제약(주)			② 문서번호	20130135078(2013.08.13)																							
③ 제 품 명	나제론주사액0.3mg(바이알)(라모세트론염산염)			④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 □ 수입 ■ 제조 □ 일반 ■ 전문 ■ 235(최토제, 진토제)																							
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table><tr><td colspan="2">전체단위</td><td colspan="5">1mL 중</td></tr><tr><td>세부구성</td><td>배합 목적</td><td>원료명</td><td>활성물질용량</td><td>규 격</td><td>분 량</td><td>단 위</td></tr><tr><td></td><td>주성분</td><td>라모세트론염산염</td><td></td><td>별규</td><td>0.15</td><td>밀리그램</td></tr></table>							전체단위		1mL 중					세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위		주성분	라모세트론염산염		별규	0.15	밀리그램
전체단위		1mL 중																										
세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위																						
	주성분	라모세트론염산염		별규	0.15	밀리그램																						
⑥ 성 상	이 약은 무색의 맑은 액이 갈색 바이알에 든 주사제이다.																											
⑦ 신청효능·효과	1. 항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토의 방지 2. 수술 후 구역 및 구토의 방지																											
⑧ 신청용법·용량	성인 : 라모세트론염산염으로서 1일 1회 0.3 mg을 정맥투여한다. 효과가 불충분할 경우에는 동일한 용량을 추가투여할 수 있다. 단 1일량으로 0.6 mg을 초과하지 않도록 한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.																											
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광실온보존, 제조일로부터 12개월																											
⑩ 기원 및 개발경위	기허가 품목과 주사제 제형(앰플 → 바이알)이 다른 품목의 허가 신청																											
⑪ 약리작용기전	-																											
⑫ 국내외 사용현황	- 나제아주사액0.3mg (한국아스텔라스제약(주)) : 1998.02.27 신약허가 - 나제론주사액0.3mg (보령제약(주)) : 2011.10.31 허가(갈색유리앰플) - 나제론오디정0.1mg (보령제약(주)) : 2012.05.31 허가																											

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형, 제25조제2항제3호 가목에 해당
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 1. 이동 검토 근거 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조제5항 : 주사제의 경우 단위제형(바이알, 앰플, 프리필드시린지 등)별로 각각 품목허가를 신청하거나 품목신고를 한다. (제25조제2항제3호 적용 대상 품목) 2. 이화학학적동등성시험(대조약 : 나제아주사액0.3밀리그램(앰플), 한국아스텔라스(주)) 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 시정사항 - 나제론주사액0.3mg(바이알), 보령제약(주)

1. 저장방법을 ‘밀봉용기, 차광실온보존’에서 ‘차광밀봉용기, 실온(1~30℃)보관’으로 수정하였습니다.
2. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응을 나타내는 환자

2. 이상반응

- 1) 이 약의 개발국인 일본에서 허가시까지의 임상시험에서는 352명 중 18명(5.1 %)에서, 시판 후 사용성적 조사 및 시판후 임상시험에서는 3,464명 중 260명(7.5 %)에서 임상검사치의 이상을 포함한 이상반응이 확인되었다(최근 재심사결과: 2007년 6월). 임상시험, 시판후 조사 또는 자발보고에서 확인된 이상반응은 다음과 같다.

(1) 중대한 이상반응

- ① 쇼크, 아나필락시스유사증상(빈도불명) : 쇼크, 아나필락시스유사증상(불쾌감, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 천식, 안면홍조, 발적, 가려움증, 청색증, 혈압저하 등)을 일으키는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.
- ② 간질유사발작(유사약물) : 다른 5-HT₃ 수용체 길항형 진토제의 경우, 외국에서 간질유사발작이 나타났다는 보고가 있다.

(2) 기타 이상반응

	1 ~ 5 % 미만	0.1 ~ 1 % 미만	0.1 % 미만	빈도불명
과민반응*		피진	가려움증	발적
정신 신경계		두통, 두중감		
소화 기계		설사, 변비		
신장		BUN상승, 혈중크레아티닌 상승		

간	간기능 이상(AST상승, ALT상승, r-GTP상승, 빌리루빈 상승)			
기타		체열감, 딸국질, 두부의 열감	혀의 저림감	

* 과민반응 증상이 나타난 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

- 국내에서 채심사를 위하여 6년 동안 3,118명(15세 이하 소아환자 69명 포함)을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현율은 1.51 %(47례, 60건/3,118례)로 보고되었다. 두통이 17례(0.5 %)로 가장 많았고, 그 다음은 AST상승(12례, 0.4 %), ALT상승(11례, 0.4 %), 설사(9례, 0.3 %), 체열감(3례, 0.1 %) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 불면증, 발진이 각 1례씩 보고되었다.

3. 일반적 주의

이 약은 강한 구역·구토가 생기는 항암제(시스플라틴 등)를 투여한 경우에 한하여 사용한다.

4. 상호작용

이 약은 주로 간의 약물대사효소 CYP1A2 및 CYP2D6에 의해 대사되므로 플루복사민과 병용투여시 플루복사민의 CYP1A2 저해작용에 의해 이 약의 혈중농도 상승으로 인한 이상반응이 증강될 위험이 있으므로 주의한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임신 중의 투여에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유용성이 위험성보다 크다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 랫트에서 유즙으로의 분비가 보고되어 있으므로, 수유부에 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다.).

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰해가며 신중히 투여할 것. 이상반응이 발현한 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 처치를 한다.

8. 적용상의 주의

- 1) 조제시 : 현재까지 아래에 나타낸 주사액과 배합변화를 일으킴이 확인되어 있으므로 혼합하지 않는다.

D-만니톨주사액, 부메타니드주사액, 푸로세미드주사액

그러나 푸로세미드주사액의 경우 주성분 20 mg을 함유한 푸로세미드주사액에 생리식염 주사액 200 mL를 첨가하여 이 약 1바이알과 혼합하는 경우에는 지장이 없다.

9. 기타

동물을 이용한 생식독성시험결과, 토끼를 이용한 최기형성시험에서 20 mg/kg/day을 정맥투여시 태자의 체중감소와 골화지연이 관찰되었고, 랫트를 이용한 출산전후기·수유기시험에서 10 mg/kg/day을 정맥투여시 출생자 수컷의 수유 말기 및 이유 후 체중감소가 관찰되었다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 나제론주사액0.3mg(바이알), 보령제약(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형

의약품		1. 기원	2. 물리·화학적 성질	3. 안정성				4. 독성						5. 약리			6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황
				원료		제제		단회	반복	유전	생식	발암	기타	효력	일반 약리	A D M E	임상	가교		
				장기 or 가속	가혹	장기 or 가속	가혹													
자료 제출	7	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
	제출 여부	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시) 제25조제2항제3호가목

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리·화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 이화학적동등성시험 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견>

- 장기보존시험 (12개월) 및 가속시험(6개월) 결과 기준 내 적합함에 따라 신청한 사용기간 (12개월) 타당함
- 기준 및 시험방법에 따른 시험약(나제론주사액0.3mg(바이알))과 대조약(한국아스텔라스제약(주) 나제아주사액0.3mg(앰플))의 시험자료를 검토한 결과 이화학적으로 동등함(약효동등성과)
 - 원약분량, 효능효과, 용법용량, 보관조건 등 기허가 대조약과 동일
- 주사제의 제형변경(앰플→바이알)에 따라 사용상의 주의사항 시정이 필요함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기허가 품목과 주사제 제형(앰플 → 바이알)이 다른 품목의 허가 신청

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식 참조

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 제품의 장기보존시험, 가속시험
- 시험항목 : 기준 및 시험방법 항목에 따라 시험

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25±2℃ /60±5% RH	갈색 유리용기 (KP), 고무(KP)	0, 3, 6, 9, 12	· 기준내 적합 · 시간에 따른 변화 또는 변동 없음
가속시험	40±2℃ /75±5% RH	갈색 유리용기 (KP), 고무(KP)	0, 3, 6	· 기준내 적합 · 유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 차광실온보존, 제조일로부터 12개월

3.4. 검토의견

- 가속시험(6개월) 및 장기보존시험자료(12개월) 결과 기준내 적합함에 따라 신청한 사용기간(12개월)은 타당함

5. 이화학적동등성시험 자료

- 이화학적동등성시험 :
 - 기준 및 시험방법에 따른 시험약(나제론주사액0.3mg(바이알))과 대조약(한국아스텔라스제약(주) 나제아주사액0.3mg, 앰플)의 이화학적동등성시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기허가품목		
제품명	나제론주사액0.3mg(바이알)	나제론주사액0.3mg(앰플)	나제론오디정0.1mg	알록시주
효능효과	1. 항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토의 방지 2. 수술 후 구역 및 구토의 방지	1. 항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토의 방지 2. 수술 후 구역 및 구토의 방지	항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토의 방지	1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방 2. 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 지연형 구역 및 구토의 예방 3. 수술 후 24시간까지의 구역 및 구토의 예방 4. 수술 후 구역 및 구토의 치료
용법용량	성인 : 라모세트론염산염으로서 1일 1회 0.3 mg을 정맥투여한다. 효과가 불충분할 경우에는 동일한 용량을 추가투여할 수 있다. 단 1일량으로 0.6 mg을 초과하지 않도록 한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.	성인 : 라모세트론염산염으로서 1일 1회 0.3 mg을 정맥투여한다. 효과가 불충분할 경우에는 동일한 용량을 추가투여할 수 있다. 단 1일량으로 0.6 mg을 초과하지 않도록 한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.	성인 : 항암제(시스플라틴 등) 투여 전 1시간 이내에 라모세트론염산염으로서 1일 1회 0.1 mg을 경구투여한다. 다만, 항암화학요법의 각 주기별로 이 약의 투여기간은 5일 이내로 한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.	1. 성인 1) 항암 화학요법제에 의해 유발되는 구역 및 구토의 예방 : 화학요법 시작 30분 전에 팔로노세트론 0.25 mg을 1회 30초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다. 2) 수술 후 구역 및 구토의 예방 : 마취유도 직전 0.075 mg을 1회 10초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다. 다른 항구토제와 마찬가지로 수술 후 구역 및 구토가 유발될 가능성이 낮다고 예상되는 환자에게 관례적으로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 수술 후 구역 및 구토를 피해야 하는 환자에

				게는, 수술 후 구역 및 구토가 발생할 확률이 낮더라도 이 약의 투여를 권장한다. 3) 수술 후 구역 및 구토의 치료 : 구역 및 구토가 나타나는 즉시 0.075 mg을 1회 10초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다. 4) 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안된다. 5) 이 약의 투여 전후에 주입관에 생리식염수를 흘려준다. 2. 고령자, 간장애 환자 및 신장애 환자에게 별도의 용량조절은 필요치 않다. 투석중인 말기 신장애 환자에 대한 임상자료는 없다.
--	--	--	--	--