

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.04.04	접수번호	20160056656 (250mg) 20160056495 (150mg)
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	주식회사한독테바		
제품명	누비질정250, 150밀리그램(아모다피닐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아모다피닐		
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	이 약 1정(625.0mg)중 아모다피닐 250.0mg 이 약 1정(375.0mg)중 아모다피닐 150.0mg		
신청 사항	효능효과	<p>폐쇄성수면무호흡증, 기면증, 교대근무 수면장애와 관련한 과다졸음 환자의 각성 개선</p> <p>이 약은 폐쇄성수면무호흡증에서는 과다졸음의 치료에 사용되며, 근본적인 폐쇄의 치료에는 사용되지 않는다. 이 환자들에서 지속기도양압이 치료방법이라면, 과다졸음치료를 위해 이 약의 투여를 시작하기 전에 적절한 기간동안 지속기도양압을 최대한 실시해야 한다.</p>	
	용법용량	<p>1. 폐쇄성수면무호흡증 및 기면증 권장용량으로 1일 1회, 1회 150mg 또는 250mg을 아침에 경구투여한다. 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 1일 1회, 1회 250mg 투여는 좋은 내약성을 보였지만, 1일 150mg 투여보다 더 좋은 효과를 나타낸다는 확실한 증거는 없다.</p> <p>2. 교대근무 수면장애 권장용량으로 1일 1회, 1회 150mg을 교대근무 시작 1시간 전에 투여한다.</p> <p><u>중증 간장애 환자에 대한 투여</u> 이 약은 중증 간장애 환자에서 용량이 감소되어야 한다.</p> <p><u>고령자에 대한 투여</u> 이 약은 고령자에서 더 낮은 용량으로의 투여가 고려되어야 하며 신중</p>	

		히 모니터링 되어야 한다	
최종 허가 사항	허가일자	2017.05.04	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 미국 : PROVAGIL 100mg, 200mg (1998.12.24. 허가, Cephalon 사) - 영국 : PROVAGIL 100mg, 200mg (1997.10.14. 허가, Cephalon UK 사) - 일본 : MODIODAL (2007.01.26. 허가, Alpresa Pharma)		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	임숙, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 구민지, 김미조, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	권용남, 황혜령, 우선욱, 김명호

* 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

성인에 있어서, 기면증과 관련한 과다졸음

○ 용법·용량

성인: 1일 1회, 1회 150mg을 아침에 복용한다. 1일 최대 250mg 까지 증량할 수 있다.

트리아졸람, 사이클로스포린과 같은 CYP3A4 기질약물과의 병용투여시에는 용량 조절이 이루어져야 한다.

페니토인과 같이 CYP2C9 및 CYP2C19 대사를 통해 소실되거나, 디아제팜, 프로프라놀롤, S-메페니토인과 같이 CYP2C19 대사를 통해 주로 소실되는 약물은 본제와의 병용투여에 의해 소실이 연장되므로 투여량의 감량 및 독성에 대한 모니터링이 이루어져야 한다.

중증의 간장애 환자의 경우 용량이 감소되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약을 복용하는 환자 중 졸음의 수준이 비정상적인 환자들에게 각성의 수준이 정상으로 회복되지 않을 수도 있음을 주지시켜야 한다. 이 약을 복용하는 환자를 포함한 과다졸음환자에서 졸음의 정도는 자주 재평가되어야 하며 가능하면 운전 또는 다른 잠재적으로 위험한 활동을 피하도록 권고되어야 한다. 또한 의사는 환자가 특별한 활동시에 졸음 또는 수면에 대하여 직접적으로 질문받을 때까지 수면 또는 졸음을 인정하지 않을 수도 있음을 주지해야 한다.
- 2) 피부발진 : 이 약(모다피닐의 R-이성체) 또는 모다피닐을 복용하는 성인과 어린이 환자에서 입원과 치료 중단이 요구되는 심각한 발진이 보고된 바 있다. 이 약 또는 모다피닐은 소아 환자에게 사용하지 않도록 하고 있다.
모다피닐 임상시험 결과로서 스티븐스-존슨증후군 가능성을 보이는 1건, 명백한 다기관

과민반응 1건을 포함하여 발진 때문에 치료중단에 이른 경우가 소아(17세 미만) 환자에서 약 0.8%(1585명당 13명)였다. 고열과 기타 비정상적인 반응(예, 구토, 백혈구감소증)과 관련된 경우가 여러 건 있었다. 발진이 투여중단을 초래하기 까지 걸린 시간은 평균 13일이었다. 위약을 받은 380명의 소아 환자 중에서는 이러한 경우가 관찰되지 않았다. 모다피닐의 성인 대상 임상 시험에서는 심각한 피부 발진이 보고되지 않았다(4264명당 0명).

성인과 소아환자에서는 드물게 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해증(Toxic Epidermal Necrolysis), 호산구증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom, DRESS)을 포함하는 생명을 위협하는 심각한 발진이 시판 후 경험에서 전 세계적으로 보고된 바 있다. 모다피닐 사용과 관련된 독성표피괴사용해증과 스티븐스-존슨증후군의 보고률은 과소보고(underreporting)로 인해 과소평가(underestimate)되는 것으로 받아들여지는데, 이는 배경발생률(background incidence rate)을 초과하는 것이다. 일반 인구에서 이러한 심각한 피부 작용의 배경발생률 추정치는 연간 백만명 당 1-2건이다.

모다피닐과 관련된 발진의 발생 위험성이나 심각성을 예상할 수 있다고 알려진 요인은 없다. 모다피닐과 관련하여 발생한 심각한 발진은 거의 모든 경우에서 치료 시작 후 1-5주 사이에 발생하였다. 그러나 장기 치료(예, 3개월) 후에도 발생이 보고되는 경우도 있다. 따라서 치료기간으로 발진의 잠재적인 위험을 예측할 수는 없다.

양성 발진 역시 모다피닐 사용시 발생하나, 발진이 심각하리라는 것을 신뢰할 만하게 예측하는 것은 가능하지 않다. 따라서 그러한 발진이 명백하게 약물과 관련없음이 아니라면 일반적으로 첫 번째 발진 징후가 나타날 때 모다피닐 치료는 중단되어야 한다. 치료중단이 발진이 생명을 위협하거나 영구적인 장애 및 변형을 초래하는 것을 예방하지 못할 수도 있다.

- 3) 혈관부종 및 아나필락시스양 반응 : 이 약의 치료를 받은 1,595명의 환자에서 심각한 혈관부종과 심각한 과민반응(발진, 연하곤란, 기관지 경련)이 각 1건씩 관찰되었다. 모다피닐 임상시험에서는 이 같은 경우가 관찰되지 않았으나, 모다피닐의 시판 후 경험에서는 보고된 적이 있다. 혈관부종이나 아나필락시스(안면부종, 눈, 입술, 후두 부종, 음식을 삼키기 곤란하거나 숨쉬기 곤란한 경우, 쉰 목소리 등)을 암시하는 증상이나 증후가 나타날 경우 치료를 중단하고 즉시 담당의사에게 보고해야 한다.
- 4) 다기관 과민반응 : 모다피닐의 시판 후 경험에서 최소 1건의 사망을 포함한 다기관 과민반응이 모다피닐 투여 시작과 밀접한 시차적 관계(평균 감지시간: 13일, 범위 4-33일)를 갖고 발생하였다. 보고 사례가 제한적이지만 다기관 과민반응은 입원치료 또는 치명적인 결과를 일으킬 수 있다. 모다피닐과 관련된 다기관 과민반응의 발생 위험성이나 심각성을 예측할만한 요인으로 알려진 것은 없고, 증상이나 증후는 다양하다. 대부분의 환자들은 다른 기관계와 관련하여 전형적으로 발열이나 발진을 보였다. 다른 관련 증상으로는 심근염, 간염, 비정상적인 간수치, 혈액학적 비정상(호산구증다증, 백혈구감소증, 혈소판 감소증), 소양증, 무력증 등이 있다. 다기관 과민반응은 표현 양상이 다양하므로, 여기에

언급되지 않은 다른 기관 계통에서도 이상 증상이 발생할 수 있다. 만약 다기관 과민반응이 의심되면, 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

- 5) 정신과적 증상 : 이전에 정신과적 장애가 있던 환자에서는 치료기간 중 정기적으로 또는 때 용량조절시에 증상의 악화 또는 재발의 발생에 대한 모니터링이 이루어져야 한다. 만약 이 약 또는 모다피닐 치료로 정신과적 증상이 발생할 경우, 치료를 중단하고 재투여해서는 안된다. 정신병, 우울증, 조증, 불안, 초조, 불면 또는 약물남용의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

불안

이 약 또는 모다피닐은 불안의 발생이나 악화와 관련이 있다. 불안이 있는 환자는 전문의에 의해서만 이 약물로 치료받을 수 있도록 한다.

자살충동

자살충동(자살시도, 자살관념 포함)이 이 약 또는 모다피닐로 치료받은 환자에서 보고되었다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받는 환자는 자살충동의 발현 또는 악화를 주의깊게 모니터링해야 한다. 모다피닐과 관련된 자살충동이 발생할 경우, 치료는 중단되어야 한다.

정신병 또는 조증 증상

모다피닐은 정신병 증상 또는 조증 증상(환각, 망상, 초조 또는 조증 포함)의 발현 또는 악화와 관련되어 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받는 환자는 이들 증상의 발현 또는 악화를 주의깊게 모니터링해야 한다. 만약 증상이 발현될 경우, 치료 중단이 요구된다.

양극성 장애

동반질환으로 양극성 장애가 있는 환자는 혼재/조증 삽화의 촉진 가능성이 있으므로 주의깊게 투여해야 한다.

공격 또는 적대적 성향

모다피닐 치료에 의해 공격 또는 적대적 성향이 발생 또는 악화될 수 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료 시, 공격 또는 적대적 성향의 발현 또는 악화를 주의깊게 모니터링 해야 한다. 만약 증상이 발생하면, 치료중단이 요구된다.

불면

이 약 또는 모다피닐은 각성을 촉진하기 때문에 불면의 증상에 주의해야 한다.

- 6) 심혈관 위험

이 약 또는 모다피닐 치료를 시작하기 전 ECG 검사가 권장된다. 이상소견이 발견된 환자는 치료를 고려하기 전에 먼저 전문가의 진단 및 치료를 받아야 한다.

이 약 또는 모다피닐을 투여받은 환자는 혈압과 심박동수가 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 부정맥 또는 중등도~중증의 고혈압이 발현된 환자는 투여를 중지하고 적절하게 평가 및 치료가 될 때까지 재투여해서는 안된다.

이 약 또는 모다피닐은 좌심실비대 또는 폐심장증의 병력이 있는 환자와 이전에 중추신경 흥분제를 투여받을 때 승모판탈출증상을 경험한 승모판탈출증 환자에 대해서는 권장되지 않는다. 이 증상은 허혈성 ECG 변화, 흉통 또는 부정맥을 나타낸다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 임부, 수유부
- 2) 소아
- 3) 중등도 ~ 중증의 고혈압 환자
- 4) 부정맥 환자
- 5) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 불안증 환자의 경우 전문가의 지시에 의해서만 이 약을 투여해야 한다.
- 2) 가임기 여성의 경우 이 약을 투여하기 전에 피임 계획을 세워야 한다.
- 3) 고혈압 환자의 경우 이 약 투여 시 혈압과 심박동수가 모니터링 되어야 한다. 이외에 심혈관계에 문제가 생길 경우 심장 상태를 모니터링 해야 한다.
- 4) 이 약은 좌심실 비대증이나 허혈성 ECG 변화, 흉통, 부정맥 또는 CNS 자극제 투여에 의한 승모판 탈출증의 임상소견의 병력이 있는 환자에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 5) 우울증, 조증(조울증의 한 상태), 그 외의 정신계 질환을 지닌 환자 및 이러한 질병의 기왕력이 있는 환자의 경우 이 약을 투여 시 증상을 악화시킬 수 있다.
- 6) 간질환자 또는 간질의 기왕력이 있는 환자의 경우 발작의 역치를 낮출 수 있다.
- 7) 심각한 간 기능 장애가 있는 환자의 경우, 높은 혈중농도가 지속되어 이상반응이 발현될 우려가 있으므로, 저용량부터 투여를 개시하는 것이 바람직하다.
- 8) 중대한 신장기능장애가 있는 환자의 경우 배설이 지연될 우려가 있다.
- 9) 고령자의 경우 신기능 및 간 기능 저하에 따라 이 약의 용량 조절이 고려되어야 한다.

4. 이상반응

- 1) 이 약(모다피닐의 R-이성질체)에서 확인된 이상반응

이 약의 임상시험은 매우 다양한 조건으로 실시되었기 때문에 임상시험에서 관찰된 이상반응의 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 치료 시에 관찰된 발생률을 반영할 수도 없다.

이 약은 기면증, 폐쇄수면무호흡증 및 교대근무수면장애와 관련된 과다졸음 환자 1,100명 이상에서 안전성이 평가되었다.

① 가장 흔한 이상반응

위약대조 임상시험에서, 위약 투여환자에서보다 더 빈번하게 이 약의 투여로 발생한 가장 흔한 이상반응은($\geq 5\%$) 두통, 구역, 어지러움증 및 불면증이였다.

아래 표 1은 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발생률 및 위약 투여 환자에서보다 이 약 투여 환자에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 1. 이 약(150mg 및 250mg)의 폐쇄수면무호흡증, 기면증 및 교대근무 수면장애에서의 위약대조 임상시험에서의 이상반응

	이 약 (%, N=645)	위약 (%, N=445)
두통	17	9
구역	7	3
현기증	5	2
불면증	5	1
불안	4	1
설사	4	2
입안 건조	4	1
우울증	2	0
소화 불량	2	0
피로	2	1
심계항진	2	1
발진	2	0
상복부통	2	1
초조	1	0
식욕 부진	1	0
변비	1	0
접촉성 피부염	1	0
식욕 감소	1	0
우울한 기분	1	0
주의력 장애	1	0
호흡 곤란	1	0
다한증	1	0
감마 글루타밀 전이효소 (GGT) 증가	1	0
심박수 증가	1	0
인플루엔자 유사 질환	1	0
땀은 변	1	0
편두통	1	0
신경과민	1	0

통증	1	0
감각이상	1	0
다뇨	1	0
발열	1	0
계절성 알레르기	1	0
갈증	1	0
떨림	1	0
구토	1	0

② 용량 의존적 이상반응

이 약 150mg/일 및 250mg/일 그리고 위약을 비교한 위약대조 임상시험에서, 용량과 관련되어 발생한 이상반응은 두통, 발진, 우울증, 입안건조, 불면증 및 구역이었고 표 2에 나타낸다.

표 2. 폐쇄수면무호흡증, 기면증 및 교대근무 수면장애에서의 위약대조 임상시험에서의 용량 의존적 이상반응

	이 약 250mg (%, N=198)	이 약 150mg (%, N=447)	병용투여 된 이 약 (%, N=645)	위약 (%, N=445)
두통	23	14	17	9
구역	9	6	7	3
불면증	6	4	5	1
입안 건조	7	2	4	<1
발진	4	1	2	<1
우울증	3	1	2	<1

③ 투여중단을 발생시킨 이상반응

위약대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자 445명 중 16명(4%)에 비해 이 약을 투여 받은 645명 환자 중 44명(7%)에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였으며 투여중단을 발생시킨 가장 빈번한 이상반응은 두통(1%)이었다.

④ 실험실적 비정상

시험동안 임상화학, 혈액학 및 뇨 분석 파라미터가 모니터링 되었다. 이 약의 투여 후에 혈장 중 감마 글루타밀전이효소(GGT) 및 알칼리 인산분해효소(AP)의 농도는 더 높게 나타났으나 위약에서는 아니었다. 하지만 소수 환자에서 정상범위에서 벗어난 GGT 또는 AP 상승이 나타났다. 비록 드물게 AST 및/또는 ALT의 예외적인 상승을 보인 경우가 있었으나, ALT, AST, 총 단백질 또는 알부민에서는 명백한 차이가 없었다. 투여 35일 후 경미한 범혈

구감소증 1건이 관찰되었으나 약물투여중단으로 사라졌다. 임상시험에서 위약과 비교해 혈청 요산이 베이스라인에서 약간 감소했으며 임상적 유의성은 알려진 바 없다

2) 모다피닐에서 확인된 이상반응

다음의 이상반응은 임상시험 및/또는 해외 시판 후 조사에서 보고되었다. 모다피닐을 투여 받은 1,561명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 이상반응의 빈도는 다음과 같다:

매우 흔하게($\geq 10\%$), 흔하게($\geq 1\%$, $< 10\%$), 흔하지 않게($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), 빈도불명(확보 가능한 자료에서 발생빈도를 파악하기 어려운 경우)

가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 두통으로 환자의 약 21%가 경험하였다. 두통은 보통 경도~중등도이며, 용량-의존적이고, 며칠 이내에 사라진다.

① 정신 신경계 :

매우 흔하게 : 두통

흔하게 : 신경과민, 불면, 불안, 우울, 비정상적 사고, 정신착란, 어지러움, 졸음, 감각이상

흔하지 않게 : 수면장애, 감정불안, 성욕감퇴, 적개심, 이인증, 인격장애, 비정상적 꿈, 초조, 공격성향, 자살관념, 운동이상, 근육긴장항진, 운동과다, 기억상실, 편두통, 떨림, 현기증, CNS 흥분, 지각감퇴, 협동장애, 언어장애, 미각도착

드물게 : 환각, 조증, 정신병

빈도불명 : 망상

② 소화기계 :

흔하게 : 복부 통증, 구역, 구강건조, 설사, 소화불량, 변비

흔하지 않게 : 가스팽만, 역류, 구토, 언어장애, 설염, 구강궤양

③ 순환기계 :

흔하게 : 빈맥, 두근거림, 혈관확장

흔하지 않게 : 기외수축, 부정맥, 서맥, 고혈압, 저혈압

④ 호흡기계 :

흔하지 않게 : 호흡곤란, 기침 증가, 천식, 비출혈, 비염, 인두염, 부비동염

⑤ 비뇨/생식기계

흔하지 않게 : 뇨이상, 빈뇨, 월경장애

⑥ 눈:

흔하게 : 시야흐림

흔하지 않게 : 시력이상, 안구건조

⑦ 피부 및 피하조직:

흔하지 않게 : 발한, 발진, 여드름, 가려움

빈도불명 : 다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사용해증(TEN), 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS) 등의 심각한 피부 반응

⑧ 대사 및 영양 이상 :

흔하게 : 식욕부진

흔하지 않게 : 고콜레스테롤혈증, 고혈당, 당뇨병, 식욕증가

⑨ 혈액 및 림프계 :

흔하지 않게 : 호산구증다증, 백혈구감소증

⑩ 면역계 :

흔하지 않게 : 경증의 알러지 반응(예. 고초열 증상)

빈도불명 : 혈관부종, 두드러기, 과민반응(열, 발진, 림프절증 및 다른 기관과 동시에 발생하는 증상들)

⑪ 근골격계 및 결합조직 :

흔하지 않게 : 요통, 경부통, 근육통, 근무력증, 다리경련, 관절통, 연축

⑫ 일반적 이상 및 투여부위 상태

흔하게 : 무력증, 흉통

흔하지 않게 : 말초부종, 갈증

⑬ 조사 :

흔하게 : 간기능시험 이상으로 용량과 연관되어 ALP 및 r-GTP의 증가가 관찰됨

흔하지 않게 : ECG 이상, 체중증가 및 감소

모다피닐은 일반적으로 좋은 내약성을 나타내었으며 대부분의 이상반응은 경증 내지 중등도였다. 미국에서 실시한 3상 임상시험에서 모다피닐 투여 환자 934명 중 1%이상에서 보고된 이상반응은 다음 표와 같다.

	용어	모다피닐군 (n = 934)	위약군 (n = 567)
전신	두통	34%	23%

	요통	6%	5%
	독감증후군	4%	3%
	흉통	3%	1%
	오한	1%	0%
	경부경직	1%	0%
호흡기계	비염	7%	6%
	인두염	4%	2%
	폐질환	2%	1%
	천식	1%	0%
	비출혈	1%	0%
소화기계	구역	11%	3%
	설사	6%	5%
	소화불량	5%	4%
	구강건조	4%	2%
	식욕부진	4%	1%
	변비	2%	1%
	간기능저하	2%	1%
	가스팽만	1%	0%
	구강궤양	1%	0%
	갈증	1%	0%
정신신경계	신경과민	7%	3%
	불면	5%	1%
	불안	5%	1%
	어지러움	5%	4%
	우울	2%	1%
	감각이상	2%	0%
	졸음	2%	1%
	근육긴장	1%	0%
	운동이상	1%	0%
	운동과다	1%	0%
	초조	1%	0%
	정신착란	1%	0%
	감정불안	1%	0%
	진전	1%	0%
	현기증	1%	0%
심혈관계	고혈압	3%	1%
	빈맥	2%	1%

	두근거림	2%	1%
	혈관확장	2%	0%
혈액/림프계	호산구증다증	1%	0%
특수감각	약시	1%	0%
	시력이상	1%	0%
	안구통증	1%	0%
	미각도착	1%	0%
대사/영양계	부종	1%	0%
피부/부속계	발한	1%	0%
	단순포진	1%	0%
비뇨생식계	뇨이상	1%	0%
	혈뇨	1%	0%
	농뇨	1%	0%

⑭ 국내 모다피닐 시판 후 보고된 이상반응

가. 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 697명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현증례율은 약물과의 인과관계와 상관없이 5.9%(41명/697명, 49건)로 보고되었고, 주 유해사례는 식욕부진, 오심 등의 소화기계장애 2.9%(20명/697명), 불면, 현기증 등의 정신신경계 장애가 2.0%(14명/697명), 전신 장애인 두통 1.4%(10명/697명)이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.0%(35명/697명, 42건)이며, 두통 1.4%(10명/697명), 오심 1.1%(8명/697명), 불면 1.0%(7명/697명), 식욕부진 0.9%(6명/697명), 현기증 0.4%(3명/697명), 소화불량 0.3%(2명/697명), 어지러움, 구강건조, 홍조가 각 0.1%(1명/697명)로 보고되었다. 예상치 못한 약물유해반응은 홍조 0.1%(1명/697명)가 보고되었다.

나. 국내 시판 후 조사결과에서 간장애가 있는 환자의 유해사례 발현율이 간장애가 없는 환자의 유해사례 발현율에 비해 유의적으로 높은 것으로 조사되었다(50%(2명/4명) Vs 5.6%(39명/693명), P=0.018).

다. 국내 시판 후 조사결과, 모다피닐을 오남용한 증례는 없었으나, 의존성 평가에서 4례가 가능성이 있다고 평가되어 보고되었다. 가능성이 있다고 평가된 사유는 '내성', '의도했던 것보다 많은 약물을 사용하거나 장기간 사용하는 경우' 및 '약물사용을 줄이거나 조절하는 것의 실패' 등으로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 수면 장애의 진단과 치료에 대한 각별한 주의가 요구되어진다. 의사는 일부 환자들이 그들의 과도한 졸음을 유발하는 한 가지 이상의 수면장애를 가질 수 있음을 주지해야 한다.

- 2) 수면장애의 진단 : 이 약은 수면발작의 진단이 수면장애의 국제적 분류(International Classification of Sleep Disorders: ICSD) 또는 정신 장애의 진단 및 통계지침(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM)에 따라서 과도한 졸음으로 명백히 평가된 환자에 한해서만 적용되어야 한다. 이러한 평가는 대개 명백한 기왕력과 신체검사로 이루어지며 실험실에서의 검사로 보충될 수 있다. 일부 환자는 그들의 과다주간졸음에서 유발되는 한 가지 이상의 수면장애를 가질 수 있다.
- 3) 이 약은 기능적 장애를 유발하지 않는다고 알려져 있으나, CNS에 영향을 주는 약물은 일반적으로 판단, 사고 또는 운동기능을 변화시킬 수 있다. 운전 또는 기계 조작 능력에 대한 이 약의 영향을 입증할 만한 정보가 보고되어 있지 않으므로 환자는 이 약 투여가 특정 활동을 행하는 능력에 영향을 주지 않는다고 확신할 때까지 운전이나 위험한 기계 조작에 주의해야 한다.
- 4) 이 약은 다른 정신활성약물들(psychoactive agents)에 비해 낮은 의존성을 유발하는 것이 증명되었지만 장기간 복용시의 의존성 유발 가능성이 완전히 배제되지는 않았다.
- 5) 심한 신장애 환자(평균 크레아티닌클리어런스 = 16.6 mL/min) 에 모다피닐 200mg 투여는 모다피닐에 대한 노출시간의 증가를 초래하지 않았지만, 정상 신기능 피험자에 비해 불활성 대사체인 modafinil acid에 대해서는 더 높은 노출시간을 나타내었다.
- 6) 간경화가 있거나 없는 심한 간장애 환자에서, 정상 피험자와 비교하여 모다피닐 클리어런스의 감소량에 따라 이 약을 감량하여 투여해야 한다.
- 7) 이 약은 심근경색이나 불안정 협심증, 고혈압의 최근 병력이 있는 환자에 대해 평가할 수 있는 정도로 충분히 사용되지 않았으며 그러한 환자는 주의해서 사용하며 주기적으로 모니터링 되어야 한다.
- 8) 단기간(3개월 미만) 비교 시험에서 혈압모니터링에 의하여 모다피닐 투여환자에서 위약과 비교한 결과, 평균 수축기 및 이완기 혈압에서 임상적으로 유의한 변화가 없음을 보였다. 그러나 이 연구에서 항고혈압약물 사용에 대한 후향적 분석결과, 위약 투여 환자(0.7%)에 비하여 모다피닐을 투여한 환자에서 더 많은 비율(2.4%)로 항고혈압약물이 새롭게 투여되거나 투여가 증가됨을 제시하였다. 폐쇄수면무호흡/저호흡 증후군에서의 연구를 포함시켰을 때 항고혈압약물의 투여는 모다피닐 투여환자에서 3.4%와 위약 환자에서 1.1%로 약간 더 큰 수치를 나타내었다. 이 약 투여환자에서 혈압 모니터링을 증가시키는 것이 바람직하다.
- 9) 이 약을 장기간 사용할 경우, 환자 개개인에 대해 장기간 사용에 대한 주기적인 재평가를 실시하여야 한다.

6. 상호작용

모다피닐은 CYP3A4/5 활성의 유도에 의해 대사가 증가하지만, 중등도의 영향이 있고, 임상적으로 유의한 결과들을 발생시키지 않는 것으로 추측된다.

- 1) 스테로이드 피임제 : 모다피닐의 CYP3A4/5 유도에 의해 스테로이드 피임제의 유효성이 감소될 수 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받는 환자에 대해서는 피임의 대체요법 또

는 보조요법이 권장된다. 적절한 피임을 위해 모다피닐 투여 중지 후에도 2달 동안 이들 요법의 유지가 요구된다.

2) 항우울제 : 대다수의 삼환계 항우울제들과 SSRI는 CYP2D6에 의해 주로 대사된다. CYP2D6가 부족한 환자들(약 10%의 코카시아인)에서 CYP2C19가 포함된 보조 대사경로가 더 중요하다. 이 약 또는 모다피닐은 CYP2C19를 저해할 수 있으므로, 이런 환자에선 항우울제를 저용량으로 투여해야 한다.

3) 항경련제 : Carbamazepine 및 Phenobarbital과 같은 CYP 활성을 유도할 가능성이 있는 약물들과의 병용투여는 모다피닐의 혈중농도를 감소시킬 수 있다. 모다피닐에 의한 CYP2C19의 저해가능성 및 CYP2C9의 억제 가능성 때문에, Phenytoin을 모다피닐과 함께 투여하면 청소율이 감소될 수 있다. 환자들은 Phenytoin 독성의 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 이 약 또는 모다피닐의 치료 초기 또는 중지 시 Phenytoin 혈중 농도의 반복적인 측정이 적당하다.

4) 중추신경계작용약물

메틸페니데이트 : 모다피닐 (200mg)과 메틸페니데이트 (40mg)의 병용투여는 약물의 약동력학에 중요한 변화를 초래하지 않았다. 하지만 메틸페니데이트와 병용 시 모다피닐의 흡수는 약 1시간 지체될 수 있다.

건강한 지원자의 다회-용량투여(multiple-dose) 정상상태(steady-state) 시험에서, 모다피닐 200mg을 1일 1회 7일간 투여하고, 1일 400mg까지 21일간 투여하였다. 모다피닐 처치 22-28일 동안 모다피닐 1일 용량 투여 8시간 후에 메틸페니데이트를 1일 20mg 투여한 결과, 모다피닐의 약물동력학상에 의미있는 변화를 일으키지 않았다.

트리아졸람 : 모다피닐과 에티닐 에스트라디올의 약물상호작용 연구에서 에티닐 에스트라디올 약물동력학을 위한 혈장 샘플링을 위해 같은 날짜에 트리아졸람의 단회 용량 (0.125 mg)이 투여되었다. 트리아졸람의 평균 Cmax와 AUC0-∞은 각각 42%, 52%까지 감소하였고 소실반감기는 모다피닐 투여 후 약 1시간 감소하였다.

Monoamine oxidase (MAO) 억제제 : MAO 억제제와의 상호 시험은 행해지지 않았다. 그러므로, 부수적으로 MAO 억제제와 이 약 또는 모다피닐을 투여할 때는 주의해야 한다.

텍스트로암페타민 : 건강 지원자의 단회투여 시험에서 모다피닐 200mg과 텍스트로암페타민 10mg의 병용투여는 두 약물의 약동력학에 중요한 변화를 초래하지 않았다. 그러나 모다피닐의 흡수는 텍스트로암페타민과 병용투여시 약 1시간 지체될 수 있다.

건강한 지원자의 다회-용량투여(multiple-dose) 정상상태(steady-state) 시험에서, 모다피닐 200mg을 1일 1회 7일간 투여하고, 1일 400mg까지 21일간 투여하였다. 모다피닐 처치 22-28일 동안 모다피닐 1일 용량 투여 7시간 후에 텍스트로암페타민을 1일 20mg 투여한 결과, 모다피닐의 약물동력학상에 의미있는 변화를 일으키지 않았다.

5) 항응고제 : 모다피닐에 의한 CYP2C9의 억제 가능성 때문에, 와파린을 모다피닐과 함께 투여하면 청소율이 감소될 수 있다. 모다피닐 투여의 처음 2개월 기간 동안 및 모다피닐 용량을 변경한 후에는 프로트롬빈 시간이 정기적으로 모니터링되어야 한다.

- 6) 에티닐 에스트라디올 : 모다피닐을 7일 동안 200mg/일 투여 후 27일 동안 400mg/일 투여한 여성 지원자에서 에티닐 에스트라디올(0.035mg; norgestimate로 경구투여)의 Cmax의 11% 감소와 AUC0-24의 18% 감소가 나타났다.
- 7) 사이클로스포린 : 모다피닐과 CYP3A4의 기질인 사이클로스포린 사이의 상호작용의 하나는 조직 이식을 경험한 41세의 중년 여성에서 보고되었다. 모다피닐의 200mg/일 투여 한달 후에 사이클로스포린의 혈중 농도는 50%까지 감소하였다. 약물의 소실에 영향을 주는 것으로 예측되는 다른 요소들이 변하지 않았으므로 상호작용은 사이클로스포린의 증가된 대사에 의한 것으로 추측되었다. 사이클로스포린의 용량 조절이 필요하다.
- 8) Cytochrome P450 isozyme 및 다른 간 효소를 억제, 유도하거나 대사되는 약물과의 상호작용 가능성 : 디아제팜, 프로프라놀롤 및 오메프라졸과 같이 CYP2C19 대사에 의해 주로 소실되는 물질들은 모다피닐과 함께 투여되면 청소율이 감소될 수 있으므로 용량 감소가 요구된다. 덧붙여, *in vitro* 연구에서 사람 간세포에서 관찰된 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 활성 유도는, *in vivo* 연구에서 모다피닐이 유도하는 것으로서, 이들 효소들에 의해 대사되는 약물의 혈중농도를 감소시키고 따라서 이들 약물의 유효성을 감소시킬 수 있다.
- 상호작용에 대한 임상연구의 결과는, 중요한 체순환 전 소실을 수행하는 CYP3A4/5의 기질들에서 큰 영향이 있을 수 있으며, 특히, 위장관에서 CYP3A에 의해 큰 영향이 있을 수 있음을 제시하였다. 예로서, 사이클로스포린, HIV-Protease 저해제, 부스피론, 트리아졸람, 미다졸람과 대부분의 칼슘채널차단제 및 스타틴계 약물들이 있다. 1례의 증례보고에서, 초기에 모다피닐과 동시에 사이클로스포린을 투여 받은 환자에서 사이클로스포린 농도가 50% 감소된 것이 보고되었다.

7. 신장에 환자에 대한 투여

중증의 신장에 환자의 용량을 결정하기 위한 안전성과 유효성이 입증된 정보는 충분하지 않다.

8. 임부, 수유부에 대한 투여

임산부에 대한 이 약 또는 모다피닐의 사용 정보가 제한적이다. 동물시험에서는 생식독성을 보였다.

이 약 또는 모다피닐은 임신기간 동안 또는 효과적인 피임을 하지 않는 가임여성에게 추천되지 않는다. 이 약 또는 모다피닐은 경구 피임의 효과를 감소시킬 수 있으므로, 피임에 대한 대체 부가요법이 요구된다.

이용 가능한 약력학/독성 동물 정보에서 모다피닐과 대사체가 모두 중으로 분비되는 것이 관찰되었다. 이 약 또는 모다피닐은 수유기간 동안 사용해서는 안된다.

9. 소아에 대한 투여

안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으며, 심각한 피부 과민반응 및 정신과적 이상반응이

발생할 수 있으므로 18세 미만의 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

10. 고령자에 대한 투여

고령자의 신기능 및 간기능 저하에 따른 이 약의 용량 감소가 고려되어야 한다. 65세 이상의 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않으므로 사용하지 않는 것이 바람직하다.

11. 과량 투여시의 처치

모다피닐 단독 또는 다른 약물과의 병용시의 과량 복용에 의한 가장 빈번한 증상은 다음과 같다: 불면, 안절부절증, 지남력장애, 정신착란, 흥분, 환각과 같은 중추신경계 증상; 구역, 설사와 같은 소화계 변화; 빈맥, 서맥, 고혈압, 흉통과 같은 심혈관계 변화

과량투여 시 나타나는 주된 증상은 불면증으로 관찰되었으며 현재까지 모다피닐의 과량투여 효과에 대한 특별한 해독제는 보고되지 않았다. 그러한 과량 복용 시에는 정신운동 기능 및 심순환계 모니터링을 포함하여 1차 보조 치료로 관리 하여야 하며 금기가 없으면 최토나 위세척을 고려해야 한다. 약물제거 향상을 위해 투석이나 요 산성화 혹은 알칼리화의 사용을 권장하는 자료는 없다.

12. 남용가능성 및 의존성

이 약은 각성증진효과 및 보행성 운동능력을 증진 시키며, 다른 중추신경계작용약물과 같이 기분, 지각, 사고력, 감정을 조정한다. 이 약은 도파민 재흡수 부위에 결합하여 세포외 도파민의 농도를 증가시키지만, 도파민의 직접적인 분비를 증가시키는 것은 아니다.

원숭이에 대한 자발섭취능 시험을 통해 모다피닐이 강화인자로 작용함이 밝혀졌다. 일부 연구에서는 모다피닐을 흥분제로 분류하기도 한다. 특히 마약류 또는 흥분제 (예, 메틸페니데이트, 암페타민, 코카인 등) 남용의 경력이 있는 환자에 대해서는 의사가 주의 깊게 관찰하여야 한다. 또한 이 약을 복용한 환자에서 이 약의 오용 또는 남용의 징후(예, 약용량 증량 또는 약물 갈망)가 나타나는지 관찰하여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 20~25℃ 보관, 제조일로부터 60개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (기타) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우)

이 의약품은 등재의약품 '프로비질정(모다피닐)'의 특허권등재자와 등재의약품에 관한 특허번호 제0911779호의 등재특허권자가 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임.

- 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 2011.02.16 중앙약사심의위원회 회의

<안건> 「모다피닐 제제」의 안전성 정보 관련 조치 방안 자문

<의결 결과>

- 기면증 외 2개의 적응증에 대하여는 신경정신계 부작용 등을 반박할만한 유익성 자료 확보가 부족한 점을 감안하여 국내 적응증을 삭제토록 하고 필요시 업체에서 안전성·유효성 자료를 확보하여 적응증을 추가토록 조치할 것

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성 유효성에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20150113566, 20150114919 (접수일: 2015.07.02.)

결과 : 보완 [관련; 의약품심사조정과-7027 (2015.10.16.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.04.04				
보완요청 일자		2016.05.31	2016.05.31	2016.07.21	
보완접수 일자		2016.11.25	2016.11.25	2017.03.31	

최종처리 일자	2017.05.04				
------------	------------	--	--	--	--

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분	자료번호																																		
	2																3				4				5			6		7	8	비고			
	가								나								가		나		바														
	1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)	1) 2) 3) 4) 5) 6) 7)	1) 2) 1) 2)	가 나 다 라 마	1) 2) 3)	가 나 다	가 나	7	8																										
1. 새로운염(이성체등)을 유효한 성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	X	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	△	△	△	△	△	○	X	○	○
제출여부	X	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	X	X	X	○	X	○	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	X	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

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

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

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 아모다피닐은 기허가된 모다피닐(프로비질정)의 광학이성질체(R-모다피닐)이다.
- 모다피닐의 R-체와 S-체는 생체내 전환되지 않는다고 알려져 있으며, 단회투여독성시험에서 두 이성질체간 차이는 보이지 않았다. 모다피닐의 대사 속도 및 노출은 R-체와 S-체에서 다르게 관찰되었고, 종에 따라서도 차이를 보였다.
- PD시험과 기실시한 PK시험을 바탕으로 시뮬레이션을 실시하였으며, 기존의 아모다피닐과 R-체의 혈중농도가 유사하게 나타나는 용량을 설정하여 치료적 확증 임상시험을 실시하였다.
- 기면증 및 폐쇄성수면무호흡증과 관련된 과다졸음에 대하여 아모다피닐 150mg 및 250mg에서 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 교대근무수면장애로 인한 과다졸음에 대하여 아모다피닐 150mg에서 위약 대비 우월성을 입증하였다.
- 기허가된 모다피닐 제제의 경우 기면증 이외의 다른 적응증(폐쇄성수면무호흡증, 교대근무 수면장애)의 경우에는 사용 제한(의약품안전정보팀-408호(2011.2.21)); 피부 및 과민반응, 신경정신장애 발생의 위험이 유의성을 상회함)된 바 있으며, 아모다피닐도 안전성이 개선되었음을 입증하지 못한 관계로 기면증 이외의 다른 적응증(폐쇄성수면무호흡증/저호흡증 및 교대근무 수면장애와 관련된 과다 졸음 환자의 각성 개선 효과)에 대한 사용을 제한하였다.
- 신청 용법용량 중 간장애 환자에 대해서는 모다피닐의 임상시험자료를 제출하고, CTD module 2.7.2Summary of Clinical Pharmacology studies의 일부를 제출하여 R-모다피닐을 투여하였을 때와 모다피닐(라세메이트)을 투여하였을때 혈중농도가 유사함을 보이고 모다피닐의 약동학적 자료로서 간장애 환자에서 용량 조절하는 것에 대한 타당성을 제시하였다.

[약어 및 정의]

- OSA : Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome
- SWD : Chronic Shift Work Sleep Disorder
- MWT : Maintenance of Wakefulness Test
- CGI-C : Clinical Global Impression
- CDR system : Cognitive Drug Research System
- BFI : Brief Fatigue Inventory
- ESS : Epworth Sleepiness Scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 누비질정 150 250mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119번(기타의 중추신경용약)
- 약리작용 기전 : 약리작용기전은 명확히 알려진 바 없음
- 기타 약물의 간단한 설명 : 기존에 허가받은 모다피닐(R+S체) 성분에서 활성이성질체(R체) 성분으로 개발
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 활성을 나타내지 않는 이성질체(S체)는 복용할 필요가 없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 기허가 의약품인 '모다피닐'의 R-이성체를 분리한 자료제출의약품(신이성체)으로, Cephalon, Inc에서 개발되어 2007년 미국 FDA에서 승인(No.: EU/1/07/392/001)받았으며 미국 FDA 허가당시 제출자료를 근거로 안전성·유효성 심사 의뢰하였다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 허가(2007.6.15)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기면증
 - 기면증은 자발적인 각성상태를 유지하지 못하는 장애이며 REM 수면 조절의 장애에다. 전형적인 증상으로 과도한 주간 졸림, 탈력발작(cataplexy, 대부분 감정에 의해 유발되고 의식소실을 동반하지 않는 갑작스러운 무력증 또는 근긴장도의 소실), 수면시작 또는 종료 시 나타나는 환각(hypnogogic, hypnopompic hallucination), 수면마비(sleep paralysis, 각성시 근육마비)의 4가지 증상이 나타난다.
 - 증상은 5~50세에 발현하지만 주로 10대에 발현되고, 일단 발생하면 증상의 완화 없이 만성적인 경과를 보인다. 미국에서는 4,000명 중 1명의 빈도로 기면증 환자가 있으며 유전적인 경향이 있는 것으로 보인다.
 - 기면증의 진단기준에 대해서는 논란이 계속되고 있는데, MSLT 검사에서 평균 수면잠복기가 8분 이내임을 확인하는 것은 비특이적이지만 필수적인 조건이다. 그 밖에 MSLT 검사에서 적어도 2회 이상의 REM 수면이 낮잠 중에 발생한다.
 - 기면증의 치료는 증상 자체에 대한 대증요법이다.
 - 졸림에 대해서는 각성 촉진제로 치료하며 과거의 자극제보다 부작용이 적고 반감기가 긴 모다피닐(200~400mg QD)이 최우선적으로 선택된다. 이외에도 메틸페니데이트(10mg BID~20mg QD), 텍스트로암페타민(10mg BID)은 특히 난치성 환자에게 사용한다.
 - 탈력발작, 입면환각, 수면마비는 항우울제로 REM 수면을 강력히 억제함으로써 치료한다. 삼환계 항우울제와 SSRI가 흔히 사용되나, 항콜린성 부작용과 수면장애, 성기능 장애로 인하여 사용에 어려움이 있다.
- 수면무호흡증후군
 - 수면 중 호흡기능의 장애는 야간 수면의 장애뿐 아니라 과도한 주간졸림을 일으키는 흔하면서도 심각한 원인이다. 이러한 호흡장애 중 기도의 폐쇄로 인하여 나타나는 것이 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea; OSA)으로, 원인불명의 과도한 주간 졸음증과 수면시간 1시간 당 최소 5회 이상의 폐쇄성 호흡이상(무호흡; 호흡이 10초 이상 정지하는 경우)이 있는 경우가 이에 해당한다.
 - 무호흡은 수면 중 흡기(inspiration)시에 기도가 흡입력에 의해 막힘으로써 발생한다. 이는 상기도 확장근이 흡기시에 발생하는 기도 내의 음압을 이겨내지 못하기 때문인데, 일차적 원인이 상기도 근육 자체는 아니다.

환자들은 각성시에도 이미 좁아져 있는 상기도를 가지고 있으나, 각성시에는 기도 확장근의 활성도가 정상 이상이므로 기도 개통성이 유지되다가 잠들게 되면 근육 긴장도가 떨어져 기도가 좁아진다. 비만이나 하악골 또는 상악골의 단축(shortening)이 발병요인에 포함되고, 갑상선기능저하증, 말단 거대증에서는 조직침윤을 동반한 상기도 협착으로 인해 수면무호흡증이 발생할 수 있다.

- 대체로 중년 남성에서 1~4% 정도로 발생하며, 여성에서의 발생빈도는 남성의 약 절반이다. 소아에서는 주로 편도 또는 아데노이드 비대에 의해 발생하고 빈도는 낮지만 노인에서도 발생할 수 있다.
- 진단을 위해서는 환자와 배우자로부터 정확한 수면 병력을 청취하는 것이 필요하며, 이를 위해서 엠피스 기면도 점수를 포함하는 수면설문지를 작성하도록 한다. 이학적 검사에는 비만, 턱 구조, 상기도 및 혈압에 대한 평가가 포함되어야 하고 발병요인이 될 수 있는 갑상선기능저하증이나 말단비대증에 대한 검사가 필요하다. 특징적 임상양상을 보이면서 수면다원검사 등을 통해 수면 중에 호흡정지가 반복됨이 확인되어야 한다.
- 수면 중 기도에 공기를 불어넣어 기도가 열려 있도록 하는 지속적 기도 양압법(Continuous Positive Airway Pressure; CPAP), 하악 위치교정 장치(Mandibular Repositioning Splint; MRS)가 가장 널리 사용되는 치료법이며, 수술(병적 고도비만인 경우 비만수술, 소아의 경우 편도절제술, 완치요법인 기관절개술, 하악후퇴증 환자에서의 턱 전방 이동수술)을 시행하기도 한다. 약물로는 증상(졸음)의 치료를 위해 모다피닐을 사용하기도 하나 임상적 가치에 대해서는 논란의 여지가 있다.
- 교대근무장애
 - 규칙적인 밤 교대 근무자라 하더라도 circadian timing system이 근무일정에 맞게 적응되지 않는다. 이로써 대부분의 근무자에게서 낮 동안의 수면장애를 야기한다. 각성능력과 업무 수행의 저하, 반응시간의 증가, 작업 중 실수의 위험도 증가 등이 나타나고 이로써 안전사고의 위험을 증가시킨다.
 - 밤 또는 이른 아침에 일하는 근로자 중 5~10%는 밤에 각성을 유지하는 데의 어려움(과다졸림증), 낮에 잠을 자는 데의 어려움(불면증)을 보고하고 있으며, 이러한 사람들은 만성적인 심한 교대근무질환(shift-work disorder; SWD)으로 진단된다. 사실상 밤에 근무하는 동안 이들의 수면잠복기는 평균 2분으로, 이는 기면증이나 심한 수면무호흡환자의 수면잠복기에 해당한다.
 - 카페인, 자세변화, 운동, 짧은 수면의 기회 등으로 일시적인 증상 개선을 보일 수 있다. 약물로는 모다피닐(근무 시작 전 30~60분에 200mg 복용) 투여로 수면잠복기를 의미있게 증가시키고 일시적 주의집중 결핍의 위험성을 감소시키지만, 밤에 상당히 졸려하는 상태가 없어지지 않는다는 점이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 프로비질정(모다피닐)의 안전성·유효성 검토 이력¹⁾

가. 마약류 지정 여부

* 의약품관리과-10747호(2009.11.12): 허가사항 변경지시(재심사)

- 사용상의 주의사항 변경(안) 이외 국내 시판 후 조사결과, 의존성 평가에서 가능성 있다고 평가된 사례의 보고와 관련하여 “마약류 지정”에 대해 검토 요청
- 동 사항에 대한 진행 현황에 대해 마약류관리과에 확인한 결과(2010.12.17), 마약류 지정을 위한 사전 심의에서 모다피닐은 의존성을 판단할 수 있는 객관적 자료가 충분하지 않아 심의 대상에서 제외되었고, 국내외 동향을 지속적으로 모니터링하고 있다고 답변 받음

나. 모다피닐 적응증 축소

* 의약품안전정보팀-408호(2011.2.21) : 허가사항 변경지시(안전성 정보처리)

1) 붙임 3. 프로비질정(모다피닐) 안전성·유효성 검토 이력 참조

- EMA의 '모다피닐' 제제 적응증 축소 권고("10.7.23, 기면증 외 다른 적응증의 경우 피부 및 과민반응, 신경정신장애 발생의 위험이 유의성을 상회한다는 사유로 기면증 이외의 적응증 사용 제한)에 따라 기면증을 제외한 효능효과 삭제
- 효능효과: 성인에 있어서, 기면증과 관련한 과다졸음 환자의 각성 개선

[EMA의 CHMP 안전성 서한(Modafinil Art 31 CHMP Opinion) 中 이익/위험 평가 내용]

1. 드물지만 심각한, 생명을 위협하는 피부 이상반응과 관련되어 있으며, 이는 소아에서 높은 비율로 발생
2. 자살관념, 정신과적 병적 사건 및 우울증과 같은 심각한 신경계 및 정신과적 이상반응이 모다피닐과 관련
3. 고혈압, 부정맥과 같은 심혈관계 이상반응이 모다피닐과 관련됨. 특히 심혈관계 위험성이 높은 OSA(폐쇄수면 무호흡증) 환자에 있어 이러한 부작용이 특히 우려됨. 따라서 위원회에서는 OSA, SWSD(중등도~중증의 교대 근무 수면장애), IH(특발성 과다수면)에 의한 과도한 수면감이 있는 환자에 있어 모다피닐 투여의 임상적으로 유의한 효과가 매우 제한됨
4. 기면증에서 모다피닐의 유의성은 주관적, 객관적 지표 모두 분명히 입증됨. 하지만 안전성 위험의 최소화 방법이 고려되어야 하므로, 관찰된 피부 이상반응, 과민반응, 신경정신과적 이상반응, 심혈관계 이상반응이 SPC에 업데이트 되어야 함. 또한 조절되지 않은 고혈압 또는 부정맥에 대한 금기 필요
5. 신경정신학적 이상반응 뿐만 아니라 피부 이상반응과 과민반응 또한 모다피닐 용량과 매우 관련된 것으로 생각됨. 따라서 항상 최소 용량으로부터 투여를 시작해서 반응이 충분하지 않은 환자에게 최대 400mg까지 증량되어야 함.
6. 소아, 수유부, 임신부에 대한 사용이 추천되지 않음을 명확히 언급 필요
7. 검토기간 동안 확인된 심각한 안전성 부분(피부, 과민반응, 심혈관 반응)은 좀 더 연구되어야 함. 임신부 및 수유부에서의 사용 및 오용/남용, 유용 및 오프라벨 사용에 대한 정보가 추가적으로 수집되어야 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- **1차 신청** : 안전성·유효성 단독심사(접수번호; 20120144497, 20120144553, 20120144590호)
- (삼오누비질정 50, 150, 250mg, 삼오제약) : 2차 보완자료를 기간 내 제출하지 못하여 반려
- **2차 신청** : 의약품 수입품목 허가신청(접수번호; 20130217462, 20130217234, 20130217088호)
- (누비질정 50, 150, 250mg, 한독테바) : 2차 보완자료 요청을 받은 후 자진취하
- **3차 신청** : 의약품등의 사전검토 신청(접수번호; 20150114919, 20150113566호)
- (누비질정 150, 250mg, 한독테바) : 최종 보완 회신

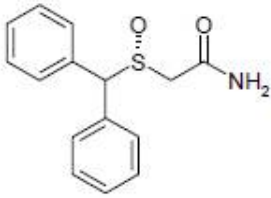
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아모다피닐
- 일반명 : 2-[(R)-(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide
- 분자식 : C₁₅H₁₅NO₂S

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" 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/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" 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 type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	HDPE, 블리스터	기준에 적합함

가속시험	40°C/75% RH	블리스터	기준에 적합함
------	-------------	------	---------

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 안정성자료 60개월 및 그 외 장기 및 가속 안정성 시험결과에 근거하여 신청 저장방법 및 사용기간 신청 사항은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	0, 500, 700, 1100

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드를 이용한 단회투여독성시험[B-4933]에서 CN-801의 R체(l-isomer, 아모다피닐)와 S체(d-isomer)를 각각 3개 용량군(500, 700, 1100 mg/kg)으로 나누어 경구투여한 결과, 1100 mg/kg 투여군에서 R체를 투여한 수컷 1마리, 암컷 3마리와 S체를 투여한 암컷 2마리에서 사망례가 관찰되었다. 사망 동물에서 신장의 탈색이 관찰되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 해당사항 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 최소치사량과 임상증상에 있어 R체와 S체의 차이는 보이지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 이성체를 이용한 효력시험이 마우스에서 2건, 랫드에서 3건 수행되었고, 이성체 대사의 영향을 확인하기 위한 시험이 2건 수행되었다.

5.2. 효력시험

- 마우스를 이용하여 모다피닐, R체, S체를 복강내 투여하여 일반운동활성과 바비탈 유도 수면효과를 비교하였다[DRP#2004-34]. 모다피닐, R체, S체는 모두 유사한 효력을 보였다.
- 랫드를 이용하여 R-모다피닐이 정신에 미치는 효과를 평가한 시험[04.117/3] 결과, Irwin test의 30~300mg/kg 용량에서 용량과 비례하여 CNS 활성 효과를 유발함을 확인하였으며, Behavioral Despair Test의 10~60mg/kg 용량에서 용량의존적인 항우울 효과를 보였다. Activity meter test 결과 60mg/kg에서 활동이 활성화되었고, Elevated Plus Maze Test에서는 3~60mg/kg에서 항불안효과를 보이지 못하였다.
- 랫드를 이용하여 R-모다피닐의 각성유발 효과를 관찰한 시험[CS-2004-003-US]에서 1mg/kg의 methamphetamine은 100mg/kg 의 R-모다피닐과 거의 동등한 효력을 갖지만, R-모다피닐은 과다 운동 활성이나, 체온상승 및 급성 반동성 과다졸음은 보이지 않았다.
- 마우스를 이용한 R-모다피닐의 각성효과 시험[DRR-2004-048-FR]에서 R-모다피닐은 30mg/kg과 100mg/kg에서 잠들기까지의 대기시간과 투여 후 4시간 동안 계산된 깨어있는 시간은 위약과 유의적 차이를 보였다($p < 0.05$).
- 랫드를 이용하여 모다피닐, R-모다피닐, S-모다피닐 투여시 정형화된 행동 비교시험[DRR#2004-39]에서 모다피닐과 S-모다피닐은 유사한 행동패턴을 보였으나, R-모다피닐에서는 정형화된 행동이 더욱 강하게 나타났다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 모다피닐 이성체 대사의 중차를 관찰하기 위한 시험[MD-01-001]에서 랫드의 IV와 마우스의 PO 투여에서는 R-모다피닐과 S-모다피닐의 약동학에 큰 차이를 보이지 않았으나, 랫드의 PO 투여시 R-모다피닐의 plasma clearance가 S-모다피닐의 3배에 달했다. 마우스, 랫드, 개, 사람의 간 마이크로솜과의 반응을 통한 modafinil sulfone의 형성을 in vitro에서 관찰한 결과 modafinil sulfone의 생성속도는 종에 따라 차이를 보였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 마우스를 이용하여 모다피닐, R-모다피닐, S-모다피닐의 반복투여시 간 무게에 미치는 영향을 관찰하기 위해 64mg/kg의 용량을 4.5일간 1일 2회(아침, 저녁) 경구투여한 결과[DM-04-005], 모다피닐 및 S-모다피닐을 투여한 군은 간무게가 증가하였으나 R-모다피닐을 투여한 군은 간무게나 간무게/체중 비율의 변화가 없었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- R-모다피닐은 30~300mg/kg에서 CNS 활성[04.117/β]을, 30mg/kg과 100mg/kg에서 각성효과를 보였으며, 100mg/kg의 R-모다피닐은 메스암페타민 1mg/kg과 동등한 효력을 나타냈다. 또한 각성효과 시험에서 30mg/kg과 100mg/kg에서 위약과 유의적 차이를 보여, R-모다피닐은 CNS 활성을 통한 각성효과를 나타낼 수 있다.
- 간무게의 증가를 확인한 시험결과 R-모다피닐의 경우 간효소 유도가능성이 S-모다피닐보다 낮았으며, in vitro 시험 결과 모다피닐의 대사 속도는 R-체와 S-체가 상이하였고 종에 따라서도 차이를 보였다.

※ Provigil label (FDA) 중의 PK

·모다피닐의 이성체는 약동학적 특성이 다르나, 이성체간 상호전환은 일어나지 않음

- 사람에서 l-isomer의 반감기가 d-isomer의 반감기의 약 3배에 달함
- 정상상태에서 전신노출은 l-isomer에서 d-isomer의 약 3배에 달함
- 1일 1회 투여시 C_{ss,min}에서 90%가 l-isomer이고 d-isomer는 10%에 불과함

·모다피닐의 약동학

- 반복투여시 소실반감기는 약 15hr이고, 1일 1회 투여시 2~4일 후 정상상태에 도달

- 200~600mg 범위에서 선형약물동태를 보임(건강한 성인)
- 식이로 인하여 Tmax가 1시간 가량 지연되나 생체이용률에는 영향을 미치지 않음
- 혈장단백결합율은 약 60%
- 일차적으로 간에서 대사되고, 신장으로 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수
- 미국의 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료: 총 15건, 1상 8건, 2상 1건, 3상 6건
 - 임상약리시험(9상): BE 1건, PK 및 내약성 3건, DDI 3건, 고령자 1건, 간장애 1건
 - 치료적 탐색 임상시험(2건): PK/PD 1건, 용량설정을 위한 시뮬레이션 1건
 - 치료적 확증 임상시험(5건): 기면증 1건, 폐쇄수면무호흡증 2건, 교대근무수면장애 2건
 - 공개연장시험(2건): 폐쇄수면무호흡증/교대근무수면장애 2건
 - 시판후 사용경험(1건): 피부 발진에 대한 연구보고서
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 5편으로 다음과 같다.
 - 기면증: C10953/3020/NA/MN
 - 폐쇄성수면무호흡증: C10953/3021/AP/MN, C10953/3025/AP/MN
 - 교대근무증후군: C10953/3022/NA/MN, C10953/4030

6.3. 생물약제학시험

- 아모다피닐 50mg 필름코팅정 5정과 250mg 나정 1정의 생물학적동등성 입증을 위하여 실시한 공복 단회투여시험 [C10953/1023/BE/US] 결과 생물학적으로 동등함을 확인하였으며, 반감기 및 Tmax를 비롯한 다른 약제학적 파라미터들도 두 군간에 유사하게 나타났다.

6.4. 임상약리시험

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

- 건강한 성인을 대상으로 한 단회 경구투여 시험[C10953a/101/PK/UK]에서 아모다피닐 50, 100, 200, 300, 400mg을 투여한 후, 혈장농도를 측정하여 PK 파라미터를 구하였으며, 100mg 용량군에서 식이영향을 평가하였다. 공복상태에서 50~300mg 범위에서 용량의존적인 약동학적 프로파일을 보였으나 300mg과 400mg 사이에서는 직선성을 보이지 않았다. 음식물에 의해 흡수가 지연되었으나 AUC 및 Cmax에 영향은 없었다. 반감기 또한 라세믹체인 모다피닐과 유사하였다.
- 건강한 젊은 남성을 대상으로 실시한 반복투여시험 [C10953a/102/PK/UK]에서 50, 100, 200, 300, 400mg의 아모다피닐을 2주간 경구투여하여 약동학적 프로파일을 평가하였다. 50~300mg 용량범위에서 약동학적 프로파일은 용량 비례적으로 증가하였으며, 400mg에서는 내약성을 보이지 않아 연구가 중단되었다. 7일까지의 반복투

여 결과로서 평가하면 50~400mg 용량범위에서 약동학적 6프로파일은 용량 비례적으로 증가하였다.

- 200mg의 아모다피닐과 모다피닐을 경구투여한 약동학시험 [C10953/1064/PK/US]에서 아모다피닐의 전신노출이 더 컸다. 단회투여시 아모다피닐의 Cmax와 AUC가 모다피닐보다 각각 12%, 64% 높았으며, 반복투여시에는 각각 40%, 70% 더 높게 나타났다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 노화에 따른 아모다피닐의 약동학 및 안전성에 노화가 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험[C10953/1051/PK/US]결과, 고령자에서 아모다피닐의 전신노출이 증가함을 알 수 있었다. 피험자를 18~45세와 65세 이상으로 Cmax와 AUC로 측정된 아모다피닐의 전신 노출은 고령자에서 15%가량 높게 나타났다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 아모다피닐이 CYP2C19의 작용에 미치는 영향을 알아보기 위하여 CYP2C19의 기질로 알려진 오메프라졸을 이용하여 약물상호작용시험을 실시[C10953/1021/PK/US]하였다. 오메프라졸 복용 후 아모다피닐을 복용하는 경우, 오메프라졸의 노출이 40%가량 증가되었고, 대사체인 5'-hydroxyomeprazole는 감소하였다.
- 아모다피닐이 CYP3A4의 작용에 미치는 영향을 알아보기 위하여 CYP3A4의 기질로 알려진 미다졸람을 이용하여 약물상호작용시험을 실시[C10953/1022/PK/US]하였다. 미다졸람의 반복투여 상황에서 아모다피닐을 복용하는 경우, 미다졸람의 전신노출이 감소(IV 17%, PO 32%)하였으며 대사체의 전신노출은 40~50% 증가하였다.
- 아모다피닐이 CYP1A2의 작용에 미치는 영향을 알아보기 위하여 CYP1A2의 기질로 알려진 카페인을 이용하여 약물상호작용시험을 실시[C10953/1025/PK/US]하였다. 미다졸람의 반복투여 상황에서 카페인을 복용하는 경우에도 카페인의 전신노출에는 영향이 없었다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 급성 수면박탈을 겪는 피험자를 대상으로 한 단회투여시험[C10953a/103/PK/MN]에서 위약, 아모다피닐 100, 150, 200, 300mg과 모다피닐 200mg을 투여하여 약동학적 평가와 함께 약력학적 프로파일(MWT, KSS, CDR, PVT)을 평가하였다. 각성유지시험(MWT), Karolinska 졸음 척도(KSS), Cognitive Drug Research System(CDR), Psychomotor Vigilance Task(PVT)에 대하여 아모다피닐의 모든 용량군에서 위약에 비하여 유의적 차이를 보였다. 약동학적 프로파일에서는 아모다피닐의 Tmax가 5.0-6.5hr으로 모다피닐의 Tmax 2.0과 차이가 있었다.
- 급성수면박탈이 있는 건강한 성인을 대상으로 아모다피닐 100, 150, 200, 300mg과 모다피닐 200mg, 위약을 단회 투약하고 PK/PD의 관계에 대해 연구한 임상시험 [CP-05-001]에서 모다피닐의 약력학적 효과와 혈중 약물농도와의 관계를 모델링하였고, 이 모델을 이용한 시뮬레이션을 통하여 기허가된 모다피닐의 상용량과 유사한 혈중농도가 나타나는 용량을 설정하였다.

6.5. 유효성 및 안전성

- 기면증과 관련된 과다졸음

- 기면증과 관련된 과다졸음 환자에서 아모다피닐 150mg 및 250mg의 안전성·유효성 평가시험 [C10953/3020/NA/MN]에서 아모다피닐 150mg과 250mg 군 모두 1차 유효성 평가변수인 12주 투약 후 MWT를 통한 평균수면잠복기 변화 및 CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 위약대비 유의성 있는 차이(각각 $p=0.0024$, $p<0.0001$)를 보였다. 2차 유효성 평가변수에서도 아모다피닐의 투여로 인하여 기억과 주의력이 향상됨을 알 수 있었다. MWT를 통한 평균수면잠복기 변화는 250mg 투여군, 150mg 투여군, 위약군에서 각각 2.6 ± 6.24 , 1.3 ± 6.31 , -1.9 ± 6.87 로 나타났고, CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 각각 44명(73%), 40명(69%), 19명(33%)로 나타났다.
- 동 임상시험기간 동안 아모다피닐 투여군 90명(69%)과 위약군 29명(46%)이 이상반응을 경험하였다. (Table 33) 아모다피닐 250mg 투여군의 70%, 150mg 투여군의 67%가 이상반응을 경험하여 이상반응의 발생비율이 약물 농도와는 무관하였다. 150mg 투여군에서 1명의 피험자가 중대한 이상반응을 경험하였으며, 이는 혈관신경부종(angioneurotic oedema)이었다. 가장 빈번한 이상반응은 두통으로 아모다피닐 투여군에서 위약군의 두 배 정도가 나타났다(아모다피닐 투여군 22%, 위약군 11%). 다른 이상반응으로 오심, 어지러움, 식욕감퇴가 5% 이상으로 나타났다. 중등도의 이상반응은 250mg 투여군(3명, 4%)보다 150mg 투여군(6명, 9%)에서 더 많이 나타났다. 아모다피닐 투여군에서 GGT와 ALP의 검사 수치에 변화가 있었으나, 임상적 의의는 없었다.

- 폐쇄성수면무호흡증/호흡저하증후군

- 폐쇄성수면무호흡증/호흡저하증후군 환자에서 아모다피닐 150mg 및 250mg의 안전성·유효성 평가시험 [C10953/3021/AP/MN]에서 12주 투약 후 1차 유효성 평가변수인 MWT를 통한 평균수면잠복기 변화 및 CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 위약대비 유의성 있는 차이(각각 $p<0.0001$, $p<0.0001$)를 보였다. MWT를 통한 평균수면잠복기 변화는 250mg 투여군, 150mg 투여군, 위약군에서 각각 2.2 ± 8.07 , 1.7 ± 6.49 , -1.7 ± 8.59 로, CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 각각 89명(74%), 85명(71%), 46명(37%)로 나타났다.
- 폐쇄성수면무호흡증/호흡저하증후군 환자에서 아모다피닐 150mg의 안전성·유효성 평가시험 [C10953/3025/AP/MN]에서 12주 투약 후 1차 유효성 평가변수인 MWT를 통한 평균수면잠복기 변화 및 CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 위약대비 유의성 있는 차이(각각 $p=0.003$, $p=0.0069$)를 보였다. MWT를 통한 평균수면잠복기 변화는 150mg 투여군과 위약군에서 각각 2.3 ± 7.80 와 -1.3 ± 7.08 로, CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 각각 82명(71%), 64명(53%)로 나타났다.

- 교대근무장애

- 교대근무장애와 관련된 과다졸음 환자에서 아모다피닐 150mg의 안전성·유효성 평가시험 [C10953/3022/CM/MN]에서 12주 투약 후 1차 유효성 평가변수인 MLST를 통한 평균수면잠복기 변화 및 CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 위약대비 유의성 있는 차이(각각 $p<0.0001$, $p=0.0010$)를 보였다. MLST를 통한 평균수면잠복기 변화는 150mg 투여군, 위약군에서 각각 3.1 ± 4.46 , 0.4 ± 2.87 로, CGI-C에서 개선을 보인 환자의 비율은 각각 89명(79%), 61명(59%)로 나타났다.
- 교대근무장애와 관련된 과다졸음 환자에서 아모다피닐 150mg의 안전성·유효성 평가시험 [C10953/4030]에서 6주 투약 후 1차 유효성 평가변수인 CGI-C 및 CGI-C 비율에 향상을 보인 환자의 비율 이전 연구 [C10953/3022/CM/MN]와 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 아모다피닐의 약동학 파라미터는 모다피닐과 유사하였으며, 약동학적 파라미터는 단회 및 반복투여시 50~300mg 용량범위에서 용량 비례적으로 증가하였다. 400mg에서는 14일 반복투여시 내약성이 없었다. 식이의 영향으로 아모다피닐의 흡수가 지연되었으나 총 흡수량에는 영향이 없었는데, 이 또한 모다피닐과 유사한 양상이다.
- 동일한 용량의 아모다피닐과 모다피닐을 투여한 비교약동학시험 결과, 아모다피닐과 모다피닐의 약동학 프로파일은 유사하였으나 그 노출도에는 차이가 있었다. 아모다피닐과 모다피닐의 임상시험을 근거로 PPK와 치료적 효과를 예측하기 위한 시뮬레이션 결과를 고려할 때, 아모다피닐 150, 250mg이 각각 모다피닐 200, 400mg 과 유사한 노출을 보였다.
- 기면증과 관련된 과다졸음 환자에서 아모다피닐 150mg 및 250mg의 12주 투여에 대한 안전성·유효성이 입증되었다.
- CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2의 기질을 이용한 약물상호작용시험결과, 아모다피닐은 CYP2C19 활성을 억제하고, CYP3A4 활성을 유도하였다. CYP1A2에는 영향을 미치지 않았다.
- 고령자(65세 이상)에서 아모다피닐의 전신노출이 유의적으로 증가하였으나, 15%내외로 용량을 재설정하지는 않아도 된다고 판단된다. 고령자에서 클리어런스가 감소한 것을 고려할 때, 전신노출의 증가는 배설속도가 낮아지는 데에서 기인한 것임을 알 수 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2007.6.15), 미국 FDA 자료제출증명(2012.8.2, 2013.7.15)

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 누비질정(아모다피닐) vs 프로비질정(모다피닐)