

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.18.	접수번호	20150105608 20150105697 20150105712
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국먼디파마 유한회사		
제품명	트랜스텍패취35, 52.5, 70 μ g/h(부프레노르핀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	부프레노르핀		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1매(7.2cm x 7.2cm) 중 부프레노르핀 20밀리그램 이 약 1매(7.2cm x 9.7cm) 중 부프레노르핀 30밀리그램 이 약 1매(7.2cm x 12.2cm) 중 부프레노르핀 40밀리그램		
신청 사항	효능효과	비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 암성 통증 및 중증의 통증. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.	
	용법용량	<p><u>※ 18세 이상</u></p> <p>이 약의 용량은 환자 개인의 상태(통증의 강도, 고통, 개인 반응)에 따라 조절한다. 적절한 통증 완화를 제공할 수 있는 최저 용량을 투여하여야 한다. 적응 치료를 위해 다음과 같은 세 용량의 경피 패취제가 있다: 트랜스텍패취 35μg/h, 트랜스텍 52.5μg/h, 트랜스텍 70μg/h.</p> <p>초기 용량의 선택: 이전에 진통제를 투여받은 경험이 없는 환자는 가장 낮은 용량의 경피 패취제(트랜스텍 35 μg/h)로 투여를 시작한다. 이전에 WHO step-I 진통제(비마약성 진통제) 또는 step-II 진통제(약한 마약성 진통제)를 투여받은 경험이 있는 환자에게도 트랜스텍 35 μg/mg 투여를 시작한다. WHO의 권장사항에 따르면, 환자의 전반적 의학적 상태에 따라 비마약성 진통제는 지속적으로 투여할 수 있다.</p> <p>Step-II 진통제(약한 마약성 진통제)를 투여하다 이 약으로 전환하여 초기 경피 패취제 용량을 선택할 때에는, 통증의 재발을 막기 위해 이전에 투여하였던 약물의 특성, 일일 평균 투여 용량을 고려하여야 한다. 대개 개인별로 용량을 적정하고 가장 낮은 용량의 경피 패취제(트랜스</p>	

텍 35 $\mu\text{g}/\text{h}$)로 투여를 시작하는 것을 권장한다. 임상 경험에 따르면, 매일 고용량의 강한 마약성 진통제를 투여받은 환자의 경우(약 120mg의 경구용 모르핀에 해당) 다음 용량의 경피 패취제로 치료를 시작한다.

적절한 기간 내에 개개인의 투여 용량을 조절하기 위해 충분한 용량의 속방형 진통제의 보충이 필요할 수 있다.

이 약의 필요 용량은 환자 개개인의 요구에 따라 조절해야 하며, 주기적으로 확인해야 한다.

이전에 진통제를 투여한 경험이 있는 환자 및 없는 환자 모두에게 이 경피 패취제를 처음 부착한 경우, 부프레노르핀의 혈청 농도는 서서히 증가한다. 따라서 급작스런 효과 발현의 가능성은 매우 낮다. 결과적으로 진통 효과의 첫 평가는 약물 투여 24시간 이후에 해야한다.

이 약으로 전환한 후 첫 12시간 동안은 이전에 복용하였던 진통제(경피 마약류는 제외)를 동일 용량으로 투여하고 그 후 12시간 동안은 필요 시 적절한 구조 약물을 투여하도록 한다.

※ 용량 걱정 및 유지 치료

이 약은 최대 96시간(4일) 후 교체하여야 한다. 사용 시 편의를 위하여 경피 패취제는 일주일에 두 번 간격으로 교체한다(예. 매번 월요일 아침과 목요일 저녁에 교체하는 방법이 있다). 진통 효과를 얻을 때까지 용량은 개개인에 맞춰 적정한다. 처음 이 약을 부착한 후 제거 시점에 진통 효과가 불충분하였을 경우, 한 개 이상의 동일 용량에 해당하는 경피 패취제를 추가적으로 부착하거나 다음 용량의 경피 패취제로 교체한다. 용량과 관계없이 두 장을 초과하는 경피 패취제는 부착하지 않는다.

다음 용량의 이 약을 투여하기 전에 기존에 부착하였던 패취제 용량과 더불어 투여하는 마약성 진통제의 총량을 고려해야 한다(예. 마약성 진통제의 총량을 확인하고 이에 맞춰 용량을 조절하여야 함).

※ 18세 미만

이 약은 18세 미만의 환자에 대해 연구된 바 없으므로 투여를 권장하지

않는다.

※ 노인

이 약을 노인에게 투여 시 용량 조절은 불필요하다.

※ 신기능 장애 환자

부프레노르핀의 약동학은 신기능 부전 시에도 영향을 주지 않으므로 투석이 필요하거나 신기능 장애가 있는 환자에게도 투여할 수 있다.

※ 부착 방법

이 약은 상처가 없고, 깨끗한, 체모가 없는 평평한 표면에 부착하여야 하며 큰 상처가 있는 피부 부위에는 부착해서는 안된다. 상체에서 부착을 권장할만한 부위는 상배부 또는 쇄골뼈 아래 가슴이다. 체모는 면도하지 않고 가위로 잘라낸다. 부착 부위의 세척이 필요한 경우에는 물로 세척한다. 비누 또는 다른 세정제는 사용하지 않는다. 이 약을 부착하고자 하는 신체 부위에 있어 경피 패취제의 부착력에 영향을 줄 수 있는 피부 처치는 하지 않도록 한다.

부착 전 피부를 완전히 건조시키도록 한다. 이 약은 밀봉한 파우치에서 꺼낸 후 즉시 부착한다.

박리지를 제거한 후 경피 패취제를 약 30초간 손바닥으로 단단히 눌러 고정되게 한다. 목욕, 샤워 또는 수영은 이 약에 영향을 미치지 않으나 과도한 열에 노출되어서는 안된다(예. 사우나, 적외선),

이 약은 4일째까지 지속적으로 부착할 수 있다. 이전의 패취제를 제거한 후 다른 피부 부위에 새 제품을 부착하여야 한다. 피부의 같은 부위에 새 제품을 부착하려면 적어도 1주일간의 휴지기를 갖도록 한다.

※ 투여 기간

이 약은 어떤 상황에서도 절대적인 필요기간 이상 부착하여선 안된다. 장기간의 통증 치료가 필요한 경우 이 약의 특성과 질병의 중증도를 고려하여야 하며 추가적인 치료의 필요 여부와 치료 범위를 결정하기 위해 주기적으로 주의깊게 모니터링을 하여야 한다(필요 시 잠시 치료를

	중단할 수도 있음).		
	<p>※ <u>투여 중단</u></p> <p>이 약을 제거한 후 부프레노르핀의 혈청 농도는 점차적으로 감소하기 때문에 진통 효과가 일정 기간 동안 유지될 수 있다. 이 약을 투여한 후 다른 마약성 진통제를 이어서 투여할 때에는 이 점을 고려하여야 한다. 대개 이 약을 제거한 24시간 내에는 다른 종류의 마약성 진통제를 투여하지 않는다. 이 약의 투여를 중단한 후 투여하는 다른 마약성 진통제의 시작 용량에 대한 정보는 제한적이다.</p>		
최종 허가 사항	허가일자	2017.02.14.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<p>▶ 국내 부프레노르핀 허가현황</p> <ul style="list-style-type: none"> - 레놀판주사(염산부프레노르핀), 한림제약(주), 1990.3.12.허가 - 노스판패취 5, 10, 20µg/h, 한국먼디파마(유), 2004.11.12.허가 <p>▶ 국외 허가현황</p> <ul style="list-style-type: none"> - 영국, TRANSTEC® 35, 52.5, 70 ug/h transdermal patch, 2002.2.27.허가 		
허가부서	마약정책과	허가담당자	강미선, 최희정, 강석연
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 구민지, 박재현, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 서진주, 우선욱, 김명호

* 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.

III 단계 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

로, 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 96시간(4일) 마다 교체해야 한다. 사용 시 편의를 위하여 일주일에 두 번 간격으로 이 약을 교체한다(예. 매주 월요일 아침과 목요일 저녁에 교체). 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 4일 동안 지속적으로 부착할 수 있다. 이전 패취제를 제거하고 새 패취제는 다른 피부 부위에 부착해야 한다. 동일한 피부 부위에 새 패취제를 부착하려면 적어도 1주일의 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 필

요 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 중중이거나 중중으로 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

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: $\geq 1/10$

흔하게: $\geq 1/100, < 1/10$

흔하지 않게: $\geq 1/1,000, < 1/100$

드물게: $\geq 1/10,000, < 1/1,000$

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 가려움증이였다.
- 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:	실증
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 µg/h 경피흡수제의 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 693명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 사용성 적조사결과 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), 구토 2.31%(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 표현진통제보다 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 중추신경계를 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 체중 증가를 감소시킬 수 있다. 랫드에서 부프레노르핀이 유즙 분비를 억제하는 효과를 나타냈다. 따라서 이 약을 수유부에게 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 일시

주입하고 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, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (기타) 마약류 지정, 「마약류 관리에 관한 법률」

「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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2015.06.18.				

보완요청 일자		2015.08.18.	2015.08.18.	2016.03.24.	
보완접수 일자		2016.03.21.	2016.03.21.	2016.06.23.	
최종처리 일자	2017.02.14.				

<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) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제),

5. 새로운 용법용량 의약품

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

면제여부 : 신청 효능효과는 새로운 효능군에 속하지 않으므로 효력시험자료는 면제 가능함

○ 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

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

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]

- 동 품목을 건강한 성인에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용한 결과, 20~40mg 범위에서 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도에 대한 약동학적 양상이 용량 비례적인 선형성을 보였음. 또한 동 용량 범위에서 나타난 이상 반응은 모르핀-유사 진통제 계열에 대하여 잘 알려져 있는 증상들이었으며 내약성이 좋았음
- 동 품목을 암성 및 비-암성 통증 환자에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용했을 때 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도에 대한 약동학적 양상은 건강한 성인에서의 결과와 유사하였으며 혈중 농도는 부프레노르핀에 대하여 알려진 치료 농도 범위 이내로 나타났음. 안전성 측면에서도 내약성이 좋았음
- 동 품목을 건강한 성인에게 1매당 72시간 또는 96시간 동안 경피에 적용한 결과, 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도에 대한 약동학적 변수 중 노출을 나타내는 AUC는 적용 시간에 따른 비례성을 보였으며 패취 제거 후 혈중 농도 감소는 부착 시간과 관계없이 서로 유사한 양상을 보였음. 안전성에 있어서도 부착 시간에 따른 차이는 없었음. 따라서 72시간 이후의 추가적인 24시간 동안 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도는 예측된 약물 방출 양상을 보인 바, 동 품목은 최대 96시간 동안 부착 가능할 것으로 사료됨
- 3상 임상시험인 'PB-TTC-01'에서는 '암 이외의 원인으로 인한 중등증~중증 만성 통증 환자'를 대상으로 활성대조약인 트라마돌 대비 동 품목의 통증 강도의 개선에 대해 비열등성을 입증하였음. 또한 환자의 상태에 따라 동 품목의 3가지 용량으로 적정한 후 장기간 투여한 결과에서도 유효성 및 안전성의 결과는 일관적으로 양호하게 지속되었음
- 3상 임상시험인 'PB-TTC-02'에서는 '이전에 모르핀 일일 경구 투여 용량 90 -150 mg과 동등한 용량 범위의 아편 유사제 또는 동등한 진통 용량으로 치료 받은 악성 종양 환자'를 대상으로 위약 대비 동 품목 70µg/h의 반응률에 대해 우월성을 입증하였음
- 트랜스텍패취는 3건의 주요 3상 임상시험(WIS-BUP 01, WIS-BUP 02, WIS-BUP 03)에서 위약 대비 1차 유효성 평가변수(반응자의 비율)의 우월성을 입증하지 못하였으나, 이와 같은 진통제 임상시험에서 통증 환자의 기대 및 요구에 의해 위약 효과가 두드러지게 커질 수 있다는 점 그리고 3건의 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(반응자의 비율)의 정의가 복잡하였고 통증의 완화 또는 강도의 개선을 간과하였음을 고려할 때,
- 이들 임상시험의 실제 유효성 결과는 영국 MHRA의 요청에 의해 실시한 베이스라인 보정 분석에서 입증되었다고 보여짐. 베이스라인을 보정한 분석 결과, WIS-BUP 01 및 WIS-BUP 03에서 베이스라인 대비 통증 강도 변화가 위약 대비 시험약에서 유의하게 개선되었으며 WIS-BUP 02 및 WIS-BUP 03에서는 구제약물의 소비량이 위약 대비 시험약에서 유의하게 감소하였음. 따라서 각 개별 시험마다 유효성 평가변수인 '통증 강도' 및 '구제약물의 소비량' 중 하나 또는 둘 다에서 시험약의 용량-반응 관계 및 위약과의 유의한 차이를 입증하였음
- 또한 WIS-BUP01, WIS-BUP02, WIS-BUP03에 대한 후향적 통합 분석(WIS-BUP123)에서 통증 완화와 구제약물 사용을 통합한 '통증 완화 반응', 통증 강도와 구제약물 사용을 통합한 '통증 강도 반응'과 같은 유효성 평가변수에서 트랜스텍패취를 이용한 치료 시 통증 완화의 유의한 개선, 통증 강도 및 구제약물 사용 감소로 이어진다는 것을 입증하였음
- 트랜스텍패취의 위약 대조 3상 임상시험(WIS-BUP 01, WIS-BUP 02, WIS-BUP 03, PB-TTC-02)에 암성 통증 환자 및 비암성 통증 환자가 모두 포함되었으며 통증 병인에 따라 유효성의 차이는 없었음. EMA 가이드라인에서 언급하는 바와 같이 통증의 작용기전은 병인(암성, 비암성)과 관련이 없으며 암성 통증 환자에서의 유효성과 비암성 통증 환자에서의 유효성을 서로에게 외삽(extrapolation) 가능하다는 점을 고려했을 때 임상시험

PB-TTC-01(비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 비암성 통증 환자에서 트랜스텍페취는 트라마돌서방정 100mg bid 투여와 비열등함을 입증)의 결과를 암성 통증 환자에게도 적용 가능할 것으로 사료됨

- 국내 동일성분의 재평가된 저함량제제의 효능효과와 본 품목이 마약성 진통제임을 고려하여 신청효능효과를 조정함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 트랜스텍패취35, 52.5, 70 μ g/h
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 진통, 진양, 수렴, 소염제 (264)
- 약리작용 기전 : 강력한 오피오이드성 진통제(중추신경계의 opiate receptor에 결합하여 통증 경로를 차단하고, 통증의 인식과 반응을 조절)

1.2. 기원 및 개발경위

- 부프레노르핀은 강력한 오피오이드성 진통제로 속방형 제형(설하정 및 주사제)으로 오래동안 널리 사용되어 왔음
- 부프레노르핀은 분자량이 작고 지질에 대한 친화성이 높으며 오피오이드와 유사한 진통 효과를 위해 1일 투여 용량 1-2mg 정도가 필요한 강력한 약물로 경피 운송 체계에 적합함이 입증되었음. 경피흡수용 패취는 매트릭스 시스템으로 구성되어 있음; 부프레노르핀은 접착성 매트릭스 폴리머에 분산되어 있고 세 가지의 다른 방출 속도로 지속적으로 방출됨. 경피에 적용한 후, 부프레노르핀은 피부를 통해 흡수되고 전신 순환됨
- 동 품목의 국외 허가 현황

국가	제품명	허가 일자
오스트리아	Transtec [®] 35, 52.5, 70 Mikrogramm/h - transdermales Pflaster	2002. 03. 11
벨기에	Transtec 35, 52.5, 70 microgrammes/h dispositif transdermique/microgram/u pleister voor transdermaal gebruik	2002. 04. 02
칠레	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2003. 12. 30
콜롬비아	Transtec 35, 52.5, 70 mcg/h Parches	2006. 07. 05
크로아티아	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2005. 10. 13
체코	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2002. 08. 28
덴마크	Transtec, depotplaster 35, 52.5, 70 μ g/h	2003. 01. 14
에콰도르	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h transdermal patch	2005. 02. 24
독일	Transtec PRO 35, 52.5, 70 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster	2001. 07. 24
헝가리	Transtec 35, 52.5, 70 mikrogramm/h TTS tapasz	2003. 06. 25
아일랜드	Transtec 35, 52.5, 70 micrograms/h Transdermal Patch	2002. 05. 03
이태리	TRANSTEC 35, 52.5, 70 microgrammi /h cerotto transdermico	2003. 04. 18
룩셈부르크	Transtec 35, 52.5, 70 microgrammes/h dispositif transdermique	2002. 04. 17
멕시코	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2006. 09. 04
네덜란드	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/uur, pleister voor transdermaal gebruik	2007. 01. 05
페루	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2005. 05. 31
폴란드	Transtec 35(20mg), 52.5(30mg), 70(40mg) μ g/h system transdermalny	2002. 05. 12
포르투갈	Transtec 35, 52.5, 70 microgramas/h, sistema transdémico	2002. 02. 19
러시아	Transtec 35. 52.5, 70 μ g/h	2003. 05. 27
슬로바키아	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2002. 12. 20
슬로베니아	Transtec 35. 52.5, 70 mikrogramov/h transdermalni obliz	2006. 03. 07
스페인	Transtec 35, 52.5, 70 microgramos/hora parche transdémico	2002. 04. 08
스위스	Transtec 35, 52.5, 70 μ g/h	2000. 06. 23

터키	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2012. 12. 10
영국	TRANSTEC® 35, 52.5, 70 micrograms/h transdermal patch	2002. 02. 27
베네수엘라	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2014. 09. 03

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 압성 통증 및 중증의 통증
- 국내 유사 제제
 - 듀로제식트랜스패취 12, 25, 50, 75, 100µg/h
 - 노스판패취 5, 10, 20µg/h
 - 트랜스텍패취 35, 52.5, 70µg/h

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

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

■ 정상 ■ 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

- 금속성이물시험 단위분무량시험/단위분무당함량시험
 무균시험 미생물한도시험 불용성미립자시험 불용성이물시험
 알코올수시험 엔도독신/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°C/60% RH	포/ 라미네이트	기준에 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준에 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 매트릭스 및 브래케팅 디자인으로 장기 안정성자료 36개월 자료를 제출하였으며, 기준에 적합함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(새로운 효능군에 속하지 않으므로 면제)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출된 임상시험자료가 독일 허가 신청 시 제출된 자료임을 입증하는 공증서 제출
- 신청품목에 대한 영국 허가사항 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 9건, 1상 5건, 3상 5건
 - 1상 임상시험으로 절대생체이용률, 약동학, 약력학 평가
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 'WIS-BUP 01, WIS BUP 02, PB-TTC-01'임

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험 개요

- HP5303_01_PK391 시험 : 24명의 건강한 남성 지원자들을 대상으로 한 공개, 3가지 방법 교차 임상 시험에서 부하 용량(20mg과 40mg)이 서로 다른 2가지의 경피 치료 시스템으로부터 방출되는 부프레노르핀의 절대 생체 이용률을 정맥 투여와 비교하여 결정, - TTS 50과 TTS 100의 약동학 및 용량 비례성 (1상) -

6.4. 임상약리시험

- 임상시험 개요

- HP5303/04 시험 : 30명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 트랜스텍 35ug/h 경피 패취제를 96시간 동안 및 72 시간 동안 부착한 경우의 약동학을 연구하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 부착, 2가지 기간, 교차,(1상)
- HP5303_02_PK402 시험 : 54명의 건강한 지원자를 대상으로 한 공개, 균형 잡힌 3-가지 평행군 시험에서 부하 용량이 다른 3가지(20, 30 및 40 mg) 경피 치료 시스템으로부터 방출되는 부프레노르핀의 약동학 변수 결정(1상)
- WIS-BUP02PK 시험 : 환자 집단에서 부하량이 서로 다른 세 가지 경피 치료 시스템에서 방출된 부프레노르핀의 혈장 농도 결정- 임상 시험 기간 동안 부프레노르핀의 혈액 농도 결정 -(1상)
- PP0017P_modeling 시험 : HP5303/04 시험 자료에 근거한 CG5303의 집단 약동학 특성 평가 및 4일마다 패취를 투여한 경우와 비교하여 3일마다 패취를 투여한 12일 간의 항정 상태 용법에 대한 시뮬레이션을 통한 동등성 추정(1상)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 임상시험 개요

- PB-TTC-01시험 : 만성 비-암성 통증 환자에서 부프레노르핀 TDS 35 µg/h과 트라마돌 SR 100 mg b.i.d.의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 이중 눈가림, 무작위 배정 임상 시험(3상)
- PB-TTC-02시험 : 중증 만성 암성 통증 환자들에서 부프레노르핀 TDS 70 µg/h의 진통 유효성과 안전성을 평가하는 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 임상 시험(3/4상)
- WIS-BUP01 시험 : 암성 통증 환자 및 비-암성 관련 원인의 만성 통증 환자를 대상으로 경피 치료 시스템 (transdermal therapeutic system [TTS])에서 세 가지의 부프레노르핀 용량 제제의 진통 유효성을 위약과 비교하여 결정(3상)
- WIS-BUP02 시험 : 암성 통증 환자 및 만성 비-암성 통증을 대상으로 경피 치료 시스템(transdermal therapeutic system [TTS])에서 세 가지의 부프레노르핀 용량 제제의 진통 유효성을 위약과 비교하여 결정(3상)
- WIS-BUP03 시험: 만성 통증에 대하여 설하정과 경피 치료 시스템(TTS 50) 형태인 부프레노르핀의 진통 유효성과 안전성을 비교(3상)
- WIS-BUPLTS: 시험 :WIS - BUP 01 / 02 / 03 임상 시험의 이중 눈가림 기간을 완료한 후 부프레노르핀 50 TTS를 투여한 장기 임상 시험(3상)
- WIS-BUP123 시험 :3건의 위약 대조 임상 시험(WIS-BUP 01, WIS-BUP 02, WIS-BUP 03)에 대하여 통증 및 구제 약물로 측정된 부프레노르핀 TTS에 대한 반응 분석(3상)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.5.1항 참조

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목을 건강한 성인에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용한 결과, 20~40mg 범위에서 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도에 대한 약동학적 양상이 용량 비례적인 선형성을 보였음.
- 동 품목을 암성 및 비-암성 통증 환자에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용했을 때 주성분인 부프레노르핀의 혈중 농도에 대한 약동학적 양상은 건강한 성인에서의 결과와 유사하였으며 혈중 농도는 부프레노르핀에 대하여 알려진 치료 농도 범위 이내로 나타났음.
- 핵심 3상 임상시험인 'PB-TTC-01'에서는 '암 이외의 원인으로 인한 중등증~중증 만성 통증 환자'를 대상으로 활성대조약인 트라마돌 대비 동 품목의 통증 강도의 개선에 대해 비열등성을 입증하였음. 또한 환자의 상태에 따라 동 품목의 3가지 용량으로 적정한 후 장기간 투여한 결과에서도 유효성 및 안전성의 결과는 일관적으로 양호하게 지속되었음
- 핵심 3상 임상시험인 'PB-TTC-02'에서는 '이전에 모르핀 일일 경구 투여 용량 90 -150 mg과 동등한 용량 범위의 아편 유사제 또는 동등한 진통 용량으로 치료 받은 악성 종양 환자'를 대상으로 위약 대비 동 품목 70µg/h의 반응률에 대해 우월성을 입증하였음
- 트랜스텍패취는 3건의 주요 3상 임상시험(WIS-BUP 01, WIS-BUP 02, WIS-BUP 03)에서 위약 대비 1차 유효성 평가변수(반응자의 비율)의 우월성을 입증하지 못하였으나, 이와 같은 진통제 임상시험에서 통증 환자의 기대 및 요구에 의해 위약 효과가 두드러지게 커질 수 있다는 점 그리고 3건의 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(반응자의 비율)의 정의가 복잡하였고 통증의 완화 또는 강도의 개선을 간과하였음을 고려할 때,
- 이들 임상시험의 실제 유효성 결과는 영국 MHRA의 요청에 의해 실시한 베이스라인 보정 분석에서 입증되었다고 보여짐. 베이스라인을 보정한 분석 결과, WIS-BUP 01 및 WIS-BUP 03에서 베이스라인 대비 통증 강도 변화가 위약 대비 시험약에서 유의하게 개선되었으며 WIS-BUP 02 및 WIS-BUP 03에서는 구제약물의 소비량

이 위약 대비 시험약에서 유의하게 감소하였음. 따라서 각 개별 시험마다 유효성 평가변수인 '통증 강도' 및 '구조약물의 소비량' 중 하나 또는 둘 다에서 시험약의 용량-반응 관계 및 위약과의 유의한 차이를 입증하였음

- 또한 WIS-BUP01, WIS-BUP02, WIS-BUP03에 대한 후향적 통합 분석(WIS-BUP123)에서 통증 완화와 구제약물 사용을 통합한 '통증 완화 반응', 통증 강도와 구제약물 사용을 통합한 '통증 강도 반응'과 같은 유효성 평가변수에서 트랜스텍페취를 이용한 치료 시 통증 완화의 유의한 개선, 통증 강도 및 구제약물 사용 감소로 이어진다는 것을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목을 건강한 성인에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용한 결과, 동 용량 범위에서 나타난 이상반응은 모르핀-유사 진통제 계열에 대하여 잘 알려져 있는 증상들이었으며 내약성이 좋았음
- 동 품목을 암성 및 비-암성 통증 환자에게 1매당 72시간 동안 경피에 적용했을 때 안전성 측면에서도 내약성이 좋았음. 또한, 건강한 성인에게서 1매당 72시간 또는 96시간 동안 경피에 적용한 결과, 안전성 측면에서 부착시간에 따른 차이는 없었음.
- 3상 임상시험에서 보고된 이상반응의 대다수는 예상된 이상 반응이었으며, 부프레노르핀과 관련된 전형적인 약물 유해 반응이었음(즉, 구역, 구토, 변비, 어지럼증, 졸음증, 두통, 피로 및 정신 질환), 패취 부위 이상반응은 대부분 경증이고, 내약성은 좋았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 3상 임상시험인 'PB-TTC-01'에서는 '암 이외의 원인으로 인한 중등증~중증 만성 통증 환자'를 대상으로 활성대조약인 트라마돌 대비 동 품목의 통증 강도의 개선에 대해 비열등성을 입증하였음. 또한 환자의 상태에 따라 동 품목의 3가지 용량으로 적정한 후 장기간 투여한 결과에서도 유효성 및 안전성의 결과는 일관적으로 양호하게 지속되었음
- 트랜스텍페취의 위약 대조 3상 임상시험(WIS-BUP 01, WIS-BUP 02, WIS-BUP 03, PB-TTC-02)에 암성 통증 환자 및 비암성 통증 환자가 모두 포함되었으며 통증 병인에 따라 유효성의 차이는 없었음. EMA 가이드라인에서 언급하는 바와 같이 통증의 작용기전은 병인(암성, 비암성)과 관련이 없으며 암성 통증 환자에서의 유효성과 비암성 통증 환자에서의 유효성을 서로에게 외삽(extrapolation) 가능하다는 점을 고려했을 때 임상시험 PB-TTC-01(비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 비암성 통증 환자에서 트랜스텍페취는 트라마돌서방정 100mg bid 투여와 비열등함을 입증)의 결과를 암성 통증 환자에게도 적용 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	제품명	허가 일자
오스트리아	Transtec® 35, 52.5, 70 Mikrogramm/h - transdermales Pflaster	2002. 03. 11
벨기에	Transtec 35, 52.5, 70 microgrammes/h dispositif transdermique/microgram/u pleister voor transdermaal gebruik	2002. 04. 02
칠레	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2003. 12. 30
콜롬비아	Transtec 35, 52.5, 70 mcg/h Parches	2006. 07. 05
크로아티아	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2005. 10. 13
체코	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2002. 08. 28
덴마크	Transtec, depotplaster 35, 52.5, 70 µg/h	2003. 01. 14
에콰도르	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h transdermal patch	2005. 02. 24
독일	Transtec PRO 35, 52.5, 70 Mikrogramm/h, transdermales Pflaster	2001. 07. 24
헝가리	Transtec 35, 52.5, 70 mikrogramm/h TTS tapasz	2003. 06. 25
아일랜드	Transtec 35, 52.5, 70 micrograms/h Transdermal Patch	2002. 05. 03
이태리	TRANSTEC 35, 52.5, 70 microgrammi /h cerotto transdermico	2003. 04. 18
룩셈부르크	Transtec 35, 52.5, 70 microgrammes/h dispositif transdermique	2002. 04. 17
멕시코	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2006. 09. 04
네덜란드	Transtec 35, 52.5, 70 µg/uur, pleister voor transdermaal gebruik	2007. 01. 05
페루	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2005. 05. 31
폴란드	Transtec 35(20mg), 52.5(30mg), 70(40mg) µg/h system transdermalny	2002. 05. 12
포르투갈	Transtec 35, 52.5, 70 microgramas/h, sistema transdémico	2002. 02. 19
러시아	Transtec 35. 52.5, 70 µg/h	2003. 05. 27
슬로바키아	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2002. 12. 20
슬로베니아	Transtec 35. 52.5, 70 mikrogramov/h transdermalni obliz	2006. 03. 07
스페인	Transtec 35, 52.5, 70 microgramos/hora parche transdémico	2002. 04. 08
스위스	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2000. 06. 23
터키	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2012. 12. 10
영국	TRANSTEC® 35, 52.5, 70 micrograms/h transdermal patch	2002. 02. 27
베네수엘라	Transtec 35, 52.5, 70 µg/h	2014. 09. 03

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)		허가사항
제품명	듀로제식디트랜스패취 12, 25, 50, 75, 100 µg/h	노스판패취 5, 10, 20 µg/h	트랜스텍패취 35, 52.5, 70 µg/h
회사명	한국안센	한국먼디파마	한국먼디파마
허가일	04.12.27./05.11.10./08.1.30.	04.11.12.	17.02.14.
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
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 위치

			하고 알루미늄 박리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 직사각형 패취
효능 효과	(서방성 경피 흡수제) 장시간 지속적인 마약성 진통제 투여를 필요로 하는 만성 통증의 완화	비마약성진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 만성 통증완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.	비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 만성 통증완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.