< 안전성·유효성 심사관련 제출자료목록 >

○ 관련조항: 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정(식품의약품안전청고시 제2007-20호, 2007.4.5.) 제2조제1항제1호 '신약'

자료번호* / 구분	1	2			3		4									5			6	7	8	기타
		가	나	다	가	나	가	나	다	라	마	바 (1)	바 (2)	바 (3)		가	나	다				
1. 제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△		○	○	○	○	○	○	
2. 제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○		○	○	○	○	○	○	
3. 면제사유	동 규정 제7조2항에 따라 비임상시험 면제가능																					

*주 : 자료번호 1 내지 8은 동규정 제5조제1항제1호 내지 제8호의 자료를 말한다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 등
   가. 구조결정
   나. 물리화학적 성질
   다. 자사기준 및 시험방법

3. 안정성에 관한 자료 : 장기보존시험자료, 가속시험자료, 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
      1) SPF 알비노 스위스 마우스에서 단회투여 경구 독성시험
      2) 랫트에서 항정신병 약물 리스페리돈의 주요 및 활성 대사체인 R076477의 급성 경구 독성시험
   나. 반복투여독성시험자료
      1) 랫트에서 6개월 반복투여 경구 독성시험
      2) Wistar 랫트에서 3개월 반복투여 경구 독성시험
      3) 비글개에서 3개월 반복투여 경구독성시험
      4) 비글개에서 12개월 만성 독성시험
      5) 비글개에서 2주일 반복투여 경구독성시험
   다. 유전독성시험자료

1) Salmonella typhimurium으로 실시한 in vitro 박테리아 복귀 돌연변이 시험
2) Salmonella typhimurium으로 실시한 in vitro 박테리아 복귀 돌연변이 시험
3) microtire fluctuation 기술을 사용하여 L5178Y 마우스 림포마세포 (TK-locus)로 실시한 in vitro 포유동물 변이원성 시험
4) R076477: microtitre fluctuation 기술을 사용한 마우스 림포마 L5178Y 세포(MLA)의 티미딘 키나제(tk)에서 변이원성
5) R076477 투여 랫트의 골수에서 소핵의 유도
6) Salmonella typhimurium에서의 복귀 돌연변이 시험

라. 생식·발생독성시험자료
1) 랫트에서 수컷 수태능 시험
2) 랫트에서 경구 암컷 수태능 시험
3) 랫트에서 경구 발생 독성시험
4) 알비노 토끼에게 경구 위관으로 투여한 R076477의 배독성 및 최기형성 시험
5) 랫트에서 경구(위관) 출생 전후 발생독성시험

마. 발암성시험자료
1) Swiss 마우스에서 발암성 시험
2) Wistar 랫트에서 발암성 시험

바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험자료: 비글개에서 3개월 반복투여 경구독성시험
2) 면역독성시험자료 : 랫트에서 반복(4주) 경구투여후 Plaque 형성 세포 분석에 의한 팔리페리돈의 면역 조정 영향 판정

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
1) (+-)9-OH-리스페리돈(R076477)과 그 라세믹체 (A)-(+)-9-OH 리스페리돈(R078543) 및 (B)-(-)-9-OH-리스페리돈(R078544)의 In vivo 수용체 결합; 리스페리돈과 비교
2) 랫트와 개에서 리스페리돈과 그 주요 대사체인 R076477(+-), 이성체 R078543(+), R078544(-) 의 비교 약리
3) R064766, R076477, R078543, R078544의 in vitro 수용체 결합 및 신경전달물질 흡수 저해 양상
4) 9-하이드록시 리스페리돈의 이성체 (+) R78543과 (-)-R78544의 in vivo 약리학적 양상 비교
5) 새로운 항정신병 약물 리스페리돈의 주요 대사체인 9-하이드록시 리스페리돈의 in vivo 약리학적 양상 : 리스페리돈 및 할로페리돌과 비교

나. 일반약리시험자료

1) 암컷 랫트에서 혈청 프로락틴 수치에 대한 할로페리돌, 리스페리돈 및 그 9-OH 대사체 R076477의 단회 경구투여의 영향
2) 깨어있는 개에서 심혈관 및 행동에 대한 9-OH 리스페리돈의 영향 : 0.08, 0.31mg/kg 경구투여
3) 랫트에서 호흡속도와 일회 호흡량에 대한 R076477의 영향

다. 흡수 · 분포 · 대사 및 배설시험자료

1) 수컷 SPF Wistar 랫트에서 0.63mg/kg의 14C-076477을 단회 경구투여한 후 흡수와 조직분포
2) 0.31mg/kg의 9-하이드록시 리스페리돈을 정맥 및 경구투여한 후 비글개에서 9-하이드록시 리스페리돈(R076477)의 약물동력학 및 절대 생물학적 이용율
3) 0.63mg/kg의 14C-R076477을 단회 경구투여한 후 수컷 비글개에서 R076477의 흡수, 대사 및 배설
4) 개에서 팔리페리돈 OROS 시스템의 수송, 약물 유리 및 약물동력학 시험
5) 건강한 피험자와 Sprague-Dawley 랫트의 혈장에서 14C-팔리페리돈(R076477)과 그 개개 이성체(14C-R078543, 14C-R-078544)의 단백결합
6) Swiss albino 마우스 암수컷, Wistar 랫트 암수컷, 토끼 암컷, 비글개 수컷 및 사람의 간세포와 간 세포하 분획에서 팔리페리돈과 개별 이성체의 in vitro 대사
7) 14C-표지된 9-하이드록시-리스페리돈의 대사에 관여하는 마이크로솜 싸이토크롬 P-450 형태와 특정 사람 싸이토크롬 P-450 probe substrate 의 대사에 대한 9-하이드록시 리스페리돈의 영향에 관한 in vitro 시험
8) 0.63mg/kg의 단회 경구투여후 SPF Wistar계 암수컷 랫트에서 14C-R076477의 대사와 배설
9) 건강한 남성 피험자에서 1mg 단회 경구투여후 팔리페리돈 (R076477)의 흡수, 대사 및 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

[제1상 임상시험]

1) 건강한 피험자에서 4개 용량의 ER OROS 팔리페리돈(6, 9, 12, 15mg)의 약물동력학을 평가하기 위하여
2) 건강한 피험자에서 ER OROS 12, 15mg 및음식과 투여한 ER OROS 15mg 의 내약성 및 약물동력학을 평가하기 위한 시험
3) 각각 다른 제형의 라세믹혼합물과 분리 이성체 투여후 팔리페리돈 이성체의 분포 및 IR 및 ER OROS 팔리페리돈의 절대 생물학적 이용율 측정

4) 건강한 남성 피험자에서 5개 용량의 시판용 ER OROS 팔리페리돈(3, 6, 9, 12, 15mg)의 용량 비례성 시험
5) 건강한 일본인 피험자에서ER OROS 팔리페리돈의 약물동력학에 대한 음식의 영향을 평가하기 위한 무작위, 공개, 교차 시험
6) 건강한 남성 피험자에서 3상 제형과 시판 제형을 비교하고 시판 제형에서 음식물의 영향을 평가하는 생물학적 동등성 시험
7) 건강한 남성 피험자에서 단회 경구투여후 14C-팔리페리돈의 혈장농도, 대사 및 배설
8) R076477 1, 4, 8mg 반복 경구투여후 만성 정신분열증 환자에서 R076477의 steady state 약물동력학
9) 정신분열증 또는 정동장애 피험자에서 ER OROS 팔리페리돈 15mg과 속방 유리 경구 리스페리돈 8mg 1일 2회 투여후 팔리페리돈의 steady-state 약물동력학 비교
10) 정상 간기능 피험자와 비교하여 중등도 간장애 피험자에서 팔리페리돈의 약물동력학
11) 정상 신기능 피험자와 비교하여 여러 정도의 신기능 장애(경도, 중등도 및 중증) 피험자에서 ER OROS 팔리페리돈의 약물동력학
12) 건강한 일본인 및 백인 피험자에서 ER OROS 팔리페리돈의 약물동력학을 평가하고 비교하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 단회 및 반복투여 시험
13) 건강한 고령 및 젊은 피험자에서 ER OROS 팔리페리돈의 약물동력학을 평가하기 위한 공개, 단회 및 반복투여 시험
14) 건강한 남성 피험자에서 ER OROS 팔리페리돈의 약물동력학에 대한 트리메토프림의 영향 가능성 조사
15) 건강한 3명의 지원자에서 R076477(9-하이드록시 리스페리돈)으로 유도된 D2 와 5-HT2A 수용체 점유의 PET 시험
16) OROS 팔리페리돈 단회 경구투여후 건강한 피험자에서 중추 D2 수용체 점유의 공개 PET 시험
17) 정신분열증 피험자에서 OROS 팔리페리돈(서방유리)과 속방유리(IR) 리스페리돈의 내약성을 비교하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 병행군, 1상 시험

[제3상 임상시험]

1) 정신분열증 피험자 치료에서 3가지 고정 용량의 팔리페리돈 ER OROS (6, 9, 12mg/day)와 올란자핀(10mg/day)의 유효성과 안전성을 평가하기위한 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 병행군, 용량-반응 시험 및 공개 연장시험

2) 정신분열증 피험자 치료에서 2가지 고정 용량의 팔리페리돈 ER OROS (6,

12mg/day)와 올란자핀(10mg/day)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 병행군, 용량-반응 시험 및 공개 연장시험

3) 정신분열증 피험자 치료에서 3가지 고정 용량의 ER OROS 팔리페리돈 (3, 9, 15mg/day)와 올란자핀(10mg/day)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 병행군, 용량-반응 시험 및 공개 연장시험
4) 정신분열증 고령 피험자 치료에서 변동 용량의 팔리페리돈 ER OROS의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 무작위, 6주 이중맹검, 위약 대조시험 및 선택적인 24주 공개 연장시험
5) 정신분열증 피험자의 재발 방지에서 ER OROS 팔리페리돈을 평가하는 무작위, 이중맹검, 위약대조, 병행군 시험과 공개 연장시험
6) 정신분열증 고령 피험자의 치료에서 변동 용량의 ER OROS 팔리페리돈의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 무작위, 6주 이중맹검, 위약대조 시험과 24주 공개 연장 시험 공개 기
7) 정신분열증 또는 정동장애 피험자에서 속방 유리 팔리페리돈 투여후 QT와 QTc 간격을 평가하는 위약 및 양성 대조, 무작위 시험

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료