

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 7월 9일

담당자	연구관	과 장
배수영	이윤숙	서경원

① 신청자	대화제약(주)
② 접수번호	201200332141(2012.9.28.), 20130186233(2013.11.15.)
③ 제품명	메가셋정 메가셋세미정
④ 원료약품 분량	1정(445.177mg) 중 아세트아미노펜(KP) 325.0mg, 트라마돌염산염(BP) 37.5mg 1정(222.589mg) 중 아세트아미노펜(KP) 162.50 mg, 트라마돌염산염(BP) 18.75mg
⑤ 효능·효과	중등도-중증의 급·만성 통증
⑥ 용법·용량	<p>12세 이상의 소아 및 성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.</p> <p><u>소아</u> 12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p><u>노인</u> 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p> <p><u>신부전환자</u></p>

	<p>중등도 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10-30ml/분)에게는 투여 간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다.</p> <p>중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만)에게는 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>트라마돌은 혈액투석 및 여과시 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다.</p> <p><u>간부전환자</u></p> <p>중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다.</p> <p>중증의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<p>메가셋정: 밀폐용기, 실온(25℃이하) 보관, 제조일로부터 36개월</p> <p>메가셋세미정: 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p>
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)</p> <p>· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)</p> <p>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : (주)한국안센, 울트라셋정) 비교용출시험자료 (대조약 : 대화제약(주), 메가셋정)</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항</p> <p>1) 메가셋정 : 2012년 의약품 생동성재평가 자료</p> <p>2) 메가셋세미정 : 의약품 제조판매품목 허가 자료</p> <p>- 트라마돌염산염 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표1]상용의약품_256번, [별표2]고가의약품_175번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 대화제약(주) 메가셋정은 공고대조약인 (주)한국안센 울트라셋정(아세트아미노펜 325.0mg, 트라마돌염산염 37.5mg)과 생물학적동등성을 입증하였고, 메가셋세미정은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 메가셋정과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 메가셋정(대화제약(주))과 대조약 울트라셋정((주)한국안센)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 아세트아미노펜 및 트라마돌염산염을 측정하여 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

1) 아세트아미노펜

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	울트라셋정 (주)한국안센	19.45±4.27	5.41±1.91	0.71±0.49	4.60±1.16
시험약	메가셋정 (대화제약(주))	18.47±4.34	4.85±1.20	0.77±0.43	4.54±0.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.93~0.99</i>	<i>log 0.84~1.02</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=35)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 트라마돌염산염

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	울트라셋정 ((주)한국얀센)	737.26±254.43	119.67±27.48	1.06±0.44	5.83±1.53
시험약	메가셋정 (대화제약주)	779.04±271.98	119.14±30.29	1.14±0.38	6.13±1.77
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.01~1.10	log 0.94~1.05	-	-

(평균값±표준편차, n=35)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 시험약 메가셋세미정(대화제약주)는 대조약 메가셋정(대화제약주)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.