안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013년 5월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20130041785(2013.03.12)
③ 제 품 명	**레밋치연질캡슐2.5마이크로그램(날푸라핀염산염)**	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀, 119
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1캡슐(277밀리그램) 중, 주성분 날푸라핀염산염(별규) 2.5마이크로그램		
⑥ 성 상	무색투명한 점조한 액이 든 아주 엷은 노란색~엷은 노란색의 타원형 연질캡슐		
⑦ 신청효능·효과	혈액투석환자의 소양증 개선(기존 치료에서 효과가 불충분한 경우에 한함)		
⑧ 신청용법·용량	통상 성인의 경우 날푸라핀염산염으로서 1일 1회 2.5㎍을 저녁식사 후 또는 취침 전에 경구투여한다. 또한 증상에 따라 증량할 수 있으나, 1일 1회 5㎍을 한도로 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	**희귀의약품**		
⑪ 약리작용기전	오피오이드계 kappa 수용체 작용약		
⑫ 국내외 사용현황	▶ **국외: 일본 REMITCH capsule 2.5ug('09.01.21 허가)**		
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제2조제7호 [별표1] 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 [별표6] I. 대상, 2. 가. 희귀의약품에 따라 가교제출면제		
⑭ 검토결과	시정적합		

붙임 1. 검토의견(시정사항)
2. 안전성·유효성 검토요약

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

붙임 1. 시정사항 [에스케이케미칼(주), 레밋치연질캡슐2.5마이크로그램(날푸라핀염산염)]

□ 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

○ 효능효과

혈액투석환자에서 기존 치료법에 효과가 불충분한 소양증 개선

○ 용법용량

성인 : 1일 1회, 1회 1정(날푸라핀염산염으로서 2.5㎍)을 저녁식후에 경구투여한다.
1일 최대용량은 1일 1회 5㎍이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
 2) 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 중등도에서 중증의 간장애 환자(혈중농도 상승의 위험이 있다.)
 2) 임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성
 3) 고령자

3. 이상반응
 1) 이 약의 임상시험에서 이상반응 발현율은 39.7%(242명/609명)이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 불면증(15.8%, 96명), 변비(4.8%, 29명), 졸음(3.1%, 19명), 프로락틴 상승(3.1%, 19명) 등이었다. 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 발현부위별 이상반응

	5% 이상	1%이상~5%미만	1% 미만	빈도불명
정신신경계	불면증	졸음, 어지러움	안절부절, 두통, 환각	불안
소화기계	-	변비, 구토	구역, 설사, 식욕부진, 복부 불쾌감, 목마름	-
피부계	-	가려움 악화	발진, 습진	두드러기, 홍반, 색소

	5% 이상	1%이상~5%미만	1% 미만	빈도불명
				침착, 구진
간담도계	-	-	AST, ALT, ALP, γ-GTP 상승	빌리루빈 상승, 유산탈수소효소(LDH) 상승
심혈관계	-	-	두근거림, 홍조	-
임상검사	-	프로락틴 상승, 테스토스테론 저하, 갑상선 자극호르몬 저하, 갑상선 자극호르몬 상승	호산구 증가	-
기타	-	권태감	흉부 불쾌감, 무기력	-

2) 국내에서 실시한 무작위배정 위약대조 임상시험에서, 전체 104명의 환자에게 2주간 이 약(2.5μg 또는 5μg) 또는 위약을 투여하였을 때, 보고된 이상반응 발현율은 이 약 투여군 17.3%(18명), 위약군 3.8%(4명)이었다. 보고된 이상반응은 대부분 경증 내지 중등증이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 불면증(10.45%, 7명), 불안(2.99%, 2명)이었고, 이상약물반응 발현율은 2.5μg 투여군보다 5μg 투여군에서 더 높았다. 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

표 2. 발현부위별 이상반응 발현율

기관계	이상반응	이 약 투여군 (67명)	위약군 (37명)
		% (명)	%(명)
정신신경계	불면증	10.45(7)	2.99(2)
	수면장애	1.49(1)	-
	불안	2.99(2)	-
	섬망	1.49(1)	-
	환각	1.49(1)	
	두통	-	1.49(1)
	어지럼증	1.49(1)	-
	인식 수준의 저하	2.99(2)	-
	이상운동	1.49(1)	-
	졸음	-	1.49(1)
소화기계	변비	1.49(1)	-
	구역	1.49(1)	-
	구강 감각이상	1.49(1)	-
임상검사	혈중 LDH 상승	1.49(1)	-
	혈압상승	1.49(1)	-

	ɣ-GTP 상승	-	1.49(1)
감염	비인두염	1.49(1)	-
	물사마귀	1.49(1)	-
	두부백선	1.49(1)	-
혈관계	홍조	1.49(1)	-
골격근계	요통	1.49(1)	-
호흡기계	각혈	-	1.49(1)
기타	흉부 불쾌감	2.99(2)	1.49(1)
	이상감	1.49(1)	-
	냉감	1.49(1)	-
	고열	1.49(1)	-

4. 일반적 주의

1) 이 약은 혈액투석에 의해 제거될 수 있으므로 이 약 투여 후 혈액투석 개시까지 충분한 간격(8시간 이상)을 유지해야 한다(이 약 투여 후 4시간 이내 투석시 혈중농도가 감소할 가능성이 있다).
2) 이 약 투여시작 2주일 이내에 불면증, 변비, 졸음이 나타나는 경우가 많으므로, 환자 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 확인된 경우에는 감량 등 적절한 조치를 고려해야 한다.
3) 이 약 투여시 AST, ALT, ALP, ɣ-GTP의 수치 상승을 동반한 간기능 장애와 황달이 발생할 수 있다. 이 경우 즉시 투여를 중지하고, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 적절한 조치를 고려해야 한다.
4) 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh B등급)에서 이 약 2.5μg 또는 5μg을 단회투여시 건강한 성인남성에 비해 Cmax와 $AUC_{0-\infty}$가 상승하였고, 중증의 간장애 환자에 이 약을 투여한 시험은 수행되지 않았다. 따라서 중등도에서 중증의 간장애 환자에 이 약 투여시 주의해야 한다.
5) 이 약의 투여로 프로락틴 수치의 상승, 테스토스테론 감소, 갑상선 자극호르몬 상승 또는 저하 등의 내분비기능 이상이 나타날 수 있으므로 필요시 적절한 검사를 실시한다.
6) 이 약 투여시 졸음, 현기증이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 등 위험을 동반하는 기계조작은 피한다.
7) 이 약 투여시 효과가 확인되지 않을 경우에 장기간 투여하지 않도록 주의한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되므로, CYP3A4 저해제(케토코나졸, 미데카마이신, 리토나비어, 사이클로스포린, 니페디핀, 시메티딘, 자몽주스 등)와 병용시 이 약의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 이 약과 병용투여하거나, 용량변경 및 투여중단 시 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의해야 한다. 건강한 성인 남성에서 케토코나졸 400mg과 이 약 10 ㎍을 병용투여시 이 약의 C_{max} 및 AUC가 각각 49.7%, 60.5% 증가했다.
2) 이 약은 수면제, 항불안제, 항우울제, 항정신병제, 항전간제 등과 병용투여시 불면증, 환각, 졸음, 현기증 등 중추신경계 이상반응이 증가할 수 있으므로 이 약과 병용투여하거나 용량

변경 및 투여중단 시 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의해야 한다.

3) 이 약은 오피오이드계 약물과 병용투여시 이 약의 작용이 증가 또는 감소할 수 있으므로 주의해야 한다.
4) 생체외시험에서 이 약의 AUC는 케토코나졸과 병용시 최대 5.5배, 미데카마이신과 병용시 최대 2.5배, 사이클로스포린과 병용시 최대 2.3배 증가할 가능성이 있는 것으로 나타났다.
5) 생체외시험에서 이 약은 P-당단백의 기질이나, P-당단백을 매개로 하는 디곡신 수송에는 영향이 없었다. 이 약은 P-당단백 기질인 약물(예, 케토코나졸, 베라파밀, 사이클로스포린, 타크로리무스, 세티리진)에 의해 이 약의 P-당단백 매개수송이 저해될 가능성이 있다.

6. 임부에 대한 투여

1) 임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 랫드를 대상으로 한 동물실험에서 태반통과, 생존태자수의 감소, 출산율의 저하 및 출생자 체중의 감소가 보고되었다.

2) 수유부

랫드를 대상으로 한 동물실험에서 이 약은 유즙으로 이행하는 것이 보고되었으므로 이 약을 복용 중인 수유부는 수유를 피한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 임상시험은 없다. 이 약의 소아에 대한 안전성유효성은 확립되지 않았으므로 투여해서는 안된다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있기 때문에 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여로 인해 환각, 불안, 중증의 졸음, 불면증 등이 나타날 수 있다.
2) 과량 투여시 이 약의 투여를 중지하고 필요에 따라 적절한 대증요법을 실시한다. 이 약은 투석에 의해 제거될 수 있다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 반드시 PTP 포장상태로 조제한다.
2) 낱알 개봉 후에는 즉시 복용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 차광보관한다.
3) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타
1) 비글견에서 0.1㎍/kg 이상을 정맥내 투여시 전신마취하에서 혈압저하가 보고된 바 있다.
2) 랫드에서 40㎍/kg 이상을 정맥내 투여시 수태율의 저하가 보고된 바 있다.
3) 랫드에서 신체적 의존성시험 결과 이 약에 대한 금단증상은 거의 나타나지 않았고, 원숭이에서 정맥내 자가투여시험 결과, 강화효과가 나타나지 않았다. 이 약의 임상용량에서 신체적, 정신적 의존성이 나타날 가능성은 매우 낮다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [에스케이케미칼(주), 레밋치연질캡슐2.5마이크로그램(날푸라핀염산염)]

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품>

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위[2]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
	제출여부[3]	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○

<제출자료 목록>

1. 기원 및 개발경위

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

장기 36개월, 가속 12개월, 가혹(빛)

4. 독성에 관한 자료

1) 단회투여독성시험(9건)
- PO, IV, IM 투여. 시험종: 마우스, 랫드, 개

2) 반복투여독성시험(15건)
- 랫드, PO(2주, 4주, 6개월), 랫드, IV(4주), 랫드, IM(4주, 6개월), 개, PO(4주, 13주, 52주), 개, IV(2주, 4주), 개, IM(4주, 26주), 원숭이 IM(4주)

3) 유전독성시험(3건)
- 복귀돌연변이 시험 1건, 체외 염색체이상 시험 1건, 체내 소핵시험 1건(마우스)

4) 생식발생독성시험(16건)
- seg I: 수태능 및 초기배 발생시험(랫드) 4건
- seg II: 배태자자 발생시험(랫드, 토끼) 7건
- seg III: 출생전·후 발생 및 모체기능시험(랫드) 5건

5) 발암성시험(4건)
- 마우스, 랫드 (3개월, 24개월)

6) 기타독성시험(16건)

① 국소독성시험(국소내성시험, 2건)

② 의존성시험(5건)

③ 항원성시험(2건)

---

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

3) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

④ 기타: 불순물 독성시험(7건)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 안전성약리

1) TRK-820의 일반 약리시험 → 중추신경계에 관한 작용
2) TRK-820의 hERG 전류에 대한 작용 → 심혈관계에 관한 작용
3) TRK-820의 심혈관계 및 호흡기계에 관한 안전성 약리 시험
4) 빨간털 원숭이에서 TRK-820의 급성중추신경효과 관찰 및 정맥내 자가투여에 관한 시험
5) ICR계 마우스의 TRK-820에 대한 자발운동 억제작용의 평가 → 중추신경계에 관한 작용
6) ICR계 마우스의 TRK-820(경구투여)의 진정작용 검토 (쳇바퀴 시험) → 중추신경계에 관한 작용
7) 마우스 쳇바퀴 시험에서의 TRK-820(피하투여)의 진정작용 검토 → 중추신경계에 관한 작용
8) 마우스의 협조운동에 미치는 TRK-820(경구투여)의 영향에 관한 시험 → 중추신경계에 관한 작용
9) TRK-820의 일반 약리시험 (마취작용에 관한 시험) → 중추신경계에 관한 작용
10) TRK-820의 피하투여가 무마취 상태 랫드의 뇌파에 미치는 작용에 관한 시험 → 중추신경계에 관한 작용
11) TRK-820 및 대조약의 피하투여와 경구투여의 진통활성 검토 → 중추신경계에 관한 작용
12) TRK-820의 일반 약리시험 (경련작용에 관한시험) → 중추신경계에 관한 작용
13) TRK-820의 일반 약리시험 (기니픽에서 분리한 유두근의 활동전위에 미치는 영향) → 순환기계에 관한 작용
14) 마취견의 심혈관계에 미치는 영향 시험 → 심혈관계에 관한 작용
15) TRK-820의 일반 약리시험 (요량 및 요중 전해질에 미치는 영향에 관한 시험) → 비뇨기계에 관한 작용
16) 기니픽 적출회장의 작용약(agonist) 수축에 대한 TRK-820의 영향에 관한 시험 → 자율신경계에 관한 작용
17) 마우스의 장관수송능에 대한 TRK-820 경구투여의 작용검토 → 소화기계에 관한 작용
18) 무마취 견을 이용한 TRK-820의 일반약리시험 → 중추신경계, 순환기계, 호흡기계에 관한 작용
19) 마우스의 쳇바퀴 시험을 통한 TRK-820 및 대조약의 경구투여 효과 비교 → 중추신경계에 관한 작용
20) 랫드에서 TRK-820의 정신의존성 및 신체의존성 평가 → 의존성 시험
21) TRK-820의 조건장소 선호도 시험 → 의존성 시험

5.2. 효력

5.2.1 오피오이드 수용체

. Opioid receptor subtype affinities of TRK-820 in the receptor binding assays, In vitro

. 인간 오피오이드 수용체에 대한 TRK-820 및 기존의 오피오이드 수용체 작동제의 작동성 평가 [TRK-820] - Forskolin 유발 cAMP 생성에 대한 억제 작용, In vitro

. 기니픽 회장종주근(ileum) 표본을 이용한 대조약(TRK-820 포함)의 오피오이드 수용체 선택성에 관한 검토, In vitro

. 대조약 (TRK-820 포함)의 오피오이드 수용체에 대한 선택성의 검토, In vitro

. 인간 오피오이드계 수용체에 대한 TRK-820의 작동성 평가[TRK-820]-Forskolin유발 cAMP 생성에 대한 억제 작용

. 오피오이드계 수용체 외 여러 종류의 수용체에 대한 TRK-820의 수용체 결합 실험, In vitro

. 인간 오피오이드계 수용체에 대한 TRK-820 대사물 및 TRK-820 분해물의 작동성 평가[TRK-820] - Forskolin 유발 cAMP 생성에 대한 억제 작용

. An Investigation on Pharmacological Actions of 10a-hydroxylated TRK-820 via Performance of Binding Assay on Recombinant Human Opioid Receptor Subtypes of Catalog #0000, 0000, 0000

. Opioid Receptor Subtype Affinities of metabolites of TRK-820 in The Receptor Binding Assays
. STUDY OF TRK-820 IN VARIOUS BINDING, ENZYME AND INFLAMMATION ASSAYS, In vitro
. STUDY OF FOUR COMPOUNDS IN SEVERAL RECEPTOR BINDING ASSAYS, In vitro
. ICR계 마우스에서 TRK-820의 긁는 행동 억제에 대한 오피오이드계 κ수용체의 관여 검토
. 마우스에서 TRK-820의 긁는 행동 억제작용에 대한 뇌내 오피오이드계 κ수용체의 관여
. 마우스에서 TRK-820의 긁는 행동 억제작용에 대한 뇌내 오피오이드계 κ수용체의 관여
. INDIVIDUAL TESTS DATA REPORT. Opiate Agonism/Antagonism in Mouse Vas Deferens and Guinea-pig Ileum Assays

5.2.2 히스타민 유발 긁는 행동

. ICR계 마우스에서 히스타민 유발의 긁는 행동에 대한 클로르페니라민 경구투여의 작용성 검토
. ICR계 마우스에서 히스타민 유발의 긁는 행동에 대한 케토티펜 경구투여의 작용성 검토
. ICR계 마우스에서 히스타민 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 경구투여의 작용성 검토
. 랫드에서 히스타민 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 및 TRK-870(경구투여)의 작용에 대한 검토(제2)
. 랫드에서 히스타민 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 및 TRK-870(피하투여)의 작용에 대한 검토(제3)

5.2.3 Substance P 유발 긁는 행동

. 수컷 마우스에서 Substance P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 경구투여의 작용성 검토
. 수컷 ICR계 마우스에서 Substance P 유발의 긁는 행동에 대한 Oxatomide 경구투여의 작용성 검토
. 수컷 ICR계 마우스에서 Substance P 유발의 긁는 행동에 대한 Chlorpheniramine 경구투여의 작용성 검토
. 수컷 ICR계 마우스에서 Substance P 유발의 긁는 행동에 대한 Ketotifen 경구투여의 작용성 검토
. 마우스에서 서브스탠스 P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 경구투여의 작용 지속시간의 검토(제2)
. 마우스에서 서브스탠스 P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820의 작용성 검토(제2)
. 서브스탠스 P 유발 마우스의 긁는 행동에 대한 TRK-820 탈N-시클로프로필메틸체(피하투여)의 작용성 검토
. 서브스탠스 P 유발 마우스의 긁는 행동에 대한 TRK-820 탈N-시클로프로필메틸체(피하투여)의 작용성 검토
. 서브스탠스 P 유발 마우스의 긁는 행동에 대한 TRK-820 탈N-시클로프로필메틸체(피하투여)의 작용성 검토
. 마우스에서 서브스탠스 P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820의 작용성 검토
. 마우스에서 서브스탠스 P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 정맥내투여의 작용성 검토
. 마우스에서 서브스탠스 P 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 시스체 염산염(피하투여)의 작용성 검토

5.2.4. 기타 긁는 행동

. ICR계 마우스에서 담즙산 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820의 약효 평가[TRK-820]
. 마우스에서 모르핀 대조내투여 유발의 긁는 행동에 대한 TRK-820 피하투여의 작용성 검토
. 마우스에서 모르핀 대조내투여 유발의 긁는 행동에 대한 케토티펜 복강내투여의 작용성 검토
. NC/Nga 마우스의 긁는 행동에 대한 약효 평가[TRK-820]

. TRK-820 경구투여에 의한 마우스의 긁는 행동 억제작용의 내성 변형에 대한 검토
. TRK-820의 국소마취작용의 검토
. BIOCHEMICAL ASSAYS REPORT
. INDIVIDUAL TESTS DATA REPORT

5.3. 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 자료

5.3.1 흡수

1) 마우스에서 TRK-820의 단회 정맥내, 피하 및 경구 투여 후의 혈장 중 TRK-820의 약물동태
2) CD-1 마우스에서 TRK-820의 단회 정맥내, 피하 및 경구 투여 후의 혈장 중 TRK-820의 약물동태
3) 수컷 마우스에서 TRK-820의 단회 정맥내, 피하 및 경구 투여 후의 혈장 중 TRK-820의 약물동태
4) 수컷 랫드에서 [3H]TRK-820의 혈장 중 농도 추이
5) 28일간 반복 경구투여시 랫드 혈장 중 TRK-820의 미변화체 농도 추이
6) [3H]TRK-820의 개에서 체내동태시험 - 혈장 중 농도, 분뇨 중 배설률 및 대사물(경구)
7) 개에서 TRK-820의 단회 정맥내 및 근육내 투여 후 혈장 중 TRK-820의 약물동태
8) 수컷 개에서 TRK-820의 단회 정맥내 및 근육내 투여 후 혈장 중 TRK-820의 약물동태
9) 개에서 TRK-820의 단회 정맥내 및 근육내 투여 후 혈장 중 TRK-820의 약물동태
10) 개에서의 4주 반복 경구투여시의 TRK-820의 약물동태시험
11) [3H]TRK-820의 랫드에서의 체내동태시험- 반복경구투여시험

5.3.2 분포

1) [3H]TRK-820의 마우스에서 단회 경구 투여시의 분포, 대사시험
2) [3H]TRK-820의 랫드에서 단회 경구 투여시의 분포, 대사, 배설시험
3) [3H]TRK-820의 pigmented 랫드에서 단회 정맥내 투여시의 분포 및 배설시험
4) [3H]TRK-820의 랫드에서의 체내동태시험- 반복경구투여시험-
5) 혈장단백결합 및 혈구내 약물분포에 대한 in vitro 시험
6) [3H]TRK-820의 개에서 체내동태시험 - 혈장 중 농도, 분뇨 중 배설률 및 대사물(경구)
7) 랫드의 [^{3}H]TRK-820 체내동태시험 - 경구투여후의 태반통과성 및 유즙이행성
8) TRK-820의 체내동태시험 - 혈장단백결합성에 관한 검토 (in vivo 및 in vivo)
9) 경구투여후의 암수컷 랫드의 조직내 농도, 혈구이행성 및 혈장단백결합성 시험

5.3.3. 대사

1) 랫드의 담즙 중에서의 TRK-820 대사체 구조에 관한 검토
2) [3H]TRK-820의 랫드에서 단회 경구 투여시의 분포, 대사, 배설시험
3) [3H]TRK-820의 마우스에서 단회 경구 투여시의 분포, 대사시험
4) [3H]TRK-820의 개에서 체내동태시험 - 혈장 중 농도, 분뇨 중 배설률 및 대사물(경구)
5) TRK-820의 사람, 원숭이, 개, 랫드, 마우스 간 마이크로솜에서의 in vitro 대사시험
6) 랫드에서의 TRK-820의 간 대사 시험
7) [3H]TRK-820의 in vitro 대사시험

5.3.4 배설

1) [3H]TRK-820의 랫드에서 단회 경구 투여시의 분포, 대사, 배설시험

2) [3H]TRK-820의 개에서 체내동태시험 - 혈장 중 농도, 분뇨 중 배설률 및 대사물(경구)
3) [3H]TRK-820의 랫드에서의 체내동태시험- 반복경구투여시험-

6. 임상시험에 관한 자료

6.1 임상약리시험

<생체이용률(BA) 연구>

1) **USTRK-1/03**: A single dose, randomized, open-label, crossover, absolute, bioavailability study comparing TRK-820 administrated intravenously with TRK-820 administrated as an oral solution in healthy male volunteers under fasting conditions
2) **820P1C02**: 건강한 성인 남성을 대상으로 TRK-820 연질캅셀제를 투여 시에 약물동태 및 안전성에 미치는 식이 영향 검토

<약동학(PK) 연구>

o 건강한 피험자, 초기 내약성

1) **C82001**: 건강한 성인 남성을 대상으로 TRK-820 연질캅셀을 단회투여 시 안전성 및 약물동태에 대한 검토
2) **820P1C01**: 건강한 성인 남성을 대상으로 TRK-820 연질캅셀을 반복투여 시 안전성 및 약물동태에 대한 검토
3) **178566**: A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [3H]-TRK-820 Following Single Intravenous Administration to Healthy Male Volunteers

o 환자, 초기 내약성

1) **820UPC01**: 소양성 혈액투석환자를 대상으로 TRK-820 연질캅셀제제를 단회투여 시 약물동태 및 안전성 검토
2) **820UPC06**: 혈액투석환자를 대상으로 TRK-820 연질캅셀제제를 반복투여 시 약물동태 및 안전성 검토
3) **820CPC01**: 간장애(대상성간경변)환자를 대상으로 TRK-820 연질캅셀제제를 단회투여 시 약물동태 및 안전성 검토

<외인성 인자 PK>

1) **Q-22043**: The effects of ketoconazole on TRK-820 PK-An open label, randomized, two period cross-over study in healthy male volunteers

6.2. 안전성 및 유효성 시험

<비교대조 시험>

1) **820UPC02(2상):** 경구투여(저녁식후 또는 취침전), 안전성 및 유효성

· 기존 치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자의 소양증, 개념증명, 이중맹검(14일), 고정용량(5ug,

2) **820UPC03(2상):** 경구투여(저녁식후 또는 취침전), 안전성 및 유효성

· 기존 치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자의 소양증, 용량탐색, 이중맹검(14일), 고정용량(1.25ug, 2.5ug, 5ug)

3) **820UPC04(3상):** 경구투여(저녁식후 또는 취침전), 안전성 및 유효성

· 기존 치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자의 소양증, 확증시험, 이중맹검(14일), 고정용량(2.5ug, 5ug)

4) **TRK-820_III_2007(3상)**: 혈액투석환자 중 기존 소양증 치료에 저항성을 나타내는 환자에서 TRK-820의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 병행, 다기관 제3상 임상시험

<비대조 시험>

1) **820UPC05(3상):** 경구투여, 안전성 및 유효성, 의존성

· 기존 치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자의 소양증, 장기투여(52주), 공개, 5ug(2.5ug으로 감량 가능)

2) **STTOR004(3상)**: IV 투여

· 중증의 소양증을 동반하는 혈액투석환자, 장기투여(52주, 주 3회 투석시), 공개, 무처치군 대조, 5ug IV 투여(5분간), 유럽

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1) 혈액투석환자에서 소양증은 대표적인 합병증으로, 난치성이고 원인규명이 되지 않아 유효한 치료법이 확립되지 않음.
- 일반적 치료법 : 항히스타민제, 항알레르기약, 외용스테로이드, 광선요법 등

2) 레밋치연질캡슐 :
- 일본 토레이주식회사에서 개발
- 모르핀 1/100용량 투여시 모르핀과 동등한 효력이 관찰되어 초기단계에서는 진통제로 개발되었으나 안전성 문제가 제기됨에 따라 저용량에서 소양증을 막는 용도로 개발 시도

3) 국외현황 : 일본 2009년 1월 허가

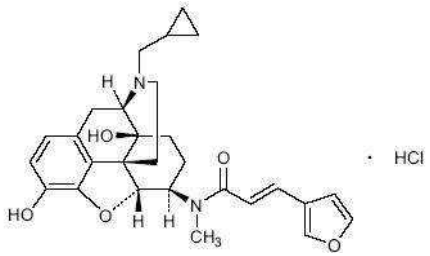
1.2. 약리작용기전

- opioid kappa receptor agonist

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정・물리화학적 성질

nalfurafine Hydrochloride:
(2E)-N-[(5R,6R)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride, $C_{28}H_{32}N_2O_5 \cdot HCl$: 513.03



물에 잘 녹으며, 높은 흡습성을 가진 비결정성 분말임.
개방조건에서 온도, 습도, 빛에 불안정하며, 광이성화 및 용액상태로 산화분해되기 쉬움.

2.2. 기준 및 시험방법

- 약사법시행규칙 제24조제1항제2호에 따라 면제

3. 안정성에 관한 자료

- 시험기간: 36개월(장기보존)/12개월(가속)
- 용기형태 및 재질(직접용기) : PTP-Al blister(기밀용기)
- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/Al	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36	기준내 적합 (유연물질 증가, 함량 감소)

가속시험	40℃/75% RH		0, 1, 3, 6, 9, 12	기준내 적합 (유연물질 증가, 함량 감소)
가혹시험	온도(5℃, 35℃, 40℃, 50℃)		5℃ 8개월, 35℃ 18주, 40℃ 18주, 50℃ 17주	모든 조건에서 생성되는 불순물의 종류는 장기보존시험이나 가속시험의 경우와 동일한 것을 확인. 열에 의해 일부 유연물질의 양이 증가하였고, 물 첨가조건에서는 일부 유연물질이 많이 증가하여 온도 영향과 함께 캡슐 중의 수분이 영향을 미친다고 추정함.
	빛(60만 Lx·hr, 120만 Lx·hr, 120만 Lx·hr+200W/M2·hr)			포장상태에서는 안정함 개봉상태에서 유연물질 증가, 함량은 저하되었음

<검토의견>

- 장기보존시험 36개월 및 가속시험 12개월 기간동안 모든 시험항목에서 기준내 적합하였으므로, 신청사항(차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월)은 타당함
- 가혹시험결과, PTP 포장상태에서는 안정하나, 개봉상태에서 유연물질 증가, 함량은 저하됨에 따라 사용상의 주의사항에 "PTP상태로 조제할 것" 반영됨

4. 독성에 관한 자료

4.1.1. 개요

① 단회투여독성시험:

TRK 820의 최소치사용량은 마우스 및 랫드에 대한 정맥내투여에서 모두 25 mg/kg, 랫드에 대한 경구투여에서 651 mg/kg 미만, 개에 대한 경구투여에서 0.3 mg/kg 이상이었다.

② 반복투여독성시험

반복투여독성시험에서 추정된 무독성량의 경우 랫트에 대하여 4주간 경구반복투여 시에 0.05 mg/kg/day (수컷), 0.05 mg/kg/day 미만 (암컷), 랫트에 대한 13주간 경구반복투여 시에 0.04 mg/kg/day이었으며, 개에 대한 4주간, 13주간 및 52주간 경구반복투여 시에 각각 0.01 mg/kg/day 미만, 0.0003 mg/kg/day 및 0.0003 mg/kg/day이었다. 각 시험에서 관찰된 투여후 주요 변화로 체중증가의 억제, 활동성감소, 복와, 구토 등을 들 수 있다. 또한 호르몬의 변동으로 혈중테스토스테론의 감소 (수컷 랫드, 수컷 개), 혈중프로게스테론의 상승 (암수컷 개)이 관찰되었다.

또한 개에 대한 4주간 및 52 주간 경구반복투여시험 (0.01 mg/kg/day, 0.001 mg/kg/day)에서 관찰된 혈중테스토스테론의 감소 및 암수컷 생식기중량의 감소는 투여기간 종료후에, 혈중테스토스테론에 대해서는 24시간째에, 또한 암수컷 생식기중량에 대해서는 4주째의 투여직전에 회복되었다.

③ 기타독성시험

붉은털 원숭이에 대한 정맥내 자가투여시험에서 TRK 820는 강화작 (의존성의 발현효과)를 나타내지 않았으며, 또한 정신의존성은 확인되지 않았다. 또한 랫드에 대하여 반복투여법을 적용한 신체의존성시험에서 약물의 소실증상은 관찰되지 않았으며 신체의존성도 관찰되지 않았다.

시험종류		종 및 계통	GLP 준수	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	투여 횟수	시험결과		
단회투여		랫드 Wistar	○	PO	651.0, 781.3, 937.5, 1125.0, 1350.0	단회	LD_{50}	♂: 823.2, ♀: 963.0	
							개략의 치사량	♂: <651, ♀: 781	
			○	IV	10, 25, 30	단회	LD_{50}	♂: 35, ♀: 46	
							개략의 치사량	50	
			○	IM	189, 216, 246, 281, 320	단회	LD_{50}	♂: 281~320, ♀: 320	
							개략의 치사량	♂: 246, ♀: 320	
		마우스, CD-1	○	IV	10, 25, 50	단회	LD_{50}	♂: 35, ♀: 46	
							개략의 치사량	50	
		개, Beagle	○	PO	0.03, 0.1, 0.3	단회	개략의 치사량	>0.3	
			○	IM	0.003, 0.01, 0.03	단회	개략의 치사량	>0.03	
반복투여		랫드, Wistar	○	PO	0.05, 0.5, 5, 50	4주	무독성량	♂: 0.05, ♀: <0.05	
							최저독성량	♂: 0.5, ♀: 0.05	
		개, Beagle	○	PO	0.01, 0.03, 0.10	4주	무독성량	<0.01	
		개, Beagle	○	PO	0.01, 0.03, 0.10	13주	무독성량	<0.01	
		개, Beagle	○	PO	0.0003, 0.001, 0.003, 0.01	13주	무독성량	0.0003	
		랫드, CD®BR	○	PO	0.5, 5, 50	26주	무독성량	<0.5	
		개, Beagle	○	PO	0.0003, 0.001, 0.003	52주	무독성량	♂: 0.0003, ♀: 0.003	
		랫드, CD®BR	○	IV	0, 0.07, 0.7, 7	4주	무독성량	-	
		랫드 Wister	○	IM	0, 0.004, 0.04, 0.4, 4	4주	무독성량	0.004	
		랫드 Wister	○	IM	0, 0.004, 0.04, 0.4, 4	6개월	무독성량	0.004	
생식·발생	수태능 및 초기배발생	랫드, Wistar	○	PO	0.01, 0.1, 1	♂: 교배전9주, 교배기간중~부검일 ♀: 교배전2주, 교배기간중~교미후7일째	일반독성 무독성량	모동물	0.01
							생식기능 무독성량	모동물	1
							무독성량	F_1	1
	배·태자 발생	랫드, Wistar	○	PO	0.04, 0.2, 1	임신7~17일	일반독성 무독성량	모동물	0.2
							무독성량	F_1	0.04
		토끼, Kbl:NZW	○	PO	0.001, 0.01, 0.1	임신6~18일	생식기능 무독성량	모동물	0.01
							무독성량	F_1	0.01
	출생 전후 발생 및 모체기능	랫드, Wistar	○	PO	0.01, 0.1, 1	임신7~21일	무독성량	모동물	0.01
							무독성량	F_1	♂, ♀: 0.01

유전독성	복귀돌연변이	살모넬라균, 대장균	○	in vitro	156~5000 ㎍/plate		음성
	염색체 이상	CHL	○	직접법	24시간: 0.125~0.5mg/ml 48시간: 0.0625 ~0.25mg/ml		음성
				대사활성화법	0.5~2.0mg/ml		음성
	소핵	마우스	○	IP	12.5, 25, 50, 100		음성
면역독성	항원성/피부감작성	기니픽, Hartley	○	감작: PO 유발: IV, PO	0.005, 0.05 0.0025 (0.005) 0.005 (0.01)		ASA: 음성 PCA: 음성
		기니픽, Hartley	○	감작: IM SC 유발: IV	0.05 0.05 0.0025		ASA: 음성 PCA: 음성
	기타면역독성						
발암성		마우스, CD-1	○	PO	0.04, 0.20, 0.50		발암성을 시사하는 소견 없음
		랫드, Wistar	○	PO	0.04, 0.20, 0.50		발암성을 시사하는 소견 없음
의존성		랫드, SD	○	PO	정신적: 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3㎎/kg 신체적: 240~960㎍/kg		의존성 없음
		랫드, Wistar	○	IM	0.05~0.40mg/kg		의존성 없음
		랫드, Wistar	○	IM	0.1, 0.2, 0.4		TRK-820 투약에 따른 영향은 모르핀 투여시에 비해 약하게 나타나거나, 다른 시간대에 발현되거나 발현되지 않았다.
		원숭이, rhesus	○	IV 자가투여	0, 0.0625, 0.125, 0.25μg/kg		자가투여횟수에 있어서 유의적 증가 없었음.

유연물질의독성시험	반복투여		랫드, CD(SD)IGS	○	IV	0, 0.005, 0.5	2주	특이적 독성은 없다.
					PO	0, 0.5	2주	소화관에 미치는 독성없음
	유전독성	복귀돌연변이	살모넬라균, 대장균	○	in vitro	50~5000㎍/plate		음성
					in vitro	156.3~5000 ㎍/plate		음성
		염색체이상	CHL	○	in vitro	직접법: 0.1~1mM/L 대사활성화법: S9(-) 0.625~2.5mM/L S9(+) 1~3mM/L		음성
					in vitro	직접법: 0.1~0.8mg/mL 대사활성화법: 0.125~2mg/mL		음성 (DMSO 용매)
					in vitro	0.075~0.6mM/L		음성 (0.5%CMC 용매)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력시험(40건)

○ 오피오이드계 κ수용체에 대한 강력한 선택적 작용제임. 모르핀, 부프레놀핀 및 부토파놀의 프로파일과는 명확하게 상이함

○ 인간과 동일하게 기니픽 및 마우스에 대해서도 오피오이드계 κ수용체에 대한 선택성이 높았음

○ 쥐에서 관찰된 긁기행동은 뇌실내로 투여한 오피오이드계 κ수용체 길항제에 의해 억제되고 있기 때문에 지양작용은 오피오이드계 κ수용체의 활성화를 통하여 발현하고 있다는 사실이 시사되었다.

○ 마우스에서 항히스타민제에 반응을 나타내는 가려움뿐만 아니라 기존의 항히스타민제 또는 항알레르기약물이 전혀 효과를 나타내지 않는 substance P 유발 소양모델에 대해서도 유의적인 소양효과를 발휘하고 있으므로 기존의 치료에 저항성을 나타내는 소양증에 대한 소양작용 나타냄.

○ 날푸라핀염산염은 가려움에 관여하는 염증성 매개인자에 대한 유리억제작용이 없으며, 오피오이드계 κ수용체 이외의 수용체 또는 이온채널을 통한 소양작용이 발휘될 가능성은 극히 낮음

○ 날푸라핀염산염의 분해물 및 대사물의 인간 오피오이드 수용체에 대한 결합성 및 작동성은 미변화체와 비교 시 모두 약했음. 소양작용은 주로 미변화체에 의해 발현됨

○ 마우스에 대한 약효평가에서날푸라핀염산염는 용량의존적인 소양작용을 나타냄

○ ICR계 마우스 등의 소양모델에 있어 히스타민 유발 소양증에 대한 경구용 TRK-820의 ED50은 7.30 μg/kg, 또한 substance P 유발 소양에 대한 ED50은 19.6 μg/kg이었다.

○ 마우스에 대하여 날푸라핀염산염 경구투여 시에 소양작용의 지속시간은 약 6시간

○ 랫드에 대한 약물선호성시험에서 50분간의 트레이닝 시간 동안 음(-)의 약물선호성(약물혐오성)이나 양(+)의 약물선호성(정신의존성)을 나타내지 않았다.

○ 트레이닝 시간을 100분으로 연장시킨 조건 하에서 경도이었지만 유의적인 음(-)의 약물선호성(약물혐오성)을 나타내었다.

5.2 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료(19건)

○ 일반증상을 관찰하거나 자발운동량을 측정한 결과, 마우스, 랫드, 개 및 원숭이이 있어 중추신경의 억제양작용이 관찰되었다. 원숭이의 경우 구토, 랫드의 경우 이뇨작용도 관찰되었다.

○ 랫드에서 신장/비뇨기계에 미치는 TRK-820의 영향을 검토하고자 요량 및 요중 전해질의 배설에 미치는 영향을 검토한 결과, 10 ㎍/㎏ 이상의 용량으로 TRK-820을 경구투여 시에 Na+ 총배설량의 감소, 300 ㎍/㎏ 이상의 용량에서 요량의 증가 및 K+총배설량의 증가, 또한 1000 ㎍/㎏의 용량에서 Cl − 총배설 량의 감소가 확인되었다.

○ 쥐에 대한 아세트산-유도 writhing test를 확인한 결과, TRK-820은 25㎍/㎏ 이상의 용량에서 경구투여 시에 강력한 진통작용이 관찰되었다.

○ 순환기계를 평가한 결과, hERG 전류의 억제작용(IC50: 840nmol/L)이 확인되었으나, IC50 및 혈액투석환자에 대한 임상약리시험(820UPC01)에서 10 μg를 경구투여 시에 관찰된 Cmax (14.3 pg/mL)와의 차이는 약 30,000배이었다. 또한 5μg/body를 12일간 반복투여 시에 확인된 Cmax와 비교하여 약 42000배 높았다.

○ 무마취시킨 개의 경우 호흡기 및 순환기계에 대한 현저한 변화가 관찰되지 않았으므로 호흡기 및 순환기계에 미치는 영향은 미미하다. 10 ㎍/㎏을 경구투여 시에 혈압저하, 100 ㎍/㎏ 이상의 용량에서 경도의 혈압저하가 확인되었다. 심박수는 10 ㎍/㎏ 이상을 투여 시에 증가하였다. QTc의 경우 300㎍/㎏의 용량까지 아무런 영향이 없었다. 30 ㎍/㎏의 용량을 경구투여할 때까지 호흡수 및 동맥혈중의 각종 변수에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 마취 개를 이용한 시험에서 TRK-820를 정맥내투여 시에 혈압저하 및 심박수가 감소하는 경향이 관찰되었으나, 최고용량인 10 ㎍/㎏을 투여할 때까지 심전도사에 현저한 변화는 확인되지 못하였다.

○ 랫드에 대한 30 ㎍/㎏의 용량까지 자발뇌파시험에서 파형에 대한 영향은 관찰되지 않았으나 각성기의 증가, 서파 및 속파 수면기의 감소, 또한 서파 및 속파 수면기에 도달할 때까지 시간연장이 확인되었다.

○ 마우스에 대한 장관수송능의 억제작용을 검토한 결과, TRK-820의 약효용량역에서 관찰된 변비는 큰 문제가 되지 않는다고 생각되었다.

5.3. ADME

5.3.1. 흡수

○ 랫드 및 개에 대하여 각각 0.1 mg/kg 및 0.02 mg/kg의 용량으로 [3H]TRK-820을 경구투여시 미변화체의 혈중농도는 투여후 15~53분대에서 최고농도에 도달하였다.

○ 수컷 랫드에 대하여 [3H]TRK-820을 0.1mg/kg의 용량으로 21일간 경구반복투여시 혈중방사능 활성은 14회 투여에서 거의 정상상태에 도달하였다.

○ Bioavailability는 수컷 랫드가 4.6%, 수컷 개가 12.4%이었다.

5.3.2. 분포

○ 랫드, 개, 원숭이 및 사람의 in vitro 혈중단백결합율은 약 60%이었다.

○ 랫드에 대하여 [3H]TRK-820를 경구단회투여 시 관찰된 전신 autoradiography에서 투여후 168시간에 간, 신장, 갑상선 및 소화관 내용물에 방사능이 확인되었다.

○ 약물을 21일간 경구반복투여 시에 관찰된 조직내 방사능농도는 주로 갑상선, 간 및 신장에서 높았으며 방사능의 소실은 갑상선 및 정소에서 지연되었다.

5.3.3. 대사

○ TRK-820가 대사되는 과정에서 주로 CYP3A4가 관여하고 있다고 시사되었다.

○ 인간의 간 미크로솜을 이용한 대사저해실험에서 TRK-820의 AUC에 미치는 영향에 대하여 검토한 결과, 케토코나졸과 병용 시에 최대 5.53배, 사이클로스포린 및 초산미데카마이신과 병용 시에 최대 2.48배, 기타 CYP3A4 억제제와 병용 시에 최대 2배가 될 가능성이 시사되었다.

5.3.4. 배설

○ 랫드 및 개에 대하여 [3H]TRK-820를 경구투여 시에 투여후 168시간까지 랫드의 경우 투여된 방사능의 87~88%, 개의 경우 74~78%가 대변으로 배설되었다.

5.4 약물상호작용등에 관한 자료(5건)

5.4.1. 약력학적 상호작용

1) 마우스에서의 니트라제팜의 수면작용에 대한 TRK-820 (피하투여)의 작용의 검토

- 니트라제팜 3mg/kg을 복강내투여 시에 수면시간은 용매투여군의 약 2배를 나타내었다. 상기조건하에서 TRK-820을 병용투여 시에 용량의존적으로 수면시간이 연장됨을 확인하였다. 또한 0.01mg/kg 이상의 용량에서 통계학적으로 유의한 수면연장작용이 관찰되었다.

2) 마우스에서의 케토티펜 (경구투여)의 중추억제작용에 대한 TRK-820 (피하투여)의 작용의 검토

- TRK-820을 0.01mg/kg의 용량으로 단독 피하내투여 시에 펜토바르비탈 마취에 따른 수면시간 에 영향이 관찰되지 않았다. TRK-820을 0.1mg/kg의 용량으로 단독 피하내투여 시에 펜토바르비탈 마취에 따른 수면시간이 연장되어 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다

- 케토티펜을 20mg/kg의 용량으로 경구투여 시에 펜토바르비탈 마취에 의한 수면시간 연장되어 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다

- TRK-820을 0.1mg/kg의 용량으로 케토티펜과 병용투여 시에 연장된 수면시간은 TRK-820 단독투여 시에 연장된 수면시간과 거의 동등함

5.4.2. 약동학적 상호작용

1) MDR1 발현세포에서의 TRK-820의 세포내 수송 연구

2) MDR1 발현세포에서의 디곡신 수송에 미치는 TRK-820의 억제 효과

3) 마우스에서 디곡신 혹은 베라파밀 병용투여 시에 TRK-820 경구투여 후 혈장중 및 뇌중 농도측정시험

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 총 10건, 1상 임상약리 임상자료 7건, 2상 치료적탐색 임상자료 2건, 3상 치료적확증 임상자료 1건 (일본허가당시제출자료증명서)

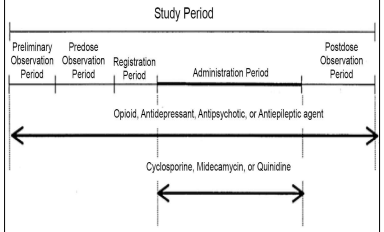
[표1] 임상약리시험

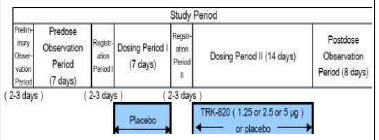
시험번호	시험종류/디자인	대상 피험자군	투여기간	용법용량	피험자수		시험결과
					N	시험약군(n)/대조군(m)	
C82001	SD, 위약대조, 용량점증, PK/안전성 시험	건강한 성인(20-35세)	SD	연질캡슐 단회투여 10ug→20ug→40ug qd	24	시험약: 용량군당 6명 위약: 용량군당 2명	▸안전성: 최대내약량 = 40ug/body <검토의견> - 10~40ug 용량범위에서 혈중농도 및 배설 동태의 선형성이 확인되었음 - 용량증가에 따라 이상반응 발현이 증가하였음
820P1C01	MD, 위약대조, PK/안전성 시험	건강한 성인(20-35세)	7d	연질캡슐, 7일 반복투여 10ug→20ug qd	18	시험약: 용량군당 6명 위약: 용량군당 3명	▸안전성: AE 10ug<20ug <검토의견> - 단회투여대비 반복투여시 PK 변화는 거의 없었음 - 고용량에서 이상약물반응 발현빈도 높음
UKTRK-C01	MD, 위약대조, 용량점증, PK/안전성 시험	건강한 성인(20-35세)	7d	5ug→10ug→15ug→15ug, qd	24	시험약: 용량군당 6명 위약: 용량군당 2명	▸안전성: 용량↑ ⇒ AE↑
820UPC01	SD, OL, PK/안전성 시험	소양증 가진 혈액투석 받고 있는 만성신부전환자(20-65세)	SD	연질캡슐, 단회투여 혈액투석 다음날 오전 10ug qd 복용	6		▸PK · 혈액투석환자에서 Cmax는 큰 변화 없음. t1/2 연장, AUC 증가 경향 관찰 ▸VAS로 가려움에 대해 탐색적 평가 -투여 직전의 VAS값은 투여 12시간 후 감소
820UPC06	MD, PK/안전성 시험	혈액투석 받고 있는 만성신부전환자(20세~)	12d	연질캡슐제, 2.5 or 5ug, qd (저녁 7시)	16	시험약: 2.5ug(8), 5ug(8)	<검토의견> 반복투여에 의해 Cmax, AUC 증대, t1/2 연장

시험번호	시험종류/디자인	대상 피험자군	투여 기간	용법용량	피험자수		시험결과
					N	시험약군(n)/대조군(m)	
820PIC02	SD. 교차, 식사영향, PK/안전성 시험	건강한 성인(20세~)	SD	10ug 연질캡슐제 공복후 or 조식후	12	A군: 공복 B군: 조식후	<검토의견> 식이영향 없음
820CPC01	SD, 간장애 환자, PK/안전성 시험	대상성 간경변환자 바이러스간경변10 담즙성간경변 2	SD	연질캡슐, 단회투여 2.5 or 5ug, qd (오전 7시)	12	시험약: 2.5ug(6), 5ug(6)	<검토의견> -$AUC_{0-\infty}$: 건강한 성인에 비해 낮음 -반감기 : 건강한 성인에 비해 연장됨 -C_{max}: 건강한 성인과 별 차이 없음
USTRK-1/03 (미국)	공개, 단회투여,교차, 무작위배정 절대생체이용률	건강한 성인	SD	-5분간 IV투여 -액제		30ug 액제, 주사제	- 경구투여시 절대생체이용률 58.1% - AE 발현율: IV(60%. 특히 어지러움과 졸음 빈도 높음), PO(20%)
178566 (영국)	공개, 단회투여	건강한 성인	SD	-5분간 IV투여		시험약:4ug(7.05MBq),	- 주로 간에서 배설되며, 신장에서도 배설
Q-22043 (스웨덴)	SD, 공개, 교차, 약물상호작용(케토코나졸)	건강성인 21명	SD	연질캡슐, 단회투여 10ug, qd(오전 8시)		Part A:시험약 10ug(21) Part B:케토코나졸 400mg 4일 반복투여 후 5일째 시험약 10ug과 병용투여(21)	- 병용투여시 AUC0-inf 증가, AUC0-t 1가, Camx 증가. <검토의견> 이 약은 CYP3A4에 의해 대사되므로, 강력한 CYP3A4저해제인 케토코나졸과 병용투여시 이 약의 노출이 증가하였으며, 동 내용은 사용상의주의사항에 반영되었음

[표2] 치료적 탐색 및 확증 임상시험

- “기존 치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자의 소양증”을 대상으로 임상시험 수행.
- “기존 치료에 저항성”의 정의: 기존 치료에 사용된 소양치료제가 유효하지 않다는 점, 임상시험기간 내내 가려움에 대한 기초치료약을 투여하였으나 관찰기간동안 VAS 평균이 50mm 이상 및 shiratori중증도 기준이 중등도 이상인 경우
  (* shiratori 중증도 기준: 일본의 피부과영역에서 소양증 정도를 평가할 때 사용되는 기법)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
전기2	820UCP02	기존치료제에 반응하지 않는 소양증이 있는 혈액투석환자에게 TRK-820 연질캡슐 5μg, 10μg, 위약 14일간 MD시 유효성과 안전성을 탐색적 평가	무작위 DB 위약대조	[예비등록] ▸혈액투석중(주3회)인 만성신부적환자 ▸가려움증에 대한 약물치료 받으나 효과X ▸20~75세 [본등록] ▸전관찰기간(7d) 중의 조식후 및 석식후 VAS 중 높은수치 50mm ▸전관찰기 종료 다음날 Shiratori 중증도 ≥3	▸5ug군(n=31), ▸10ug군(n=31) ▸위약군(n=32) -qd(저녁식사후) -기존 소양증 치료요법 [동의전 -7d~후관찰기종료] 변경X  -전기간 병용금기: 오피오이드 약물, 항우울약, 항정신병약, 항전간제 -투여기간 중 병용금기: 사이클로스포린, 미데카마이신, 퀴니딘	14d	▸유효성 -VAS변화량(조식 및 석식 후 VAS중 큰 값): [전관찰기 VAS 평균]-[전체 투여기간 중 VAS 평균, 투여기 전반부 7d간 VAS 평균 or 투여기 후반부 7d간 VAS 평균] -VAS 개선도, Shiratori 개선도, 수면장애 개선도, 투여 후 VAS변화량, VAS 변화량(아침 저녁) ▸안전성	<검토의견> - 14일 투여시 가려움 VAS변화량에서 5ug군은 위약대비 통계적 유의성을 보였으나, 10ug군은 위약대비 유의성이 없었음 - 안전성 - ADE 발생율: 5ug(54.8%), 10ug(82.8%), 위약(18.8%) - 어지러움, 구토, 흉통, 권태, 감기증후군
후기2	820UPC03	기존치료제에 반응하지 않는 소양증이 있는 혈액투석환자에게 TRK-820 연질캡슐	무작위 DB 위약대조	[예비등록] ▸혈액투석중(주3회)인 만성신부적환자 ▸가려움증에 대한	▸1.25ug군(n=31), ▸2.5ug군(n=29) ▸5ug군(n=32), ▸위약군(n=28) -qd(저녁식사후) -기존 소양증 치료요법 [동의전	14d	▸유효성 -1차: VAS변화량(조식 및 석식 후 VAS중 큰 값): -2차: VAS 개선도, Shiratori	<검토의견> 14일 투여시 가려움 VAS변화량에서 세 군 모두 위약대비 통계적 유의성 없었으나, 모두 개선 경향을 보였음

		1.25μg, 2.5ug, 5ug, 위약 14일간 MD시 유효성과 안전성을 탐색적 평가		약물치료 받으나 효과X ▸20~75세 [본등록] ▸전관찰기간(7d) 중의 조식후 및 석식후 VAS 중 높은수치 50mm ▸아침·저녁 VAS 중 큰 값 20mm 이하인 날 < 2d ▸전관찰기 종료 다음날 Shiratori 중증도 ≥3 [본등록 II] ▸투여기간I(7d)의 투약횟수 ≥ 5 ▸투여기간I(2~7d) 중 조식후 및 석식후 VAS 중 높은수치 평균 ≥ 50mm ▸아침·저녁 VAS 중 큰 값 20mm 이하인 날 < 2d ▸투여기간I 종료 다음날 Shiratori 중증도 ≥3 ▸투여기간I VAS 평균이 전관찰기간 중 VAS 평균에 비해 <20mm 감소	-7d~후관찰기종료] 변경X  -전기간 병용금기: 오피오이드 약물, 항우울약, 항정신병약, 항전간제 -투여기간 중 병용금기: 사이클로스포린, 에리스로포이에틴, 미데카마이신, 조사마이신, 록시스로마이신, 클래리스로마이신		개선도, 수면장애 개선도, 투여 후 VAS변화량, VAS 변화량(아침 저녁) ▸안전성	▸안전성 - 용량↑⇒ ADE↑: 1.25ug(12.9%), 2.5ug(24.1%), 5ug(40.6%), 위약(14.3%) - 혈중 TSH감소, 불면
3	820UPC	기존치료제에 반응하	무작위	[예비등록]	연질캡슐제	14d	▸유효성	<검토의견>

	04	지 않는 소양증이 있는 혈액투석환자에게 TRK-820 5μg의 유효성 평가 2,5ug과의 비교를 통해 용량반응성 평가	DB 위약대조	▸혈액투석중(주3회)인 만성신부전환자 ▸가려움증에 대한 약물치료(전신요법 및 국소요법) 받으나 효과X ▸20세~ [본등록] ▸전관찰기간(7d) 중의 조식후 및 석식후 VAS 중 높은수치 50mm ▸아침・저녁 VAS 중 큰 값 20mm 이상인 날 ≥ 5d 지속 ▸전관찰기간 5th, 6th & 종료 다음날 투석일의 Shiratori 중증도 분류에 근거 주간&야간 소양증상 모두 판정된 날짜 ≥ 2d & 주간/야간 높은 소양점수 수치 3이상인 날 ≥ 2d	▸5ug군(n=114) ▸2.5ug군(n=112) ▸위약군(n=111) -qd(저녁식사후) -병용금기: 오피오이드 약물 -투여기간 중 용법용량 변경X: 가려움을 적응증으로 갖는 전문의약품・일반의약품, 보습제, 상기 3 종류 모두를 이용하여 조정된 원내제제, 수면제, 항우울제, 항정신병약, 항전간제, 항불안약		-1차: VAS변화량(조식 및 석식 후 VAS중 큰 값): [전관찰기 후반(7d)VAS 평균-투여기 후반부 7d간 VAS 평균] -2차: 1)Shiratori의 중증도 분류(피험자평가)에 근거한 가려움 점수 변화량 (투여기간 후반 7일간 주간/야간에 높은 가려움 점수를 이용한 변화량) 2)Shirtaori의 중증도 분류 (피험자평가)에 근거한 야간 가려움 점수 변화량 (가려움에 의한 수면장애 개선도) 3)VAS 개선도 4)VAS 변화량: 투여기간 전반 7일간 아침 or 저녁에 높은 쪽의 VAS치 이용한 변화량, 투여기간 전반 또는 후반 7일간 아침 & 저녁 양쪽의 VAS치를 이용한 변화량 5)Shiratori의 중증도 분류 (피험자평가)에 근거한 가려움 점수 변화량: 투여기간 전반 7일간 주간 or 야간에 높은 쪽의 가려움 점수를 이용한	- 14일 투여시 가려움 VAS변화량에서 두 군 모두 통계적으로 유의하였음. 14일 초과기간에 대한 유효성을 입증하는 시험이 수행되지 않았으며, 투여시 효과 불충분할 경우 장기투여는 권장되지 않음이 사용상의 주의사항에 반영되어 있음 ▸안전성 - ADE 발생율: 5ug(54.8%), 10ug(82.8%), 위약(18.8%) - 어지러움, 구토, 흉통, 권태, 감기증후군

							변화량, 투여기간 전반 또는 후반 7일간 주간 및 야간 양쪽의 가려움 점수를 이용한 변화량 6)Shiratori 중증도 분류 (의사평가)에 근거한 개선도 7)Shiratori 중증도 분류 (의사평가)에 근거한 야간 개선도 8)VAS 변화량, Shiratori 중증도 분류(피험자평가)에 근거한 가려움 점수의 변화량 및 Shiratori 중증도 분류(의사평가)에 근거한 개선도에서 용량반응성 9)VAS 변화량, Shiratori 중증도 분류(피험자평가)에 근거한 가려움 점수의 변화량 및 Shiratori 중증도 분류(의사평가)에 근거한 개선도에서 경시적 변화 ▸안전성	
3	820UPC05	기존치료제에 반응하지 않는 소양증이 있는 혈액투석환자에게 52w 동안 TRK-820 2.5ug, 5μg의 안전성 평가 및 유효성, 의존성 검토	OL	▸혈액투석(주2회이상)중인 만성신부적환자 ▸가려움증에 대한 약물치료 효과X	▸n=211 ▸5ug qd(저녁식사후) 투여→AE 발생시 2.5ug으로 감량→AE 회복되면 5ug으로 증량	52w	▸안전성 ▸혈중약물농도 ▸유효성: VAS변화량 ▸의존성	<검토의견> 1. 대부분 5마이크로그램을 복용하였으며, 52주간 투여시 흔한 이상반응으로 불면증, 변비, 혈중프로락틴증가, 졸음, 부동성현기증이 나타났음. 불면증이 주 이상반응으로 나타난 바, 신청 용법용량 중 취침전 투여는 삭제하고,

								저녁식후투여만 설정하는 것이 타당할 것으로 판단됨 2. 불면증, 졸음, 변비는 주로 투여초기 발생되었으며, 동 내용은 사용상의 주의사항에 반영되었음
	TRK-820_III	혈액투석환자 중 기존 소양증 치료에 저항성을 나타내는 환자에서 TRK-820의 유효성 및 안전성을 평가	이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 병행,	▸혈액투석(주3회이상)중인 만성신부적환자 ▸가려움증에 대한 약물치료(전신요법 및 국소요법) 받으나 효과X ▸20세~ [본등록] ▸전관찰기간(7d) 중의 조식후 및 석식후 VAS 중 높은수치 50mm ▸아침·저녁 VAS 중 큰 값 20mm 이상인 날 ≥ 5d 지속 ▸전관찰기간 5th, 6th & 종료 다음날 투석일의 Shiratori 중증도 분류에 근거 주간&야간 소양증상	n=337명 계획하였으나, 104명만 등록 ▸5ug군(n=31) ▸2.5ug군(n=36) ▸위약군(n=37) 연질캡슐제, 2.5 or 5ug, 또는 위약 qd (저녁식후)	14일	▸유효성 -1차: VAS변화량(조식 및 석식 후 VAS중 큰 값): [전관찰기 후반(7d)VAS 평균-투여기 후반부 7d간 VAS 평균] -2차:	<검토의견> 1. .이상반응 발현율이 2.5ug보다 5ug군에서 높았으며, 불면증(7명), 불안(2명)이 흔하게 보고되었고, 동 내용은 사용상의 주의사항에 반영하였음

				모두 판정된 날짜 ≥ 2d & 주간/야간 높은 소양점수 수치 3이상인 날 ≥ 2d				

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 :

- 일본(2010 의약품집수재): REMITCH capsule 2.5ug('09.01. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료