

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2011 년 10 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회사명	먼디파마(유)	② 문서번호	20100119297(2010.11.11.)
③ 제품명	지트람세알서방정75밀리그램 (트라마돌염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (145.48mg) 중 주성분 트라마돌염산염(EP) 75.0 밀리그램		
⑥ 성상	열은 회색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅서방정		
⑦ 신청효능·효과	중증 및 중등도의 급만성 동통(각종 암 등), 진단 및 수술 후 동통		
⑧ 신청용법·용량	성인 : 이 약의 초기용량은 1회 1정(75밀리그램)씩 1일 2회 12시간 간격으로 투여한다. 이 약은 씹지 말고 통째로 삼켜야 한다. 이 약의 용량은 환자의 통증강도와 임상반응에 따라 조정되어야 한다. 일시적 부작용을 최소화하기 위해서는 용량을 서서히 증가하는 것이 바람직하다. 금단증상이나 약물의존성이 보고된 바 있으므로, 지속적인 투여가 필요한 경우 정기적으로 평가해야 한다. 1일 총투여량이 트라마돌염산염으로서 400mg을 초과해서는 안 된다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 *직접용기·포장의 재질 : (블리스터) PVC, 알루미늄호일 (병) PE, PP(polypropylene) (병-어린이안전용기) HDPE, PP(폴리프로필렌)		
⑩ 기원 및 개발경위	트라마돌 75mg을 1일 2회 투여하는 서방형 제제		
⑪ 약리작용기전	오피오이드 수용체 작용 + 세로토닌 재흡수 억제		
⑫ 국내외 사용현황	<국내> . 산도스트라마돌서방정 100mg, 한국산도스(주), 07.03.30		

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

	<p>. 지트람엑스엘서방정 150mg, 200mg, 먼디파마, 98.12.05</p> <p>. 트라마콘티서방정 100, 200, 300mg, 환인제약(주), 08.01.31. 등</p> <p><국외></p> <p>- 영국 : Zytram SR tablet 75, 100, 150, 200mg Napp Pharmaceuticals Ltd, 99.2.11.</p> <p>- 벨기에, 스웨덴, 스페인, 아이슬란드 등</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품등품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2010.10.22.) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량</p>
⑭ 검토결과	적합
<p>붙임 1. 안전성유효성검토요약서</p>	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량>

자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
3	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	○	×	※	○	×	○	○
5	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출여부 ²⁾	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 임상시험성적에 관한 자료
 - (TRAM.PKIN0013) 지트람CR정 75, 100, 150mg과 일반캡슐 50mg반복투여시 약동학 비교시험, 공개, 다용량, 무작위배정, 교차시험
 - (TRAM.PKIN0022) 지트람CR정 75, 100, 150, 200mg 용량비례시험, 공개, 단일용량, 무작위배정, 교차시험
 - (TRAM.CLIN0011) 골관절염환자에서 지트람CR정과 트라마돌일반캡슐의 안전성 유효성 비교임상시험, 이중맹검, 무작위배정, 평행군시험
5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

[심사자 종합적 검토의견]

- 골관절염 환자를 대상으로 지트라םCR정을 4주간 투여 결과, 아침, 점심, 저녁의 통증점수(VAS, mm)에서 대조군(트라마돌 일반캡슐) 투여군 대비 통계학적 유의한 차이 없이 비열등함을 입증하였음

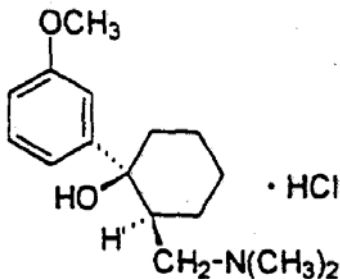
1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 트라마돌75mg 서방정으로 1일 2회 복용, 12시간 지속 제제 개발

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 트라마돌염산염 구조

INN: Tramadol hydrochloride
Structural Formula :



Chemical Names :

(±)-cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride
(IUPAC and CAS nomenclature)

CAS Registry No.: 36282-47-0

Physical Form : White, crystalline powder

Molecular Formula : C₁₆H₂₅NO₂·HCl

Relative Molecular Mass : 263.37/299.84

Chirality : There are two chiral centers with four possible isomers but tramadol hydrochloride active substance contains only two enantiomers, mirror-image molecules with the same formula and relative stereochemistry shown above.

2.2. 물리화학적 성질

- 1) 흰색~옅은 크림색의 결정성분말로 냄새가 없다.
- 2) 이 약은 물에 씩 잘 녹는다.
- 3) 융점은 180~184°C 이다.
- 4) 이 약 1%w/v 수용액은 pH가 20°C에서 5.0~6.5 이며, 3급 질소에 결합된 산의 pKa는 9.3이다.

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 신청사항 : 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- 2) 제출자료 : 포장용기별 각각 장기보존 36개월, 중간조건 36개월, 가속 9개월(각 3롯트)
- 3) 시험항목 : 기준및시험방법 항목과 동일

4) 결과 :

- 포장용기별(PVC/Alu 블리스터, PP병, HDPE병) 장기보존 36개월, 중간조건 36개월, 가속 9개월 기간동안 모든 시험항목 기준내 적합.

4. 임상시험성적에 관한 자료

4.1. 제출 임상시험자료 : 1상 2편, 3상: 1편

<1상>

- (TRAM.PKIN0013) 지트람CR정 75, 100, 150mg과 일반캡슐 50mg 반복투여시 약동학 비교시험, 공개, 다용량, 무작위배정, 교차시험
- (TRAM.PKIN0022) 지트람CR정 75, 100, 150, 200mg 용량비례시험, 공개, 단일용량, 무작위배정, 교차시험

<3상>

- (TRAM.CLIN0011) 골관절염환자에서 지트람CR정과 트라마돌일반캡슐의 안전성 유효성 비교임상시험, 이중맹검, 무작위배정, 평행군시험

<요약표>

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수 (N)	투여군 (N)	대조군 (N)	용법용량	결과															
TRM. CLIN0011	다가관, 무작위, 이중맹검, 병행, 활성약대조	-18~80세 - 중등도 내지 중증의 척추, 골반, 무릎 골관절염 통증환자	28일	무작위배정 284명 - 시험군 194 - 대조군 93	191명 75mg 100mg 150mg 200mg bid	93명 50mg 1일 3~4회 (Zydol capsule)	o 7~10일 용량적정기 -pain정도에 따라 75~200mg bid 용량배정 - 구제약 2T/일 이상 복용시 용량증량 o 14~19일 적정용량유지	1. 나이, 성별, 체중, 인종, 발병부위(척추, 무릎), 유병기간(1~5년)모두 통계학적 유의성 없음 2. 유효성 1) 1차평가 : 아침, 점심, 저녁의 VAS Pain Score(mm) 비교결과 두 군간 통계학적 유의한 차이 없음 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="3">p value, 95%CI</th> </tr> <tr> <th></th> <th>ITT</th> <th>PP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>아침</td> <td>0.929 -0.23mm (-5.27, 4.82)</td> <td>0.880 0.61mm (-7.38, 8.61)</td> </tr> <tr> <td>점심</td> <td>0.548 -1.47mm (-6.28, 3.34)</td> <td>0.611 -1.73mm (-8.46, 5.00)</td> </tr> <tr> <td>저녁</td> <td>0.759 0.8mm (-4.35, 5.96)</td> <td>0.988 0.06mm (-8.01, 8.13)</td> </tr> </tbody> </table> 3. 안전성 1) 이상반응 : - 중대한 이상반응 : 3건(시험군 2건-흉통, 숨가쁨 및 흉통, 대조군 1건-일시적 허혈) - 가장 흔한 이상반응(51%, 145명) : 위장관	p value, 95%CI				ITT	PP	아침	0.929 -0.23mm (-5.27, 4.82)	0.880 0.61mm (-7.38, 8.61)	점심	0.548 -1.47mm (-6.28, 3.34)	0.611 -1.73mm (-8.46, 5.00)	저녁	0.759 0.8mm (-4.35, 5.96)	0.988 0.06mm (-8.01, 8.13)
p value, 95%CI																							
	ITT	PP																					
아침	0.929 -0.23mm (-5.27, 4.82)	0.880 0.61mm (-7.38, 8.61)																					
점심	0.548 -1.47mm (-6.28, 3.34)	0.611 -1.73mm (-8.46, 5.00)																					
저녁	0.759 0.8mm (-4.35, 5.96)	0.988 0.06mm (-8.01, 8.13)																					

								계 이상반응(구역, 변비) - 시험군 52%, 대조군 50% - 흔한 이상반응(42%, 119명) : 중추신경계 이상반응(어지러움, 졸음, 두통) - 시험군 39%, 대조군 47%
--	--	--	--	--	--	--	--	--

5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- . 영국 Zytram SR tablet 75, 100, 150, 200mg Napp Pharmaceuticals ltd, 99.2.11.
- . 스페인, 벨기에, 스웨덴, 아이슬란드 등

6. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료. 끝.