

신약 허가보고서

접수일자		2013.9.5., 2013.9.6.	접수번호	20130144820(2014.9.5.) 20130144831(2014.9.5.) 20130144788(2014.9.6.)
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		뉴신타아이알정100, 75, 50밀리그램(타펜타돌염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		수4945-19-ND		
제 조/수입 품목		수입 품목		
제 형/함량		제형: 필름코팅정 함량: 1정 중 타펜타돌염산염 116.45mg, 87.36mg, 58.24mg (타펜타돌로서 100mg, 75mg, 50mg)		
신청 사항	효능효과	중등도 내지 중증의 급성 통증의 완화		
	용법용량	<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 약의 시작 용량으로 초기 통증 강도에 따라 4~6시간마다 50, 75, 100mg이 권장된다. 투여 첫날, 통증이 조절되지 않으면, 첫 투여 한 시간 후 두 번째 투여가 가능하다. 이후, 일반적으로 50~100mg 을 4~6시간마다 투여하는 것이 권장되며, 허용가능한 내약성 범위내에서 적절한 진통 효과가 유지되도록 조절해야 한다.</p> <p>이 약은 충분한 물과 함께 복용해야 하며, 식사와 무관하게 투여할 수 있다.</p> <p>시작용량으로 1일 총 700mg, 유지용량으로 1일 600mg 을 초과하는 경우에 대해서 연구된바 없으므로, 권장되지 않는다.</p> <p>치료 중단</p> <p>이 약의 치료를 갑작스럽게 중단하면 금단증상이 발생할 수 있다. 더 이상 이 약의 치료가 필요하지 않는 환자의 경우, 금단증상을 방지하기</p>		

최종 허가 사항	허가일자	2014.8.18.
	효능·효과	불임 참조
	용법·용량	불임 참조
	사용상의 주의사항	불임 참조
	저장방법 및 사용기간	불임 참조
	허가조건	불임 참조
	<p>위해 점진적으로 용량을 감량하는 것이 권장된다.</p> <p>신장애 경증 또는 중등도 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중증 신장애 환자에 대해 유효성 대조임상시험이 수행되지 않았으므로 이러한 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>간장애 경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중등증 간장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이러한 환자의 치료는 이 약 50mg 으로 시작해야 하며, 8시간마다 1회 투여보다 더 자주 투여해서는 안된다(24시간동안 최대 3회 투여). 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>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.</p> <p>소아환자 (18세 미만) 소아환자의 경우 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않으므로, 18세 미만의 환자에서는 사용이 권장되지 않는다.</p>	

국외 허가현황	▶ 국외허가현황 · FDA - 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.) · EMA - 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

마약성 진통제 사용을 필요로 하는 중등증 내지 중증의 급성 통증의 완화

○ 용법·용량

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

이 약은 충분한 물과 함께 복용해야 하며, 식사와 무관하게 투여할 수 있다.

2. 초기 투여는 4~6시간마다 50mg을 투여하는 것으로 시작한다. 다만, 통증 강도에 따라 용량을 증량할 수 있다.

투여 첫날, 통증이 조절되지 않으면, 첫 투여 한 시간 후 두 번째 투여가 가능하다. 이후, 일반적으로 50~100mg 을 4~6시간마다 투여하되, 허용가능한 내약성 범위내에서 적절한 진통 효과가 유지되도록 조절 한다.

시작용량으로 1일 총 700mg, 유지용량으로 1일 600mg을 초과하는 경우에 대해서 연구된바 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, 8시간마다 1회 투여보다 더 자주 투여해서는 안

된다(24시간동안 최대 3회 투여). 이후 치료는 허용가능한 내약성 범위에서 투여 간격을 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 모니터링되어야 한다.
- 2) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량 관련 호흡억제를 유발할 수 있다.('5. 일반적 주의' 항 참조)
- 3) 신생아 아편양 금단증후군: 임신중 이 약을 장기사용한 경우 신생아에게 금단증후군이 발생할 수있다('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 효현제 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
- 9) 이 약은 황색 5호를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

- 1) 위약 대조군 시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 65%가 이상약물반응을 경험했다. 중증도는 주로 경증 및 중등증이었다. 가장 빈번한 이상약물반응은 위장관계와 중추신경계(구역, 어지러움, 구토, 졸음, 두통) 증상이었다. 제2/3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 9%가 이상약물반응으로 시험을 중단했으며, 공개라벨 치료 중 중단한 환자는 1% 미만이었다.
- 2) 아래 표1은 임상시험 및 시판 후 경험에서 확인된 이 약과 관련된 이상반응 목록으로 범주와 빈도로 기재되어 있다. 빈도는 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 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
면역계장애				약물과민성*
대사 및 영양장애		식욕감소		
정신장애		불안, 혼돈 상태, 환각, 수면장애, 비정상적인 꿈	기분 저하, 방향감각상실, 초조, 신경과민, 안절부절, 황홀감, 공황발작	이상 사고
신경계장애	어지러움, 졸음, 두통	진전	주의력 장애, 기억력 장애, 실신직전 상태, 진정, 운동실조, 말더듬증,	경련, 의식수준저하, 협동이상

			감각저하, 감각이상, 불수의적 근육수축	
눈장애			시력장애	
심장장애			심박수 증가, 두근거림	심박수 감소
혈관장애		홍조	혈압감소	
호흡기, 흉부 및 중격장애			호흡억제, 산소포화도 감소, 호흡곤란	
위장관장애	구역, 구토	변비, 설사, 소화불량, 구강건조	복부 불편감	위배출 장애
피부 및 피하조직장애		가려움, 다한증, 발진	두드러기	
근골격 및 결합조직장애		근육연축	무기력감	
신장 및 비뇨기계장애			배뇨지체, 빈뇨증	
전신장애 및 투여부위 상태		무력증, 피로, 체온 변화 느낌	약물 금단증후군, 부종, 비정상적 느낌, 술에 취한 느낌, 과민성, 이완감	

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

3) 이 약으로 실시한 임상시험에서 최대 90일 동안 노출된 환자들에게서 갑작스럽게 이 약을 중단했을 때 금단증상에 대한 증거는 거의 보이지 않았다. 발생한 금단증상은 전반적으로 경증으로 분류되었으나, 의사들은 금단증상을 모니터링해야 하며 금단증상이 발생하는 경우 이에 따라 환자를 치료해야 한다.

4) 자살관념이 이 약의 시판 후 기간동안 보고된 바 있다. 자살관념과 타펜타돌 약물 노출 사이의 인과관계는 임상시험 및 시판 후 보고된 자료를 근거로 확립되지 않았다.

5. 일반적주의

1) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량 관련 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 같이 치료해야 한다. (7. 과량투여시 처치 참조)

나) 아편양 수용체 작용제로 인한 호흡저하 작용은 이산화탄소 저류와 이차적

인 뇌척수액 압력의 증가를 포함하며, 이러한 작용은 두부손상, 두개강내 병소, 또는 다른 원인으로 인한 두개강 내압 상승으로 인해 현저히 악화될 수 있다. 또한, 이 약으로 인한 동공의 변화(동공수축)는 두 개강내 병소의 존재, 크기 또는 진행상태를 모호하게 할 수 있다. 임상의는 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 유

발될 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 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 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. 타펜타돌의 μ -아편양 수용체 작용 활성화로 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 작용성 증상의 치료에 초점을 맞추어야 한다. 이 약의 과량투여가 의심되는 경우 일차적으로 환자의 기도 확보와 보조환기 또는 조절환기 실시에 주의를 기울여야 한다.

نال록손과 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℃), 제조일로부터 36개월

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

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

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

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제7호,

[별표1] 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자료 번호 ^{주1)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		1	2														3				4						5				6				7	8	비고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)													2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
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
- 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

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 종합의견]

- 타펜타돌은 μ -opioid 수용체 작용제이며, NE 재흡수 저해제로서 새로운 마약성 진통제이다. 2008년 미국에서 뉴신타아아알정이 허가된 후, 2011년 유럽 및 캐나다에서도 허가되었다. 급성통증 모델에서 실시한 위약 및 활성(옥시코돈) 대조군 시험에서 효능효과를 입증하였으며, 이상반응 양상은 옥시코돈과 유사하였다. 2013.5.20.까지의 시판 후 조사 결과를 포함하여 안전성에 대한 검토가 이루어졌다.
- 안전성유효성 심사 완료 후 미국 FDA에서 뉴신타서방정에 대하여 효능효과를 포함한 허가사항이 변경(2014.4.16)되어, 마약정책과에서 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.
 - 사용상의 주의사항 변경: 경고항 추가(신생아 금단 증후군, accidental ingestion)
문구 수정(중독/남용/오용, 호흡억제)
 - 미국 FDA의 허가사항 변경이 동 제제에 적용되는 사항은 아니지만, 사용상의 주의사항 중 '신생아 금단증후군' 및 '저혈압 환자'에 대한 내용 추가 기재
- 일본인의 약동학 자료를 바탕으로 아시아인에서의 투여용량에 대한 검토를 실시하였고, 가교시험으로서 치료적 확증 임상시험을 실시하여 한국인에서의 급성통증에 대한 효과를 입증하였다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

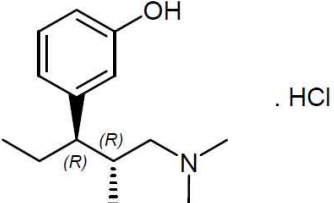
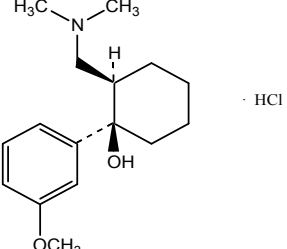
1.1 기원 및 개발경위

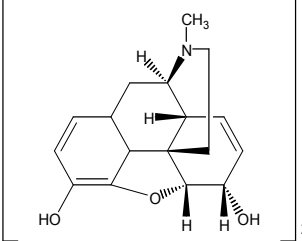
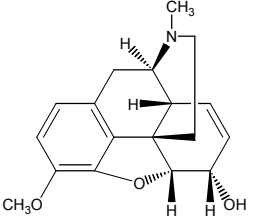
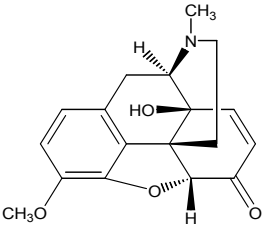
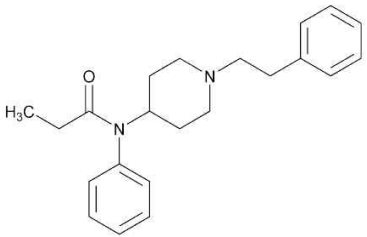
- 타펜타돌은 중추신경에 작용하여 진통효과를 나타내는 신물질로서 두 가지 기전(μ -opioid 수용체 작용제이며 NE 재흡수 억제제)에 따라 약효를 나타낸다.

1.2 약리작용기전

- μ -opioid 수용체 작용제이며 NE 재흡수 억제제

※ 유사 약물구조(아편양 진통제)

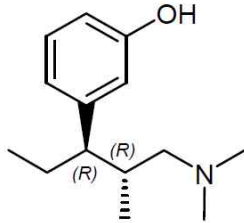
tapentadol (신청품목)	tramadol + 염산염
	
morphine + 염산염/황산염	codeine + 인산염

 <p>• H_2SO_4 • $5\text{H}_2\text{O}$</p>	 <p>• H_3PO_4 • $1/2 \text{H}_2\text{O}$</p>
oxycodone+ 염 산염	fentanyl
 <p>• HCl • $3 \text{H}_2\text{O}$</p>	

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

2.1 원료의약품(Drug substance)

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

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ■ 정량법 ☐ 표준품/시약 · 시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ■ 함량시험 ☐ 표준품/시약 · 시액

제제시험
■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 허가용 안정성 시험 배치는 각인에 있어 약간의 차이를 제외하고는 제안된 시판용 타펜타돌 정제와 동일. 50-, 75-, 100mg 의 허가용 안정성시험 배치는 시판용 정제 색상과 맞추기 위해 필름코팅함.

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

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 36개월, 가속시험 6개월 및 가혹시험 결과 기준내 적합하고 유의할 만한 변화가 보이지 않았으므로 통계분석 불필요하며 사용기한은 36개월로 설정함

4. 독성에 관한 자료

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		
	발육기독성	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 관

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

참되어 해당 내용을 허가사항에 반영하였다.

5. 약리작용에 관한 자료2)

5.1 효력시험자료

5.1.1 타펜타돌의 일차 약리학 시험

- 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 약리학 시험

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

5.1.3 이차 약리학 시험

- 타펜타돌은 기침 유도 모델에서 진해작용을 나타냈으며, 대조물질인 인산코데인보다 진해작용이 강하였다.
- 타펜타돌은 폐렴을 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

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

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 단백결합율을 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 뇨를 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, 비글견을 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, 혈장단백결합율은 약 20%로 종과 관계없이 유사하게 나타났다. 경구투여된 타펜타돌의 대부분은 대사체로서 뇨를 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, 임상제도과-1502호(2014.2.24)
- 미국 허가당시 제출자료 증명 제출(2013.5.21)

6.2 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 34건, 임상약리시험자료 20건, 안전성유효성 입증자료 13건, 가교자료 1건

6.3 생물약제학시험

1) 절대생체이용률시험

- CG5503를 공복시와 표준식이 후 경구투여 하였을 때, 절대생체이용률은 각각 32%, 42%였다 [HP5503/04]

2) 식이영향

- 고지방식이시 공복시에 비하여 CG5503의 AUC 및 Cmax가 25%, 16% 증가하였고, Tmax가 1.5 시간에서 3.0시간으로 증가하였다[HP5503/34]

3) 상대생체이용률(BE)

- CG5503 캡슐과 정제의 생체이용률 비교시 두 제제는 생물학적으로 동등하였다[[GP5503/24].

6.4 임상약리시험

6.4.1 건강한 사람에서의 약동학 시험(PK)과 최초 내약성

1) AME

- 건강한 성인을 대상으로 ¹⁴C-CG5503을 100mg 단회투여하였을 때, 총 투여된 방사능의 약 95% 이상이 24시간 이내에 대부분 뇨에서 회수(뇨 99%, 변 1% 미만)되었고, 5일 후 완료(평균 99.9% 이상)되었다. 대부분 대사체로 배설되어 미변화체는 평균 3%의 낮은 비율이었다[HP5503/05].
- 활성탄이 CG5503을 정량적으로 흡착한다는 체외시험을 바탕으로, 과량의 활성탄 투여시 정맥주입한 CG5503의 위장관 분비 여부를 확인하였다. CG5503의 위장관 분비는 일어나지 않았고 활성탄 유무가 CG5503의 혈중농도에 영향을 주지 않았다.[HP5503/11].

2) 건강한 피험자에서의 약물동태

- 건강한 성인에게 CG5503 87, 145, 203mg을 단회 및 반복투여 하였을 때, AUC 및 Cmax는 용량에 비례하였고, 평균 누적비율은 1.44~1.77이었다. Tmax는 1.6~2.94 hr, 평균 청소율은 4170~5046mL/min였다[HP5503/13].
- 건강한 일본인을 대상으로 타펜타돌 10, 20, 40mg을 단회 경구투여하였을 때, Tmax는 1~1.5 hr으로 나타났고, 용량증가에 따라 AUC 및 Cmax가 증가하였다[PAI-1027].

6.4.2 내인성 인자에 대한 PK

- 1) 신장장애 환자: 건강한 성인과 신장장애 환자(경증, 중등도, 중증)에게 CG5503 80mg을 단회 경구투여하였다. 신장장애에 따른 CG5503의 전신노출 차이는 없었으나, CG5503-O-글루쿠로니드의 전신노출은 신기능 저하 정도가 높아짐에 따라 증가하였다. 이는 신장경로를 통해 대사물이 제거되기 때문으로 판단된다[HP5503/15].
- 2) 간장애 환자: 건강한 성인, 경도 간장애(Child-Pugh A) 환자, 중등도 간장애(Child-Pugh B) 환자에게 CG5503 80mg을 단회 경구투여하였다. 간장애 환자에서 CG5503의 전신노출은 증가하였으나, CG5503-O-글루쿠로니드의 생성은 감소하였다[HP5503/16].
- 3) 연령에 따른 영향을 알아보기 위해 고령자와의 약동학 프로파일을 비교하였다. CG5503의 노출은 연령의 영향을 받지 않았으나, CG5503-O-글루쿠로니드는 젊은 성인에 비해 고령자에서 AUC가 약간 증가하였다. CG5503 및 CG5503-O-글루쿠로니드의 신제거율은 고령자에서 건강인보다 낮았다[CG5503/30].

6.4.3 외인성 인자에 대한 PK

시험번호	CG5503 투여	병용약물	비고	평가
HP5503/19	80mg 단회	메토클로프라미드 20 mg, Q6H, 2일(6회)	위장관운동촉진제	PK
HP5503/20	80mg 단회	오메프라졸 40mg, QD 4일	위 및 소장 pH 상승/CYP2C19	PK
HP5503/21	80mg 단회	프로베네시드 500mg, BID, 2일	glucuronate 기질	PK
HP5503/22	80mg 단회	나프록센 500mg, QD, 2일 ASA 325mg, QD, 2일	glucuronate 기질 진통제	PK
HP5503/23	80mg 단회	아세트아미노펜 500mg, BID, 2일	진통제	PK

- 1) 메토클로프라미드 반복투여로 인하여 CG5503의 약동학 파라미터에 미치는 영향은 없었다[HP5503/19]
- 2) 오메프라졸 반복투여로 인하여 CG5503의 약동학 파라미터에 미치는 영향은 없었다[HP5503/20]
- 3) 프로베네시드 반복투여로 인하여 CG5503의 약동학 파라미터에 미치는 영향은 없었으나, 이상반응 중 현기증, 구토, 소양감 발생율이 병용투여군에서 더 높았다[HP5503/21].
- 4) 나프록센 반복투여로 인하여 CG5503의 AUC가 17% 증가하였다. ASA의 반복투여는 CG5503의 약동학 파라미터에 영향을 미치지 않았다[HP5503/22].
- 5) 아세트아미노펜 반복투여로 인하여 CG5503의 약동학 파라미터에 미치는 영향은 없었다[HP5503/23].

6.4.5 약력학 시험(PD)

- 1) 약력학 인자
 - 타펜타돌 투여시 동공지름을 측정하였을 때, 투여용량 의존적으로 초기 지름이 감소하였고, 이는 타펜타돌의 진신노출과 연관 되었다.
 - 타펜타돌 경구투여시 모르핀과 유사한 정도로 경구맹장이동시간이 연장되었다.
 - 타펜타돌 반복투여시 테스토스테론 혈청 농도가 정상 범위 내에서 용량 의존적으로 감소하였다.
- 2) 의존성 시험
 - 건강한 성인 중 아편계 약물 경험이 있으나 의존성을 보이지 않은 사람을 대상으로 약물남용 가능성을 히드로몰핀과 비교평가하였다. 1차 평가변수인 전체 약물 선호도 점수에서 타펜타돌은 히드로몰핀과 유사한 정도의 변화를 나타내었다.
- 3) Thorough QT 시험
 - 건강한 성인 남성을 대상으로 타펜타돌 IR 50, 100mg 투여시 심장재분극에 대한 영향을 평가하였을 때, 보정방법과 무관하게 QTc 간격에 영향을 미치지 않았다.

6.5 유효성 및 안전성

6.5.1 유효성·안전성시험 개요

- 급성 통증에 대하여 2건의 치료적 확증 임상시험이 수행되었으며, 이는 급성 통증 환자를 대상으로 하는 6건의 치료적 탐색 임상시험을 바탕으로 설계되었다.

6.5.2 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 엄지 건막류절제술 후 환자를 대상으로 급성 통증에 대한 48시간 통증강도 차이의 합(SPID₄₈)을 통하여 진통효과를 확인하였다[KF5503/32].

6.5.3 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 수술 후 통증에 대하여 CG5503의 진통효과[KF5503/01, KF5503/02]를 확인하였고, CG5503의 용량에 따라 진통 효과가 증가하는 양상을 확인하였다[KF5503/04].
- 모르핀 60mg과 동등한 진통효과는 CG5503 100mg에서 나타나며, 최소 효과 용량은 50mg인 것으로 판단하였다[KF5503/05].
- 엄지건막류절제술 후 환자에게 CG5503을 4~6시간 간격으로 투여하여 옥시코돈 10mg과의 유효성을 비교평가한 두 건의 임상시험에서 SPI₂₄ 및 SPRID₁₂가 위약에 비하여 유의적인 통증 개선을 나타냈으나, 투여용량과 진통효과의 연관성은 확인되지 않았다[KF5503/21, KF5503/22].

6.5.4 기타임상시험(supportive studies)

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

6.5.5 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.6 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.

6.5.7 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중등도에서 중증의 급성통증 모델에서 타펜타돌의 진통 효과를 입증하였다.
 - 50, 75, 100mg을 4~6시간 간격으로 투여하였고, 첫 투여 후 통증이 조절되지 않는 경우 1~6hr에 두 번째 투여가 가능하도록 하였다.
 - 음식물에 의한 용량 조절은 불필요하다.
 - 신장에 환자에서는 타펜타돌 대사체의 배설이 늦어질 수 있으나, 타펜타돌의 노출이 증가하지는 않았으며 용량 조절은 불필요하다.
 - 경증 및 중등증 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험에서 타펜타돌의 노출이 AUC는 정상인에 비하여 각각 1.7, 4.2배, C_{max}는 각각 1.4 및 2.5배 증가하였다. 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하고 중증의 간장애 환자에는 연구된 바 없으므로 사용하지 않는다.
 - 연령 및 성별에 따른 노출 차이는 크지 않으나, 고령자의 경우 신기능 및 간기능이 저하될 수 있으므로 주의한다.

6.5.8 안전성 결과에 대한 요약 및 결론³⁾

3) 2/3상 반복투여 안전성 분석 세트: KF5503/21, KF5503/22, KF5503/04, KF5503/08, KF5503/32, KF5503/33, KF5503/34(총 7건의 이중맹검 시험)

- 타펜타돌 투여군에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 구역, 어지러움, 구토, 졸림, 두통, 변비, 가려움이었다. 이들은 대부분 경도~중등도였다.
- 임상시험 단계에서 사망례는 보고되지 않았으며, 중대한 이상반응 발생률은 1% 미만이었다.
- 이상반응으로 인한 중도탈락율은 타펜타돌 투여군에서 10%(n=189), 위약군에서 1%(n=6), 옥시코돈 투여군에서 17%(n=102)였다.
- 구역, 구토, 변비, 졸림, 어지러움에 대하여 세부분석을 실시하였다.
 - 위약 투여시의 발생률에 대한 오즈비⁴⁾는 다음과 같으며, 활성대조약인 옥시코돈 투여시와 비교하였을 때에는 발생률이 더 낮거나 유사하였다. 이러한 이상반응은 주로 투여 초기에 나타났다.

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, 오용 가능성 및 병용

4) Odds ratio: 어떤 사건이 활성약 투여군에서 나타나는 대응비와 위약군에서 발생하는 대응비의 비율

투여 가능성이 높았다.

- 건막류 절제술 환자를 대상으로 한 급성 통증에 대하여 가교시험을 실시하였으며, 타펜타돌 50, 75mg 투여군에서 일차 유효성 평가변수에 대하여 한국인과 비한국인 시험대상자에서 유사한 변화를 보였다. 안전성 평가 결과에서도 이상반응 발현율 및 내약성이 유사하여 외국의 허가사항을 용량조정 없이 적용 가능하다고 사료된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 중등증에서 중증의 급성통증 모델에서 타펜타돌의 진통 효과를 입증하였으며, 타펜타돌 투여군에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 구역, 어지러움, 구토, 졸림, 두통, 변비, 가려움으로 대부분 경증~중등증으로 나타났다.
- 한국인에서의 치료적 확증 임상시험 결과를 반영한 가교자료를 통하여 외국의 허가사항을 국내 적용하는 것이 가능하다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 2008.11.20. 허가
- 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)