의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.11.11.	접수번호	20160280249 20160282163 20160282295
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	명문제약(주)		
제 품 명	부프레인패취35㎍/h(부프레노르핀) 부프레인패취52.5㎍/h(부프레노르핀) 부프레인패취70㎍/h(부프레노르핀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	부프레노르핀		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1매(43mm X 59mm, 25㎠, 784.2mg) 중 부프레노르핀 20.0밀리그램 이 약 1매(64.5mm X 59mm, 37.5㎠, 1153.6mg) 중 부프레노르핀 30.0밀리그램 이 약 1매(86mm X 59mm, 50㎠, 1523.0mg) 중 부프레노르핀 40.0밀리그램		
신청사항	효능효과	중등도 및 중증의 암성통증. 비마약성진통제에 반응하지 않는 중증의 만성통증 완화	
	용법용량	이 약은 3일마다 부착하여야 한다. **19세 이상의 성인** 투여시작 : 초기용량으로 이 약의 최저용량(20 mg)을 사용하여야 한다. 환자의 현재 전반적 상태 및 의학적 상황뿐 아니라, 내성을 포함한 환자의 마약성 진통제 사용력에도 고려되어야 한다. **초기용량 :** 이전에 진통제를 복용한 경험이 없는 환자의 경우 이 약의 최저용량(20mg)을 사용한다. 비마약성 진통제 [아스피린, 아세트아미노펜, 또는 비스테로이드성 소염진통제], 마약성 진통제[트라마돌]을 복용하던 환자의 경우도 이 약의 최저용량(20mg)을 사용한다. 환자의 전반적인 상태에 따라, 복용하고 있던 비마약성 진통제를 그대로 유지할 수 있다.	

		마약성 진통제(펜타닐, 모르핀, 옥시코돈]를 사용하고 있는 환자의 경우, 일반적으로 이 약의 최저용량(20mg)을 초기용량으로 사용하나, 경구용 모르핀 1일 120 mg 이상 투여받는 환자의 경우 다음단계의 패취제를 사용할 수 있다. 이 약의 투여시작 및 용량조절 기간 동안 환자는 이 약으로 진통효과를 얻을 때까지 필요한 경우 단시간형 추가진통제를 권장 상용량으로 사용할 수 있다. 적절한 용량과 치료기간을 평가하기 위하여 주의깊게 정기적으로 환자를 모니터하여야 한다. 첫 부착 후, 부프레노르핀의 혈중농도는 마약성진통제 투여를 받은 경험이 있는 환자나 그렇지 않은 환자 모두에게서 천천히 증가한다. 효과 역시 급격히 나타나지 않으므로, 진통효과에 대한 평가는 부착 후 24시간 후에 해야한다. 이전에 사용중인 마약성진통제는 부프레노르핀패취로 교체 후 처음 12시간동안은 투여되어야 하며, 12시간 이후 적절한 구조약물이 요구될 수 있다. **용량 조정 및 유지요법 :** 이 약은 72시간(3일)마다 교체되어야 한다. 용량은 진통효과가 나타날 때 까지 개별적으로 적정되어야 한다. 진통효과가 충분하지 않은 경우 최초 투여 3일 후부터 이 약의 용량을 증가시킬 수 있으며, 같은 용량의 패취제를 투여하거나 다음단계의 용량으로 증량할 수 있다. 패취 용량에 관계없이 2장을 초과하여 동시에 부착하는 것은 바람직하지 않다. 증량하기 전, 이전 사용 패취의 총 오피오이드의 양이 고려되어야 하며 용량은 그에 따라 조절되어야 한다. **18세 미만 환자** 18세 미만 환자에 대한 임상시험은 진행되지 않았으므로, 투여하지 않는다. **노인** 노인 환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다.

		신장애환자 신장애환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다. **간장애환자** 경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 치료 중 부프레노르핀이 축적될 수 있다. 이러한 환자에서 대체치료를 고려하여야 하며, 이 약은 주의하여 투여하여야 한다. **부착방법 :** 이 약은 큰 상처가 없는 상완 바깥쪽, 상흉부, 상배부 또는 흉부 측면의 자극 및 손상되지 않은 피부에 부착하여야 한다. 이 약은 비교적 또는 거의 체모가 없는 피부에 부착하여야 한다. 이것이 가능하지 않다면 부착부위의 체모는 가위 등으로 잘라내야 하며, 면도하지 않는다. 부착부위는 용량 증가시 또는 교체시에 교대로 바뀌어야 한다. 부착한 부위는 1주 이내에 새로운 패취를 재부착하지 않는다. 부착부위를 세정해야 한다면, 깨끗한 물로만 세정하도록 한다. 비누, 알코올, 오일, 로션 또는 연마기는 사용하지 않아야 한다. 부착 전 피부를 건조시키도록 한다. 이 약은 밀봉한 파우치에서 꺼낸 후 즉시 부착하도록 한다. 박리지를 제거한 후, 가장자리 주변 등의 접촉이 완전한지 확인하여 이 약을 제 위치에 놓고 약 30초간 손바닥으로 단단히 눌러야 한다. 이 약의 가장자리가 떨어지기 시작하였다면 가장자리에 적절한 피부용 테이프를 붙일 수 있다. 이 약은 3일간 연속하여 부착하여야 한다. 간단한 목욕, 샤워, 수영은 이 약에 영향을 미치지 않는다. 만약 이 약이 떨어졌다면 새로운 패취를 부착하여야 한다. **치료의 중단 :** 이 약을 제거한 후 혈장 부프레노르핀 농도는 점차 감소하고 진통효과는 일정시간동안 지속된다. 이 약의 치료 후 다른 마약성 진통제를 복용할 경우 이를 고려하여야 한다. 일반적으로 이 약을 제거한 후 24 시간 이내 마약성 진통제를 연속하여 투여하지 않아야 한다. 열이 나거나 또는 외부 열에 노출된 환자

		부프레노르핀의 흡수 증가가 일어날 수 있으므로, 환자는 이 약을 부착하는 동안 핫팩, 전기담요, 전열램프, 사우나, 온탕욕, 가온 물침대와 같은 외부 열원에 부착부위의 노출을 피하도록 한다. 열성 환자를 치료할 때, 열이 흡수를 증가시켜 부프레노르핀 혈장 농도를 증가시키고 마약성 진통제의 반응 위험을 증가시킬 수 있음을 주지하여야 한다. 의사는 환자들을 주기적으로 모니터링 하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2018.05.08.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		• 독일, Transtec PRO 35, 52.5, 70 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster, 2001.7.24.허가 • 영국, TRANSTEC® 35, 52.5, 70 u/h transdermal patch, 2002.2.27.허가

허가부서	마약정책과	허가담당자	조안나, 현미영, 김광진, 김명호
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 박재현, 장정윤 (기시) 박은혜, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 황혜령, 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

비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.

○ 용법·용량

성인 이 약의 용량은 환자 개인의 상태(통증의 강도, 고통, 개인 반응)에 따라 조절되어야 하며 적절한 통증 완화를 제공할 수 있는 최저 용량을 투여해야 한다. **1. 초기 용량 선택** 이전에 진통제를 투여 받은 경험이 없는 환자는 이 약의 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작한다. 이전에 WHO I 단계 진통제(비마약성 진통제) 또는 II 단계 진통제(약한 마약성 진통제)를 투여받은 경험이 있는 환자도 이 약의 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작한다. WHO의 권장사항에 따르면, 환자의 전반적인 의학적 상태에 따라 비마약성 진통제는 지속적으로 투여할 수 있다. Ⅲ단계 진통제(강한 마약성 진통제)에서 이 약으로 전환 시, 초기 용량은 통증의 재발을 막기 위해 이전에 투여하였던 약물의 특성, 일일 평균 투여 용량을 고려하여 선택해야 한다. 일반적으로 개인별로 용량을 적정하고 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작할 것을 권장한다. 임상적 경험에 따르면, 매일 고용량의 강한 마약성 진통제(약 120mg의 경구용 모르핀에 해당)를 투여 받은 환자의 경우 이 약의 다음 용량으로 치료를 시작할 수 있다. 적절한 기간 내에 개인별 투여 용량을 조절하기 위해 용량 적정 기간 동안 충분한 용량의 속방형 진통제를 추가적으로 사용할 수 있다. 이 약의 필요 용량은 환자 개개인의 요구에 따라 조절해야 하며, 주기적으로 확인해야 한다. 이전에 진통제를 투여한 경험과 상관없이 이 약을 처음 부착한 후 부프레노르핀의 혈청 농도는 서서히 증가한다. 따라서 초기에 급작스런 효과 발현의 가능성은 매우 낮다. 결과적으로, 진통 효과의 첫 평가는 이 약을 투여하고 24시간 후에 해야 한다.

이 약으로 전환한 후 첫 12시간 동안은 이전에 투여하였던 진통제(경피 마약류는 제외)를 동일 용량으로 투여하고 이후 12시간 동안은 필요 시 적절한 구제 약물을 투여해야 한다.

2. 용량 적정 및 유지

이 약은 최대 72시간(3일) 마다 교체해야 한다. 진통 효과를 얻을 때까지 개인별로 용량을 적정해야 한다. 처음 이 약을 부착한 후 제거 시점에 진통 효과가 불충분하였을 경우, 동일 용량의 패취를 1매 이상 부착하거나 또는 다음 용량으로 교체한다. 이 약의 용량과 관계없이 2매를 초과하여 동시에 부착해서는 안된다.

이 약의 다음 용량을 투여하기 전에, 기존에 부착하였던 이 약에 추가적으로 투여한 마약성 진통제의 총량을 고려해야 한다(예. 마약성 진통제의 총량을 확인하고 이에 따라 용량을 조절).

3. 부착방법

이 약은 체모가 없고 깨끗하며 자극을 받지 않은 평평한 피부 표면에 부착해야 하며 큰 상처가 있는 피부 부위에 부착해서는 안된다. 상체에서 권장되는 부착 부위는 상배부 또는 쇄골뼈 아래 가슴이다. 부착 부위에 남아있는 체모는 면도하지 않고 가위로 잘라낸다. 부착 부위를 세척해야 하는 경우에는 깨끗한 물로만 세척한다. 비누 또는 다른 세정제는 사용하지 않는다. 이 약을 부착하고자 하는 신체 부위에는 패취제의 부착력에 영향을 줄 수 있는 피부 처치를 피해야 한다.

이 약을 부착하기 전에 반드시 피부를 완전히 건조시켜야 한다. 이 약을 밀봉한 파우치에서 꺼낸 후 즉시 부착한다.

박리지를 제거한 후 이 약을 부착 부위에 놓고 약 30초간 손바닥으로 단단히 눌러 고정한다. 간단한 목욕, 샤워 또는 수영은 이 약에 영향을 미치지 않으나, 과도한 열에 노출되어서는 안된다(예. 사우나, 적외선).

이 약은 최대 3일 동안 지속적으로 부착할 수 있다. 이전 패취제를 제거하고 새 패취제는 다른 피부 부위에 부착해야 한다. 동일한 피부 부위에 새 패취제를 부착하려면 적어도 1주일은 경과되어야 한다.

4. 투여기간

어떤 상황에서도 절대적인 필요 기간 이상 이 약을 부착해서는 안된다. 만약 질환의 특성 및 중증도를 고려했을 때 이 약으로의 장기적 통증 치료가 필요하다면 추가적인 치료의 필요 여부와 치료 범위를 결정하기 위해 정기적으로 주의깊게 모니터링 해야 한다(필요 시 치료를 잠시 중단할 수 있음).

5. 투여중단

이 약을 제거한 후 부프레노르핀의 혈청 농도는 점차적으로 감소하기 때문에 진통 효과는 일정 시간 동안 유지된다. 이 약 치료 후 다른 마약성 진통제를 투여할 경우 이를 고려해야 한다. 일반적으로 이 약을 제거한 후 24시간 이내 다른 종류의 마약성 진통제를 투여하지 않는다. 이 약 투여를 중단한 후

투여하는 다른 마약성 진통제의 시작 용량에 대한 정보는 제한적이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 마약류 중독 치료에 사용되지 않아야 한다.

2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분인 부프레노르핀이나 다른 부형제에 과민반응이 있는 환자
2) 아편 유사제 의존성이 있는 환자 및 마약류 금단 증상 치료 환자
3) 호흡 중추 및 기능의 손상이 중증이거나 중증으로 악화될 가능성이 있는 환자
4) MAO 저해제를 복용하고 있거나 지난 2주 이내에 복용한 적이 있는 환자
5) 중증 근무력증 환자
6) 떨림섬망 환자
7) 임부, 수유부
8) 소아
9) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
10) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 알콜 중독 환자
2) 경련성 장애 환자
3) 두부 손상 환자
4) 쇼크 환자
5) 불특정 원인에 의한 의식 저하 환자
6) 두개내압 상승 환자(인공호흡에 의한 것이 아님)
7) 호흡 기능이 저하된 환자 또는 호흡 저하를 유발할 수 있는 약물을 복용중인 환자
8) 약물 남용 문제가 예상되는 환자
9) 간장애 환자
10) 발열 환자 또는 다른 이유로 피부 온도가 증가한 환자

4. 이상반응

아래 표는 이 약의 임상시험 및 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응을 나타낸다.

빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다.

매우 흔하게: ≥1/10

흔하게: ≥ 1/100, <1/10

흔하지 않게: ≥ 1/1,000, <1/100

드물게: ≥ 1/10,000, <1/1,000

매우 드물게: < 1/10,000

알 수 없음: 사용 가능한 자료로부터 추정 불가

1) 가장 흔하게 나타난 전신 이상반응은 구역 및 구토였으며 국소 이상반응은 홍반 및 가려움증이었다.

2) 이상반응 목록

면역계 이상	
매우 드물게:	심한 알레르기 반응*
대사 및 영양계 이상	
드물게:	식욕 상실
정신계 이상	
흔하지 않게:	혼란, 수면 장애, 안절부절
드물게:	정신병 유사 증상 (예. 환각, 불안, 악몽), 성욕 감소
매우 드물게:	의존증, 기분의 두드러진 변화
신경계 이상	
흔하게:	어지러움, 두통
흔하지 않게:	진정, 졸음
드물게:	집중장애, 언어장애, 무감각, 평형감각장애, 감각이상(예. 찌르는 것 같은 아픔 또는 피부 작열감)
매우 드물게:	근섬유다발수축, 미각이상
안과계 이상	
드물게:	시각장애, 시야흐림, 눈꺼풀 부종
매우 드물게:	동공수축
이비인후과계 이상	
매우 드물게:	귀 통증
심혈관계 이상	
흔하지 않게:	순환장애(저혈압 또는 드물게 순환허탈)
드물게:	얼굴 홍조
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	
흔하게:	호흡곤란
드물게:	호흡 저하
매우 드물게:	과호흡, 딸꾹질
소화기계 이상	
매우 흔하게:	구역
흔하게:	구토, 변비
흔하지 않게:	구강 건조
드물게:	가슴쓰림
매우 드물게:	구역질
피부 및 피하조직계 이상	
매우 흔하게:	홍반, 가려움증

흔하게:	피부발진, 발한
흔하지 않게:	발진
드물게:	두드러기
매우 드물게:	고름물집, 잔물집
신장 및 비뇨기계 이상	
흔하지 않게:	요 저류, 배뇨 장애
생식계 및 유방 이상	
드물게:	발기 감소
전신 및 투여 부위 상태	
흔하게:	부종, 피로
흔하지 않게:	싫증
드물게:	금단 증상*, 부착 부위 반응
매우 드물게:	가슴 통증

*: 3)항 참조

3) 일부 사례에서 현저한 감염 증상을 동반한 지연성 알레르기 반응이 나타났다. 이와 같은 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

4) 이 약은 의존성을 유발할 위험이 낮다. 이 약 투여 중단 후 금단 증상이 나타날 가능성도 낮다. 이는 이 약이 아편제 수용체로부터 매우 천천히 해리되고 이 약의 혈청 농도가 서서히 감소하기 때문이다(보통 마지막 경피 패취제를 제거한 후 30시간 이상 소요됨). 그러나 이 약을 장기간 투여했을 때의 금단 증상은 아편제 투여 시 나타나는 금단 증상과 유사하여 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 이러한 증상들에는 초조, 불안, 신경과민, 불면, 운동 과다, 떨림 및 위장관 장애 등이 포함된다.

5) 부프레노르핀 5, 10, 20 ㎍/h 경피흡수제의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 693명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.09%(63명/693명, 72건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 8.51%(59명/693명, 67건)로, 구역 3.90%(27명/693명, 27건), 구토2.31%(16명/693명, 16건), 어지러움 1.01%(7명/693명, 7건), 가려움 0.87%(6명/693명, 6건), 두통 0.29%(2명/693명, 2건), 변비, 발진, 적용부위반응, 적용부위발진, 적용부위피부염, 전신통증, 혈압상승, 알레르기, 졸림 각각 0.14%(1명/693명, 1건)순으로 보고되었다. 이 중 중대한 약물유해반응은 1명에서 어지러움, 구역, 혈압상승이 각 1건 보고되었고, 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.14%(1명/693명, 1건)로 혈압상승이 있었고, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응이었다.

5. 일반적 주의

1) 중대한 호흡저하가 부프레노르핀과 관련있음이, 특히 정맥투여시 확인되었다. 중독자가 일반적으로 벤조디아제핀계와 병용하여 부프레노르핀을 정맥투여로 남용하였을 때, 과량투여 사망이 다수 발현하였다. 부프레노르핀과 병용한 에탄올 및 벤조디아제핀계로 인한 추가적인 과량투여 사망이 보고되었다.

2) 통제된 동물 및 임상시험에서 부프레노르핀은 순수한 마약성 효현진통제보다 의존도 가능성이 낮았다. 인체에서의 제한된 다행감 유발작용(euphorigenic)이 부프레노르핀에서 관찰되었다. 이는 이 약의 남용을 일부 야기할 수 있으므로, 약물남용력이 있거나 의심되는 환자에게 처방시 주의하여야 한다.

3) 이 약의 만성적 사용은 신체적 의존성의 떨림을 야기시킬 수 있다. 금단(금단증후군)은 발현 했을 경우 일반적으로 경미하고 2일 후 시작되어 2주까지 지속될 수 있다.
4) 아편유사제를 남용하는 환자의 경우, 부프레노르핀을 대체 약물로 투여하면 금단 증상을 예방할 수 있다. 그러나 이와 같은 사용으로 부프레노르핀의 남용이 발생하였으므로 약물 남용 문제가 예상되는 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
5) 이 약은 간에서 대사된다. 이 약 효과의 강도 및 시간은 환자의 간 기능 장애에 의해 달라질 수 있다. 따라서 이러한 환자에게 이 약을 투여하는 동안 주의깊게 모니터링 해야 한다.
6) 이 약은 금지 약물 검사에서 양성 반응을 나타낼 수 있다.
7) 발열 및 외부의 열은 이 약의 피부 투과성을 증가시킬 수 있다. 이론적으로 이와 같은 상황에서 이 약 투여 시 부프레노르핀의 혈청 농도는 증가할 수 있다. 따라서 발열 환자 또는 다른 이유로 피부 온도가 증가한 환자에게 이 약 투여 시 아편양제제 반응이 증가할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.
8) 이 약을 투여하는 동안 그리고 이 약을 제거한 후 최소 24시간 동안에는 운전 또는 기계조작을 하지 않는다.

6. 상호작용

1) 아편유사제 중 하나인 '페치딘'을 투여하기 14일 전에 MAO 저해제를 투여하였을 때 중추신경계, 호흡기계 및 심혈관계 기능에 영향을 미쳐 생명을 위협하는 상호작용이 관찰되었다. 이 약과 MAO 저해제가 동일한 상호작용을 나타낼 가능성을 배제할 수 없다.
2) 이 약을 다른 아편유사제, 마취제, 수면제, 진정제, 항우울제, 신경이완제, 호흡 및 중추 신경계를 억제하는 의약품과 함께 투여하였을 때, 중추신경계에 대한 효과가 강화될 수 있다. 이는 알코올에도 동일하게 적용된다.
3) 이 약을 CYP 3A4 저해제와 병용 투여했을 때에는 이 약의 유효성이 강화될 수 있고 이 약을 CYP 3A4 유도제와 병용 투여했을 때에는 이 약의 유효성이 약화될 수 있다.
4) 일부 전신마취제(예: 할로탄) 및 다른 약물로 유도된 간 혈류감소는 간에서 이 약의 제거속도를 감소시킬 수 있다. 이 약의 대사 및 제거가 전적으로 CYP450 효소시스템에만 의존하지 않으므로, CYP3A4 효소 저해는 직접 글루쿠론산 포합과 같은 비 CYP450 경로에 의한 이 약 제거를 감소시키지 않는다. CYP450 경로를 저해하는 약물의 상용량은 이 약의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약은 임부에서의 사용에 대한 적절한 자료가 없다. 동물실험에서 생식 독성이 나타났으며 인체에 투여했을 때 발생할 수 있는 잠재적인 위험은 알 수 없다. 임신 말기 무렵에 부프레노르핀을 고용량으로 투여할 경우, 투여 기간이 짧았더라도 신생아에게 호흡 저하를 유발할 수 있다. 임신 말기 3개월 간 부프레노르핀을 장기간 투여한 경우 신생아에게 금단 증상을 유발할 수 있다. 임부의 중독치료를 위하여 부프레노르핀 설하투여시 신생아의 금단증후군, 자궁 내 성장저해 및 소두증이 발견되었다. 따라서 이 약을 임부에게 투여해서는 안된다.
2) 수유부: 이 약은 모유 중 분비되고 모유량을 감소시켜 수유부에게 투여 시 유아의 체중증가를 감소시킬 수 있다. 랫드에서 부프레노르핀이 유즙 분비를 억제하는 효과를 나타냈다. 따라서 이 약을 수유

부에게 투여해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 간장애 환자에 대한 투여
이 약은 간에서 대사된다. 이 약 효과의 강도 및 시간은 환자의 간 기능 장애에 의해 달라질 수 있다. 따라서 이러한 환자에게 이 약을 투여하는 동안 주의깊게 모니터링 해야 한다.

12. 과량투여시의 처치
1) 증상: 이 약 과량 투여 시 다른 중추작용 진통제(아편유사제)와 유사한 증상이 예상된다. 이러한 증상에는 호흡 억제, 진정, 졸음, 구역, 구토, 심혈관 허탈 및 현저한 동공축소 등이 있다.
2) 치료: 환자의 피부에서 이 약을 떼어낸다. 지시된 바에 따라, 개방기도를 확보 및 유지하고 호흡을 보조하거나 조절하며 적절한 체온 및 체액 균형을 유지한다. 지시된 바에 따라 산소, 정맥내 체액, 승압제 및 기타 보조대책을 사용하도록 한다. 날록손과 같은 마약성 길항제는 부프레노르핀의 작용을 역전시킬 수 있다. 고용량의 날록손을 반복적인 일시주입 또는 점적주입으로 투여할 필요가 있다(예를 들어, 1-2mg을 정맥내 일시주입하고 적절한 길항 효과가 나타나면 날록손의 혈장 농도를 일정하게 유지하기 위해 점적주입이 권장된다). 따라서 적절한 환기 유지가 중요하다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사일광을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 25℃이하보관, 제조일로부터 9개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(기타)** 향정신성의약품

「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있다.

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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.11.11.				
보완요청 일자		2017.01.12.	2017.01.12.	2017.05.30.	
보완접수 일자		2017.11.30.	2017.11.30.	2017.09.12.	
최종처리 일자	2018.05.08.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 및 제2조제8호
[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법·용량

제출자료 / 구분	자료번호																																								
	1	2																3				4									5			6		7	8	비고
		가								나								가		나							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)								
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : 신청 효능효과는 새로운 효능군에 속하지 않으므로 효력시험자료는 면제 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 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
   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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 전반적으로 제출된 임상시험자료에 대한 국외(독일) 허가 당시 제출자료 증명서(TOC)제출
- 동 품목을 건강한 성인 남성에서 단회 투여한 결과를 국외 대조품 Transtec®과 약동학적 프로파일을 비교한 결과 생물학적 동등성 범위 기준(80-125%)는 벗어났으나, AUC0-96h를 비교할 때 두 제형의 전반적인 체내 노출 정도는 유사함을 확인하였음
- 아울러 동 품목을 다른 진통제로 적절하게 통제되지 않는 중증 만성 암통증이 있는 환자에서 21일 간 72h 마다 총 7회 부착할 때 국외 대조품 Transtec® 대비 비열등성을 확인하였으며, 안전성 측면에서도 군 간 유의적인 차이는 확인되지 않았음. 다만 동 품목의 유효성·안전성시험의 경우 신청된 효능·효과, 용법·용량을 입증할 수 있는 타당한 근거자료로서 수행된 임상시험의 시험대상자 범위 외 신청된 적응증 및 투여방법(대한 타당한 근거자료가 미제출됨
  - 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 허가국에서 대조약으로 사용한 의약품의 국내 허가사항을 기준으로 재작성하였으며, 다만, 용법·용량에서 부착지속시간은 임상자료에 근거하여 4일을 3일로 작성하였으므로 보완 이행사항은 타당함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 부프레인패취35㎍/h(부프레노르핀)
  부프레인패취52.5㎍/h(부프레노르핀)
  부프레인패취70㎍/h(부프레노르핀)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 진통, 진양, 수렴, 소염제 (264)
- 약리작용 기전 : 오피오이드성 진통제

1.2. 기원 및 개발경위

- Buprenorphine은 morphine alkaloid thebaine의 유도체로서 μ 오피오이드 수용체의 부분적 길항제이자, κ-오피오이드 수용체의 약한 길항제임. Buprenorphine은 원래 1978년 영국에서 처음에는 근육 내 (i.m) 진통제로서, 나중에는 설하 및 경피 진통제로 임상에 도입되었으며, 현재는 여러 나라에서 오피오이드 남용 치료에 사용되고 있음 (Robinson 2002; Evans and Easthope 2003). Buprenorphine 경피 전달 시스템은 중등도에서 중증의 암통증 및 비-오피오이드 진통제에 반응하지 않는 심한 통증의 치료를 위해 처방되나, 급성 통증의 치료에는 적합하지 않음
- 정성적으로 모르핀과 유사한 통각상실과 기타 CNS 효과를 생성함 (Gutstein and Akil 2006). 수술 후 또는 암 환자에서의 통각상실 활성의 용량결정 시험 (일부는 이전 마약 '경험')으로 수술 후 환자에서 치료적 시험에서

는 이 강도 비율이 더 높은 경우가 많았으나, buprenorphine이 모르핀 대비 대략 25배 강력한 것으로 나타났고, Buprenorphine 유발 통각상실은 보통 모르핀에 비해 더 길음.

- Buprenorphine은 독일에서 1980년 (Temgesic® Ampullen, 0.324 mg buprenorphine-HCl, Essex Pharma GmbH), 주사용액으로, 1982년에는 설하정 (Temgesic® sublingual, 0.216 mg buprenorphine-HCl, Essex Pharma GmbH)으로 승인되었음. 중심 III상 연구에 사용된 비교 제품인 buprenorphine 경피 패치는 2001년 독일에서 승인된 바 있음 (Transtec® and Tridol®, Gruenenthal GmbH)
- 동 품목의 수입국인 독일에서는 2001년 buprenorphine 경피 흡수 패치제가 승인되었고 (Transtec®, Gruenenthal GmbH, Aachen, Germany), 각각 35, 52.5, 70 μg/h의 약물방출 속도를 제공하는 3종의 효과 강도를 사용 가능하며, 동 품목은 독일 내에서 'Transtec'의 제네릭 품목으로 판단됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 중등도 및 중증의 암성통증. 비마약성진통제에 반응하지 않는 중증의 만성통증 완화
- 국내 유사 제제 :
  - 듀로제식디트랜스패취12, 25, 50, 75, 100㎍/h(펜타닐)
  - 노스판패취5, 10, 20㎍/h(부프레노르핀)
  - 트랜스텍패취35, 52.5, 70μg/h(부프레노르핀)
- WHO 통증 치료 가이드라인

- 기본적 약물 분류

분류	기본 약물	대체약물
비마약성 진통제	아스피린 아세트아미노펜 이부프로펜 인도메타신	콜린마그네슘 트리살리실산 디플로니살 나프록센 디클로페낙
경도~중등도 통증을 위한 마약성 진통제	코데인	디히드로코데인 덱스트로프로폭시펜 표준화된 아편 트라마돌
중등도~중증 통증을 위한 마약성 진통제	모르핀	메타돈 히드로몰폰 옥시코돈 레보파놀 페티딘 부프레노르핀

- 성인의 암성 통증 경감을 위한 3단계 사다리

3	중등도~중증 통증을 위한 마약성 진통제 (± 비마약성 진통제, 보조제)
⇑	통증의 지속 또는 증가
2	경도~중등도 통증을 위한 마약성 진통제 (± 비마약성 진통제, 보조제)
⇑	통증의 지속 또는 증가
1	비마약성 진통제 (± 보조제)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중대한 호흡 저하(중증 호흡기능 장애 환자 또는 호흡 억제 상태에서 사용 금기)
- 남용(다행감 유발작용(euphorigenic) 발견)
- 신체적 의존성(금단 증후군)
- 기허가 '노스판패취'의 사용상 주의사항 중 경고 항

1. 경고

1) 이 약은 마약류 중독 치료에 사용되지 않아야 한다.

2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.

- 기허가 '노스판패취'의 사용상 주의사항 중 투여금기 항

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 부프레노르핀이나 다른 부형제에 알려진 과민반응이 있는 환자

2) 중증 호흡기능 장애 환자 또는 호흡억제상태

3) MAO 저해제를 복용하고 있거나 지난 2주 이내에 복용한 적이 있는 환자

4) 임부 및 임신 가능성이 있는 부인

- 기허가 '노스판패취'의 사용상 주의사항 중 일반적주의 항

5. 일반적 주의

1) 중대한 호흡저하가 부프레노르핀과 관련 있음이, 특히 정맥투여 시 확인되었다. 중독자가 일반적으로 벤조디아제핀계와 병용하여 부프레노르핀을 정맥투여로 남용하였을 때, 과량투여 사망이 다수 발현 하였다. 부프레노르핀과 병용한 에탄올 및 벤조디아제핀계로 인한 추가적인 과량투여 사망이 보고되었다.

2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.

3) 통제된 동물 및 임상시험에서 부프레노르핀은 순수한 마약성 효현 진통제보다 의존도 가능성이 낮았다. 인체에서의 제한된 다행감 유발작용(euphorigenic)이 부프레노르핀에서 관찰되었다. 이는 이 약의 남용을 일부 야기할 수 있으므로, 약물남용력이 있거나 의심되는 환자에게 처방 시 주의하여야 한다.

4) 부프레노르핀의 만성적 사용은 신체적 의존성의 떨림을 야기시킬 수 있다. 금단(금단증후군)은 발현 했을 경우 일반적으로 경미하고 2일 후 시작되어 2주까지 지속될 수 있다.

5) 이 약을 투여 받는 동안, 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 환자에게 주의시켜야 한다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 부프레노르핀

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 부프레노르핀 : 'EP'에 따름

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 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 ■ 점착력시험 ■ 형상시험 ■ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PETP/PE/aluminium	시간에 따른 변화가 있으나, 기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀용기, 25℃이하, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 별표 3에 따라 장기보존시험기간에 6개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 1.5배 기간까지 인정하므로, 사용기간을 '제조일로부터 9개월'로 수정함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

- 신청 적응증은 새로운 효능군에 속하지 않으므로 효력시험자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 독일 허가 당시 제출자료 증명서(TOC)제출

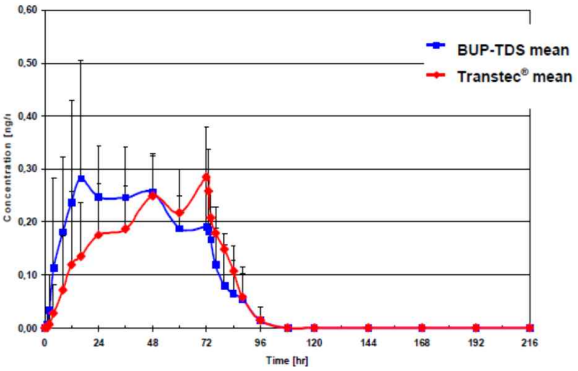
6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건(임상 1상 4건, 3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 4건의 약동학 연구를 통해 단회 또는 다회 투여 시 새롭게 개발된 buprenorphine TDS의 약동학적 프로필을 평가하고, 기허가 품목 Transtec®의 약동학적 프로파일과 비교함

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과 요약
1상	[BUP/001/C] 건강한 자원자에서 2가지 buprenorphine 경피시스템 (TDS) 비교를 위한 파일럿 I단계 연구	단일기관, 무작위 배정, 공개표지, 비-위약 대조, 2방향 교차 설계 *시험기간	18세에서 55세의 건강한 남성 피험자	모집 28명(완료 7명) - 투여농도: · 대조군: Transtec® 35ug/h · 시험군: TDS 35ug/h - 투여방법: 4일간 두가지 종류의 buprenorphine 경피시스템을 단회 투여	단회	<1차> 기허가 시판품 Transtec® 대조 새로운 buprenorphine 경피시스템 (TDS)의 약동학적 프로필 비교 <2차>	<1차-PK> -시험약은 Transtec® 대비 Cmax에 빠르게 도달하였으나, 전반적으로 두 제형은 유사한 PK 프로파일로 파악함 -Cmax와 AUClast의 상대적 생물 이용성은 각각 1.13과 1.12로 확인됨 <안전성> -1명의 피험자는 심각한 AE를 경험했으나 시험 약물과는 관련되지

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과 요약</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>:
‘04.01.05
.
~’ 04.02.18.</td><td></td><td></td><td></td><td>새로운 TDS의 안전성 및 내성 특징을 평가</td><td>않음. TDS 및 Transtec® 투여로 빈번하게 보이는 AE는 투여 당일 발생하는 경도에서 중등도의 두통, 중등도의 오심 및 구토, 현기증 및 피로 등이며, 예상 되지 않은 부작용은 시험을 완료하기 전 해소되었음.
-Transtec®과 TDS 패치 투여 후 패치 부위의 자극 및 가려움증도 관찰되었음.
-TDS 또는 Transtec® 패치 적용 후 전체 연구기간 중 활력 인자, ECG 및 검사 결과에서 임상적으로 유의하거나 병리학적 변화는 없음
-TDS가 빠르게 효과를 나타내지만 다른 한편으로는 오심 및 구토 등 이 약물과 관련된 일반적인 부작용도 더 빠르게 발생하게 된다는 것을 확인함</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">세부 시험 결과</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">* 효능 결과-약동학
- 혈장농도 vs. 시간 결과: 시험 제형 TDS vs. 참조 제형 Transtec®에 대한 buprenorphine의 평균 혈장 농도 vs. 시간 프로필


<table>
<tr><th>TDS</th><th>t_{max}
h</th><th>C_{max}
ng/ml</th><th>$t_{1/2}$
h</th><th>AUC_{0-72}
h*ng/ml</th><th>AUC_{last}
h*ng/ml</th><th>AUC_{INF}
h*ng/ml</th></tr>
<tr><td>Mean</td><td>30.3</td><td>0.34</td><td>17.6</td><td>15.74</td><td>17.64</td><td>22.03</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>16.9</td><td>0.19</td><td>6.4</td><td>7.05</td><td>8.11</td><td>7.07</td></tr>
<tr><td>Transtec</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>63.6</td><td>0.30</td><td>20.4</td><td>13.18</td><td>15.75</td><td>17.22</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>22.7</td><td>0.10</td><td>20.3</td><td>5.43</td><td>6.07</td><td>5.28</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[BUP/002/C]
건강한 남성 자원자에서 참조품 Transtec® PRO와 비교하여 새로운 buprenorphine 경피 시스템의 (Novosis BUP-TDS) 약동학적 특성을 조사하기 위한 연구</td><td>단일 기관, 무작위, 공개표지, 단회 투여, 교차 I상 임상시험

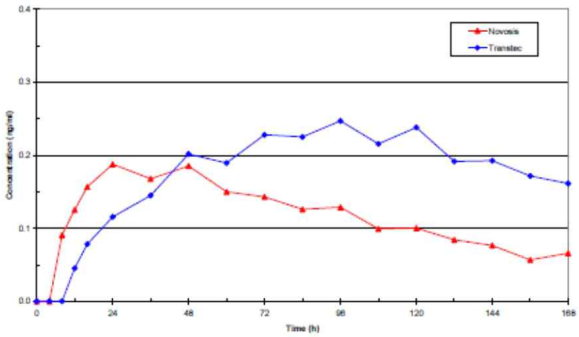
*시험기간 :
‘06.08.01
.
~’ 11.09.19.</td><td>18세에서 55세의 건강한 남성 피험자</td><td>모집 16명(완료 13명)

- 투여농도:
• 대조군: Transtec® 35ug/h
• 시험군: BUP-TDS 35ug/h

- 투여방법: 7일간 두가지 종류의 buprenorphine 경피시스템을 단회 투여</td><td>단회</td><td><1차>
기허가 시판품 Transtec® 대조 새로운 buprenorphine 경피시스템 (TDS)의 약동학적 프로필 비교

<2차>
새로운 TDS의 안전성 및 내성 특징을 평가</td><td><1차-PK>
-모든 평가 변수에 대하여 - Cmax, AUClast, AUC0-72 and AUC0-96 90% 신뢰구간이 일반적으로 수용되는 동등성 기준 80-125%를 초과함

<안전성>
-16명의 피험자 모두 부작용을 보고. 전체적으로 239건의 AE가 관찰되었으며; 가장 빈번한 것은 구토, 전신 가려움증, 두통, 오심, 빙빙 도는 어지러움, 간헐적인 오심, 간헐적인 빙빙 도는 어지러움 및 피로였음. 166 (69%)건은 강도 면에서 경미했고 73 (31%) 건은 중등도였으며, 중증 AE는 보고되지 않았음. 7건 (3%)의 AE는 시험약물 관련이 아니었고; 232건의 (97%) AEs는 시험약물 관련성이 추정되었음. 239건 (100%)의 AE 모두 완전히 해소되었음.
-Novosis BUP-TDS 및 Transtec® PRO의</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과 요약</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>경우 AE 발생률에 관한 격차가 관찰되지 않았음
-참조 제형 Transtec® PRO과 비교한 Novosis BUP-TDS. 혈청화학 및 소변검사에서 관련 변화를 보인 1건의 요로감염을 제외하고, 안전성 관련 임상변수 (혈액학, 혈청화학, 소변검사, 활력징후, ECG) 중 임상적으로 타당한 변화는 관찰되지 않았음</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">세부 시험 결과</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">
* 혈장 농도 vs. 시간 결과
- 기허가 Transtec® PRO(대조군)와 비교하여 시험제형 Novosis BUPTDS (시험군) 평균 혈장농도 vs. 시간 프로필


<table>
<tr><th>Treatment</th><th>t_{max}
h</th><th>C_{max}
ng/mL</th><th>AUC_{0-72}
h*ng/mL</th><th>AUC_{0-96}
h*ng/mL</th><th>AUC_{last}
h*ng/mL</th></tr>
<tr><td>A Novosis BUP-TDS</td><td>40.0 ±21.17</td><td>0.203 ±0.061</td><td>10.68 ±3.63</td><td>13.82 ±4.12</td><td>19.98 ±5.37</td></tr>
<tr><td>B Transtec® PRO</td><td>97.9 ±35.95</td><td>0.277 ±0.099</td><td>9.65 ±6.09</td><td>15.20 ±8.27</td><td>29.75 ±12.05</td></tr>
</table>
- Novosis BUP-TDS와 대조약 Transtec® PRO (35㎍/h) 단회 투여 후 약동학적 변수 Cmax와 AUC 에 대한 비율과 90% 신뢰도구간 평가(ANOVA)
<table>
<tr><th rowspan="2">변수</th><th rowspan="2">비율
(% 참조)</th><th colspan="2">90% 신뢰구간</th></tr>
<tr><th>하부</th><th>상부</th></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>73.4</td><td>60.4</td><td>89.1</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-72}</td><td>121.3</td><td>91.5</td><td>160.9</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-96}</td><td>97.5</td><td>76.7</td><td>123.8</td></tr>
<tr><td>AUC_{last}</td><td>69.6</td><td>59.4</td><td>81.5</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[BUP/003/C]
건강한 남성 자원자에서 두가지 용량의 buprenorphine 경피시스템 (BUP-TDS)을 비교하기 위한 연구</td><td>단일 기관, 무작위, 공개표지, 단회투여, 병행군 I상 임상시험

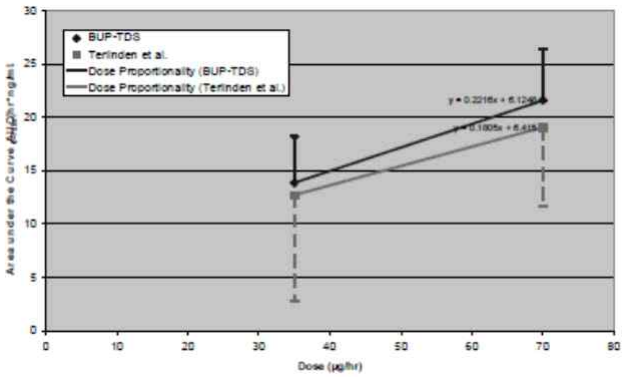
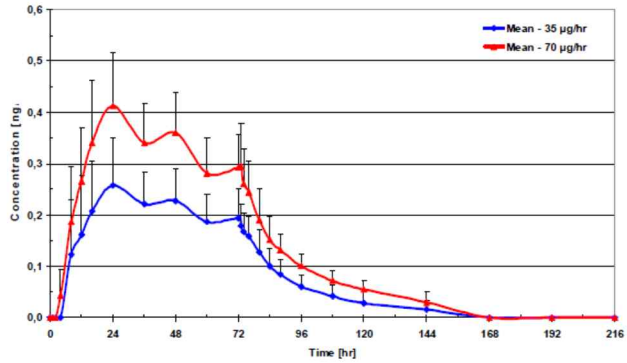
*시험기간 : ‘04.07.05. ~’ 04.08.26.</td><td>18세에서 55세의 건강한 남성 피험자</td><td>모집 25명(완료 24명)

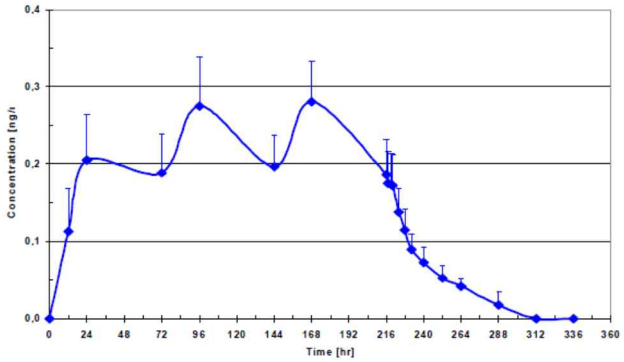
- 투여농도:
• 시험군A: BUP-TDS 35ug/h
• 시험군B: BUP-TDS 70/h

- 투여방법: 4일간 두가지 종류의 buprenorphine 경피시스템을 단회 투여</td><td>단회</td><td><1차>
기허가 시판품 Transtec® 대조 새로운 buprenorphine 경피시스템 (TDS)의 약동학적 프로필 비교

<2차>
새로운 TDS의 안전성 및 내성 특징을 평가</td><td><1차-PK>
-용량 정상화 곡선하 면적 (AUCinf/D)으로 노출 정도가 용량-선형 방식으로 증가하지 않는다는 것을 확인함

<안전성>
-25명의 피험자 모두 부작용을 보고함. 전체적으로 212건의 부작용이 관찰되었고; 가장 빈번한 것은 현기증, 두통, 구토, 오심, 피로 및 어지러움 등이었음. 보고된 모든 AE는 강도 면에서 경도 (82 %) 또는 중등도 (17%)였다. 본 연구에서 치료관련 철회 또는 중대한 AE는 없었음
-치료 A (BUP-TDS 35 ㎍/h) 및 치료 B (BUP-TDS 70 ㎍/h)에 대하여 AE 발생에 관한 격차는 관찰되지 않았음</td></tr>
</table>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과 요약
	세부 시험 결과						
	*** 용량 비례성 그래프** - Terlinden et al.(2000)이 기술한 유사한 경피 시스템과 비교하여 새로운 buprenorphine 경피시스템 (BUP-TDS)의 2가지 서로 다른 용량강도에 대하여 계선된 용량 비례성 그래프   					
1상	**[BUP/004/C]** 건강한 남성 자원자에서 buprenorphine 경피 시스템의 (BUP-TDS) 약동학 평가를 위한 다회 투여 I상 임상시험	단일기관, 공개표지, 다회투여 I상 연구 *시험기간 : '04.07.16 ~' 04.08.13.	18세에서 55세의 건강한 남성 피험자	모집 15명(완료 15명) - 투여농도: · 시험군: BUP-TDS 35ug/h - 투여방법: 9일 간 72h 마다 총 3회, buprenorphine 경피시스템을 다회 투여	다회 (3회)	**<1차>** 다회 투여 후 새로운 buprenorphine 경피 시스템의 (BUP-TDS)의 약동학적 특징 확인 **<2차>** 새로운 TDS의 다회투여 후 부작용(주관적 내성), 객관적 내성(활력 인자, ECG 소견 및 검사실 소견) 등 안전성 및 내성 특징을 평가	**<1차-PK>** -TDS 패치 적용 후 24시간에 buprenorphine 최대 농도에 도달, 그 후 농도는 TDS 패치를 제거할 때까지 서서히 감소, 72h, 144h, 및 216h에 최저 농도에서 다음 패치를 적용한 결과, 3번째 패치 제거 후 혈장으로부터의 제거는 패치 제거 96시간까지 측정 가능한 농도로서 확인됨 **<안전성>** -15명의 피험자 모두 AE를 보고함. 전체적으로 190건의 부작용이 관찰되었고; 가장 빈번한 것은 현기증, 두통, 구토, 오심, 피로, 가려움 및 발한이었음. 보고된 모든 AE는 강도 면에서 경도 (71 %) 또는 중등도 (29 %)였음. 본 연구에서 치료관련 철회 또는 중대한 AE는 없었음 -새로운 BUP-TDS는 일반적으로 피부에 내성이 우수하고 가려움 또는 국소 발적 등 적용 부위의 피부 AE는 드물게 발생하고, 경미했으며 시험 검사 종료 시 완전히 해소되었음 -안전성관련 임상 변수 (혈액학,

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과 요약</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>혈청화학, 소변검사, 활력징후, ECG, COWS) 중 임상적으로 타당한 변화는 관찰되지 않음</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">세부 시험 결과</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">* 약동학적 결과
- 새로운 buprenorphine 경피 시스템 (BUP-TDS) 다회 투여 후 평균 혈장농도 vs 시간 프로필


<table>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>134.20 ± 37.17</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.293 ± 0.058</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>29.74 ± 9.72</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng/mL · h)</td><td>51.43 ± 9.93</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (ng/mL · h)</td><td>51.97 ± 9.93</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} /D(ng/mL/mg · h)</td><td>6.87 ± 1.31</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

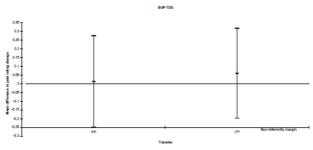
6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 새롭게 개발된 buprenorphine TDS과 기허가 품목 Transtec®의 비열등성을 확인함

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과 요약
3상	[BUP/005/C] 다른 진통제로 적절하게 통제되지 않는 중증 만성통증이 있는 환자에서 3종의 용량 (35, 52.5, 70 μg/h)을 이용한 2개의 buprenorphine 경피 시스템의 진통효능과 내성을 비교하기 위한 임상 3상 연구	무작위, 양성-대조, 이중맹검 (이중더미 기법), 병행군, 다기관 (독일, 헝가리, 불가리아) 임상시험 *시험기간: '05.09.22. ~' 06.12.26.	18세과 75세 사이의 연령의 다른 진통제로 적절하게 통제되지 않는 중증 만성 암통증이 있는 환자	모집 165명(PP군 146명) - 투여농도: · 시험군: BUP-TDS 85명 · 대조군: Transtec® 80명 * BUP-TDS 및 Transtec® 용량: 35, 52.5, 70 ug/h 방출속도의 3가지 용량 경피 패취 - 투여방법: 21일 간 72h 마다 총 7회, buprenorphine 경피시스템을 다회 투여	21일	<유효성> 시험약(BUP-TDS)가 기허가 Transtec® PRO (Grunenthal GmbH) 대비 비열등성함을 확인 -1차 평가변수: 베이스라인(-2일 및 -1일의 평균) 대비 활성치료단계 종료(마지막 주 평균값) 까지 1일 2회 측정한 5점 구두 등급 판정 척도 [5-point Verbal Rating Scale(VRS), 0=no pain, 1=mild, 2=moderate, 3=severe, and 4=very severe pain] 평균값의 변화량 <안전성> 활력 징후, ECG 소견, 신체적 소견 및 검사 소견	<유효성> -Transtec® 와 비교하여 BUP-TDS의 비-열등성을 확인함  <안전성> -165명의 환자 중 67명 (40.6 %)이 178건의 AE를 경험했으며, 32명 (40.0 %)은 Transtec® 군이고 35명 (41.2 %)은 BUP-TDS 군이었음. -가장 빈번하게 영향을 받은 신체 시스템은 위장관계로서, 가장 흔한 단일보고로 오심 (Transtec®: n=9, BUP-TDS: n=12), 구토 (Transtec®: n=10, BUP-TDS: n=9), 변비 (Transtec®: n=3, BUP-TDS: n=7) 등이 발생했음. 신경계 장애는 두 번째로 빈번하게 보고되는 AE(Transtec® n=15, BUP-TDS n=16)였고, 다음으로는 일반 질환 및 투여부위 상태 순(Transtec® n=11, BUP-TDS n=11)이었음 -하나 이상의 AE를 가지는 환자의 수 (Fisher' s exact test:p=1.00)에 관하여 시험군 사이에 유의한 치료격차는 없었으며, 부작용 빈도 면에서도 타당한 격차가 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험 BUP/005/C (제 3상) : 시험 투약에 총 165명의 환자를 무작위 배정한 최근 임상시험에서 BUP-TDS 효능을 연구함. 본 임상의 1차 목적은 새롭게 개발된 buprenorphine transdermal system (BUP-TDS)가 치료적으로 참조 제품인 Transtec® PRO (Grunenthal GmbH)에 뒤지지 않는다는 것이며, 관련하여 1차 평가변수인 Transtec® 대비 BUP- TDS의 비-열등성을 확인함 (δ = -0.25의 비-열등성 한계 이내)

  - 기저선과 마지막 주의 평균 통증 등급판정 (PP)

	Transtec®				BUP-TDS			
	기저선에서의 평균 통증 등급	마지막 주 평균 통증 등급	통증 등급 변화	상대적 변화 (%)	기저선에서의 평균 통증 등급	마지막 주 평균 통증 등급	통증 등급 변화	상대적 변화 (%)
n	70	68	68	67	75	75	74	71
평균	1.66	1.02	-0.64	-37.13	1.76	1.13	-0.65	-32.15
SD	0.74	0.76	0.81	47.88	0.76	0.73	0.77	45.48
중앙값	1.50	1.00	-0.50	-33.33	2.00	1.00	-0.64	-37.14
치료 영향: Transtec® 평균 변화 - BUP-TDS 평균 변화	0.0134							
95% 신뢰구간			-0.248; 0.2745					

- 전체 165명 중에서 67명의 환자가 178건의 AE를 경험. 가장 빈번한 단일 AE는 오심, 구토, 변비, 무력증, 두통 및 다한증이었음. 하나 이상의 AE를 가지는 환자의 수에 관하여 시험군 사이에 유의한 차이는 없었으며, 부작용 빈도 면에서도 타당한 격차가 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목의 신청 적응증(중등도 및 중증의 암성통증. 비마약성 진통제에 비 반응인 만성통증 완화) 중 '중증 만성 암성통증' 환자만이 시험 대상자로 선정 및 수행됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험에 사용된 활성 대조약 대비 군 간 유의적인 차이는 확인되지 않았으며, 부작용의 빈도 면에서도 타당한 격차가 없음이 확인됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성·안전성시험의 경우 신청된 효능·효과, 용법·용량을 입증할 수 있는 타당한 근거자료로서 수행된 임상시험의 시험대상자 범위 외 신청된 적응증 및 투여방법에 대한 타당한 근거자료가 미제출되었으나,
  - 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 허가국에서 대조약으로 사용한 의약품의 국내 허가사항을 기준으로 재작성하였으며, 다만, 용법·용량에서 부착지속시간은 임상자료에 근거하여 4일을 3일로 작성함으로써 보완 이행함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 오리지널 품목, Transtec®에 대한 자료를 제출함
- 외국 허가 현황

Country	Date of Marketing Authorisation	Usage
Austria	28th of October 2010	3 days
Bulgaria	10th of May 2013	3 days
Czech Republic	31rst of March 2010	3 days
Germany	5th of June 2008	3 days
Poland	28th of September 2010	3 days
Portugal	30th of October 2010	3 days
Spain	12th of May 2009	3 days
The Netherlands	13rd of January 2010	3 days
United Kingdom	25th of September 2009	3 days

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)			허가사항
제품명	듀로제식디트랜스패취 12, 25, 50, 75, 100㎍/h	노스판패취 5, 10, 20㎍/h	트랜스텍패취 35, 52.5, 70㎍/h	부프레인패취 35, 52.5, 70㎍/h
회사명	한국얀센	한국먼디파마	한국먼디파마	명문제약(주)
허가일	04.12.27./05.11.10./08.1.30.	04.11.12.	17.02.14.	18.05.08.
주성분	이 약 1매 중 펜타닐 2.1, 4.2, 8.4, 12.6, 16.8밀리그램	이 약 1매 중 부프레노르핀 5.0, 10.0, 20.0밀리그램	이 약 1매 중 부프레노르핀 20, 30, 40밀리그램	이 약 1매 중 부프레노르핀 20, 30, 40밀리그램
성상	모서리가 둥근 반투명의 직사각형 패취 모서리가 둥근 반투명의 사각형 패취	모서리가 둥근 베이지색의 직사각형 패취 모서리가 둥근 베이지색의 정사각형 패취	약물포함 저장층이 중앙에 위치하고 알루미늄 박리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 정사각형 패취 약물포함 저장층이 중앙에 위치하고 알루미늄 박리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 직사각형 패취	무색 또는 미색의 약물 점착용액이 지지체에 도포되어 투명한 박리지로 덮여있는 모서리가 둥근 베이지색의 직사각형 경피흡수제
효능 효과	(서방성 경피 흡수제) 장시간 지속적인 마약성	비마약성진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중	비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중	비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중

	진통제 투여를 필요로 하는 만성 통증의 완화	증의 만성 통증완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.	증의 암성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.	증의 암성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.