

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2015년 4월 30일

담당자	연구관	과 장 (직무대리)
김지명	이윤숙	서경원

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20140229614(2014.12.30.)
③ 제품명	페인리스서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염)
④ 원료약품 분량	1정(926mg) 중 속방층; 아세트아미노펜(KP) 325mg, 서방층; 아세트아미노펜(KP) 325mg, 트라마돌염산염(BP) 75mg
⑤ 효능·효과	중증도-중증의 급,만성 통증
⑥ 용법·용량	<p>성인 :</p> <p>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>신장장애환자 :신장장애환자에 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	· 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	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 대원제약(주), 원트란서방정(아세트아미노펜, 트라마돌염산염))
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
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<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 입증하였으며, 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%신뢰 구간이 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))	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	윈트란서방정 (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	윈트란서방정 (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