

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.18.	접수번호	20150020508 20150020495 20150020476
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국얀센		
제 품 명	뉴신타서방정50, 100, 150밀리그램(타펜타돌염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	타펜타돌염산염 [DMF등록번호:수4945-23-ND]		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	이 약 1정 중 타펜타돌염산염 58.24, 116.48, 174.72밀리그램 (타펜타돌로써 50, 100, 150mg)		
신청 사항	효능효과	장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화	
	용법용량	<p>이 약은 마약성 진통제를 이용한 만성통증 관리에 대한 지식이 풍부한 전문의가 처방한다.</p> <p>중추신경계에 작용하는 다른 많은 진통제와 마찬가지로, 치료할 통증의 중증도, 이전 치료 경험 및 환자 모니터링 가능성을 고려하여, 용법용량은 환자별로 조절되어야 한다.</p> <p>이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용하여야 한다. 만일 씹거나 부수어 복용하면 약물이 신속하게 용출되어 잠재적으로 독성을 일으킬 수도 있는 양이 흡수될 수 있다. 이 약은 한번에 1정씩 삼켜야 한다. 입에 넣은 즉시 충분한 물과 함께 완전히 삼키도록 해야 한다.</p> <p>이 약은 1일 2회, 약 12시간 간격으로 복용하며, 식사와 무관하게 투여할 수 있다.</p> <p>1. 치료시작</p> <p>1) 현재 아편양 진통제를 복용하지 않고 있는 환자 이 약을 1일 2회, 1회 50mg으로 치료를 시작한다.</p> <p>2) 현재 아편양 진통제를 복용하고 있는 환자</p>	

아편양 진통제에서 이 약으로 변경하여 초기 용량을 설정하는 경우, 이전 약물의 특성, 효력 및 평균 1일 용량을 고려해야 하며, 이 약을 투여하기 전에 다른 서방형/장기지속형 마약성 진통제를 모두 중단한다.

2. 적정 및 유지

치료를 시작한 후 처방의의 면밀한 감독 하에 적절한 진통효과를 나타내고 부작용을 최소화하는 수준에서 용량을 개별적으로 적정해야 한다.

임상시험 경험에 따르면, 1일 2회 투여를 유지하면서 3일 간격으로 50mg 씩 증량하는 방법이 적절한 적정방법으로 나타났다.

이 약은 500mg을 초과하는 1일 용량에 대해 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

3. 치료 중단

이 약의 치료를 갑작스럽게 중단하면 금단증상이 발생할 수 있다. 더 이상 이 약의 치료가 필요하지 않는 환자의 경우, 금단증상을 방지하기 위해 점진적으로 용량을 감량하는 것이 권장된다.

4. 신장애 환자

경증 또는 중등도 신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지는 않다. 이 약은 중증 신장애 환자에 대해 유효성 대조임상시험이 수행되지 않았으므로 이러한 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

5. 간장애 환자

경증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지는 않다.

이 약은 중등증 간장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이러한 환자의 치료는 이 약 50mg 으로 시작해야 하며, 24시간마다 1회 투여보다 더 자주 투여해서는 안된다. 이후 치료는 허용가능한 내약성 범위에서 투여간격을 단축 또는 연장하여 진통효과가 유지되도록 해야 한다.

이 약은 중증 간장애 환자에 대해 연구된 바 없으므로 이러한 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

6. 노인환자(65세 이상)

일반적으로 신기능과 간기능이 정상인 노인 환자를 위한 권장 용량은 신

		기능 및 간기능이 정상인 젊은 성인 환자의 경우와 동일하다. 노인 환자는 신기능과 간 기능이 저하될 가능성이 더 높기 때문에, 권장사항에 따라 용량 선정 시 주의해야 한다.			
		7. 소아환자 (18세 미만)			
		소아환자의 경우 안전성 및 유효성이 입증되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.			
최종 허가 사항	허가일자	2016.06.10.			
	효능·효과	붙임 참조			
	용법·용량	붙임 참조			
	사용상의 주의사항	붙임 참조			
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조			
	허가조건	붙임 참조			
국외 허가현황		미국	독일	영국	일본
	제품명	- Nucynta IR oral tablet 50, 75, 100mg - Nucynta ER oral tablet 50, 100, 150, 200, 250mg	- Palexia prolonged-release tablets 50, 100, 150, 200mg - Palexia, film-coated tablet 50mg	- Palexia film-coated tablet 50, 75, 100mg - Palexia SR 50, 100, 150, 200, 250mg	タベンタ錠25, 50, 100mg
허가일	(속방정) '08.11 (서방정) ' 11.8	(속 방 · 서 방 정) ' 10.08	(속 방 · 서 방 정) ' 11.2	(속방정)'14.3.	
허가부서	마약정책과		허가담당자	조안나, 강미선, 최희정, 김성진	
심사부서	순환계약품과		심사담당자	(안유) 조일영, 박재현, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환	
GMP* 평가부서	의약품품질과		GMP 담당자	신동한, 서진주, 우선욱, 김상봉	

* 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

장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화

○ 용법·용량

이 약은 마약성 진통제를 이용한 만성통증 관리에 대한 지식이 풍부한 전문의가 처방한다.

중추신경계에 작용하는 다른 많은 진통제와 마찬가지로, 치료할 통증의 중증도, 이전 치료 경험 및 환자 모니터링 가능성을 고려하여, 용법용량은 환자별로 조절되어야 한다.

이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용하여야 한다. 만일 씹거나 부수어 복용하면 약물이 신속하게 용출되어 잠재적으로 독성을 일으킬 수도 있는 양이 흡수될 수 있다. 이 약은 한번에 1정씩 삼켜야 한다. 입에 넣은 즉시 충분한 물과 함께 완전히 삼키도록 해야 한다.

이 약은 1일 2회, 약 12시간 간격으로 복용하며, 식사와 무관하게 투여할 수 있다.

1. 치료시작

1) 현재 아편양 진통제를 복용하지 않고 있는 환자
이 약을 1일 2회, 1회 50mg으로 치료를 시작한다.

2) 현재 아편양 진통제를 복용하고 있는 환자

아편양 진통제에서 이 약으로 변경하여 초기 용량을 설정하는 경우, 이전 약물의 특성, 효력 및 평균 1일 용량을 고려해야 하며, 이 약을 투여하기 전에 다른 서방형/장기지속형 마약성 진통제를 모두 중단한다.

2. 적정 및 유지

치료를 시작한 후 처방의의 면밀한 감독 하에 적절한 진통효과를 나타내고 부작용을 최소화하는 수준에서 용량을 개별적으로 적정해야 한다.

임상시험 경험에 따르면, 1일 2회 투여를 유지하면서 3일 간격으로 50mg 씩 증량하는 방법이 적절한 적정방법으로 나타났다.

이 약은 500mg을 초과하는 1일 용량에 대해 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

3. 치료 중단

이 약의 치료를 갑작스럽게 중단하면 금단증상이 발생할 수 있다. 더 이상 이 약의 치료가 필요하지 않는 환자의 경우, 금단증상을 방지하기 위해 점진적으로 용량을 감량하는 것이 권장된다.

4. 신장애 환자

경증 또는 중등도 신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지는 않다. 이 약은 중증 신장애 환자에 대해 유효성 대조임상시험이 수행되지 않았으므로 이러한 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

5. 간장애 환자

경증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지는 않다.

이 약은 중등증 간장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이러한 환자의 치료는 이 약 50mg 으로 시작해야 하며, 24시간마다 1회 투여보다 더 자주 투여해서는 안된다. 이후 치료는 허용가능한 내약성 범위에서 투여간격을 단축 또는 연장하여 진통효과가 유지되도록 해야 한다.

이 약은 중증 간장애 환자에 대해 연구된 바 없으므로 이러한 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

6. 노인환자(65세 이상)

일반적으로 신기능과 간기능이 정상인 노인 환자를 위한 권장 용량은 신기능 및 간기능이 정상인 젊은 성인 환자의 경우와 동일하다. 노인 환자는 신기능과 간 기능이 저하될 가능성이 더 높기 때문에, 권장사항에 따라 용량 선정 시 주의해야 한다.

7. 소아환자 (18세 미만)

소아환자의 경우 안전성 및 유효성이 입증되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 남용가능성: 다른 μ -아편양 수용체 작용제 활성이 있는 약물과 마찬가지로, 이 약은 남용 가능성이 있다. 오용, 남용 또는 전용(diversion) 위험 증가에 대한 우려가 있는 경우에는 이 약을 처방 또는 조제할 때 이를 고려해야 하며, μ -아편양 수용체 작용제 활성이 있는 약물로 치료받는 모든 환자들은 남용 및 중독 징후에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

2) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량에

다른 호흡억제를 유발할 수 있다.('5. 일반적 주의' 항 참조)

- 3) 신생아 아편양 금단증후군: 임신중 이 약을 장기사용한 경우 신생아에게 금단 증후군이 발생할 수 있다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) μ -아편양 수용체 작용제 활성이 있는 약물이 금기인 경우: 중증의 호흡 억제 환자, 급성 또는 중증 기관지천식 환자, 고탄산혈증(hypercapnia)환자
- 3) 마비성 장폐색증이 있거나 의심되는 환자
- 4) 알코올, 수면제, 중추작용성 진통제 또는 향정신성의약품에 대한 급성 중독 환자
- 5) MAO 억제제를 투여받고 있거나 최근 14일 이내 이를 복용했던 환자
- 6) 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 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 환자(중증의 신장애 환자에 대한 투여경험은 없다).
- 2) 간장애 환자(중증의 간장애 환자에 대한 투여경험은 없다):
- 3) 저혈압 환자
- 4) 급성 췌장염을 포함한 담도질환 환자
- 5) 호흡저하 환자
- 6) 두부손상, 뇌종양 환자 등 두개내압 상승 가능성이 있는 환자
- 7) 발작장애가 있는 환자
- 8) 임부 및 수유부

4. 이상반응

- 1) 위약 대조군 시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 60%가 이상약물반응을 경험했다. 중증도는 주로 경증 및 중등증이였다. 가장 빈번한 이상약물반응은 위장관계와 중추신경계(구역, 어지러움, 변비, 두통 및 졸음) 증상이였다. 만성 통증을 대상으로 한 제2/3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 15%가 이상약물반응으로 시험을 중단했으며, 공개라벨 치료 중 중단한 환자는 약 18%였다.
- 2) 아래 표1은 임상시험 및 시판 후 경험에서 확인된 이 약과 관련된 이상반응 목록으로 범주와 빈도로 기재되어 있다. 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 알 수 없음(이용 가능한 자료로 추정할 수 없음)으로 정의된다.

표1. 이상약물반응

기관계	빈도			
	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)	드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)
면역계장애			약물과민성*	
대사 및 영양장애		식욕감소	체중감소	
정신장애		수면장애, 불안, 기분 저하, 신경과민, 안절부절	비정상적 꿈, 인지장애, 방향감각상실, 초조, 혼돈상태, 황홀감, 공황발작	약물의존성, 이상 사고
신경계장애	어지러움, 두통, 졸음	불수의적 근육수축, 진전, 주의력 장애	감각이상, 감각저하, 평형장애, 진정, 실신 기억력 장애, 정신 장애, 의식수준 저하, 말더듬증	협동이상, 실신직전 상태, 경련
눈장애			시력장애	
심장장애			심박수 증가, 심박수 감소, 두근거림	
혈관장애		홍조	혈압감소	
호흡기, 흉부 및 종격장애		호흡곤란		호흡억제
위장관장애	구역, 변비	구토, 설사, 소화불량	복부 불편감	위배출장애
피부 및 피하조직장애		가려움, 다한증, 발진	두드러기	
신장 및 비뇨기계장애			배뇨지체, 빈뇨증	
생식기계 및 유방장애			성기능장애	
전신장애 및 투여 부위 상태		피로, 점막 건조, 무력증, 체온변화느낌, 부종	약물 금단증후군, 과민성, 비정상적 느낌	술에 취한 느낌, 이완감

* 시판후 이상 반응으로 드물게 혈관부종, 아나필락시스, 아나필락시스 속이 보고되었다.

- 3) 이 약으로 실시한 임상시험에서 최대 1년 동안 약물에 노출된 환자들에게서 갑작스럽게 투약을 중단했을 때 금단증상에 대한 증거는 거의 보이지 않았다. 발생한 금단증상은 전반적으로 경증으로 분류되었으나, 의사들은 이를 모니터해야 하며 금단증상이 발생하는 경우 그 증상에 따라 환자를 치료해야 한다.
- 4) 이 약의 시판 후 조사에서 자살 관념이 보고된 바 있다. 자살관념과 타펜타돌 약물 노출 사이의 인과관계는 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 자료를 근거로 확립되지 않았다.

5. 일반적주의

- 1) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량에 따른 호흡억제를 유발할 수 있다.
 - 가) 호흡기능 장애가 있는 환자(만성 폐쇄성 폐질환이나 폐질환 환자, 저산소혈증, 호흡기능 저하 증상이 있는 환자 등)에서는 신중하게 투여해야 한다. 이러한 환자들의 경우, 비 μ -아편양 수용체에 작용하는 진통제로의 대체를 고려해야 하며, 이 약은 최저 유효 용량에서 면밀한 의학적 감독하에서만 사용해야 한다. 호흡억제가 발생하면, μ -아편양 수용체 작용제로 유발된 호흡억제의 경우에서와 같은 방법으로 치료해야 한다. (7. 과량투여시 처치 참조)
 - 나) 아편양 수용체 작용제로 인한 호흡저하 작용은 이산화탄소 저류와 이차적인 뇌척수액 압력의 증가를 포함하며, 이러한 작용은 두부손상 또는 두개내압 상승 환자들에서 그 효과가 악화될 수 있으므로, 이 약은 이러한 환자들에 대해 주의하여 사용해야 한다. 또한, 이 약으로 인한 동공의 변화(동공수축)는 두 개강내 병소의 존재, 크기 또는 진행상태를 모호하게 할 수 있다. 임상에서는 이 약을 처방하는 환자의 정신상태(Mental Status)의 변화를 평가할 때 이상약물반응에 대한 주의를 기울여야 한다. 다른 μ -아편양 수용체 작용제와 마찬가지로, 이 약은 두개내압 상승, 의식 장애 또는 혼수 등과 같이 이산화탄소 축적의 두개내 영향에 특히 감수성을 가질 수 있는 환자들에게 사용해서는 안 된다.
- 2) 저혈압 : 다른 마약성 진통제들과 마찬가지로 이 약물은 혈관운동상태를 악화시킬 수 있는 폐노치아진 또는 전신마취제 등의 CNS 저해제와 함께 투여한 후 또는 혈압유지를 위한 각 개인의 능력이 혈액량 고갈에 의해 악화되었을 경우에 중증의 저혈압을 유발할 수 있다. 또한, 다른 마약성 진통제와 마찬가지로 약물로 인한 혈관확장효과가 심박출 및 혈압을 더 낮출 수 있기 때문에, 순환기계 속이 있는 환자에게는 주의하여 사용한다.
- 3) 발작장애 : 이 약은 발작장애가 있는 환자를 대상으로 체계적으로 평가되지 않았다 (이러한 환자들은 임상시험에서 제외되었다). 그러나, 다른 μ -아편양 수용체 작용을 갖는 진통제와 같이, 발작 장애 과거력이 있거나 환자에게 발작의 위험을 줄 수 있는 모든 상태의 환자에서 이 약은 신중하게 처방해야 한다.
- 4) 담도질환 환자 : μ -아편양 수용체 효현제 활성이 있는 약물은 오디(Oddi) 괄약근 연축을 초래할 수 있으므로, 급성 췌장염을 포함한 담도질환 환자의 경우 신중하게 사용해야 한다.
- 5) 운전이나 기계조작에 미치는 영향 : μ -아편양 수용체 작용을 갖는 다른 약물과 마찬가지로, 이 약은 중추신경계에 영향을 주어 운전이나 기계 조작에 영향을 줄 수 있다. 이는 치료를 시작할 때와 용량이 변경될 때 뿐만 아니라 알코올이나 진정제와 관련된 경우에도 고려되어야 한다. 운전 또는 기계 조작에 영향을 줄 수 있다는 사실을 환자에게 알려주어야 한다.

6. 상호작용

- 1) 다른 μ -아편양 수용체에 작용하는 진통제, 전신 마취제, 페노티아진계, 기타 신경안정제, 진정제, 수면제 또는 다른 중추신경계 억제약물(알코올 및 불법 약물 포함)과 이 약을 병용투여하는 환자들은 추가적인 중추신경계 억제를 보일 수 있다. 이 경우 상호작용의 영향으로 호흡억제, 저혈압, 심각한 진정 또는 혼수가 초래될 수 있다. 이러한 약물들을 병용요법으로 사용하려 하는 경우에는 두 제제 중 하나 또는 두 제제 모두의 용량 감량을 고려해야 한다.
- 2) 노르에피네프린 수치에 대한 잠재적 부가효과로 인해 심혈관계 부작용이 유발될 수 있으므로, 이 약은 MAO 억제제를 투여 중인 환자 또는 최근 14일 이내에 이를 복용했던 환자들에게는 금기이다.
- 3) 이 약을 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI)와 같은 세로토닌성 의약품과 병용투여하였을 때 일시적인 세로토닌 증후군 사례가 보고된 바 있다. 세로토닌 증후군의 징후 예로는 혼돈, 초조, 발열, 발한, 운동실조, 과다반사, 간대성근경련 및 설사가 있을 수 있다. 세로토닌성 의약품을 중단하면 보통 신속하게 개선된다. 치료는 증상의 속성과 중증도에 따라 달라진다.
- 4) 아편양 수용체 작용제나 길항제의 복합제(펜타조신, 날부핀 등) 또는 μ -아편양 부분 작용제와 이 약의 병용투여에 대한 임상자료는 없다. 이 경우 순수 μ -아편양 작용제와 마찬가지로 이 약의 μ -아편양 성분으로 인한 진통효과는 이론적으로 감소될 수 있다. 따라서, 이러한 약물과 이 약을 병용하는 경우 신중하게 투여해야 한다.
- 5) 이 약의 주요 배설경로는 UGT(주로 UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)에 의한 글루크로닌산과의 포함과정이므로, 이 효소에 대한 강한 억제제와 병용투여하는 경우 이 약의 전신 노출이 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 임부에서의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 동물시험에서 최기형성은 나타나지 않았다. 그러나 과다한 약리작용(치료범위를 상회하는 용량에서 μ -아편양 관련 중추신경계 작용)을 초래하는 용량에서 발생 지연 및 배태자 독성이 관찰되었다. 출생 후 발달에 대한 영향은 모체 NOAEL인 40mg/kg/day에서 이미 관찰되었다.
이 약의 경우 임신 중에는 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.
- 2) 출산: 사람에서 출산에 대한 이 약의 영향은 알려져있지 않다. 이 약은 출산 직전 및 출산 중 여성에게 사용은 권장되지 않는다. 타펜타들의 μ -아편양 수용체 작용 활성으로 인해, 산모가 이 약을 복용했던 신생아의 경우 호흡억제를 모니터링해야 한다.
임신 중 이 약을 장기사용하는 경우 나타날 수 있는 신생아 금단증후군은 성인과 달리 생명을 위협할 수 있으므로 전문의에 의하여 적절히 관리되어야 하며, 투여 기간이 길어질 경우에는 환자에게 신생아 금단증후군의 가능성에 대해 설명하고 이에 대한 조치를 마련하여야 한다.

3) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지에 대한 정보는 없다. 모체에 이 약을 투여했던 랫드시험에서 이 약이 유즙으로 분비되는 것으로 확인되었다. 따라서 수유 중인 아이에 대한 위험성은 배제할 수 없다. 수유부에서 이 약의 유익성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투여를 중단한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약의 과량투여 경험은 매우 제한적이다. 전임상 자료에서 μ -아편양 수용체 작용 활성을 갖는 다른 중추 작용성 진통제의 중독과 유사한 증상이 타펜타돌의 과량투여에서 예상되는 것으로 나타났다. 원칙적으로 임상상황에서 이러한 증상에는 특히 동공수축, 구토, 심혈관 허탈, 최대 혼수에 이르는 의식장애, 경련, 심하면 호흡정지에 이르는 호흡억제가 포함된다.

2) 처치

과량투여시의 처치는 μ -아편양 수용체 작용에 의한 증상 치료에 초점을 맞추어야 한다. 이 약의 과량투여가 의심되는 경우 일차적으로 환자의 기도 확보와 보조환기 또는 조절환기 실시에 주의를 기울여야 한다.

날록손과 같은 아편양 길항제가 아편양제제의 과량투여로 초래된 호흡억제에 대한 해독제이다. 과량 투여 후의 호흡억제는 아편양 길항제의 작용시간을 초과하여 지속될 수 있다. 아편양 길항제의 투여로 아편양 과량 투여 후 기도, 호흡, 순환의 지속적 모니터링을 대신할 수는 없다. 아편양 길항제에 대한 반응이 최적수준에 미달되거나 특성상 단기 작용성인 경우에만 의약품의 제조사 지침에 따라 추가적 길항제를 투여해야 한다.

흡수되지 않은 의약품의 제거를 위해 위장관 오염제거를 고려할 수 있다. 활성탄을 사용한 위장관 오염제거 또는 위세척을 섭취 2시간 이내에 고려할 수 있다. 위장관 오염제거를 시도하기 전, 기도 확보에 주의를 기울여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 타펜타돌염산염

* 주성분 제조원 : Grunenthal GmbH

- 주소 : Zieglerstrabe 6, 52078 Aachen, Germany

- DMF 등록번호 : 수4945-23-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사 (6년)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임(14.08.18 허가된 뉴신타서방정50밀리그램(타펜타돌염산염)의 7품목의 지위승계).
 - 재심사기간 : 2016.06.10~ 2022. 06.09. (6년)
 - 재심사신청기간: 2022. 06.10. ~ 2022. 09. 09. (3개월)
2. 「신약등의 재심사 기준」 (식품의약품안전처 고시 제2013-251호, 2013.12.20.)을 준수할 것.
3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있다.
4. 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있다. 끝.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약

제출자료	자료번호																																		
	2														3				4						5			6		7	8	비고			
	가							나							가		나		가	나	다	가	나												
구분	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
제출범위	○	*	*	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	*	x	x	x	x	△	x	x	○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한자료
- 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집 (비교용출)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- (주)한국얀센, 뉴신타서방정은 미국에서 제조한 제형을 수입하는 것이었으나, 국내 허가 품목(아이알정 및 서방정 모두 포함)은 유럽에서 제조하는 제형으로 수입하고자 함. 이에 따라 제조소 변경에 따른 품목 변경 허가를 신청해야 하나 '국내외 제조소 변경에 대한 허가 관리 방안(10.1.22.)'에서 '동일 수입자의 제조소 변경이나 변경하고자 하는 제조소의 관리 주체가 명백히 다른 경우에는 신규허가 대상으로 관리함'을 명시한 바, 신청사는 신규 품목 허가를 신청하였음

- ‘안전성 및 유효성에 관한 자료’는 이번에 신규 허가 신청한 제형(유럽에서 제조)와 임상 3상 시험용 제형과의 동등성을 입증한 비교용출시험자료 및 생동성 자료가 제출되었으며 이를 검토한 결과, 모두 동등성을 입증하였음
- 이들 자료는, 1) 3상 임상시험이 오래 전에 완료되어 해당 배치의 임상시험용의약품이 현재 구할 수 없으며 2) 제출된 의약품동등성 자료가 유럽 가이드라인에서 제안하는 기준을 충족하고 있고 3) 주성분인 타펜타돌이 50~250 mg 용량 범위에서 선행 소실 약물동태를 입증한 바, 제출된 의약품동등성 자료를 통해 뉴신타서방정 50, 100, 150mg이 각각 3상 임상시험용 제형과 허가 신청한 제형(유럽에서 제조) 간의 동등성을 입증하였다고 보여짐

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 뉴신타서방정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 합성마약 (821)
- 약리작용: 마약성 진통제로서 μ -opioid receptor agonist, NE reuptake inhibitor

1.2. 기원 및 개발경위

- 동 품목의 주성분인 ‘타펜타돌’은 Grunenthal GmbH에 의해 최초 개발되었으며 Grunenthal GmbH 이 한국얀센의 분사인 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C와 공동으로 개발 진행하였음
- 뉴신타서방정에 대한 각 국의 허가권자는 각 사가 관리하는 제조소에서 이들을 생산하여 판매하고 있으며 이전 국내 허가 품목은 미국에서 판매되는 품목을 수입한 것임
- 이전에 국내 허가된 뉴신타 서방정은 미국판매 제형으로 임상 3상 시험용 제제와 원료약품 및 분량, 제조소가 상이하야 허가 당시 임상 3상 시험용 제제와 생동성시험 자료로 동등성을 입증하였음
- * 동 변경은 동일 수입자의 제조소 변경이나 변경하고자 하는 제조소가 명백히 관리주체가 다른 경우에 속하므로 ‘국내외 제조소 변경에 대한 허가 관리 방안(10.1.22.)’에 따라 제조소 변경이 아닌 신규 허가로 신청하였음
- 신청사는 동 품목 허가 신청에 대한 ‘안전성 및 유효성에 관한 자료’가 뉴신타 아이알정 및 서방정의 국내 최초 허가 당시 제출된 자료와 동일하다는 의견서와 함께 동일한 TOC(제출된 임상시험성적자료를 FDA가 제출받아 승인하였음을 공증한 자료)를 제출하였음. 아울러 제출된 임상시험자료가 독일 BfArM 허가 신청 시 제출된 자료임을 입증하는 공증서도 제출하였음
- 신청사는 뉴신타 서방정의 임상 3상 시험용 제제와 이번에 신규 허가 신청한 제제(유럽에서 판매

중)의 원료약품 및 분량, 성상, 제조소가 상이하어 이들 제제간의 동등성을 입증하는 생동성시험 및 비교용출시험 자료를 제출하였음

• 허가현황

① 국내

- (주)한국안센, 뉴신타서방정 50, 100, 150, 200, 250밀리그램(허가 14.8.18.)
- (주)한국안센, 뉴신타아이알정 50, 75, 100밀리그램(허가 14.8.18.)

② 국외

• FDA

- Nucynta IR oral tablets 50, 75, 100mg(08.11.20., DEPOMES Inc.)
- Nucynta ER oral tablets 50, 100, 150, 200, 250mg(11.8.25., DEPOMES Inc.)

• EMA

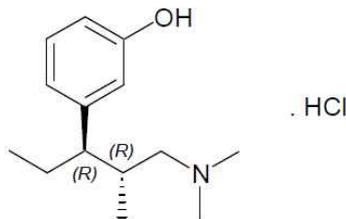
- Palexia 50, 75mg film-coated tablets(11.2.4., Grunenthal Ltd)
- Palexia SR 50, 100, 150, 200, 250mg prolonged-release tablets(11.2.4., Grunenthal Ltd)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 타펜타돌염산염 (Tapentadol hydrochloride)
- 화학명 : 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenolhydrochloride
- 분자식 : C₁₄H₂₃NO · HCl / MW 257.80 (221.34+36.46)
- 구조식 :



2.1.2. 원료의약품 시험항목

<p> <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 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 <small>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</small> </p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험명	시험조건	보존형태	비고
장기	25°C/60% RH	Double LDPE bag in a metal drum	-신청 기준에 적합하며, 가속시험에서 유의적 변화 없음
중간	30°C/70% RH		
가속	40°C/75% RH		

• 가혹시험

	조건		결과
고체	온도	70°C, 2주, 4주	유연물질 생성 없음
	빛	765 W/m ² , 8 hr	유연물질 생성 없음
	온도+습도	60°C/75% RH, 2주, 4주	유연물질 생성 없음
액체	온도	70°C, 1주, 2주	유연물질 생성 없음
	빛	765 W/m ² , 8 hr	유연물질 생성 없음
	산+온도	0.1 N HCl, 70°C, 1주, 2주	유연물질 생성 없음
	염기+온도	0.1 N NaOH, 70°C, 1주, 2주	A, A', B, C, E, F, G
	pH 2	pH 2 citrate buffer, 70°C, 1주, 2주	유연물질 생성 없음
	pH 4	pH 4 citrate buffer, 70°C, 1주, 2주	유연물질 생성 없음
	pH 6	pH 6 citrate buffer, 70°C, 1주, 2주	유연물질 생성 없음
	pH 8	pH 8 borate buffer, 70°C, 1주, 2주	A, B, E, F, G
	pH 10	pH 10 borate buffer, 70°C, 1주, 2주	A, A', B, C, E, F, G
	산화	2,2-azoisobutyronitrile, 40°C, 3일, 7일	A, G
	산화	0.3% H ₂ O ₂ , RT, 3일, 7일	P1, P2, P3, P5

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/세질	결과
장기보존시험	30°C/75% RH	blister	보관기간 동안 검출되는 유연물질이 없었으며, 유의적인 변화없이 기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		
가혹시험	200 Wh/m ² in the		빛 노출 시 블리스터 포장 상태 및 포

	UV-range and 1.2 mio lux hours, 24시간		장이 없는 상태에도 안정하였음
--	--------------------------------------	--	------------------

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

→ 원료의약품에 대한 장기 36개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과 적합함을 확인함. 완제의약품에 대한 장기 36개월, 가속 6개월 안정성 시험 결과를 제출하여 제조일로부터 36개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 3건(1상 3편)
 - 1상 시험으로, 임상 3상 시험약과 유럽 허가용 제형간의 생동성을 입증
 - * 50mg: BE(공복, 시험번호: HP5503/53)
 - * 150mg: BE(공복, 시험번호: HP5503/33), BE(식후, 시험번호: HP5503/52)

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
1상	HP5503/53 * 50mg (단회, 식전)	무작위, 단일기관, 라벨공개, 2×2 교차 단회투여	건강한 성인 남성 24명	<ul style="list-style-type: none"> • 대조약: 임상 3상용 50mg • 시험약: 유럽 허가용 50mg • 투여방법: 공복시 단회투여 • 휴약기: 최소 7일 • 채혈 시점: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 h 	<ul style="list-style-type: none"> • 약동학: 타펜타돌의 AUC_{0-t}, AUC_{inf}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2} • 안전성: 이상반응, 실험실적 검사 결과, 활력증후, 심전도 등 	<ul style="list-style-type: none"> • 약동학 결과 : 두 제형간 동등성을 입증함 • 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 사망, 심각한 이상반응, 임상적으로 유의한 이상반응은 없었으며 대부분 내약성이 양호하였음
1상	HP5503/33 * 150mg (단회, 식전)	무작위, 단일기관, 라벨공개, 2×2 교차 단회투여	건강한 성인 남성 24명	<ul style="list-style-type: none"> • 대조약: 임상 3상용 150mg • 시험약: 유럽 허가용 150mg • 투여방법: 공복시 단회투여 • 휴약기: 최소 7일 • 채혈 시점: 0, 0.5, 1, 1.5, 	<ul style="list-style-type: none"> • 약동학: 타펜타돌의 AUC_{0-t}, AUC_{inf}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2} • 안전성: 이상반응, 실험실적 검사 결과, 활력증후, 심전도 등 	<ul style="list-style-type: none"> • 약동학 결과 : 두 제형간 동등성을 입증함 • 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 사망, 심각한 이상반응, 임상적으로 유의한 이상반응은 없었으며 대부분 내약성이 양호하였음

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
				2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 h		
1상	HP5503/52 * 150mg (단회, 식후)	무작위 단일기관 라벨공개 2×2 교차 단회투여	건강한 성인 남성 24명	<ul style="list-style-type: none"> · 대조약: 임상 3상용 150mg · 시험약: 유럽 허가용 150mg · 투여방법: 고지방 식후 단회투여 · 휴약기: 최소 7일 · 채혈 시점: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 h 	<ul style="list-style-type: none"> · 약동학: 타펜타돌의 AUC0-t, AUCinf, Cmax, tmax, t1/2 · 안전성: 이상반응, 실험실적 검사 결과, 활력증후, 심전도 등 	<ul style="list-style-type: none"> · 약동학 결과 : 두 제형간 동등성을 입증함 · 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 사망, 심각한 이상반응, 임상적으로 유의한 이상반응은 없었으며 대부분 내약성이 양호하였음
1상	HP5503/54 * 150mg (반복, 식후)	무작위 단일기관 라벨공개 2×2 교차 반복투여	건강한 성인 남성 24명	<ul style="list-style-type: none"> · 대조약: 임상 3상용 150mg · 시험약: 유럽 허가용 150mg · 투여방법: <ul style="list-style-type: none"> - 3일간 1일 2회(아침, 저녁 투여)1회 1정, 4일째에는 아침에 1정 투여 - 표준식이 제공: 아침 투여 전 30분, 아침 투여 후 4, 5, 8, 11.5hr 쯤 · 휴약기: 최소 7일 · 채혈 시점 <ul style="list-style-type: none"> - 1~3일째: 아침 및 저녁 투여 전 1시간 이내, 아침 투여 후 4시간째 - 4일째: 아침 투여 전, 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48hr 	<ul style="list-style-type: none"> · 약동학: 타펜타돌의 AUCτ,ss, Cmax,ss · 안전성: 이상반응, 실험실적 검사 결과, 활력증후, 심전도 등 	<ul style="list-style-type: none"> · 약동학 결과 : 두 제형간 동등성을 입증함 · 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 사망, 심각한 이상반응, 임상적으로 유의한 이상반응은 없었으며 대부분 내약성이 양호하였음

6.3. 비교용출시험에 관한 자료 (CTD 3.2.P.2.2.)

1) 뉴신타서방정(100, 200, 250mg)

- 대조약: 유럽 허가용 제형 12정
- 시험약: 임상 3상 시험약 12정
- 용출시험액 조건: 자사 기시 조건
- 결과: 동등
 - EMA 가이드라인 'CPMP/EWP/QWP/1401/98: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence'을 적용하였음
 - 모든 f1 값이 15 미만이고 모든 f2 값이 50~100 이면 동등함