

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	동아제약(주)	② 문서번호	20100057614, 20100058198 20100058122 (2010.6.8)
③ 제 품 명	플리바스정 25, 50, 75mg (나프토피딜)	④ 분류번호	259, 제조, 전문, 신약
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(약 160.0mg) 중 나프토피딜 (별규) 25.0mg 이 약 1정(약 160.0mg) 중 나프토피딜 (별규) 50.0mg 이 약 1정(약 335.0mg) 중 나프토피딜 (별규) 75.0mg		
⑥ 성 상	25, 50mg : 이 약은 한 면에 활선이 있는 흰색의 원형 정제이다. 75mg : 이 약은 한 면에 활선이 있는 황백색~담황색의 원형 정제이다.		
⑦ 신청효능·효과	전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애		
⑧ 신청용법·용량	성인에게 나프토피딜로서 1일 1회 25mg부터 투여를 시작하고, 효과가 불충분한 경우는 1~2주간의 간격을 두고 50~75mg로 점증하여, 1일 1회 식후 경구투여한다. 증상에 의해 적당히 증감하지만, 1일 최고 투여량은 75mg까지로 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1-30℃), 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	전립선 비대증에 의한 비뇨장애 치료제 개발		
⑪ 약리작용기전	알파-1 수용체 차단제		
⑫ 국내외 사용현황	-		
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약		
⑭ 검토결과	시정적합 (저장방법, 사용기간, 효능효과, 사용상주의사항 시정)		

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

[붙임] 시정사항

저장방법, 효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

저장방법 및 사용기간

차광밀폐용기, 실온(1~30℃), 24개월

효능·효과

전립선 비대증에 의한 배뇨 장애

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간기능 장애가 있는 환자 (정상인에 비교하여, 최고 혈장 중 농도가 약 2배, 혈장 중 농도 곡선 하 면적이 약 4배 증가했다는 보고가 있다.)
- 2) 중증인 심질환이 있는 환자 (사용 경험이 없다.)
- 3) 중증인 뇌혈관 장애가 있는 환자(사용 경험이 없다.)
- 4) 고령자 (이 약은 주로 간장으로부터 배설되며, 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에, 배설이 지연될 수 있으므로 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있다.)
- 5) PDE5(phosphodiesterase-5)억제제를 복용하고 있는 환자 (5.상호작용 항 참조)
- 6) 기립성 저혈압 환자

3. 이상반응

이상반응을 조사한 총 증례 22,013례 중, 721례(3.28%)에서 이상반응이 나타났다. 주로 보고된 이상반응으로 현기증·비틀거림이 209건(0.95%), 어지러움 93건(0.42%), 저혈압(기립성저혈압 포함)이 44건(0.20%), 위부불쾌감 43건(0.20%)이었다.

1) 중대한 이상반응

(1) 간기능 장애, 황달(빈도 불명) AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP 등의 상승을 동반한 간기능 장애, 황달이 나타나는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 실시하여 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 실신, 의식상실(빈도불명), 혈압저하에 따른 일과성의 의식상실 등이 나타나는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 실시하여 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 그 외의 이상반응

분류/빈도	0.1~1%미만	0.1%미만	빈도 불명
-------	----------	--------	-------

과민증 ^{주)}	발진	가려움증, 두드러기	
정신 신경계	현기증, 비틀거림, 두통, 머리 무거움	권태감, 졸음, 이명, 저림감, 떨림, 미각이상	
순환기	어지러움, 저혈압	동계, 달아오름, 부정맥	
소화기	위부불쾌감, 설사	변비, 구갈, 구역질, 구토, 팽만감, 복통	
간장	A S T (G O T) , ALT(GPT)의 상승	LDH, ALP의 상승	
혈액			혈소판수 감소
눈		시야흐림	수술 중 홍채긴장저하증후군(IFIS), 색시증
그 외		부종, 요실금, 오한, 안검 부종, 어깨 결림, 코막힘, 발기장애	여성화 유방, 흉통

주) 발현했을 경우에는, 투여를 중지할 것.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 과량투여할 경우 혈압 저하가 예상되므로 투여량에 주의해야 한다.
- 2) 선자세 (기립성) 저혈압이 나타나는 경우가 있으므로, 체위 변환에 의한 혈압 변화에 주의한다.
- 3) 이 약의 투여 초기 또는 용량의 급증 시에, 기립성 저혈압에 근거하는 현기증, 어지러움 등이 나타나는 경우가 있으므로, 높은 곳에서의 작업, 자동차의 운전 등 위험이 따르는 작업에 종사하는 경우 주의한다.
- 3) 이 약 투여전 혈압강하제 복용 유무를 확인하여야 하며, 강혈압강하제를 복용한 경우에는 혈압 변화에 주의하여, 혈압 저하가 나타날 경우에는 감량하거나 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.
- 4) 이 약에 의한 치료는 원인요법이 아니라 대증요법임에 유의하여 이 약의 투여로 기대되는 효과를 얻지 못하는 경우에는 수술요법 등 다른 적절한 처치를 고려해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 이노제 및 혈압강하제를 복용중인 환자는 혈압강하 작용이 증강할 우려가 있으므로, 감량하는 등 주의한다.
- 2) PDE5(phosphodiesterase-5) 저해작용을 가진 약제 (실데나필, 바데나필 등)와 이 약의 병용투여시 PDE5 억제제의 혈관 이완성 혈압강하 작용이 증가할 수 있다.

6. 고령자에의 투여

고령자 중에는 간기능이 저하된 환자가 있으므로 이러한 경우에는 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다. 임상시험에서는, 75세 이상의 고령자 80례에서 사용되었지만, 2례에서 현기증, 2례에서 부종, 1례에서 저혈압, 1례에서 오한, 또, 1례에서 호산구의 증다, 1례에서 AST(GOT), ALT(GPT)의 상승, 1례에서 ALP의 상승, 1례에서 요산의 상승, 1례에서 혈청 칼륨의 상승이 나타났다.

7. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 약제 교부시 PTP 포장의 약제는 PTP 포장으로부터 꺼내 복용하도록 지도한다. (PTP 포장을 복용하게 될 경우, 딱딱한 부위가 식도 점막에 박혀, 심할 경우 천공을 일으켜 종격동염 등의 중증인 합병

증을 유발하는 것이 보고가 있다.)

8. 기타

- 1) 유사 화합물(염산 프라조신)은 신장 및 그 외의 동맥협착, 각부 및 그 외의 동맥류 등의 혈관 장애가 있는 고혈압 환자에서, 급성 열성 다발성 관절염이 발생했다는 보고가 있다.
- 2) 동물 실험(마우스)에 대하여, 300 mg/kg/일(임상 최대 용량의 약 200배)을 2년간 경구투여했을 경우, 암컷에서 유선 종양의 발생 빈도가 대조군에게 비교하여 유의하게 증가했다는 보고가 있다. 또, 마우스에 같은 용량을 77주간 경구투여한 결과, 혈청 프로락틴이 대조군에게 비교하여 상승했다는 보고가 있다.
- 3) α_1 차단약을 복용중이거나 과거에 복용경험이 있는 환자에서, α_1 차단작용에 의한 것으로 생각되는 수술 중 홍채 긴장 저하 증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)이 발생했다는 보고가 있다.
끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제2조제7호 [별표1] 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자료 번호 <small>주1)</small>																							비고											
		2								3				4				5				6														
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가		나	7	8								
	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	7	8			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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) 항원성 시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 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
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 나프토피딜은 알파-1 수용체 저해제로서 전립선 비대증 환자에서의 배뇨장애 개선에 대하여 안정성, 유효성을 입증함. 효능효과, 사용상주의사항, 저장방법 및 사용기간을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 나프토피딜은 알파-1 수용체 저해제 하여 방광평활근을 이완시킴.
- 일본 허가

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 12개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회 및 반복 (최대 12개월) 투여 독성시험자료 제출함. 유전독성 시험자료로 복귀돌연변이시험, 체외염색체시험, 소핵시험 자료를 제출하였으며, 모두 음성으로 나타남. 생식발생독성 시험자료로 토끼에서의 배태자 발생시험자료, 랫드에서의 수태능/초기배 발생시험, 랫드에서의 출생전후 발생시험자료 제출함. 마우스와 랫드에서의 104주 발암성 시험자료, 기타독성시험자료로 항원성 시험자료 제출함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 요도 내압에 대한 in vivo 시험자료
- 사람 알파 수용체에 대한 친화성 시험자료
- 적출 혈관, 적출 전립선에 대한 효력시험자료

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계 안전성 약리시험
- 호흡기계, 소화기계 안전성약리시험
- 심혈관계 안전성 약리시험
- 자율신경계 및 평활근 안전성 약리시험

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 흡수 : 랫드, 개에서의 단일, 반복 용량 시험
- 조직 분포 : 랫드의 조직분포시험, 혈장단백결합시험
- 대사 : in vitro, in vivo 대사 시험
- 배설 : 뇨, 변, 담즙, 유즙 배설

6. 임상시험에 관한 자료

- **신청 효능·효과** : 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애
- **신청 용법·용량** : 성인에게 나프토피딜로서 1일 1회 25mg부터 투여를 시작하고, 효과가 불충분한 경우는 1~2주간의 간격을 두고 50~75mg로 점증하여, 1일 1회 식후 경구투여한다. 증상에 의해 적당히 증감하지만, 1일 최고 투여량은 75mg까지로 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 건강한 사람 대상, 나프토피딜 정제, 캡슐, 액제의 단회 투여(경구, 정맥)시 생체 이용률 및 약동학 내약성 연구
- 건강한 사람 대상, 나프토피딜 용량별 투여 1상 임상시험
- 건강한 사람 대상, 나프토피딜의 식이 영향 연구
- 건강한 사람 대상, 나프토피딜 25mg 및 75mg 투여시 생물학적동등성 연구
- 정상신기능 또는 신기능 이상 고혈압 환자에서의 약동학 임상시험
- 간기능 이상 환자에서의 나프토피딜의 분포 연구
- 간기능 이상 환자에서의 나프토피딜 약동학 임상시험
- 전기 제Ⅱ상 시험(Pilot 시험)
- 전기 제Ⅱ상 시험(용량결정 시험)
- 양성 전립선 비대증 환자의 urethral obstruction에 대한 나프토피딜의 치료적 확증 임상시험; 이중맹검, 프라조신 비교
- 전립선비대증 환자의 배뇨장애에 대한 나프토피딜 임상적 유용성 평가 임상시험; 이중맹검, 위약대조
- 전립선비대증 환자의 배뇨장애에 대한 나프토피딜 임상적 유용성 평가 장기 임상시험, 비비교
- Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia : a randomized controlled trial
- Comparison of two alpha1-adrenoreceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과에 근거하여, 적절한 효능효과 및 사용상주의사항에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.
 - 1) 효능효과 : 전립선 비대증에 수반하는 배뇨 장애
 - 2) 사용상 주의사항 : 첨가제 '유당'에 대한 투여금지 추가, 신중투여, 일반적주의사항 등 시정함.

6.2. 가교자료

6.2.1. 한국인이 참여한 임상시험

- 건강한 한국인 남성 자원자를 대상으로 폴리바스®정을 경구투여 후, 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 임상시험

6.2.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.3. 검토의견

: 가교시험으로 국내 한국인을 대상으로 한 용량별 약동학 시험을 실시하였으며, 이를 분석하여 가교자료

를 제출함. 한국인과 외국인간의 약동학 결과 비교시 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 : 1998.12.25

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프라조신정, 독사조신, 탐솔로신 등

<별지2>

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	동아제약(주)	제 품 명	플리바스정 25mg(나프토포딜) 플리바스정 50mg(나프토포딜) 플리바스정 75mg(나프토포딜)														
성분명	나프토포딜	제 형	나정														
구분	<input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조	분류번호	259														
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																
제출자료	구분 \ 제출자료	자 료 번 호															
		1	가							나							
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
	신약		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
비고																	
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식													
	나프토포딜	Naftopidil	$C_{24}H_{28}N_2O_3$														
주성분 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 checked="" 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 type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액																
제제 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 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																
	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																
종합 검토의견	시정적합																

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등. 끝.