

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 9월 7일

담당자	연구관	과 장
김지명	정주연	박상애

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20140229614(2014.12.30.), 20150088068(2015.5.21.)
③ 제품명	페인리스서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염) 페인리스세미서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염)
④ 원료약품 분량	1정(926mg) 중 속방층; 아세트아미노펜(KP) 325mg, 서방층; 아세트아미노펜(KP) 325mg, 트라마돌염산염(BP) 75mg 1정(463mg) 중 속방층; 아세트아미노펜(KP) 162.5mg, 서방층; 아세트아미노펜(KP) 162.5mg, 트라마돌염산염(BP) 37.5mg
⑤ 효능·효과	중증도-중증의 급,만성 통증
⑥ 용법·용량	<p>성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 1정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 4정을 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. 이 약의 투여 시 구역, 구토, 가려움증, 변비, 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절한다.</p> <p>소아 :소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>노인 :통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.</p>

	<p>신장애환자 :신장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p> <p>간장애환자 :간장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 대원제약(주), 원트란서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염))</p> <p>비교용출시험결과보고서 (대조약: 한국콜마(주), 페인리스서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염))</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 트라마돌염산염 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 256번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고심사규정(식약처고시 제2014-178호, 2014.10.31)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 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

- 신청품목 한국콜마(주) 페인리스서방정은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 나목 및 제25조제2항제5호에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 대원제약(주) 원트란서방정과 생물학적동등성을 입증하였고, 페인리스세미서방정은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 페인리스서방정과의 비교용출 시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

1) 공복시험

- 시험약 페인리스서방정(한국콜마(주))과 대조약 원트란서방정(대원제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 31명의 혈중 아세트아미노펜 및 트라마돌을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

(1) 아세트아미노펜

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	윈트란서방정 (대원제약(주))	31409.54±6287.47	4485.995±925.461	1.30±0.63	8.92±3.87
시험약	페인리스서방정 (한국콜마(주))	32116.03±7300.58	4666.902±885.487	1.40±0.59	7.37±2.56
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.99~1.04</i>	<i>log 0.99~1.10</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=31)

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) 트라마돌

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	윈트란서방정 (대원제약(주))	2051.89±552.73	161.304±26.519	4.65±0.84	7.19±1.84
시험약	페인리스서방정 (한국콜마(주))	1898.34±463.88	151.714±24.715	4.65±0.75	7.13±1.99
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.91~0.96</i>	<i>log 0.91~0.97</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=31)

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) 식후시험

- 시험약 페인리스서방정(한국콜마(주))과 대조약 윈트란서방정(대원제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구 투여하여 32명의 혈중 아세트아미노펜 및 트라마돌을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max}) 를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

(1) 아세트아미노펜

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	원트란서방정 (대원제약(주))	34062.34±6393.19	4730.668±782.063	2.92±1.13	5.55±1.43
시험약	페인리스서방정 (한국콜마(주))	33973.42±6715.16	4787.245±816.714	2.59±1.32	5.80±1.42
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.97~1.02</i>	<i>log 0.97~1.05</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=32)

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) 트라마돌

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	원트란서방정 (대원제약(주))	2259.28±607.37	221.218±48.881	4.34±0.90	6.15±1.16
시험약	페인리스서방정 (한국콜마(주))	2162.24±615.73	213.201±49.428	4.13±0.92	6.41±1.22
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 0.93~0.97</i>	<i>log 0.93~0.99</i>	-	-

(평균값±표준편차, n=32)

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 페인리스세미서방정(한국콜마(주))은 대조약 페인리스서방정(한국콜마(주))과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.