

신약 허가보고서

접수일자	2013.9.5.	접수번호	20130144865, 20130144875, 20130144878, 20130145335, 20130144884
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)	(주)한국얀센		
제품명	뉴신타서방정50, 100, 150, 200, 250밀리그램(타펜타돌염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	수4945-19-ND		
제조/수입 품목	수입 품목		
제형/함량	제형: 서방정 함량: 1정 중 타펜타돌염산염 58.24mg, 116.48mg, 174.72mg, 232.96mg, 291.20mg (타펜타돌로서 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg)		
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 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.</p> <p>2. 적정 및 유지 치료를 시작한 후 처방의 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>6. 노인환자(65세 이상) 일반적으로 신기능과 간기능이 정상인 노인 환자를 위한 권장 용량은</p>
--	--

		<p>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.</p> <p>7. 소아환자 (18세 미만) 소아환자의 경우 안전성 및 유효성이 입증되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2014.8.18.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<p>○FDA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nucynta IR oral tablets C-II 50, 75, 100mg(2008.11.20, Janssen Pharmaceuticals, Inc.) - Nucynta ER oral tablets C-II 50, 100, 150, 200, 250mg(2011.8.25, Janssen Pharmaceuticals, Inc.) <p>○EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palexia 50, 75mg film-coated tablets(2011.2.4, Grunenthal Ltd) - Palexia SR 50, 100, 150, 200, 250mg prolonged-release tablets(2011.2.4, Grunenthal Ltd) 		
허가부서	마약정책과	허가담당자	강미선, 김호동, 김성진
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 강주혜, 손수정 (기시) 김동환, 안미령, 손수정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정명훈, 우선욱, 박공수

* 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 간기능이 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 모니터링되어야 한다.

- 2) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량에 따른 호흡억제를 유발할 수 있다.(‘5. 일반적 주의’ 항 참조)
- 3) 신생아 아편양 금단증후군: 임신중 이 약을 장기사용한 경우 신생아에게 금단증후군이 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

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) 증상이었다. 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(이용가능한 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 피하조직 장애		가려움, 다한증, 발진	두드러기	
신장 및 비뇨기계장애			배뇨지체, 빈뇨증	
생식기계 및 유방장애			성기능장애	
전신장애 및 투여부위 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 모니터 해야 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 두개강내 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 페노치아진 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 글루쿠로닌산과의 포합과정이므로, 이 효소에 대한 강한 유도제와 병용투여하는 경우 이 약의 전신노출이 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 태아 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. 타펜타돌의 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, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 타펜타돌염산염

등록번호 : 수4945-19-ND

제조소 명칭 및 소재지 : (주)한국안센/ 1440 Olympic Drive, Athens, Georgia
(GA) 30601, USA

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목(신약)에 따른 재심사 6년 부여

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.

- 재심사기간 : 2014. 08. 18. ~ 2020. 08. 17. (6년)

- 재심사신청기간: 2020. 08. 18 . ~ 2020. 11. 17. (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 있음.

4. 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준및시험방법 사전검토 이력 있음 (2012.10.18. 접수, 검토결과 적합)

- 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) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 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

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합적 검토의견]

- 타펜타돌은 μ -opioid 수용체 작용제이며, NE 재흡수 저해제로서, 새로운 마약성 진통제이다. 2008년 미국에서 뉴신타아이알정이 허가된 후, 서방정이 개발되어 2011년 허가되었다. 골관절염, 하부 요통, 당뇨병성 말초신경병증 환자를 대상으로 만성 통증에 대한 효능을 입증하였고, 타펜타돌의 안전성과 관련하여 미국 허가 후 2013.5.20.까지의 시판 후 조사 결과를 포함하여 안전성에 대한 검토가 이루어졌다.
- 뉴신타아이알정의 제출자료로서 민족적 차이가 없음을 입증하였으므로 별도의 가교자료가 요구되지는 않으며, 치료적 확증 임상시험에 사용된 의약품과 허가신청한 의약품과의 동등성시험자료를 제출하여 동등성을 입증하였다.
- 안전성유효성 심사 완료 후 미국 FDA에서 효능효과를 포함한 허가사항이 변경(2014.4.16)되어, 마약 정책과에서 이를 고려한 효능효과 등에 대한 재검토를 요청하였다.
 - 미국 FDA의 허가사항 변경은 '서방형/장기지속형 마약성 진통제'에 대한 안전성 관련 허가변경 조치로 주요 변경사항은 다음과 같다.
 - 효능효과 변경
 - 사용상의 주의사항 변경: 경고항 추가(신생아 금단 증후군, accidental ingestion)
문구 수정(중독/남용/오용, 호흡억제)
 - 미국 FDA의 허가사항 변경이 동 제제에 제한되는 사항은 아니지만, 한국안센(주)에서 이와 관련하여 허가사항 변경을 요청하여 허가사항에 대하여 검토하였다.
 - 미국 허가사항 변경에 따라 효능효과에 대하여 변경신청한 문구 검토

FDA label 원문

NUCYNTA[®] ER (tapentadol) is indicated for the management of: pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate.

효능효과 제안 문구

장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증도의 통증 완화

- 용법용량 중 주의를 촉구하는 내용(경험이 풍부한 사람에 의한 처방)과 뉴신타서방정을 투여하기 전에 다른 장기지속형 마약성 진통제를 모두 중단할 것을 추가 기재
- 사용상의 주의사항 중 '신생아 금단증후군' 및 '저혈압 환자'에 대한 내용 추가

[약어 및 정의]

- OA Osteoarthritis; 관절염
- LBP Low Back Pain; 하부 요통
- PR Prolonged Release formulation; 지연방출형 제제
- TRF Tamper Resistant Formulation; 변조 방지형 제제

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 뉴신타서방정50, 100, 150, 200, 250밀리그램(타펜타돌염산염)
- μ -opioid 수용체 작용제이며 NE 재흡수 억제제

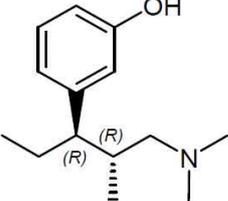
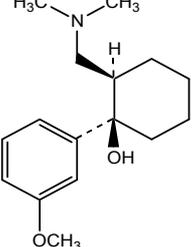
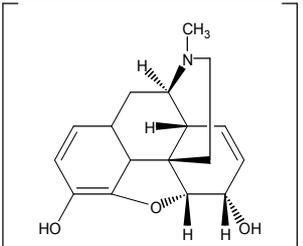
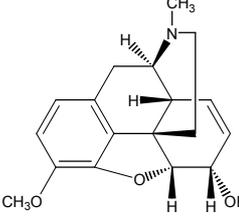
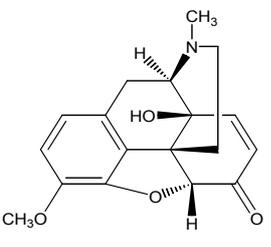
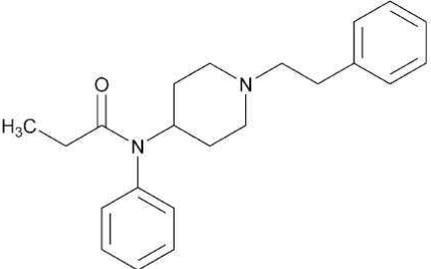
1.1 기원 및 개발경위

- 타펜타돌은 중추신경에 작용하여 진통효과를 나타내는 신물질로서 두 가지 기전(μ -opioid 수용체 작용제이며 NE 재흡수 억제제)에 따라 약효를 나타낸다.

1.2 약리작용기전

- μ -opioid 수용체 작용제이며 NE 재흡수 억제제

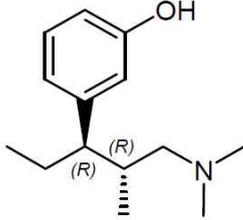
※ 유사 약물구조(아편양 진통제)

<p>tapentadol (신청품목)</p>	<p>tramadol + 염산염</p>
 <p>. HCl</p>	 <p>. HCl</p>
<p>morphine + 염산염/황산염</p>	<p>codeine + 인산염</p>
 <p>• H₂SO₄ • 5H₂O</p>	 <p>• H₃PO₄ • 1/2 H₂O</p>
<p>oxycodone+ 염산염</p>	<p>fentanyl</p>
 <p>• HCl • 3 H₂O</p>	

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

2.1 원료의약품

2.1.1. 일반정보



- 화학식
:3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenolmonohydrochloride
- HCl
- 분자식: C₁₄H₂₃NO.HCl (분자량: 257.80)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

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

2.2 완제의약품

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질)	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험)	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <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"/> 무균시험)	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험)	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험)
<input type="checkbox"/> 알코올수시험)	<input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험)	<input type="checkbox"/> 형상시험

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청한 주성분 제조원 안정성시험결과 36개월 간 유의한 변화 없이 안정하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함
- 허가용 안정성시험 배치는 시판 제조소 배치와 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	블리스터	시험결과 기준내 적합함
가속시험	40°C/75% RH	블리스터	시험결과 기준내 적합함
가혹시험	1,200,000 lux	블리스터	시험결과 기준내 적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 24개월, 가속시험 6개월 및 가혹시험 결과 기준내 적합하고 유의할 만한 변화가 보이지 않았으므로 통계분석 불필요하며 사용기한 24개월 설정은 타당함

4. 독성에 관한 자료1)

4.1 요약표

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	마우스 (3M/3F)		IV	단회	Yes	TP1992
			PO			
	랫드 (3M/3F)		IV			
	PO					
반복투여 독성시험	마우스 (10M/10F)	PO	13주	No	TP2379	
	마우스 (12M/12F)	PO	13주	Yes	TP2496	
	랫드 (10M/10F)	IV	4주	Yes	TP1966	
	랫드 (10M/10F)	PO	4주	Yes	TP1971	
	랫드 (10M/10F)	PO	13주	No	TP2380	
	랫드 (5M/5F)	PO	13주	Yes	TP2645	
	랫드 (20M/20F)	PO	26주	Yes	TP2397	
	비글견 (3M/3F)	IV	4주	Yes	TP1968/A	
	비글견 (2M/2F)	PO	2주	Yes	TP1993	
	비글견 (4M/4F)	PO	13주	Yes	TP2415	
	비글견 (4M/4F)	PO	52주	Yes	TP2441	
	비글견 (4M/4F)	SC	13주	Yes	TP2559	
	원숭이 (3M)	IV/PO	2주	Yes	TP2316	
유전독성	복귀돌연변이	S Typhimurium E. Coli	in vitro		Yes	TP1990
	염색체 이상	CHO	in vitro		Yes	TP1976
		CHO	in vitro		Yes	TP2448
	소핵	랫드 (5M/5F)	IV		Yes	TP2009
UDS	랫드	IV/PO		Yes	TP2054	
생식발생 독성	Seg I	랫드 (22M/22F)	IV	4주~GD0 2주~GD6	Yes	TP2445
	Seg II	랫드 (5F)	PO	GD6~18	No	TP2060
		랫드 (20F)	IV	GD6~17	Yes	TP2060
		랫드 (20F)	SC	GD6~17	Yes	TP2510
		토끼 (16F)	IV	GD6~20	Yes	TP2062
		토끼 (20F)	SC	GD6~20	Yes	TP2511
	Seg III	랫드 (20F)	PO	GD6~ PND21	Yes	TP2834
	발암기독성	랫드 (15M/15F)	PO	PND6~90	Yes	TP3106
발암성시험	마우스 (51M/51F)	PO	104주	Yes	TP2518	
	랫드 (50M/50F)	PO	104주	Yes	TP2418	

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 주요 독성기관은 CNS이며, 생식발생독성시험 결과 고용량에서 발생 지연 및 배태자 독성이 관찰되어 해당 내용을 허가사항에 반영하였다.

5. 약리작용에 관한 자료2)

5.1 효력시험자료

5.1.1 타펜타돌의 일차 약리학 시험

- 1) 독성시험에서 시험물질은 타펜타돌염산염(tapentadol.HCL, BN200, R331333)임
- 2) 약리시험에서 시험물질은 타펜타돌염산염(tapentadol.HCL, BN200, R331333)임

- in vitro 수용체 결합시험에서 μ -receptor에의 친화력이 α - 및 δ -receptor에 비해 10배 더 높았다.
- 타펜타돌 작용에 관한 비아편계 표적 부위는 노르에피네프린 transporter로, 노르에피네프린 재흡수를 억제하였다.
- 타펜타돌의 용량의존성 통증완화 작용이 설치류 급성 및 만성 통증 모형에서 확인되었다. 통증완화는 빠르게 발현되었고, 작용기간은 짧았다.

5.1.2 대사체에 대한 일차 약력학 시험

- 주요 대사체인 O-글루쿠로니드는 아편계 수용체에 대한 결합 친화성이 없었으며, 마우스의 비틀림 시험에서도 불활성을 보였다.

5.1.3 이차 약력학 시험

- 타펜타돌기침 유도 모델에서 진해작용을 나타냈으며, 대조물질인 인산코데인보다 진해작용이 강하였다.
- 타펜타돌폐렴을 이용한 구토 모델에서 항구토작용을 나타냈다.
- 타펜타돌은 기니픽에서 피부경련을 유발하는 데 필요한 기계적 자극 횟수를 일과성으로 농도에 따라 증가시켰다.

5.2. 안전성 약리시험

- 중추신경계: 랫드를 이용한 Erwin 시험에서 자율신경계에 대한 영향(산동 및 안구돌출)이 나타났으며 이상에서 근육긴장도가 증가하고 꼬리 감각이 감소하였다. 고용량에서 경련작용이 나타났다.
- 심혈관계: hERG assay에서 칼륨전류에 대한 타펜타돌의 IC50는 7978 ± 332 ug/L였고, 비글견을 이용한 텔레메트리시험에서 심박수 증가, QT 감소가 관찰되었으나 Fridericia에 따른 교정시 QTc 시간은 변하지 않았다. NOAEL은 3mg/kg이었다.
- 호흡기계: 타펜타돌 주입시 용량에 따라 자발적 호흡수가 저하되었으며, 일과성 호흡억제가 나타났다.
- 위장관계: 다른 아편계 약물과 마찬가지로 장내 액체 이동 및 운동성에 대해 억제작용을 보였다.
- 신장기능: 소변량 및 전해질 배설시험에서 타펜타돌 투여시 뇨량에 영향은 없었으며 전해질 배설은 최초 1시간 동안 일시적으로 감소하였다.
- 추적시험으로 실시된 평활근 및 골격근에 대한 영향을 평가하였을 때, ACh에 의한 농도의존성 수축이 나타났으며, 마우스 견인시험에서 타펜타돌의 근이완 작용은 나타나지 않았다.
- 타펜타돌의 의존성을 평가하기 위하여 마우스 및 랫드에서 실시한 신체적 의존성 시험 결과 금단 증상의 강도는 모르핀에 비하여 낮게 관찰되었고, 랫드 및 원숭이에서 실시한 정신적의존성 시험에서 용량의존적으로 자가 투여가 유지되었다.

5.3. ADME

1) 흡수

- 절대 생체이용률은 마우스에서 40%, 랫드에서 약 9%, 개에서 3%였고, 마우스, 랫드, 개의 말단 제거 반감기는 각각 0.64, 4, 3.7시간이었다.

2) 분포

- 혈장단백결합률: 사람 혈장에서 약 20%, 마우스, 랫드, 개 혈장에서 15.6~18.9%의 단백질결합율을 보였다.
- 수컷 랫드에서 약물 관련 물질은 골수를 포함한 모든 장기와 세포에 빠르게 흡수 및 분포되는 것으로 나타났으며, 신장 > 표피샘 > 안구 > 침샘 > 간 등의 순으로 나타났다. 멜라닌 포함

세포에의 결합은 26.7~48.2%였다.

- 사람 혈액을 이용한 체외시험에서 혈액/혈장 비는 1.23이었고, 타펜타돌 및 타펜타돌-O-글루쿠로니드는 태반을 통과하여 모체와 유사한 수준의 타펜타돌 및 타펜타돌-O-글루쿠로니드가 검출되었다.

3) 대사

- UGT에 의한 타펜타돌-O-글루쿠로니드가 주요 대사체임.

4) 배설

- 경구투여된 타펜타돌의 대부분은 대사체로서 노를 통해 배설되었고, 모유로도 분비되었다.

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 타펜타돌은 μ -receptor 작용제, NE 재흡수 억제제로, 용량의존성 통증완화 작용이 설치류 급성 및 만성 통증 모형에서 확인되었다. 주요 대사체인 O-글루쿠로니드는 아편계 수용체에 대한 결합 친화성이 없었다.
- 안전성약리시험 결과 관찰된 CNS, 호흡기계에 미치는 영향은 약리작용으로 인한 것으로 판단되며, 비글건을 이용한 텔레메트리시험에서 관찰된 NOAEL은 3mg/kg이다. 마우스 및 랫드에서 실시한 신체적 의존성 시험 결과 금단증상의 강도는 모르핀에 비하여 낮게 관찰되었고, 랫드 및 원숭이에서 실시한 정신적의존성 시험에서 용량의존적으로 자가 투여가 유지되었다.
- 절대생체이용률은 마우스에서 40%, 랫드에서 9%, 개에서 3%로 종차가 관찰되었으나, 혈장단백 결합율은 약 20%로 종과 관계없이 유사하게 나타났다. 경구투여된 타펜타돌의 대부분은 대사체로서 노를 통해 배설되었다.
- 타펜타돌 및 타펜타돌-O-글루쿠로니드는 태반을 통과하였고 경구투여된 타펜타돌이 일부 모유로도 분비되어, 관련 내용을 허가사항에 반영하였다.

6. 임상시험 성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수
- 미국 허가당시 제출자료 증명 제출(2013.5.21, 2013.12.17)

6.2 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

- 임상시험성적자료: 총 38건, 임상약리시험자료 28건, 안전성유효성 입증자료 10건

6.3 생물약제학

1) 절대생체이용률 시험

- 건강한 성인(남성)을 대상으로 CG5503 SR 필름코팅정의 절대생체이용률 및 식이영향을 평가하기 위한 시험[HP5503/08]에서 공복시 100mg을 경구투여한 경우의 생체이용률은 40mg을 정맥주사했을 때의 31.7%(AUCinf)였으며, 식후투여시 공복투여시에 비하여 AUC 및 Cmax가 각각 120.9%, 160.8%로 증가하였다.

2) 식이영향

- CG5503 PR2정 349mg 단회투여시 고지방식이에서 공복시에 비하여 CG5503의 AUC 및 Cmax가 28%, 11% 증가하였다[HP5503/17; PAI-1003].

- CG5503 PR2정 250mg 단회투여시 고지방식이에서 공복시에 비하여 CG5503의 AUC 및 Cmax가 8%, 18% 증가하였다[HP5503/28; PAI-1020].

6.4 임상약리시험

6.4.1 건강한 사람에서의 약동학 시험(PK) 시험과 최초 내약성

1) 건강한 피험자에서의 약물동태

- 건강한 성인 남성에게 타펜타돌 시판형 제제(TRF) 150, 200mg을 단회투여하였을 때, 반감기는 유사하였고 AUC 및 Cmax는 용량에 따라 증가하였다[HP5503/57; PAI-1037].
- 건강한 일본인 남성을 대상으로 타펜타돌 PR1정 25, 50, 100, 200mg을 단회 경구투여하였을 때, Tmax는 3.00~5.00 hr로 나타났고, 용량증가에 따라 AUC 및 Cmax가 증가하였다[PAI-1026].
- 건강한 성인에서 타펜타돌 시판형 제제(TRF) 250mg을 단회 및 반복투여하였을 때의 약동학 시험에서, 반복 투여 후 약 20~25hr 후 평형상태에 도달하였고 축적률은 AUC에서 1.82였다 [HP5503/28; PAI-1036].

6.4.2 내인성 인자에 대한 PK

- 타펜타돌 IR정을 이용한 시험에서
 - 신장애 여부가 타펜타돌의 PK에는 영향을 미치지 않았으나, 대사체인 타펜타돌-O-글루쿠로니드의 전신노출은 증가되었다[HP5503/15].
 - 간장애 환자의 경우, 중증도가 증가함에 따라 타펜타돌의 전신노출이 증가하였다[HP5503/16].
 - 고령자에서 타펜타돌의 노출에는 차이가 없었으나, 대사체인 타펜타돌-O-글루쿠로니드의 전신노출이 증가하고, 타펜타돌 및 대사체의 신제거율이 감소하였다[HP5503/30].
- 건강한 성인을 대상으로 타펜타돌 PR 100, 200mg을 투여하고 성별에 따라 분석하였을 때, 성별에 따른 영향은 없었다[HP5503/10].

6.4.3 외인성 인자에 대한 PK

- 알코올이 타펜타돌에 미치는 영향을 확인하기 위해 시판형 제제(TRF) 100, 250mg을 알코올 또는 물과 함께 복용하였을 때, 알코올과 함께 복용시 타펜타돌의 Cmax가 증가하였다[HP5503/44; PAI-1028].

※ 약물상호작용 시험결과

시험번호	CG5503 투여	병용약물	비고	평가
HP5503/19	80mg 단회	메토클로프라미드 20 mg, Q6H, 2일(6회)	위장관운동촉진제	PK - 영향없음
HP5503/20	80mg 단회	오메프라졸 40mg, QD 4일	위 및 소장 pH 상승	PK - 영향없음
HP5503/21	80mg 단회	프로베네시드 500mg, BID, 2일	glucuronate 기질	PK - 영향없음
HP5503/22	80mg 단회	나프록센 500mg, QD, 2일 ASA 325mg, QD, 2일	glucuronate 기질 진통제	PK - 영향없음
HP5503/23	80mg 단회	아세트아미노펜 500mg, BID, 2일	진통제	PK - 영향없음

6.4.5 약력학 시험(PD)

1) Thorough QT 시험

- 건강한 성인을 대상으로 타펜타돌 PR 100, 200mg을 투여하고 심장재분극에 대한 영향을 평가하였을 때, 보정방법과 무관하게 QTc 간격에 영향을 미치지 않았다[HP5503/10].

6.5 유효성 및 안전성

6.5.1 유효성·안전성시험 개요

- 만성 통증에 대한 치료적 확증 임상시험 4건, 장기 안전성 시험 1건, 타펜타돌 속방형 제제와 서방형 제제간의 용량 동등성 및 변환에 대한 시험이 1건 수행되었다.

6.5.2 핵심 임상시험(Pivotal studies)

- 무릎 골관절염(OA)[KF5503/11, KF5503/12], 하부 요통(LBP)[KF5503/23], 당뇨병성 말초신경병증(DPN)[KF5503/36] 환자에서 중등도 내지 중증의 만성 통증에 대한 유효성 및 안전성을 확인하였다.
- (1) 무릎 골관절염(OA) 환자에서 3주의 적정기 및 12주의 유지기 동안 타펜타돌 서방정을 100~250mg 투여하고, 12주 유지기 동안의 평균 통증 강도의 베이스라인과의 차를 위약과 비교하였다.[KF5503/11(PAI-3008), KF5503/12(PAI-3009)]
 - (2) 하부 요통(LBP) 환자에서 3주의 적정기 및 12주의 유지기 동안 타펜타돌 서방정을 100~250mg 투여하고, 12주 유지기 동안의 평균 통증 강도의 베이스라인과의 차를 위약과 비교하였다.[KF5503/23(PAI-3011)]
 - (3) 당뇨병성 말초 신경병증(DPN) 환자에서 3주의 적정기 및 12주의 유지기 동안 타펜타돌 서방정을 100~250mg 투여하고, 12주 유지기 동안의 평균 통증 강도의 베이스라인과의 차를 위약과 비교하였다.[KF5503/36(PAI-3015)]

6.5.3 시판후 경험에 대한 보고서

- PSUR 2010.08.10~2010.11.20
- PSUR 2010.11.21~2011.05.20.
- PSUR 2011.05.21~2011.11.20.
- PSUR 2011.11.21~2012.05.21.
- PSUR 2012.05.21~2013.05.20.

6.5.4 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중등도에서 중증의 만성통증 모델(12주)에서 타펜타돌의 진통 효과를 입증하였다.
 - 1일 2회 50mg을 시작으로 하여 3일마다 50mg씩(1일 100mg) 증량하여 유지용량으로 250~500mg을 투여하였다.
 - 음식물에 의한 용량 조절은 불필요하다.
 - 신장애, 간장애 환자, 고령자에 대한 정보는 일반제제에서의 시험결과를 준용하였다.

6.5.5 안전성 결과에 대한 요약 및 결론³⁾

- 2/3상 임상시험에서 총 3,613명의 시험대상자가 타펜타돌에 노출되었다. 타펜타돌 서방정의 노출은 1일 2회 100~250mg bid의 모든 용량 범위에 분포되었으며, 시험대상자의 약 53%가 고용량 범위(1일 투여용량 400mg 이상)의 타펜타돌을 최빈용량으로 투여받았다.
- 모든 타펜타돌 서방정 투여군에서 10%이상 보고된 약물 이상반응은 구역, 어지럼증, 변비, 두통, 졸음이었으며, 이상반응 발현율 및 이상반응 지속시간은 모두 옥시코돈 투여군보다 낮았다.
- 완료된 임상시험에서 3건의 사망이 발생하였으나, 시간적 선후관계로 볼 때 시험약과는 관계가 없었다.
- 약물이상반응으로 인하여 시험을 중단한 피험자는 위약군 4.5%, 타펜타돌 PR 투여군 17.3%, 옥시코돈 투여군 34.2%으로 나타났으며, 가장 흔한 중단 사유는 구역(4.5%), 어지럼증(3.7%), 구토(2.8%), 졸립(2.1%), 변비(1.4%), 두통(1.4%), 피로(1.2%)였다.

3) 2/3상 안전성 분석 세트: KF5503/09, KF5503/10, KF5503/19, KF5503/20, KF5503/11, KF5503/12, KF5503/23, KF5503/24, KF5503/36(총 9건의 이중맹검 시험)

6.6. 가교자료

6.6.1 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 10~40mg, 50~200mg 범위에서 선형성을 보임 [PAI-1027, HP5503/14]
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 50~100mg 범위에서 용량에 따라 증가하는 양상을 보이기도 하였으나[KF5503/32], 노출과 관계없이 유사한 효과를 보인 임상도 있었다[KF5503/33]
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 50 ~ 100mg 범위에서 유효성 입증
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive</u> <u>Single pathway</u> Genetic polymorphism	· UGT에 의해 glucuronate를 형성하는 것이 주요 대사경로이나, UGT의 인종간 차이는 알려져 있지 않음
Bioavailability	High	<u>Low</u>	· 경구투여시 절대 생체이용률은 공복시 32%, 표준식이시 42%
Protein binding	<u>Low</u>	High	· 약 20%의 낮은 혈장 단백 결합률
Drug interaction	<u>Little</u>	High	· UGT에 의해 glucuronate를 형성하는 것이 주요 대사경로이므로, 약물상호작용의 가능성은 낮음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	· 전신작용
Inappropriate use	Little potential	<u>High</u>	· μ -opioid 수용체에 작용하는 중추성 마약이므로 오용 가능성 높음
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	· 다른 진통제와의 병용 투여 가능성 높음

- 아시아인에서의 약동학 자료로서 건강한 일본인 남성에서의 CG5503 10, 20, 40mg 공복단회투여시 혈중 타펜타돌 및 타펜타돌-O-글루쿠로니드의 PK 자료 제출[PAI-1027].
 - 평균 Cmax, AUC를 용량에 대해 보정했을 때 일본인과 백인에서 대등하였으며, 다른 PK 결과에서도 유사성을 보임

6.6.2. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5에 따른 약물의 감수성 평가 결과 경구생체이용률이 낮고, 전신작용을 나타내며, 요용 가능성 및 병용투여 가능성이 높았다.
- 건막류 절제술 환자를 대상으로 한 급성 통증에 대하여 가교시험을 실시하였으며, 타펜타돌 50, 75mg 투여군에서 일차 유효성 평가변수에 대하여 한국인과 비한국인 시험대상자에서 유의적인 변화를 보였다. 안전성 평가 결과에서도 이상반응 발현율 및 내약성이 유사하여 외국의 허가사항을 용량조정 없이 적용 가능하다고 사료된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 중등증에서 중증의 만성통증 모델에서 타펜타돌의 유효성을 입증하였고, 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 구역, 어지럼증, 변비, 두통, 졸음이었으며, 이상반응 발현율 및 이상반응 지속시간은 모두 옥시코돈 투여군 보다 낮았다.
- 타펜타돌아이알 정에서 제출한 급성 통증에 대하여 가교 자료를 인정하여, 타펜타돌서방정에 대하여

여 별도의 가교자료는 요구되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 2011.8.25. 허가, 2014.4.16 변경
- 영국 2011.2.4. 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 옥시코돈 vs. 트라마돌 vs. 타펜타돌

9. 기타

- 자료제출증명서 제출(2013.5.21, 2013.12.17)