

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.29.	접수번호	20160293982, 201603358457
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국먼디파마(유)		
제품명	타진서방정60/30mg, 80/40mg		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아스피린, 클로피도그렐황산염		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정 중, 60/30mg : 옥시코돈염산염(63mg), 날록손염산염이수화물(32.7mg) 80/40mg : 옥시코돈염산염(84mg), 날록손염산염이수화물(43.6mg)		
신청 사항	효능효과	마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등증 및 중증의 통증	
	용법용량	<p>1. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용하여야 한다. 만일 씹거나 부수어 복용 하면 약물이 신속하게 용출되어 잠재적으로 독성을 일으킬 수 있는 양이 흡수될 수 있다. 통증치료에 있어서 환자를 정기적으로 평가하는 것이 중요하다. 치료법을 정기적으로 재검토하고 환자의 통증 및 부작용 보고, 전문가의 임상적 판단에 따라 조절한다. 이 약은 여러 날에 걸쳐 경구용 마약성 진통제가 필요한 환자에서 중등도 내지 중증 통증을 치료하기 위해 사용한다. 이 제제의 방출 제어형 특성으로 12시간마다 투여하여도 효과가 있다. 대부분의 환자에서는 투여 시간을 12시간 간격의 대칭으로 (오전, 오후 동일 시간) 설정하지만, 어떤 환자에게는 그 환자의 통증 패턴에 따라 비대칭 투여 간격으로 설정하는 것이 바람직하다. 통상 한 환자에게는 24시간 지속 요법 시 한 가지 마약성 진통제만으로 치료하는 것이 좋다.</p> <p>2. 초기 투여량의 결정</p> <p>- 환자가 이전에 마약성 진통제 혹은 비마약성 진통제를 사용하였는지 여부에 따라 각 환자에 대한 투여를 시작하는 것이 중요하다. 환자의 신체적 상태 및 의약학적 상태; 환자가 복용하는 진통제의 종류, 효력 및 일일 용량; 옥시코돈 용량 계산을 위한 전환 비율의 신뢰성; 마약성 약물에 대한 환자의 약력 및 내성; 진통효과의 유의성이 부작용을 상회하는지 여부에 대하여 주의한다. 마약성 진통제에 내성을 나타내지 않았던 환자, 특히 근이완제, 진정제, 또는 중추신경계 작용 약물을 병용 투여하고 있는 환자에게는 초회 투여량을 낮게 사용하도록 주의한다.</p>	

- 이전에 마약성진통제를 복용한 적이 없는 환자 ; 이러한 환자에 대한 일반적인 초기투여량은 타진서방정 10mg/5mg을 1정씩 12시간 간격으로 복용한다. 만일 비마약성 진통제 [아스피린, 아세트아미노펜, 또는 비스테로이드성 소염진통제]를 복용하고 있다면, 그대로 사용해도 좋다. 현재 복용하고 있는 비마약성 진통제의 복용을 중단한다면, 이 약의 용량을 늘려야 하는 시기가 더 빨리 올 수도 있다.

- 타진서방정 5mg/2.5mg은 마약성진통제 치료를 시작하거나 개인용량을 조절할 때 사용한다.

- 이 약에 함유된 아편수용체 길항제인 날록손은 위장관에서 국소적으로 아편수용체에 대한 옥시코돈의 작용을 차단함으로써 마약성진통제로 유도된 변비를 감소시킨다.

- 마약성진통제를 투여 중인 환자에서는 기존의 마약성진통제 투약 경험에 따라 좀 더 높은 용량으로 투여를 시작할 수 있다. 임상시험에서는 이전에 옥시코돈을 투여했던 환자만이 이 약으로 전환되었다. 현재까지 WHO 진통제 분류기준 step II 또는 III 에 따르면 다른 진통제에서 이 약으로 전환하는 것에 대하여 참조할 임상적 경험은 없다.

- 이 약의 최대 일일용량은 160mg/80mg(옥시코돈염산염 160mg+날록손염산염 80mg)으로 제한된다. 최대 일일용량은 타진서방정 일일용량에 안정적으로 유지되어 온 경험이 있으며, 또한 용량 증가가 필요한 환자에게 적용 할 수 있다. 이보다 높은 용량을 필요로 하는 환자의 경우, 서방형 옥시코돈의 최대 일일용량이 400mg인 점을 감안하여 서방형 옥시코돈을 동일한 시간 간격으로 보조 투여하는 것이 고려되어야 한다. 옥시코돈을 보조 투여하는 경우, 날록손의 배변 기능에 대한 유익성은 감소될 수 있다.

이 약을 완전히 중단하고 다른 마약성진통제로 전환할 경우 배변기능이 더 악화될 수 있다.

- 1회 용량으로 40 mg 초과, 1일 용량으로 80 mg을 초과하는 옥시코돈의 복용은 마약성 진통제에 내성이 있는 환자에게만 사용하여야 하며, 이러한 경우에는 충분한 주의를 기울여야 한다. 마약성 진통제에 내성이 없는 환자에게 1회 용량으로 40 mg 초과, 1일 용량으로 80 mg을 초과하는 옥시코돈을 사용할 경우 사망과 같은 심각한 이상반응이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

- 일정 투여 간격으로 이 약을 복용하는 환자 중 일부는 돌발성 통증을 위한 '구조약물(rescue medication)'로 속방형 진통제를 필요로 한다. 이 약은 서

방형 제제이므로 돌발성 통증 치료에는 사용되지 않는다. 돌발성 통증의 치료를 위해 사용되는 '구조약물'의 단위투여량은 옥시코돈 일일용량의 약 1/6이 되어야 한다. 하루 2회 이상의 '구조약물'을 필요로 한다면, 이는 일반적으로 이 약의 용량을 상향 조정할 필요가 있음을 의미한다. 이러한 용량 조절은 5mg/2.5mg 또는 10mg/5mg을 이용하여(1일 2회) 안정된 용량에 도달할 때까지 매 1~2 일 마다 조정한다. 용량조절의 목적은 환자에 맞게 1일 2회 용량을 설정함으로써 충분한 진통 효과를 유지하고 '구조 약물'의 사용을 가급적 적게 하기 위함이다.

- 이 약은 정해진 용량을 고정된 투여 간격(12시간마다)으로 1일 2회 투여한다. 대부분의 환자에서는 고정 투여 간격으로 대칭적으로 (아침과 저녁에 동일 용량) 투여하는 것이 적절하지만, 통증 양상에 따라 어떤 환자에서는 비대칭적으로 투여하는 것이 유의할 수 있다. 일반적으로 진통 효과를 나타내는 최저 용량을 선정한다.

- 비암성 통증 치료에는 일반적으로 일일 옥시코돈염산염/날록손염산염 40/20mg(이 약 20/10mg을 1일 2회 투여) 까지의 용량이면 충분하지만, 더 높은 용량이 필요할 수도 있다.

- 투여 방법 :
이 약은 정해진 시간에 정해진 용량을 1일 2회 복용한다.

서방정은 음식에 상관없이 충분한 물과 함께 복용할 수 있다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용해야 한다.

- 투여 기간
이 약은 절대적으로 필요한 기간 이상으로 투여되어선 안 된다. 질환의 특성 및 중증도 측면에서 장기간의 통증치료가 필요한 경우, 주의 깊고 정기적인 모니터링으로 추가적인 치료가 필요한지 여부와 치료 종류를 확립해야 한다. 더 이상의 마약성진통제 치료가 필요하지 않은 환자의 경우, 용량을 점진적으로 감량하는 것이 권장된다.

3. 치료의 종료

고용량에서는 신체적으로 의존성인 환자에서 나타나는 금단 증상을 예방하기 위하여 여러 날에 걸쳐 차츰 줄여야 한다. 1일 용량을 처음 이틀간에는 약 50% 줄이고, 이후에는 마약성진통제를 처음 투여하는 환자에게 필요한 권장 용량 (12시간마다 10 또는 20mg)에 도달할 때까지 이틀 마다 25%씩 감량한다. 이때에는 치료를 중단할 수 있다. 만일 금단 증상이 나타나면 감량을 중단하고 금단 증상이 사라질 때까지 투여량을 약간씩 증량한다. 이제 다시 감량을 시작할 수 있지만, 용량 감량 사이의 기간은 더 길어야 한다.

		4. 비경구용 마약성 진통제로의 약물 교체 과잉투여를 피하기 위하여, 신중하게 약물교체 비율에 따라야 한다. 적절한 투여 간격에 따라 적당한 개인별 용량으로 분할한 비경구용 마약성 진통제 1일 용량의 약 50%를 초회 투여량으로 하며, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. (생략)	
최종 허가 사항	허가일자	2017. 12. 07.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	마약정책과	허가담당자	조안나, 현미영, 김광진, 강석연
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 박재현, 장정윤 (기시) 이희진, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 서진주, 우선욱, 정명훈

* 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 진통제의 사용을 필요로 하는 중등증 및 중증의 통증

○ 용법·용량

1일 1회 1캡슐(아스피린/클로피도그렐 75/75mg)을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용하여야 한다. 만일 씹거나 부수어 복용 하면 약물이 신속하게 용출되어 잠재적으로 독성을 일으킬 수 있는 양이 흡수될 수 있다. 통증치료에 있어서 환자를 정기적으로 평가하는 것이 중요하다. 치료법을 정기적으로 재검토하고 환자의 통증 및 부작용 보고, 전문가의 임상적 판단에 따라 조절한다. 이 약은 여러 날에 걸쳐 경구용 마약성 진통제가 필요한 환자에서 중등도 내지 중증 통증을 치료하기 위해 사용한다. 이 제제의 방출 제어형 특성으로 12시간마다 투여하여도 효과가 있다. 대부분의 환자에서는 투여 시간을 12시간 간격의 대칭으로 (오전, 오후 동일 시간) 설정하지만, 어떤 환자에게는 그 환자의 통증 패턴에 따라 비대칭 투여 간격으로 설정하는 것이 바람직하다. 통상한 환자에게는 24시간 지속 요법 시 한 가지 마약성 진통제만으로 치료하는 것이 좋다.

2. 초기 투여량의 결정

- 환자가 이전에 마약성 진통제 혹은 비마약성 진통제를 사용하였는지 여부에 따라 각 환자에 대한 투여를 시작하는 것이 중요하다. 환자의 신체적 상태 및 의약학적 상태; 환자가 복용하는 진통제의 종류, 효력 및 일일 용량; 옥시코돈 용량 계산을 위한 전환 비율의 신뢰성; 마약성 약물에 대한 환자의 약력 및 내성; 진통효과의 유익성이 부작용을 상회하는지 여부에 대하여 주의한다. 마약성 진통제에 내성을 나타내지 않았던 환자, 특히 근이완제, 진정제, 또는 중추신경계 작용 약물을 병용 투여하고 있는 환자에게는 초회 투여량을 낮게 사용하도록 주의한다.

- 이전에 마약성진통제를 복용한 적이 없는 환자 ; 이러한 환자에 대한 일반적인 초기투여량은 타진서방정 10mg/5mg을 1정씩 12시간 간격으로 복용한다. 만일 비마약성 진통제 [아스피린, 아세트아미노펜, 또는 비스테로이드성 소염진통제]를 복용하고 있다면, 그대로 사용

해도 좋다. 현재 복용하고 있는 비마약성 진통제의 복용을 중단한다면, 이 약의 용량을 늘려야 하는 시기가 더 빨리 올 수도 있다.

- 타진서방정 5mg/2.5mg은 마약성진통제 치료를 시작하거나 개인용량을 조절할 때 사용한다.

- 이 약에 함유된 아편수용체 길항제인 날록손은 위장관에서 국소적으로 아편수용체에 대한 옥시코돈의 작용을 차단함으로써 마약성진통제로 유도된 변비를 감소시킨다.

- 마약성진통제를 투여 중인 환자에서는 기존의 마약성진통제 투약 경험에 따라 좀 더 높은 용량으로 투여를 시작할 수 있다. 임상시험에서는 이전에 옥시코돈을 투여했던 환자만이 이 약으로 전환되었다. 현재까지 WHO 진통제 분류기준 step II 또는 III 에 따르면 다른 진통제에서 이 약으로 전환하는 것에 대하여 참조할 임상적 경험은 없다.

- 이 약의 최대 일일용량은 160mg/80mg(옥시코돈염산염 160mg+날록손염산염 80mg)으로 제한된다. 최대 일일용량은 타진서방정 일일용량에 안정적으로 유지되어 온 경험이 있으며, 또한 용량 증가가 필요한 환자에게 적용 할 수 있다. 이보다 높은 용량을 필요로 하는 환자의 경우, 서방형 옥시코돈의 최대 일일용량이 400mg인 점을 감안하여 서방형 옥시코돈을 동일한 시간 간격으로 보조 투여하는 것이 고려되어야 한다. 옥시코돈을 보조 투여하는 경우, 날록손의 배변 기능에 대한 유익성은 감소될 수 있다.

이 약을 완전히 중단하고 다른 마약성진통제로 전환할 경우 배변기능이 더 악화될 수 있다.

- 1회 용량으로 40 mg 초과, 1일 용량으로 80 mg을 초과하는 옥시코돈의 복용은 마약성 진통제에 내성이 있는 환자에게만 사용하여야 하며, 이러한 경우에는 충분한 주의를 기울여야 한다. 마약성 진통제에 내성이 없는 환자에게 1회 용량으로 40 mg 초과, 1일 용량으로 80 mg을 초과하는 옥시코돈을 사용할 경우 사망과 같은 심각한 이상반응이 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다.

- 일정 투여 간격으로 이 약을 복용하는 환자 중 일부는 돌발성 통증을 위한 '구조약물(rescue medication)'로 속방형 진통제를 필요로 한다. 이 약은 서방형 제제이므로 돌발성 통증 치료에는 사용되지 않는다. 돌발성 통증을 위해 사용되는 '구조약물'의 단회투여량은 옥시코돈 일일용량의 약 1/6이 되어야 한다. 하루 2회 이상의 '구조약물'을 필요로 한다면, 이는 일반적으로 이 약의 용량을 상향 조정할 필요가 있음을 의미한다. 이러한 용량 조절은 5mg/2.5mg 또는 10mg/5mg을 이용하여(1일 2회) 안정된 용량에 도달할 때까지 매 1~2 일 마다 조정한다. 용량조절의 목적은 환자에 맞게 1일 2회 용량을 설정함으로써 충분한 진통 효과를 유지하고 '구조 약물'의 사용을 가급적 적게 하기 위함이다.

- 이 약은 정해진 용량을 고정된 투여 간격(12시간마다)으로 1일 2회 투여한다. 대부분의 환자에서는 고정 투여 간격으로 대칭적으로 (아침과 저녁에 동일 용량) 투여하는 것이 적절하지만, 통증 양상에 따라 어떤 환자에서는 비대칭적으로 투여하는 것이 유익할 수 있다. 일반적으로 진통 효과를 나타내는 최저 용량을 선정한다.

- 비암성 통증 치료에는 일반적으로 일일 옥시코돈염산염/날록손염산염 40/20mg(이 약 20/10mg을 1일 2회 투여) 까지의 용량이면 충분하지만, 더 높은 용량이 필요할 수도 있다.

- 투여 방법 :

이 약은 정해진 시간에 정해진 용량을 1일 2회 복용한다.

서방정은 음식에 상관없이 충분한 물과 함께 복용할 수 있다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 복용해야 한다.

- 투여 기간

이 약은 절대적으로 필요한 기간 이상으로 투여되어선 안 된다. 질환의 특성 및 중증도 측면에서 장기간의 통증치료가 필요한 경우, 주의 깊고 정기적인 모니터링으로 추가적인 치료가 필요한지 여부와 치료 종류를 확립해야 한다. 더 이상의 마약성진통제 치료가 필요하지 않은 환자의 경우, 용량을 점진적으로 감량하는 것이 권장된다.

3. 치료의 종료

고용량에서는 신체적으로 의존성인 환자에서 나타나는 금단 증상을 예방하기 위하여 여러 날에 걸쳐 차츰 줄여야 한다. 1일 용량을 처음 이틀간에는 약 50% 줄이고, 이후에는 마약성 진통제를 처음 투여하는 환자에게 필요한 권장 용량 (12시간마다 10 또는 20mg)에 도달할 때까지 이틀 마다 25%씩 감량한다. 이때에는 치료를 중단할 수 있다. 만일 금단 증상이 나타나면 감량을 중단하고 금단 증상이 사라질 때까지 투여량을 약간씩 증량한다. 이제 다시 감량을 시작할 수 있지만, 용량 감량 사이의 기간은 더 길어야 한다.

4. 비경구용 마약성 진통제로의 약물 교체

과잉투여를 피하기 위하여, 신중하게 약물교체 비율에 따라야 한다. 적절한 투여 간격에 따라 적당한 개인별 용량으로 분할한 비경구용 마약성 진통제 1일 용량의 약 50%를 초회 투여량으로 하며, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다.

- 18세 미만의 소아 :

18세 미만의 소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 18세 미만의 소아에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

- 고령자 :

성인에서처럼 고령자에게도 통증의 강도, 환자 민감도에 따라 용량을 조절해야한다.

- 간기능 장애 환자 :

임상 시험결과 옥시코돈 및 날록손 모두 간장애 환자에서 혈장농도가 상승하는 것으로 나타났다. 옥시코돈보다 날록손의 농도가 더 큰 영향을 받았으며, 이에 대한 임상적 연관성은 아직 알려지지 않았다. 경증의 간장애 환자를 대상으로 이 약을 투여할 때는 주의해야한다. 중등도~중증의 간장애 환자에는 이 약을 투여해선 안 된다.

- 신기능 장애 환자 :

임상 시험결과 옥시코돈 및 날록손 모두 신장애 환자에서 혈장농도가 상승하는 것으로 나타났다. 옥시코돈보다 날록손의 농도가 더 큰 영향을 받았으며, 이에 대한 임상적 연관성은 아직 알려지지 않았다. 신장애 환자를 대상으로 이 약을 투여할 때는 주의해야한다.

- 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 25℃이하에서 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 클로피도그렐황산염, 20140430-129-H-263-35, 삼진제약(주), 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명6로 156

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.29.				
보완요청 일자		2017.03.31. 2017.11.21.	2017.03.31. 2017.11.21.	2017.04.13.	
보완접수 일자		2017.09.15. 2017.12.01.	2017.09.15. 2017.12.01.	2017.11.08.	
최종처리 일자	2017.12.07.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제2제8호 및 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제)

제출자료 구분	자료번호																				비고															
	2										3				4					5			6		7	8										
	가					나					가		나		가	나	다	라	마	바			가	나			다	가	나							
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
3.제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	※	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	주3 4
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

주4. 환자의 복용 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중 (중략) 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품의 동등성시험 기준」에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하지 않은 경우에는 '생물학적 동등성시험기준'에 따른 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.

<면제사유>

- 4-바는 경구용이므로, 면제, 5-가의 자료는 기 허가된 허가사항 범위 내에서 투여되므로 면제

○ 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
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제6조제1항에 따라 CTD로 제출필요함
* 관련규정: 부칙 <제2015-12호, 2015.3.20> 제1조 제1항 및 제2조(적용례)(변경포함)
- 임상시험 자료요건 관련해서는 스위스에서 허가당시 제출자료를 공증하여 제출함
- 80/40mg제제는 40/20mg과 생동성시험을 실시한 자료에 근거하고, 60/30mg은 용량반응시험자료를 통해 선형 약물 소실 동태 확인을 통해 허가받고자 신청함
- 제출된 2건의 1상 자료 중 용량반응시험에서는 옥시코돈 및 날록손의 주요 활성대사체(날록손-3-글루쿠로나이드)는 선형 약물 소실 동태를 나타내며, 고함량제제(80/40mg)와 40/20mg의 생동성시험자료는 적합함을 인정받음
- 고함량제제(80/40mg)와 40/20mg의 생동성시험자료는 다음과 같이 보완의견이 송부됨

- ~~1. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료 및 품질관리시험성적서~~
- ~~2. 시험약 제조에 사용한 주성분의 원료시험성적서~~
- ~~3. 분석방법 밸리데이션 자료[raw data 및 분석제어시스템 기록자료(audit trail) 포함] 및 검체분석 자료 중 분석제어시스템 기록자료(audit trail)~~

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

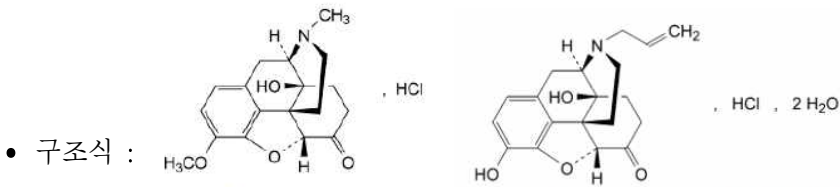
- 약리작용에 따른 분류 : 합성마약(821)
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 이 약은 마약성진통제로 옥시코돈염산염의 '변비'부작용을 감소시키기 위해 옥시코돈염산염에 날록손염산염을 배합한 서방형제제

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 옥시코돈염산염, 날록손염산염이수화물
- 일반명 : Oxycodone Hydrochloride, Naloxone Hydrochloride Dihydrate
- 분자식 : $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 해당사항 없음

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

<60/30mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/Al 블리스터	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

<80/40mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/Al 블리스터	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국 임상자료로, 공증 받은 스위스메딕 허가당시 자료 증명 TOC 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집: 1상 2편(용량비례성, 동등성)
 - [OXN1506] 새로운 용량(60/30mg 및 80/40mg)과 기존 함량(10/5mg 및 40/20mg)의 약동학과 용량비례성을 평가한 임상연구
 - [OXN1507] 새로운 용량(80/40mg)과 기존 함량(40/20mg)의 투약 후 옥시코돈과 날록손의 항정-상태 약동학을 평가한 임상연구

6.3. 생물약제학

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
건강한 시험 대상자들에게 공복 상태에 여러 가지 용량(2.5/1.25 mg, 10/5 mg, 15/7.5 mg, 30/15 mg, 40/20 mg, 60/30 mg 및 80/40 mg)으로 옥시코돈/날록손 서방정을 투여했을 때 이 약의 용량 비례성을 비교하기 위한 공개, 단회 투여, 7가지 치료, 5가지 기간, 무작위 배정, 불완전 교차 임상 시험								
1상	OXN 1506	용량비례성 확인	공개 단회 7가지	건강한 성인 48명	· OXN PR 정 2.5 mg/1.25 mg · OXN PR 정 10 mg/5 mg · OXN PR 정 15 mg/7.5 mg	단회	<약동학> 옥시코돈, 노르옥시코돈,	<약동학> · 용량-비례성 평가에서 AUC _t 와 AUC _{INF} 면에서 함량들

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			치료군 5가지 기간		· OXN PR 정 30 mg/15 mg · OXN PR 정 40 mg/20 mg · OXN PR 정 60 mg/30 mg · OXN PR 정 80 mg/40 mg		옥시몰폰, 노르옥시몰폰, 날록손 및 날록손-3-글루쿠로니드 <안전성> 이상반응 등	간의 비례성이 입증되었으나, Cmax에 대한 비례성은 입증할 수 없음. · 추가적인 분석에서, 2.5/1.25 mg 함량을 비례성 평가에서 제외한 경우 AUCt, AUCINF 및 Cmax에 대하여 비례성이 달성 가능했던 것이 확인됨 <안전성>. · 시험약 투여 후 사망이나 다른 SAEs는 없었으며, 치료 중 발생한 AEs 때문에 시험을 중단한 시험 대상자도 없음 · AEs 중 대다수는 경증 또는 중등증이었고 가장 흔한 AEs는 강력한 아편 유사제의 안전성 양상과 일치함 · OXN PR 투여 시 실험실, 활력 징후, 또는 ECG 변수들의 변화 면에서 어떠한 경향도 없었음
건강한 시험 대상자들에서 OXN PR 정제 80 mg/40mg와 OXN PR 정제 40 mg/20 mg 투여 후 옥시코돈과 날록손의 항정-상태 약동학을 결정하기 위한 공개, 다회 투여, 2가지 치료, 2가지 기간, 무작위 배정, 교차 임상 시험								
1상	OXN 1507	생물학적 동등성	공개, 반복, 2X2 교차	건강한 성인 20명	· OXN PR 정 40 mg/20 mg · OXN PR 정 80 mg/40 mg	4일 (3일 BID, 4일째 아침 투여 후 채혈)	<약동학> 옥시코돈, 노르옥시코돈, 옥시몰폰, 노르옥시몰폰, 날록손 및 날록손-3-글루쿠로니드 <안전성> 이상반응 등	<약동학> · AUCtau 및 Cmaxss 면에서 항정 상태에서 OXN80/40 mg PR과 OXN40/20 mg PR과의 생물학적 동등성 확인 <안전성>. · 시험 기간 동안 사망, 다른 SAEs 또는 중증 AEs는 보고되지 않았으며, 가장 흔한 AEs는 아편 유사제 치료 시에 예상되는 것들로, 구역, 구토 및 복통이 포함되었다. · 실험실 변수나 ECGs 면에서 임상적으로 중요한 변화는 없었다. 세 명의 시험 대상자가 임상적으로 주목할만한 낮은 수축기 혈압을 나타냈으나(1건은 AE 저혈압으로 기록됨), 시험자는 이러한 소견을 임상적으로 중요한 것으로 고려하지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 호주 승인 레터 및 스위스 허가 당시 제출 증명 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일품목 저함량제제와의 비교자료 제출(허가사항 동일)