<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제2조제1항제2호 [별표2] 차. “새로운 투여경로(주사→외용)" 의약품, 라. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제, 염류)

자료번호 / 구분	1	2	3		4								5			6		7	8
			가	나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다	가	나		
1. 제출자료	○	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	○	○	○	×	○	○
2. 제출여부	○	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○
3. 면제사유																			

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

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 장기보존시험 - 24개월간 장기보존시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

1) 부프레노르핀 패취에 대한 랫드, 토끼 및 개에서 예비 단회투여 피부독성시험
2) SPF 요크셔 돼지에 대한 부프레노르핀패취의 예비 단회투여 피부독성시험
3) Hanford 미니픽에서 부프레노르핀 패취의 예비 단회투여 피부독성시험

아. 국소독성시험자료

1) 부프레노르핀 패취의 토끼에서의 일차적 피부자극시험
2) 변형된 Buehler 디자인을 이용한 부프레노르핀 패취의 기니픽에 대한 피부감작성 시험
3) 부프레노르핀 패취의 토끼에 대한 28일간의 피부 독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

1) 부프레노르핀, 노르부프레노르핀, 부프레노르핀-N-Oxide 및 N-but-3-enylnorbuprenorphine의 opioid receptor 결합 (δ,κ,μ 및 nociceptin) 활성
2) 사람의 μ,κ,δ 및 ORL-1 opioid receptor에서의 부프레노르핀과 모르핀의 in vitro characterisation
3) Opioid activity profiles indicate similarities between the nociceptin/orphanin FQ and opioid receptors. Eur J Pharmacol 2000 ; 389 : 107-114
4) Ring-constrined orvinols as analogs of buprenorphine : differences in opioid activity related to configuration of C_{20} hydroxyl group. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1999;291:1093-1099
5) Nonselective coupling of the human μ-opioid receptor to multiple inhibitory G-protein isoforms. Eur J Biochem 1999 ; 261 : 517-523
6) Antinociceptive effect of buprenorphine in μ1-opioid receptor deficient CXBK mice. Life Science, 1997 ; 60: PL333-337
7) The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. Br J Pharmacol, 1977;60(4):547-54
8) In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. Br J Pharmacol. 1981;74:627-633
9) Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. Br J Anaesth, 1985 ; 57 : 192-196
10) In vivo apparent affinity and efficacy estimates for μ-opiates in a rat tail-withdrawal assay. Psychopharmacology. 1998 ; 136 : 15-23
11) Sensitivity to the discriminative stimulus and antinociceptive effects of μ opioids : role of strain of rat, stimulus intensity, and intrinsic efficacy at the μ opioid receptor. J Pharmacol and Experimental Therapeutics. 1999 ; 289(2) : 965-975
12) Buprenorphine alleviate neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. Eur J Pharmacol 2002 ; 450: 49-53
13) Clocinnamox antagonism of the antinociceptive effects of μ opioids in

squirrel monkeys. J Pharmacol and Experimental Therapeutics 1998 ; 385(3) : 1197-1206
14) Differential down- and up-regulation of rat brain opioid receptor types and subtypes by buprenorphine. Mol Pharmacol 1993 ; 44(1) : 173-179
15) Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal syndrome during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. Addiction 1998;93: 549-559

나. 일반약리시험자료

1) Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. Toxicological Sciences 2002 ; 65 : 107-114.
2) Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene(K+) currents. J Pharmacol Exp Ther 2002 ; 303 : 688-94
3) The μ opioid irreversible antagonist beta-funaltrezamine differentiates the discriminative stimulus effects of opioid with high and low efficacy at the μ opioid receptor. Psychopharmacology 1998 ; 140 : 20-28
4) The effects of buprenorphine on self-administration of cocaine and heroin "speedball" combination and heroin alone by Rhesus monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998 ; 385(2) : 444-456

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 토끼에서 부프레노르핀 패취의 7일 피부 독성동태학시험
2) 토끼에서 부프레노르핀 패취의 6개월 피부 독성동태학시험
3) 미니돼지에서 혈장 부프레노르핀 농도에 대한 욕조 담금 영향 평가

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 약동학시험자료

1) 건강한 성인 자원자에서 세가지 용량의 부프레노르핀 TDS(5, 10, 20mg)의 무작위배정, 교차, 분석시 맹검된 단회투여 생물학적 동등성 및 용량비례성 연구
2) 부프레노르핀 TDS의 절대 생체이용률을 규명하기 위한 무작위배정, 교차, 약동학 연구

3) 젊은 건강한 자원자에서 다양한 투여기간으로 적용된 TDS부프레노프린의 분포 약동학
4) 건강한 성인 자원자에서 다양한 체부로부터의 상대적 생체이용률을 결정하기 위한 부프레노르핀 TDS 25μg/h 단회투여 시험
5) 부프레노르핀 TDS의 적용 후 항정상태의 혈중농도에 도달하기 까지의 시간 및 TDS제거 후 국소적인 열자극에 의한 부프레노프핀의 혈중농도에 미치는 영향을 연구하기 위한 공개시험
6) 건강한 사람에서 부프레노르핀 10mg TDS의 다양한 부위에 부착 후 휴약기간에 따른 부프레노르핀의 혈중농도에 대한 영향을 평가하기 위한 평행군 공개시험
7) 정상 자원자를 대상으로 부프레노르핀 2μg/hr TDS의 부프레노르핀 흡수에 대한 증가된 체온의 영향을 평가하기 위한 약동학 시험
8) 건강한 피험자에서 BTDS로부터의 부프레노르핀의 혈중농도에 대한 외부 열 적용시 효과 평가
9) BTDS의 적용 후 항정상태의 혈중농도에 도달하기까지의 시간 및 BTDS 제거 후 부프레노르핀의 혈중농도에 대한 국소열자극의 영향을 평가하기 위한 공개시험
10) 건강한 젊은 자원자에서 BTDS와 미다졸람, 펜타닐 패취와 미다졸람 병용투여시 VITAL SIGN과 산소포화도에 미치는 영향을 평가하기 위한 제3자 맹검, 이중위약 연구
11) BTDS 10mg와 Prochlorperazine, 펜타닐 패취와 prochlorperazine 병용투여시 vital sign과 산소 포화도에 미치는 영향을 평가하기 위한 제3자 맹검, 이중위약 연구
12) 건강한 고령 및 젊은 성인 피험자에서 부프레노르핀 경피흡수제(BTDS)(25μg/hr, 10mg/패취)의 단회투여, 약동학적/약력학적 연구
13) 건강한 젊은 자원자, 건강한 노인 자원자, 치아자이드 이뇨제를 투여받고 있는 고혈압이 있는 노인 환자를 대상으로 BTDS를 투여시 VITAL SIGN 및 산소포화도에 미치는 영향을 평가하기 위한 평행군 시험
14) 간장애가 있는 건강한 성인 환자에서 부프레노르핀의 단회투여시 약동학 연구
15) 마약성 진통제 의존성이 없는 자원자에서 부프레노르핀 TDS의 남용가능성 연구

나. 치료적 탐색/확증시험

1) 중등도 및 중증 골관절염 환자에서의 통증에 대하여 부프레노르핀 패취와 설하정의 안전성 및 유효성을 비교
2) 슬부골관절 또는 고관절염 환자에서 BTDS의 이중맹검, 위약대조 연구 : 통증점수 7 이상의 중증통증 환자를 선정하여 위약과 부프레노르핀 패취를 비교
3) 만성 요통이 있는 환자에서 BTDS와 옥시코돈/아세트아미노펜정 1일 4회 요법, 위약의 비교연구
4) 만성 요통이 있는 환자에서 BTDS와 히드로코돈/아세트아미노펜정의 이중맹검 비교연구
5) 만성 요통이 있는 환자에서 마약성 진통요법으로 BTDS 또는 코데인+아세트아미노펜 치료요법
6) 정형외과 수술 후 중등증에서 중증의 통증을 가지는 환자에서 위약과 비교한 BTDS(12.5, 25, 50μg/hr)의 안전성 및 약동학 연구를 위한 단회투여, 이중맹검, 무작위배정, 평행군 시험
7) 지속적인 통증 증후군의 조절에 매 7일간 적용된 BTDS 5, 10, 20mg의 장기간, 공개, 임상적 사용 안전성 연구
8) 만성 비악성 통증증후군을 가진 환자의 조절에 BTDS 5, 10, 20mg 요법의 유효성을 평가하기 위한 공개 run-in 기 후 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군시험

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 용출시험성적자료